

다발성 원발암

한림대학교 의과대학 외과학교실

김병천 · 남궁엽 · 안재범 · 정봉화 · 이정무

= Abstract =

Multiple Primary Cancers

Byung Chun Kim, M.D., Youb Koong Nam, M.D., Jae Beom Ahn, M.D.
Bong Wha Chung, M.D. and Joung Moo Lee, M.D.

Department of Surgery, College of Medicine, Hallym University

Multiple primary cancers are rare and can be occurring simultaneously or sequentially. The tumor must be malignant, distinct, and not the result of metastases.

We reported two cases of multiple primary cancers. One is a 58 years old female patient who had a adenocarcinoma of the rectum and a squamous carcinoma of the uterine cervix concomitantly. The other is a 73 years old male patient who had three primary cancers in colon sequentially. These two patients were managed at the Department of Surgery, Dongsan Sacred Heart Hospital, College of Medicine, Hallym University.

Key Word: Multiple primary cancers

서 론

다발성 원발암은 드문 경우로 1878년 Billroth에 의하여 처음 기술된 이래로 최근에는 보고가 증가하고 있는 추세이다. 두개 또는 그 이상의 원발성 악성 종양이 한 환자에서 동시에 여러 장기에 발생하는 경우도 있지만, 대부분의 두번째 종양은 처음 종양이 발견된 이후 일정한 기간이 경과한 후에 발생한다.

저자들은 한림대학교 동산 성심병원 일반외과에서 최근 58세의 여자 환자에서 직장 선암과 동시에 발견된 자궁 경부의 편평상피암이 동반된 1예 및 73세 남자 환자로 10년 동안 대장의 세 군데에서 원발암이 발병한 1예를 치험하였기에 문헌고찰과 함께 보고하는 바이다.

증 례

증 례 1.

이 환자는 58세 여자, 이○○로 질 출혈, 하복부 불편감, 변비를 주소로 내원하였다. 과거력상 3년전 좌측 중이염으로 유양돌기 절제술 및 고막 성형술 시행 받았으며, 7년전 십이지장 궤양으로 투약한 병력이 있음. 화학요법이나 방사선 치료를 받은 병력은 없었다. 가족력상 특이사항 없었다.

환자는 외관상 약간 창백했으며 내원 5일전 부터 계속된 변비와 질 출혈을 주소로 내과 및 산부인과를 경유하여 직장암 및 자궁경부 근종이 의심되어 수술을 위해 외과로 전원되었다. 입원 당시 활력 징후는 혈압 140/80 mmHg, 맥박 85회/min, 호흡수 20회/min, 체온 36°C였으며 이학적 소견상 장 운동 약간 증가되

었으며 복부 촉진상 만져지는 종괴는 없었다. 질 검사상 자궁경부에 밤알 크기의 딱딱한 종괴가 촉진되었으며 항문 수지 검사상 특이소견은 없었다. S상 결장경 검사상 항문에서 12 cm 상방에 3×2×2 cm 크기의 폴립양 병변이 관찰되었으며, 궤양이나 출혈의 소견은 없었다. punch 생검상 Adenocarcinoma였다. 그 외 두경부 및 흉부 소견, 사지 및 신경학적 검사상 특이한 소견은 없었다.

말초혈액 검사상 백혈구 9,300/mm³, 혈색소 13.0 g/dL, 헤마토크릿 39%, 혈소판 320,000/mm³였으며, 효소면역 검사상 AFP 1.4 ng/ml, CEA 2.3 ng/ml였다. 뇨검사 및 간기능 검사상 이상 소견은 없었다.

흉부 단순 촬영상 대동맥이 둘출되어 있었고, 복부 단순 촬영상 특이 소견은 없었다. 복부 초음파 검사상 자궁의 후측 하부에 2.4×3.5 cm 크기의 표면이 불규칙한 종양이 발견되었다. 대장 조영술상 직장의 전벽에 2×2×1.5 cm 크기의 폴립양 병변이 관찰되었다 (Fig. 1). 복부 전산화 단층 촬영상 직장 주위 지방 침윤의 소견은 없었으며 골반강 내의 임파절 침윤 소견 및 간전이 소견은 없었다(Fig. 2).

상기 소견으로 자궁 경부 근종, 직장암의 진단하에 개복을 시행한 결과 직장에 1.5×1.5×1.3 cm 크기의 진한 갈색의 폴립양 병변이 있었으며 자궁경부에는 5.0×3.0×3.0 cm 크기의 회색 종양이 발견되었다(Fig.



