

상피성 난소암의 선별 검사

영남대학교 의과대학 산부인과학교실

이 두 진

서 론

난소암 환자를 대하는 의사는 누구나 그 질환이 가지는 치명적인 속성에 좌절을 느끼게 된다. 환자는 2/3 이상이 진행된 상태로 발견되어 대부분의 환자에서는 치료가 실패로 끝나는 경우가 많다. 최근의 발달된 수술 방법이나 여러 강력한 항암 요법에 의하여 조기에 발견되었을 때는 높은 치유율을 보이지만, 진행된 상태로 발견되었을 때는 비록 치료에 대한 반응률은 높아졌다고 하더라도 최종적인 생존의 연장에는 거의 향상이 없는 실정이다. 조기 난소암과 진행된 암 사이의 심한 생존율의 차이 때문에 선별 검사 혹은 전암 상태나 조기 암일 때 발견할 수 있는 검사의 개발에 많은 연구가 있었고, 특히 지난 10여 년 동안은 여성의 평균 수명이 증가함에 따라 여성 건강 측면에서 여성에서 흔한 질병이나 호발하는 암에 대한 예방, 조기 진단 그리고 치료에 집중적으로 관심을 갖는 것이 의료 정책에서 중요한 면으로 부각되었다.

우리 나라의 경우 과거에는 여성암 중에서 난소암이 차지하는 비중이 높지 않았으나 근래 접어들면서 그 발생률이 점차 증가하고 있어 부인 암 연구와 치료의 중요한 부분으로 부각되고 있다.

난소암의 역학

예후가 불량한데 비하여 난소암의 발생률은 크게 높지는 않다. 1994년의 미국의 경우 비뇨기계 의 암과 함께 4% 정도의 새로운 환자의 발생률을 보였는데 이는 여성암 중에서는 유방암, 폐암, 대장-직장암, 자궁암 및 백혈병과 림프암에 이어 6번 째로 높은 발생 빈도로서 매년 24,000명의 새로운 환자가 발생함을 의미한다(Boring 등, 1994). 보건 복지부의 통계에 따른 1992년의 우리나라의 난소암의 유병률은 인구 100,000명 당 9.08명으로 자궁 경부암, 위암, 유방암, 폐암, 갑상선암 및 간암에 이어 직장암과 함께 7번 째로 높은 유병률을

Table 1. Incidence of ovarian cancer

Region	Age adjusted incidence
Western Europe and North America	11 - 14 / 100,000
Central and South America	5 - 8 / 100,000
Asia(China and Japan)	4 - 5 / 100,000

보였다(보건 복지부, 1996).

또 지역에 따라 발생률이 다른 분포를 보이는데 가장 발생률이 높은 지역은 유럽과 북미 지역이며 아시아는 가장 발생률이 낮고, 중남미 지역은 두 지역의 중간 정도의 발생률을 보인다(Muir 등, 1987) (표 1).

전 병기에 걸친 난소암의 5년 생존율은 35-41% 정도이나, 이는 각 병기에 따라 차이가 매우 크다. I기 암의 5년 생존율은 79-90%, II기 암은 57-70%, III기 암은 23% 전후, 그리고 IV기 암은 8% 정도의 생존율만을 보인다(Petterson 등, 1990, Hoskins 등, 1993). 또 환자의 약 23%에서만 국소적인 병변을 보일 뿐 나머지 대부분의 환자는 진행된 상태로 발견된다(Boring 등, 1994).

난소암 선별 검사의 배경과 문제점

여성은 매달 배란이라는 특수한 생리적 변화를 수행하기 때문에 난소에서는 흔히 양성 변화가 일어나기 쉽다. 직경이 10cm 이하의 종양 중 약 10%는 진찰 검사로 진단이 되지 않으며, 진찰 검사로서 크기를 추정하였을 때 크기의 오차가 실제 크기의 2cm 이하일 가능성은 68%에 불과하고 (Rulin과 Preston, 1987), 양성과 악성의 구별이 잘 되지 않으므로 정기적인 진찰 검사 만으로는 난소암의 조기 진단은 거의 불가능하여 대부분이 우연한 기회에 발견되는 경우가 많다.

암의 선별 검사의 목적은 증상이 없는 사람을 대상으로 하여 암을 찾아내고 치료함으로써 궁극적으로는 암으로 인한 이환율과 사망률은 감소시키는데 있는데 있는데(Hulka, 1988), 어떤 질환에 대한 선별 검사를 시행하고자 할 때는 그 질환이 가지는 역학적인 배경을 고려해야 한다. 역학적으로 적합한 선별 검사의 대상이 되는 질환의 특징은 일단

발병이 되면 사망을 포함한 심각한 결과를 초래할 수 있고, 증상이 나타났을 때에 비해 증상이 없을 때 치료하면 치료 효과가 훨씬 높으며, 전 임상 상태에서 발견할 수 있으면서 동시에 이런 전 임상 상태가 장기간 지속되어 이에 속하는 환자가 많은 질환으로 요약할 수 있다(표 2). 선별 검사에 따른 경비의 소요가 타당성을 갖기 위해서는 전 임상 상태의 유병 인구가 많아야 한다. 난소암의 선별 검사가 필요하고 타당성을 가지는 근거는 암이 주로 진행된 상태에서 발견되어 높은 사망률을 보이지만 조기 암일 때 발견되면 높은 치유율을 보인다는 점에서 앞의 두 범주에 적합한 대상이 된다. 또, 질환의 속성이 명확하게 밝혀지지 않아서 그 존재의 유무나 지속 기간에 관하여 논란의 대상이 되어오던 전 임상 상태에 관한 견해가 근자에 접어들면서 점차 전 임상 상태가 존재하며 병이 단계적으로 진행된다는 쪽으로 기울어지고 있는 점(Bourne 등, 1992; Puls 등, 1992; van Nagell과 DePriest, 1996)과, Bourne 등(1991)이 보고한 것처럼 1계 혹은 2계 친족 내에 난소암의 가족력이 있으면 발병률이 100,000명당 390명으로 유달리 높아서 선별 검사가 특히 효과적인 대상 집단이 있다는 점도 선별 검사의 필요성을 뒷받침해 주는 근거가 된다.

Table 2. Characteristics of disease suitable for screening

Serious consequences as appreciable complications or mortality rate
Treatment of presymptomatic disease is more effective than after symptoms have developed
Disease have detective preclinical phase
Preclinical phase is long and have high prevalence rate

적절한 선별 검사가 가져야 할 속성은 우선 시행하기에 간편해야 하며, 경비가 많이 들지 않고, 검사의 시행이 검사자나 피검사자 모두에게 타당

성을 가져야 한다. 또 안전하며 시행에 따른 고통이 없고 결과를 신뢰할 수 있어야 한다(Hulka, 1988) (표 3).

검사의 신뢰도는 보통 민감도와 특이도 그리고 예측도로 표시하는데, 민감도는 질병이 있을 때 검사가 양성으로 나올 확률이며 특이도는 질병이 없을 때 검사가 음성으로 나올 확률을 가리킨다. 양성 예측도는 검사가 양성일 때 질병이 있을 확률로서 질환이 없는 사람에게 행해질 수 있는 검사의 수를 나타내는데 난소암처럼 비교적 드문 질

환에서는 선별 검사의 효율과 채택 여부를 결정하는 특히 중요한 지표이다(그림 1).

Table 3. Characteristics of tests suitable for screening

Easy to perform
Inexpensive
Acceptable to patients and providers
Safe
Relatively painless
Relatively noninvasive
Valid

		Disease		
		Present	Absent	
Test	Positive	A (true positive)	B (false positive)	A + B
	Negative	C (false negative)	D (true negative)	C + D
		A + C	B + D	

Fig. 1. Statistical principles of screening test

Sensitivity = $A / A + C$,

Specificity = $D / B + D$

Positive predictive value = $A / A + B$,

Negative predictive value = $D / C + D$

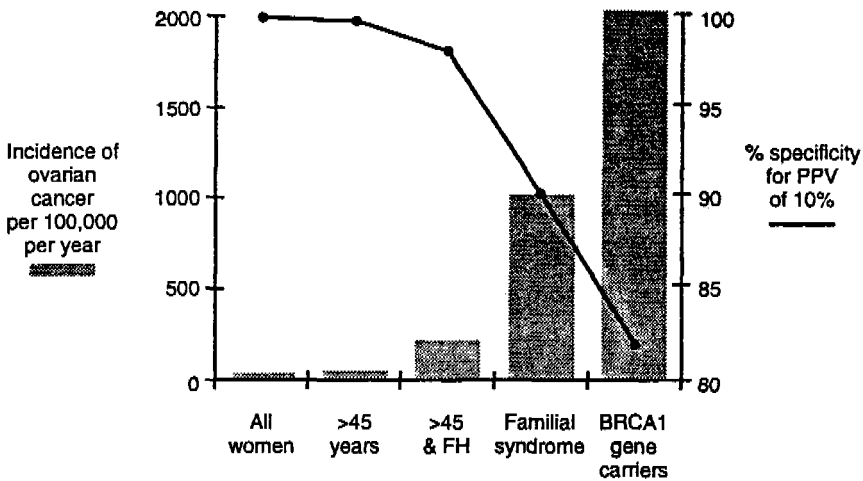


Fig. 2. The incidence of ovarian cancer in various groups with different risks and the specificity required of screening test to achieve a positive predictive value of 10%.

