

## 폐 편평세포암에서 자발성 아포토시스와 원격전이

조선대학교 의과대학 치료방사선과학교실,\* 병리학교실†

오윤경\*·기근흥†

**목적** : 폐암 환자의 대부분은 진단 당시 수술을 받을 수 없는 병기로 발견되기 때문에 수술 조직이 아닌 기관지내 시경 조직에서 자발성 아포토시스 정도를 평가하여 이의 임상적 의의에 대한 기초 자료로 삼고자 본 연구를 시행하였다.

**대상 및 방법** : 1990년 9월부터 1994년 9월까지의 4년동안 흉부에 방사선치료를 받은 폐 편평세포암 환자 중 조직 표본이 충분히 보관되어 있으며 추적이 가능하였던 19명을 대상으로 하였다. 병기는 II기가 1명, IIIa기 8명, IIIb기 5명, IV기 5명이었다. 면역조직화학적 염색법으로 자발성 아포토시스율(AI)과 p53 단백질 양성률을 관찰하였다.

**결과** : 19명 중 16명은 5~50개월 후에 사망하였으며 3명은 55, 67, 67개월간 생존하고 있다. 중앙생존기간은 17개월, 평균 생존기간은 24개월이었다. AI는 0~1%의 범위로 중앙값이 0.4%였다. AI가 낮은 군에서 진단 당시 원격 전이가 있었던 경우가 50% (5/10) 였고, 높은 군에서는 원격전이가 전혀 없었다(0/9). 생존기간에 영향을 줄 수 있는 예후인자들의 분석 결과 단변량 분석에서는 M병기가 통계학적으로 유의한 차이를 보였고, 다변량 분석에서는 AI, 화학요법, M병기, T병기, 병기가 의의가 있었다. 자발성 아포토시스와 p53 변이 사이의 관련은 관찰되지 않았다.

**결론** : AI는 진단 당시 원격전이와 관련이 있으며, p53 변이와는 관련이 없었다. AI가 낮은 군에서 높은 군보다 생존기간이 짧은 경향을 보였다.

**핵심용어** : 폐암, 자발성 아포토시스, 원격전이

### 서론

최근 암치료 결과의 예후인자로서 아포토시스가 많이 연구되고 있다.<sup>1~8)</sup> 동물 실험과 세포주 실험에서 종양의 종류에 따라 방사선이나 항암제에 의해 유도되는 아포토시스 정도에 많은 차이가 있으며, 유도된 아포토시스의 정도와 항암 효과는 직접적인 관련이 있다고 한다.<sup>9~13)</sup> 그러나 방사선에 의해 유도된 아포토시스의 정도를 검사하기 위해 치료 중 예후인자의 조직검사를 다시 시행하는 것은 임상적으로 실용성이 없다. 일부 치료하지 않은 종양들도 아포토시스를 보이는 데 이를 자발성 아포토시스(spontaneous apoptosis)라 하며, 자발성 아포토시스와 방사선에 의해 유도된 아포토시스 사이에 직접적인 관련이 있다는 연구가 보고되기도 하였다.<sup>10)</sup> 이러한 연관성은 종양의 치료전 자발성 아포토시스의 평가가 치료 결과를 예측하는데 쓰일 수도 있을 가능성을 보여준다. 또한 아포토시스는 p53에 의존적인 경로 또는 비의존적인

경로를 통해 일어난다고 알려져 있다.<sup>14~16)</sup>

폐암 환자의 대부분은 수술을 받을 수 없는 병기로 발견되기 때문에 기관지내시경에 의해 생검된 조직으로 병리학 적 진단을 하게 되는데 지금까지 기관지내시경으로 얻은 폐암 조직에서 자발성 아포토시스 정도와 그 임상적 의의에 대해 국내 및 국외에서 보고된 바가 없다. 이에, 저자들은 폐 편평세포암 환자의 치료전 조직에서 자발성 아포토시스 정도와 p53의 변이를 평가하여 생존기간 및 다른 예후인자들과의 관련 유무를 분석하여 이들의 임상적 의의에 대한 기초 자료로 삼고자 본 연구를 시행하였다.

