

A Case of Bilateral Inverted Papilloma with Malignant Transformation on One Side: Analysis of the Expression of Tumor Related Genes on Each Side Tumors

Young Hoon Yoon¹, Kyeong A Ryu¹, Yeo Hoon Yoon¹ and Ki-Sang Rha^{1,2}

¹Department of Otorhinolaryngology-Head and Neck Surgery, ²Research Institute for Medical Sciences, School of Medicine, Chungnam National University, Daejeon, Korea

일측에서 악성화를 동반한 양측 반전성 유두종: 동일 환자에서의 악성화 동반 유무에 따른 종양 관련 유전자 분석

윤영훈¹ · 류경아¹ · 윤여훈¹ · 나기상^{1,2}

충남대학교 의과대학 이비인후-두경부외과학교실, ¹ 의학연구소²

Received March 25, 2013

Revised May 14, 2013

Accepted May 21, 2013

Address for correspondence

Ki-Sang Rha, MD
Department of Otorhinolaryngology-
Head and Neck Surgery,
School of Medicine,
Chungnam National University,
282 Munhwa-ro, Jung-gu,
Daejeon 301-721, Korea
Tel +82-42-280-7698
Fax +82-42-253-4059
E-mail ksrha@cnu.ac.kr

Inverted papillomas are relatively rare, benign tumors of the sinonasal cavity that generate interest to many clinicians because of their high rate of recurrences, locally invasive character and malignant transformation. The incidence of bilateral occurrence, ranging from 2 to 7%, is extremely rare, and the incidence of synchronous malignancy is also rare too. Here, we report an unusual case of bilateral inverted papilloma with a malignant transformation on one side. We compared the expression of molecules that suggested a relation with malignant transformation in inverted papilloma between each side of the tumors.

Korean J Otorhinolaryngol-Head Neck Surg 2013;56:460-4

Key Words Inverted papilloma · Squamous cell carcinoma.

서 론

반전성 유두종은 비강 또는 부비동의 점막에서 발생하는 비교적 드문 양성 상피종양으로 재발률이 높고 다발성으로 발생하는 경우가 있으며 약 10%에서 악성화 가능성 또는 악성 종양이 동반되어 있을 가능성이 있어 임상적으로 주목을 받고 있는 질환이다.¹⁻³⁾

반전성 유두종의 악성화는 조직학적으로 이형성의 단계를 거쳐 상피암종이 되는 계단식 세포 변환 단계를 거친다고 알려져 있다.³⁾ 이러한 악성화의 기전은 아직 잘 알려져 있지 않지만 바이러스나 세균 감염, 만성 염증, 흡연, 화학물질에 노출 등이 유발인자로 거론되고 있으며,⁴⁾ 최근에는 반전성 유두종의 악성화와 관련된 세포주기의 조절, 세포자멸사, 세포 간

유착 등과 관련된 여러 유전자의 변이에 대한 연구가 활발히 진행되고 있다.⁵⁻⁷⁾

반전성 유두종은 대개 일측성 질환으로 양측에 발생하는 경우는 드문 것으로 알려져 있다.^{1,2)} 저자들은 최근 양측에 발생한 반전성 유두종에서 일측에 편평세포암을 동반한 매우 희귀한 증례를 경험하였기에 이를 보고하고자 한다. 아울러 반전성 유두종의 악성화와 관련이 있다고 알려진 여러 유전자의 변이에 대하여 알아보고자 면역조직화학염색을 통하여 양측 종양에서의 단백질 발현을 비교하였다.

증 례

51세 남자가 3개월 전부터 심해진 좌측 비폐색을 주소로 내

원하였다. 비루, 후비루, 후각장애, 안면부의 통증 등 다른 비 증상은 호소하지 않았다. 3년 전 개인 이비인후과에서 좌측 비강의 혹을 제거하는 수술을 받았던 과거력이 있었으나 당시에 조직검사를 시행하지 않아 정확한 진단은 알 수 없었다. 비내시경검사서 좌측 비강을 가득 채우고 있는 연조직의 유두상 종괴가 있었으며 우측 중비도에도 연조직의 종괴가 관찰되었다. 조영증강 비부비동 전산화단층촬영(computed tomography, CT)에서 불균질하게 조영증강이 되는 연조직 음영이 좌측 상악동과 중비도를 가득 채우고 있었으며 상악동 내벽의 골미란이 관찰되었다. 우측 상악동에서도 유사한 연조직 음영이 관찰되었다(Fig. 1A and B). 비부비동 자기공명영상(magnetic resonance image, MRI)에서 병변은 T2 영상에서 중등도 신호를 보였고, 조영증강 T1 영상에서는 불균질하게 조영증강 되었다(Fig. 1C). 양측에 발생한 반전성 유두종을 의심하였으며 수술 전 좌측 비강의 종물에서 조직검사를 한 결과 반전성 유두종으로 확인되었다.

