

A CASE OF RECURRENT OVARIAN GRANULOSA CELL TUMOR ASSOCIATED WITH SARCOMATOID CHANGE

Ju Ok Lee, MD¹, Jung Ju Lee, MD¹, Dae Hyung Lee, MD¹, Mi Jin Kim, MD², Doo Jin Lee, MD¹

Departments of ¹Obstetrics and Gynecology, ²Pathology, Yeungnam University School of Medicine, Daegu, Korea

Granulosa cell tumors of the ovary are malignancies that originate from the sex-cord stromal cells of the ovary and represent 2% to 5% of all ovarian cancers. Slow growth with a tendency for late recurrence characterizes a natural history of this tumor. So this tumor needs a prolonged follow-up. As a result of recent literature in Korea, the findings are 3 cases of juvenile granulosa cell tumor and 1 case of adult granulosa cell tumor. Previous case of adult granulosa cell tumor was presented recurrence with hepatic metastasis after 9 months of first diagnosis and operation. We describe here a 52-year-old women with recurrent granulosa cell tumor after total abdominal hysterectomy with right salpingo-oophorectomy and left ovarian wedge resection because of right ovarian granulosa cell tumor 12 years ago. Our case presented late recurrence character of granulosa cell tumor. We report 1 case of recurrent adult type granulosa cell tumor associated sarcomatoid change with a brief review of literatures.

Keywords: Granulosa cell tumor; Recurrent; Sarcomatoid change

난소의 과립막 세포종양은 성삭종양으로 전체 난소 악성종양의 약 2%~5%를 차지하며 조직학적으로는 유년형 과립막 세포종양(juvenile granulosa cell tumor)과 성인형 과립막 세포종양(adult granulosa cell tumor) 2가지로 구분되는데, 95%가 성인형 과립막 세포종양이다[1]. 이 종양은 오랜 기간 경과한 후에 재발하는 특징 때문에 지속적인 경과 관찰이 필요한 질환이다. 저자들은 12년 전에 우측 과립막 세포종양 진단으로 전자궁절제술, 오른쪽 난소-난관절제술 및 왼쪽 난소 빼기절제술을 시행받은 52세 여자 환자에서 건전한 좌측 난소를 가지고 있으면서 난소의 부위(extragenital site)에서 육종양 변화를 동반한 재발 예를 경험하였기에 간단한 문헌고찰과 함께 보고하는 바이다.

고, 내원 시 시행한 골반 컴퓨터단층촬영(computed tomography, CT)에서 악성으로 의심되는 골반내 종양이 확인되어 입원하였다.

진찰 소견: 환자의 전신 상태는 비교적 양호하였고 활력 징후는 정상 소견이었다. 진찰검사서 복부진찰에서는 하복부에 딱딱한 종괴가 촉진되었고, 골반 내진에서도 딱딱하고 고정된 종괴가 촉진되었으나 그 외 다른 특이 소견은 없었다.

검사 소견: 일반 혈액검사, 간기능검사, 신기능검사는 모두 정상 소견이었으며 요검사서 혈뇨 소견 외에는 정상이었다. 혈액응고검사서 prothrombin time이 15초, international normalized ratio이 1.28로 약간 증가되어 있었다. 종양표지자검사서 β -human chorionic

증 례

환 자: 김 O O, 52세

주 소: 1개월 간의 하복부 불편감

산과력: 3-2-1-2 (M1F1)

과거력: 1998년 오른쪽 난소과립막 세포종양으로 전자궁절제술, 오른쪽 난소-난관절제술 및 왼쪽 난소빼기절제술을 시행받았다.

월경력: 초경은 15세였으며 1998년 수술 후 월경은 없었다.

가족력: 특이사항 없었다.

현병력: 1년 전부터 시작된 하복부 불편감이 있다가 1개월 전부터 증상이 악화되어 타 병원 방문 후, 큰 골반내 종양이 확인되어 방문하였

Received: 2012.3.16. Revised: 2012.4.24. Accepted: 2012.5.17.

Corresponding author: Doo Jin Lee, MD

Department of Obstetrics and Gynecology, Yeungnam University School of Medicine, 170 Hyeonchung-ro, Nam-gu, Daegu 705-717, Korea

Tel: +82-53-620-3435 Fax: +82-53-654-0676

E-mail: djlee@med.yu.ac.kr

This is an Open Access article distributed under the terms of the Creative Commons Attribution Non-Commercial License (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc/3.0/>) which permits unrestricted non-commercial use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original work is properly cited.

