

# 전이성 피부 샘암종의 면역조직화학적 고찰

최금하\* · 장규윤<sup>1</sup>

원광대학교 의과대학 병리학교실, 1: 전북대학교 의학전문대학원 병리학교실

## Metastatic Adenocarcinoma of the Skin - Immunohistochemical Study

Keum-Ha Choi\*, Kyu Yun Jang<sup>1</sup>

*Department of Pathology, Institute for Medical Sciences, Wonkwang University, Medical School,*

*1: Department of Pathology, Institute for Medical Sciences, Chonbuk National University, Medical School*

The development of skin metastasis is usually a morbid prognostic feature although they occur infrequently. Adenocarcinomas account for up to about 70% of all metastatic skin cancer. In general, adenocarcinomas are the most difficult metastatic tumor to accurately identify the primary site because they don't have distinctive histological features. For this reason, immunohistochemistry have been used to help identify the origin of metastatic adenocarcinomas. This study performed immunohistochemical staining with metastatic adenocarcinomas of the skin using a variety of antisera to find out characteristic immunohistochemical findings of them. This study was made upon the 29 cases of metastatic adenocarcinomas of the skin, which had been confirmed histopathologically in Chonbuk National University Hospital from January, 1986 to April, 2006. Paraffin blocks were collected and homemade tissue arrays were made. We performed immunohistochemical staining using 12 antibodies (MUC1, 2, 5AC, 6, cytokeratin (CK) 7, 20, thyroid transcription factor-1 (TTF-1), estrogen receptor (ER), progesterone receptor (PR), beta-catenin, cox-2, claudin-1). The mean age at the time of diagnosis was 60.7 years and the male to female ratio was 1.2:1.0. The most common primary site was lung, followed by stomach and colorectum. MUC1 was expressed by most colorectal, breast and lung adenocarcinoma. MUC2 was expressed infrequently. MUC5AC was expressed by most gastric and colorectal cancer. MUC6 was not specific of any primary site in this series. CK7+/CK20+ immunophenotype was observed in gastric, lung, colorectal adenocarcinoma. CK7+/CK20- immunophenotype was observed in breast, lung, endometrial, uterine cervical, bile duct adenocarcinoma, while CK7-/CK20+ immunophenotype was observed only in colorectal adenocarcinoma. This results show the utility of TTF-1 to confirm the pulmonary origin. On the other hand ER and PR were not useful markers to assess the origin of primary tumor in this series.

Key words : skin metastasis, metastatic adenocarcinoma, immunohistochemical staining

### 서 론

내부 장기암의 피부 전이는 대부분 종양 말기에 나타나며 이는 좋지 않은 예후를 시사하는 소견으로, 피부 전이암을 진단 받은 뒤로부터 평균 생존 기간은 3-6개월에 불과하다<sup>1)</sup>. 내부 장기암의 피부 전이는 다른 장기로의 전이에 비해 비교적 드문 것으로 보고되어 있다. 그 빈도는 보고에 따라 다소 차이가 있어

0.04-10.4% 정도로 알려져 있으며<sup>2,3)</sup>, 피부에 발생하는 악성 종양의 약 2%를 차지한다<sup>4)</sup>. 첫 증후로 발견된 피부 전이암은 원발암이 발견되지 않은 경우 원발암을 발견할 수 있는 중요한 단서가 될 수 있으며, 원발암의 치료 과정 중에 발견한 경우 치료 방침을 세우고 예후를 결정하는데 중요한 임상적 의의를 갖는다. 원발암이 뚜렷이 나타나지 않은 상태의 환자에서 전이성 피부암을 진단하는데 조직학적 소견은 가장 중요하며 전이성 피부암의 병리조직학적 소견은 원발암의 소견과 대체로 일치한다. 피부 전이암의 조직소견은 일반적으로 원발암에 따른 분류보다는 대별하여 전이성 샘암, 편평상피암, 미분화암 등으로 나뉜다<sup>5)</sup>. 이 중 원

\* 교신저자 : 최금하, 익산시 신용동 344-2 원광대학교 의과대학 병리학교실

· E-mail : guma337@hanmail.net · Tel : 063-859-1814

· 접수 : 2009/09/01 · 수정 : 2009/09/18 · 채택 : 2009/10/01

발암의 빈도에 비례하여 샘암이 가장 높은 빈도를 나타내며 국내 보고에 의하면 최대 70.6%에 이른다<sup>6,8)</sup>. 그러나 대부분의 전이성 샘암은 원발암을 추정할 수 있는 특징적인 조직학적 양상을 지니고 있지 않을 뿐 아니라 일반적으로 원발암보다 분화도가 낮아 통상의 hematoxylin 및 eosin 염색만으로는 그 원발 부위를 진단하기 어렵다<sup>1,8,9)</sup>. 이 때 임상적 양상, 피부 종양의 특징, 환자의 나이와 성별 등을 고려해야 하며 면역조직화학적 염색을 시행하는 것이 원발암을 진단하는데 중요한 역할을 한다<sup>10)</sup>. 전이성 샘암종의 원발 병소를 추정하는데 있어서는 다양한 항체를 사용한 면역조직화학적 염색이 도움이 될 수 있다. 그 중 점액소와 cytokeratin은 종류에 따라 장기 별로 다양한 발현 양상을 보이기에 따라 원발 병소를 추정할 수 있는 것으로 알려져 있다<sup>12,17,20)</sup>.

점액소는 상피 조직에서 광범위하게 합성되는 고분자량 당단백으로 현재까지 19종이 알려져 있으며 이 중 MUC1, MUC2, MUC5AC, MUC6은 다양한 소화 기관에서 발현된다<sup>11,12)</sup>. MUC1은 주로 유방과 소화 기관, 호흡 기관 및 비뇨 생식 기관의 상피 세포에서 광범위하게 발현되는 반면<sup>13)</sup> 이에 비해 MUC2와 MUC5AC의 좀 더 제한적으로 발현된다. MUC2는 소장과 결장의 술잔 세포에 발현되며<sup>13,14)</sup>, MUC5AC는 위와 호흡기관에 주로 발현된다<sup>14,16)</sup>. MUC6은 위에서 발현되는 주요 뮤신으로 그 이외의 소화 기관에서는 대부분 발현되지 않는 것으로 알려져 있다<sup>17)</sup>.

