

## 난소의 과립막 세포종의 임상적 고찰

울산대학교 의과대학 서울아산병원 산부인과학교실, \*울산대학교 의과대학 울산대병원 산부인과  
이정남 · 정민형 · 유향조\* · 김대연 · 김종혁 · 김용만 · 김영탁 · 남주현 · 목정은

### A Clinical Study of Ovarian Granulosa Cell Tumor

Jung-Nam Lee, M.D., Min-Hyung Jung, M.D., Hang-Jo Yoo, M.D.\*,  
Dae-Yeon Kim, M.D., Jong-Hyeok Kim, M.D., Yong-Man Kim, M.D.,  
Young-Tak Kim, M.D., Joo-Hyun Nam, M.D., Jung-Eun Mok, M.D.

*Department of Obstetrics and Gynecology, College of Medicine,  
University of Ulsan, Asan Medical Center, Seoul, Korea*

*\*Department of Obstetrics and Gynecology, College of Medicine,  
University of Ulsan, Ulsan University Hospital, Ulsan, Korea*

**Objective :** The purpose of this study was to evaluate the clinical characteristics, surgical procedures, adjuvant treatment and prognostic factors in women with adult granulosa cell tumor of the ovary

**Method :** We identified 32 patients with adult granulosa cell tumor who were treated at Asan Medical Center from September 1991 to December 2003. All clinical data about these patients were obtained from the medical records. Data were statistically analyzed using the Kaplan-Meier method and the Log-rank test.

**Results :** The mean age was 45.1 years(range 23-85 years) and mean follow up was 44.4 months(range 1-146 month). According to the FIGO criteria, 26 of 32 patients(81.3%) were in stage I, one(3.1%) was in stage II, 5(15.6%) were in stage III. All patients had surgical operation and 11 received chemotherapy and one received radiation therapy. Two patients were dead and recurrence occurred in two cases. Overall 5 year survival rate was 90.5 %, and mean survival time was 134 months(95% Confidence Interval, 116-150 months). According to the univariate analysis, overall survival of the early stage(stage I, II) was better than that of the advanced stage(stage III) ( $p=0.0009$ ). Other clinical parameter, such as age, menopause, tumor size, tumor rupture, CA-125 level were not statistically significant.

**Conclusion :** Granulosa cell tumor have better prognosis than other ovarian cancer. But long-term follow up is recommended due to its late recurrence. And the stage was the only statistically significant prognostic factor in this study

**Key Word :** Granulosa cell tumor, Ovary, Prognostic factor

## 서 론

난소의 과립막 세포종(granulosa cell tumor)은 난소의 악성 종양의 약 2-5%를 차지하는데<sup>1,2</sup> 난소의 간질 중 에스트라디올(estradiol)을 분비하는 과립막 세포(granulosa cell)에서 기원한다. 과립막 세포종은 성기삭-간질 종양(sex cord-stromal tumor)로 분류되는데 이들의 70%를 차지한다.<sup>3</sup> 이 종양은 임상적 조직학적 특

징에 따라 성인형(adult type)과 연소형(juvenile type)으로 분류되는데 성인형이 95%를 차지한다. 주로 폐경 이행기 또는 폐경 초기에 호발하며 평균 진단시 연령은 46-54세이다.<sup>4,7</sup>

과립막 세포종은 악성으로 분류되지만 진행이 느리고 낮은 등급의 악성도를 보여 진단 후 재발까지 평균 5-6년이 걸리고 진단 후 37년 후 재발한 경우도 보고되고 있다.<sup>8</sup> 또한 예후도 좋은 편으로 대부분의 논문

에서 5년 생존율을 90 % 내외로 보고하고 있다. 과립막 세포종은 낮은 발병율과 느린 진행과 재발까지의 기간이 길어 무작위적 전향적 연구에 의한 적절한 치료 방법이나 예후 인자에 대한 합의가 부족한 편이다.

국내에서는 이전에는 대부분 증례보고 형태로 과립막 세포종 환자의 보고가 있었는데 최근 2개의 연구에서<sup>9,10</sup> 20여 증례를 모아 발표한 임상적 고찰이 있었을 뿐 아직 우리나라에서의 과립막 세포종의 임상적 특성 및 예후에 대한 보고가 적은 편이다. 이에 본 저자들은 1991년 9월부터 2003년 12월까지 경험한 32예의 과립막 세포종 환자들의 임상적 특징 고찰 및 예후 인자 분석을 하고자 하였다.

