

서로 다른 인체 유두종 바이러스에 의해 발생한 음경 사마귀모양암종 및 편평상피암

서유미, 이길호

단국대학교 의과대학 비뇨기과학교실

Synchronous Verrucous Carcinoma and Squamous Cell Carcinoma of Penis by Different Human Papillomavirus Infections

Yumi Seo, Gil Ho Lee

Department of Urology, Dankook University College of Medicine, Cheonan, Korea

Synchronous verrucous carcinoma and squamous cell carcinoma of the penis is a rare condition. We report on a case of penile carcinoma with a well demarcated and ulcerated endophytic squamous carcinoma lesion by human papillomavirus 16 and 61 types, and a whitish exophytic verrucous carcinoma lesion by an unknown lower risk human papillomavirus type.

Keywords: Verrucous carcinoma; Carcinoma, Squamous cell; Human papilloma virus

Received: 19 March, 2013

Revised: 3 April, 2013

Accepted: 3 April, 2013

Correspondence to: Gil Ho Lee

Department of Urology, Dankook University Hospital, 201, Manghyang-ro, Dongnam-gu, Cheonan 330-715, Korea

Tel: +82-41-550-6630, Fax: +82-41-551-6630

E-mail: multiorigins@yahoo.com

No potential conflict of interest relevant to this article was reported.

Copyright © 2013, Korean Association of Urogenital Tract Infection and Inflammation. All rights reserved.
© This is an open access article distributed under the terms of the Creative Commons Attribution Non-Commercial License (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc/3.0>) which permits unrestricted non-commercial use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original work is properly cited.

음경에 발생하는 사마귀모양암종(verrucous carcinoma)은 분화가 좋은 편평상피암의 일종으로 남자의 음경 포피에 발생하여 천천히 주위 조직을 파괴하면서 침윤하지만 악성도는 낮아 원격전이는 거의 없다. 그러나 분화가 나쁜 음경 편평상피암(squamous cell carcinoma)은 빠르게 진행되어 주위 조직을 침윤 및 괴사시키고, 폐 등의 장기로 전신 전이가 일어나 환자가 사망하게 된다.¹

음경에 발생하는 편평상피암은 인체 유두종 바이러스(human papillomavirus, HPV) 16, 18번 등의 고위험군 감염이 주된 원인으로 알려지고 있지만 사마귀모양암종의 경우 HPV 감염과의 상관관계는 잘 규명되지 않고 있다.^{1,2} 이제 저자는 사마귀모양암종으로부터 속발된 음경편평상피암 1예에 대해 각 병변에 따른 HPV 감염을 조사하여 문헌고찰과 함께 보고하는 바이다.

증 례

1. 환자

45세 남자가 음경 괴사 및 출혈로 응급실로 내원하였다. 내원 4년 전 환자는 음경 표피에 콘딜로마모양의 종양이 있어 타 병원에서 상처 소독 및 약물치료를 받고 완치한 적이 있었다. 내원 5개월 전 갑자기 음경 소대(frenulum) 부위에 흰색의 콘딜로마모양의 돌기병변이 관찰되었으나 치료하지 않고 지나다가 갑자기 발생한 음경괴사와 통증을 동반한 심한 출혈이 있어 응급실로 내원하였다. 환자는 조절되지 않는 당뇨와 고혈압 및 흡연경력이 있었다.

마취 후 괴사된 조직을 제거하였으며, 콘딜로마모양의 병변 부위 (A)와 괴사된 음경부위 (B)의 심부 조직을 다른 칼을 이용하여 조직검사를 시행하였으며 일부는 병리조직검사로

보내고 일부는 유전자 검사를 위해 따로 보관하였다(Fig. 1). 병리조직검사에서 (A)부분은 사마귀모양암종, (B)부분은 편평상피암으로 진단되었다. 이어 시행한 복부전산화단층촬영, positron emission tomography-CT에서 폐전이, 골전이 및 다수의 임파선전이가 관찰되었다. 환자는 전 음경제거술(total penectomy)과 전신 항암치료를 받았으나 치료 4개월에 폐전이로 사망하였다.

