

난소암으로 인한 악성 흉막삼출증을 흉막경화요법으로 완전 관해한 1예

인하대학교 의과대학 산부인과학 교실, 병리학 교실*

한상훈 · 노인화 · 황태율 · 홍 표 · 최길웅 · 이정현 · 민수기*

이지영 · 조 숙 · 이우영

=Abstract=

A Case of Malignant Pleural Effusion Treated by Chemical Pleurodesis in Ovarian Carcinoma.

Sang Hun Han M.D., In Hwa No M.D., Tae Youl Hwang M.D.,
Pyo Hong M.D. Kil Ung Choi M.D. Jeong Hun Lee M.D.,
Soo Kee Min M.D*., Ji young Lee M.D, Sook Cho M.D.,
Woo Young Lee M.D.

*Department of Obstetrics and Gynecology,
Department of Pathology College of Medicine, Inha University, Korea*

Carcinomas of the lung, breast and lymphoma account for approximately 75% of malignant pleural effusions and the metastatic ovarian carcinoma is the fourth leading cause of malignant pleural effusions.

The diagnosis of a malignant pleural effusion is established by demonstrating malignant cells in the pleural fluid or in the pleural biopsy.

Chemical pleurodesis should be considered in cases of patients with malignant pleural effusion, who were not responded with systemic chemotherapy.

We experienced a case of malignant pleural effusion treated by chemical pleurodesis, which was developed in a patient with ovarian carcinoma and we report it with the brief review of literatures.

Key words : Malignant pleural effusion, Metastatic ovarian carcinoma, Chemical pleurodesis

I. 서 론

악성 흉막삼출증은 폐암, 유방암 그리고 임파종에서 75% 이상이 발생하며, 전이성 난소암으로 인한 악성 흉막삼출증은 4번째로 많은 빈도를 나타내

며 약 4-7%를 차지한다.¹ 악성 흉막삼출증이 발생 시 평균 생존기간은 1년을 넘지 못하여 예후가 나쁜 것으로 알려져 있으며, 전이성 난소암으로 인한 발생 시 평균 생존기간은 약 9개월로 알려져 있다.²

저자들은 8년전에 난소암 stage IIIc로 진단되어 치료받고, 추적관찰중 흉막삼출증이 발생한 환자에서 시행한 흉막 조직 검사상 악성 선암종이 발견되어 Doxycycline으로 흉막경화요법 시행 후 증상의

호전 및 완전 관해된 환자 1예를 경험하였기에 문헌 고찰과 함께 보고하는 바이다.

II. 증 례

환 자 ; 박O순, 52세

주 소 ; 1개월 전부터 발생한 마른기침, 흉통, 호흡곤란

산과력 ; 2-0-1-2

월경력 ; 초경은 16세, 정상 월경주기였으며, 41세 때 수술적 폐경되었다.

가족력 ; 가족 중에 암종의 병력이나 증거는 없었다

과거력 ; 상기 환자는 1991년 11월 난소암으로 진단되어 전 자궁 적출술, 양측 부속기 절제술, 골반 내 림프절과 대동맥 주위 림프절 절제술, 망절제술, 충수절제술 시행하여 stage IIIc 진단 받은 후, 1991년 11월부터 1992년 5월까지 PAC(cisplatin, adriamycin, cyclophosphamide) 항암치료 6회 후 PC(cisplatin, cyclophosphamide) 항암치료 2회를 시행하였다. 1차 항암치료 후 이차 추시 수술(second look operation)을 거부하여 경화요법으로 전 복부 방사선 치료를 받았다. 그 후 환자는 경과 관찰 도중 1996년 6월 초, 질절단부에서 피사성 조직이 발견되어 질확대경하 착공 생검에서 전이성 질암 소견 보였고, 그 조직소견은 5년전 난소암의 조직 소견과 일치한 소견을 보였다. 이때 복부 및 골반 CT소견에서 다른 곳의 전이는 보이지 않았다. 1996년 6월 말 시험개복술을 실시하여 복강내 조직 생검과 질절단부 제거술을 시술받았으며, 수술 소견상 질전단부 외의 복강내 다른 곳으로 전이된 소견은 없었다.

수술후 1996년 7월부터 11월까지 TC 항암치료(Taxol-175mg/m², carboplatin-350mg/m²) 6회 시행하였고, 그 이후 Tamoxifen 40mg/day로 호르몬 치료하면서 일상 생활에 불편함이나 특별히 재발되는 소견은 보이지 않았다.

