

수막종에서 스테로이드 호르몬 수용체, PCNA 및 AgNORs의 진단적 의의*

계명대학교 의과대학 병리학교실 및 의과학 연구소

김상표 · 권건영

Diagnostic Significance of Steroid Hormones Receptors, PCNA and AgNORs in Meningiomas*

Sang Pyo Kim, M.D. and Kun Young Kwon, M.D.

*Department of Pathology and Institute for Medical Science, Keimyung University
School of Medicine, Taegu, Korea*

=Abstract=

We have reviewed immunohistochemically 80 cases with meningiomas in order to determine if correlation exist that might be useful as the diagnostic and prognostic factors on these tumors. Intracranial meningiomas obtained from 80 patients(55 female and 25 male, mean age 51.2 ± 14.8 , range 7-83 years) were examined for steroid hormones receptors, proliferating cell nuclear antigen(PCNA) and nucleolar organizer regions(AgNORs). Eighty intracranial meningiomas were classified by 66 benign, 4 recurrent, 7 atypical, and 3 malignant. Progesterone receptors(PRs) and estrogen receptors(ERs) status was scored as 0(0% nuclei positive), 1(<1%), 2(1-9%), 3(10-49%), or 4($\geq 50\%$). Nuclear staining for the PRs was found in 62 cases (77.5%), which was showed 50 of 66 in benign, 3 of 4 in recurrent, 6 of 7 in atypical and 3 of 3 in malignant. They showed statistically significant correlation($p<0.05$) between tumor grading and PRs staining score. PRs staining score of recurrent four meningiomas also was lower($p<0.05$) than those of non-recurrent benign meningiomas. There was no evidence of nuclear ERs staining in all cases. Immunostaining for PCNA revealed higher labelling indices in malignant meningiomas than that in benign, recurrent and atypical meningiomas. The mean number of nuclei for AgNORs tended to significantly increased in atypical and malignant meningiomas than that in benign and recurrent meningiomas. Therefore, PRs, PCNA and AgNORs are a useful adjunct in identifying a diagnostic and prognostic utility on meningiomas.

Key words : Meningiomas, PRs, ERs, PCNA, AgNORs

* 본 연구는 1996년도 동산의료원 제안 특수과제연구비로 이루어 졌음.

서 론

원발성 중추신경계 종양의 13-18%를 차지하며 신경상피세포종양 다음으로 많은 빈도를 보이는 수막종(Bradac *et al.*, 1990)은 남성보다 여성에서 약 2배 가량 많이 발생하며 병리조직학적으로 양성, 비정형 및 악성 수막종 등으로 분류되어 있다(Kleihues *et al.*, 1993). 재발 및 전이 등을 포함하는 수막종의 생물학적 특성은 방사선적 소견, 종양의 침윤도, 다병소, 절제 범위(Jaaskelainen, 1986; Bekk & de Windt, 1988; Naumann & Meixensberger, 1990) 및 병리조직학적 악성도(de la Monte *et al.*, 1986; Jaaskelainen *et al.*, 1986; McLean *et al.*, 1993)등에 의해서 좌우 된다고 하나, 양성수막종의 약 27%에서 재발을 보이며 심지어 신경계 밖으로 전이한 경우도 0.1%에 달하여(Bradac *et al.*, 1990) 상기에 언급한 기준으로 본 종양의 생물학적 특성을 예측하는데 많은 문제가 있다. 최근에 각종 수막종에서 proliferating cell nuclear antigen(PCNA) (Zimmer *et al.*, 1992; Hsu *et al.*, 1994)과 nucleolar organizer regions(AgNORs) (Orita *et al.*, 1990; Plate *et al.*, 1990; Kunishio *et al.*, 1994)을 이용한 종양세포의 증식능 측정과 프로제스트론 수용체(PRs) 및 에스트로겐 수용체(ERs)의 발현 유무(Tilzer *et al.*, 1982; Ironside *et al.*, 1986; Lesch & Gross, 1987; Markwalder *et al.*, 1988; Halper *et al.*, 1989; Huisman *et al.*, 1991)를 판별하여 객관적인 예후인자를 규명하려는 연구가 시도되고 있다. 이에 저자들은 양성, 재발성, 비정형 및 악성 수막종에서 후향적인 검색이 가능한 파라핀 포매 조직을 이용하여 PRs, ERs 및 PCNA의

면역조직화학 염색 및 AgNORs 염색을 실시한 후 PRs 및 ERs의 발현 유무와 종양세포 증식능을 검색하였고, 이를 각각의 수막종들과 상호 비교분석하여 진단 및 예후인자로서의 유용성을 분석하였다

재료 및 방법

1. 연구재료

1992년부터 1996년까지 계명대학교 동산의료원에서 수막종 수술로 제거되어 양성, 재발성, 비전형 및 악성 수막종으로 확진된 조직 80예를 대상으로 하였다.

