

다발성 전이를 동반한 설암 환자의 골격근전리와 β -HCG 상승 1예

성균관대학교 의과대학 삼성서울병원 내과

함준수 · 황금빛 · 황수빈 · 정숙현 · 이지윤 · 이세훈 · 박근칠

Skeletal Muscle Metastasis and Elevated β -HCG Level Secondary to Tongue Cancer: a Case Report and Review of Literature

Jun Soo Ham, Keum Bit Hwang, Subin Hwang, Suk Hyeon Jeong, Ji Yun Lee, Se-Hoon Lee, and Keunchil Park

Department of Internal Medicine, Samsung Medical Center, Sungkyunkwan University School of Medicine, Seoul, Korea

Metastases to skeletal muscle and paraneoplastic syndromes involving β -human chorionic gonadotropin (HCG) production are an extremely rare manifestation of head and neck squamous cell carcinoma. We report a patient with a β -HCG-secreting squamous cell carcinoma of the tongue with diffuse metastases involving skeletal muscle. A 47 year old female, who was being treated heavily with palliative chemotherapy for metastatic tongue cancer, was admitted with a palpable thigh mass and pain. A magnetic resonance image showed an intramuscular metastasis in the thigh. Ultrasound-guided biopsy of the thigh mass confirmed metastatic squamous cell carcinoma. She was scheduled for enrollment into a clinical trial; however, a positive serum β -HCG test was noticed. There was no evidence of pregnancy or a trophoblastic or non-trophoblastic tumor secreting β -HCG. Finally, she was revealed to have a paraneoplastic syndrome with diffuse metastases and was ultimately referred for palliative care. We review the literature of previously reported cases of an increase of β -HCG in patients with head and neck cancer. (Korean J Med 2015;89:719-722)

Keywords: Tongue neoplasms; Head and neck neoplasms; Chorionic gonadotropin, beta Subunit, Human; Muscle, Skeletal

서론

보고에 따라 유병률의 차이는 있으나 두경부암의 흔한 전이 부위는 거의 모든 보고에서 폐, 뼈, 간 순이다[1]. 드물게 연부조직의 원격 전이가 보고되며, 문헌에 따라 다르지만 2-5% 정도로 보고된다. 하지만 두경부 편평상피세포암에서의 골격 근육 조직으로의 원격 전이는 아주 드물어 몇 건의

케이스 보고가 있으며[2,3], 국내에서 보고된 바는 없다.

한편, 사람용모성성선자극호르몬(human chorionic gonadotropin, HCG)은 임신 여부 확인을 위해 널리 사용되는 표지자이다. 보통 종양이 뼈나 유방, 위, 폐 조직을 침범하는 경우에 부종양증후군으로서 β -HCG의 상승을 보이는 것으로 보고된 바 있으나[4], 두경부암에서 β -HCG의 상승이 보고된 바는 드물다. β -HCG가 상승된 두경부암에 대하여는 세 건의 증

Received: 2015. 4. 28

Revised: 2015. 5. 28

Accepted: 2015. 7. 3

Correspondence to Keunchil Park, M.D., Ph.D.

Department of Internal Medicine, Samsung Medical Center, Sungkyunkwan University School of Medicine, 81 Irwon-ro, Gangnam-gu, Seoul 06351, Korea

Tel: +82-2-3410-3450, Fax: +82-2-3410-1754, E-mail: kpark@skku.edu

Copyright © 2015 The Korean Association of Internal Medicine

This is an Open Access article distributed under the terms of the Creative Commons Attribution Non-Commercial License (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc/3.0/>) which permits unrestricted noncommercial use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original work is properly cited.

례 보고가 있었으며(남자 2예, 여자 1예) [5-7], β -HCG 상승을 보이는 여자 두경부암 환자는 2010년에 Turner 등[7]에 의해 처음으로 보고된 바 있다. 국내에서는 β -HCG의 상승을 동반한 두경부암에 대한 보고가 없다.

