

두경부암에서 인간유두종바이러스 : 역학

한림대학교 의과대학 이비인후과학교실

박 일 석

HPV in Head and Neck Cancer : Epidemiology

Il-Seok Park, MD

Department of Otolaryngology-Head and Neck Surgery, College of Medicine, Hallym University, Seoul, Korea

서 론

세계적으로 매년 65만명 이상의 새로운 두경부암 환자가 발생하며 35만명 이상이 사망한다.^{1,2)} 한국중앙암 등록 본부의 발표에 따르면 2007년 한해 3,384명이 두경부암(갑상선암 제외)으로 진단되었고 전체 암환자의 2% 정도를 차지하는 것으로 알려져 있다.³⁾

최근 10~20년간 전체 두경부암의 발생은 흡연율의 감소와 더불어 감소추세에 있지만, 구인두암 등의 특정 부위 두경부암은 지속적으로 증가하고 있음이 미국과 유럽의 여러연구에서 보고되었다.

국내에서는, 1999년부터 2009년까지의 부위별 두경부암 발생율과 연령별, 성별 발생 양상을 분석하였을 때, 고령층의 두경부암은 지속적으로 감소하는 양상을 보이나, 60세 이하의 젊은 연령층에서는 남녀 공히 전체 두경부암이 미세하게 증가하는 양상을 보이고 있다. 지난 10년간 흡연 등 환경적 요인에 의해 발생하는 후두암, 하인두암 등의 빈도는 지속적으로 감소하는 추세를 보였지만 편도를 포함한 구인두암은 지속적 증가추세를 보였는데, 이 증가추세는 전 연령층, 그리고 특히 남성에서 두

드러진 양상을 보였다. 이러한 결과는 미국, 유럽의 연구와 비교해 보았을 때 현저하지는 않았으나, 대체로 유사한 형태를 보이는 것을 확인할 수 있었다.

이러한 국내외의 두경부암 발생빈도의 변화는 두경부암의 발암물질로 잘 알려진 흡연과 음주 외에 다른 원인이 존재 할 것이라는 의심을 하게 만들었으며, 역학적, 분자생물학적 연구를 통하여 인간 유두종바이러스(human papillomavirus, HPV) 감염이 흡연이나 음주와 상관 없이 두경부암을 발생시키는 위험인자로 밝혀지고 있다.

HPV는 대표적인 종양단백질인 E6와 E7을 통해 암을 유발하게 되는데 두경부 편평상피세포암 환자의 25% 정도에서 HPV DNA가 검출되며 구인두암인 경우는 50~80% 이상의 검출율을 보인다.⁴⁾ 검출된 HPV는 90% 이상이 HPV-16 아형이었으며 HPV-18, 31과 33이 나머지를 차지하였다.⁵⁾

본 연구에서는 세계 여러나라의 연구결과를 비교하여 HPV와 연관된 두경부암의 발생빈도와 HPV 아형의 분포를 통해 HPV와 연관된 두경부암의 역학적 특징을 알아보고자 한다.

두경부암의 역학

두경부암은 주로 상부 호흡기와 소화기에 발생하며 편평상피세포암이 가장 흔한 조직학적 형태이다. 각각

교신저자 : 박일석, 150-719 서울 영등포구 영등포동 94-200 한림대학교 의과대학 이비인후과학교실
전화 : (02) 2639-5880 · 전송 : (02) 2637-5480
E-mail : ispark@hallym.or.kr

Table 1. Global incidence and mortality of head and neck cancer per anatomic sites

	Oral cavity & lip (mortality/incidence)	Nasopharynx (mortality/incidence)	Other pharynx (mortality/incidence)	Larynx (mortality/incidence)
Male	83,109/170,496	35,984/57,852	76,458/108,588	70,336/129,651
Female	44,545/92,524	15,625/26,589	19,092/28,034	11,556/21,026
Total	127,654/263,020	51,609/84,441	95,550/136,622	81,892/150,677

의 해부학적 부위로는 입술, 구강, 코, 부비동, 비인두, 구인두, 하인두, 후두, 경부식도, 침샘과 경부의 연부조직 등을 포함한다. 비교적 드물지 않은 질환이다.¹⁾

두경부암은 여섯번째로 흔한 악성종양이며¹⁾ 해부학적 부위에 따라 세계적으로 두경부암의 발생빈도와 연관된 사망률을 정리하였다(Table 1).

두경부 편평상피세포암은 지역에 따라 종교나 문화, 경제사회적인 차이로 각기 다른 발생빈도와 사망률을 보고하고 있으며 특히, 서부아시아와 동유럽에 높은 발생빈도를 보인다.⁶⁾

최근 여러 유럽 국가들의 암등록데이터(1994~2003)로부터 여러 가지 종류의 악성종양에 대한 발생빈도와 사망률이 보고되었다. 구강암과 인두암은 지역별로 다른 특성을 보였는데, 영국과 체코에서는 증가추세를 보였고 스위스와 덴마크는 변화가 없었으며, 반면에 핀란드, 프랑스, 독일은 감소추세를 보였다.⁷⁾

미국에서 새로 진단되는 악성 종양 중 약 3%가 두경부암으로 매년 47,500명이 진단되어 11,260명이 사망한다.⁸⁾ 1973~2001년 동안 미국 국립암연구소의 데이터를 바탕으로 분석한 결과 구강암, 편도암과 설기저부의 암은 증가 추세이며 반면에 다른 부위의 두경부암은 감소하고 있다.⁹⁾

인간 유두종바이러스 (human Papillomavirus, HPV)

HPV는 이중 나선상 DNA바이러스로 약 8,000쌍의 염기서열을 가지고 있다. 지금까지 알려진 바로는 100여 종의 HPV 아형이 존재하며 alpha HPV는 점막이나 생식기 부위에 감염을 일으키고, beta HPV는 피부감염을 유발한다.¹⁰⁾

