

유년형 난소과립막 세포종 1예

*가톨릭대학교 의과대학 성가병원, † 강남성모병원 산부인과학교실, ‡ 임상병리학교실
김민정* · 허수영* · 권 인* · 이귀세라* · 김사진* · 김진아† · 남궁성은‡ · 박종섭‡

A Case of Juvenile Granulosa Cell Tumor of Ovary

Min Jung Kim, M.D.*, Soo Young Hur, M.D.*, In Kweon, M.D.*, Guisera Lee, M.D.*,
Sa Jin Kim, M.D.*, Jeana Kim, M.D.†, Sung Eun Namkoong, M.D.†, Jong Sup Park, M.D.‡

*Department of Obstetrics and Gynecology, † Department of Pathology
St. Family Hospital, Kang-Nam St. Mary Hospital, College of Medicine The Catholic University of Korea

Granulosa cell tumors of the ovary account for 2-5% of all ovarian malignancies but, nearly three-quarters of all sex-cord stromal tumors. Juvenile granulosa cell tumors differ from the adult type in regard to their clinical and pathological features and biological behavior. In premenarcheal girls, these tumors are associated with sexual precocity. About 90% are diagnosed in early stage (FIGO I) with a favorable prognosis. More advanced stages (FIGO II-IV) have a poor clinical outcome. We experienced a case of juvenile granulosa cell tumor and report it with a brief review of literatures.

Key Words : Juvenile granulosa cell tumor, Ovary

서 론

난소의 과립막세포종(granulosa cell tumor)은 성기삭-간질종양(sex cord-stromal tumor)에 속하고 전체 난소 종양의 2-5%를 차지하는 희귀한 난소 종양으로, 유년형과 성인형으로 구분할 수 있다. 이중 유년형 과립막 세포종은 단지 5%만을 차지하지만, 초경 전 여아의 동성 성조숙증의 가장 흔한 원인으로 알려져 있으며 원인의 약 80%를 차지하는 것으로 보고되고 있다.¹ 유년형 과립막세포종은 성인형 과립막세포종과는 구별되는 임상적인 양상이나 병리학적 소견을 보이는데, 사춘기 전 여아에서는 종양에서의 호르몬 분비에 따른 내분비적 증상들이 흔하다.^{2,5} 대부분은 일측 난소에 국한된 상태로 발견되고, 치료는 일측 난소난관절제술이 시행되어 보존적 치료를 받게 된다. 종양은 대부분이 조기 병기에 발견되어 예후가 비교적 양호하지만 진행된 병기에서는 불량한 예후를 보여 전이와 재발 소견을 자주 나타내는 것으로 알려져 있다.^{2,6,7}

최근 저자들은 13세 여아에서 발견된 유년형 과립막 세포종을 경험하였기에 간단한 문헌 고찰과 함께 이를 보고하는 바이다.

증 례

환 자 : 정○지, 13세

주 소 : 하복부 통증, 복부 종괴 촉진

월경력 : 초경은 12세, 월경주기는 불규칙하였으며 월경량은 보통으로, 특이한 월경 장애는 없었다. 최종 월경 시작일은 2001년 10월 24일이었다.

산과력 : 0-0-0-0 (성경험은 없음)

과거력 : 특이사항 없음.

가족력 : 특이사항 없음.

현병력 : 내원하기 약 2개월 전부터 복부에 종괴가 촉진되었고, 1주일 전부터는 하복부 통증이 있어 개인 의원에서 시행한 복부 전산화단층촬영상 골반 내 거대 종양 소견을 보여 본원 산부인과로 전원 되었다.

책임저자 : 허수영

이학적 소견 : 환자의 전신 상태는 양호하였으며, 신장 156 cm, 체중 47 kg, 혈압 110/70 mmHg, 맥박 84/min, 호흡수 20/min이었으며 체온은 36℃ 이었다. 이학적 검사 상 심음과 폐음은 정상이고, 복부 진찰 시 어른 머리 크기의 종괴가 촉진되었고, 압통이 약간 있었으며 유동성은 없었다.

