

대장직장암에서 임상조직학적 소견과 DNA ploidy와의 상관관계

인하대학교 의과대학 방사선종양학교실*, 일반외과학교실†, 해부병리과학교실‡

이석호* · 김현정* · 김우철* · 조영갑* · 노준규* · 우제홍† · 황태숙‡

목적 : 여러 종양에 있어 DNA ploidy 양상은 여러 임상조직학적인 소견과의 연관성을 보여주어 왔다. 이에 본 연구에서는 대장직장암에 있어서의 이러한 연관성에 대해 알아보고 직장 S상 결장암에 있어서 치료 실패율과의 연관성에 대해 알아 보고자 하였다.

대상 및 방법 : 본 연구에서는 대장 직장암으로 진단 후, 근치적 절제술을 시행받은 환자 117명을 대상으로 하였고 Hedley method에 따라 파라핀에 고정 후 flow cytometry를 사용하여 DNA ploidy와 여러 임상조직학적인 소견들과의 연관성을 밝히고자 하였다. 이 중 Duke 병기 B, C 직장 S상 결장암 환자 75명을 대상으로 하여 치료실패 양상과 DNA ploidy간의 상관관계를 알아 보았다.

결과 : 종양분석 결과 40예(34.2%)에서 aneuploidy histogram을 얻을 수 있었다. DNA aneuploidy와 나이, 성별, 침범 깊이, 위치 그리고 Dukes' 병기와는 유의한 상관관계를 보이지 않았다. 그러나 Dukes 병기 B 직장암에 있어서는 치료 실패율과 DNA ploidy 사이에 유의한 상관관계를 보였다($p=0.048$).

결론 : 대장 직장암에서 DNA ploidy는 다른 임상조직학적 소견들과 관련이 없었고 직장 S상 결장암 병기 B에서는 치료 실패율과 연관성을 보였으나 보다 많은 수의 환자를 대상으로한 검증이 필요하다고 생각된다.

핵심용어 : 대장직장암, DNA ploidy

서 론

대장직장암은 식생활의 서구화 등으로 인해 점차적으로 국내에서도 발생률이 증가하는 추세에 있으며 연령 또한 낮아지는 경향을 보이고 있어 이에대한 치료 및 추적검사에 있어 많은 예후인자에 대한 분석이 요구 되어져 왔다.

수술 후 실패양상과 생존률에 영향을 주는 임상조직학적인 인자들로 단변량 분석상 여러 인자들이 제시되어 왔다. 현재까지, 다변량 분석을 통한 연구를 통해 가장 독립된 예후인자로 병기(병변의 침윤정도 와 림프절 전이여부)가 받아들여지고 있으며¹⁻³⁾ 그 외에 다른 여러가지 예후인자가 제안되고 있지만 저자에 따라 서로 상반된 결과를 보고하고 있어 일반적으로 받아들여지지 않는다. 이러한 예후인자들에는 조직형,⁴⁾ 병변의 위치,⁵⁻⁹⁾ 성별,⁹⁾ 나이,^{5,6)} 각종 종양 유전자의 발현여부,¹⁰⁻¹⁷⁾ 종양의 ulcerative state 등¹⁸⁾이 있고 여기에 DNA ploidy가 있다. DNA aneuploidy는 유방암, 난소암, 갑상선암, 전립선암 등에서는 불량한 예후인자로서 국내외의

많은 연구를 통해 잘 알려져 있지만 대장 직장암에 있어서는 어느 정도의 연관성은 있으나 독립된 예후인자로서는 관련성이 떨어지는 것으로 생각되어 왔다. 임상조직학적인 소견과의 관련성에 있어서는 어느 정도의 연관성은 보고되고 있으나 각 연구자마다 일치하지 않게 보고되고 있다. 본 연구는 대장직장암에서 DNA ploidy와 임상조직학적인 소견과의 연관성을 알아보고 직장 S상 결장암 환자들을 대상으로 치료 실패율과의 연관성에 관해 알아 봄으로써 대장직장암에서 DNA ploidy의 의미에 대하여 밝혀 보고자 한다.

