



저작자표시-비영리-동일조건변경허락 2.0 대한민국

이용자는 아래의 조건을 따르는 경우에 한하여 자유롭게

- 이 저작물을 복제, 배포, 전송, 전시, 공연 및 방송할 수 있습니다.
- 이차적 저작물을 작성할 수 있습니다.

다음과 같은 조건을 따라야 합니다:



저작자표시. 귀하는 원저작자를 표시하여야 합니다.



비영리. 귀하는 이 저작물을 영리 목적으로 이용할 수 없습니다.



동일조건변경허락. 귀하가 이 저작물을 개작, 변형 또는 가공했을 경우에는, 이 저작물과 동일한 이용허락조건하에서만 배포할 수 있습니다.

- 귀하는, 이 저작물의 재이용이나 배포의 경우, 이 저작물에 적용된 이용허락조건을 명확하게 나타내어야 합니다.
- 저작권자로부터 별도의 허가를 받으면 이러한 조건들은 적용되지 않습니다.

저작권법에 따른 이용자의 권리는 위의 내용에 의하여 영향을 받지 않습니다.

이것은 [이용허락규약\(Legal Code\)](#)을 이해하기 쉽게 요약한 것입니다.

[Disclaimer](#)

2009년 8월

박사학위논문

피부의 기저세포암종과  
편평상피세포암종의 감별진단에서  
desmoglein1, desmoglein3,  
epithelial membrane antigen,  
Ber-EP4 및 CD10  
면역조직화학염색의 유용성

조선대학교 대학원

의학과

조 안 영

피부의 기저세포암종과  
편평상피세포암종의 감별진단에서  
desmoglein1, desmoglein3,  
epithelial membrane antigen,  
Ber-EP4 및 CD10  
면역조직화학염색의 유용성

Differential Expression of Desmoglein1, Desmoglein3,  
Epithelial Membrane Antigen, Ber-EP4 and CD10 in  
Basal Cell Carcinoma and Squamous Cell Carcinoma of  
the Skin

2009년 8월 일

조선대학교 대학원

의학과

조 안 영

피부의 기저세포암종과  
편평상피세포암종의 감별진단에서  
desmoglein1, desmoglein3,  
epithelial membrane antigen,  
Ber-EP4 및 CD10  
면역조직화학염색의 유용성

지도교수 양 정 열

이 논문을 의학 박사학위신청 논문으로 제출함.

2009년 6월

조선대학교 대학원

의학과

조 안 영

## 조안영의 박사학위논문을 인준함

위원장            조선대학교   교수   김철성   인

위원               조선대학교   교수   양정열   인

위원               조선대학교   교수   서재홍   인

위원               조선대학교   교수   천지선   인

위원    가천의과학대학교   교수   조현이   인

2009년 6월 일

조선대학교 대학원

## 목 차

### Abstract

#### I. 서론

#### II. 재료 및 방법

- A. 실험재료
- B. 면역조직화학염색
- C. 염색결과 판정
- D. 통계학적 분석

#### III. 결과

- A. Dsg1의 발현
- B. Dsg3의 발현
- C. EMA의 발현
- D. Ber-EP4의 발현
- E. CD-10의 발현

#### IV. 고찰

#### V. 결론

#### 참고문헌

## 표 목 차

Table 1. Results of immunohistochemistry

## 도 목 차

Figure 1. Immunohistochemical stain for desmoglein1.

Figure 2. Immunohistochemical stain for desmoglein3, epithelial membrane antigen and Ber-EP4 .

Figure 3. Immunohistochemical stain for CD10.



## ABSTRACT

# Differential Expression of Desmoglein1, Desmoglein3, Epithelial Membrane Antigen, Ber-EP4 and CD10 in Basal Cell Carcinoma and Squamous Cell Carcinoma of the Skin

Cho, An Young

Advisor : Prof. Yang Jeong-Yeol M.D.

