

자궁경부암 환자의 림프절 전이와 재발의 예측에 있어서 Sentinel Node HPV Status의 의의

가톨릭대학교 의과대학 산부인과학교실¹, 한림대학교 의과대학 산부인과학교실²
이용석¹ · 임채춘² · 이해남¹ · 이근호¹ · 배석년¹ · 박종섭¹ · 남궁성은¹

목적 : 전초림프절(sentinel node)은 종양에서 배액되는 림프관들이 처음으로 도달하는 림프절로 정의되며 자궁경부암 환자의 전초림프절을 탐색하여 동결절편검사를 통해 확인한 조직병리학적 상태가 골반 및 대동맥 주위 림프절로의 암의 전이를 대표할 수 있는지 평가하고, 전초림프절의 HPV 감염 상태가 자궁경부암의 림프절 전이 및 재발과 어떠한 관계가 있는지 알아보고자 하였다.

연구 방법 : 2001년 8월부터 2003년 12월까지 가톨릭대학교 의과대학 강남성모병원에서 병기 IB-IIA의 자궁경부암으로 진단되었으며 수술 후 2년간 추적이 가능하였던 57명의 환자를 대상으로 하여 광범위 자궁절제술과 골반 및 대동맥 주위 림프절 절제술 중 전초림프절을 탐색, 절제하여 동결절편 검사 및 HPV oligonucleotide microarray를 이용한 HPV typing을 시행하였다.

결과 : 모든 환자에서 1개 이상의 전초림프절을 확인하여 총 79개의 림프절을 얻었다. 동결절편 검사 결과 57명의 환자들 중 10명에서 악성(malignant) 소견을 보였으며 영구절편 검사에서는 11명의 환자에서 양성 소견을 보여 전초림프절의 동결절편 검사는 골반 및 대동맥 주위 림프절 전이의 예측에 유의한 결과를 보였으나($p < 0.05$) 한 예에서 위음성을 나타내었다. 자궁경부암 원발 조직에서 HPV 감염이 확인된 55명의 환자들 중 44명(80.0%)의 전초림프절에서 HPV DNA가 검출되었으며 골반 및 대동맥 주위 림프절 전이가 확인된 11명의 환자 중 10명에서 전초림프절의 HPV가 확인되었다. 평균 31.7개월(range; 1-48)의 추적 검사 중 재발이 확인된 5명의 환자는 모두 전초림프절에서 HPV가 확인된 환자로 동결절편 검사와 HPV typing을 동시에 시행할 경우 림프절 전이와 재발에 대해 100%의 음성예측률(negative predictive value)을 보였다.

결론 : 전초림프절의 HPV검사는 자궁경부암 환자의 전초림프절 동결절편 검사의 위음성을 줄이는 보조적인 역할을 할 수 있을 것으로 보인다. 자궁경부암에서 보조림프절 생검의 임상적 이용 가능성과 보조림프절 HPV와 환자의 림프절 전이 및 재발과의 관계를 확인하기 위해서는 추가적인 연구가 필요할 것으로 보인다.

중심단어 : 자궁경부암, 전초림프절, HPV, 림프절 전이, 재발

서 론

수술적 치료의 대상이 되는 비교적 초기의 자궁경부암에서 가장 중요한 예후 인자는 골반 림프절 전이로 알려져 있다.^{1,2} 그러나 림프절 절제술은 신경과 혈관 손상, 림프부종 등 다양한 합병증을 유발할 수 있어 불필요한 림프절 절제술을 최소화하고 수술 후 환자의 삶의 질을

향상시킬 수 있는 방법의 하나로 전초림프절 생검이 연구되어 왔다. 전초림프절(sentinel node)은 종양에서 배액되는 림프관들이 처음으로 도달하는 림프절로 정의되며 원발 병소에서 떨어져 나와 림프관을 따라 진행된 종양 세포는 최초로 전초림프절에 포획되어 이론적으로는 전초림프절에 암의 전이가 없을 경우 다른 림프절로의 암의 전이는 없다. 따라서 수술 중 전초림프절의 동결절편 검사를 통해 림프절로의 암의 전이 여부를 예측하고 림프절 절제술의 필요성을 판단할 수 있다. 이미 흑색종과 유방암 등에서는 전초림프절의 동결절편 검사를 통해 다른 림프절로의 전이 유무를 예측하여 선택적으로 림프절 절제술을 시행하는 수술적 기법이 보편화되고 있

논문접수일 : 2006년 4월 15일 채택일 : 2006년 5월 11일
교신저자 : 남궁성은, 137-040 서울시 서초구 반포동 505
가톨릭대학교 의과대학 산부인과학교실
전화 : (02) 590-1361 · 전송 : (02) 533-1484
E-mail : nkse@catholic.ac.kr

다.^{3,4} 그러나 외음부암을^{5,6} 제외하면 자궁경부암을 비롯한 부인과 영역에서는 아직 이러한 전초림프절 생검의 임상적 적용 가능성은 검증되지 않은 상태이다.

HPV는 현재 자궁경부암의 일차적 원인으로 간주되며 자궁경부암의 발생 과정에서의 역할에 대해 활발한 연구가 이루어지고 있다.⁷⁻⁹ 그러나 자궁 경부의 HPV 감염이 암의 발생에 미치는 영향이 잘 밝혀져 있는데 반해 림프절에서의 HPV의 감염 상태와 환자의 예후와의 관계에 관해서는 아직 소수의 보고만 있을 뿐¹⁰⁻¹² 정확히 밝혀진 바 없다. 본 연구에서는 광범위 자궁 절제술과 골반 및 대동맥 주위 림프절 절제술을 시행 받는 자궁경부암 환자에서 전초림프절 생검을 시행하고 동결절편 검사를 시행하여 이의 임상적 적용 가능성을 확인하고 전초림프절의 HPV 감염 상태와 암의 림프절 전이, 재발 간의 관계를 알아보고자 하였다.

