

소화기계에 발생한 이시 4중복암

영남대학교 의과대학 외과학교실

배정민 · 김세원 · 김상운 · 송선교

Metachronous Four Primary Malignancies in Gastro-intestinal Tract

Jung Min Bae, M.D., Se Won Kim, M.D., Sang Woon Kim, M.D., and Sun Kyo Song, M.D.

Department of Surgery, Yeungnam University College of Medicine, Daegu, Korea

Multiple primary malignancy was reported firstly by Billroth in 1889. Recently, multiple primary malignancies are considered to increase due to improved survival rate of cancer patients, advanced diagnostic tools, and increased use of chemotherapy and radiotherapy. In Korea, several cases of triple primary malignancies were reported. However, four primary malignancies in gastro-intestinal tract was rarely reported. Recently, we experienced a 70 year-old male who was diagnosed with metachronous four primary malignancies in rectum, ascending colon, stomach, and ampulla of Vater. We report this rare case of metachronous four primary malignancies with a review of literature. (*Korean J Gastroenterol* 2009;53:373-377)

Key Words: Multiple primary malignancy; Gastro-intestinal tract

서 론

다발 원발암은 1889년 Billroth가 처음 보고한 이후로 전 세계적으로 많은 보고가 있었다. 그 이후 다발 원발암에 대해서 Warren과 Gates가 진단 기준으로 각각의 종양은 병리 조직학적으로 악성이어야 하며, 조직 병리학적으로 서로 다른 종양이어야 하고, 한 종양에서 다른 종양으로 전이의 가능성이 배제되어야 한다는 구체적인 기준을 제시하였다. 최근에 암에 대한 진단법과 근치적인 치료법이 새롭게 개발되고 발전하면서 장기 생존율이 향상되어 암 환자의 진단이나 추적 관찰 중 다른 장기에 서로 다른 조직학적인 특성을 가지는 다발 원발암의 발견 빈도가 증가하고 있는 실정이다.

우리나라에도 이시 다발 원발암과 동시 다발 원발암에 대한 보고가 수차례 있었으며, 3중복암에 대해서도 몇 차례

보고가 있었다. 그러나, 이시 4중복암에 대한 보고는 매우 드문데, 이에 저자들은 70세 남자 환자로 14년 전 직장암에 대한 치료 후 12년 전 상행 결장암, 3년 전 위암으로 치료받았고, 최근 바터 팽대부에 악성 종양이 발생한 이시 4중복암 환자를 치험하여 문헌 고찰과 함께 보고하는 바이다.

증 례

70세 남자 환자로 14년 전 항문연에서 5 cm 상방의 하부 직장에 선암종이 발견되었다. 환자는 술 전 항암 치료와 직장 방사선 치료를 시행 후 복회음 절제술을 시행받았다. 수술 소견에서 복강 내 다른 장기로의 전이 소견은 없었고 수술 후 병리 조직검사 결과는 점액 선암종으로 직장 근층까지 침윤되었으며 림프관과 혈관 침윤은 없었다. 림프절의

접수: 2009년 1월 9일, 승인: 2009년 2월 4일
연락처: 김상운, 705-030, 대구시 남구 대명동 317-1
영남대학교 의과대학 외과학교실
Tel: (053) 620-3580, Fax: (053) 624-1213
E-mail: swkim@med.yu.ac.kr

Correspondence to: Sang Woon Kim, M.D.
Department of Surgery, Yeungnam University College of Medicine, 317-1, Daemyeong-dong, Nam-gu, Daegu 705-030, Korea
Tel: +82-53-620-3580, Fax: +82-53-624-1213
E-mail: swkim@med.yu.ac.kr

전이는 없었으며 Duke B1 병기로 술 후 항암 치료를 시행 받았다. 술 후 추적 관찰 중에 바륨 관장 소견에서 결장의 다른 부위에 이상 소견이 없던 환자는 2년 뒤 바륨 관장 검사와 대장 내시경 검사에서 상행 결장에 종양이 발견되었으며 조직 검사에서 선암증으로 진단되어 우측 결장 절제술을 시행 받았다. 복부 전산화단층촬영검사에서 다른 장기로의 전이 소견은 없었고 병리조직검사 결과는 고분화 선암증으로 결장 주위 지방조직까지 침윤되어 있었으며 림프관, 혈관, 신경 침윤 소견은 없었다. 림프절 전이 소견은 없었고 TNM 병기로 T3, N0의 IIb 병기였으며 Duke B2 병기였다.