Department of Medicine,

Chosun University Graduate School

Distinction between basal cell carcinoma (BCC) and cutaneous squamous cell carcinoma (SCC) has important clinical implications, since SCC has a notably poor clinical course. However, the distinction between BCC and SCC can be challenging. An appropriate immunohistochemical panel may help to differentiate these lesions. Archived paraffin-embedded tissue samples of cutaneous BCCs (n = 51) and SCCs (n = 40) were stained immunohistochemically using monoclonal antibodies for desmoglein1 (dsg1), desmoglein3 (dsg3), epithelial membrane antigen (EMA), Ber-EP4, and CD10. Ber-EP4 and CD10 were more commonly expressed in BCC (100%, 70.6%) than SCC (7.5%, 30%). In contrast, dsg1, dsg3, and EMA were more commonly expressed in SCC (70%, 95%, and 87.5%) than BCC (0%, 17.7%, and 0%). Especially, more than 50% of tumor cells expressed

Ber-EP4 in 96.7% of BCCs but only in 7.5% of SCCs. Also, more than 50% of tumor cells expressed dsg3 and EMA in 82.5% and 62.5% of SCCs but only in 2% and 0% of BCCs, respectively. All differences were statistically significant. In summary, immunohistochemical stain for dsg1, dsg3, EMA, Ber-EP4 and CD10 may help in distinction of BCC from SCC. A Ber-EP4 positive, dsg3 and/or EMA negative immunophenotype supports BCC. In contrast, Ber-EP4 negative, dsg3 and/or EMA positive immunophenotype supports SCC in limited specimen such as punch biopsied skin.

Keywords: desmoglein, skin, basal cell carcinoma, squamous cell carcinoma, immunohistochemistry

## I. 서론

기저세포암종 (basal cell carcinoma, BCC)과 편평상피세포암종 (squamous cell carcinoma, SCC)은 피부의 가장 흔한 표피암종이다. BCC는 전이하는 경우가 10,000예 중 1예 미만으로 극히 드물고 예후가 매우 양호한 반면 SCC는 초기에 적절한 치료를 하지 않으면 5년 이내 재발율이 8%에 이르며 전이할 확률도 높고 예후도 불량한 것으로 알려져 있다.<sup>1</sup> 따라서 두 종양의 감별은 임상적으로 매우 중요하다. 그러나 두 종양이 조직학적으로 감별하기 어려울 때가 종종 있으며 특히 편치생검처럼 제한된 검체에서는 더 어려울 수 있다.

기존의 연구들을 통하여 두 종양의 감별진단에 있어 epithelial membrane antigen (EMA) 와 Ber-EP4에 대한 면역조직화학염색이 도움이 되는 것으로 알려져 있으며<sup>2-5</sup> 최근에는 CD10에 대한 면역조직화학염색이 도움이 된다는 보고도 있다.<sup>6,7</sup> 한편, cadherin family에 속하는 desmoglein (dsg) 단백질 중에 dsg1과 dsg3가 각각 정상 표피의 상층부와 기저세포층에서 발현된다는 최근 보고가 있었다.<sup>8</sup>

저자는 BCC와 SCC 간의 감별진단에 있어 dsg1, dsg3, EMA, Ber-EP4 및 CD10에 대한 면역조직화학염색의 유용성을 알아보하고자 본 연구를 시행하였다.

## II. 재료 및 방법

### A. 실험재료

1998년 1월부터 2005년 12월까지 가천의대길병원에서 피부의 BCC 및 SCC로 진단받고 종양절제술을 받은 환자의 표본 중 파라핀 블록의 보관 상태가 양호한 BCC 51예, SCC 40예를 대상으로 하였다.

## B. 면역조직화학염색

파라핀 블록을 4 micrometer의 두께로 박절하고 유리 슬라이드에 부착시킨 후 파라핀을 제거하고 자동면역조직화학염색기(BOND-MAX™, Leica, Wetzlar, Germany)를 이용하여 통상적인 avidin-biotin-peroxidase 방법으로 면역조직화학염색을 시행하였다. 일차 항체는 dsg1 (27B2, 1:100, Santa Cruz Biotechnology, Santa Cruz, CA, USA), dsg3 (5G11, 1:100, Santa Cruz Biotechnology, Santa Cruz, CA, USA), EMA (E29, 1:1, Dako, Carpinteria, CA, USA), Ber-EP4 (Ber-EP4, 1:100, Biocare Medical, Concord, CA, USA), CD10 (56C6, 1:20, Diagnostic BioSystems, Pleasanton, CA, USA)를 사용하였다.

