

후두, 갑상선, 위에 발생한 다발암 1례

연세대학교 원주의과대학 이비인후과학교실

김승권 · 박상유 · 봉정표 · 윤병문

A Case of Multiple Primary Cancers in Larynx, Thyroid Gland and Stomach

Seung Kwon Kim, M.D., Sang Yoo Park, M.D.
Jeong Pyo Bong, M.D., Byoung Moon Yoon, M.D.

*Department of Otolaryngology, Head and Neck Surgery
Yonsei University Wonju College of Medicine*

= Abstract =

Since Billroth(1869) first recognized that a single patient can develop simultaneous independant cancers, numerous series documenting multiple primary cancers have appeared in the literatures. Today, it is well documented that multiple primary cancers are also not unusual in patients with head and neck cancers, and can arise in related or different organs. Reported incidences of multiple primary cancers in head and neck cancers in various studies are in the range of 10~35%. The histologic criteria for the diagnosis of multicentric neoplasms as originally described by Warren and Gates remains valid : 1) The neoplasms must be clearly malignant on histologic examination, 2) Each neoplasm must be geographically separate and distinct and not connected by either submucosal or intraepithelial neoplastic change, 3) The possibility that the second neoplasm represents a metastasis must be excluded.

Recently, we experienced a case of multiple primary cancers occured in the larynx (squamous cell carcinoma), thyroid gland(papillary carcinoma), and stomach (adenocarcinoma) and report this case with brief review of literatures.

KEY WORDS : Multiple Primary Cancers · Larynx · Thyroid Gland · Stomach.

서 론

1869년 Billroth¹⁾에 의해 다발암의 발생이 최초로 보고된 이래로 많은 저자들에 의해 그 예가 보고되어 왔다. 오늘날에는 두경부 악성 종양 환자에서도 연관된 장기나 타 장기에서의 다발암의 발생이 종종 보고되고 있으며, 그 빈도는 10~35%에 이르고 있다. Warren과 Gates

²⁾는 다발암 진단의 조직학적 기준을 1) 각각의 암종이 조직학적으로 악성임이 분명히 확인되어야 하고, 2) 각각이 점막하 또는 상피내 악성변화에 의한 것이 아닌 독립된 암종이어야 하며, 3) 속발된 암종은 전이된 것이 아니어야 한다고 하였다.

최근 저자들은 한 환자에서 조직학적으로 분명히 구분되는 후두(편평상피세포암), 갑상

선(유두세포암), 그리고 위(선암)에 발생한 삼중복암 1례를 경험하였기에 문헌고찰과 함께 보고하는 바이다.

증 례

환 자 : 양○○, 55세, 남자.

초진일 : 1992년 5월 23일

주 소 : 애성

가족력 : 특이사항 없음

기왕력 : 30년전에 늑막염을 앓은 적 있음. 5년전 인근 보건소에서 활동성 폐결핵 진단하여 1년간 항결핵제 투약후 완치판정을 받음. 하루 한갑반씩 약 30년간의 흡연력과, 일주일에 약 3, 4일간 2흡소주 2병씩 약 30년간의 음주력이 있음.

현병력 : 약 1개월간의 애성으로 모병원 경유, 후두부종이 의심되어 본원 응급실로 내원하였다.

전신소장 : 전신쇠약감, 경미한 호흡곤란, 인후통, 기침, 객담을 호소하였고 최근 3개월간 체중이 약 10kg 감소하였다.

이학적소견 : 이과, 비과 소견은 정상이었으나, 좌측 흉쇄유돌근 상부에 약 1×1×1cm 크기의 무통성의 비교적 단단한 종괴가 고정되어 촉진되었으며, 후삼각부에도 약 1×2×1cm 크기의 유사한 종괴가 촉진되었다. 비인두후두경으로 관찰한 후두 소견상 양측 가성대의 현저한 긴장소견을 보였고, 좌측 진성대의 앞쪽 2/3 부위에 분홍빛의 불규칙한 모양의 종괴가 관찰되었으며, 좌측 진성대는 고정되어 있었다.

검사소견 : 일반노검사상 적혈구 +++로 현미경적 혈뇨 소견이 관찰되었으며 기타 혈액소견은 정상범위였다. 흉부 단순 X-선 검사상 비활동성 결핵 소견을 보였으며 객담도말 검사상 음성이었다.

후두 자기공명촬영소견 : 후두개의 말단부위에서 유상연골의 하연까지 걸친 거대한 종괴소견을 보였으며, 양측 내경정맥림프절들이 커져있는 소견을 보였다(그림 1).



