

난소종양으로 수술한 환자의 임상 조직학적 양상 및 수술 전 CA 125의 의미

김창래¹ · 구천회² · 전인상³ · 손동우³ · 이지성²

¹가천대학교 의학전문대학원, 가천대학교 길병원 ²산부인과, ³소아과

The Clinico-Pathologic Features and Significance of Preoperative CA 125 in Patients Who Had an Operation for Ovarian Tumors

Chang Rae Kim¹, Chun Hoe Ku, M.D.², In Sang Jeon, M.D.³, Dong Woo Son, M.D.³, Ji Sung Lee, M.D.²

¹Gachon University School of Medicine; Departments of ²Obstetrics and Gynecology and ³Pediatrics, Gachon University Gil Medical Center, Incheon, Korea

Objectives: The aim of this study is to confirm the clinical and histopathologic findings of ovarian tumors and determine the malignancy before operation. It will attribute to early diagnosis, determining direction of treatment and improving prognosis of malignant ovarian tumor.

Methods: Seven hundred sixty-five patients who had an operation for ovarian tumors in the department of Obstetrics and Gynecology of Gachon University Gil Medical Center from April 2007 to December 2009 were enrolled as subjects. A retrospective analysis of age, parity, menopausal status, preoperative CA 125, histology, ultrasound, and treatment method was done.

Results: 1. Among benign ovarian tumors, endometrial cyst (211 cases, 30.1%) was most common and had the highest preoperative CA 125 (76.07 U/mL). 2. Among borderline ovarian tumors, mucinous type (16 cases, 62.5%) was most common, but preoperative CA 125 was higher in serous type (144.38 U/mL) than mucinous type (82.59 U/mL). 3. Among malignant ovarian tumors, serous adenocarcinoma (14 cases, 29.8%) was most common, and undifferentiated carcinoma had the highest preoperative CA 125 (500.0 U/mL). 4. The preoperative CA 125 showed a tendency to increase in relation to stage in malignant ovarian tumors. 5. Age, preoperative CA 125, menopausal status and ultrasound finding were identified as discriminating factors for malignancy and relative risk of them were 7.19, 7.90, 5.56 and 61.43, respectively.

Conclusion: Using the combination of age, menopausal status, preoperative CA 125 and ultrasound to diagnose ovarian tumors before the operation will be a help to early diagnosis and determining the treatment and improve prognosis. (J Korean Soc Menopause 2013;19:26-35)

Key Words: Benign ovarian tumor, CA-125 antigen, Malignant ovarian tumor

난소는 부인과 영역의 특이한 장기로서 인체의 다른 장기
에 비해 발생하는 종양의 종류가 가장 다양한 것으로 알려
져 있고, 모든 여성은 일생 중에 약 5-7% 정도의 난소종양

이 발생할 수 있는 가능성을 가지고 있다.¹

난소 종양은 그 발생기전에 있어서 다른 종양에 비해서
확실히 규명되어 있지 않으며, 태생학적 복잡성으로 인해

Received: January 30, 2013 Revised: February 20, 2013 Accepted: March 15, 2013

Address for Correspondence: Ji Sung Lee, Department of Obstetrics and Gynecology, Gachon University Gil Medical Center,
1198, Guwol-dong, Namdong-gu, Incheon 405-760, Korea

Tel: +82-32-460-2074, Fax: +82-32-460-3290, E-mail: dongwook@gilhospital.com

Copyright © 2013 by The Korean Society of Menopause

© 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/>).

분류 및 발생빈도에 있어서 다양성이 커 보편타당성 있는 결론을 찾는 데 어려움을 겪어왔다.²

또한 난소의 기능은 호르몬 생산과 난자배출이므로 미혼인 젊은 여성의 경우 치료 방법 및 수술에 신중을 기해야 한다. 수술 전 난소종양의 양성 및 악성 여부 예측이 치료 방향이나 수술 방법 결정 등에 매우 중요하지만 정확히 감별하기 어려운 경우가 많으며, 악성 난소종양은 초기에 증상 및 이학적 소견이 불분명하여 조기 진단이 어렵고 진단 시 70%가 넘는 환자가 3기 이상의 진행된 상태이기 때문에 5년 생존율이 30–40%에 그칠 정도로 예후가 불량한 것으로 알려져 있다.

그동안 수술 기법의 발전, 항암약제의 개발, 면역학 및 분자생물학의 발전에 따라 발생 기전의 이해가 확대되었음에도 불구하고 난소암의 경우 조기 진단율의 증가가 이루어지지 않아 생존율 향상이 미미했다.³ 현재 조기 진단 및 수술 전 악성 난소종양의 예측을 위해 초음파 소견, computed tomography (CT) 소견, 혈청 CA 125 등을 이용하는 방법들이 사용되고 있으나 비교적 높은 위양성율이 지적되어 왔으며,^{4,5} 이에 대한 연구가 지속적으로 필요한 실정이다.

이에 본 연구에서는 가천의대 길병원에서 난소 종양으로 수술한 환자의 임상 조직학적 양상을 관찰하고 수술 전 혈청 CA 125 수치의 의미를 분석함으로써 수술 전 진단과 치료에 도움이 되고자 하였다. 또한 양성과 악성을 수술 전에 파악함으로써 난소암의 조기 발견과 치료 방향 결정 및 예후를 개선시키고자 하였다.

연구대상 및 방법

2007년 4월 1일부터 2009년 12월 31일까지 32개월 간 가천의대 길병원 산부인과에서 난소 종양으로 수술 받은 환자 1284명을 대상으로 의무기록과 수술기록 및 병리보고서를 검토하여 후향적 분석 (retrospective analysis)을 시행하였고, 그 중 분만력 누락 21명, 폐경여부 누락 8명, 수술 전 혈청 CA 125 수치 누락 394명, 초음파 소견 누락 56명, 조직검사 결과가 부적절한 경우 9명, 2차적으로 전이된 난소암이나 다른 악성질환을 동반한 경우 17명, 재발한 난소암 6명, 임산부 8명 등 총 519명이 연구대상에서 제외되었다. 제외된 환자의 대부분은 CA 125나 초음파 등 검사를 받지 않은 환자로, 이들은 대부분 양성일 가능성이 높은 환자로 생각된다. 최종 연구 대상으로 선정된 765명의 연령, 분만력, 폐경여부, 수술 전 혈청 CA 125 수치, 종양의 초음파 소견, 조직학적 소견, International Federation of Gynecology and Obstetrics (FIGO) 분류법에 의한 병기, 치료 방법을 고찰하였다.

