

수모세포종에서 Vimentin과 Survivin의 표현율과 예후와의 관계

석재연 · 김세훈 · 이윤희 · 권지은
김태승

연세대학교 의과대학 병리학교실
BK 21 연세 의과학 사업단

접 수 : 2006년 12월 1일
게재승인 : 2007년 2월 16일

책임저자 : 김 태 승
우 120-752 서울시 서대문구 신촌동 134
연세대학교 의과대학 병리학교실
전화: 02-2228-1763
Fax: 02-362-0860
E-mail: solto@yumc.yonsei.ac.kr

Vimentin and Survivin Expression Rates as Prognostic Factors in Medulloblastoma

Jae Yeon Seok, Se Hoon Kim, Yoon Hee Lee, Jieun Kwon and Tai Seung Kim

Department of Pathology, College of Medicine, Yonsei University, and Brain Korea 21 Project for Medical Science, Seoul, Korea

Background : A medulloblastoma is a primitive neuroepithelial tumor of the cerebellum that occurs in children and metastasizes through the cerebrospinal fluid. It is highly malignant and invasive, and the 5-year survival rate is only 60%. Surgical resection techniques, radiation, and chemotherapy have improved the overall survival but the patients suffer life-long cognitive dysfunctions or endocrine abnormalities as the side effects of treatment. Therefore it is essential to identify prognostic markers to determine the appropriate treatment strategy in order to minimize the side effects. **Methods :** This study evaluated the immunohistochemical differentiation and survival rate with synaptophysin, glial fibrillary acidic protein, epithelial membrane antigen, vimentin and primitive neuroepithelial marker nestin of 55 paraffin-embedded medulloblastomas, using a tissue microarray. The expression of survivin, the apoptotic inhibitor, and the survival rate with regard to the proliferation index of Ki-67 were also investigated. **Results :** The group testing positive to vimentin, a mesenchymal differentiation marker, had a worse prognosis and there was a strong correlation between vimentin expression and nestin expression. Patients with a survivin expression rate >35% had a significantly poorer clinical course and there was a correlation between the survivin expression rate and Ki-67 expression rate. **Conclusion :** In conclusion, vimentin and survivin are negative prognostic markers in medulloblastomas.

Key Words : Medulloblastoma; Vimentin; Nestin; Survivin; Prognosis

수모세포종(medulloblastoma)은 소뇌에서 발생하는 악성, 침윤성 배아 종양으로, 뇌척수액을 따라 전이하는 경향이 있다. 약 70% 정도가 16세 이하의 소아에게서 발생하며, 성인에게서 발생하는 경우에는 80% 이상이 21-40세 사이에 생긴다. 주로 소뇌충부(cerebellar vermis)에 생겨 제4뇌실로 침윤하며, 발생 연령이 높을수록 소뇌 반구를 침범하는 경향이 있다.¹

조직학적으로는 다음과 같이 여섯 가지 종류로 분류한다. 1) 전형적 수모세포종(classic medulloblastoma), 2) 결합조직형성 수모세포종(desmoplastic medulloblastoma), 3) 광범위 결절 및 신경세포 분화가 나타나는 수모세포종(medulloblastomas with extensive nodularity and advanced neuronal differentiation), 4) 대세포 수모세포종(large cell medulloblastoma), 5) 수근모세포종(medulomyoblastoma), 6) 멜라닌 수모세포종(melanotic medulloblastoma). 이 중에서 대세포 수모세포종이 뇌척수

액을 따라 잘 전이하고, 예후가 가장 나쁘다.^{1,2}

그 동안 수모세포종을 치료하는 방법이 많이 발전하여, 외과적 종양 절제와 방사선 치료뿐 아니라 항암 요법까지 이용하게 되었다. 그리하여 1960년대에 5년 생존율이 30%였던 것이, 지금은 5년 생존율이 60%에 이르고 있다. 그러나 60%의 생존율은 높다고 할 수 없으며, 생존한 사람에게서도 치명적인 후유증이 발생하고 있다. 특히 신체적 발달이 진행 중인 소아에게 시행하는 외과적 절제, 뇌신경 전체에 가해지는 방사선 치료, 항암 요법은 신경인지능력 장애, 무연증, 성장호르몬 결핍 등을 일으킨다.^{3,4} 따라서 수모세포종을 적절히 치료하기 위해 예후 예측 인자를 찾는 것은 매우 의미 있고 중요한 일이며, 이를 위한 연구가 다방면에서 꾸준히 진행되고 있다.

임상적인 분류방법으로는 종양의 범위와 전이한 정도에 따라 분류한 modified Chang system이 사용되고 있는데, 이중 뇌간

을 침범하거나(T3b, T4) 전이가 있는 경우(M1-3)에는 예후가 좋지 않다.^{5,6} 또 종양의 75%만 절제된 경우나 자기공명영상에서 1.5 cm² 이상 종양이 남아있는 경우, 수술 후 뇌척수액 세포 검사 결과 종양세포가 발견되는 경우에도 예후가 좋지 않다. 최근에는 3세 이후에 진단 받고, 전이가 없으며, 종양 모두를 절제하거나 수술 후 시행한 자기공명영상 결과 1.5 cm² 이하로 남아 있는 경우만을 average-risk group으로 분류하고, 이 중 한 가지라도 만족시키지 못하면 high-risk group으로 분류한 연구도 있었다.⁷

