

난소의 난황낭종양을 가진 환자에서 bleomycin, etoposide 및 cisplatin의 병합 항암화학요법 후 결과 분석

울산대학교 의과대학 서울아산병원 산부인과¹,
Department of Western Medicine, Life University School of Oriental Medicine²

김지영¹ · 신유정¹ · 문제원¹ · 박정열¹ · 김대연¹ · 이주학² · 김종혁¹ · 김용만¹ · 김영탁¹ · 남주현¹

Outcomes after bleomycin, etoposide and cisplatin combination chemotherapy in patients with ovarian yolk sac tumor

Ji Young Kim, M.D.¹, Yu Jung Shin, M.D.¹, Jei-Won Moon, M.D.¹, Jeong-Yeol Park, M.D.¹,
Dae-Yeon Kim, M.D.¹, Joo Hak Lee, M.D.², Jong-Hyeok Kim, M.D.¹, Yong-Man Kim, M.D.¹,
Young-Tak Kim, M.D.¹, Joo-Hyun Nam, M.D.¹

¹Department of Obstetrics and Gynecology, Asan Medical Center, University of Ulsan College of Medicine, Seoul, Korea;

²Department of Western Medicine, Life University School of Oriental Medicine, Gardena, USA

Objective: The aim of this study was to evaluate the oncologic and reproductive outcomes of patients with ovarian yolk sac tumor after bleomycin, etoposide, cisplatin (BEP) chemotherapy following surgery.

Methods: Of 145 patients with histologically confirmed malignant ovarian germ cell tumor, 43 had yolk sac tumor and received BEP chemotherapy after surgery. A retrospective analysis of these patients was performed.

Results: The mean age of 43 patients was 24.8 years (range, 7 to 59 years). Thirty eight patients were nulliparous. Of 179 BEP chemotherapy cycles, grade 1~2 hematologic and non-hematologic adverse events occurred in 46 cycles in 21 patients. Thirty nine patients showed complete remission, 1 patient showed partial remission, and 3 patient had progressive disease during BEP chemotherapy. After median follow-up time of 57 months (range, 3 to 153 months), 5 patients had recurrent disease and three of them died of disease. The 5-year recurrence free survival rate and overall survival rate were 86% and 94%, respectively. After chemotherapy, all but one premenarchal patients had normal menstruation. Of them 5 patients tried to conceive and 3 of them succeeded in pregnancy.

Conclusion: BEP chemotherapy was very safe and effective in patients with ovarian yolk sac tumor. Survival outcomes are excellent and reproductive outcomes are promising after BEP chemotherapy.

Key Words: Malignant ovarian germ cell tumor, Yolk sac tumor, Bleomycin, Etoposide, Cisplatin

난소의 생식세포 종양은 전체 난소 종양의 약 20%를 차

지하고 이 중에서 악성 종양은 5% 정도이다. 전체 난소 악성 종양의 5~10% 정도가 악성 생식세포종(germ cell tumor)이고 이 중 난황낭종양은 두 번째로 흔한 암이다.¹ 난소의 생식세포 종양은 상피성 종양과 달리 비교적 초기에 발견되고 일측 난소에 국한되는 경우가 많으며 젊은 여성

접 수 일 : 2010. 5. 31.
수 정 일 : 2010. 10. 7.
채 택 일 : 2010. 10. 12.
교신저자 : 박정열
E-mail : catgut1-0@hanmail.net

에서 주로 발생한다.^{2,3} 난소의 악성 생식세포종은 질병의 진행 속도가 상당히 빠르고 악성도가 높아 병합 항암화학요법의 발달 전에는 매우 생존율이 낮고 치명적인 종양으로 간주되어 왔으나 최근 효과적인 병합 항암화학요법의 발달과 종양표지 물질인 alpha-fetoprotein (αFP)의 이용으로 치료효과 판정 및 경과 추적이 용이해지면서 생존율은 과거에 비해 크게 향상되고 있다. 현재 항암 화학요법이 수술 후 보조 요법으로 각광을 받고 있고 있으며 bleomycin, etoposide, 그리고 cisplatin (BEP) 병합 항암화학요법은 난소의 난황낭종양에서의 표준 치료로 사용되고 있다. 하지만 BEP 항암화학요법 시행 후의 결과나 약물 독성에 대한 연구나 자료가 아직 많이 부족한 실정이다. 따라서 본 연구는 서울아산병원에 내원했던 악성 생식세포종 환자들 중 BEP 항암화학요법을 시행한 환자를 대상으로 치료 효과 및 치료 관련 부작용을 평가하기 위하여 시행되었다.

