

CASE REPORT

Azathioprine 치료 중 유방 편평세포암종이 발생한 크론병 1예

박경찬, 주동욱, 허성욱, 류정일, 조주연, 김의정, 오훈규¹, 김은영

대구가톨릭대학교 의과대학 내과학교실, 병리학교실¹

A Case of Squamous Cell Carcinoma of the Breast in a Patient with Crohn's Disease Taking Azathioprine

Kyoung Chan Park, Dong Uk Ju, Seong Wook Heo, Jung Il Ryu, Ju Youn Cho, Eui Jung Kim, Hoon Kyu Oh¹ and Eun Young Kim

Departments of Internal Medicine and Pathology¹, Catholic University of Daegu, School of Medicine, Daegu, Korea

Azathioprine (AZA) treatment in transplant or autoimmune patients and subsequent appearance squamous cell carcinomas at various sites, particularly skin and cervix, has shown a close relationship. However, it remains uncertain whether this is true for the patients with Crohn's disease. We report a case of squamous cell carcinoma of the breast occurred in a 35-year-old female with Crohn's disease taking AZA. She was first diagnosed with Crohn's disease 10 years ago and has taken AZA with 5-aminosalicylic acid (5-ASA) on regular follow up in gastrointestinal department for 9 years. She had no family history of breast cancer. She visited breast cancer clinic due to incidentally found right breast mass. A mastectomy on the right breast was performed and 6.3×5.5 cm mass was removed. The mass was microscopically proven to be poorly differentiated squamous cell carcinoma with focal keratin pearl formation. At age of 25, she was first diagnosed with active Crohn's disease. 5-ASA and corticosteroid induced remission. Then, steroid was tapered off and AZA was maintained at 1 mg/kg due to leukopenia at higher dose. She stopped taking AZA at her discretion during her two pregnancies and reported total of 67 months of AZA medication on her breast cancer diagnosis. (*Korean J Gastroenterol* 2012;60:373-376)

Key Words: Crohn's disease; Azathioprine; Breast cancer; Squamous cell carcinoma

서 론

염증성 장질환(inflammatory bowel disease, IBD)은 주로 젊은 나이에 발생하여 관해와 재발을 반복하는 만성적인 경과를 보이는데 근래에 국내에서 그 발생 빈도가 증가하고 있다.¹ Azathioprine (AZA)은 IBD 환자에서 관해의 유도과 유지를 위해 사용되고 있으며 따라서 환자들은 오랜 기간 이 약을 사용하게 되는 경우가 많다. 크론병이나 궤양성 대장염 같은 IBD에서 AZA의 투여가 암의 발생과 연관이 없다는 보고도 있지만,² 암의 발생을 증가시킨다는 많은 보고들이 있다.³

저자들은 크론병으로 진단받고 AZA을 복용 중인 젊은 여

자환자에서, 유방에서는 드물게 발생하는 화생암종(meta-plastic carcinoma)의 하나인 편평세포암종(squamous cell carcinoma)의 발생을 경험하였기에 보고하는 바이다.

증 례

35세 여자가 건강검진에서 우연히 발견한 우측 유방의 종괴로 본원 외과를 방문하였다. 환자는 10년 전 크론병으로 진단받고 치료 후 관해 상태에 도달하여 본원 소화기내과에서 5-aminosalicylic acid (5-ASA)와 AZA을 투약하며 경과 관찰 중에 있었다. 과거력에서 크론병 외 특이 소견은 없었고

Received October 26, 2011. Revised January 16, 2012. Accepted January 25, 2012.

© 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.

교신저자: 김은영, 705-718, 대구시 남구 두류공원로 17길 33, 대구가톨릭대학교 의과대학 내과학교실 소화기내과

Correspondence to: Eun Young Kim, Division of Gastroenterology, Department of Internal Medicine, Catholic University of Daegu, School of Medicine, 33 Duryugongwon-ro 17-gil, Nam-gu, Daegu 705-718, Korea. Tel: +82-53-650-4092, Fax: +82-53-628-4005, E-mail: kimey@cu.ac.kr

Financial support: None. Conflict of interest: None.

가족력에서도 유방암 등의 병력은 없었다. 양전자방출단층촬영 검사에서(Fig. 1) 유방 종괴 부위와 일치하게 F-18 FDG의 균일한 섭취 증가를 보였다. 우측 유방전절제술을 시행하여 6.3×5.5 cm 크기의 종괴를 제거하였다. 조직검사서 각질진주(keratin pearl)를 동반한 저분화형 편평상피암종이 확인되었고(Fig. 2) 림프절 전이는 없었다. 유방암 종괴는 에스트로젠 수용체 음성, 프로게스테론 수용체 음성, 표피성장인자 수용체 양성으로 확인되었다.

