

결장암의 해부학적 위치에 따른 Cytokeratin 7과 20의 발현 양상 및 담관암종과의 감별 진단

전윤경 · 이선 · 김병권 · 김우호
강경훈

서울대학교 의과대학 병리학교실

접 수 : 2002년 3월 30일
게재승인 : 2002년 5월 6일

책임저자 : 강 경 훈
우 110-744 서울시 종로구 연건동 28
서울대학교병원 병리과
전화: 02-760-3312
Fax: 02-743-5530
E-mail: ghkang@snu.ac.kr

Expression of Cytokeratin 7 and 20 According to The Anatomical Location of Colon Cancer and The Differential Diagnosis with Cholangiocarcinoma

Yoon Kyung Jeon, Sun Lee, Byoung Kwon Kim, Woo Ho Kim
and Gyeong Hoon Kang

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

Background : Colonic adenocarcinoma usually shows CK7 negativity and CK20 positivity, which helps to differentiate it from cholangiocarcinoma usually showing a reverse immunohistochemical profile. We immunohistochemically investigated the pattern of CK7 and 20 expressions according to the anatomical location of colon cancer to refine the usefulness of CK expression in differential diagnosis. **Methods** : Immunohistochemical staining was done on 90 cases of surgically resected colon cancers and 84 cases of cholangiocarcinomas. **Results** : When the cases of colon cancer were divided into CATD (from the cecum to the descending colon) (32), sigmoid (26), and rectum (32), the positivity of CK7 was 41%, 15% and 28%, respectively, and the negativity of CK20 was 25%, 0 and 9% ($p=0.013$), respectively. In sigmoid colon cancers, 22 cases (85%) exhibited CK7-/CK20+ immunophenotype. However, the percentage decreased to 63% in the rectum and 47% in CATD. The CK7+/CK20- immunophenotype was found only in cancers in the cecum and ascending colon. The expression of CK7 was related to histologic differentiation ($p=0.017$). **Conclusions** : The aberrant expressions of CKs were frequent in cancers of the rectum and ascending colon which are located in the transition site from the anus and small bowel, respectively. If adenocarcinoma in the liver were CK7+/CK20+ or CK7-/CK20-, the possibility of metastatic adenocarcinoma from CATD and rectum should be considered.

Key Words : Colorectal Neoplasms-Cholangiocarcinoma-Keratin-Immunohistochemistry

Cytokeratin (CK)은 상피세포의 세포골격을 이루는 중간섬유로, 현재까지 20개의 아형이 알려져 있으며 이들은 다양한 상피세포와 그로부터 유래한 종양에서 특징적인 발현을 보인다.¹ 이 중 CK7은 폐, 이자, 담관, 유방, 난소, 여성 생식기에서 발생한 샘암종과 이행세포암종, 중피종 등에서 대개 발현되며, 위장관암종과 전립샘암종, 신세포암종, 간세포암종 등에서는 일반적으로 발현되지 않는다.² CK20은 대다수의 대장암종, 점액성 난소암종, 이행세포암종, Meckel세포암종에서 발현되며, 위, 담관, 이자 등의 샘암종에서도 일부의 종양 세포들에서 흔히 발현된다. 하지만 편평세포암종과 유방, 폐, 자궁내막 등의 샘암종과

비점액 난소암종, 폐의 소세포암종 등에서는 일반적으로 발현되지 않는다.³ 또한 위와 같은 면역학적 표현은 전이된 암종에서도 유지되어서, CK7과 CK20을 조합하여 간이나 난소에 생긴 암종의 전이와 원발 여부의 감별, 그 원발 부위의 추정 등을 위한 연구가 많이 이루어져 왔다. 간에서 가장 흔한 암은 전이암종이고, 전이암종 중 가장 흔한 것은 대장암종으로 이는 대부분 CK7-/CK20+이어서 CK7 양성률이 높은 담관암종과 감별이 유용하다. 그러나 대장 샘암종에서 CK7-/CK20+율은 보고자에 따라 75%에서 94%에 이르기까지 다양하다.⁴⁻⁸ 이러한 차이가 발생하는 원인 중의 하나로 원발대장암종의 해부학적 위치 및 분화

도에 따른 CK 아형 발현의 차이를 추정하였지만, 아직까지 대장암종의 발생 위치에 따른 CK의 발현 양상을 분석한 보고는 없었다.

저자들은 본 연구에서 대장암종의 해부학적 위치 및 분화도에 따른 CK7과 CK20 발현 양상의 차이와 담관암종과의 감별에 있어서 유용성을 알아 보고자 하였다.

재료와 방법

연구 대상

2001년 3월부터 10월까지 서울대학교병원에서 외과적으로 절제된 대장암종 90예(맹장 5예, 오름창자 18예, 가로창자 4예, 내림창자 5예, 구불창자 26예, 직장 32예)를 대상으로 하였다. 대조군으로 1992년부터 2000년까지 외과적으로 절제된 담관암종 84예를 선택하였다. 임상정보는 병리의뢰서 및 의무기록지를 참조하였다.

