호르몬 치료를 받던 폐경 후 여성에서 발생한 악성 혼합 뮐러종양 1예

Case Report

황인철, 국명진, 김경곤*, 이기범¹, 나서영, 이경식, 서희선

가천의과학대학교 길병원 가정의학과, ¹산부인과

One Case of Malignant Mixed Müllerian Tumor Developed in a Postmenopausal Woman under Hormone Therapy

In Cheol Hwang, Myoung Jin Kuk, Kyoung Kon Kim*, Ki Bum Lee¹, Seo Young Na, Kyoung Sik Lee, Heuy Sun Suh

Departments of Family Medicine, ¹Obstetrics and Gynecology, Gachon University Gil Hospital, Incheon, Korea

Hormone therapy for peri- and postmenopausal women is widely used for relieving vasomotor symptoms or preventing osteoporosis. Even though exogenous hormone is the most common cause of vaginal bleeding in postmenopausal women under hormone therapy, in clinical practice, physicians must never exclude the possibility of endometrial disorders, such as endometrial hyperplasia or cancer. Taking thorough medical history and performing physical and pelvic examinations are essential for the evaluation of abnormal uterine bleeding in menopausal hormone therapy. Transvaginal ultrasonography, endometrial aspiration biopsy, dilatation and curettage, and hysteroscopy are the options which physicians may use. This case is about a woman with continuous combined hormone therapy for 5 years who had experienced rather sudden onset of vaginal spotting lasting for several months and was finally diagnosed as having malignant mixed Müllerian tumor. Our purpose is to inquire into the proper approaching steps for vaginal bleeding in menopausal hormone therapy.

Keywords: Hormone Therapy; Abnormal Uterine Bleeding; Malignant Mixed Müllerian Tumor

서론

폐경은 난포의 소진과 그로 인한 점진적이면서도 영구적인 난소의 기능부전에 의해 발생하는 현상이며, 일반적으로 연속된 12개월 동안 월경이 중단되고 그것을 유발할 수 있는 생물학적 또는 생화학적 원인을 찾을 수 없는 경우로 정의할 수 있다.¹⁾ 갱년기는 난소기능의 감퇴로 인해 가임기부터 폐경

후까지 이행되는 폐경 전후의 기간을 의미하며, 이 시기에 여성은 신체적, 정신적으로 상당한 변화를 겪게 된다. 많은 역학 연구를 통해 골다공증이나 심혈관질환의 이환율이 증가함이 알려졌을 뿐 아니라 안면홍조, 발한, 우울증 그리고 비뇨생식기관의 위축 등의 증상들로 인해 삶의 질이 영향을 받게 되는데,¹⁾ 우리나라 여성의 평균수명이 80세를 상회함을²⁾ 고려할 때, 폐경기 전후의 이러한 변화는 각 개인의 건강문제를 넘어 보건학적으로도 매우 중요한 의미를 갖는다.

폐경 후 호르몬 치료는 안면홍조나 발한과 같은 혈관운동증상의 완화, 심혈관질환의 예방, 그리고 폐경 후 골다공증과 골절에 대한 예방 및 치료에 이로운 효과가 있다고 여겨져³⁾ 과거에는 일률적으로 사용되었으나, 2002년 Women's Health Initiative (WHI) 연구를 통해 conjugated equine estrogens (CEE) 0.625 mg/d과 medroxyprogesterone acetate (MPA) 2.5 mg/d의 복합요법을 투여받은 여성에서 대조군에 비해 침윤성 유방암의 발생이 24%, 관상동맥질환이 24%, 그리고 뇌졸중이 31% 증가

