

동시성 다발성 원발성 폐암의 임상상에 관한 연구*

서울대학교 의과대학 내과학교실

이혁표 · 심태선 · 김호중 · 최형석 · 김영환
한성구 · 심영수 · 김건열 · 한용철

— Abstract —

Clinical Characteristics of Synchronous Multiple Primary Lung Cancers

Hyuk-Pyo Lee, M.D., Tae-Son Shim, M.D., Ho-Jung Kim, M.D., Hyung-Seok Choi, M.D.
Young-Whan Kim, M.D., Sung-Koo Han, M.D., Young-Soo Shim, M.D.
Keun-Youl Kim, M.D. and Yong-Chol Han, M.D.

Department of Internal Medicine, Seoul National University College of Medicine, Seoul, Korea

This article reviews the clinical characteristics of seven synchronous multiple primary lung cancer cases seen at the Seoul National University Hospital between the July of 1986 and the December of 1989. All seven patients were male with the mean age of 64. All were smokers, most of them were heavy smokers with the mean of 66.7 pack-years of smoking history. The tumors were of the same histologic type in five cases (all were squamous cell carcinoma), different in one case (squamous cell carcinoma and small cell carcinoma), and undetermined in one case (squamous cell carcinoma and non-small cell carcinoma). Fiberoptic bronchoscopy was a very useful tool in diagnosing multiple primary lung cancer. Surgical resection could be done in only one case.

서 론

다발성 원발성 악성종양은 1889년 Billroth에 의해 처음 기술된 이래¹⁾ 국외 뿐 아니라 국내에서도 증례²⁻⁵⁾ 및 여러 후향적 연구가 보고되고 있다⁶⁻¹¹⁾. 다발성 원발성 폐암은 1924년 Beyreuther가 처음 기술한 이래¹²⁾ 여러 문헌에 보고되고 있고, 국내에서도 소세포암과 편평상피암이 동시성으로 진단된 폐암 1예가 보고된 바 있다¹³⁾. 평균 수명의 증가, 진단 기술의 발달, 치료 방법의 진보에 따라 다발성 원발성 악성종양의 발견이 증가 추세에 있으며, 진단시 다발성 원발성 악성종양의 가능성을 염두에 둘 필요성이 절실했다¹⁴⁾. 암역학분야에서 다발성 원발성 악성종양은 큰 관심의 대상이 되고 있는데 그것은 병인론적 요소에 대한 단서를 제공할 수도

있으리라는 기대 때문이기도 하다¹⁵⁾. 다발성 원발성 악성종양은 개개의 암의 시간적 관계에 따라 동시성과 속발성으로 나눌 수 있는데¹⁶⁾ 본 연구에서는 1986년 7월부터 1989년 12월 사이에 서울대학교병원에서 관찰된 7예의 동시성 다발성 원발성 폐암 환자의 임상상에 대해 문헌고찰과 함께 보고하는 바이다.

대상 및 방법

1986년 7월부터 1989년 12월 사이에 서울대학교병원에서 기관지 내시경하의 조직 생검이나 기관지 세척액 세포검사, 또는 경피적 세침 흡입술에 의한 세포검사로 진단된 동시성 다발성 원발성 폐암 환자를 대상으로 연령, 성별 분포, 흡연력, 발생 부위, 조직학적 분류, 진단, 치료 및 추적에 대해 고찰하였다.

다발성 원발성 폐암의 진단 기준은 1975년 Martini와 Melamed가 제시한 기준을 사용하였다¹⁷⁾ (Table 1).

*본 논문은 1990년도 서울대학교병원 임상연구비 보조로 이루어진 것임.

결 과

1986년 7월부터 1989년 12월 사이의 관찰 기간 동안 동시성 다발성 원발성 폐암으로 진단받은 환자는 7명이었으며 그 개괄상은 Table 2와 같다.

1. 연령, 성별 분포 및 흡연력

관찰 대상 환자들의 연령은 57세에서 74세로 평균 64세였고 7예 모두 남자였다. 흡연력에 있어서는 모두 흡연의 경력이 있었으며 정도가 알려진 6예는 40 PY (pack-year)에서 120 PY로 평균 66.7 PY였다.

2. 종양의 부위

7예의 환자중 양측성이 5예(71.4%), 일측성이 2예(28.6%)로 나타났다.

