

근치적 절제술을 시행한 체장암환자의 예후인자로서 Flow Cytometry를 이용한 DNA Ploidy 검사의 의의

연세대학교 의과대학 내과학교실, 병리학교실* 및 소화기병연구소

송시영 · 정재복 · 박영년* · 강진경 · 박인서 · 박찬일* · 이은섭

= Abstract =

Flow Cytometric DNA Analysis as a Prognostic Factor in Patients with Pancreas Cancer that Underwent Curative Resection

Si Young Song, M.D., Jae Bock Chung, M.D., Young Nyun Park, M.D.,*
Jin Kyung Kang, M.D., In Suh Park, M.D., Chan Il Park, M.D.* and Eun Sub Lee

*Department of Internal Medicine, *Pathology and Institute of Gastroenterology,
Yonsei University College of Medicine, Seoul, Korea*

Background/Aims: Only about 5~10% of all the patients with pancreatic carcinoma that underwent radical resection survive for more than five years. Various factors related to the prognosis are presently known, such as size, location, stage, multicentricity, cell type, histologic grading, mitotic activity, type of surgery, intraoperative irradiation, performance status, sex, etc. Recently DNA analysis using flow cytometry has widely been used to evaluate the prognostic factors in various malignancies, and there appears to be a relationship between DNA aneuploid and decreased survival. However the results are still controversial. Thus we conducted this study to evaluate the prognostic effect of DNA ploidy and synthetic phase fraction in patients with pancreatic cancer who underwent radical operation. **Methods:** Flow cytometric DNA analysis was performed using formalin fixed paraffin-embedded specimens of 14 cases of pancreatic carcinoma that underwent radical resection. In addition, clinicopathological review was done to determine the usefulness of this technique in predicting biologic behavior and prognosis. **Results:** Aneuploidy was noted in 6 cases(42.9%) and diploidy in 8 cases(57.1%). The S-phase fraction(SPF) in aneuploid tumor(23.7 %) was significantly higher than that in diploid tumor(9.5%). The median survival was 32.9 months and 15.7 months in diploid and aneuploid tumor respectively, and 44.3 months and 20.1 months in S-phase fraction below and above median value(11.0%) respectively. Aneuploidy and higher S-phase fraction were frequently encountered in cases with recurrence within 24 months after operation than in cases without recurrence during the entire follow-up period[mean 48(9-120)

접수: 1995년 2월 17일, 송인: 1995년 4월 25일

연락처: 송시영, 서울특별시 서대문구 신촌동 134, 연세대학교 의과대학 내과

본 논문은 1993년도 연세대학교 의과대학 과별 project 연구비 보조로 시행하였음.

months]. Comparing various parameters related to the recurrence, higher rate of recurrence was noted in cases with larger tumor size, advanced T or N stages, poor histologic grading, aneuploidy and higher S-phase fraction. **Conclusion:** These findings suggest that flow cytometric DNA analysis may be helpful in predicting the recurrence and in selecting patients with resectable pancreatic carcinoma who will benefit from operation. (*Korean J Gastroenterol* 1995;27:237-244)

Key Words: Pancreatic cancer, Curative resection, DNA ploidy, S-phase fraction, Recurrence

서 론

췌장암은 진단 당시에 이미 암이 진행되어 근치적 절제가 불가능한 경우가 대부분인 예후가 매우 불량한 악성종양이다. 또한 근치적절제를 시행하더라도 5년 생존율이 5~10% 정도에 불과하므로, 수술이 가능한 극히 제한된 환자에서 수술후 재발에 영향을 미치는 요인을 예측할 수 있다면 임상적으로 많은 도움을 줄 수 있을 것으로 생각된다.

췌장암의 예후에 영향을 미치는 인자들에는 종양의 크기, 위치, 병기, 세포의 유형, 분화도, mitotic activity, 치료방법 및 성별 등의 여러 요인들이 관여하며,^{1,2} 최근에는 flow cytometry를 이용한 DNA ploidy 및 중식세포분획의 측정이 가능해 짐으로써 형태위주의 현미경적 진단과 아울러 여러 악성종양의 예후, 치료방법의 결정 및 효과 판정에 도움을 줄 수 있다고 알려져 있다.³⁻¹⁶ 이미 인체의 거의 모든 악성종양에서 보고되었고, 췌장암에서도 aneuploidy(비배수성) 및 중식세포분획이 높을수록 예후가 불량하다는 보고들이 있으나 이와 상반된 보고도 있어서 그 역할은 확실하지 않으며, 아직까지 국내 보고는 없었다.^{17,22}

