

## 골의 거대세포종양의 재발과 면역조직화학적 표지자 (MCM3, Ki-67 그리고 HH3)의 발현율과의 연관성

서울적십자병원 정형외과

하종경 · 정 훈 · 김용주 · 이관희 · 최경업

**목적:** 골의 거대세포종양의 재발과 면역조직화학적 표지자와의 연관성을 연구하였다.

**대상 및 방법:** 골에서 유발된 거대세포종양 10례를 대상으로 하였다. 6명은 남자, 4명은 여자였다. 모든 환자는 수술 전 생검을 통해 확진 후 수술을 시행하였다. 방사선학적 분류는 Enneking grading system에 의하여 이루어졌다. 면역조직화학적 연구를 위해 MCM3, Ki-67 그리고 HH3 표지자가 사용되었다. 면역조직화학적 검사는 Microarray block을 사용하여 시행하였다.

**결과:** 10례 중 3례(30%)에서 같은 위치에서 재발되었다. 재발된 3례 중 2례는 방사선학적 단계 상 단계 2였고, 1례는 단계 1이었다. 면역조직화학적 표지자의 발현율이 방사선학적 단계 1보다 2, 3에서 증가되었다. 하지만 결과의 일관성이 없어 세포 증식율과 방사선학적 단계의 연관성은 판별하기 어렵다. 평균 MCM3 표지자의 발현율은 재발하지 않은 종양에서 11.2%, 재발한 종양에서 7.2%였다. Ki-67은 12%, 8.9%였고, HH3는 66.9%, 75.4%였다. MCM3와 Ki-67 표지자는 재발한 종양에서 오히려 감소된 결과를 보여 재발율과는 연관이 없을 것으로 생각된다. HH3표지자는 재발한 종양에서 증가된 소견을 보여 거대세포종양의 재발과 연관이 있음을 보여주었다.

**결론:** 본 연구는 면역조직화학적 표지자 중 HH3표지자가 거대세포종양의 재발 가능성을 판정하는데 기준이 될 수 있을 것으로 생각된다.

**색인 단어:** 거대세포종양, 재발, MCM3, Ki-67, HH3, 면역조직화학

### 서 론

골의 거대세포종양(giant cell tumor of bone)은 1940년대에 Jaffe 등에 의해 병리학적으로 처음 명명된 이후에<sup>1)</sup>, 현재까지 명확한 진단 기준이 없다. 초기에 거대세포종양의 진단은 병리학적으로 다

핵세포를 가진 골의 병소를 보고 이루어졌기 때문에 현재에 통용되는 진단기준에 만족하는 이전 연구는 많지가 않다. 최근에는 병리학적인 면과 임상적인 면을 통합한 진단이 이루어지고 있다. 고전적인 병리학적인 분류는 Jaffe 등이 단계 I, II 그리고 III의 3가지로 분류하였으나, 예후와의 연관성이 없어서

※통신저자: 이 관 희

서울특별시 종로구 평동 164

서울적십자병원 정형외과

Tel: 02) 2002-8392, Fax: 02) 2002-8398, E-mail: 0428joy@hanmail.net

지금은 사용되지 않고 있다. 이후에 Merle 및 Tomeno는 방사선학적 단계에 의한 분류를 주창하였다<sup>23)</sup>. Enneking이 임상적 및 방사선학적 그리고 병리학적 측면을 고려하여 모든 골종양에 적용할 수 있는 분류를 주창하였으며<sup>7)</sup>, 이 분류는 현재까지 임상에서 널리 사용되고 있다.

거대세포종양은 병리학적으로 단핵세포 및 파골세포와 유사한 거대세포로 구성되어있다. 거대세포종양의 조직병리학적인 예후 인자에 대해서는 많은 논란이 있다. 거대세포종양의 수술 후 재발은 수술 시 부적절한 소파술에 의한 것이라고 여겨져 왔다<sup>1,3,26)</sup>. 여러 저자들이 거대세포종양과 재발을 일으키는 원인 인자에 대한 보고를 하였으나, 아직까지 재발을 예측할 수 있는 인자에 대해서 확실히 밝혀지지 않았다<sup>5,8-10,14,17,21,22,28-30)</sup>.

