

원발성 폐 용모막암종 1예

서울대학교 의과대학 내과학교실, 폐 연구소

조영재, 이세원, 이상민, 임재준, 유철규, 한성구, 심영수, 김영환

A Case of Primary Choriocarcinoma of the Lung

Young-Jae Cho, M.D., Sei Won Lee, M.D., Sang Min Lee, M.D., Jae-Joon Yim, M.D., Chul-Gyu Yoo, M.D., Sung Koo Han, M.D., Young-Soo Shim, M.D., Young Whan Kim, M.D.

Division of Pulmonary and Critical Care Medicine, Department of Internal Medicine and Lung Institute, Seoul National University College of Medicine, Seoul, Republic of Korea

A primary choriocarcinoma of the lung is extremely rare, and difficult to distinguish from a metastatic choriocarcinoma considering that the lung is also one of the most frequent sites of metastasis. We report a 28-year-old woman patient who was initially misdiagnosed with an ectopic pregnancy and was operated on under the impression of an unidentified malignancy of the lung, which was finally proven to be a choriocarcinoma of the lung. A pelvic examination by a gynecologist, pelvic magnetic resonance imaging and whole body fluorodeoxyglucose positron emission tomography-computed tomography was performed in order to rule out a metastatic choriocarcinoma of the lung. After a curative operation, her serum β -human chorionic gonadotropin (HCG) level, which was highly elevated in the initial evaluation, had decreased dramatically to the normal range. She is currently being followed up regularly without any evidence of recurrence or elevation of her β -HCG level. (*Tuberc Respir Dis 2006; 61: 578-584*)

Key Words: Primary choriocarcinoma, Lung, β -human chorionic gonadotropin (HCG)

서 론

용모막암종은 보통 임신과 관련하여 여성의 생식선에서 발생하며 빠른 침습성과 넓은 전이를 보이면서 출혈성 괴사를 특징으로 하는 종양으로 포상기태, 정상 임신, 자연 유산 및 자궁 외 임신 등과 관련된다. 그러나 드물긴 하지만 남성을 포함한 생식선 이외의 장기에서 비임신성으로 발생하는 용모막암종도 보고되어 왔고, 대개는 후복막강, 종격동 및 송과체와 같은 두개강내 정중선 부위에서 발생하는 것으로 알려져 있다. 그 외 방광, 간, 위, 대장 등의 장기에서도 발생한 보고들이 있는데, 그 중에서도 폐는 극히 드문 것으로 알려져 있다¹.

저자들은 28세 여자 환자로 처음에는 자궁외임신으로 오인되었으나 전신 fluorodeoxyglucose positron

emission tomography-computed tomography (FDG PET-CT) 및 이후 근치적 수술을 통해 원발성 폐 용모막암종으로 최종 진단할 수 있었던 1예를 경험하였기에 문헌 고찰과 함께 이를 보고하는 바이다.

증 례

환 자: 이OO, 여자, 28세

주 소: 약 2개월 전부터 시작된 오심

현병력: 이전에 건강하던 환자는 상기 주소로 임신이라 생각하고 인근 산부인과 병원을 방문하였다. 당시 소변 β -human chorionic gonadotropin (HCG) 검사에서 양성 소견 보였으나 초음파검사에서 자궁 내 태아가 보이지 않아 자궁외임신 가능성을 생각하고 Methotrexate (MTX) 치료를 받았으나 이후 혈중 β -HCG 수치가 오히려 상승하는 소견을 보였다(Table 1). 다른 병원을 방문하여 시행한 골반 magnetic resonance imaging (MRI)에서도 이상 소견은 발견되지 않았으며 당시 함께 시행되었던 흉부 X-선 사진에서 우폐하엽의 결절이 발견되어 추가 검진 및 향후 치료 위해 본원으로 전원 되었다.