Fig. 1. Sagittal section of larynx MRI(T1) shows huge lobulated mass from root of epiglottis to lower margin of cricoid cartilage.

경과 : 내원 1일째 비인두후두경을 이용한 조직생검을 시행하여 중등도로 분화된 편평상피세포암으로 확진되었다(그림 3). 내원 10일째 수술을 시행하였다. 당시 후두전절제술 및 좌측 근치적경부파적술을 계획하였으나, 수술 소견상 우측에도 경부임파절의 비대가 발견되어 동결절편 병리조직검사를 시행하였고 전이성 편평상피세포암으로 판명되어 우측 근치적경부파적술을 시행하였다. 좌측 경부소견은 임상적으로 촉진되었던 종괴가 내경정맥과의 유착이 심하여(그림 2), 내경정맥을 보존할 수 없다고 판단되어 좌측 경부파적술은 단계적으로 후에 실시하게 되었다. 또한 수술소견상 좌측 갑상선으로의 암조직침윤이 관찰되어 좌측 갑상선 절제술도 함께 시행하고(그림 4) 1차



Fig. 2. Operative findings of left cervical area : Huge lobulated mass was closely adhered to internal jugular vein(IJV).

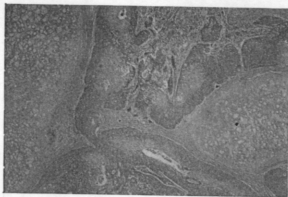


Fig. 3. Microscopic finding of laryngeal tissue : Moderately differentiated squamous cell carcinoma infiltrating to the thyroid cartilage(H & E, $\times 40$).

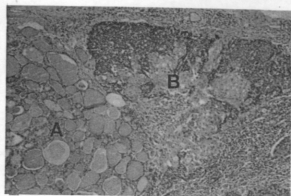


Fig. 5. Microscopic finding of cervical lymph node : Metastatic focus of follicular variant of papillary carcinoma(A) and squamous cell carcinoma(B) are shown in the same lymph node(H & E, $\times 100$).

수술을 마쳤으며 술후 22일째에 합병증없이 퇴원하였다. 술후 39일째에 재입원하여 좌측 근치적경부광청술을 시행하였는데 당시 제거한 림프절에서 유두세포 갑상선암 소견을 나타내었다(그림 5). 술후 시행한 갑상선 기능검사는 정상 범위를 보였으며 갑상선 동위원소 촬영상 남아있는 갑상선은 정상 소견이었다. 재수술 15일째에 환자는 갑작스런 혈압하강과, 혈변을 보였고 이 당시 실시한 위내시경검사상 활동성 위궤양 소견을 보였으며, 조직검사상 중등도로 분화된 선암으로 판명되었다(그림 6). 복부 전산화단층촬영 소견상 위전정부에서 시작된 암이 췌장, 간으로 전이되었다. 환자는

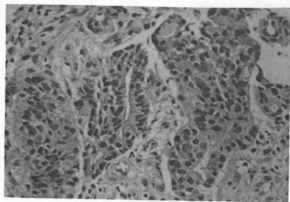


Fig. 6. Microscopic findings of stomach : Moderately differentiated adenocarcinoma showing irregular shaped gland, moderate nuclear pleomorphism and occasional mitosis(H & E, $\times 400$).

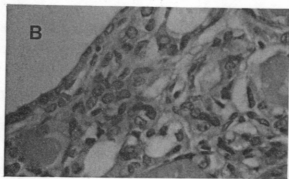
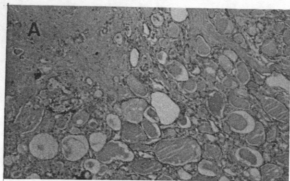


Fig. 4. Microscopic finding of thyroid tissue :

A : The follicular variant of papillary carcinoma shows infiltrative proliferation of irregular sized follicles with sclerosis and psammoma bodies(H & E, $\times 100$).

B : Characteristic nuclear changes such as ground-glass appearance and nuclear groove is noted in high-power view(H & E, $\times 400$).

위암에 대한 항암제 치료 권유를 받고 퇴원하였고, 이후 중앙내과로 재입원하여 한차례 항암제 투여를 받았다. 계속적인 항암제 투여를 권유하였으나 거부하였고, 현재까지는 합병증 없이 지내고 있다.

