

복강내 재발성 유건종에서 Tamoxifen, Goserelin 및 Sulindac을 이용한 병합 치료 2예

울산대학교 의과대학 서울중앙병원 외과학교실,
¹진단병리과학교실 및 ²진단방사선과학교실

김희철 · 서병선 · 이동희 · 안병울 · 정춘식
강경훈¹ · 하현권² · 김진천

= Abstract =

A Combined Treatment of Tamoxifen, Goserelin, and Sulindac in 2 Cases of Recurrent Desmoid Tumor in the Abdomen

- 2 Cases -

Hee Cheol Kim, M.D., Byung Sun Suh, M.D., Dong Hee Lee, M.D.
Byung Yool Ahn, M.D., Choon Sik Chung, M.D., Gyeong Hoon Kang, M.D.¹
Hyun Kwon Ha, M.D.² and Jin Cheon Kim, M.D.

*Department of Surgery, ¹Pathology and ²Diagnostic Radiology,
University of Ulsan College of Medicine and Asan Medical Center, Seoul, Korea*

Desmoid tumor is a subtype of fibromatosis arising from deep fascial or soft tissue structure. It is characterized by locally aggressive behavior with a tendency to local recurrence, but is generally accepted the lack of ability for distant metastasis. Although excision is the best initial therapy, surgery is not always amenable in cases of lesions lying in difficult anatomical area. Two female patients with recurrent desmoid tumor in abdomen and pelvis after excision were treated with tamoxifen, goserelin, and sulindac. This therapy led to a progressive decrease of tumor size within 13 months in one patient. However, in the other patient, this combined therapy failed to reduce the size of the tumor. Despite the success of combined therapy with hormone and nonsteroidal anti-inflammatory drug is anecdotal, this treatment may improve the survival and reduce the recurrence in certain sub-group of desmoid tumor.

Key Words: Recurrent desmoid tumor, Tamoxifen, Goserelin, Sulindac

서 론

유건종은 광범위한 콜라젠(collagen) 기질내에 성숙한 섬유모세포(fibroblast)가 형성되는 섬유조직성 종양으로 병리학적으로는 양성종양이고 전이가 드물지만, 빈번한 재발과 급격한 국소침윤을 특징으로 하며, 유전적, 호르몬적 요인과 수술적 외상을 포함한 외상과 관련이 있을 것으로 추정되고 있으나 그 병인은 명확히 밝혀지지 않고 있다.¹

유건종의 수술적 절제는 치료의 원칙으로 여겨지고 있지만, 충분한 변연을 가진 절제를 시행한 후에도 재발률은 50%까지 보고되고 있는 실정으로 수술적 원칙에 대한 논란이 계속되고 있다.² 특히 유건종의 반수이상을 차지하는 장관막에 발생한 유건종의 경우 주요 혈관 및 후복막장기 등 다수의 장기를 침범하거나, 광범위한 소장외의 침범으로 인하여 완전한 종괴의 절제가 불가능한 경우가 많고, 절제 후 국소재발이 빈번하다.¹ 이에 절제가 불가능하거나 재발성 유건종의 경우 그 치료를 위하여 호르몬제, 비스테로이드성 항염제, 항암화학 요법, 방사선 요법 등이 시도되고 있지만 치료 성적은 일정하지 않다.^{3,7}

본 보고는 원발성 유건종 1예와 최초 유건종으

로 발현된 가족성선종성용종증 1예에서, 수술적 절제후 재발된 복강내 유건종에 대한 치료로서 tamoxifen과 황체화 호르몬 분비호르몬 유사체인 goserelin, 비스테로이드성 항염제의 일종인 sulindac을 이용한 병합 치료를 시행하여 그 결과를 보고하였다.

증 례

증 례 1.