2. 연구방법

1) 병리조직학적 검색:

1993년 개정된 WHO의 뇌종양 분류(Kleihues *et al.*, 1993)에 따라 양성, 재발성, 비전형 및 악성 수막종으로 분류하였고, 양성 수막종은 수막세포성, 섬유성, 이행성 및 사립종형 등을 포함하는 경우로 종양세포의 악성소견, 광범위한 괴사 및 역형성 등이 전혀 관찰되지 않는 경우로 한정하였다. 비정형 수막종은 고밀도 세포증식, 국소적인 괴사, 연속된 성장양상, 세포질에 대한 핵비율 증가, 거친 염색질 및 저명한 핵소체 중에서 2가지 이상을 가지는 경우로 정의하였으며, 악성 수막종은 확실한 형태의 육종으로 이행하지 않고 아직 수막종의 특징을 보유하고 있으면서 역형성, 세포의 악성 소견 및 괴사를 보이면서 뇌실질내로 침윤하는 경우로 하였다. 또한 종괴를 완전히 수술 제거한 다음 다시 재발한 경우에 재발성 수막종으로 분류하였다. 총 80예중 양성 수막종은 66예였고 4예가 양성 수막종의 조직소견을 보이면서 재발된 예였으며, 비전형 수막종은 7예, 악성수막종은 3예였다.

2) PRs, ERs 및 PCNA에 대한 면역조직
화학 염색:

PRs, ERs 및 PCNA 발현을 보기 위한 면역조직화학염색을 위해 일차 항체로 PRs (monoclonal antibody NCL-PGR, Novocastra Lab, UK), ERs (monoclonal antibody NCL-ER-LH2, Novocastra Lab, UK) 및 PCNA (monoclonal antibody PC10, Novocastra Lab, UK)을 각각 1:40, 1:40 및 1:200으로 희석하여 사용하였다. 대표적인 조직절편을 탈파라핀과 탈수를 시행한 후 계열 에탄올을 거쳐 함수하고 메타놀과 30% H₂O₂를 9:1로 혼합한 용액에 30분간 실온에서 방치한 후 0.01M citrate buffer(pH 6.0)용액에 담근 뒤 microwave로 5분씩 2회 가열하였다. 그 후 1% 정상 말혈청(normal horse serum, Vectastain kit, USA)으로 37°C에서 30 분간 둔 후 30μl의 일차 항체를 조직 절편위에 놓고 coverslip를 덮은 다음 37°C에서 2 시간 두었다. 세척 후 이차 항체(biotinylated anti-mouse immunoglobulin, Vectastain Elite kit, USA)와 avidin-biotin peroxidase complex(Vector, USA)을 1:200으로 조직절편 위에 적당량 놓은 후 각각 37°C에서 30 분간 두었다. 세척은 phosphate-buffered saline을 사용하였다. Diaminobenzidine tetrahydrochloride(DAB)-H₂O₂ 용액으로 발색하고 Meyer's hematoxylin으로 대조 염색을 실시하였다. PRs 및 ERs에 대한 면역조직화학 염색의 결과 판정은 각 병변을 저배율로 관찰하여 양성으로 발현된 부분이 전 절편에서 몇 %가 염색되는지를 관찰한 다음, 고배율에서 세포핵의 발현유무를 관찰하여 결정하였다. 발현이 되지 않는 경우를 0, 전 절편의 1% 이하에서 발현을 보이는 예를 1, 1-9%

의 발현을 보이는 예를 2, 10-49%의 발현을 보이는 경우를 3, 50%이상의 발현을 보이는 경우를 4로 점수화하여 구분하였다. PCNA에 대한 결과 판정은 1,000개의 종양 세포 중 PCNA양성인 종양 세포 수의 백분율로 계산하여 표지지수(%)로 나타내었다.

3) AgNORs 염색:

H&E 염색한 슬라이드들 중 가장 적합한 것을 골라 그 파라핀 블록을 사용하여 colloidal silver stain을 하였다. 파라핀에 포매된 조직을 3-4μm 두께의 절편을 만든 후 xylene으로 탈 파라핀을 시행하고 에타놀과 증류수로 함수하였다. 슬라이드에 은교질 용액을 도포한 후 증류수로 은교질 용액을 철저히 세척하였다. 5% sodium thiosulfate용액으로 5분간 반응시킨 후 증류수로 다시 수세하고 이어서 계열 에타놀로 탈수한 다음 canada balsam으로 봉입하였다. AgNORs 염색의 결과 판정은 광학현미경으로 대표적인 시야를 1,000배 배율에서 임의로 500개의 세포를 선정한 다음 세포의 핵내에 진한 갈색으로 염색된 AgNORs 수를 세어 한 개의 세포당 평균 AgNORs의 수로 표시하였다.

4) 통계학적 분석:

연구결과 얻어진 성적들을 Student's t-test를 시행하여 통계학적으로 검증한 후 PRs 및 ERs의 발현정도와 평균 PCNA 표지지수 및 AgNORs 수를 양성, 재발성, 비전형 및 악성수막종과 상호비교 분석하였으며 p값이 0.05 이하인 경우를 의미 있는 결과로 판정하였다.

결 과

총 80예 중 남자가 25예, 여자가 55예이었고 평균나이는 51.2 ± 14.8 세였으며 연령 분포는 7-83세이었다. PRs은 양성 수막종 66예중에 50예, 4예의 재발성 수막종 중 3예, 7예의 비전형수막종 중 6예 및 3예의 악

성수막종 중 3예에서 발현되었다. 수막종의 등급에 따른 PRs 점수는 양성수막종이 2.3 ± 0.2 에 비해 재발성, 비전형 및 악성 수막종에서 각각 1.5 ± 0.4 , 1.5 ± 0.5 및 1.3 ± 0.3 으로 유의하게 감소하였다(Fig.1.).

