

## 수술 없이 치료한 간세포암, 위선암, 하인두 편평상피세포암의 삼중암 1예

김양수

고신대학교 의과대학 내과학교실

### A Case of Triple Primary Cancer of Hepatocellular Carcinoma Associated with Esophagogastric Junctional Cancer and Hypopharyngeal Cancer

Yang-Soo Kim

Department of Internal Medicine, Kosin University College, Busan, Korea

#### Abstract

In recent years, increasing numbers of cases of the double primary cancer with different site origins in an individual have been reported. However, the occurrence of more than two primary cancers is relatively rare.

We experienced a case of triple primary cancer of hepatocellular carcinoma associated with gastric cancer and hypopharyngeal cancer in 65 years old male. We performed endoscopy after trans-arterial chemoembolization for the treatment of hepatocellular carcinoma and confirmed cancers in esophagogastric junction and hypopharynx through endoscopic biopsy. We successfully treated these cancers by transarterial chemoembolization of hepatocellular carcinoma, endoscopic submucosal dissection of gastric cancer and concurrent chemoradiotherapy of hypopharyngeal cancer.

**Key words** : Triple cancer, Non-surgical management

#### 서 론

다발성 원발성 악성 종양은 동일한 개체에서 두 개 이상의 암이 각각 독립해서 발생하고 서로 종속 관계가 없는 것으로 정의한다.<sup>1)</sup> 또한 각 종양은 악성의 확증이 있어야 하고 조직학적으로 상이해야 하며 상호 전이의 가능성이 없어야 한다. 이러한 원발성 중복암의 개념은 Warren과 Gates에 의해 확립되었고,<sup>2)</sup> 이후 Moertel<sup>3)</sup>은 다발성 원발성 종양에 다중심성 종양을 포함시킨 분류를 시행하였다. 1889년 Billroth가 원발성 중복암을 최초로 보고한 이래 많은 증례보고와 연구가 발표되었으나 대부분이 이중복암이며 한 환자에서 3개 이상의 원발 악성 종양이 발생하는 경우는 드물다.<sup>4)</sup> 우리 나라는 주로 위암과 병발한 중복암의 비중이 높고, 위암과 동시에 병발

한 경우는 주로 식도, 간, 자궁 경부, 후두 등의 암이 많고, 속발성인 경우는 대장, 직장, 유방, 갑상선 등의 순서로 보고되고 있다.<sup>5)</sup>

저자들은 간세포암의 병력이 있는 환자에서 위-식도 접합부 선암과 후두암이 발생한 삼중 원발성 암 1예를 경험하였기에 문헌 고찰과 함께 보고하는 바이다.

#### 증 례

65세 남자 환자가 30년 전 만성 B형 간염을 진단 받은 후 2004년 8월에 간우염에 간세포암이 발현하여 타 병원에서 1차 경피적 간동맥 항암화학 색전술을 시행받았고 이후 외래 추적 관찰 중 2008년 5월 시행한 자기공명전산화단층 촬영상 같은 구역에 재발이 의심되어 수술 또는 경피적 간동맥 항암화학 색전술 등의 치료를 위해 본원으로 전원되었다. 가족력은 특이 소견이 없었다. 진찰 소견에서 입원 당시 환자는 혈압은 120/80 mmHg, 맥박수는 70회/분, 호흡수는

교신저자 : 김 양 수  
주소 : 602-702 부산광역시 서구 압남동 34번지  
고신대학교 의과대학 내과학교실  
TEL : 051-990-6107

20회/분, 체온은 36.8°C였다. 두경부 소견에서 빈혈과 황달 소견은 없었고 전경부에 림프절도 촉진되지 않았다. 흉부 청진상 심음과 호흡음은 정상이었다. 복부 진찰상 간과 비장은 만져지지 않았고 압통 및 반발통은 없었으며 장음은 정상이었다. 신경학적 이상이나 기형은 관찰되지 않았다.

검사실 소견에서 말초 혈액 검사는 백혈구 5000/mm<sup>3</sup> (중성구 48.1%, 림프구 41.8%, 단핵구 7.9%, 호산구 1.8%), 혈색소 12.8 g/dL, 혈소판 수는 136,000/mm<sup>3</sup>, 적혈구 침강 속도는 14 mm/hr.이었다. 생화학 검사에서 AST 29 IU/L, ALT 21 IU/L, 총빌리루빈 1.6 mg/dL, 직접형 빌리루빈 0.5 mg/dL 이었고, 총단백 7.4 g/dL, 알부민 4.1 g/dL, LDH 325 IU/L 이었다. 프로트롬빈타임은 11.3초로 정상이었고 알파태아단백은 42.25 ng/mL로 증가되어 있었다. 간염 바이러스 표지자 검사에서 HBs Ag(+), HBe Ag(-), Anti HBc(+), anti HCV(-)이었다.