수술 전 혈청 CA 125는 화학발광면역 측정법 (chemiluminescence immunoassay)을 이용한 Siemens사의 ADVIA Centaur kit를 사용하였으며, kit에서 제시한 cut-off value는 35 U/mL였다. 초음파 상 고형종괴 (solid), 종괴 벽두께 (wall thickness) 3 mm 이상, 중격 (septum) 두께 3 mm 이상, 유두상 돌출 (papillary projection) 3 mm 이상, 복수를 동반한 경우를 악성 소견으로 하였다.

통계 분석 방법으로는 양성과 악성 난소종양 환자에서

Table 1. The baseline characteristics of 765 patients

	Benign (n=702)	Borderline (n=16)	Malignant (n=47)
Age			
Mean ± SD (range)	40.63 ± 12.04 (12–85)	46.94 ± 17.19 (18–76)	56.09 ± 13.76 (20–83)
Parity			
Mean ± SD	1.23 ± 1.22 (0–8)	1.62 ± 1.78 (0–7)	2.34 ± 1.20 (0–6)
Preoperative CA 125			
Mean ± SD (range)	41.99 ± 67.03 (0.01–500.00)	105.76 ± 141.83 (7.61–422.12)	206.01 ± 187.02 (5.67–550.00)
≥ 35.0 U/mL	207 (29.5%)	8 (50.0%)	38 (80.9%)
< 35.0 U/mL	495 (70.5%)	8 (50.0%)	9 (19.1%)
Menopause			
Premenopause	586 (83.5%)	11 (68.8%)	19 (40.4%)
Postmenopause	116 (16.5%)	5 (31.2%)	28 (59.6%)

CA: cancer antigen

수술 전 CA 125 수치와 연령, 분만력의 평균값 비교에는 t-test를 사용하였으며 CA 125 양성 여부, 연령 (≥ 51 세 vs. < 51 세), 폐경 여부, 초음파 소견의 통계학적 비교는 Chi-square test를 사용하였다. 연령과 수술 전 CA 125의 새로운 cut-off value는 receiver operating characteristic (ROC) curve를 통해 구하였다. 통계 프로그램은 SPSS 18.0 (SPSS Inc., Chicago, IL, USA)과 MedCalc version 12.4.0 (MedCalc Inc., Mariakerke, Belgium)을 이용하였으며, P value < 0.05 인 경우를 통계학적 유의성이 있는 것으로 판단하였다.

결 과

연구 대상 765예 중 양성종양 환자군은 702예 (91.8%), 경계성종양 환자군은 16예 (2.1%), 악성종양 환자군은 47예 (6.1%)였다. 각 환자군의 평균연령은 양성군 40.63세, 경계성군 46.94세, 악성군 56.09세로 통계학적으로 유의한 차이가 있었다 ($P < 0.05$; Table 1). 평균 분만 횟수는 양성군 1.23명, 경계성군 1.62명, 악성군 2.34명으로 악성군에서 증가를 보였다. 수술 전 CA 125의 평균은 양성군 41.99 U/mL, 경계성군 105.76 U/mL, 악성군 206.01 U/mL로 통계적으로 유의

