

## 난소암의 조기진단

울산대학교 의과대학 서울중앙병원 산부인과학교실  
남 주 현 · 목 정 은

= Abstract =

### Screening and Early Detection of Ovarian Cancer

Joo-Hyun Nam, Jung-Eun Mok  
*Department of Obstetrics and Gynecology*  
*University of Ulsan College of Medicine,*  
*Asan Medical Center*

Ovarian cancer is the leading cause of death from gynecologic malignancies. In 1992, it has been reported that the incidence of ovarian cancer was 3% of all female malignancies in Korea. During the last decade, the incidence of cervical cancer which is the most common one of female malignancies was gradually declining, however that of ovarian cancer tended to be slightly increasing probably because of changes in socioeconomic status of this country. Despite of aggressive debulking operation and intensive platinum-based combination chemotherapy, the overall survival rate for ovarian cancer has not changed appreciably over the last twenty years. One of the reasons for poor prognosis of ovarian cancer is that greater than 70% of patients with ovarian cancer is unfortunately detected after the disease has already spreaded beyond the pelvis because of the lack of early symptoms. The cure rate for these patients with advanced ovarian cancer is only 15-20%. This low survival rate is in marked contrast to that of as high as 90% with stage I disease. Therefore, development of early detection method for ovarian cancer would be the best way to reduce the mortality rate of this disease.

Ultrasonography and serum tumor marker, CA 125 have been extensively studied for early detection of ovarian cancer. Recently, combined use of transvaginal color Doppler technique is studied to increase the specificity of the screening test. However, the value of these methods as a screening test is still debating. So far, unfortunately there is no conclusive method which has cost-effectiveness and perfect sensitivity and specificity for ovarian cancer screening. Moreover, the optimal population and interval for ovarian cancer screening are not currently defined. In this review, recent data of studies using ultrasound and serum marker, CA 125 and debating issues for ovarian cancer screening are discussed.

Key Words : Ovarian cancer, screening.

## I. 서 론

난소암은 자궁경부암, 자궁내막암과 함께 여성에 서의 3대 부인암 중의 하나이다. 1992년 발표된 보 사부 통계에 의하면 우리나라에서는 자궁경부암의 빈도가 단연 높아 전체 여성의 암중 22.3%를 차지 하여 제1위이며, 난소암은 3.0%로 제10위를 차지하 고 있으나 사회경제적 여건과 식생활의 변화로 최근 증가하는 경향을 보이고 있다. 즉 1982년부터 87년 까지 5년간의 자궁암발생빈도는 27.8%, 난소암은 2. 8%로 이와 비교할때 자궁암은 5.5%의 많은 감소를 보이고 있으나 난소암은 약간 증가하였음을 알 수 있다. 미국의 경우 난소암은 부인암중 가장 높은 사 망율을 보이고 있어 1년에 약 20,000명 이상의 난소 암이 새로이 진단되고 약 12,000명정도 사망하며 전 세계적으로 매년 약 140,000명 정도의 난소암이 발 생하는 것으로 되어있다.<sup>1</sup> 난소암의 90%가 상피성 난소암이기 때문에 난소암의 조기진단에는 주로 이 상피성 난소암이 그 대상이 된다. 이는 주로 40세 이후에 발생하며 호발연령은 50-59세 이어서 40세 이후의 부인들이 주대상이 되며, 위험인자로는 난소 암의 가족력, 불임이나 임신 횟수가 적을 수록, 조기 폐경, 혈액형 A형, 골반 방사선 치료를 받은 과거 력, 높은 사회경제여건과 고지방식이 등이다.<sup>1</sup> 즉 난 소암의 발생은 배란의 횟수와 비례하는 것으로 되어 있어 다산, 수유, 경구피임약의 복용등 배란이 억제 되는 상황에 오랫동안 처하였던 부인에서는 그 위험 이 적어진다.

치료면에서는 자궁경부암, 자궁내막암, 또는 유방 암등 다른 부인암들에 인한 사망률이 최근 많이 감 소하는 것과 대조적으로 적극적인 종양제거수술 (debulking surgery), cisplatin을 포함한 복합 항암 화학요법, 면역요법, 호르몬 요법등 다양한 치료방법 의 시도에도 불구하고 난소암으로 인한 사망율은 지 난 10여년간 별로 변화가 없다. 전체 난소암 환자의 5년 생존율은 1975년에 36%, 1990년에 39%로 보 고되고 있으며 더우기 진행된 난소암의 경우 생존율 은 단지 15-20% 정도에 머물고 있다.<sup>2</sup> 즉 지난 15 년간 다양한 치료방법의 개발 및 발전에도 불구하고 단지 3%정도의 5년생존율이 증가하였을 뿐이다. 이 와 같은 낮은 치료율의 가장 큰 원인은 난소암이 갖

는 종양속성으로 70%가 넘는 대부분의 환자가 완치 가 힘든 III기 이상 진행된 상태에서 암을 발견하고 치료를 시작하기 때문이다. 이는 종괴가 커져 만져 지거나 다른 장기로 전이되기 전까지는 대부분이 특 별한 자각 증상을 동반하지 않아 조기진단이 어렵기 때문이다. 증상을 동반하는 경우에도 하복부 불편감, 복부 팽만감, 소화불량, 빈뇨, 체중감소등 다른 질환 들에서도 흔히 나타날수 있는 증상들로 난소암에만 특이한 증상을 발견하기 어렵다. 난소암의 병기 (FIGO stage)에 따른 5년 생존율은 I기에서 85- 90%, III기에서 60-70%, III, IV기에서는 각각 15- 20%, 5%로 병기가 진행됨에 따라 예후가 급격히 불량해지는 것을 알 수 있다. 즉 I기의 90%와 III, IV기의 15%와는 현격한 차이를 보이고 있는 것이 다. 따라서 현 시점에서 난소암으로 인한 사망률을 감소시키는 가장 이상적인 방법은 완치율이 높은 초 기 단계에서 조기 발견하는 것이며 이러한 난소암의 조기 진단 방법 혹은 집단 선별검사법(screening)의 개발이 무엇보다도 시급하고 중요한 과제이다. 즉 현재 초기 난소암의 진단율인 20%를 80%정도까지 올릴수 있다면 난소암의 사망율을 절반으로 줄일 수 있기 때문이다.<sup>3</sup>

어떠한 질병의 집단 선별검사 프로그램(screening program)으로 성공적이기 위해서는 다음과 같은 질 병의 특성을 가져야 한다.