## C. 염색결과의 판정

염색된 슬라이드를 광학현미경으로 관찰하여 세포질 및 세포막에 진한 갈색으로 염색된 경우를 양성반응으로 판독하였으며 전체 종양세포 중 양성반응을 보이는 세포의 백분율을 구하여 세 단계 등급(0: 종양세포의 0 ~ 4% 가 양성반응을 보인 군, 1: 종양세포의 5 ~ 50% 가 양성반응을 보인 군, 2: 종양세포의 51% 이상이 미만성으로 양성반응을 보인 군)체계로 나누었다.

## D. 통계학적 분석

연구 결과는 SPSS 프로그램 (Windows 표준버전 11.0, SPSS Inc., Chicago, IL, USA)을 이용하였으며 BCC와 SCC 두 암종 간의 면역조직화학염색 결과의 차이를 검증하기 위해 카이제곱검정 및 Fisher's exact test로 분석하였고, p값이 0.05 미만인 것을 통계학적으로 유의한 차이가 있는 것으로 판정하였다.

### III. 결과

면역조직화학염색 결과를 table 1에 요약하여 정리하였다.

#### A. Dsg1의 발현

Dsg1에 대하여 BCC 51예 모두 음성인 반면 SCC는 40예 중 28예(70%)가 양성으로 나타나 통계학적으로 유의한 차이를 보였다 ( $p=0.000$ , Fisher's exact test). 그러나 dsg1 양성 SCC 예의 대부분(20예)이 소수의 종양세포에서 국소적인 양성반응을 보였고 미만성의 양성반응을 보인 예는 8예에 불과하였다 (Fig. 1).

#### B. Dsg3의 발현

BCC의 경우 dsg3에 대하여 양성을 보인 예는 51예 중 9예(17.7%)에 불과한 반면 대부분의 SCC(38/40, 95%)가 양성을 보여 통계학적으로 유의한 차이를 보였다 ( $p=0.000$ , 카이제곱검정). 또한 dsg3 양성 SCC의 대부분인 33예가 미만성의 양성반응을 보인 반면 dsg3 양성 BCC 중 1예를 제외한 나머지 예들은 모두 국소적인 양성반응만을 보여 미만성 양성반응에 있어서도 통계학적으로 유의한 차이를 보였다 ( $p=0.000$ , 카이제곱검정) (Fig. 2).

#### C. EMA의 발현

EMA에 대하여 BCC 30예 모두 음성이었던 반면 SCC는 40예 중 35예(87.5%)가 양성을 보여 통계학적으로 유의한 차이를 보였다 ( $p=0.000$ , 카이제곱검정). 양성을 보인 SCC의 대부분(25예)은 미만성의 양성반응을 보였다 (Fig. 2).

#### D. Ber-EP4의 발현

Ber-EP4에 대하여 BCC 전례(30/30, 100%)가 양성을 보인 반면 SCC는 40예 중 3예(7.5%)만이 양성을 보여 통계학적으로 유의한 차이를 보였다 ( $p=0.000$ , Fisher's exact test). Ber-EP4 양성 종양들은 1예의 BCC를 제외하고는 모두 미만성의 양성반응을 보였다 (Fig. 2).

#### E. CD10의 발현

BCC의 경우 51예 중 36예(70.6%)가 CD10에 대하여 양성이었으며 SCC의 경우 40예 중 12예(30%)가 양성으로 나타나 통계학적으로 유의한 차이를 보였으나 ( $p=0.000$ , Fisher's exact test) CD10 양성 종양들 대부분이 소수의 종양세포에서 국소적인 양성반응을 보였고 등급2에 해당하는 미만성 양성반응을 보인 예는 BCC의 경우 51예 중 2예(3.9%), SCC의 경우 40예 중 2예(5%)에 불과하여 두 종양 간에 차이가 없었다 ( $p=1.000$ , Fisher's exact test) (Fig. 3).

### IV. 고찰

Desmoglein(dsg)은 desmosomal cadherin의 한 family이며 표피의 주된 4가지 dsg 단백질로는 dsg1, dsg2, dsg3, dsg4가 있다. 정상 표피에서 dsg1과 dsg3은 조직학적 분화에 따른 분포양상을 보인다. 즉, dsg3은 주로 기저세포층에 분포하는 반면 dsg1은 분화된 상층부에서 주로 관찰된다.<sup>8</sup> 따라서 BCC는 dsg1 음성, dsg3 양성의 면역형을 보이고 반대로 SCC는 dsg1 양성, dsg3 음성의 면역형을 보일 것으로 기대하였으나 연구결과 예측과 달리 BCC의 경우 dsg1, dsg3 두 가지 표지자 모두에 대해 대부분 음성을 보였고 SCC는 두 가지 표지자 모두에 대해 대부분 양성을 보였다. Dsg1의 양성율은 BCC에서

