

## 자궁내막암 환자에서 유세포 분석을 통한 핵 DNA 정량검사와 임상병리학적 예후 인자와의 상관성

연세대학교 의과대학 산부인과학교실, 여성생명과학연구소, 부인암전문클리닉

조혜진 · 김영태 · 김상운 · 윤보성 · 남은지 · 김성훈 · 김재훈 · 김재욱

### Relationship between Flow Cytometric Nuclear DNA Quantification and Clinicopathologic Parameters in Endometrial Cancer

Hye Jin Cho, M.D., Young Tae Kim, M.D., Sang Wun Kim, M.D., Bo Sung Yoon, M.D.,  
En Ji Nahm, M.D., Sung Hoon Kim, M.D., Jae Hoon Kim, M.D., Jae Wook Kim, M.D.

Department of Obstetrics & Gynecology, Institute of Women's Life Science, Women's Cancer Clinic,  
Yonsei University College of Medicine, Seoul, Korea

**Objective:** The aim of this study was to investigate the relationship of the DNA ploidy, S-phase fraction to other clinicopathologic factors including age, stage, architecture grade, nuclear grade, lymph node involvement, myometrial invasion in patients with endometrial cancer.

**Methods:** A prospective analysis was performed on 66 endometrial cancer cases treated at our hospital from Jan. 2000 to Nov. 2004. Of these 66 cases, 41 cases were analyzed by flow cytometry.

Fresh tissues for analysis were obtained by dilatation and curettage or surgery as hysterectomy. All specimens for histopathologic grading and stage were classified according to WHO criteria and FIGO stage. DNA ploidy groups were divided into two groups, diploidy and aneuploidy. Fraction more than 6% was classified as high percentage S-phase fraction (SPF). DNA ploidy and SPF were analyzed by flow cytometry in fresh surgical specimens from endometrial cancer.

**Results:** Of the 41 cases, 5cases were aneuploidy, and 16 cases were high percentage SPF. With regard to DNA ploidy and clinicopathologic prognostic factors, aneuploidy was significantly increased as stage, histological type, nuclear grade, architecture grade, and myometrial invasion increased. With regard to DNA ploidy and clinical prognostic factors, aneuploidy was not increased as age, lymph node involvement increased. With regard to SPF and clinicopathologic prognostic factors, high percentage SPF ( $>6\%$ ) was significantly increased as stage, histological type, and nuclear grade increased. With regard to SPF and clinicopathologic prognostic factors, high percentage SPF ( $>6\%$ ) was not increased as age, lymph node involvement, architecture grade, and myometrial invasion increased.

**Conclusion:** The DNA ploidy by flow cytometry has shown to have a close relationship to stage, histological type, myometrial invasion, and nuclear and architecture grade. Also, the SPF has shown to have a close relationship to stage, histological type, and nuclear grade. Our results were consistent with the concept that aneuploidy or high percentage SPF could predict the poor prognosis of disease course. The flow cytometric DNA quantification in endometrial cancer may provide major information about tumor prognosis.

**Key Words:** DNA flow cytometry; Ploidy; S-phase fraction, Endometrial cancer

접수일 : 2005. 8. 22.

주관책임자 : 김영태

E-mail: ytkchoi@yumc.yonsei.ac.kr

\* 본 연구는 2005년도 한국여성암 연구재단의 연구비 지원을 받아 수행되었음.

\* This study was supported by Brain Korea (BK) 21 Project for Medical Sciences Yonsei University and by a grant of the Korea Health 21 R&D Project, Ministry of Health & Welfare, Republic of Korea (0412-CR01-0704-0001).

서  
로

자궁내막암은 미국에서 가장 흔한 부인암으로 알려져

있으며, 여성에서 4번째로 많은 암으로 알려져 있다.<sup>1</sup> 국내에서의 자궁내막암의 빈도는 낮으나 최근 평균 수명의 연장, 난소호르몬 제제 사용에 의한 절대적 숫자의 증가 및 진단 방법의 향상 등으로 최근 그 빈도가 증가하는 추세이며, 2002년 한국 부인암 등록에서 1.9%로 발생하며, 35세에서 64세 여자 중에서는 2.6%로 9번째로 호발하는 것으로 보고되고 있다.<sup>2</sup>