33세 여자환자는 6년전 장경 7 cm의 좌측 골반강내 생긴 유건종으로 타병원에서 부분절제 및 수술후 4500 cGy의 방사선치료를 받았다. 이후 특별한 치료없이 지내다가 내원 3개월전 발견된 좌측둔부의 종괴 및 좌측하지의 감각이상을 주소로 내원하였다. 6년전 시행한 복부골반전산화단층촬영상 골반내 종양은 8×7 cm 크기로 자궁을 전방 및 우측으로 밀며 좌측 골반에 위치하였다. 환자의 가족력상 가족성용종증을 의심할만한 특이사항은 없었으며, 이학적 소견상 좌측둔부의 종괴이 외에 특이소견은 없었다. 골반핵자기공명검사상 좌측 좌골공에 장경 7 cm의 분엽성 종괴가 있었고 좌측 미상근을 가운데로 전위시키는 소견을 보였다. 이러한 종양은 대둔근 안쪽에 위치하였

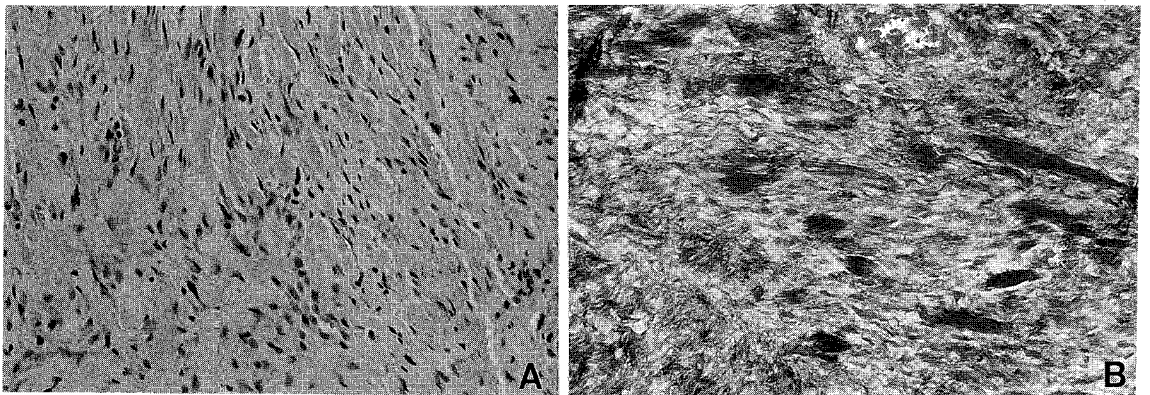


Fig. 1. A. Microscopic examination of desmoid tumor in case 1 presented spindle-shaped fibroblast with regional variation of cellular density. They are intimately associated with moderate amount of collagen (H&E stain, ×200). B. Mason-trichrome staining well demonstrates blue-colored collagen deposited in extracellular matrix (Mason-trichrome stain, ×200).

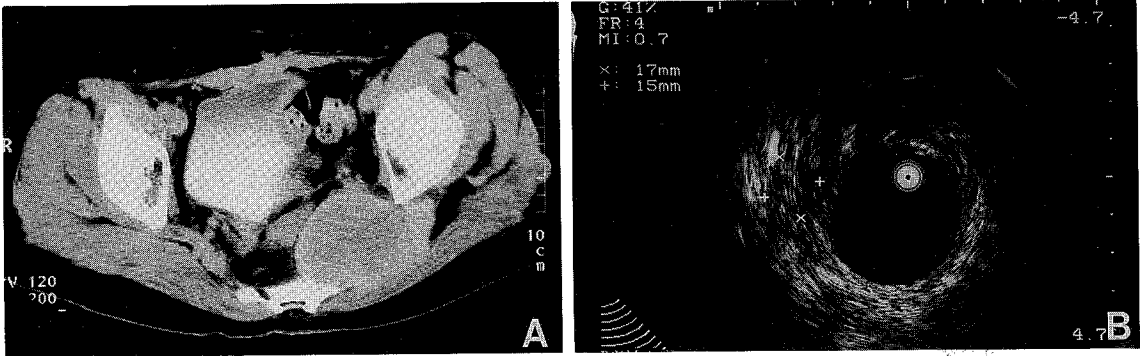


Fig. 2. A. Computed tomography of pelvis in case 1 revealed a 12×10 cm sized huge mass attached to the sacrum with bony destruction. This scan was performed 7 months after excision of recurrent desmoid. B. The size of mass was reduced into 1.7×1.5 cm in transrectal ultrasonogram after the patient had taken the combined therapy with tamoxifen and goserelin for 13 months.

