

폐편평세포암종에서 Oct4 발현의 임상적 의의

김태정 · 이연수 · 이교영 · 강창석

가톨릭대학교 의과대학 병원병리학교실

Clinical Implication of Oct4 Expression in Squamous Cell Carcinoma of Lung

Tae-Jung Kim · Youn Soo Lee · Kyo-Young Lee · Chang Suk Kang

Department of Hospital Pathology, The Catholic University of Korea College of Medicine, Seoul, Korea

Background : Octamer-4 (Oct4), a transcriptional factor involved in regulating embryonic stem cells, may play a role in tumorigenesis. Since little is known about the role of Oct4 as a prognostic factor for squamous cell carcinoma (SCC) of lung, we investigated its expression in SCC tissue and its clinicopathologic significance. **Methods :** Formalin-fixed, paraffin embedded tissues from 79 patients, including 44 complete resections and 35 biopsies, obtained from 1995 to 2008 were immunostained for Oct4, scored, and scores correlated with clinicopathologic parameters and survival. **Results :** Oct4 expression in tumors was significantly associated with peripheral location (vs central location) ($p = 0.004$) and pleural invasion ($p = 0.018$). In 44 complete resections, survival analysis revealed that Oct4 expression and increased stage (II and III vs I) were significantly associated with worse survival in univariate analysis ($p = 0.005$ and $p = 0.009$, respectively) and in multivariate analysis ($p = 0.024$ and $p = 0.033$, respectively). **Conclusions :** The expression of Oct4 and high stage in SCC of lung are significant predictors of a poor prognosis and diminished overall survival.

Key Words : Oct4; Immunohistochemistry; Lung; Squamous cell carcinoma; Prognosis

접 수 : 2010년 8월 10일
게재승인 : 2010년 9월 27일

책임저자 : 이 연 수
우 150-713 서울시 영등포구 여의도동 62
여의도성모병원 병리과
전화: +82-2-3779-2157
Fax: +82-2-783-6648
E-mail: lys9908@catholic.ac.kr

폐암은 전 세계적으로 가장 흔한 암종의 하나로, 매년 130만 명이 폐암으로 사망할¹ 정도로 암 사망에 있어 가장 흔한 원인이 되기도 한다.

편평세포암종은 전체 폐암의 30%에 해당하는데,² 이는 다양한 임상적, 유전학적, 형태적 다양성을 지니며, 다른 비소세포암들에 비해 흡연과의 연관성이 더 깊어 남자들에게 더 호발하는 특징을 보인다.³ 또한 편평세포암종은 다양한 임상 경과를 보이는데, 전체 편평세포암종 환자 중 83%의 부검에서 국소적인 전이가 관찰되는 반면³ 병기 I 환자들 중 68%는 5년 이상 생존하기도 한다.⁴ World Health Organization (WHO)에서 폐편평세포암종의 아형으로 유두상, 투명세포, 소세포, 기저세포형 등을 세분했으나,² 이 분류의 유병률, 임상적 또는 생물학적인 중요성은 불분명하다.

현재까지 환자 생존과 관련 있는 가장 중요한 예후인자는 종양의 크기, 흉막의 침습, 전이 등을 포함하는 진단 당시의 병기이지만, 같은 병기 내에서도 다양성이 존재하고 있어 새로운 분자병리적 예후인자를 밝히는 데 관심이 집중되어 있으며, 특히 암 발생과 관련이 있다는 줄기세포 연관 인자들과의 관계를 밝

히는 데 초점이 맞춰지고 있다.⁵

Octamer-4 (Oct4)는 배아줄기세포와 성체줄기세포 모두에서 발현되는 전사인자로서, 다능성(pluripotency), 증식능, 자기 재생능과 관련이 있다는 것이 배아 줄기세포와 생식세포에서 관찰되고 있다.⁶ 또 유방암, 뇌종양, 방광암을 포함한 많은 악성 종양에서 종양을 발생시키는 줄기세포, 이른바 암줄기세포의 증거를 보고하고 있다.⁷

Oct4가 발현된 종양줄기세포들은 자기 재생능을 가지고 있는데, 자기 재생능 조절능력에 이상이 생긴 정상줄기세포나 전구세포(progenitor cell)에서 Oct4가 기원하는 것으로 보고 있다.⁸ 또 Oct4가 과발현된 상피세포에서는 전구세포의 분화과정을 방해하면서 이형성을 일으킨다는 보고가 있으며,⁹ Oct4의 발현 정도가 증가할수록 배아줄기세포의 악성화 정도가 증가한다는 보고도 있다.¹⁰ 이런 증거들은 모두 Oct4가 암 발생에 관여하고 있다는 증거라고 보여진다.

