

## 수술 전 난소 종양의 악성 위험도 평가에 관한 연구

한양대학교 의과대학 산부인과학교실, 서울대학교병원 산부인과학교실<sup>1</sup>  
백지흠·이홍주·김동원·김영재·조삼현·김경태

**목적 :** 난소 종양의 수술 전 악성 위험도를 평가하기 위하여 유용한 인자로 알려진 종양의 초음파 소견, 혈청 CA 125 농도, 혈청 CA 19-9 농도, 혈중 혈소판 수치, 폐경 여부 등의 유용성을 확인하고 악성 위험도 지표를 만들어 유용성을 알아보고자 하였다.

**연구 방법 :** 1999년 1월 1일부터 2003년 12월 31일까지 만 5년간 한양대학병원 산부인과에서 입원 및 수술 치료를 받은 255명의 난소 종괴 환자를 대상으로 후향적 연구를 시행하였다. 난소 종양의 악성 위험도를 평가하기 위한 변수로 종양의 초음파적 형태, 도플러 초음파를 이용한 혈류속도 지표, 혈청 CA 125 농도, 혈청 CA 19-9 농도, 혈중 혈소판 수치, 폐경 여부 등을 사용하였으며 이중 의미 있는 변수들로 악성 위험도 지표를 만들어 통계처리를 통해 유용성을 평가하였다.

**결과 :** 전체 255명의 환자 중 난소암으로 진단받은 환자는 60명으로 난소암과 양성 난소 종괴 간에 다변량 분석에서 유의한 차이를 보인 변수인 종양의 초음파의 형태학적 점수( $p<0.001$ ), 혈청 CA 125 농도( $p<0.001$ ), 폐경 후 상태( $p=0.031$ )를 이용하여 악성 위험도 지표를 만들었으며 상대 위험비를 100으로 하였을 때 민감도 81.7%, 특이도 81.9%였으며, 변수를 단독으로 사용하였을 때보다 악성 위험도 예측에 있어서 더 정확한 결과를 보였다.

**결론 :** 악성 위험도 지표는 수술 전 발견된 난소암에서 양성과 악성 종양을 구별하는데 있어서 유용한 지표이며 이는 수술 전 환자에 따른 치료 방법을 설정하여 더 향상된 생존율을 가져오는 데 기여할 것으로 사료된다.

**중심단어 :** 악성 위험도, 초음파적 형태, CA 125, 폐경 여부, 난소 종양

## 서 론

점차 서구화되고 있는 생활 형태, 호르몬 노출, 임신 횟수, 초경 연령, 폐경 연령 등의 변화로 인하여 국내에서의 난소암의 빈도는 점차 증가 추세를 보이고 있다. 한국 부인암 등록 사업 보고서에 의하면 1991년에는 400-500여명의 신환이 발생하였으나 2002년에는 1200여명으로 세 배 가까이 증가하였다고 보고하였으며<sup>1</sup> 전체 여성암의 3.9%를 차지하고 있다.<sup>2</sup> 그러나 진단과 치료의 지속적인 연구와 발전에도 불구하고, 지난 50년간 5년 생존율은 50% 미만으로 미미한 생존율의 개선을 보이고 있을 뿐이며<sup>3</sup> 이러한 불량한 예후를 보이는 요인 중 많은 부분이 난소암은 초기에 특징적인 증상이나 징후

가 없으며 난소의 복강 내 위치로 인해 쉽게 암을 발견할 수 없고 아직까지 전암 단계의 병변이 규명되지 못하여 전암 단계나 조기에 난소암을 진단할 수 있는 선별검사가 없는 것에 기인한다. 제 1기의 난소암의 경우 5년 생존율이 90%에 이르는 반면 제 1기에 진단이 되는 경우는 25% 이하에 불과하며 60-70% 정도가 수술적 병기 3기 이상의 진행된 상태로 발견되며 이 경우 생존율은 15-21%에 불과하다.<sup>4</sup> 조기 난소암과 진행성 난소암의 5년 생존율은 유의한 차이를 보이고 있어서 난소암의 조기 발견 및 악성도의 예측은 난소 종양의 진단에서 큰 의미를 가진다. 이에 예후인자에 대한 연구가 지속되고 있으며 새로운 예후인자를 인식하고 개발하는 것은 임상적으로 환자별 생존 위험도를 개별화하며 각 개인별 치료방법의 고안에 매우 중요하다.

또한 난소 종양은 부인과 의사에게 의뢰 또는 전원되는 가장 일반적인 예 중 하나이지만 종양의 양성 혹은 악성을 결정하는 최종 진단은 수술을 통한 조직검사를

논문접수일 : 2005년 5월 31일  
교신저자 : 김경태, 133-792 서울시 성동구 행당동 17번지  
한양대학교병원 산부인과  
전화 : (02) 2290-8407·전송 : (02) 2296-8472  
E-mail : kimkt@hanyang.ac.kr

시행하는 것이기 때문에, 1차 의료기관에서의 악성 종양의 불필요한 수술이나 충분한 수술 전 검사 시행 없이 악성 종양에 대한 수술의 시행이 종종 이루어지고 있다. 따라서 난소 종양을 가진 여성들에게 더 좋은 수술 전 평가 방법은 치료 계획 설정에 있어서 필수적이라 하겠다.

