KISEP Original Article
臨床耳鼻：第15卷 第1號 2004
J Clinical Otolaryngol 2004;15:109-118

비 · 부비동 반전성 유두종에 관한 새로운 Pathologic Grading System

부산대학교 의과대학 이비인후과학교실,[1] 병리학교실,[2]
클리브렌드 클리닉 병리학교실,[3] 클리브렌드 클리닉 이비인후과학교실[4]
노환중[1] · 이현순[1] · 박도윤[2] · Gary Procop[3]
Martin J Citardi[4] · Donald C Lanza[4]

A Novel Pathological Grading System of Sinonasal Inverted Papilloma

Hwan-Jung Roh, MD[1], Hyun-Sun Lee, MD[1], Do-Yoon Park, MD[2],
Gary Procop, MD[3], Martin J Citardi, MD[4] and Donald C Lanza, MD[4]
[1]Department of Otolaryngology and [2]Pathology, College of Medicine, Pusan National University, Busan, Korea
[3]Department of Pathology and [4]Otolaryngology and Communicative Disorders, Cleveland Clinic Foundation, Cleveland, Ohio, U.S.A.

－ABSTRACT－

Background：Despite textbook classifications for the varied forms of sinonasal papilloma, surgical pathologists nationwide often find it difficult to specifiy the histopathological nature of agiven papilloma. Moreover, previous reports of clinicopathological analysis of inverted papilloma (IP) to predict recurrence and associated malignancy has confusing issues and remains controversial. **Purpose**：To verify the existing histopathological classification of sinonasal papillomas, and to evaluate histologically the role of inflammation in the pathogenesis and ongoing neoplastic development of IP. Furthermore, this study proposes a novel pathological staging system for IP and suggests a hypothesis regarding its pathogenesis. **Materials and Methods**：Pathological and retrospective chart review was performed in 41 patients with sinonasal papillomas who underwent surgery between 1995 and 2001. **Results**：Sinonasal papillomas are classified as exophytic squamous papilloma (14 cases), IP (25 cases), and cylindrical papilloma (2 cases). The IP are staged as I (3/25), II (15/25), III (7/25), and IV (3/25) according to histopathological findings. Stage I is the earliest lesion having ciliated respi-ratory epithelium with transition to squamous metaplasia or to matured squamous epithelium and can be easily confused with inflammatory polyp. Stage II is the most commonly found lesion. The surface mucosa has ciliated respiratory epithelium with partial loss and underlying squamous metaplasia resulting in exophytic growth. Nume-rous inflammatory cells such as polymorphonuclear leukocytes (PMNLs) and macrophages are present in the epithelium. The stroma shows active inflammatory cells infiltration and squamous metaplasia of ductal epithelium. Stage III is IP with dysplasia. The mucosa shows total loss of ciliated respiratory epithelium and the squamous metaplasia changes into stratified squamous epithelium containing atypical cells. Stage IV is IP with invasive squamous cell carcinoma that includes stage II and III lesions. **Conclusion**：Sinonasal papilloma is adequately classified according to exisitng descriptions. Moreover, IP can present in different histopathological stages within a given individual. IP can undergo dynamic transformation from a polyp-like appearance associated with inflammation to eventually become

논문접수일 : 2004년 4월 1일
심사완료일 : 2004년 5월 31일
교신저자 : 노환중, 602 - 739 부산광역시 서구 아미동 1가 부산대학교 의과대학 이비인후과학교실
전화 : (051) 240 - 7333 · 전송 : (051) 246 - 8668 E - mail : rohhj@pusan.ac.kr

squamous cell carcinoma (SCC). This novel staging system can be used a foundaion to further understand the pathogenesis of IP and can be used to predict its recurrence and associated malignancy. **(J Clinical Otolaryngol 2004;15:109-118)**

KEY WORDS : Inverted papilloma · Pathology · Paranasal sinus.

서 론

유두종은 비강과 부비동에서 가장 흔한 양성 종양으로 병리학적으로는 외반성 유두종(everted papilloma : 외장성 편평상피유두종 exophytic squamous papilloma, 버섯모양 유두종 fungiform papilloma), 반전성 유두종(inverted papilloma, IP : 이행세포유도종 transitional cell papilloma), 원주상 유두종(cylindrical papilloma)의 세가지로 분류되고 있다.[1-5] 그러나 국내외 많은 병원에서 보고되는 비 · 부비동 유두종에 관한 병리과 보고서에는 이러한 분류에 개의치 않고 아주 다양한 용어가 혼용 사용되고 있어 이비인후과 의사가 혼란스러운 경우가 많다.

이중 반전성 유두종(IP)은 높은 재발률과 악성과의 연관성이 있어 병리조직학적 분석을 통하여 재발과 악성화를 예측하고자 시도한 연구가 있어 왔다. 현재까지 이러한 분석을 통한 예측은 임상의나 병리의가 공통적으로 받아들이기에는 아직 논란의 여지가 있지만, 병리조직학적 관점에서 IP를 양성 IP, IP에 이형성증(dysplasia) 혹은 상피내암종(carcinoma in situ)가 동반된 형, IP와 침습적 편평상피암종(invasive squamous cell carcinoma)이 동반된 형으로 분류한 것은 받아들여지고 있다.