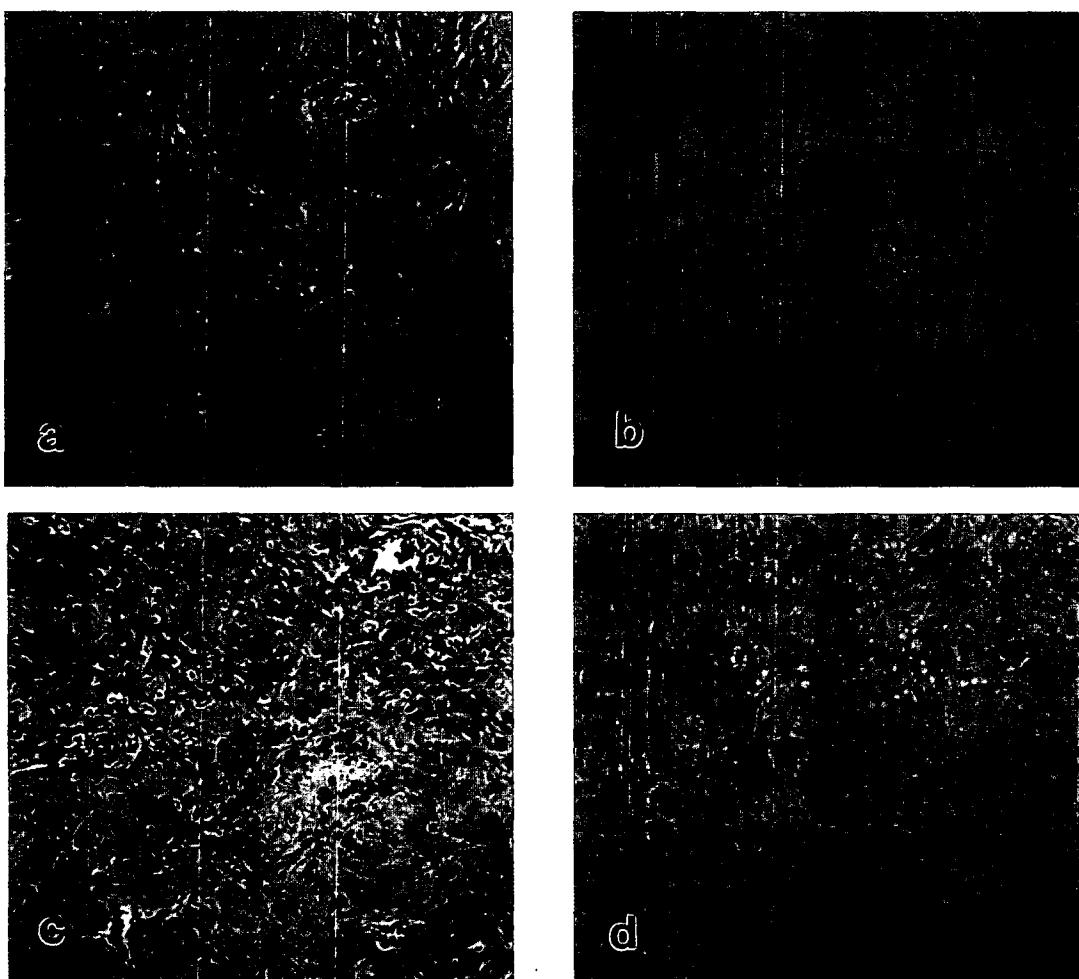


Fig. 1. Benign meningioma versus atypical meningioma. a: Whorling patterns in the benign meningothelial meningioma (H&E, original magnification X100). b: Nuclear immunoreactivity for progesterone receptors(PRs) of benign meningioma is scored as 2 (PRs immunostain, original magnification X100). c: Nuclear atypia with hypercellularity in the atypical meningioma (H&E, original magnification X100). d: Atypical meningioma showing lower PRs nuclear staining score (score 1) than benign meningioma (PRs immunostain, original magnification X100).

PCNA 표지지수는 양성 수막종 $31.3 \pm 2.3\%$, 재발성 수막종 $33.8 \pm 3.6\%$ 및 비전형 수막종 $27.5 \pm 10.5\%$ 에 비해 악성 수막종에서 $58.7 \pm 3.2\%$ 를 나타내어 의미있는

증가($p < 0.05$)를 보였다(Fig. 2.). 또한 AgNORs의 점수는 양성수막종과 재발성 수막종에서 각각 2.1 ± 0.1 와 2.9 ± 1.1 에 비해 비전형 수막종 및 악성 수막종에서 각각 3.1

