

유세포측정기에 의한 소화기간염종양의 DNA 분석

연세대학교 원주의과대학 병리학교실 및 의과대학 병리학교실*

조미연 · 홍순원 · 정순희 · 김호근* · 박찬일*

Flow Cytometric DNA Analysis of Gastrointestinal Stromal Tumors

Mee-Yon Cho, M.D., Soon-Won Hong, M.D., Soon-Hee Jung, M.D.
Hogeun Kim, M.D.* and Chanil Park, M.D.*

Department of Pathology, Wonju College of Medicine, Yonsei University
and Department of Pathology, College of Medicine, Yonsei University*

To evaluate the correlation between the histologic grade and DNA ploidy or proliferation index/S phase fraction (SPF) of gastrointestinal stromal tumors, we performed the DNA analysis using the flow cytometry. Paraffin embedded tissue samples of 57 gastrointestinal stromal tumors were used. The sites of the tumors were: stomach (28), small intestine (23), and large intestine (6). DNA index, proliferative index, and SPF by the flow cytometry were compared with histologic grade. The histologic grade of the gastric tumors were benign (12), borderline (10), and malignant (6). Those of the small intestinal tumors were benign (2), borderline (13), and malignant (8). The large intestine were borderline (2), and malignant (4). In stomach, aneuploidy was found in 25.0% of benign, 40.0% of borderline, and 100% of malignant. And there was statistically significant correlation between the histologic grade and ploidy ($p < 0.05$). By contrast, small and large intestinal tumors showed more frequent aneuploidy in benign than in malignant. The proliferative index was correlated with the histologic grade in gastric tumors ($p < 0.05$), but the SPF was not. In conclusion, the ploidy and proliferative index of gastric tumors are closely correlated to the histologic grade. However, aneuploidy in tumors of the small and large intestine were difficult to predict the malignancy. (*Korean J Pathol* 1997; 31: 608~616)

Key Words: Gastrointestinal stromal tumor, Flow cytometry, DNA ploidy, Histologic grade, Prognostic factor

서 론

소화기간염종양은 소화기에 발생하는 원발성 비

접 수: 1996년 12월 17일, 게재승인: 1997년 4월 17일

주 소: 강원도 원주시 일산동 162, 우편번호 220-701

연세대학교 원주의과대학 병리학교실, 조미연

본 논문은 연세대학교 신입교수연구비 지원에 의해 이루어진것임.

상피세포 기원의 종양으로써 오랜 기간 동안 대부분 근층에서 기원한 평활근종 또는 평활근육종이라고 생각하였으나 면역조직화학염색과 전자현미경적 검사를 통해 다양하고 복잡한 분화가 보임이 기술되면서 기원세포와 용어에 관한 논란이 많았다. 따라서 최근에는 종양세포의 기원 및 분화가 다양함에 의거하여 소화기간염종양(gastrointestinal stromal tumor, GIST)이라는 용어를 사용하고 있다¹⁻⁴. 또한 악성의 판정에 관해서도 논란이 많은데 전이나 주

변장기로의 침윤과 같은 명백한 악성의 근거가 없는 경우에는 악성도를 평가할 수 있는 객관적이고 명백한 기준이 없다. 병리학적으로 예후를 측정하는 인자로서 크기, 괴사유무, 유사분열의 수, 세포밀집도, 세포의 다형성이 기술되었는데 이들 중 유사분열의 수가 중요하게 강조되었다^{1,2,5}. 그러나 유사분열의 판정은 변성된 세포의 농축된 핵과 유사할 수 있어 관찰자간의 오차가 발생할 수 있고 재현율이 낮다는 점이 지적된 바 있다⁶. 이에 종양세포의 증식능력을 측정하는 방법인 Ag-NORs 검색, 증식세포 핵항원과 Ki-67등에 대한 면역조직화학염색등의 유용성에 대한 연구가 있었는데 이 방법들 역시 양성 반응의 판정과 등급판정에 있어서 관찰자간의 오차가 발생할 수 있고 단독적인 기준보다는 다른 병리학적인 인자와 함께 보조적으로 사용하는 것이 좋겠다는 보고가 있다⁷⁻⁹. 유세포 측정기는 짧은 시간내에 많은 종양세포의 DNA 량과 배수성(ploidy pattern)을 분석하여 종양의 예후를 추정하는데 이용하는 객관적이고 재현율이 높은 검사방법으로써 여러 종양에서 예후추정에 관한 의의가 보고되어 있다¹⁰. 최근에는 소화기간염종양을 대상으로 DNA 분석을 시행한 소수의 연구¹¹⁻¹⁶도 있었는데 그 결과에서 DNA 지표가 비배수성인 경우 종양의 예후가 나쁠 것을 추정할 수 있는 객관적인 인자라고 보고하였다. 그러나 이들은 위장만을 대상으로 하였거나 발생부위를 고려하지 않고 분석 하였다. 병리학적인 소견으로 악성을 구분할 때 크기와 유사분열에 대한 기준을 위장과 소장 및 대장에 다르게 적용해야함을 보고한 것과 소장 및 대장에 악성종양의 빈도가 더 높다는 보고¹⁷⁻²⁰를 고려하면 종양의 발생 부위별로 생물학적 성격에 차이가 있을 가능성을 생각하여야 할 것이다. 이에 저자들은 파라핀에 포매된 소화기간염종양을 이용하여 유세포 측정기로 DNA 분석을 시행하고 DNA 배수성, 증식지수 및 증식분획과 병리학적인 등급과의 연관성을 알아봄으로써 DNA 배수성, 증식지수 및 증식분획이 위장과 소장 및 대장의 발생부위별로 차이가 있는지를 비교해 보고 예후추정 인자로서의 의의 및 유용성을 검토하고자 한다.