조직학적인 분화형은 예후와 관계가 없다는 가설이 우세한 편이다. 그렇지만, glial fibrillary acidic protein (GFAP)의 항원 발현이 예후와 관련이 있다는 보고도 있다.^{8,9} 역형성 정도(anaplastic grade)를 정확히 분류하면 예후를 예측하는 데 중요한 정보를 제공할 수 있다는 보고도 있다.¹⁰

한편, 임상적인 고위험군 혹은 저위험군에 따른 분류와 상관 없이 진단 당시에 세포자멸사(apoptosis)가 많을수록 예후가 좋은 것으로 알려져 있다.¹¹ 최근 세포자멸사의 억제 단백질인 survivin에 대한 연구가 진행되고 있는데, 이것이 많이 발현될수록 예후가 나빠진다는 보고가 있었다.^{12,13} Survivin은 세포주기의 G2-M기에 발현되고, 유사분열의 전기와 중기에 중심체에 위치하며, 세포질분열 동안에 midbody에서 나타난다.¹⁴ 또 caspase-3와 caspase-7을 차단함으로써 세포자멸사를 막는 것으로 알려져 있다.¹⁵ Survivin은 특히 대장, 전립선, 유방, 폐, 식도, 간 등 성인에게서 발생하는 대부분의 암 조직에서 발현되고 정상 성인 조직에서는 일부 혈관 내피세포와 조혈세포 등을 제외하고는 전혀 발현되지 않아 암 치료에 유용한 물질로 주목 받고 있다.¹⁶⁻¹⁸

Nestin은 신경상피의 전구세포(neuroepithelial progenitor cell)에서 발현되는 중간세사(intermediate filament)로 사람의 중추 신경계통이 발생하는 동안 발현되다가 성숙한 뒤에는 사라지는 것이 특징이다.¹⁹ Nestin이 수모세포종에서 발현되는 것은 이미 널리 알려진 사실이고, 수모세포종의 발생기전에 대한 연구도 진행되고 있다.²⁰⁻²² 그러나 nestin의 발현과 수모세포종의 예후의 연관성에 대해서는 아직 밝혀진 바가 없다.

본 연구에서는 tissue microarray를 이용한 면역조직화학 염색을 시행하여 수모세포종의 분화형과 nestin 발현의 관계를 살펴보고, 예후에 미치는 영향을 분석하였다. 또 survivin의 표현율과 수모세포종의 예후의 관계도 살펴보았다.

분화형과 관련해서는 수모세포종에 synaptophysin, GFAP, epithelial membrane antigen (EMA), vimentin 등을 사용하여 각각 신경세포 분화, 아교세포 분화, 상피세포 분화 및 중간엽 분화를 규명하였다. 세포자멸사를 억제하는 survivin 역시 면역조직화학 염색을 통해 증식능을 나타내는 Ki-67의 표현율과 어떠한 관계가 있는지 분석함으로써 예후 예측 인자로서의 의의를 찾아보았다.

재료와 방법

환자군 설정 및 임상 정보 수집

연세대학교 의과대학 부속 신촌 세브란스 병원에서 1995년부터 2003년까지 절제하고 진단한 원발성 수모세포종 55예를 대상으로 하였다. 환자의 임상 기록지를 참고하여 진단 당시의 나이, 성별, 추적 관찰 기간, 재발 혹은 사망 여부를 검색하였다. 진단 당시의 modified Chang system에 의한 병기, 완전 절제 여부, 방사선 치료 및 항암 치료 여부를 찾아보고, 재발한 경우 재발하는 데 걸린 기간, 전이 여부 등을 찾아보았다. 3세 이후에 진단 받고, 전이가 없으며, 종양 모두를 절제하거나 수술 후 자기공명영상 결과 1.5 cm² 이하로 남아 있는 경우를 average-risk group, 이 중 한 가지라도 만족시키지 못하면 high-risk group으로 분류하였다.

Tissue microarray 제작

10% 중성 포르말린에 12시간 이상 고정된 후 일련의 과정을 거쳐 파라핀에 포매하여 보관한 조직을 이용하였다. 각 층례의 대표적인 파라핀 블록의 종양조직에서 조직 심(tissue core)을 취하여 tissue microarray를 제작하였다(Fig. 1). 조직 심의 직경은 1.5 mm로 하고 하나의 파라핀 블록에 55개의 조직 심이 포함되도록 제작하였다. 추출 오차를 최소로 줄이기 위하여 한 층례당, 3개 이상의 조직 심을 취하였다.

면역조직화학 염색

Tissue microarray slide는 4-5 μm 두께의 연속 절편으로 박절하여 오븐에서 파라핀을 녹인 후 자일린으로 파라핀을 완전히 제거하였다. 그런 다음 에틸 알코올로 단계적으로 함수하였고, 조직 절편을 0.3% 과산화수소수에 10분간 담갔다. 그리고 나서 pH 6.0의 구연산 완충액에 담가 극초단파에 15분간 처리하여 실온에서 식혔다. 이미 희석된 일차 항체인 항 synaptophysin (1:50 Shandon, Pittsburgh, PA, USA), GFAP (1:200 Dako, Carpinteria, CA, USA), EMA (1:100 Dako), vimentin (1:50 Dako), nestin (1:400 Chemicon, Temecula, CA, USA), Ki-

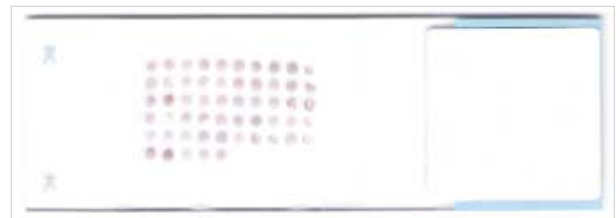


Fig. 1. Tissue microarray slide, used in this study is composed of cores taken from specific areas of interest from paraffin-embedded tissue blocks.

