

# 비뇨기계종양을 동반한 다발성 원발성 악성종양의 특성

## Characteristics of Multiple Primary Malignant Neoplasms Associated with the Urinary Tract Malignancy

Joong Shik Lee, Jang Hwan Kim, Young Deuk Choi

From the Department of Urology, Yonsei University College of Medicine, Seoul, Korea

**Purpose:** Improvement in the prognosis of multiple primary malignant neoplasm may be attained by early discovery and awareness of the secondary tumor. This study aimed to determine the characteristics of multiple primary neoplasms involving the urinary tract in Korea.

**Materials and Methods:** Of 1,406 patients treated for urologic cancers, 76 patients with multiple primary neoplasms also involving other than the genitourinary system were analyzed. We studied the occurrence rate and distribution of tumors.

**Results:** Of the 76 cases, 33 cases were synchronous and 43 cases were metachronous. Average time interval between the diagnosis of first and second tumor was 48 months. Tumors of the gastrointestinal tract, particularly stomach cancer, among non-urologic cancers and tumors of the bladder among urologic cancers were predominantly involved followed by renal and prostate tumors. However, renal tumor was the most common urologic tumor in synchronous cancers. Eighty-one percent of the metachronous urinary tumors occurred as second tumors.

**Conclusions:** Our present findings show that the occurrence of multiple primary neoplasms involving the urinary tract is not rare and that the incidence of organ involvement is different from the western countries. (Korean J Urol 2001; 42:1033-1037)

**Key Words:** Multiple primary neoplasm, Synchronous, Metachronous, Urinary tract

대한비뇨기과학회지  
제 42 권 제 10 호 2001

연세대학교 의과대학 비뇨기과학교실

이중식 · 김장환 · 최영득

접수일자 : 2001년 5월 4일

채택일자 : 2001년 9월 5일

교신저자 : 최영득

영동세브란스병원 비뇨기과

서울시 강남구 도곡동 146-92

☎ 135-270

Tel: 02-3497-3474

E-mail: youngd74@yumc.

yonsei.ac.kr

## 서 론

다발성 원발성 악성 종양이란 한 명의 환자에서 2개 이상의 원발성 암종이 발견되는 경우로 1889년 Billroth<sup>1</sup>가 처음 언급한 이래, 평균 수명의 연장과 더불어 진단기술 개발 및 치료방법의 향상으로 그 빈도가 늘어나는 추세이다. 그러나 다발성 원발성 악성 종양의 병인에 대해서는 아직 확실하지 않으며 1차 종양과 2차 종양 형성에 있어서 두 종양간에 전혀 관계가 없이 나타날 수도 있겠지만, 지속적 종양 유발인자의 동시 자극, 장기간의 유전자 불안정의 연관성, 장기간의 종양유전자나 종양억제인자의 감수성 변화 등이 연관이 있을 것으로 생각되고 있다.<sup>2</sup> 이외에 가족력 및 유전력, 면역성, 환경적인 요인, 호르몬 또는 일부 1차 종양 발생 후 수술, 방사선 치료 혹은 항암화학요법과 같은 의인성 요인 등도 2차 종양 형성에 병인으로 작용할 수도 있을 것

로 여겨지고 있다.<sup>3-7</sup>

비뇨기계 종양을 포함한 다발성 원발성 악성 종양에 대해서는 1992년 Wegner 등<sup>8</sup>이 19년 동안 144례를 대상으로 임상분석하여 발표하였으며, 한 환자에서 5개의 다발성 원발성 악성종양이 형성된 레도 보고된<sup>9</sup> 바 있으며, 일본의 경우 1995년 Koyama 등<sup>10</sup>이 128례를 대상으로 조사한 결과 일부에서 서양과 다른 결과를 보여 주었다. 국내의 경우 1994년에 강 등<sup>11</sup>이 9례를 대상으로 임상 분석하여 보고하였고, 1999년에 정 등<sup>12</sup>이 비뇨기계 종양 환자 중 다발성 원발성 종양 환자의 임상을 분석한 논문밖에는 없는 실정이다. 이에 저자는 본원에서 경험한 다발성 원발성 악성 종양의 임상적 특성을 체계적으로 비교 분석하여 우리나라에서 비뇨기계 종양을 포함한 다발성 원발성 악성 종양 환자의 향후 임상적 치료방법 선택과 예후 예측에 기초적 자료가 되고자 하였다.