연구 대상 및 방법

1. 연구 대상

2001년 8월부터 2003년 12월까지 강남성모병원에 내원한 병기 IB-IIA의 자궁경부암 환자 57명을 대상으로 Institutional Review Board의 승인 하에 사전 동의서를 받고 전향적 연구를 시행하였다. 수술 중 전초림프절의 탐색과 절제를 시행하였으며 절제된 전초림프절에서 동결절편 검사를 시행하였다. 환자들은 전초림프절 절제 후 광범위 자궁 절제술과 골반 및 대동맥 주위 림프절 절제술을 시행 받았으며 수술 후 자궁경부 원발 병소와 탐색된 전초림프절에서 HPV oligonucleotide microarray를 이용하여 HPV typing을 시행하였다.

2. 전초림프절의 탐색

전초림프절의 탐색을 위해 isosulfan blue (Lymphazurin 1%, Ben Venue Lab., Inc., Richmond, VA)와 Technetium-99m radiocolloid (Syncor Int, Tampa, Fla)을 동시에 사용하였다. 수술 3시간 전 질경을 이용해 자궁경부를 노출시킨 후 1.0 ml의 Technetium-99m radiocolloid (10-20 MBq)를 25 gauge spinal needle을 이용하여 자궁 경부의 암과 정상 조직의 경계 부위에 3-4차례에 걸쳐 나누어 주사하였다. 환자를 수술실로 옮겨 전신 마취 후 isosulfan blue를 Technetium-99m radiocolloid와 동일한 방법

을 이용하여 주사한 후 개복을 시행하였다. 골반 및 대동맥 주위 림프절을 노출시킨 후 수술자의 육안검사와 hand held gamma camera를 이용해 isosulfan blue에 의해 푸른색으로 착색된 림프절(blue spot)과 hand-held gamma probe를 이용해 탐색된 “hot” node를 확인하였다. 모든 blue and/or “hot” node는 전초림프절로 간주하여 절제하였으며 절제된 조직은 즉시 임상병리과로 보내 동결절편 검사를 시행하였다.

3. HPV oligonucleotide microarray

수술 후 절제된 자궁 경부의 원발암 조직과 전초림프절에 대하여 HPV DNA 검사를 시행하였다. HPV DNA typing을 위하여 시판되고 있는 HPVDNAChip (Biomedlab Co., Seoul, Korea)을 사용하였다. 본 연구팀은 이미 HPV-DNAChip의 임상적 유용성과 accuracy에 관한 연구 결과를 보고한 바 있다.^{13,14} HPVDNAChip은 14종류의 고위험군 HPV (16/18/31/33/35/39/45/51/52/56/58/59/66/68)와 8종류의 저위험군 HPV (6/11/34/40/42/43/44/69) 등 22종류의 HPV type을 검출할 수 있다. 조직에서 추출된 HPV DNA는 PCR 기법을 이용해 증폭시킨 후 전기 영동과 hybridization의 과정을 거쳐 hybridized signal은 DNA Chip Scanner (ScanArray Lite, GSI Lumonics, Ottawa, Canada)를 이용해 판독하였다.

4. 통계적인 분석

각 변수가 림프절 전이와 자궁경부암의 재발에 미치는 영향을 보기 위해 Fisher' exact test를 사용하였고 p-value는 양측 검정으로 계산하였다. 자궁경부암의 병기(stage)가 림프절 전이와 자궁경부암의 재발에 미치는 영향을 파악하기 위해서는 Mantel-Haenszel 카이제곱 검정을 하였고 HPV type에 따라 림프절 전이에 차이가 있는지 확인하기 위해 층화 분석을 시행하였다. 통계 소프트웨어는 SAS Windows 버전 8.0을 사용하였다. p-value는 0.05 이하인 경우 통계학적으로 유의한 차이가 있는 것으로 간주하였다.

결 과

1. 환자의 특성

연구에 포함된 57명의 환자들의 평균 연령은 47.4세

Table 1. Clinical characteristics of 57 patients with cervical carcinoma

Characteristic	No. of patients (%)
Age (years)	
< 45	22 (38.6)
≥ 45	35 (61.4)
FIGO stage	
IB1	29 (50.9)
IB2	15 (26.3)
IIA	13 (22.8)
Tumor size (Largest diameter; cm)	
< 4	40 (70.2)
≥ 4	17 (29.8)
Histopathology	
Squamous cell carcinoma	43 (75.4)
Adenocarcinoma/ adenosquamous cell carcinoma	14 (24.6)
Parametrial invasion	7 (12.3)
Lymphovascular involvement	17 (29.8)
Pelvic lymph node metastasis	11 (19.3)
HPV infection of cervix	55 (96.5)
HPV infection of sentinel lymph node	44 (77.2)
Recurrence	5 (8.8)

(range; 25-74)였으며 FIGO stage에 따른 병기는 IB1이 29명(50.9%), IB2가 15명(26.3%), IIA가 13명(22.8%)이었다. 조직학적인 진단은 편평상피암(squamous cell carcinoma)이 43명(75.4%), adenosquamous carcinoma와 선암(adenocarcinoma)이 14명(24.6%)이었다. 종양 원발 병소의 평균 크기(largest diameter)는 3.2 cm (range; 1-8 cm)이었으며 11명(19.3%)의 환자에서 수술 후의 조직검사상 골반 림프절 전이가 확인되었고 5명(8.8%)의 환자에서 추적기간 중 재발이 확인되었다(Table 1).