연구 대상 및 방법

서울아산병원에서 1994년 10월부터 2008년 12월까지 난소의 악성 생식세포종으로 진단받고 치료받은 환자는 145명이었고, 이 중 43명의 환자가 난황낭종양을 가지고 있었으며 BEP 항암화학요법을 시행 받았다. 난황낭종양으로 치료받은 43명의 환자를 대상으로 의무기록을 후향적으로 분석하였다.

수술은 일측 난소절제술 및 복강 내 병기 결정수술(복강 내 세포세척검사, 대망절제술 등)을 시행하였고 임신을 원하지 않는 환자군은 양측 난소 절제술 및 자궁 절제술을 시행하였다. BEP 항암화학요법은 수술 후 보조적 항암화학요법으로 사용되었다. 본원에서는 15세 이상 환자는 산부인과에서, 14세 이하 환자는 소아종양내과에 입원하였으며 항암화학요법은 각 과에서 시행하는 방법에 따랐다.

15세 이상에서 BEP 항암화학요법을 시행한 환자는 35명이었고, 3일 요법을 시행하였다. 환자는 3일 동안 bleomycin 15 mg/day를 1 L의 5% 포도당 용액에 섞어 40 cc/hr로 정맥 주사한다. Etoposide는 3일 동안 하루에 100 mg/m²의 용량을 500 cc의 생리 식염수 용액에 섞어 30분 이상 천천히 정맥 주사한다. Cisplatin은 첫째 날에 100 mg/m²의 용량을 150 cc의 생리 식염수 용액에 섞어

30분 이상 천천히 정맥 주사한다. 각 주기는 4주마다 반복되었다.

14세 이하에서 BEP 병합화학요법을 시행한 환자는 8명이었고 5일 요법으로 시행하였다. 첫째 날에만 bleomycin 15 mg/m²을 10분 이상 천천히 정맥 주사한다. Etoposide는 5일 동안 하루에 100 mg/m²의 용량을 500 cc의 생리 식염수 용액에 섞어 2시간 이상 천천히 정맥 주사한다. Cisplatin은 5일 동안 20 mg/m²의 용량을 125 cc의 생리 식염수 용액에 섞어 1시간 이상 천천히 정맥 주사한다. 각 주기는 4주마다 반복되었다.

독성 평가는 일반혈액검사, 요검사, 신장기능 검사, 간기능 검사, 흉부 방사선 검사 및 호흡기능 검사로 하였다. 호흡기능 검사는 BEP 항암화학요법을 하던 중 호흡곤란 같은 호흡기 증상이 나타날 때 시행하였다. 환자의 치료반응은 각 주기마다 αFP를 측정하였다. 3주기마다 복부컴퓨터 단층촬영을 포함한 영상검사로 확인하였다. 독성 평가는 세계보건기구(World Health Organization, WHO) 판정기준에 따랐다. 생존기간은 처음 수술날짜로부터 사망시점 또는 마지막 외래 방문까지의 기간을 측정하였다. 무병 생존기간은 처음 수술날짜로부터 재발시점까지의 기간을 측정하였고 Kaplan-Meier 방법을 따랐다. 통계는 SPSS ver. 9.0 (SPSS Inc., Chicago, IL, USA)를 이용하였다.

결 과

1. 환자의 특성

환자의 특성은 Table 1에 정리하였다. 43명의 환자는 7세부터 59세까지의 연령층을 보였고 평균나이는 24.8세였으며 범위는 7~59세였다. 그 중 미산부는 38명(88.4%)이고 경산부는 5명(11.6%)이었다. 초경이 시작되지 않은 환자는 6명(14%)이었다. 평균 체질량지수(body mass index, BMI)는 20.3 kg/m²으로 범위는 15.7~34.9 kg/m²이다. 처음 병원을 찾게 된 주소는 하복부 통증이 16명(37.2%)으로 가장 많았고 복부팽만감이 11명(25.9%), 복부 종괴 촉지가 9명(20.9%)으로 나타났다. 조직학적 소견은 Table 2에 정리하였다. 순수 난황낭종양 환자는 30명(69.8%)이었고 난황낭종양이 포함된 혼합 생식세포종은 13명으로 30.2%였다. 이 중 난황낭종양과 미분화 기형종