67 (1:200 Novocastra, Newcastle upon Tyne, UK), survivin (1:2,000 NB-500-201 Novus Biologicals, Littleton, CO, USA) 항체를 상온에서 약 30분간 반응시킨 후, 냉장고에서 12시간 동안 배양하였다. ENVISION kit (Dako, Tokyo, Japan)를 이용한 EnVision 항체 복합체 방법으로 면역과산화효소 염색을 시행하였다. 그런 다음 3,3-diaminobenzidine tetrachloride chromogen으로 발색한 후 헤마톡실린으로 대조염색하였다.

Synaptophysin, GFAP, EMA, vimentin, nestin은 종양 세포의 세포막 또는 세포질에 과립모양으로 염색되는 경우를 양성으로 판정하였다. 그리고 염색 정도에 따라 전체 종양의 5% 미만에서 양성 반응을 나타내는 예를 1+, 5-50%에서 양성 반응을 나타내는 예는 2+, 50% 이상에서 양성 반응을 나타내는 예를 3+로 판독하였다. Ki-67과 survivin은 핵이 진하게 염색되는 경우를 양성으로 보았고, 종양세포의 밀도가 높은 3-5개의 고배율 시야($\times 400$)에서 1,000개의 종양세포 중 양성인 세포의 수를 세어 백분율을 구하였다.

Table 1. Clinical profiles of medulloblastoma

| Clinical factor | Classification | |
|-------------------------------|------------------|-----------------|
| Age | <3: 10 | 3: 45 |
| Gender | Male: 40 | Female: 15 |
| T stage ^a | T1-T3a: 34 | T3b-T4: 21 |
| M stage ^a | M1-M3: 10 | M0: 45 |
| Resection status ^b | Complete: 50 | Partial: 5 |
| Recurrence | Recur: 14 | No recur: 41 |
| Histologic type | Classic: 53 | Desmoplastic: 2 |
| Chemotherapy | Done: 48 | No: 7 |
| Radiation therapy | Done: 46 | No: 9 |
| Risk group ^c | Average-risk: 33 | High-risk: 22 |

^aAccording to the modified Chang system; ^bComplete resection: less than 1.5 cm² on postoperative magnetic resonance imaging scan; ^cAverage-risk patients: diagnosed when they are older than the age of 3 years, non-metastatic and totally or near-totally resected, high-risk patients: not fulfilling these criteria.

통계학적 분석

SPSS 11.0 프로그램(SPSS Inc., Chicago, Illinois, USA)을 이용하여 임상적 인자(진단 당시 연령, 성별, 병기, 완전 절제 여부, 재발 여부, 방사선 치료 여부, 항암 치료 여부)와 면역조직화학 염색 인자 간의 관계를 χ^2 검정 또는 Fisher's exact 검정으로 분석하였다. 각 임상적, 면역조직화학적 인자들과 생존율의 관계는 Kaplan-Meier method의 log-rank 검정을 이용하여 단변량 분석하였고, Multivariate Cox proportional hazards model을 이용하여 다변량 분석하였다. 생존 기간은 진단 당시 날짜로부터 수모세포종으로 인해 사망한 날짜까지를 개월로 계산하였다. Synaptophysin, GFAP, EMA, vimentin, nestin은 0-50%로 염색된 예를 음성군으로 분류하였고, 50% 이상 염색된 예를 양성군으로 분류하였다. Ki-67은 50% 미만과 50% 이상 발현되는 군으로 나누었고, survivin은 35% 미만과 35% 이상 발현되는 군으로 분류하여 분석하였다.

결 과

임상정보

임상 자료는 Table 1에 요약하였다. 연령분포는 4개월에서 34세까지였으며, 평균 나이는 7.9 \pm 6.9세였다. 3세 미만은 10명이었고 3세 이상은 45명이었는데, 그중 16세 이상의 성인이 7명이었다. 추적 관찰 기간은 1개월에서 150개월로, 평균 추적 관찰 기간은 58.9 \pm 42.5개월이었다.

조직학적 유형으로 분류하면 53에는 전형적인 수모세포종이 있으며, 2에는 결합조직형성 수모세포종이었다. 결합조직 수모세포종은 모두 3세 미만의 소아에게서 발생했다.

