

# 다낭성 난소증후군과 동반된 자궁내막암 1예

아주대학교 의과대학 산부인과학교실

안상태 · 박영한 · 유희석 · 주희재 · 이정필 · 오기석

=Abstract=

## A Case of Endometrial Cancer with Polycystic Ovary Syndrome

Sang-Tae Ahn, M.D., Young-Han Park, M.D., Hee-Sug Ryu, M.D.,

Hee Jae Joo, M.D., Jung Pil Lee, M.D., Kie Suk Oh, M.D.

Department of Obstetrics and Gynecology, Ajou University School of Medicine, Suwon, Korea

Polycystic ovary syndrome is characterized by symptoms of oligomenorrhea, amenorrhea, infertility, hirsutism and obesity. It is known that the women with such diseases would have higher risks to coronary heart diseases, hypertension, DM and endometrial cancer later on. Known risk factors of endometrial cancer are nullipara, late menopause, obesity, DM, unopposed estrogen, tamoxifen treatment, and atypical endometrial hyperplasia ect. 75% of endometrial cancer occurs in age over 50 and 4% of endometrial cancer occurs in age under 40. Particular endometrial cancer concurrent polycystic ovary syndrome occurs usually in people under age 40 and is commonly well differentiated cell type and is related to good prognosis. We experienced a case of endometrial cancer with polycystic ovary syndrome, who was early dignosed, presented with infertility and got an operation in our hospital, and report this case with a brief review of literature.

**Key words** : Polycystic ovary syndrome, Endometrial cancer

자궁내막암은 미국내에서는 가장 많은 발생빈도를 보이는 여성 생식기암이며, 유병율은 2-3%이고 발생빈도는 1975년부터 1991년까지 조사에 의하면 연간 100,000명당 14.3명으로 약간 증가하는 추세로 알려져있다.<sup>1,2</sup> 우리나라에서는 2번째로 호발하는 여성암으로써 자궁경부암보다 낮은 발생빈도를 보여 왔으나 최근 생활 수준의 향상에 의한 평균 수명의 연장, 서구화된 식생활, 그리고 의료수준의 향상으로 인한 조기 진단의 증가, 난포호르몬제제의 사용 증가 등으로 점차 증가하는 추세이다. 또 이 질환의 발생은 75%가 50세 이상이고 40세 이하에서 발생율은 단지 4%이다. 그리고, 40세 이하의 젊은 여성에서 발생된 자궁내막암은 19-25%에서 다낭성 난소증

후군의 소견을 보이며,<sup>3,4</sup> 다낭성 난소증후군의 환자는 지속적인 에스트로겐의 자극과 안드로겐의 상승, 인슐린양 성장인자의 증가 등의 기전을 통해서 자궁내막암의 발생 위험율이 정상인 보다 더 높다. 이런 다낭성 난소증후군 환자에서 자궁내막암이 발생할 경우 90%가 분화도가 좋은 1기 병변이고 적절한 치료를 했을때 예후는 매우 좋은 것으로 알려져 있다.<sup>5,6</sup> 자궁내막암의 흔한 주소는 질출혈, 대하 등의 증상이 있으나, 저자 등은 불임을 주소로 내원한 환자에서 다낭성 난소증후군과 관련된 자궁내막암을 조기에 발견하고 수술을 시행한 1예가 있기에 문헌고찰과 함께 보고하는 바이다.

## 증례

**환자 :** 안 O O, 35세

**주소 :** 10년간의 2차성 불임

**현병력 :** 상기 여환은 1990년 첫아이 분만한 후 10년간 피임을 하지 않았음에도 임신이 되지 않아 2000년 1월 26일 본원 산부인과 외래를 방문하여 초음파검사중 자궁내막증식증이 의심되어 시행한 자궁내막생검상 자궁내막양성암을 배제할 수 없는 복합성 증식을 보였다. 2000년 2월 15일 소파술 시행후 병리조직검사상 자궁내막양성암 Grade 1으로 판명되어 치료전 평가를 위하여 입원하였다.

