

종격동에 발생한 내배엽동종(난황난종)

- 1례 보고 -

이석열* · 김희준* · 은종화* · 양성린*
권오춘* · 남충희* · 이길노*

- Abstract -

Endodermal Sinus Tumor of the Mediastinum(Yolk Sac Tumor)

- A Case Report -

S.Y. Lee, M.D.^{*}, H.J. Kim, M.D.^{*}, J.H. Eun, M.D.^{*}, S.L. Yang, M.D.^{*},
O.C. Kweon, M.D.^{*}, C.H. Nam, M.D.^{*}, K.R. Lee, M.D.^{*}

Endodermal sinus tumor (EST) of the mediastinum is a rare germ cell neoplasm. It usually arises from the ovaries and testes but also arises from multiple extragonadal site including the mediastinum. Characteristically, alpha feto protein level is high and used for monitoring the clinical course. EST of the mediastinum is poor prognosis because of its direct invasion.

The patient was 18 month old female with chief complaints of cough and fever.

In the chest X-ray and CT, large encapsulated, 7×6cm sized, mass of anterior mediastinum was found, and we could excise it completely because it was well encapsulated and not invaded but only adhered to aortic arch, pericardium and left upper lung. And confirmed it as EST by histopathology.

Pre-operative alpha feto protein (AFP) level as 41,748ng/ml and decreased to 2,663ng/ml at 14th postoperative day, 644ng/ml at 31th postoperative day.

From 17th post-operative day, chemotherapy was started and keep going now.

서 론

Telium이 1959년에 처음 기술한 내배엽동종(Endodermal sinus tumor)는 배체의 중배엽(extra embryonic mesoderm)으로부터 발생한 악성 배세포종(germ cell tumor)이다. 이 종양은 일명 난황난종(yolk sac tumor)이라고도 한다¹⁾.

내배엽동종은 대개 난소와 고환에서 발생되나 종격동을 포함한 여러 성선외부위들(extra gonadal sites)인 천골, 질, 후복벽, 전립선과 송파선에도 발생한다^{2, 3)}.

종격동의 원발성 내배엽동종은 매우 드물어 1989년까지 전세계적으로 66예가 보고되었고⁴⁾, 이중 3예에서만 여자에서 발생하였다⁵⁾. 이것은 주로 성인남자에서 발생되며 증상은 종괴에 의한 구토, 식욕감퇴등과 비특이적인 증상이 나타나는 경우도 있다⁵⁾.

내배엽동종시에는 혈청내 알파태아단백(Alpha-Feto-Protein, AFP)이나 인체용모막 고나도트로핀

*순천향대학교 흉부외과학교실

*Department of Thoracic and Cardiovascular Surgery, College of Medicine, Soonchunhyang University.

(Human Chorionic Gonadotropin, HCG)이 나타나므로 종양표지(tumor marker)로서 이용되며 AFP는 특징적으로 증가하여 종괴의 진단에 도움을 줄뿐만 아니라 반감기가 4-6일로 짧아 초기표지로서 사용된다.

본 순천향대학병원 흉부외과학교실에서는 18개월된 여자환아에서 원발성으로 전방부 종격동에 발생한 내배엽종 1례를 치험하고 항암 화학요법으로 치료관찰 중인바 문헌고찰과 함께 보고하는 바이다.

증 례

18개월된 여자환아로서 입원 5일전부터 발생한 기침과 간헐적으로 발생하는 미열을 주소로 내원하였다. 식욕감퇴, 흉부동통, 호흡곤란등의 병력은 없었다. 환아는 과거력상 입원 6개월전에 구개열(cleft palate)로 본원 성형외과에서 수술받은 과거력이 있었으며 이때 단순 흉부X-ray상에서 왼쪽의 종격동 확대가 있었으나 정상흉선으로 생각하고 지나쳤다(Fig. 1). 이학적 소견상 내원시 체온은 섭씨 37.5℃로 미열이 있었고 맥박수는 분당 110회, 영양상태는 중등도 이었고 만성병색 소견을 보였다. 청진시 호흡음은 거칠었으며 상흉부에서 감소되어 들렸다. 복부촉진시 종괴는 없었다. 검사소견상 입원시 혈액검사 소견은 혈색소 11.5gm%, 백혈구수는 13,200으로 백혈구 증가를 보였다. 뇨검사, 간기능 검사, 및 신장기능 검사는 정상소

견이었다.