0%, SCC에서 70%로 의미 있는 차이를 보였으나 51%이상의 종양세포에서 미만성으로 양성반응을 보인 예는 SCC의 20%에 불과하여 편치생검처럼 제한된 검체에서는 BCC와의 감별에 있어 그 유용성이 떨어질 것으로 생각한다. 반면 dsg3의 경우 양성율이 BCC 17.7%, SCC 95%로 유의한 차이가 있고 미만성으로 양성반응을 보인 예도 각각 BCC 2%, SCC 82.5%로 유의한 차이를 보여 편치생검 검체에도 유용하게 사용될 수 있을 것으로 생각한다. 현재까지 피부의 BCC 및 SCC에서 dsg1 및 dsg3의 발현에 대한 연구는 거의 없었다. Dsg1과 dsg3를 한꺼번에 검출하는 일차 항체를 사용한 연구에서<sup>9</sup> 62예의 피부 SCC중 51예(82.26%)가 양성을 보인 것으로 보고된 바 있는데 본 연구에서 dsg1 또는 dsg3 둘 중 한가지 이상에서 양성을 보인 예는 40예의 SCC 중 38예(95%)로 다소 높은 양성율을 보였다. 한편, 16예의 BCC와 12예의 피부 SCC를 대상으로 한 연구에서<sup>10</sup> dsg1의 발현율이 BCC 68.8%, SCC 66.7%로 보고되어 SCC의 경우는 본 연구와 유사하였으나 BCC의 경우 큰 차이를 보였다. 염색에 사용된 일차항체가 본 연구에서 사용한 것과 다르므로 일차항체의 민감도에 따른 차이일 가능성이 있으나 추후 연구를 통하여 이에 대한 검증이 필요하다고 생각한다.

Ber-EP4는 내배엽 유래 샘상피 표면에 존재하는 당단백질의 에피토프(epitope)에 결합하는 항체로 샘암종과 중피종의 감별에 유용한 표지자이며 EMA는 우유 지방방울막에 존재하는 당단백질로서 대부분의 정상 및 악성 상피세포에서 발현되는 표지자이다.<sup>11</sup> 최근 Ber-EP4와 EMA가 BCC와 SCC의 감별에 유용하며 BCC는 Ber-EP4 양성, EMA 음성 면역형을 보이고 SCC는 Ber-EP4 음성, EMA 양성 면역형을 보인다는 연구결과들이 보고되었다.<sup>2-5</sup> 본 연구결과도 이 보고들과 유사하게 BCC 30예 모두 EMA에 음성, Ber-EP4에 양성이었으며, SCC의 경우 EMA에 87.5%, Ber-EP4에 7.5%의 양성율을 보여 두 가지 항체 모두 BCC와 SCC의 감별 진단에 유용한 것으로 나타났다. 미만성 양성반응을 보인 비율도 EMA의 경우 BCC 0%, SCC 62.5%였고 Ber-EP4의 경우 BCC 96.7%, SCC 7.5%로 각각 의미있는 차이( $p=0.000, p=0.000$ , 카이제곱검정)를 보여 편치생검 검체의 감별진단에도 dsg3와 더불어 유용하게 사용될 수 있다고 생각한다.

CD10은 제II형 세포 표면 아연 금속단백분해효소로 다양한 백혈병 및 림프종의 진단과 분류에 유용한 항체이며 모낭, 땀샘, 피지선 등 피부 부속기에서도 발현되는 것으로 알려져 있다.<sup>11</sup> 최근 CD10이 BCC와 SCC의 감별진단에 유용하다는 몇몇 보고가 있었으나<sup>6,7</sup> 본 연구결과 BCC의 70.6%, SCC의 30%에서 CD10이 발현되어 BCC에서의 발현율이 더 높았지만 미만성으로 양성반응을 보이는 비율은 각각 3.9%와 5%로 실험에 사용된 다른 4가지 항체에 비하여 유용성이 떨어진다고 생각한다.

