

경계영역성 난소종양

안금환

성균관대학교 의과대학 병리학교실

책임저자 : 안 금 환
우 135-710 서울시 강남구 일원동 50
삼성서울병원 병리과
전화: 02-3410-2809
Fax: 02-3410-0025
E-mail: gahn@smc.samsung.co.kr

Ovarian Borderline Epithelial Tumors

Geunghwan Ahn

Department of Pathology, Samsung Medical Center, Sungkyunkwan University School of Medicine, Seoul, Korea

Ovarian borderline epithelial tumors are abnormal proliferative epithelial lesions without obvious invasion of the stroma of the ovary, a finding distinguishing between borderline tumors and carcinoma. There have been controversies regarding the terminology and diagnostic feature of the tumors, even though these tumors have been accepted as a distinct entity in WHO classification of ovarian epithelial tumors. This review is limited to serous and mucinous borderline tumors which are the most common and about which many clinicopathological studies have been undertaken. It has been agreed that "micropapillary carcinoma" espoused by a group of pathologists is a micropapillary variant of serous borderline tumor in the borderline ovarian tumor workshop. Diagnostic criteria of invasive implants needs further study but invasion of underlying normal tissue was reported to be correlated well with prognosis. Other issues such as diagnostic criteria of microinvasion and multiplicity of serous borderline tumors have been presented. The sole diagnostic criteria agreed upon for the diagnosis of intraepithelial carcinoma in the mucinous borderline tumor was the presence of severe cytological atypia. It was also agreed that the ovarian tumors associated with pseudomyxoma peritonei are almost invariably from gastrointestinal tract, usually appendix. Stratification and complex intracystic growth without severe cytological atypia are considered to be characteristics of mucinous borderline tumors. Diagnostic criteria of microinvasion and two types of invasion, expansile and infiltrative invasion, have also been discussed.

Key Words : Borderline epithelial tumors; Ovary; Neoplasms; Serous; Mucinous

난소 상피성 종양의 분류와 관련하여 임상적으로 가장 중요한 것은 이들 난소종양을 양성, 경계영역성(borderline) 및 악성종양으로 분류하는 데 있다. 성장양상이나 세포학적으로 명확히 양성인 종양과 악성인 종양의 중간에 해당되는 경계영역성 종양은 각 병기마다 난소암종보다 예후가 현저히 좋으며 세계보건기구에서 이종양을 경계영역성 종양(tumor of borderline malignancy)이라고 명명하였다.

역사적으로 1898년 Hermann Johannes Pfannenstiel이 처음으로 임상적으로 암의 경계에 위치한 유두성 난소 낭선종을 기술한 것이 최초였다.¹ Taylor²는 1929년 "Semimalignant"라는 용어를 써서 경계영역성 난소종양을 기술하였고 이어서 1949년에 동료인 Munnell³과 같이 장액성 낭선암종 경계영역성 종양의 임상경과에 관한 의학역사적으로 중요한 논문을 발표하였다. 1960년에 이르러 Cancer Committee of International Federation of Gynecology and Obstetrics (FIGO)에서 원발성 난소 상피종양의 분류를 제안하고 이 분류는 1970년 승인을 받아 1971

년 1월 1일부터 유효하여졌다. FIGO 원발성 난소상피종양분류는 원발성 상피종양을 양성낭선종(benign cystadenoma), 저악성 낭선종(low malignant potential-cystadenoma with proliferating activity of the epithelial cells and nuclear abnormalities, but with no infiltrative destructive growth)과 낭선암종(cystadenocarcinoma)으로 나누었다. 동시에 International Union Against Cancer Classification of Ovarian Tumor도 경계영역성 종양을 난소상피성 종양분류에 FIGO와 동일하게 포함시켰다.^{4,5}

World Health Organization (WHO)에서 1973년판 난소종양분류에 경계영역성 종양(tumor of borderline malignancy)이라는 명칭을 사용하고 동의어로 FIGO에서 제안한 저악성 암종(carcinoma of low malignant potential, LMP)이라는 명칭을 인정하였다.⁶

WHO의 경계영역성 종양의 정의는 다음과 같다. 즉 경계영역성 난소종양은 명확한 간질침윤이 없는 종양으로 유사분열상이나 종양세포핵 이상이 양성종양과 암종의 중간 단계에 있는 종

양을 지칭한다.

그러나 경계영역성 종양은 병리학자와 임상 의사 모두에게 명칭, 병리학적 진단기준 및 치료와 관련하여 많은 논란의 대상이 되어 왔다.

Russel,⁷ Kurman 및 Seidman⁸은 경계영역성 종양이라는 명칭 대신 atypical, proliferating, atypical proliferating이라는 명칭을 쓰자고 주장하고 있으며 stage I에서 장액성 경계영역성 종양의 생존율은 99.5%, 점액성 경계영역성종양은 100%의 생존율을 보인다는 점을 그 이유로 제시하고 있다.

그러나 atypical, proliferating 혹은 atypical proliferating이라는 명칭은 혼선을 야기할 수 있어서 적합하지 않다. 그 이유는 첫째, 경계영역성 종양은 난소 밖으로 퍼질 수 있고 드물게는 원격 부위에 전이할 수 있으며 둘째, 상기한 용어를 쓸 경우 환자를 치료하는 임상 의사에게 경계영역성 종양이 악성종양이라는 정확한 정보를 전달할 수 없고 셋째, 임상 의사는 암등록부에 보고하지 않게 되고 그 결과 추가적인 연구의 길이 막히고 넷째, 다른 명칭을 사용하므로 병리전문, 임상 의사 및 통계전문가에게 혼동을 일으킬 수 있다는 데 있다.

2003년 8월 27일에서 28일 사이에 열린 경계영역성 난소종양에 관한 워크샵에서 참가자 전원의 합의된 용어는 없었으나 가장 선호하는 용어는 “경계영역성(borderline)”이었으며 “tumor of low malignant potential”, “atypical proliferating tumor”는 동의어로 간주되어야 한다고 합의하였다.⁹

경계영역성 난소종양에 관한 논쟁은 많은 논문에서 경계영역성 난소종양 환자의 상당부분 추시결과가 철저하게 기록 논의되지 않은 점에 기인된다. 그러므로 경계영역성 종양발표시 각세포 유형별로 조직검사시 검체 채취정도(degree of sampling), 난소 및 난소외 부위의 이식물(implant)에 대한 명확한 기술(저악성 혹은 고악성 침윤성 암종, 비침윤성 혹은 침윤성 이식물 등)이 있어야 하며 종양의 성격상 장기 추시가 필요하고 짧은 기간의 추시는 임상병리학적으로 그 의미는 제한되어 있다.