고 찰

1860년대에 Billroth⁴⁾에 의해 중복암이 보고된 이래로 많은 보고들이 있어왔다. 두경부 악성종양과 동반된 다발암의 빈도는 1932년 Warren과 Gates²⁸⁾는 3.7%, 1960년대에 Berge 등³¹⁾이 11% 정도로 보고한 바 있다. 1970년대에 Weichert와 Schumrick²⁹⁾는 6.5%의 빈도를 보고하였으며, Healey 등¹³⁾은 구개궁에 발생한 암환자에서 35%의 높은 빈도로 중복암이 발생했다고 보고했다. 1980년대에는 중복암에 대해 더욱 많은 관심이 기울여져 많은 보고들이 있었는데 Miyahara 등²⁰⁾은 9.94%, Gluckman 등⁸⁾은 20~30%의 빈도를 보고하였다. Cooper⁷⁾는 방사선 치료만을 시행한 두경부암환자에서 15%의 중복암 발생을 보고하였으며 Brownson 등⁶⁾은 한가지의 악성종양을 가진 모든 환자의 2년내에 중복암이 발생한 빈도가 5%에 이른다고 하였다. Miyahara 등²⁰⁾의 보고에 의하면 특히 후두암의 경우, 진단방법과 치료방법의 개선으로 인한 5년 생존률이 연장된 반면 중복암의 빈도는 증가되었다고 하였다. 우리나라에서는 1981년 박 등¹¹⁾이 후두와 위에서 동시에 발견한 중복암 1례를 보고한 바 있었고, 1988년 심 등²⁾이 다발암 44례를 분석한 결과를 보고한 바 있었으나 이제까지 삼중 또는 그 이상의 중복암에 대한 독립된 보고는 없었다.

중복암 발생의 위험인자들에 대하여 Sloughter 등²⁵⁾은 두경부암에서 18%의 다발암을 보고하면서 구강암은 구강내 점막이 오랜동안 동일한 발암물질인 술, 담배 등에 노출되었기 때문에 인접부위의 여러 부위에서 동시에 생길 수 있을 것이라 가정하였다(field cancerization, condemned mucosa syndrome). Willis³⁰⁾도 음주와 흡연이 중복암의 발생에 영향력 있는

자극이 된다고 하였으며, keller¹⁵⁾는 음주가 상승작용을 한다고 주장하였다. Wynder 등²¹⁾은 첫번째 암이 진단되기전 과도한 흡연을 한 경우 흡연량이 적은 경우에 비하여 중복암의 가능성이 증가한다고 하였고, 첫번째 암의 진단 후에 계속적인 흡연은 중복암의 발생에 중요한 영향을 미치지만, 계속적인 음주는 영향이 없다는 점을 지적하였다. 또한 첫번째 암이 치료를 위해 사용한 방사선이 중복암의 발생에 영향을 줄 수 있다고 하였다. Moertel²²⁾은 특수한 내부, 외부의 자극이 충분한 기간동안 영향받기 쉬운 조직에 작용할 경우 비가역적인 변화를 일으킨다고 하여 흡연, 음주외에도 여러가지 위험인자의 영향력에 대하여 언급하였다. 이와 관련하여 De Vires 등⁸⁾은 유전적 소인으로 HLA와 Ig allotype이 연관이 있다고 하였고, Goldsher 등¹²⁾은 4가지 종류의 중복암이 발생한 환자의 면역학적연구를 통해 세포면역, 체액면역반응이 저하된 것을 보고한 바 있는데 그러한 면역기능의 저하의 위험인자로 흡연을 언급하였다.

다발암의 구분에 있어서 Moertel 등²¹⁾에 의하면 원발암 진단후 6개월을 기준으로 동시기암(synchronous)과 이시기암(metachronous)을 구분하는데 Shikhani 등²⁴⁾은 중복암 190례를 이 기준에 의해 구분한 결과 동시기암 46.9%, 이시기암 53.1%의 빈도를 보고하였고, 74%에서 원발암 진단후 1년내에 중복암이 진단된다고 하였다. Licciardello 등¹⁷⁾은 동시기암인 경우 주로 두경부에서 진단되며, 이시기암은 대부분 식도와 폐에서 진단된다고 보고하면서, 중복암의 위험도는 첫번째 암의 병기와는 무관하다고 보고하였다. 본 중례에서는 원발암 진단후 2개월내에 중복암들이 모두 진단되어 모두 동시기암으로 사료되었다.

