

경계성 난소종양의 임상적 고찰: 기질 미세 침윤의 의의

가천의대 산부인과학교실¹, 병리과학교실²
이광범¹, 이종민¹, 박찬용¹, 조현이²**목적** : 경계성 난소종양의 임상적 특징 및 생존율과 예후인자들을 알아보고자 본 연구를 하였다**연구 방법** : 경계성 난소종양으로 진단 받은 48명을 대상으로 조직학적 유형, 나이, 병기, 수술방법, 종양의 크기, 수술 전 혈청 CA 125의 농도, 폐경 여부 및 기질 미세침윤 등을 분석하였다. 대부분의 자료는 병원의 의무기록을 통해 얻어졌으며, 후향적 분석을 하였다.**결과** : 병기별 분포는 제 I기가 43예, 제 III기가 5예였으며 평균 연령분포는 47.3세(범위 17~84)였다. 종양의 평균크기는 장액성이 평균 12.3 cm, 점액성이 17.8 cm으로 통계학적 차이가 있었다($p < 0.05$). 수술 전 혈청 CA 125 상승 양성율은 장액성과 점액성 종양에서 통계학적 차이가 없었고($p > 0.05$) 폐경 전과 후에서도 차이가 없었으나($p > 0.05$), I기에 비하여 III기 이상에서 유의하게 높았다($p < 0.05$). I기와 III기의 무병생존율에서 통계학적 차이가 있었으나($p < 0.05$), 수술방법에 따른 비교에서 I기 환자군에서의 무병 생존률의 차이는 없었고($p > 0.05$), III기 환자군에서의 무병 생존률의 차이도 없었다($p > 0.05$). 미세침윤이 있는 군과 없는 군의 병기의 통계적 차이는 없었으며($p > 0.05$), 미세침윤이 있는 군과 없는 군의 무병생존율의 비교에서도 차이가 없었다($p > 0.05$).**결론** : 경계성 난소 종양 환자의 병기가 예후에 영향을 미치는 것으로 평가되었고 향후 미세침윤에 대한 전향적인 연구가 필요할 것으로 사료된다.**중심단어** : 경계성 난소 종양, 미세침윤

서론

1929년 Taylor는 병리학적으로는 악성이지만 임상적으로는 양성의 경과를 보이는 난소종양을 semi-malignant tumor라고 처음으로 보고를 하였고, 1971년 International Federation of Gynecology and Obstetrics (FIGO)는 저위험 악성종양으로 분류를 하였으며, 1973년 World Health Organization (WHO)는 경계성 종양으로 규정하였다.¹⁻³DiSaia 등은 경계성 난소종양은 상피성 난소 종양의 약 15% 정도이며 침윤성 난소암과 비교시 젊은 연령층에서 발생하며, 초기에 발견되고, 생존기간이 더욱 길며, 재발도 비교적 드물게 나타나는 양호한 예후를 보이나 소수에서 만기 재발 또는 전이의 예가 있다고 하였다.⁴그러나 경계성 난소종양의 임상적 특징에 대한 연구가 미흡하고 특히 생물학적 특성(biologic behavior), 예후인자 그리고 치료 방법 등은 명확히 정립되어 있지 않다고 하였다.⁵예후와 관련이 있는 인자로는 진행된 병기, 수술 후 잔류종양의 여부, 침습적인 복막의 전이 여부가 일반적으로 널리 알려져 있으며 endosalpingiosis의 여부, 이수배수체(anepolidy), micropapillary architecture, 세포의 비정형 정도(degree of cytologic atypia), 세포분열의 중증도(mitotic index), p53 과발현(overexpression) 등이 불량한 예후와 관련이 있다는 보고도 있다.⁶⁻¹⁰ 하지만 기질 미세침윤(stromal microinvasion)과 후복막의 림프선 침범(retroperitoneal lymph node involvement) 유무 등이 예후에 영향을 미친다는 일관된 보고는 없다.

이에 저자들은 본원에서 경험한 증례를 후향적으로 분석하여 경계성 난소종양의 임상병리학적 특성을 규명하고 치료법에 따른 생존율과 예후인자를 규명하고자

논문접수일 : 2005년 5월 20일
교신저자 : 이종민, 405-760 인천시 남동구 구월동 1198번지
가천의과대학 산부인과
전화 : (032) 460-3251·전송 : (032) 460-3290
E-mail : kgo02@hanmail.net

하였다.