선별 검사에 있어서 양성 예측도는 검사의 특이도에 따라 결정되며 동시에 검사 대상 인구가 질환을 가질 확률에 따라서도 결정된다. 즉 질환의 유병률이 높을수록 검사가 양성일 때 실제로 질환이 있을 확률이 높아진다. 양성 예측도의 값을 일정 수준으로 유지하기 위해 요구되는 검사의 특이도는 대상 인구에서의 유병률이 높은 경우에는 어느 정도 낮더라도 적용이 가능하다. 난소암 선별 검사에서의 양성 예측도는 보통 10%를 최저 수준으로 채택하는데, 이는 검사의 대상 집단이 고 위험 군일수록 높아진다(Ozols 등, 1997)(그림 2). 예를 들어 난소암의 가족력이 확인된 경우처럼 고 위험 여성을 대상으로 했을 때는 양성 예측도를 10% 정도로 유지하는데 일반 여성을 대상으로 했을 때 보다 특이도가 낮은 검사도 적용이 가능하지만, 대부분의 난소암 환자는 가족력이 없고 발병률이 낮으므로 보다 특이도가 높은 검사가 필요하다.

일반 여성을 대상으로 한 난소암 선별 검사의 양성 예측도를 10%로 유지하는데 필요한 검사의 특이도는 최소한 99.6% 이상이 되어야 하며(Jacobs과 Oram, 1989), 특이도가 조금만 감소되어도 양성 예측도는 현저히 감소하여 결과적으로 암의 확인을 위한 불필요하고 환자에게 위험을 주며 경비가 많이 소모되는 수술이 필요하게 된다(Boente 등, 1994). 이처럼 높은 특이도가 요구되는 특성 때문에 난소암의 선별 검사가 어렵고 효율이 떨어지게 된다.

난소암의 선별 검사 방법

현재까지 알려진 난소암의 선별 검사 방법으로는 크게 종양 표지 물질을 검출하는 방법과 영상 진단을 통한 방법 등이 대표적이며 근래는 분자

유전학적 진단을 이용하는 방법이 적극적으로 연구되고 있다.

1. 종양 표지 물질

종양 표지 물질이란 사람의 혈중에서 측정되면서 비정상적인 농도로 측정될 때 암의 존재를 의미하는 물질을 말하며 여기에는 종양 관련 항원과, 종양 단백질, 인체에서 형성되는 비 특이적인 급성기 반응 단백질과 몇몇 효소들이 있다. 현재 검사에 이용되는 종양 표지 물질은 주로 종양 관련 항원이며, 그 밖의 것들은 종양이 있을 때만 나타나는 것이 아니며 민감도와 특이도가 낮아서 선별 검사에서 일반적으로 이용되지는 않는다. 이상적인 종양 표지 물질이 가지는 특성은 민감도와 특이도가 높아야 한다. 즉, 암이 없으면 증가하지 않고, 암 세포의 수와 혈중 표지 물질 사이에는 직접적인 비례 관계가 있어서 암 세포의 수에 약간의 증감이 있어도 그 변화가 혈중 표지 물질의 농도에 반영이 되어야 한다. 또 검사가 재현성이 높고, 시행하기 쉬우며 비용의 소요가 적어서 경제성이 있어야 한다(Neijt, 1987). 아직까지 난소암에 있어서 이와 같은 조건을 완전히 충족시키는 종양 표지 물질은 소개되어 있지 않다.

1.1. CA 125

많은 종양 표지 물질 가운데 가장 널리 이용되고 가능성이 많이 검토된 것은 CA 125이다. Bast 등(1981)에 의해 처음 소개된 CA 125는 200kD의 당단백으로 쥐의 단일 항체인 OC 125에 의해 검출되는 난소암의 표면 항원이다. 소량의 CA 125는 늑막, 심 외막, 복막, 난관 상피, 자궁 내막과 자궁 경관 조직과 같은 필러 씨 관에서 유래하는 성인의 여러 정상 조직에서도 발견된다(Einhorn, 1992). Bast 등(1983)은 888명의 외견상 건강한 헌혈 여성과 101명의 난소암 환자를 대상

으로 한 조사에서 건강 여성에서는 1%에서 혈중 CA 125 치가 35 IU/mL 이상이었으나 난소암 환자에서는 82%가 35 IU/mL 이상이었다고 하였다. 이 연구에서는 다른 장기의 암이 있는 여성의 29%, 양성 질환이 있는 여성의 6%에서도 증가가 관찰되었다. Grover 등(1992)은 폐경 상태나, 폐경 전에 자궁 적출술을 받은 여성 혹은 폐경 후의 여성에서의 연령 등과 같은 인자에 의해 CA 125가 증가할 수 있으므로 이런 여성에서도 일률적으로 참고 값을 35 IU/mL로 한정하는 것은 적절하지 않으며 조정이 필요하다고 하였다. 그 밖에 복수를 동반한 간 경화, 육아종성 북막염, 급성 췌장염, 자궁 내막증, 골반 염증성 질환, 자궁 선근증, 자궁 근종, 양성 난소 종양, 월경, 임신 제 1기 및 최근의 개복 수술 등 다른 여러 비 악성 질환이나 생리적 상태에 의해서도 혈중 CA 125 농도가 증가할 수 있다(Bast 등, 1989, Mackey와 Creasman, 1995; DiSaia와 Creasman, 1997).

CA 125는 난소암 치료 효과의 관찰, 재발의 발견 혹은 양성 및 악성의 감별 검사로 많이 연구되어 왔는데 Bast 등(1983)은 CA 125의 증가나 감소는 환자의 93%에서 질병의 진행 및 퇴행과 관련이 있어 병의 경과를 관찰하는데 유용한 비침습적인 방법이라고 하였으나, Schwartz 등(1987)은 환자의 83%에서 CA 125의 증가와 난소암의 재발 사이에 관계가 있지만, CA 125가 참고 값의 범위 내에 있더라도 2차 추시 개복에서 병이 없음을 뜻하는 것은 아니라고 하였다. 조기 난소암의 검사에 있어 CA 125의 이용은 Bast 등(1985)에 의해 처음 확인되었으며 이후 Zurawski 등(1988)은 혈액 은행에 보관된 혈액을 이용한 조사에서 난소암으로 진단된 여성의 혈액을 역 추적하여 50%에서는 난소암이 진단되기 18개월 전에, 25%에서는 진단되기 최고 60개월 전에 혈중 CA 125의 증가가 있었던 반면, 건강 여성에서는 7%만 증가를 보

였다고 하였고, Mann 등(1988)은 I기 암의 23%에서, Jacobs와 Bast(1989)는 50%에서 증가를 보인다고 하였다. Malkasian 등(1988)은 진단율을 증가시키기 위하여 차단 값을 65 IU/mL로 올렸을 때 난소암 환자의 75%는 CA 125의 증가가 있는 반면 양성 질환에서는 8%에서만 증가가 있어 검색률을 향상시킬 수 있지만 특이도가 감소되는 결과를 초래한다고 하였다. 여러 연구 결과에서 공통적으로 일치하는 것은 CA 125의 측정은 폐경 여성의 관찰에 가장 도움이 된다는 것이다. Vasiliev 등(1988)은 50세 이상의 여성이 골반 종양을 가지고 있으면서 CA 125의 증가가 있으면 80%에서 암이 있으나 50세 이하의 여성에서는 15%만 암이 있다고 하였는데, 이런 연구 결과는 고령 여성에서 골반 종양이 발견되었을 때 즉시 악성 종양을 염두에 두고 접근해야 한다는 것을 시사한다.

1회의 검사만으로 선별 검사의 특이도가 충분히 높지 않으므로 특이도를 증가시키기 위하여 여러 가지 방법이 고안되었다. Zurawski 등(1990)은 연속 측정으로 특이도를 증가시키고자 하였다. 이들은 1,082명의 여성을 대상으로 처음 측정된 CA 125치가 35 IU/mL 이상인 경우 3개월마다 연속 측정하면서 6개월 마다 진찰 검사를 시행하고, 여기에서 필요한 경우 초음파 검사를 시행하였다. 처음 CA 125 치가 증가되었던 36명 중 2명에서 다음 측정 시에도 CA 125가 2배로 증가되었고, 이중 1명에서만 증가된 상태로 지속되었는데 이 환자는 III기 암으로 확인되었고, 나머지 여성에서는 암이 없었다. 이 연구에서 2배로 증가한 경우의 특이도는 99.9%, 지속된 경우는 100%의 특이도를 보였다. Jacobs 등(1992a)은 처음 검사 치가 30 IU/mL 이상 및 이하인 여성 각 30명씩을 선정하여 추적하였는데 처음 정상이었던 여성은 정상 범위 그대로 유지되었으며, 처음 증가되었던 여성

도 점차 감소하는 양상을 보였다. 처음 측정치가 각각 30, 50, 70 IU/mL 이상일 때 3개월 후의 특이도는 각각 95.4%, 99.6% 및 99.8%였다고 하였다. 이처럼 차단 값을 올리면 특이도는 증가하지만, 그만큼 민감도가 떨어진다. Jacobs 등(1993)은 건강한 자원 폐경 여성 22,000명을 대상으로 하여 CA 125 치가 30 IU/mL 이상인 경우에 초음파 검사를 시행하고, 여기에서 비 정상 소견을 보인 41명을 수술하였는데 수술 환자 중 11명에서 암을 확인하였으며 나머지 30명은 양성 혹은 정상으로 확인되었다. CA 125가 정상이었던 21,959명 중 8명에서 추적 관찰 동안에 암이 발견되어 전체적인 특이도는 99.9%, 양성 예측도는 26.8%로 크게 향상되었으나 민감도는 1년에 78.6%, 2년에는 57.9%에 불과하였다. 이 연구 결과의 효율성에 관해서는 조기 암과 진행된 암의 비율과 사망률에 관한 더 많은 연구가 필요할 것으로 생각된다.

