

## 비소세포폐암의 난소전이 환자에서 Erlotinib을 사용한 치료

정익주, 임승택, 최연석, 장태수, 오선희, 이주아, 조도연  
건양대학교 의과대학 내과학교실

## Ovarian Metastasis from Non-Small Cell Lung Cancer Responding to Erlotinib

Ik Ju Jung, Seung Taek Lim, Yeon Seok Choi, Tae Soo Jang, Sun Hee Oh, Joo Ah Lee, Do Yeun Cho  
Department of Internal Medicine, Konyang University College of Medicine, Daejeon, Korea

Ovarian cancer is generally primary cancer and less frequently originates from metastasis from non-gynecological cancer. Ovarian metastasis from lung cancer represents only 2~4% of all ovarian metastatic cancers. We report a case of ovarian metastasis of non-small cell lung cancer with epidermal growth factor receptor mutation. The patient underwent cytoreductive surgery for the ovarian mass and erlotinib therapy for the metastatic lung cancer. Erlotinib therapy markedly decreased the size of lung mass. (Ewha Med J 2015;38(1):46-49)

Received August 15, 2014  
Accepted September 26, 2014

## Corresponding author

Do Yeun Cho  
Department of Internal Medicine,  
Konyang University College of Medicine,  
158 Gwanjeodong-ro, Seo-gu, Daejeon 302-718, Korea  
Tel: 82-42-600-9102, Fax: 82-42-600-9092  
E-mail: dycho@kyuh.ac.kr

## Key Words

Non-small cell lung cancer; Metastasis;  
Erlotinib

## 서 론

난소종괴는 원발암인 경우가 대부분이며 부인암 이외의 원발암으로부터의 전이는 흔하지 않다. 난소전이암은 난소암 중 6~22% 정도로 보고되며, 대부분은 위장관암에서 기원한다. 폐암에서 기원하는 하는 경우는 전체 난소전이암 중 2~4% 정도를 차지한다 [1]. 원발암과 전이암에서 치료, 예후에 있어서 큰 차이가 있기 때문에 정확한 감별진단이 중요하다.

폐암은 우리나라뿐 아니라 전 세계적으로 암사망률의 1위를 차지하고 있다. 비소세포폐암 중 1/3에서는 진단시에 전이성 병기로 발견되며, 이런 경우 중앙 생존기간은 4~5개월이다. 뇌, 골, 골수, 간, 부신 등을 잘 침범하지만 이론적으로는 모든 장기를 침범

할 수 있어 폐암 진단시 전이에 대한 평가가 꼭 필요하다[2].

전이성 폐암환자에서 수행도가 좋은 경우에 삶의 질 및 생존율 향상을 위해 완화화학요법을 시행한다. 백금 근간의 화학요법을 시행하여 1년 생존율은 향상되었으나 중앙 생존율은 아직까지도 10개월에 불과하다[3]. 최근 암 치료에 있어 분자표적치료제가 많이 사용되며, 비소세포폐암에서는 표피성장인자수용체가 중요한 신호전달경로로 밝혀져 표피성장인자수용체 티로신인산화효소 억제제(Epidermal growth factor receptor-tyrosine kinase inhibitor, EGFR-TKI)가 널리 이용되고 있다. 이 약제들은 표피성장인자수용체 돌연변이가 있거나 특정 임상양상을 가지는 환자들에게 효과적이다[4].

본 저자는 원발폐암 및 난소전이암 환자에서 표피성장인자수용

체 돌연변이 양성인 선암종이 확인되어 티로신인산화효소억제제 치료 후 효과가 있었던 증례를 경험하였기에 보고한다.

### 증례

40세 여환은 복부팽만, 복부불편감, 경구섭취불량을 주증상으로 내원하였으며 내원당시 호흡곤란, 흉부불편감도 함께 호소하였다. 특이 과거력은 없었으며 비흡연자이었다. 이학적 검사에서 활력징후는 안정적이었고 복부압통, 반동압통은 없었으나 복부팽만이 관찰되었다. 흉부청진에서 심음은 정상이었으며 우하폐야의 호흡음이 감소되어 있었다.

