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

임신 35주 조기 분만 후 동반된 융모상피암 1예

고려대학교 의과대학 산부인과교실, *해부병리학교실
김성건 · 김옥경 · 한지운 · 서동주 · 김인선* · 강재성

A Case of Choriocarcinoma Following 35 weeks Preterm Pregnancy

Sungkun Kim, M.D., Okkyong Kim, M.D., Jiwoon Han, M.D., Insun Kim, M.D.*,
Jae-seong Kang, M.D.

Department of Obstetrics and Gynecology,
**Department of Pathology, School of Medicine, Korea University*

Choriocarcinoma associated with a normal pregnancy is very rare. In choraiocarcinoma associated with a normal pregnancy, diagnosis is late, and prognosis may be poor due to widespread metastases. So at delivery, careful examinations for abnormal placentas are needed, and if diagnosis is confirmed, intensive care is needed. We present a case of choriocarcinoma arising from placenta at 35th week of pregnancy and 3 months later, requiring emergency hysterectomy due to severe vaginal bleeding and combination chemotherapy (EMA CO) with review of literatures.

Key Words : Choriocarcinoma, Vaginal bleeding, Term pregnancy

서 론

임신성융모성질환은 과거에 사망률이 매우 높은 질환으로 알려져 왔으나, 최근 융모성자극호르몬의 적절한 추적이 가능해지고, 화학요법의 발달 및 치료 방법의 선택을 가능하게 한 고위험인자의 인식 등의 이유로 인해 근래에는 잘 치유되어 완치율이 90% 이상에 이르고 있다.[1,2] 그러나 전이성 고위험군 환자의 일부에 있어서는 항암 화학요법에 저항을 보여 아직 20-30%의 높은 사망률을 보인다.[3] 이런 높은 사망률과 연관된 인자로는 높은 혈중 융모성선자극호르몬, 간, 뇌, 장관으로의 전이, 진단의 지연 등의 요인이 있다.[4,5] 임신성융모상피종양에 선행하는 임신 중 가장 흔한 것은 포상기태이며 유산, 정상분만, 자궁외 임신 등 다른 종류의 임신 후에도 발생하는 것으로 알려져 있다.[6] 이 중 정상임신과 동반된 융모상피암은 1/50000-1/160000의 빈도로 매우 드물게 발생하며[7,8] 초기에 혈행성으로 전이하는 경향이 많고 그래서 진단시 이미 전이가 되어 있는 경우가 많아 다른 종류의 선행임신 후에 동반하는 융모상피암에 비해 예후가 불량한 것으로 알려져 있다.[9,10]

이에 저자들은 임신 35주에 조기 분만과 동반되어져 융모상피암으로 진단된 증례 1예를 경험하였기에 문헌 고찰과 함께 보고하는 바이다.

본 증례에서는 임신 35주에 제왕절개술로 남아를 분만한 후 3개월 후에 융모상피암으로 진단되어 응급수술 및 복합 항암요법을 시행한 환자를 문헌 고찰과 함께 보고하는 바이다.

증 례

환 자 : 정○경, 32세

내원일 : 2002년 2월 19일

주 소 : 내원 3주 전부터 있어 오다 내원 1시간 전부터 심해진 질 출혈.

월경 및 산과력 : 초경은 16세였고, 월경주기는 30

책임저자 : 강재성

일에서 60일로 불규칙하였으며, 기간은 4일, 월경량은 보통이었다.

최종월경일은 2001년 4월 18일이었고, 출산예정일은 2002년 1월 15일이었으나 2001년 12월 12일 조기분만(제왕절개) 시행하였다.

출산력 : 1-1-0-2

1999년 1월 3.36 kg 만삭여아를 본원에서 질식 분만하였고, 2001년 12월 12일 양수과다증, 거대태반, 태아곤란증으로 35주 2일에 3.05 kg 남아를 제왕절개로 출산하였다.

과거력 및 가족력 : 12년 전 급성충수돌기염으로 수술 받은 적 있으며, 2001년 7월, 임신 14주 때 급성 신우신염으로 3일간 입원 치료 받은 기왕력이 있었다. 가족력상 특이사항은 없었다.

