

## 난소 과립막 세포종의 임상병리학적 특징의 고찰

이주대학교 의과대학교 산부인과학교실  
윤종혁 · 장석준 · 장기흥 · 유희석

**목적** : 과립막 세포종의 임상병리학적 특징을 알아보고자 하였다.

**연구 방법** : 1994년 6월부터 2006년 12월까지 본원에서 수술 후 과립막세포종으로 확진된 15예를 대상으로 하였다. 모든 환자들의 의무기록을 후향적으로 비교 검토하여 초기 증상, 나이, 종괴의 크기, FIGO 병기, 치료 방법 등을 조사하였으며, 병리학적 소견으로 유사분열지수(MI)를 조사하였다.

**결과** : 진단 시 중간 연령은 47세(범위는 22-78세)이었고, FIGO 병기에 따른 환자의 분포는 병기 1기 80% (12/15), 병기 3기 20% (3/15)로 조사되었다. 5명의 환자에서 완전한 병기 결정수술을 받았으며, 나머지 환자들은 종양 제거술로써 전자궁 적출술 및 부속기 절제술 혹은 부속기 절제술만 시행받았다. 수술 후 6명의 환자에서 항암화학요법이 시행되었다. 3예의 환자에서 재발이 확인되었다. 2예는 병기 3기였으며, 1예는 병기 1기이나 종양의 크기가 20 cm로 크기가 큰 경우였다. 재발 환자의 유사분열 지수는 13, 11이었다. 8년 생존율은 62.5%였다.

**결론** : FIGO 병기가 III기 이상으로 높은 경우와 병기는 I기이지만 종양의 크기가 20 cm 이상으로 큰 경우에 재발을 확인하였다. 그리고, 병리 소견상 유사분열지수가 높을수록 고병기를 나타내는 것을 알 수 있었다. 향후 병기 I에서 종양의 크기나 유사분열지수가 재발을 예측할 수 있는지에 관한 다기관 연구가 필요하리라 사료된다.

**중심단어** : 과립막세포종, 유사분열지수, 종양크기

## 서론

성인형 과립막세포종은 모든 난소 종양의 약 1-2%, 모든 악성 난소 종양의 2-5%를 차지하는 드문 종양이다. 분류는 성 기삭 간질 종양(sex cord stromal tumor)으로 분류되며 이 범주의 약 70%를 차지한다.<sup>1,2</sup> 성인형 과립막 세포종은 주로 폐경기나 폐경 이행기인 50-54세에 호발 하지만 전 연령대에서 발생할 수 있으며 다른 난소암에 비해서 상대적으로 예후가 좋기 때문에 저악성도(low grade malignancy)를 가지고 있다고 생각되어지고 있다. 그렇지만, 몇몇 보고들에 의하면 유년형 과립막세포종에서 진행된 병변인 경우 매우 빠르게 나빠지는 임상양상을 보이는 경우가 있으며, 성인형 과립막 세포종에서 불

완전한 병기결정 수술을 했을 경우 재발 당시 약 15%에서 후복막(retroperitoneum)에서 재발하며 이 경우 예후가 나쁘기 때문에 완전한 병기결정 수술의 중요성을 강조한 최근 보고도 있다.<sup>3,4</sup> 재발의 위험 인자로 병기, 종괴의 크기, 유사분열지수(Mitotic Index), 종양 파열(rupture), 나이 등이 제시되고 있다.<sup>5</sup> 그렇지만, 병기를 제외하고는 일치된 의견이 없는 실정이다. 최근에는 유사분열지수가 중요한 예후 인자라는 여러 보고가 있다.<sup>6,7</sup>

국내에서 과립막 세포종에 관한 연구는 최근 20중례 이상의 임상적 고찰이 발표되고 있다.<sup>8-10</sup> 이에 저자들은 본원에서 1994년 6월에서 2006년 12월까지 본원에서 치료받았던 15명을 대상으로 임상병리학적 특징을 알아보고 특히 재발한 환자의 특성을 알아보고자 하였다.

논문접수일 : 2007년 4월 30일 채택일 : 2007년 8월 3일  
교신저자 : 장석준, 443-721 수원시 영통구 원천동 산5번지  
이주대학교병원 산부인과  
전화 : 031) 219-5251 · 전송 : 031) 219-5245  
E-mail : drchang@ajou.ac.kr

## 연구 대상 및 방법

1994년 6월부터 2006년 12월까지 본원에서 수술 후 과

립막세포종으로 진단 및 치료를 받았던 13예와 타 병원에서 난소 종양으로 수술 후 과립막세포종으로 진단받고 본원으로 전원 되어 병기 결정 수술 및 항암 화학 치료를 받은 2예를 연구 대상으로 삼았다. 연구 대상 환자들의 의무 기록을 기초로 하여 나이, 출산력, 초기 증상, CA-125 수치 및 수술 전 난소종양의 영상학적 진단을 조사하였으며, 수술의 종류, 수술 후 병리학적 소견을 기초로 종양의 크기, 자궁내막병변 유무, 유사분열지수를 조사하였고, 병기, 보조적 항암 화학요법 유무, 재발 여부, 추적 관찰 기간 등을 분석하였다. 마지막으로 재발한 환자들의 특징을 분석하였다.

