

“Proliferating” 브렌너 종양과 난소 기형종과 공존한 악성 브렌너 종양

—증례 보고—

계명대학교 의과대학 병리학교실

이 상 숙 · 장 은 숙 · 정 재 흥

서 론

브렌너 종양은 대부분이 양성이나 최근까지 약 50예의 악성 브렌너 종양과 20예 정도의 악성과 양성의 중간형으로 인지되는 낮은 악성도를 가진 “proliferating” 브렌너 종양이 보고되어졌다.

저자들은 계명대학교 의과대학 동산병원 병리과에서 진단된 “proliferating” 브렌너 종양 1예와 우측 난소의 악성 브렌너 종양과 좌측 난소의 양성 브렌너 종양이 양측 난소 기형종과 공존한 1예를 경험하여 이에 문헌고찰과 함께 보고하고자 한다.

증 례 보 고

증 례 1.

53세의 여인이 열흘간의 하복통 및 종괴 촉지로 경주 기독병원 산부인과에 내원하게 되었다. 전 3회의 임신으로 3명의 자녀가 있으며 폐경 연령은 45세였다.

이학적 소견상 약간 팽만된 하복부에 큰 유동성 낭종이 촉지되었다. 내진 소견상 자궁은 후방으로 치우쳐 있었고 자궁경부는 정상이었다.

입원 당시 시행한 혈액 및 뇨 검사는 다 정상범위내였다. 환자는 난소 낭종이라는 진단하에 좌측 난소 낭종과 난관을 절제하였다. 수술소견상 좌측 난소는 큰 낭종을 이루었으며 우측 난소 및 양측 난관들은 다 정상이었다. 복강은 복수로 차여 있었고 복막은 심한 염증성 변화를 보여 장과 유착되어 있었다. 그의 자궁

전방에서 달걀 크기의 평활 근종이 발견되었다. 수술 후 6병일째 퇴원하였다.

병리학적 소견(S 80-1476) : 좌측 난소 낭종은 무게 550 gm, 크기가 16×11×9 cm의 공 모양으로 표면은 평활하고 매끈하였다. 절단면은 여러 크기의 낭포들로 구성되어 낭포의 약 반은 낭속으로 돌출하는 꽃양배추 모양의 유두종으로 차여있고 나머지 반은 점액양 물질로 차여 있었다. 한편 난소 낭종의 중심부에 미세한 낭포들을 가진 연누른 빛의 6×4 cm 크기의 충실성 병소도 역시 관찰되었다(Fig. 1).

좌측 난관은 정상이었다. 좌측 난소 낭종의 양성 지역의 현미경적 소견은 방광에 생기는 악성도가 낮은 유두상의 이행성 세포암과 유사한 상피로 배열되어 있었다.

상피내의 핵의 이형성과 유사핵 분열상도 가끔 관찰되었다. 그러나 결합조직내로의 침범은 관찰되지 않았다(Fig. 2, 3). 중심부에 있는 충실성 병소에는 일부 석회화된 간질 조직내에 전형적인 양성 브렌너 종양의 특징인 충실성 또는 양성의 이행성 세포 집단들이 산재되어 있었다(Fig. 4). 조직 진단은 “proliferating” 브렌너 종양이라고 내려졌다.

증 례 2.

46세의 여인이 40여일간의 성교후의 질출혈과 이상성감 및 최근 2주간의 복부종괴 촉지로 본원 산부인과에 내원하게 되었다. 초경이 15세에 있었으며 21세에 결혼하여 4명의 자녀가 있다. 4일전에 시내 개인 병원에서 자궁 경부의 생검으로 침윤성 편평상피암이라는 진단을 받았다. 환자는 내진 결과 자궁 경부에 4×4×3 cm의 균상종괴가 상부질원개까지 침범된 양상을 보였다. 자궁은 16~18주로 커져서 임상진단은

* 본 논문은 1981년 33차 대한병리학회 JAP-60.로 연세계재 및 1985년 추계 학술대회에 사진전시되었음.

