대부종콜포회지 제9권 제3호 1998
Vol. 9, No. 3, Sep., 1998

난소의 악성 생식세포 종양
- 42예의 임상 병리학적 고찰-

울산대학교 의과대학 서울중앙병원 산부인과학교실
김소라 · 나준희 · 김종혁 · 전대준 · 김용만 · 김영탁 · 남주현 · 목정은

=Abstract=

Malignant Germ Cell Tumors of the Ovary
- A Clinical and Pathological Study of 42 Cases-

So-Ra Kim, Jun-Hee Na, Jong-Hyeok Kim, Dae-Joon Chun,
Yong-Man Kim, Young-Tak Kim, Joo-Hyun Nam, Jung-Eun Mok
Department of Obstetrics and Gynecology,College of Medicine,
University of Ulsan, Asan Medical Center, Seoul, Korea

From July, 1989 to June, 1998 forty-two patients with malignant germ cell tumors of the ovary treated in the department of Obstetrics and Gynecology, University of Ulsan, Asan Medical Center, were identified. Demographic characteristics, symptoms, signs, stage, tumor grade, mode of therapy and results of follow-up of those patients were reviewed retrospectively. The patients with malignant germ cell tumor constituted 11.1% of all ovarian malignancies and 5.6% of all ovarian germ cell tumors ecountered during this period. The most common histologic subtype was dysgerminoma (26.2%) followed by endodermal sinus tumor (23.8%) and immature teratoma (19.0%). The age of the patients ranged from 8 to 64 years (mean±S.D.; 26.0±12.9) and the mean parity was 0.8 (±1.6). The most frequent initial symptoms were adbominal pain (33.3%) or abdominal distension (31.0%). Most had stage Ⅰ (25 cases, 59.9%) or Ⅱ (6 cases, 14.3%) diseases. Elevated level of serum α-FP was observed in all cases of endodermal sinus tumor and embryonal cell carcinoma, CA 125 was elevated in 63.9% of all malignant germ cell tumors. Thirty-one patients (73.8%) were treated by surgery and chemotherapy and 10 patients (23.8%) by surgery only. The major chemotherapeutic regimens were BEP (bleomycin+etoposide+cisplatin) and VAC (vincristine+actinomycin-D+cytoxan). The mean follow-up duration was 24.6 (±23.5) months and 2-year survival rate was 88.6% (±0.6).

Keywords: Malignant ovarian germ cell tumor

Ⅰ. 서 론

난소의 생식세포 종양은 전체 난소 종양의 약 20%를 점유하며,[1] 이 중 약 5%만이 악성 종양으로서 이들이 전체 악성 난소 종양에서 차지하는 비율은 2.4% 정도로 알려져 있다.[2,3] 난소의 생식세포 종양은 상피성 종양과는 달리 비교적 초기에 발견되고 한 쪽 난소에 국한되는 경향이 있으며,[4] 주로 젊은 여성에서 발생하고 조직학적 종류에 따라서는 임신중이나 산후에 진단되는 경우도 종종 있다.[5,6] 난소의 악성 생식세포 종양은 질병의 진행 속도가 상당히 빠르고 악성도가 높아 과거에는 생존율이 낮았으나 최근 효과적인 복합 항암화학요법의 등장으로 장기 생존율의 극적인 호전 양상을 보이고 있다.

저자들은 1989년 7월부터 1998년 6월까지 울산대학교 의과대학 서울 중앙병원 산부인과에서 난소의 악성 생식세포 종양으로 진단받고 치료받은 환자 42명을 대상으로 이들의 임상병리학적인 고찰을 하였다.

Ⅱ. 연구 대상 및 방법

1989년 7월부터 1998년 6월까지 울산대학교 의과대학 서울중앙병원 산부인과에서 진단 및 치료받은 42명의 난소 악성 생식세포 종양 환자를 대상으로 하였으며 이들의 진단 당시의 연령, 임신력, 주요 임상 증상 및 증후, 종양표지물질, 수술시의 소견, 치료 방법 및 병리학적 소견 그리고 생존 기간을 포함한 추적 조사의 결과를 수집하였다. 자료는 의무기록과 병리 보고 등을 토대로 하였고 병리 조직학적 분류는 WHO 분류법[7]에 의거하였으며, 생존율은 Kaplan-Meier법에 의하여 산출하였다.

Ⅲ. 결 과

1. 빈도 및 조직학적 유형

연구 기간중 전체 악성 난소 종양 중 악성 생식세포 종양이 차지하는 비율은 11.1%(42/378)로 나타났으며 전체 생식세포 종양 중 악성 생식세포 종양의 빈도는 5.6%(42/749)로 나타났다(Table 1).

Table 1. Incidence of ovarian tumors in AMC(1989. 7. 1998. 6.)

Ovarian tumors	No. of patients
Primary Ovarian tumors	2051
Primary Malignant ovarian tumors	378
Germ cell tumors(benign+malignant)	749
Malignant germ cell tumors	42

총 42예 중 미분화배세포종(dysgerminoma)이 11예(26.2%), 내배엽동 종양(endodermal sinus tumor)이 10예(23.8%), 미성숙기형종(immature teratoma)이 8예(19.0%), 혼합 배세포종(mixed germ cell tumor)이 5예(11.9%), 양성 기형종에서 발생한 편평 상피세포암이 4예(9.5%), 태생암(embryonal carcinoma)이 1예(2.4%)이었으며 기타 양성 기형종에서 발생한 악성 신경외배엽성 종양과 양성 기형종에서 발생한 갑상선 여포종양, 악성 갑상선 종양이 각각 1예씩 포함되었다. 혼합 배세포종의 경우 내배엽동 종양과 미분화배세포종의 성분을 포함하고 있었던 경우가 2예가 있었고 내배엽동 종양과 태생암, 미성숙기형종의 3가지 성분을 포함하고 있는 경우와 내배엽동 종양과 태생암을 포함하고 있었던 경우, 태생암과 편평상피암, 갑상선 종양이 혼합된 경우가 각각 1예씩 있었다(Table 2).

