

자궁내막암과 만성 무배란에 의한 불임증이 동반된 젊은 여성에서의 보존적 치료요법

고신대학교 의학부 산부인과학교실
김 원 규

Conservative Approach for Treatment of Endometrial Carcinoma in Young Age Associated with Infertility caused by Chronic Anovulation

Won Gue Kim

*Department of Obstetrics and Gynecology,
Kosin Medical College, Pusan 602-702, Korea*

=Abstract=

Well differentiated adenocarcinoma of endometrium was obtained from 29 years old female associated with chronic anovulation during infertility study.

A conservative approach is suggested for well differentiated adenocarcinoma of endometrium in young aged women under forty years of age who desire children especially in the case of infertility caused by chronic anovulation. The lesion(well differentiated adenocarcinoma of endometrium) may be reversible when treated by curettage plus therapy directed toward reestablishment of ovulation or treated by progestational agents or antiestrogens. Even if an irreversible invasive lesion is persistent that eventually requires ablative therapy, there is no evidence that the delay during the months after wedge resection or hormonal therapy is harmful to the survival of the patient.

So we treated one young infertile woman who had well differentiated adenocarcinoma of endometrium with a conservative approach and report this case with a brief review of literature.

Key words : Adenocarcinoma of endometrium, Chronic anovulation, Young age, Conservative approach, Ovulation, Progestational agents.

서 론

자궁내막암은 주로 폐경기 이후의 여성에서 많이 발생하는 노인층 여성의 질환이다. 그러나 40세 이전의 젊은 여성들에서도 전체 자궁내막암중 5% 이내에서 발생하는 것으로 보고^{3, 10, 16, 25)}되고 있으며 대부분 이들은 unopposed estrogen stimulation^{9, 11)}에 의하여 난포호르몬이 황체호르몬의 주기적인 길항작용없이 지속적으로 자궁내막을 자극하여 젊은 연령층에서도 유전적으로 민감한 환자에서는 내막의 증식이나 악성변화가 유발되어 자궁내막증식증 및 자궁내막암이 유발된다는 것으로 알려져 있으며 이들은 대부분 무배란으로 인한 불임증, 월경불순, 비만, 다모증, 고혈압 등을 호소하며 때로 다낭성 난소질환 및 호르몬분비 난소종양과 동반되기도^{10, 15, 22, 23, 27)}한다. 이들 젊은 연령층의 자궁내막암의 예후는 노인층의 내막암에 비해 아주 좋은 것으로 보고^{1, 4, 6, 10, 12, 17, 22)}되고 있으며 조직학상 잘 분화된 자궁내막암인 경우에는 대부분 병변이 자궁내막에 국한되며 사망한 경우가 거의 보고 되지않고 있으며 대부분 사망한 경우는 poorly differentiated adenocarcinomas나 adenocarcinomas of endocervix나 sarcomas에 국한되고 있다¹²⁾. 상기한 바와 같이 40세 이하의 젊은 연령층의 잘 분화된 자궁내막선암인 경우에는 대부분 자궁내막에 병변이 국한되어 있고 좋은 예후를 보이고 있기 때문에 자녀를 원하는 경우 보존적 치료요법이 제안되고 있다^{7, 12)} Fechner⁷⁾등은 다낭성 난소질환과 동반된 젊은 여성의 잘 분화된 자궁내막암인 경우 다낭성 난소질환에 의한 만성 무배란에 대한 치료 즉 난소의 wedge resection을 시행하거나 배란유발제에 의한 배란을 유발시킴으로써 자궁내막의 병변을 정상으로 환원시킬 수 있다고 제안하였으며 또 Kempson등은¹²⁾ 잘 분화된 자궁내막암을 가진 젊은 여성에서 자녀를 원할 경우 보존적 치료로 먼저 progestogen therapy를 시행한

후 repeat curettage로 자궁내막의 병변이 정상으로 환원된 것을 확인 후 배란을 유발시키도록 노력하여 정상월경이 돌아오도록 하여야 한다고 주장하였으며 이때 주의깊은 추적조사와 반복내막검사가 필수적이며 보존적 호르몬치료 중 내막병변이 지속되거나 침습성 병변을 나타낼 경우와 추적조사가 불가능한 경우에는 반드시 전자궁절제술을 시행하여야 한다고 하였다.