**대상 및 방법**

1995년 1월부터 1999년 12월까지 본원에 내원하여 병리 조직학적으로 비뇨기계 및 비뇨기계 외의 종양을 조직병리학적으로 진단 받았던 76례를 대상으로 후향적으로 임상 분석하였다.

암의 진단은 조직학적으로 진단된 시기를 확진으로 정하였고, 진단 기준은 1932년 Warren과 Gate<sup>13</sup>가 발표한 다발성 원발성 종양의 진단 기준을 적용하였다. 본 연구에서는 한 명의 환자에서 2개 이상의 악성종양이 조직학적으로 확진된 경우만 임상 분석에 포함하였으며, 신우나 요관, 방광 및 요도의 요로상피암의 경우는 재발이 아닌 일차진단의 종양을 원발성 종양으로 정의하였다. 전이성 종양의 경우는 조직병리학적 소견을 토대로 원발병소를 택하였다. 1차 종양 발생 후 2차 종양의 발생까지 시간 간격이 6개월 미만인 경우를 동시성(synchronous)이라 하고, 6개월 이상의 경우를 속발성(metachronous)이라고 정의하였다.

이상의 기준을 토대로 비뇨기계를 동반한 다발성 원발성 악성 종양의 빈도와 종양의 발생 간격, 장기별 분포 등을 중점적으로 조사하였다.

**결 과**

**1. 비뇨기계를 포함한 다발성 원발성 악성 종양 환자의 특성**

비뇨기계를 포함한 다발성 원발성 악성 종양 환자는 1995년 1월부터 1999년 12월까지 본원에 내원하여 등록된 전체 종양 환자(한 명의 환자가 다수 내원 시 한 명으로 간주함) 25,237명 중 76명으로 0.3%에 해당되었으며 비뇨기계 종양 환자 1,406명 중 76명으로 5.4%에 해당되었다. 남녀 비율은 남자가 61례, 여자가 15례로 남자에서 현저히 많은 소견을 보였다. 연령별 분포를 보면 전체 76명의 환자 중 동시성의 경우 2차 종양 발현 연령이 60세 이상의 경우가 21례(64%), 속발성의 경우 33례(77%)로 다발성 악성 종양 환자에서 대부분이 60세 이상의 고령에서 발견되었다(Table 1). 비뇨기계를 포함한 다발성 원발성 악성 종양이 3개 이상 있는 경우는 3례였다.

**2. 다발성 원발성 악성 종양의 발생 간격**

총 76명의 환자 중 동시성이 33명, 속발성이 43명이었으며, 1차 악성종양 발생 후 2차 악성종양 진단까지의 시간 간격은 동시성이 평균 3개월, 속발성이 평균 93개월이었고 전체적으로 평균 48개월이었다. 속발성인 43례 중 8례에서

**Table 1. Patients characteristics**

Characteristics	Synchronous tumor (%)	Metachronous tumor (%)
Sex		
Female	7 (21.2)	8 (18.6)
Male	26 (78.8)	35 (81.4)
Age at detection of primary tumor (years)		
<40	0 (0)	3 (7)
40-49	4 (12)	8 (18)
50-59	8 (24)	11 (26)
60-69	10 (30)	19 (44)
≥70	11 (33)	2 (5)
Age at detection of second tumor (years)		
<40	0 (0)	1 (2)
40-49	4 (12)	3 (7)
50-59	8 (24)	6 (14)
60-69	10 (30)	17 (40)
≥70	11 (34)	16 (37)

만 비뇨기계 악성 종양이 1차적으로 발생하였으며, 나머지 35례에서는 비뇨기계 외의 종양이 1차적으로 선행되었다. 2차적으로 발생한 종양 중 비뇨기계 종양이 58례, 비뇨기계 외의 종양이 20례였다. 동시성의 경우 33례 중 21례에서 1차 암 진단 시 병기 결정 중 동시에 발견된 경우였으며, 나머지 12례 중 7례에서 비뇨기계 외의 종양이 1차적으로 선행되었다(Table 2).