이 연구의 목적은 악성종양의 위험인자를 선별하여 수술 전 악성 위험도를 평가하기 위한 악성 위험도 지표(risk of malignancy index (RMI))를 고안하여, 이 지표의 유용성을 알아보고자 하였다.

## 연구 대상 및 방법

1999년 1월 1일부터 2003년 12월 31일까지 만 5년간 한양대학병원 산부인과에 내원하여 입원 및 수술 치료를 받은 255명의 난소 종괴 환자를 대상으로 하였다. 본 연구는 후향적 연구로서 의무기록을 이용하여 환자의 연령, 혈청 CA 125 농도, 혈청 CA 19-9 농도, 혈중 혈소판 수치, 종양의 초음파적 형태, 도플러 초음파, 폐경 여부 등의 임상적 예후 인자들을 조사하였다.

난소 종양에 대한 초음파적 평가에는 3.75 MHz의 복부초음파 또는 7.5 MHz의 질식초음파(Acouson, Co, USA)를 사용하였으며 이를 정량화 하기위해 Sassone 등이 정의한 형태학적 점수체계(Morphologic scoring system)를 사용하였으며(Table 1),<sup>5</sup> 도플러 초음파의 수치화를 위해 Pulsatility index (PI)와 Resistance index (RI)를 사용하였다.<sup>6</sup> 혈청 CA 125의 농도의 측정은 microparticle enzyme immunoassay (MEIA)법에 기초한 AxSYM CA 125 assay (Abbot Laboratories, U.S.A.)를 이용하여 측정하였다. 폐경 여부는 일 년 이상의 무월경 또는 자궁 적출술을 받았던 여성에서 50세 이상의 여성으로 정의하였다.

악성 종양의 위험인자를 선별하기 위해 통계패키지 SPSS 11.0을 이용하였다. 단변량 분석으로 악성 종양군과 양성 종양군 간의 연령, 초음파적 형태, 혈청 CA 125 농도, 혈청 CA 19-9 농도, 혈중 혈소판 수치, 폐경 여부를 분석하였고, 다변량 분석으로는 stepwise logistic regression test를 이용하여 유의한 독립변수를 찾고 최종 모델을 이용하여 악성 위험도 지표의 공식을 구성하였다. PI와 RI는 표본수가 적어 다변량 분석 시 제외하였다.

## 결 과

### 1. 난소 종양의 조직학적 분포

본원에서 수술한 난소 종양의 조직학적 분포를 보면 총 255예 중 양성 종양은 195예로 76.5%, 악성 종양은 60예로 23.5%를 차지하였다. 양성 종양 중 성숙 낭성 기형종이 109예(55.9%)로 가장 많았으며 점액성 낭선암이 46예(23.6%), 장액성 낭선암이 29예(14.9%), 그리고 자궁내막종과 황체 낭종이 각각 5예(2.9%)의 빈도를 보였다. 악성 종양에서는 점액성 낭선암종이 22예(36.7%)로 가장 많았으며 장액성 낭선암종이 20예(33.3%), 전이성 난소 종양과 자궁내막양 난소종양이 각각 5예(8.3%), 투명세포암이 4예(6.7%), 미분화 세포종이 2예(3.3%), 그리고 과립막 세포종과 미성숙 기형종이 1예(1.7%)를 차지하였다.

### 2. 대상 환자의 특성

양성 종양 중 예후인자들의 특성을 보면 평균 연령은  $40.7 \pm 16.1$ 세, 초음파의 형태학적 평균 점수(ultrasound score)는 6.35점, 평균 PI 1.30, 평균 RI 0.68, 평균 혈청 CA 125 농도 37.18 U/mL, 평균 혈청 CA 19-9 농도

**Table 1. Morphologic scoring system**

Value	Inner wall structure	Wall thickness (mm)	Septa (mm)	Echogenicity
1	Smooth	Thin $\leq 3$ mm	none	Sonolucent
2	Irregularities $\leq 3$ mm	Thick $> 3$ mm	Thin $\leq 3$ mm	Low echogenicity
3	Papillarities $> 3$ mm	Not applicable, Mostly solid	Thick $> 3$ mm	Low echogenicity with echogenic core
4	Not applicable, Mostly solid			Mixed echogenicity
5				High echogenicity

38.77 U/mL, 평균 혈중 혈소판 수치  $252,000 \pm 68,900/\text{mm}^3$  이었으며 악성 종양에서는 평균 연령은  $46.3 \pm 17.9$ 세, 초음파의 형태학적 평균 점수는 9.45점, 평균 PI 0.94, 평균 RI 0.58, 평균 혈청 CA 125 농도 244.8 U/mL, 평균 혈청 CA 19-9 농도 50.2 U/mL, 평균 혈중 혈소판 수치  $312,600 \pm 99,400/\text{mm}^3$ 의 결과를 보였다. 폐경인 경우는 전체 255예 중 81예(31.8%)였으며 양성 종양의 경우는 48예(24.6%), 악성 종양의 경우는 33예(55%)이었다 (Table 2).