대상 및 방법

1. 대 상

1996년 6월부터 1998년 7월까지 인하대병원 일반외과에서 대장직장암으로 근치적 절제술을 시행받은 118명을 대상으로 하였다. 이중, 대상환자 수가 적었던 Duke 병기 A (1명)는 제외하고 117예를 분석하였다. 전체 117예의 남녀 비는 53:64 (1:1.2)이었고 평균 연령은 61세이었다. 병기별로 보았을때 Duke 병기 B, C가 대부분(93%)을 차지하였고 병변 위치는 대장 (36%)과 직장 S상 결장암(64%)로 구분하였다 (Table 1). 또한 치료실패율과 DNA ploidy간의 연관성을 알아보기 위해 Duke 병기 B, C 직장 S상결장암 환자 75명을 대

이 논문은 2000년 4월 28일 접수하여 2000년 8월 1일 채택되었음.

책임 저자: 김우철, 인하대학교병원 방사선종양학과
Tel: (032) 890-3070, Fax: (032) 890-3082
E-mail: cancer@inha.ac.kr

Table 1. Patient Characteristics

| Characteristics | Number of patients (%) | |
|-----------------|------------------------|---------|
| | N=117 | |
| Age (Median) | 27~87 (61) yr. | |
| M:F | 53:64 | |
| Stage | B | 59 (50) |
| | C | 50 (43) |
| | D | 8 (7) |
| Location | Colon | 42 (36) |
| | Rectosigmoid | 75 (64) |

Table 2. Adjuvant Therapy in Dukes B and C Rectosigmoid Colon Cancer

| Stage B | Aneuploidy (11)* | | | Diploidy (30) | | |
|------------------------|------------------|----|----|---------------|----|----|
| | B1 | B2 | B3 | B1 | B2 | B3 |
| None | 3 | 4 | 0 | 4 | 5 | 0 |
| RT [†] alone | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| CTx [‡] alone | 0 | 3 | 1 | 3 | 9 | 0 |
| RT+CTx | 0 | 0 | 0 | 1 | 8 | 0 |

| Stage C | Aneuploidy (12) | | | Diploidy (22) | | |
|-----------|-----------------|----|----|---------------|----|----|
| | C1 | C2 | C3 | C1 | C2 | C3 |
| None | 0 | 3 | 0 | 0 | 8 | 0 |
| RT alone | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| CTx alone | 4 | 1 | 0 | 0 | 2 | 0 |
| RT+CTx | 4 | 0 | 0 | 0 | 10 | 2 |

* Total Number of Patients, [†]RT: Radiation Therapy
[‡]CTx: Chemotherapy

상으로 하였으며 근치적 절제술 후 보조요법 시행 여부는 Table 2에 표시 하였다. 항암제의 경우 5-FU based regimen로 3회 이상 시행한 경우로, 방사선치료의 경우 대부분 5000 cGy 이상 조사 받았으나 치료에 순응하지 못하여 3000 cGy 이상 시행 받았던 환자들 또한 보조요법을 시행한 것으로 보았다. 치료의 실패양상을 정의함에 있어 그 대상환자 수가 적어 국소실패와 원격전이의 경우 중 하나의 경우에 해당하는 경우로 하였다. 국소적인 실패는 암태아성항원(CEA)의 상승, 임상적인 촉진 그리고 방사선학적인 검사, 원격전이의 경우 간초음파 혹은 방사선학적으로 확인하였다.

2. 방법

각 환자로부터 얻은 파라핀 포매조직을 이용하여 검사를 시행 하였다. Flow cytometry system은 Coulter사의 EPICS Elite를 사용하였고 암 조직의 현탁액을 만드는 과정은 Hedley 등¹⁹⁾의 방법을 사용하였다. 즉 검체는 50 mm 두께로 종양의 크기에 따라 3~5절편을 얻고 이를 xylene으로 30분

씩 탈 파라핀 과정을 거쳐 원심분리 하였다. 다음으로 absolute ethanol에 30분간 2회 95%, 70%, 50% ethanol에 각각 30분간 1회 처리하고 증류수에 하룻밤을 흡수 시킨 후, 0.5% pepsin solution에 넣어 30분간 37°C에서 처리하고 trypsinase로 처리 후 Propidium iodide로 DNA를 염색 하였다. 47 mm pore sized Nylon mesh로 여과하여 single cell suspension을 만들고 DNA histogram을 얻었다.