그러나 자궁내막암 환자의 대부분은 예후가 비교적 좋은 것으로 알려져 있으며, 5년 생존율은 80–85%에 달한다고 보고되고 있다.<sup>3</sup> 그러나 같은 병기의 환자군 중에서도 암의 진행도가 서로 다른 고위험군이 있어, 적절한 예후인자에 따라 치료를 개별화하는 것이 환자의 생존율에 많은 영향을 준다.<sup>4</sup> 알려져 있는 불량한 예후 인자로는 연령 45세 이상, 진행된 병기, 자궁근총을 50% 이상 침윤한 경우, 자궁협부 또는 경부의 침범, 조직학적으로 투명세포형 암, 유두상 장액성 암, 선천평세포 암, 3등급 이상 선암의 경우, 2 cm 이상의 종양, 림프절 전이, 자궁부속기 침범이나 복강세포액 전이 등 자궁외로의 확산, 호르몬 수용체 음성 등이 있다.<sup>5–10</sup>

그러나 이와 다른 측면에서 여러 연구자들이 예후 인자로서 종양 세포 자체를 분석하기 시작하였다. Garcia 등<sup>11</sup>은 종양세포의 증식세포 정량 검사를 통해 종양세포의 악성능을 측정한 바 있다. 이런 방법들로는 [<sup>3</sup>H]-thymidine 자가 방사기록법, Halo-pyridine bromodeoxyuridine (BrdU)을 투여하여 측정하는 법, Ag-NOR 수를 측정하는 법, Ki-67 항체 또는 증식세포항원 (proliferating cell nuclear antigen, PCNA)을 이용한 면역조직 화학염색법, 유세포분석법 (flowcytometry) 등이 있으며 이런 여러 방법들을 통해 종양세포의 증식 능에 대한 정량화가 시도되었다.<sup>12–15</sup>

최근에 이 중에서 유세포 분석법을 통한 DNA 정량검사에 대한 연구가 여러 암종에서 진행되어 예후인자로서 인정되고 있고,<sup>16–19</sup> DNA 정량검사를 통한 DNA 배수성 (ploidy), 합성기 분율 (S-phase fraction), 증식 지수 (proliferative index), DNA 지수 (DNA index)들이 기존의 예후 인자와 비교하여 예후 추정 인자로서의 가치를 결정하기 위해 연구되고 있다. 그 결과로 DNA

배수성은 자궁내막암에서 무병 생존율의 예후 인자로 생각되고, 치료 방침을 정하는데 결정적 인자로 생각되고 있다.<sup>20–24</sup> 그러나 아직 국내에서는 유동세포 측정기를 이용한 자궁내막암의 DNA 양상에 관한 연구보고는 적은 편이다.

이에 본 연구는 자궁내막암으로 진단받은 환자에 있어서 자궁내막암의 DNA 배수성을 알아보고 병리학적 예후인자들과의 상호 연관성을 비교함으로써 이들이 예후인자로 유용할지에 대해 알아보기자 시도하였다.

## 연구 대상 및 방법

### 1. 환자군

2000년 1월부터 2004년 11월까지 자궁내막암으로 진단받은 66명 중에서 56예는 전자궁절제술과 양측 자궁부속기 절제술을 시행하였으며 10예에서는 수술적 요법을 시행하지 않고 동시 항암 방사선 요법 또는 방사선 요법을 시행하였다. 대상 환자들의 임상 병리학적 인자 등에 따른 환자의 분포는 Table 1과 같다. 이들 중 유세포 분석법이 시행된 41예를 대상으로 연구를 시행하였다.

### 2. 병리조직검사

세포 형태, 조직학적 분화도는 WHO criteria에 따라 분류하였고, 병기는 수술적 요법을 시행한 56예는 FIGO surgical staging (1988)에 따라 분류하였고, 나머지 10예는 FIGO clinical staging (1971)에 따라 분류하였다.