과거력 및 사회력: 특이 과거력은 없었고, 음주 및

Correspondence to: **Young Whan Kim, M.D.**
Department of Internal Medicine, Seoul National University College of Medicine, 28 Yeongeon-Dong, Jongno-Gu, Seoul, 110-744, Republic of Korea.
Fax: 82-2-762-9662 Phone: 82-2-2072-2856
E-mail: ywkim@snu.ac.kr
Received: Aug. 7, 2006
Accepted: Oct. 18, 2006

Table 1. Serum β -HCG level in pre- and post-operation periods.

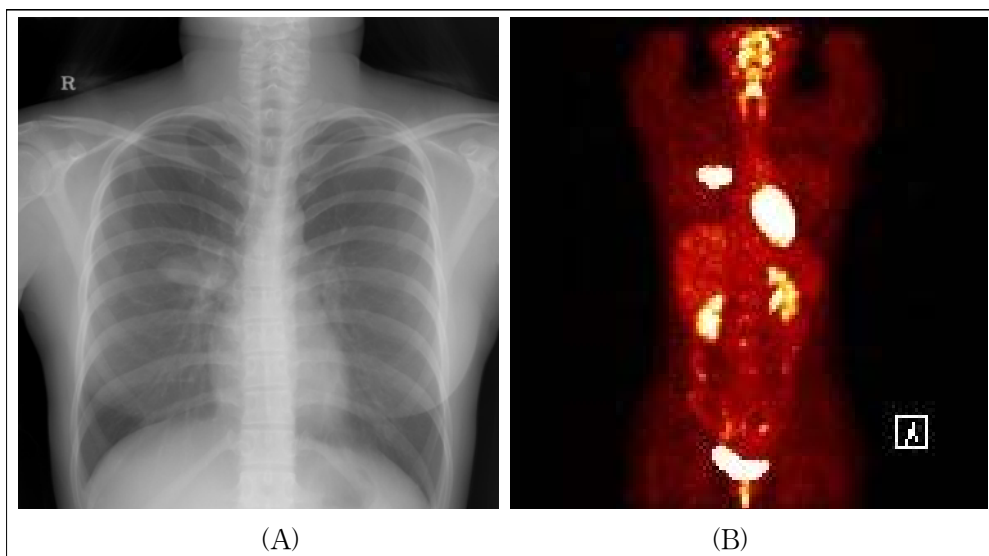
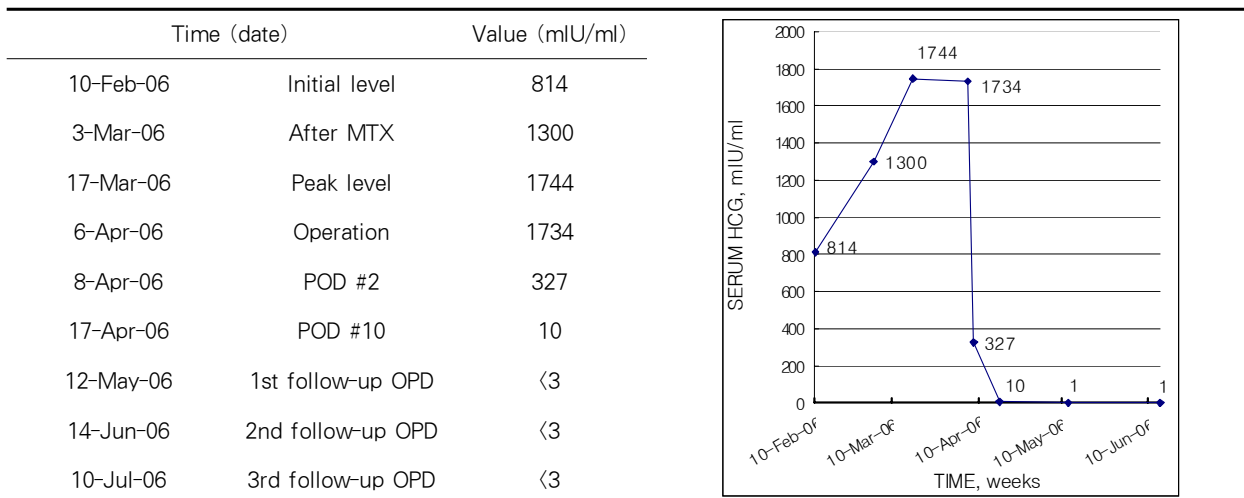


Figure 1. Chest radiograph shows an oval shaped-mass in right hilar area(A). Whole body F-18 FDG Fusion PET-CT shows hypermetabolic lesion in right lower lobe area. The maxSUV of lesion is 6.3(B).