저자들은, 근치적절제술을 시행받은 췌장암 환자에서 종양세포의 DNA ploidy 및 세포주기 중 S주기 분획(S-phase fraction)이 재발여부와 관련이 있는지를 알아보고자, 1981년부터 1991년 까지 세브란스 병원에 입원하여 췌장암의 진단하에 근치적절제술을 시행받았으며 정기적인 추적관찰을 통해 재발여부 및 생존여부 확인이 가능하였던 14예에서 포르만린 고정 파라핀포매 조직을 5 μm 두께로 자른후 hematoxylin 및 eosin 염색을 하여 병리학적 검사를 시행하였다. 적어도 병변 부위가 전체 단면의 60% 이상이 되는 부위의 췌장 병변 조직과 암세포의 침윤이 전혀 없는 주변 정상 췌장조직을 50 μm 두께로 각각 절단한 후 Headley 등¹⁸에 의한 방법을 이용하여 flow cytometric DNA 검사를 시행하였다. 50 μm 절편 2개를 Histo-Clear (National Diagnostics, Manville, NJ)를 이용하여 파라핀을 제거하였으며, 100%, 95% 및 50%의 ethanol을 이용하여 가수한 후 0.5% pepsin(Sigma Co, St. Louis, MO) 2.5 ml를 첨가하여 37°C에서 30분간 vortex 하였으며, 0.005%의 peptostatin(Sigma Co, St. Louis, MO) 봉액 1 ml를 첨가하여 digestion을 중지시켰다. 분리된 단세포는 2,000 rpm으로 원심분리한 후 Dulbecco's phosphate buffered saline(Sigma Co, St. Louis, MO)으로 두차례 세척하였으며, double stranded RNA를 제거하기 위하여 0.5 ml의 RNase (2.50 mg/ml; Worthington Biochemical, Freehold,

cytometry를 시행하여 다음과 같은 결과를 얻었다.

대상 및 방법

1. 대상

1981년부터 1991년까지 세브란스병원 내과에 입원하여 췌장암으로 근치적절제술을 시행받았으며, 수술 후 추가 항암요법을 시행하지 않고 정기적인 추적검사를 통해 재발여부 및 생존여부 확인이 가능하였던 14예를 대상으로 하였다.

2. 방법

절제된 췌장조직의 포르만린 고정 파라핀포매 조직을 5 μm 두께로 자른후 hematoxylin 및 eosin 염색을 하여 병리학적 검사를 시행하였다. 적어도 병변 부위가 전체 단면의 60% 이상이 되는 부위의 췌장 병변 조직과 암세포의 침윤이 전혀 없는 주변 정상 췌장조직을 50 μm 두께로 각각 절단한 후 Headley 등¹⁸에 의한 방법을 이용하여 flow cytometric DNA 검사를 시행하였다. 50 μm 절편 2개를 Histo-Clear (National Diagnostics, Manville, NJ)를 이용하여 파라핀을 제거하였으며, 100%, 95% 및 50%의 ethanol을 이용하여 가수한 후 0.5% pepsin(Sigma Co, St. Louis, MO) 2.5 ml를 첨가하여 37°C에서 30분간 vortex 하였으며, 0.005%의 peptostatin(Sigma Co, St. Louis, MO) 봉액 1 ml를 첨가하여 digestion을 중지시켰다. 분리된 단세포는 2,000 rpm으로 원심분리한 후 Dulbecco's phosphate buffered saline(Sigma Co, St. Louis, MO)으로 두차례 세척하였으며, double stranded RNA를 제거하기 위하여 0.5 ml의 RNase (2.50 mg/ml; Worthington Biochemical, Freehold,

