

비강 및 상악동의 도립 유두종에서 유래된 편평세포암 1례 (유세포계측검색의 추적관찰)

고려대학교 의과대학 이비인후-두경부외과학교실
최충식 · 이흥만 · 최 건 · 황순재

= Abstract =

A Case of Squamous Cell Carcinoma Arising from Inverted Papilloma in Nose and Paranasal Sinus—Follow-up with Flow Cytometry

Choong Sik Choi, M.D., Heung Man Lee, M.D., Geon Choi, M.D.,
Soon Jae Hwang, M.D.

*Department of Otolaryngology—Head and Neck Surgery, Korea University,
College of Medicine, Seoul, Korea*

Inverted papilloma has been known their specific characteristics of local aggressiveness, recurrence after prompt treatment and malignant transformation. The malignant transformation rate was variable from 2% to 53%. But there was no clinical prognostic indicator in their malignant potency. DNA flow cytometry may appreciate biologic behavior of the tumor. Clinicopathologic aspect of the tumor and the degree of aneuploidy is helpful to understand the malignant potency. Recently, the authors experienced the one case of maxillary squamous cell carcinoma arising from inverted papilloma, previously operated 4 times and reported with DNA flow cytometric results. It is suggested that DNA flow cytometry may be prognostic indicator in malignant transformation of inverted papilloma.

KEY WORDS : Inverted papilloma · Squamous cell carcinoma · Flow cytometry

서 론

비강 및 부비동에 발생하는 도립 유두종은 병리조직학적으로는 양성 종양이나 주위 연부 조직과 골조직으로의 침범 및 빈번한 재발과 악성 변화로 임상적으로는 악성종양으로 취급되고 있다. 특히 악성화는 저자들에 따라 3~54%로 보고하고 있다^{7,10,12,14,16} 그러나 종래의

병리조직학적 방법으로는 악성도를 평가하기가 어렵기 때문에 세포증식과 이행성을 평가하는 방법이 필요하다. 최근 저자들은 반전성 유두종으로 4차례 수술을 시행받은 환자에서 편평상피세포암으로 변화된 예에서 유세포계측검색(flow cytometry)을 이용하여 핵DNA량을 분석 비교하였기에 보고하는 바이다.

증례 보고

환자 : 김○집, 62세, 남자

초진일 : 1988년 2월 2일

주소 : 우측 비폐색

가족력 : 특이사항 없음

과거력 및 현병력 : 상기 환자는 내원 5년 전부터 우측 비폐색 증상이 있어 서울 모병원에서 우측 비용절제술을 시행받은 후 내원전 4년간 별다른 증상없이 지내다가 우측 비폐색으로 본원에 내원하여 조직 생검상 도립 유두종 진단받고 1988년 6월 30일 외측 비절개술(lateral rhinotomy)를 통하여 종양을 제거하였다. 별 증상이 없던 중 수술 1년후 부터

우측 비폐색 및 비루 증상있어 1991년 6월 21일에 다시 외측 비절개술을 통하여 재발한 종양을 제거하였다. 추적 관찰 중 동년 10월 부터 간헐적인 우측 볼의 종창을 호소하여 1992년 4월 28일 Caldwell-Luc씨 접근법으로 재발된 도립 유두종을 제거하였다. 1993년 5월 부터는 우측 비출혈이 간헐적으로 있어 외래 조직 생검상 도립 유두종으로 진단되어 1993년 9월 14일 외측 비절개술을 통하여 종양을 제거하였으며 병리조직검사상 편평상피암으로 진단되어 6주간 5760 cGy의 방사선 치료를 받았다.

이학적 소견 : 4 번째 입원시 전비경 검사 및 진단적 내시경 검사상 우측 하비갑개부위에

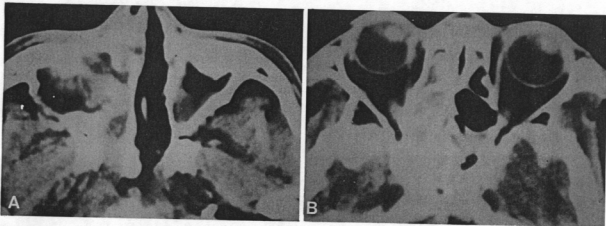


Fig. 1. Preoperative axial CT scan of first operation. Inhomogeneous soft tissue density mass is filled with right maxillary sinus(A) and ethmoid sinus(B).