- 1) 전임상기(preclinical phase)가 있어야하고,
- 2) 검진하고자하는 집단에서 유병율이 높아야 (prevalent) 하고,
- 3) 주된 사망 원인이어야 하며,
- 4) 질병 초기의 생존율이 말기의 그것보다 유의하 게 높아야 한다.<sup>4</sup>

난소암은 이러한 조건들을 비교적 잘 충족시키고 있다. 즉 양성 난소종양에서 악성으로 변형된다는 조직학적 증거가 있으며 발생연령도 약 10년정도 차 이가 있다. 검진으로 양성종양을 발견하여 제거함으 로서 궁극적으로 난소암의 발생을 예방할 수 있다. 발생 및 사망빈도에 대한 국내의 정확한 자료가 없 어 미국의 것을 인용하면 40대에서는 10만명당 30 명, 60대에서는 70명정도이며, 일생동안 여성 70명 당 1명이 난소암에 걸리게 된다. 사망원인으로는 전 여성암중 4위를 차지하며 금년에만 14,000명정도가

난소암으로 사망할 것으로 추정되며 일생동안 여성 100명중 1명이 난소암으로 사망한다. 생존율은 전술하였듯이 제 1기에서는 90%인 반면 제 3-4기에서는 15-20%로 큰 차이를 보이고 있어 조기진단방법의 개발은 난소암에 의한 사망의 감소로 직결된다고 할 수 있다.

이상적 집단검진방법은 안전하고 시행하기 간편하고 가격이 비싸지 않아 시간효과(time-efficiency)나 비용효과(cost-effectiveness)면에서도 유용하여야하며 높은 민감도(sensitivity)와 특이도(specificity)를 가져야한다.

과거에는 내진을 포함한 정기적 이학검사, 자궁경부 세포진검사, 다낭라스와천자에 의한 복강세포검사 등이 이용되었으나 민감도가 낮아 별 실효를 거두지 못하였다. 최근 CA 125를 위시한 난소암에 비교적 특이한 종양표지물질의 측정과 질식 혹은 복식 초음파등이 조기진단방법으로 이용되고 있는데 이들은 안전하고 간편하며 비교적 높은 민감도와 특이도를 갖고 있으나 아직은 어떠한 단일방법도 난소암의 조기진단에 완전치는 못하여 이들의 복합적 이용에 의한 다각적 시도가 진행되고 있다.

## 위험 인자(Risk Factors)

### 유전적 인자(Genetic Factors)

난소암은 다른 부인암보다 유전적 인자가 발생과 깊은 관계가 있어 전체 난소암의 5-10%가 가족성 난소암(familial ovarian cancer)에 해당되는 것으로 알려져 있다. 즉 직계가족이나 친족 2-4대에 걸쳐 난소암이 다발적으로 발생하는 유전성 난소암 증후군(hereditary ovarian cancer syndrome)을 포함하여 친족중 1-2명이 난소암의 병력을 갖고 있는 경우가 이에 해당된다. 유전성 난소암 증후군은 다시 세가지로 구분되는데 1)장기-특이성 난소암 증후군(site-specific ovarian cancer syndrome)으로 직계 혈족에서 특히 난소암의 발생빈도가 매우 높은 경우이며, 2)유방-난소암 증후군(breast-ovarian cancer syndrome)으로 직계 혈족에서 유방암과 난소암의 발생빈도가 높은 경우로 1)의 경우보다 흔하며, 3)암가족 증후군(cancer family syndrome:Lynch syndrome II)으로 유전성 비폴립형 대장암과 자궁내

막암 및 난소암의 발생이 높은 경우이다.<sup>5</sup> 이 유전성 난소암 증후군의 빈도는 드물어 전체 난소암의 1% 미만으로 알려져 있다. 유전성 난소암 증후군의 특징으로는 비유전성 난소암의 발생연령(평균 59세)에 비하여 조기(45-52세) 발생하고 조직학적으로 장액성(serous)이 많으며 분화가 나빠 대체로 예후가 불량하다(5년 생존율:< 10%). 양측 부모로부터 수직 전파가 되고 상염색체성 우성유전(autosomal dominant)을 하여 일생동안 난소암에 걸릴 가능성은 50%나 된다. 따라서 이런 경우에는 출산을 끝낸 후 또는 35세이후에 예방적 난소절제술(prophylactic oophorectomy)의 시행이 권장되기도 하나 난소절제술후에도 복막암종증(peritoneal carcinomatosis)이 발생하기도 하여 논란이 있다.

최근 발표된 Kerlikowske 등의 난소암 가족력에 대한 분석에 의하면 가족력이 없는 경우에 비하여 친족중 1명의 난소암 가족력이 있을 경우 3.1배, 2-3명의 경우는 4.6배의 발생위험이 높은것으로 되어 있다.<sup>6</sup> 따라서 미국에서는 1981년 시작된 가족성 난소암 등록(familial ovarian cancer registry)사업이 활발하게 진행되고 있어 이들을 정밀 추적관찰하고 있다.

현재까지 밝혀진 난소암 특이의 유전표식자(genetic marker)는 없지만 가족성 난소암 가계의 연구에서 17번 염색체의 long arm의 어느 특정부위가 관계있는 것이 증명되었으며 이외에도 종양억제유전자(tumor suppressor gene)를 갖고 있는 것으로 생각되는 13, 11, 6, 3번등의 염색체의 일부가 결손되거나 변이되어 종양을 유발시키는 것으로 생각되고 있다. 이러한 난소암의 분자생물학적 연구가 최근 가장 활발한 연구분야의 하나로 그 결과가 주목된다.