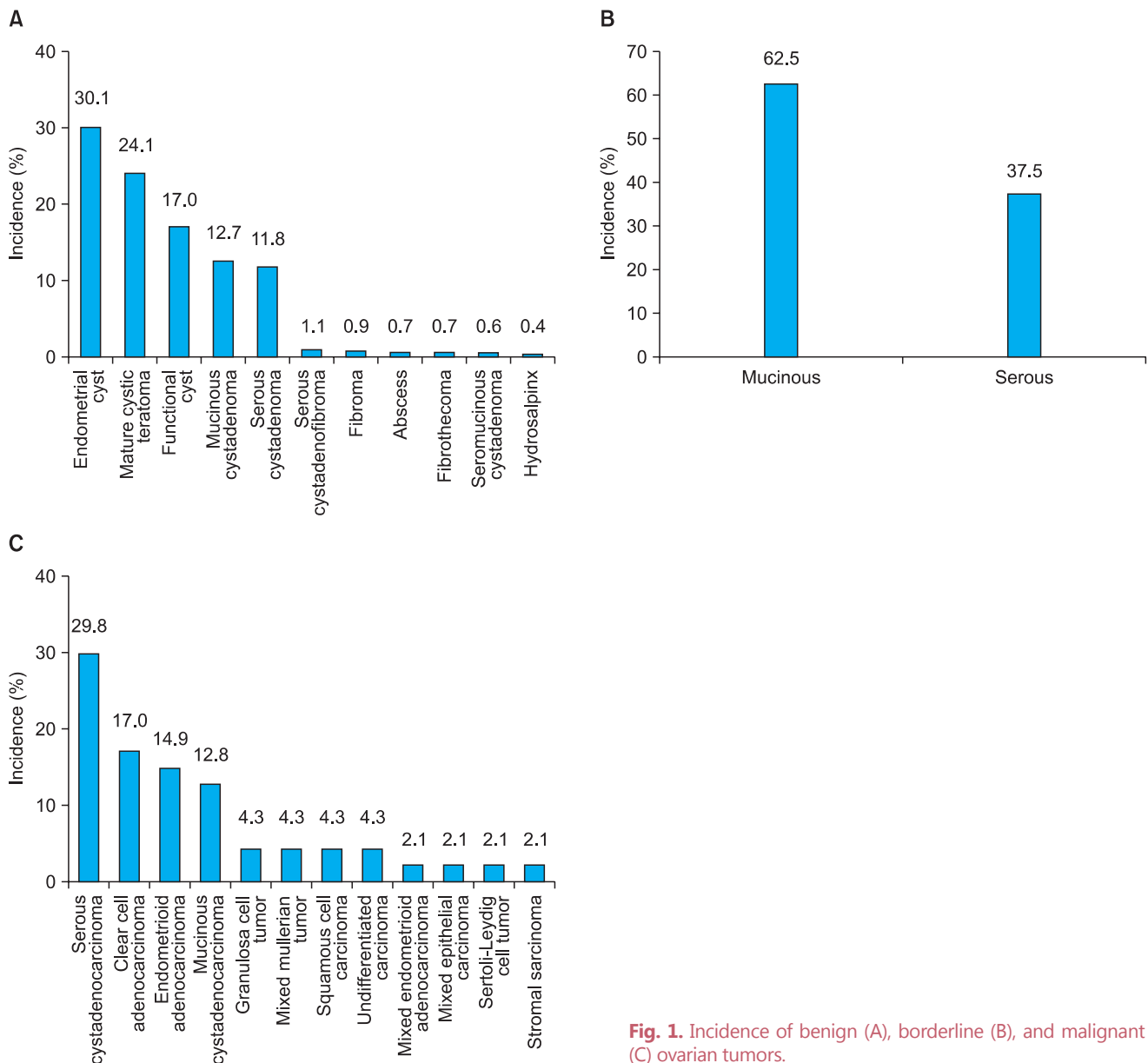


Fig. 1. Incidence of benign (A), borderline (B), and malignant (C) ovarian tumors.

하게 증가하는 양상을 보였다. Kit에서 제시한 cut-off value 인 35 U/mL 이상의 수치를 보인 환자는 양성군 702예 중 207예 (29.5%), 경계성군 16예 중 8예 (50.0%), 악성군 47예 중 38예 (80.9%)로 악성에서 수술 전 CA 125가 35 U/mL 이상인 비율이 높았다. 폐경된 환자는 양성군 702예 중 116예 (16.5%), 경계성군 16예 중 5예 (31.2%), 악성군 47예 중 28예 (59.6%)의 분포를 보여 악성이 비율이 높았다.

양성종양의 유병률은 702예 중 자궁내막낭 (endometrial cyst)가 211예 (30.1%)로 가장 많았고, 성숙 낭성기형 종 (mature cystic teratoma) 169예 (24.1%), 기능성 낭 종 (functional cyst) 119예 (17.0%), 점액낭선종 (mucinous cystadenoma) 89예 (12.7%), 장액낭선종 (serous cystadenoma) 83예 (11.8%) 순이었다 (Fig. 1A). 수술 전 CA 125의 평균은 자궁내막낭에서 76.07 U/mL로 가장 높았고, 섬유낭포막종 (fibrothecoma) 43.37 U/mL, 장액낭선종 42.21 U/mL 순이었다 (Table 2).

경계성종양에서 유병률은 점액성이 16예 중 10예 (62.5%)로 많았으며, 수술 전 CA 125값의 평균은 장액성 144.38 U/mL, 점액성 82.59 U/mL로 장액성에서 현저하게 높았다 (Fig. 1B, Table 3).

악성종양에서 유병률은 총 47예 중 장액낭선암종 (serous

cystadenocarcinoma) 14예 (29.8%), 투명세포선암종 (clear cell adenocarcinoma) 8예 (17.0%), 자궁내막모양선암종 (endometrioid adenocarcinoma) 7예 (14.9%), 점액낭선암종 (mucinous cystadenocarcinoma) 6예 (12.8%) 순으로 나타났으며, 수술 전 CA 125의 평균은 미분화암종 (undifferentiated carcinoma) 500.00 U/mL, 장액낭선암종 371.24 U/mL, 간질육종 (stromal sarcoma) 308.08 U/mL, 투명세포선암종 188.14 U/mL, 자궁내막모양선암종 164.28 U/mL 순이었다 (Fig. 1C, Table 3).

또한 악성종양의 병기 별 분포는 47예 중 제I기 18예 (38.3%), 제II기 4예 (8.5%), 제III기 17예 (36.2%), 제IV기 8예 (17.0%)였고, 수술 전 CA 125의 평균은 각각 제I기에서 III기까지 각각 134.65 U/mL, 210.97 U/mL, 262.29 U/mL로 증가

Table 2. Histologic type and preoperative (CA) 125 of benign ovarian tumors

Benign (n=702)	No. (%)	Preoperative CA 125 (U/mL)
		Mean \pm SD (range)
Endometrial cyst	211 (30.1)	76.07 \pm 91.67 (1.96–470.23)
Mature cystic teratoma	169 (24.1)	23.86 \pm 22.28 (2.59–180.18)
Functional cyst	119 (17.0)	26.72 \pm 36.87 (0.01–309.60)
Mucinous cystadenoma	89 (12.7)	21.07 \pm 23.37 (3.02–177.75)
Serous cystadenoma	83 (11.8)	42.21 \pm 92.44 (4.37–500.00)
Serous cystadenofibroma	8 (1.1)	19.34 \pm 17.98 (4.92–60.54)
Fibroma	6 (0.9)	31.82 \pm 34.11 (1.76–92.01)
Abscess	5 (0.7)	18.90 \pm 15.23 (6.52–45.48)
Fibrothecoma	5 (0.7)	43.37 \pm 25.12 (7.57–76.26)
Seromucinous cystadenoma	4 (0.6)	36.70 \pm 31.46 (5.91–76.10)
Hydrosalpinx	3 (0.4)	11.42 \pm 0.82 (10.53–12.14)

Table 3. Histologic type and preoperative (CA) 125 of borderline and malignant ovarian tumors

	No. (%)	CA 125 (U/mL)
		Mean ± SD (range)
Borderline (n=16)		
Mucinous	10 (62.5)	82.59 ± 126.51 (8.24–422.12)
Serous	6 (37.5)	144.38 ± 169.34 (7.61–380.48)
Malignant (n=47)		
Serous cystadenocarcinoma	14 (29.8)	371.24 ± 172.51 (10.54–550.00)
Clear cell adenocarcinoma	8 (17.0)	188.14 ± 154.83 (8.96–500.00)
Endometrioid adenocarcinoma	7 (14.9)	164.28 ± 114.16 (9.14–296.28)
Mucinous cystadenocarcinoma	6 (12.8)	37.47 ± 20.74 (10.86–59.14)
Granulosa cell tumor	2 (4.3)	7.55 ± 2.65 (7.20–12.69)
Mixed mullerian tumor	2 (4.3)	157.71 ± 14.09 (147.74–167.67)
Squamous cell carcinoma	2 (4.3)	75.33 ± 52.98 (37.86–112.79)
Undifferentiated carcinoma	2 (4.3)	500.00 ± 0.0 (500.00–500.00)
Mixed endometrioid adenocarcinoma	1 (2.1)	58.29 ± 0.0 (58.29–58.29)
Mixed epithelial carcinoma	1 (2.1)	83.74 ± 0.0 (83.74–83.74)
Sertoli-Leydig cell	1 (2.1)	8.19 ± 0.0 (8.19–8.19)
Stromal sarcoma	1 (2.1)	308.08 ± 0.0 (308.08–308.08)