현병력 : 2001년 12월 12일 임신 35주 2일에 3.05 kg 남아를 제왕절개술로 출산한 후 2002년 1월 25일 질출혈로 본원에서 소파술 시행(조직 병리검사상 trophoblastic nests)받고 지내던 중 내원 3주 전부터 질출혈 있어 오다 내원 1시간 전 증상 심해져 내원.

입원당시 진찰 소견 : 입원 당시 혈압은 100/60 mmHg, 맥박은 100회/분, 호흡 22회/분, 체온 36.6℃였고, 급성 병색을 띠고 있었으며 결막은 창백해 보였다. 흉부 청진상 특이 소견은 없었으며, 복부는 부드러웠으며 자궁부위에 압통은 있었으나 반사통은 없었으며 자궁 약간 커져 있는 상태였고, 양측 부속기는 촉지되지 않았다. 골반진찰상 질내는 혈액으로 가득차 있었고 자궁 입구는 울혈되어 있었다.

입원당시 검사 소견 : 입원당시 시행한 혈액 검사상 백혈구수 5200/mm^3, 혈색소 9.6 g/dl, 적혈구 용적 31.1%, 혈소판수 539000/mm^3였고 출혈 및 응고 검사는 정상범위였다.

간기능 검사(35/34 IU/L)와 신기능 검사(10/0.8 mg/dl)는 정상범위였고, 혈액형은 B형였으며 그 외 혈청학적 검사는 정상이었다.

요임신반응은 양성이었고, 혈중 β-hCG는 103818 mIU/ml 였고 흉부 X선 검사상 특이 소견은 없었다. 초음파검사상 자궁은 임신 9주 크기였으며 내강위로 우측 기저부에 3.1×2.9 cm 가량의 고음영을 보이고 내부에 혈관으로 보이는 저음영을 보이는 소견이 있었다.

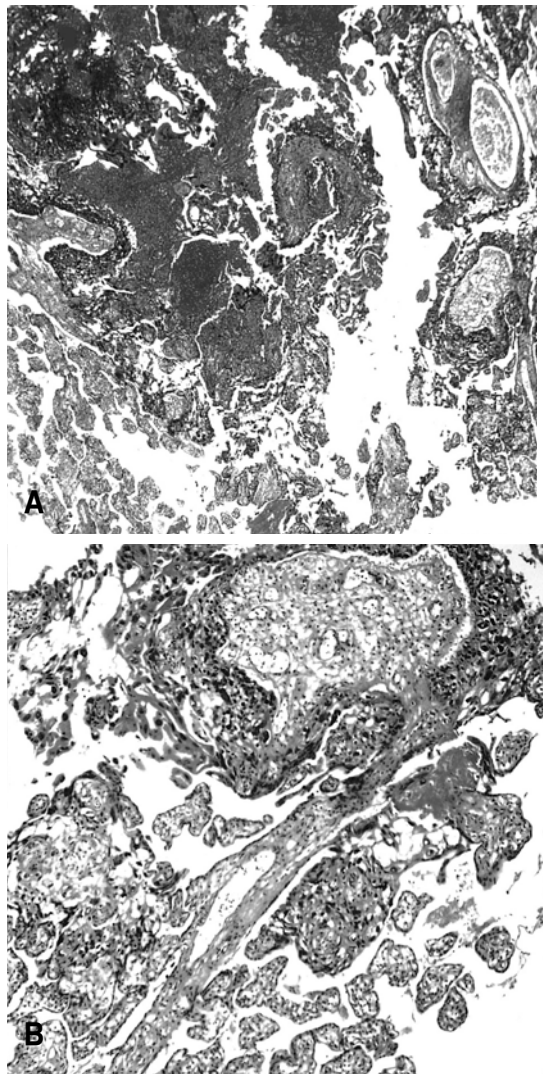

Fig. 1. Section of choriocarcinoma (×100).
a) Section from endometrial curettage revealed proliferation of cytotrophoblast and syncytiotrophoblast, b) Section from placenta revealed choriocarcinoma.