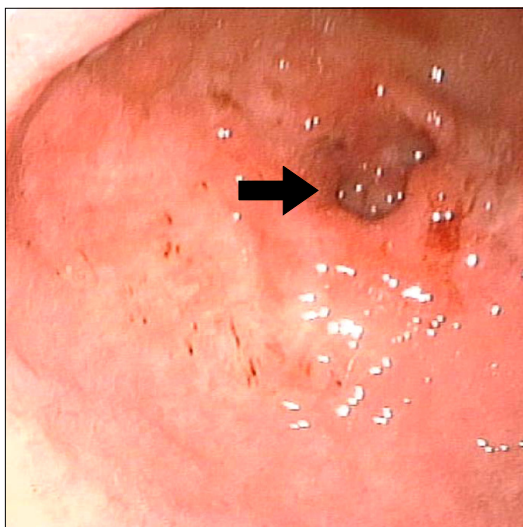


Fig. 1. Gastroduodenoscopic finding showed ulcerative mass of anterior wall of gastric antrum (arrow).

환자는 술 후 항암 치료를 시행 받았으며 그 후 추적 관찰을 시행받았다.

우측 결장 절제술 후 별다른 이상소견이 없이 잘 지내던 환자는 3년 전 건강 검진을 위해 시행한 위내시경 검사에서 전정부 전벽에 위암이 발견되었다(Fig. 1). 3번째 발생한 악성 종양으로 환자의 병력을 조사한 결과 특이한 가족력은 없었다. 환자는 그 후 위 아전 절제술과 Billroth I 문합술을 시행 받았다. 절제된 위장의 병리학 조직검사 결과는 종양은 6.5×2.5 cm 크기였으며 조기 위암 분류로는 IIa+III형이었고 중분화도 선암증이었다. 점막하층까지 침윤되어 있었고, Lauren 분류로는 혼합형이었고, 림프관 침윤은 심했다. 림프절은 총 27개의 림프절 중 8개의 림프절에 전이가 발견되었다. TNM 병기로 II 병기였으며 환자는 그 후 추적 관찰을 지속적으로 받았으나 내원 8개월 전까지 시행한 추적 검사에서 다른 장기로의 전이나 재발의 소견은 발견되지 않았다.

최근 환자는 황달을 주소로 내원하였다. 황달 이외에 복부나 경부에 만져지는 종물은 없었으며 복수의 소견도 보이지 않았다.

전혈 검사에서 백혈구는 4,930/mm³, 혈색소는 11.3 g/dL, 혈소판은 314,000/mm³이었다. 혈청 총 빌리루빈이 5.96 mg/dL, 직접 빌리루빈이 4.64 mg/dL로 폐쇄 황달의 소견을 보였다.

위내시경 검사에서 바터 팽대부에 붉은색의 부종이 있는 점막소견이 발견되었으며 단단했고 담관 내로의 진행은 어려워 역행 채담관 조영술은 시행하지 못했다. 십이지장의 내경은 다소 좁아져 있었다(Fig. 2A). 복부 전산화단층촬영

