

난소 명세포암의 임상적 고찰

가톨릭대학교 의과대학 산부인과학교실

김민정 · 허수영 · 이귀세라 · 김사진 · 김은중 · 남궁성은

A Clinical Study of Ovarian Clear Cell Carcinoma

Min Joung Kim, M.D., Soo Young Hur, M.D., Guisera Lee, M.D., Sa Jin Kim, M.D.,
Eun Jung Kim, M.D., Sung Eun Namkoong, M.D.

Department of Obstetrics and Gynecology, College of Medicine, Catholic university of Korea, Seoul, Korea

Objective : The aim of this study is to evaluate the clinical characteristics of clear cell carcinoma of the ovary.

Methods : Between 1993 and 2001, 23 patients with clear cell carcinoma of ovary treated in the department of obstetrics and gynecology, Catholic University Medical College were identified and reviewed retrospectively for patient profiles, International Federation of Gynecologists and Obstetricians (FIGO) disease stage, mode of therapy, and length of survival.

Results : Median age was 47 years (range 36-68 years). Tumors were 60.9% (14/23) stage I, 4.31% (1/23) stage II, 35.28% (8/23) stage III. All patients presented with a pelvic mass ranging in size from 5 cm to 27 cm. Of the patients with clear cell carcinoma, six (26.1%) had associated endometriosis. All patients underwent cytoreductive surgery followed by postoperative chemotherapy. The median follow up for surviving patients is 48.15 months (range 0.9 to 95.4 months). The overall 3-year survival rates were 69.5%. The survival was 38.6 months.

Conclusion : Clear cell carcinoma of the ovary is intriguing histologic type of epithelial cancer and demonstrates a clinical behavior distinctly different from that of other epithelial ovarian cancer. Predictors of survival for patients with clear cell carcinoma of the ovary needs to be further investigated by randomized large number study.

Key Words : Clear cell carcinoma, Ovary, Survival

서 론

난소의 명세포암(Clear cell carcinoma)은 1899년 Peham에 의해 처음 보고되었는데,¹ 비록 발생 빈도가 전체 악성 난소 종양 중 3.7%에서 12.1%로 보고되는 흔하지 않은 상피성 난소 종양 중의 하나이지만, 조직학적 분류에 있어서의 논쟁과 좋지 않은 예후 및 특징적 임상 증상 때문에 계속 주목을 받아 왔다.²⁻⁸ 조직학적 분류에서 기술되었던 서로 다른 명칭은 1973년에 세계보건기구(World Health Organization; WHO)에서 기존의 명칭을 통일하여 명세포암으로 명명하였고,⁹ 발생 기원에 대하여도 많은 논란이 있었지만 뮐러관(Müllerian duct) 상피에서 기원하는 것으로 추측되

어지며, International Federation of Gynecologists and Obstetricians (FIGO)에서도 상피성 난소종양으로 분류하고 있다.¹⁰

최근 명세포암에서 특징적인 임상 양상들이 보고되는데, 골반 내 큰 종괴의 형성, 일측성으로 발생, 자궁 내막증과 흔히 동반, 혈전색전증 및 고칼슘혈증이 높은 빈도로 나타나는 것 등이 이에 해당되며,^{2-4,7,11,12} 이러한 임상 양상은 명세포암이 다른 상피성 난소 종양과 다른 특징적인 임상 양상을 가진다는 사실을 보여주는 것이다.

한편, 명세포암은 다른 상피성 난소암에 비하여 예후가 나쁘다고 알려져 있으나 아직 예후 인자에 관한 의견은 통일되어 있지 않으며, 수술 후의 적절한 항암

화학 요법에 관하여도 platinum을 포함하는 고식적인 항암 화학요법에 잘 반응하지 않는다는 보고에 대체로 동의하면서도 일차 약제로 추천할 항암 약제에 대해서는 일치된 의견이 마련되어 있지 않다.^{8,11-13} 국내에서도 명세포암에 대한 몇몇 연구보고가 있었으나,¹⁴⁻¹⁶ 증례의 수가 적었고 다양한 임상 양상을 파악하는 데는 제한적이었다. 따라서 저자들은 가톨릭의과대학교 부속 8개 병원 산부인과에서 1993년 1월부터 2001년 1월까지 경험한 23예의 난소에서 발생한 명세포암의 임상적 고찰을 시도하여 명세포암의 특성과 예후 파악에 도움이 되고자 하였다.

연구 대상 및 방법

1993년 1월부터 2001년 12월까지 가톨릭의과대학교 부속 8개 병원 산부인과에서 상피성 난소암으로 치료 받은 261명의 환자 가운데 조직학적으로 난소의 명세포암으로 확진된 23예를 대상으로 하였다. 모든 환자들의 의무기록과 수술기록을 검토하여 나이, 병기, CA125 수치, 수술시 소견, 병기, 조직학적 유형 등의 임상병리학적 인자를 분석하였으며 의무기록상 최종 경과 관찰일을 기준으로 환자의 생존 여부와 질병 유무를 확인하였다. 연구 시점에서 최종 경과 관찰일이 3개월 이상 경과한 경우에는 전화를 통하여 환자의 생존여부를 확인하였다.

