

한국인 희소돌기아교세포종의 1p/19q 이형접합소실 검사에 적합한 현미부수체 표지자

김세훈 · 김호근 · 김태승

연세대학교 의과대학 병리학교실

접 수 : 2004년 9월 17일
게재승인 : 2004년 11월 18일

책임저자 : 김 태 승
우 120-752 서울시 서대문구 신촌동 134
연세대학교 의과대학 병리학교실
전화: 02-361-5260
Fax: 02-362-0860
E-mail: solto@yumc.yonsei.ac.kr

*본 연구는 2003년 연세대학교 학술연구비의 지원에 의하여 이루어진 것임.

Adequate Microsatellite Markers for 1p/19q Loss of Heterozygosity of Oligodendroglial Tumors in Korean Patients

Se Hoon Kim, Hoguen Kim and Tai Seung Kim

Department of Pathology, College of Medicine, Yonsei University, Seoul, Korea

Background : It is well known that oligodendrogliomas can be divided into two groups according to the 1p/19q or 1p loss of heterozygosity (LOH) status because oligodendrogliomas with the 1p/19q LOH or the 1p LOH have a better prognosis and chemosensitivity. In this study, we investigated the adequate microsatellite markers for 1p/19q LOH of oligodendroglial tumors in Korean patients. **Methods :** We performed PCR that was based on the LOH test with the 1p (D1S508, D1S199, D1S2734, D1S186 & D1S312) and 19q (D19S219, D19S112, D19S412 & D19S596) microsatellite markers; these were the markers that were recommended by other researchers. We performed this PCR on microdissected paraffin embedded tissue blocks of 67 tumors from 56 cases. **Results :** The PCR based LOH analysis revealed that 3 microsatellite markers (D1S508, D1S2734 & D1S186) of 1p and 2 markers (D19S219 & D19S412) of 19q had higher heterozygosity scores than other markers. In addition, chromosomal LOH status using these selective markers showed a statistically significant difference of prognosis for oligodendroglial tumors. **Conclusions :** We can suggest that the microsatellite markers with high heterozygosity scores (D1S508, D1S2734, D1S186, D19S219 and D19S412) would be adequate microsatellite markers for a PCR based LOH test of oligodendroglial tumors in Korean patients.

Key Words : Oligodendroglioma; Chromosomes human pair 1; Chromosomes human pair 19; Loss of heterozygosity; Markers microsatellite

희소돌기아교세포종(oligodendroglioma)은 형태학적으로 희소돌기아교세포(oligodendrocyte)와 유사한 종양으로, 주로 어른의 대뇌반구에서 발생한다.¹ 희소돌기아교세포종의 현미경적 소견은 “둥글고 균일한 종양세포”, “균질한 핵”, “핵 주위의 둥근 투명한 세포질”(perinuclear halo), “닭장모양”의 모세혈관 양상(chicken wire capillary network), 그리고 석회화 등이다.¹ 1995년 미국 CBTRUS (Central Brain Tumor Registry of the United States)²에 의하면 악형성 희소돌기아교세포종(anaplastic oligodendroglioma)을 포함한 희소돌기아교세포종의 발생률을 10만 명당 0.3명으로 보고하였다. 다른 문헌들에서는 전체 뇌교종(intracranial glioma)의 5-18% 정도라고 보고하고 있으며,¹ 우리나라에서는 전체 중추신경계 종양의 3.4% 가량으로 알려져 있다.³ 희소돌기아교세포종과 악형성 희소돌기아교세포종의 평균 생존 기

간은 9.8-11.0년과 3.5-3.9년으로 알려져 있다.¹ 1998년 Cairncross 등⁴은 악형성 희소돌기아교세포종에서 PCV [Procarbazine, lomustine (CCNU), & Vincristine] 항암제 병용요법에 대한 항암제감수성(chemosensitivity)과 생존율의 증가가 염색체 1번의 단완(1p)과 염색체 19번의 장완(19q)의 이형접합소실(loss of heterozygosity)과 연관이 있다고 처음으로 보고하였다. 그 후 여러 연구 결과에서 1p/19q 혹은 1p 이형접합소실이 있는 희소돌기아교세포종은 예후가 좋으며, 항암제감수성이 있다는 사실이 확인되었다.⁵⁻⁸ 전체 희소돌기아교세포종에서 1p에서는 40-92% 가량, 그리고 19q에서는 50-80% 가량 이형접합소실이 있다고 알려져 있다.¹ 거의 대부분 두 염색체는 동시에 이형접합소실을 보이며,¹ 또한 대부분 1p 전체와 19q 전체가 소실된다고 알려져 있다.⁹⁻¹¹ 그러나 1p에서는 1p36.3 (D1S76과 D1S253사이), 그리

고 1p34-1p35 (D1S482와 D1S2743사이)의 두 부위, 19q에서는 19q13.3 (D19S412와 D19S596사이)의 좁은 부위에 표적유전자가 존재할 것이라고 추측하고 있다.^{12,13} 1p/19q 이형접합소실을 확인하는 실험 방법으로는 중합효소연쇄반응(polymerase chain reaction)을 이용한 이형접합소실(loss of heterozygosity: LOH) 검사, 형광제자리부합법(fluorescence in situ hybridization: FISH), 비교유전체부합법(comparative genomic hybridization: CGH) 등이 있으나, 각각 장단점이 있고 표준화되어 있지 않다.¹⁴ 중합효소연쇄반응을 이용한 이형접합소실 검사는 표적 유전자가 존재할 것이라고 예상되는 부위의 이형접합(heterozygosity)의 빈도가 높은 현미부수체 표지자(microsatellite marker)를 선택하여 검사한다. 그러나 아직까지 표적 유전자가 분명하게 밝혀져 있지 않아, 연구자나 기관마다 서로 다른 현미부수체 표지자를 선택해서 검사하는 실정이다.^{9,14-16} 국내에서는 아직까지 이에 대한 연구가 없어, 한국인의 희소돌기아교세포종의 경우 어떠한 현미부수체 표지자를 선택하여 검사하는 것이 바람직한지 알려져 있지 않다. 저자들은 희소돌기아교세포종과 혼합 희소돌기별세포종의 파라핀 포매 조직에서 DNA를 추출하여 문헌에 추천된 몇몇 현미부수체 표지자들을 선택하여 중합연쇄반응을 이용한 이형접합소실 검사를 시행하였다. 이러한 이형접합소실 검사 결과를 바탕으로 한국인의 희소돌기아교세포종 1p/19q 이형접합소실 검사에 적합한 현미부수체 표지자를 선택하여 제시하고자 한다.

재료와 방법

환자군 설정

1992년 1월부터 2003년 8월까지 연세대학교 의과대학 부속 신촌세브란스병원과 영동세브란스병원에서 수술을 시행하여 확진된 희소돌기아교세포종과 역형성 희소돌기아교세포종, 혼합 희소돌기별세포종, 그리고 역형성 혼합 희소돌기별세포종 95증례를 대상으로 하였다. 이 중에서 수술적 치료로 전적출술(gross total removal) 혹은 근전적출술(near total removal)을 시행하였고, 파라핀 포매 조직을 이용할 수 있었으며, 그리고 중합효소연쇄반응을 이용한 이형접합소실 검사에 필요한 정상 조직의 DNA를 얻을 수 있었던 62증례를 대상으로 연구를 진행하였다. 이 중 원발성과 재발성 종양이 모두 포함된 6명의 조직에서는 원발성 종양만을 선택하여 모두 56명 한국인 환자의 56예를 최종 대상으로 하였다. 총 56예 중 6예는 1992년 이전에 우리 기관에서 수술을 시행하였거나, 다른 기관에서 수술을 시행한 환자의 재발성 종양이었다.

