

# 인간유두종바이러스 감염과 연관된 구강내 편평상피세포암; 문헌고찰 및 증례보고

변준호<sup>1</sup> · 박봉욱<sup>1</sup> · 이정희<sup>2</sup> · 노규진<sup>3</sup> · 김종렬<sup>4</sup>

<sup>1</sup>경상대학교 의학전문대학원 치과학교실 구강악안면외과, 경상대학교 건강과학연구원,

<sup>2</sup>경상대학교 의학전문대학원 병리학교실,

<sup>3</sup>경상대학교 수의과대학 수의학과, <sup>4</sup>부산대학교 치의학전문대학원 구강악안면외과학교실

**Abstract** (J. Kor. Oral Maxillofac. Surg. 2007;33:548-553)

## ORAL SQUAMOUS CELL CARCINOMA ASSOCIATED WITH HUMAN PAPILLOMAVIRUS INFECTIONS; TWO CASES REPORT AND REVIEW OF THE LITERATURE

June-Ho Byun<sup>1</sup>, Bong-Wook Park<sup>1</sup>, Jeong-Hee Lee<sup>2</sup>, Gyu-Jin Rho<sup>3</sup>, Jong-Ryoul Kim<sup>4</sup>

<sup>1</sup>Department of Oral & Maxillofacial Surgery, School of Medicine and Institute of Health Sciences, Gyeongsang National University

<sup>2</sup>Department of Pathology, School of Medicine, Gyeongsang National University

<sup>3</sup>Department of Theriogenology & Biotechnology, College of Veterinary Medicine, Gyeongsang National University

<sup>4</sup>Department of Oral & Maxillofacial Surgery, School of Dentistry, Pusan National University

Several investigators have shown that human papillomavirus (HPV) appear to play an etiologic role in oral and paranasal sinus carcinoma. It was known that 15-25 % of head and neck squamous cell carcinoma (SCC) showed HPV-positive infection. Among them, HPV 16 was the most common type but HPV 18 was observed only 2-4 % of HPV-positive head and neck cancers. In recent, we treated uncommon 2 oral SCC cases that associated with HPV infection. One is a case of tongue SCC after bone marrow transplantation (BMT), and the other is a case of SCC occurring with aspergillo-sis in the maxillary sinus. After surgery, HPV 16 and 18 were detected in the surgical specimens by the histological and polymerase chain reaction (PCR) examination. In this report, we present these cases with a review of literature.

### I. 서 론

최근에 인간유두종바이러스 (Humanpapillomavirus, HPV) 및 Epstein-Barr virus (EBV) 등과 같은 암유발 바이러스 (oncogenic virus)의 여러 가지 역할을 규명하기 위한 연구가 활발하게 진행되고 있다. 이 중 EBV는 그 암유발 역할에 대해 아직 많은 논란이 있는데 비해, HPV는 자궁경부암 뿐 아니라 구강내 상피암의 발생과 전이과정에 상당한 역할을 하는 것으로 알려져 있다<sup>1)</sup>. 특히, HPV 16과 18은 상피내 감염시 악성종양 형성의 위험성이 상당히 증가하는 고위험성군으로 분류된다. 선행된 연

구들에서 약 15-25 % 정도의 구강내 편평상피세포암 (squamous cell carcinoma, SCC)이 HPV 감염과 연관이 있으며, 이 중 HPV 16이 HPV-양성(HPV-positive) 구강암의 90% 정도로 가장 많은 데 비해, HPV 18은 약 2-4% 정도로 상당히 발생빈도가 낮다고 하였다<sup>2,3)</sup>. 조직에서 HPV의 감염여부는 생검조직이나 파라핀 절편을 polymerase chain reaction (PCR)이나 in situ hybridization 등을 이용하여 HPV DNA를 직접 검출하여 이루어질 수도 있지만<sup>3,4)</sup>, 조직검사 소견상 중앙조직 인접 상피에 koilocytosis 같은 특징적인 소견이 나타나면 papillomavirus 감염의 증거가 된다는 점<sup>5)</sup>을 이용해 병리조직소견으로도 이루어질 수 있다.

본 교실에서는 최근 HPV 감염과 연관된 2례의 특이적인 구강암 환자를 경험하였는데, 한 증례는 동종 골수이식술 (bone marrow transplantation, BMT) 후 만성 이식편대숙주질환 (chronic graft-versus-host disease, cGVHD)과 연관되어 발생한 설암 증례였으며, 다른 증례는 상악동 국균증 (aspergillosis)과 동시에 발생한 상악동 편평상피세포암 증례였다.

