

자궁경부와 자궁내막에 발생한 다발성 원발성 악성종양 1예

경상대학교 의과대학 산부인과학교실, 해부병리학교실*
장인석 · 이정희* · 신정규 · 이순애 · 이종학 · 백원영

Multiple Primary Malignant Neoplasm Involving the Uterine Cervix and the Endometrium

In Suk Chang, M.D., Jeong Hee Lee, M.D.*, Jeong Gyu Shin, M.D., Soon Ae Lee, M.D.,
Jong Hak Lee, M.D., Won Young Paik, M.D.

Department of Obstetrics and Gynecology, Pathology*, College of Medicine,
Gyeongsang National University, JinJu, Korea

Multiple primary malignant neoplasm means that more than 2 cancers are independently developed in one individual. The incidence of multiple primary malignant neoplasm is increasing gradually due to accurate cancer registry, earlier diagnosis and treatment and increased exposure to carcinogen. Multiple primary malignant neoplasm, however, involving the uterine cervix and the endometrium has been regarded as a rare entity.

We experienced a rare case of multiple primary malignant neoplasm involving the uterine cervix and the endometrium and report with brief review of literatures.

Key Words : Multiple primary malignant neoplasm, Cervical cancer, Endometrial cancer

서 론

다발성 원발성 악성종양(multiple primary malignant neoplasm)은 한 개체에 서로 종속관계가 없는 두 개 이상의 다른 암이 동시에 혹은 시간을 달리하여 발생하는 경우를 말한다.

다발성 원발성 악성종양은 1889년 Theodore Billroth¹에 의해 처음 보고된 이래로 점차 발병률이 증가되어 왔는데 그 이유는 암환자의 등록 및 통계가 정확해졌고, 암치료법의 발전으로 수명이 연장되었으며, 진단 방법의 개선으로 이차암의 발견 빈도가 높아졌으며, 발암 물질에 대한 노출이 증가되었기 때문이라고 생각된다.

다발성 원발성 악성종양은 전체 악성 종양의 약 3.3~6.8%이며,^{2,3} 여성 생식기의 다발성 원발성 악성종양은 전체 다발성 원발성 악성종양의 약 1~6%으로

알려져 있다.^{4,5} 이 중 자궁경부와 자궁내막에 동시에 발생한 다발성 원발성 악성종양은 매우 드문 것으로 보고되어 있다.^{3,6}

저자들은 희귀한 증례인 원발성 자궁경부암과 원발성 자궁내막암이 동시에 발생한 1예를 경험하였기에 문헌 고찰과 함께 보고하는 바이다.

증 례

환 자 : 황○주, 39세, 가정 주부

주 소 : 성교후 질출혈 및 우하복부 통증

분만력 : 2-0-3-2

월경력 : 주기는 28일, 규칙적, 지속기간은 3-4일, 월경량은 중등도였다.

과거력 : 특이 소견 없음.

가족력 : 특이 소견 없음.

현병력 : 내원 2주 전, 약 3차례 정도 발생한 우하복부 동통을 동반한 성교 후 출혈을 주소로 개인 병원을 방문하여 자궁경부 조준생검(punch biopsy)을 시행 받았으며, 그 결과 자궁경부 상피내암으로 진단 받은 후 본원 산부인과에 내원하였다.

이학적 소견 : 골반 내진 소견상 자궁은 정상 크기였으며, 자궁경부에 경도의 미란이 관찰되었다. 양측 부속기는 촉진되지 않았으며, 외음부, 질은 정상 소견이었으며, 직장 수지 검사상 특이 소견은 없었다.

검사 소견 : 환자는 신장 156 cm, 체중 56 kg이었으며 혈색소는 13.2 g/dL, 적혈구 평균 용적은 39%, 혈소판은 $213,000/\text{mm}^3$, 백혈구는 $8,300/\text{mm}^3$ 이었다. 전해질 검사 및 혈액응고 검사, 소변 검사, 심전도 소견, 흉부 X-선 소견은 모두 정상이었다. 내원시 시행한 자궁경부 원추생검에서는 미세 침윤성 편평세포암으로 진단되었다.