임상정보 확인

연구 대상인 56명 환자의 의무기록, 방사선 판독 기록을 통하여 임상적 정보(환자의 나이, 성별, 병변의 위치, 원발성/재발성 종양 여부, 재발 여부 등)를 얻었다. 환자의 나이는 처음 수술 당

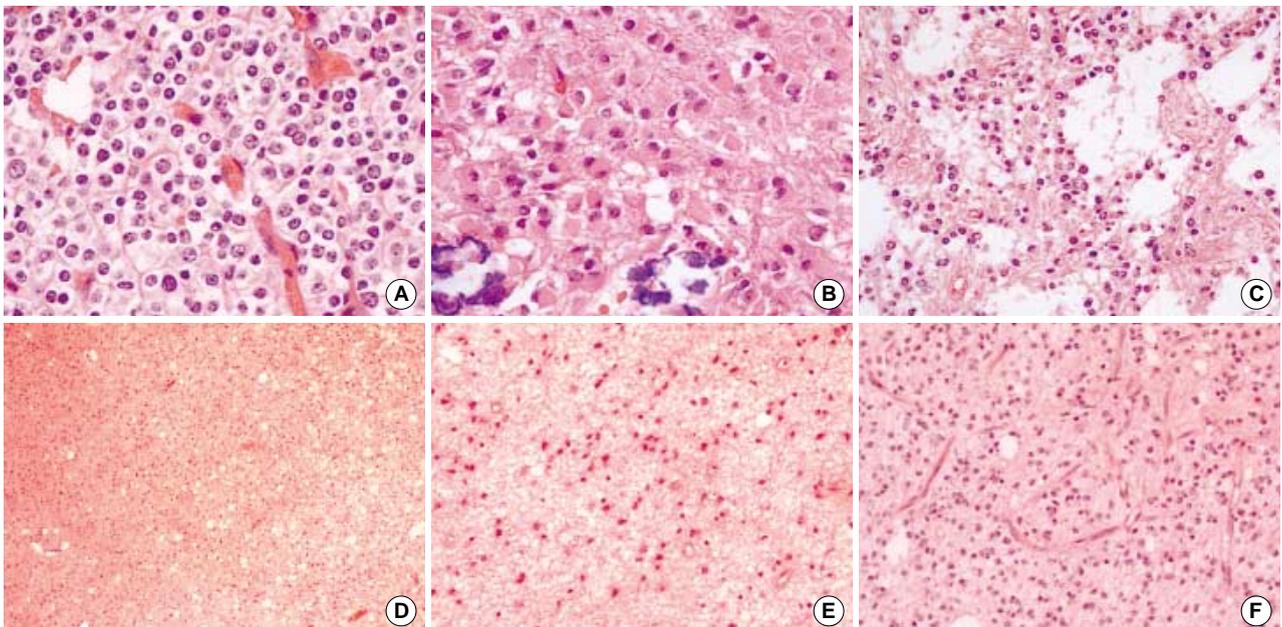


Fig. 1. Pathologic features of oligodendrogliomas (A-C) and mixed oligoastrocytomas (D-F). (A) Oligodendroglial tumor cells show round nuclei and marked perinuclear halos (case 6). (B) Many minigemistocytes are shown (case 27). (C) Microcystic changes (case 4). (D) Mixed oligoastrocytoma are composed of astrocytoma (left side) and oligodendroglioma (right side) (case 46). (E) High power view of the astrocytoma (case 46). (F) The high power view of the oligodendroglioma component shows moderate cellularity, even distribution and prominent "chicken wire" capillary pattern (case 46).

시의 나이로 정하였다. 수술 전후의 방사선치료나 항암치료 여부는 의무기록으로 확인하였다. 환자의 생존 여부는 외래 의무기록, 전화통화로 확인하였고, 대한통계협회(www.stat.or.kr)에 환자의 주민등록번호를 이용한 행정적인 사망신고 여부 추적을 의뢰하여 최종적으로 확인하였다.

병리학적 검사

수집한 56예의 현미경 슬라이드를 두 명의 신경병리학을 전공한 병리의사가 2000년 WHO 분류에 기술된 희소돌기아교세포종의 병리학적 소견(“둥글고 균일한 종양세포”, “균질한 핵”, “핵 주위의 둥근 투명한 세포질”, 미세낭대세포(minigemistocyte), 낭성변화(cystic degeneration), 석회화, 그리고 “닭장모양”의 모세혈관 양성 등)에 따라 독립적으로 판독하고, 판독 결과를 다시 비교하여 최종적으로 희소돌기아교세포종, 역형성 희소돌기아교세포종, 혼합 희소돌기별세포종, 그리고 역형성 혼합 희소돌기별세포종으로 재분류하였다. 혼합 희소돌기별세포종의 경우, 병리학적으로 희소돌기아교세포종과 별세포종 부위가 모두 존재하

며 어느 한쪽이 전체 종양 면적의 10% 이상을 차지할 경우로 정의하였다(Fig. 1).

DNA 추출

각 증례의 대표적인 파라핀 포매 조직을 10 μm 두께로 박절하여, 병리학적 검사를 통하여 확인된 종양 세포가 가장 많이 존재하는 부위와 종양이 침범하지 않은 정상 조직 부위를 선택적으로 미세절제(microdissection)하였다. 혼합 희소돌기별세포종의 경우, 별세포종 부위도 미세절제하였다. QIAamp DNA mini Kit® (QIAGEN, Hilden, Germany)를 사용하여 미세절제된 파라핀 포매 조직에서 DNA를 추출하였다. 종양과 정상조직을 미세원심분리 튜브(microcentrifuge tube)에 각각 넣고, 단백질을 제거하기 위해 180 μL의 ATL 완충액과 20 μL의 proteinase K를 넣어준 후, vortexing하고 56°C에서 완전히 녹을 때까지 방치하였다. 완전히 녹은 후에 AL 완충액 200 μL를 넣고 vortexing하여 70°C에서 10분간 반응시켰다. 그 다음 200 μL의 100% 에틸 알코올을 첨가하여 15분간 vortexing하고, 완전히 섞인 용액을 Kit에 포함된 QIAamp spin column® (QIAGEN, Hilden, Germany)에 넣은 후, 8,000 rpm에서 1분간 원심분리하였다. 수세과정으로 column에 500 μL의 AW1 완충액을 넣고 8,000 rpm에서 1분간 원심분리하였고, 2차로 AW2 Buffer 500 μL를 넣어 14,000 rpm에서 3분간 원심분리하였다. column에 붙어있는 DNA를 분리하기 위해 수세된 column을 깨끗한 1.5 mL 미세원심분리 튜브에 옮겼다. 그리고 AE 완충액 200 μL를 넣어 1분간 방치한 후, 8,000 rpm에서 1분간 원심분리 하였다. 분리된 DNA는 UV spectrophotometer를 이용하여 정량하고, 중합효소연쇄반응을 시행하기 전까지 -20°C에서 보관하였다.

중합효소연쇄반응을 이용한 1p/19q 이형접합소실 검사

1p의 이형접합소실검사를 위하여 Reifengerber 등¹⁴이 추천한 D1S508 (1p36.23), D1S199 (1p36.13), D1S2734 (1p36.11), 그리고 Burger 등¹⁶이 실험에 사용했던 D1S312 (1p31-p32)와 D1S186 (1p34.3) 모두 5개의 현미부수체 표지자를 선택하였다

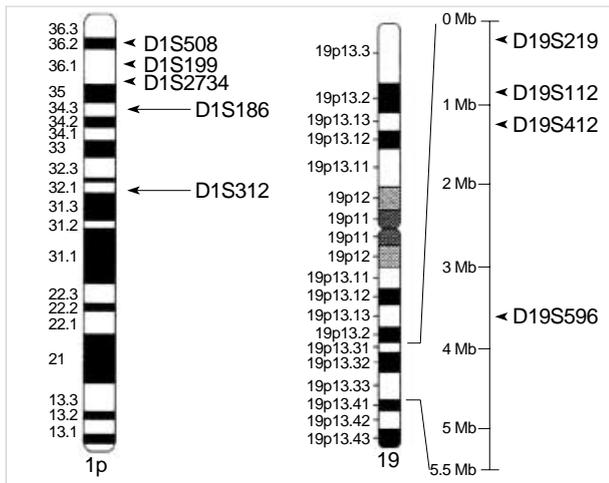


Fig. 2. Maps of chromosome 1p&19 show loci of each microsatellite markers, used to determine the loss of heterozygosity status in each tumor (modified from reference 14 and 16).

Table 1. Microsatellite markers & PCR primers

Locus	Reported Het score	Size	Forward primer sequence	Reverse primer sequence
D1S508	0.81	73-85	AGCTGGGGAAATATATGNTCATAT	TGTGGAAGGCCAACTC
D1S199	0.84	94-116	GGTGACAGAGTGAGACCCTG	CAAAGACCATGTGCTCCGTA
D1S2734	0.85	108-134	GGTTC AAGGGATTCTCCTG	TGGCACTCAGACCTCAA
D1S186	0.83	81-106	CCCCTCCTTCCTGCCGT	TAGCTCATCCCCCTTTCT
D1S312	0.90	147	CAGCCTTCCCCACAACCTTA	TTCAAACAGCAGGGGAG
D19S219	0.77	160-190	GTGAGCCAAGATTGTGCC	GACTATTTCTGAGACAGATTCCCA
D19S112	0.86	120	GCCAGCCATTTCAGTCATTTGAAG	CTGAAAGACACGTCACACTGGT
D19S412	0.80	89-113	TGAGCGACAGAATGAGACT	ACATCTTACTGAATGCTTGC
D19S596	0.52	213-221	GAATCCGAGAGGTGGG	GCCAGAGCCACTGTGT

Het score, heterozygosity score; Size, expected size range (nucleotides).