### 대상 및 방법

#### 1. 대상

1990년 9월부터 1994년 9월까지 4년동안 조선대학교병원 치료방사선과에서 흉부에 근치적 또는 고식적 방사선치료를 받았던 폐암 환자들 중에서 기관지내시경으로 얻은 조직 표본에서 편평세포암으로 진단되고 조직 표본이 충분히 보관되어 있으며 추적이 가능하였던 19명의 환자들을 대상으로 자발성 아포토시스 정도와 p53의 변이를 관찰하고 생존기간 및 여러 예후 인자들을 후향적으로 분석하였다(Table 1). IV병기 환자들 중 전이 부위에 방사선치료를 시행한 환자들은 포함

이 논문은 1997년도 조선대학교 학술연구비의 지원을 받아 연구되었음.

이 논문은 1999년 8월 14일 접수하여 1999년 9월 4일 채택되었음.  
책임저자: 오윤경, 조선대학교병원 치료방사선과

Tel: 062)220-3245, Fax: 062)227-7757

Table 1. Pretreatment Characteristics of 19 Patients with Squamous Cell Carcinoma of the Lung

Patients characteristics	
Age (years)	46~72 (median 64)
Male : Female	16 : 3
Stage	
II	1
IIIa	8
IIIb	5
IV	5
Follow-up (months)	5~67 (median 17)

시키지 않았으며, 흉부에 방사선치료를 받았던 경우만 포함시켰다. 방사선치료 선량은 3000 cGy/10회~6480 cGy/36회의 범위로 중앙값은 5760 cGy였다. 수술을 받은 환자들은 포함시키지 않았고 방사선치료 전후에 화학요법을 받았던 환자들은 포함시켰다. 화학요법은 4명에서 방사선치료 전에 2~10회(평균 5.5회)를, 9명에서는 방사선치료 후에 1~8회(평균 2.9회)를 추가하였다. 이들 중 1명에서는 방사선치료 전후에 모두 화학요법을 받았으므로, 전체 12명에서 화학요법을 받았다.

2. 자발성 아포토시스의 관찰

조직 슬라이드를 환자의 임상 정보를 모른채 아포토시스가 일어난 세포를 세었다. 아포토시스의 판정은 ApopTag (Oncor Co., USA)을 이용하여 면역조직화학적 염색을 시행하여 중앙세포종 양성으로 관찰되는 세포의 수를 400배 시야에서 2인의 병리의가 센 후 평균값을 산출하여 백분율로 표시하고 이를 자발성 아포토시스율(Apoptosis Index: AI)로 정하였다. AI가 중앙값 이하인 경우와 중앙값보다 큰 경우를 각각 low AI군, high AI군으로 분류하였다.

3. p53 단백질 검출

파라핀 포매 조직의 절편을 4 μm로 박절하여 sialinized slide에 얹어 탈파라핀과 함수 과정을 거친 후 항원성 복구를 위하여 saline sodium citrate용액에 담구어 microwave에서 5분씩 3회 끓인다. 그 후 PBS에 세척하고, 3% H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>-methanol 용액으로 조직내 내인성 과산화 효소의 활성을 저지시킨 후 단백질과의 비특이성 결합을 억제시키기 위하여 정상 혈청을 가한다. 혈청을 가볍게 제거하고, 일차항체인 항-p53항체(mouse monoclonal anti-human p53 antibody, DAKO Co., USA)를 반응시킨다. PBS로 세척하여 이차항체, streptavidin-biotin conjugate를 각각 처리한다. 그 후 AEC로 발색시키고, hematoxylin으로 대조 염색을 실시하고 crystal mount로 봉입하여 관찰한다. 염색 결과의 판정은 세포질에 염색된 경우를 제외하고 핵에 염색된 경우만을 양성으로 판단하였다. 결과의 판