결 과

전체 상피성 난소암에 대한 명세포암의 발생 비율은 8%로 나타났다. 23예 환자의 진단 당시의 연령분포는 36세부터 68세까지였으며 중간 연령(Median age)은 47세였다. 임상증상을 살펴보면 정기 부인과 검진 중 우연히 발견한 경우 1예(4.3%)를 제외하고는 모두 증상이 있었는데, 복부 동통이 14예(60.9%), 복부 종괴가 8예(34.8%)로 각각 나타났다. 종양의 대부분은 크기가 큰 편으로서 최대 직경(maximal diameter)의 범위가 5-27 cm로 다양하면서, 14예에서 10 cm 이상의 최대 직경을 가지는 것으로 조사되었다. 육안으로 관찰하여 종양의 표면은 모두 매끈한 피막으로 싸여있는 것으로 관찰되었고, 종양의 대부분은 낭포성이면서 고형성이 같이 섞여 있는 양상을 띠었다. 한편, 혈청 검사상 과칼슘혈증을 보이는 경우는 없었다. 수술 전 혈청 종양 표지 물질로 CA125를 23예

모두에서 측정하였으며, 범위는 3.3 U/ml에서 358.77 U/ml로서 큰 차이를 보였고, 16예(69.6%)에서 기준치 35 U/ml 이상의 수치를 보였다. 그러나 CA125의 수치와 임상증상 혹은 FIGO 병기 사이에 연관성은 없는 것으로 나타났다(Table 1).

Table 1. Patient characteristics

Total no. of patients	23
Median age at diagnosis (range)	45 years (36-68 years)
FIGO stage (No.)	
I IA	11 (47.83%)
IB	0 (0%)
IC	3 (13.04%)
II	1 (4.31%)
III	8 (35.28%)
IV	0 (0%)
Initial elevation of CA125 (U/mL)	15 / 23
Mean CA125 level (range, U/mL)	87.04 (3.3-358.77)
Pelvic tumor dimensions	
smallest	6×6×8 cm
largest	20×20×15 cm
Presence of endometriosis (No.)	6 / 23

모든 예에서 종양은 일측성의 형태를 보이고 있었는데, FIGO병기는 Ia 11예, Ic 3예, IIc 1예, IIIa가 3예, IIIb가 1예, IIIc가 4예로 각각 나타났고(Table 1), 복수를 동반한 경우가 9예로서 전체 환자의 39.1%를 차지하였다. 골반내 임파절은 육안이나 촉진상으로 커져 있는 경우는 1예에서 보였으며 조직병리 검사 후 임파절 전이로 확인되었다.

자궁내막증이 조직병리학적으로 확인된 경우는 6예(26.1%)였는데, FIGO병기 Ia에서 4예, IIIa에서 1예, IIIb에서 1예로 각각 나타나서 FIGO병기와 자궁내막증 사이의 연관성은 없어 보였다. 한편 확인된 6예는 모두 자궁내막증 IV기의 상태였다.

4예에서 광범위 자궁적출술 및 양측 자궁부속기 절제술, 골반 임파선 절제술을 시행하였고, 16예에서는 전자궁적출술 및 양측 자궁부속기 절제술을, 3예에서는 일측 부속기 절제술을 각각 시행하였다. 전 대망절제술은 7예에서 시행하였고 나머지 경우에는 부분 대망절제술을 시행하였다. 일측 부속기 절제술을 시행

고 찰

한 것은 모두 FIGO병기 Ia이었으며, 이중 2예는 타원에서 수술 후 전원된 경우였다.

23예 모두에서 수술 후 항암 화학요법을 시행하였고 IIIb, IIIc의 병기인 각각 1예씩 모두 2예에서 수술중 복강 내 cisplatin주입을 하였다. 본원에서 사용된 항암 화학요법제제는 CAP (cyclophosphamide+adriamycin+cisplatin) 혹은 CP (cyclophosphamide+cisplatin)가 7예, CC (cyclophosphamide+carboplatin)가 1예, CT (carboplatin+taxol) 혹은 PT (cisplatin+taxol)가 10예, carbo-VP16 (carboplatin+etoposide)이 3예, carboplatin-topotecan이 2예로 각각 시행되어 재재선택에 있어 일관된 기준은 없었다. 그러나 최근에 진단되어 치료된 경우일수록 taxol 제제의 항암 화학요법을 주로 시행하였다.

전체 환자의 추적기간은 0.9-95.4개월까지였고, 이들의 3년 생존율은 99년 이전에 진단되었던 환자들을 기준으로 하였다.