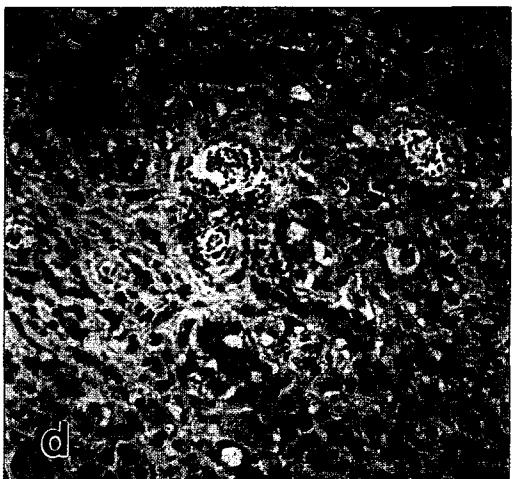
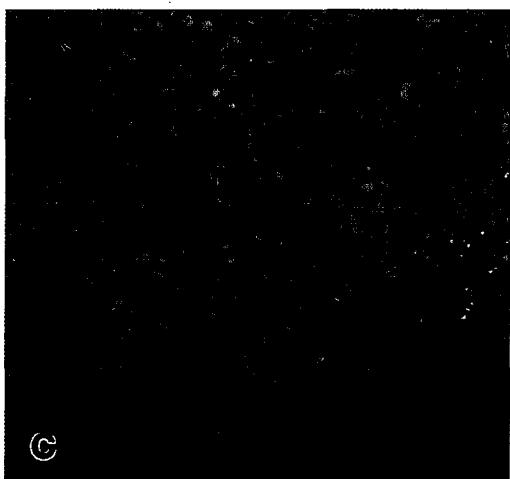
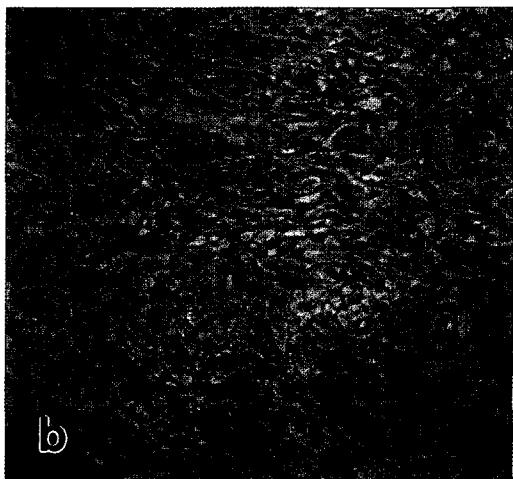
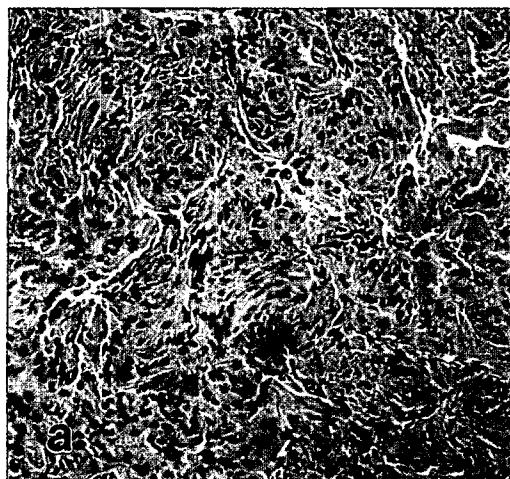


Fig. 2. Recurrent meningioma versus malignant meningioma. a: Recurrent meningioma reveals a same histopathologic features of benign meningioma (H&E, original magnification X100). b: Recurrent meningioma exhibits 25% labelling indices against proliferating cell nuclear antigen(PCNA) (PCNA immunostain, original magnification X100). c: Malignant meningioma showing marked nuclear atypia with some necrosis and brain invasion of tumor cells is noted at other area (H&E, original magnification X100). d: Malignant meningioma exhibits a labelling index for the PCNA antibody of approximately 66% (PCNA immunostain, original magnification X100).

± 0.5 과 4.3 ± 1.5 로서 의미있는 증가 ($p < 0.05$)를 나타내었다(Fig. 3., Table 1.). PRs에 대한 발현은 50세 이상의 군에서는 46예 중 37예, 50세 이하의 군에서는 34예 중 25예에서 관찰되었으며 PRs의 점수화에

따른 남녀별 발현빈도는 3 이상인 경우 남자에서 4예, 여자에서 16예가 관찰되었으며 1-2 인 경우는 남자에서 12예, 여자에서 30 예가 관찰되었다. PRs의 점수화에 따른 수 막종의 등급을 보면 PRs의 점수가 3 이상인

