대부종콜포회지 제14권 제1호 2003
Vol. 14, No. 1, March, 2003

난소의 원발성 유두상 이행세포암 1예

단국대학교 의과대학 산부인과학교실, *병리학교실
김현준 · 고재향* · 박충학

A Case of Primary Papillary Transitional Cell Carcinoma of the Ovary

Hyun-Jun Kim, M.D., Jai-Hyang Go, M.D.*, Choong-Hak Park, M.D.
*Department of Obstetrics and Gynecology, *Pathology,*
Dankook University College of Medicine, Cheonan, Korea

Primary transitional cell carcinoma of the ovary has been only recently recognized, as one of the main types of ovarian carcinoma because of the favorable response to chemotherapy and improved survival of the patient. Histologically, it is distinguished from malignant Brenner tumor only in the absence of benign or proliferative Brenner tumor component. Recent histopathologic reports show that transitional cell carcinoma of the bladder and of the ovary are immunophenotypically different. Primary transitional cell carcinomas are more aggressive than malignant Brenner tumor. However, primary transitional cell carcinomas have a better response to chemotherapy than other types of ovarian carcinomas.

We have experienced a very rare case of primary papillary transitional cell carcinoma of the left ovary in a 38-year-old woman and report it with review of literatures.

Key Words **:** Ovary, Papillary transitional cell carcinoma

서 론

난소의 원발성 이행세포암은 최근까지 조직학적으로 난소 상피 종양의 독자적인 한 종류로 인식되지 못하고 악성 Brenner 종양으로 분류되어 왔으나[1-3] 악성 Brenner 종양과는 달리 항암 치료에 좋은 반응을 보이고 환자 생존율이 높은 것으로 알려지면서 하나의 중요한 조직학적 아류(subtype)로 인식하게 되었다.[4-6] 이 행세포암은 조직학적, 생물학적으로 악성도가 매우 높은 종양으로 예후가 매우 불량한 종양으로 알려져 왔으나, 최근에는 항암화학요법에 대한 반응이 난소의 다른 악성종양에 비해서 상당히 좋고 높은 생존율을 보이는 것으로 보고가 되고 있다.[7-9] 저자 등은 최근 38세 여성에서 그 발생 빈도가 매우 희귀한 좌측 난소의 원발성 이행세포암 1예를 경험하였기에 문헌 고찰과 함께 보고하는 바이다.

증 례

환 자 : 이○숙, 38세, 가정주부

초진일 : 2001년 12월 18일

주 소 : 좌 하복부 동통

월경력 : 초경은 14세에 했으며, 월경주기는 30일 간격으로 규칙적이었고, 지속기간은 3-4일이었으며 월경량은 중등도이고 월경곤란증은 없었다. 최종 월경시작일은 2001년 11월 25일이었다.

산과력 : 2-0-2-2

가족력 : 환자의 부계나 모계 모두 유전적 질환이나 기왕력 등의 특이 사항은 없었다.

기왕력 : 중학생 때 복막염으로 시험적 개복술을 시행 받았으며, 우측 난소종양으로 2000년 5월 우측 난소난관절제술을 시행 받았다.

현병력 : 내원 2개월 전부터 좌하복부의 동통이 있

책임저자 : 박충학

어 개인 의원을 방문하여 골반염으로 통원 치료를 받던 중 난소암이 의심되어 큰 병원을 권유받고 정밀검사 및 치료를 받기 위하여 본원 산부인과 외래를 방문하여 입원하였다.

입원시 소견 : 환자의 체격 및 전신 상태는 양호하였으며, 신장 165 cm, 체중 64 kg, 혈압 130/80 mmHg, 맥박 90/min, 호흡 수 24/min이었으며, 체온은 37.0℃였다. 내진 상 자궁의 크기는 정상이었고, 자궁 경부에 약간의 미란이 있었으며, 이동성 압통은 없었다. 좌측 자궁부속기에서 자궁과의 경계가 불명확한 성인 주먹만한 크기의 단단한 종괴가 촉진되었다.