2. HPV 진단

검체를 isopropanol에 담구어 -70°C에 냉동 보관하였다. 핵산을 분리하기 위해 냉동 보관한 조직을 알루미늄 박으로 쌓고 이를 다시 액체질소 속에 담갔다가 꺼내 절구와 막자를 이용하여 가루로 분쇄하였다. 이를 Wizard Genomic DNA Purification Kit (Promega, Madison, WI, USA)를 이용하여 genomic DNA를 추출하였다. HPV의 공동염기서열인 L1 부위

를 증폭하는 general primer (GP5+, GP6+)의 시동염기서열을 이용해 검체 (A), (B)에서 추출한 DNA를 대상으로 유전자 증폭법을 이용하여 HPV 감염을 조사하여 A, B 검체 모두에서 HPV의 공동 염기서열을 발견하였다. 검체 (A), (B)에서 추출한 DNA를 서울의과학연구소(Seoul, Korea)에 보내 microarray를 이용한 HPV genotyping을 시행하였다. 그 결과 사마귀모양암종 (A)검체에서는 규명되지 않는 저위험군의 HPV 감염이 관찰되었으며, 편평상피암의 (B)검체에서는 고위험군인 16번과 저위험군인 61번의 HPV가 관찰되었다(Fig. 2).

고 찰

음경에서 발생하는 순수한 편평상피암의 경우 약 50%에서 HPV 감염이 발견되며 발견되는 HPV는 여성 생식기 암에서와 같이 악성도가 높은 HPV 16, 18번에 의한 감염이 많다.² 저자의 경우에도 편평상피암 조직에서 고위험군인 HPV 16번이 검출되어 상기 환자의 편평상피암 발생에 HPV 감염이 중요한 역할을 함을 알 수 있었다. 그러나 편평상피암 이외의 음경병변에서 HPV 발견은 저자에 따라, 진단 방법에 따라 다르다. 최근에 Chaux와 Cubilla²의 보고에 따르면 음경에 발생하는 사마귀모양암종에서는 HPV가 대부분 음성이고, warty (condylomatous carcinoma)에서는 22-100%로 다양하고, papillary carcinoma의 경우 낮은 발견율을 보였으며, basaloid carcinoma는 70-80%에서 HPV가 발견된다고 보고하였다.

음경 병변에 HPV 감염을 알기 위해서는 아래와 같은 사항을 고려하여야만 한다. 인간에게 병변을 유발하는 HPV는 유전자 염기서열의 차이에 의해 다시 분류되어 현재에는 HPV 92까지 분류되었지만 차후에 분류되지 않는 염기서열, 같은 형이라도 이형 등을 고려한다면 그 수는 약 100개가 넘을 것으로 추정된다.³ 그 중, 16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59,



Fig. 1. Gross appearance of the penile lesions. (A) Whitish condyloma like lesion on frenulum, dorsal area of penis and around the urethral meatus. (B) Necrotic and denuded area of penis.

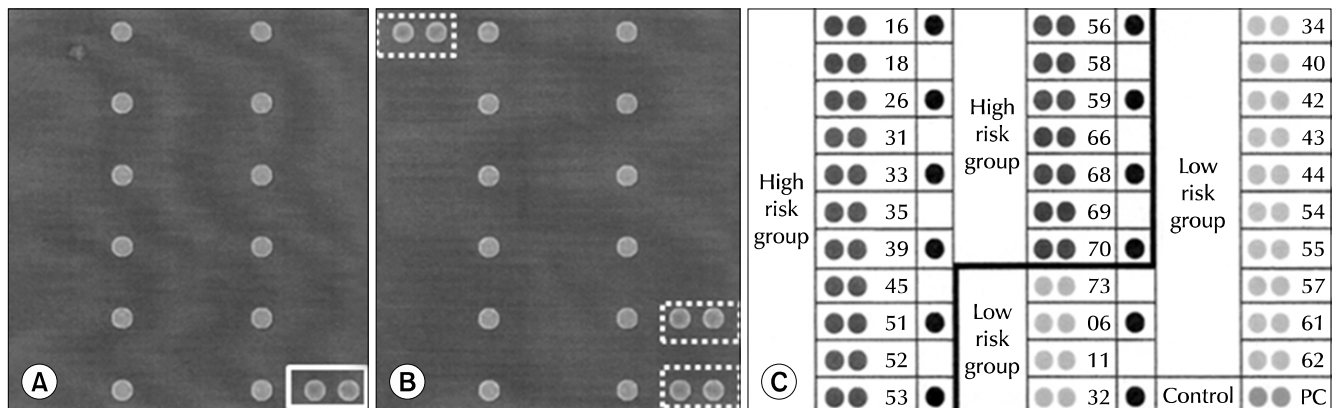


Fig. 2. The results of microarray of whitish condyloma like lesion (A), necrotic lesion (B), and reference (C). Box on (A) revealed the presence of other human papilloma virus. The dotted boxes on (B) revealed the presence of human papilloma virus types 16 and 61.