### 3. DNA 유세포법 (DNA flow cytometry)

DNA 유세포 분석을 위한 재료는 병기 결정을 위한 시험적 개복술 또는 진단적 소파술에 의한 생검을 통해 얻은 신선조직을 이용하였다. 검체는 0.2 g의 조직을 –70°C에서 냉장 보관하였고, Vindelov's technique을

이용하여 검체를 고정하였으며 각각 25,000개의 세포를 검사하였다.<sup>25,26</sup> DNA 배수성 및 합성기 분율은 Phenix flow system을 통해 산출하였다. DNA histogram 상에서 서로 다른 G0/G1 peak가 2개 이상 나타나며 peak를 구성하는 세포의 최소 10%가 비배수성 세포 (aneuploid cells)일 때를 비배수성으로 정의하였다. 변이계수 (coefficient of variation)는 5% 이내인 histogram을 적합한 것으로 판정하였다. DNA index (DI) 값은 정상조직의 DNA 함량에 대한 검체 조직의 DNA 함량의 비가 0.96~1.04일 때를 이배수성 (diploidy)으로 정의하였고 이 기준에서 제외되는 검체는 비배수성으로 정의하였다.

**Table 1.** Patients characteristics in 66 cases of endometrial cancers

Characteristics	No. of cases (%)
Age (years)	
≤45	11 (20)
>45	55 (80)
FIGO stage	
I	47 (71.3)
II	8 (12.1)
III	8 (12.1)
IV	3 (4.5)
Architecture grade	
1	37 (56.1)
2	19 (28.8)
3	10 (15.1)
Nuclear grade	
1	30 (45.5)
2	27 (40.9)
3	9 (13.6)
Histologic type	
Endometrioid	62 (93.9)
Papillary serous	4 (6.1)
Myometrial invasion	
No myometrial invasion	23 (34.8)
<50% myometrial invasion	26 (39.4)
>50% myometrial invasion	17 (25.8)
Lymph node involvement	
Positive	14 (21.2)
Negative	52 (78.8)

#### 4. 임상 병리학적 예후인자와 DNA 배수성 및 합성기 분율의 관련성

DNA 유세포 분석을 시행한 41예에서 DNA 배수성 및 합성기 분율과 임상병리학적 예후인자와의 관련성을 조사하였다. DNA 배수성은 이배수성 (diploidy) 종양과 비배수성 (aneuploidy) 종양으로 구분하였고, 합성기 분율은 6 이상과 미만으로 구분하였다.<sup>27</sup> 예후 추정인자로 검토한 임상병리학적 인자는 나이, 병기, 핵분화도 (nuclear grade), 구조 분화도 (architecture grade), 림프절 전이, 자궁 근총 내로의 종양의 침윤의 깊이 등이 있다.

#### 5. 통계 분석

DNA 배수성 및 합성기 분율과 임상병리학적 예후인자와의 통계학적 검증은 Fisher's exact test를 이용하여 비교하였으며,  $p<0.05$ 일 때를 통계학적으로 유의한 것으로 판정하였다.

#### 결 과

유세포 분석법을 시행한 41예의 자궁내막암 환자 중 5예 (12.2%)가 비배수성 종양이었고, 36예가 이배수성 종양이었으며, 16예 (39.0%)에서 합성기 분율이 6% 이상이었고, 25예에서 6% 이하였다.

연구 대상이 된 전체 환자의 연령은 32세에서 67세 범위였고, 5명은 45세 미만, 36명은 45세 이상었다. 조직 병리상 분류에서는 자궁내막양 선암 (endometrioid adenocarcinoma)이 90%, 구조 분화도 (architecture grade)는 grade 1이 56%, 핵 분화도는 grade 1이 43%, 병기는 1기가 75%로 각각 가장 많은 부분을 차지하였다. 자궁 근총으로 침윤되지 않거나 50% 미만으로 침윤된 예가 73%였고, 림프절로 전이되지 않은 경우가 78%였다 (Table 2).

**Table 2.** Correlation between clinical prognostic factors and DNA ploidy

		Diploidy		Aneuploidy		<i>p</i> value
		N	(%)	N	(%)	
Age	≤ 45	5	100.00	0	0.00	0.50
	> 45	31	86.11	5	13.89	
Stage	I	29	93.55	2	6.45	0.03
	II	3	75.00	1	25.00	
	III	4	66.67	2	33.33	
	IV	0	0	0	0	
Architectural	1	22	95.65	1	4.35	0.004
Grade	2	12	92.31	1	7.69	
	3	2	40.00	3	60.00	
Nuclear	1	18	100.00	0	0.00	0.0003
	2	16	94.12	1	5.88	
	3	2	33.33	4	66.67	
Histology	Endometrioid	35	94.29	2	5.71	0.003
	Papillary serous	1	25.00	3	75.00	
Myometrial	No	13	92.86	1	7.14	0.04
Invasion	<50%	15	93.75	1	6.25	
	>50%	8	72.73	3	27.27	
Lymph node	Negative	29	90.63	3	9.37	0.33
Involvement	Positive	7	77.78	2	22.22	