HPV의 genome은 크게 noncoding long-control region, 6개의 early genes(E1, E2, E4-E7)과 2개의 late genes(L1, L2)의 3부분으로 구성되어 있다.¹¹⁾ E1과 E2는

transcription과 replication을 담당하고, 나머지 early genes, E6와 E7은 종양생성에 중요한 역할을 한다. 편평상피세포에 HPV가 감염이 되면 HPV genome은 episomal 형태로 남아 있거나 숙주세포의 genome에 결합하게 된다. 이 경우에는 E6와 E7의 과발현을 통해 감염된 세포들의 종양화를 유발하게 된다. E6는 유비퀴틴(ubiquitin)을 통해 p53을 분해시키며 이로 인해 DNA 손상에 대한 세포의 정상적인 반응이 소실되고 정상세포는 무한증식세포(immortalized cell)로 전환 된다.¹¹⁾ E6는 또한 끝분절효소(telomerase)를 활성화시켜서 진핵 염색체(eukaryotic chromosome)의 말단에 끝분절 반복(telomeric repeats)을 붙이게 된다.¹²⁾ E7은 종양억제단백질(tumor suppressor protein)인 Rb와 결합하여 그 기능을 억제하는데, Rb는 세포가 G1기에서 S기로 이행(transition)되는 과정에 중요한 역할을 한다. E7은 이외에도 cyclin-dependent kinase inhibitor인 p21과 p27를 억제한다.¹³⁾

대부분의 연구에서 두경부암의 발생부위에 대한 언급이 불명확하기 때문에 정확한 원발부위의 언급이 없으면 HPV 검출율 만으로는 두경부암과 HPV의 연관성을 말하기는 어렵다.²⁾

두경부암과 인간 유두종바이러스

HPV 감염과 두경부암 사이의 잠재적인 관련성에 대한 최초의 보고 이후,¹⁴⁾ 몇몇 연구들이 두경부암이 발생하는 특정 부위 별로 HPV와 발암에 대한 역학적 관계를 보고하였다.^{15,16)} 현재까지 PCR 검사를 기반으로 시행된 60개의 연구에 포함된 5,046예의 두경부 편평상피세포암 환자에서 HPV DNA는 약 25.9%의 검출률을 보였다.⁴⁾

항문생식기암과 유사하게 구인두암의 약 60%까지는 성접촉에 의한 HPV 감염이 원인이고 서구에서 구인두암의 증가는 성적 행태의 변화에 기인한다. HPV 양성 구

인두암 환자에서는 다양한 성접촉 과거력이 보고되고 있으며 HPV 음성 구인두암에 비하여 흡연이나 음주와 같은 전통적인 위험인자와의 연관성은 떨어지는 것으로 나타났다. HPV 양성 구인두암은 분자생물학적인 특징과 임상양상을 포함한 여러 가지 측면에서 HPV 음성 구인두암과 차이를 보인다. 또한, 동일한 성별분포로 비교해보았을 때 HPV 양성인 경우 음성에 비하여 약 5년 정도 일찍 발생한다는 보고가 있다.¹⁸⁾

인간 유두종바이러스 감염의 위험인자

지난 20년간의 연구를 통하여 생물학적 인자들이 두경부암의 역학과 관련이 있음이 밝혀졌으며, 이러한 인자들 중에서 HPV 감염이 특히 중요하다.¹⁹⁾

자궁 경부암의 경우 90% 이상에서 HPV 바이러스가 검출되며 바이러스와 발암과의 관련성이 잘 밝혀져 있지만 아직까지 두경부암에 HPV가 미치는 영향에 대해서는 연구가 진행 중이다.²⁰⁾ 두경부 영역에서의 HPV 검출률은 문헌에 따라 다양하게 보고되고 있는데 이는 아마도 검체 양과 연구 대상자수, 검사 민감도 등의 차이 때문으로 생각된다.

구인두암에서 HPV는 점막 상피의 변형을 일으키는 역할을 한다. 고위험형 HPV가 지속적으로 감염되면 자궁 경부암과 마찬가지로 구강암에서도 발병에 중요한 역할을 하게 된다. HPV는 상피 점막의 기저세포가 공격 대상이다. 상피 세포를 변형시키는 HPV의 능력은 고위험형(High-risk type)과 저위험형(low-risk type)으로 나뉜다. 저위험형은 사마귀 등과 같은 양성 병변과 관련이 있으나, 고위험형 HPV의 감염은 암으로 발전될 수 있다.

전세계적으로 두경부암 발생의 가장 중요한 위험인자는 음주와 흡연이다. 그러나, 특히 고위험형인 HPV 16에 감염된 HPV 양성 두경부암은 HPV 음성 두경부암보다 비흡연자와 비음주자에게 더욱 호발하는 것으로 알려져 있다.¹⁸⁾

환자-대조군 연구에서 흡연, 음주와 HPV 양성 두경부암 진행 사이의 연관성은 나타나지 않았으며,^{15,21)} HPV 감염 자체가 구인두 등과 같은 부위의 두경부암 진행에 있어서 독립적인 위험요소로 보고되고 있다.^{16,22,23)} 그럼에도 불구하고 HPV 감염과 흡연, 음주의 결합이 암의

위험을 높이는 지에 대해서는 연구마다 논쟁이 되고 있다. 구강 내 HPV 감염이 음주, 흡연에 부가적으로 구강암의 위험을 높인다는 보고가 있으나 위험인자들 사이의 연관성에 대해서는 더 많은 연구가 필요할 것이다.²²⁾

HPV와 연관된 구인두암에서 가장 흔하게 발견되는 바이러스 아형은 HPV 16과 18이다.^{19,20,24)} 하지만 저위험형인 HPV 6과 11 또한, 구강암과 후두암 등에서 발견되었다.²⁵⁾

자궁 경부암에서 고위험형 HPV의 감염이 성접촉과 연관된 것으로 보고 있으나, 상기도에 HPV가 전염되는 방식은 아직 명확하게 밝혀지지 않았다.²⁶⁾ 100명의 구인두암 환자와 200명의 대조군을 이용한 환자-대조군 연구에 따르면 구인두암의 발현은 질성교 파트너수가 많고(≥ 26 명), 구강성교 파트너수가 많아질수록(≥ 6 명) 증가한다고 보고하여, 성생활 방식이 HPV 양성 두경부암의 발생과 관련이 있는 것으로 밝혀졌다.¹⁵⁾ 또 다른 연구에서, 240명의 구인두암 환자를 대상으로 한 환자-대조군 연구에서 구강 성교 파트너 수가 많아질수록 HPV 16 양성 두경부암이 증가한다고 보고 하였다.²¹⁾

