

50대 남자 환자에서 대세포 폐암으로 오인된 원발성 종격동 용모막암 1예

가톨릭대학교 의과대학 내과학교실

김영신 · 한치화 · 정윤화 · 정민영 · 고성우 · 윤경진 · 정한희

A Case of Primary Mediastinal Choriocarcinoma Mimicking Large Cell Carcinoma of the Lung in a Male Patient in His 50s

Young Shin Kim, Chi Wha Han, Yun Hwa Jung, Min Young Jeong, Seong Woo Go, Kyung Jin Yun, and Han Hee Chung

Department of Internal Medicine, The Catholic University of Korea College of Medicine, Seoul, Korea

Primary mediastinal choriocarcinoma is an extremely rare extragonadal germ cell malignancy. A 58-year-old male presented with a lung mass, which was incidentally discovered during a periodic medical checkup. Percutaneous needle biopsy showed poorly differentiated carcinoma with large pleomorphic morphology. After the patient underwent right upper lobectomy and lymphadenectomy, the final diagnosis was choriocarcinoma. The patient received four sequential cycles of BEP chemotherapy (bleomycin, etoposide, cisplatin). After completion of BEP chemotherapy, follow-up positron emission tomography (PET) showed a complete metabolic response. Although the mediastinum is one of the most common primary sites of extragonadal germ cell tumors, primary mediastinal choriocarcinoma is liable to be misdiagnosed as lung cancer or Hodgkin lymphoma. Notably, large cell carcinoma of the lung can be confused with choriocarcinoma even after percutaneous needle biopsy. We report a case of primary mediastinal choriocarcinoma mimicking large cell carcinoma of the lung in a male patient in his 50s. (Korean J Med 2014;86:641-646)

Keywords: Primary mediastinal choriocarcinoma; Large cell carcinoma

서 론

용모막암(choriocarcinoma)은 사람용모성생식자극호르몬(hCG)을 분비하는 배아세포종양의 일종으로 일반적으로 태반의 영양배엽세포에서 발생하며 고환이나 난소에서 발생되기도

한다. 태반의 영양배엽세포로부터 발생하는 경우 대부분 정상임신이나 유산, 자궁 외 임신, 포상기태와 관련되어 자궁 및 부속기 내에서 발생하지만, 분화전능성 생식세포(totipotent germ cell)로부터 발생하는 경우에는 생식기관 이외에 종격동, 후복막, 송과체와 같은 정중선 부위에 발생하기도

Received: 2013. 7. 23

Revised: 2013. 9. 17

Accepted: 2013. 10. 11

Correspondence to Chi Wha Han, M.D.

Department of Internal Medicine, Yeouido St. Mary's Hospital, The Catholic University of Korea College of Medicine, 10, 63-ro, Yeongdeungpo-gu, Seoul 150-713, Korea

Tel: +82-2-3779-2428, Fax: +82-2-780-3132, E-mail: cwhan@unitel.co.kr

Copyright © 2014 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.

하며 드물게 전립선, 폐, 유방, 간, 위장관 등에서 발생하는 경우도 있다[1].

융모막암이 생식기관 이외에서 발생하는 경우는 흔치 않으며 종격동이나 폐에서 발견되는 경우 호지킨 림프종이나 폐암으로 오인되어 진단에 지연을 초래하기도 하는데 이러한 경우 β -HCG나 AFP, LDH 등의 혈청 표지자가 진단 및 예후 예측, 치료 반응평가, 재발 감시에 도움을 줄 수 있는 인자로 중요하게 이용된다. 치료는 비임신성인 경우 백금을 기반으로 한 복합항암화학요법 후 잔여 병변 절제가 주로 이용 되는데 자궁이나 성선 이외에서 발생하는 경우 항암 치료에 대한 반응이 낮아 예후가 불량한 것으로 알려져 있다. 저자들은 중년의 남자에서 최초 경피적 생검 결과 대세포

폐암으로 오인되어 폐엽절제술을 시행하였으나 최종 병리 결과 성선 외에서 발생한 원발성 종격동 융모막암으로 진단되어 희귀 증례 및 교훈적 증례로 문헌고찰과 함께 보고하는 바이다.