(Fig. 2). 19q의 이형접합소실검사를 위해서는 Reifenger 등¹⁴이 추천한 19q13에 위치한 D19S219, D19S112, D19S412, D19S596의 현미부수체 표지자 4개를 선택하였다(Fig. 2). 각 현미부수체 표지자의 primer (sense & antisense)에 대한 사항은 다음과 같다(Table 1).

9개의 튜브에 1 μ L (100 ng)의 분리된 DNA를 넣고, 각 표지자별로 형광이 표지된 primer (6FAM과 NED로 표지) 4 μ L (sense, antisense 각 10 pmole)를 넣어 주었다. 그 다음 5 μ L의 HotStarTaq Master Mix[®] (QIAGEN, Hilden, Germany)를 넣어준 후 잘 섞어 주었다. 시료는 GeneAmp PCR system 2700[®] (Applied Biosystems, Foster, CA, USA)에 장착하여, 95°C에서 15분간 반응한 후 94°C에서 1분, 55°C에서 1분, 72°C에서 1분간 30 cycles을 반응시키고, 마지막으로 72°C에서 5분간 반응시켰다. 반응이 끝난 시료에 GeneScan-500 ROX Size Standard[®] (Applied Biosystems, Foster, CA, USA) 1 μ L와 Hi-Di Formamide[®] (Applied Biosystems, Foster, CA, USA) 10 μ L를 넣어 섞은 후, 95°C에서 5분간 반응시키고 얼음에 넣어 차갑게 하였다. 차갑게 된 시료를 96 well plate에 옮긴 후, 3100 Genetic Analyzer[®] (Applied Biosystems, Foster, CA, USA)에 장착하여 fragment analysis를 실시하였다. 분석이 끝난 결과물은 GeneScan software를 이용하여 판독하였다. 그리고 각 현미부수체 표지자별로 정상조직과 종양에서 얻은 각각 두 개의 대립형질(allele)의 peak 비율을 비교하였다. 이때 종양에서 정상조직에 비하여 peak 비율이 0.6 미만인 경우를 이형접합소실(loss of heterozygosity: LOH), 두 대립형질의 peak의 비율이 정상조직과 비교하여 0.6 이상이거나 변화가 없는 경우를 대립형질 유지(retention of heterozygosity), 하나의 대립형질만 관찰되어 이형접합소실 여부를 알 수 없는 경우를 동형접합(homozygous:uninformative), 결과를 얻기에 PCR product가 만족스럽지 않은 경우를 PCR fail이라고 판독하였다.^{17,18}

통계학적 분석

판독 결과는 SPSS 11.0 program[®] (SPSS Inc., Chicago, Illinois, USA)을 이용하여 분석하였다. 1p/19q 혹은 1p 이형접합소실 여부에 따른 생존율의 비교는 Kaplan-Meier method의 log-rank 검정을 이용하여 단변량 분석하였다. 생존율 곡선은 Prism 4 for Windows[®] (GraphPad Software, Inc., San Diego, CA, USA)를 이용하여 작성하였다. 통계학적 유의수준은 0.05로 정하였다.

결 과

임상정보

희소돌기아교세포종과 혼합 희소돌기세포종을 포함한 총 56명의 환자의 평균 나이는 39.9 \pm 12.6세(11-65세)였고, 성별은 남성이 34명(60.1%), 여성이 22명(39.9%)이었다. 종양의 위치는 이마엽(frontal lobe) 30예(53.6%), 관자엽(temporal lobe) 19예(33.9%), 마루엽(parietal lobe) 6예(10.7%), 그리고 뒤통수엽(occipital lobe) 1예(1.8%)였다. 56명 중 9명의 환자를 제외한 47명(83.9%)의 환자가 수술 후 보조요법을 받았는데, 방사선 치료만 받은 환자는 29명(51.8%), 항암치료만 받은 환자는 1명(1.8%), 그리고 방사선치료와 항암치료를 모두 받은 환자는 17명(30.4%)이었다. 방사선치료의 용량은 5,040-5,940 cGy였다. 항암치료는 1997년 이후부터 PCV 항암제 병용요법 또는 PCV 항암제 병용요법에 준하는 항암제 병용요법으로, 임상적 또는 방사선학적으로 재발병변이 확인된 환자에게 고식적 치료(palliative therapy)로 시행하였다. 수술 전 신보조요법(neoadjuvant therapy)을 받은 환자는 없었다. 평균 추적기간은 62.9 \pm 38.4개월(10.9-157.6개월)이었다. 56명의 환자 중에서 8명(14.3%)이 사

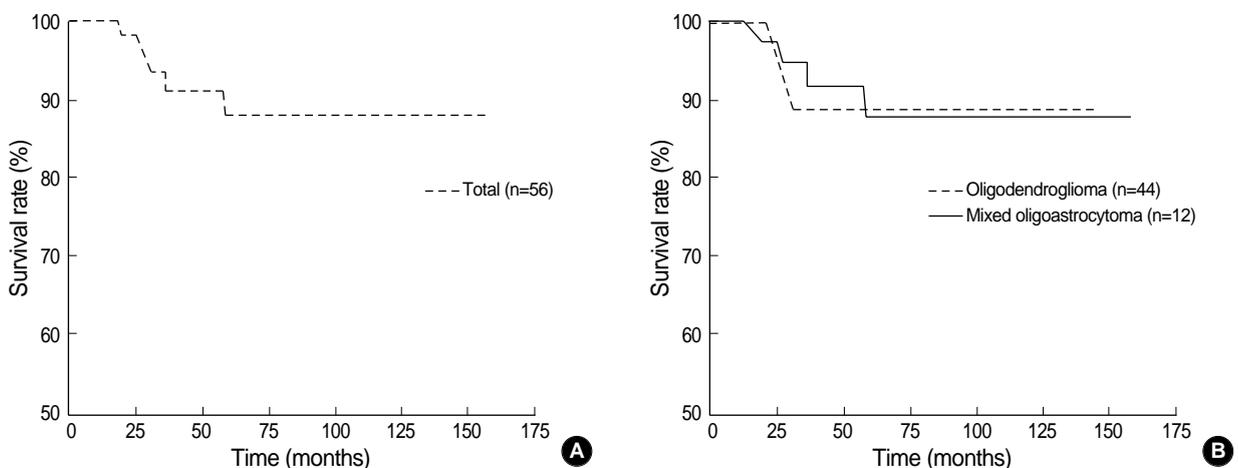


Fig. 3. (A) Five-year overall survival of the patients (n=56). (B) Survival curves of the patients with oligodendrogliomas (n=44) and mixed oligoastrocytomas (n=12).

Table 2. Clinical profiles of oligodendrogliomas and mixed oligoastrocytomas

	Oligodendrogloma (n=44)	Mixed oligoastrocytoma (n=12)	Oligodendrogloma & mixed oligoastrocytoma (n=56)
Mean age (years) (range)	40.5 ± 13.7 (11-65)	39.3 ± 8.1 (22-52)	39.9 ± 12.6 (11-65)
Gender (%)			
Male	28 (63.6)	6 (50.0)	34 (60.7)
Female	16 (36.3)	6 (50.0)	22 (39.3)
Location (%)			
Frontal	22 (50.0)	8 (66.7)	30 (53.6)
Temporal	16 (36.3)	3 (25.0)	19 (33.9)
Parietal	5 (11.4)	1 (8.3)	6 (10.7)
Occipital	1 (2.3)	0 (0.0)	1 (1.8)
Adjuvant therapy (%)			
RT only	23 (52.3)	6 (50.0)	29 (51.8)
CTx only	0 (0.0)	1 (8.3)	1 (1.8)
RT+CTx	15 (34.1)	2 (16.7)	17 (30.4)
No	6 (14.6)	3 (25.0)	9 (16.1)
Follow-up duration (months)			
Mean	62.7 ± 37.4	63.4 ± 43.2	62.9 ± 38.4
Median	59.9	48.5	58.6
Range	10.9-157.6	12.1-143.7	10.9-157.6
Disease-free duration (months)			
Mean	53.8 ± 28.4	44.5 ± 32.0	51.8 ± 29.2
Median	55.0	32.2	49.6
Range	10.9-116.1	12.1-98.7	10.9-116.1
No. of recurrence (%)			
No recur	30 (68.2)	6 (50.0)	36 (64.3)
recur	14 (31.8)	6 (50.0)	20 (35.7)
Survival status (%)			
Alive	38 (86.4)	10 (83.3)	48 (85.7)
Death	4 (9.1)	1 (8.3)	5 (8.9)
Disease unrelated death	2 (4.5)	1 (8.3)	3 (5.4)
Survival rate (%) (5 years)	88.1	88.9	88.2

RT, Radiotherapy; CTx, Chemotherapy.