**출산력 :** 1-0-0-1

**월경력 :** 초경은 15세, 월경주기는 30-90일 정도로 초경 때부터 줄곧 불규칙하였으며, 10-15일 정도 지속되었고 월경량은 소량으로 오랜 기간동안 출혈되었고 월경통은 없었다.

**가족력 :** 아버지와 언니가 당뇨병이 있었다.

**기왕력 :** 3년전 건강검진상 월경주기 30-90일 정도로 불규칙하였고 월경량은 소량으로 10일 정도 지속되는 월경이상, 체질량 지수가  $29.1\text{kg/m}^2$ , 복부 초음파상 지방성 간의 소견, CA-125는  $8.7\text{U/ml}$ 이 있었고, 남성형 다모증이나 여드름은 없었다.

**이학적 소견 :** 입원 당시 키는 160cm, 체중은 79kg, 체질량 지수는  $30.9\text{kg/m}^2$ 이고, 혈압은 120/70mmHg, 맥박은 78회/분이었고 피로감을 호소하였으며, 우울증이나 조울증같은 정서 장애는 없

었다. 남성형 다모증이나 여드름은 없었고 내진상 자궁은 임신 3개월크기로 커져있었다.

**검사 소견 :** 혈액검사상 혈색소  $6.6\text{g/dl}$ , 헤마토크리트 19.7%, 혈소판수는  $380,000/\text{ul}$ , 백혈구수는  $13,400/\text{ul}$ 이었고 혈청 화학 검사상 혈당은  $104\text{mg/dl}$ , 콜레스테롤은  $170\text{mg/dl}$ , ALT  $15\text{U/L}$ , AST  $11\text{U/L}$ , 혈액응고 검사, 매독혈청 검사, B형 간염항원검사, 요 검사상 특이 소견은 없었다. 자궁경부 세포 도말 검사상 정상이었고 신우조영술상 정상이었으며, 복부 초음파 검사상 지방간소견을 보였고 바륨관장상 암 치질소견의 전이 소견 없었다. 방광경, S상결장검사 및 유방촬영상 특이 소견 없었고 CA-125는  $108.4\text{U/ml}$ 로 증가되었으며, CEA는  $1.0\text{ng/ml}$ 로 정상 범위였다.

**초음파 소견 :** 질초음파 검사상 자궁의 크기는  $10.5 \times 6.8\text{cm}$ 였고, 자궁내막의 두께는  $3.42\text{cm}$  이었고 자궁부속기에는 특이한 소견이 보이지 않았다.

**자기 공명 전산화 단층촬영소견 :** 자궁내막이 동심원으로 두꺼워져 있었으며(Fig. 1), 병적 림프절 비대의 소견은 보이지 않았고, 우측 난소는  $2.6 \times 6.2 \times 3.5\text{cm}$  크기로 커져있었으며 11개의 1cm이하의 작은 낭종성 병변이 있었으나,(Fig. 2) 좌측 난소는 정확히 평가되지 못하였다. 그 외에 전이소견은 보이지 않았다.

**수술소견 :** 2000년 3월 6일 병기 결정을 위한 수술(근막외 자궁절제술, 양측 부속기 절제술, 부대동맥 림프절 생검 및 양측 골반 림프절 생검술)을 시행하였다.

Fig. 1 Pelvis MRI shows endometrial diffuse concentric thickening without definite myometrial and cervical invasion.

Fig. 2 Pelvis MRI shows  $2.6 \times 6.2 \times 3.5\text{cm}$  sized right ovary with 11 small sized cystic lesion.

**병리학적 소견 :** 편평세포성 분화를 동반한 자궁 내막양선암 Grade 1이 자궁내막에만 국한되었으며, 자궁근막, 난소, 나팔관 등 자궁 부속기와 림프절 전이 소견은 관찰되지 않아서 수술적 병기 Ia로 진단되었다. 육안적 소견상 양측 난소는 정상보다 커져 있었으며, 절단시 피막하부로 5-8mm 정도의 여러 개의 난포들이 관찰되었다.(Fig. 3) 현미경 소견은 난포 주변과 기질내에 증식된 협막세포 집단이 있었고 기질도 과증식되어있는 전형적인 다낭성 난소질환의 소견이 관찰되었다.(Fig. 4,5)

**수술후 경과 :** 환자는 수술후 부작용이 없었으며 수술후 10일째 추가치료 없이 향후 정기적인 외래

추적 검사 예정으로 퇴원하였다. 환자는 수술후 9개월이 지난 지금 CA-125는 15.7U/ml로 감소되었으며 다른 재발의 증거없이 건강하게 생활 중이다.

