

비강 및 부비동의 반전성 유두종에서 인유두종바이러스검출과 p53 및 c-erbB-2의 발현*

전남대학교 의과대학 이비인후과학교실, 두경부외과학교실, 병리학교실*
조재식 · 백 준 · 임상철 · 조 연 · 윤제환 · 서덕중 · 박창수*

= Abstract =

Detection of Human Papillomavirus and Expression of p53, c-erbB-2 Protein in Inverted Papilloma of the Nasal Cavity and Paranasal Sinuses

Jae Shik Cho, M.D., Joon Baik M.D., Sang Chul Lim, M.D.,
Yeon Cho, M.D., Je Hwan Yoon, M.D.,
Duk Jung Seo, M.D., Chang Soo Park, M.D.*

Department of Otolaryngology and Head & Neck Surgery, Pathology,* Chonnam University Medical School,
Kwangju, Korea

Background : Inverted papilloma (IP) of the nasal cavity and paranasal sinuses is a benign neoplastic condition that can be associated with squamous cell carcinoma (SCC). Several studies have indicated an etiologic role for viruses in the development of inverted papilloma. And it is necessary to find out the significance of a biologic markers such as p53, c-erbB-2 to predict the malignant potential. The purposes of this study are to detect HPV in inverted papilloma of the nasal cavity and paranasal sinus, to examine role of HPV as an etiological agent, to examine the relationship between HPV subtype and malignant transformation of inverted papilloma, and to investigate the relation between expression rate of p53, c-erbB-2 and HPV in recurrent or malignant transformation cases.

Material and Methods : Thirty two cases of inverted papilloma (IP) in the nasal cavity and paranasal sinuses were reviewed and classified into 3 groups ; simple IP, IP with dysplasia group, IP with squamous cell carcinoma group. Paraffin embedded achival tissue was used in this study. The HPV was detected by in situ hybridization (ISH) using HPV type 6/11, 16/18, 31/33/35 DNA probes. Expression of p53 and c-erbB-2 was examined by immunohistochemical staining.

Results : 1) The HPV was detected in 6 (19%) out of 32 cases. 2) The HPV 6/11 was detected in 4 out of 21 cases of simple IP, HPV 16/18 in 1, HPV 31/33/35 in 1 out of 8 cases of IP with dysplasia respectively. 3) The positive expression of p53 was 13 cases out of 32 cases ; 2 out of 21 cases of simple IP, all of 8 cases of IP with dysplasia and 3 cases of IP with squamous cell carcinoma 4) The positive expression of c-erbB-2 was in 24 out of 32 cases ; 16 out of 21 cases of simple IP, 6 out of 8 cases of IP with dysplasia, 2 out of 3 cases of IP with squamous cell ca. 5) The recurrence of IP occurred in 1 out of 6 cases of positive for HPV, in 4 out of 26 cases negative for HPV. 6) The recurrence of IP occurred only in positive cases for p53. 7) The recurrence of IP occurred in 4 (17%) out of 24 cases positive for c-erbB-2, in 1 (13%) out of 8 cases negative for c-erbB-2.

Conclusion : The p53 expression was associated with Inverted papillomas exhibiting evidence of malignant transformation. Also, there was a correlation between the p53 expression and recurrence.

KEY WORDS : Inverted papilloma · HPV · p53 · c-erbB-2.

*이 논문은 전남대학교병원 학술연구비에 의하여 연구되었음.

교신저자 : 조재식, 501-190, 광주광역시 동구 학동 8번지 전남대학교 의과대학 이비인후과학교실
전화 : (062) 220-6770 · 전송 : (062) 220-7743 E-mail : cjscopy@chonnam.ac.kr

비강 및 부비동의 반전성유두종의 원인에 대해서는 지금까지 여러 인자들이 거론되어 왔으나 아직까지 확실히 규명되지 않고 있다. 그러나 반전성 유두종의 병변들이 다발성이고, 다중심성(multicentricity)이고 주위 상피조직이 이형성화(epithelial metaplasia)를 잘하고 임상적으로 바이러스 감염의 특징적인 재발율이 높다는 사실등의 간접적인 증거¹⁾²⁾와 최근 분자생물학의 발전으로 인유두종바이러스의 존재를 입증하는 보고들이 있어 이 종양의 원인으로 바이러스의 역할을 강조하고 있다.