골반 단층 촬영 소견 : 골반 단층 촬영 소견상 자궁 및 양측 부속기는 정상이었으며, 골반내 임파선의 비대나 복수 및 수신증은 없었고 자궁주위조직의 침윤 소견도 관찰되지 않았다.

수술 소견 : 전신마취하에 하복부 정중앙 절개로 개복 후 전자궁절제술을 시행하였다. 자궁은 약간 커져 있었으며 양측 부속기에는 특이 소견은 관찰되지 않았다. 자궁주위조직의 침윤소견은 관찰되지 않았고 복수 및 골반내 임파선의 비대는 없었으며 주위 장기의 전이 소견은 관찰되지 않았다.

병리학적 소견

1) 육안적 소견 : 자궁의 크기는 $10 \times 8.5 \times 4 \text{ cm}$ 으로 이전에 자궁경부원추생검이 시행되어 자궁경부는 일부가 남아 있었으나 뚜렷한 종괴는 관찰되지 않았다. 자궁내막 하부와 자궁경부 상부에 걸쳐서 표면에 국한된 내증식성 종괴가 관찰되었으며, 육안소견상 침윤 깊이는 최고 5 mm 정도였다.

2) 현미경적 소견 : 자궁경부에서 편평세포암종(squamous cell carcinoma)이 관찰되었다. 종양세포는 대개 정상 기질과 경계가 좋은 비침윤성이었으나, 일부에서는 주위 기질부로 침윤을 하고 있는 미세 침윤성 암종(microinvasive carcinoma)이었다. 정상 선구조를 따라서 종양세포가 뻗어나가는 모습도 관찰되었다(Fig. 1).

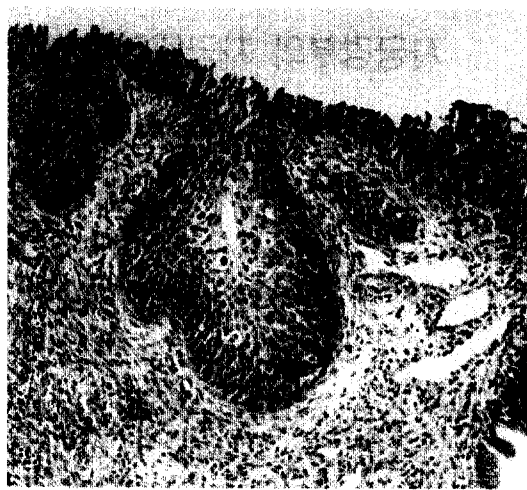


Fig. 1. Microinvasive squamous cell carcinoma showing irregular tongue-like stromal invasion and glandular extension of tumor cells (H & E, $\times 100$).

자궁내막에서는 자궁내막선암종(adenocarcinoma)이 관찰되었는데 이 병변은 자궁경부 상층까지 뻗어 있었다. 종양은 분화가 좋은 세포들이 단층 또는 중층으로 배열한 선으로 구성되어 있었으며, 주변 자궁근층으로 불규칙하게 침윤하는 소견이 관찰되었다(Fig. 2). 선구조는 복잡하게 분지하는 양상을 보여주었다(Fig. 3).



Fig. 2. Well differentiated endometrial adenocarcinoma showing irregular invasion into adjacent myometrial smooth muscle cells (H & E, $\times 100$).



Fig. 3. Well differentiated endometrial glands showing stratification and irregular complex branching (H & E, $\times 200$).

수술 후 치료 및 경과 : 수술 후 환자의 상태는 양호하였고 수술 후 8일째 퇴원하였다. 수술 후 21일째부터 방사선 치료(총용량: 5040 Rads, 횟수: 28회)를 시작하였으며, 현재까지 골반 진찰상 자궁내막암 및 자궁경부암의 재발의 증거 없이 5년 이상 생존하였으며 추적관찰 중이다.

