

경계성 난소 종양에 대한 임상 연구

고려대학교 의과대학 산부인과학교실¹, 포천중문의과대학교 분당차병원 산부인과학교실²
정난희¹ · 김윤아² · 정상근² · 이 천² · 김 탁¹ · 김해중¹ · 이규완¹ · 이낙우¹

목적 : 본 연구는 경계성 난소 종양의 임상적, 병리학적 양상을 살펴 보고, 치료 방법과 그 예후에 어떠한 연관성이 있는지 알아보려고 하였다.

연구 방법 : 경계성 난소 종양으로 수술을 통하여 진단된 93명의 환자를 대상으로 후향적 연구를 시행하였다.

결과 : 93명의 경계성 난소 종양 환자들 중, 점액성 종양은 67예, 장액성 종양은 23예, 혼합성 종양은 2예, 브렌너 종양은 1예로 나타났다. 환자들의 평균 연령은 41.6세(14-83)였으며 41예(44.1%)의 환자들은 미산부였다. 주증상은 복부에 만져지는 종괴를 발견한 경우(39.8%)였고 무증상인 경우도 24.7%를 차지하였다. 점액성 종양은 장액성 종양에 비하여 크기가 상대적으로 컸다(13.5 cm vs 10.6 cm). 혈청 CA125의 상승 소견(≥ 35 IU/ml)은 점액성 종양의 25.8%, 장액성 종양의 61.8%에서 나타났고 병기가 진행될수록 더 증가하는 것으로 나타났다. 병기절정수술은 57예에서 시행되었는데 나머지 36예에서는 적절한 병기절정술이 시행되지 않았고 난소낭종절제술, 일측난소절제술과 같은 보존적 수술은 45예에서 시행되었다. 4예에서 재발이 발생하였는데 모두 보존적 수술을 시행한 경우에서 발생하였다. 수술 후 항암 화학요법은 40예에서 시행되었고 평균 추적 관찰기간은 27.3개월이었다. 1예의 환자가 사망하였고 5년 생존율은 95.2%였다.

결론 : 경계성 난소 종양은 비교적 좋은 예후를 보이고 있었으나 보존적 수술을 시행한 경우에는 재발률은 높았다. 그러므로 면밀한 수술 전 검사와 원칙에 근거한 병기절정수술, 장기적인 추적 관찰이 요구된다고 하겠다.

중심단어 : 경계성 난소 종양, 병기절정수술, 임상 연구, 예후

서론

상피성 난소종양은 조직학적으로 양성 종양, 경계성 종양, 악성 종양으로 구분된다. 그 중 경계성 난소종양의 개념은 약 1세기 전부터 제기되어왔다. 1898년 Pfannenstiel은 임상적으로 악성의 경계에 있는 양성 유두상 난소 종양을 그림으로 표현하였고,¹ 1901년 Abel은 양성 과 악성의 경계인 증식성 유두상 난소 종양을 설명하였으며, 1929년 Taylor는 반악성(semi-malignant)이라는 용어를 사용하여 보고하였다.² 그 후 FIGO에서 저급성 악성 종양(low malignant potential)이라 명명했고 1973년 WHO에서 조직학적으로 상피세포의 이형성과 증식을 보이면서 기질 침윤이 없는 것을 경계성 종양이란 용어

로 정의하였다.³

경계성 난소 종양은 전체 난소의 약 10-15%를 차지하며, 일반적으로 양성 종양의 임상양상과 유사하여 악성 종양보다 젊은 발병연령을 보이고 병기가 초기인 경우가 많아 예후가 좋지만, 악성 종양과 같은 전이나 재발을 보이기도 한다.⁴ 재발은 대개 발병 후 10-15년에 발생하며 이때 악성종양으로 재발하는 경우도 보고되고 있다.⁴ 오랜 기간동안 경계성 종양이 악성 난소종양의 전구단계로 생각되어 왔었으나 이후 많은 역학적 조사와 분자생물학적 연구에 의해 이 두 가지가 다른 것임을 알게 되었다.

경계성 난소 종양의 수술적 치료로 종양의 제거와 병기 결정을 위해 세척 세포검사, 대장막 생검, 복막 생검, 림프절제술 등을 시행하고 장기간 추적 관찰하는 것을 추천하지만 비교적 젊은 발병연령과 양호한 예후로 인해 보존적 수술이 많이 행해지고 있다. 또한 수술 후 항암요법 등의 보조요법에 대해 효용성을 입증한 연구가

논문접수일 : 2007년 1월 31일 채택일 : 2007년 2월 22일
교신저자 : 이낙우, 425-707 경기도 안산시 고잔1동 516번지
고려대학교 의과대학 안산병원 산부인과
전화 : (031) 412-5978 · 전송 : (031) 412-5067
E-mail : nwlee@korea.ac.kr

적고 사용방법에 대해서도 소규모의 후향적 연구가 발표된 것은 있지만 아직 대규모의 전향적 연구가 없어 논란이 되고있다.