Table 1. Patient characteristic (n=43)

Patient characteristic	n (%)
Age (yr)*	24.8 (7~59)
Parity	
Nullipara	38 (88.4)
Multipara	5 (11.6)
Menarche	
No	6 (14.0)
Yes	37 (86.0)
BMI (kg/m ²)*	20.3 (15.7~34.9)
<20	21 (48.8)
20~25	19 (44.2)
>25	3 (7.0)
Symptom	
Low abdominal pain	16 (37.2)
Abd distension	11 (25.9)
Palpable mass	9 (20.9)
Vag bleeding	5 (11.6)
Constipation	1 (2.3)
No	1 (2.3)
Preop α FP (ng/mL)*	90721.3 (43~616000)
<10,000	16 (37.2)
>10,000	23 (53.5)
Not applicable	4 (9.3)
Preop CA 125 (U/mL)*	169.73 (31.2~1700)
<170	22 (51.2)
>170	14 (32.6)
Not applicable	7 (16.3)
Tumor size (cm)*	15.2 (2.3~28)
<15	13 (30.2)
>15	23 (53.5)
Not applicable	7 (16.3)
FIGO stage	
I	22 (51.2)
II	7 (16.3)
III	10 (23.3)
IV	3 (7)

Values are presented as mean (range) or number (%).

BMI: body mass index, Preop: preoperative, α FP: alpha-fetoprotein, CA-125: cancer antigen-125, FIGO: International Federation of Gynecology and Obstetrics.

* mean (range).

의 혼합 생식세포종이 5명 11.6%로 가장 많았다.

2. 치료 결과

43명의 환자 중 생식력 보존수술을 받은 환자는 35명

Table 2. Histologic feature of tumor (n=43)

Histologic feature of tumor	n (%)
Yolk sac tumor	30 (69.8)
Mixed germ cell tumor	13 (34.9)
YST+IMT	5 (11.6)
YST+Dysgerminoma	3 (7)
YST+Emb	2 (4.6)
YST+Emb+IMT	2 (4.6)
YST+Emb+Chorio	1 (2.3)

YST: yolk sac tumor, IMT: immature teratoma, Emb: embryonal carcinoma, Chorio: choriocarcinoma.

Table 3. Type of procedures performed (n=43)

Type of surgery	n (%)
Fertility-sparing surgery	35 (81.4)
USO	23 (53.5)
USO+UOWR	8 (18.6)
UO	2 (4.7)
UOC	1 (2.3)
BOC	0 (0)
Mass excision	1 (2.3)
Radical surgery	8 (18.6)
BSO	1 (2.3)
TAH+BSO	6 (14)
TAH+USO	1 (2.3)
Pelvic lymph node dissection	21 (48.9)
Paraortic lymph node dissection	5 (11.6)
Omentectomy	30 (69.8)
Residual tumor	
0 cm	40 (93)
<1 cm	3 (7)
>1 cm	0 (0)

USO: unilateral salpingoophorectomy, UOWR: unilateral ovary wedge resection, UO: unilateral oophorectomy, BOC: bilateral ovarian cystectomy, UOC: unilateral ovarian cystectomy, BSO: bilateral salpingoophorectomy, TAH: total abdominal hysterectomy.

(81.4%)이었고, 근치적 수술을 받은 환자는 8명(18.6%)였다. Table 3은 환자들이 시행 받은 수술 술기를 정리한 것이며 생식력 보존수술군에서는 일측 난소절제술을 시행 받은 환자는 23명(53.5%)이며, 일측 난소절제술 및 다른 측 난소 췌기절제술을 시행 받은 환자는 8명(18.6%)이었다. 근치적 수술군에서는 전자궁 절제술 및 양측 난소절제술이 6명(14%)로 가장 많았다. 43명 중 39명(90.7%)의 환자가 완전 관해를 보였다. 1명(2.3%)의 환자가 부분 관해를 보였고 3명의 환자가 BEP 병합 항암화학요법 후에도 암의

