

난소 점액성 종양의 형태 계측학적 연구

—경계성 종양과 악성 종양의 감별—

한양대학교 의과대학 병리학교실

금 주 섭 · 이 중 달

Morphometric Study on Mucinous Tumors of the Ovary

Joo Seub Keum, M.D. and Jung Dal Lee, M.D.

Department of Pathology, Hanyang University School of Medicine

Mucinous tumors of the ovary are the most common tumors arising from the common epithelium of the ovary in Korean. Distinguishing the tumor with borderline malignancy from mucinous cystadenocarcinoma is very important in determining proper therapeutic modalities and prognosis.

Authors have undertaken morphometric analysis of various parameters from both borderline lesions and carcinomas of mucinous nature of the ovary.

In each, five cases of the borderline and malignant tumors were subjected to be evaluated.

Various cytologic and histologic parameters were analyzed using Kontron IBAS-I.

The results are as follows.

1) The most helpful parameter for differentiation between borderline and malignant mucinous tumors is cell concentration (sensitivity 80%, specificity 80%). The discrimination value is more than 35 cells per 100 μm of the basement membrane length. If the cellular concentration is higher than the discriminating value, that indicates malignancy.

2) Tumor cell height, though it is other parameter of stratification, is not helpful for differentiation of the two lesions.

3) Cytologic atypia, either in size or in form, can not be a criterion distinguishing the borderline from malignancy.

4) Papillary growths can not be a criterion of either borderline and malignant lesions.

5) The degree of irregularity at tumor-stroma interface is not helpful for differentiation between borderline and malignancy.

Key Words: Ovary-Mucinous tumor-Morphometry

서 론

접 수 : 1990년 12월 24일, 게재승인 : 1991년 4월 11일
주 소 : 서울특별시 성동구 행당동 17, 우편번호 133-792
한양대학교 의과대학 병리학교실, 금 주 섭

난소의 공통 상피성 종양 중 점액성 종양은 서구인

의 모든 난소 종양의 약 20%를 차지하여 장애성 종양(30%)보다 빈도가 낮으며, 이 중 약 15%가 악성인 것으로 되어 있다^{2,3)}. 그러나 한국인에서는 점액성 종양이 장애성 종양보다 더 흔하고, 공통 상피성 종양 가운데 가장 높은 빈도를 보이며, 이 중 약 6~7%가 악성 종양이라고 보고된 바 있다^{2,3)}.

WHO와 FIGO(International Federation of Gynecology and Obstetrics)에서 공통 상피 종양을 양성, 악성, 그리고 양성과 악성의 중간 단계인 경계성 종양(borderline malignancy)으로 구분하였으며, 경계성 종양은 양성과 악성 그 중간의 형태학적 및 생물학적 성향을 취하는 저악성 종양으로 정의하였다⁴⁾. 이러한 저악성의 개념을 점액성 종양에 도입하여 그 임상적인 차이점을 지적한 것은 1973년 Hart와 Norris의 연구이다⁵⁾. 종전의 악성 종양의 진단은 기질로의 분명한 침습이 있을 때로만 하였으나, Hart와 Norris는 침습 여부에 상관없이 비정형성 상피 세포의 중첩이 3층을 초과할 때는 악성으로 진단하여야 한다고 주장하였다. 세포의 비정형성의 정도는 악성으로 진행할수록 심한 경향이 있지만, 그 자체로는 진단 기준이 될 수 없으며, 종양이 유두상의 모양을 취하는 것도 악성의 증거는 될 수 없고, 경계성 종양 및 양성 종양에서도 볼 수 있는 소견이다⁶⁾. 이러한 진단 기준에 근거하여 1986년 Bostwick 등⁷⁾은 경계성 공통 상피 종양의 진단 기준을 재정리하게 되었다. 이들에 의하면 ① 복잡한 용모-선양증식 양상, ② 세포 분열 혹은 세포 비정형성, ③ 2층 이상의 중첩 중 어느 두 가지를 보이면서, 동시에 ① 기질(stroma)로의 침습이나, ② 4층 이상의 중첩 중 어느 하나라도 없는 경우를 경계성 점액성 종양의 진단 기준으로 제시하였다.

분명한 기질로의 침습이 있을 때는 아무런 문제가 되지 않으나, 침습의 분명한 증거가 없으면서 국소적으로 3층 혹은 4층의 세포 중첩을 보일 경우에, 그 감별 진단은 결국 주관적인 판독에 의존할 수 밖에 없다. 따라서 기질로의 침습을 제외한 악성 및 경계성 종양의 조직학적 및 세포학적 특징들에 대한 연구는 필수적이라 할 것이다.

최근 관찰자의 주관적인 판독 영향으로 인해 떨어질 수 있는 재현성(reproducibility)을 높이고 판독의 주관성을 배제하기 위하여 분석 세포학이 도입됨으로

써 세포의 미세한 구조를 계측하여 그 결과를 자동으로 전산처리할 수 있는 영상 분석기(image analyzer)가 많이 이용되고 있다.

저자는 이러한 영상 분석기를 이용하여 난소의 경계성 및 악성 점액성 종양의 세포학적 및 여러 조직 형태학적 특징을 계측으로 수량화하고, 그 값을 통계학적으로 처리하여, 각 소견이 두 병변을 감별하는데 의의가 있는지를 검토하고자 이 연구를 실시하였다.

II. 재료 및 방법

1. 재료

1985년 부터 1988년까지 한양대학병원 조직병리과에서 진단된 난소의 점액성 종양을 조사한 결과, 총 92예 가운데 양성 종양 73예(79.3%), 경계성 종양 8예(8.7%), 악성 종양 11예(12%)였다. 이 중 외부에서 의뢰된 예와 심한 염증 및 출혈 등으로 형태 계측에 부적절한 예를 제외한 후, 경계성 종양 및 악성 종양 각 5예를 택하여 계측의 대상으로 하였다(Fig. 1, 2). 모든 재료는 개복술을 통하여 채취한 종양 조직을 10%포르말린에 고정 후, 파라핀에 포매하여, 6 μ m두께로 잘라, hematoxylin-eosin염색을 실시한 통상의 조직 표본 슬라이드로 하였다.

대조군으로는 세포의 다층화 및 비정형성의 정도에 대해서는 악성 종양 표본 중에서 분명한 악성 부위와 양성 부위가 서로 이행되는 부위에서 이행성증(dysplasia)을 보이는 곳을 택하였다. 이행성증은 암의 전구적 병변으로, 본 연구에서는 상피 세포가 극성을 상실하고 중등도 이하의 비정형성을 보이며, 두 층 이하의 다층화를 보이는 곳으로서 역시 5예를 택하였다(Fig. 3). 또 종양의 구조 및 기질 경계면의 구조에 대해서는 양성 점액성 종양으로 진단된 예 가운데 종양 상피 표면에 상당한 유두상 증식을 보인 5예의 표본을 대조군으로 하였다(Fig. 4).

2. 방법

모든 계측은 IBAS-1 반자동 영상 분석기(semi-automated image analyzer, Kontron, Germany)를 사용하였다. 이 계측기는 현미경과 함께 컴퓨터가 부착되어 있어 현미경의 모든 시야가 컴퓨터의 모니터를 통해 영상화되어 나타난다.