망하였는데, 이 중 3명은 희소돌기아교세포종과 관련이 없는 사망이었다(사고사 1예: 증례 26; 간세포암종 2예: 증례 27, 증례 53). 5년 생존율은 88.2%였다. 56명의 환자 중 20명(35.7%)이 재발하였는데 그 중 한 명은 2회 재발하였다. 평균 무병 생존 기간은 51.8 ± 29.2개월(10.9-116.1개월)이었다. 이번 연구의 대상인 전체 증례와 희소돌기아교세포종과 혼합 희소돌기세포종에 대한 생존곡선과 임상 정보는 다음과 같다(Fig. 3, Table 2).

병리학적 검색

56예의 현미경 슬라이드를 판독한 결과, 희소돌기아교세포종은 29예(51.8%), 역형성 희소돌기아교세포종은 15예(26.8%),

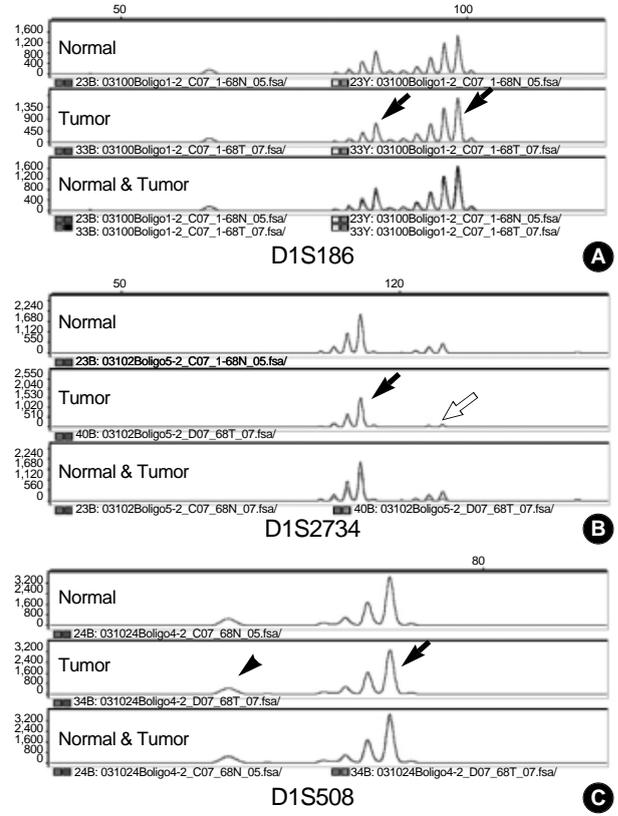


Fig. 4. Representative capillary electropherograms of three PCR-amplified microsatellite markers from an oligodendroglioma (Case 36). (A) Two alleles are noted (arrows) in normal and tumor tissue (heterozygosity). The allelic ratio of tumor tissue is nearly identical to that of normal tissue (retention of heterozygosity). (B) Two alleles are noted (black and open arrows) in normal and tumor tissue (heterozygosity). In comparison to the allelic ratio of normal tissue, the allelic ratio of tumor tissue (open arrow/black arrow) is less than 0.6 (loss of heterozygosity). (C) One allele is seen (black arrow) in normal and tumor tissue (homozygous; uninformative). Because the expected nucleotides of PCR product of D1S508 are 73-85 base pairs, the smaller peak (arrow head) is out of range (nonspecific peak).

혼합 희소돌기세포종은 9예(16.1%), 그리고 역형성 혼합 희소돌기세포종은 3예(5.3%)였다. 의무기록에서 확인한 결과, 연구에 포함된 6예의 재발성 종양은 이전 원발성 종양과 동일한 병리학적 등급의 종양이었고, 원발성 종양과 재발성 종양이 같이 포함되어 원발성 종양을 선택하였던 6예 중에서 2예는 재발성 종양이 역형성으로 변화하였다(증례 3, 증례 45).

이형접합소실 검사

희소돌기아교세포종, 역형성 희소돌기아교세포종 44예와 별세포종 부위가 작아 DNA를 추출할 수 없었던 1예의 혼합 희소돌기세포종은 정상조직과 희소돌기아교세포종 부위, 그리고 나머지 11예의 혼합 희소돌기세포종과 역형성 혼합 희소돌기

Table 3. Clinical features & LOH status of oligodendrogliomas and mixed oligoastrocytomas