자궁 경부암 제 IIA 기와 자궁 평활근종으로 내려졌다. 수술전에 행한 검사소견 즉, 혈액, 뇨 및 간기능 검사는 모두 정상범위였다. 흉부 X선과 정맥성 신우촬영, 방광경 및 직장경 소견도 모두 정상이었다. 입원 7명 일째 우측 난소 종양이라는 임상진단하에 양측 난소와 난관을 절제하였다. 수술당시 행한 우측 난소 낭종의 초음파 촬영상 일부 충실성, 일부 낭성인 종피의 소견을 나타내었다. 수술소견상 약 30~50 cc의 복수가 있었으며 복강내 유착은 볼 수가 없었다. 우측 난소 낭종은 어른 주먹 크기보다 컸으며 유피종의 양상을 보였다. 수술후 2주 후부터 자궁 경부암의 치료를 위해 Cobalt 60으로 13일간 치료하였으며 그후 라듐은 4일간 삽입하였다. 환자는 2년 5개월이 지난 현재까지 생존하고 있다.

병리학적 소견(S 83-1227) : 우측 난소의 낭종은 크기가 10×9×4 cm 으로 표면은 평활하고 약간 붉은 빛을 띠었다. 절단면은 난관 가까운 부위의 작은 치즈양 물질을 함유한 소포낭과 충실성 갑상선같은 부위를 제외하고 대부분의 낭내면은 여러 크기의 유두상 종양조직으로 대체되어 있었다(Fig. 5). 역시 크기 3.0×2.5×1.0 cm 의 좌측 난소도 적출되었는데 절단면에서 치즈양 물질을 함유한 작은 낭포등이 관찰되었다.

우측 난소 낭종을 여러 절편을 넣어 검경해 보니 대부분이 분화도가 나쁜 방광의 유두상 이행상피암과 유사한 양상을 보였고(Fig. 6, 7) 곳에 따라서는 keratin pearl을 형성하는 침윤성 편평상피암의 양상을 보였다(Fig. 8). 곳에 따라서는 현미경적 크기의 양성 브렌너 종양이 보였는데 충실성 이행성 세포 집단과 점액상 상피로 싸인 소포낭이 간질 성분내에 산재되어 있었다(Fig. 9). 난관 가까운 부위의 우측 난소 낭종에는 기형종의 양상을 보여서 피부상피와 부속기관, 연골조직과 더불어 갑상선 조직도 보였다(Fig. 10, 11). 좌측 난소는 양성 브렌너 종양의 양상(Fig. 12, 13) 외에 곳에 따라 호흡상피로 덮인 낭성지역, 뇌조직과 갑상선 조직으로 구성된 기형종의 양상을 보였다(Fig. 14).

타병원에서 진단된 자궁경부의 조직 소견은 우측 난소 낭종의 침윤성 편평상피암의 부위와 유사했으나 전체적인 자궁 절제표본의 결여로 우측 난소암과 자궁경부암의 관계를 규명할 수 없었다.

조직 진단은 우측 난소는 기형종과 공존한 악성 브렌너 종양으로 좌측 난소는 기형종과 공존한 양성 브렌너 종양으로 내려졌다.

고 안

난소의 브렌너 종양은 전난소 낭종의 단지 1.5~2.5%를 차지하며 대부분이 양성 종양으로 90~95%가 우연하게 발견된다¹⁾. 양성 브렌너 종양은 대부분이 직경이 5 cm 또는 그 이하이고 5~7%만이 양측성이다^{2,3)}. 현미경 소견상 상피집단은 요로 상피를 닮은 세포의 충실성 집단으로 구성되나 때로는 점액양 상피 또는 편평상피로 덮힌 미세낭포가 형성된다. 드물게는 섬유성 간질 내에 라이더히 세포의 증식이나 간질의 황체화를 보이기도 한다. 몇몇 브렌너 종양에서 폐경기에 홀몬 생성능력을 가진다고 제시되었으나⁴⁾ Silverberg⁵⁾와 Jorgensen 등⁶⁾에 의해 아마 특정한 홀몬 생성은 없다고 결론내려졌다. 브렌너 종양의 기원에 대해서는 이론이 많았으나 최근 장액성, 점액양 낭선종들과 같이 표면 즉, 제강 상피에서 생긴다고 지지되고 있다^{7,8)}. 브렌너 종양의 상피가 요로상피와 유사함은 1934년 Schiller 에 의해서 인지된후 수많은 조직학적^{9,10)}, 미세형태학적^{11,12)}, 조직화학적 연구로 본 종양이 요로상피의 성질을 가지는 것이 확인되었다. 그럼에도 불구하고 브렌너 종양에서 요로의 이행성 상피의 기원은 계속 논쟁의 쟁점이 되고 있다.