증 례

환 자: 57세 남자

주 소: 기침

현병력: 환자는 고혈압 이외에 다른 기저질환 없이 건강히 지내오던 자로 정기 건강검진에서 시행한 흉부 방사선 촬영 결과 우연히 발견된 우측 흉부의 종괴에 대하여 조직 검사

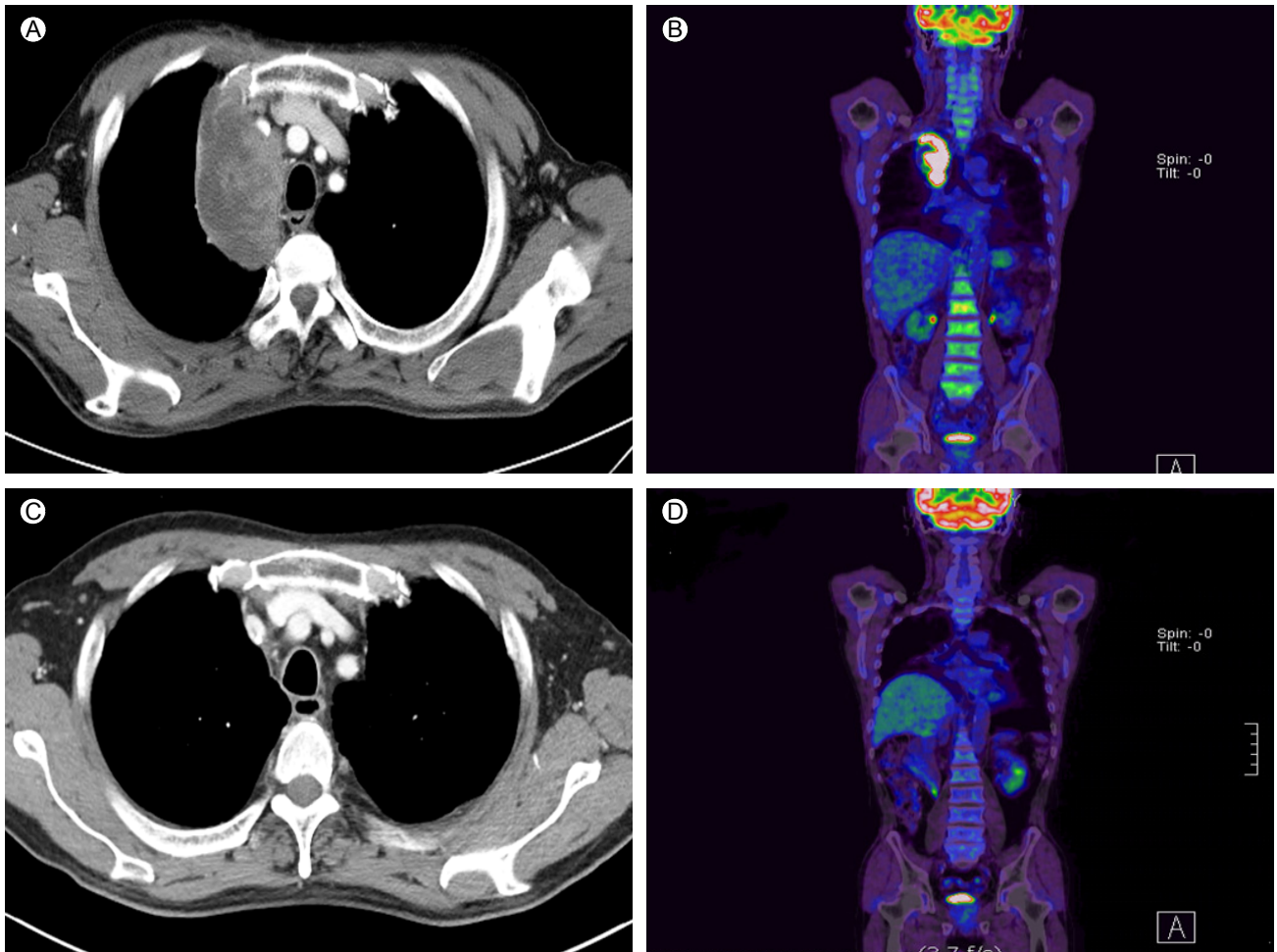


Figure 1. (A) Preoperative CT scan of the chest showing a well defined 11 × 6-cm heterogeneous mediastinal mass in the right mediastinum. (B) Preoperative PET-CT showed an FDG-avid right mediastinal mass. (C) A chest CT-scan performed after removal of the mass and four cycles