2. 골반 림프절 전이와 재발

자궁경부암의 림프절 전이는 환자의 병기($p=0.003$) 및 자궁 주위조직 침범(parametrial invasion)($p<0.001$), lymphovascular involvement ($p<0.001$), 원발 종양의 크기($p=0.001$)와 유의한 통계적인 관련성을 보였으며 종양의 재발과 관련하여 골반 및 대동맥 주위 림프절 전이($p=0.008$)와 lymphovascular involvement ($p=0.024$)가 univariate analysis에서 유의한 결과를 보였으나 multivariate analysis에서는 림프절 전이만이 재발과 유의한 상관관계를 보였다($p=0.003$)(Table 2, 3). 평균 추적기간은 31.7개월

Table 2. Clinicopathological variables in relation to pelvic lymph node metastasis in 57 patients with cervical carcinoma

	Cervical cancer patients with lymph node metastasis		p-value
	Positive (n=11)	Negative (n=46)	
Age (years)			0.501
< 45	3	19	
≥ 45	8	27	
Mean age (SD)(years)	47.9 (10.2)	47.2 (11.4)	
Stage			0.003*
IB1	1	28	
IB2	5	10	
IIA	5	8	
Histopathology			
Squamous cell carcinoma	9	34	0.713
Adenocarcinoma/ adenosquamous carcinoma	2	12	
Parametrial invasion	6	1	<0.001
Lymphovascular involvement	9	8	<0.001
Tumor size (Largest diameter; cm)			0.001
< 4	3	37	
≥ 4	8	9	

*Mantel-Haenszel chi-square test

(range; 1-48)이었으며 추적기간 중 5명(8.8%)의 환자에서 암의 재발이 확인되었으며 재발까지의 기간의 중앙값은 12.0개월이었다. 5명의 환자 중 한 명은 선암으로 수술 당시 림프절 전이가 없었던 경우였으며 다른 4명은 편평상피암으로 진단되었으며 모두 림프절의 전이가 확인된 경우였다(Table 4).

3. 전초림프절의 탐색과 동결절편 검사

모든 환자에서 1개 혹은 2개의 전초림프절이 탐색되었으며 22명(38.6%)에서 2개의 전초림프절이 탐색되어 전체 전초림프절의 숫자는 79개였다. 전초림프절이 탐색된 위치는 Fig. 1에 나타난 바와 같이 41개(51.9%)의 전초림프절이 탐색된 external iliac region과 16개(20.3%)가 탐색된 obturator region이 가장 많았으며 common iliac region과 paraaortic region에서 각 8개(10.2%), inguinal region과 hypogastric region에서 각 2개(2.5%), parametrial

Table 3. Clinicopathological variables in relation to recurrence in 57 patients with cervical carcinoma

	Cervical cancer patients with recurrence		p-value
	Positive (n=5)	Negative (n=52)	
Age (years)			0.638
<45	1	21	
≥45	4	31	
Mean age (SD)(years)	54.8 (13.8)	46.7 (10.6)	
Stage			0.817*
IB1	2	27	
IB2	2	13	
IIA	1	12	
Histopathology			1.000
Squamous cell carcinoma	4	39	
Adenocarcinoma/adenosquamous carcinoma	1	13	
Parametrial invasion	2	5	0.109
Lymphovascular involvement	4	13	0.024
Tumor size			0.150
(Largest diameter; cm)			
<4	2	38	
≥4	3	14	
Lymph node metastasis	4	7	0.003

*Mantel-Haenszel chi-square test

region에서 2개(2.5%)가 탐색되었다(Fig. 1). 수술 중의 동결절편 검사에서는 10명(17.5%)의 환자에서 전초림프절로의 전이가 관찰되었으며 수술 후의 영구절편 검사에서 림프절 전이가 전초림프절에 국한된 경우가 1명, 전초림프절 외에 다른 림프절로의 전이가 있었던 경우가 9명이었다. 전초림프절의 동결절편검사에서 음성으로 나왔으나 영구절편 검사에서 림프절 전이가 확인된 위 음성의 예는 1명이었으며 이 환자는 병기 IIA인 환자로서 left obturator region에서 sentinel node가 탐색되었고 영구절편 검사에서 right obturator lymph node에서 micro-metastasis가 확인되었으며 자궁경부 원발 병소와 전초림프절에서 모두 HPV18 DNA가 검출되었다(Table 5). 전초림프절의 동결절편 검사는 림프절 전이의 예측에 효과적인 것으로 나타났으며($p < 0.001$) 민감도(sensitivity) 90.9% (10/11), 특이도(specificity) 100% (46/46), 음성예측률(negative predictive value) 97.8% (46/47)를 나타내었다.