전신마취 하에 수술을 시행하였다. 내시경 하에서 좌측 비강과 상악동 내의 종양을 제거하려 하였으나 종물이 상악동의 하벽, 후벽, 내벽에 광범위하게 부착되어 있어 종양과 함께 주변 점막을 모두 제거하는 Caldwell-Luc 수술을 시행하였다. 우측에서도 중비도와 상악동 내의 종물을 내시경 하에 최대한 제

거하고 상악동의 외벽과 하벽에 부착되어 있는 병변은 경상악동 접근법을 이용하여 주변의 점막과 함께 제거하였다.

수술 후 조직검사 결과 우측은 반전성 유두종으로 나왔으나 좌측의 경우 전체 종물의 5~10%에서 편평세포암종으로 변환된 반전성 유두종으로 진단되어 수술 후 5600 cGy의 방사선치료를 시행하였다(Fig. 2).

경과관찰 중 수술 8개월 후 좌측의 중비도와 상악 치조돌기, 경구개에 종괴가 관찰되어 조직검사를 시행한 결과 편평세포암종으로 진단되었으며, CT, MRI, F-18 fluorodeoxyglucose positron emission tomography(¹⁸FDG-PET)/CT 등의 영상검사 결과 종양은 상악동을 가득 채우고 있었으며 상악동의 하벽과 후벽의 골파괴와 함께 익돌관을 침범하고 있었다(Fig. 3A). 좌측 전상악절제술을 시행하였으며, 5400 cGy의 토모방사선치료를 추가하였다(Fig. 3B). 약 2개월 통원치료 후 환자는 추적관찰이 되지 않고 있다.

저자들은 본 증례에서 반전성 유두종의 악성변화와 관련이 있다고 알려진 단백질질의 발현 정도가 우측의 양성 반전성 유두종(inverted papilloma, IP), 편평세포암종을 동반한 좌측의 반전성 유두종(inverted papilloma with squamous cell carcinoma, IPwSCC), 그리고 재발한 편평세포암종(recurred squamous cell carcinoma, SCC)에서 차이가 있는지 알아보고

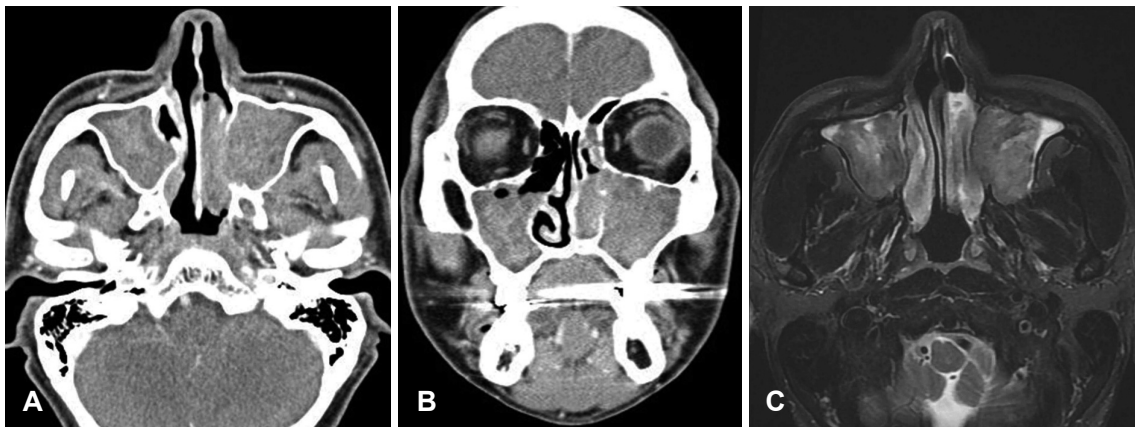


Fig. 1. Axial (A) and coronal (B) contrast enhanced paranasal sinus CT scans show heterogeneously enhanced soft tissue lesion in both maxillary sinuses and left nasal cavity. Axial view of T2-weighted magnetic resonance image (C) shows the lesion with intermediate signal intensity in both maxillary sinuses and left nasal cavity.