혈액검사에서는 특이소견 보이지 않았으며 복부 및 골반컴퓨터 단층촬영술과 골반자기공명영상을 시행한 결과 14.7×13.4 cm 크기의 오른쪽 난소종괴, 3.6×2.1 cm 크기의 왼쪽 난소종괴, 그리고 복막암종증이 관찰되었다(Fig. 1). 흉부컴퓨터단층촬영술에

서는 10×6 cm 크기의 좌상폐종괴가 관찰되었고 오른쪽 폐에서는 다발성의 종괴 및 대량흉수가 관찰되었다(Fig. 2).

영상검사에서 확인된 폐종괴, 난소종괴에 대해 추가적인 검사를 시행하였다. 암표지자검사에서 AFP 2.85 ng/mL (0~8.5 ng/mL)로 정상 범위였으며 CEA 76.84 ng/mL (0~3 ng/mL), CA 19-9 56.5 U/mL (<37 U/mL), CA 125 1969.3 U/mL (<35 U/mL)로 증가되었다. 기관지경술에서 좌상폐에 덩이모양종괴가 보여 조직검사를 시행하였으며 선암종이 확인되었다. 면역조직화학검사 결과 CK7 양성, TTF-1 양성, WT-1 음성으로 원발폐암으로 진단하였다. 난소종괴의 경우 조직검사를 진행하지 않았는데 암표지자검사는 원발암과 전이암을 감별하는 데 특이적이지 않았다. 따라서 원발폐암에 의한 난소전이암일 가능성과 폐암, 난소암 모두 원발암일 가능성을 고려하였다. 그러나 난소종괴의 경우 원발암의 빈도가 높고 원발폐암에서의 난소전이는 매우 드물기 때문에 두종괴 모두 원발암일 가능성이 더 높다고 사료되었다.



Fig. 1. Abdomen and pelvis computed tomography. A 14.7×13.4 cm sized huge tumor of right ovary and peritoneal carcinomatosis are noted.



Fig. 2. Chest computed tomography. It reveals a 10×6 cm sized huge mass in left upper lung and massive right sided pleural effusion.

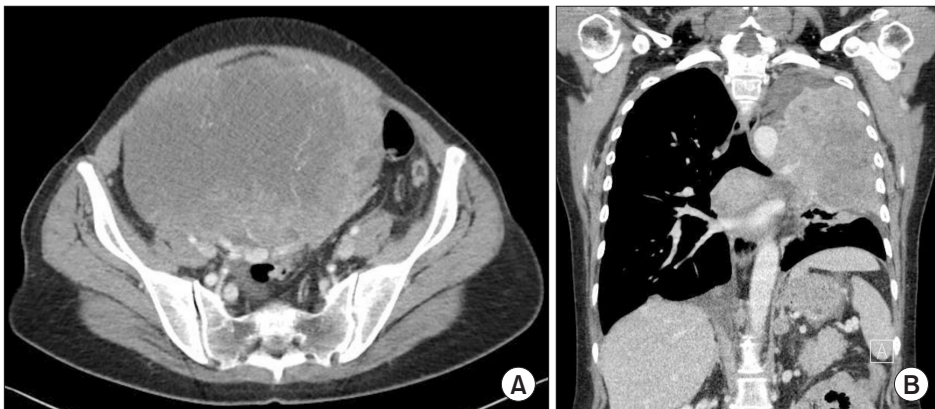


Fig. 3. Images taken after 2 cycles of gemcitabine with carboplatin chemotherapy. (A) Abdomen and pelvis computed tomography (CT) reveals increasing the size of left ovarian mass (20×14.5 cm). (B) Chest CT reveals increasing the size of left upper lung mass (12×8.2 cm).