## 연구 대상 및 방법

1991년 9월부터 2003년 12월까지 울산대학교 의과대학 서울아산병원 산부인과에서 난소의 과립막 세포종으로 진단 및 치료 받은 환자는 총 36명이었다. 이 중 4명은 연소형 과립막 세포종으로 본 연구 대상에서 제외하고 나머지 32명을 연구 대상으로 하였다. 이들 각 환자의 의무 기록 및 수술 기록을 바탕으로 진단시 연령, 주소, 임신력, 폐경 유무, CA-125 수치, 수술 소견, 병기, 종양의 크기 및 파열 유무, 자궁내막 병변의 동반 유무, 항암화학 치료 또는 방사선 치료의 병력, 재발 유무, 경과 관찰 기간, 사망시기 및 사인 등에 대해 후향적으로 조사하였다. 과립막 세포종의 병기 분류는 FIGO 분류법을 따랐다. 생존율은 Kaplan-Meier method를 이용하여 산출하였으며, 각 예후 인자는 Log-rank test를 이용하여 비교분석 하였다.

## 결 과

과립막 세포종의 발병 연령분포는 23세부터 85세까지였으며 평균 연령은 45세였다(Table 1). 임신력에서 경산부는 26예(81.3%)로 평균 분만 횟수는 2.65회였고 미산부는 6예(18.7%)였다. 폐경 후 환자는 12예(37.5%)이고 폐경 전의 환자는 20예(62.5%)였다. 임상적 증상은 복부종괴가 12예(37.5%)로 가장 많았으며, 복부동통 7예(21.9%), 무월경 5예(15.6%), 폐경 후 질출혈 4예(12.5%), 복부팽만 2예(6.3%), 무증상 2예(6.3%)였다. 폐경 이후 여성에서 질출혈의 비율은 33.3%(3/12)이었다. 수술 전 CA-125 수치는 총 29예에서 측정되었으며

**Table 1.** Characteristics of the patients with granulosa cell tumor(GCT)

Characteristics	No. (%)
Age	
≤ 30	4 (12.5)
31-40	10 (31.3)
41-50	8 (25.0)
51-60	5 (15.6)
61-70	4 (12.5)
≥ 71	1 (3.1)
Parity	
Nulliparous	6 (18.7)
Multiparous	26 (81.3)
Menopause	
No	20 (62.5)
Yes	12 (37.5)
Symptom	
Abdominal mass	12 (37.5)
Abdominal pain	7 (21.9)
Amenorrhea	5 (15.6)
Vaginal bleeding	4 (12.5)
Abdominal distension	2 (6.3)
Stage	
I	26 (81.3)
Ia	17 (53.1)
Ic	9 (28.1)
II	1 (3.1)
III	5 (15.6)
IIIa	2 (6.3)
IIIb	1 (3.1)
IIIc	2 (6.3)
Endometrial pathology	8 (28.0)
Simple hyperplasia	4 (16.0)
Simple hyperplasia with atypia	1 (4.0)
Complex hyperplasia	2 (8.0)
Endometrial cancer	1 (4.0)

이 중 9예(31.0%)에서 기준치 35 U/mL를 초과하였다.

FIGO 병기의 분포는 I기가 26예(81.3%), II기가 1예(3.1%), III기가 5예(15.6%)로 나타났다. 이를 세분하면 Ia기가 17예, Ic기가 9예, IIc기가 1예, IIIa기가 2예, IIIb기가 1예, IIIc기가 2예였다. 모든 예에서 일차적 치료로서 수술을 시행하였는데, 수술 방법으로는 가임력 보존을 위해 편측 난소난관 절제술(USO)을 시행한 경우가 10예(31.3%), 양측 난소난관 절제술(BSO)을 시행한 경우가 1예(3.1%), 전자궁 적출술 및 편측 난소난관 절제술(TAH with USO)을 시행한 경우가 4예(12.5%), 전자궁 적출술 및 양측 난소난관 절제술(TAH with BSO)을 시행한 경우가 12예(37.5%), 전자궁 적출술 및 편측 난소난관 절제술, 골반 임파절 박리술(TAH with

**Table 2.** Surgical Procedure in the patients with GCT

Procedure	No. (%)
USO	10 (31.3)
BSO	1 (3.1)
TAH with USO	4 (12.5)
TAH with BSO	12 (37.5)
TAH with USO, PLND	2 (6.3)
TAH with BSO, PLND	3 (9.4)

USO: Unilateral salpingoophrectomy

BSO: Bilateral salpingoophrectomy

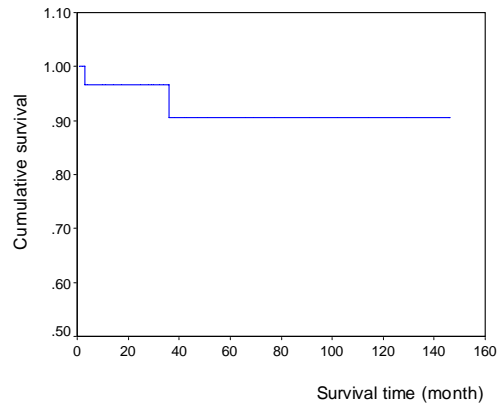
TAH: Total abdominal hysterectomy

PLND: Pelvic lymph node dissection

USO, PLND)을 시행한 경우가 2예(6.3%), 전자궁 적출술 및 양측 난소난관 절제술, 골반 임파절 박리술(TAH with BSO, PLND)을 시행한 경우가 3예(9.4%)였다(Table 2).

