

Klinefelter 증후군에 병발된 재발한 원발성 종격동 비정상피종 1예

한국보훈병원 내과, 해부병리과*, 가톨릭대학교 의과대학 병리학교실**

진원중, 신규석, 박태현, 서정환, 이귀래, 노용호, 김정례*, 이석형**

= Abstract =

A Case of Recurred Primary Mediastinal Nonseminomatous Germ Cell Tumor Associated with Klinefelter's Syndrome

Won Jong Jin, M.D., Kyu Suck Shin, M.D., Tae Hyun Park, M.D., Jung Hwan Suh, M.D.,
Gwi Lae Lee, M.D., Yong Ho Roh, M.D., Jeong Rye Kim, M.D.*, Sug Hyung Lee, M.D.**

Department of Internal Medicine, Department of Pathology, Korea Veterans Hospital*

*Department of Pathology, Catholic University Medical College**, Seoul, Korea*

Primary mediastinal nonseminomatous germ cell tumor associated with Klinefelter's syndrome is a rare disorder. We experienced a case of recurred primary mediastinal nonseminomatous germ cell tumor developed in a 24-year-old patient with Klinefelter's syndrome. The patient had been treated with surgery and combination chemotherapy under the diagnosis of primary mediastinal nonseminomatous germ cell tumor before. A round mass was found on the right lower lung field in the chest X-ray during follow up. The patient was diagnosed as recurred primary nonseminomatous germ cell tumor and Klinefelter's syndrome through tumor markers, peripheral blood karyotyping, and other tests including hormonal assay and was treated with combination chemotherapy and surgery again. When the patient is diagnosed as primary mediastinal nonseminomatous germ cell tumor, Klinefelter's syndrome and hematologic malignancies should be considered to be associated diseases and vice versa.

Key words : Primary mediastinal nonseminomatous germ cell tumor, Klinefelter's syndrome

서 론

원발성 종격동 악성 생식세포종은 드문 질환으로 종격동에서 기원하는 모든 종양의 3~10%를 차지하며, 전체 생식세포종의 1~5%를 차지한다. 이들 대부분

의 종양은 20~35세 사이의 젊은 남자에서 호발하며, 주로 전방 종격동에서 발생한다. Klinefelter 증후군은 2개 이상의 X염색체와 1개의 Y염색체를 가지는 남자에서 생기는 증후군으로, 성분화 이상의 가장 흔한 원인이며, 남자 500명당 1명꼴로 발생하고, 작고

딱딱한 고환, 무정자증, 여성형 유방, 혈중 성선자극 호르몬의 상승소견등을 특징으로 하는 질환이다^{1,2)}. Klinefelter 증후군에서 유방암의 발생률이 정상 남자에서 보다 20배정도 높다는 것이 밝혀졌고³⁾, 이외에도 다른 악성 종양들과의 관련성이 보고되고 있다. 최근 여러 보고들에 의하면 원발성 종격동 비정상피종의 발생이 Klinefelter 증후군과 관련되어 있음이 밝혀지고 있다⁴⁻⁹⁾. 저자들은 재발된 원발성 종격동 비정상피종 환자에서 Klinefelter 증후군으로 증명된 1예를 경험하였기에 문헌고찰과 함께 보고하는 바이다.

증 례

환 자 : 안 ○ ○, 남자, 24세

입원일 : 1996년 6월 4일

현병력 : 환자는 1995년 1월 13일 타병원에서 원발성 종격동 혼합 생식세포종(내배엽종 종양 및 Grade I 미성숙 기형종으로 구성)으로 진단 받고(Fig. 1, Fig. 2), 수술 및 BEP(bleomycin, VP-16, cisplatin) 3제 복합 항암화학요법을 5회 시행 받은 뒤 추적관찰 중 1996년 3월 25일 시행한 흉부 X-선 및 전산화단층촬영 결과 우측 폐하부 주변부에 약 3×2×1cm 크기의 종괴가 발견되어 원발성 종격동 혼합 생식세포종 재발 의심하에 본원으로 전원됨.

