

Diethylstilbestrol로 추정되는 약물복용 후 발생한 자궁경부 투명 세포암종 1례

가천의과대학교길병원 산부인과학교실, 병리학교실¹

김장수 · 최태행 · 한양석 · 노성혁 · 노영수 · 최용민 · 박찬용 · 이의돈 · 조현이¹

=Abstract=

A Case of Clear Cell Adenocarcinoma of the Cervix Uteri and it's Diethylstilbestrol - related Maternal History

Jang Soo Kim. M.D., Tae Haing Choi. M.D., Yang Seuk Han. M.D.,
Seong Hyeok Noh. M.D., Young Soo Noh. MD., Yong Mim Choi. MD.,
Chan Yong Park. M.D., Eui Don Lee. M.D., Heuni Cho. M.D.¹

Department of Obstetrics & Gynecology, Pathology¹,

Department of Pathology Gachon Medical School, Gil Medical Center, Incheon, Korea

A case of vaginal and cervical adenocarcinoma, mostly of clear cell type, in young women have been associated with intrauterine exposure to diethylstilbestrol(DES) or other nonsteroidal estrogenic substances and vaginal adenosis.

We have encountered a case of clear-cell adenocarcinoma of the cervix uteri of 27years young house wife, in which there was a history of intrauterine exposure to DES. We presented a case with a brief review of related literature.

Key words : Clear cell adenocarcinoma of cervix, Diethylstilbestrol(DES).

책임저자 : 김장수

서 론

자궁경부 투명세포암종은 주로 난소, 자궁경부, 질, 광인대(broad ligament)등에서도 발견된다. 1 자궁경부 투명세포암종에서 “투명 세포(clear cell)”는 Scully에 의해 명명되었는데, 풍부한 세포질을 함유한 다양한 세포들이 선강내로 돌출된 “hob-nail” 세포를 보이는 것이 특징이다.¹

질 및 자궁경부에 발생한 투명세포암종은 자궁경

부암종 중에서도 매우 드문 종류로서 모든 1차 자궁경부암의 2~3%에 해당된다.^{2,3}

그 발생은 중신관의 잔재에서 유래된다고 생각되어 왔으나 1970년에 Hebster, Scully등의 보고 이래로 DES나 다른 비스테로이성 난포호르몬 제제와 관련지어 설명되고 있다.^{4,5,6}

본원에서는 DES로 추정되는 약물복용의 모성 과거력을 가진 비교적 드문 자궁경부에서 발생한 자궁경부 투명세포암 1례를 경험하였기에 간단한 문헌 고찰과 함께 보고하는 바이다.

증 례

환 자 : 남 ○ 순, 27세

주 소 : 간헐적인 질출혈.

임신력 : 2-0-0-2

월경력 : 초경은 17세에 있었으며 주기는 30일로 규칙적, 기간은 3일, 양은 중증도였다.

가족력 : 본 환자의 모친이 본 환자를 임신하였을 때 임신초기에 특이한 약물, 특히 DES제제로 추정되는 약물 복용 경력이 있었다.

과거력 : 1996년 아두골반 불균형으로 제왕절개술, 1999년 반복제왕절개술 및 양측난관 결찰술을 시행하였고 그 외 고혈압, 결핵, 당뇨병 등의 과거력은 없었다.

현병력 : 최종월경 시작일은 1999년 10월 8일이었고, 1999년 9월부터 계속적인 질 출혈이 있어 모병원에서 세포진검사상 제5부류 침윤성암(class V, invasive carcinoma)으로 본원 전원 후 질확대경 검사와 자궁경부생검 실시 후 자궁경부암이 의심되어 산부인과로 입원하였다.

이학적 소견 : 입원당시 중증도의 체격으로 전신 상태 및 영양상태는 양호하였고 체중은 55kg이었다. 혈압은 120/80mmHg였고, 맥박은 70회/min, 호흡은 20회/min였으며, 체온은 36.6℃으로 정상범위였다. 안 결막에는 빈혈증세는 없었고 폐, 심장에 특이 소견은 보이지 않았다. 하복부에 압통은 없었고 종물은 촉진되지 않았으며, 사지에는 특이소견 없었다.

내진 소견 : 자궁경부는 심한 미란을 보였으며 촉진상 견고하게 만져졌다. 질벽 및 자궁, 양측자궁부속기, 자궁주위조직에는 특이소견 보이지 않았다.