면역조직화학 염색

포르말린 고정 파라핀 포매 조직에서 대표적 절편을 선택하여 5 μ m로 박절한 후 CK7 (DAKO, Glostrup, Denmark)과 CK20 (DAKO, Glostrup, Denmark)에 대해 자동면역염색기 (TechMate™ 500, Biotek, Tucson, U.S.A.)를 이용한 면역염색을 시행하였다. 탈파라핀과 함수과정을 거친 후 전처리로 트립신에 5분간 처리한 후 구연산완충액(pH 6.0)에 담가 극초단파에서 2분간 끓였다. 항 CK7 항체는 1:300, 항 CK20 항체는 1:250으로 각각 희석하여 25분간, 이차 항체 (biotinylated goat anti-mouse and anti-rabbit immunoglobulin)를 25분간 반응시켰다. Streptavidine-biotin-peroxidase complex technique (LSAB+ kit peroxidase, DAKO, Carpinteria, U.S.A.)을 이용하였으며, 3,3-diaminobenzidine으로 발색하였다. 세포질에 광범위 염색된 경우를 면역 염색된 세포로 보았으며, 면역 염색된 종양 세포의 비율에 따라 표지율 (labeling index, LI)을 구하였다. 0-4%의 종양 세포가 염색된 경우 LI 0, 5-19%는 LI 1+, 20-49%는 LI 2+, 50-100%는 LI 3+으로 정의하였다. 전체 종양 세포 중 5% 이상이 면역 염색된 경우를 양성으로 해석하였다.

통계학적 분석

대장암종의 해부학적 위치, 분화도와 CK의 면역조직화학 염색 결과와의 관계를 SPSS 9.0.1 (Systat, Chicago, U.S.A.)를 이용하여 chi-square 검정으로 조사하였다. 담관암종과의 감별 진단시 대장암종의 위치에 따른 CK7과 CK20의 면역 염색 조

합의 민감도와 특이도 및 양성 예측률을 계산하였다. 대장암종의 해부학적 위치는 대장암종이 흔히 생기는 해부학적인 위치를 고려하여 구불창자군, 직장군과 그 나머지 군으로 맹장에서 내림창자까지를 묶어 하나의 군(CATD 군)으로 나누어 분석하였다.

결 과

임상 및 병리학적 소견

대장암종 환자의 연령은 33세부터 93세까지(평균 60.69±12.24세)였고, 남녀비는 1.3:1이었다. 종양의 크기는 2 cm부터 13 cm까지(평균 6.10±2.18 cm)였으며, 조직학적 유형은 중분화암종이 61예로 가장 많았으며, 고분화암종 9예, 저분화암종 12예, 점액암종 8예 등이었다. 담관암종 환자의 연령은 35세에서 76세까지(평균 58±9세)였고, 남녀비는 3.9:1이었다. 종양의 크기는 2 cm부터 26 cm까지(평균 5.7±3.88 cm)였고, 조직학적 유형은 관상 62예, 유두상 8예, 관상유두상 6예, 고형성 1예, 육종성 1예였고 나머지 6예는 분류가 불분명하였다.

면역조직화학 염색

CK20은 전체 대장암종 중 79예(88%)에서 양성이었다. 양성인 것들 중 대다수인 70예(89%)는 LI 3+로 종양 세포의 반수 이상에서 광범위 면역 염색되었고(Fig. 1), 6예(7%)는 LI 2+, 3예(4%)는 LI 1+였다. CK20이 음성인 11예 중 8예는 CATD 군이었으며 이 중 6예는 오름창자에 위치하고 있었다. 내림창자와 구불창자에서 CK20 음성인 예는 없었다.

전체 대장암종의 CK7 양성률은 29%이었고, CATD군의 41%, 구불창자의 15%, 직장의 28%가 CK7 양성이었다. 이 중에서도 특히 오름창자는 18예 중 8예가 CK7 양성이었다. CK7 양성인 세포의 비율은 LI 1+ 10예, LI 2+ 10예, LI 3+ 6예로 비교적 균등하게 분포하고 있었다. 그러나 3+로 광범위 염색된 6예 중 4예는 직장에 위치하고 있었고(Fig. 2), 가로창자, 내림창자, 구불창자에서 CK7이 3+인 예는 없었다(Table 1).

비종양 부위의 상피에서는 전장에 걸쳐 CK20은 기저부를 제외한 전층에서 강하게 면역 염색되었으며, CK7은 전층에서 음성이었다. 그러나 CK7이 종양과 이행되는 정상 상피에서 국소적으로 면역 염색되는 경우가 있었는데, 이런 현상은 CK7이 종양에서 양성인 경우에 자주 관찰할 수 있었다.

대장암종을 위치에 따라 CATD군, 구불창자 및 직장군, 또는 CATD군과 직장구불창자군으로 나누어 CK20과 CK7의 발현이 차이가 있는지 알아 보았다. 이 때, CK20 양성률이 CATD군에서 25%로, 0%인 구불창자나 9%인 직장보다(p=0.013), 또는 5%인 직장구불창자군보다 유의하게 높았다(p=0.014). 그러나 CK7은 CATD 군에서 양성률이 41%로 15%인 구불창자나

