

가임력 보존을 위해 시행된 항암화학요법에 저항성을 보인 태반부착부위 영양막종양 1예

가톨릭대학교 의과대학 산부인과학교실¹, 영상의학교실², 병리학교실³

조현정¹ · 박현성¹ · 남선영¹ · 강영화¹ · 김민정¹ · 임현욱² · 이희정³ · 김사진¹ · 허수영¹

태반부착부위 영양막종양은 일반적인 임신성 영양막종양과는 다른 질병 진행 과정을 보이는 드문 유형이다. 자궁절제술이 일반적인 치료이지만, 가임력의 유지를 위하여 자궁을 보존하기를 원하는 경우에는 일차적 치료로서 자궁절제술을 시행할 수 없다. 최근 저자들은 가임력의 유지를 원하는 젊은 여성 환자에서 EMA/CO (Etoposide, methotrexate, actinomycin D/cyclophosphamide, vincristine) 항암화학요법 후 종양적출을 위한 시험개복술을 계획하여 자궁보존을 시도하였다. 그러나 항암화학요법에 대한 저항성을 나타내 자궁보존에 실패하고 자궁절제술을 시행하였다. 이에 저자들은 이 증례를 관련 문헌에 대한 고찰과 함께 보고하는 바이다.

중심단어 : 태반부착부위 영양막종양, 가임력 보존, 항암화학요법저항성

서 론

태반부착부위 영양막 종양(placental site trophoblastic tumor, PSTT)은 임신성 영양막종양(gestational trophoblastic tumor, GTT)에 속하나, 발생이 매우 드물 뿐 아니라 임상경과 역시 다양하여 질병의 자연사가 확실하지 않은 질환이다. 1976년 Kurman 등에 의해 양성 질환인 합포체 내막염(syncytial endometritis)의 한 형태인 영양막 가종양(trophoblastic pseudotumor)으로 기술된 이후에 비교적 좋은 예후를 보이는 종양으로 인식되었으나,¹ 1981년 Scully와 Young이 전이에 의해 사망한 환자를 보고한 후부터 악성종양의 특징이 부각되어 태반부착부위 영양막종양으로 명명되었다.²

임상증상은 다른 유형의 임신성 영양막종양과 다르지 않으나 병리학적 기원에 있어서 중간 영양 배엽세포(intermediate trophoblastic cell)가 주를 이루므로써 진단과 치료에 차이를 나타낸다. 다른 임신성 영양막종양에

비해 항암화학요법에 대한 반응이 좋지 않아, 일차적인 치료는 완전한 수술적 제거이며 항암화학요법은 보조적으로 사용하고 있는데,³ 최근에는 태반부착부위 영양막종양이 발생한 젊은 여성에서 가임력 유지를 위하여 보존적 수술방법 및 일차적 항암화학요법을 시도한 사례들이 보고되고 있다.³⁻⁵

최근 저자 등은 태반부착부위 영양막종양이 발생한 24세 미분만부에서 가임력의 보존을 위하여 항암화학요법을 시행하였으나 반응이 미약하여 자궁절제술을 시행한 증례를 경험 하였기에 문헌 고찰과 함께 보고하는 바이다.

증 례

환 자 : 이○○, 24세

주 소 : 질 출혈

현병력 : 2006년 3월 16일 자가로 시행한 소변 임신반응검사에서 양성반응을 보여 개인 산부인과의를 방문하였는데, 질식초음파상 3 mm의 임신낭(gestational sac)이 관찰되었고, 혈청 β -hCG는 190 mIU/ml이었다. 5일 후 하복부 통증이 있어 다시 시행한 혈청 β -hCG는 166

논문접수일 : 2007년 10월 5일 채택일 : 2007년 10월 25일
교신저자 : 허수영, 420-717 경기도 부천시 원미구 소사동 2번지
가톨릭대학교부속 성가병원 산부인과
전화 : 032) 340-7068 · 전송 : 032) 340-2663
E-mail : hursy@catholic.ac.kr

mIU/ml이었고, 자궁외임신, 자연유산 의심 하에 관찰 중, 하복부 통증이 심하여지고 질 출혈이 동반되어 자궁 긁어냄술을 시행하였다. 병리조직검사에서 융모상피암(choriocarcinoma)이 의심되어 본원으로 전원되었다.