IP는 염증성 그리고 종양적 성격의 두 가지 특징을 가진 것으로 생각된다. 먼저 IP가 염증성 성격을 가진 종물임을 암시하는 임상적 소견으로는 환자의 대부분이 부비동염의 기왕력이 있고, 호발되는 기원부위로서 비강 측벽 특히 중비도라는 점이다. 중비도는 비강 호흡시 세균을 포함한 주위 환경 미생물이 제일 많이 통과되는 부위로서 염증성 비용이 호발하는 장소이다. 최근 부비동전산화단층촬영을 분석한 보고에 의하면 일측성 악성종양에 비하여 일측성 IP에서 의미있게 반대측에 증가된 연부조직 음영 즉 반대측에 비, 부비동 염증 소견을 가진다고 하였다.[6] 병리조직학적으로는 IP가 염증성 편평상피화생을 가진 염증성 비용이라고까지 주장한 보고도 있다.[3] 현재까지 IP에 관한 대부분의 기초 연구는 종양적 성격에 관한 것이다. 염증성 비용과 비교하여 증가된 상피의 증식과 감소된 세포자멸사(apoptosis),[7] 세포유전학적 방법을 이용하여 IP가 하나의 선조세포(progenitor cell)에서 기원한 단일클론성(monoclonal) 종양임을 보고[8]한 것은 종양의 특징을 뒷받침한다. 또한 정상 호흡원주상피에서 이행 혹은 편평화생, 편평상피, 이형성상피, 그리고 편평상피암종로 가는 단계적 조직학적 변화에 각각 해당된 유전적 변화를 필요로 하는 신생물적 성격을 가지고 있음을 시사한다. 뿐만 아니라 IP에서 편평상피 분화에 특징적인 사이토케라틴이 나타나며,[9][10] 편평상피암종 항원의 과발현이 IP의 90% 이상에서 나타난 것[11]은 비 · 부비동 IP의 발생은 다른 상기도의 악성종양 발생과 비슷한 특징을 가지고 있음을 암시한다.

IP의 이러한 두가지 특징으로부터 몇 가지 중요한 의문점을 가질 수 있다. IP의 발생에서 염증과정이 관여한다는 조직병리학적 증거가 있는가? IP가 어떻게 염증성 비용과 같은 양성 종물에서부터 편평상피암까지 다양한 역동적 변화를 나타낼 수 있는가? 악성종양으로 변화하기 전에 중간단계가 있는가? 있다면 조직의 표현형 변화(phenotypic change)와 상응하는 유전형 변화(genotypic change)는 무엇인가?

이러한 점들을 고려하면, IP의 병리변화와 발병기전을 이해하기 위하여 임상과 호흡기점막의 생리 그리고 병리학적 관점을 통합한 새로운 시각이 필요하다. 본 연구는 비, 부비동에 발생한는 유두종에서 기존의 분류 외에 다른 형태의 유도종이 존재하는지를 알고자 하였다. 또한 IP의 새로운 병리학적 분기를 제시하고 여기에서 과연 IP 발생에 염증 과정이 초기에 관여하는지 그리고 종양적 변화는 어떤 분기에서 일어나는지를 병리조직학적으로 검증하고자 하였다.

대상 및 방법

1995년 1월부터 2001년 1월까지 비, 부비동의 유두종으로 수술 받은 환자 중에서 조직검사상 " Schneiderian papilloma ", " sinonasal papilloma ", " squamous papilloma ", " benign squamous cell papilloma ", "benign papilloma with extensive squamous metaplasia ", benign Schneiderian squamous papilloma ", " unspecified papilloma ", " fungiform type squamous papilloma ", " inverting papilloma ", " transitional papilloma ", " cylindrical papilloma ", " sinonasla or Schneiderian papilloma with squamous dysplasia ", " squamous papilloma with atypia ", " squamous carcinoma in situ within IP ", and " SCC arising in IP "으로 보고된 총 41명의 조직 검체를 대상으로 하였다. 유두종증이나 비전정의 보통사마귀으로 생각되는 병변과 확실하게 언급되지 않는 보고는 제외시켰다. 재발한 경우 첫 수술의 병리조직보고가 유두종이라고 진단되지 않았다 하더라도 포함시켜 검토하였고, 두명의 검사자가 다음과 같은 관점으로 병리조직학적 검토를 하였다.

1. 성장 형태 : 내향성(endophytic) 또는 외향성(exophytic) 유무

2. 표면 상피(surface epithelium)

(1) 상피의 형태 : 편평상피화생, 편평상피화생을 동반한 섬모원주상피, 중 층편평상피, 종양성 원주상피

(2) 침윤된 세포의 형태 : 대식세포, 다형핵백혈구, 호산구 등

3. 간질(stroma)

(1) 부종의 존재

(2) 염증의 존재와 침윤된 염증 세포의 종류

(3) 림프소절의 존재

(4) 비만세포의 존재

(5) 장액점액선 : 장액점액선의 존재, 관상피내에 대식세포의 존재, 관상피내에 다형핵백혈구의 존재

(6) 기저막의 비후

(7) 고해상도 현미경하(HPF×40)하 호산구가 10개 이상 존재하는지

4. 이형성증(dysplasia)의 존재 : 경도, 중등도, 고도(상피내암종)

5. 기질침윤이 동반된 침윤성 암종의 존재

결 과

비부비동 유두종의 병리학적 분류

유두종의 성장형태와 표면상피에 따라 세 가지의 조직학형이 확인되었다.