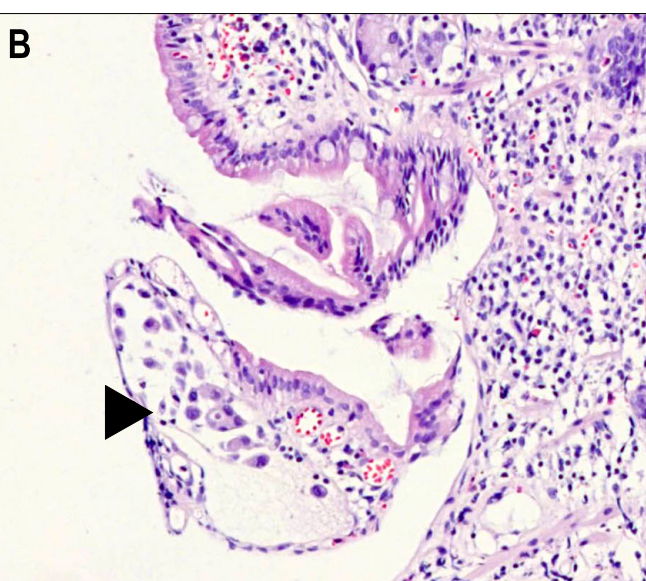
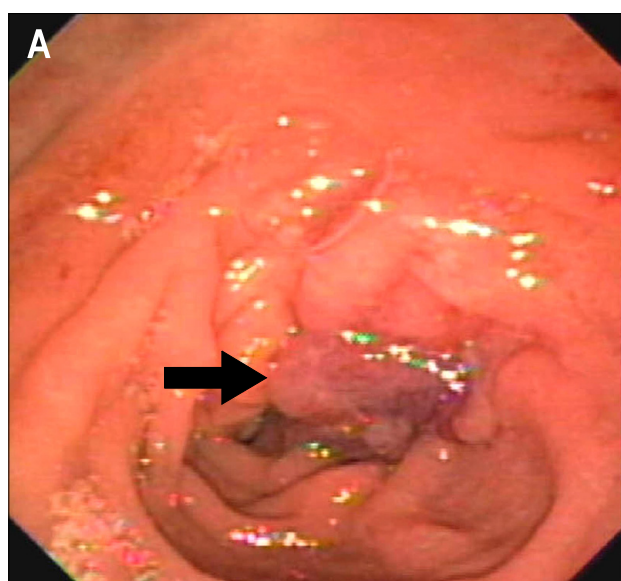


Fig. 2. (A) Duodenoscopic finding showed reddish and edematous mucosal change of ampulla of Vater (arrow). (B) Pathologic examination of ampulla of Vater revealed adenocarcinoma (arrow head) (H&E, ×100).

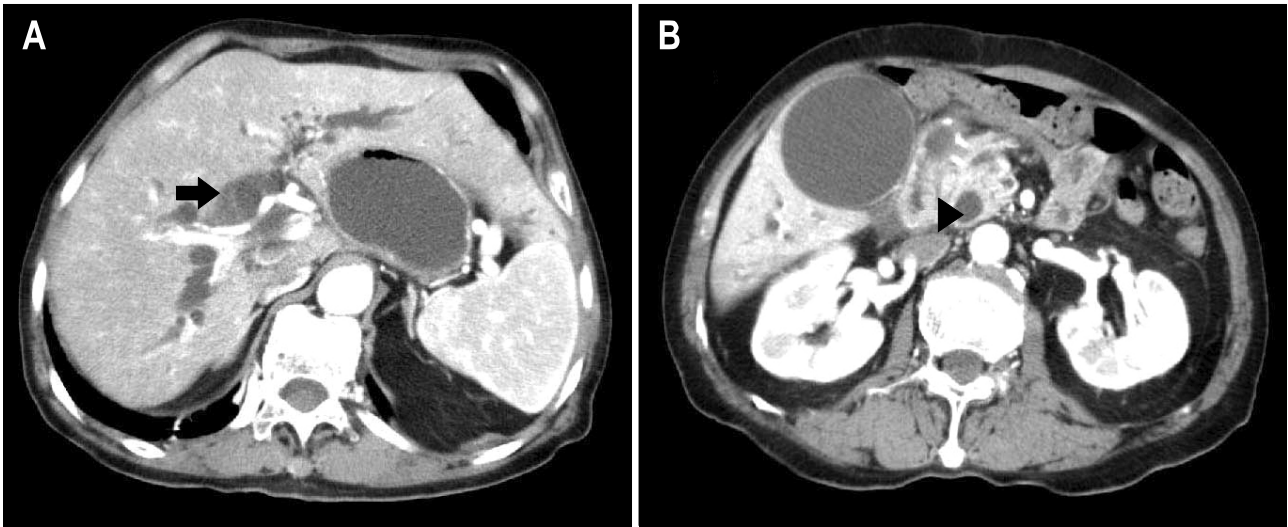


Fig. 3. Abdominal CT findings. (A) There was diffuse dilatation of intra-hepatic bile ducts (arrow). (B) Common bile duct also showed dilatation (arrow head).