저자들은 설암으로 치료하던 47세 여자 환자에서 우측 하지에 만져지는 종양으로 시행한 조직검사상 설암의 말초 골격 근육으로의 원격 전이가 확인되었고, 이후 추적관찰하던 중 시행한 검사상 β -HCG의 상승을 보이는 증례를 경험했기에 보고하는 바이다. 더불어 현재까지 보고된 두경부 편평상피세포암에서의 β -HCG 상승을 보이는 증례들을 고찰하여 정리했다.

증 례

환 자: 47세 여자

주 소: 우측 하지의 위약감과 저린감

현병력: 2년 전 혀(tongue)의 편평상피세포암(squamous cell carcinoma) 진단 후 부분적 설절제술 및 좌측 보존적 근치 경부 청소술 시행 후 혀 및 경부림프절 부위 보조적 방사선 치료(66 Gy/33 fractions)를 시행하였다. 추적관찰하던 중 1년 전 폐전이가 진단되어 5-fluorouracil + cisplatin 항암 치료 2주기를 시행하였으나 암의 진행소견을 보였다. 이에 매주 cetuximab과 BYL719 (phosphoinositide 3-kinase inhibitor)로 치료하는 임상연구에 참여하여 치료받으며 부분 반응을 보였으나 25주간 치료 끝에 암의 진행소견을 보였다. 수개월 전부터 우측 대퇴부 하부에 종양이 만져지기 시작하였고 그 크기가

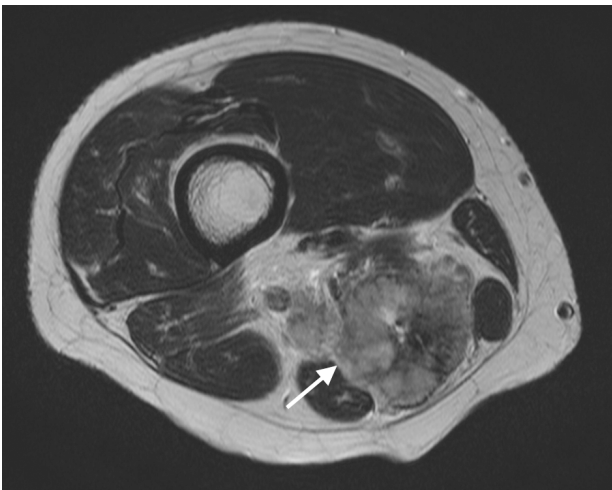


Figure 1. T2 axial pre-gadolinium magnetic resonance image demonstrating huge metastatic lesion (arrow) in the right semimembranosus muscle.

증가하여 초음파 및 자기공명영상(magnetic resonance imaging, MRI) 검사를 시행하였고, 출혈과 괴사를 동반한 우측 반막모양근(semimembranosus muscle)의 비균일(heterogenous) 종괴 소견을 보여(Fig. 1). 조직검사를 시행한 결과 전이성 편평상피세포암의 소견을 보였다. 이에 해당 부위 방사선 치료를 시행하였고(20 Gy/5 fractions), 이후 전이성 폐 병변의 악화 소견을 보이고 1개월에 걸쳐서 우측 하지의 위약감과 저린감 증상이 진행되어 입원하였다.

과거력: 설암 외에 특이 과거력은 없었다.

가족력 및 사회력: 특이사항은 없었다.

계통적 문진: 전신쇠약감 및 호흡곤란을 호소하고 있었다.

진찰 소견: 입원 당시 혈압 126/64 mmHg, 심박동수 106회/분, 호흡수 22회/분, 체온 37.5°C였으며 의식은 명료했고 안구운동, 대광반사는 정상이었다. 결막은 창백했고 공막에 황달 소견은 없었다. 흉부 청진상 심잡음이나 수포음은 들리지 않았고 복부에 만져지는 종괴는 없었다. 우측 대퇴부 하부에 종양이 여전히 만져졌으며 우측 하지의 근력감소 소견이 보였다. 우측 하지의 전반적인 위약감으로 근력 평가상 grade 4 소견을 보였으며, 발목의 뒤굽힘(ankle dorsiflexion)은 전혀 수행되지 않았다. 우측 하지 외측으로 만지는 감각을 전혀 느끼지 못하였으며, 하지의 부종은 관찰되지 않았다.