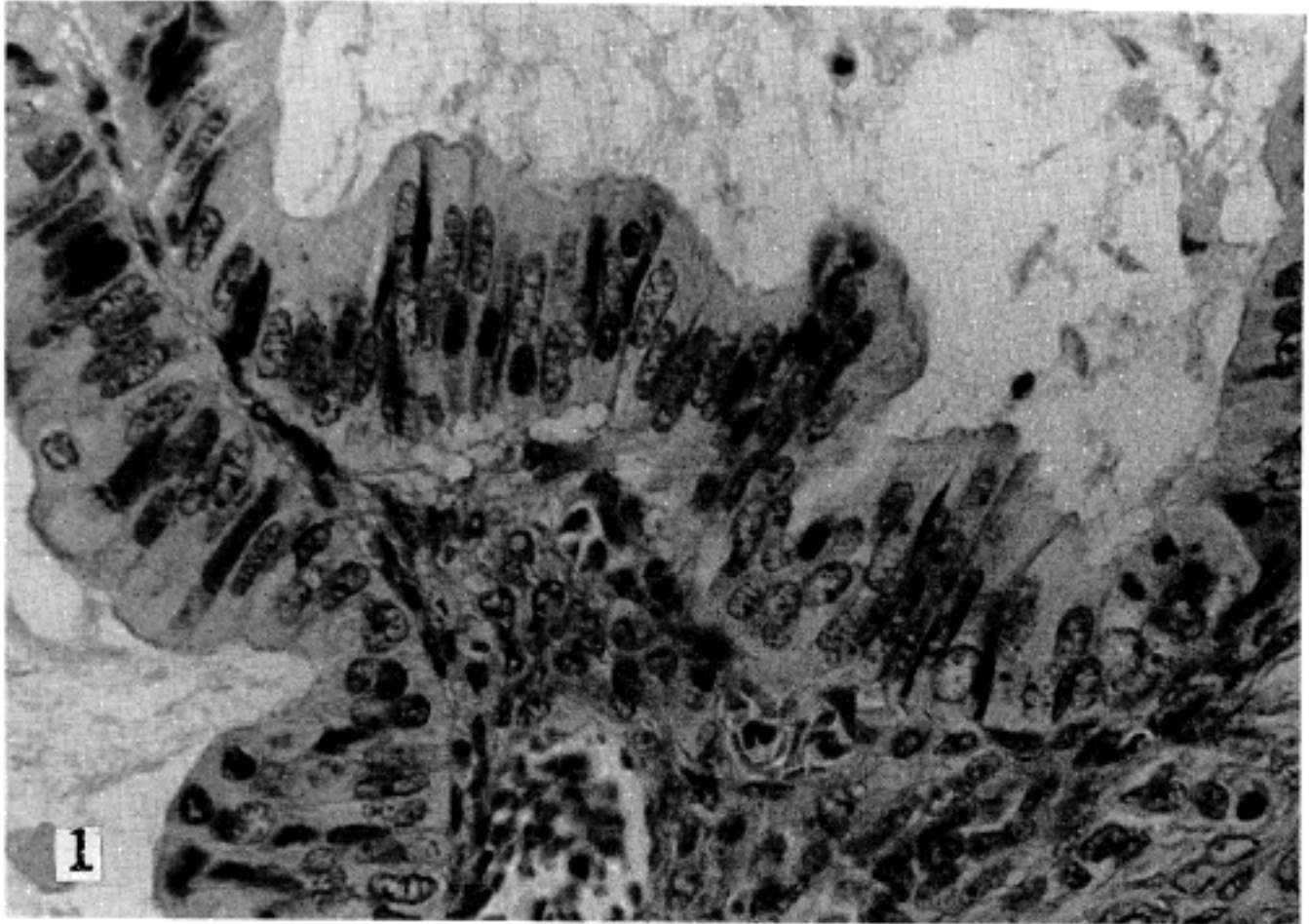


Fig. 1. Mucinous cystadenoma of borderline malignancy.

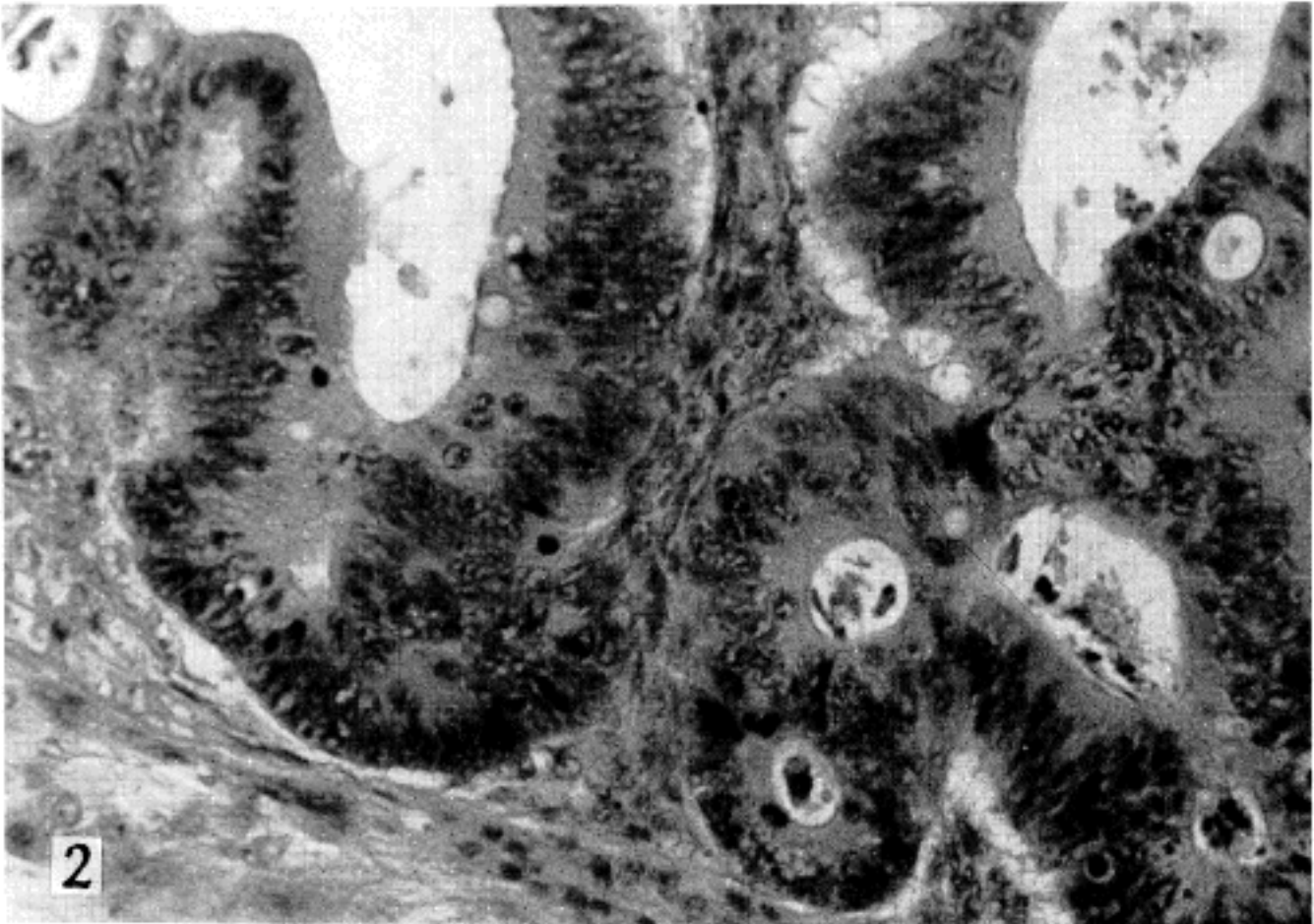


Fig. 2. Mucinous cystadenocarcinoma.