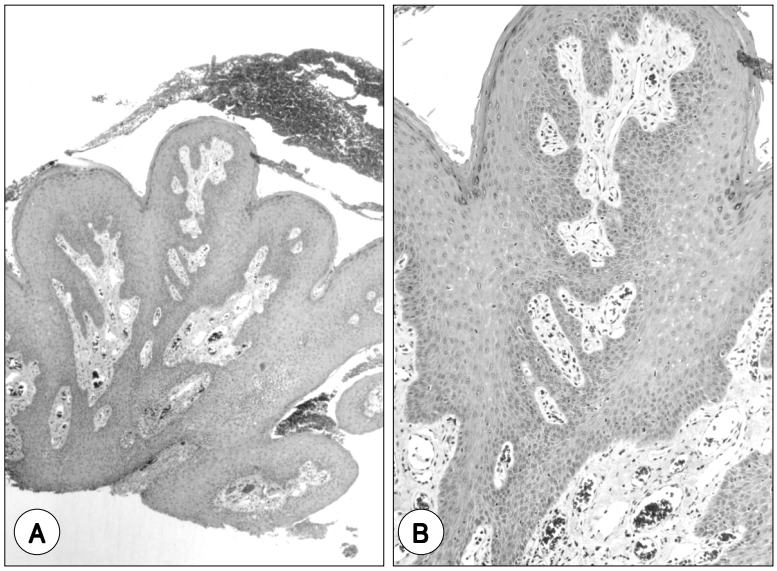

Fig. 1. Everted papilloma of nasal septum. Branching fronds of squamous epi-thelium arising from the nasal lining with connective tissue core (A, HE ×10), and koilocytosis (B, HE ×40).

외반성 유두종(Exophytic fungiform papilloma)

14예(14/41, 34.1%)가 외반성 유두종으로 분류되었으며 외반 증식성 또는 버섯 모양의 증식을 보였다. 9예는 비중격 점막, 5예는 비중격과 비전정의 이행부위에서 발생하였고, 결체조직중심을 가진 엽상체 형태로 나타났다. 표면의 상피는 중층편평상피세포로 구성세포는 기저세포에서 분화된 각질세포까지 나타났다. 상피에서 염증세포나 대식세포는 거의 발견되지 않았다. 기질은 섬유화되어 있었고, 염증소견과 함께 부종이 없거나 경도의 부종을 보였고, 장액점액선은 없었다(Fig. 1A). 4예에서 koilocytosis의 소견을 보였다(Fig. 1B).

원주상 유두종(Cylindric cell papilloma)

2예(2/41, 4.8%)가 중비도에서 발생한 원주상 유두종으로 분류되었다. 비점막은 얇은 유두상의 성장을 보였고, 원주형의 미세낭포성 호산구성 과립상피세포의 소견을 보였다(Fig. 2A). 배상세포는 존재하지 않았다. 상피에는 점액이나 nuclear debris를 포함하는 미세 낭포가 흔하게 나타났다(Fig. 2B). 점막과 점막하에는 장액점액선과 관이 많이 분포하였고, 1예에서는 악성변화를 보였다(Fig. 2C).

반전성 유두종(Inverted papilloma)

25예(25/41, 60.9%)가 반전성 유두종으로 진단되었고, 반전성 유두종과 외반성 유두종이나 원주상 유두종 사이의 중간적인 형태는 발견되지 않았다. 육안적으로는 폴립모양에서부터 폴립양의 점막과 폴립을 동반한 종괴의 형태까지 다양하게 나타났다.

반전성 유두종의 병리학적 병기

IP는 성장양상과 표면상피 뿐 아니라 기질의 상태(부종, 염증의 존재유무, 침윤한 염증세포의 종류, 림프소포, 장 · 점액선, 기저막의 비후), 이형성 유무, 암종과의 동반에 따라서 Table 1로 분류될 수 있다.

Stage Ⅰ

재수술을 시행한 증례 중에서 첫수술시 병리조직학적으로 " 염증성 폴립 ", " 편평상피화생을 동반한 양성 폴립 " 또는 " 만성염증을 동반한 호흡기점막 "으로 진단 받은 3예가 stage Ⅰ 이었다. 표면상피는 섬모원주상피 아래에 편평상피화생을 보였으며, 일부에서는 섬모호흡상피에서 편평상피화생으로 이행하는 소견을, 또 일부에서는 성숙한 중층편평상피로 이행하는 소견을 보였고(Fig. 3A and B), 편평상피화생을 보이는 상피가 내함하는 소견도 관찰되었다(Fig. 3C). 모든 례에서 상피에 다형핵백혈구와 대식세포의 침윤 소견을 관찰할 수 있었다. 기질은 염증세포가 침윤된 부종성의 염증성 폴립으로 보였다(Fig. 4D). 3예 모두 재수술시 시행한 조직검사에서 IP로 진단받았다.

Stage Ⅱ

Stage Ⅱ는 IP에 대한 전형적인 병리조직학적 변화를 보인 것으로 가장 흔하게 나타났다(15/25, 60.0%). 모든 례에서 내장성의 상피형태를 보였다(Fig 4A). 표면상피의 특징은 섬모원주상피가 편평상피화생위에 보이거나 섬모상피가 없는 반점상의 편평상피화생을 보였다. 모든 례에서 상피에 다수의 다형핵백혈구의 침윤 소견이 관찰되었고, 상피표면과 관에서는 변성된 핵의 조각을 포함하는 대식세포가 미세낭포속에서 관찰되었다(Fig 4B). 기질에는 모든 례에서 부종과 염증소견을 보였다. 대부분의 염증세포는 임파구(12/15), 다형핵 백혈구(9/15), 형