2003년의 경계영역성 난소종양 워크샵에서 표본채취와 관련하여 대부분 참가자들의 의견은 종괴 크기가 10 cm 미만이면 종괴 직경 1 cm 마다 1개의 절편을, 10 cm 이상이면 종괴직경 1 cm 마다 2개의 절편을, 그물막(omentum)은 2 cm 마다 1개의 절편을 절취할 것을 권장하였다.⁹

양성 난소종양에 경계영역성 병변이 관찰되는 경우 경계영역성 난소종양으로 진단하는 정량적 기준은 2003년 워크샵에서 합의에 이르지 못했다. 단지 양성종양에 경계영역성 병변이 있으면 그 변화의 백분율이나 병변의 직경을 병리보고서에 보고하기를 권장하였다.⁹

합의된 정량적 기준이 없는데도 불구하고 실제 병원에서 난소 종양을 진단하는 과정에 대부분의 워크샵 참석자들은 장액성 및 점액성 종양 모두 10% 기준을 적용하여 경계영역성 종양부위가 10% 이하인 장액성종양은 장액선 선종으로 진단하여야 하고 경계영역성 난소종양이라는 용어는 진단에 나타나지 않고 단지 기

록(note)에 경계영역성 병변의 크기만 쓰기를 권장하고 있다.¹⁰ 특히 양성 선종과 경계영역성 병변이 흔히 혼합되어 나타나는 점액성 난소종양의 경우 1% 기준을 적용한 보고도 있으며,¹¹ Hart¹²는 점액성 경계영역성 난소종양 기준으로 5% 기준을 제시하고, Lee 및 Scully¹³는 점액성 경계영역성 종양의 3%에서 10% 이하의 부위가 경계영역성 병변으로 구성되어 있다고 보고하고 있다.

명확한 간질침윤 여부가 경계영역성 난소종양과 난소암종을 구분하는 기준이며 WHO 분류에서도 가장 중요한 진단기준으로 인정하고 있다. 간질침윤의 크기기준과 관련하여 대부분의 전문가들은 3 mm 혹은 10 mm² 면적을 적용하여 그 이하는 미세침윤(microinvasion)이라고 부른다.¹³⁻¹⁵ 그러나 다른 병리학자들은 5 mm 기준을 주장하고 있다.¹⁶ 경계영역성 난소종양 워크샵에서도 합의된 미세침윤의 크기 기준은 없었으나 많은 참가자들은 5 mm 크기를 선호하였다.⁹

미세침윤 부위의 현미경적 양상에 따라 다량의 호산성 세포질을 가진 단일 종양세포 혹은 종양세포무리가 유두 혹은 낭사이의 간질을 침범하며 간질의 반응이 거의 없는 미세침윤과 상피세포의 군집, 미세유두가 흔히 투명한 공간에 둘러싸여 있거나 융합성 성장(confluent pattern of back-to-back glands or micropapillae)을 보이고 빈번히 종양세포의 심한 이형성을 보이는 미세침윤선암종을 구분하는 학자들도 있다.^{12,14} 그러나 이런 구분, 특히 미세침윤성 암종에 관한 경험은 비교적 제한되어 있고 이에 대한 좀 더 많은 연구가 필요하다고 생각된다.

본인의 경험으로는 대부분의 미세침윤(microinvasion)부위는 미세침윤 부위의 크기 기준인 3 mm나 5 mm에 훨씬 못 미치게 작으며 특징적으로 간질 반응이 없어서 쉽게 확인할 수 있으며 크기 기준이 문제가 되는 경우는 드물었다.

미세침윤은 지금까지의 경험으로는 제 1기(Stage I) 경계영역성 난소종양에서는 예후에 영향을 미치지 않으며 제 2기 및 제 3기 환자의 예후에도 영향을 미치지 않는 것으로 알려져 있다.^{8,13,16-22}

경계영역성 종양에는 세포유형에 따라 장액성, 점액성, 자궁내막양, 투명세포, 이형세포형 및 혼합형이 있으나 장액성 및 점액성 경계영역성 종양이 가장 빈번하고 임상병리학적으로도 의미 있는 지견이 가장 많이 알려져 있어 본 종설은 장액성 및 점액성 경계영역성 종양에 국한 하고자 한다.

본 론

장액성 경계영역성 종양(Serous Borderline Tumors)

장액성 난소종양은 서구에서는 전체 종양의 30%를 차지하며 이중 10% 정도가 경계영역성 난소종양이다.²³ 한국인에서는 장액성 종양은 전체 난소종양의 24%를 차지하였고 장액성 경계영역성 종양은 전체 장액성 종양중 6%를 차지하였다.²⁴

장액성 경계영역성 종양은 20세 이전에는 드물며 그 이후 점차 빈도가 증가하여 평균 발생연령은 46세이며²³ 한국인에서도 이와 유사한 양상을 보였다.²⁴

장액성 낭선종은 일반적으로 하나 혹은 그 이상의 투명한 물과 같은 액체로 충만된 낭으로 구성되어 있고 경계영역성 종양에서는 특징적으로 낭 내면의 일부 혹은 전체 낭내면을 따라 섬세한 유두상 돌기가 있다. 경계영역성 낭선섬유종의 경우에는 황색내지 흰색의 섬유종과 비슷한 충실성 조직으로 구성된 부위가 보인다. 양측성 경계영역성 난소종양은 25-30%에서 관찰된다²⁵(Fig. 1).

현미경적으로는 비정상적인 증식 소견을 보여서 종양세포 싹(cellular bud)이 낭내에 떠 있거나 낭내면을 피복한다. 양성종양에 비해서 정도의 차이는 있으나 핵의 비정형성이 나타나며 명확한 간질침윤은 없다. 종양세포 싹뿐 아니라 유두상 증식을 보이고 이런 유두는 일반적으로 망울모양(bulbous)이며 종양세포가 증식하면서 분지하여 점차 작은 유두로 계통 분지(hierarchical branching)를 하여 섬유성 유두 위에 간질이 거의 없는 종양세포의 유두상 증식을 보이기도 한다(Fig. 2).

종양세포의 비정형성은 경미한 세포에서부터 심한 비정형까지 다양하게 나타나나 일반적으로는 경도 내지 중등도의 비정형성을 보인다. 유사분열은 드물거나 간혹 나타나고 종양세포가 분열하여 여러 층으로 층화(stratification)되어 나타난다.

명확한 침윤이 없는 점이 경계영역성 종양이 장액성 선암종과 가장 구별되는 특징이나 간혹 관상선이 규칙적으로 간질내로 광범위하게 침투하는 소위 거짓침윤(pseudoinvasion)이 간질침윤과 오인되기도 한다. 장액성 경계영역성 낭선종의 외면 혹은 낭내면에 결합조직증식형 이식물(desmoplastic implant)과 비슷한 종양세포 무리를 함유한 경계가 좋은 결합 조직 증식형 판이 붙어 있어서 간혹 간질침윤으로 오인되어 암진단을 유발하기도 하나 이는 장액성 경계영역성 종양의 자가이식(autoimplantation)으로 이해된다.

드물게는 종양표면의 중피세포 증식(mesothelial hyperplasia)이 암으로 오인되기도 하나 중피세포 증식은 대개 난소표면에 평

행하게 색상으로 배열되고 구성하는 세포도 세포이상이 없는 입방형 세포로 구성되어 있다.

장액성 경계영역성 종양의 다발성 발생여부

병리학적으로 장액성 경계영역성 종양이 빈번히 다발성으로 발생한다는 증거가 제시되고 있다. 즉 난소 표면을 침범하지 않은 양측성 경계영역성 종양, 난소의 장액성 경계영역성 종양과 주위 임파절의 benign glandular inclusion (자궁관 내막증 endosalpingiosis)이 동시에 발견되는 예 등이다.