재료 및 방법

1. 연구재료

1981년부터 1995년까지 연세대학교 산하 3개 의료기관에서 외과적으로 절제된 소화기간염종양을 대상으로 하였고 생검에 의해 진단된 예는 제외하였다.

외과적으로 절제된 소화기 간염종양으로써 임상기록지와 병리학적인 검사 결과의 검토가 가능하고 파라핀에 포매된 조직으로 유세포측정기에 의한 DNA 분석을 시행할 수 있었던 예는 위장에 발생한 예가 28예, 소장은 23예, 대장은 6예로 총 57예였다. 각 예의 임상기록지에서 수술소견, 진단당시 원격전이 유무, 추적관찰과 수술 후 경과를 검토하였다.

2. 연구방법

1) **병리학적인 진단**: 종양세포의 분화에 관계없이 세포의 모양에 따라 방추형과 상피양형으로 분류하였고, 조직학적 등급별로는 양성, 경계성, 악성으로 분류하였다. 발생부위별로 나누어 위장의 경우는 Evans 등¹⁷의 제안에 따라 종양의 크기가 5 cm 미만이며 유사분열의 수가 10개의 고배율 시야(Olympus BH2 대물렌즈 $\times 40$) 당 0개 이하로 관찰될 때는 양성, 크기가 5 cm 이상이고, 괴사가 있으며, 유사분열이 10개의 고배율 시야당 1개 이상 관찰되면 악성으로 판정하였다. 그 사이의 경우 즉, 크기는 5 cm 이상이나 유사분열 수가 10개 고배율 시야당 1개 미만이고 세포밀집도는 높은 경우 또는 크기가 5 cm 미만이나 세포밀집도가 매우 높고 유사분열이 10개의 고배율 시야당 1개 또는 2개 관찰되는 경우는 경계성으로 하였다. 소장과 대장의 경우는 1984년 Appelman이 십이지장 종양을 대상으로 연구한 논문¹⁸을 인용하여 크기가 4 cm 미만이며 20개의 고배율 시야당 유사분열이 0개 이하인 경우 양성, 크기가 4 cm 이상이고 20개의 고배율 시야당 1개 이상의 유사분열이 관찰되면 악성으로 분류하였으며 그 사이의 경우는 경계성으로 하였다.

2) **유세포측정기에 의한 DNA 분석**: 포르말린에 고정된 후 파라핀에 포매한 조직을 50 μm 두께로 2~3개 절단하여 탈파라핀과 함수과정을 거친 다음 37°C에서 0.5% pepsin(pH 1.5)(DIFCO, Michigan USA)에 30분간 부란한 후 세포부유액을 만들었다. Pepsin의 여분활동을 제거하기 위하여 4°C 냉장고에 10분간 두었다가 원심분리로 침전물만을 얻어 RNase(Sigma, USA)에 30분간 부란하였다. 나일론 망사(37~54 μm)에 걸러 Coulter counter로 세포의 수를 측정하고 propidium iodide(50 $\mu\text{l/ml}$)(Sigma, USA)로 염색한 후 Becton-Dickinson사의 FACScan내 Cell FIT soft ware를 이용하여 DNA 분석을 하였다. DNA 지수, 증식지수와 증식분획을 비교하였는데 비배수성은 DNA 지수가 1.05 이상인 경우로 하였고, 2개 이상의 비배수성 peak가 있으면 다배수성으로 하였다. 비배수

성의 증식지수와 증식분획은 비정상군(abnormal peak)의 S+G₂M과 S phase fraction(SPF) 값을 각각 비교하였으며 다배수성인 예들은 증식지수와 증식분획의 비교에서 제외하였다.

3) 병리학적 등급과 유세포 측정기를 이용한 DNA 분석 결과의 비교: 종양의 발생부위를 위장, 소장 및 대장으로 구분하여 각 발생 부위별로 양성, 경계성, 악성의 병리학적 등급과 유세포 측정기에 의한 DNA 배수성, 증식지수와 증식분획의 연관성을 각각 비교하고, SPSS PC+로 통계학적 의의를 검토하였다.

연구 결과

1. 추적관찰 결과

진단당시 원격전이를 보인 예는 위장이 3예, 소장이 3예, 대장은 2예였고, 전이부위는 간과 림프절이 가장 빈번하였다. 총 57예 중 30예에서 추적관찰이 가능하였는데 추적관찰기간은 12개월에서 60개월로 평균 31.2개월이었다. 추적관찰기간 중 사망이 판명된 예는 위장이 3예, 소장이 6예, 대장이 2예였으며 위장에 발생한 3예는 모두 1년 이내에 사망하였고, 소

장의 경우는 6예 중 5예는 1년에, 1예는 2년에 각각 사망하였으며, 대장의 2예는 1년과 4년후에 각각 사망하였다.

2. 병리학적 검사

위장의 경우 양성은 12예, 경계병변은 10예, 악성은 6예였고, 소장의 경우 양성은 2예, 경계병변은 13예, 악성은 8예였으며, 대장의 경우 경계성 병변은 2예, 악성은 4예로(Table 1) 소장과 대장에 악성종양의 빈도가 위장에 비해 높았다. 추적관찰중 사망한 11예는 모두 악성이었고 3예는 진단당시 원격전이가 있었는데 2예는 간에, 1예는 간과 림프절에 전이병소가 있었다. 또 다른 2예는 주변장기와의 유착 및 침윤이 있었다.

