

포상기태 환자에서 악성 임신성  
융모종양으로의 전환에 관여하는  
임상 및 생물학적 인자들의 역할

연세대학교 대학원

의과학사업단

노    중    환

포상기태 환자에서 악성 임신성  
융모종양으로의 전환에 관여하는  
임상 및 생물학적 인자들의 역할

지도 김 영 태 조교수

이 논문을 석사 학위논문으로 제출함

2000년 6월 일

연세대학교 대학원

의과학사업단

노 중 환

노종환의 석사 학위논문을 인준함

심사위원 김영희 인

심사위원 김재욱 인

심사위원 조종재 인

연세대학교 대학원

2000년 6월 일

## 감사의 글

본 논문이 완성되기까지 처음부터 끝까지 지도와 정성으로 이끌어 주신 김영태 교수님께 진심으로 감사드리며, 논문 준비에 끊임없는 지도 편달을 아끼지 않으신 김재욱 교수님, 조동제 교수님과 산부인과학 교실의 여러 선생님들께 감사를 드립니다.

오늘이 있기까지 늘 격려와 사랑을 주신 어머니와 장인, 장모님, 그리고 항상 곁에서 힘이 되어 준 사랑하는 아내 배경진, 아들 재훈에게도 깊은 감사를 드립니다.

저 자 씀

# 차 례

그림 및 표 차례 .....	iii
국문요약 .....	1
I. 서 론 .....	2
II. 재료 및 방법 .....	6
1. 연구 대상 .....	6
2. 연구 방법 .....	7
가. 병력일지 검색 .....	7
나. DNA flow cytometry .....	7
3. 통계 .....	8
III. 결 과 .....	9
1. 임상 소견 .....	9
2. 포상기태 환자에서 악성 임신성 용모종양으로의 진행에 관여하는 임상학적 인자 .....	9
가. 환자의 연령 .....	9
나. 산과력 .....	10
다. 난소 난포낭종 존재 유무 .....	11
라. 임신주수와 자궁 크기의 차이 .....	11
3. 포상기태 환자에서 악성 임신성 용모종양으로의 진행에 관여하는 생물학적 인자 .....	11
가. 포상기태 제거전 혈중 $\beta$ -hCG값 .....	11
나. 포상기태 제거전 혈중 $\beta$ -hCG값과 제거후 혈중 $\beta$ -hCG값의 차이 .....	12
다. DNA ploidy .....	13
라. S-phase fraction .....	13

IV. 고찰 .....	15
V. 결론 .....	19
참고문헌 .....	20
영문요약 .....	24

# 그림 및 표 차례

## 그림 차례

Figure 1. A diploid DNA histogram .....	14
Figure 2. A triploid DNA histogram .....	14
Figure 3. A tetraploid DNA histogram .....	14

## 표 차례

Table 1. Pathologic diagnosis of patients .....	6
Table 2. Clinical characteristics of patients .....	10
Table 3. Clinical parameters for the prediction of malignant gestational trophoblastic tumor in patients with hydatidiform mole .....	11
Table 4. Serum $\beta$ -hCG profile for the prediction of malignant gestational trophoblastic tumor in patients with hydatidiform mole .....	12
Table 5. DNA analysis for the prediction of malignant gestational trophoblastic tumor in patients with hydatidiform mole .....	13

## 국문 요약

### 포상기태 환자에서 악성 임신성 용모종양으로의 전환에 관여하는 임상 및 생물학적 인자들의 역할

임신성 용모질환 환자에서 악성 임신성 용모종양으로의 진행에 관여하는 임상병리학적 및 생물학적 인자에 대한 조사를 통해 예후인자를 재평가하고 악성 임신성 용모종양에 대한 예측 체계 향상을 위해서 본 연구를 시도하였다.

1995년 3월부터 2000년 2월까지 연세대학교 의과대학 산부인과에 입원하여 임신성 용모질환으로 진단받고 병리 조직학적으로 확진된 41명의 환자를 대상으로 악성 임신성 용모종양으로 이행된 환자 군과 자연경과된 대조 군을 선정하여 양 군간에 환자의 연령, 산과력, 난소 난포낭종 존재 유무, 임신주수와 자궁 크기의 차이, 혈중  $\beta$ -hCG값, DNA ploidy, S-phase fraction을 조사하였다.

환자의 나이는 임상적인 예후인자를 고려하여 40세를 기준으로 분류하여 자연경과된 환자 군중 40세 이상의 환자 수는 4명(15.4%), 악성 임신성 용모종양으로 이행된 환자 군에서는 7명(46.7%)으로 악성 임신성 용모 종양으로 이행된 환자 군에서 빈도가 높은 것으로 나타났다. 산과력, 난소 난포낭종 존재 유무, 임신주수와 자궁 크기의 차이, 혈중  $\beta$ -hCG값, DNA ploidy, S-phase fraction에서는 자연경과된 환자 군과 악성 임신성 용모종양으로 이행된 환자 군인 양 군간에 유의한 차이가 없었다.

결론적으로 40세 이상의 여성에서 악성 임신성 용모종양으로의 이행율이 통계적으로 유의하게 높게 나타났으며 고령의 포상기태 환자에 대해서는 좀 더 적극적인 치료 방침이 요구될 것으로 사료된다.

---

핵심되는말 : 포상기태 환자, 악성 임신성 용모종양, 임상 및 생물학적 인자



# 포상기태 환자에서 악성 임신성 용모종양으로의 전환에 관여하는 임상 및 생물학적 인자들의 역할

<지도 김 영 태 조교수>

연세대학교 대학원 의과학사업단

노 종 환

## I. 서 론

임신성 용모성 질환(gestational trophoblastic disease)은 B.C. 400여년 전 히포크라테스가 기술하였을 정도로 역사적으로 유래가 깊은 질환이며,<sup>1</sup> 역학적으로 미국이나 유럽 지역보다 아시아와 라틴 아메리카에서 상대적으로 높은 발생 빈도를 보이고 있다.<sup>2,3</sup> 우리 나라의 경우 500분만중 1예로 인접 국가인 일본과 유사한 결과를 보이며 환자 관리에 중요성이 강조되고 있다.<sup>4</sup>

