

난소 종양의 진단에서 동결절편의 정확도

전남대학교 의과대학 산부인과학교실

기다린 · 김기민 · 김철홍 · 조문경 · 박소정 · 김석모 · 최호선

목적 : 동결절편이 난소 종양에서 수술 방법이나 범위를 결정하는 역할을 하므로 동결절편의 정확도와 한계 및 임상적 효용성 등을 알아보고자 한다.

연구 방법 : 1999년 1월부터 2005년 9월까지 시행한 1583건의 난소 종양 수술 중 병리과에 동결절편을 의뢰한 372예를 대상으로 동결절편 진단과 최종 병리조직 진단을 비교하였다.

결과 : 전체 난소 종양에 대한 동결절편 진단의 정확도는 91.1% (339/372)였고, 최종 병리조직 진단에 대한 민감도는 양성 종양이 96.0%로 가장 높았으며, 악성 종양이 85.7%, 경계성 종양이 62.9%로 낮았다($p < 0.01$). 양성예측도는 악성 종양이 87.1%, 경계성 종양이 68.8%, 양성 종양이 94.6%였다. 동결절편과 최종 병리조직 진단이 일치하지 않았던 33예 중 위양성이 15예, 위음성이 18예였다. 이 중 점액성 종양이 14예(15.4%, 14/91)로 비점액성 종양(6.8%, 19/281)보다 진단에 어려움을 보였다($p=0.018$).

결론 : 동결절편은 한계에도 불구하고 난소 종양의 진단에 있어서 정확도가 높은 매우 유용한 진단 방법이므로 부인과 의사와 병리 의사는 경계성 종양과 점액성 종양에서 민감도가 낮은 동결절편 진단의 한계와 문제점을 이해하고 정확한 진단을 위해 노력해야 한다.

중심단어 : 동결절편, 난소종양

서론

의학 기술의 발달로 인해 새로운 난소 종양의 수술법들이 개발되면서 난소 종양의 치료 방법에 있어서 보존적 치료, 개복술 및 골반경수 수술 등의 적용에 대한 논란이 계속되고 있다.^{1,2} 이러한 논란의 가장 중요한 문제는 현재로서는 수술 전 난소 종양의 악성 여부를 진단할 수 있는 확실한 방법이 없기 때문에 양성 종양에 대한 과잉 치료 및 악성 종양에 대한 부적절한 치료의 가능성이 존재한다는 것이다. 따라서 난소 종양에 대한 적절한 치료 방침을 결정하기 위한 객관적인 지침으로서 동결절편의 효용성이 더욱 증가하게 되었다 하겠다.

동결절편법은 1891년 Williams M. Welsh가 최초로 Halsted에 의해 절제된 유방 병변에서 시행한 것으로 알

려진 이후,³ 초기에는 진단의 정확성 결여와 시간상의 문제로 인하여 널리 시행되지 못하였으나 1905년 McCarty가 Mayo Clinic에서 동결절편을 시행한 200,000여 예에 대하여 보고하였고,⁴ 이후 기술적 문제가 보완되면서 최근에는 난소 종양 수술 중 가장 필요한 진단적 절차로서 그 사용 빈도가 더욱 증가하고 있는 실정이다.

이에 저자들은 난소 종양의 수술 중 의뢰된 동결절편과 최종 병리조직 진단을 비교 분석하는 후향적 연구를 시행하여 동결절편의 정확도와 한계 및 임상적 효용성을 알아보고자 하였다.

연구 대상 및 방법

1999년 1월부터 2005년 9월까지 시행한 1583건의 난소 종양 수술 중 병리과에 동결절편을 의뢰한 372예를 대상으로 동결절편 진단과 최종 병리조직 진단을 비교하였다.

동결절편의 의뢰는 수술 중 집도의사의 판단에 따라

논문접수일 : 2007년 7월 5일 채택일 : 2007년 7월 30일

교신저자 : 김석모, 501-190 광주시 동구 학동 8

전남대학교 의과대학 산부인과학교실

전화 : 062) 220-6376 · 전송 : 062) 227-1637

E-mail : seokmo2001@yahoo.co.kr

결정되었고, 병리과에 의뢰된 조직 검체는 Optimal Cutting Temperature (OCT) compound에 포매하여 영하 23°C로 급속 냉각하고 Cryostat microtome® (SHANDON, USA)으로 약 3 μ M로 잘라 메탄올로 고정시키고 Hematoxylin & Eosin 염색을 실시하여 동결절편을 제작하였다. 남은 동결조직과 수술 중 제거된 병변의 전체 조직은 일반적인 조직 처리과정을 거쳐 파라핀 조직으로 제작되었다. 동결절편의 판독은 조직병리 전문의에 의해 즉시 이루어졌으며 필요시 집도의사와 판독자 간의 토의가 수술 중에 이루어졌다.