4. 자궁경부 원발 병소 및 전초림프절의 HPV DNA typing

57명의 환자 중 55명(96.5%)에서 자궁경부 원발 병소에서 HPV DNA가 확인되었고 이 중 44명(77.1%)에서 전

Table 4. Clinical characteristics of 5 patients with tumor recurrence

Case no.	Age (years)	Stage	Tumor size (cm)	Pathology	Cervical HPV	Sentinel node HPV	Lymph node metastasis
1	74	IB2	5	Squamous	16,18	16,18	Yes
2	45	IIA	5	Squamous	16	16	Yes
3	39	IB2	5	Squamous	16	16	Yes
4	62	IB1	2	Adenosquamous	18	18	No
5	54	IB1	1.5	Squamous	16	16	Yes

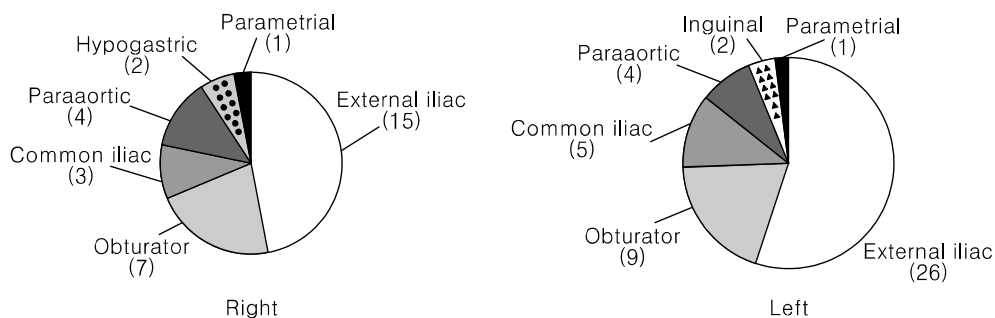


Fig. 1. Distribution of sentinel lymph nodes detected in 57 patients with cervical carcinoma.

Table 5. Results of sentinel node frozen biopsy and HPV typing in 11 patients with pelvic lymph node metastasis

	Lymph node metastasis		p-value
	Positive (n=11)	Negative (n=46)	
Sentinel node frozen biopsy result			<0.001
Malignancy	10	0	
Benign	1*	46	
HPV infection of sentinel lymph node			0.261
Positive	10	33	
Negative	1	13	

*This patient had HPV 18 infection in the cervix and the sentinel lymph node

초립프절에서도 HPV DNA가 확인되었다. 자궁경부에 HPV가 검출되지 않은 2명에서는 전초립프절에서도 HPV가 검출되지 않았다. Table 6에 정리된 바와 같이 자궁경부(59.6%)와 전초립프절(47.4%)에서 HPV16이 단독으로 검출된 경우가 가장 많았고 HPV18이 단독으로 검출된 경우가 자궁경부(14.0%)와 전초립프절(10.6%) 모두에서 2번째로 많았다. 그 외의 경우는 단독감염이 아닌 다중 감염(multifocal infection)이었으며 적어도 HPV16 혹은 18 중 한가지가 포함되었다. 자궁경부에 HPV16이 단독으로 검출된 34명의 환자 중 27명(79.0%)의 전초립프절에서 HPV16이 검출되었고 HPV18이 단독 검출된 8명 중 6명(75.0%)에서 전초립프절에서 HPV18이 검출되었다. 단독과 다중 감염을 합할 경우 자궁경부에서 HPV16이 감염된 47명 중 전초립프절에서 37명(78.7%)

Table 6. Prevalence of HPV in 57 patients with cervical carcinoma

		HPV types in sentinel node (%)						Total
		16	18	16, 18	16, 39	16, 18, 40	None	
HPV types in cervical cancer (%)	16	27 (47.4)					7 (12.3)	34 (59.6)
	18		6 (10.5)				2 (3.5)	8 (14.0)
	16, 18	2 (3.5)		2 (3.5)			1 (2.8)	5 (8.8)
	16, 33	1 (1.8)						1 (1.8)
	16, 39	1 (1.8)			1 (1.8)			2 (3.5)
	16, 58	1 (1.8)					1 (1.8)	2 (3.5)
	16, 18, 40					1 (1.8)		1 (1.8)
	16, 18, 52						1 (1.8)	1 (1.8)
	16, 6, 34, 40	1 (1.8)						1 (1.8)
	None						2 (3.5)	2
Total		33 (57.9)	6 (10.5)	2 (3.5)	1 (1.8)	1 (1.8)	14 (24.6)	57

Table 7. Results of sentinel node frozen biopsy and HPV typing in 57 patients with cervical carcinoma

	Lymph node metastasis		Recur	
	Positive (n=11)	Negative (n=46)	Positive (n=5)	Negative (n=52)
Sentinel node frozen biopsy and HPV test				
Both negative	0	13	0	13
Positive+negative	2	33	1	34
Both positive	9	0	4	5
p-value	<0.001		0.001	

Mantel-Haenszel chi-square test

이 HPV16이 발견되었고 자궁경부에서 HPV18이 발견된 15명 중 9명(60.0%)에서 전초림프절에서 HPV18이 발견되어 상대적으로 전초림프절로의 전파율(transmission rate)이 높았던 반면 HPV16과 18을 제외한 다른 type에서는 8예 중 2예(25.0%)에서만 전초림프절에 감염된 것으로 나타나 전파율이 낮은 것으로 나타났다(Table 6). 자궁주위조직 침범, lymphovascular involvement를 비롯한 다른 위험 요소들과 HPV 감염 간에 유의한 상관 관계는 발견하지 못하였다.