Received: May 22, 2009, Accepted: August 10, 2009

*Corresponding Author: Kyoung Kon Kim

Tel: 032-460-2735, Fax: 032-460-3354

E-mail: zaduplum@aimg.com

Korean Journal of Family Medicine

Copyrights © 2009 by The Korean Academy of Family Medicine

했다는 결과가 보고된 이후,^{4,6)} 호르몬 치료에 대한 인식뿐 아니라 실질적인 처방에 있어 적지 않은 변화가 있었다.^{7,8)} 하지만, 후속 발표된 연구에서 유방암의 발병에 대해서는 5년 이상 에스트로겐-프로게스테론 복합제를 복용한 여성에서 인구 10,000명 당 1년에 4-6명 정도의 추가 발병이 있을 뿐이고, 심혈관질환에 있어서도 나이가 젊거나 폐경시점에서 가까운 시기에 치료를 시작할 경우 오히려 그 위험도가 감소된다는 결과가 알려지면서, 최근 호르몬 치료는 위험성이 효용성을 넘지 않는 범위 내에서 다시금 그 사용이 증가하고 있다.^{9,10)}

갱년기 증상은 결국 에스트로겐 결핍에 의해 나타나는 것이므로 호르몬 치료의 기본은 에스트로겐 보충이라 할 수 있지만, 에스트로겐만을 사용할 경우 자궁내막의 과도한 자극에 의해 자궁내막증식증이나 자궁내막암의 발생이 증가하므로, 자궁이 있는 모든 여성에게는 반드시 적절한 프로게스테론을 복합해서 처방해야 한다.¹¹⁾ 복합 호르몬 치료를 받는 폐경 여성에서 자궁출혈은 매우 흔한 증상이며, 일반적으로 프로게스테론의 투여시기와 상관없이 발생하는 파탄성 출혈(breakthrough bleeding)과 주기적인 프로게스테론의 투여에 따라 발생하는 소퇴성 출혈(withdrawal bleeding)로 나눌 수 있다. 이때 중요한 것은 비정상적인 자궁출혈을 구분하는 것인데, 주기적 요법에 의한 소퇴성 출혈의 경우 양이 너무 많거나 기간이 너무 길거나 심한 동통을 동반하는 경우는 비정상이며, 파탄성 출혈의 경우는 일단 비정상적으로 생각해야 하지만 실제로 자궁내의 기질적인 병변을 동반하는 경우는 드물고, 오히려 환자의 약제 순응도, 다른 약제와의 상호작용, 그리고 장거리 여행과 같은 스트레스에 유발되는 경우가 대부분이므로 자세한 문진이 필수적이다. 하지만, 뚜렷한 원인이 밝혀지지 않는 2회 이상의 파탄성 출혈이 있을 경우에는 자궁내막의 병변에 대한 평가를 반드시 시행해야 한다.¹²⁾

본 증례는 5년간 호르몬 치료를 받던 환자에서 발생한 소

량의 파탄성 출혈로, 원인감별을 위한 최적의 평가 및 검사를 통해 악성혼합 뮐러종양(malignant mixed Müllerian tumor, MMMT)이 진단된 경우이다. 저자들은 본고를 통해, 호르몬 치료 도중 발생한 비정상적인 자궁출혈에 대한 바람직한 접근법에 대해 논의하고자 한다.

증례

5년간 호르몬 치료를 받아오던 55세 여자가 최근 발생한 소량의 질출혈을 호소하였다. 환자는 50세 때 폐경이 된 후 안면홍조 및 발한 증상으로 타 대학병원 산부인과에서 에스트로겐-프로게스테론 복합제인 액티벨®(Estradiol Hemihydrate 1.03 mg+Norethisterone Acetate 0.5 mg)을 처방받아 복용하다가 유방암에 대한 불안감 때문에 3년 전 스스로 복용 중단하였던 환자로, 2년 전부터 본원 가정의학과에서 다시 액티벨®을 처방받아 복용 중이었고, 내원 2주 전부터 휴지에 묻어나는 정도의 질출혈이 있었다.