구강과 성기 HPV 감염의 자연사에 관한 연구에서 구강 성교와 구강 HPV 감염간의 연관성이 없다고 하였으나 배우자가 지속적인 구강 HPV 감염이 있을 경우 지속적인 구강 HPV 감염의 위험성을 10배 이상 증가시키는 것으로 보고하였다.²⁷⁾

대마초(cannabis sativa)와 HPV 감염의 관계에 대해서는 아직 명확히 밝혀지지 않았지만 두경부암이 젊은 환자에서 증가하는 이유와 관련이 있을 것으로 생각된다.²⁶⁾ 또한 대마초의 장기간 사용과 HPV 16 양성 두경부암 간에 관련성이 있다는 보고도 있다.²¹⁾

두경부암에서 HPV 감염에 대한 위험 인자 중에는 HIV 감염과 같은 면역저하도 원인이 될 수 있으며,²⁸⁾ Fanconi 빈혈과 같은 유전적 감수성의 차이 또한 HPV 감염에서 중요한 위험인자로 생각된다.²⁹⁾

인간 유두종바이러스 감염과 관련된 두경부암의 역학(Table 2)

전암성 병변

구강 점막의 전암성 병변은 다른 점막 부위의 정상 조직보다 악성 변화가 더 쉽게 일어난다. 임상적으로 전암

Table 2. Prevalence of HPV in lesions of the head and neck

	Authors (years)	Geographic location	Method	HPV Type*	Positive/cases	%
Oral cavity and lips	Kreimer et al. (2005)	Australia, Canada, China, Cuba, Finland, France, Germany, India, Ireland, Italy, Japan, Korea, Netherlands, Norway, Poland, Spain, Slovenia, Sudan, Sweden, Switzerland, Taiwan, United Kingdom, United States, Venezuela	PCR-based HPV testing methods	HPV-16	423/2,642	16%
	Oliveira et al. (2009)	Brazil	PCR	HPV-18	21/88	23.9%
	Lee et al. (2010)	Republic of Korea	HPV genotyping chip and RT-PCR	HPV-16	11/36	30.6%
Oropharynx	Kreimer et al. (2005)	Australia, Canada, Cuba, Finland, France, Germany, India, Ireland, Italy, Japan, Netherlands, Norway, Poland, Spain, Slovenia, Sudan, Sweden, Switzerland, United States	PCR-based HPV testing methods	HPV-16	299/969	30.9%
	St Guily et al. (2011)	France	INNO-LiPA HPV genotyping extra test	HPV-16	94/185	50.8%
	Nasman et al. (2009)	Stockholm	PCR	HPV-16	77/98	78.6%
	Ernster et al. (2007)	United States	PCR	HPV-16	50/72	69.4%
	Li et al. (2003)	Australia	PCR and IHC	HPV-16	28/67	41.8%
	Báez et al. (2004)	Puerto Rico	PCR	HPV-16	10/16	62.5%
Nasopharynx	Laantri et al. (2011)	Morocco	PCR	HPV-31	5/70	7.1%
	Mirzamani et al. (2006)	Iran	ISH	HPV-6/11 ; HPV-16/18	2/20 ; 2/20	10% ; 10%
	Dickens et al. (1992)	Hong Kong	PCR	none	0/16	0%
Larynx and hypopharynx	Kreimer et al. (2005)	Canada, Cuba, Denmark, Finland, France, Germany, Greece, India, Italy, Japan, Netherlands, Norway, Spain, Slovenia, Sweden, Switzerland, United Kingdom, United States	PCR-based HPV testing methods	HPV-16	238/1,435	16.6%
	Morshed et al. (2005)	Poland	PCR	HPV-16	26/72	36.1%
	Ma et al. (1998)	Northeast China	PCR, SB, and IHC	HPV-16	30/102	29.4%
Erythroplakia	D'Costa et al. (1998), Giovannelli et al. (2002), Syrjänen & Syrjänen (2000)	India, Italy	PCR	HPV-16	9/32	28.1%
	Ostwald et al. (2003)	Germany	PCR, SB	HPV-16/18	12/72	16.7%

*Most common HPV types found in studies. PCR : Polymerase chain reaction, RT-PCR : Real Time PCR, IHC : Immunohistochemistry, SB : Southern Blotting, ISH : *In situ* hybridization

성 병변으로는 백반증(leukoplakia)과 홍반증(erythroplakia)의 두 종류가 있으며 이들은 임상적인 명칭으로 기저 조직병리학적 연관성은 없다.²⁾

백반증(Leukoplakia)

구강 백반증은 구강 편평상피세포암의 전암성 병변으로, 백반증에서 암으로 진행되는 과정에 HPV 감염을 포함한 몇 가지 위험 인자가 보고되어 있다.³⁰⁾

964명의 환자에서 얻은 백반증 조직에서 31.1%의 HPV-DNA 검출률을 보였고,²⁾ HPV 6/11이 55.8%에서 검출되었으며, HPV 16/18이 28.2%에서 발견되었다.²⁰⁾ 파라핀 검체를 사용한 167명 환자에서 PCR을 사용하여 검사를 시행하였는데 HPV의 유병률은 약 22.8% 정도였고 가장 흔한 바이러스 아형은 HPV 18이었다(78.9%). PCR/Southern blot hybridization을 이용하여 72명의 구강 백반증 환자에서 HPV 6/11, 16과 18 DNA를 검사하였는데 22.2%에서 HPV-DNA가 발견되었고 HPV 16과 18이 16.7%에서 검출되었다.³¹⁾ 우취상 백반증(verrucous leukoplakia) 환자를 대상으로 한 환자-대조군 연구에서 62.5%에서 HPV가 나타났고, 동질성 백반증(homogenous leukoplakia)에서는 45.5%, 결절성 백반증에서는 12.5%에서 HPV가 발견되었다.³²⁾

홍반증(Erythroplakia)

홍반증과 HPV 감염과의 관계에 대한 연구는 드물다. 49명의 구강 내 전암성 병변이 있는 환자를 대상으로, 환자-대조군 연구에서 10명(남자 1명, 여자 9명)의 구강 홍반증이 관찰되었다. HPV 여부는 면역조직화학검사와 HPV-DNA in situ hybridization, PCR을 통하여 측정하였다. HPV의 검출률은 50%였고 홍반백반증에서는 33.3%에서 발견되었다. HPV가 검출된 환자들은 4~12년 사이에 모두 구강암이 발병하였기 때문에 HPV는 구강암 발병의 위험인자로 생각 된다.³²⁾ 그러나 대상군이 적었기 때문에 결과 해석에 주의가 필요하다. 홍반증에서 HPV의 역할에 대하여 결론을 내리기 위해서는 앞으로 더 연구가 필요할 것이다.