5. HPV 감염과 림프절 전이 및 재발과의 관계

골반 및 대동맥 림프절의 전이가 확인된 11명의 환자 전원에서 자궁경부의 HPV 감염이 확인되었으며 10명에서 전초림프절의 HPV가 확인되었다(Table 5). 자궁경부 원발 병소 및 전초림프절의 HPV의 감염과 골반 림프절 전이 및 재발과 통계적인 관련성은 없었으며 HPV type에 따른 차이도 발견하지 못하였지만 2년의 추적 검사 중 재발이 확인된 5명의 환자는 모두 전초림프절에서 HPV가 확인된 환자였다(Table 4). 전초림프절에서 HPV16, 18이 동시에 발견된 환자들은 3명 중 2명에서 림프절 전이가 있었으나 통계적으로는 유의하지 않았고($p=0.092$) 3명 중 1명이 재발하였다(Table 6). 전초림프절의 동결절편 검사 및 HPV 검사에서 모두 음성을 보인 13명의 환자에서는 림프절 전이와 재발의 발생이 없었으며 2가지 방법을 동시에 사용할 경우 음성예측률은 100%였다. 동결절편 검사와 HPV 검사 결과 모두 양성인 군, 한가지만 양성인 군, 모두 양성인 군의 세 군으로 나누어 Mantel-Haenszel 카이제곱 검정을 시행하였을 때 림프절 전이($p<0.001$)와 재발($p=0.001$)이 모두 유의하게 증가하는 경향을 보였다(Table 7).

고 찰

자궁경부암은 전 세계적으로 여성에서 가장 흔한 암 중 하나로 자궁경부암에서의 전초림프절 생검은 1999년 Echt 등에 의해 처음 시도된 이래 많은 연구자들에 의해 연구되고 있다.¹⁵⁻¹⁸ 전초림프절 생검과 관련하여 중요한 두 가지 지표는 전초림프절의 탐색률(sentinel node identification rate)과 위음성률(false-negative rate)이다. 본 연구에서는 blue dye와 radiocolloid를 동시에 사용하여 최근

에 여러 연구자들이 보고한 바와 같이 100%의 탐색률을 기록하였다.^{16,19} 전초림프절과 관련된 가장 중요한 지표는 위음성률로 전체 대상 환자 중 전초림프절이 음성으로 나왔으나 나머지 림프절(non-sentinel node)에서 양성으로 나온 환자 수를 림프절 전이가 확인된 전체 환자의 수로 나누어 계산된다. 위음성의 결과는 환자의 수술 후의 치료에 대한 부적절한 결정을 초래하여 환자의 예후에 중대한 위험을 초래할 수 있어 자궁경부암에서 전초림프절 생검을 실제 임상에서 표준 술식으로 이용하기 위해서는 위음성의 가능성에 대한 엄격한 관리가 요구된다. 본 연구에서 전초림프절의 동결절편 검사는 림프절 전이의 예측에 효과적인 것으로 나타났으나($p<0.001$) 11명의 확인된 림프절 전이 환자 중 1명이 전초림프절의 동결절편 검사 결과 음성으로 판정되어 9.1%의 위음성률을 보였다. 이 환자의 전초림프절은 left obturator에서 탐색되었으며 수술 후 영구조직 검사에서 right obturator lymph node에서 micrometastasis가 있는 것으로 확인되었다. 전초림프절의 탐색 중 일부 전초림프절을 탐색하지 못했거나 동결절편 검사상 전초림프절의 micrometastasis를 진단하지 못했을 가능성이 큰 것으로 보인다. 동결절편 검사는 현재 수술 중 조직학적인 상태를 확인하는 데에 가장 정확한 방법이지만 최근의 연구에서 림프절 전이에 관한 동결절편 검사의 위음성률은 8-32%에 이르는 것으로 보고되고 있다.^{20,21} 자궁경부암에서 lymphatic mapping의 신뢰도를 높이고 위음성률을 줄이기 위해서는 동결절편 검사 자체의 accuracy를 향상시키거나 림프절 전이를 판단하고 예측할 수 있는 보조적인 방법을 개발하는 것이 요구된다. 이를 위해 다양한 방법이 시도되고 있지만 영상 진단법은 조직학적인 상태와 일치하지 않는 경우가 많고²² 면역염색법 등의 새로운 분자 생물학적인 방법들은²³ 상대적으로 긴 소요시간이 필요하여 수술 중의 확인을 위해서는 부적절한 반면 HPV 검사는 real time PCR을 비롯한 최근 실용화되고 있는 검사 방법을 이용할 경우 수술 중 시행하여 결과를 수술에 반영할 수 있다. 암세포뿐 아니라 HPV의 경우에도 주된 만일 lymphatic channel을 따라서 이동한다면 전초림프절이 첫 번째 정류장 역할을 하게 될 것이고 전초림프절의 HPV의 상태가 전체 림프절의 HPV의 존재여부를 나타내는 것으로 볼 수 있다. 따라서 만일 림프절의 HPV가 골반 림프절 전이를 비롯한 자궁경부암의 진행

과 상관관계를 가지고 있다면 전초림프절의 HPV 검사가 수술의 범위를 결정하는 데에 도움이 되는 유용한 보조수단이 될 수 있을 것이다.

조직학적으로 음성인 림프절에서의 HPV DNA의 존재에 대해 일부 연구자들은 조기의 림프절 전이나 undetectable tumor spread와 관련되어 있을 가능성을 제시하고 따라서 조직 검사상 림프절 전이가 없는 것으로 나타난 환자에서 종양의 재발을 예측하는 인자로서의 활용이 가능할 것으로 보았으나^{11,24,25} 반면 다른 연구자들은 조직학적으로 음성인 림프절에서의 HPV의 존재가 환자의 예후와 관련이 없는 것으로 보고하였다.^{12,26,27} Lukaszuk 등²⁸은 암의 전이가 없는 림프절에서의 HPV DNA의 검출은 조직학적으로 밝혀지지 않은 micrometastasis의 결과이거나 HPV particle을 포식한 면역세포가 림프절로 이동하면서 검출되는 경우 혹은 free HPV particle의 이동으로 설명하였다.