## 결 과

성인형 환자 14명과 유년형 환자 1명의 중간 연령은 47세였으며, 22세에서 78세까지의 분포를 나타냈다. 출산 경력은 평균 2회였다. 초기 주증상은 질 출혈이 7예, 복부 통증 3예, 복부 팽만 2예였으며 특이 증상 없이 우연히 발견된 경우가 3예였다. 1예에서만 양측성 병변을 나타내었으며, 나머지는 모두 일측성이었다. 수술 전 질 초음파 혹은 자기공명영상(MRI)소견은 본원 영상의학 과에서 1명의 전문의에 의해 시행되고 판독을 하였다. 그 진단 결과를 보면, 악성 난소 종양이 4예, 투명 세포 암종(clear cell carcinoma) 1예, 과립막세포종 1예, 양측성 림프종 1예, 기형종을 포함한 양성 난소 종양이 5예였으며 2예는 수술 후 본원으로 전원 되었으며, 1예는 자궁근종 의심 하에 영상 진단을 시행하지 않았다. 종양 표지 물질인 CA-125를 보면 중간값은 31.5 U/ml이며, 3예에서 정상 범위보다 높게 측정되었고, 수치는 53.2 U/ml, 74 U/ml, 528.2 U/ml였으며, 병기는 각각 Ib, IIIc, IIIb였다. 종괴의 크기는 평균 11.4 cm이었으며 분포는 5 cm에서 20 cm이었다(Table 1). 10 cm 이상의 크기를 가진 종양의 특징을 보면, 13 cm가 1예로 병기는 IIIc, 14 cm가 1예로 병기는 Ia, 20 cm가 2예로 병기는 Ia로 종괴의 크기와 병기와는 상관관계가 없었다. 수술의 종류를 살펴 보면 전자궁적출술 및 양측 부속기 절제술, 복강내 세포 검사, 대망 절제술, 대동맥 주위 및 골반 림프절 절제술을 모두 시행한 환자가 5명이었으며, 병기는 Ia 2명, Ic 1명, IIIb 1명, IIIc 1명이었다. 이중 1명은 타병원에서 일측부속기 절제술 후 본원으로 전원되어 병기결정 수술

을 시행하였다. 이들 중 림프절 양성인 예는 없었다. 일측 부속기 절제술만 시행한 환자는 6명이었고, 1예에서는 29세 환자로 일측 부속기 절제술 및 반대측 난소 낭종 절제술을 시행하였으며, 모두 과립막 세포종이 나와 병기 Ib로 결정한 환자가 있었다. 전자궁 적출술 및 양측 부속기 절제술을 시행 받은 환자가 2명, 전자궁 적출술 및 일측 부속기 절제술을 시행 받은 환자가 1명이었으며, 타 병원에서 두 차례 수술 후 본원으로 전원되어 항암 화학요법만 시행한 환자가 1명이었다. 자궁내막 조직의 병리학적 검사를 시행한 경우는 9예였으며, 이형성이 없는 단순 자궁내막 증식증(simple hyperplasia without atypia)이 4예, 이형성이 있는 단순 자궁내막 증식증 1예, 이형성이 없는 복합 자궁내막 증식증(complex hyperplasia without atypia)이 1예였으며, 자궁내막 용종 및 증식기의 자궁내막이 각각 1, 2예씩 관찰되었다. 이들 환자

**Table 1. Clinical characteristics of the patients with granulosa cell tumors**

Number of patients	15
Median age at diagnosis (y)	47 (22-78)
Median parity	2.0 (0-6)
Chief complaints at admission	
Vaginal spotting	7
Abdominal pain	2
Abdominal distension	3
Nonspecific complaints	3
Bilaterality, n (%)	1
Median CA-125 (mIU/ml)	31.5 (8.2-528.2)
FIGO stage, n (%)	
Stage I	12 (80%)
Ia	10
Ib	1
Ic	1
Stage II	0 (0.0%)
IIa	0
IIb	0
IIc	0
Stage III	3 (20.0%)
IIIa	0
IIIb	1
IIIc	2
Stage IV	0
Median tumor size (cm)	11.4
Adjuvant chemotherapy, n (%)	6 (40.0%)
Disease recurrence, n (%)	3 (20.0%)
Median follow up (months)	49 (2-99)