환자는 3년 전 자궁내막용종을 진단받아 자궁경하 절제술을 받은 적이 있었고 2년 전에는 자궁근종을 진단받았으나 이후 특이증상 없이 정기적인 관찰 중이었다. 월경력으로 초경 나이는 15세였고 주기는 2-3개월로 불규칙하였으며 양은 보통이었다. 환자는 미혼으로 출산 및 임신력은 없었고 폐경 나이는 50세였다. 가족력으로 양친 모두 고혈압이 있었으며, 어머니가 75세 때 대장암으로 수술을 받았다. 계통적 문진에서 2주 전부터 속옷에 묻어나는 정도의 지속적인 질출혈 외에 특이 호소 증상은 없었다. 신체검사에서 활력징후는 안정적이었으며 골반내진 검사에서 자궁은 전굴이었고 자궁과 양측 부속기에 만져지는 종괴나 질 또는 자궁경부에 육안적인 이상소견은 없었다. 5개월 전 시행한 자궁경부 도말검사는 정상

Figure 1. Initial transvaginal sonographic findings (A: Endometrial thickness was 12 mm, B: 1.8 × 1.1 × 0.7 cm sized hyperechoic lesion was noted in endometrial cavity, and detected color flow in this lesion).

이었다.

이후 환자는 산부인과에 의뢰되었고, 질경유 초음파촬영에서 자궁내막 두께는 12 mm로 두꺼워져 있었고 내막 내에 1.8×1.1×0.7 cm 크기의 고에코 음영 병변이 있었으며, 색도플러 초음파에서 혈관분포가 관찰되어 자궁내막용종이 의심되었다(Figure 1). 그 외 자궁의 전면과 후벽에는 자궁근종으로 의심되는 총 3개의 저 음영 종괴가 관찰되었다. 외래에서 흡인식 자궁내막 조직검사를 실시하였고 조직학적 진단은 자궁내막용종이었다.

환자의 출혈은 이후에도 지속되어 3개월 뒤 5일간 고용량의 경구 프로게스테론(Medroxyprogesterone 20 mg)을 처방하여 화학적 소파술을 시행하였다. 그러나, 약물치료 후에도 질 출혈은 지속되었고 추적관찰을 위해 시행한 2차 질경유 초음파촬영에서 11 mm 정도로 두꺼워진 내막 소견과 내막강 내에 경계가 불분명하고 혼합된 에코음영의 병변이 관찰되었다. 이후 경부확장 자궁내막소파술(dilatation and curettage, D & C)를 받았으며, 내막강에서 3.0×3.0×1.0 cm 크기의 종괴 일부가 관찰되었고, 이것의 조직학적 진단은 뿔러샘 육종(Müllerian adenosarcoma)이었다.

복부 컴퓨터단층 촬영에서 자궁, 양측 부속기, 그리고 주변 장기에 이상소견은 관찰되지 않았다. 시험적 개복술을 시행하였으며 환자는 전 자궁적출술과 양측 난소적출술, 그리고 골반림프절 및 대동맥주위림프절 절제술을 받았다. 자궁에서 뿔러샘 육종 조직이 내막 내에 국한되어 있었으며 림프혈관성 침윤은 보이지 않았고 자궁주위 절단면에 이상조직은 없었다. 절제된 림프절 전이와 원격전이 병소는 없었다. 환자는 FIGO (International Federation of Gynecology and Obstetrics) 병기 IA에 해당되어 수술 후 보조적 화학요법이나 방사선요법 없이 치료를 종료하였으며, 이후 1년까지 암의 재발은 없었고 외래추적관찰 중이다.

고찰

본 증례는 호르몬 치료를 받던 폐경 후 여성에서 새롭게 발생한 질 출혈이다. 과거 5년 간 지속적 복합요법을 받고 있던 환자가 무월경 상태로 지내던 중 새로이 발생한 파탄성 출혈이었기에 본 저자들은 호르몬치료에 의해 유발된 출혈보다는 자궁 내의 기질적인 질환을 강력히 의심하였고, 원인감별을 위해 시행한 질경유 초음파촬영과 흡입식 내막조직검사에서 처음에는 내막용종이 진단되었다. 하지만, 환자는 소량의 지속적인 출혈을 호소하였고, 폐경 후 여성에서는 폐경 전 여

성에 비해 악성 신생물의 발생빈도가 높다는 점을¹³⁾ 감안하여 질경유 초음파 재촬영과 D & C를 시행하였으며 결국 MMMT을 진단하였다.

