

외음부에 발생한 파제트병 1예

한림대학교 의과대학 산부인과 교실

김승용 · 최영길 · 고성균 · 조현진 · 정태범 · 전현아 · 김홍배 · 이근영 · 강성원

=Abstract=

A Case of Paget's Disease of the Vulva

Seung Yong Kim, M.D., Young Gil Choi, M.D., Sung Kyun Ko, M.D.,

Tae Bum Chung, M.D., Hyun Jin Cho, M.D., Hyun A Jun, M.D.,

Hong Bea Kim, M.D., Keun Yung Lee, M.D., Sung Won Kang, M.D.

Department of Obstetrics and Gynecology, College of Medicine, Hallym University, Seoul, Korea

Extramammary Paget's disease(EMPD) of the vulva is an uncommon neoplasm which accounting for 2.5% of all vulvar malignancies and 0.02% of all female cancer. Several hundred cases have been reported worldwide since the first description by sir James Paget in 1874. It generally affects postmenopausal age group and presents high rate of recurrence but the precise incidence remains unclear. Although Paget's disease of the breast and the vulva are histologically similar, their histogenesis and biological behavior are considered to be significantly different and EMPD has generally perceived more benign compared to that of the breast. Four histologic forms of vulvar EMPD have been recognized and treated vulvar EMPD in according to the 4 histologic classification. The high rate of recurrence disease remains a challenge for optimal management. Recently we experienced a case of Paget's disease of the vulva, diagnosed as an intraepithelial Paget's disease preoperatively and underwent radical vulvectomy and superiomedial thigh(SMT) flap, and present with a brief review of literature.

Key Words: Paget's disease, vulva

외음부에 발생하는 파제트병은 매우 드문 질환으로 유방에서 발생하는 파제트병에 비하여 악성 정도가 경미한 암종으로 그 발생기전은 아직까지 확실하지 않다. 1874년 Paget에 의해 처음으로 유방의 파제트병이 기술된 이후 현재까지 약 수백에 정도가 보고되었고¹⁾ 최근에 본 병원 산부인과에서 외음부에 발생한 파제트병 1예를 경험하였기에 간단한 문헌고찰과 함께 보고하는 바이다.

증 례

환 자: 이 0 금, 70세, 무직.

가족력: 특이사항 없음

기왕력: 1979년 고혈압 진단받고 현재 항고혈압제 복용중.

월경력 및 출산력: 초경은 17세, 폐경은 50세, 출산력 3-0-1-3.

현병력: 약 7년 전부터 심한 외음부 소양감이 있었으나 특별한 치료를 받지 않고 지내오다가 소양감이 심해지면서 외음부 주변에 백색과 적색의 병변이 넓어져 1999년 9월3일 대전 개인 산부인과에 방문하여 조직 검사 결과 유방외성 파제트병으로 진단되어 1999년 9월 14일 전원되었다.

초진 소견: 환자의 발육 및 영양 상태는 중등도였으며 혈압은 120/80mmHg, 체온은 36.5°C, 맥박은

72회, 호흡은 20회였다. 다른 특이할 만한 이학적인 소견은 없었으며 좌우 대음순에 백색과 적색의 융기성 피부 병변이 있었고 내진 소견상 자궁은 위축되어 있었으며 자궁 부속기에 특이한 사항은 없었다.

검사소견: 헤모글로빈 11.2g/dL, 헤마토크리트 34.4%, 백혈구는 7800/mm³, 요검사, 간기능 검사, 흉부 X선검사, 심전도 검사 등은 정상이었다.

수술 및 수술 후 경과: 전신마취하에서 병변으로부터 2-3cm 안전선을 두고 광범위 외음부 절제술(radical vulvectomy) 및 우측 상내측대퇴피판술(superomedial thigh flap)을 시행하였으며 술후 13일째 2X2cm의 피열이 생겨 변연절제술 시행 후 술후 15일째 림버그 국소피판술(Limberg flap)을 시행하였으며, 술후 23일째 퇴원하였다.