#### 박 봉 욱

660-702 경남 진주시 칠암동 90

경상대학교 의과대학 치과학교실 구강악안면외과

#### Bong-Wook Park

Dept. of OMFS, School of Medicine, Gyeongsang National University

Chilam-dong 90, Jinju-city, Gyeongnam, 660-702, Korea

Tel: 82-55-750-8264 Fax: 82-55-761-7024

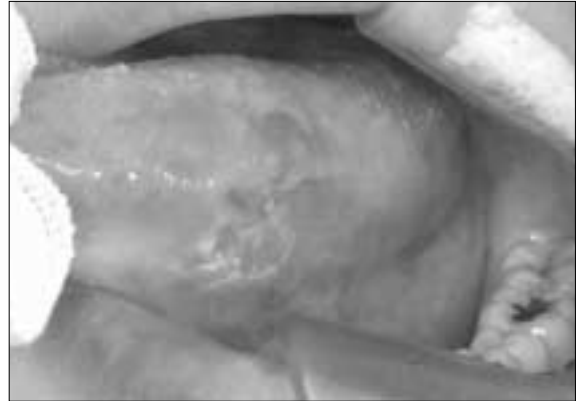
E-mail : parkbw@gsnu.ac.kr

## II. 증례보고

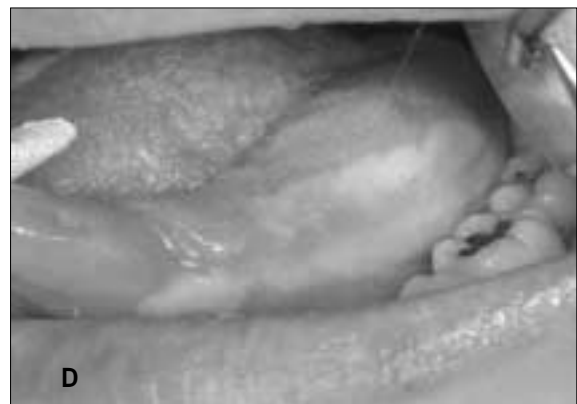
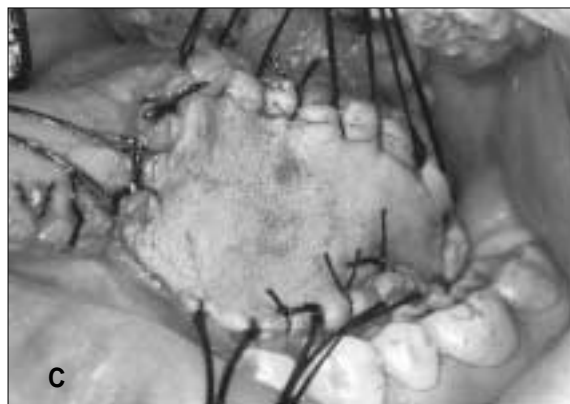
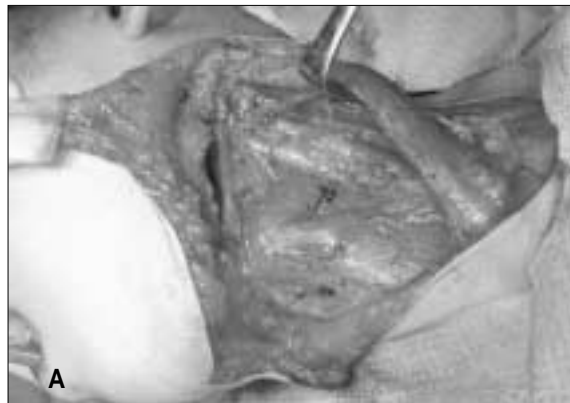
### 증례 1

17세 여자 환자가 설측부의 궤양을 평가 하기 위해 중양내과에서 본 과로 의뢰 되었으며, 임상 검사상 좌측 설측면에 약 2.5 × 1.5 Cm의 궤양병소가 발견되었다(Fig. 1). 환자의 기왕력으로는 내원 5년 전에 만성골수성백혈병으로 진단되어 동종 골수이식술을 실시 받았으며, busulfan, cyclophosphamide, cyclosporine 등을 이식편대숙주질환 예방을 위하여 투여 받았지만, 골수이식술 6개월 후 만성 이식편대숙주질환(cGVHD)이 구강내, 피부, 간, 안구, 폐 등에 발생하여 cyclosporine과 prednisolone을 지속적으로 투여 받았다. 이후 구강내 점막염과 구강건조증 등의 불편감이 재발과 호전을 반복하였다. 본 과 내원시 환자의 설측면 궤양병소는 생검으로 편평상피세포암으로 진단 되었고, 전신검사상 경부임파절 전이나 원격전이는 없었다(T2N0M0). 환자는 설측면의 부분절제술(partial glossectomy)과 경부도상피판(cervical island myocutaneous flap)을 이용한 설측면 재건 및 견갑설골상광청술(supraomohyoid neck dissection)을 시행 받았다(Fig. 2. A, B, and C). 조직검사상 중증도 분화