중복암의 발생부위에 있어서 심 등²⁾의 보고에 의하면 식도, 구강, 폐, 하인두 순으로 발생한다고 하였고, Weichert 등²⁹⁾은 원발성종양의 부위별 빈도를 구분하여 구강인두 55%, 하인두 20%, 인두후두부 20%, 그 외의 두경부가 2.1%를 보인다고 하였고, 제2종양의 빈도는 두경부 61%, 폐 22%, 식도 7%, 직장, 전립선,

유방이 각각 1% 미만으로 발생한다고 하였다. McDonald 등¹⁸⁾에 의하면 후두암의 경우 폐암이 44%로 가장 많은 빈도의 중복암으로 발생하며, 두경부암, 식도암, 대장암의 순으로 발생한다고 하였고, Lefor 등¹⁹⁾은 두경부종양 환자에서 폐병변이 나타났을 때에는 일단 독립적 원발성암을 의심해야 한다고 하였다. Wangenfeld 등^{26,27)}은 성문상부암이 성문암보다 높은 빈도의 중복암이 발생한다고 보고하였고, Miyahara 등²⁰⁾은 일본에서 발생한 중복암의 부위별 빈도를 조사한 바 위암, 폐암, 식도암, 직장암, 갑상선암의 순으로 나타나 일본에서 원발암으로서 가장 호발하는 위암이 두경부암의 중복암으로도 가장 많음을 지적하였다. 또한 이들은 갑상선암 8례중 4례는 중복암으로서 수술시에 진단된 경우였는데 본 증례와 일치하였다.

위와 같은 이유로 일단 한 가지 암이 진단된 경우에 그 자체가 중복암 발생에 가장 중요한 위험인자가 된다고 할 수 있으며, 따라서 철저한 이학적 검사와, 흉부 X-선 촬영, 식도조영술, 종합내시경검사가 환자의 증상의 있을 경우는 물론 증상이 없을지라도 선별검사의 목적으로 주기적으로 시행되어야 할 것으로 생각된다. Healey 등¹³⁾은 인두궁암 환자에서 식도경검사의 중요성을 지적하였으며, Mequirt 등¹⁹⁾은 흉부 X-선 촬영은 큰 도움이 되지 못하며 전신마취하에 식도경, 후두경 검사를 시행함이 가장 효과적인 방법이라고 주장하였다. Gluckman 등¹¹⁾은 종합내시경검사를 통해 9.2%에서 동시기암을 발견할 수 있었다고 한다.

중복암의 예방적인 측면에 있어서 위에서 지적한 위험인자들의 회피가 우선되어야 하겠고 Hong 등¹⁴⁾, Briggs 등⁵⁾은 두경부 편평상피세포암환자에서 isotretinoin을 투여하여, 중복암의 화학예방법에 대하여 기술하였다.

중복암의 예후는 불량한 것으로 알려져 있는데 Shens와 McQuarrie²³⁾는 73%가 중복암 진단 후 2년내에 사망하며, 68%에서 중복암이 직접적 사망 원인이었다고 보고하였다. McDonald 등¹⁸⁾은 평균 생존기간이 8.74개월이며, 2년 생존율이 26%라고 보고하였다. Gluckman¹⁰⁾

에 의하면 중복암의 5년 생존율은 22.3%이며 예후가 불량한 이유로 생존율이 불량한 폐암, 식도암의 빈도가 높은 것과, 중복암은 이미 병기가 많이 진행된 상태에서 진단된다는 것, 원발암으로 이미 근치적 치료를 시행함으로 인해 중복암에 대한 적절한 치료를 시행하지 못하는 점 등을 들고 있다. 본 증례에서도 4기까지 진행된 위암이 발견되어 수술을 시행하지 못하고 함암제 투여만을 시행하였다.

요 약

저자들은 최근 후두(편평상피세포암), 갑상선(유두세포암), 위(선암)에 발생한 중복암 1례를 경험하였기에 문헌고찰과 함께 보고하는 바이다.

References

- 1) 박현수·민양기·백만기 등: 후두와 위에 발생한 중복암 1례. 한이인지 24(3): 286~296, 1981
- 2) 심윤상·오경균·윤일호 등: 상부 기관식도에서 발생한 다발암에 관한 임상적 고찰. 한이인지 31(6): 978~983, 1988
- 3) Berge T, Cederquist L, Schonebeck J: Multiple primary malignant tumors. Acta Pathol Microbiol Scand Scand Supp 189: 171~183, 1968
- 4) Billroth T, Cited by Eisenstaedt JS: Multiple primary malignant tumors. JAMA 110: 2056~2059, 1938
- 5) Briggs RJS, Fracs M, Forastiere AA: Isotretinoin for prevention of second primary squamous cell carcinoma of the head and neck. Drug/Device Capsules 105: 752~754, 1991
- 6) Brownson RJ, Sessions DG, Porubsky ES, et al: Simultaneous malignant tumors in patients with head and neck ca-