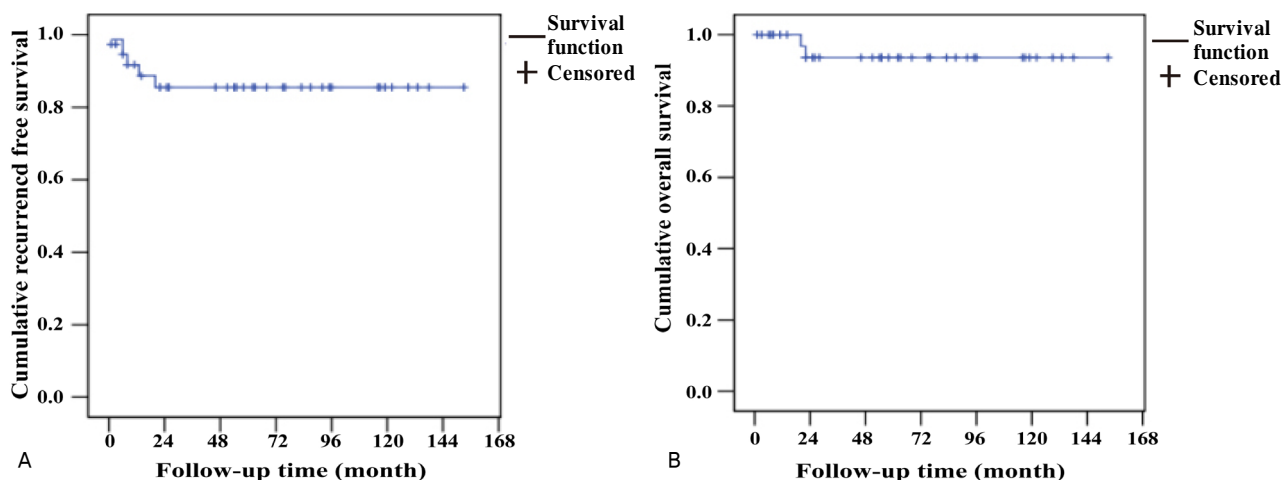


Fig. 1. Disease-free survival (A) and overall survival (B) of 43 patients with ovarian yolk sac tumor.

Table 4. Toxicity of BEP regimen according to WHO criteria (n=179 cycles).

Toxicity, cycle (%)	Grade 0	Grade 1	Grade 2	Grade 3	Grade 4
Neutropenia	132 (73.7)	41 (22.9)	5 (2.8)	0	0
Anemia	41 (22.9)	58 (32.4)	60 (33.5)	15 (8.4)	1 (0.6)
Thrombocytopenia	170 (95.0)	5 (2.8)	1 (0.6)	3 (1.7)	0
Pulmonary	178 (99.4)	1 (0.6)	0	0	0
Renal	0	0	0	0	0
Hepatic (increased AST/ALT)	152 (84.9)	19 (10.6)	8 (4.5)	0	0

BEP: bleomycin, etoposide, cisplatin, WHO: World Health Organization, AST: aspartate transaminase, ALT: alanine transaminase.

진행을 보였다. 3명(7.0%)은 완전 관해 후 재발을 보였다. 사망환자는 4명(9.3%)이며 암으로 인한 사망환자는 3명(7.0%)이고 1명은 급성 골수성 백혈병으로 사망하였다. 3명의 환자가 BEP 항암화학요법 후 2차 종양감축술을 시행 받았고 수술 후 다시 BEP 항암화학 요법을 받았다. 5년 무병생존율과 5년 생존율은 각 86% 및 94%였다(Fig. 1).

3. 독성평가

43명의 환자들이 총 179주기의 BEP 항암화학요법을 받았다. 독성평가는 Table 4에 정리하였으며 이것은 WHO 판정기준을 따랐다. 혈액학적 독성 중 호중구 감소증은 21명의 환자에서 총 46주기에서 나타났으며 그 중 grade 1이 41주기에서 나타났고, grade 2는 5주기에서 나타났다. 호중구 감소성 발열은 2명에서 2주기에서 나타났고 이로 인한 항암화학요법의 지연은 1명이었고 항암요법이 10일 연기되었다. 호중구 감소증으로 인한 항암화학요법의 중단은

없었으며 각 주기에서의 호중구 감소증은 다음 주기 전에 모두 회복되었다. Grade 3~4의 심한 호중구 감소증은 없었다. 빈혈은 40명의 환자에서 총 138주기에서 나타났으며 grade 3~4의 심한 빈혈은 9명에서 총 16주기에서 나타났다. 혈소판 감소증은 6명의 환자에서 총 8주기에서 나타났으며 grade 3~4의 심한 혈소판 감소증은 3명의 환자에서 3주기에서 나타났다.

