

가족성 샘종 폴립증에서 발생한 직장 편평세포암종 1예

순천향대학교 의과대학 순천향대학교 부천병원 ¹종양혈액내과, ²병리과

조혜민¹ · 김현정¹ · 윤진아¹ · 박성규¹ · 홍대식¹ · 천아름¹ · 김희경²

Rectal Squamous Cell Carcinoma in a Patient with Familial Adenomatous Polyposis

Hye Min Jo¹, Hyun Jung Kim¹, Jina Youn¹, Seong Kyu Park¹,
Dae Sik Hong¹, A Reum Chun¹, and Hee Kyung Kim²

Departments of ¹Oncology and Hematology and ²Pathology, Soonchunhyang University Bucheon Hospital, Soonchunhyang University College of Medicine, Bucheon, Korea

Squamous cell carcinoma of the rectum is extremely rare, with an incidence between 0.25 and 1 case per 1,000 cases of colorectal carcinoma. In familial adenomatous polyposis (FAP), characterized by the progressive development of hundreds to thousands of adenomatous colonic polyps, unscreened patients and those who are not treated at an early stage of the disease have an extremely high risk of developing colorectal adenocarcinoma. A few reports of squamous cell carcinoma of the rectum have been published but none of the patients had FAP. Here, we report the case of a 17-year-old male with FAP who developed rectal squamous cell carcinoma. (Korean J Med 2015;88:335-339)

Keywords: Carcinoma, squamous cell; Rectal neoplasms; Adenomatous polyposis coli

서 론

직장선암종은 직장암 중의 대부분을 차지하며 전 세계적으로 매년 150,000명이 직장 선암으로 새롭게 진단되고 있는데 비해[1] 편평세포암종은 대장직장암 1,000명당 0.25명에서 1명 정도로 보고되는 드문 병리 형태의 악성 종양이다. 일차성 직장 편평세포암종은 ① 다른 장기로부터 전이된 경

우가 배제되고, ② 편평상피로 이루어진 셋길과 연결되어 있지 않아야 하며, ③ 항문 편평세포암종이 직장을 침범한 것이 아닐 때 진단할 수 있다. 치료로는 항암 방사선 치료와 수술적 치료가 이루어지고 있으나 아직 정립된 바가 없으며 5년 생존율이 선암종에 비해 나쁘나 진행된 병기에서 진단된 경우에는 동일 병기의 선암종과 유사한 생존율을 보여 왔다[2]. 직장의 편평세포암종은 1933년 Raiford에 의해서 처

Received: 2014. 3. 5
Revised: 2014. 3. 20
Accepted: 2014. 7. 9

Correspondence to Dae Sik Hong, M.D., Ph.D.
Department of Oncology and Hematology, Soonchunhyang University Bucheon Hospital, Soonchunhyang University College of Medicine, 170 Jomaru-ro, Wonmi-gu, Bucheon 420-767, Korea
Tel: +82-32-621-5186, Fax: +82-32-621-5018, E-mail: dshong@schmc.ac.kr

Copyright © 2015 The Korean Association of Internal Medicine
This is an Open Access article distributed under the terms of the Creative Commons Attribution Non-Commercial License (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc/3.0/>) which permits unrestricted noncommercial use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original work is properly cited.