- ncer. Arch Oto laryngol 97 : 347~349, 1973
- 7) Cooper ZK : Study of 106 cass of multiple primary skin cancer. Surg Clin North Am 24 : 1022~1027, 1944
 - 8) De Vries N, Drexhage HA, De Waal LP, et al. : Human leukocyte antigens and immunoglobulin a llotypes in head and neck cancer patients with and without multiple primary tumors. Cancer 60(5) 957~961, 1987
 - 9) Gluckman JL, Crissman JD, Donegan JO : Multicentric squamous cell carcinoma of the upper aerodigestive tract. Head and Neck Surg 3 : 90~96, 1980
 - 10) Gluckman JL, Crissman JD : Survival rates in 548 patients with multiple neoplasms of the upper aerodigestive tract. Laryngoscope 93 : 71~74, 1983
 - 11) Gluckman JL : Synchronous multiple primary lesions of the upper aerodigestive system. Arch otolaryngol 105 : 597~598, 1979
 - 12) Goldsher M, Bartel A, Eliachar I, et al : Laryngeal carcinoma associated with multiple additional primary tumors, Immunologic studies. Arch Oto laryngol 103 : 550~552, 1977
 - 13) Healey GB, Strong MS, Uchmakli A, et al : Carcinomas of the palatine arch : The rationale of the treatment selection. Am J Surg 132 : 498, 1978
 - 14) Hong WK, Lippman SM, Itri LM : Prevention of second primary tumors in isotretinoin in squamous cell cancer of the head and neck, N. Engl J Med 323 : 795~801, 1990
 - 15) Keller RK : The effect of joint exposure to a lcohol and tobacco on risk of cancer of the mouth and pharynx. J chronic Dis 25 : 711~716, 1972
 - 16) Lefor AT, Brendenberg CE, Kellman RM, et al : Multiple malignancies of the lund and hed and neck. Second primary tumor or metastasis? Arch Surg 121 : 265~270, 1986
 - 17) Licciardello JTW, Spitz MR, Hong WK : Multiple primary cancer in patient with cancer of the head and neck : Second cancer of the head and neck, esophagus, and lung. J. Radiation Oncol Biol Physics 17 : 467~476, 1989
 - 18) McDonald S, Haie CBC, Rubin P, et al : Second malignant tumors with laryngeal carcinoma : Diagnosis, treatment and prevention. Int J Radiation Oncol Biol Phys 17 : 457~465, 1989
 - 19) Mcquirt WF, Matthews B, Koufman JA : Multiple simultaneous tumors in patient with head and neck cancer. A prospective, sequential panendoscopic study. Cancer 50 : 1195~1199, 1982
 - 20) Miyahara H, Yoshino K, Umatani K, et al : Multiple primary tumors in laryngeal cancer. The Journal of Laryngology and Otology 99 : 999~1004, 1985
 - 21) Moertel CG, Dockerty MB, Baggenstones AH : Multiple primary malignant neoplasms : I. Introduction and presentation of data. Cancer 14 : 221~230, 1961
 - 22) Moertel C : Incidence and significance of multiple primary malignant neoplasms. Ann NY Acad Sci 114 : 886~895, 1964
 - 23) Shens AR, McQuarrie DE : Multiple primary epidermoid carcinomas of the upper aerodigestive tract. Arch Surg 12 : 1007~1009, 1985
 - 24) Shikhani AH, Matanoski GM, Jones MM, et al : Multiple primary malignancies in head and neck carcinoma. Arch Otolaryngol Head Neck Surg 112 : 1172~1179, 1986

- 25) Slaughter DP, Southwick HW, Smjkal W, et al: "Field cancerization in oral stratified squamous epithelium". Cancer 6: 963~968, 1953
- 26) Wangenfeld DJH, Harwood AR, Bryce DP, et al: Second primary respiratory tract malignancies in glottic carcinoma. Cancer 46: 1883~1886, 1980
- 27) Wangenfeld DJH, Harwood AR, Bryce DP, et al: Second primary malignant neoplasm in supraglottic carcinoma. Arch Otolaryngol 102: 135~137, 1981
- 28) Warren S, Gates O: Multiple malignant tumors: A survey of the literature and statistical study. Am J Cancer 15: 1348~1414, 1932
- 29) Weichert KA, Schumrick D: Multiple malignancies in patient with primary carcinomas of the head and neck. Laryngoscope 89: 988~991, 1979
- 30) Willis RA: Mode of origin of tumors-solitary localized squamous cell growths of skin Cancer Res 4: 630~644, 1944
- 31) Wynder EL, Dodo H, Bloch D, et al: Epidemiologic investigation of multiple primary cancer of the upper alimentary and respiratory tracts: I. A retrospective study. Cancer 24: 730~739, 1969