다양한 종양 발생유전자와 종양 억제유전자가 두경부 종양의 발생에 관여하는 것으로 알려지고 있다. c-erbB-2 종양 발생유전자는 제 17 번 염색체에 위치하는 185kD의 분자량을 갖는 단백질로 이 유전자가 과도하게 발현됨으로써 발암에 관여하는 것으로 알려져 있다³⁾. 종양억제 유전자중 하나인 p53은 17번 염색체의 단완(17p13)에 위치하고 그 산물인 p53단백은 53kD의 분자량을 갖는 핵인 단백질로서 자연형은 암 억제유전자로서 작용하지만 변이형은 암 억제유전자의 기능을 소실하여 암유전자로서 작용한다고 알려져 있고⁴⁾⁵⁾ 현재 여러 암에서 p53과 임상적 경과 혹은 예후와의 관련성에 관한 많은 연구가 이루어지고 있다⁴⁾.

이에 저자들은 비강 및 부비동의 반전성 유두종에서 인유두종바이러스의 발현 여부를 관찰하여 인유두종바이러스의 발현률 및 원인인자로서의 가능성과 인유두종바이러스 아형에 따른 악성화와의 관련성을 알아보고, 또한 p53, c-erbB-2의 발현여부를 검사하여 인유두종바이러스 검출과 p53, c-erbB-2의 발현의 상관관계를 분석해보며 재발 및 악성화로 진행되어 가는 것을 예견할 수 있을 것인지 그 가능성을 알아보기 위하여 본 연구를 시행하였다.

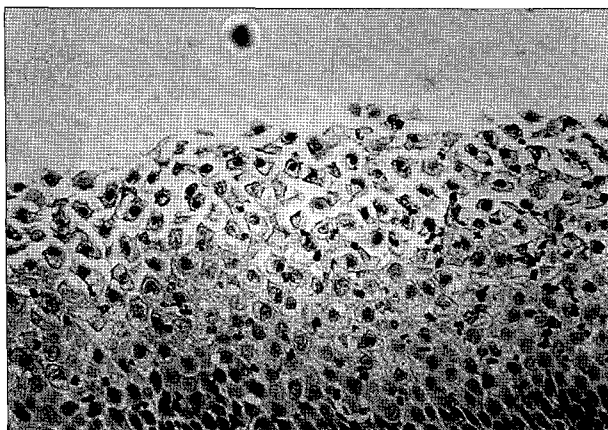


Fig. 1. In situ hybridization for HPV 6/11 reveals positive reaction in nucleus of squamous epithelium of inverted papilloma (×100).

1. 대 상

비강 및 부비동에서 발생하여 병리조직학적으로 반전성 유두종으로 진단받아 내시경수술을 시행하지 않고 내측 상악절제술을 시행받은 중례 중 파라핀포매피 상태가 양호한 32례를 대상으로 하였다. 포르말린에 고정되고 파라핀에 포매 되어 보관중인 파라핀 블록을 5 μ m두께로 박질하여 H-E 염색을 시행하여, 이미 제작되어 있는 H-E 염색표본과 같이 재검토하여 전형적인 반전성 유두종 소견을 병리조직학적으로 확인함과 동시에 이형성세포 및 악성병변을 동반하고 있는 지를 자세히 검토하여 단순 반전성 유두종(Fig. 1), 세포 이형성증을 동반한 반전성 유두종(Fig. 2), 악성화를 동반한 반전성 유두종(Fig. 3) 등 3군으로 분류하였다. 추적관찰기간은 9개월에서 5년까지 평균 2년 7개월이었다.

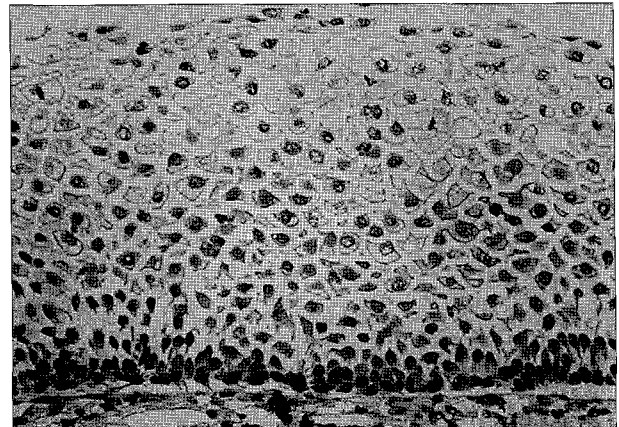


Fig. 2. In situ hybridization for HPV 16/18 shows positive reaction in the nucleus of squamous epithelium of inverted papilloma (×100).

