

폐경 후 발생한 원발성 난소 용모상피암 1예

부산대학교 의과대학 산부인과학교실
서동수 · 박승섭 · 김승철 · 조무성 · 김기형 · 윤만수

A Case of Primary Ovarian Choriocarcinoma in a Postmenopausal Woman

Dong Soo Suh, M.D., Seung Sup Park, M.D., Seung Chul Kim, M.D.,
Moo Sung Jo, M.D., Ki Hyung Kim, M.D., Man Soo Yoon, M.D.

Department of Obstetrics & Gynecology, College of Medicine, Pusan National University, Busan, Korea

Nongestational pure ovarian choriocarcinoma is an uncommon condition and accounts for less than 0.6% of all ovarian tumors. It occurs most frequently as a component of a mixed germ cell tumor, and the presence of other germ cell elements establishes the nongestational origin of the tumor. Providing that a pure choriocarcinoma in the ovary is gestational in origin is difficult but important, as a primary germ cell tumor of the ovary is said to have worse prognosis and require more aggressive treatment. Here we report a case of primary nongestational choriocarcinoma in postmenopausal woman with the review of literature.

Key Words : Postmenopause, Non-gestational choriocarcinoma, Ovary

서 론

난소에서 원발성으로 발생하는 용모상피암은 빈도가 드물고, 대개는 임신성과 비임신성으로 구분되며, 영양막세포와 합포영양막세포로 구성된 종양으로 공격적 성향을 보이며 예후가 대단히 불량한 것으로 알려져 있다. 평균 발생연령은 13.9세이며, 폐경 후 난소의 용모상피암은 매우 희귀하다. 1904년 Pick가 9세 여아에서 기형종과 혼합된 난소의 용모상피암을 최초로 보고한 후 현재까지 순수한 난소의 용모상피암들이 드물게 보고되고 있다.¹⁻³ 저자들은 57세 여성에서 폐경 6년 후, 마지막 만삭 질식분만 30년 후에 발생한 비임신성 순수 난소의 용모상피암을 진단하고 수술 및 복합 화학요법으로 치료하여 완전 관해를 보인 후 현재까지 무병 생존하고 있는 1예를 체험 하였기에 문헌 고찰과 함께 보고하는 바이다.

증 례

환 자 : 최○순, 만 57세
산과력 : 3-0-3-3, 특이사항 없음.
월경력 : 6년전 폐경됨.
과거력 : 특이 사항 없음.
가족력 : 특이 사항 없음.
현병력 : 약 15일간 심한 하복부 통증과 질 출혈로 개인 의원을 방문하여, 초음파 검사 및 골반 컴퓨터 단층촬영 결과 우측 난소 종양이 발견되어 2003년 9월 본원으로 전원 되었다.
초진 소견 : 진신 상태는 양호하였으며 내진 소견으로 우측 자궁부속기에서 페론 크기의 종괴를 촉지할 수 있었고 초음파 검사결과 우측 자궁 부속기에 12×6.0 cm의 종괴가 관찰되었다. 뇨 임신반응검사에서 양성소견을 보여 용모상피암이 의심되어 이에 대한 평가와 치료를 위해 입원하였다.

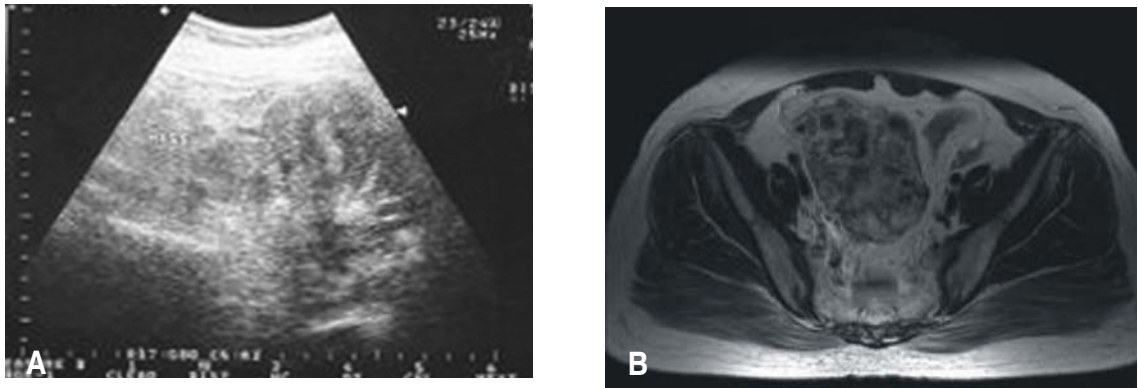


Fig. 1. Ultrasound shows right ovarian mass with multiple echogenic components suggesting internal extensive hemorrhage (A). MRI pelvis (T1WI) scan shows right ovarian mass which is predominant solid mass lesion with internal extensive necrosis, and hemorrhage. Mass lesion is abutting right common internal and external iliac vessels (B).