과거력 : 특이사항 없음.

가족력 : 특이사항 없음.

산과력 : 0-0-0-0

월경력 : 초경은 13세에 하였고, 월경주기는 1-2개월에 1회 정도로 불규칙 하였으며, 지속시간은 3일, 양은 보통이었다. 월경통은 심하지 않았다. 최종월경시작일은 2006년 2월 16일이었다.

진찰 소견 : 내원 시 환자의 전신상태는 양호하였으며, 의식 명료하였다. 혈압은 110/70 mmHg, 맥박 72회/min, 체온 36.2°C이었다. 복부 팽만은 없었고, 복부에 압통 및 반발통은 없었다. 내진상 외음부와 질 벽은 정상이었으며 자궁은 후굴된 상태로 거위알 정도의 크기였으며 양측 부속기는 촉진되지 않았다. 소량의 질 출혈이 있었으며 자궁경부에 미란 소견은 없었다.

검사 소견 : 혈색소 12.7g/dl, 적혈구 용적 38.5%이었고, 출혈 및 응고시간은 정상 범위에 있었다. 요검사, 혈청 매독검사, 심전도, 흉부 X선 검사, 두부 자기공명영상 검사, 흉부 전산화 단층촬영검사 결과는 정상범위였으며, 혈액형은 O, RH(+)이었고, 요임신 반응 검사는 양성, 2006년 3월 27일 혈청 β -hCG는 58 mIU/ml, hPL (human

placental lactogen)은 0.05 g/ml 이하 이었다.

골반 자기공명영상 소견 : 후굴된 자궁의 기저부에 약 1.8×1.6×1.0 cm 크기의 경계가 분명한 종괴가 있으며 이로 인하여 자궁근층의 접합부(junctional zone)에 부분적 결손을 보이고 있었다(Fig. 1A). 종괴의 양상은 침윤성 기태보다는 융모상피암에 가까운 소견이었다. 골반 내 다른 결절성 종괴나 림프절의 비대는 관찰되지 않았고, 다른 특이 소견도 없었다.

경과 : 본원 전원 후 병리조직검사를 재평가한 결과 융모상피암보다는 태반부착부위 영양막종양에 가까운 것으로 진단되었고, 환자가 가임력의 보존을 위하여 2006년 4월 11일부터 2006년 6월 9일까지 EMA/CO (Etoposide, methotrexate, actinomycin D/cyclophosphamide, vincristine) 복합 항암화학요법을 3회 시행하였다. 혈청 β -hCG는 1차 항암화학요법 후 148 mIU/ml, 2차 항암화학요법 후 77 mIU/ml, 3차 항암화학요법 후 73 mIU/ml으로 항암화학요법 전의 58 mIU/ml 보다 계속 증가되어 있었으며, 3회의 항암화학요법 후 시행한 골반 자기공명영상에서도 종양의 크기는 약 33% 정도만 감소한 것으로 나타났다(Fig. 1B). 이상의 소견으로 항암화학요법 대한 저항성이 있으며 완전 관해가 어려울 것으로 판단되었고, 환자가 더 이상 가임력을 보존하기 위한 항암화학요법을 원하지 않아 복강경하 자궁절제술을 시행하였다.



Fig. 1. (A) Gadolinium-enhanced T1-weighted magnetic resonance image prior to chemotherapy. It shows well-defined mass (arrow, 1.8×1.6×1.0 cm) of low signal enhancement in the uterus. (B) Follow-up Gadolinium-enhanced T1-weighted magnetic resonance image obtained after third cycle of chemotherapy. It shows decreased size of the mass (arrow). Size decrement was about 33%.



Fig. 2. Gross photograph. Yellowish-brown pale mass (arrow) infiltrates muscle layer in the uterine fundus.