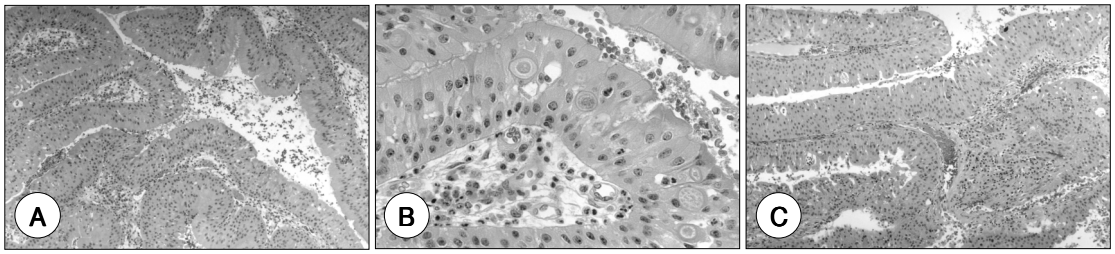

Fig. 2. Cylindic cell papilloma. Papillary eversion of respiratory columnar epithelium (A, HE ×10), hyperplastic respiratory epitheliumshowing intracytoplasmic luminae (B, HE ×40), and combined associated carcinoma (C, HE ×20).

Table 1. Histopathological findings of IP in each stage according to growth pattern, surface epthelium, stroma, and dysplasia (n=25)

Histopathological changes	Stage I (n=3)	Stage II (n=15)	Stage III (n=7)	Stage IV (n=3)
Growth Pattern				
- Exophytic	0	1*	1*	0
- Endophytic	0*	15	7	3
Surface Epithelium				
- Squamous metaplasia	3	15	5	3
- Columnar epithelium with cilia overlying squamous metaplasia	3	15	2	3
- Squamous epithelium, stratified	1	0	7	3
- Columnar epithelium, oncocytic	0	0	0	0
- PMNL present	3	15	6**	2**
- Macrophage present	3	15	3**	2**
Stroma				N/A
- Edema	3	15	6	
- Inflamation grade	I (3)	I(6), II(9)	I(5), II(2)	
- Most numerous inflamatory cells				
•PMNL	3	11	2	
•Eosinophil	1	2	2	
•Lymphocyte	1	12	6	
•Plasma cell	1	9	1	
- Lymph follicle present	0	5	3	
- Seromucinous gland	N/A	6	3	
•Squamous metaplasia of ductal epithelium		6	3	
•PMNL in ductal epithelium		6	2	
•Macrophages in ductal epithelium		6	3	
- Thickened basement membrane	0	1	2	
- Eosinophil (>10HPF)	0	3	2	
Dysplasia Grade	0	0	Mild (5) Mod (2)	0

* : A case showing both endophytic and exophytic pattern, but mostly endophytic, ** : The presence of PMNL and macrophage are very few and rare compared to stage II N/A : Non-applicable, I, II : Grade I, Grade II

질세포(9/15), 호산구(2/15)였다. 6예에서 기질에 점액장액선이 보였고, 관상피에 편평상피화생과 대식세포 및 다형핵 백혈구의 침윤이 관찰되었다. 두꺼워진 기저막과 고해상도 배율(×40)에서 10개 이상의 호산구를 관찰하기는 힘들었다.

Stage Ⅲ

7예(7/25, 28.0%)에서 stage Ⅱ 소견과 함께 표면상피의 이형성을 보였다. 모든 례에서 상피의 내장성 성장을 보였고 표면상피의 일부에서는 stage Ⅱ에 해당하는 소견을 보였으나 대부분에서 섬모호흡상피가 모두 소실되고 stage Ⅱ에서 보이던 편평상피화생은 중층편평상피로 바뀌었다(Fig. 5A and B). 비전형적인 세포가 상피에 나타났고, 대식세포와 다형핵백혈구는 stage Ⅱ에 비해 드물게 나타났다. 이형성 상피의 심한 정도에 따라 mild(5/7, 71.4%), moderate(2/7, 28.5%)로 나눌 수 있었고, severe (carcinoma in situ, CIS)는 없었다.

Stage Ⅳ

3예(3/25, 12.0%)에서 stage Ⅱ, Ⅲ 소견과 함께 침윤성 편평상피암이 동반되어 있었고, 이형성 편평상피는 암종 변화를 나타내어, 기저막을 뚫고 기질로 침윤하였다

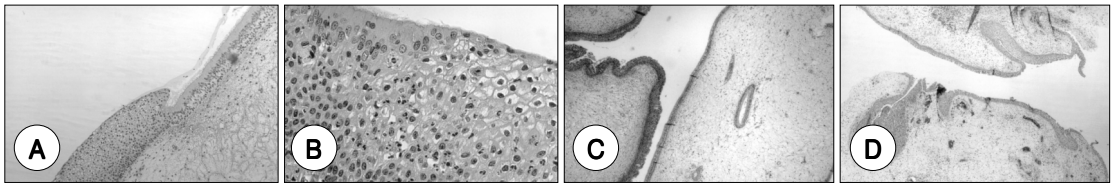

Fig. 3. Stage I of IP. The surface epithelium shows ciliated respiratory columnar epithelium with transition to squamous metaplasia (A, HE ×10) or to matured stratified squamous epithelium (B, HE ×40). Some area stared endophytic growth of surface epitheliumwith squamous metaplasia (C, HE ×10). The stroma shows edematous with inflammatory cell infiltration as an inflammatory polyp, but the surface epithelium shows extensive squamous metaplasia (D, HE ×10).