Copyright © 2012. Korean Society of Obstetrics and Gynecology



Fig. 1. Pelvic computed tomography shows about 20 cm sized huge, lobulated, well-margined cystic and solid mixed density mass lesion is seen in the pelvic cavity. (A) Non-enhance phase. (B) Delayed phase.

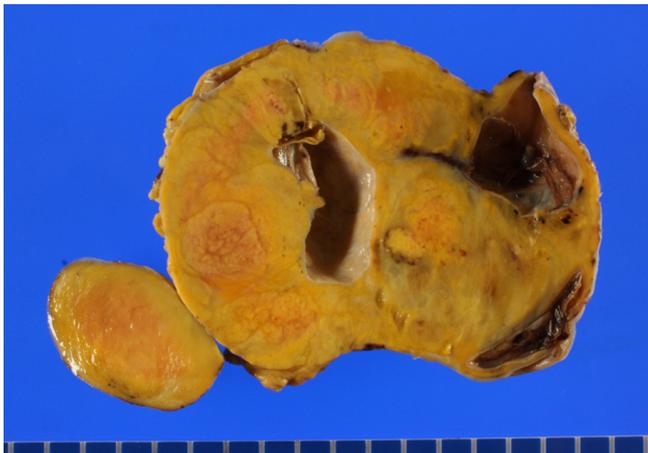


Fig. 2. The sectioned surface of the tumor is solid, yellow to tan with focal cystic areas. Focal necrosis is also noted.

gonadotrophin는 0.1 mIU/mL, CA 19-9는 10.47 U/mL, CA-125는 23.5 U/mL, alpha-fetoprotein는 1.75 ng/mL로 모두 정상범위내였다.

영상학적 소견: CT 스캔에서 골반강내에 약 20 cm 크기의 소엽성 (lobulated)의 경계가 명확한 낭성 및 고형성 음영이 섞인 종괴가 관찰되어 악성으로 의심되는 골반종양으로 추정하였다(Fig. 1).

수술 소견: 1998년 시행했던 수술 때문에 골반내 유착 및 장의 유착이 매우 심했다. 왼쪽 배꼽대과 소장에 심하게 유착된 성인 남자의 두 주먹 크기의 종양을 확인하고 절제하였는데 이 종양은 왼쪽 난소와는 완전히 분리되어 있었다. 종양절제 후 S자 결장과 심하게 유착되어 있던 왼쪽 난소-난관을 절제하였고, 동결절편에서 악성으로 의심되는

소견을 보여 대동맥 주위 림프절, 좌측 장골 림프절생검을 시행하였다. 횡격막, 망, 간과 장의 표면에 의심되는 결절은 없었다.

병리학적 소견: 육안 소견은 16.5×9.0×4.5 cm 크기의 고형성 종괴로 한쪽에 5.8×4.8×4.2 cm 크기의 돌출된 둥근 종괴가 붙어 있었고, 절단면은 균질한 오렌지 색으로 단단하면서 부분적으로 낭성 부위와 작은 과사도 관찰되었다(Fig. 2). 함께 절제한 왼쪽 난소는 정상이었다. 현미경 소견에서 종양세포는 둥글거나 난원형의 핵과 소량의 세포질을 가지며 핵내 소구(groove)가 관찰되었다. 종양은 세포밀도가 매우 높고 미만성 육종양 성장양상을 보였으며(Fig. 3) 약간의 비정형 세포 변화와 유사 분열이 빈번히 관찰되었다(Fig. 4). 종양세포는 α-inhibin, CD99, vimentin, β-catenin에 양성(Fig. 5), CD10, CK (AE1/AE3)에 음성반응을 보여 자궁내막 기질종양 및 세포성 섬유종과 감별하였고 성인 과립막세포종으로 진단하였다.