환자의 크론병 관련 투약 병력을 검토해 보면, 25세였던 2000년 8월에 수개월 간의 혈변을 주소로 개인의원을 방문하여 대장내시경검사 후 장결핵 의심 하에 2개월 간 항결핵제를 복용하였으나 호전이 없어 2001년 6월 본원으로 전원되었다. 내원 당시 혈성 설사가 지속되는 상태였고 대장내시경검사에서 대장 전체에 걸쳐 중주성 궤양 및 단축, 가성용종이 관찰되었다(Fig. 3). 조직검사서 만성 염증 소견을 보였으며 결핵균 염색 음성, 결핵균 중합 효소 연쇄반응 음성이었다. 내원 후 5-ASA와 함께 스테로이드로 관해 유도 후 증상은 호전되었으나 이후 악화되어 2003년 8월부터는 AZA를 추가 복용하

였다. AZA는 2 mg/kg까지 증량을 시도하였으나 백혈구 감소증으로 감량하여 1 mg/kg로 계속 투약하면서 크론병의 관해 상태가 유지되었다(Fig. 4). 두 번의 임신과 관련하여 환자가 임의로 AZA 복용을 중단한 적이 있었으나 증상의 악화소견 및 항문 주변의 누공 발생으로 2007년 2월 이후로는 지속적으로 AZA를 복용하였다. 세 번째 임신기간 동안에는 AZA 투약을 지속하였고 세 아이 모두 건강하게 태어났으며 모유수유는 하지 않았다. 35세가 된 2010년 11월 건강검진에서 유방암이 진단되었다. 처음 AZA 투약을 시작한 이후, 약 17개월 간 임의로 투약을 중단한 기간을 제외하고 유방 편평세



Fig. 1. Finding of positron emission tomography. In the right breast, intense FDG uptake (max SUV > 21.32) was seen.

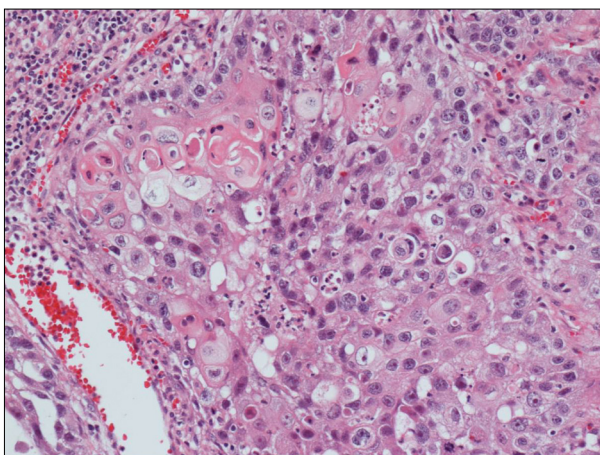


Fig. 2. Pathology finding. Microscopic finding revealed poorly differentiated squamous cell carcinoma with focal keratin pearl formation (H&E, ×400).

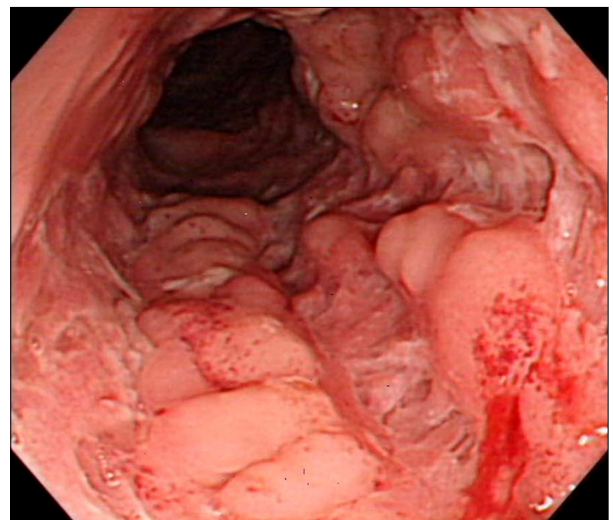


Fig. 3. Initial colonoscopy finding. There were multiple shallow ulcers and longitudinal ulcers with edematous hyperemic mucosa at the descending colon.