종양의 발생부위는 총 14종괴중 우폐가 9개(64.3%), 좌폐가 5개(35.7%)로 우폐에 더 많았으며 (Table 3) 그 중에서도 우상엽이 5개(35.7%)로 가장 호발하는 부위로 나타났다.

3. 조직학적 분류 및 진단

7예의 환자중 조직학적으로 다른 암끼리의 조합이 1예

였고(편평상피암+소세포암), 조직학적으로 같은 암끼리의 조합이 5예(모두 편평상피암), 미확정인 경우

Table 1. Criteria for Diagnosis of Multiple Primary Lung Cancers*

Metachronous Tumors	
A. Histology different	
B. Histology the same, if :	
1. Free interval between cancers at least 2 years or	
2. Origin from carcinoma in situ or	
3. Second cancer in different lobe or lung, but :	
a. No carcinoma in lymphatics common to both	
b. No extrapulmonary metastasis at the time of diagnosis	
Synchronous Tumors	
A. Tumor physically distinct and separate	
B. Histology	
1. Different	
2. Same, but in different lobe or lung if	
a. Origin from carcinoma in situ	
b. No carcinoma in lymphatics common to both	
c. No extrapulmonary metastasis at the time of diagnosis	

* After Martini and Melamed¹²⁾

Table 2. Demographic Data of Seven Patients with Multiple Primary Lung Cancers

Case No.	Age	Sex	Smoking	1st tumor			2nd tumor			U/B	TX	F/U
				Locat.	Histol.	FOB*	Locat.	Histol.	FOB*			
1#	57Y	M	60 PY	RML	Sm cell	+	RUL	SQ	+	U	C+R	10 mon
2	68Y	M	100 PY	LUL	SQ	+	RLL	NSC	-	B	R	2 mon
3	60Y	M	40 PY	RUL	SQ	+	LUL	SQ	+	B	C	1 mon
4	61Y	M	120 PY	Lt. main	SQ	+	RLL	SQ	+	B	non	0 mon
5	74Y	M	40 PY	RUL	SQ	+	LLL	SQ	+	B	R	11 mon
6	63Y	M	(+)§	RUL	SQ	+	LUL	SQ	-	B	S+R	15 mon
7	65Y	M	40 PY	RUL	SQ	+	RLL	SQ	+	U	R	2 mon

* FOB : mass found at fiberoptic bronchoscopy (+) or (-)

the patient had SVC syndrome

§ smoker, but quantitation is unknown

PY : pack-year

SQ : squamous cell carcinoma

Sm cell : small cell carcinoma

NSC : non-small cell carcinoma

Lt. main : Left main bronchus

U/B : unilateral (U) vs bilateral (B)

Tx : treatment

C : chemotherapy

R : radiation therapy

S : surgery

F/U : follow-up

Table 3. Locations of Tumor Masses

	Rt. Lung	Lt. Lung
Upper Lobe	5 (35.7%)	3 (21.4%)
Middle Lobe	1 (7.1%)	
Lower Lobe	3 (21.4%)	1 (7.1%)
Other*		1 (7.1%)
Total	9 (64.3%)	5 (35.7%)

* located at left main bronchus

Table 4. Histological Types of Tumor Masses

Histological Type	No.
Same Type	
: Squamous cell carcinoma	5
Different Type	
: Squamous cell carcinoma + Small cell carcinoma	1
Undetermined	
: Squamous cell carcinoma + Non-small cell carcinoma	1

(undetermined case)가 1예(편평상피암+비소세포암)이었다(Table 4). 총 14종괴중 편평상피암이 12개(85.7%), 소세포암이 1개(7.1%), 비소세포암이 1개(7.1%)이었다.

조직학적 진단은 14종괴중 9개는 기관지 내시경하 직접 생검으로 확인되었고, 2개는 기관지 내시경하의 기관지 세척액 세포검사에서, 3개는 경피적 세침 흡입 세포검사로 확인되었다.

기관지 내시경상 종괴가 발견된 것이 14종괴중 12개로 85.7%의 진단률을 보였고, 객담 세포검사에서 적절할 검체가 얻어진 6예중 2예에서 양성을 보여 33.3%의 진단률을 보였다.

4. 치료 및 추적

치료는 수술을 시행한 것이 1예(수술후 방사선 치료도 시행), 방사선 치료만 시행한 것이 3예, 항암제 약물요법만 시행한 것이 1예, 항암제 약물요법을 한 후 방사선 치료를 시행한 것이 1예(상대정맥 추후군이 나타났던 환자임), 특이적 치료를 시행치 못한 것이 1예였다.