Cytokeratin은 정상 상피와 상피 기원 종양에서 발현되는 주요한 중간 섬유 단백질로 현재까지 20종이 알려져 있으며 그 발현 양상은 배아의 발생과 세포 분화 정도에 따라 다양하다<sup>18)</sup>. CK7은 폐, 유방, 난소, 자궁내막의 관상피와 선상피에 주로 발현되는데 비하여 CK20은 위장관 상피와 요로 상피, Merkel cell에 발현된다<sup>19)</sup>. 위와 같은 양상은 세포가 악성화하거나 전이할 때도 유지되는 경향이 있어 CK 면역 염색을 통해 조직학적으로 감별이 어려운 암종의 감별 진단과 전이암종의 원발 부위 추정을 위한 연구가 많이 이루어져 왔다<sup>21-23)</sup>. 원발암을 알 수 없는 전이성 샘암의 원발 부위를 수종의 항체 조합을 통해 밝히려는 시도는 다수 보고되어 있으나, 예후가 매우 불량한 피부 전이암에 대한 면역조직화학적 고찰을 보고한 예는 그리 많지 않다.

이에 저자는 4종의 점액소 (MUC)와 2종의 cytokeratin (CK), 폐조직에 특이성이 높은 Thyroid transcription factor-1 (TTF-1), 유방과 난소에서 발현되는 estrogen receptor (ER)와 progesterone receptor (PR)에 대한 항체를 이용하여 피부 전이 샘암종의 면역조직화학적 특징을 고찰하고자 하였으며 아울러 암의 분화도와 진행 정도에 따라 다양한 발현 양상을 보이는 것으로 알려진 beta-catenin, Cox-2, Claudin-1의 항체를 이용하여 원발암과 피부 전이암과의 면역조직화학적 발현의 차이를 알아봄으로써 이들이 암종의 진행에 관여하는 역할을 알아보려 하였다.

## 재료 및 방법

### 1. 연구 재료

1986년 1월부터 2006년 4월까지 전북대학교병원에 내원하여 피부 생검을 통해 전이암으로 확진된 환자 중 원발암이 샘암종

인 29예를 대상으로 피부 전이샘암종의 발생 연령 및 성별 분포, 원발 내부 장기, 병리 및 면역조직화학적 고찰을 시도하였다. 원발 병소의 결정은 임상 의무 기록지와 영상 기록, 병리 슬라이드 등을 검토하여 이루어졌으며 원발성 피부암 및 피부 부속기암의 전이, 혈액조직의 악성 질환 등은 제외하였다.

### 2. 연구 방법

#### 1) 조직배열 블록 제작

모든 슬라이드를 재검정하여 괴사나 출혈이 없고 조직이 잘 보존된 부위를 슬라이드에 표시하였다. 그런 다음 해당 부위를 다시 블록에 표시한 후 채취하였는데, Manual tissue arrayer-1 (Beecher instruments, Sun Prairie, USA)을 이용하였으며, 5 mm 직경의 펀치로 모두 세 장의 조직배열 블록을 제작하였다. 블록의 표면을 고르게 하고, 코어 조직과 블록 사이의 파라핀 결합이 충분히 이루어지도록 45°C에서 1시간 둔 후 뒤집어 약간의 무게를 주면서 다시 10분 동안 유지한 다음 블록을 4°C에 두어 파라핀이 잘 응고될 수 있도록 하였다. 블록 제작 후 한 장의 헤마톡실린 에오신 슬라이드를 만들어 공여 조직과 비교하였다.

#### 2) 면역조직화학적 염색

세 개의 조직배열 블록에서 각각 4 μm 두께의 절편을 얻어 59°C 보온기에 60분간 처리한 후 자이렌으로 파라핀을 제거하였다. 100%, 95%, 75% 알코올로 순차적으로 각각 5분간 처리하고 증류수로 함유시켰다. 10 mM citrate 완충용액 (pH 6.0)으로 5분씩 3회 끓인 다음 이차 증류수로 씻어냈다. 내인성 페록시다아제의 활동을 억제하기 위해 3%의 과산화수소를 투여한 후, 다시 인산완충용액에 10분간 수세하였다. 단백질 차단제 (DAKO, Carpinteria, CA, USA)로 처리하였다. MUC 1 glycoprotein (Novocastra, 1:100), MUC 2 glycoprotein (Novocastra, 1:100), MUC 5AC glycoprotein (Novocastra, 1:100), MUC 6 glycoprotein (Novocastra, 1:100), CK7 (DAKO, 1:50), CK20 (DAKO, 1:50), Cox-2 (CAYMAN, 1:100), beta-catenin (B.D, 200:1), Claudin-1 (Zymed, 1:100)을 실온에서 2시간 동안 반응시켰다. 인산완충용액으로 수세한 후 이차 항체 (Zymed Co., South San Francisco, CA, USA)와 30분간 반응시킨 후 인산완충용액으로 수세하고 다시 streptavidin과 과산화효소가 결합된 용액 (Zymed Co., South San Francisco, CA, USA)에 30분간 반응시켰다. 이후 diaminobenzidine으로 발색시킨 다음 대조염색 후 봉입하였다.

#### 3) 면역조직화학적 염색 결과 판정

MUC1에 대한 면역 조직 결과는 세포막에 염색된 종양세포의 비율이 20% 미만인 경우를 음성, 20% 이상인 경우를 양성으로 판정하였다. MUC2, MUC5AC, MUC6, CK7 및 CK20에 대한 면역조직화학적 염색 결과는 세포질에 염색된 종양세포의 비율이 20% 미만인 경우를 음성, 20% 이상인 경우를 양성으로 판정하였다. TTF-1, ER 및 PR은 종양세포의 핵에 염색된 종양세포의 비율이 20% 미만인 경우를 음성, 20% 이상인 경우를 양성으로 판정하였다. Cox-2, beta-catenin, claudin-1은 세포막, 세포질 또는 핵의 염색 부위와 관련 없이 어느 부위든 염색된 종양세포의 비율이 20%

미반인 경우를 음성, 20% 이상인 경우를 양성으로 판정하였다.

## 결 과

### 1. 연령 및 성별 분포

연령 분포는 33세부터 80세까지였으며 피부 전이샘암종 환자의 평균 발생 연령은 60.7세로 남성이 62.4세, 여성이 58.6세였다. 연령별 분포는 50대가 10명으로 가장 많았고, 40대 이상에서 발생한 피부 전이 샘암종이 전체의 93%를 차지하였다. 성별 분포는 남성이 16명, 여성이 13명으로 남성 대 여성의 비율은 1.2:1.0이었다(Table 1).