과거력 및 가족력 : 특기 사항 없음.

이학적 소견 : 환자는 신장 185cm, 체중 60kg, 날개폭 189cm, 머리에서 치골 상부까지 89cm, 치골상부에서 발바닥까지 96cm이었고, 유환관종의 소견은 보이지 않았다. 활력징후는 혈압 100/70 mmHg, 맥박 76회/분, 호흡수 20회/분, 체온 36.4℃이었다. 의식은 명료하였으며 지능은 정상이었다. 흉부에서 여성형 유방은 관찰되지 않았으며, 폐음 및 심음 청진시 이상 소견은 없었다. 복부에서 간 및 비장은 촉진되지 않았다. 턱수염, 액와모, 음모는 드문드문 관찰되었으며, 양측고환은 촉진상 약 2×1cm 정도로 크기가 감소되어 있었고, 종괴는 만져지지 않았다.

검사실 소견 : 말초혈액검사상 혈색소 12.5 gm/dl,

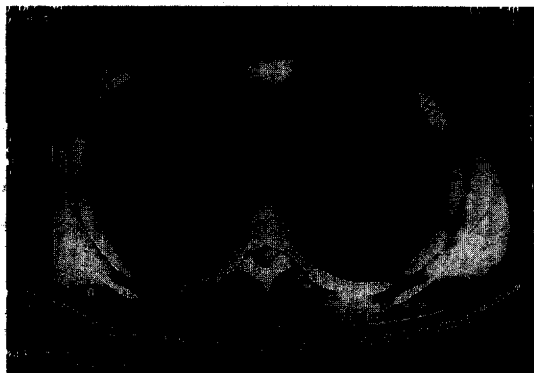


Fig. 1. Chest CT showing anterior mediastinal mass.



Fig. 2. Primary mediastinal mass are composed of mature & immature teratomatous components & endodermal sinus tumor (H-E, ×100).

백혈구 5,800/mm³(다핵구 59.5%, 임파구 25%, 단핵구 6.8%, 호산구 7.4%, 호염기구 1.3%), 혈소판수 246,000/mm³이었다. LDH는 258 IU/L(정상치 : 150~450 IU/L)으로 정상이었고, 기타 혈청화학검사 및 소변검사도 정상범위였다. 종양 표식자는 α -FP이 500 ng/ml이상(정상치 : 20 ng/ml이하)으로 증가되어 있었고, β -hCG는 1.0 mIU/ml이하(정상치 : 5.0 mIU/ml이하)로 정상이었다. 혈중 호르몬 검사상, LH는 29.8 mIU/ml(정상치 : 0.4~5.7 mIU/ml)로 증가되어 있었고, FSH도 36.9

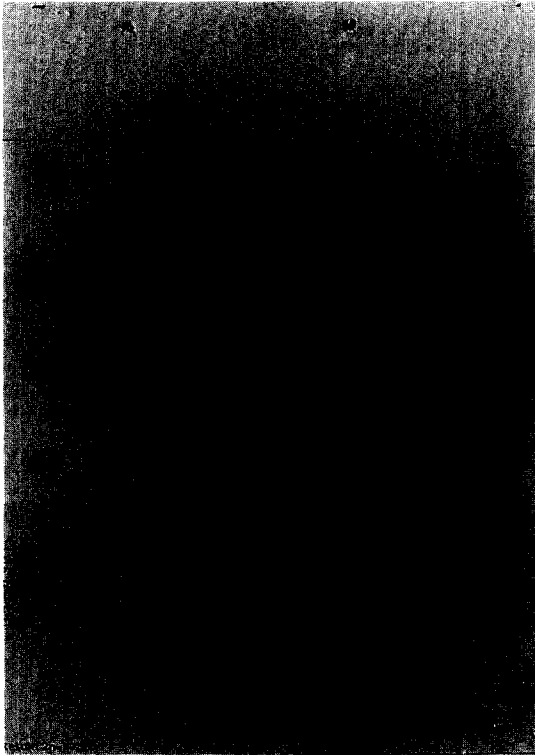


Fig. 3. The analysis of chromosome showed a classic type of Klinefelter's syndrome, 47, XXY.