### 내분비 인자(Endocrine Factors)

일반적으로 난소암 발생률은 출산 횟수에 반비례하여 감소하며, 임신 경력이 없는 여성의 상대적 발생률을 1.0으로 할 때 임신력이 4회 이상이면 0.4로 감소한다. 또한 복합 경구용 피임약을 복용하는 여성에서 피임하지 않는 여성에 비해 발생률이 40% 정도 감소한다. 이러한 사실들에서 난소암 발생이 배란과 관계가 있음을 유추할 수 있다. 즉 지속적인 배란이 외상으로 작용하여 난소의 피질에 결손을 초

래하며 이의 치유과정에서 고농도의 에스트로젠이나 어떤 발암 물질 등의 작용에 의하여 이형성과정을 거쳐 종양으로 발전하는 것으로 추측되고 있다. 따라서 난소암 발생위험이 높은 가족성 난소암 가계의 부인들에게는 예방 목적으로 경구피임약의 복용이 추천된다.

**환경적 인자(Environmental Factors)**

일본을 제외하고 선진국일수록 난소암 발생률이 높다. 특히 미국으로 이민한 일본인에서도 자국거주 일본인에 비하여 높은 빈도를 보이는 것은 인종적 차이보다는 환경적 요인이 중요함을 시사한다. 이러한 환경적 인자로는 고지방 식이나 산업화학물질에의 노출이나 접촉을 들 수 있다. 대표적으로 석면에 많이 노출되는 직업 여성이나 탈크(Talc)가 포함되어 있는 분말이나 위생용 타올등을 외음부에 사용하는 여성에서 발생률이 높다는 보고들이 있다. 이러한 발생의 이론으로 화학물질이 여성의 질을 통하여 복강내로 전위하여 발암요인으로 작용한다는 가설이 있다. 실험적으로 99mTc 같은 radionucleotide를 질에 주입한 후 복강내에서 검출함으로써 질을 통한 복강내 이동 가능성이 증명되었으며, 동물 실험에서 복강내로 주입된 석면이 난소에서 비전형적인 세포 증식을 초래하는 것이 관찰 되었다.

**바이러스 인자(Viral Factors)**

난소암 환자에서 과거력상 유년기에 이하선염(mumps)의 감염경력이 있는 경우가 현저히 많고 또한 이런 여성들에서 초경이 늦고 폐경이 빠른 현상이 관찰되었다. 이에 대한 가설로 바이러스 감염

이 난소내의 난포를 파괴함으로써 난포의 손실이 초래되고 이에 따라 성선 자극호르몬 분비가 상대적으로 증가하고 이의 자극으로 난소 상피가 증식한다는 것이다. 그러나 바이러스 감염의 난소암 발생에 대한 역할에 대해서는 아직 분명치 않다.

**조기진단 방법(Methods for Early Detection)**

**1) 종양 표지물질(Tumor Markers)**

이미 널리 사용되고 있는 바와 같이 종양 표지물질의 측정은 주로 수술전 골반 종괴의 악성 감별진단 및 치료에 대한 반응을 추적하고 재발을 조기에 발견하고자 하는 목적으로 이용되어 왔으나 최근 선별검사 목적으로 여러 종류의 종양 표지물질들이 실험적으로 측정되어 왔다. 종양 표지물질은 검체 채취가 용이하며 비용도 저렴하여 집단 선별검사 목적으로도 유용하다. 그러나 아직까지 난소암에만 특이하면서도 민감한 표지물질이 개발되지 못하여 난소암 선별검사에서의 이용에 논란이 있다.

종양 표지물질의 종류는 수없이 많으나 현재까지 난소암의 진단과 치료에 많이 이용되어온 대표적인 표지물질들의 분류와 종류를 보면 다음과 같다 (Table 1).

이들중 CA 125가 상피성 난소암에 가장 유용한 것으로 알려져 있으며 최근 CA 125 단독으로 또는 다른 표지물질과 복합적으로 측정하여 조기 진단의 목적에 이용하고자 하는 많은 연구가 진행되고 있다.

**Table 1. Categories of Markers for Ovarian Cancer**

1) Oncofetal antigen Carcinoembryonic Antigen(CEA) Alpha-Fetoprotein(AFP)	2) Carcinoplacental protein Human Chorionic Gonadotropin (hCG) Urinary Gonadotropin Fragment (UGF)
3) Tumor antigen protein Ovarian Cancer Antigen (OCA) NB/70K(DM/70K) CA 125 CA 130	4) Carbohydrate determinants CA 15-3 CA 19-9 LSA (Lipid-associated sialic acid) TAG 72.3

CA 125

1981년 Bast등이 상피성 난소암에서 단일 클론 항체인 OC 125와 이에 반응하는 항원인 CA 125를 처음 보고하였는데, 이는 분자량 220kD-1000kD 사이의 세포표면 고분자당단백이다.<sup>7</sup> 이 혈청 CA 125치는 35 U/ml 기준시 약 80%(73-93%)의 상피성 난소암에서 양성율을 보이며 치료후 임상 경과와 일치하여 상피성 난소암의 치료 결과를 추적하는데 유용하다. OC 125는 정상난소의 상피에는 존재하지 않고 난소의 봉입체 난포(inclusion cyst), 이행성(metaplasia) 부위, 유두상 돌출(papillary excrescence)이 있을 때 나타나나, 난관, 자궁내막, 자궁경부의 상피에서도 나타나며 염증 및 유착으로 생긴 늑막과 복막의 reactive mesothelial cell에도 존재하고, 태아의 coelomic epithelium 유도체 즉 Mullerian 상피 및 복막, 늑막, 심막의 표층 상피세포와 양막에도 존재한다. 따라서 임신중 first trimester, 자궁내막증, 자궁근종, 자궁선근종, 골반염, 월경중 및 만성간질환, 자궁내막암, 췌장암, 폐암, 유방암등에서도 증가된다고 보고하여 난소암에 있어서 CA 125의 이용에 많은 변수가 있음을 보여주고 있다. 즉 혈액은행의 검체를 이용해서 CA 125를 검사한 결과 정상인에서도 약 1.4% 정도에서 위양성율을 보였으며, 양성부인과 종양에서는 약 30%, 자궁내막암이나 자궁경부선암에서는 50-80%의 위양성율을 보이고 있다. 또한 난소암 I기 환자에서 수술전 CA 125치에 관한 연구에 의하면 30-50% 정도에서만 35 U/ml 이상 증가되고, 65U/ml 기준치를 적용할 경우에는 그 이하로 떨어지는 점등이 문제점으로 지적되고 있다. 난소암의 조기진단을 위한 Zurawski등의 JANUS혈청은행을 이용한 연구에 의하면 난소암으로 진단되기 18개월 전에 약 50% 정도에서 CA