Table 1. Age and sex distribution of the patients with metastatic adenocarcinomas of the skin

| Age      | Male | Female | Total (%) |
|----------|------|--------|-----------|
| 30-39    | 1    | 1      | 2 (6.9)   |
| 40-49    | 1    | 1      | 2 (6.9)   |
| 50-59    | 5    | 5      | 10 (34.5) |
| 60-69    | 5    | 3      | 8 (27.6)  |
| 70-79    | 3    | 3      | 6 (20.7)  |
| 80-89    | 1    | 0      | 1 (3.4)   |
| Total    | 16   | 13     | 29 (100)  |
| Mean age | 62.4 | 58.6   | 60.7      |

### 2. 원발암의 분포

원발암의 분포는 총 29예 중 폐암이 9예로 가장 많았고 위암이 6예, 대장암이 4예로 그 뒤를 이었다. 담관암이 3예, 유방암이 2예였으며 그 밖에 췌장암, 자궁 내막암, 자궁 경부암, 요도암이 각 1예씩이었고, 원발 부위를 알 수 없는 경우가 1예였다(Table 2).

Table 2. The distribution of the primary cancers in patients with metastatic adenocarcinomas of the skin by sex

| Primary cancer | Male | Female | Total (%) |
|----------------|------|--------|-----------|
| Lung           | 7    | 2      | 9 (31.0)  |
| Stomach        | 2    | 4      | 6 (20.7)  |
| Colorectal     | 3    | 1      | 4 (14)    |
| Biliary tract  | 2    | 1      | 3 (10.3)  |
| Breast         | 1    | 1      | 2 (6.9)   |
| Uterus         | 0    | 2      | 2 (6.9)   |
| Pancreas       | 1    | 0      | 1 (3.4)   |
| Urethra        | 0    | 1      | 1 (3.4)   |
| Unknown        | 0    | 1      | 1 (3.4)   |
| Total          | 16   | 13     | 29 (100)  |

### 3. 면역조직화학적 염색 결과

4종의 점액소와 2종의 Cytokeratin을 포함한 12종의 항체에 대한 면역조직화학적 염색 결과를 Table 3에 요약하였다. 피부 전이 샘암종에서 MUC1은 특징적으로 세포막의 첨부를 따라 염색되는 양상을 보였으며(Fig. 1A) 일부를 제외한 대부분의 종양에서 양성이었다. 특히 대장암 (4/4[100%]), 유방암 (2/2[100%]), 폐암 (8/9[89%])에서 높은 발현율을 보였고(Fig. 1B) 원발암에서 MUC1의 발현 또한 이와 비슷한 양상을 보였으나 위와 요도의 원발 및 전이 샘암종에서는 모두 음성이었다. MUC2은 피부 전이 샘암종에서 모두 음성이었으나 예외적으로 원발성 대장암의

일부 (2/3[67%])에서 세포질에 비교적 강하게 염색되었다(Fig. 1C). MUC5AC은 MUC2와 마찬가지로 세포질에 염색되었으며 대장암과 위암의 원발 및 전이 샘암종 모두에서 양성이었다(Fig. 1D). MUC6은 모든 증례에서 음성이었다.

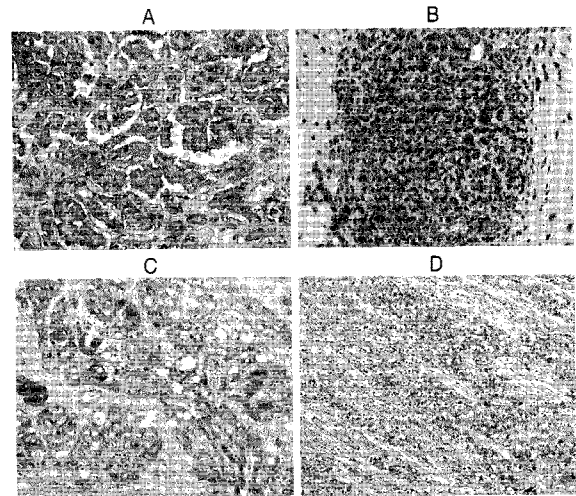


Fig. 1. Expression of mucins. A) Strong apical membrane MUC1 expression in primary adenocarcinoma of the lung (200x). B) Metastatic adenocarcinoma of the breast also show strong membranous and cytoplasmic immunoreactivity for MUC1 (200x). C) Cytoplasmic MUC2 immunoreactivity in primary adenocarcinoma of the colon (200x). D) Cytoplasmic MUC5AC immunoreactivity in primary adenocarcinoma of the stomach (200x).

CK7은 대장암을 제외한 대부분의 전이성 샘암종에서 양성이었으며 특히 폐암 (6/9[67%]), 담관암 (2/3[67%])에서 높은 양성률을 보였다(Fig. 2A, 2B). 또한 요도암을 제외한 나머지 모두에서 전이성 샘암종에 비해 원발성 샘암종에서 더 높게 발현되었다. 반면 CK20은 특징적으로 위와 대장 기원의 샘암종에서만 발현되었다. 대장암 4예 중 결장암 3예 모두에서 CK20에 양성 소견을 보인 반면 직장암 1예에서는 음성이었다(Fig. 2C, 2D).

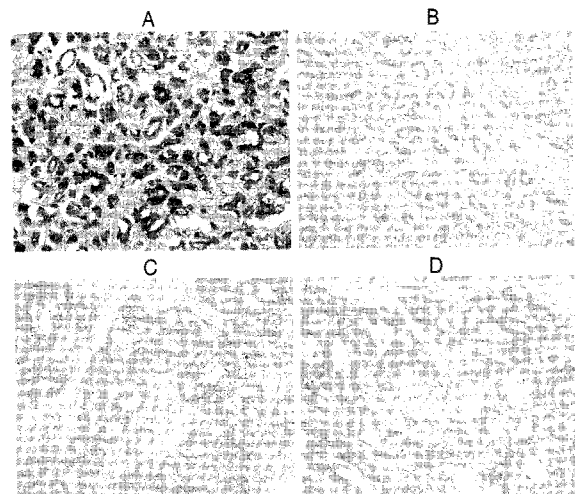


Fig. 2. Expression of cytokeratins. CK 7 was diffusely expressed in cytoplasm of the primary adenocarcinoma of the lung (A, 200x) but not for CK20 (B, 200x). In contrast, CK20 was diffusely expressed in membranous and cytoplasmic portion of primary adenocarcinoma of the colon shows (D, 200x) but not for CK7 (C, 200x).