임신성 용모성 질환은 태반의 영양배엽세포의 비정상적인 증식으로 인해 발생하는 질환 군으로 조직학적으로 포상기태, 침윤성 기태, 태반부착부 용모성 종양 그리고 용모상피암으로 구분되고 있으나 다른 종양에서와는 달리, 조직학적 분류가 임상적 예후 및 경과에 있어 불일치를 보이는 경우가 많기 때문에 조직 병리학적 분류 방법과 함께 양성 임신성 용모질환과 악성 임신성 용모종양으로 구분하는 임상적인 분류 방법이 제시되었는데 이는  $\beta$ -hCG의 방사면역학적 측정 방법과 효과적인 항암화학요법을 통해 가능하게 되었다. 임신성 용모질환 환자 중 약 80%에서는 포상기태 제거 후

완치를 보이는 것으로 보고되었으나 나머지는 침윤성 기태(15%)와 용모상 피암(5%)으로 진행되어 적극적인 치료를 위해 항암제 사용이 반드시 필요한 악성 임신성 용모종양환자가 되는 것으로 알려져있다.<sup>2,5</sup>

최근 우리 나라에서 임신성 용모질환은 사회경제적 수준 향상과 진단, 치료법의 발전으로 악성으로의 발생 빈도가 감소 추세이나 아직까지 500분 만중 1예의 임신성 용모질환 발생 빈도를 보이고 있다.<sup>4</sup> 악성 임신성 용모종양으로 진행된 경우 항암화학요법, 수술 및 방사선 요법 등의 다원 복합 치료에도 불구하고 10%의 예에서 치료에 실패하게 되는 불량한 예후를 보인다.<sup>6</sup> 과거부터 임신성 용모질환의 예후를 증진시키기 위한 연구가 계속 되어 임신성 용모질환으로 진단된 뒤 위험 인자들에 의한 예후 점수제를 도입하여 치료제의 선택 및 예후 측정에 도움을 받았으나,<sup>7,8</sup> 악성 임신성 용모종양에 속하는 환자들은 항암제의 교체 투여에도 불구하고 약제 내성으로 불량한 예후를 보이고 있다.<sup>3,6,9,10</sup>

일단 악성 임신성 용모종양으로 진행되면 항암치료 후에도 약제에 대한 저항성의 발현, 전이 부위에서의 합병증 등으로 인해 불량한 예후를 보일 수 있으므로 악성 임신성 용모종양의 발생 기전 및 진행 여부를 미리 선별 예측할 수 있는 지표를 규명하는 것이 매우 중요하다. 임신성 용모질환의 치료 방법으로는 흡입소파술, 자궁 절제술 등의 수술요법 후에 추적 관리를 하는 것이 일반적이는데,  $\beta$ -hCG의 방사면역학적 측정 방법의 실시로 정확한 진단, 추적 검사, 경과판단이 가능해져서, 치료가 만족스럽지 못한 경우 화학요법을 사용하는 예가 많이 보고되고 있다.

임신성 용모질환의 진단과 치료에 필수적으로 이용되는 hCG는 임신중 태반이나 용모질환의 영양아 세포에서 분비되는데  $\alpha$ -subunit와  $\beta$ -subunit가 비공유적으로 결합되어 있는 분자량 45kD의 당단백 호르몬이다.  $\alpha$ -subunit는 92개의 아미노산으로 구성되어 있는데 그 구조가 인간의

다른 당단백 호르몬인 LH, FSH 및 TSH와 거의 동일하나  $\beta$ -subunit는 고유의 145개의 아미노산으로 구성되어 있으며 2개의 N-linked 감당류와 4개의 O-linked 감당류를 갖고 그 특유의 생물학적, 면역학적 특징을 나타낸다.<sup>11</sup> 이들 두 subunit는 각각 따로 생성되어 그 일부는 결합하여 hCG를 합성하고 일부는 유리형으로도 존재하는데 이들의 합성기전이나 생물학적 역할에 대하여는 아직 완전히 밝혀져 있지는 않은 상태이다.<sup>12</sup>

임신성 용모질환 환자는 자궁내 포상기태 조직의 제거 후에도 일정 기간 동안 악성 임신성 용모종양으로의 진행 여부를 확인해야 한다. 따라서 혈청내  $\beta$ -hCG값의 변화를 추적만 하는 경우와 악성화 과정을 사전에 예방하기 위해 항암제 요법을 실시하는 경우가 있다. 추적 검사만 하는 경우는 병의 악성화 과정을 일정 기간 방치하게 되며, 예방적 항암제 사용시에는 환자의 80%가 불필요한 항암제를 사용함에 따라 경제적 부담과 약물 부작용에 시달리게 된다. 따라서 항암제 치료의 남용을 줄이고 단순히 관찰만 하는 기간을 단축하기 위해서 악성화 과정과 밀접한 관련이 있다고 생각되는 임상병리학적 및 생물학적 위험 인자를 찾는 연구가 진행되어 왔다.<sup>13,14</sup>

$\beta$ -hCG이라는 확실한 종양 표지 물질과 초음파의 보편화로 임신성 용모질환의 조기 진단이 용이해졌으나, 악성화 여부를 예측하는데는 아직도 그 정확성에 의문이 제기되고 있으며, 악성화 인자로 환자의 연령, 기왕임신력, 임신 기간, 혈액형, 재발성 여부, 병리조직소견, 자궁 크기, 뇨와 혈중  $\beta$ -hCG 농도, 스테로이드 호르몬의 농도, 면역 기능, 인종, 영양 상태 등이 보고되고 있으나 아직 논란의 대상이 되고 있다.<sup>7,15 17</sup>

임신성 용모질환에서 악성 임신성 용모 종양으로의 진행은 미미하지만 모든 용모 질환 환자에서 추적 관찰이 요구되며 또한 병리학자들은 고 위험 군의 완전 포상기태와 저 위험 군의 불완전 포상기태를 구별해 주어야 한다. Christina 등은 영양막 용모외 핵 이형성과 DNA함량은 불완전 포상

기태보다 완전 포상기태에서 더 높게 나타남을 보고한 바 있으며, 불완전 포상기태에서의 악성 임신성 용모종양 발생률은 0.5%이고 완전 포상기태에서의 발생률은 10~20%로 알려져있다.<sup>14</sup>