**Table 2. Characteristics of patients**

Variables	Benign (n=195)	Malignancy (n=60)
Age (years, mean $\pm$ SD)	40.7 $\pm$ 16.1	46.3 $\pm$ 17.9
Ultrasound score	6.35	9.45
Pulsatility index (PI)	1.30	0.94
Resistance index (RI)	0.68	0.58
CA 125 (U/mL)	37.18	244.89
CA 19-9 (U/mL)	38.77	50.26
Platelet (/mm <sup>3</sup> , mean $\pm$ SD)	252.0 $\pm$ 68.9	312.6 $\pm$ 99.4
Postmenopausal (No. (%))	48 (24.6)	33 (55)

### 3. 위험요인의 단변량 분석(Univariate analysis)

단변량 분석 결과 양성 종양군과 악성 종양군 간에 연령( $p=0.025$ ), 초음파의 형태학적 점수( $p<0.001$ ), PI ( $p=0.026$ ), RI ( $p=0.025$ ), 혈청 CA 125 농도( $p<0.001$ ), 혈청 CA 19-9 농도( $p=0.024$ ), 혈중 혈소판 수치( $p<0.001$ ), 그리고 폐경 후 상태( $p<0.001$ )에서 유의한 차이를 보였다 (Table 3).

### 4. 위험요인의 다변량 분석(Multivariate analysis)

다변량 분석 결과 초음파의 형태학적 점수( $p<0.001$ ), 혈청 CA 125 농도( $p<0.001$ ), 폐경 후 상태( $p=0.031$ ) 등의 인자가 통계적으로 유의하였다(Table 4).

### 5. 악성 위험도 지표

다변량 분석에서 통계적으로 유의하였던 초음파의 형태학적 점수, 혈청 CA 125 농도, 폐경 후 상태 등의 인자를 가지고 stepwise logistic regression model을 이용하여 Log (OR)을 구하면 다음과 같은 공식이 성립한다.

$$\text{Log (OR)} = -4.232 + [0.648 \times \log (\text{CA } 125)] + (1.902 \times \text{ultrasound score}) + (0.852 \times \text{menopause})$$

**Table 3. Univariate analysis of variables between 195 patients with benign and 60 with malignant ovarian masses**

Variables	$\beta$ -coefficient	odds ratio	95% CI	P-value*
Age	0.020	1.02	7.450-29.698	0.025
Ultrasound score				
4-8	0	1		
9+	2.699	14.87	7.450-29.698	<0.001
Pulsatility index (PI),	0.859	0.148	0.027-0.796	0.026
Resistance index (RI)	-5.838	0.003	0.000-0.478	0.025
CA 125	2.387	10.892	6.379-21.693	<0.001
CA 19-9	1.280	3.600	2.807-4.894	0.024
Platelet	0.009	1.009	1.005-1.013	<0.001
Menopause state				
Pre-menopause	0	1		
Post-menopause	1.320	3.742	2.045-6.846	<0.001

CI; confidence interval

\* Calculated by logistic regression test

Table 4. Multivariate analysis of variables between 195 patients with benign and 60 with malignant ovarian masses

Variables	$\beta$ -coefficient	odds ratio	95% CI	P-value*
Ultrasound score				
4-8	0	1		
9+	1.902	6.701	3.080-14.576	<0.001
CA 125	1.912	6.767	4.280-12.367	<0.001
Menopause state				
Pre-menopause	0	1		
Post-menopause	0.851	2.341	1.082-5.067	0.031

CI; Confidence interval

\* Calculated by logistic regression test

치환변수를 이용하여 OR을 구하면 다음과 같다.

$$OR = 1.23 \times 10^{-2} (M \times U \times CA\ 125)^{0.65}$$

ultrasound score가 4-8점이면,  $U=1$

ultrasound score가 9점 이상이면,  $U=18.6$

폐경 이전이면  $M=1$

폐경 이후이면  $M=3.7$

위의 식을 간단히 하여 악성 위험도 지표를 만들면 다음과 같다.

$$RMI = M \times U \times CA\ 125$$

ultrasound score가 4-8점이면,  $U=1$

ultrasound score가 9점 이상이면,  $U=18$

폐경 이전이면  $M=1$

폐경 이후이면  $M=4$

#### 6. 악성 위험도 지표의 통계학적 분석

악성 위험도 지표를 사용하여 악성 종양을 예측하고자 하였으며 이 지표의 상대 위험비(cut-off value)를 100으로 하였을 때 민감도(sensitivity)는 81.7%, 특이도(specificity)는 81.9%, 양성 예측도(positive predictive value)는 58.3%, 음성 예측도(negative predictive value)는 93.5%의 결과를 보였다(Table 5). ROC 곡선하면적(area under the receiver operating characteristic curve)은 악성 위험도 지표의 경우 0.870으로 초음파의 형태학적 점수, 혈청 CA 125 농도, 폐경 후 상태의 각각의 ROC 곡선하면적 0.825, 0.799, 0.653 보다 높은 결과를 보였다(Fig. 1).