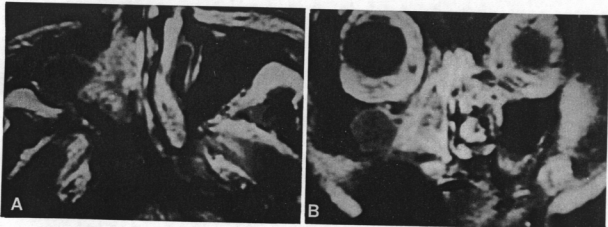


Fig. 2. Preoperative axial(A) and coronal(B) MRI scan of fourth operation. High signal echo density is visible on the medial side of right maxillary sinus and nasal cavity. Low signal echo density is considered as inflammatory mucosal lesion.

출혈성, 유두성 종물이 관찰되었다.

X-선 소견 : 초진시 시행한 컴퓨터 단층촬영에서 불균등한 연조직 음영이 우측 비강 및 상악동과 상악동에 보이며 상악동의 내측 및 외측벽을 압박하여 얇게 변화된 소견을 보였다 (Fig. 1). 네번째 수술전 시행한 자기 공명 영상상 T1과 T2상 중등도의 저신호 음영이 우측 비강과 상악동에서 관찰되었으며 T2상 좌측의 고신호 음영인 염증성 점막 소견과 구별이 되었다 (Fig. 2).

임상검사 소견 : 혈액검사, 뇨검사, 심전도 검사, 간기능 검사등은 정상 소견이었다.

수술 소견 : 네번째 수술에서는 첫번과 두번째와 마찬가지로 외측 비절개술로 우측 비강 및 상악동에 접근하였다. 우측 상악동과 이전의 파괴된 내측벽을 통해 백색을 띠는 출혈성, 유두상 종물이 관찰되어 제거하였으나 안와벽에는 섬유화되어 붙어있는 조직은 완전한 제거가 불가능 하였다.

병리조직학적 소견 : 두번째 수술의 광학 현미경 소견상 증식된 여러층의 상피 세포와 함께 기질내로의 유두양 내전이 있었으며 (Fig. 3 A) 세번째 수술의 조직에서는 전상피층에 걸친 분열하는 비전형 세포가 보이나 기질내로의 침윤은 없었다 (Fig. 4A). 네번째 수술에서는 비전형 세포의 기질내로의 침윤과 편평상피세포암종에서의 특징적인 각질의 진주상 (keratin pearl)을 볼 수 있었다 (Fig. 5A).

유세포 계측 검사 소견 : 두번째, 세번째와 네번째 수술에서 얻은 파라핀조직을 FAScan (Becton Dickson Co., USA)을 이용하여 측정하였고 Consort 30 (Becton Dickson Co., USA)로 분석하였다.

두번째 수술에서 얻은 조직에서는 이배체형 (diploidy)을 보였으며 G_0/G_1 은 79.0%, $S+G_2$ M은 21.0% 이었고 (Fig. 3B) 세번째 수술에서 얻은 조직에서도 역시 이배체형을 보였으며 G_0/G_1 은 73.7%, $S+G_2$ M은 26.3% 이었다 (Fig. 4 B). 네번째 수술에서 얻은 조직에서는 이수배 수체형 (aneuploidy)을 보였으며 G_0/G_1 은 56.5%, $S+G_2$ M은 43.5% 이었다 (Fig. 5B).

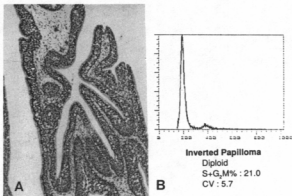


Fig. 3. Histopathologic picture(A) and DNA histogram(B) of second operation. Invagination of ciliated stratified squamous epithelium into the stroma which is a typical histopathologic finding of inverted papilloma was seen(A). The flow cytometric pattern was diploidy(B). (Number of cells analyzed is given an vertical axis and DNA content(channel number) is given on horizontal axis)

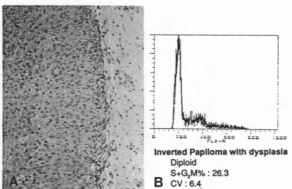


Fig. 4. Histopathologic picture(A) and DNA histogram(B) of third operation. The mitotic anaplastic cells was seen on the whole layer of epithelium but there was no evidence of invasion into the stroma (A). The flow cytometric pattern was diploidy(B).

고 찰

도립 유두종은 비강 및 점막에 발생하는 양성 상피 종양으로 조직학적 소견상 표면상피가 기저막에 기질내로 성장하는 종양학적인 특징

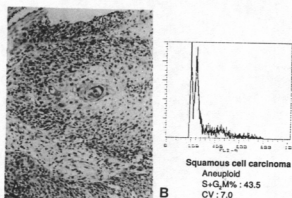


Fig. 5. Histopathologic picture(A) and DNA histogram(B) of fourth operation. The atypical cells invaded into the stroma and keratin pearl which is typical finding of squamous epithelium was seen(A). The flow cytometric pattern was aneuploidy(B).