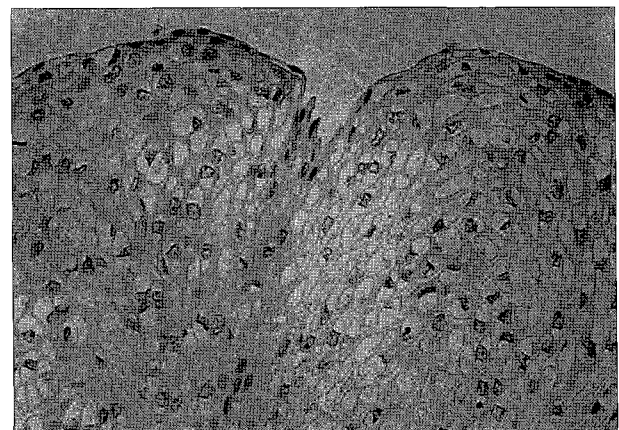


Fig. 3. In situ hybridization for HPV 31/33/35 reveals positive reaction in the nucleus of squamous epithelium of inverted papilloma (×100).

2. 방 법

1) In situ hybridization(ISH)법에 의한 인유두종바이러스 검출

실험에 이용한 파라핀 절편의 제작은 파라핀 포매괴를 5 μ m 두께로 연속 절편을 만들어 probe-on 슬라이드에 부착시킨 후 충분히 건조시켰다. 염색의 전 과정은 probe-on 슬라이드에 맞대어 생기는 capillary gap action의 원리를 이용한 Microprobe Immuno/DNA 염색기(Fisher Co)를 이용하였다.

probe-on 슬라이드에 부착된 조직을 110°C에서 Autodewaxer(Research Genetics)에 2분씩 4번 반복하여 탈 파라핀 과정을 거친 후, 실온에서 Absolute alcohol로, 110에서 ribonuclease에 1분간 노출시킨 후 내재성 peroxidase를 억제할 목적으로 Endo/Blocker(Biomedica M-69)로 2분간 부치시켰다. 핵산이 잘 노출될 수 있도록 단백분해효소인 Pepsin으로 110에서 70초간 부치 한 후 formamide(Amersco, Solon, Ohio)로 다시 2분간 부치시켰다. Nick translation이 된 probe인 인유두종 바이러스 6/11형, 16/18형 및 31/33/35형 probe(Krea tech)를 hybridization cocktail로 희석하여 110에서 95, 85, 65, 45까지 단계적인 농도에 반응시키고 온도 변화의 중간 중간에 실온에서의 냉각기간을 두면서 hybridization을 시켰다. Hybridization이후에 비특이적 결합을 한 probe를 제거할 목적으로 2×SCC로 수세후 인유두종바이러스 DNA를 검출하기 위해 검출제인 streptavidin-horseradish peroxidase(HRP)에 45에서 6분간 작용시켰다. 양성반응의 관찰을 위해 3-amino-9 ethylcarbazole(AEC)로 45에서 10분간 발색시켰다. hematoxylin으로 대조 염색을 시행하고 crystal mount(Biomedica)로 봉입한 후 현미경으로 검색하였다. 대조군으로서는 비강질환이 전혀 없었던 5례의 비외상 환자들로부터 채취한 비강 점막을 사용하였고 음성 대조군으로는 probe diluent(Research Genetics, Huntsville, AL)만으로 부치시킨 표본을 실험에 이용하였다.

양성 대조군으로는 인유두종바이러스 감염이 확인된 절편으로서 인유두종바이러스 6/11은 condyloma accuminatum, 인유두종바이러스 16/18, 31/33/35는 uterine cervix dysplasia를 이용하였다.

2) 면역조직화학적 염색을 이용한 p53 및 c-erbB-2 발현

실험에 이용한 파라핀 절편의 제작은 파라핀 포매괴를 5 μ m 두께로 연속 절편을 만들어 probe-on 슬라이드에 부착시킨 후 충분히 건조시켰다. 염색의 전 과정은 probe-on 슬라이드에 맞대어 생기는 capillary gap action의 원리를 이용한 Microprobe Immuno/DNA 염색기(Fisher Co)를