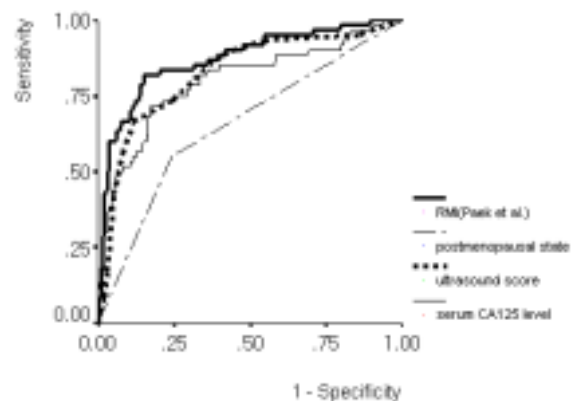


Fig. 1. The receiver operating characteristic (ROC) curves of the risk of malignancy index (RMI) and individual variables showing the relationship between sensitivity and specificity of serum CA 125 level, ultrasound score and postmenopausal state discriminating between benign and malignant ovarian masses.

#### 고 찰

서구와 마찬가지로 국내에서의 난소암의 발생빈도는 매년 증가하고 있으나 다른 고형암이나 부인암과는 달리 만족스러운 조기 진단 방법이 없어 병기가 진행된 상태로 발견이 되는 경우가 많아 생존율의 향상이 미미한 실정이다. 그러나 다른 암들과 마찬가지로 조기 난소암의 생존율이 유의하게 높아 조기 진단을 위한 인자들의 개발과 연구가 꾸준히 지속되어 왔으며 최근 과학 기술의 발전과 함께 보다 정확하고 비침습적인 초음파를 이용한 검사나 더욱 민감한 종양 표지물, 생물학적 인자들을 이용한 검사들이 연구되고 있다.

Table 5. Validity by different cut-off value of screening tools

Cut-off value	Sensitivity (%)	Specificity (%)	PPV (%)	NPV (%)
Ultrasound score				
7	88.3	59.8	40.5	94.3
8	73.3	75.3	47.8	90.1
9	66.7	88.1	63.5	89.5
10	56.7	91.8	68.0	87.3
CA 125				
20	81.7	66.0	42.6	92.1
30	71.7	78.9	51.2	90.0
35	71.7	82.0	55.1	90.3
40	68.3	83.0	55.4	89.4
70	53.3	89.2	60.4	86.1
Post-menopause	55.0	75.4	40.7	84.5
RMI				
75	83.3	78.2	54.3	93.8
100	81.7	81.9	58.3	93.5
150	78.3	85.5	61.8	93.2
200	73.3	87.0	63.8	91.3
RMI (Jacobs et al <sup>27</sup> )				
75	73.3	82.4	56.4	90.9
100	71.7	88.6	66.2	91.0
150	63.3	91.7	70.4	88.9
200	58.3	94.8	77.8	88.0

PPV; Positive predictive value, NPV; Negative predictive value, RMI; Risk of malignancy index

난소 종양의 초음파에 의한 형태학적 평가는 1976년부터 Kobayashi 등에 의해 시작되었으며 Meire 등에 의해 발전되어 Campbell 등에 의해 난소암의 선별검사로 도입되었다.<sup>7-9</sup> 1991년에 이르러서는 Sassone 등에 의해 형태학적 점수평가제를 이용하여 난소 종양의 악성 여부를 수술 전에 예측하여 양성 난소 종양인 경우에는 불필요한 수술을 줄이고 악성인 경우에는 적극적인 치료를 시작하는 시도들이 이어졌다. Sassone 등이 고안한 형태학적 점수평가제는 100%의 민감도와 83%의 특이도, 37%의 양성 예측도와 100%의 음성 예측도를 얻었으며<sup>5</sup> 이는 이전의 Hermann 등,<sup>10</sup> Granberg 등<sup>11</sup>의 점수평가제를 이용한 연구와 비슷한 결과를 보였다. Ferrazzi 등은 Granberg,<sup>11</sup> Sassone,<sup>5</sup> De Priest,<sup>12</sup> Lerner 등<sup>13</sup>이 정의한 각각의 초음파를 이용한 형태학적 점수체계를 330명의 환자에게 동일하게 적용하여 민감도는 각각 96%,

81%, 93%, 90%, 특이도는 각각 23%, 56%, 28%, 49%를 얻었다고 보고하기도 하였다.<sup>14</sup> 그러나 초음파를 통한 형태학적 점수평가제를 이용하여 악성 종양을 진단하는데 있어서 초음파상의 형태학적 특징의 통일된 기준이 없어 여러 저자들이 발표한 결과를 비교하기가 어렵고 실제 양성과 악성 종양의 형태학적 특징이 중첩되는 한계가 있었다.