**3. 장기별 분포**

장기별 발생 부위를 보면 비뇨기계 종양의 경우 같은 기간에 내원한 전체 방광암 환자 630례 중 다발성 원발성 종양과 관련된 방광암 환자는 76례 중 36례(5.7%)로 가장 많았으며, 그 다음으로 신장암이 전체 440례 중 20례(4.5%), 전립선암이 전체 320례 중 18례(5.6%)였다(Table 2).

방광암의 경우 2차 암은 위암 9례(25.7%), 폐암 7례(20%), 대장암 5례(13.9%)순으로 위암이 방광암과 다발성 악성 종양으로 동반된 빈도가 많았으며, 전립선암의 경우에는 2차암으로 위암과 직장암이 4례(21%), 대장암이 3례(15.8%)순이었다. 신장암의 경우는 2차 암은 위암 및 유방암(15.8%), 대장암(10.5%)과의 동반 빈도가 많았다(Table 3).

반면 비뇨기계 종양 외의 종양으로 위암과 연관된 다발성 원발성 종양이 18례로 가장 많았으며 그 다음으로 폐암이 12례 및 대장암이 11례순이었다. 다발성 원발성 종양 중 비뇨기계 종양 외의 종양 중 위장관 종양이 전체 76례 중

**Table 2.** Number of primary neoplasms according to order of occurrence and organ involvement

Organ	No of cancers involved to *GU-MPN		
	1st	2nd	Total
<b>Urologic</b>			
Bladder	6	30	36
Prostate	4	14 <sup>†</sup>	18
Kidney	8	12	20
Renal pelvis	1	2	3
<b>Non-urologic</b>			
Rectum	5	3	8
Liver	2	2	4
Duodenum	1	-	1
Colon	8	3	11
Stomach	18	-	18
Esophagus	1	-	1
Thyroid	1	1	2
Lung	6	6	12
Breast	2	1	3
Meninges	1	-	1
Hematologies	1	1	2
Cervix	5	1	6
Pancreas	1	2	3
Orbitum	1	-	1
Larynx	2	-	2

\*GU-MPN: genitourinary multiple primary neoplasm  
<sup>†</sup>: includes patients with tumors of the bladder and prostate

43례로 대부분을 차지하였다. 동시성과 속발성에 따른 장기별 분포를 살펴보면 동시성 종양 중 비뇨기계 외의 종양으로 폐암이 7례로 가장 많았으며 속발성 종양으로는 위암이 가장 많았다 (Table 4).

**4. 다발성 원발성 악성 종양에서 비뇨기계 종양의 병리적 소견**

본 증례 76례에서 각 암들의 stage 및 grade를 비교하여 보면 방광암과 관련된 종양의 경우 37례 중 stage pT2 이상이 4례뿐이었으며 나머지 33례에서는 저병기의 방광암이었으며 대부분이 low grade였다. 신장암의 경우 19례 중 15례에서 pT2 이하로 대부분 신장 내 국한된 저병기의 병리 소견이었으며, 병리적 소견에 따른 유의한 발병 차이를 보이지 않았다. 전립선암의 경우 17례 중 11례에서 진단 당시 Gleason's score가 7 이상으로 진행된 병리소견이 관찰되었다.

**Table 3.** Organ association between multiple primary neoplasms

	Kidney	Ureter	Bladder	Prostate	Total
Lung	2	-	7	3	12
Liver	1	-	3	-	4
Esophagus	1	-	-	-	1
Stomach	4	1	9	4	18
Duodenum	-	-	-	1	1
Colon	2	1	5	3	11
Thyroid	1	-	-	1	2
Pancreas	1	-	2	-	3
Breast	3	-	-	-	3
Cervix	1	1	4	-	6
Orbitum	1	-	-	-	1
Larynx	2	-	-	-	2
Hematologies	1	-	1	-	2
Meninges	-	-	-	1	1
Rectum	-	-	4	4	8
Prostate	-	-	1	-	1
<b>Total</b>	<b>20</b>	<b>3</b>	<b>36</b>	<b>17</b>	<b>76</b>