다. 수술시 골반강내 좌측 좌골공 부위에 약 8×3×3 cm 크기의 두꺼운 섬유성 종괴가 발견되었으며, 다른 장기에 이상소견은 발견되지 않았다. 종괴의 광범위 절제와 더불어 자궁 및 양쪽 난소절제술을 같이 시행하였다. 병리검사상 종괴는 33 g의 부드러운 연분홍색 조직분절이었고, 단면은 회백색의 비교적 균질한 소견을 보이며, 현미경 검사상 유전종에 합당한 소견을 보였다(Fig. 1A, B).

환자는 수술 4개월째부터 질내 출혈과 좌측하지 감각이상 다시 보여 시행한 전산단층촬영상 유전종의 재발소견보여 5개월째부터 tamoxifen 30 mg/day를 경구 투여하였으며, 7개월째 재시행한 전산단층촬영상 종괴가 10 cm의 크기로 급격히 증가해(Fig. 2A), goserelin 3.6 mg을 1개월에 한차례씩 피하주사하였다. 수술 후 18개월째 시행한 경직장초음파상 좌측 폐쇄공(obturator foramen) 주위에 1.5×1.8 cm 크기의 둥근 혼합 투과성 종괴가 보였고(Fig. 2B), 이 전에 시행한 전산단층촬영상의 종괴 크기에 비해서 크게 감소되었다. 환자는 지속적으로 tamoxifen과 goserelin을 투여받으면서 25개월째 종괴의 크기 증가 없이 외래치료 중이다.

증례 2.

25세 여자환자는 한달전 발견된 우하복부 종괴

를 주소로 내원하였다. 환자는 5세 이후 견갑부, 둔부, 상지 등에 다발적으로 발생한 유전종으로 수차례 종괴 절제술을 시행받은 병력이 있었다. 환자는 내원 3년전 타병원에서 회장맹장이행부의 유전종으로 장절제술을 시행받았고, 내원 1년전 종괴 재발로 다시 장절제술을 시행받았다. 이후 내원 한 달전 다시 종괴가 우하복부에 촉진되었다. 가족력상 부모 모두 대장암으로 사망하였으나 정확한 치료상황을 확인할 수 없었고 그 외 다른 가족들의 병력은 알 수 없었다. 이학적 소견상 우하복부에 약 10 cm의 크기를 가진 단단하고 둥근 종괴가 촉진되었고 그 외 특이소견은 없었다. 대장내시경검사상 전대장에 걸쳐 0.3~0.5 cm의 용종이 100개 이상 발견되었으나 대장암을 시사하는 소견은 발견할 수 없었다. 복부골반전산단층촬영상 배꼽부위에서 골반하부까지 장간막에 다수의 연부조직 종양이 발견되었으며 주위 지방조직으로 침윤하는 소견을 보였다. 수술시 배꼽에서 치골상부의 수술 상처부위에 상행결장 부위에서 기원한 것으로 보이는 8×7×3 cm 크기의 종괴가 침습되어 있었고 종괴를 중심으로 주위 소장이 뭉쳐있는 소견을 보였다. 복벽을 포함하여 유전종의 광범위 절제술과 함께 전대장절제술과 회장낭항문문합술을 시행하였다. 환자는 수술 1년 후 배꼽주위에 어른 주먹정도 크기의 종괴가 다시 촉진

진되어 유건종의 재발로 생각하고 고식적 목적의 방사선치료 2340 cGy를 시행하였고, 더불어 tamoxifen 30 mg/day, sulindac 400 mg/day를 경구 투여하였으나 종괴의 반응 없었다. 이후 goserelin 3.6 mg을 1개월에 한차례씩 피하주사로 병합 투여하였다. 위의 치료에도 종괴의 크기는 지속적으로 증가하였으며, 환자는 수술 후 3년만에 패혈증으로 사망하였다.