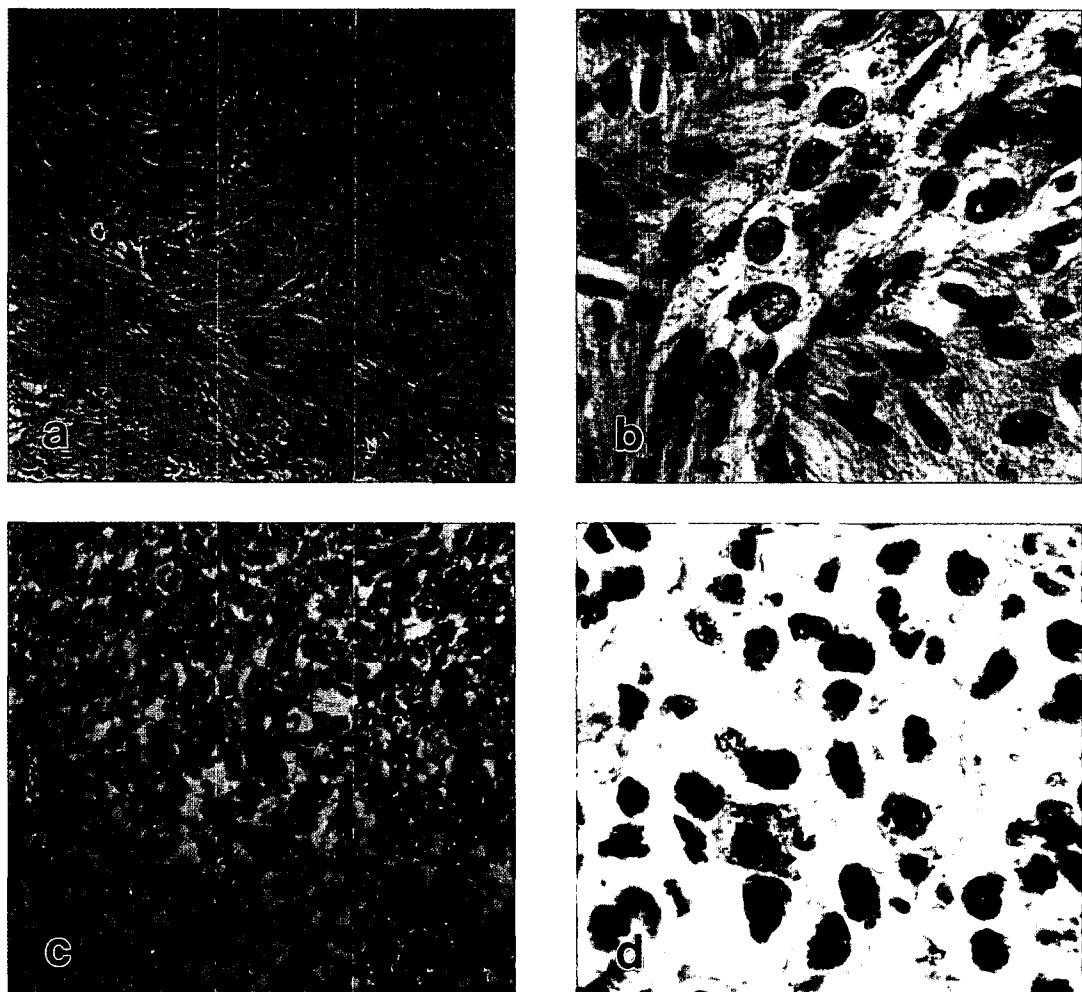


Fig. 3. Benign meningioma versus malignant meningioma. a: Benign meningioma showing a whorling arrangement of tumor cells (H&E, original magnification X100). b: Benign meningioma exhibits 2 AgNORs dots per nucleus of tumor cells (Silver stain, original magnification X400). c: Malignant meningioma showing marked nuclear atypia with some necrosis and brain invasion of tumor cells is noted at other areas (H&E, original magnification X100). d: Malignant meningioma exhibits more than 4 AgNORs dots than benign meningioma (Silver stain, original magnification X400).

Table 1. Distribution of characteristics, PRs, PCNA and AgNORs status by tumor grade of 80 patients with meningiomas

Characteristic	Tumor grade				Total
	Benign	Recurrent	Atypical	Malignant	
No. of cases	66	4	7	3	80
Male/female ratio	18/48	2/2	3/4	2/1	25/55
Age(years)					
Mean ± SD	52.4 ± 1.6	45.1 ± 11.9	41.5 ± 13.5	29.7 ± 7.3	51.2 ± 14.8
Range	7-83	33-67	28-55	20-40	7-83
PRs status					
No. of PR+ cases	50	3	6	3	62
Scores(means ± SD)	2.3 ± 0.2	1.5 ± 0.4*	1.5 ± 0.5*	1.3 ± 0.3*	
PCNA status(%)					
Labelling index (means ± SD)	31.1 ± 2.3	33.8 ± 3.6	27.5 ± 10.5	58.7 ± 3.2*	
AgNORs status					
Scores(means ± SD)	2.1 ± 0.1	2.9 ± 1.1	3.1 ± 0.5*	4.3 ± 1.5*	

* p<0.05, compared with benign meningiomas. No., number; SD, standard deviation; PRs, progesterone receptors; PCNA, proliferating cell nuclear antigen; AgNORs, nucleolar organizer regions.

경우는 19예가 양성수막종, 1예가 비전형 수막종으로서 대부분 양성수막종이었으며 PRs 점수가 0-2인 경우는 양성수막종, 재발성 수막종, 비전형 수막종 및 악성 수막종으로 구성되었다. 그리고 PRs 점수가 2-4인 경우에는 PCNA 표지자수가 각각 27.5±3.9%, 25.1±6.9% 및 8.3±2.8%로서 0-1인 경우의 PCNA 표지자수 38.4±4.0% 및 42.3±3.8% 보다 의미있게 낮았다 (p<0.05). AgNORs의 점수도 PRs 점수가 0에서 2로 증가함에 따라 감소하는 경향을 보였으나 통계학적 의미는 없었고 다만 PRs 점수가 3과 4인 경우에 AgNORs 점수가 각각 2.3±0.43 및 2.0±0.6을 보여 의미있는 감소를 보였다(Table 2.). ERs에 대한 발현은 모든 종례에서 음성반응을 나타내었다.