mIU/ml(정상치: 1.1~13.5 mIU/ml)로 증가되어 있었다. testosterone은 2.4 ng/ml(정상치: 2.7~10.7ng/ml)로 감소되어 있었으며, estradiol은 7.4 pg/ml(정상치: 44 pg/ml이하)로 정상치였다. 정액검사상 정충은 전혀 발견되지 않았으며, 말초혈액에서 시행한 염색체 검사상 47 XXY의 핵형을 볼 수 있었다(Fig. 3). 흉부 X-선 검사 및 흉부 전산화단층촬영 검사에서 우측 폐하부에 비교적 분명한 경계를 가지는 직경 약 4.5×4.5×4cm 크기의 불균질 조영증강을 보이는 둥근 종괴가 관찰되었다(Fig. 4). 복부 전산화단층촬영 검사에서는 경한 지방간 이외의 특이소견은 없었다.

경과 및 치료: 이상의 검사로 Klinefelter 증후군 및 원발성 종격동 비정상피종 재발 진단하에 BEP(ble-

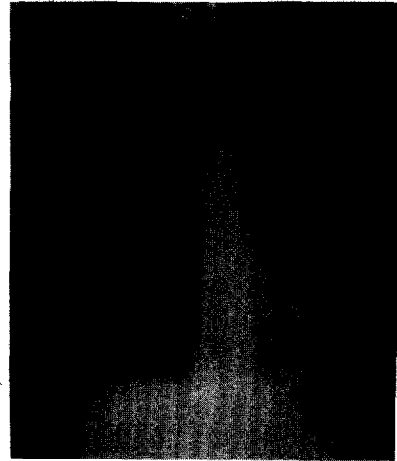


Fig. 4. Chest PA and Chest CT showing a round mass on the right lower lung field.

omycin, VP-16, cisplatin) 3제 복합 항암화학요법을 다시 4회 시행한 뒤 추적한 검사상 α -FP은 6.4 ng/ml로 정상범위로 회복되었고 β -hCG는 1.0 mIU/ml로 계속적인 정상치를 보였으나, 흉부 전산화단층촬영 검사상 크기는 감소하였지만 약 2.3×1.5×1.5cm 정도로 측정되는 종괴가 계속적으로 존재하여(Fig. 5), 우측 폐하엽 절제술을 시행하였다. 육안적으로 적출된 종괴는 경계가 섬유조직으로 둘러 싸여 비교적 명확하였으며, 고형성 부분과 괴사된 부위가 혼재되어 관찰되었다. 현미경적으로 원발부위의 종격

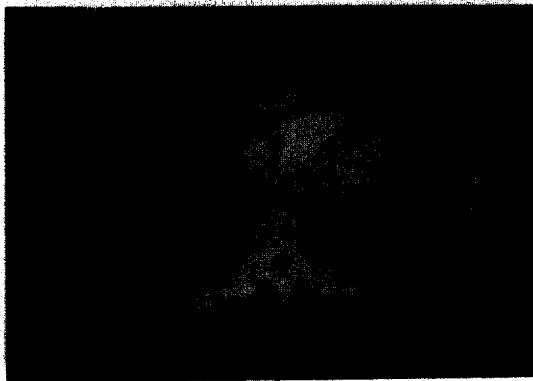
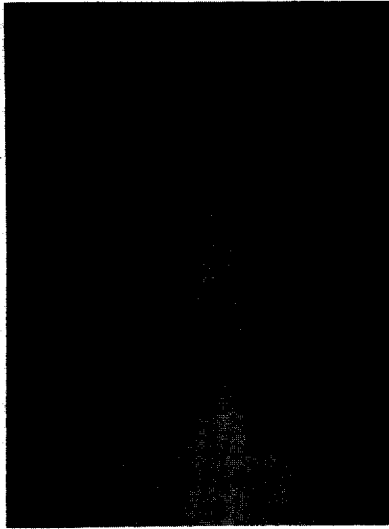


Fig. 5. Chest PA and Chest CT after 4 cycles of BEP chemotherapy.

