

자궁경부에 발생한 투명세포암 1 예

박성철 · 박윤기 · 이두진 · 이승호

영남대학교 의과대학 산부인과학교실

A Case of Clear Cell Adenocarcinoma of the Uterine Cervix

Sung-Chul Park, Yoon-Ki Park, Doo Jin Lee, Sung-Ho Lee

*Department of Obstetrics and Gynecology,
College of Medicine, Yeungnam University, Daegu, Korea*

—Abstract—

Clear cell adenocarcinoma of cervix is a very rare malignancy of the uterine cervix. The etiology and pathogenesis are unclear. Clear cell adenocarcinomas have been reported most commonly in women with a history of in utero exposure to diethylstilbesterol (DES), these tumors also can develop in the absence of exposure to DES. These tumors account for 4% to 9% of adenocarcinomas of the cervix.

We report a case of clear cell adenocarcinoma in the uterine cervix of 40 years-old women who was not related to DES with a brief review of literature.

Key Words: Clear cell adenocarcinoma, Cervical cancer, DES

서 론

투명세포암은 세포질이 풍부한 세포들이 선강내로 돌출된 형태를 가지는 투명한 마정세포(Hobnail cell)가 특징인 악성 종양이며 난소, 자궁내막, 자궁경부, 광인대 및 질 등에서 희귀하게 발생하는 선암이다.¹⁻³⁾ 자궁경부와 질에서 발생한 투명세포암은 Robert Meyer⁴⁾가 1903년

첫 번째 예를 발표한 이후 약 700예 정도가 현재까지 보고되었다.²⁾ 자궁경부암중 자궁경부선암은 약 5% 정도이고 이중 4~9% 정도만이 투명세포암으로 자궁경부암 중에서도 아주 드물고 희귀한 종류의 악성종양이다.^{2,5)} 우리나라에서는 1987년 이 등⁶⁾이 1예를 보고한 이래로 아직까지 그 예가 많지 않다. 자궁경부 투명세포암의 발생 원인은 정확하게 밝혀지지 않았으

나, 1971년 Herbst 등²⁾의 보고 이후 diethylstilbestrol(DES) 및 기타 비스테로이드성 난포 호르몬 제제와 관련성이 있다고 알려졌으며, 1973년 Silverberg 등¹⁾의 보고 이후에 물러씨 관에서 기원하는 것으로 받아들여지고 있다.²⁾ 최근 저자들은 임신 중 DES 혹은 다른 약물 복용의 모성 과거력이 없는 40세 환자에서 자궁경부에 발생한 투명세포암 1예를 경험하였기에 간단한 문헌 고찰과 함께 보고하는 바이다.

증 례

환자 : 임 ○ 순, 40세, 기혼

주소 : 불규칙적인 질 출혈.

산과력 : 3 - 3 - 0 - 3

월경력 : 초경은 16세, 월경주기는 28일로 규칙적이었고 기간은 4~5일 정도로 양은 보통이었고 최종 월경일은 7월 2일이었다.

기왕력 : 특이 사항 없음

가족력 : 환자의 어머니가 임신 중 DES나 다른 비스테로이드성 에스트로겐에 노출된 경험이 없었음.

현병력 : 내원 2개월 전부터 시작된 부정기적인 질 출혈로 개인병원 방문하여 검사결과 자궁경부암이 의심되어 8월 2일 본원으로 전원됨. 최초 방문시 시행한 골반 진찰상 양배추 모양의 2.5 × 3 cm 정도의 종괴가 자궁경부에 보였고, 병변부위에 생검을 시행하였다. 조직검사 결과 투명세포암으로 진단받고 병기결정을 위한 기본검사를 시행하고 8월 15일 근치적 자궁절제술을 시행하였다.

병기결정을 위한 기본 검사 : 혈액 검사상 혈색소치 13.5 g/dl, 적혈구 용적률 40.2%, 백혈구 4400/uL, 혈소판 333,000/uL 이었고 그 외 간



Fig. 1. About 1.5 cm sized high SI mass lesion is seen in uterine cervix.

기능 검사, 요검사, 흉부 X선 검사 및 심전도 검사 모두 정상이었고 방광경, 직장경 검사에서도 특이 사항은 없었다. 종양 표지자 검사에서 SCC는 0.5 ng/mL이하, CEA는 0.1 ng/mL로 정상 수치를 보였다. 신우 조영술에서도 특이 사항은 없었다. 이상을 바탕으로 자궁경부에서 발생한 투명세포암 Ib기로 의심 되었다.