이후 악성 종양에서 혈류의 저항이 감소하여 신생혈관의 형성이 증가한다는 기전에 근거하여 도플러 초음파를 이용하여 종양 내 혈류를 측정하였으며 Kurjak 등<sup>6</sup>과 Fleischer 등<sup>15</sup>은 종양의 혈류속도 지표와 그 수치와 상대 위험비를 정하여 초음파의 형태학적 특징만을 가지고 난소 종양을 진단하는데 있어서의 한계를 보완하고자 하였으며 PI의 상대 위험비를 0.4 이하로 하였을 때 민감도 100%, 특이도 99.2%라고 보고하였다. 그러나

일부에서는 정상 난소의 25%, 양성 난소 종양의 43%에서 PI 0.4 이하의 수치를 보였다고 보고되기도 하였으며 최근까지도 다양한 위양성률과 위음성률로 지표의 상대 위험비를 결정하는데 논란이 있다.

종양 표지물 또한 난소암의 진단, 치료 평가 및 추적 조사에 널리 이용되고 있는데 이 물질의 측정은 컴퓨터 단층 촬영이나 자기 공명 영상 등의 영상학적 검사 방법에 비해 쉽고 경제적이라는 면에서 장점이 있다. 이 중 대표적 표지물인 CA 125는 체강 상피 세포(coelomic epithelium)로부터 기원된 B 세포에 나타나는 항원으로 여러 상피 세포 기원의 종양과 관련이 있어 난소암, 자궁 내막암 등의 부인 종양 및 유방암, 대장암과 직장암, 췌장암과 폐암에서도 상승된 소견을 볼 수 있다. 최근 20년간 종양의 조기 진단 및 치료 결과의 평가, 종양의 재발을 예측하기 위해 간편하게 검사할 수 있고 민감도와 특이도가 높아 지속적으로 연구되어 왔으며 수술 전 혈청 CA 125 농도의 증가는 난소 종양의 악성 가능성과 연관이 있으며 여러 학자들은 정상치의 경계를 35 U/mL로 정한 경우 민감도는 78-100%, 특이도는 60-78%라고 보고하고 있다.<sup>16</sup> 또한 수술 전의 혈청 CA 125 농도가 종양의 병기를 반영한다고 보고되기도 하며<sup>17</sup> 수술 전 혈청 CA 125 농도를 이용하여 적절한 종양 축소수술이 가능한지를 추정하는 연구 및 항암 화학요법의 반응도를 측정하는 것이 보고되었다.<sup>18</sup> 그러나 조기 난소암의 25%에서는 정상치를 나타내며 양성 질환의 26.8%에서도 증가되는 소견을 보이며<sup>19</sup> 종양 용적이 적거나 현미경적 암일 경우 위음성률이 높고 CA 125 항원 자체가 난소의 상피 세포암에 특이 항원이 아니어서 임신, 골반 염증성 질환, 자궁 내막증과 같은 정상 또는 양성 질환 이외에도 부인과 영역이외의 양성 또는 악성 질환에서도 수치가 증가하여 위양성률이 높은 문제가 있으며, 이러한 이유로 조기 진단이나 악성 종양을 예측하는 지표로 단독으로 사용하는 데에는 한계가 있다.

혈소판 증가증과 악성 종양과의 관련성은 이미 100년 전부터 언급되며 연구가 지속되어 왔으며 원인 기전은 확실하게 밝혀지지 않았으나 종양이 혈소판 생성의 조절에 관여하는 상황들에 불확실한 영향을 미치는 것에 기인한다고 생각되며 폐암, 위암, 대장암, 췌장암, 유방암, 간암, 림프종 등에서 혈소판 증가가 관찰되었다.<sup>20,21</sup>

Davis와 Ross는 100명의 혈소판 증가증 환자에서 36명이 악성 종양이었으며 이중 약 20%가 난소암이라고 보고하였으며,<sup>22</sup> Chalas 등은 악성 골반 종양 환자 중 56%에서 혈소판 증가증이 있다고 보고하였다.<sup>23</sup> 많은 연구에서 혈소판 증가증이 악성 종양의 조기 증후의 하나로서 관찰되며 양성과 악성 종양 사이의 유의한 차이가 있다고 하였으며 이는 혈중 혈소판 수치 자체로 난소암을 진단할 수는 없지만 다른 진단을 위한 변수들과 복합적으로 사용될 때 의미가 있다고 생각된다.

