

## 급속한 재발을 보인 난소의 혼합생식세포종 1례

아주대학교 의과대학 산부인과학교실, 해부생리학교실\*

장혜진 · 이정필 · 주희재\* · 안성희 · 장기홍 · 유희석 · 오기석

### A case of Ovarian Mixed Germ cell tumor with rapid relapse

Hye Jin Chang M.D., Jung Pil Lee M.D., Hee Jae Joo M.D.\*, Sung Hee Ahn M.D.,

Ki Hong Chang M.D., Hee Sug Ryu M.D., Ki Suk Oh M.D.

Department of Obstetrics and Gynecology, Department of Pathology\*

Ajou University Medical College, Suwon, Korea

#### 서 론

난소의 악성 생식세포종양은 태아분화 시기에 간세포(stem cell)에서 유래된 원시배세포의 태생기 성분화 과정에서 오류로부터 기원하는 악성종양으로 난소암의 약 4-5% 정도를 차지하는 드문 종양이다.<sup>1</sup> 혼합생식세포종양(mixed germ cell tumor)은 2가지 이상의 생식세포종양으로 구성된 경우를 말하며 대부분 미분화세포종양 및 내배엽종양이다.<sup>2</sup> 항암화학요법이 발달하기 전에는 악성도가 높아 예후가 좋지 않은 것으로 알려졌으나, 최근 항암화학요법의 발달에 의하여 예후가 많이 향상되었다. 1994년 William 등은 BEP(bleomycin, etoposide, cisplatin) 제제에 의한 복합항암화학요법으로 난소의 악성 생식세포종양 환자에서 95%의 관해율을 보고하였으며, 최근에는 보조적 항암요법으로 널리 사용되고 있다.<sup>3</sup>

저자들은 수술 후 항암화학치료 도중 급속한 재발을 보인 1례의 혼합생식세포종양 환자를 경험하였기에 문헌고찰과 함께 보고하는 바이다.

#### 증 례

- 환 자: 한 O 재, 9세.
- 월경력: 초경 없음.

· 과거력: 특이 사항 없음.

· 가족력: 특이 사항 없음.

· 주소 및 현병력: 내원 약 2개월전인 2001년 3월 2일, 내원 전일부터 갑자기 발생한 복통, 발열 및 설사를 주소로 본원 응급실 내원하여 급성장염 진단하에 보존적 치료 후 호전되어 퇴원하였던 환아로, 동년 4월 11일 약 2주전부터 만져지는 하복부 종괴를 주소로 본원 소아과 외래 경유, 난소 종양 의심하에 입원하여 복부 초음파, 복부 전산화 단층 촬영 및 종양 표지 물질(tumor marker) 시행 결과 악성 생식 세포 종양 (malignant germ cell tumor) 의심하에 본과로 전원되었다.

· 이학적 소견: 신장 130cm, 체중 25.2kg 였고, 혈압은 100/80 mmHg, 맥박은 72회/분, 호흡수는 22회/분, 체온은 37.3℃였다. 급성 병색을 보였고 의식은 명료하였다. 복부에는 임신 5개월 크기의 종괴가 촉진되었으며 압통 및 반발통은 없었다. 그 외의 특이 사항은 없었다.

· 검사소견: 혈액검사 상 혈색소 10.5g/dl, 혈구용적비 31.7%, 혈소판 수는 403,000/ul, 백혈구 수는 12,400/ul 이었다. 간 기능검사, 신장 기능검사, 혈청 전해질 검사, 혈액응고 검사, 요 검사, 심전도 검사, 흉부 X선 검사 모두 정상 범위였다.

내원 당시 촬영한 단순 복부 방사선 검사상 복부 중앙에 경계가 불분명한 종괴 음영이 관찰되었고, 복수가 관찰되었다.

종양표지물질은 aFP( $\alpha$ -fetoprotein) >35,000 ng/ml(참고치:0-15.0 ng/ml),  $\beta$ -hCG( $\beta$ -human chorionic gonadotropin) 6.4 mIU/ml(참고치:0-5.0 mIU/ml), CEA(carcinoembryonic antigen) 2.5 ng/ml(참고치:0-5.0 ng/ml), CA-125 237.1 U/ml(참고치:0-35.0 U/ml), Lactate dehydrogenase 684 U/L(참고치:100-180U/L)였다. 염색체 검사상 46XX,9p+로 체질적 다형증이 관찰되었다.