2. 임상적 특성

연령 범위는 8 64세이었고 평균 연령은 26.0±12.9세(mean±S.D.)로 나타났다. 이 중 21 30세군이 19명(45.2%)으로 가장 많았고 20세 이하 군이 15명으로 35.7%를 차지하여 80.9%가 30세 이전에 발병한 양상을 보였다(Table 3). 각 조직학적 유형에 따른 연령 분포를 살펴보면 미분화세포종의 경우 23.3세, 내배엽동 종양이 24.4세, 미성숙 기형종이 22.5세 등으로 대부분의 경우 30대 전으로 나타났으나 특징적으로 양성기형종에서 발생한 편평상피암의 경우에는 56.3세로 높은 연령 분포를 나타내었다(Table 4).

출산력의 분포는 미산부가 32명(76.2%)으로 대부분을 차지하였고, 3회 이상의 출산력을 가진 경우는 총 4예(9.5%)에 불과하였다(Table 5).

내원 당시의 주소로는 복부 동통이 14예(33.3%), 복부 팽만이 13예(31.0%)로서 다수를 차지하였고 증상없이 정기 검진시 우연히 발견한 경우도 8예(19.0%)가 있었다(Table 6). 무월경을 주소로 내원하였던 2예에서 생식선 이형성증(gonadal dysgenesis)이 진단되었고 이들의 염색체 소견은 각각 46,XY/45,XO 및 46,XY로 나타났으며 조직형은 미분화세포종으로 진단되었다. 복부 종물 촉지를 주소로 내원하였던 11세 여아 1예에서는 Mayer-Rokitansky-Kuster-Hauser 증후군이 발견되었으며 이때의 난소 종양의 조직형은 미분화세포종으로 진단되었다. 이외에 내배엽동 종양 1예에서 뮬러관 무발육증(Mullerian agenesis)의 소견을 보였다.

수술 전 혈중 종양표지물질에 대한 검사에서 α-FP은 내배엽동 종양과 태생암의 전 예에서 증가된

Table 2. Histologic types and stages of the malignant germ cell tumors of ovary

Histologic type	Stage										No.(%)
	I			II			III			IV	
	Ia	Ib	Ic	IIa	IIb	IIc	IIIa	IIIb	IIIc	IV	
DYS	5	2	1	-	1	-	-	-	2	-	11(26.2)
EST	2	-	-	-	2	1	1	-	2	2	10(23.8)
IT grade 1	2	-	-	-	-	-	-	-	-	-	8(19.0)
grade 2	3	-	-	-	-	-	-	2	-	-	
grade 3	1	-	-	-	-	-	-	-	-	-	
MGT	2	-	-	-	-	1	-	-	1	-	5(11.9)
SCC in MCT	3	-	-	-	1	-	-	-	-	-	4(9.5)
MNET in MCT	1	-	-	-	-	-	-	-	-	-	1(2.4)
TFC in MCT	1	-	-	-	-	-	-	-	-	-	1(2.4)
MSO	1	-	-	-	-	-	-	-	-	-	1(2.4)
EC	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	1(2.4)
Total(%)	21	2	2	-	4	2	1	2	6	2	42(100)
	25(59.5)			6(14.3)			9(21.4)			2(4.8)	

DYS: dysgerminoma; EST: endodermal sinus tumor; IT: immature teratoma; MGT: mixed germ cell tumor; SCC in MCT: squamous cell carcinoma arising from mature cystic teratoma; MNET in MCT: malignant neuroectodermal tumor arising from mature cystic teratoma; TFC in MCT: thyroid follicular carcinoma arising from mature cystic teratoma; MSO: malignant struma ovarii; EC: embryonal carcinoma

Table 3. Age distribution of malignant germ cell tumors of ovary

Age	No. of patients(%)
≤10	1(2.4)
11 20	14(33.3)
21 30	19(45.2)
31 40	3(7.1)
41 50	2(4.8)
51 60	2(4.8)
61≤	1(2.4)
Total	42(100)

Mean±S.D.: 26.0±12.9 years

Table 4. Age distribution according to the histologic types of malignant germ cell tumors of ovary

Histologic type	No. of patients(%)	Mean age(years)
Dysgerminoma	11(26.2)	23.3
Endodermal sinus tumor	10(23.8)	24.4
Immature teratoma	8(19.0)	22.5
Mixed germ cell tumor	5(11.9)	17.8
SCC in MCT	4(9.5)	56.3
MNET in MCT	1(2.4)	29.0
TFC in MCT	1(2.4)	25.0
Malignant struma ovarii	1(2.4)	30.0
Embryonal carcinoma	1(2.4)	14.0
Total	42(100.0)	26.0

SCC in MCT: squamous cell carcinoma arising from mature cystic teratoma; MNET in MCT: malignant neuroectodermal tumor arising from mature cystic teratoma; TFC in MCT: thyroid follicular carcinoma arising from mature cystic teratoma

양상을 보였고 혈청 β-hCG는 미분화세포종의 반수에서 증가되어 있었다. CA 125는 **미분화세포종**(70%)**과 미성숙 기형종**(75%), **내배엽동 종양**(57.1%) **및 양성 기형종에서 발생한 악성 신경외배엽 종양**(100%)**에서 증가되어 있었고 전체 악성 생식세포 종양의** 63.9%**에서 증가된 수치를 보였다**(Table 7).

3. 수술 소견 및 FIGO 병기

Table 5. parity of study population

Parity	No. of patients(%)
0	32(76.2)
1	0(0.0)
2	6(14.3)
≥3	4(9.5)
Total	42(100.0)

Mean±S.D.: 0.8±1.6

Table 6. Main initial symptom

Symptom	No. of patients(%)
Abdominal pain	14(33.3)
Abdominal distension	13(31.0)
Palpable abdominal mass	5(11.9)
Amenorrhea	2(4.8)
No symptoms	8(19.0)
Total	42(100.0)

수술 소견상 종양은 일측성으로 발견된 경우가 대부분이었으며(90.4%) 미분화세포종 2예(4.8%)와 내배엽동 종양 1예(2.4%), 혼합배세포종 1예(2.4%)에서 양측성의 소견을 보였다. 이들 중 종양의 크기가 10 cm 이상이었던 경우는 23예이었고 21예에서 복수를 관찰할 수 있었다.

FIGO 병기는 Ⅰ기가 25예(59.5%), Ⅱ기가 6예(14.3%), Ⅲ기가 9예(21.4%) 그리고 Ⅳ기가 2예(4.8%)를 차지하는 분포를 보였다(Table 8).