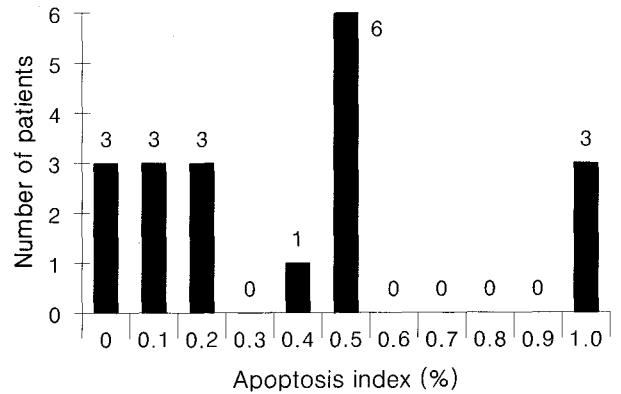


Fig. 1. The percentage of spontaneous apoptosis (apoptosis index: AI) in the bronchoscopic specimens of 19 patients with the squamous cell carcinoma of the lung.

정은 중앙세포 종 양성으로 관찰되는 세포의 수를 백분율로 표시하고 중앙세포의 5% 이하에서 양성인 경우를 -, 6~25%를 +, 26% 이상을 ++로 하였다.

4. 생존기간의 분석

생존 기간은 치료의 최초 시작일로부터 계산하였고 관찰 종료는 1998년 11월로 하였다. 환자의 생존기간의 분석은 병원 기록이 없을 경우 환자 주거지 소재의 동사무소나 읍, 면 사무소에 우편을 발송하여 사망 여부 및 생존 기간을 확인하였다. 추적 기간은 최소 5 개월, 최대 67 개월로 중앙 추적 기간은 17 개월이었다.

5. 통계처리

통계처리는 SPSS 프로그램을 이용하였고 예후 인자들의 통계적 유의성은 단변량 분석시 log rank, 다변량 분석시 cox regression 방법으로 검증하였다.

결 과

AI는 0~1%의 범위였고 중앙값은 0.4%였다. 0%, 0.1%, 0.2%가 각각 3명씩, 0.4% 1명, 0.5% 6명, 1%가 3명이었다 (Fig. 1). AI가 중앙값 이하인 경우는 low AI군으로 10명이었고, 중앙값보다 큰 경우는 high AI군으로 9명이었다.

p53 단백질의 검출시 p53 단백질의 양성률은 0~80%의 범위로 양성률이 0~5% (-)인 경우가 6명(32%), 6~25% (+)가 4명(21%), 26% 이상(++)이 9명(47%)이었다.

19명 중 16명은 5~50 개월 후에 사망하였으며, 3명은 55, 67, 67 개월간 생존하고 있다. 중앙 생존기간은 현재 생존하여 있는 3명을 포함하여 17 개월이었다. 평균 생존기간은 24

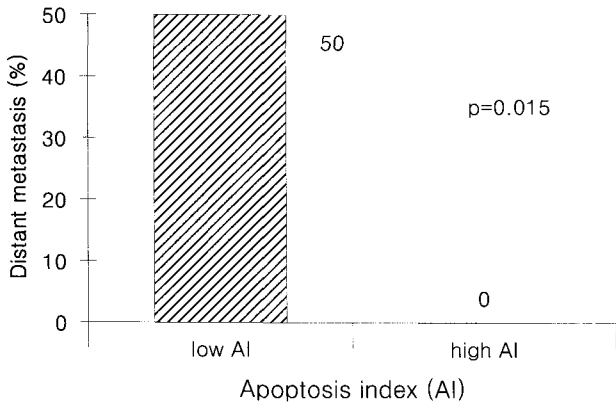


Fig. 2. The relationship between apoptosis index and distant metastasis at diagnosis.