Fig. 1. Ba enema showing 2×2×1.5 cm sized polypoid mass (white arrows) at the anterior wall of the rectum.



Fig. 2. CT scan of the abdomen demonstrates no evidence of metastases in perirectal fat tissue, lymph node, pelvic cavity, and liver.



Fig. 3. The resected specimen showing 5×3×3 cm sized gray-colored mass (black arrows) on the uterine cervix and 1.5×1.5×1.3 cm sized dark-brown colored polypoid mass (black arrow heads) on the rectum.

3). 수술은 직장 저위전방절제술 및 전 자궁과 부속기 적출술을 시행하였다.

직장의 병변은 육안적으로 1.5×1.5×1.3 cm의 진한 갈색의 폴립양 병변으로 조직검사상 Well differentiated adenocarcinoma였으며 임파절 전이와 장막 침윤이 없었으며 자궁은 9.5×6.0×3.7 cm의 크기였으며 자궁 경부에는 조직 검사상 Squamous cell carcinoma로 판명된 2.5×2.5×4 cm 크기의 종양이 있었으며 양측 부속기는 모두 정상 소견이었다.

술후 항암요법을 시행하였고, 술 후 18일째 별다른 합병증 없이 퇴원하였다.

증 례 2.

이 환자는 73세 남자, 송○○로 10년 동안 대장의

세 군데에서 종양이 발병하여 수술 및 Laser cauterization를 받고 현재 외과에서 follow-up하고 있는 환자이다.

과거력상 63세때 변비 및 복통을 주소로 내원하여 대장 조영술을 시행하였다. 대장의 간 만곡부위에 6×7 cm 크기의 encircling하는 polypoid 종괴에 의해 대장 폐쇄의 소견이 발견되어 우측 대장 절제술을 시행하였다. 종양은 polypoid했으며, papillary surface를 갖고 있었다. 병리조직 검사상 adenocarcinoma로 판명되었으며, 주위 임파절 전이는 없었다. 술 후 19일째 별다른 합병증없이 퇴원하여 항암제 치료를 시행하였다.

이 환자는 69세때 혈변을 주소로 다시 내원하였다. 대장 조영술을 시행하여 S상 결장 하부에 apple core like luminal narrowing이 발견되었다. S상 결장경 검사상 S상 결장에 5×4 cm 크기의 종양이 발견되어 직장 저위 전방 절제술을 시행하였다. 효소 면역 검사상 수술 전 CEA 2.09 ng/ml이었다. 병리 조직 검사상 Well differentiated adenocarcinoma였으며, 근육층까지 침윤 소견이 있었으며, 임파절 전이는 없었다. 술 후 15일째 별다른 합병증 없이 퇴원하였다.

이 환자는 72세때 S상 결장경 검사상 항문에서 12 cm 상방에 폴립양 종괴가 발견되어, 폴립 절제술을 시행받았으며, 술 후 병리 조직 검사상 tubular adenoma로 판명되었다.

이 환자는 73세때 혈변을 주소로 내원하여 S상 결장경 검사상 항문에서 10 cm 상방에 폴립양 종괴가 발견되어, punch 생검을 하였다. 병리 조직 검사상 Well differentiated adenocarcinoma로 판명되어, Laser cauterization을 시행하였다. 효소 면역 검사상 수술 전 CEA 2.3 ng/ml, AFP 4.3 ng/ml이었다. 술 후 50일째 외래를 방문하여 S상 결장경 검사상 종양의 흔적은 없었다.

고 안

다발성 원발암은 드문 질환으로 임상적으로는 3%의 빈도를 보이며¹⁶⁾, 부검시 3~7.8%의 빈도를 보인다고 한다^{2,16)}. 직장이나 자궁경부 뿐 아니라 위장, 췌장, 소장, 대장, 간, 방광, 피부, 유방 및 신장등 어느 곳에서