술전 시행한 혈청내 알파태아단백(Alpha-Feto-Protein, AFP)은 41748ng/ml(정상치는 20ng/ml 이하)로 상승되어 있었고, 암성 태아성항원(Carcinoembryogenic Antigen)은 4.79ng/ml(정상치는 2.5ng/ml 이하)로 상승되어 있었다. 심전도 검사는 정상소견이었고 단순 흉부방사선 촬영결과 7×6×6cm 크기의 난원형의 균질한 이상음영의 종괴를 좌측 상흉부에서 볼수 있었으며 비교적 주위 조직과의 경계가 뚜렷하였고 석회화의 소견은 관찰할수 없었다(Fig. 2).

흉부전산화 단층촬영결과 흉곽입구(thoracic inlet)에서 심실부위까지 위치한 난원형 형태의 비교적 경계가 명확한 균질의 종괴로 크기는 약 7×6cm 정도였으며 좌측 기관지를 밀고 있었다. 조영증강(contrast enhancement)을 시행하였을때 종괴 변연부위는 증강되어 혈관공급을 받고 내부는 증강되지 않아 괴사를 시사하고 있었다. 흉벽과는 밀접하게 붙어 있었지만 늑골의 파괴나 침식소견은 뚜렷하지 않았다(Fig. 3, 4).

수술 소견

기관지 삽관을 통한 전신 마취하에 좌측 제5늑간을 통하여 개흉술을 시행하였다. 난원형 모양의 성인주먹

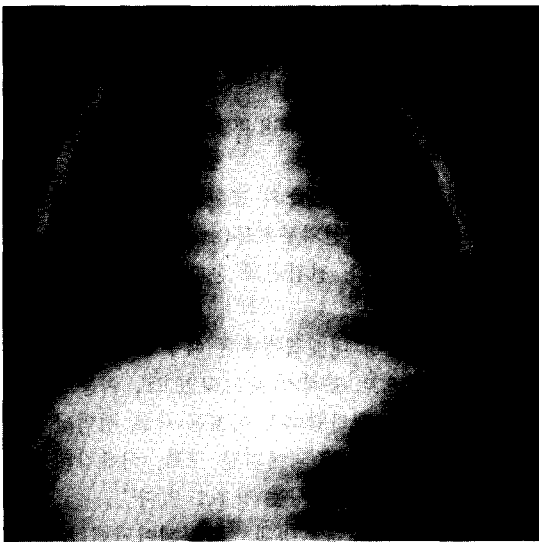


Fig. 1 Chest radiograph(6 months ago)

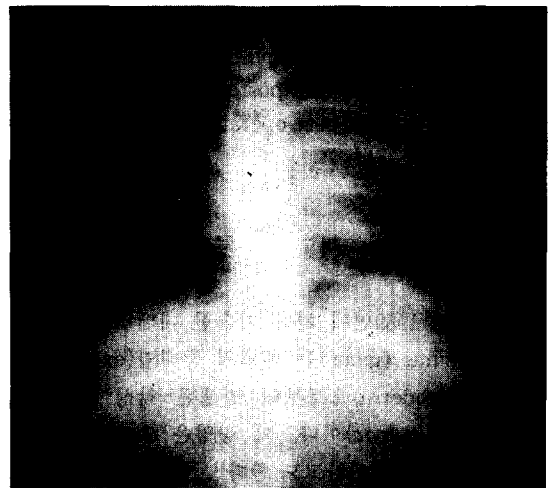


Fig. 2. Pre-operative chest radiograph demonstrating a large mediastinal mass on left chest.