대부분 최근 연구자들은 브렌너 종양은 아마 난소의 제강표면상피에서 요로상피화생과정을 통해 생긴다고 믿고 있다³⁾. 이런 가설은 브렌너 상피집단과 난소표면상피와의 연결성³⁾, 브렌너 종양과 점액성과 장액성낭선종과의 높은 공존빈도^{5,13)}, 브렌너 종양이 흔히 제강 inclusion 낭포와 수반되는 점들¹⁴⁾로 지지되고 있다.

FIGO 와 WHO 분류에 의하면 표피에서 유래된 난소의 상피종양과 같이 브렌너 종양에서도 분명한 양성, 중간형, 악성형까지의 형태적인 스펙트럼이 기술되어졌다. 이 양성과 악성의 중간정도의 악성도 즉, 저악성도를 가지는 논쟁이 많은 중간형(borderline malignancy)가 첨가되어 브렌너 종양의 제 3의 변종으로 간주된다¹⁵⁾. 이 중간형은 95%이상의 높은 생존률과 악성으로 작용할 때도 진행적인 무통성 경과를 보인다고 한다. 그러나 소수 중간형 브렌너 종양은 치명적이었다. 거의 모든 보고등에서 좋은 임상경과를 가져 중간형(borderline malignancy)라는 명명이 비평받기에 이르렀다. Roth 와 Sternberg¹⁶⁾는 심한 상피증식, 간질내로의 분명한 침윤의 결여, 브렌너 종양과의 긴밀한 관계와 좋은 예후때문에 브렌너 종양의 양성과 악성형을 연결하는 중간형을 "proliferating" 브렌너 종

양이라는 명칭을 채택하였다. “Proliferating” 브렌너 종양은 과거에 자주 악성으로 보고되었다. 모든 “proliferating” 브렌너 종양은 일측성으로 주로 좌측에 생겨 대부분 직경이 8~10 cm 이상의 큰 낭성 낭종을 이룬다. 낭 내부로 돌출되는 과립상 또는 부서러지기 쉬운 유두상 물기들은 낭의 전 둘레를 차지하고 있고 낭 내용물은 물같거나 점액성이었다. “Proliferating” 브렌너 종양의 조직학적 소견은 악성도가 낮은 grade I-II의 방광에서 생기는 유두상 이행성 상피암과 아주 유사하나 유두상피의 증식이 낭에 국한되고 간질내의 종양침윤이 관찰되지 않는다. 그의 주변 섬유성 간질내에 전형적인 브렌너 종양의 세포 집단들을 인지할 수 있다. 악성 브렌너 종양과는 달리 “proliferating” 브렌너 종양은 난소에 국한되고 악성의 세포학적 특징이 없다.

악성 브렌너 종양은 1945년 Numers에 의해서 처음 보고된 분명한 질병으로 최근까지 50여 정도 보고되고 있고 이중 단지 7예만이 양측성이었다^{15,17,18}. 육안적 소견상 전형적인 예는 직경 5~25 cm의 일부 충실성인 단측성 다낭포성 난소 종괴를 이루었다. 악성 브렌너 종양의 진단에는 2학파가 있어 한 학파에서는 종양을 구성하는 세포가 세포학적으로 악성인 경우에 국한하였고^{10,17} 다른 학파는 악성 브렌너 종양을 진단하기 위해서는 간질내 침윤 또는 전이가 있어야 한다고 주장하였다. 악성 브렌너 종양의 전형적 조직소견은 양성 브렌너 종양의 전형적인 지역과 더욱 광범위한 이행상피와 분명한 분화도가 나쁜 이행성 상피암을 보인다. 최근 보고된 “proliferating” 브렌너 종양이 후에 간에 전이를 일으켰듯이¹⁹ 실제로 “proliferating”과 악성 브렌너 종양간의 감별은 매우 어렵다.

악성 브렌너 종양은 골반 복막으로 직접 파급되고 흔히 간, 폐, 신장, 콩팥 전이가 생긴다. 수술당시 약 1/3예에서 난소 바깥으로 종양이 퍼져 있으며 56%가 진단후 3년 내에 사망한다고 한다.