의 병기는 이형성이 없는 단순 자궁내막 증식증이 나타난 환자에서 Ia 2명, Ic 1명, IIIc가 1명으로 나타났다. 이형성이 있는 단순 자궁내막 증식증 환자의 병기는 IIIb였으며, 이형성이 없는 복합 자궁내막 증식증 환자 및 양성 소견을 나타낸 환자들의 병기는 Ia였다. 보조적 항암화학 요법은 6명의 환자에게 시행되었다. 병기 Ic 이상의 4명의 환자와 병기 Ia에서 2명의 환자에서 시행하였는

데, 병기 Ia환자들의 경우는 유사분열지수가 6 이상으로 증가되어 시행을 결정하였으며 사용되어진 요법은 BEP (bleomycin, etoposide, cisplatin) 3명, PAC (cisplatin, adriamycin, cytoxan) 1명, PC (cisplatin, cytoxan) 2명이었다(Table 2).

추적 관찰 중 재발한 경우는 3예가 있었다. 첫 번째는 70세 환자로 완전한 병기 결정 수술을 하였으며, 수술

**Table 2. Characteristics of treatment**

Initial treatment	Age	Stage	Endometrial pathology	MI	Size of tumor (cm)	Adjuvant treatment	Recurrence
Complete surgical staging	57	Ia	s/p TAH	6	11	CAP 6 cycle	No
	73	Ia	Simple*	8	11	-	No
	70	IIIc	Simple	13	13	PC 3 cycle	Yes
	51	IIIb	Simple	15	12	BEP 4 cycle	No
	37	Ic	Simple	-	10	Taxol, carboplatin 4 cycle	No
TAH c BSO	78	Ia	Simple	5	5	-	No
	55	Ia	Proliferative phase	-	8	-	No
TAH c USO	35	Ia	Complex <sup>†</sup>	8	20	BEP 3 cycle	No
USO	36	Ia	Proliferative phase	6	9	PC 6 cycle	No
	47	Ia	-	8	5	-	No
	29	Ib <sup>‡</sup>	-	-	7	-	No
	41	Ia	Polyp	2	12	-	No
	50	Ia	-	-	9	-	No
	25	Ia	-	11	20	-	Yes
Refer after surgery	22	IIIc	-	-	-	BEP 8 cycle	Yes

Complete surgical staging; TAH with BSO, peritoneal cytology, omentectomy, para-aortic and pelvic lymph node dissection, TAH; total abdominal hysterectomy, BSO; bilateral salpingo-ophorectomy, USO; unilateral salpingo-ophorectomy, CAP; cyclophosphamide, doxorubicin, cisplatin, PC; cisplatin, cyclophosphamide, BEP; bleomycin, etoposide, cisplatin, MI; mitotic index

\*simple hyperplasia

<sup>†</sup>complex hyperplasia

<sup>‡</sup>contralateral cystectomy

**Table 3. Characteristics of the patients with recurrent granulosa cell tumor**

Patients	Age	Tumor size (cm)	Primary treatment	MI	Stage	Site of relapse
1	70	13	Complete surgical staging+CAP 3 cycle	13	IIIc	Pleural effusion and distant metastasis
2	25	20	RSO	11	Ia	Contralateral ovary
3	22	?	RSO, cytoreduction	-	IIIc	Abdomen, pelvis

Complete surgical staging; total abdominal hysterectomy, bilateral salpingoophorectomy, omentectomy, para-aortic and pelvic lymphadenectomy, MI; mitotic index, CAP; cyclophosphamide, doxorubicin, cisplatin, RSO; right salpingo-ophorectomy

병기 IIIc 및 유사 분열 정도는 13이었다. 보조적 항암화학 요법을 CAP로 3주기 시행 후 환자 임의적으로 항암 치료를 받지 않고 지내던 중 진단 22개월만에 호흡곤란을 주소로 응급실 내원 후 흉막 삼출액에서 재발 확인되었으며, 그 후 고식적 치료를 받다가 입원 2주만에 사망하였다. 두 번째는 25세 환자로 종양의 크기는 20 cm 이었으며, 일측 부속기 절제술만 시행하였다. 진단 92개월 후 임신 도중 우연히 반대측 난소에서 종양이 발견되어 제왕절개와 동시에 낭종 제거술을 시행하였으며, 조직 검사 결과 재발 확인되었으며, 추후 다른 보조적 치료 없이 현재까지 추적 관찰 중이다. 세 번째 환자는 22세 환자로 건강 검진에서 우연히 난소 종양 발견되어 개인 의뢰 외과에서 수술을 하였으며, 수술 소견상 복강내 전이된 소견 보였으나, 충분한 종양 감출술 시행하지 못하고 복강내 항암제 투여(5-FU) 후 본원으로 전원된 후 BEP로 보조적 항암화학요법 8차례 시행 도중 사망하였다(Table 3). 15명 환자의 8년 생존율은 65.2%였다.