추적 기간(진단후 치료기간 포함)은 누락이 많아 대체로 짧았으나 수술을 시행 받은 1예는 15개월 후까지 암

의 재발 증거 없는 상태였고 방사선 치료를 받은 1예도 진행성 암의 상태이긴 하나 11개월까지 추적되었다.

고 안

다발성 원발성 악성종양에 대한 최초의 문헌 보고는 1880년 Czerny에 의한 동시성 대장암 환자의 부검에이나 이는 multicentric cancer의 예이고 엄밀한 의미의 다발성 원발성 악성종양은 1889년 Billroth에 의해 처음 언급되었다¹⁾.

다발성 원발성 폐암은 1924년 Beyreuther가 처음 기술하였고²⁾ 그 빈도는 문헌에 따라 전체 폐암의 0.2%에서 1.8%까지 보고되고 있다¹⁸⁾. 이는 대칭적인 organ 중에 비교적 적은 편으로 흡입된 발암물질의 영향이 전체 호흡 상피에 영향을 미친다는 것을 고려할 때 특히 적다고 할 수 있다. 그 이유로 설명 가능한 것은 폐암의 생존 기간이 짧아서 이차적인 암이 발현할 시간이 충분치 않았다는 것으로¹⁸⁾ Auerbach의 부검에서 폐암으로 사망한 환자의 90%에서 새로운 암의 현미경적 부위(focus)를 발견할 수 있었다¹⁹⁾는 것에서 증명되고 있다.

그러나, 근래 다발성 원발성 폐암의 발견이 과거에 비해 빈번해진 감이 있고, 일반적인 다발성 원발성 악성종양의 빈도가 임상적으로 증가하고 있다^{20,21)}. 부검예에서도 빈도의 절대적 증가가 있는 것으로 나타났으며^{22,23)} 그 원인으로 평균 수명의 증가, 이차적인 암이 발현할 만큼의 생존기간이 길어졌고, 보다 철저한 검사를 시행하였다는 것, 흡연과 기타 공해 물질의 증가도 한 요인으로 생각되며, 이에 보다 큰 관심이 요구되고 있다^{14,18)}.

다발성 원발성 악성종양의 진단에 있어 첫번째 문제는 그 진단 기준이 분명치 않아 어떤 기준을 사용하느냐에 따라 빈도에 큰 차이를 보일 수 있다는 것이다.

다발성 원발성 악성종양의 진단기준은 1887년 Billroth가 처음 제창한 바로는

- 1) 개개의 암은 발생 부위가 떨어져 있어야 하고
- 2) 조직학적으로 달라야 하며
- 3) 개개의 암은 각각의 전이를 유발해야 한다는 것이다²⁾.

그러나 이 기준은 필요 이상으로 엄격하여 다른 보고자들은 나름의 기준을 사용하는 경우가 많았다. 현재는 1932년 Warren과 Gates가 제시한 기준이 현실적이며

로 공감을 얻고 있는데²³⁾ 그 내용은

1) 개개의 종양은 악성의 병리학적 확증이 있어야 하고

2) 조직학적으로 그 양상이 상이해야 하고

3) 상호 전이암의 가능성이 없어야 한다는 것이다.

다발성 원발성 폐암에 있어서는 1975년 Martini와 Melamed가 제시한 기준이 많이 사용되고 있고¹⁷⁾(Table 1) 본 연구에서도 이를 사용하였다.

다발성 원발성 악성종양은 각각의 암의 시간적 연관에 의해 동시성과 속발성으로 나누는데 대부분의 다발성 원발성 폐암의 보고에서 속발성이 더 많은 것으로 나타나 있으나^{15,17,18,24-28)} 본 연구에서는 동시성만을 대상으로 삼았다.

대상 환자들의 연령 분포는 57세에서 74세(평균 64세)로 고령에 집중되어 있었다. 성별 분포에서는 모두 남자로서 기존의 보고에서도 남자에 우월하게 나타나는 것으로 되어 있으나^{15,18,26)} 여자에 없었던 것은 증례의 수가 적었던 점과 한국에서가 외국에 비해 습관적인 흡연 여성이 적다는 일반적 관찰과 연관이 있을 것으로 생각된다.