복부 초음파 검사상 임신 5개월 크기의 대부분 고형 성분으로 구성되고 일부 피사 및 출혈 소견을 보이는 난소 종괴가 복강을 채우고 있었고, 복수가 관찰되었다. 복부 전산화 단층 촬영상 두꺼운 벽을 가진 14x12x11cm 크기의 고형성 난소 종양과 복수 및 복막 전이 소견이 관찰되었다. (Fig. 1,2)



Fig. 1. Transabdominal sonography  
The abdomen was filled with ascitic fluid and 5 gestational months size ovarian mass with partial necrosis and hemorrhage inside of it mostly composed of solid portion.

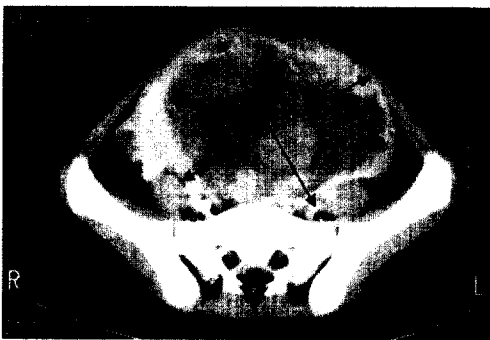


Fig. 2. Abdominal computed tomography  
Computed tomographic finding showed 14x12x11cm sized thick-walled solid ovarian mass.

골 스캔상 뼈에 전이된 소견은 보이지 않았고, 골수 검사상 정상 소견을 보였다.

· **임상 진단 및 치료:** 복식 초음파 검사와 종양 표지 물질 검사 결과 생식 세포 종양 의심되어 병기 결정을 위한 시험적 개복술을 시행하였다.

· **수술 소견:** 전신마취 하에 하복부 정중절개로 개복하였다. 개복하자 500cc 정도의 혈성 복수가 관찰되었고, 복강액 세포진 검사를 실시하였다. 자궁의 크기는 정상이었으며, 우측 부속기에 약 15x10x8cm 크기의 고형 및 낭성 종괴가 관찰되었고, 주위 복막과 대망과의 유착이 심하였다. 우측 부속기 절제술, 유착 박리술과 함께 유착된 대망을 절제하였다.

대망에 다발성 전이된 작은 종괴(크기>2cm)가 관찰되었고, 더글러스와에서도 관찰되어 전기소작을 이용한 조직 파괴를 시행하였다.

좌측 난소 및 장, 간 및 비장은 정상 소견 보였다.

#### · 조직 병리학적 소견

- 육안적 소견: 우측 난소는 14x12x7cm 크기이며 무게는 350gm이었다. 피막은 파열되어 내부의 출혈성 피사 조직이 주변 대망의 지방 조직과 유착되어 있었다. 절단면은 크게 두 부분으로 나뉘어졌는데, 중심부에는 국소적으로 출혈 및 괴사된 조직 및 점액성 물질로 이루어진 낭종이 주로 차지하고, 주변부에는 크림모양의 고형 종양이 차지하고 있었다.

- 현미경적 소견 (Fig. 4)

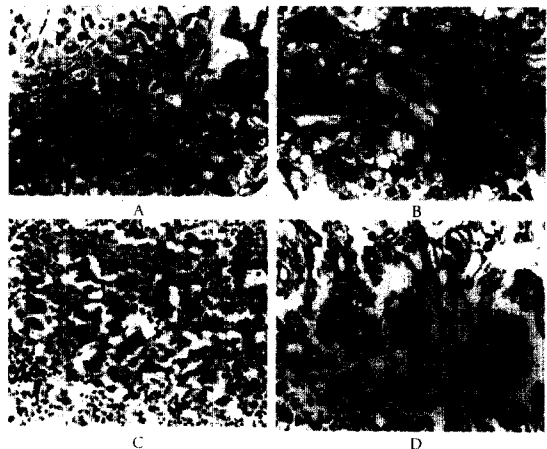


Fig. 4.