이용하였다. 파라핀 절편이 부착된 슬라이드는 탈파라핀화와 흡수과정을 거친 후 p53의 경우는 microwave oven(전자레인지)을 이용한 과정을 거쳤다. 전자레인지를 이용한 과정은 10mM, pH6.0 citrate buffer가 담긴 비이커에 흡수과정을 거친 유리 슬라이드를 넣고, 이를 전자레인지에 넣어 750w로 조절하여 7분간 가열하였다. p53의 일차 항체인 Mouse anti-human cellular phosphoprotein p53(clone : BP53.12, Zymed Laboratories, USA)을 1 : 50으로 희석하였고 c-erbB-2의 경우는 전자레인지를 이용한 과정을 거치지 않고 c-erbB-2의 일차항체인 c-erbB-2 Monoclonal antibody(Triton diagnostics, USA)를 1 : 20으로 희석하여 45에서 15분간 부치시킨 후 완충액으로 씻어내었다. 일차항체의 검출을 위한 이차항체는 biotin이 부착된 anti-mouse IgG를 이용하여 45에서 7분간 부치시키고 완충액으로 씻은 다음 streptavidine-alkaline phosphatase에 7분간 작용시켰다. 양성반응의 관찰을 위해 Fast Red TR salt로 45에서 10분간 발색시켰다. hematoxylin으로 대조 염색을 시행하고 crystal mount(Biomedica)로 봉입한 후 현미경으로 검색하였다. 대조군으로서는 비강질환이 전혀 없었던 5례의 비외상 환자들로부터 채취한 비강 점막을 사용하고 음성 대조군으로는 염색시 일차항체 대신 Primary antibody diluent(Research Genetics, Huntsville, AL)를 부치시킨 표본을 실험에 이용하며 양성 대조군으로는 P53이 과발현된 두경부 편평 상피암과 C-erbB-2가 과발현된 유방암 환자의 조직을 이용하였다. p53단백에 대한 염색의 판정은 세포핵안에 적색 과립이 있는 세포를 기준으로 하여 중앙핵이 집단적으로 적색으로 염색된 예를 양성으로, 수개의 중앙핵만 염색되거나 혹은 염색되지 않으면 음성으로 판정하였다. c-erbB-2에 대한 염색의 판정은 세포막이 적색으로 염색된 예를 양성으로 판정하였다.

3. 통계학적 분석

자료의 통계학적 분석은 chi-square test, Fisher's exact test를 이용하였으며 유의수준은 $p < 0.05$ 로 하였다.

결 과

1. 임상결과

연령분포는 27세에서 68세까지로 50대에 호발하였고 평균연령은 55세였으며 성별분포는 전체 32례중 남자 29례, 여자 3례로 남녀비는 9.6 : 1이었다. 32례중 단순 반전성 유두종은 21례, 세포이형성증을 동반한 반전성 유두종은 8례, 악성화를 동반한 반전성 유두종은 3례 이었으며 재발한 예는 5례이었고 이 5례는 세포 이형성증을 동반하였다.

2. 인유두종바이러스 검출

ISH을 이용한 인유두종바이러스 검출 결과는 반전성 유두종 32례중 6례에서 검출되었으며 병리조직학적 분류에 따른 인유두종바이러스 검출 결과는 Table 1과 같다.

단순 반전성 유두종 21례중 4례(19%)에서 인유두종바이러스 6/11(Fig. 1)이 검출 되었으며, 세포 이형성증을 동반한 반전성 유두종 8례중 2례(25%)에서 인유두종바이러스 16/18(Fig. 2), 인유두종바이러스 31/33/35(Fig. 3)이 검출되었다.

Table 1. The detection of HPV in patients with inverted papilloma

Histopathology	No	HPV Positive(%)	HPV type		
			6/11	16/18	31/33/35
IP	21	4(19)	4		
IP with dysplasia	8	2(25)		1	1
IP with SCC	3	0(0)			
Total	32	6(19)	4	1	1

IP : inverted papilloma SCC : squamous cell carcinoma

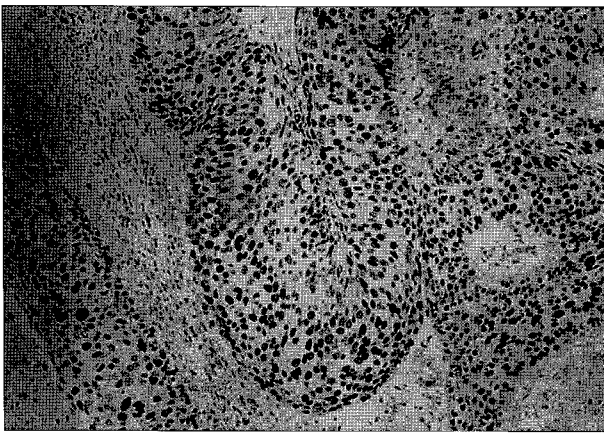


Fig. 4. Immunohistochemistry for p53 in inverted papilloma reveals abundant and strong positive reaction confined to the nucleus ($\times 100$).