임신성 용모질환은 진단 및 치료의 괄목할 만한 발전으로 높은 경쾌율을 보이거나, 아직도 치료 시기 및 방법의 부적절한 선택, 계몽 부족, 기타 사회경제적 요인으로 불필요한 약제를 투여하거나 악성 임신성 용모종양으로 진행된 후 발견하는 경우가 적지 않다. 만약 임신성 용모성질환의 진단에 있어서 악성화 여부와 그 예후를 알 수 있다면 이에 따른 선택적 항암화학요법을 적용한다거나 치료 기간을 단축시킬 수 있을 것이며, 적절한 처치로 이환율 및 사망률을 현저히 감소시킬 수 있으리라 사료된다. 이에 저자는 임신성 용모질환 환자에서 악성 임신성 용모종양으로의 진행을 예견할 수 있는 임상병리학적 및 생물학적 인자에 대한 조사를 통해 예후인자를 재평가하고 악성 임신성 용모질환에 대한 예측 체계 향상을 위해서 본 연구를 시도하였다.

## II. 재료 및 방법

### 1. 연구대상

1995년 3월부터 2000년 2월까지 연세대학교 의과대학 산부인과에 임신성 용모성질환으로 진단 받고 입원한 71명의 환자 중 흡입 소파술 등 포상기태 제거술을 시행하여 병리 조직학적으로 확진되고, 병력일지 열람이 가능하며, 추적 검사가 가능하였던 환자는 54명이었다. 분포는 완전 포상기태 14명, 부분 포상기태 27명, 침윤성 기태 2명, 용모상피암 2명, 수종성 유산 9명이었고 이들 중 이미 악성 임신성 용모종양으로 진단 받은 침윤성 기태 2명, 용모상피암 2명과 수종성 유산 9명을 제외한 41명을 대상으로 하였다. 포상기태 제거술 등 임신성 용모질환의 치료 이후에 1주 간격으로 추적 검사한  $\beta$ -hCG가 오히려 상승하거나 8주 이내에 정상화되지 않거나, 추적 검사 기간 중 정상화되었다가 다시 상승하는 경우, 그리고 새로운 전이 병소가 나타난 경우를 악성 임신성 용모종양으로 정의하고 검사 중 악성 임신성 용모종양으로 이행된 환자 15명과, 자연경과되었던 대조군 26명을 선정하여 연구 대상으로 하였다(Table 1.).

Table 1. Pathologic diagnosis of patients

Pathologic diagnosis	No. of patients(%)
Complete mole	14(25.9)
Incomplete mole	27(50.0)
Invasive mole	2(3.7)
Choriocarcinoma	2(3.7)
Hydropic abortion	9(16.7)
Total	54(100)

<sup>1</sup> MGTT ; malignant gestational trophoblastic tumor

## 2. 연구방법

포상기태 제거 등의 임신성 용모질환 치료 후 자연경쾌된 환자 군과 추적검사 중 악성 임신성 용모증양으로 이행되어 항암제 치료를 받게 된 환자 군으로 나누어 이들 양 군간에 있어서 환자의 연령, 산과력, 임신주수에 대한 자궁의 크기, 난소 난포낭종 존재 유무, 포상기태 제거전  $\beta$ -hCG값, 포상기태 제거전 혈중  $\beta$ -hCG값과 제거후 24-48시간내 혈중  $\beta$ -hCG값의 차이인  $\Delta$ hCG, DNA ploidy, S-phase fraction 등을 조사하여 양 군간의 차이를 비교 검토하였다.

### 가. 병력일지 검색

연구 대상 환자의 의무기록지를 조사하여 환자의 연령, 산과력, 임신주수에 대한 자궁의 크기, 난소 난포낭종 존재 유무, 포상기태 제거 전후의 혈중  $\beta$ -hCG값 등을 조사하였다. 자궁의 크기 및 난소 난포낭종 존재 유무는 초음파 소견을 참고하였고, 혈중  $\beta$ -hCG값은 방사 면역학적 측정 방법을 이용하였다.

### 나. DNA flow cytometry

최소 0.2g 이상인 조직을 petri dish에 놓고 PBS(phosphate buffer saline) 3ml를 혼합 후 surgical blade로 잘게 micing한다. micing된 조직을 green tube에서  $100\mu\text{l}$  mesh로 거른 후 1380rpm으로 10분간 centrifuge한 후 PBS로 세척하는 과정을 2차례 반복한다. 조직에 enzyme cocktail (trypsin+collagenase+DNase) 1ml를 넣고 37°C에서 1시간 동안 incubation후 0.5% PBS 1ml 넣고  $41\mu\text{mesh}$ 로 거른 후 PBS로 2차례 세척한다. Solution A(stock solution 100ml + trypsin 3mg)  $600\mu\text{l}$  넣고 실온에서 10분간 incubation 하고, solution B(stock solution 100ml + trypsin inhibitor 50mg + RNase

10mg) 500 $\mu$ l 넣고 실온에서 10분간 incubation한 후 solution C(stock solution 100ml + propidium 41.6mg + spermine tetrahydrochloride 116mg) 500 $\mu$ l 넣고 4 $^{\circ}$ C에서 10분간 incubation한다. Flowcytometry(FACScan, Becton Dickinson사 제품, Miami, U.S.A.)를 이용하여 cell acquisition후 reading한다.

### 3. 통계

통계분석시 각 인자간의 상관관계 검정은  $\chi^2$  test 및 Fisher's test를 이용하였고, p값이 0.05 미만일 때 통계적 의의를 부여하였다.

### III. 결 과

#### 1. 임상 소견

환자의 나이는 임상적인 예후인자를 고려하여 40세를 기준으로 분류하여 총 41명 중 40세 이상이 11명(26.8%), 40세 미만인 30명(73.2%)이었다.

산과력은 초임부와 초산모를 각각 조사하여 초임부는 6명(14.6%) 다임부는 35명(85.4%)이었고, 초산모는 15명(36.6%) 경산모는 26명(63.4%)이었다. 초음파를 통해 난소 난포낭종 존재 유무를 조사하여 있는 경우가 1명(2.4%), 없는 경우가 40명(97.6%)이었다. 임신주수와 자궁 크기의 조사에서 임신주수에 비해 자궁이 큰 경우가 7명(28.0%), 작거나 같은 경우가 18명(72.0%)이었다.