125(> 30 U/ml)가 증가하여 있었으며, 5년 전에는 25% 정도 증가하였던 반면에 정상군에서는 9% 정도 증가하여 있었던 것으로 보고하였다.<sup>8</sup> 또 40세 이상의 1082명의 정상 부인들을 대상으로 CA 125를 연속하여 측정한 그의 다른 연구에 의하면 1차 선별검사에서 CA 125가 증가되었던 경우에 3개월에 한번씩 재검사를 시행하여 두번째 CA 125치가 첫번째치보다 2배로 증가하고(doubling rule), 그 이후에도 2배 이상 지속적 증가(sustained increase)를 보였던 경우 약 20개월후에 난소암으로 진단되어 이 두 원칙을 적용할 경우 100%의 특이도를 보여 난소암의 선별검사에 이용할 수 있다고 주장하였다.<sup>9</sup> 이상의 결과들을 분석하여 볼 때 난소암 제I기에서의 CA 125의 민감도가 너무 낮다는 점과 1회 측정만으로는 위양성율이 높아 반복적인 측정이 필요하다는 점이 문제점으로 생각된다.

CA 125를 이용한 대표적 대단위 연구인 Einhorn 등의 Swedish study와 Jacobs등의 England study를 종합하여 보면(Table 2) 총 20,000명의 의견상 정상이며 특별한 자각증상이 없는 여성에서 먼저 CA 125를 측정 30 U/ml를 기준치로 할 때 19,719명(98.6%)이 정상이었는 데 그중 2명이 후에 난소암으로 진단되었으며, 30 U/ml이상 증가되었던 281예에서는 복식초음파를 시행한 결과 259명이 정상으로 판정되었으나 그중 1명이 차후 난소암으로 진단되었다.<sup>10</sup> CA 125와 초음파가 모두 비정상이었던 22명을 수술한 결과 11명(0.05%)에서 병기 I-III의 난소암으로 진단되었으며 그중 3명이 병기 I의 조기암이었다. 즉 이 연구결과 CA 125의 난소암 진단에 대한 민감도는 0.7857, 특이도는 0.9994, 음성예견율은 0.9998, 양성예견율은 0.50이었다.

Table 2. Summary of CA 125 As a Screening for Ovarian Cancer

Total women screened	20,000
CA 125 ≤ 30 U/ml	19,719(98.6%) - Subsequent ovarian cancer 2
CA 125 > 30 U/ml	
Normal US	259(1.3%) - Subsequent ovarian cancer 1
Abnormal US	22(0.1%) - Surgery - Ovarian cancer 11(0.05%)
Sensitivity : 0.7875	Positive predictive value : 0.5000
Specificity : 0.9994	Negative predictive value : 0.9998

(Einhorn's Swedish study & Jacobs' England study)

다시말해 난소암환자 4명중 1명을 놓친 셈이며, 1명의 난소암환자의 진단을 위해 정상인 1명이 불필요한 수술을 했다는 결론이다. 그러나 특이도는 매우 높아 난소암의 집단 선별검사로 이용할 만하다고 생각된다. 물론 0.05%의 낮은 난소암 발견 빈도에 대한 비용효과면의 논란은 있다.

보다 완벽한 특이도와 양성예견율을 위하여 CA 125를 포함한 몇 가지 표지물질을 동시에 측정하는 연구들이 최근 보고되고 있는데 CA 15-3, TAG 72, UGF(urinary gonadotropin fragment), NB/70K, LSA 등이 많이 이용되고 있다. 원래 유방암 세포에서 밝혀진 당단백 항원인 CA 15-3과 TAG 72는 난소암 환자에서 민감도는 CA 125 보다 낮으나 특이도는 높아 함께 측정할 경우 양성종양과의 감별에 크게 도움이 되고있다. 수술전 난소암의 감별 진단에서 CA 125 (> 35 U/ml)와 CA 15-3 (> 30 U/ml)을 동시에 측정한 Yemeda 등의 연구에서는 50%의 민감도와 97%의 특이도를, 위의 두 표지 물질과 TAG 72 (> 10 U/ml) 를 동시에 측정한 연구들에서는 73-77%의 민감도와 94-98%의 특이도를 보이고 있다. 또한 난소암 선별검사에 참여한 1010명중 CA 125가 20 U/ml이상 증가한 217명에서 CA 15-3과 TAG 72.3을 다시 측정한 결과 특이도를 99.9%로 올릴 수 있었다는 연구 결과도 있다.

저자들이 발표한 한국여성에서의 CA 125치에 관한 연구에 의하면 (Table 3) 부인과적으로 정상인 대조군에서 위양성율은 35 U/ml 기준시 4.4%, 65 U/ml 기준시 0.7%로 위의 보고들 보다는 약간 높은 위양성율을 보였으나 이들을 50세를 기준으로 구분하여 보면 51세 이상에서는 113명 중 1명만이 42 U/ml로 0.9%의 위양성율을 보였으며 50세 이하에서는 65 U/ml를 기준치로 할 경우 역시 0.9%의 위양성을 보였다. 따라서 본원에서는 51세 이상에서는 35 U/ml, 50세 이하에서는 65 U/ml을 정상 기준치로 삼고 있다.<sup>11</sup>

2) 골반 초음파(Pelvic Ultrasonography)

난소암 발생 초기의 과정은 앞서 언급한 바와 같이 계속적인 배란에 의한 외상등의 원인으로 난소 표면상피가 하부 기질에 포함되어지고 이 포함된

Table 3. Serum CA 125 Levels in 550 Gynecologically Healthy Women.