3. DNA ploidy의 판정 및 통계처리 방법

DNA histogram에서 G0/G1, S 그리고 G2/M에서 하나의 peak를 보이는 경우와 G0/G1의 DNA content의 2배에 부합하는 G2/M peak를 가지는 경우를 diploidy로 판정하였고, G0/G1 peak를 두 개 이상 보이는 경우를 aneuploidy로 판정하였다. 이 DNA histogram으로 ploidy pattern을 정한 후 diploidy와 aneuploidy로 대별하여 연령, 성별, 조직형, 분화도, 병변의 침윤 정도 그리고 각 병기 등과 직장 S상 결장암에 국한된 병기 B, C 환자들을 대상으로 하여 연관성을 알아 보았다. 각 인자들 간의 상관관계는 Chi-square 검정법을 이용 하였다.

결 과

Aneuploidy는 40명(34%)이었고, diploidy는 77명(66%)이었다. 임상조직학적인 소견들과 DNA ploidy간의 상관관계를 나누어 살펴보면 다음과 같다.

1. 남녀비 및 연령분포

전체적인 평균에 있어 큰 차이는 보이지 않고 있으며 연령분포를 50세 전후로 나누어 볼 때, 50세 이상에서 aneuploidy가 많았으나 통계적으로 의의는 없었다. Table 3에서는 성별 및 연령과의 관계를 정리하였고 남자보다 여자에서 aneuploidy가 많은 경향을 보였으나 역시 통계적인 의의는 없었다.

2. 병변의 조직형과의 관계

조직학적인 분류는 WHO classification²⁰⁾에 준하여 시행 하였고 조직학적 분석결과 106예에서 adenocarcinoma를, 11예에서는 mucinous carcinoma를 보였으나 통계학적으로 유의한 상관관계를 보이지 않았다(Table 3).

3. 병변의 침윤정도와의 관계

병기와 밀접한 관련인자인 침윤깊이 정도와 DNA ploidy와의 상관관계를 Table 3에 정리하였고 병변의 침윤깊이는 4 단계로 구분하여 연관성을 알아 보았다. 전체적으로는 peri-

rectal fat 까지의 침윤이 가장 많았으나 통계상으로는 DNA ploidy와 유의한 관련성은 보이지 않았다.

4. 병기와의 관계

대장직장암에서 병기의 의미는 병변의 침윤깊이와 함께 림프절 전이여부와 연관이 있으며 이를 Duke 병기별로 나누어 보았으나 유의한 관련성은 보이지 않았다(Table 3).

5. 병변의 분화도와의 관계

병변의 분화도에 따라 well, moderate 그리고 poorly differentiation으로 나누었고 aneuploidy와 diploidy와의 상관관계를 알아 보았다. 결과, 통계학적인 유의성은 보이지 않았다(Table 3).

6. 직장 S상 결장에 국한된 병기 B, C와의 관계

본 연구에서는 직장 S상 결장에 국한되어 있는 75명을 대상으로 하여 치료실패 양상과 DNA ploidy와 유의한 연관성

이 있는지의 여부를 알아 보았다. 이 환자군을 대상으로 TNM 병기에 따른 DNA ploidy와의 상관관계도 보았으나(원격전이 제외) 통계적으로는 유의하지 않았다(Table 4). 이후 국소적인 실패와 원격전이를 함께 포함하여 치료실패로 정의 하였고 그 결과 대상환자 75예의 Duke 병기 B에 있어서 diploidy의 경우 30명중 3명에서, aneuploidy의 경우 11명중 2

Table 4. The Correlation between TNM Stage and DNA Ploidy

| TNM | Aneuploidy (%) | Diploidy (%) | p-value |
|-----|----------------|--------------|---------|
| T1 | 0 (0) | 2 (100) | 0.183 |
| T2 | 3 (33.3) | 6 (66.7) | |
| T3 | 18 (28.6) | 45 (71.4) | |
| T4 | 1 (100) | 0 (0) | |
| N0 | 10 (24.4) | 31 (75.6) | 0.699 |
| N1 | 7 (36.8) | 12 (63.2) | |
| N2 | 5 (33.3) | 10 (66.7) | |

