

## 원발성 비임신성 난소용모상피암 1예

연세대학교 의과대학 산부인과학교실, 병리학교실\*  
배상욱 · 김재욱 · 김동규 · 김영태 · 조남훈\*

= Abstracts =

### A Case of Primary Non - Gestational Choriocarcinoma of the Ovary

Sang Wook Bai, M.D., Jae Wook Kim, M.D., Dong Kyu Kim, M.D.,  
Young Tae Kim, M.D., Nam Hoon Cho, M.D.\*  
*Department of Obstetrics and Gynecology, Department of Pathology\*,  
Yonsei University, College of Medicine*

The authors report a case of primary non-gestational choriocarcinoma(PNGCO) of the ovary in a prepubertal female patient and reviewed.

It is an extremely rare disease of which incidence is one in 369 million. Major clinical symptom is abdominal pain, precocious puberty and it can be misdiagnosed as ectopic pregnancy.

Distinction from gestational choriocarcinoma(GCO) of the ovary is important because of the worse prognosis of PNGCO. But no distinctive ultrastructural or immunohistochemical differences are found between PNGCO and GCO.

Most acceptable treatment modality is an aggressive surgical therapy and systemic chemotherapy, but its prognosis is poor.

#### I. 서론

원발성 난소 용모상피암은 임신성과 비임신성으로 구분하며 그 발생 빈도는 극히 희귀하고 예후 또한 대단히 불량하다. 1904년 Pick<sup>1)</sup>가 난소의 원발성 기형종상 용모상피암 1예를 보고한 후 현재까지 문헌상 수 예가 보고될 뿐이다. 특히 비임신성 용모상피암은 더욱 더 희귀하며 임신성 용모상피암에 비해 예후가 나빠 초기의 정확한 조직학적 진단

과 적극적인 치료가 요구된다. 저자들은 국내외 문헌상 그 증례보고가 희귀한 원발성 비임신성 난소 용모상피암 1예를 경험하였기에 문헌고찰과 함께 보고하는 바이다.

#### II. 증례

환자: 오 ○ 회, 11세

주소: 내원 20일 전 발견된 복부 종괴

월경력 : 1993년 10월 초경 시작, 월경은 불규칙하였으며 기간은 4~5일 정도이며 양은 소량이고 최종 월경일은 1994년 1월 12일이었다.

과거력 및 가족력 : 특이사항 없음.

현병력 : 1994년 1월 초 우연히 발견한 복부 종괴를 주소로 개인의원을 방문하여 복부초음파검사 실시 후 악성난소종양 의심하에 본원으로 전원되었다.

진찰소견 : 신장 130cm, 체중 28kg으로 전신 발달상태는 양호하였으나 영양상태는 불량하였으며 혈압 120/80mmHg, 맥박 100/min, 호흡 25/min, 체온 38℃로 체온 및 맥박수가 증가되어 있었다. 의식상태는 명료하였으며 두경부 전찰상 안면 및 결막 점막의 빈혈소견을 보였다. 흉부 청진상 폐 및 심음은 정상이었고 복부는 복수와 종괴로 인하여 팽만되어 있었으며 촉진상 전복부에서 고정되고 30×30×25cm 크기의 거대 종괴가 촉진되었으며 특이한 압통 부위는 없었다.

직장수지검사 소견 : 복부 및 골반강의 거대종괴로 인하여 자궁 및 부속기는 촉진되지 않았다.

검사소견 : 혈액 검사상 Hb 6.5gm/dl, Hct 20.9%, WBC 20,009/mm<sup>3</sup>(poly 84%) Plt 646k/ $\mu$ l로 빈혈 및 감염의 소견을 보였으며 소변검사, 흉부 X-선검사, 심전도검사, 출혈용고 시간 및 간기능검사는 정상소견을 보였다. 부인과 초음파 검사상 36×29cm 크기의 두꺼운 중격 및 유두돌출을 지닌 악성난소 종양이 관찰되었다(Fig. 1).