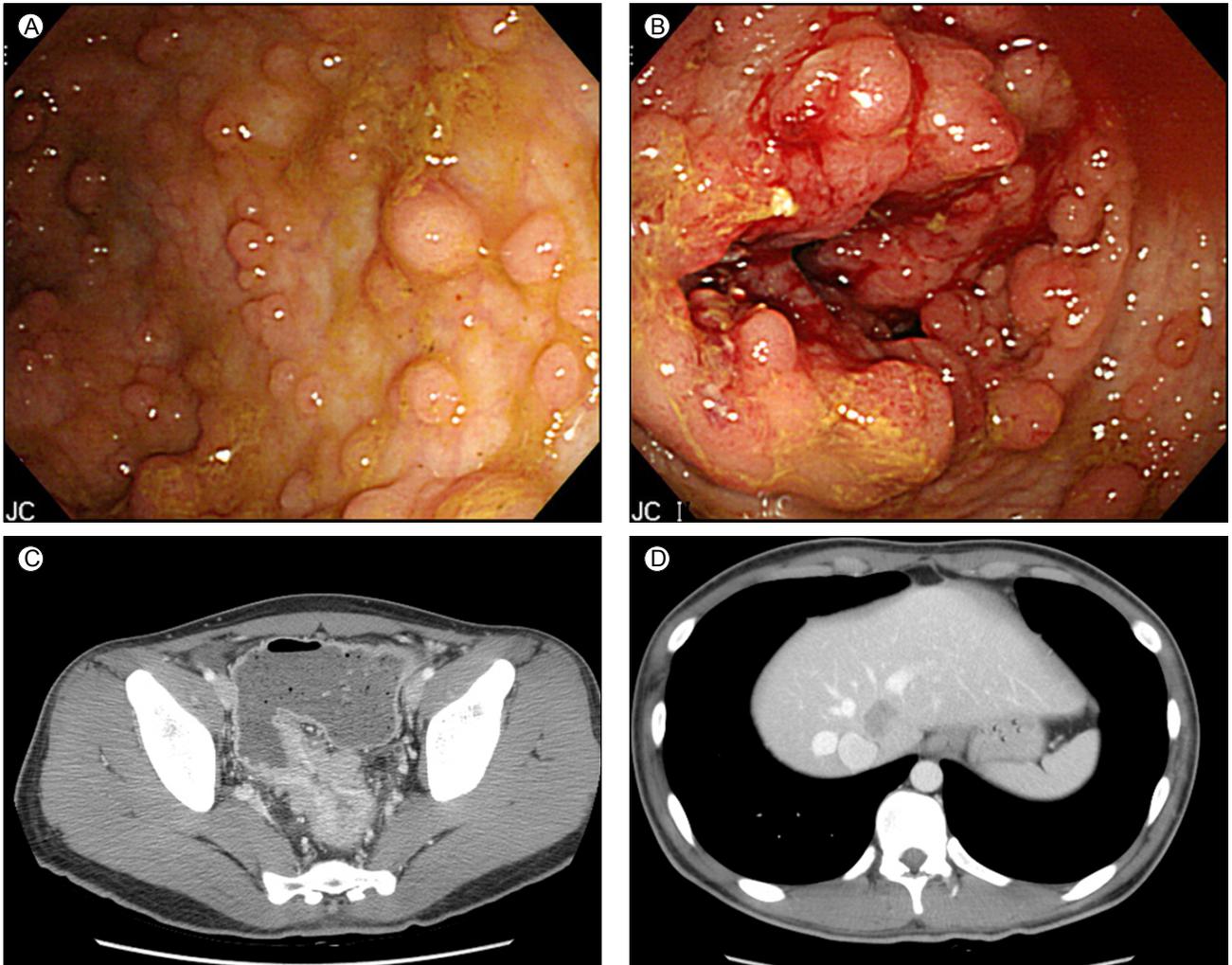


Figure 1. Initial colonoscopy (A, B) and computed tomography (C, D) findings. (A) Multiple polyps in the rectum. (B) The lumen of the colon is narrowed by polypoid lesions (above anal verge 15 cm). (C) Wall thickening and enhancement of a long colonic segment extending from the sigmoid colon to the proximal rectum. (D) A low-density mass (2.3 cm) in area S4 of the dome of the liver suggests hepatic metastasis.

음 보고되었고 우리나라에서는 현재까지 4개의 증례가 보고된 바 있다[3,4].

가족성 샘종 폴립증(familial adenomatous polyposis, FAP)은 대장과 직장에 100개 이상의 샘종 폴립이 생기는 adenomatous polyposis coli (APC) 유전자의 돌연변이에 의한 상염색체 우성 질환으로 100% 대장직장암으로 진행하게 되며 폴립증 시작 10에서 15년 후에 대장직장암이 발생하게 된다[5].

본 저자들은 단일 질환으로도 흔치 않은 다발성 직장 편평세포암종에 오히려 선암종과 관련 있는 FAP가 동반된 환자를 경험하여 문헌고찰과 함께 보고하는 바이다.