치료 및 경과 : 2002년 2월 19일 내원 당일에 과다한 질출혈 및 의심되는 융모상피종양을 치료하기 위해 응급자궁적출술을 시행하였다. 수술 후 적출된 자궁을 잘라 보았을 때 자궁 앞쪽 내막내 3 cm 가량 융모상피암으로 보이는 종괴가 보였다. 수술 후 2002년 2월 21일 혈중 β-hCG는 32670 mIU/ml였고 다시 2월 25일에는 992 mIU/ml로 감소하였다.

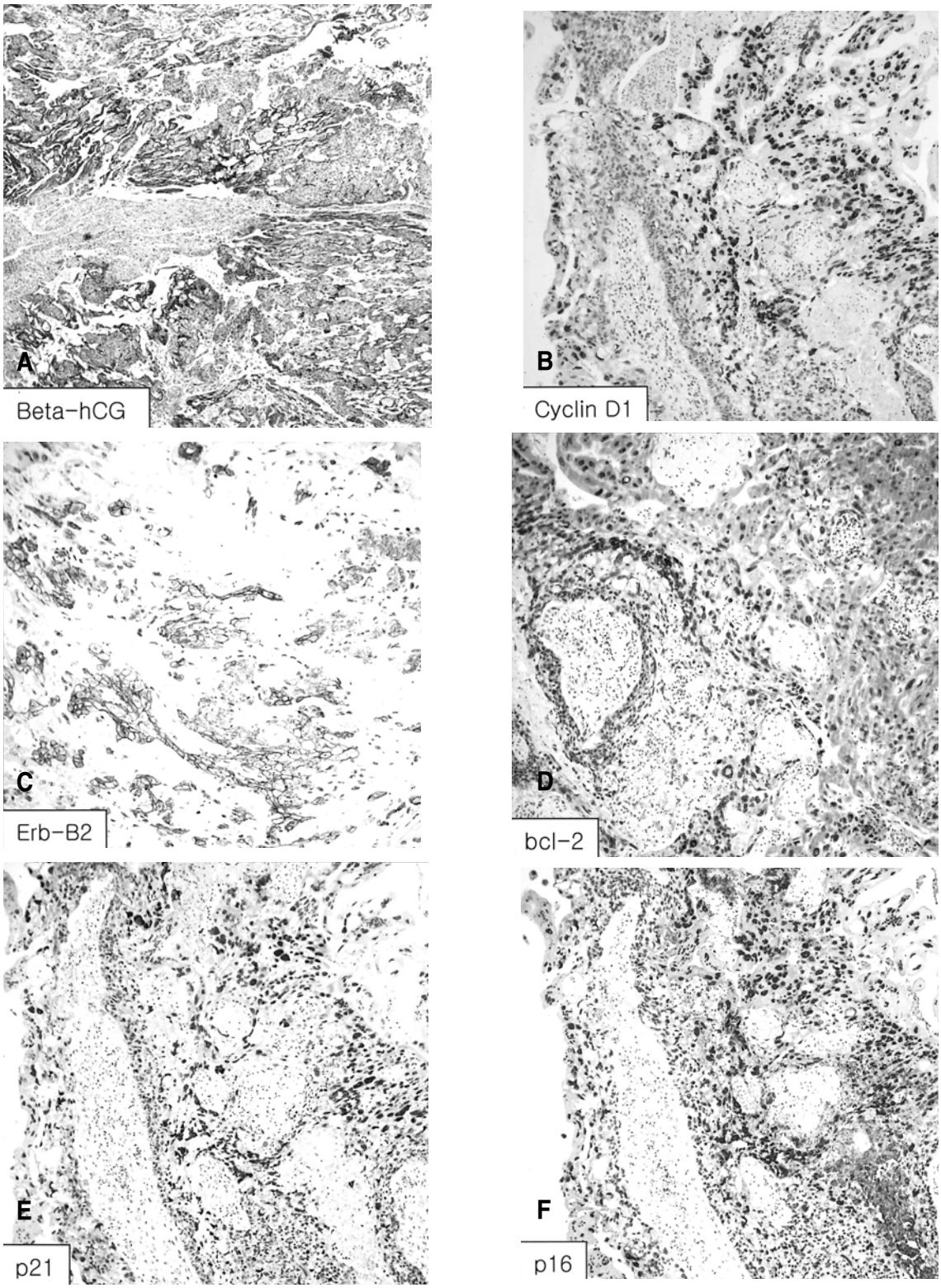

Fig. 2. Immunohistochemical stain of cytotrophoblast and syncytiotrophoblast in choriocarcinoma (×100).