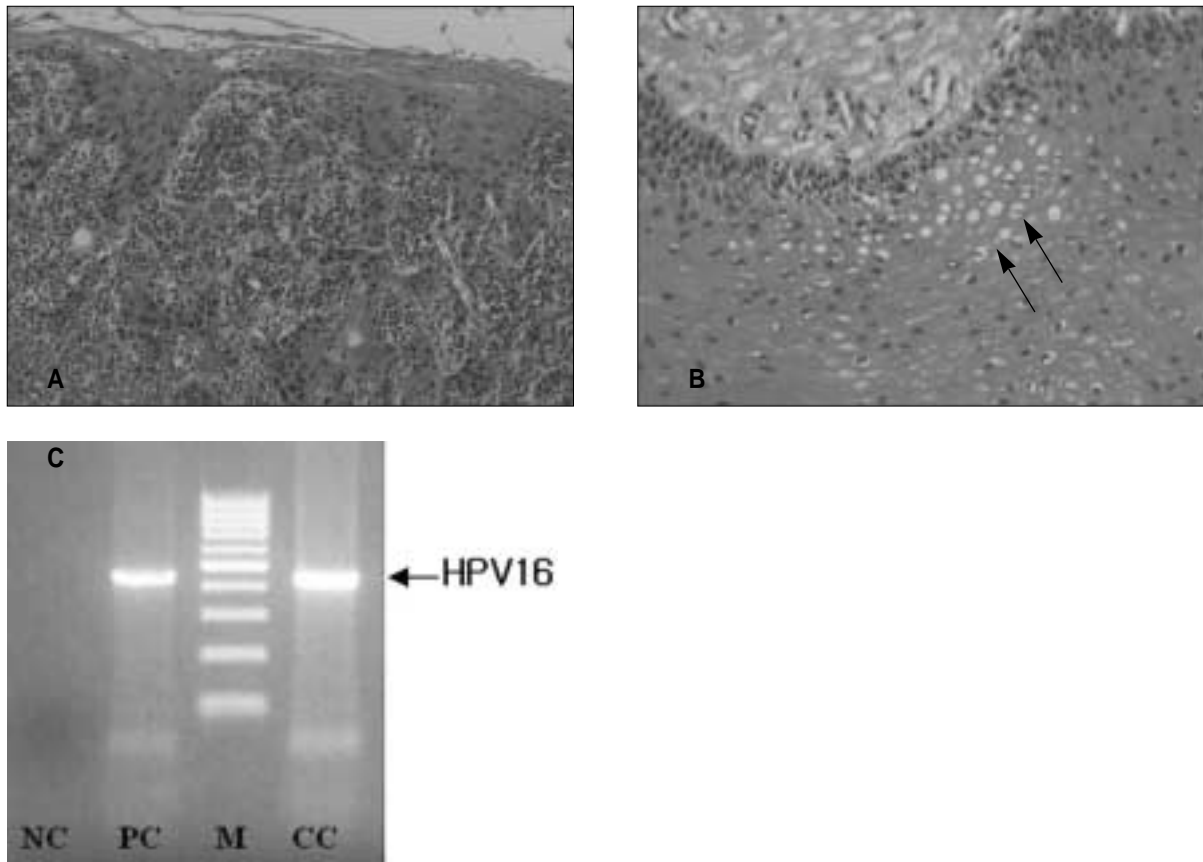
도의 편평상피세포암으로 진단 되었고(Fig. 3. A), 종양 인접 상피조직에 koilocytosis의 소견이 발견 되었다(Fig. 3. B). 조직절편의 HPV와 EBV 감염을 위한 PCR 검사상 HPV 16 DNA가 검출 되었다(Fig. 3. C). 환자는 술 후 1년간 특별한 증상 없이 유지되고 있다(Fig. 2. D).



**Fig. 1.** Preoperative view of case-1. The desquamative ulceration was observed in the lateral border of tongue.



**Fig. 2.** (A, B, C) Intra- and post-operative views of case-1. Immediately after supraomohyoid neck dissection (A), partial glossectomy (B), and application of cervical myocutaneous flap (C). (D) The operative site was properly healed at 12 months after operation.