검사 소견 : 입원 당시 혈액검사 상 혈색소 12.5 g/dl, 적혈구 용적 37%, 백혈구 수 7,240/mm^3, 혈소판 수 336,000/mm^3, HBsAg 음성, HBsAb 음성, VDRL 음성이었으며, 요 검사는 특이 소견이 없었다, 전해질 검사, 간기능 검사, 신장기능 검사, 흉부 X선 검사 및 EKG 검사는 모두 정상이었다. 종양 표지물질 검사는 혈청 CA-125 농도가 128.77 U/ml로 증가되어 있었으며 CEA 농도와 CA 19-9 농도는 각각 8.69 ng/ml, 1.50 U/ml로 정상 범위였다. 초음파검사 상 자궁은 7×4×3 cm 크기였으며, 좌측 자궁부속기 부위에 6.2×8.2 cm 크기의 낭종성 종괴가 있었다. 위장 내시경 검사와 방광경 검사에서는 특이 소견이 없었고, 직장경 검사에서는 원위부 S자 결장에서 근위부 직장에 이르기까지 장이 골반 내 종양에 의해 우측으로 밀려 있었으며, 경정맥 신우조영술에서는 방광과 원위부 요관이 골반 내 종양에 의해 함입, 협소화 및 편향되어 있었다. 대장 검사에서는 골반 내 종양 이외에 특이한 소견은 없었다.

CT 검사 소견 : 좌측 자궁부속기에 최대 직경 8.6 cm의 소엽상 경계(lobulated margin)를 보이는 고형 낭성 종양의 소견을 보이고, 내부는 불규칙한 격막을 가지는 낭성 부분과 조영 증강 소견을 보이는 부분을 가지고 있었으며, 자궁과 유착되고 자궁을 침투하는 소견을 보였다(Fig. 1 and Fig. 2).

수술 소견 : 입원 10일 째 좌측 난소암 3기 진단 하에 전신마취 후 정 중앙 복부절개로 시험적 개복술을 시행하였다. 자궁은 정상 크기였으며 좌측 난소에 성인 주먹만한 크기의 경계가 불명확한 종양이 있었으며 피막은 파열되지 않았다. 좌측 난소 종양은 자궁 위쪽까지 올라가 있었으며 S자 결장과 방광을 침범하고 있었다. 더글라스와와 자궁 주위에 종괴가 있었으며 자궁, 골반벽 및 직장 장막을 침범하고 있었다. 우측 자궁부속기는 이전의 수술로 제거된 상태였다. 전자궁적출술, 좌측 난소종양적출술, 양측 골반 벽 종양 감축술 및 대망절제술을 시행하였다.

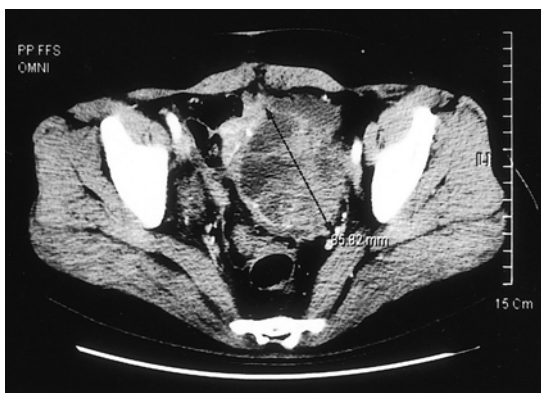

Fig. 1. CT finding of ovarian tumor in lower abdomen. Contrast enhanced CT scan shows irregular lobulated margined heterogenous enhanced solid tumor with septated cystic mass at left ovary.

Fig. 2. CT finding of ovarian tumor in lower abdomen. Contrast enhanced CT scan shows relatively smooth margined cystic mass with peripheral inhomogenous enhanced nodular portion.

병리 조직학적 소견

육안적 소견 : 좌측 난소 종양의 크기는 10.6×8.2×3.5 cm이었고 무게는 470 gm이었다. 절단면 상 불분명한 엽상 배열을 보이는 분홍빛의 부드러운 종괴였고, 황색의 괴사 및 낭성 부위도 관찰되었다(Fig. 3).