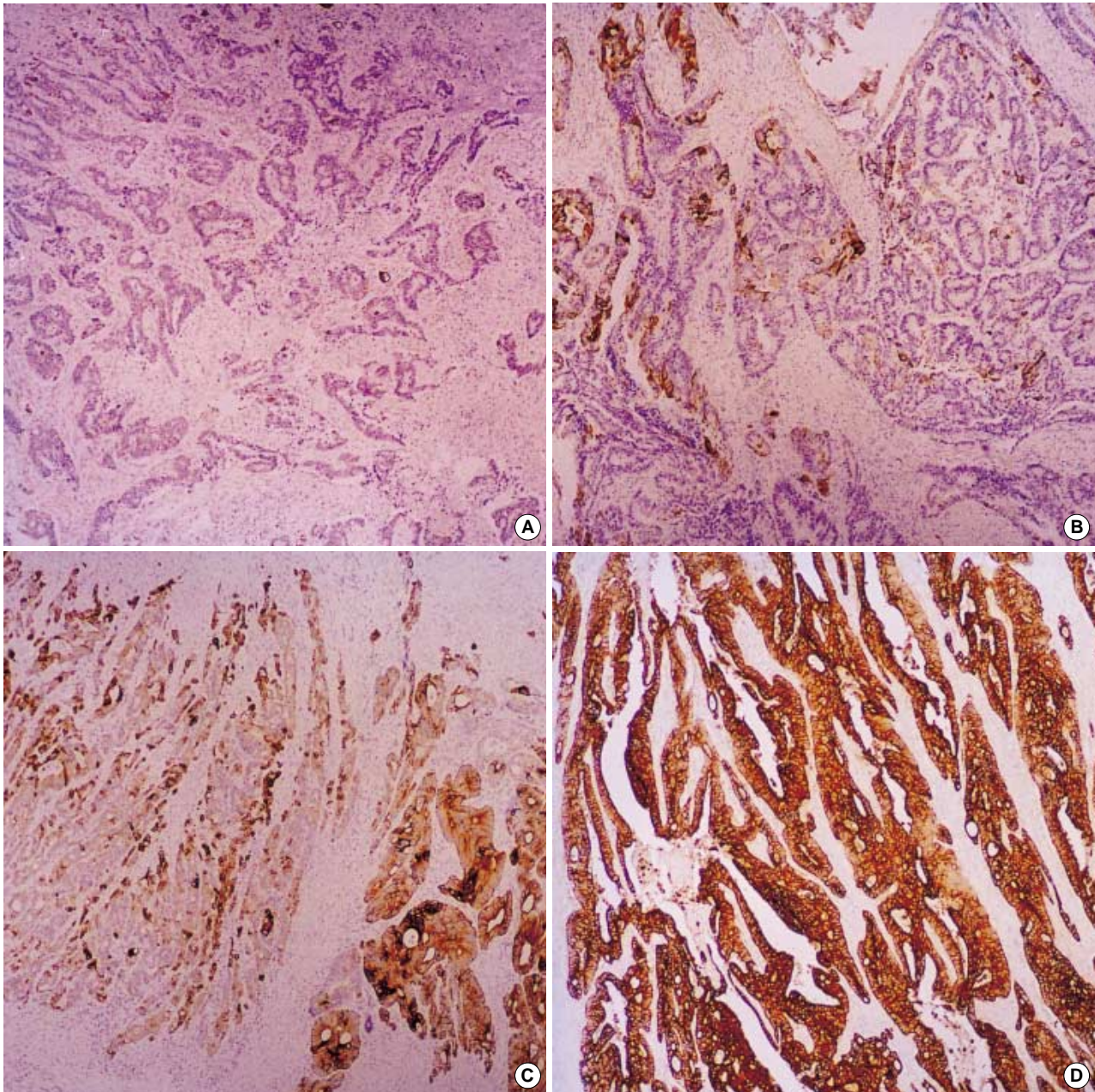


Fig. 1. Immunohistochemical staining for CK 20 in colonic adenocarcinoma. (A) Labeling index (LI) 0, (B) LI 1+, (C) LI 2+, (D) LI 3+.

28%인 직장 등 다른 군에 비해 높았지만 통계학적 유의성은 없었다.

조직학적 유형에 따른 CK7과 CK20의 발현 양상을 분석하여 보았을 때, 분화가 나쁜 저분화암종 12예 중 과반수 이상인 8예 (67%)가 CK7 양성으로 다른 조직형에 비해 월등히 높았다($p=0.017$). 그러나 분화도에 따른 CK7 표지율의 분포에 차이는 없었다. 대개의 조직학적 유형에서 일부 예들이 CK7에 양성으로 염색되었던 것과 달리 CK20은 고분화암종과 점액성 암종의 경우 모두 양성으로 염색되었다. CK20 음성률은 저분화암종에

서 30%로 중분화암종의 15%에 비해 높았지만 조직학적 유형에 따른 통계학적 차이는 없었다(Table 2). 그러나 해부학적 위치에 따라 비교시 CK20의 음성률이 CATD (우측 결장)에서 직장구불창자군(좌측 결장)에 비해 유의하게 높았던 것이 저분화암종의 다수가 오름창자에 있어서 영향을 받았는지 보기 위해 조직학적 유형을 통제변수로 하여 멘델헨젤 카이제곱 검정 (Cochran and Mantel-Haenszel Chi-square test)을 시행하였다. 이 때 p value는 0.014로, CK20은 조직학적 유형에 상관없이 대장암종의 해부학적 위치에 따라 발현에 차이가 있음을 확