을 가졌으며 인접 부위 조직의 광범위한 파괴 및 불충분한 절제술로 인한 높은 재발과 드물게는 악성 종양으로의 변화를 야기할 수 있어 그 생물학적인 발생기전에 대하여 많은 연구가 진행되어 왔다.

도립 유두종은 Ward에 의해 처음 기술되었으며 Billroth에 의해 Villiform cancer로 명명되었다¹⁷⁾. 그후에도 여러 학자에의해 여러가지 명칭으로 불리워졌으나 그 조직학적인 특징적인 소견으로 도립 유두종으로 규정지워지게 되었다.

남자에서 흔히 발생하며 그 비율은 2:1 내지 6.3:1 이라고 알려져 있으며 일부 10대 전후에 발생한 것을 보고한 예도 있지만⁸⁾ 보통 40대에서 60대 사이에 호발한다^{10,14,16)}.

증상은 대부분 일측성 비폐색을 호소하며 그 이외에 비출혈, 안구 돌출, 비루 및 안면통등이 있다^{10,14)}. 또한 흔히 침범되는 원발성 부위는 비측벽이며 부비동까지 침범되는 경우가 많다. 증비갑개, 하비갑개 등도 흔히 발생한다고 알려져 있다^{10,14)}.

원인은 아직 잘 알려지지 않았으나 만성 부비동염, 바이러스 감염, 흡연등의 환경적 요인과 알레르기등이 관련되어 있다^{14,16)}. 최근의 바

이러스 감염에 대한 연구에 의하면 후두와 비뇨생식계에 있어서 일반적으로 인체유두바이러스(HPV)가 원인이 된다고 하며¹⁸⁾, 6과11형은 양성 유두종에, 16과 18형은 악성이나 전암성 병변을 유발한다고 알려져있다¹⁵⁾. Brandwein등²⁰⁾은 정상소재감염형성(in situ hybridization)의 방법을 사용하여 이행성 반전성 유두종에서 HPV 소식자(probe)와 감염형성이 되는 것을 관찰하였으며, Syrjanen등¹⁹⁾은 HPV 11이 도립 유두종에서 가장 흔한 형이고 3례의 악성 병변에서 모두 HPV 16을 발견하였다. Fruta⁹⁾와 Kashima등¹²⁾은 정상소재 감염형성보다 다중효소연쇄반응(polymerase chain reaction)이 더 예민하다고 하였다.

일반적으로 재발은 병변의 범위 및 수술방법에 따라 차이가 있을 수 있지만 28%에서 74% 사이에 보고되어 있다^{10,14,16)}. 치료는 원칙적으로 근치 절제술(en bloc resection)로 지금까지 외측 비절개술과 내측 상악동절제술(maxillectomy)이 가장 좋다고 알려져 왔으나²⁴⁾ 이러한 수술에도 불구하고 재발율은 평균 20%나 되어 반드시 병변의 불완전한 절제가 재발의 원인이 아니며 근래에는 다병소성 병변의 존재가 재발의 원인이 된다고 보고있다^{11,16)}. 최근에는 비내시경 술기의 발달로 국한된 병변의 경우엔 병변의 완전한 제거가 가능하며 낮은 재발율을 보였다^{11,19)}.

도립 유두종의 악성화는 잘 알려져있는 사실이나 그 원인은 명확하지 않으며 저자들에게 따라 2%~53%로 보고하고 있으며 평균 10% 정도로 알려져있다^{7,10,12,14,16)}. 증상으로 악성화의 여부를 알수는 없지만 도립 유두종시 일측성 비폐색이 더 많고 악성증양을 동반할 때에는 비 출혈이 더 많으며 빨리 나타난다고 하였다^{7,12,14)}. Lawson등¹⁴⁾은 편평 상피세포암이 반전성 유두종에서 발생한 경우와 동시에 같이 존재하는 경우를 구별하는 것이 중요하다고 했으나 그 명확한 구분은 아직 알려지지 않았다. 앞에서 살펴본 HPV 16형에 대한 연구가 진행되었으나 모든 병변에서 찾을 수 있다는 증거는 밝혀지지 않았다. 또한 Kleim등¹³⁾은 정상소

재 감종형성과 유세포 계측검색을 이용하여 도립 유두종과 연관된 상악동 암과 연관이 없는 상악동 암과를 비교 분석하여 HPV 16형이 도립 유두종의 악성화에 관여하며 도립 유두종과 관련된 상악동암중에서 더 낮은 이수배수체형을 보인다고 하였다. 본 연구에서는 파라핀 포매표본을 이용한 유세포 계측검색에 의해 핵DNA량 분석을 하여 이배체형이 이수배수체형으로 변화하였고 또한 생물학적 증식능력을 나타내는 S기와 G₂M기의 합인 S+G₂M%가 증가되는 양상을 보아 유두종 상피세포의 증식능을 후향적으로 판단하여 생물학적 악성도를 분석할 수 있었다. 따라서 더 많은 예에서 이러한 유세포 계측검색을 이용하여 조기에 악성화의 정도를 판단할 수 있다면 환자의 치료방법의 선택과 예후판정에 큰 도움을 줄 수 있으리라 생각된다.