현재까지 Oct4가 폐암의 일부에서 발현되는 것은 증명되었으나,⁵ 폐편평세포암종에서 Oct4의 발현이 갖는 임상적 의의에 대해서는 연구된 바 없다. 이에 저자들은 폐편평세포암종에서

Oct4의 발현을 알아보고, 이와 예후인자 및 생존과의 연관성에 대해 알아보고자 한다.

재료 및 방법

연구 재료

1995년 1월부터 2008년 12월까지 단일 병원에서 진단된 폐편평세포암종 중 완전 절제된 44예와 생검 35예의 파라핀포매 조직을 대상으로 하였다. 모든 증례는 검체가 얻어지기 전, 어떠한 보조화학요법이나 술 전 방사선치료도 받지 않았으며, 2010 American Joint Committee on Cancer (AJCC, 7판)에 따라 새로이 병기를 설정했다.¹¹

또한 환자의 임상 기록지를 참고하여 진단 당시의 나이, 성별, 흡연력, 분화도, 종양의 크기, 위치, 흉막 침습, 혈관 침습, 림프선 침습, 신경 주위 침습, 림프절 전이, 병기, 추적관찰기간, 재발 혹은 질환으로 인한 사망 등의 자료를 조사했다. 종양의 위치는 중심부(central)와 주변부(peripheral)로 나누었고, 중심부는 종양이 기관(trachea), 기관지(bronchi) 또는 세기관지(segmental bronchi)에 존재하는 것으로, 주변부는 종양이 구역기관지가지(subsegmental bronchi)보다 더 말단에 존재하는 경우로 정의했다.¹²

또한 흉막 침습, 혈관 침습, 림프선 침습, 신경 주위 침습은 완전 절제된 44예에서만 조사했으며, 전체 생존율(overall survival)은 조직학적으로 질환을 진단받은 때부터 죽거나 마지막 추적이 이루어진 날까지의 기간으로 정의했고, 생존한 환자의 경우는 마지막 추적관찰이 이루어진 때를 중도 절단된 자료로 정의했다.

본 연구는 가톨릭대학교 임상시험심사위원회(the Institutional Review Board [IRB] of the Catholic University of Korea [IRB numbers SC10SISI0094])의 승인을 얻어 시행했으며, 연구를 계획하고 자료를 수집, 분석하는 데는 헬싱키 선언의 원칙을 준수했다.

면역조직화학염색 및 결과 판정

10% 중성 포르말린에 12시간 이상 고정된 후 일련의 과정을 거쳐 파라핀에 포매되어 보관된 조직을 이용하여 면역조직화학염색을 시행했다. 이때 각 블록을 4 μ m의 두께로 박절하여 오븐에서 파라핀을 녹인 후 자일렌으로 파라핀을 완전히 제거했다. 그런 후 에틸 알코올로 단계적으로 흡수했고, 조직 절편을 0.3% 과산화수소수에 10분간 담근 후 다시 pH 6.0의 구연산 완충액에 담가 극 초단파에서 15분간 처리한 다음 실온에서 식혔다.

일차 항체인 항 Oct4 (1:200, Abcam, Cambridge, UK)를

항온에서 30분간 반응시킨 후 냉장고에서 12시간 배양하고, En-Vision kit (Dako, Glostrup, Denmark)를 이용하여 항체 복합체 방법으로 면역과산화효소 염색을 시행했다. 그런 후 3,3-diaminobenzidine tetrachloride chromogen (DAB)으로 발색한 후 헤마톡실린으로 대조 염색했다. 이때 두 명의 병리의사가 독립적으로 각 증례의 면역화학염색반응을 판독했는데, 각 증례는 코드화되어 있는 슬라이드로 제작되어 판독자가 증례의 개별 정보를 식별할 수 없도록 했다.

