

난소의 양성 기형종에서 유래된 원발성 악성 흑색종 1예

울산대학교 의과대학 서울아산병원 산부인과¹, 영상의학과²

문제원¹ · 김지영¹ · 신유정¹ · 이미영¹ · 최혁재² · 박정열¹ · 남주현¹

Primary malignant melanoma arising from ovarian mature cystic teratoma: A case report and literature review

Jei-Won Moon, M.D.¹, Ji Young Kim, M.D.¹, You Jung Shin, M.D.¹, Mi Young Lee, M.D.¹,
Hyuck Jae Choi, M.D., Ph.D.², Jeong-Yeol Park, M.D., Ph.D.¹, Joo-Hyun Nam, M.D., Ph.D.¹

Departments of ¹Obstetrics and Gynecology, ²Radiology, Asan Medical Center,
University of Ulsan College of Medicine, Seoul, Korea

Primary malignant melanoma arising from the ovarian mature cystic teratoma is extremely rare, with only 31 cases have been described in the literature. It is one of the rarest forms of malignant transformation of ovarian mature cystic teratoma and usually develops unilaterally after menopause. Recently, we experienced a case of primary malignant melanoma arising from ovarian mature cystic teratoma in 71-year-old woman. The diagnosis was confirmed by positive immunohistochemical results of S-100 protein and HMB 45. Here we report the rare case with review of literature.

Key Words: Primary malignant melanoma, Ovarian mature cystic teratoma, Malignant transformation, Malignant melanoma

난소에서 기인하는 원발성 악성 흑색종은 매우 드문 질환이다.¹ 1901년에서 2001년까지 세계적으로 약 31개의 증례 보고가 있었으며 이 중 20개 정도의 증례만이 편찬되어 출판되었다.²⁻⁴ 국내에서는 전이성 난소 흑색종,⁵ 양성 기형종에서 발생한 원발성 악성 흑색종,⁶ 복강 내 전이된 난소의 악성 흑색종⁷ 증례들이 보고된 바 있다. 하지만 원발성 악성 흑색종은 내과 증례보고에 의한 보고였고 산부인과에서 경험한 원발성 난소 흑색종의 보고는 없었다. 이에 전이가 없는 난소의 양성 기형종에서 기인한 원발성 악성 흑색종 1예를 경험하였기에 간단한 문헌 고찰과 함께 보고하는 바이다.

증 례

환 자: 박O운, 71세
주 소: 골반종괴
출산력: 6-0-0-5
월경력: 57세에 폐경
과거력: 골다공증 이외 특이질환 없었다.
수술력: 2000년 척추성형술 2회
가족력: 큰언니 암 (진단명 불분명한 암 병력), 막내 여동생 골다공증 진단 이외에 특이사항은 없었다.
현병력: 상기 71세 여자 환자는 2009년 10월 요실금 증상으로 000산부인과 방문하여 진료받았으나 진료 당시 난소의 혹과 CA-125 상승 소견 보여 큰 병원 권유받고 본원 산부인과 외래를 방문하였다.

진찰 소견: 환자의 의식 상태 및 영양 상태는 양호하였으며, 활력징후도 정상 범위였다. 척추후만증이 이전부터 있

접 수 일 : 2010. 5. 25.
채 택 일 : 2010. 7. 13.
교신저자 : 박정열
E-mail : obgyjypark@amc.seoul.kr

었으며 내진상 자궁은 종양으로 인해 촉진하기 어려웠고 자궁경부는 정상이었다. 하복부에서 동통을 동반하지 않은 자유롭게 움직이는 15 cm 정도의 낭성 종괴가 촉진되었다.