MMMT는 과거 암종(carcinoma)과 육종(sarcoma)의 혼합체로 생각되어 암육종(carcinosarcoma)으로도 불렸으나, 최근에는 육종성 화생을 나타내는 단일클론의 암종세포로부터 기원함이 밝혀지면서 암종으로 분류된다.¹⁴⁾ 미국에서의 유병률은 35세 이상 여성 10만 명당 7명 정도이며, 전체 자궁 신생물의 1.2%를 차지한다.¹⁵⁾ MMMT는 고도의 침습적인 종양으로 약 30%의 환자에서 진단 당시 자궁 외 조직까지 침투하고,¹⁶⁾ 환자의 60%가량이 치료 후 1년 이내에 재발하며, 일반적으로 5년 생존율은 25–35% 정도로 알려져 있다.¹⁷⁾ 위험요소는 일반적인 자궁내막의 종양과 비슷하며, 비만, 미분만성(nulliparity), 외인성 에스트로겐,¹⁸⁾ 그리고 tamoxifen 등이 알려져 있다.¹⁹⁾ 임상증상은 질 출혈, 복부 팽만감, 그리고 원격전이에 의한 것들이 있으며, 진단은 대개 자궁적출술 후 병리조직검사로 확진된다. 치료는 수술적 병기에 의해 결정되며, 높은 재발률을 겨냥한 수술 보조요법에 대해서는 아직까지 논란이 있다.¹⁷⁾

지속적 복합요법으로 치료를 받는 여성에서는 치료 시작 후 수개월 동안은 불규칙한 파탄성 출혈이 발생할 수는 있지만, 이는 폐경 이후의 기간과 밀접한 관련이 있기 때문에²⁰⁾ 본 증례와 같이 5년 동안이나 무월경 상태를 유지하다가 호르몬으로 인해 출혈이 일어나는 것은 흔치 않다. 이와 같은 경우에는 출혈의 근원이 자궁이라는 것이 확실하다면, 자궁내막용종, 자궁내막증식증, 자궁샘근육증, 그리고 자궁내 종양 등의 원인을 감별하기 위해 반드시 자궁내막에 대한 평가가 필요하다. 초기 자궁내막의 평가법으로는 자궁내막생검이나 질경유 초음파촬영술 등이 있는데, 전자의 경우 민감도가 매우 높고, 비용이 저렴하며, 시술 후 부작용이 거의 없다는 장점이 있지만, 용종과 같은 구조적 이상병변의 진단에 있어서는 민감도가 떨어진다는 단점이 있는 반면, 후자의 경우 자궁내막의 평가 이외에도 자궁부속기관이나 자궁근층까지도 평가할 수 있다는 장점이 있다. 만일, 초음파촬영에서 내막의 두께가 5 mm 이상이거나 고에코 병변이 보일 경우, 또는 검사 상 정상 이더라도 환자의 출혈이 지속되는 경우에는 소파술이나 자궁경 검사법과 같은 보다 침습적인 검사가 필요하다.²¹⁾ 소파술에는 전통적인 D & C 방법 외에 자궁경부의 확장 없이 자궁내막을 소파하는 시술법이 있는데,²²⁾ 이 방법은 마취가 필요 없어 외래에서 손쉽게 시행할 수 있고, 가격도 전통적 방법에 비해 매우 저렴하며, 몇몇 연구를 통해 전통적인 방법에 의한 결과와 상당한 일치를 보인다고 알려져 있어 실제 임상에서 널리 사용되고 있다.^{23,24)} 하지만, 자궁경관의 확장 없이 검체를

채취하는 맹검적인 검사법이기 때문에 자궁 내 병변이 자궁 내막의 50%를 넘지 않을 경우에는 위음성이 나올 가능성이 높다.²⁵⁾ 본 증례에서도 이 검사에서는 양성 용종으로 진단되었는데, 이렇게 양성질환을 진단받았더라도 고위험군이거나 출혈이 계속되는 환자에게는 다음단계로 전통적인 D & C나 자궁경 검사법 또는 두 가지 검사를 동시에 시행해야 한다.²⁶⁾

요약하면, 지속적 복합호르몬 치료를 받는 폐경 여성에서 발생하는 모든 파탄성 출혈은 비정상적인 것으로 간주하고 접근하여야 하며, 이 원인이 외인성 호르몬에 의한 것이 아니고 출혈부위가 신체검진 상 자궁내부일 경우에는 반드시 자궁내막에 대한 평가가 이루어져야 한다. 비록 질식 초음파나 자궁내막 조직검사로 초기 평가를 했을 때 양성이나 정상소견을 보이더라도, 환자가 악성종양의 고위험군이거나 출혈증상이 지속될 경우에는 초기평가를 재 시행하거나 보다 침습적인 방법을 통해 그 원인을 규명하는 노력을 해야 한다.