검사 소견 : 혈액검사 및 생화학적 검사, 요검사, 흉부 X-ray 소견 등은 모두 정상범위였다. 종양의 표지자로서 혈청 β -hCG는 1 mIU/mL 이하, α -FP는 2.03 ng/mL, CA-125는 60.45 U/ml 이었다. 복부 전산화단층촬영에서 난소의 종괴로 추정되는 지름 약 18 cm의 고형질의 종괴와 부분적 낭성변화가 관찰되었다.

수술방법 및 소견 : 전신마취 하에 개복수술을 시행하였으며 좌측 난소에 20×18×15 cm³ 크기의 거대한 종괴가 있었다. 종괴 상부의 낭종 부분은 약 2500 ml의 장액성 성분으로 채워져 있었고, 하부에는 10×8×6 cm³ 크기의 고형성 종양이 관찰되었는데 이 고형성 종양은 출혈 소견을 보이며 벽은 두꺼웠고 불규칙하면서 분엽상을 나타내었다. 동결절편 검사에서는 악성종양이 의심된다고 보고하였다. 복강 내에 약 160 ml의 복수가 관찰되었으며, 자궁 및 우측 자궁부속기는 정상 소견이었고, 우측 폐쇄 임파절이 약간 커진 것 이외의 임파절 종대는 없었다. 또한, 복막에 종양의 침습 소견이나 유착 소견은 없었다. 복수의 세포검사를 시행한 후 좌측 난소, 난관 절제술과 우측 난소 생검, 선택적 임파선 절제술과 부분적 대망 절제술을 시행하였다.

병리 조직학적 소견 : 절제된 조직의 육안소견상 좌측 난소는 18.0×16.0×15.0 cm³ 크기로 그 단면은 연한 갈색의 생선살 같은 고형성 성분과 낭성 병변이 관찰되었고 낭성 병변 안은 투명한 액체로 가득 차 있었으며, 출혈, 괴사의 소견이 국소적으로 보였다(Fig. 1). 현미경 소견상 종괴는 입방형과 다각형의 종양세포들이 충실성 판상구조를 이루어 비교적 크고 둥근 세포들의 집락들과 사이사이에 섬유성 기질에 의해 나뉘어지는 결절성 병변이었으며, 종양세포 각각은 타원형 또는 원형의 핵과 비교적 풍부한 연한 호산성 또는 공포성 세포질을 가지고 있었다. 그러나 성인형 과립막세포종에서 흔히 관찰되는 세포핵의 홈(groove)이나 Call-Exner body들은 나타나지 않았다(Fig. 2). 세포의 유사분열 활성(mitotic activity)은 5-10/HPF를 보이고 있었으며, 면역조직화학적염색에서 LCA (-), AFP (-), cytokeratin (-), synaptophysin (+), chromogranin (+/-),

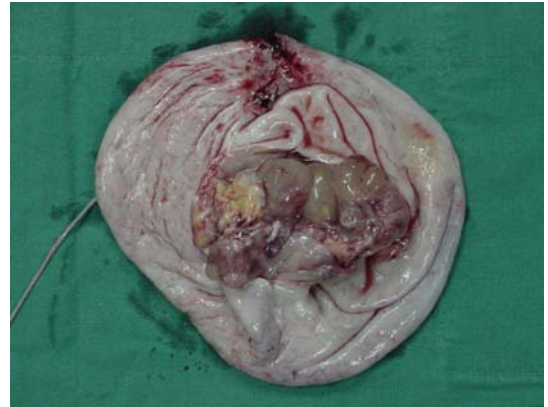


Fig. 1. Cut surface of Juvenile granulosa cell tumors. The tumor shows yellow to tan colored and mixed solid-cystic lesion with villonodular surface.