난소암을 진단하는데 있어서 각각의 방법들이 나름대로 장점을 가지고 있으며 의미가 있다고 보고되었지만 단독으로 진단을 위해 사용되는 것에 있어서는 여전히 한계점과 논란을 가지고 있는 것으로 보이며 더 정확하고 간편한 진단을 위하여 종양으로 공급되는 도플러 혈류의 측정, 종양 표지물 및 악성도를 예측하는 변수들을 수학적으로 계산하여 의미를 부여하는 등의 종합적으로 접근하는 방법들이 시도되고 있다. Malkasian 등은 CA 125와 폐경 여부를 혼합하여 양성과 악성 종양을 예측하고자 하였으며,<sup>24</sup> Yedema 등은 CA 125와 다른 종양 표지물로서,<sup>25</sup> Gadducci 등은 CA 125와 종양의 초음파적 형태를 가지고 연구를 하였으나,<sup>26</sup> 이 보고들은 각 변수들을 복합적으로 고려하는 데 있어서 통계처리를 비롯하여 체계적인 기준이 명확하지 않은 한계가 있었다. Jacobs 등은 종양의 초음파적 형태, 폐경 여부, 혈청 CA 125 농도를 기초로 하여 악성 위험도 지표를 개발하여 수술 전 난소 종양을 가진 환자들에게 적용하여 위험도가 높은 경우에는 충분한 수술 전 검사와 준비를 통하여 효율적인 수술 성적을 거두려는 노력을 시도하였다.<sup>27</sup> 이 지표는 도플러 초음파,<sup>28</sup> 3차원 초음파,<sup>29</sup> 또는 다른 종양 표지물을 사용한 다른 연구<sup>30</sup>보다 손쉽게 사용할 수 있다는 장점이 있으며 상대 위험비를 200으로 잡았을 때 민감도 85.4%, 특이도 96.9%로 보고하였다. Obeidat 등은 위의 악성 위험도 지표를 사용하여 민감도 90%, 특이도 89%, 양성 예측도 96%, 음성 예측도 78%로 보고하여 쉬운 방법으로 수술 전 양성과 악성 종양을 구별에 있어서의 유용성을 확인하였으며,<sup>31</sup> Davies 등과 Tingulstad 등도 이 지표를 사용하여 각각 87%의 민감도와 89%의 특이도, 71%의 민감도와 96%의 특이도를 보였다고 하였다.<sup>32,33</sup>

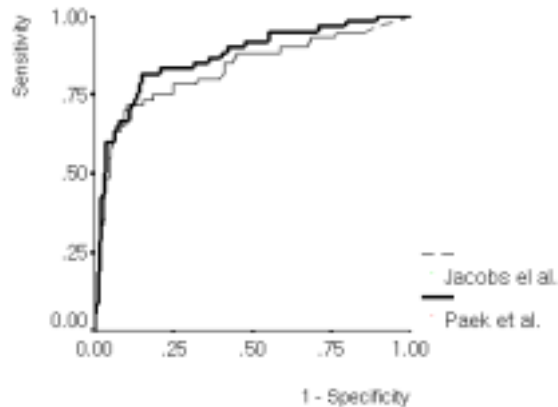


Fig. 2. The receiver operating characteristic (ROC) curve of two different risk of malignancy index (RMI) developed by Paek, et al. and Jacobs et al.<sup>27</sup>. discriminating between benign and malignant ovarian masses.

본 연구에서는 종양의 초음파적 형태, 도플러 초음파를 이용한 혈류속도 지표, 혈청 CA 125 농도, 혈청 CA 19-9 농도, 혈중 혈소판 수치, 폐경 여부 등을 양성 난소 종양과 악성 난소 종양 사이에서 비교하여 모두 두 군간에 유의한 차이를 보였으며 이 결과는 이미 발표된 많은 연구에서 나타난 결과들과 유사하였다. 이중 다변량 분석에서 유의한 인자로 밝혀진 초음파의 형태학적 점수, 혈청 CA 125 농도, 폐경 후 상태를 이용하여 악성 위험도 지표를 만들었으며 이 때, 도플러 초음파를 이용한 혈류속도 지표는 측정된 환자 수가 적어 다변량 분석에서 제외하였다. 또한 초음파의 형태학적 점수는 4-8점에서는 결과에 별다른 차이가 없고 9점 이상의 군에서 통계적으로 유의한 차이가 있어 9점 이상인 경우 통계적인 가중치를 주어 지표를 계산하였다. 이 지표에서 상대 위험비를 100으로 하였을 때 민감도 81.7%, 특이도 81.9%였으며 ROC 곡선하면적(area under the receiver operating characteristic curve)은 악성 위험도 지표의 경우 0.870으로 초음파의 형태학적 점수, 혈청 CA 125 농도, 폐경 후 상태의 각각의 ROC 곡선하면적 0.825, 0.799, 0.653 보다 높았으며 이 결과로서 악성 위험도 지표가 변수를 독립적으로 사용하여 악성 종양을 예측하였을 때 보다 더 정확하다는 것을 알 수 있었다(Fig. 1). 위의 Jacobs 등이 사용한 악성 위험도 지표를 본 연구의 환자 집단에 적용하여 상대 위험비를 200으로 하였을 경우 민감도는 58.3%, 특이도는 94.8%로 다른 연구 결과와는 많은 차이를 보였고 이는 지표가 만들어진 표본

에서의 환자의 특성의 차이에 기인한다고 생각되며 본 연구에서 사용한 악성 위험도 지표는 Jacobs 등이 사용한 악성 위험도 지표와 비교하였을 때 각각의 ROC 곡선하면적은 0.870과 0.830으로 통계적으로 유의하지는 않았지만 더 높은 정확성을 보였다(Fig. 2).