연구 대상 및 방법

1998년 3월부터 2003년 2월까지 본원에 입원 치료하였던 환자 중 수술 처치 후 병리조직학적 소견상 경계성 난소종양으로 진단 받은 환자를 대상으로 하였다. 53명의 경계성 난소종양환자가 초기 연구에 포함되었고, 이 중 추적이 누락되었거나 의무기록이 불충분한 5명이 제외되어, 17세에서 84세에 이르는 48명의 환자가 포함되었다.

병원의 의무기록을 통해 진단시의 나이, 폐경 여부, 수술 전 혈청 CA 125 농도, 수술방법, 잔류종양의 존재 여부, 재발환자의 특성 등이 검토되었고 모든 병리 슬라이드를 한 명의 병리의사가 판독하였다. WHO의 진단기준에 따라서 조직학적 분류를 하였으며 수술기록지와 병리기록지의 검토 후에 FIGO 분류에 의거하여 후향적 병기설정(retrospective staging)을 하였다.

AFIP (Armed Forces Institute of Pathology)의 권고에 따라서 각각의 병소의 직경이 3 mm 이하이고 전체 침윤의 면적이 10 mm² 이하를 미세침윤(microinvasion)으로 정의하였고 수술 전 혈청 CA 125의 정상 범위는 35 U/mL 이하로 하였다.¹¹

조직학적 유형, 나이 및 병기, 수술 방법, 종양의 크기를 비교하였고 혈청 CA 125의 농도를 조직학적 유형,

병기 및 폐경 여부에 따라 비교하였다. 병기, 수술 방법 그리고 미세 침윤여부에 따른 무병생존율을 비교하였고, 미세침윤 여부에 따른 병기 차이를 비교하였다.

통계학적 분석은 SAS version 8.2. software (SAS institute, Cary, NC, USA)를 이용하여, 각 군의 임상적인 인자의 수치 비교에 Fisher's exact test 와 student-t test를 사용하였고 무병생존율의 비교에는 Kaplan-Meier survival analysis를 통해 생존곡선을 구하였고, Log rank test로 병기에 따른 생존기간을 비교하였다. P-value<0.05 일 때 통계학적 유의성이 있는 것으로 판정하였다.

결 과

총 48명 중 장액성 종양이 9예(19%), 점액성이 38예(79%), 혼합성이 1예(2%)를 차지하였고 연령 분포의 비교에서는 장액성과 점액성의 연령분포에는 차이가 없었고(p=0.27) 혼합성은 49세였다.

병기는 I기가 43예로 대부분은 차지하였고, III기가 5예였다. I기 중 Ia기가 41예, Ib기가 1예, Ic기가 1예였고, III기 중에서 IIIa기가 3예, IIIc기가 2예였다. 수술은 일측 난소 및 난관절제술이나 전자궁적출술과 일측 난소 및 난관절제술을 시행한 경우가 17예, 전자궁적출술과 양측 난소 및 난관절제술을 시행한 경우가 11예, 전자궁적출술과 양측 부속기 절제술, 결장하 대망절제술, 충수돌기 절제술, 다발성 생검을 시행한 경우가 12예, 전자

Table 1. Patients characteristics

	Serous	Mucinous	Mixed
No. of eligible patients (%)	9 (19%)	38 (79%)	1 (2%)
Age (median age)	49 (26-61)*	44 (17-84)*	49
FIGO stage			
I	6	36	1
II	0	0	0
III	3	2	0
IV	0	0	0
Op. type			
USO or TAH with USO	1	16	0
TAH with BSO	4	7	0
Staging laparotomy without lymph node dissection	2	9	1
Staging laparotomy with lymph node dissection	2	6	0
Tumor size (mean)	12.3 cm [†]	17.8 cm [†]	27 cm

* p=0.2689 † p=0.0125

궁적출술과 양측 부속기 절제술, 결장하 대망절제술, 충수 돌기 절제술, 다발성 생검, 림프절 절제술을 시행한 경우가 8예였다. 종양의 크기 비교에서는 장액성이 평균 12.3 cm이었고 점액성은 평균 17.8 cm이었으며 통계적으로 차이가 있었다($p=0.01$)(Table 1).

