대부종콜포회지 제14권 제2호 2003
Vol. 14, No. 2, June, 2003

난소의 원발성 투명세포암의 임상병리학적 특성과 생존율

성균관대학교 의과대학 삼성제일병원 산부인과, *병리과
차선화 · 박현 · 성석주 · 김태진 · 임경택 · 정환욱 · 박인서 · 심재욱
박종택 · 전이경* · 김희숙* · 이기헌

Clinicopathologic Characteristics and Survival Rate of Primary Clear Cell Carcinoma of the Ovary

Sun Hwa Cha, M.D., Hyun Park, M.D., Seok Ju Seong, M.D., Tae Jin Kim, M.D., Kyung Taek Lim, M.D., Hwan Wook Chung, M.D., In Sou Park, M.D., Jae Uk Shim, M.D., Chong Taik Park, M.D., Yi Kyeong Chun, M.D.*, Hy Sook Kim, M.D.*, Ki Heon Lee, M.D.
*Department of Obstetrics and Gynecology and *Department of Pathology*
Samsung Cheil Hospital and Women's Healthcare Center Sungkyunkwan University School of Medicine, Seoul, Korea

Objective : To evaluate the clinicopathologic characteristics of primary clear cell carcinoma of the ovary.

Methods : From February, 1993 to February, 2003, thirty patients with clear cell carcinoma of the ovary were identified, who were treated in the department of obstetrics and gynecology, Samsung Cheil Hospital and Women's Healthcare Center. The clinicopatholgic characteristics of the patients were retrospectively evaluated for age, chief complaint, preoperative CA-125 level, FIGO stage, maximal tumor diameter, association with endometriosis, management, and survival.

Results : Clear cell ovarian carcinoma accounts for 5.2% of all cases of ovarian cancer at this center. Mean age was 44.6 years (26-62 years). Most patients presented with a large pelvic mass ranging from 7 to 30 cm in maximal diameter and seventeen (71%) of twenty-four patients had elevated serum level of preoperative CA-125. Associated pelvic endometriosis was 60% (18/30). Tumors were 73.3% (22/30) stage I, 10% (3/30) stage II, 13.3% (4/30) stage III and 3.3% (1/30) stage IV. Except for two patients who wanted to preserve fertility, all patients underwent total hysterectomy and bilateral salpingo-oophorectomy, omentectomy, peritoneal washing cytology and with or without pelvic and paraaortic lymph node dissection. All patient except one stage Ia received postoperative chemotherapy. With a median follow-up of 38.7 months (3-116 months), 96% (24/25) of stage I/II patients are alive, while 40% (2/5) of stage III/IV patients are alive.

Conclusion : Clear cell carcinoma of the ovary demonstrates a characteristic clinical behavior. Several factors may be associated with the survival rate in the ovarian clear cell carcinoma that are FIGO stage, associated pelvic endometriosis, spontaneous capsular rupture and presence of ascites.

Key Words : Clear cell carcinoma, Ovary, Endometriosis

서 론

난소의 투명세포암(Clear cell carcinoma)은 악성 상피종양의 일종으로서 발생빈도는 전체 악성 난소 종양의 약 2-13.6% 및 상피성 난소 종양의 3.7-12.1%로 보고되며 다른 상피성 난소 종양과 구분되는 특징적 임상 양상을 나타내는 것으로 알려졌다.[1-5] 즉, 대개의 경우 커다란 골반내 종괴를 형성하고 자궁내막증과

책임저자 : 이기헌

종종 동반되며 혈전색전증 및 과칼슘혈증이 흔히 합병된다.[3-9] 또한 다른 난소 종양에 비해 양측성인 경우가 드물고 진단시 초기 병기에 국한하여 발견되는 빈도가 높은데도 불구하고 재발이 많고 고식적인 플라티늄을 기본으로 한 항암화학요법에 잘 반응하지 않아 그 예후가 불량한 것으로 알려졌다.[7-13] 최근 특징적인 병리학적 소견에 대한 보고 등과 함께 해외에서는 치료 및 예후인자 등에 대한 연구도 활발히 진행되고 있으나 국내에서는 그 낮은 빈도로 인해 아직까지 난소 투명세포암에 관한 연구가 많지 않고,[14-17] 특히 생존율과 예후인자에 관한 연구는 거의 없는 실정이다.

이에 저자 등은 1993년 2월부터 2003년 2월까지 성균관대학교 의과대학 삼성제일병원 산부인과에서 수술후 확진된 30예의 난소의 원발성 투명세포암에 대한 임상병리학적 고찰을 통해 그 이해를 돕고자 하였다.

연구 대상 및 방법

1993년 2월부터 2003년 2월까지 성균관대학교 의과대학 삼성제일병원 산부인과에서 난소암으로 진단받은 574명의 환자 중 조직학적으로 원발성 난소 투명세포암으로 확진된 30예를 대상으로 이들의 의무기록을 조사하여 후향적 연구를 실시하였다. 이들 환자에서 진단 당시의 연령, 임신력, 수술전 방사선소견, 수술전 혈중 CA 125치, 수술시의 소견, FIGO병기, 조직병리학적 소견, 자궁내막증의 동반 유무, 수술 후 항암화학요법과 추적 조사의 결과에 관한 자료를 수집하였다. 28예의 환자에서 병기 결정을 위한 전자궁적출술 및 양측 부속기 절제술, 대망절제술, 충수돌기 절제술, 세포검사(peritoneal washing cytology)와 경우에 따라서 부대동맥 혹은 골반 림프절제술을 시행하였고, 2예에서는 수태능력의 보존을 위해 일측 부속기 절제술, 대망절제술, 충수돌기 절제술, 부대동맥 및 골반 림프절제술, 세포검사을 시행하였다. 이들의 병기는 국제 산부인과 연맹(FIGO)에 근거하였다. 추적 조사 기간은 진단 당시 첫 수술 일자부터 2003년 4월까지로 정하였고 1개월 혹은 3개월 간격으로 외래 진찰을 통한 골반 내진 및 CA 125치를 측정하였으며 매년 컴퓨터 단층 촬영을 통해 재발여부를 추적 관찰하였다. 도중의 외래 추적 관찰이 어려웠던 7예에 대해서는 통계청의 사망자료를 통하여 사망여부를 확인하였다. 통계처리는 DBSTAT 4.0을 이용하였으며, Kaplan-Meier 법을 통해 생존율을 구하고 log-rank test로 유의성을 검증하였으며 $p<0.05$일 때 통계적으로 유의하다고 판정하였다.