Fig. 3. Pre-contrast CT finding.

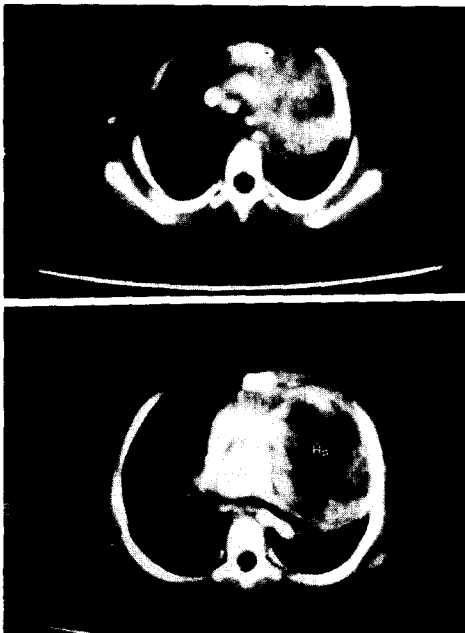


Fig. 4. Contrast enhancement CT shows large well marginated mass with a lower density cystic center.

크기의 종괴가 좌측 흉부의 상부를 차지하고 있었으며 표면은 미끈하였고 피막형성이 잘되어 있었으나 심낭과의 유착이 있었으며 폐동맥과도 중등도의 유착이 있

었다. 주위폐와의 유착은 없었다.

종괴위로 횡격막 신경이 지나가고 있어 횡격막 신경을 보존 시킨뒤 폐동맥과의 유착을 조심스럽게 박리하여 적출하였다.

조직 소견

종괴의 크기는 7×6×6cm 이었고 원형의 단단한 종괴로 표면은 다발성의 큰 결절모양을 하면서 피막에 의해 둘러싸여 있었다(Fig. 5). 이를 절개하자 중심부위에 낭성공동(cystic cavity)이 형성되어 있었으며 내부에 출혈성 괴사가 있었다. 나머지 부위에서는 회백색의 점액성 절개면을 보였다(Fig. 6). 증배율(X100)소견에서는 혈관을 중심으로 매우 원시적인 종양세포들이 배열된 내배엽 동종의 특징적인 Schiller

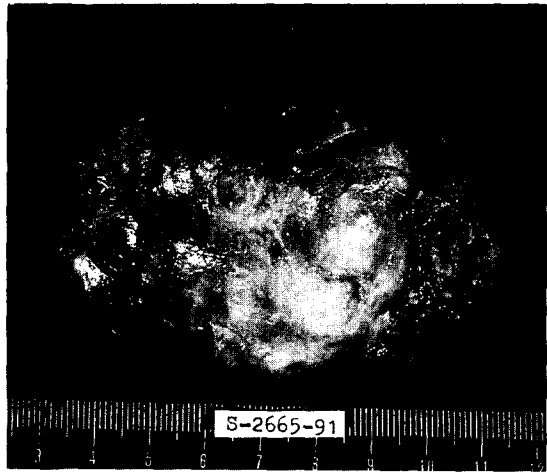


Fig. 5. Gross findings of the excised mass.



Fig. 6. Cut surface of the mass.

Duval body소견을 보였다(Fig. 7). 고배율(X400) 소견에서는 큰 낭포성의 핵과 얇은 세포질 및 비정상적인 유사분열(mitosis)을 보였다(Fig. 8).

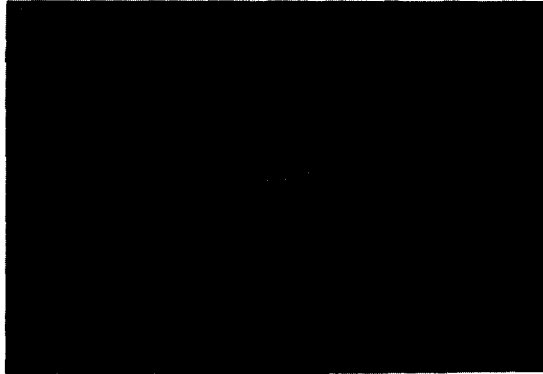


Fig. 7. Tumor consist of flat to low cuboidal cells lining channels or gland like structure(Schiller-Duval body). (H & E stain×100).