3. 유세포측정기에 의한 DNA 분석

유세포측정기에 의한 DNA 검사결과의 표준오차(coefficient of variance: CV)는 3예를 제외한 모든 예가 2.7에서 7.4의 범위로써 1992년 DNA cytometry consensus conference에서 수락하는 범위인 8 이하였으나, 3예는 9.5, 10.2, 15.6으로 매우 높은 CV를 보였는데 이들은 DNA 지수가 각각 1.66, 1.24, 1.34로 모두 비

Table 1. Number of GI stromal tumors according to the sites and histologic grades

Sites Histologic grades	Stomach (%)	Small intestine (%)	Large intestine (%)	Total (%)
Benign	12(42.9)	2(8.6)	0(0.0)	14(24.6)
Borderline	10(35.1)	13(56.5)	2(33.3)	25(43.8)
Malignancy	6(21.4)	8(34.8)	4(66.7)	18(31.6)
Total	28(100.0)	23(100.0)	6(100.0)	57(100.0)

Table 2. Result of DNA ploidy pattern according to the sites

Sites DNA ploidy	Stomach (%)	Small intestine (%)	Large intestine (%)	Total (%)
Diploidy	15(53.6)	13(56.5)	3(50.0)	31(54.4)
Non-diploidy	13(46.4)	11(43.5)	3(50.0)	27(45.6)
Aneuploidy	9	10	2	21
Multiploidy	4	1	1	6
Total	28(100.0)	23(100.0)	6(100.0)	57(100.0)

배수성이었다. 조직학적 등급에 관계 없이 비배수성의 빈도를 보면 위장이 46.4%, 소장이 47.8%, 대장이 50%였다(Table 2). 조직학적 등급과 연관하여 보았을 때 위장에 발생한 경우는 비배수성을 보인예가 양성은 25.0%, 경계병변은 40.0%, 악성은 100%로 조직학적 등급이 높아질수록 비배수성의 빈도가 높아짐을 알 수 있었다. 소장의 경우는 양성 0.0%, 경계병변의 69.2%, 악성의 25.0%가 비배수성이었으며 대장은 경계병변의 50%, 악성의 50%가 비배수성으로 조직학적 등급과 연관성이 없었다(Table 3). 추적

조사가 가능하였던 30예 중 2년 이내에 사망한 예로써 위장에 발생한 예는 모두 비배수성이었으나 소장은 6예 중 1예는 비배수성, 5예는 이배수성이었고, 대장은 2예 모두 이배수성이었다. 발생부위에 따른 각 조직학적 등급별 증식지수는 위장의 경우만 조직학적 등급과 연관이 있었고 소장과 대장의 예는 연관이 없었다(Table 5). 증식분획도 위장에서는 조직학적 등급이 높을수록 증가하는 경향이 있으나 통계학적으로 의의는 없었고 소장의 경우는 연관성이 없었으며 대장의 경우도 예가 너무 적어 연관성

Table 3. Incidence of aneuploidy in gastrointestinal stromal tumors according to the histologic grades and sites

Sites Histologic grades	Stomach (%)	Small intestine (%)	Large intestine (%)	Total (%)
Benign	3/12(25.0)	0/ 2(00.0)	—	3/14(21.4)
Borderline	4/10(40.0)	9/13(69.2)	1/ 2(50.0)	14/25(56.0)
Malignancy	6/ 6(100.0)	2/ 8(25.0)	2/ 4(50.0)	10/18(55.6)
Total	13/28(46.4)	11/23(47.8)	3/ 6(50.0)	27/57(47.4)

Table 4. Comparison of the ploidy pattern according to the survival time

Sites Ploidy Groups	Stomach		Small intestine		Large intestine		Total
	D	A	D	A	D	A	
Low-risk	0	3	1	1	0	2	7
High-risk*	0	3	5	1	2	0	11
Total	0	6	6	2	2	2	18

* defined as the death within 2 years after the diagnosis

Table 5. Comparison of the median proliferative index according to the histologic grades and sites

Sites Ploidy Histologic grades	Stomach		Small intestine		Large intestine	
	D	A	D	A	D	A
Benign	6.6	3.9	5.4	—	—	—
Borderline	4.6	14.9	10.8	12.7	7.5	9.3
Malignancy	—	27.5	8.9	7.1	12.5	13.8

D: diploidy
A: aneuploidy

Table 6. Comparison of the median S phase fraction(SPF) according to the histologic grades and sites

Ploidy Histologic grades	Sites	Stomach		Small intestine		Large intestine	
		D	A	D	A	D	A
Benign		2.6	2.2	3.5	-	-	-
Borderline		3.0	8.1	4.7	4.2	3.1	3.4
Malignancy		-	12.5	3.6	4.2	8.0	6.1

D: diploidy

A: aneuploidy

을 알 수 없었다(Table 6).