고 찰

유건종은 연부조직에서 발생하는 섬유종증의 변형으로서 잦은 재발을 비롯한 국소적으로 공격적인 성장방식을 갖지만 원격전이는 거의 하지 않는 특징을 가진다. 유건종의 임상적 양상에 대해서는 비교적 잘 알려져 있으나, 암종의 병인에 대해서는 알려진 바가 적으며, 치료법 역시 수술적 절제를 제외하고는 많은 논란이 있다.

수술적 절제는 유건종의 최초 치료방침으로 여겨지고 있지만 수술 후 재발이 많고 장간막에 생긴 유건종의 경우 근치적 절제가 어려운 경우가 많다.¹ 이러한 경우 수술이외의 일차적 치료방침으로서, 또는 수술 후 잔여암종에 대한 보조적인 치료법으로서 항암제를 사용한 화학요법, 방사선요법, interferon- γ 의 투여 등과 더불어 호르몬제를 이용한 치료법과 비스테로이드성 항염제의 사용이 시도되고 있으며, 유건종의 부분관해 혹은 완전관해의 경우가 보고되고 있는 실정이다.^{3,7}

유건종에 대한 호르몬 치료는 유건종의 성장이 호르몬과 관련이 있다는 근거를 배경으로 한다. 생식기능이 활발한 연령층, 특히 출산 직후의 여성에서 유건종의 성장이 급격히 증가하며 경구 피임제의 복용이 유건종과 관련이 있다는 보고가 있고^{1,4} 동물 실험에 있어서도 지속적인 estrogen의 투여가 섬유조직 기원성 종양을 유발하고, progesteron이 종양의 위축을 가져온다는 것이 관찰되었다.⁸ 또한 유건종의 성장률은 체내 estrogen 농도와 일치하는 경향이 있다는 보고도 있다.⁹ 체내 estrogen을 길항하여 유건종의 성장을 막기 위하

여 항estrogen제인 tamoxifen, 황체화 호르몬분비호르몬 유사체인 goserelin acetate등을 이용한 치료가 단독적으로 혹은 병합적으로 시도되어 왔다.^{4,5,7,9} 비록 이러한 호르몬제를 이용한 치료의 정확한 기전은 알려지지 않았지만 체내 호르몬의 생성을 직접적으로 줄이거나, 종양내에 존재하는 호르몬 수용체와 결합하여 세포내 신호전달계(signal transduction system)에 영향을 주어 RNA 생성과 유전자의 전사(transcription)를 억제함으로써, 또는 간접적으로 prostagladin 생성에 대한 억제효과를 통해서 종양의 위축을 가져온다고 생각되고 있다.^{9,10}

호르몬 치료와 더불어 비스테로이드성 항염제도 동물실험에서 유건종과 유사한 섬유 조직성 종양의 위축을 가져오고, 유건종 환자에게도 호르몬과의 병합 치료 또는 단독치료로서 관해를 가져온다는 결과가 보고되고 있다.^{5,7} 이와 같은 약제는 면역계의 prostagladin을 억제시켜 유건종을 퇴화시키거나 ornithine decarboxylase의 생성을 유도하여 세포의 증식을 막는 것으로 추정되고 있다.^{5,11} 최근 들어 유건종과 APC (Adenomatous polyposis coli) 유전자의 변이 및 단백질의 기능변화와의 관련성이 알려지고있다.¹² 특히 가족성선종성용종증의 포현형을 결정하는데 있어서 cyclooxygenase를 생성하는 유전자인 Cox-2가 관련될 수 있다는 보고는 비스테로이드성항염제가 용종의 퇴행을 가져오는 기전을 이해할 수 있는 근거가 될 수 있을 뿐 아니라 유건종에 있어서도 sulindac 등의 약제들이 효과를 가질 수 있는 근거가 될 수 있다.¹³