- A. Area of embryonal carcinoma showing gland forming germ cells
- B. Area of Endodermal sinus tumor including syncytiotrophoblast
- C. Area of dysgerminoma showing large germ cells separated by lymphocyte rich thin fibrous septa
- D. Area of Endodermal sinus tumor showing Shiller-Duval body and hyaline body(H-E, X200)

우측 난소에서 혼합생식세포 종양이 관찰되었고, 구성 성분은 내배엽종 종양 (endodermal sinus tumor: 75%), 미분화세포종 (dysgerminoma: 20%), 태생암 (embryonal carcinoma & syncytiotrophoblast: 5%) 이었다. 난소의 피막은 파열되어 있었고, 대망과 유착되어 있으나 종양은 종양 주위의 두꺼워진 피막내에 국한되어있었고, 대망 지방조직으로의 전이 소견은 없었다.

·경과: 수술 후 병리조직검사 결과 혼합생식세포종양으로 복수의 세포학적 검사에서는 음성으로 나왔으나, 더글러스외에 종양과 유착되어 있는 2cm 크기 이상의 전이 병변 보여 병기는 IIIc로 진단하였다.

수술 후 9일째부터 병합화학요법 (bleomycin 15mg/m<sup>2</sup>/day x 3days, etoposide 100mg/m<sup>2</sup>/day x 3days, cisplatin 75mg/m<sup>2</sup>/day x 1days, 3주에 1회씩, 총 6회)을 시행하였다. 2차례에 걸친 병합화학요법 시행 후 종양표지물질은 모두 정상화 되었다.(Table 1)

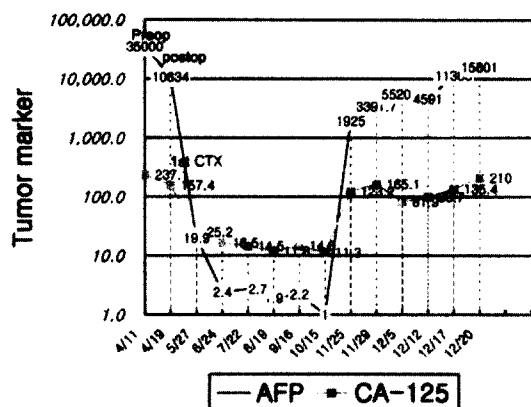


Table 1. The change of tumor markers

6차례의 병합화학요법 후 2001년 10월 15일 시행한 복부 초음파상 재발된 소견 없었고, 종양표지물질도 aFP 2.7 ng/ml, CA-125 14.5 U/ml로 정상화되었다. 2차 추가개복술에 대해 환자의 보호자에게 설명하였으나, 이들이 원하지 않아 시행하지 않았다. 3주 간격으로 외래 추적 관찰하였고, 이후 몇 차례의 종양표지물질 검사상 2001년 10월 15일 AFP 1.0ng/ml, CA-125 11.3 U/ml 였다. 그러나 그로부터 약 1개월 후인 2001년 11월 25일 복통 및 설사를 주소로 본원 응급실 내원하여 시행한 종양표지물질이 aFP 1925.7 ng/ml, CA-125 123.2 U/ml로 증가된 소견 보이고, 신장 기능 검사상 BUN 6.5 mg/dl, 크레아틴 0.4mg/dl, 복부 초음파 검사

상 골반강에 12.5 x 6.1cm크기의 낭성 및 고형성분의 종양 발견되고 좌측 복막에도 5.8cm 종양과 양측 수신증 및 대량의 복수 관찰되었다.(Fig. 3) 컴퓨터 단층 촬영상

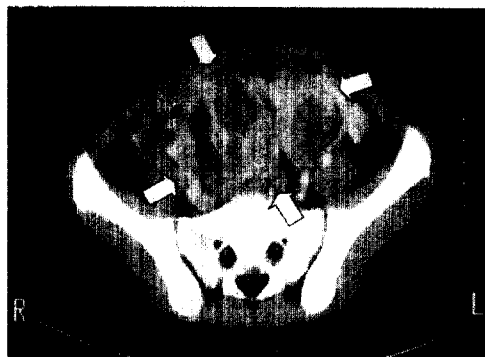


Fig. 3-1. Abdominal CT

Pelvic cavity was mostly filled with 11cm sized cystic solid mass suggesting germ cell tumor recurrence originating from the left ovary, and multiple peritoneal metastasis was noted.