본 교실에서는 만성 무배란에 의한 불임증과 잘 분화된 자궁내막암이 동반된 젊은 여성(29세)에 있어서 환자가 자녀를 가지기를 위하여 보존적 치료요법을 시행한 1례를 경험하였기에 간단한 문헌고찰과 함께 보고하는 바이다.

증 례

환 자 : 강○숙, 29세

내원일 : 1993년 7월 26일

주 소 : 부정형 자궁출혈

임신력 : ○-○-○-○

월경력 : 초경-17세, 주기-불규칙(1년에 2번정도), 기간-1주일, 월경량-다량, 최종월경초일-93년 7월초순

과거병력및 가족력 : 과거병력은 약 3년전에 자궁출혈로 병원에 입원한 경력이 있음. 24세에 결혼하여 결혼기간은 5년으로 임신의 경험은 없었다.

현병력 : 1993년 7월 초순부터 계속되는 부정형 자궁출혈을 주소로 마산××병원을 방문하여 1993년 7월 20일 자궁내막 소파수술을 시행결과 잘 분화된 자궁내막암으로 진단받고 본원으로 후송되었다.

진찰소견 : 전신 영양상태는 양호하였고 신장 158cm, 체중 57kg으로 약간 비만하였고 다모증의 소견은 보이지 않았다.

내진상 자궁경부는 깨끗하였고 자궁은 후굴위로 크기는 정상이었고

sound에 의한 자궁경관과 자궁강의 길이의 합은 8cm로 측정되었다. 양측 부속기는 특이사항이 없었다.

검사소견: 첫 내원시 체중 57kg, 신장 158cm, 혈압 120/80mmHg, 맥박 74회/분, 호흡수 24회/분, 일반혈액 검사상 혈액소 12.7g/dl, 백혈구는 $11700/\text{mm}^3$, 혈소판은 $155000/\text{mm}^3$ 로 모두 정상이었고, 뇨검사, 간기능검사, 혈장검사, 신장기능검사, 심전도, 흉부X-선검사 모두 정상이었다.

질초음파검사 소견은 자궁은 약간 커져 있었고($5.3 \times 4.3 \text{cm} \times 8 \text{cm}$) 자궁내막은 두터워진 echogenic endometrium($1.8 \times 2.0 \text{cm}$)을 나타내고 있으며 난소는 우측 난소는 $3.1 \times 1.2 \text{cm}$ 로 정상이었고 좌측 난소는 $3.0 \times 1.8 \text{cm}$ 로 크기는 정상이었으나 피막하에 직경이 0.3~0.6cm 정도의 다양한 크기의 낭상의 난포들이 보였다(10개 정도). C-T 소견상 자궁강내 약간의 fluid가 나타났으며 모든 골반장기는 정상으로 나타났으며 임파절증대나 복수의 소견은 없었다. 호르몬검사상 LH-8.44mIU/ml, FSH-6.14mIU/ml, testosterone-0.10ng/ml, androstenedione-1.89ng/ml, prolactin-9.1ng/ml, T3-176.0ng/dl, T4-1.18ng/dl, TSH-5.05 μ U/ml였다. Tumor marker는 CA-125는 26.1 U/ml, CA 19-9는 12.9 U/ml, CA 15-3은 7.4 U/ml로 모두 정상 범위였다. 1993년 8월 9일 시행한 fractional D & C 검사 소견상 자궁내막선암, grade I으로 나왔으며 endocervix는 특별한 소견을 보이지 않았다.

임상진단: 자궁내막선암, Grade I, Stage Ia.

치 료:

1993. 8. 2~medroxyprogesterone acetate 150mg im.