결 과

1. 발생 빈도 및 연령 분포

지난 10년간 성균관대학교 삼성제일병원 산부인과에서 난소암으로 진단된 574예 중 원발성 난소 투명세포암은 30예로 5.2%를 차지하였다. 진단시 연령 분포는 26세부터 62세였고 평균 연령은 44.6±10.7세 이었다. 이중 30대와 40대가 각각 9명(30%)으로 가장 많고 다음으로 50대, 60대, 20대순으로 각각 6명(20%), 4명(13%), 2명(7%)이었다.

2. 임상적 특성

평균 출산력은 0.97±0.93회 이었고 12예(40%)에서는 출산 경험이 없었다. 초경 연령은 12세에서 22세로 평균 15.7세였고, 19예(63%)는 폐경 전 상태이었다. 주소는 자가 촉지된 복부 종괴 혹은 하복부 팽만이 18예(60%)로 가장 흔하였고, 복부 동통이 7예(23%), 정기 부인과 검사중 난소 종괴를 우연히 발견한 경우가 5예(17%)였다. 수술 전 시행한 방사선 검사상 종양의 크기는 최대 직경의 범위가 7-21 cm로 다양하였으며 평균 12.7±3.71 cm이었고 이중 24예(80%)에서 10 cm 이상의 최대직경을 보였다. 방사선 검사에서 형태적인 분석상 순수 낭종의 예는 없었고, 모든 예에서 중격과 고형 성분을 가지고 있었으며, 13예에서는 유두상을 보였다. 24예에서 수술 전 혈청 종양표지물질로 CA 125를 측정하였는데 평균 220.12 (14.6-2192) U/ml 이었으며, 특히 폐경후의 경우 평균 372.8 U/ml로 폐경전(평균 106 U/ml)에 비해 높았으며 전체의 71% (17/24)에서 35 U/ml 이상의 수치를 보였다(Table 1).

3. 수술적 처치 및 수술소견

28예의 환자에서 병기 결정을 위한 전자궁적출술 및 양측 부속기 절제술, 대망절제술, 충수돌기 절제술, 세포검사와 경우에 따라서 부대동맥 혹은 골반 림프절제술을 시행하였다. 나머지 2예는 수태능력의 보존을 위해 일측 부속기 절제술, 대망절제술, 충수돌기 절제술, 세포검사, 부대동맥 및 골반 림프절제술을 시행하였다. 6예에서 수술중 복강내 cisplatin을 주입하였

다. FIGO 병기는 Ia 6예, Ic 16예, IIc 3예, IIIa 1예, IIIc 3예, IV 1예 있었으며(Table 1), FIGO 병기 IV인 1예에서 비장 및 담낭 근처에 4 cm 가량의 종괴가 있었으나 제거하지 못하였고 다른 29예에서는 육안적으로 남겨진 종괴나 림프절 없이 수술이 종료되었다.

Table 1. Patient characteristics

Mean age at initial diagnosis (range)	44.6 years (26-62)
FIGO Stage, n=30	
Ia	6 (20%)
Ib	0
Ic	16 (53.3%)
IIa	0
IIb	0
IIc	3 (10%)
IIIa	1 (3.3%)
IIIb	0
IIIc	3 (10%)
IV	1 (3.3%)
Preoperative CA125 level, mean [range]	220.12±442.92 U/mL [14.59-2192]
No.of initial elevation of CA125	17/24 (71%)
Maximal tumor diameter, mean [range]	14.07±5.36 cm [7-30]
<10 cm	6/30 (20%)
≥10 cm	24/30 (80%)
Presence of endometriosis	18/30 (60%)
Bilaterality of tumor	1/30 (3.3%)

1예를 제외하고 29예(97%)에서 종양은 단측성 이었으며, 최대 직경이 7-30 cm(평균 14.1±5.36 cm)이었고 이중 24예(80%)에서 10 cm 이상이었다. 10예(33%)에서 다양한 양의 복수가 동반되었으며 23예(76%)에서 종양과 주변 조직과의 유착이 관찰되었다. 수술 당시 이미 종양의 피막이 파열되어 있는 경우는 3예(10%), 수술도중 파열된 경우는 17예(55%), 그리고 10예에서는 보존되었다.

4. 병리적 소견

타원에서 수술 후 전원된 1예와 복강경을 통한 일측 부속기 절제술후 진단된 2예를 제외한 27예에서 수술시 동결절편 검사를 시행하였다. 이중 22예는 투명세포암 혹은 장액성암종을 포함한 분화도가 나쁜 상피성 난소암으로 진단되었으나 5예에서는 내배엽동 종양으로 진단되었다.

종양은 모든 예에서 낭성부위와 고형성 부위가 섞여 있었고, 출혈과 괴사를 자주 동반하였다. 낭은 장액성 또는 점액성의 액체를 포함하고 있었고 자궁내막증을 동반한 경우에는 초코렛색의 내용물을 포함하였다. 조직학적으로는 투명세포와 마정 세포(hobnail cell)가 가장 흔한 종양세포였고, 호산성의 풍부한 세포질을 가진 호산세포(oxyphilic cell)가 주된 경우도 있었다(Fig. 1). 종양은 유두상(papillary), 세관성(tubular), 낭포성(cystic), 고형성(solid)의 다양한 구조를 보였는데, 세관성과 유두상이 섞여있는 양상(tubulopapillary pattern)이 14예로서 가장 많았다.

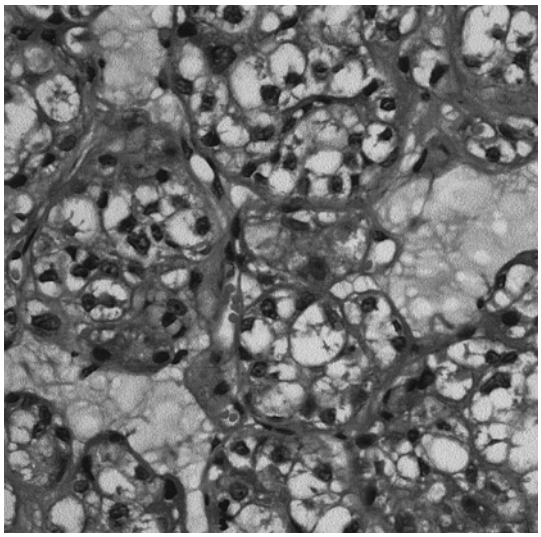

Fig. 1. Clear cell carcinoma (H&E ×400). The cells are polyhedral and have eccentric, hyperchromatic nuclei.