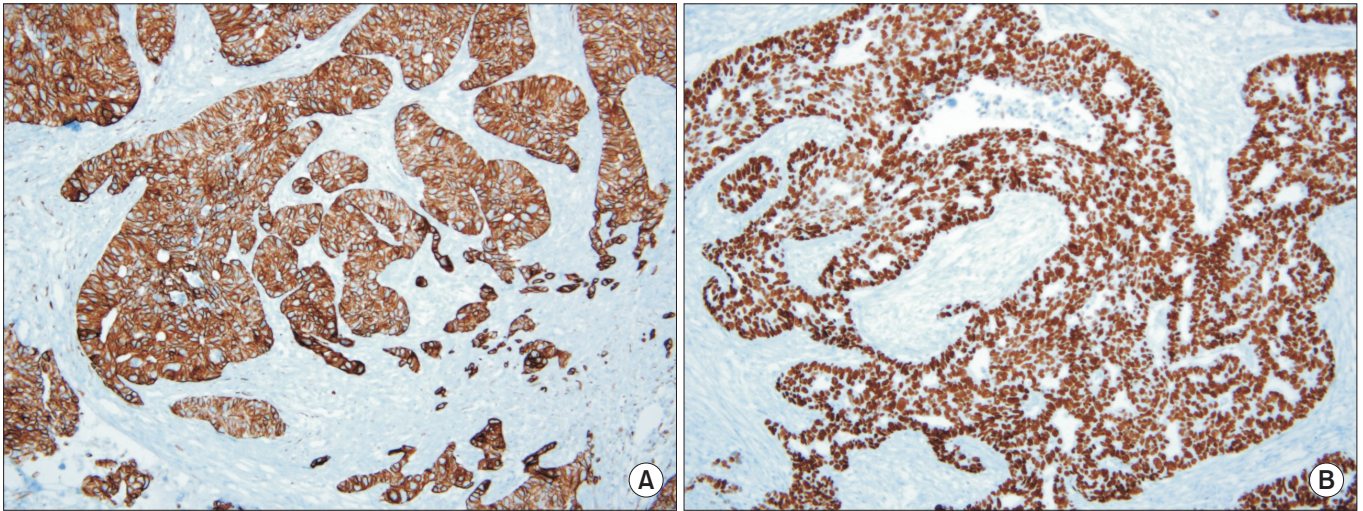


Fig. 4. Immunohistochemical staining of the left ovary. (A) Cytokeratin-7 staining reveals strong reactivity ( $\times 100$ ). (B) Thyroid transcription factor-1 staining reveals strong reactivity ( $\times 100$ ).

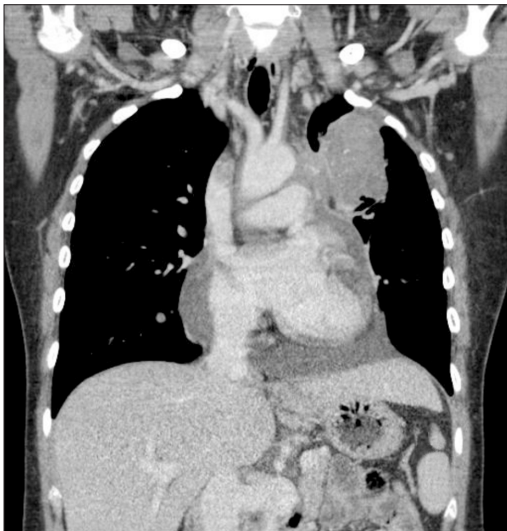


Fig. 5. Chest CT after erlotinib chemotherapy. It reveals a marked decrease in the size of the left upper lung mass (4.2 $\times$ 3.7 cm).

선행화학요법 후 난소종괴의 종양감축술 및 조직학적 진단을 계획하였다. 원발폐암에서 전이된 난소암일 경우 및 다발성 원발성 악성종양인 두 경우에서 모두 효과적인 gemcitabine+carboplatin 화학요법을 2회 시행하였다. 반응평가를 위한 복부, 골반 및 흉부컴퓨터단층촬영술에서 난소종괴(20 $\times$ 14.5 cm)와 폐종괴(12 $\times$ 8.2 cm)의 크기가 모두 증가하여 진행성질환(progressive disease)으로 판단하였다(Fig. 3). 난소종괴의 크기 증가로 환자의 복부불편감이 악화되어 추가 화학요법 시행 전, 종양감축술을 시행하였다. 우측 난소난관절제술 및 종괴절제술을 시행하였으며

병리조직검사에서 선암종이 확인되었다. 면역조직화학검사 결과 CK7 양성, TTF-1 양성, WT-1 음성, CK20 음성으로 원발폐암에 의한 난소전이암을 진단하였다(Fig. 4). 돌연변이검사 결과 표피성장인자수용체 돌연변이가 발견되었고 K-RAS 돌연변이는 발견되지 않아 표피성장인자수용체 티로신인산화소억제제인 erlotinib을 사용하였다. 2달간 erlotinib을 하루에 150 mg씩 투여 후 흉부컴퓨터단층촬영술을 시행하였으며 폐종괴의 크기(4.2 $\times$ 3.7 cm)가 확연히 감소한 것을 확인하였다(Fig. 5). 4달간 erlotinib을 투여하면서 별다른 합병증 없이 경과관찰 중이다.