도 발생할 수 있으나 주로 위장관에서 기원한다²¹. 동시에 여러 장기에서 발생할 수도 있으나 대부분은 처음 종양이 발견된 후 일정한 기간이 지난 후에 발병한다. 한 환자에서 세 군데 혹은 다섯 군데에서 발생한 경우도 보고하고 있으며, 여섯 군데 이상에서 암이 발생한 경우도 있었다. Taylor 등²⁰에 의하면 3예의 다발성 원발암을 보고했는데 1예는 55세 여자 환자로 자궁 경부암이 있어 방사선 치료를 받았던 환자로 대장의 간 만곡 부위, 비장 만곡부위, 위장, 위 용종 및 말단 회장까지 총 여섯 군데, 나머지 2예는 다섯 군데에서 발생하였는데 모든 예에서 전이가 없었고, 가족력이 없었다. Ferla 등⁵은 여섯 군데, 즉 S상 결장, 좌측 유방, 좌측 신장, 안면부에 두 군데, 우측 유방에 3년에 걸쳐 암이 발생했으며, 모두 외과적 절제술을 시행했으며, 일차암 치료 후 5년 후에도 전이의 증거가 없었다. Forrest 등⁹에 의하면 아홉 군데, 즉 폐, 피부, 맹장, 방광, 회장, 신장, 직장S-상 결장, 하행결장 및 위장에 암이 발생하여 방광암을 제외하고 모두 외과적 절제술을 시행하였고, 일차암 발생 후 16년을 생존했으며, 부검시 재발 및 전이의 증거가 없었다. 그리고 Ostrowski¹⁴에 의하면 다섯 군데, 즉 난소, 자궁경부, 자궁, 방광 및 맹장, Jones¹⁰에 의하면 다섯 군데, 즉 십이지장, 공장, 신장, 대장의 비장 만곡부위 및 횡장에서 발생한 예를 보고하였다. 또한 흥미로운 것은 Weedon 등²⁴에 의하면 크론씨 병에서 위장관암의 발생을 보고하였다.

다발성 원발암은 가족력이 있는 경우가 많다. Forrest 등⁹에 의하면 아홉 군데 암이 발생했던 환자의 직계 가족 남자 6명이 젊은 나이에 암으로 사망하였다. 젊은 나이에 암이 발생한 것으로 보아 유전적인 소인이 많은 것으로 보인다. Love¹³에 의하면 Cancer family syndrome of Lynch(CFS)의 경우는 상염색체 우성으로 유전되며, 대장, 자궁내막 및 유방에 다발성 원발암으로 표현된다고 한다. 그러므로 다발성 원발암이 있는 환자의 가족들은 현재 증상이 없다고 할지라도 예방적인 측면에서 위장관에 대한 검사를 해보는 것이 중요하다. 저자들의 경우는 한 환자에서 직장과 자궁경부에 동시에 다른 종류의 암이 발생했으며, 전이나 국소 침윤이 없었으며, 다발성 원발암에 대한 가족력은 없었다.

다발성 원발암의 진단 기준은 Warren과 Gate²¹

에 의하면, 첫째, 각 병변이 병리학적으로 명확하게 악성암이 증명되어야 하고, 둘째, 모든 병변들이 각각 떨어져 있어야 하고, 셋째, 이러한 병변들 중에 국소적으로 확대되어 있거나 전이의 증거가 없어야 한다.

최근 다발성 원발암의 빈도가 증가하고 있는데 빈도증가에 관여하는 요소로는 Cahan 등⁵에 의하면 임상와 조직 병리과 의사의 주의와 관심이 높아지고, 방사선이나 환경적 요인으로 주위의 새로운 발암인자가 증가했으며, 암 치료의 발달로 암 환자의 두번째 암이 발생할때까지의 수명 연장으로 인하여 이런 경우가 점차 증가하고 있다. 최근에는 일차암 환자의 약 5~10%가 이차암이 발생할 때까지 오래 산다.