Table 2. Analysis of Prognostic Factors for Overall Survival

prognostic factors		No. of patients	median survival (months)	uni-variate p-value	multi-variate p-value
Age	< 65	10	14	0.5825	0.2962
	≥ 65	9	17		
Sex	male	16	14	0.3672	0.9167
	female	3	28		
T stage	T2	8	14	0.6445	0.0247
	T3	6	7		
	T4	5	20		
N stage	N0	2	6	0.4521	0.1162
	N1	3	28		
	N2	9	14		
	N3	5	21		
M stage	M0	14	17	0.0364	0.0211
	M1	5	7		
Stage	II	1	28	0.1938	0.0451
	IIIa	8	14		
	IIIb	5	21		
	IV	5	7		
Aim of RT	curative	12	17	0.4502	0.0596
	palliative	7	8		
Total dose	<5000 cGy	3	8	0.3188	0.9562
	≥5000 cGy	16	17		
Chemotherapy	yes	12	14	0.7250	0.0166
	no	7	17		
Apoptosis index (AI)	low (≤0.4%)	10	14	0.8160	0.0312
	high (>0.4%)	9	17		
p53 protein	≤5%	6	17	0.8295	0.0856
	6~25%	4	17		
	>25%	9	14		

개월이었다.

자발성 아포토시스와 원격전이와의 관계는 AI가 낮은 경우에 원격전이용이 높았다(Fig. 2). low AI군에서 진단 당시

원격전이가 있었던 경우가 50% (5/10)였고, high AI군에서는 원격전이가 전혀 없었다(0/9). AI와 p53사이의 관련은 관찰되지 않았다.

예후인자의 분석상 단변량 분석에서는 M병기가 통계학적으로 유의한 차이를 보였고, 다변량 분석에서는 AI, 화학요법, M병기, T병기, 병기가 의의가 있었다(Table 2). AI가 낮은 군과 화학요법을 받았던 군에서 생존기간이 짧은 경향을 보였다. 19명 중에서 IIIa병기와 IIIb병기인 13명만을 따로 분류하여 시행한 다변량 분석에서는 AI가 높은 군과 화학요법을 받았던 군에서 생존기간이 짧은 경향을 보였다(p=0.0633, 0.0407).

고찰

최근 암치료 결과의 예후인자로서 아포토시스가 많이 연구되고 있다.<sup>1~8)</sup> 동물 실험과 세포주 실험에서 종양의 종류에 따라 방사선이나 항암제에 의해 유도되는 아포토시스 정도에 많은 차이가 있으나 유도된 아포토시스의 정도와 항암효과는 직접적인 관련을 보인다고 한다.<sup>9~13)</sup> 그러나 방사선에 의해 유도된 아포토시스의 정도를 검사하기 위해 방사선 치료 중에 종양의 조직검사를 다시 시행하는 것은 임상적으로 실용성이 없다. 한편 일부 치료하지 않은 종양들도 아포토시스를 보이는데 이를 자발성 아포토시스라 하며, 자발성 아포토시스와 방사선에 의해 유도된 아포토시스사이의 직접적인 관련이 있다는 연구가 보고되기도 하였다.<sup>10)</sup> 이러한 연관성은 종양의 치료전 자발성 아포토시스의 평가가 치료 결과를 예측하는데 쓰일 수도 있음을 보여준다.