## 고 찰

다낭성 난소증후군은 1935년 Stein과 Leventhal이 처음으로 무배란에 따른 증후군에 대해 기술한 질환으로,<sup>7</sup> 무월경 또는 불규칙월경, 불임증, 남성형 다모증, 비만의 증상으로 특징지어지는 질병으로 가임기 여성의 4-7%에서 발생하는 흔한 질병이고, 또 다른 보고에서는 초음파상 가임기 여성의 25%에서 다낭성 난소증후군의 전형적인 소견이 보인다고 보고하기도 한다.<sup>2,3,8,9</sup>

다낭성 난소증후군에서 나타나는 높은 트리글리세라이드와 낮은 고밀도 지단백질의 지질 변화와 황체형성호르몬의 증가와 에스트로겐의 상승, 안드로겐의 상승, 인슐린 저항성, 인슐린 증가, 인슐린양 성장인자-I의 증가, 성호르몬 결합 글로불린의 감소 등 다양한 내분비계 이상은 나중에 관상동맥질환, 고혈압, 당부하 장애, 2형 당뇨병, 자궁내막암의 발생 위험성을 높이는 것으로 알려져있다.<sup>8</sup> 그리고 자궁내막암의 위험 인자로는 미산부, 지연 폐경, 비만(체질량 지수 28kg/m<sup>2</sup>이상), 1·2형 당뇨병, 길항작용이 없는 에스트로겐(unopposed estrogen), tamoxifen 치료, 복합성 비정형성 자궁내막증식증 등이 알려져 있고,<sup>10,11,12</sup> 지방성분과 콜레스테롤이 많이 함유

Fig. 3 Photograph of gross specimen showing endometrial carcinoma and enlarged both ovaries with subcortical follicles morphologically consistent with polycystic ovary disease.

Fig. 4 Microphotograph of endometrium showing endometrioid adenocarcinoma, grade 1. (H&E, x100)

Fig. 5. Microphotograph of ovarian stroma showing clusters of luteinized cells consistent with stromal hyperthecosis. (H&E, x400)

된 음식을 먹는 식습관 및 낮은 활동성도 자궁내막암의 위험성을 높인다는 보고도 있다.<sup>13</sup>

이와 같은 위험 인자들을 갖는 자궁내막암이 다낭성 난소증후군에서 발생하는 관련 요소들을 살펴보면 길항작용이 없는 에스트로젠, 고안드로겐혈증, 인슐린 저항성, 고인슐린혈증 등과의 관련성을 들 수 있다.

첫째, 위에서 언급한 자궁내막암이 위험 인자중 다낭성 난소 증후군 특징증의 하나인 길항작용이 없는 에스트로젠은 다낭성 난소증후군 여성에서 자궁내막암의 위험성을 높이는 원인을 설명할 수 있는 요소이다.<sup>14</sup> MacDonald 등은 다낭성 난소증후군 환자에 있어서 지속적인 비동시적이고 부적절한 난포의 활성화는 지속적으로 에스트로젠을 만들고 간헐적인 프로그스테론의 길항작용없는 자궁내막에 대한 에스트로젠의 지속적인 자극은 자궁내막을 과증식시키고 심지어 암성 변성을 야기한다고 하였다.<sup>15</sup> 또한, 자궁내막암중 가장 흔한 형태인 자궁내막양선암은 에스트로젠의 과도한 노출상태에서 자궁내막과증식으로부터 발생하고 여기에는 미세부수체 불안정(microsatellite instability)과 ras, PTEN 변이 등이 관여되며,<sup>16</sup> 복합성 비정형성 자궁내막과증식 환자인 경우 29%에서 자궁내막암으로 변화한다는 보고가 있다.<sup>17</sup>

둘째, 다낭성 난소증후군의 고안드로겐혈증도 자궁내막암의 발생 위험성을 증가시킬 수 있다. 이에 대한 증거로 테스토스테론은 폐경기 여성에 있어서 호르몬치료에 같이 첨가할 경우 자궁내막증식의 위험률을 높이고,<sup>18</sup> 테스토스테론은 성호르몬 결합 글로불린을 감소시켜 유리 estradiol을 증가시켜 황체형성호르몬 분비를 야기하며 자궁내막의 증식을 초래하여 자궁내막암의 발생 위험성을 높인다.<sup>14,19</sup>