검사 소견 : 키 158 cm, 체중 73.6 kg이었고 혈압 110/70 mmHg, 맥박 72회/min, 체온 36.3℃, 혈액 검사 결과 혈색소 12.8mg%, 백혈구 8,780/mL, 혈소판 231,000/uL이었으며 그 외 소변 검사, 간기능 검사, 혈액 응고 검사, 흉부 방사선 검사 및 심전도 검사는 모두 정상 소견이었다. 혈청 β -hCG은 185,521 mIU/mL로 높았다. 그외 AFP, CA-125의 수치는 정상이었으며 자궁내막 조직 검사에서도 이상 소견이 없었다.

초음파 및 방사선 소견 : 복부 초음파 검사 결과 우측 난소에 12×6 cm 크기의 고형성 종괴가 있었으며 고형성 종괴 내부에는 다발성의 출혈성분이 산재해 있었다(Fig. 1A). 더글라스와 내에 액체가 고여 있었으며 골반 MRI 촬영 결과 우측 난소에서 기원하는 12×6.5 cm 크기의 고형성 종괴가 관찰되고, 그 내부에는 광범위한 출혈과 괴사를 보였다. 종괴는 골반의 우측 주요 혈관들과 인접해 있었다(Fig. 1B). 그러나 골반 또는 대동맥 주위 임파선의 비정상적인 종대 소견은 보이지 않았고, 기타 복부 장기들의 이상 소견도 발견되지 않았다.

수술 소견 : 용모상피암을 의심하여 2003년 9월 22일 전신 마취하에 개복수술을 시행하였다. 하복부를 정중절개술로 개복하였고 우측 난소가 메론 크기 정도로 커져 있었고 진한 적갈색 및 회백색의 둥근 모양이었으며, 표면에는 점상 출혈성 소견을 보였다. 좌측 난소는 위축되어 있었으며 자궁의 크기와 모양도 폐경 여성에서의 정상적인 소견을 보였다. 더글라스와에는 100cc 정도 혈복강 소견이 관찰되었다. 복막과 복강 내부 장기의 전이 소견은 관찰되지 않았고, 임파

선 비대 소견은 보이지 않았다. 수술 병기 결정을 위해 전자궁적출술, 양측 부속기 절제술 및 부분 대망 절제술 시행하였다.

병리학적 소견

육안적 소견 : 육안적으로 우측 난소는 12.5×6.5×5.5 cm 크기이며 무게는 310 gm로 적갈색 및 회백색 색조를 띠고 있었으며 표면은 과열되어 있지 않았다. 제거된 난소를 절단해 보았을 때 전반적으로 소량의 출혈을 동반한 고형성 종괴로 구성되어 있었다.

현미경적 소견 : 종양은 광범위한 괴사를 보였다. 종양 조직은 영양막세포(cytotrophoblast)와 합포영양막세포(syncytiotrophoblast)로 구성되어 있었고 합포영양막세포들이 영양막세포들을 둘러싸는 양상을 보이며 관상 혹은 육주상으로 증식하였다. 다발적인 혈관 침습이 관찰되었고, 심한 핵의 다형성과 다빈도의 유사 분열을 보여 용모상피암으로 진단되었다. 복강내 세포진 검사는 음성이었다. 그밖에 수술 병기를 위해 절제했던 조직에서는 특이한 병리 소견은 발견할 수 없었다. 수술적 병기로는 stage Ia로 진단되었다.

수술 후 경과 : 경과는 양호하였으며 수술 9일째부터 BEP 병합 화학요법을 시행하였다. 병합 화학요법 3회를 시행 후 β -hCG가 음성값을 보였으며, 이후 BEP 병합 화학요법 6차까지 시행하였으며 항암제에 대한 별다른 부작용이 없었다. 이후 외래를 통한 β -hCG 수치와 흉부 방사선 검사 및 복부 골반 컴퓨터 단층촬영으로 추적 검사 중으로 현재까지 1년간 재발의 소견이 없다.