of treatment with etoposide, cisplatin, and bleomycin. (D) FDG PET-CT after surgery and four cycles of BEP chemotherapy.

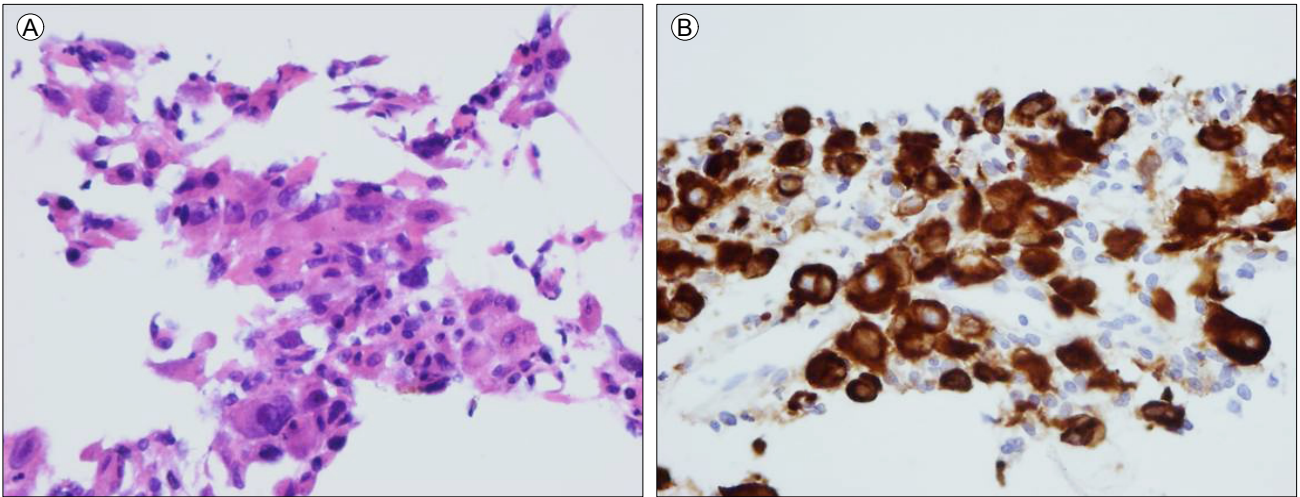


Figure 2. (A) Histopathological examination of a CT-guided needle biopsy specimen showed sheets of large polygonal or round cells without squamous or glandular differentiation (H&E $\times$ 400). (B) Immunohistochemically, the tumor cells were only positive for CK-AE1/3.