생존한 환자의 평균 추적기간은 48.15개월(0.9-95.4개월)이었으며, 3년 생존율은 91.3%, 생존기간은 38.6개월이었다. 23명의 명세포암 환자를 추적 관찰시 완전 관해된 경우가 I기 8명, III기가 1명이었으며, 평균 추적기간은 82개월이었다. 또한 사망한 경우가 I기 1명, III기 3명이었으며, 평균 추적기간은 91.7개월이었다(Table 2). 명세포암의 병기별 5년 생존율은 I기 92.8%, II기 100%, III기가 62.5%로 병기가 진행함에 따라 낮은 것으로 나타났으나, 증례의 수가 적어 통계학적인 유의성은 없었다.

Table 2. Postoperative follow up status.
-23 patients with ovarian clear cell cancer

	NED ^a	AWD ^b	DOD ^c	Total
Stage I	8	5	1	14
II		1		1
III	1	4	3	8
IV				0
Total	9	10	4	23
Mean F/U	82 months	108 months	91.7 months	281.7

NED^a : no evidence of disease

AWD^b: alive with disease

DOD^c: dead of disease

난소의 명세포암은 그 발생 빈도가 저자에 따라서 3.7%에서 12.1%까지 다르게 보고되고 있는데,²⁻⁸ 그 귀성으로 인하여 정확한 빈도가 파악되기는 어려운 실정이고, 국내에서는 소수의 증례 보고가 대부분이며 정지윤 등이 3.4%의 발생빈도를 보고하였다.¹⁶ 본 연구에서는 연구 기간내의 전체 상피성 난소암 환자 261예 가운데에서 23예로 8%의 빈도를 보이는 것으로 조사되었다.

명세포암은 1899년 Peham에 의해 신장암과 유사한 것으로 생각되어 난소의 hypernephroma라고 처음 기술되었는데,¹ 이후 1939년 Shiller가 난소의 명세포암과 내배엽동 종양(endodermal sinus tumor)이 모두 중신관(mesonephric tubule)과 조직학적으로 연관성이 있다하여 중신종(mesonephroma)이라고 명명하였다.¹⁷ 그러나 Teilum은 내배엽동 종양은 배세포(germ cell)에서 기원한다고 보고하였으며,¹⁸ 이후에 다른 많은 보고자들이 이에 동의하였다.^{19,20} 한편, 1967년에 Scully는 명세포암이 중신성 기원(mesonephric origin)이 아니고 자궁내막중이나 자궁내막양암(endometroid carcinoma)과 많이 동반하는 점으로 미루어 뿔러씨관 기원의 생식관(genital tract)에서 발생하는 것으로 주장하였고,²¹ 이 보고는 뿔러씨관 기원의 여성 생식기 각 부위에서도 조직학적으로 동일한 명세포암이 발생하는 사실로 뒷받침되었다.^{22,23} 1973년에 이르러 WHO에서 이전에 불리었던 명칭에 의한 조직발생학적인 의미의 혼란을 피하고 용어를 통일하기 위하여 난소의 명세포암으로 명명하게 되었고, 조직발생학적으로 상피성 난소암으로 분류되었다.^{9,10} 호발 연령의 분포는 10세에서 79세까지이지만 약 70% 이상이 40세 이상에서 진단되는 것으로 보고되며,^{20,25,26} 본 연구에서 연령 분포는 36-68세까지로서 40-70세 사이의 연령이 20명(86.9%)으로 대다수를 차지하였으며 중간 연령은 47.1세로 여러 보고에 대체적으로 부합하였다.

명세포암은 다른 상피성 난소암에 비하여 좀 더 이른 병기에 발견되는 것으로 보고되는, Crozier 등에 의하면 51명의 명세포암 환자 중 18명이 FIGO 병기 I기, 20명이 II기로 전체의 64%를 차지하였고,³ 다른 연구들에서도 I기 및 II기의 명세포암은 전체의 59%에서 65% 사이로 조사되었다.^{2,4,8,11} 본 연구에서도 FIGO 병기는 I기가 14명 II기 1명으로서 전체의 65%로 조사

되었다. 이와 같이 명세포암이 다른 상피성 난소암에 비하여 좀 더 이른 병기에 발견되는 이유는 대부분의 환자들이 복부 종괴나 복부 동통 등의 증상을 나타내기 때문으로 생각되는데 이것은 또한 명세포암의 크기가 대개 크다는 사실과도 잘 부합하는 것이다. Hameed 등은 명세포암의 직경이 10-22 cm라고 보고 하였으며,²⁴ 이후에 Sheychuk 등, Kennedy 등, Behbakht 등도 종양의 직경이 5-30 cm에 이른다고 보고하였다.^{2,7,25} 본 연구에서 환자가 증상이 나타나지 않은 경우는 1예에 불과하였고, 종양의 직경은 그 범위가 5-27 cm로, 10 cm 이상인 경우도 14예(60.9%)나 되어서 다른 연구 결과와 일치하였다.