Case No.	Dx	1st/2nd	Gen	Age (yrs)	Loc	RT	CTx	1p					19q					DFS (m)	Recur	F/U	Status				
								508	199	2734	186	312	LOH		219	112	412					596	LOH		
													5''	3''									5''	3''	
Oligodendroglioma																									
1	O	1	M	38	F	-	-	X	X	X	●	X	L	L	X	○	○	X	I	I	56.4	-	56.4	Alive	
2	O	1	M	53	T	+	-	X	X	X	●	○	L	L	X	○	X	X	I	I	19.0	+	45.7	Alive	
3	AO	1	M	40	T	+	-	X	X	○	●	○	L	L	○	○	○	○	I	I	39.4	+	50.4	Alive	
4	AO	1	M	36	F	+	-	●	X	○	●	X	L	L	●	X	●	○	L	L	37.1	-	37.1	Alive	
5	O	1	M	32	F	-	-	●	○	●	●	X	L	L	●	●	○	L	L	89.1	+	146.4	Alive		
6	O	1	F	30	T	+	-	●	○	●	●	○	L	L	X	●	●	X	L	L	36.2	+	147.8	Alive	
7	O	1	F	37	P	+	-	X	●	X	●	X	L	L	X	X	○	X	I	I	59.5	+	59.5	Dead	
8	AO	1	M	34	T	+	-	X	●	X	●	●	L	L	X	●	●	○	L	L	99.4	-	99.4	Alive	
9	AO	1	F	49	F	+	+	●	●	○	●	○	L	L	X	○	●	X	L	L	88.3	-	88.3	Alive	
10	O	1	M	50	F	+	-	●	●	○	X	X	L	L	X	X	●	X	L	L	99.3	-	99.3	Alive	
11	O	1	M	44	O	+	+	○	○	●	●	●	L	L	X	X	X	X	I	I	91.6	-	91.6	Alive	
12	O	1	F	36	F	+	+	●	●	○	●	●	L	L	○	○	●	X	L	L	81.1	-	81.1	Alive	
13	O	1	M	46	T	+	-	●	●	○	●	○	L	L	○	○	○	X	I	I	76.0	-	76.0	Alive	
14	O	1	M	40	P	+	-	○	●	○	X	○	L	L	X	○	●	X	L	L	49.0	-	49.0	Alive	
15	O	1	M	14	F	+	+	○	○	X	●	○	L	L	X	○	X	X	I	I	78.5	-	78.5	Alive	
16	O	1	M	37	T	+	-	●	●	●	●	X	L	L	X	○	●	X	L	L	76.8	-	76.8	Alive	
17	O	1	M	37	F	+	-	●	●	○	●	●	L	L	○	○	○	X	I	I	10.9	-	10.9	Alive	
18	O	1	M	46	F	+	-	●	●	●	●	X	L	L	○	○	●	○	L	L	71.9	-	71.9	Alive	
19	O	1	M	55	F	+	-	○	●	○	●	○	L	L	●	X	○	○	L	L	67.1	-	67.1	Alive	
20	O	1	M	56	F	+	-	●	○	●	●	○	L	L	X	○	○	X	I	I	65.8	-	65.8	Alive	
21	O	2	M	33	P	+	-	●	●	●	●	X	L	L	●	X	●	X	L	L	96.5	+	157.6	Alive	
22	AO	1	M	35	F	+	+	●	●	○	○	○	L	L	●	X	○	●	L	L	60.3	-	60.3	Alive	
23	AO	1	M	48	T	-	-	○	○	○	●	X	L	L	●	○	●	X	L	L	60.2	-	60.2	Alive	
24	AO	1	F	64	F	+	-	○	○	○	●	○	L	L	○	○	○	X	I	I	58.0	-	58.0	Alive	
25	O	1	M	62	T	+	+	●	●	○	●	X	L	L	X	X	●	X	L	L	53.6	+	55.6	Alive	
26	O	1	F	59	F	+	-	●	○	○	●	X	L	L	X	X	●	X	L	L	22.0	-	22.0	DUD*	
27	AO	2	M	36	F	+	+	●	●	○	○	○	L	L	●	○	●	X	L	L	116.1	+	138.3	DUD†	
28	AO	1	F	36	F	+	+	○	○	X	●	X	L	L	X	X	X	X	I	I	41.5	-	41.5	Alive	
29	AO	2	M	31	T	+	+	●	○	○	●	○	L	L	●	○	○	○	L	L	83.5	+	115.3	Alive	
30	O	1	F	65	F	+	-	●	●	○	●	○	L	L	○	●	○	X	L	L	24.1	-	24.1	Alive	
31	O	1	F	40	T	-	-	X	●	X	●	○	L	L	X	●	●	X	L	L	35.5	-	35.5	Alive	
32	AO	1	F	51	F	+	-	●	●	○	●	○	L	L	●	X	X	X	L	L	12.8	-	12.8	Alive	
33	O	1	M	56	T	+	+	X	●	○	○	○	L	L	●	○	○	○	L	L	10.9	-	10.9	Alive	
34	AO	1	F	27	F	+	+	●	●	○	○	○	pL	L	○	○	○	○	L	L	38.9	+	75.5	Alive	
35	AO	1	M	55	T	+	+	●	●	○	○	○	pL	pL	X	○	○	X	I	I	37.4	+	37.4	Dead	
36	O	1	F	43	F	+	-	○	●	○	●	○	pL	pL	○	○	○	○	L	I	60.3	-	60.3	Alive	
37	AO	1	F	46	F	+	+	○	●	○	●	○	pL	pL	●	○	○	○	L	L	26.4	-	26.4	Alive	
38	O	1	F	12	F	-	-	X	X	X	●	●	N	N	●	○	●	●	pL	pL	42.6	-	42.6	Alive	
39	O	1	F	30	T	+	-	X	X	X	●	○	N	N	●	X	○	●	pL	N	20.6	+	20.6	Dead	
40	O	1	M	37	T	-	-	●	X	○	●	○	N	N	●	X	○	●	N	N	26.4	-	26.4	Alive	
41	AO	1	F	14	P	+	+	●	●	●	●	○	pL	N	●	○	○	X	L	L	16.5	+	28.6	Dead	
42	O	1	M	11	T	+	-	○	○	●	●	○	N	N	X	X	○	X	L	L	78.5	-	78.5	Alive	
43	O	1	M	46	P	+	+	○	○	○	●	○	N	N	○	X	X	X	I	I	40.5	+	60.7	Alive	
44	O	2	M	15	T	+	-	●	○	●	○	●	N	N	●	●	●	●	N	N	11.1	-	11.1	Alive	
Mixed oligoastrocytoma																									
45	OA	1	F	33	T	+	-	O	X	○	X	●	X	L	L	X	X	X	X	I	I	68.5	++	124.1	Alive
46	OA	1	F	30	F	-	-	O	○	●	○	○	○	L	L	●	○	○	○	L	L	41.9	+	46.9	Alive
47	AOA	1	M	41	P	+	-	O	X	○	X	○	○	pL	L	○	○	○	○	L	L	19.2	-	19.2	Alive
48	OA	2	F	42	F	-	-	O	X	●	X	○	○	pL	L	X	X	●	X	N	N	22.5	+	32.1	Dead
49	OA	1	F	38	F	+	-	O	X	○	○	○	○	L	L	○	○	○	X	L	L	20.7	+	143.7	Alive
50	OA	1	M	52	F	+	-	O	○	○	○	○	○	L	L	○	○	○	X	I	I	93.1	-	93.1	Alive
51	AOA	1	M	42	F	+	-	O	○	○	○	X	○	L	L	X	○	○	X	L	L	75.6	-	75.6	Alive
52	OA	1	M	48	T	+	+	O	○	X	X	○	X	L	L	X	○	●	X	N	N	13.4	+	43.4	Alive
53	OA	2	M	45	F	-	+	O	○	○	○	○	○	L	L	○	○	○	○	L	L	17.9	+	21.9	DUD3
54	AOA	1	F	37	F	-	-	O	○	○	○	○	○	L	L	○	○	○	X	L	L	12.1	-	12.1	Alive
55	OA	1	M	22	T	+	-	O	●	X	●	○	X	pL	pL	X	X	○	X	I	I	98.7	-	98.7	Alive
56	OA	1	F	42	F	+	+	O	●	○	X	●	X	N	N	X	○	X	X	I	I	50.1	-	50.1	Alive
								A	○	○	X	●	○	pL	pL	X	○	X	X	I	I				

Table 4. Microsatellite markers and heterozygosity score

		1p					19q			
		D1S508	D1S199	D1S2734	D1S186	D1S312	D19S219	D19S112	D19S412	D19S596
Loss of heterozygosity	●	31	29	33	44	24	21	12	33	8
Retention of heterozygosity	●	9	9	7	12	4	3	2	6	3
Uninformative	○	13	17	9	7	20	11	28	17	11
PCR fail	X	14	12	18	4	19	32	25	11	45
Heterozygosity score		0.76	0.69	0.82	0.89	0.58	0.69	0.33	0.70	0.50

Heterozygosity score : (No. of heterozygosity)/(No. of total cases (67)-(PCR fail)).

Table 5. Analysis of 1p and 19q LOH status of 67 tumors using all microsatellite markers and selective markers with high heterozygosity score

	1p				19q				
	Analysis of LOH status by 5 markers				Analysis of LOH status by 4 markers				
	Total LOH	Partial LOH	Normal	Total	Total LOH	Partial LOH	Normal	Indeterminable	Total
Analysis of LOH status by 3 markers					Analysis of LOH status by 2 markers				
Total LOH	47	4		51	35	1			36
Partial LOH		6		6		1			1
Normal		1	9	10		1	5		6
Indetermined					1			23	24
Total	47	11	9	67	36	3	5	23	67

LOH, loss of heterozygosity.

Table 6. Chromosomal LOH status of oligodendroglial tumors by selective microsatellite markers with high heterozygosity score

	Numbers (%)	
	1p	19q
LOH	48 (85.7%)	32 (57.1%)
Total	44 (78.6%)	31 (55.4%)
Partial	4 (7.1%)	1 (1.8%)
Normal	8 (14.3%)	5 (8.9%)
Indeterminable		19 (33.9%)
Total	56 (100.0%)	56 (100.0%)

LOH, loss of heterozygosity.

세포종은 정상조직, 희소돌기아교세포종, 그리고 별세포종 부위에서 DNA를 추출하였다. 모두 67개의 종양에 대하여 9개의 현미부수체 표지자(1p, 5개; 19q, 4개)를 사용하여 중합효소연쇄 반응을 이용한 이형접합소실 검사를 시행하였다(Fig. 4, Table 3). 검사 결과를 바탕으로 각 증례별 염색체 이형접합소실 여부 판독과 각 현미부수체 표지자별 이형접합 점수(heterozygosity score)를 구하였다. 이형접합 점수는 두 개의 대립형질이 유지된 표지자의 수(No. of heterozygosity)/[전체 종양의 숫자(67)-

PCR product가 만족스럽지 못한 경우(PCR fail)]로 계산하였다(Table 4).

이형접합소실 검사 결과에서 각 증례별로 1p의 5개, 19q의 4개 표지자 중에서 동형접합(homozygous)이거나 결과를 얻기에 PCR product가 만족스럽지 않은 경우(PCR fail)를 제외한 두 개의 대립형질(heterozygous)을 보인 표지자 중에서, 모두 이형접합소실이 있으면 “전체 이형접합소실”(total LOH), 부분적인 이형접합소실이 있으면 “부분 이형접합소실”(partial LOH), 이형접합소실이 하나도 없으면 “정상”(normal), 그리고 모든 현미부수체 표지자에서 동형접합이거나 결과를 얻기에 PCR product가 만족스럽지 않은 경우는 “이형접합소실 여부를 결정할 수 없음”(indeterminable)으로 염색체 이형접합소실(chromosomal LOH) 여부를 판독하였다(Table 3). 또한 1p의 5개 표지자 중에서 이형접합 점수가 높은 3개의 표지자(D1S186, D1S2734, D1S508)와 19q의 4개의 표지자 중에서 이형접합 점수가 높은 2개의 표지자(D19S219, D19S412)를 선택하여, 이 선택된 표지자들의 이형접합소실 검사 결과를 바탕으로도 염색체 이형접합소실 여부를 판독하였다. 각 증례별 염색체 이형접합소실 여부는 다음과 같다(Table 3).