따라서 본 연구에서는 경계성 난소 종양의 임상적 특성을 살펴보고 이를 토대로 치료방법의 결정과 예후에 미치는 영향을 알아보고자 수술을 시행한 경계성 난소 종양 93예를 대상으로 후향적 분석을 하여 그 결과를 알아보고자 한다.

연구 대상 및 방법

1995년 6월부터 2005년 5월까지 수술을 통해 경계성 난소 종양으로 진단받은 93예의 임상기록을 후향적으로 검토하여 각각 조직학적 분류에 따라 빈도, 발병 연령, 출산력, 임상증상, 종양의 크기, 종양표지인자 등의 임상적 특징과 수술방법, 수술 후 항암요법, 예후 등을 살펴 보았다.

진단시 모든 환자에서 골반 초음파를 실시하였고 비특이적 낭종 형태를 보이거나 크기가 아주 큰 경우 골반 전산화 단층촬영 또는 자기공명영상을 촬영하였다. 크기 측정은 종양의 가로, 세로, 높이를 모두 더한 후 평균 값을 구하여 계산하였다. 양측성인 경우 더 큰 종양을 기준으로 하여 크기를 측정했다. 난소 종양의 환자에서 개복 수술 중 종양이 비특이적 다낭형 형태를 보이거나

낭종내 고형조직이 존재하는 경우, 표면에 유두상 조직이 있는 경우, 복강내 전파가 의심되는 경우, 종양에 괴사부위가 있는 경우, 종양 표면에 비정상 혈관모양이 있는 경우 등 악성이 의심되면 냉동 병리조직검사를 시행하였고 병기 결정술은 난소암에 준하여 실시하였다. 퇴원 후 추적관찰은 악성 난소종양과 동일하게 실시하였으며, 첫 2년간은 3개월마다, 다음 3년간은 매 6개월마다, 수술 5년 후에는 매년 검사를 받도록 하였다. 관찰기간 동안 매 방문시 임상적 진찰과 초음파, 종양 표지자를 검사하였고 필요시 전산화 단층촬영과 골반 자기공명영상을 실시하였다.

연구결과는 Windows용 SPSS 10.0을 이용하여 Student t-test, χ^2 test로 통계처리 하였으며 유의성은 p value 0.05 미만을 기준으로 하였다.

결 과

1. 종양의 병리 조직학적 분류

총 93예의 경계성 난소암 환자 중 점액성 경계성 종양이 67예(72%)이었고 장액성 경계성 종양은 23예(24.7%)이었으며, 그 외 혼합형과 브렌너 종양이 각각 2예(2.2%), 1예(1.1%)를 차지했다. 점액성 경계성 종양 중 57예(85%)는 장관형(intestinal type), 10예(15%)는 내자궁경관형(endocervical type)으로 구성되어 있었다(Table 1).

Table 1. Histologic type according to stage

Stage	Serous	Mucinous		Mixed	Brenner	Total
		Intestinal type	Endocervical type			
I a	3	25	5	0	1	34
I b	5	1	4	1	0	11
I c	1	3	0	0	0	4
II a	0	0	0	0	0	0
II b	0	0	0	0	0	0
II c	4	0	0	0	0	4
III a	0	0	0	0	0	0
III b	0	0	0	0	0	0
III c	1	3	0	0	0	4
Unknown	9	25	1	1	0	36
Total	23	57	10	2	1	93

Table 2. Age distribution

Age	No. of cases		
	Mucinous borderline	Serous borderline	Other type
Under 10	0	0	0
11-20	5	0	0
21-30	21	5	0
31-40	13	5	1
41-50	12	6	0
51-60	8	1	0
61-70	5	5	1
71-80	1	1	1
Over 81	2	0	0
Mean age	39.6	45.3	58.0
Total	67	23	3

2. 대상군의 특성

발병연령은 14세부터 83세까지 분포되었으며 평균연령은 41.6세이고 점액성과 장액성 경계성 종양의 평균 발병연령은 각각 39.6세, 45.3세였으며 두 군간에 통계적 차이는 없었다($p=0.146$). 점액성 경계성 종양에서 장관형의 평균 발병연령은 39.7세, 내자궁경관형은 38.9세였다. 전체를 대상으로 발병연령 분포를 살펴보면 20대군이 26예로 전체의 28%를 차지했으며 30대군이 19예(20.4%), 40대군이 18예(19.4%)의 분포를 보였다(Table 2).

출산력이 없는 경우가 전체 93예 중 41예(44.1%)를 차지하여 가장 많았고 1회 출산이 7예(7.5%), 2회 출산이 24예(25.8%)을 차지했으며 3회 출산은 12예(12.9%), 4회 이상의 출산력을 보이는 경우도 9예(9.7%)에서 있었다.