**Table 4.** Number of organ involved in synchronous and metachronous multiple primary neoplasms

Organ	Synchronous	Metachronous	Total
<b>Urologic</b>			
Bladder	13	23	36
Prostate	4	14*	18
Kidney	13	7	20
Renal pelvis	1	2	3
<b>Non-urologic</b>			
Rectum	2	6	8
Liver	1	3	4
Duodenum	-	1	1
Colon	4	7	11
Stomach	5	13	18
Esophagus	-	1	1
Thyroid	-	2	2
Lung	7	5	12
Breast	-	3	3
Meninges	-	1	1
Hematologies	-	2	2
Cervix	2	4	6
Pancreas	2	1	3
Orbitum	1	-	1
Larynx	1	1	2

\*: includes patients with tumors of the bladder and prostate

## 고 찰

다발성 원발성 종양은 1889년 Billroth<sup>1</sup>가 처음 증례를 보고한 이후 그 정의에 대해 많은 논란이 있어 왔다. 당시 Billroth는 1) 각각의 암종은 서로 다른 조직학적 양상을 나타내며, 2) 각각의 암종은 서로 다른 장기에서 발생하며, 3) 각각 서로 다른 전이를 유발해야 한다고 정의하였다. 이후 1932년 Warren과 Gates<sup>13</sup>는 Billroth가 정의한 내용을 보완하여 새로운 정의를 발표하였다. 즉, 1) 각각의 암종은 악성의 성격을 묘사하여야 하며, 2) 각각의 암종은 조직학적으로 양상이 서로 상이하여야 하며, 3) 각각의 암종은 상호 전이성 암종의 가능성이 없어야 한다고 정의하였다. 그중 비뇨생식계 종양을 포함한 다발성 원발성 종양의 빈도는 외국의 경우 3.3-10.7%로 보고되고 있으며,<sup>8,10</sup> 국내에서는 정 등<sup>12</sup>이 8.0%로 보고하였으며, 본 연구에서는 이보다는 적은 5.4%에서 관찰되었다. 연령별 분포는 60-70대가 가장 많았으며 노령화 자체가 다발성 원발성 종양 발생에 의미 있는 요소로 작용한다고 할 수 있다.

국내의 경우 정 등<sup>12</sup>의 연구 발표에 의하면 동시성이 55.6%이었으며, 2차 종양의 평균 진단기간이 28개월이었고, 5년 이내에 발견된 경우는 91.9%라고 보고하였고, 이는 동시성이 33례 (43%), 속발성이 43례 (57%)로 속발성인 경우가 더 많았으며 1차 종양 발생 후 2차 종양 진단까지의 평균 기간은 48개월이었으며, 진단기간이 5년 이하인 경우가 74%가 관찰된 본 연구와 일부 차이를 보였다. 외국의 경우 동시성이 34-76%에서 관찰이 되었으며 50-80%의 환자에서 5년 이하에서 발견되어 본 연구 결과와 큰 차이를 보이지 않았다.<sup>14</sup> 또한 일부 문헌에서 동시성 종양의 경우 위장관 종양과 두경부 종양의 발생률이 속발성인 경우 보다 더 높다는 보고가 있으나,<sup>14</sup> 본 연구에서는 반대로 위장관 종양이 동시성인 경우가 더 적은 결과를 보였다.

전체 환자 중 가장 많이 발생한 비뇨기계 종양은 방광암이었으나 동시성 발병종양을 비율로 분석하여 볼 때 방광암은 36%이었고, 신장암은 65%로 신장암에서 동시성으로 발생할 가능성이 가장 높았다. 신장암은 대부분 1차 암 진단 시 병기 결정 중 우연히 발견된 경우였으며 이는 초음파 촬영 보급률의 증가와 병기 결정 중 복부단순전산화단층촬영 시 발견이 용이하기 때문이라 생각한다. 병리적 특성의 경우 일부 문헌에서 신장암의 조직학적 소견에 따라 특정 종양의 발생률이 증가한다는 보고가 있다. 예로 유두성 신세포암의 경우 다른 종양보다 방광암이나 전립선암의 발생률이 증가한다고 하였다.<sup>15</sup> 유방암의 경우 증례 수가 적어 확실히 알 수는 없지만 3례 모두 신장암과 다발성으로

유발되었는데 이는 신장암이 갖고 있는 estrogen receptor와 연관이 있을 것이라 생각된다.<sup>16</sup> 속발성의 경우 35례 (81%)에서 비뇨생식계 외의 종양 진단하에 치료 도중 2차로 비뇨기계 종양을 발견한 경우로 비뇨기계 종양은 대부분 2차적으로 발견되었다. 동시성의 경우 33례 중 7례 (21%)에서 2차로 비뇨기계 종양이 발견되었다. 이는 문헌에서 보고된 것과는 다른 결과로 Wegner 등<sup>8</sup>은 54%에서 2차로 비뇨기계 종양이 관찰되었다고 하였다.