동 종괴에서는 내배엽종 종양과 Grade I 미성숙 기형종이 관찰되었지만, 본원에서 수술한 폐의 전이된 종괴에서는 기형종의 요소는 관찰되지 않았고, 대부분 내배엽종 종양이 관찰되었다(Fig. 6). 우측 폐하엽 절제술 시행후 측정된 혈액검사상 α -FP은 4.8 ng/ml로 정상범위였고, β -hCG도 1.6 mIU/ml로 정상범위였다(Fig. 7). 현재 환자는 재발의 증거 없이 추적 관찰중이다.

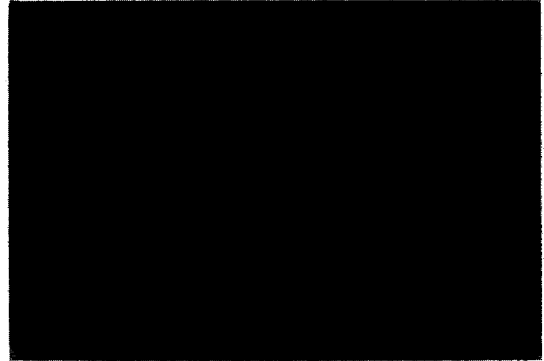


Fig. 6. Metastatic lung lesion shows mostly endodermal sinus tumor (H-E, $\times 100$).

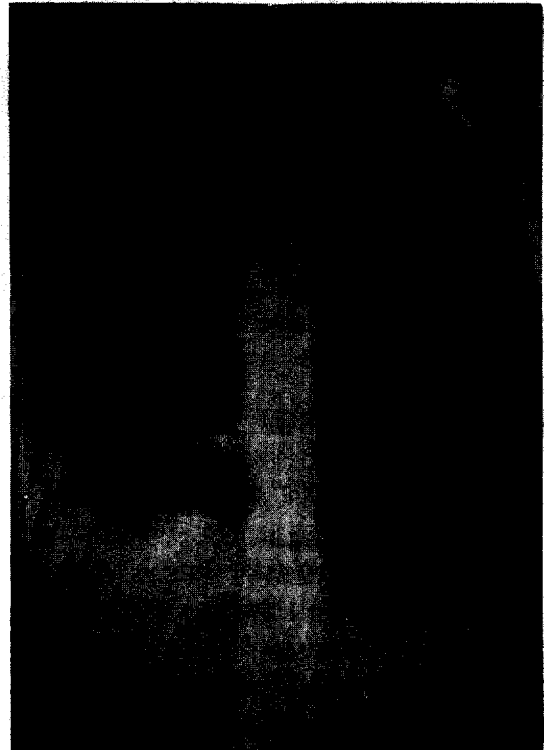


Fig. 7. Chest PA after surgery.

고 찰

Klinefelter 증후군에서는 여러 종류의 악성 종양들이 일반인에 비해 높은 빈도로 발생한다고 알려져 있다. Klinefelter 증후군에서 유방암의 발생률이 정상 남자에서 보다 20배정도 높다는 것이 밝혀졌고³⁾, 최근 원발성 종격동 생식세포종과의 관련성도 인정되고 있다^{4~9)}. 이외에도 백혈병¹⁰⁾, 전립선암¹¹⁾, 방광암¹²⁾ 등과 Klinefelter 증후군이 동반된 몇몇 증례 보고들이 있었다.