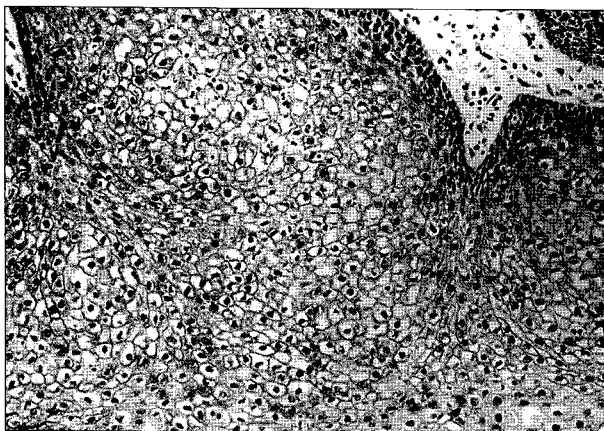


Fig. 5. Immunohistochemistry for c-erbB-2 in the inverted papilloma reveals strong positive reaction confined to the cell membrane ($\times 100$).

3. 인유두종바이러스검출과 재발과의 연관성

인유두종바이러스가 검출된 6례중 1례(17%)가 재발하였으나 인유두종바이러스가 검출되지 않은 26례에서 4례(15%)가 재발을 보여 인유두종바이러스발현과 재발과의 통계학적 의의가 없었다(Table 2).

4. p53 및 c-erbB-2의 발현률

p53(Fig. 4)은 단순 반전성 유두종 21례중 2례(9%), 세포이형성증을 동반한 반전성 유두종 8례와 악성화를 동반한 단순 반전성 유두종 3례중 전례(100%)에서 양성 반응을 보였으며 c-erbB-2(Fig. 5)는 단순 반전성 유두종 21례중 16례(76%), 세포이형성증을 동반한 반전성 유두종 8례중 6례, 악성화를 동반한 단순 반전성 유두종 3례중 2례(73%)에서 양성반응을 보였다. 따라서 p53은 악성도와 통계학적으로 유의한 상관관계($p < 0.01$)를 보였지만 c-erbB-2는 악성도와 통계학적 의의가 없었다(Table 3).

5. p53발현과 재발과의 연관성

p53이 발현된 13례중 5례(38%)가 재발하였고 p53이 발현되지 않은 19례중에는 재발한 경우가 없어 p53과 병변의 재발간에 통계학적 유의한 상관관계($p < 0.01$)를 보였다(Table 4).

6. c-erbB-2발현과 재발과의 연관성

c-erbB-2가 발현된 24례중 4례(17%)가 재발하였고 c-erbB-2가 발현되지 않은 8례중 1례(13%)가 재발하여 c-erbB-2와 병변의 재발간에 통계학적 의의가 없었다(Table 5).

Table 2. The relation between HPV and recurrence in patients with inverted papilloma

HPV	Recurrence	
	Positive (%)	Negative (%)
Positive (N=6)	1 (17)	5 (83)
Negative (N=26)	4 (15)	22 (85)

Table 3. The expression rate of p53 and c-erbB-2 in patient with inverted papilloma

Histopathology	No	No. of positive (%)	
		p53	c-erbB-2
IP	21	2 (9)	16 (76)
IP with dysplasia, SCC	11	11 (100)	8 (73)
Total	32	13 (40)	24 (75)

Table 4. The relation between p53 expression and recurrence in patients with inverted papilloma

p53	No. of patients	
	Recurred (%)	Not recurred (%)
Positive (N=13)	5 (38)	8 (62)
Negative (N=19)	0 (0)	19 (100)

Table 5. The relation between c-erbB-2 expression and recurrence in patients with inverted papilloma

c-erbB-2	No. of patients	
	Recurred (%)	Not recurred (%)
Positive (N=24)	4 (17)	20 (83)
Negative (N=8)	1 (13)	7 (87)

7. 인유두종바이러스와 p53의 동시 발현시 재발과의 연관성

인유두종바이러스가 검출된 6례중 3례(50%)에서 p53이 발현 되었고, 이 3례중 1례(33%)에서만 재발하였다.

8. 인유두종바이러스와 c-erbB-2 동시 발현시 재발과의 연관성

인유두종바이러스가 검출된 6례중 전례(100%)에서 c-erbB-2가 발현 되었고, 이중 1례(17%)에서만 재발하였다.

고 찰

Syrjanen 등⁶⁾이 반전성 유두종의 원인 인자로 인유두종 바이러스를 처음 기술한 이래 분자 생물학의 발전에 따라 많은 연구 논문에서 인유두종바이러스의 역할이 보고되고 있다.