검사 소견: 말초혈액 검사에서 백혈구 $17,210/\text{mm}^3$, 혈색소 7.2 g/dL, 혈소판 $713,000/\text{mm}^3$ 였다. 혈청 생화학 검사에서 BUN 16.2 mg/dL, 크레아티닌 0.67 mg/dL, AST 24 IU/L, ALT 27 IU/L, alkaline phosphatase 159 IU/L, 총빌리루빈 0.3 mg/dL, 총 단백질 6.1 g/dL, 알부민 2.9 g/dL, 총 콜레스테롤 117 mg/dL였다. 혈청 전해질 검사에서 포타슘 4.6 mmol/L, 칼슘 15.2 mg/dL였다. 혈청 β -HCG 76.3 mIU/mL, 소변 HCG 정성검사서 week-positive였다. 항암 치료 중이었던 9개월 전부터 1-3개월 간격으로 시행한 혈청 HCG 검사에서는 모두 2.0 mIU/mL로 참고치 미만으로 보고되었다.

치료 및 경과: 추적 하지 자기공명영상(MRI) 검사상 반막모양근(semimembranosus muscle)의 전이성 종양의 크기가 증가하였고, 원위 대퇴부 신경혈관다발의 침범을 동반하였으며, 대퇴부의 피하 부종 악화소견을 보였다. 수술적 치료를 고려하였으나, 수술 후 신경손상 가능성이 커져 수술은 진행하지 않았고, 다시 같은 부위에 시행하는 방사선 치료는 효과를 보기 어렵다고 판단하여 immune checkpoint inhibitor 임상시험 참여를 계획하였다. 그러나 임상연구에 등록하기 전 임신 가능성 및 부인과적 종양을 배제하기 위하여 시행한 혈청 β -HCG 및 소변 β -HCG 검사에서 양성을 보였다. 임신

가능성은 없었고 골반초음파 포함 산부인과 검진을 통해서 부인과적 종양을 배제할 수 있었다. 종양 평가를 위해 시행한 복부 및 흉부 컴퓨터단층촬영(computed tomography)에서 기존의 폐전이와 함께 흉막의 파종 소견 및 T4와 T5 척추의 뼈전이 소견 등 전이성 설암의 악화소견을 보였다. 이에 자궁 내 혹은 자궁 외 임신이 아닌 다발성 전이를 동반한 설암의 부종양 증후군(paraneoplastic syndrome)에 의한 β -HCG 상승으로 판단하여 임상연구 진행 후 퇴원하였다. 환자는 퇴원 후 2주 뒤, 질병 진행으로 기인한 호흡부전으로 응급실 내원하였고, 기도 삽관 및 인공호흡기 치료를 받았으나 호전을 기대하기 어려운 상태로 2차 병원으로 전원되었다.

고 찰

본 증례는 설암으로 수술 및 방사선 치료, 항암 치료를 하던 중 우측 하지의 만져지는 종양이 있어 조직검사 결과 두경부 편평상피세포암의 전이로 확인된 경우이다. 항암 치료 중에도 외래에서 반복적으로 시행한 β -HCG 수치는 음성이었으나, 항암 치료 중에도 질병이 진행하고 말초 근육으로의 원격 전이가 발견되는 상황에서 추적검사로 시행한 β -HCG의 상승 소견을 보였다.

일반적으로 암의 골격 근육으로의 원격 전이는 매우 드물다. 두경부암 중에서 골격 근육으로의 전이가 보고된 바로는 식도암[8] 및 갑상선암[9]에서 각각 1예, 설암[2,3]에서 2예 보고된 바가 있다. 흔하게 발생하는 전이 부위가 아니기 때문에 간과하기 쉬운데, 종양이 통증 및 신경학적 증상을 유발할 수 있고 삶의 질을 현격히 저하시킬 수 있기 때문에 두

경부 편평상피세포암이 있는 환자에서 골격근의 이상 증상이 있다면 전이 여부를 꼭 확인해야 한다.