방사선 소견에서 내원 당시 흉부 X-선 검사는 정상이었다. 복부 초음파에서 간우엽에 간종양의 의심되는 병변이 보였다. 복부 단층 촬영상 간우엽 전상구역(segment VIII)에 1차 간동맥 화학 색전술에 의한 약 1 cm 크기의 리피오들의 흡수 병변과 이와 인접하여 조영 증강되는 결절성 병변이 관찰되었다(Fig. 1). 복강동맥 혈관 조영술상에도 간의 동일부위에 과혈관성 종괴가 관찰되었다(Fig 2). 2차 경피적 간동맥 항암화학 색전술 시행 3일 후 입원 중 시행한 상부 내시경에서 위-식도 접합부에 약 1.0 cm의 발적된 용기성 병변(Fig. 3)과 하인두의 후벽과 측벽에 걸쳐 약 6 cm의 범위에 걸쳐 백색의 결절성 용기성 병변(Fig. 4)이 관찰되어 위식도 접합부와 하인두암의 의심되었다. 생검 조직 소견에서 위식도 접합부의 병변에 대해서는 세포의 축방향의 구조와 혈관방향성 소실로의 역형성 상피세포들에 의해 선을 형성하여 선암으로 진단되었고(Fig 5), 하인두 병변에서는 판 형태로 배열되는 역형성 편평세포들이 관찰되어 하인두 편평상피 세포암으로 진단되었다(Fig 6). 흉부, 복부, 경부 CT, PET 소견에서 전이소견을 보이지 않아 위식도접합부 선암은 내시경 점막하 박리술을 시행하였고, 하인두 편평 상피세포암은 동시항암화학방사선 요법을 시행하였다. 2차 경피적 간동맥 색전술 시행 4개월 후에 검사한 경피적 간동맥 혈관 촬영상 간세포암의 재발의 증거는 없었고, 내시경 점막하 박리술 후 3개월 뒤에 시행한 추적 내시경

검사상 점막 절제술에 의한 궤양의 흔적 외에는 특이 소견 없었다. 또한 총 38회의 방사선 요법과 3회의 cisplatin과 5-FU 항암화학 요법 시행 후 하인두 편평 상피세포암은 완전 관해를 이루었고 현재 외래에서 추적 관찰 중이다.

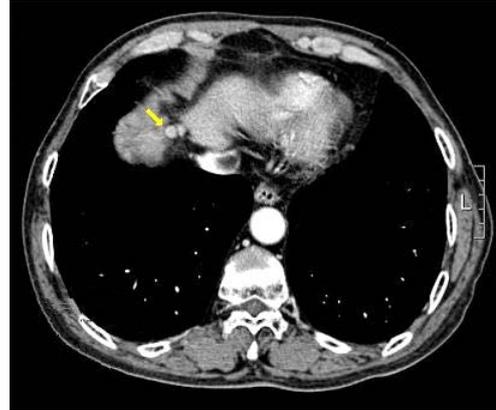


Fig. 1. Abdominal CT findings. Abdominal CT scan shows a 8mm sized enhancing round nodule in the S8 of liver (arrow).



Fig. 2. Selective hepatic angiography findings. Angiography shows a small hypervascular nodule, supplying from upper branch of right hepatic artery (arrow).



Fig. 3. Gastrofiberoscopic findings. In the distal area of esophagogastric junction, an about 0.6 x 0.6cm sized slightly elevated lesion with hyperemic mucosal change and easy friability is noted.

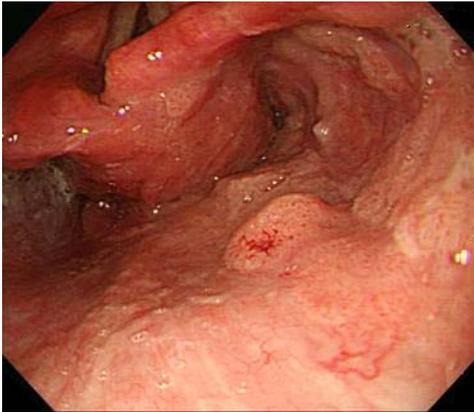


Fig. 4. Gastrofiberscopic findings. In the posterolateral side of hypopharynx, an about 6.0 x 6.0 cm sized whitish nodular elevated lesion is noted.