1993. 8. 9~fractional D&C 시행 → Grade I adenocarcinoma(Fig. I, Fig. II).

1993. 8.19~medroxyprogesterone acetate(provera) 200mg im qd $\sim$ I week.

medroxyprogesterone acetate 10mg po Bid for 7days
상기용량으로 1주일 간격으로 4 course 시행.

1993. 9.16~fractional D&C 재시행.

~Late secretory endometrium and chronic cervicitis.

1993. 9.16~medroxyprogesterone acetate 200mg im qd $\sim$ 1week.

medroxyprogesterone acetate 10mg po Bid for 7days.
상기용량으로 1주일 간격으로 4 course 시행.

1993.10.18~fractional D&C 재시행.

→uterus, endometrium-progesterone effect without evidence of carcinoma(Fig. III).

1993.10.21~ovulation induction with clomiphene citrate 50mg for 5 days.

1993.12.26~ovulation induction with clomiphene citrate 100mg for 5 days.

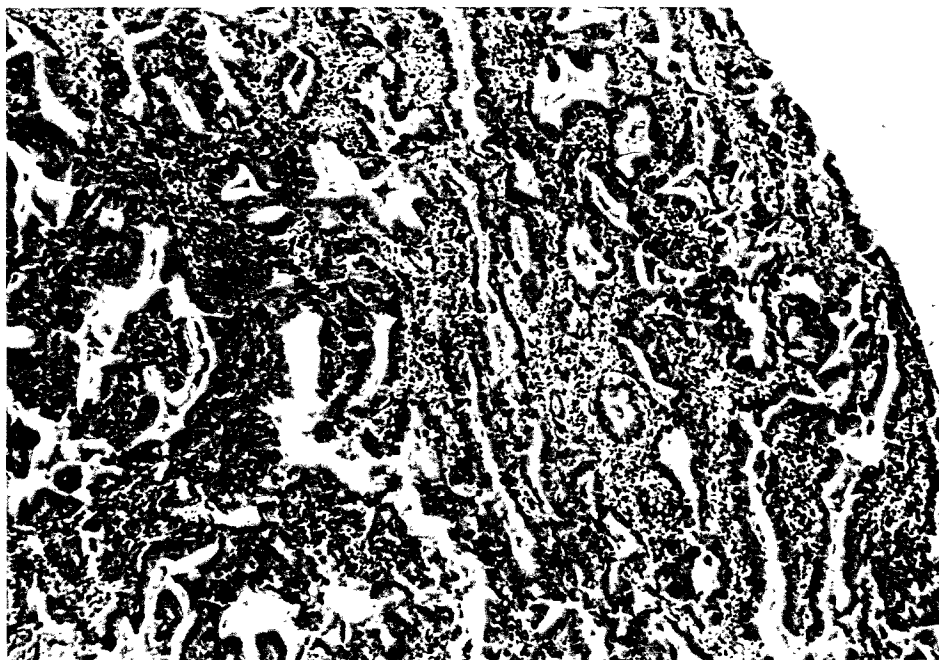


Fig. I Microscopic findings of the endometrium($\times 40$)
Note the Grade I, well differentiated adenocarcinoma of endometrium

