

## 알파 태아단백을 분비하는 원발성 폐암 1예

가톨릭대학교 의과대학 내과학교실 인천성모병원 호흡기내과

유지현, 안중현, 정한희, 김영욱, 유진석, 김주상

## A Case of Primary Lung Cancer Producing Alpha-fetoprotein

Ji Hyun Yu, M.D., Joong Hyun Ahn, M.D., Han Hee Chung, M.D., Young Wook Kim, M.D., Jin Sok Yu, M.D., Ju Sang Kim, M.D.

Division of Pulmonology and Critical Care Medicine, Department of Internal Medicine, Incheon St. Mary's Hospital, The Catholic University of Korea College of Medicine, Incheon, Korea

We observed a very rare case of primary lung cancer producing alpha-fetoprotein (AFP). A 70-year-old male with a history of smoking 50 packs per year was diagnosed with large cell carcinoma of the lung. The clinical stage was T2bN3M0 (IIIB), and serum AFP was 23,247 ng/mL. There was no evidence of metastasis to the liver, scrotum or other organs. While undergoing chemotherapy for 1 year, as the cancer progressed the AFP value steadily increased. The patient died of respiratory failure due to pneumonia 12 months after being diagnosed with lung cancer.

**Key Words:** alpha-Fetoproteins; Lung Neoplasms; Carcinoma, Large Cell

## 서 론

알파 태아단백(alpha-fetoprotein, AFP)은 태아의 간, 난황낭 및 소화기관에서 생성되어 생후 1년 정도에 혈중치가 매우 감소하는 혈청단백이다<sup>1</sup>. 성인에서는 간세포암과 난황낭종양이 있는 경우 혈중치가 증가하며 치료에 따라 감소하므로 유용한 종양표지자로 사용된다<sup>2</sup>. 이외에는 고환암<sup>3</sup>의 종격동 전이 때나 폐암이 간으로 전이되었을 때 주로 AFP가 증가하며, 위암<sup>4,5</sup>의 경우에도 AFP가 증가되어 있는 경우가 보고되었으나, 원발성 폐암에서 증가하는 경우는 매우 드물다. 또한 PIVKA-II (prothrombin induced by vitamin K absence or antagonist-II)는 이상 prothrombin의 일종으로 간세포암의 진단에서 AFP와는

독립적이면서 보완적으로 사용되어 진단의 민감도를 높인 종양표지자이다. 저자들은 원발성 대세포성 폐암으로 진단된 환자에서 AFP, PIVKA-II이 상승된 1예를 경험하여 문헌고찰과 함께 보고한다.

## 증 례

**환 자:** 70세, 남자

**주 소:** 건강검진으로 시행한 단순 흉부 방사선촬영에서 발견된 좌하엽의 6×5.2 cm 종괴(Figure 1).

**현병력:** 평소에 특이 증상 없었던 자로 건강검진에서 폐종괴가 발견되어 진단 및 치료를 위해 입원하였다.

**가족력:** 특이사항은 없었다.

**개인력:** 50갑년의 흡연력이 있었다.

**진찰 소견:** 내원 시 혈압은 130/80 mm Hg, 호흡 수 20회/분, 맥박 74회/분, 체온 36.7°C였다. 양쪽 폐하엽의 호흡음이 감소되어 있었으며, 간비대나 비장비대는 없었다.

**검사 소견:** 일반 혈액 검사는 백혈구 6,300/mm<sup>3</sup>, 혈색소 14 g/dL, 혈소판 232,000/mm<sup>3</sup>이었으며 혈청 생화학 검사에서는 이상 소견은 없었다. 혈청 AFP는 23,247 ng/

Address for correspondence: Ju Sang Kim, M.D.