검사 소견 : 혈액검사상 혈색소 12.6g/dL, 적혈구 용적 33.7%, 백혈구 3,590/mm³, 혈소판 224×103/mm³였으며, 출혈 및 응고시간은 정상이었고 소변검사상 혈뇨 및 단백뇨는 없었다. SGOT/GPT, BUN, creatinine, electrolyte는 정상이었고 SCCA(Squamous cell carcinoma antigen)은 0.4였고, CEA(carinoembryonic antigen)은 1.09mg/mL였고, 흉부방사선 촬영 및 심전도 소견은 정상이었다. 경정맥 신우조영술상 특이소견 없었으며, 대장경 검사와 방광경 검사, 자기 공명 영상술상

에도 특이소견 없었다. 내원시 시행한 착공생검(punch biopsy)상 자궁경부 투명 세포암종으로 판명되었으며 자궁경부 투명세포암종 제1기(Ib)로 결정하였다.

수술 소견 : FIGO 임상병기상 자궁경부암 Ib로 전신마취하에 1999년 11월 7일 광범위 전자궁적출술, 좌측 난소 및 난관 절제술, 차후 방사선 치료를 위해 난소 기능 보존을 위해 우측 난소 전위(transposition)와 양측 임파선 절제술을 시행하였다.

자궁은 정상 크기였으며 자궁 부속기도 정상 소견이었고 골반내 림파절 종대도 관찰되지 않았으며 기타 복강내에서 특이한 소견은 발견되지 않았다.

병리조직학적 소견 : 육안 소견상 자궁 경부 내강을 거의 에워 싸는 장경 5.7cm의 돌출된 종괴가 관찰되었다. 종괴는 자궁 경부벽을 깊이 침윤(침윤 깊이; 2.0/3.2cm)하고 있으며 질점막과 자궁 내막은 깨끗 하였다. 광학 현미경 소견상 풍부하고 투명한 세포질을 갖는 종양 세포가 크고 작은 낭 또는 관상 배열을 이루고 있었으며 핵이 낭 또는 관의 내강으로 돌출하는 형태의 특징적인 "hobnail cell"이 자주 관찰되어 전형적인 투명세포암종의 소견을 보였다. PAS, D-PAS, alcian blue, mucicarmine염색에서 세포질내의 풍부한 glycogen을 확인할 수 있으며 면역조직화 염색상 종양세포의 세포질에서 CEA에 대한 강한 양성반응을 관찰할 수 있었다. 총 59개의 골반

Fig 1 ON opening along the anterior wall, the endocervix shows a protruding 5.7cm-sized tumor nearly encircling the endocervical canal.

Fig 2 The tubulocystic patten of clear cell carcinoma is shown(H&E, X100).

림프절중 좌측 총장골 림프절 1개와 좌측 하복부 림프절 2개에 전이가 있었으며 전이 암종이 림프절 주변 조직까지 침윤되어 있었다.

수술 후 경과 및 추적 관찰 : 수술후 8일째 피부 표면 봉합사를 제거하였고, 12일째 요도관을 제거하였다. 1999년 12월 7일부터 1차 FP(5-FU :1000mg/m², cisplatin 50mg/m²) 항암요법 시행후 2000년 1월 24일 3차 항암요법 시행하였으며 이학적 검사와 SCCA, CEA 등을 이용한 종양 표식자검사 그리고 세포진검사를 이용하여 추적관찰한 결과 종양의 재발을 의심할만한 증거없이 환자상태 양호하였다.

고 찰

자궁경부암종의 5%만이 선암종이고 이중 2~3%만이 투명세포 선암종으로서 1903년에 Robert Meyer가 첫 번째 예를 발표한 이후로 1959년에 Cavamagh가 18례를 발표하였으며 이후로 1966년에 Fawcett, Dockeerty, Hunt 등이 1909년부터 56례를 발표하였다.^{2,8}

질이나 자궁경부에 생긴 투명세포 선암종은 1971년 Herbest 등이 DES의 자궁내 노출과 관계가 있다는 것을 발견하면서 관심을 갖게 되었다.⁹ 그 후 자

Fig 3 The tubules and microcysts are lined by clear cells. Hobnail cells having prominent nuclei appear to be protrude into lumen of neoplastic tubules and cysts are noted(H&E X200)

궁내막이외의 부위 즉 자궁경부나 질에서는 젊은 연령에서 발생이 비교적 많이 보고되었고, 비스테로이성 합성 에스트로겐제제 특히 DES의 자궁내 노출과 관련이 있다는 보고가 있었으나^{10,11} 자궁내막에 발생한 투명세포선암종은 발생빈도가 희소하다.

