부인종양 제18권 제3호 2007
Vol. 18, No. 3, September, 2007

자궁내막암 환자에서 발생한 다발성 원발성 악성종양 1예

원자력의학원 산부인과[1], 해부병리과[2]
장시내[1] · 김법종[1] · 김문홍[1] · 유상영[1] · 이의돈[1] · 이경희[1] · 정수영[2]

다발성 원발성 악성종양은 최근 그 수가 증가하고 있으나 그 빈도가 매우 낮다. 다발성 원발성 악성종양의 빈도가 증가하는 이유는, 첫째, 진단과 치료방법의 발전으로 생존율과 여명이 증가하고 있으며 이에 따라 추후 다른 원발성 암이 발생될 확률이 높아졌다. 둘째, 항암화학요법과 방사선치료에 따른 장기적 영향이 종양발생의 원인으로 작용할 수 있으며, 셋째, 연령의 증가와 환경 발암물질의 증가, 바이러스 감염, 유전적 소인 등을 원인으로 생각할 수 있다. 다발성 원발성 악성종양의 대부분은 2중복 암이며, 3중복 원발성 암은 매우 드물다. 저자들은 자궁내막과 대장, 위에서 각각 원발성 악성종양이 발생한 희귀한 증례를 경험하였기에 간단한 문헌 고찰과 함께 보고하는 바이다.

중심단어 : 다발성 원발성 악성종양, 자궁내막, 대장, 위

서 론

다발성 원발성 악성종양은 종속 관계가 없는 두 개 이상의 암이 동시에 혹은 서로 시간을 달리하여 발생하는 것이다. 다발성 악성 종양은 그 빈도가 매우 낮았으나 최근 그 증례가 증가하고 있다. Urano 등은 부검 시 다발성 원발성 악성종양이 발견된 예는 1940년까지는 0.5% 미만이었으나 1960년 이후부터는 점차 증가하여 6.9%에 달했으며, 위, 폐, 대장, 간, 전립선과 갑상선이 가장 흔한 원발 부위였다고 보고하였다.[1]

다발성 원발성 악성종양의 빈도가 증가하는 이유는, 첫째, 진단과 치료방법의 진보로 생존율과 여명이 증가하고 있고 이에 따라 추후 원발성 암이 발생될 확률이 높아졌고, 둘째, 항암화학요법과 방사선치료의 장기적인 영향으로 암 발생을 증가시킬 수 있으며, 셋째, 연령의 증가와 환경 발암물질의 증가, 바이러스 감염, 유전적 소인 등을 생각할 수 있다.

여성생식기의 다발성 원발성 악성종양은 흔하지 않아서 그 빈도가 1-6% 정도로 알려져 있다. Takeda 등은 부인암 환자의 4.3%에서 다발성 원발성 악성종양이 있었으며 그 중 자궁내막암이 8.6%, 난소암이 9.8%, 자궁경부암이 1.7%이었다고 보고하였다.[2]

다발성 원발성 악성종양의 대부분은 2중복 암이며, Moertel 등은 3중복 원발성 암은 0.12%에 불과하다고 보고하였으며[3], 국내에서는 권 등이 0.26%라고 보고하였다.[4]

저자들은 자궁내막과 대장, 위에서 각각의 원발성 악성종양이 발생한 희귀한 증례를 경험하였기에 간단한 문헌 고찰과 함께 보고하는 바이다.

논문접수일 : 2007년 7월 18일 채택일 : 2007년 8월 16일
교신저자 : 김법종, 139-240 서울시 노원구 공릉동 215-4
원자력의학원 산부인과
전화 : 02) 970-2157 · 전송 : 02) 970-2449
E-mail : beob@kcch.re.kr

증 례

환 자 : 홍○○, 58세

주 소 : 한 달 동안 지속된 질 출혈로 2003년 8월 타 병원에서 자궁 경부 세포 검사를 시행하였으며 악성 의심 소견을 보여 본원으로 전원 되었다.

산과력 : 2-0-1-2, 1회의 인공유산과 2회의 자연분만이 있었다.