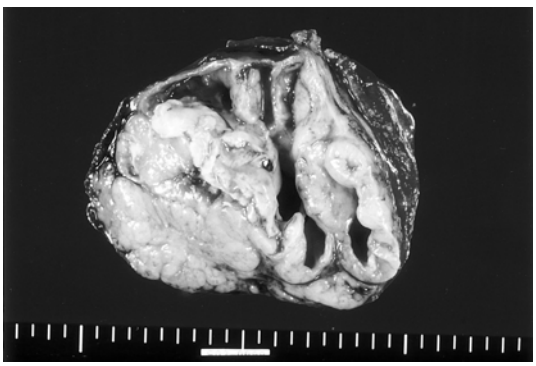

Fig. 3. Gross specimens of Lt. ovarian tumor (10.6×8.2 ×3.5 cm). The tumor has yellowish pink cut surface with indistinct lobulation and cystic change. Focal necrosis is also seen.

현미경적 소견 : 종양 세포는 불규칙한 모양을 보이는 다양한 크기의 세포 군집을 이루고 있었고, 그 사이에는 섬유성의 간질 및 괴사가 관찰되었다. 세포 군집은 변연부에서 책상 배열을 이루고 있었고, 중심부를 향해서 중층 배열을 하고 있었다. 이 부분은 transitional cell carcinoma의 특징이라고 할 수 있는 tumor cell nest의 성질이나 분명하게 나타난다고 하기는 힘들다. 원형의 선 구조가 다수 보였고 가는 홈 모양의 불규칙한 선을 만드는 부위도 관찰되었으며, serous carcinoma에 가까운 조직학적 양상이었다. 개개의 종양 세포는 비교적 풍부한 세포질과 경도의 다형성을 보이는 핵을 가지고 있었다(Fig. 4). 낭성 부위는 다층의 종양 세포로 피복되어 있었으며, 국소적으로 유두상의 구조를 형성하는 융기부를 관찰하였는데 이는 일부 transitional cell carcinoma에서 나타날 수 있는 특징적인 소견이라고 할 수 있다(Fig. 5).

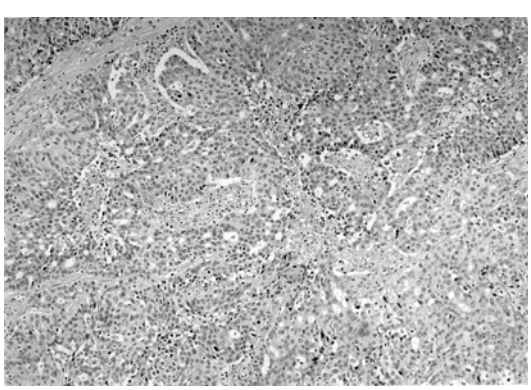

Fig. 4. Microscopic view. Irregular-shaped tumor cell nests are separated by intervening fibrous stroma and necrosis. The tumor cell nests exhibit peripheral palisading and stratification toward the center with frequent formation of glandular lumina. Individual tumor cells have moderate to abundant amphophillic cytoplasm and mildly pleomorphic nuclei (H&E stain, ×40).

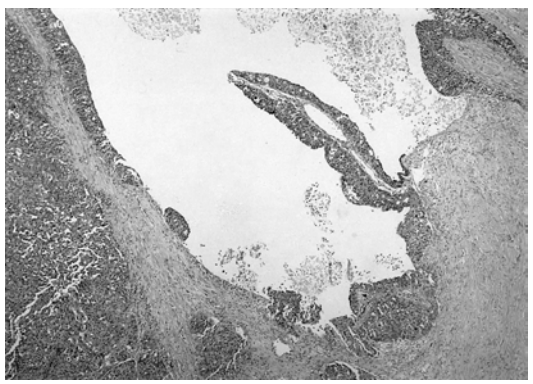

Fig. 5. Microscopic view. Cystic portion is lined by multilayered tumor cells occasionally displaying papillary configurations (H&E stain, ×20).