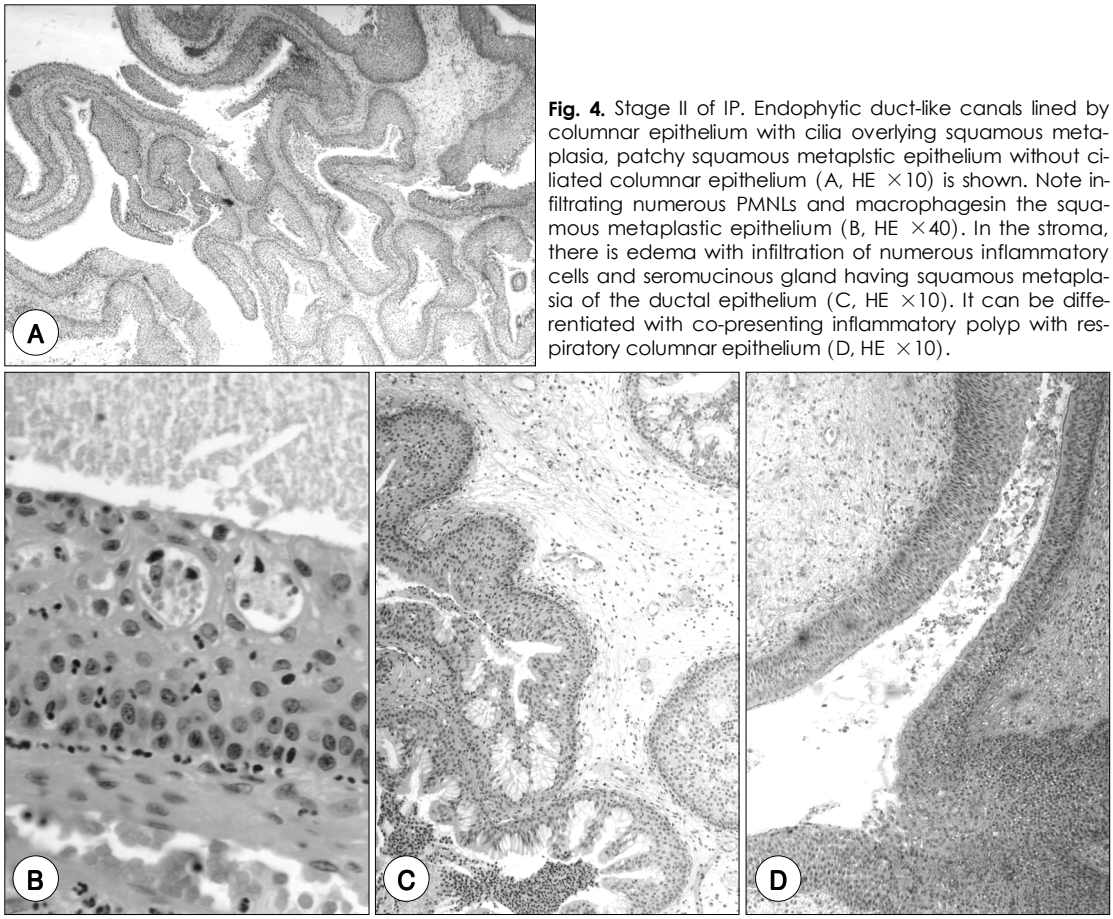

Fig. 4. Stage II of IP. Endophytic duct-like canals lined by columnar epithelium with cilia overlying squamous metaplasia, patchy squamous metaplstic epithelium without ciliated columnar epithelium (A, HE ×10) is shown. Note infiltrating numerous PMNLs and macrophagesin the squamous metaplastic epithelium (B, HE ×40). In the stroma, there is edema with infiltration of numerous inflammatory cells and seromucinous gland having squamous metaplasia of the ductal epithelium (C, HE ×10). It can be differentiated with co-presenting inflammatory polyp with respiratory columnar epithelium (D, HE ×10).

(Fig. 6). 일부분에서 stage Ⅱ, Ⅲ 소견이 동반 관찰되었다.

고 찰

IP의 악성변화나 재발을 예측하는 지표를 위한 대부분의 연구는 병리조직분석을 통하여 시도하였지만 아직 논란이 많아 광범위하게 받아들여지고 있지 않다.[1-4] 하지만 IP의 진행은 단계적인 조직학적 변화 즉 원주형의 호흡상피가 점차적으로 편평상피화생 같은 이행상피로 바뀌고, 계속해서 편평상피, 이형성증으로 진행하다가 상피내 암종, 침윤성 편평상피세포암으로 변화한다는 점에서