흡연 여부도 부인하였다. 내원 3년전 경관확장자궁소과술을 받았던 병력 외 특이할 만한 산부인과적 병력은 없었고 생리주기는 규칙적이었다.

가족력: 특이사항 없었다.

계통적 문진: 오른쪽 상배부통 외에 호흡곤란, 기침, 가래, 객혈 등의 증상은 없었고 그 외 다른 계통적 증상도 호소하지 않았다.

이학적 소견: 내원 당시 환자의 활력징후는 혈압 120/80 mmHg, 맥박수 84회/분, 호흡수 20회/분, 체온

36.8°C이었다. 지남력 및 의식수준은 정상이었고 두경부 검진 상 특이소견 없었고 촉지되는 림프절은 없었으며 흉부 및 복부 검진 상에서도 이상 소견은 없었다. 산부인과 의사에 의해 시행된 골반 및 비뇨생식기 검진 상에서도 특이 소견 없었다.

검사실 소견: 일반혈액검사상 혈색소 13.3 g/dL (12~16), 헤마토크리트 37.6% (36~48), 백혈구 4,700/mm³ (4,000~10,000; 중성구 59.7%, 림프구 34.6%, 단핵구 4.6%), 혈소판 259,000/mm³ (130,000~400,000) 이었

고, 혈청 전해질 검사, 생화학 검사 및 혈액응고 검사에서 이상 소견은 없었다. 본원 내원당시 시행한 혈중 β -HCG는 1744 mIU/ml (0~10)이었고, 그 외 다른 종양표지자들은 모두 정상 범위였다: alpha-fetoprotein (AFP) <5 ng/mL (0~20), carcinoembryonic antigen (CEA) 1.9 ng/mL (0~5), neuron-specific enolase (NSE) 40.0 ng/mL (0~15.2), CA-125 11 U/mL (0~37), CA-19-9 15 U/mL (0~37). 요 검사상 특이소견은 없었고, 폐기능 검사에서 일초간 Forced expiratory volume (FEV₁) 3.19 L (102%), Forced vital capacity (FVC) 3.65 L (93%)로 정상 폐기능 소견이었다.

방사선 소견: 내원 당일 시행한 흉부 X-선 사진에서 오른쪽 폐문 영역에 타원형의 종괴성 병변이 관찰되었고(Figure 1A), 내원 20일 전 타 병원에서 시행한 흉부 CT에서는 내부에 석회화를 동반한 5.5×2.6cm

크기의 조영 증강 종괴가 우하엽상분절에서 관찰되었다(Figure 2A, 2B, 2C).

치료 및 경과: 입원 후 시행한 경피적 미세침흡인생검술에서 기원을 정확히 알수 없는 악성 세포가 확인되었고, 전이성 여부를 결정하기 위해 전신 FDG PET-CT(Figure 1B, 2D)를 시행하였으며 우폐하엽의 과대사성 병변 외에 다른 이상 소견은 보이지 않았다. 이후 환자는 전신마취 하에 우폐하엽절제술 및 종격동 림프절확청술을 시행받았다. 수술 당시 우폐하엽상분절에서 약 5cm의 종괴가 만져졌고, 흉수나 유착 등의 흉막전이를 시사하는 소견은 없었다. 수술 3병일째 유미흉이 동반되었으나 저지방식이 이후 호전되었고, 수술 25병일째 모든 흉관이 제거되었다. 수술 병리조직검사 소견에서 종괴는 육안적으로 노란색의 구형으로 크기는 5.0×2.5×2.4cm이었고, 표면은 매끈한 막에 의해 둘러싸여 있었으며 흉막에 인접하