대상 환자 40명에 대한 조직학적 유형에 따른 수술 전 CA 125 상승 양성율을 비교하면, 장액성과 점액성 종양에서 각각 44%, 19%이었으나 통계적으로 유의한 차이가 없었다($p=0.19$). 대상 환자 40명에 대한 FIGO 병기에 따른 수술 전 혈청 CA 125 상승 양성율을 비교하면 I기 환자는 35명 중 17%에서 양성이었으며, III기 환자 5명 모두에서 수술 전 혈청 CA 125치가 상승하여 100%에서 양성율을 나타내었다. 따라서 I기에 비하여 III기 이상으로 진행된 경우는 혈청 CA 125 상승 양성율이 통계적으로 유의하게 높았다($p=0.0003$). 대상환자 40명에 대한 폐경 여부에 따른 수술 전 혈청 CA 125 상승 양성율을 비교하면, 폐경 전과 후에서 각각 25%, 43%이었으나 통계적으로 유의한 차이가 없었다($p=0.71$)(Table 2).

Table 2. Comparison of mean serum CA 125 level before treatment

	Normal	Elevated	p-value
Histology (%) Serous	5 (56)	4 (44)	0.19
Mucinous	25 (81)	6 (19)	
Stage (%) I	30 (83)	5 (17)	0.003
III	0 (0)	5 (100)	
Menopause status (%) Premenopause	16 (75)	4 (25)	0.71
Postmenopause	14 (57)	6 (43)	

Table 3. Characteristics and outcome of two patients with recurrent disease

Pt.	Age	Stage	Histology	Microinvasion	Adjuvant Tx.	Time to recur (month)	Death from disease
1	67	IIla	Mucinous	Yes	TP*×6 CP†×5	6	Yes
2	43	IIlc	Serous	No	TP*×6 Topotecan×6	29	Yes

* TP; Taxol, Cisplatin

† CP; Cyclophosphamide, Cisplatin

III기 환자 2명이 재발을 하여 사망하였고(Table 3), I기의 무병생존율은 100%, III기는 60%로 두 군간의 유의한 통계적 차이가 있었다($p=0.001$)(Fig. 1).

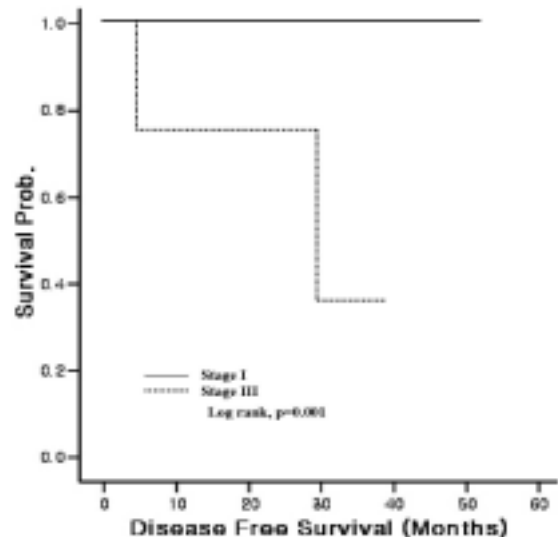


Fig. 1. Disease free survival curve for patients according to stage.

수술 방법은 보존적 수술(conservative surgery)을 시행한 경우와 림프절 절제의 여부에 따라 구분하여, I기에서 보존적 수술을 시행한 경우가 28예, 림프절 절제를 하지 않고 수술적 병기설정을 시행한 경우가 8예, 림프절 절제와 수술적 병기설정(staging laparotomy)을 시행한 경우가 6예로 세 군간의 무병 생존률의 차이는 없었고($p=1.00$), III기에서 림프절 절제를 하지 않고 수술적 병기설정을 시행한 경우가 3예, 림프절 절제와 수술적 병기설정을 시행한 경우가 2예로 두 군간의 무병 생존률의 차이는 없었다($p=0.70$)(Table 4).

Table 4. Disease free survival for patients according to operation method

	Stage I	Stage III
Conservative surgery	28	0
Staging laparotomy without lymph node dissection	9	3
Staging laparotomy with lymph node dissection	6	2
P-value	1.00	0.70

미세침윤이 있는 군과 없는 군의 병기 차이는 통계적으로 유의한 차이가 없었으며($p=0.18$)(Table 5), 무병 생존율의 차이도 통계적으로 유의한 차이는 없었다($p=0.17$)(Fig. 2).