구강암(Oral cavity cancer)

구강암은 모든 악성 종양에서 2~3%를 차지하며 다양

한 임상양상을 보인다. 조직학적으로 점막에 이행성 변화가 선행된 후에 편평상피세포암이 발생하기도 하지만 점막의 변화 없이 구강암이 직접적으로 발생할 수 있다. 대부분의 두경부 암과 마찬가지로 통증이 심하지 않아 늦게 진단되는 경향이 있다. 그렇기 때문에 전체 생존률은 40~50%에 불과하다.³³⁾

PCR을 통하여 HPV DNA를 검출했을 때 구강 편평상피세포암의 29.5%에서만 HPV DNA가 검출되었고 이중 80.8%는 HPV 18이었다.³⁴⁾ 비록 HPV가 29.5%에서만 검출되었지만, HPV 감염이 구강 편평상피세포암의 발생과 관계 있을 가능성을 보여주었고 p53과 bcl-2의 면역조직학적 발현과 HPV DNA의 발견은 구강 편평상피세포암에서 독립적인 관계로 생각된다.

구강암 중에는 혀가 가장 높은 발생률을 보인다.³⁵⁾ 혀는 호흡소화관에서 바이러스성 미생물에 노출되는 첫 부위이기 때문에 구강 설암은 직접적 혹은 간접적으로 HPV 노출에 민감할 것이다. 구강 설암에서 HPV의 유병률은 너무나 다양하여 문헌에 따라 0~100%로 크게 차이가 나는데 두경부 편평상피세포암에서 HPV 유병률은 드물지 않게 나타나는 실정이다.³⁶⁾ 구강 설암에서 HPV 유병률에 관하여 차이가 큰 이유는 구인두와 혼재된 샘플, HPV 검출법의 차이, 연구들에 포함된 종양의 다양한 병기와 인종, 지역적 차이에 기인할 것이다.

66명의 구강 편평상피세포암환자에서 HPV-16 감염과 예후의 연관성을 조사하였더니 림프절 전이가 없는 환자나 종양내 HPV-16이 있는 환자의 경우 그렇지 않은 경우보다 좋은 예후를 보이는 것이 증명되었고 림프절 전이가 없는 HPV-16 양성 환자의 5년 생존율(94%)은 림프절 전이가 있고 HPV-16 음성인 환자의 생존율(25%)보다 매우 높았다.³⁷⁾ 이러한 결과를 보았을 때 림프절 전이 뿐만 아니라 HPV 16 감염도 구강암 환자의 예후와 연관이 있을 것으로 생각된다.

구인두암(Oropharyngeal cancer)

HPV와 연관된 편평상피세포암은 구인두에서 뚜렷하게 발생한다. 구인두에서 HPV가 호발하는 부위로는 구개편도와 설기저부가 있다.¹⁷⁾

미국과 네덜란드에서는 구인두암의 발생률이 점차 상승하고 있어,²³⁾ 최근에는 공중 보건 문제로 까지 대두

되고 있다.³⁸⁾ 구개편도나 설편도에 종양 발생 HPV 감염의 유병률이 증가한다는 것이 이러한 사실을 뒷받침하고 있다.³⁹⁾ 구인두암에서 HPV 감염은 약 50% 이상에서 검출되고 있어 이들 사이에는 매우 밀접한 연관 관계가 있을 것으로 판단된다.³⁹⁾ 두경부의 다른 부위에 비하여 구인두에서 더 높은 HPV 감염률을 보이는 이유는 아직 명확히 밝혀지지 않았지만,¹⁷⁾ “특정 바이러스-조직 상호작용(specific virus-tissue interaction)”으로 이들을 설명할 수 있는데, 이 상호작용이 자궁경부 이행대와 유사하게 바이러스의 편도와 기저 점막 세포 침투를 촉진시키고 이 부위에 명확한 선호도를 갖게 한다.

두경부암에서 PCR 방법을 통한 HPV 유병률에 관한 연구에서 구인두 편평상피세포암에서(35.6% of 969) 구강 편평 상피세포암이나(23.5% of 2,642) 후두 편평상피세포암(24.0% of 1,435) 보다 유의하게 높은 HPV 유병률이 관찰되었다. 그 중에서 특히 HPV 16이 HPV 양성 구인두암에서 가장 높은 비중을 차지하였다(86.7%). 그러나 HPV 18 감염은 다른 두경부 부위와 비교해보았을 때 HPV 양성 구인두암에서 드물었다(2.8%). HPV 16과 18이 외에 다른 HPV 아형은 구인두암에서 거의 검출되지 않았다.¹⁷⁾

전세계를 대상으로 한 문헌 고찰연구에서, 422개의 편도암에서 51%의 HPV DNA를 발견하였다. HPV 16이 가장 흔한 아형으로 84%에서 발견되었으며 저위험형인 HPV 6/11 유전자 또한 HPV 양성암에서 3%가 검출되었다. 또한 HPV 5, 12, 31, 35와 59가 발견되었다.⁴⁰⁾

프랑스에서 시행된 연구에서는 편도암의 57%가 HPV 양성이었으며 남성보다 특히 여성에서 높은 비율을 차지했다. HPV 양성 검체 중에 HPV 16이 89%였으며 다른 HPV 아형은 5% 이하였다.³⁸⁾

노르웨이에서 시행된 연구에서는 137명의 편도암 환자 중 52%에서 HPV 감염이 관찰되었으며 그 중 HPV 16이 87%로 가장 흔하였다. 그리고 남성에서 HPV 양성군의 생존률이 유의하게 높았다.⁴¹⁾

스톡홀름에서는 초치료 시작전의 98명의 편도암 환자 검체에서 85%의 HPV DNA가 발견되었고 이 중 77%는 HPV 16 양성이었다. HPV 양성암의 발생률은 1970년에서 2007년 사이에 거의 두 배가 증가되었고 그와 동시에 HPV 음성암의 발생률은 감소하였다. HPV 양성