Table 4. Correlation between preoperative cancer antigen (CA) 125 and the International Federation of Gynecology and Obstetrics (FIGO) stage

Stage (n=47)	No. (%)	CA 125 (U/mL)
		Mean \pm SD (range)
Stage I	18 (38.3)	134.65 \pm 155.24 (5.67-500.00)
Stage II	4 (8.5)	210.97 \pm 207.24 (9.14-500.00)
Stage III	17 (36.2)	262.29 \pm 198.25 (9.42-550.00)
Stage IV	8 (17.0)	244.50 \pm 201.48 (10.45-500.00)

CA: cancer antigen, FIGO: The International Federation of Gynecology and Obstetrics

하는 양상을 보였으나 제IV기에서는 244.50 U/mL로 감소하였다 (Table 4).

CA 125의 cut-off value로 35 U/mL이 흔히 사용되고 있으나, 본 연구에서는 ROC curve를 통하여 높은 진단적 유효도를 갖는 CA 125의 cut-off value를 구했으며 이 때 경계성종양은 악성종양에 포함시켰다. 먼저 35 U/mL를 cut-off value로 하였을 때 민감도 73.0%, 특이도 70.5%, 양성예측도 18.2%, 음성예측도 96.7%였으며, 진단적 유효도는 70.7%로 다소 낮은 수치를 보였다. ROC curve를 통하여 얻은 cut-off value는 53.12 U/mL이었고 (Fig. 2A), 이 때 민감도 65.1%, 특이도 80.9%, 양성예측도 23.4%, 음성예측도 96.3%였으며

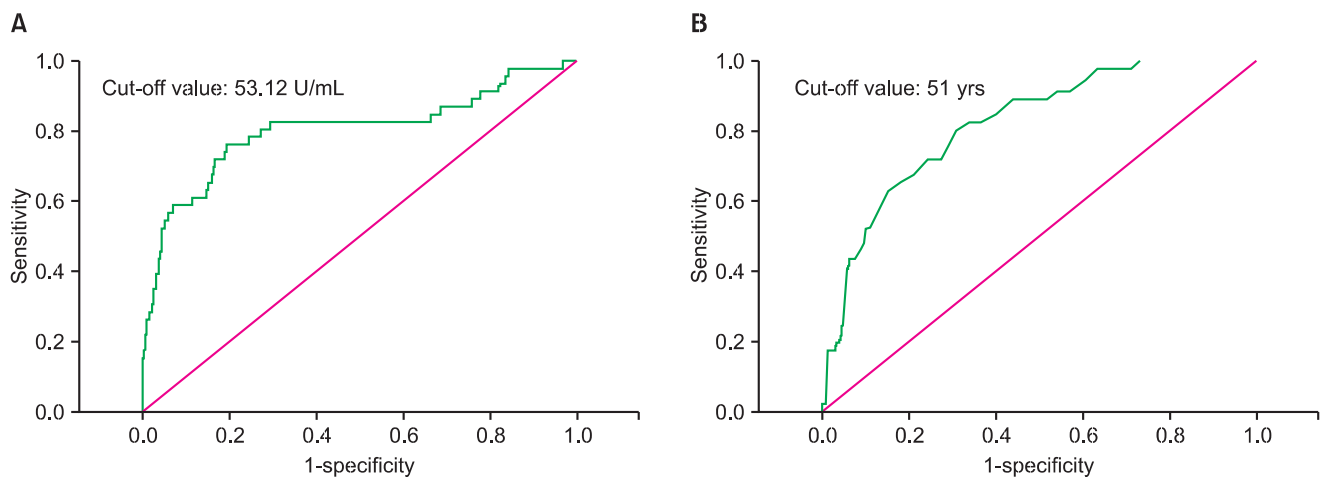


Fig. 2. Receiver operating characteristic (ROC) curve for preoperative cancer antigen (CA) 125 (A) and age (B) in discriminating between benign and malignant ovarian tumors.

Table 5. Discriminating factors between benign and malignant ovarian tumors

Discriminating factors	Benign	Malignant	Relative risk (95% CI)	P value
Age				
≥ 51	104	35	7.19 (4.19-12.32)	< 0.001
< 51	598	28		
Preoperative CA 125				
≥ 51.23 U/mL	134	41	7.90 (4.55-13.71)	< 0.001
< 51.23 U/mL	568	22		
Menopausal status				
Premenopausal	586	30	5.56 (3.26-9.47)	< 0.001
Postmenopausal	116	33		
Ultrasound				
Benign	688	28	61.43 (29.73-126.95)	< 0.001
Malignant	14	35		

진단적 유효도는 79.6%로 상승했다.

양성난소종양과 악성난소종양을 예측할 수 있는 여러 종류의 discriminating factor를 관찰하였으며, 본 조사에서도 경계성종양을 악성종양에 포함시켜 통계학적 유의성을 살펴보았다. ROC curve를 통해 산출한 연령의 cut-off value는 51세였으며 (Fig. 2B), 51세 이상인 경우 7.19의 상대위험도 (relative risk)를 보였다. 또한 양성군과 악성군에서의 수술 전 CA 125, 폐경 여부, 초음파 소견 상 양성 악성 여부는 모두 교차분석에서 유의확률이 0.05보다 작아 통계적으로 유의한 상관관계가 있었으며, CA 125 \geq 51.23 U/mL, 폐경, 초음파 소견상 악성인 경우에서 상대위험도가 각각 7.90, 5.56, 61.43이었다 ($P < 0.05$; Table 5).