원발암에 대한 방사선 치료시 이차암이 발생한다는 주장에는 아직 논란의 여지가 많이 있다. 어떤 저자들은 40~60 Gy로 국소 부위에 방사선 조사시 이차암의 발생은 증가하지 않는다고 한다^{4,11,12,21}. 그러나 어떤 저자들은 원발암에 대한 방사선 치료시 정상 혹은 건강한 조직에 방사선이 조사되어 이차암의 발생이 증가한다고 하였다^{7,17}. Arai 등¹¹에 의하면 방사선 조사군과 수술군에서 이차암의 발생을 비교했을때, 직장암, 방광암, 백혈병에서는 방사선 조사군에서 이차암 발생 빈도가 상당히 높았으나, 수술군에서는 없었다. 자궁, 대장, 간, 담낭에서는 방사선 조사군에서 이차암의 발생이 거의 없었다. 방사선 조사 구역 밖에서는 이차암의 발생이 거의 없었다. 방사선 조사군과 수술 후 방사선 조사군을 비교했을때, 직장, 방광, 폐 및 백혈병에서는 방사선 조사군에서 이차암의 발생빈도가 상당히 증가했으나 수술 후 방사선 조사군에서는 증가가 없었다. 방사선 조사량을 달리 했을 때 저용량의 방사선을 조사하는 이차암의 발생 빈도가 직장암에서는 많이, 폐암에서는 약간 증가했으며, 고용량의 방사선 조사하는 백혈병, 폐암에서는 많이, 방광암에서는 약간 증가했다. 그러나 모든 부위를 통합했을 때 이차암 발생 빈도는 방사선 용량과 관계가 없었다. 방사선 조사 후 이차암이 발생할때까지의 기간에 대해서는 원발암에 대한 방사선 치료시 5년 이후에 이차암의 발생 빈도가 1~2.5%이며, 수술만 시행한 경우 0.2%에 비교해보면 약 10배 이상의 빈도이다. Boice 등³에 의하면 방사선 조사 구역내에 있는 기관에서 이차암의 발생빈도가 높으며, 특히 방광, 직장, 골, 결체조직, 자궁체부, 난소, 소장 및 신장에서 이차암의 발생이 높았으

며, 다발성 골수종에서도 높았다. 그러나 대장, 간, 담낭에서는 이차암의 발생이 낮았다. 방사선 조사시 이차암의 진단 기준은 첫째, 조직학적으로 원발암과 달라야 하고, 둘째, 방사선 조사 후 2년 이상의 기간이 지나야 하며, 셋째, 방사선 조사 구역 내에서 발생한 암이어야 한다.

화학요법 후 이차암의 발생에 대해서는 Wall²¹⁾에 의하면 4명의 골수종 환자, 1명의 Hodgkin씨병 환자에서 cyclophosphamide로 치료한 후에 방광암이 발생했다고 한다. Hodgkin씨병 환자에서 화학요법 후에 특히 백혈병^{6,15)}과 방광암²¹⁾의 발생빈도가 높다는 보고가 있다. 저자들의 경우는 58세 여자 환자는 방사선 요법 및 화학요법을 받은 병력이 없었으며, 73세 남자 환자는 처음 대장의 간 만곡 부위에 암이 발병하여 우측 대장 절제술을 시행한 후 화학요법을 시행했으나 방사선 요법은 시행하지 않았다.

자궁 내막암의 경우 Schwartz등¹⁸⁾에 의하면 이차암의 발생빈도는 10.3%이며, 유방, 난소, 자궁경부 및 대장의 빈도 순이었으며, 그 예후는 이차암의 위치에 영향을 받는다고 한다. Schottenfield등¹⁹⁾에 의하면 대장 직장암의 경우는 다른 부위에 이차암이 발병할 가능성이 다른 종양에서 보다 세배 이상의 빈도를 보인다고 한다.

다발성 원발암은 그 양태가 아주 비정형적이지만, 서로 다른 환자에서 아주 비슷하게 표현된다. 이 환자들은 국소 침윤은 하지만 원발암이 발생한 곳에서 멀리 떨어져서 전이하지는 않는 것처럼 보인다. 이런 이유는 명확하지는 않지만 어떤 종양은 특정 부위에 편향적으로 전이하는 것도 있고, 또한 어떤 부위는 다른 종양으로부터 전이되는 것에 대한 저항력이 있는 곳도 있다. 이런 "soil for seeds hypothesis"에 따라서 다발성 암이 있는 환자에서 국소 조직 상태는 전이하기에 어려운 상태에서 원발암이 전이에 대한 고유의 저항력을 갖고 있음을 설명해 준다. 또한 환자와 종양 간에 면역학적 감시체계의 이상에 의하여 다발성 암이 발생할 수 있는 고유의 성향을 갖고 있는 것처럼 보인다^{9,14,20)}. 일차암이 발생한 후 이차암이 발생할 가능성이 높다는 것은 주지의 사실이며, 특히 이런 다발성 원발암을 연구해 보면 암을 정복하는데 있어서 새로운 방향을 제시해 줄 것으로 보인다.

결 론

암 환자는 치료 후 follow-up이 중요하며, 비록 다발성 원발암이 드문 질환이지만 일차암 치료 후 새로운 증상이 나타났을 때 이에 대한 검사를 철저히 하여 원발암의 전이 인지, 새로운 암이 발생한 것인지를 명확하게 분별해서 적극적인 치료를 해야 할 것으로 사료된다.