이상의 결과에서 난소암 선별 검사에서 우연히 발견된 난소 종양에서 사용된 악성 위험도 지표는 초음파적 형태, 혈청 CA 125 농도, 폐경 후 상태 등의 단일 인자를 이용한 난소암 진단보다 더 유용한 지표라고 할 수 있었다. 추가적으로 본 연구에서는 제외되었던 PI, RI와 같은 도플러 초음파를 이용한 혈류속도 지표와 다른 유용한 생물학적 인자들도 지표로서 고려될 수 있을 것이다. 또한 이 지표가 이미 초음파나 기타 방법들로 난소 종괴가 발견된 환자 집단을 대상으로 하여 만들어진 한계가 있기 때문에 향후 악성 위험도 지표를 난소암 선별 검사로 사용하기 위해서는 인구 집단(general population)을 표본으로 한 연구, 국내에서의 난소암의 유병률을 고려하여 비용효과(cost-effectiveness)까지 고려한 연구 등이 필요할 것으로 생각된다. 궁극적으로 더 유용한 악성 위험도 지표의 사용은 난소암에 있어서 수술 전 환자에 따른 생존 위험도를 개별화하며 각 개인별 치료 방법을 설정하여 더 향상된 생존율을 가져오는 데 기여할 것으로 사료된다.

## 참고문헌

1. Gynecologic Oncology Committee of Korean Society of Obstetrics and Gynecology. Annual report of gynecologic cancer registry program in Korea for 2002. Korean J Obstet Gynecol 2005; 48: 1130-80.
2. Korea Central Cancer Registry. Annual report of cancer incidence in Korea (2002.1.-2002.12.). Ministry of Health and Welfare; 2003.
3. Beard CM, Hartmann LC, Atkinson EJ, O'Brien PC, Malkasian GD, Keeney GL. The epidemiology of ovarian cancer: a population-based study in Olmsted County, Minnesota, 1935-1991. Ann Epidemiol 2000; 10: 14-23.
4. Petterson F. Annual report on the results of treatment in gynecological cancer. FIGO stockholm Sweden 1994; 22: 83-102.
5. Sassone AM, Timor-Tritsch IE, Artner A, Westhoff C, Warren WB. Transvaginal sonographic characterization of ovarian disease: evaluation of a new scoring system to predict ovarian malignancy. Obstet Gynecol 1991; 78: 70-6.
6. Kurjak A, Predanic M. New scoring system for prediction of