## V. 결론

51예의 BCC와 40예의 SCC를 대상으로 면역조직화학염색을 시행하여 dsg1, dsg3, EMA, Ber-EP4, 및 CD10 모두 BCC와 SCC의 감별진단에 유용한 면역표지자로 사용할 수 있다는 결과를 얻었다. 특히 dsg3, EMA, Ber-EP4는 편치생검과 같은 제한된 검체에서도 유용하여 Ber-EP4 양성인 경우 dsg3 또는 EMA 음성인 경우 BCC로, Ber-EP4 음성인 경우 dsg3 또는 EMA 양성인 경우 SCC로 진단할 수 있을 것으로 생각한다.



## 참고문헌

1. LeBoit PE, Burg G, Weedon D, Sarasin A: Keratinocytic tumours. In LeBoit PE, Burg G, Weedon D, Sarasin A (eds): Pathology and genetics of skin tumours. Lyon, IARCPress, 2006, p 9-48
2. Sramek B, Lisle A, Loy T: Immunohistochemistry in ocular carcinomas J Cutan Pathol 35:641-6, 2008
3. Beer TW, Shepherd P, Theaker JM: Ber EP4 and epithelial membrane antigen aid distinction of basal cell, squamous cell and basosquamous carcinomas of the skin. Histopathology 37:218-23, 2000
4. Tellechea O, Reis JP, Domingues JC, Baptista AP: Monoclonal antibody Ber EP4 distinguishes basal cell carcinoma from squamous cell carcinoma of the skin. Am J Dermatopathol 15:452-5, 1993
5. Swanson PE, Fitzpatrick MM, Ritter JH, Glusac EJ, Wick MR: Immunohistologic differential diagnosis of basal cell carcinoma, squamous cell carcinoma, and trichoepithelioma in small cutaneous biopsy specimens .J Cutan Pathol 25:153-9,1998
6. Yada K, Kashima K, Daa T, Kitano S, Fujiwara S, Yokoyama S: Expression of CD10 in basal cell carcinoma. Am J Dermatopathol 26:463-71, 2004
7. Wagoner J, Keehn C, Morgan MB: CD-10 immunostaining differentiates superficial basal cell carcinoma from cutaneous squamous cell carcinoma. Am J Dermatopathol 29:555-8, 2007

8. Szegedi A, Payer E, Czifra G, Toth BI, Schmidt E, Kovacs L, Blumberg PM, Biro T : Protein kinase C isoenzymes differentially regulate the differentiation-dependent expression of adhesion molecules in human epidermal keratinocytes. *Exp Dermatol* 18:122-9, 2009
  
9. Kronic AL, Garrod DR, Smith NP, Orchard GS, Cvijetic OB: Differential expression of desmosomal glycoproteins in keratoacanthoma and squamous cell carcinoma of the skin: an immunohistochemical aid to diagnosis. *Acta Derm Venereol* 76:394-8, 1996
  
10. Tada H, Hatoko M, Tanaka A, Kuwahara M, Muramatsu T: Expression of desmoglein I and plakoglobin in skin carcinomas. *J Cutan Pathol* 27:24-9,2000
  
11. Juan Rosai: Special techniques in surgical pathology. In Houston M (ed): *Rosai and Ackerman' s surgical pathology*. Edinburgh, Mosby, 2004, p 37-91

### Legend

Table 1. Results of immunohistochemistry

Antibody	Basal cell carcinoma				Squamous cell carcinoma			
	0 (%)	1 (%)	2 (%)	Total	0 (%)	1 (%)	2 (%)	Total
Dsg1	51 (100)	0 (0)	0 (0)	51	12 (30)	20 (50)	8 (20)	40
Dsg3	42 (82.4)	8 (15.7)	1 (2)	51	2 (5)	5 (12.5)	33 (82.5)	40
EMA	30 (100)	0 (0)	0 (0)	30	5 (12.5)	10 (25)	25 (62.5)	40
Ber-EP4	0 (0)	1 (3.3)	29 (96.7)	30	37 (92.5)	0 (0)	3 (7.5)	40
CD10	15 (29.4)	34 (66.7)	2 (3.9)	51	28 (70)	10 (25)	2 (5)	40

