

# 전립선 선암종의 조직학적 분화도와 DNA Ploidy

충남대학교 의과대학 병리학교실 및 임상병리학교실\*

이흥기 · 서광선 · 강대영 · 박종우\*

## Flow Cytometric DNA Analysis of Prostate Adenocarcinoma

—Correlation with histologic grade and DNA ploidy—

Hong-Ki Lee, M.D., Kwang-Sun Suh, M.D., Dae-Young Kang, M.D. and Jong-Woo Park\*, M.D.

Department of Pathology & Clinical Pathology\*, Chungnam National University College of Medicine

Nuclear DNA content of 32 cases of prostate adenocarcinoma diagnosed 1986-1991 was determined by flow cytometry, with the use of paraffin-embedded archival tissue. The present study was done to define the relationship between clinical stage, histopathological grade, and DNA ploidy. Aneuploidy was found in 10(31.3%) cases including 7 cases of near-tetraploidy. Among diploid tumors, 36.4% were localized disease(stage A and B), 13.6% were characterized by invasion outside the prostate(stage C), and 50.0% showed distant metastasis(stage D).

Among aneuploid tumors, 10.0% were stage B, 50.0% stage C, and 40.0% stage D. The degree of glandular differentiation was characterized by the Gleason score and the percentage of sampled tissue involved by carcinoma was graded by Dhom's method. Apparent correlation was found between Gleason grade and Dhom grade( $P < 0.05$ ). All 13 tumors with a Gleason grade I(score of 2 to 5) were diploid. Four of 9 tumors with a Gleason grade II(score of 6 to 7) were aneuploid(near-tetraploidy 33.3%, aneuploidy 11.1%) and 60.0% of tumors with a Gleason grade III(score of 8 to 10) were aneuploid(near-tetraploidy 40.0%, aneuploidy 20.0%). The percentage of aneuploid cases increased with advanced clinical stage, but the relationship between aneuploidy versus clinical stage was not significant. However, it can be concluded that DNA ploidy correlates well with Gleason grade( $p < 0.05$ ), which may have predictive prognostic value for prostate adenocarcinomas. (Korean J Pathol 1993; 27: 40~49)

**Key Words:** Prostate adenocarcinoma, Histopathology, Flow cytometry, Gleason grade, Dhom grade

### 서론

전립선 선암종은 서서히 진행되는 종양에서부터 악성도가 높은 전이성 암종까지 생물학적 악성도가 다양하며, 형태학적 소견이 이러한 임상상을 부분적으로 반영한다<sup>1)</sup>. 진단당시의 평균연령은 70세로서 주로 고

연령층에 호발하며<sup>2)</sup> 우리나라에서는 드물지만 최근 고령인구의 증가로 그 발생빈도가 증가할 것으로 생각된다. 현재 구미에서는 남성종양중 가장 많은 빈도를 차지하며 암 사망 원인의 3위를 점하고 있다<sup>3)</sup>.

전립선 선암종의 예후에 영향을 주는 인자들로서는 조직학적 분화도<sup>4-9)</sup>가 특히 중요하며 이외에도 임상적 병기<sup>9,10)</sup>, 종양의 크기<sup>11)</sup>, 혈중 산인산화효소(acid phosphatase) 활성도<sup>9)</sup>등이 알려져 있다. 현재 보고된 조직학적 등급방법은 여러가지가 있으나 예후예측성이 가장 좋다고 인정되어 있는 것은 Gleason<sup>4,5)</sup>과 M.D. Anderson Hospital(MDAH)<sup>8,12)</sup>의 등급방법이

접 수: 1992년 5월 13일, 게재승인: 1992년 11월 14일  
주 소: 대전시 중구 문화 1동 6번지, 우편번호 301-131  
충남대학교 의과대학 병리학교실, 서광선

라 한다.

1983년 Hedley 등<sup>13)</sup>에 의하여 제안된 방법에 따라 파라핀 포매조직을 이용한 종양세포의 DNA 함량분석이 가능하여짐에 따라 인체에서 발생하는 많은 종양의 DNA ploidy 분석에 대한 연구가 활발히 진행중에 있고 DNA 함량과 예후와의 상관관계가 밀접한 것으로 보고되어 있다<sup>14-16)</sup>. 전립선 선암종의 DNA ploidy에 대한 연구 보고는 수례가 있으며 aneuploidy의 빈도는 40~70%로 연구자에 따라 다소 차이가 있다<sup>1,2,17)</sup>. 아울러 전립선 암종에서 종양세포의 악성도와 DNA ploidy level과의 연관성에 대한 문헌들도 있으나 그 결과가 다양하여 의의있는 결론을 얻지 못하였다<sup>1,17,19,20)</sup>.

저자들은 전립선 선암종의 임상적 병기를 정하고, Dhom grade법<sup>21)</sup> 및 Gleason 등급방법<sup>4,5)</sup>에 따라 조직학적 분화도를 분류함과 아울러 DNA 함량분석을 시행하여 이들 상호간의 상관관계를 분석하고자 본 연구를 시도하였다.

### 연구재료 및 방법

연구재료로는 1986년 10월 부터 1991년 9월 까지 5년간 충남대학교 의과대학 병리학교실에 의뢰된 수술적으로 적출된 전립선 조직중 원발성 선암종으로 진단된 예들을 대상으로 하였다. 이들중, 조직표본의 보관상태가 양호하고 임상기록의 검토가 가능하였던 32예를 연구대상으로 하였다.

#### 1. 임상적 병기

환자의 병력지를 참고로 American urological system<sup>10)</sup>을 이용하여 결정하였다. 즉, 종양의 크기, 주변조직 침윤정도, 국소 및 원격 림프절 전이 유무, 그리고 골전이 유무등을 확인하여 정하였다.

#### 2. 조직학적 검색

통상의 방법에 따라 10% 중성 포르마린 고정후 파라핀 포매를 거쳐 hematoxylin-eosin으로 염색된 표본을 검경하였다. 조직학적 분화도는 Gleason등급방법<sup>4,5)</sup>을 근거로 하여 5가지 유형으로 나누었으며 종괴의 가장 많은 부분을 차지하는 주된 분화도 점수와 두번째 점수의 합을 최종 점수로 하였고, 균일한 분화도를 보일때는 분화 점수의 두배를 최종 점수로 표시하였다. 최종 점수 2~5를 1등급, 6과 7을 2등급, 그리고 8~10을 3등급으로 수정하였다. 또한 적출된 전립선 조직 총양에 대한 종양세포가 차지하는 비율을 백분율로 정하여 Dohm<sup>21)</sup>이 제안한 방법에 따라 3군으로 나누었다. 즉, I군(Group I)은 종양세포가 차지하는 비율이 10%미만, II군(Group II)은 10%이상, 전립선 조직전체가 종양으로 대체되어있는 경우에는

III군(Group III)으로 하였다.