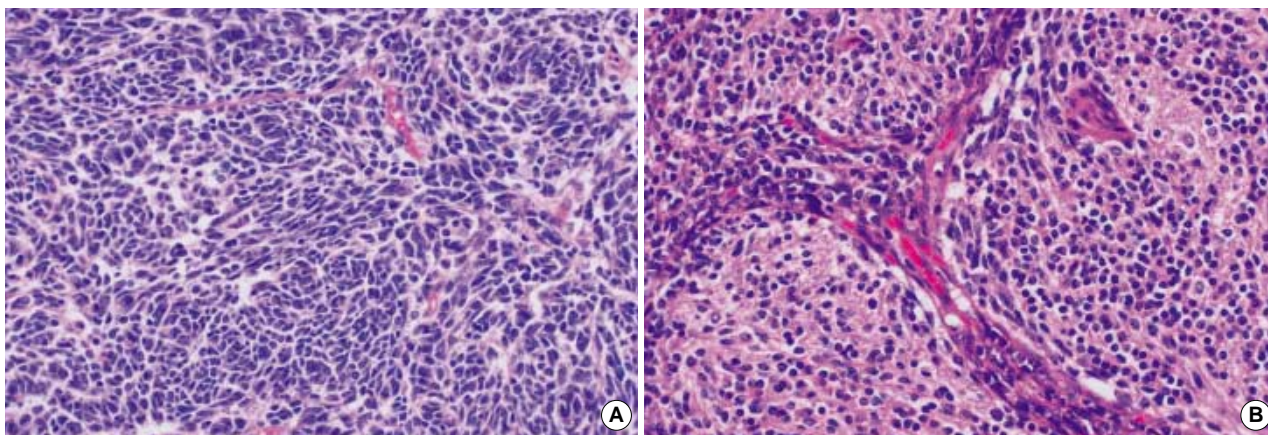


Fig. 2. The classic type of medulloblastoma (A) is composed of monomorphous sheets of small cells with hyperchromatic carrot-shaped nuclei. The desmoplastic type (B) shows rarefied nodules of reduced cellularity and hypercellular internodular region.

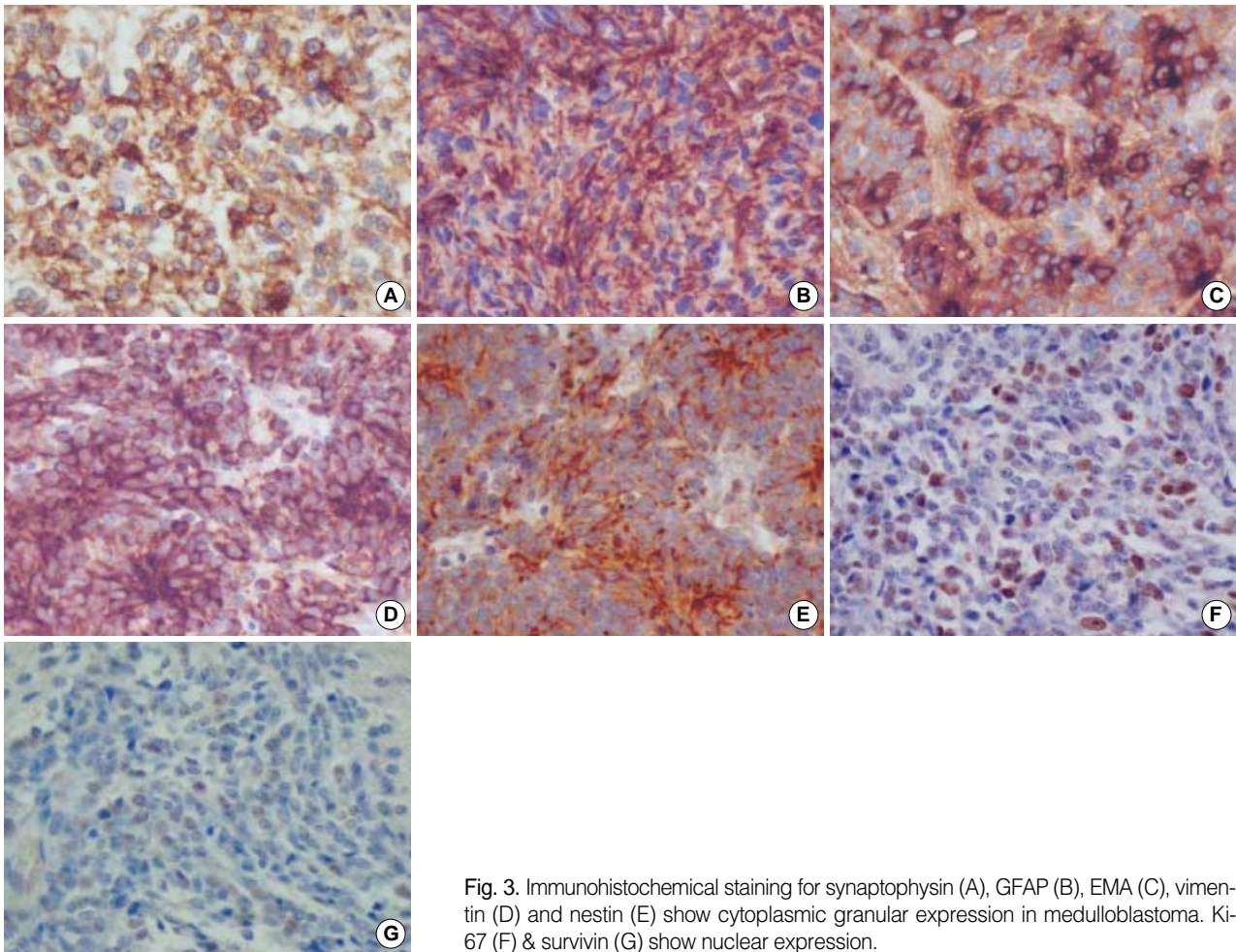


Fig. 3. Immunohistochemical staining for synaptophysin (A), GFAP (B), EMA (C), vimentin (D) and nestin (E) show cytoplasmic granular expression in medulloblastoma. Ki-67 (F) & survivin (G) show nuclear expression.