Table 3. DNA Ploidy Pattern and Clinicohistologic Findings and Stage

| Parameter | DNA ploidy | | p-value |
|---------------------|---------------------------|------------------------|---------|
| | Aneuploidy (%) (N*=40) | Diploidy (%) (N=77) | |
| Age | | | |
| <50 | 5 (25.0) | 15 (75.0) | 0.341 |
| ≥50 | 35 (36.0) | 62 (64.0) | |
| Sex | | | |
| Male | 15 (28.3) | 38 (71.7) | 0.222 |
| Female | 25 (39.0) | 39 (61.0) | |
| Depth of invasion | | | |
| Mucosa | 4 (44.4) | 5 (55.6) | 0.358 |
| Muscle | 1 (25.0) | 3 (75.0) | |
| Perirectal fat | 35 (35.3) | 64 (64.6) | |
| Into an other organ | 0 (0) | 5 (100) | |
| MAC †Stage | | | |
| B1 | 5 (38.5) | 8 (61.5) | 0.811 |
| B2 | 13 (31.0) | 29 (69.0) | |
| B3 | 1 (25.0) | 3 (75.0) | |
| C2 | 16 (35.6) | 29 (64.4) | |
| C3 | 3 (60.0) | 2 (40.0) | |
| D | 2 (25.0) | 6 (75.0) | |
| Histology | | | |
| Adeno Ca. † | 37 (34.9) | 69 (65.1) | 0.611 |
| Mucinous Ca. | 3 (27.3) | 8 (72.7) | |
| Differentiation | | | |
| Well | 12 (31.6) | 26 (68.4) | 0.358 |
| Moderate | 21 (36.2) | 37 (63.8) | |
| Poor | 7 (33.3) | 14 (66.7) | |

*Total Number of Patients, †Modified Astler Coller, †Carcinoma

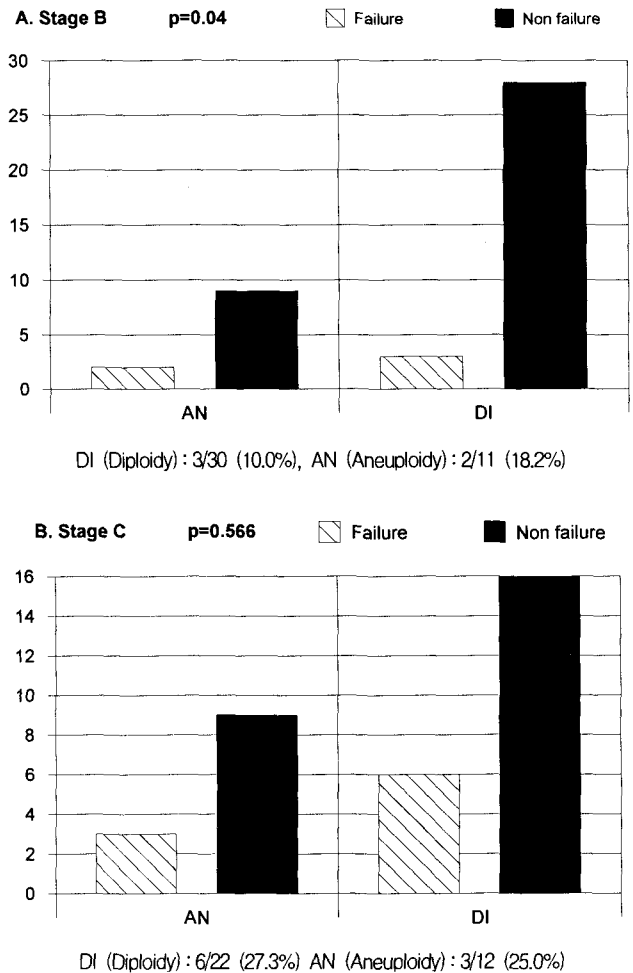


Fig. 1. The correlation between DNA ploidy and failure pattern in Dukes stage B and C rectosigmoid colon cancer.

명에서 국소 내지는 원격전이를 보였으며 DNA ploidy와 유의한 상관관계를 보였다(Fig. 1A).