Department of Internal Medicine, Incheon St. Mary's Hospital, The Catholic University of Korea College of Medicine, 665, Bupyeong 6-dong, Bupyeong-gu, Incheon 403-720, Korea

Phone: 82-32-280-5866, Fax: 82-32-280-5190

E-mail: kimjusang@catholic.ac.kr

Received: Aug. 30, 2011

Revised: Sep. 1, 2011

Accepted: Sep. 2, 2011

mL, PIVKA-II는 541 mAU/mL로 상승되어 있었다. CEA는 4.08 ng/mL,  $\beta$ -human chorionic gonadotropin (HCG)는 <3 mIU/mL로 정상범위였다.

**방사선 소견:** 폐의 전산화 단층촬영에서 좌하엽에 6×5.2 cm의 종괴가 관찰되었으며 양측 종격동과 폐문의 림프절이 커져 있었고 양쪽 폐야에 전반적인 기종성 변화가 있었다(Figure 2). 복부 및 골반 전산화 단층촬영에서는 특이 소견은 없었으며 위내시경 및 대장내시경에서도 특이 소견이 없었다. 양전자방출 단층촬영에서 좌하엽 종괴는 fludeoxyglucose (FDG) 집적이 SUV 12.2로 증가되어 있었고, 우측 기관 옆, 양측 폐문, 기관분기부하 림프절에서 FDG 집적이 SUV 8.7로 증가되어 있었다. 이외 타 장기에는 FDG 집적이 관찰되지 않았다(Figure 3). 좌하엽

종괴에 대해 기관지내시경으로 조직 검사를 시행하였다.

**기관지내시경 소견:** 좌하엽 상분절 기관지 내경을 막고 있는 종괴가 관찰되었다(Figure 4).

**폐조직 검사 소견:** 분화가 불량한 원발성 대세포성 폐암으로 진단되었다(Figure 5). 직접 염기서열분석법으로 시행한 상피세포 성장인자 수용체 돌연변이는 관찰되지 않았다.

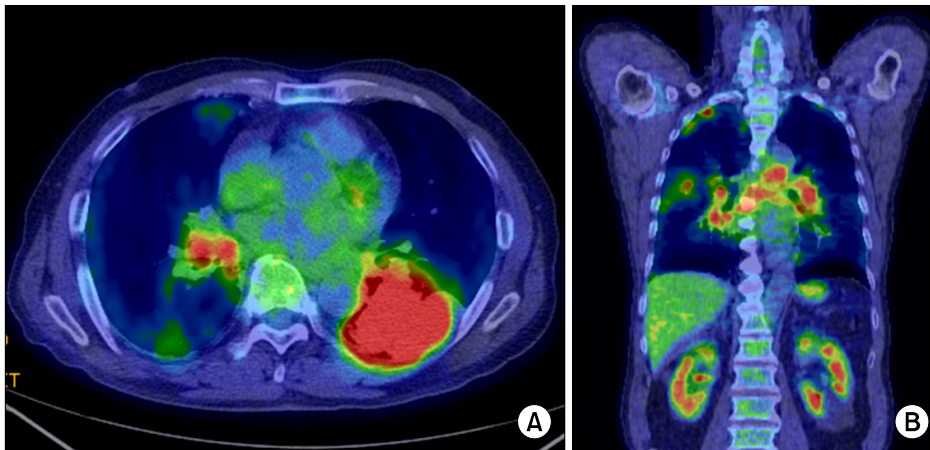
**임상 경과:** 환자는 임상병기 T2bN3M0, IIIB로 gemcitabine (1,250 mg/m<sup>2</sup>), cisplatin (75 mg/m<sup>2</sup>) 병합 항암 화학요법을 1주기 시행하였고 2주기 시행 후 AFP는 16,454 ng/mL로 감소하였으나, PIVKA-II는 2,000 mAU/mL 이상으로 증가하였다. 총 6주기 gemcitabine (1,250 mg/m<sup>2</sup>), cisplatin (75 mg/m<sup>2</sup>) 병합 항암 화학요법 시행 후 좌측