수술 후 병리조직검사상 융모상피암으로 나왔고 전이 여부 확인을 위해 두부 CT와 흉부 X선 촬영을 시행하였다. 두부 CT상에서는 특이소견이 없는 것으로 나타났으며, 흉부 X 선상에서도 이상소견은 발견되지 않았고, 복부 초음파 검사에서도 전이의 소견은 관찰되지 않았다. 갑상선기능검사에서 T3 73.1 ng/dl(정상 76-190), T4 6.1 ng/dl(정상 5-10.5), TSH 0.33 uU/ml(정상 0.3-5.02)로 T3 값이 약간 낮은 소견을 보이고 있었다. 2월 26일 다시 검사한 β-hCG는 6336 mIU/ml로 증가하였으며, 2002년 2월 27일부터 EMA-CO schedule에 따라 항암약물요법을 시행하였다. 이후 3월 2일 β-hCG 값은 1727 mIU/ml, 3월 6일엔 689.9 mIU/ml, 3월 12일 217.3 mIU/ml로 감소 추세였고, 3월 13일 2차 EMA-CO 항암약물요법을 시행하였다. 2차 EMA-CO schedule 중 3일째(3월 15일) 검사한 혈액검사상 백혈구수 1270(중성구비율 : 28.8%)/mm^3로 심한 백혈구감소 및 간기능검사치 AST/ALT 96/105 IU/L로 증가된 소견 보여 일단 항암 약물요법을 중단하고 경과관찰 중 3월 25일 혈액검사상 백혈구수 3970/mm^3(중성구비율: 42.8%)로 상승하고, 간기능검사상 AST/ALT 27/42 IU/L로 감소하여 3월 26일 스케줄(CO) 시행하였으며, β-hCG는 3월 18일 85.5 mIU/ml, 3월 25일 45.7 mIU/ml로 감소추세였다. 2차 항암화학요법 후 간기능검사상 3월 27일 AST/ALT 65/71 IU/L, 4월 2일 AST/ALT 59/82 IU/L로 올라 경과관찰 중 β-hCG는 4월 6일 10.5 mIU/ml, 4월 19일 6.9 mIU/ml로 계속 감소추세였고, 4월 28일 간기능검사상 AST/ALT 35/41 IU/L로 감소하여 3차 EMA-CO schedule 시행 후 5월 10일 β-HCG는 5.4 mIU/ml, 5월 17일 β-hCG 1.5 mIU/ml로 외래 추적하였고, 그 후 6월 28일 2.5 mIU/ml, 10월 25일 3.0 mIU/ml, 2003년 1월 20일 4.4 mIU/ml이며 기타 재발의 소견은 보이지 않고 있다.

병리소견 : 출산시 태반의 크기가 970 gm으로 정상보다 컸기 때문에 조직검사를 시행하였으나 석회화 외에는 특별한 종괴를 관찰할 수 없었다. 분만 후 1개월에 시행한 자궁소파술로 얻어진 조직검사에서 syncytiotrophoblast와 cytotrophoblast의 증식이 심하며 융모상피성질환의 가능성을 제시하였다. 그 후 절제된 자궁에서 근층으로 침윤하는 출혈성 종괴가 관찰되었고 이는 전형적인 융모상피암에 해당하였다. 이때 보관되었던 태반을 다시 검토하였으나 뚜렷한 병변을 인식할 수 없어 의심될만한 부위로부터 20개의 조직절편을 만들어 검사한 결과 절편에서 융모상피암이 관찰되었다. 이는 크기로 직경 1 cm 정도였다. 이들은 융모의 영양막세포에서 유래되는 소견을 관찰할 수 있었다.