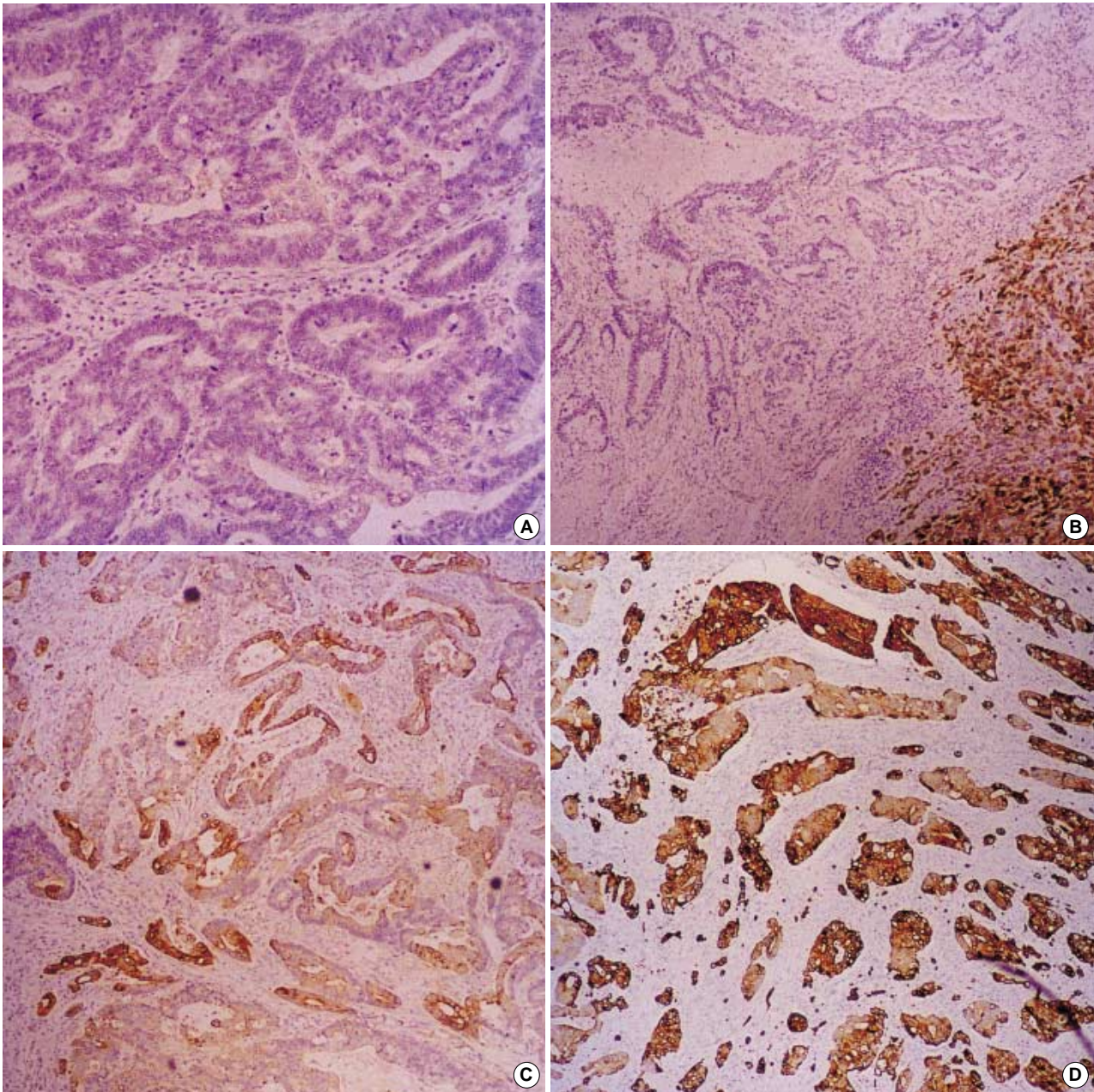


Fig. 2. Immunohistochemical staining for CK 7 in colonic adenocarcinoma. (A) LI 0, (B) LI 1+, (C) LI 2+, (D) LI 3+. Tumors with LI 1+ or 2+ show either mosaic pattern of immunostaining (C) or contiguous immunostaining restricted to a focal area (B).

인할 수 있었다. CK7의 양성률이 우측 및 좌측 결장에서 유의한 차이가 나지 않는 것은 조직학적 유형에 따라 층화분석을 했을 때도 마찬가지였고, 멘델헨젤 카이제곱 검정 시에도 p value가 0.05 이상으로 의미가 없었다.

종양의 크기와 CK7 발현은 서로 상관 관계가 없었으나, CK20 표지율은 종양의 크기가 커지면 감소하는 경향이 있었다 (p=0.18). 그러나 CK20 양성률과 음성률은 종양의 크기와 상관 없이 없었다.

CK7과 CK20의 면역 양상의 조합은 전체 대장암종 중 63%가 CK7-/CK20+였고, CK7-/CK20+는 구불창자가 85%로 가장 높았으며, 직장은 63%였고, CATD군은 47%에 불과하였다. CK7+/20-인 조합도 4예가 있었는데 이는 모두 맹장과 오름창자에 위치하고 있었다 (Table 3). 각 조합의 분포는 CATD, 구불창자, 직장의 해부학적 위치에 따라 유의하게 달랐다 (p=0.02).

담관암종과의 감별 진단

대조군으로 염색한 담관암종은 CK7+/20-가 84예 중 50예 (60%)로 가장 흔하였다. 대장암종과 담관암종 모두 CK7-/20-인 경우는 8%로 드물었으나, CK7+/CK20+인 경우는 각각 24%, 27%로 드물지 않게 볼 수 있었다(Table 3). 위에서 언급한 것처럼 대장암종에서 CK20 양성인 경우 89%에 해당하는 대다수가 LI 3+였다. 하지만 담관암종에서도 CK20 양성인 27예 중 LI 3+인 것이 17예(63%)에 이르렀다. CK7은 대장암종에서 양성인 26예의 LI 1+가 10예, 2+가 10예, 3+가 6예로 비교적 골고루 분포하였으나, 담관암종에서 양성인 73예 중에서는 63예(86%)가 LI 3+로 광범위 염색되었다.