소견에서 간내 담관은 확장되어 있었고, 췌장 내의 담관도 확장되어 있었다(Fig. 3). 위내시경 검사에서 붉은색의 부종이 있는 점막에서 시행한 조직 검사 결과 선암증으로 밝혀졌으며(Fig. 2B), 복부 전산화단층촬영에서 3년 전에 진단된 위암의 전이나 재발을 의심할 만한 복강 내 림프절 비대의 소견이나 복막 파종, 원격 전이의 소견은 보이지 않아 바터 팽대부에 발생한 선암증으로 진단하여 환자는 위플 수술을 계획하고 개복하였다. 개복 결과 종양은 십이지장 제2부 주위로의 침윤이 있으며, 췌장과와의 경계가 불분명하고 담관과 한 덩어리로 만져졌고 총수담관 주위의 림프절 비대 소견은 보이지 않았으며, 복강 내 다른 부위로의 전이 소견이나 복수 소견, 대동맥 주위 림프절의 비대소견은 관찰되지 않았다. 이전의 3차례 복부 수술로 인한 복강 내 유착으로 수술이 매우 어려워 고식적인 위-공장 문합술과 담낭-공장 문합술을 시행한 후 수술을 종결하였다. 술 후 환자는 퇴원하여 외래에서 추적 관찰 중이며 주기적인 항암 치료를 시행중이다.

고 찰

다발 원발암에 대해 1889년 Billroth¹가 처음 발표하였다. 그러나, 이들 다발 원발암에 대한 발병률, 원인, 임상 특징, 치료 방침, 예후 등은 현재까지 정확하게 정립되어 있지 않으며 이시 다발 원발암과 동시 다발 원발암 간의 임상 병리학적인 차이도 명확히 확립되어 있지 않아서 통상적으로 다발 원발암이라 하면 두 가지를 통칭하고 있다.

다발 원발암의 정의는 Billroth가 주장하는 기준이 다소 엄격하여 1932년에 Warren과 Gates²의 정의가 보편적으로

사용되는데, 진단 기준은 첫째, 각각의 종양은 병리 조직학적으로 악성임이 입증되어야 하고, 둘째, 각각의 종양은 조직학적으로 서로 상이해야 하며, 셋째, 상호 전이암의 가능성이 없어야 한다는 것이다.

이들 다발 원발암이 발생하는 기전은 인종,³ 가족력,⁴ 암 발생 인자에 대한 노출,⁵ 항암 치료⁶ 및 방사선 치료의 영향,⁷ 유전자적 원인⁸ 등이 거론되고 있다. 최근 Cheng 등⁹은 이시 다발 원발암 환자의 40%에서 일차암으로 항암 또는 방사선 치료를 받았다고 하였으며 항암 또는 방사선 치료 후 평균 3년에서 8년 이내에 두 번째 암이 발생하여 항암, 방사선치료가 다발 원발암의 발생에 중요한 역할을 한다고 주장하였다. 이번 증례의 환자는 악성 종양의 가족력은 전무하였고 유전자 검사는 시행되지 못하였다. 그러나, 첫 번째 직장암을 치료할 당시 술 전 방사선 치료와 항암 치료를 시행하였고, 술 후에도 항암 치료를 시행하였으며, 두 번째로 발생한 상행 결장암을 수술한 뒤에도 항암 치료를 시행하여 항암 치료에 의해서 중복암이 발생하였을 가능성도 배제할 수 없다고 생각한다.