두경부 편평상피세포암에서 β -HCG의 상승을 보이는 부종양증후군의 발생은 매우 드물지만, 이전에 보고된 바에 의하면 두경부암에서 부종양증후군으로서 β -HCG의 상승을 동반할 경우 암의 진행속도가 빠르고 예후가 좋지 않았다[5-7]. 두경부 편평상피세포암에서 β -HCG를 발현하는 세포에 대한 면역형광염색을 시행한 연구에서 암세포의 분화도가 나쁠수록 β -HCG 염색의 양성 발현율이 상승하는 것으로 보고되어 있어, β -HCG의 상승이 좋지 않은 예후와 연관이 있을 것으로 여겨진다[10].

두경부 편평상피세포암에서 β -HCG의 상승이 보고되었던 이전 증례보고에 대하여 정리하였다(Table 1). 모든 증례보고에서 다발성의 원격 전이와 나쁜 예후를 보였고, HCG의 상승소견을 보인 시점으로부터 수개월 정도의 생존기간을 보였다. Scholl 등[5]의 증례보고에서는 좌측 상악골(maxilla)의 편평상피세포암에 대하여 수술 후 방사선 치료 완료 4주 후에 β -HCG 상승 소견을 보였고, 양측 유방의 종대 및 압통을 동반하였다. 항암약물 치료를 시행했음에도 다발성 원격 전이가 진행하여 초치료로부터 1년 이내에 사망하였다. Hofmann 등[6]의 증례보고에서는 편도(tonsil)의 편평상피세포암에 대하여 수술 및 항암화학방사선 치료 시행 13개월 후 복통이 발생하였고 후복막강 림프절로의 전이 및 β -HCG 상승 소견을 보였다. 2주기의 항암약물 치료를 시행하였으나 알코올 섭취와 관련된 흡인성 폐렴으로 사망하였고, 사망 후 검사 결과 폐와 간의 전이를 동반하였다. Turner 등[7]의 증례보고에서는 2개월 간의 가슴, 등, 사지의 피하 종괴를 주소로 내

Table 1. Clinical characteristics and outcomes of patients with head and neck cancer and an elevated β -human chorionic gonadotropin (β -HCG) level

	Age	Sex	β -HCG (mIU/mL)	Primary sites	Initial staging	Sites of metastasis	Survival from time of relapse or when initial diagnosis was made due to an increase in β -HCG
Case	47	F	76	Tongue base	T1N2bM0 (IVA)	Lung, bone, and thigh muscle	About 2 months
Scholl, et al. [5]	47	M	92,400	Maxillary alveolus	T4N1M0 (IVA)	Axillary node, lung, liver, spleen, brain	Less than 1 year
Hofmann, et al. [6]	58	M	4,405	Tonsil	T3N0M0 (III)	Retroperitoneum, lung, liver	About 2 months
Turner, et al. [7]	34	F	145	Tongue base	T3N2cM1 (IVC)	Subcutaneous nodules in trunk and extremities, mediastinum, brain	4 months (from initial diagnosis)

F, female; M, male.

원하였을 때 이미 원격 전이를 동반한 혀(tongue)의 편평상피세포암 소견이었으며 β -HCG의 상승을 동반하였다. Turner 등[7]의 증례의 경우 34세 여성으로, β -HCG가 상승된 최초의 여성 환자에서의 보고였고, 가임기 여성으로 임신을 배제하기 위해 초음파 등의 산부인과 검진을 필요로 하였다.

이전에 보고된 모든 증례보고에서는 수술 후 재발하거나 첫 진단 시에 다발성 전이를 동반한 시점에서 시행한 β -HCG 검사 양성 소견을 보였으나, 추적관찰 중 음성에서 양성으로 전환된 증례가 보고된 적은 없었다. 본 증례의 경우에는 수술 후 외래 추적관찰 중에 정기적으로 시행한 혈청 HCG 검사에서 음성을 보였으나 추적 검사에서 양성으로 전환됨과 동시에 임상적으로 암의 원격 전이를 동반한 질병 악화소견을 보였고, 방사선 치료 및 항암약물 치료에도 불구하고 치료에 반응하지 않아 나쁜 예후를 보였다.