병리학적 소견

1) 육안적 소견 :

단순 외음부 절제술에 의한 조직은 비교적 경계가 분명하고, 정상 상피보다 두꺼운 백색의 병변이 양측대음순 및 소음순에 광범위하게 분포되어 있으며 병변안에는 홍색의 발진들도 동반되어 있었다.(Fig. 1)

2) 현미경적 소견 :

병변의 변위부에서는 약간 두꺼워진 상피내로, 주변의 편평 상피세포에 비해 크고, 풍부한 세포질, 수포성의 핵과 뚜렷한 호산성의 핵소체를 가진 전형적인 종양세포(파제트 세포)가 관찰되었다. 대부분이 여러 개가 모여 군집을 이루는 소견을 보였다.(Fig. 2) 이들 종양세포들은 특히 상피의 기저부를 따라 배열하는 특징적인 경향을 보였고, 병변의 중심부로 갈수록 종양세포가 상피의 기저부뿐 아니라 상피의 전층에 나타났다. 주된 병변은 표피층에 위치했으나 진피와 경계가 잘 구분되지 않는 병변이 있었으며 진피내로의 침윤이 약 2mm까지 관찰되었다.(Fig. 3) 조직절편의 변연에 침범소견은 없었다.

조직화학적 염색소견상 종양세포들의 세포질내 과립들은 mucicarmine, D-PAS, PAS염색에 양성반응을 나타내어 파제트 세포로 진단되었다.(Fig. 4)

고 찰

외음부에 발생하는 파제트병은 폐경기 이후의 연령에서 호발하는 매우 드물고 비교적 재발율이 높은(약 40%) 암종으로, 정확한 발생빈도는 알려져 있

Fig 1. Photography showing mildly elevated whitish pink discolored lesion of which margin is relatively well demarkated from skin.

Fig 2. Tumor cells have abundant cytoplasm & vesicular nuclei with prominent nucleoli.

Fig 3. Tumor cells nests are located mainly in the suprabasal area or in the entire epidermis. The tumor cell nests infiltrate into the dermis.

지 않으나 1999년 Piura 등의 보고에 의하면 외음부에 생기는 악성종양의 2.5%, 여성에서 생기는 종양의 약 0.02%를 차지한다.²⁾ 1889년 Crocker가 고환과 음경에서 발생한 파제트병을 처음 보고하였고, 1901년 Dubreuwilh가 외음부의 파제트 병을 처음으로 기술하였다. 이러한 외음부 질환들은 1874년 Paget이 처음으로 기술한 유방의 파제트 병과 그 양상이 비슷하다하여 이러한 병명을 가지게 되었다. 현재까지 전 세계적으로 약 수백예가 보고되었다.

외음부에 발생하는 파제트병은 유방조직에서 발생하는 파제트병과 조직학적으로 매우 유사하나 그 발생기전이나 임상 양상은 상당한 차이를 보이고 있다. 유방조직에서 발생하는 파제트병은 대부분이 잠재성의 관내 선암종(intraductal adenocarcinoma)의 표피로의 직접적 침윤이 그 원인으로 알려져 있다. 그러나 외음부 파제트병의 발생기전은 아직까지 논란의 대상이다. 표피에 발생한 파제트 세포의 발생 가능한 가설로는 첫째, 피부선구조(glandular structure)에 생긴 선암(adenocarcinoma)에서 발생한다는 설 둘째, 인접장기(예 : 직장, 자궁경부 등)에 생긴 선암으로부터의 직접 침윤한다는 설 셋째, 미분화된 표피기저세포에서 발생하여 침윤한다는 설이 있다.³⁾

Fig 4. Tumor cells are positive D-PAS stain.

이들중 미분화된 표피기저 세포에서 발생하여 진피나 선으로 침윤한다는 설은 근래 상당히 설득력 있는 가설로 받아 들여지고 있는데 Fetherston과 Friedrich는 전자 현미경을 사용하여 파제트 세포가 다양한 가능성을 가진 기저 상피세포라고 하였다.⁴⁾

파제트 병의 임상적인 특징으로는 폐경기 이후의 노령(60-70세)에서 주로 호발하며 증상의 발현 시기는 58세에서 72세로 평균 64.4세이다.^{2,5)} 드물게 젊은 연령에서도 생길 수 있으나 젊은 여성에서 생긴 경우는 대개 외음부의 편평상피암과 동반된다고 한다. 특히 폐경기 이후의 코카시안 여자에서 많이 발생한다.

대개 증상이 경미하고 서서히 진행하기 때문에 증상의 발현에서 진단까지는 수개월에서 17년까지 다양한데 평균 14.4개월이며 침윤암으로의 가능성은 낮다고 한다.^{2,6,7,8)} 대부분의 외음부 파제트 병은 치모를 함유한 외음부에서 시작되며 비교적 경계가 명확한 다양한 크기의 병변을 나타내며 병변내에 궤양, 인설, 각질화 등이 나타난다. 가장 흔한 증상으로는 소양감, 압통을 동반한 피부병변이 있으며 이외에도 작열감, 쓰라림, 동통, 출혈 및 궤양 등이 있다.