최근에는 면역조직화학적 항체 및 단백질을 거대세포종양에 적용하여 재발요인을 연구하는 보고가 많아지고 있다<sup>2,6,11,13,16,18,19,24)</sup>. 이에 본 연구는 거대세포종양의 재발과 관련된 인자를 분석하기 위하여, 그 중 방사선학적 소견과 면역조직화학적 염색을 통하여 세포의 증식 시 발현되는 Minichromosome maintenance protein 3(MCM3), Ki-67, Histone H3 (HH3) 단백질들의 발현 정도를 통해 거대세포종양의 증식 활성도와 종양의 재발과의 연관성을 연구하였다.

## 연구 대상 및 방법

### 1. 임상소견 및 재료

본 연구는 서울 적십자 병원에서 1994년 5월부터 2002년 4월까지 거대세포종양으로 진단 받고 치료를 시행한 총 10명의 환자를 대상으로 시행하였다. 추시 기간은 평균 1년 8개월(9개월~4년 1개월)이었다. 환자 연령은 평균 33세(16~67세)였으며, 성별은 남자는 6명 그리고 여자는 4명이었다(Table 1).

거대세포종양의 진단은 방사선학적 특징적인 소견과 생검 상 특징적인 거대세포 및 기질세포를 보일 때 진단하였다. 10례 모두 수술 전 생검을 시행하여 병리학적 진단이 이루어진 후 제거술을 시행하였다. 수술방법은 골내 종양의 제거 후 골시멘트 및 자가골을 이용하여 병소부위를 채워주는 방법을 사용하

였고, 피질골이 침범되어 불안정한 경우에는 금속판을 이용한 내고정을 시행하였다. 방사선학적 검사로 단순 X-선 촬영, 전산화 단층 촬영(CT) 및 자기공명영상(MRI)을 시행하였다. 방사선학적 등급 설정은 Enneking system에 따라서 시행하였다. 단계 1은 피질골을 침범하지 않은 경우, 단계 2는 피질골을 침범하였으나, 주위 연부조직까지 파급되지 않은 경우 그리고 단계 3은 주위 연부조직까지 침범한 경우로 분류하였다.

### 2. 조직 microarray blocks의 구성

각각의 hematoxylin and eosin (H&E) 염색된 종양 슬라이드를 검사하여 비교적 거대세포종양의 전형적인 부위를 가진 슬라이드를 선택하였다. 선택된 부위는 슬라이드 양면에 표시되었고, 각각의 층에서 3개의 core를 선택하여 TMA (tissue microarray) 블럭을 제작하였다(Fig. 1).

### 3. 면역조직화학적 검사(immunohistochemistry)

면역조직화학염색의 판독은 종양세포의 핵에서 과립상의 적갈색 염색반응이 관찰될 때 양성으로 판독하였다. 종양세포 중 mononuclear cell의 핵에서 염색된 부위를 택하여 전체 종양 세포수당 양성인 세포의 수를 세어 백분율을 구하였다(Fig. 2).

## 결 과

총 10례의 거대세포종양 중 장관골에서 7례가 발생하였고, 3례는 척추체 및 수부 근위지골에서 유발되었다. 장관골에서 유발된 종양은 모두 골단 및 골간단부를 침범한 양상으로 이전 보고와 동일하였다.