월경력 : 초경은 16세, 폐경은 50세에 있었다.

과거력 : 1994년 10월 27일 대장내시경 검사 중 조직검사에서 대장암을 진단 받아 구불창자의 절제 및 문합수술

을 시행하였으며, 1994년 12월부터 2월까지 항암치료와 전체 골반에 5040 cGy의 방사선 치료를 시행 받았다.

가족력 : 특이사항 없었다.

진찰소견 : 내원당시 환자의 의식 상태는 명료하였으며 전신상태 및 영양 상태는 양호하였다. 혈압은 110/70 mmHg, 맥박수는 84회/분, 호흡수는 20회/분, 체온은 36.5°C이었으며, 이학적 검사와 흉부 및 복부 진찰에서 특이소견 없었다. 골반 내진에서 자궁은 약간 커져있었고 양측 부속기 및 자궁 경부에는 특이소견이 없었다.

검사소견 : 2003년 8월 28일 본원 내원하여 시행한 자궁경부의 세포 검사에서 선암, 자궁경부의 조직검사에서 자궁경부 상피내종양 grade 3, 자궁경관 내 소파술에서 염증소견, 자궁내막 조직검사 및 소파술에서 분화도가 나쁜 선암소견을 보였다.

대장내시경 검사에서 관상융모선종 외 특이소견 없었으며, 자기공명단층촬영은 특이소견이 없었다.

일반혈액검사에서 혈색소 11.5 g/dl, 적혈구용적 35.9%, 백혈구 5,190/mm^3, 혈소판 257,000/mm^3이었으며, 그 외 검사에서 특이소견 없었다.

종양표지자 검사결과 CEA 2.27 ng/ml, CA125 16.26 U/ml, CA19-9 11.06 U/ml으로 모두 정상 범위였다.

수술소견 : 2003년 10월 8일 전신마취 하에 하복부 정중선절개 개복술을 시행하였다. 자궁은 6×4×2 cm, 35 g으로 외관상 특이소견 없었고, 자궁내막에는 3.5×3 cm 크기의 과립양의 고무 같은 병변소견이 있었다. 전자궁적출수술 및 양측 난소난관절제수술을 시행하였고 복강내 세척세포검사를 시행하였다.

병리학적 소견 : 1994년에 시행한 구불창자의 절제 및 문합수술에서 절제한 구불창자의 크기는 15×9 cm이었으며, 검체의 중앙에 경계가 분명한 5 cm 크기의 종양이 있었다. 이것은 중등도 분화의 선암종이었으며 림프관을 따라 종양 색전이 관찰되고 결장주위 지방조직까지 종양 침습이 관찰되며 림프절 전이가 8개 중 3개가 관찰되었다(Fig. 1). 2003년에 시행한 자궁 내막 조직검사에서 선암이, 자궁경부의 조직검사에서 자궁경부 상피내종양이 관찰되었고, 수술 검체에서는 자궁의 내막내에 3.5×3 cm 크기의 자궁내막암종, 자궁내막양 선암, (endometrial carcinoma, endometrioid type) grade 1의 병변이 관찰되었으며 근층의 반 이상을 침윤하고 있었다. 병변의 경부, 질 내 침윤소견은 관찰되지 않았다. 근층 내 혈관 및 림프관을 따라서 종양 색전이 관찰되었다(Fig. 2). 면역화학조직검사를 시행하였고 에스트로겐 수용체, 프로게스테론 수용체에 음성소견을 보였다(Fig. 3). 일반적으로 대장암에서는 사이토케라틴(cytokeratin) 20양성, 사이토케라틴 7음성인데 비해 자궁 내막 검체에서는 사이토케라틴 20음성, 사이토케라틴 7양성 소견을 보여 과거 대장암의 전이로 보이지 않았다. 복강 내 세척검사에서는 특이소견을 보이지 않았다.

수술 후 경과 : 수술 후 경과는 양호하였으며 2003년 10월 31일부터 2004년 2월 20일까지 3주 간격의 Adriamycin-Cisplatin (AP) 항암화학요법을 6회 시행하였다.