NJ)를 첨가하여 37°C에서 30분간 incubation 하였다. Hypotonic detergent 용액내에서 0.025%의 propidium bromide(Sigma Co, St. Louis, MO)로 핵산을 염색한 후 50 μm 크기의 구멍을 가진 nylon망을 통과시켰다. 분리된 핵산은 Dulbecco's phosphate buffered saline을 이용하여 ml당 1~2×10⁶개가 되도록 회석하였으며, FACScan(Becton Dickinson Immunocytometry System, Mountain View, CA)을 이용하여 각 검체당 최소한 10,000개 이상의 핵산을 분석하였다. DNA histogram에 대한 결과는 이배수성인 경우 S기가 20% 미만일 때에는 RFT(Rectangle Fit) program을, S기가 20% 이상일 때에는 SFIT(S phase Fit) program을, 그리고 사배수성인 경우에는 POLY(Polynomial) program을 각각 이용하였다. DNA ploidy는 DNA index가 1.00~1.049 인 경우를 diploid, 1.05~1.75 hyperploid, 1.76~2.0 near tetraploid, 2.0 이상인 경우를 hypertetraploid로 구분하였다(Fig. 1). 각 환자의 임상소견, 영상검사소견 및 병리학적 검사소견 등을 조사하였으며, 평균 48(9~120)개월의 추적관찰기간 중 재발유무에 따른 DNA ploidy 및 S주기분획과의 상관관계를 조사하였다. 통계학적 처리는 Student t-test 및 Fisher's exact test를 이용하였다.

결 과

1. 임상 소견

총 14예 중 남자 및 여자는 각각 7예, 평균 연령은

51.1세 이었다. 종양이 두부에 위치하였던 경우는 9 예(64.3%), 체부 2예(14.3%) 및 미부 3예(21.4%)였으며, 종양의 평균 크기는 4.2(1.7~5.8) cm 이었다. 병리학적 검사상 모두 선암이었으며, 세포의 분화도가 좋았던 경우는 3예(21.4%), 중등도의 분화도를 보였던 경우 5예(35.7%), 분화도가 나빴던 경우 6예(42.9%) 이었다. T병기는 T₁ 및 T₂ 병기가 각각 7예, N병기는 N0가 11예(78.6%) 및 N1 3예(42.9%) 이었다. 수술방법으로 Whipple 술식을 시행하였던 경우가 10예(71.4%) 이었고 그외 근치적 distal pancreatectomy를 시행하였던 경우가 4예(28.6%) 이었다. 수술후 평균 48(9~120)개월 동안의 추적관찰기간 동안 재발 또는 사망한 경우는 8예 였으며, 이들 모두 수술 후 24개월 내에 재발하였고, 그외의 8예는 추적관찰기간 동안 재발이 없었다(Table 1).

2. Flow Cytometry 검사결과

Flow cytometry 검사결과 평균 coefficient variance (CV) 값은 5.9±2.5% 였다. 이배수성은 8예(57.1%), 비배수성은 6예(42.9%)에서 관찰되었다. 이배수성 및 비배수성에 따른 임상소견을 비교하였을 때, 평균연령은 각각 52.5세 및 49.3세, 남녀비는 각각 3:5 및 4:2 있으며, 종양의 최대직경은 각각 평균 3.8 cm 및 4.7 cm로 비배수성에서 종양의 크기가 큰 경향을 보였다. 세포의 분화도가 나빴던 경우는 비배수성에서 4예(66.6%)로 이배수성의 2예(25%)에 비하여 많은 경향을 보였다. 이배수성 및 비배수성 군에서 T₁ 병기는 각각 5예(62.5%) 및 2예(33.3%), T₂병기는 각각

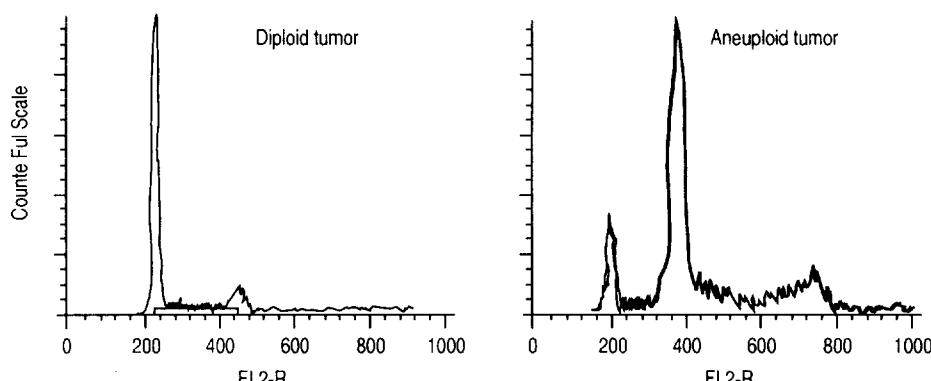


Fig. 1. Nuclear DNA histogram patterns of pancreatic cancer.