지금까지 치료전 조직에서 자발성 아포토시스를 관찰하여 보고한 연구들을 살펴보면 Komaki 등<sup>3)</sup>이 N1 병기의 비소세포성 폐암 환자들의 수술 조직에서 0.2~2.8% (중앙값 1.0%)의 AI를 보고하였고, Wheeler 등<sup>3)</sup>이 자궁경부선암 Ib병기에서 0.2~10.9% (중앙값 2.0%), Levine 등<sup>4)</sup>은 자궁경부암에서 0~4% (중앙값 0.71%)를 보고하였다. 또한 Chung 등<sup>8)</sup>도 자궁경부 편평세포암 IIIb병기에서 0.2~4.7% (중앙값 1.1%)를 보고하였다. 그 외 후두암은 0.41~2.94% (중앙값 0.86%),<sup>7)</sup> 전립선암 0.12~3.91% (중앙값 0.87%),<sup>5)</sup> 악성림프종에서는 0~5.2% (중앙값 0.4%)였다.<sup>17)</sup>

자발성 아포토시스 정도가 예후인자로 이용될 수 있는지는 아직까지 확실히 밝혀지지 않고 있다. 다만 일부 제한된 연구들에서 자발성 아포토시스 정도와 치료에 대한 종양의 반응 또는 생존기간과의 관계에 대해 서로 상반된 결과들이 보고된 바 있다.

자궁경부암의 연구에서는 Wheeler 등<sup>3)</sup>에 의하면 44명의 선암 Ib병기에서 AI가 중앙값보다 큰 경우에 생존율이 더 높은 경향을 보였다( $p=0.056$ ). 모든 환자들은 종양의 크기가 4 cm 이상이었고 근치적 방사선치료를 받았었다. 아포토시스가 감소된 환자들이 생존을 감소와 관련이 있었는데 이 연구에서는 치료 실패의 주요인이 국소조절 실패보다 원격전이의 발생이었다는 점이 주목할 만하다. Chung 등<sup>8)</sup>도 48명의 편평세포암 IIb병기에서 AI가 중앙값보다 큰 군에서 국소조절율과 생존율이 더 높았다고 보고하였다. 반면 Levine 등<sup>4)</sup>은 58명의 자궁경부암 환자들을 분석하여 AI가 중앙값보다 큰 군에서는 5년 생존율이 38%, 낮은 군에서는 68%였다( $p=0.02$ , log-rank). Levine의 연구 결과는 Wheeler와 Chung의 결과와 상반되나, Levine의 연구에서는 조직학적 유형에 대한 언급이 없고 병기도 1기 23명, 2기 20명, 3기 11명, 4기 4명으로 다양하게 포함되어 있다.

악성림프종의 연구에서는 Leoncini 등<sup>17)</sup>이 50명의 환자들을 대상으로 AI와 사망율을 분석하였다. 환자 분포는 working formulation상 저등급이 10명, 중등급이 16명, 고등급이 24명이었다. 치료방법은 등급에 따라 다른 화학요법을 실시하였다. 고등급 군에서 저등급 군보다 더 높은 AI를 보이는 경향이 있었기에 높은 AI가 사망율과 의미있게 관련이 있다고 보고하였다( $p<0.05$ ).

후두암에 관하여는 Lera 등<sup>7)</sup>이 수술후 방사선치료를 받았던 57명을 분석하여 AI가 낮은 환자에서 더 높은 국소 조절율과 생존율을 보고하였다.

본 연구의 대상인 폐암 환자의 대부분은 수술을 받을 수 없는 병기로 발견되기에 기관지내시경 조직에서 병리학적 진단을 하게 되는데 지금까지 기관지내시경으로 얻은 폐암 조직에서 자발성 아포토시스 정도와 그 임상적 의의에 대해 국내 및 국외에서 보고된 바가 없다. 물론 기관지내시경으로 얻는 조직은 양이 적기 때문에 일부 환자에서는 AI를 검사할 만큼 조직이 충분하지 않을 수도 있겠다.