## 고찰

과립막세포종은 난소암의 5% 미만으로 발생하는 종양이지만 성 기삭 간질 종양의 70% 이상을 차지하는 종양이다.<sup>12</sup> 어느 연령에서도 발생할 수 있지만 대부분은 폐경기나 폐경 이행기에 호발하는 것으로 보고되고 있다. 본 연구에서는 중간 연령은 47세로 보고된 연령보다는 낮았지만, 2003년 및 2006년 국내에 보고된 환자들과 비교해 본다면 각각 43.9세와 42세보다는 약간 높게 나타났다.<sup>8,10</sup> 그렇지만, 발생연령은 22세에서 77세로 전 연령대에 걸쳐 발병하였다.

과립막세포종의 발생률은 대부분 1/100,000으로 보고되고 있다.<sup>6</sup> 그 희귀성으로 인해 위험인자를 알기 어려운데, 산과력, 폐경 상태, 경구 피임약의 복용 여부, 유전적 성향 등의 모든 요인이 위험인자와는 관련이 없다고 보고되었다.<sup>11</sup> 분자 병리학적 발병 기전에 대해서 살펴보면, 정상 과립막 세포의 증식은 뇌하수체에서 만들어지는 난포자극호르몬에 의해 조절되어지는데, 불임 환자들에 있어서 난포자극호르몬(FSH)의 외부투여에 의해서 난소의 과립막 세포를 과성장시키는 것이 과립막 세포종의 발생과 상관관계가 있는지 많은 의문점을 가지고 있으며, Fuller 등은 최근 과립막 세포종에서 난포자

극호르몬이 활성화되는 신호전달경로를 찾으려는 시도를 하였으나, 난포자극호르몬 수용체에 있어서 돌연변이를 발생시키는 유전자는 밝혀내지는 못했다.<sup>12</sup> 과립막 세포종에서 유의하게 증가하는 inhibin에 대한 연구도 진행중이나 이의 임상적 유용성에 대해서 입증된 보고는 많지만 이것이 발병기전에 어떤 영향을 미치는지에 대해서는 밝혀지고 있지 않다. 그 외에도 p53, c-erbB2, Ki-67, c-myc, p21-ras 등의 과발현 혹은 돌연변이에 관한 연구도 있으나 모두 발병기전과의 연관성이 입증되지는 않았다.<sup>13,14</sup> 대부분 환자의 임상 증상은 상피성 난소암과 비슷하게 복통, 복부 팽만, 혹은 골반 종괴를 주소로 내원하게 되는데, 폐경 후 질 출혈도 흔한 증상 중의 하나이다. 이는 종양에서 분비하는 estradiol이 자궁내막에 오랫동안 노출되면서 자궁내막증식증이나 자궁내막암을 유발하는데, 과립막세포종에 있어서 자궁내막 증식증은 25-50%, 자궁내막암은 5-10%에서 발생한다고 보고하고 있다.<sup>15</sup> 본 연구에서도 7예에서 비정상 자궁출혈로 내원하였으며, 복부 통증 및 팽만도 각각 2, 3예가 있었고 산부인과 검진상 골반내 종괴를 주소로 내원한 환자도 3예가 있었다. 자궁내막 증식증으로 확인된 환자는 6예(37.5%)가 발견되어 외국 문헌과 일치된 소견을 보였으나 국내에서 보고된 것보다는 많이 관찰되었다.<sup>8,10,15</sup> 자궁내막암은 1예도 없었다. 복부 통증도 흔한 증상 중의 하나로 10-15 cm 이상의 크기와 출혈로 인해 발생하게 되는데, 본 연구에서는 2예에서 출혈을 보였으며, 1예는 타병원에서 혈복강으로 응급 일측부속기 절제술 후 본원으로 전원 되어 병기 결정 수술 후 항암화학요법을 시행하였다. 골반내 종괴가 의심되는 경우 다음 단계로 시행되는 것이 초음파와 자기공명영상(MRI)이다. 초음파 소견상 크고, 메아리발생(echogenic), 중격을 가진 낭종의 특징을 가지고 있다고 보고되고 있으나, 다른 난소종양과의 감별 진단이 어려운 것으로 보고되고 있다.<sup>16,17</sup> 본 연구에서도 영상학적으로 과립막세포종으로 진단된 경우는 1예만 있었으며, 5예에서는 양성 낭종으로 진단되었다.