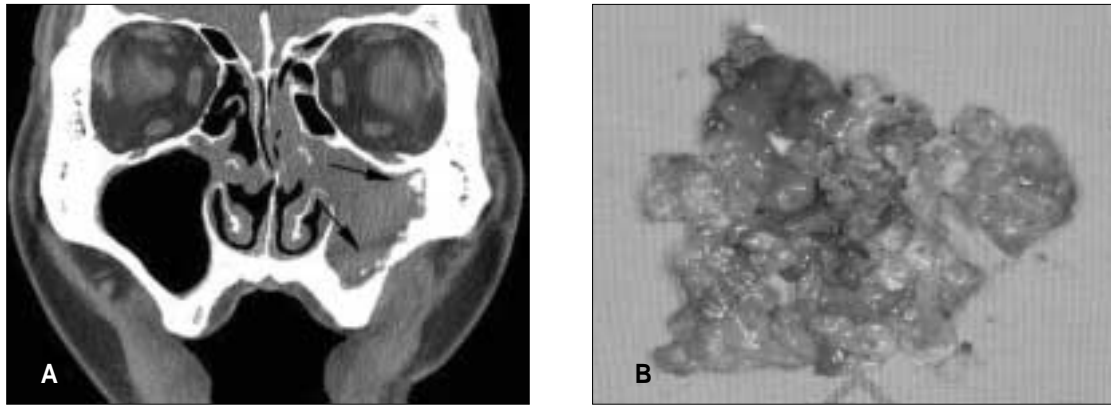


**Fig. 3.** Histopathologic examination of case-1 (hematoxylin and eosin) showing a moderately-differentiated squamous cell carcinoma (A,  $\times 100$ ) and features of koilocytosis in the epithelial surface adjacent to the neoplasm (arrows) (B,  $\times 200$ ). (C) Human papillomavirus 16 DNA was detected in the tongue lesion by PCR (NC, negative control; PC, positive control; M, 100 bp marker; CC, current case).