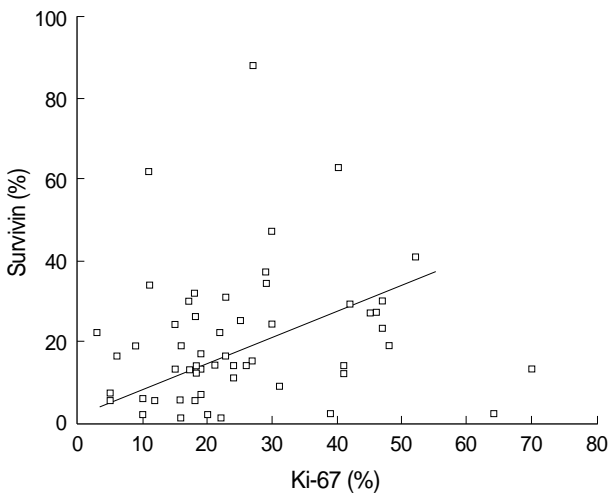


Fig. 4. Scatter diagram of Ki-67 and survivin reveals positive linear correlation (correlation coefficient 0.253, $p < 0.05$).

병리학적 검색

55예 중 53예는 세포 밀도가 높고, 원형 또는 난원형 핵을 보이며, 세포질이 매우 적은 전형적 수모세포종이었다. 대부분 괴사와 출혈이 동반되었고, 세포 밀도가 높은 곳에서는 세포자멸사가 흔하게 보였다. Homer-Wright 로제트와 뇌실막세포종에서 보이는 거짓로제트가 관찰되기도 하였다. 결합조직형성 수모세포종은 결절 양상으로 세포 밀도가 낮은 결절 부위가 세포 밀도가 높고 레티쿨린 섬유가 풍부하며 증식성이 강한 부위에 둘러싸여 있었다(Fig. 2).

조직 소견만으로는 분화 양상을 정확히 예측하기 어려웠다.

면역조직화학 염색 결과

분화형을 보기 위한 면역조직화학 염색 결과는 Table 2에 정리하였다. 종양의 50% 이상에서 세포질에 과립 모양으로 양성 반응을 보인 경우를 양성군으로 정의하고, 음성이거나 50% 미만에서 양성 반응을 보인 경우를 음성군으로 정의하였다. Synap-

tophysin은 55예 중 49예가 양성군이어서 대부분 신경세포 분화를 나타냈다(Fig. 3). 상피세포 분화를 나타내는 EMA는 55예 중 2예가 양성군이었으며, 2예 모두 nestin 음성군이었으나 통계적으로 유의하지는 않았다. Nestin과 다른 표지자를 비교했을 때, vimentin과 nestin의 표현은 통계적으로 유의한 상관관계가 있었고($p=0.004$), synaptophysin, GFAP, EMA는 nestin과 관련이 없었다.

Survivin은 수모세포종 55예 모두에서 핵에 염색되었다. 핵뿐만 아니라 세포질에서 과립 모양으로 발현되는 예도 일부 있었다. 표현율은 1%에서 88%까지 분포했고, 평균 $20.2 \pm 16.7\%$ 였다. Ki-67은 모두 핵에 염색되었고, 3%에서 70%까지 발현되었다.

Table 2. Immunohistochemical staining result

| Immunohistochemical markers | Nestin | | Total | P-value |
|-----------------------------|---------|---------|-------|---------|
| | N-group | P-group | | |
| Synaptophysin | | | | |
| N-group | 5 | 1 | 6 | 0.702 |
| P-group | 40 | 9 | 49 | |
| GFAP | | | | |
| N-group | 37 | 8 | 45 | 0.588 |
| P-group | 8 | 2 | 10 | |
| EMA | | | | |
| N-group | 43 | 10 | 53 | 0.667 |
| P-group | 2 | 0 | 2 | |
| Vimentin | | | | |
| N-group | 36 | 3 | 39 | 0.004* |
| P-group | 9 | 7 | 16 | |
| Total | 45 | 10 | 55 | |

*N (negative) group: totally negative or positive in less than 50% of tumor, P (positive) group: positive in more than 50% of tumor. GFAP, glial fibrillary acidic protein; EMA, epithelial membrane antigen. * $p < 0.05$.

으며, 평균은 $25.4 \pm 14.8\%$ 였다. Survivin과 Ki-67은 양의 상관관계를 보였다(Fig. 4, 상관계수 0.253, $p < 0.05$).

수모세포종의 임상적, 병리학적 인자와 면역조직화학 염색 결과 비교

GFAP의 양성군은 모두 재발하지 않았으며, 둘의 관계는 통계적 유의성을 보였다($p=0.038$). Vimentin은 병기가 T3b 이상 혹은 M1 이상인 경우에 더 많이 발현되었다($p=0.040$).

Table 3. Survival analysis of clinical factors and immunohistochemical markers for medulloblastoma (Kaplan-Meier method, Log-rank test)

| Variables | p-value |
|-----------------------------|---------|
| Clinical factors | |
| Age (<3/≥3) | 0.0061* |
| Gender | 0.4431 |
| T stage | 0.4238 |
| M stage | 0.9916 |
| Resection status | 0.2309 |
| Recurrence | 0.0911 |
| Histologic type | 0.3108 |
| Chemotherapy | 0.5443 |
| Radiation therapy | 0.7280 |
| Risk group | 0.2923 |
| Immunohistochemical markers | |
| Synaptophysin (<50%/≥50%) | 0.0974 |
| GFAP (<50%/≥50%) | 0.8705 |
| EMA (<50%/≥50%) | 0.7324 |
| Vimentin (<50%/≥50%) | 0.0463* |
| Nestin (<50%/≥50%) | 0.7735 |
| Ki-67 (<50%/≥50%) | 0.0014* |
| Survivin (<35%/≥35%) | 0.049* |

GFAP, glial fibrillary acidic protein; EMA, epithelial membrane antigen. * $p < 0.05$.