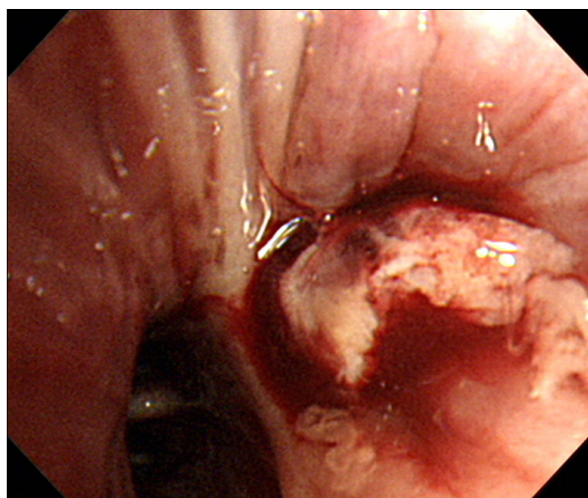
**Figure 1.** The initial chest X-ray revealed a 6×5.2 cm size mass in the left lower lobe.



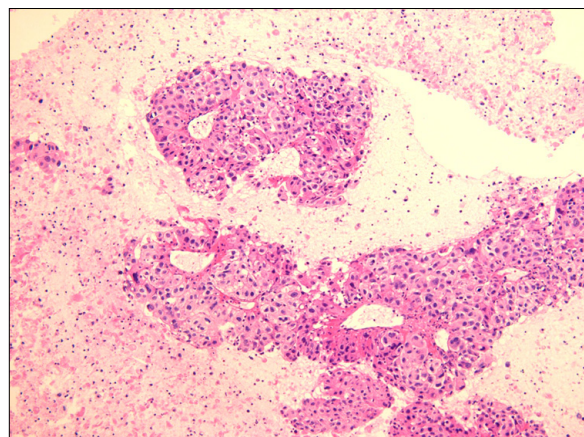
**Figure 2.** The initial chest CT image indicated a lobulated 6×5.2 cm size mass in the superior segment of the left lower lobe. CT: computed tomography.



**Figure 3.** (A) Chest axial images showed a FDG-avid (SUV 12.2) round shape mass in the left lower lobe. (B) Multiple lymphadenopathies were in the right paratracheal, both hilar, subcarina, both peribronchial regions (SUV 6.6). PET-CT: positron emission tomography-computed tomography; FDG: fludeoxyglucose.



**Figure 4.** Bronchoscopy revealed a polypoid mass-like lesion at the superior segment of the left lower lobe.



**Figure 5.** Microscopic examination of the lung mass showed poorly differentiated large cell carcinoma with hepatoid pattern (H&E stain,  $\times 100$ ).

**Table 1.** AFP and PIVKA-II levels in study subject

	At diagnosis	1st line* 2nd cycle	1st line 6th cycle	2nd line <sup>†</sup>	3rd line <sup>‡</sup>
AFP (ng/mL)	23,247	16,454	34,780	34,133	40,187
PIVKA-II (mAU/mL)	541	>2,000	>2,000	>2,000	>2,000
Response to chemotherapy	-	Stable disease	Progression	Progression	Progression

\*1st line chemotherapy regimen consisted of gemcitabine, cisplatin combination therapy. <sup>†</sup>2nd line chemotherapy regimen consisted of pemetrexed. <sup>‡</sup>3rd line chemotherapy regimen consisted of gefitinib.

대퇴골 전이가 발생하였으며, AFP도 34,780 ng/mL로 증가하였고, PIVKA-II는 2,000 mAU/mL 이상으로 변화가 없었다(Table 1). 이에 2차 치료로 pemetrexed (500 mg/m<sup>2</sup>) 항암 화학요법을 3주기 시행하였으나, 흉부 전산화 단층촬영에서 종괴크기가 증가하고, AFP도 34,133 ng/mL로 감소되지 않아 gefitinib (250 mg/day) 복용을 시작하였다. 3개월간의 gefitinib 복용에도 종괴크기가 증가하고 AFP는 40,187 ng/mL로 증가하여 4차 치료로 docetaxel (75 mg/m<sup>2</sup>) 항암 화학요법을 한차례 시행하였다. 이후 호중구감소증이 발생하여 입원치료 중 폐렴이 발생하였고 항생제치료 및 기계적 환기보조에도 불구하고 호흡부전으로 진행하여 사망하였다. 환자의 폐암 진단 후 총생존기간은 12개월이었다.