Table 1. Histologic classification by final diagnosis

Classification	Total No. (%)
Benign	274 (73.7)
Epithelial tumor	
Serous cystadenoma	43
Mucinous cystadenoma	58
Germ cell tumor	
Mature cystic teratoma	54
Gonadoblastoma	1
Sex cord-stromal tumor	
Fibroma and Fibrothecoma	29
Sertoli-Leydig cell tumor	1
Others	
Endometrioma	64
Tubo-ovarian abscess	10
Corpus luteal cyst	10
Tuberculosis	1
Parovarian cyst	3
Borderline	35 (9.4)
Serous tumor	11
Mucinous tumor	24
Malignant	63 (16.9)
Epithelial tumor	
Serous cystadenocarcinoma	18
Mucinous cystadenocarcinoma	9
Endometrioid adenocarcinoma	7
Clear cell carcinoma	2
Germ cell tumor	
Immature teratoma	1
Dysgerminoma	1
Sex cord-stromal tumor	
Granulosa cell tumor	10
Others	
Sarcoma	1
Metastatic cancer	14
Total	372

대상 비교 및 통계 처리는 SPSS for Windows 12.0을 이용하여 카이 제곱 교차 분석을 시행하였다. 또한 모든 자료는 p-value가 0.05 미만일 때 유의하다고 판정하였다.

결 과

동결절편을 시행한 환자의 연령 분포는 5~80세였고, 평균 연령은 41.7세였다. 20~29세군이 79명(21.2%), 30~39세군이 82명(22.0%), 40~49세군이 78명(21.0%)으로 20~49세 사이가 239명(64.2%)으로 2/3 이상을 차지하였다.

동결절편을 시행하였던 총 372예 중 최종 병리조직 진단이 양성으로 진단된 예는 274예, 경계성은 35예, 악성은 63예였다. 양성으로 진단된 274예 중 상피세포 종양은 101예, 생식세포 종양은 55예로 대부분을 차지하였고, 성삭-간질 종양이 30예였다. 또한 자궁내막종이 64예로 높은 비율을 보였으며, 기타 염증성 질환과 황체 낭종 등이 24예였다. 경계성 종양으로 진단된 35예 중 24예가 점액성 종양이었고, 11예가 장액성 종양이었다. 악성으로 진단된 63예 중 상피세포 종양은 36예, 생식세포 종양은 2예, 성삭-간질 종양이 10예였고 전이성 암이 14예, 육종도 1예가 있었다(Table 1).

전체 난소 종양에 대한 동결절편 진단의 정확도는 91.1% (339/372)였고, 최종 병리조직 진단에 대한 민감도는 양성 종양이 96.0%로 가장 높았으며, 악성 종양이 85.7%, 경계성 종양이 62.9%로 진단 일치율이 낮았다($p < 0.01$). 양성예측도는 악성 종양이 87.1%, 경계성 종양이 68.8%, 양성 종양이 94.6%였다(Table 2, 3). 동결절편

Table 2. Comparison of frozen section vs. final diagnosis

Frozen section	Final diagnosis			Total
	Malignant	Borderline	Benign	
Malignant	54	4	4	62
Borderline	3	22	7	32
Benign	6	9	263 (15*)	278
Total	63	35	274	372

*Number of cases with histologic disagreement in benign ovarian tumor between frozen section and final diagnosis

Table 3. Comparison of the accuracy of frozen section

	Final diagnosis			p-value
	Malignant (n=63)	Borderline (n=35)	Benign (n=274)	
Correct (%)	54 (85.7)	22 (62.9)	263 (96.0)	<0.01
Incorrect (%)	9 (14.3)	13 (37.1)	11 (4.0)	