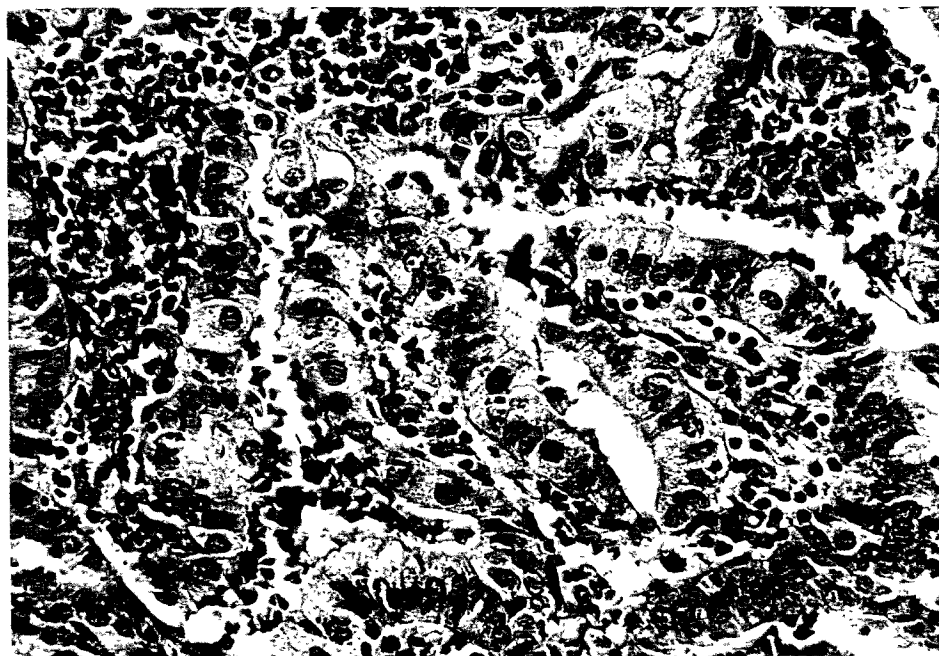


Fig. II Microscopic findings of the endometrium($\times 100$)
The anaplastic complexed glands show hyperchromatic pleomorphic nuclei

고 찰

자궁내막암은 최근 난소암과 더불어 한국에서도 그 발생빈도가 점차 증가하고 있는 추세에 있으며 이는 주로 폐경기 이후의 여성에서 많이 발생하는 노인층 여성의 질환으로 자궁내막암이 진단되는 평균연령은 59세로 자궁경부암보다는 10세 정도 많다고 알려져 있다¹¹⁾. 드물게는 특수한 상황 즉 만성 무배란증후군과 연관된 다낭성 난소질환^{3 9 11 25)} 및 과립막포막세포종양¹⁰⁾ 및 Turner증후군에서 성장촉진 목적으로 난포호르몬 투여시^{3 10)} 및 sequential type 경구피임약 복용시¹⁶⁾ 등에 있어서는 황체호르몬의 주기적인 길항작용이 없는 unopposed estrogen stimulation에 의하여 자궁내막을 난포호르몬(estrogen)이 지속적으로 자극하여 젊은 연령층에서도 유전적으로 민감한 환자에서는 자궁내막의 증식이나 악성변화를 유발하여 자궁내막증식증 및 자궁내막암이 발생된다고 한다^{8 9 11)}. 이중 19~25%에서 다낭성난소질환이 병발된다^{15, 22 23)}. 이들은 대부분 무배란에 의한 불임증, 월경불순, 비만, 다모증, 고혈압 등을 호소한다^{5 13 14 18)}.

Coulam등에³⁾ 의하면 만성무배란증후군에서는 황체호르몬의 주기적인 길항작용이 없는 unopposed estrogen stimulation에 의해 자궁내막이 내막증식이나 atypia를 통해 자궁내막암을 일으킨다고 하며 만성무배란증후군 1264례를 Coulam등이³⁾ 분석한 결과 만성 무배란증후군과 자궁내막암이 병발된 경우는 14례로 prevalence(유병율)은 1%이며, 추적조사시 5례에서 내막암이 발생해 상대위험도(relative risk)가 대조군에 비해 3.1배로 증가되어 나타났다고 보고했다. 이 증후군에서는 말초조직에서의 androstenedion의 peripheral conversion이 증가되어 estrone의 생성이 증가된다¹⁹⁾. McGee등은¹⁷⁾ 1958년에 40세미만의 젊은 여성의 자궁내막암 16례를 보고하면서 사망례 3례를 포함하였는데 이들은 모두 poorly dif-