Jacobs 등(1992b)은 혈청 CA 125의 동태에 관한 가설로 전이된 난소암의 경우는 혈청 CA 125가 증가하나 국소적인 암인 경우는 증가가 없는 경우가 많은데, 이것은 I기 암인 경우도 조직에서의 CA 125의 발현은 크게 증가되어 있지만 혈중으로 유리되지 않다가 암의 침윤과 같이 정상적인 조직의 장벽이 파괴되었을 때 혈청 내의 농도가 증가하게 되며, 결국 혈청 CA 125의 증가는 생성 뿐만 아니라 순환계 내로의 분비도 증가하였음을 의미한다고 하였다. 이 가설이 옳다면 CA 125를 선별 검사에 이용하는 것은 광범위한 전이는 없더라도 충분한 조직 장벽이 파괴되고 난 후에야 검출이 가능하게 된다는 것을 의미한다.

이상에서 본 것처럼 폐경 후 여성의 선별 검사로는 적용이 어느 정도 타당하다고 말할 수 있으나 일반 여성에서의 선별 검사에서 CA 125 단독으로는 충분히 민감하지 못하며, 참고 값을 낮출 경우 발병 위험이 있는 여성을 검색할 확률은 높아지지만 동

시에 위 양성률이 현저히 높아지는 위험을 초래하게 되므로 더 민감한 선별 검사 방법이 요구된다.

1.2. 그 밖의 종양 표지 물질들

난소암의 조기 진단이나 추적 관찰에는 CA 125외에도 여러 종양 표지 물질들이 그 이용이 검토되었으나 대부분이 특이도가 낮다(Schwartz와 Taylor, 1995)(표 4).

CA 15-3 유방 암에서 검출되는 종양 표지 물질로 악성과 양성 골반 종양의 감별에 이용된다.

CA 19-9 위장관계의 종양 표지 물질로 특히 췌장암의 관찰에 유용하다. 여성에서는 점액성 난소 종양이 있을 때 흔히 증가한다.

CA 195 점액성 난소 암에서 증가를 보인다.

Cancer-associated serum antigen (CASA) 새롭게 알려진 종양 관련 뮤신을 측정하는 것으로 난소 암환자의 65%에서 임상적인 재발 증상이 있기 전에 증가하며, CA 125와 병행 검사했을 때 80%에서 임상 증상이 있기 전에 재발을 발견할 수 있다. 2차 추시 개복에서 microscopic disease가 있는 경우 CA 125는 정상이나 CASA는 50%에서 증가한다.

HER-2/neu 난소 암에서 HER-2/neu (C-erb-2) 발암 인자 산물인 p-185가 증가하는 경우가 있으며, 이 증가는 CA 125의 증가와는 관계없이 독립적이다.

Human milk fat globule membrane antigen I, II (HMFGM-1, -2) 난소암에서 증가하지만, CA 125가 음성인 경우에는 소수에서만 증가를 보이므로 임상적인 의의는 크지 않다.

Inhibin 과립막 세포에서 형성되는 난소 호르몬으로 악성 혹은 경계성 점액성 난소 종양에서 증가한다.

Lipid-associated sialic acid in plasma (LSA) 난소암, 골반 염증성 질환에서 증가를 보이며 때로는 CA 125가 정상인 난소 암에서도 증가하는 경우가 있다. 단독으로 보다는 CA 125와 병행했

Table 4. Tumor markers that associated with epithelial ovarian cancers

Tumor-associated antigens
Aminoterminal propeptide of type III procollagen (PIII PN)
CA 15-3
CA 125
CA 19-9
CA 195
Cancer-associated serum antigen (CASA)
HER-2/neu
Human milk fat globule membrane antigen (HMFGM)-1, -2
Inhibin
Lipid-associated sialic acid in plasma (LSA)
NB/70K
OVX-1
Sialyl Tn
TAG-72
Urinary gonadotropin fragment/peptide (UGF/UGP)
Cytokine:
Colony-stimulating factor type 1 (CSF-1, M-CSF)
Soluble inter'ekukin-2 receptor α (sIL-2 R α)
Oncofetal proteins
α -Fetoprotein
Human chorionic gonadotropin (hCG)
Enzymes
α -L-Fucosidase
α -1,3-Fucosyltransferase
Galactose-1-phosphate uridylyltransferase
Placental alkaline phosphatase (PLAP)
Serum lactate dehydrogenase
Manganese superoxide dismutase (Mn-SOD)

을 때 민감도와 특이도를 증가시킬 수 있다.

Nonbound 70kD fraction of a surface membrane glycoprotein (NB/70K) CA 125와는 독립적으로 점액성 및 장액성 난소암의 70%에서 증가하며 CA 125가 증가하는 비 악성 질환에서도 약 30%에서 증가를 보인다.

OVX-1 비교적 최근에 소개된 종양 표지 물질로 2차 추시 개복 전 검사에서 CA 125가 정상인 경우도 증가를 보이는 경우가 있다.

TAG-72 단일 항체인 B 72.3에 의해 검출되는

당단백이다. 위장관계 종양이 있을 때 증가하며 간혹 난소암에서도 증가한다.

Urinary gonadotropin fragment (UGF), urinary gonadotropin peptide (UGP) 일부 난소암 환자의 소변에서 증가하는 hCG β -subunit의 특정 분획으로 특이성이 높은 것은 아니다. CA 125가 증가되지 않은 1차성 혹은 재발된 환자에서 간혹 증가를 보이나 Yale 대학의 조기 난소암 검진 사업에서 CA 125가 위양성인 경우에는 전부 정상치를 보였다. 그의 colony-stimulating factor type

1(CSF-1; macrophage colony-stimulating factor, M-CSF)과 활성화된 T-세포에서 분비되는 soluble interleukin-2 receptor α (sIL-2R α) 등의 cytokine, oncofetal protein 및 여러 효소가 있으나 이들은 대개 특이도가 낮다.

1.3. 여러 종양 표지 물질을 병행한 선별 검사 (Tumor marker panel)

CA 125 단독으로는 조기 암의 50% 정도밖에 발견할 수 없으므로 1개 혹은 그 이상의 종양 표지 물질을 같이 병행하여 검사하면 민감도를 증가시킬 수 있을 것이라는 기대하에 여러 연구가 시행되었다.

Einhorn 등(1989)은 골반 종양으로 수술한 219명의 환자에서 CA 125, CA 15-3 및 TAG-72를 병행 검사하였을 때 CA 125 단독 검사 때보다 특이도가 개선되었으나 민감도는 감소되었다고 하였고, Soper 등(1990)도 같은 검사에서 CA 125만 검사하였을 때는 민감도가 88%, 특이도가 83% 였으나 CA 125가 65 IU/mL 이상으로 증가하면서 TAG-72 혹은 CA 15-3의 증가가 동반되었을 때를 양성으로 판정하였을 때 양성 및 악성 종양의 감별의 특이도는 98%로 증가하지만 민감도는 73%로 감소한다고 하였다.

Bast 등(1991)은 47명의 암 환자와 50명의 건강 여성에서 CA 125 외에 TAG-72, CA 15-3, PLAP, HMGF-1 및 -2, 그리고 NB/70k를 같이 검사하여 이중 TAG-72와 CA 15-3만 암 환자에서 증가되고 양성 환자에서 정상치를 보이며 그 밖의 종양 표지 물질들은 민감도와 특이도가 높지 않다고 하였다. Jacobs 등(1992a)은 CA 125, CA 15-3 및 TAG-72를 같이 측정했을 때 CA 125의 차단 값을 50 IU/mL로하고 CA 15-3이 30 U/mL 이상 증가한 경우나, TAG-72가 10 U/mL 이상으로 증가한 경우를 양성으로 하면 CA 125 단독 검사에 비해 특이도를 99.5%에서 99.9%까지 증가시킬 수 있었

지만 이 경우 민감도의 상당한 감소가 따른다는 점을 지적하였다. CSF-1이나 OVX-1은 모두 CA 125가 증가하지 않는 일부 환자에서 증가를 보이는 경우가 있다. 비교적 근래에는 Woolas 등(1993)이 CA 125, CSF-1, OVX-1이 양성 및 악성의 감별에 민감한 지표이며 난소암의 98%에서는 세 가지 중 어느 하나는 증가되지만, 양성 질환의 50% 정도에서도 이들 중 어느 하나는 증가하므로 특이도는 낮다고 보고한 바 있다.

위와 같은 여러 종양 표지 물질을 사용한 검사가 I기 암일 때 50% 정도의 민감도만을 보이는 CA 125 단독 검사의 결함을 보완할 수 있을지는 더 연구되어야 할 부분이며, 여러 종양 표지 물질의 병용으로 초래되는 민감도의 감소는 초음파 검사 등의 방법으로 보완이 필요할 것으로 생각된다.