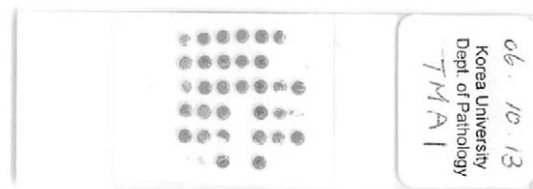


Fig. 1. A H&E-stained section of tissue microarray block

방사선 단순 X-선 사진상 균일한 저음영의 팽창 소견과 피질골이 얇아지면서 파괴현상을 보였다. 종양 내의 격막은 보이지 않았다(Fig. 3A). MRI상에서 T1 영상에서 저음영, T2 영상에서 고음영의 소견을 보였고, 주위 연부조직의 침범 여부를 확인하였다(Fig. 3B, C). 총 10례의 종양 중 3례(30%)에서 재발하였다. Ennking에 의한 방사선학적 분류에 따른 분류상 단계 1에 해당하는 경우는 2례였고, 단계 2는 3례, 단계 3는 5례로 단계 3에 해당하는 경우가 가장 많았다. 즉 파괴적인 경향의 거대세포종이 반수였다. 단계 1에 해당하는 종양에서 재발한 경우는 1례(50%)였고, 단계 2 해당하는 종양에서 재발한 경우는 없었다. 그리고 단계 3에서 재발한 종양은 2례(40%)로 나타났다. 또한 종양이 발생하는 부위와 재발율과의 연관성에서는 총 7례의 장관골 중 2례(29%)에서 재발되었고, 3례의 장관골 이외 부위에서는 1례(33%)에서 재발되었다(Table 1).

본 연구에서는 거대세포종양의 재발과 면역조직화학적 표지자와의 연관성을 연구하기 위하여 세포내에서 조직 증식때 발현되는 단백질인 MCM3 및 Ki-67 그리고 HH3 표지자를 이용하였다. 먼저 MCM3 표지자 발현율은 재발하지 않은 군에서 평

균 11.2%를 보였다. 재발한 3례에서는 재발 전 종양은 평균 9.4%, 재발 후 종양에서는 평균 7.2%의 발현율을 보였다. 또한 재발한 3례 중 2례에서 초기 재발 전 종양보다 재발한 종양에서 MCM3 발현율이 감소하였다. Ki-67 표지자의 발현율은 재발하지 않은 군에서 평균 12.0%였고, MCM3 표지자와 반대로 재발한 3례 중 2례에서 초기 종양보다 재발 전 종양에서 발현율이 증가하였다. HH3 표지자의 발현율은 재발하지 않은 군에서는 평균 66.9%였고, 재발한 군에서는 재발 전 평균 75.4%, 재발 후 평균 79%였다. 그리고 2례에서 재발한 군에서 초기 종양에 비해 발현율이 증가하였다(Table 2).

방사선학적 단계와 면역조직화학적 표지자와의 관계는 단계 1에서는 MCM3 발현율은 평균 4.4%, Ki-67은 평균 5.2% 그리고 HH3는 71.0%였다. 단계 2에서는 각각 13.5%, 11.4%, 그리고 62.3%였다. 단계 3에서는 각각 12.6%, 12.1% 그리고 75.8%였다(Table 3).