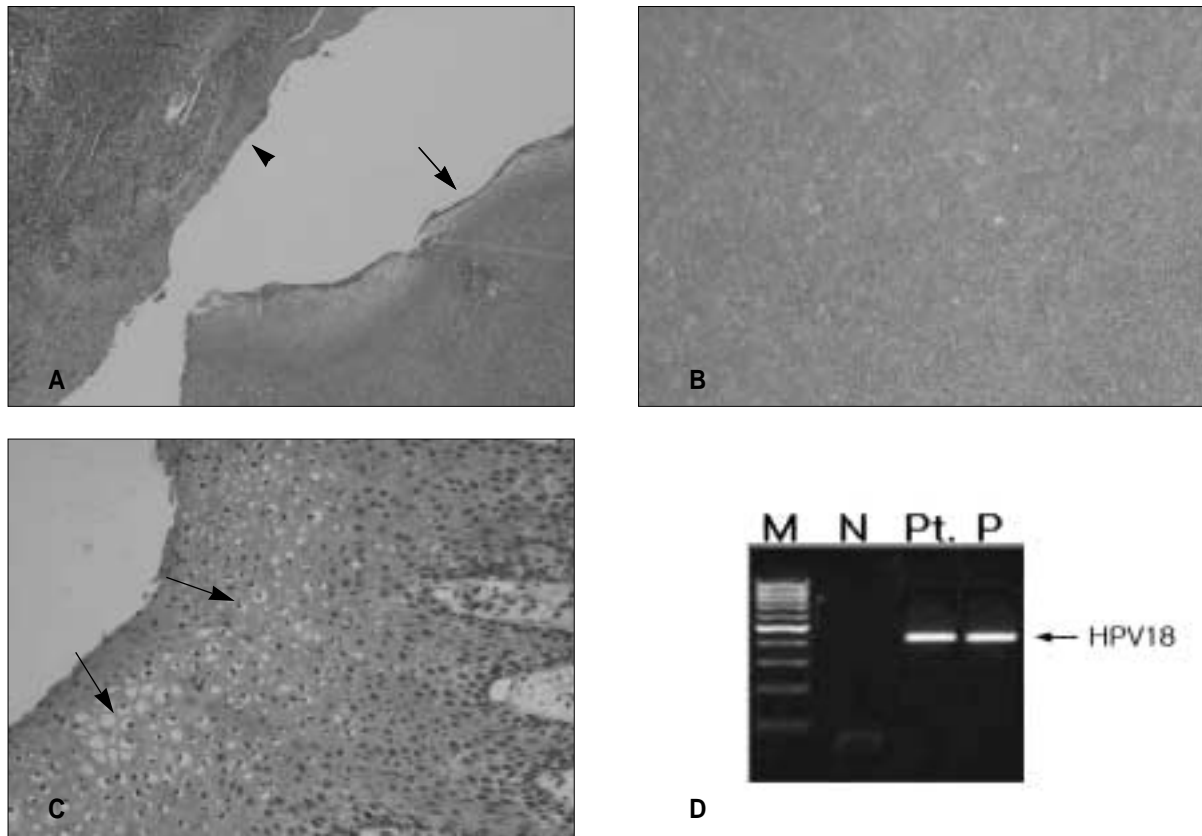
## 증례 2

58세 남자 환자가 상악 구치부 발치창의 치유부전과 좌측 협부의 동통을 주소로 내원하였으며, 기왕력상 동통과 동요도로 내원 20일 전에 타 치과의원에서 상악 좌측 제1대구치를 발치하였다. 임상검사상 상악 발치창으로 구강-상악동 누공이 형성되어 있었고, 이를 통해 농이 지속적으로 배출되고 있었다. 환자는 내원시까지 특별한 내과적 질환이나 면역질환을 앓은 적은 없었다. 초진시 방사선 검사상 좌측 상악동내로 방사선 불투과성이 균일하게 증가되어 있고, 그 내부로 여러 개의 석회화된 종괴들이 동시에 관찰되었다(Fig. 4. A). 환자는 발치 후 박테리아 및 진균 감염에 의한 만성 상악동염으로 잠정진단 되어졌고, Caldwell-Luc 접근법으로 상악동 근치술

을 시행 받았다. 수술시 많은 회색건락의(gray caseous) 병변이 이환된 상악동 점막과 함께 제거 되었다(Fig. 4. B). 병리조직 검사상 상악동 국균증(aspergillosis)과 동시에 증증도 분화도의 편평상피세포암이 관찰 되었으며(Fig. 5. A & B), 종양 근처의 상피조직에 koilocytosis 소견도 관찰 되어 HPV 감염이 의심 되었다(Fig. 5.C). HPV typing을 위한 PCR 검사에서 HPV 18이 검출 되었고(Fig. 5. D), 환자는 상악동 국균증과 동시에 발생한 편평상피세포암(T<sub>2</sub>N<sub>0</sub>M<sub>0</sub>)으로 재진단 되어졌다. 상악동 근치술 2주 후 부분 상악골절제술(subtotal maxillectomy)과 부분층 피부이식술(STSG)을 시행 받았으며(Fig. 6 A), 술 후 약 8개월 이상의 기간동안 특별한 증상의 발현 없이 유지되고 있다(Fig. 6. B & C).



**Fig. 4.** Case-2. (A) Preoperative computed tomography showing some calcified masses and soft tissue density lesion in the left maxillary sinus (arrows). (B) Abundant gray caseous materials and affected mucosa were removed from the left maxillary sinus using Caldwell-Luc operation.



**Fig. 5.** Histopathologic examination of case-2 (hematoxylin and eosin). (A) The coexistence of aspergilloma (arrows) and moderately-differentiated SCC (arrowhead) was observed in the surgical specimen (A,  $\times 50$ ). (B) Under high magnification, the aggregation of septated fungal hyphae with acute-angle branches were observed in the aspergilloma affect region ( $\times 200$ ). (C) Epithelial koilocytosis were observed in the epithelial surface adjacent to the neoplasm (arrows) ( $\times 200$ ). (D) Human papillomavirus 18 DNA was detected in the maxillary sinus lesion by PCR (M, 100bp marker; N, negative control; Pt, patient's sample; P, positive control).