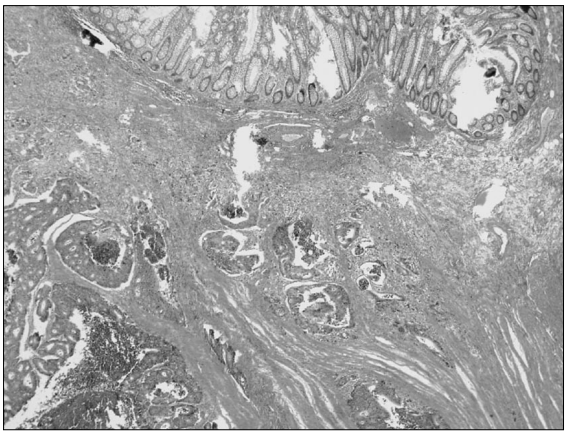

Fig. 1. Adenocarcinoma, moderately differentiated, with extension to pericolic adipose tissue (H&E, ×40).

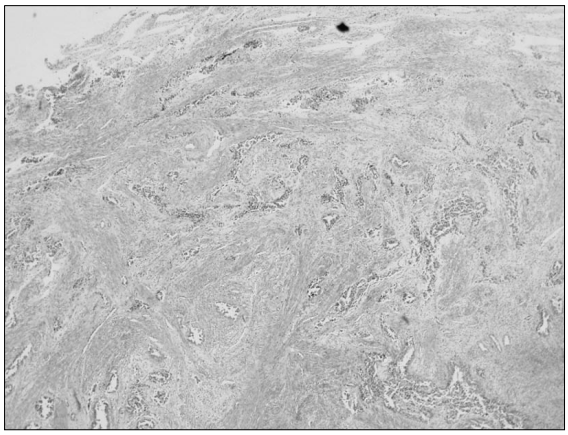

Fig. 2. Endometrial carcinoma, endometrioid type, grade I with extension to more than half thickness of myometrium (H&E, ×40).

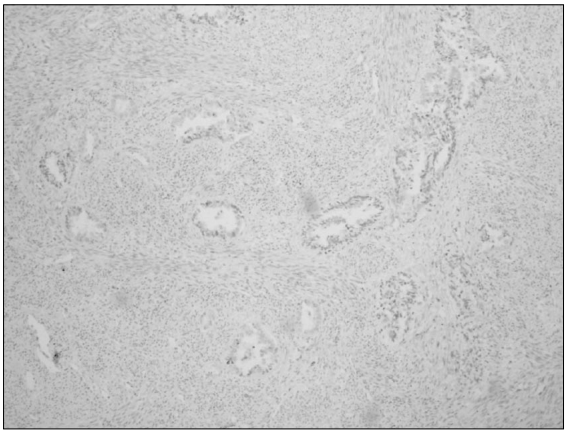

Fig. 3. Immunohistochemistry-estrogen receptor stain.

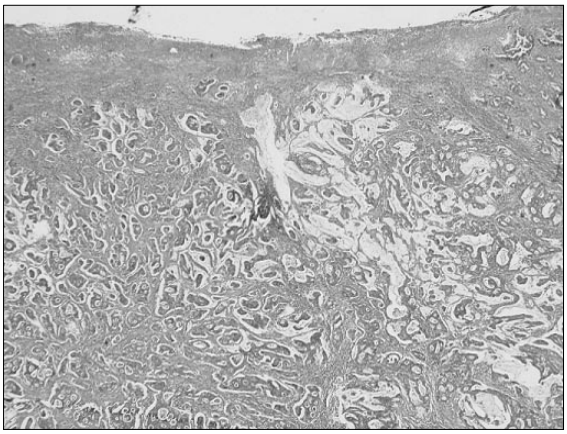

Fig. 4. Early gastric carcinoma, type IIc+III at antrum. adenocarcinoma, moderately differentiated (H&E, ×40).