수술 소견 상 27예에서 난소 종양의 크기를 알 수 있었는데 크기 분포는 1 cm에서 30 cm으로 평균 10.8 cm 이었고, 9예(28.1%)에서 난소 종양의 파열이 있었다. 과립막 세포종에 의해 분비되는 에스트라디올 효과에 기인하는 자궁내막의 동반 병변은, 자궁 적출과 자궁 내막 조직검사를 통해 자궁내막의 병변을 확인할 수 있었던 25예 중에서 단순성 증식증(simple hyperplasia)이 4예(16.0%), 비정형을 동반한 단순성 증식증(simple hyperplasia with atypia)이 1예(4.0%), 복합성 증식증(complex hyperplasia)이 2예(8.0%), 자궁내막암이 1예(4.0%)로 총 8예(32.0%)에서 자궁내막의 병변이 동반되었다.

항암화학요법은 모두 11예에서 시행되었으며 그 각각은 CAP(Cyclophosphamide, Adriamycin, Cisplatin)가 1예, VAC(Vincristine, Actinomycin-D, Cyclophosphamide)가 3예, VBP(Vinblastine, Bleomycin, Cisplatin)가 1예,



**Fig. 1.** Overall survival of GCT patients

BEP(Bleomycin, Etoposide, Cisplatin)가 8예, CEC(Cyclophosphamide, Epirubicin, Carboplatin)가 1예, TC(Paclitaxel, Carboplatin)가 1예에서 시행되었다. 1예에서 VBP와 BEP가, 재발된 다른 1예에서 VAC, BEP, CEC, TC가 시행되었다. 방사선 치료를 받은 경우는 1예 뿐이었다.

전체 추적 관찰 기간은 1개월부터 146개월로 평균 추적 관찰 기간은 44.4개월이었고, 전체의 5년 생존율은 90.5%로 산출되었다(Fig. 1). 재발한 경우는 2예(6.3%) 있었는데, 이들의 병기는 각각 IIc와 IIIa였고 각각 27, 29개월만에 재발하였다. 사망한 경우는 2예(6.3%)로 이들은 각각 IIIa와 IIIc로 재발한 경우와 질병이 진행한 경우였다(Table 3). 병기, 나이, 폐경여부, 종양의 크기, 수술 전 CA-125 수치, 종양의 파열 유무에 대해 생존율을 비교한 예후 인자 분석에서 오직 환자의 병기만이 통계학적 의미를 갖는 것으로 나왔다(Table 4, Fig. 2).

**Table 3.** Clinical profiles of the patients with recurrence or death

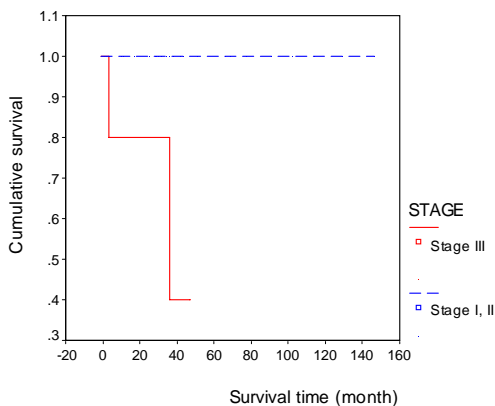
Patients	1	2	3
Age	39	67	23
Stage	IIc	IIIa	IIIc
Surgery	TAH with BSO, PLND	TAH with BSO	RSO
Adjuvant chemotherapy	VAC#2, BEP#6, CEC#8, TC#6	BEP#6	VAC#1
Recurrence	+	+	-
Disease free interval	27 months	29 months	0 month
Current status	NED for 36 months	DOD	DOD

TAH: Total abdominal hysterectomy, BSO: Bilateral salpingoophrectomy, PLND: Pelvic lymph node dissection, RSO: Right salpingoophrectomy, VAC: Vincristine, Actinomycin-D, Cyclophosphamide, BEP: Bleomycin, Etoposide, Cisplatin, CEC: Cyclophosphamide, Epirubicin, Carboplatin, TC: Paclitaxel, Carboplatin, NED: No evidence of disease, DOD: Died of disease

**Table 4.** Prognostic Factors of GCT Prognostic factors

Prognostic factors	Number	Mean survival(months)	p-value
Stage			
Early (I, II)	27	All survive	0.0009
Advanced (III)	5	34 (19-49) *	
Age			
≤ 40	14	135 (114-156) *	0.979
> 40	18	84 (72-89) *	
Menopause			
No	20	138 (123-153) *	0.749
Yes	12	70 (58-82) *	
Tumor size			
≤ 10 cm	12	All survive	0.192
> 10 cm	15	84 (62-106) *	
Initial CA-125			
≤ 35 U/mL	20	All survive	0.051
> 35 U/mL	9	97 (59-135) *	
Tumor rupture			
No	23	106 (92-121) *	0.59
Yes	9	134 (112-156) *	