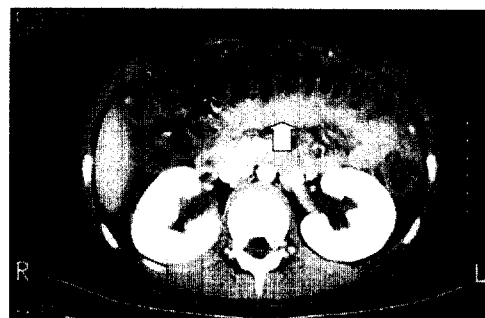


Fig. 3-2. Abdominal CT

Recurrent ovarian cancer, bilateral hydronephrosis, huge amount of ascitic fluid and peritoneal metastatic findings were noted.

11cm 크기의 낭성 및 고형성 종양이 골반강 내를 가득 채우고 있었고, 이는 좌측 난소로부터 재발된 생식세포종으로 생각되었으며, 다발성 복막 전이 소견 관찰되었다.(Fig. 3) 재발된 좌측 난소의 생식세포종으로 판단되어 2차 약제인 taxol, cisplatin으로 병합화학요법 시행하였다. (taxol 175mgxBSAx0.7= 120mg, cisplatin 75mgxBSAx0.7=50mg ; Ccr 79.5 [참고치: 81-138]로 항암약물용량 70%로 감량 투여함.)

2001년 12월 20일 복부팽만과 전신쇠약을 주소로 외래 추적 검사 시행한 결과, BUN 7.2 mg/dl, 크레아틴 0.5mg/dl로 정상 소견이었으나, 종양 표지 물질인 AFP 15801ng/ml, CA-125 210.2 U/ml로 증가되어 2차 2번째 항암화학요법 위해 동년 동월 26일 입원하였고, 입

원당시 시행한 BUN 50.3mg/dl, 크레아틴 4.8mg/dl로 증가되어 있고, 전신상태도 좋지 않아 보존적 치료시행 하였으나, 점차 꺾는 소견 보이고 급성 신부전으로 전해 질 불균형 보이면서 재원13일째 사망하였다.

## 고 찰

난소의 악성 생식세포종양은 태아 분화시기 6주경에 간세포에서 유래된 원시배세포의 태생기 성분화 과정의 오류로부터 기원하는 악성종양으로 난소암의 약 4-5% 정도를 차지하는 드문 종양이다.<sup>4</sup> 악성 생식세포종양의 90% 이상 차지하는 혼합생식세포종양은 2가지 이상의 생식세포종양으로 구성된 경우를 말하며 가장 흔한 형태는 미분화세포종을 함유한 혼합생식세포종으로 약 80%를 차지하고 내배엽종 종양의 혼합생식세포종은 70%, 미성숙 기형종은 53% 등이다. 그 중 내배엽종 종양과 미분화세포종의 혼합 형태가 가장 많다.<sup>5</sup>

난소의 생식세포종양 환자의 주증상으로는 복부팽창, 빠르게 커지는 하복부 종괴, 복부동통, 배뇨 곤란이고, 약 30%의 환자에 있어서는 복수가, 약 10%의 환자에 있어서 염전, 감염, 난소 종양의 파열로 인한 복막염이 첫번째 증상으로 나타날 수 있다. 때론 태생암의 경우 종양으로부터 분비되는 호르몬-에스트로겐의 영향으로 성조숙증-유선의 발달 및 월경불순, 질출혈이 나타날 수 있다.<sup>6</sup> 본 증례에서는 복부 종괴가 첫 증상이었다.

진단은 임상양상과 환자의 연령으로 주로 이루어진다. 보조 진단방법으로 종양표지물질 검사가 있는데,  $\alpha$ -fetoprotein은 태생암과 내배엽종양에서 양성으로 나타나고, human chorionic gonadotropin은 태생암과 음모암에서 양성을 보인다. 젊은 여성에서는 혈청 human chorionic gonadotropin 와  $\alpha$ -fetoprotein, 간기능 검사 등이 필요하며, 폐나 종격동으로 전이될 수 있어 흉부 방사선 촬영이 중요하다. 모든 초경 이전의 환자에서 이 형성 생식선으로부터 생식세포종양이 발생할 가능성이 있기 때문에 수술 전에 반드시 염색체 검사가 필요하다.