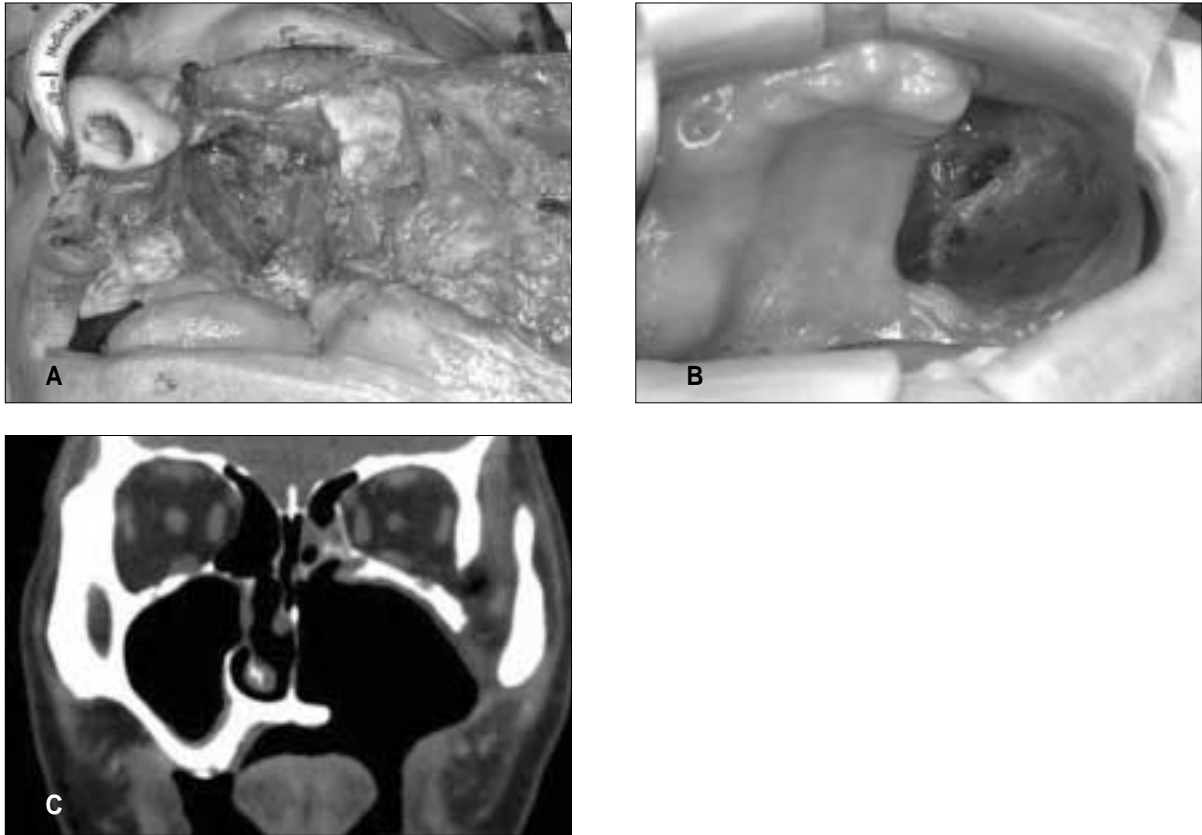


Fig. 6. Case-2. (A) Intraoperative view of subtotal maxillectomy. (B & C) Eight months postoperatively, the maxillectomy site was comparatively well healed without any evidence of recurrence or metastasis.

### III. 고 찰

HPV 감염이 두경부 영역의 양성 및 악성종양과 연관이 있다는 첫 보고가 있는 이후<sup>6)</sup>, 그동안 두경부 암과 HPV 감염과의 관계를 규명하기 위한 많은 연구가 있어 왔다. 현재까지 99%의 자궁경부암과 약 25% 이내의 두경부암이 HPV 감염과 연관되었다고 알려져 있으며, 특히 HPV 감염은 두경부 영역에서 암유발 뿐 아니라 경부 임파절 전이에도 관여하는 것으로 연구되고 있다<sup>7)</sup>. 따라서 자궁경부암을 모델로하여 HPV 감염과 연관된 두경부암 환자에게 새로운 치료법을 제시할 필요가 있으며, 그 일례로 HPV 감염과 연관된 두경부 전암병소 환자에게 HPV 백신의 사용 필요성이 제시되고 있다<sup>8)</sup>. HPV 감염 여부의 검사는 생검조직에서 PCR이나 real-time PCR을 이용하거나 조직절편에서 in situ hybridization으로 HPV DNA의 존재여부와 아형(subtype)을 확인하는 방법이 가장 확실하다<sup>3,4)</sup>. 하지만, papillomavirus 감염시 상피조직내 koilocytosis나 hyperkeratosis, 또는 parakeratosis 같은 특징적인 소견이 나타나므로, 이를 감염 여부 확인의 보조적인 방법으로 사용할 수 있다<sup>9)</sup>. 본 증례들도 병리조직소견상 중앙인접 상피조직내 koilocytosis의 특징적인 소견이 나타났으므로, 그 후 PCR을 이용해 각각 HPV 16과 18

의 감염을 확인 할 수 있었다.