브렌너 종양과 다른 표면에서 유래된 종양과의 긴밀한 관계를 보면 양성 브렌너 종양의 약 30%에서 동측이나 반대측에 또다른 난소 낭종을 가지는데¹¹ 그 중에서 장액성과 점액양 낭선종이 가장 흔하고¹⁴ 그외에도 대부분 기형종으로 구성되는 생식세포 종양이 수반되었다. 기형종이 동측 난소에서 공존함은 본 증례 2와 일치되는 소견이다. 양성 브렌너 종양과 관련해서 악성 브렌너 종양외에 여러가지 종류의 상피암 즉, 악성 점액성 종양, 선극세포종, 편평상피암, 과립막세포종 등이 보고되었는데²⁰ 이와같이 양성 브렌너 종양에서

생기는 모든 암종이 다 악성 브렌너 종양의 양상을 나타내지는 않다는 사실을 아는 것이 중요하다¹¹. 원발성 방광암으로부터 난소로의 전이는 드물지만 이 가능성을 배제하기 위해서 종양의 상피내에 악성의 분명한 조직학적 소견의 존재뿐이 아니고 악성 브렌너 종양내에 양성 브렌너 종양의 존재와 양성에서 악성 브렌너 종양으로 이행하는 부위를 관찰해야만 비로서 진단이 가능해진다¹⁰.

REFERENCES

- 1) Balasa RW, Adcock LL, et al: *The Brenner tumor. A clinicopathologic review. Obstet Gynecol* 50:120-128, 1977
- 2) Arey LB: *The origin and form of the Brenner tumor. Am J Obstet Gynecol* 81:743-751, 1961
- 3) Farrar HK, Greene RR: *Bilateral Brenner tumors of the ovary. Am J Obstet Gynecol* 80:1089-1095, 1960
- 4) Ming S, Goldman H: *Hormonal activity of Brenner tumors in postmenopausal women. Am J Obstet Gynecol* 83:666-673, 1962
- 5) Silverberg SG: *Brenner tumor of the ovary. A clinicopathologic study of tumors in 54 women. Cancer* 28:588-596, 1971
- 6) Jorgensen EO, Dockerty MB, et al: *Clinicopathologic study of 53 cases of Brenner's tumors of the ovary. Am J Obstet Gynecol* 108:122-127, 1970
- 7) Merkow LP, Salazar H, et al: *Human ovarian neoplasms, light and electron microscopic correlations. I. The brenner tumor. Obstet Gynecol* 40:667-679, 1972
- 8) Kendall B, Bowers PA: *Bilateral Brenner tumor of the ovaries. Case report and review of the literature. Am J Obstet Gynecol* 80:439-441, 1960
- 9) Roth LM, Sternberg WH: *Proliferating Brenner tumors. Cancer* 27:687-693, 1971
- 10) Miles PA, Norris HJ: *Proliferative and malignant Brenner tumors of the ovary. Cancer* 30:174-186, 1972
- 11) Roth LM: *Fine structure of the Brenner tumor.*

- Cancer* 27:1482-1489, 1971
- 12) Haid M, Victor TA, et al: *Malignant Brenner tumor of the ovary. Electron microscopic study of a case responsive to radiation and chemotherapy. Cancer* 51:498-508, 1983
 - 13) Freda VJ, Montimurro JA: *Coexistence of mucinous cystadenoma and Brenner tumor of the ovary. Report of two cases. Am J Obstet Gynecol* 77:651-659, 1959
 - 14) Ehrlich CE, Roth LM: *The Brenner tumor. A clinicopathologic study of 57 cases. Cancer* 27:332-342, 1974
 - 15) Scully RE: *Tumors of the ovary and mal-developed gonads. Atlas of tumor pathology, fasc. 16, second series, Washington, DC, Armed Forces Institute of Pathology, 1979, pp 128-142*
 - 16) Kennedy M, Holck S, et al: *Bilateral malignant Brenner tumor. A light and electron microscopic study. Acta Pathol Microbiol Immunol Scand(A)* 92:161-166, 1984
 - 17) Hallgrimsson J: *Borderline and malignant Brenner tumors of the ovary. Acta Pathol Microbiol Immunol Scand(A)* 233:56-66, 1972
 - 18) Idelson MG: *Malignancy in Brenner tumors of the ovary, with comments on histogenesis and possible estrogen production. Obstet Gynecol Surv* 18:246-267, 1963
 - 19) Pratt-Thomas HR, Kreutner A, et al: *Proliferative and malignant Brenner tumors of ovary. Report of two cases, one with Meigs' syndrome, review of literature, and ultrastru-*

ctural comparisons. Gynecol Oncol 4:176-193, 1976

- 20) Woodruff JD, Acosta AA: *Variations in the Brenner tumor. Am J Obstet Gynecol* 83:657-665, 1962