Table 5. Comparison of the stage as to microinvasion

	Without microinvasion	With microinvasion	P-value
Stage I	37	6	0.18
Stage III	3	2	

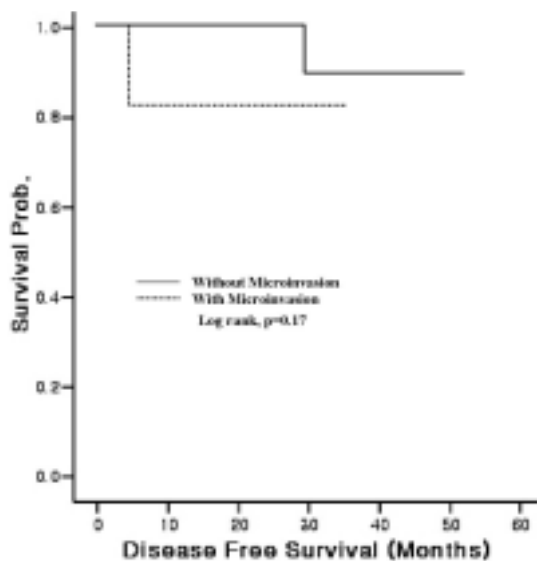


Fig. 2. Disease free survival curve for patients with and without microinvasion.

고 찰

경계성 난소 종양의 발생 빈도는 보고자에 따라서 다양한 결과를 보고하고 있지만 상피성 난소 종양의 15% 정도이며 호발 연령은 악성 난소종양이 60-64세인 것에

비하여 경계성 난소종양은 30-50세로 폐경 전 여성에서 주로 발생하며 평균 연령은 46세로 보고하여 주로 젊은 층에 발생하는 특징을 보인다.^{4,12} 본 연구에서 평균연령은 45.2세로 기존의 보고와 유사하였다.

이번 연구에서 I기 경계성 난소종양은 전체 경계성 난소종양의 89.6%를 차지하였는데 이는 89.1%로 보고한 한국부인암등록사업 조사보고서와 유사하였으며 조직학적 분포에서도 장액성 19%, 점액성 79%, 혼합성 2%를 차지하여 장액성 30%, 점액성 62.6%로 보고한 한국부인암 등록사업 조사보고서와 유사하였다.¹³

종양의 크기를 보면 7-40 cm의 분포를 보이며, 평균의 크기는 16 cm으로 보고되었고 점액성 종양이 장액성 보다 큰 것으로 알려져 있는데,^{14,15} 본 연구의 경우에도 4-40 cm의 분포를 보였으며 평균 크기는 16.8 cm이었고 점액성 종양의 평균 크기는 17.8 cm로 장액성 종양의 평균 크기 12.3 cm보다 컸다.

종양표지 물질 중 CA 125가 경계성 난소종양의 일부 환자군에서 상승되는 것이 보고되고 있는데, Rice 등은 경계성 난소종양 환자의 수술 전 혈청 CA 125 상승 양성율이 I기에서 40%, II기 이상에서 92%로 수술적 병기와 비례한다고 하였고 보존적 치료를 받은 환자에서 혈청 CA 125 추적검사의 효용성을 주장하였다.^{16,17} 또한 Tholander 등은 장액성이 점액성보다 관련이 높다는 보고를 하였으나 Rice 등은 장액성 보다 점액성에서 오히려 높게 관찰되었다고 하였다.^{17,18} 본 연구의 경우 48명의 환자 중 40명에서 실시되었는데 I기에서 17%, III기 이상에서 100%의 양성률을 나타내었고 장액성과 점액성의 두 조직 사이에 차이가 없었다. 대부분의 경계성 난소종양이 병기가 초기이고 CA 125가 다른 양성 질환에서도 흔히 상승할 수 있다는 점을 고려할 때 선별 검사보다는 치료 이후 추적 관찰, 재발의 조기 진단 및 예후 판정에 이용하려는 시도가 필요할 것으로 사료된다.

경계성 난소종양은 상피성 악성난소종양에 비하여 그 예후가 상당히 양호하지만 일부 경계성 난소 종양은 공격적인 증식의 양상을 보이기도 한다. 특히, 병기는 예후를 예측하는데 매우 중요한 인자로 알려져 있으며 Trope 등은 수술 소견상 I기였던 것이 최종 병리조직학적 관찰에서는 더 높은 병기로 밝혀진 것이 18-20%라고 보고하였고, Leake 등은 국한된 복강내 병변과 후복막의 림프절을 침범한 III기나 혹은 원거리 복강 내 전이가 있는 III기는 높은 재발률이나 전체 생존율(overall survival)은 차이가 없다고 하였으나 Buttin 등은 III기에서 림프절 침범의 여부가 재발률 및 사망률에 영향을 미치지 않는다고 하였다.^{5,8,19}