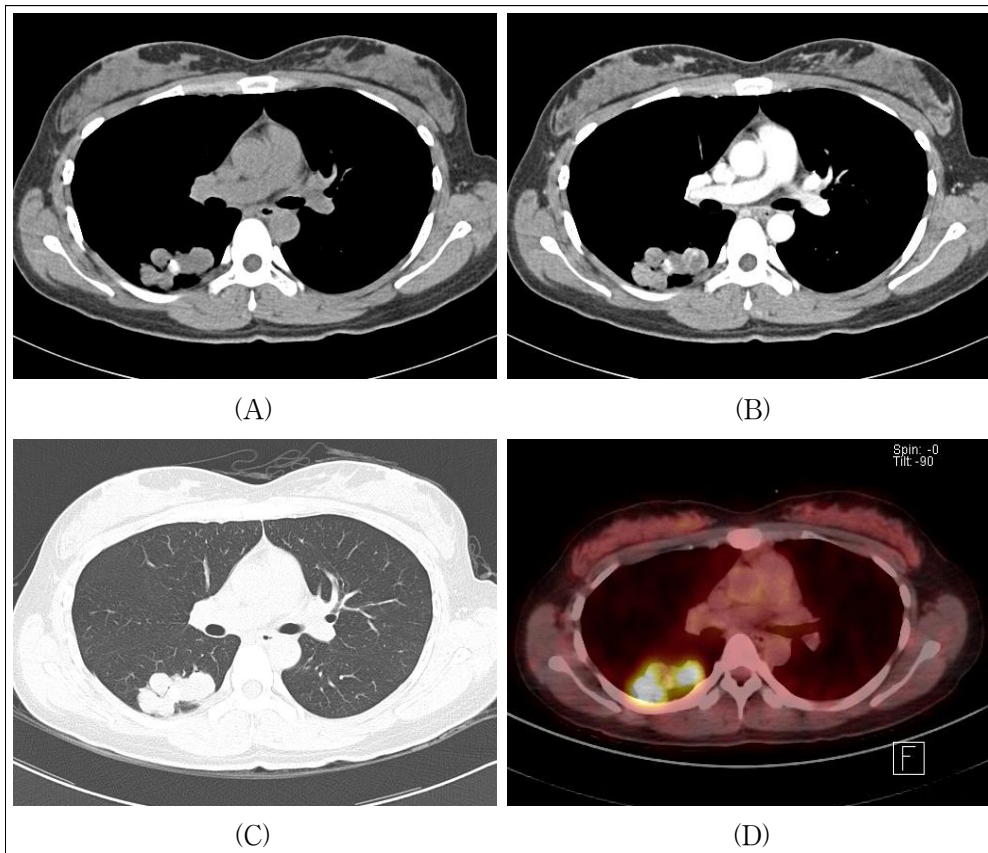


Figure 2. Chest CT and PET-CT shows a lobulating mass with calcification in the right lower lobe superior segment(A: non-contrast CT, B: contrast-CT, C: lung window setting, D: PET-CT).

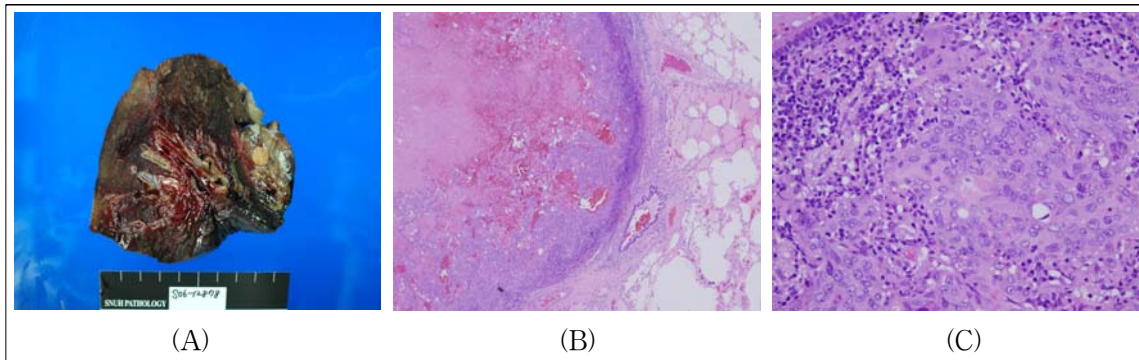


Figure 3. Gross pathologic image of right lower lobectomy specimen is demonstrating a large intraparenchymal choriocarcinoma(A). Necroses and hemorrhages are showed in the central area of tumor components(B; H&E stain, x40). Tumor nests are composed of the dimorphic population of malignant cytotrophoblasts and syncytiotrophoblasts(C; H&E stain, x400).