### 3. Flow cytometric analysis

파라핀 블록에 5 um 두께의 절편을 취하여 hematoxylin-eosin염색후 검경하여 DNA 함량분석에 적절한 양의 종양 조직이 있는 블록을 선택하였다. 선택된 파라핀 블록에서 50 um 절편 5~6개를 취하여 Hedley 등<sup>13)</sup>에 의하여 제안된 방법에 따라 탈파라핀 및 함수과정을 거친후, bare nuclei를 얻기위한 pepsin 처리과정, RNA를 제거하기위한 ribonuclease 처리과정후 DNA fluorochrome 인 propidium iodide로 염색하여 flow cytometer(FACSTAR, Becton Dickinson, C.A.)로 DNA 함량을 측정하였다.

정상 전립선 조직이 있는 파라핀 블록을 이용하여 diploid G0/G1 peak의 기준을 정하였으며, G0/G1 peak의 변이계수(coefficient of variance, C.V.)가 10.0%이하인 예들만을 선택하였다. DNA index(D.I.)는 정상 diploid peak의 channel 수(fluorescence intensity)에 대한 비정상 peak의 channel수의 비율로 정하였다. 즉, diploid peak 이외의 비정상적인 peak를 aneuploidy로 해석하였으며, 또한 G2/M peak의 세포비율이 15%를 초과하고 D.I.가 1.90에서 2.10인 경우에는 tetraploidy로 정하였다.

#### 4. 통계학적 분석

임상적 병기, Gleason grade 및 Dhom grade, 그리고 종양 세포의 DNA ploidy와의 상관관계를 SPSS(Statistical Package for Social Science) program을 이용하여 Pearson 상관계수를 구하여 비교분석하였다.

## 연구 결과

#### 1. 연령 분포 및 임상 병기

환자의 연령은 55세부터 85세까지 분포되어 있었으며 총 32예의 전립선 선암종의 평균연령은 71.3세였다. 임상적 병기의 분석 결과 전립선내에 국한된 종양(Stage A 3예, Stage B 6예)은 9예(28.1%)였고, 침윤성 암(Stage C)은 8예(25.0%), 전이성 암(Stage D)은 15예(46.9%)였다(Table 1).

#### 2. 조직학적 분화도(Gleason grade)와 Dhom grade의 비교

Gleason 분화도의 score 2~5를 1등급으로, 6~7을 2등급, 그리고 8~10을 3등급으로 수정하여 분석한 결과, 13예(40.6%)가 1등급에 속하였으며, 9예(28.1%)가 2등급, 그리고 나머지 10예(31.3%)가 3등급이었다. 적출된 전립선 조직 총 양에 대한 종양세포

**Table 1.** Individual flow cytometric data on prostate carcinoma

Case No.	Age	Stage	Gleasons grade (score)	Dhom grade (tumor vol. %)	D.I.	Ploidy
1.	76	A	I(2-2)	I(10%)	1.00	diploidy
2.	77	A	I(3-2)	I(10%)	1.00	diploidy
3.	60	A	I(2-1)	I(10%)	1.00	diploidy
4.	82	B	I(3-2)	II(70%)	1.00	diploidy
5.	84	D	I(2-3)	II(35%)	1.00	diploidy
6.	55	D	I(2-3)	II(60%)	1.00	diploidy
7.	74	D	I(2-3)	II(50%)	1.00	diploidy
8.	80	D	I(2-1)	II(60%)	1.00	diploidy
9.	70	C	I(2-2)	III(90%)	1.00	diploidy
10.	78	D	I(2-3)	III(80%)	1.00	diploidy
11.	66	D	I(3-2)	III(90%)	1.00	diploidy
12.	62	D	I(2-3)	III(80%)	1.00	diploidy
13.	63	D	I(2-3)	III(80%)	1.00	diploidy
14.	66	C	II(3-4)	II(70%)	1.00	diploidy
15.	68	D	II(4-3)	II(70%)	1.00	diploidy
16.	85	B	II(3-4)	III(90%)	1.00	diploidy
17.	69	B	II(3-4)	III(90%)	1.00	diploidy
18.	75	C	II(3-4)	III(90%)	1.00	diploidy
19.	80	C	II(3-4)	III(90%)	1.97	near-tetraploidy
20.	60	C	II(3-4)	III(90%)	1.97	near-tetraploidy
21.	77	D	II(3-4)	III(90%)	1.97	near-tetraploidy
22.	82	B	II(4-3)	III(90%)	1.19	aneuploidy
23.	73	B	III(5-4)	III(90%)	1.00	diploidy
24.	69	B	III(4-5)	III(80%)	1.00	diploidy
25.	65	D	III(5-3)	III(90%)	1.00	diploidy
26.	68	D	III(4-5)	III(80%)	1.00	diploidy
27.	68	D	III(5-4)	III(60%)	2.06	near-tetraploidy
28.	65	C	III(4-5)	III(90%)	1.93	near-tetraploidy
29.	63	C	III(4-4)	III(90%)	2.02	near-tetraploidy
30.	79	D	III(4-5)	III(80%)	1.95	tetraploidy
31.	68	C	III(4-5)	III(90%)	1.89	aneuploidy
32.	75	D	III(4-5)	III(90%)	1.24	aneuploidy

가 차지하는 비율을 백분율로 정하여 Dhom이 제안한 방법에 따라 3군으로 나누어보면 종양세포가 차지하는 비율이 10%미만인 제 1군은 3예(9.4%), 10% 이상인 제 2군이 8예(25.0%), 전립선 조직전체가 종양으로 대체되어 있는 제 3군이 21예(65.6%)였다. Dhom grade 제 1군 3예는 모두 Gleason분화도 1등급에 속하였으며, Dhom grade 제 2군 8예 중 5예는 Gleason 분화도 1등급, 2예는 2등급, 1예는 3등급이었다. 제 3군 21예 중, 5예는 1등급, 7예는 2등급, 9예는 3등급이었다. Gleason 분화도와 Dhom grade 간의 상관계수는 0.49( $P < 0.05$ )로서 양 분류법간에 상관성이 있었다. 즉, 전립선 조직 총양에 대한 종양세포가 차지하는 비율이 높을수록 조직학적 분화도가 나

쁠을 알 수 있었다(Fig. 1).

### 3. 임상 병기와 조직학적 분화도간의 상관관계

Stage A 또는 B의 종양 9예중, 4예는 Gleason 분화도가 1등급, 3예는 2등급, 2예는 3등급이었으며, Stage C의 암 8예중, 1예는 1등급, 4예는 2등급, 3예는 3등급이었다. Stage D의 암 15예중, 8예가 1등급, 2예는 2등급, 5예는 3등급 이었다(Table 2). 임상 병기와 Gleason 분화도간의 상관성을 없었다.