육안적 소견은 낭종성 및 충실성이며 다른 상피성 난소암과의 감별은 곤란하고, 대개는 일측성으로 난소를 침범하는데, 양측성인 경우는 약 10-13% 이하인 것으로 여러 문헌들이 보고하고 있다.^{11,20,21,26} 본 연구의 23예는 모두 일측성이었다.

명세포암이 다른 상피성 난소암과 구별되는 생물학적인 특성을 가질 가능성이 In vitro 실험의 결과로 제시되었는데, mesothelial cell monolayer에 배양되었을 때 장액성 난소암 세포가 mesothelial cell monolayer를 빠르게 침범하는 것과는 달리 명세포암 세포는 18시간이 넘어서도 계속 mesothelial cell에 붙어 있는 상태를 유지하는 것이 관찰된 것이다.²⁷ 이러한 결과는 In vivo에서 명세포암이 골반 내에서 난소 낭종을 형성해 가면서도 다른 장기로 침범하는 것이 느리게 진행되는 것을 설명할 수 있을 것으로 사료된다. 또한 이러한 특성은 특별한 유전적인 특성을 반영하는 결과일 수도 있는데, 난소암에서 조직학적 분류에 따라 특별한 유전자의 돌연변이(mutation)가 선행될 수 있다는 연구보고는,²⁸ 이러한 가정을 뒷받침하는 것으로 생각된다.

명세포암과 자궁 내막증과의 연관성은 1925년 Sampson에 의해 처음 기술되었는데,²⁹ 그는 이를 난소 내의 이소성(ectopic) 자궁내막 조직의 악성변화에 의한 것으로 설명하였다. 국외 보고의 경우 자궁내막증과의 동반은 24-50%까지로 높은 연관성을 보여주고 있는데,^{30,31} 국내의 경우에는 자궁내막증과 동반된 1예가 보고된 바 있으며,¹⁵ 정지윤 등은¹⁶ 9예 중 4예(44.4%)에서, 본 연구에서는 23예 중 6예(26.1%)에서 자궁내막증이 동반됨을 관찰하였다. 최근에 자궁내막증이 동반된 명세포암 환자에게서, 특히 FIGO 병기 I기의 환자에서, 자궁내막증을 동반하지 않은 환자보

다도 좋은 예후를 보인다는 보고가 있었는데,³¹ 이것은 명세포암과 동반되어 존재하는 자궁내막조직이 난소의 명세포암이 복강 내로 전이하는 것을 억제할 가능성을 제시하는 것이다. 한편, 자궁내막증이 복강 내의 면역학적 환경을 변화시킨다는 보고도 있으며,³² 이러한 연구 자료들에 의하여 난소의 명세포암과 골반 내의 자궁내막증 사이에는 난소암이 진행되는 초기 단계에 복강 내로의 난소암의 전이나 난소암 세포의 증식을 억제하는 작용기전이 존재할지 모른다는 가설이 제시되고 있다. 그러나 아직은 좀 더 많은 연구가 필요할 것으로 생각되어지며, 본 연구에서도 자궁내막증과 동반된 6예는 모두 치료 후 재발되지 않아 좋은 예후를 보였으나, 6예 중 2예는 추적 관찰기간이 아직 3년을 경과하지 못했고, 또한 전체 연구 대상자의 수가 23예 밖에 되지 않아 예후 인자를 정확히 분석하는 것은 불가능하였다.

고칼슘혈증(hypercalcemia)이 약 10%까지 동반된다는 보고가 있는데,^{2,26} 대개는 명세포암을 처음 진단할 당시 이미 진행성인 경우가 많았고, 다른 종류의 부인암에서도 paraneoplastic syndrome으로서 보고된 경우가 많았다.¹² 고칼슘혈증의 기전은 부갑상선 호르몬과 프로스타글란딘 등과 같은 물질이 종양에서 분비되기 때문으로 추정된다.^{2,12,26} 한편, 혈전 색전증과 관련된 합병증이 명세포암을 가진 환자에서 높게 나타나기 때문에 이를 예방하기 위하여 수술 전, 후에 저용량의 헤파린 사용을 권하는 보고도 있으며, 이러한 혈전 색전증의 기전은 아마도 종양세포에 의하여 혈소판의 활성화나 procoagulant의 생산이 활성화되는 지혈 요소의 과도한 활성 과정 때문일 것이다.^{2,12} 그러나 본 연구에서는 고칼슘혈증을 보이거나 혈전 색전증을 보이는 예를 관찰할 수 없었다.