2. 초음파 검사

종양 표지 물질의 낮은 특이도 때문에 선별 검사가 어려움에 처하게 되자 초음파 검사를 이용하는 연구가 시도되었다. 초기의 초음파는 낮은 해상도 때문에 크게 도움이 되지 못하였으나 현재는 기기의 발달로 그 이용이 점차 확대되고 있다.

골반 종양의 초음파 진단은 1970년대 초에 시작되었는데 이 때는 주로 종양을 낭성, 고형성, 복합형 등으로 간략하게 나누었으나 기기가 발달되면서 해상력이 더욱 개선되어 종양의 모양을 더욱 자세히 파악할 수 있게 되었다. Fleischer 등(1978)은 초음파 상의 형태적 특성과 수술로 확인된 형태 사이에 91%의 일치율을 보였다고 하였고, Meier 등(1978)도 91%에서 양성 및 악성 종양을 감별하는 것이 가능했다고 하였다. 이에 따라 초음파 검사 결과가 반드시 확정적인 것은 아니라 하더라도 폐경 여성에서 난소의 크기가 증가하면 수술을 필요로 한다는 종래의 개념에 변화가 오게 되었으

며, 여러 연구에서 작고, 무 에코인 종양은 악성인 경우가 매우 드물다는 결론을 얻었으나(Rulin과 Preston, 1987; Goldstein 등, 1989; Granberg 등, 1990), 이에 동조하지 않는 연구자들도 있다(Luxman 등, 1991).

2.1. 복부 초음파

Campbell 등(1982)이 처음으로 초음파를 난소암의 선별 검사에 이용하고자 시도하였다. 이들은 11명의 양성 난소 질환이 있는 여성을 수술 전에 초음파로 검사하여 크기와 형태에서 초음파 소견과 종양의 성상 사이에 상관 계수 0.97의 높은 일치율을 얻었다. 이들은 다시 31명을 검사하여 25명에서 난소를 확인할 수 있었으며 난소의 확인이 어려웠던 경우는 비만한 여성과 이전의 자궁적출술로 인해 골반의 해부학적 구조의 변화가 있었던 경우라고 하였다. 이 연구자들은 이후 계속된 조사에서 45세 이상의 여성 1,084명을 대상으로 검사하였을 때 99.4%에서 난소를 확인할 수 있었는데 양성인 경우는 전부 저 에코로서, 난원형이고 고른 경계부를 보이며, 어떤 형태이든 초음파 검사에서 이상 소견을 보이는 경우는 수술로서도 이상이 있었다고 하였다. 또 이들은 다음과 같은 식에 따라 난소 용적을 구하였는데 정상 폐경 여성의 난소 용적은 약 3.7cm³이며 난소의 용적이 폐경 전의 여성에서 20cm³, 폐경 후의 여성에서 10cm³ 이상이면 비 정상으로 판정할 수 있다고 하였는데(Goswamy 등, 1983), van Nagell 등(1990)도 이에 의견을 같이 하고 있다.

$$\text{Volume ovary} = D1 \times D2 \times D3 \times 0.523$$

(D1; length, D2; height, D3; width)

Campbell 등(1989)은 초음파를 이용한 난소암의 선별 검사에서 5,429명의 여성을 대상으로하여

1년에 1회씩 3년 동안 초음파 검사를 시행하였다. 비 정상 소견을 보이는 여성은 정상적인 난소의 변화를 배제하기 위해 3-8주 후에 반복 검사를 시행하였고, 반복 검사에서 계속해서 이상 소견을 보이는 여성은 수술을 시행하였다. 검사를 완료한 4,201명 가운데 지속적인 이상 소견을 보인 338명의 여성 중에서 326명에서 수술을 시행하여 379개의 난소 종양을 발견하였는데 여기에는 6례의 원발성 난소암과 6례의 전이성 암이 발견되어 전체적으로 97.7%의 특이도와 2.3%의 위 양성률을 보였고, 양성 결과에 의한 난소 종양, 난소암 및 원발성 난소암의 예측에 관한 승산 비(odds ratio)는 각각 1:2, 1:37 및 1:67이었다. 그러나 이 조사에서 양성과 악성 종양을 감별하는 것은 불가능하였는데 저자들은 이 결과를 다시 분석하여 만약 비정상 검사 소견의 범주를 바꾸고, 용적과 재검사에서의 용적의 변화를 고려하면 위 양성률을 1.6%까지, 승산비는 1:50까지 감소시킬 수 있다고 하였다(Campbell 등, 1990). 그럼에도 이 결과는 1례의 난소 암을 발견하기 위해 51회의 개복 수술이 필요하다는 것을 의미하며 선별 검사에 그대로 적용하기에는 무리가 따른다.

복부 초음파 검사는 진찰 검사에서 발견하지 못한 난소암을 발견할 수 있는 장점이 있지만, 1례의 난소암을 찾기 위해 너무 많은 검사를 해야 하는 부담이 있다. 폐경 후 여성의 약 6%는 비 정상 골반 초음파 소견을 보이고 이중 약 3%에서 암이 존재하지만, 복부 초음파 검사로 양성과 악성을 구별하기는 어려우며 결과적으로 정상과 비 정상 골반 소견을 구별하는데만 유용하다는데 여러 연구자들의 견해가 일치하고 있다.

2.2. 경질 초음파

복부 초음파 검사의 단점을 극복하기 위하여 경질 초음파를 선별 검사에 이용하고자 하는 시도

가 시작되었다. 경질 초음파 검사는 복식 검사에 비하여 환자에게 불편감을 주고, 시간이 소요되는 방광 충만에 따른 문제점이 없고, 비만한 여성에서도 상세한 검사가 가능하며 탐촉자를 골반 장기에 가깝게 접근시킬 수 있으므로 높은 주파수의 초음파를 사용할 수 있어 해상도가 크게 개선되는 장점이 있다(Timor-Tritsche 등, 1988). 또, 복부 쪽의 손을 사용하여 장기를 압박하거나 이동시킴으로써 보다 나은 영상을 얻거나, 다른 장기와의 구별이 가능하게 되므로 난소의 형태를 보다 상세하게 관찰할 수 있고 양성과 악성 종양의 감별도 가능하게 된다(Rottem 등, 1990; Sasson 등, 1991). Higgins 등(1989)은 40세 이상의 증상이 없는 여성 506명을 대상으로 난소 용적과 형태를 관찰하여 폐경 전 여성 95%, 폐경 후 여성 86.5%에서 난소의 크기와 형태를 확인할 수 있었다고 하였다. 폐경 전 여성은 정상적으로도 월경 주기에 따라 난소의 형태가 변할 수 있고, 이 연령층에서는 비교적 발병률이 낮기 때문에 검사가 어렵다. 따라서 황체 혹은 황체 낭종 등에 의한 위 양성을 배제하기 위해 월경이 끝난 직후에 검사를 하는 것이 좋다. 경질 초음파가 난소의 이상을 발견하는데는 크게 도움이 되나 양성과 악성 종양을 구별하는데는 난점이 있다는 보고가 많다(van Nagell 등,

1990; van Nagell 등, 1991)

Sasson 등(1991)은 경질 초음파 소견을 분석하여 양성 및 악성 종양을 감별하고자 하였다. 이들은 내벽의 구조, 벽의 두께, 격막의 상태, 그리고 에코 상태를 각각 점수화 하였는데(표 5), 이 점수들을 합산하였을 때 정상 난소는 전부 5 이하였으며 차단 값을 9로 정했을 때 양성 및 악성 종양의 감별에 100%의 민감도를 보였다. 이 연구에서 위양성의 주된 원인은 성숙 기형 낭종이었다.

Bourne 등(1991)은 경질 초음파의 특이도를 높이기 위하여 고 위험 여성에서의 선별 검사를 시도하였다. 이들은 모녀 혹은 자매 중 적어도 한 명 이상에서 난소암이 있었던 여성 776명을 대상으로 경질 초음파 검사를 시행하여 이상 소견을 보인 43명 중 39명에서 수술을 시행하여 3명의 원발성 난소암을 발견하였다. 이 결과는 5.2%의 위양성률과 7.7%의 양성 예측도, 그리고 1:13의 승산 비를 가지는 것으로, 과거의 연구보다는 훨씬 효율이 향상되었지만, 일반 여성을 대상으로 무계획적으로 적용하기에는 특이도가 충분하지 않다. Kentucky 대학의 난소암 선별 검사 계획에서 경질 초음파 소견에 바탕을 둔 난소의 형태 지수(morphology index; M.I.)를 검사에 응용하게 되었다(DePriest 등, 1993)(표 6). 이 선별 검사는 3,

Table 5. Scoring system for evaluation of abnormal ovaries and extrauterine masses

Variables	Value				
	1	2	3	4	5
Inner wall structure	Smooth	Irregularities ($\leq 3\text{mm}$)	Irregularities ($> 3\text{mm}$)	Mostly solid	
Wall thickness (mm)	Thin ($\leq 3\text{mm}$)	Thick ($> 3\text{mm}$)	Mostly solid		
Septa (mm)	No	Thin ($\leq 3\text{mm}$)	Thick ($> 3\text{mm}$)		
Echogenicity	Sonolucent	Low	Low with echogenic core	Mixed	High

220명의 증상이 없는 폐경 여성을 대상으로 시행되었는데 지속적으로 비 정상적인 형태를 보인 44명(1.4%)의 여성에서 수술을 시행하여 3례의 난소암을 확인하였으며 이 3명을 포함한 9명이 모두 M.I.가 5 이상이었고, 이들은 모두 암으로 판명되었으나 혈청 CA 125는 전부 정상 범위였다. 이 두 조사에서 모두 특이도는 향상되었으나 민감도는 감소하였다.