골반내 자궁내막증을 동반하는 경우가 18예로 60%를 차지하였고 이중 17예에서는 일측 혹은 양측 난소의 자궁내막종(endometrioma)이 관찰되었으며, 특히 6예에서는 자궁내막증과 연접하여 투명세포암이 존재하였다(Table 2). 자궁선근증 혹은 자궁근종을 동반하는 경우가 각각 9예 및 15예 이었고, 특히 1예에서는 병발한 자궁내막암이 관찰되었다. 절제된 부대동맥 및 골반내 임파절은 각각 평균 22개 및 27개였으며, 1

예에서 양측 부대동맥 임파절 16개중 3개에 전이가 발견되었고 나머지 경우에서 임파절내 전이된 경우는 없었다. 복강내 세척 세포검사상 12예(40%)에서 종양 세포가 발견되었다.

Table 2. Comparison of clinical characteristics between patients with and without endometriosis

	Without endometriosis (n=12)	With endometriosis (n=18)	*p* value
Mean age (years)	49.9	41.1	0.025
Parity	1.17	0.83	0.343
Stage			0.302
Ia	4	2	
Ic	6	10	
IIc	0	3	
IIIa	1	0	
IIIc	1	2	
IV	0	1	
Positive cytology	4 (33%)	9 (50%)	0.598
Death	1 (8.3%)	3 (16.7%)	0.005

5. 수술 후 항암화학요법과 추적 관찰

Ia의 병기를 가지는 1예를 제외한 29예에서 수술 후 항암화학요법을 시행하였으며 12예에서는 TP (taxol 135 mg/m^2 + cisplatin 50 mg/m^2 or carboplatin 300 mg/m^2), 6예에서 CP (cyclophosphamide 750 mg/m^2 + cisplatin 75 mg/m^2 or carboplatin 300 mg/m^2), 5예에서 CAP (cyclophosphamide 400 mg/m^2 + adriamycin 40 mg/m^2 + cisplatin 50 mg/m^2), 4예에서 BEP (bleomycin 15 mg + VP-16 100 mg/m^2 + cisplatin 70 mg/m^2), 2예에서 Mephalan 6 mg 요법을 시행하였다. 전체 환자의 추적 기간은 3-116개월까지였고 평균 추적 기간은 38.7개월이었다. FIGO 병기 Ia 및 Ic인 22예에서 평균 43.8개월의 추적 관찰 기간동안 현재까지 모두 생존 상태이며 FIGO 병기 IIc 이상의 8예 중 병기 IIc, IIIa, IIIc, IV인 4예에서 각각 진단 후 4, 8, 5, 15개월 만에 사망하였고 부대동맥 임파절의 전이를 보였던 병기 IIIc의 1예에서는 수술 후 24개월째에 폐로의 전이성 재발이 진단되어 추가적 항암 화학요법후 관찰중이며 다른 3예에서는 질병의 재발없이 생존한 상태이다. 특히 수태능력의 보존을 위해 보존적 수술을 시행한 FIGO 병기 Ic의 2예에서는 수술 후 6차례의 CP 및 Taxol-cisplatin 병합화학요법을 시행하였고, 추적 관찰도중 각각 진단 후 46개월과 19개월에 성공적인 만삭 분만을 하였으며 현재 진단 후 73개월 및 36개월째에 더 이상의 치료없이 정기적인 외래 추적관찰 중이다(Table 3, 4).

6. 생존 분석

Kaplan-Meier법에 의한 생존율을 비교하면 전체 환자의 5년 생존율은 85.7% 이고 I기 및 II기 환자에서의 median survival은 98개월이며 진행된 병기(III/IV)에서는 38개월로 양군 간에 통계적으로 유의한 차이를 보였다(p=0.0012) (Fig. 2, 3). Kaplan-Meier 생존곡선과 log-rank test를 이용한 단변량 생존분석에서는 병기(p=0.0012), 자궁내막증의 동반 여부(p=0.0051), 종양 피막의 자연파열 여부(p=0.0498), 복수의 유무(p=0.0434)에 따라 생존율에 유의한 차이가 있었으나, 환자의 나이, 출산력, 종양의 크기, 수술 전 CA125치, 복강내 세척 세포검사결과에 따른 생존율의 차이는 없었다(Table 5).

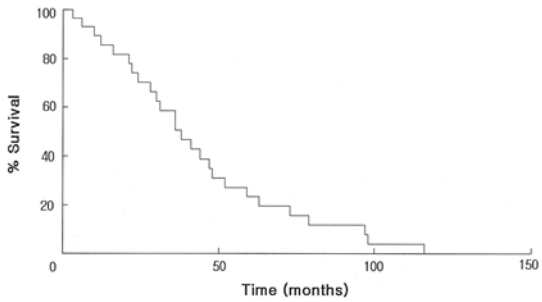

Fig. 2. Kaplan-Meier survival curve in ovarian clear cell carcinoma.

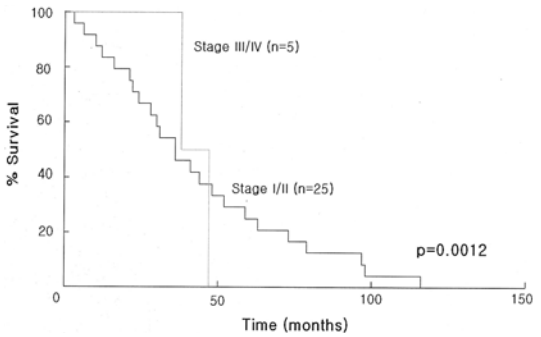

Fig. 3. Kaplan-Meier survival curve according to the stage in ovarian clear cell carcinoma.