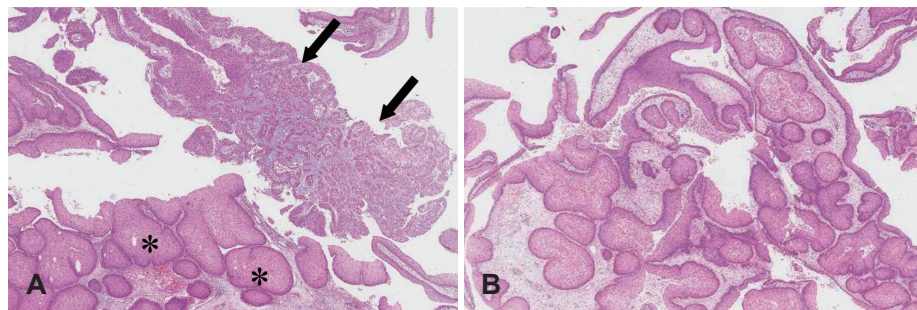


Fig. 2. Microscopic finding of left sinus mass (A) shows invasive squamous cell carcinoma (arrow) with surrounding endophytic growing of benign inverted papilloma (*) and right sinus mass (B) shows benign inverted papilloma (H&E stain, 40×).

자 p53, p21, p16, cyclooxygenase-2(COX-2), E-cadherin, β -catenin 등에 대한 면역조직화학 염색을 하였다. 본 교실에서 시행했던 p53, p21, p16, COX-2 등에 대한 면역염색의 판정은 종양세포의 10% 이상이 염색된 경우 양성으로 하였으며,^{5,7)} E-cadherin과 β -catenin의 경우는 염색 정도에 따라 3+, 2+, 1+, 0으로 세분하여 비교하였다.⁶⁾

그 결과 p53의 발현은 양측 종양과 재발한 암종에서 모두

발현되지 않았고, p21과 COX-2는 양성 IP에서는 발현되지 않았으나 좌측 IPwSCC와 재발한 SCC에서는 발현되었으며, p16은 양성 IP에서는 발현되었으나 IPwSCC와 재발한 SCC에서는 발현되지 않았다. 또한 세포 간 유착 관련 단백질인 E-cadherin과 β -catenin의 발현은 양성 IP에서는 잘 발현되었으나 IPwSCC와 재발한 SCC에서는 발현 정도가 현저히 감소하였다(Table 1, Fig. 4). 그리고 IPwSCC와 재발한 SCC에

Fig. 3. ¹⁸FDG-PET/CT scan shows the lesion with high ¹⁸FDG uptake with a SUV_{max} of 19.0 in left maxillary sinus extending to nasal cavity and pterygoid space (A). Microscopic findings of recurrent inverted papilloma with squamous cell carcinoma in left maxillary sinus. The tumor is almost consisted of invasive squamous cell carcinoma (H&E stain, 40 \times)(B). ¹⁸FDG-PET: F-18 fluorodeoxyglucose positron emission tomography, SUV_{max}: maximum standardized uptake value.

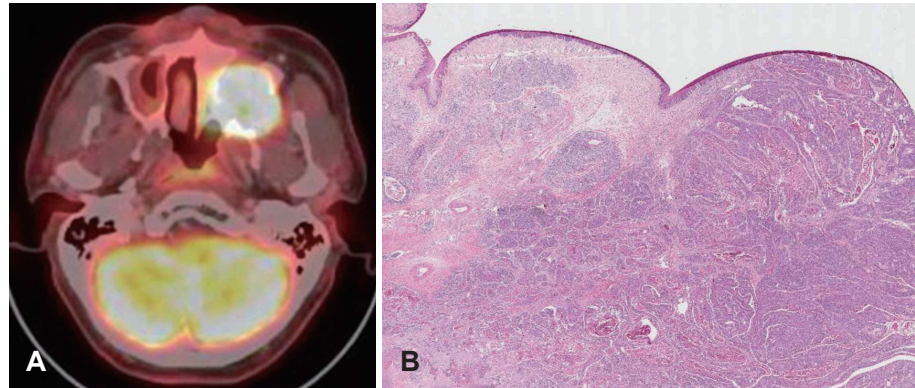


Fig. 4. Immunohistochemical stain for β -catenin. Intensive staining was found in hyperplastic epithelium of benign inverted papilloma (grade 3) (A). Decreased expression was noted in malignant transformation areas of inverted papilloma with squamous cell carcinoma (grade 1)(B). A little staining was found in recurrent squamous cell carcinoma (grade 0)(C). Nuclear staining in recurrent squamous cell carcinoma (D)(original magnification: 400 \times).