난소종양의 치료로는 양성종양은 702예 중 복강경 522예 (74.4%), 개복술 180예 (25.6%)로 복강경이 다수를 차지한 반면 경계성종양은 16예 중 복강경 5예 (31.3%), 개복술 11예 (68.7%)였고, 악성종양은 47예 중 복강경 5예 (10.6%), 개복술 42예 (89.4%)로 개복술이 대부분을 차지했다.

고 찰

난소종양은 인체에 발생하는 종양 중 그 종류가 가장 다양한 것으로 알려져 있으며 발생 기전이 다른 종양에 비해 확실히 알려져 있지 않고 그 다양성과 복잡성으로 인해 임상 및 조직학적 소견에 보고자 간의 의견 차이가 많이 있어 왔다.^{1,2} 또한 수술 전 양성 악성 예측이 힘들어 치료 방향 및 수술 방법의 결정에 어려움이 있었으며 진단이 늦어지는 경우가 많아 예후가 매우 불량한 것으로 되어 있다.

부인과 종양에서 가장 흔히 쓰이는 종양표지 물질인 CA 125는 배아체강상피 (embryonic coelomic epithelium)로부터 유래한 세포에서 발현되는 세포막 항원으로,^{6,7} 상피성 난소암에서 얻은 세포로 생쥐의 비장세포를 감작시킨 후 교잡하여 얻은 단일클론 항체 OC 125와 반응하는 항원결정인자이다.⁸ CA 125는 악성 상피성 난소종양의 80% 이상에서 증가하는 것으로 알려진 이후,⁹ 난소암의 진단과 치료 효과판정 및 재발암의 조기진단 등 임상경과를 추적하는 데 유용한 종양 표지물질로 사용되고 있다. 하지만 악성 난소종양뿐만 아니라 성인의 난관, 자궁내막, 자궁경부 조직 등에도 존재하며, 태아의 물리리안 상피 및 복막, 늑막, 심막의 표층 상피세포와 양막에도 존재하는 것으로 알려져 있다.⁷ 이외에도 자궁내막증, 급성 골반염, 양성 난소질환, 자궁근종 및 자궁선근증, 임신 1기 등에서도 상승할 수 있어 약 20%의 위양성률을 나타내는 것이 문제점으로 지적되어 왔으며,¹⁰ 그 임상적 유

용성을 입증하기 위한 많은 연구와 노력이 지속되고 있다.

이에 난소종양의 임상 조직학적 양상 및 수술 전 CA 125의 의미를 고찰함으로써 난소종양의 수술 전 진단 및 치료방향 결정, 예후 개선에 도움이 되고자 본 연구를 시행하였다.

양성 난소종양에서의 발생률은 자궁내막낭이 30.1%로 가장 많았다는 점이 기존의 연구결과와 차이가 있었으며, 본 연구결과에서 장액낭선종과 장액낭선섬유종 (serous cystadenofibroma)을 합해 보았을 때 성숙낭성기형종, 기능성 낭종, 장액낭선종, 점액낭선종의 순서는 기존 연구들과 일치했으며,^{11~13} 홍의 점액낭선종, 장액낭선종 순서와는 차이를 보였다.¹⁴ 본 연구 결과에서 자궁내막낭의 유병률이 높았던 원인은 현재 수술 지침 상 양성 난소종양이 7-8 cm 이상인 경우 수술하는 경향이나 자궁내막낭은 7-8 cm 미만이라도 증상이 있으면 수술하는 경우가 많고, 최근 늦게 결혼하거나 독신으로 사는 여성이 많아지면서 발생률이 증가했기 때문으로 사료된다. 성숙낭성기형종 역시 초음파 상 고형성으로 보이기 때문에 크기가 작더라도 악성을 배제하기 위해 수술하는 경우가 흔해 유병률이 증가되었을 것으로 사료된다. 수술 전 CA 125의 평균은 자궁내막낭에서 76.07 U/mL로 증가가 현저했고, 섬유낭포막종 43.37 U/mL, 장액낭선종 42.21 U/mL 순이었다. 자궁내막낭에서의 CA 125 증가는 이전의 여러 연구에서 보고되었으며,¹⁵ 그 기전은 명확히 밝혀지지는 않았지만 자궁내막중 조직의 생화학적 체강상피 화생 (coelomic metaplasia)이 정상 자궁내막 조직과 다른 기전으로 일어나 세포막의 CA 125 농도가 증가하거나, 자궁내막중 병변과 관련된 염증에 의해 세포막으로부터 탈락되어 혈류로 유리되는 CA 125의 양이 증가한다고 추정하고 있다.¹⁶

경계성 난소종양은 장액성이 가장 많고 그 다음 점액성이 많은 것으로 알려져 있으나, 한국과 일본 등 동양에서는 반대로 점액성이 더 많은 것으로 보고되고 있으며,^{17~19} 본 연구 결과에서도 점액성이 16예 중 10예 (62.5%)로 많았다. 그러나 수술 전 CA 125의 평균은 장액성 (144.38 U/mL)이 점액성 (82.59 U/mL)에 비해 유의하게 높았다.

악성종양의 발생률은 장액낭선암종 (29.8%), 투명세포선암종 (17.0%), 자궁내막모양선암종 (14.9%), 점액낭선암종 (12.8%) 순으로 상피성 난소종양이 90% 이상을 차지했으며, 기존의 연구들에 비해 투명세포선암종의 발생률이 높은 것이 특징적이었다. 수술 전 CA 125의 평균은 미분화암종 500.00 U/mL, 장액낭선암종 371.24 U/mL, 간질육종 308.08 U/mL 순이었고, 반면 점액낭선암종은 37.47 U/mL로 낮았다.

본 연구 결과에서 조직학적 분류에 따른 CA 125의 평균을 보면 양성군과 경계성군, 악성군 모두 장액성이 점액성에

비해 CA 125값의 상승이 현저했다. 이는 기존의 연구 결과들과 일치하는 것으로, Kabawat 등⁶에 의하면 이는 점액성 종양은 장액성 종양, 자궁내막모양 종양, 투명세포 종양 등의 비점액성 종양과는 그 기원이 달라 OC125에 대한 항원이 결핍되어 있기 때문이라고 한다.