환자들의 DNA 배수성을 비교하였을 때, 진행된 병기 일수록 (*p*=0.03), 분화도가 증가할수록 (*p*=0.004), 자궁 근총으로의 침윤의 깊이가 깊을수록 (*p*=0.04), 조직 학적 종류에 따라 (*p*=0.003) 비배수성 종양이 유의하게 많았다. 나이와 림프절 전이 유무와 DNA 배수성과는 유의한 관계가 없었다 (Table 2).

합성기 분율과 임상적 예후인자들 간의 상관 관계에서는, 병기가 진행될수록 (*p*=0.045), 핵 분화도 (nuclear grade)가 높을수록 (*p*=0.007), 조직학적 종류에 따라 (*p*=0.002) 합성기 분율이 유의하게 높게 나타났다. 나이, 구조 분화도, 자궁 근총으로의 침윤의 깊이, 림프절 전이와 합성기 분율과는 서로 유의한 상관관계가 없었다 (Table 3).

배수성과 합성기 분율의 상관관계에서는 비배수성 종양에서 합성기 분율이 유의하게 높게 나타났다 (*p*=0.006).

## 고찰

자궁내막암은 최근 국내에서도 수명의 연장과 식생활의 서구화 등으로 발생 빈도가 증가하여 2002년 한국 부인암 등록에서 1.9%의 발생빈도를 보이며, 35세에서 64세 여자 중에서는 2.6%로 9번째로 호발하는 것으로 보고되고 있다.<sup>2</sup>

국내에서 보고된 자궁내막암의 조직학적 분류에서는 자궁내막양 선암이 82~99%, 유두상 장액성 암이 1~14%, 투명세포형 암이 1~6%의 발생빈도를 보인다고 하였으며,<sup>28~30</sup> 본 연구에서는 자궁내막양 선암이 93.9%, 유두상 장액성 암이 6.1%, 투명세포형 암은 없었다. 조직학적 분화도의 분포는 grade 1이 22.2~56.8%, grade 2가 20.5~50%, grade 3이 11.3~22.7%로 보고되고 있으며,<sup>29</sup> 본 연구에서는 구조 분화도는 grade 1이 56.1%, grade 2가 31.7%, grade 3이 12.2%였고, 핵 분화도는 grade 1이 43.9%, grade 2

**Table 3.** Correlation between clinical prognostic factors and S-phase fraction

		Low*		High		p value
		N	(%)	N	(%)	
Age	≤ 45	5	100.00	0	0.00	0.071
	> 45	20	55.56	16	44.44	
Stage	I	21	67.74	10	32.26	0.045
	II	1	25.00	3	75.00	
	III	3	50.00	3	50.00	
	IV	0	0.00	0	0.00	
Architectural	1	16	69.57	7	30.43	0.055
Grade	2	9	69.23	4	30.77	
	3	0	0.00	5	100.00	
Nuclear	1	13	72.22	5	27.78	0.007
Grade	2	12	70.59	5	29.41	
	3	0	0.00	6	100.00	
Histology	Endometrioid	25	65.78	13	34.22	0.002
	Papillary serous	0	0.00	3	100.00	
Myometrial	No	11	78.57	3	21.43	0.059
Invasion	<50%	9	56.25	7	43.75	
	>50%	5	45.45	6	54.55	
Lymph node	Negative	19	59.38	13	40.62	0.141
Involvement	Positive	6	66.67	3	33.33	

\* S-phase fraction < 6%

가 41.5%, grade 3이 14.6%였다.