TTF-1은 폐 기원의 샘암종에만 유일하게 염색되어 특이성이 높았으며 원발 병소의 50%, 전이 병소의 78%에서 양성이었다 (Fig. 3A, 3B). ER은 모든 증례에서 음성이었으며, PR은 유방암 종 2예 (남성 1예와 여성 1예) 중 여성의 1예 (1/2[50%])에서만 발현되었다.

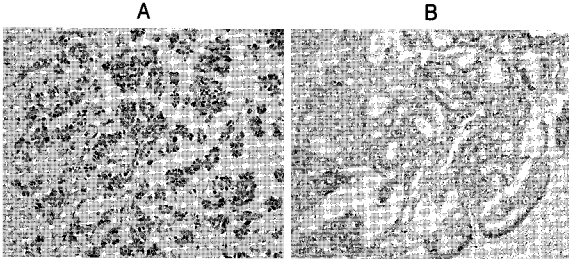


Fig. 3. Expression of TTF-1. A) Metastatic adenocarcinoma of the lung shows strong nuclear immunoreactivity for TTF-1 (200x). B) But metastatic adenocarcinoma of the rectum shows no immunoreactivity for TTF-1 (200x).

Beta-catenin은 대부분의 암종에서 발현되었으며 담관을 제외한 위, 대장, 폐의 원발성 암종에서 전이성 암종에 비해 높은 발현 양상을 나타내었다(Fig. 4A, 4B).

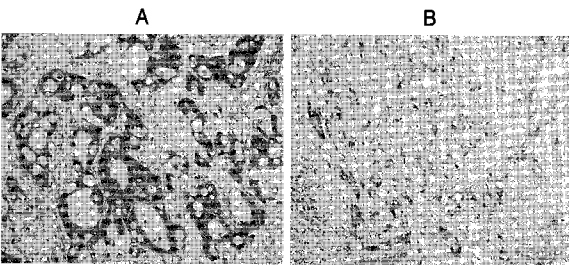


Fig. 4. Expression of beta-catenin. A) Primary adenocarcinoma of the colon shows strong membranous and cytoplasmic immunoreactivity for beta-catenin (200x). B) But immunoreactivity for beta-catenin is decreased in metastatic adenocarcinoma of the colon (200x).

Cox-2은 폐, 담관, 대장의 원발성 암종에서 전이성 암종에 비해 높은 발현 양상을 나타내었으며 위암종에 있어서는 둘 간

의 차이가 없었다(Fig. 5A, 5B).

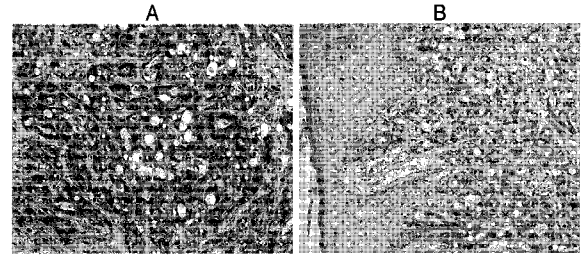


Fig. 5. Expression of Cox-2. A) Primary adenocarcinoma of the colon shows cytoplasmic immunoreactivity for Cox-2 (200x). B) But immunoreactivity for Cox-2 is decreased in metastatic adenocarcinoma of the colon (200x).

Claudin-1 역시 cox-2와 비슷한 발현 양상을 보여 폐, 담관, 대장의 샘암종은 전이성 암종에 비해 원발성 암종에서 발현율이 높았다. 그러나 위의 샘암종에서는 오히려 원발성 암종에 비해 전이성 암종에서 그 발현이 증가하였다(Fig. 6A, 6B).

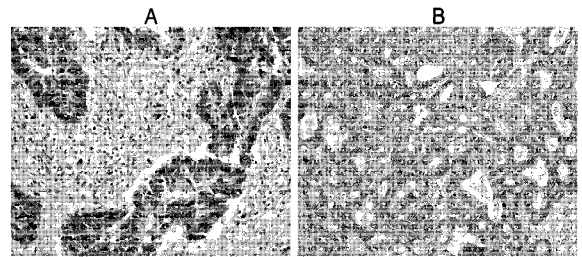


Fig. 6. Expression of Claudin-1. A) Primary adenocarcinoma of the colon shows cytoplasmic immunoreactivity for claudin-1 (200x). B) But immunoreactivity for claudin-1 is decreased in metastatic adenocarcinoma of the colon (200x).

## 고 찰

피부 전이는 모든 연령층에서 관찰될 수 있으나 특히 40대에서 60대 사이에서 대부분 발생하는 것으로 알려져 있으며 이는 이 시기에 원발암의 발생 빈도가 높기 때문이라 생각한다<sup>24)</sup>. 본 연구에서는 피부 전이암 중에서 샘암종만을 대상으로 하였으

Table 3. The positive rates of 12 antibodies in primary and metastatic adenocarcinomas of the skin