포상기태 제거 전 혈중  $\beta$ -hCG값을 조사하여 100,000 mIU/ml 미만인 경우가 12명(29.3%), 이상인 경우가 29명(70.7%)이었다. DNA flow cytometry를 통해 조사한 DNA diploidy가 5명(45.5%) aneuploidy가 6명(54.5%)이었다. S-phase fraction의 경우 10%를 기준으로 미만인 경우가 5명(50.0%) 이상인 경우가 5명(50.0%)으로 조사되었다(Table 2.).

#### 2. 포상기태 환자에서 악성 임신성 용모종양으로의 진행에 관여하는 임상학적 인자

##### 가. 환자의 연령

환자의 나이는 17세부터 54세까지 분포를 보였고 평균 나이는 32.7세였다. 자연경쇄된 환자 군중 40세 이상의 환자 수는 4명(36.4%) 악성 임신성 용모종양으로 이행된 환자 수는 7명(63.6%)이었다. 연령별 두 군간의 발생 빈도는 36.4%, 63.6%로 악성 임신성 용모종양으로 이행된 환자 군에서 40세 이상의 환자 빈도가 높은 것으로 나타났다( $p=0.029$ )(Table 3.).



Table 2. Clinical characteristics of patients

Characteristics	No. of patients(%)
Age(years)	
$\geq 40$	11(26.8)
$< 40$	30(73.2)
Gravida	
Primigravida	6(14.6)
Multigravida	35(85.4)
Parity	
Nullipara	15(36.6)
Multipara	26(63.4)
Theca lutein cysts	
Presence	1(2.4)
Absence	40(97.6)
Ratio of uterine size to gestational age	
$> 1$	7(28.0)
$\leq 1$	18(72.0)
Initial hCG <sup>1</sup> (mIU/ml)	
$\geq 100000$	29(70.7)
$< 100000$	12(29.3)
DNA ploidy	
Diploidy	5(45.5)
Aneuploidy	6(54.5)
S-phase fraction(%)	
$\geq 10$	5(50.0)
$< 10$	5(50.0)

<sup>1</sup> hCG ; human chorionic gonadotropin

#### 나. 산과력

첫임신 혹은 분만력이 없는 환자에서 자연경쇄된 환자 군과 악성 임신성 용모종양으로 이행된 환자 군을 비교한 결과 초임부의 경우 자연경쇄된 환자 군에서 4명(66.7%), 악성 임신성 용모종양으로 이행된 환자 군에서 2명(33.3%)으로 양 군간에 유의한 차이는 없었다.

또한, 초산모의 경우 자연경쇄된 환자 군에서 8명(53.3%), 악성 임신성

융모종양으로 이행된 환자 군에서 7명(46.7%)의 분포를 보여 양 군간에 유의한 차이는 없었다(Table 3.).

다. 난소 난포낭종 존재 유무

난소 난포낭종이 존재하는 경우는 악성 임신성 융모종양 환자 군에서 1명, 자연경쇄군에서는 없었으며 양군간에 유의한 차이가 없었다(Table 3.).

라. 임신주수와 자궁 크기의 차이

자연경쇄된 환자 군에서 임신주수에 비해 자궁 크기가 큰 경우는 5명(71.4%), 악성 임신성 융모종양으로 이행된 환자 군에서는 2명(28.6%)으로 양 군간에 통계적 유의성은 없었다(Table 3.).

Table 3. Clinical parameters to predict of malignant gestational trophoblastic tumor in patients with hydatidiform mole

Factors	Remission(%)	MGTT <sup>1</sup> (%)	P
Age ( $\geq 40$ years)	4/11(36.4)	7/11(63.6)	0.029
Gravida (Primigravida)	4/6(66.7)	2/6(33.3)	NS
Parity (Nullipara)	8/15(53.3)	7/15(46.7)	NS
Theca lutein cyst	0/1(0)	1/1(100)	NS
Ratio of uterine size to Gestational age(>1)	5/7(71.4)	2/7(28.6)	NS

<sup>1</sup> MGTT ; malignant gestational trophoblastic tumor

### 3. 포상기태 환자에서 악성 임신성 융모종양으로의 진행에 관여하는 생물학적 인자

가. 포상기태 제거전 혈중  $\beta$ -hCG값

임상적 예후인자를 고려하여 포상기태 제거전 혈중  $\beta$ -hCG값이 100,000

mIU/ml를 기준으로 분류하였다. 포상기태 제거전 혈중  $\beta$ -hCG값이 100,000 mIU/ml 이상인 환자는 29명이었으며, 자연경쇄된 환자 군에서 혈청내  $\beta$ -hCG값이 100,000 mIU/ml 이상인 환자 수는 19명(65.5%), 악성 임신성 용모종양군에서 10명(34.5%)의 빈도를 보여 양 군간에 유의한 차이는 없었다 ( $p>0.05$ ). 또한 혈중  $\beta$ -hCG값이 100,000 mIU/ml 미만인 환자는 12명이었고 자연경쇄된 환자 군에서 7명(58.3%), 악성 임신성 용모종양으로 이행된 환자 군에서 5명(41.7%)으로 양 군간에 유의한 차이가 없었다(Table 4).

나. 포상기태 제거전 혈중  $\beta$ -hCG값과 제거후 혈중  $\beta$ -hCG값의 차이  
 포상기태 제거후 24-48시간내 혈중  $\beta$ -hCG값을 측정하여 기태제거 전 측정치와의 차이를  $\Delta$ hCG라고 하였는데 초기값보다 24-48시간 후의 혈중  $\beta$ -hCG값이 기태제거 전에 비해 절반 이상으로 감소한 경우를 positive로, 그렇지 않은 경우를 negative로 정의하였다. 자연경쇄된 환자 군에서 positive를 보인 경우가 22명(64.7%), 악성 임신성 용모종양으로 이행된 환자 군에서 12명(35.3%)을 보였고, negative의 경우 4명(57.1%), 3명(42.9%)으로 양 군간에 유의한 차이는 없었다(Table 4).