골반 자기공명영상 : 1.5 cm 크기의 종괴가 자궁경부에서 발견 되었고 자궁 뒷벽으로 자궁선근증으로 의심되는 병변이 보였다. 그리고 소량의 복수로 의심되는 소견이 있었다(Fig. 1).

수술 소견 : 임상적 병기 Ib 진단하에 전신 마취를 실시하고 하복부 정중절개로 개복술을 시행하였다. 자궁은 전굴위로 거위알 정도의 크기였으며 양측 부속기에는 특이 소견이 관찰되지 않았다. 수술은 광범위 자궁적출술과 좌측 난소난관절제술 그리고 양측골반임파선절제술, 양측총장골임파선 절제술 및 대동맥주변임파선 생검술을 시행하였다.

병리 조직학적 소견 :

· 육안적 소견 ; 자궁은 크기가 10 × 5 cm의 크기이고 무게는 201 g 이었고 종괴의 크기

는 1.2 × 0.3 cm 이었다. 자궁의 표면은 매끄러웠고 자궁근층에 2.2 × 1.6 cm 크기의 자궁평활근종이 있었다. 자궁근층과 양측 난소에는 특이한 소견은 없었고 자궁방 결합조직에도 육안적으로 종양은 없었다.

· 현미경적 소견 ; 광학 현미경 검사상 풍부하고 투명한 세포질을 가진 종양 세포가 관찰되었다. 둥글거나 다각형의 투명세포는 이형핵을 가지고 있고 종종 뚜렷한 핵소체를 가지고 있는 것이 관찰되었다(Fig. 2). 자궁경부의 종양의 침윤 깊이는 3.0 mm 이었으며 자궁내막 및 자궁방 결합조직으로의 침윤 소견은 관찰되지 않았다. 수술시 절제한 임파선들에는 전이 소견이 없었다.

수술 후 경과 : 수술 후 경과는 양호하였고 자궁경부선암이 편평상피세포암보다 예후가 더 나쁘고, DES에 노출된 과거력이 없는 경우가 노출된 경우보다 예후가 나쁘다고 보고되므로 방사선 치료를 권유 했으나 환자 경제적 여건상 거부하였다. 현재까지 경과 관찰 중에 있으며 재발의 증상이나 징후는 없는 상태이다.

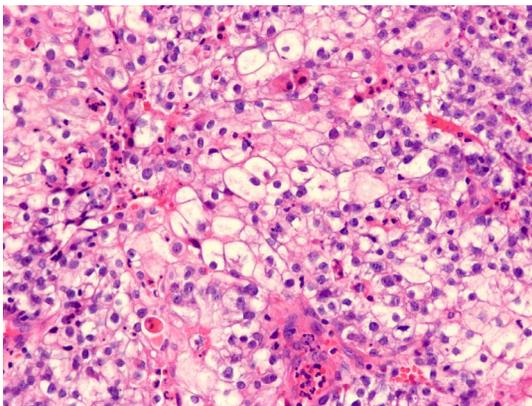


Fig. 2. The tumor cells with eccentric nuclei have abundant clear cytoplasm, but some are eosinophilic. (H&E, × 200)

고 찰

투명세포암은 1967년 Scully 등⁷⁾이 물러씨관(Müllerian duct)에서 기원하는 것으로 발표하면서 투명세포암이라는 용어를 사용하게 되었고 그 이후부터는 물러씨관 기원설이 일반적이다.

원인과 발병기전(pathogenesis)은 현재까지도 명확하게 밝혀지지 않았지만 임신 중 DES 또는 기타 비스테로이드계 에스트로겐 제제의 복용, 유전적 소인, 인유두종 바이러스 감염, bcl-2 단백질의 과발현, p53 유전자 변이 등의 여러 가지 요소들이 원인 인자로 거론되고 있다.^{2,8)} DES는 1938년에 합성되어 1971년까지 유산, 조산, 임신중독증, 임신 중 당뇨병과 피임 등 고위험 임신 환자에 많이 사용되었던 약제이다. Müller관이 하행성장하여 노생식동의 질관과 융합되어 질과 자궁경부의 발생이 이루어진다. 이 과정에서 Müller씨 상피가 증식된 후 estradiol의 영향하에 편평상피로 화생이 일어나는데 DES는 Müller씨 상피의 증식을 억제하여 원주상피가 남게 되고 이것이 선증이나 선암의 기원이 된다.⁹⁾ 그러나 일부 자궁경부 투명세포암에서는 DES 등의 약물복용과 관련이 없다. 1974년 Herbst 등³⁾에 의해 자궁경부 및 질의 투명세포암 환자 중 미혼 환자 170명에 대한 연구가 이루어졌는데, 환자군 중 2/3에서 재태기간 중 모성 DES 또는 관련된 비스테로이드성 합성 에스트로겐 제제를 복용한 것으로 나타났고 25%에서는 노출된 기왕력이 없었던 것으로 밝혀졌다.^{2,10)} 국내에서는 4예가 보고되었고 그 중 3례는 DES등의 노출 기왕력을 알 수 없거나 기왕력이 없는 것으로 보고되었다.^{2,3)} 본 증례의 환자는 임신 중 약물 복용 기왕력이 전혀 없었던 증례로 DES 등의