\* 95 % CI (confidence interval)

**Fig. 2.** Comparison of the survival rate between early stage and advanced stage ( $p=0.0009$ )

## 고 찰

과립막 세포종은 1855년 Rokitansky에 의해 처음으로 기술된 것으로<sup>11</sup> 난소의 악성 종양 중 2-5%를 차지하는 비교적 드문 질환으로 성기삭-간질 종양에 속하며 이들의 약 70%를 차지한다. 주로 폐경 이행기 또는 폐경기에 호발하고 평균 진단시 연령이 45-54세로 보고되고 있다. 본 연구에서도 평균연령이 45세로 유사한 양상을 보이고 있다. 발생 빈도는 미국의 경우 인

구 10만명 당 0.99명, 유럽의 경우 인구 10만명 당 0.4-1.7명의 매우 드문 발생 빈도를 보이고 있다.<sup>5,12,13</sup>

가장 흔하게 나타나는 증상은 비정상적인 자궁 출혈양상인데 폐경기 전의 여성에서는 월경 주기의 불규칙성 또는 무월경이 올 수 있고 폐경 후의 여성에서는 자궁 출혈이 나타난다. 복부 종괴 및 동통도 흔하게 나타나는 증상이며 이러한 증상은 종양의 크기가 크고 때로는 출혈성 파열이나 염전이 발생하는 것과 연관 있는 것으로 보고 되고 있다. 본 연구에서는 복부 종괴가 37.5%로 가장 흔하였고, 폐경 이후의 여성에서 자궁출혈도 높은 비율(33.3%, 4/12)로 관찰 되었다. 또한 과립막 세포에서 분비하는 에스트라디올이 자궁내막의 증식을 유발하여 자궁내막의 이상증식이 나타나는데, 자궁내막 증식증이 25-50%, 자궁내막암이 5-10%에서 발생한다고 보고되고 있다.<sup>5,12,14</sup> 본 연구에서는 자궁내막 증식증이 28.0%, 자궁내막암은 4.0%가 발생하여 유사한 양상을 보여주고 있다.

진단을 위한 영상 검사 중에서 초음파 검사와 전산화 단층촬영에서 과립막 세포종은 흔히 다수의 낭성 부위를 가진 경계가 명확한 고형 종괴(well-defined solid mass with multiple cystic portion) 또는 다수의 격막이 있는 낭성 종괴(multiseptated cystic mass)로 보이고 자기공명영상에서는 출혈 소견과 두꺼워진 자궁내막이 잘 관찰된다.<sup>15,16</sup> 그러나 이러한 소견으로 과립막 세포

종을 다른 종류의 난소 종양과 완전히 감별할 수는 없다.

과립막 세포종의 병리학적 소견은 육안적으로는 일측의 커다란 낭성 종괴로 그 절단면은 종양의 스테로이드 생성에 의해 황색을 띠게 된다. 현미경적으로는 원형 또는 타원형의 세포질이 적고 coffee-bean groove의 특징적 모양의 핵을 가진 과립막 세포들이 관찰된다. 특징적으로 Call-Exner체가 약 30-60 %에서 관찰되는데,<sup>12,14</sup> 이것은 과립막 세포들에 둘러싸인 세포 부스러기나 액체를 포함한 낭성 영역을 지칭한다. 조직학적 분류로 소여포형(microfollicular), 주상형(trabecular), 도상형(insular), 미만형(diffuse), 혼합형(mixed) 등으로 구분하지만 예후의 차이는 없는 것으로 알려져 있다.<sup>4,12</sup>

종양 표지자로는 에스트라디올, Inhibin, Müllerian inhibitory substance(MIS) 등이 보고되고 있는데, 에스트라디올은 과립막 세포에서 직접 분비되기 때문에 가장 먼저 종양 표지자로 주목 받았으나 그 민감도가 낮고 Lappohn 등<sup>17</sup>에 의하면 과립막 세포종의 활성도 또는 재발과 직접적 연관성을 보이지 못하고, Rey 등<sup>18</sup>에 의하면 약 30%의 환자는 에스트라디올의 분비가 없는 것으로 보고되어 이상적인 종양 표지자로는 적합하지 못하다. Inhibin은 과립막 세포에서 분비되는 난포자극호르몬에 음성 되먹임 작용을 하는 호르몬으로 폐경 후나 난소 적출 시에는 존재하지 않기 때문에 유용한 종양 표지자로 이용될 수 있다. Lappohn 등<sup>17</sup>은 Inhibin이 에스트라디올 보다 종양의 재발이나 활성성을 나타내는 유용한 지표라고 결론 내리고, 다른 연구에서도 이를 뒷받침 하고 있다.<sup>19</sup> 그러나 일부 상피성 난소암, 특히 점액성 난소암에서도 증가하는 것으로 알려져 있다. MIS는 anti-müllerian hormone이라고도 하며 남성에서는 고환의 Sertoli 세포에서 생성되어 Müllerian duct의 퇴화에 관여하고 여성에서는 과립막 세포에서 생성되어 난포 생성에 관여하는 물질이다. MIS는 가임기 여성에서는 생리주기에 따라 다양한 측정치를 보이나 5 µL 이하로 측정되며 폐경 여성에선 검출되지 않는다. 여러 연구에 따르면 진행성 과립막 세포종에서 MIS 수치가 높아져 있고 완전 관해에 이른 경우에는 검출되지 않는 것으로 보고되고 있다. 그러나 아직 MIS는 실용적으로 이용되는 단계는 아니므로 앞으로 보다 연구가 더 필요한 단계이다.<sup>18,20,22</sup>