ferentiated carcinomas로 부검상 판명되었으며 나머지 13례는 대부분 잘 분화된 자궁내막선암으로 모두 재발의 증거없이 모두 다 생존해 있다고 보고하였다. Speert등은²⁴⁾ 40세 미만 젊은여성의 자궁내막암 14례를 보고하면서 1명의 사망례를 제외하고는 모두 아주 양호한 예후를 보였으며 사망례 1례는 부검을 하지 않았기 때문에 암의 분화도는 알 수가 없었다고 하였다. Kempson과 Pokorny의 보고¹²⁾에 의하면 젊은 여성의 자궁내막암 22례 중 추적조사 기간이 5년이 안되는 경우(8례)가 포함되어 있지만은 모두 다 생존하고 있어 사망례는 없다고 보고하였다. 이들은 이처럼 젊은 여성의 자궁내막암이 노인층의 자궁내막암보다 좋은 예후를 가지는 것은 다음 3가지 이유로 분석하였다. 첫째로 이들의 22례중 1례만 자궁근육층으로 침범이 있었으며 나머지는 모두 자궁내막층에 국한된 낮은 병기를 나타내어 이 경우는 아주 좋은 예후가 예상되며 curettage나 정상월경을 야기시켜 이 비정상 자궁내막을 단순히 자궁에서 탈락시킴으로써 치료가 가능할 것으로 생각된다고 하였으며, 둘째는 대부분 병변의 병리조직학상 잘 분화되어 있어 17례에서 grade I 이었고 5례는 grade II로 조직의 악성도가 낮으며 세째로는 severe adenomatous hyperplasia가 adenocarcinoma로 overdiagnosed 되었을 가능성이 있다고 하였다. 실제로 severe atypical hyperplasia와 잘 분화된 선암과의 구분이 아주 어렵다는 사실은 잘 알려져 있다^{12, 26)}. Fechner등은⁷⁾ Stein-Leventhal syndrome과 동반된 자궁내막암 47례를 분석한 결과 사망한 4례는^{20, 23 24)} poorly differentiated adenocarcinoma 3례와 mixed mesodermal tumor 1례였으며 나머지는 대부분 well defferentiated adenocarcinomas로 모두 생존하고 있다고 보고하였다. Fechner등은⁷⁾ 이 조사를 통하여 다낭성 난소질환과 동반된 젊은 여성의 잘 분화된 자궁내막암인 경우 biologically low grade

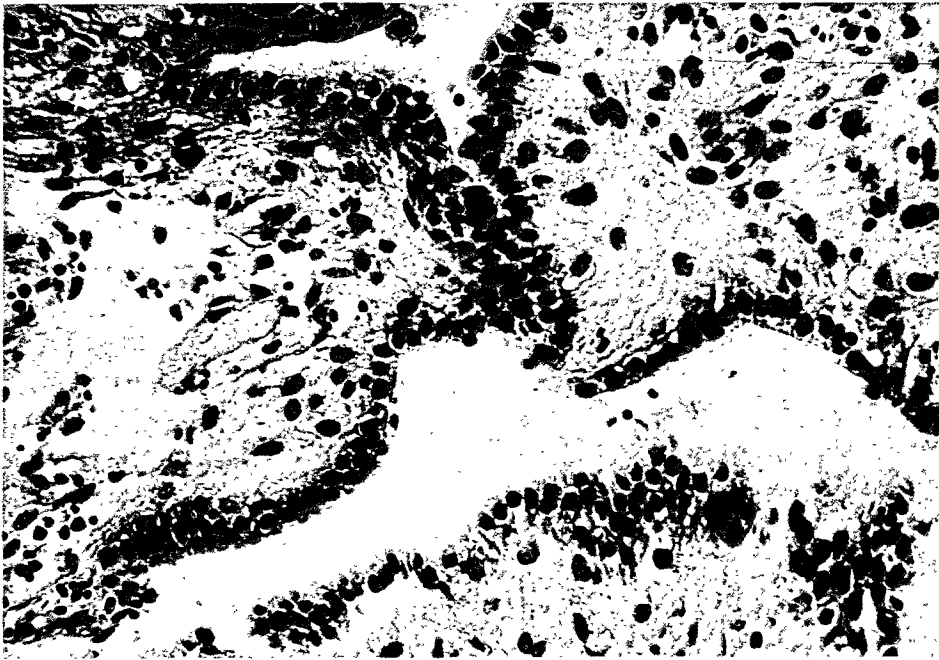


Fig. III Microscopic findings of the endometrium after treatment with progestational agents. Endometrium shows progesterone effect without evidence of carcinoma.(×100)