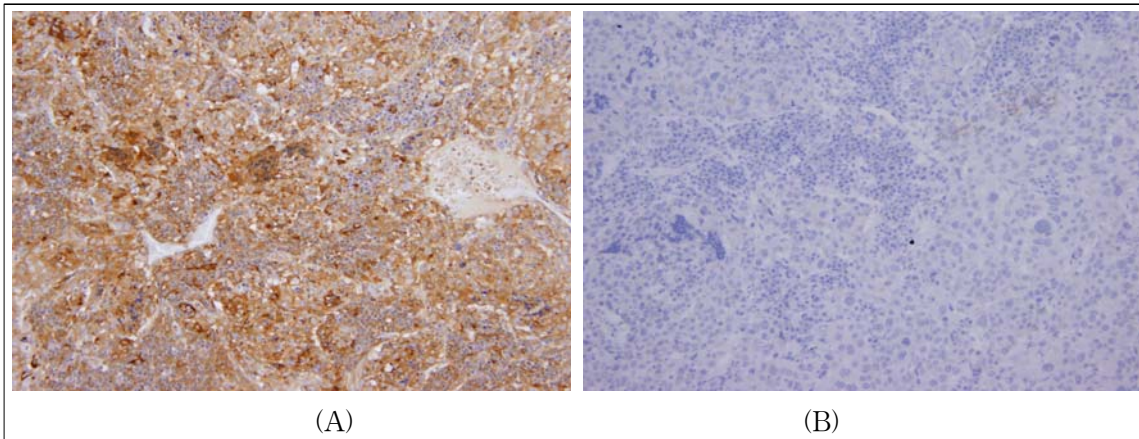


Figure 4. The immunohistochemical staining of the tumor shows positive for β -HCG(A; Immunohistochemical stain, x200) and negative for TTF-1(B; Immunohistochemical stain, x200)

여 있었으나 침윤은 없었고 기관지로부터 절단된 경계는 명확하였다. 종괴의 내부는 다발성 결절 모양을 보이며 광범위한 출혈 및 괴사와 함께 석회화된 부분이 혼재되어 있었다(Figure 3A). 32개의 림프절 중 중앙 침윤의 소견은 하나도 없었다. 광학현미경상 저배율에서는 중앙 내부에 광범위한 출혈과 괴사가 관찰되었고(Figure 3B), 고배율에서는 이형태의 악성 세포영양막과 융합세포영양막의 군집이 확인되었다(Figure 3C). 면역조직화학염색에서 Cytokeratin 7 양성, Cytokeratin 20 음성, Thyroid transcription factor (TTF) -1 음성, CD56 국소적 양성, β -HCG 양성, Synaptophysin 음성, AFP 비특이성으로 나와 최종적

으로 환자는 원발성 폐 용모막암종 (pT2N0M0)으로 진단되었다(Figure 4A, 4B).

술후 2병일째, 10병일째 시행한 혈중 β -HCG는 각각 327 mIU/ml, 10 mIU/ml로 현저한 감소 소견을 보였고(Table 1), 향후 임신 계획 등을 고려하여 환자는 추가적인 보조항암화학요법 없이 임상적 관해 상태로 퇴원하였다. 퇴원 후 환자는 한 달에 한번씩 혈중 β -HCG를 포함한 추적 검사를 받고 있으며, 술후 4개월이 지난 현재까지 혈중 β -HCG 상승 소견이나 재발의 증거 없이 특별한 문제가 없는 상태로 외래 추적 경과관찰 중에 있다.