Table 3. Follow-up of FIGO stage I ovarian clear cell carcinoma patients

No.	Age (years)	Association with endometriosis	FIGO stage	Postoperative chemotherapy	Follow-up (months)	Status
1	52	No	Ia	7 Mephalan	116	NED
2	60	No	Ia	6 CP	98	NED
3	47	No	Ia	6 CP	97	NED
4	44	No	Ia	NO	52	NED
5	44	Yes	Ia	6 Taxol-Cisplatin	24	NED
6	46	Yes	Ia	6 Taxol-Cisplatin	6	NED
7	62	No	Ic	8 Mephalan	79	NED
8*	35	No	Ic	6 CP	73	NED
9	60	No	Ic	6 CP	63	NED
10	43	Yes	Ic	6 CAP	48	NED
11	32	Yes	Ic	6 CAP	44	NED
12	26	Yes	Ic	6 CAP	41	NED
13	37	Yes	Ic	6 Taxol-Cisplatin	36	NED
14*	33	Yes	Ic	6 Taxol-Cisplatin	36	NED
15	61	Yes	Ic	3 Taxol-Cisplatin	31	NED
16	58	No	Ic	6 Taxol-Cisplatin	30	NED
17	58	Yes	Ic	6 BEP	28	NED
18	55	Yes	Ic	6 BEP	21	NED
19	58	Yes	Ic	6 BEP	16	NED
20	51	No	Ic	6 Taxol-Cisplatin	12	NED
21	48	Yes	Ic	6 Taxol-Cisplatin	10	NED
22	33	Yes	Ic	3 Taxol-Cisplatin	3	NED

* Fertility preserving operation,
C: cyclophosphamide, P: cisplatin or carboplatin, A: adriamycin, B: bleomycin, V: VP-16,
NED: no evidence of disease.

Table 4. Follow-up of FIGO stage II-IV ovarian clear cell carcinoma patients

No	Age (years)	Association with endometriosis	FIGO stage	Postoperative chemotherapy	Follow-up (Months)	Status
1	28	Yes	IIc	6 BEP	59	NED
2	34	Yes	IIc	6 Taxol-Cisplatin	22	NED
3	39	Yes	IIc	6 CP	4	DOD
4	30	No	IIIa	4 Taxol-Carboplatin	8	DOD
5	47	No	IIIc	6 CAP	47	NED
6	46	Yes	IIIc	6 Taxol-Carboplatin	38	Recurrence
7	40	Yes	IIIc	6 CP	5	DOD
8	37	Yes	IV	6 CAP	15	DOD

TC (taxol+cisplatin or carboplatin), CP (cyclophosphamide+cisplatin or carboplatin), CAP (cyclophosphamide +adriamycin +cisplatin), BEP (bleomycin + VP-16 + cisplatin), NED no evidence of disease, DOD dead of disease.

Table 5. Univariate analysis of clinical variables affecting overall survival in clear cell carcinoma of the ovary

Variables	No. of cases	No. of DOD	No. of alive	*p* value
Age (years)				
<40	11	3	8	0.084
≥40	19	1	18	
Parity				
Nulliparous	12	1	11	0.431
Parous	18	3	15	
Maximal tumor diameter (cm)				
<10	6	0	6	0.528
≥10	24	4	20	
Preop-CA125 (U/mL)				
<100	15	2	13	0.578
>100	9	2	7	
Endometriosis				
Presence	18	3	15	0.005
Absence	12	1	11	
Peritoneal cytology				
Positive	13	2	11	0.699
Negative	17	2	15	
Capsular rupture				
Spontaneous rupture	3	2	1	0.049
Intraoperative rupture	17	2	15	
Ascites				
Presence	9	3	6	0.043
Absence	21	1	20	
FIGO stage				
Ⅰ & Ⅱ	25	1	24	0.001
Ⅲ & Ⅳ	5	3	2	

고 찰

난소의 투명세포암은 1939년 Schiller에 의해 최초로 난소 중신종(Mesonephroma)으로 명명되어 보고된 이후,[18] 그 발생기원에 관하여 많은 논란이 있었다. 그러나 난소의 자궁내막증과 자주 동반되고, 20-25%에서 자궁내막양암종과 섞여서 발생하며 자궁내막에서도 동일한 종양이 생기는 점, 태생기에 diethylstilbesterol 노출 병력이 있는 젊은 여성의 질선증에서 같은 종양이 생기는 점 등으로 뮐러씨관 기원으로 인정되고 있다.[19] 결국 1973년 세계보건기구(World Health Organization)에서 뮐러씨관 기원의 난소 상피세포종양으로 분류하고 “clear cell carcinoma”로 명명하였다.[20] 조직학적으로 투명세포암은 투명세포가 주된 종양 세포이지만 그 외 마정 세포(hobnail cell)와 호산세포(oxyphilic cell) 등 다양한 세포가 보인다. 투명세포는 풍부한 투명 세포질을 갖고 핵이 한쪽으로 밀려 있으며 마정세포는 투명하거나 분홍빛의 세포질을 가지면서 과색소성의 핵이 세포의 기저부에 위치하며 관강내로의 세포질의 돌출을 보인다.[9] 이 두 유형의 세

포에는 악성 정도에 차이가 없고 마정 세포는 단지 내용물이 모두 분비되어 소모된 명세포의 변형이라 할 수 있다.[19] 세포의 배열은 유두상, 세관성, 낭포성, 고형성의 형태를 보이고 대부분은 이들이 혼합되어 있는 양상이다.

빈도는 전체 난소암의 2-13.6% 및 상피성 난소암의 3.7-12.1%로 알려져 있으며,[1-5] 국내에서는 최근 정과 김 등이 각각 전체 상피성 난소암의 3.4% 및 8%를 차지한다고 보고하였다.[16,17] 본원에서는 연구 기간내의 총 난소암 환자 574예 중 30예의 발생을 보여 전체 난소암 중의 5.2%의 빈도를 보이는 것으로 나타났다.

발생 연령의 분포를 살펴보면 10-79세 까지로 광범위하나 70% 이상이 40-70세 사이에 분포하는 것으로 알려져 있으며, 40세 이하에서는 그 발생이 비교적 드문 것으로 보고 되고 있다.[1,6,9] 본 연구의 경우 연령 분포는 26-62세까지로서 40세 이상의 연령이 19명(63%)으로 대다수를 차지하였으나 30-39세 사이의 젊은 연령에서도 9명(30%)으로 비교적 많은 편이었고, 평균 연령은 44.6 (±10.7)세로 여러 보고에 대체적으로 부합하였다. 약 40%에서는 임신경험이 없는 사람에서 발생하는 것으로 보고되며 Ohkawa 등은 미산부에서 경산부보다 2배 정도 발생률이 높다고 하였고,[16,21] 본 연구의 경우 12예 (40%)에서 출산 경험이 없는 것으로 나타났다.