### 4. Flow cytometric DNA ploidy 분석

32예중 10예(31.3%)에서 비정상적인 DNA stemline이 관찰되었으며, 이들중 3예는 aneuploidy

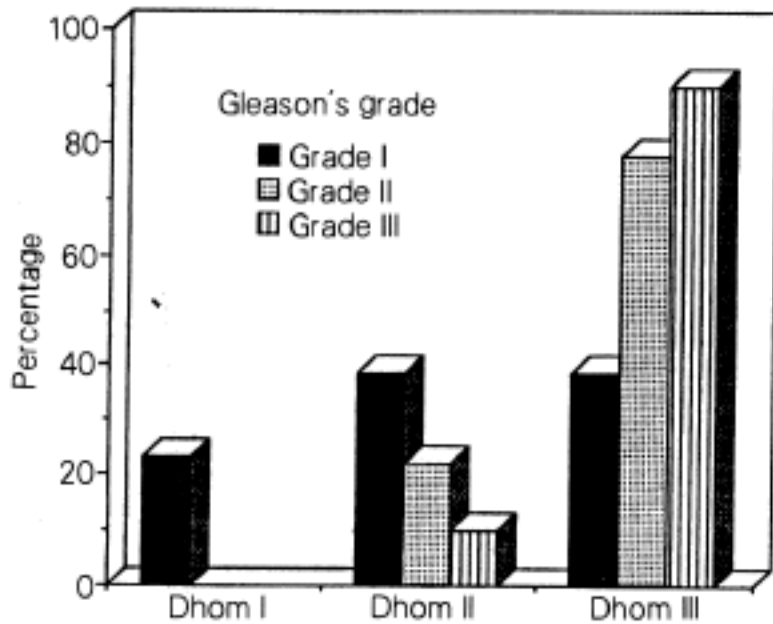


Fig. 1. Correlation between Gleason's grade and Dhom's grade( $p < 0.05$ ).

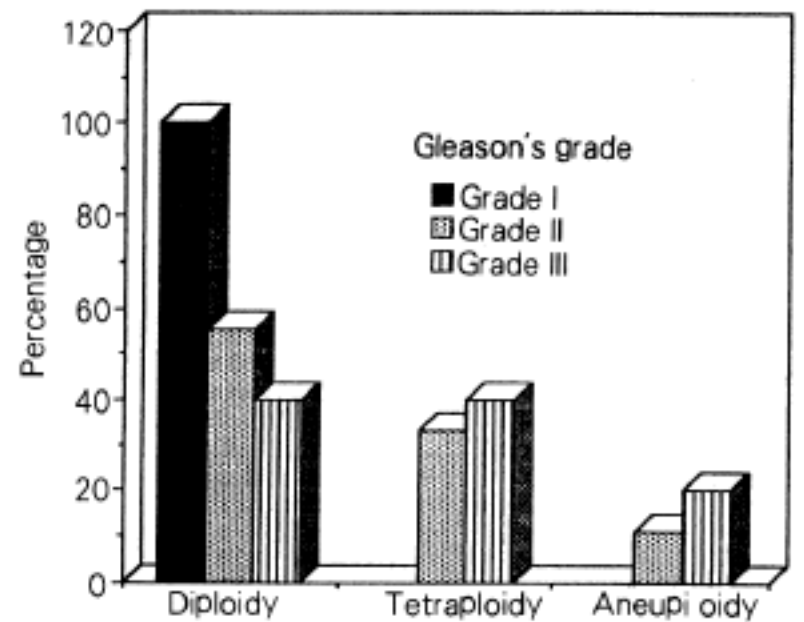


Fig. 2. Correlation between Gleason's grade and DNA ploidy level( $p < 0.05$ ).

Table 2. Correlation between clinical stage and Gleason's grade(%)

Gleason's grade Stage	I	II	III	Total
A	3(23.1)	-	-	3( 9.4)
B	1( 7.7)	3(33.3)	2(20.0)	6(18.8)
C	1( 7.7)	4(44.4)	3(30.0)	8(25.0)
D	8(61.5)	2(22.2)	5(50.0)	15(46.9)
Total	13(40.6)	9(28.1)	10(31.3)	32(100.0)

Table 3. Correlation between clinical stage and ploidy level(%)

DNA ploidy Stage	Diploidy	Near-tetraploidy	Aneuploidy	Total
A	3(13.6)	-	-	3( 9.4)
B	5(22.7)	-	1(33.3)	6(18.8)
C	3(13.6)	4(57.1)	1(33.3)	8(25.0)
D	11(50.0)	3(42.9)	1(33.3)	15(46.9)
Total	22(68.8)	7(21.8)	3( 9.4)	32(100.0)

(D.I=1.19, 1.24, 1.89), 나머지 7에는 tetraploidy (D.I.=1.95~2.06)였다(Table 1).

### 5. 임상 병기와 DNA ploidy간의 상관관계

임상적 병기와 DNA ploidy를 비교한 결과 diploid 종양의 36.7%는 전립선내 국한된 종양(Stage A 또는 B)이었으며, 13.6%는 침윤성 암(Stage C),

50.0%는 전이성 암(Stage D)이었다. Aneuploid 종양의 10%는 Stage B, 50%는 Stage C, 40%는 Stage D였다(Table 3). 임상 병기와 DNA ploidy간의 상관성은 없었다.

### 6. 조직학적 분화도와 DNA ploidy의 상관관계

Gleason 분화도와 DNA ploidy를 비교한 결과,

Gleason 분화도 제 1등급에 속하였던 13예 전예가 diploidy였으며, 2등급 9예중 5예(55.6%)는 diploidy, 3예(33.3%)는 tetraploidy, 나머지 1예(11.1%)는 aneuploidy 였다. 3등급 10예중 4예(40.0%)는 diploidy, 다른 4예(40.0%)는 tetraploidy, 2예(20.0%)는 aneuploidy였다. Gleason 분화도와 DNA ploidy간의 상관계수는 0.52( $p < 0.05$ )로서 Gleason 분화도가 나쁠수록 aneuploidy가 많음을 알 수 있었다(Fig. 2).

이상과같이 전립선 선암종의 임상적 병기와 조직학적 분화도, 그리고 DNA ploidy를 비교 분석한 결과, 전립선에 국한된 종양에서 저등급 및 diploidy가 많았으나 이들 상호간의 의의있는 상관성은 없었다. 그러나 전립선 선암종에서 Gleason 등급이 높을수록 종양세포의 aneuploidy가 많이 관찰되어 종양세포의 조직학적 분화도와 DNA ploidy간의 상관관계가 있음을 알 수 있었다.