고 찰

두개강내 수막종은 중추신경계 종양 중에 신경세포상피종양 다음으로 흔히 관찰되며 수술로서 완치될 수 있어 좋은 예후를 보인다. 그러나 소수의 수막종에서 완전 절제 수술에도 불구하고 재발을 보이며 드물게는 악성으로 전환될 수도 있고 다른 부위로 전이하는 경우도 있어 그 생물학적 특성을 파악하는데 어려운 점이 있다. 일반적으로 수막종에서 병리조직학적 소견에 의한 생물학적 성상의 결정은 어려운 것으로 알려져 있으며, 재발과 연관된 인자는 남자 및 젊은 나이에 발생한 경우, 발생부위 및 종괴를 완전히 절제하기 어려운 경우 등이 관련이 있는 것으로 보고(Salmon *et al.* 1993; Perry

Table 2. Distribution of variables by PRs status in 80 patients with meningiomas

Variable	PRs status score (no. of cases)					Total
	0(0%)	1(<1%)	2(1-9%)	3(10-49%)	4(≥50%)	
Gender						
Female	15	17	7	6	10	55
Male	3	10	8	3	1	25
Age						
≤50 yrs (male/female)	5/4	3/8	2/4	1/3	0/4	11/23
>50 yrs (male/female)	4/5	3/13	4/5	2/3	1/6	14/32
Tumor grade						
Benign	16	20	11	8	11	66
Recurrent	1	2	1	0	0	4
Atypical	1	3	2	1	0	7
Malignant	0	2	1	0	0	3
PCNA LI(%)						
Mean±SD	38.4±4.0	42.3±3.8	27.5±3.9*	25.1±6.9*	8.3±2.8*	
AgNORs						
Mean±SD	3.9±1.1	3.7±1.2	2.8±0.8	2.3±0.4*	2.0±0.6*	

* p<0.05, compared with benign meningiomas. No., number; SD, standard deviation; PRs, progesterone receptors; PCNA LI, proliferating cell nuclear antigen labelling index; AgNORs, nucleolar organizer regions.

et al, 1997; Matsuno et al, 1996) 되어 있으나 이 또한 논란이 많은 실정이다 (Jaaskelainen et al, 1986; Marks et al, 1986). 이러한 관점에서 볼 때 각종 수막종에서 생물학적 성상을 판단할 수 있는 다른 지표들에 대한 연구가 필수적이며 이러한 지표들이 진단 및 예후인자로서의 유용성이 있는지를 파악하는 것은 중요할 것으로 생각된다.

최근 유방암 및 자궁내막선암종 등에서 세포성장 조절인자로 알려진 PRs 과 ERs은 세포질내에서 프로제스테론 및 에스트로겐과 결합하여 수용복합체를 형성하고 이것이 핵내로 이동하여 regulatory DNA regions

에 부착한 후 유전자 전사에 의해 여러 종류의 단백질들을 합성하게 되며 합성된 단백질들이 새로운 DNA 합성과 세포성장을 조절하는데 관여하는 것으로 보고(Vollmer et al, 1989; Anderson & Page, 1992)되고 있어서, PRs와 ERs의 측정을 통하여 치료의 적용 및 종양 예후를 추정하는데 유용하게 사용되어지고 있다. 수막종은 특성상 남성보다 여성에서 호발하므로 PRs 및 ERs이 수막종의 발생에 관여할 가능성이 많고 진단 및 예후인자로서의 기여할 수 있다는 연구결과(Tilzer et al, 1982; Ironside et al, 1986; Lesch & Gross, 1987; Markwalder et al, 1988; Halper et al,

1989; Huisman *et al.*, 1991)들이 많다. 본 연구에서도 수막종은 여성에서 호발하는 경향을 보였으며 10% 이상의 PRs 발현을 보인 경우는 남녀의 비가 1:4로서 여성에서 많은 발현빈도를 보여 여성에서 수막종의 발생과 PRs과의 연관성으로 생각할 수 있고 10% 미만의 PRs 발현을 보인 경우는 남녀의 비가 1:2.5로서 여성에 감소하는 경향을 보였고 전체적으로는 남자에서 PRs의 발현이 적음을 알 수 있었다. 나이에 따른 PRs의 발현은 50세 이상의 군과 50세 이하의 군에서 의미있는 차이를 보이지 않았다. 또한 PRs의 발현은 양성 수막종에 비해 재발성, 비전형 및 악성 수막종에서 유의하게 감소되는 양상이 관찰되었다. 그리고 PRs의 발현 정도에 따른 수막종의 등급을 보면 PRs 점수가 3 이상인 경우는 양성 수막종이 대부분이었으며 PRs 점수가 0-2인 경우는 양성, 재발성, 비전형 및 악성 수막종으로 구성되었다. 따라서 PRs의 발현이 감소할수록 재발 및 악성도를 보이는 것과의 상관관계가 있을 것으로 추정되고 PRs 발현이 증가될수록 좋은 예후를 보인다고 판단할 수 있어 Hsu *et al.*(1997) 보고와 비슷한 결과를 얻을 수 있었다. 특히 양성 수막종에서 PRs의 발현이 9% 이하로 나타나는 경우는 재발할 가능성이 있어 세밀한 추적 관찰이 필요할 것으로 생각된다. ERs에 대한 발현은 모든 종례에서 음성반응을 나타내어 수막종의 발생과 연관성이 없을 것으로 추정되나 앞으로 더욱 더 많은 종례의 자료축적이 필요할 것으로 생각된다. 한편 각종 종양에서 AgNORs, thymidine labelling index, bromodeoxyuridine(BrdU), 유세포 측정법, Ki-67 및 PCNA항체에 대한 면역조직화학 염색방법 등을 이용하여 종양세포의 증식능을 측정한 후 이를 예후 판정의 척도