자궁내막암의 치료는 주로 수술을 시행하며, 수술 후 필요한 경우에 보조적 항암요법이나 방사선 요법을 시행한다. 이러한 치료는 효과가 좋다고 알려져 있지만, 이러한 치료 방침을 정하는 데는 여러 예후 인자들을 고려해야 하는데, 이런 예후 인자로 알려진 것들로는 연령 45세 이상, 진행된 병기, 자궁근총을 50% 이상 침범한 경우, 자궁협부 또는 경부로의 침범, 조직학적으로 투명세포형 암, 유두상 장액성 암, 선천평세포 암, 3등급 이상 선암의 경우, 2 cm 이상의 종양, 림프절 전이, 자궁부속기 침범이나 복강세포액 전이 등 자궁외 확산, 호르몬 수용체 음성 등이 있다. 기존의 치료 방법으로 1기 환자에 있어서 5년 생존율은 거의 85%로 보고되고 있으며, 대부분의 환자는 발견 당시 1기이다. 낮은 빈도이긴 하나 진행된 병기에서 발견된 경우에는 매우 불량한 예후를 나타내어 생존율이 급격히 감소한다. 또 예후가 좋

은 1기에서도 1차 치료 실패나 전이로 인한 재발로 사망하는 고위험군이 있어, 치료가 시작되기 전에 이들을 구분할 수 있는 정확한 지표의 유무가 1기 자궁내막암 환자의 생존율에 많은 영향을 줄 수 있으리라 생각한다.

이러한 목적에서 임상병리학적 인자들과 더불어 좀 더 객관적인 예후에 대한 예측 방법이 필요하게 되었으며 종양세포의 증식능을 측정하는 것이 악성능을 예측 할 수 있는 객관적인 방법이라는 연구가 보고되어<sup>11</sup> 이런 이유로 종양세포의 증식능의 정량화에 대한 다양한 연구가 시도되었다.

이 중에서 특히 유세포 분석을 통한 DNA 정량검사가 많이 보고되고 있는데, 유세포 분석은 면역조직학적 방법들과는 달리 단시간에 많은 수의 세포 정보를 처리할 수 있고 정량적인 분석이 가능하며 생검 조직이나 파라핀 고정조직을 이용하여 세포주기에 따른 DNA 정량분석과 배수성을 빠르고 정확하게 분석할 수 있다.<sup>31</sup> 그 동

안의 연구들에 의하면 비배수성 종양이 이배수성 종양에 비해 예후가 더 나쁘다고 보고되고 있다.<sup>20</sup> 그 결과로 DNA 배수성은 자궁내막암에서 무병 생존율의 독립적인 예후 인자로 생각되고, 치료 방침을 정하는데 결정적인 인자의 하나로 생각되고 있다.<sup>20</sup> 본 연구에서도 진행된 병기일수록, 분화도가 증가할수록, 자궁 근층으로의 침윤의 깊이가 깊을수록, 조직학적 종류에 따라 비배수성 종양이 유의하게 많음을 알 수 있었다.

Strang 등<sup>32</sup>은 종양의 배수성과 합성기 분율과의 관계에서 이배수성 종양에서 비배수성 종양에 비해 합성기 분율이 낮다고 보고한 바 있으며, 합성기 분율을 측정함으로써 같은 병기와 배수성에서도 다시 종양을 세분화 (subclassification)할 수 있다고 보고한 바 있다. 본 연구에서도 비배수성 종양에서 이배수성 종양에 비해 합성기 분율이 통계적으로 유의하게 높게 나타났다.

유세포 분석법을 통한 합성기 분율 측정은 증식하는 세포의 부분을 인지하는 좀 더 정밀한 방법으로, 일반적으로 종양에서 합성기 분율이 높으면 종양의 공격성 (aggressiveness)이 증가한다고 보고되고 있다.<sup>33</sup> Podratz 등<sup>34</sup>은 합성기 분율이 높은 자궁내막암 환자에서 높은 재발률과 높은 사망률을 보인다고 보고하고 있으며, 합성기 분율은 자궁내막암뿐만 아니라 유방암, 대장암, 폐암, 난소암 등의 많은 고형암에서도 예후 추정의 인자로 유용하다고 알려져 있다.<sup>35,36</sup> 본 연구 결과에서도 병기가 진행될수록, 핵 분화도가 높을수록, 조직학적 종류에 따라 합성기 분율이 유의하게 높게 나타났다.