=Abstract=

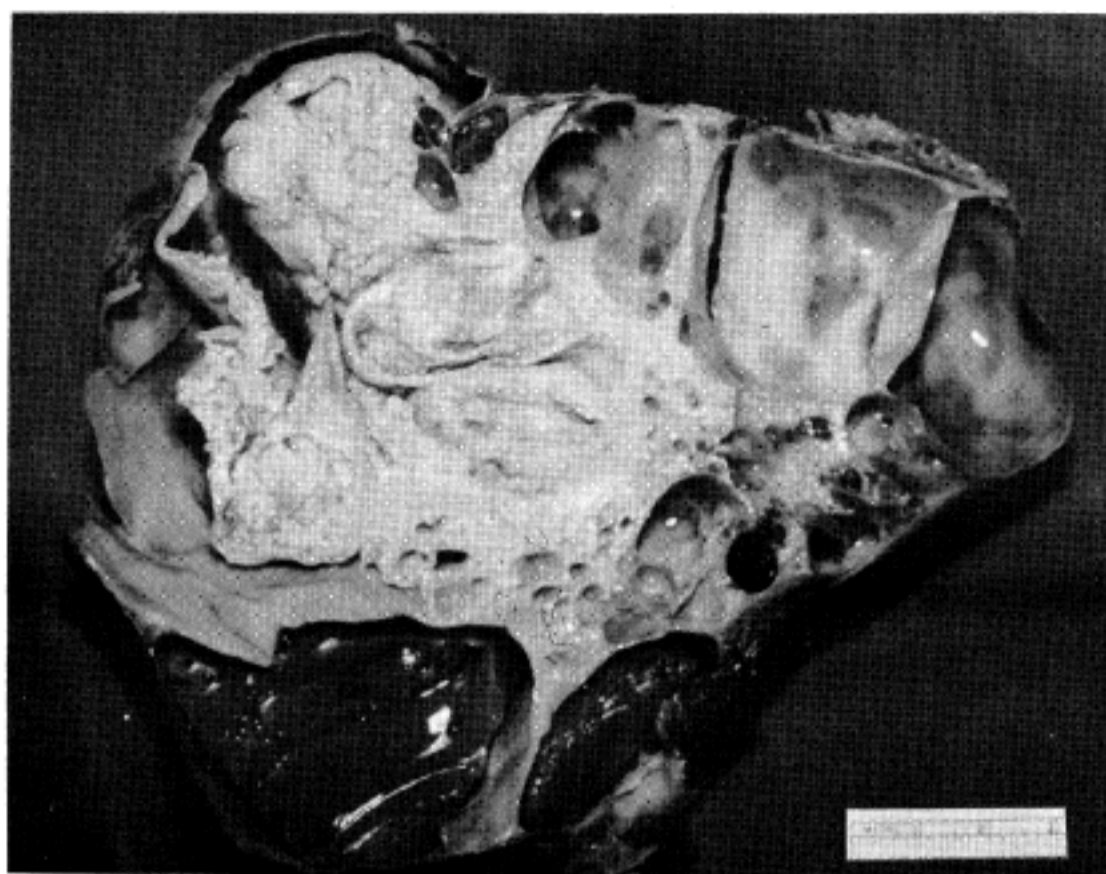
Proliferating and Malignant Brenner Tumors of the Ovary

—Report of 2 cases—

Sang Sook Lee, M.D., Eun Sook Chang, M.D.
and Chai Hong Chung, M.D.