혼합생식세포종양의 치료는 수술요법, 방사선요법, 병합화학요법 등이 있다. 항암화학요법이 발달하기 전에는 악성도가 높아 예후가 좋지 않은 것으로 알려졌으나 최근 항암화학요법의 발달에 의하여 예후가 많이 향상되었다.

혼합생식세포종양은 대개 조직학적 분화도가 낮아 복합 항암화학 요법을 받고 주로 VBP, BEP 제제의 항암화학 요법이 많이 사용되고 있다.<sup>7</sup> Krishnansu 등은 56명의 난소 생식세포종양에 있어서 적절한 수술 및 병합항암화학요법으로 5년 생존률을 약 93%으로 보고하고 있다.<sup>8</sup> 난소의 생식세포종양은 주로 젊은 나이에 발생하는데, Platinum을 이용한 항암화학요법이 발달함에 따라 최근의 치료추세는 대부분 보존적 수술(일측 난소난관절제술)이후에 항암치료에도 불구하고 그들의 가임력, 정상 생리 및 치료 후의 생식능력의 유지가 가능해졌고, 단기간의 항암치료로 alkylating agents의 지속적인 노출을 막아 항암치료 후의 불임, 조기 난소 부전으로 인한 심혈관계 합병증 및 골다공증의 위험 증가를 예방하는데 초점이 맞춰져 있다. 보존적 수술요법을 시행할 수 있는 근거는 대부분 생식세포종양이 젊은 여성과 사춘기전에 발생하고, 미분화세포종을 제외하고 90% 이상이 일측성으로 발생하며, 자궁과 반대쪽 난소에서 재발할 가능성이 드물고, 병합화학요법이 효과적이기 때문이다.<sup>2</sup> 또한 미분화세포종을 제외한 대부분의 생식세포 종양은 양측성으로 발생하는 가능성이 적기 때문에 반대쪽 난소의 제거나 췌기생검은 권장되지 않는다.<sup>9</sup>

최근에 들어 병합화학요법의 발달로 난소의 생식세포종양 환자의 생존율이 크게 향상되었고, 특히 생식력을 유지해야 하는 젊은 여성에서 발생하는 생식세포종양에서는 그 중요성이 인정되고 있다. 병합요법으로는 VAC(vincristine, actinomycin-D, cyclophosphamide)와 VBP(cisplatin, vincristine, bleomycin)요법이 많이 사용되어져 왔고, 최근에는 BEP(bleomycin, etoposide, cisplatin) 제제가 개발되어 생존율의 향상을 가져왔다.

Gershenson 등 (1990)은 1기에서 3기, 혹은 재발한 난소의 생식세포종양 환자 26명에서 VAC요법으로 약 96%의 관해율을 보고하였고, Giuseppe 등 (1992)은 24명의 생식세포종양 환자에서 VBP요법으로 84%의 관해율을 관찰하였다.<sup>10</sup>

치료반응을 알아보는데 사용되는 암표지자로는  $\alpha$ -fetoprotein, human chorionic gonadotropin, 및 CA-125등이 이용되고 있으며 이들이 항암화학요법 중 정상 소견을 보여도 이는 특정한 구성 요소만이 치료되었을 가

능성이 있어 항암화학요법 이후에 2차 추기개복술이 권장된다. 혼합생식세포종양의 예후는 병기, 구성 성분의 종류, 비율 및 종양의 크기에 따라 좌우된다.<sup>2</sup> 병기가 Ia이고, 종양의 크기가 10cm 이하이면 생존율은 100%이다. 또한 종양의 구성 성분이 내배엽동종양 또는 옴모암 또는 분화도가 3인 미성숙 기형종의 요소가 1/3 이하이면 예후는 양호하지만 그 이상인 경우에는 예후가 나쁜 것으로 되어있다.<sup>11</sup>

본 증례의 경우도 내배엽동종양이 혼합생식세포종의 80%로 대부분을 차지하고 있어 빠른 속도로 자라고 복강내 전이가 잘되어 그 예후가 좋지 않았다고 생각이 되고, 보존적 수술(일측 난관난소 절제술)이후 BEP병합 항암화학요법을 시행하였음에도 불구하고, 치료 도중에는 종양표식자들이 정상 수치를 보이다가 항암화학요법이 끝난 이후 급속히 증가하고, 복부팽창 등이 나타나 급속히 재발되는 소견 보여 BEP 항암화학요법에 일부 생식세포군만이 반응하고, 항암치료에 저항했던 군에서 치료 이후에 급속히 재발하는 양상을 보였다고 생각된다.