4. 치료 및 생존율

치료로는 수술, 항암화학요법 및 방사선요법을 시행하였다. 수술만으로 치료를 종결한 경우가 10예(23.8%)이었고 31예(73.8%)에서 수술 후 화학요법을 시행하였으며 수술 후 화학요법과 방사선요법을 병행한 경우가 1예(2.4%)에서 있었다(Table 9). 생식선 이형성증을 보였던 2예를 제외한 40예 중 29예(69.0%)에서 수태력 보존을 위하여 일측 부속기절제술 또는 일측 부속기제거술과 반대측 난소 쐐기상절제술이 시행되었는데 이들 중 연구 기간중 임신하여 정상 만삭분만을 한 경우가 3예 있었다.

수술 후 화학요법으로는 주로 BEP(bleomycin+etoposide+cisplatin), VAC(vincristine+actinomycin-D+cytoxan), VBP(vinblastine+bleomycin+cisplatin) 등이 시행되었으며, 태생암과 편평상피암의 혼합 배세포종 1예에서 PF(cisplatin+5-FU) 복합화학요법이, 양성 기형종에서 악성 전환한 편평상피암 1예에서는 CAP(cytoxan+adriamycin+cisplatin) 복합화학요법이 시행되었다.

Table 7. Incidence of elevated tumor markers

	CA 125(%)	CEA(%)	α-FP(%)	β-hCG(%)	SCC Ag(%)
	>35 U/ml	>2.5 ng/ml	>20 ng/ml	>10 mIU/ml	>1 U/ml
Dysgerminoma	7/10(70.0)	0/9(0.0)	1/10(10.0)	4/8(50.0)	-
Endodermal sinus tumor	4/7(57.1)	0/6(0.0)	10/10(100.0)	1/4(25.0)	-
Immature teratoma	6/8(75.0)	0/1(0.0)	3/7(42.9)	2/5(40.0)	0/1(0.0)
Mixed germ cell tumor	5/5(100.0)	1/4(25.0)	4/5(80.0)	1/1(100.0)	0/1(0.0)
SCC in MCT	0/3(0.0)	1/4(25.0)	0/2(0.0)	0/2(0.0)	1/4(25.0)
MNET in MCT	0/1(0.0)	-	-	-	-
TFC in MCT	1/1(100.0)	-	-	-	-
MSO	0/1(0.0)	-	-	-	-
Embryonal carcinoma	-	-	1/1(100.0)	0/1(0.0)	-
Total	23/36(63.9	2/24(8.3)	19/35(54.3)	8/21(38.1)	1/6(16.7)

SCC in MCT: squamous cell carcinoma arising from mature cystic teratoma; MNET in MCT: malignant neuroectodermal tumor arising from mature cystic teratoma; TFC in MCT: thyroid follicular carcinoma arising from mature cystic teratoma; MSO: malignant struma ovarii

Table 8. FIGO stages of the patients with maignant germ cell tumors

Histologic type	Stage									
	I			II			III			IV
	Ia	Ib	Ic	IIa	IIb	IIc	IIIa	IIIb	IIIc	IV
Dysgerminoma Endodrmal	5	2	1	-	1	-	-	-	2	-
sinus tumor Immature	2	-	-	-	2	1	1	-	2	-
teratoma	6	-	-	-	-	-	-	-	-	-
grade 1	2	-	-	-	-	-	-	-	-	-
grade 2	3	-	-	-	-	-	-	2	-	-
grade 3	1	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Mixed germ cell tumor	2	-	-	-	-	1	-	-	1	-
SCC in MCT	3	-	-	-	1	-	-	-	-	-
MNET in MCT	1	-	-	-	-	-	-	-	-	-
TFC in MCT	1	-	-	-	-	-	-	-	-	-
MSO	1	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Embryonal carcinoma	-	-	-	-	-	-	-	-	1	-
Total	22	2	2	-	4	2	1	2	6	2
	25(59.5%)			6(14.3%)			9(21%)			2(4.8%)

SCC in MCT: squamous cell carcinoma arising from mature cystic teratoma; MNET in MCT: malignant neuroectodermal tumor arising from mature cystic teratoma; TFC in MCT: thyroid follicular carcinoma arising from mature cystic teratoma; MSO: malignant struma ovarii

2차 추시개복술이 시행되었던 예는 총 4예이었고 이들 중 1예에서는 남아있던 반대측 난소에서 Sertoli-Leydig 세포종이 발견되었다. 3예에서는 육안적, 현미경적으로 질병의 증거가 없었으나 이 중 1예에서는 추시개복술 9개월만에 골반내 재발이 발견되었다.

환자들의 평균 추적 관찰 기간은 24.6(±23.5)개월이었으며, 연구 기간중 재발한 경우는 총 5예가 있었다. 재발한 5예 중 4예가 제1기 환자로서 수술적 요법으로만 치료를 종결하였던 경우이었으며 조직학적으로는 미분화세포종 2예와 양성 기형종에서 악성 전환한 경우 2예이었다. 연구 기간중 사망한 예는 3예로서 이들 모두가 내배엽동 종양의 조직형을 가지고 있었다. Kaplan-Meier법으로 산출한 1년 및 2년 생존율은 각각 94.1%(S.D.; 4.1%), 88.6%(S.D.; 6.6%)로 나타났다.

Ⅳ. 고 찰

난소의 배세포종양은 난소의 원시 배세포에서 유래하는 것으로 알려져 있으며,[8] 종양 형성의 기전에 대하여는 아직 확립된 바가 없지만 최근 염색체와 DNA 단계의 다양한 유전적 변이와 면역학적 체계와의 관련성들이 조심스럽게 제시되고 있다.[9-11]

난소의 생식세포 종양은 모든 난소 종양의 약 20%를 차지하며 그 중 약 3 5%만이 악성 종양으로 알려져 있으나,[1,12] 상피성 난소암의 발생률이 서양에 비하여 낮은 동양이나 흑인종의 경우에는 그 비율이 상대적으로 높아 약 15%에 이른다고도 한다.[13] 난소의 악성 생식세포 종양은 발병 빈도 면에서는 비교적 드물지만 20세 이하의 젊은 여성에서 발견되는 악성 종양 중에서는 가장 흔한 형태로 알려져 있다.[1,12] 본원의 경우 전체 난소 종양 중 생식세포 종양이 차지하는 비율은 36.5%, 전체 생식세포 종양 중 악성 종양이 차지하는 비율은 5.6%로 나타났다.