## 고 찰

골의 거대세포종양의 재발과 관련된 인자는 이전

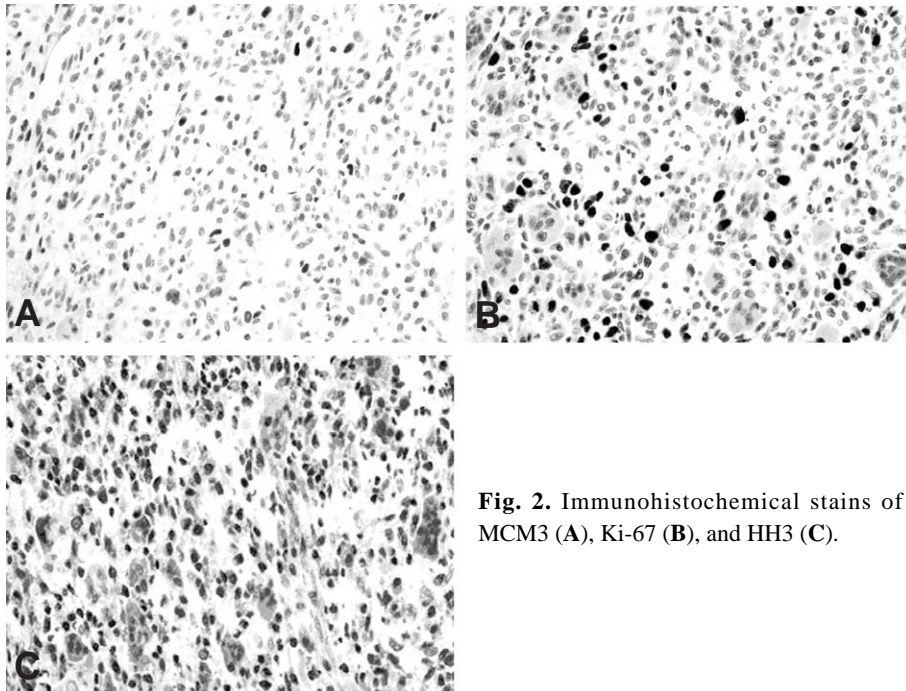
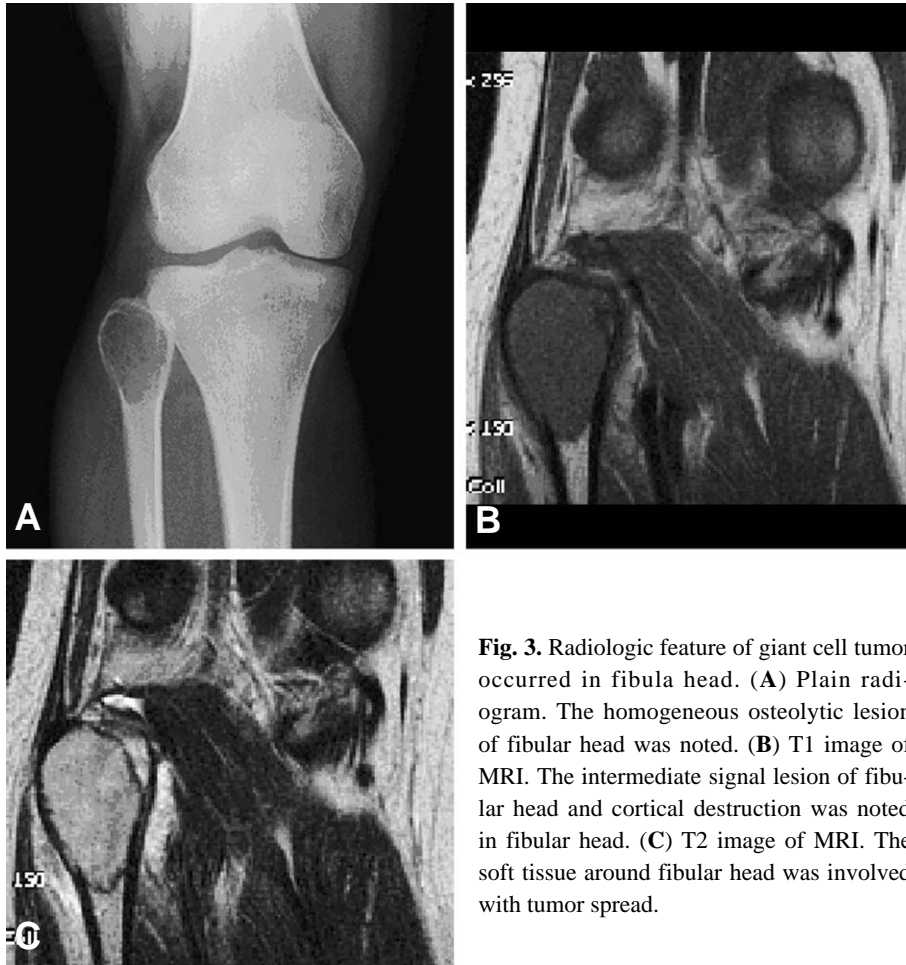


Fig. 2. Immunohistochemical stains of MCM3 (A), Ki-67 (B), and HH3 (C).



**Fig. 3.** Radiologic feature of giant cell tumor occurred in fibula head. **(A)** Plain radiogram. The homogeneous osteolytic lesion of fibular head was noted. **(B)** T1 image of MRI. The intermediate signal lesion of fibular head and cortical destruction was noted in fibular head. **(C)** T2 image of MRI. The soft tissue around fibular head was involved with tumor spread.