증 례

가족력이 없던 17세 남자 환자가 2개월 동안 6 kg의 체중 감소와 1시간 간격으로 발생하는 설사를 주소로 내원했다. 대장 내시경 결과 직장 전반에 다발성 폴립이 관찰되었고 항문연 15 cm 상방은 종괴에 의해 관강이 좁아져 있어 더 이상 내시경을 진입시킬 수 없었다(Fig. 1). 복부 전산화 단층 촬영에서 FAP, 다발성 임파선 전이와 단일 간 전이(좌엽내 측구역[S4], 2.3 cm 종괴)를 동반한 직장암(T3N3M1) 소견을 보여 복강경하 전체 대장 절제술을 시행했다(Fig. 1).

병리 소견으로는 육안적으로 전 대장에 걸쳐 수백 개의

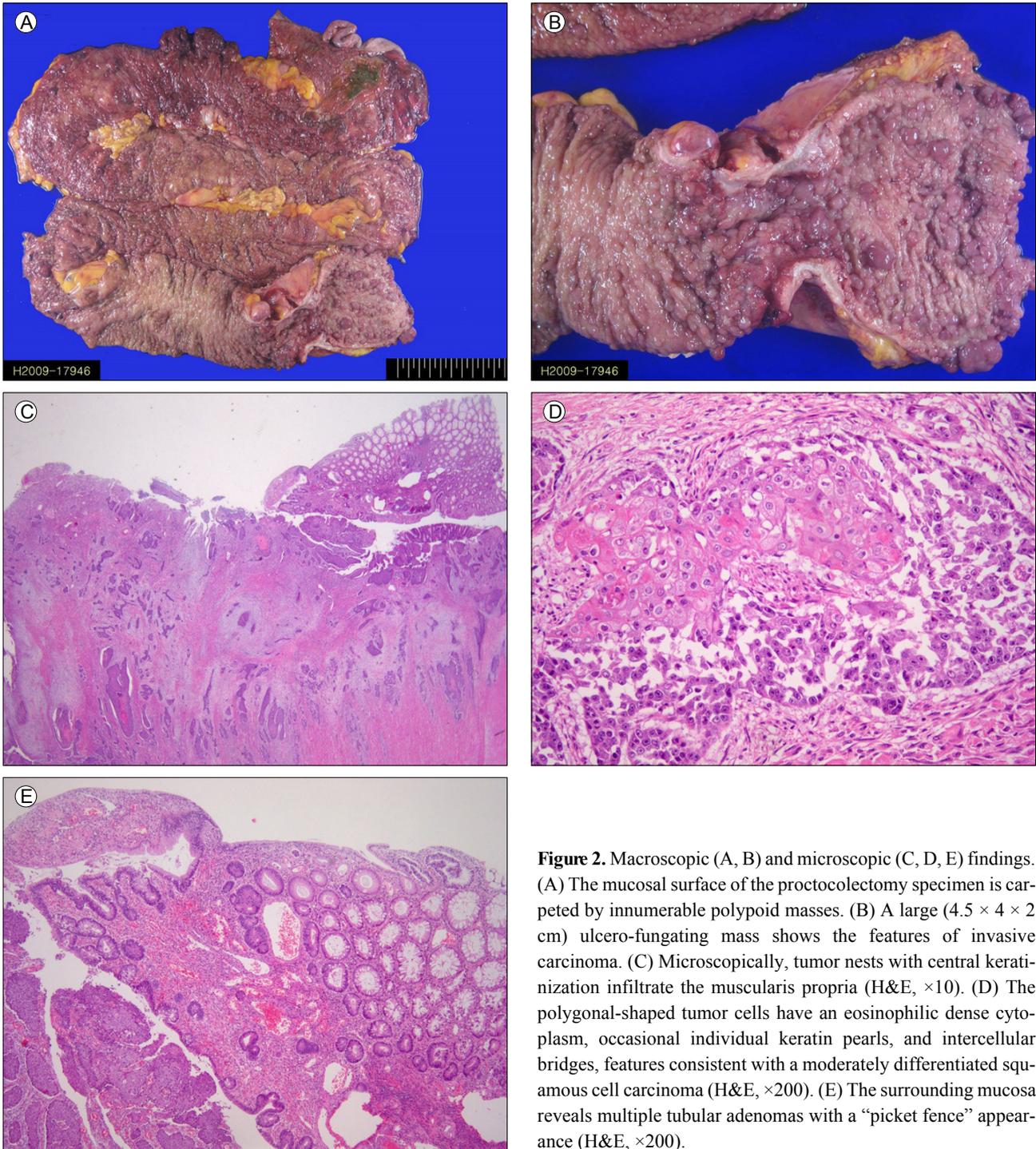


Figure 2. Macroscopic (A, B) and microscopic (C, D, E) findings. (A) The mucosal surface of the proctocolectomy specimen is carpeted by innumerable polypoid masses. (B) A large (4.5 × 4 × 2 cm) ulcerofungating mass shows the features of invasive carcinoma. (C) Microscopically, tumor nests with central keratinization infiltrate the muscularis propria (H&E, ×10). (D) The polygonal-shaped tumor cells have an eosinophilic dense cytoplasm, occasional individual keratin pearls, and intercellular bridges, features consistent with a moderately differentiated squamous cell carcinoma (H&E, ×200). (E) The surrounding mucosa reveals multiple tubular adenomas with a “picket fence” appearance (H&E, ×200).