치료는 수술적 요법이다. 수술적 요법의 원칙은 일반적으로 상피성 난소암과 동일하다. 전자궁 적출술 및 양측 부속기 절제술, 복막 제거술, 골반 림프절 및 대동맥 주위 림프절 절제술, 복강내 세척액 검사, 복막 생검 등을 시행한다. 그렇지만, 일반적으로 78-91%가 병기 I로

진단되고, 양측성은 2.8%에 불과하므로, 가입 여성에 있어서는 일측 부속기 절제술만을 시행할 수 있다. 이때는 반드시 자궁내막 조직 검사를 통해서 자궁내막증식증이나 자궁내막암의 존재유무를 확인해야 한다. 그렇지만, Nadeem 등은 재발한 환자들 중 대부분이 불완전한 병기 결정 수술을 시행받았고, 약 15%에서 후복막에 재발하였다고 보고하면서 완전한 병기결정 수술의 중요성을 강조하였다.<sup>4</sup> 진행된 병인 경우 골반, 복강내 기관, 복막 등을 침범하고 드물게 간, 폐, 뼈 전이를 하는 경우도 보고되고 있다.<sup>6,15</sup> 5년 생존율 또한 병기 I에서는 90-100%까지 보고하고 있지만, 병기 II는 55-75%, 병기 III/IV는 22-50%로 급격히 감소한다고 한다.<sup>18</sup> 따라서, 병기 II 이상으로 진행된 병변인 경우 완전한 병기결정 수술 및 보조요법을 시행해야 한다. 본 연구에서도 재발한 3예 중 2예에서 III기 이상이었으며, 이 중 1예는 개인 외과 의원에서 수술 후 완전한 병기결정 수술 없이 복강내 5-FU 투여 후 본원으로 전원되어 항암화학요법을 시행하였으나, 급속히 진행되어 사망한 경우를 볼 수 있었다.

난소 종양의 진단 및 추적 관찰에 종양 표지자로서 CA-125가 주로 사용된다. 과립막세포종에서는 이 종양 표지자가 별로 도움을 주지 못하는 것으로 되어 있다. 본 연구 대상 중에서는 3예에서만 상승된 소견을 보였고, 3예 중 1예는 병기 Ib, 2예는 병기 III로 고병기에서 상승소견을 보였지만, 1예에서만 500 이상이었고, 2예는 100 미만이었다. 이 질환의 종양 표지자로 estradiol, inhibin, Mullerian inhibitory substance (MIS) 등이 알려져 있는데, estradiol은 Rey 등이 estradiol의 상승과 병의 진행 정도와 상관관계가 없음을 발표하였고, 더욱이 약 30%의 과립막세포종에 있어서는 estradiol이 분비되지 않는다고 보고하였다.<sup>19</sup> 따라서 몇몇 환자들에 있어서 추적 관찰하는데 도움을 주기도 하지만 추적 관찰하는데 충분히 민감도가 높지는 않다. Inhibin은 과립막세포에서 만들어지는 호르몬으로 난포자극호르몬의 음성 되먹이 조절 물질로 폐경 이전이나 폐경 이후 모든 환자들에 있어서 유용한 종양표지자로 확인되었다.<sup>20</sup> 그러나, 본 병원에서는 이를 측정하고 있지 않아 이에 대한 자료는 없는 실정이다. MIS는 최근 연구 중인 물질로 유용한 지표가 될 수 있으리라 생각되지만 아직 상업적으로 실용화되지는 않고 있다.<sup>19</sup>

과립막 세포종의 예후인자로 여러 가지가 알려져 있

으나 그 희귀성으로 인해 일관성 있는 결과가 나오지 않는 문제점이 있다. 먼저 가장 중요하고 명백히 검증된 인자로 병기가 있다. 병기 I인 경우 5년 생존율은 약 75-95%로 보고되고 있으며, 대부분의 연구에서 90% 이상의 생존율을 보인다. 병기 II인 경우는 55-75%, 병기 III/IV는 22-50%의 5년 생존율은 보이며, 10년 생존율은 병기 I, II, III/IV가 각각 84-95%, 50-65%, 17-33%로 진행된 병변인 경우 늦게 재발해서 사망하므로 오랜 기간의 추적 관찰이 요구된다.<sup>18</sup> 나이가 예후에 영향을 미친다는 몇몇 보고가 있지만, 어떤 보고는 40세 이전이 예후가 좋고, 어떤 보고는 40세 이후가 예후가 좋다고 발표하는 등 서로 일관된 보고는 없는 실정이다.<sup>15,21</sup> 병리학적인 자료써 세 가지가 언급되어지고 있다. 우선 종양의 크기가 클수록 종양이 파열되어 있을수록 예후가 나쁘다는 보고가 있다.<sup>15,21-23</sup> 특히 종양의 크기가 10-15 cm 이상으로 클 때는 병기와 상관없이 나쁜 예후를 나타낸다는 보고를 하였다.<sup>15,21</sup> 그렇지만, 다른 보고자들은 크기와 상관없이 없다고 보고하였으며,<sup>6,22</sup> 본 연구에서는 20 cm 이상 큰 종양 2예 중 1예가 92개월 만에 반대측 난소의 재발이 확인되었다. 또 종양이 파열된 경우 5년 생존율이 60%까지 떨어진다는 보고가 있지만 대부분의 연구에서는 종양의 파열과 예후와는 큰 상관관계를 가지고 있지 않다고 보고하였다.<sup>2,22,24</sup> 마지막으로 여러 보고에서 유사분열지수(MI)가 생존율 및 재발에 영향을 준다고 보고하고 있다.<sup>6,7,15,22,23,25,26</sup> Malmstrom 등은 병기 I인 환자의 유사분열지수를 분석한 결과 MI가 10 이상인 경우 생존율이 떨어진다고 보고하였으며,<sup>6</sup> 최근 Fujimoto 등도 MI가 독립된 예후인자라고 보고하면서 MI가 5이상인 경우 통계적으로 유의하게 재발을 잘 하였고, 특히 80개월 동안 무병생존율을 비교하여 보았을 때 5 이상인 경우는 25%로 5 미만인 90%와 비교해 볼 때 통계학적으로 유의하게 높음을 보고하였다.<sup>7</sup> 본 연구에서도 유사분열지수를 기록하지 않은 1예를 제외하고 병기 3기에서 모두 10 이상이었으며, 병기 1인 경우에도 유사분열지수가 10 이상인 1예에서 재발한 것을 알 수 있었다.