두 번째로 발생한 상행 결장암의 경우 최초의 직장암을 수술할 당시 술 전에 바륨 관장이나 대장 내시경을 시행하지 않았으나, 복회음 절제술 6개월 후 시행한 바륨 관장 소견에는 맹장까지 별다른 이상소견이 없었고, 1년 뒤에 시행한 바륨 관장 검사와 대장 내시경 검사에서 상행 결장의 병변이 발견되어 진단이 지연된 동시 병변이라기보다는 1년 동안에 급속히 자란 이시 병변으로 의심된다. 또한 폐쇄 황달의 경우에 3년 전에 진단된 위암의 재발에 의한 림프절 전이로도 황달이 발생할 수 있지만, 술 전 검사로 복강 내 림프절 비대를 관찰할 수 없었고, 개복 결과 총수담관 주위

및 대동맥 주위의 림프절 비대도 없어 위암의 재발에 의한 황달은 아닌 것으로 판단되었다. 따라서 바터 팽대부에 국한된 병소로 판단되었고, 내시경 육안 소견 및 조직검사 소견을 종합하여 바터 팽대부 암으로 진단되었다.

전체 암 중 다발 원발암이 차지하는 비율은 저자에 따라 0.7-11%로 보고되고 있다.⁹⁻¹³ 다발 원발암이 주로 발생하는 장기는 소화기계에는 결장, 위장, 간장이며, 비소화기계로는 자궁경부, 난소, 방광, 전립선, 폐, 유방 등 일반인에게서 암이 호발하는 부위들로 알려져 있는데,⁹ 이번 환자의 경우에도 위암과 결장암이 포함되어 있어 우리나라에 호발하고 있는 위암과 결장암 환자들에서도 타 장기의 암에 대한 주의 깊은 관찰이 필요할 것으로 생각한다.

Cheng 등⁹의 보고에서 10년간 9,807명의 암 환자 중 다발 원발암 환자는 246명이었고 그중 소화기계의 암이 포함된 경우는 129명으로, 2중복암은 120명(93%)이었으며, 3중복암은 9명(7%)이었다. 국내에서도 3중복암의 경우는 드물지만, 몇몇 보고가 있으며,¹⁴⁻¹⁶ 4중복암의 경우는 매우 드물어 2예가 보고되었는데, Hong 등¹⁷이 직장, 위장, 결장, 갑상선에 이시성으로 다발 원발암이 생긴 예를 보고하였고, Son 등¹⁸은 매우 드문 동시 4중복암을 보고하였는데, 발생 장기는 위장, 담낭, 간내 담관, 직장이었다. Hong 등¹⁷의 보고 환자에서 직장암은 복회음 절제술을 시행했으며, 위암은 위아전 절제술을, 상행 결장암은 우측 결장 절제술을 시행하였고, 갑상선암은 갑상선 전 절제술 및 좌측 경부 림프절 광청술을 시행하였다. Son 등¹⁸의 보고 환자에서는 위암, 간내 담관암, 상행 결장암 및 직장암을 위아전절제술, 간체십이지장 절제술, 우측 대장 절제술 및 저위 전방 절제술로 치료하였다.

이시성 다발 원발암의 치료는 선행암에 대해 근치적인 치료가 행해졌다면 그 이후 발생하는 암에 대해서도 근치적인 치료를 행하는 것이 원칙으로 알려져 있다. 국내에서 보고된 Hong 등¹⁷과 Son 등¹⁸의 중복암 환자들과 저자들의 환자도 각각의 암에 대한 근치적인 수술을 시행하였다. 그러나, 복강 내 림프절 광청술과 반복적인 복부 수술은 유착을 악화시켜 다음 수술을 어렵게 하는데, 이런 점으로 인해 복강 내의 이시 다발성 원발암에 대한 근치적인 수술은 다발성 원발암이 발생할수록 어려워지므로, 추후 반복적인 복부 수술에 대비하여 유착을 방지하려는 노력이 필요할 것으로 생각한다.

이시 다발 원발암의 예후에 대해 Cleary 등¹⁹은 원발암 사이의 시간 간격과 제2암의 성격 등에 영향을 받는다고 하였으나, Cheng 등⁹은 이들 원발암 환자들에서 나이, 성별, 원발암 사이의 발생 간격 등은 예후와 관계없으며, 원발암들의 병기와 근치적 치료 여부가 예후에 영향을 미친다고 하여 이시 다발 원발암 환자들의 예후에 대해서는 향후 추가

연구가 필요할 것이다.