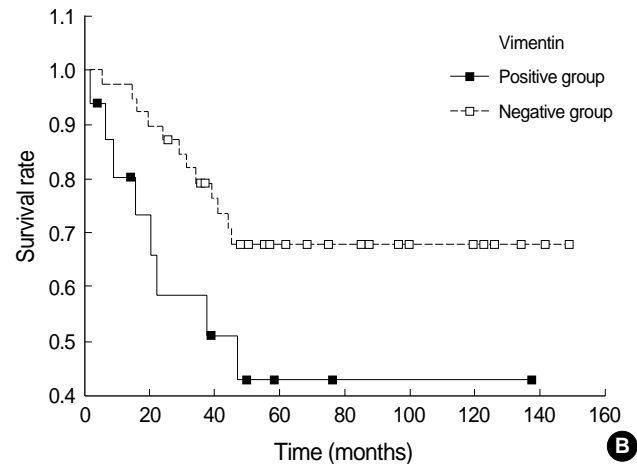
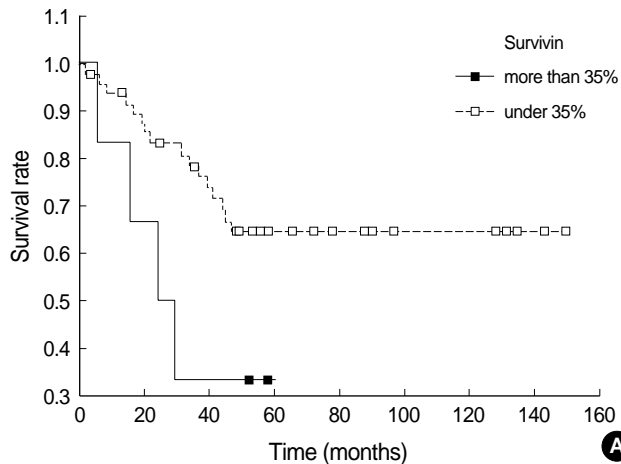


Fig. 5. Kaplan-Meier survival curve stratified according to the expression rate of vimentin (A) and survivin (B). When the expression of vimentin is stratified as 50% or more and under 50%, the survival curve is statistically significant ($p=0.0463$). When the expression of survivin is stratified as 35% or more and under 35%, the survival curve is statistically significant ($p=0.049$).

Table 4. Survival analysis of clinical factors and immunohistochemical markers for medulloblastoma (Cox proportional hazards model)

| Variables | p-value |
|--|---------|
| Clinical factors | |
| Age (<3/≥3) | 0.002 |
| Histologic type (classic/desmoplastic) | 0.006 |
| Immunohistochemical markers | |
| Vimentin (<50%/≥50%) | 0.009 |
| Ki-67 (<50%/≥50%) | 0.004 |
| Survivin (<35%/≥35%) | 0.029 |

수모세포종의 생존에 영향을 미치는 예후 인자 분석

Kaplan-Meier method의 log-rank 검정으로 단변량 분석을 한 결과, 진단 당시 연령이 3세 미만인 경우, vimentin이 50% 이상에서 양성인 경우, Ki-67이 50% 이상인 경우, survivin이 35% 이상인 경우에 생존율이 낮았다(Fig. 5). 추적 기간에 재발한 경우와 synaptophysin이 음성이거나 50% 미만에서 발현한 경우도 생존율이 낮은 경향을 보였지만, 통계적으로 유의하지는 않았다(Table 3).

Multivariate Cox proportional hazards model을 이용하여 다변량 분석을 한 결과, 생존율에 영향을 미치는 임상적 인자로는 연령(3세 기준), 조직학적 유형 등이 있었고, 면역조직화학적 인자로는 vimentin, Ki-67, survivin이 있었다(Table 4).

고 찰

진단 당시의 연령이 예후에 미치는 영향은 연구자에 따라 매우 다양한 결과를 보이고 있다. 연령과 예후는 관련이 없다는 보고도 있지만,²³ Zeltzer 등⁶은 5세 미만, 특히 3세 미만일 때 진단 받은 군이 예후가 좋지 않으며, 그 원인은 방사선 치료 시 더 적은 양의 방사선을 사용하기 때문이라고 분석했다. 본 연구에서도 3세 미만일 때 진단 받은 군이 통계적으로 유의하게 예후가 좋지 않았으나 방사선 치료나 항암 치료 여부, 병기, 전이, 절제 등의 임상적 인자와는 관련이 없었다.

본 연구에서는 Vimentin의 발현이 예후와 밀접한 연관이 있는 것으로 나타났는데, vimentin과 수모세포종의 예후 사이에 관련성이 있다는 보고는 지금까지는 없었다. 회소돌기아교세포종(oligodendroglioma)과 별아교세포종(astrocytoma)에서 vimentin이 더 많이 발현될수록 예후가 나쁘다는 보고가 있으며,^{24,25} 유방의 침습 관암종(invasive ductal carcinoma)에서는 vimentin이 더 많이 발현될수록 폐와 간으로 더 많이 전이된다는 보고가 있었다.²⁶ Stenger 등²⁷에 따르면 소아의 뇌종양에서 발현되는 vimentin 유전자는 종양세포의 증식과 관련이 있다고 하였는데, 본 연구에서는 vimentin과 Ki-67 사이에 상관관계가

없었다. 수모세포종에서 역형성 등급(anaplastic grade)을 엄격하게 평가하여 예후와의 관련성을 밝힌 보고가 있었는데,¹⁰ 수모세포종에서도 별아교세포종과 같이 역형성 등급과 vimentin의 발현 사이에 어떠한 관련성이 있는지 연구해볼 필요가 있다.