또한, 안드로젠은 자궁내막에서 estradiol dehydrogenase의 활성도를 감소시키는데,<sup>20</sup> 자궁내막암의 조직에서도 estradiol 비활성화 효소의 활성도가 감소되어있는 것이 보고되었다.<sup>21</sup> 또, 안드로젠, 특히 androstenedione은 피부와 지방조직같은 말초조직에서 aromatase와 17- $\beta$ -hydroxysteroid dehydrogenase의 활성도가 증가하여 androstenedione을 방향화시켜 에스트로젠, 특히 estrone으로 전환시키므로 estrone이 증가하여, 결국 estrone이 지속적으로 자궁내막을 자극하여 자궁내막암의 위험성을 높일 수가 있다.<sup>14,22</sup>

셋째, 다낭성 난소증후군 환자는 인슐린 저항성과 고인슐린혈증이 많이 나타나는데 고인슐린혈증은 인슐린양 성장인자 수용체나 인슐린 수용체에 결합하여 직접적으로 자궁내막의 증식을 야기하고, 간에서 인슐린양 성장인자 결합단백질-1의 생성을 억제시켜 인슐린양 성장-인자 I, II를 증가시키고, 결과적으로 자궁내막에서 인슐린양 성장인자-I의 활성을 증가시킴으로써 자궁내막의 증식을 야기한다.<sup>23,24</sup> 또, 인슐린양 성장인자 결합단백질은 1,2,3,4,5,6 등이 있는 것으로 밝혀져 있으나, 이중 인슐린양 성장인자 결합단백질-1은 인슐린양 성장인자를 증가시켜 안드로젠의 생성을 증가시키며, 인슐린양 성장인자 결합단백질-2,4는 난포의 과립막 세포에서 난포자극호르몬의 작용을 방해하여 다낭성 난소증후군과 관련이 있는 것으로 알려져있다.<sup>25</sup>

또한, 인슐린양 성장인자-I, II는 난포막 기질세포에서 androstenedione과 테스토스테론의 생성을 자극하게 되며 androstenedione은 말초조직에서 estrone으로 전환되어 자궁내막을 증식시킨다.<sup>23</sup>

넷째, 다낭성 난소증후군 환자에 있어서 나타나는 비만은 또한 자궁내막암과 밀접한 관계가 있는데 체질량 지수가 28-29.99인 여성은 50%, 30-33.99인 경우 3배, 34이상인 경우 6배 위험성이 증가한다는 보고가 있으며,<sup>12</sup> 비만한 여성에게 안드로젠이 지방조직에서 aromatase와 17- $\beta$ -hydroxysteroid dehydrogenase작용으로 androstenedione이 방향족화하여 estrone으로 방향화되므로 결과적으로 혈중 에스트로젠의 수치를 높여서 자궁내막암의 발생 가능성을 높일 수 있다.<sup>14</sup>

위에서 언급한 바와 같이 다낭성 난소증후군의 환자의 지속적인고 정상보다 높은 범주의 estrone과 유리 estradiol이 자궁내막에 지속적인 자극을 주어 자궁내막암의 발생에 관여하며,<sup>26,27</sup> 이런 만성 무배란 증후군 환자에서 자궁내막암의 위험률은 정상인에 비해 3배 더 증가되며, 다낭성 난소증후군의 젊은 여자에게 발생하는 자궁내막선종은 90%에서 Grade 1으로 분화도가 좋은 경향과 적절한 치료를 했을 때 예후는 매우 좋은 것으로 알려져있다.<sup>5,6</sup>

이러한 환자에 있어서 치료후 추적검사로는 처음 2-3년간 3-4개월 간격으로 그 후에는 6개월마다 병력 청취와 이학적 검사가 가장 효과적인 방법이고,<sup>28</sup> 무증상인 재발암 환자의 약 50%가 흉부 방사

선검사에 의해 발견되므로 6-12개월마다 흉부 방사선검사가 필요하다. 혈청 CA-125 농도의 측정<sup>29</sup> 및 이외에도 당뇨병의 평가와 콜레스테롤 수치, 심혈관계 질환, 유방암의 장기간의 추적 검사가 필요하다.<sup>8</sup>