Table 4. Serum  $\beta$ -hCG profile to predict of malignant gestational trophoblastic tumor in patients with hydatidiform mole

Factors	Remission(%)	MGTT <sup>1</sup> (%)	P
Initial hCG, <sup>2</sup> $\geq 10^5$ mIU/ml	19/29(65.5)	10/29(34.5)	NS
$< 10^5$ mIU/ml	7/12(58.3)	5/12(41.7)	NS
$\Delta$ hCG, positive <sup>3</sup>	22/34(64.7)	12/34(35.3)	NS
negative <sup>4</sup>	4/7(57.1)	3/7(42.9)	NS

<sup>1</sup> MGTT ; malignant gestational trophoblastic tumor

<sup>2</sup> hCG ; human chorionic gonadotropin

<sup>3</sup> positive ; the level of 24-48hour hCG is the half of initial hCG or less.

<sup>4</sup> negative ; the level of 24-48hour hCG is more than the half of initial hCG.

다. DNA ploidy

DNA flow cytometric analysis를 통해 측정된 DNA ploidy에서 aneuploidy의 경우 자연경쇄된 환자 군에서 4명(66.7%) 악성 임신성 용모종양으로 이행된 환자 군에서 2명(33.3%)(Figure 2,3)이었고, diploidy의 경우 자연경쇄된 환자 군에서 3명(60.0%), 악성 임신성 용모종양으로 이행된 환자 군에서 2명(40.0%)의 빈도를 보여 양 군간에 유의한 차이는 없었다(Figure 1)(Table 5).

라. S-phase fraction

DNA flow cytometric analysis를 통해 측정된 S-phase fraction은 10%를 기준으로 분류하였다. 자연경쇄된 환자 군에서 10%이상인 환자 수는 2명(40.0%), 악성 임신성 용모종양으로 이행된 환자 군에는 3명(60.0%)을 보였고, 10%미만의 경우 자연경쇄된 환자 군에서 4명(80.0%), 악성 임신성 용모종양으로 이행된 환자 군에서 1명(20.0%)으로 양군간에 유의한 차이가 없었다(Table 5).

Table 5. DNA analysis to predict of malignant gestational trophoblastic tumor in patients with hydatidiform mole

Factors	Remission(%)	MGTT <sup>1</sup> (%)	P
Diploidy	3/5(60.0)	2/5(40.0)	NS
Aneuploidy	4/6(66.7)	2/6(33.3)	NS
S-phase fraction(<10%)	4/5(80.0)	1/5(20.0)	NS
S-phase fraction(≥10%)	2/5(40.0)	3/5(60.0)	NS

<sup>1</sup> MGTT ; malignant gestational trophoblastic tumor

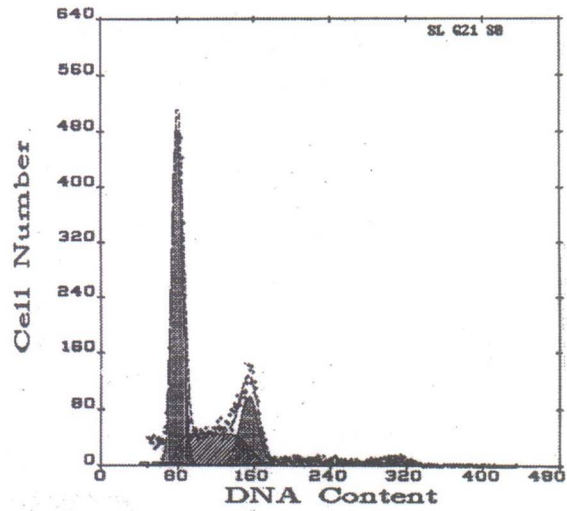


Figure 1. A diploid DNA histogram.

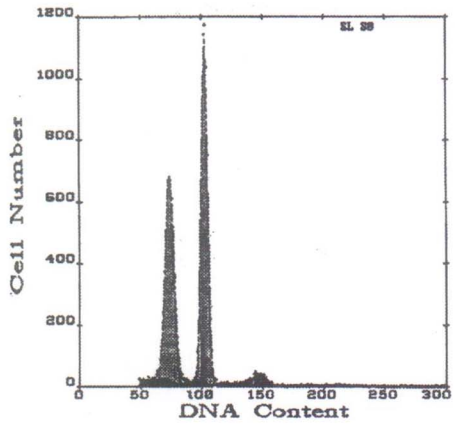


Figure 2. A triploid DNA histogram.

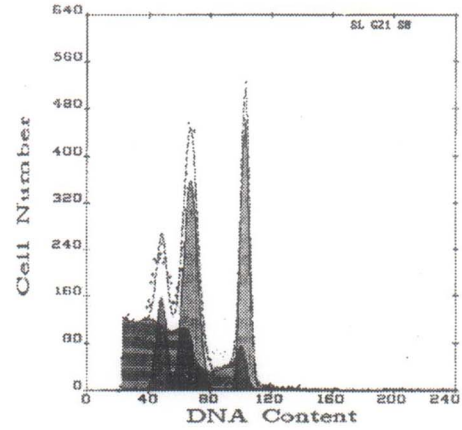


Figure 3. A tetraploid DNA histogram.

## IV. 고 찰

임신성 용모성 질환은 일종의 태반 조직 증식증으로 태반 영양배엽세포의 이상 증식, 용모 간질 세포의 수종, 태반 조직의 소실과 함께 흔히 난소에 포막황체 낭종을 수반하고, 영양배엽세포의 위악성 동태로 다른 장기에 전색증을 유발시킬 수 있는 질환으로<sup>18</sup> 히포크라테스는 “부정한 물에서 유래한 자궁의 수종 상태”라 기술하였을 정도로 역사적으로 유래가 깊은 질환이며<sup>1</sup> Sanger가 임신 중 탈락 막에서 유래하는 특수 종양임을 처음 보고한 이래<sup>19</sup> Marchand는 이 종양이 합포체 영양배엽세포와 세포층 영양배엽세포로 구성된 용모상피에서 기원한다고 하였으며<sup>20</sup> Teacher에 의해 최초로 임신성 용모성 종양으로 명명되었다.<sup>21</sup>

Hammond와 Bagshawe는 전이성 용모성 질환을 poor prognosis 및 good prognosis로<sup>7,15</sup> Goldstein은 포상기태 임신을 7가지 위험 인자의 유무에 따라 저 위험 포상기태와 고 위험 포상기태로 분류하고 개인화 함으로서 보다 더 합당한 치료를 할 수 있다고 보고한 바 있다.<sup>22</sup>