Britton 등<sup>37</sup>은 자궁내막암에서 비배수성 종양이 이배수성 종양에 비해 예후가 더 나쁘다고 보고한 바 있고, 그 결과로 DNA 배수성 및 합성기 분율은 자궁내막암에서 무병 생존율의 독립적인 예후 인자로 생각되며 치료 방침을 정하는데 결정적 인자로 생각되고 있다.<sup>20,38</sup>

Terada 등<sup>35</sup>은 1기의 자궁내막암에서 비배수성 종양이 이배수성 종양에 비해 생존율은 감소하나 재발율에는 차이가 없다고 보고하였다.

국내에서는 자궁내막암에 대해 DNA 배수성 및 합성기 분율을 예후적 인자로 검토한 연구는 드물며, 정 등<sup>39</sup>

이 보고한 바는 있으나, 이는 파라핀 포매 조직을 이용한 연구였다. 자궁내막암 조직은 괴사가 빨리 진행되는 조직이기 때문에, 본 연구에서와 같이 신선조직을 이용하여 시행한 연구는 국내에서는 전무하다.

본 연구에서는 12.2%의 비배수성 빈도를 보였으며, 비배수성은 병기, 조직학적 종류, 자궁근층 침윤 깊이, 분화도와 밀접한 관련성이 있고, 합성기 분율은 병기, 조직학적 종류, 핵분화도와 밀접한 관련이 있었다. 그러므로 비배수성 종양이거나 합성기 분율이 높을 때 불량한 예후를 예측할 수 있는 가능성이 있음을 알 수 있었다.

결론적으로 자궁내막암에 있어서 DNA 배수성 및 합성기 분율은 예후 인자로서 기존의 다른 병리학적 예후 인자들과 함께 치료 결정 및 예후 판정에 유용한 지표가 될 수 있으리라 생각한다. 앞으로 지속적인 추적 관찰을 통한 생존율을 분석함으로써 본 연구의 결과가 검증되어야 한다고 생각된다.

## 참고문헌

- Barakat RR, Park RC, Grigsby PW, Muss HD, Norris HJ. Corpus: epithelial tumors. In: Berek JS, Hacker NF, eds. Principles and practice of gynecologic oncology. 2nd ed. Philadelphia: Lippincott-Raven 1997. p.859-96.
- 한국 중앙암등록 사업 연례 보고서. 보건복지부 2002.
- Malkasian GD Jr., Annegers JF, Fountain KS. Carcinoma of endometrium: Stage I. Am J Obstet Gynecol 1980; 136: 872-88.
- Iversen OE, Laerum OD. Ploidy disturbances in endometrial and ovarian carcinomas. a review. Anal Quant Cytol Histol 1985; 7: 327-36.
- Calkins AR, Stehman FB, Sutton GP, Reddy S, Hornback NB, Ehrlich CE. Adenocarcinoma corpus et colli: analysis of diagnostic variables. Int J Radiat Oncol Biol Phys 1986; 12: 911-6.
- Grigsby PW, Perez CA, Kuske RR, Kao MS, Galakatos AE. Results of therapy, analysis of failures, and prognostic factors for clinical and pathologic stage III adenocarcinoma of the endometrium. Gynecol Oncol 1987; 27: 44-57.
- Chambers SK, Kapp DS, Peschel RE, Lawrence R, Merino M, Kohorn EI, et al. Prognostic factors and sites of failure in FIGO Stage I, Grade 3 endometrial carcinoma. Gynecol Oncol 1987; 27: 180-8.
- Zaino RJ, Laskaris A, Whitney C, Sharkey FE. Morphometric analysis of endometrial adenocarcinoma: 1. Does architectural dedifferentiation accompany deep invasion by endometrial adenocarcinoma? Int J Gynecol Pathol 1987; 6: 12-9.
- Genest P, Drouin P, Gerig L, Girard A, Stewart D, Prefontaine M.