고 찰

소화기간염증양의 유세포측정기를 이용한 DNA 분석에 대해서는 1981년 Kimura등¹¹이 처음으로 의의있는 예후추정인자라고 보고하였으며 그후로 생검 또는 외과적으로 절제된 예들 대상으로한 연구들이 보고되었다¹¹⁻⁶. 다른 여러 종양에서와 마찬가지로 소화기간염증양에서도 DNA 비배수성은 악성종양에서 빈번히 관찰되고 특히, 위장의 평활근육종에서는 DNA 비배수성이 종양의 크기, 조직학적 등급, 생존율과 유의한 연관이 있는 반면 양성종양은 대부분 이배수성을 보이므로 DNA 배수성은 유용한 예후인자라고 기술하였다. 본 저자들은 외과적으로 절제된 소화기간염증양 57예를 대상으로 파라핀에 포매된 조직을 이용하여 유세포측정기를 이용한 DNA 분석을 시행하였는데 CV는 3예를 제외한 모든 예가 2.7에서 7.4의 범위로 허용범위인 8.0 이하였고 이배수성인 예는 대부분 2.7에서 5.9의 범위에 속하여 신빙성이 높은 결과라고 판단된다. CV가 높았던(9.5, 10.2, 15.6) 3예도 각각 DNA 지수가 1.66, 1.24, 1.34로써 뚜렷한 비배수성을 보였는데 near-diploid 종양집단을 놓쳤을 가능성은 배제할 수 없으나 CV가 높아서 이배수성으로 잘못 분석된 예는 없다고 생각된다. 발생부위를 위장, 소장, 대장으로 나누어 비교하였을때 위장에 발생한 예는 조직학적 등급과 비배수성의 빈도간에 유의한 연관이 있어 다른 보고들과 일치된 결과이었으나 발생한 부위를 고려하지 않고 조직학적 등급과 DNA 비배수성의 빈도를 비교하였을때 유의한 연관성을 관찰할 수 없었다. 위장에 발생한 예 중 악성인 예는 6예 모두 비배수성이었고 양성이면서 비배수성인 3예는 추적

기간 중 계속 생존해 있었는데 조직학적 소견상 1예는 총상신경종과 유사한 신경세포의 분화와 주변 조직으로의 침윤성 성장을 보였으며 2예는 세포의 이형성이 다른 예에 비하여 심한 점이(Fig. 1) 특이하였다. 그러나 소장과 대장의 예에서는 이와 같은 연관성을 찾을 수 없었고 악성에 비해 양성이나 경계성 종양에서 비배수성의 빈도가 더 높은 것을 알 수 있었다. Kiyabu등¹³이 41예의 소화기간염증양을 대상으로 DNA 분석과 분열기 세포를 구별할 수 있는 p105에 대한 면역형광염색을 시행하였던 연구에서 악성종양의 54%가 비배수성이었고 DNA 비배수성인 경우 생존율이 낮은 경향이 있고 조직학적 등급과 연관이 있음을 보고하면서 DNA 배수성이 종양의 크기, 유사분열 수 등 개개의 병리학적 예후인자와는 연관이 없다고 하였다. 이는 추적관찰을 시행하였던 여러 연구에서 예후인자로서 조직학적 등급이 매우 유의하고 특히 종양의 크기와 유사분열 수가 의의 있는 것으로 보고되었지만 개개의 인자가 독립적인 의의를 갖는 것이 아니기 때문에 여러 인자들을 종합하여 예후를 판정하여야 의미가 있음을 재시하는 결과이다. 이 연구에서는 14예에서만 추적관찰이 가능하였는데 1년 이내에 사망한 예는 7예였고 이 중 6예는 비배수성이었으며 장관에 발생한 1예는 이배수성이었다. 비배수성을 보인 6예 중 2예는 위장에, 4예는 장관에 발생하였다. 본 연구에서 조직학적 등급상 악성종양의 빈도가 위장은 28예 중 6예(21.4%), 소장은 23예 중 8예(34.8%), 대장은 6예 중 4예(66.7%)로써 소장과 대장에서 높은 것을 알 수 있었으며 이는 다른 연구의 결과와도 일치된 것이었고²²⁻²³ 소장 및 대장의 예는 위장의 예와는 다른 생물학적 특성을 가지고 있음을 추측할 수 있는 소견이다. 추적조사가 가능하였던 30예 중 11예가 2년 이내에 사망하였는데 2년 이내에 사