고 찰

본 연구 결과, aneuploidy는 40명(34%)이었고 diploidy는 77명(66%)이었다. 반면, 다른 연구에서는 49%에서 73%의 non-diploid rate를 보고한 바 있다.²⁴⁻²⁶⁾ DNA ploidy와 여러 임상조직학적인 소견과의 통계학적인 연관성은 보이지 않았다. 본 연구결과와 같이 DNA ploidy와 임상조직학적 소견과의 연관성이 없었음을 보고한 연구들을 살펴보면 DNA ploidy와는 상관관계가 없었던 반면, Dukes 병기만이 예후와 상관관계가 있음을 보고하고 있다.²⁷⁻²⁹⁾ 그나마 연관성이 있는 임상조직학적 소견으로 조직학적 분화도, 연령, 성, 병변부위 그리고 vascular invasion 유무 등이 있으나 연구간에 일관성을 보이지는 않는다.²⁷⁻³⁵⁾ 본 연구 결과와는 상반되게 DNA ploidy와 임상조직학적인 소견들과의 통계학적인 연관성이 있었음을 보고 하였던 연구들을 보면, Lanza 등³⁶⁾이 DNA ploidy와 병변부위, 그리고 조직학적인 type과 유의한 상관관계가 있어 proximal site에 병변이 있을수록 diploidy가 많았고 ($p < 0.005$) mucinous carcinoma일수록 diploidy가 많았다고 ($p < 0.001$) 보고하였다. Salud 등³⁷⁾이 107명의 환자들을 대상으로 하여 시행한 연구에서는 DNA ploidy와 종양의 위치 ($p = 0.010$), 종양병기 ($p = 0.016$) 그리고 혈관의 침범유무 ($p = 0.015$)가 유의한 연관성을 보였다고 하였다. 생존률과 DNA ploidy간의 유의한 연관성이 있다고 보고한 연구들을 살펴보면, Heiman 등³⁸⁾이 40세 이하 50명의 환자들을 대상으로 하여 DNA ploidy에 따른 생존률과의 연관성에 대해 연구 하였는데, Dukes 병기와 DNA ploidy가 유의한 예후인자로서 젊은 환자에 있어 유용한 예후적인 정보를 제공할 수 있다고 하였고 Kouri 등³⁹⁾은 157명의 환자들을 대상으로 전향적 연구를 시행하여 DNA aneuploidy에서 유의하게 짧은 생존률과 무병 생존률을 보였음을 보고한 바 있다. 이외에도 Seo 등⁴⁰⁾은 144명의 환자들을 대상으로 하여 aneuploidy에서 짧은 무병 생존률과 전체 생존률을 보고한 바 있다. 이와 같이 여러 임상조직학적인 소견들과 DNA ploidy간의 연관성에 대한 연구결과에 가장 영향을 줄 수 있는 인자로서 Jones 등^{21, 27, 29, 35, 39)} 여러저자들은 DNA ploidy heterogeneity, 이외에 소수의 표본 size, 주관적인 병리조직학적 그리고 후향적 연구에서의 선택 오류 등을 언급한 바 있다. 본 연구에서는 생존률과의 연관성에 대해서는 밝히지 못했으나 치료 후 실패양상을 알기 위해 Duke 병기 B, C 직장 S상 결장암 환자들을 대상으로 하

여 DNA ploidy와 치료 실패율간의 관계를 알아 보았다. 그 결과 Duke 병기 B에서 유의한 상관관계($p = 0.048$)를 보인 것으로 나왔다. 이와 유사한 결과를 보고한 Jones 등²¹⁾은 123명의 환자들을 대상으로 전향적 연구를 시행하여 Dukes 병기 B에서만 DNA aneuploidy의 경우 예후가 좋지 않았음을 보고한 바 있으나 독립된 예후인자로서의 의미는 없다고 하였다.

Bianchi 등²²⁾은 34명의 환자들을 대상으로 후향적 연구를 시행하여 Duke 병기 C에서만 림프절 양성률이 높았음을 보고 하였으나 그 외 예후인자들과의 연관성은 없었음을 보고 하였다. 그 외에도, DNA ploidy가 독립된 예후인자로서 의미가 있다고 보고한 Bosari 등²³⁾은 213명의 환자들을 대상으로 후향적 연구를 시행하여 국소적 혹은 원격전이가 없던 Duke 병기 A 와 B에서 aneuploidy의 경우 예후가 불량함($p = 0.01$)을 보고한 바 있다. 국내에서 보고된 연구결과들을 살펴볼 때 Lee 등⁴¹⁾이 보고한 바에 의하면 92명의 환자들을 대상으로 하여 DNA ploidy가 림프절 침범, Duke 병기, TNM 분류 그리고 재발 혹은 전이와 강한 연관성이 있었다고 한 반면, Suh 등⁴²⁾은 84명의 환자들을 대상으로 나이, 성별, 종양의 원발 부위, 침범의 깊이 그리고 종양의 크기와 DNA ploidy간의 관계를 연구한 바 유의한 상관관계가 없었음을 보고한 바 있다. 특히 저자는 후향적 연구, 비교적 적은 수의 표본, 서로 다른 분석기법의 차이와 ploidy형태에 대한 해석을 잘못하여 서로 다른 결과들이 나타난다고 보았다. 한편, Nam 등⁴³⁾은 paraffin-embedded tissue보다 fresh tissue를 이용한 DNA ploidy 분석이 정확하므로 이를 통해 연구의 정확성을 기할 수 있다고 하였다.