7예 모두에서 의미있는 흡연력이 있었고(40~120 PY), 평균 66.7 PY로 중흡연자가 대부분이었다. 이는 흡연이 폐암의 가장 중요한 위험인자라는 사실을 확인시켜주며 동일한 발암 물질에 노출된 상피세포에 동시 다발로 암이 발생된다는 가정을 뒷받침한다²⁹⁾. 본 연구에서는 대조군이 설정되지 않아 비교가 되지 않으나 Haruhiko 등의 보고에 의하면 습관적 흡연자(Brinkman index > 50)가 다발성 원발성 폐암에서는 90%로 대조군의 81%에 비해 높았던 것으로 보고되어 있다¹⁵⁾.

종양은 양측성으로 발견된 것이 5예(71.4%)로 더 많았고, 종양의 위치는 우엽이 더 많고, 그중 우상엽이 가장 호발 부위였다.

조직학적으로는 같은 암끼리의 조합이 5예(71.4%)로 많았고, 모두 편평상피암이었다. 총 14종피 중에도 편평상피암이 12개(85.7%)로 절대 다수였고 소세포암 1개(7.1%), 비소세포암 1개(7.1%)가 있었다. Haruhiko 등은 다발성 원발성 폐암 72예중 38예(57%)가 같은 조직학적 암이었고 그 중 편평상피암끼리의 조합이 23예(61%)로 보고하였고¹⁵⁾, Martini 등은 다발성 원발성 폐암 50예 중 같은 조직학적 암이 31예(62%) 그 중 편평상피암이 26예(84%)로 보고한 바 있다¹⁷⁾.

기관지내시경으로 종괴가 발견된 것이 총 14종피중 12개로 85.7%의 높은 진단률을 보여 다발성 원발성 폐암의 진단에 주요 수단이 됨을 보여 주었다.

치료는 수술을 시행한 것은 1예 뿐이었고, 대부분 방사선 치료나 항암제 치료를 시행하였다. 문헌상의 대부분의 저자들은 다발성 원발성 폐암일지라도 보통의 폐암 처럼 적극적인 수술 치료를 선호하고 있으나^{18,24,26)} 폐실질을 좀 더 남기는 보존적인 수술방법으로 할 수 밖에는 없을 것이다. 2년 이상의 간격을 두고 생긴 폐암의 경우에는 속발성 다발성 원발성 폐암의 가능성이 더 많다는 주장도 있으므로¹⁸⁾ 전이암의 가능성 뿐 아니라 다발성 원발성 폐암의 가능성을 고려해야 하겠고 수술 전 둘 이상의 종괴가 발견될 때에도 조직학적 진단을 각각에 대해 하는 것이 꼭 필요하며 가능한 한 수술적 치료를 하는 것이 좋을 것으로 생각된다.

결 론

1986년 7월부터 1989년 12월 사이에 서울대학교병원에서 동시성 다발성 원발성 폐암으로 진단받은 7예의 환자를 대상으로 한 임상적 고찰 결과 다음의 결과를 얻었다.

- 1) 환자들의 평균 연령은 64세로 고령이었고, 모두 남자였다.
- 2) 환자들은 대부분 중흡연자였다(평균 66.7 PY)
- 3) 종양은 양측성이 더 많았고(5/7), 우폐, 그 중 우상엽에 가장 호발하였다.
- 4) 조직학적으로 같은 암이 더 많았고 편평상피암끼리의 조합이 가장 많았다.
- 5) 기관지내시경이 다발성 원발성 폐암의 진단에 주요한 수단이었다.
- 6) 수술이 가능한 경우는 1예(14.3%)뿐이었다.

REFERENCES

- 1) Billroth T: Die allgemeine chirurgische pathologie und therapie in 51 vorlesungen; ein Handbuch für studierende und ärzte, 14 Aufl Berlin, Germany. G Reiner. 1889, p 908 (as quoted in Ref 14)
- 2) 박균철, 조인식, 김의경, 김남성, 이재동, 이종진: 위 선암과 식도 편평상피암이 병발한 중부암 2예, 대한소화기병학회지 20:710, 1988