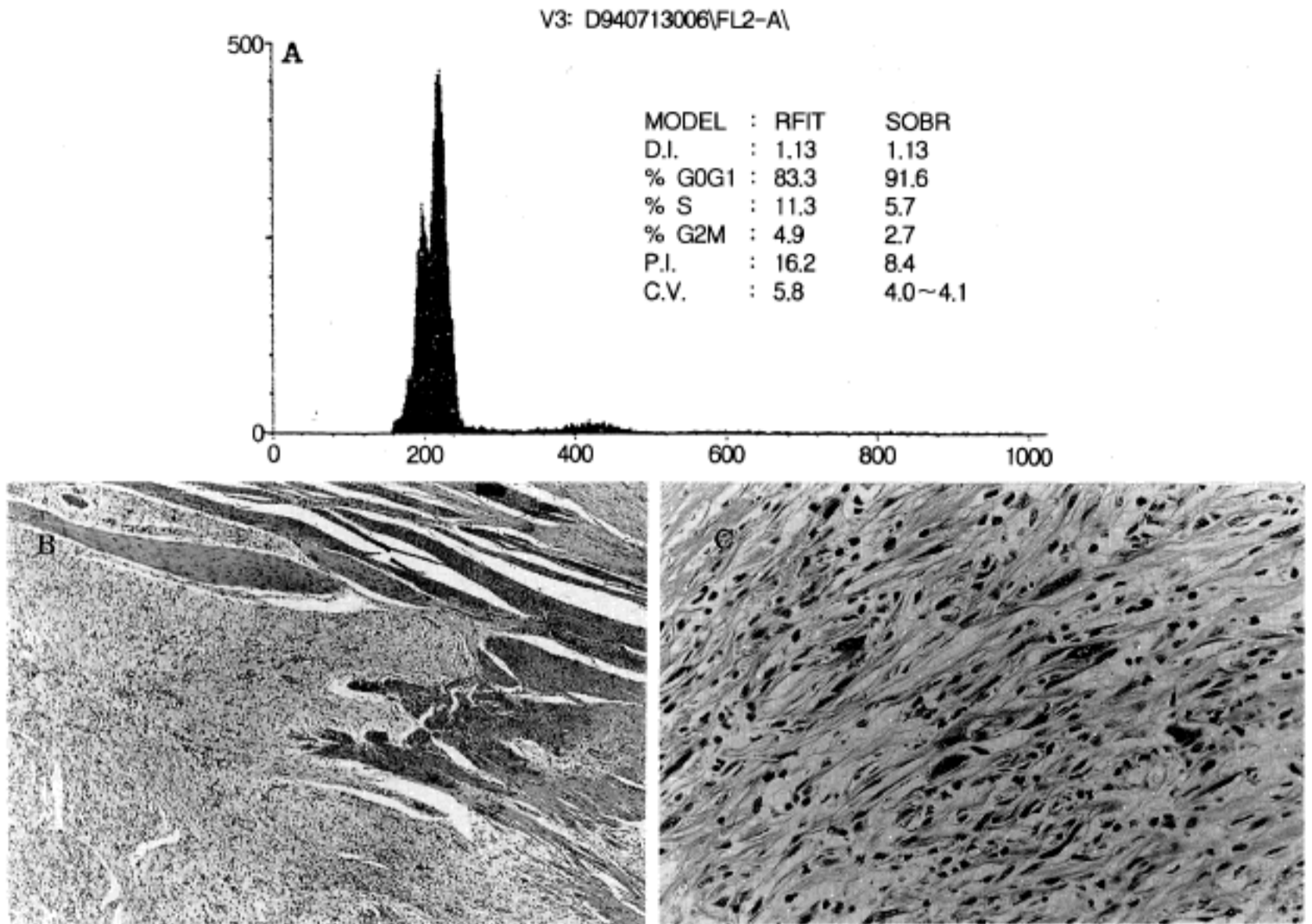


Fig 1. Histogram(A) and histologic findings of three benign gastric stromal tumor showing aneuploidy. One case shows plexiform neurofibroma like histologic findings with infiltrative growth pattern(B x40) and two cases show marked nuclear pleomorphism(C x200).

망한 고등급 악성종양은 위장에 3예, 소장 6예, 대장에 2예였다. 이중 소장 6예와 대장 2예의 고등급 악성종양은 모두 조직학적 소견상 위장에 발생한 종양의 소견과 유사하여 조직학적 소견만으로는 평활근육종을 생각할 수 있었으나 desmin, smooth muscle actin, s-100 단백질, neuron specific enolase(NSE) 등에 대한 면역조직화학염색상 뚜렷한 분화를 알 수 없었다. 이들의 크기는 6 cm에서 28 cm의 범위였고, 유사분열은 10개의 고배율 시야당 5개에서 20개의 범위로 빈번하였으며 고세포밀집도와 괴사가 있었다. 이중 소장의 2예는 진단 당시 간에 원격전이 병소가 있었다. 유세포분석기에 의한 DNA 분석상 이들 6예 중 비배수성인 예는 1예였고, 나머지 5예는 이배수성을 보였는데 진단 당시 원격전이가 있었던 2예 모두 이배수성이었으며(Fig. 2), 대장도 2예 모두 이배수성을 보여 예후와의 연관성을 찾을 수 없

었다. 이는 소화기간염종양이 조직학적으로는 유사하지만 서로 다른 부위에 발생한 종양에 동일한 진단 기준을 적용할 수 없음^{2,17-22}을 뒷받침하는 소견이고 유세포분석기에 의한 DNA 분석의 결과는 발생 부위별로 의의를 다르게 해석해야 함을 알려 주는 것으로 생각된다.

그러나 Cooper 등¹⁵은 102예를 검사한 연구에서 발생한 부위에 따른 악성종양의 빈도에 차이가 없으며 발생 부위에 관계없이 DNA 배수성이 중요한 예후인자라고 보고하여 본 연구의 결과와는 차이가 있었다. 그러나 이는 검사된 종양의 발생 부위가 위장 68예, 소장 24예, 식도 6예, 대장 4예였고 추적 관찰은 75예에서 가능하였는데 종양으로 인해 사망한 예는 식도 1예, 위장 6예, 소장 2예, 대장 1예로 주로 위장의 예가 분석되었다고 생각된다. 따라서 재발 또는 사망 등으로 종양의 결과를 알 수 있는 많