과립막 세포종의 일차적 치료는 수술이다. 과립막 세포종은 대부분 편측성으로 양측성은 2-8%에 불과

하므로<sup>4,6,12,14</sup>, 한 쪽 난소에 국한되어 있고 임신을 원하는 환자에서는 편측 난소난관 절제술이 시행될 수 있다. 이 경우 반드시 자궁내막 조직검사를 시행하여 동반될 수도 있는 자궁내막암의 가능성을 제외해야 한다. 그러나 가임력 보존이 필요 없는 경우라면 전자궁 적출술 및 양측 난소난관 절제술이 추천된다. 그러나 상피성 난소암에서와 같이 수술적 병기 결정을 위해 골반내 임파절 박리에 대해서는 아직 일치된 합의가 없고, 대부분의 저자들은 복강내 세척 및 세포검사(cytology)와 대망 절제술 정도의 최소한의 수술적 병기 결정을 추천하고 있다.<sup>21</sup> 본 연구에서는 임신력 보존을 위한 편측 난소난관 절제술만을 시행한 경우는 10예(31.3%)였고, 수술적 병기결정을 위해 골반 임파절 박리술이 시행된 경우는 5예(15.6%)였다. 병기는 다른 상피성 난소암과 같이 FIGO 병기를 따르는데 대부분 I기에 진단된다(78-91%).<sup>22</sup> 이는 대부분 III기에 진단되는 상피성 난소암과 달리 과립막 세포종은 에스트라디올 생성에 의한 임상 증상들이 보다 일찍 발견되기 때문이다. 본 연구에서도 I기에 진단된 경우가 81.3%(26예)로 기존의 문헌과 일치된 경향을 보였다.

수술 후 추가적인 치료 방침을 결정하기 위해서는 예후인자를 아는 것이 중요한데, 중요한 예후인자로 병기, 환자의 나이, 종양의 크기, 과열, 유사분열 지수(mitotic index) 등이 거론되고 있으나 병기를 제외하고는 아직 일치된 합의가 없다.<sup>21,22</sup> 병기는 가장 중요한 예후인자로<sup>4,5,12-14,23</sup> 대부분의 연구에서 I기의 5년 생존율을 90%이상으로 보고하고 있고 II기의 경우는 55-75%, III기 이상의 경우 22-50%로 보고하고 있다.<sup>22</sup> 몇몇 연구에서 나이가 예후에 영향을 미친다는 보고가 있으나, 40세 이하에서 예후가 좋다는 주장도 있고<sup>12</sup> 40세 이상에서 예후가 좋다는 주장도 있어<sup>14</sup> 일치된 견해가 없다. 종양의 크기에 대해서 10-15cm 이상의 경우 병기에 관계없이 질병의 관해 기간이 짧고 생존율이 낮다는 보고가 있으나<sup>4,12,14</sup>, 다른 연구에서는 이를 뒷받침하지 못하고 있다.<sup>5,23,24</sup> 유사분열 지수는 10개의 고배율 시야에서 유사분열을 보이는 세포의 수로 많은 연구에서 예후와 관련 있는 것으로 보고되고 있다.<sup>5,12,23-25</sup> Fujimoto 등<sup>25</sup>은 10배의 고배율 시야에서 4개 이상의 유사분열을 보이는 경우 그렇지 않은 경우보다 유의하게 재발율이 높았고 생존율도 낮았다고 보고하고 있다. 그러나 일부 다른 연구에서는 이를 확인하지 못하고 있다. 국내 문헌으로는 이 등<sup>9</sup>은 예후인자로 병기와 유사분열 지수를 박 등<sup>10</sup>은 병기와 종

양의 과열을 보고하고 있다. 본 연구에서는 병기만이 유일한 예후인자로 분석되었다. 즉 병기 I, II에서 병기 III 보다 생존률이 유의하게 높았으나( $p=0.0009$ ) 다른 요인들에서는 차이를 보이지 않았다.

수술 후 추가적인 치료에 있어서는 아직 정립된 원칙이 없다. 이는 과립막 세포종의 발병률이 낮아 잘 고안된 대규모 전향적 무작위 연구의 시행이 어렵기 때문이다. 그렇지만 병기 I에서 다른 위험인자 없는 경우, 즉 종양의 크기가 작고 과열되지 않고 유사분열 지수가 낮은 경우는 수술 후 추가적인 항암화학요법 또는 방사선 치료가 필요 없다는데, 대부분의 저자들이 동의하고 있다. 고위험의 병기 I 이나, II 이상의 병기의 경우는 추가적으로 보조적 항암화학요법 또는 방사선 치료가 필요하다.