증례-1의 경우는 특징적으로 동종 골수이식술 후 구강내 SCC가 발생한 경우로, 많은 연구에서 동종 장기 이식술 후 합병증으로 발생하는 cGVHD는 장시간 경과 후 여러 장기에 고형암을 유발할 수 있음이 보고 되었다<sup>8,9)</sup>. 이는 동종 장기 이식술 후 발생한 cGVHD는 만성염증을 야기하고, 이러한 염증세포들은 주변 환경에 종양세포의 발생과 성장을 용이하게 하기 때문인 것으로 추측된다<sup>10)</sup>. 또한, 골수이식술의 전처치로 시행하는 방사선조사가 골수이식술 후 발생하는 고형암과 관계 있다고 추측되고 있으며, 실제로 골수이식술 전처치로 방사선조사를 받은 환자군이 받지않은 환자군 보다 고형암 발생이 18.4 배 높았다는 연구도 있다<sup>8)</sup>. 또한, 골수이식술 후 cGVHD의 치료를 위해 장기간 사용하는 다양한 면역억제제 역시 이식술 후 고형암 발생 가능성을 증가시킬 수 있다<sup>11)</sup>. 특히, azathioprine 과 cyclosporine은 숙주의 면역세포를 억제하여 이차 신생물을 형성하거나, 면역기능과 무관하게 이들 약물이 직접 숙주에 신생물을 형성 할 수 있다고 보고 되었다<sup>11)</sup>. 본 교실의 문헌고찰 결과, 증례-1과 같이 동종 골수이식술 후 발생한 구강내 SCC 증례들 중에서 HPV 감염과 연관된 경우는 현재까지 3례만 보고 되고 있다<sup>5,12)</sup>. 본 증례-1의 경우는 골수이식술 전처치로

## 참고문헌

방사선조사를 받지 않았지만, 골수이식술 후 발생한 cGVHD에 의한 만성염증의 지속과 장기간 사용한 cyclosporine 및 prednisolone 같은 면역억제제, 그리고 HPV의 구강내 감염 등이 복합적으로 작용하여 설암이 발생하였다고 할 수 있을 것이다. 따라서, 동종골수이식술을 시행받은 환자는 장기간에 걸쳐서 긴밀한 경과관찰이 필요할 것이며, 특히 cGVHD로 장기간 면역억제제를 투여한 경우나 HPV 감염이 동반된 경우는 구강암 발생빈도가 증가할 수 있으므로 세심한 주의가 필요할 것이다.

증례-2의 경우는 특징적으로 상악동내에서 국균증과 편평상피세포암이 동시에 발생한 경우이다. 본 교실의 문헌고찰 결과 흉곽과 두부내에서 진균감염증과 연관된 악성종양의 발생 증례들은 수 차례 보고되고 있으나<sup>13,15</sup>, 상악동내 국균증과 악성종양이 동시에 관찰된 예는 Tanaka 등<sup>16</sup>이 보고한 이후 두 번째이다. Aspergillus 균주에 의한 감염증이 악성종양으로 전환될 수 있는가에 대한 의문은 아직 확실히 규명되지 않았다. 어떤 문헌은 흉곽내 국균증에 의해서 편평상피세포암이 유발되었다고 보고 하였지만<sup>15</sup>, 다른 문헌은 폐, 두부, 상악동 등 같은 공간내에서 국균증과 악성종양이 단지 동시에 발견되었다고만 기술하고 있다<sup>13,14,16</sup>. 비록 국균증과 악성종양의 관계가 아직 명확하지는 않지만, 본 증례-2와 같이 장기간 지속되는 국균증은 만성염증을 야기하고, 이러한 만성염증은 악성종양의 신생을 용이하게 한다는 점<sup>10</sup>을 고려 할 때 어느 정도 연관이 있다고 볼 수 있을 것이다. 본 증례-2에서 또 다른 암유발 원인으로 추정되는 HPV 18 감염증은 HPV 16 감염증과 함께 고위험성군에 속하지만, 두경부 영역에서 발견되는 경우는 HPV-양성(positive) 악성종양의 4% 이내로 상당히 드물다<sup>2,3</sup>. 또한, 증례-2는 초진시 방사선 및 임상적 소견만으로 만성 상악동염으로 진단되어 상악동 근치술을 먼저 실시하였고, 종물의 병리조직검사에서 편평상피세포암이 발견되어 이차적으로 상악골 절제술이 시행되었다. 따라서, 상악동내 의심스러운 병소의 확실한 진단을 위해서 때로는 술전 상악동 세척 및 세포학적(cytology) 검사가 도움이 될 수도 있을 것이다.