Table 1. Clinical Characteristics

Parameters	Values
No. of cases	14
Age(yr)	51.1 ± 6.8
Sex(M:F)	7: 7
Location	
Head	9 (64.3%)
Body	2 (14.3%)
Tail	3 (21.4%)
Tumor size(cm)	4.2 ± 2.2(1.0~5.8)
Differentiation	
Well	3 (21.4%)
Moderate	5 (35.7%)
Poor	6 (42.9%)
Stage	
T stage	
T1	7 (50.0%)
T2	7 (50.0%)
N stage	
N0	11 (78.6%)
N1	3 (42.9%)
Treatment	
Whipple's operation	10 (71.4%)
Radical distal pancreatectomy	4 (28.6%)
Recurrence	68.2 ± 32.5
Recurred	8 (57.1%)
Not recurred	6 (42.9%)

Mean follow up duration was 48(9-120) months.

각 3예(37.5%) 및 4예(66.7%) 였으며, N0병기는 양군에서 각각 7예(87.5%) 및 4예(66.7%), N1병기는 각각 1예(12.5%) 및 2예(33.3%)로 비배수성군이 이 배수성군에 비하여 병기가 진행된 경우가 많았다. S주기분획은 이배수성 및 비배수성군에서 각각 평균 9.5% 및 23.7% 였고, S+G2M기분획은 각각 평균 14.2% 및 36.7%로 비배수성에서 통계적으로 의미있게 S기 및 S+G2M기 분획이 높았다($p < 0.05$). 평균 48개월간(9개월~10년)의 추적관찰 기간중 재발된 경우는 8예 였으며 재발되지 않았던 경우는 6예 였는데, 이배수성 및 비배수성에서 재발되었던 경우는 각각 3예(37.5%) 및 5예(83.3%)로 비록 예수가 적어서 통계적인 의미는 없었으나 비배수성에서 현저히 높은 재발율을 보였다. 중앙 생존기간은 이배수성이 32.9개월로 비배수성의 15.7개월 보다 현저히 길었

다(Table 2).

S주기분획을 중앙값인 11% 보다 큰 경우 및 작은 경우로 분류하여 양군에서 종양의 크기, 조직학적 분화도, 인접장기 침윤여부, 림프절 전이여부, 생존율 및 생존기간 등을 비교하였다. S주기분획이 중앙값 보다 큰 경우는 7예 작은 경우는 7예였는데, 종양의 크기는 양군에서 각각 3.3 cm 및 5.1 cm, T₁병기는 각각 5예(71.4%) 및 2예(28.6%), T₂ 병기는 각각 2예(28.6%) 및 5예(71.4%), N0병기는 각각 6예(87.5%) 및 5예(66.7%), N1병기는 각각 1예(12.5%) 및 2예(33.3%)로 S주기분획이 중앙값 보다 큰 경우에서 종양의 크기가 크고 진행된 병기가 많았다. S주기분획이 중앙값보다 큰 경우 및 작은 경우에는 재발되었던 경우는 각각 2예(28.6%) 및 6예(85.7%)였으며, 평균 생존기간은 각각 44.3개월 및 20.1개월로 S주기분획치가 높을수록 재발률이 현저히 높았고 생존기간이 짧았다(Table 3).

고 찰

췌장암 환자는 진단당시 이미 병기가 진행되어 수술을 시행할 수 없는 경우가 대부분이며, 설령 근치적절제술을 시행하더라도 재발률이 매우 높아서 5년 생존율이 5~10%에 불과한 예후가 극히 불량한 악성종양이다.^{1,2} 최근 들어 근치적절제술을 시행 받은 환자에서 재발률을 낮추기 위하여 항암약물요법, 면역요법 또는 방사선치료 등의 다양한 추가요법 등을 시도하고 있으나 아직까지 그 역할은 확실하지 않다. 그러므로 이들 환자에서 수술 후에 재발 또는 예후에 영향을 줄 수 있는 요인을 미리 알고 보다 적극적인 항암치료를 필요로 하는 대상을 선정할 수 있다면 생존율을 향상시키는데 많은 도움을 줄 수 있을 것으로 기대된다.