폐암에 관련된 연구로는 Sirzen 등<sup>10)</sup>이 방사선 감수성 정도가 잘 알려진 세 개의 폐암 세포주를 대상으로 아포토시스와 방사선 감수성 사이에 관련이 있는지를 관찰하였던 바 방사선에 민감한 소세포성 폐암 U-1285세포는 자발성 아포토시스가 높게 나타났고 방사선에 저항적인 비소세포성 폐암 U-1810세포에서는 자발성 아포토시스가 관찰되지 않았다. p53 변이는 두 세포주에서 모두 보였고 아포토시스는 U-1285세포에서 p53에 의존하지 않는 것으로 관찰되었다. 또한 Sirzen 등<sup>18)</sup>은 다른 보고에서 10종류의 소세포성 폐암 세포주들과 5종류의 비소세포성 폐암세포주들에서 AI를 관찰하여

소세포성에서 더 높은 AI를 얻었고(2~20% vs. 0.2~1%), 관련된 인자들을 연구한 결과 모든 세포주들에서 Bcl-2/Bax와 AI사이에 관련은 없었으며 p53이나 c-Myc protein도 AI와 관련을 보이지 않았다고 한다. 본 연구에서도 p53 변이와 자발성 아포토시스사이의 관련은 관찰되지 않았다.

Komaki 등<sup>2)</sup>의 연구에서는 수술한 NI병기 비소세포성 폐암 환자 137명에서 자발성 아포토시스나 mitosis가 예후와 관련이 있는지를 평가하였다. AI나 mitosis의 수준이 높은 군이 편평세포암(SQ)에서는 좀 더 긴 생존기간을, 선세포암(AC)이나 대세포암(LC)에서는 좀 더 짧은 생존기간을 의미 있게 예측하였다. 또한 AC나 LC에서는 AI가 5년 원격전이율의 의미 있는 예측 인자였고, SQ에서는 아니었다. Komaki 등은 다른 보고<sup>6)</sup>에서 같은 대상으로 6종류의 biomarker의 상태를 조직학적 유형과 치료 결과에 연관시켜 분석하였다. AI와 Ki-67은 SQ에서 AC보다 훨씬 높은 수준이었다. SQ가 AC보다 5년 생존율, 무병생존율, 원격전이 조절율이 훨씬 높았고, AC에서는 DNA index와 Ki-67이 원격전이와 무병생존의 예후 인자였으며, SQ에서는 mitosis가 전체 생존의 의미 있는 예후 인자였다.

본 연구에서는 다변량 분석상 AI가 생존기간과 의미 있는 연관성을 보여 AI가 낮은 군에서 높은 군보다 생존기간이 짧은 경향을 보였다( $p=0.0312$ ). 그러나 19명 중에서 IIIa병기와 IIIb병기인 13명만을 따로 분류하여 시행한 다변량 분석에서는 AI가 높은 군에서 생존기간이 짧은 경향을 보였다( $p=0.0633$ ). 그러므로 병기를 국한시켜 더 많은 환자들을 대상으로 연구하고, 선암의 경우도 연구를 추가하여 보면 좋을 듯 하다.

또한 본 연구에서 자발성 아포토시스 정도와 다른 예후인자들과의 관련을 알아보는 과정에서 low AI군에서 진단 당시 원격전이가 있었던 경우가 50% (5/10)였고, high AI군에서는 원격전이가 전혀 없었음(0/9)을 알게 되었다. 즉 AI가 낮은 경우에 원격전이의 가능성이 높다고 할 수 있겠다. 지금까지 자발성 아포토시스와 원격전이에 대한 연구들은 거의 없으나,<sup>2, 3, 19-21)</sup> Komaki 등<sup>2)</sup>의 연구에서는 폐의 선세포암이나 대세포암에서 AI가 5년 원격전이율의 의미 있는 예측 인자였고, 편평세포암에서는 아니었다고 했다. Wheeler 등<sup>3)</sup>의 보고에서도 자궁경부선암 Ib병기에서 낮은 AI가 생존을 감소와 관련이 있었는데 치료실패의 주요인이 국소조절 실패보다 원격전이의 발생이었다고 하였다. Glinsky 등<sup>19)</sup>은 전이율이 높은 세포주들은 전이율이 낮은 세포주들에 비해 아포토시스에 훨씬 더 저항적이라고 하였다. 9종류의 쥐 및 인간의 암 세포주들에서 전이성과 아포토시스에의 민감성과의 관계