Dsg1, desmoglein1; Dsg3, desmoglein3; EMA, epithelial membrane antigen

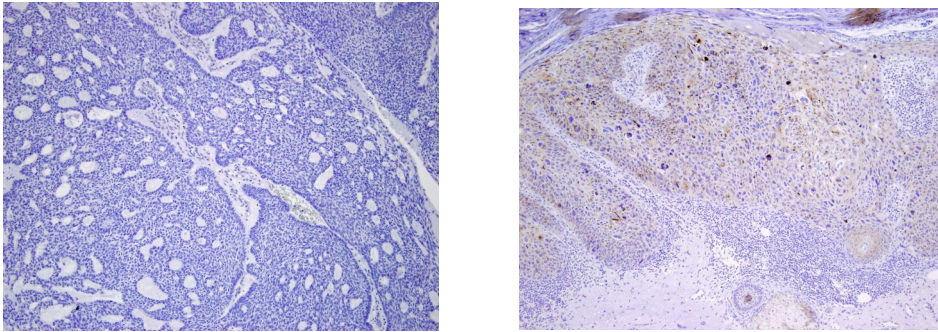
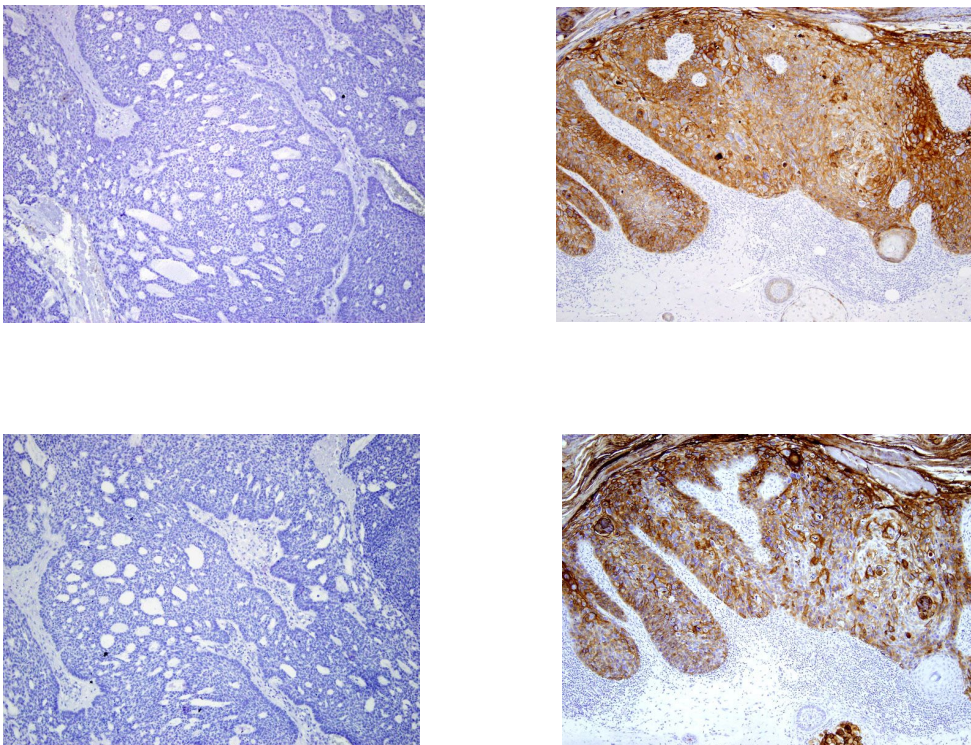


Figure 1. Immunohistochemical stain for desmoglein1. Basal cell carcinoma (left) reveals no immunoreactivity and squamous cell carcinoma (right) shows focal positive reaction (x100).



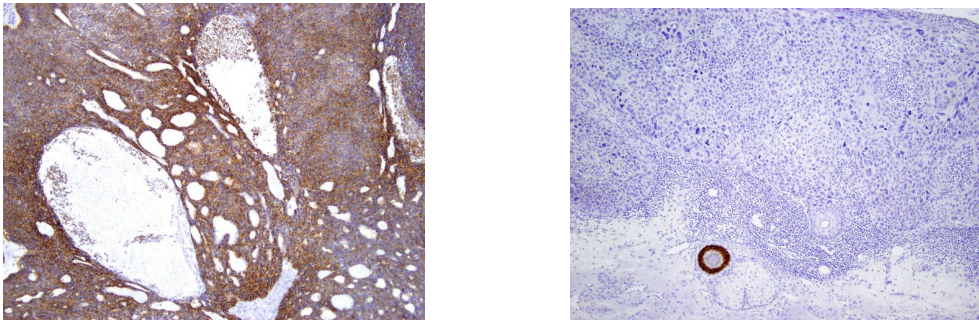


Figure 2. Immunohistochemical stain for desmoglein3 (dsg3), epithelial membrane antigen (EMA) and Ber-EP4. Basal cell carcinoma shows diffuse immunoreactivity for Ber-EP4 (left, lower), but no immunoreactivity for dsg3 (left, upper) and EMA (left, middle). In contrast, squamous cell carcinoma reveals diffuse immunoreactivity for dsg3 (right, upper) and EMA (right, middle), but no immunoreactivity for Ber-EP4 (right, lower) (x100).