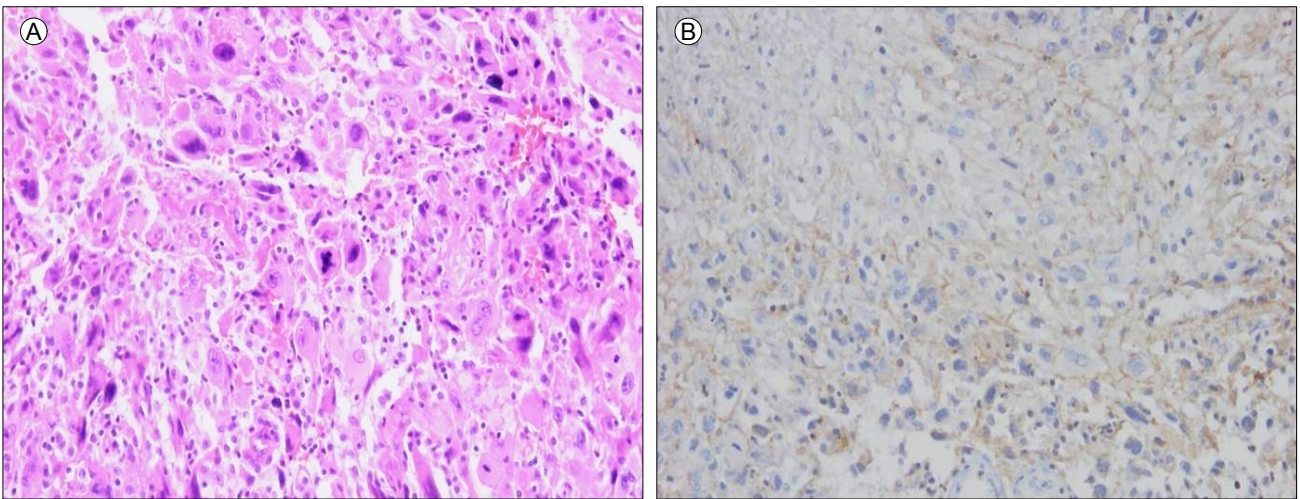


Figure 3. (A) Histopathological examination of the resected mediastinal mass showed multinucleated and eosinophilic syncytiotrophoblastic cells intertwined with mononuclear cytotrophoblastic cells (H&E $\times$ 200). (B) Immunohistochemically, the tumor cells were positive for human chorionic gonadotropin (HCG $\times$ 200).

와 정확한 진단 및 치료 위해 입원하였다.

과거력: 6년 전에 진단받은 고혈압으로 약물복용 중이며 당뇨는 없었다. 20갑년 흡연력으로 진단 시까지 흡연하였고 주 2-3회 막걸리 한 병 정도의 음주력이 있었다.

검사 소견: 입원 당시 시행한 혈액 검사에서 백혈구 $15,460/\text{mm}^3$, 중성백혈구 69.4%, 혈색소 11.7 g/dL, 혈소판은 $415,000/\text{mm}^3$ 였다. 혈청 생화학 검사에서 혈중요소질소 11.5 mg/dL, 크레아티닌 0.94 mg/dL, 공복 혈당은 97 mg/dL, 나트륨 141 mmol/L,

칼륨 4.5 mmol/L, 염소 106.0 mmol/L, 총 단백 6.5 g/dL, 알부민 3.9 g/dL, AST 25 IU/L, ALT 17 IU/L, 총 빌리루빈 0.16 mg/dL, LDH 340 IU/L, CRP 18.42 mg/L였다. 종양표지자 검사상 AFP는 5.3 ng/mL, CEA는 0.78 ng/mL였다.

방사선 소견 및 조직 검사 소견: 흉부 전산화 단층촬영에서 우측 기관주위(right paratracheal region)에 비균질적 조영증강을 보이는 11 cm 크기의 종괴가 있었고 기관주위 림프절의 비대가 관찰되었으나 양전자 방출 단층촬영에서는 종괴

이외에 FDG (F-deoxyglucose)의 섭취가 증가된 부위는 없었다(Fig. 1A and 1B). 조직학적 확진을 위해 시행한 CT 유도 하 경피적 침생검 결과 분화도가 좋지 않은 상피암종의 소견이 관찰되었으며 면역조직화학염색 결과 CK-7, TTF-1, P63, ALK-1이 음성이었으나 CK-AE1/3이 양성을 보였고 다형성을 보이는 크기가 커진 세포들이 다수 관찰되어 대세포 폐암이나 흉선종이 의심되었다(Fig. 2A and 2B).