고찰

원발성 폐 용모막암종은 매우 드문 종양으로 Yamamoto² 등에 의하면 현재까지 전세계적으로 약 20예 정도만이 보고되어 있다. 이러한 낮은 발생 빈도 및 용모막암종의 흔한 전이 장소 또한 폐라는 점 때문에 폐 용모막암종의 원발성 혹은 전이성 여부에 대한 진단에는 신중한 판단이 요구되며 이는 특히 그 병태생리와 밀접한 관련이 있다. 처음 원발성 폐 용모막암종을 보고한 것으로 널리 인정되고 있는 Pushchak³ 등은 이러한 비생식선 이외의 장기에서 발생하는 용모막암종의 발생기전에 대해서, ① 배아형성시기에 비노생식능선을 따라 완전히 이동하지 못하고 비생식선 장기에 남은 잔류 원시중자세포로부터 발생한다는 가설, ② 내부 장기로의 전이가 흔한 용모막암종이 이미 생식선 장기에서 원발성으로 발생하였다가 그 자체는 자발적으로 퇴행하면서 다른 장기로의 전이가 일어난 결과라는 가설, ③ 비생식선 이외의 장기 세포에서 직접 영양막세포로의 역분화가 일어난 결과 발생한 종양이라는 가설을 제시한 바 있다. 이 중 지금까지 설득력 있게 받아들여지고 있는 것은 첫 번째를 제외한 나머지 두 가설인데, 두 번째 가설과 관련하여 Tanimura⁴ 등은 분만이나 유산 후 사망한 환자들의 부검 예에서 10명 중 9명의 폐동맥에서 융합세포영양막으로 이루어진 β -HCG 양성 태반조직 기원의 색전을 병리학적으로 확인하였으며, 이렇게 분만이나 유산 과정에서 혈행성 전파를 통해 폐에 도달한 태반 조직 중 일부가 후에 악성화되면서 용모막암종으로의 형질전환이 가능할 것이라고 주장하였다. 역학적으로도 이러한 가설에 부합되는 환자들은 대개 임신 관련 병력을 가진 젊은 여성들인 경우가 많으며 치료에도 비교적 좋은 반응을 보이는 것으로 알려져 있다⁵.

반면, 비교적 최근에 보고된 다른 증례의 경우를 보면, 수술을 통해 얻은 병리 조직의 광학현미경적 소견에서 일부 용모막암종의 요소를 포함한 선암종 및 그 경계 부위에서 선암종에서 용모막암종으로의 순차적으로 변위가 일어나거나 두 세포가 서로 혼합되어 섞인 소견을 확인하였는데, 이는 이전에 발생했던 선암종 내의 일부 세포가 영양막 세포로 역분화하는 것을

시사하는 소견으로 용모막암종이 폐에서 직접 발생한다는 것을 단적으로 보여주는 예라 할 수 있다⁶. 또한 선암종, 용모막암종 및 그 경계에 해당하는 역분화된 암종 각각의 부위에 대한 면역조직화학염색을 통해 그 순차적 변위 상태를 직접 확인함으로써 이러한 "영양막 분화"의 기전은 더욱 설득력을 얻고 있으며², 그 외 위, 대장 등의 소화기관에서 발생한 원발성 용모막암종의 증례에서도 이러한 기전이 확인되고 있다^{7,8}. 이 "영양막 분화" 가설은 이미 1960년대 말 생식선 자극호르몬을 분비하는 폐 역형성 혹은 대세포종양의 증례가 보고된 이후⁹, 생식기관 이외의 장기에서 종양 세포 뿐만 아니라 정상세포에서도 β -HCG 분비가 가능하다는 것을 생화학적, 조직학적으로 증명한 사실을 기반으로 하고 있으며³, 특히 Sagaster¹⁰ 등이 보고한 자궁외임신으로 오인하게 했던 부종양증후군을 동반한 폐 다형성거대세포암종의 증례는 최종 병리학적인 진단을 제외한 모든 부분에서 본 증례와 매우 유사한 것으로 생각된다.