고찰

성식 간질성 종양은 전체 난소종양의 약 8%를 차지하며 그 중 약 70%가 과립막 세포종양으로 과립막 세포종양은 전체 난소암의 약 2%~5%를 차지하며 조직학적으로는 성인형과 유년형으로 나눌 수 있다[1]. 유년형은 전체 과립막 세포종양에서 5%를 차지하며 보통 30세 이하에서 발병한다[1,2]. 과립막 세포종양은 다양한 연령대에서 나타날 수 있지만, 폐경 전후 시기에 가장 흔히 발견되며 평균 발생연령은 50~54세이다. 과립막 세포종양은 대표적인 에스트로겐 분비종양으로 자궁내막암, 자궁내막증식증과 밀접한 관련이 있으며, 5%~10%에서

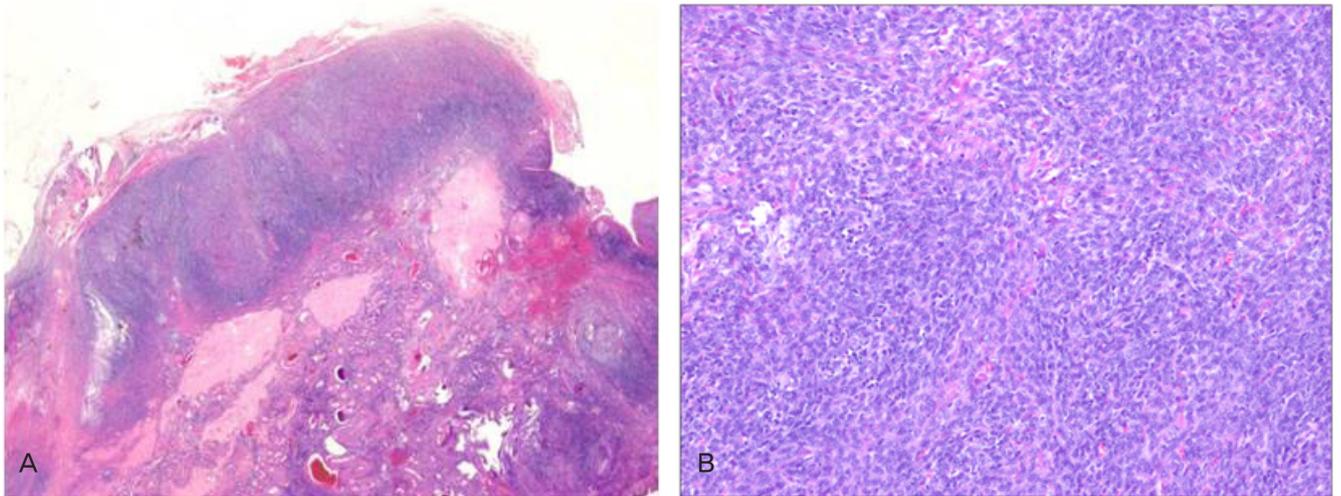


Fig. 3. (A) Left ovary has normal appearance (H&E, $\times 10$). (B) The tumor shows highly cellular diffuse growth pattern (H&E, $\times 100$).