명세포암의 진단을 위해서는 상피성 난소암과 마찬가지로 골반진찰이나 다양한 방사선 영상 검사 및 혈청 종양 표지물질 등이 이용될 수 있다. 일반적으로 초음파 검사는 골반 내 종괴의 성상을 파악하는데 도움을 주지만 난소의 명세포암 자체의 특이한 소견이 보고된 것은 아직 없으며, 최근에 양전자 방출 단층촬영기(Positron Emission Tomography: PET)를 이용하면 명세포암의 재발 부위를 hot spot으로 알아낼 수 있다는 보고가 있는데,³³ 임상적 이용이 보편화되기 위해서는 좀더 많은 연구와 시간이 필요할 것으로 생각된다. 종양 표지 물질로는 장액성 난소암에서와 같이 CA125가 주로 상승하며, 치료 효과를 판정하거나 추

적 관찰 시에 이용할 수 있는 것으로 알려져 있다.³⁴ 본 연구에서도 23예 중 16예(69.6%)의 환자에서 CA125의 증가를 관찰할 수 있었다. 그러나 CA125의 수치와 임상증상 혹은 FIGO 병기사이에 연관성은 없는 것으로 나타났다.

명세포암의 치료는 현재 다른 상피성 난소암과 같이 수술적 처치를 원칙으로 하는데, 전자궁적출술과 양측 부속기 절제술, 대방 적출술, 임파절 절제술 등이 여기에 포함된다. 그러나 아직까지 수술 후의 항암화학요법에 대하여는 일치된 의견이 없다.^{4,6-8,12,13,34} Yoonessi 등이 adriamycin과 cytoxan 및 cisplatin을 사용한 항암 화학요법으로 부분적인 치료반응을 얻었다는 보고를 하였지만,²⁶ Kennedy 등은 platinum을 포함하는 항암 화학요법을 수술 후 명세포암 환자에게 시도하여 생존율에 영향을 주지 못했다고 보고하였고,² 또한 O'Brien 등은 platinum을 포함하는 항암 화학요법이 진행된 병기에서는 다른 상피성 난소암과 비슷한 치료 반응을 보이지만 재발된 I기 환자에서는 치료반응이 부족하다고 하였다.⁴ 더욱이 Goff 등은 FIGO 병기 III에서 잔류종양 유무에 관계없이 platinum을 포함하는 항암 화학요법이 장액성 난소암에서보다 명세포암에서 낮은 치료 반응율을 보인다고 하였고,¹² 또 다른 연구자들은 platinum을 포함하는 항암 화학요법이 platinum을 포함하지 않는 항암화학요법에 비하여 생존율을 증진시키지 못한다고 보고하였다.⁸ 이러한 연구 결과를 종합하면 명세포암에서는 CAP 혹은 CP와 같은 항암 화학요법은 좋은 치료반응을 기대하기 힘들 것으로 사료된다. 사실 고식적인 platinum을 포함하는 항암 화학요법에 저항성을 보이는 명세포암은 좋지 않은 생존율을 나타내는데, 아직까지 어떠한 기전으로 platinum에 저항성을 나타내는지 명확히 밝혀진 바는 없다. 최근에 platinum에 대한 저항성이 multi-drug resistance genes인 MRP 유전자의 발현과 연관성이 있으며, 또한 낮은 세포 증식율도 관여한다는 보고가 있었는데,³⁵ 좀 더 많은 연구가 진행되어야 platinum 저항성에 대한 생물학적 기전이 완전히 이해되리라 생각된다.

진행성 혹은 재발성 난소암에 단일 제제로서 etoposide가 유용하며, platinum 항암 화학요법에 저항성을 보이는 난소암에서 장기간 투여 후 paclitaxel과 비교할 만한 24%의 좋은 치료 효과를 보인다고 보고하였는데,³⁶ 명세포암에서도 이의 사용으로 전이성 난소암이 약 10개월간 완전 관해하였다는 보고도 있었

다.³⁴ 현재 명세포암에서 platinum에 대한 교차-저항성(cross-resistance)을 보이지 않는 일차 항암 화학제제를 선택하기 위한 많은 노력들이 보고되고 있는데, 이러한 약제에는 paclitaxel, Topotecan, irinotecan hydrochloride (CPT-11), mitomycin-C 등이 포함된다.^{8,37,38} 향후 전향적인 clinical trial이 모두 시행되고 임상적으로 적용 될 수 있을 것으로 사료된다. 본 연구에서 항암 화학요법제제의 선택에 있어서 일관성이 있지는 않았는데, CAP 혹은 CP가 7예였지만, 최근에 진단되어 치료된 경우일수록 paclitaxel 제제의 항암 화학요법을 주로 시행하여 paclitaxel을 포함하는 제제가 10예로서 가장 많았다. 또한 carboplatin-topotecan 요법도 2예 시행되었다. 현재 추적 관찰 중인 환자 대부분이 무병 상태를 보이지만, 본 연구에서 사용된 각각의 항암 화학요법에 대한 치료반응을 결정하기에는 환자 군의 크기가 크지 못할 뿐 아니라 추적관찰 기간이 좀 더 길어야 할 점 등의 제한성이 있었다.