3. 임상 증상

점액성 경계성 종양에서는 복부종괴 촉진이 32예로 가장 많았고 장액성 경계성 종양에서는 복통이 10예로 가장 많은 빈도를 차지했다. 전체 93예 중 복부종괴 촉진 및 하복부 팽대는 37예(39.8%)였으며 복통이 19예(20.4%)로 다음을 차지하였다. 자각 증상 없이 정기 검진 시 우연히 발견한 경우는 14예(15%), 임신 중 발생한 난소 낭종이 6예(6.5%), 불임의 원인검사 시 발견한 경우가

Table 3. Chief complaint of borderline ovarian tumor

Chief complaint	Mucinous borderline	Serous borderline	Other	Total (%)
Abdominal pain	8	10	1	19 (20.4)
Abdominal mass or distension	32	3	2	37 (39.8)
Dyspepsia	4	0	0	4 (4.3)
Urinary frequency	4	0	0	4 (4.3)
Vaginal spotting	5	1	0	6 (6.5)
Infertility	0	3	0	3 (3.2)
Ovary cyst during pregnancy	5	1	0	6 (6.5)
Asymptomatic detection	9	5	0	14 (15)
Total	67	23	3	93 (100)

3예(3.2%)로 진단 시 무증상의 경우가 전체 23예(24.7%)였다. 질 출혈을 주소로 내원한 경우가 6예(6.5%), 소화 불량과 잦은 배뇨를 호소하는 경우가 각각 4예(4.3%)였으며 불임의 경우가 3예(3.2%)였다(Table 3).

4. 종양의 크기 및 특징

장액성 경계성 난소종양은 평균 10.6 cm (4-19 cm), 점액성 경계성 종양은 평균 13.5 cm (3-32 cm)으로 점액성 경계성 종양이 유의하게 컸다($p=0.001$). 점액성 경계성 종양을 장관형과 내자궁경관형으로 구분시 각각 14.0 cm, 10.2 cm의 평균 크기를 보였으며, 장관형이 내자궁경관형에 비해 유의하게 컸다($p=0.029$). 양측성을 보인 경우는 장액성 경계성 종양이 전체 23예 중 11예(47.8%)였고, 점액성 경계성 종양 중 장관형이 3예(5.2%), 내자궁경관형이 2예(20%)였다. 복막 가성 점액종을 동반한 예는 3예가 있었으며 모두 점액성 경계성 종양 장관형으로 이 중 2예는 우측에 발생한 종양이었으며 1예는 양측성 종양을 보였다. 이 3예 중 2예에서 충수돌기에 양성 선종양이 조직검사상 발견되었고 1예에서는 특이소견이 없었다.

5. 종양표지자

본 연구에서는 종양 표지자로 CA 125와 CA 19-9를 치료 전과 치료 후 추적 관찰 동안 매 방문시 검사하였

다. CA 125 경우 치료 전 점액성 경계성 난소 종양의 총 67예 중 62예에서 측정하였으며 역치를 35 U/ml 이상으로 했을 때 이 중 16예(25.8%)에서 증가를 보였고, 장액성 경계성 난소 종양에서는 23예 중 21예에서 검사를 실시하여 이 중 13예(61.9%)에서 증가를 보였다. 혼합성 종양과 브렌너 종양에서도 각각 1예씩 증가를 보였다. 점액성과 장액성 경계성 난소 종양에서 CA 125의 양성률을 비교하면 장액성 종양이 점액성 종양에 비해 유의하게 높음을 알 수 있었다($p=0.003$). CA 125를 병리 조직에 관계없이 병기별로 나누어 살펴보면 전체 86명의 검사자 중 제1병기는 48명이 검사하여 이 중 13명(27.1%)에서 양성을 보였고 제2병기는 4명의 검사자 중 3명(75%), 제3병기는 4명 중 4명 모두 양성을 보여 병기가 높아감에 따라 CA 125 양성률도 의미있게 증가함을 보였다($p=0.01$)(Table 4). CA 19-9경우에도 역치를 35 U/ml로 보았을 때, 점액성 경계성 종양의 환자 중 53예에서 검사를 하여 11예(20.8%)에서 증가를 보였고, 장액성 경계성 종양은 15예에서 검사를 하여 3예(20.0%)에서 증가를 보

여 두 군간에 차이는 없었다($p=0.949$). CA 19-9 역시 병기별로 살펴보면 제1병기는 양성률 18.6%, 제2병기는 33.3%, 제3병기는 100%로 병기에 따라 의미있는 양성률의 증가를 보였다($p=0.003$).

6. 수술방법 및 치료

낭종 절제 및 일측 난소 또는 부속기 절제술의 보존적 수술을 한 경우가 전체 중 45예(48.4%)로 가장 많았고 전자궁 적출술 및 양측 부속기 절제술을 실시한 경우가 39예(41.9%)였다. 양측 부속기 절제술만 시행한 경우는 3예(3.2%), 전자궁 적출술과 일측 부속기 절제술을 한 경우가 6예(6.5%)였다. 복강 세척 세포검사, 대장막 생검과 복막 생검, 충수돌기 절제술, 림프절 절제술 등의 병기 결정술을 시행한 것은 57예로 전체의 61.3%였고, 나머지 36예의 경우 타 병원에서 수술 후 전원 되었거나 육안적으로 특이소견이 없어 병기결정술을 시행하지 않은 경우이다(Table 5). 수술 방법에 따른 적응증의 차이와 예후를 알아보하고자 나이, 출산력, 종양크기, 종양표지자

Table 4. Preoperative serum CA 125 level according to histologic types and stage (No. of elevated CA 125 : No. of estimated CA 125)