작은 폴립들이 큰 폴립과 함께 관찰되었고(Fig. 2A) 내강을 좁히는 4.5 × 4 cm 크기의 궤양-돌출형 종괴가 직장에서 관찰되었다(Fig. 2B). 조직학적으로 종양은 광범위한 각화를 보이는 등지 모양의 덩어리들이 근육층과 직장 주위 지방조

직까지 침윤하고 있었고(Fig. 2C) 종양세포는 다각형으로 호산성의 짙은 세포질을 갖고 일부 세포들은 이상각화를 보이는 편평세포로 구성되어 중등도의 분화를 보이는 편평세포 암종으로 진단했다(Fig. 2D). 주변 점막에 보이던 수백 개의

폴립들은 관상샘종으로 FAP에 해당했다(Fig. 2E). 1차 수술 37일 후 2차로 간 전이에 대한 수술을 진행했는데 수술 당시 간 전이가 다발성으로 진행된 것으로 확인되어 간소엽 절제술(미상엽[S1], 좌엽내측구역[S4], 우엽전구역 절제술[S5, S8]), 우엽 후구역 절편전절제술과 루앵Y 간공장문합술 및 두 개의 간 병변(우전구역 병변)에 대해 수술 중 고주파 절제술(radiofrequency ablation, RFA)을 시행했다. 절제한 간의 육안 소견상 단면에 11개의 결절성 종괴가 발견되어 전이성 암의 의심되었고 조직 소견상 전이성 편평세포암종에 해당했다.

수술 2개월 후 추적검사서 새로운 간 전이 병변(우엽후 하구역[S6]의 피막 밑 부위, 좌엽외측구역과 하대정맥에 인접한 돔 부분)과 왼쪽 빗장위 림프절, 기관 옆 림프절 전이가 발견되어 수술 두 달 후 두 번째 RFA (종괴 2개)를 했으나 이후 간 전이를 포함한 원거리 림프절 전이(빗장 위 림프절, 영치 앞 림프절)로 전이성 암이 악화되어 수술 세 달 후부터 tomotherapy (4,400 cGy/20 Fr 빗장 위 림프절, 종격, 골반)와 5-fluorouracil과 cisplatin 병용 항암 화학 요법을 2주기 시행했다. 이후 기존 간 병변의 크기가 감소했으나 새로운 간 병변이 발생해 5-FU, mitomycin을 병용한 구제 화학 요법을 2주기 시행했지만 또 다른 간 전이 병변이 발생했다.

항암 화학 요법 이후 간 전이 악화와 복강 내 전이성 임파선 종대에 대해 RFA와 tomotherapy (간종괴 4,400 cGy/20 Fr) 병용 요법을 시행하고 추가로 RFA를 한 차례 더 시행했으나 결국 질병이 지속적으로 진행되어 진단 13개월 후 다발성 장기 손상으로 사망했다.