- ovarian malignancy based on transvaginal color Doppler sonography. *J Ultrasound Med* 1992; 11: 631-8.
7. Kobayashi M. Use of diagnostic ultrasound in trophoblastic neoplasm and ovarian tumors. *Cancer* 1976; 3: 441-52.
  8. Meire HB, farrant P, Guha T. Distinction of benign from malignant ovarian cysts by ultrasound. *Br J Obstet Gynaecol* 1979; 85: 893-9.
  9. Campbell S, Bhan V, Royston P, Whitehead MI, Collins WP. Transabdominal ultrasound screening for early ovarian cancer. *BMJ* 1989; 299: 1363-7.
  10. Herrmann UJ Jr, Locher GW, Goldhirsch A. Sonographic patterns of ovarian tumors: prediction of malignancy. *Obstet Gynecol* 1987; 69: 777-81.
  11. Granberg S, Norstrom A, Wikland M. Tumors in the lower pelvis as imaged by vaginal sonography. *Gynecol Oncol* 1990; 37: 224-9.
  12. De Priest, Shenson D, Fried A, Anderson J, Van Nagell JR. An morphology index based on sonographic findings in ovarian cancer. *Gynecol Oncol* 1993; 51: 7-11.
  13. Lerner JP, Timor-Tritsch IE, Federman A, Abramovich. Ovarian masses with an improved, weighted scoring system. *Am J Obstet Gynecol* 1994; 70: 81-5.
  14. Ferrazzi E, Zanetta G, Dordoni D, Berlanda N, Mezzopane R, Lissoni AA, et al. Transvaginal ultrasonographic characterization of ovarian masses: comparison on five scoring system in a multicenter study. *Ultrasound Obstet Gynecol* 1997; 10: 192-7.
  15. Fleischer AC, Rodgers WH, Kepple DM. Color doppler sonography of ovarian masses: A multiparameter analysis. *J Ultrasound Med* 1993; 12: 41-8.
  16. Fioretti P, Gadducci A, Ferdeghini M, Prontera C, Malagnino G, Facchini V, et al. The concomitant determination of different serum tumor markers in epithelial ovarian cancer: relevance for monitoring the response to chemotherapy and follow-up of patients. *Gynecol Oncol* 1992; 44: 155-60.
  17. Welander CE. What do CA 125 and other antigens tell us about ovarian cancer biology. *Acta Obstet Gynecol Scand* 1992; 71: 85-93.
  18. Gerner O, Segal S, Kopmar A. Preoperative CA 125 level as a predictor of non optimal cytoreduction of advanced epithelial ovarian cancer. *Acta Obstet Gynecol Scand* 2001; 80(6): 583-5.
  19. Nagele F, Petru E, Medi M, Kainz C, Graf AH, Sevela P. Preoperative CA 125: an independent prognostic factor in patients with stage I epithelial ovarian cancer. *Obstet Gynecol* 1995; 86: 159-64.
  20. Constantini V, Zacharski LR, Morita TE, Edwards RL. The platelet count in carcinoma of the lung and colon. *Thromb Haemostasis* 1990; 64: 501-5.
  21. Levin J, Conley CL. Thrombocytosis associated with malignant disease. *Arch Int Med* 1964; 114: 497-500.
  22. Davis WM, Ross AOM. Thrombocytosis and thrombocythemia: the clinical and laboratory significance of an elevated platelet count. *Am J Clin Pathol* 1973; 59: 243-7.
  23. Chalas E, Welshinger M, Engellener W, Chumas J, Barbieri R, Mann WJ. The clinical significance of thrombocytosis in women presenting with a pelvic mass. *Am J Obstet Gynecol* 1992; 199: 974-7.
  24. Malkasian GD, Knapp RC, Lavin P. Preoperative evaluation of serum CA 125 levels in premenopausal and postmenopausal patients with pelvic masses: Discrimination of benign from malignant disease. *Am J Obstet Gynecol* 1988; 159: 341-6.
  25. Yedema C, Massuger L, Helgers J, Servaas J, Poels L, Thomas C. Preoperative discrimination between benign and malignant ovarian tumors using a combination of CA 125 and CA 15-3 serum assays. *Int J Cancer* 1988; 3: 61-7.
  26. Gadduci A, Capriello P, Bartolini T, Barale E, Cappelli N, Facchini V. The association of ultrasonography and CA 125 test in the preoperative evaluation of ovarian carcinoma. *Eur J Gynaecol Oncol* 1988; 5: 373-6.
  27. Jacobs I, Oram D, Fairbanks J, Turner J, Frost C, Grudzinskas JG. A risk of malignancy index incorporating CA 125, ultrasound and menopausal status for the accurate preoperative diagnosis of ovarian cancer. *Br J Obstet Gynaecol* 1990; 97: 922-9.
  28. Weiner Z, Thaler I, Beck D, Rottem S, Deutsch M, Brandes JM. Differentiating malignant from benign ovarian tumours with transvaginal colour flow imaging. *Obstet Gynecol* 1991; 79: 159-62.
  29. Kurjak A, Kupesic S, Anic T, Kosuta T. Three-dimensional ultrasound and power Doppler improves the diagnosis of ovarian lesions. *Gynecol Oncol* 2000; 76: 28-32.
  30. Jacobs I, Rivera H, Oram DH, Base RC. Differential diagnosis of ovarian cancer with tumour markers CA 125, CA 15-3, and TAG 72-3. *Br J Obstet Gynaecol* 1993; 100: 927-31.
  31. Obeidat BR, Amarin ZO, Latimer JA, Crawford RA. Risk of malignancy index in the preoperative evaluation of pelvic masses. *Int J Gynecol Obstet* 2004; 85: 255-8.
  32. Davies AP, Jacob I, Woolas R, Fish A, Oram D. The adnexal mass: benign or malignant? Evaluation of a risk of malignancy index. *Br J Obstet Gynaecol* 1993; 100: 927-31.
  33. Tingulstad S, Hagen B, Skjeldestad FE. Evaluation of a risk of malignancy index based on serum CA 125, ultrasound findings and menopausal status in the preoperative diagnosis of pelvic masses. *Br J Obstet Gynaecol* 1996; 103: 826-83.



## Risk of malignancy index in the preoperative evaluation of ovarian masses

Ji Heum Paek, Hong Jue Lee, Dong Won Kim, Young Jae Kim,  
Sam Hyun Cho, Kyung Tai Kim

*Department of Obstetrics and Gynecology, College of Medicine, Hanyang University, Seoul, Korea,  
Department of Obstetrics and Gynecology<sup>1</sup>, College of Medicine, Seoul National University, Seoul, Korea*

---

**Objective :** To assess the ability of risk of malignancy index (RMI) based on ultrasound findings, serum levels of CA 125, and menopausal status to discriminate between benign and malignant ovarian masses for preoperative screening.

**Methods :** A retrospective study was conducted of 255 women with ovarian masses admitted for operation at the Department of Obstetrics and Gynecology, Hanyang University Hospital between 1999 and 2003. The sensitivity and specificity of serum levels of CA 125, ultrasound findings, and menopausal status were calculated both separately and combined into a RMI to diagnose malignancy.

**Results :** There were significant preoperative differences of ultrasound findings, serum CA 125 level, serum CA 19-9 level, platelet count and menopausal status between benign and malignant ovarian masses ( $P<0.05$ ). Using a cut-off value of 100 to indicate malignancy, the RMI gave a sensitivity of 81.7%, specificity of 81.9%. The RMI was more accurate in predicting malignancy than each one of its components measured individually.

**Conclusion :** The RMI is able to correctly discriminate between malignant and benign ovarian masses. This preoperative evaluation of women with ovarian masses is anticipated to help plan their management.

**Key Words :** Ovarian cancer, Ultrasound imaging, CA 125, Menopause

---