한편 Oct4의 양성 대조군은 이전 보고들과 같이 종자세포종의 핵염색으로 염색했는데,¹³ Oct4가 종양 세포의 핵에 갈색으로 염색되는 경우를 양성으로 판정했고, 염색의 정도에 따라서 전체 종양의 5% 미만에서 양성 반응을 나타내는 경우를 음성, 5% 이상 50% 미만에서 양성 반응을 나타내는 경우를 1+, 50% 이상에서 양성 반응을 나타내는 경우를 2+로 판독했다.

통계학적 분석

SPSS ver. 13 (SPSS Inc., Chicago, IL, USA)을 이용하여 Oct4의 발현과 나이, 성별, 흡연력, 종양의 크기, 혈관 침습, 림프관 침습, 신경 주위 침습, 병기 등과의 연관성을 chi-square 검정 또는 Fisher's exact test 검정으로 분석했다. Oct4의 발현 및 임상병리적 인자들과 생존율과의 관계는 Kaplan-Meier method의 log-rank 검정으로 단변량 분석했고, 단변량 분석에서 p값이 0.1 이하이며 proportional hazard가 동등한 경우에 대해서 다변량 분석을 시행했다. 이때 다변량 분석은 Cox proportional hazard model을 이용했는데, p값이 0.05 이하인 경우에 통계적으로 유의한 것으로 판정했다.

결 과

79명의 환자 중에서 남자는 71명, 여자는 8명이었으며 흡연자는 58명, 비흡연자는 21명이었다. 이 중 완전 절제를 받은 사람은 44명이었고, 35명은 생검만 시행된 경우였다. 전체 추적관찰 기간은 2개월부터 154개월까지였으며, 중간 값은 24개월이었다. 병기 I, II, III, IV는 각각 18명(22.8%), 24명(30.4%), 25명(26.6%), 12명(15.2%)이었으며, 완전 절제를 받은 44명의 병기는 I, II, III이 각각 17명(38.6%), 21명(47.7%), 6명(13.6%)이었다.

면역조직화학염색에서 Oct4는 전체 79예 중 31예(39.2%)에서 양성이었으며, 31예 모두 2+ 이상으로 판독하였는데(Fig. 1), 종양 주변 정상 조직에서는 음성이었다. 염색상과 임상적, 병리적 자료와의 연관성을 보았을 때, 나이(≤ 60 vs > 60 , $p=0.059$), 성별(남자 vs 여자, $p=0.384$), 흡연력($p=0.692$), 종양 분화도(well to moderate vs poor, $p=0.370$), 종양의 크기(≤ 3 cm vs > 3 cm, $p=0.148$), 혈관 침습($p=0.848$), 신경 주위 침습

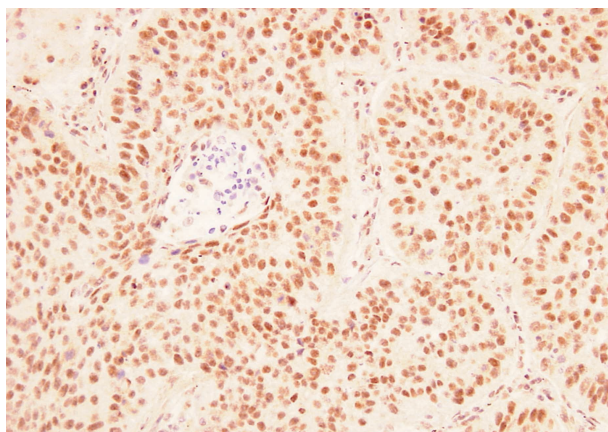


Fig. 1. Octamer-4 expression was localized to the nuclei of tumor cells.

($p=0.472$), 림프관 침습($p=0.460$), 림프절 전이($p=0.737$), 병기(I vs II, III와 IV; $p=0.092$) 등과의 연관성은 보이지 않았으나, 종양의 위치상 중심부보다는 주변부에서 더 많은 양성을 보였고($p=0.004$), 흉막 침습과 더 유의한 연관성을 보였다($p=0.018$)(Table 1).