장액성 경계영역성 종양에서 침윤성 이식물이 복막에 발견되는 경우 난소와 복막에 동시에 다발성으로 발생할 가능성도 있으나 난소종양이 복막에 이식되었을 가능성도 있다. 만일 이식물이 모두 다발성인 원발성 종양이라고 가정한다면, 병기결정에 큰 혼선이 예상되고 병리학적으로 이식물과 독립적인 원발성 종양을 구분하는 것은 대부분의 경우 불가능하리라 추정된다.

분자병리학적 연구는 경계영역성 난소종양에서 이식물로 발생할 가능성과 복막중피세포기원 가능성을 모두 제시하고 있다.²³

간질 미세침윤이 수반된 장액성 경계영역성 종양

간질미세침윤은 장액성 경계영역성 종양의 약 10% 내외에서 나타나며,¹² 이미 기술한 바와 같이 대부분 예후에 영향을 미치지 않는다. 다만 간질미세침윤이 수반된 제 I병기의 장액성 경계영역성 종양 중 극소수가 진행된 경과를 보였고 간질미세침윤이 진행된 병기의 환자에서는 진행성 종양이 될 위험인자일 가능성이 있다.¹² 일부 장액성 경계영역성 종양 특히 미세유두상 변형에서 저악성 혹은 고악성 침윤성 장액성 암종이 수반될 수 있다. 따라서 통상의 소견이 아닌 이상 소견이 보이는 장액성 경계영역성 종양에서는 추가로 조직절편을 제작하여 면밀히 검사하여야 한다(Fig. 3).



Fig. 1. Papillary serous cystadenoma of borderline malignancy. Note prominent exophytic component.

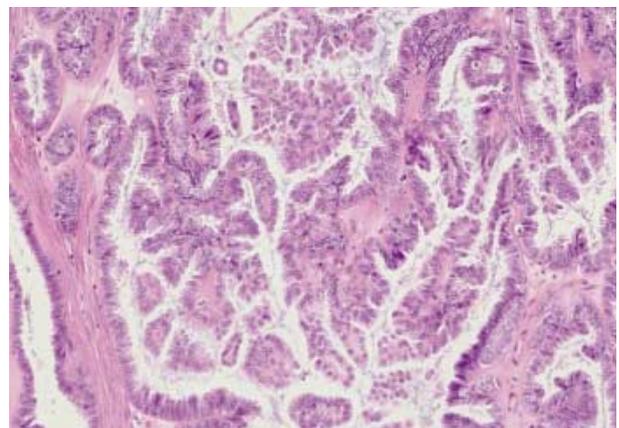


Fig. 2. Papillary serous cystadenoma of borderline malignancy with hierarchical branching.

복막 이식물(Peritoneal implants)

장액성 경계영역성 난소종양은 20-46%에서 복막에 이식물을 동반하며 이러한 난소 경계영역성 병변은 난소표면의 바깥쪽으로 성장하는 종양(exophytic tumor)과 높은 상관관계가 있다.¹² 즉 난소 바깥종양이 있는 장액성 경계영역성 종양의 2/3에서 이식물이 있으며 이식물이 있는 환자의 94%에서 난소종양에 바깥종양이 있었다.

Bell 및 Scully²⁷는 장액성 경계영역성 종양의 이식물을 분석하여 침윤성 이식물(12%)과 비침윤성 이식물(88%)로 분류하고 각 이식물은 상피성분과 간질의 양에 따라 상피형(epithelial type), 결합조직증식형(desmoplastic type), 복합형(combined type)으로 분류하였다. 침윤성 이식물과 비침윤성 이식물의 차이는 이식물이 있는 부위의 정상조직의 파괴가 있느냐 여부에 달려 있으며 침윤성 이식물이 있는 환자군은 34%의 치사율을 보였다. 침윤형 이식물이 있으면 이식물 부위의 정상 조직내로 종양세포가

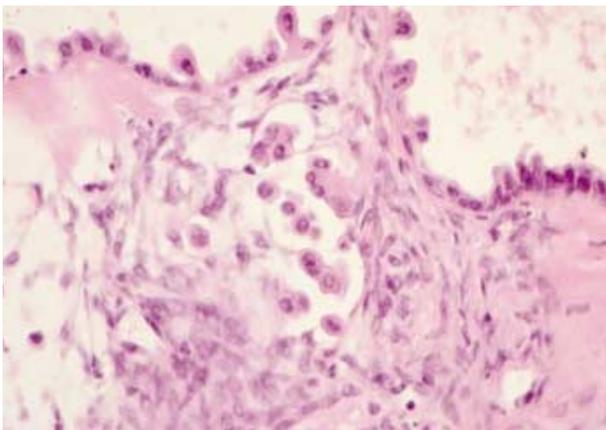


Fig. 3. Serous borderline tumor with focal stromal microinvasion. Clusters of eosinophilic epithelial cells are present within clear spaces adjacent to a cyst wall.

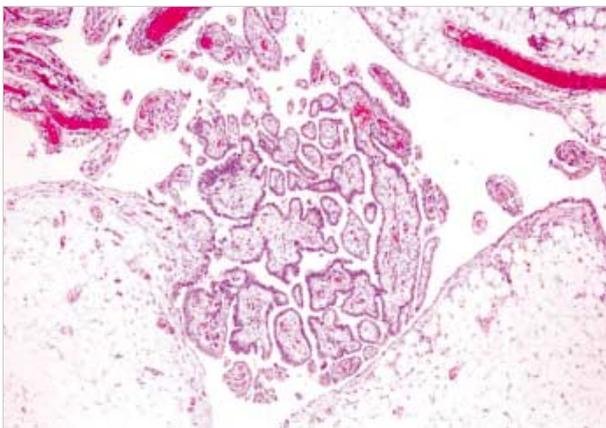


Fig. 5. Noninvasive epithelial implant of serous borderline tumor.

불규칙하게 침윤하는 양상을 볼 수 있고 이런 양상 이외에 심한 핵의비정형과 홀배수체(aneuploidy)도 예후에 영향을 미친다.²⁷

따라서 이상의 결과를 토대로 비침윤성 이식물에는 항암제 치료가 필요하지는 않으나 침윤성 이식물에는 항암제 치료가 도움이 되리라 생각된다.

침윤성 이식물과 비침윤성 이식물의 감별은 예후 및 치료와 관련하여 중요하나 진단기준은 좀 더 많은 연구가 있어야 한다. 대부분의 보고는 Bell 및 Scully²⁷의 기준 즉 정상조직의 침윤을 기준으로 하고 있으나 Bell 등²⁸은 많은 증례에서 정상적인 조직이 발견되지 않아 작은 검체의 경우 침윤성 이식물에 대한 다른 진단 기준을 제시하였다. 즉 미세유두상 증식이 있거나 종양세포의 작은 충실성 군집이 투명한 공간에 둘러 쌓인 경우 침윤성 이식물을 진단할 수 있다고 하였으나 다른 연구자에 의해 확인되지 않았고,⁹ 최근의 연구에서 정상조직 침윤은 disease-free survival 및 overall survival의 저하와 통계적으로 의미있는 관련성이 있었으나 미세유두상 증식이나 작은 충실성 군집이 투명한 공간에 둘러쌓이고 정상조직으로의 침윤이 없는 경우에는 저하된 disease-free survival의 저하와 관련이 있으나 overall sur-

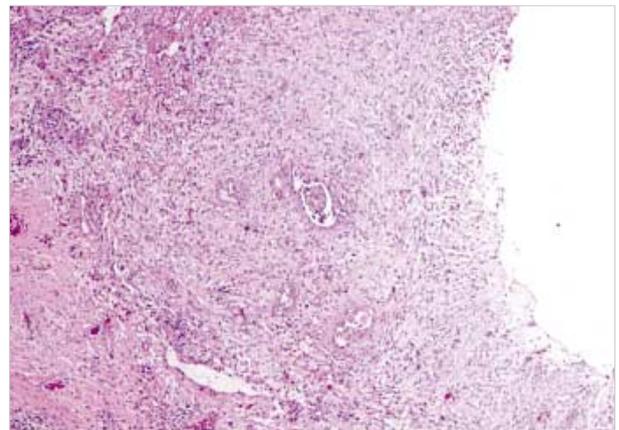


Fig. 4. Noninvasive desmoplastic implant of serous borderline tumor.