본 연구에서는 Duke 병기 B 직장 S상 결장암에서의 치료 실패율과 DNA ploidy사이에 유의한 상관관계를 보였다. 그러나 이를 자세히 살펴보면, Fig. 1에서 보듯이 그 대상환자 수가 적고 Table 2에서와 같이 보조요법이 일정하게 시행되지 못한 것을 알 수 있다. 또한, Duke 병기 B와 C를 세분하여 B1, B2, B3 그리고 C1, C2, C3로 나누어야 했으나 그 대상환자 수가 적어 Duke 병기 B 그리고 C로 나누었고, 실패율을 원격전이 그리고 국소재발로 나누어 분석하지 못한 점 등을 들 수 있겠다. 결론적으로, 대장직장암의 여러 임상조직학적인 소견들과 DNA ploidy간의 유의한 상관관계를 보이지 않았고 또한 치료실패율과 DNA ploidy간 유의한 상관관계를 보였으나 향후 충분한 환자군을 대상으로 하여 정기적이고 표준화된 추적검사를 통해 치료실패율과의 관계에 대한 정립이 필요할 것으로 생각된다.

참 고 문 헌

1. Minsky BD, Mies C, Recht A, et al. Resectable adenocarcinoma of the rectosigmoid and rectum. I. Patterns of failure and survival. *Cancer* 1988;61:1408-1416
2. Minsky BD, Mies C, Rich TA, et al. Potentially curative surgery of colon cancer. The influence of blood vessel invasion. *J Clin Oncol* 1988; 6:119-127
3. Krook JE, Moertel CG, Gunderson LL, et al. Effective surgical adjuvant therapy for high-risk rectal carcinoma. *N Eng J Med* 1991;324:709-715
4. Van den Ingh HF, Griffioen G, Cornelisse CJ. Flow cytometric detection of aneuploidy in colorectal adenomas. *Cancer Res* 1985;45(7):3392-3397
5. Lichtman SM, Mandel F, Hoexter B, et al. Prospective analysis of colorectal carcinoma. Determination of an age-site and stage relationship and the correlation of DNA index with clinicopathologic parameters. *Dis Colon Rectum* 1994;37(12): 128-190
6. Baretton G, Gille J, Oevermann E, Lohrs U. Flow-cytometric analysis of the DNA-content in paraffin-embedded tissue from colorectal carcinomas and its prognostic significance. *Virchows ArchB Cell Pathol Incl Mol Pathol* 1991;60: 123-131
7. Baretton G, Gille J, Oevermann E, Lohrs U. Retrospective flow-cytometric analysis of the DNA content in colorectal carcinomas and the test of the prognostic significance of DNA ploidy. *Verh Dtsch Ges Pathol* 1990;74:233-237
8. Larghero GC, Ottonello M, Testra T, Scarpellini S, Abbondati A, Capponi G. Nuclear DNA content in tumors of the colon and rectum. Relationship between ploidy and site of the neoplasm. *Minerva Chir* 1990;45(5):247-50
9. Kouri M. DNA ploidy of colorectal carcinoma by tumour site, gender and history of noncolorectal malignancies. *Oncology* 1993;50:41-45
10. Bosari S, Viale G, Bossi P, et al. Cytoplasmic accumulation of p53 protein: an independent prognostic indicator in colorectal carcinomas. *J Natl Cancer Inst* 1994;86(9):681-687
11. Sun XF, Rutten S, Zhang H, Nordenskjold B. Expression of the deleted in colorectal cancer gene is related to prognosis in DNA diploid and low proliferative colorectal adenocarcinoma. *J Clin Oncol* 1999;17(6):1745-1750
12. Imada T, Rino Y, Hatori S, et al. Sialyl antigen expression is associated with the prognosis of patients with advanced colorectal cancer. *Hepatogastroenterology* 1999;46(25):208-214
13. Sun XF, Ekberg H, Zhang H, Carstensen JM, Nordenskjold B. Overexpression of ras is an independent prognostic factor on colorectal carcinoma. *APMIS* 1998;106(6): 657-664