치료 및 경과: 환자는 양전자 방출 단층촬영에서 원격성 전이가 보이지 않아서 경피적 침생검 결과를 바탕으로 우측 종격동 상부에서 발생하여 우상엽 폐로 직접 전파된 종괴의 절제술 및 우상엽 절제술 그리고 주변 림프절 절제를 시행하였다. 육안적 소견상 종괴의 크기는 11.0 × 6.0 × 6.0 cm였으며 상부대정맥 및 우측 완두동맥에 유착되어 있어 완전 절제가 불가능하였다. 최종 조직 검사 결과 다핵성의 합포제 영양 세포가 단핵성 영양막세포와 뒤섞여 있는 형태를 보였고 추가로 시행한 β -HCG 면역조직화학염색 결과 양성을 보여 용모막암이 진단되었다(Fig. 3A and 3B). 절제 변연부에서 악성 세포의 침윤이 관찰되었으며 림프절 전이 소견은 없었다. 이 후 혈청에서 시행한 생식세포 종양 표지자 검사에서 β -HCG는 1.62 mIU/mL였고 원발부 평가를 위해 시행한 고환 초음파 검사와 복부 전산화 단층촬영에서 고환과 후복막에서 생식세포종양을 의심할 만한 소견은 보이지 않아 원발성 종격동 용모막암종의 진단하에 4주기의 bleomycin 30 mg/m² D1, D8, D15; etoposide 100 mg/m² D1-D5; cisplatin 20 mg/m² D1-D5 (BEP) 복합 항암 화학치료를 시행하였다. 4차 항암 화학요법을 받은 후 반응 평가 위해 시행한 흉부 컴퓨터 단층촬영에서 남아 있는 종괴는 관찰되지 않았으며 양전자방출 단층촬영에서도 잔류병변을 의심할 정도로 FDG 섭취가 증가된 부위는 없었다(Fig. 1C and 1D)

고 찰

성선의 생식세포종(extragenital germ cell tumor)은 전체 생식세포종의 1-5% 정도에 불과할 정도로 드물게 발생한다[1]. 조직학적으로 남자에게서는 크게 정상피종(seminoma)과 비정상피종(nonseminoma)으로 나누는데, 이는 비정상피종이 더 좋지 않은 예후를 갖는 것으로 알려져 있어 예후인자로서 중요하기 때문이다. 비정상피종은 다시 기형종(teratoma), 배아암종(embryonal carcinoma), 난황낭종(yolk sac tumor), 용모

막암(choriocarcinoma)으로 분류할 수 있으며 정상피종과 비정상피종 혹은 비정상피종 중에서 다른 두 가지 이상의 아형을 포함한 경우 혼합성 생식세포종으로 분류하기도 한다. 그 중에서도 용모막암은 대부분 임신성 영양막과 관련하여 발생하는 경우가 많고 임신과 무관한 원발성 난소 용모막암의 경우에도 혼합생식세포종으로서 발생하는 경우가 대부분으로, 남성에서 발생하는 순수하게 용모막암만을 포함하는 성선의 용모막암은 극히 드물며 예후가 불량하고 진단 당시 폐를 비롯한 여러 장기로 전이되는 경우가 많다[2]. 대부분의 경우 종격동(mediastinum)이나 후복막(retroperitoneum), 송과체(pineal body) 등과 같이 정중선에 있는 구조들에서 발생하는데 전종격동이 가장 호발하는 부위로 알려져 있으며 이러한 사실은 원시배아세포의 이동요류가설(the theory of mis-migration of primordial germ cells)을 뒷받침해 준다. 그러나 이외에도 드물게 폐, 뇌, 위, 소장, 신장 그리고 부신에서도 원발성으로 발생된다는 보고도 있다[3,4].