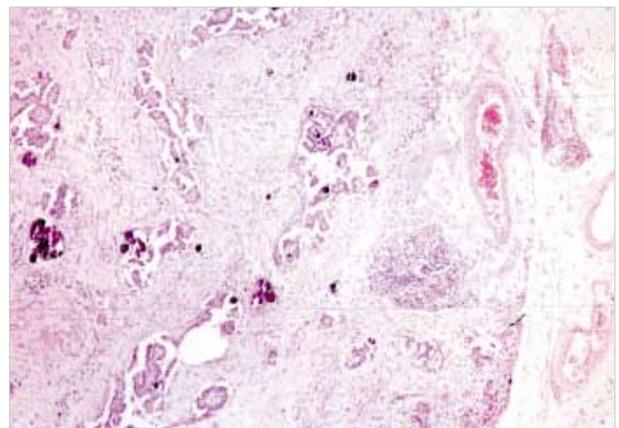


Fig. 6. Invasive implant of serous borderline tumor. Tumor cell nests infiltrate underlying normal adipose tissue.

vival과는 관련성이 없었다²⁶(Fig. 3-6).

미세유두상 장액성 암종(Micropapillary Serous Carcinoma)

최근 Burks 등²⁹은 명확히 침윤이 있든 없든 장액성 경계영역성 종양중 종양세포가 망울모양의 유두표면에 미세유두상, 실모양(filiform) 혹은 체모양(cribriform)으로 자라고 크기가 직경 5 mm 이상이면 미세유두상 장액성 암종으로 부르자고 제안했으나 그 후의 연구결과 미세유두상 장액성 암종 환자에서 침윤성 이식물의 빈도가 높으며 침윤성 이식물이 있는 경우 예후가 나빴다. 한편 침윤성 이식물이 수반되지 않은 미세유두상 장액성 암종 환자의 예후는 장액성 경계영역성 종양과 동일하였다. 따라서 미세유두상 자체가 장액성 암종의 진단기준이 되지는 않으며 이런 종양은 미세유두형 장액성 경계영역성 종양이라 진단하여야 한다³⁰(Fig. 7, 8).

2003년 경계영역성 난소종양 워크샵에서 5 mm 이상 크기의 미세유두상 혹은 체상성장이 있는 미세유두상 장액성 경계영역성

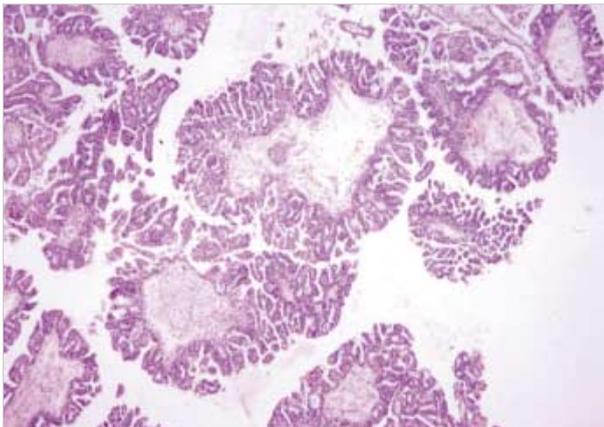


Fig. 7. Micropapillary variant of serous borderline tumor. Fibrous cores are covered by filigree or cribriform pattern of proliferating cells.

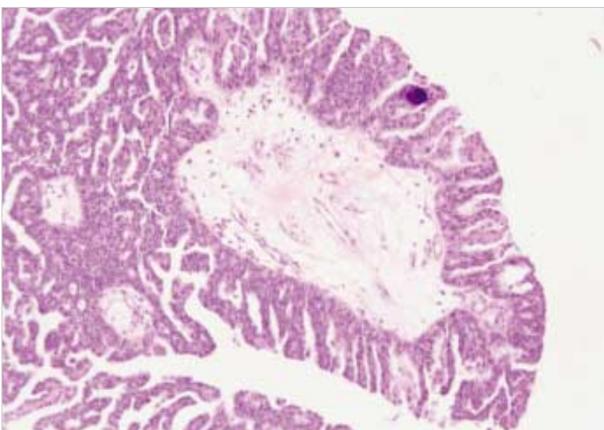


Fig. 8. Close-up view of Micropapillary variant of serous borderline tumor.

종양은 전형적인 장액성 경계영역성 종양과 구분하여 병리보고서에 기술하고 5 mm 이하의 미세유두상 병변은 그 임상적 의의는 아직 더 구명되어야 할 병변으로 더 많은 검체채취를 권장하고 있다.⁹

임파절 전이

장액성 경계영역성 종양수술시 7-23%에서 임파절 전이가 발견되나 종양병기결정 시기에 발견되는 임파절 전이는 일반적으로 현미경으로 보일 정도로 작고 예후에 영향을 미치지 않으나 종양수술 후 발견되는 지연성 임파절 전이는 임파절을 훨씬 광범하게 침범하고 훨씬 악성결과를 밝을 수 있으며 특히 복강밖에 전이할 때 그러하다^{12,31}(Fig. 9).

그러나 임파절의 피막이나 섬유주에 나타나는 자궁관 내막증과는 구분하여야 하며 자궁관 내막증과 수반된 종양은 전이라고 보다는 임파절 기원의 다발성 장액성 경계영역성 종양이다.