간독성은 16명의 환자에서 총 27주기에서 나타났으며 grade 1이 19주기, grade 2가 8주기였고, grade 3~4의 심한 간독성은 없었다. 간독성 환자는 모든 환자에서 수액치료 및 보존적 요법만으로 다음 주기 전까지 회복되었다. 호흡기 독성은 1명의 환자에서 총 1주기에서 나타났으며 BEP 항암화학요법 4차 중 grade1의 호흡곤란 소견을 보여 호흡기능 검사 및 흉부 고해상 전상단층 촬영을 시행하였고 검사에서 특이소견을 보이지는 않았으나 5차부터 Bleomycin을 투여하지 않고 EP 항암화학요법만 시행하였다.

신독성은 나타나지 않았고, BEP 항암화학요법 3차 후

근육통을 동반한 전신상태 악화를 호소하여 Bleomycin을 투여하지 않고 EP 4차만 시행한 경우가 1주기 있었다.

4. 월경 및 생식기능의 회복 및 임신 결과

43명의 환자 중 수술 전 초경이전 환자는 6명이었고 6명은 모두 생식력 보존 수술을 받았다. 6명 중 4명은 마지막 추적관찰 시 규칙적 생리를 하였으며 1명은 현재 만 11세로 아직 초경을 시작하지 않았으며 1명은 추적 실패하였다. 전체 43명 중 근치적 수술을 받은 환자 8명과 사망환자 4명을 제외한 31명의 환자 중에서 규칙적 생리를 보이는 환자는 29명(93.5%)이고, 불규칙 생리를 보이는 환자는 1명(3.2%), 초경을 시작하지 않은 환자는 1명(3.2%)이었다. 조기 폐경 환자는 없었다. 치료 후 임신을 시도한 경우는 5명이며 임신을 한 경우는 3명이고, 이 중 2명은 정상탄식 질식 분만하였고 아기에게도 특별한 문제가 없었다. 1명은 현재 임신 중이다.

고 찰

난소의 난황낭종양은 태생 외 분화 과정에서 발생하는 것으로, 원시적 난황에서 유래한다.² 발생빈도는 연구마다 차이는 있으나 악성 생식세포종 중에서 미분화 세포종에 이어 두 번째로 많으며 전체 난소의 악성 종양의 약 1%를 차지한다.¹ 난소의 악성 생식세포종은 발병 빈도면에서는 비교적 드물지만 20세 이하의 젊은 여성에서 발견되는 악성 종양 중에서는 가장 흔한 형태로 알려져 있다.^{3,4} 한 연구의 경우 전체 난소종양 중 생식세포종이 차지하는 비율은 36.5%, 전체 악성 생식세포종 중 난황낭종양이 차지하는 비율은 5.6%로 나타났다.⁵ 본 연구에서도 평균 연령은 24.8세이고 30세 이전의 젊은 여성의 경우 33명(76.4%)으로 다른 보고와 마찬가지로 비교적 젊은 나이에 발생하는 것으로 나타났다. 따라서 수술 후 보조요법으로 항암화학요법과 방사선요법 등이 시행될 수 있으나 항암화학요법의 발달로 인한 완치율의 놀랄 만한 향상과 방사선 치료로 인한 난소 기능 부전 등으로 인하여 항암화학요법이 수술 후 보조 요법으로 각광을 받고 있다. 현재 BEP 항암화학요법은 난소의 난황낭종양에서의 표준 치료로 사용되고 있다. 국내에서도 난소의 난황낭종양에서 수술 후 BEP 항암화학

요법으로 완전 관해 후 추적 관찰중인 보고가 있다.^{6,7} 몇몇 연구에서는 이 요법으로 인한 생존율을 79~96%까지 보고하고 있다.^{8,9} 본 연구에서 완전 관해는 43명의 환자 중 39명으로 90%로 나타났으며 생존율은 94%였다. 이전의 보고들과 비교하면 좋은 결과를 보이고 있다.¹⁰⁻¹² 그러나 BEP 항암화학요법 시행 후의 결과나 약물 독성에 대한 연구나 자료가 아직 많이 부족한 실정이다.