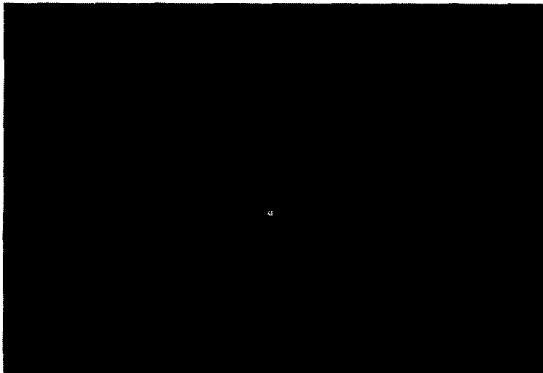


Fig. 8. Several mitotic figures are also noted. (H & E stain×400).

수술후 경과 및 항암요법

수술후 14일째 측정된 AFP는 2663ng/ml이었으며 수술후 31일째 측정된 AFP는 644ng/ml로 수술전 41748ng/ml보다 많이 감소하였다. 수술후 17일째부터 Cisplatin(9mg/M²/day I.V.), Vinblastin(6.5mg/M²/day I.V.), Bleomycin(15U/M²/day I.V.)으로 항암 화학요법을 시행중이며 외래를 통하여 추적, 관찰중이다.

고 찰

내배엽동종은 빠르게 성장하는 매우 악성의 배세포종(germ cell tumor)으로 대부분 성선(gonad)에서 발생되나 약 20%에서 천골, 질, 후복벽, 간, 송과선, 종격동에 발생한다³⁾.

원발성 성선의 난황난종(extragonadal yolk sac tumor)은 매우 드물어 전 세계적으로 약 66예가 보고되었다⁶⁾. 내배엽동종은 1939년에 Schiller에 의해 처음 기술되어 졌으며 그는 이를 Mesonephroma라고 명명하였다⁷⁾.

1940년 Kazancigil은 이 종양을 악성내피종(Malignant endothelioma)로 명명하였다⁴⁾. 1959년 Telium은 형태학적으로 비교연구하여 이를 내배엽동종(endodermal sinus tumor)이라고 명명하였고¹⁾. 형태학적 특징으로는 망상의 세관유두(tubulopapillary) 형태로 자라는 원시세포(primitive cell)가 있고 생쥐의 내배엽동과 닮은 혈관 주위구조인 Schiller-Duval Body 혹은 Glomeruloid body가 있으며 세포내 혹은 세포외에 PAS 양성인 초자질물질(hyline material)이 특징적인 소견이라고 발표하였다. 이것은 배체의 중배엽(extraembryonic mesoderm)의 원시 다기능 배세포에서 기원한 것으로 생각되며 태생기의 매우 초기에 난황의 미측부위(caudal aspect)에서 성선으로 가는 이동과정이 멈춤으로서 생긴다고 하였다⁴⁾.

세포 분화에 따라 여러가지 형태로 나타나는데 정상피종(seminoma), 태생암(embryonal carcinoma), 기형종(terato-carcinoma), 융모막암(choriocarcinoma), 내배엽동종(endodermal sinus tumor)또는 이러한 형태의 조합으로 분류된다⁴⁾.

Jonathan은⁶⁾ 10명의 환자중 내배엽동종만 있는 경우가 3례, 내배엽동종과 정상피종이 있는 경우가 2예, 내배엽동종, 정상피종과 성숙 기형종(mature teratoma)이 있는 경우가 1예, 내배엽동종, 정상피종과 태생암이 있는 경우가 1예, 내배엽동종, 태생암과 성숙 기형종이 있는 경우가 1예 이었으며 나머지 2예는 림프절 생검과 흉벽 생검에서 순수 내배엽동종 이었다고 발표하였다.