로 사용하려는 많은 시도들이 소개되고 있다. 그러나 thymidine labelling index, BrdU 및 유세포 측정법 등은 고가의 장비와 술기상의 불편한 점 및 신선한 조직을 사용하는 등 여러가지 문제점이 있으나, PCNA 및 AgNORs 염색은 파라핀 포매조직을 이용하여 비교적 간편하면서 경제적으로 이용할 수 있는 장점이 있어 최근 많이 사용되고 있다. PCNA는 DNA polymerase delta의 보조인자인 36 KD 핵단백으로 DNA의 합성에 필수적인 역할을 하고 있어 증식기에 있는 세포에서 많은 발현빈도를 보이며 (Hall *et al.*, 1990; Waseem & Lane, 1990). 또한 은호기성 염색을 이용하여 r-RNA에 의한 전사 능력을 간접적으로 나타내는 AgNORs 염색 역시 종양세포의 활성도가 증가할수록 AgNORs 수 및 면적의 증가와 불규칙한 모양을 나타내는 것으로 보고 (Derenzini & Ploton, 1991)되어 있어, PCNA 및 AgNORs는 종양세포의 증식능에 따른 생물학적 활성도를 판단할 수 객관적인 지표로 알려져 있다. 본 연구에서 PCNA 표지지수는 양성 수막종, 재발성 수막종 및 비전형 수막종에 비해 악성 수막종에서 의미있는 증가를 보여 악성 수막종의 지표로서 사용할 수 있을 것으로 생각된다. 또한 AgNORs의 점수는 양성 수막종과 재발성 수막종에 비해 비전형 수막종 및 악성 수막종에서 의미있는 증가를 나타내었다. 그리고 PRs 점수가 2-4인 경우의 PCNA 표지지수는 PRs 점수가 0-1인 경우의 PCNA 표지지수보다 의미있게 낮았으며 AgNORs의 점수도 PRs 점수가 3-4인 경우에 의미있는 감소를 보였다. 따라서 수막종에서 PRs 이 많이 발현되면 PCNA 표지지수 및 AgNORs 점수의 감소를 보임을 알 수 있다. 결론적으로 PRs은 수막종의 발생에 중요

한 인자로 작용할 것으로 판단되며 재발성, 비전형 및 악성 수막종에서 양성 수막종보다 낮은 발현빈도를 보여 재발 및 조직학적 악성도의 지표로서 사용할 수 있을 것으로 생각되고 PCNA 및 AgNORs도 조직학적 악성도의 보조적인 도구로서 이용할 수 있을 것으로 사료된다. 그리고 PRs의 발현 양상에 따라서 PCNA 발현 및 AgNORs 수가 역비례하는 경향을 보여 그 발현양상에 따른 예후인자로서의 상관관계가 있을 것으로 추측할 수 있었다. 이 연구에서는 단지 4예의 재발성 수막종을 분석한 결과이므로 앞으로 보다 많은 종례의 재발성 수막종에 대한 연구를 통해서 재발인자에 대한 명확한 규명이 필요할 것으로 생각된다.

요 약

양성 66예, 재발성 4예, 비전형 7예 및 3예 악성 수막종으로 확진된 총 80예를 대상으로 하여 진단 및 예후인자로서의 유용성을 파악하기 위하여 PRs과 ERs의 발현 유무와 PCNA 표지지수 및 AgNORs의 점수를 분석하여 다음의 결과를 얻었다.

총 80예 중 남자가 25예, 여자가 55예이었고 평균나이는 51.2 ± 14.8 세였으며 연령 분포는 7-83세이었다. PRs은 양성 수막종 66예 중에서 50예, 4예의 재발성 수막종 중 3예, 7예의 비전형 수막종 중 6예 및 3예의 악성 수막종 중 3예에서 발현되었다. 수막종의 등급에 따른 PRs 발현은 양성 수막종에 비해 재발성, 비전형 및 악성 수막종에서 유의하게 감소하였다. PCNA 표지지수는 양성 수막종과 재발성 수막종 및 비전형 수막종에 비해 악성 수막종에서 의미있는 증가를 보였다. 또한 AgNORs의 점수는 양성 수막종과 재발성 수막종에 비해 비전형 수막종

및 악성 수막종에서 의미있는 증가를 나타내었다. PRs의 발현이 많은 경우는 대부분 예가 양성수막종이었으며 PRs의 발현 양상에 따라서 PCNA 발현 및 AgNORs 수가 역비례하는 경향을 보였다. ERs에 대한 발현은 모든 종례에서 음성반응을 나타내었다.

이상의 결과로 PRs, PCNA 및 AgNORs의 발현은 수막종의 조직학적 악성도를 나타내는 지표로 사용될 수 있으며 특히 PRs은 종양발생을 포함한 임상적인 경과를 예측할 수 있는 예후인자로서 역할을 할 수 있을 것으로 생각된다.

참 고 문 헌

- Anderson TJ, Page DL: The breast. In: McGee JOD, Isaacson PG, Wright NA: *Oxford Textbook of Pathology*. Oxford, Oxford University Press, 1992, pp1653-1670.
- Beks JW, de Windt HL: The recurrence of supratentorial meningiomas after surgery. *Acta Neurochir* 1988;95(1-2):3-5.
- Bradac GB, Ferszt R, Kendall BE: *Clinical meningiomas: diagnosis*. Berlin, Springer-Verlag, 1990, pp10-11.
- de la Monte SM, Flickinger J, Linggood RM: Histopathologic features predicting recurrence of meningiomas following subtotal resection. *Am J Surg Pathol* 1986;10(12):836-843.
- Derenzini M, Ploton D: Interphase nucleolar organizer regions in cancer cells. *Int Rev Exp Pathol* 1991;32:149-192.
- Hall PA, Levison DA, Woods AL, et al: Proliferating cell nuclear antigen (PCNA) immunolocalization in paraffin sections: an index of cell proliferation with evidence of deregulated expression in some neoplasms.