경질 초음파 검사에 관한 여러 연구 결과는 조기 암일 때 발견되는 경우가 많으며 그 결과 암으로 인한 사망률의 감소를 기대할 수 있다는 점을 시사한다. 다만 검사의 민감도는 거의 100%에 달하지만, 특이도는 98.7%, 양성 예측도는 6.8% 정도이고 비용의 소요가 많다는 점이 일차적인 선별 검사로 채택하는데 난점이 되고 있다.

2.3. 종양 표지 물질과 초음파를 병행한 선별 검사

CA 125를 선별 검사에 이용한 초기 연구 중 Jacobs 등(1988)은 1,010명의 건강한 폐경 여성을 대상으로 골반 진찰과 CA 125 측정을 시행하고 이상이 있는 여성은 초음파 검사를 시행하였다. 초음파 검사에서 이상이 있으면 개복 수술을 시행하였는데 CA 125의 증가가 있었던 31명의 여성 중 1명에서 Ia기의 투명 세포 암이 발견되었다. 저자들은 이 연구에서 CA 125의 특이도는 97%로서 낮은 편이었으나, 추적 관찰에 초음파 검사를 추

가한 결과 특이도를 99.8%까지 증가시킬 수 있었다고 하였다.

Einhorn 등(1992)은 골반 진찰, 복부 초음파 검사 및 CA 125를 이용한 선별 검사에서 차단 값을 30 및 35 IU/mL로 했을 때 50세 이상의 여성에서 특이도는 각각 97% 및 98.5%, 50세 이하의 여성에서는 91% 및 94.5%였다고 하였다.

2.4. Color-flow Doppler 초음파

Color-flow Doppler 초음파 검사는 초음파 진단의 정확성을 개선하는데 가장 크게 기여한 검사 방법이다. 이 방법은 복식 혹은 질식 초음파 검사에서 모두 검사가 가능한데, 원리는 움직이는 적혈구에서 반사되는 초음파의 주파수를 측정함으로써 혈관을 찾는 것이다. 탐촉자 쪽으로 향하는 혈류와 멀어져 가는 혈류를 색깔로 coding함으로써 혈관이 분포하는 부위가 색으로 나타나게 된다. 측정 시간 동안 편향된 Doppler 신호의 분포와 주파수는 혈류 속도의 파형으로 나타낼 수 있고 이 파형의 분석으로 영상화된 혈관에서의 혈류에 대한 저항을 측정할 수 있는데(그림 3), 이 저항 정도는 보통 resistance index(R.I.) 혹은 pulsatility index(P.I.)로 표현하며(Kepple과 Fleischer, 1993), 이 지수의 감소는 측정 지점 이하 부위의 세동맥에서 혈류에 대한 저항이 감소되었음을 의미한다(Campbell, 1992). 암이 3-5mm 크기인 초기의 발

Table 6. Ultrasonographic morphologic index for ovarian tumors

Variables	Category				
	0	1	2	3	4
Volume(cm ³)	< 10	10-50	> 50-200	> 200-300	> 500
Structure of cyst wall (thickness)	Smooth (< 3mm)	Smooth (≥ 3mm)	Papillary projection (< 3mm)	Papillary projection (≥ 3mm)	Predominantly solid
Structure of septa	No	Thin > 3mm	Thick 3-10mm	Solid area ≥ 10mm	Predominantly solid

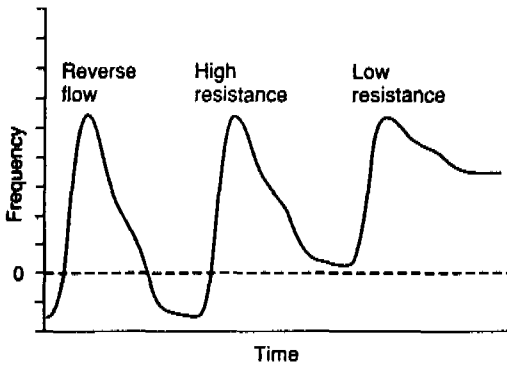


Fig. 3. Relative impedance as reflected by waveform shape.

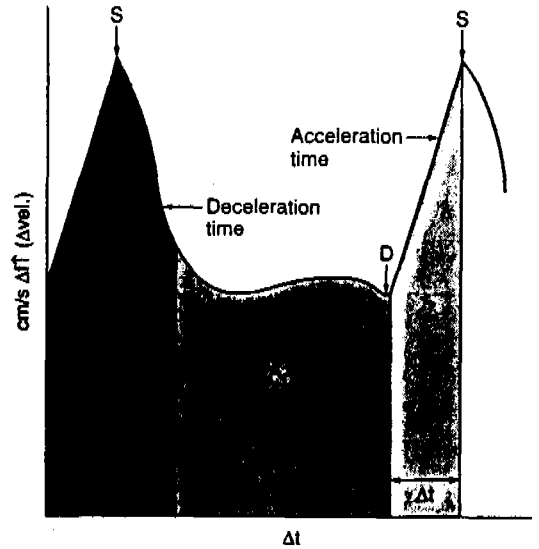


Fig. 4. Methods for quantification of waveform: systolic/diastolic (S/D) = S/D, pulsatility index (P.I.) = (S-D)/mean, resistance index (R.I.) = (S-D)/S.

Table 7. Parameters of diagnostic importance

Major criteria

1. Relative impedance of the arterial signals
 - a. High : P.I. > 1.5
 - b. Intermediate : P.I. = 1.5-1.0
 - c. Low : P.I. < 1.0
2. Location of main or abnormal vascularity
 - a. Peripheral : within 1cm of the capsule
 - b. Central : in central portion of mass
 - c. Septal or within papillary excrescences or nodularities or within the wall of the mass

Minor criteria

3. The maximum systolic velocity as approximated with CDS*
 - a. High : > 20cm/second
 - b. Low : < 10cm/second
 - c. Intermediate : 10-20cm
4. Presence or absence of a dichrotic notch during the diastolic portion of waveform

* CDS ; color Doppler sonography

달과 무제한적인 성장에는 충분한 혈관 형성과 혈액의 공급이 필수적이며(Folkman 등, 1989), 작은 종양일수록 신생 혈관 형성이 더욱 현저하다. 이런 종양 부위의 신생 혈관은 정상 혈관에 비해 혈관벽의 중간 층, 즉 근육 층의 발달이 미약하여 혈류에 대한 저항이 감소되어 있다(Kurjak과 Zalud, 1992). Color-flow Doppler 초음파 검사는 이런 낮은 혈관의 저항을 진단하는데 매우 유용하며 그 결과는 R.I. 혹은 P.I.의 감소로 표현된다 (그림 4).

Color-flow Doppler 초음파 검사에서 관찰되는 것들 중에서 혈관의 상대적인 저항과 혈관 망의 분포가 진단의 중요한 부분이며 그 밖에 수축기의 혈류 속도 등이 포함된다(Fleischer 등, 1993) (표 7).

Color-flow Doppler 초음파 검사에서 알려진 여러 부인과 종양의 전형적인 P.I.는 표 8과 같다 (Fleischer 등, 1991).

Table 8. Typical impedance of ovarian masses

High P.I. (> 1.5)
Cystadenomas
Hemorrhagic cysts
Intermediate and/or variable P.I. (1.0-1.5)
Mature cystic teratoma
Endometrioma
Low P.I. (< 1.0)
Ovarian malignancies
Inflammatory masses
Metabolically 'active' masses
Corpus luteum

Hata 등(1989)은 8명의 정상 여성과 97명의 여러 부인과 질환이 있는 여성을 검사하여 난소암, 자궁 내막암 및 융모성 질환은 모두 비 정상적인 P.I.를 보인다고 하였고, Kurjak 등(1989)은 41례의 골반 종양과 15례의 불임 환자에서 불임 환자는 3명이 낮은 R.I.를 보였는데 이들은 모두 황체 낭종이었고, 골반 종양 중 암으로 판명된 7명은 전