14. Lanza G Jr, Maestri I, Dubini A, et al. P53 expression in colorectal cancer : relation to tumor type, DNA ploidy pattern and short-term survival. *Am J Clin Pathol* 1996;105(5):604-612
15. Linden MD, Ma CK, Kubus J, Zarbo RJ. Ki-67 and proliferating cell nuclear antigen tumor proliferative indices in DNA diploidy colorectal adenocarcinomas, Correlation with histopathologic characteristics and cell cycle analysis with two-color DNA flow cytometry. *Am J Clin Pathol* 1993;100(3): 206-12
16. Kouri M, Nordling S, Kuusela P, et al. Poor prognosis associated with elevated serum CA 19-9 level in advanced colorectal carcinoma, independent of DNA ploidy or SPF. *Eur J Cancer* 1993;(12):1691-6
17. Danova M, De Renzis MR, Girino M, et al. DNA content and cell kinetics in colorectal carcinoma: flow cytometric analysis of primary tumor and liver metastases. *Tumori* 1995; 81(3 Suppl):12-15
18. Heimann TM, Oh SC, Martinelli G, Szporn A, et al. Colorectal carcinoma associated with ulcerative colitis: a study of prognostic indicators. *Am J Surg* 1992;164(1):13-7
19. Hedley DW, Friedlander ML, Taylor IW, Rugg CA, Musgrove EA. Method for analysis of cellular DNA content of paraffin-embedded pathological material using flow cytometry. *J Histo-chem Cytochem* 1983;31:1333-1335
20. Morson BC, Sobin LH. Histologic typing of intestinal tumours. In: Technical Report No. 15. Geneva: World Health Organization, 1976
21. Jones DJ, Moore M, Schofield PF. Prognostic significance of DNA ploidy in colorectal cancer: a prospective flow cytometric study. *Br J Surg* 1988;75(1):28-33
22. Bianchi A, Mallofre C, Serrano A, Sunol J, Barja J, Ubach M. DNA as a prognostic factor in colorectal cancer, A retrospective analysis of 34 patients. *Rev Esp Enferm Dig* 1993;84(2):100-104
23. Bosari S, Lee AK, Wiley BD, Heatley GJ, Hamilton WM, Silverman ML. DNA quantitation by image analysis of paraffin embedded colorectal adenocarcinomas and its prognostic value. *Mod Pathol* 1992; 5(3):324-328
24. Scott NA, Wieand HS, Moertel CG, Cha SS, Beart RW, Lieber MM. Colorectal cancer: Dukes' stage, tumor site, preoperative plasma CEA level and patient prognosis related to tumor DNA ploidy pattern. *Arch Surg* 1987;122:1375-1379
25. Jass JR, Mukawa K, Goh HS, Love SB, Capellaro D. Clinical importance of DNA content in rectal cancer measured by flow cytometry. *J Clin Pathol* 1989;42:254-259
26. Fisher ER, Siderits RH, Sass R, Fisher B. Value of assessment of ploidy in rectal cancers. *Arch Pathol Lab Med* 1989;113:525-528
27. Albe X, Vassilakos P, Helfer-Guarnori K, et al. Independent prognostic value of ploidy in colorectal cancer. A prospective study using image cytometry. *Cancer* 1990;15 66(6): 1168-1175
28. Schillari A, Tirindelli DD, Ferri M, et al. Flow cytometric analysis in colorectal carcinoma : prognostic significance of cellular DNA content. *Int J Colorectal Dis* 1990;5(4):223-227