고 찰

다발성 원발성 악성종양이라 함은 두 개 이상의 악성종양이 동일 환자에서 발생한 경우를 말하며, 특히 일차암이 진단된 후 이차암이 진단되기까지의 기간이 일정기간(6개월 혹은 1년) 이내일 경우 동시성(synchronous), 그 이상이면 이시성(metachronous)으로 분류한다.^{6,7}

다발성 원발성 악성종양의 진단기준은 처음 1889년 Billroth에 의해 제시되었고 그 진단기준은 1) 개개의 암은 상이한 조직학적 형태를 가져야 하고, 2) 개개의 암은 분리되고 서로 다른 기관에서 발생하여야 하며, 3) 개개의 암은 각각의 전이를 유발해야 한다는 내용을 제안하였다.¹ 이후 여러 저자들에 의해 여러 형태의 다발성 원발성 악성종양이 보고되었으며 그 발생 빈도는 점차 증가하였다. 1932년 Warren과 Gates는 문헌 고찰을 통하여 1,259명의 다발성 원발성 악성종양 환자에 대한 자료를 수집하였으며, 다발성 원발성 악

성 종양의 첫 보고 후 기하급수적인 수적 증가를 나타내었다.⁸ 이들은 Billroth의 진단 기준을 보완하여 실용적이며, 사실적인 다발성 원발성 악성종양의 진단 기준을 제안하였는데 1) 각 종양은 조직학적으로 분명한 악성 종양이어야 하고, 2) 각 종양은 별개의 것이어야 하며, 3) 한 종양이 다른 종양에서 전이되었을 가능성이 완전히 배제되어야 한다는 것을 그 내용으로 하고 있다.⁸ 하지만 이러한 분류도 multicentric cancer와 multiple primary cancer 사이의 적용의 문제가 발생함으로써 1977년 Moertel은 다발성 원발성 악성종양의 기능성 분류를 제안하였다(Table 1).⁹ 본 증례는 자궁경부와 자궁내막에 악성 종양이 동시에 진단됨으로써 Moertel의 분류에 의하면 multiple primary malignant neoplasms of different tissues or organs에 해당한다고 할 수 있다.

Table 1. Classification of multiple primary malignant neoplasms

- I. Multiple primary malignant neoplasms of multicentric origin.
 - A. The same tissue and organ.
 - B. A common, contiguous tissue shared by different organs.
 - C. The same tissue in bilaterally paired organs
- II. Multiple primary malignant neoplasms of different tissues or organs.
- III. Multiple primary malignant neoplasms of multicentric origin plus a lesion (s) of a different tissue or organ.

전체 악성 종양 중 외과 영역에서 발생한 다발성 원발성 악성종양의 발생 빈도는 국내의 경우 1970년 김 등은 0.35%, 1984년 윤 등은 0.74%, 1999년 구 등은 1.43%로 증가하고 있는 추세이다.¹⁰⁻¹² 다발성 원발성 악성종양의 증가 추세는 최근 우리나라와 생활 습관이 비슷한 일본도 유사한데 보고된 바에 의하면 다발성 원발성 악성종양의 발생률이 1962년 3%에서 1985년 8%로 증가하였다고 하였다.¹³ 이와 같이 다발성 원발성 악성종양은 첫 보고 이래로 점차 발병률이 증가되어 왔는데, 빈도 증가의 원인으로는 암환자의 등록 및 통계가 정확해졌고, 암치료법의 발전에 의하여 수명이 연장되었으며, 진단 방법의 개선으로 이차암의 발견 빈도가 높아졌음을 들고 있다. 또한 평균 수명의 연장에 의한 인구의 증가, 항암 관련 약제 및 면역 억제제의 투여, 방사선 조사에 의한 발암 효과 등도 다

발성 원발성 악성종양의 발생을 증가시켰을 것이며, 최근 발암성 물질의 노출 증가와 발암제에 대한 감수성의 증가 등도 그 이유가 될 것으로 생각된다.