위 결과를 바탕으로 대장암종과 담관암종의 감별 진단 시 CK7과 CK20의 면역 염색 양상 조합에 따른 민감도와 특이도, 양성 예측률을 구해 보았다. CK7+/20-은 담관암종에 매우 특이적이며 양성 예측률이 93%에 이르렀다. 그러나 맹장과 오름창자에서 발생한 대장암종에서 드물지만 위 조합을 보일 수도 있다. CK7-/20+은 대장암종에 매우 특이적이며 양성 예측률이 93%였다. 그러나 CATD에서 발생한 대장암종의 경우 양성 예측률이 79%였다. CK7+/20+ 또는 CK7-/20-를 보이는 경우 감별 진단이 가장 어려운 양성 예측률이 각각 50% 정도에 불과

하였다(Table 4).

고찰

CK는 세포골격을 이루는 다섯 종류의 중간섬유 중 하나로, 다른 것과 달리 여러 폴리펩티드로 이루어진 군으로 구성되어 있다. Moll 등¹에 의해 1982년에 isoelectric pH와 분자량에 따라 19가지 폴리펩티드로 세분되었으며, 1990년에 CK20이 추가로 발견되었다.⁹ CK7은 폐, 담관, 유방, 자궁목, 난소 등의 상피 세포와 이행상피세포, 신장의 집합관 세포, 중피세포 등에서 발현되며, 위장관 상피나 간세포, 전립샘, 신장의 근위 및 원위세

Table 2. CK7 and CK20 expression according to the histologic differentiation of colon cancer

	W/D	M/D	P/D	Mucinous	p value
CK7 (-)	6	48	4	6	0.017
(+)	3	13	8	2	
CK20 (-)	0	8	3	0	0.237
(+)	9	53	9	8	

CK: cytokeratin, W/D: well differentiated, M/D: moderately differentiated, P/D: poorly differentiated.

Table 1. CK7 and CK20 labeling index according to the location of colon cancer

Labeling index	Location							
	C (n=5)	A (n=18)	T (n=4)	D (n=5)	CATD (n=32)	S (n=26)	R (n=32)	Total (n=90)
CK7 0	3	10	3	3	19 (59%)	22 (85%)	23 (72%)	64 (71%)
1+	0	4	0	1	5 (16%)	2 (8%)	3 (9%)	10 (11%)
2+	1	3	1	1	6 (19%)	2 (8%)	2 (6%)	10 (11%)
3+	1	1	0	0	2 (6%)	0	4 (12%)	6 (7%)
total positivity	2	8	1	2	13 (41%)	4 (15%)	9 (28%)	26 (29%)
CK20 0	1	6	1	0	8 (25%)	0	3 (9%)	11 (12%)
1+	1	1	0	0	2 (6%)	0	0	3 (3%)
2+	0	0	1	1	2 (6%)	1 (4%)	4 (13%)	6 (7%)
3+	3	11	2	4	20 (63%)	25 (96%)	25 (78%)	70 (78%)
total positivity	4	12	3	5	24 (75%)	26 (100%)	29 (91%)	79 (88%)

Labeling index: 0: 0-4%, 1+: 5-19%, 2+: 20-49%, 3+: 50-100%.

CK: cytokeratin, C: cecum, A: ascending colon, T: transverse colon, D: descending colon, CATD: from cecum to descending colon, S: sigmoid colon, R: rectum.

Table 3. Cytokeratin 7 and 20 immunophenotypes of colon cancer and cholangiocarcinoma

	C (n=5)	A (n=18)	T (n=4)	D (n=5)	CATD (n=32)	Sigmoid (n=26)	Rectum (n=32)	Total (n=90)	Cholangio-carcinoma (n=84)
CK7+/CK20-	1	3	0	0	4 (13%)	0	0	4 (4%)	50 (60%)
CK7-/CK20+	3	7	2	3	15 (47%)	22 (85%)	20 (63%)	57 (63%)	4 (5%)
CK7+/CK20+	1	5	1	2	9 (28%)	4 (15%)	9 (28%)	22 (24%)	23 (27%)
CK7-/CK20-	0	3	1	0	4 (13%)	0	3 (9%)	7 (8%)	7 (8%)

CK: cytokeratin, C: cecum, A: ascending colon, T: transverse colon, D: descending colon, CATD: from cecum to descending colon, S: sigmoid colon, R: rectum.

Table 4. Sensitivity, specificity and positive predictive value in adenocarcinoma in colorectum and cholangiocarcinoma

	Rectosigmoid			CATD			CRC			Cholangiocarcinoma		
	sens	spec	ppv	sens	spec	ppv	sens	spec	ppv	sens	spec	ppv
CK7+/CK20-	0	40	0	16	40	7	4	40	7	60	96	93
CK7-/CK20+	72	95	91	47	95	79	63	95	93	5	37	7
CK7+/CK20+	22	73	36	28	73	28	24	73	49	27	76	51
CK7-/CK20-	5	92	30	13	92	36	8	92	50	8	92	50

CK: cytokeratin, CATD: from cecum to descending colon, CRC: colorectal cancer, sens: sensitivity, spec: specificity, ppv: positive predictive value.