중신종(mesonephroma)의 조직발생학에 대해서는 여러 견해가 있어 논란의 대상이 되고 있으나 중신관의 잔재와 유사한 선상구조가 존재하고 그들의 양성 상피가 침윤성 암으로 전이되어 콩팥의 투명세포암종과 유사한 양상으로 조직학적 분화가 일어난다는 중신관 기원설과 원발장소가 자궁경부점막으로 Müller씨 상피에서 발생한다는 다른 견해도 있다.^{2,12,13}

질이나 자궁경부에 생긴 투명세포 선암종은 1972년에 91례 중 53례가 질, 38례가 자궁경부에서 발생되었다고 처음 발표하였고 1974년에는 170례 중 100례가 질, 70례가 자궁경부에서 발생되었다고 보고하였다. 1981년에는 429례를 종합하여 발표하였는데 이중 모성과거력이 있는 경우 즉 태내에서 DES에 노출되었던 과거력이 있는 경우가 약 65%에 해당하였으며 DES에 노출되었던 여성의 1000명당 0.14~1.4명이 위험에 노출된다고 보고하였다.¹⁴

1940년에서 1971년 사이에 유산, 임신성 당뇨병,

미숙아 분만, 피임, 자궁내 태아사망, 임신중독증과 같은 문제들을 예방하기 위해 DES 사용한 것이 6백 만명에 이른다. 대조군 연구에서 이와 같은 질병을 예방하는 DES가 적절치 못하다는 것이 증명되었으며 이 약물의 사용으로 자녀 특히 여아의 생식기계에 심각한 합병증을 유발한다.¹⁵

1980년에 DESAD에서 발표되어진 것들과 등록의 다른 여러 연구와 국립암협회의 연구들이 1981년에 국립기관에 의해 발표되었으며,¹² 이것은 1983년에 저널에 발표되었다. 합병증을 자궁내에서 노출된 남아와 여아로 구분해보면 :

남아

생식기 기능부전 (Reproductive dysfunction)
정액감사 이상(Altered semen analysis)
불임 (Infertility)

여아

하부밀러로 (lower müllerian tract)

질선증 (vaginal adenosis)
질과 자궁경부투명세포 선암종 (vaginal and cervical clear cell adenocarcinoma)
자궁경부/질궁결손 (cervical/vaginal fornix defects)
닭벼슬 (Cockscomb (hood, transverse ridge of cervix))
깃 {Collar (rim, hood, transverse ridge of cervix)}
위 폴립 (Pseudopolyp)
자궁경부 발육부전(Hypoplastic cervix)
변경된 질궁 (Altered fornix of vagina)
질결손 (Vaginal defects(exclusive fornix))
불완전 횡중격 (Incomplete transverse septum)
불완전 종중격 (Incomplete longitudinal septum)
상부 밀러로 (Upper müllerian tract)
자궁구조 결손 (Uterine structural defects)
나팔관구조 결손 (Fallopian structural defects)

질과 자궁경부의 발생은 müller관이 하행 성장하여 융합되어가며 그 말단에 müller씨 결절이 형성되고 뇨생식동의 질관과 합쳐지면서 뇨도와 분리된다. 따라서 müller씨 관에서 자궁, 자궁경부, 질상부가 분화되며 뇨생식동에서는 외음부, 질하부가 분화된다.

Cervicovaginal canal의 müller씨 상피가 증식된 후

estrogen의 영향하에 편평상피로 화생(metaplasia)이 일어나는데 DES는 müller씨 상피가 증식되는 단계에서 억제시킴으로서 원주상피가 남게된다.

이와같은 DES에 의한 암종의 발생은 DES를 처음 사용한 시기, 용량, 기간 등이 중요한 인자로 작용하는데 원주상피는 후에 편평상피로 이행되지 못하여 후에 선암종의 기원이 된다. 가장 중요한 것은 처음 사용한 시기로 임신 8주 이전에 복용한 경우에는 70%에서 선증이 발생하고 임신 18주 이후에 복용한 경우에는 발생되지 않았다고 보고하였다.^{4,16}

1971년 불임등록에서 DES에 노출된 여자에서 질과 자궁경부에 생긴 투명세포선암종을 역학적, 임상적, 병리학적 관점에서 조사했다. 임신 12주 이전에 DES 치료를 받았을 경우 암종의 발생도는 더 높아지고 25세이하의 여성에서는 1000명당 0.14~1.4명에 이른다. 3,980명의 Diethylstilbesterol Adenosis (DESAD) project 연구에서는 대조군과 비교해볼 때 질과 자궁경부의 이형성증(dysplasia)과 상피내암종의 빈도가 2~4배의 심각한 증가를 보였다.