현병력 ; 1999년 1월 말경부터 기침, 흉통, 호흡곤란이 발생하여 1999년 2월말본원에 내원하였으며, 이때 시행한 흉부 X-선 검사상 흉막삼출증이 발견되었다. 좌측 흉막천자술을 실시하여 얻은 세포진 검사와 흉막 조직검사 결과에서 전이성 선암종

이 발견되었으며, CA125는 134U/ml 이었다. 이때 시행한 대장 내시경 검사는 정상이었다. 1999년 3월 초 매일 Topotecan 2.3mg(1.5mg/m²/day)으로 5일 동안 항암치료 하였으나, 기침, 흉통, 호흡곤란 등의 증상은 호전되지 않았다.

이학적 소견 ; 1999년 3월 말 입원 당시 혈압은 120/80mmHg, 맥박은 78회/분, 호흡수는 20회/분, 체온은 36.5℃ 였고, 의식은 명료하였다. 빈혈, 황달 소견은 보이지 않았다. 폐음은 좌측 폐 하단부위에서 감소한 소견 보였으며, 심음은 규칙 적이었다. 복부 진찰 및 부인과 내진상 특이한 소견은 없었다.

검사소견 ; 1999년 3월 말 입원시 검사한 혈액소는 11.1g/dL, 백혈구는 4.600/mm³, 혈소판은 446.000/mm³이었으며, 전해질 검사와 간 기능 검사는 정상이었고, 혈청 알부민 수치는 3.2mg/dL로 정상이었다. CA125는 83.0U/ml로 증가된 양상을 보였다. 이때 검사한 흉부 X-선 상엔 좌측 폐에 다량의 흉막삼출액이 발견되었으며(Fig. 1), 다시 시행한 흉부 CT상 좌측 폐에 다량의 흉막삼출액의 소견은 보였으나 양측 폐 실질에는 이상 소견은 보이지 않았으며 2월말의 흉부 CT 소견과 큰 차이가 없었다.

임상경과 ; 1999년 3월 말 2차 Topotecan (1.5mg/m²/day×5일) 항암치료를 위해 입원하였으며, 이때 흉부 X-선 검사상 좌측 흉막삼출증은 여전히 변화 없이 남아있었으며 환자는 지속적으로 마른 기침, 흉통, 호흡곤란을 호소하였다. 따라서 1차 Topotecan 항암치료에 의한 악성 흉막삼출증의 개선이 없다고

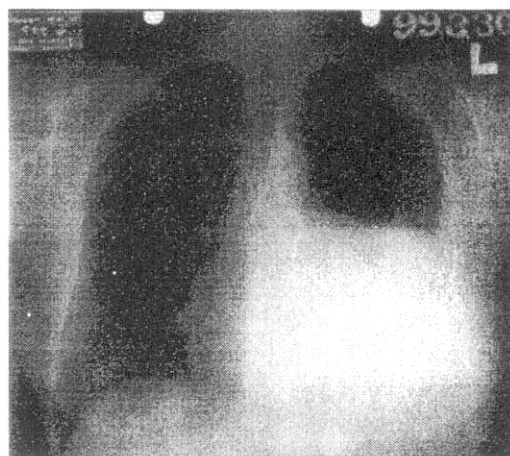


Fig. 1. Large amount left pleural effusion.

판단하여, 흉막경화요법을 먼저 실시한 후에 항암요법을 시행하기로 하였다. 흉강삼출술을 시행하여 흉막삼출액 1640ml가 자연 배액 되었으며, 흉막경화요법 시행 전 전 처치로 meperidine HCl 50mg을 근주하였으며 1% lidocaine HCl 10ml를 흉강내 주입한 후 2분 간격으로 20분 동안 채워 변동시켰다. 그 후 0.9% 식염수 150ml에 용해시킨 Doxycycline 500mg을 흉강내에 주입한 후 흉관을 감자하고 2분 간격으로 20분 동안 채워 변동시키고 2시간 후에 자연 배액을 시작하였으며 흉막삼출액은 총 400ml가 자연 배액되었다. 이때 환자는 흉통을 매우 심하게 호소하였다. 그 후 4일 동안 흉막삼출액은 매일 40-50ml로 자연 배액되었다. 흉막경화요법 시행 후 2차 Topotecan 항암치료(1.5mg/m²/day)를 5일 동안 시행하였다. 항암치료 후 동일한 방법으로 2차 흉막경화요법을 시행하였다. 그 다음 날 환자의 흉통은 경증도로 남아있었으나, 기침과 호흡곤란은 호전되어 흉관을 제거한 후 퇴원하였다(Fig. 2). 1999년 4월 말 시행한 흉부 X-선 검사상 좌측 폐의 흉막이 두꺼워진 소견 이외에는 다른 비정상 소견은 보이지 않았으며 흉통, 기침, 호흡곤란은 호소하지 않았다. 이때 CA125는 18.8U/ml이었다. 그 후 환자는 1999년 11월까지 Topotecan 항암치료(1.5mg/m²/day×5days)를 총 12차례 시행하였으며, 그 이후 Tamoxifen (40mg /day)으로 현재까지 호르몬치료하고 있는 중