(Table 3 Abbreviations) O, Oligodendroglioma; AO, Anaplastic oligodendroglioma; OA, Oligoastrocytoma; AOA, Anaplastic oligoastrocytoma; Gen, Gender; yrs, years; LOC, Location (F: frontal, P: Parietal, T: Temporal, O: Occipital); RT, radiotherapy; CTx, Chemotherapy; 508, D1S508; 199, D1S199; 2734, D1S2734; 186, D1S186; 312, D1S312; 219, D19S219; 112, D19S112; 412, D19S412; 596, D19S596; 5'', 3'', 4'' & 2'', LOH by 5, 3, 4, & 2 markers; DFS, disease free survival; m, months; F/U, Follow up; DUD, disease unrelated death; ●, Loss of heterozygosity; ●, Retention of heterozygosity; ○, Uninformative; X, PCR fail; L, LOH; N, Normal; pL, partial LOH; I, Indetermined.

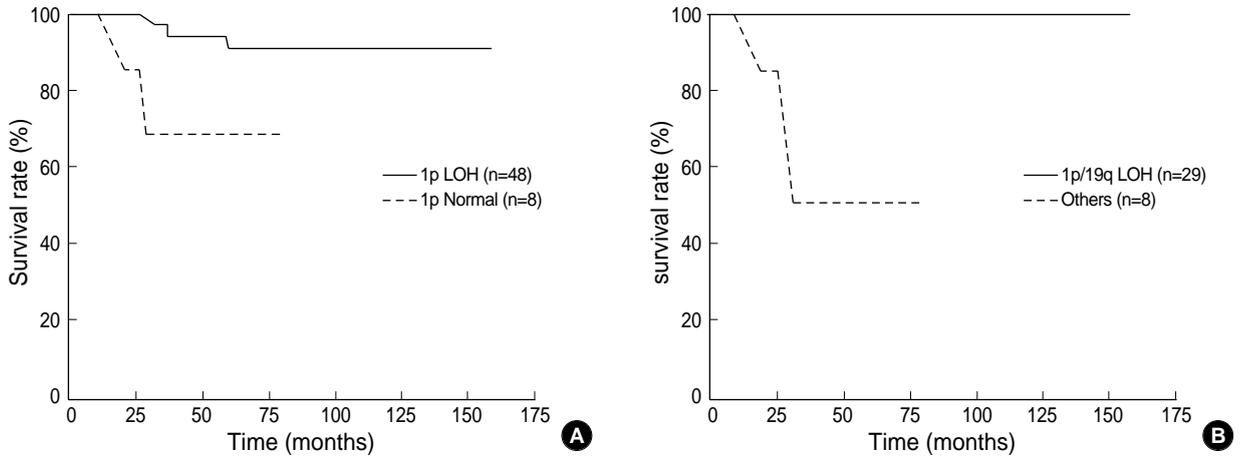


Fig. 5. Overall survival of oligodendroglial tumors according to 1p LOH & 1p/19q LOH status. (A) 1p status (p=0.03), (B) 1p/19q status (p<0.01).

1p에서 5개의 표지자와 이형접합 점수가 높은 3개의 표지자를 선택하여 판독한 염색체 이형접합소실 결과를 비교하면, 별세포종 부위를 포함한 67개의 종양 중 62개(92.5%)의 종양에서 일치하였다. 19q에서 4개의 표지자와 이형접합 점수가 높은 2개의 표지자를 선택하여 판독한 염색체 이형접합소실 결과는, 67개의 종양 중 64개(95.5%)의 종양에서 일치하였다(Table 5). 이와 같이 1p의 5개와 19q의 4개의 현미부수체 표지자로 판독한 염색체 이형접합소실 결과와 이형접합 점수가 높은 1p의 3개와 19q의 2개의 현미부수체 표지자로 판독한 염색체 이형접합소실 결과가 거의 일치하였다.

이형접합 점수가 높아 선택한 1p의 3개의 표지자(D1S186, D1S2734, D1S508)와 19q의 2개의 표지자(D19S219, D19S412)의 이형접합소실 결과를 바탕으로 별세포종 부위를 제외한 희소돌기아교세포종의 염색체 이형접합소실 여부를 판독한 결과, 1p에서는 44예에서 total LOH (78.6%), 4예에서 partial LOH (7.1%)를 보였다. 그리고 8예에서는 염색체 이형접합소실이 없는 정상(14.3%)이었다. 한편, 19q에서는 19예에서 이형접합소실 여부를 결정할 수 없었고(indeterminable)(33.9%), 31예에서 total LOH (55.4%), 1예에서 partial LOH (1.8%)를 보였으며, 5예에서는 정상이었다(8.9%)(Table 6).

혼합 희소돌기별세포종 11예의 희소돌기아교세포종 부위와 별세포종 부위의 이형접합소실 검사 결과를 비교해보면, 1p에서는 8예(72.7%)에서 희소돌기아교세포종 부위와 별세포종 부위의 이형접합소실 결과가 같았고, 3예(27.3%)에서는 서로 달랐다. 19q에서는 11예 모두에서 희소돌기아교세포종 부위와 별세포종 부위의 이형접합소실 결과가 같았다(100.0%).

희소돌기아교세포종의 1p/19q 그리고 1p 이형접합소실 여부와 예후 비교

희소돌기아교세포종의 조직학적 등급(p=0.63), 희소돌기아교

세포종과 혼합 희소돌기별세포종간(p=0.99)의 예후 차이는 없었다. 이형접합 점수가 높아 선택한 1p의 3개의 표지자(D1S186, D1S2734, D1S508)와 19q의 2개의 표지자(D19S219, D19S412)의 이형접합소실 결과를 바탕으로 염색체 이형접합소실 여부를 판독하여, 1) 1p 이형접합소실이 있는 군(44예; 85.7%)(1p LOH)과 1p가 정상인 군(8예; 14.3%)(1p Normal), 2) 19q 이형접합소실 여부를 결정할 수 없었던 19예를 제외한 37예에서 동시에 1p/19q 이형접합소실이 있는 군(29예; 78.4%)과 그 밖의 군(8예; 21.6%)으로 나누어 비교하였을 때, 각각 이형접합소실 군에서 좋은 예후를 보였고, 통계학적으로 유의하였다(p=0.03, p<0.01)(Fig. 5).

고 찰

최근까지 뇌교종의 분류는 1920년대에 Bailey와 Cushing¹⁹이 조직학적 형태와 뇌교세포(glia)의 발생 단계를 추정 비교하여 분류한 분류법에서 유래하였다. 이들은 형태학적으로 별세포종은 별세포에서, 희소돌기아교세포종은 희소돌기아교세포에서 유래하였을 것이라고 생각하였다. 그리고 이러한 종양이 더 악성이 되면 발생과정 이전의 전구세포(precursor cell)와 유사할 것이라고 생각하여, 지금의 역형성 별세포종(anaplastic astrocytoma)을 별모세포종(astroblastoma)이라고 명명하였다. 현재 2000년 WHO의 분류법에서도 뇌교종을 형태학적으로 별세포종, 희소돌기아교세포종, 희소돌기별세포종으로 나누고 각각의 병리학적 등급을 적용하여 분류하였다. 그러나 이러한 형태학적 분류는 주관적이어서 관찰자 간에 이견이 많다.²⁰ 또한 과연 이러한 형태학적 분류가 환자의 예후, 효과적인 치료의 반응을 정확히 예측할 수 있는지에 대해서는 분명하지 않다.²¹

뇌교종의 분자유전학적 변화가 알려지면서, 교모세포종(glioblastoma)의 경우 TP53과 EGFR 유전자의 변화가 배타적으로

나타난다는 사실이 밝혀졌다. 그리고 분자유전학적으로 교모세포종은 TP53 유전자 돌연변이가 일어나는 이차 교모세포종과 EGFR 유전자 증폭이 일어나는 일차 교모세포종으로 구분할 수 있다고 알려져 있다.¹ 이러한 사실은 객관적인 생물학적 표지자에 의한 뇌교종의 분류 가능성을 처음으로 제시하는 것이었다. 서론에서 언급한 바와 같이 희소돌기아교세포종은 1p/19q 혹은 1p 이형접합소실이 있는 군이 예후가 좋으며,⁴ 1p/19q 혹은 1p 이형접합소실은 9p, 10q, 17p의 이형접합소실 그리고 CDKN2A, PTEN, TP53 유전자의 변화와 역상관계라는 사실이 밝혀졌다.²¹ 특히 1p/19q 혹은 1p 이형접합소실이 항암제감수성⁴과 관련이 있다는 사실이 밝혀지면서, 환자의 예후 뿐 아니라 치료방침에까지 영향을 미치는 새로운 분자유전학적 뇌교종 분류에 대한 가능성을 제시하게 되었다.