점액성 경계영역성 종양(Mucinous Borderline Tumors)

점액성 경계영역성 종양은 모든 난소종양의 12-15%를 차지하며²³ 우리나라에서는 점액성 종양은 모든 난소종양의 22.4%를 차지하였다.²⁴ 점액성 종양은 서양 통계에서는 75%는 양성, 10%는 경계영역성, 15%는 암종이라 알려져 있으며 우리나라에서는 경계영역성 종양은 점액성 종양의 12.9%를 차지하였다.²⁴

1988년 점액성 경계영역성 종양은 두가지 유형 즉 장형(intestinal type)과 자궁경부유사형(endocervical-like, mullerian type)으로 나누어졌다.³²

경계영역성 종양과 암종을 구분하는 세계보건기구의 기준은 종양간질내로 명확한 침윤이다. 그러나 Hart와 Norris³³는 명확한 침윤이외에 암종의 진단기준으로 종양소강(locule)을 피복하고 있는 종양세포가 4층 이상 층화(stratification)된 현상을 추가하였고 이어서 Hart³⁴에 의해 여타의 세포학적 및 종양세포의

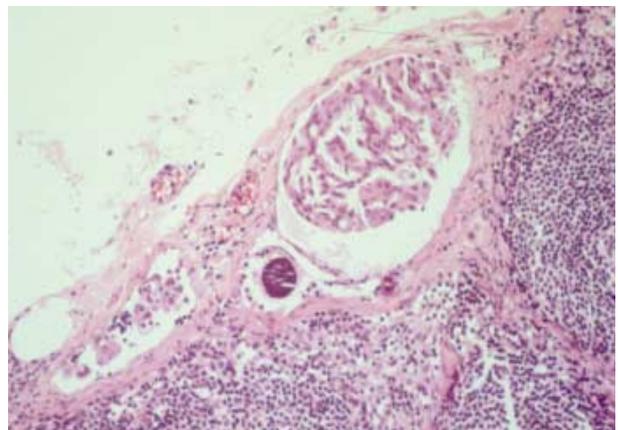


Fig. 9. Lymph node metastasis of serous borderline tumor. Note tumor cell nests in subcapsular sinus.

성장구조적 특징 즉 1) 종양세포가 명확히 악성종양의 양상을 보이고, 2) 섬유혈관 핵심이 없는 종양세포의 유두상 증식 및 3) 소강을 피복하는 종양세포의 체모양 증식을 명확한 침윤성 소견이 없을 때 암종을 진단하는 기준으로 제안하였다. 많은 병리전문의들이 이 기준을 적용하기에 이르렀으나 지역에 따라서는 세계보건기구 기준을 따르는 병리전문의도 있어서 진단기준의 난맥상이 계속되었다.

Hart-Norris³³의 기준과 세계보건기구 기준을 복합시키고 세계보건기구 기준을 손상하지 않는 기준은 경계영역성 종양에 상피내 암종이 있는 두가지 유형으로 나누는 것이다. 최근 Scully 등¹³은 명확한 침윤을 다음 두가지로 나누었다. 즉 1) 악성종양 세포가 간질내로 전형적인 침윤성 암에서 보는 것처럼 침윤하는 즉 개개의 종양세포, 종양세포 무리, 혹은 종양샘이 불규칙하게 간질내로 침윤하고 빈번히 섬유화가 수반되는 경우와 2) 확장성 침윤, 즉 종양세포의 융합성 성장으로 종양세포의 선, 낭 혹은 유두상 증식이 현저히 치밀하게 나타나 증식하는 종양선, 낭 혹은 유두상 증

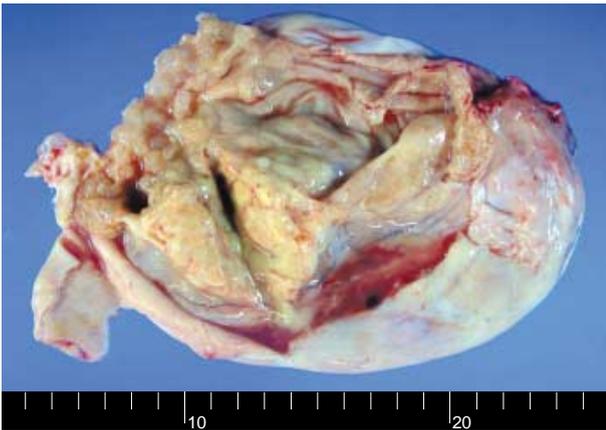


Fig. 10. Mucinous borderline tumor of intestinal type. Cysts are filled with mucin.

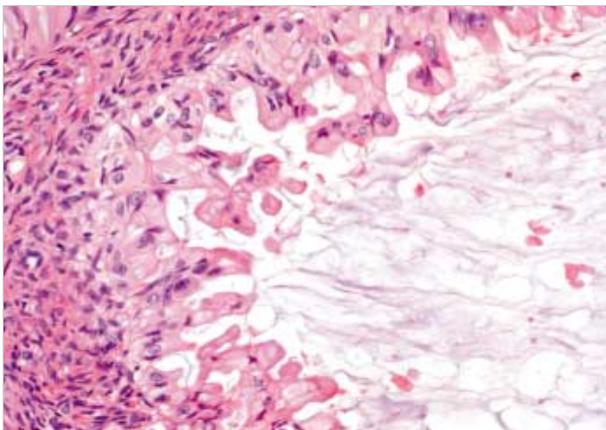


Fig. 11. Mucinous cystadenoma of borderline malignancy of intestinal type. Note mild to moderate nuclear atypia and intraluminal projections.

식 사이에 간질이 없거나, 극소량 있는 경우로 그 크기가 3 mm 이상이다. 후자는 모두 양호한 경과를 밟는 점으로 보아 침윤전 암종이 아닐까 하는 추측을 낳게 한다.

장형 점액성 경계영역성 종양(Intestinal-type Mucinous Borderline Tumors)

장형 점액성 경계영역성 종양은 점액성 경계영역성 종양의 85%를 차지하며 30세대에서 70세대 사이에 빈발하여 평균연령은 41세였다.³² 80-90%는 제 1기이고 10% 이하가 양측성이다. 육안적으로 평균 직경은 19 cm이고 흔히 다방성이다. 육안적 소견만으로 점액성 낭선종이나 암종과 구분하기 어렵다(Fig. 10).

현미경적으로 점액이 충만된 낭이나 선은 장형의 비정형적 상피로 피복되어 있고 낭내에서는 실모양 혹은 분지하는 유두를 가지고 있다. 상피세포에는 항상 술잔세포가 있고 거의 대부분의 경우 은친화성 세포와 Paneth 세포가 관찰된다. 구성종양세포는 경도 내지 중등도의 이형성을 보이고 세포분열은 드물거나 비교적 많은 세포분열이 관찰되기도 한다(Fig. 11).

미세침윤을 동반한 장형점액성 경계영역성 종양

경계영역성 점액성 종양의 9%에 미세침윤이 나타나며,¹² 크기의 기준은 서두에 이미 언급한 바 3 mm 혹은 5 mm 주장이 있으나 대개 5 mm 이하에 동의하고 있다.⁹ 그 침윤양상은 고립된 세포의 덩어리, 투명한 공간에 둘러 쌓인 개별세포 혹은 불규칙한 작은 선들이 부종, 단핵구성 염증세포, 섬유모세포로 구성된 반응성 간질에 나타나고 대개 1 mm 혹은 2 mm 이하이다. 점액내에 세포의 절편이 나타날 수 있으나 이때는 터진 샘과 감별하여야 한다(Fig. 12).