## 고 찰

난소전이암은 흔하지 않으며 난소암 중 6~22% 정도로 보고되고 있다. 위장관암, 유방암에서 기원하는 경우가 흔하나 지역에 따라 발생빈도가 다르다. 폐암에서 기원하는 경우는 난소전이암 중 2~4% 정도로 발생빈도는 낮으나 꾸준히 보고되고 있다[1].

5년 생존율은 원발난소암이 난소전이암보다 높으며 원발암에서는 난소절제술의 생존효과가 증명 되었으나 전이암에서는 난소절제술의 생존효과가 제한적이라고 보고되고 있다[5]. 원발암과 전이암은 치료 및 예후가 매우 다르므로 감별진단이 중요하다.

감별진단을 위해 초음파, 컴퓨터단층촬영술, 골반자기공명영상 등의 영상기법들이 시행되며 양측성, 다결절성인 경우 전이암을 시사한다. 이 외에도 병기가 높거나 다발성 복막 침범, 후복막림프절 침범 등에서 전이암을 의심할 수 있다[1]. 하지만 영상기법을 이용하여도 원발난소암과 난소전이암의 수술 전 감별은 매우 어려우며 감별을 위한 가장 정확한 방법은 조직검사이지만 암세포

의 파종 가능성 때문에 제한적으로 사용된다. 대부분의 환자에서 난소암으로 인한 종괴효과를 감소시키고 조직학적 확진을 위하여 진단적 개복술을 시행한다[6].

최근 원발암과 전이암의 진단에 있어 면역조직화학검사가 널리 사용되고 있으며 감별진단에 중요한 역할을 한다. 특히 CK7과 CK20이 많이 사용되는데 CK7은 폐, 난소, 자궁내막, 유방에서 발견되며 CK20은 위장관상피, 요로상피, 메르켈세포에서 발견된다. 또한 난소암에서는 WT-1, 폐암에서는 TTF-1이 조직표지자로 사용된다[7]. 본 증례에서도 난소종괴의 감별진단 및 종괴효과로 인한 증상의 완화를 목적으로 종양감축술 및 면역조직화학검사를 시행하였다. 검사 결과 CK7 양성, TTF-1 양성, WT-1 음성, CK20 음성으로 원발폐암에 의한 난소전이암을 진단하였다.

폐암은 우리나라뿐 아니라 전 세계적으로 암사망률의 1위를 차지하고 있으며 비소세포폐암이 전체 폐암의 80%를 차지한다. 비소세포폐암 환자 중 일부에서만 수술로 완치를 기대할 수 있고 1/3에서는 진단시에 전이성 병기로 발견된다. 이론적으로는 모든 장기를 침범할 수 있으나 뇌, 골, 골수, 간, 부신 등을 잘 침범하며 난소를 침범하는 경우는 매우 드문 것으로 알려져 있다. 이런 경우 중앙 생존율은 4~5개월이며 전이성 병기의 환자에서 표준 1차 화학요법은 백금 근간의 화학 요법과 gemcitamine, docetaxel, vinorelbine 또는 irinotecan과의 병용요법이다. 하지만 이러한 치료에도 중앙 생존율은 아직까지도 10개월에 불과하다[1,2,3,8].

최근 비소세포폐암에서 표피성장인자수용체 티로신인산화효소의 돌연변이가 발견되면서 분자표적치료가 주목받기 시작하였고, 세포독성 항암치료와 비교하여 부작용은 덜하고 동등한 효과를 보인다는 연구 결과들이 발표되면서 2차 항암요법으로 인정되었다. 대표적으로 표피성장인자수용체 티로신인산화효소억제제인 erlotinib과 gefitinib이 널리 이용되고 있다[4,8].