Table 9. Treatment modalities according to stages and histologic type

Stage	Surgery only	Surgery+ChemoTx.	Surgery+ChemoTx.+RT
I	10	14	1
II	0	6	0
III	0	9	0
IV	0	2	0
Total	10(23.8)	31(73.8)	1(2.4)
Histologic type	Surgery only	Surgery+ChemoTx.	Surgery+ChemoTx.+RT
Dysgerminoma	4	6	1
Endodermal sinus tumor	0	10	0
Immature teratoma	2	6	0
Mixed germ cell tumor	0	5	0
SCC in MCT	2	2	0
MNET in MCT	0	1	0
TFC in MCT	1	0	0
MSO	1	0	0
Embryonal carcinoma	0	1	0
Total	10(23.8)	31(73.8)	1(2.4)

SCC in MCT: squamous cell carcinoma arising from mature cystic teratoma; MNET in MCT: malignant neuroectodermal tumor arising from mature cystic teratoma; TFC in MCT: thyroid follicular carcinoma arising from mature cystic teratoma; MSO: malignant struma ovarii

본 연구에서의 평균 연령은 26.0세로 30세 이전의 젊은 여성의 경우에서 발견된 경우가 전체의 80.9%로서 다른 보고와 마찬가지로 비교적 젊은 나이에 발생하는 것으로 나타났다.

상피성 난소암이 임신과 동반되는 경우는 상당히 드물어 2.4 5.7%의 빈도를 보이는 반면,[14,15] 악성 생식세포 종양은 임신과 자주 동반되어 나타나는 것으로 알려져 있으며 이 중 특히 미분화배세포종의 경우에는 15 20%가 임신 기간중이나 분만 직후에 진단되는 것으로 보고되고 있다.[16] 본 연구에서는 2예의 미성숙 기형종이 임신 기간중에 진단되었으나 미분화세포종이 임신과 동반되어 발견된 경우는 없었다.

악성 생식세포 종양의 조직학적 유형에 따른 빈도는 미분화세포종이 30 40%를 차지하여 가장 많은 것으로 알려져 있으며, 다음으로 미성숙 기형종 혹은 내배엽동 종양, 기타 태생암, 융모상피암 등의 순으로 보고되고 있다.[17,18] 본 연구의 경우 악성 생식세포 종양의 가장 흔한 형태는 미분화세포종으로 전체의 26.2%를 차지하였으며 다음으로 내배엽동 종양(23.8%), 미성숙기형종(19.0%)의 순으로 나타났다. 양성 기형종에서 악성 종양이 발생한 경우는 총 6예이었으며 이 중 4예(66.7%)에서 편평상피암의 형태를 보였다. 양성 기형종이 악성과 연관되어 나타나는 경우는 약 1 2% 정도로 보고되고 있으며,[19] 이 때의 악성 전환은 대개가 상피 조직에서 발생하여 편평상피암이 가장 흔하게 보이며 주로 폐경을 전후해서 나타나는 것으로 알려져 있다.[20] 미성숙 기형종이 양성 기형종에 동반되어 나타나는 경우는 동일 난소에서 동시에 발생하기도 하나 반대측 난소에서 발견되는 경우가 더 흔히 보고되고 있다.[21,22] 본 연구에서 4예의 미성숙기형종과 1예의 양성 기형종에서 발생한 악성 갑상선 여포 종양의 경우에서 반대측에 양성 기형종을 동반하고 있었으며 또다른 1예에서는 양성 기형종으로 일측 난소 제거술을 받았던 기왕력이 있는 경우이었다. 양성 기형종이 양측성으로 나타나는 것은 젊은 연령에서 흔하다고 하나[23] 양측성의 발생이 편평상피암으로

Table 10. Summary of patients of malignant germ cell tumor of ovary

Case	Age	Type	Stage	Treatment	aFP	b-hCG	CA 125	CEA	F/U(mo.)
1	39	DYS	IIb	debulking + VAC#6	-	-	-	°	NED(59)
2	22	DYS	Ic	LSO	-	-	↑	-	loss(6)
3	36	DYS	IIIc	TAH BSO omentectomy PLND+BEP#6	-	-	↑	-	NED(26)
4	11	DYS	Ia	RSO LOWR, 2 ° debulking+BEP#4	-	↑	-	-	REC(46)/NED(9)
5	21	DYS	Ib	LSO ROWR Omental Biopsy+BEP#4	-	↑	↑	-	loss(32)
6	23	DYS	Ia	BSO	°	°	°	°	loss(1)
7	25	DYS	Ia	LSO ROWR omentectomy, 2 ° debulking+BEP#6	-	°	↑	-	REC(25)/NED(11)
8	15	DYS	Ia	RSO LOWR+BEP#3	↑	↑	↑	-	NED(68)
9	27	DYS	Ib	TAH BSO omentectomy PALNS	-	-	-	-	NED(5)
10	20	DYS	Ia	RO	-	↑	↑	-	NED(15)
11	17	DYS	IIIc	RO debulking + BEP#6	-	°	↑	-	NED(57)
12	30	EST	IIc	TAH BSO debulking + BEP#3	↑	-	↑	-	loss(3)
13	23	EST	IV	TAH BSO omentectomy PLND + BEP#1	↑	°	↑	-	NED(13)
14	8	EST	Ia	RSO + BEP#4	↑	-	-	-	NED(24)
15	30	EST	IIc	TAH BSO omentectomy debulking + VAC#8, 2 ° debulking + VBP#2	↑	°	-	-	REC(17)/NED(69)
16	21	EST	IIIc	debulking + VAC#3 ,VBP#3	↑	°	°	°	DOD(6)
17	43	EST	IV	TAH BSO omentectomy debulking + VAC#3 BEP#1	↑	-	↑	-	DOD(4)
18	26	EST	Ia	RO omental biopsy +VAC#7	↑	°	°	-	NED(90)
19	26	EST	III	RSO LOWR omentectomy + BEP#6	↑	°	°	°	NED(17)
20	20	EST	IIb	RSO omentectomy debulking + BEP#6	↑	↑	↑	-	NED(12)
21	17	EST	IIIa	RSO omentectomy + BEP#4	↑	°	-	°	DOD(22)
22	21	IT	IIIbG2	LO omentectomy PLND + BEP#6	↑	-	↑	°	NED(6)
23	26	IT	IIIbG2	LO ROWR omental biopsy + BEP#6	↑	°	↑	°	NED(12)
24	30	IT	IaG3	RO + BEP#4	↑	-	↑	°	NED(16)
25	40	IT	IaG1	LSO ROWR omental biopsy	-	°	↑	°	NED(16)
26	12	IT	IaG2	LSO multiple biopsy + BEP#4	-	°	↑	-	NED(21)
27	23	IT	IaG2	LSO ROWR + BEP#3	-	-	↑	°	NED(50)
28	18	IT	IaG1	RO LOWR	-	-	-	°	NED(44)
29	10	IT	IaG2	RO + BEP#4	°	°	-	°	NED(38)
30	16	MGT (EST+DYS)	Ia	RSO LOWR omentectomy+VBP#1	↑	°	↑	°	loss(1)
31	15	MGT (EST+EC+ITG3)	IIc	LSO ROWR omentectomy PLND+BEP#6	↑	↑	↑	↑	NED(13)
32	14	MGT (DYS+EST)	Ia	LSO omentectomy PLND+BEP#1	↑	°	↑	-	NED(1)
33	14	MGT (EST+EC)	Ic	LSO omentectomy PLND+BEP#3	↑	°	↑	-	NED(3)
34	30	MGT (EC+SCC)	IIIc	TAH BSO omentectomy + PF#6	-	°	↑	-	NED(44)
35	64	SCC in MCT	Ia	BO	-	-	°	-	NED (3)
36	52	SCC in MCT	Ia	TAH BSO omentectomy + PF#6	°	°	-	-	REC(42)