수술 후 경과 : 수술 후 활력 증후는 안정적이었고, 특이 소견은 없었다. 환자는 수술 후 제4일 째 가스가 배출되었고, 항생제 투여와 복강 내 항암제(Cisplatin) 투여 후 특별한 문제 없이 수술 후 제13일 째 퇴원하였다. 그 후 Taxol 항암화학요법을 6회 시행하고 완전 관해를 보이지 않아 Taxol-Carboplatin 복합 항암화학요법으로 전환하여 4회 시행하였다. 혈청 CA 125 농도는 2003년 1월 7.22 U/ml로 감소된 소견을 보였으며, 2002년 11월 4일 시행한 CT소견은 이전 CT에 비해 좌측 대동맥 주위 림프절의 크기가 감소한 상태이며, 간 및 다른 장기에 새로운 전이나 기타 국소 병변의 소견은 보이지 않았다. 환자가 더 이상의 항암화학요법을 거부하여 2003년 3월 현재 외래에서 추적, 관찰 중이다.

고 찰

난소의 원발성 이행세포암은 몇 가지 특징으로 인해서 최근에 그 관심이 증가하고 있다. 난소의 이행세포암은 진행된 병기에서 발견되고 조직학적 생물학적 악성도가 다른 종양에 비해 높아서 예후가 매우 나쁘고 병기가 낮더라도 더 낮은 생존률을 보일 것으로 생각되었으나 항암화학요법을 병행할 경우 반응성이 좋으므로 오히려 예후가 더 좋은 것으로 최근에 알려지고 있으며 무엇보다 난소의 종양 중에

서 빈도가 드문 질환이다. 이행세포암(Transitional cell carcinoma)은 이행 세포의 양상을 가진 종양으로 사실상 여성 생식기의 모든 곳에서 발생하는 것으로 보고가 되어 왔다. 난소의 원발성 이행세포암은 모든 원발성 난소 암종의 1%를 차지한다.[6] 처음에는 Brenner 종양에 포함시켜 양성, 비정형 증식형, 그리고 악성으로 분류하였으나 1987년 Austin과 Norris[4]에 의해 악성 Brenner 종양과 이행세포암의 임상 조직학적 차이를 비교하여 구별하여 보고한 후 최근에는 고등도 병변으로서 난소 종양의 조직학적인 한 형태로 인식되고 있다.[5] 난소의 악성 Brenner 종양은 방광의 이행상피암과 유사한 난소의 원발성 종양으로 양성 Brenner 성분을 갖지만 난소의 원발성 이행세포암은 양성의 또는 증식성의 Brenner 성분을 포함하지 않으며 grade 2나 3 정도의 악성 요로 상피의 증식이 특징인 점이 서로 다르다.[4,6] 즉, 악성 Brenner 종양은 요로 상피의 잠재력을 갖고 있는 양성 Brenner 성분과 인접하여 여기에서 종양이 발생하나 이행세포암은 요로 상피의 잠재력을 갖는 난소의 세포에서 직접 종양이 생긴다고 여겨진다. 그 외 이행세포암에는 양성과 악성 Brenner 종양에서 흔히 보이는 현저한 기질의 석회화(stromal calcification)가 부족하다. Young과 Scully[10]는 요로 상피세포와 동일한 세포 형태를 갖는 난소암을 비교하면서 난소암이 원발성인지 전이된 이차성인지 여부 판결의 문제점을 지적하였는데 문헌 상 요로 상피의 종양이 난소로 전이되는 경우는 매우 드물고 혈관이나 임파선 침범은 원발성 전이암보다 전이가 더 심하고 방광암이 난소에 전이된 경우 발견을 못하는 경우는 매우 드물다고 알려져 있다.

증상으로는 복통, 복부 종물 및 복부 팽창이 가장 흔하며 체중 감소와 복수를 동반할 수 있고, 약 20%에서 비정상 자궁출혈이 보이며 장 또는 비뇨기 증상이 나타나기도 한다.[4] 발생 연령을 보면 보고자에 따라 39세에서 78세까지 다양하나 보통 50세 이후 폐경기 여성에서 호발하는 것으로 알려져 있다. Silva 등[6]이 발표한 M. D. Anderson 종양 센터의 보고에 의하면 순수한 이행세포암은 10 건에 불과했으며 Mexico 종합병원에서의 20년 간의 후향적 종양 조사[11]에서는 단 1예에 불과하였다. 국내에서는 김 등[12](1997)의 2예, 손 등[13](1993)의 2예, 이 등[14](2000)의 1예, 문 등[15](2001)의 1예가 있다.