본 연구에서 HPV DNA는 전체 57명의 환자 중 44명(77.1%)의 전초 림프절에서 검출되었고 자궁경부 원발암 조직에서 HPV 감염이 확인된 55명 중 80%에서 림프절로의 전이가 있는 것으로 확인되었다. 자궁경부에서 HPV16이 감염된 47명 중 전초림프절에서 37명(78.7%)이 HPV16이 발견되었고 자궁경부에서 HPV18이 발견된 15명 중 9명(60.0%)에서 전초림프절에서 HPV18이 발견되어 전초림프절로의 전파율이 높았던 반면 HPV16과 18을 제외한 다른 type에서는 8예 중 2예(25.0%)에서만 전초림프절에서 HPV DNA가 발견되어 상대적으로 HPV16, 18이 림프절로의 전파율도 다른 type에 비해 높은 것으로 나타났다. 이러한 결과는 조직학적으로 암의 전이가 확인되지 않은 림프절에서의 HPV 감염이 상당히 광범위하게 일어나며 이러한 HPV의 전파가 암의 전이보다 선행되거나 혹은 본 연구진이 이미 보고한 바와 같이¹¹ 현재의 진단 방법으로는 쉽게 발견할 수 없는 micrometastasis 혹은 'biologically transformed but morphologically nonmalignant cell'과 동반되어 일어날 가능성이 큰 것으로 보인다. 또한 골반 및 대동맥 림프절 전이가 확인된 11명의 환자 전원에서 자궁경부의 HPV 감염이 확인되었으며 10명에서 전초림프절의 HPV가 확인되었다.

전초림프절의 HPV의 검출과 자궁경부암의 림프절 전이와 재발과의 유의한 상관 관계는 발견하지 못하였으나 2년의 추적 검사 중 재발이 확인된 5명의 환자는 모두

전초림프절에서 HPV가 검출된 환자였으며 전초림프절의 동결절편 검사 및 HPV 검사에서 모두 음성을 보인 13명의 환자의 경우 림프절 전이와 재발이 보고되지 않아 두 검사를 같이 이용할 경우 100%의 음성예측률을 나타내었다. 전초림프절 생검이 자궁경부암 수술의 기본 술식으로 자리 잡지 못하고 있는 가장 큰 원인이 동결절편 검사의 위음성 결과에 의한 부적절한 치료의 위험성임을 감안하면 수술 중 전초림프절 동결절편 검사를 보조하여 위음성의 가능성을 낮추어 불필요한 림프절 절제술을 부분적으로 감소시킬 수 있는 방법으로 전초림프절의 HPV 검사의 시행이 고려될 수 있을 것으로 보인다.

본 연구에서 동결절편 검사에서 위음성을 보였던 환자는 자궁경부과 전초림프절에서 모두 HPV18이 검출되었다. 최근 많은 연구자들은 감염된 HPV의 type에 따라 자궁경부암의 예후가 달라지는 것으로 보고해왔으며 특히 HPV18의 경우 다른 HPV type과 비교하여 높은 림프절 전이와 재발 등 좋지 않은 예후와 관련이 있다는 보고가 점차 증가하고 있다.²⁹⁻³¹ 더욱이 일부 연구자들은 HPV18에 감염된 환자에서 림프절 전이가 발견되지 않은 경우에도 빠르게 암이 재발하고 매우 좋지 않은 생존율을 보이는 것으로 보고하였다.³² 이러한 HPV18과 관련된 불량한 예후의 원인에 관해서는 아직 명확히 밝혀지지 않았지만 높은 비율의 integration event와 enhanced E7 phosphorylation 등 몇 가지의 가능성이 제시되고 있는 반면^{33,34} HPV18이 암의 예후에 아무런 영향을 미치지 않는다는 보고도 있다.^{35,36} 그러나 자궁경부 원발 병소와 달리 림프절의 특정 type의 HPV와 암과의 관련성에 대해서는 명확히 밝혀진 바 없다. 만일 전초림프절의 HPV18 등이 암의 예후와 관련이 있다면 sentinel node에서 HPV18이 검출될 경우 micrometastasis를 발견하기 위해 동결절편 검사 시 여러 장의 절편을 만드는 등의 방법으로 보다 엄격한 조직학적인 검사를 시행하는 것을 위음성을 줄일 수 있는 방법으로 고려해 볼 수 있다. 그러나 본 연구에서는 자궁경부 원발 병소와 전초림프절에서 HPV18을 비롯한 HPV type에 따른 암의 림프절 전이, 재발 등 예후와의 유의한 관련성은 발견할 수 없었으며 림프절의 HPV와의 관계를 명확히 규명하기 위해서는 좀 더 대규모의 연구가 필요할 것으로 보인다.

자궁경부암과 전초림프절 생검, 림프절 HPV의 관계에 대한 연구가 진전된다면 환자 개인에 따라 세분화된 ‘맞

침형 치료'를 통해 치료의 범위를 조절해 삶의 질을 높이면서 생존율을 높일 수 있는 새로운 치료 전략이 확립될 수 있을 것으로 기대한다.