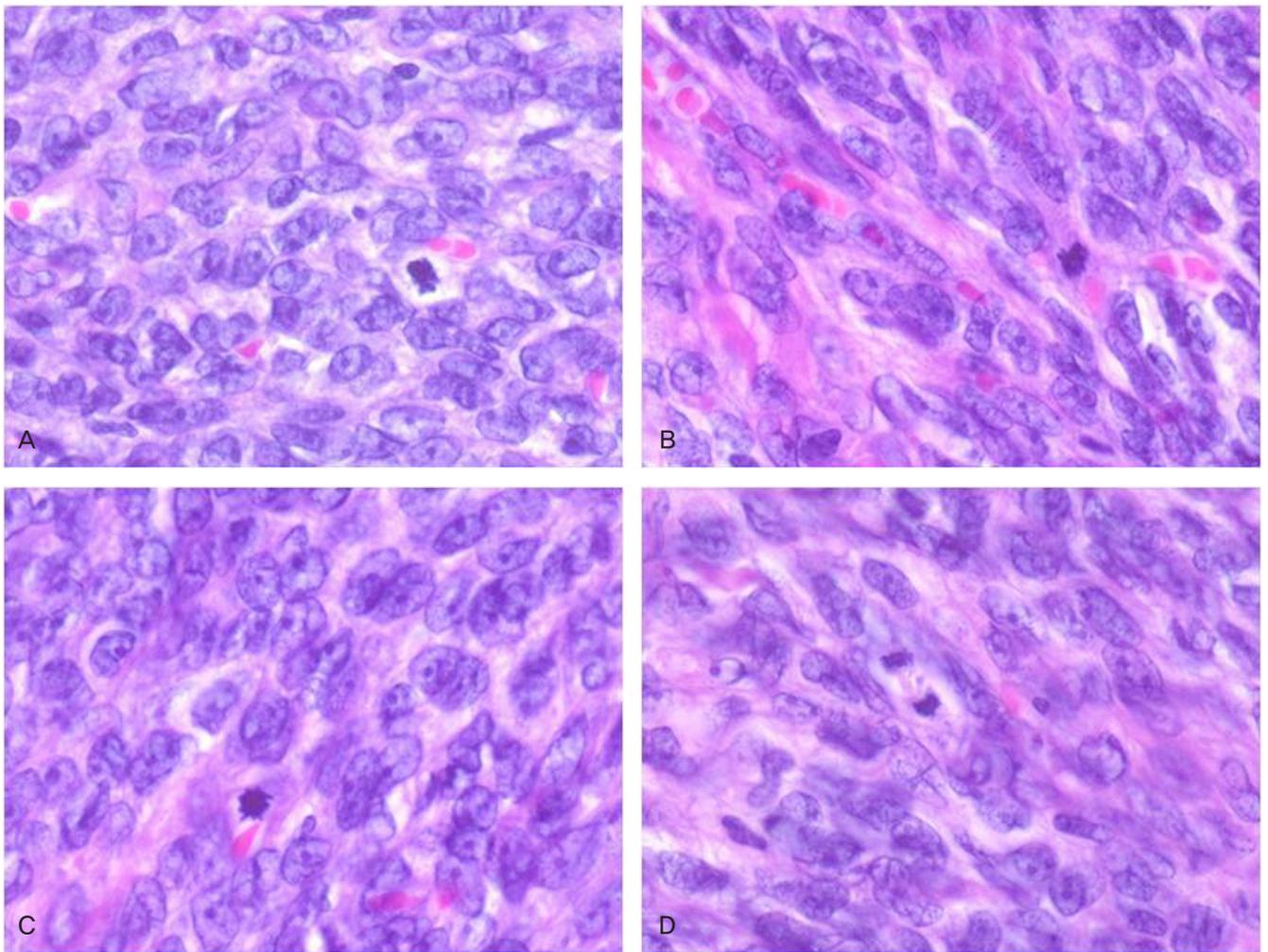


Fig. 4. Mitotic figures are readily identified. The cells have occasional nuclear grooves (H&E, $\times 200$).

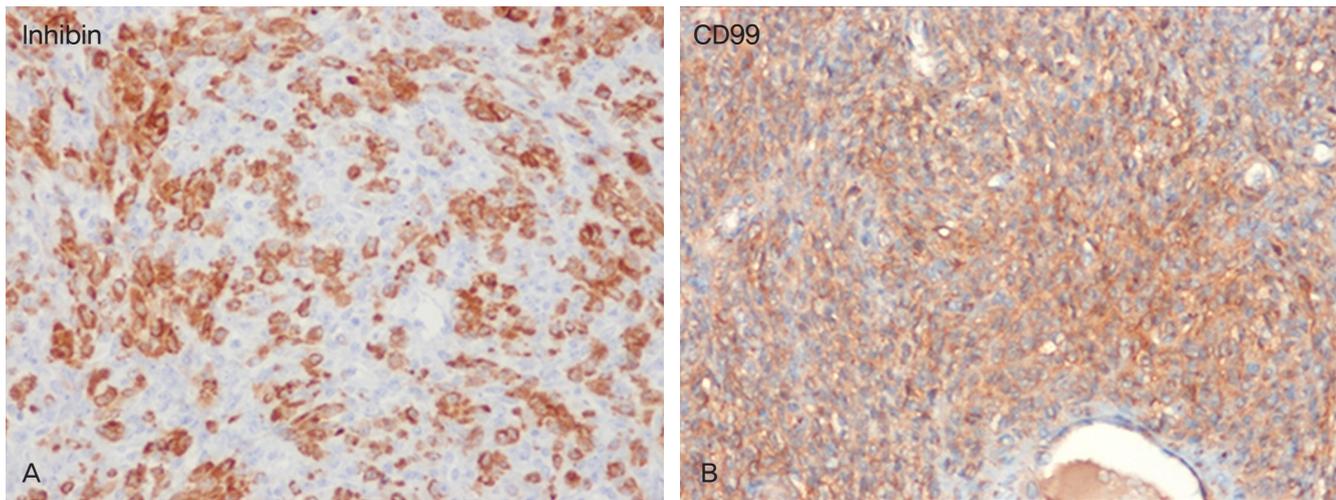


Fig. 5. Immunostains for alpha-inhibin and CD99 shows a diffuse, intensely positive reaction (Immunohistochemistry, $\times 200$).

