

흉선암종과 동반된 전신홍반루푸스의 1예

연세대학교 의과대학 내과학교실

이영주, 최상태, 김세현, 정경수, 윤설희, 정수진, 이승우, 김주항

A Case of Concurrent Thymic Carcinoma with Systemic Lupus Erythematosus

Young Joo Lee, M.D., Sang Tae Choi, M.D., Se Hyun Kim, M.D., Kyung Soo Jung, M.D., Sul Hee Yoon, M.D.,
Soo Jin Jeung, M.D., Seung Woo Yi, M.D., Joo Hang Kim, M.D.

Department of Internal Medicine, Yonsei University College of Medicine, Seoul, Korea

A thymic carcinoma is a rare malignant neoplasm of the thymus epithelium, which can be distinguished from a benign or invasive thymoma. Contrary to a thymoma, the association of a thymic carcinoma and autoimmune disease is rare, with only a few cases having been reported.

Herein, a case of thymic carcinoma diagnosed concurrently with systemic lupus erythematosus (SLE) is reported. A 49 year-old man presented at our clinic with myalgia. He was diagnosed with SLE, based on an oral ulcer, lymphopenia, and positive ANA and anti-Sm antibodies. Incidentally, a routine chest X-ray showed a large mediastinal mass. Pathological examination of the mediastinal mass revealed an undifferentiated thymic carcinoma, of WHO classification type C. Further work-up for staging showed multiple bone and lung metastases. With a palliative aim, he received systemic chemotherapy, but refused further chemotherapy after the 2nd course. Currently, the patient has not been followed up since the chemotherapy. (*Tuberc Respir Dis* 2007; 62: 67-70)

Key words: Thymic carcinoma, Systemic lupus erythematosus, Autoimmune disease.

서 론

흉선의 상피세포로부터 기원한 종양은 다양한 조직학적 특성을 가지고 있어 분류 방법에 여러 이견들이 있어 왔으나 일반적으로 받아들여지고 있는 것은 1978년 Levine과 Rosai가 제시한 임상병리학적 분류 방식으로 (1)양성 흉선종-종양의 경계가 명확하고 주위 조직으로의 침범이나 전이 소견이 없으며 세포의 이형성증이 없는 경우, (2)침윤성 흉선종-세포의 이형성증이 없는 양성세포로 구성되어 있으나 주위 조직으로의 침범이 있거나 전이가 있는 경우, (3)흉선암종-악성세포의 특징을 보이는 경우의 3가지로 나누는 것이다¹.

흉선암종은 악성 세포분화도, 공격적인 조직 침투,

다발성 전이, 나쁜 예후를 보인다는 점에서 흉선종과는 다른 질환으로 여겨져 왔다¹. 흉선종이 약 30-60%에서 자가면역질환과 내분비질환, 혈액학적 질환 등의 다양한 부종양성증후군을 동반하는데 반해 흉선암종은 거의 동반하지 않는다². 드물게 중증근육무력증, 급성 골수구성 백혈병, 재생불량빈혈, 과칼슘혈증 등이 흉선암종과 동반되었다는 보고가 있었으나³⁻⁶ 자가면역질환과 동반된 경우는 더욱 드물어 국내에서는 아직까지 보고된 바 없다. 최근 저자들은 근육통을 주소로 내원하여 흉선암종과 전신홍반루푸스가 동시에 진단된 1예를 경험하였기에 문헌 고찰과 함께 보고하는 바이다.

증 례

환 자: 49세, 남자

주 소: 근육통

현병력: 49세 남자 환자가 내원 6개월 전부터 발생한 근육통을 주소로 본원 류마티스내과에 내원하였다. 2년 전부터 반복적인 구강 궤양이 발생하였으며 6개월 전부터 전신 근육통이 발생하여 약물치료 및 국

Address for Correspondence: Joo Hang Kim, M.D.
Department of Internal Medicine, Yonsei University
College of Medicine, 134 Shinchon-dong, Seodaemun-gu,
Seoul, 120-752 Korea
Phone: 02-2228-8131 FAX: 02-392-1508
E-mail: kjhang@yumc.yonsei.ac.kr
Received: Nov. 29, 2006
Accepted: Dec. 28, 2006

소 마취 주사치료를 받았으나 증상이 지속되어 본원으로 내원하였다.

과거력 및 가족력: 7년 전 하지 정맥류 수술을 받았으나 고혈압, 당뇨, 결핵, 간염의 병력은 없었으며 30갑년의 흡연력이 있었고 악성 종양이나 자가면역질환의 가족력은 없었다.