malignancy의 양상을 나타내기 때문에 자녀를 원하는 경우에는 보존적 치료요법, 즉 다낭성 난소질환에 의한 무배란증에 대한 치료요법으로 난소의 wedge resection이나 배란유발제(clomiphene, HCG, HMG, GnRH-A)에 의한 배란유발을 시킴으로써 자궁내막의 병변을 정상으로 환원시킬 수 있다고 제안하였다. Kempson등은¹²⁾ 잘 분화된 자궁내막암을 가진 젊은여성에서 자녀를 원할 경우 보존적 치료요법으로 먼저 progestogen therapy^{2, 21)}를 시행한 후 repeat curettage로 자궁내막의 병변이 정상으로 환원된 것을 확인한 후 규칙적 배란을 유발시키도록 노력하여 정상월경이 돌아오도록 하여야 한다고 주장하였다. 이들은 젊은 연령층에서 발생한 자궁내막선암의 경우 병리조직학상 잘 분화되어있고 임상적으로 낮은 병기(대부분 IA)를 나타내며, 원격전이 가능성이 때문에 예후가 아주 양호하여 거의

사망한 경우가 보고되고 있지 않으며 또 대부분 불임을 호소하기 때문에 자녀를 원하고 병변이 stage IA, grade I 인 경우 보존적 치료요법이 제안^{7) 12)}되고 있으며 임신을 원하지 않는 경우나 보존적치료 중 반복 내막검사상 내막병변이 지속되는 경우와 침습성병변을 나타내는 경우 그리고 추적조사가 불가능한 경우에는 전자궁절제술을 시행하여야 하였으며 이 경우에도 방사선 치료와 양측 난소절제술은 필요치 않다고 제안하였다^{7, 12)}. 젊은 연령층에서 발생한 자궁내막암의 사망한례는 대부분 poorly differentiated adenocarcinomas나 endocervical adenocarcinomas와 sarcomas의 경우로 이 경우에는 노인층의 자궁내막암의 치료에 준하여 전자궁절제술 및 양측 난관난소절제술과 방사선치료등 적극적인 치료를 시행하여야 한다고 하였다¹²⁾.

결 론

고신대학교 의학부 산부인과학교실에서는 잘 분화된 자궁내막암과 만성 무배란에 의한 불임증이 동반된 29세의 젊은 여성에 있어서 환자가 자녀를 위하여 보존적 치료요법으로 progestogen therapy 후 자궁내막의 병변이 정상으로 환원되어 현재 ovulation induction을 유도하는 1례를 경험하였기에 간단한 문헌고찰과 함께 보고하는 바이다.