### 고 안

전립선 선암종의 조직학적 분화도는 임상적 병기와 함께 특히 중요한 예후결정 인자로 알려져 있다<sup>4-10</sup>. 현재 보고된 조직학적 등급방법중 예후예측성이 좋다고 인정되어 널리 사용되는 것은 Gleason<sup>4,5</sup>과 Mostofi<sup>6</sup>, 그리고 M.D. Anderson Hospital(MDAH)<sup>8,12</sup>의 등급방법등이 있다. Gleason 등급방법은 종양세포의 세포학적인 악성도는 고려하지 않는 대신 주로 저배율상 관찰되는 종양의 증식양상을 근거로 하며, Mostofi 등급 시스템은 종양세포의 핵분화도에 따라 분류하며, MDAH법은 종양실질조직중 선형성부분이 차지하는 비율을 기준으로 한다. 예후예측성이 우월하다고 인정되는 등급방법이 연구자에 따라 달라 김등<sup>23</sup>은 MDAH시스템이 가장 우월하다고 한데 비해, 장등<sup>23</sup>은 세포학적 특징도 함께 기술을 하면 Gleason법이 임상적 진행정도를 가장 잘 반영한다고 보고하였다. 본 연구에서는 조직학적인 등급을 Gleason법을 기준으로 하였다. 그러나 임상적 병기와 의 상관관계는 유의성이 없었다.

1975년에 Dhom<sup>21</sup>은 생검된 전립선 조직 총 양에 대한 종양세포가 차지하는 비율을 백분율로 하여, I군(Group I)은 종양세포가 차지하는 비율이 10%미만, II군(Group II)은 10%이상, 생검된 조직전체가 종양으로 대체되어있는 경우에는 III군(Group III)으로 하는 분류법을 제안하면서 이러한 분류가 조직학적 분화도와 유관함을 주장하였다. 즉, 대부분의 제 1군 종양들은 조직학적 분화도가 좋았으며 제 3군 종양들은 중등도 내지는 분화가 나쁜 종양들이 대부분 이었다고 하였다. Lundberg등<sup>11</sup>도 Dhom grade와 Gleason grade간의 상관계수는 0.68( $P < 0.001$ )로서 양 분류법간에 상관성이 있음을 보고하였다. 본 검색에서도

전립선 조직 총 양에 대한 종양세포가 차지하는 비율, 즉 Dhom grade가 높을수록 조직학적 분화도가 나쁨을 알 수 있었다( $P < 0.05$ ).

인간에서 발생하는 여러 종류의 종양에서 종양세포의 악성도와 aneuploidy의 상관관계가 밀접함은 이미 알려져 있다<sup>15,16</sup>. 전립선 암종에서의 aneuploidy의 빈도는 연구자에 따라 달라 Frankfurt등<sup>17</sup>은 44.4%, Jones등<sup>18</sup>은 46%, Fordham등<sup>21</sup>은 51.4%, Lundberg등<sup>11</sup>은 68%(사배수체 44%, 이배수체 24%)로 보고하였다. 본 예에서는 32예중 10예(31.3%)에서 비정상적인 DNA stemline이 관찰되었으며, 이중 7예(21.8%)는 near-tetraploidy, 3예(9.4%)는 aneuploidy로서 타 보고자에 비해 aneuploidy의 빈도가 낮았다.

Zetterberg 및 Esposti<sup>19</sup>, Tribukait등<sup>20</sup>은 전립선 암종에서 종양세포의 악성도와 DNA ploidy level과 연관성이 있음을 보고하였다. Frankfurt등<sup>17</sup>도 전립선에 국한된 종양들은 전예가 diploidy이었으며 임상 병기가 진행되었을수록 aneuploidy의 빈도가 높았다고 하였고, 아울러 Gleason 점수가 높을수록 aneuploidy의 빈도도 많아 DNA ploidy와 Gleason 분화도를 함께 고려하면 전립선암의 예후결정에 많은 도움을 줄것으로 주장하였다. Lundberg등<sup>11</sup>은 미분화된 종양에서 aneuploidy의 빈도는 다소 높았으나, 두 변수간의 상관관계는 통계학적으로 의의가 없다( $P < 0.02$ )고 하였다. 그러나 전립선 조직 총양에 대한 종양세포가 차지하는 비율, 즉 Dhom grade, 혈중 산인산화효소(acid phosphatase)치, 전이 유무 및 환자의 나이등을 동시에 고려하면 DNA ploidy와 환자의 생존율간에 유의성( $P = 0.043$ )이 있음을 암시하였다. Jones등<sup>18</sup>에 의하면 임상적 병기가 진행될수록, 그리고 분화도가 나쁜 종양일수록 aneuploidy의 비율은 높았으나 이들 변수간의 통계학적인 유의성은 없었다고 보고하면서 전립선암의 독립적인 예후추정인자로서 DNA 함량분석의 한계성을 주장하였다.

본 연구에서는 전립선에 국한된 종양에서 저등급 및 diploidy가 많았으나 이들 상호간의 의의있는 상관성은 없었다. 그러나 Gleason 등급이 높아질수록 종양세포의 aneuploidy가 많이 관찰되어 종양세포의 조직학적 분화도와 DNA ploidy간의 상관관계가 있는 것으로 나타났다(상관계수=0.52,  $P < 0.05$ ). 그러나 추적조사기간이 짧아 생존율과의 비교는 불가능하였다.

Kallioniemi<sup>24</sup>는 같은 종양내에서 DNA함량이 다른 세포군이 유방암의 24%, 난소암의 21%에서 관찰되었으며, S-phase fraction(SPF)도 상기한 종양의 36%, 29%에서 변화가 있음을 보고하면서 종양내에 DNA clone의 이질성 개념을 제안한 바 있다. Joensuu 및 Klemi<sup>25</sup>도 갑상선 암종의 원발성 병소 및 전이된 림파절에서의 DNA ploidy를 비교 분석한 결과



대부분은 DNA 함량이 유사하였으나 21%에서는 상이하였고, 또한 같은 원발성 종양에서 D.I.가 다른 종양세포군이 관찰되어 DNA stemlines의 이질성 개념을 지지하였다. Lundberg등<sup>1)</sup>도 전립선암의 약 과반수에서 DNA 함량의 이질성을 관찰하였다고 기술하면서 종양의 부위별로 다양한 조직학적 분화도를 보이는 전립선 암종에서 조직 체취의 중요성을 강조하였다. 본 연구에서는 수레에서 파라핀 블록별로의 DNA ploidy 비교를 시행하였는데 diploid 종양의 대부분은 DNA ploidy가 동일하였으나 tetraploid 종양의 한예(No.26)에서 G2+M/GoG1 비율이 2.06과 2.22로 각각 다르게 나타나 종양내에 DNA clone의 이질성 개념을 지지하는 소견으로 생각된다.