증례에서 환자는 3년전 건강검진상 아버지와 자매의 당뇨병의 가족력, 월경이상, 체질량 지수가 20대 초반에 18.9kg/m<sup>2</sup>에서 32세에 29.1kg/m<sup>2</sup>로 증가한 비만증, 그리고 복부초음파상 지방성 간의 소견이 이미 발견되었으며 비만증의 조절과 부인과적 진단을 권유받았으나 별 검사 및 치료 없이 지내다가 3년이 지난 후 이차 불임을 주소로 내원하여 CA-125가 8.7U/ml에서 108.4U/ml로 증가하였고 체질량 지수가 30.9kg/m<sup>2</sup>인 비만과 월경이상 및 복부초음파상 지방성간이 지속된 환자로 자궁내막 생검 및 자기 공명 전산화 단층촬영에서 자궁내막암과 다낭성 난소증후군으로 진단되었다. 수술 후 조직검사상 난소의 기질과증식을 보여 전형적인 다낭성 난소증후군과 동반된 자궁내막암을 확인하였다. 증례의 환자는 비만과 다낭성 난소증후군이 자궁내막에 대한 에스트로겐의 지속적인 노출을 야기하여 암 발생 원인에 기여했을 것이며, 또 체질량 지수가 증가된 것으로 보아 인슐린 저항성도 암 발생 원인에 기여하였을 것으로 생각된다. 증례처럼 불임, 비만증, 불규칙한 월경 등의 다낭성 난소증후군이 의심되는 환자일 경우 반드시 부인과 및 내분비적 검사, 그리고 자궁내막 생검이 필요하다고 생각된다.

- 참고문헌 -

1. Parker SL, Tong T, bolden S, Wingo PA: Cancer statistics, 1996. CA Cancer J Clin 1996;46:5-28.
2. Beard CM, Hartmann LC: Endometrial cancer in Olmsted Country, MN: trends in incidence, risk factors and survival. Annals of Epidemiology 2000;10(2)97-105.
3. Jackson RL, Dockerty MB: The Stein-Leventhal syndrome: Analysis of 43 cases with special reference to association with endometrial carcinoma. Am J Obstet Gynecol 1957;73:161.
4. Silverberg SG, Makowski EL, Roche WD: Endometrial carcinoma in women under 40 years of age. Cancer 1977;39:592.
5. Jafari K, Jafaberi G, Ruiz G: Endometrial Adenocarcinoma an Stein-Leventhal syndrome. Obstet Gynecol 1978;51:97.
6. Paterson EP: Endometrial Carcinoma in young women. Obstet Gynecol 1968;31:702.
7. Stein IF, Leventhal ML: Amenorrhea associated with bilateral polycystic ovaries. Am J Obstet Gynecol 1935;29:181.
8. Lobo RA, Carmina E: The importance of diagnosing the polycystic ovary syndrome. Annals of Internal Medicine 2000;132(12):989-93.
9. Polson DW, Wadsworth J, Adams J, Franks S: Polycystic ovary: a comon finding in normal women. Lancet 1988;2:870
10. Grady D, Gebretsadik T, Kerlikowske K, Ernster V, Petitti D: Hormone replacement therapy and endometrial cancer risk: a meta-analysis. Obstet Gynecol 1995;85:304-13.
11. Assikis VJ, Jordan VD: Gynecologic effects of tamoxifen and the association with endometrial carcinoma. Int J Gynaecol Obstet 1995;49:241-57.
12. Weiderpass E, Persson I, Adami HO: Body size in different periods of life, diabetes mellitus, hypertension, and risk of postmenopausal endometrial cancer. Cancer Causes & Control 2000;11(2):185-92.
13. Goodman MT, Hankin JH: Diet, body size, physical activity, and the risk of endometrial cancer. Cancer Research 1997;57(22):5077-85.
14. Mark Gibson, M.D.: Reproductive health and Polycystic ovarian syndrome. Am J Med 1995;98:67-73.
15. Boronow. R.C.: Carcinoma of the Corpus: Treatment at M.D. Anderson Hospital, in Cancer of the Uterus and Ovary. Chicago, 1969. Year Book Medical Publishers. Inc.
16. Sherman ME: Theories of endometrial carcinogenesis: a multidisciplinary approach. Modern Pathology 2000; 13(3):295-308.
17. Kurman RJ, Kaminski PF, Norris HJ: The behavior of endometrial hyperplasia: A long term study of "untreated" hyperplasia in 170 patients. Cancer 1985;56: 403-12.
18. Gelfand MM, Ferenczy A, Bergeron C: Endometrial response to estrogen-androgen stimulation. Prog Clin Biol Res 1989;320:29-40.
19. Lobo RA, Granger L, Goebelsmann U, Mishell DR Jr: Elevations in unbound serum estradiol as a possible mechanism for inappropriate gonadotropin secretion in women with PCO. J Clin Endocrinol Metab 1981;52: 156.
20. Bonney RC, Scanlon RJ, Jones DL, Reed MJ, James