최근 Mukasa 등²²은 희소돌기아교세포종을 1p 이형접합소실이 있는 군과 없는 군으로 나누어, DNA chip으로 약 12,000 유전자의 발현을 비교하였다. 두 군 사이에서 209개의 유전자가 뚜렷한 발현 차이를 보였는데, 그 중에서 1p 이형접합소실 군에서 86개의 유전자는 높은 발현, 123개의 유전자는 낮은 발현을 보였다. 낮은 발현을 보인 123개의 유전자 중 50%는 1번 염색체에, 10%는 19번 염색체에 존재하였는데, 이러한 결과를 바탕으로 1p/19q 이형접합소실에 따른 유전자의 손실이 희소돌기아교세포종의 선택적인 성장에 유리하다는 가설을 제시하였다. 그렇지만 이 연구에서 알려져 있는 억제저항성 유전자의 발현 차이는 뚜렷하지 않아, 항암제감수성에 영향을 주는 특정한 표적 유전자를 밝혀내지는 못했다. 그러나 이러한 결과를 통하여 희소돌기아교세포종은 1p 이형접합소실의 여부에 따라 분명한 유전적 차이가 있는 종양임을 증명할 수 있게 되었다.

희소돌기아교세포종의 예후 인자로는 수술 당시의 나이, 종양의 위치, 수술 후 Karnofsky score, 방사선 조영증강 여부, 수술 시 완전절제 여부 등의 임상적 사항, 병리학적 등급, Ki-67, PCNA, EGFR, VEGF, COX, DNA topoisomerase II α , Bcl2, p27, CD44H 등의 면역조직화학적 표지자, 그리고 TP53 돌연변이, CDKN2A 소실, PTEN 돌연변이 등의 분자유전적 변화 등이 알려져 있다.^{1,14,23-26} 그러나 무엇보다 항암제감수성에 관련된 1p/19q 혹은 1p 이형접합소실 여부가 제일 중요한 예후 인자로 알려져 있다.¹⁴ 이러한 희소돌기아교세포종의 1p/19q 혹은 1p 이형접합소실 여부는, 최근 PCV 항암제보다 새로운 2세대 알킬화(alkylating) 약물인 "temozolomide"라는 약물이 뇌교종의 치료에 응용되기 시작하면서 새롭게 주목받기 시작하였다. 그것은 이 약물도 PCV 항암제와 마찬가지로 1p 이형접합소실이 있는 희돌기세포종에 치료 효과가 좋다고 알려져 있기 때문이다.²⁷ 이 약물은 경구투여가 가능하고, 뇌-혈관장벽을 통과하여 신경계에 쉽게 치료 농도에 도달하며, PCV에 비하여 골수억제 등의 부작용도 적다고 알려져 있다.

1p/19q 이형접합소실을 확인하는 방법으로는 중합효소연쇄반응을 이용한 이형접합소실검사, 형광제자리부합법, 그리고 비교

유전체부합법 등이 있다.¹⁴ 형광제자리부합법은 정상 조직의 DNA가 필요없으나, 중합효소연쇄반응을 이용한 이형접합소실검사에 비하여 최적화하기 어렵고 해석에 시간이 많이 걸린다는 단점이 있다.¹⁴ 반면에 중합효소연쇄반응을 이용한 이형접합소실 검사는 해석하기 쉽고 전체 염색체의 소실 여부를 알 수 있으나, 정상 조직 또는 혈액 등의 정상 DNA가 필요한 단점이 있다. 그리고 아직까지 희소돌기아교세포종의 이형접합소실 검사에 이용할 표준화된 현미부수체 표지자가 정해지지 않았다.^{9,14-16} 최근 Reifenberger 등¹⁴은 여러 문헌을 고찰한 후에 1p에서 3개(D1S2734, D1S199, D1S508), 19q에서 4개(D19S219, D19S112, D19S412, D19S596)의 현미부수체 표지자를 희소돌기아교세포종 이형접합소실 검사를 위한 표준 현미부수체 표지자로 제시하였다. 이들은 이형접합 점수가 80% 이상인 표지자를 선택하여 제시하였는데, 이번 실험에서 확인한 결과 D1S199, D19S112, D19S596은 이형접합점수가 80%에 미치지 못하였다. 이러한 현미부수체 표지자가 문헌에 보고된 것보다 이형접합 점수가 낮은 것은 인종적 차이에 의한 것으로 생각된다. 특히, 다른 다인종 국가에 비하여 비교적 유전적으로 비슷할 가능성이 많은 한국인의 경우에는 외국의 보고에 비하여 이형접합 점수가 낮은 현미부수체 표지자가 많을 것으로 예상된다. 1p에서는 Burger 등¹⁶이 제시한 D1S312, D1S186을 추가하여 검사하였는데, 이 표지자들을 추가하면 1p의 D1S186, D1S2734, D1S508, 그리고 19q의 D19S219, D1S412가 70% 이상의 이형접합 점수를 보였다. 효과적인 PCR based LOH 검사를 위해서는 이와 같이 가능한 이형접합 점수가 높은 표지자를 선택하는 것이 바람직할 것이다. 또한 이번 연구에서 제시한 1p의 현미부수체 표지자들은 희소돌기아교세포종의 표적유전자가 존재할 것이라고 여겨지는 1p36.3의 D1S76과 D1S253 사이,¹³ 그리고 1p34-1p35의 D1S482와 D1S2743 사이¹³의 두 부위를 모두 포함하므로 적절한 현미부수체 표지자들이라고 생각한다.

아직까지 1p와 19q 이형접합소실이 동시에 있는 군과 19q의 변화 없이 1p 이형접합소실만 있는 군 간의 임상적, 병리학적, 분자유전학적 차이는 뚜렷하게 알려져 있지 않다. 다만 Ino 등⁷은 원발성 역형성 희돌기세포종을 1p, 19q, 10q, EGFR, CDKN2A, PTEN, 그리고 TP53 유전자 분석을 통하여 4개의 군(1군: combined 1p/19q loss without other changes; 2군: 1p loss without 19q loss or with other changes; 3군: TP53 mutation; 4군: no TP53 mutation often with other changes)으로 나누어 치료 반응에 대하여 연구하였다. 이 연구에서 1군과 2군 사이에 치료 반응의 차이는 없다고 보고하였다. Ino 등의 결과와 대부분의 희소돌기아교세포종에서 1p와 19q에서 동시에 이형접합소실이 일어나는 사실¹을 보면, 1p/19q 이형접합소실, 혹은 1p 이형접합소실 군 간의 차이는 거의 없다고 생각하였다.⁴ 이번 연구 결과에서도 1p/19q 이형접합소실 여부를 모두 알 수 있었던 37예 중에서 1p 이형접합소실이 있는 증례는 32예였고, 그 중 29예(90.6%)에서 1p/19q 이형접합소실이 동시에 있었다. 또한 1p/19q 이형접합소실 군과 1p 이형접합소실 군은 그렇지 않

은 비교군에 비하여 분명한 예후의 차이를 보였다. 그러므로 희소돌기아교세포종의 발생기전에 좀 더 관련이 있다고 알려진 1p의 이형접합소실 여부를 검사하여 희소돌기아교세포종을 분자유전학적으로 1p 이형접합소실 군과 1p 이형접합소실이 없는 정상군으로 구분하는 것은, 1p/19q 이형접합소실 여부를 모두 검사하여 구분하는 것과 큰 차이가 없을 것이라고 생각하였다.