명세포암의 치료 후 5년 생존율은 전 병기에 걸쳐서 대략 12% 정도이며, I기에서는 60%, 진행된 병기(III, IV기)에서는 7% 정도로 보고되고 있다.^{11,26} 1970년까지 몇몇 연구자들은 명세포암을 가진 환자들이 병기에 따른 생존기간에 있어 다른 상피성 난소암과 비교하여 큰 차이가 없다고 보고하였으나,³⁹ 이후 다른 많은 연구자들은 명세포암이라는 조직학적 분류가 나쁜 예후 인자가 된다고 주장하고 있다.^{2,11} 이렇게 많은 연구 보고에도 불구하고 명세포암과 다른 상피성 난소암 환자의 예후 판정에는 아직 일치된 의견이 없다.⁸ 명세포암 I기 환자에 있어 명세포암은 나쁜 예후 인자가 아니라는 보고도 있지만,^{3,7} 대조적으로 Ic기의 명세포암을 가진 환자 12예 중 7예에서 복합 제제로 수술 후 치료를 하였음에도 높은 재발률로 사망하였다는 보고도 있다.⁴ 또한 Jenison 등과 Sugiyama 등도 상피성 난소암과 각각의 FIGO 병기에서 명세포암을 비교하였을 때 명세포암 환자에 있어 낮은 생존율을 보고하였다.^{8,11}

현재까지의 여러 보고들을 종합하면 명세포암이 고식적인 platinum을 포함하는 항암 화학요법에 저항성을 보이는 사실을 고려할 때 명세포암이 조기에 재발되며 나쁜 예후 인자중의 하나라는 주장이 설득력을 얻고 있지만,^{6,8} 명세포암에 대해 platinum과 교차 저항성을 가지지 않는 새로운 약제가 임상적으로 적용된 이후에는 또 다른 결과를 보일 수도 있을 것으로 생각된다.

명세포암에서 생존율과 관련된 가장 중요한 인자는 병기로 생각되고 있는데, Kennedy 등은 조직학적 특징과 생존율과의 상관관계에 대하여 조사하여 세관성과 낭포성을 동시에 보이는 tubulo-cystic pattern이나 nuclear grading은 생존율과 관계없고, 고배율상 평균 유사분열의 숫자가 생존율을 예견할 수 있는 지수라고 보고하였다.⁵ 이러한 보고는 Norris 등이³⁹ tubulo-cystic pattern이 있는 경우 자궁이나 질 혹은 난소에 발생하는 명세포암의 예후가 좋다는 보고와는 대조적인 것이다. 최근에 Sakuragi 등은 명세포암에서 예후 인자에 대하여 조사하였는데, 종양의 크기나 peritoneal cytology 및 종양의 grade는 통계학적인 의의가 경계선상에 있어 예후와 큰 관련이 없었고, 임파절 전이와 명세포암이라는 조직학적 분류가 예후와 밀접한 관련이 있는 것으로 조사되었다. 따라서 이들은 임파절을 제거하는 것이 후복강 내로의 전이를 막을 수 있는 치료방법이라고 주장하였으나 이러한 치료가 생존율에 영향을 미칠지는 좀 더 연구가 필요할 것으로 결론지었다.⁴⁰ 본 연구에서는 생존율이나 예후 인자에 관한 결론을 도출하기에는 환자의 수가 적고 평균 추적기간이 50개월로서 짧아서 제한적이었다.

결론적으로 본 연구에서는 난소의 명세포암 환자 23예를 대상으로 하여 임상적 특성을 후향적으로 분석하였는데, 종양의 대부분은 증상이 나타나 비교적 초기 병기에 발견되는 양상을 보였고, 대부분의 환자는 수술 후 잔여종양이 거의 없는 상황으로 치료도중 재발로 인해 사망한 4예를 제외하고는 모두가 무병 생존 중에 있는 것으로 나타났다. 여러 임상병리학적 예후 인자나 생존율, 항암 화학요법의 새로운 적용과 그 효용성 등과 관련된 결론을 확립하기 위해서는 좀 더 많은 수의 환자를 대상으로 장기적인 연구가 필요할 것으로 사료된다.