Riopel 등¹⁶은 5 mm 이하의 융합성 샘증식이나 체모양 증식도 미세침윤으로 보아야 한다고 주장하나 이를 지지하는 논문

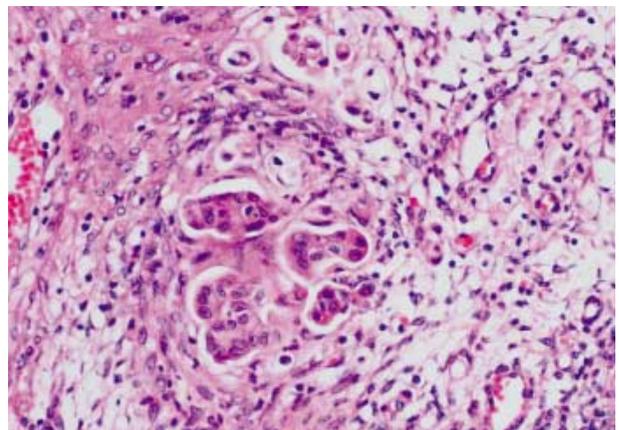


Fig. 12. Stromal microinvasion in a borderline mucinous tumor of intestinal type. Small cellular clusters are surrounded by a fibroblastic stromal reaction.

은 아직 나오고 있지 않다.

점액성 경계영역성 종양에 수반된 상피내암종(Intraepithelial Carcinoma)

전문가들 사이에 의견의 차이가 있던 상피내암종의 진단기준 (moderate to severe vs severe cytological atypia)은 2003년 경계영역성 난소종양 워크샵에서 상피내 암종진단에 합의된 유일한 진단기준은 심한 세포학적 비정형성이었다.^{9,13-16} 심한 세포학적 비정형성이 없으면서 증화되거나 복잡한 낭내 성장양상은 경계영역성 종양의 특징으로 생각하여야 하고 상피내암종으로 진단하지 말아야 한다는 것이 대부분 전문가들의 견해였다⁹(Fig. 13, 14). 상피내암 진단을 하거나 의심이 되면 더 많은 조직절편을 검사하여 침윤성암 가능성을 배제하여야 한다.

최근에 복잡한 특히 미로모양의 성장을 보이는 악성종양세포

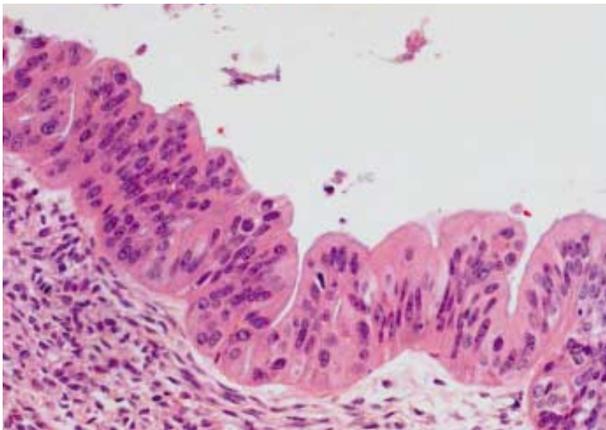


Fig. 13. Marked cellular stratification without severe cellular atypia in a mucinous borderline tumor of intestinal type. This is a feature of mucinous borderline tumor.

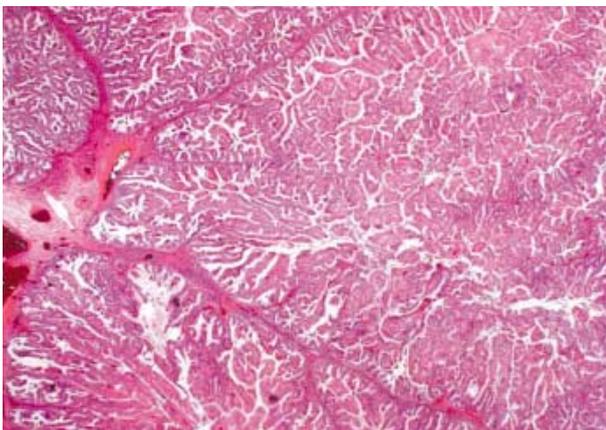


Fig. 15. Expansile invasion in a mucinous carcinoma of intestinal type. Complex pattern of gland and papillae with no or minimal intervening stroma should exceed 10 mm² or 3 mm in each of two linear dimension to be diagnosed as mucinous carcinoma.

로 구성된 샘 혹은 유두가 극소량의 간질 혹은 간질없이 배열되어 그 크기가 10 mm² 혹은 직각으로 만나는 두개의 직경이 3 mm를 넘을 때 팽창성(expansile) 침윤이라 명명하자고 제창하였고,¹³ 다른 전문가들은 융합성(confluent) 침윤이라 부르고 직경 5 mm 이상일 때 적용하자고 제안하였다.¹⁶ 이에 대한 Hart¹²의 견해는 크기만으로 비침윤성 암종(intraglandular carcinoma)과 팽창성 또는 융합성 침윤을 구분하는 것은 인위적인 구분이고 좀 더 연구가 필요하다고 주장하고 있다. Lee와 Scully¹³의 연구에서 팽창성 침윤을 보이는 점액성 암종으로 사망한 예는 한 예도 없었다(Fig. 15, 16).

자궁경부유사형 점액성 경계영역성 종양(Endocervical-like Mucinous Borderline Tumors)

자궁경부유사형 점액성 경계영역성 종양은 점액성 경계영역성 종양의 15%를 차지한다.³² 자궁경부유사형 점액성 경계영역성 종양은 여러가지 면에서 장형과 달라서 특징적으로 자궁내막

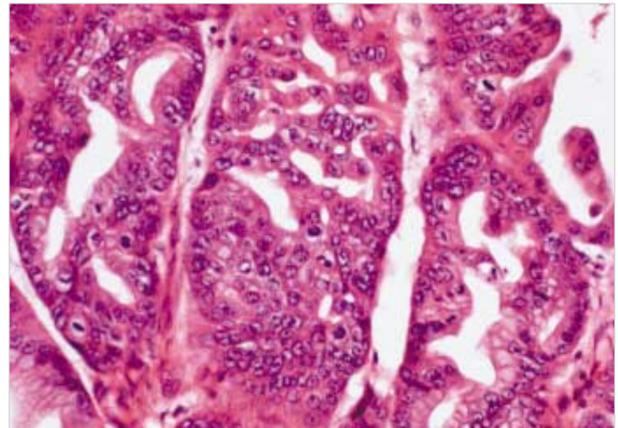


Fig. 14. Intraepithelial carcinoma in a mucinous borderline tumor of intestinal type. Note severe cytological atypia.

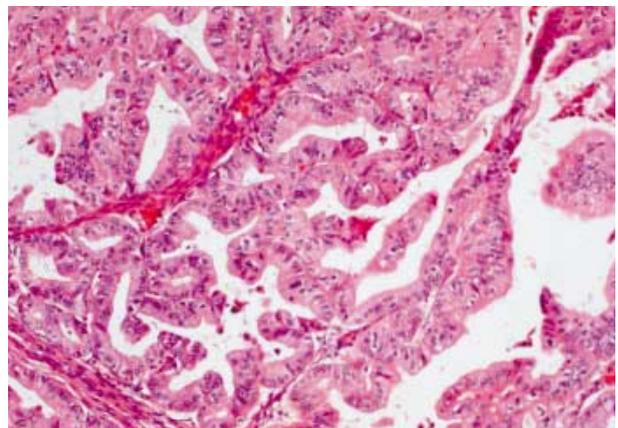


Fig. 16. High power view of expansile invasion in mucinous carcinoma.