## 고 찰

AFP는 생리학적으로 간세포나 난황낭, 혹은 원시장자에서 생성되고 출생 후 혈중 AFP는 급격히 떨어지기 시작

하여 출생 후 300일이 지나면 10 ng/mL 미만으로 감소한다. O'Connor 등<sup>6</sup>이 간세포암에서 AFP가 증가되는 것을 보고한 이래로 AFP는 간세포암, 난황낭종양에서 중요한 종양표지자로 쓰여왔다. 따라서 성인에서 혈청AFP가 상승되어 있는 경우에는 간세포암, 난황낭종양, 폐암의 간전이 등의 악성 질환을 감별해야 하며 그 외에 급·만성 간염 및 간경화 등의 양성 질환도 감별해야 한다.

PIVKA-II는 간세포암 종양세포에서 prothrombin전구물질이 carboxylation되는 과정의 결함으로 초래되는 단백질인데, N-terminus의 10개 glutamic-acid residue의 carboxylation이 안되어 비정상적인 prothrombin이 만들어 지므로 des-gamma-carboxy prothrombin (DCP)라는 다른 이름을 갖고 있기도 하다. 1984년 Lieberman 등<sup>7</sup>이 간세포암환자의 67%에서 PIVKA-II가 증가되어 있음을 보고한 이래로 AFP와 독립적이며 상호보완적인 간세포암의 종양표지자로 쓰여왔다.

타 장기에서 발생한 암에서 AFP가 상승되어 있는 경우는 주로 소화기에서 발생한 암인 경우가 많았다. 위암에

서 AFP가 상승되어 있는 경우는 전체 위암의 2~8%를 차지하며 진행성 위암일수록 AFP가 상승되어 있는 증례의 비율이 높다고 보고되고 있다<sup>45</sup>. 그러나 원발성 폐암에서 AFP가 증가하는 경우는 증례보고 형식으로만 보고될 정도로 매우 드물다.

국내에서 보고된 증례 중에서는 원발성 폐선암에서 AFP의 증가가 있었던 경우가 1예 있었다<sup>8</sup>. 그러나 국내 증례에서는 본 증례에서처럼 PIVKA-II의 상승은 언급되어 있지 않았다. 본 증례에서는 폐암이 의심되는 환자에서 AFP와 함께 PIVKA-II의 상승이 동반되어 있었으며, 폐 이외의 다른 원발 부위는 없었고 폐종괴에 대한 조직 검사결과 분화가 불량한 원발성 대세포성 폐암으로 진단할 수 있었다. 본 증례에서는 조직면역화학 염색에서 AFP 염색은 되지 않았지만, Cytokeratine (CK) 18, CK 19가 양성 소견을 보이는 등 분화가 불량한 폐암세포가 간세포 분화를 가지고 있는 소견을 가지고 있었다. 따라서 간세포 분화를 갖는 암세포가 AFP 및 PIVKA-II를 분비하여 이의 혈청치가 증가한 것으로 보여진다. 환자는 진단 후 일년 동안 항암 화학요법으로 치료하였고 각 주기의 항암 화학요법 후 치료 반응과 혈청 AFP, PIVKA-II 수치의 변화에서 AFP는 최초 항암치료 후 반응평가에서 안정성 병변 (stable disease)을 보였을 때 감소되는 소견을 보였다. 따라서 치료 반응 평가에 연관성을 가졌으나, PIVKA-II는 초기 이후 지속적인 증가가 있어서 종괴의 양과 더욱 일치하는 소견을 보였으며 이는 AFP와는 다른 양상이었다. 환자는 이후 다른 종류의 항암 치료에도 지속적인 악화를 거치며 AFP, PIVKA-II 모두 지속적인 증가를 보여 질병의 진행과 연관성을 보였고(Table 1), 결국 4차 항암치료 중 발생한 폐렴으로 진단 후 일년 만에 사망하였다.