본 예의 치료 경험을 통해 저자들은 화학요법에 치료 반응이 좋은 난소암일지라도 치료전 급속한 증상 발현을 보이고, 조직학적 검사상 예후가 나쁜 세포 구성을 보인 환자에서 적절한 종양 제거술 후 병합화학요법을 시행함에도 급속한 재발을 보일 수 있고, 예후에 미치는 영향으로 높은 악성도를 가진 세포구성비율 및 진단 당시 병기 및 종양의 크기가 중요함을 알 수 있었다.

## 참고문헌

1. Berek JS, Hacker NF, Ovarian and fallopian Tubes, In: Haskell CM, ed. Cancer Treatment, 4th ed. Philadelphia Saunders, 1995.
2. 방금화, 박성민, 송경은, 송은섭, 6종류의 생식세포와 육종성 변화를 보인 혼합 생식세포종양1예, 대한산부회지 1999 ; 42 ; 203-7.
3. Williams S, Blessing JA, Liao SY, Harrison B, Hanjani P. Adjuvant therapy of ovarian germ cell tumors with cisplatin, etoposide, and bleomycin: A trial of the Gynecologic Oncology Group, J Clin Oncology 1994; 12: 701-6.
4. Paul .LM., Nazar AN., Roger A, Lurain JR, Treatment of Nondysgerminomatous Ovarian Germ Cell Tumors ; An Analysis of 69 cases. Cancer 1999; 85: 2232-44.
5. Krishnansu TE. Fabio CA. Philip JD. Malignant germ cell tumors of the ovary. Obstetric Gynecology 2000 ; 95 : 128-33.
6. 서남원,이천준,김도형,안은모, 난소의 악성 생식세포종양 31예의 임상 병리학적 고찰, 대한 산부회지 2000; 43: 51-7.
7. S.K Tay. L.K. Tan, Experience of a 2 day BEP regimen in postsurgical adjuvant chemotherapy of ovarian germ cell tumors. International journal of Gynecologic cancer, 2000; 10: 13-8.
8. Krishnansu T. M.D., Fabio C. M.D., Philip JD. M.D., Malignant Germ Cell Tumors of the Ovary. 2000; 95: 128.
9. 김기돈, 이정환,민경택,문영진, 20세 미만 여성에서의 난소암에 대한 임상적 고찰, 대한산부회지 1999;42:367-8.
10. Giuseppe M.D. et al., Nondysgerminomatous Tumors of the Ovary Treated with Cisplatin, Vinblastine, and Bleomycin: Long-Term Results, Gynecologic Oncology, 1992; 47: 239-46.
11. Gerardo Zanetta, Cristina Bonazzi, Survival and Reproductive Function after Treatment of Malignant germ cell ovarian tumors, 2001; 19: 1015-8.

## ■ 국문 조록 ■

난소의 악성 생식세포종양은 젊은 나이에 발생하는 드문 종양으로, 최근 항암화학치료가 발달하면서 그 예후가 많이 향상되었고, BEP 제제를 사용한 항암화학요법이 많이 사용되고 있다. 저자들은 혼합생식세포종양을 가진 9세의 여환에서 BEP 제제로 치료도중 급속한 재발을 보인 증례를 경험하였다. 내배엽동종양이 혼합생식세포의 80%로 대부분을 차지하고 있었고, 보존적 수술(일측 난관난소 절제술)이후 BEP병합 항암화학요법을 시행하였음에도 불구하고, 치료 도중에는 종양표식자들이 정상 수치를 보이다가 항암화학요법이 끝난 이후 급속히 증가하고, 복부팽창 등이 나타나 급속히 재발되는 소견 보였다. 치료전 급속한 증상 발현을 보이고, 조직학적 검사상 예후가 나쁜 세포구성을 보인 환자에서 적절한 종양제거술 후 병합화학요법을 시행함에도 급속한 재발을 보일 수 있고, 예후에 미치는 영향으로 높은 악성도를 가진 세포구성 비율, 크기 및 진단당시 병기가 중요함을 알 수 있었다.

**중심단어:** Mixed Germ cell tumor