37	50	SCC in MCT	IIb	TAH BSO omentectomy debulking + CAP#2	°	°	-	-	loss(10) loss (2)
38	59	SCC in MCT	Ia	TAH BSO	-	-	-	-	loss (24)
39	29	MNET in MCT	Ia	LSO, VBP#1	°	°	-	°	REC(4)
40	25	TFC in MCT	Ia	LO ROWR	°	°	↑	°	loss(1) loss(6)
41	30	MSO	Ia	RSO LOWR	°	°	-	°	loss(19)
42	14	EC	IIIc	LSO ROWR omentectomy debulking + BEP#8 VBP#2 VBC#3 VAC#3	↑	-	°	°	loss(21)

DYS: dysgerminoma; EST: endodermal sinus tumor; IT: immature teratoma; MGT: mixed germ cell tumor; EC: embryonal carcinoma; SCC in MCT: squamous cell carcinoma arising from mature cystic teratoma; MNET in MCT: malignant neuroectodermal tumor arising from mature cystic teratoma; TFC in MCT: thyroid follicular carcinoma arising from mature cystic teratoma; MSO: malignant struma ovarii; TAH: total abdominal hysterectomy; BSO: bilateral salpingoophorectomy; RSO: right salpingoophorectomy; LSO: left salpingoophorectomy; RO: right oophorectomy; LO: left oophorectomy; ROWR: right ovarian wedge resection; LOWR: left ovarian wedge resection; PLND: pelvic lymph adenectomy; VAC: vincristine+Actinomycin-D+Cyclophosphamide; VBP: vinblastin+Bleomycin+cisplatin; BEP: bleomycin+etoposide+cisplatin; VBC: vinblastin+bleomycin+carboplatin; PF: cisplatin+5-FU; CAP: cyclophosphamide +actinomycin-D+cisplatin; -: normal range; ·: not checked; ↑: elevated level; NED: no evidence of disease; REC: recurrence of disease; DOD: die of disease

의 악성 전환의 위험성을 높이지는 않는 것으로 알려져 있다.[24] 그러나 Anteby 등[19]은 양성 기형종에서 발생한 악성 신경 조직 종양과 양성 기형종의 양측성 간의 연관성을 제시하고 있다. 복막 신경교종증(gliomatosis peritonei)은 복막과 대망에 다발성으로 성숙 신경교종 조직이 존재하는 것으로서 미성숙 기형종과 흔히 동반되고 드물게 성숙 기형종과도 동반되는 것으로 알려져 있다. 이는 육안상 복막암종증과 유사하게 보이지만 예후에는 별반 악영향을 주지않는 것으로 알려져 있다.[25] 본 연구에서는 미성숙 기형종 2예에서 복막 신경교종증을 동반하였으나 수술과 항암화학요법 시행 후 현재까지 12개월, 21개월로 무병 생존중에 있다.

환자들이 호소하는 주 증상은 다양하게 보고되고 있으나 특히 난소의 악성 생식세포 종양은 그 성장속도가 빨라서 약 85%의 환자에서 복부 종괴 촉지와 함께 복부 동통을 호소하는 경우가 많다.[16] 이들 중 약 10%는(특히 내배엽동 종양과 혼합 생식세포 종양의 경우) 종양의 파열이나 출혈, 염전 등으로 인해 갑작스런 심한 복통을 호소하는 것으로 알려져 있다.[16] 본 연구에서도 역시 복부 동통이나 복부팽만을 주소로 내원하였던 경우가 전체의 64.4%로서 많은 경우를 차지하였으며 종양의 크기가 10 cm 이상이었던 경우가 63.9%, 복수가 존재하였던 경우가 58.3%에 해당되어 간접적으로 종양의 빠른 성장을 엿볼 수 있었다. 이와 함께 생식세포 종양은 여러 종류의 생식선 이형성증을 동반하여 무월경을 임상 증상으로 호소하는 경우도 종종 있다. 생식선 이형성증은 특히 미분화세포종의 경우에 자주 나타난다고 하는데,[26] 본 연구에서도 11예의 미분화 세포종 중 2예에서 이를 동반함이 확인되었으며 각각 45,XO/46,XY와 46,XY의 핵형을 가지는 것으로 나타났다. 현재까지 Y 염색체를 갖는 혼합 생식선 이형성증의 경우에는 악성 생식세포 종양의 발생 위험성이 높아 조기에 생식선 절제술을 시행하는 것이 권장되고 있으며 완전 생식선 이형성증(pure gonadal dysgenesis)의 경우에는 외견상으로는 정상 여성이나 성선이 없거나 그 흔적만이 존재하는데 성선이 있는 경우에는 역시 암발생의 위험이 있으므로 제거하는 것이 좋다고 알려져 있다.[27] 이와 더불어 본 연구에서는 2예의 뮐러씨 관(Mullerian duct)의 분화 이상이 발견되었다. 즉, 1예의 미분화세포종 환자에서 Mayer-Rokitansky-Kuster-Hauser 증후군이, 1예의 내배엽동 종양 환자에서 뮬러씨관 무발육증(Mullerian agenesis)의 소견을 관찰할 수 있었다.