REFERENCES

1. Andrews, W.C., and Andrews, M.C. The Stein-Leventhal syndrome, Amer. J. Obstet, Gynecol, 80, 632-636, 1960
2. Betson, J.R., and Aifond, C.D. : Endometrial adenocarcinoma in woman under the age of forty, J. Int. Coll, Surg, 36 : 43-49, 1961
3. Coulam, C.B., M.D., Annegers, J.F., Ph. D., and Kranz, J.S., DVM. : Chronic anovulation and associated neoplasia, Obstet Gynecol, 61 : 403-407, 1983
4. Crissman, J.D., Azoury, R.S. Barnes, A. E., and Schelhas, H.F. Endometrial cancer in women 40 years of age or younger, Obstet, Gynecol, 57 : 699-704, 1981
5. Devane, G.W., Czeccala, N.M.,m Judd, H.L., Yen, S.S.C. : Circulating gonadotropines, estrogens and androgens in polycystic ovarian disease, Am, J. Obstet. Gynecol., 121 : 496, 1975
6. Dockerty, M.B., Lovelady, S.B., and Foust, G.J. Carcinoma of the corpus in young women, Amer. J, Obstet, Gynecol, 966-981, 1951
7. Fechner, R.E., M.D. and Kaufmann, R. H., M.D. : Endometrial Adenocarcinoma in Stein-Leventhal Syndrome. Cancer 34 : 444-452, 1974
8. Gray L.A., S.R., M.D., Christopherson, W. M.D. and Hoover R.N., M.D. : Estrogens and Endometrial carcinoma, Obstet Gynecol 49 : 385-389, 1977
9. Gusberg SB : Hormone-dependence of endometrial cancer, Obstet Gynecol 30 : 287-293, 1967
10. Jackson, R.L., and Docherty, M.B. The Stein-Leventhal syndrome, Ammer, J. Obstet, Gynecol 73 : 161-173, 1957
11. Jones, H.S., Jr., M.D. and Jones, C.S., M.D. : Endometrial carcinoma, Novak's Textbook of Gynecology 11th edition p.728-730, 1988
12. Kempson, R.L., and Pokorny, G.E. Adenocarcinoma of the endometrium in women aged forty and younger, Cancer, 21 : 650-662, 1968
13. Laatikainenm, T.J., Apter, D.L., Paavonen, J.A., Wahlstrom, T.R. : Steroids in ovarian peripheral venous Blood in polycystic ovarian disease. Clin, Endocrinol., 13 : 125, 1980
14. Lanthier, A. : Urinary 17 Ketosteroids in syndrome of polycystic ovaries and suprarenal glands in the Stein Leventhal Syndrome, Acta Endocrinol., 46 : 254, 1964
15. MacDonald PC, Siiteri PK : The relationship between the extraglandular production of estrone and the occurrence of endometrial neoplasia, Gynecol Oncol 2 : 259, 1974

16. McDonald TW, Malkasian CD, Gaffey TA : Endometrial cancer associated with feminizing ovarian tumor and polycystic ovarian disease, *Obstet Gynecol* 49 : 654, 1977
17. McGee, W.B. Carcinoma of the endometrium in women under forty years of age, *Obstet, Gynecol*, 11 : 388-390, 1958
18. Moll, G.W., Jr. Rosenfield, R.L., Helke, J.H. : Estradiol-Testosterone binding interaction and free plasma estradiol under physiologic conditions, *J.Clin, Endocrinol Metab.*, 52 : 868, 1981
19. Peterson. E.P. : Endometrial carcinoma in young women-A clinical Profile, *Obstet, Gynecol*. 31 : 702-707, 1968
20. Scully, R.E. : Case Records of The Massachusetts General Hospital. N. Engl. J.Med. 267 : 1311-1317, 1962
21. Sherman, A.I. : Progesterone caproate in the treatment of endometrial cancer. *Obstet, Gynec.* 59 : 309-311, 1966
22. Silverberg, S.G., Makowski, E.L., and Roche, W.D. Endometrial cancer in women under 40 years of age. Comparison of cases in oral contraceptive users and non-users, *Cancer*, 39-592-598, 1977
23. Sommers, S.S., Hertig, A.T., and Bengloff, H. : Genesis of endometrial carcinoma-II, Cases 19 to 35 years old. *Cancer* 2 : 957-963, 1949
24. Speert, H. : Carcinoma of the endometrium in young women, *Surg. Gynecol, Obstet*, 88 : 332-336, 1948
25. Speert H : Carcinoma of the endometrium in young women, *Surg Gynecol Obstet* 88 : 332, 1949
26. 22, Vellios, F. : Endometrial hyperplasia, precursors of endometrial carcinoma, In *Pathology Annual*, S.C. Sommers, Ed, N.Y., Appleton-Century-Crofts, pp.201-229, 1972
27. Yen SSC : Tee polycystic ovary syndrome, *Clin Endocrinol (Oxf)* 12 : 177, 1980