본원에서의 BEP 항암화학요법은 산부인과와 소아 종양 내과에서 각기 다른 방법으로 시행되고 있었다. 소아 종양 내과에서는 Gershenson 등¹⁰의 보고에 따른 요법을 시행하였고, 산부인과는 Williams 등^{9,13}의 보고에 따른 요법을 시행하였다. 그 외 여러 보고들에 의하면 etoposide의 용량은 300~500 mg/m²으로 투여되고 있으며 etoposide의 투여 용량과 방법들 간의 차이에 따른 치료결과는 큰 차이가 없었다.^{14,15}

Bleomycin의 항종양 효과는 세포사멸을 유도하고 종양의 혈관 신생을 억제함으로써 나타나며 유리기 형성을 통한 세포독성에 의해 나타난다. 대부분 신장을 통해 50~70%가 배설되고 간, 비장, 골수, 장 등에서는 bleomycin hydrolase에 의해 불활성화 되기도 하는데 폐와 피부에는 이러한 효소가 없기 때문에 bleomycin 유발독성이 주로 이들 장기에서 나타난다. Bleomycin 유발 호흡기독성의 위험인자로는 총 투여량, 신기능 저하, 호흡기능 저하, 흉부 방사선 조사경력, 고농도 산소치료, 70세 이상이다.¹⁶ 난황낭종양은 젊은 환자군에서 발생하여 호흡기독성의 위험인자가 없는 환자가 대부분으로 본 연구에서도 호흡기독성은 경증 호흡곤란 1주기만이 보고되었다.

1980년대 말에 etoposide가 premiotic block을 하여 cisplatin 및 bleomycin과 상승효과가 있음이 알려지고 vinblastine에 있는 신경 독성이 없어¹⁷ BEP 항암화학요법이 추천되고 있다. 그러나 etoposide는 급성 골수성 백혈병을 유발한다는 보고가 있고 급성 골수성 백혈병이 생긴 환자들은 총 2,000 mg/m² 이상의 용량을 투여 받았다고 한다.¹⁸ 본 연구에서는 1명에서 BEP 항암화학요법으로 난황낭종양의 완전 관해를 보인 후 1년 4개월 뒤 급성 골수성 백혈병으로 사망하였으나 100 mg/m²의 용량을 4주기 투여 받았기 때문에 주기당 100 mg/m²의 etoposide가 급성 골수성 백혈병을 유발하였는지에 대해서는 좀 더 많은 사례가 연구되어야 할 것이다.

대부분의 난황낭종양은 α FP를 분비하여 종양의 파급 정도와 α FP 수치는 상호 연관성이 있어 α FP를 이용하여 치료효과 및 재발판정에 유용하게 이용할 수 있다.

난소의 악성 생식세포종의 일차적 치료는 수술적 요법이다. 이는 20세 이하의 젊은 여성에서 주로 발생하고 대체적으로 일측성으로 발생하며, 항암화학요법에 반응이 좋아 생식력을 보존하는 수술을 주로 시행하게 된다.¹⁹ 본 연구에서도 더 이상 임신을 원하지 않고 진행된 병기의 경우만 전자궁절제술과 양측 부속기 절제술, 대망 절제술 및 골반 내 림프절제술을 포함하는 근치적 수술을 시행하였다. 그리고 젊고 생식력 보존을 원하는 환자에서는 일 측 난소절제술 및 병기 설정술을 시행하였다.²⁰ 림프절 종대가 축적되지 않는 경우에는 림프절절제술을 시행하지 않은 경우도 많아 림프절절제술은 21명에서만 시행되어졌다.