난소 악성 생식세포 종양은 많은 경우에서 독특

한 생물학적 종양표지물질을 생성하는데 이들을 연속적으로 측정하는 것은 치료에 대한 반응 및 재발 유무를 관찰하는 데 유용하게 이용되고 있다. 알파태아단백(alpha-fetoprotein, α-FP)의 경우 내배엽동 종양에서, 융모성 성선자극 호르몬(human chorionic gonadotropin, hCG)은 융모암에서 주로 증가하며 태생암의 경우 이들 두 가지 종양표지물질이 모두 증가된 경향을 보인다.[8] 유산염 탈수소화효소(lactate dehydrogenase, LDH)는 특이적이지는 않으나 미분화배세포종에서 유용한 지표로 사용되기도 한다. 일부 악성 생식세포 종양에서 암항원 125번(cancer antigen-125, CA 125)과 암배아항원(carcinoembrionic antigen, CEA)이 증가하기도 하나 이들의 역할은 아직 명확하지 않다.[28] 본 연구에서는 CA 125가 미분화세포종 환자의 70.0%, 내배엽동 종양의 57.1%, 미성숙 기형종의 75.0%, 및 혼합 생식세포 종양의 100.0%에서 양성으로 나타나 전체 생식세포 종양에서의 양성률이 63.9%로 나타났다. 따라서 이는 전체 생식세포 종양에서 비특이적으로 높은 양성률을 나타내며 이의 유용성은 아직 특이한 종양표지물질이 알려지지 않은 미분화세포종 및 미성숙 기형종의 경우에 있어 질병의 진단 및 추적 관찰에 어느 정도 도움이 되리라 사료된다. 또한 특이할만한 사실은 혼합 생식세포 종양의 경우 전 예에서 양성률을 나타내었다는 사실이다. 그러나 본 연구에서는 포함된 환자의 수가 적어 이에 관한 의미는 앞으로 풀어나가야 할 과제라고 사료된다. 이외에 알파태아단백은 알려진 바와 같이 본 연구에서도 내배엽동 종양의 전 예의 환자에서 양성률을 나타내었다.

난소의 악성 배세포종양의 일차적 치료는 수술적 요법이다. 이는 20세 이하의 젊은 여성에서 주로 발생하며 10 15%의 양측성 발생이 보고되고 있는 미분화세포종을 제외하면 대체적으로 일측성으로 발생하고,[29,30] 초기 병기에 발견되는 경우가 많으며 항암화학요법에 반응이 비교적 좋은 것으로 알려져 있어 젊은 여성의 경우에 있어서는 수태력을 보존하는 수술을 시행하는 경향이다. 본 연구의 경우에도 대부분(90.4%)이 일측성으로 발생하였으며 미분화세포종 중 양측성의 발생을 보인 경우는 11예 중 2예로서 18.1%를 차지하였다. 악성 생식세포 종양의 약 5 10%에서는 양성 기형종을 동반하는 것으로 알려져 있는데 이 경우도 낭종제거술만을 시행하고 정상 난소 조직을 남겨 임신 가능성을 보존하는 방법이 보편적으로 행하여 지고있다.[28] 미분화세포종의 경우는 양측성으로 발생하는 경우가 많고 수술시 반대측 난소를 남긴 경우 5 10%의 환자에서 2년내에 남겨진 난소에서 종양이 발생하는 것으로 알려져 있다.[8] 그러나 이 경우에도 수술 후 항암화학요법에 반응이 좋으므로 젊은 여성의 경우에서는 수태력을 보존하는 수술이 선호되고 있다. 그러나 더 이상 임신을 원하지 않고 진행된 병기의 경우에는 상피성 난소암과 마찬가지로 전자궁적출술과 양측 부속기절제술, 대망적출술 및 골반내 임파절 절제술을 포함하는 종양축소술(cytoreductive surgery)이 시행된다.[28] 본 연구에 포함된 환자들의 경우에 있어서도 젊고 수태력 보존이 필요한 경우에 있어서는 일측 부속기절제술과 함께 병기 설정을 위한 수술만을 시행하였으며 더 이상 임신을 원하지 않는 환자들의 경우에는 전자궁적출술과 양측 부속기절제술 및 병기 설정을 위한 수술을 시행하였다. 악성 배세포종양의 전이는 복막을 통한 직접 전이, 혈행성 및 임파선을 통하여 이루어지는 것으로 알려져 있고 이 중 임파성 전이는 전 환자의 약 25%에서 일어나 상피암에 비하여는 흔히 나타나는 것으로 알려져 있어,[31] 병기 설정 시에 임파절 절제술을 포함시켜야 한다는 주장도 있다. 그러나 본 연구에서 골반 임파절 절제술은 8예에서만 시행되었으며 임파절의 종대가 촉지되지 않는 경우에 있어서는 대부분 시행되지 않았다. 일차 수술이 불완전하여 병기 설정이 정확히 시행되지 못한 경우, 이미 추가 항암화학요법이 요구되는 상태라고 판단된다면 완전한 병기 설정을 위한 재개복술은 큰 의미가 없다고 알려져 있다.[32] 이차 추시개복에 대한 논란은 현재까지도 계속되고 있는데 Culine 등[33]은 혈청 종양표지물질이 증가된 경우, 방사선학적 이상이 없는 경우 혹은 기형종의 성분을 갖지 않는 경우에 있어서 추시개복술의 필요성에 대해 의문을 제기하였다. 이들은 기형종의 성분을 갖는 종양의 경우와 항암화학요법의 완료시 혈청 종양 표지자가 정상인데도 지속적인 방사선학적 이상이 발견되는 경우에 한해서만 추시개복술을 시행할 것을 권하고 있다. 본 연구에서 추시개복술이 시행되었던 경우는 없었으나 추적 검사중 골반 진찰이나 영상 검사에서 종괴가 관찰되었던 3예에 있어서는 이차 종양 축소술

(secondary cytoreductive surgery)을 시행하였다.