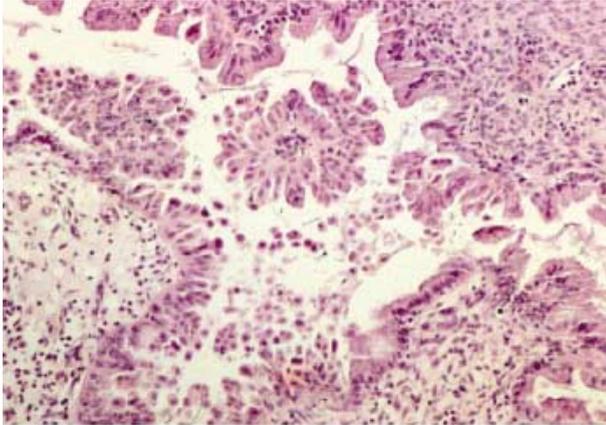


Fig. 17. Mucinous borderline tumor of endocervical-like(müllerian) type. Note endocervical type epithelial lining with mucin, stratified acidophilic mucin-free cells, and diffuse neutrophilic infiltration.

증과 잘 수반되며(동측 난소, 20% vs 6%, 부위에 관계없이, 30% vs 6%), 가성점액종(pseudomyxoma)이 수반되지 않으며(0% vs 17%) 크기도 작은점(8 cm vs 19 cm) 등의 차이가 있다.³²

현미경적으로는 장액성 유두성 경계영역성 종양과 구조적으로 닮은 복잡하게 생긴 유두를 가진 종양이다. 피복하는 세포는 자궁경부 점막과 비슷한 점액을 가진 원주세포 혹은 풍부한 호산성의 세포질을 가진 특이한 분화양상이 없는 다면성세포(indifferent polygonal cells)로 구성되어 있다. 핵은 경도 혹은 국소적으로 심한 이형성을 보인다. 그러나 간질내 침윤은 관찰되지 않으며 핵은 증화되어 20개의 세포 혹은 그 이상으로 증화되기도 하고 Rutgers와 Scully³²의 보고에서는 20%에서 점액성 종양에서 자궁내막증으로 이행하고 있었다. 그러나 장형분화는 관찰되지 않았다. 특징적으로 간질, 종양세포와 낭내에 미만성으로 급성 염증세포가 관찰되고 이런 소견은 혼합세포형 경계영역성 종양과 매우 비슷한 소견이다. 예후는 매우 좋아서 Rutgers와 Scully³²의 증례에서 평균 3.7년의 추시기간 중 모두 생존하고 있었고 2기 이상 진행된 예에서도 고악성으로 진행되거나 재발하지 않았다. 그 후의 보고에서도 단 1예의 점액성 암종으로 재발한 예를 제외하고는 자궁경부내막유사형 점액성 경계영역성 종양으로 사망한 예는 없었다³⁵(Fig. 17).

복막 가성점액종(pseudomyxoma peritonei)과 수반된 장형 점액성 경계영역성 종양

복막 가성점액종이 있고 난소에 점액성 경계영역성 종양이 있는 경우 얼마나 많은 경우 충수돌기의 점액성 종양이 수반되는지 확실하지 않으며 많은 경우 충수돌기를 현미경 검사를 위해 제거하지 않았다. 난소와 충수돌기에 점액성종양이 있는 경우 종양기원에 대해서는 난소기원, 충수돌기기원, 난소·충수돌기 각각 독립적 기원설 등 그동안 수 많은 논의가 있었으나,²³ 2003년

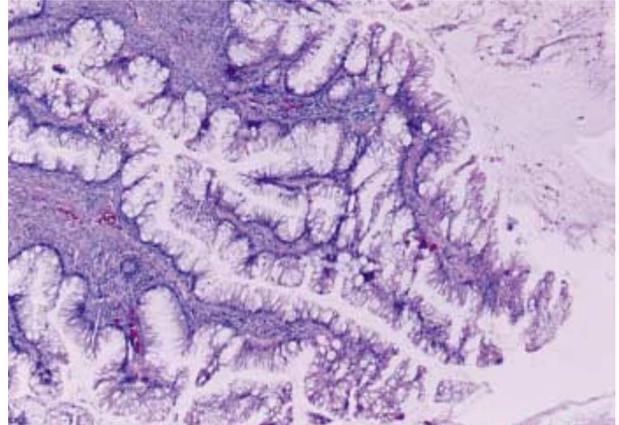


Fig. 18. Ovarian mucinous tumor associated with pseudomyxoma peritonei. A ruptured low-grade appendiceal mucinous tumor was identified.

경계영역성 난소종양 위크샵에서 복막 가성점액종과 수반된 난소의 점액성 종양은 거의 변함없이 위장관 특히 충수돌기 기원이며 명확히 전이성 종양으로 분류하여야 한다고 의견의 일치를 보였다.⁹ 동시에 임상 의사에게 혼동을 주지 않기 위해 난소종양 분류와 같은 용어는 피해야 한다. 동결절편 진단으로 위장관 특히 충수돌기 기원이 의심되는 증례가 있는 경우에는 외과 의사에게 충수돌기 절제를 권유하고 절제된 충수돌기는 연속절제하여 전체 검체를 현미경적으로 검사하여야 한다(Fig. 18).

결론

난소의 경계영역성 종양은 비정형적 증식성 병변으로서 핵의 비정형성이나 유사분열수가 양성선종과 낭선암종의 중간에 해당되는 비침윤성 종양이다. 난소의 경계영역성 종양은 세계보건기구 분류에도 포함되어 있었으나 그동안 이 종양의 명칭 및 진단 기준과 관련하여 많은 논쟁이 있었다. 이번 논의는 여러가지 상피유형의 경계영역성 난소종양 중 비교적 많은 지견이 알려진 장액성 및 점액성 경계영역성 종양에만 국한하였다.

장액성 경계영역성 종양과 관련하여서는 난소외의 부위의 다발성 발생, 미세침윤 병소의 진단기준, 미세유두형 변형 및 이식물 특히 침윤성 이식물의 진단기준에 관하여 논의하였다. 한때 미세유두형 증식을 보이는 장액성 종양을 간질침윤이 없이도 미세유두성 장액성 암종이라 명명하는 주장이 있었으나 장액성 경계영역성 종양의 미세유두형 변형으로 용어의 합의에 이르렀다. 침윤성 이식물의 진단기준에 관한 논란은 정상조직의 침윤이 진단기준이 되고 예후와 관련이 있음이 확인되었다.

점액성 경계영역성 종양과 관련하여서는 상피내암의 진단기준으로 심한 세포학적 이형성이 합의에 이르렀고 가성점액종과 수반된 난소종양은 거의 대부분 위장관 특히 충수돌기 기원종양이라는 합의에 도달하였다. 한편 과거 점액성 암종 진단 기준으

로 이용되던 4층 이상의 세포중층화 및 복잡한 낭내증식은 심한 세포학적 이형성이 없는한 점액성 경계영역성 종양소견이다. 종양세포의 침윤과 관련하여 미세침윤, 확장성 침윤 및 침윤성 침윤의 감별 및 진단기준에 관하여 논의하였다.

감사의 글

원고정리에 도움을 준 서유경님께 감사를 드립니다.