임신성 용모성 질환은 병리학적으로 포상기태, 침윤성 기태, 태반부착부 용모성 종양, 용모상피암으로 분류된다. 이중 포상기태는 75-80%가 자연 경쾌되고, 15-80%가 침윤성 기태, 3-5%는 용모상피암으로 진행되는 경과를 밟는 것으로 알려져 있고, 빈번하게 폐 전이도 일으킨다.<sup>1,23</sup>

용모상피암의 50%정도가 포상기태에서 발전되며, 일반적으로 완전 포상기태가 불완전 포상기태보다 악성화 경향이 높은 것으로 보고되고 있다.<sup>23,24</sup> 본 연구에서는 흡입소파술 시행한 54명의 환자 중 완전 포상기태가 14명(25.9%), 불완전 포상기태가 27명(50%), 침윤성 기태가 2명(3.7%), 용모상피암이 2명(3.7%), 수종성 유산이 9명(16.7%)이었다.

임신성 용모성 질환은 역학적으로 동양에서 많이 발생하는 질환으로 위

험 인자로 환자의 연령, 기왕임신력, 임신 기간, 혈액형, 재발성 여부, 병리 조직소견, 자궁 크기, 난소 난포낭종의 유무, 뇨와 혈중  $\beta$ -hCG 농도, 스테로이드 호르몬의 농도, 면역 기능, 인종, 영양 상태 등이 보고되고 있다. 이런 위험 인자 중 연령 및 분만 수에 대하여 Curry 등은 포상기태 임신의 악성화를 예견하는데 별 도움이 되지 않는다고 하였다.<sup>17</sup>

그러나 Morrow 등은 분만 수에 관하여는 Curry 등의 보고와 일치하고 있으나 연령이 극히 낮거나 높을 때는 포상기태 제거 후 악성 임신성 용모 종양으로 발전할 가능성이 많다고 하였다.<sup>25</sup> 또한 Bagshawe 등은 연령이 극히 높거나 분만 수가 3내지 4회일 때 예후가 더 나쁘다고 하였다.<sup>24</sup>

Messerli와 Parazzini는 분만의 경험이 있었던 환자는 분만의 경험이 없었던 경우보다 위험률이 30-40% 낮다고 보고하는 등 많은 보고자들이 이전의 만삭 출산의 경험이 위험률의 감소와 관련된다는데 일치하고 있다.<sup>26,27</sup>

Tow 등은 환자의 연령이 40세 이상에서 포상기태 후 악성화 위험이 높다고 보고하였고,<sup>28</sup> Acosta sison은 나이가 많아짐에 따라 빈번한 임신이 용모성 종양의 발생에 중요한 요인이 된다고 하였으나,<sup>29</sup> Min 등은 연령과 별 관계가 없다고 하였고 Novak 등은 다산과는 관계가 없다고 보고하였다.<sup>30</sup>

본 연구에서는 악성 임신성 용모종양으로 이행된 환자 군 중 40세 이상의 환자 수가 7명(63.3%)으로 자연경과된 환자 군(36.4%)보다 유의하게 높은 빈도를 보여 Tow 등의 보고와 유사한 결과를 보였다.

Curry 등은 난소 낭종을 동반한 포상기태 임신을 49%에서 또한 양측 난소 낭종이나 임신주수에 비해 큰 자궁을 동반한 포상기태 임신의 57%에서 악성으로 되었다고 보고한 바 있으며,<sup>17</sup> Morrow 등도 임신 기간이 짧거나 자궁이 클수록 위험도가 더 높았고 임신 주수에 비해 큰 자궁의 경우 47.8%에서 악성화 되었다고 보고한 바 있다.<sup>25</sup>

Menczer 등은 자궁 크기와 포상기태 제거전 hCG값이 예후에 영향을

미친다고 하였고,<sup>31</sup> Goldstein은 포상기태 제거전 hCG값이 100,000 mIU/ml 이상, 임신 주수에 비해 큰 자궁, 직경 6cm 이상의 난포종을 가진 경우를 고위험군이라 했으며 이들의 악성화율은 39.8%에 이른다고 보고한 바 있다.

그러나 본 연구에서는 산과력이나 난소 난포낭종 존재 유무 및 임신 주수에 대한 자궁의 크기 등이 악성화와 별 관계가 없는 것으로 나타났다. 이는 영양배엽세포의 악성화에 있어서 산과력, 난소 난포낭종 존재 유무 및 임신 주수에 대한 자궁의 크기 평가 등의 임상적인 인자보다는 직접적인 생물학적 인자들이 더욱 밀접한 관련을 가지고 있기 때문이라고 사료된다.

hCG측정은 생물학적 측정법, 면역측정법을 거쳐 1968년 Hobson과 Wide가 방사면역 측정법을 이용하여 측정하였고, 1972년 Vaitukaitis등이  $\beta$ -subunit에 대한 항체를 이용한 특이 방사면역 측정법을 임상에 처음으로 응용하기 시작하였는데 이 방법은 LH와의 교차 반응이 거의 없거나 미미한 정도여서 낮은 치에서도 추적이 가능하게 되었다.<sup>16</sup>

포상기태 제거후 추적 검사에서 악성 혹은 재발성 용모성 질환의 조기 발견을 위하여 혈청 hCG의 측정은 필수적이다. 즉 hCG치의 지속적인 감소가 중단된 채 평행을 보이거나 증가하면 이는 악성 혹은 재발성 용모성 질환을 의미한다. Yedema 등은 77 예의 지속성 용모성 질환 환자에서 혈청  $\beta$ -hCG를 연속적으로 측정하여 hCG regression curve를 만들어서 분석한 결과 hCG regression curve를 이용하면 92% 환자에서 악성화 여부를 예견할 수 있다고 보고하였다.<sup>32</sup>

본 연구에서는 악성 임신성 용모종양을 예견하기 위해 포상기태 제거전 혈중  $\beta$ -hCG값 및 포상기태 제거전 혈중  $\beta$ -hCG값과 제거후 혈중  $\beta$ -hCG값의 차이인  $\Delta$ hCG값을 조사하였다. 모체 혈액에서 측정되는 대부분의 hCG는 태반에서 생성되며 대사제거율은 약 3ml/min으로 하루에 4l 정도가 대사 제거되는데 30%이상이 신장을 통해 배설된다.<sup>33</sup> 포상기태 환자



의 신장 기능이 정상이고 hCG의 반감기가 24시간임을 고려할 때 포상기태가 완전히 제거되었다면 제거 24시간 후의 혈중 hCG는 포상기태 제거 전 hCG농도의 절반 이하가 될 것이라는 가정 하에  $\Delta$ hCG값을 조사하였는데 그 결과 유의한 차이를 볼 수 없었다. 이는 환자의 신장 기능 및 포상기태의 완전 제거 여부를 고려하지 않았기 때문이라 생각되며 향후 좀더 포괄적인 연구가 뒷받침되어야 할 것으로 사료된다.