	Total	≤ 50	> 50
No.	550	437	113
Range(U/ml)	0.2-105	0.2-105	1.8-42
Median (U/ml)	12.0	13.0	11.0
Mean (U/ml)	14.7	15.3	12.3*
S.D. (U/ml)	11.5	12.3	7.2
95th Percentile(U/ml)	34.0	36.0	26.0
99th Percentile(U/ml)	64.0	65.0	34.8
False Positivity			
> 35 U/ml	4.4%	5.3%	0.9%**
> 65 U/ml	0.7%	0.9%	0.0%

\*P = 0.0009, \*\*P = 0.042 (AMC, 1992)

종피가 화생의 과정을 거쳐 비정상적으로 증식하여 낭포강내로 유두성 성장을 하며 암화가 진행될수록 유두성 구조가 복잡해지며 낭액이 고이게 된다. 이와 같은 난소암 발생 초기의 형태학적 변화를 발견하는 것이 조기 진단에 중요하며 이러한 목적에 초음파를 이용한 난소의 스캔이 이상적이어서 1980년대 이후 많이 시도되고 있다.

난소암의 조기 진단 목적으로 초음파 촬영이 갖는 장점들을 요약하면 다음과 같다.

1. 초음파상 측정된 난소의 크기와 형태가 수술후 실제 난소의 소견과 거의 일치한다.
2. 다른 검사에 비해 비교적 높은 민감도와 특이도를 보인다.
3. 색 도플러(color Doppler)를 이용하면 일반적인 암 초기 생성시 나타나는 신혈관화(neovascularization)를 관찰할 수 있다.
4. 검사 자체가 비침습적이며 시행상 간편하고 비용이 적게 들어 집단 검진용으로 적합 하다.

복식초음파(Transabdominal Sonography:TAS)

1982년 Campbell등은 처음으로 난소암 집단 검진 목적으로 1,000여명의 폐경기 이후 여성에서 난소의 초음파 검사를 시행하였다.<sup>12</sup> 난소의 평면적 단층상은 복강내에서 난소의 위치가 변화함에 따라 측정치

의 오차가 커지는 이유로 위치에 영향을 받지 않는 난소의 용적을 형태와 함께 측정하였다. 난소의 용적은 90° 각도로 트랜스듀서를 회전시켜감으로써 난소의 횡경(D1), 전후경(D2) 및 종경(D3)을 측정하여 용적 (vol)=D1 x D2 x D3 x 0.523(0.523=상수)의 공식으로 산출한다. 이러한 방법으로 약 97%의 검진 여성에서 정상 난소의 소견을 얻었고 초음파상 정상 난소의 형태와 용적의 범위를 설정하였다.

정상 난소의 형태학적 기준은 첫째 난소가 균일하게 저음향반향적이고, 둘째 전체 모양이 타원형이며, 셋째 부드럽고 음향반향적인 외곽선을 갖는 것이다. 측정된 난소의 평균 용적은 3.6+1.4cm<sup>3</sup>이었고 정상 범위는 0.9-9.8cm<sup>3</sup> 이었다.

1989년 Campbell은 위와 같은 초음파상의 난소 측정 소견을 토대로 5,479명의 45세 이상의 무증상 여성을 대상으로 3년간 검진한 결과를 보고하였다.<sup>13</sup> 초음파 검사가 정상인 경우 매년 추적 관찰하였고 비정상인 경우 3-8주후 재검사하였으며 계속 비정상인 경우 복강경 혹은 개복술을 시행하였다. 이와 같은 검진방법으로 5예가 원발성 제1기 난소암, 4예가 전이성 난소암으로 진단되어 난소암의 유병률은 0.09%, 민감도는 100%, 특이도는 97.7%, 양성예견율 1.5%로 난소암 조기진단에 유용한 검사라고 주장하였다. 위양성률은 처음 검사시에는 3.5%로 높았으나 반복 검사시 단계적으로 낮아져서 3회째 검사시에는 1.2%로 감소하였다.

#### 질식초음파(Transvaginal Sonography:TVS)

1980년대 후반에서부터 처음엔 주로 난포의 추적 관찰이나 난자 흡입 목적으로 이용되었던 질식 초음파가 난소암 조기진단에 복식 초음파와 함께 사용되기 시작하였다. 질식 초음파가 복식 초음파에 비해 갖는 장점을 요약하면 다음과 같다.

첫째, 복식 초음파에 필수적인 방광 채움이 필요치 않아 준비 과정이 필요없고 둘째, 프로브가 기술적으로 난소에 더욱 근접하여 고주파수를 사용함으로써 해상력이 좋고 따라서 난소의 미세한 구조도 탐지가 가능하며 셋째, 환자에게 시행상 큰 불편함이 없다는 점이다.

대표적으로 1990년 van Nagell 등은 폐경전후 무

증상 여성 1,000명에서 질식 초음파를 이용한 난소암 검진결과를 처음 발표하였다.<sup>14</sup> 비정상 기준은 형태학상 이전의 기준들과 같이 외곽선이 깨끗하지 않고, 내부구조가 복잡하며, 비낭포성이며 고형성인 경우로 하였으며 정상 난소 용적은 폐경전 여성에서는 18cm<sup>3</sup> 이하, 폐경후 여성에서는 8cm<sup>3</sup> 이하를 기준으로 하였다. 이상의 기준들하에 처음 검사에서는 전체 환자의 9.2%, 반복된 검사에서는 3.8%에서 비정상 소견을 얻었으며 비정상인 경우 전례에서 개복술후 종양이 진단되었다.

1993년 2월 제 24차 미국부인과종양학회에서 발표된 그의 보고에 의하면 1992년 6월까지 총 3220명의 폐경기이후의 무증상여성에서 난소용적 10cm<sup>3</sup> 이상 또는 난소낭종내 유두상돌기(papillary projection)가 있는 경우를 비정상소견으로 간주하여 비정상인 경우 4-6주후 재검사를 시행하고 계속 비정상인 경우 내진과 CA 125를 측정하고 개복술을 시행하였다.<sup>10</sup> 총 44예(1.4%)에서 시험적 개복술을 시행하였는데 그 중 21예가 양성 장액성 낭선종(serous cystadenoma)이었으며 3예(0.09%)가 원발성 난소암이었는데 2예가 제 Ia기, 1예가 IIIb기 이었다. 그러나 3예 모두에서 수술전 내진과 CA 125치는 정상이었다. 이들은 현재 적절한 치료후 각각 28, 27, 8개월이 경과하였으나 무병인 상태이며 지금까지 난소암검진에 등록된 모든예에서 난소암으로 인한 사망은 1예도 없었다고 보고하였다.