췌장암의 예후는 성별, performance status, 종양의 위치 및 크기, 병기, 병리학적 유형, 조직학적 분화도, mitosis 정도, 치료방법, 호르몬 수용체(androgen, estrogen, LH-RH, somatostatin 등), EGF와 같은 세포막수용체, DNA ploidy, 증식세포분획 등의 여러 요인들이 관련된다. 최근에는 DNA ploidy 및 증식세포분획을 매우 간편하게 측정할 수 있는 flow

Table 2. Comparison of the Various Clinical Parameters According to the DNA Ploidy

Parameters	Diploidy(n=8)	Aneuploidy(n=6)
Age ⁺ (yr)	52.5 ± 7.9*	49.3 ± 5.4
Sex (M:F)	3 : 5	4 : 2
Tumor size ⁺ (cm)	3.8 ± 2.2	4.7 ± 2.3
Differentiation		
Well	2 (25.0%)	1 (16.7%)
Moderate	4 (50.0%)	1 (16.7%)
Poor	2 (25.0%)	4 (66.6%)
T stage T1	5 (62.5%)	2 (33.3%)
T2	3 (37.5%)	4 (66.7%)
N stage N0	7 (87.5%)	4 (66.7%)
N1	1 (12.5%)	2 (33.3%)
S-phase fraction ⁺ (%)	9.5 ± 5.6	23.7 ± 16.1*
Median survival (month)	32.9	15.7
Recurrence		
recurred	3 (37.5%)	5 (83.3%)
not recurred	5 (62.5%)	1 (16.7%)

⁺ Mean ± SD.

* P<0.05 vs. diploidy.

Table 3. Comparison of the Various Clinical Parameters According to the S -phase Fraction Below or Above the Median(11.0%)

Parameters	S-phase fraction	
	<median(n=7)	≥ median(n=7)
Age ⁺ (yr)	53.9 ± 7.5	49.3 ± 5.4
Sex (M:F)	2 : 5	5 : 2
Tumor size ⁺ (cm)	3.3 ± 2.3	5.1 ± 1.7
Differentiation		
Well	2 (28.6%)	1 (14.2%)
Moderate	2 (28.6%)	3 (42.9%)
Poor	3 (42.8%)	3 (42.9%)
T stage T1	5 (71.4%)	2 (28.8%)
T2	2 (28.6%)	5 (71.4%)
N stage N0	6 (87.5%)	5 (66.7%)
N1	1 (12.5%)	2 (33.3%)
DNA ploidy		
Diploidy	6 (87.5%)	2 (28.6%)
Aneuploidy	1 (12.5%)	5 (71.4%)
Median survival (month)	44.3	20.1
Recurrence		
Recurred	2 (28.6%)	6 (83.3%)
Not recurred	5 (71.4%)	1 (14.3%)

+ Mean ± SD.

cytometry가 개발되어 췌장암은 물론 각종 악성종양의 예후인자로서 널리 이용하게 되었으며, 위암, 직장암, 대장암, 유방암, 담낭암, 두경부암, 방광암 등 실로 인체에 발생하는 거의 모든 악성종양에서 시행한 연구가 끊이지 않게 보고되고 있다.⁸⁻¹⁶ Flow cytometry를 이용한 DNA ploidy 측정은 종양세포의 핵산을 정량적으로 형광물질로 염색한 다음 작은 구멍을 통과시켜 통과하는 핵산에 레이저광선을 조사하여 레이저광선이 염색된 핵산과 교차하는 도중 산란되거나 흡수 또는 방출되는 과정에서 발생하는 형광을 감지장치가 인지하여 전산장치를 통하여 DNA 양을 측정함으로써 비배수성(anueploidy)과 세포주기 등을 분석하는 방법이다. 초당 약 1,000개의 핵산 분석이 가능하며, 신선조직은 물론 파괴된 포매조직에서도 손쉽게 측정할 수 있어서 임상적으로 널리 이용되고 있다. 한편, 암세포의 성장속도는 세포주기시간, 증식세포비율, 피사 또는 탈락되는 세포의 비율 등에 의해 좌우되는데, 이중 세포주기시간은 몇몇 예외적인 종양을 제외하면 비교적 일정하며, 피사 또는 탈락되는 세포의 비율 역시 세포자체의 특성이라기 보다는 혈액 공급 등의 환경적인 요인이 크게 작용하므로, 종양의 성장을 결정하는 가장 중요한 요인은 증식세포의 비율이라 할 수 있다. 최근 들어 암조직의 증식세포분획이 예후와 밀접한 관련이 있음이 알려져 있으며, 증식세포분획을 검사하기 위하여 다양한 방법들이 널리 이용되고 있다. 크게는 비증식분획인 G₀기를 표지하는 표지자와 증식분획인 G₁, S, G₂, M기를 표지하는 표지자로 구분할 수 있는데, flow cytometry 검사는 휴지기 세포를 포함하므로 성확하지는 않지만 핵산의 합성기 및 분열기의 비율을 알 수 있는 간편한 방법으로 널리 이용되고 있다.