따라서 이러한 발생기전 및 두 종양의 매우 유사한 임상 양상을 고려했을 때 원발성 폐 용모막암종과 β -HCG를 분비하는 폐암을 구분하는 것은 적절치 않다는 주장도 일부에서 제기되어 왔으며, 현재까지 발표된 문헌들을 종합해 볼 때, 그 발생기전 가설에 따른 혈중 및 조직 내 β -HCG 수치 정도의 차이, 환자의 역학적 차이, 치료에 대한 반응 및 예후의 차이 등을 고려한 Ikura⁵ 등의 주장이 폐 용모막암종을 명확히

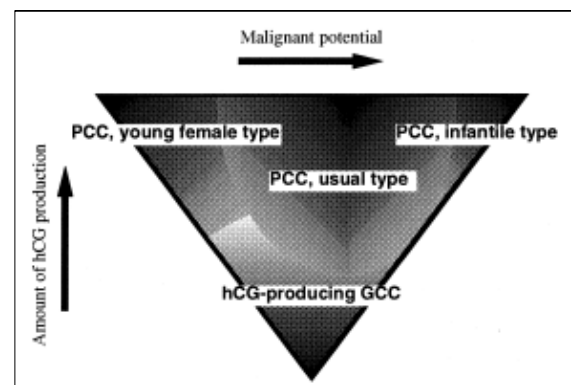


Figure 5. Ikura's⁵hypothetical concept on the conformation of the group of primary pulmonary choriocarcinoma (PCC).

이해하는데 가장 설득력이 있는 것으로 생각된다 (Figure 5).

원발성 폐 용모막암종의 진단에서 있어 β -HCG의 유용성은 Tsai¹¹ 등이 소변 β -HCG 검사가 조기 진단에 유용할 수 있다고 주장한 바 있으며, 현재 이미 그 치료의 반응 및 재발 여부를 확인하는 목적으로도 사용되고 있다^{12,13}. 한편 일반적으로 잠복 용모막암종의 발견에 있어서 PET의 유용성은 이미 잘 알려져 있는데¹⁴, 과거 일부의 증례에서 폐 용모막암종의 원발성 여부를 확인하기 위해 무증상인 생식기관의 수술적 제거 및 연속절편제작³ 등과 같은 시간을 요하는 침습적인 방법이 적용되었던 경우와 비교해 볼 때, 임신을 고려 중인 젊은 여성의 비생식선 장기에 발생한 용모막암종의 원발성 여부 판단을 위해 본 증례에서 전신 FDG PET-CT를 적용한 것은 유효 적절했던 것으로 생각된다.

폐 용모막암종의 일반적인 임상상, 역학 및 예후에 대해서는 최근 Umemori¹ 등이 보고한 26예의 폐 용모막암종 증례 분석에 잘 나타나 있다. 그에 따르면 26명 중 24명에서 호흡기계 증상을 호소하였으며, 남자에서 발생한 경우 40세 이상의 연령 빈도가 유의하게 높게 나타났고, 중앙 생존 기간은 5개월, 5년 생존율은 34%로 나타났다. 또한 수술과 항암화학요법을 함께 사용하여 치료한 것이 이후 양호한 생존율에 있어 유일하게 의미 있는 독립적 예후 인자임을 보여주었다. 그 밖에도 폐 용모막암종의 특이한 임상 증상으로는 특히 남성에서 부종양증후군으로서 호르몬의 직접적 작용에 의한 여성형 유방, 고환 위축, 성욕 감퇴 등이 잘 알려져 있다¹³.

그러나 현재까지 비임신성 생식선의 용모막암종의 치료에 대한 반응 및 예후는 보고마다 다양하며, 전형적인 임신성 용모막암종과 차이가 나는 이유에 대해서도 아직까지 잘 알려져 있지 않다¹⁵. 일부에서는 Bleomycin, Etoposide, Cisplatin, Methotrexate, Vincristine 등의 항암치료에 의해 β -HCG 수치가 감소하고 임상적으로 완전 관해에 이르는 경우도 있음을 보고하기도 하였고¹², 일반적인 폐암에서와 마찬가지로 신보강화학요법에 이은 수술 및 재발 후 추가 수술 및 화학요법을 적용한 증례도 보고되고 있어¹³, 향후

폐 용모막암종의 치료에 대해서는 보다 많은 연구가 필요할 것으로 생각된다.