| 장기                | 원발/전이 | 증례수 | No.(%) of Positive Cases |       |        |      |        |       |       |      |       |           |        |           |
|-------------------|-------|-----|--------------------------|-------|--------|------|--------|-------|-------|------|-------|-----------|--------|-----------|
|                   |       |     | MUC1                     | MUC2  | MUC5AC | MUC6 | CK7    | CK20  | TTF-1 | ER   | PR    | β-catenin | Cox-2  | Claudin-1 |
| Lung(9)           | 원발    | 2   | 1(50)                    | 0(0)  | 0(0)   | 0(0) | 2(100) | 0(0)  | 1(50) | 0(0) | 0(0)  | 1(50)     | 2(100) | 1(50)     |
|                   | 전이    | 9   | 8(89)                    | 0(0)  | 0(0)   | 0(0) | 6(67)  | 1(11) | 7(78) | 0(0) | 0(0)  | 4(44)     | 6(67)  | 3(33)     |
| Stomach(6)        | 원발    | 3   | 0(0)                     | 0(0)  | 2(67)  | 0(0) | 2(67)  | 1(33) | 0(0)  | 0(0) | 0(0)  | 2(67)     | 1(33)  | 0(0)      |
|                   | 전이    | 6   | 0(0)                     | 0(0)  | 1(17)  | 0(0) | 2(33)  | 2(33) | 0(0)  | 0(0) | 0(0)  | 2(33)     | 2(33)  | 1(17)     |
| Colorectal(4)     | 원발    | 3   | 2(67)                    | 2(67) | 1(33)  | 0(0) | 1(33)  | 3(67) | 0(0)  | 0(0) | 0(0)  | 2(67)     | 2(67)  | 2(67)     |
|                   | 전이    | 4   | 4(100)                   | 0(0)  | 1(25)  | 0(0) | 0(0)   | 1(25) | 0(0)  | 0(0) | 0(0)  | 2(50)     | 1(25)  | 0(0)      |
| Bile duct (3)     | 원발    | 1   | 1(100)                   | 0(0)  | 0(0)   | 0(0) | 1(100) | 0(0)  | 0(0)  | 0(0) | 0(0)  | 0(0)      | 1(100) | 1(100)    |
|                   | 전이    | 3   | 2(67)                    | 0(0)  | 0(0)   | 0(0) | 2(67)  | 0(0)  | 0(0)  | 0(0) | 0(0)  | 2(67)     | 2(67)  | 2(67)     |
| Endometrium(1)    | 원발    | 1   | 1(100)                   | 0(0)  | 0(0)   | 0(0) | 1(100) | 0(0)  | 0(0)  | 0(0) | 0(0)  | 1(100)    | 0(0)   | 1(100)    |
|                   | 전이    | 1   | 1(100)                   | 0(0)  | 0(0)   | 0(0) | 0(0)   | 0(0)  | 0(0)  | 0(0) | 0(0)  | 1(100)    | 1(100) | 1(100)    |
| Urethra(1)        | 원발    | 1   | 0(0)                     | 0(0)  | 0(0)   | 0(0) | 0(0)   | 0(0)  | 0(0)  | 0(0) | 0(0)  | 1(100)    | 0(0)   | 1(100)    |
|                   | 전이    | 1   | 0(0)                     | 0(0)  | 0(0)   | 0(0) | 1(100) | 0(0)  | 0(0)  | 0(0) | 0(0)  | 1(100)    | 0(0)   | 1(100)    |
| Breast(2)         | 원발    | 2   | 2(100)                   | 0(0)  | 0(0)   | 0(0) | 1(50)  | 0(0)  | 0(0)  | 0(0) | 1(50) | 2(100)    | 0(0)   | 0(0)      |
|                   | 전이    | 1   | 0(0)                     | 0(0)  | 0(0)   | 0(0) | 1(100) | 0(0)  | 0(0)  | 0(0) | 0(0)  | 0(0)      | 1(100) | 0(0)      |
| Pancreas(1)       | 원발    | 1   | 0(0)                     | 0(0)  | 0(0)   | 0(0) | 1(100) | 0(0)  | 0(0)  | 0(0) | 0(0)  | 0(0)      | 1(100) | 0(0)      |
|                   | 전이    | 1   | 1(100)                   | 0(0)  | 0(0)   | 0(0) | 1(100) | 0(0)  | 0(0)  | 0(0) | 0(0)  | 0(0)      | 0(0)   | 1(100)    |
| Uterine cervix(1) | 원발    | 1   | 1(100)                   | 0(0)  | 1(100) | 0(0) | 1(100) | 0(0)  | 0(0)  | 0(0) | 0(0)  | 1(100)    | 1(100) | 0(0)      |
|                   | 전이    | 1   | 1(100)                   | 0(0)  | 1(100) | 0(0) | 1(100) | 0(0)  | 0(0)  | 0(0) | 0(0)  | 1(100)    | 1(100) | 0(0)      |

며 환자의 평균 발생 연령은 60.7세였고 연령별 분포는 50대가 10명으로 가장 많았으며, 40대 이상에서 발생한 피부 전이 샘암종이 전체의 93%를 차지하였다. 성별 분포는 남성 대 여성의 비율이 1.2:1.0로 남성에서 약간 높은 경향을 보였다.

일반적으로 피부 전이암은 원발암 발생빈도와 유사한 분포를 보이며 보고자에 따라 다소 차이를 보이거나 남성에서는 폐암이 여성에서는 유방암이 피부 전이를 잘한다<sup>3,24,25)</sup>. 또한 서구의 경우 대장암이 높은 빈도의 피부 전이를 나타내어 남녀 모두에서 두 번째로 흔한 원발 병소인 반면 국내에서는 대장암보다 위암이 더 높은 빈도를 나타낸다<sup>7,8,26-28)</sup>. 샘암종만을 대상으로 한 본 연구에서는 폐암이 가장 높은 빈도 (9/29[31%])를 나타내었으며 위암 (6/29[21%])이 그 뒤를 이어 기존의 국내 보고와 비슷한 경향을 보였으나 유방암 (2/29[7%])이 차지하는 비율이 낮다는 점에서 약간의 차이를 보였다.

점액소 (Mucin)는 중심 골격 단백질인 apomucin의 세린, 트레오닌, 프롤린 잔기에 다수의 서로 다른 o-linked oligosaccharides가 결합되어 있는 200 kDa 이상의 고분자 당단백질이다<sup>29)</sup>. 점액소는 막결합형과 분비형으로 구분되는데, 막결합형은 세포막에서 발현되어 세포 간 상호 작용을 매개하는 역할을 하며 분비형은 세포 외로 분비되어 위장관, 호흡기, 생식기 점액의 주요 구성 성분을 이룬다<sup>30)</sup>. 이 중 막결합형 점액소는 신호 전달 단백질로 작용하여 세포의 성장, 부착과 유주에 관여한다고 알려져 있다. 최근까지 밝혀진 점액소 유전자들은 대부분 각 조직 및 세포에 특이적인 발현을 보이며 이러한 발현 양상은 세포가 악성화하거나 전이할 때도 일반적으로 유지되는 경향이 있다<sup>31-33)</sup>.