표피성장인자수용체 티로신인산화효소억제제에 반응을 잘 하는 환자군으로 임상적으로는 선암, 비흡연자, 여자, 동양인으로 알려져 있으며, 분자표지자로는 표피성장인자수용체 돌연변이, 표피성장인자수용체유전자 복제수, 표피성장인자수용체유전자 다형태가 알려져 있다[9]. 반응을 잘 하는 환자군을 선별할 수 있는 분자표지자로 대표적인 것이 표피성장인자수용체 돌연변이가 있는데, 돌연변이가 있는 경우 반응률이 78%이며 돌연변이가 없는 경우 반응률이 10%인 것으로 보고되었다[10]. 본 증례에서 분자표지자로는 표피성장인자수용체 돌연변이가 있었으며 임상적으로는 선암, 비흡연자, 여자, 동양인에 해당되어 erlotinib에 반응이 좋을 것으로 예상되었고, 실제로 erlotinib 사용 후 폐종괴의 크기가 확연히 감소하였다.

난소종괴가 있을 경우, 전이암이 흔하지는 않으나 원발암과 전이암에서 치료, 예후에 큰 차이가 있기 때문에 정확한 진단이 중요하다. 감별진단을 위해 초음파, 컴퓨터단층촬영술, 골반자기공명영상 시행할 수 있겠으며 진단적 개복술 및 조직검사, 면역조직화학검사를 시행하는 것이 가장 정확하다.

전이성 병기의 비소세포폐암으로 확인될 경우 환자의 임상적 요소 및 표피성장인자수용체 돌연변이 여부를 평가하여 반응이 좋을 것으로 예상된다면 분자표적치료제인 표피성장인자수용체 티로신인산화효소억제제를 사용해 볼 수 있겠다.

## References

- Hart W. Diagnostic challenge of secondary (metastatic) ovarian tumors simulating primary endometrioid and mucinous neoplasms. *Pathol Int* 2005;55:231-243.
- Horn L, Pao W, Johnson D. Neoplasm of the Lung. In: Longo D, Fauci A, Kasper D, Hauser S, Jameson J, Loscalzo J, editors. *Harrison's principles of internal medicine*. 18th ed. New York: McGraw Hill; 2012. p. 745-750.
- Schiller J, Harrington D, Belani C, Langer C, Sandler A, Krook J, et al. Comparison of four chemotherapy regimens for advanced non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med* 2002;346:92-98.
- Lynch T, Bell D, Sordella R, Gurubhagavatula S, Okimoto R, Brannigan B, et al. Activating mutations in the epidermal growth factor receptor underlying responsiveness of non-small-cell lung cancer to gefitinib. *N Engl J Med* 2004;350:2129-2139.
- Fader A, Rose P. Role of surgery in ovarian carcinoma. *J Clin Oncol* 2007;25:2873-2883.
- Jung YE, Lee JW, Kim BG, Bae DS. Ovarian metastasis from pulmonary adenocarcinoma. *Obstet Gynecol Sci* 2013;56:341-344.
- Varadhachary G, Abbruzzese J. Carcinoma of Unknown Primary. In: Longo D, Fauci A, Kasper D, Hauser S, Jameson J, Loscalzo J, editors. *Harrison's principles of internal medicine*. 18th ed. New York: McGraw Hill; 2012. p. 822-823.
- Pfister D, Johnson D, Azzoli C, Sause W, Smith T, Baker S, et al. American society of clinical oncology treatment of unresectable non-small-cell lung cancer guideline: update 2003. *J Clin Oncol* 2004;22:330-353.
- Hirsch F, Varella-Garcia M, Bunn P Jr, Franklin W, Dziadziuszko R, Thatcher N, et al. Molecular predictors of outcome with gefitinib in a phase III placebo-controlled study in advanced non-small-cell lung cancer. *J Clin Oncol* 2006;24:5034-5042.
- Sequist L, Bell D, Lynch T, Haber D. Molecular predictors of response to epidermal growth factor receptor antagonists in non-small-cell lung cancer. *J Clin Oncol* 2007;25:587-595.