자궁내막암과 동반되는데, 보통 난소의 과립막 세포종양과 연관된 자궁내막암은 분화도가 좋고 초기에 진단되어 좋은 예후를 보인다[1,3].

과립막 세포종양의 임상적 증상은 비정상 자궁출혈과 복통이 흔하다[1]. 가임기 여성의 경우에는 불규칙한 월경, 월경과다, 월경 사이 출혈, 또는 무월경이 있을 수 있으며, 폐경 여성에서도 약 50%에서 자궁출혈이 나타나지만 전체의 약 3%에서는 다모증, 월경과소, 무월경과 같은 남성화 증상을 보일 수도 있다[4]. 과립막 세포종양은 85%–95%에서 진단 전에 환자 본인이 종괴의 촉지를 인지할 정도로 크게 자라는 경향이 있고, 이러한 큰 종괴의 압박으로 인한 배뇨통, 변비와 같은 증상을 보일 수도 있으며 전체의 약 10% 정도에서는 복수를 동반하는 경우도 있다[4].

합병증으로는 염전에 의한 급성 복통과 같은 증상이나 종양 파열로 인한 혈복강 때문에 복통, 복부 팽만, 저혈압 등의 증상을 보일 수 있다[4].

과립막 세포종양의 CT 소견은 고형 종괴나 낭종의 형태이며, 다양한 정도의 출혈이나 섬유화와 다양성 변화가 있을 수 있고, 상피성 종양과 비교했을 때 낭내로 유두상 투영(papillary projection)이 없고 복막 파종(peritoneal seeding)의 경향이 적으며 난소에 국한되는 경향을 보인다[5,6].

과립막 세포종양의 조직학적 형태는 다양하지만, 육종양 형태는 흔하지 않다. 육종양 변화를 일으킨 과립막 세포종양은 육종으로 잘못 판단할 수 있으며 특히, 난소로부터 멀리 떨어진 부위에서 재발한 예에서는 병리학자가 과거에 난소종양으로 진단된 과거력을 알지 못한 경우, 잘못 판단할 가능성이 더 높아진다[7].

다른 난소종양과 달리 과립막 세포종양은 특징적으로 늦게 재발하는 경향을 보이며 보통 원발 종양과 인접한 하복부나 골반에서 재발된다[4].

과립막 세포종양의 표지자로는 estradiol, inhibin, follicle regulatory protein (FRP), müllerian inhibitory substance (MIS) 등이 있다. Estradiol은 과립막 세포종양 환자에서 높은 수치를 보이지만, 질병의

중증도나 치료의 효과를 확인하기 위한 종양의 활성도의 지표로는 효용이 없다[8]. 일반적으로 inhibin의 농도가 증가하고 종양을 제거한 후에는 농도가 떨어지므로 종양의 재발 지표로 삼을 수 있다. FRP는 일부 과립막 세포종양의 환자에서 높은 수치를 보이지만 현재까지는 그 유용성이 확립되어 있지 않으며 inhibin보다 좀 더 특이적인 MIS는 과립막 세포종양에서 새로운 종양 표지자로 주목을 받고 있다[8].

Inhibin은 난소 바깥에 생긴 육종양 변화를 일으킨 과립막 세포종양에서 양성으로 염색되므로 다른 육종과 육종형 과립막 세포종양과 감별하기 위한 면역화학 표지자로 매우 유용하다[7]. 본 증례에서도 난소와 별개의 부위에 위치한 종양으로 감별 진단을 위해 inhibin 면역화학 염색을 시행했던 결과 양성으로 확인되었다.