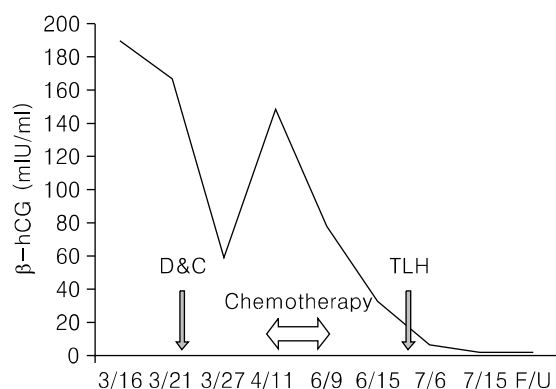


Fig. 4. β -hCG plotting chart during management and follow-up.

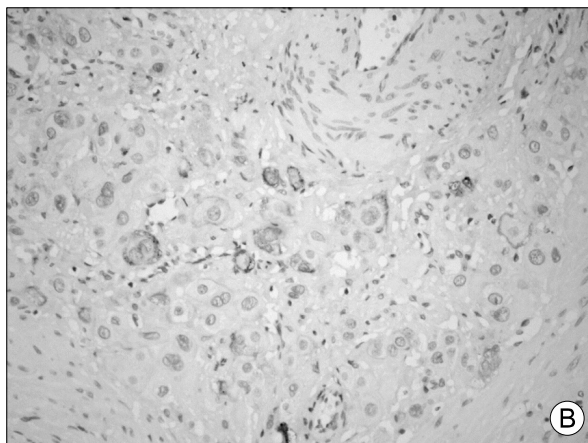
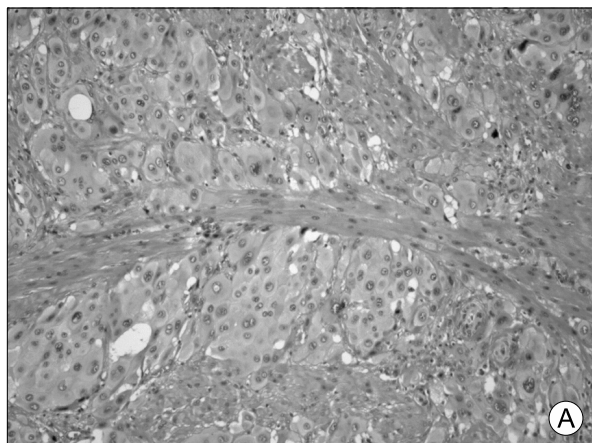


Fig. 3. (A) Photomicrograph showing infiltrating intermediate trophoblasts in the uterine muscle layer (H-E stain, $\times 200$). (B) Intermediate trophoblasts showing partially positive staining for hPL (immunohistochemistry, hPL, $\times 200$).

수술 소견 : 2006년 6월 26일 복강경하 전자궁적출술 시행하였다. 복강 내에 액체 저류의 소견은 보이지 않았다. 자궁은 정상 크기로 주위 장관과의 유착소견은 보이지 않았고, 양측 난관과 난소는 정상이었다. 골반 및 복강 내 다른 장기의 이상소견 보이지 않았다.

병리 소견 : 적출된 자궁의 크기는 $8.0 \times 5.0 \times 2.5$ cm, 무게는 50.0 gm이었으며, 자궁내막에 위치한 1.2×0.7 cm 크기의 창백한 황갈색 종괴는 자궁 근층의 표면을 침범하였다(Fig. 2). 현미경 관찰에서 자궁 근층의 절반 이하의 표면 침범 소견을 보였지만, 자궁목으로의 확장과 림프관 및 혈관 침범 소견은 없었다(Fig. 3A). 면역 조직 화학 염색에서 종양세포는 cytokeratin에 양성이었으며 hPL은 부분적 양성소견이었다(Fig. 3B). Ki-67 index는

3%였다.

수술 후 경과 : 수술 후 경과 양호하였고 특이한 이상이나 합병증은 없었으며, 수술 후 5일째 퇴원하였다. 이후 추적 검사한 혈청 β -hCG는 2006년 7월 6일에 5.63 mIU/ml였으며 7월 15일부터 현재까지 1 mIU/ml 이하로 측정되고(Fig. 4), 특이한 임상소견 없이 외래 추적관찰 중이다.