여성 생식기에서 다발성 원발성 악성종양이 발생하는 이유에 대해서, Woodruff 등은 synchronous 유형의 다발성 여성 생식 종양은 발생학적으로 유사한 조직이 동시에 호르몬이나 동일한 발암물질의 영향을 받았기 때문이라고 하였으며,¹⁴ Sica 등은 호르몬 수용체, 특히 에스트로젠 수용체의 공유가 다발성 원발성 악성종양의 발생을 유발하였을 것이라고 설명하고 있다.¹⁵

다발성 원발성 악성종양 중 여성 상부 생식기에서 악성종양이 동시에 발견되는 경우는 자궁내막과 난소에서 동시에 발생하는 것이 가장 흔한 것으로 보고되고 있는데 Annegers & Malkasian은 자궁체암 환자의 2%에서 난소암이 동시에 발생하였다고 하였으며,¹⁶ Silverman 등은 난소암 환자의 3.8%에서 난소암과 자궁체암이 동시에 발견되었다고 보고하였다.¹⁷ 이에 비하여 자궁경부암과 자궁내막암이 동시에 발생한 경우는 매우 드물어서 Moertel은 Mayo clinic에서 10년간 발생한 다발성 원발성 악성종양 환자 921명을 대상으로 분석한 바에 의하면 이 중 자궁경부암과 자궁내막암이 동시에 합병된 경우는 단지 4예에 불과하다고 보고하였다.³ 또한 국내 보고에 의하면 전 등은 19년간 자궁경부암으로 진단된 환자 중 20명에서 다발성 원발성 악성종양이 발견되었고 이들 가운데 8예에서 자궁에 이차암이 발생하였는데 자궁내막암이 동반된 경우는 1예였다고 보고하였다.¹⁸

자궁경부암의 발생 이후 이차암이 증가하는가에 대해서는 논란의 여지가 있다. Newell 등에 의하면 자궁경부암이 발생하였을 때 이차적으로 자궁체부에 원발성 악성종양이 발생할 비교 위험도는 1.3이며, 자궁체부암이 발생하였을 때 이차적으로 자궁체부에 다른 원발성 악성종양이 발생할 비교 위험도는 1.1로 두 경우 모두 위험도가 다소 증가하나 통계학적인 의의는 없다고 하였다.¹⁹ 하지만 자궁경부암이 발생한 후 구강암, 폐암과 방광암이 발생할 비교 위험도는 각각 5.3, 6.3, 6.5 등으로 증가한다고 보고하였으며,¹⁹ Schoenberg 등도 자궁경부암이나 자궁내막암이 발생한 후에 직장암의 발생빈도가 두 배 이상 증가한다고 하였다.⁴ 그러나 Tominaga 등에 의하면 자궁경부암 환자의 경우에 있어서 정상 여성에 비하여 이차암의 발생위험은 증가하지 않는다고 하였다.²⁰

본 증례에서 저자들은 비교적 젊은 나이의 환자에서 자궁경부 미세침윤 평형세포암의 진단하에 전자궁절제술을 시행하였으며 수술 후 병리조직검사에서 우연히 자궁내막암을 진단하게 되었다. 조직병리학적으로 자궁경부는 squamous cell carcinoma인데 비하여 자궁내막은 well differentiated adenocarcinoma로 cell type이 상이하였다. 이 증례에서는 다행히 두 악성종양 모두 초기 병기에 수술로서 치료되었지만, 환자의 나이가 젊고 자궁경부 조준생검 소견상 자궁경부 상피내암으로 진단되었기 때문에 자궁경부 원추생검술로 일차적인 치료를 종료하였다면 자칫 자궁내막암을 간과하는 오류를 범했을 가능성이 있었을지도 모른다.

최근 다발성 원발성 악성종양 빈도의 상승을 고려해 볼 때 자궁경부 상피내암이 진단된 경우에도 치료 전 골반 내진 및 골반 초음파 검사 등을 통한 자궁내막과 자궁 부속기 등의 평가를 소홀히 해서는 안되며 동반질환 가능성이 의심될 경우 자궁내막생검, 골반 단층촬영 등의 적극적인 진단 검사를 시행하여 다발성 원발성 악성종양에 대한 진단이 필요하리라 사료된다. 또한 단독으로 자궁경부 상피내암이 진단되어 원추생검술 등의 방법으로 치료가 종결된 경우에도 정기적인 외래추적검사를 통해 이차암의 발생을 조기 진단하는데 관심을 가져야 할 것이다.