- J Pathol* 1990;162(4):285-294.
- Halper J, Colvard DS, Scheithauer BW, et al: Estrogen and progesterone receptors in meningiomas: comparison of nuclear binding, dextran-coated charcoal, and immunoperoxidase staining assays. *Neurosurgery* 1989;25(4):546-553.
- Hsu DW, Efird JT, Hedley-Whyte ET: Progesterone and estrogen receptors in meningiomas: prognostic considerations. *J Neurosurg* 1997;86(1):113-120.
- Hsu DW, Pardo FS, Efird JT, Linggood RM, Hedley-Whyte ET: Prognostic significance of proliferative indices in meningiomas. *J Neuropathol Exp Neurol* 1994;53(3):247-255.
- Huisman TW, Tanghe HL, Koper JW, et al: Progesterone, oestradiol, somatostatin and epidermal growth factor receptors on human meningiomas and their CT characteristics. *Eur J Cancer* 1991;27(11):1453-1457.
- Ironside JW, Battersby RD, Dangerfield VJ, Parsons MA, Timperley WR, Underwood JC: Cryostat section assay of oestrogen and progesterone receptors in meningiomas: a clinicopathological study. *J Clin Pathol* 1986;39(1):44-50.
- Jaaskelainen J, Haltia M, Servo A: Atypical and anaplastic meningiomas: radiology, surgery, radiotherapy, and outcome. *Surg Neurol* 1986;25(3):233-242.
- Jaaskelainen J: Seemingly complete removal of histologically benign intracranial meningioma: late recurrence rate and factors predicting recurrence in 657 patients. A multivariate analysis. *Surg Neurol* 1986;26(5):461-469.
- Kleihues P, Burger PC, Scheithauer BW: The new WHO classification of brain tumours. *Brain Pathol* 1993;3(3):255-268.
- Kunishio K, Ohmoto T, Matsuhisa T, Maeshiro T, Furuta T, Matsumoto K: The significance of nucleolar organizer region (AgNOR) score in predicting meningioma recurrence. *Cancer* 1994;73(8):2200-2205.
- Lesch KP, Gross S: Estrogen receptor immunoreactivity in meningiomas. Comparison with the binding activity of estrogen, progesterone, and androgen receptors. *J Neurosurg* 1987;67(2):237-243.
- Marks SM, Whitwell HL, Lye RH: Recurrence of meningiomas after operation. *Surg Neurol* 1986;25(5):436-440.
- Markwalder TM, Gerber HA, Waelti E, Schaffner T, Markwalder RV: Hormonotherapy of meningiomas with medroxyprogesterone acetate. Immunohistochemical demonstration of the effect of medroxyprogesterone acetate on growth fractions of meningioma cells using the monoclonal antibody Ki-67. *Surg Neurol* 1988;30(2):97-101.
- Matsuno A, Fujimaki T, Sasaki T, et al: Clinical and histopathological analysis of proliferative potentials of recurrent and non-recurrent meningiomas. *Acta Neuropathol* 1996;91(5):504-510.
- McLean CA, Jolley D, Cukier E, Giles G, Gonzales MF: Atypical and malignant meningiomas: importance of micronecrosis as a prognostic indicator. *Histopathology* 1993;23(4):349-353.
- Naumann M, Meixensberger J: Factors influencing meningioma recurrence rate. *Acta Neurochir* 1990;107(3-4):108-111.
- Orita T, Kajiwara K, Nishizaki T, Ikeda N, Kamiryo T, Aoki H: Nucleolar organizer regions in meningioma. *Neurosurgery*

- 1990;26(1):43-46.
- Perry A, Stafford SL, Scheithauer BW, Suman VJ, Lohse CM: Meningioma grading: an analysis of histologic parameters. *Am J Surg Pathol* 1997;21(12):1455-1465.
- Plate KH, Ruschoff J, Mennel HD: Nucleolar organizer regions in meningiomas. Correlation with histopathologic malignancy grading, DNA cytometry and clinical outcome. *Anal Quant Cytol Histol* 1990;12(6):429-438.
- Salmon I, Kiss R, Levivier M, et al: Characterization of nuclear DNA content, proliferation index, and nuclear size in a series of 181 meningiomas, including benign primary, recurrent, and malignant tumors. *Am J Surg Pathol* 1993;17(3):239-247.
- Tilzer LL, Plapp FV, Evans JP, Stone D, Alward K: Steroid receptor proteins in human meningiomas. *Cancer* 1982;49(4):633-636.
- Vollmer G, Gerdes J, Knuppen R: Relationship of cytosolic estrogen and progesterone receptor content and the growth fraction in human mammary carcinomas. *Cancer Res* 1989;49(14):4011-4014.
- Waseem NH, Lane DP: Monoclonal antibody analysis of the proliferating cell nuclear antigen (PCNA). Structural conservation and the detection of a nucleolar form. *J Cell Sci* 1990;96(Pt1):121-129.
- Zimmer C, Gottschalk J, Cervos-Navarro J, Martin H, Beil M, Jautzke G: Proliferating cell nuclear antigen (PCNA) in atypical and malignant meningiomas. *Pathol Res Pract* 1992;188(8):951-958.