요 약

저자들은 뚜렷한 종양성 병변이 방사선학적으로는 물론 전신 PET에서도 유일하게 폐에서만 발견이 되었고, 산부인과적 검진 및 골반 MRI 검사에서도 원발성 종양을 의심할만한 병변이 발견되지 않았으며, 병리학적으로 면역조직화학염색을 통해 β -HCG에 양성인 원발성 폐 용모막암종의 증례를 경험하였기에 이 환자의 임상적 소견과 경과를 문헌 고찰과 함께 보고하는 바이다.

참 고 문 헌

1. Umemori Y, Hiraki A, Aoe K, Murakami T, Maeda T, Matsuda E, et al. Primary choriocarcinoma of the lung. *Anticancer Res* 2004;24:1905-10.
2. Yamamoto S, Tanaka H, Takeo H, Yasuda K, Mastukuma S. Primary pulmonary choriocarcinoma combined with adenocarcinoma. *Pathol Int* 2006;56:402-7.
3. Pushchak MJ, Farhi DC. Primary choriocarcinoma of the lung. *Arch Pathol Lab Med* 1987;111:477-9.
4. Tanimura A, Natsuyama H, Kawano M, Tanimura Y, Tanaka T, Kitazon M. Primary choriocarcinoma of the lung. *Human Pathol* 1985;16:1281-4.
5. Ikura Y, Inoue T, Tsukuda H, Yamamoto T, Ueda M, Kobayashi Y. Primary choriocarcinoma and human chorionic gonadotrophin-producing giant cell carcinoma of the lung: are they independent entities? *Histopathology* 2000;36:17-25.
6. Chen HX. Expanding the clinical development of bevacizumab. *Oncologist* 2004;9(Suppl 1):27-35.
7. Toda S, Inoue Y, Ishino T, Yonemitsu N, Terayama K, Miyabara S, et al. A rare case of primary pulmonary choriocarcinoma in a male: immunohistochemical detection for human chorionic gonadotropin, epidermal growth factor (EGF) and EGF-receptor. *Endocr J* 1995;42:655-9.
8. Shintaku M, Hwang MH, Amitani R. Primary choriocarcinoma of the lung manifesting as diffuse alveolar hemorrhage. *Arch Pathol Lab Med* 2006;130:540-3.
9. Fusco FD, Rosen SW. Gonadotropin-producing anapla-

- stic large-cell carcinomas of the lung. *N Engl J Med* 1966;275:507-15.
10. Sagaster P, Zojer N, Dekan G, Ludwig H. A paraneoplastic syndrome mimicking extrauterine pregnancy. *Ann Oncol* 2002;13:170-2.
 11. Tsai JR, Chong IW, Hung JY, Tsai KB. Use of urine pregnancy test for rapid diagnosis of primary pulmonary choriocarcinoma in a man. *Chest* 2002; 121:996-8.
 12. Aparicio J, Oltra A, Martinez-Moragon E, Llorca C, Gomez-Aldaravi L, Paster M. Extragonadal nongestational choriocarcinoma involving the lung: a report of three cases. *Respiration* 1996;63:251-3.
 13. Sridhar KS, Saldana MJ, Thurer RJ, Beattie EJ. Primary choriocarcinoma of the lung: report of a case treated with intensive multimodality therapy and review of the literature. *J Surg Oncol* 1989;41:93-7.
 14. Numnum TM, Leath CA 3rd, Straughn JM Jr, Conner MG, Barnes MN 3rd. Occult choriocarcinoma discovered by positron emission tomography/computed tomography imaging following a successful pregnancy. *Gynecol Oncol* 2005;97:713-5.
 15. van Nostrand KM, Lucci JA 3rd, Liao SY, di Saia PJ. Primary lung choriocarcinoma masquerading as a metastatic gestational neoplasm. *Gynecol Oncol* 1994;53:361-5.
-