참고문헌

1. Billroth T. Die allgemeine Chirurgische Pathologie und Therapie, 14 Aufl. Berlin, G. Reimer. 1889; p908.
2. Warren S, Ehrenreich T. Multiple primary malignant tumors and susceptibility to cancer. Cancer 1944; 4: 554-70.
3. Moertel CG, Dockerty MB, Baggenstoss AH. Multiple primary malignant neoplasms. Cancer 1961; 14: 221-30.
4. Schoenberg BS, Greenberg RA, Eisenberg H. Occurrence of certain multiple primary cancers in females. J Natl Cancer Inst 1969; 43: 15-32.
5. Matlock DL, Salem FA, Charles EH, Savage EW. Synchronous multiple primary neoplasms of the upper female genital tract. Gynecol Oncol 1982; 13: 271-7.
6. Rose PG, Herterick EE, Boutselis JG, Moeshberger M, Sachs L. Multiple primary gynecologic neoplasms. Am J Obstet Gynecol 1987; 157: 261-7.
7. Axelrod JH, Fruchter R, Boyce JG. Multiple primaries among gynecologic malignancies. Gynecol Oncol 1984; 18: 359-72.
8. Warren S, Gates O. Multiple primary malignant tumors.

- Am J Cancer 1932; 16: 1358-414.
9. Moertel CG. Multiple primary malignant neoplasms: historical perspectives. Cancer 1977; 40: 1786-92.
 10. 김철기, 장종원. 다발성 원발성 악성종양. 대한외과학회지 1970; 12: 63-71.
 11. 윤혜근, 김진복. 다발성 원발성 악성종양. 대한외과학회지 1984; 26: 1-9.
 12. 구대진, 윤대성, 이재정, 박철재. Multiple primary cancer 65예의 임상고찰. 대한외과학회지 1999; 56: 137-42.
 13. Kobayashi Y, Arimoto H, Watanabe S. Occurrence of multiple primary cancer at the National Cancer Center Hospital, 1962-1989. Jpn J Clin Oncol 1991; 21: 233-51.
 14. Woodruff JD, Solomon D, Sullivant H. Multifocal disease in the upper genital canal. Obstet Gynecol 1985; 65: 695-8.
 15. Sica V, Nola E, Contieri E, Bova R, Masucci MT, Medici N, et al. Estradiol and progesterone receptors in malignant gastrointestinal tumors. Cancer Res 1984; 44: 4670-4.
 16. Annegers JF, Malkasian GD Jr. Patterns of other neoplasia in patients with endometrial carcinoma. Cancer 1981; 48: 856-9.
 17. Silverman BB, O'Neill RT, Mikuta JJ. Multiple malignant tumors associated with primary carcinoma of the ovary. Surg Gynecol Obstet 1972; 134: 243-8.
 18. 전영숙, 김병택, 이경화, 최석철, 김종훈, 김병기, 등. 자궁경부암 환자에서 발생한 다발성 원발 악성종양의 임상적 고찰. 대한산부회지 1997; 40: 1999-2007.
 19. Newell GR, Krementz ET. Multiple malignant neoplasms in the Charity Hospital of Louisiana Tumor Registry. Cancer 1977; 40: 1812-20.
 20. Tominaga K, Koyama Y, Sasagawa M, Obata N, Kamata H, Yamaguchi E, et al. A follow-up study of patients with cervical cancer after resection, with special emphasis on the incidence of second primary cancers. Gynecol Oncol 1995; 56: 71-4.

국문초록

다발성 원발성 악성종양(multiple primary malignant neoplasm)은 한 개체에 서로 종속관계가 없는 두 개 이상의 다른 암이 동시에 혹은 시간을 달리하여 발생하는 경우를 말하며 처음 보고된 이래로 악성종양에 대한 진단 및 치료법의 발달에 따른 평균 수명의 연장으로 그 빈도가 점차 증가하는 추세를 보이고 있다. 이 중 여성 생식기의 다발성 원발성 악성종양은 전체 다발성 원발성 악성 종양의 약 1~6%로 알려져 있으며 이 중 자궁경부와 자궁내막에 동시에 발생한 다발성 원발성 악성종양은 매우 드문 것으로 알려져 있다.

저자들은 자궁경부와 자궁내막에 동시에 발생한 다발성 원발성 악성종양을 경험하였기에 문헌 고찰과 함께 보고하는 바이다.

중심단어 : 다발성 원발성 악성종양, 자궁경부암, 자궁내막암