수술 후 보조요법으로는 항암화학요법과 방사선요법 등이 시행될 수 있다. 그러나 최근 항암화학요법의 발달로 인한 완치율의 놀랄 만한 향상과 방사선치료로 인한 난소 기능 부전 등으로 인하여 항암화학요법이 수술 후 보조요법으로 각광을 받고 있다. 악성 생식세포 종양의 경우 분화도가 좋은(grade 1) Ⅰa기의 미성숙 기형종과 Ⅰa기의 순수 미분화세포종의 경우를 제외한 모든 악성 생식세포 종양의 경우에 있어서 수술후 항암화학요법이 필요한 것으로 알려져 있다(Gershenson, 1994).[34] 현재까지 악성 생식세포 종양에 효과적이라고 알려진 복합화학요법으로는 VAC(vincristine+actinomycin-D+cytoxan), BEP(bleomycin+etoposide+cisplatin), VBP(vinblastine+bleomycin+cisplatin) 등이 있다. 미분화세포종에 있어서는 BEP 복합화학요법이 추천되고 있으며,[4] 최근 GOG에서는 Ⅰb Ⅲ기의 미분화세포종에 있어서의 3회의 carboplatin과 etoposide 복합화학요법의 효과를 검증중에 있다. 미분화배세포종 이외의 종괴가 완전히 제거된 악성 생식세포 종양의 경우, 초기에는 VAC 복합화학요법으로 76%의 무병 생존율이 보고되었으나 최근 3회의 BEP 복합화학요법으로 96%의 높은 무병 생존율이 보고되고 있어,[35] 현재에는 가장 널리 쓰이고 있다. 수술 후 잔여 종양이 있는 미분화배세포종 이외의 생식세포 종양의 경우, 초기 VAC 복합화학요법으로 32%의 장기 생존율이 보고되었으나,[36] 이후 GOG의 임상 시도에서 VBP 복합화학요법을 3 4회 사용하여 43%의 생존율을 보였다.[37] 그러나 잔여 종양이 없는 경우에 있어 BEP 복합화학요법으로 상기한 바와 같이 높은 치료율을 보이기 때문에,[35] 잔여 종양이 있는 경우에 있어서도 BEP 단독 혹은 VAC 화학요법과의 혼합 요법이 시도되고 있으나,[4] 몇 주기(cycle)를 시행할 것인지는 아직 결정되어야 할 문제로 남아 있다. 본 연구에서 일차 항암화학요법으로 1992년 이전에는 주로 VAC 복합화학요법이 시행되었으나 그 이후에는 BEP 복합화학요법이 주로 시행되었으며 주기면에서 보면 Ⅰ기의 경우는 3 4회가 시행되었던 반면 그 이상의 병기에서는 6회 혹은 그 이상이 시행되었음을 알 수 있었다.

악성 생식세포 종양의 예후 인자로 알려져 있는 것들로는 병기, 조직학적 유형, 잔류 종양 등이 있다. 이중 병기는 가장 중요한 예후 인자로 보고되어 왔으나,[1,38-40] 내배엽동 종양 환자의 경우에는 별반 의미가 없는 것으로 알려져 있으며,[36,41] Aihan 등[41]에 의하면 조직학적 유형만이 독립적인 예후인자라고 하였다. Slayton 등[36]은 완전히 제거하지 못한 악성 생식세포 종양의 경우에서 완전히 제거된 경우에 비하여 VAC 복합화학요법에 잘 반응하지 않는 것을 보고하여 수술 후 잔류 종양이 예후의 결정인자가 될 수 있다고 하였다. 이와 함께 유방, 대장, 폐 등의 고형성 종양의 약 50%에서 발견되는 암억제 유전자인 p53 유전자의 변이는 난소 생식세포 종양의 경우에서는 3% 정도에서만 발견되어 종양 형성에 있어서 이 유전자의 역할은 미미할 것으로 사료되지만,[42] 생식세포 종양에서 다량으로 존재하는 야생형(wild-type) p53 유전자는 항암요법과 방사선요법에 대한 민감성에 관련이 있을 것으로 생각되고 있다.[43]

Ⅴ. 결 론

난소의 악성 생식세포 종양은 질병의 진행 속도가 빠르고 악성도가 높아 과거에는 그 치료 성적이 불량한 것으로 보고되었으며 특히 발생 연령이 낮아 그 치료면에 있어 많은 문제점을 내포하고 있었다. 그러나 최근 효과적인 복합 항암화학요법의 발달로 상당한 생존율의 향상을 보이고 있다. 현재까지 이들 종양에 관한 임상적 연구는 비교적 많이 시행되고 있으나 아직도 이들의 생성 기전이나 예후 인자에 관한 연구가 부족한 실정이며 이러한 부분에 관한 연구들이 앞으로 시행되어야 할 과제라고 사료된다.

- References -

1. DiSaia PJ, Creasman WT. Germ cell, stromal and other ovarian tumors. In: DiSaia PJ, Creasman WT, eds. Clinical Gynecologic Oncology. 4th ed. St. Louis: Mosby-Year Book 1993;426-57.
2. Gershenson DM, Deljunco G, Copeland LJ, Rutledge FN. Mixed germ cell tumors of the ovary. Obstet Gynecol 1984;64:200-6.
3. Morgan LS. Hormonally active gynecologic tumors. Semin Surg Oncol 1990;6:83-90.
4. Abu-Rustum NR and Aghajanian C. Management of malignant germ cell tumors of the ovary. Seminars in