참고문헌

1. Peham H. Aus accessorischen Nebennieren-Anlage entstandene Ovarial-Tumore. Monatschr Geburtsch Gynäk 1899; 10: 685.
2. Kennedy AW, Biscotti C, Hart WR, Webster KD. Ovarian clear cell adenocarcinoma. Gynecol Oncol 1989; 32: 342-9.
3. Crozier MA, Copeland LJ, Silva EG, Gershenson DW, Stringer CA. Clear cell carcinoma of the ovary: a study of 59 cases. Gynecol Oncol 1989; 35: 199-203.
4. O'Brien ME, Schofield JB, Tan S, Fryatt I, Fisher C, Wiltshaw E. Clear cell epithelial ovarian cancer (mesonephroid): bad prognosis only in early stages. Gynecol Oncol 1993; 49: 250-4.
5. Kennedy AW, Biscotti CV, Hart WR, Tuason LJ. Histologic correlates of progression-free interval and survival in ovarian clear cell adenocarcinoma. Gynecol Oncol 1993; 50: 334-8.
6. Kennedy AW, Markman M, Biscotti CV, Emery JD, Rybicki LA. Survival probability in ovarian clear cell adenocarcinoma. Gynecol Oncol 1999; 74: 108-14.
7. Behbakht K, Randall TC, Benjamin I, Morgan MA, King S, Rubin SC. Clinical characteristics of clear cell carcinoma of the ovary. Gynecol Oncol 1998; 70: 255-8.
8. Sugiyama T, Kamura T, Kigawa J, Terakawa N, Kikuchi Y, Kita T, et al. Clinical characteristics of clear cell carcinoma of the ovary: a distinct histologic type with poor prognosis and resistance to platinum-based chemotherapy. Cancer 2000; 88: 2584-9.
9. Serov SF, Scully RE, Sobin LH. Histological typing of ovarian tumors, in International histologic classification of tumors, No. 9, World Health Organization, Geneva, 1973; 37-42.
10. Silverberg SG. Ultrastructure and histogenesis of clear cell carcinoma of the ovary. Am J Obstet Gynecol 1973; 115: 394-400.
11. Jenison EL, Montag AG, Griffiths CT, Welch WR, Lavin PT, Greer J, et al. Clear cell adenocarcinoma of the ovary: a clinical analysis and comparison with serous carcinoma. Gynecol Oncol 1989; 32: 65-71.
12. Goff BA, Sainz dela Cuesta R, Muntz HG, Fleischhacker D, Ek M, Rice LW, et al. Clear cell carcinoma of the ovary: a distinct histologic type with poor prognosis and resistance to platinum-based chemotherapy in stage III disease. Gynecol Oncol 1996; 60: 412-7.
13. Recio FO, Piver MS, Hempling RE, Driscoll DL. Lack of improved survival plus increase in thromboembolic complications in patients with clear cell carcinoma of the ovary treated with platinum versus nonplatinum-based chemotherapy. Cancer 1996; 78: 2157-63.
14. 정창진, 장기홍, 이윤호, 이장호. 난소의 명세포암 2예. 대한부인종양 콜포스코피학회지 1993; 4: 86-91.
15. 서동호, 김동현, 이윤호, 조남훈, 황동훈. 동시 병발한 자궁내막 및 난소의 투명세포암 1예. 대한산부회지 1996; 39: 625-30.
16. 정지윤, 나준희, 김종혁, 김봉희, 허주령, 김용만 등. 원발성 난소 명세포암의 임상병리학적 연구. 대한산부회지 1998; 41: 3016-22.
17. Schiller W. Mesonephroma ovarii. Am J Cancer 1939; 35: 1-21.