본 증례에서는 복강내 재발된 유건종에서 호르몬과 비스테로이드성 항염제를 이용하여 병합 치료를 시도하였다. 증례 1과 2에서 각각 병합 치료에 대한 반응은 상이하였고 이는 유건종내에서도 각기 다른 생물학적 특성을 가진 다양한 군이 있을 수 있음을 시사한다고 할 수 있다. 호르몬 및 비스테로이드성 항염제에 반응할 수 있는 아형의 유건종을 치료전 확인할 수 있는 방법은 현재 없지만 향후 유건종의 병인에 대한 이해와 함께 해결될 수 있으리라 기대된다. 병합 치료방법에 있

어서도 다양한 약제의 병합 및 단계별 시도가 필요할 것이다.⁷

결국, 유건종의 병인에 대한 분자생물학적, 세포생물학적 이해와 더불어 임상적 진행양상의 정확한 파악은 유건종의 치료법 정립에 결정적인 역할을 할 것이다. 전구병변의 파악¹⁴ 및 절제를 비롯한 적극적이고 근치적인 수술적 접근과 더불어 병인론에 기초한 호르몬 치료, 비스테로이드성 항염제 치료 등의 시도가 유건종의 재발률의 저하와 생존율의 상승을 가지고 올 수 있을 것이다.

결 론

복강내 재발성 유건종 대하여 tamoxifen, goserelin과 sulindac을 이용한 병합 치료의 경험 2예를 보고하는 바이다. 수술적 절제가 불가능한 유건종에 대해서는 호르몬 등을 이용한 적극적인 병합 치료가 시도되어야 할 것이며, 일부의 유건종에 대해서는 치료의 효과를 기대할 수 있을 것이다.

REFERENCES

1. Reitamo JJ, Scheinin TM, Hayry P. The desmoid syndrome. New aspects in the cause, pathogenesis and treatment of desmoid tumor. *Am J Surg* 1986;151: 230-7.
2. Magid D, Fishman EK, Jones B, Hoover HC, Feinstein R, Siegelman SS. Desmoid tumors in Gardner's syndrome: use of computed tomography. *Am J Roentgenol* 1984;142:1141-5.
3. Kiel KD, Suit HD. Radiation therapy in the treatment of aggressive fibromatoses (Desmoid tumors). *Cancer*

- 1984;54:2051-5.
4. Waddell WR. Treatment of intra-abdominal and abdominal wall desmoid tumors with drugs that affect the metabolism of cyclic 3',5'-adenosine monophosphate. *Ann Surg* 1975;181:299-302.
5. Waddell WR, Gerner R, Reich M. NSAID and tamoxifen for desmoid tumours and carcinoma of the stomach. *J Surg Oncol* 1983;22:197-211.
6. Patel SR, Evan HL, Benjamin RS. Combination chemotherapy in adult desmoid tumors. *Cancer* 1993;72: 3244-7.
7. Bauernhofer T, Stöger H, Schmid M, Smola M, Grtl-Lackner B, Hfler G, et al. Sequential treatment of recurrent mesenteric desmoid tumor. *Cancer* 1996;77: 1061-5.
8. Lanari A. Effect of progesterone on desmoid tumous (aggressive fibromatosis). *N Engl J Med* 1983;309: 1523.
9. Belliveau P, Graham AM. Mesenteric desmoid tumor in Gardner's syndrome treated by sulindac. *Dis Colon Rectum* 1984;27:53-4.
10. Easter DW, Halasz NA. Recent trends in the management of desmoid tumors. *Ann Surg* 1989; 210:765-9.
11. Waddell WR, Loughry RW. Sulindac for polyposis for the colon. *J Surg Oncol* 1983;24:83-7.
12. Li C, Bapat B, Alman BA. Adenomatous polyposis Coli gene mutation alters proliferation through its β -catenin-regulatory function in aggressive fibromatosis (Desmoid tumor). *Am J Pathol* 1998;153:709-14.
13. Oshima M, Dinchuk JE, Kargman SL, et al. Suppression of intestinal polyposis in Apc delta716 knockout mice by inhibition of cyclooxygenase 2 (Cox-2). *Cell* 1996;87:803-9.
14. Clark Sk, Smith TGPI, Katz DE, Reznick RH, Phillips RKS. Identification and progression of a desmoid precursor lesion in patients with familial adenomatous polyposis. *Br J Surg* 1998;85:970-3.