Truong은⁵⁾ 56예중 순수 내배엽동종이 68%, 기형종을 동반한 경우가 14%, 태생암을 동반한 경우가 14%, 정상피종을 동반한 경우가 7%, 융모막암을 동반한 경

우가 2%이었다고 발표하였다. 본 환자의 경우는 순수 내배엽동종이었다.

중격동 내배엽동종은 주로 젊은 성인에 발생하며 주로 남자에 발생한다^{5,6,8,9}). Mukai와 Adams는 발생연령이 13-37세 이었으며 평균연령은 23.4세라고 하였고 Truong은⁵) 56명의 중격동 내배엽동종 환자에서 2-24세가 50%, 24-49세가 50%이었으며 남자 대 여자는 53 : 3이었다고 보고하였다. 본 환자의 경우 18개월로 낮은 연령의 여자로서 매우 드문 경우였다.

일반적으로 나타나는 임상증상은 거대 종격동 종괴가 인접 주위장기를 누름으로서 나타나는 흉부동통, 호흡곤란, 압통, 기침등과 식욕부진, 체중감소, 열과같은 비특이적인 증상이 있을수 있다⁵). 그러나 증상이 전혀 없는 경우도 있다. 본 환자의 경우 종괴의 압박으로 인한 기침과 미열을 증상으로 하였다.

Sham et al은⁶) 중격동에 순수 혹은 복합 기형종이 있고 고환검사상 정상인 경우에 원발성 종격동 내배엽동종이라고 생각하였다. 본 환자의 경우 복부증상이 없고 복부 촉진상 종괴가 만져지지 않아 원발성으로 생각된다.

내배엽동종은 매우 침윤성이 강하여 수술로 완전 절제가 어렵다고 하나^{5,6}) 본 증례의 경우 피막이 잘 형성되어 완전 절제하였다.

혈청 알파태아단백이 종양의 진단과 치료판정에 결정적이다. Burt는¹⁰) 이 질환의 경과와 관계있는 종양표지인 인체 옴모막 고나도트로핀과 혈청 알파 태아단백을 매주 측정하여야 한다고 하였다. 인체 배아(embryo)와 태아(fetus)의 주된 혈청단백인 알파 태아단백은 대부분 태생기 간과 난황(yolk sac)에서 생산되고 소량이 위장관에서 생산된다. 알파 태아단백은 출생후 감소되고 1세가 지나면 일반적인 검사로는 검출되지 않는다.

Tsuchida의¹¹) 발표에 의하면 민감도가 높은 방사면역학적 방법으로 검사하였을때 출생시에는 100,000ng/ml로 높으나 1세에는 10ng/ml로 감소한다고 한다. 알파 태아단백의 증가는 간암과 비정상피종 고환암(non-seminomatous testicular malignancy)의 약 70%에서 증가하는 것으로 보고되었다³). Talerman은¹²) 내배엽동종이 있는 배세포종(germ cell tumor) 9명의 환자 모두에서 알파 태아단백이 증가하였다고 보고하였다. 혈청 알파 태아단백은 내배엽동종 시 거의 항상 증가한다^{8,13,14}). 알파 태아단백은 반감기

가 5일로 짧기 때문에 효과적인 치료로 혈청에서 빠르게 감소하고 재발시 가장빨리 증가하여 초기 표식으로 이용된다⁶). 종양표지인 알파 태아단백의 연속적인 측정은 치료반응을 아는데 매우 유용하다^{3,5,6,15}). 본 증례에서는 술전 알파 태아단백이 41748ng/ml로 매우 증가되어 있었으며 수술후 14일째 검사에서 2663ng/ml로 감소하였고, 수술후 31일째 644ng/ml로 감소하여 치료에 잘 반응하였으며 아직 불완전 치료가 되었다는 것을 알수 있었다.