요약

갱년기 및 폐경기 여성 호르몬 치료는 폐경기 증상의 완화와 골다공증의 예방을 목적으로 광범위하게 사용되고 있다. 호르몬 요법을 받고 있는 폐경기 여성에서 질 출혈의 가장 흔한 원인은 외인성 호르몬이기는 하지만, 실제 환자 진료 시에는 자궁내막증식증이나 자궁내막암과 같은 자궁내막질환의 가능성에 대해서도 항상 염두에 두어야 한다. 갱년기 호르몬 치료에서 나타나는 비정상 자궁 출혈을 평가하기 위해서는 자세한 병력 청취, 신체 검진 및 골반 검진은 필수사항이며, 이 외 질경유 초음파 검사, 자궁내막 흡인생검, 경관확장 자궁소파술, 그리고 자궁경 검사 등의 검사법을 통해 도움을 받을 수 있다. 본 증례는 5년간 지속적 복합호르몬 요법을 받아오던 환자가 갑작스러운 소량의 파탄성 출혈을 주소로 내원하여, 최적의 평가 및 검사를 통해 악성혼합 뮐러종양을 진단받은 경우이다. 저자들은 본 고를 통해 호르몬 치료를 받던 환자에게 비정상 자궁출혈이 발생하였을 때 고려해야 할 사항들과 그에 따른 적절한 접근 방법 및 단계별 검사의 의미에 대해 고찰함으로써 일차진료에서의 호르몬 치료에 도움이 되고자 한다.

중심단어: 호르몬 치료; 비정상 자궁출혈; 악성혼합 뮐러종양

REFERENCES

1. Berek JS, Novak E. Berek & Novak's gynecology. 14th ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2007.
2. Korea Statistical Information Service. The life table [Internet]. Daejeon: Korea National Statistical Office; c2008 [cited 2009 Jul 30]. Available from: <http://www.kosis.kr/>.
3. Belchetz PE. Hormonal treatment of postmenopausal women. *N Engl J Med* 1994;330:1062-71.
4. Chlebowski RT, Hendrix SL, Langer RD, Stefanick ML, Gass M, Lane D, et al. Influence of estrogen plus progestin on breast cancer and mammography in healthy postmenopausal women: the Women's Health Initiative Randomized Trial. *JAMA* 2003;289:3243-53.
5. Manson JE, Hsia J, Johnson KC, Rossouw JE, Assaf AR, Lasser NL, et al. Estrogen plus progestin and the risk of coronary heart disease. *N Engl J Med* 2003;349:523-34.
6. Wassertheil-Smoller S, Hendrix SL, Limacher M, Heiss G, Kooperberg C, Baird A, et al. Effect of estrogen plus progestin on stroke in postmenopausal women. The Women's Health Initiative: a randomized trial. *JAMA* 2003;289:2673-84.
7. Hersh AL, Stefanick ML, Stafford RS. National use of postmenopausal hormone therapy: annual trends and response to recent evidence. *JAMA* 2004;291:47-53.
8. Kang BM, Kim MR, Park HM, Yoon BK, Lee BS, Chung HW, et al. Attitudes of Korean clinicians to postmenopausal hormone therapy after the Women's Health Initiative study. *Menopause* 2006;13:125-9.
9. Estrogen and progestogen use in peri- and postmenopausal women: March 2007 position statement of The North American Menopause Society. *Menopause* 2007;14:168-82.
10. Rossouw JE, Prentice RL, Manson JE, Wu L, Barad D, Barnabei VM, et al. Postmenopausal hormone therapy and risk of cardiovascular disease by age and years since menopause. *JAMA* 2007;297:1465-77.
11. Lethaby A, Suckling J, Barlow D, Farquhar CM, Jepson RG, Roberts H. Hormone replacement therapy in postmenopausal women: endometrial hyperplasia and irregular bleeding. *Cochrane Database Syst Rev* 2004;(3):CD000402.
12. Kim JG. The Korean Society of Menopause: Management of menopausal women. 2nd ed. Seoul: KoonJa; 2001.