**Table 1.** Clinical summary

No.	Age (y)/Sex	Origin site	Radiologic grading	Recurrence
1	62/F	Humerus	G2	No
2	31/M	Tibia	G1	No
3	67/F	Hand phalanx	G2	No
4	28/M	Tibia	G3	No
5	23/M	T7 body	G3	No
6	31/M	Humerus	G2	No
7	16/F	Fibula head	G3	No
8	30/M	Femur	G1	Yes
9	24/M	Femur	G3	Yes
10	18/F	Sacrum	G3	Yes

연구에서 많이 보고되었으나, 아직까지도 논란이 되고 있다. 본 연구에서는 면역조직화학적 MCM3 및

Ki-67 그리고 HH3 표지자의 발현율과 종양의 재발과의 연관성을 연구하였다. 아쉬운 점은 증례수가

**Table 2.** Results of immunohistochemical analysis

Non- Recurred Case no.		Ki-67 (%)	MCM3 (%)	HH3 (%)
1		3.21	5.00	86.90
2		2.72	3.87	61.80
3		13.68	10.62	49.45
4		25.51	22.40	83.25
5		2.39	3.19	69.82
6		23.55	18.57	50.43
7		13.04	14.82	80.18
Mean		11.21	12.01	66.88
Recurred case no.				
1	Initial	6.11	6.47	80.33
	Recur	4.81	6.88	88.22
2	Initial	3.90	4.80	67.00
	Recur	16.57	16.18	61.93
3	Initial	18.11	15.39	78.91
	Recur	0.28	3.52	86.90
Mean	Initial	9.37	8.89	75.41
	Recur	7.22	8.86	79.02

**Table 3.** Results of immunohistochemical analysis according to radiologic grade.

Radiologic grading	Mean MCM3 (%)	Mean Ki-67 (%)	Mean HH3 (%)
1	4.41	5.17	71.06
2	13.48	11.39	62.26
3	12.59	12.12	75.83

적어 통계학적 차이를 밝힐 수는 없었다는 것이다.

이전 연구에서 방사선학적 단계와 재발율과의 연관성은 많은 논란이 되어 왔다. Dahlin 및 Goldenberg 등은 방사선학적 단계와 종양의 재발과는 연관이 없다고 보고하였다<sup>5,9)</sup>. Lichtenstein 등은 여전히 그의 연구에서 방사선학적 단계와 거대세포종양의 재발과는 연관성이 있다고 주장하였다<sup>17)</sup>. 또한 Robinson 등은 13례의 거대세포종양의 환자를 분석하여 방사선학적 단계와 종양의 기질세포의 증식 활성도와는 관련성이 있다고 보고하였다<sup>27)</sup>. 본 연구에서도 이와 유사하게 재발된 3례 중 2례에서 방사선학적 단계 3에 해당하여, 종양이 주위 연부조직으로 파급되었을 때 즉 기질세포의 활성도가 높을 때 재발이 더 많이 발생할 수 있다고 생각된다. 하지만 방사선학적 단계와 면역조직화학적 표지자와의

관계는 방사선학적 단계 2, 3에서 단계 1 보다 표지자의 발현율이 증가는 되었으나, 결과의 일관성이 부족하여 연관성 여부를 판별하지는 못하였다. 따라서 방사선학적 단계와 종양의 증식 활성도와의 관계는 더 많은 증례를 통한 통계학적 연구가 필요할 것으로 생각된다.

최근에는 종양의 재발과 관련된 요인을 밝히기 위해, 많은 분자생물학적 연구가 이루어지고 있다. Uma 등은 이형 접합성 성질의 소실(Loss of Heterozygosity, LOH)이 종양의 재발율과 연관성이 있는지를 연구하여, 초기 종양과 재발된 종양과는 분자생물학적 차이가 없음을 보고하였다<sup>33)</sup>. 또한 Lisa 등은 Transforming Growth Factor- $\beta$  1(TGF- $\beta$ 1)과 TGF- $\beta$ 2가 종양의 악성 변화 및 국소 재발에 관여함을 보고하였다<sup>18)</sup>.

또한 많은 연구가 종양의 재발과 면역조직학적 요  
인과의 연관성을 밝히고자 이루어지고 있다.