진단 기준은 두꺼운 유두상 증식을 보이고 관강의 경계가 부드러우며 낭성의 공간으로 유두상 돌기의 전사가 있어야 한다. 본 예에서도 이와 같은 난소의 원발성 유두상 이행세포암의 조직학적인 특징을 잘 보여주고 있다. 병리학적 소견은 방광의 이행상피암과 유사하며 육안적으로 회백색의 고형과 약간의 낭성 부분이 혼합된 종양이며 현미경 소견 상 낭성 부분이 가장 특징직 소견을 보여주는데 가장 상층의 세포는 납작한 모양을 갖는 층화된 종양상피로 둘러싸여 있다. 암세포는 중등도의 호산성 세포질을 가지며 핵염색사(chromatin)는 뭉쳐 있으며 세포 당 보통 2개 내지 3개의 작은 핵인을 갖고 있다. 종종 세포 내에 점액을 함유하기도 한다. 이행세포암의 전자 현미경 소견은 Wick 등[16]에 의해 1985년에 처음으로 기술되었는데 종양세포들은 세포질이 풍부하고 크며 다각형이고 핵소체는 구형 혹은 난형으로 대개 일정한 외형을 유지하는 것으로 알려져 있다. 기저관에 의하여 종양세포는 기질로부터 분리되어 있으며 미세한 융모들에 의하여 둘러싸인 세포질 내 관강이 특징적이다. 최근 이행세포암에 관한 진단 혹은 예후에 영향을 미치는 인자에 관한 연구가 활발하게 진행 중이다. Ordonez[17]에 의한 최근의 연구에서 면역조직화학 요법을 사용하여 방광과 난소의 이행세포암과 다른 난소의 종양을 비교하여 난소의 이행세포암이 다른 난소의 상피암과는 유사하지만 방광의 이행상피암과는 다르다고 보고하였다. 이 연구에서는 정상 혹은 종양의 요로 상피(urothelium)에서 보여지는 표면 당 단백질(surface glycoprotein)인 thrombomodulin (TM)과 cytokine 20, 그리고 carcinoembryonic antigen (CEA)의 발현을 비교하여 방광의 이행세포암에서는 TM과 cytokine 20에서 모두 양성을 보이고 CEA에서는 13 건에서 양성을 보였으나 난소의 이행세포암에서는 TM과 cytokine 20에서 모두 음성이었고 CEA에서는 2 건에서 양성을 보였다. 난소의 다른 종양에서도 난소의 이행상피암과 같은 결과를 보였다. 난소의 이행세포암과 감별해야 할 종양은 악성 Brenner 종양, 미분화성 세포암종, 과립막세포 종양, 전이성 이행상피암종이 있다.[6]

난소의 이행세포암의 치료는 표준화된 치료법은 없으나 Austin과 Norris[4]에 의하면 같은 병기에서 수술요법 단독으로 치료한 경우보다 항암 요법 혹은 방사선 요법을 병행한 경우가 생존율이 높다고 보고하였다. 또한 이행세포암은 악성 Brenner 종양보다 예후가 나쁘지만 항암화학요법에 대한 반응은 같은 병기에서 다른 난소 종양보다 좋은 것으로 알려져 있다. 치료는 주로 일반적 난소암의 경우와 같이 일차적으로 수술