고 찰

원발성 난소 용모상피암은 외배아성 생식세포종양에 속하는 악성종양으로서, 성장속도가 빠르고 주변 조직에 고정되고 조기에 전이되는 등 예후가 불량한 것으로 알려져 있다.¹ 난소에서 발생하는 용모상피암은 1) 난소임신으로부터 원발성 발생, 2) 자궁내 또는 자궁외 임신으로부터 발생한 용모 상피암의 전이, 3) 환자 자신의 생식세포로부터 분화에 따른 발생의 경우를 생각해 볼 수 있다.² 일반적인 난소 용모상피암의 평균 발생 연령은 13.9 ± 6.9 세이며, 본 증례와 같이 폐경후 발생 빈도는 매우 드물다. 난소의 원발성 용모상피암의 발생율은 난소임신의 빈도(1/9229)와 용모 상피암의 빈도(1/40000)를 곱한 1/369,000,000 정도로 추정된다. 비 임신성의 경우 임신성 보다 더욱 희귀하여 모든 난소암의 0.6% 미만이라고 한다.³

난소 용모상피암을 임신성 또는 비임신성 세포의 어느 쪽에서 유래된 것인지를 확인하는 것은 치료의 결정 및 예후를 아는데 중요하다. 사춘기 이전이나 생식능력이 없는 경우 또는 다른 생식세포종양이 동반되는 경우 비임신성을 생각할 수 있으며, 태반의 용모가 나타나고 임신 황체가 있고 자궁내막의 탈락막 반응이 확인되는 경우와 DNA analysis를 통해 배우자의 HLA 항원을 증명하는 경우 임신성일 가능성이 높다.^{4,6} 1985년 Vance 등은 비임신성 용모상피암의 초 미세구조적 혹은 면역조직학적 소견으로 비임신성과 임신성의 차이점을 발견하지 못하였다고 하였으며, 서로 다른 예후의 원인은 조직 유전학적인 차이에 기인할 것으로 추정하였다.⁷ 본 증례에서는 폐경후 발생한 난소 용모상피암이기 때문에 비임신성으로 추정하였으며 임신성과 구별을 위한 검사는 특별히 시행하지 않았다.

난소 용모상피암의 흔한 증상으로는 하복부 통증이며 그 외 질출혈, 무월경, 구토, 체중감소, 빈뇨 및 배뇨장애 등이 나타날 수 있다. 그러나 난소의 원발성 용모상피암은 대개 특이한 증세와 증후가 없고 급격히 성장하기 때문에 난소피막에 가해지는 장력에 기인한 복통을 유발하거나 피막파열로 인한 혈복강이 오는 경우가 있다. 사춘기 이전의 아동에서는 높은 혈청 β -hCG가 난소기질을 자극하여 유선발달, 음부 및 액와부 모발의 변화, 자궁출혈 등 종종 조발성 사춘기 증상과 유발 증후가 나타날 수 있으며, 성인에서는 임신증후나 자궁출혈, 자궁외임신의 증후를 보이기도

한다.¹ 본 증례에서는 하복부 통증과 폐경 후 질출혈이 주된 증상이었다.

그러나 수술 전 확진이 쉽지 않으며 단지 견고하고 불규칙한 골반 종괴의 촉진과 함께 혈청 β -hCG가 높게 측정되는 경우 의심할 수 있다. 본 예의 경우 1개월 사이에 급격히 성장한 우측 자궁 부속기 종괴를 볼 수 있었고 혈청 β -hCG가 18만 mIU/ml 이상 증가되어 있었다. 정확한 혈청 β -hCG의 측정은 진단뿐만 아니라 치료효과 및 추적검사에 절대적으로 필요하며, 이외의 검사들은 난소암에서 일반적으로 요구되는 진단방법을 사용한다.⁸

종양은 육안적 소견상 불규칙한 표면의 적갈색의 출혈성 조직으로 가득차 있으며 내부는 무른 조직으로 이루어져 있으며 때로 출혈성 괴사를 이루기도 한다. 조직학적으로 합포영양막세포와 영양막세포가 이행성으로 나타나며 만약 다른 성분의 생식세포 종양이 혼합되어 나타날 경우 비임신성 종양의 진단에 도움이 된다.⁹