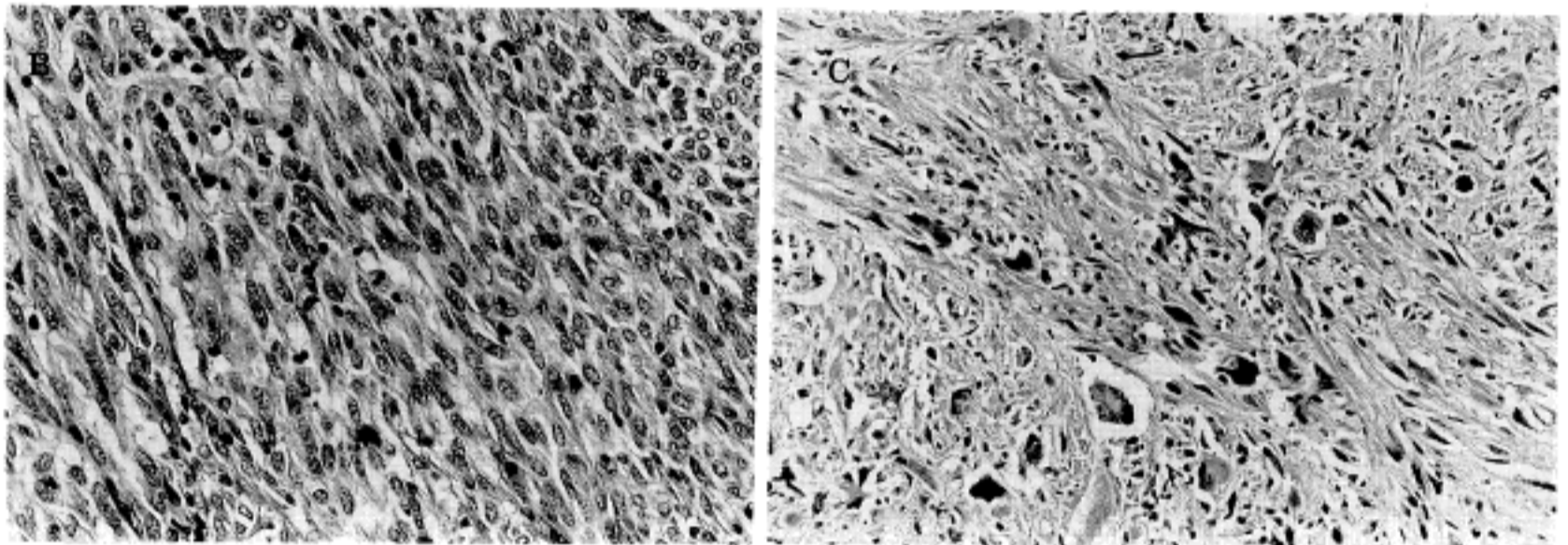
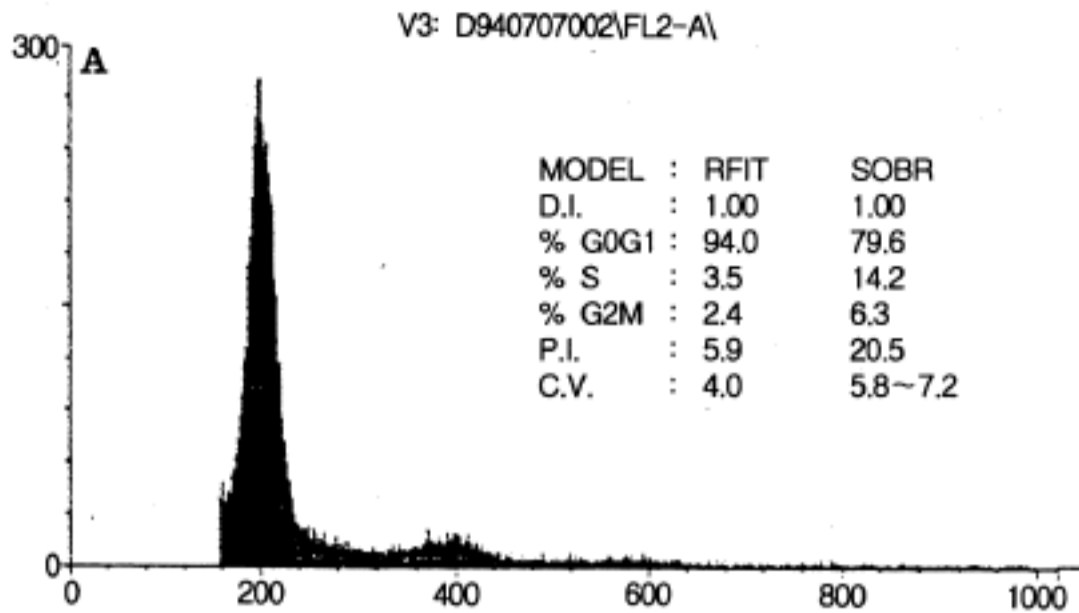


Fig. 2. Photographs show histogram(A) and histologic findings of malignant intestinal stromal tumors showing diploidy. The tumors are composed of spindle cells(B) or epithelioid cells(C) and show frequent mitosis and high cellularity($\times 200$).

은 예들이 분석되어야 악성종양의 예후판정인자로써의 의의를 정확하게 알 수 있다고 사료된다. DNA 분석에 관한 보고 중 Cunningham등¹⁶의 보고가 추적 관찰을 한 122예를 분석한 것으로 가장 많은 예들 검사하였는데 다변량분석상 50개의 고배율시야당 11개 이상의 유사분열 수와 원격전이가 유의한 예후인자이고, 원격전이의 유무를 모르는 경우 유사분열 수와 G₂M peak의 비배수성이 의의 있다고 기술하였으며 원위부에 발생한 종양이 근위부에 발생한 것보다 예후가 나쁘다고 하여 본 연구의 결과와 일치되는 점이 많다고 생각된다.