용모막암이 성선 외에서 발생하는 기전을 설명하는 이론은 여러 가지가 있는데, 첫째로 배아형성과정(embryogenesis) 중 원시배아세포들(primordial germ cells)이 잘못 이동하여 있다가 악성 변화되어 발생한 경우이다. 둘째로 영양배엽 색전(trophoblastic emboli)에 의해 이동된 후 악성변화에 의하여 발생하는 경우이고, 셋째로는 자궁이나 성선 내 병소에서 원발성으로 발생되고 전이된 후 원발 병소는 소실되는 경우(burned out tumor)이며 마지막으로 고령의 환자에서 발생한 분화도가 좋지 않은 상피세포암이 탈분화를 거쳐 용모막암으로 화생되는 경우이다[5]. 이 중 임신과 관련되지 않은 용모막암은 임신성 용모막암보다 좋지 않은 예후를 갖으며 치료 약제에 있어서도 차이를 보인다. 임신성 용모막암의 경우 Methotrexate 기반의 항암치료에 좋은 반응을 보이지만 비임신성 용모막암의 경우는 다른 비정상피종과 마찬가지로 cisplatin을 기본으로 하는 BEP (bleomycin, etoposide, cisplatin) 나 VIP (vinblastin, ifosfamide, cisplatin), EMA-CO (etoposide, methotrexate, actinomycin D, cyclophosphamide and vincristine) 등의 복합 항암요법이 고려되며 방사선 치료는 효과적이지 않아 추천되지 않는다[6,7]. 예후에 대해서는 혈형성 전이가 잘 되어 폐, 간, 뇌 등으로 전이된 상태로 진단되는 경우가 많아 예후가 좋지 않으며 1995년부터 2006년까지 일본에서 106 증례를 바탕으로 시행한 남성 용모막암종의 연구에 따르면 평균 생존 기간(mean survival time)이 7.7개월, 1개월 사

망률(1-month mortality) 23.8%, 2개월 사망률(2-month mortality) 37.2%, 6개월 사망률(6-month mortality) 45.4%로 매우 불량함을 보여 주었다[8].

종격동 및 폐 용모막암의 증상은 호흡곤란, 기침, 흉통, 객혈, 체중감소, 피곤함, 위약감, 상대정맥 증후군 등으로 나타날 수 있다[6-8]. 하지만 이러한 증상은 종격동, 폐에서 발생하는 다른 악성 질환에서도 보일 수 있어 특이적 진단 근거로 이용되기는 어려우며 폐 혹은 종격동 내에 발생한 용모막암은 임상적으로 호지킨 림프종이나 폐암 등의 다른 호발암으로 오인될 수 있어 주의가 필요하다. 더욱이 경피적 침생검(percutaneous needle aspiration biopsy)에서도 종종 편평상피암이나 대세포암으로 오인되는 경우도 있어 폐암으로 생각하다가 절제 수술 후 검체에서의 조직 검사로 진단되는 경우도 있다[7,9].

용모막암은 조직학적으로 영양막세포(cytotrophoblast)와 합포체영양세포(syncytiotrophoblast)로 구성된 이중 망상형태(dimorphic plexiform)를 특징으로 하는데, 흔히 괴사와 출혈을 동반하기 때문에 전형적인 조직형태를 관찰하기가 쉽지 않고 경피적 침생검 등 조직검체가 많지 않은 경우 영양막세포와 합포체영양세포를 모두 관찰하기 어려운 경우가 있을 수 있으며, 합포체영양세포가 크고 다형성을 보이며 과염색성 핵을 보이기 때문에 분화도가 좋지 않은 상피세포암이나 폐의 경우 다핵거대세포를 보일 수 있는 대세포 폐암으로 오인될 수도 있다. 이러한 경우 임상적 추정이 뒷받침되지 않는다면 원발 부위를 찾기 위한 면역조직화학염색을 광범위하게 시행해야 하며 때에 따라서는 검체를 소모해 버리는 결과를 가져올 수도 있어서 혈청학적 표지자를 바탕으로 원발암의 기원 가능성을 미리 추정하고 임상적 특징을 바탕으로 가능한 진단에 대해 임상 의와 병리 의가 의견을 충분히 교환하며 진행할 필요가 있다. 본 증례의 경우 최초에 정기 건강검진을 위해 시행한 흉부 방사선 촬영 결과 우측 종격동에서 종괴가 관찰되어 전산화 단층촬영을 시행한 후 폐암으로 의심한 경우로 과거 흡연력과 생식세포종이 호발하는 20-30대보다 환자의 나이가 많았던 것이 진단의 지연 요인으로 작용하였다. 더욱이 경피적침생검에서 분화도가 좋지 않은 상피암의 결과를 보였으나 면역염색 검사에서 원발 부위를 의심할 만한 면역염색 검사 결과를 얻지 못하였고 혼합성 생식세포종의 경우 동반 상승될 수 있는 혈청 AFP와 LDH 수치가 진단 시 정상소견을 보여 우폐상엽절제술, 종

괴제술 및 림프절제술 시행 후에야 비로소 용모막암을 의심하게 되었으며 추가로 시행한 β -HCG 면역염색에서 양성으로 용모막암으로 진단할 수 있었다.