노관세포 등에서는 발현되지 않는다. CK20은 장상피와 위의 오목상피세포, 이행상피의 우산세포, 표피의 Merkel 세포 등에서 특징적으로 발현되며, 가슴샘, 기관지, 담낭, 전립선 등에서는 소수의 상피세포에서만 발현된다. 위와 같은 양상은 세포가 악성화하거나 전이할 때도 유지되는 경향이 있어 CK 면역 염색을 통해 조직학적으로 감별이 어려운 암종의 감별 진단과 난소나 간에 전이한 암종의 원발 부위 추정을 위한 연구가 많이 이루어져 왔다.¹⁰⁻¹⁴

특히 간의 가장 흔한 암은 전이암종이며, 종종 담관암종과의 감별이 어렵고 진단 당시 원발 부위가 발견되지 않는 경우가 있다. 간의 전이암종 중 가장 흔한 것은 대장암종인데 담관 상피세포는 CK7, 8, 18, 19 등을 발현하고 CK20은 발현하지 않으며, 정상 대장 상피세포는 CK19, CK20 등을 발현하고 CK7은 발현하지 않으므로 CK7과 CK20의 면역 염색을 통해 담관암종과 전이대장암종을 구별하려는 시도가 있어 왔다. 상피세포에서 기원한 암종 일부에서 CK의 이상 발현을 보여 해석에 어려움을 주지만 위 두 가지의 염색 조합을 통해 예측률을 높일 수 있다.

Maeda 등¹⁵이 각각 30예의 담관암종과 전이대장암종을 대상으로 한 보고에 의하면 CK7은 100%의 담관암종과 27%의 전이대장암종에서 양성이었으며, CK20은 40%의 담관암종과 100%의 전이대장암종에서 양성이었다. Sasaki 등¹⁶에 의하면 CK7은 12예의 담관암종 중 83%, 25예의 전이대장암종 중 4%에서 양성하였고, CK20은 담관암종의 17%, 전이대장암종의 84%에서 양성이었다. 위 연구들보다 많은 수를 대상으로 한 본 연구에서는 CK7이 담관암종의 87%와 대장암종의 26%에서 양성, CK20은 담관암종의 32%와 대장암종의 87%에서 양성으로 위 결과들과 유사하였다. 담관암종의 경우 CK7 양성률이 100%에서 83%까지, CK20 양성률이 17%에서 40%까지 차이가 남을 볼 수 있다. 이를 해석하기 위해 담관암종의 CK 발현에 영향을 줄 수 있는 인자로 종양의 위치와 조직학적 소견 등이 제시되어 있다.

Rullier 등⁶이 19예의 말초담관암종과 29예의 간문부, 간외담도, 큰 간내담도 등에 발생한 말초의 종양을 분석한 결과 CK7은 위치에 관계없이 96%의 양성률을 보였으나, CK20의 양성률은 말초담관암종의 47%, 말초의 종양의 86%로 크게 달랐다. Rullier 등⁶은 담관암종의 위치에 따른 CK20의 발현 차이를 제시하였으나, 다른 보고들에 비해 양성률이 매우 높고 양성인 예

들 중 상당수가 높은 표지율을 보이고 있어, 담관암종에서 CK20이 일반적으로 음성이거나 국소적으로 염색된다고 한 논문들과 상충되는 결과를 보인다. 그 원인으로 면역조직화학 염색의 민감도와 표본 선택의 문제 등을 제시하였다. 본 연구에서도 CK20 양성인 예들 중 63%가 종양 세포의 과반수가 면역 염색되는 높은 표지율을 보여주고 있어 앞서 지적한 것과 같은 문제가 관여되었을 것으로 보인다. 박 등⁷에 의하면 담관암종의 원주형 종양 세포의 분율이 높을수록 CK20에 양성인 종양 세포의 분율이 증가하였다.

문헌상 대장암종은 CK7 양성률이 4%에서 27%까지, CK20 양성률이 100%에서 84%까지 차이가 나고, CK7-/CK20+는 75%에서 94%에 이룸에도 불구하고 그 원인을 분석한 논문이 없었다. 대장암종의 해부학적 위치와 조직학적 분화도, 크기, 원발성 및 전이성 여부 등에 따라 CK의 발현이 다를 수 있을 것이다. Loy 등⁴은 대장암종을 원발성과 전이성으로 분류하였는데 전이대장암종에서 CK7 양성률이 31%로 원발대장암종의 16%에 비해 높게 나타났다. 본 연구에서는 원발대장암종만을 대상으로 하였고 위치는 맹장에서 내림창자까지(CATD)군, 구불창자, 직장의 셋으로 나누었다. 그 이유는 구불창자가 CK20 양성률 100%, CK7 음성률 85%로 가장 균일한 발현을 보였기 때문이다. 그 결과 CATD군은 다른 군에 비해 CK20 음성률 및 CK7 양성률이 높았고, CK20 음성률은 통계적으로 유의하였다. CK7과 CK20의 조합도 위치에 따라 달랐는데 구불창자는 85%가 CK7-/CK20+의 전형적인 양상을 보인 반면 CATD는 47%에 불과하였다. 다음으로 흔한 조합은 다른 보고들과 마찬가지로 CK7+/CK20+였으며 구불창자는 15%, CATD와 직장은 둘다 28%였다. 심지어 대장에서 CK7+/CK20-도 4예 있었는데 이는 모두 맹장과 오름창자에 위치하고 있는 점이 특이하였다.