면역조직화학염색이 종양세포의 분화를 아는 방법으로써 통용되면서 이전에는 소화기에 발생한 간엽종양의 대부분이 평활근의 분화를 보인다고 생각하였던 것과는 달리 다양하고 복잡하며 일관성이 없

다는 것이 알려졌고 분류 및 악성판정에 관한 논란이 많았는데 최근 한 문헌에서는 소화기간엽종양을 종양세포의 분화에 따라 4군으로 분류하였다¹. 제 1 군은 면역조직화학염색과 전자현미경적으로 평활근의 분화를 보이는 예이고, 제 2 군은 신경분화를 보이는 예로 면역조직화학염색보다는 전자현미경적 소견에 기초하여 진단할 수 있으며 악성종양으로 간주된다. 제 3 군은 평활근과 신경, 모두의 분화를 보이는 예이며 제 4 군은 면밀한 면역조직화학염색과 전자현미경검사를 통해서도 아무런 분화를 확인할 수 없는 예로써 일부 연구자들은 좁은 의미의 소화기간엽종양이라는 용어는 제 4 군에 속하는 예에 국한해서 사용해야 한다는 의견이 있다. 이와같이 소화기간엽종양을 엄밀히 구별하기 위해서는 면역조직화학염색과 전자현미경검사가 반드시 필요한

데 면역조직화학적 검사의 결과가 매우 다양하고, 비특이적이라는 점과 전자현미경적 검사는 종양의 매우 국소적인 부분만이 검사되고 파라핀에 포매된 조직을 이용할 경우 정확한 결과를 얻을 수 없다는 점은 이 종양의 진단을 더욱 어렵게하는 문제이다. 본 연구에서는 검사한 모든 예를 전자현미경적 검사를 시행하지 못하였으므로 신경분화만 보이는 예를 따로 구별하는 등의 분화에 따른 분류는 하지 못하였는데 광학현미경소견이나 면역조직화화학염색상 위장에 발생한 1예가 총상신경종과 유사한 소견을 보인 이외에 신경종양의 특성만을 보인 예는 없었으며 병리학적 검사 소견중 크기와 유사분열에 비중을 두고 Evans¹⁷와 Appelman¹⁸이 제시한대로 조직학적 등급을 구별하였다. 유세포분석기에 의한 DNA 분석이 종양의 예후와 연관성이 있다고 보고한 연구들에서 DNA 배수성이 독립적인 예후인자이기 보다는 조직학적 소견에 보조적인 정보를 제공한다고 기술한 점¹⁰⁻¹⁶과 가장 중요한 예후추정 인자로서 원격전이, 크기 및 유사분열의 수등 조직학적 등급을 강조한 연구결과들^{1,2,5,15,16}을 본 연구의 결과와 종합할 때 소화기간암종양의 예후추정인자로서 유세포분석기를 이용한 DNA 분석은 위장에 발생한 예에 한해서 병기 및 조직학적 소견에 보조적인 정보를 제공할 수 있다고 사료된다.

증식지수와 증식분획의 검사에서 비배수성인 경우는 비정상군의 S+G₂M과 SPF를 고려하였고, 이배수성인 예들과 비배수성인 예들을 따로 비교하였으며 다비배수성인 경우는 비교에서 제외하였다. 다비배수성인 예는 위장이 4예, 소장이 1예, 대장이 1예였다. 증식지수는 위장의 예에서만 조직학적 등급과의 유의한 연관이 있었으며 증식분획도 통계학적으로 유의한 연관성은 없었지만 위장에 발생한 예에서만 조직학적 등급과 연관성이 있는 경향을 나타내었다. 소장과 대장의 예는 증식지수와 증식분획 모두 조직학적 등급과 연관이 없었는데 이는 다비배수성을 제외하여 각 그룹별 증례수가 적고 비배수성인 예는 정확한 계산이 어려우므로 결과가 부정확할 수 있어 결론을 내릴 수 없으며 더 많은 증례의 비교가 필요하다고 생각한다. 각 장기별 증식지수와 증식분획을 Table 5와 6에 제시하였는데 각 군별 증례의 수가 작고 증례간에 수치의 차이가 커서 평균을 구할 경우 대부분의 실제값과 차이가 커지므로 중앙값을 제시하였다. 조직학적 등급에서 유사분열의 수가 중요함에 착안하여 추가로 저자들은 증식세포해항원을 이용한 면역조직화화학염색을 시행

하였는데 80~90% 이상의 종양세포가 양성반응을 보였고 조직학적등급 및 예후와의 연관성도 없었다. 이에 저자들은 소화기간암종양의 예후를 추정하기 위해서는 종양의 크기, 괴사등의 육안검사 및 hematoxyline-eosin 염색에 의한 통상적인 조직학적 검사가 가장 중요하며 방사선소견과 수술소견상 원격전이 병소의 유무, 발생부위등을 고려하여 진단기준 및 DNA 분석결과를 적용하는 것이 중요하다고 사료된다.

결 론

외과적으로 절제된 57예의 소화기간암종양을 대상으로 유세포분석기에 의한 DNA 분석을 시행하여 DNA 배수성, 증식지수 및 증식분획과 조직학적 등급간의 연관성을 알아보고 예후인자로서의 유용성을 알아보려고 하였다. 조직학적 등급상 양성은 14예, 경계성은 25예, 악성은 18예였다. 유세포분석기에 의한 DNA 배수성은 위장에 발생한 예의 경우 양성은 25.0%, 경계성은 40%, 악성은 100%에서 비배수성을 보여 조직학적 등급과 유의한 연관성이 있었지만 소장과 대장의 경우는 경계성 병변에서 비배수성이 가장 많이 관찰되어 유의한 연관성이 없었다. 또한 악성종양 18예 중 11예가 2년 이내에 사망하였는데 이 중 DNA 비배수성을 보인 예는 4예 뿐이었고 7예는 이배수성 이었으며 비배수성을 보인 예는 모두 위장에 발생한 예로써 소장과 대장에서 DNA 배수성은 예후인자로서의 유의성이 없었다. 증식지수는 위장의 경우에는 조직학적 등급과 연관성이 있었고 대장 및 소장에서는 연관성을 알 수 없었으며 증식분획은 모든장기에서 조직학적 등급과 통계학적으로 유의한 연관성을 보이지 않았다. 이상의 결과로 소화기간암종양의 유세포분석기에 의한 DNA 분석은 위장에 발생한 예에서는 조직학적 등급 및 예후와 유의한 연관성이 있었으나 소장과 대장의 경우는 연관성이 없었으므로 예후인자로서 가장 유의한 검사는 육안 및 조직학적 검사이며 유세포분석기에 의한 DNA 분석결과와의 의의를 해석할 때는 발생부위를 고려하여야함을 알 수 있었다.