고 찰

태반부착부위 영양막종양의 임상증상은 다른 임신성 영양막종양과 유사하다. 가임 기간의 모든 연령층에서 발생 가능하고 평균 호발연령은 29-33세이다. 무월경과

비정상 자궁출혈이 90%에서 나타나며 질 출혈이 가장 흔한 증상이고, 드물게 남성화, 신증후군, 자궁 과열 등이 보고되기도 한다. 선행임신과의 상관 관계는 그 기간이 수주에서 수년까지 다양하여 확실치 않으나 대부분 정상 만삭 임신 후에 발생하며 포상기태, 자연유산 등 어떠한 형태의 임신 후에도 발생할 수 있다.⁶

태반부착부위 영양막종양은 진단의 정확도가 낮아 처음의 병리조직검사에서 높게는 35%까지 다른 임신성 영양막질환으로 진단되고, 이후 질병이 지속될 경우 조직을 다시 검사하거나, 자궁궤어내술을 반복 시행한 후, 또는 자궁절제술을 시행 한 후에야 정확한 진단에 이르게 된다.⁷

육안 소견은 다양하지만, 자궁강 내의 용종 모양으로 가장 흔히 발견되며 자궁 근층을 침투하여 천공소견을 보일 수도 있다. 태반의 부착부위의 중간 영양 배엽세포의 증식에 의해 종괴를 형성하며 근층으로의 침투소견이 동반된다. 정상 융모막 융모는 존재하지 않으며, 종양의 혈관 구조는 유지하는 상태로 혈관벽은 이주해온 종양세포로 대체되는 모양을 보인다. 종양을 구성하는 대부분의 세포는 단핵세포이나 이핵, 삼핵, 혹은 그 이상의 다핵세포가 일부 섞여있다. 이들 세포는 hPL에 양성을 보이며 부분적으로 hCG에 양성을 보이는 점에서 융모상피암과 감별되며, Ki-67 면역염색이 과도한 태반부착부위 반응(exaggerated placental site reaction)과의 감별에 이용되고 있다.⁸

일반적으로 자궁은 커져있으면서 임신과 관련된 단백질인 hCG, hPL, β 1-glycoprotein, CA125 등이 증가되어 있다. hPL에 대한 면역조직화학 염색에서 양성을 보이나 혈청에서의 수준이 항상 증가하는 것은 아니다. 따라서 조직의 면역염색에서 hPL 양성 소견이 진단에 도움이 되나 혈청 hPL은 진단과 추적검사에 있어 그 효용이 낮으며, 혈청 β -hCG가 치료 후 추적검사에 이용된다. 그러나 혈청 β -hCG의 중앙값이, 전이가 없는 경우 75 mIU/ml, 기타장기에 전이된 경우 115 mIU/ml로, 융모상피암과는 달리 매우 낮게 나타나며, 혈청 β -hCG 수치가 종양의 크기나 악성도와 항상 비례하지는 않기 때문에 예측 지표로 신뢰도가 높지 않다.^{9,10}

다른 임신성 영양막종양에 비하여 태반부착부위 영양막종양은 항암화학요법에 대한 감수성이 높지 않다. 이러한 이유로, 병변이 자궁 내에 국한되어 있을 경우 자궁

절제술을 표준 치료로 시행한다. 자궁절제술 후 일반적으로 양호한 경과를 보이나 약 10-30%에서는 전이가 동반되며, 약 10%에서 재발 하는 것으로 보고되고 있다. 가장 흔한 전이부위는 폐이며 그 이외에도 두피, 뇌, 간, 비장, 췌장, 신장, 골반 내 인접장기, 림프절, 위, 질 등으로의 전이도 보고되었다. 전이된 질환의 치료에 적절한 지침은 없으며, 현재 항암화학요법을 시행하고 있지만, FIGO병기 3-4기의 경우는 전이부위의 절제와 항암화학요법 및 방사선 요법 등 다양한 치료방법을 병합하여도 생존율이 30% 이하로 예후가 매우 불량하다.^{11,12} 태반부착부위 영양막종양의 예후를 예측하는 데에 FIGO score는 도움을 주지 못한다.