일반적으로 내배엽동종은 매우 예후가 불량한 종양이다. Jimerson과 Woodruff는¹⁷) 7명의 환자중 6명에서 수술치료를 하였으나 진단후 9개월내에 전이되어 사망하였다고 보고하였다. Jonathan은⁶) 중격동 내배엽동종 61례를 분석한 결과 34.4%는 생존하였고 4.9%는 치료를 인한 합병증으로 사망하였으며 55.7%는 암의 진행으로 사망하였다고 보고하였다. 이 종양의 치료는 aggressive multidisciplinary approach로 해야 한다. 즉 철저히 절개후 항암 화학요법을 시행한다. 이때 방사선 치료는 선택된 환자에서 거대 종양종괴를 조절하기위해 사용하여 효과를 얻을수 있다. 그러나 Jonathan은⁶) 중격동 내배엽동종의 치료에 있어 방사선 치료의 효과는 거의 없는 것으로 보고하였다.

수술전후 항암 화학요법이 적용된다. Angus는³) Actinomycin D, Cyclophosphamide, Vincristine으로 예후가 개선되었다 했으며 Thomas는¹⁵) Cisplatin, Vinblastin, Doxorubicin HCL(Adriamycin), Bleomycin으로 치료하여 전이성 내배엽동종에서 좋은 효과를 보았다고 보고하였다. Hong은¹⁵) 젊은 성인 남자의 후복벽에 발생된 원발성 성선의 난황난종을 Cyclophosphamide, Vinblastin, Bleomycin, Cis-diamminedichloroplatinum, Actinomy-D, Chlorambucil을 사용하여 치료하여 종양의 부분적 완해와 함께 생존기간이 연장되었다고 보고하였다. Heinsworth는 Cisplatin을 기초로한 Cisplatin, Vinblastin, Bleomycin(PVB)을 사용한후 50%에서 종양이 축소되었다고 보고하였다. Vogelzang은¹⁹) CEBA(Cisplatin, Ectoposide, Bleomycin, Doxorubicin(Adriamycin))과 철저한 종양절개수술로 치료한경우 5명의 환자중 4명에서 완전치료를 얻었다고 보고하였다. 본 환자의 경우 Lanzkowsky가²⁰) 발표한 항암 화학요법치료 예정표에 따라 Vinblastin, Bleomycin, Cisplatin을 3주 간격으로 6cycle 후에 Cyclopho-

sphamide, Adriamycin, VP-16, Actinomycin D로 치료할 예정이다.

Volgelzang은¹⁹⁾ 내배엽동증 성분이있는 종격동 배세포종의 치료에 있어서 시험적인 치료지침을 제시하였다.

첫째 : Cisplatin, Ectoposide, Bleomycin 등 기타 약제로 치료하는 것은 병리학적 진단을 얻고 임상단계가 결정된후 시작하여야 한다.

둘째 : 항암 화학요법은 환자 상태에 따라 3내지 4주 간격으로 시행하여야만 하며 알파 태아단백과 인체 용모막 고나도트로핀은 2내지 4주 간격으로 측정하여야 한다.

셋째 : 종양표지의 부분적 혹은 완전한 정상과 종양 크기의 감소후 절제수술을 시행하여야 한다. 종양표지의 지속적인 증가가 있다 하더라도 절제수술을 못하는 것은 아니다.

넷째 : 보이는 모든 종양은 제거되어야 하나 폐절제술을 포함한 근치적 절제 수술이(radical cytoreductive surgery)이 꼭 필요한 것은 아니다.

다섯째 : 만일 병리조직에 종양이 없고 괴사 조직액에 알파 태아단백이나 인체 용모막 고나도트로핀이 없다면 더 이상의 항암 화학요법은 필요치 않다.

한편으로 AFP와 HCG가 조직액에서 검출되거나 병리학적으로 종양세포가 확인된다면 CEBA치료를 더 시행하여야 한다.

여섯째 : 누적된 골수독의 억제때문에 치료후기의 독성증상은 우려할만하고 특별한 주의를 요한다. 고환암에서 유지치료(maintenance therapy)가 필요없는 것과 같이 이러한 환자의 치료에 있어서 유지치료는 필요없다.