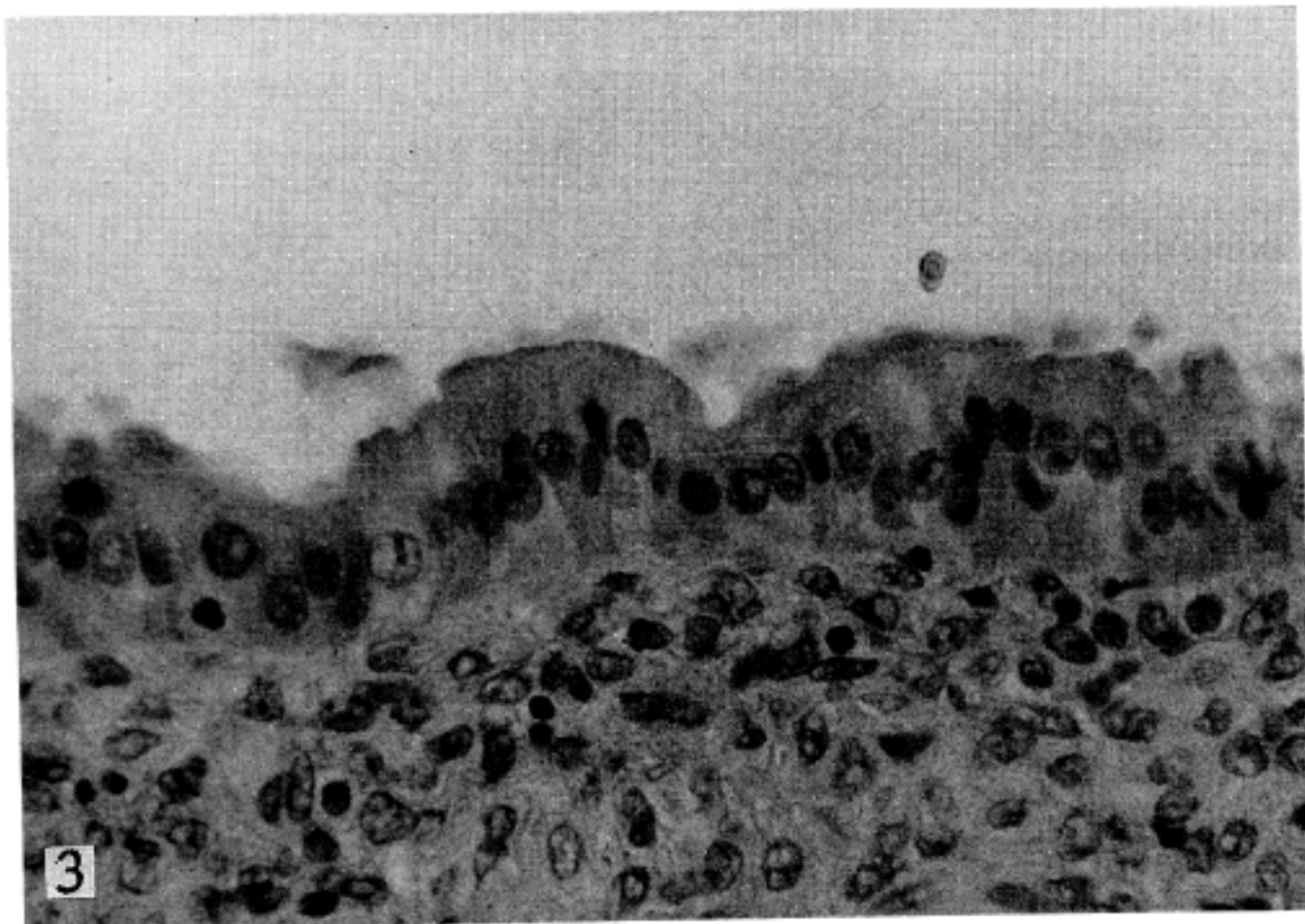


Fig. 3. Control group: Dysplasia.

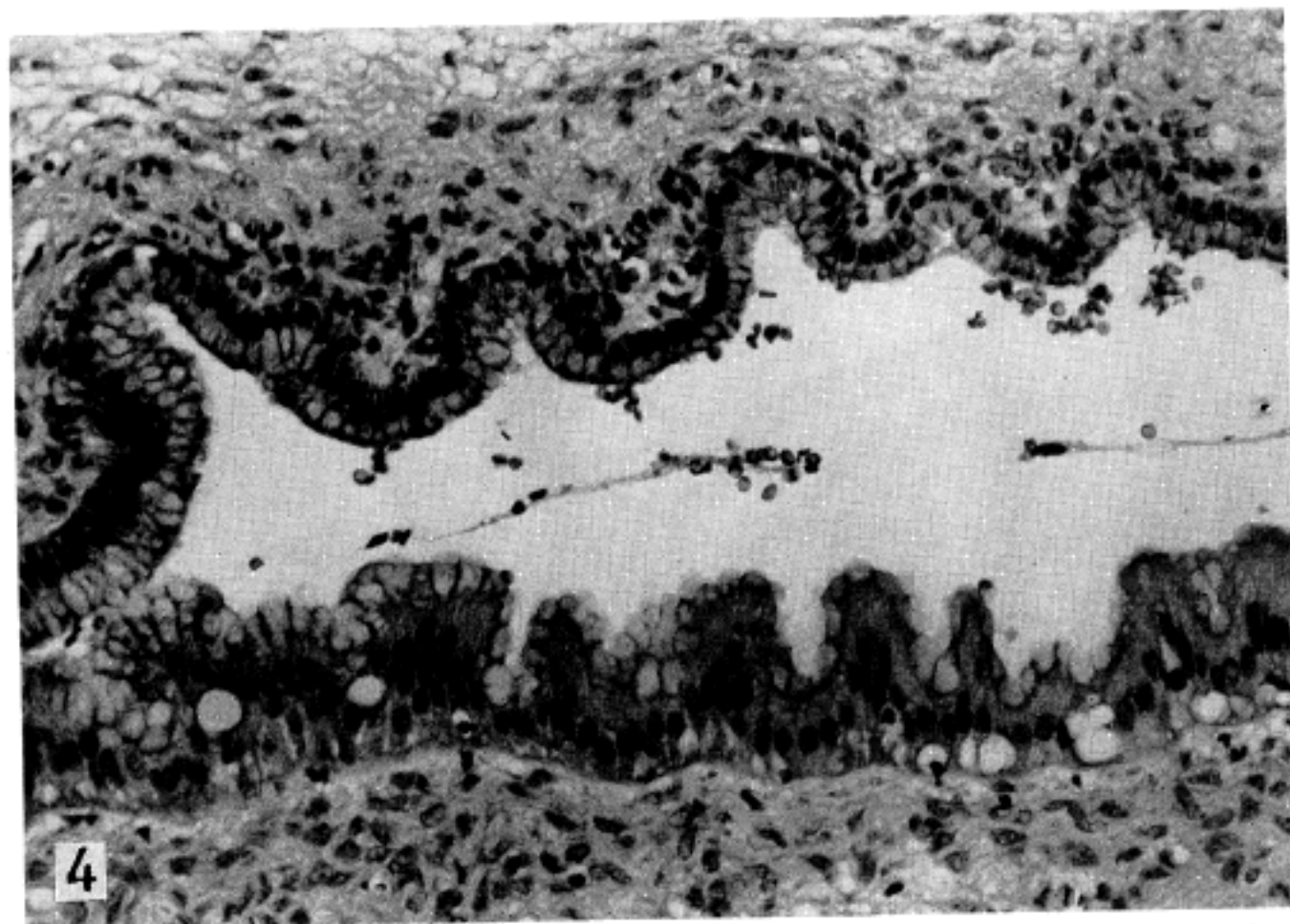


Fig. 4. Control group: Mucinous cystadenoma with considerable papillary growths.

계측에 이용된 기준 측도(parameter)는 ① 종양 세포의 중첩 정도, ② 종양 세포의 비정형성, ③ 종양

의 구조 및, ④ 종양-기질 경계면 구조로 하였다 (Table 1). 세포 중첩은 기저막 단위 길이가 갖는 종양 세포의 수를 측정한 세포 밀도와 기저막으로부터 종양 세포가 얼마나 멀리 올라가 자랐는지를 보는 세포 높이의 두 변수로 측정하였다. 세포 높이는 각 세포의 핵의 중심점과 기저막까지의 최단 거리로 하였다. 측정군과 대조군의 모든 예에서 가장 심한 다층화를 보이는 부위 다섯군데 섹을 선별한 후, ×1000배 oil immersion 하에서 영상화하여 측정하였다.

세포학적 비정형성은 핵의 변화로 평가하였는데, 그 크기를 측정하기 위해 핵의 면적(nuclear area), 둘레(perimeter), 최장경(D-max)을 변수로 하였다. 또 핵의 모양, 즉 핵의 불규칙성에 대하여는 둘레 형태(Form PE)와 면적 형태(Form AR)를 설정하였는데, Form PE는 핵의 둥근 정도를, Form AR은 핵의 불규칙성 정도를 반영하는 것으로 각각 $4\pi \text{ area}/\text{perimeter}^2$ 과 $\text{area}/\{(\pi/4) \cdot \text{D-max} \times \text{D-min}\}$ 으로 산출되며, 이들 수치가 1에 가까울 수록 원에 가까운 모양 및 표면이 매끈한 규칙적인 모양으로 해석된다.