난소의 악성 생식세포종에서 BEP 항암화학요법을 받은 환자의 대부분에서 항암화학요법 후 원시 난포의 수가 감소하고 난소 실질의 섬유화가 증가하며, 피질이 위축 된다는 보고가 있다.²¹ 특히 40세 이후의 환자에서는 항암화학요법 후 무월경이 40세 이전의 환자보다 높게 나타난다고

한다.²² 그러나 대부분의 여성들은 정상 월경이 시작되고 임신을 시도하여 성공한다고 한다.²³ 본 연구에서는 43명의 환자 중 40세 이상 환자는 4명이었으며 이 중, 3명의 환자가 각각 병기 IIc, IIIc, IVa로 전자궁절제술 및 양측 난소절제술을 시행하였다. 1명은 병기 Ia 환자로 일측 난소절제술 시행 후 규칙적 생리를 하였으나 13개월 후 남아 있는 난소의 종양을 진단받고 난소절제술을 시행하고 조직 검사상 양성 낭종으로 확인되었으며 수술로 인해 폐경이 되었다. 40세 이전 환자 39명에서 생식력 보존수술을 시행 받은 환자는 32명이었고, 이 중에서 1명을 제외하고 31명의 환자가 규칙적인 생리를 하고 있어 BEP 항암화학요법이 난소 기능에 미치는 영향은 적다고 볼 수 있겠다. 하지만, 40세 이후 환자에서는 난소 보존에 대한 예가 적어서 이에 따른 연구가 더 필요할 것으로 보인다.

결론적으로, BEP 항암화학요법은 난소의 난황낭종양을 가진 환자들에서 매우 효과적이며 안전한 치료임을 알 수 있었다. 그리고, 치료 후 월경 및 생식기능은 대부분의 환자에서 보존되었고, 임신결과 또한 좋은 것으로 생각된다.

참고문헌

- Kurman RJ, Norris HJ. Malignant germ cell tumors of the ovary. Hum Pathol 1977; 8: 551-64.
- Creasman WT, DiSaia PJ. Screening in ovarian cancer. Am J Obstet Gynecol 1991; 165: 7-10.
- Nawa A, Obata N, Kikkawa F, Kawai M, Nagasaka T, Goto S, et al. Prognostic factors of patients with yolk sac tumors of the ovary. Am J Obstet Gynecol 2001; 184: 1182-8.
- Berek JS, Hacker NF. Laparoscopy in the management of patients with ovarian carcinoma. Clin Obstet Gynaecol 1983; 10: 213-22.
- Ayhan A, Taskiran C, Bozdogan G, Altinbas S, Altinbas A, Yuce K. Endodermal sinus tumor of the ovary: the Hacettepe University experience. Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol 2005; 123: 230-4.
- Kang H, Kim TJ, Kim WY, Choi CH, Lee JW, Kim BG, et al. Outcome and reproductive function after cumulative high-dose combination chemotherapy with bleomycin, etoposide and cisplatin (BEP) for patients with ovarian endodermal sinus tumor. Gynecol Oncol 2008; 111: 106-10.
- Kim SR, Na JH, Kim JH, Chun DJ, Kim YM, Kim YT, et al. Malignant germ cell tumors of the ovary: a clinical and pathological study of 42 cases. Korean J Gynecol Oncol Colposc 1998; 9: 289-99.
- Tewari K, Cappuccini F, Disaia PJ, Berman ML, Manetta A, Kohler MF. Malignant germ cell tumors of the ovary. Obstet Gynecol 2000; 95: 128-33.
- Williams S, Blessing JA, Liao SY, Ball H, Hanjani P. Adjuvant therapy of ovarian germ cell tumors with cisplatin, etoposide, and bleomycin: a trial of the Gynecologic Oncology Group. J Clin Oncol 1994; 12: 701-6.
- Gershenson DM, Morris M, Cangir A, Kavanagh JJ, Stringer CA, Edwards CL, et al. Treatment of malignant germ cell tumors of the ovary with bleomycin, etoposide, and cisplatin. J Clin Oncol 1990; 8: 715-20.
- Peckham MJ, Barrett A, Liew KH, Horwich A, Robinson B, Dobbs HJ, et al. The treatment of metastatic germ-cell testicular tumours with bleomycin, etoposide and cis-platin (BEP). Br J Cancer 1983; 47: 613-9.
- Selvaggi SM. Tumors of the ovary, maldeveloped gonads, fallopian tube, and broad ligament. Arch Pathol Lab Med 2000; 124: 477.
- Williams SD. Ovarian germ cell tumors: an update. Semin Oncol 1998; 25: 407-13.
- Dimopoulos MA, Papadimitriou C, Hamilos G, Efsthathiou E, Vlahos G, Rodolakis A, et al. Treatment of ovarian germ cell tumors with a 3-day bleomycin, etoposide, and cisplatin regimen: a prospective multicenter study. Gynecol Oncol 2004; 95: 695-700.
- Pectasides D, Pectasides E, Kassanos D. Germ cell tumors of the ovary. Cancer Treat Rev 2008; 34: 427-41.
- O'Sullivan JM, Huddart RA, Norman AR, Nicholls J, Dearnaley DP, Horwich A. Predicting the risk of bleomycin lung toxicity in patients with germ-cell tumours. Ann Oncol 2003; 14: 91-6.
- Williams SD, Birch R, Einhorn LH, Irwin L, Greco FA, Loehrer PJ. Treatment of disseminated germ-cell tumors with cisplatin, bleomycin, and either vinblastine or etoposide. N Engl J Med 1987; 316: 1435-40.