혈액과 소변 내 β -HCG는 진단, 예후 판단 및 경과관찰에 좋은 지표가 될 수 있으나 본 증례의 경우에는 초기에 β -HCG 검사를 시행하지 않았고 종괴가 제거된 후 5일 후 검사하였고 정상범위 내에 있었다. 그러나 일부 대세포 폐암에서도 β -HCG를 분비하는 경우가 보고된 바 있으며 최초 경피적 침생검 조직으로 시행한 TTF-1 면역조직화학염색에서 음성이었던 결과도 대세포 폐암의 40% 정도에서만 양성을 보이는 것으로 알려져 있어 감별에 절대적인 지표로 이용되기는 어려웠을 것으로 생각된다. 일부에서는 세포유전학 검사를 통해 동안염색체 12p의 존재 유무를 생식세포종의 진단 근거로 사용하여 감별한 보고도 있었으나 본 증례에서는 시행하지 않았다[9,10].

요 약

남자에서 발생한 성선 외 용모막암은 매우 드문 종양으로 종격동에서 발생하는 경우 폐암이나 호지킨 림프종으로 오인되기 쉽다. 특히 일반적인 나이를 비롯하여 전이 방식 등 생식세포암의 임상적 특징을 보이지 않는 경우와 경피적 침생검에서 분화도가 좋지 않은 상피암 형태로 관찰되는 경우 진단이 지연될 수 있다. 저자들은 50대의 남자에서 경피적 생검 결과 대세포 폐암이 의심되어 절제술을 시행한 후 원발성 종격동 용모막암으로 진단된 1예를 경험하였기에 교훈적인 증례로 보고하는 바이다.

중심 단어: 원발성 종격동 용모막암증, 대세포 폐암

REFERENCES

1. McKenney JK, Heerema-McKenney A, Rouse RV. Extragonadal germ cell tumors: a review with emphasis on pathologic features, clinical prognostic variables, and differential diagnostic considerations. *Adv Anat Pathol* 2007;14:69-92.
2. Holt LP, Melcher DH, Colquhoun J. Extra-gonadal choriocarcinoma in the male. *Postgrad Med J* 1965;41:134-138.
3. Lee SW, Kim SJ, Park SH, Do YR, Song HS. A case of primary gastric choriocarcinoma associated with adenocarcinoma. *Korean J Med* 2005;68:83-88.

4. Bokemeyer C, Nichols CR, Droz JP, et al. Extragonadal germ cell tumors of the mediastinum and retroperitoneum: results from an international analysis. *J Clin Oncol* 2002;20: 1864-1873.
5. Sears JB. Ectopic chorionepithelioma: report of case in which the lesion was situated in the jejunum. *Ann Surg* 1993;97: 910-919.
6. Corpa Rodríguez ME, Fernández Lahera J, Guadalajara Labajo H, Vázquez Pelillo JC, Nistal Martín de Serrano M, García Sánchez-Giron J. Choriocarcinoma of the lung. *Arch Bronconeumol* 2009;45:153-155.
7. Arslanian A, Pischedda F, Filosso PL, et al. Primary choriocarcinoma of the lung. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2003;125: 193-196.
8. Umemori Y, Hiraki A, Aoe K, et al. Primary choriocarcinoma of the lung. *Anticancer Res* 2004;24:1905-1910.
9. Ahmed SM, Cramer H, Ulbright TM, Vance GH, Hanna N. Large cell carcinoma of the lung mimicking a germ cell tumor: the potential value of chromosome analysis. *Lung Cancer* 2005;49:271-274.
10. Gupta R, Mathur SR, Arora VK, Sharama SG. Cytologic features of extragonadal germ cell tumors: a study of 88 cases with aspiration cytology. *Cancer* 2008;114:504-511.