면역효소염색에서 전형적으로 syncytiotrophoblast가 β-hCG에 양성이었다. 흥미롭게도 동시에 시행한 면역효소염색에서 cyclin D1과 bcl-2는 syncytiotrophoblast에 양성이었고, p53과 E-cadherin, erb-B2는 cytotrophoblast에서 양성이었으며, p23및 p16은 syncytiotrophoblast와 cytotrophoblast에 모두 양성인 반면, ER, PR, PDGF 등 growth factor에는 음성이었다.

고 찰

임신성융모성질환은 임신과 관련되어 영양배엽이 비정상적인 증식을 일으키는 질환을 말하며 융모상피암의 경우 전이되어 있는 경우라도 항암화학요법치료에 반응하는 악성종양이다.[11] 발생빈도는 지역적, 인종적 차이가 심하며 아시아와 라틴아메리타 지역에서 높은 빈도를 나타내며[12,13] 한국도 이 지역에 속해 있어 그 빈도가 우리나라에서도 비교적 높을 것으로 추정된다. 융모상피종양은 자연분만, 사산, 유산, 자궁외임신, 및 포상기태 등 모든 종류의 임신과 관련하여 발생한다. 융모상피종양을 유발하는 선행임신 중 일반적으로 알려진 것으로는 포상기태가 50%로 가장 많고 유산이 25%, 정상임신이 22.5%, 자궁외임신이 2.5%로 보고되어 있다. Hammond는 265예의 악성융모성질환 중 20예(7.5%),[14] Brewer는 422예 중 51예(12.1%)가 선행임신이 만삭임신이었다고 보고하였고,[15] 국내에서는 박 등이 127예 중 8예(6.3%)가 만삭임신 후에 동반되었다고 보고하였다.[16] 인구 수에 기초를 둔 융모상피암의 빈도는 50000임신 중의 1명으로 알려져 있으며 160000 정상분만 후 1명에서 융모상피암으로 진행되었다.[17]

1963년 Driscoll 등에 따르면 만삭임신 후에 동반된 임신성 융모상피종양이 정상임신 및 분만시 드물게 발견되는 것은 분만 경과가 정상적인 경우 태반 조직검사 가 잘 시행되지 않기 때문이며, 많은 환자에서 자궁내에는 병변이 없으면서 전신적인 질병소견을 보였는데, 이 때는 초기종양이 태반과 함께 분만시에 탈락되었으며 이것이 간과되었음을 시사한다. 그러므로 임신이 모체질병과 합병되었거나 주산기에 임상적 문제가 있을 때, 태반조직검사를 권하고 있다.[18]

최근 Placental Pathology Guideline Development Task

Force of the College of American Pathologists에서 발표된 태반검사 지침에 따르면, 이런 종양이 잘 발견되지 않는 이유는 두 가지이다. 첫째 1-2 cm 간격으로 태반을 자르는 것은 1 cm 미만 크기의 종양을 놓치지 쉬우며, Vogel 등은 5 mm 이하로 절편을 내도록 제안하고 있다. 둘째로 명확하게 보이고 전체적으로 따로 떨어져 있거나 우연히 발견되거나 작은 경색이나 혈전은 절편을 내지 않고 있는 병리학에서의 일반적인 관행이다. 이로 인해 병변일 가능성이 있는 부분이 적절히 검사되지 않고 지나칠 수도 있다.[19,20]

Barghorn 등은 1998년 태반검사시 모든 경우에 절편을 5 mm 이하로 넣을 것과 비특이적으로 보이는 모든 병변, 특히 중앙부의 fiable zone을 자세히 검사할 것을 추천하였다.[19,21]

본 증례에서 2001년 12월 제왕절개로 분만 후 태반을 조직검사하였으나 그 당시 병변을 발견할 수 없었고 그 후 질 출혈이 있던 중 내원당일 심해져 응급자궁적출술 시행 후 조직검사에서 융모상피암으로 진단되었다. 그 후 지난 분만시 태반 조직을 좀더 많은 조직절편을 내어 검사한 결과 절편에서 병변이 관찰되었던 바 분만시 태반에 이미 암종을 갖고 있었을 가능성이 있다.