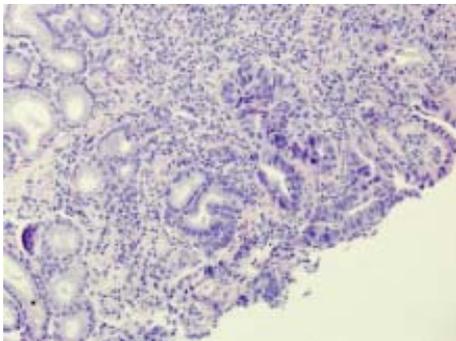


Fig. 5. Histologic findings. Microscopic finding of the stomach shows adenocarcinoma with anaplastic epithelial cells forming gland (H & E stain, x 200)

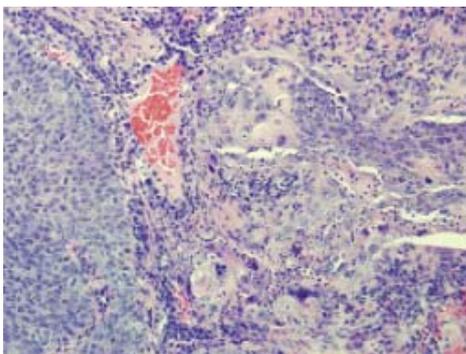


Fig. 6. Histologic findings. Microscopic finding of the hypopharynx shows anaplastic squamoid cells arranged in sheets (H & E stain, x 200).

## 고찰

다발성 원발성 악성 종양은 1889년 Billroth가 처음 보고하였고<sup>1)</sup>, 이후 Warren과 Gate 등<sup>2)</sup>에 의해 기존의

진단 기준을 보완한 진단 기준을 제시하였지만 동일 장기에서 조직학적으로 서로 다른 암종이 발생한 경우에 대해서는 논란이 있어 왔다. 그러나 1997년 Moertel<sup>3)</sup>이 더욱 체계적인 분류법을 제시하면서 기존의 논란이 많이 해소되었으며 진단 기준도 더욱 광범위해졌다. 즉, 1군은 조직학적으로 동일한 장기에서 발생한 중복암이고, 2군은 Warren과 Gate의 진단 기준에 일치하는 서로 다른 조직에서 발생한 중복암이고, 3군은 3중복암 이상을 의미한다. 본 증례는 Moertel 분류에 의하면 3군에 해당한다.

최근 들어, 평균 연령의 증가와 악성 종양에 대한 진단 기술의 발전에 의해 다발성 원발 중복암의 진단이 증가되는 추세에 있다. 1980년대의 보고에서는 두경부암을 포함하는 다발성 원발 중복암의 경우 유병율이 약 5%이었으나, 1990년대 이후로는 10% 이상으로 보고되고 있다.<sup>6)</sup> 또 다른 보고에 의하면 다발성 원발 종양의 발생 빈도는 모든 종양의 2~6.3%를 차지하고, 그 중 대부분이 이중복암이었다.<sup>7)</sup> 국내의 보고에서도 다발성 원발 중복암은 대부분 이중복암이지만 삼중복암 이상은 매우 드물며,<sup>4)</sup> 본 증례와 같이 간세포암에 병발한 위-식도 접합부암과 인두암이 보고된 예는 없었다.

임상적으로 간세포암이 동반된 경우 같은 환자에서 다른 원발 중복암의 발생 장기는 나라 마다 차이를 보이고 있다. 일본과 대만의 경우 위암이 가장 흔하고,<sup>8, 9)</sup> 미국에서는 전립선암과 대장암이,<sup>10)</sup> 그리고 이탈리아는 B-세포 림프증식성 질환이 흔하다.<sup>11)</sup> 이러한 보고들은 간세포암에서 병발한 원발성 암들이 각 나라의 고령의 환자들에서 흔히 발생하는 암과 일치되고 있음을 보여 주고 있다. 국내의 보고에서도 간세포암에서 병발한 가장 흔한 원발성 암은 위암이었다.<sup>12)</sup>