로 자궁과 양측 자궁부속기를 제거하며 부가적인 화학요법은 환자의 예후에 도움이 된다.[4] 항암제에는 hexamethylmelamine-doxorubicin-cyclophosphamide, mephalan-cisplatin, mephalan, cisplatin-doxorubicin-cyclophosphamide, hexamethylmelamine, doxorubicin, cisplatin-cyclophosphamide 등이 사용된다.[3] Maluf와 Bajorin[18]에 의하면 과거부터 많이 사용된 항암화학요법으로는 CISCA (cyclophosphamide, doxorubicin, and cisplatin), CMV (cisplatin, methotrexate, and vinblastine), M-VAC (methotrexate, vinblastine, doxorubicin, and cisplatin) 등이며, 최근에는 docetaxel, paclitaxel, gemcitabine, ifosfamide 등의 새로운 약물들이 새로이 연구되어지고 있다. Sweeten 등[19]에 의하면 난치성 유두상 이행세포암(refractory transitional cell carcinoma)의 구제적 항암화학요법(salvage chemotherapy)에 이용시에도 효과가 있는 것으로 보고되고 있다.

난소암의 예후에는 두 가지의 요인이 중요하며 그 첫째는 종양 자체의 악성도이고 두 번째는 치료에 대한 반응도라 하겠다. 난소의 이행세포암은 예후에 있어서 장액성, 자궁내막양(endometrioid) 혹은 미분화 선암 성분을 포함한 난소 종양과 비교하여 여러 항암 요법에 좋은 반응을 보이며 환자의 예후가 양호하며 전이된 병변 부위가 점차 이행상피암 성분이 아닌 조직학적 변화를 보이는 경우는 재발이 더 많으며 항암요법에 반응도 좋지 않다고 보고되었다.[5,6] Gershenson 등[7]과 Sweeten 등[19]은 항암화학요법으로 난소의 이행세포암의 생존율 및 생존 기간이 난소의 장액성 암보다 훨씬 높은 것으로 보고하고 있다. Silva 등[6]은 이행세포암의 종양 내 비율이 예후에 중요하다고 하였다. Robey 등[5]이 1989년에 9명의 이행세포암의 유속세포 측정기를 이용하여 연구한 결과 이중 7예는 비배수체(aneuploid)였으며 2배체(diploid)와 4배체(tetraploid)가 각 1예씩 이었으며 이중 7예가 생존을 보였고 비배수체인 2예만이 사망하였다고 보고한 바 있다. 또한 1992년 Martin 등[20]의 연구에 의하면 이행세포암 3예가 모두 비배수체였고 이중 1예만이 사망하여 비교적 좋은 예후를 보인다고 보고하였다. 난소의 이행세포암의 가장 흔한 사인은 파종성 암종증(disseminated carcinomatosis)으로 종양이 골반과 복강내로 전파되어 장관 또는 요로에 폐색을 초래하여 사망하게 된다.[4]

저자 등은 최근 38세의 여성에서 좌측 난소의 원발성 유두상 이행세포암 1예를 경험하였기에 문헌 고찰과 함께 보고하였다.

참고문헌

1. Ryback BJ, Ober WB, Bernacki EG Jr. Malignant Brenner tumor of the ovary: Report of three cases. Diagn Gynecol Obstet 1981; 3: 61-74.
2. van der Weiden RM, Gratama S. Proliferative and malignant Brenner tumors and their differentiation from metastatic transitional cell carcinoma of the bladder: a case report and review of the literature. Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol 1987; 26: 251-60.
3. Woodruff JD, Dietrich D, Genadry R, Parmley TH. Proliferative and malignant Brenner tumors: Review of 47 cases. Am J Obstet Gynecol 1981; 141: 118-25.
4. Austin RM, Norris HJ. Malignant Brenner tumor and transitional cell carcinoma of the ovary: a comparison. Int J Gynecol Pathol 1987; 6: 29-39.
5. Robey SS, Silva EG, Gershenson DM, McLemore D, el-Naggar A, Ordonez NG. Transitional cell carcinoma in high-grade high stage ovarian carcinoma: An indicator of favorable response to chemotherapy. Cancer 1989; 63: 839-47.
6. Silva EG, Robey-Cafferty SS, Smith TL, Gershenson DM. Ovarian carcinomas with transitional cell carcinoma pattern. Am J Clin Pathol 1990; 93: 457-65.
7. Gershenson DM, Silva EG, Mitchell MF, Atkinson EN, Wharton JT. Transitional cell carcinoma of the ovary: a matched control study of advanced-stage patients treated with cisplatin-based chemotherapy. Am J Obstet Gynecol 1993; 168(4): 1178-85.
8. Roth LM, Gersell DJ, Ulbright TM. Ovarian Brenner tumors and transitional cell carcinoma: recent developments. Int J Gynecol Pathol 1993; 12(2): 128-33.
9. Shimizu Y. Individualized chemotherapeutic regimen for each histological subtype of ovarian carcinoma. Gan To Kagaku Ryoho 1997; 24 suppl 1: 61-9.
10. Young RH, Scully RE. Urothelial and ovarian carcinomas of identical cell types: problems in interpretation. A report of three cases and review of the literature. Int J Gynecol Pathol 1988; 7(3): 197-211.
11. Alcantara Vazquez A, Chanona Ilchis J, Rivera Serrano EP, Telles S. Transitional cell tumor of the ovary. Revision of a 20-year surgical material of the department of pathology at the Mexico General Hospital. Ginecol Obstet Mex 1997; 65: 339-43.
12. 김경열, 이동영, 김상식, 김세진, 전춘식, 박일수. 난소의 원발성 이행상피암 2예. 대한산부회지 1997; 40: 2898-902.
13. 손원풍, 장영우, 황용하, 고승권, 조숙, 강병문 등. 난