측정군 및 대조군의 모든 예에서, 각 예마다 가장

Table 1. Parameters of morphometry

Histologic findings	Parameters
1. Cell stratification	
Cell concentration	NNc/BML
Cell height	H
2. Cytologic atypia	
Nuclear	
Area	AR
Perimeter	PE
Maximum diameter	D-max
Form of perimeter	Form PE
Form of area	Form AR
3. Tumor architecture	
Papillae or tuftings	LBL/BML
4. Tumor-stroma interface	BML/SL

NNc: Number of nucleus, BML: Basement membrane length, H: Height, LBL: Luminal border length, SL: Stromal Length.

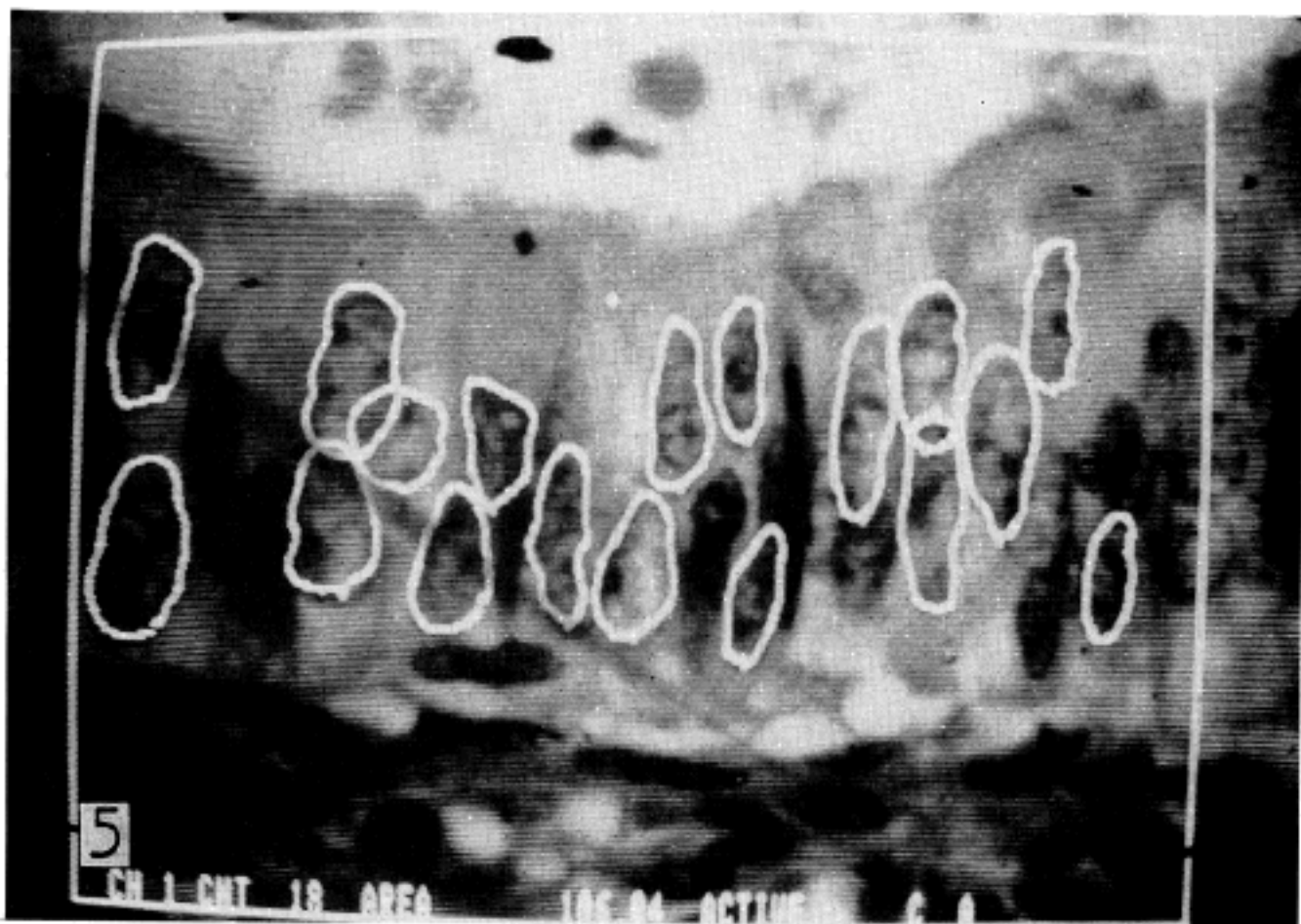


Fig. 5. Cell stratification. Nuclear numbers per unit length of the basement membrane and average height of nuclei from the basement membrane.

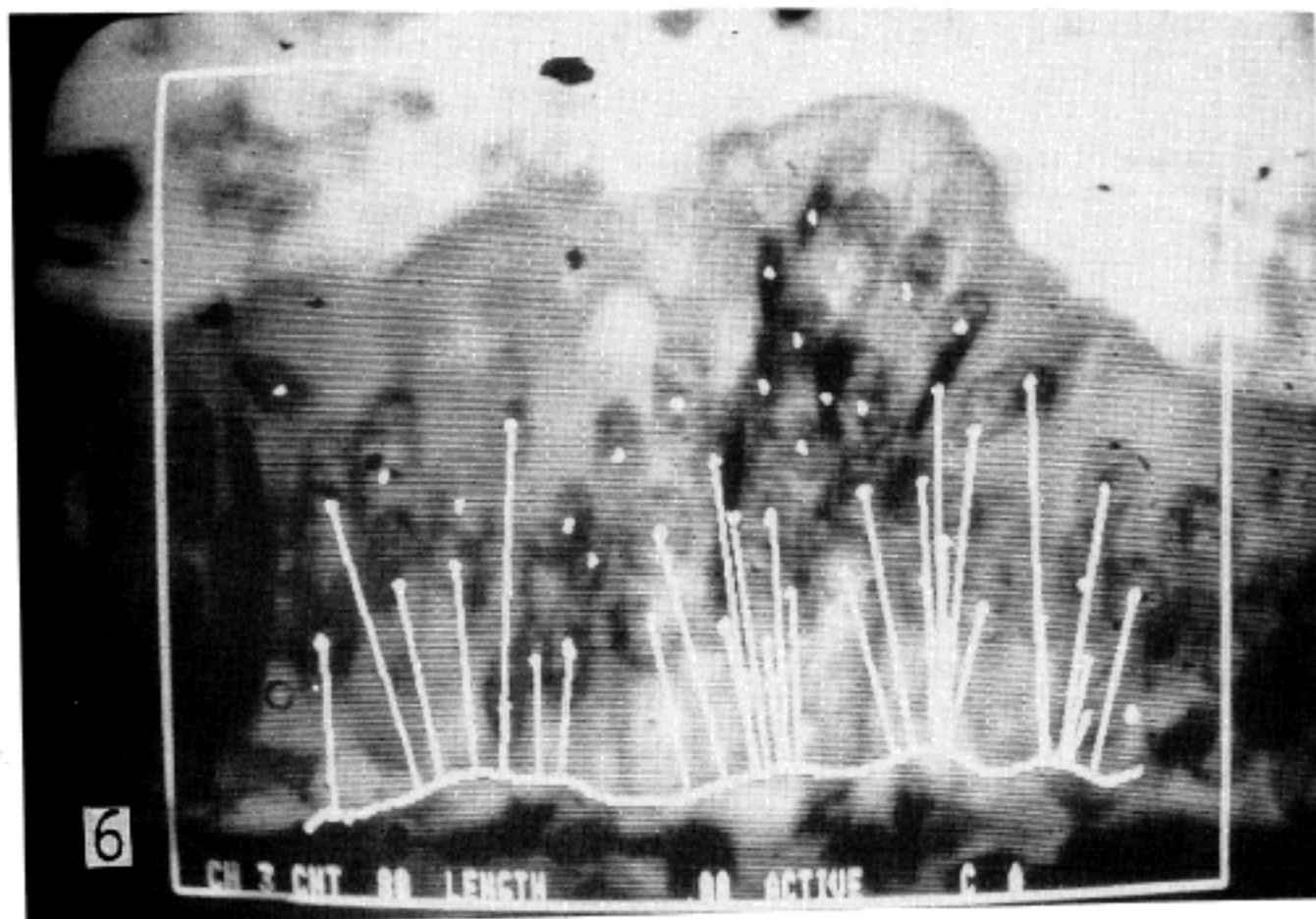


Fig. 6. Cytologic atypia as nuclear irregularity: Measuring size and form.