검사소견: 말초 혈액검사상 혈색소 13.0 g/dL, 적혈구 용적 39.3%, 백혈구 수 4,500/mm³, 혈소판 수 307,00/mm³ 이었고, 혈액응고 검사 간기능 검사, 신장기능 검사, 전해질 검사, 혈장 지질 검사 및 생화학 검사, 요검사는 모두 정상 소견이었다. 수술 전에 시행한 흉부 방사선 검사, 심전도 검사, 심장 초음파 검사, 심장 탈륨 단일광자 단층촬영 (thallium single photon emission computed tomography) 에서는 모두 정상 소견을 보였으며 폐기능 검사에서는 경증 제한성 환기장애가 진단되었다. 종양 표지자 검사는 2009년 10월 9일 OOO산부인과에서 시행한 CA-125: 70.36 U/mL, CA-19-9: 235.7 U/mL 모두 증가되어 있었다.

영상검사 소견: 본원 외래 내원 시 측정된 질식 및 복식 초음파상에서 복강 내로 19×14×11 cm 크기의 낭성 종괴가 관찰되었으며 종괴 안에는 중격 형성과 더불어 단단한 부위가 관찰되었으나 혈류 증가의 소견은 없었다. 자궁은 정상 크기였으며 복강 내 종괴는 난소에서 기원한 것으로 의심되었다 (Fig. 1).

2009년 10월 15일 실시한 복부와 골반의 컴퓨터 단층촬영에서 복강 내에 장경 약 19 cm의 지방 액체 (fat fluid level)를 보이며 내부에 석회화를 갖는 큰 낭성 종괴가 있었고 이는 우측 난소에서 기원한 것으로 보였다. 종괴의 오른

쪽 부위로 6.8 cm로 측정되는 고형 부분이 보이며 이 종괴 주변으로 경계가 잘 지워지지 않았으며, 기형종의 악성화 가능성이 있어 보였다 (Fig. 2).

수술소견: 2009년 10월 21일 시험적 개복술을 시행하였다. 전신 마취 후 치골 상부에서 배꼽을 지나 하복부 정중선 절개로 개복하였다. 우측 난소로부터 유래된 종괴를 확인 후 우측 난소 난관 절제를 시행하여 동결절편 검사를 시행하였다. 검사상 양성 기형종에서 유래된 악성 흑색종을 확인 후 복강 내 세척액 세포학적 검사 시행 후 전자궁 절제술, 좌측 난소 난관 절제술, 대망 절제술, 충수돌기 절제술 및 골반 및 대동맥 옆 림프절 절제술을 시행하였다. 복강 내 전이소견은 없었으며 대동맥 옆 림프절에 전이가 의심되는 림프절이 있어 동결절편 검사를 시행하였으나 전이된 종양이 없는 것으로 확인되었다.

병리학적 소견

-육안적 소견: 우측 난소는 난형 모양의 20.5×14.5×10 cm의 낭성 종괴였다. 절단면에서 종양은 진한 회색의 부드럽고 단단한 고형으로 이루어져 있었다. 많은 머리카락이 내부에 있었고 종괴 외피의 손상 (intact capsule)은 없었으며 육안적으로 좌측 난소는 침범하지 않았다 (Fig. 2A).

-현미경적 소견: 저배율 현미경 소견상 멜라닌 색소를 함유하는 흑색종 세포들이 기형종 주변에서 머리카락과 함께 관찰되었다 (Fig. 2B). 고배율 현미경 소견에서는 종괴의 단단한 부위에서 갈색의 방추형 멜라닌 색소를 함유하는