문진소견: 1주일간 2Kg의 체중감소와 전신 쇠약감, 근육통, 경추부 통증 등을 호소하였으나 발열이나 오한, 기침, 객담 등의 증세는 없었다. 그 밖에 흉통, 심계항진, 호흡곤란, 오심, 구토, 복통 등의 증상은 없었다.

진찰소견: 생체 징후는 혈압 115/60 mmHg, 맥박 75회/분, 호흡수 20회/분, 체온 36.5℃ 이었다. 피부 발진 및 안면 부종은 없었고 경부는 유연하며 림프절은

만져지지 않았다. 심폐의 타진 및 청진 소견은 정상이었고 복부는 부드럽고 평평하였으며 간이나 비장이 만져지지 않았다. 사지의 운동 제한은 없었으나 전신 근육의 동통점 18개 중 3개에서 압통 소견을 보였다.

검사실 소견: 말초혈액검사에서 백혈구는 10,920/mm³ [중성구 8770/mm³ (80.4%), 림프구 1440/mm³ (13.2%)], 혈색소는 13.6 g/dL, 혈소판은 146,000/mm³ 이었고 적혈구침강속도 72 mm/hr, C-반응성단백질 3.35 mg/dL 이었다. 일반화학검사에서 BUN/Creatinine 12.3/1.0 mg/dL, Total Protein/Albumin 7.5/4.2 mg/dL, AST/ALT 18/22 mg/dL, T.Bilirubin 0.5 mg/dL이었다. 소변검사에서 단백뇨, 혈뇨 소견은 없었다. 자가항체검사에서 항핵항체 양성(speckled, 1:640), 항에스엠항체 양성(23.2 units AU), 항 RNP항체 양성(119.7 units AU), 항 ds-DNA항체 음성, 항 SS-A/Ro항체 음성, 항 SS-B/La항체 음성, 루프스항응고인자 양성, 항카디오리핀항체 음성, 항호중구 세포질 자가항체는 음성이었다. 류마치스 인자는 음성이었고 C3/C4 134.0/21.9 mg/dL이었다.

방사선 소견: 흉부 X-ray 검사에서 종격동 종괴와 양쪽 폐야로 다수의 폐 전이가 관찰되어 악성신생물의 진단과 전이 여부를 검사하기 위하여 양전자방사단층촬영-컴퓨터단층촬영술(PET-CT)을 시행하였다.



Figure 1. Positron emission tomography revealed the strong FDG uptake on a large irregular mass in anterior mediastinum, multiple lung nodules with bilateral lymphadenopathy, the 8th T-spine, right iliac crest, and the posterior pararenal area. It suggested malignant tumor with multiple lung and bone metastases.

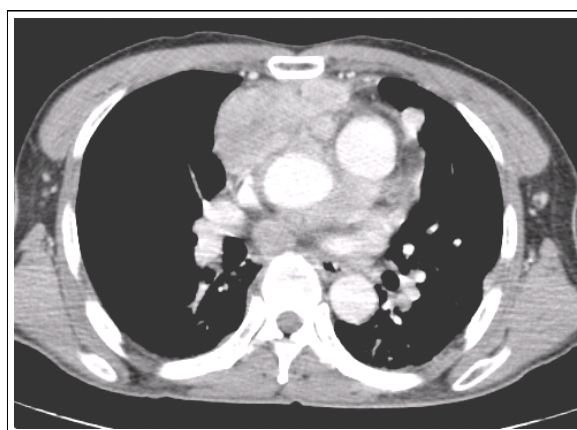


Figure 2. Chest computed tomography revealed a large irregular mass of 60 x 50 mm, in anterior mediastinum with the involvement of pericardiac recess, pericardium and subcarina. It also revealed the hematogenous lung metastases with hilar lymphadenopathy.