병변은 대개 한쪽 외음부만을 침범하지만, 드물게 외음부의 전체 상피를 침범하는 경우도 있으며 가끔 직장 주변부위나 둔부, 서혜부, 질 안쪽 등으로

침범하는 경우도 있다. 병변의 육안적 소견은 크기는 다양하며 홍색의 습진양 병변을 보이나 때로는 백색각화증이나 궤양성 병변으로 나타나고 융기된 병변이 많다. 육안적으로 보이는 병변보다 실제적인 파제트 병의 범위는 더 크다. 이런 이유로 수술 중 절제된 조직변연으로부터 동결절편을 시행하기도 하나, 임상적 적용이 어려워 널리 사용되지는 않고 있다. 촉진상 병변은 두께가 두껍거나 종양이 만져지는 경우는 동반된 선암의 가능성을 염두에 두어야 한다.

외음부에 발생하는 파제트병은 조직학적으로 네 개의 부류로 나눌수 있는데 1) 상피내 국한된 파제트병: 기저막은 침범없이 파제트 세포가 표피내에 국한된 경우이다. 외음부 파제트병의 약 75%를 차지하며 광범위 병변의 절제술(wide local excision) 또는 단순 외음부절제술(simple vulvectomy)로 치료한다. 2) 미세침윤성 파제트병: 기저막이 파괴되고 파제트 세포가 진피내로 1mm 이내로 침윤된 경우이다. 이 경우는 매우 드물며 치료방법은 1)의 경우와 같다. 3) 침윤성 파제트병: 기저막이 파괴되고 파제트 세포가 진피내로 1mm 이상의 침윤이 있는 경우로 매우 드물다. 광범위 외음부절제술(radical vulvectomy)과 서혜부 임파선 절제술(bilateral groin lymph node dissection)로 치료한다. 저자들이 경험한 증례도 이 경우에 해당되는 것으로 수술중 절제된 조직변연으로부터 동결절편을 시행하여 음성임을 확인하였으나 술후 병리조직학적 소견에서 2mm의 침윤이 관찰되었다. 4) 피하 피부부속기 선암을 동반한 파제트병: 외음부 파제트병의 약 25%를 차지하며 광범위 외음부 절제술과 서혜부 임파선 절제술을 시행한다.^{2,9)}

상피내 파제트병만 있는 경우는 병변의 경과가 비교적 느리며 재발이 잦기는 하나 예후는 좋다. 아포크린선에 선암이 동반된 경우는 질병의 경과가 훨씬 빠르며 주변 림프절이나 다른 장기로의 전이도 가능하여 예후가 나빠 두 질환이 같은 질환의 다른 표현형이라기 보다는 전혀 다른 질환으로 생각되고 있다. 다른 장기, 특히 유방이나 대장, 항문, 자궁경부등의 암이 14-54%(평균 26%)에서 동반되며 이러한 경우에는 5년 생존율은 29%라는 보고가있고 피부 부속기 선암의 빈도도 0-50%까지 다양하다. 따라서 파제트병을 가진 환자에서는 다른 종양

의 증상이 있는지 주의 깊게 관찰해야 하며 치료 전에 다른 장기에 동반된 악성종양이 있는지 면밀한 검사를 해야 할 필요성을 제기하였다.^{8,10-13)}

진단은 생검에 의한 병리조직학적이 소견에 의하며 진단을 위한 조직생검은 미세흡인침생검을 주로 사용하며 촉진으로 병변의 깊이가 깊은 곳이나 종양이 형성되어 있는 부위를 생검한다.

파제트병의 특징적인 병리학적 소견으로는 두껍고 표피중식증을 보이는 상피내에 특징적인 파제트 세포들의 무리를 관찰할수 있다. 파제트 세포의 특징으로는 Hematoxilin & Eosin 염색에 나타나는 다수의 크고 창백하고 수포성 세포질을 가진다. 세포질내 풍부한 mucin을 함유하고 있어 Mucicarmine이나 Alcian blue염색에 양성이며 파제트 세포는 기저막에서 각질층까지 광범위하게 나타나며 아포크린한선내나 포낭 주위까지 나타날 수 있다. 전형적인 파제트 세포가 빠져 나온 것이 보이면 침윤성 암으로 진단할 수 있다.⁸⁾ 병소가 피부 전층에 침범하면 각화증과 부전각화증을 일으킨다. 캔디다증, 습진, 피부염등의 양성질환과 감별해야 하고 육안적 소견으로 파제트병을 의심할 수는 있지만 정확한 진단을 위해서는 조직학적 검사를 하는 것이 필수적이다.¹⁴⁾