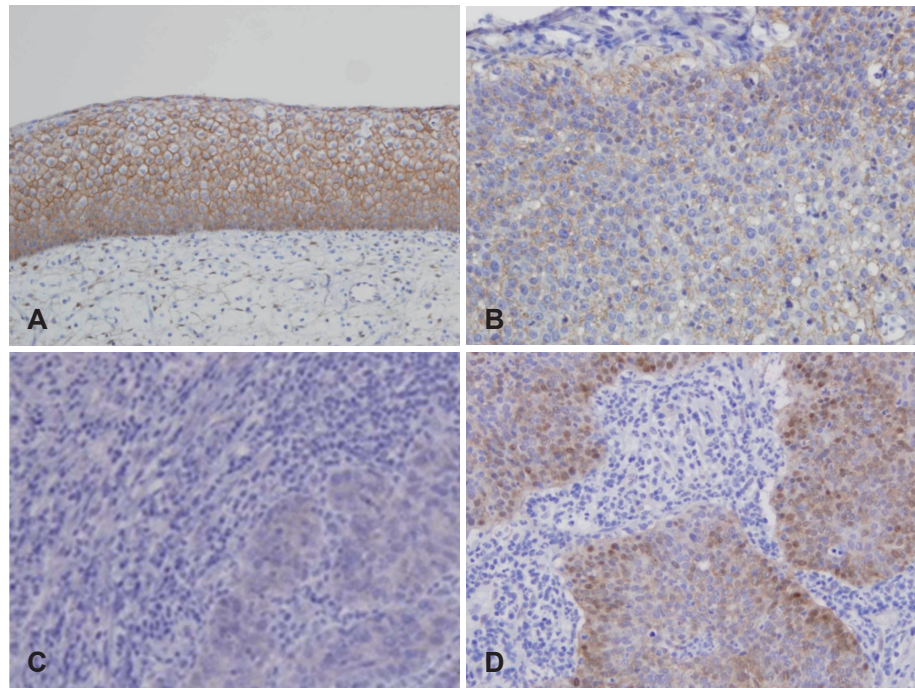


Table 1. Expression of various molecules related with malignant transformation of inverted papilloma

	p53	p21	p16	COX-2	E-cadherin	β -catenin
Benign IP	-	-	+	-	3+	3+, N (-)
IPwSCC	-	+	-	+	1+	1+, N (+)
SCC (recur)	-	+	-	+	0	0, N (+)

IP: inverted papilloma on right side, IPwSCC: inverted papilloma with squamous cell carcinoma on left side, SCC: recurrent squamous cell carcinoma on left side, N: nuclear stain, 3+: > 75%, 1+: 10–50%, 0: < 10% of the cells positive for E-cadherin and β -catenin immunostaining respectively, COX-2: cyclooxygenase-2

서는 종양세포의 핵 내에서 β -catenin의 발현이 확인되었다 (Fig. 4D).

고 찰

반전성 유두종은 비부비동의 양성 상피종양으로 용어 자체가 말해주듯이 조직학적으로 상피가 기질로 반전하는 비교적 드문 종양이다. 대부분 일측에 발생하지만 2~7%에서는 양측에 발생하며,^{2,8,9)} 6~14.5%에서는 암종이 동반되거나 속발한다고 알려져 있으며,¹⁾ 본 교실의 연구에서도 178예 중 18예(10.1%)에서 암종이 동반되었거나 속발하였다.¹⁰⁾ 따라서, 본 증례와 같이 일측에서 편평상피암종을 동반한 양측 반전성 유두종은 매우 드문 경우라고 할 수 있다.

반전성 유두종에 암종이 동반되는 경우 비내시경검사에서 쉽게 출혈을 일으키고 잘 부서지며 부분적으로 괴사되어 있는 종양을 관찰할 수가 있다.¹¹⁾ 조직학적으로 대부분은 편평세포암종이지만 드물게 선암종이 발견되기도 하며,¹¹⁾ MRI에서 반전성 유두종의 특징인 회선 대뇌모양 양식(convoluted cerebriform pattern, CCP)의 소실을 볼 수 있다고 알려져 있다.¹²⁾ 하지만 본 증례에서는 수술 전 비내시경검사에서 암종의 동반을 의심할 수 있는 소견이 없었으며 MRI에서도 CCP의 소실을 볼 수 없었다. 아마도 전체 종양에서 암종이 차지하는 비율이 10% 미만으로 낮았기 때문일 것이다.