Table 4. 15 cases with false positive diagnosis of frozen section

Frozen section	Final diagnosis
Serous cystadenocarcinoma	Serous tumor, borderline (2)*
Mucinous cystadenocarcinoma	Mucinous tumor, borderline
Mucinous cystadenocarcinoma	Serous tumor, borderline
Mucinous cystadenocarcinoma	Mucinous cystadenoma
Malignancy	Mature cystic teratoma
Adenocarcinoma	Endometrioma
Malignant germ cell tumor	Gonadoblastoma
Serous cystadenoma, borderline	Serous cystadenoma
Serous cystadenoma, borderline	Endometrioma
Mucinous cystadenoma, borderline	Mucinous cystadenoma (3)*
Borderline malignancy	Struma ovarii
Benign cystic tumor, borderline	Mucinous cystadenoma

*Number of cases in parentheses other than 1 case

과 최종 병리조직 진단이 일치하지 않았던 33예 중 위양성이 15예, 위음성이 18예였다. 이 중 점액성 종양이 14예(15.4%, 14/91)로 비점액성 종양(6.8%, 19/281)보다 진단에 어려움을 보였다($p=0.018$) (Table 4, 5). 양성 종양 중 조직학적 분류만 서로 다르게 나온 경우도 15예가 있었다.

고 찰

난소암의 빈도는 전체 여성암 중 6번째이고 부인과 영역 암 중 3번째이며, 한국에서는 여성 생식기암 중 2위이다.⁵ 전세계적으로 매년 약 204,200명의 새로운 환자가 발생하고 이 중 124,700명이 사망한다.⁶ 조직학적으로 약 60%가 상피성 난소 종양이고, 이 중 장액성 종양이 15-25%, 점액성 종양이 16-30% 정도를 차지한다. 악성 종양 중 90% 이상이 상피성 난소암이며 이 중 75%가

Table 5. 18 cases with false negative diagnosis of frozen section

Frozen section	Final diagnosis
Serous cystadenoma, borderline	Serous cystadenocarcinoma (3)*
Serous cystadenoma	Metastatic adenocarcinoma
Fibroma	Mucinous cystadenocarcinoma
Fibrothecoma	Granulosa cell tumor (3)*
Sertoli-Leydig cell tumor	Granulosa cell tumor
Serous cystadenoma	Serous cystadenoma, borderline (2)*
Mucinous cystadenoma	Mucinous cystadenoma, borderline (7)*

*Number of cases in parentheses other than 1 case

장액성, 30%가 점액성, 2%가 자궁내막양 종양이다.⁷

난소 종양의 예후는 조직학적 유형에 의해 좌우되므로⁸ 수술 중 시행하는 동결절편의 의의는 매우 크다 하겠다. 동결절편은 1891년 Williams M. Welsh에 의해 처음으로 소개되었다.³ 당시에는 기술적으로 어렵고 시간이 걸리는 방법으로 여겨져 사용하는데 제약이 많았으나 이후 Wilson에 의해 발달하는 과정에서 간단하고 빠르게 이용할 수 있어 기본적인 진단 방법으로 여겨지게 되었다.⁹

여러 문헌에 의하면 적절한 동결절편 의뢰만이 수술이나 수술 직후 치료에 영향을 미칠 수 있는 진단을 얻을 수 있다고 하며, 이에 적절한 의뢰율은 10%내외이고 15%가 넘으면 남용되었다고 판단된다.^{10,11} 그러나 Twaalfhoven 등에 의한 연구에서 난소 종양의 동결절편 의뢰는 18.6%이고,⁹ 본 연구에서는 이보다 높은 23.5% (372/1583)였다. 이는 난소 종양의 진단적 특징 때문으로서 난소는 외음부, 질, 자궁 경부나 체부에 비해 수술 전 세포학적, 조직학적 진단이 용이하지 않기 때문이다.¹⁰

동결절편 진단이 최종 조직 진단만큼 정확할 때만이 외과 의사에게 적절한 수술 범위와 치료 방침을 세울 수 있어 동결절편의 정확도는 환자과 의사 모두에게 있어 중요하다. 현재까지의 보고로는 정확도가 94-97%이며^{12,13} 신체부위에 따라 차이가 있다. 유방, 소화기, 자궁 및 부속기, 두경부, 비뇨기, 피부, 골, 림프절 등은 정확도가 90%를 넘고, 갑상선이나 부갑상선 등은 75% 정도밖에 되지 않는다.¹⁴ Obiakor 등은 난소 종양의 동결절편 정확도를 93.8%라 하였고,¹⁵ 본 연구에서는 91.1% (339/372)였다. 정확도를

저하시키는 주요 원인은 경계성 종양과 점액성 종양의 진단에 어려움이 있기 때문이다.