치료는 병변의 조직생검과 검사를 한 후 조기 수술을 하는 것이 가장 좋다. 위에서 언급한 바와같이 네 개의 부류에 따라 수술한다. 그러나 육안적으로는 정상으로 보이는 피부 조직까지도 파제트 세포가 존재하기 때문에 비교적 안전한 절제연을 두는 것을 권장하는 경향이다.¹⁵⁾ 그리고 파제트병의 재발률이 높기 때문에 수술후의 추적 관찰이 매우 중요하다.

높은 재발율과 절제연의 상태에 관해서는 여러 다른 보고가 있어 1990년 Curtin 등은 절제연의 상태와 재발에는 연관성이 없음을 보고한 반면,¹⁶⁾ 1986년 Stancy 등은 절제연 양성인 경우에서 재발이 잦았다는 보고를 하여 아직까지 논란이 되고 있으나 안전한 절제연을 두고 수술하는 것을 권장하는 경향이다.¹⁵⁾ 본 증례에서는 수술중 조직변연으로부터 동결절편을 시행하여 음성임을 확인 하였다.

수술 후 재발된 환자와 수술이 불가능한 환자에 대하여 아직까지 확정된 요법은 없다. 재발의 경우 일차적인 치료와 같은 방법으로 광범위절제술을 시

행할수 있으며 항암제 치료로는 1) CAP(cyclophosphamide, adriamycin and cisplatin), 2) cisplatin and 5-fluorouracil, 3) carboplatin and 5-fluorouracil, 4) vincristine and cisplatin, 5) 5-fluorouracil 단독요법 등이 있다. 또 다른 저자들은 bleomycin의 종양내로 직접 투여와 국소 5-FU(fluorouracil) 연고의 도포를 시도해 수술적 치료의 대안으로 항암제의 효과를 보고한바 있다.^{3,9,17,18)} 다른 한편, 1992년 Besa 등은 50-55Gy의 방사선치료를 시도하여 수술만 시행한 경우는 25%에서 재발한 반면 수술후 방사선치료를 받은 군에서는 한 명도 재발하지 않았으며 수술적 치료 없이 방사선치료만을 받은 환자군에서도 병변이 상피내에만 국한되어 있었던 경우는 3명 모두에서 재발 없이 60개월까지 추적 조사하여 방사선치료의 효과를 입증하였다는 보고도 있다.¹⁹⁾ 그러나 국소 5-FU 연고 도포나 국소 방사선 조사 등의 치료방법의 유용성에 대해서는 아직까지 논란의 대상이다.

예후를 결정하는 인자는 임파선의 전이 유무와 침윤성 여부 및 피하 피부부속기 선암의 동반 여부이다. 상피내 파제트 병은 예후가 매우 좋아서 Feuer 등은 16예를 5년 추적조사한 결과 사망자가 한 사람도 없었다고 보고하였으나²⁰⁾ 비교적 높은 재발율(약 40%)과 다른 병변으로의 악성전이가 일어날 수 있으므로 장기간 추적관찰이 중요하다. 침윤성 파제트 병 및 하부에 선암을 동반하는 경우는 예후가 나빠서 Bohm과 McMorris는 침윤성 병변의 5년 생존율을 29%로 보고하였다.¹¹⁾

결 론

저자들은 최근 한림대학교 산부인과교실에서 외음부에 발생한 파제트병 1예를 경험하였기에 문헌고찰과 함께 보고하는 바이다.

- 참고문헌 -

1. Fishman DA, Chambers SK, Schwarts PE, Kohom EI, Chambers JT. Extramammary Paget's disease of the vulva. *Gynecol Oncol* 1995; 56: 266-70.
2. Piura B, Rabinovich A, Dgani R. Extramammary Page-