경계성 난소종양의 기질 미세침윤과 예후와의 관계는 보고자에 따라 상이한 결과를 보고하였으며, 그 크기에 대한 표준이 마련되지 않았고 기질반응(stromal reaction)이나 비정형세포의 정도 등의 포함여부도 동의가 없는 것으로 알려져 있으나 최근 AFIP (Armed Forces Institute of Pathology, 1998)는 각각의 병소의 직경이 3 mm 이하이고 전체 침윤의 면적이 10 mm² 이하를 미세침윤(microinvasion)으로 정의하기도 하였다.¹¹ Silva 등의 보고에서는 조직학적 소견에 관계없이 기질 미세침윤이 전체 생존율에는 영향을 미치지 않는다고 하였으나²⁰⁻²⁵ Gershenson 등은 기질 미세침윤, endosalpingiosis가 불량한 예후와의 연관성을 보고하였다.⁷ Silva 등은 기질 미세침윤과 진행된 병기가 공동으로 존재하는 경우 불량한 예후와 관련이 있다는 보고를 하였지만, 기질 미세침윤과 진행된 병기와의 관계를 연구한 보고는 제한되어 있고 대부분의 보고가 I기나 병기설정이 안된 종양과의 관계에 대한 보고이다.²⁰

본 연구의 경우 I기의 무병생존율은 100%, III기는 60%로 두 군간의 유의한 차이가 있었으며, 림프절 침범의 여부에 따른 재발률과 사망률의 차이는 대상환자의 숫자가 적어 비교하지 않았지만 림프절 침범이 있었던 환자는 2명이었고 그 중 1명은 사망하였고 1명은 현재 추가 항암제 투여를 받고 있는 중이다. 미세침윤이 없는 군과 있는 군의 병기 차이는 없었고(p=0.18), 무병생존율 차이도 없었다(p=0.17).

본 연구가 대상환자의 숫자가 적고 추적 관찰이 기간이 짧은 것이 한계로 생각되나 경계성 난소 종양 환자의 병기가 예후에 영향을 미치는 것으로 평가되었

고 기질 미세침윤에 있어서는 향후 이에 대한 많은 수의 환자를 대상으로 전향적인 연구가 필요하리라 생각된다.

참고문헌

1. Taylor HC. Malignant and semimalignant tumors of the ovary. Surg Gynecol Oncol 1929; 48: 204-30.
2. Classification and staging of malignant tumors in the female pelvis. Acta Obstet Gynecol Scand 1979; 50: 1-7.
3. Servov SF, Scully RE, Sobin LH. Histology typing of ovarian tumors, in International histologic classification of tumors. Number 9 Geneva: World Health Organization 1973; 37-8.
4. DiSaia PJ, Creasman WT. Borderline malignant epithelial ovarian neoplasm. In: Clinical Gynecologic Oncology. 6th ed. St Louis: Mosby; 2002. p.275-9.
5. Buttin BM, Herzog TJ, Powell MA, Rader JS, Mutch DG. Epithelial Ovarian Tumors of Low malignant Potential: The Role of Microinvasion. Obstet Gynecol 2002; 99: 11-7.
6. Seidman JD, Kurman RJ. Subclassification of serous borderline tumors of the ovary into benign and malignant types. Am J Surg Pathol 1996; 20: 1331-45.
7. Gershenson DM. Contemporary treatment of borderline ovarian tumors. Cancer Invest 1999; 17: 206-10.
8. Trope C, Kaern J. Management of borderline tumors of the ovary: State of the art. Semin Oncol 1998; 25: 372-80.
9. Link CJ, Reed E, Sarosy G, Kohn EC. Borderline ovarian tumors. Am J Med 1996; 101: 217-25.
10. Gershenson DM, Deavers M, Diaz S, Tortolero-Luna G, Miller BE, Bast RC Jr, et al. Prognostic significance of p53 expression in advanced-stage ovarian serous borderline tumors. Clin Cancer Res 1999; 5: 4052-8.
11. Scully RE, Young RH and Clement PB. Tumors of the Ovary, Maldeveloped Gonads, Fallopian Tube, & Broad Ligament -1998. In: Atlas of Tumor Pathology, 3rd series: Armed Forces Institute of Pathology.
12. Barnhill D, Heller P, Brzozowski P, Advani H, Gallup D, Park R. Epithelial ovarian carcinoma of low malignant potential. Obstet Gynecol 1985; 65: 53-9.
13. Gynecologic Oncology Committee of Korean Society of Obstetrics and Gynecology. Annual report of gynecologic cancer registry program in Korea for 2000. Korean J Obstet Gynecol 2003; 46: 211-58.
14. Williams TJ, Dockerty MB. Status of the contralateral ovary in encapsulated low grade malignant tumors of the ovary. Surg Gynecol Obstet 1976; 143: 763-6.
15. Choi AN, Kang JS. A Clinical Study of Borderline Malignant Tumors of the Ovary. Korean J Obstet Gynecol 1998; 41: 99-104.
16. Chambers JT, Merino MJ, Kohorn EI, Schwartz PE. Borderline ovarian tumors. Am J Obstet Gynecol 1988; 159: 1088-94.