생존 분석은 완전 절제를 시행한 44예에 대해 시행했는데, Kaplan-Meier method의 log-rank 단변량 분석에서 흡연($p=0.281$), 종양의 나쁜 분화도(poor differentiation, $p=0.492$), 종양의 크기(≤ 3 cm vs > 3 cm, $p=0.139$), 흉막 침범($p=0.108$), 혈관 침습($p=0.436$), 림프관 침습($p=0.822$), 신경 주변 침습($p=0.241$), 수술 종류(lobectomy vs pneumonectomy, $p=0.391$) 등은 생존율과 유의한 연관성을 보이지 못했다. 또한 60세 이상의 고령의 나이($p=0.093$), 주변부의 종양 위치($p=0.079$)는 생존율이 감소하는 경향을 보였으나, 통계적으로 유의하지는 않았고, 높은 병기(II, III; $p=0.009$)와 Oct4 양성($p=0.005$)은 통계적으로 유의하게 감소된 생존율을 보였다(Fig. 2).

그리고 환자의 나이를 포함해서, Oct4와 병기에 대한 Cox proportional hazard model 다변량 분석을 시행했는데, 높은 병기(II, III; $p=0.033$)와 Oct4 양성($p=0.024$)이 각각 독립적으로 생존율과 유의한 연관성을 보였다(Table 2).

고 찰

폐암은 흡연인구의 증가, 진단 기술의 발전, 환경요인 등 여러 가지 원인에 의해 발생률이 빠른 속도로 증가하고 있으나,¹⁴ 근래까지 종양 발생이나 치료에 대한 연구는 활발히 진행되지 않고 있다. 또한 표피성장인자수용체 돌연변이나 과발현과 관련해 치료에 대한 연구가 활발한 선암종에 비해 상대적으로 편평 세포암종에 대한 연구는 부족했다.

최근 유방암이나 뇌종양에서 암줄기세포의 연구가 진행되고 있는데,¹⁵ 암줄기세포 이론에 대한 최근의 패러다임은 정상 세포

Table 1. Distribution of Octamer-4 (Oct4) expression and clinicopathologic parameters in squamous cell carcinoma

Variables	n (%)	Oct4 (-)	Oct4 (+)	p-value
Age (n = 79) (yr)				
Range	46-80			
Median	66			
≤ 60	25 (31.6)	19	6	0.059
> 60	54 (68.4)	29	25	
Gender (n = 79)				
Male	71 (89.9)	42	29	0.384
Female	8 (10.1)	6	2	
Smoking (n = 79)				
Non-smoker	21 (26.6)	12	9	0.692
Smoker	58 (73.4)	36	22	
Differentiation (n = 79)				
Well to moderate	54 (68.4)	31	23	0.370
Poor	25 (31.6)	17	8	
Tumor size (n = 79) (cm)				
≤ 3	36 (45.6)	25	11	0.148
> 3	43 (54.4)	23	20	
Tumor location (n = 79)				
Central	53 (67.1)	38	15	0.004*
Peripheral	26 (32.9)	10	16	
Pleural invasion (n = 44) ^a				
Absent	30 (68.2)	20	10	0.018 [†]
Present	14 (31.8)	4	10	
Venous invasion (n = 44) ^a				
Absent	40 (90.9)	22	18	0.848
Present	4 (9.1)	2	2	
Perineural invasion (n = 44) ^a				
Absent	42 (93.3)	23	19	0.895
Present	2 (6.7)	1	1	
Lymphatic invasion (n = 44) ^a				
Absent	21 (47.7)	15	6	0.460
Present	23 (52.3)	14	9	
Lymph node metastasis (n = 44) ^a				
Absent	25 (56.8)	17	8	0.737
Present	19 (43.2)	12	7	
Stage (n = 79)				
I	18 (22.8)	14	4	0.092
II	24 (30.4)	11	13	
III	25 (31.6)	15	10	
IV	12 (15.2)	8	4	
Surgical procedure (n = 79)				
Biopsy	35 (44.3)			
Lobectomy	40 (50.1)			
Pneumonectomy	4 (5.6)			
Follow-up (n = 79) (mo)				
Range	2-154			
Median	24			

*Statistically significant different (chi-square test, $p < 0.05$); [†]Statistically significant different (Fisher exact test, $p < 0.05$).

^aVariables evaluated in cases with complete resection specimen.