췌장암에서 DNA ploidy 양상을 보고자에 따라 상이하며, 비배수성이 차지하는 비율도 15~94%까지 많은 차이를 보이고 있는데,^{18,19,22,23} 일반적으로 절제가 불가능한 경우에서 절제가 가능한 경우에 비해 비배수성이 많다고 알려져 있다. Porschen 등¹⁹은 수술을 시행할 수 없었던 진행암 환자를 포함하였을 때 48%가, Weger 등²²은 94%가 비배수성이었다고 한 반면, 절제가 가능하였던 환자만을 대상으로 한

Baisch 등²³은 47예의 환자 중 7예(15%)만이 비배수성이라고 하였다. Alanen 등¹⁸도 근치적절제를 시행한 15예 중에서는 3예(20%)만이 비배수성이었으나 수술을 시행하지 않았던 환자를 포함한 전체 환자 62예 중에서는 38예(61%)가 비배수성을 보여 절제술을 시행한 환자에서 비배수성 빈도가 낮았으며, 이와같이 절제가 가능한 경우에서 비배수성이 적은 이유로는 DNA ploidy에 따른 종양의 biologic behavior가 다르기 때문으로 생각된다고 하였다. 본 연구에서는 근치적절제술을 시행하였던 14예를 대상으로 하였을 때 이중 6예(42.9%)가 비배수성으로, 절제가 가능했던 경우를 대상으로 한 Baisch 등²³ 및 Alanen 등¹⁸의 보고에 비해 비배수성이 많았다.

일반적으로 각종 악성종양 환자의 예후와 종양세포의 DNA ploidy와는 밀접한 관계가 있어서 비배수성이 경우에는 생존율이 낮고 보다 aggressive한 tumor behavior를 보인다고 알려져 있으며 췌장암에서도 이에 대한 많은 보고가 있어 왔으나 아직까지 췌장암의 예후인자로 DNA ploidy 또는 증식세포분획과의 상관관계에 대해서는 다른 악성종양에서와 마찬가지로 논란이 있다. Eskelinen 등²¹은 절제술을 시행한 췌장암 환자 46예에서 비배수성인 경우에는 1년 이상 생존한 경우가 없었으나 이배수성 환자중에서는 7예(32%)가 1년 이상 생존하였다고 하였으며, 치료방법, DNA ploidy, 종양의 크기 및 림프절전이 여부의 순으로 생존율에 영향을 주었다고 하여 췌장암 환자에서 DNA ploidy는 예후 예측에 중요한 요인이라고 하였다. Weger 등²²도 이배수성인 경우가 비배수성에 비하여 통계적으로 의미있게 생존율이 높았고 근치적절제가 가능하였던 예가 많았다고 하였다. 그러나 Hyoty 등¹⁷은 수술을 시행한 53예에서 비배수성의 평균 생존율은 9개월, 이배수성은 14개월로 통계적인 차이가 없었으며, 종양의 위치, 크기 및 분화도 만이 예후와 의미있는 상관관계를 보였으므로 DNA 분석이 절제술을 시행한 환자의 예후 판정에 도움이 되지 않는다는 상반된 보고를 하였다. 저자등의 경우에는 이배수성 및 비배수성에서 재발되었던 경우는 각각 3예(37.5%) 및 5예(83.3%)로 비배수성에서 현저히 높은 재발률을 보였으며, 종양생존기간 역시 각각 32.9개월 및 15.7개월로 비

배수성에서의 생존기간이 현저히 짧았다(Table 2). 한편, S주기분획을 중앙값을 기준으로 중앙값보다 큰 경우 및 작은 경우로 구분하였을 때 재발되었던 경우는 각각 2예(28.6%) 및 6예(85.7%) 이었으며, 중앙생존기간은 각각 44.3개월 및 20.1개월로 S주기 분획치가 높을수록 재발률이 현저히 높았고 생존기간이 짧았다(Table 3).