	Serous borderline	Mucinous borderline	Other	Total
Stage I	5 : 9	6 : 37	2 : 2	13 : 48 (27.1%)
Stage II	3 : 4	0 : 0	0 : 0	3 : 4 (75.0%)
Stage III	1 : 1	3 : 3	0 : 0	4 : 4 (100%)
Unknown stage	4 : 7	7 : 22	0 : 1	11 : 30 (36.7%)
Total	13 : 21 (61.9%)	16 : 62 (25.8%)	2 : 3 (66.7%)	31 : 86 (36.0%)

p value between serous borderline and mucinous borderline ovarian tumor was 0.003

Table 5. Primary surgical procedure according to stage

OP	Ia	Ib	Ic	II	III	Unknown	Total
Conservative surgery	0	0	0	0	0	24	24
USO c staging	14	4	2	1	0	0	21
BSO c staging	2	1	0	0	0	0	3
TAH c USO (c staging)	0	0	(1)	0	0	5	6
TAH c BSO	0	0	0	0	0	7	7
TAH c BSO c staging	18	6	1	3	4	0	32
Total	34	11	4	4	4	36	93

USO; unilateral salpingo-Oophorectomy, BSO; bilateral salpingo-Oophorectomy, TAH; total abdominal hysterectomy

Table 6. Demographic and clinical characteristics of type of surgery

	Incomplete staging OP (n=36)	Complete staging OP (n=57)	p value	Conservative OP (n=45)	Non-Cons. OP (n=48)	p value
Age	38.4	43.6	0.120	31.26	52.17	0.001
Parity	1.14	1.70	0.281	0.65	2.33	0.003
Size	11.39	12.66	0.930	12.17	12.17	0.964
NOP CA 125	11	20	0.151	14	17	0.726
NOP CA 19-9	2	12	0.978	7	7	0.617
Recur	3	1	0.128	4	0	0.043

OP; operation, NOP; number of positive, Cons.; conservative

양성률, 재발률에 대해 변수상관분석을 하였다. 먼저 병기설정군과 미병기설정군 간에는 모든 변수에 통계적 차이를 보이는 것은 없었다. 보존적 수술군과 근치적 수술군 간의 분석에서는 보존적 수술군에서 나이와 출산력이 현저히 낮아 젊은 여성에서 보존적 수술이 많이 행해졌음을 의미했으며 재발률에 있어서는 보존적 수술군이 유의하게 높았다($p=0.043$)(Table 6). 수술 후 항암치료는 진행된 병기, 수술 후 잔류 종양이나 전이성 종양, 침습적 침투(invasive implant)를 보인 경우, 수술 중 종양의 파열이 있었던 경우, 수술 후에도 종양표지인자가 역치를 넘어서는 경우 등에서 실시하였다. 전체 93예 중 40예에서 항암 치료를 하였고 carboplatin-paclitaxel 3회 투여를 기본으로 이후 치료반응에 따라 3회를 추가 투여하였으며 저항성을 보이는 경우 gemcitabin을 추가하였다. 제1병기 경우 24예(49.0%)에서 실시하였고 2병기는 4예(100%)에서 3병기는 1예에서 항암 치료를 거부하여 3예(75%)에서 실시하였으며 미병기설정 군에서는 9예(25%)에서 항암 치료를 실시하였다. 항암 치료군과 비항암 치료군 간에 대해서도 나이, 출산력, 크기, 종양표지자 양성률, 재발률에 대해 분석하였으나 의미있는 차이는 없었다.

점액성 경계성 종양에서 67예 중 41예에서 병기가 결정되었고 제1병기는 38예로 92.7%였고 제3병기가 3예였다. 장액성 경계성 종양에서는 23예 중 14예에서 병기 설정되었으며 제1병기가 9예로 64.3%였으며 제2병기가 4예, 제3병기가 1예였다. 병기 설정된 전체 57예 중 제1병기는 49예로 86.0%를 차지하고 있다. 각 병기는 Table 1에서 살펴본 것과 같다.