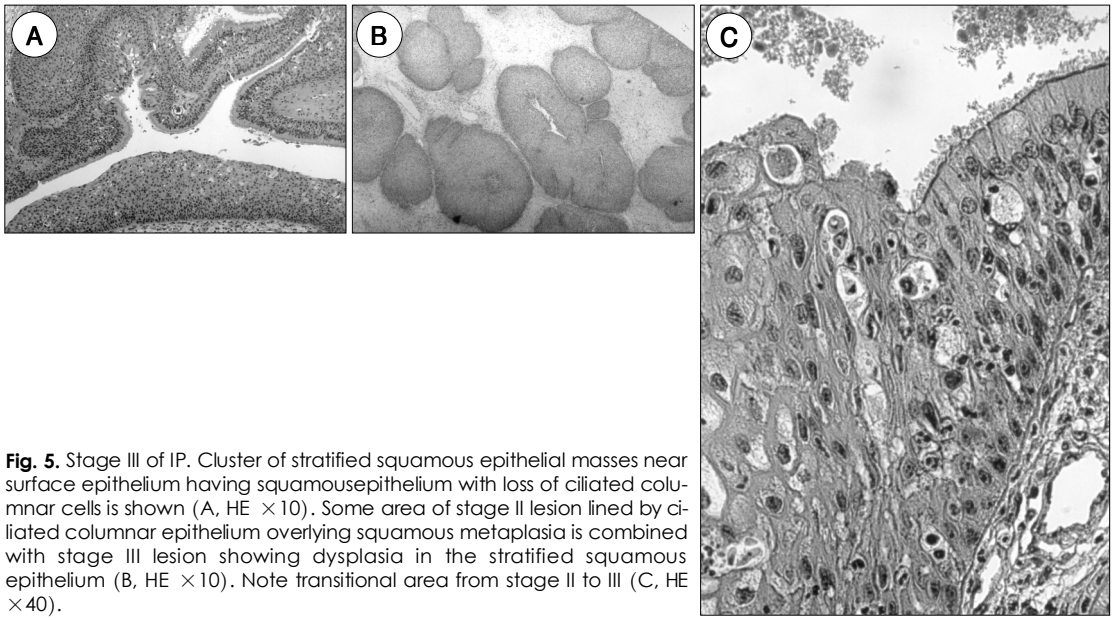

Fig. 5. Stage III of IP. Cluster of stratified squamous epithelial masses near surface epithelium having squamousepithelium with loss of ciliated columnar cells is shown (A, HE ×10). Some area of stage II lesion lined by ciliated columnar epithelium overlying squamous metaplasia is combined with stage III lesion showing dysplasia in the stratified squamous epithelium (B, HE ×10). Note transitional area from stage II to III (C, HE ×40).

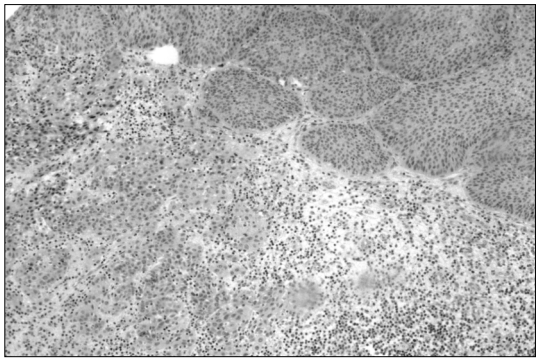

Fig. 6. Stage IV IP. Dysplastic squamous epithelial nests and invasive squamous cell carcinoma into the stroma is shown.

는 의견일치를 보이고 있다.[1-4)9)]

Stage Ⅰ 병변은 조직학적으로 "편평상피화생을 포함하는 염증성 폴립" 또는 "중등도 내지 고도의 염증을 보이는 호흡상피"로 오진될 수 있다. 염증성 폴립의 표면 상피는 호흡상피의 형태이며 마찰, 외상, 감염, 기류노출 등에 의하여 편평상피화생성 변화를 보일 수 있어, stage Ⅰ IP가 염증성 폴립과 유사할 수 있다.[3)] 하지만 염증성 폴립에 비해 IP의 화생성 변화의 정도가 심하여 편평상피화생을 보이는 세포가 12층 이상이면 초기 IP를 의심할 수 있다.[4)] 이런 경우 병리보고가 염증성 폴립으로 나오더라 하더라도 환자의 주의 깊은 술후 경과 관찰이 필요하다. 초기의 IP는 위중층섬모원주상피에서 편평상피화생 또는 성숙한 편평상피로 이행하는 조직소견을 보이며, 일부에서 표면상피가 편평상피화생과 함께 내향성 성장을 보이기도 한다. 표면상피의 내향성 성장은 stage Ⅱ에서 더욱 확실히 나타나며 깊어진다. 비강 폴립에서 상피 일부분이 내함을 보이거나 편평상피화생의 층수가 12층 이상인 경우 stage Ⅰ IP를 의심할 수 있다.

Stage Ⅰ, Ⅱ의 특징적인 소견으로 임파구, 다형핵 백혈구, 형질세포, 호산구와 같은 염증세포의 간질침윤, 그리고 다형핵백혈구와 대식세포의 표면상피와 관상피내 침윤을 들 수 있으며, 여기서 간질에서 상피로 다형핵백혈구의 이동을 의심할 수 있는 소견이 초기 IP에서 염증의 역할을 추측할 수 있는 부분이다. 또한 표면상피와 관상피에 존재하는 미세낭포를 가진 세포가 대식세포라는 사실은 미생물에 의한 염증이 IP의 병인에 관여함을 시사한다.[3)] 흥미롭게도 stage Ⅱ 병변에서도 표면상피와 간질 장액점액선 관상피에도 stage Ⅰ과 같은 소견을 보이므로 편평상피화생이 있는 초기 IP의 발생에 염증 반응이 상당히 관여함을 시사하였다.