태반부착부위 영양막종양에서는 여러 가지 약제를 이용하는 병합 항암화학요법이 일반적으로 사용된다. EMA/CO 항암 화학요법과 EP/EMA (etoposide, cisplatin/etoposide, methotrexate, and actinomycin D) 항암 화학요법이 일반적으로 사용되며, 최근 EMA/CO 보다 EP/EMA가 더 효과적이라는 보고가 있으나 높은 독성으로 사용에 제한이 있다. EMA/CO는 수술 후 보조항암화학요법으로 가장 많이 쓰이고 있으며 치료 성적이 가장 우수한 것으로 되어있다.¹³⁻¹⁵ EMA/CO 항암화학요법으로 전이된 태반부착부위 영양막종양을 치료하였을 때 반응률은 71%, 완전 관해는 28%에 이른다.¹⁶ 병변이 자궁에 국한되어있고 전이된 부위가 없는 경우에는 자궁절제술과 항암화학요법을 함께 시행한 경우 생존율이 100%에 달한다.⁵ 그러나 가임력의 보존을 위하여 전자궁 절제술을 거부하는 젊은 여성의 경우 자궁을 보존할 수 있는 보존적 수술 술식과 항암화학요법을 고려하게 된다. 1995년부터 2007년까지 medline을 검색하였을 때 태반부착부위 영양막종양에서 자궁 절제술 후 종양의 제거를 시행한 환자에서 성공적인 만삭분만을 보고한 경우가 1예 있었고,¹⁷ 자궁절제술과 종양조직의 제거 후 항암화학요법을 통하여 성공적으로 가임력을 보존한 경우가 2예 있었는데, 이 가운데 1예에서는 EMA/CO 항암화학요법만으로 완전 관해를 이루고 이후 정상 만삭분만이 되었음을 보고하였다.³⁻⁵

본 증례에서는 EMA/CO 항암화학요법을 시행하여 종양의 크기와 혈관 분포를 줄이고 자궁절제술과 종양조직의 제거를 통하여 완전한 보존적 치료를 시행하고자 하였으나, 자기공명영상에서 종양의 크기 감소가 33%,

혈청 β -hCG의 감소가 항암화학요법을 시작하기 전의 수치로 정점 지속(plateau)을 보였다. 자궁절개 후 종양을 제거하기 위하여는 자궁 근층의 절제 깊이를 자기공명 영상 등의 보조 수단을 이용하여 결정하지만, 수술 전에 자궁 근층의 침투 정도를 정확히 예측할 수 있는 확실한 방법은 없는 상태이다. 따라서 본 증례와 같은 경우에는 자궁 절개를 통한 종양 절제를 시행할 경우 잔류 종양세포에 대한 수술 후 항암화학요법의 성과가 확실하지 않다는 점을 고려해야 한다. 따라서, 환자가 더 이상 보존적 치료를 원하지 않는 상황을 제외하여도 본 증례와 같이 수술 전 항암화학요법에 치료 반응이 미약한 경우에는 보존적 수술방법은 적합하지 않는 것으로 생각된다.

본 증례는 태반부착부위 영양막종양이 발생한 24세 젊은 미분만부에서 가임력의 보존을 위하여 항암화학요법을 시행하였으나 반응이 미약하여 자궁절개를 통한 종양 절제를 하지 못하고 자궁절제술을 시행한 경우로 문헌고찰과 함께 항암치료에 저항성을 보이는 태반부착부위 영양막 종양에 대한 경험을 보고하는 바이다.