연구에 포함된 대장암종의 위치를 확인할 수 있는 논문은 총 4개였다. 박 등⁷은 맹장 3예, 오름창자 3예, 내림창자 1예, 구불창자 8예, 직장 8예 등을 대상으로 하였으나 위치에 따른 발현 양상의 결과는 언급하지 않았다. Tot⁵는 대장과 직장으로 나누었는데, 대장에서 CK20 음성률이 29%, 직장에서 17%였다. Kende와 Sobin¹⁸에 의하면 좌측 대장의 샘암종 9예 중 1예가 CK7+/CK20+였고 나머지는 모두 CK7-/CK20+였다. 항문 주위 파제트병(perianal Paget's disease)이 직장암종과 병발한

경우 파제트병과 직장암종 모두에서 CK7과 CK20이 양성인 점에 주목하여, Ramalingam 등¹⁷은 항문 주위 파제트병이 동반되지 않은 직장암종의 CK7과 CK20의 발현 양상을 다른 비직장에서 생긴 대장암종과 비교하였다. 그 결과 다른 대장암종과 마찬가지로 87%에서 CK7-/CK20+였다. 본 연구에서 파제트병과 동반된 직장암종은 없었지만 직장암에서 CK7 양성률이 CATD보다 낮았으나 구불창자에 비해 높았다. 통계학적 유의성이 없었으므로 더 많은 증례를 염색해 보아야 할 필요가 있겠지만, 직장과 항문샘의 위치가 가까워 CK7의 이상 발현이 더 자주 나타날 수 있다는 가정을 세워볼 수 있다. 항문샘은 CK7 양성이고 CK20 음성인데¹⁷ Ohnishi와 Watanabe¹⁹에 의하면 항문샘 암종의 50%가 CK7과 CK20이 미만성으로 양성이었다. 본 연구 중에도 항문샘암종이 2예 있었는데 모두 CK7과 CK20에 광범위 염색되었다. 정상에서 CK20이 음성인데 항문샘암종에서 양성으로 이상 발현됨을 확인할 수 있었다.

CK20의 발현은 해부학적 위치에 따라 유의하게 달라 오름창자에서 음성률이 30%로 매우 높았다. 그 기전으로 직장에서도 같이 우측 결장에 근접한 충수나 소장에서 cytokeratin의 발현이 다른지 조사해 보았지만, 정상 조직과 암종을 대상으로 한 연구들 모두 충수와 소장에서 CK20이 양성이라고 보고하고 있었다. 그러나 충수와 소장에서 암종이 드물어 소수 예만을 대상으로 한 제한점이 있다. CK7이 다양한 표지율을 보여준 것과 달리 CK20은 양성인 경우 대개 종양 세포에 미만성으로 염색되고 국소적으로만 염색되는 경우는 드물어, 종양의 생물학적 특성의 하나를 반영한다고 생각된다.

위와 같이 대장암종이 해부학적 위치에 따라 CK 발현 양상이 다른 기전 중의 하나로 대장의 발생학적 측면을 고려해 보았다. 맹장, 오름창자와 가로창자의 근위 3분의 2까지는 중간창자(midgut) 기원이며, 가로창자의 원위 3분의 1부터 항문관까지는 뒤창자(hindgut) 기원이다. 따라서 CATD군(우측 결장)과 직장 구불창자(좌측 결장)에서의 CK20 발현의 차이는 서로 다른 발생 기원에서 유래하였을 가능성이 있다. 그러나 이를 증명하기 위해서는 배아와 태아의 발생학적 과정 중 나타나는 장 상피의 CK 발현 변화를 체계적으로 조사해 보아야 할 필요가 있다.

CK20이 암종의 장내 위치에 따라 발현의 차이를 보인 것과는 달리 CK7은 분화도에 따른 차이를 보여준 것이 특이하였다. 분화가 나쁜 경우 CK7이 양성을 보이는 경향이 있었으며, 이는 종양이 분화가 나빠지면 그 고유의 면역조직화학적 특성을 잃고 단백질의 이상 발현을 보여주는 일반적인 관찰과 유사하였다. 따라서 CK7보다 CK20이 대장암종에 더 특이적인 것으로 생각된다. 실제로 CK20은 고분화 샘암종 9예 모두에서 양성이었다. CK20은 점액난소암종에서 양성이나 비점액난소암종에서 음성으로 알려져 있는데, 본 연구에서도 대장의 점액암종 모두에서 CK20이 양성이었다.

대장암종과 담관암종의 감별시 CK7-/20+은 대장암종에, CK7+/20-은 담관암종에 각각 매우 특이적이며 양성 예측률이

93%에 이르렀다. 그러나 맹장과 오름창자에서 발생한 대장암종에서 혼하지는 않지만 CK7+/20-을 보일 수도 있으므로 전이암종이 의심될 경우 우측 결장에 대한 검사가 필요하다. CATD에서 발생한 대장암종은 오직 과반수에서만 CK7-/CK20+이어서 양성 예측률이 79%로 떨어진다. CK7+/20+ 또는 CK7-/20-을 보일 때 대장암종과 담관암종의 감별이 가장 어려워 양성 예측률이 각각 50% 정도에 불과하였다. 또한 본 연구에서 CK20 양성인 대장암종 중 89%가 광범위 양성이었지만 CK20에 양성인 담관암종에서도 63%가 광범위 양성을 보여 Rullier 등⁶이 제시한 감별점을 따르기가 어려웠다.