난소 용모상피암의 치료 원칙은 전자궁적출술 및 양측 부속기 절제술 후 적극적인 화학 요법을 기본으로 한다. 하지만 향후 임신을 원한다면 종양이 한쪽 난소에 국한되어 있는 경우에 한하여 보존적인 수술을 할 수 있다. 골반내 광범위하게 퍼진 경우는 자궁 절제술을 포함한 종양 감축술을 시행해야 하지만 자궁 절제가 생존율을 증가시킨다는 확실한 증거는 없다.¹⁰

난소 용모상피암의 일반적인 항암 요법으로 임신성일 경우 Methotrexate 기초의 약제가 치료의 근간을 이루지만 비임신성 경우 Methotrexate 기초의 약제에 저항성을 보인다. 그리고 비임신성 질환의 회귀성 때문에 확립된 치료 약제가 명확하지 않다.¹¹ 그러나 1980년대 초 임신성 용모상피암 중 예후가 양호한 경우 수술 후 methotrexate나 actinomycin-D를 이용한 단일 화학요법을 시행하였고 1) 간 혹은 뇌전이, 2) 치료전 β -hCG 40,000 mIU 이상, 3) 이전 임신으로부터 4개월 이후 경과 등의 위험 인자가 있을 경우 MAC (methotrexate, actinomycin-D, cyclophosphamide)나 VAC (vincristine, doxorubicin, cyclophosphamide) 같은 복합화학요법을 사용하였다.¹² 그 이후 VAC (vincristine, actinomycin-D, cyclophosphamide), VBP (Vinblastine, Bleomycin, Cisplatin)이 사용됐으며, 현재는 BEP (Bleomycin, Etoposide, Cisplatin)이 적극 추천되고 있으며 호중구 감소증을 완화시키기 위해 G-CSF를 병용 투여하여 화학요법을

지연없이 시행할 수 있다.¹³ Chou 등은 stage IV 용모상피암에서 고용량의 carboplatin, etoposide, ifosfamide를 포함하는 복합 항암요법과 자가 골수 수혈을 통한 성공적 치료결과를 보고하였다.¹⁴ 용모상피암의 완전관해 판정 기준은 β -hCG 수치가 연속 3회 이상 음성(1.5-5 mUI/mL)과 종괴의 장기 전이병변의 소멸을 기준으로 한다. 완전관해 판정 후에도 재발의 위험성과 불완전한 치료를 보완하기 위해서 반드시 추적 검사가 필요하다. 만약 추적 검사시 이 수치가 떨어지지 않거나 치료 후 다시 증가할 때는 약제를 바꿔야 하고 치료 후 1년 동안의 피임이 요구된다. 일반적으로 치료 중에는 매주, 치료 종료 후에는 1년간 매달 측정한다. 임신성 용모상피암의 경우 β -hCG 음성이 된 이후에도 추가적인 화학요법을 두 차례 더 시행하며 마찬가지로 비임신성 용모상피암의 경우에도 β -hCG 음성이 된 이후에도 추가적인 항암요법이 필요하다.¹⁵ 자궁적출이 생존을 높인다는 증거는 없으나 본 경우와 같이 폐경된 지 6년, 마지막 만삭 분만 이후 30년 된 환자의 치료로는 전자궁적출 및 양측 부속기 절제술 및 병기결장이 적합한 수술적 치료로 생각되어진다.

일반적으로 비임신성 원인일 경우 임신성에 비해 예후가 좋지 않은 편이며, 항암요법을 사용하지 않거나 종괴를 불완전하게 제거하거나 전이가 있는 경우 대개 1년 이내에 사망한다고 하며, 현재까지는 치료 후 생존율에 대한 통계자료는 없지만 가끔씩 보고되는 국내외의 증례들을 보면 적극적인 수술과 화학요법을 사용하여 완전관해 된 보고들을 볼 수 있다.¹⁶⁻¹⁹ Goswami 등은 수술 후 추가적인 적극적인 항암요법을 시행한 군과 시행하지 않은 군의 2년간 추적 관찰 결과 생존율이 항암요법을 시행한 군에서 81%, 그렇지 않은 군에서 28%라고 보고하였다.¹³ 따라서 초기 종양의 정확한 진단 및 적극적 처치가 예후에 대단히 중요하다고 할 수 있다.