추적관찰은 3개월부터 60개월까지 평균 27.3개월 동

안 하였으며 수술 후 6개월 안에 8명의 환자에서 추적 소실 되었다. 본 연구에서는 총 4예(4.7%)의 재발과 1예(1.2%)에서 지속적 병변이 발견되었고 1예(1.2%)의 사망이 있었다. 사망한 예는 83세로 복부팽대를 주소로 내원한 점액성 경계성 종양 제3병기 환자로 복막에 침습성 침투를 보였으며 전자궁적출술 및 양측 부속기 절제술과 병기결정술 후 항암치료를 실시하던 중 수술 11개월 후 사망하였다. 4예의 재발의 경우 재발까지는 평균 43.5개월을 보였고 모두 점액성 경계성 종양으로 이 중 1예에서만 초기 진단시 CA19-9가 증가했었고 수술 14개월 후 다시 증가하였다. 첫 치료방법으로 4예 모두 보존적 수술을 시행하였으며 그 중 1예만 병기설정술이 행해졌다. 첫 수술 후 3예에서 항암치료를 실시하였고 1예는 항암치료를 실시하지 않았던 경우였다. 재발 병소로 반대측 난소가 2예, 동측 난소난관이 1예, S결장에 1예였고 3예에서 이차 개복술로 전자궁 적출술과 부속기 적출술 및 병기 결정술을 시행하였고, 1예는 방사선 진단 후 타병원으로 전원하여 추적관찰 소실되었다. 이차개복술을 시행한 3예는 모두 병리조직상 경계성 종양이었으며 이중 2예는 수술 후 항암치료를 하였으며 1예는 항암치료 없이 추적관찰을 하였고 3예 모두 현재까지 무병생존 상태이다(Table 7). 본 연구에서 5년 생존율은 95.2%였으나 추적 관찰 기간이 짧아 10년 생존율은 구하지 못하였다. 추적 관찰 중 5명의 환자가 임신이 되어 출산을 하였으며 이중 4예는 자연분만을 1예는 제왕절개를 실시하였다. 보존적 수술을 시행한 군에서 4예의 불임치료가 있었으며 이중 1예는 시험관아기술 2회 실시 후 추적관찰 소실되었으며 2예는 임신되어 출산하였다(1예는 자연분만, 1예는 제왕절개 수술). 또 1예에서는 자궁 외 임

Table 7. Characteristics and outcome of four patients with recurrent disease

Pt	Age	Stage	Histology	Initial Tx.	Interval (month)	Site	2nd Tx.	Survival
1	35	Ib	M, endocervical	USO c staging c CTx	108	Contralateral	2 nd look OP c CTx	Yes
2	33	Unknown	M, intestinal	USO c CTx	33	Sigmoid colon	2 nd look OP c CTx	Yes
3	27	Unknown	M, intestinal	U-O c CTx	42	Contralateral	Transfer	Unknown
4	25	Unknown	M, intestinal	Cystectomy	19	Ipsilateral	2 nd look OP c CTx	Yes

Pt; patient, M; mucinous borderline ovarian tumor, Tx; treatment, USO; unilateral salpingo-Oophorectomy, U-O; unilateral Oophorectomy, CTx; chemotherapy

신으로 반대측 난관절제술 후 불임치료를 중단하였다.

고 찰

경계성 난소 종양은 1973년 WHO에서 양성난소 종양과 악성 난소종양의 중간단계로 상피세포의 증식, 핵이형성 및 세포분열의 중증도 증가는 관찰되나 분명한 파괴적 기질 침윤이 없는 것으로 정의되었다.³ 그러나 최근 병리학에서는 기질의 미세침윤(microinvasion)이나 상피내암(intraepithelial carcinoma)이란 용어를 사용하여 경계성 종양의 한 분류로 인정하는 것에 대해 논란이 되고 있다.² 경계성 난소 종양은 모든 종류의 상피세포에서 보고되었고 그 중 장액성과 점액성 경계성 난소 종양이 80-95%로 가장 흔하고 이외에 자궁내막양, 투명세포양, 브렌너 종양, 혼합성 등이 있다. 서양의 연구에서는 장액성이 점액성보다 더 흔하다고 보고되고 있으나⁵ 일본과 한국의 연구에서는 점액성의 빈도가 더 높다고 보고하고 있고⁶ 본 연구에서도 점액성 경계성 난소 종양이 72%를 차지해 장액성 경계성 난소종양(24.7%)보다 더 많은 빈도를 보였다.

경계성 난소종양의 주증상은 복통, 골반통, 복부 팽대, 비정상 질 출혈, 요로증상, 일차 불임 등이 있으며 정기검진상 우연히 발견되기도 한다. 본 연구를 살펴보면 정기검진(14예)이나 불임의 원인검사(3예), 임신중 발견된 경우(6예) 등 무증상인 경우가 모두 23예로 전체의 24.7%를 차지하고 있다. 이는 정기검진의 중요성을 일깨워 주는 결과이며 이러한 원인이 경계성 종양의 대부분이 제1병기인 특징과도 관련이 있을 것이다. Vine 등도 경계성 종양의 경우가 악성 종양에 비해 무증상의 환

자가 2배 정도 높았으며, 증상이 있는 환자의 경우, 악성 종양에 비해 증상 기간이 2배 길어 경계성 종양이 더 이른 병기에 발견된다 하였다.⁷

경계성 난소 종양의 수술 전 진단이나 재발을 예측하기 위한 특징적 종양 표지자나 방사선 소견 등은 알려진 것이 없다. 수술 전 악성과 경계성 종양을 구분하기 위해 일본의 한 연구에서 MRI 를 이용하였으나 도움이 되지 않았다고 하였고⁸ Rice 등은 악성 장액성 난소 종양 환자의 92%에서 치료 전 CA 125가 증가하지만, 경계성 난소 종양에서는 25% 환자만 증가되어 있다고 했다.⁹ 저자의 연구에서 CA-125 경우 장액성 경계성 종양에서 61.9%에서 상승을 보여 이들의 연구보다는 높은 결과를 보였고, 점액성 경계성 종양의 25.8%의 양성률과 비교했을 때 장액성 종양에서 의미있게 높은 수치를 보였다. 종양 표지자를 병기별로 나누어 양성률을 비교해보면 CA 125와 CA 19-9 모두 병기가 증가함에 따라 양성률이 증가함을 보여 종양표지자가 병기와 관련이 깊음을 알 수 있었다.