또 다른 보고로 Campbell group의 Collins 등이 시행한 난소암의 가족력이 있는 여성 1110예에서 질식초음파를 시행한 결과 58예(5.2%)에서 개복술을 시행하여 4예(0.36%)의 난소암이 진단되어 정상군보다는 높은 난소암 유병율을 보였다.

이상의 초음파를 이용한 약 10,000명의 집단 난소암 선별검사의 결과를 종합하여 보면(Table 4), 민감도 100%, 특이도 95.8%를 보였으며 현재까지 이 연구집단에서 난소암으로 인한 사망은 1예도 없었다. 그러나 0.12%의 유병율, 0.28%의 양성예견율은 너무 낮은 감이 있다. 즉 36예의 수술중 1예꼴로 난소암이 진단되는 셈이다. 또한 이러한 선별검사가 과연 난소암 환자의 생존율을 높이는데에는 얼마나 기여했는지에 대하여 아직은 뚜렷한 증거가 없어 이

에 대한 연구가 필요하다. 그러나 수술시 발견된 양성종양들을 모두 포함하면 약 80%의 양성예견을, 즉 1.3예에 1예꼴로 종양이 있었던 셈이어서 불필요한 수술의 빈도가 그리 높지는 않았던 셈이다. 따라

서 이의 효용성에 대한 보다 대규모의 연구가 필요하다고 판단되어 GOG(Gynecologic Oncology Group)에서는 multiinstitutional study를 진행중에 있다.

Table 4. Summary of Ultrasonography As a Screening for Ovarian Cancer

Type of Ultrasound	Patients No.	Surgery No.	Ovarian Cancer Detected	Stage of Disease(No.)	Authors
TAS	5479	326(5.9%)	5(0.09%)	I (5)	Campbell et al(1989)
TVS	3220	44(1.4%)	3(0.09%)	I (2), III(1)	van Nagell et al(1993)
TVS	1110	58(5.2%)	4(0.36%)	I (4)	Collins et al(1993)
Total	9809	428(4.4%)	12(0.12%)	I (11), III(1)	

Sensitivity : 1.0000      Positive predictive value : 0.0280  
 Specificity : 0.9575      Negative predictive value : 1.0000

난소의 형태지수(Morphology Index)

난소암 선별검사에서 문제가 되고 있는 특이도와 양성예견율을 보다 완벽하게 하기 위하여 양성과 악성의 감별에 난소종괴의 용적과 형태에 따른 점수제(scoring system)를 만들어 이용하고 있다. 최근 DePriest등이 발표한 morphology index(MI)는 난소 용적, 낭종벽의 구조(cyst wall structure) 및 낭종내 종격의 구조(septa structure)에 따라 점수를 매겨(Table 5, Figure 1), 양성과 악성의 감별에 이용한 결과 특이도와 양성예견율을 높일 수 있었다고 보고하였다.<sup>15</sup> 즉 난소종괴의 크기가 15cm이하인 12예의 악성, 109예의 양성종양에서 수술전 질식초음파를

이용 morphology score(MS)를 측정한 결과 양성에서는 전예가 5미만이었으며(음성예견율 1.0), 폐경 이후이며 MS가 5이상인 경우 악성에 대한 양성예견율이 0.45로 난소암의 선별검사에 이용할 경우 특이도를 유의하게 증가시킬 수 있다고 주장하였다.

따라서 그들의 수정보완된 난소암 선별프로그램을 소개하면(Figure 2), 우선 질식 초음파를 시행한 후 정상이면 1년후 반복하고, 비정상인 경우 4-6주후에 다시 시행하여 계속 비정상인 경우 CA 125, color Doppler, morphology index 및 이학적 검사를 시행한 후 수술을 시행한다.

Table 5. Morphology Index for Ovarian Tumors

	0	1	2	3	4
Volume(cm <sup>3</sup> )	< 10	10-50	> 50-200	> 200-500	> 500
Cyst wall structure	Smooth < 3mm thickness	Smooth ≥ 3mm thickness	Papillary projection < 3mm	Papillary projection ≥ 3mm	Predominantly solid
Septa structure	No septa	Thin septa < 3mm	Thick septa 3mm-1cm	Solid area ≥ 1cm	Predominantly solid



	OVARIAN VOLUME	WALL STRUCTURE	SEPTAE STRUCTURE
0	< 10 cm <sup>3</sup>		
1	10 - 50 cm <sup>3</sup>		
2	> 50 - 200 cm <sup>3</sup>		
3	> 200 - 500 cm <sup>3</sup>		
4	> 500 cm <sup>3</sup>		