임상적으로 난소암, 위암의 경우 DNA aneuploidy가 survival rate 예측에 사용되고, 유방암, 대장암, 전립선암의 경우 S-phase fraction으로 early recurrence의 예측에 이용된다. Dudzinski 등은 자궁경부암에서 tumor aneuploidy가 premalignant lesion의 예견 인자가 될 수 있다고 하였고,<sup>34</sup> Iversen 등은 자궁내막암에서의 aneuploidy는 기존의 staging이나 grading criteria보다 survival time or disease-free interval을 예측하는데 더 효과적이라고 보고한 바 있다.<sup>35</sup> 또한 David 등은 40명의 포상기태 환자의 DNA histogram을 조사한 결과 77%의 aneuploidy 환자에서 악성 임신성 용모종양으로 진행되어 aneuploidy가 고 위험 인자이며 악성화의 한 단계를 나타낼 수 있다고 보고한 바 있다.<sup>36</sup> 본 연구에서는 DNA flow cytometric analysis를 통한 DNA ploidy, S-phase fraction에서 양 군간에 유의한 차이가 없는 것으로 나타났다. 일반적으로 종양은 핵 이형성과 DNA함량의 증가와 관계되고, S-phase fraction은 proliferation activity를 반영하므로 보다 많은 자료의 축적과 분석을 통하여 악성 임신성 용모종양으로의 이행에 대한 이해와 예측 판단에 도움이 될 것이다.

결론적으로 임신선 용모성 질환에서 악성 임신성 용모종양으로의 진행에 관여하는 여러 인자를 조사한 결과 40세 이상의 여성에서 악성 임신성 용모종양으로의 이행율이 통계적으로 유의하게 높게 나타났으며 고령의 포상기태 환자에 대해서는 좀 더 적극적인 치료 방침이 요구될 것으로 사료된다.

## V. 결 론

본 연구에서는 임신성 용모성질환에서 악성 임신성 용모종양으로의 진행을 예견할 수 있는 인자를 알아보고자 임상병리학적 및 생물학적 조사를 통해 다음과 같은 결론을 얻었다.

1. 자연경쇄된 환자 군과 악성 임신성 용모종양으로 이행된 환자 군에서 나이, 산과력, theca lutein cyst 존재 유무, 임신주수에 대한 자궁의 크기를 조사한 결과 자연 경쇄된 환자 군에서 40세 이상의 환자 빈도가 15.4% 악성 임신성 용모종양으로 이행된 환자 군에서 46.7%로 통계학적으로 의미 있는 차이를 보였고 그 외에는 유의한 상관관계가 없었다.
2. 포상기태 제거전 혈중  $\beta$ -hCG값 및 포상기태 제거전 혈중  $\beta$ -hCG값과 제거후 혈중  $\beta$ -hCG값의 차이를 조사한 결과 자연경쇄된 환자 군과 악성 임신성 용모종양으로 이행된 환자 군간에 통계학적 유의성은 없었다.
3. DNA flow cytometric analysis를 통해 측정된 DNA ploidy 와 S-phase fraction을 조사한 결과 자연경쇄된 환자 군과 악성 임신성 용모종양으로 이행된 환자 군간에 통계학적 유의성은 없었다.

결론적으로 임신성 용모질환에서 악성 임신성 용모종양으로의 진행에 관여하는 여러 인자를 조사한 결과 임상적 예후인자인 고령 산모에서 유의한 차이를 보였다. 기타 산과력, 임신주수에 대한 자궁의 크기, 혈중  $\beta$ -hCG값, DNA flow cytometric analysis에서는 통계적 차이를 보여주지 못하였으므로 임신성 용모성 질환에 대한 다각적인 예후인자의 연구가 필요할 것으로 사료된다.

## 참고문헌

1. Disaia PJ, Creasman WT. Clinical gynecologic oncology. St. Louis: The C.V. Mosby Co.; 1981. p.166-71.
2. Berek JS, Adashi EY, Hillard PA. Norvak's Gynecology. 12th ed. 1996;1261-84.
3. Palmer JR. Advances in the epidemiology of gestational trophoblastic disease. J Reprod Med 1994;39:155-62.
4. 의료보험연합회: 의료보험통계연보 1991-1995.
5. Berkowitz RS, Goldstein DP. The management of molar pregnancy and gestational trophoblastic tumors. In: Knapp RC, Berkowitz RS, editors. Gynecologic Oncology, 2nd ed. New York : McGraw-Hill; 1993. p.328-33.
6. Soto WV, Goldenstein DP, Bernstein MR, Berkowitz RS. The management of gestational trophoblastic tumor with etoposide, methotrexate, and actinomycin D. Gynecol Oncol 1997;64:156-61.
7. Bagshawe KD. Risk and prognostic factors in trophoblastic neoplasia. Cancer 1976;38:1373-85.
8. Dubershter B, Berkowitz RS, Goldstein DP. Metastatic gestational trophoblastic disease: Experience at the New England Trophoblastic Disease Center, 1965 to 1985. Obstet Gynecol 1987;69:390-8.
9. Noriyuki I, Hideo I, Mikio I. Possible new markers in trophoblastic disease. Am J Obstet Gynecol 1982;143:973-9.
10. Jone TS, Daniel CP, Charles BH. Metastatic gestational trophoblastic disease: Prognostic factors in previously untreated patients. Am J Obstet Gynecol 1988;158:652-8.