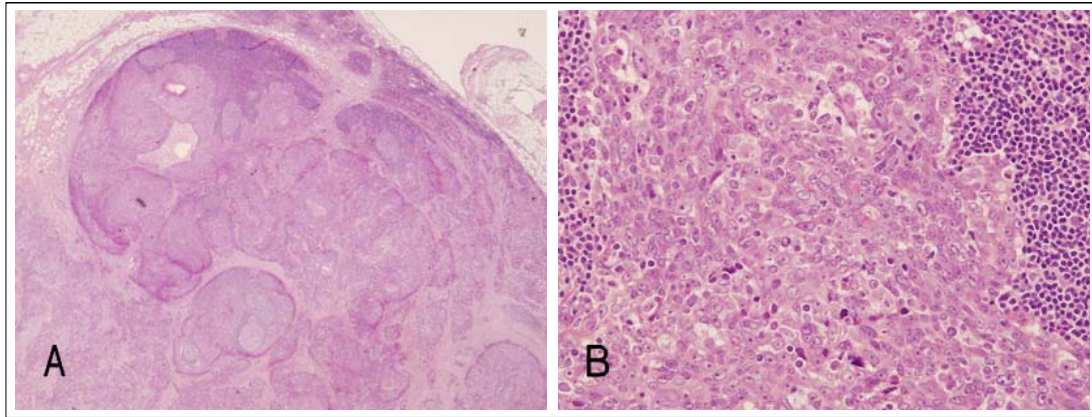


Figure 3. Photomicrograph of the specimen. Sheets of highly atypical cells with pleomorphic nuclei and a high mitotic rate are seen. This finding is compatible with thymic carcinoma, undifferentiated type. (H&E stain, original magnification A: x 12, B: x 200)

양전자방사단층촬영에서 종격동에 위치한 불규칙한 모양의 종괴는 강한 FDG 섭취율을 보이면서 악성신 생물을 시사하였고 양쪽 폐문과 폐야의 결절들, 제 8 번째 흉추와 우측장골능선에도 FDG 섭취율이 증가 된 소견을 나타냈다. 전신컴퓨터단층촬영에서 종격동의 종괴는 심낭막과 기관분기부를 침범하였고 다발성 폐 전이과 폐문 림프절 전이, 제 8번째 흉추와 우측장 골능선의 골 전이 소견을 보였다(Figure. 1, 2).

조직 검사 소견: 흉강경 수술을 통해 전종격동 종 괴에서 시행한 조직 검사에서 미분화형의 흉선암종 (Thymic carcinoma, undifferentiated type, Type C in WHO classification)을 진단하였다(Figure. 3).

치료 및 임상 경과: 환자는 구강 궤양, 림프구 감소 증, 항에스엠항체 양성, 항핵항체 양성 소견을 보여 전신훈반루프스로 진단되었고 Masaoka 흉선종 임상 병리 분류상 IVb기의 흉선암종으로 동시에 진단되었다. 환자는 종양학과로 전과 되어 광범위하게 전이된 흉선암종에 대하여 adriamycin (40 mg/m^2 , day1), cisplatin (50 mg/m^2 , day1), vincristine (0.60 mg/m^2 , day3), cyclophosphamide (700 mg/m^2 , day4)으로 복합항암치료를 3주 간격으로 두 차례 시행 받았다. 전 신훈반루프스에 대하여는 내부장기 침범 소견이 관찰 되지 않아 추가적인 약물투여를 하지 않았다. 환자는 2차 항암 치료 이후에 항암치료를 거부하였고 현재 추적되지 않고 있다.

고 찰

흉선암종은 흉선에서 발생하는 종양의 1% 미만을 차지하는 드문 종양이며 40-60대의 연령에서 주로 발생하며 남자에서 좀더 많이 발생하는 것으로 알려져 있다⁷. 흉선암종은 주위 조직으로의 침범이 흔하며 폐, 늑막, 심막, 상대정맥, 쇄골하정맥 등의 주요 구조물을 주로 침범하기 때문에 수술적 제거가 어렵고 흉곽 외로 전이를 잘하여 예후는 불량하며 5년 생존율은 약 30-50%이다. 예후 인자로는 조직분화도, 임상병기, 종양절제 가능성 등이 있는데 조직분화도가 가장 중요한 영향을 미친다고 알려져 있다. 조직형 중에는 편평세포암종이 예후가 가장 좋으며 이는 방사선 치료에 더 잘 반응하기 때문으로 생각되고 있다.

흉선종과 달리 흉선암종이 자가면역질환, 내분비질환, 혈액학적 질환과 같은 부종양성 증후군을 동반하는 것은 드물게 보고되고 있다. 흉선암종의 가장 많은 조직형은 미분화형이며 부종양성증후군은 편평세포암종과 같이 잘 분화된 조직형에서 드물게 동반한다고 알려져 있다⁷. 흉선암종에서 부종양성증후군의 동반이 드문 원인에 대해서는 흉선종과는 전혀 다른 조직학적 특성을 갖고 있어 흉선암종세포가 자가면역질환이나 내분비 질환을 유발할 수 있는 조건을 충분히 제공하지 못하기 때문이라고 생각된다⁸.