인유두종바이러스는 약 8000개의 염기를 갖는 DNA virus로서 현재까지 65종 이상의 아형이 발견되었고 30종 이상이 피부질환이나 점막의 이상과 관련이 있는 것으로 보고 되었으며 자궁경부암이 인유두종바이러스와 가장 관련이 깊으며 자궁 경부암의 90%이상에서 인유두종바이러스 DNA를 가지고 있다고 한다. 두경부 종양에서는 15~50%정도에서 인유두종바이러스 DNA가 발견되며⁷⁾ 종양의 악성도에 따라 관여하는 인유두종바이러스아형은 3군으로 나눌 수 있는 데 인유두종바이러스 type 16, 18은 심한 세포 이형성증, 전구암 병소, 악성 상피 변형을 예측하는 지표로 사용되므로 고위험군으로 분류하며 인유두종바이러스 type 31, 33, 35는 상피내암종에서 고도의 세포 이형성을 나타내므로 중등도 위험군으로, 인유두종바이러스 type 6, 11은 저급 상피내암종이나 양성 유두종과 연관이 있으므로 저위험군으로 분류한다⁸⁾. PCR (polymerase chain reaction)법은 민감도가 높아 바이러스 DNA의 존재여부를 알 수 있으나 조직의 어느 부위에서 바이러스가 위치하고 있는 지에 대해 알 수 없다.

반면에 ISH (In situ hybridization)법은 세포나 조직의 형태가 보존된 상태에서 양성반응을 확인할 수 있어서 특이성이 있는 검사방법이고 파라핀 절편을 이용할 수 있으며 아주 적은 검체물로도 검사가 가능하며 감염된 세포의 조직내 위치 및 세포내 감염부위도 확인할 수 있는 장점이 있다. 본 연구는 ISH (In situ hybridization)법을 이용하여

시행하였다. 반전성유두종에서 ISH에 의한 인유두종바이러스 검출률은 10~75%정도로 보고되고 있으며 본 연구결과 인유두종바이러스 검출은 반전성유두종 총 32례중 6례 (19%)에서만 검출되어 다른 보고자들에 비해 그리 높지 않게 검출되었다. 본 연구에 인유두종바이러스검출을 위해 PCR을 사용하였다면 검출률이 더 높게 보고 되었을 수 있으리라 사료된다. 검출된 6례는 단순반전성 유두종에서 인유두종바이러스 6/11형 4례, 세포 이형성증을 동반한 반전성 유두종에서 인유두종바이러스 16/18형, 인유두종바이러스 31/33/35형이 각 1례씩 발현 되었다. 따라서 인유두종바이러스가 반전성 유두종의 원인 인자로서 역할을 할 것으로 생각되며 세포 이형성증을 동반한 반전성 유두종에서 인유두종바이러스 16/18형과 인유두종바이러스 31/33/35형의 발현으로 악성 상피 변형을 예측하는 지표로서 가능성을 제시 하였다고 할 수 있으나 편평세포암을 동반한 례에서 검출되지 않아서 더 많은 증례를 대상으로 조사가 필요 하리라고 생각된다.

암 발생은 여러 단계를 거칠것으로 추정되며 정상세포가 암세포로 진행되는 과정에는 유전자의 변이가 관계할 것으로 생각된다. 여러 유전자들 중 현재 특히 관심을 끌고 있는 것은 기능이 증대되면 암이 발생하게 되는 유전자들(종양발생 유전자)과 암 발생을 억제하고 있다가 기능이 없어지면 암 발생이 일어나도록 하는 것으로 생각되는 유전자들(종양억제 유전자), 세포 고사(apoptosis)등에 관여하며 세포의 수명을 조절하는 유전자들로서 이들의 변화가 암 발생에 중요한 기전으로 인식되고 있다.

종양발생 유전자는 정상 세포의 유전자로서 세포의 증식을 조절하는 역할을 하는데 현재까지 50개 이상의 종양발생 유전자가 분리 되었다. 이것이 돌연변이를 일으키거나 과다하게 발현되는 경우 정상세포가 종양으로 증식하게 된다. 종양발생 유전자중 c-erbB-2는 제 17 번 염색체에 위치하는 185kD의 단백질로 상피성장인자 수용체(EGFR)와 매우 유사한 구조적 특성을 가지며 tyrosine kinase activity를 가진 transmembrane glycoprotein을 encode하는데 이 유전자가 과다하게 발현됨으로써 발암에 관여하는 것으로 알려져 있고⁹⁾ 주로 선암에 발현된다고 한다¹⁰⁾. 두경부 편평상피암의 46~60%에서 발현된다는 보고도 있으나 아직 논란이 있는 실정이다¹⁰⁾¹¹⁾. c-erbB-2와 인유두종바이러스와의 관련성에 대해서는 보고된 것이 거의 없으나 1994년 Tervahauta¹²⁾가 처음으로 인유두종바이러스와 연관된 편평상피 병변에서 c-erbB-2가 27%정도 발현됨을 보고 하였고 1997년 Roland등¹³⁾은 인유두종바이러스에 의해 야기된 자궁경부 질환에서 c-erbB-2가 발현됨을 보고하면서 인유두종바이러스 type 16, 18과 연관성이 있음을 시사하였다. 또한 Cheon 등¹⁴⁾은 7례의 방광내 반