소의 원발성 이행상피암 2예. 대한산부회지 1993; 36: 1039-46.
14. 이석수, 고지환, 오영균, 남상륜, 서광선. 난소에 발생한 이행세포암 1예. 대한산부회지 2000; 43: 2076-79.
15. 문형배, 조향정, 윤기중, 한원철, 김병륜, 김홍곤. 난소에 발생한 원발성 이행상피암종 1예. 대부종콜포회지 2001; 12; 349-52.
16. Wick MR, Perrone TL, Burke BA. Sarcomatoid transitional cell carcinomas of the renal pelvis. An ultrastructural and immunohistochemical study. Arch Pathol Lab Med 1985; 109(1): 55-8.
17. Ordonez NG. Trasitional cell carcinomas of the ovary and bladder are immunophenotyphically different. Histopathol 2000; 36(5): 433-8.
18. Maluf FC, Bajorin DF. Chemotherapy agents in transitional cell carcinoma: the old and the new. Semin Urol Oncol 2001; 19(1): 2-8.
19. Sweeten KM, Gershenson DM, Burke TW, Morris M, Levenba C, Silva EG. Salvage chemotherapy for refractory transitional cell carcinoma of the ovary (TCC) Gynecol Oncol 1995; 59(2): 211-5.
20. Martin AR, Kotylo PK, Kennedy JC, Fineberg NS, Roth LM. Flow cytometric DNA analysis of ovarian Brenner tumors and transitional cell carcinomas. Int J Gynecol Pathol 1992 Jul; 11(3): 188-96.

국문초록

난소의 원발성 이행세포암은 최근까지 조직학적으로 난소 상피 종양의 독자적인 한 종류로 인식되지 못하고 악성 Brenner 종양으로 분류되어 왔으나 악성 Brenner 종양과는 달리 항암 치료에 좋은 반응을 보이고 환자 생존율이 높은 것으로 알려지면서 하나의 중요한 조직학적 아류(subtype)로 인식하게 되었다. 이행세포암은 요로 상피의 잠재력을 갖는 난소의 세포에서 직접 종양이 발생한다고 추정된다. 이행세포암은 조직학적, 생물학적으로 악성도가 매우 높은 종양으로 예후가 극히 불량하여 병기가 낮더라도 낮은 생존율을 보이는 것으로 알려져 왔으며 표준화된 치료법이 없었으나 최근에는 수술 요법과 항암화학요법을 병행 시 예후가 상당히 좋고 높은 생존율을 보이고 있다. 저자 등은 최근 38세 여성에서 그 발생 빈도가 매우 희귀한 좌측 난소의 원발성 이행세포암 1예를 경험하였기에 문헌 고찰과 함께 보고하는 바이다.

중심단어 : 난소, 원발성 유두상 이행세포암