결 론

본 순천향대학병원 흉부외과학 교실에서는 매우 드문 형태의 종격동 종양중의 하나인 내배엽 동종환자의 1례를 치험하였다. 완전절제후 Cisplatin, Vinblastin, Bleomycin으로 3주간격으로 6cycle후 Cyclophosphamide, Adriamycin, VP-16, Actinomycin D로 치료중이며 AFP로 추적 관찰중이다.

REFERENCES

1. Telium G : *Endodermal sinus tumors of the ovary and testis. Cancer* 12 : 1092-1 105, 1959
2. Goerge P, Charles B.W. : *Endodermal sinus tumor of the pineal region. Cancer* 38 : 24 89-2493, 1976
3. Angus, Juckes, Murray M.Fraser, and Derrick Dexter : *Endodermal sinus(yolk sac)tumors in infants and children. Journal of pediatric surgery* 14 : 520, 1979
4. J.C. Vuletin, Yale Rosen, David J Brigati and anatole Gourin : *Endodermal sinus tumor of the mediastinum. Ultrastructural study. Chest* 72 : 112-114, 1977
5. Troung LD, Harris L, Mattioli C et al : *Endodermal sinus tumor of the mediastinum. A report of seven cases and review of the literature. Cancer* 58 : 730-739, 1986
6. Sham JST, Fu KH, Chiu CSW et al : *Experience with the management of primary endodermal sinus tumor of the mediastinum. Cancer* 64 : 756-761, 1989
7. Schiller W : *Mesonephroma ovari. Am J Cancer* 35 : 1-21, 1931
8. Kuzur ME, Cobleigh MA, Greco FA et al : *Endodermal sinus tumor of the mediastinum. Cancer* 50 : 766-774, 1982
9. De Smet AA, Silver TM, Hart WR : *Endodermal sinus tumor of the anterior mediastinum. Sourthern Medical Journal* 70 : 757-758, 1977
10. Burt ME, Javadpour N : *Germ cell tumors in patients with apprently normal testes. Cancer* 47 : 1911, 1981
11. Tsuchida Y, Endo Y, Saito S et al : *Evaluation of alpha-feto protein in early infancy. J Pediatr Surg* 13 : 155-162, 1978
12. Talerma A, Haije WG, Baggerman L : *Serum alpha-fetoprotein(AFP) in patients with germ cell tumors of the gonads and extragonadal sites. Cancer* 46 : 380-386, 1980
13. Economou JS, Yrump DI, Holmes EC, Eggleston JE : *Management of primary germ cell tumors of the mediastinum. J Thorac Cardiovasc Surg* 83 : 643-649, 1982

14. Parker D, Holford CP, Begent RHJ et al : *Effective treatment for malignant mediastinal teratoma. Thorax 38 : 897–902, 1983*
15. Hong WK, Bhutani R, Gerzof SG, Doos WG : *Chemotherapy for primary retroperitoneal yolk sac tumor. Report of a case. Cancer 47 : 19–21, 1981*
16. Kurman RJ, Norris HJ : *Endodermal sinus tumor of the ovary. A clinical and pathologic analysis of 71 cases. Cancer 38 : 2404–2419, 1976*
17. Jimerson GK, Woodruff JD : *Ovarian extra-embryonal teratoma, endodermal sinus tumor. Am J Obstet Gynecol 127 : 73–79, 1977*
18. Thomas WJ, Kelleher JF et al : *Successful treatment of metastatic extra gonadal endodermal sinus(Yolk sac) tumor in childhood. Cancer 48 : 2371–2374, 1981*
19. Volgelzang NJ, Anderson RW, Kennedy BJ : *Successful treatment of mediastinal germ cell tumor, endodermal sinus tumor. Chest 88 : 64–69, 1985*
20. Lanzkowsky P : *Manual of pediatric hematology and oncology. Churchill Livingstone 387 : 405, 1989*