Figure 1. Pictorial Representation of Morphology Index for Ovarian Tumors

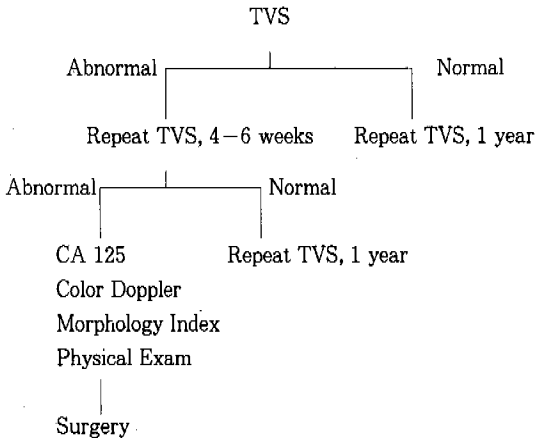


Figure 2. Ovarian Cancer Screening Program of University of Kentucky

**질식 색 도플러(Transvaginal Color Doppler)**

최근 질식 초음파와 동시에 색 도플러 초음파를 이용하여 암 초기 생성 단계에서 대부분 일어나는

신혈관화(neovascularization)를 탐지하고 난소 혈류 속도의 변화를 측정하여 난소암을 조기 진단하고자 하는 시도가 있어 왔다.<sup>16</sup> 즉 질식 색 도플러 초음파를 이용하여 난소내의 혈관 변화와 혈류속도파형(flow velocity waveform)으로부터 pulsatility index (PI)와 resistive index(RI)를 측정한다. PI의 산출법은  $PI = A - B / \text{mean}$  (A : peak systole, B : maximal end diastole, mean : mean doppler shift)로써 PI나 RI가 작을수록 혈류의 저항(impedence)이 작은 것을 나타내며 악성 종양에서 PI나 RI가 의미있게 감소한다. 따라서 이의 이용이 난소암의 선별검사에서 민감도를 유지하면서 위양성율을 낮추는데 도움이 되나 폐경 이전의 부인에서는 월경주기에 따른 난소 혈류량의 변화가 있어 배란을 전후하여서는 혈류량의 증가로 악성종양과 감별이 어렵다. 저자마다 약간의 차이가 있으나 대체로 RI가 0.4이하, PI는 1.0 이하를 악성의 기준으로 하며 RI가 PI보다 위양성율이 낮아 더 유용한 것으로 보고되고 있다.

**다각적 접근**

이상과 같이 난소암의 선별검사에서 어떠한 단일 검사만으로는 완벽한 특이도와 민감도를 얻을 수 없기 때문에 여러 각도의 복합적인 접근이 필요하다. 즉 질식초음파와 색 도플러 및 CA 125를 위시한 여러종류의 종양표지물질들이 복합적으로 이용되고 있다. 그 예로 Yale group에서는 먼저 CA 125, LSA (lipid-associated sialic acid), NB/70K, UGF(urinary gonadotropin fragment), CSF-1(colony stimulating factor-1)을 측정하고 3개월후 질식초음파와 색 도플러를 시행하며 각각을 6개월마다 반복 시행한다.<sup>17</sup> Harvard group은 질식초음파와 색 도플러 및 CA 125를,<sup>18</sup> UCLA group은 질식초음파와 색 도플러 및 CA 125, LSA, NB/70K, UGF, HER-2를 시행한다.<sup>10</sup> Harvard group의 성적은 난소암의 가족력이 있는 386명의 환자중 85%가 폐경전의 젊은 여성이며 23%가 친족중 2명이상이 난소암에 걸린 과거력이 있는데 첫번째 질식초음파에서 89예(23%)가 비정상이었으며 그중 89%가 폐경전이었다. 15세에서 반복한 초음파에서도 계속 난소종괴가 있어 개복수술을 한 결과 모두 양성난소종양으로 판명되었다. CA 125는 42예(11%)가 35 U/ml이상 증가되어

있었으며 2예에서 계속적으로 증가하여 수술한 결과 자궁선근종과 골반자궁내막증으로 진단되었으나 난소는 정상이었다. CA 125가 증가되었던 42예중에 폐경이 지난 예는 단 1예뿐이었다. 따라서 이들은 이방법이 폐경전 여성에서는 위양성율이 높아 젊은 여성에서의 난소암 선별검사에는 어려움이 있다고 결론 짓고 있다.

UCLA group의 결과도 유사하여 76%가 폐경전이며 19%가 난소암 가족력이 있는 565명의 무증상 여성 RI가 0.4이하인 경우가 폐경후 군에서는 0.8%, PI가 1.0이하인 경우가 26%인 반면 폐경전 군에서는 각각 12%, 76%로 유의하게 높아 폐경전 군에서 색도플러 이용의 어려움이 있음을 보여주고 있다.

**AMC(Asan Medical Center) 난소암 선별검사 프로그램**

본원에서는 종합건강진단센터와 부인과외래에서 원하는 사람에 한하여 난소암 선별검사를 시행하고 있는데 우선 CA 125측정과 질식초음파를 시행한다 (Figure 3). 두가지 검사가 모두 정상인 경우는 1년에 한번정도 반복검사를 권장하고, CA 125는 비정상이며 초음파가 정상인 경우는 3개월후 반복검사를 권장한다. CA 125의 정상범위는 본원의 연구결과에

따라 50세이전에서는 65U/ml이하, 51세 이후에는 35U/ml이하로 한다. 질식초음파에서 난소의 용적이나 형태의 이상이 발견되면 CA 125의 결과를 참고하고 색도플러를 시행하여 RI(>0.4)와 PI(>1.0)를 측정, 종합하여 악성으로 판정되면 개복수술을 시행하고, 양성으로 생각되면 CA 125가 증가되어 있는 경우에는 그 원인을 찾아본 후 난소종양의 성격에 따라 관찰 내지는 수술을 시행한다. 초음파나 CA 125 결과상 판정이 애매한 경우에는 CA 125를 다시 측정하여 감소하거나 비슷할 경우에는 3개월후 재검사를 시행하도록 권고하고, 계속 증가할 경우에는 시험적 개복술 내지는 진단적 복강경을 시행토록 하고 있다.

본원에서는 1992년 6월부터 이상과 같은 원칙으로 현재 265명의 무증상 여성에서 난소암 선별검사를 시행하였는데 그중 51세이상인 89명(33.5%)이며 난소암의 가족력이 있는 경우가 28예(10.6%)이었다. 51세이상군에서는 CA 125가 35U/ml이상 증가되어 있거나 초음파상 난소의 이상이 발견되었던 예가 없었으며, 50세 이하군에서는 2예(1.1%)가 65U/ml이상 증가되어 있었으나 재검사 결과 정상으로 판명되었으며 초음파상 비정상은 없었다.