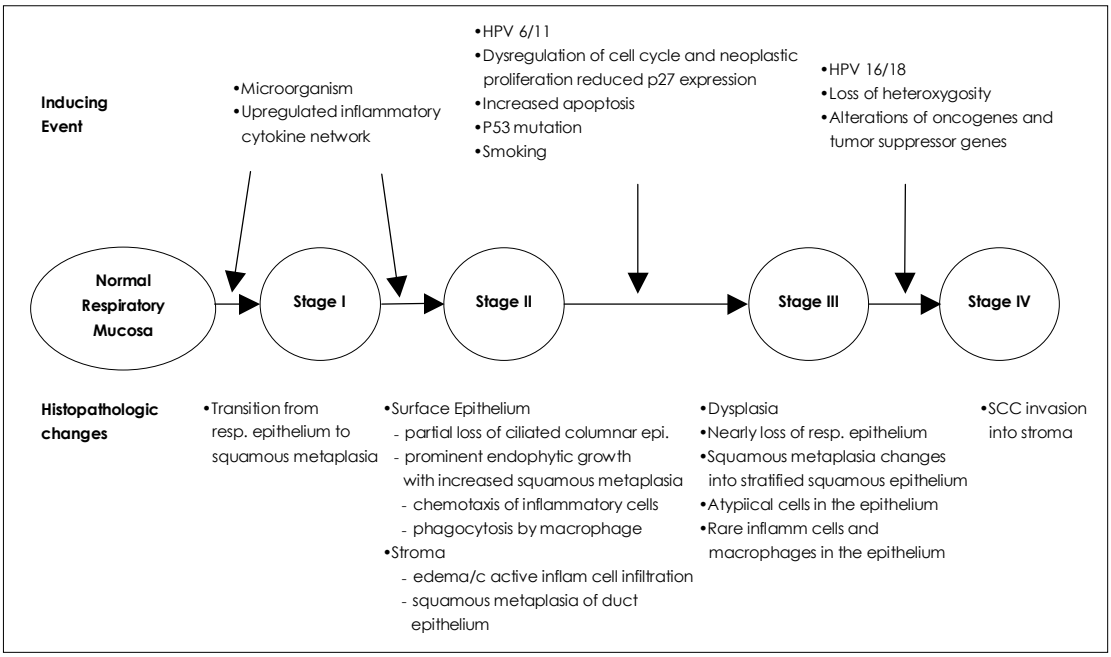

Fig. 7. Hypothesis regarding multistep development of sinonasal inverted papilloma and its carcinogenesis.

Stage II 병변은 IP의 전형적인 조직학적 변화 즉 호흡상피 밑에 편평상피화생을 가지면서 내장성 성장을 하는 소견을 보인다. 만일 수술시 수술안전역이라 생각되는 주변의 정상점막을 조직검사하여 편평상피화생소견을 보이면, 이는 술후 IP의 재발가능성이 높음을 암시한다.[1)5)] 즉 이 부분에 술후 염증이 남아 있거나 염증성 매개체에 의해 자극을 받으면 다시 상피가 내장성 성장을 할 수 있다. 만일 편평상피화생을 보이는 세포가 종양성 변화를 초래할 정도의 유전학적 변화를 이미 가지고 있고 단일선조세포에서 유래했다면 수술 후 국소 재발은 clonal spread에 의한다. 편평상피화생은 성숙분화세포가 그 조직에는 있어서 안되는 다른 성숙분화세포로 변화하는 것을 의미하는데, 암성 변화는 이런 편평상피화생에 생길 수 있으며 기도 특히 기관지에서 편평상피화생은 초기의 전구성 암성변화로 생각되고 있다. 편평상피화생을 유발하는 유해한 자극은 유전적 이상과 cell cycle조절에 중요한 단백질의 변화에 의하며, 이런 유전자형 변화(genotypic change)가 축적되면 표현형의 변화(phenotypic change)가 초래되어 이형성증, 상피내 암종 나아가 침윤성 상피세포암으로 발전 할 수 있다. 최근 연구 결과에 의하면, IP의 악성종양성 변화는 HPV의 감염뿐만 아니라, p27KiP1 발현 감소,[9)] apoptosis의 감소,[13)] p53 과다발현,[14)15)] chromosome 3p, 9p21, 11q13,1 3q11, 17p13에서 이형접합의 소실(loss of heterozygosity)8)과 관련이 있다. 이런 것은 모두 IP가 악성으로 진행하는 일종의 행진(march)에 필요한 유전학적 변화(genetic events)라 할 수 있다.

Stage III병변은 표면점막의 호흡섬모원주상피가 대부분 소실되고, stage II에서 보이던 편평상피화생이 비전형적인 세포를 포함하고 있는 편평상피로 바뀌고 일부에서 이형성의 상피 소견을 보인다. 표면점막의 호흡섬모원주상피가 소실된다는 것은 호흡기 점막이 지닌 본연의 물리적, 화학적 방어벽의 소실이라는 점에서 의미를 가진다. 호흡기 점막은 위중층섬모원주상피 위에 박테리아, 진균, 바이러스의 방어효과가 있는 defensin, secretory leukocyte protease inhibitor, lactoferin, lysozyme, secretory IgA 등을 포함한 점액막층이 덮혀있다.[16)] HPV의 감염은 이러한 정상 호흡원주섬모상피가 없는 부분을

통하여 일어날 수 있다. IP에서 HPV의 발현빈도가 0~86%로 검사실과 검출방법에 따라 다르게 보고 됨은 IP의 각 stage에 따른 이러한 조직 변화를 고려하지 않고 연구한데서 기인한 것으로 사료된다. 흥미롭게도 양성 IP에서 HPV6/11이, 이형성증 또는 악성이 동반된 IP에서 HPV 16/18이 검출된 것은 HPV가 각 stage별로 다른 기전으로 IP 발생에 관여함을 시사한다.[17)]