정상임신 후에 발견되는 임신성 융모상피암은 흔히 광범위하게 전이되어 있으며 낮은 생존율을 보인다. Miller 등은 다른 선행임신인 경우와 비교하여 정상임신과 동반 된 경우 융모상피암환자에서 95% 대 60%로 낮은 생존율을 보고하였고,[14] Brewer 등도 경쾌율이 61% 대 87%로 정상임신과 동반된 경우 더 낮은 것을 보고하였다.[15]

국내에서도 박 등에 따르면 포상기태와 정상임신 후의 융모상피암 환자의 사망률이 12.9% 대 50%로 정상임신 후에 예후가 더 좋지 않다고 보고한 바 있다.[16]

정상임신후의 임신성 융모상피암에서 예후가 더 좋지 않은 것은 위험인자가 더 많이 동반되었기 때문으로 알려져 있다. 병의 경과는 다른 종류의 임신성 융모상피암과 유사하나 종양의 부담이 훨씬 크다는 것이다.[15]

그 원인으로, 첫째, 임신부에서 숙주면역반응이 감소되어 있다는 것이 여러 연구에서 입증되었다. 임신 동안에는 세포면역반응이 장해 받으며 임신 3기에는 더 심해지며 차단항체의 혈중 농도가 증가한다. 즉 항원-항체 면역복합체와 억압 T세포에 대한 차단으로 인한 숙주 면역에 나타나는 이런 변화가 만삭분만 후의 임신성 융모암의 예후를 나쁘게 한다.[17,22]

둘째, 유산이나 포상기태의 경우보다 정상임신의 임신기간이 더 길어 진단과 치료의 지연으로 인해 예후가 나빠진다는 것이다. 질환의 기간이 치료전 hCG 농도보다 더 중요하다고 보고된 바 있는데 정상임신과 동반된 경우 임신기간 동안 및 그 이후 종양이 증식할 수 있는 기간이 더 길어지기 때문이다.[1-3]

실제로 임신종결 후 치료시작까지의 기간이 임신성융모성질환에 중요한 예후인자로 나타났으며 Bagshawe는 임신 종결 후부터 치료시작까지의 기간이 4개월 이상일 때 생존율이 59% 대 86%로 유의하게 감소한다고 보고하였으며,[3] Miller 등도 42% 대 80%의 생존율을,[14] Brewer 등도 41% 대 80%의 생존율 차를 보여 유사한 결과를 나타내었다.[10]

정상임신과 동반하는 임신성 융모상피암은 그 예후가 다른 종류의 선행임신과 동반된 경우에 있어서보다 좋지 않은 것으로 알려져 있으나, 조기 발견하면 완치될 수 있는 가능성은 있다. 따라서 임신 중 또는 출산 후 태반의 이상이 의심되거나 불규칙한 질출혈 및 설명되지 않는 전신 증상이 나타날 경우 반드시 정상임신과 동반되는 임신성 융모상피종양의 진단이 고려되어야 하며 이는 환자의 예후에 큰 영향을 미칠 것으로 사료된다.

결론적으로, 정상분만 후 발생되었다고 보고되는 융모상피암 예들의 일부는 본 예와 같이 태반에 이미 암종을 갖고 있었을 가능성을 배제할 수 없다고 생각한다. 더욱이 본 증례에서와 같이 육안적으로 종양을 인식하기가 어렵기 때문에 제대로 진단되기가 쉽지 않다는 사실을 알 수 있다. 태반 조직검사에 있어서 좀더 많은 절편이 요구될 수 있으며 융모상피암으로 진단되면 적극적인 치료가 필요하다.