이후 외래 추적 검사 중 2005년 1월 18일에 시행한 컴퓨터단층촬영에서 위전정부의 비후소견을 보여 2005년 1월 27일 위내시경 검사를 시행하였으며, 내시경 검사 중 시행한 조직검사에서 중증도의 선암소견을 보였고, 2005년 2월 11일 상부 위장관 조영 검사를 시행하였으며 진행성위암 소견을 보였다. 2005년 3월 8일 위의 부분절제수술(subtotal gastrectomy)을 시행하였으며 시행한 수술 소견에서 조기위암, type IIc+III의 점막 하까지 침윤한 중등도 분화의 선암종이 관찰되었다(Fig. 4). 이후 현재까지 재발 증거 없이 외래 추적검사 중이다.

고 찰

다발성 원발성 종양은 1889년 Billroth에 의해 처음 보고되었고 진단기준이 제시되었는데, 첫째, 개개의 암은 상이한 현미경적 형태를 가져야 하고, 둘째, 개개의 암은 분리되고 서로 다른 기관에 위치하며, 셋째, 개개의 암은 각각의 전이를 유발해야 한다는 것이었다.

Table 1. Classification of multiple primary malignancy neoplasm

Type
I. Multiple primary malignant neoplams of multicentric origin
a. the same tissue and organ (ex. skin multiple epithelioma)
b. a common, contigunous tissue shared by different organ (ex. cancer of larynx and pharynx)
c. the same tissue in bilateral paired organs (ex. breast and testis cancer)
II. Multiple primary malignant neoplams of different tissue or organs
III. Multiple primary malignant neoplams of multicentric origin plus a lesion or lesions of different tissue or organ

그러나 이는 적용에 문제가 있어 1932년 Warren과 Gates에 의해 진단기준이 다시 제기되었으며, 첫째, 각각의 암은 명확히 악성이어야 하고, 둘째, 각각은 종류가 다른 별개의 것이어야 하며, 셋째, 다른 한쪽에서 전이되었을 가능성이 전혀 없어야 한다고 하였다.[5]

그러나 이것은 multicentric cancer와 multiple primary cancer 사이의 적용에 문제가 제기되어 1977년 Moertal 등은 기능적인 분류를 다시 시도하였고(Table 1) 현재 널리 받아들여지고 있다.

다발성 원발성 종양은 일차암이 진단된 후 6개월 혹은 1년 이내 진단된 경우는 동시성(Synchronous), 그 이상이면 이시성(Metachronous)으로 분류된다.[6]

Takeda 등은 자궁내막암 환자에서 이차암이 발생하는 경우 유방암이 46.2%로 가장 높으며, 난소암은 30.8%이었다고 보고하였는데 이는 내분비학적, 환경적 및 유전학적 요인과 관련이 있는 것으로 생각하였다.[2] 또한 비부인과 암에서 이차 암으로 부인암이 발생한 경우는 유방암, 대장 직장암, 위암, 갑상선암의 순서로 높았으며 따라서 부인암 환자에서 이를 고려한 전신 검사의 필요성을 언급하였다.[2]

다발성 원발성 악성종양의 발생 원인에 대해서는 아직까지 확실하게 규명된 것은 없으며 가족력, 유전적 요인, 암 유발인자, 항암 및 방사선 치료 등에 의한 의인성 원

인 등이 발생 위험인자로 생각되어지고 있다.[7-9]

부인과 종양과 함께 다발성으로 종양이 발생하거나 젊은 나이에 발생하는 경우에 HNPCC 등과 같은 유전성 종양 증후군을 의심할 수도 있다. 다발성 원발성 악성종양의 유전성은 Lynch 등에 의하면 원발성 악성종양 발현 후 이차적인 원발성 악성종양에 대한 위험도가 매년 3%씩 증가하며, 만약 18년간 생존한다면 악성종양의 발생빈도는 40%까지 증가한다고 보고하였다.[10] 또한 Berends 등은 50세 이하의 자궁 내막암 환자의 1촌에서 대장암이나 다른 HNPCC관련 암이 있는 경우 HNPCC 유전자 검사를 시행할 것을 권하기도 하였다.[11] 그러나 본 증례에서는 가족력이 있는 종양증후군 환자는 아니었다.