Schilthuis 등²⁰의 연구에서 난소암의 병기별로 측정된 CA 125의 평균은 제I기 88 U/mL, 제II기 126 U/mL, 제III기 372 U/mL, 제IV기 468 U/mL로 증가하는 경향을 보였다. 본 연구에서는 I, II, III기에서는 병기가 진행함에 따라 CA 125 측정값이 증가하는 경향을 보여 Schilthuis 등²⁰의 결과와 유사했으나 IV기에서 CA 125 값의 감소를 보였다. 정운남 외의 결과에서도 또한 제IV기에서 CA 125값의 감소를 보였고, 이는 제IV기에서는 서로 다른 전이장소와 퇴행성변화에 따른 이질성 종양의 출현으로 그 항원의 분비기능이 감소됨에 기인한 것으로 추측된다고 하였다.²¹ 하지만 이는 경향성일 뿐 통계적 유의성은 없었으며 병기에 따른 수술 전 CA 125 수치의 분포를 본 산점도에서도 또한 유의성을 보이지 않았다. 이는 악성종양이 47예로 개수가 다소 부족했던 것으로 생각되며 추후에 더 많은 수를 대상으로 하거나 multicenter study가 이루어진다면 의미 있는 결과를 얻을 수 있을 것으로 사료된다.

처음 CA 125의 임상적 응용을 보고했던 Bast 등⁸은 CA 125의 cut-off value를 35 U/mL와 65 U/mL을 기준으로 했고, Klug 등²², Niloff 등²³도 35 U/mL를 기준으로 하는 등 대부분 35 U/mL와 65 U/mL을 cut-off value로 사용하고 있다. Cut-off value를 35 U/mL로 할 때 Einhorn 등²⁴은 민감도 78%, 특이도 93%, 양성예측도 74%, 음성예측도 95%로 보고했고, Yabushita 등²⁵의 연구에서는 민감도 88.5%, 특이도 78%, 양성예측도 37.7%, 음성예측도 98%였다. 저자의 결과에서는 민감도 73.0%, 특이도 70.5%, 양성예측도 18.2%, 음성예측도 96.7%로 진단적 유효도는 70.7%로 유사한 결과를 보였다.

본 연구에서는 ROC curve를 통해 CA 125의 새로운 cut-off value를 구했고, 그 값은 51.23 U/mL로 35 U/mL와 65 U/mL의 중간 정도의 값을 보였다. 51.23 U/mL을 기준으로 했을 때, 35 U/mL에 비해 민감도는 65.1%로 감소하였으나 특이도 80.9%, 양성예측도 23.4%, 음성예측도 96.3%로 전체적인 진단적 유효도는 79.6%로 증가했으며, 추후 본 병원에서는 이 값을 cut-off value로 사용하는 것이 수술 전 난소종양의 양성 악성 여부를 예측하는 데에 도움이 될 것으로 보인다. 하지만 낮은 민감도 때문에 CA 125 단독으로 사용하기에는 무리가 있으며 다른 이학적 소견이나 초음파 등의 영상소견과 같이 사용함으로써 민감도를 높일 수 있을 것으로 생각된다.

양성종양의 평균연령은 40.63세로 Beck의 41.3세와 비슷한 수치를 보였으며,²⁶ 악성종양의 평균연령은 56.09세로 Davis 등²⁷의 49.9세, Wynder 등²⁸의 52세보다 조금 높았다. 경계성종양의 호발연령은 30-50세로 50-70세인 악성에 비해 더 젊은 것으로 보고되고 있으며,²⁹ 본 연구결과에서도 평균연령 46.94세로 악성에 비해 유의하게 젊었다. 또한 본 연구에서 ROC curve를 통해 구한 양성과 악성 구분에 대한 연령의 cut-off value는 51세였으며, 51세 이상에서 7.19의 상대위험도를 보여 discriminating factor로서의 가치를 확인하였다.

폐경 여부와 난소종양과의 관계 연구에서 악성종양은 대체로 폐경 여성에서 발생률이 높으며,³⁰ 경계성종양은 폐경 전 여성에서 호발 한다고 알려져 있다.²⁹ 본 연구에서도 폐경 후 여성의 비율은 양성 16.5%, 경계성 31.2%, 악성 59.6%로 기존 연구와 유사하게 나타났으며, 폐경 여부는 다른 지표들과 함께 난소종양의 악성여부 예측에 이용될 수 있을 것으로 사료된다.

초음파는 1958년 Donald 등³¹에 의해 처음으로 골반강 내 종양의 진단에 사용된 이래 현재 CA 125와 함께 난소종양의 수술 전 진단에 가장 많이 사용되는 진단방법이다. Park 등³²의 초음파 효용성 연구에서 초음파는 민감도 75.0%, 특이도 90.1%, 양성예측도 73.5%, 음성예측도 90.8%를 보였으며, 한 등³³은 민감도 76.7%, 특이도 93.0%, 양성예측도 71.9%, 음성예측도 94.5%로 보고한 바 있다. 본 연구에서는 민감도 55.6%, 특이도 98.0%로 약간의 차이를 보였으며 민감도가 낮게 나타난 이유는 본 병원에서 초음파검사 시 의사가 아닌 전문 sonographer가 참여하기 때문인 것으로 사료된다. 하지만 교차분석에서 양성군과 악성군의 초음파 소견은 통계학적으로 유의한 차이가 있었고 ($P < 0.001$), 61.43의 상대위험도를 보여 다른 진단방법과 함께 사용했을 때에 높은 진단적 가치를 지닐 것으로 생각되었다.