참고문헌

1. Lurain JR, Brewer JI, Torok EE. Gestational trophblastic disease: Treatment results at the Brewer Trophoblastic Disease Center. Obstet Gynecol 1982; 60: 354-60.
2. Goldstein DP. The chemistry of gestational trophoblastic disease: Principles of clinical management. JAMA 1972; 220: 209-13.
3. Bagshawe KD. Risk and prognostic factors in trophoblastic neoplasia. Cancer 1976; 38: 1373-85.
4. Hammond CB, Borchert LG, Tyrey L, Creasman, Parker RT. Treatment of metastatic trophoblastic disease: Good

and poor prognosis. Am J Obstet Gynecol 1973; 115: 451-7.
5. Ross GT, Goldstein DP, Hertz R, Lipsett MB, Odell WD. Sequential use of methotrexate and adriamycin D in the treatment of metastatic choriocarcinoma and related trophoblastic disease in women. Am J Obstet Gynecol 1965; 93: 223-9.
6. Berkowiz RS, Goldstein DP. Pathogenesis of gestational trophoblastic neoplasms. Pathobiol Annu 1981; 11: 391-411.
7. Bagshawe KD, Dent J, Webb J. Hydatidiform mole in England and Wales in 1973-1983. Lancet 1986; 673-7.
8. Cormio G, Creco P, Vango GD, Lovero G, Vimercati A, Selvaggi L. Choriocarcinoma following term pregnancy by transvaginal color Doppler ultrasound. A two case report. Eur J Gynecol Oncol 1996; 24(2): 151-3.
9. 김성한, 변상운, 배종인, 윤선희, 박정실. 임신 34주 조기분만 후 진단된 전이성 융모상피암 1예. 대한산부회지 2000; 43: 2100-5.
10. Olive DL, Lurain JR, Brewer JI. Choriocarcinoma associated with term gestation. Am J Obstet Gynecol 1984; 148: 711-6.
11. Driscoll SG. Gestational trophoblastic neoplasia: Surgical pathologic consideration with clinical emphasis. Clin Obstet Gynecol 1984; 27: 160.
12. Matalon M, Modan B. Epidemiologic aspects of hydatidiform mole in Israel. Am J Obstet Gynecol 1972; 112: 107.
13. Goldstein DP, Berkwitz RS. Gestational trophoblastic neoplasms: Clinical principles of diagnosis and management. Philadelpia: Saunders; 1982; 14: 197.
14. Miller JM, Surwit EA, Hammond CB. Choriocarcinoma following term pregnancy. Obstet Gynecol 1979; 53: 207-12.
15. Olive DL, Lurain JR, Brewer JI. Choriocarcinoma associated with term gestation. Am J Obstet Gynecol 1987; 148: 711.
16. 박영미, 김현옥, 김현주, 윤혜경. 만삭임신후에 동반하는 융모상피암 2예. 대한산부회지 1991; 34: 1335-42.
17. Gleischer N, Deppe G, Cohen CJ. Common aspects of immunologic tolerance in pregnancy and malignancy. Obstet Gynecol 1979; 54: 335-42.
18. Driscoll SG. Choriocarcinoma: An 'Incidental finding' within a term placenta. Obstet Gynecol 1963; 21: 96-101.
19. Barghorn A, Bannwart F, Stallmach T. Incidental choriocarcinoma confined to a near-term placenta. Virchows Arch 1998; 433: 89-91.
20. Langstone C, Kaplan C, Macpherson T, Manci E, Peevy K, Clark B, et al. Practice guideline for examination of the placenta. Atch Pathol Lab Med 1997; 121: 449-76.
21. Chistopherson WA, Kanbour A, Szulman AE. Choriocarcinoma in a term placenta with maternal metastases. Gynecol Oncol 1992; 46: 239-45.
22. Bagshawe KD. Choriocarcinoma. London: Edward Arnold Ltd., 1969; 281-300.

국문초록

정상임신과 연관되어 발생하는 융모상피암은 매우 드물다. 정상임신과 연관된 융모상피암의 경우 그 진단이 늦어 병이 진행된 후 발견된 경우가 많으므로 그 예후가 불량하다. 따라서 분만시 태반에 대한 주의 깊은 검사와 추적이 필요하며, 일단 진단이 되면 적극적인 치료를 요한다. 저자들은 임신 35주에 제왕절개한 환자에서 3개월 후 심한 질 출혈로 응급자궁적출술하여 조직검사상 융모상피암으로 진단되어 복합항암화학요법을 시행한 증례를 문헌 고찰과 함께 보고하는 바이다.

중심단어 : 융모상피암, 질 출혈, 정상임신