를 조사한 결과 전이성 암 세포주들에서는 아포토시스에 높은 저항성을 보였다. 전이성 암 세포들이 아포토시스에 저항성이 높은 이유는 아포토시스의 중요한 실행경로 중에 심각한 장애때문일 수도 있다고 하였다. McConkey 등<sup>20)</sup>도 전립선암 세포주들에서 아포토시스에의 저항성이 암의 전이와 관련이 있으며 Bcl-2의 표현 증가가 보였다고 했다. 본 연구의 결과는 Glinsky와 McConkey의 연구 결과와 일치되고 Komaki와 Wheeler의 일부 결과와 비슷한 경향을 보인다고 할 수 있겠다.

## 결 론

흉부에 방사선치료를 받았던 폐 편평세포암 환자의 기관지내시경 조직 표본에서 자발성 아포토시스 정도와 p53 단백질 양성률을 평가하여 생존기간 및 다른 예후인자들과의 관련 유무를 분석하였다. 병기 분류상 II기 1명, III기 13명, IV기가 5명이었다. AI는 0~1%의 범위로 중앙값은 0.4%였다. 생존기간의 예후인자들 중 AI, 화학요법, M병기, T병기, 병기 등이 다변량 분석상 통계학적으로 유의한 차이를 보였다. AI가 낮은 군에서 높은 군보다 생존기간이 짧은 경향을 보였다. AI는 진단 당시 원격전이와 관련이 있었으며, p53 변이와는 관련이 없었다.

## 참 고 문 헌

1. Dewey WC, Ling CC, Meyn RE. Radiation-induced apoptosis: relevance to radiotherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1995; 33(4):781-796
2. Komaki R, Fujii T, Perkins P, et al. Apoptosis and mitosis as prognostic factors in pathologically staged N1 nonsmall cell lung cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1996; 36:601-605
3. Wheeler JS, Stephens L, Eifel P, et al. Apoptosis as a predictor of tumor response to radiation in stage IB cervical adenocarcinoma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1995; 32:1487-1493
4. Levine EL, Davidson SE, Roberts SA, Chadwick CA, Potten CS, West CML. Apoptosis as predictor of response to radiotherapy in cervical carcinoma. *Lancet* 1994; 344:472
5. Aihara M, Scardino PT, Truong LD, et al. The frequency of apoptosis correlates with the prognosis of Gleason grade 3 adenocarcinoma of the prostate. *Cancer* 1995; 75:522-529
6. Komaki R, Milas L, Ro JY, et al. Prognostic biomarker study in pathologically staged N1 non-small cell lung cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1998; 40:787-796
7. Lera J, Lara PC, Perez S, Cabrera JL, Santana C. Tumor proliferation, p53 expression, and apoptosis in laryn-