- t's disease of the vulva : report of five cases and review of the literature. *Gynecol Oncol* 1999; 20(2): 98-101.
3. Sitakalin C, Ackerman AB. Mammary & extramammary Paget's disease. *Am J Demato* 1995; 7: 335-40.
4. Fetherston WC, Friedrich EG Jr. The origin and significance of vulva Paget's disease. *Obstet Gynecol* 1972; 39: 735-44.
5. Tsai CW, Lin HH, Chang DY, Huang SC. Paget's disease of the vulva : report of five cases. *Acta Obstet Gynecol Scand* 1996; 75: 946-9.
6. Suzanne Bergen, Philip J Disaia, Shu Y Liao, Michael L Berman. Conservative management of extramammary Paget's disease. *Gynecol Oncol* 1989; 33: 151-6.
7. Tsukada Y, Lopec RG, Fago JJ. Paget's disease of the vulva. A clinicopathologic study of 8 cases. *Obstet Gynecol* 1975; 45: 73-7.
8. Hart WR, Millman JB. Progression of intraepithelial Paget's disease of the vulva to invasive carcinoma. *Cancer* 1977; 40: 2333-7.
9. Piura B, Vardy D, Meirovitz M, Cohen Y, Yanai-Inbor I. Extramammary Paget's disease recurring on the skin of the lower abdomen and entire right leg two and half years after simple vulvectomy for minimally invasive Paget's disease of the vulva. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 1998; 76: 217.
10. Vulvar cancer. ACOG Technical Bulletin Number 186-November 1993. *Int J Gynecol Obstet* 1994; 44: 79-86.
11. Boehm F, McMorris J. Paget's disease and apocrine gland carcinoma of the vulva. *Obstet Gynecol* 1971; 38: 185-92.
12. Lee SC, Roth LM, Ehrlich CE, Hall JA. Extramammary Paget's disease of the vulva : A clinicopathologic study of 13 cases. *Cancer* 1977; 39: 2540-9.
13. Deppe G, Lawrence WD. Vulvar dystrophy and neoplasia. Female genital cancer, 1th ed. New York : Churchill Livingstone, 1988; 231-3.
14. Bacchi CE, Goldfogel GA, Greer BE, Gown AM. Paget's disease and melanoma of the vulva. Use of a panel of monoclonal antibodies to identify cell type and to microscopically define adequacy of surgical margins. *Gynecol Oncol* 1992; 46: 216-21.
15. Stancy D, Burrell MO, Franklin EW III. Extramammary Paget's disease of the vulva and anus : use of intraoperative frozen-section margins. *Am J Obstet Gynecol* 1986; 155: 519-23.
16. Curtin JP, Rubin SC, Jones WB, Hoskins WJ, Lewis JL. Paget's disease of the vulva. *Gynecol Oncol* 1990; 39: 374-7.
17. Voigt H, Bassermann R, Nathrath W. Cytoreductive combination chemotherapy for regionally advanced unresectable extramammary Paget carcinoma. *Cancer*

- 1992; 70: 704-8.
18. Sillman FH, Sedis A, Boyee JG. A review of lower genital intraepithelial neoplasia and the use of topical 5-fluorouracil. *Obstet Gynecol Surv* 1985; 40: 190-220
19. Besa P, Rich Ta, Delclos L, Edward CL, Ota DM, Wharton JT. Extramammary Paget's disease of the perineal skin : Role of radiotherapy. *Int J Radiation Oncology Biol Phys* 1992; 24: 73-8.
20. Feuer GA, Shevchik M, Calanog A. Vulvar Paget's disease : The need to exclude and invasive lesion. *Gynecol Oncol* 1990; 38: 81-9.

국문초록

외음부에 발생하는 파제트병은 매우 드문 질환으로 1874년에 유방의 파제트병이 기술된 이후 전 세계적으로 수백에 정도가 보고되고 있으며 그 발생빈도는 외음부에서 발생하는 악성종양의 약 2.5%이며 여성에서 생기는 종양의 약 0.02%를 차지하는 것으로 알려져 있다.

대부분은 폐경기 이후의 노령에서 호발하며 재발율이 높은 암종으로 유방조직에 발생하는 파제트병과 조직학적으로는 매우 유사하나 그 발생기전과 임상 양상은 상당한 차이를 보이며 악성의 정도는 유방의 파제트병에 비해 경미한 것으로 알려져 있다. 외음부 유방외 파제트병은 조직학적으로 네 부류로 나눌수 있으며 이에 따라 처치가 필요하다. 높은 재발율은 수술후의 추적관찰이 중요하며 앞으로의 적절한 처치에 대한 연구가 필요하리라 생각한다.

저자들은 최근 본원에서 외음부에 발생한 파제트병 1예를 경험하였기에 이에 관한 문헌적 고찰과 더불어 보고하는 바이다.