참고문헌

- Grisaru DA, Covens A, Franssen E, Chapman W, Shaw P, Colgan T, et al. Histopathologic score predicts recurrence free survival after radical surgery in patients with stage IA2-IB1-2 cervical carcinoma. *Cancer* 2003; 97: 1904-8.
- Morice P, Castaigne D, Pautier P, Rey A, Haie-Meder C, Leblanc M, et al. Interest of pelvic and paraaortic lymphadenectomy in patients with stage IB and II cervical carcinoma. *Gynecol Oncol* 1999; 73: 106-10.
- Morton DL, Thompson JF, Essner R, Elashoff R, Stern SL, Nieweg OE, et al. Validation of accuracy of intraoperative lymphatic mapping and sentinel lymphadenectomy for early-stage melanoma: A multicenter trial. *Ann Surg* 1999; 4: 453-63.
- Veronesi U, Paganelli G, Galimberti V, Viale G, Zurrida S, Bedoni M, et al. Sentinel-node biopsy to avoid axillary dissection in breast cancer with clinically negative lymph-nodes. *Lancet* 1997; 349: 1864-7.
- de Hullu JA, Oonk MHM, Ansink AC, Hollema H, Jager PL, van der Zee AGJ. Pitfalls in the sentinel lymph node procedure in vulvar cancer. *Gynecol Oncol* 2004; 94: 10-4.
- Rhim CC, Hwang SJ, Park JS, Namkoong SE. Clinical significance of sentinel lymph node detection in vulvar cancer. *Korean J Obstet Gynecol* 2002; 45: 940-5.
- Bosch FX, Lorincz A, Munoz N, Meijer CJ, Shah KV. The causal relation between human papillomavirus and cervical cancer. *J Clin Pathol* 2002; 55: 244-65.
- Franco EL, Duarte-Franco E, Ferenczy A. Cervical cancer: Epidemiology, prevention and the role of human papillomavirus infection. *CMAJ* 2001; 164: 1017-25.
- Stoler MH. Human papillomaviruses and cervical neoplasia: A model for carcinogenesis. *Int J Gynecol Pathol* 2000; 19: 16-28.
- Liss J, Emerich J, Lukaszuk K, Zwalinski M, Wojcikowski C. The use of PCR technique in the evaluation of the frequency of HPV infection in vulvar and cervical carcinoma. *Ginekolo Pol* 1998; 69: 330-4.
- Park JS, Rhyu KS, Kim CJ, Kim HS, Han KT, Ahn HK, et al. Presence of oncogenic HPV DNAs in cervical carcinoma tissues and pelvic lymph nodes associated with proliferating cell nuclear antigen expression. *Gynecol Oncol* 1996; 60: 418-23.
- Baay MF, Koudstaal J, Hollema H, Duk JM, Burger MP, Quint WG, et al. Detection of HPV-16 DNA by PCR in histologically cancer free lymph nodes from patients with cervical cancer. *J Clin Pathol* 1997; 50: 960-1.
- Kim CJ, Kim JJ, Park MS, Park TS, Park TC, Namkoong SE, et al. HPV oligonucleotide microarray-based detection of HPV genotypes in cervical neoplastic lesions. *Gynecol Oncol* 2003; 89: 201-17.
- Park TC, Kim CJ, Koh YM, Lee KH, Yoon JH, Kim JH, et al. Human papillomavirus genotyping by the DNA chip in the cervical neoplasia. *DNA Cell Biol* 2004; 23: 119-25.
- Lukas R, Pavel S, Helena R, Charvat M, Pluta M, Schlegelova D, et al. Study of lymphatic mapping and sentinel node identification in early stage cervical cancer. *Gynecol Oncol* 2005; 98: 281-8.
- Levenback C, Coleman RL, Burke TW, Lin WM, Erdman W, Deavers M, et al. Lymphatic mapping and sentinel node identification in patients with cervix cancer undergoing radical hysterectomy and pelvic lymphadenectomy. *J Clin Oncol* 2002; 20: 688-93.
- Barranger E, Cortez A, Commo F, Marpeau O, Uzan S, Darai E, et al. Histopathological validation of the sentinel node concept in cervical cancer. *Ann Oncol* 2004; 15: 870-4.
- Park H, Seong JU, Park SJ, Kang SY, Lee IH, Woo HJ, et al. Study of factors that influence sentinel lymph node identification and detection rate in cervical cancer of uterus. *Korean J Obstet Gynecol* 2005; 48: 1722-8.
- Lin YS, Tzeng CC, Huang KF, Kang CY, Chia CC, Hsieh JF. Sentinel node detection with radiocolloid lymphatic mapping in early invasive cervical cancer. *Int J Gynecol Cancer* 2005; 15: 273-7.
- Morice P, Sabourin JC, Pautier P, Mercier S, Duvillard P, Castaigne D. Indications and results of frozen section examination of pelvic lymph nodes in the surgical strategy of stage Ib or II cervical cancer. *Ann Chir* 1999; 53: 583-6.
- Francesco F, Manuela L, Gian FZ, Distefano M, Fagotti A, Ceccaroni M, et al. Frozen section examination of pelvic lymph nodes in endometrial and cervical cancer: Accuracy in patients submitted to neoadjuvant treatments. *Gynecol Oncol* 2004; 94: 779-84.
- Chou HH, Chang TC, Yen TC, Ng KK, Hsueh S, Ma SY, et al. Low value of [18F]-fluoro-2-deoxy-D-glucose positron emission tomography in primary staging of early-stage cervical cancer before radical hysterectomy. *J Clin Oncol* 2006; 24: 123-8.
- Van Trappen P, Gyselman V, Lowe D, Ryan A, Oram DH, Bosze P, et al. Molecular quantification and mapping of lymph-node micrometastases in cervical cancer. *Lancet* 2001; 357: 15-20.
- Kobayashi Y, Yoshinouchi M, Tianqi G, Nakamura K, Hongo A, Kamimura S, et al. Presence of human papillomavirus DNA in pelvic lymph nodes can predict unexpected recurrence of cervical cancer in patients with histologically negative lymph nodes. *Clin Cancer Res* 1998; 4: 979-83.
- Hernadi Z, Szarka K, Sapy T, Krasznai Z, Veress G, Poka R. The prognostic significance of HPV-16 genome status of the lymph nodes the integration status and p53 genotype in HPV-16 positive cervical cancer: A long term follow up. *BJOG* 2003; 110: 205-9.
- Chan PK, Yu MM, Cheung TH, To KF, Lo KW, Cheung JL, et al. Detection and quantitation of human papillomavirus DNA in primary tumour and lymph nodes of patients with early stage cervical carcinoma. *J Clin Virol* 2005; 33: 201-5.
- Fule T, Csapo Z, Mathe M, Tatrai P, Laszlo V, Papp Z, et