과립막 세포종양의 일반적인 수술 치료는 상피성 난소종양과 유사하며 보통 폐경 후 여성에서는 전 자궁절제술 및 양측 난소-난관절제술을 시행하고, 가임기 여성의 경우는 한쪽 난소-난관절제술을 시행한다. 적절한 치료 계획을 위한 수술적 병기 설정을 위하여 망 절제술과 복막, 소장 및 대장의 장막, 대동맥 주위 림프절 및 골반 림프절 등을 생검하고 골반강내 세포진검사를 시행한다. 동반될 수 있는 자궁 질환을 확인하기 위해서는 자궁내막생검이 필요한 경우도 있다[8].

보통 과립막 세포종양은 진단 당시의 병기가 1기인 경우가 약 90%로 대부분을 차지하고 수술 치료만으로도 예후가 좋다고 알려져 있다. 재발 및 불량한 예후의 예측 인자로는 진행된 병기, 유사분열 수(mitotic count)가 많은 경우($> 10/HPF$), 양측성, 초기 진단 당시의 종양의 크기가 큰 경우, 종양의 파열이 있는 경우, 림프절의 침범이 있는 경우, 핵의 비정형(nuclea atypia)이 관찰되는 경우, Call-Exner body가 부재하는 경우 등이 있다[4,8,9].

재발성 과립막 세포종양의 1차적 치료는 수술 치료이며, 수술 후 항암화학요법이나 방사선 치료를 시행한다. 이때, 고위험 환자에서의 항암화학요법은 platinum에 기반을 둔 항암화학요법이 흔하며 약 83% 이상에서 반응이 있다고 알려져 있으나, 장기생존율에 대한 효과는 아

Table 1. Profiles of patients with recurrent granulosa cell tumor of ovary

Patient	Age (yr)	Surgery	Adjuvant treatment	Time to first recurrence
1	36	Right salpingo-oophorectomy	-	6 years
2	53	TAH with BSO, omentectomy	-	9 years
3	34	TAH with BSO	-	12 years
4	35	Left salpingo-oophorectomy	-	6 years
5	25	TAH with BSO	-	6 years
6	70	TAH with BSO, omentectomy, para-aortic and pelvic lymph node dissection, peritoneal cytology	3 cycles of CAP	22 months
7	25	Right salpingo-oophorectomy	-	92 months
8	39	TAH with BSO, pelvic lymph node dissection	2 cycles of VAC, 6 cycles of BEP, 8 cycles of CEC, 6 cycles of TC	27 months
9	67	TAH with BSO	6 cycles of BEP	29 months
10	56	Both salpingo-oophorectomy (status postoperative hysterectomy due to myoma), partial resection of small bowel and anastomosis, partial omentectomy, adhesiolysis	-	9 months

TAH with BSO, total abdominal hysterectomy with both salpingo-oophorectomy; CAP, cyclophosphamide, doxorubicin, cisplatin; VAC, vincristine, actinomycin-D, cyclophosphamide; BEP, bleomycin, etoposide, cisplatin; CEC, cyclophosphamide, epirubicin, carboplatin; TC, paclitaxel, carboplatin.

직 알려져 있지 않다. 방사선 치료는 치료의 효과 여부에 대해 아직 의견이 확립되지 않았다[10,11].

최근 국내 문헌검색 결과, 국내에서 보고된 과립막 세포종양의 증례는 유년형 과립막 세포종양 3건과 성인형 과립막 세포종양 1건이 보고되었다. Chua 등[12]에 의해 보고된 5명의 성인형 과립막 세포종양의 환자의 재발된 예, Yoon 등[13]에 의해 보고된 15명의 성인형 과립막 세포종양 환자 중 2명의 재발된 예, Lee 등[14]에 의해 보고된 성인형 과립막 세포종양 32명의 환자 중 2명의 재발된 예, 그리고 Park 등[15]에 의해 보고된 성인형 과립막 세포종양의 증례를 통하여 국내 재발성 과립막 세포종양의 경과를 살펴보았다(Table 1).

과립막 세포종양은 드물고 늦게 재발하는 경향이 있어 현재까지는 재발성 과립막 세포종양의 치료에 대한 연구가 부족하며 효과가 입증된 수술 후 보조요법이 확립된다면 재발성 종양의 생존율의 증가를 기대할 수도 있으므로 재발성 과립막 세포종양의 수술 후 보조 치료에 대한 데이터와 연구가 앞으로 더 많이 축적되어야 할 것으로 생각한다. 저자들은 육종양 변화를 일으킨 재발성 성인형 과립막 세포종양 1예를 경험하였기에 간략한 문헌고찰과 함께 보고하는 바이다.