전성 유두종 중에서 악성화된 반전성 유두종 2례에서만 c-erbB-2가 발현됨을 보고하여 c-erbB-2의 발현이 방광내 반전성 유두종의 악성화를 예견하는 인자가 된다고 시사하였다. 본 연구 결과 단순 반전성 유두종 21례중 6례, 세포 이형성증을 동반한 반전성 유두종 8례중 6례, 악성화를 동반한 반전성 유두종 3례중 2례에서 c-erbB-2가 발현되어 악성화를 예견하는 인자로서 가능성을 증명하지 못하였다. 또한 인유두종바이러스가 검출된 6례중 전례에서 c-erbB-2가 발현되었고 이중 1례에서 재발하여 인유두종바이러스와 c-erbB-2의 동시 발현시 재발과의 상관관계를 증명하지 못하였다.

종양억제 유전자인 p53은 17번 염색체의 단완(17p13)에 위치하고 세포주기의 조절에 관여하며 세포의 증식과 변형을 억제하는 유전자¹⁵⁾로 그 산물인 p53단백은 53kD의 분자량을 갖는 핵단백질로서 세포핵내에 존재하며 정상에서는 발견되지 않는다. p53 유전자의 불활성화는 주로 돌연변이에 의해 발생하는데 p53의 높은 변이율은 뇌암, 폐암, 식도암, 난소암, 두경부암을 포함한 대부분의 인체암에서 다양한 형태로 나타난다. 이는 p53이 여러 인체암의 암발생 및 진행에 중요한 역할을 한다는 것을 의미하며 이 유전자로부터 조절받는 유전자나 산물을 조사하면 이런 질병들의 치료와 예방에 도움이 될 것으로 생각된다. 본 연구 결과 p53은 단순 반전성 유두종 21례중 2례, 세포이형성증을 동반한 반전성 유두종 8례와 악성화를 동반한 단순 반전성 유두종 3례중 전례에서 양성 반응을 보여 p53과 악성도와는 통계학적으로 유의한 상관관계(p<0.01)가 있음을 증명하였다. Werness 등¹⁶⁾은 DNA 종양 바이러스인 인유두종바이러스 type 16의 E6가 종양 억제 단백질인 p53과 상호작용을 하여 그 기능을 비활성화시켜 종양발생에 관여한다고 하였다. 실제로 두경부 영역에서도 후두 상피를 중심으로 양성 질환, 전암성 병변 및 편평 상피암과 p53 단백질의 과발현과의 관계에 대해서는 수 많은 보고가 있으며 다양한 상기도 병변에서 p53의 과발현은 발암에 관여하고 있다고 밝혀진 바 있다. 본 연구에서는 p53과 인유두종바이러스가 동시에 발현된 경우가 3례 있었으며 이중 1례에서 재발을 보여 인유두종바이러스와 p53의 동시 발현시 재발과의 상관관계를 증명할 수 없었다. 하지만 발암 과정 및 재발과의 상관관계에 있어서 p53변이와 인유두종바이러스와의 관련성에 대해 더 많은 연구가 필요하리라 사료 된다.

결 론

비강 및 부비동의 반전성 유두종에서 ISH을 통해 원인 인자로서 인유두종바이러스의 발현여부 및 인유두종바이러

스 아형에 따른 악성화의 관련성을 조사하고 면역조직화학적 염색을 통해 p53, c-erbB-2의 발현여부를 검사하고 인유두종바이러스 검출과 p53, c-erbB-2의 발현의 상관관계를 분석해보며 재발 및 악성화로 진행되어 가는 것을 예견할 수 있을 것인지에 대하여 조사한 결과 인유두종바이러스는 비강 및 부비동에서 발생하는 반전성 유두종의 발생기전에 중요한 역할 및 인유두종바이러스 아형에 따른 악성도와와의 연관성은 기대되지만 반전성 유두종의 재발과의 연관성은 증명하지 못하였다. 또한 c-erbB-2와 재발 및 악성도와와의 연관성도 증명하지 못했다. 하지만 p53의 경우에 있어서 재발과 악성도에 밀접한 상관관계를 보이므로 반전성 유두종의 예후지표로 유용하리라 생각된다.