68형 HPV는 악성 종양의 원인이며, 1, 2, 3, 4, 6, 10, 11, 28, 29, 42, 49형 HPV는 사마귀 등의 양성 종양의 원인이 된다고 알려지고 있다.^{1,2} 그러나 경제적인 이유 등을 고려하여 HPV 병변을 진단하기 위해서는 100여 개의 HPV 존재를 모두 확인하지 않고 저자가 시행한 것과 같이 HPV의 공동염기서열인 L1 부분을 증폭하거나, 고위험군의 일부 유전자 증폭이나 특정한 HPV형을 진단할 수 있는 microarray 방식을 이용하는 것이 일반적이다. 저자가 사용한 microarray chip도 고위험군은 16, 18, 26, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 53, 56, 58, 59, 66, 68, 69, 70 등 18종만 검사가 가능하였으며, 저위험군은 6, 11, 32, 34, 40, 42, 43, 44, 54, 55, 57, 61, 73 등 14종만을 검사할 수 있었다. 32종에 부합하지 않고 대조군 부위에만 양성을 보인 저자의 사마귀모양암종 병변의 경우 유전자 형이 분류되지 않는 HPV 감염임을 알 수 있다. 이와 같은 결과는 저자가 GP5+, GP6+의 공동염기서열을 이용한 유전자증폭법 결과와도 일치하였다.⁴ 이와 같이 일부의 HPV 유전자를 조사하고 HPV 감염이 없다고 판단하는 것은 옳지 않고, 알려지지 않는 HPV 감염에 의해 발생할 가능성을 고려하여야 한다.

양성 종양의 경우 HPV가 인체에 침입한 후 고유한 바이러스 형태를 유지하지만, 악성 종양의 경우 바이러스가 지속적인 감염(persistence infection) 과정을 거쳐, 일정한 시간이 지나면 자신의 DNA 분절화 과정을 거쳐 숙주 세포 안으로 침입하여 숙주의 DNA와 일체화를 이룬 다음 종양의 악성화를 촉진시키는 것이 일반적인 현상이다.^{5,6} 저자의 microarray 결과를

토대로 위에 기술한 HPV의 지속적인 감염기전을 고려해 본다면 저자의 음경의 편평상피사마귀모양암종의 경우 먼저 발생한 사마귀모양암종이 2차적인 변성을 하여 편평상피암이 발생된 것이라고 추정하는 것보다는 두 병변이 따로 발생하였다고 추정하는 것이 옳다고 생각된다.

REFERENCES

1. Calmon MF, Tasso Mota M, Vassallo J, Rahal P. Penile carcinoma: risk factors and molecular alterations. *Scientific World Journal* 2011;11:269-82.
2. Chaux A, Cubilla AL. The role of human papillomavirus infection in the pathogenesis of penile squamous cell carcinomas. *Semin Diagn Pathol* 2012;29:67-71.
3. Lee GH. Use of consensus primer set, GP5+ and GP6+, to detect human papillomavirus within genital lesions. *Korean J Urol* 2003;44:606-10.
4. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/Taxonomy/taxonomyhome.html>.
5. Ferreux E, Lont AP, Horenblas S, Gallee MP, Raaphorst FM, von Knebel Doeberitz M, et al. Evidence for at least three alternative mechanisms targeting the p16INK4A/cyclin D/Rb pathway in penile carcinoma, one of which is mediated by high-risk human papillomavirus. *J Pathol* 2003;201:109-18.
6. Beer-Romero P, Glass S, Rolfe M. Antisense targeting of E6AP elevates p53 in HPV-infected cells but not in normal cells. *Oncogene* 1997;14:595-602.