흉선암종과 동반된 부종양성증후군에 관한 보고로

는 Arzu 등³의 중증근육무력증과 편평세포타입의 흉선암종이 동시에 진단된 후 흉선절제술을 받고 완전 관해된 1예가 있으며 Fong 등⁹의 두 개의 자가면역성 질환, 즉 피부근염과 적혈구무형성이 흉선암종과 동시에 진단되어 방사선 치료와 cisplatin을 기반으로 하는 복합항암치료를 시행하였으나 호흡부전으로 사망한 1예가 있다. 흉선암종과 전신홍반루프스가 동반된 증례로는 Cataldo 등¹⁰의 전신홍반루프스와 림프상피종양성 흉선암종을 동시에 진단받고 방사선 요법과 cisplatin과 etoposide의 복합항암요법을 받았으나 흉선암종의 재발로 사망한 11세 소년의 1예가 있다. 전신홍반루프스가 주로 가임기 여성에서 발생하는 데 반해 Cataldo 등의 증례에서는 예외적인 연령과 성별에서 발생한 것이 특징적이다. Cataldo 등의 예에서도 cisplatin을 기반으로 하는 항암치료를 주된 치료방법으로 시행하였는데 발열, 관절통 등 전신홍반루프스의 전신적인 증상이 흉선암종이 부분관해되면서 완화되었다가 흉선암종이 재발되면서 다시 악화되는 양상을 보였다.

본 증례에서도 전신홍반루프스가 호발 연령, 성별이 아닌 중년 남성에게서 발생한 것이 특징적이다. 흉선암종에서 부종양성증후군이 동반되는 경우는 주로 잘 분화된 조직형으로 알려져 있으나 본 증례에서는 미분화 형태의 암세포에서 자가면역질환을 동반하였다. 본 증례의 환자는 광범위한 암 전이에 대하여 우선적으로 cisplatin을 기반으로 하는 복합항암치료를 2회 시행 받았으며 향후 흉선암종의 치료 반응과 전신홍반루프스의 증상 및 혈청학적 소견의 변화에 대하여 관찰 예정이었으나 아쉽게도 환자의 거부로 진행하지 못하였으며 현재 추적 중단된 상태이다.

요 약

흉선암종은 드문 종격동의 악성 종양으로서 흉선상피세포에서 기원하지만 흉선종과는 조직학적 특징이

다르다. 흉선종이 자가면역질환을 종종 동반하는데 반해 흉선암종에서 자가면역질환이 동반되는 예는 드물다. 국내에서는 흉선암종과 자가면역질환이 동반된 예가 보고된 적이 없는데 저자들은 전신 근육통을 주소로 내원한 49세 남자 환자가 전신홍반루프스와 흉선암종을 동시에 진단받고 항암치료를 시작한 1예를 경험하였기에 문헌 고찰과 함께 보고하는 바이다.

참 고 문 헌

1. Levine GD, Rosai J. Thymic hyperplasia and neoplasia: a review of current concepts. *Hum Pathol* 1978;9:495-515.
2. Cameron, RB. Neoplasms of the mediastinum. In: Devita, Hellman, Rosenberg, editors. *Principles and practice of oncology*. 6th ed. 2000. p.1024.
3. Sungur A, Ruacan S, Gungen Y, Dalkara T. Myasthenia gravis and primary squamous cell carcinoma of the thymus. *Arch Pathol Lab Med* 1993;117:937-8.
4. Yonekura S, Nagao T, Arimori S, Kobayashi I, Fukuhara N, Mori T. Thymic carcinoma associated with pinealoma and terminating with peroxidase-negative acute myeloid leukemia. *Intern Med* 1992;31:825-7.
5. Thomas CV, Manivel JC. Thymic carcinoma and aplastic anemia: report of a previously undocumented association. *Am J Hematol* 1987;25:333-5.
6. Negron-Soto JM, Cascade PN. Squamous cell carcinoma of the thymus with paraneoplastic hypercalcemia. *Clin Imaging* 1995;19:122-4.
7. Suster S, Rosai J. Thymic carcinoma: a clinicopathologic study of 60 cases. *Cancer* 1991;67:1025-32.
8. Eng TY, Fuller CD, Jagirdar J, Bains Y, Thomas CR Jr. Thymic carcinoma: state of the art review. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2004;59:654-64.
9. Fong PH, Wee A, Chan HL, Tan YO. Primary thymic carcinoma and its association with dermatomyositis and pure red cell aplasia. *Int J Dermatol* 1992;31:426-8.
10. Di Cataldo A, Villari L, Milone P, Miano AE, Sambataro MP, Florio G, et al. Thymic carcinoma, systemic lupus erythematosus, and hypertrophic pulmonary osteoarthropathy. *Pediatr Hematol Oncol* 2000;17:701-6.