MUC1은 대표적인 막결합형 점액소로 그 유전자는 1q21-24에 존재하며 3개의 독특한 영역으로 이루어져 있다. 주로 정상 기관지, 유선, 타액선, 췌장, 전립선, 자궁 등에서 강하게 발현되고 위점막에서는 발현 빈도는 높으나 약하게 발현되며, 담낭, 소장, 대장에서는 발현되지 않는 것으로 보고되어 있다<sup>13)</sup>. 본 연구 결과에서 MUC1은 유방암과 폐암에서 높은 발현률을 보여 정상 조직에서의 MUC1 발현 양상이 악성화 과정 후에도 유지됨을 알 수 있었다. 반면 대장암은 4예 모두에서 양성을 나타내어 정상 조직과 달리 높은 발현률을 나타냈으며 이는 대장암에서 MUC1의 발현이 상향 조절된다는 이전의 연구 보고와 일치하였다<sup>34)</sup>. 한편, MUC2 단백질항원의 유전자는11p15에 존재하며, 주로 정상 대장, 소장, 기관지 및 비침윤성 종양에서 발현되는 분비형 항원이다. 본 연구 결과에서는 MUC2는 원발성 대장암의 일부에서만 양성이었으며 전이성 대장암에서는 음성이었다. 이는 전이성 암종이 원발성 암종에 비해 분화도가 낮다는 사실을 고려할 때, MUC2가 조기 대장암에서 높게 발현한다는 이전의 보고와 일치한다. MUC2의 발현은 특정 기관에 발현되는 경향이 낮아 MUC2에 양성을 보이는 결과만으로 전이암의 원발 부위를 추정하기는 어려우나 일부 경우에 감별진단에 도움이 되는 것으로 알려져 있다. 예를 들면 폐에서 발생한 반지세포암종의 경우 MUC1+/MUC2-인 반면 위와 대장에서 발생한 반지세포암종은 MUC1-/MUC2+ 양상을 보인다<sup>35)</sup>. 또한 막창자피리에 발생한 점액성 종양에서는 MUC2가 양성인 반면 난소에서 발생한 점액성

종양에서는 음성이어서 거짓점액종 복막염에 의한 난소 종양과 원발성 난소 종양을 감별하는데 도움이 된다<sup>36)</sup>. MUC5AC와 MUC6은 주된 위점액소이며 MUC5AC는 표면 오목세포에서, MUC6은 유문선 세포에서 주로 발현된다<sup>15,37)</sup>. 본 연구 결과 MUC5AC은 대장과 위의 샘암종에서만 양성이었으며 기타 다른 장기에서는 모두 음성이었다. 이는 MUC5AC가 샘암종의 원발 장기를 크게 소화기관과 비소화기관으로 나누는데 있어 유용한 표지자로서의 역할을 한다는 이전의 보고에 부합한다<sup>13)</sup>. 또한 MUC5AC은 MUC2와 함께 원발성 난소암과 난소에 전이한 대장암을 감별하는데 유용하며, 원발성 난소암의 경우 MUC2-/MUC5AC+인 반면 전이성 대장암은 MUC2+/MUC5AC- 양상을 보인다<sup>38)</sup>. MUC6은 위와 담낭에 주로 발현되며 말단 회장, 우측 회장, 자궁 내경부에 등에서도 약하게 발현된다고 알려져 있으나<sup>37)</sup>, 본 연구 증례에 모두 음성을 보여 원발 장기를 추정하는데 유용하지 않았다.

이상 4종의 점액소 중 MUC6을 제외한 나머지 3종의 발현 양상을 조합하여 정리해 보면 MUC1+/MUC2-/MUC5AC-의 발현 양상을 보이는 원발 부위는 폐, 담관 및 자궁 내막이었으며 전이 부위는 폐, 유방, 담관, 자궁 내막 및 자궁 경부였다. 원발성 대장암은 MUC1+/MUC2+/MUC5AC+의 발현 양상을 보이는 반면 전이성 대장암은 MUC1+/MUC2-/MUC5AC+의 발현 양상을 나타내어 둘 간의 차이를 보였다. 원발 및 전이성 위암은 모두 MUC1-/MUC2-/MUC5AC+의 발현 양상을 보였으며 전이성 요도암과 췌장암은 4종의 점액소 모두에 대하여 음성이었다.

Cytokeratin은 세포골격을 이루는 다섯 종류의 중간섬유 중 하나로, 다른 것과 달리 여러 폴리펩티드로 이루어진 군으로 구성되어 있다. Moll 등에 의해 1982년에 isoelectric pH와 분자량에 따라 19가지 폴리펩티드로 세분되었으며, 1990년에 CK20이 추가로 발견되었다<sup>39,40)</sup>. 이 중 CK7과 CK20의 발현 양상은 다양한 상피 기원 종양에 따라 특징적으로 나타나며 CK7+/CK20+은 이행세포암종과 췌장암, 난소의 점액암종에서, CK7+/CK20-는 폐의 비소세포 샘암종과 유방의 관 또는 유소엽 암종, 난소의 점액암종 이외의 암종, 자궁내막암종, 악성종괴종등에서 나타난다. 이에 비해 CK7-/CK20+는 유일하게 대장암에서 특징적으로 나타나며 CK7-/CK20-는 간세포암종과 신세포암종, 전립샘암종, 폐의 편평세포암종, 폐의 소세포 신경내분비암종에서 나타난다<sup>23)</sup>. 본 연구 결과 CK7+/CK20+의 양상은 원발 및 전이성 위암에서 나타났으며 일부 전이성 폐암과 대장암에서도 발현되었다. CK7+/CK20-는 폐의 원발성 암종과 유방암, 자궁내막암, 자궁경부암, 담관암, 췌장암 및 전이성 요도암에 나타나 이전의 보고와 같은 경향을 보였다. CK7-/CK20+의 발현 양상은 예외적으로 전이성 대장암에서만 나타나 원발암 부위를 감별하는데 유용성이 높음을 확인할 수 있었다. CK7-/CK20-는 전이성 자궁내막암과 원발성 요도암에서 나타났다. 이러한 결과로 미루어 보아 CK7과 CK20의 발현 양상은 절대적인 것은 아니지만 전이성 종양의 원발 부위를 찾는 데 방향을 제시하여 준다는 점에서 유용하였다.

폐 샘암종에서 발현률이 높은 것으로 알려진 TTF-1<sup>41)</sup>의 경우 본 연구 결과에서도 폐조직에 매우 특이성이 높게 나타나 전

이암의 원발 부위를 찾는데 유용성이 높음을 알 수 있었다.

여성 호르몬 수용체인 ER과 PR은 원발성 유방암의 55-65%, 전이성 유방암의 45-55%에서 발현된다는 보고가 있으며<sup>42)</sup>, 특이성은 높으나 민감도가 낮다고 알려져 있다. 본 연구 결과 2개의 예 모두 ER에 음성이었고 1개의 예에서 PR이 양성이었어서 이들 수용체는 전이암의 원발 부위를 찾는데 유용하지 않았다.