17. Rice LW, Lage JM, Berkowitz RS, Goodman A, Muto MG, Knapp RC, et al. Preoperative serum CA-125 levels in borderline tumors of the ovary. *Gynecol Oncol* 1992; 46: 226-9.
18. Tholander B, Taube A, Lindgren A, Sjöberg O, Stendahl U, Tamsen L. Pretreatment serum levels of CA-125, CEA, TPA, and Placental alkaline phosphatase in patients with ovarian carcinoma, borderline tumors, or benign adnexal masses: Relevance for differential diagnosis. *Gynecol Oncol* 1990; 39: 16-25.
19. Leake JF, Rader JS, Woodruff JD, Rosenshein NB. Retroperitoneal lymphatic involvement with epithelial ovarian tumors of low malignant potential. *Gynecol Oncol* 1991; 42: 124-30.
20. Silva EG, Kurman RJ, Russell P, Scully RE. Symposium: Ovarian tumors of borderline malignancy. *Int J Gynecol Pathol* 1996; 15: 281-302.
21. Nayar R, Siriaunkgul S, Robbins KM, McGowan L, Ginzan S, Silverberg SG. Microinvasion in low malignant potential tumors of the ovary. *Hum Pathol* 1996; 27: 521-7.
22. 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.
23. Riopel MA, Ronnett 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.
24. Morris RT, Gershenson DM, Silva EG, Follen M, Morris M, Wharton JT. Outcome and reproductive function after conservative surgery for borderline ovarian tumors. *Obstet Gynecol* 2000; 95: 541-7.
25. Lu KH, Bell DA, Welch WR, Berkowitz RS, Mok SC. Evidence for the multifocal origin of bilateral and advanced human serous borderline ovarian tumors. *Cancer Res* 1998; 58: 2328-30.

A clinical study of borderline ovarian tumor: The significance of microinvasion

Kwang Beom Lee¹, Jong Min Lee¹, Chan Yong Park¹, Hyun Yee Cho²

Department of Obstetrics and Gynecology¹, Department of Pathology², Gachon Medical School, Incheon, Korea

Objective : To identify the clinical features, survival rate, and prognostic factors of the borderline ovarian tumor.

Methods : Data on 48 patients with borderline ovarian tumor were analyzed with regard to histologic type, age, staging, operation method, tumor size, preoperative CA 125 level, menopause status and presence of stromal microinvasion. Most informations were obtained from hospital record and were analyzed retrospectively.

Results : There were 43 patients with stage I and 5 with stage III by FIGO classification. The mean age was 47.3 years (range 17-84). The mean size of tumor between patients with serous tumor and patients with mucinous tumor was 12.3 cm and 17.8 cm, respectively, and there was statistical difference between the two groups ($p < 0.05$).

There was no statistical difference in preoperative elevated CA 125 levels between patients with serous tumor and patients with mucinous tumor ($p > 0.05$), and no difference between premenopausal group and postmenopausal group ($p > 0.05$), but difference between stage I patients and stage III patients ($p < 0.05$).

There was statistical difference in disease free survival between stage I patients and stage III patients ($p < 0.05$). But, there was no difference in the disease free survival among stage I patients according to operation method ($p > 0.05$), and no difference among stage III patients according to operation method ($p > 0.05$).

There was no statistical difference in stage between patients with microinvasive tumor and patients without microinvasive tumor ($p > 0.05$). And there was no difference in disease free survival between patients with microinvasive tumor and patients without microinvasive tumor ($p > 0.05$).

Conclusion : The FIGO stage is the prognostic factor in the borderline ovarian tumor. The implication of microinvasion may need to be evaluated further.

Key Words : Borderline ovarian tumor, Microinvasion