References

- Schumer ST, Cannistra SA. Granulosa cell tumor of the ovary. *J Clin Oncol* 2003;21:1180-9.
- Young RH, Dickersin GR, Scully RE. Juvenile granulosa cell tumor of the ovary. A clinicopathological analysis of 125 cases. *Am J Surg Pathol* 1984;8:575-96.
- Fox H, Agrawal K, Langley FA. A clinicopathologic study

of 92 cases of granulosa cell tumor of the ovary with special reference to the factors influencing prognosis. *Cancer* 1975;35:231-41.

- Geetha P, Nair MK. Granulosa cell tumours of the ovary. *Aust N Z J Obstet Gynaecol* 2010;50:216-20.
- Ko SF, Wan YL, Ng SH, Lee TY, Lin JW, Chen WJ, et al. Adult ovarian granulosa cell tumors: spectrum of sonographic and CT findings with pathologic correlation. *AJR Am J Roentgenol* 1999;172:1227-33.
- Pectasides D, Pectasides E, Psyrris A. Granulosa cell tumor of the ovary. *Cancer Treat Rev* 2008;34:1-12.
- Shah VI, Freitas ON, Maxwell P, McCluggage WG. Inhibin is more specific than calretinin as an immunohistochemical marker for differentiating sarcomatoid granulosa cell tumour of the ovary from other spindle cell neoplasms. *J Clin Pathol* 2003;56:221-4.
- Koukourakis GV, Kouloulis VE, Koukourakis MJ, Zacharias GA, Papadimitriou C, Mystakidou K, et al. Granulosa cell tumor of the ovary: tumor review. *Integr Cancer Ther* 2008;7:204-15.
- Nosov V, Silva I, Tavassoli F, Adamyan L, Farias-Eisner R, Schwartz PE. Predictors of recurrence of ovarian granulosa cell tumors. *Int J Gynecol Cancer* 2009;19:628-33.
- Uygun K, Aydinler A, Saip P, Basaran M, Tas F, Kocak Z, et al. Granulosa cell tumor of the ovary: retrospective analysis of 45 cases. *Am J Clin Oncol* 2003;26:517-21.
- Woods DC, Alvarez C, Johnson AL. Cisplatin-mediated sensitivity to TRAIL-induced cell death in human granulosa tumor

- cells. Gynecol Oncol 2008;108:632-40.
12. Chua TC, Iyer NG, Soo KC. Prolonged survival following maximal cytoreductive effort for peritoneal metastases from recurrent granulosa cell tumor of the ovary. J Gynecol Oncol 2011;22:214-7.
 13. Yoon JH, Chang SJ, Chang KH, Ryu HS. Clinicopathologic characteristics of granulosa cell tumor of the ovary. Korean J Gynecol Oncol 2007;18:172-9.
 14. Lee JN, Jung MH, Yoo HJ, Kim DY, Kim JH, Kim YM, et al. A clinical study of ovarian granulosa cell tumor. Korean J Gynecol Oncol Colposc 2004;15:223-30.
 15. Park SG, Shin YS, Son SK, Nam SL, Seo KS, Kim SY. A case of hepatic metastasis in granulosa cell tumor of the ovary. Korean J Gynecol Oncol Colposc 1998;9:325-8.

육종양 변화를 일으킨 재발성 난소과립막 세포종양 1예

영남대학교 의과대학¹산부인과학교실, ²병리학교실

이주옥¹, 이정주¹, 이대형¹, 김미진², 이두진¹

난소의 과립막 세포종양은 성숙의 간질성 세포에서 기원하는 드문 악성 난소종양이고 전체 난소암의 2%~5%를 차지한다. 이 종양은 천천히 자라는 경향을 가지고 있어 늦게 재발되는 특징이 있기 때문에 장기간의 경과 관찰이 필요한 종양이다. 저자들은 12년 전에 오른쪽 난소의 과립막 세포 종양으로 진단되어 전자궁절제술 및 오른쪽 난소-난관절제술 및 왼쪽 난소 빼기절제술을 시행받은 후 난소외 부위에서 육종양 변화를 동반한 재발성 과립막 세포종양으로 진단된 환자를 1예 경험하였기에 문헌고찰과 함께 보고하는 바이다.

중심단어: 과립막 세포종양, 재발성, 육종성 변화