다발성 원발성 악성 종양의 발생 기전에 대해서는 명확히 알려진 바는 없으나, 유전적 요인, 면역학적 결함, 인종별 차이, 1차 암에 대한 항암화학요법 또는 방사선 치료를 포함한 의인성 등이 원인으로 추정하고 있다. Slaughter 등<sup>13)</sup>은 다중심성 기원의 개념을 설명하는 종양화 이론을 제안하였고, 이러한 이론은 아직까지 받아들여 지고 있다. 문헌에 의하면 두경부암을 포함한 다발성 원발 중복암 환자의 직계가족들에서 두경부암, 폐암, 또는 위암 등이 동반하는 경향이 있음을 보고 하였다.<sup>14)</sup> 또한 암종 가족력이 있는 11개의 가계를 대상으로 한 연구에서 316명의 환자 중 68명(21.5%)에서

2개 이상의 암이 발생하였다는 보고가 있었다.<sup>15)</sup> 또한 종양화의 기전으로 염색체와 DNA 수준에서의 손상에 대한 관점에서 연구가 진행되고 있고,<sup>16)</sup> p53 유전자나 DNA 보수계의 이상이 다발성 중복암의 유전 요인으로 제시되고 있다.<sup>17)</sup> 항암제 투여와 방사선 치료에 의한 이차암의 증가가 보고되고 있으며 Schmah<sup>18)</sup>은 29예의 악성 임파종 환자에서 장기간 cyclophosphamide 투여시 방광암의 발생을 보고하였고, Ozarda<sup>19)</sup> 등은 전이성 갑상선암 치료를 위해 I<sup>131</sup>의 장기간 투여 후 급성 백혈병의 발생을 보고하였다.

원발성 중복암의 치료 원칙은 확립되어 있지 않지만 각각의 원발암에 대한 근치적 치료를 목적으로 한다. 하지만 발견 당시 수술이 불가능한 경우가 많아 대개 화학치료나 방사선 치료가 주된 치료 방법이 되고 수술이 가능한 경우 한번의 수술로 모든 암을 제거하는 것이 이상적이지만 환자들이 고령이고 광범위한 수술을 견딜만한 체력이 되지 못하는 경우에는 단계적인 수술을 시행하게 된다.<sup>20)</sup> 문헌에 의하면 국소 진행성의 두경부 편평 상피세포암은 cisplatin과 5-FU를 병합한 동시항암화학방사선 요법이 높은 완전 관해율을 보인다고 보고되고 있다.<sup>21)</sup> 본 증례의 경우 각각의 원발성 종양에 대한 원격 전이의 소견은 나타나지 않았기 때문에 단계적인 수술을 고려해 볼 수 있었으나 환자가 수술에 대한 거부 의사를 나타내어 간세포암에 대해서는 경피적 간동맥 항암화학 색전술을 시행하였고, 위-식도 접합부 선암은 크기가 약 1 cm, 용기성 병변이며 조직검사상 분화형 암으로 내시경적 점막 절제술의 적응증에 해당하여 이를 시행하였으며 병변의 심달도는 점막층에 국한되어 있었다. 이후 하인두의 편평상피세포암에 대해서는 cisplatin과 5-FU를 병합한 총 38회의 동시항암화학방사선 요법을 시행하여 완전 관해를 이루었다.

간세포암에 병발한 다발성 원발 중복암의 사망 원인들은 주로 간부전, 간세포암 파열, 장 출혈 등의 간세포암 합병증에 의한 경우가 많다.<sup>22)</sup> 따라서 간세포암에 대한 효과적인 치료가 간세포암을 포함한 다발성 원발 중복암의 예후에 중요한 영향을 끼칠 수 있으므로 다른 원발암보다도 간세포암의 치료가 선행되어야 할 것으로 생각된다.

## 결론

저자들은 간세포암에서 병발한 위식도 접합부 선암과 하인두 편평상피세포암의 다발성 원발 삼중암을 진단하여 경피적 간동맥 항암화학 색전술과 내시경적 점막 절제술, 그리고 동시항암화학방사선 요법을 성공적으로 시행하였으므로 문헌 고찰과 함께 보고하는 바이다.