- 3) 박현명, 이완국, 김훈교, 김호연, 김춘수, 김동집, 민병석 : 다발성 악성종양 2예. 대한내과학회잡지 26: 636, 1983
- 4) 송영진, 고중현, 문철, 박용현, 김수태 : 원발성 중부암(3 중부암 1예 보고). 대한외과학회지 21:63, 1979
- 5) 최광현, 홍기웅, 장선택 : 대장출혈을 일으킨 소장외 선암과 공존한 맹장의 임파종 1예. 대한외과학회지 28:751, 1985
- 6) 최은경, 조문준, 하성환, 박찬일, 방영주, 김노경 : Incidence and significance of multiple primary malignant neoplasm. 대한치료방사선과학회지 4:129, 1986
- 7) 김승호, 민진식, 황규철 : 다발성 원발성 악성종양. 외과학회지 26:314, 1984
- 8) 김철기 : 다발성 원발성 악성종양. 대한외과학회지 17: 333, 1975
- 9) 김철기, 장종완 : 다발성 원발성 악성종양. 대한외과학회지 12:63, 1970
- 10) 윤해근, 김진복 : 다발성 원발성 악성종양. 대한외과학회지 26:1, 1984
- 11) 권혁문, 정재복, 김주향, 전상일, 조준구, 박용준, 고은희, 노재경, 서창욱, 김귀언, 노준규, 김병수 : 다발성 원발성 악성종양. 대한내과학회잡지 33:61, 1987
- 12) Beyreuther H: Multiplizitat von karzinomen bei einem fall von sog. "Schneeberger" lungenkrebs mit tuberculose. Virchows Arch Pathol Anat 250:230, 1924
- 13) 이영석, 김상훈, 정병천, 조용근, 정태훈, 조창호, 채종민 : 소세포암 및 편평상피암이 동시성으로 진단된 폐암 1예(초록). 결핵 및 호흡기질환 37:499, 1990
- 14) Moertel CG, Dockerty MB, Baggenstoss AH: Multiple primary malignant neoplasms; I introduction and presentation of data. Cancer 14:221, 1961
- 15) Sugimura H, Watanabe S, Tsugane S, Morinaga S, Yoneyama T: Case-control study on histologically determined multiple primary lung cancer. J Natl Cancer Inst 79:435, 1987
- 16) Moertel CG: Incidence and significance of multiple primary malignant neoplasms. Ann NY Acad Sci 114:886, 1964
- 17) Martini N, Melamed MR: Multiple primary lung cancers. J Thorac Cardiovasc Surg 70:606, 1975
- 18) Bewtra C: Multiple primary bronchogenic carcinomas, with a review of the literature. J Surg Oncol 25:207, 1984
- 19) Auerbach O, Gere JB, Pawlowski JM, Muehsam GE, Smolin HJ, Stout AP: Carcinoma in situ and early invasion carcinoma occurring in the tracheobronchial trees in cases of bronchial carcinoma. J Thorac Cardiovasc Surg 24:298, 1957
- 20) Hurt HH, Broders AC: Multiple primary malignant neoplasms. J Lab & Clin Med 18:765, 1933
- 21) Stalker LK, Phillips RB, Pemberton JJ: Multiple primary malignant lesions. Surg Gynec & Obst 68: 595, 1939
- 22) Warren S, Ehrenreich T: Multiple primary malignant tumors and susceptibility to cancer. Cancer Res 4:554, 1944
- 23) Warren S, Gates O: Multiple primary malignant tumors; survey of literature and statistical study. Am J Cancer 16:1358, 1932
- 24) Verhagen AF, van de Wal HJ, Cox AL, Lacquet LK: Surgical treatment of multiple primary lung cancers. Thorac. Cardiovasc. Surgeon 37:107, 1989
- 25) Wu SC, Lin ZQ, Xu CW, Koo KS, Huang OL, Xie DQ: Multiple primary lung cancers. Chest 92:892, 1987
- 26) Jensik RJ, Faber LP, Kittle CF, Meng RL: Survival following resection for second primary bronchogenic carcinoma. J Thorac Cardiovasc Surg 82: 658, 1981
- 27) Smith RA, Nigam BK, Thompson JM: Seond primary lung carcinoma. Thorax 31:507, 1976
- 28) van Bodegom PC, Wagenaar SS, Corrin B, Baak JPA, Berkel J, Vanderschueren RGJRA: Seond primary lung cancer: importance of long term follow up. Thorax 44:788, 1989
- 29) Moertel CG, Dockerty MB, Baggenstoss AH: Multiple primary malignant neoplasms; III multicentric origin. Cancer 14:238, 1961