이다. 환자는 2001년 6월 현재까지 추적관찰 도중 가장 높았던 CA125는 13.6U/ml이었고, 흉부 X-선 검사상 정상 소견을 보이고 있다(Fig. 3). 또한 현재까지 기침, 흉통, 호흡곤란의 증상도 호소하지 않으며 난소암의 전이에 의한 다른 재발 증상없이 정상적인 생활을 유지하고 있다.

병리조직 소견 ; 좌측 흉막조직은 선 양상이나 유두상 양상은 보이지 않았으나 세포질이 Alcian blue와 D-PAS에 양성이며, 면역조직학적 염색상 CK에 양성이나 Vimentin에 음성으로 나타나 다른 부위에서 전이된 선암종 이 의심되었다(Fig. 4). 이 병리학적 소견은 처음의 난소 조직(Fig. 5)과 질절단부 조직(Fig.6)에서 발견된 유두상 장액성 낭포선암과 유사한 조직 소견을 보였다.

III. 고 찰

악성 흉막 삼출증은 전체 삼출성 흉수의 두 번째 흔한 원인으로 24-42%를 차지하며, 흉막천자가 필요한 악성 삼출증의 가장 흔한 원인이다.³ 악성 종양의 흔한 합병증으로 거의 모든 악성 종양에서 생길 수 있지만 대개 폐암, 유방 암, 악성 임파종, 여성 생식기의 악성 종양, 소화기 악성 종양의 순서로 발생한다.⁴ 진행된 난소암은 악성 흉막삼출증을 일으

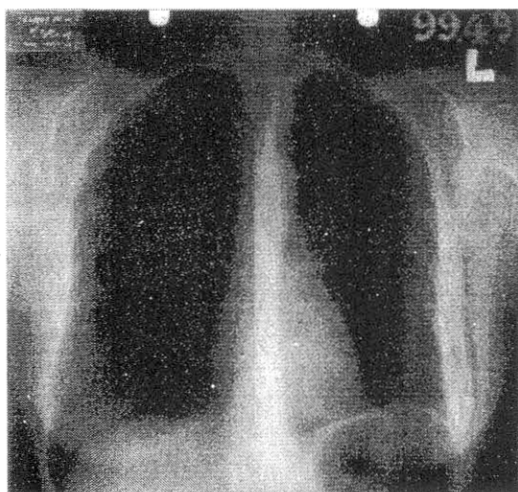


Fig. 2. Left pleural wall thickening, others unremarkable.

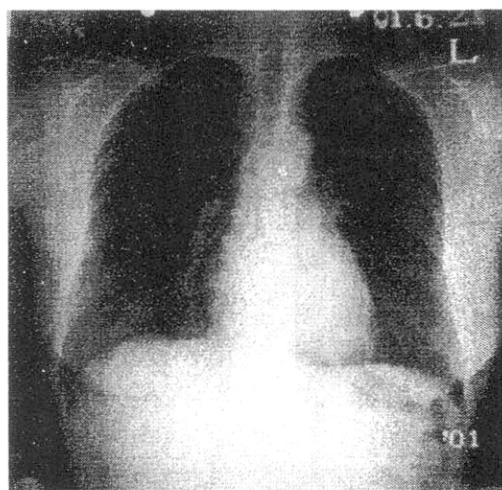


Fig. 3. within normal limit.

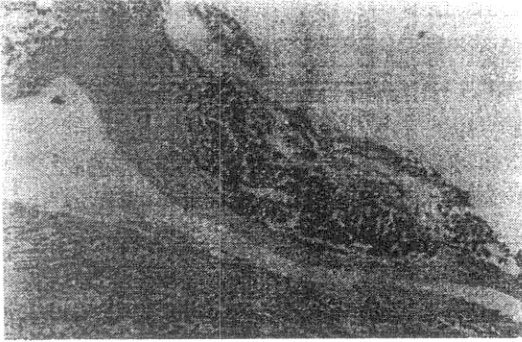


Fig. 4. Microscopic finding reveals metastatic poorly differentiated adenocarcinoma with metastatic island.($\times 100$, H&E)



Fig. 5. Microscopic finding reveals papillary serous cystadenocarcinoma with invasion of stroma, clusters of adenocarcinoma cells and Psammoma bodies.($\times 100$, H&E)