Pelvic Examination  
CA 125 & TV-USG

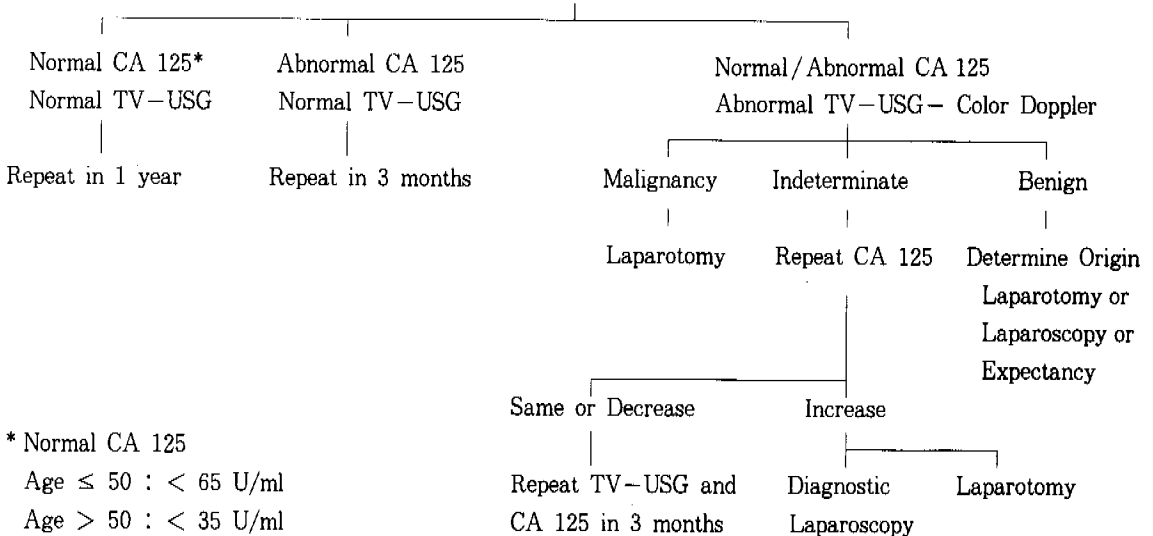


Figure 3. Decision Tree for AMC Ovarian Cancer Screening Program

II. 결 론

이미 언급한 바와 같이 최근 난소암의 발생은 증가 추세에 있으나 그 치료율은 팔목할만한 진전을 보이지 않고 있다. 따라서 현 시점에서 난소암으로 인한 사망을 줄이는 가장 이상적인 방법은 예방과 조기 발견에 있으며 이는 1990년대 부인암 영역에서의 시급한 과제중의 하나이다. 그러나 아직은 자궁경부암에서의 Pap smear와 같은 공인된 선별검사법은 없다. 따라서 초음파 검사와 CA 125와 같은 종양 표지물질을 이용한 다각적인 접근방법들이 시도되고 있는데, 안전하고 시행하기 간편하고 높은 민감도와 특이도를 가져야하는 선별검사법의 조건에 비교적 부합되며 암의 조기 발견 목적외에도 암으로 변형이 가능한 양성 종양을 미리 발견하여 치료함으로써 난소암의 예방적인 효과도 크다. 따라서 특히 고위험 인자를 갖고 있는 여성에서는 1년에 한번정도 정기적으로 검사를 시행하도록 권장하는것이 바람직하나, 아직은 비용 효과면에서 논란이 있으므로 보다 완벽한 민감도와 특이도를 갖고 있는 선별검사법의 개발이 요구되어 이에 대한 많은 연구가 필요하다.

References

1. Parazzini F, Franceschi S, La Vecchia C, Fasoli M : Review: The epidemiology of ovarian cancer. *Gynecol Oncol* 1991, 43:9-23.
2. Boring C, Squires T, Tong T : Cancer statistics 1991. *Cancer* 1991, 41:19-36.
3. Gallion HH : Ovarian cancer screening and the search for early disease. *Proc ASCO* 1992, 10:26-30.
4. Hulka BS : Cancer screening: Degree of proof and a practical application. *Cancer* 1988, 62:1776-1789.
5. Lynch HT, Albano WA, Lynch JF, et al: Familial ovarian carcinoma. *Am J Med* 1986, 81:1073-1076.
6. Kerlikowske K, Brown JS, Grady DG : Should women with familial ovarian cancer undergo pro-

- phylactic oophorectomy? *Obstet Gynecol* 1992, 80:700-707.
7. Bast RC, Klug TL, John ES, et al: A radioimmunoassay using a monoclonal antibody to monitor the course of epithelial ovarian cancer. *N Engl J Med* 1983, 309:883-887.
8. Zurawski VR, Orjaseter H, Andersen A, Jellum E : Elevated serum CA 125 levels prior to diagnosis of ovarian neoplasms—Relevance for early detection of ovarian cancer. *Int. J. Cancer* 1988, 42:677-680.
9. Zurawski VR, Sjøvall K, Schoenfeld DA, et al : Prospective elevation of serum CA 125 levels in normal population, phase I : The Specificities of single and serial determinations in testing for ovarian cancer. *Gynecol Oncol* 1990, 36:299-305.
10. Proceedings of 24th annual meeting the society of gynecologic oncologists, 1993.
11. 남주현, 김상순, 조윤경, 이수미, 김영탁, 목정은: 한국여성에서 난소암 진단을 위한 혈청 CA 125 측정의 유용성. *대한산부회지* 1992, 35:1811-1820.
12. Campbell S, Goessens L, Goswamy R, Whitehead MI : Real-time ultrasonography for the determination of ovarian morphology and volume. A possible early screening test for ovarian cancer. *Lancet* 1982, i:425-426.
13. Campbell S, Bhan V, Royston P, Whitehead MI, Collins WP : Transabdominal ultrasound screening for early ovarian cancer. *Br Med J* 1989, 299:1363-1366.
14. van Nagell JR, Higgins RV, Donaldson ES, et al : Transvaginal sonography as a screening method for ovarian cancer. A report of the first 1000 cases screened. *Cancer* 1990, 65:573-577.
15. DePriest PD, Shenson D, Fried A, et al : A morphologic index based on sonographic findings in ovarian cancer. *Gynecol Oncol* 1993, 51:7-11.
16. Bourne T, Campbell S, Steer C, Whitehead MI, Collins WP : Transvaginal colour flow imaging:

- a possible new screening technique for ovarian cancer. Br Med J 1989, 299:1367-1370.
17. Schwartz PE, Chambers JT, Taylor KJ, et al : Early detection of ovarian cancer: Preliminary results of the Yale early detection program. Yale J Biol Med 1991, 64:573-582.
18. Muto MG, Cramer DW, Brown DL, et al : Screening for ovarian cancer: The preliminary experience of a familial ovarian cancer center. Gynecol Oncol 1993, 51:12-20.