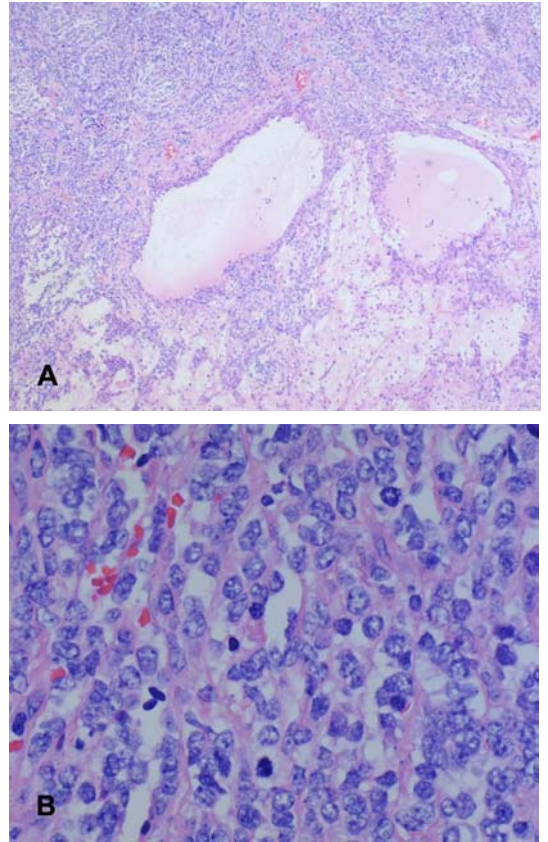


Fig. 2. a) Solid pattern with nodules separated by fibrous stroma and focal follicle formation in a juvenile granulosa cell tumor (H&E, ×40). b) Nuclei demonstrate vesicular chromatin rather than the characteristic nuclear grooves commonly seen in adult granulosa cell tumors (H&E, ×400).

vimentin (+)의 소견을 보였다. 난관에는 이상소견이 없었고 복강액의 세포검사는 양성이었으며, FIGO분류에 따른 병기는 Ic 이었다.

수술 후 경과 : 수술 후 별다른 합병증 없이 회복되었으며, carboplatin과 etoposide로 보조 항암화학요법을 3회 시행하였다. 수술 직후에 검사한 테스토스테론 (0.07 ng/mL), 에스트로겐 (16.2 pg/mL), 및 DHAS (20.56 µg/dL)은 모두 정상 범위이었으며, 이후의 추적 관찰에서도 정상범위를 나타냈었다. 수술 후 24개월이 지난 현재까지 이학적 검사나 초음파검사 및 전산화단층촬영상 재발의 증거를 보이지 않고 있다.

고 찰

난소의 과립막세포종은 발생빈도가 전체 난소종양의 약 2-5%로 보고되는 매우 드문 난소종양으로, 과립막세포에서 발생하며 성기식-간질종양에 속하고 이 범주 종양의 약 3/4를 차지한다.¹ 1977년 Scully에 의해 조직학적 소견과 임상 증상 및 생물학적 특성에 따라 성인형과 유년형으로 분류되어졌으며, 유년형 과립막세포종이 전체의 약 5%를 차지한다.^{1,8} 유년형 과립막세포종의 발생 연령에 대한 Young 등²의 보고에 의하면, 연소형 과립막세포종의 44%는 10대, 34%는 20대, 그리고 18%는 30대에서 각각 진단된다고 하였다.

초경 이전 여아의 유년형 과립막세포종의 80%에서 절출혈, 음핵 비대, 음모 및 액모의 발달, 외성기 발달 등을 포함하는 동성 성조숙증을 보이는데 반하여 사춘기 이후의 여성에서는 단지 생리 불순의 증상만이 나타나기도 한다.^{2,5} 그러나 본 증례에서와 같이 복부 팽만이나 동통, 골반 종괴 촉진과 같은 증상은 어느 연령에서나 흔히 나타날 수 있다.⁷

난소의 여러 종양과 감별진단이 필요한데, 유년형 과립막세포종이 흔히 발생하는 연령군에서는 태생암, 융모상피암, 혼합형 종양(mixed tumor) 등이 동성 가성 성조숙, 생리불순 등의 임상증상을 보일 수 있어 감별을 해야 한다. β-hCG, α-FP의 측정이 수술 전 감별진단에 도움이 될 수 있고, 조직학적으로는 미성숙된 핵의 모양으로 인하여 내배엽종 종양이나 태생암과 혼동될 수 있어 감별이 필요하다.