경계성 종양은 30-50세 사이에 흔하게 발생하며⁷ 여러 문헌에서 potentially malignant, semimalignant, questionably malignant, low malignant potential 등의 명칭으로 불리워지며, 병변이 오랫동안 난소에 국한되어 예후가 비교적 좋다. 경계성 종양에서는 유두 형성과 가성 중층화를 동반한 상피성 증식, 핵이형성과 세포 분열의 증가는 관찰되나 간질 침윤은 없다.¹⁶ 간질 침윤이 악성과 경계성 종양을 구분 짓는 중요한 요인으로 여겨지지만 Hart와 Noris에 의하면 간질침윤이 없다 하여도 비정형 표피 세포층이 3층 이상이면 악성으로 간주한다고 보고하였다.¹⁷ 경계성 종양은 악성 종양과 병리학적으로 유사한 형태를 가지고 있으나 예후가 판이하기 때문에 진단에 주의를 요한다.¹⁷

점액성 종양은 다양한 크기의 다낭성 형태가 많고 간혹 소방성으로 존재한다. 소형의 이차성 낭종이 주머니 모양으로 자라기도 하는데 이를 간질 침윤으로 잘못 해석하기도 한다.¹⁷ 또한 점액성 종양은 동일 종양 내에서도 다양한 병변을 나타내어 적절한 절편을 얻는 데에 어려움이 있다. 중등도의 핵이형성이 악성 종양에서 관찰된다고 하나 이형성의 정도는 관찰자에 따라 차이가 있어 진단 기준으로서 가치가 떨어진다.¹⁷

따라서 경계성 종양 및 점액성 종양을 정확하게 진단하기 위해서는 많은 절편을 통한 철저한 검색이 필요하다.¹⁷ 고형 부위에 주의하며 1-2 cm 간격으로 절편할 것을 권장하지만 빠른 결과를 요하는 동결절편의 경우 모든 난소 종양에 적용하기는 불가능하고 수술 전 검사 즉 초음파, 컴퓨터 단층 촬영, 자기공명영상, 종양 표지 물질, 환자의 나이, 가족력, 수술 소견상 악성 가능성이 높은 환자에서 시행할 만하다 하겠다.

본 연구와 여러 논문에서 밝혀진 바와 같이 동결절편은 한계에도 불구하고 난소 종양의 진단에 있어서 정확도가 높은 매우 유용한 진단 방법이다. 따라서 부인과 의사와 병리 의사는 경계성 종양과 점액성 종양에서 민감도가 낮은 동결절편 진단의 한계와 문제점을 이해하고 정확한 진단을 위해 노력해야 한다. 난소 종양 수술 중 동결절편 의뢰 시 수술의는 병리의에게 환자의 자세한 임상 기록을 제공하고, 병리의는 병변을 수술장에서 확인하거나 정확하게 지정한 표본에서 의심되는 부위를

절편으로 만들어 진단해야 하고, 수술의는 의심되는 부위는 반드시 생검하고 악성이 의심되는 경우 반드시 병기 결정술을 시행하여 불필요한 이차 수술을 방지해야 하겠다.

본 연구는 총 1583건의 난소 종양 수술 중 병리과에 동결절편을 의뢰한 372예를 대상으로 비교적 적절한 동결절편의 의뢰율과 정확도를 가진 의료 기관에서 동결절편의 한계와 효용성에 관한 연구가 이루어졌음에 그 의미가 있다 하겠다. 그러나 향후 경계성 종양과 점액성 종양에서 동결절편의 정확도를 저하시키는 요인으로서 종양의 크기나 분화도 등이 미치는 영향 및 그에 따른 치료 방법과 환자의 예후에 미치는 영향 등에 대한 추가적인 연구가 더 필요할 것으로 생각된다.