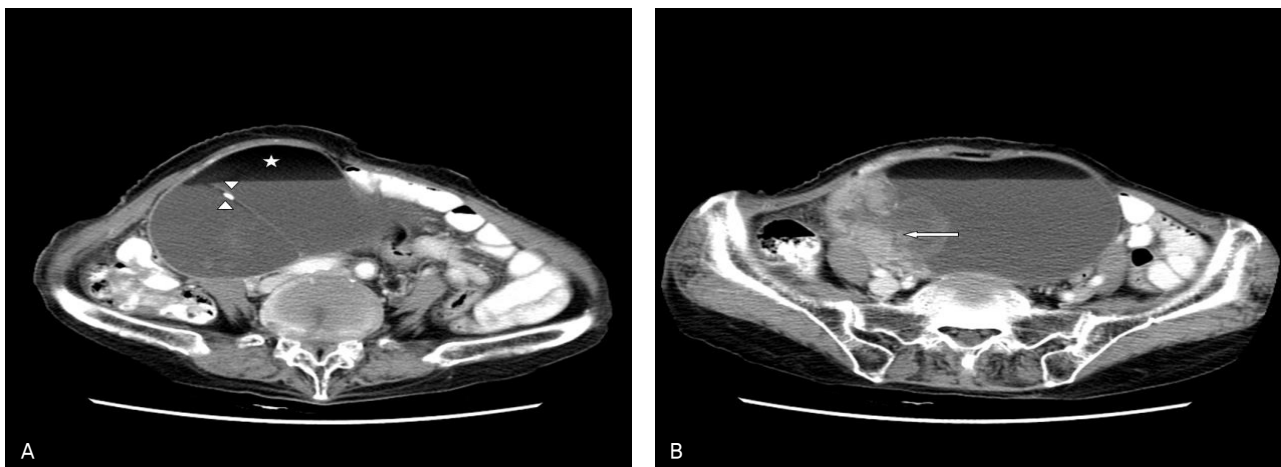


Fig. 1. Seventy one year old female with primary malignant melanoma arising from ovarian mature cystic teratoma. (A) Contrast-enhanced computed tomography (CT) image shows septated cystic mass with calcification (arrow head) and fat (asterisk), suggesting teratoma. (B) Note solid portion on anterior wall of the mass (arrow).