결 론

저자들은 4차례 재발된 도립 유두종이 편평상피암종으로 변화된 1례의 환자에서 병리조직학적 검사와 함께 유세포 계측검색을 이용하여 세포의 생물학적 악성도를 분석함으로써 예후 판정의 지표로 사용하였기에 보고하는 바이다.

References

- 1) Abramson AL, Steinberg BM, Winkler B : Laryngeal papillomatosis : clinical, histologic and molecular studies. *Laryngoscope* 97 : 678~685, 1987
- 2) Bielamowicz S, Calcaterra TC, Watson D : Inverting papilloma of head and neck. *Otolaryngol Head Neck Surg* 109 : 71~76, 1993
- 3) Brandwein M, Steinberg B, Thung S, et al : Human papillomavirus 6/11 and 16/18 in Schneiderian inverted papilloma. *Cancer* 63 : 1708~1713, 1989
- 4) Calcaterra TC, Thompson JW, Paglia DE : Inverting papillomas of the nose and paranasal sinuses. *Laryngoscope* 90 : 53~60, 1980
- 5) Crum CP, Nagai N, Levine R, et al : In situ hybridization analysis of HPV16 DNA sequences in early cervical neoplasia. *Am J Pathol* 123 : 174~182, 1986
- 6) Eavey RD : Inverted papilloma of the nose and paranasal sinus in childhood and adolescence. *Laryngoscope* 95 : 17~23, 1985
- 7) Feinmesser R, Gay I, Wiessel JM, et al : Malignant transformation in inverted papilloma. *Ann Otol Rhinol Laryngol* 94 : 39~43, 1985
- 8) Ferenczy A, Mitao M, Nigari N, et al : Latent papillomavirus and recurring genital warts. *N Engl J Med* 313 : 784~788, 1985
- 9) Furuta Y, Shinohara T, Sano K, et al : Molecular pathologic study of human papillomavirus infection in inverted papilloma and squamous cell carcinoma of the nasal cavities and paranasal sinuses. *Laryngoscope* 101 : 79~85, 1991
- 10) Hyams VJ : Papillomas of the nasal cavity and paranasal sinuses. A clinicopathological study of 315 cases. *Ann Otol Rhinol Laryngol* 80 : 192~206, 1971
- 11) Kamel R : Conservative endoscopic surgery in inverted papilloma. Preliminary study. *Arch Otolaryngol* 118 : 649~653, 1992
- 12) Kashima HK, Kessis T, Hruban RH, et al : Human papillomavirus in sinonasal papillomas and squamous cell carcinoma. *Laryngoscope* 102 : 973~976, 1992
- 13) Kleini PJ, Joensuu H, Siivonen L, et al : Human papillomavirus in sinonasal papillomas and squamous cell carcinoma.

- Laryngoscope 102 : 973~976, 1992
- 14) Lawson W, Bengier JL, Som P, et al : Inverted papilloma : An analysis of 87 cases. Laryngoscope 99 : 1117~1124, 1989
 - 15) McNab JCM, Walkinshaw SA, Cordiner JW, et al : Human papillomavirus in clinically and histologically normal tissue of patients with genital cancer. N Engl J Med 315 : 1052~1058, 1986
 - 16) Myers E, Fernau JL, Johnson JT, et al : Management of inverted papilloma. Laryngoscope 100 : 481~490, 1990
 - 17) Skolnik EM, Lowy A, Friedman JE : Inverted papilloma of the nasal cavity. Arch Otolaryngol 84 : 61~66, 1966
 - 18) Syrjanen S, Happonen RP, Virolainen E, et al : Detection of human papillomavirus(HPV) structural antigens and DNA types in inverted papillomas and squamous cell carcinomas of the nasal cavities and paranasal sinuses. Acta Otolaryngol 104 : 334~341, 1987
 - 19) Waitz G, Wigand ME : Results of endoscopic sinus surgery for the treatment of inverted papillomas. Laryngoscope 102 : 917~922, 1992