약물 노출과 무관한 경우이다. 또 다른 원인인자로 유전학적 변이가 연구되고 있다. 투명세포암에서 wild-type p53 gene과 p53 protein의 과발현이 보고되었다.¹¹⁾ wild-type P53 gene은 세포고사(apoptosis)를 일으키는 유전자로써, 투명세포암에서는 p53 매개성 세포고사를 저지하는 bcl-2 원종양유전자의 발현이 발견되었다.¹¹⁾ 또한 투명세포암에서 k-ras 원종양유전자, H-ras 원종양유전자, Wilm's tumor (WT1) 종양억제유전자, 에스트로젠 수용체 유전자 및 p53 종양억제유전자의 과발현 및 microsatellite repeats의 체성변이로 표현되는 유전적 불안정성이 밝혀졌다.¹²⁾ 호발연령은 DES 노출이 있는 경우는 평균 17~23세에서 가장 많고 그 다음 호발연령은 폐경기 이후이지만 7세에서 71세까지 다양하다.⁸⁾ DES 노출이 없는 경우는 폐경기 이후에 주로 발생한다고 보고되었으나, 최근에는 13세에서 80세까지 그 연령대가 다양하면서 이점점 연령분포(bimodal age distribution)을 보여 26세와 71세 때 가장 호발한다는 보고가 있다.¹³⁾ 질 출혈이 가장 흔한 증상으로 약 85%를 차지하며 그 외 질 분비물, 복통 등이 있으며 증상이 없는 경우도 20% 정도이다.¹³⁾ 진단에는 질과 자궁경부의 주의 깊은 시진과 촉진이 요구된다. 특히 DES에 노출된 과거력이 있는 환자에서 14세 이후나 첫 월경이 시작된 후에 혹은 연령과 상관없이 질 분비물이 나오는 경우에는 주의 깊게 시진 및 내진을 해보아야 한다. 촉진 시 질에서는 가로 능선(transverse ridge)이나 딱딱한 결정성 궤양 부위가 보일 수 있으며 자궁경부 용종이나 갓(cervical collar)이 나타나기도 한다. 또한 세포진 검사에서는 DES와 관련된 암종인 경우 75%에서 양성을 보인다. 그리고 질 확대경검

사를 실시하여 의심되는 부위에 생검을 실시한다. 질확대경검사에서는 주로 원주형, 모자이크형, 백색상피의 3가지가 주로 나타나며 생검시 가장 흔한 현미경적 소견은 소관 낭포형(tubulocystic pattern)으로 세포는 입방형의 맑은 세포질이 풍부한 세포 소위 마정세포(hobnail cell)가 나타나는 특징이 있으며 고정형(solid pattern)은 투명세포로 구성되며 유두형(papillary pattern)은 가장 드물다. 본 증례의 경우도 소관 낭포형이다. 세포 성장은 자궁경부 상피세포암에 비해 주로 내장성 성장(endophytic growth)과 심층을 침범하여 통모양 자궁경부(barrel-shaped cervix)를 보이는 경우가 많다. 주변 장기를 비교적 초기에 침범할 수 있기 때문에 치료 전 경정맥신우조영술(IVP), 방광경검사, 직장경검사, 흉부 X선 검사 및 외음부 시진이 필요하다.