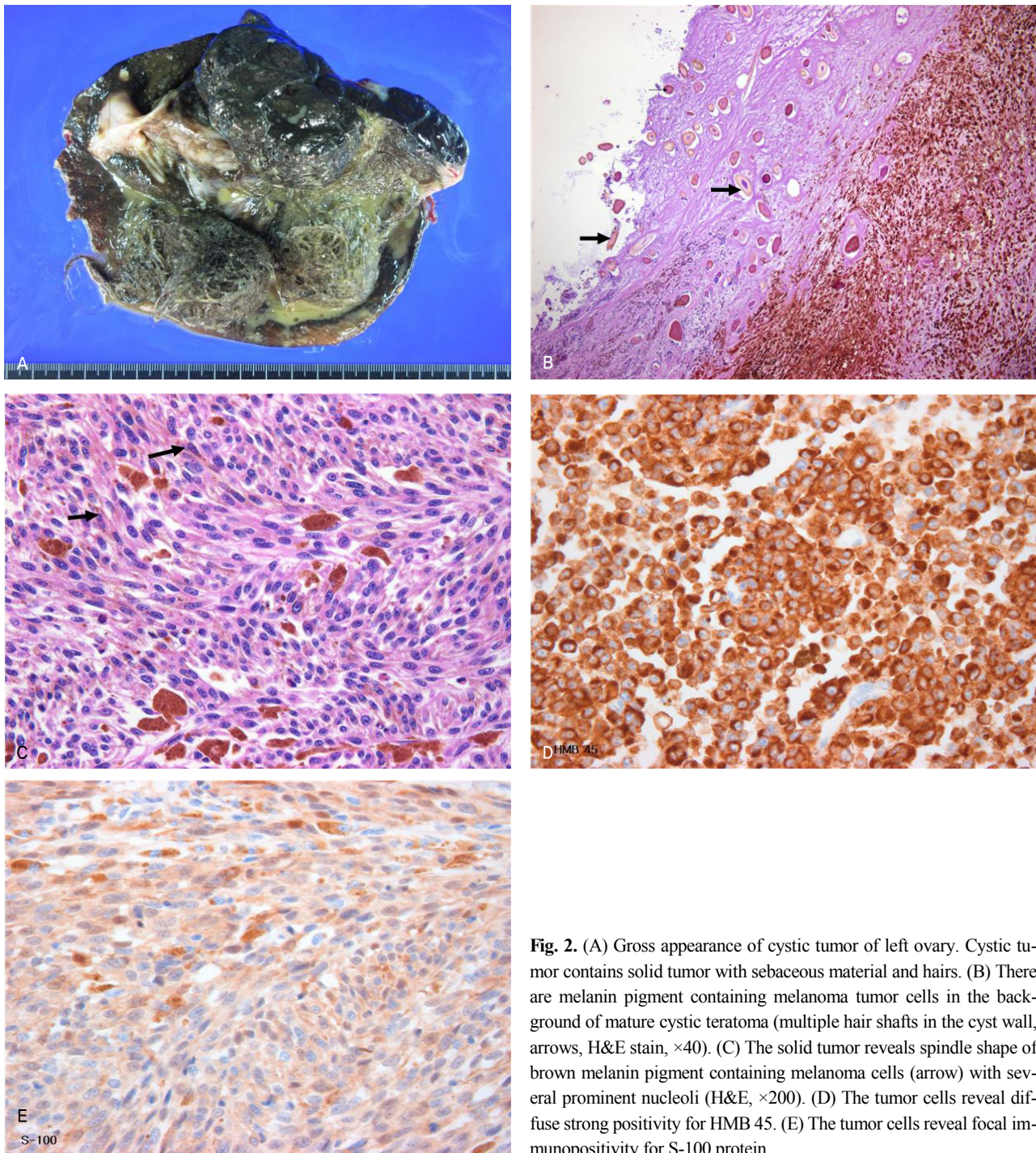


Fig. 2. (A) Gross appearance of cystic tumor of left ovary. Cystic tumor contains solid tumor with sebaceous material and hairs. (B) There are melanin pigment containing melanoma tumor cells in the background of mature cystic teratoma (multiple hair shafts in the cyst wall, arrows, H&E stain, ×40). (C) The solid tumor reveals spindle shape of brown melanin pigment containing melanoma cells (arrow) with several prominent nucleoli (H&E, ×200). (D) The tumor cells reveal diffuse strong positivity for HMB 45. (E) The tumor cells reveal focal immunopositivity for S-100 protein.

멜라닌 세포들이 핵소체와 함께 관찰되었다 (Fig. 2C). 면역 조직화학염색상 종양세포들은 HMB 45, S-100 단백질에 대해 양성 반응을 보였다 (Fig. 2D, 2E).

그 외에 자궁과 좌측 난소, 난관, 대장과 충수돌기 및 기

타 골반 내 림프절 등에서 종양이 발견되지 않았다. 수술 시 시행한 복강 세척액 세포학적 검사 (peritoneal washing cytology)에서도 종양세포는 발견되지 않았다.

경 과: 수술 후 조직검사상 림프절 전이 없는 기형종에

서 유래된 원발성 악성 흑색종으로 International Federation of Obstetrics and Gynecology (FIGO) stage Ia로 진단되었다. 수술 6일 후 특별한 문제 없이 퇴원하였고 이후 항암화학 요법 고려하였으나 2009년 11월 8일 (수술 후 18일) 넘어져서 왼쪽 대퇴 골절로 본원 응급실 내원하였다. 11월 11경 대퇴 골절로 본원 정형외과에서 수술 후 경과관찰 중이다.

고 찰

여성 생식기 악성 흑색종은 매우 드물다. 여성 생식기 악성 흑색종의 호발 부위는 외음부이며 그 외는 질, 요도, 자궁경부 및 자궁 내막, 난소 등이다.⁸ 또한 난소의 양성 기형종의 악성화는 매우 드물다고 알려져 있다 (0.2~0.8%). 난소에서 발생하는 악성 흑색종은 대부분 타 부위에서 전이되어 발생하는 것으로 원발성과 전이성 난소 흑색종을 구별해야 한다.

Cronje와 Woodruff는 난소에서 발생한 원발성 악성 흑색종을 진단하는 데 있어서 일차적인 난소 이외에 병변은 없고, 일측성 난소의 종양이 기형종의 요소를 포함하고 있으며, 멜라닌 세포의 접합부 활성도가 있으면서 환자의 연령과 증상을 통해 진단할 수 있다고 하였다. 하지만 Marcial-Rojas와 Ramirez⁹는 기형종 내 이미 존재하는 색소성 상피 구조가 원발성 난소 흑색종의 진단에 필수적이라고 하였으며 접합부 활성도는 반드시 필수적인 요소는 아니라고 하였다.