임상진단 및 치료 : 소아 난소에 생긴 악성 배세포 종양 의심하에 난소암 병기설정에 필요한 기초검사 예정이었으나 환자가 복부종괴로 인한 복부팽만 및 복통으로 거의 먹지 못하고 구토를 계속하였으며 전신상태가 기초검사를 받을 수 없는 상태에서 수혈, 수액요법 및 항생제 투여 후 치료 및 병기설정의 목적으로 내원 2일째 응급 수술하기로 하였다.

병리소견

1) 육안적 소견 : 우측 난소종괴는 20×20×13cm 크기의 난원형 종괴로 붉은색을 띄며 대망과 유착되어 있었으며 일부는 섬유막으로 덮혀 있었다. 절단면은 출혈성 피사를 동반한 황갈색으로 고형 성분이 주를 이루고 있었으며 골이나 연골조직은 관찰되지 않았다(Fig. 2).

우측 난관은 7cm으로 붉은색을 띄었으며 우측난소와 심하게 유착되었으며 종양침윤이 의심되었다.

자궁은 6.5×4×2cm 크기로 무게는 60g 이었으며 전체적으로 핑크색을 띄었으나 좌측 자궁방 조직은 붉은색의 거칠고 무른 형태로 종양세포의 침윤이 의심되었다. 자궁 내막강의 길이는 5cm, 두께는 1.2cm으로 종양침윤은 관찰되지 않았다.

좌측 난소는 4×2×1.5cm으로 핑크색으로 겉은 매끄러웠으며 좌측 난관은 7cm로 이상 소견 관찰되지 않았다.

충수돌기는 7×0.8cm 크기로 장막은 핑크색이었

Fig. 1. Pelvic ultrasound demonstrates mixed echogenic mass with solid portion, papillary projection, thick septum.

으며 무른 연조직으로 종양 침윤이 의심되었다.

2) 현미경적 소견 : 출혈성 괴사 및 세포질의 공포를 지닌 영양합 세포와 단핵세포로 둘러싸인 영양세포의 응집이 관찰되었으며(Fig. 3) Immunoperoxidase 염색상 영양합세포 내에 hCG의 집적이 관찰되었다(Fig. 4).

3) 전자현미경 소견 : 팽창된 소포체와 핵질 중앙에 위치한 거대 핵 및 농축 이염색질을 동반한 핵을 함유한 복합 세포질 막이 관찰되었다(Fig. 5).

병리학적 진단

- Cervix : Chronic nonspecific inflammation
- Endometrium : Secretory phase endometrium
- Myometrium : No pathologic diagnosis
- Ovary (Left) : Theca lutein cyst
- Ovary (Right) : Choriocarcinoma ruptured with massive hemorrhagic necrosis
- Fallopian tube (Right) : Extension of the tumor
- Fallopian tube (Left) : Free from the tumor extension
- Parametrium (Right) : Free from the tumor extension
- Parametrium (Left) : Extension of the tumor
- Vaginal cuff : Free from the tumor extension
- Omentum : Extension of the tumor
- Lymph node : Paraaortic(0/1), Rt common iliac (1/3), Rt pelvic (0/2), Lt pelvic (0/13) ; Tumor extension 1/19
- Appendix : Tumor extension

Fig. 2. A huge ovarian mass showing variegated feature of multifocal hemorrhage and necrosis.

수술 후 경과 : 수술 후 합병증 없이 경과가 양호하였으나 병리학적으로 우측 난소, 우측 난관, 좌측 자궁방 조직, 대장, 충수돌기 및 우측 총장골 임파절 조직에서 용모상피암의 침윤이 발견되어 암기 IIIc(FIGO staging)의 원발성 비임신성 용모상피암으로 진단되었으며 다른 장기로 암의 파급을 알아보기 위하여 복부골반 전신촬영, 신우정맥 조영술, 직장경검사, 방광경검사를 시행하여 복부골반 전산화 단층촬영상 간전이 소견과 함께 대동맥 주위 임파절의 비후 소견이 보였으며 신우정맥 조영술상 약간의 수신증 소견을 보였으며 기타 다른 검사 소견은 정상이었다.