조직학적 특징을 살펴보면, 장액성 종양은 약 40%가 양측성을 보이며 높은 빈도의 난소 외 병변을 보여 환자의 처음 수술시 20-46%의 환자에서 복막이나 대장막에 복막침투가 발견된다고 한다.¹⁰ 본 연구에서도 장액성 종양의 47.8%가 양측성을 보였다. 점액성 경계성 난소 종양은 조직학적으로 1988년에 장관형과 내자궁경관형으로 구분되었다.¹¹ 장관형은 점액성 경계성 종양의 대부분을 차지하고 전형적으로 큰 다낭성 종양을 형성하며 90% 이상에서 일측성이어서, 양측성 점액성 종양은 일차적 난소 종양이 아닌 충수돌기나 다른 위장관, 췌장 또는 자궁경부로부터의 전이성 종양의 가능성을 늘고

려해야 한다. 내자궁경관형은 임상적, 병리학적으로 장액성 경계성 종양과도 연관이 있고 종종 혼합형을 보여 장점액성(seromucinous) 경계성 종양으로 불리기도 한다. 이는 전체 점액성 경계성 종양의 5-14%를 차지하고, 자궁내막증과 높은 연관성을 보이며 장관형에 비해 양측성이 더 흔하고 크기는 조금 작은 특징을 보인다.¹² 본 연구에서도 점액성 경계성 종양의 15%를 차지했으며 양측성이 20%로 장관형(5.2%)보다 높았으며 평균크기는 10.2 cm로 장관형(14.0 cm)보다 작았다.

경계성 종양의 대부분은 제1병기로 80% 이상으로 보고되고 있고 본 연구에서도 86.0%가 제1병기였다. 병기는 예후의 중요한 인자로 모든 경계성 난소 종양은 철저한 병기 설정술을 해야 하지만, 본 연구에서와 같이 양성 종양이 의심되는 젊은 여성에서 냉동조직검사를 하지 않은 점과 경계성 종양의 좋은 예후와 생식력 보존 등의 이유로 낭종 절제술이나 일측 부속기 절제술 등의 보존적 수술방법이 늘면서 수술적 병기 결정이 부정확한 경우가 있다. Zanetta 등은 339명의 경계성 난소 종양 환자에서 보존적 수술을 한 189명과 전자궁 적출술과 양측 부속기절제술을 실시한 150명을 비교하였을 때 보존적 수술을 한 경우가 재발은 높았으나 생존율은 차이가 없는 것을 보고했다.¹³ 본 연구도 이와 비슷한 결과를 보여 보존적 수술군과 근치적 수술군 간의 비교에서 보존적 수술을 한 경우가 재발률이 높음을 보였다($p=0.043$). 이는 보존적 수술을 해야 하는 경우 대상의 선정에 신중을 기해야 함을 의미하고 수술 중 대장막이나 복막 등을 잘 살피고 적절한 조직 생검의 필요성을 강조하는 결과이며 수술 후 정기적인 추적 관찰이 중요함을 일깨워 주는 결과이다. Winter 등은 장액성 경계성 난소 종양의 환자에서 완벽 병기설정술을 시행한 군과 그렇지 않은군 간에 재발이나 생존율의 차이가 없다 했으며¹⁴ 저자의 연구에서도 병기설정군에서 1예, 미병기 설정군에서 3예의 재발이 발생하여 통계상($p=0.128$) 두 군간에 큰 차이가 없음을 보였다.

수술 후 항암요법에 대해서는 아직 논란이 되고 있으나, 종종 침습성 복막 침투가 있거나 잔류 종양이 있는 경우 또는 임상적으로 진행성 병변인 경우 사용되기도 한다. Barnhill 등은 146예의 제1병기 장액성 경계성 난소 종양에 대한 전향적 연구에서 항암치료 없이도 재발된 예가 없어 수술후 항암치료는 필요없다¹⁵ 하였으나,

Gershenson과 Silva는 일차 수술시 잔류종양이 있었던 환자 32예에서 platinum 항암제를 사용 후 2차 개복술시 13예에서 완전관해를 보였다 하였다.¹⁶ Barakat 등의 연구도 이와 같은 의견을 보였으나 항암치료를 실시한 군과 그렇지 않은 군 사이에 종양의 진행이나 재발, 생존율 차이는 없었다고 하였다.¹⁷ 본 연구에서도 40예에서 보조적 항암치료를 실시하였으나 이들과 비항암치료군 간에 재발률이나 생존율은 차이가 없었다. 이는 경계성 종양의 경우 성장이 느려서 활발한 분화세포의 비율이 낮으므로 항암치료에 저항을 보이기 때문이라 생각된다. 이같이 경계성 난소 종양의 보조적 항암요법에 대해 논란이 많은 이유는 연구마다 각기 다른 여러 가지 약물과 방법을 사용하였고 아직 대규모의 무작위 전향적 연구가 없었기 때문으로 앞으로 이에 대해 체계적 연구가 필요할 것이다.