주된 증상은 비교적 커다란 종괴와 관련된 점진적인 복부 팽만과 복강내 종물 촉지 등이며 이외에 하복통, 질출혈, 체중감소, 원인불명의 고열 등이 나타날 수 있다. 본 연구에서도 복부 팽만 및 복부 종괴 촉지를 주소로 방문한 환자가 18예(60%)로 가장 흔했으며, 하복부 동통이 7예(23%), 정기적 부인과 검사에서 우연히 발견된 경우가 5예(17%)를 차지하였다. 그러나 본 연구에서는 부신생물증후군(paraneoplastic syndrome)의 일환으로 종종 동반된다고 알려진 고칼슘혈증 및 혈전색전증과 관련된 합병증의 발생은 없었다.

진단을 위해 실시하는 영상검사상 투명세포암 자체에 특이한 소견은 없으나 대개 악성종양을 시사하는 골반내 종괴의 특성을 보인다. 즉 고형성분을 갖는 비교적 커다란 낭성 종괴로 대부분 단방성이고 피막은 두껍고 변연부가 매끄러운 성상을 나타낸다.[22] 그러나 이런 소견은 다른 상피성 난소암 특히 장액성 난소암과 비슷하여 감별이 필요하다. 본 연구에서 초음파 검사를 실시하였던 경우 모든 예에서 고형 성분을 갖는 낭성 종괴를 보였으며 13예(43%)에서 유두상의 소견이 관찰되었다. 종양표지물질로는 장액성 난소암과 마찬가지로 CA 125가 주로 상승하는 것으로 알려져 있으며,[23,24] 본 연구에서도 71%의 환자에서 이의 증가를 관찰할 수 있었으나 비특이적으로 상승하였고 질병의 병기 및 예후 등과는 상관관계가 없었다.

난소의 투명세포암은 대체로 커다란 종괴를 형성한다고 알려져 있으며 Hameed 등은 종괴의 직경이 10-22 cm라고 보고하였고, 그 외에도 최대 직경이 30 cm 이상인 것도 많다고 보고되고 있다.[3,6-8,21] 본 연구의 경우에도 최대 직경이 평균 14.1±5.36 cm이며 80%에서 10 cm 이상의 크기를 나타내었다. 육안적으로 다른 상피성 세포암과 구별되는 특징적인 소견은 보이지 않으나 자궁내막종과 동반된 경우 낭포내에 진갈색의 액체가 차있는 경우도 관찰되므로 진단시 주의하여야 한다.[25] 특히 수술도중 피막이 잘 파열되는데 본 연구에서는 Ic기의 난소 투명세포암중 75% (12/16)에서 파열되었고 Jenison 등은 93%에서 보고하였다.[4] 이처럼 수술도중 피막이 잘 파열되는 경향은 종양의 크기가 크고 자궁내막증이 흔히 동반되어 복막에 유착된 경우가 많기 때문으로 생각된다. 양성 또는 경계성 투명세포종양은 거의 예외없이 한쪽 난소에서 발생하고, 악성 투명세포암도 한쪽에서 발생하는 경우가 많다. 양측 난소에서 발생하는 투명세포암은 약 2-13% 정도로 보고되고 있으며 이는 다른 상피성 난소암에 비하여 비교적 낮은 빈도라고 볼 수 있다.[1,9] 본 연구에서는 양측성인 경우가 1예(3.3%) 있었다.

투명세포암은 자궁내막증과 잘 동반되는 것으로 알려져 있으며 1925년 Sampson에 의해 처음 기술된 이후 여러 저자들에 의해 약 5-54%의 빈도로 보고되고 있다.[6,9,26,27] 특히 난소 이외의 병소보다 난소에서 발생한 자궁내막증 병변에서 더 자주 발견되는데, 이는 아마도 자궁내막종의 악성화에 작용하는 국소적 인자가 있을거라 추측되어지며 일례로 자궁내막종이 있는 난소내에 에스트로겐이 고용량으로 존재하는 것과 연관지어 설명하기도 하였다.[28] 최근 PTEN tumor suppressor gene의 비활성화가 자궁내막종에서의 악성종양 발생시 초기 변화에 관여한다는 주장이 있다.[29] 본 연구에서는 18예(60%)에서 골반내 자궁내막증이 동반되었고, 이 중 17예에서 동측 혹은 반대측의 난소에 자궁내막종이 있었으며 특히 6예에서는 병변과 연접하여 투명세포암이 발견되었다. 이와 같이 자궁내막증의 동반율이 다소 높게 나타난 이유로는 수술의

사와 병리의사가 자궁내막증과 난소암과의 연관성에 대하여 관심을 갖고 여러 군데에서 생검 및 철저한 검사를 했기 때문일 것이다. 이렇게 자궁내막증과 동반된 난소암의 경우 동반하지 않은 경우에 비해 그 예후가 좋다는 보고가 있는데, 이는 자궁내막증과 관련된 증상으로 인해 난소암에 대한 진단 및 치료가 보다 빨리 이루어지기 때문으로 생각된다.[30] 또한 Komiyama 등은 난소 투명세포암 I기 환자에서 자궁내막증이 동반되는 경우 복강내 세척술 결과 양성율이 더 낮은 것을 보고하면서 동반된 자궁내막증 병변이 난소내 종양세포가 복강내로 전이되는 것을 억제할 것이라 추측하였다.[25] 그러나 다른 연구자들은 재발이나 생존율에 있어서 양군간의 차이가 없다고 하였다.[30] 본 연구에서는 자궁내막증을 동반하는 군과 그렇지 않은 군 사이에 병기 및 복강내 세포검사의 양성율에는 차이가 없었으나 자궁 내막증이 동반된 경우 더 젊은 연령(41.1 vs 49.9 years)을 보였고 생존율에 있어서는 오히려 자궁내막증이 동반되지 않은 경우에 더 좋은 예후를 보였다. 그러나 전체 연구 대상자 수가 적으므로 이를 해석하는데 주의가 요구되며 아직은 좀더 많은 연구가 필요할 것으로 생각된다. 이외에 자궁근종, 자궁선근증, 자궁내막암 등도 난소의 투명세포암과 동반된다고 보고된 바 있으며,[9,15,16] 본 연구의 경우 각각 15예(50%), 9예(30%), 1예(3.3%)에서 관찰되었다.