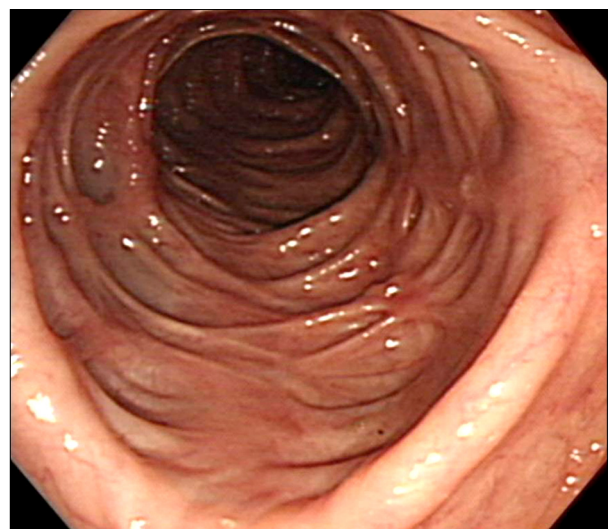


Fig. 4. Follow up colonoscopy finding. There were scars with pseudodiverticuli at the ascending colon after 6 years.

포암종이 발생하기까지 환자가 AZA를 복용한 총 기간은 약 67개월이었다.

수술 후 항암치료와 방사선치료를 실시하였으며 항암치료 시작과 함께 AZA 복용은 중단하였다. 현재 환자는 재발 없이 추적관찰 중이며 크론병은 5-ASA로 관해 유지되고 있다.

고 찰

과거 한국에서는 크론병이 드물었지만 근래에 발병률이 급속히 증가하고 있어 1987년 이전에 비해 1997년 이후에는 새로운 증례가 20배 이상 발견되는 것으로 보고되었다.¹ 보건복지부 발표자료에 따르면 2005년 말 현재 우리나라 크론병 환자는 약 4,500-5,000명 정도일 것으로 추정된다. 크론병은 10대에서 가장 많은 발병률을 보이고 장기적 관해가 유지되는 군은 10-33% 정도에 불과하며 대부분의 환자에서 장기간 치료를 유지해야 한다.

면역억제제(immunosuppressant) 혹은 면역조절제(immunomodulator)로 불리는 약제의 한 종류로 6-mercaptopurine (6-MP)과 함께 thiopurine계의 약물에 속하는 AZA는 체내에서 핵산의 대사를 방해하여 세포의 증식과 면역을 억제하는 작용을 가지며 크론병의 관해 유도 및 유지와 스테로이드 절감을 위해 사용된다. 최근 크론병의 발병률과 유병 기간이 증가하면서 AZA의 사용량과 기간도 점차 증가하고 있는데 국내 크론병에서 6-MP나 AZA의 사용비율은 30.2% 혹은 37.5%로 보고된 바 있다.⁴ AZA의 이상반응은 사용 초기의 과민반응에 의한 부작용으로 췌장염, 발열, 발진, 관절통, 오심, 권태, 설사 등이 있다. 용량 의존적인 비알레르기 반응으로는 백혈구 감소증, 혈소판 감소증, 감염, 간염, 그리고 악성 종양 등이 발생할 수 있다.⁵ 국내 한 연구에서 133명의 IBD 환자가 평균 32.5±27개월 간 AZA/6-MP를 사용하여 71.4%에서 부작용을 경험하였는데 백혈구 감소증 56.4%, 오심과 구토 24.1%, 관절통 4.5%, 간염 4.5%, 피부발진 3.0%, 대상포진 2.3% 그리고 두통이 0.8%에서 발생하였으나 췌장염이나 종양의 발생은 없었다.⁶ 700명의 크론병 환자 중 AZA/6-MP를 복용한 372명의 환자에서 평균 31.9±20.7개월의 투약기간 동안 58.3%의 부작용 발생을 보고한 국내연구도 있었다.⁵ 이 연구에서도 골수 기능 억제 32.5%, 오심과 구토 32.3%, 감염 2.7%, 간기능 이상 2.7%, 발열과 탈모증 각각 0.8%, 관절통, 췌장염, 두통 각각 0.5%, 피부 발진 0.3%, 호흡곤란과 흉통 0.3%순으로 부작용이 발생하였다. AZA/6-MP 투여 중 폐렴사슬알균(*Streptococcus pneumoniae*) 폐렴에 의한 패혈증으로 1명이 사망하였으나 종양의 발생은 없었다.