참고문헌

1. Blanc B, D'Ercole C, Nicoloso E, Boubli L. Laparoscopic management of malignant ovarian cysts: A 78-case national survey. Part 2: Follow-up and final treatment. Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol 1995; 61: 147-50.
2. Mage G, Canis M, Manhes H, Pouly JL, Wattiez A, Bruhat MA. Laparoscopic management of adnexal cystic masses. J Gynecol Surg 1990; 6: 71.
3. Jennings ER, Landers JW. The use of frozen section in cancer diagnosis. Sug Gynecol Obstet 1957; 104: 60.
4. Ackerman LV, Ramirez GA. The indications for and diagnosis of frozen section diagnosis. Br J Surg 1959; 46: 336.
5. Gynecologic Oncology Committee of Korean Society of Obstetric and Gynecology. Annual report of gynecologic cancer registry program in Korea for 2002 (Jan. 1st, 2002 - Dec. 31st, 2002). Korean J Obstet Gynecol 2005; 48: 1130-80.
6. Sankaranarayanan R, Ferlay J. Worldwide burden of gynaecological cancer: The size of the problem. Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol 2006; 20: 207-25.
7. Scully RE. Atlas of tumor pathology: Tumors of the ovary and maldeveloped gonads. 2nd series, fascicle 16. Washington: Armed Forces Institute of Pathology; 1979.
8. Aure JC, Hoeg K, Kolstad P. Clinical and histologic studies of ovarian carcinoma: Long term follow-up of 950 cases. Obstet Gynecol 1971; 37: 1.
9. Twaalfhoven FC, Peters AA, Trimbos JB, Hermans J, Fleuren GJ. The accuracy of frozen section diagnosis of ovarian tumors. Gynecol Oncol 1991; 41: 189-92.
10. Kindschi GW. Frozen sections: Their use and abuse. J Am Med Assoc 1984; 251: 2559-60.
11. Kern WH. Frozen section: Letters to the editor. J Am Med Assoc 1985; 253: 512.
12. Lessells AM, Simpson JG. A retrospective analysis of the

- accuracy of immediate frozen section diagnosis in surgical pathology. *Br J Surg* 1976; 63: 327-9.
13. Sawady J, Berner JJ, Siegler EE. Accuracy of and reasons for frozen section: A correlative, retrospective study. *Hum Pathol* 1988; 19: 1019-23.
14. Oneson RH, Minke JA, Silverberg SG. Intraoperative pathologic consultation: An audit of 1,000 recent consecutive cases. *Am J Surg Pathol* 1989; 13: 237-43.
15. Obiakor I, Maiman M, Mittal K, Awobuluyi M, DiMaio T, Demopoulos R. The accuracy of frozen section in the diagnosis of ovarian neoplasms. *Gynecol Oncol* 1991; 43: 61-3.
16. Bell DA. Ovarian surface epithelial-stromal tumors. *Hum Pathol* 1991; 22: 750-62.
17. Hart WR, Norris HJ. Borderline and malignant mucinous tumors of the ovary, histologic criteria and clinical behavior. *Cancer* 1973; 31: 1031-45.

The accuracy of frozen section in the diagnosis of ovarian tumors

Da Rin Ki, Ki Min Kim, Cheol Hong Kim, Moon Kyoung Cho, So Jeong Park, Seok Mo Kim, Ho Sun Choi

Department of Obstetrics and Gynecology, College of Medicine, Chonnam National University, Gwangju, Korea

Objective : As frozen sections play the role of determining the method or scope of operation for ovarian tumors, the present study examined the accuracy, limitations and clinical utility of frozen sections.

Methods : Among 1583 cases of ovarian tumor surgery conducted during the period from January 1999 to September 2005, 372 for which frozen sections were sent to the Department of Pathology were analyzed through comparison between their frozen section diagnosis and final histopathological diagnosis.

Results : Among the ovarian tumor cases, the accuracy of frozen section diagnosis was 91.1% and its sensitive to final diagnosis was highest as 96.0% for benign tumors, and 85.7% for malignant tumors, and as low as 62.9% for borderline-tumors ($p < 0.01$). The positive predictive value was 87.1% for malignant tumors, 68.8% for borderline tumors, and 94.6% for benign tumors. Among the 33 cases for which frozen section did not agree with final diagnosis, 15 cases were false positive and 18 cases were false negative. Among them, 14 cases were mucinous tumors (15.4%, 14/91), showing difficulty in diagnosis compared to non-mucinous tumors (6.8%, 19/281) ($p = 0.018$).

Conclusion : Despite its limitations, frozen section is a very useful method of high accuracy in diagnosing ovarian tumors. Thus, gynecologists and pathologists need to make efforts to understand the limitations and problems of frozen section, which is not highly sensitive to borderline tumors and mucinous tumors, and to make accurate diagnosis.

Key Words : Frozen section, Ovarian tumor