간전이 유무를 알기 위하여 복부 초음파를 실시하였으며 정상소견이 관찰되었다. 수술전 실시한 종양표지물질 검사상  $\beta$ -hCG 85864mIU/ml, AFP 3.29ng/ml(0~20), CEA 0.91ng/ml(0~25), CA-125 57.79U/ml(0~35)로  $\beta$ -hCG가 크게 증가되어 있었으며 원발성 비임신성 난소 용모상피암 IIIc 진단 하에 MTX 1mg/kg, ACT-D 12 $\mu$ g/kg, CTx 3mg/kg의 MAC 제재로 1차 항암화학 약물치료를 받고 퇴원하였다.

경과 : 퇴원 후 1주 후 재입원하여 MAC 제재로 2차 항암화학 약물치료를 받고 별문제 없이 퇴원( $\beta$ -hCG 2055mIU/ml  $\rightarrow$  413mIU/ml) 후 3차 항암화학 약물치료를 기다리던 중 복통 및 복부종괴를 주소로 본원 응급실 통하여 입원하였으며 시행한  $\beta$ -hCG가 13226mIU/ml 증가되었고 부인과 초음파상 13.7 $\times$ 5.8cm크기의 종양이 발견되어(Fig. 6)

Fig. 3. Aggregation of cytotrophoblasts characterized by mononuclear cells with prominent cell borders with intermixed syncytiotrophoblasts of marked cytoplasmic vacuolation and hemorrhagic necrosis (H - E,  $\times 200$ ).

Fig. 4. Localization of hCG in syncytiotrophoblasts (Immunoperoxidase, hCG  $\times 400$ ).

Fig. 5. Complex cytoplasmic membranes contain dilated rough - endoplasmic reticulum and irregular nucleoli with condensed heterochromatin and large nucleoli at center of nucleoplasm (EM  $\times 4000$ ).

Fig. 6. Pelvic ultrasound demonstrates poorly defined, complex echogenic mass.

항암화학요법제제를 EMA-CO 제제로 교체, 3차 항암화학요법 증상 완화되어 퇴원하였다. ( $\beta$ -hCG 13226mIU/ml  $\rightarrow$  4843.5mIU/ml) 그 후 3차례의 항암화학요법을 실시 하였으나  $\beta$ -hCG 계속 증가되어 더이상 약물에 반응 하지 않은 것으로 사료되어 보존적 요법 실시중 증상 악화되어 1994년 7월 사망하였다.

### III. 고 찰

난소에 발생한 원발성 용모상피암은 임신성이든 비임신성이든 그 발생빈도는 매우 희귀하다. 원발성 임신성 난소 용모상피암의 경우 Hertig와 Mansell<sup>2)</sup>은 이론적으로 1/5,333 난소임신, 1/2,200,000 정상 자궁내 임신의 빈도로 발생한다고 보고하였다. 1978년 Benjamin<sup>3)</sup> 등은 자신의 1예를 보고하는 문헌에서 지금까지 단지 6예가 문헌에 보고되었다고 하였다. 이는 원발성 임신 그 자체가 희귀하여 그 빈도가 모든 자궁의 임신의 0.7 내지 1.07%를 차지하기 때문인 것으로 사료된다.<sup>4)</sup>

원발성 비임신성 난소용모상피암은 임신성 난소용모상피암보다 더욱 더 희귀하며 Turner<sup>5)</sup>는 3억 9천 2백만 명 당 1명 꼴로 발생한다고 하였다. 1943년 Oliver<sup>6)</sup>는 1904년 Pick<sup>1)</sup>가 난소의 원발성 기형종상 용모상피암 1예를 보고한 이 후 12예가 보고되었지만 이 중 3예에서만 원발성으로 증명되었다고 보고하였다. 또한 순수 비임신성 난소용모