외국의 경우에도 Yasunami 등<sup>9</sup>이 1981년 AFP이 증가한 원발성 폐암을 처음 보고한 이래 드물게 증례보고 형식으로 보고되고 있다. 증례들을 살펴보면 조직학적 아형은 선암, 상피세포암, 대세포성 폐암으로 다양했지만 소세포성 폐암으로 진단된 증례는 없었다. 수술로 완치된 두 예에서는 수술 전 AFP가 각각 289 ng/mL, 4,620 ng/mL로 상승되어 있었지만, 수술 후에는 측정되지 않았다<sup>10,11</sup>. 뇌 전이가 동반된 다른 예에서는 치료 전 AFP가 17,000 ng/mL로 상승되어 있었으며 Tegafur-Uracil (UFT) 투여로 부분 반응을 보였고 AFP도 감소했다<sup>12</sup>. 타 증례들과 비교해 보았을 때 본 증례에서는 첫 진단 시 AFP가 타 증례들에 비해 높았다(Table 1). 앞서 언급한 타 증례에서와 같이 본 증례의 경우도 최초 치료에 반응한 경우 AFP

가 감소하였고, 치료에 반응하지 않은 경우 AFP와 PIVKA-II 모두 지속적으로 상승하는 경향을 보였다. 이를 통해서 폐암에서도 간세포암에서나 난황낭종양에서와 같이 진단 당시 AFP이나 PIVKA-II가 증가되어 있는 경우 치료 반응을 평가하는 종양표지자 역할을 할 수 있을 것으로 기대된다. 더욱이 폐암의 경우는 마땅한 종양표지자가 없어 영상학적 소견으로 반응평가를 하는 경우가 많으므로 이를 적용해 볼 수 있을 것으로 판단된다. 타 증례보고와 마찬가지로 본 증례에서도 간세포 분화 소견은 매우 일부분에서만 관찰되는 소견으로 조직학적으로 간세포 분화 소견을 일부만 갖는다 하더라도 매우 높은 AFP수치를 보일 수 있으며<sup>10,11</sup>, 이는 질병의 진행 정도와 일치하는 경우가 많았다. 따라서 마땅한 종양표지자가 없는 폐암의 경우, 특히 폐선암, 대세포성 폐암, 미분화암 등에서 AFP를 측정하여 증가되어 있는 경우 간세포암에서처럼 치료 효과를 판단할 수 있는 하나의 종양표지자로 이용할 수 있는 가능성을 시사한다. AFP 분비성 위암 중 진행성 위암일수록 AFP가 상승되어 있는 증례의 비율이 높다는 보고<sup>4,5</sup>도 이 생각을 뒷받침하는 근거가 될 수 있겠다. PIVKA-II를 생성하는 원발성 위암 역시 드물어 지금까지 16개의 증례만이 보고되고 있으며<sup>13</sup> 원발성 폐암에서 발생하는 PIVKA-II의 증례는 이보다 더 드물다. 그러므로 PIVKA-II를 생성하는 원발성 폐암에서 PIVKA-II의 유용성 역시 앞으로 많은 관찰 및 연구가 필요하다.

AFP 및 PIVKA-II를 분비하는 원발성 폐암은 그 발병기전이나 병태생리에 대해서 잘 알려져 있지 않고 임상적 특징이나 그 예후에 대해서도 잘 알려진 바가 없으며<sup>14,15</sup> 현재 정립된 표준치료도 없는 상태이다. 따라서 앞으로 AFP나 PIVKA-II를 분비하는 폐암조직에서 유전자분석을 하여 기존 폐암과의 차이점을 살펴본다거나 여러 증례를 모아 치료효과 및 예후를 분석해 보고 이를 바탕으로 새로운 치료를 시도해 본다면 기존 폐암과는 다른 치료법을 정립해 볼 수도 있을 것이다. 또한 일부 보고이기는 하나 표준치료가 제한적인 상황에서 Tegafur-Uracil (UFT)가 좋은 반응을 보였다는 점도 눈여겨 볼만하다<sup>12</sup>. 또한 여러 증례들을 모아 치료의 근거가 생긴다면 폐암에서 AFP나 PIVKA-II가 상승되어 있는 경우 간세포암에서의 종양표지자처럼 AFP나 PIVKA-II의 증감 추이로 치료 반응을 판단하거나 예후를 예측해 볼 수 있는 하나의 지표로 이용할 수 있을 것이다.