다발성 원발성 악성종양에 대한 확립된 치료원칙은 없으며 각각의 원발암에 대한 치료를 기본으로 하고 있어서 각 암의 유형, 병기, 전이여부, 환자의 상태에 따라 적절한 치료를 결정하는 것이 일반적이다.

예후는 동시성인 경우 더 악성인 암에 의해 결정되며 이시성인 경우 후에 발생한 암에 영향을 받는 것으로 알려져 있다.[6]

본 증례를 통해 다발성 원발성 악성종양에 대한 일반적 고찰을 시행한 바, 앞에서도 언급하였지만 아직까지 다발성 원발성 악성종양의 빈도는 적으나 다양한 원인에 의해 점차 증가하고 있는 추세이다. 따라서 이에 대한 원인 및 치료에 관한 연구가 더 많이 필요할 것으로 생각된다.

참고문헌

1. Urano Y, Itoyama S, Fukushima T, Kitamura S, Mori H, Baba K, et al. Multiple primary cancers in autopsy cases of Tokyo University Hospital (1883-1982) and in Japan Autopsy Annuals (1974-1982). Jpn J Clin Oncol 1985; 15(Suppl 1): 271-9.
2. Takeda T, Sagae S, Koizumi M, Terasawa K, Ishioka S, Takashima S, et al. Multiple primary malignancies in patients with gynecological cancer. Int J Gynecol Cancer 1995; 5: 34-9.
3. Moertel CG, Dockerty MB, Baganstoss AH. Multiple primary malignant neoplasms. Cancer 1961; 14: 221-30.
4. 권혁문, 정재복, 김주항, 전상일, 조준구, 박용준, 등. 다발성 원발성 악성종양. 대한내과학회지 1987; 33: 61-7.
5. Warren S, Gates O. Multiple primary malignant tumors: A survey of the literature and a statistical study. Am J Cancer 1932; 16: 1358-414.
6. Rose PG, Herterick EE, Boutselis JG. Multiple primary gynecologic neoplasms. Am J Obstst Gynecol 1987; 157: 261-7.
7. Woodruff JA, Julian DC. Multiple malignancy in the upper genital canal. Am J Obstet Gynecol 1969; 103: 810-22.
8. Frederick PI. Second malignant tumors after cancer in childhood. Cancer 1977; 40: 1899.
9. Sieber SM. Some comments on the potential carcinogenecity of the clinically useful antitumor agent. Cancer 1977; 40: 1950.
10. Lynch HT, Harris RE, Lynch PM, Guirgis HA, Lynch JF, Bardawill WA. Role of heredity in multiple primary cancer. Cancer 1997; 40: 1849.
11. Berends MJ, Hollema H, Wu Y, van Der Sluis T, Mensink RG, ten Hoor KA, et al. MLH1 and MSH2 protein expression as a pre-screening marker in hereditary and non-hereditary endometrial hyperplasia and cancer. Int J Cancer 2001; 92: 398-403.

A case of multiple primary malignancy involving the endometrial cancer

Si Nae Jang[1], Beob Jong Kim[1], Moon Hong Kim[1], Sang Young Ryu[1], Eui Don Lee[1], Kyung Hee Lee[1], Soo Young Jung[2]

Departments of Obstetrics and Gynecology[1] and Anatomic Pathology[2], Korea Cancer Center Hospital, Seoul, Korea

The incidence of multiple primary malignancy is extremely rare although the prevalence rate is increasing recently. There are several reasons of increment of multiple primary malignancy. First, the advances in the treatment and the diagnostic modality of malignancy have led to increased survival rate. So many of the patients who survived the first cancer could live long enough to develop additional primary cancers. Second, the long term effects of chemotherapy and radiation therapy have been proved oncogenic. Third, increasing age, environmental carcinogen, some kinds of viral infection, and genetic predisposition have potentials for multiple carcinogenesis. Most of multiple primary cancer is double primary, however triple primary cancer is rare. We experienced a case of triple primary cancer involving endometrium, colon, and stomach. We report this case with a review of literatures.

Key Words : Multiple primary malignancy, Endometrium, Colon, Stomach