*Department of Pathology, Keimyung University
School of Medicine, Taegu, Korea*

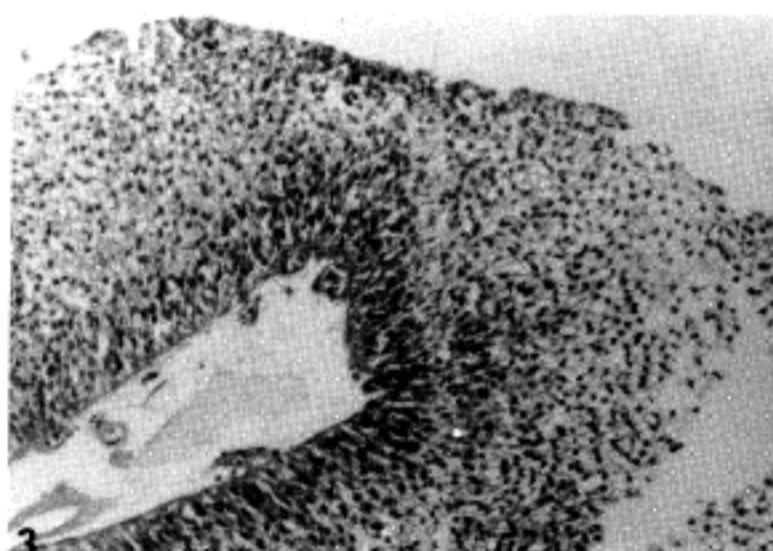
Two unusual and rare forms of Brenner tumor are reported and the literatures are reviewed. The one, "proliferating" Brenner tumor, morphologically resembling low grade papillary transitional cell carcinoma of urinary bladder and regarded as a third variant intermediate between the benign and malignant forms; the other, malignant Brenner tumor of right ovary, corresponding to grade III transitional cell carcinoma of urinary bladder with areas of invasive squamous cell carcinoma and benign Brenner tumor of left ovary, combined with bilateral cystic teratomas. These tumors give additional support to the concept that Brenner tumors are composed of epithelium of urinary tract(urothelial) type.



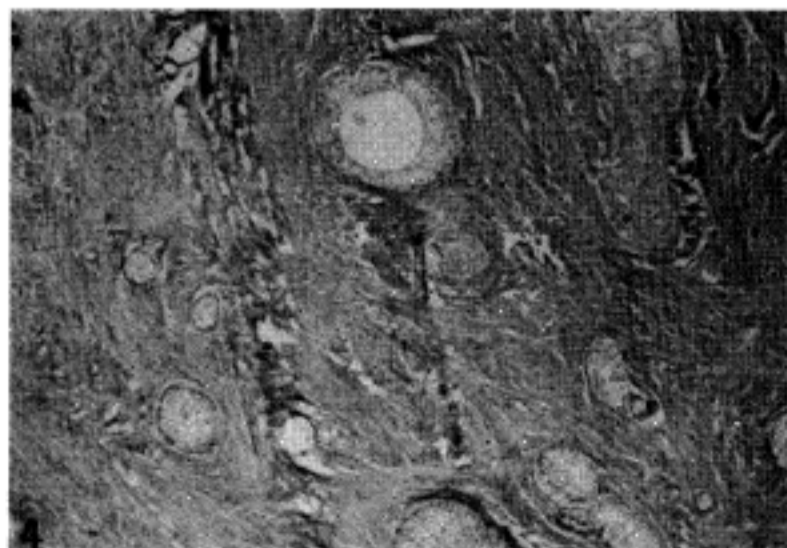
1



2



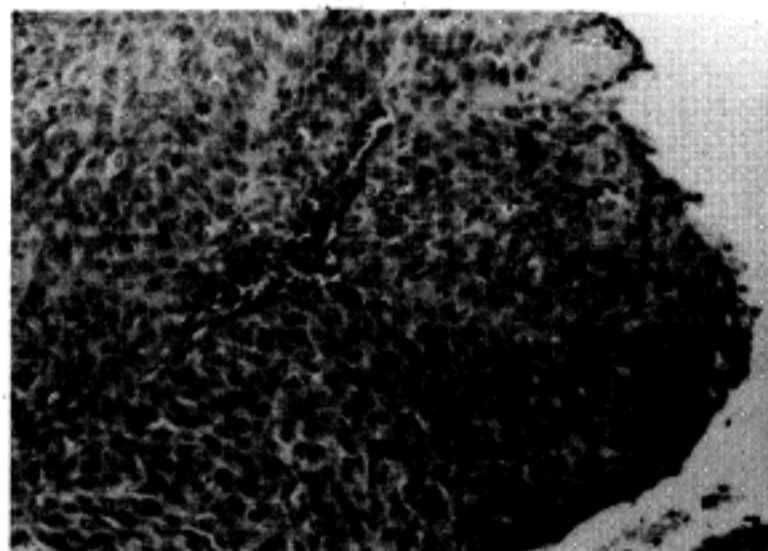
3



- Fig. 1 (Case 1). Sectioned surface of a "proliferating" Brenner tumor, showing cauliflower-like masses protruding into cysts.
- Fig. 2 (Case 1). Papillae lined by proliferating transitional cells, corresponding grade I-II transitional cell carcinoma of urinary bladder.
- Fig. 3 (Case 1). Transitional cells lining a papilla, showing minimal cytological atypia.
- Fig. 4 (Case 1). Foci of benign Brenner tumor, made up of characteristic solid and cystic epithelial cell nests, surrounded by dense fibrous stroma.