의 불멸화(immortalized)와 침습 또는 전이능력의 증가이다.¹⁶ 이는 이런 능력을 가진 암줄기세포들에서 다양한 표현형을 가진 종양세포로 분화되는 것으로 생각된다.¹⁷ Oct4는 POU family 단백질에 속하는 전사인자로서, 줄기세포 다능성 및 최종 세포분

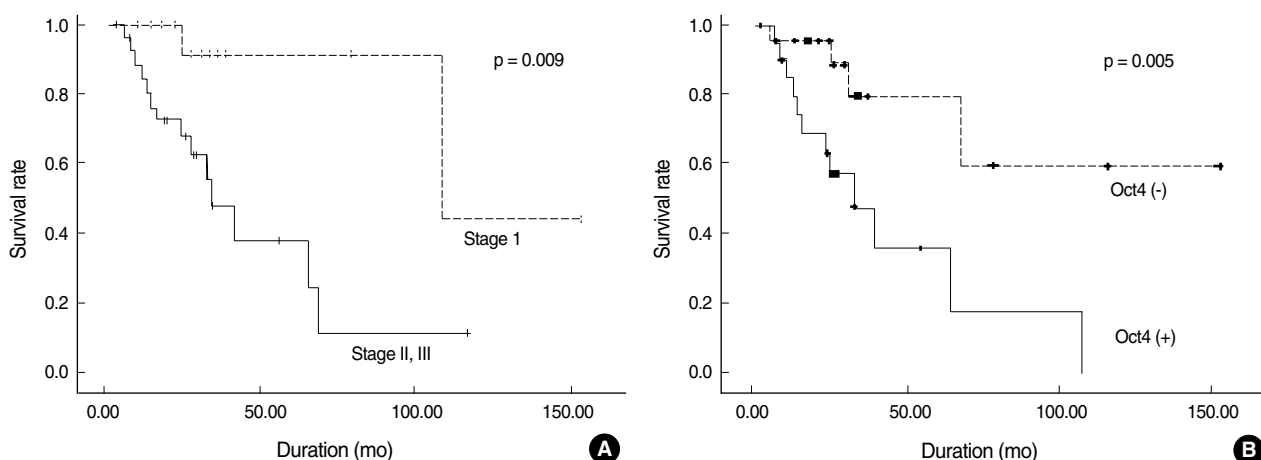


Fig. 2. Kaplan-Meier survival curves for overall survival stratified by (A) stage (I vs II and III) and (B) Octamer-4 expression (+, expressed; -, unexpressed).

Table 2. Univariate and multivariate analysis of overall survival of patients with squamous cell carcinoma after complete resection (n = 44)

Factors	Overall survival			
	Univariate	Multivariate		
	p-value	HR	95% CI	p-value
Age (> 60 yr)	0.093	2.522	0.739-8.612	0.140
Smoker	0.281			
Poor differentiation	0.492			
Peripheral tumor location	0.079			
Tumor size (> 3 cm)	0.139			
Pleural invasion	0.108			
Venous invasion	0.436			
Lymphatic invasion	0.822			
Perineural invasion	0.241			
Operation (pneumectomy)	0.391			
Stage (II-III)	0.009*	5.669	1.152-27.906	0.033†
Oct4 (+)	0.005*	4.195	1.208-14.573	0.024†

*Statistically significant different (Kaplan-Meier method using log-rank test); †Statistically significant different (Cox proportional hazard model). HR, hazard ratio; CI, confidence interval; Oct4, Octamer-4.

화 단계와 관련이 있는 것으로 보고되고 있다.^{18,19} 또 Oct4는 Sox2, Klf4, c-MYC과 함께 줄기세포에서 발현되며 종양줄기세포의 자기 재생능(self-renewal characteristic)과 연관이 있을 것으로 예측된다.²⁰

한편 Okamoto 등²¹은 배아줄기세포에서 기원한 종양에서 Oct4 발현의 정도와 악성화 정도가 유의하게 연관성을 보인다고 보고했고, 이와 관련해서 Oct4가 배아줄기세포의 악성화에도 관련된다는 보고도 있다.¹⁹ 더욱이, Oct4의 비활성화는 악성의 퇴행과 관련된다는 보고도 있는데, 이는 Oct4가 종양의 생성과 유지에 중요한 역할을 한다는 의미가 된다.¹⁰