원발성 종격동 생식세포종과 관련된 Klinefelter 증후군에 대한 Nichols등⁸⁾의 연구에 의하면 Klinefelter 증후군과 동반된 생식세포종은 대부분 성선의 생식세포종이며, 이중에서도 원발성 종격동 비정상피종이 가장 흔히 발생한다고 보고하였다. 그리고, Klinefelter 증후군 환자들에서의 원발성 종격동 생식세포종의 발생은 정상인에서의 호발 연령 보다 약 10년 일찍 발생한다고 하였다. 원발성 종격동 생식세포종은 비호생식능선을 따라 원시성선(primitive gonad)으로 원시생식세포의 이동 과정에서 원시생식세포가 종격동에 남겨지고, 이러한 생식세포는 그 자체가 지닌 암성변화능력 또는 외인성 환경의 영향으로 암성변화를 일으킨다고 생각되고 있다. Klinefelter 증후군 환자에서 원발성 종격동 생식세포종 발생률이 높은 것에 대한 명확한 기전은 밝혀져 있지 않지만 태생기시 호르몬 분비 이상에 의한 생식세포의 잘못된 이동 또는 Klinefelter 증후군 환자에서 이상발육 생식세포(dysgenetic germ cell)들의 증가된 암성변화능력등이 고려되고 있다¹³⁾. Mukerjee등¹⁴⁾은 섬유모세포에 대한 simian papovavirus 40의 암성변화빈도는 XY/XXY 모자이크형 Klinefelter 증후군 및 폐암을 가진 환자에서 정상 핵형 및 암의 기왕력이 없는 사람에서 보다 3배 내지는 10배정도 높다고 보고하였다. 또한 환자의 XXY 세포균주는 XY 세포균주보다 3배정도 높은 암성변화 감수성을 가진다고 하였다. 원발성 종격동 종양은 47 XXY 핵형을 가지는 Klinefelter 증후군에서 주로 발생되지만, Derenoncourt

등¹⁵⁾은 46,XY/47,XXY 모자이크형 Klinefelter 증후군에서도 종격동 기형종이 발생한다고 보고하였다.

고환에서 발생하는 생식세포 종양의 모든 형태가 원발성 종격동 생식세포종에서도 발생될 수 있으며, 원발성 종격동 생식세포종은 대부분 여러 종류의 생식세포로 구성되지만, 예외적으로 정상피종 단독으로 존재할 수도 있다. 그러므로, 생식세포종의 분류에는 여러 가지 방법들이 있지만, 원발성 종격동 생식세포종은 임상적으로 정상피종과 비정상피종으로 분류될 수 있으며, 정상피종의 요소가 다른 세포형태들과 같이 존재할 경우 비정상피종으로 분류된다. 예후로는 정상피종이 비정상피종에 비해 보다 양성이며, 방사선치료에 반응이 좋으며, 또한 더욱 양호한 예후를 갖는다.

성선의 생식세포종은 고환암과 일반적인 임상적 특성이 유사하다. 즉 젊은 남자 및 중심선 구조물(mid-line structure)에서 주로 생기고, 타장기로의 전이 및 종양 표식자의 증가가 유사하고, 고환암에서와 같은 조직학적 아형들이 존재한다. 따라서, 이런 유사성 때문에 성선의 생식세포종은 고환암에서와 같은 방법으로 치료되고 있다. Hainsworth등¹⁶⁾은 진행된 성선의 생식세포종의 치료에 있어서 cisplatin을 포함한 복합 항암화학요법 및 수술로 진행된 고환 생식세포종에서와 유사한 완치율을 얻을 수 있었다고 보고하였다. 그러나, 일반적으로 성선의 생식세포종은 원발성 고환암에 비해 치료에 대한 반응이 좋지 않고, 낮은 완치율을 보인다. Aparicio등¹⁷⁾은 성선의 생식세포종의 예후 인자 및 장기 추적 조사에 대한 그들의 연구에서 정상피종은 우수한 예후를 보이며, 비정상피종은 후복막에서 발생하였을 경우, 고환에 발생하였을 때와 유사한 예후를 보이지만, 종격동에 원발성으로 생겼을 경우와 미분화된 암일 경우 가장 불량한 예후를 보인다고 보고하였고, 따라서 성선의 생식세포종은 원발부위 및 조직형태에 따라 치료되고 구별되어야 한다고 주장했다. 한편, 이들 성선의 생식세포종은 낮은 완치율을 보이나, 일부에서 방사선 치료, 항암화학요법, 수술로 완치 가능하다는 점등으로 비추어 볼 때 집중적인 치료가 이들 종양에서 요구된다고 하였다. 진행