지금까지의 증례보고를 종합해보면 β -HCG의 상승을 보인 두경부 편평상피세포암 환자에서는 다발성 원격 전이를 동반하였고 그 예후가 매우 불량하였다. 하지만 HCG의 상승을 보이는 경우가 아주 드물어서 예후인자로서의 역할이 있을 것인지에 대하여 결론지를 수가 없다. 본 증례에서와 같이 수술 및 방사선 치료 후 항암약물 치료를 하는 중에 상승하는 β -HCG의 경우 새로운 부위로의 전이가 발견되고 나쁜 예후와 연관되는 등 추적관찰 중의 선별 검사로서의 역할이 있을 수 있겠으나, 이에 대해서는 추가적인 연구가 필요하겠다. 특히, 여자 환자에서 상승하는 경우 임신의 가능성을 감별하여야 하기 때문에 부종양증후군으로 β -HCG가 상승할 수 있음을 염두에 두어야 하겠다.

요 약

저자들은 설암 환자에서 말초 골격 근육으로의 전이 소견을 보이면서 혈청 β -HCG 검사가 음성에서 양성으로 전환된 증례를 경험했다. 이전 보고에 따르면 β -HCG의 상승을 보일 경우 그 예후는 아주 불량하며, 본 증례에서도 예후가 불량하였다. 두경부 편평상피세포암에서 근육이나 연부 조직의 통증, 저린감 등 이상 증상을 호소한다면 전이 여부를 항상 고려해야 하며, 이러한 환자에서 β -HCG의 상승을 보인다면

임신의 가능성을 배제한 후에 좋지 않은 예후에 대해 인지하고 치료를 계획하여야 하겠다.

중심 단어: 혀 종양, 두경부 종양, 사람융모성성선자극호르몬, 베타 소단위, 골격근

REFERENCES

1. Kowalski LP, Carvalho AL, Martins Priante AV, Magrin J. Predictive factors for distant metastasis from oral and oropharyngeal squamous cell carcinoma. *Oral Oncol* 2005;41:534-541.
2. Yurut-Caloglu V, Caloglu M, Oz-Puyan F, et al. An unusual metastatic site of tongue carcinoma: shoulder muscles. *Auris Nasus Larynx* 2008;35:443-446.
3. Smeets R, Grosjean MB, Heiland M, Riediger D, Maciejewski O. Distant metastases of a squamous cell carcinoma of the tongue in peripheral skeletal muscles and adjacent soft tissues. *Head Face Med* 2008;4:7.
4. Marcillac I, Troalen F, Bidart JM, et al. Free human chorionic gonadotropin beta subunit in gonadal and nongonadal neoplasms. *Cancer Res* 1992;52:3901-3907.
5. Scholl PD, Jurco S, Austin JR. Ectopic production of beta-HCG by a maxillary squamous cell carcinoma. *Head Neck* 1997;19:701-705.
6. Hofmann U, O'Connor JP, Biyani CS, Harnden P, Selby P, Weston PM. Retroperitoneal metastatic squamous cell carcinoma of the tonsil (with elevated beta human chorionic gonadotrophin): a misdiagnosis as extra-gonadal germ cell tumour. *J Laryngol Otol* 2006;120:885-887.
7. Turner JH, Ross H, Richmon J. Secretion of beta-HCG from squamous cell carcinomas of the head and neck. *Otolaryngol Head Neck Surg* 2010;143:169-170.
8. Heyer CM, Rduch GJ, Zgoura P, Stachetzki U, Voigt E, Nicolas V. Metastasis to skeletal muscle from esophageal adenocarcinoma. *Scand J Gastroenterol* 2005;40:1000-1004.
9. Pucci A, Suppo M, Lucchesi G, et al. Papillary thyroid carcinoma presenting as a solitary soft tissue arm metastasis in an elderly hyperthyroid patient. Case report and review of the literature. *Virchows Arch* 2006;448:857-861.
10. Bhalang K, Kafrawy AH, Miles DA. Immunohistochemical study of the expression of human chorionic gonadotropin-beta in oral squamous cell carcinoma. *Cancer* 1999;85:757-762.