본 증례들의 편평상피세포암은 각각 동종골수이식술 후 설측면에 발생한 점과 상악동 국균증과 연관되어 상악동내 발생한 점 등의 특징적인 소견이 있지만, 공통적으로 HPV 감염증이 발견 되었다. 향후 HPV 감염증과 두경부 암과의 상관관계에 대해서는 추가적인 연구가 있어야 겠지만, 구강암의 진단과 치료 및 예방에도 HPV 감염을 고려할 필요가 있을 것으로 사료된다.

1. Atula S, Auvinen E, Grenman R, Syrjanen S: Human papillomavirus and Epstein-Barr virus in epithelial carcinomas of the head and neck region. *Anticancer Res* 1997;17:4427-4433.
2. Capone RB, Pai SI, Koch WM, Gillison ML, Danish HN, Westra WH, Daniel R, Shah KV, Sidransky D: Detection and quantitation of human papillomavirus (HPV) DNA in the sera of patients with HPV-associated head and neck squamous cell carcinoma. *Clin Cancer Res* 2000;6:4171-4175.
3. Gillison ML, Koch WM, Capone RB, Spafford M, Westra WH, Wu L, Zahurak ML, Daniel RW, Viglione M, Symer DE, Shah KV, Sidransky D: Evidence for a causal association between human papillomavirus and a subset of head and neck cancers. *J Natl Cancer Inst* 2000;92:709-720.
4. McLachlin CM, Kandel RA, Colgan TJ, Swanson DB, Witterick IJ, Ngan BY: Prevalence of human papillomavirus in sinonasal papillomas: a study using polymerase chain reaction and in situ hybridization. *Mod Pathol* 1992;5:406-409.
5. Bradford CR, Hoffman HT, Wolf GT, Carey TE, Baker SR, McClatchey KD: Squamous carcinoma of the head and neck in organ transplant recipients: possible role of oncogenic viruses. *Laryngoscope* 1990;100:190-194.
6. Gissmann L, Diehl V, Schultz-Coulon H, zur Hausen H: Molecular cloning and characterization of human papillomavirus DNA derived from a laryngeal papilloma. *J Virol* 1982;44:393-400.
7. Umundum H, Rezano T, Dag F, Dogruluk T: Human papillomavirus genome detection by in situ hybridization in fine-needle aspirates of metastatic lesions from head and neck squamous cell carcinoma. *Cancer Cytopathol* 2005;105:171-177.
8. Curtis RE, Rowlings PA, Deeg HJ, Shriner DA, Socie G, Travis LB, Horowitz MM, Witherspoon RP, Hoover RN, Sobocinski KA, Fraumeni JF Jr, Boice JD Jr: Solid cancers after bone marrow transplantation. *N Engl J Med* 1997;336:897-904.
9. Curtis RE, Metayer C, Rizzo JD, Socie G, Sobocinski KA, Flowers ME, Travis WD, Travis LB, Horowitz MM, Deeg HJ: Impact of chronic GVHD therapy on the development of squamous-cell cancers after hematopoietic stem-cell transplantation: an international case-control study. *Blood* 2005;105:3802-3811.
10. Coussens LM, Werb Z: Inflammation and cancer. *Nature* 2002;420:860-867.
11. Demarosi F, Soligo D, Lodi G, Moneghini L, Sardella A, Carrassi A: Squamous cell carcinoma of the oral cavity associated with graft versus host disease: report of a case and review of the literature. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Radiol Endod* 2005;100:63-69.
12. Zhang L, Epstein JB, Poh CF, Berean K, Lam WL, Zhang X, Rosin MP: Comparison of HPV infection, p53 mutation and allelic losses in post-transplant and non-posttransplant oral squamous cell carcinomas. *J Oral Pathol Med* 2002;31:134-141.
13. Larranaga J, Fandino J, Gomez-Bueno J, Rodriguez D, Gonzalez-Carreo J, Botana C: Aspergillosis of the sphenoid sinus simulating a pituitary tumor. *Neuroradiology* 1989;31:362-363.
14. Torpoco JO, Yousuffuddin M, Pate JW: Aspergilloma within a malignant pulmonary cavity. *Chest* 1976;69:561-563.
15. Ueda H, Motohiro A, Iwanaga T: Bronchogenic carcinoma following pulmonary aspergilloma. *Thorac Cardiovasc Surg* 1997;45:261-262.
16. Tanaka T, Nishioka K, Naito M, Masuda Y, Ogura Y: Coexistence of aspergillosis and squamous-cell carcinoma in the maxillary sinus proven by preoperative cytology. *Acta Cytol* 1985;29:73-78.