질, 자궁경부 변형태를 전자현미경으로 보면 상피의 성숙도는 DES에 노출된 미성숙 편평상피단계에서는 지연되거나 멈추는 것이 보여진다. 이러한 과정에서 이를 성관계나 다수와의 성관계를 맺음으로써 herpes와 papilloma virus에 더 잘 감염되는데 그 결과로 이 형성증과 상피내암종의 비율도 높아진다.¹⁴ 거의 모든 환자에서 궁(fornix)을 제외한 질의 변화가 있었고 거의 대부분에서 불완전 중격이 있었다.¹⁵

호발연령은 자궁경부 편평상피암종이 50.9세이고, 선암종이 52세인 것에 비하여 낮은 20~30대로 보고되었으나 McGee등은 41세, Hameed는 33.4세, William은 50세로 보고하였다. 또한 DES에 노출되었던 경우는 7세에서 30세로 평균 19세이었다.^{3,14,16,17}

증상은 보고된 대부분에서 수 주 또는 수 개월 동안의 질분비물이나 정상 질 출혈을 85% 정도에서 호소하였고, 그 외 동통이 있으며 무증상인 경우가 약 16%에서 발견된다.³ 발생기전에 대해서는 논란이 많았고 과거에는 중신관에서 발생한 종양과 투명세포암종이 조직학상 비슷한 점 때문에 mesonephroma (중신종)이란 단어를 사용했으나 중신관의 퇴화물이 자궁경부에 보이지 않고, 두 병변의 전자현미경 소견이 다르고, 자궁경부종양 중 투명 세포 양상으

로 변형이 자주 관찰된다는 점으로 보아 현재는 müllerian 기원이 적합한 것으로 생각된다.¹⁸

육안적 소견은 양배추모양(cauliflower)과 폴립모양의 외방증식성 종괴가 흔하며 1974년에 발표된 34례의 자궁경부 투명세포암 중 34%가 I기로 외경부에 폴립형 암종괴가 쉽게 발견되었다.

광학현미경 소견은 현미경적 소견은 풍부한 투명한 세포질을 갖는 큰 세포가 미세낭을 이루거나 관상 유두상 또는 관상 배열을 이루며 관이나 낭의강내로 돌출된 "hob-nail"세포가 보이는 것이 특징이다. hematoxylin 염색에서 세포질이 투명하게 보이는 것은 세포질내에 glycogen이 풍부하기 때문이며 이는 전자현미경 검사 또는 glycogen에 대한 특수염색으로 확인할 수 있다. McGee등이 정한 병리소견을 기본으로 한 투명세포암종의 진단적 기준을 살펴보면 ① 병소가 자궁경부 양측에 발견되며 주위의 내경부, 외경부는 정상 소견을 보이며 ② 연속 절편상 중신관 잔재가 발견되며 ③ 내경부 선세포에서는 점액이 발견되지만 중신관 세포에서는 발견이 되지 않으며 ④ 분화된 중신관 요소에서는 기저막이 잘 나타난다.²⁰

치료는 광범위 적출술과 골반내 양측 임파선 절제술을 시행하는데 경우에 따라서 한 개 혹은 두 개의 난소를 남기는 방법이 1기와 일부의 2기에서 사용되었다.

제1기와 제2기의 질투명세포암종은 수술이 효과적이며, 더 진행된 암은 항암 및 방사선 요법이 적절하고 이 외 호르몬 요법이 사용되나 프로게스테론 제제에는 전혀 효과가 없었으며 5-fluorouracil이나 vinca alkaloid 등의 항암제에는 부분적 효과가 있었다.⁷ 림파절 전이는 DES와 관련된 투명세포암종이 편평상피암종보다 국소림파절 전이가 많으며 병의 진행도와 관련되는데 제1기에서는 16% 전이도를 나타내며 전반적인 전이도는 43%이다. 또한 림파절 전이는 예후에 큰 영향을 주는데 림파절 전이가 있었던 예에서 50%가 재발하였고 그 중35%가 사망했으며, 림파절 전이가 없었던 경우는 4%만이 재발해서 2%만이 사망하였다. 이 림파절 전이는 원발병소의 크기와 침윤 정도와 관련되는데 Anderson 등은 원발병소의 크기가 1.5×2cm 이상, 침윤 깊이가 3mm 이상인 경우엔 골반 림파절 전이를 발견할 수 있었다.⁷