분자학적으로 DNA ploidy, p53의 과발현 등이 연구되었으나 일관된 결과는 없는 실정이다.<sup>26-29</sup> 결론적으로 현재 병기는 단독으로 예후인자로서 의미 있게 생각되어지고 있고, 유사 분열지수, 종양의 크기와 파열은 보고마다 차이가 있으나 의미 있게 받아들여지고 있다. 이를

바탕으로 수술 후 보조요법의 시행 유무를 결정하게 된다. 수술 후 보조요법의 적응증으로는 수술병기 II, III, IV기와 병기 I에서는 선택적으로 실시하게 되는데, 일반적으로 종괴의 크기가 클 때, 높은 유사분열지수, 중앙괴열 등이 적응증이 되고 있다. 그렇지만, 병기 I의 고위험 환자에 있어서 수술 후 보조요법이 생존율의 향상을 주는지에 대한 연구가 없고, 후향적 연구를 진행하기 어렵기 때문에 보조요법의 실효성에 대해서는 판단하기 어렵다. 복합화학항암요법으로 과거에는 platinum-vinblastine-bleomycin (PVB), cyclophosphamide-doxorubicin-cisplatin (CAP)가 사용되었으나,<sup>30-33</sup> 1990년대 후반부터는 bleomycin-etoposide-platinum (BEP)가 난소 간질 악성 종양의 일차 선택약물로 사용되고 있으며, gynecologic oncology group (GOG)에 의해 이의 효용성이 입증되었다.<sup>34</sup> 최근에는 paclitaxel 단독 혹은 platinum과의 병합요법이 연구되어지고 있다.<sup>35</sup> 본 연구에서도 90년대 중반에는 PC 혹은 CAP를 사용하다가 BEP를 사용하였으며, 최근 1예에서는 paclitaxel-platinum을 보조항암화학요법으로 사용하였다. 방사선 치료는 재발성 혹은 진행된 병변에서 효과가 있다는 보고가 있으나 대부분은 그 효용성에 대해서 입증할 수 못하고 있다.<sup>6,27,31</sup>

과립막세포종 환자는 치료 후 오랜 기간의 추적 관찰이 필요하다. 일반적으로 진단 후 4-6년 후에 재발하며, Cronje 등은 진단 후 10년 이후에도 17%가 재발하였다고 보고하였다.<sup>2</sup> 몇몇 보고에는 20년 후에 재발한 경우도 있었다고 보고하였다.<sup>27,36</sup> 재발 부위는 골반내에 국한된 경우가 30-45%였으며, 많은 경우에 골반을 벗어나 재발한다.<sup>2,7,21,27</sup>

본 연구는 과립막 세포종 15예를 대상으로 임상 양상 및 치료 결과를 보고하고 있다. 특히 재발한 환자의 특성을 볼 때, 고병기를 가진 환자는 수술 후 보조요법 및 적극적인 추적관찰이 필요함을 확인하였으며, 유사분열지수가 고병기 및 재발한 환자에 있어서 10 이상으로 높게 나와 재발 및 예후와 상관 관계가 있지 않을까 생각되어진다. 앞으로 타 기관의 자료를 더 분석해 봄으로써 병기 I 환자의 수술 후 보조요법의 지표로써 유사분열지수의 cut off를 알아보고, 항암화학치료가 생존율의 향상에 도움을 주는지에 대한 다기관 연구가 필요하리라 생각된다.