부 낮은 R.I.를, 양성 환자는 34명 중 33명이 정상 R.I.를 보였으며 낮은 R.I.를 보인 1명은 양성 과립막 세포종 환자였다고 하였다. Bourne 등(1989)은 처음으로 경질 color-flow Doppler 초음파를 난소암의 선별 검사에 이용하였는데 이들은 대상 여성을 10명의 폐경 전 여성과, 정상 난소를 가진 20명의 폐경 후 여성 및 초음파 검사에서 비 정상 소견을 보인 20명의 여성의 3군으로 나누어 조사하였다. 폐경 전 여성은 난소의 생리적인 변화에 따른 오차를 줄이기 위하여 전부 월경 주기 1-8일에 검사를 시행하였다. 폐경 전 여성은 전부 정상 P.I.를 보였고, 비 정상 초음파 소견을 보인 여성은 8명에서 암이 확인되었는데 7명은 낮은 P.I.를 보였으나 1명은 정상 P.I.를 보였는데 이 환자는 경계성 장액성 난소암으로 확인되었다. 12명은 양성 질환으로 이중 11명은 정상 P.I.를 보였고 낮은 P.I.를 보인 1명에서는 양쪽 난소의 성숙 기형종이 확인되었다. 이 연구자들은 모두 종양에 신생 혈관이 없고, 높은 P.I.를 보이는 경우 원발성 난소암의 가능성을 배제할 수 있으며, 이로써 민감도를 감소시키지 않으면서 선별 검사에서 위 양성률을 감소시킬 수 있다고 결론지었다. 경질 color-flow Doppler 초음파 검사를 선별 검사에 가장 많이 이용한 연구는 Kurjak 등(1991)에 의해 시행되었다. 이들은 14,317명의 여성을 대상으로 조사를 시행하여 624례의 양성 부속기 종양과 56례의 난소암을 발견하였다. 양성 질환에서는 만성 충수돌기염과 난관 수종이 합병된 1례를 제외하고는 전부 정상 R.I.를 보였고 56명의 난소암 환자 중 54명이 낮은 R.I.를 보여 96.4%의 민감도와 99.8%의 특이도를 보였다. Weiner 등(1992)도 53례의 난소 종양 여성 중 난소암으로 판명된 17명 중 16명이 낮은 P.I.를, 그리고 양성으로 판명된 36명 중 35명이 정상 P.I.를 보여 94%의 민감도와 97%의 특이도를 보였으며 양성 질환 여성 중 11명은 초

Table 9. Reported series of transvaginal color Doppler sonography

Author	No.	True positive	False positive	No. of Stage I
Bourne et al. (1989)	50	7/ 8 (88%)	1/42 (2%)	6
Fleischer et al. (1991)	63	13/15 (87%)	3/42 (7%)	7
Weiner et al. (1992)	50	15/16 (94%)	1/36 (3%)	5
Kawai et al. (1992)	24	5/ 5 (100%)	0/19 (0%)	4
Kurjak et al. (1992)	628	55/56 (100%)	1/572 (0.2%)	16

음과 검사에서 다소 의심스러운 소견을 보였고, 14명은 CA 125의 증가를 보여 초음파와 CA 125의 민감도와 특이도는 각각 94%와 69% 및 82%와 61%였다고 하였다. 또 Kawai 등(1992)은 98.5%에서 비 정상 P.I.의 여부로 양성과 악성 난소 종양의 감별이 가능하다고 하였다. Color-flow Doppler 초음파 검사가 선별 검사의 효용을 크게 향상시켰다는 점에서는 이론이 없으나 아직까지 일차적인 선별 검사에 사용하기에는 기술적인 어려움과 비용이 많이 소요된다는 단점이 있다. 경질 color-flow Doppler 초음파 검사를 이용한 선별 검사의 결과는 표 9와 같다.

3. 고 위험 여성의 선별 검사

난소암의 발생에는 여성의 가입 능력에 따른 차이가 있다. 일반적으로 다산부는 미산부에 비해 위험도가 0.6-0.8 정도로 낮는데 매 임신마다 위험이 약 10-15% 정도 감소한다. 수유와도 관계가 있다고 하나 수유 기간과의 관계는 확실하지 않다. 불임 여성은 난소암의 발생 위험이 높는데, 성생활이 활발한 여성이 피임을 하지 않고서도 10년 이상 불임 상태일 때 임신을 경험한 여성에 비해 위험도가 6배 정도 증가하며 이와 유사하게, 성선 자극 호르몬으로 배란을 유도한 여성에서도 발생 위험이 높다. 경구 피임제를 사용한 여성에서는 기간에 따라 위험도가 30-60% 정도 낮아지며 난관 절찰술을 시행한 여성에서도 암 발생 위험이

감소되는 효과가 있다(Boente, 1994).

난소암의 95% 이상은 산발적으로 발생하지만 유전적으로 가족 내에 난소암 환자가 있는 경우 암이 잘 발생할 소인을 가진 여성들이 있다(Lynch 등, 1974; Lynch 등, 1978; Lynch 등, 1979; Lynch 등, 1990). 이 여성들의 가계를 조사해 보면 크게 3가지 유형으로 나타나는데 첫째는 난소의 상피성 암으로만 나타나는 형태(site-specific familial cancer)이고, 두번째는 유방암과 난소암이 독립적으로 혹은 같이 발생하는 형태(breast and ovarian familial cancer syndrome)이며, 마지막으로 유방, 난소, 자궁 내막, 위장관계 및 비뇨기계의 암이 복합적으로 발생하는 형태(Lynch II syndrome)로 상염색체 우성의 양상으로 나타난다. 암 발생의 위험은 친족의 범위가 1계인지 2계인지에 따라 달라지며 남성도 이런 유전적 소인을 전달할 수 있는 것으로 생각된다. 유전적 난소암에서 가장 흔히 관찰되는 친족 관계는 모녀 사이로, 49.5%에서 확인되고 암 발생의 승산 비는 1:40.7로 추산되며, 다음으로는 자매 사이로 38.9%에서 확인되고 1:34.5의 승산 비를 보인다. 결과적으로 이런 가계에 속하는 여성은 일생 동안 50%의 암 발생 위험을 가지게 된다.

또, 이런 가계에 속하지 않는 여성이라도 가족 중에 난소암 환자가 있으면 발병 위험이 높고 유방암의 발생 위험도 높다.

최근의 세포 유전학적 연구에서 난소암에서 여

러 종류의 이수 배수체(aneuploidy)가 확인되었다. 가장 흔히 관찰되는 이상은 염색체 3p, 6q, 11의 대립 유전자의 결손이며(Lec 등, 1990) 그외 염색체 4p, 7p, 8q, 13q, 17 및 19p의 이상도 발견된다.

유방암을 조기에 발생케 하는 유전자인 BRCA-1은 유전적 난소암의 상당수에서 확인되며 지금은 유방암과 난소암의 유전적 소인을 지닌 가계는 BRCA-1의 돌연변이가 유전된 것으로 생각된다(Boente, 1994). 이들은 출생 시부터 암을 유발하는 돌연변이가 존재하므로 난소 표면 상피에 약간의 돌연변이가 있어도 암이 발생할 수 있다. 현재까지는 확인되어 있는 BRCA-1의 기능을 이해하는 것이 암의 발생 기전을 이해하는 첫 걸음이 될 것으로 생각되지만, 앞으로는 현재의 증합 효소 연쇄 반응(PCR) 혹은 ligase chain reaction과 같은 방법이나 더욱 세련된 분자 생물학적 혹은 세포 유전학적 기법에 의해 돌연변이를 일으킨 난소 상피 세포가 수 차례의 분열만 일으키더라도 유전자 산물을 검출할 수 있는 방법을 확립할 수 있을 것으로 기대된다.

유전적 소인을 가진 여성에서의 암 발생 연령은 일반 여성에 비해 매우 빠르므로 특히 선별 검사와 적절한 상담이 필요하다. 현재까지는 특별한 예방법이 없기 때문에 출산이 완료된 후에 예방적 난소 절제술 혹은 난관 결찰술을 시행하거나, 경구용 피임약을 사용하도록 권장하는 것이 일반적이다.

선별 검사를 위한 구조적 접근

암으로 인한 사망률이 증가하는 것은 모든 국가에서 공통적인 현상이며 우리 나라에서도 마찬가지이다. 따라서 암으로 인한 사망과 이환을 감소시키는 것이 보건 정책의 중요한 과제로 대두되고 있다. 난소암은 유병률이 낮기 때문에 선별 검사와 환자의 적절한 처치 방법을 결정하는데는 많

은 대상자들로부터 지속적인 자료 수집과 분석이 필수적이며 궁극적인 결과를 얻기까지 장시간의 조사를 요한다. 또 자료의 객관적인 타당성을 얻기 위해서는 환자의 소집, 선별 검사, 자료의 분석에 걸친 일관된 노력과 여러 기관 사이의 유기적인 협력이 필요하다. 선별 검사의 초기 단계는 대개 2년 정도의 기간을 두고 환자의 소집과 무작위화, 선별 검사의 시행과 추적 계획, 논리성의 확보, 질적 평가, 표본 추출의 적정성과 오류, 자료의 수집과 처리에 관한 계획을 수립한다. 초기 단계가 끝나면 3년 정도의 기간을 두고 주된 작업으로 암 발생과 사망, 질적 평가, 환자의 소집과 추적, 표본의 적정성과 오류, 정보 체계 등에 대한 확인 작업을 거치게 되고, 이와 병행하여 검사의 민감도, 특이도, 예측도, 발생률과 유병률, 병기와 조직 소견, 생존율, 이환율 및 사망률 등을 조사하고 평가하게 된다. 난소암의 선별 검사로 대표적인 것들은 Kings College program(Bourne 등), University of Zagreb program(Zalud와 Kurjak), Long Beach Memorial Center program(Crade 등), Brigham and Women's Hospital program(Brown 등), University of Kentucky program(van Nagell 등)과 Trident Regional Medical Center program(Peery) 등이 있다(Fleischer와 Jones, 1993). 우리나라의 경우 국가에서 주로 전국의 일부 수련 병원을 중심으로 암 환자에 대한 자료 수집과 통계 분석을 해오고 있으나 아직까지 전국적인 수준의 암 발생률, 생존율 및 유병률 등의 통계와 적절한 선별 검사의 평가에 관한 자료와 통계가 미흡하므로 앞으로의 정책의 방향을 결정할 수 있는 구조적이고 유기적인 계획이 요구된다.