Kallioniemi등<sup>26)</sup>은 특히 diploid DNA 함량을 가진 난소암에서 S-phase fraction(SPF)치의 분석이 종양의 예후와 상관관계가 있음을 주장하였으며, 신장아세포종에서도 세포주기 중, S 및 G2/M phases의 비율이 적은 종양에서 예후가 양호하다는 보고<sup>27)</sup>가 있다. 그러나 본 검색에서 SPF에 대한 분석은 시행치 않았다. 향후 더 많은 예에 대한 DNA 함량분석 및 장기간의 추적조사에 대한 연구 보고가 기대된다.

### 결 론

전립선 선암종의 임상적 병기 및 Gleason 등급방법에 따라 조직학적 분화도를 분류함과 아울러 DNA 함량분석을 시행하여 다음과 같은 결론을 얻었다.

1) 총 32예의 전립선 선암종의 평균연령은 71.3세였다. 임상적 병기의 분석 결과 전립선내에 국한된 종양(Stage A 또는 B)은 9예(28.1%)였고, 침윤성 암(Stage C)은 8예(25.0%), 전이성 암(Stage D)은 15예(46.9%)였다.

2) Gleason 분화도를 분석한 결과, 13예(40.6%)가 1등급(score 2~5), 9예(28.1%)가 2등급(score 6~7), 그리고 나머지 10예(31.3%)가 3등급(score 8~10)이었다. Dhom grade는 group I이 3예(9.4%), group II 8예(25.0%), group III 21예(65.6%)였다. 임상 병기와 Dhom grade를 분석한 결과 전립선조직 종양에 대한 종양세포가 차지하는 비율이 높을수록 조직학적 분화도가 나쁠 수 있었다( $P < 0.05$ ).

3) 32예중 10예(31.3%)에서 비정상적인 DNA stemline이 관찰 되었으며, 이들 중 3예는 aneuploidy (D.I.=1.19, 1.24, 1.89), 나머지 7예는 near-tetraploidy(D.I.=1.95~2.06)이었다. 임상병기와 DNA ploidy간의 상관성은 없었다.

4) Gleason 분화도와 DNA ploidy를 비교한 결과, Gleason 분화도 제 1등급에 속하였던 13예 전예(100.0%)가 diploidy이었으며, 2등급 9예중 5예(55.6%)는 diploidy, 3예(33.3%)는 tetraploidy, 나머지 1예(11.1%)는 aneuploidy 이었다. 3등급 10예중 4예

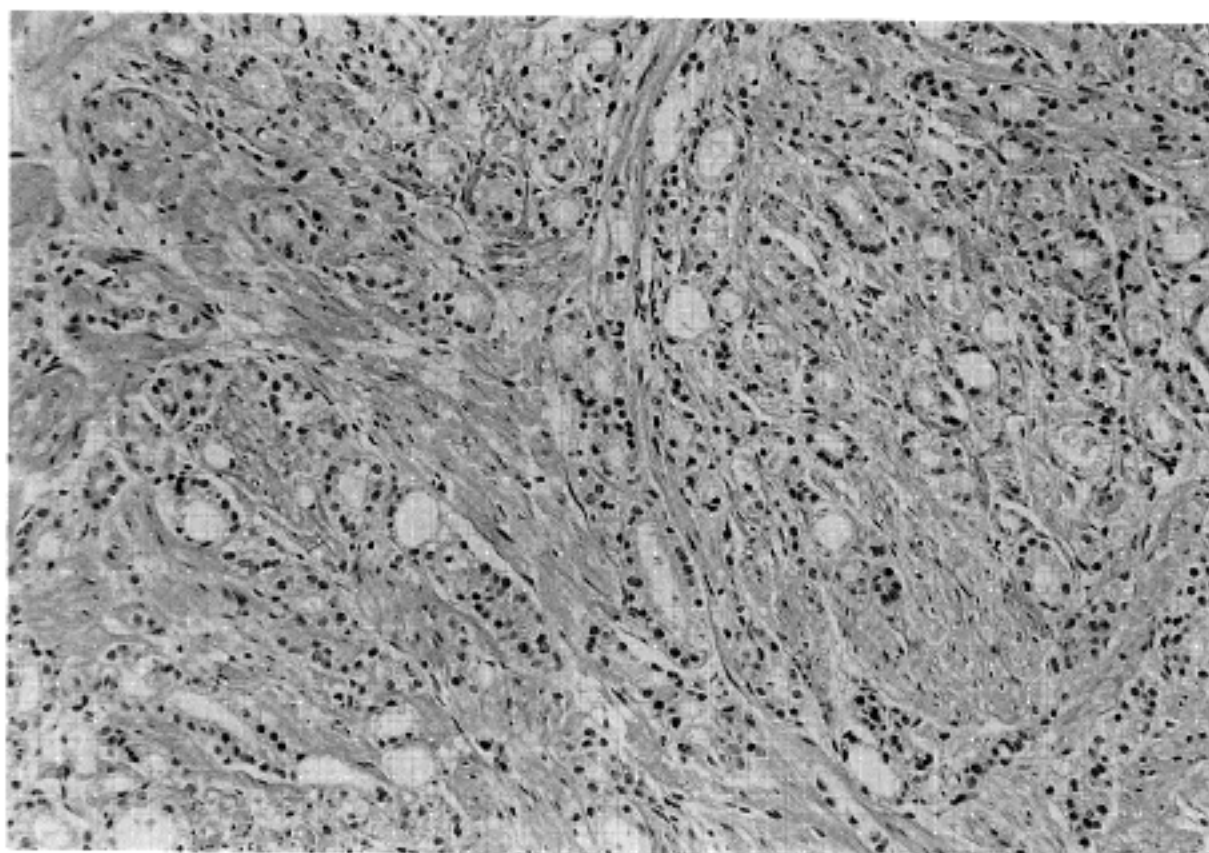
(40.0%)는 diploidy, 다른 4예(40.0%)는 tetraploidy, 2예(20.0%)는 aneuploidy이었다. Gleason 분화도와 DNA ploidy 간의 상관계수는 0.52( $P < 0.05$ )로서 Gleason 분화도가 나쁠수록 aneuploidy가 많음을 알 수 있었다.

이상과 같이 전립선 선암종의 임상적 병기와 조직학적 분화도, 그리고 DNA ploidy를 비교 분석한 결과, 전립선에 국한된 종양에서 저등급 및 diploidy가 많았으나 이들 상호간의 유의있는 상관성은 없었다. 그러나 전립선 선암종에서 Gleason 등급이 높아질수록 종양세포의 aneuploidy가 많이 관찰되어 종양세포의 조직학적 분화도와 DNA ploidy간의 상관관계가 있는 것으로 생각되었다.