이번 연구에서는 1p 부분 이형접합소실을 보인 증례가 모두 4예로 전체 이형접합소실 군의 8.33% (4/48)를 차지하였다. 1p 부분 이형접합소실이 전체 이형접합소실과 어떠한 임상적, 병리학적 차이가 있는지에 대해서는 잘 알려져 있지 않다.²⁸ Hatanpaa 등²⁸은 1p 부분 이형접합소실을 보인 증례들이 희소돌기아교세포종의 “전형적인 조직소견”을 나타냄을 관찰하고, 전체 이형접합소실과 차이가 없을 것이라고 보고하였다. 이번 연구에서도 1p 부분 이형접합소실 증례들은 “전형적인 조직소견”을 보였고, 전체 이형접합소실과 임상적, 병리학적, 면역조직화학 염색의 차이가 없었다(data not shown). 이러한 결과에서 분자유전학적으로 부분 이형접합소실도 전체 이형접합소실과 동일한 이형접합소실 군으로 분류하는 것이 적절하리라고 생각하였다. 그러나 부분 이형접합소실을 보이는 증례들을 확인하는 것은 매우 중요하다. 그것은 부분 이형접합소실이 표적 유전자를 찾는 지도화(mapping)의 단서가 될 수 있기 때문이다. 1p에는 여러 개의 표적 유전자가 존재하리라고 생각되는데,²⁹ 이 때문에 19q와는 달리 1p는 넓은 염색체 부위의 이형접합소실을 보이는 경향이 있다. Hashimoto 등²⁹은 이전까지 보고된 적이 없는 D1S482와 D1S513 (1p34.3-1p36.11) 사이의 좁은 부위만 부분 이형접합소실을 보이는 증례를 보고하면서, 이 부위에도 표적 유전자가 존재할 가능성을 시사하였다. 이번 연구 결과에서도 36번 증례가 D1S186과 D1S199는 이형접합소실이 없는 정상이고, 그 중 D1S-2734 부위에 이형접합소실을 보였다. 이 부위는 Hashimoto 등이 보고한 부위와 매우 가깝게 위치하고 있어, 이 부위에 표적 유전자가 존재할 가능성을 뒷받침하는 소견이라고 생각하였다.

이번 연구에 포함된 증례들의 5년 생존율(86.6%)은, 문헌¹에 보고된 희소돌기아교세포종의 생존율에 비하여 높았다. Bauman 등⁶은 1p 이형접합소실이 있는 희소돌기아교세포종이 항암치료 뿐 아니라 방사선치료에도 좋은 치료 반응을 보인다고 보고하였다. 이와 같이 이번 연구에 포함된 증례들은 외국의 연구들에 비하여 비교적 높은 비율(약 85% 이상)의 수술 후 방사선 치료 또는 방사선 치료와 항암 치료를 시행받았는데, 이 점이 생존율을 높인 원인일 것이라고 생각하였다.³⁰

참고문헌

- Kleihues P, Cavenee WK. Pathology and genetics of tumour of the nervous system. Lyon, France: IARC Press, 2000; 55-70.
- Central Brain Tumor Registry of the United States. First Annual Report, 1995.
- Suh YL, Koo H, Kim TS, *et al.* Tumors of the central nervous system in Korea: a multicenter study of 3221 cases. *J Neurooncol* 2002; 56: 251-9.
- Cairncross JG, Ueki K, Zlatescu MC, *et al.* Specific genetic predictors of chemotherapeutic response and survival in patients with anaplastic oligodendrogliomas. *J Natl Cancer Inst* 1998; 90: 1473-9.
- Smith JS, Perry A, Borell TJ, *et al.* Alterations of chromosome arms 1p and 19q as predictors of survival in oligodendrogliomas, astrocytomas, and mixed oligoastrocytomas. *J Clin Oncol* 2000; 18: 636-45.
- Bauman GS, Ino Y, Ueki K, *et al.* Allelic loss of chromosome 1p and radiotherapy plus chemotherapy in patients with oligodendrogliomas. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2000; 48: 825-30.
- Ino Y, Betensky RA, Zlatescu MC, *et al.* Molecular subtypes of anaplastic oligodendroglioma: implications for patient management at diagnosis. *Clin Cancer Res* 2001; 7: 839-45.
- Hoang-Xuan K, He J, Huguet S, *et al.* Molecular heterogeneity of oligodendrogliomas suggests alternative pathways in tumor progression. *Neurology* 2001; 57: 1278-81.
- Smith JS, Alderete B, Minn Y, *et al.* Localization of common deletion regions on 1p and 19q in human gliomas and their association with histological subtype. *Oncogene* 1999; 18: 4144-52.
- Bigner SH, Matthews MR, Rasheed BK, *et al.* Molecular genetic aspects of oligodendrogliomas including analysis by comparative genomic hybridization. *Am J Pathol* 1999; 155: 375-86.
- Bello MJ, de Campos JM, Vaquero J, *et al.* hRAD54 gene and 1p high-resolution deletion-mapping analyses in oligodendrogliomas. *Cancer Genet Cytogenet* 2000; 116: 142-7.
- Perry A. Oligodendroglial neoplasms: current concepts, misconceptions, and folklore. *Adv Anat Pathol* 2001; 8: 183-99.
- Husemann K, Wolter M, Buschges R, Bostrom J, Sabel M, Reifenberger G. Identification of two distinct deleted regions on the short arm of chromosome 1 and rare mutation of the CDKN2C gene from 1p32 in oligodendroglial tumors. *J Neuropathol Exp Neurol* 1999; 58: 1041-50.
- Reifenberger G, Louis DN. Oligodendroglioma: toward molecular definitions in diagnostic neuro-oncology. *J Neuropathol Exp Neurol* 2003; 62: 111-26.
- Mueller W, Hartmann C, Hoffmann A, *et al.* Genetic signature of oligoastrocytomas correlates with tumor location and denotes distinct molecular subsets. *Am J Pathol* 2002; 161: 313-9.
- Burger PC, Minn AY, Smith JS, *et al.* Losses of chromosomal arms 1p and 19q in the diagnosis of oligodendroglioma. A study of paraffin-embedded sections. *Mod Pathol* 2001; 14: 842-53.
- Canzian F, Salovaara R, Hemminki A, *et al.* Semiautomated assessment of loss of heterozygosity and replication error in tumors. *Cancer*

- Res 1996; 56: 3331-7.
18. Farrand K, Jovanovic L, Delahunt B, *et al.* Loss of heterozygosity studies revisited: prior quantification of the amplifiable DNA content of archival samples improves efficiency and reliability. *J Mol Diagn* 2002; 4: 150-8.
 19. Bailey P, Cushing H. A classification of tumors of the glioma group on a histogenetic basis with a correlation study of prognosis. Philadelphia: Lippincott; 1926.
 20. Coons SW, Johnson PC, Scheithauer BW, Yates AJ, Pearl DK. Improving diagnostic accuracy and interobserver concordance in the classification and grading of primary gliomas. *Cancer* 1997; 79: 1381-93.
 21. Louis DN, Holland EC, Cairncross JG. Glioma classification: a molecular reappraisal. *Am J Pathol* 2001; 159: 779-86.
 22. Mukasa A, Ueki K, Matsumoto S, *et al.* Distinction in gene expression profiles of oligodendrogliomas with and without allelic loss of 1p. *Oncogene* 2002; 21: 3961-8.
 23. Engelhard HH, Stelea A, Cochran EJ. Oligodendroglioma: pathology and molecular biology. *Surg Neurol* 2002; 58: 111-7.
 24. Park SH, Suh YL. Expression of cyclin A and topoisomerase II α of oligodendrogliomas is correlated with tumour grade, MIB-1 labelling index and survival. *Histopathology* 2003; 42: 395-402.
 25. Korshunov A, Golanov A, Sycheva R. Immunohistochemical markers for prognosis of oligodendroglial neoplasms. *J Neurooncol* 2002; 58: 237-53.
 26. Buccoliero AM, Caldarella A, Arganini L, *et al.* Oligodendroglioma: CD44 as a possible prognostic opportunity. *Clin Neuropathol* 2003; 22: 169-75.
 27. Chahlavi A, Kanner A, Peereboom D, Staugaitis SM, Elson P, Barnett G. Impact of chromosome 1p status in response of oligodendroglioma to temozolomide: preliminary results. *J Neurooncol* 2003; 61: 267-73.
 28. Hatanpaa KJ, Burger PC, Eshleman JR, Murphy KM, Berg KD. Molecular diagnosis of oligodendroglioma in paraffin sections. *Lab Invest* 2003; 83: 419-28.
 29. Hashimoto N, Murakami M, Takahashi Y, Fujimoto M, Inazawa J, Mineura K. Correlation between genetic alteration and long-term clinical outcome of patients with oligodendroglial tumors, with identification of a consistent region of deletion on chromosome arm 1p. *Cancer* 2003; 97: 2254-61.
 30. Jeon ST, Lee SH, Kim DG, *et al.* Survival rates and prognostic factors in patients with intracranial oligodendroglioma : A retrospective multivariate analysis. *J Korean Neurosurg Soc* 1997; 26: 109-12.