치료는 주로 수술적 방법과 방사선 요법이 시행된다. 사실 증례가 많지 않기 때문에 치료 방법이 각 기관에 따라서 동일하지 않아 근치적자궁적출술과 골반임파선절제술 그리고 난소를 보존하는 방법에서 크게는 골반장기적출술(pelvic exenteration)까지 다양하다. 최근에 많은 연구가 진행되어 1기와 2기에는 근치적자궁적출술과 골반 임파선 절제술 그리고 방사선 치료를 병합하는 것이 생존율의 향상에 도움이 된다는 보고가 있다.^{14, 15)} 그리고 진행된 병기의 경우에는 방사선 치료가 도움이 되며 여기에 항암 화학 및 호르몬 요법, 온열치료(hyperthermia) 등의 치료를 추가하는 것이 도움이 된다고 보고되었다.¹⁵⁾ 골반장기적출술은 1970년대에 주로 많이 사용되었지만 여러 연구에 의하면 다른 치료 방법에 비해 생존율의 차이는 없는 것으로 보고된다.¹⁴⁾ 그러나 골반 국소 재발시에

는 골반 장기 적출술이 생존율 향상에 도움이 되고 같은 수술을 시행한 편평상피세포암과 비슷한 생존율을 보이거나 다소 나은 결과를 보인다고 보고하고 있다.¹⁴⁾

Herbst 등¹⁰⁾에 의해 시행된 지금까지 가장 큰 연구에서는 병기 I, IIa, IIb에서 5년 생존율이 각각 91%, 77%, 90%라고 보고하고 있고 전체적인 5년 생존율은 40~64%로 보고되고 있다.⁸⁾ 일반적으로 자궁경부에 생기는 암중에서는 투명세포암이 편평상피세포암이나 비투명세포선암보다는 생물학적 행동(biological behavior)이나 예후가 더 나쁜 것으로 되어 있다. DES에 노출된 과거력이 있는 투명세포암의 경우 노출되지 않은 경우보다 예후가 좋은 것으로 보고되고 있다.¹⁶⁾

예후에 영향을 미치는 인자로는 병기, 종양의 크기, 성장 형태, 핵이형성 (nuclear atypia), 핵분화도(mitotic activity) 등이 있다. 병기가 높을수록, 종양의 크기가 클수록, 고도의 핵이형성이 있을수록, 핵분화도가 높을수록 예후는 나쁜 것으로 알려져 있으며 소관 낭포형이 고형형과 유두형보다 예후가 좋은 것으로 보고되고 임파선 전이는 예후에 영향을 미치는 주요인자로 일반적으로 편평상피세포암보다 흔하고 조기에 전이된다.¹⁷⁾ 전반적인 전이도는 30~43% 정도 되는 것으로 보고되어 있으며 I기에서는 17%, II기에서 30% 정도로 보고되어 있다.¹⁰⁾ 또한 임파선 전이는 병소의 크기나 침윤 정도에 영향을 받고 Anderson 등¹⁸⁾에 의하면 원발병소의 크기가 2□1.5 cm 크기 이상인 면서 기질 침윤이 3 mm 이상인 경우에 골반 임파선 전이가 잘 나타난다고 한다. 임파선 전이는 예후에 영향을 주어 전이가 있었던 경우는 50%에서 재발하였고 이 중 35%가 사망하

였으며 전이가 없었던 경우는 4%만이 재발하였고 이 중 2%만이 사망하였다고 보고되었다.¹⁰⁾

재발은 편평상피세포암이나 비투명세포선암에 비해 늦게 나타나는 것이 특징이다. 편평상피세포암의 경우는 재발이 1년 내에 50%, 2년 내에 70% 정도 발생하는 것에 비해 투명세포암은 보통 1차 치료 17개월 후에 재발이 일어나는 경우가 많고 5년 후에 나타나는 경우도 21% 정도 된다. 오래된 경우는 처음 치료 후 20년이 지나 뇌와 폐전이인 경우도 있다.¹⁰⁾ 가장 흔한 재발부위로는 국소재발인 골반 내가 53%이고 원격전이인 폐 및 쇄골상부임파선으로의 재발이 35% 정도이다.

골반 내 재발 시에는 방사선 치료와 골반장기적출술이 효과적이며, 폐전이시에는 방사선 치료 후 항암화학요법 등의 병합요법이 효과적이다.¹⁶⁾ 현재까지 다른 자궁경부암과 임상적 비교 및 고찰이 연구된 경우가 드물고 투명세포암의 발생율이 매우 낮아 아직 치료나 예후 그리고 재발 등에 대해 정립된 견해가 없는 상황이다. 본 증례의 경우 임상적 병기 Ib이었고 수술 후 시행한 조직검사 결과 림프절 전이나 자궁방 결합조직 및 절제부위의 종양 침범소견은 보이지 않았으나 자궁경부 투명세포암이 편평상피세포암보다 예후가 더 나쁘고, DES에 노출된 과거력이 없는 경우가 노출된 경우보다 예후가 나쁘다고 보고되므로²⁾ 수술 후 방사선 치료를 권유하였으나 환자의 거부로 시행하지 못하였다. 그러나 다행히도 환자는 수술 후 30개월째 재발이 없이 외래 경과 관찰 중이다.