상피암은 가장 희귀하여 AFIP(The Armed Forces Institute of Pathology)에서 단 2예가 보고되었으며 그 외 다른 문헌에서 단지 수례만이 보고되고 있는 실정이다.<sup>7)</sup>

연령에 따른 빈도를 보면 임신성은 생식연령군에서 발생하며 비임신성은 주로 초경 전이나 사춘기 전 연령군에서 흔히 발생하는데 어떤 보고에서는 50%에서 사춘기 아동에서 발생한다고 하였다. 아동에서 이런 고 발생빈도는 이전에 발표자들이 성인에서 이 질환을 진단 내리기를 꺼리기 때문인 것으로 사료된다.<sup>8)</sup>

난소에 발생하는 원발성 용모상피암은 임신성 용모상피암과 비임신성 용모상피암으로 구별할 수 있다. 전자는 원발성 난소임신과 연관되어 발생되던지 아니면 생식기로의 다른 부분에서 발생한 원발성 용모상피암으로부터 유래된 전이성 용모상피암으로 생각할 수 있다. 후자는 영양막 구조로 전환되고 있는 생식세포 종양이거나 다른 종양성 생식세포 요소와 혼합되어 발생한다고 생각되며 대부분은 여기에 속한다.<sup>8)</sup>

종양은 견고한 백색 또는 회백색을 띠나 반점에 의해 황단되며 혈액에 의해 침윤된 해면조직으로 구성되어 상당히 연약하다. 또한 출혈성 괴사가 있어 외과적 절개가 어려운 경우가 종종 있다. 현미경적 소견은 영양합세포와 영양세포가 증상양상으로 서로 혼합되어 있다.

반대측 난소는 종종 포막황체 낭종에 의해 비후되어 있거나 혹은 hCG 분비로 심한 기질 황체화가

나타나기도 한다.<sup>9,10)</sup>

난소에 생기는 용모상피암의 발생근원은 1) 환자 자신의 생식세포(germ cell)로부터 2) 난소 임신으로부터 3) 자궁내 혹은 난관임신으로부터 전이 4) 영아에서와 같이 태반으로부터의 전이에 의한 4가지로 들 수 있다.<sup>11-13)</sup>

증상 및 증후는 특이하지는 않으나 골반강 내에서 급속히 성장하는 종괴와 흔히 동반되는 복수를 들 수 있으며 흔히 종양이 파열되어 복강내 출혈을 동반하게 된다.

임신성 용모상피암인 경우는 생식연령군에서 무월경기간 이후에 임신의 증상과 증후를 나타내며<sup>14)</sup> 비임신성 용모상피암에서는 사춘기전 아동에서 고 hCG가 난소기질을 자극하여 조발성 사춘기, 유선 발달, 음부 및 액와 모발의 성장, 자궁출혈 등의 임신증후를 나타내며 성인에서는 자궁의 임신증후를 나타내기도 한다.<sup>8,9)</sup>

난소의 원발성 용모상피암은 특이한 임상증세와 증후가 없기 때문에 수술전 진단이 매우 어렵다. 일반적으로 급속히 성장하는 견고하고 불규칙하며 고정된 골반종괴의 촉진과 더불어 더글라스와 천자시 복수 채취 및 고 hCG 측정치로 그 가능성을 의심할 수 있으며<sup>10)</sup> 이 때 필요한 부수적 검사는 난소암에서 일반적으로 요구되는 검사이며 정확한 hCG 측정이 진단뿐만 아니라 치료 효과 및 추적검사에 절대적으로 필요하다.<sup>14)</sup>

원발성 난소 용모상피암의 확진은 수술 후 표본의 조직소견에서 가능한데 임신성 용모상피암의 경우 태반에 용모가 나타나야 하며 임신의 황체가 확인되어야 하고 자궁내막에 탈락막 반응이 있어야 한다.<sup>3)</sup> 비임신성 용모상피암은 보통 미분화 세포종, 배아성 암종, 기형암종 등과 같이 상피성 요소와 흔히 연관되어 나타난다.<sup>13,16)</sup> 그러나 조직학적 소견에서 임신성과 비임신성 용모상피암간에 세포의 구조적 기능적 차이가 없기 때문에 구분하기는 어려우며 대부분 비임신성 용모상피암은 임상적으로 아직 임신능력이 없는 사춘기 이전이나 성적 경험이 없는 경우에 진단되어진다.