Oncology 1998;25:235-42.
5. Williams SD. Current management of ovarian germ cell tumors. Oncology 1994;8:53-60.
6. Albrektsen G, Heuch I, Kvale G. Full-term pregnancy and incidence of ovarian cancer of stromal and germ cell origin: A Norwegian prospective study. Br J Cancer 1997;75:767-70.
7. Serov SF, Scully RE, Sobin LJ. Histological typing of ovarian tumors. In: World Health Organization. International histological classification of tumors. Geneva. The World Health Organization 1973;no 9.
8. Berek JS, Fu YS, Hacker NF. Ovarian cancer, Berek JS, Adashi EY, Hillard PA, 12th ed, Novak's gynecology, Baltimore, Williams and Wilkins Co 1996;1192.
9. Mertens F, Johansson B, Hoglund M, Mitelman F. Chromosomal imbalance maps of malignant solid tumors: A cytogenetic survey of 3185 neoplasms. Cancer Research 1997;57:2765-80.
10. Mertens F, Kullendorff C, Hjorth L, Alumets J, Mandahl N. Trisomy 3 as the sole karyotypic change in a pediatric immature teratoma. Cancer Genet Cytogenet 1998;102:83-5.
11. Miyazaki K, Shimada K, Katabuchi H, Arakane F, Arao S, Okamura H. Activated (HLA-DR+) T-lymphocyte subsets in early epithelial ovarian cancer and malignant ovarian germ cell tumors. Gynecol Oncol 1995;58:362-7.
12. Scully RE. Tumors of the ovary and maldeveloped gonads. In Atlas of Tumor Pathology, Fascicle 16, Washington, D.C., Armed Forces Institute of Pathology 1979.
13. Berek JS, Hacker NF. Nonepithelial ovarian and fallopian tube cancers, Berek JS, Hacker NF, 2nd ed, Practical Gynecologic Oncology, Baltimore, Williams and Wilkins Co 1994;378.
14. Buttery BW, Beischer NA, Fortune DW et al: Ovarian tumors in pregnancy. Med J Aust 1973;1:345.
15. Tawa K. Ovarian tumors in pregnancy. Am J Obstet Gynecol 1964;90:511.
16. Williams SD. Chemotherapy of ovarian germ cell tumors. Hematology/Oncology Clinics of North America 1991;5:1261-9.
17. Berek JS, Hacker NF. Ovarian cancer and fallopian tube cancers. Haskell CM, 3rd ed, Cancer treatment, Philadelphia, WB Saunders 1990;295.
18. Slayton RE. Management of germ cell and stromal tumors of the ovary. Semin Oncol 1984;11:299.
19. Anteby EY, Ron M, Revel A, Shimonovitz S, Ariel I, Hurwitz A. Germ cell tumors of the ovary arising after dermoid cyst resection: A long-term follow-up study. Obstet Gynecol 1994;83:605-8.
20. Chadha S, Schaberg A. Malignant transformation in benign cystic teratomas: Dermoids of the ovary. Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol 1988;29:329-38.
21. Norris HJ, Zirkin HJ, Benson WL. Immature (malignant) teratoma of the ovary. A clinical and pathological study of 58 cases. Cancer 1976;39:2359-72.
22. Yanai-Inbar I, Scully RE. Relation of ovarian dermoid cysts and immature teratomas: An analysis of 350 cases of immature teratoma and 10 cases of dermoid cyst with microscopic foci of immature tissue. Int J Gynecol Pathol 1987;6:203-12.
23. Malkasian GD, Dockerty MB, Symmonds RE. Benign cystic teratomas. Obstet Gynecol 1967;29:719-25.
24. Vaccari A. Cisti dermoid ovarischi bilaterali. Folia Gynecol 1910;3:345.
25. Chou JS, Wu HP, Yu FT, Hu WM. Pathological case of the month. Arch Pediatr Adolesc Med 1998;152:301-2.
26. Knudtzon J, and Aarskog D. 45,X/46,XY mosaicism: a clinical review and report of ten cases. Eur J Pediatr 1987;146:266-71.
27. Krasna IH, Lee M, Smilow P, Sciorra L, Eierman L. Risk of malignancy in bilateral streak gonads: the role of the Y chromosome. J Pediatr Surg 1992;27:1376-80.
28. Williams SD. Germ cell tumors. Hematology/Oncology Clinics of North America 1992;6:967-74
29. Asadourian LA, Taylor HB. Dysgerminoma: an analysis of 105 cases. Obstet Gynicol 1969;33:370-9
30. DePalo G, Pilotti S, Kenda R. Natural history of dysgerminoma, Am J Obstet Gynecol 1982;143:799-805
31. Coppleson M, Monagham JM, Morrow CP, Tattersal MHN. Gynecologic Oncology, 2nd ed, Edinburgh, Churchill Livingstone 1992;935-45.
32. Stier EA, Barakat RR, Curtin JP, Brown CL, Jones WB, Hoskins WJ. Laparotomy to complete staging of presumed early ovarian cancer. Obstet Gynecol 1996;87:737-40.
33. Culine S, Lhomme C, Michel G, Leclere J, Duvillard P, Droz J. Is there a role for second-look laparotomy in the management of malignant germ cell tumors of the ovary? Experience at Institut Gustave Roussy. J Sur Oncol 1996;62:40-5.
34. Gershenson DM. Management of early ovarian cancer: Germ cell and sex cord-stromal tumors. Gynecol Oncol 1994;55:S62-72.
35. Williams S, Blessing JA, Liao SY et al: Adjuvant therapy of ovarian germ cell tumors with cisplatin, etoposide, and bleomycin: A trial of the gynecologic oncology group. J Clin Oncol 1994;12:701-6.
37. Williams SD, Blessing JA, Moore DH et al: Cisplatin, vinblastin, and bleomycin in advanced and recurrent ovarian germ-cell tumors: A trial of the gynecologic oncology group. Ann Intern Med 1989;111:22-7.
38. Gershenson DM. Update malignant ovarian germ cell tumors. Cancer 1993;71:1581-90
39. Creasman WT, Soper JT. Assessment of the contemporary management of germ cell malignancies of the ovary. Am J Obstet Gynecol 1985;153:828-34
40. Kawai M, Furuhashi Y, Nakashima N, Kazeto S, Arii Y, Tomoda Y. Prognostic factors in yolk sac tumors of the ovary. Cancer 1991;67:184-92
42. Liu F, Ho ES, Chen J, Shih RT, Yang C, Shih A. Overexpression or mutation of the p53 tumor suppressor gene does not occur in malignant ovarian germ cell tumors. Cancer 1995;76:291-5.
43. Lutzker SG. P53 tumor supressor gene and germ cell neoplasia. APMIS 1998;106:85-9.