요 약

이상에서 고찰하였듯이 현재까지는 어느 하나

로 결정할 만한 선별 검사 방법이 없지만, 그 중에서 경질 초음파 검사와 color-flow Doppler 초음파 검사가 시행하기가 쉬우면서 민감하고 비교적 특이도가 높은 방법이라고 할 수 있다. 그러나 역학적인 면에서 조기 진단 혹은 선별 검사의 효율은 검사의 시행과 그에 따른 처치에 의해 사망률이 실제로 감소되었을 때 유의하다고 할 수 있으며, 이런 면에서 아직까지 난소암으로 인한 사망률을 감소시킬 만한 결정적인 선별 검사 방법은 알려져 있지 않다. 사망률이 1/3 감소되었음을 확인하는데 100,000명의 선별 검사자와 100,000명의 대조군이 필요하므로 앞으로 보다 많은 인구를 대상으로 한 역학적인 연구가 필요하다. 앞으로의 선별 검사에는 보다 특이도가 높은 종양 표지 물질의 개발, 초음파를 비롯한 진단 기기의 혁신적인 발달이 필요하며 이는 현재까지의 발전 상황으로 보아 실제로 가능할 것으로 생각된다. 이와 더불어 돌연변이를 일으킨 난소 상피 세포가 수 차례의 분열만 일으키더라도 그 유전자 산물을 검색해 낼 수 있고, 나아가서는 DNA 진단까지 가능한 분자 생물학적 혹은 세포 유전학적 진단 방법의 개발과 이용도 기대된다.

참 고 문 헌

- 보건복지부: 1992년도 암환자 조사 보고서. 남형 문화, 1996, pp 8-9, pp 61-62.
- Bast R, Freaney M, Lazarus H, Madler L, Colvin R, Knapp R: Reactivity of a monoclonal antibody with human ovarian carcinoma. *J Clin Invest* 68: 1331-1337, 1981.
- Bast R, Klug T, St John E, Jenison C, Niloff J, Lazarus H: A radioimmunoassay using a monoclonal antibody to monitor the course of epithelial ovarian cancer. *N Eng J Med* 309: 833-837, 1983.
- Bast R, Seigal F, Runowicz C, Klug T, Zurawski R, Schonholz D: Elevation of serum CA125 prior to diagnosis of an epithelial ovarian carcinoma. *Gynecol Oncol* 22: 115-120, 1985.
- Bast R, Boyer C, Olt G, Berchuck A, Soper J, Clarke-Pearson D: Identification of markers for early detection of epithelial ovarian cancer. In Sharp F, Mason W, Leake R: *Ovarian cancer*. Chapman and Hall Medical, London, 1989, pp 265-275.
- Bast R, Knouf S, Epenetos M, Dhokia B, Daly L, Tanner M: Coordinate elevation of serum markers in ovarian cancer but not in benign disease. *Cancer* 68: 1758-1763, 1991.
- Boente MP, Godwin AK, Hogan WM: Screening, imaging, and early diagnosis of ovarian cancer. *Clin Obstet Gynecol* 37(2): 377-391, 1994.
- Boring C, Squires T, Tong T, Montgomery S: Cancer statistics 1994. *CA Cancer Journal for Clinicians* 44: 7-26, 1994. Cited from Mackey SE, Creasman WT: Screening: potential benefits and adverse consequence. In Lawton FG, Neijt JP, Sweneton KD: *Epithelial cancer of the ovary*. BMJ, London, 1995, pp 36-58.
- Bourne T, Campbell S, Steer C, Whithead M, Collins W: Transvaginal colour flow imaging: a possible new screening technique for ovarian cancer. *Br Med J* 299: 1367-1370, 1989.
- Bourne T, Whitehead M, Campbell S, Royston P, Bhan V, Collins W: Ultrasound screening for familial ovarian cancer. *Gynecol Oncol* 43: 92-97, 1991.
- Bourne T, Hampson J, Reynolds K, Collins W,

- Campbell S: Screening for early ovarian cancer. *Br J Hosp Med* 48: 454-459, 1992.
- Campbell S, Goessens J, Goswamy R, Whitehead M: Real-time ultrasonography for determination of ovarian morphology and volume. *Lancet* 1: 425-426, 1982.
- Campbell S, Bhan V, Roystone P, Whitehead M, Collins W: Transabdominal ultrasound screening for early ovarian cancer. *Br J Med* 299: 1363-1367, 1989.
- Campbell S, Roystone P, Bhan V, Whitehead M, Collins W: Novel screening strategies for early ovarian cancer by transabdominal ultrasonography. *Br J Obstet Gynecol* 97: 304-311, 1990.
- Campbell S, Bourne T, Reynolds K, Hampson J, Royston P, Whitehead M: Role of colour Doppler in an ultrasound-based screening programs. In Sharp F, Mason W, Creasman W: *Ovarian cancer 2*. Chapman and Hall Medical, London, 1992, pp 237-247.
- DePriest P, van Nagell J, Gallion H, Shenson D, Hunter J, Andrews S: Ovarian cancer screening in asymptomatic postmenopausal women. *Gynecol Oncol* 51: 205-209, 1993.
- DiSaia PJ, Creasman WT: *Clinical gynecologic oncology*. 5th ed, Mosby-Year Book Inc, St. Louis, 1997, pp 282-293.
- Einhorn N, Knapp R, Zurawski V: CA 125 assay used in conjunction with CA15-3 and TAG-72 assays for discrimination between malignant and non-malignant diseases of the ovary. *Acta Oncol* 28: 655-657, 1989.
- Einhorn N: Ovarian cancer: early diagnosis and screening. *Hematol Oncol Clin North Am* 6: 843-850, 1992.
- Einhorn N, Sjovall K, Knapp R, Hall P, Scully R, Bast R: Prospective evaluation of serum CA125 levels for early detection of ovarian cancer. *Obstet Gynecol* 80: 14-18, 1992.
- Fleischer A, James J, Julian C: Differential diagnosis of pelvic masses by gray scale sonography. *Am J Radiol* 131: 469-476, 1978.
- Fleischer AC, Rodgers WH, Rao BK: Assessment of ovarian tumor vascularity with transvaginal color Doppler sonography. *J Ultra Med* 10: 563-568, 1991.
- Fleischer AC, Williams LL, Jones III HW: Transabdominal and transvaginal color Doppler sonography of ovarian masses. In Fleischer AC, Jones III HW: *Early detection of ovarian carcinoma with transvaginal sonography: potentials and limitations*. Raven Press, New York, 1993, pp 85-90.
- Fleischer AC, Jones III HW: *Early detection of ovarian carcinoma with transvaginal sonography: potentials and limitations*. Raven Press, New York, 1993, pp 151-198.
- Folkman J, Watson K, Ingber D, Hanahan D: Induction of angiogenesis during the transition from hyperplasia to neoplasia. *Nature* 339: 58-61, 1989.
- Gohagan JK, Prorok PC, Kramer BT, Cornett JC: Screening for ovarian cancer: epidemiological aspects, study design, and target population. In Lawton FG, Neijt JP, Sweneton KD: *Epithelial cancer of the ovary*. *BMJ*, London, 1995, pp 59-67.
- Goldstein S, Bala S, Snyder J, Beller U, Raghavendra N, Beckman M: The postmenopausal cystic adnexal mass: the potential role of

- ultrasound in conservative management. *Obstet Gynecol* 73: 8-10, 1989.
- Goswamy R, Campbell S, Whitehead M: Screening for ovarian cancer. *Clin Obstet Gynecol* 10: 621-43, 1983.
- Granai CP: Ovarian cancer-unrealistic expectations. sounding board. *N Eng J Med* 327: 197-199, 1992.
- Granberg S, Norstrom A, Wikland M: Tumors in the lower pelvis as imaged by vaginal sonography. *Gynecol Oncol* 37: 224-229, 1990.
- Grover S, Quinn M, Weidman P, Koch H: Factors influencing serum CA125 levels in normal women. *Obstet Gynecol* 79: 511-514, 1992.
- Hata T, Hata K, Senoh D, Makihara K, Aoki S, Takamiya O: Doppler ultrasound assessment of tumor vascularity in gynecologic disorders. *J Ultra Med* 8: 309-314, 1989.
- Higgins R, van Nagell J, Donaldson E, Gallion H, Pavlik E, Endicott B: Transvaginal sonography as a screening method for ovarian cancer. *Gynecol Oncol* 34: 402-406, 1989.
- Hoskins WJ: Surgical staging and cytoreduction surgery of epithelial ovarian cancer. *Cancer* 71: 1534-1540, 1993.
- Hulka B: Cancer Screening: degrees of proof and application. *Cancer* 62: 1776-1780, 1988.
- Jacobs I, Bridges J, Reynolds C, Stabile I, Kemsley P, Grudzinskas J: Multimodal approach to screening for ovarian cancer. *Lancet* 1: 268-271, 1988.
- Jacobs I, Oram D: Potential screening tests for the ovarian cancer. In Sharp F, Mason W, Leake R: *Ovarian cancer*. Chapman and Hall Medical, London, 1989, pp 197-205.
- Jacobs I, Bast R: The CA 125 tumour associated antigen; a review of the literature. *Hum Reprod* 4: 1-12, 1989.
- Jacobs I, Oram D, Bast R: Strategies for improving the specificity of screening for ovarian cancer with tumor-associated antigens CA125, CA15-3, and TAG 72.3. *Obstet Gynecol* 80: 396-399, 1992a.
- Jacobs I, Prys Davis A, Oram D: Role of CA 125 in screening for ovarian cancer. In Sharp F, Mason W, Creasman W: *Ovarian cancer 2*. Chapman and Hall Medical, London, 1992b, pp 265-275.
- Jacobs I, Prys Davis A, Bridges J, Stabile I, Fay T, Lower A: Prevalence screening for ovarian cancer in postmenopausal women by CA 125 measurement and ultrasonography. *Br J Med* 306: 1030-1034, 1993.
- Kawai M, Kano T, Kikkawa F, Maeda O, Oguchi H, Tomoda Y: Transvaginal Doppler ultrasound with color flow imaging in the diagnosis of ovarian cancer. *Obstet Gynecol* 79: 163-167, 1992.
- Kepple DM, Fleischer AC: Scanning technique. In Fleischer AC, Emerson DS: *Color Doppler sonography in obstetrics and gynecology*. Churchill Livingstone Inc, New York, 1993, pp 17-32.
- Kurjak A, Zalud I: Transvaginal colour in the differentiation between benign and malignant ovarian masses. In Sharp F, Mason W, Creasman W: *Ovarian cancer 2*. Chapman and Hall Medical, London, 1992, pp 249-264.
- Kurjak A, Zalud I, Jurkovic D, Alfirevic Z, Miljan M: Transvaginal color Doppler for the