- Prognostic factors in early carcinoma of the endometrium. Am J Clin Oncol 1987; 10: 71-7.
10. Creasman WT, Soper JT, McCarty KS Jr, McCarty KS Sr, Hinshaw W, Clarke-Pearson DL. Influence of cytoplasmic steroid receptor content on prognosis of early stage endometrial carcinoma. Am J Obstet Gynecol 1985; 151: 922-32.
  11. Garcia RL, Gown AM. Analysis of proliferative grade using anti-PCNA/cyclin monoclonal antibodies in fixed, embedded tissues, comparison with flow cytometric analysis. Am J Pathol 1989; 134: 733-9.
  12. Dierendonck JH, Wijsman JH, Keijzer R, Velde CJH, Cornelisse CJ. Cell-cycle-related staining patterns of anti-proliferating cell nuclear antigen monoclonal antibodies. Am J Pathol 1991; 138: 1165-72.
  13. Dervan PA, Magee HM, Carney DN. Proliferating cell nuclear antigen counits in formalin-fixed paraffin-embedded tissues correlate with Ki-67 in fresh tissue. Am J Clin Pathol 1992; 97: 21-8.
  14. Huettner PC, Weinberg DS, Lage JM. Assessment of proliferative activity in ovarian neoplasms by flow and static cytometry. Am J Pathol 1992; 141: 699-706.
  15. Yu CCW, Woods AL, Levison DA. The assessment of cellular proliferation by immunochemistry; a review of currently available methods and threare applications. Histochemical J 1992; 24: 121-31.
  16. Dey P. Aneuploidy and malignancy: an unsolved equation. J Clin Pathol 2004; 57: 1245-9.
  17. Raimondi SC. Current status of cytogenetic research in childhood acute lymphoblastic leukemia. Blood 1993; 81: 2237-51.
  18. Trent J, Young J-M, Emerson J, Dalton W, McGee D, Massey K, et al. Clonal chromosomal abnormalities in human breast carcinoma II: 34 cases with metastatic disease. Genes Chromosomes Cancer 1993; 7: 194-203.
  19. Jenkins RB, Bartelt D Jr, Stalboerger P, Presons D, Dahl RJ, Podratz K, et al. Cytogenetic studies of epithelial ovarian carcinoma. Cancer Genet Cytofugen 1993; 71: 76-86.
  20. Jaime prat, MD. Prognostic Parameters of Endometrial Carcinoma. Hum Pathol 2004; 35: 649-62.
  21. Evans MP, Podratz KC. Endometrial neoplasia: prognostic significance of ploidy status. Clin Obstet Gynecol 1996; 39: 696-706.
  22. Stendahl U, Strang P, Wagenius G, Bergstrom R, Tribukait B. Prognostic significance of proliferation in endometrial adenocarcinomas: A multivariate analysis of clinical and flow cytometric variables. Int J Gynecol Pathol 1991; 10: 271-84.
  23. Pisani AL, Barbuto DA, Chen D, Ramos L, Lagasse LD, Karlan BY. HER-2/neu, p53, and DNA analyses as prognosticators for survival in endometrial carcinoma. Obstet Gynecol 1995; 85: 729-34.
  24. Nordstrom B, Strang P, Lindgren A, Bergstrom R, Tribukait B. Carcinoma of the endometrium: Do the nuclear grade and DNA ploidy provide more prognostic information than do the FIGO and WHO classifications? Int J Gynecol Pathol 1996; 15: 191-201.
  25. Vielh P. Flowcytometry. Igaku-shoin medical publishers, Inc 1991; 21-51.
  26. Rose NR, Marcio ECD, Fahey JL, Freedman H, Penn GM. Manual of Clinical Laboratory Immunology, 5th ed, ASM 1997; 255-61.
  27. Von Minckwitz G, Kuhn W, Kaufmann M, Feichter GE, Heep J, Schmid H, et al. Prognostic importance of DNA-ploidy and S-phase fraction in endometrial cancer. Int J Gynecol Cancer 1994; 4: 250-6.
  28. 전우진, 문을주, 이종성, 이재규, 유상영, 김종훈 등. 자궁내막암 100예의 이상병리학적 특성 및 예후에 관한 연구. 대한산부회지 2000; 43: 1616-23.
  29. 박영한, 유희석, 주희재, 이정필, 오기석. 자궁내막암 두 가지 형태의 임상적 특성. 대한산부회지 2001; 44: 594-600.
  30. 정재은, 김재숙, 김영태, 김동규, 김세광, 노성일 등. 자궁내막암 환자에서 혈청 CA 125의 예후 인자로서의 가치. 대한산부회지 2001; 44: 1769-75.
  31. Barlogie B, Raber MN, Schumann J, Johnson TS, Drewinko B, Swartzendruber DE, et al. Flow cytometry in clinical cancer research. Cancer Res 1983; 43: 3982-97.
  32. Strang P, Stendahl U, Sorbe B. Polyclonal cervical tumors detected by flow cytometry. Anticancer Res 1986; 6: 171-6.
  33. Hansson J, Tribukait B, Lewensohn R, Ringborg U. Flow cytofluorometric analyses of metastases of human malignant melanomas. Anal Quant Cytol 1982; 4: 99-104.
  34. Podratz KC, Wilson TO, Gaffey TA, Cha SS, Katzenbach JA. Deoxyribonucleic acid analysis facilitates the pretreatment identification of high-risk endometrial cancer patients. Am J Obstet Gynecol 1993; 168: 1206-15.
  35. Meyer JS, Coplin MD. Thymidine labeling index, flow cytometric S-phase measurement, and DNA index in human tumors: comparisons and correlations. Am J Clin Pathol 1998; 89: 586-95.
  36. Merkel DE, McGuire WL. Ploidy, proloferative activity and prognosis: DNAS flow cytometry of solid tumors. Cancer 1990; 65: 1194-205.
  37. Britton LC, Wilson TO, Gaffey TA, Cha SS, Wieand HS, Podratz KC. DNA ploidy in endometrial carcinoma: major objective prognostic factor. Mayo Clin Proc 1990; 65: 643-50.
  38. Terada K, Mattson D, Goo D, Shimizu D. DNA aneuploidy is associated with increased mortality for stage I endometrial cancer. Gynecol Oncol 2004; 95: 483-7.
  39. 정환숙, 홍성란, 김희숙, 이종표, 심재숙, 박종택. 자궁내막암 41 예의 DNA 배수성에 관한 연구: 조직학적 예후 인자와의 연관성. 대한산부회지 1994; 37: 1423-30.