Nestin은 신경상피의 전구세포(neuroepithelial progenitor cell)에서 발현되는 중간세사(intermediate filament)로 사람의 중추신경계가 발생하는 동안 발현되다가 성숙한 뒤에는 사라진다. 그렇기 때문에, 수모세포종이 분화가 덜 될수록 nestin이 더 많이 발현되리라 생각하였다. 그러나 본 연구에서 nestin은 신경세포 분화를 나타내는 synaptophysin, 아교세포 분화를 나타내는 GFAP, 상피세포 분화를 나타내는 EMA와는 연관성이 없었다. 중간엽 분화를 나타내는 vimentin과는 통계적으로 유의한 상관관계를 보였는데, 이것은 분화가 덜 될수록 nestin이 더 많이 발현될 것이라는 가설과는 반대되는 결과다. 따라서 더욱 더 많은 증례를 연구해 볼 필요가 있다.

중추신경계의 종양에서 survivin의 발현을 살펴본 한 연구에서는, 아교세포종(glioma)의 WHO 등급에 따라 survivin의 발현 정도가 달라진다고 하였다.²⁸ 그러나 수모세포종에서 survivin 발현과 예후의 관계를 밝힌 연구는 아직 많지 않다. Salsano 등²⁹은 survivin의 유전자인 BIRC5가 수모세포종의 예후를 예측할 만한 인자는 아니라고 하였다. Bodey 등³⁰은 면역조직화학 염색을 시행했을 때 수모세포종에서 survivin이 중등도 이상으로 발현된 것을 근거로 survivin이 진단적 표지자 뿐 아니라 세포자멸사와 관련한 예후 인자가 될 수 있다고 주장하였다. 최근 수모세포종에서 survivin 발현이 나쁜 예후와 연관 있다는 보고가 2건 제기되었는데, Fangusaro 등¹³은 survivin의 발현이 대세포 역형성 수모세포종과 연관 있으며, 사망 환자군과 생존 환자군으로 나누어 분석한 결과 사망 환자군에서 survivin이 더 많이 발현되었다는 결과를 얻었다. 그렇지만 생존기간과의 통계적으로 유의한 연관성을 보이지는 않았다. Pizem 등¹²은 이에서 한 걸음 더 나아가 survivin의 발현이 수모세포종의 생존율과 통계적으로 유의한 관련이 있어 나쁜 예후인자의 하나임을 밝혔고, β -catenin의 면역조직화학 염색을 통해 WNT (Wingless) 경로가 관련한다는 가능성을 제시하였다.

Pizem의 연구에서는 survivin 발현율의 평균값을 기준으로 나누어(above mean & below mean) survivin 발현율이 높으면 예후가 좋지 않고, survivin 발현율이 낮으면 예후가 좋은 것으로 통계적으로 유의한 결과를 도출하였다. 본 연구에서 평균값인 20%를 기준으로 나누어 결과를 분석했을 때는 Pizem과 비슷한 Kaplan-Meier survival curve를 보였지만 통계적으로 유의하지는 않았다($p=0.42$). 이후 평균값에서 standard deviation까지 광범위하게 기준을 삼아 분석한 결과 35% (upper standard deviation)에서 통계적으로 유의한 결과를 얻었다(20% 기준: $p=0.42$, 25% 기준: $p=0.60$, 30% 기준: $p=0.49$, 35% 기준: $p=0.04$, 15% 기준: $p=0.95$, 10% 기준: $p=0.28$, 5% 기준: $p=0.06$).

Survivin과 medulloblastoma의 예후의 관계를 연구한 논문이 아직 많지 않기때문에, 그 발현율의 분포에 대해서는 더욱 광범위한 연구가 필요하다. 본 연구에서는 survivin이 생존율과 통계적으로 유의한 관련성이 있어 예후 예측 인자 중 하나임을 규명하였다. 또 좋은 예후와 나쁜 예후를 가르는 구체적인 기준이 35% 임을 찾아내어 실제 예후 예측 인자로 사용할 수 있는 기반을 마련하였다. 한편, survivin과 Ki-67이 양의 상관관계를 보이는 결과는, survivin이 세포자멸사를 억제하여 종양의 증식능이 증가하고 이로 인하여 종양의 악성도가 더 커진다는 가설을 뒷받침해준다.