5



8

Fig. 5 (Case 2). Opened cystic malignant Brenner tumor of right ovary, showing variable papillary growths occupying nearly entire cystic wall. The arrow points a small portion of cystic teratoma; arrowhead, thyroid tissue.

Fig. 6 (Case 2). Papillae lined by proliferating transitional cells, corresponding to grade III transitional cell carcinoma of urinary bladder.

Fig. 7 (Case 2). Transitional cells lining a papilla, showing considerable cytological atypia and frequent mitotic figures.

Fig. 8 (Case 2). Invasion of cyst wall by irregular nests of well differentiated squamous cell carcinoma.

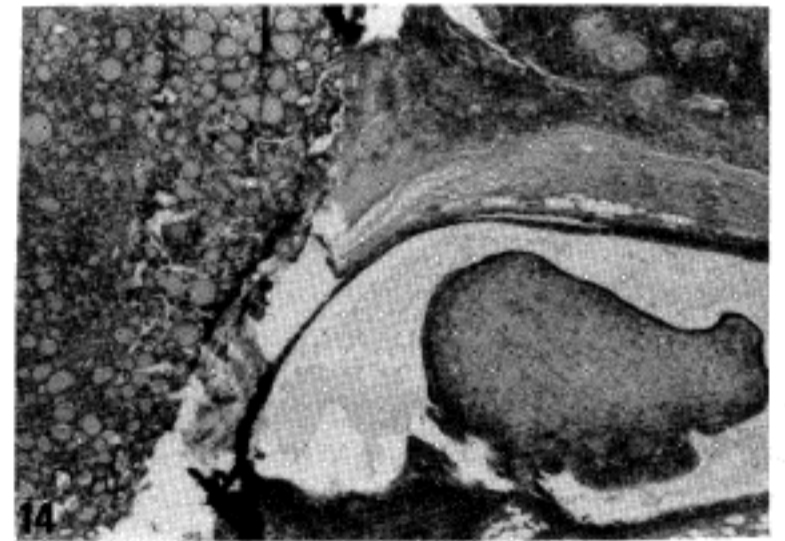
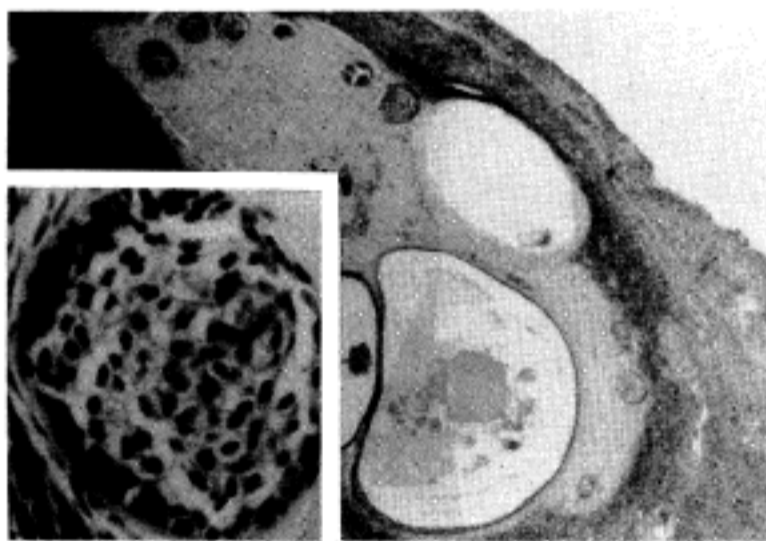
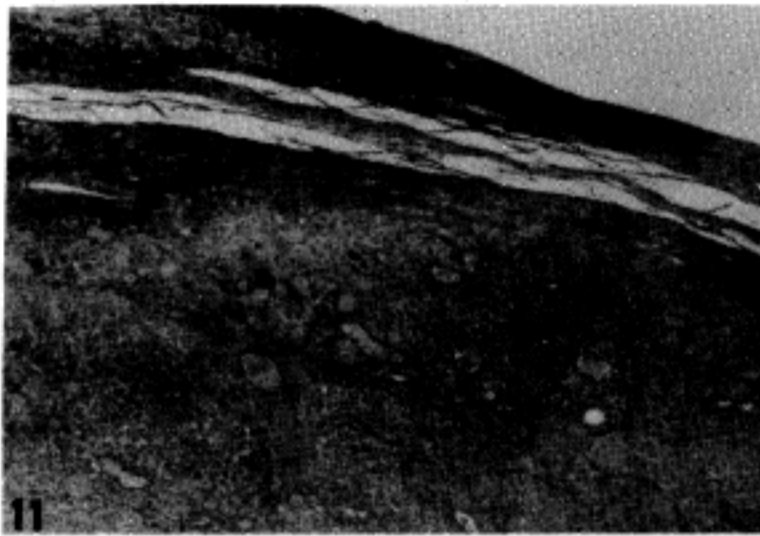
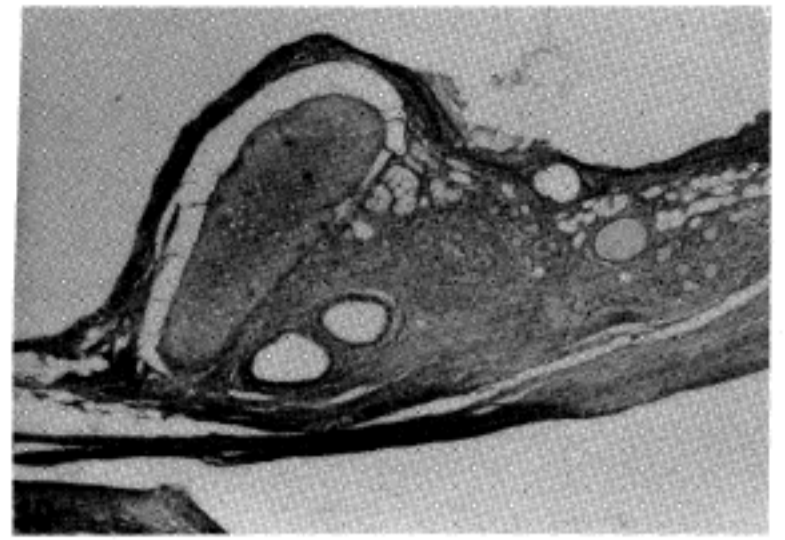