본 연구에서는 비뇨생식계 외의 단일 종양으로는 위장관 관련 종양이 43례로 가장 많았으며, 그중 위암이 18례로 가장 많은 부분을 차지하였고, 18례 모두가 1차 종양으로 발견되었다. 서양의 경우도 위장관 관련 종양이 가장 흔하였으나 그중 대장암이 가장 많았으며 위암의 경우도 1차 종양으로 발견된 경우는 30%로<sup>8</sup> 본 연구 결과와 차이를 보였다. 그러나 우리 나라와 마찬가지로 위암의 유병률이 높은 일본의 경우 Koyama 등<sup>10</sup>은 128례의 다발성 원발성 비뇨생식계 종양 중 위암이 24례로 가장 많다고 보고하였다.

비뇨생식계에 발생한 다발성 원발성 종양의 분포는 대부분의 문헌에서 전립선암과 방광암이 비슷한 빈도로 가장 흔하다고 하였으나,<sup>17-19</sup> 본 연구에서는 방광암만이 전체 76례 중 36례로 가장 많았다. 이는 우리 나라에서 전립선암의 유병률이 서양의 경우보다 낮기 때문일 것으로 생각이 되지만<sup>19</sup> 신장암보다 월등히 낮은 유병률을 갖고 있으면서도 신장암과 비슷하게 두 번째로 흔한 다발성 종양으로 나타났다. 이는 일본의 경우와 비슷하여 Koyama 등<sup>10</sup>은 전립선암 관련 종양이 32%로 방광암 다음으로 가장 흔한 종양이라고 보고하였으나, 신장암의 경우는 비뇨기계 종양의 14%를 차지하고 있으며, 국내의 경우 정 등<sup>12</sup>은 비뇨생식계에 발생한 다발성 원발성 종양 중 방광암과 신장암 관련 종양이 비슷하게 가장 흔한 것으로 본 연구의 결과와 다른 결과를 얻었다. 최근 노인 연령층의 증가와 식생활의 급속한 서구화 등으로 전립선암이 최근 10년 사이 2.7배가 증가하여 비뇨기계 종양 중 가장 가파른 상승세를 보이고 있는 점을 감안할 때 앞으로는 서양의 경우와 같이 전립선암도 가장 흔한 다발성 원발성 비뇨기계 종양으로 대두될 것으로 생각된다. 특히 본 연구에서 직장암의 경우 근접 장기인 전립선암이 50%에서 관찰되어 발생 비율로 비교했을 때 다른 어느 장기보다도 높은 상관 관계를 보여 일차 종양이 서양과 비슷해지며, 동반 비뇨기계 종양도 서구의 종양과 비슷해지는 것을 알 수 있었다. 서양의 경우 전립선암 관련된 일차 종양으로 방광암이 가장 많았으며, Koyama 등<sup>10</sup>이 발표한 일본의 경우 전립선 관련 일차 종양으로 위암 다음으로 직장암을 포함한 대장암이 가장 많았으며, 정 등<sup>12</sup>이 발표한 국내의 경우 전립선 관련 일차 종양으로 위암이 가장

많았으며, 대장 및 직장암 관련 다발성 악성 종양으로 72%에서 신장암과 동반된 경우가 대부분으로 본 연구와 차이를 보였다.

다발성 원발성 악성 종양의 예후 향상에 있어서 조기 진단과 2차 종양에 대한 인식 및 1차 종양의 진단과 추적관찰 기간의 적절한 치료 방법의 선택에 대한 관심이 중요한 역할을 할 것이라 생각한다. 이 외에 노화에 따른 다발성 악성 종양의 발생률 증가와 특히 우리나라의 경우 최근 10년 사이 비뇨생식기계암이 급증하는 것으로 보아 비뇨기계 종양 환자 혹은 비뇨기계 외의 종양 환자에서 2차적 종양 발생에 대해 지대한 관심을 가져야 할 것으로 생각된다.