- VHT: Adrenal androgen concentrations in the endometrium and plasma during the menstrual cycle. *J Endocrinol* 1984;101:181-4.
21. Tseng L, Gurpide E: Induction of human endometrial dehydrogenase by progestins. *Endocrinology* 1975;97: 825-33.
  22. Wajchenberg BL, Achanco SS, Mathor MM, Czeresnia CE, Nato DG, Kirschner MA: The sources of estrogen production in hirsute women with polycystic ovarian disease as determined by simultaneous adrenal and ovarian venous catheterization. *Fertil Steril* 1988;49:56.
  23. Giudice L, Dsupin BA, Irwin JC: Steroid and peptide regulation of insulin-like growth factor binding proteins secreted by human endometrial stromal cells is dependent on stromal differentiation. *J Clin Endocrinol Metab* 1992;75:1235-41.
  24. Giudice LC, Dsupin BA, Jin IH, Vu TH, Hoffman AR: Differential expression of messenger ribonucleic acids encoding insulin-like growth factors and their receptors in human uterine endometrium and decidua. *J Clin Endocrinol Metab* 1993;76:1115.
  25. Nichols A, Cataldo: Insulin-like growth factor binding proteins: Do they play a role in polycystic ovary syndrome? *Seminars Reprod Endocrinol* 1997;15:123.
  26. George C, Troutsoplides MD: Endometrial Adenocarcinoma and the Stein-Leventhal Syndrome. *Am J Obstet Gynecol* 1983;147:844.
  27. Emge KLA: The estrogen-cancer hypothesis in reference to protracted estrogen stimulation. *Obstet Gynecol* 1962;20:915.
  28. Podczaski E, Kaminski P, Gurski K, Mac Neil C, Stryker JA, Slingapuri K, et al.: Detection and patterns of treatment failure in 300 consecutive cases of "early" endometrial cancer after primary surgery. *Gynecol Oncol* 1992;47:323-7.
  29. Patsner B, Orr JW, Mann WJ: Use of serum CA125 measurement in posttreatment surveillance of early-stage endometrial carcinoma. *Am J Obstet Gynecol* 1986;67 :326-30.

= 국문 초록 =

다낭성 난소증후군은 무월경 또는 불규칙월경, 불임증, 남성형 다모증, 비만의 증상으로 특징지어지는 질병으로 이런 질병이 있는 여성에서는 후에 관상동맥질환, 고혈압, 당뇨병, 자궁내막암의 발생 위험이 높아지는 것으로 알려져 있다. 그리고 자궁내막암의 위험 인자로는 미산부, 지연 폐경, 비만, 당뇨병, 길항 작용없는 에스트로젠(unopposed estrogen), tamoxifen 치료, 복합성 비정형성 자궁내막증식증 등이 알려져 있으며, 자궁내막암의 발생은 75%가 50세 이상이고 40세 이하에서 발생율은 단지 4%이다. 특히 다낭성 난소증후군환자에서 자궁내막암의 발생은 40세 이하이고 분화도가 좋고 예후가 좋은 경우와 관련되어 있다.

본원에서는 불임을 주소로 내원한 환자에서 다낭성 난소 증후군과 관련된 자궁내막암을 조기에 발견하고 수술을 시행한 1예가 있기에 문헌고찰과 함께 보고하는 바이다.

**중심단어** : 다낭성 난소증후군, 자궁내막암