- assessment of pelvic circulation. *Acta Obstet Gynecol Scand* 68: 131-135, 1989.
- Kurjak A, Zalud I, Alfirovic Z: Evaluation of adnexal masses with transvaginal color ultrasound. *J Ultra Med* 10: 295-297, 1991.
- Lee JH, Kavanagh JJ, Wildrick DM, Wharton JT, Blick M: Frequent loss of heterozygosity on chromosomes 6p, 11 and 17 in human ovarian carcinomas. *Cancer Res* 50: 2724-2729, 1990.
- Luxman D, Bergman A, Sagi J, David M: The postmenopausal adnexal mass: correlation between ultrasonic and pathologic findings. *Obstet Gynecol* 77: 726-728, 1991.
- Lynch H, Guirgis H, Albert S, Brennan M, Lynch J, Kraft C: Familial association of carcinoma of the breast and ovary. *Surg Gynecol Obstet* 138: 717-724, 1974.
- Lynch H, Harris R, Guirgins H, Maloney K, Carmody L, Lynch J: Familial association of breast/ovarian carcinoma. *Cancer* 41: 1543-1549, 1978.
- Lynch H, Lynch P: Tumor variation on the cancer family syndrome: ovarian cancer. *Am J Surg* 138: 439-442, 1979.
- Lynch H, Fitzsimmons R, Conway T, Bewtra C, Lynch J: Hereditary carcinoma of the ovary and associated cancers: A study of two families. *Gynecol Oncol* 36: 48-55, 1990.
- Mackey SE, Creasman WT: Screening: potential benefits and adverse consequence. In Lawton Lawton FG, Neijt JP, Sweneton KD: Epithelial cancer of the ovary. *BMJ*, London, 1995, pp 36-58.
- Mann W, Pastner B, Cohen H, Loesch M: Preoperative serum CA 125 levels in patients with surgical stage I invasive ovarian adenocarcinoma. *J Natl Cancet Inst* 80:208-209, 1988.
- Malkasian G, Knapp R, Lavin P, Zurawski V, Podratz K, Stanhope R: Preoperative evaluation of serum CA125 levels in premenopausal and postmenopausal patients with pelvic masses: discrimination of benign from malignant disease. *Am J Obstet Gynecol* 159: 341-346, 1988.
- Meire H, Farrant P, Guha T: Distinction of benign from malignant ovarian cysts by ultrasound. *Br J Obstet Gynecol* 85: 893-899, 1978. Cited from Mackey SE, Creasman WT: Screening: potential benefits and adverse consequence. In Lawton Lawton FG, Neijt JP, Sweneton KD: Epithelial cancer of the ovary. *BMJ*, London, 1995, pp 36-58.
- Muir C, Waterhouse J, Mack T, Powell J, Welan S: Cancer incidence in five continents. Vol 5, IARC Pub. No. 88. Lyon, France: World Health Organization, International Agency for Research on Cancer and International Association of Cancer Registries, 1987. Cited from Gohagan JK, Prorok PC, Kramer BT, Cornett JC: Screening for ovarian cancer: epidemiological aspects, study design, and target population. In Lawton FG, Neijt JP, Sweneton KD: Epithelial cancer of the ovary. *BMJ*, London, 1995, pp 59-67.
- Neijt JP: The clinical importance of tumor markers. In den Otter W, Ruitenberg EJ: Tumor immunology: mechanisms, diagnosis, therapy. Elsevier, Amsterdam, 1987, pp 161.
- Ozols RF: Ovarian cancer, part II: treatment. In Ozols RF: Current problems in cancer. Mosby-

- Year Book Inc, Philadelphia, March/April 1992, pp 69-77.
- Ozols RF, Rubin SC, Thomas G, Robboy S: Epithelial ovarian cancer. In Hoskins WJ, Perez CA, Young RC: Principles and practice of gynecologic oncology. 2nd ed, Lippincott-Raven, Philadelphia, 1997, pp 936-939.
- Pettersson F: Annual report on the results of treatment in gynecological cancer. *Int J Gynaecol Obstet* 21: 245, 1990.
- Puls LE, Powell DE, DePriest PD: Transition from benign to malignant epithelium in mucinous and serous ovarian cystadenocarcinoma. *Gynecol Oncol* 47: 53-56, 1992.
- Rottem S, Levit N, Thaler I, Yoffe N, Bronshtein M, Manor D: Classification of ovarian lesions by high frequency transvaginal sonography. *J Clin Ultrasound* 18: 359-363, 1990.
- Rulin M, Preston A: Adnexal masses in postmenopausal women. *Obstet Gynecol* 70: 578-581, 1987.
- Sasson A, Timor-Tritsch I, Artnier A, Westoff C, Warren W: Transvaginal sonographic characterization of ovarian disease: evaluation of a new scoring system to predict ovarian malignancy. *Obstet Gynecol* 78: 70-76, 1991.
- Schwarz P, Chambers S, Chambers J, Gutmann J, Katopodis N, Foemmel R: Circulating tumor markers in the monitoring of gynecologic malignancies. *Cancer* 60: 353-361, 1987.
- Schwartz P: The role of tumor markers in the preoperative diagnosis of ovarian cysts. *Clin Obstet Gynecol* 36: 384-394, 1993.
- Schwartz PE, Taylor KJW: Screening for ovarian cancer. In Rock JA, Faro S, Gant NF, Horowitz IR, Murphy AA: *Advances in obstetrics and gynecology*. vol. 2, Mosby-Year Book Inc, St. Louis, 1995, pp 261-284.
- Soper J, Hunter V, Daly L, Tanner M, Creasman W, Bast R: Preoperative serum tumor-associated antigen level in women with pelvic masses. *Obstet Gynecol* 75: 249-254, 1990.
- Timor-Tritsch I, Bar-Yam Y, Elgali S, Rottem S: The technique of transvaginal sonography with the use of a 6.5 MHz probe. *Am J Obstet Gynecol* 158: 1019-1024, 1988.
- van Nagell J, Higgins R, Donaldson E, Gallion H, Powell D, Pavlik E: Transvaginal sonography as a screening method for ovarian cancer. *Cancer* 65: 573-577, 1990.
- van Nagell J, DePriest P, Puls L, Donaldson E, Gallion H, Pavlik E: Ovarian cancer screening in asymptomatic postmenopausal women by transvaginal sonography. *Cancer* 68: 458-462, 1991.
- van Nagell J, DePriest PD: Screening for common cancers in women. In Shingleton HM, Fowler WG, Jordan JA, Lawrence WD: *Gynecologic oncology: current diagnosis and treatment*. Saunders, London, 1996, pp 390-393.
- Vasilev S, Schlaerth J, Campeau J, Morrow C: Serum CA125 levels in preoperative evaluation of pelvic masses. *Obstet Gynecol* 71: 751-756, 1988.
- Weiner Z, Thaler I, Beck D, Rottem S, Deutsch M, Brandes J: Differentiating malignant from benign ovarian tumors with transvaginal color flow imaging. *Obstet Gynecol* 72: 159-162, 1992.
- Woolas RP, Xu FJ, Jacobs JJ: Elevation of multiple serum markers in patients with stage I

- ovarian cancer. *J Natl Cancer Inst* 85: 1748-1751, 1993.
- Zurawski R, Orjaseter H, Andersen A, Jellum E. Elevated serum CA125 levels prior to diagnosis of ovarian neoplasia: relevance for early detection of ovarian cancer. *Int J Cancer* 42: 677-680, 1988.
- Zurawski V, Sjøvall K, Schoenfeld D, Broderick S, Hall P, Bast R: Prospective evaluation of serum CA125 levels in a normal population. phase I: the specificities for single and serial determinations in testing for ovarian cancer. *Gynecol Oncol* 36: 299-305, 1990.