고 찰

대장의 편평세포암종은 93.4%가 직장에서 발생하며 직장의 편평세포암종은 진단 시 평균 연령이 54-60세로 여성에서 남성보다 다소 흔하게 보고되고 있다. 대장 편평세포암종의 병태 생리는 정립되지 않았으나 만성 염증성 장 질환이나 방사선 노출, 주혈흡충증 감염에서와 같이 원주상피에서 편평상피로의 이형성(metaplasia) 발생이 주요 기전일 것으로 생각되고 있다. 또한 치료 방법 역시 확실히 정립되지는 않았지만 직장의 선암종에서와 같이 일차적으로 수술적 절제를 하는 것이 현재의 패러다임이다. 하지만 최근 직장 편평세포암종에서 수술 전 화학 방사선 요법이나 방사선 요법을 시행 후 수술했을 때와 단독 화학 방사선 요법을 시행했을 때

병리학적 완전 관해를 이루었던 증례들이 보고되었고[6,7], Wang 등[2]의 연구에서 항암 화학 방사선 치료만으로 높은 병리학적 완전 관해를 보일 수 있으며 fludeoxyglucose-positron emission tomography (FDG-PET)를 통한 반응 평가로 추가 수술 필요성 여부를 결정하는 방법이 제시되면서 mitomycin이나 platinum을 근간으로 하는 항암 화학 방사선 치료 단독 요법을 고려하게 되었다. 하지만 본 환자처럼 진단 당시 원격 전이가 동반된 경우에 적용될 수 있는 완화 요법의 항암 치료에 대해서는 연구가 매우 부족한 실정이다.

FAP는 가장 흔한 폴립증 증후군으로 5,000-7,000명 중 한 명에서 발생하는 상염색체 우성 질환이다. 특징적으로 10대 때부터 결장 직장의 수백 개에서 수천 개의 샘종 폴립이 발생하며 100% 악성 종양으로 진행된다. 산발적으로 발생하는 대장암의 평균 발생 연령이 70세인데 비해 FAP인 경우 평균 40세, 폴립증 진행이 시작한 지 10-15년 경과 후에 악성 종양이 발생한다[5].

FAP는 APC 유전자(종양 억제 유전자)의 돌연변이에 의해 발생하며 임상적으로 FAP로 진단된 환자의 최대 80%에서 유전자 염기서열 분석을 통해 APC 돌연변이가 증명되었다. 또한 APC는 FAP를 유발할 뿐만 아니라 산발성 대장암의 조기 발현과도 관련이 있다[8].

FAP의 가족력이 있는 경우에는 10-12세부터 매년 S자 결장경을 통한 선별 검사를 시행해야 하고 샘종이 발견되면 매년 대장 내시경을 시행해 보통 25세 전에 예방적 대장 절제술을 시행해야 한다[5]. 대장의 악성 종양 중에 FAP에 의한 경우는 1% 미만이며 최근에는 진단과 치료의 발전으로 점점 더 감소하고 있다[8].

이번 증례의 환자는 17세에 FAP와 직장의 편평세포암이 진단되었으며 전체 대장 절제술과 전이 병변에 대한 간 절제술 및 RFA를 시행하고 이후 지속되는 간 전이의 재발과 악화에 대해 RFA, 단층방사선치료(tomotherapy) 및 항암 화학 요법 등의 다양한 치료를 병용했으나 적극적인 치료에도 불구하고 결국 질병이 빠르게 진행되어 진단 13개월 후 사망했다. 이는 직장 편평세포암 평균 발생 연령뿐만 아니라 FAP에 의한 악성 종양의 평균 발생 연령과 비교할 때 매우 젊은 연령에서 발생한 것이며 훨씬 불량한 병의 진행 경과를 보인 것이다.