Oct4의 면역조직화학염색은 종자세포종(germinoma)에 특이

성을 갖고 있어 최근 종자세포종의 진단이나 생식세포 기원의 전이성 종양 진단에 응용하는 시도가 이루어지고 있다.²² 또 직장암에서 Oct4의 발현은 나쁜 예후와 관련이 있다는 보고가 있으며,²³ 분화도가 나쁜 유방암, 아교모세포종, 방광암과 관련이 있다는 보고도 있다.²⁴ 그리고 위암에서 Oct4의 발현은 대조군인 정상 또는 위염 조직과 비교했을 때 더 높은 빈도로 발현된다고 보고되었지만, 병기를 포함한 많은 예후인자들과의 연관성을 밝히지는 못했다. 또한 최근까지 폐암에서 발현된 Oct4의 연구 문헌을 검토하면, 소수의 증례에서 폐의 선암종과 세기관지 폐포암종을 구분하는 데 도움을 얻었다는 보고와¹³ 폐소세포암의 기원을 파악하는 데 도움을 얻었다는 보고가 있다.²⁵

본 연구에서 저자들은 폐편평세포암종에서 Oct4의 발현과 임상, 병리적 요소들 및 생존율과의 연관성을 후향적으로 알아보았다. 연구 결과 Oct4의 발현은 중심부에 비해 주변부에서 발현율이 더 높았으며, 통계적으로도 유의한 차이를 보였는데 이는 최근에 주변부 폐편평세포암종과 중심부 폐편평세포암종이 임상적, 조직학적으로 차이를 보인다는 최근의 보고를 뒷받침할 수 있는 근거로 볼 수 있다.¹² 그러나 대부분의 임상, 병리적인 요소들과는 유의한 연관성을 보이지 않았으며, 이는 위암에서의 연구결과와도 유사하지만,²⁶ 흉막 침습과 유의한 연관성을 보이는 것은 Oct4 발현이 종양의 침습성과 관련이 있다는 증거로 볼 수 있다.

생존 분석에서는 높은 병기(stage II, III)와 Oct4 발현이 단변량, 다변량 분석 모두에서 각기 독립적으로 감소된 생존율과 연관성을 보였는데, 문헌검색상, 폐편평세포암종에서 Oct4 발현이 생존율과 관련하여 예후인자로서의 가능성을 밝힌 보고는 현재까지 없었다. 본 연구에서 Oct4의 발현은 생존율과 유의한 연관성을 보였으나, 일반적으로 예후인자로 알려진 종양의 크기, 혈관 침습, 림프관 침습과는 연관성을 갖지 못했다. 또한 이 예후인자들은 본 연구에서 환자의 생존율과 유의한 연관성을 보이지 않았는데, 이는 본 연구에서 생존 분석을 실시한 44증례 수

가 가지는 제한성 때문에 생각된다. 그러나 오히려 이런 제한성에도 불구하고, 병기와 더불어 독립적으로 생존율과 강한 연관성을 갖는 것은 Oct4가 생존예후인자로서 가지는 의의가 크다는 반증이 되겠다. 게다가 본 연구에서 Oct4의 염색상은 미만성으로 강하게 발현되는 증례와 발현되지 않는 증례가 구분이 되기 때문에 Oct4 양성 종양과 Oct4 음성 종양은 분자병리적으로 다른 발병기전을 가졌을 것으로 사료되며, 앞으로 Oct4가 가지는 종양에서의 분자생물학적 역할에 대한 연구가 더 필요할 것으로 생각된다.