투명세포암과 내배엽동 종양은 형태학적으로 유사점이 많아 흔히 동결절편 검사에서 혼돈하기 쉽다. 그러나 내배엽동 종양의 경우 더 젊은 연령에서 발생하고 혈청 α-fetoprotein치가 증가하는 것으로 감별이 가능하다고 알려져 있다. 조직학적으로 내배엽동 종양과 투명세포암 모두 유두상 구조를 보이지만 투명세포암에서 더 복잡하고 흔히 유리질체를 동반하며 내배엽동 종양은 Schiller-Duval체라는 중심에 혈관을 갖는 특징적인 유두상 구조를 보인다. 또한 α-fetoprotein과 Leu-M1에 대한 면역조직화학 염색도 두 종양의 감별에 도움이 된다.[31] 본 연구에서 30예 중 27예에서 수술중 동결절편 검사가 시행되었고, 그중 22예는 투명세포암을 포함하는 상피성 난소암으로 진단되었으나 5예에서는 내배엽동 종양과의 감별이 어려웠다.

대부분의 상피성 난소암이 특별한 증상이 없어 진행된 병기에 진단됨에 반해 난소의 투명세포암은 I기 및 II기의 초기 병기에 진단되는 빈도가 높다. Crozier 등은 51예의 투명세포암중 I기는 18예, II기는 20예로 총 64%를 차지한다고 보고하였고,[10] 다른 저자들도 대개 I기 및 II기를 합하여 59-65%로 보고한다.[3-5,9] 본 연구에서도 진단당시 난소암 I기가 22예, II기가 3예로 83% (25/30)에서 초기 병기에 발견되었다. 이는 아마도 난소의 투명세포암이 종종 커다란 골반내 종괴를 형성하는 임상적 특성에 의해 조기에 발견되기 때문이라 생각된다.

치료는 다른 상피성 난소암과 같이 충분한 근치적(optimally cytoreductive surgery) 수술적 처치가 원칙이다. 병기 결정을 위한 수술로는 전자궁적출술과 양측 부속기절제술, 대망적출술, 림프절절제술 및 복강내 세포검사가 포함된다. 국소적 병변의 난소 투명세포암에서 림프절 침범의 빈도는 알려져 있지 않으나 재발성 난소 투명세포암에서의 림프절 전이는 장액성 난소암에 비해 현저히 증가된다.[4] 따라서 Jenison 등은 초기 병기의 난소 투명세포암에서도 첫 수술시 골반 및 부대동맥 림프절 절제술을 시행할 것을 권유하였다.[4] 림프절로의 전이는 항암요법에 비교적 잘 반응하지 않으며 육안적으로 발견할 수 없는 persistent subperitoneal lymphangiosis로 남아 복강내 재발을 초래할 수 있으므로 전신적 림프절절제술을 시행함으로써 질병의 복강내 재발을 감소시키리라 기대할 수 있다. 이를 뒷받침하는 것으로 *C.-M. Ho* 등은 I기 난소 투명세포암에서 골반 및 부대동맥 림프절 절제술을 포함한 총괄적 병기결정술(complete surgical staging)과 paclitaxel-carboplatin 복합항암화학요법을 시행한 그룹과 림프절절제술을 시행하지 않고 platinum based chemotherapy를 한 그룹을 비교하여 전자의 경우에 생존율이 더 높았다고 보고하였다.[32] 이들은 전신 림프절절제술를 함으로써 후복막내 재발을 감소할 수 있으며 paclitaxel과 carboplatin chemotherapy를 통해 복강내 재발 및 원격 전이의 재발을 줄일 수 있다고 설명하였다. 본 연구에서는 26예에서 다양한 림프절 절제술을 하였고 그중 FIGO 병기 IIIc의 1예(3.8%)에서만 림프절 전이를 보여 매우 낮은 빈도를 나타냈다.

그러나 수술 후 항암 화학요법의 1차 선택약에 대해서는 아직까지도 뚜렷한 방침이 설정되어 있지 않다. 다만 고식적인 platinum제제에 잘 반응하지 않는 것으로 알려져 있으며,[3-5,11-13,33] Itamochi 등은 이러한 항암 화학요법에 대한 저항성을 나타내는 기전으로 장액성 난소암에 비해 투명세포암에서 세포 증식의 활성도를 나타내는 Ki-67 labeling index가 더 낮은 것과 multi-drug resistance genes인 MRP유전자의 발현 등

을 제시하였다.[34,35] 따라서 다양한 약제들이 시도되고 있으며 최근 paclitaxel 과 topoisomerase-I inhibitor및 방사선 치료의 효용성에 대해 연구되고 있다.[24,35-37] 본 연구에서는 1예를 제외한 21예의 I기 환자에서 수술 후 다양한 항암화학요법을 시행하였고 현재 모든 예에서 생존하여 있어 약제에 따른 효용성을 비교할 수 없었다. II기 이상의 8예 중 3예에서 Taxol과 platinum의 복합요법을 하였고 이중 1예는 질병의 재발없이 생존하였고 1예는 재발상태이며 1예는 사망하였다. 나머지 5예에서 platinum제제를 포함한 다른 복합항암화학요법을 하였고 이중 2예만이 생존하여 있으며 3예는 난소암으로 인해 사망하였다.

일반적으로 초기 병기의 난소암에서 수태능력의 보존을 원하는 경우 일측 난소와 자궁을 남기는 보존적 수술을 시행할 수 있다. 그러나 이때에도 완전한 병기 결정을 위해 세포검사, 대망적출술, 골반 및 방광의 복막 생검, 자궁내막생검 등의 시술을 행해야하며 특히 미분화세포암 혹은 투명세포암 등의 고위험군의 경우 반드시 림프절절제술을 포함하여야 한다.[38] 본 연구의 경우에도 병기 Ic의 2예에서 림프절절제술을 포함한 보존적 수술과 추가적 항암화학요법을 시행하고 추적 관찰도중 각각 진단 후 46개월과 19개월에 성공적인 만삭 분만을 하였고 현재 진단 후 73개월 및 36개월째에 질병의 재발없이 생존해 있다.