29. Zarho R.J, Nakhleh RE, Brown RD, Kubus JJ, Ma CK, Mackowiak P. Prognostic significance of DNA ploidy and proliferation in 309 carcinoma as determined by two-color multiparametric DNA flow cytometry. *Cancer* 1997;79(11):2073-2086
30. Sun XF, Carstensen JM, Stal O, Zhang H, Boeryd B, Nordenskjold B. Interrelations of clinicopathologic variables and their prognostic value in colorectal adenocarcinoma. *ADMIS* 1996;104(1):35-38
31. Sciallero S, Bonelli L, Geido F, et al. Lack of prognostic value of flow cytometric content analysis in colorectal adenocarcinomas. *Eur J Cancer* 1994;30A(4):569
32. Yamazoe Y, Maetani S, Nishikawa T, Onodera H, Tobe T, Imamura M. The prognostic role of the DNA ploidy pattern in colorectal cancer analysis using paraffin embedded tissue by an improved method. *Surg Today* 1994;24(1):30-6
33. Tonouchi H, Matsumoto K, Kinoshita T, Itoh H, Suzuki H. Prognostic value of DNA ploidy patterns of colorectal adenocarcinoma: univariate and multivariate analysis. *Dig Surg* 1998;15(6):687-692
34. Koha M, Wikstrom B, Brismar B. Colorectal carcinoma. DNA ploidy pattern and prognosis with reference to tumor DNA heterogeneity. *Anal Quant Cytol Histol* 1992;14(5):367-72
35. Tang RC, Ho YS, You YT, et al. Prognostic evaluation of DNA flow cytometric and histopathologic parameters of colorectal cancer. *Cancer* 1995;76:1724-30
36. Lanza G Jr, Maestri I, Dubini A, Gafa R. Evaluation of prognostic in colorectal carcinoma. II. Ploidy determination with flow cytometry. *Pathologica* 1994;86(1):30-42
37. Salud A, Porcel JM, Raikundalia B, et al. Prognostic significance of DNA ploidy, S-phase fraction and P-glycoprotein expression in colorectal cancer. *J Surg Oncol* 1999; 72(3):167-174
38. Heiman TM, Martinelli G, Szporn A, et al. Prognostic significance of DNA content abnormalities in young patients with colorectal cancer. *Ann Surg* 1989;210(6):792-5
39. Kouri M, Pyrhonen S, Mecklin JP et al. The prognostic value of DNA- ploidy in colorectal carcinoma: a prospective study. *Br J Cancer* 1990;62(6):976-81
40. Seo K, Yamamura T, Hanai A, Katayama K. DNA ploidy pattern of flow-cytometry as indicator of degrees of malignancy and prognosis in colorectal cancers. *Nippon Rinsho* 1992;50(10):2419-25
41. Lee JS, Cheon KS, Park CS. The study of p53 expression and DNA ploidy in colorectal carcinoma. *Korean J Pathol* 1996;30(9):775-783
42. Suh HH, Kim YJ, Kim SK. Correlation between DNA ploidy and histopathological features in colorectal cancer. *Korean J Surgery* 1996;50(4):488-494
43. Nam ES, Jung SH, Suh YL, Jung WH, Kim KM, Kim IS. Interpretation of DNA histogram in flow cytometry - A comparative study of DNA ploidy in fresh and paraffin-embedded tissues of colorectal adenocarcinomas. *Korean J Pathol* 1994;28(4):341-349

Abstract

The Correlation between DNA Ploidy and the Clinicohistologic Findings in Colorectal Cancer

Suk Ho Lee, M.D.*, Hun Jung Kim, M.D.*, Woo Chul Kim, M.D.*, Young Kap Cho, M.D.*, John J K Loh, M.D.*, Ze Hong Woo, M.D.[†] and Tae Sook Hwang, M.D.[‡]

*Department of Radiation Oncology, [†]General Surgery and [‡]Anatomic pathology, Inha University, College of Medicine, Incheon, Korea

Purpose : DNA ploidy pattern was shown to correlate with several clinicohistologic findings in several tumors. Aim of this study was to evaluate the correlation of the clinicohistologic findings in colorectal cancer and the failure pattern in rectosigmoid cancer with DNA ploidy.

Materials and Methods : DNA flow cytometry using the Hedley methods on paraffin embedded specimen from 117 patients with colorectal cancers after curative resection was performed. We tried to find the correlation between DNA ploidy and various clinicohistologic findings. And then the correlation DNA ploidy and the failure pattern in 75 patients of rectosigmoid cancer was analyzed.

Results : Forty samples (34.2%) from tumors gave aneuploidy histogram. There was no significant difference in the frequency of DNA aneuploidy in terms of age, sex, depth of invasion, location and Dukes stage. But there was a significant correlation between DNA ploidy and the failure rates in Dukes stage B rectosigmoid cancer ($p=0.048$).

Conclusions : These findings suggest that DNA ploidy pattern shows the correlation with the treatment failure rates in Dukes stage B rectosigmoid, but not with many other clinicohistologic findings. However, more patients will be needed to disclose these findings.

Key Words : Colorectal cancer, DNA ploidy