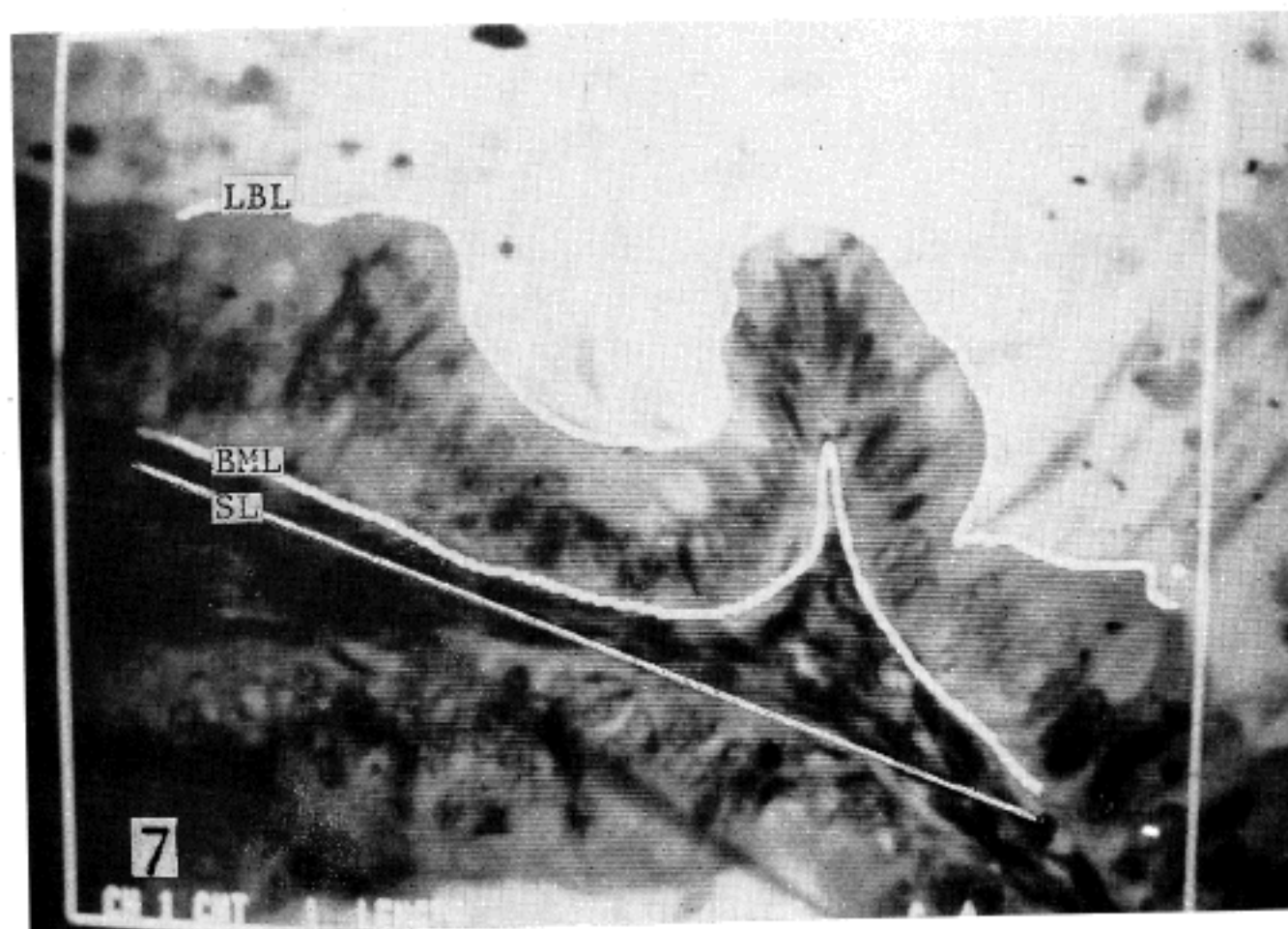


Fig. 7. Tumor configuration and tumor-stroma interface.
LBL: Luminal border length, BML: Basement membrane length,
SL: Stromal length

심한 비정형성을 보이는 곳을 선정하여 $\times 1000$ 배 oil immersion하에서 영상화하여, 100개씩의 세포를 계측하였다(Fig. 5, 6).

종양의 구조는 상피 세포의 증식이 과다하여 선강 내로 유두상으로 자라나온 정도를 보는 것으로, 주어진 기저막의 길이에 비하여 선강 표면의 길이가 얼마나 되는지를 측정하였다. 불규칙하게 많이 증식할수록 선강 표면의 길이는 그만큼 길어질 것이다. 각 예마다 가장 심한 부위 10군데 씩을 선정하여 $\times 400$ 배 시야에서 영상화하여 측정하였다.

이상의 계측에서 얻은 측정치를 종합하여 경계성 종양, 악성 종양, 및 대조군(이형성증)의 각 집단 사이에 유의한 차이가 있는지를 알기 위하여, T-분포에 의한 검증 및 Wilcoxon의 순위 합계 분포에 의한 검증을 시행하였다. 또 경계성 및 악성 종양의 각각의 조직학적 특징이 지니는 진단적 의의를 평가하기 위하여 다음의 방법을 이용하였다. 특정한 변수에 대하여 판별 함수를 임의로 정하여, 그 값보다 낮은 값은 음성으로, 높은 값은 양성으로 하여, 각 변수에 대한 음성 반응율(특이도, specificity) 및 양성 반응율(민감도, sensitivity)을 산출하였다. 그리고 가장 높은 민감도를 가지면서 동시에 높은 특이도를 갖는 판별 함수를 각 변수의 형태학적 진단의 기준으로 하였다.

결 과

1. 세포 중첩

기저막 단위 길이당 핵의 수를 측정한 세포 밀도는 경계성 종양 $0.26 \pm 0.072/\mu\text{m}$, 악성 종양 $0.443 \pm 0.098/\mu\text{m}$, 그리고 대조군(이형성증) $0.202 \pm 0.042/$

μm 로 경계성 및 악성 종양이 이형성증 때보다 높은 세포 농도를 보였다(Table 2-1). 세 집단에 대하여 각 두 집단 사이의 차이를 검증한 결과, 각 비교 집단에서 모두 유의한 차이를 보였다(Table 2-2). 판별 함수를 $0.350/\mu\text{m}$ 로 하였을 때 특이도 80%, 민감도 80%의 비교적 높은 음성 및 양성 반응율을 나타내었다(Table 2-3).

각 종양 세포가 기저막에서 얼마나 높은가를 측정된 세포의 높이는, 경계성 종양 $20.208 \pm 11.831 \mu\text{m}$, 악성 종양 $24.153 \pm 13.656 \mu\text{m}$, 그리고 대조군(이형성증) $10.372 \pm 4.969 \mu\text{m}$ 로 경계성 및 악성 종양이 이형성증보다 높았다(Table 2-4). 각 집단 사이의 유의성 검증 결과는 모두 상당한 차이를 나타내었다($p <$

Table 2-2. T-test & P-value

Groups	T-test	P-value
B-C	4.676	<0.005
M-C	10.921	<0.005
M-B	6.433	<0.005

B-C: Borderline vs. control
M-C: Malignant vs. control
M-B: Malignant vs. borderline

Table 2-3. Receiver-operator curve data(%)

Cut-off point	Specificity	Sensitivity
0.300/ μm	16/25(64)	24/25(96)
0.350/ μm	20/25(80)	20/25(80)
0.400/ μm	23/25(92)	15/25(60)

Table 2-1. Cellular Concentration($/\mu\text{m}$)