투명세포암의 치료 후 5년 생존율은 전 병기에 걸쳐서 대략 12% 정도이며 I기에서는 60%, 진행된 병기(III기, IV기)에서는 약 7% 정도로 보고되고 있어 다른 상피성 난소암과 비교하여 대체적으로 불량한 것으로 알려져 있다.[3,4,9] 특히 대부분 초기 병기에 진단됨에도 불구하고 다른 난소암에 비해 재발이 많은 것으로 알려졌는데 Hreshchyshyn 등에 의하면 I기의 상피성 난소암에서 수술 후 보조적 항암화학요법을 하였을 때 평균 6%에서 재발한다고 보고한데 비해,[39] Behbakht 등과 Sugiyama 등은 각각 27예 및 49예의 I기 난소 투명세포암중 37%(10예)와 29%(14예)에서 재발되었고 특히 Ic기의 경우 54% 및 37%의 재발율을 보고하였으며 이들에서 재발하는데 걸린 평균 기간은 각각 36개월 및 12.2개월이었다.[8,33] 그러나 본 연구에서 FIGO 병기 I기의 경우 평균 43.8개월의 추적관찰 기간동안 아직 재발된 예가 없었으며 단지 부대동맥 림프절에 전이를 보였던 IIIc기의 1예에서 치료 후 19개월째에 폐로의 재발이 확인되었다. 본 연구에서 전체의 5년 생존율은 전 병기에 걸쳐 85.7%로 기존의 보고보다 더 높은 생존율을 보였다. 이는 아마도 본 연구에서 다른 보고들의 비해 FIGO 병기 I기가 차지하는 비율이 높고 림프절 전이의 빈도도 매우 낮은 것과 관련있으리라 추측되지만 아직 이들의 추적기간이 평균 44개월로 짧아 해석하는데 주의가 필요하다. 생존율과 관련이 있는 가장 중요한 인자는 병기이며 수술 후 잔류종양의 크기도 중요하다.[3,33,34] 이외에 10개의 고배율상 평균 유사분열의 수(mitotic count)가 6개 미만일 경우 의미있는 장기간의 생존을 나타낸다는 보고가 있으며,[3] 최근에는 Anti-apototic protein인 survivin이 핵에서 발견되는 경우 질병의 진행에 관여하여서 예후가 좋지 않다는 보고도 있다.[40] 본 연구에서는 진행된 병기, 자궁내막증이 동반된 경우, 종양 피막이 자연 파열된 경우 및 복수가 존재하는 경우에 불량한 생존율을 보여 유의한 차이가 있었으나, 환자의 나이, 출산력, 술전 CA125치, 종양의 크기 및 복강 내 세포 검사 결과에 따른 생존율의 차이는 없었다. 독립된 예후인자로서의 임상적 의미를 정확히 판단하기 위해서는 다변량 분석이 필요하나 본 연구에서는 대상 환자수가 적다는 제한점 때문에 이를 시도하지는 못하였다.

결론적으로 본 연구에서 난소의 투명세포암은 전체 난소암 중 5.2%를 차지하였으며 종양의 대부분은 큰 종괴를 형성함으로 인하여 비교적 초기 병기에 발견되는 양상을 보였다. 대부분 한쪽 난소에 발생하였고, 자궁내막증과 동반율이 높았다. 또한 FIGO stage, 자궁내막증의 동반 유무, 종양 피막의 자연 파열 여부 및 복수의 존재여부가 생존율에 영향을 미치는 예후인자로 나타났다. 그러나 투명세포암의 임상병리학적 특성과 적절한 항암화학요법의 정립 및 예후 인자들의 확립을 위해서 향후 보다 많은 수의 환자를 대상으로 장기적인 연구가 필요할 것으로 사료된다.

참고문헌

1. Parker TM, Dockert MB, Randall LM. Mesonephric clear cell carcinoma of the ovary: Clinical and Pathology study. Am J Obstet Gynecol 1960; 80: 417.
2. Kay S, Hoge RH. Mesonephric carcinomas of the ovary. Surg Gynecol Obstet 1958; 84: 107.
3. Kennedy AW, Biscotti CV, Hart WR, Webster KD. Ovarian clear cell adenocarcinoma. Gynecol Oncol 1989; 32: 342-9.
4. 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.
5. O'Brien ME, Schofield JB, Tan S, Fryatt I, Fisher C, Wiltshaw E, et al. Clear Cell Epithelial Ovarian Cancer (Mesonephroid): Bad prognosis only in early stages. Gynecol Oncol 1993; 49: 250-4.
6. 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.
7. Hameed K, Burslem MRG, Tupper WRC. Clear cell carcinoma of the ovary. Cancer 1969; 24(3): 452-9.
8. 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.
9. Yoonessi M, Weldon D, Satchidand SK, Crickard K. Clear cell ovarian adenocarcinoma. J Surg Oncol 1984; 27: 289-97.
10. 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.
11. Goff BA, Cuesta RS, 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.
12. Recio FO, Piver MS, Hempoing 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.
13. Gorai I, Nakazawa T, Miyagi E, Hirahara F, Nagashima Y, Minaguchi H. Establishment and characterization of two human ovarian clear cell adenocarcinoma lines from metastatic lesions with different properties. Gynecol Oncol 1995; 57: 33-46.
14. 이혜승, 김재욱, 박찬규, 김경호. 난소의 명세포암 2예 (Clear cell carcinoma). 대한산부회지 1989; 32: 1594.
15. 김수녕, 최범채, 김두호. 자궁내막증 및 자궁근종을 동반한 난소 투명세포암 1예. 대한산부회지 1991; 34: 450-4.
16. 정지윤, 나준희, 김종혁, 김봉희, 허주령, 목정은 등. 원발성 난소 명세포암의 임상병리학적 연구. 대한산부회지 1998; 41: 3016-22.
17. 김민정, 허수영, 이귀세라, 김사진, 김은중, 남궁성은. 난소 명세포암의 임상적 고찰. 대부종콜포회지 2002; 13: 305-11.
18. Schiller W. Mesomephroma ovarii. Cancer 1939; 35: 1-21.
19. Scully ER, Barlow JF. Mesonephroma of ovary. Cancer 1967; 20: 1405-17.
20. Serov SF, Scully RE, Sobin LH. International histologic classification of tumors. No. 9. Histologic typing of ovarian tumors. Geneva: World Health Organization, 1973; 37-42.
21. Ohkawa K, Amasaki H, Terashima Y, Aizawa S, Ishikawa E. Clear cell carcinoma of the ovary. Cancer 1977; 40: 3019-29.
22. Jung SE, Lee JM, Rha SE, Byun JY, Jung JI, Hahn ST. CT and MR imaging of ovarian tumors with emphasis on differential diagnosis. Radiographics 2002; 22: 1305-25.
23. Vander Burg ME, Lammes FB, Verweij. Ca 125 in ovarian cancer. A review. Neth J Med 1992; 40: 36-51.
24. Debois JM. Clear clinical remission of a diffuse metastasized ovarian clear cell carcinoma with third line chemotherapy. Acta Obstet Gynecol Scand 1997; 76: 709-18.
25. 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.
26. Sampson JA. Endometrial carcinoma of ovary arising in endometrial tissue in that organ. Arch Surg 1925; 10: 1.
27. Fukunaga M, Nomura K, Ishikawa E, Ushigome S. Ovarian atypical endometriosis: Its close association with malignant epithelial tumors. Histopathology 1997; 30: 249-55.
28. Stern RC, Dash R, Bentley RC, Snyder MJ, Haney AF, Robboy SJ. Malignancy in endometriosis: frequency and comparison of ovarian and extraovarian types. Int J Gynecol Pathol 2001; 20: 133-9.
29. Sato N, Tsunoda H, Nishida M, Morishita Y, Takimoto Y, Kubo T, et al. Loss of heterozygosity on 10q23.3 and mutation of the tumor suppressor gene PTEN. Cancer Res 2000; 60: 7052-6.
30. Cuesta RS, Eichhorn JH, Rice LW, Fuller AF, Nikrui N, Goff BA. Histologic transformation of benign endometriosis to early epithelial ovarian cancer. Gynecol Oncol 1996; 60: 238-44.
31. Scully RE, Young RH, Clement PB. Atlas of tumor pathology. third series Fascicle 23; Tumors of the ovary, maldeveloped gonads, fallopian tube, and broad ligament. Washington: Armed Forces Institute of Pathology p.141-51.
32. Ho CM, Chien TY, Shih BY, Huang SH. Evaluation of complete surgical staging with pelvic and paraaortic lymphadenectomy and paclitaxel plus carboplatin chemotherapy for improvement of survival in stage I ovarian clear cell carcinoma. Gynecol Oncol 2003; 88: 1-6.
33. Sugiyama T, Kamura T, Kigawa J, Naoki T, Yoshihiro K, Tunekazu K, et al. Clear cell carcinoma of the ovary: a