## 참고문헌

- 1) Billroth T: Die allgemein chirurgische pathologic und therapie. 14th ed. Berlin:G. Reimer, 1989
- 2) Warren S, Gates D. Multiple primary malignant tumors: Am J Cancer 16:1358-1414, 1932
- 3) Moertel CG. Multiple primary malignant neoplasms: historical perspectives. Cancer 40:1786-1792, 1977
- 4) Yoon HJ, Choi EG, Na MJ, Lee WY. A case report of metachronous triple primary cancers including stomach, bladder and lung. Korean J Intern Med 67:821-825, 2004
- 5) Kim HI, Choi JM, Huh YY. Multiple primary malignant tumors combined with gastric cancer. J Korean Med Ass 43:799-805, 1992
- 6) Nakamizo M, Kamata S, Kawabata K, Takahashi H, Nigauri T, Hoki K, Uchida M, Hiyama T. Multiple primary cancers in patients with head and neck cancer and history of tobacco smoking and drinking. Nippon Jibiinkoka Gakkai Kaiho 96:1501-1509, 1993
- 7) Taira K, Shiraiishi M, Sunagawa H, Takushi Y, Shimoji H, Tomita S, Honma K, Muto Y. Resection of triple synchronous cancers: a case report. Hepatogastroenterology 46:199-203, 1999
- 8) Lin DY, Liaw YF, Wu CS, Chang-Chien CS, Chen PC, Chen TJ. Hepatocellular carcinoma associated with second primary malignancy. Liver 7:106-109, 1987
- 9) Takayasu K, Kasugai H, Ikeya S, Muramatsu Y, Moriyama N, Makuuchi M, Yamazaki S, Hirohashi S. A clinical and radiologic study of primary liver cancer associated with extrahepatic primary cancer. Cancer 69:45-51, 1992
- 10) Nzeako UC, Goodman ZD, Ishak KG. Association of hepatocellular carcinoma in North American patients with extrahepatic primary malignancies. Cancer 74:2765-2771, 1994
- 11) Di Stasi M, Sbolli G, Fornari F, Cavanna L, Rossi S, Buscarini E, Civardi G, Vallisa D, Berté R, Buscarini L. Extrahepatic primary malignant neoplasms associated with hepatocellular carcinoma: high occurrence of B cell tumors. Oncology 51:459-464, 1994
- 12) 이준혁, 한철주, 류지근, 김용태, 정현채, 최상운, 이효식, 윤용범, 송인성, 최규완, 김정룡. 소화기암과 연관되어 발생한 다발적 원발성 악성종양. 대한소화기병학회지 23:646-652,

1991

- 13) Slaughter DP, Southwick HW, Smejkal W. Field cancerization in oral stratified squamous epithelium; clinical implications of multicentric origin. *Cancer* 6:963-968, 1953
- 14) Jefferies S, Eeles R, Goldgar D, A'Hern R, Henk JM, Gore M. The role of genetic factors in predisposition to squamous cell cancer of the head and neck. *Br J Cancer* 79:865-867, 1999
- 15) Lynch HT, Harris RE, Lynch PM, Guirgis HA, Lynch JF, Bardawil WA. Role of heredity in multiple primary cancer. *Cancer* 40:1849-1854, 1977
- 16) Spitz MR, Lippman SM, Jiang H, Lee JJ, Khuri F, Hsu TC, Trizna Z, Schantz SP, Benner S, Hong WK. Mutagen sensitivity as a predictor of tumor recurrence in patients with cancer of the upper aerodigestive tract. *J Natl Cancer Inst* 90:243-245, 1998
- 17) Greenblatt MS, Bennett WP, Hollstein M, Harris CC. Mutations in the p53 tumor suppressor gene: clues to cancer etiology and molecular pathogenesis. *Cancer Res* 54:4855-4878, 1994
- 18) Schmähl D, Habs M, Lorenz M, Wagner I. Occurrence of second tumors in man after anticancer drug treatment. *Cancer Treat Rev* 9:167-194, 1982
- 19) Ozarda A, Ergin U, Bender MA. Chronic myelogenous leukemia following I-131 therapy for metastatic thyroid carcinoma. Report of a case and some considerations on the etiologic factors. *Am J Roentgenol Radium Ther Nucl Med* 85:914-918, 1961
- 20) Walton GF, Gibbs ER, Spencer GO, Laws HL. Carcinoid tumors of the ampulla of Vater. *Am Surg* 63:302-304, 1997
- 21) Taylor SG 4th, Murthy AK, Vannetzel JM, Colin P, Dray M, Caldarelli DD, Shott S, Vokes E, Showel JL, Hutchinson JC. Randomized comparison of neoadjuvant cisplatin and fluorouracil infusion followed by radiation versus concomitant treatment in advanced head and neck cancer. *J Clin Oncol* 12:385-395, 1994
- 22) Nakashima T, Kojiro M, Sugihara S, Matsuo K, Nakahara T, Murakami T, Tokunaga N. Clinicopathologic study of an duplication of other malignant tumors and hepatocellular carcinoma. *J Kurume Med Assoc* 47:548-559, 1984