과립막 세포종의 항암화학요법에 있어서 platinum 제제가 개발되기 전에는 doxorubicin이나 cyclophosphamide 등의 단독 약물을 사용하여 중등도의 반응을 보였었다. Cisplatin이 개발되면서 다른 항암제와의 병합요법들이 고안되었는데 초기에는 cyclophosphamide나 doxorubicin과 cisplatin의 병합요법이 이용되다가 생식세포 종양(germ cell tumor)를 치료하면서 몇 가지 병합요법이 고안되었고 이들을 과립막 세포종에 이용하게 되었다. VBP(vinblastin, bleomycin, cisplatin)을 사용한 문헌들이 80년대 중반부터 보고되었는데, Colombo 등<sup>26</sup>은 병기 III, IV와 재발한 11명의 과립막 세포종 환자에게 평균 4회의 VBP를 사용하여 6명의 완전관해와, 3명의 부분관해를 보고하였다. 다른 연구들에서도 평균 60% 이상의 반응을 보고하였다.<sup>27-29</sup> 그러나 호중구 감소성 패혈증, bleomycin에 의한 폐부전 등 독성이 심해서 효과는 비슷하고 비교적 부작용이 적은 BEP(bleomycin, etoposide, cisplatin)를 사용하게 되었다. Gershenson 등<sup>30</sup>이 처음 9명의 악성 성기삭 간질 종양에 BEP를 사용하여 2명의 완전관해와 3명의 부분관해를 보고하였다. 또한 1999년 GOG (Gynecologic Oncology Group)의 전향적인 2상(phase II) 연구결과 BEP를 악성 성기삭 간질 종양에서 우선적으로 사용할 것을 권유하였다.<sup>31</sup> 최근에는 paclitaxel 단독 또는 cisplatin 병용요법에 대한 연구가 진행 중이다.

방사선 치료에 대해서는 Wolf 등<sup>32</sup>이 수술 후 종양이 남아있는 환자 14명에서 방사선 치료 후 6명에서 완전관해를 보였다고 보고하고 있지만 다른 연구들에서 수술 후 방사선치료가 이점이 없다고 보고하고 있다.<sup>4,5,13</sup>

과립막 세포종의 재발은 대개 평균 4-6년 후 발생하지만 Cronje 등<sup>33</sup>에 의하면 17%에서 10년 이후에 재발한다고 보고할 정도로 병의 진행이 느리고 재발이 늦은 편이다. 재발한 과립막 세포종에 대한 표준적인 치료 방침은 없지만 가능하다면 수술로 종양 감축술을 시행한 후 재발이 복부나 골반 내에 국한되어 있다면 방사선 치료를 고려하고 종양 감축술이 완벽하지 않거나 전신적으로 재발한 경우에는 항암화학요법을 시행하는 것이 합리적인 것이다.<sup>22</sup> 재발한 과립막 세포종에서 항암화학요법에 저항을 보이는 경우 성선자극 호르몬 분비 호르몬 효능제(GnRH agonist)를 써서 효과가 있었다는 보고들이 있다.<sup>34,35</sup> 또 재발한 환자에서 합성 프로게스테론 제제인 megestrol acetate를 써서 부분완해를 이룬 것을 보고한 경우도 있으나<sup>36</sup> 아직 체계적인 연구가 더 필요한 실정이다.

결론적으로 과립막 세포종은 특징적으로 에스트라디올 분비로 인한 임상증상으로 인해 대부분 병기 I기에 발견되고 수술이 일차적인 치료가 되고 가임력을 원한다면 보존적 편측 난소난관 절제술만을 시행하고 그렇지 않은 경우에는 자궁적출 및 양측 난소난관 절제술을 시행한다. 보존적 편측 난소난관 절제술만을 시행하는 경우, 반드시 자궁내막 조직검사를 통해 동반된 자궁내막 병변이 없음을 확인해야 한다. 병기에 따라 위험인자가 없는 병기 I기라면 추가적인 치료가 필요 없으나 그 이상의 경우에는 항암화학요법 또는 방사선 치료가 권장되는데, 항암화학요법을 더 선호하는 추세이고 현재로서는 일차적 제제로 BEP가 권장된다. 과립막 세포종은 예후가 매우 좋고 진행이 느리고 재발을 늦게 한다. 따라서 지속적인 추적 관찰이 매우 중요하다. 예후인자로 병기에 대해서는 반론의 여지가 없지만 다른 요인들 유사분열 지수, 세포의 비정형(atypia), 종양의 크기, 종양의 과열 등에 대해서는 아직 논란의 여지가 있다. 본 연구에서는 병기만의 통계학적 유의성을 지니는 예후인자로 나타났다. 그러나 본 연구의 한계는 연구대상 수가 적고 추적관찰 기간이 짧아 이를 보완한 연구가 추후에 필요하다.