최근 저자들은 한림대학교 동산 성심병원 일반외과에서 58세의 여자 환자에서 직장 선암과 동시에 발견된 자궁 경부의 편평상피암이 동반된 1예 및 73세 남자 환자로 10년 동안 대장의 세 군데에서 원발암이 발병한 1예를 치험하였기에 문헌고찰과 함께 보고하는 바이다.

REFERENCES

- 1) Arai T, Nakano T, Fukuhisa K, et al: *Second cancer after radiation therapy for cancer of the uterine cervix. Cancer* 67: 398, 1991
- 2) Aydogdu T, Kuscu E, Vicdan K, et al: *Concomitant squamous cell carcinoma of the cervix and adenocarcinoma of the rectum. J Pakistan Med Asso* 44: 173, 1994
- 3) Boice JD, Enghold G, Kleinerman Ra, et al: *Radiation dose and second cancer risk in patients treated for cancers of the cervix. Radiat Res* 116: 3, 1988
- 4) Boice JD, Hutchison GB: *Leukemia in women following radiotherapy for cervical cancer: Ten-year follow-up of an international study. J Natl Cancer Inst* 65: 115, 1980
- 5) Cahan WG: *International workshop on multiple primary cancers. Introductory remarks. Cancer* 40: 1785, 1977
- 6) Coleman CN: *Secondary malignancy after treatment of Hodgkin's disease. J Clinical Oncology* 4: 821, 1986
- 7) Czenin K, Wronkowski Z: *Second malignancies of the irradiated area in patients treated for uterine cervix cancer. Gynecol Oncol* 6: 309, 1978
- 8) Ferla GL, Thomson WO: *A patient with six primary carcinoma. Postgraduate Med J* 60: 687, 1984
- 9) Forrest J, Slaney G, Crocker J, et al: *Multiple ma-*

- lignancy with a familial tendency. Clin Oncol* 7: 357, 1981
- 10) Jones P: *Five separate malignancies in one patient. British Med J* 1: 1533, 1976
- 11) Kapp DS, Fisher D, Grady KJ, et al: *Subsequent malignancies associated with carcinoma of uterine cervix, including an analysis of the effects of patient and treatment parameters on incidence and sites metachronous malignancies. Int J Radiat Oncol Biol Phys* 8: 197, 1982
- 12) Lee JY, Perez CA, Ettinger N, et al: *The risk of second primaries subsequent to irradiation for cervix cancer. Int J Radiat Oncol Biol Phys* 8: 207, 1982
- 13) Love RR: *Small bowel cancers, B-cell lymphatic leukemia, and six primary cancer with metastases and prolonged survival in the cancer family syndrome of Lynch. Cancer* 55: 499, 1985
- 14) Ostrowski J: *Five separate malignancies in one patient all apparently successfully treated. British Med J* 4: 736, 1975
- 15) Pederson BJ, Larson SD: *Incidence of acute nonlymphocytic leukemia, preleukemia and acute myeloproliferative syndrome up to 10 years after treatment of Hodgkin's disease. N Engl J Med* 307: 965, 1982
- 16) Polk HC, Spratt JS, Butcher HR: *Frequency of multiple primary malignant neoplasms associated with colorectal carcinoma. Am J Surg* 109: 71, 1965
- 17) Sadove AM, Block M, Rossof AH, et al: *Radiation carcinogenesis in man: New primary neoplasm in field of prior therapeutic radiation. Cancer* 48: 1139, 1981
- 18) Schwartz Z, Ohel G, Birkenfeld A, et al: *Second primary malignancy in endometrial carcinoma patients. Gynecol Oncol* 22: 40, 1985
- 19) Schottenfield D, Berg JB, Vitsky B: *Index of multiple primary cancer: stomach and lower digestive system. J of the National Cancer Institute* 43: 78, 1969
- 20) Taylor TV, Torrance B: *Behaviour of multiple primary neoplasms. British Med J* 29: 1125, 1977
- 21) Upton AC: *The dose response in radiation induced cancer. Cancer Res* 21: 717, 1961
- 22) Warren S, Gate O: *Multiple malignant tumors: A survey of the literature and A statistical study. Am J Cancer* 16: 1358, 1932
- 23) Wall PL, Clausen KP: *Carcinoma of urinary bladder in patients receiving cyclophosphamide. N Engl J Med* 293: 271, 1975
- 24) Weedon DD, Shorter RG, Ilstrup DM, et al: *Crohn's disease and cancer. New Engl J Med* 289: 1099, 1973