18. Teilum G. Histogenesis and classification of mesonephric tumors of the female and male genital system and relationship to benign so-called adenomatoid tumors (mesotheliomas), *Acta Pathol Microbiol Scand* 1954; 34: 471.
19. Novak ER, Woodruff JD. Mesonephroma of the ovary. *Amer J Obstet Gynecol* 1959; 77: 632.
20. Parker TM, Dockerty MB, Randall LM. Mesonephric clear cell carcinoma of the ovary. A clinical and pathologic study. *Amer J Obstet Gynecol* 1960; 80: 417.
21. Scully RE, Barlow JF. "Mesonephroma" of ovary. Tumor of Mullerian nature related to the endometrioid carcinoma. *Cancer* 1967; 20: 1405-17.
22. Hormia M, Saloheimo AM. Clear cell adenocarcinoma of the female genital tract. A report of four cases. *Acta Obstet Gynecol Scand* 1970; 49: 259-63.
23. Herbst AL, Kurman RJ, Scully RE, Poskanzer DC. Clear-cell adenocarcinoma of the genital tract in young females. Registry report. *N Engl J Med* 1972; 287: 1259-64.
24. Hameed K, Burslem MRG, Tupper WRC. Clear cell carcinoma of the ovary. *Cancer* 1969; 24: 452-9.
25. Shevchuk MM, Winkler-Monsanto B, Fenoglio CM, Richart RM. Clear cell carcinoma of the ovary: a clinicopathologic study with review of the literature. *Cancer* 1981; 47: 1344-51.
26. Yoonessi M, Weldon D, Satchidand SK, Crickard K. Clear cell ovarian adeno-carcinoma. *J Surg Oncol* 1984; 27: 289-97.
27. Kishikawa T, Sakamoto M, Ino Y, Kubushiro K, Nozawa S, Hirohashi S. Two distinct patterns of peritoneal involvement shown by in vitro and in vivo ovarian cancer dissemination models. *Invasion Metastasis* 1995; 15: 11-21.
28. Mok SC, Bell DA, Knapp RC, Fishbaugh PM, Welch WR, Muto MG, et al. Mutation of K-tas protooncogene in human ovarian epithelial tumors of borderline malignancy. *Cancer Res* 1993; 53: 1489-92.
29. Sampson JA. Endometrioid carcinoma of the ovary arising in endometrial tissue in that organ. *Arch Surg* 1925; 10: 1.
30. Vercellini P, Parazzini F, Bolis G, Carinelli S, Dindelli M, Vendola N, et al. Endometriosis and ovarian cancer. *Am J Obstet Gynecol* 1993; 169: 181-2.
31. Komiyama S, Aoki D, Tominaga E, Susumu N, Udagawa Y, Nozawa S. Prognosis of Japanese patients with ovarian clear cell carcinoma associated with pelvic endometriosis: clinicopathologic evaluation. *Gynecol Oncol* 1999; 72: 342-6.
32. Hirata J, Kikuchi Y, Imaizumi E, Tode T, Nagata I. Endometriotic tissues produce immunosuppressive factors. *Gynecol Obstet Invest* 1994; 37: 43-7.
33. Ishiko O, Honda K, Hirai K, Sumi T, Ogita S, Koyama K, et al. Diagnosis of metastasis of ovarian clear cell carcinoma to the peritoneum of the abdominal wall by positron emission tomography with (fluorine-18)-2-deoxyglucose. *Oncol Rep* 2001; 8: 67-9.
34. Debois JM. Clear clinical remission of a diffuse metastasized ovarian clear cell carcinoma with third line chemotherapy. *Acta Obstet Gynecol Scand* 1997; 76: 709-12.
35. Itamochi H, Kigawa J, Akeshima R, Sato S, Kamazawa S, Takahashi M, et al. Mechanisms of cisplatin resistance in clear cell carcinoma of the ovary. *Oncology* 2002; 62: 349-53.
36. De Jong RS, Mulder NH, Dijksterhuis D, De Vries EG. Review of clinical experience with prolonged (oral) etoposide. *Anticancer Res* 1995; 15: 2319-30.
37. Creemers GJ, Bolis G, Gore M, Scarfone G, Lacave AJ, Guastalla JP, et al. Topotecan, an active drug in the secondline treatment of epithelial ovarian cancer: results of a large European phase II study. *J Clin Oncol* 1996; 14: 3056-61.
38. Shimizu Y, Umezawa S, Utsugi K, Hasumi K, Fujiwara K, Kohno I. Combination of CPT-11 with mitomycin-C (MMC) for platinum-refractory clear cell (CCA) and mucinous (MCA) adenocarcinoma of the ovary [abstract 1393]. *Proc Am Soc Clin Oncol* 1999; 18: 361.
39. Norris HJ, Robinowitz M. Ovarian adenocarcinoma of mesonephric type. *Cancer* 1971; 4: 1074-81.
40. Sakuragi N, Yamada H, Oikawa M, Okuyama K, Fujino T, Sagawa T, et al. Prognostic significance of lymph node metastasis and clear cell histology in ovarian carcinoma limited to the pelvis (pT1M0 and pT2M0). *Gynecol Oncol* 2000; 79: 251-5.

국문초록

목적 : 난소의 명세포암의 임상적 특징을 알아보고자 하였다.

연구 방법 : 1993년부터 2001년까지 가톨릭대학교 부속 8개 병원 산부인과에서 치료받은 23명의 난소의 명세포암 환자들을 FIGO병기, 치료, 생존율을 조사하였다.

결과 : 평균 연령은 47세(범위 36-68세)였으며, I기 60.3% (14/23), II기 4.4% (1/23) III기 34.7% (8/23)이었다. 골반내 종괴의 크기는 5 cm에서 27 cm 범위였으며, 이들 중 6명(26%)이 자궁내막증과 동반되었다. 수술을 받은 모든 환자들은 항암 치료를 받았으며, 생존한 환자의 평균 추적기간은 48.15개월(0.9-95.4개월)이었으며, 3년 생존율은 69.5%, 생존기간은 38.6개월이었다.

결론 : 난소의 명세포암은 상피암중 드문 조직학적 형태와 임상적 특징을 보인다. 여러 임상병리학적 예후 인자나 생존율, 항암 화학요법의 새로운 적용과 그 효용성 등과 관련된 결론을 확립하기 위해서는 좀 더 많은 수의 환자를 대상으로 장기적인 연구가 필요할 것으로 사료된다.

중심단어 : 명세포암, 난소, 생존율