저자들은 내시경으로 대장 직장에서 100개 이상의 선종을 확인했기 때문에 WHO Classification of Tumors of the Digestive

tive System, FAP criteria에 근거해 이 증례를 FAP로 진단했다. 하지만 이 증례에서 환자는 또 다른 진단 기준이 될 수 있는 FAP의 가족력이 없었고 APC 유전자 검사를 시행하지 못했으며 동반된 대장 외 폴립에 대한 검사를 시행하지 않았다라는 한계가 있었다.

현재까지 대장선암종과 관련이 있는 것으로 알려진 FAP와 직장 편평세포암이 동반된 증례나 그 관련성에 대해서는 아직 보고된 바가 없다. 따라서 본 증례에서도 FAP와 직장의 편평세포암종이 무관하게 우연히 함께 발생했을 가능성을 생각해 볼 수 있다.

하지만 후두 편평세포암에서 miR-129-5p의 발현이 직접적으로 APC를 억제하고 종양 유전자를 활성화시킨다는 연구 발표가 있었고[9] 이에 앞서 구강에서 발생한 편평세포암에 대한 APC 메틸화의 영향이 보고되는 등 직장 외 장기의 편평세포암과 FAP 유발 종양 억제 유전자인 APC의 관계에 대한 연구가 최근에 활발히 진행되고 있다[10]. 따라서 직장에서 발생한 편평세포암과 APC 및 FAP와의 연관성에 대해서도 추가 연구가 필요할 것으로 생각되어 이 증례를 보고한다.

요 약

직장 편평세포암은 대장직장암 1,000명당 0.25명에서 1명 정도 보고되는 드문 악성 종양으로 평균 54-60세에 발병하며 여성에서 다소 흔하게 발생하고 진행된 병기에서 진단된 경우 선암종과 유사한 생존율을 보인다. 대장 직장에 100개 이상의 선종이 있을 때 진단할 수 있는 FAP는 대장선암종의 전구 병변으로서 직장 편평세포암과 동반된 경우가 아직 보고된 바 없다. 저자들은 17세 남성인 FAP 환자가 간 전이를 동반한 직장 편평세포암으로 진단되어 다양한 치료 방법을 통해 적극적으로 치료했으나 진단 13개월 만에 사망한 1예

를 경험했기에 문헌고찰과 함께 보고하는 바이다.

중심 단어: 편평세포암종; 직장암; 가족성 샘종 폴립증

REFERENCES

1. Schneider TA 2nd, Birkett DH, Vernava AM 3rd. Primary adenosquamous and squamous cell carcinoma of the colon and rectum. *Int J Colorectal Dis* 1992;7:144-147.
2. Wang ML, Heriot A, Leong T, Ngan SY. Chemoradiotherapy in the management of primary squamous-cell carcinoma of the rectum. *Colorectal Dis* 2011;13:296-301.
3. Shin US, Yu CS, Kim CW, et al. Malignancy associated with inflammatory bowel disease. *J Korean Soc Coloproctol* 2009; 25:150-156.
4. Kim NR, Chung DH, Baek JH, et al. Squamous cell carcinoma of the rectum: report of two cases. *Intest Res* 2010;8: 172-176.
5. Gala M, Chung DC. Hereditary colon cancer syndromes. *Semin Oncol* 2011;38:490-499.
6. Gelas T, Peyrat P, Francois Y, et al. Primary squamous-cell carcinoma of the rectum: report of six cases and review of the literature. *Dis Colon Rectum* 2002;45:1535-1540.
7. Nahas CS, Shia J, Joseph R, et al. Squamous-cell carcinoma of the rectum: a rare but curable tumor. *Dis Colon Rectum* 2007;50:1393-1400.
8. Centelles JJ. General aspects of colorectal cancer. *ISRN Oncol* 2012;2012:139268.
9. Rigi-Ladiz MA, Kordi-Tamandani DM, Torkamanzahi A. Analysis of hypermethylation and expression profiles of APC and ATM genes in patients with oral squamous cell carcinoma. *Clin Epigenetics* 2011;3:6.
10. Li M, Tian L, Wang L, et al. Down-regulation of miR-129-5p inhibits growth and induces apoptosis in laryngeal squamous cell carcinoma by targeting APC. *PLoS One* 2013;8: e77829.