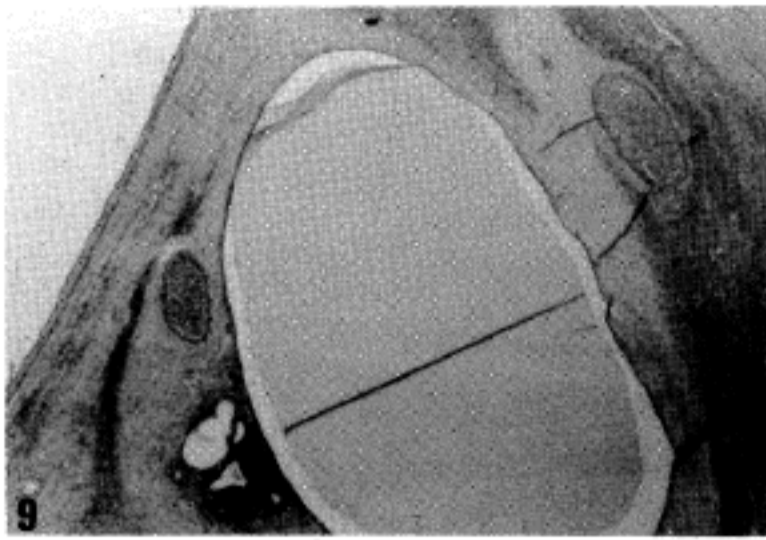


Fig. 9 (Case 2). Foci of benign Brenner tumor within the right ovarian mass.

Fig. 10, 11 (Case 2). Portion of cystic teratoma in the right ovary, showing squamous or respiratory epithelium-lined cysts, underlying cartilage and thyroid tissue.

Fig. 12, 13 (Case 2). Microscopic Brenner tumor of left ovary arising deep in ovarian cortex,

showing solid and cystic epithelial cell nests, surrounded by dense acellular fibrous stroma. Inset shows detail of a solid epithelial nest, made up of large cells with ovoid vesicular nuclei, many with longitudinal grooving.

Fig. 14 (Case 2). Portion of cystic teratoma in left ovary, showing respiratory epithelium-lined cyst and adjacent thyroid tissue.