Cases	Borderline	Malignant	Control
1	0.289 ± 0.023	0.485 ± 0.079	0.213 ± 0.050
2	0.301 ± 0.096	0.366 ± 0.026	0.197 ± 0.029
3	0.338 ± 0.053	0.436 ± 0.053	0.162 ± 0.037
4	0.236 ± 0.070	0.484 ± 0.105	0.258 ± 0.490
5	0.268 ± 0.053	0.442 ± 0.059	0.181 ± 0.009
Mean \pm SD	0.286 ± 0.072	0.443 ± 0.098	0.202 ± 0.042

Table 2-4. Cellular Height(μm)

Case No.	Borderline	Malignant	Control
1	14.917 \pm 6.586	27.461 \pm 15.202	9.880 \pm 5.500
2	25.674 \pm 14.884	19.874 \pm 11.082	10.055 \pm 3.210
3	24.314 \pm 12.925	27.384 \pm 16.521	11.927 \pm 4.742
4	15.449 \pm 7.563	21.634 \pm 10.861	9.096 \pm 4.834
5	18.598 \pm 8.622	23.993 \pm 11.765	11.287 \pm 5.532
Mean \pm SD	20.208 \pm 11.831	24.153 \pm 13.656	10.372 \pm 4.969

Table 2-5. T-test and P-value

Groups	T-test	P-value
B-C	15.040	<0.005
M-C	20.489	<0.005
B-M	4.646	<0.005

Table 2-6. Receiver-operator curve data(%)

Cut-off point	Soecificity	Sensitivity
15.000 μm	179/402(44.5)	360/500(72.0)
19.000 μm	222/402(55.2)	293/500(58.6)
30.000 μm	338/402(84.1)	112/500(22.4)

Table 3-1. Cytologic Atypia

	Area(μm^2)	Perimeter(μm)	D-max(μm)	Form PE	Form AR
Borderline					
1	46.10 \pm 15.79	27.94 \pm 4.75	10.43 \pm 2.53	0.743 \pm 0.128	0.972 \pm 0.026
2	70.04 \pm 16.42	33.36 \pm 4.80	12.51 \pm 2.64	0.787 \pm 0.092	0.986 \pm 0.013
3	74.73 \pm 19.51	34.44 \pm 4.72	12.70 \pm 2.94	0.788 \pm 0.101	0.979 \pm 0.017
4	64.05 \pm 17.33	30.93 \pm 4.15	11.42 \pm 2.07	0.822 \pm 0.088	0.983 \pm 0.014
5	49.74 \pm 10.30	26.37 \pm 2.82	8.94 \pm 1.55	0.892 \pm 0.068	1.090 \pm 0.071
Mean \pm SD	61.09 \pm 19.46	30.61 \pm 5.30	11.20 \pm 2.77	0.806 \pm 0.110	1.000 \pm 0.317
Malignant					
1	129.69 \pm 40.30	47.24 \pm 78.70	18.51 \pm 14.98	0.719 \pm 0.130	0.970 \pm 0.021
2	64.90 \pm 19.10	33.27 \pm 3.94	12.70 \pm 1.95	0.734 \pm 0.108	0.976 \pm 0.018
3	93.58 \pm 22.66	41.81 \pm 6.24	15.60 \pm 3.89	0.676 \pm 0.105	0.958 \pm 0.035
4	61.68 \pm 17.93	30.84 \pm 4.49	11.10 \pm 1.93	0.803 \pm 0.073	0.979 \pm 0.014
5	53.43 \pm 12.39	30.45 \pm 3.74	11.75 \pm 2.12	0.731 \pm 0.114	0.974 \pm 0.024
Mean \pm SD	80.53 \pm 37.12	36.72 \pm 8.78	13.93 \pm 7.61	0.733 \pm 0.115	0.972 \pm 0.025
Control					
1	40.27 \pm 10.21	23.97 \pm 3.11	8.22 \pm 1.52	0.873 \pm 0.072	0.983 \pm 0.019
2	50.36 \pm 13.46	30.75 \pm 4.94	11.85 \pm 2.89	0.677 \pm 0.134	0.960 \pm 0.037
3	53.47 \pm 15.85	27.20 \pm 3.65	9.62 \pm 1.74	0.895 \pm 0.055	0.989 \pm 0.009
4	44.31 \pm 9.97	25.51 \pm 2.84	9.35 \pm 1.46	0.844 \pm 0.087	0.982 \pm 0.016
5	50.31 \pm 11.14	27.37 \pm 3.25	9.38 \pm 1.81	0.843 \pm 0.092	0.979 \pm 0.017
Meant \pm SD	47.74 \pm 13.22	26.96 \pm 4.28	9.68 \pm 2.29	0.826 \pm 0.120	0.979 \pm 0.024

0.005) (Table 2-5). 판별 함수가 19.000 μm 일 때가 비교적 적절한 특이도 및 민감도를 보이는데 이들은 각 55.2% 및 58.6%로 낮은 음성 및 양성 반응율을 보였다(Table 2-6).

2. 세포학적 비정형성

핵의 크기를 나타내는 변수는 면적, 둘레 및 최장경으로 각 예에 대한 측정치는 Table 3-1과 같다. 핵의 면적은 경계성 종양이 $61.09 \pm 19.46 \mu\text{m}^2$, 악성 종양

이 $80.53 \pm 37.12 \mu\text{m}^2$, 그리고 대조군(이형성군)이 $47.74 \pm 13.22 \mu\text{m}^2$ 이었다. 둘레는 각각 $30.61 \pm 5.30 \mu\text{m}$, $36.72 \pm 8.78 \mu\text{m}$, 그리고 $29.96 \pm 4.28 \mu\text{m}$ 이었다. 또 핵의 최장경은 각각 $11.20 \pm 2.77 \mu\text{m}$, $13.93 \pm 7.61 \mu\text{m}$, 그리고 $9.68 \pm 2.29 \mu\text{m}$ 이었다. 핵의 모양의 변수인 둘레 형태(Form PE)와 면적 형태(Form AR)는 각 집단에서 각각 0.806 ± 0.110 , 0.733 ± 0.115 , 0.826 ± 0.120 및 1.000 ± 0.317 , 0.972 ± 0.025 , 0.979 ± 0.024 이었다.

Table 3-2. Wilcoxon's Ranking Sum Test

Groups	Area	Perimeter	D-max	Form PE	Form AR
B-C	0*	0	0	1.75×10^{-4}	1.30×10^{-5}
M-C	0	0	0	0	8.23×10^{-7}
B-M	0	0	0	0	0

*: 0(Zero)은 컴퓨터가 산출해내지 못할 만큼 낮은 값

Table 3-3. Receiver-operator curve data(%)

Area(μm^2)	Specificity	Sensitivity	Perimeter(μm)	Specificity	Sensitivity	D-max(μm)	Specificity
70.00	350/500(70.0)	268/500(53.6)	25.29	79/500(15.8)	470/500(94.0)	11.00	261/500(52.2)
65.00	302/500(60.4)	293/500(58.6)	33.00	338/500(67.6)	290/500(58%)	12.00	324/500(64.8)
75.00	385/500(77.0)	225/500(45.0)	35.91	417/500(83.4)	212/500(42.4)	13.00	372/500(74.4)

Sensitivity	Form PE	Specificity	Sensitivity	Form AR	Specificity	Sensitivity
396/500(73.8)	0.810	268/500(53.6)	355/500(71.0)	0.988	260/500(52.0)	380/500(76.0)
302/500(60.4)	0.785	302/500(60.4)	317/500(63.4)	0.985	297/500(59.4)	321/500(64.2)
234/500(46.8)	0.750	363/500(72.6)	250/500(50.0)	0.980	347/500(52.2)	261/500(69.4)

Table 4-1. Irregularity on tumor-stroma interface

	Borderline		Malignancy		Control	
	LBL/BML	BML/SL	LBL/BML	BML/SL	LBL/BML	BML/SL
1	1.130 ± 0.107	3.614 ± 1.668	1.327 ± 0.226	6.223 ± 2.304	1.409 ± 0.203	1.478 ± 0.594
2	1.425 ± 0.165	3.405 ± 2.148	1.271 ± 0.223	4.709 ± 2.916	1.530 ± 0.235	1.440 ± 0.394
3	1.340 ± 0.233	4.870 ± 1.330	1.561 ± 0.382	4.394 ± 2.601	1.414 ± 0.244	1.147 ± 0.122
4	1.303 ± 0.160	3.272 ± 1.300	1.840 ± 0.403	4.394 ± 2.601	1.388 ± 0.245	1.014 ± 0.010
5	1.215 ± 0.141	2.289 ± 0.769	1.803 ± 0.792	2.930 ± 2.120	1.318 ± 0.144	1.100 ± 0.114
Mean \pm SD	1.283 ± 0.195	3.490 ± 1.724	1.561 ± 0.512	4.945 ± 2.747	1.412 ± 0.228	1.236 ± 0.377

이들 변수들은 Wilcoxon의 순위 합계 검증(rank-ing sum test)을 시행한 결과 각 집단 사이에 모두 유의한 차이를 보였다($p < 0.005$) (Table 3-2). 판별 함수(cut-off point)를 면적은 $65.000 \mu\text{m}^2$, 둘레는 $33.00 \mu\text{m}$, 최장경은 $12.000 \mu\text{m}$, 둘레 형태는 0.785, 면적 형태는, 0.985로 하였을 때 가장 적절한 민감도 및 특이도를 보였다(Table 3-3).