한편 췌장암에서 종양의 크기, 위치, 림프절전이 및 원격전이 여부, 세포유형, 조직학적 분화도 등의 다양한 임상적, 병리학적 소견들과 DNA ploidy 및 증식세포분획과의 상관관계에 대한 보고들이 있으나 그 결과 역시 보고자에 따라 많은 차이가 있다. Eskelinen 등²¹은 비배수성에서 림프절전이 있었던 경우는 79%로 이배수성의 36% 보다 통계적으로 의미있게 많았으나, 배수성과 원격전이 여부와는 관계가 없었으며, Alanen 등¹⁸은 종양의 위치 및 병기가 배수성과 상관관계가 있다고 하였다. 그러나 Porschen 등¹⁹은 종양의 크기 및 병기와 배수성과는 관련이 없으며, Hyöty 등¹⁷도 비배수성 및 S주기분획과 종양의 크기, 병기 및 조직학적 분화도와는 상관관계가 없었다고 하는 등 아직 확실하지 않다. 본 연구에서는 비배수성 및 S주기분획치가 높을수록 종양의 크기가 크고, 세포의 분화도가 나쁘며, 진행된 T병기가 많았던 경향이 있었으나 보다 많은 증례에서의 연구가 필요할 것으로 생각된다.

이상의 결과로 비록 통계적인 의미는 찾을 수 없었으나 비배수성인 경우 및 S주기분획치가 높을수록 현저히 높은 재발률 및 짧은 생존율을 보였음은 근치적 절제술을 시행한 췌장암 환자에서 예후를 예측할 수 있는 중요한 지표로 사용될 수 있음을 시사한다. 생각되며 이의 임상적 적용이 기대된다.

요 약

목적: 근치적 절제술을 시행받은 췌장암 환자에서 종양세포의 DNA ploidy 및 세포주기중 S주기분획(S-phase fraction)과 재발여부와의 상관관계를 알아보자 하였다. **대상 및 방법:** 1981년부터 1991년까지 연세대학교 의과대학 신촌세브란스병원에 입원하여 췌장암의 진단하에 근치적절제술을 시행받

았으며 정기적인 추적관찰을 통해 재발여부 및 생존여부 확인이 가능하였던 14예를 대상으로 하였다. Flow cytometry 검사는 절제된 췌장조직의 포르말린 고정 파라핀포매 조직을 이용하여 Headley 등¹⁵에 의한 방법에 의거하였다. 임상소견, 영상검사 및 병리학적검사 소견 등을 조사하였으며 평균 48(9~120)개월의 추적관찰 기간 중 재발유무에 따른 DNA ploidy 및 S주기 분획과의 상관관계를 조사하였다. **결과:** 총 14예 중 추적관찰기간 동안 재발 또는 사망한 경우는 8예였으며, 이들은 모두 수술 후 24개월 내에 재발하였고 그외의 8예는 추적관찰기간 동안 재발이 없었다. Flow cytometry 검사결과 이 배수성은 8예(57.1%), 비배수성은 6예(42.9%)에서 관찰되었다. 비배수성이거나 S주기분획이 중앙값 보다 작은 경우가 이배수성 또는 S주기분획이 중앙값 보다 큰 경우에 비하여 종양의 크기가 크고, 세포분화도가 나쁘며, 진행된 병기가 많고, 재발률이 높으며, 생존기간이 짧은 경향을 보였다. **결론:** Flow cytometry를 이용한 DNA 분석은 근치적절제술을 시행한 췌장암 환자에서 예후를 예측할 수 있는 중요한 지표로 사용될 수 있음을 시사하며 이의 임상적 적용이 기대된다.