## 결 론

비뇨기계를 동반한 다발성 원발성 종양 환자는 전체 비뇨기계 종양 환자 중 5.4%에 해당되었다. 이 중 비뇨기계암은 방광암과 연관된 다발성 원발성 종양이 가장 많았으며 비뇨기계 종양 외의 종양으로는 위암이 가장 많아 서양과 다른 결과를 보여 주었다. 그러나 최근 들어 노인 연령층의 증가와 식생활의 급속한 서구화로 비뇨계를 포함한 다발성 악성 종양은 향후 서양의 경우와 비슷한 발병 양상을 보일 것으로 생각된다.

## REFERENCES

1. Billroth T. Die allgemeine chirurgische pathologie und therapies in 51 vorleugen. In: Reimer G, editor. Handbuch fur Studierende und aerzte. Berlin: G. Reimer, 1889; 908.
2. Franksson C, Bergstrand A, Ljungdahl I, Magnusson G, Nordenstam H. Renal carcinoma (hypernephroma) occurring in 5 siblings. J Urol 1972; 108:58-61
3. Videobaek A. Chlornaphazin (Erysan) may induce cancer of the urinary bladder. Acta Med Scand 1964; 176:45-50.
4. Worth PHL. Cyclophosphamide and the bladder. letter to the Editor. Brit Med J 1971; 3:182
5. Fairchild WV, Spence CR, Solomon HD, Gangai MP. The incidence of bladder cancer after cyclophosphamide therapy. J Urol 1979; 122:163-4.
6. Meadows AT, D'Angio GJ, Mike V, Banfi A, Harris C, Jenkin RD, et al. Patterns of second malignant neoplasm in children. Cancer 1977; 40:1903-11.
7. Ray P, Sharifi R, Ortolano V, Guinan P. Involvement of the genitourinary system in multiple primary malignant neoplasm. a review. J Clin Oncol 1983; 1:574-81.
8. Wegner HEH. Multiple primary cancers in urologic patients. Urology 1992; 39:231-6.
9. Rohde D, Jakse G. Involvement of the urogenital tract in patient with five or more separate malignant neoplasms. Eur Urol 1998; 34:512-7.
10. Koyama K, Furukawa Y, Tanaka H. Multiple primary malignant neoplasm in urologic patients. Scand J Urol Nephrol 1995; 29:483-90.
11. 강헌중, 최성, 김종철, 류현열. 비뇨생식기계를 침범한 다발성 원발성 악성 종양 9례. 대한비뇨회지 1994; 35:1265-70.
12. 정상욱, 박종연, 김청수. 비뇨기계 종양 환자 중 다발성 원발암 환자군의 임상 양상. 대한비뇨회지 1999; 40:1098-102.
13. Warren S, Gates O. Multiple primary malignant tumor: a survey of the literature and statistical study. Am J Cancer 1932; 16:1385-414.
14. Aydiner A, Karadeniz A, Uygun K. Multiple primary neoplasm at a single institution: difference between synchronous and metachronous neoplasm. Am J Clin Oncol 2000; 23:364-70.
15. Rabbani F, Reuter VE, Katz J, Russo P. Second primary malignancies associated with renal cell carcinoma: influence of histologic type. Urology 2000; 56:399-403.
16. Papac RJ, Keohane MF. Hormonal therapy for metastatic renal cell carcinoma combined androgen and provera followed by high dose tamoxifen. Eur J Cancer 1993; 29A:997-9.
17. Matzkin H, Braf Z. Multiple primary malignant neoplasms in the genitourinary tract: occurrence and etiology. J Urol 1989; 142:1-12.
18. Selli C, Hinshaw W, Wolfe JA, Paulson DF. Management of patients with concurrent primary tumors of bladder and prostate. Urology 1983; 21:562-5.
19. Liskow AS, Neugut AI, Benson M, Olsson CA, Birkhoff J, Chang CH. Multiple primary neoplasms in association with prostate cancer in black and white patients. Cancer 1987; 59:380-4.