된 성선 생식세포종에 대한 복합 항암화학요법으로는 BEP(bleomycin, etoposide, cisplatin), PVB(cisplatin, vinblastine, bleomycin), VAB-6(vinblastine, actinomycin D, bleomycin, cyclophosphamide, cisplatin)요법이 흔히 사용된다. BEP요법 또는 기타 cisplatin을 포함하는 복합 항암화학요법에 불응성을 가진 진행된 생식세포종의 경우, 최근 ifosfamide의 추가 또는 고용량 항암요법 및 자가 조혈모세포이식 같은 치료법들에 의해 치료성적의 향상이 보고되고 있다^{18,19)}.

생식세포종의 진단, 치료의 평가, 재발의 발견을 위해 종양 표식자가 이용된다. α FP은 태생암에서 흔히 분비되고, 약 6일의 생물학적 반감기를 가지고, 정상피종에 의해서는 생산되지 않는다. hCG는 합포체 영양세포에 의해 분비되며, 생물학적 반감기는 대략 24시간 정도 된다. 합포체 영양세포는 용모암에서 흔히 존재하며, 이외에도 태생암, 정상피종에서도 존재하기도 한다.

12번 염색체 단원의 등원염색체(isochromosome 12p; 12q(-))가 대부분의 생식세포종에서 존재하는데, 많은 양이 존재할 경우 불량한 예후와 관련되는 것 같다²⁰⁾.

본 증례는 재발된 원발성 종격동 비정상피종 환자에 서 시행한 말초혈액염색체검사상에서 47 XXY 핵형을 보이고, 호르몬검사 및 기타검사들을 통하여 Klinefelter 증후군으로 진단된 경우이다. 원발성 종격동 비정상피종은 Klinefelter 증후군에서 높은 발생률을 보이고, 혈액종양과도 명확한 관련성²¹⁾을 가지기 때문에 원발성 종격동 비정상피종의 진단시 말초혈액 염색체검사, 말초혈액도말검사, 호르몬 검사등을 통해 Klinefelter 증후군 및 혈액종양의 가능성을 고려하여야 한다. 또한, Klinefelter 증후군 또는 혈액종양이 존재할 경우 원발성 종격동 생식세포종이 동반되어 있을 가능성을 배제하기 위해 종양 표식자(예; α FP, β hCG)에 대한 검사, 흉부 X선 검사등이 시행되어야 할 것으로 사료된다.

요 약

저자들은 재발된 원발성 종격동 비정상피종과 동반된 Klinefelter 증후군 1예를 경험하였기에 문헌고찰과 함께 보고하는 바이다.