평균 분만 횟수는 양성종양 1.23명, 경계성종양 1.62명, 악성종양 2.34명으로 증가하였고, 빈도분석 결과 양성종양은 분만경험이 없는 경우 (39.7%), 경계성종양은 분만횟수가 1회와 2회인 경우 (각각 31.3%), 악성종양은 분만횟수가 2회인 경우 (40.4%)가 가장 높은 빈도를 차지하여 기존의 연구와 다르게 나타났다. 일반적으로 분만횟수가 적을수록 다산인 경우보다 위험률이 높다고 알려져 있으며, 이는 무경산부와 불임군에서는 배란주기의 횟수가 증가하고, 배란 시 생기는 난소의 표면 상피세포의 손상과 회복 시 발생하는 돌연변이 때문이라고 한다.^{34,35} 반면 본 연구 결과에서 양성종양의 분만횟수가 적었던 것은 미혼의 젊은 여성이 많이 포함되었기 때문으로 사료된다. 실제로 악성종양 47예 중 10대는

없고 20대가 1예 (2.1%), 30대가 4예 (8.7%)에 그친 반면 양성 종양은 702예 중 10대 13예 (1.9%), 20대 121예 (17.2%), 30대 191예 (27.2%)로 젊은 여성이 많은 비율을 차지하는 것을 볼 수 있었으며 이로 인해 본 연구에서는 기존 연구들과 반대의 결과가 나와 의미가 없는 것으로 판단되었다.

본 연구에서 난소종양의 치료로는 양성의 경우 702예 중 복강경 522예 (74.4%), 개복술 180예 (25.6%)로 복강경이 다수를 차지한 반면, 악성의 경우 47예 중 복강경 5예 (10.6%), 개복술 42예 (89.4%)로 개복술이 대부분을 차지했다. 이는 양성도 복강경, 악성도 개복술로 치료하는 난소종양 수술방법의 일반적 원칙에 부합하였으며, 수술 전 양성도 악성도 예측에 대한 정확성이 높아진다면 난소종양의 일차 수술 방법 결정에 도움이 될 것으로 보인다.

이번 연구는 후향적 연구라는 점에서 그 근본적인 한계점을 갖고 있으며 변수들이 전향적으로 측정된 것이 아니므로 연구가 제한적이었다. 첫째로, CA 125는 월경주기에 영향을 받는 것으로 알려져 있으나 방문 시 그에 대한 조사가 이루어지지 못해 CA 125의 정확한 시기 측정이 이루어지지 못했다. 두번째로, 조사항목에 빠진 경우가 많아 이로 인한 selection bias가 발생했을 가능성이 있다. 수술 전 CA 125 검사를 받지 않은 환자들이 대상에서 제외되었고 이는 양성종양 환자들의 CA 125 수치를 비롯한 임상 조직학적 양상 결과에도 영향을 미쳤을 것으로 생각된다. 세 번째로, 환자들이 난소 종양뿐만 아니라 다른 부인과 질환을 동반하고 있는 경우가 많아 연구 결과에 영향을 미쳤을 가능성이 있다. 하지만 이와 같은 한계점에도 불구하고 많은 수의 환자를 대상으로 진행된 연구라는 점에서 의미 있는 결과로 생각되며, 본 연구에서 규명한 바와 같이 연령, 폐경 여부, 수술 전 CA 125, 초음파를 복합적으로 사용한다면 수술 전 난소 종양의 진단에 도움이 될 것으로 사료된다. 또한 이는 난소암의 조기진단 및 치료방향 결정, 예후 개선에 기여할 것이다.

참고문헌

- Morrow CP, Townsend DE, Di Saio PJ. Synopsis of gynecologic oncology. 2nd ed. New York: Wiley; 1981.
- Kim BS, Lee CC, Sung YM, Hong SY. Clinicopathological studies on ovarian tumors. Korean J Obstet Gynecol 1991; 34: 81-90.
- Wingo PA, Tong T, Bolden S. Cancer statistics, 1995. CA Cancer J Clin 1995; 45: 8-30.
- Chen DX, Schwartz PE, Li XG, Yang Z. Evaluation of CA 125 levels in differentiating malignant from benign tumors in patients with pelvic masses. Obstet Gynecol 1988; 72: 23-7.
- Gadducci A, Capriello P, Bartolini T, Barale E, Cappelli N, Facchini V, et al. The association of ultrasonography and CA-125 test in the preoperative evaluation of ovarian carcinoma. Eur J Gynaecol Oncol 1988; 9: 373-6.
- Kabawat SE, Bast RC, Welch WR, Knapp RC, Colvin RB. Immunopathologic characterization of a monoclonal antibody that recognizes common surface antigens of human ovarian tumors of serous, endometrioid, and clear cell types. Am J Clin Pathol 1983; 79: 98-104.
- Kabawat SE, Bast RC Jr, Bhan AK, Welch WR, Knapp RC, Colvin RB. Tissue distribution of a coelomic-epithelium-related antigen recognized by the monoclonal antibody OC125. Int J Gynecol Pathol 1983; 2: 275-85.
- Bast RC Jr, Feeney M, Lazarus H, Nadler LM, Colvin RB, Knapp RC. Reactivity of a monoclonal antibody with human ovarian carcinoma. J Clin Invest 1981; 68: 1331-7.
- Bast RC Jr, Klug TL, St John E, Jenison E, Niloff JM, Lazarus H, et al. A radioimmunoassay using a monoclonal antibody to monitor the course of epithelial ovarian cancer. N Engl J Med 1983; 309: 883-7.
- Bast RC Jr, Hunter V, Knapp RC. Pros and cons of gynecologic tumor markers. Cancer 1987; 60: 1984-92.
- Lee JG, Song ES, Choi SJ, Chu YC, Hwang SO, Im MW, et al. Clinical and histopathological studies on ovarian tumors. Korean J Obstet Gynecol 2005; 48: 919-28.
- Kim JH, Ma SY, Shin WG, Bae SN, Namkoog SE, Kim SJ. Clinico-pathological survey on ovarian tumors. Korean J Obstet Gynecol 1985; 28: 605-14.
- Kim JZ, Chun SH, Yoon SH, Kim JI, Woo BH, Kang SM. Ovarian tumors, 240 cases. Korean J Obstet Gynecol 1980; 23: 957-66.
- Hong SK, Park MW, Chang BY, Kim YS, Cho JH, Lee YH. Clinico-pathologic studies on ovarian tumors. Korean J Obstet Gynecol 1982; 25: 377-88.
- Niloff JM, Klug TL, Schaetzl E, Zurawski VR Jr, Knapp RC, Bast RC Jr. Elevation of serum CA 125 in carcinomas of the fallopian tube, endometrium, and endocervix. Am J Obstet Gynecol 1984; 148: 1057-8.
- Barbieri RL, Niloff JM, Bast RC Jr, Scaetzl E, Kistner RW, Knapp RC. Elevated serum concentrations of CA-125 in patients with advanced endometriosis. Fertil Steril 1986; 45: 630-4.
- Nakashima N, Nagasaka T, Oiwa N, Nara Y, Fukata S, Fukatsu T, et al. Ovarian epithelial tumors of borderline malignancy in Japan. Gynecol Oncol 1990; 38: 90-8.
- Rice LW, Berkowitz RS, Mark SD, Yavner DL, Lage JM. Epithelial ovarian tumors of borderline malignancy. Gynecol