참고문헌

- Cersosimo RJ. Lung cancer: a review. *Am J Health Syst Pharm* 2002; 59: 611-42.
- Hammar SP, Brambilla C, Pugatch B, *et al.* Squamous cell carcinoma. In: Travis WD, Brambilla E, Muller-hermelink HK, Harris CC, eds. *Pathology and genetics of tumours of the lung, pleura, thymus, and heart*. Lyon: IARC Press, 2004; 26-30.
- Auerbach O, Garfinkel L, Parks VR. Histologic type of lung cancer in relation to smoking habits, year of diagnosis and sites of metastases. *Chest* 1975; 67: 382-7.
- Jones DR, Detterbeck FC. Surgery for stage I non-small cell lung cancer. In: Detterbeck FC, Rivera MP, Socinski MA, Rosenman JG, eds. *Diagnosis and treatment of lung cancer*. Philadelphia: W.B. Saunders, 2001; 177-90.
- Moreira AL, Gonen M, Rekhtman N, Downey RJ. Progenitor stem cell marker expression by pulmonary carcinomas. *Mod Pathol* 2010; 23: 889-95.
- Nichols J, Zevnik B, Anastassiadis K, *et al.* Formation of pluripotent stem cells in the mammalian embryo depends on the POU transcription factor Oct4. *Cell* 1998; 95: 379-91.
- Dick JE. Normal and leukemic human stem cells assayed in SCID mice. *Semin Immunol* 1996; 8: 197-206.
- Trosko JE, Chang CC, Upham BL, Tai MH. Ignored hallmarks of carcinogenesis: stem cells and cell-cell communication. *Ann N Y Acad Sci* 2004; 1028: 192-201.
- Ratajczak MZ, Machalinski B, Wojakowski W, Ratajczak J, Kucia M. A hypothesis for an embryonic origin of pluripotent Oct-4(+) stem cells in adult bone marrow and other tissues. *Leukemia* 2007; 21: 860-7.
- Gidekel S, Pizov G, Bergman Y, Pikarsky E. Oct-3/4 is a dose-dependent oncogenic fate determinant. *Cancer Cell* 2003; 4: 361-70.
- Stephen BE, David RB, Carolyn CC, April GF, Frederick LG, Andy T. Lung. In: Stephen BE, ed. *AJCC cancer staging manual*. 7th ed. Chicago: Springer, 2010; 253-70.
- Funai K, Yokose T, Ishii G, *et al.* Clinicopathologic characteristics of peripheral squamous cell carcinoma of the lung. *Am J Surg Pathol* 2003; 27: 978-84.
- Karoubi G, Gugger M, Schmid R, Dutly A. OCT4 expression in human non-small cell lung cancer: implications for therapeutic intervention. *Interact Cardiovasc Thorac Surg* 2009; 8: 393-7.
- Enstrom JE. Rising lung cancer mortality among nonsmokers. *J Natl Cancer Inst* 1979; 62: 755-60.
- Marsden CG, Wright MJ, Pochampally R, Rowan BG. Breast tumor-initiating cells isolated from patient core biopsies for study of hormone action. *Methods Mol Biol* 2009; 590: 363-75.
- Takaishi S, Okumura T, Wang TC. Gastric cancer stem cells. *J Clin Oncol* 2008; 26: 2876-82.
- Bjerkvig R, Tysnes BB, Aboody KS, Najbauer J, Terzis AJ. Opinion: the origin of the cancer stem cell: current controversies and new insights. *Nat Rev Cancer* 2005; 5: 899-904.
- Hansis C, Grifo JA, Krey LC. Oct-4 expression in inner cell mass and trophectoderm of human blastocysts. *Mol Hum Reprod* 2000; 6: 999-1004.
- Cheng L, Sung MT, Cossu-Rocca P, *et al.* OCT4: biological functions and clinical applications as a marker of germ cell neoplasia. *J Pathol* 2007; 211: 1-9.
- Schoenhals M, Kassambara A, De Vos J, Hose D, Moreaux J, Klein B. Embryonic stem cell markers expression in cancers. *Biochem Biophys Res Commun* 2009; 383: 157-62.
- Okamoto K, Okazawa H, Okuda A, Sakai M, Muramatsu M, Hamada H. A novel octamer binding transcription factor is differentially expressed in mouse embryonic cells. *Cell* 1990; 60: 461-72.
- Cheng CJ, Wu YC, Shu JA, *et al.* Aberrant expression and distribution of the OCT-4 transcription factor in seminomas. *J Biomed Sci* 2007; 14: 797-807.
- Saigusa S, Tanaka K, Toiyama Y, *et al.* Correlation of CD133, OCT4, and SOX2 in rectal cancer and their association with distant recurrence after chemoradiotherapy. *Ann Surg Oncol* 2009; 16: 3488-98.
- Ben-Porath I, Thomson MW, Carey VJ, *et al.* An embryonic stem cell-like gene expression signature in poorly differentiated aggressive human tumors. *Nat Genet* 2008; 40: 499-507.
- Koch LK, Zhou H, Ellinger J, *et al.* Stem cell marker expression in small cell lung carcinoma and developing lung tissue. *Hum Pathol* 2008; 39: 1597-605.
- Chen Z, Xu WR, Qian H, *et al.* Oct4, a novel marker for human gastric cancer. *J Surg Oncol* 2009; 99: 414-9.