반전성 유두종에서 암종으로 변환되는 기전은 아직 잘 모른다. 관련이 있을 것이라고 거론되는 인자로는 바이러스나 세균 감염, 만성 염증, 자극물질에의 노출, 양측 발생, 수술 후 재발 등이 있다.⁴⁾ 이 증례에서는 암종이 동반된 좌측 종양에 대한 수술 과거력이 있었는데 이것이 암종으로의 변환에 어떤 영향을 미쳤는지는 알 수 없다.

본 증례의 특징 중 흥미로운 것은 양측 종양에 대한 수술 및 좌측 비부비동 방사선치료 후 재발한 암종이 재발하기 전의 암종보다 임상적으로 더 침습적이며 조직학적으로도 반전성 유두종의 소견이 거의 없이 대부분 편평세포로 구성된 암종으로 치환된 점이다. 이런 변화는 방사선치료가 오히려 암 발생과 관련된 유전자의 변이를 가속화시켰을 가능성이 있다. 최근의 보고들은 이온화 방사선이 여러 종양억제유전자들의 변이를 야기시키며, 또한 실제로 갑상선암, 뇌종양, 육종 등에서는 방사선치료가 유발인자로서 역할을 하고 있음이 밝혀지고 있다.¹³⁻¹⁵⁾ 하지만 현재까지 암종에 대한 방사선 치료의 역할은 분명하며 방사선 노출로 인한 종양 관련 유전자들의 변이에 대해서는 추가적인 연구가 필요할 것이다.

최근 반전성 유두종의 악성 변환과 여러 유전자의 변이의 연관성에 대한 연구가 활발히 진행되고 있다. 잘 알려진 종양억

제유전자인 p53은 세포주기의 G1-S 이행부에서 손상된 DNA의 복구를 유도하거나 복구가 불가능할 시 세포자멸사를 유도한다. 이 유전자의 돌연변이는 이런 복구 시스템의 이상을 일으켜 불안정 유전자들을 가진 세포들의 증식을 유발하게 된다.⁵⁾ DNA 손상에 대한 p53의 기능을 중개하는 유전자로 알려진 p21^{WAF1/CIP1}은 세포주기의 G1-S 이행부에서 손상된 세포의 증식을 억제한다. 이 유전자의 변이는 DNA가 손상된 세포들의 증식을 억제하지 못하게 되어 암종이 발생하기 쉬워지게 된다.⁵⁾ 또 다른 종양억제유전자인 p16은 p16/CDK/Rb gene 세포주기조절 경로에서 중요한 역할을 하는 종양억제유전자로 CDK4 또는 CDK6에 결합하게 되면 CDK와 cyclin D의 결합을 방해하고 결국 Rb 유전자의 인산화를 막게 되어 G1-S 주기에서의 세포주기의 진행을 막는다. 이러한 p16 기능의 소실은 두경부암에서 가장 먼저 나타나는 유전자 이상의 하나로 알려져 있다.⁵⁾ 본 증례에서 p53은 양성 IP, IPwSCC, 재발한 SCC 모두에서 발현되지 않았다. 반면 변이된 p21 단백질은 양성 IP에서 발현되지 않았으나 좌측 IPwSCC와 재발한 SCC에서는 발현되었으며, p16은 양성 IP에서는 발현되었지만 IPwSCC와 재발한 SCC에서는 발현이 없었다.

COX는 arachidonic acid로부터의 prostaglandin 합성에 중요한 효소로 그 중 COX-2는 발암인자로 잘 알려져 있다. COX-2는 여러 성장인자와 암유발 유전자, 발암물질 등에 의해 조기 반응하여 염증 및 여러 종류의 암종에서 과발현되는 것으로 알려져 있다.⁷⁾ 본 증례에서도 양성 IP에서는 발현되지 않았으나 IPwSCC와 재발한 SCC에서는 발현을 보였다.

E-cadherin과 β -catenin은 정상 상피에서 세포 간 유착에 중요한 단백질로 이상발현 또는 소실시 세포 간 유착이 소실되며 따라서 세포의 변형과 종양으로의 진행 가능성이 있다. 따라서 이들 두 단백질의 발현 감소는 반전성 유두종의 악성변환을 예측할 수 있는 인자로서 생각되고 있다.⁶⁾ 본 증례에서도 E-cadherin과 β -catenin 모두 우측 양성 IP에 비하여 좌측 IPwSCC와 재발한 SCC에서, 그리고 좌측 IPwSCC에 비하여 재발한 SCC에서 발현의 감소를 보였다. Beta-catenin은 세포막에서 세포 간 유착에 중요한 역할을 할 뿐만 아니라 세포질에서 핵으로 들어가 전사인자와 결합하여 c-myc, cyclin D1 등의 유전자의 전사를 증가시켜 세포증식을 야기한다.⁶⁾ 본 증례에서는 β -catenin이 IPwSCC와 재발한 SCC의 핵 내에서 발현함을 확인하였다.