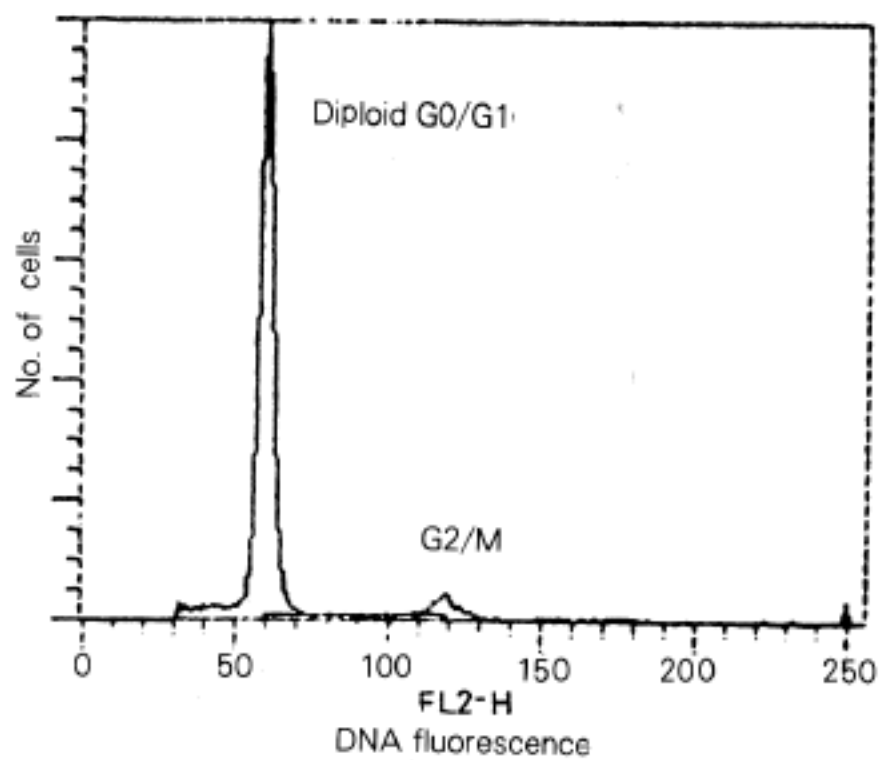
### 참 고 문 헌

- 1) Lundberg S, Carstensen J, Rundquist I. DNA flow cytometry and histopathological grading of paraffin embedded prostate biopsy specimens in a survival study. *Cancer Res* 1987; 47: 1973-77.
- 2) Fordham MVP, Burdge AH, Matthews J, Williams G, Cooke T. Prostatic carcinoma cell DNA content measured by flow cytometry and its relation to clinical outcome. *Br J Surg* 1986; 73: 400-3.
- 3) Cotran RS, Kumar V, Robbins SL. Male genital system. In: *Robbins Pathologic Basis of Disease*. 4th ed. Philadelphia; W. B. Saunders Co., 1989: 1121-25.
- 4) Gleason DF. Classification of prostatic carcinomas. *Cancer Chemother Rep* 1966; 50: 125-28.
- 5) Gleason DF, Mellinger GT. The Veterans Administration Cooperative Urological Research Group: Prediction of prognosis for prostatic adenocarcinoma by combined histological grading and clinical staging. *J Urol* 1974; 111: 58-64.
- 6) Mostofi FK. Grading of prostatic carcinoma. *Cancer Chemother Rep* 1975; 59: 111-17.
- 7) Gaeta JF, Asizwatham YE, Miller G, Murphy GP. Histologic grading of primary prostatic cancer: a new approach to an old problem. *J Urol* 1980; 123: 684-93.
- 8) Brawn PN. The differentiation of prostate carcinoma. *Cancer* 1983; 52: 246-51.
- 9) Obsterling JE, Brendler CB, Epstein JI, Kimball AW, Walsh PC. Correlation of clinical stage, serum prostatic acid phosphatase and preoperative Gleason grade with final pathological stage in 275 patients with clinically localized adenocarcinoma of the prostate. *J Urol* 1987; 138: 92-8.
- 10) Murphy GP, Gaeta JF, Pickren J, Wajsman Z. Current status of classification and staging of prostate

- cancer. Cancer* 1980; 45: 1889-95.
- 11) Cantrell BB, Decklerk DP, Eggleston JC, Boitnott JK, Walsh PC. *Pathological factors that influence prognosis in stage of prostatic cancer. The influence of extent versus grade. J Urol* 1981; 125: 516-20.
  - 12) Brawn PN, Ayala AG, Von Eschenbach AC, Hussey DH, Johnson DE. *Histologic grading study of prostate adenocarcinoma: The development of a new system and comparison with other methods-a preliminary study. Cancer* 1982; 49: 525-32.
  - 13) Hedley DW, Friendlander MS, Taylor IW, Rugg CA, Musgrove EA. *Method for analysis of cellular DNA content from paraffin-embedded archival material using flow cytometry. J Histoche Cytochem* 1983; 31: 1333-35.
  - 14) Hedley DW. *Flow cytometry using paraffin-embedded tissue; Five years on. Cytometry* 1989; 10: 229-41.
  - 15) Friedlander ML, Hedley DW, Taylor IW. *Clinical and biological significance of aneuploidy in human tumours. J Clin Pathol* 1984; 37: 961-74.
  - 16) Barlogie B, Raber MN, Schumann J, Johnson TS, Drewinko B, Schwartzendruber DE, Goehde W, Andreeff M, Freireich EJ. *Flow Cytometry in clinical cancer research. Cancer Res* 1983; 43: 3982-97.
  - 17) Frankfurt OS, Chin JL, Englander LS, Greco WR, Pontes JE, Rustum YM. *Relationship between DNA ploidy, glandular differentiation, and tumor spread in human prostate cancer. Cancer Res* 1985; 45: 1418-23.
  - 18) Jones EC, Mcneal J, Bruchovsky N, Jong G. *DNA content in prostatic adenocarcinoma. A flow cytometry study of the predictive value of aneuploidy for tumor volume, percentage, Gleason grade 4 and 5, and lymph node metastases. Cancer* 1990; 66: 752-57.
  - 19) Zetterberg A, Esposti PL. *Cytophotometric DNA analysis of aspirated cells from prostatic carcinoma Acta Cytol* 1976; 20: 46-57.
  - 20) Tribukait B, Ronstrom L, Esposti PL. *Quantitative and qualitative aspects of flow DNA measurements related to the cytologic grade in prostatic carcinoma. Anal Quant Cytol* 1983; 5: 107-11.
  - 21) Dhom G, Hautumm B. *Die Morphologie des klinischen Stadiums O des Prostatacarcinoms (incidental carcinoma). Urologe A* 1975; 14: 105-11.
  - 22) 김경호, 정순희, 박찬일. 전립선 선암종의 조직학적 등급에 관한 고찰, *대한병리학회지* 1990; 24: 236-42.
  - 23) 장세진, 이종달. 전립선 선암종의 조직학적 분화도와 예후에 관한 연구. *대한병리학회지* 1990; 24: 243-53.
  - 24) Kallioniemi OP. *Comparison of fresh and paraffin-embedded tissue as starting material for DNA flow cytometry and evaluation of intratumor heterogeneity. Cytometry* 1988; 9: 164-69.
  - 25) Joensuu H, Klemi PJ. *Comparison of nuclear DNA content in primary and metastatic differentiated thyroid carcinoma. Am J Clin Pathol* 1988; 89: 35-40.
  - 26) Kallioniemi OP, Punnonen R, Mattila J, Lehtinen M, Koivula T. *Prognostic significance of DNA index, multiploidy, and S-phase fraction in ovarian cancer. Cancer* 1988; 61: 334-39.
  - 27) Gansler T, Chatten J, Varello M, Bunin GR, Atkinson B. *Flow cytometric DNA analysis of neuroblastoma. Correlation with histology and clinical outcome. Cancer* 1986; 58: 2453-58.