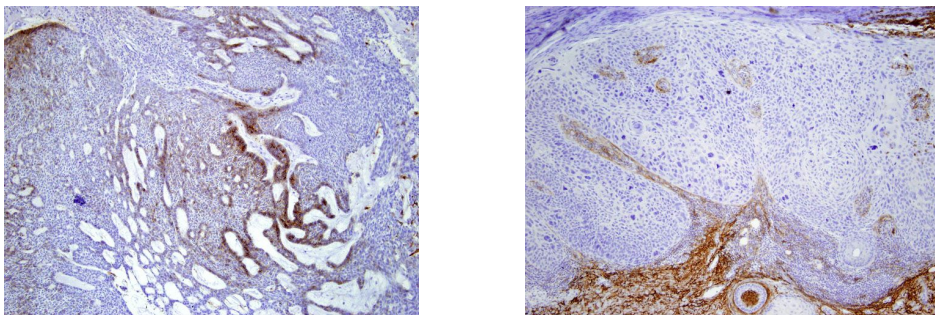


Figure 3. Immunohistochemical stain for CD10. Basal cell carcinoma (left) shows focal positive reaction and squamous cell carcinoma (right) reveals no immunoreactivity (x100).

<b>저작물 이용 허락서</b>					
학 과	의학과	학 번	20067366	과 정	박사
성 명	한글: 조안영    한문 : 曹安永    영문 : Cho An Young				
주 소	광주광역시 동구 학동 대주피오레힐즈 101동 1401호.				
연락처	E-MAIL : choan02@naver.com				
논문제목	한글 : 피부의 기저세포암종과 편평상피세포암종의 감별진단에서 desmoglein1, desmoglein3, epithelial membrane antigen, Ber-EP4 및 CD10 면역조직화학염색의 유용성				
	영문 : Differential Expression of Desmoglein1, Desmoglein3, Epithelial Membrane Antigen, Ber-EP4 and CD10 in Basal Cell Carcinoma and Squamous Cell Carcinoma of the Skin				
<p>본인이 저작한 위의 저작물에 대하여 다음과 같은 조건아래 조선대학교가 저작물을 이용할 수 있도록 허락하고 동의합니다.</p> <p style="text-align: center;">- 다                    음 -</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. 저작물의 DB구축 및 인터넷을 포함한 정보통신망에의 공개를 위한 저작물의 복제, 기억장치에의 저장, 전송 등을 허락함</li> <li>2. 위의 목적을 위하여 필요한 범위 내에서의 편집·형식상의 변경을 허락함. 다만, 저작물의 내용변경은 금지함.</li> <li>3. 배포·전송된 저작물의 영리적 목적을 위한 복제, 저장, 전송 등은 금지함.</li> <li>4. 저작물에 대한 이용기간은 5년으로 하고, 기간종료 3개월 이내에 별도의 의사 표시가 없을 경우에는 저작물의 이용기간을 계속 연장함.</li> <li>5. 해당 저작물의 저작권을 타인에게 양도하거나 또는 출판을 허락을 하였을 경우에는 1개월 이내에 대학에 이를 통보함.</li> <li>6. 조선대학교는 저작물의 이용허락 이후 해당 저작물로 인하여 발생하는 타인에 의한 권리 침해에 대하여 일체의 법적 책임을 지지 않음</li> <li>7. 소속대학의 협정기관에 저작물의 제공 및 인터넷 등 정보통신망을 이용한 저작물의 전송·출력을 허락함.</li> </ol> <p style="text-align: center;"> <b>동의여부 : 동의( 0 )    반대(    )</b> </p> <p style="text-align: center;">2009년    8월    일</p> <p style="text-align: center;">           저작자:    조 안 영                    (서명 또는 인)         </p> <p style="text-align: center;"><b>조선대학교 총장 귀하</b></p>					