Paternal HLA 항원을 찾을 수 있다면 이는 확실히 임신성 원인임을 알 수 있다.<sup>13)</sup> 일반적 검사 시설로 가능하지 않다. 난소의 원발성 용모상피암의 치료는 임신성 영양막 질환의 치료성적에 비해 그

예후가 불량하다. 최근까지의 경험과 문헌에서는 상당히 비관적인 것으로 보고 있다. 따라서 이런 종양의 적절한 치료원칙은 적극적인 외과적 처치와 아울러 적극적인 화학요법에 있다.<sup>13,16)</sup>

수술시에는 우선 침범된 부위의 절제를 한다. 향후 임신을 원한다면 종양이 한쪽 난소에 국한된 경우에 한해서 보존적 수술을 할 수 있으나 골반 내에 광범위하게 퍼진 경우 자궁절제를 포함한 debulking을 시행한다.

자궁절제와 화학요법을 같이 시행하면 병의 전이에 관계없이 입원기간과 항암치료 기간을 줄이고 remission rate를 증가시키는 것으로 알려져 있다.<sup>17)</sup>

화학요법은 비록 독성이 문제되는 한이 있더라도 집중적인 병용요법이 시행되어야 한다. 임신성인 경우에는 Methotrexate, Actinomycin, Vinblastin, Chlorambucil, Cyclophosphamide의 단일 화학요법을 시행하나<sup>18)</sup> 1) 뇌전이 2) 치료전  $\beta$ -hCG치가 4만 mIU/ml 이상 3) 이전 임신으로부터 4개월 이후 경과 4) 비임신성 원인 등과 같이 위험인자가 있는 경우에는 MAC이나 VAC과 같은 복합요법을 시행한다.

1975년 Gerbie<sup>21)</sup>는 MAC의 삼중치료를 사용하여 8명의 원발성 난소 용모 상피암 환자 중 4명에서 1년 이상의 경과가 있었다고 보고하였으며 1969년 Wilder<sup>16)</sup>는 Cyclophosphamide 대신 Chlorambucil 사용하여 용모상피암을 갖고 있는 원발성 난소암 환자 4명 중 3명에서 14개월에서 4년 반 동안 지속적인 경과가 있었다고 보고하였다.

Grover 등<sup>22)</sup>은 VBP 제제를 사용하여 3년 간의 경과를 보고하였다. 한편 상기의 삼중치료법에 독성이나 내성환자에게는 최근 ectoposide제가 포함된 EMA CO 복합제가 사용되고 있다. EMA-CO 복합제는 고위험군 용모상피암 환자 치료시 재발률이 가장 낮고 경과율이 가장 높은 제제로 알려져 있다.<sup>23)</sup> 추적검사는 hCG로 하되 고위험 용모상피암 환자에 준하여 투약 후 처음 3주간은 1주 간격으로 연속검사하며 1년 간은 1개월 간격으로 그후 6개월 간격으로 5년 동안 검사하여야 한다.<sup>24)</sup>

난소에 발생하는 원발성 용모상피암은 그 예후가 대단히 불량하다. 화학요법을 사용하지 않고 난소 용모상피암을 불안정하게 제거하거나 전이가 있는

경우 대개 1년 이내에 사망한다. 특히 비임신성 음모상피암은 임신성보다 화학요법에 잘 반응하지 않아 더욱 더 불량하다. 따라서 초기 종양의 정확한 조직학적 진단과 적극적인 처치가 예후에 중요한 역할을 한다.<sup>7,16,21)</sup>

IV. 결 론

저자들은 1994년 1월 원발성 비임신성 난소음모상피암을 발견하여 수술 및 항암화학요법 실시 후 추적관찰 중 사망한 환자를 경험하였기에 이에 문헌고찰과 함께 보고하는 바이다.