## 참고문헌

- Hartmann LC, Young RH, Podratz KC. Ovarian sex cord-stromal tumors. In: Hoskins WJ, Perez CA, Young RC, editors. Principles and Practice of Gynecologic Oncology. 3rd ed. Philadelphia: Lippincott Williams and Wilkins;2000.p.1075-93.
- Cronje HS, Niemand I, Bam RH, Woodruff JD. Review of the granulosa-theca cell tumors from the emil Novak ovarian tumor registry. Am J Obstet Gynecol 1999; 180: 323-7.
- Calaminus G, Wessalowski R, Harms K. Juvenile granulosa cell tumor of the ovary in children and adolescents: Results from 33 patients registered in a prospective cooperative study. Gynecol Oncol 1997; 65: 447-52.
- Nadeem R, Abu-Rustum, Antonella R, Joseph I, Robbert S, Paul S, et al. Retroperitoneal nodal metastasis in primary and recurrent granulosa cell tumors of the ovary. Gynecol Oncol 2006; 103: 31-4.
- Susan TS, Stephen A. Granulosa cell tumor of the ovary. J Clin Oncol 2003; 21: 1180-9.
- Malmstrom H, Hogberg T, Risberg B. Granulosa cell tumors of the ovary: Prognostic factors and outcome. Gynecol Oncol 1994; 55: 71-7.
- Fujimoto T, Sakuragi N, Okuyama K, Yamashita K, Yamashiro S, Shimizu M, et al. Histopathologic prognostic factors of adult Granulosa cell tumors of the ovary. Acta Obstet Gynecol Scand 2001; 80: 1069-74.
- Lee YJ, Heo SY, Kwon I, Lee GSL, Kim SJ, Bae SN, et al. A clinical study of granulosa cell tumor of ovary. Kr J Obstet Gynecol 2003; 46: 2417-23.
- Park HT, Kim OK, Cho GJ, Ahn KH, Lee NW, Kim T, et al. A clinicopathologic study of ovarian granulosa cell tumor. Kr J Obstet Gynecol 2004; 47: 1505-12.
- Kim TJ, Koo YA, Choi CH, Lee JW, Kim BG, Lee JH, et al. Clinical parameters and treatment results in granulosa cell tumor of the ovary. Kr Obstet Gynecol 2006; 49: 122-30.
- Miller BE, Barron BA, Wan JY. Prognostic factors in adult granulosa cell tumors of the ovary. Cancer 1997; 79: 1951-5.
- Fuller PJ, Chu S, Fikret S, Burger HG. Molecular pathogenesis of granulosa cell tumors. Mol Cell Endocrinol 2002; 191: 89-96.
- Jamieson S, Alexiadis M, Fuller PJ. Expression status and mutational analysis of the ras and B-raf genes in ovarian granulosa cell and epithelial tumors. Gynecol Oncol 2004; 95: 603-9.
- Kusamura S, Derchain S, Alvarenga M, Gomes CP, Syrjanen KJ, Andrade LA. Expression of p53, c-erbB-2, Ki-67, and CD34 in granulosa cell tumor of the ovary. Int J Gynecol Cancer 2003; 13: 450-7.
- Stenwig JT, hazekamp JT, Beecham JB. Granulosa cell tumors of the ovary. A clinicopathological study of 118 cases with long-term follow-up. Gynecol Oncol 1979; 7: 136-52.