18. Pedersen-Bjergaard J, Daugaard G, Hansen SW, Philip P, Larsen SO, Rorth M. Increased risk of myelodysplasia and leukaemia after etoposide, cisplatin, and bleomycin for germ-cell tumours. *Lancet* 1991; 338: 359-63.
19. De Palo G, Pilotti S, Kenda R, Ratti E, Musumeci R, Mangioni C, et al. Natural history of dysgerminoma. *Am J Obstet Gynecol* 1982; 143: 799-807.
20. Peccatori F, Bonazzi C, Chiari S, Landoni F, Colombo N, Mangioni C. Surgical management of malignant ovarian germ-cell tumors: 10 years' experience of 129 patients. *Obstet Gynecol* 1995; 86: 367-72.
21. Schilsky RL, Lewis BJ, Sherins RJ, Young RC. Gonadal dysfunction in patients receiving chemotherapy for cancer. *Ann Intern Med* 1980; 93: 109-14.
22. Goldhirsch A, Gelber RD, Castiglione M. The magnitude of endocrine effects of adjuvant chemotherapy for premenopausal breast cancer patients. The International Breast Cancer Study Group. *Ann Oncol* 1990; 1: 183-8.
23. Gershenson DM. Menstrual and reproductive function after treatment with combination chemotherapy for malignant ovarian germ cell tumors. *J Clin Oncol* 1988; 6: 270-5.

= 국문초록 =

목적: 난소의 난황낭종양에서 시행하는 bleomycin, etoposide, cisplatin (BEP)의 항암화학요법 후의 치료 결과 및 부작용에 대해 연구하고자 한다.

연구 방법: 1994년 10월부터 2008년 12월까지 서울아산병원에 내원하여 난소의 난황낭종양으로 진단받고 BEP 병합화학요법을 시행한 43명의 환자를 대상으로 의무기록을 후향적으로 분석하였다.

결과: 전체 43명 중 39명(90.7%)이 완전관해를 보였다. 1명(2.3%)이 부분관해를 보였고 3명이 암의 진행을 보였다. 43명의 환자들이 총 179 주기의 BEP 병합 항암화학 요법을 받았다. 혈액학적 독성 중 호중구 감소증은 21명의 환자에서 총 46주기에서 나타났으며, 빈혈은 40명의 환자에서 총 138주기에서 나타났다. 혈소판 감소증은 6명의 환자에서 총 8주기에서 나타났다. 간독성은 16명의 환자에서 총 27주기, 호흡기 독성은 1주기, 신독성은 보이지 않았다. 근치적 수술을 받은 환자 8명과 사망환자 4명을 제외한 31명의 환자 중에서 규칙적 생리를 보이는 환자는 29명(93.5%)이고, 불규칙 생리를 보이는 환자는 1명(3.2%)이었다. 치료 후 임신을 시도한 경우는 5명이며 임신을 한 경우는 3명이고, 이 중 2명은 정상만삭 질식분만, 1명은 현재 임신 중이다.

결론: BEP 항암화학요법은 난소의 난황낭종양을 가진 환자들에서 매우 효과적이며 안전한 치료이고, 치료 후 월경 및 생식기능은 대부분의 환자에서 보존되었고, 임신결과 또한 좋은 것으로 생각된다.

중심단어: 난소의 악성 생식세포종, 난황낭종양, 블레오마이신, 에토포사이드, 시스플라틴