유년형 과립막세포종의 육안적 소견은 성인형 과립막세포종과 차이가 없는 고형질과 낭종의 혼재성이거나, 고형질 혹은 낭종의 형태로 관찰될 수 있다. 낭종은 전형적으로 다수의 소엽의 형태를 보이며 혈액이

나 장액이 함유되어 있는 경우가 많다. 고형질 조직은 다양한 경도를 나타내며 흔하게 소엽의 형태를 보이고, 황색, 회백색 혹은 황갈색을 띠며, 출혈 및 괴사된 부위가 산재해서 나타나기도 한다. Young 및 Scully는 유년형의 46%에서 고형성 및 낭성이 혼합되어 있으며, 35%는 고형성, 13%에서는 다방성 낭종을 가지고 1%에서만 단방성 낭종을 가진다고 보고하였다.^{2,8}

과립막세포종은 세포의 조직학적 구조와 형태에 따라서 다양한 양상을 나타내는데, Novak은 난포형, 이만형, 우곡원주형, 위선충형으로 분류하였다.⁹ 특히, 난포형에서는 종양세포에 의한 가운데 cavity가 만들어져 규칙적 방사상 배열을 나타내는 rosette이 형성된다. 형성된 rosette안에 단백분비물이 포함된 공간이 형성되어 Call-Exner body 라고 불리는 특징적인 거대 난포양 모습이 관찰된다. 현미경 소견상 유년형 과립막세포종은 성인형과 뚜렷이 구별되는 특징이 있는데, 첫째, 미만성이거나 거대난포의 양상을 보이고, 둘째, mucin을 가지지 않으면서, 셋째, Call-Exner body가 거의 없고, 넷째, 황체화가 현저하고, 다섯째, 진하게 염색되는 핵과 흔하게 관찰되는 유사분열상 및 핵의 비정형성 등이다. 이 중에서도 성인형에서 흔히 볼 수 있는 세포질이 적고 coffee-bean groove가 특징적인 핵을 유년형에서는 거의 관찰할 수 없는 것으로 알려져 있다.^{2,6,10,11}

과립막세포종은 일측성으로 발생하는 것이 대부분으로 양측성으로 발생하는 빈도에 대해서는 대개 5% 정도로 보고 되는데, 유년형의 경우는 3%의 양측성을 보여 성인형보다 그 빈도가 더 낮은 것으로 알려져 있다. 그리고 이러한 일측성의 발생은 또한 진행되지 않은 병기의 발생이 많다는 것을 의미하여 좋은 예후를 가질 가능성을 높게 한다. 또한 생식력을 보존하기를 원하는 경우에 일측 난소 난관 절제술을 시행하는 것을 정당화할 수 있는 근거가 될 수 있다.^{2,8}

과립막 세포종의 치료는 환자의 연령과 암의 병기에 따라 달라지며 대부분 수술요법으로 충분하고 전이암, 재발암에서 방사선요법과 항암화학요법을 추가로 시행할 수 있다.¹²

유년형 과립막세포종은 대부분의 환자가 FIGO 병기 Ia로 발견되어지며, 3%에서만 양측성 종양이기 때문에 치료는 수술요법을 시행하는 것이며 생존율은 90% 이상으로 보고되고 있다.^{2,5,10,11} 수술의 범위에 대해서는 Evans 등¹³은 근치적 수술을 한 경우가 보존적 수술을 한 경우보다 생존율이 더 높다고 보고한 반면,

Norris와 Taylor¹⁴는 두군 간 차이가 없다고 하였다. 특히, 폐경기 전후에는 전자궁 및 부속기 절제술이 좋지만 가임여성에서 stage Ia의 경우 수태 능의 보존을 원할시 자궁과 반대측 난소의 보존이 가능하고 수술시야에서 반대측 난소의 이상이 관찰되지 않을 경우에는 반대측 난소에 침습되는 빈도가 흔치 않으므로 조직검사를 시행하는 것은 바람직하지 않다고 하였다. 수술 후 보조 요법에 대해서는 대부분의 보고들이 병기에 따른 일측 난소난관 절제술과 같은 보존적인 수술만으로 치료되고 예후가 좋으므로 수술 후 항암요법이 필요치 않다고 하였다.^{2,5} 그러나 FIGO 병기 I기의 경우에도 종양의 조직조건이 불량한 경우, 난소의 피막을 통과하였을 경우 등에서는 재발율이 높게 관찰되어 보조적 항암화학요법이 재발암을 예방한다는 증거는 없을지라도, 부가적인 항암화학요법을 시도하는 것이 필요할 것으로 생각되어지고 있다.^{2,8}