Stage IV는 침윤성 편평상피암과 stage II, III 병변이 공존하고 있어 병리조직학 진단명은 "IP에서 발생한 편평상피암"이며, 빈도는 5~27%로 synchronous 또는 metachronous tumor의 형태로 나타한다.[18)] synchronous tumor는 동일 수술검체에서 IP와 상피세포암이 같이 존재하는 것을 의미하고, metachronous tumor는 첫 수술에서는 IP만 존재했으나 추후에 편평상피세포암이 첫 IP가 발생한 위치에서 재발한 경우를 의미한다.[18)] 본 연구 대상에서는 metachronous 종양은 없고 synchronous 종양만 있었다. IP가 흡연과 관계가 있음을 보고한 역학적 연구[19)] 그리고 IP가 다른 두경부 악성종양을 높은 빈도에서 동반할 경우 이때는 흡연이 주 원인이라는 연구[20)]가 담배와 IP의 연관성을 설명한다. 이처럼 IP가 상부기도 악성종양처럼 다단계 악성변화를 하고 흡연에 의해 영역암화(field tumorization)의 특징을 가지는 것은 IP에서 편평상피암이 metachronous로 발생할 수 있는 기전으로 설명할 수 있다. IP 진단후 metachronous 편평상피암이 발생하는 시기는 첫 수술 후 6개월에서 13년 정도이다.[18)]

IP의 다단계적인 발생에 관한 문헌적 고찰과 더불어 본 연구의 병리학적인 새로운 grading system을 종합하여 Fig. 7과 같은 IP 발생에관한 도식화된 가설을 제시하고자 한다. 이는 향후에 IP 발생에 관한 보다 깊은 연구가 필요하며 이에 도움을 줄 수 있을 것으로 사료된다.

중심 단어 : 반전성 유두종 · 병리 · 부비동.

이 논문은 2003년도 부산대학교병원 의학연구소 연구비(2003-09)에 의하여 연구되었음.

REFERENCES

1) Hyams VJ. *Papilloma of the nasal cavity and paranasal sinuses: A clinicopathological study of 315 cases. Ann Otol Rhinol Laryngol 1971;80:192-206*
2) Nielsen PL, Buchwald C, Nielsen LH, Tos M. *Inverted papilloma of the nasal cavity: Pathological aspects in a follow-up study. Laryngoscope 1991;101:1094-101.*
3) Michaels L, Young M. *Histogenesis of papillomas of the nose and paranasal sinues. Arch Pathol Lab Med 1995;119:821-6.*
4) Batsakis JG. *The pathology of head and neck tumors: Nasal cavity and paranasal sinuses, part 5. Head & Neck 1980;2:410-9.*
5) Michael L. *Papilloma. In Ear, Nose and Throat Histopathology. Michael L (Ed). New York: Springer-Verlag;1986. p.165-70.*
6) Orlandi RR, Rubin A, Terrell JE, Anzai Y, Bugdaj M, Lanza DC. *Sinus inflammation associated with contralateral inverted papilloma. Am J Rhinol 2002;16:91-5.*
7) Guichard C, Gilain L, Abd-Al Samad I, Piron G, Brugel L, Escudier E, *et al. Epithelial proliferation, apoptosis, and apoptosis inhibition in inverted papillomas. Laryngoscope 1998;108:716-20.*
8) Califano J, Koch W, Sidransky D, Westra WH. *Inverted sinonasal papilloma: A molecular genetic appraisal of its putative status as a precursor to squamous cell carcinoma. Am J Pathol 2000;156:333-7.*
9) Schwerer MJ, Sailer A, Kraft K, Maier H. *Cell proliferation and p27 Kip1expression in endophytic Schneiderian papillomas. Lar-yngoscope 2002;112:852-7.*
10) Schwerer MJ, Kraft K, Baczako K, Maier H. *Coexpression of cytokeratins typical for columnar and squamous differentiation in sinonasal papillomas. Am J Clin Pathol 2001;115:747-54.*
11) Yasumatsu R, Nakashima T, Kuratomi Y, Hirakawa N, Azuma K, Tomita K, *et al. Serum squamous cell carcinoma antigen is a useful biologic marker in patients with inverted papillomas of the sinonasal tract. Cancer 2002;94:152-8.*
12) Lee JS, Lippman SM, Benner SE, Lee JJ, Ro JY, Lukeman JM, *et al. Randomized placebo-controlled trial of isotretinoin in chemoprevention of bronchial squamous metaplasia. J Clin Oncol 1994;12:937-45.*
13) Mirza N, Nofsinger YC, Kroger H, Sato Y, Furth EE, Montone KT. *Apoptosis and p53 in inverting papilloma of the sinonasal tract. Am J Rhinol 1999;13:427-34.*
14) Schwerer MJ, Sailer A, Kraft K, Baczako K, Maier H. *Differentiation-related p53 proteinexpression in nondysplastic sinonasal inverted papillomas. Am J Rhinol 2001;15:347-51.*
15) Caruana SM, Zwiebel N, Cocker R, McCormick SA, Eberle RC, Lazarus P. *P53 alteration and human papilloma virus infection in paranasal sinus cancer. Cancer 1997;79:1320-8.*
16) Bevins CL. *Scratching the surface: Inroads to a better understanding of airway host defense. Am J Respir Cell Mol Biol 1999;20:861-3.*
17) Beck JC, McClatchey KD, Lesperance MM, Esclamado RM, Carey TE, Bradford CR. *Human papillomavirus types important in progression of inverted papilloma. Otolaryngol Head Neck Surg 1995;113:558-63.*

18) Lesperance MM, Esclamado RM. *Squamous cell carcinoma arising in inverted papilloma. Laryngoscope 1995;105:178-83.*
19) Phillips PP, Gustafson RO, Facer GW. *The clinical behavior of inverting papilloma of the nose and paranasalsinuses: Report of 112 cases and review of the literature. Laryngoscope 1990;100:463-9.*
20) Dictor M, Johnson A. *Association of inverted sinonasal papilloma with non- sinonasal head-and-neck carcinoma. Int J Cancer 2000;85:811-4.*