예후와 관련된 인자로 수술후 잔류 종양 유무, 병기, 조직학적 분류, 미세 유두상 구조, 기질의 미세침윤 등이 있다. 제1병기의 생존율은 95-100%이며^{18,19} 아주 극소수에서 저급성 장액성 난소암의 형태로 진행된 병변을 보이기도 한다. 높은 병기의 경계성 종양은 흔치 않으며, 복막 가성 점액종이나 비난소성 전이 종양 인지를 잘 살펴야 한다. 본 연구에서와 같이 많은 수의 보고에서 복막 가성 점액종과 동반된 점액성 난소 종양을 제3병기 경계성 종양으로 보고해왔으며 이로 인해 진행된 병기의 높은 빈도와 점액성 경계성 종양의 전이 가능성이 실제보다 높게 보고되어왔다. 경계성 종양의 재발은 5-30%로²⁰⁻²² 각 연구의 추적관찰 기간에 따라 차이가 있으나 대체로 재발은 처음진단 후 10년 이후에 발생이 많아 장기간 추적 관찰을 해야 한다. 본 연구에서는 4예의 재발이 발견되어 4.3%의 낮은 재발률을 보였으나 이는 추적관찰 기간이 상대적으로 짧았기 때문이라 생각된다. 현재까지 재발된 경계성 종양의 경우 이차적 종양 감축술이 최선의 치료로 여겨진다. Crispens 등은 53명의 진행성 또는 재발성 장액성 경계성 종양의 연구에서 최적의 종양 감축술을 시행한 군이 그렇지 않은 군에 비해 생존율이 높음을 증명하였고 항암 치료, 호르몬 치료, 방사선 치료의 반응은 좋지 않음을 발표했다.⁴ 본 연구에서 재발한 4예는 모두 보존적 수술을 받은 환자였고 그 중 3예에서 병기 설정이 시행되지 않은 경우이므로 정확한 병기설정과 그에 따른 적절한 치료가 중요하다고 생

각된다. 또한, 젊은 여성에서 보존적 수술을 하는 경우 본 연구에서와 같이 재발의 위험이 유의하게 높으므로 엄밀한 환자 평가를 하여 제한된 경우에 한해 신중히 시행되어야 할 것이다. 향후 치료방법에 따른 재발이나 생존율의 차이를 비교하고 예후에 관여하는 인자를 평가하기 위해서는 더 많은 수의 환자를 대상으로 장기간의 추적 관찰을 포함하는 전향적인 연구가 필요하리라 생각된다.

경계성 난소종양의 임상적, 조직 병리학적 특징을 살펴보고 치료 방법에 따른 예후를 알아보기 위하여 93예의 임상기록을 후향적으로 검토하여 다음과 같은 결론을 얻었다. 연구그룹은 67예의 점액성 경계성 종양, 23예의 장액성 경계성 종양이 주로 차지하였고 평균 발병연령은 41.6세였다. 가장 흔한 주 증상으로는 복부 종괴 촉진과 하복부 팽대였고 무증상인 경우도 24.7%를 차지하였다.

치료방법에 따른 예후를 살펴보면, 보존적 수술군이 근치적 수술군에 비해 재발률이 의미있게 높았으나 생존율의 차이는 없었고, 병기설정군과 미병기설정군 간에 생존율이나 재발률의 차이는 없었다. 보조적 항암 요법을 시행한 군과 그렇지 않은 군간에 재발이나 생존율의 차이는 없었다. 이 중 1예의 사망과 4예의 재발이 있었고 5년 생존율은 95.2%였다.

따라서, 젊은 연령에서 보존적 수술을 할 경우 재발의 위험이 유의하게 높으므로 엄밀한 수술 전 평가를 통해 시행되어야 하며 수술장에서 정확한 병기설정을 위해 노력해야 하고 수술 후 장기간의 추적관찰이 행해져야 할 것이다. 향후 치료방법에 따른 재발이나 생존율의 차이를 알기 위해서는 더 오랜 기간의 추적 관찰과 연구가 필요하겠다.