FIGO 병기 II-IV기의 진행된 유년형 과립막세포종 환자의 경우에는 예후가 좋지 않고, 성인형과는 달리 재발과 전이의 경과가 빠르는데 초기 치료 후 12개월 이내에 대부분 재발하였으므로, 종양감축술후 즉각적인 부가적 항암화학요법을 시행해야 한다고 하였다.^{16,17} 그러나 아직 명확한 치료지침이 마련되어 있지는 않다. 단독요법으로는 melphalan 또는 cytoxan 등이 있으며, 병합요법으로는 VAC (vincristine, adriamycin, cytoxan)과 PAC (cisplatin, adriamycin, cytoxan)을 사용할 수 있으나 효과가 입증된 약제는 없다. 최근 BEP (bleomycin, etoposide, cisplatin)을 이용한 보고가 있으며,¹⁶ Columbo 등은 PVB (cisplatin, vinblastine, bleomycin)으로 치료된 2예를 보고하였는데, FIGO 병기 III인 20세 여자환자에서 우측 자궁부속기 절제술과 PVB의 6회의 병합 항암화학요법을 시행하여 추적 관찰 7개월 후에 재발의 증거가 없었던 1예와 FIGO 병기 IV기의 7세 여아로 좌측 자궁부속기절제술, 종양감축술, 및 PVB의 3회의 병합 항암화학요법을 받았으나 병이 진행되어 사망하였던 다른 1예 이었다.¹⁸ 미국 GOG (gynecology oncology group)에서는 AcFuCy (actinomycin D, 5-FU, cytoxan)을 사용하였으나 부분 관해율은 20%로 보고하였다.¹⁹ 한편, Vassal 등⁵은 FIGO 병기 IV기인 2세 여아에서 MAC (methotrexate, actinomycin D, cyclophosphamide)과 부가적인 방사선요법을 시행하여 장기 관해를 보고하였고, Powell 등¹⁷은 진행된 FIGO 병기 IIIc인 환자를 방사선요법 없이 종양절제술과 MAC 병합요법으로 성공적으로 치료하

고 7년의 추적관찰 동안 완전 관해상태였던 예를 보고하였다.

성인형 과립막세포종의 예후 인자로는 종양의 병기, 종양의 크기, 종양의 파열 유무, 세포 유사분열상, 핵의 비정형성 등이 보고되고 있지만, 유년형 과립막세포종의 경우 이 중 진단 당시의 병기가 가장 중요한 예후인자로 알려져 있다.^{2,6,8} Norris와 Taylor는 예후인자를 종괴의 크기, 연령, 피막이나 임파선 침범여부라 하였으며 치료방법과 세포성의 이형성 정도, 및 파열여부는 예후와 무관하다고 하였다. 또한 비교적 많은 예를 조사하였던 Young 등에 의하면 FIGO 병기 Ia에서 95%, 병기 Ib에서 90%, 병기 Ic에서 80%의 생존율을 보였으며 병기 II 이상의 모든 환자는 성인형에 비해 일찍 재발하고 빨리 진행되는 것으로 보고하였다.² 한편 난소 피막의 침윤, 임파선으로의 재발과 전이와 관련된다는 보고가 있으며, 수술 후 혈중 estradiol의 농도 및 inhibin이 진단과 재발 발견에 유효한 종양표지 물질이라고 보고가 있다. 그러나 혈중 estradiol의 농도는 병의 진행과정 중에 늦게 나타나는 경향이 있어 재발의 조기발견에는 별로 효과적이지 못한 것으로 보고되고 있다.²⁰

저자들은 최근 가톨릭대학교 의과대학 산부인과학교실에서 13세 여아에서 발견된 유년형 난소 과립막세포종을 경험하였기에 간단한 문헌 고찰과 함께 이를 보고하는 바이다.