11. Husa RO. Human chorionic gonadotropin, a clinical marker. *Endocrine Rev* 1981;3:1-11.
12. Cole LA. Occurrence and properties of glycoprotein hormone free subunits. New York CRC Press 1988;53:367-78.
13. Kaa CA, Hanselaar AGJM, Hopman AHN. DNA cytometric and interphase cytogenetic analyses of paraffin-embedded hydatidiform moles and hydropic abortions. *J Pathol* 1993;170:229-36.
14. Christina A, Charles PT, Peter CM, Henk BS, Johanna HG, Peter GV. Persistent gestational trophoblastic disease: DNA image cytometry and interphase cytogenetics have limited predictive value. *Mod Pathol* 1996;9:1007-14.
15. Hammond CB, Borchert LG, Tyrey L, Creasman WT. Treatment of metastatic trophoblastic disease: Good and poor prognosis. *Am J Obstet Gynecol* 1973;115:451-7.
16. Vaitukaitis J, Branunstein G, Ross G. A radioimmunoassay which specially measures human chorionic gonadotrophin in the presence of human luteinizing hormone. *Am J Obstet Gynecol* 1972;113:751-8.
17. Curry SL, Hammond CB, Tyrey L. Hydatidiform Mole (Diagnosis, management and long term follow up of 347 patients). *Obstet Gynecol* 1975;45:1-8.
18. Attwood HD, Park WW. Embolism to the lungs by trophoblast. *Obstet Gynecol Br Common* 1961;68:611-5.
19. Sanger M. Zwei Auksergewohuliche Falle von Abertus. *Zbl Gynek* 1989;13:132-6.
20. Marchand FU. Uber du Soquananhten decidualen Geschwulste in

- Auschlus und Normale Guburt. Blasermole und Extenterin Schwangerschaft.  
Mach Geburtssch Gynak 1986;1:149-53.
21. Teacher JH. Chorioepithelioma. J Obstet Gynecol Br Common 1903;4:145-50.
  22. Goldstein DP, Berkowitz RS. Management of gestational trophoblastic neoplasms. Curr probl in Obstet Gynecol 1980;5:1-42.
  23. Berkowitz RS, Goldstein DP. Gestational trophoblastic neoplasia in practical gynecologic oncology. In: Berek JS, Hacker NF, editors. Baltimore: Williams & Wilkins; 1989. p.441-50.
  24. Bagshawe KD. Treatments of the high risk choriocarcinoma. J Reprod Med 1984;29:813-7.
  25. Morrow CP, Kletzky OA. Clinical and laboratory correlates of molar pregnancy and trophoblastic disease. Am J Obstet Gynecol 1977;128:424-31.
  26. Messerli MC, Lilienfeld AM, Parmley J. Risk factors for gestational trophoblastic neoplasia. Am J Obstet Gynecol 1985;153:294-9.
  27. Parazzini F, Lavecchia C, Pampalloma S. Reproductive patterns and the risk of gestational trophoblastic disease. Am J Obstet Gynecol 1985;152:866-71.
  28. Tow WS. The influence of the primary treatment of hydatidiform mole. Obstet Gynecol Br Common W. 1966;73:535-9.
  29. Acosta Sison He. Changing attitudes in the management of hydatidiform mole. Am J Obstet Gynecol 1964;88:634-41.
  30. Min CL. Trophoblastic disease: National history, diagnosis and treatment. Ann Intern Med 1972;74:102-8.
  31. Menczer J, Modan M, Serr DM. Prospective follow-up of patients with hydatidiform mole. Obstet Gynecol 1980;55:346-9.

32. Yedema KA, Verheijen RH, Kenemans P. Identification of patients with persistent trophoblastic disease by means of a normal human chorionic gonadotropin regression curve. *Am J Obstet Gynecol* 1993;168:787-92.
33. Cunningham FG, MacDonald PC, Gant NF, Leveno KJ, Gilstrap LC, Clark SL et al. *Williams Obstetrics: the placental hormone*. 20th ed. 1997. p.125-50.
34. Dudzinski MR, Haskill SJ, Fowler WC. DNA content in cervical neoplasia and its relations to prognosis. *Obstet Gynecol* 1987;69:373-7.
35. Iversen OE. Flow cytometric deoxyribonucleic acid index: A prognostic factor in endometrial carcinoma. *Am J Obstet Gynecol* 1986;155:770-6.
36. David AM, Gregory PS, Thomas MU, George WS, Frederick BS, Clarence EE. DNA content a prognostic index in gestational trophoblastic neoplasia. *Gynecol Oncol* 1988;34:383-8.

## **Abstract**

### **The role of clinical and biological parameters to predict malignant gestational trophoblastic tumor in patients with hydatidiform mole**

**Jong Hwan Roh**

*Division of Medical Sciences  
The Graduate School, Yonsei University*

(Directed by Assistant Professor Young Tae Kim)

The purpose of this study is to reevaluate the prognostic factors by investigating the clinical and biological parameters concerned malignant gestational trophoblastic tumor in patients with hydatidiform mole.

From March 1995 to February 2000, 41 patients admitted to department of the Obstetrics and Gynecology, Yonsei University College of Medicine who were diagnosed with pathologically-proven gestational trophoblastic disease were selected. Parameters such as age, gravida, parity, presence of theca lutein cyst, ratio of uterine size to gestational age, hCG level, DNA ploidy, S-phase fraction were compared between malignant gestational trophoblastic tumor group and spontaneous remission group.

Considering the clinical prognostic factors, the patients were divided into two age groups; the first group consisted of those older than 40 years of age and the second control group consisted of those under 40. The number of patients older than 40 in the spontaneous remission group and malignant gestational trophoblastic tumor group were 4(15.4%) and 7(46.7%), respectively,

showing a significantly higher number in the group over 40years. Other parameters such as gravida, parity, presence of theca lutein cyst, ratio of uterine size to gestational age, hCG level, DNA ploidy, S-phase fraction showed no statistically significant difference between the two groups.

In conclusion, the progression rate from hydatidiform mole to malignant gestational trophoblastic tumor was significantly higher in patients over 40 years of age. Therefore, more aggressive therapeutic approach should be considered in such patients.

---

**Key Words** : clinical and biological parameters, malignant gestational trophoblastic tumor, hydatidiform mole