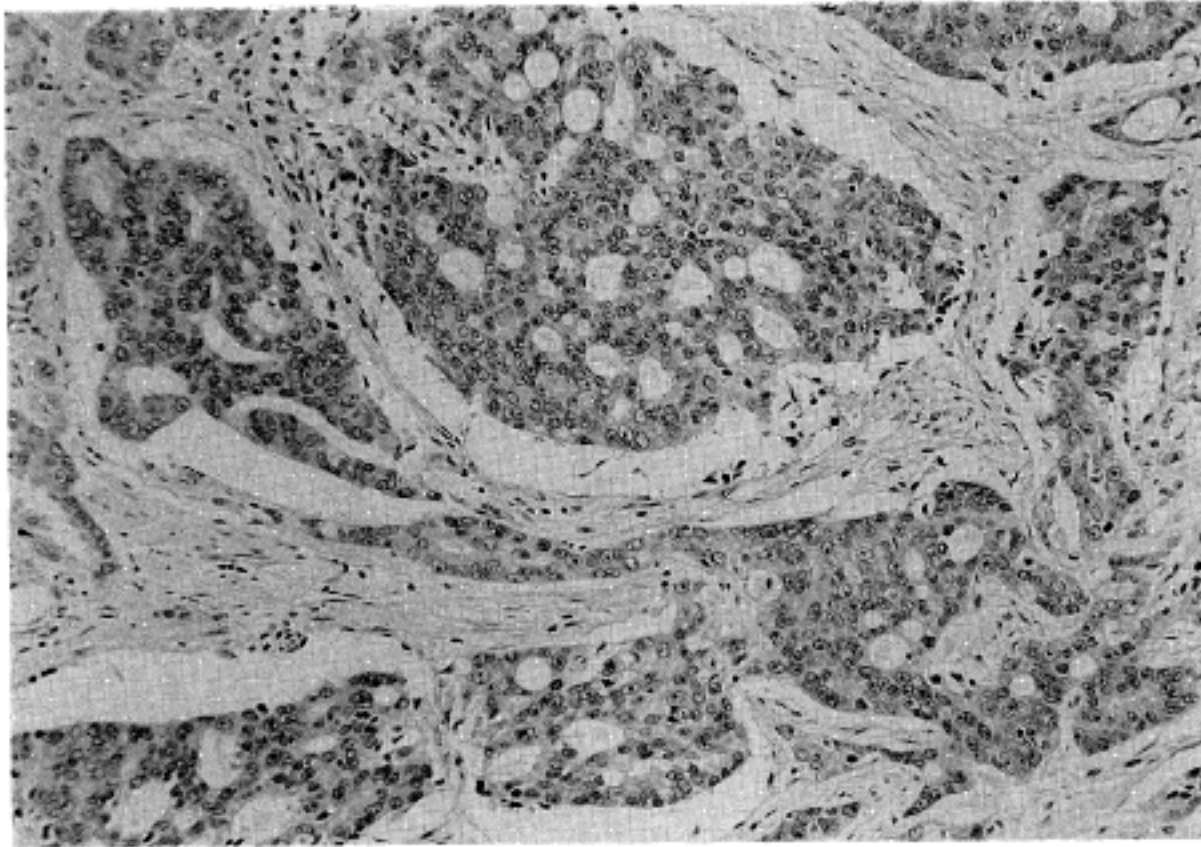


**Plate 1.** A well differentiated adenocarcinoma composed of closely packed, uniform glands lined by bland looking cells(Case No 8, Gleason's grade I, score 2-1).