- Oncol 1990; 39: 195-8.
19. Mok JE, Nam JH. Ovarian tumors of low malignant potential. Korean J Gynecol Oncol Colposc 1993; 4: 97-109.
20. Schilthuis MS, Aalders JG, Bouma J, Kooi H, Fleuren GJ, Willemse PH, et al. Serum CA 125 levels in epithelial ovarian cancer: relation with findings at second-look operations and their role in the detection of tumour recurrence. Br J Obstet Gynaecol 1987; 94: 202-7.
21. Jung WN, Chung KW, Lee TS, Han GT, Song KC, Kim CY, et al. Clinical significance of CA 125 level in patients with ovarian carcinoma. Korean J Obstet Gynecol 1989; 32: 1532-40.
22. Klug TL, Bast RC Jr, Niloff JM, Knapp RC, Zurawski VR Jr. Monoclonal antibody immunoradiometric assay for an antigenic determinant (CA 125) associated with human epithelial ovarian carcinomas. Cancer Res 1984; 44: 1048-53.
23. Niloff JM, Knapp RC, Schaetzel E, Reynolds C, Bast RC Jr. CA 125 antigen levels in obstetric and gynecologic patients. Obstet Gynecol 1984; 64: 703-7.
24. Einhorn N, Bast RC Jr, Knapp RC, Tjernberg B, Zurawski VR Jr. Preoperative evaluation of serum CA 125 levels in patients with primary epithelial ovarian cancer. Obstet Gynecol 1986; 67: 414-6.
25. Yabushita H, Masuda T, Ogawa A, Noguchi M, Ishihara M. Combination assay of CA 125, TPA, IAP, CEA, and ferritin in serum for ovarian cancer. Gynecol Oncol 1988; 29: 66-75.
26. Beck RP, Latour JP. Review of 1019 benign ovarian neoplasms. Obstet Gynecol 1960; 16: 479-82.
27. Davis BA, Latour JP, Philpott NW. Primary carcinoma of the ovary. Surg Gynecol Obstet 1956; 102: 565-73.
28. Wynder EL, Dodo H, Barber HR. Epidemiology of cancer of the ovary. Cancer 1969; 23: 352-70.
29. Trimble CL, Trimble EL. Management of epithelial ovarian tumors of low malignant potential. Gynecol Oncol 1994; 55: S52-61.
30. Novak ER, Woodruff JD, Linthicum JM. Evaluation of the unclassified tumors of the ovarian tumor registry, 1942-1962. Am J Obstet Gynecol 1963; 87: 999-1007.
31. Donald I, Macvicar J, Brown TG. Investigation of abdominal masses by pulsed ultrasound. Lancet 1958; 1: 1188-95.
32. Park KH, Lee SK, Suh BH, Lee JH, Mok JE. The clinical value of the ultrasonography in the diagnosis of the malignant ovarian ca. Korean J Obstet Gynecol 1993; 36: 543-52.
33. Han SW, Park YW, Park TK. The efficacy of ultrasonography in diagnosis of ovarian tumor. Korean J Obstet Gynecol 1985; 28: 1667-74.
34. Joly DJ, Lilienfeld AM, Diamond EL, Bross ID. An epidemiologic study of the relationship of reproductive experience to cancer of the ovary. Am J Epidemiol 1974; 99: 190-209.
35. McGowan L, Parent L, Lednar W, Norris HJ. The woman at risk for developing ovarian cancer. Gynecol Oncol 1979; 7: 325-44.

국문초록

연구목적: 난소종양은 조직학적으로 복잡하고, 수술 전에 양성과 악성의 구별이 어렵다. 이 때문에 난소종양은 조기 진단이 힘들어 예후가 나쁜 것으로 알려져 있다. 본 연구에서는 난소종양의 임상 조직학적 양상을 관찰함으로써 수술 전 진단에 도움이 되고자 하였다. 이를 통해 난소종양의 조기진단과 치료방향 결정 및 예후 개선에 도움이 되고자 한다.

연구재료 및 방법: 가천대 길병원 산부인과에서 2007년 4월부터 2009년 12월까지 난소종양으로 수술 받은 765명의 환자를 대상으로 하였다. 연구 대상의 연령, 분만력, 폐경 여부, 수술 전 CA 125, 조직검사 소견, 초음파 소견, 치료 방법에 대해 후향적 연구를 진행하였다.

결과: 1. 양성 난소종양 중 자궁내막양이 211예 (30.1%)로 가장 많았고, 수술 전 CA 125 또한 가장 높았다 (76.07 U/mL). 2. 경계성 난소종양에서는 점액성이 많았고 (16예, 62.5%), 수술 전 CA 125는 장액성 (144.38 U/mL)이 점액성 (82.59 U/mL)에 비해 높았다. 3. 악성 난소종양에서는 장액낭선암종이 14예 (29.8%)로 가장 많았고, 수술 전 CA 125는 미분화암종에서 가장 높았다 (500.0 U/mL). 4. 악성 난소종양에서 병기에 따라 수술 전 CA 125가 증가하는 경향을 보였다. 5. 연령, 수술 전 CA 125, 폐경 여부, 초음파 소견은 난소 종양의 양성 악성을 구별할 수 있는 인자이며, 각각 7.47 (4.34-12.86), 13.65 (7.66-24.32), 5.76 (3.37-9.85), 63.80 (30.76-132.30)의 상대 위험도를 보였다.

결론: 난소 종양의 수술 전 진단에 환자의 연령, 폐경여부, 수술 전 CA 125, 초음파 소견을 복합적으로 이용한다면 조기진단을 통한 조기치료와 예후 개선에 도움이 될 것으로 사료된다.

중심단어: 양성 난소종양, CA 125, 악성 난소종양