3. 종양의 구조

기저막 단위 길이당 선강 표면의 길이의 비는 경계성 종양이 1.283 ± 0.195 , 악성 종양이 1.561 ± 0.512 , 그리고 대조군이 1.412 ± 0.228 이었다(Table 4-1). 경계성 및 악성 종양이 대조군(양성 종양)보다 더 심한 표면의 불규칙성을 보였다. 각 집단 사이의 유의성은 대조군과 악성 사이에는 $p=0.159$ 로 유의한 차이가 없고, 대조군과 양성, 양성과 악성 사이에는 유의한 차이를 보였다($p < 0.005$) (Table 4-2).

판별 함수를 1.370으로 하였을 때 가장 적절한 민감도 및 특이도를 보였다. 특이도는 70%로 어느 정도의 특이성이 있다고 할 수도 있으나 민감도는 56%로 저조하였다(Table 4-3).

4. 종양-기질 경계부 구조

기질 단위 길이당 종양 세포가 기저막의 길이의 비는 경계성 종양이 3.490 ± 1.724 , 악성 종양이 4.945 ± 2.746 , 그리고 대조군(양성 종양)이 1.236 ± 0.377

이었다(Table 4-1). 경계성 및 악성 종양이 양성 종양보다 유의하게 더 컸다($p < 0.005$) (Table 4-2). 판별 함수를 4.200으로 하였을 때, 비교적 적절한 특이도 및 민감도를 나타냈으나, 각 60% 및 54%로 낮은 반응을 보였다(Table 4-3).

고 찰

난소의 경계성 종양은 대부분 장액성과 점액성 형태를 취하며 한국인에게서는 점액성 종양이 더 많은 것으로 보고되고 있다^{2,3)}. 난소의 경계성 종양은 암종에 비하여 양호한 결과를 취할 뿐만 아니라 악성 종양과는 치료 방법이 다르기 때문에 암종과는 구별되어야 한다^{5,9)}.

점액성 종양은 조직학적으로 매우 다양한 양상을 보이기 때문에 진단에 어려움이 있다^{7,9)}. 즉 소낭을 많이 만들어 침습성 증식과 유사할 수 있다. 또 점액성 선암종이라 할지라도 어느 부위에서나 악성의 증거를 보이는 것이 아니라, 어느 특정한 국소에서만 침습을 보이는 경우가 많으므로, 종양의 기질 내로의 침습만을 악성의 증거로 삼는 것은 옳지 않다.

이러한 점액성 경계성 종양에 대한 진단적 기준은 1973년 Hart와 Norris⁵⁾에 의해 정리된 바 있다. 이들은 종전의 FIGO분류법에서 분명한 기질 내로의 침습이 있는 경우만을 악성 종양으로 채택한 데 비하여 기질 내로의 침습이 없더라도 비정형성 세포의 증식이 4층 이상의 핵의 중첩을 보일 때에는 악성으로 진단하여야 한다고 하였다.

경계성 및 악성 점액성 종양들은 양성 종양에 비하여 분명하게 다른 조직학적 특징을 갖는다. 그러나 명백한 기질 침습이 확인되지 않는 한 경계성 종양과 악성 종양을 구별하는 것은 쉬운 일이 아니다. 이러한 때에 진단에 도움이 되는 것으로 종양 세포의 중첩,

Table 4-2. Wilcoxon's Ranking Sum Test

Group	LBL/BML	BML/SL
B-C	5.96×10^{-4}	1.21×10^{-4}
M-C	1.59×10^{-1}	1.88×10^{-5}
B-M	2.21×10^{-4}	7.82×10^{-4}

Table 4-3. Receiver-operator curve data(%)

LBL/BML	Specificity	Sensitivity	BML/SL	Specificity	Sensitivity
1.090	9/50(18)	45/50(90)	3.490	22/50(44)	30/50(60)
1.370	35/50(70)	28/50(56)	4.200	43/50(86)	27/50(54)
1.470	43/50(86)	25/50(50)	4.724	35/50(70)	19/50(38)

세포학적 비정형성, 세포 분열상의 빈도, 종양의 유두상 증식, 종양과 기질 경계부위 불규칙한 정도 등이 거론되어 왔다^{10,16}. 그러나 이런 기준들 중 세포 증첩만 현재 받아들여지고 있을 뿐이다⁷.

저자들은 영상 분석기를 이용하여, 세포 및 조직학적 소견을 보다 객관적으로 입증하기 위하여, 난소의 점액성 종양에서 명백한 기질 내로의 침습이 없는 경우의 세포학적 및 조직학적 소견들의 진단적 가치를 평가하여 보았다.

종양 세포의 증식 정도를 반영하는 세포 증첩에 대해서는 상피 세포가 갖는 기저막 단위 길이당 증식한 종양 세포수(세포 밀도)와 각 세포가 기저막으로부터 얼마나 높이 자랐는지를 세포의 높이를 측정하여 평가하였다. 그 결과, 세포 밀도는 경계성 종양에서 $0.286 \pm 0.072/\mu\text{m}$ 였고, 악성 종양에서 $0.443 \pm 0.98/\mu\text{m}$ 로 대조군이 이형성증에 비하여 월등히 세포수가 많았다. 뿐만 아니라 악성 종양일 때가 경계성 종양에 비하여 유의하게 많은 세포수를 보였다($p < 0.005$). 경계성 종양과 악성 종양을 감별하기 위한 진단 기준으로 사용할 수 있는지 그 여부를 알아 보기 위하여 ROC(receiver-operator curve data)방법에 의하여 양성 및 음성 반응율을 산출하였다¹⁷.

ROC방법을 응용하기 위하여 경계성 종양을 음성군, 악성 종양을 양성군으로 하였다. 그리고 경계성 및 악성 종양의 판별 기준이 될 특정한 값(cut-off point)을 정하여 그 값보다 낮은 측정치를 보이면 음성으로 하고, 그 보다 높은 값은 양성치로 하였다. 이렇게 하여 음성군을 음성군으로 읽어내는 정도를 음성 반응율(특이도, specificity), 양성군을 양성군으로 읽어내는 정도는 양성 반응율(민감도, sensitivity)로 하였다¹⁷.

이와 같이 산출한 결과 가장 적절한 특이도 및 민감도는 각각 80%씩으로 비교적 높아 어느 정도는 경계성 및 악성 종양의 진단 기준이 되리라 여겨졌다 (Table 2-3).

세포가 위치한 높이가 높다고 해서 반드시 더 많은 세포가 증식했다고 할 수는 없기 때문에 단순한 세포의 높이 차이보다는 세포 밀도의 차이를 보는 것이 세포의 증식 정도를 평가하는데 더 합당하리라고 생각한다. 만일 세포 밀도를 진단 기준의 하나로 포함시킬 때 영상 분석기로 측정하여 기저막 $100 \mu\text{m}$ 당 35개

이상의 세포를 갖는 경우를 악성 종양으로 하면 좋으리라고 생각한다.