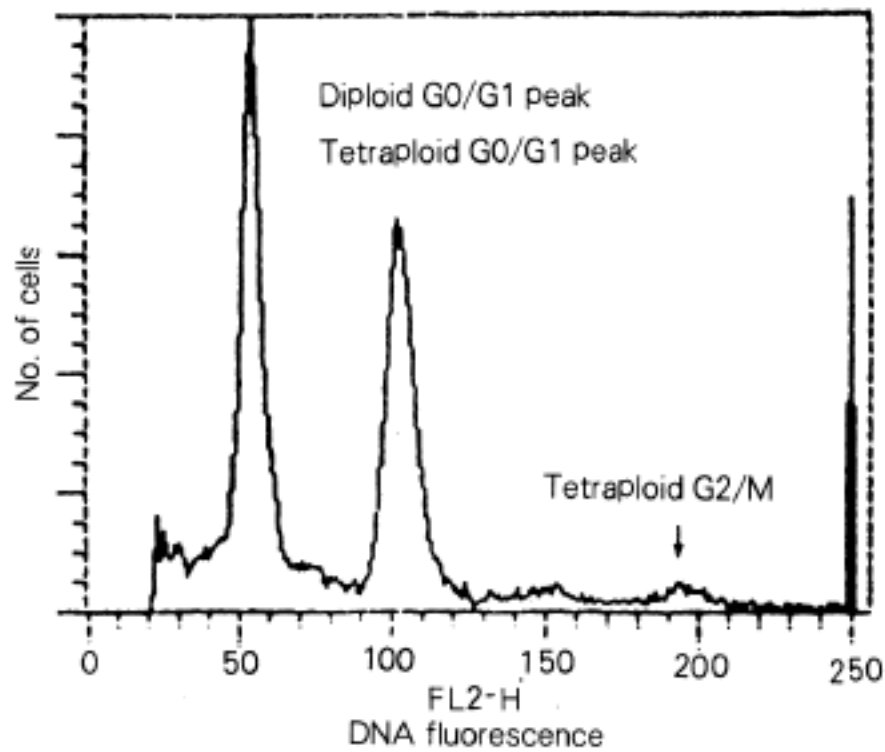


**Plate 2.** DNA histogram of cells from prostate carcinoma showing unimodal diploid distribution(Case No 8).

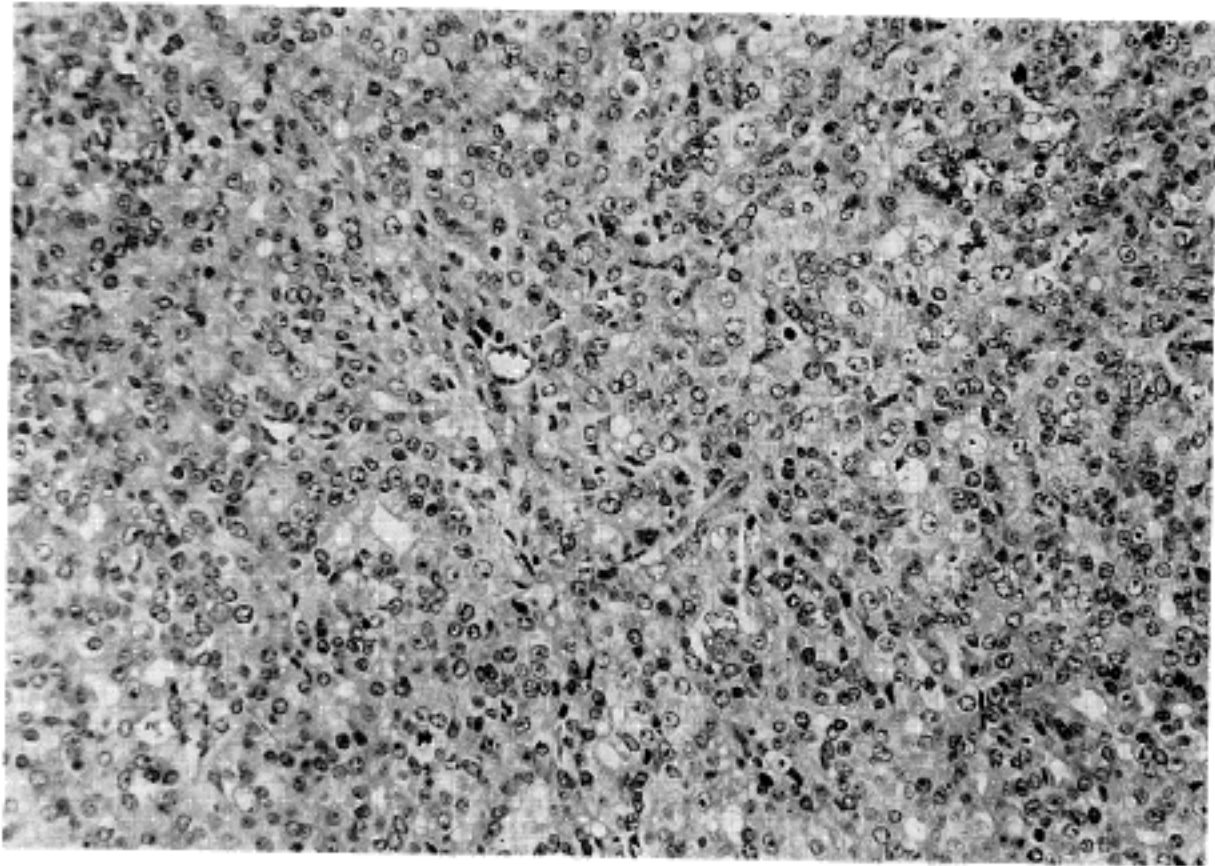




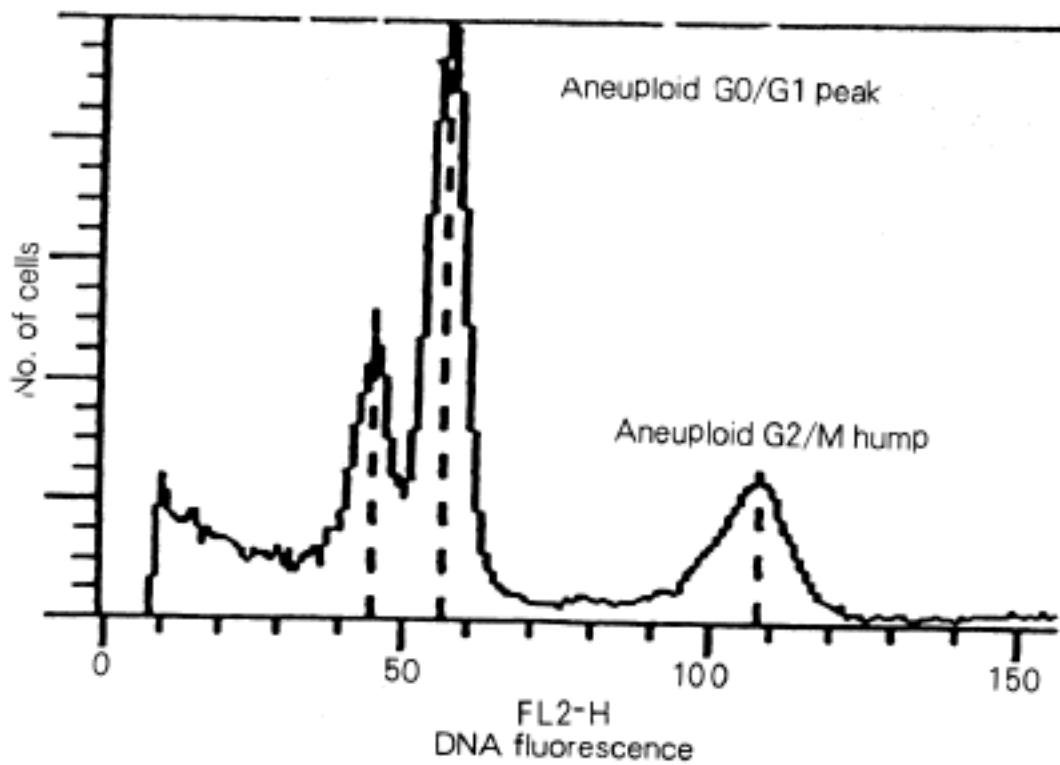
**Plate 3.** A cribriform adenocarcinoma composed of irregularly spaced, moderately differentiated glands(Case No 19, Gleason's grade II, score 3-4).



**Plate 4.** DNA histogram of Case No 28 showing a bimodal distribution of the nuclear DNA content with a diploid peak and an extra peak at the tetraploid level (DNA index=1.93, Gleason's grade III, score 4-5).



**Plate 5.** A poorly differentiated carcinoma with minimal glandular differentiation, diffusely infiltrating prostatic stroma(Case No 32, Gleason's grade III, score 4-5).



**Plate 6.** DNA histogram of Case No 32 showing a bimodal distribution of the nuclear DNA content with a diploid peak and an extra peak at the aneuploid level(DNA index=1.24).