색인단어: 췌장암, 근치적절제, 비배수성, S주기분획, 재발

참 고 문 헌

1. 이상주, 이용찬, 송시영, 정재복, 강진경, 박인서. 췌장암의 임상적 고찰 - 생존율 및 예후 관련 인자를 중심으로 - 대한소화기병학회지 1995;26:1010 - 1020.
2. Connolly MM, Dawson PJ, Michelassi F, Moossa AR, Lowenstein F. Survival in 1001 patients with carcinoma of the pancreas. Ann Surg 1987;206:366 - 373.
3. Appelqvist P, Viren M, Minkkinen J, Kajanti M, Kostiainen S, Rissanen P. Operative finding, treatment and prognosis of carcinoma of the pancreas: An analysis of 267 cases. J Surg Oncol 1983;23: 143 - 150.
4. Bubilla AL, Fitzgerald PJ, Fortner JG. Pancreas

- cancer-duct cell adenocarcinoma: Survival in relation to site, size, stage and type of therapy. *J Surg Oncol* 1978;10:465 - 471.
5. Andren-Sandberg A, Ihse I. Factors influencing survival after total pancreatectomy in patients with pancreatic cancer. *Ann Surg* 1983;198: 605 - 610.
 6. Yamaguchi K, Enjoji M. Carcinoma of the pancreas: a clinicopathological study of 96 cases with immunohistochemical observation. *Jpn J Clin Oncol* 1989; 19:14 - 22.
 7. Trede M. Surgical treatment of pancreatic carcinoma. *Surgery* 1985;97:28 - 35.
 8. Tsushima K, Nagorney M, Rainwater LM, et al. Prognostic significance of nuclear deoxyribonucleic acid ploidy patterns in resected hepatic metastases from colorectal carcinoma. *Surg* 1987;102:635 - 643.
 9. Osborne CK. DNA flow cytometry in early breast cancer: A step in the right direction. *J Natl Can Inst* 1989;81:1344 - 1345.
 10. Strom BL, Iliopoulos D, Atkinson B, et al. Pathophysiology of tumor progression in human gallbladder: Flow cytometry, CEA, and CA 19-9 levels in bile and serum in different stages of gallbladder disease. *J Natl Canc Inst* 1989;81:1575 - 1580.
 11. 임채용, 채관록. 대장 및 직장암에서 DNA ploidy의 예후인자로서의 의의. *대한외과학회지* 1991;41:467 - 472.
 12. 김동의, 조철균, 조영국. 위암 및 인접 점막의 DNA ploidy 형태. *대한암학회지* 1992;24:227 - 232.
 13. Williams NN, Daly JM. Flow cytometry and prognostic implications in patients with solid tumors. *Surg Gynecol Obstet* 1990;171:257 - 266.
 14. Jung WH, Yang WI, Park CI, Choi IJ. DNA flow cytometry in pheochromocytoma and paraganglioma. *Yonsei Med J* 1992;33:249 - 257.
 15. Hedley DW, Friedlander ML, Taylor IW. Application of DNA flow cytometry to paraffin embedded archival material for the study of aneuploidy and its clinical significance. *Cytometry* 1985;6:327 - 333.
 16. Barlogie B, Raber MN, Schumann J. Flow cytometry in clinical cancer research. *Cancer Res* 1982; 43:3982 - 3997.
 17. Hytönen M, Visakorpi T, Kallioniemi OP, Mattila J, Laippala P, Nordback I. Prognostic value of analysis of DNA in pancreatic adenocarcinoma by flow cytometry. *Eur J Surg* 1991;157:595 - 600.
 18. Alanen KA, Joensuu H, Klemi PJ, Nevalainen TJ. Clinical significance of nuclear DNA content in pancreatic carcinoma. *J Pathol* 1990;160:313 - 320.
 19. Porschen R, Remy U, Bevers G, et al. DNA content measured by flow cytometry is an independent prognostic factor in carcinoma of the pancreas. *Gastroenterology* 1990;98(pt 2):A230.
 20. Allison DC, Bose KK. Pancreatic cancer cell DNA content correlates with long-term survival after pancreateoduodenectomy. *Ann Surg* 1992;214:648 - 656.
 21. Eskelinen M, Lipponen P, Collan Y, Marin S, Alhava E, Nordling S. Relationship between DNA ploidy and survival in patients with exocrine pancreas cancer. *Pancreas* 1991;6:90 - 95.
 22. Weger AR, Glaser KS, Schwab G, et al. Quantitative nuclear DNA content in fine needle aspirates of pancreatic cancer. *Gut* 1991;32:325 - 328.
 23. Baisch H, Kloppel G, Reinke B. DNA ploidy and cell cycle analysis in pancreatic and ampullary carcinoma; flow cytometric study of formalin-fixed paraffin-embedded tissue. *Virchows Arch [A]* 1990; 417:145 - 150.