AZA은 그 동안 장기이식 환자와 다양한 자가 면역질환에서 면역억제 목적으로 오랫동안 사용되었는데 이들 환자에서

림프종과 편평세포암종 발생 증가가 보고되었고,⁷ 동물 실험에서도 AZA 사용 후 같은 종양의 유발을 확인한 보고가 있다. 이 경우 림프종의 발생은 면역억제로 인한 Epstein-Barr virus 등의 활성화와 관련된 것으로 생각되고 있다. 하지만 IBD에서 AZA 사용 시 림프종의 발병에 대한 연구결과는 일치하지 않는다. 최근 한 연구에서는 11,759명의 크론병 환자를 포함한 19,486명의 IBD 환자를 평균 35개월 추적하였을 때 thiopurine과 연관된 림프종 발생의 다변량 누적 위험도(multivariate adjusted hazard ratio)가 5.28로 높게 보고되었다.⁸ 또 IBD 환자에서 AZA나 6-MP 사용과 관련한 지금까지 발표된 영어 논문들을 메타분석한 결과에서도 림프종 발생의 상대 위험도(relative risk)는 4.18이었다.³ 하지만 2,204명의 IBD 환자 중 626명에서 AZA를 투여하고 평균 27개월 추적한 또 다른 연구 결과에서는 AZA 투여와 림프종의 발생은 관련이 없었다고 하였다.²

림프종 외에 IBD에서 thiopurine과 연관된 악성종양은 비흑색종(nonmelanoma) 피부암, 자궁경부암 등이 알려져 있다.⁹ 편평세포암종은 주로 피부, 항문 주변과 자궁경부에서 많이 보고되나 장기간 6-MP를 복용한 IBD 환자에서 직장암에 발생한 편평세포암종, 탈수성 신경병증에서 AZA 사용 후 신장에서 발생한 편평세포암종¹⁰ 등의 보고도 있다. 국내 한 기관에서의 연구에서도 20년간 수술한 105명의 궤양성 대장염 환자 중 10명, 270명의 크론병 환자 중 5명에서 장관암이 동반되었는데 그 중 직장암에 발생한 림프종과 편평세포암이 각각 1예가 있었다.¹¹ 편평세포암종은 AZA의 nitroimidazole 부위와 상관이 있거나 세포 내 6-thioguanine 축적과 관련이 있다고 생각하나 아직 정확한 기전은 알려져 있지 않다.

AZA 사용과 관련된 암종은 간염이나 간경변증이 없는 환자에서 발생한 간암¹² 등과 같이 비전형적인 양상을 보이는데 유방암에서도 전형적인 유관암(ductal cancer)이 아닌 드문 화생암종의 발생이 신이식 환자에서 보고된 바 있다.¹³ 이번 증례는 크론병으로 AZA 복용 중인 유방암의 가족력이 없는 젊은 여자의 유방에서 종괴가 발견되어 시행한 조직검사에서 편평세포암종으로 진단되었는데, 유방의 편평세포암종은 화생암종의 하나이다. 유방의 화생암종은 희귀종양으로 전체 유방암의 0.08-0.2%에 불과하다. 유방의 화생암종은 선암보다 젊은 나이에서 발생하며 발견 당시 종괴의 크기가 큰 편이고 림프절 전이는 적으나 수술 후 국소 재발을 많이 하는 것으로 알려져 있다.¹⁴ 이번 증례도 6 cm 이상의 크기가 큰 종괴였으나 림프절 전이는 없었다.

유병 기간이 긴 IBD 환자에서는 대장직장암의 발생 빈도가 증가하므로 그에 대해 주의를 기울이며 주기적 감시 검사를 할 필요가 있다는 것은 이미 잘 알려져 있다. 더불어 IBD 환자에서 대장직장암 외에도 림프종, 백혈병, 편평세포암종 등

이 더 잘 발생한다는 보고도 있고¹⁵ 국내에서도 크론병 환자에서 발생한 림프종¹⁶과 백혈병,¹⁷ 궤양성 대장염 환자에서 발생한 림프종^{18,19} 같은 증례 보고들이 있었으므로 그에 대한 관심도 필요할 것으로 보인다. 피부나 항문, 신장 등에서 편평세포암종을 일으킬 수 있다고 알려진 AZA 사용 후 유방의 편평세포암종이 발생한 이번 증례의 경우 그 희귀종양의 발생 원인 중 하나로 AZA와 같은 면역억제제 복용력을 고려할 수도 있을 것이다.