참고문헌

1. Kurman RJ, Scully RE, Norris HJ. Trophoblastic pseudotumor of the uterus: an exaggerated form of "syncytial endometritis" simulating a malignant tumor. *Cancer* 1976; 38: 1214-26.
2. Scully RE, Young RH. Trophoblastic pseudotumor: a reappraisal. *Am J Surg Pathol* 1981; 5: 75-6.
3. Numnum TM, Kilgore LC, Conner MG, Straughn JM Jr. Fertility sparing therapy in a patient with placental site trophoblastic tumor: a case report. *Gynecol Oncol* 2006; 103: 1141-3.
4. Machtinger R, Gottlieb WH, Korach J, Fridman E, Apter S, Goldenberg M, et al. Placental site trophoblastic tumor: outcome of five cases including fertility preserving management. *Gynecol Oncol* 2005; 96: 56-61.
5. Tsuji Y, Tsubamoto H, Hori M, Ogasawara T, Koyama K. Case of PSTT treated with chemotherapy followed by open uterine tumor resection to preserve fertility. *Gynecol Oncol* 2002; 87: 303-7.
6. Papadopoulos AJ, Foscett M, Seckl MJ, McNeish I, Paradinas FJ, Rees H, et al. Twenty-five years' clinical experience with placental site trophoblastic tumors. *J Reprod Med* 2002; 47: 460-4.
7. Vardar MA, Altintas A. Placental-site trophoblastic tumor. Principles of diagnosis, clinical behaviour and treatment. *Eur J Gynaecol Oncol* 1995; 16: 290-5.
8. Hui P, Martel M, Parkash V. Gestational trophoblastic diseases: recent advances in histopathologic diagnosis and related genetic aspects. *Adv Anat Pathol* 2005; 12: 116-25.
9. Feltmate CM, Genest DR, Wise L, Bernstein MR, Goldstein DP, Berkowitz RS. Placental site trophoblastic tumor: a 17-year experience at the New England Trophoblastic Disease Center. *Gynecol Oncol* 2001; 82: 415-9.
10. Arato G, Fulop V, Degrell P, Szigetvari I. Placental site trophoblastic tumor. Clinical and pathological report of two cases. *Pathol Oncol Res* 2000; 6: 292-4.
11. Chang YL, Chang TC, Hsueh S, Huang KG, Wang PN, Liu HP, et al. Prognostic factors and treatment for placental site trophoblastic tumor-report of 3 cases and analysis of 88 cases. *Gynecol Oncol* 1999; 73: 216-22.
12. Carlson N, Winter WE, 3rd, Krivak TC, Crothers B, Macri C, Carlson JW. Successful management of metastatic placental site trophoblastic tumor with multiple pulmonary resections. *Gynecol Oncol* 2002; 87: 146-9.
13. Xue Y, Zhang J, Wu TX, An RF. Combination chemotherapy for high-risk gestational trophoblastic tumour. *Cochrane Database Syst Rev* 2006; 3: CD005196.
14. Xiang Y, Sun Z, Wan X, Yang X. EMA/EP chemotherapy for chemorefractory gestational trophoblastic tumor. *J Reprod Med* 2004; 49: 443-6.
15. Omura GA. Chemotherapy of gestational trophoblastic disease. *J Clin Oncol* 2000; 18: 2187.
16. Swisher E, Drescher CW. Metastatic placental site trophoblastic tumor: long-term remission in a patient treated with EMA/CO chemotherapy. *Gynecol Oncol* 1998; 68: 62-5.
17. Leiserowitz GS, Webb MJ. Treatment of placental site trophoblastic tumor with hysterotomy and uterine reconstruction. *Obstet Gynecol* 1996; 88: 696-9.

A case of chemoresistant placental site trophoblastic tumor in a patient who wants to remain fertile

Hyun-Jung Cho¹, Hyun-Sung Kwack¹, Sun-Young Nam¹, Young-Hwa Kang¹, Min-Jung Kim¹, Hyun-Wook Lim²,
Hee-Jeong Lee³, Sa-Jin Kim¹, Soo-Young Hur¹

*Departments of Obstetrics and Gynecology¹, Radiology² and Pathology³, College of Medicine,
The Catholic University of Korea, Seoul, Korea*

Placental site trophoblastic tumor (PSTT) is a rare form of gestational trophoblastic tumor (GTT) that has different behavior in disease process. The hysterectomy is general for PSTT, but hysterectomy is undesirable for patients who wish to remain fertile. We planned to preserve fertility of a young patient by first administering EMA/CO (Etoposide, methotrexate, actinomycin D/cyclophosphamide, vincristine) chemotherapy and then performing an open uterine surgery to remove residual tumor. The patient who attempted primary chemotherapy for PSTT must be undergone a hysterectomy because this conservative regimen showed sign of chemoresistance. We report a case of chemoresistant PSTT with trial to preserve fertility with a brief review of literatures.

Key Words : Placental site trophoblastic tumor (PSTT), Fertility preserving, Chemoresistance