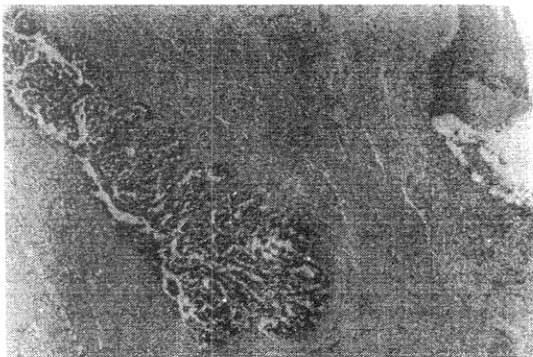


Fig. 6. Microscopic finding reveals exocervix and adenocarcinoma with papillary form.

키는 여성생식기 악성 종양 중에서 가장 많은 원인이며⁵, 난소암으로 사망한 여성 중 48%에서 흉막 전이가 발견되었다.⁶ 진행된 난소암에서 항문주위 부위나 질에서의 재발 기전은 후복막 림프절 내의 종양세포들이 항암요법 후에도 소실되지 않아 전이되어 발생하는 것으로 보고되고 있으며, 악성 흉막삼출증의 기전은 흉막에 전이, 침윤되어 모세혈관의 투과성 증가와 흉막 림프관의 차단에 의한 배액 장애로 발생하는 것으로 보고되고 있다. 대부분의 악성 흉막삼출증 환자에서 호흡곤란, 기침, 흉통 등의 임상증상이 생기며, 예후는 불량하다. 진단은 주로 흉수의 세포진 검사로 약 70%에서 진단할 수 있고, 경피적 흉막 조직 검사를 시행할 경우 약 10% 정도의 추가 진단을 얻을 수 있다고 보고되어왔다.^{7,15} 치료는 항암요법에 잘 반응하는 경우 전신적 항암요법으로 조절되기도 하지만, 대부분의 경우 항암제 투여에도 불구하고 더 진행된다고 한다. 흉관에 종양세포들이 침윤하여 발생하는 유미흉(chylothorax)은 대부분 전신적 항암요법에 잘 반응하지 않으며, 이때 종격 방사선치료를 통하여 약 50% 정도에서 유미흉을 조절할 수 있다고 한다. 또한, 치료적 흉막천자는 즉각적인 증상호전을 가져올 수 있으나 악성 흉막삼출증의 재발을 막을 수는 없으며, Anderson 등⁴에 의하면 치료적 흉막천자만 시행했을 경우 평균 4-5일부터 흉수의 재재류가 관찰되었으며, 1개월 이내 97%가 재발하였다. 그래서, 전신적 항암요법이나 종격 방사선 치료에 반응하지 않는 종양을 가진 환자에서 흉관을 삽입하여 배액한 후 흉막경화요법을 시행하는 것이 현재 가장 좋은 일차 치료법으로 되어있다.^{4,8,9} 그러나, 흉막경화요법에도 불구하고 반응이 없거나 폐의 팽창이 불충분할 때는 흉막 제거술 또는 흉강복강 단락술(pleuroperitoneal shunt)을 시행할 수도 있다.^{8,10}

흉막경화요법에 흔히 사용되는 약제들은 tetracycline, bleomycin, nitrogen mustard, quinacrine, talc, radioisotope(AU^{198} , P^{32})등이 있다. 이들 약제는 대부분 화학적 염증을 일으켜 흉막을 유착시키고 흉막강을 소멸시켜 흉수의 저류를 방지한다. Nitrogen mustard는 가장 먼저 사용된 약제 중의 하나로 치료 성공률이 27-95%정도이나 골수억제와 같은 심각한 전신적인 부작용들이 보고되었다. Quinacrine, radioisotope는 각각 평균 86%, 59%의 치료 반응들을 보

이나 시술상의 문제점과 부작용이 알려져 있다.^{8,11}

Talc의 경우 치료 반응율이 평균 96%로 치료효과가 가장 높고 가격이 저렴한 반면 흉강경을 이용할 경우 전신마취가 필요하고 기흉을 유도해야 하는 단점이 있다. 최근에 소개된 talc를 이용한 흉막경화요법은 이런 단점이 해결되어 앞으로 기대되는 치료법이지만 발열, 심부정맥, 농흉, 저혈압 그리고 급성 호흡부전과 같은 심각한 부작용이 드물게 보고되고 있다.