최근 암 발생이 증가되고 있지만, 조기에 발견되는 경우가 많고 치료법이 나날이 발전되어 암으로 인한 장기 생존율이 향상되고 있으므로, 암의 근치 후 추적 관찰 때 다발 원발암에 대한 주의가 필요하다. 또한 다발 원발암의 주된 발생 장소가 소화기계에 집중되어 있으므로, 소화기 의사들의 주의가 특히 필요하다고 생각한다.

저자들은 최근 매우 드물게 소화기계에 발생한 이시 4중복암을 치험하여 문헌 고찰과 함께 보고하는 바이다.

참고문헌

1. Billroth T. Die allgemeine chirurgische pathologie und therapie in 51 Vorlesungen: ein handbuch fur Studierende und Arzte, 14 Aufl. Berlin, Germany G. Reimer, 1889.
2. Warren S, Gates O. Multiple primary malignant neoplasm. Cancer 1932;16:1358.
3. Bordin GM, Key CR, McQuade CE, Kutvirt DM, Hughes WB, Brylinski DA. Multiple primary cancers. Relative risk in New Mexico's triethnic population. Cancer 1977;40(suppl 4):1793-1800.
4. Stalker LK, Phillips RB, Pemberton J. Multiple primary malignant lesions. Surg Gynecol Obstet 1939;68:595.
5. Moertel CG, Dockerty MB, Baggenstoss AH. Multiple primary malignant neoplasms. Cancer 1961;14:221-230.
6. Li FP. Second malignant tumors after cancer in childhood. Cancer 1977;40(suppl 4):1899-1902.
7. Sieber SM, Adamson RH. Some comments on the potential carcinogenicity of the clinically useful antitumor agents. Cancer 1977;40(suppl 4):1950-1951.
8. Horri A, Han HJ, Shimada M, et al. Frequent replication errors at microsatellite loci in tumors. Cancer Res 1994;54:3373-3375.
9. Cheng HY, Chu CH, Chang WH, et al. Clinical analysis of multiple primary malignancies in the digestive system: a hospital-based study. World J Gastroenterol 2005;11:4215-4219.
10. Coleman MP. Multiple primary malignant neoplasms in England and Wales, 1971-1981. Yale J Biol Med 1986;59:517-531.
11. Levi F, Randimbson L, Te VC, Rolland-Portal I, Franceschi S, La Vecchia C. Multiple primary cancers in the Vaud Cancer Registry, Switzerland, 1974-89. Br J Cancer 1993;67:391-395.
12. Tsukuma H, Fujimoto I, Hanai A, Hiyama T, Kitagawa T, Kinoshita N. Incidence of second primary cancers in Osaka residents, Japan, with special reference to cumulative and relative risks. Jpn J Cancer Res 1994;85:339-345.

13. Frodin JE, Ericsson J, Barlow L. Multiple primary malignant tumors in a national cancer registry-reliability of reporting. *Acta Oncol* 1997;36:465-469.
 14. Youn SI, Park YG, Chi KC, Lee JH, Lim HM, Kim SJ. Metachronous tripple primary malignant neoplasm. *J Korean Surg Soc* 2005;69:83-87.
 15. Cha SW, Ahn CJ, Kim JG, et al. Metachronous triple primary cancers. *J Korean Surg Soc* 2004;67:422-427.
 16. Kang JH, Lee KH, Lee SM, Ko YK, Hong SH, Yoon C. 2 Cases of metachronous triple primary cancers. *J Korean Soc Coloproctol* 2000;16:119-124.
 17. Hong SW, Nah YW, Kang YK, Lee HS. A case of four metachronous primary malignant tumors. *Inje Med J* 1999; 20:553-557.
 18. Son WY, Wang HJ, Suh KW, Kim MW. Four primary cancers in abdominal cavity. *J Korean Surg Soc* 1997;53:921-926.
 19. Cleary JB, Kazarian KK, Mersheimer WL. Multiple primary cancer: thirty patients with three or more primary cancers. *Am J Surg* 1975;129:686-690.
-