참고문헌

- Pickel H, Tamussino K. History of gynecological pathology. XIV. Hermann Joannes Pfannenstiel. *Int J Gynecol Pathol* 2003; 22: 310-14.
- Taylor Jr HC. Malignant and semi-malignant tumors of the ovary. *Surg Gynecol Obstet* 1929; 48: 204-30.
- Munnell EW, Taylor HC. Ovarian carcinoma: a review of 200 primary and 51 secondary cases. *Am J Obstet Gynecol* 1949; 58: 943-59.
- International Federation of Gynecology and Obstetrics. Classifications and staging of malignant tumors in the female pelvis. *Acta Obstet Gynecol Scand* 1971; 50: 1-7.
- Santesson L, Kottmeier HL. General classification of ovarian tumors, in Gentil F, Junqueira AC (eds). *Ovarian Cancer*. New York, Springer-Verlag, 1968; 1-8.
- Serov SF, Scully RE, Sobin LH. International Histologic Classification of Tumors. No. 9. Histological Typing of Ovarian Tumors. World Health Organization : Geneva, 1973.
- Russell P, Merkur H. Proliferating ovarian "epithelial" tumors: A clinico-pathological analysis of 144 cases. *Aust NZ J Obstet Gynecol* 1979; 19: 45-51.
- Seidman JD, Kurman RJ. Ovarian Serous Borderline Tumors: A critical review of the literature with emphasis on prognostic indicators. *Human Pathol* 2000; 31: 539-57.
- Silverberg SG, Bell MA, Kurman RJ, *et al*. Borderline ovarian tumors: Key points and Workshop Summary. *Human Pathol* 2004; 35: 910-7.
- Seidman JD, Soslow RA, Vang R, *et al*. Borderline Ovarian Tumors: Diverse Contemporary View Points on Terminology and Diagnostic Criteria with Illustrative Images. *Human Pathol* 2004; 35: 918-33.
- Guerrieri C, Hogberg T, Wingren S, Fristedt S, Simonsen E, Boeryd B. Mucinous borderline and malignant tumors of the ovary. A clinicopathologic and DNA ploidy study of 92 cases. *Cancer* 1994; 74: 2329-40.
- Hart WR. Borderline epithelial tumors of the ovary. *Mod Pathol* 2005; 18: S33-50.
- Lee K, Scully RE. Mucinous tumors of the ovary. A clinicopathologic study of 196 borderline tumors (of intestinal type) and carcinomas, including an evaluation of 11 cases with 'pseudomyxoma peritonei'. *Am J Surg Pathol* 2000; 24: 1447-64.
- Rodriguez IM, Prat J. Mucinous tumors of the ovary: a clinicopathologic analysis of 75 borderline tumors (of intestinal type) and carcinoma. *Am J Surg Pathol* 2002; 26: 139-52.
- Hoerl HD, Hart WR. Primary ovarian mucinous cystadenocarcinomas: a clinicopathologic study of 49 cases with long-term follow-up. *Am J Surg Pathol* 1998; 22: 1449-62.
- Riopel MA, Ronnet BM, Kurman RJ. Evaluation of diagnostic criteria and behavior of ovarian intestinal type mucinous tumors: atypical proliferative (borderline) tumors and intraepithelial, microinvasive, invasive, and metastatic carcinomas. *Am J Surg Pathol* 1999; 23: 617-35.
- Prat J, De Nicolis M. Serous borderline tumors of the ovary: A long-term follow-up study of 137 cases, including 18 with a micropapillary pattern and 20 with microinvasion. *Am J Surg Pathol* 2002; 26: 1111-28.
- Shappell H, Riopel MA, Smith-Sehdev AE, Ronnett BM, Kurman RJ. Diagnostic criteria and behavior of ovarian seromucinous (endocervical-type mucinous and mixed cell-type) tumors: Atypical proliferative (borderline) tumors and intraepithelial, microinvasive, and invasive carcinomas. *Am J Surg Pathol* 2002; 26: 1529-41.
- Tavassoli FA. Serous tumor of low malignant potential with early stromal invasion (serous LMP with microinvasion). *Mod Pathol* 1990; 1: 407-14.
- Bell DA, Scully RE. Ovarian serous borderline tumors with stromal microinvasion: A report of 21 cases. *Human Pathol* 1988; 21: 397-403.
- Buttin BM, Herzog TJ, Powell MA, *et al*. Epithelial ovarian tumors of low malignant potential: The role of microinvasion. *Obstet Gynecol* 2002; 99: 11-7.
- Nayar R, Siriaunkgul S, Robbins KM, *et al*. Microinvasion in low malignant potential. *Human Pathol* 1996; 27: 521-7.
- Scully RE, Young RH, Clement PB. Tumors of the Ovary, Maldeveloped Gonads, Fallopian Tube, and Broad Ligament. *Atlas of Tumor Pathology*, 3rd Ser. Flrmed Institute of Pathology: Wash.ngton, DC, 1998 pp. 53-105.
- 안공환. 난소종양의 병리학적 연구. *서울의대잡지*. 1982; 23: 47-58.
- Petterson F. Annual report of the results of treatment in gynecological cancer. Stockholm, International Federation of Gynecology and Obstetrics, 1991.
- McKinney JK, Gilks CB, Longacre TA. Classification of extra-ovarian implants associated with ovarian Serous Tumors of Low Malignant Potential (S-LMP): Clinicopathologic Study of 181 cases. *Mod Pathol* 2005; 18: 195A.
- Bell DA, Weinstock MA, Scully RE. Peritoneal implants of ovarian

- serous borderline tumors. Histologic features and prognosis. *Cancer* 1988; 62: 2212-22.
28. Bell KA, Smith-Sehdev AE, Kurman RJ. Refined diagnostic criteria for implants associated with ovarian atypical proliferative serous tumors (borderline) and micropapillary serous carcinomas. *Am J Surg Pathol* 2001; 25: 419-32.
29. Burks RT, Sherman ME, Kurman RJ. Micropapillary serous carcinoma of the ovary. A distinctive low-grade carcinoma related to serous borderline tumors. *Am J Surg Pathol* 1996; 20: 1319-30.
30. Eichhorn JH, Bell DA, Young RH, Scully RE. Ovarian serous borderline tumors with micropapillary and cribriform patterns: A study of 40 cases and comparison with 44 cases without these patterns. *Am J Surg Pathol* 1999; 23: 397-409.
31. Tan LK, Flynn SD, Carcangiu ML. Ovarian serous borderline tumors with lymph node involvement. Clinicopathologic and DNA content study of seven cases and review of the literature. *Am J Surg Pathol* 1994; 18: 904-12.
32. Rutgers JL, Scully RE. Ovarian mullerian mucinous papillary cystadenomas of borderline malignancy. A clinicopathologic analysis. *Cancer* 1988; 61: 340-8.
33. Hart WR, Norris HJ. Borderline and malignant mucinous tumors of the ovary. Histologic Criteria and Clinical Behavior. *Cancer* 1973; 31: 1031-45.
34. Hart WR. Ovarian epithelial tumors of borderline malignancy (carcinomas of low malignant potential). *Human Pathol* 1977; 8: 541-9.
35. Siriaunkgul S, Robbins KM, McGowan L, Silverberg SG. Ovarian mucinous tumors of low malignant potential: A clinicopathologic study of 54 tumors of intestinal and müllerian type. *Int J Gynecol Pathol* 1995; 14: 198-208.