난소는 멜라닌 생성세포가 없으므로, 난소의 양성 기형종의 멜라닌 생성세포에서 난소의 악성 흑색종이 기원하는 것으로 생각된다. 또한 기형종의 증거가 없는 난소 흑색종의 경우에는 확인 가능한 원발 병소가 없다고 하더라도 전이성으로 간주해야 한다. 왜냐하면 전이성 난소 흑색종의 경우 원발 병소의 치료 후 수년 뒤에 나타날 수도 있고, 원발 종양 부위는 자연 퇴행할 수 있기 때문에 임상적으로 관찰하기 힘든 경우도 있을 수 있기 때문이다.⁶

원발성 흑색종의 분류는 임상적 단계로 이차적 임상증거가 없는 원발성 종양의 1단계, 임파조직으로 전이된 2단계, 원격전이를 가진 3단계로 나누며, 임상조직학적 아형으로 악성 흑자 악색종 (lentigo maligna melanoma), 표재 확장

성 흑색종 (Superficial spreading melanoma), 말단 흑자성 흑색종 (Acral lentiginous melanoma) 그리고 결절성 흑색종 (Nodular melanoma) 등으로 나눌 수 있다.¹⁰

악성 흑색종의 경우 FIGO staging이 예후를 정확히 반영하지 못하므로 Clark 등¹¹은 흑색종의 조직 침윤 정도에 따라 5단계로 분류하여 예후 판정에 이용하기도 하였다. 그러나 예후는 현재까지 임상연구에 비추어 볼 때 설혹 한쪽 난소에 국한되어 발생하였다 하더라도 그리 좋은 편은 아니다. McNeilage 등³은 이전 31사례의 증례 보고를 분석한 결과 13명 (43%)의 환자가 18개월 내에 사망하였음을 밝혀냈다. 31명 중 6명은 추적관찰에 실패하였고 31명 중 단 1명만이 5년 이상 생존하였다.¹²

치료의 원칙은 수술적으로는 임신을 원하는 젊은 여성에서는 일측 난소만 침범했다면 침범한 난소만 절제하며, 폐경 후 여성이나 추가적인 임신계획이 없는 여성에서는 전자궁절제술, 양측자궁부속기 절제술, 그물막 절제술이 요구되거나 상피성 난소 종양과는 다르게 예후는 나쁜 편이다.⁴

Legha 등¹³은 dacarbazine과 cisplatin 등이 항암 치료로 효과가 있다고 보고하고 있으나 현재까지 좋은 효과를 보이고 있는지 명확하게 알 수 없다. McNeilage 등³이 그동안 전이성 흑색종으로 보고된 환자에서 30명의 진단된 환자 중 6명 정도만이 cisplatin이 포함된 복합 요법의 항암 치료를 받았으며 그 중 4명의 환자가 1년간 재발하지 않았음을 확인하였으며, 2명의 환자는 각각 2개월, 8.5개월 안에 사망하였다고 보고하고 있다.¹³ 인터페론과 인터루킨-2를 이용한 치료방법도 최근에는 효과가 있다고 보고되고 있다. 특히 인터페론을 수술 후에 사용하여 재발 빈도가 감소하였다고 Kirkwood 등¹⁴은 보고하고 있다. 현재까지 많지 않은 치료 경험으로 인해 아직까지 명확한 치료법으로 알려진 것은 없다. 그러나 적극적인 수술적 치료 이후 복합 항암 요법이나 면역 요법이 필요하다고 생각되어 cisplatin이 포함된 복합항암화학요법을 고려하였으나 환자의 골반 골절로 인해 시행하지 못하였다.