저자들은 재태기간 중 모성의 DES 및 기타 다른 약물의 복용 기왕력이 없는 40세 기혼 여성에서 자궁경부에 발생한 투명세포암 1예를 경험하였기에 간단한 문헌 고찰과 함께 보고하

는 바이다.

참 고 문 헌

1. Silverberg SG, De Giorgi LS. Clear cell carcinoma of endometrium; clinical, pathologic, and ultrastructural findings. *Cancer* 1973 May; 31(5):1127-40.
2. 김철중, 박창수, 이정원, 이수호, 이선주, 김병기 등. 성경험이 없는 22세 여성 자궁경부에서 발생한 투명세포암 1예. *대한산부회지* 2004;47(7): 1409-14.
3. 나수미, 오성환, 김홍곤, 문형배. Diethylstilbesterol 과 관련이 없는 자궁경부 투명세포암 1예. *대한 산부회지* 2007;50(3):539-44.
4. Meyer R. Über Adenom- and Karzinombildung and der Ampulle des Gartnerschen Ganges. *Virchows Arch. F. Path. Anat* 1903;174:270-94.
5. Saigo PE, Cain JM, Kim WS, Gaynor JJ, Johnson K, Lewis JL. Prognostic factors in adenocarcinoma of the uterine cervix. *Cancer* 1986 Apr;57(8):1584-93.
6. 이혜경, 차동수, 김대현, 최성덕, 이영진, 김영민. 자궁경부 투명세포암 1예. *대한산부회지* 1987; 60:689-93.
7. Scully RE, Barlow JF. Mesonephroma ovarii. *Am J Cancer* 1939;35:1-21.
8. Reich O, Tamussino K, Lahousen M, Pickel H, Hass J, Winter R. Clear cell carcinoma of the uterine cervix: pathology and prognosis in surgically treated stage IB - IIB disease in women not exposed in utero to diethylstilbesterol. *Gynecol Oncol* 2000 May;76(3):331-5.
9. Frosberg JG, Kalland T. Embryology of the genital tract in human and rodents; developmental effect of DES in pregnancy. *New York: Thiema-Stratton*;1981;1-15.
10. Herbst AL, Robboy SJ, Scully RE, Poskanzer DC. Clear-cell adenocarcinoma of the vagina and cervix in girls: analysis of 170 registry cases. *Am J Gynecol* 1974 Jul;119(5):713-24.
11. Waggoner SE, Baunoch DA, Anderson SA, Leigh F, Zagaja VG. Bcl-2 protein expression associated with resistance to apoptosis in clear cell adenocarcinoma of the vagina and cervix expressing wild-type P53. *Ann Surg Oncol* 1998 Sep;5(6):544-7.
12. Boyd J, Takahashi H, Waggoner SE, Jones LA, Hajek RA, Wharton JT, et al. Molecular genetic analysis of clear cell adenocarcinomas of the vagina and cervix associated and unassociated with diethylstilbesterol exposure in utero. *Cancer* 1996 Feb;77(3):507-13.
13. Hanselaar A, Von Loosbroek M, Schuurbiens O, Helmerhorst T, Bulten J, Bemhelm J. Clear cell adenocarcinoma of the vagina and cervix. *Cancer* 1997 Jul;79(11):2229-36.
14. Senekjian EK, Frey K, Herbst AL. Pelvic exenteration in clear cell adenocarcinoma of the vagina and cervix. *Gynecol Oncol* 1989 Sep; 34(3):413-6.
15. Okamoto Y, Hiroto S, Soejima T, Maeda Y, Takada H, Hishikawa Y, et al. Radiotherapy for adenocarcinoma of the uterine cervix. *Nippon Igaku Hoshasen Gakkai Zasshi* 1997 Dec;57(14):936-41.
16. Herbst AL, Norusis MJ, Rosenow PJ, Welch RR, Scully RE. An analysis of 346 cases of clear cell adenocarcinoma of the vagina and cervix with emphasis on recurrence and survival. *Gynecol Oncol* 1979 Apr;7(2):111-22.
17. Novak E, Woodruff JD, Novak ER. Probable mesonephric origin of certain female genital tumor. *Am J Obstet Gynecol* 1954 Nov;68: 1222-42.
18. Anderson B, Watring WG, Edinger DD Jr, Small EC, Netland AT, Safaii H. Development of DES-associated clear cell carcinoma: the importance of regular screening. *Obstet Gynecol*. 1979 Mar;53(3):293-9.