참고문헌

- Schumer ST, Cannistra SA. Granulosa cell tumor of the ovary. J Clin Oncol 2003; 21: 1180-9.
- Young RH, Dickersin GR, Scully RE. Juvenile granulosa cell tumor of the ovary: a clinicopathological analysis of 125 cases. Am J Surg Pathol 1984; 8: 575-96.
- Lack EE, Perez-Atayde AR, Murthy ASK. Granulosa theca cell tumors in premenarcheal girls: a clinical and pathologic study of ten cases. Cancer 1981; 48: 1846-54.
- Zaloudek C, Norris HJ. Granulosa tumors of the ovary in children: a clinical and pathologic study of 32 cases. Am J Surg Pathol 1982; 6: 503-12.
- Vassal G, Flamant F, Caillaud JM, Demeocq F, Nihoul-Fekete C, Lemerle J. Juvenile granulosa cell tumor of the ovary in children: a clinical study of 15 cases. J Clin Oncol 1988; 6: 990-5.
- Raafat MD, Klys H, Rylance G. Juvenile granulosa cell tumor. Pediatr Pathol 1990; 10: 617-23.
- Schwartz PE, Smith JP. Treatment of ovarian stromal

- tumors. Am J Obstet Gynecol 1976; 125: 402-8.
8. Scully RE. Ovarian tumors. a review. Am J Pathol 1977; 87: 686-720.
9. Novak ER, Jones GS, Johns HW Jr. Granulosa theca cell tumors. Novak's textbook of gynecology, 10th ed., The Williams and Willins Co 1975; 10: 585.
10. Young RH, Scully RE. Sex Cord-Stromal, Steroid Cell, and Other Ovarian Tumors with Endocrine, Paraendocrine, and Paraneoplastic Manifestations, in Kurman RJ (ed): Blaustein's Pathology of the Female Genital Tract. New York, Springer Verlag 1987, pp607-59.
11. Biscotti CV, Hart WR. Juvenile granulosa cell tumors of the ovary. Arch Pathol Lab Med 1989; 113: 40-6.
12. Schumer ST, Cannistra SA. Granulosa cell tumor of the ovary. J Clin Oncol 2003; 21: 1180-9.
13. Evans AT, Grffney TA, Malkasian GD. Clinicopathologic review of 118 granulosa and 82 theca cell tumors. Obstet Gynecol 1980; 55: 231-8.
14. Norris HJ, Taylor HB. Prognosis of granulosa-theca tumors of the ovary. Cancer 1968; 21: 255-63.
15. Hisaoka M, Horie A, Kajiwara Y. Juvenile granulosa cell tumor in a three-year-old infant: an immunohistochemical and ultrastructural study. Acta Pathol Jpn 1990; 40: 616.
16. Calaminus G, Wessalowski R, Harms D, Göbel U. Juvenile Granulosa cell tumors of the ovary in children and adolescents: Results from 33 patients registered in a prospective cooperative study. Gynecol Oncol 1997; 65: 447-52.
17. Powell JL, Otis CN. Management of advanced juvenile granulosa cell tumor of the ovary. Gynecol Oncol 1997; 64: 282-4.
18. Colombo N, Sessa C, Landoni F, Sartori E, Pecorelli S, Mangioni C. Cisplatin, vinblastine, and bleomycin combination chemotherapy in metastatic granulosa cell tumor of the ovary. Obstet Gynecol 1986; 67: 265-8.
19. Slayton RE. Management of germ cell and stromal tumors of the ovary. Semin Oncol 1984; 11: 299.
20. Jobling T, Mamers P, Healy D. A prospective study of inhibin in granulosa cell tumors of the ovary. Gynecol Oncol 1994; 55: 285.

국문초록

난소의 과립막세포종은 성기삭-간질 종양의 3/4을 차지하고 있지만 모든 난소암의 약 2-5% 밖에 되지 않는 드문 종양이다. 유년형 과립막세포종은 성인형 과립막세포종과는 임상적, 병리학적, 생물학적 양상이 서로 다르게 나타나는 특징을 가진다. 초경전의 여아에서 유년형 과립막세포종은 성조숙증을 보이는 난소 종양 중에서는 가장 흔한 원인으로 약 80% 이상에 이르는 것으로 보고되고 있다. 종양의 90% 이상이 조기병기에서 발견되며 예후가 비교적 양호하지만 진행된 병기에서는 불량한 예후를 나타낸다. 저자 등은 최근 유년형 난소 과립막세포종 1예를 경험하였기에 간단한 문헌 고찰과 함께 보고하는 바이다.

중심단어 : 유년형 과립막세포종, 난소