## 참고문헌

1. Falls FH, Ragins AB, Goldenberg M. Clinical and pathological studies of feminizing tumors of the ovary. Am J Obstet Gynecol 1949; 57: 1107.
2. Scully RE. Ovarian tumors: A review. Am J Pathol 1977;

- 87: 686-720.
3. Hartmann LC, Young RH, Podratz KC. Ovarian sex cord-stromal tumor. Principles and practice of gynecologic oncology, 3rd ed. Philadelphia: Lippincott Williams and Wilkins 2000; 1075-93.
4. Evans AT, Gaffey TA, Malkasian GD, Annegers JF. Clinicopathologic review of 118 granulosa and 82 theca cell tumors. *Obstet Gynecol* 1980; 55: 231-8.
5. Malmström H, Hogberg T, Risberg B, Simonsen E. Granulosa cell tumors of the ovary: Prognostic factors and outcome. *Gynecol Oncol* 1994; 52: 50-5.
6. Pautier P, Lhomme C, Culine S, Duvillard P, Michel G, Bidart JM, et al. Adult granulosa-cell tumor of the ovary: a retrospective study of 45 cases. *Int J Gynecol Cancer* 1997; 7: 58-65.
7. Uygun K, Aydinler A, Saip P, Basaran M, Tas F, Kocak Z, et al. Granulosa cell tumor of the ovary: Retrospective analysis of 45 cases. *Am J Clin Oncol* 2003; 26: 517-21.
8. Hines JF, Khalifa MA, Moore JL, Fine KP, Lage JM, Barnes WA. Recurrent granulosa cell tumor of the ovary 37 years after initial diagnosis: A case report and review of the literature. *Gynecol Oncol* 1996; 60: 484-8.
9. 이연경, 허수영, 권인, 이귀세라, 김사진, 배석년 등. 난소 과립막세포종의 임상적 고찰. *대한산부회지* 2003; 46: 2417-23.
10. 박현태, 김옥경, 조금준, 안기훈, 이낙우, 김탁 등. 난소의 과립막 세포종양에 관한 임상병리학적 고찰. *대한산부회지* 2004; 47: 1505-12.
11. Rokitansky CV. Ueberabnormalitäten des corpus luteum. *Allg Wein Med* 1859; 4: 253
12. Stenwig JT, Hazekamp JT, Beecham JB. Granulosa cell tumors of the ovary: A Clinicopathological study of 118 cases with long-term follow up. *Gynecol oncol* 1979; 7: 136-52.
13. Ohel G, Kaneti H, Schenker JG. Granulosa cell tumors in Israel: A study of 172 cases. *Gynecol Oncol* 1983; 15: 278-86.
14. Fox H, Agrawal K, Langley FA. A clinicopathologic study of 92 cases of granulosa cell tumor of the ovary with special reference to the factors influencing prognosis. *Cancer* 1975; 35: 231-41.
15. Kim SH, Kim SH. Granulosa cell tumor of the ovary: Common findings and unusual appearance on CT and MR. *J Comput Assist Tomogr* 2002; 26: 756-61.
16. Sharony R, Aviram R, Fishman A, Cohen I, Altaras M, Beyth Y, et al. Granulosa cell tumors of the ovary: Do they have any unique ultrasonographic and color Doppler flow features? *Int J Gynecol Cancer* 2001; 11: 229-33.
17. Lappohn RE, Burger HG, Bouma J, Bangah M, Krans M, de Bruijn HW. Inhibin as a marker for granulosa cell tumor. *N Engl J Med* 1989; 321: 790-3.
18. Rey RA, Lhomme C, Marcillac I, Lahlou N, Duvillard P, Josso N, et al. Antimüllerian hormone as a serum marker of granulosa cell tumors of the ovary: Comparative study with serum alpha inhibin and estradiol. *Am J Obstet Gynecol* 1996; 174: 958-65.
19. Boggess JF, Soules MR, Goff BA, Greer BE, Cain JM, Tamimi HK. Serum inhibin and disease status in women with ovarian granulosa cell tumors. *Gynecol Oncol* 1997; 64: 64-9.
20. Lane AH, Lee MM, Fuller AF, Kehas DJ, Donahoe PK, MacLaughlin DT. Diagnostic utility of Müllerian inhibiting substance determination in patients with primary and recurrent granulosa cell tumors. *Gynecol Oncol* 1999; 73: 51-5.
21. Stuart GC, Dawson LM. Update on granulosa cell tumors of the ovary. *Curr Opin Obstet Gynecol* 2003; 15: 33-7.
22. Schumer ST, Cannistra SA. Granulosa cell tumor of the ovary. *J Clin Oncol* 2003; 21: 1180-9.
23. Miller BE, Barron BA, Wan JY, Delmore JE, Silva EG, Gershenson DM. Prognostic factors in adult granulosa cell tumor of the ovary. *Cancer* 1997; 79: 1951-5.
24. Björkholm E, Silfverswärd C. Prognostic factors in granulosa cell tumors. *Gynecol Oncol* 1981; 11: 261-74.
25. Fujimoto T, Sakuragi N, Okuyama K, Fujino T, Yamashita K, Yamashiro S, et al. Histopathologic prognostic factors of adult granulosa cell tumors of the ovary. *Acta Obstet Gynecol Scand* 2001; 80: 1069-74.
26. 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.
27. Savage P, Constenla D, Fisher C, Shepherd JH, Barton DP, Blake P, et al. Granulosa cell tumors of the ovary: Dermographics, survival and the management of advanced disease. *Clin Oncol* 1998; 10: 242-5.
28. Zambetti M, Escobedo A, Pilotti S, De Palo G. Cis-platinum/vinblastine/bleomycin combination chemotherapy in advanced or recurrent granulosa cell tumors of the ovary. *Gynecol Oncol* 1990; 36: 317-20.
29. Pecorelli S, Wagener P, Bonazzi G. Cisplatin, vinblastin, bleomycin combination chemotherapy in advanced or recurrent granulosa cell tumor of the ovary(GTCO): An EORTC Gynecologic Cancer Cooperative Group study. *Proc Am Soc Clin Oncol* 1988; 7: 147.
30. Gershenson DM, Morris M, Burke TW, Levenback C, Matthews CM, Wharton JT. Treatment of poor prognosis sex cord-stromal tumors of the ovary with the combination of bleomycin, etoposide, and cisplatin. *Obstet Gynecol* 1996; 87: 527-31.
31. Homesley HD, Bundy BN, Hurteau JA, Roth LM. Bleomycin, etoposide, and cisplatin combination therapy