- geal carcinoma: relation to the results of radiotherapy. *Cancer* 1998; 83(12):2493-2501
8. Chung EJ, Seong J, Yang WI, et al. Spontaneous apoptosis as a predictor of radiotherapy in patients with stage IIB squamous cell carcinoma of the uterine cervix. *Acta Oncol* 1999; 38(4):449-454
9. Milross CG, Mason KA, Hunter NR, Chung WK, Peters LJ, Milas L. Relationship of Mitotic arrest and apoptosis to antitumor effect of paclitaxel. *J NCI* 1996; 88:1308-1314
10. Sirzen F, Zhivotovsky B, Nilsson A, Bergh J, Lewensohn R. Spontaneous and radiation-induced apoptosis in lung carcinoma cells with different intrinsic radiosensitivities. *Anticancer Res* 1998; 18(2A):695-699
11. Meyn RE, Stephens LC, Ang KK, Hunter NR, Milas L, Peters LJ. Heterogeneity in apoptosis development in irradiated murine tumors. *Int J Radiat Biol* 1993; 64:583-591
12. Stephens LC, Ang KK, Schultheiss TE, Milas L, Meyn RE. Apoptosis in irradiated murine tumors. *Radiat Res* 1991; 127:308-316
13. Story MD, Voehringer DW, Malone CG, Hobbs ML, Meyn RE. Radiation-induced apoptosis in sensitive and resistant cells isolated from a mouse lymphoma. *Int J Radiat Biol* 1994; 66:659-668
14. Blank KR, Rudoltz MS, Kao GD, Muschel RJ, McKenna WG. Review: The molecular regulation of apoptosis and implications for radiation oncology. *Int J Radiat Biol* 1997; 71:455-466
15. Liu TJ, El-Naggar AK, McDonnell TJ, et al. Apoptosis induction mediated by wild-type p53 adenoviral gene transfer in squamous cell carcinoma of head and neck. *Cancer Res* 1995; 55:3117-3122
16. Lowe SW, Schmitt EM, Smith SW, Osborne BA, Jacks T. p53 is required for radiation-induced apoptosis in mouse thymocytes. *Nature* 1993; 362:847-849
17. Leoncini L, Vecchio MTD, Megha T, et al. Correlations between apoptotic and proliferative indices in malignant Non-Hodgkin's lymphomas. *Am J Path* 1993; 142:755-763
18. Sirzen F, Zhivotovsky B, Nilsson A, Bergh J, Lewensohn R. Spontaneous and radiation-induced apoptosis in lung carcinoma cells with different intrinsic radiosensitivities. *Anticancer Res* 1998; 18:695-699
19. Glinsky GV, Glinsky VV, Ivanova AB, Hueser CJ. Apoptosis and metastasis: Increased apoptosis resistance of metastatic cancer cells is associated with the profound deficiency of apoptosis execution mechanism. *Cancer Lett* 1997; 115(2):185-193
20. McConkey DJ, Greene G, Pettaway CA. Apoptosis resistance increases with metastatic potential in cells of the human LNCaP prostate carcinoma line. *Cancer Res* 1996; 56(24):5594-5599
21. Hedlund TE, Duke RC, Schleicher MS, Miller GJ. Fas-mediated apoptosis in seven human prostate cancer cell lines: correlation with tumor stage. *Prostate* 1998; 36:92-101

---

**Abstract**

---

**Spontaneous Apoptosis and Metastasis  
in Squamous Cell Carcinoma of the Lung**

Yoon-Kyeong Oh, M.D.\* and Keun-Hong Kee, M.D.†

\*Departments of Therapeutic Radiology, †Pathology, Chosun University Medical College

**Purpose:** To evaluate whether spontaneous apoptosis has prognostic value among patients with squamous cell carcinoma of lung.

**Materials and Methods:** Material from 19 patients who received thoracic irradiation between 1990 and 1994 was analyzed. Their stages were II (1), IIIa (8), IIIb (5), and IV (5). Patients were observed from 5 to 67 months (median: 17 months). The spontaneous apoptosis index (AI) and p53 mutation were measured by immunohistochemical stains.

**Results:** AI was found to range from 0 to 1% (median 0.4%). Patients with low AI ( $AI \leq \text{median}$ ) had a much higher distant metastasis rate at diagnosis than patients with high AI. By analysis of prognostic factors for survival, M stage was significant in univariate analysis. AI, chemotherapy, M stage, T stage, and stage were significant in multivariate analysis. The correlation between the AI and p53 mutation was not seen.

**Conclusion:** AI was related with distant metastasis at diagnosis and not with p53 mutation. Also low AI group tended to have shorter survival time than high AI group.

---

**Key Words:** Lung cancer, Spontaneous apoptosis, Metastasis