참고문헌

- Pichel H, Tamussino K. History of gynecological pathology. XIV. Hermann Joannes Pfannenstiel. *Int J Gynecol Pathol* 2003; 22: 310-4.
- Hart WR. Borderline epithelial tumors of the ovary. *Mod Pathol* 2005; 18: 33-50.
- 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.
- Crispens MA, Bodurka D, Deavers M, Lu K, Silva EG, Gershenson DM. Response and survival in patients with progressive or recurrent serous ovarian tumors of low malignant potential. *Obstet Gynecol* 2002; 99: 3-10.
- Bjorge T, Engeland A, Hansen S, Trope CG. Trends in the incidence of ovarian cancer and borderline tumors in Norway, 1954-1993. *Int J Cancer* 1997; 71: 708-6.
- Lee JH, Kim JJ, Sin CS, Park JS, Han KS, Bae KH. A clinical study of borderline malignant tumor of the ovary. *Korean J Obstet Gynecol* 2003; 46: 22-7.
- Vine MF, Ness RB, Calingaert B, Schildkraut JM, Berchuck A. Types and duration of symptoms prior to diagnosis of invasive or borderline ovarian tumor. *Gynecol Oncol* 2001; 83: 466-71.
- Takemori M, Nishimura R, Hasegawa K. Clinical evaluation of MRI in the diagnosis of borderline ovarian tumors. *Acta Obstet Gynecol Scand* 2002; 81: 157-61.
- Rice LW, Berkowitz RS, Mark SD, Yavner DL, Lage JM. Epithelial ovarian tumors of borderline malignancy. *Gynecol Oncol* 1990; 39: 195-8.
- Segal GH, Hart WR. Ovarian serous tumors of low malignant potential. *Am J Surg Pathol* 1992; 78: 278-86.
- Rutgers JL, Scully RE. Ovarian mullerian mucinous papillary cystadenomas of borderline malignancy: A clinicopathologic analysis. *Cancer* 1988; 61: 340-8.
- Lee KR, Scully RE. Mucinous tumors of the ovary: A clinicopathologic study of 196 borderline tumors and carcinoma. *Am J Surg Pathol* 2000; 24: 1447-64.
- Zanetta G, Rota S, Chiari S, Bonazzi C, Bratina G, Mangioni C. Behavior of borderline tumors with particular interest to persistence, recurrence and progression to invasive carcinoma: A prospective study. *J Clin Oncol* 2001; 19: 2658-64.
- Winter WE 3rd, Kucera RJ, Brady MF, McBroom JW, Olsen C, Maxwell GL. Surgical staging in patients with ovarian tumors of low malignant potential. *Obstet Gynecol* 2002; 100: 671-6.
- Barnhill DR, Kurman RJ, Brady MF, Omura GA, Yordan E, Given FT, et al. Preliminary analysis of the behavior of stage 1 ovarian serous tumors of low malignant potential: A Gynecologic Oncology group study. *J Clin Oncol* 1995; 13: 2753-6.
- Gershenson DM, Silva EG. Serous ovarian tumors of low malignant potential with peritoneal implants. *Cancer* 1990; 65: 578-84.
- Barakat RR, Benjamin I, Lewis JL, Saigo PE, Curtin JP, Hoskins WJ. Platinum-based chemotherapy for advanced-stage serous ovarian carcinoma of low malignant potential. *Gynecol Oncol* 1995; 59: 390-3.
- Prat J, de Nictolis 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.
- Silva EG, Tornos C, Shuang Z, Merino MJ, Gershenson DM. Tumor recurrence in stage 1 ovarian serous neoplasm of low malignant potential. *Int J Gynecol Pathol* 1998; 17: 1-6.

20. 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.
21. Scully RE, Sobin LH. Histologic typing of ovarian tumors. World Health Organization International Histological Classification of Tumors. 2nd ed. Berlin, Heidelberg: Springer-Verlag; 1999.
22. Rodriguez IM, Prat J. Mucinous tumors of the ovary: A clinicopathologic analysis of 75 borderline tumors and carcinoma. *Am J Surg Pathol* 2002; 26: 139-52.

A clinical study of borderline malignant tumors of the ovary

Nan Hee Jeong¹, Yun-ah Kim², Sang Geun Jeong², Chan Lee², Tak Kim¹,
Hai Joong Kim¹, Kyu Wan Lee¹, Nak Woo Lee¹

¹Department of Obstetrics and Gynecology, College of Medicine, Korea University, Ansan,

²Department of Obstetrics and Gynecology, Pundang CHA Hospital,
College of Medicine, Pochon CHA University, Seongnam, Korea

Objective : The purpose of this study was to evaluate the clinical and histopathological features, and to find relationship between treatment modality and prognosis of borderline ovarian tumors.

Methods : Ninety-three cases of borderline ovarian tumors that had been treated were reviewed retrospectively.

Results : Histologic types of this study group composed of 67 cases of mucinous borderline tumor, 23 cases of serous borderline tumor, 2 cases of mixed type, and 1 case of Brenner tumor. The mean age was 41.6 years (range 14 to 83), and 41 (44.1%) patients were nullipara. The most common chief complaint was palpable mass (39.8%) and asymptomatic cases were presented in 23 patients (24.7%). The cases of elevated serum CA125 (≥ 35 IU/ml) were 25.8% in mucinous type and 61.9% in serous type. Surgical staging was completed in 57 cases and other 36 cases were incompletely staged. 45 cases were managed by conservative surgery. There were 4 cases with recurrence, and all of them were related to conservative surgery. Chemotherapy was given to 40 cases. Mean follow-up period was 27.3 months. One patient expired during follow-up, and overall 5-year survival rate was 95.2%.

Conclusion : Borderline ovarian tumors have a good prognosis. But recurrence rate was high in conservative surgery. In conclusion, careful preoperative evaluations, complete surgical exploration and long-term follow-up after treatment are needed.

Key Words : Borderline ovarian tumor, Surgical staging, Clinical study, Prognosis