참고문헌

- Kleihues P, Cavenee WK, International Agency for Research on Cancer. Pathology and genetics of tumours of the nervous system. Lyon: IARC Press, 2000. 129-37.
- Brown HG, Kepner JL, Perlman EJ, et al. "Large cell/anaplastic" medulloblastomas: a Pediatric Oncology Group Study. J Neuro-pathol Exp Neurol 2000; 59: 857-65.
- Spiegler BI, Bouffet E, Greenberg ML, Rutka JT, Mabbott DJ. Change in neurocognitive functioning after treatment with cranial radiation in childhood. J Clin Oncol 2004; 22: 706-13.
- Rekate HL, Grubb RL, Aram DM, Hahn JF, Ratcheson RA. Muteness of cerebellar origin. Arch Neurol 1985; 42: 697-8.
- Chang CH, Housepian EM, Herbert C Jr. An operative staging system and a megavoltage radiotherapeutic technic for cerebellar medulloblastomas. Radiology 1969; 93: 1351-9.
- Zeltzer PM, Boyett JM, Finlay JL, et al. Metastasis stage, adjuvant treatment, and residual tumor are prognostic factors for medulloblastoma in children: conclusions from the Children's Cancer Group 921 randomized phase III study. J Clin Oncol 1999; 17: 832-45.
- Ellison DW, Clifford SC, Gajjar A, Gilbertson RJ. What's new in neuro-oncology? Recent advances in medulloblastoma. Eur J Paediatr Neurol 2003; 7: 53-66.
- Goldberg-Stern H, Gadoth N, Stern S, Cohen II, Zaizov R, Sandbank U. The prognostic significance of glial fibrillary acidic protein staining in medulloblastoma. Cancer 1991; 68: 568-73.
- Packer RJ, Sutton LN, Rorke LB, et al. Prognostic importance of cellular differentiation in medulloblastoma of childhood. J Neurosurg 1984; 61: 296-301.
- Eberhart CG, Kepner JL, Goldthwaite PT, et al. Histopathologic grading of medulloblastomas: a Pediatric Oncology Group study. Cancer 2002; 94: 552-60.
- Haslam RH, Lamborn KR, Becker LE, Israel MA. Tumor cell apoptosis present at diagnosis may predict treatment outcome for patients with medulloblastoma. J Pediatr Hematol Oncol 1998; 20: 520-7.
- Pizem J, Cort A, Zdravec-Zaletel L, Popovic M. Survivin is a negative prognostic marker in medulloblastoma. Neuropathol Appl Neurobiol 2005; 31: 422-8.
- Fangusaro JR, Jiang Y, Holloway MP, et al. Survivin, Survivin-2B, and Survivin-deltaEx3 expression in medulloblastoma: biologic markers of tumour morphology and clinical outcome. Br J Cancer 2005; 92: 359-65.
- Uren AG, Wong L, Pakusch M, et al. Survivin and the inner centromere protein INCENP show similar cell-cycle localization and gene knockout phenotype. Curr Biol 2000; 10: 1319-28.
- Shin S, Sung BI, Cho YS, et al. An anti-apoptotic protein human survivin is a direct inhibitor of caspase-3 and -7. Biochemistry 2001; 40: 1117-23.
- Ambrosini G, Adida C, Altieri DC. A novel anti-apoptosis gene, survivin, expressed in cancer and lymphoma. Nat Med 1997; 3: 917-21.
- Conway EM, Zwerts F, Van Eygen V, et al. Survivin-dependent angiogenesis in ischemic brain: molecular mechanisms of hypoxia-induced up-regulation. Amer J Pathol 2003; 163: 935-46.
- Fukuda S, Foster RG, Porter SB, Pelus LM. The antiapoptosis protein survivin is associated with cell cycle entry of normal cord blood CD34 (+) cells and modulates cell cycle and proliferation of mouse hematopoietic progenitor cells. Blood 2002; 100: 2463-71.
- Michalczyk K, Ziman M. Nestin structure and predicted function in cellular cytoskeletal organisation. Histo Histopathol 2005; 20: 665-71.
- Almqvist PM, Mah R, Lendahl U, Jacobsson B, Hendson G. Immunohistochemical detection of nestin in pediatric brain tumors. J Histochem Cytochem 2002; 50: 147-58.
- Rao G, Pedone CA, Valle LD, Reiss K, Holland EC, Fults DW. Sonic hedgehog and insulin-like growth factor signaling synergize to induce medulloblastoma formation from nestin-expressing neural progenitors in mice. Oncogene 2004; 23: 6156-62.
- Valtz NL, Hayes TE, Norregaard T, Liu SM, McKay RD. An embryonic origin for medulloblastoma. New Biol 1991; 3: 364-71.
- Giordana MT, Schiffer P, Schiffer D. Prognostic factors in medulloblastoma. Childs Nerv Syst 1998; 14: 256-62.
- Dehghani FF, Schachenmayr WW, Laun AA, Korf HH. Prognostic implication of histopathological, immunohistochemical and clinical features of oligodendrogliomas: a study of 89 cases. Acta Neuropathol 1998; 95: 493-504.
- Bian XX. An immunohistochemical and ultrastructural study of 243 gliomas with reference to the prognosis. Chinese J Pathol 1992; 21: 171-3.
- Domagala WW, Striker GG, Szadowska AA, Dukowicz AA, Harezga BB, Osborn MM. p53 protein and vimentin in invasive ductal

- NOS breast carcinoma—relationship with survival and sites of metastases. *Eur J Cancer* 1994; 30: 1527-34.
27. Stenger AA, GarrMI ML, Andreussi LL, *et al.* Expression of histone H3 cell cycle-related gene, vimentin and MYC genes in pediatric brain tumors. A preliminary analysis showing the different malignant cell growth potential. *Mol Brain Res* 1992; 13: 273-5.
28. Sasaki T, Lopes MB, Hankins GR, Helm GA. Expression of survivin, an inhibitor of apoptosis protein, in tumors of the nervous system. *Acta Neuropathol* 2002; 104: 105-9.
29. Salsano E, Pollo B, Eoli M, Giordana MT, Finocchiaro G. Expression of MATH1, a marker of cerebellar granule cell progenitors, identifies different medulloblastoma sub-types. *Neurosci Lett* 2004; 370: 180-5.
30. Bodey B, Bodey V, Siegel SE, Kaiser HE. Survivin expression in childhood medulloblastomas: a possible diagnostic and prognostic marker. *In Vivo* 2004; 18: 713-8.