- References -

1. Pick L : Das epithelioma chorioektodermale. Berl. Klin, Wehnschr 1904 ; 41 : 158~162.
2. Hertig AT, Mansell H : Tumors of the female sex organs -1, hydatidiform mole and choriocarcinoma. In Atlas of tumor pathology. Section IX, fascicle 33, pp.16. Washington, D.C. : Armed forces institute of pathology, 1956.
3. Benjamin F, Rorat E : Primary gestational choriocarcinoma of the ovary. Am J Obstet & Gynecol 1978 ; 131 : 343.
4. Acosta-Sison H : Ab initio choriocarcinoma. Obstet Gynecol 1959 ; 13 : 350.
5. Turner HB, Douglas WM, Gladding TC : Choriocarcinoma of the ovary. Obstet Gynecol 1964 ; 24 : 918.
6. Oliver HM and Horne EO : Primary teratomatous choriocarcinoma of the ovary. New Engl J Med 1948 ; 239 : 14~16.
7. Howard, WU. Choriocarcinoma of ovary : Novak's Textbook of Gynecology. 11th Ed p590, 1988
8. Philip JD and Willam TC : Choriocarcinoma of ovary. Clinical Gynecologic oncology p.329, the C.V. Mosby Company, 1981
9. Kistner R.W : choriocarcinoma of ovary. Gynecolo-

- gy principle and practice p404, 1979
10. Lary McGowan choriocarcinoma of ovary : Gynecologic oncology 1978 ; 312.
11. V Grover, James HC : Primary pure choriocarcinoma of the ovary. Gynecol Obstet Invest 1990 ; 31(1) : 61~3.
12. 김필수, 김승철, 김종혁, 최영민, 이효표 : 난소의 순수 음모상피암. 대한산부회지 1990 ; 30(1) : 1489~1493.
13. Richard P Vance, Hertig AT : Pure nongestational choriocarcinoma of the ovary. Cancer 1985 ; 56(9) : 2321~2325.
14. Noris HJ, Horton Z : Functioning tumors of ovary. Clin Obstet Gynecol 1974 ; 17 : 214.
15. Patton GW, Goldsteoin DP : Gestational choriocarcinoma of the tube and ovary. Surg Gynecol Obstet. 1973 ; 137 : 608.
16. Wider TA, Marshall J : Sustained remission after chemotherapy for primary ovarian cancer containing choriocarcinoma. N Eng J Med 1969 ; 280 : 1439.
17. Charles B Hammond, Ross GT : The role of operation in the current therapy of gestational trophoblastic disease. Am J Obstet Gynecol 1980 ; 136(7) : 844.
18. Raju G C, Patillo R : Primary nongestational choriocarcinoma of the ovary. Postgrad Med Jornal 1985 ; 30 : 160.
19. Julian P Smith, Fairburn JS : Advances in chemotherapy for gynecologic cancer. Cancer 1975 ; 36 : 669.
20. George D Malkasian, Turner HB : Observations on chemotherapy for granulosa cell carcinoma and malignant ovarian teratomas. Obstet Gynecol 1974 ; 44(6) : 885.
21. Gerbie MJ, Larry JC : Primary ovarian choriocarcinoma. Obstet Gynecol 1975 ; 46 : 720.
22. V Grover, RK Grover, R Usha, KB Logani : primary Pure choriocarcinoma of the ovary. Gynecol Obstet Invest 1990 ; 30 : 61.
23. 강병철, 정재근, 이준모, 황인수, 배석년 : 음모상피종양에서 화학요법제들의 임상효과. 대한산부회지 1989 ; 32 : 169.
24. Goldstein DP, Leventhal TM : Management of gestational trophoblastic neoplasm. Current problems in Ob & Gyn 1980 ; 3(5) : 210.