16. 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. *Am J Roentgenol* 1999; 172: 1227-33.
17. Morikawa K, Hatabu H, Togashi K, Kataoka ML, Mori T, Konishi J. Granulosa cell tumor of the ovary: MR findings. *J Computer Assisted Tomography* 1997; 21: 1001-4.
18. Cannistra SA. Cancer of the ovary. *N Engl J Med* 1993; 329: 1550-9.
19. Rey RA, Lhomme C, Marcillac I, Lahlou N, Duvillard P, Josso N, et al. Antimullerian hormone as a serum marker of granulosa cell tumors of the ovary: Comparative study with serum alpha inhibin and estradiol. *Am J Obstet Gynecol* 1996; 174: 958-65.
20. Lappohn RE, Burger HG, Bouma J, Krans M, de Bruijn HW. Inhibin as a marker for granulosa cell tumors. *N Engl J Med* 1989; 321: 790-3.
21. Fox H, Agrawl 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.
22. Bjorkholm E, Silfversward C. Prognostic factors in granulosa cell tumors. *Gynecol Oncol* 1981; 11: 261-74.
23. Brigitte EM, Beth AB, Jim YW, James ED, Elvio GS, David MG. Prognostic factors in adult granulosa cell tumor of the ovary. *Cancer* 1997; 79: 1951-5.
24. Lauszus FF, Peterson AC, Greisen J, Jakobson A. Granulosa cell tumor of the ovary: A population based study of 37 women with stage I disease. *Gynecol Oncol* 2001; 81: 456-60.
25. King LA, Okagaki I, Gallup DG, Twigg LB, Messing MJ, Carson LF. Mitotic count, nuclear atypia, and immunohistochemical determination of ki-67, c-myc, p21-ras, e-erbB2, and p53 expression in granulosa cell tumors of the ovary: Mitotic count and ki-67 are indicators of poor prognosis. *Gynecol Oncol* 1996; 61: 227-32.
26. Miller BE, Barron BA, Dockter ME, Delmore JE, Silva EG, Gershenson DM. Parameters of differentiation and proliferation in adult granulosa cell tumors of the ovary. *Cancer Detect Prev* 2001; 25: 48-54.
27. Evans MP, Webb MJ, Gaffey TA, Katzmass JA, Suman VJ, Hu TC. DNA ploidy of ovarian granulosa cell tumors. Lack of correlation between DNA index and proliferative index and outcome in 40 patients. *Cancer* 1995; 75: 2295-8.
28. Ala-Fossi S, Maenpaa J, Aine R, Koivisto P, Koivisto AM, Punnonen R. Prognostic significance of p53 expression in ovarian granulosa cell tumors. *Gynecol Oncol* 1997; 66: 475-9.
29. Gebhart JB, Roche PC, Keeney GL, Lesnick TG, Podratz KC. Assessment of inhibin and p53 in granulosa cell tumors of the ovary. *Gynecol Oncol* 2000; 77: 232-6.
30. Colombo N, Sessa C, Landoni F, Sartori E, Pecorelli S, Manquioni C. Cisplatin, vinblastine, and bleomycin combination chemotherapy in metastatic granulosa cell tumor of the ovary. *Obstet Gynecol* 1986; 67: 265-8.
31. Savage P, Constenla D, Fisher C, Shepherd JH, Barton DP, Blake P, et al. Granulosa cell tumor of the ovary: Demographics, survival and the management of advanced disease. *Clin Oncol (R Coll Radiol)* 1998; 10: 242-5.
32. Camlibel FT, Caputo TA. Chemotherapy of granulosa cell tumors. *Am J Obstet Gynecol* 1983; 145: 763-5.
33. Gershenson DM, Copeland LJ, Kavanagh JJ, Stringer CA, Saul PB, Wharton JT. Treatment of metastatic stromal tumors of the ovary with cisplatin, doxorubicin and cyclophosphamide. *Obstet Gynecol* 1987; 70: 765-9.
34. Homesley HD, Bundy BN, Hurteau JA, Roth LM. Bleomycin, etoposide, and cisplatin combination therapy of ovarian granulosa cell tumors and other stromal malignancies: A Gynecologic Oncology Group study. *Gynecol Oncol* 1999; 72: 131-7.
35. Tresukosol D, Kudelka AP, Edwards CL, Charnsangavej C, Narboni N, Kavanagh JJ. Recurrent ovarian granulosa cell tumor: A case report of a dramatic response to Taxol. *Int J Gynecol Cancer* 1995; 5: 156-9.
36. Hines JF, Khalifa MA, Moore JL, Fine KP, Laqe JM, Barnes WA. Recurrent granulosa cell tumor of the ovary 37 years after initial diagnosis: A case report and review of the literature. *Gynecol Oncol* 1996; 60: 284-8.

## Clinicopathologic characteristics of granulosa cell tumor of the ovary

Jong Hyuck Yoon, Suk Joon Chang, Ki Hong Chang, Hee Sug Ryu

*Department of Obstetrics and Gynecology, Ajou University School of Medicine, Suwon, Korea*

---

**Objective :** The purpose of this study was evaluate the clinicopathologic prognostic factors of granulosa cell tumors (GCTs) of the ovary.

**Methods :** We reviewed the medical records retrospectively of 15 patients of GCT who confirmed GCT pathologically after surgery from June, 1994 to December, 2006. Initial symptom, age, size of tumors, FIGO stage, treatment modality and mitotic index were investigated from medical records.

**Results :** The median age of the patients were 47 (range 22-78). Distribution of patients by FIGO stage were stage I 80% (12/15), stage III 20% (3/15). Complete surgical staging was performed in 5 patients. Other patients were performed total abdominal hysterectomy with bilateral or unilateral salpingo-oophorectomy, bilateral or unilateral salpingo-oophorectomy 5 patients were given adjuvant chemotherapy. Recurrence were founded in 3 patients. Two patients were FIGO stage III and one was stage I with large tumor size. The mitotic index was 13, 11 and one patients was not described about that. Eight year survival rate of all patients was 62.5%.

**Conclusion :** There was recurrence in high FIGO stage. Mitotic index was related with FIGO stage. Mitotic index and tumor size are the probable prognostic factors and need to study the relationship with recurrence in stage I.

**Key Words :** Granulosa cell tumor, Mitotic index, Tumor size

---