distinct histologic type with poor prognosis and resistance to platinum-based chemotherapy. Cancer 2000; 88: 2584-9.
34. Itamo chi H, Kigawa J, Sugiyama Y, Kikuchi Y, Suzuki M, Terakawa N. Low proliferation activity may be associated with chemoresistance in clear cell carcinoma of the ovary. Obstet Gynecol 2002; 100: 281-7.
35. Itamochi H, Kigawa J, Sultana H, Iba T, Akeshima R, Kamazawa S, et al. Sensitivity to anticancer agents and resistance mechanisms in clear cell carcinoma of the ovary. Jpn J Cancer Res 2002; 93: 723-8.
36. Creemers GJ, Bolis G, Gore M, Scarfone G, Lacave AJ, Guastalla JP, et al. Topotecan, an active drug in the second-line treatment of epithelial ovarian cancer: results of a large European phase II study. J Clin Oncol 1996; 14: 3056-61.
37. Shimizu Y, Umezawa S, Utsugi K, Hasumi K, Fujiwara K, Kohno I. Combination of CPT-ll with mitomycin-C (MMC) for platinum-refractory clear cell (CCA) and mucinous (MCA) adenocarcinoma of the ovary. Proc Am Soc Clin Oncol 1999; 18: 361.
38. Makar A, Trope C. Fertility preservation in gynecologic cancer. Acta Obstet Gynocol Scand 2001; 80: 794-802.
39. Hreshchyshyn MM, Park RC, Blessing JA, Norris HJ, Levy D, Lagasse LD, et al. The role of adjuvant therapy in stge I ovarian cancer. Am J Obstet Gynecol 1980; 138; 139.
40. Takai N, Miyazaki T, Nishida M, Nasu K, Miyakawa I. Expression of survivin is associated with malignant potential in epithelial ovarian carcinoma. Int J Mol Med 2002; 10(2): 211-6.

국문초록

목적 : 난소 투명세포암의 임상적 특성을 알아보고자 한다.

연구 방법 : 1993년 2월부터 2003년 2월까지 10년간 성균관대학교 삼성제일병원 산부인과에서 진단받은 난소 투명세포암 30예를 대상으로 의무기록을 후향적으로 고찰하여 연령, 주소, 수술 전 CA 125치, 병기, 최대 종양 직경, 자궁내막증의 동반 유무와 치료 및 현재 상태에 대해 조사하였다.

결과 : 난소 투명세포암은 전체 난소암의 5.4%를 차지하였으며 평균 연령은 45.5세였다. 모든 예에서 비교적 큰 골반내 종괴를 보였으며 73%에서 증가한 수술 전 CA 125치를 나타냈고 60%에서 자궁내막증과 동반하였다. I기는 73.3% (22/30), II기는 10% (3/30), III기는 13.3% (4/30), IV기는 3.3% (1/30)였고 수태능의 보존을 원한 2예를 제외하고 모든 예에서 전자궁적출술 및 양측 부속기절제술, 대망절제술을 시행하였으며 경우에 따라 림프절절제술을 시행하였다. Ia기의 1예를 제외하고 모든 예에서 추가적 항암화학요법을 행하였다. 평균 38.7개월(3-116개월)동안 추적 관찰한 결과 I/II기의 경우 96% (24/25)에서 생존해 있는 반면 III/IV기의 경우 40% (2/5)만이 생존해 있다. FIGO stage, 자궁내막증의 동반 유무, 종양 피막의 자연 파열 여부 및 복수의 존재여부에 따라 생존율에 유의한 차이를 보였다.

결론 : 난소의 투명세포암은 특징적 임상양상을 보이나 아직 정립되지 않은 치료 방침 및 예후 인자들에 관하여 향후 보다 많은 수의 환자를 대상으로 장기적인 연구가 필요할 것으로 사료된다.

중심단어 : 난소, 투명세포암, 자궁내막증