---

### = 국문초록 =

**목적:** 본 연구는 자궁내막암으로 진단 받은 환자에 있어서 DNA 배수성 및 합성기 분율과 임상 조직학적 예후 인자들 중 병기, 분화도, 연령 45세 이상, 조직학적 종류, 자궁근총을 50% 이상 침범된 경우, 림프절 전이 유무들과의 상호 연관성을 알아보고자 하였다.

**연구 방법:** 2000년 1월부터 2004년 11월까지 자궁내막암으로 진단받은 66예를 대상으로 하여 이들 중 41예에서 유세포 분석을 통한 DNA 정량검사와 합성기 분율을 측정하였다. DNA 배수성은 이배수성 종양과 비배수성 종양으로 구분하였고, 합성기 분율은 6% 이상과 미만으로 구분하였다. 이러한 검사는 병기결정을 위한 시험적 개복술이나 진단적 소파술 시 생검을 통해 얻은 신선 조직을 유세포 분석법을 이용해 분석하였다.

**결과:** 41예의 자궁내막암 환자 중 5예가 비배수성 종양이었고, 16예에서 합성기 분율이 6% 이상이었다. 자궁내막암 환자들의 DNA 배수성을 비교하였을 때, 진행된 병기일수록, 분화도가 증가할수록, 자궁 근총의 침투 깊이가 깊을수록, 조직학적 종류에 따라 비배수성 종양이 유의하게 많음을 알 수 있었다. 나이와 림프절 전이 유무와 DNA 배수성과는 유의한 관계가 없었다. 병기가 진행될수록, 핵 분화도가 높을수록 조직학적 종류에 따라 합성기 분율이 유의하게 높게 나타났다. 나이, 구조 분화도, 자궁 근총으로의 침윤의 깊이, 림프절 전이와 합성기 분율과는 서로 유의한 상관관계가 없었다.

**결론:** 유세포 분석법을 통한 DNA 배수성은 병기, 조직학적 종류, 자궁근총 침투 깊이, 분화도와 밀접한 관련성이 있었으며, 합성기 분율은 병기, 조직학적 종류, 핵분화도와 밀접한 관련이 있어 비배수성 종양이거나 합성기 분율이 높을 때 예후가 불량할 것으로 예측할 수 있는 인자가 될 수 있음을 알 수 있었다. 따라서 향후 자궁내막암으로 진단받은 환자에서 유세포 분석법을 통해 DNA 정량검사를 시행하여 배수성 및 합성기 분율을 측정하는 것은 예후를 예측하는데 중요한 정보를 제공할 것으로 생각된다.

**중심단어:** 유세포 분석법, DNA 배수성, 합성기 분율, 자궁내막암

---