암의 발생률은 스톡홀름에서 여전히 증가하고 있었고 자궁 경부암과 같은 바이러스 유발 암의 발생도 마찬가지로 증가하고 있다.⁴²⁾

미국 콜로라도주에서 시행된 PCR 기반 연구에서 남성 구인두암 환자가 100,000명당 2.54에서 3.47명으로 36.6% 증가하였다. 이들 72명 중에 50(69%)명은 HPV 16 양성이었다. HPV 양성과 HPV 음성 암의 비율은 1995년 이전에는 0.72(8 : 11)이었으나 이후에는 3.81(42 : 11)로 변화하였다. HPV 감염 여부가 생존율에 긍정적인 영향을 미쳤는데 HPV 양성암 환자의 83%가 생존하였고 HPV 음성은 15%만이 생존하였다.²³⁾

푸에르토리코에서 PCR 기반으로 시행된 연구에 따르면 118명의 두경부암 환자에서 16명이 구인두암이었다. HPV 16 양성으로 진단받은 52명의 환자 중 19%인 10명이 구인두암 환자로 전체 발생률에 비하여 다소 높게 나왔다.⁴³⁾

호주에서는 PCR과 면역조직화학검사를 86명의 편도암 환자에게 시행하였고, 67명에서 HPV 감염 여부를 확인할 수 있었다. 이들 중 31명(46%)이 HPV 양성이었으며 대부분(28/31)이 HPV 16이었다.⁴⁴⁾

전체적으로 HPV 양성 구인두암의 비율은 보고에 따라 다르지만 각 연구마다 종양의 위치가 상이한 것만으로는 이를 설명할 수 없었다. 따라서 더 체계화된 혈청 역학적인 연구가 필요할 것이다.

비인두암(Nasopharyngeal cancer)

비인두암은 비인두의 후벽상피세포에서 기원하는 암으로 특이한 지역적, 민족적 분포를 보인다. 비인두암의 발생은 Epstein-Barrvirus(EBV)뿐만 아니라 Human papillomavirus(HPV)와도 강한 연관이 있다.⁴⁵⁾

비인두암은 드문 암이지만 중국 남부, 동남아시아, 북극, 동아프리카, 북아프리카의 원주민에서는 비교적 더 많이 발생한다. 이러한 비인두암의 지역적, 민족적 분포에는 환경적인 요소와 유전적인 요소가 모두 관여하는 것으로 생각된다.²⁵⁾

북아프리카에서 모로코인 환자 70명을 대상으로 한 연구에서 EBV는 모든 환자에서 발견되었고, HPV는 34%(24/70)에서 발견되었다. 분자생물학적 분석에서 20.8%(5/24)는 HPV 31에 감염되었고, 나머지는 여러 형

태의 HPV(HPV 59, 16, 18, 33, 35, 45)에 감염되었다. HPV 감염환자의 평균 나이는 37세였으며 반면에 HPV 음성환자의 평균 나이는 43세였다. HPV 감염과 성별, 연령은 통계적으로 유의한 연관관계가 없었다. 연구에서 EBV는 비인두암과 밀접한 연관이 있었으며 고위험형 HPV 유전자형을 포함하고 있었다.⁴⁶⁾

이란에서 시행된 비인두암 환자 20명의 EBV, HPV 6/11, 16/18 아형의 감염과 비인두암의 유병율을 후향적으로 연구한 결과에 따르면 16예가 미분화형 암종(WHO type III)으로 4예가 비각화 암종(WHO type II)으로 조사되었다. HPV 감염에 관해서는 2예에서 HPV 6/11이 발견되었고 2예에서는 HPV 16/18이 발견되었으며 3예에서는 HPV와 EBV의 동반감염이 발견되었다.⁴⁷⁾

북미에서 시행된 89명의 비인두암 환자를 대상으로 한 연구에서는 5예가 비각화 암종으로 조사되었으며 이 중 4예에서 HPV 양성으로 HPV 16이 1예, HPV 18이 2예, HPV 59가 1예로 조사되었다. 환자들의 나이는 58세에서 76세 사이였다. 백인에서 EBV 음성인 비각화 암종은 HPV 감염과 연관이 있는 것으로 생각된다.⁴⁸⁾

30명의 비인두암 환자(백인 6명, 중국계 미국인 15명, 한국인과 중국인 9명)를 대상으로 한 후향적 연구에서는 7예(23%)에서 HPV 양성 소견을 보였다. HPV 감염은 동양인보다(17%) 백인이 더 연관이 있는 것으로(50%) 나타났다. 하지만 이 연구에서는 백인의 수가 너무 적어서 백인에서 HPV 감염과 비인두암의 관련성을 강하게 뒷받침 해주지는 못할 것으로 생각된다.⁴⁹⁾

홍콩에서 진행된 16명의 중국인 비인두암 환자를 대상으로 한 연구는 HPV 16과 HPV 18을 PCR을 통해 조사하였으나 HPV는 단 한 레도 검출되지 않았다. 역시 연구 대상 인원이 너무 적기 때문에 추가적인 연구가 필요할 것으로 판단된다.⁴⁹⁾

45명의 비인두암 환자를 대상으로 한 EBV와 HPV의 면역조직화학검사와 in situ hybridization을 시행한 연구에서 단 4예만이 HPV 양성으로 조사되었고 EBV 양성인 환자는 단 1예도 없었다. HPV는 백인에서 더 많이 검출되었고(16% vs 0%) 3예의 HPV 양성 환자는 구인두로의 확장이 관찰되었다.⁵⁰⁾

비인두암의 발생과 HPV, EBV감염의 연관성에 관해서는 더 많은 연구가 필요할 것이며,⁴⁷⁾ HPV 양성인 비인

두암과 HPV 양성인 구인두암과의 관련성에 대한 역학 조사 역시 필요할 것으로 생각된다.⁴⁸⁾

후두암(Laryngeal cancer)

후두에서 발생하는 대부분의 악성종양은 90% 이상이 편평상피세포암이다. 구강과 인두암과 유사하게 후두암의 HPV DNA 유병율이 많은 사례에서 보고되었다.¹⁶⁾ 일부 두경부암, 특히 구인두암과 HPV 감염사이의 관계 및 임상적 의의가 최근에 많이 보고되고 있지만 후두암과 HPV의 관련성은 아직 연구가 불충분하다.