Kitagawa 등은 증식활성도를 분석하는 MIB-1  
staining index를 사용하여, MIB-1 staining  
index와 재발율과는 관련성이 없음을 보고하였다<sup>13)</sup>.  
또한 Lorea 등은 nm23-H1 표지자가 재발성 거대  
세포종양에서 예후인자라고 보고하였다<sup>19)</sup>. 이와 같이  
이전 연구에서는 면역조직화학적 인자와 거대세포종  
양의 재발율과의 연관성에 대해서는 아직도 불분명  
하다.

본 연구에서는 세포 증식과 재발율과의 관계를 알  
아보고자, 세포 증식 때 표현되는 단백질인 MCM3,  
Ki-67 그리고 HH3 표지자를 사용하여 면역조직화  
학적 검사를 시행하였다. 이중 Ki-67 표지자는 여러  
종양에 적용되어 세포증식을 확인하기 위해 비교적  
많이 사용 되었으며, MCM3는 세포증식 초기에만  
발현되나 Ki-67은 증식 말기에도 발현되는 장점이  
있다. 그러나 MCM3과 HH3는 최근에 밝혀진 단백  
질로 아직까지 충분한 연구가 이루어지지 않았다<sup>6, 11, 16, 24)</sup>.  
HH3 단백질은 Swanson 등이 유전자 연구  
에서 Histone 유전자와 아형들을 밝혀낸 이후에서  
세포증식과 관련이 있는 것으로 보고되고 있으나<sup>21)</sup>,  
아직까지 충분한 연구가 이루어지지 않았다.  
Camdige 등이 항암제 작용을 연구하면서 종양 세  
포의 증식 여부를 확인하기 위한 방법으로 HH3 단  
백질을 사용하였다<sup>2)</sup>.

본 연구에서 MCM3 및 Ki-67 표지자는 재발한  
군에서 재발하지 않은 군보다 감소하여 재발과의 연  
관성은 없는 것으로 생각된다. 그러나 HH3 표지자  
의 발현율에서는 초기 발현율이 재발한 군에서 재발  
되지 않은 군보다 증가하였고, 또한 재발한 군에서  
초기 종양과 국소 재발한 조직에서 발현율을 비교하  
였을 때 재발한 종양에서 증가하였다. 이것은  
MCM3 및 Ki-67 표지자와 비교하여 거대세포종양  
의 재발 가능성을 평가할 수 있는 증식성 세포의 표  
지자로 가능성이 있을 것으로 생각된다. 그리고  
HH3 표지자는 다른 2가지 표지자보다 높은 발현율  
을 보여주어 세포증식을 판정하는 데 더 좋은 표지  
자라고 생각된다.

## 결 론

HH3 표지자는 MCM3와 Ki-67 표지자보다 재발  
한 종양에서 재발하지 않은 종양보다 더 높은 발현  
율을 보여주어 세포증식 및 재발여부를 판정하는데  
유용한 지표로 사용될 수 있을 것으로 생각된다. 추  
후에 더 많은 증례를 가지고 연구하여, HH3 표지자  
와 거대세포종양의 재발과의 연관성을 정확히 밝혀  
야 할 것으로 생각된다.

## REFERENCES

- 1) **Al-Qattan MM**: Giant cell tumors of tendon sheath; Classification and recurrence rate. *J of Hand Surgery*, 26(B):72-75, 2001.
- 2) **Camidge DR, Pemberton MN, Growcott JW, Johnstone D, Laud PJ**: Assessing proliferation, cell-cycle arrest and apoptotic end points in human buccal punch biopsies for use as pharmacodynamic biomarkers in drug development. *Br J Cancer*, 93:208-215, 2005.
- 3) **Campanacci M, Giunti A. and Olmi R**: Giant-cell tumors of bone. A study of 209 case with long-term follow-up in 130. *Italian J Orthop and Trauma*, 1:249-277, 1975.
- 4) **Cooper KL, Beabout JW, Dahlin DC**: Giant cell tumor; ossification in soft-tissue implants. *Radiology*, 153:597-602, 1984.
- 5) **Dahlin DC, Cupps RE. and Johnson EW**: Giant cell tumor; a study of 195 cases. *Cancer*, 25:1061-1070, 1970.
- 6) **Endl E, Kausch I, Baack M, Knippers R, Gerdes J. and Scholzen T**: The expression of Ki-67, MCM3 and P27 defines distinct subsets of proliferating, resting and differentiation cell. *J Pathol*, 195:457-462, 2001.
- 7) **Enneking WF**: Tumors of musculoskeletal system. *Current Orthop*, 2(3):133-134, 1988.
- 8) **Recking FW, Gurtler RA, Mantz FA**: Recurrent giant-cell tumor of bone in a thirteen-year-old girl. *J Bone and Joint Surg*, 61(A):281-285, 1979.
- 9) **Goldenberg RR, Campbell CJ, and B. Michael**: Giant cell tumor of bone. An analysis of two hundred and eighteen cases. *J of Bone and Joint Surg*, 52(A):619-664, 1970.
- 10) **Hefli FL, Gachter A, Remagen W and Nidecker A**: Recurrent giant-cell tumor with metaplasia and