- al. Prognostic significance of high-risk HPV status in advanced cervical cancers and pelvic lymph nodes. *Gynecol Oncol* 2005; 100: 570-8.
28. Lukaszuk K, Liss J, Wozniak I, Slwinski W, Emerich J, Wojcikowski C. HPV and histological status of pelvic lymph node metastasis in cervical cancer: A prospective study. *J Clin Pathol* 2004; 57: 472-6.
29. Lombard I, Vincent-Salomon A, Validire P, Zafrani B, de la Rochefordiere A, Clough K, et al. Human papillomavirus genotype as a major determinant of the course of cervical cancer. *J Clin Oncol* 1998; 16: 2613-9.
30. Schwartz S, Daling J, Shera K, Madeleine MM, McKnight B, Galloway DA, et al. Human papillomavirus and prognosis of invasive cervical cancer: A population-based study. *J Clin Oncol* 2001; 19: 1906-15.
31. Im SS, Wilczynski SP, Burger RA, Monk BJ. Early stage cervical cancers containing HPV type 18 DNA have more nodal metastasis and deeper stromal invasion. *Clin Cancer Res* 2003; 9: 4145-50.
32. Sapy T, Hernadi Z, Konya J, Lukacsko L. Poor clinical outcome in early stage cervical cancer with human papillomavirus-18 positive lymph nodes. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2000; 90: 93-5.
33. Stoler M, Rhodes C, Whitbeck A, Wolinsky S, Chow L, Broker T. Human papillomavirus type 16 and 18 gene expression in cervical neoplasias. *Hum Pathol* 1992; 23: 117-28.
34. Park JS, Hwang ES, Park SN, Ahn HK, Um SJ, Kim CJ, et al. Physical status and expression of HPV genes in cervical cancers. *Gynecol Oncol* 1997; 65: 121-9.
35. Lo KW, Cheung TH, Chung TK, Wang VW, Poon JS, Li JC, et al. Clinical and prognostic significance of human papillomavirus in a Chinese population of cervical cancers. *Gynecol Obstet Invest* 2001; 51: 202-7.
36. Pilch H, Gunzel S, Schaffer U, Tanner B, Brockerhoff P, Maeurer M, et al. The presence of HPV DNA in cervical cancer: correlation with clinico-pathologic parameters and prognostic significance: 10 years experience at the Department of Obstetrics and Gynecology of the Mainz University. *Int J Gynecol Cancer* 2001; 11: 39-48.

The value of sentinel node HPV status for prediction of lymph node metastasis and recurrence in cervical cancer patients

Yong-Seok Lee¹, Chae-Chun Rhim², Hae-Nam Lee¹, Keun-Ho Lee¹,
Seog-Nyeon Bae¹, Jong-Sup Park¹, Sung-Eun Namkoong¹

Division of Gynecologic Oncology, Department of Obstetrics and Gynecology¹, The Catholic University of Korea College of Medicine, Seoul,
Division of Gynecologic Oncology, Department of Obstetrics and Gynecology², Hallym University College of Medicine, Anyang, Korea

Objective : The "sentinel node" is defined as the first lymph node encountered by lymphatic vessels draining a tumor. We tried to examine whether pathologic status of sentinel nodes of cervical cancer patients represent metastatic status of pelvic and paraaortic lymph nodes and to investigate the correlation between sentinel node HPV status and lymph node metastasis and recurrence of cervical cancer patients.

Methods : From August 2001 to December 2003, 57 patients affected by stage IB-IIA cervical cancer had sentinel node biopsies performed during radical hysterectomy and pelvic and paraaortic lymphadenectomy. We performed sentinel lymph node pathologic examination by frozen section and HPV typing by oligonucleotide microarray. After two years of follow up, we analyzed the prognosis of patients.

Results : Sentinel nodes were identified in all of our patients. A total of 79 nodes were detected as sentinel nodes. Metastasis in the sentinel nodes were found in 10 patients by frozen section and 11 patients by permanent pathologic examination. The results of sentinel lymph node frozen biopsy were statistically significant for predicting the metastatic status of the pelvic lymph nodes ($p < 0.05$), but showed one false negative case. HPV DNA was detected in the cervixes of 55 patients (96.5%), 44 (80.0%) of whom were found to have HPV DNA in the sentinel nodes. HPV DNA was detected in sentinel nodes of 10 patients among 11 patients with lymph node metastases. After mean follow up of 31.7 months (range; 1-48), disease recurred in five patients and all of these patients showed HPV in sentinel nodes. Combination of sentinel node frozen biopsy and HPV typing showed negative predictive value of 100% in predicting lymph node metastasis and recurrence.

Conclusion : Our result suggests the possibility that sentinel node HPV typing would play a supportive role to reduce false negative rate of sentinel node biopsy. Additional study will be needed to confirm the clinical application of sentinel lymph procedure and to reveal correlation between HPV status of sentinel nodes and lymph node metastasis and recurrence of cervical cancer patients.

Key Words : Cervical cancer, Sentinel node, HPV, Lymph node metastasis, Recur