따라서 비교적 높은 치료효과와 안정성, 적은 부작용, 시술상 용이성 등으로 tetracycline과 bleomycin이 일차적으로 널리 사용되고 있다. 그러나, 주사용 tetracycline은 미국에서 생산 중단된 상태여서 최근 doxycycline이나 minocycline이 대체제로 사용되었으나 이러한 약들도 한국에서 4년전부터 생산이 중단되어 저자들도 이 약들을 구입하기가 어려웠다. 현재는 대체 방법으로 구강용 doxycycline을 생리식염수에 혼합하여 용해시킨 후 이온 가스로 멸균 소독하여 흉막경화요법에 사용하고 있다.

Walker-Renard 등¹²은 doxycycline 500mg을 흉막경화제로 사용한 경우 성공률 72%로 tetracycline의 67%보다 높았으나 상당수에서 2회 이상의 약제주입이 필요하였다고 하며, Robinson 등^{13,14}은 doxycycline을 흉막경화제로 사용시 성공률이 88%이었다고 한다. Bleomycin은 talc나 tetracycline 보다는 효과가 약하여 전체반응률은 55%정도이나 약제 주입 후 90일째의 성공률은 tetracycline 보다 높다고 한다. Doxycycline이 대체적으로 안전하지만 흉통, 발열 등의 부작용이 발생한다고 하며,¹² 본 예에서도 meperidine HCl로 전 처치를 하였지만 환자의 흉통이 매우 심하였다. bleomycin은 흉통, 발열, 오심 및 구토의 순으로 부작용이 나타나고, 흉막강내로 주입된 양의 45% 정도가 전신적으로 흡수되지만 탈모증, 폐섬유화증 등의 합병증은 드물다고 한다.¹²

앞으로 어떠한 약이 부작용이 없으면서 안전하고 효과적으로 사용할 수 있는가, 또 환자의 통증이 적은가에 대해 보다 연구가 필요하고, 사용상 또는 구입이 용이한가에 대해서도 알아볼 필요가 있다.

저자들은 난소암 stage IIIc 환자에서 발생한 악성 흉막삼출증을 doxycycline으로 완전 관해한 후 Topotecan을 이용한 구제항암요법으로 치료하였기

에 간단한 문헌 고찰과 함께 보고하는 바이다.

- 참고문헌 -

1. Sanchez-Armengol A, Rodriguez-Panadero F; Survival and talc pleurodesis in metastatic pleural carcinoma, revisited. Report of 125 cases. Chest 104;1482,1993
2. Sanchez-Armengol A, Rodriguez-Panadero F; Survival and talc pleurodesis in metastatic pleural carcinoma, revisited, Chest 104;1482, 1993
3. Light RW; Pleural disease, 3;94, 1995
4. Anderson CB, Philpou GW, Ferguson TB; The treatment of malignant pleural effusions. Cancer 33;916, 1974
5. Leff A, Hopewell PC; Pleural effusion from malignancy. Ann Int Med 88; 523, 1978
6. Dvoretzky PM, Richards KA, Bonfiglio TA; The pathology and behavior of ovarian cancer. Path Ann 24;1, 1989
7. Winkelman M, Pfitzer P; Blind pleural biopsy in combination with cytology of pleural effusions. Acta cytolytica 45(4);373, 1981
8. Hauser FH and Yarbrow JW; Diagnosis and treatment of malignant pleural effusion. Semin Oncol 12;54, 1985
9. Winder PG, COMO JA, Windsor KS; Sclerotherapy for malignant pleural effusions; alternative to tetracycline. Southern Med J 87;709, 1994
10. Lee KA, Harvey JC, Reich H, Beattie EJ; Management of malignant pleural effusions with pleuroperitoneal shunting. J AM College Surg 178;586, 1994
11. Seaman WB, Sherman AI, Bonebrake M; Radioactive gold in the treatment of malignant pleural effusions. JAMA 153;630, 1953
12. Walker-Renard PB, Vaughan LM, Sahn SA; Chemical pleurodesis for malignant pleural effusions. Ann Intern Med 120;56, 1994
13. Robinson LA, Fleming WH, Galbraith TA; Intrapleural doxycycline control of malignant pleural effusions. Ann Thorac Surg 55;1115, 1993
14. 오원섭, 최진, 김용수, 도용희, 장태원, 정만홍; 악성 흉막삼출액에서 Doxycycline과 Bleomycin을 이용한 흉막경화요법의 치료효과 비교, 결핵 및 호흡기 질환 44; 85, 1997
15. 임재준, 김우진, 이재호, 유철규, 정희순, 한성구, 심영수, 김영환; 악성 흉막 삼출증의 조직학적 아형에 따른 빈도와 특성, 결핵 및 호흡기 질환 46;565, 1998