요약하면 첫째, 항문과 직장, 오름창자와 소장이 이행하는 부위는 CK의 이상 발현이 더 호발하며, 특히 CK20은 오름창자와 직장에서 구불창자보다 음성률이 유의하게 높았다. 둘째, CK7의 발현은 조직학적 분화도와 관련이 있고 저분화암종에서 양성을 보이는 경우가 많았다. 셋째, 간의 샘암종이 CK7+/20+ 또는 CK7-/20-을 보이는 경우 대장암종과 담관암종의 감별이 가장 어려우며 직장 및 CATD에서 발생한 대장암종의 전이 가능성을 배제할 수 없다.

참고문헌

- Moll R, Franke WW, Schiller DL, Geiger B, Krepler R. The catalog of human cytokeratins: patterns of expression in normal epithelia, tumors and cultured cells. *Cell* 1982; 31: 11-24.
- Ramaekers F, Niekerk C, Poels L, et al. Use of monoclonal antibodies to keratin 7 in the differential diagnosis of adenocarcinoma. *Am J Pathol* 1990; 136: 641-55.
- Moll R, Loewe A, Laufer J, Franke WW. Cytokeratin 20 in human carcinomas; a new histodiagnostic marker detected by monoclonal antibodies. *Am J Pathol* 1992; 140: 427-47.
- Loy TS, Calaluce RD. Utility of cytokeratin immunostaining in separating pulmonary adenocarcinomas from colonic adenocarcinomas. *Am J Clin Pathol* 1994; 102: 764-7.
- Tot T. Adenocarcinomas metastatic to the liver: the value of cytokeratins 20 and 7 in the search for unknown primary tumors. *Cancer* 1999; 85: 171-7.
- Rullier A, Bail BL, Fawaz R, Blanc JF, Saric J, Sage PB. Cytokeratin 7 and 20 expression in cholangiocarcinomas varies along the biliary tract but still differs from that in colorectal carcinoma metastasis. *Am J Surg Pathol* 2000; 24: 870-6.
- Park CK, Kim MK. Expression of cytokeratins 7 and 20 in cholangiocarcinoma and metastatic colonic adenocarcinoma of the liver. *Korean J Pathol* 1999; 33: 42-7.
- Wauters CCAP, Smedts F, Gerrits LG, Bosman FT, Ramaekers FCS. Keratins 7 and 20 as diagnostic markers of carcinomas metastatic to

- the ovary. *Hum Pathol* 1995; 26: 852-5.
9. Moll R, Schiller DL, Franke WW. Identification of protein IT of the intestinal cytoskeleton as a novel type I cytokeratin with unusual properties and expression patterns. *J Cell Biol* 1990; 111: 567-80.
 10. Osborn M, Van Lessen G, Weber K, Kloeppe G, Altmannsberger M. Differential diagnosis of gastrointestinal carcinomas by using monoclonal antibodies specific for individual keratin polypeptides. *Lab Invest* 1996; 55: 497-504.
 11. Wang NP, Zee S, Zarbo RJ, Bacchi CE, Gown AM. Coordinate expression of cytokeratin 7 and 20 defines unique subsets of carcinomas. *Appl Immunohistochem* 1995; 3: 99-107.
 12. Goldstein NS, Bassi D. Cytokeratin 7, 17, and 20 reactivity in pancreatic and ampulla of Vater adenocarcinomas: percentage of positivity and distribution is affected by the cut-point threshold. *Am J Clin Pathol* 2001; 115: 695-702.
 13. Loy TS, Calaluce RD, Keeney GL. Cytokeratin immunostaining in differentiating primary ovarian carcinoma from metastatic colonic adenocarcinoma. *Mod Pathol* 1996; 9: 1040-4.
 14. Berezowski K, Stastny JF, Kornstein MJ. Cytokeratins 7 and 20 and carcinoembryonic antigen in ovarian and colonic carcinoma. *Mod Pathol* 1996; 9: 426-9.
 15. Maeda T, Kajiyama K, Adachi E, Takenaka K, Sugimachi K, Tsuneyoshi M. The expression of cytokeratins 7, 19, and 20 in primary and metastatic carcinomas of the liver. *Mod Pathol* 1996; 9: 901-9.
 16. Sasaki A, Kawano K, Aramaki M, Nakashima K, Yoshida T, Kitano S. Immunohistochemical expression of cytokeratins in intrahepatic cholangiocarcinoma and metastatic adenocarcinoma of the liver. *J Surg Oncol* 1999; 70: 103-8.
 17. Ramalingam P, Hart WR, Goldblum JR. Cytokeratin subset immunostaining in rectal adenocarcinoma and normal anal glands. *Arch Pathol Lab Med* 2001; 125: 1074-7.
 18. Kende A, Sobin LH. Comparative study of cytokeratin 7 and cytokeratin 20 in digestive system neoplasms [abstract]. *Mod Pathol* 2000; 13: 473.
 19. Ohnishi T, Watanabe S. The use of cytokeratin 7 and 20 in the diagnosis of primary and secondary extramammary Paget's disease. *Br J Dermatol* 2000; 142: 243-7.