전세계 1,435예(후두암 1,222예, 하인두암 213예)를 비교하는 체계적 문헌고찰에서 후두암의 HPV 유병률은 24%였다. 후두암에서 HPV는 유럽, 북미, 아시아에서 각각 21.3%, 13.8%, 38.2%로 검출되었다. HPV16이 모든 HPV 양성 후두암에서 69.2%를 차지하는 가장 흔한 아형이었고 이어서 HPV 18이 3.9%에서 발견되었다.¹⁷⁾

1,252예를 대상으로 한 연구에서 HPV DNA가 25%에 해당하는 313개의 검체에서 발견되었다. 종종 다른 고위험형 바이러스가 보고되었지만 후두암에서 HPV 16이 가장 흔한 아형이었다.²⁴⁾

미국에서 PCR, Southern blot hybridization과 in situ hybridization을 통해 21예의 하인두암과 후두암 86예를 평가하였다. 그 결과 하인두의 10%와 후두암의 19%에서 HPV가 확인되었다.²¹⁾

폴란드에서는 후두암 72명의 환자를 대상으로 PCR을 이용하여 HPV 16 DNA 유무를 분석하였다. 6명(36.1%)에서 HPV가 발견되었지만 HPV 양성과 임상-병리학적 특성간의 통계학적으로 의미있는 연관성은 없었다.⁵¹⁾

벨기에에서는 E6/E7에 대한 특이 PCR을 통해 후두암의 HPV DNA 존재여부를 평가하였다. 75%(59명 중 44명)의 환자에서 고위험형 HPV가 검출되었고 이 중 HPV 16이 가장 많이 검출되었다.⁵²⁾

푸에르토리코에서는 118예의 두경부암 중에서 후두암이 52예로 가장 많은 비율을 차지하였다. PCR을 통해 HPV 유무를 평가하였는데, HPV 16이 후두와 하인두에서 각각 85.7%, 55.6%에서 발견되었다. 후두와 하인두를 합쳐서 평가하였을 때 모든 HPV 16 DNA 양성 환자 중에서 56%(29예)가 후두와 하인두에 해당되었다.⁴³⁾

중국 북동부에서 진행된 연구에서 후두암 환자 102명

에서 HPV DNA의 유무를 확인하였는데, HPV DNA는 60예(58.8%)에서 발견되었고 HPV 16, 18, 6, 11, 33 DNA가 각각 30, 22, 25, 2, 1예에서 확인되었다. HPV 6와 16 또는, HPV 6와 18이 동시 감염된 경우도 20예(HPV 양성 환자 중 33.3%)가 있었다.⁵³⁾

조기 후두암을 대상으로 한 후향적 연구에서 38명의 환자 중에서 16%의 HPV DNA를 검출하였고 HPV 16, 26, 31, 39, 52 등이 확인되었다. HPV 26은 주로 자궁 경부암과 관련 있다고 보고되어 있지만 후두암에서 처음으로 HPV 26형을 보고하였다.⁵⁴⁾

후두나 하인두암에서 HPV의 유병율이 38.2%와 13.8% 정도라고 보고하고 있지만,¹⁷⁾ 중유럽과 라틴 아메리카에서 시행된 78개의 신선 조직 검체를 대상으로 한 연구에서는 HPV가 단지 3.8%에서만 검출되었다.⁵⁵⁾ 이와 같이 HPV 유병율에서 많은 차이가 있는 것은 아마도 초기 연구들에서 HPV 진단 방법에 차이가 발생하였기 때문으로 생각된다. 후두암에서 정확한 HPV 검출률을 얻기 위해서는 더 정확하고 구체적이고 확증적인 방법의 개발을 위한 연구와 혈청역학의 표준화가 필요할 것이다.

전이병변에서 HPV의 검출

원발 부위 뿐만 아니라 전이된 림프절에서도 E6 mRNA가 검출되며 22.5~27%의 빈도를 보이고 있다.⁵⁶⁾ 대부분의 두경부암 환자는 경부 종물을 주소로 병원을 처음 방문한다. 미세침흡입검사를 통해 편평상피세포암으로 진단되게 되면 원발 부위를 찾기 위해 여러가지 방사선학적 검사를 시행하게 된다. HPV 검사도 원발 부위를 찾기위한 검사로 이용되는데 HPV 양성인 경우 구인두암을 의심해 볼 수 있다.

결론

HPV와 연관된 두경부암은 원발부위에 따라 다양한 빈도를 보이며 HPV와 두경부암에 대한 지금까지의 많은 연구들은 대상군이 적으며, HPV의 감염을 확인하기 위하여 다양한 검출방법을 사용하여 방법에 따라 결과의 많은 차이를 보였다.

향후, HPV와 연관된 두경부암의 보다 표준화되고 정

확한 역학 조사는 HPV 감염에서 두경부암으로 발전해 나가는 빈도는 물론, 고위험 지역에서 HPV관련 두경부암의 선별검사 및 예방적 백신의 유용성과 새로운 치료적 접근전략에 도움이 될 것으로 생각한다.

중심 단어 : 두경부암 · 인간유두종바이러스.