이상과 같이 원발성 난소 순수 용모상피암은 매우 희귀하고 예후가 아주 나쁜 것으로 알려져 있으나 본 증례는 수술 및 BEP 복합 화학요법으로 치료하여 현재까지 완전관해 상태를 유지하고 있는 1예를 경험하였기에 간단한 문헌 고찰과 함께 보고하는 바이다.

참고문헌

- Pick L, Das epithelioma chorioectodermale. *Beri Klin Wchn-sklin* 1904; 41: 158.
- DiSaia PJ, Creasman WT. *Clinical Gynecologic Oncology*. 5th ED. St. Louis, Missouri: Mosby-Year Book Inc 1997; 359-60.
- Douglas WM, Gladding TC. Choriocarcinoma of the ovary. *Obstet Gynecol* 1976; 48: 579-89.
- Hammond CB, Borchett LG, Tyreg L, Creasman WT, Parker RT. Treatments of metastatic trophoblastic disease: Good and bad prognosis. *Am J Obstet Gynecol* 1973; 115: 451-7.
- Goldstein DP. Case records of the Massachusetts General Hospital case 15-1977 *N Engl J MED* 1977; 296: 926-33.
- Fisher RA, Newlands ES, Jeffreys AJ, Boxer GM, Begent RHJ, Rustin GJS, et al. Gestational and nongestational trophoblastic tumors distinguished by DNA analysis. *Cancer* 1992; 69: 839-44.
- Vance RP, Greisinger KR. Pure nongestational choriocarcinoma of the ovary. *Cancer* 1985; 56: 2321-5.
- Axe SR, Klein VR, Woodruff JD. Choriocarcinoma of the ovary. *Obstet Gynecol* 1985; 66: 111-4.
- Paffon GW, Goldstein DP. Gestational choriocarcinoma of the tube and ovary. *Surg Gynecol Obstet* 1973; 137: 608-12.
- Wider JA, Marshall JR, Bardin CW, Lipsett MB, Ross GT. Sustained remission after chemotherapy for primary ovarian carcinoma containing choriocarcinoma. *N Eng J Med* 1969; 280: 1439-42.
- Jacobs AJ, Newland JR, Green RK. Pure choriocarcinoma of the ovary. *Obstet Gynecol Surv* 1982; 37: 603-9.
- Williams SD, Blessing JA, Moore DH, Homesley HD, Adcock L. Cisplatin, vincristine, and bleomycin in advanced and recurrent ovarian germ cell tumors: A Trial of the Gynecologic Oncology Group. *Ann intern Med* 1989; 111: 22-7.
- Deepti Goswami. Case report of nongestational pure ovarian choriocarcinoma with Contralateral Teratoma. *Gynecol Oncol* 2001; 80: 262-5.
- Chou HH, Lai CH, Wang PN, Tsai KT, Liu HP, Hsueh S: Combination of high-dose chemotherapy, autologous bone marrow/peripheral blood stem cell transplantation, and thoracoscopic surgery in refractory nongestational choriocarcinoma of a 45XO/46XY female: a case report. *Gynecol Oncol* 1997; 64: 521-5.
- Williams SD, Birch R, Einhorn LH, Irwin I, Greco FA, Loehrer PJ. Treatment of disseminated germ cell tumors: chemotherapy with cisplatin, bleomycin, and either vinblastine or etoposide. *N Engl J Med* 1987; 316: 1435-40.
- 김필수, 김승철, 김종혁, 최영민, 이효표. 난소의 순수 용모상피암. *대한산부회지* 1990; 33: 1607-11.
- 변태섭, 변철, 안은식, 이진우, 남궁성은, 김수평. 원발성 난소의 용모상피암의 1예. *대한산부회지* 1995; 38: 1713-7.

18. 신양수, 유호인, 임옥룡, 박세영, 김영태, 이규완. 난소의 원발성 용모상피암 1예. 대한산부회지 1994; 37: 592-6.
19. 유재득, 이철호, 김혜경, 정일균, 정기성. 원발성 난소 용모상피암 1예. 대한산부회지 1991; 34: 1188-94.

국문초록

폐경 후 발생하는 용모상피암은 매우 드문 질환으로 알려져 있으며, 저자들은 57세 폐경 6년째 마지막 만삭 분만 후 30년이 지난 여성에서 난소의 용모상피암을 발견하여 수술 및 복합 화학요법 으로 치료 후 현재까지 재발없이 생존하고 있는 1예를 경험했기에 문헌 고찰과 함께 보고하는 바이다.

중심단어 : 폐경, 비임신성 용모상피암, 난소