- of ovarian granulosa cell tumors and other stromal malignancies: A Gynecologic Oncology Group study. *Gynecol Oncol* 1999; 72: 131-7.
32. Wolf JK, Mullen J, Eifel PJ, Burke TW, Levenback C, Gershenson DM. Radiation treatment of advanced or recurrent granulosa cell tumor of the ovary. *Gynecol Oncol* 1999; 73: 35-41.
33. Cronje HS, Niemand I, Bam RH, Woodruff JD. Review of the granulosa-theca cell tumors from the Emil Novak ovarian tumor registry. *Am J Obstet Gynecol* 1999; 180: 323-7.
34. Fishman A, Kudelka AP, Tresukosol D, Edward CL, Freedman RS, Kaplan AL, et al. Leuprolide acetate for treating refractory or persistent ovarian granulosa cell tumor. *J Reprod Med* 1996; 41: 393-6.
35. Martikainen H, Penttinen J, Huhtaniemi I, Kauppila A. Gonadotropin-releasing hormone agonist analog therapy effective in ovarian granulosa cell malignancy. *Gynecol Oncol* 1989; 35: 406-8.
36. Briasoulis E, Karavasilis V, Pavlidis N. Megestrol activity in recurrent adult type granulosa cell tumor of the ovary. *Ann Oncol* 1997; 8: 811-2.

## 국문초록

**목적 :** 성인형 난소의 과립막 세포종 환자에서의 임상적 특징, 수술 소견, 보조적 항암치료 및 예후 인자 등을 알아보고자 하였다.

**연구 방법 :** 1991년 9월부터 2003년 12월까지 서울아산병원 산부인과에서 성인형 과립막 세포종으로 진단 받고 치료 받은 32 명의 환자에 대해 의무기록을 통해 자료를 모아 후향적으로 조사하였다. 이들 자료의 통계적 분석방법으로 Kaplan-Meier method와 Log-rank test를 이용하였다.

**결과 :** 평균 발생 연령은 45.1세(범위 23-85세)로 평균 추적관찰 기간은 44.4개월(범위 1-146개월)이었다. FIGO 병기에 따르면 I기가 26명(81.3%)로 대부분을 차지하였고 II기가 1명(3.1%) III기가 5명(15.6%)이었다. 모든 환자에서 수술이 시행되었고 11명이 보조적 항암화학요법을 받았고 보조적 방사선 치료를 받은 환자는 1명이었다. 사망한 경우는 2명이었으며 2명에서 재발하였다. 전체적인 5년 생존율은 90.5%였으며 평균 생존기간은 134개월 이었다. 통계적으로 유의한 예후 인자로는 환자의 병기 뿐인 것으로 분석되었다.

**결론 :** 난소의 과립막 세포종은 다른 난소암에 비해 예후가 좋지만 늦게 재발하는 경향이 있어 지속적인 추적 관찰이 필요하다. 본 연구에서는 병기만이 통계적으로 의미있는 예후인자로 밝혀졌으나, 추후 보다 대규모의 전향적인 연구가 필요하다.

**중심단어 :** 과립막 세포종, 난소, 예후인자