REFERENCES

- 1) Parkin DM, Bray F, Ferlay J, Pisani P. *Global cancer statistics, 2002. CA Cancer J Clin* 2005;55(2):74-108.
- 2) Syrjänen S. *Human papillomavirus (HPV) in head and neck cancer. J Clin Virol* 2005;32 Suppl 1:S59-66.
- 3) Korean Central Cancer Registry and Ministry of Health and Welfare. *Republic of Korea. Annual report of the Korea Central Cancer Registry;2009.*
- 4) Mellin H, Dahlgren L, Munck-Wikland E, Lindholm J, Rabbani H, Kalantari M, et al. *Human papillomavirus type16 is episomal and a high viral load may be correlated to better prognosis in tonsillar cancer. Int J Cancer* 2002;102(2):152-8.
- 5) Mork J, Lie AK, Glattre E, Hallmans G, Jellum E, Koskela P, et al. *Human papillomavirus infection as a risk factor for squamous-cell carcinoma of the head and neck. N Engl J Med* 2001;344(15):1125-31.
- 6) Franceschi S, Munoz N, Bosch XF, Snijders PJ, Walboomers JM. *Human papillomavirus and cancers of the upper aerodigestive tract: a review of epidemiological and experimental evidence. Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 1996;5(7):567-75.
- 7) Karim-Kos HE, de Vries E, Soerjomataram I, Lemmens V, Siesling S, Coebergh JW. *Recent trends of cancer in Europe: a combined approach of incidence, survival and mortality for 17 cancer sites since the 1990s. Eur J Cancer* 2008;44(10):1345-89.
- 8) Jemal A, Siegel R, Ward E, Hao Y, Xu J, Murray T, et al. *Cancer statistics, 2008. CA Cancer J Clin* 2008;58(2):71-96.
- 9) Shiboski CH, Schmidt BL, Jordan RC. *Tongue and tonsil carcinoma: icreasing trends in the U.S. population ages 20-44 years. Cancer* 2005;103(9):1843-9.
- 10) de Villiers EM, Fauquet C, Broker TR, Bernard HU, zur Hausen H. *Classification of papillomaviruses. Virology* 2004;324(1):17-27.
- 11) zur Hausen H. *Papillomaviruses and cancer: from basic studies to clinical application. Nat Rev Cancer* 2002;2(5):342-50.
- 12) Klingelutz AJ, Foster SA, McDougall JK. *Telomerase activation by the E6 gene product of human papillomavirus type 16. Nature* 1996;380(6569):79-82.
- 13) Dyson N, Howley PM, Münger K, Harlow E. *The human papilloma virus-16 E7 oncoprotein is able to bind to the retinoblastoma gene product. Science* 1989;243(4893):934-7.

- 14) Syrjänen K, Syrjänen S, Lamberg M, Pyrhonen S, Nuutinen J. *Morphological and immunohistochemical evidence suggesting human papillomavirus (HPV) involvement in oral squamous cell carcinogenesis. Int J Oral Surg 1983; 12(6):418-24.*
- 15) D'Souza G, Kreimer AR, Viscidi R, Pawlita M, Fakhry C, Koch WM, et al. *Case-control study of human papillomavirus and oropharyngeal cancer. N Engl J Med 2007; 356(19):1944-56.*
- 16) Herrero R, Castellsague X, Pawlita M, Lissowska J, Kee F, Balaram P, et al. *Human papillomavirus and oral cancer: the International Agency for Research on cancer multicenter study. J Natl Cancer Inst 2003;95(23):1772-83.*
- 17) Kreimer AR, Clifford GM, Boyle P, Franceschi S. *Human papillomavirus types in head and neck squamous cell carcinomas worldwide: a systematic review. Cancer Epidemiol Biomarkers Prev 2005;14(2):467-75.*
- 18) Haraf DJ, Nodzinski E, Brachman D, Mick R, Montag A, Graves D, et al. *Human papilloma virus and p53 in head and neck cancer: clinical correlates and survival. Clin Cancer Res 1996;2(4):755-62.*
- 19) Badaracco G, Venuti A, Bartolazzi A, Morillo R, Marzetti F, Marcante ML. *Overexpression of p53 and bcl-2 proteins and the presence of HPV infection are independent events in head and neck cancer. J Oral Pathol Med 2000; 29(4):173-9.*
- 20) Miller CS, Johnstone BM. *Human papillomavirus as a risk factor for oral squamous cell carcinoma: a meta-analysis, 1982-1997. Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod 2001;91(6):622-35.*
- 21) Gillison ML, D'Souza G, Westra W, Sugar E, Xiao W, Begum S, et al. *Distinct risk factor profiles for human papillomavirus type 16-positive and human papillomavirus type 16-negative head and neck cancers. J Natl Cancer Inst 2008;100(6):407-20.*
- 22) Schwartz SM, Daling JR, Doody DR, Wipf GC, Carter JJ, Madeleine MM, et al. *Oral cancer risk in relation to sexual history and evidence of human papillomavirus infection. J Natl Cancer Inst 1998;90(21):1626-36.*
- 23) Ernster JA, Sciotto CG, O'Brien MM, Finch JL, Robinson LJ, Willson T, et al. *Rising incidence of oropharyngeal cancer and the role of oncogenic human papilloma virus. Laryngoscope 2007;117(12):2115-28.*
- 24) Syrjänen K, Syrjänen S. *Papillomavirus infections in human pathology, 1st. et New York: Wiley;2000.*
- 25) Chang ET, Adami HO. *The enigmatic epidemiology of nasopharyngeal carcinoma. Cancer Epidemiol Biomarkers Prev 2006;15(10):1765-77.*
- 26) Mannarini L, Kratochvil V, Calabrese L, Gomes Silva L, Morbini P, Betka J, et al. *Human Papilloma Virus (HPV) in head and neck region: review of literature. Acta Otorhinolaryngol Ital 2009;29(3):119-26.*
- 27) Rintala M, Grénman S, Puranen M, Syrjänen S. *Natural history of oral papillomavirus infections in spouses: a prospective Finnish HPV Family Study. J Clin Virol 2006;35(1):89-94.*
- 28) Adamopoulou M, Vairaktaris E, Panis V, Nkenke E, Neukam FW, Yapijakis C. *HPV detection rate in saliva may depend on the immune system efficiency. In Vivo 2008;22(5):599-602.*
- 29) Park JW, Pitot HC, Strati K, Spardy N, Duensing S, Grompe M, et al. *Deficiencies in the Fanconi anemia DNA damage response pathway increase sensitivity to HPV associated head and neck cancer. Cancer Res 2010;70(23):9959-68.*
- 30) Yang SW, Lee YS, Chen TA, Wu CJ, Tsai CN. *Human papillomavirus in oral leukoplakia is no prognostic indicator of malignant transformation. Cancer Epidemiol 2009; 33(2): 118-22.*
- 31) Ostwald C, Rutsatz K, Schweder J, Schmidt W, Gundlach K, Barten M. *Human papillomavirus 6/11, 16 and 18 in oral carcinomas and benign oral lesions. Med Microbiol Immunol 2003;192(3):145-8.*
- 32) Nielsen H, Norrild B, Vedtofte P, Praetorius F, Reibel J, Holmstrup P. *Human papillomavirus in oral premalignant lesions. Eur J Cancer B Oral Oncol 1996;32B(4):264-70.*
- 33) Johnson NW. *Orofacial neoplasms: global epidemiology, risk factors and recommendations for research. Int Dent J 1991;41(6):365-75.*
- 34) Oliveira MC, Soares RC, Pinto LP, Souza LB, Medeiros SB, Costa AL. *High-risk human papillomavirus (HPV) is not associated with p53 and bcl-2 expression in oral squamous cell carcinomas. Auris Nasus Larynx 2009;36(4):450-6.*
- 35) Silverman S. *Demographics and occurrence of oral and pharyngeal cancers: the outcomes, the trends, the challenge. J Am Dent Assoc 2009;132 Suppl:7S-11S.*
- 36) Gillison ML, Shah KV. *Human papillomavirus-associated head and neck squamous cell carcinoma: mounting evidence for an etiologic role for human papillomavirus in a subset of head and neck cancers. Curr Opin Oncol 2001;13(3):183-8.*
- 37) Sugiyama M, Bhawal UK, Kawamura M, Ishioka Y, Shigeishi H, Higashikawa K, et al. *Human papillomavirus-16 in oral squamous cell carcinoma: clinical correlates and 5-year survival. Br J Oral Maxillofac Surg 2007;45(2):116-22.*
- 38) St Guily JL, Clavel C, Okais C, Pretet JL, Beby-Defaux A, Agius G, et al. *Human papillomavirus genotype distribution in tonsil cancers. Head Neck Oncol 2011;3(1):6.*
- 39) Ernster JA, Sciotto CG, O'Brien MM, Robinson LJ, Willson T. *Prevalence of oncogenic human papillomavirus 16 and 18 in the palatine tonsils of the general adult population. Arch Otolaryngol Head Neck Surg 2009;135(6):554-7.*
- 40) Syrjänen S. *HPV infections and tonsillar carcinoma. J Clin Pathol 2004;57(5):449-55.*
- 41) Hannisdal K, Schjolberg A, De Angelis PM, Boysen M, Clausen OP. *Human papillomavirus (HPV)-positive tonsillar carcinomas are frequent and have a favourable prognosis in males in Norway. Acta Otolaryngol 2010;130(2): 293-9.*
- 42) Nasman A, Attner P, Hammarstedt L, Du J, Eriksson M, Giraud G, et al. *Incidence of human papillomavirus (HPV) positive tonsillar carcinoma in Stockholm, Sweden: an ep-*