Hameed등의 보고에 의하면 DES와 관련되지 않은 투명세포암종이 다른 선암종보다 악성도가 낮고 수술, 방사선 치료에 효과적이어서 예후가 좋다고 보고하였다.^{3,16} DES와 관련된 투명세포암종은 72%가 재발없이 생존하였고 24%가 재발 또는 치료되지 않았고 이중 16%가 사망하였으며 제1기의 5년 생존율은 80%이었다. 재발은 1차 치료후 보통 17개월후에 일어나며 재발장소는 53%가 골반내이고 35%가 폐와 쇄골상부 림파절이다.^{7,14,19}

저자들은 임신초기에 DES로 추정되는 약물 복용의 모성 과거력을 가진 27세의 가정 주부에서 발생한 비교적 희귀한 자궁 경부 투명 세포암종 1례를 발견하였기에 간단한 문헌 고찰과 함께 보고하는 바이다.

- 참고문헌 -

1. Noller KI, Decker DG, Symonds RE, Dockerty MB, and Kurland LT. Clear cell adenocarcinoma of the vagina and cervix: survival data. Am J Obstet Gynecol 1976; 124: 285-8.
2. Fawcett, Dockerty, and Hunt. Mesonephric carcinoma of the cervix uteri. Am J Obstet Gynecol 1966; 95: 1068-70.
3. Hart and Norris. Mesonephric carcinoma. Cancer. 1972; 29: 106.
4. Roth and Hornback. Clear cell adenocarcinoma of the cervix. Cancer. 1974; 34: 1761.
5. Herbst. Clear cell adenocarcinoma of the genital tract in young females. The New England J of Med. 1972; 287: 1259.
6. Pokanzer and Herbst. Stillbestrol in utero. Cancer. 1977; 39: 1892.
7. Herbst. Clear cell adenocarcinoma of the cervix and vagina. Am J Obstet Gynecol 1974; 119: 713.
8. Rose. Cervical adenocarcinoma of mesonephric origin. New England J of Med. 1960; 263: 645.
9. Herbst AL, Ulfelder H, Poskanzer DC. Adenocarcinoma of the vagina: Association of maternal stillbesterol therapy with tumor appearance in young women. N Engl J Med 1971; 284: 878-81.
10. Herbst AL, Norusis MJ, Rosenow PI, Welch WR, Scully RE. An analysis of 343 cases of clear cell. New England J of Med. 1980; 260: 945.
11. Herbst AL, Kurman RJ, Scully RE, Poskanzer DC.

- Clear cell adenocarcinoma of the female genital tract in young females. Registry report N Engl J Med 1971; 287: 1259-64.
12. NCI DES summary. Prenatal diethylstilbestrol(DES) exposure clin Pediatr 1983; 22: 139-43.
 13. Stillman RJ. In utero exposure to diethylstilbestrol : adverse effects on the reproductive tract and reproductive performance in male and female offspring. Am J Obstet Gynecol 1982; 142: 905-21.
 14. Arthur, Herbst. Current status of DES-Exposed. Cancer. 1981; 48: 484.
 15. Stenchever AM, Williamson RA, Leonard J, Karp LE. Possible relationship between in utero diethylstilbestrol exposure and male fertility. Am J Obstet Gynecol 1981; 140: 186-93.
 16. Hameed: Clear cell mesonephric carcinoma of uterine cervix. Obstet Gynecol 1968; 22: 564.
 17. McGee, Cromer, and Greene. Mesonephric carcinoma of cervix. Am J Obstet Gynecol 1962; 84: 358.
 18. Saphir O, Lackerner JE. Adenocarcinoma with clear cells(hypernephroid) of the ovary. Surg Gynecol Obstet 1944; 79: 539-543.
 19. Robboy. Clear cell adenocarcinoma of the vagina and cervix in young females: Analysis of 37 tumors that persisted or recurred after primary therapy. Cancer. 1974; 34: 606.

=국문초록=

젊은 여성에서 질 및 자궁경부에 발생한 투명세포형태의 선암의 경우에는 Diethyl stilbestrol이나 다른 비스테로이드성 난포호르몬 제제와 관련이 있다.

최근 본원 산부인과 교실에서 DES로 추정되는 약물복용 모성과거력을 가진 27세의 가정주부에서 발생한 자궁경부 투명세포암 1례를 경험하였기에 문헌적 고찰과 함께 보고하는 바이다.

중심단어 : 자궁 경부의 투명세포암, Diethylstilbesterol.