## 참 고 문 헌

1. Gitlin D, Perricelli A, Gitlin GM. Synthesis of -fetoprotein by liver, yolk sac, and gastrointestinal tract of the human conceptus. *Cancer Res* 1972;32:979-82.
2. Ruoslahti E, Seppälä M. alpha-Fetoprotein in cancer and fetal development. *Adv Cancer Res* 1979;29:275-346.
3. Javadpour N. The National Cancer Institute experience with testicular cancer. *J Urol* 1978;120:651-9.
4. Adachi Y, Tsuchihashi J, Shiraishi N, Yasuda K, Etoh T, Kitano S. AFP-producing gastric carcinoma: multivariate analysis of prognostic factors in 270 patients. *Oncology* 2003;65:95-101.
5. Chang YC, Nagasue N, Kohno H, Taniura H, Uchida M, Yamanoi A, et al. Clinicopathologic features and long-term results of alpha-fetoprotein-producing gastric cancer. *Am J Gastroenterol* 1990;85:1480-5.
6. O'Connor GT, Tatarinov YS, Abelev GI, Uriel J. A collaborative study for the evaluation of a serologic test for primary liver cancer. *Cancer* 1970;25:1091-8.
7. Liebman HA, Furie BC, Tong MJ, Blanchard RA, Lo KJ, Lee SD, et al. Des-gamma-carboxy (abnormal) prothrombin as a serum marker of primary hepatocellular carcinoma. *N Engl J Med* 1984;310:1427-31.
8. No EJ, Hur JW, Lee SS, Lee YM, Lee HP, Kim JI, et al. A case of alpha-fetoprotein producing adenocarcinoma of the lung. *Tuberc Respir Dis* 2006;61:70-3.
9. Yasunami R, Hashimoto Z, Ogura T, Hirao F, Yamamura Y. Primary lung cancer producing alpha-fetoprotein: a case report. *Cancer*. 1981;47:926-9.
10. Saka H, Sakai S, Kondo N, Ito M, Shimokata K. Successful resection of alpha-fetoprotein-producing lung cancer. *Chest* 1988;94:879-80.
11. Kitada M, Ozawa K, Sato K, Matsuda Y, Hayashi S, Tokusashi Y, et al. Alpha-fetoprotein-producing primary lung carcinoma: a case report. *World J Surg Oncol* 2011;9:47.
12. Hirota F, Hosaka K, Funahashi K, Oota M, Ikeda A, Oobayashi Y, et al. Effective treatment of AFP-producing lung cancer with UFT. *Gan To Kagaku Ryoho* 1999;26:381-4.
13. Takahashi Y, Inoue T, Fukusato T. Protein induced by vitamin K absence or antagonist II-producing gastric cancer. *World J Gastrointest Pathophysiol* 2010;1:129-36.
14. Arnould L, Drouot F, Fargeot P, Bernard A, Foucher P, Collin F, et al. Hepatoid adenocarcinoma of the lung: report of a case of an unusual alpha-fetoprotein-producing lung tumor. *Am J Surg Pathol* 1997;21:1113-8.
15. Ishikura H, Kanda M, Ito M, Nosaka K, Mizuno K. Hepatoid adenocarcinoma: a distinctive histological subtype of alpha-fetoprotein-producing lung carcinoma. *Virchows Arch A Pathol Anat Histopathol* 1990;417:73-80.