- idemic of viral-induced carcinoma? Int J Cancer 2009;125(2):362-6.*
- 43) Báez A, Almodovar JI, Cantor A, Celestin F, Cruz-Cruz L, Fonseca S, et al. *High frequency of HPV16-associated head and neck squamous cell carcinoma in the Puerto Rican population. Head Neck 2004;26(9):778-84.*
 - 44) Li W, Thompson CH, O'Brien CJ, McNeil EB, Scolyer RA, Cossart YE, et al. *Human papillomavirus positivity predicts favourable outcome for squamous carcinoma of the tonsil. Int J Cancer 2003;106(4):553-8.*
 - 45) Punwaney R, Brandwein MS, Zhang DY, Urken ML, Cheng R, Park CS, et al. *Human papillomavirus may be common within nasopharyngeal carcinoma of Caucasian Americans: investigation of Epstein-Barr virus and human papillomavirus in eastern and western nasopharyngeal carcinoma using ligation-dependent polymerase chain reaction. Head Neck 1999;21(1):21-9.*
 - 46) Laantri N, Attaleb M, Kandil M, Naji F, Mouttaki T, Dardari R, et al. *Human papillomavirus detection in moroccan patients with nasopharyngeal carcinoma. Infect Agent Cancer 2011;6(1):3.*
 - 47) Mirzamani N, Salehian P, Farhadi M, Tehran EA. *Detection of EBV and HPV in nasopharyngeal carcinoma by in situ hybridization. Exp Mol Pathol 2006;81(3):231-4.*
 - 48) Maxwell JH, Kumar B, Feng FY, McHugh JB, Cordell KG, Eisbruch A, et al. *HPVpositive/p16-positive/EBV-negative nasopharyngeal carcinoma in white North Americans. Head Neck 2010;32(5):562-7.*
 - 49) Dickens P, Srivastava G, Liu YT. *Human papillomavirus 16/18 and nasopharyngeal carcinoma. J Clin Pathol 1992;45(1):81-2.*
 - 50) Singhi AD, Califano J, Westra WH. *High-risk human papillomavirus in nasopharyngeal carcinoma. Head Neck 2012;34(2):213-8.*
 - 51) Morshed K, Polz-Dacewicz M, Rajtar B, Szymanski M, Ziaja-Soltys M, Golabek W. *The prevalence of E6/E7 HPV type 16 in laryngeal cancer and in normal mucosa. Pol Merkur Lekarski 2005;19(111):291-3.*
 - 52) Duray A, Descamps G, Arafa M, Decaestecker C, Remmelink M, Sirtaine N, et al. *High incidence of high-risk HPV in benign and malignant lesions of the larynx. Int J Oncol 2011;39(1):51-9.*
 - 53) Ma XL, Ueno K, Pan ZM, Hi SZ, Ohyama M, Eizuru Y. *Human papillomavirus DNA sequences and p53 over-expression in laryngeal squamous cell carcinomas in Northeast China. J Med Virol 1998;54(3):186-91.*
 - 54) Baumann JL, Cohen S, Evjen AN, Law JH, Vadivelu S, Attia A, et al. *Human papillomavirus in early laryngeal carcinoma. Laryngoscope 2009;119(8):1531-7.*
 - 55) Ribeiro KB, Levi JE, Pawlita M, Koifman S, Matos E, Eluf-Neto J, et al. *Low human papillomavirus prevalence in head and neck cancer: results from two large casecontrol studies in high-incidence regions. Int J Epidemiol 2011;40(2):489-502.*
 - 56) Desai PC, Jaglal MV, Gopal P, Ghim SJ, Miller DM, Farghaly H, et al. *Human papillomavirus in metastatic squamous carcinoma from unknown primaries in the head and neck: a retrospective 7 year study. Exp Mol Pathol 2009;87(2):94-8.*