- malignant change, not associated with radiotherapy. *J Bone and Joint Surg*, 74(A):930-934, 1992.
- 11) **Ishimi Y, Okayasu I, Kato C, Kwon HJ, Kimura H and Yamada K:** Enhanced expression of MCM proteins in cancer cell derived from uterine cervix. *Eur J Biochem*, 270:1089-1101, 2003.
  - 12) **Jaffe HL, Lichtenstein, Louis and Portis RB:** Giant cell tumor of bone. Its pathologic appearance, grading, supposed variants and treatment. *Arch Pathol*, 30:993-1031, 1940.
  - 13) **Kitagawa Y, Ito H, Yokoyama M and Maeda S:** The effect of cellular proliferative activity on recurrence and local tumor extent of localized giant cell tumor of tendon sheath. *J Hand Surg*, 28(B):606-607, 2004.
  - 14) **Komiya S, Inoue A, Nakayama M and Ueno A:** Prognostic factor in giant cell tumor on bone. A modified histopathologic grading system useful as a guide to prognosis. *Arch Orthop and Trauma Surg*, 105:67-72, 1986.
  - 15) **Larsson SE, Lorentzon R and Boquist L:** Giant-cell tumor of bone. *J Bone and Joint Surg*, 57(A):167-173, 1975.
  - 16) **Lei M and Tye BK:** Initiating DNA synthesis; from recruiting to activating the MCM complex. *J Cell Sci*, 114:1447-1454, 2001.
  - 17) **Lichtenstein, Louis:** Giant cell tumor of bone. Current status of problems in diagnosis and treatment. *J Bone and Joint Surg*, 33(A):143-150, 1951.
  - 18) **Lisa A, Regis J, and Randy NR:** Extrasosseous primary and recurrent giant cell tumor; Transforming growth factor-b1 and -b2 expression may explain metaplastic bone formation. *Human Pathol*, 27:625-632, 1996.
  - 19) **Lorea P, Walle VD, Ledoux P, Moermans JP and Heule VD:** Giant cell tumours of the tendon sheath; Lack of correlation between NM23-H1 expression and recurrence. *J Hand Surg*, 29(B):67-70, 2004.
  - 20) **Marcove RC, Lyden JP, Huvos AG. and Bullough PB:** Giant-cell tumors. *J Bone and Joint Surg*, 55(A):1633-1644, 1973.
  - 21) **Masui F., Ushigme S. and Fujii K:** Giant-cell tumor of bone; A clinicopathologic study of prognostic factors. *Pathol Int*, 48:723-729, 1998.
  - 22) **McGrath P.J:** Giant-cell tumors of bone. *J Bone and Joint Surg*, 54(B):216-229, 1972.
  - 23) **Merle DA, Tomento B:** Treatment of Giant-cell tumors. An analysis of 85 consecutive cases. *Internat Orthop*, 1:159-164, 1977.
  - 24) **Musahi C, Holthoff HP, Lesch R and Knippers R:** Stability of the replicative MCM3 protein in proliferating and differentiating human cells. *Exps Cell Res*, 241:260-264, 1998.
  - 25) **Guenther R, Krenn V, Morawietz L and Dankof A:** Giant cell tumors of the bone; molecular profiling and expression analysis of Ephrin A1 receptor, Claudin 7, CD52, FGFR3 and AMFR. *Pathology-Reserch and Practice*, 201:649-663, 2005.
  - 26) **Riley YH, Hartmann WH and Robinson RA:** Soft-tissue recurrence of giant-cell tumor of bone after irradiation and excision. *J Bone and Joint Surg*, 49(A):365-368, 1967.
  - 27) **Robinson D, Lewis MM, Nevo Z and Kenan S:** The radiologic stage of giant cell tumor related to stromal cell proliferation; Tissue culture in 13 cases. *Acta Orthop Scand*, 68(3):294-297, 1997.
  - 28) **Rock HG, Sim FH, Unni KK, Witrak GA and Frassica FJ:** Secondary malignant giant-cell tumor of bone; Clinicopathological assessment of nineteen patients. *J Bone and Joint Surg*, 68(A): 1073-1079, 1986
  - 29) **Rock MG, Pritchard DJ and Unni KK:** Metastasis from histologically benign giant-cell tumor of bone. *J Bone and Joint Surg*, 66(A): 269-274, 1984.
  - 30) **Sanerkin NG:** Malignancy, aggressiveness and recurrence in giant cell tumor of bone. *Cancer*, 46:1641-1649, 1980.
  - 31) **Swanson J, Hays SM, Selker EU:** Identification and characterization of the genes encoding the core histone and histone variant of *Neurospora crassa*. *Genetics*, 160(3):961-973, 2002.
  - 32) **Tye BK and Sawyer S:** The hexameric eukaryotic MCM helicase; Building symmetry from non-identical parts. *J Bio Chem*, 275:34833-34836, 2000.
  - 33) **Uma NMR, Goodman M, Chung WW and Swalski P:** Molecular analysis of primary and recurrent giant cell tumors of bone. *Cancer gene Cytogenet*, 158:126-136, 2005.