13. MacMahon B. Overview of studies on endometrial cancer and other types of cancer in humans: perspectives of an epidemiologist. *Semin Oncol* 1997;24(1 Suppl 1):S122-39.
14. Memarzadeh S, Mundt AJ, Plaxe SC. Uterine carcinosarcoma. UpToDate online 17.2: 2009 [Internet]. Waltham: UpToDate, Inc.; 2009 [updated 2009 Jan 9; cited 2009 Jul 30]. Available from: http://www.uptodateonline.com/online/content/topic.do?topicKey=gyne_onc/20448&selectedTitle=1~8&source=search_result.
15. National Cancer Institute. SEER survival monograph [Internet]. Bethesda: US National Institute of Health; [revised 2007 Apr 20; cited 2009 Jul 30]. Available from: http://seer.cancer.gov/csr/1975_2004/.
16. Yamada SD, Burger RA, Brewster WR, Anton D, Kohler MF, Monk BJ. Pathologic variables and adjuvant therapy as predictors of recurrence and survival for patients with surgically evaluated carcinosarcoma of the uterus. *Cancer* 2000;88:2782-6.
17. Callister M, Ramondetta LM, Jhingran A, Burke TW, Eifel PJ. Malignant mixed Mullerian tumors of the uterus: analysis of patterns of failure, prognostic factors, and treatment outcome. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2004;58:786-96.
18. Schwartz SM, Weiss NS, Daling JR, Gammon MD, Liff JM, Watt J, et al. Exogenous sex hormone use, correlates of endogenous hormone levels, and the incidence of histologic types of sarcoma of the uterus. *Cancer* 1996;77:717-24.
19. Zelmanowicz A, Hildesheim A, Sherman ME, Sturgeon SR, Kurman RJ, Barrett RJ, et al. Evidence for a common etiology for endometrial carcinomas and malignant mixed mullerian tumors. *Gynecol Oncol* 1998;69:253-7.
20. Archer DF, Pickar JH, Bottiglionni F. Bleeding patterns in postmenopausal women taking continuous combined or sequential regimens of conjugated estrogens with medroxyprogesterone acetate: Menopause Study Group. *Obstet Gynecol* 1994;83:686-92.
21. Goodman A. The evaluation and management of uterine bleeding in postmenopausal women. UpToDate online 17.2: 2009 [Internet]. Waltham: UpToDate, Inc.; 2008 [updated 2008 Jan 3; cited 2009 Jul 30]. Available from: http://www.uptodateonline.com/online/content/topic.do?topicKey=gen_gyne/15883&selectedTitle=4~85&source=search_result.
22. Grimes DA. Diagnostic dilation and curettage: a reappraisal. *Am J Obstet Gynecol* 1982;142:1-6.
23. Stovall TG, Solomon SK, Ling FW. Endometrial sampling prior to hysterectomy. *Obstet Gynecol* 1989;73:405-9.
24. Lipscomb GH, Lopatine SM, Stovall TG, Ling FW. A randomized comparison of the Pipelle, Accurette, and Explora endometrial sampling devices. *Am J Obstet Gynecol* 1994;170:591-4.
25. Guido RS, Kanbour-Shakir A, Rulin MC, Christopherson WA. Pipelle endometrial sampling. Sensitivity in the detection of endometrial cancer. *J Reprod Med* 1995;40:553-5.
26. Feldman S. Evaluation of the endometrium for malignant or premalignant disease. UpToDate online 17.2: 2009 [Internet]. Waltham: UpToDate, Inc.; 2009 [updated 2009 Feb 2; cited 2009 Jul 30]. Available from: http://www.uptodateonline.com/online/content/topic.do?topicKey=gen_gyne/27128&selectedTitle=1~150&source=search_result.