참 고 문 헌

1. Rosai J. Ackermann's Surgical Pathology. 8th ed. New York: Mosby, 1996: 645-93.
2. Whitehead R. Gastrointestinal and Oesophageal Pathol-

- ogy. 2nd ed. New York: Churchill Livingstone, 1995: 727-37.
3. Ma CK, Amin MB, Kintanar E, Linden MD, Zarbo RJ. Immunohistochemical characterization of gastrointestinal stromal tumors: a study of 82 cases compared with 11 cases of leiomyomas. *Modern Pathol* 1993; 6: 139-44.
 4. Miettinen M, Virolainen M, Rikala MS. Gastrointestinal stromal tumors-value of CD34 antigen in their identification and separation from true leiomyomas and schwannomas. *Am J Surg Pathol* 1995; 19: 207-16.
 5. Cho MY, Kim H, Park C, Lee YB. Pathological predictor for prognosis in gastrointestinal mesenchymal neoplasms. *Korean J Pathol* 1991; 25: 528-38.
 6. Silverberg SG. Reproducibility of the mitosis count in the histologic diagnosis of smooth muscle tumors of the uterus. *Human Pathol* 1976; 7: 451-4.
 7. Yu CCW, Fletcher CDM, Newman PL, Goodlad JR, Burton JC, Levison DA. A comparison of proliferating cell nuclear antigen(PCNA) immunostaining, nucleolar organizer region(AgNOR) staining, and histological grading in gastrointestinal stromal tumors. *J Pathol* 1992; 166: 147-52.
 8. Amin MB, Ma CK, Linden MD, Kubus JJ, Zarbo RJ. Prognostic value of proliferating cell nuclear antigen index in gastric stromal tumors-correlation with mitotic count and clinical outcome. *Am J Clin Pathol* 1993; 100: 428-32.
 9. Goldblum JR, Appelman HD. Stromal tumors of the duodenum-a histologic and immunohistochemical study of 20 cases. *Am J Surg Pathol* 1995; 19: 71-80.
 10. Quirke P. Flow cytometry in the quantitation of DNA aneuploidy and cell proliferation in human disease. In: Underwood JCE, ed. *Current topics in pathology*. Vol. 82: Pathology of the nucleus. 1990: 216-56.
 11. Kimura O, Kaibara N, Tamura H, Nishidoi H, Okamoto T, Koga S. Comparative study on the nuclear DNA content of leiomyoma, leiomyoblastoma and leiomyosarcoma of the stomach and small intestine *Jpn J Surg* 1981; 11: 428-32.
 12. Tsushima K, Rainwater, LM, Goellner JR, Heerden JA, Lieber MM. Leiomyosarcomas and benign smooth muscle tumors of the stomach: nuclear DNA patterns studied by flow cytometry. *Mayo Clin Proc* 1987; 62: 275-80.
 13. Kiyabu MT, Bishop PC, Parker JW, Turner RR, Fitzgibbons PL. Smooth muscle tumors of the gastrointestinal tract-flow cytometric quantitation of DNA and nuclear antigen content and correlation with histologic grade. *Am J Surg Pathol* 1988; 12: 954-60.
 14. Shimamoto T, Haruma K, Sumii K, Kajiyama G, Tahara E. Flow cytometric DNA analysis of gastric smooth muscle tumors. *Cancer* 1992; 70: 2031-4.
 15. Cooper PN, Quirke P, Hardy GJ, Dixon MF. A flow cytometric, clinical, and histological study of stromal neoplasms of the gastrointestinal tract. *AM J Surg Pathol* 1992; 16: 163-70.
 16. Cunningham RE, Federspiel BH, McCarthy WF, Sobin LH, O'Leary TJ. Predicting prognosis of gastrointestinal smooth muscle tumors-role of clinical and histologic evaluation, flow cytometry, and image cytometry. *Am J Surg Pathol* 1993; 17: 588-94.
 17. Evans HL. Smooth muscle tumors of the gastrointestinal tract. A study of 56 cases followed for a minimum of 10 years. *Cancer* 1985; 56: 2242-50.
 18. Appelman H. Pathology of the esophagus, stomach, and duodenum. New York: Churchill Livingstone, 1984: 195-242.
 19. Appelman H. Smooth muscle tumors of the gastrointestinal tract.-what we know now that Stout didn't know. *Am J Surg Pathol* 1986; 10(Suppl 1): 83-99.
 20. Ranchod M, Kempson R. Smooth muscle tumors of the gastrointestinal tract and retroperitoneum: a pathologic analysis of 100 cases. *Cancer* 1977; 39: 255-62.
 21. Lewin KJ, Riddell RH, Weinstein WM. Gastrointestinal pathology and its clinical implications. Igaku-Shoin New York 1992: 284-321.
 22. Nemer FD, Stoeckinger JM, Evans T. Smooth-muscle rectal tumors; a therapeutic dilemma. *Dis Colon Rectum* 1977; 20: 405-13.
-