참 고 문 헌

1. 이회영, 민현기 : Klinefelter's syndrome. 대한비뇨기과학회잡지 7 : 39, 1966
2. Becker KL, Hoffman DL, Albert A, Underdahl LO, Mason HL : Klinefelter's syndrome. Arch Intern Med 118 : 314, 1966
3. Jackson AW, Muldal S, Ocker CH, O'Connor PJ : Carcinoma of male breast in association with the Klinefelter's syndrome. Brit Med J 1 : 223, 1965
4. 김재유, 문한림, 홍영선, 김훈교, 손호영, 이경식, 김동집 : Klinefelter 증후군에 병발된 원발성 종격동 생식세포종 1예. 대한내과학회잡지 35 : 445, 1988
5. 서창인, 배현주, 서철원, 방영주, 김노경 : Klinefelter씨 증후군과 연관된 원발성 종격동 생식세포암 1예. 대한내과학회잡지 36 : 544, 1989
6. 김금정, 이완규, 김시영, 윤휘중, 조경삼, 박재훈, 양문호 : Klinefelter씨 증후군과 연관된 원발성 종격동 생식세포암 1예. 대한암학회지 25 : 116, 1993
7. Curry WA, McKay CE, Richardson RL, Greco FA : Klinefelter's syndrome and mediastinal germ cell neoplasms. J Urol 125 : 127, 1981
8. Nichols CR, Heerema NA, Palmer C, Loehrer PJ, Williams SD, Einhorn LH : Klinefelter's syndrome associated with mediastinal germ cell neoplasms. J Clin Oncol 5 : 1290, 1987

9. Joos H, Frick J, Wessely K, Rittinger O, Moritz E, Dietze O, Galvan G : Mediastinal tumor and Klinefelter's syndrome. *Eur Urol* 26 : 344, 1994
10. Mamunes P, Lapidus PH, Abbott JA, Roath S : Acute leukemia and Klinefelter's syndrome. *Lancet* 2 : 26, 1961
11. Arduino LJ : Carcinoma of the prostate in sex chromatin positive(XXX/XY) Klinefelter's syndrome. *J Urol* 98 : 234, 1967
12. Fujita K, Fujita HM : Klinefelter's syndrome and bladder cancer. *J Urol* 116 : 836, 1976
13. Sogge MR, McDonald SD, Cofold PB : The malignant potential of the dysgenetic germ cell in Klinefelter's syndrome. *Am J Med* 66 : 515, 1979
14. Mukerjee D, Bowen J, Anderson DE : Simian papovavirus 40 transformation of cells from cancer patient with XY/XXY mosaic Klinefelter's syndrome. *Cancer Res* 30 : 1769, 1970
15. Derenoncourt AN, Castro-Magana M, Jones KL : Mediastinal teratoma and precocious puberty in a boy with mosaic Klinefelter syndrome. *American Journal of Medical Genetics* 55 : 38, 1995
16. Hainsworth JD, Einhorn LH, Williams SD, Stewart M, Greco FA : Advanced extragonadal germ cell tumors. *Ann Int Med* 97 : 7, 1982
17. Aparicio J, Montalar J, Munarriz EB, Reynes G, Gomez-Codina J, Pastor M, Herranz C : Extragonadal germ cell tumors : prognostic factors and long-term follow-up. *Eur Urol* 28 : 19, 1995
18. Margolin BK, Doroshow JH, Ahn C, Hamasaki V, Leong L, Morgan R, Raschko J, Shibata S, Somlo G, Tetef M : Treatment of germ cell cancer with two cycles of high-dose ifosfamide, carboplatin, and etoposide with autologous stem-cell support. *J Clin Oncol* 14 : 2631, 1996
19. Kasi M, Kiyama Y : Germ cell tumor. *Gan To Kagaku Ryoho* 22 : 1749, 1995
20. Isselbacher KJ et al(Eds) : Chapter 322, Testicular cancer and other trophoblastic diseases, Garnick MB(Ed.) *Harrison's principles of internal medicine*, 13th Ed, p1859, U.S.A., McGraw-Hill, Inc 1994
21. DeVita VT, Hellman S, Rosenberg SA(Eds.) : Chapter 37, Cancer of the testis, Einhorn LH, Richie JP, Shipley WU(Eds.) *Cancer : Principles & Practice of Oncology*, 4th Ed, p1143, Philadelphia, J.B. Lippincott Co 1993