저자들은 71세 여성 환자에서 발견된 난소의 양성 기형종에서 유래한 원발성 악성 흑색종을 경험하였고 이에 대해 문헌고찰과 함께 보고하는 바이다.

참고문헌

1. Vimla N, Kumar L, Thulkar S, Bal S, Dawar R. Primary malignant melanoma in ovarian cystic teratoma. *Gynecol Oncol* 2001; 82: 380-3.
2. Suneja A, Yadav P, Sharma A, Vaid NB, Singh B, Grover RK. Primary malignant melanoma in cystic teratoma of ovary. *Indian J Cancer* 2009; 46: 340-2.
3. McNeillage LJ, Morgan J, Constable J, Jobling TW. Metastatic malignant melanoma arising in a mature ovarian cystic teratoma: a case report and literature review. *Int J Gynecol Cancer* 2005; 15: 1148-52.
4. Zarbo R, Scibilia G, Conoscenti G, Scollo P. Ovarian cystic teratoma with primary epithelial cell melanoma. *Eur J Gynaecol Oncol* 2005; 26: 71-4.
5. Kim YK, Yoon KW, Sohn WK, Yoon J, Ko JS, Jeon DJ, et al. A case of metastatic malignant melanoma of the ovary. *Korean J Obstet Gynecol* 2002; 45: 492-96.
6. Choi YS, Jung CW, Kim J, Park GW, Seo YL, Park SH, et al. A case of the primary ovarian malignant melanoma arising from a cystic teratoma. *Korean J Med* 2004; 66: 644-8.
7. Ki KD, Ha CW, Seo SG, Huh CY, Yang MH, Lee JH, et al. A case of ovarian malignant melanoma showing peritoneal dissemination with unknown primary origin. *Korean J Obstet Gynecol* 2006; 49: 1578-83.
8. Ariel IM. Amelanotic melanomas: an analysis of 77 patients. *Curr Surg* 1981; 38: 151-5.
9. Marcial-Rojas RA, Ramirez De Arellano GA. Malignant melanoma arising in a dermoid cyst of the ovary; report of a case. *Cancer* 1956; 9: 523-7.
10. McKee PH. *Pathology of the skin with clinical correlations*. Philadelphia, PA: JB Lippincott; 1989. p.13.28-13.42.
11. Clark WH Jr, Elder DE, Guerry Dt, Epstein MN, Greene MH, Van Horn M. A study of tumor progression: the precursor lesions of superficial spreading and nodular melanoma. *Hum Pathol* 1984; 15: 1147-65.
12. Carlson JA Jr, Wheeler JE. Primary ovarian melanoma arising in a dermoid stage IIIc: long-term disease-free survival with aggressive surgery and platinum therapy. *Gynecol Oncol* 1993; 48: 397-401.
13. Legha SS, Ring S, Eton O, Bedikian A, Plager C, Papadopoulos N. Development and results of biochemotherapy in metastatic melanoma: the University of Texas M.D. Anderson Cancer Center experience. *Cancer J Sci Am* 1997; 3(Suppl 1): S9-15.
14. Kirkwood JM, Strawderman MH, Ernstoff MS, Smith TJ, Borden EC, Blum RH. Interferon alfa-2b adjuvant therapy of high-risk resected cutaneous melanoma: the Eastern Cooperative Oncology Group Trial EST 1684. *J Clin Oncol* 1996; 14: 7-17.

= 국문초록 =

난소의 양성 기형종에서 유래된 원발성 악성 흑색종은 매우 드문 질환이다. 대략 31개의 증례만이 보고된 바 있고 대개는 폐경된 여성에서 일측성 기형종의 악성 변환으로 나타난다. 최근 저자들은 71세 환자에서 양성 기형종에서 유래된 원발성 악성 흑색종을 경험하였는데, 악성 흑색종의 진단은 S-100 단백질과 HMB 45 양성반응으로 확진되었다. 이에 간단한 문헌고찰과 함께 보고하는 바이다.

중심단어: 원발성 악성 흑색종, 난소의 양성 기형종, 악성 변환, 악성 흑색종