중심 단어 : 반전성 유두종 · 인유두종바이러스 · p53 · c-erbB-2.

References

- 1) McLachlin CM, Kandel RA, Colgan TJ, Swanson DB, Witterick IJ, Nigan BY : *Prevalence of human papillomavirus in sinonasal papillomas : a study using polymerase chain reaction and in situ hybridization. Mod Pathol.* 1992 ; 5 : 406-409
- 2) Gaffey MJ, Frieson HF, Weiss LM, Barber CM, Barber GB, Stoler MH : *Human papillomavirus and Epstein-Barr virus in sinonasal schneiderian papillomas : an in situ hybridization and polymerase chain reaction study. Am J Clin Pathol.* 1996 ; 106 : 475-482
- 3) Underwood M, Bartlett J, Reeves J, Gardliner DS, Scott R, Cooke T : *C-erbB-2 gene amplification : a molecular marker in recurrent bladder tumors? Cancer Res.* 1995 ; 55 : 2422-2430
- 4) Huynh AJ, Rosnah BZ, Masanor S, Yasunori M, Prashanta S, Masahiko M : *PCNA and p53 in epithelial dysplasia and squamous cell carcinoma of oral mucosa : a marker for poor tumor differentiation, increasing nuclear atypia and invasiveness? Anticancer Reserch.* 1996 ; 16 : 3059-3066
- 5) Nigro JM, Barker SJ, Presinger AC : *Mutations in the p53 gene occur in diverse human tumor types. Nature.* 1989 ; 342 : 705-708
- 6) Syrjanen KJ, Pyrhonen S, Syrjanen SM : *Evidence suggesting human papillomavirus (HPV) etiology for the squamous cell papilloma of the paranasal sinus. Arch Geschwulstforsch.* 1983 ; 53 : 77-82
- 7) Clayman GL, Stewart MG, Weber RS, et al : *Human papillomavirus in laryngeal and hypopharyngeal carcinomas : relationship to survival. Arch Otolaryngol Head and Neck Surg.* 1994 ; 120 : 743-748
- 8) Fouret P, Martin F, Flhult A : *Human papillomavirus infection in the malignant and premalignant head and neck epithelium. Diagnostic Moleculr Pathology.* 1995 ; 4 : 122-127

- 9) Semba K, Kamata N, Toyoshima K, Yamamoto T : A *v-erbB* related protooncogene. *C-erbB-2*, is distinct from the *c-erbB-1*-epidermal growth factor-receptor gene and is amplified in a human salivary gland adenocarcinoma. *Proc Natl Acad Sci USA*. 1985 ; 82 : 6497-6501
- 10) Field JK, Spandidos DA, Yiagnisis M, Gosney JR, Papadimitriou K, Stell PM : *C-erbB-2* expression in squamous cell carcinoma of head and neck. *Anticancer Res*. 1992 ; 12 : 613-620
- 11) Craven JM, Pavelic ZP, Stambrook PJ, et al : Expression of *c-erbB-2* gene in human head and neck carcinoma. *Anticancer Res*. 1992 ; 12 : 2273-2276
- 12) Tervahauta A, Syrjanen S, Syrjanen K : Epidermal growth factor receptor, *c-erbB-2* proto-oncogene and estrogen receptor expression in human papillomavirus lesion of the uterine cervix. *Int J Gynaecol Obstet*. 1994 ; 13 : 234-240
- 13) Roland PY, Stoler MH, Borker TR, et al : The differential expression of the *HER-2/neu* oncogene among high-risk human papillomavirus-infected glandular lesion of the uterine cervix. *Am J Obstet Gynecol*. 1997 ; 177 : 133-138
- 14) Cheon J, Kim HK, Kim JJ, Yoon DK, Koh SK, Kim IS : Malignant Inverted Papilloma of the Urinary Bladder : the Histopathological Aspect of Malignant Potential of Inverted Papilloma. *Journal of Korean Medical Science*. 1995 ; 10 : 103-110
- 15) Finlay CA, Hinds PW, Levine AJ : The *p53* proto-oncogene can act as suppressor of transformation. *Cell*. 1989 ; 57 : 1083-1093
- 16) Werness BA, Levine AJ, Howley PM : Association of Human Papillomavirus Type 16 and 18 E6 Protein with *p53*. *Science*. 1990 ; 248 : 76-79