Beta-catenin과 Cox-2 및 Claudin-1은 대부분의 전이 및 원발성 암종에서 비특이적으로 발현되어 특정 원발 부위를 찾는 데는 유용하지 않았다. 그러나 이들은 원발성 암종과 전이성 암종에서 발현의 차이를 보였다. Beta-catenin은 위샘암, 대장암, 악성 흑색종 등 여러 종양에서 핵내 발현이 증가된다는 보고가 있으며<sup>43)</sup>, Cox-2 역시 여러 암종에서 발현이 증가하는 것으로 알려져 있으나<sup>44)</sup> 본 예에서는 오히려 원발성 암종에서 전이성 암종에 비해 발현이 약간 증가하는 경향을 보였다. Claudin-1의 발현 양상은 매우 다양하여 보고자에 따라 그 결과가 다르나 본 예에서는 대체로 원발성 암종에서 전이성 암종에 비해 높게 발현되었다.

이상을 요약하면, 예후가 매우 불량한 피부 전이암종 중 가장 흔한 조직학적 유형인 샘암종의 원발 부위를 진단하는데 있어 MUC1, MUC2, MUC5AC의 발현 양상과 더불어 CK7과 CK20의 발현 양상을 보는 것은 매우 유용하며 아울러 TTF-1과 같은 특정 조직에 특이성이 높은 항체를 같이 병용하면 진단이 더욱 용이하다.

## 결 론

1986년 1월부터 2006년 4월까지 전북대학교병원에 내원하여 피부 생검을 통해 전이암으로 확진된 환자 중 원발암이 샘암종인 29예를 대상으로 면역조직화학적 연구를 실시하여 다음과 같은 결론을 얻었다.

피부 전이 샘암종 환자의 평균 발생 연령은 60.7세였으며 50대가 34%로 가장 많았고 남녀비는 1.2:1.0 이었다. 피부 전이 샘암종의 원발암은 폐암이 9예 (31.0%), 위암 6예 (20.7%), 대장암 4예 (14%), 담관암 3예 (10.3%), 유방암 2예 (6.9%)의 순이었다.

MUC1은 대장암과 유방암, 폐암에서 높은 발현률을 보였으며, 위암과 요도암, 췌장암에서는 발현되지 않았다. MUC5AC는 대장과 위의 샘암종에서만 양성이었으며 샘암종의 원발 장기를 크게 소화기관과 비소화기관으로 나누는데 있어 유용한 표지자로서의 역할을 하였다. MUC2와 MUC6는 특정 기관에 발현되는 경향이 낮아 원발 장기를 추정하는데 유용하지 않았다.

CK7+/CK20+의 양상은 원발 및 전이성 위암에서 나타났으며 일부 전이성 폐암과 대장암에서도 발현되었다. CK7+/CK20-는 폐의 원발성 암종과 유방암, 자궁내막암, 자궁경부암, 담관암 등에 다양하게 발현된 반면 CK7-/CK20+의 발현 양상은 예외적으로 전이성 대장암에서만 나타나 원발암 부위를 감별하는데 유용하였다. CK7-/CK20-는 전이성 자궁내막암과 원발성 요도암에서 나타났다. CK7과 CK20의 발현 양상은 전이성 종양의 원발 부위를 찾는데 유용하였다.

TTF-1은 폐조직에 매우 특이성이 높아 전이암의 원발 부위를

찾는데 유용하였으나 ER과 PR은 양성률이 낮아 유용하지 않았다.

Beta-catenin과 Cox-2 및 Claudin-1은 대부분의 암종에서 비특이적으로 발현되어 특정 원발 부위를 찾는 데는 유용하지 않았으나 각 장기별로 원발암과 전이암간의 발현 차이를 보여 암의 진행과 연관이 있을 것으로 생각하였다.

## 참고문헌

1. Reingold, I.M. Cutaneous metastases from internal carcinoma. *Cancer* 19: 162-168, 1966.
2. Yi, J.H., Moon, W.S., Yun, S.K., Kim, H.U., Ihm, C.W. Clinicopathological Study on Metastatic Skin Cancer. *Korean J Dermatol* 44: 567-573, 2006.
3. Myung, K.B., Choi, Y.W., Choi, H.Y., Kang, M.J. Two Cases of Metastatic Adenocarcinoma of the Skin. *Korean J Dermatol* 37: 941-943, 1999.
4. Rosen, T. Cutaneous metastases. *Med Clin North Am* 64: 885, 1980.
5. Krumer, M.S., Garret, R. Carcinomas metastatic to skin. *New York State J Med* 10: 1900, 1977.
6. Lookingbill, D.P., Spangler, N., Helm, K.F. Cutaneous metastases in patients with metastatic carcinoma : A retrospective study of 4020 patients. *J Am Acad Dermatol* 29: 228-236, 1993.
7. Park, Y.K., Lee, S.H., Choi, J.S., Lee, S.N. Metastatic tumor of the skin : Clinical and histopathological study. *Korean J Dermatol* 19: 609-615, 1981.
8. Kim, Y.C., Cho, K.H., Lee, Y.S., Ham, E.K. Cutaneous Metastasis from Internal Malignancy. *Korean J Dermatol* 25: 213-221, 1987.
9. Hammar, S.P. Metastatic adenocarcinoma of unknown primary origin. *Hum Pathol* 29: 1393-1402, 1998.
10. Brownstein, M.H., Helwig, E.B. Spread of tumors to the skin. *Arch Dermatol* 170: 80, 1973.
11. Lee, H.S., Lee, H.K., Kim, H.S., Yang, H.K., Kim, Y.I., Kim, W.H. MUC1, MUC2, MUC5AC, and MUC6 expressions in gastric carcinomas. *Cancer* 92: 1427-1434, 2001.
12. Sean, K., Lau, M.D., Lawrence, M., Weiss, M.D. and Peiguo, G., Chu, M.D., PhD. Differential expression of MUC1, MUC2, and MUC5AC in carcinomas of various sites. *Am J Clin Pathol* 122: 61-69, 2004.
13. Ho, S.B., Niehans, G.A., Lyftogt, C., et al. Heterogeneity of mucin gene expression in normal and neoplastic tissues. *Cancer Res* 53: 641-651, 1993.
14. Audie, J.P., Janin, A., Porchet, N., et al. Expression of human mucin genes in respiratory, digestive, and reproductive tracts ascertained by in situ hybridization. *J Histochem Cytochem* 41: 1479-1485, 1993.