이 증례는 양측에 독립적으로 발생한 반전성 유두종으로 한쪽은 전형적인 양성 반전성 유두종이었으나 다른 한쪽은 악성 변환을 보인 매우 드문 증례였다. 또한 양측 종양과 재발한 암종에서 여러 유전자의 발현이 차이가 있음이 관찰되었다.

REFERENCES

- 1) Mirza S, Bradley PJ, Acharya A, Stacey M, Jones NS. Sinonasal inverted papillomas: recurrence, and synchronous and metachronous malignancy. *J Laryngol Otol* 2007;121(9):857-64.
- 2) Kim YM, Kim HS, Park JY, Koo BS, Park YH, Rha KS. External vs endoscopic approach for inverted papilloma of the sino-nasal cavities: a retrospective study of 136 cases. *Acta Otolaryngol* 2008;128(8):909-14.
- 3) Roh HJ, Procop GW, Batra PS, Citardi MJ, Lanza DC. Inflammation and the pathogenesis of inverted papilloma. *Am J Rhinol* 2004;18(2):65-74.
- 4) Katori H, Nozawa A, Tsukuda M. Histopathological parameters of recurrence and malignant transformation in sinonasal inverted papilloma. *Acta Otolaryngol* 2006;126(2):214-8.
- 5) Kim SG, Lee OY, Choi JW, Park YH, Kim YM, Yeo MK, et al. Pattern of expression of cell cycle-related proteins in malignant transformation of sinonasal inverted papilloma. *Am J Rhinol Allergy* 2011;25(2):75-81.
- 6) Koo BS, Jung BJ, Kim SG, Liang ZL, Yeong MK, Rha KS. Altered expression of E-cadherin and β -catenin in malignant transformation of sinonasal inverted papillomas. *Rhinology* 2011;49(4):479-85.
- 7) Lee GH, Yoon YH, Kim YM, Yeo MK, Liang ZL, Kim JM, et al. Pattern of expression of cyclooxygenase-2 in malignant transformation of sinonasal inverted papilloma. *Am J Otolaryngol* 2012;33(5):585-9.
- 8) Lawson W, Kaufman MR, Biller HF. Treatment outcomes in the management of inverted papilloma: an analysis of 160 cases. *Laryngoscope* 2003;113(9):1548-56.
- 9) Hyams VJ. Papillomas of the nasal cavity and paranasal sinuses. A clinicopathological study of 315 cases. *Ann Otol Rhinol Laryngol* 1971;80(2):192-206.
- 10) Choi JW, Kim SG, Kim YM, Yoon YH, Kim AY, Rha KS. Clinical and histologic features of inverted papilloma-associated malignancy. *Eur Arch Otorhinolaryngol* 2012;269(11):2349-54.
- 11) Eggers G, Eggers H, Sander N, Kössling F, Chilla R. Histological features and malignant transformation of inverted papilloma. *Eur Arch Otorhinolaryngol* 2005;262(4):263-8.
- 12) Jeon TY, Kim HJ, Chung SK, Dhong HJ, Kim HY, Yim YJ, et al. Sinonasal inverted papilloma: value of convoluted cerebriform pattern on MR imaging. *AJNR Am J Neuroradiol* 2008;29(8):1556-60.
- 13) Guo L, Liew HP, Camus S, Goh AM, Chee LL, Lunny DP, et al. Ionizing radiation induces a dramatic persistence of p53 protein accumulation and DNA damage signaling in mutant p53 zebrafish. *Oncogene* 2012. [Epub ahead of print]
- 14) Zitzelsberger H, Lehmann L, Hieber L, Weier HU, Janish C, Fung J, et al. Cytogenetic changes in radiation-induced tumors of the thyroid. *Cancer Res* 1999;59(1):135-40.
- 15) Elbabaa SK, Gokden M, Crawford JR, Kesari S, Saad AG. Radiation-associated meningiomas in children: clinical, pathological, and cytogenetic characteristics with a critical review of the literature. *J Neurosurg Pediatr* 2012;10(4):281-90.