앞으로 국내 IBD 환자들의 유병률 및 유병 기간의 증가로 인해서 AZA의 사용이 더욱 증가할 것으로 예측된다. IBD 환자에서 AZA의 사용과 암종의 발생과의 관련성을 시사하는 연구들이 있기는 하지만 실제 AZA로 인해서 발생하는 종양의 발생 빈도가 높지는 않으므로, 부작용 때문에 약의 사용을 주저하기보다는 사용 중 항상 암종의 발생 가능성을 염두에 두고 관찰하는 것이 중요하리라 생각한다.

REFERENCES

- Kim CG, Kim JW, Kim HD, et al. Clinical features of Crohn's disease in Korea. *Korean J Gastroenterol* 2002;40:173-180.
- Fraser AG, Orchard TR, Robinson EM, Jewell DP. Long-term risk of malignancy after treatment of inflammatory bowel disease with azathioprine. *Aliment Pharmacol Ther* 2002;16:1225-1232.
- Kandiel A, Fraser AG, Korelitz BI, Brensinger C, Lewis JD. Increased risk of lymphoma among inflammatory bowel disease patients treated with azathioprine and 6-mercaptopurine. *Gut* 2005;54:1121-1125.
- Kim WH, Cho JH, Kim TI. Rational dosing of azathioprine and 6-mercaptopurine in inflammatory bowel diseases. *Korean J Gastroenterol* 2003;41:423-437.
- Lee HJ, Yang SK, Kim KJ, et al. The safety and efficacy of Azathioprine and 6-mercaptopurine in the treatment of Korean patients with Crohn's disease. *Intest Res* 2009;7:22-31.
- Kim JH, Cheon JH, Kim WH. The frequency and the course of the adverse effects of azathioprine/6-mercaptopurine treatment in patients with inflammatory bowel disease. *Korean J Gastroenterol* 2008;51:291-297.
- Cohen SM, Erturk E, Skibba JL, Bryan GT. Azathioprine induction of lymphomas and squamous cell carcinomas in rats. *Cancer Res* 1983;43:2768-2772.
- Beaugerie L, Brousse N, Bouvier AM, et al.; CESAME Study Group. Lymphoproliferative disorders in patients receiving thiopurines for inflammatory bowel disease: a prospective observational cohort study. *Lancet* 2009;374:1617-1625.
- Smith MA, Irving PM, Marinaki AM, Sanderson JD. Review article: malignancy on thiopurine treatment with special reference to inflammatory bowel disease. *Aliment Pharmacol Ther* 2010;32:119-130.
- Nair B, Sukumar S, Poolari GK, Appu T. Azathioprine-induced squamous cell carcinoma of the kidney. *Scand J Urol Nephrol* 2007;41:173-175.
- Shin US, Yu CS, Kim CW, et al. Malignancy associated with inflammatory bowel disease. *J Korean Soc Coloproctol* 2009;25:150-156.
- Samarasena J, Borgaonkar M. Development of hepatocellular carcinoma in a patient with Crohn's disease treated with azathioprine. *Dig Dis Sci* 2007;52:2748-2750.
- Das DK, Samhan M, Bashir HM, et al. Metaplastic carcinoma of the breast in a renal transplant recipient. Initial diagnosis by fine needle aspiration cytology and immunocytochemistry. *Acta Cytol* 1994;38:917-922.
- Gibson GR, Qian D, Ku JK, Lai LL. Metaplastic breast cancer: clinical features and outcomes. *Am Surg* 2005;71:725-730.
- Greenstein AJ, Gennuso R, Sachar DB, et al. Extraintestinal cancers in inflammatory bowel disease. *Cancer* 1985;56:2914-2921.
- Kim HC, Nam SW, Cho YK, et al. A case of non-Hodgkin's lymphoma in a patient with Crohn's disease. *Korean J Gastroenterol* 2006;47:233-237.
- Song IS, Choi KW, Kim JW, et al. Acute myelogenous leukemia in Crohn's disease. *Korean J Gastroenterol* 1998;31:263-268.
- Kim DS, Lee HS, Yoon JH, Lee DC, Lee SH, Kim JW. A case of malignant lymphoma in patient with ulcerative colitis. *Korean J Gastrointest Endosc* 2001;23:188-191.
- Han KR, Yu CS, Yang SK, et al. A case of non-Hodgkin's lymphoma in ulcerative colitis. *J Korean Soc Coloproctol* 2005;21:52-56.