**Abstract**

**Association with Recurrence of Giant cell Tumor of Bone Between Immunohistochemical Marker (MCM3, Ki-67 and HH3) Expression Rate**

**Jong-Kyoung Ha, M.D., Hoon-Jeong, M.D., Yong-Ju Kim, M.D.,  
Kwan-Hee Lee, M.D., Kyoung-Eob Choi, M.D.**

*Department of Orthopedic Surgery, Red-Cross Hospital Seoul, Korea*

---

**Purpose:** To evaluate association of giant cell tumors recurrence between markers of proliferation cells (MCM3, Ki-67 and HH3)

**Materials and Methods:** Ten case of giant cell tumor of bone were reviewed. The patients were six males and four females (mean age: 33 yrs). All patients were done operation after biopsy. The radiologic grading was determined according to Enneking grading system. The immunohistochemical stains of MCM3, HH3, and Ki-67 were done with Microarray block.

**Results:** The three cases of 10 cases (30%) were recurred at same sites. Two case of recurrence was grade II according to radiologic features. The remaining case was grade I. The expression rate of immunohistochemical markers in radiologic grade 2 and 3 were more increased than grade 1. But there was not association between radiologic grading and proliferation of tumor cells because result data was not coherence. Mean MCM3 labeling index of non-recurred case was 11.2%, recurred case was 7.2%. Ki-67 was 12% vs. 8.9%, respectively and HH3 was 66.9% vs. 75.4%, respectively. Thus there was no association between local recurrence and immunohistochemical Ki-67, MCM3 expression rate. But HH3 marker expression rate was increased in recurred cases compared to non-recurred cases.

**Conclusion:** Our study suggests that HH3 immunohistochemical marker can be a useful prognostic factor.

**Key Words:** Giant cell tumor, Recurrence, MCM3, Ki-67, HH3, Immunohistochemistry.

---

**Address reprint requests to**

Kwan-Hee Lee, M.D.

Department of Orthopaedic Surgery Seoul Red-Cross Hospital

164 Pyung-Dong, Jongno-Gu, Seoul, 110-747, Korea

TEL: 82-2-2002-8392, FAX: 82-2-2002-8398, E-mail: 0428joy@hanmail.net