15. Ho, S.B., Shekels, L.L., Toribara, N.W., et al. Mucin gene expression in normal, preneoplastic, and neoplastic human gastric epithelium. *Cancer Res* 55: 2681-2690, 1995.
16. Copin, M.C., Devisme, L., Buisine, M.P., et al. From normal respiratory mucosa to epidermoid carcinoma : expression of human mucin genes. *Int J Cancer* 86: 162-168, 2000.
17. Min Jong Lee, B.S., Hye Seung Lee, M.D. Expression of mucins and cytokeratins in primary carcinomas of the digestive system. *Mod Pathol* 16: 403-410, 2003.
18. Botta, M.C., Ambu, R., Liguori, C., Van Eyken, P., Pisanu, A., Cabras, A., et al. CK20 expression in the gastrointestinal tract of the embryo and fetus. *Pathologica* 93: 640-644, 2001.
19. Moll, R., Lowe, A., Laufer, J., Franke, W.W. Cytokeratin 20 in human carcinomas: A new diagnostic marker detected by monoclonal antibodies. *Am J Pathol* 140: 427-447, 1992.
20. Tot, T. Cytokeratins 20 and 7 as biomarkers : usefulness in discriminating primary from metastatic adenocarcinoma. *Eur J Cancer* 38: 758-763, 2002.
21. Osborn, M., Van Lessen, G., Weber, K., Kloepfel, G., Altmannsberger, M. Differential diagnosis of gastrointestinal carcinomas by using monoclonal antibodies specific for individual keratin polypeptides. *Lab Invest* 55: 497-504, 1996.
22. Wang, N.P., Zee, S., Zarbo, R.J., et al. Coordinate expression of cytokeratins 7 and 20 defines unique subsets of carcinomas. *Appl Immunohistochem* 3: 99-107, 1995.
23. Loy, T.S., Calaluce, R.D., Keeney, G.L. Cytokeratin immunostaining in differentiating primary ovarian carcinoma from metastatic colonic adenocarcinoma. *Mod Pathol* 9: 1040-1044, 1996.
24. Mckee, P.H. Cutaneous metastases. *J Cutan Pathol* 12: 239-250, 1985.
25. Helm, K.F., Lookingbill, D.P. Cancers metastatic to the skin, In: Miller SJ, Maloney ME, editors. *Cutaneous oncology pathophysiology, diagnosis, and management*. 1st ed. Malden: Blackwell Science, pp 96-971, 1998.
26. Sandy Azoulay, Camilo Adem, Francois L.E. Pelletier. Skin metastases from unknown origin: role of immunohistochemistry in the evaluation of cutaneous metastases of carcinoma of unknown origin. *J Cutan Pathol* 32: 561-566, 2005.
27. Kim, S.H., Jeon, Y.S., Sim, H.J., Seo, G.S., Kim, S.T. Clinicopathologic findings of metastatic skin cancer. *Korean J Dermatol* 41: 300-308, 2004.
28. Park, S.H., Lee, D.Y., Lee, E.S. Clinicopathological study of 43 cases of metastatic skin cancer. *Korean J Dermatol* 40: 639-645, 2002.
29. Neutra, M.R., Foretner, J.F. Gastrointestinal mucus: synthesis, secretion, and function. In: Johnson LR, editor. *Physiology of the Gastrointestinal Tract*. 2nd ed. New York, Raven, pp 975-1009, 1987.
30. Dekker, J., Rossen, J.W., Buller, H.A., Einerhand, A.W. The MUC family: an obituary. *Trends Biochem Sci* 27: 126-131, 2002.
31. Devine, P.L., McKenzie, I.F.C. Mucins; structure, function, and associations with malignancy. *Bioessays*. 14: 619-625, 1992.
32. Lesuffleur, T., Zweibaum, A., Real, F.X. Mucins in normal and neoplastic human gastrointestinal tissues. *Crit Rev Oncol Hematol* 17: 153-180, 1994.
33. Baldus, S.E., Hanisch, F.G. Biochemistry and pathological importance of mucin associated antigens in gastrointestinal neoplasia. *Adv Cancer Res* 79: 201-248, 2000.
34. Jang, K.T., Chae, S.W., Sohn, J.H., Park, H.R., Shin, H.S. Coexpression of MUC1 with p53 or MUC2 correlates with lymph node metastasis in colorectal carcinomas. *J Korean Med Sci* 17: 29-33, 2002.
35. Hayashi, H., Kitamura, H., Nakatani, Y., et al. Primary signet-ring cell carcinoma of the lung : histochemical and immunohistochemical characterization. *Hum Pathol* 30: 378-383, 1999.
36. O'Connell, J.T., Tomlinson, J.S., Roberts, A.A., et al. Pseudomyxoma peritonei is a disease of MUC2-expressing goblet cells. *Am J Pathol* 161: 551-564, 2002.
37. Ho, S.B., Robertson, A.M., Shekels, L.L., Lyftogt, C.T., Niehans, G.A., Toribara, N.W. Expression cloning of gastric mucin complementary cDNA and localization of mucin gene expression. *Gastroenterology* 109: 735-747, 1995.
38. Albarracin, C.T., Jafri, J., Montag, A.G., et al. Differential expression of MUC2 and MUC5AC mucin genes in primary ovarian and metastatic colonic carcinoma. *Hum Pathol* 31: 672-677, 2000.
39. Moll, R., Franke, W.W., Schiller, D.L., Geiger, B., Krepler, R. The catalog of human cytokeratins: patterns of expression in normal epithelia, tumors and cultured cells. *Cell* 31: 11-24, 1982.
40. Moll, R., Schiller, D.L., Franke, W.W. Identification of protein IT of the intestinal cytoskeleton as a novel type I cytokeratin with unusual properties and expression patterns. *J Cell Biol* 111: 567-580, 1990.
41. Bejarano, P.A., Baugman, R.P., Biddinger, P.W., et al. Surfactant proteins and thyroid transcription factor-1 in pulmonary and breast carcinomas. *Mod Pathol* 9: 445-452, 1996.
42. Wittliff, J. Steroid-hormone receptors in breast cancer.

- Cancer 53: 630-643, 1984.
43. Moon, S.B., Kim, J.K., Choi, H., et al. Expression of E-cadherin and beta-catenin in human adenocarcinoma, adenoma, and ulcer of stomach. Korean J Gastroenterol 34: 463-471, 1999.
44. Eberhart, C.E., Coffey, R.J., Radhika, A., Giardiello, F.M., Ferrenbach, S., DuBois, R.N. Up-regulation of cyclooxygenase 2 gene expression in human colorectal adenomas and adenocarcinomas. Gastroenterology 107: 1183-1188, 1994.