세포의 비정형성은 대조군인 이형성군, 경계성 종양, 악성 종양이 상호 유의한 차이를 보이기는 하였지만, 그 진단적 기준으로서의 가치를 ROC방법으로 평가한 결과는 좋지 않았다. 핵 면적은 $60.00 \mu\text{m}^2$ 일 때 특이도가 60.4%, 민감도는 58.6%로 진단적 기준으로는 가치가 없었다. 핵 둘레는 $33.00 \mu\text{m}$ 일 때 특이도 67.6%, 민감도 58.0%로 역시 비교적 낮은 반응율을 보여 진단적 기준으로는 적당하지 못하였다. 핵의 최장경은 $12.00 \mu\text{m}$ 일 때 특이도 64.8%, 민감도 60.4%로 저조한 반응율을 보였다. 상술한 바와 같이 핵의 크기의 차이로는 경계성 종양과 악성 종양의 감별 기준을 삼을 수가 없다. 또 핵의 형태 변수인 둘레 형태와 면적 형태는 특이도와 민감도가 각각 0.785일 때 60.4% 및 63.4%이고 0.985일 때 59.4% 및 64.2%로 두 변수 모두 진단적 기준으로는 가치가 별로 없었다.

Kanbour 등¹⁵은 세포의 비정형성이 악성과 경계성 종양의 진단에 유용할 것이라고 하였지만, Hart와 Norris를 비롯한 여러 학자들은 감별 진단의 기준으로는 유용하지 않다고 하였다^{5,7}. 저자의 계측 결과는 Hart와 Norris등의 의견과 일치하였다. 비록 일반적으로는 경계성 종양이 악성 종양보다 비정형성이 덜 심하다고는 하지만 본 계측에서는 각 층마다 가장 심한 변화를 보이는 부위를 선정하여 측정하였기 때문에 양자가 서로 잘 구별되지 않는 정도의 비정형성을 보이는 것은 당연하다. 또한 양자가 서로 구별되지 않을 정도로 서로 비슷한 비정형성을 보일 수 있다는 자체가 비정형성을 양자의 감별 진단의 기준으로 삼을 수 없다는 것을 시사한다.

점액성 종양이 유두상의 증식을 보이면 악성의 증거가 될 수 있다고 한 학자도 있지만^{13,14}, Hart와 Norris, 그리고 다른 학자들은 이를 받아들이지 않았다^{5,7}. 경계성 및 악성 종양이 대조군인 양성 종양보다 더 심한 유두상 증식을 보일 뿐 아니라 경계성 및 악성 종양 상호간에도 유의한 차이를 보였다. 그러나 ROC방법에 의한 음성 및 양성 반응율은 기저막 단위 길이에 대한 선강 표면 길이의 비가 1.370일 때 각각 70.0% 및 56.0%로 특이도는 그리 낮지 않으나 민감도가 너무 저조하여 이 역시 진단 기준으로는 적절하지 못하였다.

종양과 기질의 경계부에서도 불규칙성 정도를 평가하기 위하여 기질 단위 길이당 기저막 길이의 비를 측정된 결과 각 집단 사이에 유의한 차이를 보였으나 ROC방법에 의하면 특이도 및 민감도는 측정된 길이의 비가 4.400일 때 비교적 적절한 값을 나타낸 바, 68.0% 및 56.0%였다. 이 또한 경계성 종양과 악성 종양의 감별 진단의 기준으로는 적당하지 않았다.

이상에서 고찰한 바와 같이 분명한 기질내 침습이 관찰되지 않는 점액성 난소 종양에서 세포에 중첩만이 감별 기준으로 가치가 있다고 생각한다. 다른 세포학적 및 조직학적 다른 특징 즉, 세포학적 비정형성, 유두상 증식, 그리고 종양-기질 경계면의 불규칙성은 그 각각이 감별 진단의 기준이 될 수는 없지만 악성으로 갈수록 더 심한 변화를 보이는 경향을 관찰되었다.

결 론

저자는 난소의 점액성 종양의 악성과 경계성 병변의 감별을 객관화하기 위하여 점액성 종양 가운데 악성 5예, 경계성 종양 5예, 그리고 대조군 각 5예씩을 선택하여, 세포학적 및 조직학적 특징을 영상 분석기를 이용하여 형태 계측학적으로 분석한 결과 다음과 같은 결론에 도달하였다.

1) 세포의 중첩 정도를 평가하는 변수인 세포 밀도는 이 자체로 경계성 종양과 악성 종양을 구분할 수 있는 기준이 된다(민감도 80%, 특이도 80%). 계측학적 판별 함수는 $35/100 \mu\text{m}$ 이상으로 이는 악성 종양의 소견이다.

2) 세포 높이는 세포 중첩 정도를 평가하는 변수의 하나이지만 그 자체로는 경계성 종양과 악성 종양을 감별하는 진단 기준이 될 수 없다.

3) 세포학적 비정형성으로 세포의 크기와 형태의 변화는 경계성 종양과 악성 종양을 구분하는 진단적 기준으로서의 의미를 갖지 못한다.

4) 종양의 유두상 증식은 점액성 종양의 경계성 및 악성의 감별 기준이 되지 않는다.

5) 종양과 기질 사이의 경계면의 불규칙성은 경계성 및 악성 종양의 구분 기준이 되지 않는다.

참 고 문 헌

1) Robbins SL, Cotran RS, Kumar V: *Pathologic*

basis of disease. 4th ed. WB Saunders, Philadelphia, 1989, p 34

2) 박문향, 심재철, 서정일, 박효숙: 난소 상피 종양의 병리학적 연구. *대한병리학회지* 19:76-83, 1985

3) 김문신, 황일천, 박종설, 김진구, 김두상: 상피성 난소암에 관한 임상 및 병리학적 고찰. *대한산부인과학회지* 27:533-551, 1984

4) Serov SF, Scully RE, Sobin LH: *International histologic classification of tumor, No. 9. Histological typing of ovarian tumors. Geneva, World Health Organization, 1973*

5) Hart WR, Norris HJ: *Borderline and malignant mucinous tumors of the ovary. Histologic criteria and clinical behavior. Cancer* 31: 1031-1045, 1973

6) Rutgers JL, Scully RS: *Ovarian mucinous papillary cystadenomas of borderline malignancy. A clinicopathologic analysis. Cancer* 61: 340-348, 1988

7) Bostwick DG, Taeelar HD, Ballon SC, Hendrickson WR, Kenpson RL: *Ovarian epithelial tumors of borderline malignancy. A clinical and pathologic study of 109 cases. Cancer* 58: 2052-2065, 1986

8) Chaitin BA, Gershenson BM, Erans HL: *Mucinous tumors of the ovary. A clinicopathologic study of 70 cases. Cancer* 55: 1958-1962, 1985

9) Colgan TJ, Norris HJ: *Ovarian epithelial tumors of low malignant potential. A review. Int J Gynecol Pathol* 1: 367-382, 1983

10) Wils J, Ceuns HV, Baak J: *Proposal for therapeutic approach based on prognostic factors including morphometric and flow-cytometric features in stage III-IV ovarian cancer. Cancer* 61: 1920-1925, 1988

11) Baak JPA, Wisse-Brekelmans ECM, Langley FA, Talerman A, Delemarre JFM: *Morphometric data to FIGO stage and histological type grade for prognosis of ovarian tumors. J Clin Pathol* 39: 1340-1346, 1986

12) Deligdisch L, Fil J: *Characterization of ovarian dysplasia by interactive morphometry. Cancer* 63: 748-755, 1989

13) Russel P: *The pathological assessment of ovarian neoplasms: I. Introduction to the common epithelial tumors and analysis of benign epithelial tumor. Pathology* 11: 5-25, 1979

14) Russel P: *The pathological assessment of ovarian*

- neoplasms: II. The proliferating epithelial tumors. Pathology 11: 251-282, 1979*
- 15) Kanour A, Wagner J, Comisso J: *Cytologic findings of borderline(low-grade) malignant tumors of the ovary. Acta Cytol 42: 448, 1981*
- 16) Russel P: *Borderline epithelial tumors of the ovary. A conceptual dilemma. Clinic Obstet Gynecol 11: 259-277, 1984*
- 17) Browner WS, Newman TB, Cummings SR: *Designing clinical research. Baltimore, Williams & Wilkins, 1988, pp 89-91*
-