

경계성 투명세포섬유선종 1예

서울대학교 의과대학 산부인과학교실¹, 병리학교실²

김수아¹ · 정희정¹ · 신미선¹ · 김은나¹ · 김효진² · 박노현¹

A case of borderline clear cell fibroadenoma

Su Ah Kim, M.D.¹, Hee Jung Jung, M.D.¹, Mi Sun Shin, M.D.¹, Eun-na Kim, M.D.¹,
Hyo Jin Kim, M.D.², Noh Hyun Park, M.D., Ph.D.¹

Departments of ¹Obstetrics and Gynecology, ²Pathology, Seoul National University College of Medicine, Seoul, Korea

Clear cell tumor of borderline malignancy has been reported to account for 5 to 8% of all clear cell neoplasms, and <1% of borderline malignancies of the ovary. Borderline clear cell fibroadenoma with or without microinvasion mostly occurs in women with middle age, and the presenting symptoms associated with this tumor are non-specific. The clinico-pathologic features of borderline clear cell fibroadenoma are not well known because of its rarity. Furthermore, there is no consensus for treating the disease. Thus, we report a case of borderline clear cell fibroadenoma presenting as ovarian fibroadenoma with a review of literature.

Key Words: Borderline malignancy, Clear cell tumor, Fibroadenoma

난소의 투명세포종양 (clear cell tumor of ovary)은 상피성 난소종양 중 5~10%에 해당하며, 악성의 경우 항암화학요법에 반응이 낮고, 재발이 빈번하여 예후가 불량한 것으로 알려져 있다. 지역별로 차이를 보여 미국에서는 그 발생빈도가 5% 미만인데 비해, 일본에서는 20%까지 발생이 보고된 바 있다.^{1,2}

세계 보건 기구 (World Health Organization)는 투명세포종양 (clear cell tumor)을 양성 (benign), 경계성 (borderline), 악성 (malignant)으로 구분하였다.³ 그러나 투명세포종양의 대부분은 투명세포암이며, 양성 및 경계성 투명세포종양은 매우 드물어 제한적인 수의 증례만 보고되었고,⁴ 따라서 이들의 임상적 특성, 진단 및 치료에 대해서는 현재까지 알려진 바가 거의 없는 실정이다.³

본 저자들은 동결절편검사상 난소 섬유선종 (fibroadenoma)으로 오인한 경계성 투명세포 섬유선종 1예를 경험하였기에 간단한 문헌고찰과 함께 보고하는 바이다.

증 례

환 자: 안 O 화, 48세

산과력: 3-0-2-3

가족력: 특이소견 없었다.

사회력: 특이소견 없었다.

과거력: 2005년 9월에 좌측유방의 침윤성 유관암 (infiltrating ductal carcinoma)으로 유방절제술 시행하였다. 보조적 항암요법 (adjuvant chemotherapy)으로 doxorubicin-cyclophosphamide 항암요법 4주기, paclitaxel 항암요법 4주기 시행 후 방사선요법 (radiotherapy)을 2006년 6월까지 시행하였다.

월경력: 14세 초경이 있었고, 월경주기는 규칙적이었으

접 수 일: 2010. 5. 10.
채 택 일: 2010. 6. 15.
교신저자: 박노현
E-mail: pnkhkr@snu.ac.kr

며 생리통은 없었다. 44세 유방암으로 항암화학요법을 시행받은 후 무월경 상태였다.

주소 및 현병력: 상기 환자는 1개월 전부터 우하복부 종괴 촉진되어 산부인과 외래를 방문하였다.

진찰 소견: 환자의 활력징후는 정상이었고 복부에 압통 소견 외에 이학적 검사상 특이소견은 없었다. 복부 진찰 소견상 임신 5개월 정도 크기의 복부 종괴가 촉진되었다.

검사 소견: 말초혈액검사, 소변검사, 간기능검사, 흉부 X-선 검사는 정상이었으며 종양 표지자 검사에서 CA 125는 19.5 (0~37) U/mL, CA19-9는 8.1 (0~37) U/mL로 정상 범위였다. 질식 초음파검사 및 복부 초음파검사에서 13×8 cm 크기의 다중격 (multi-septated) 낭성 종양이 관찰되었고, 좌우측의 구분은 어려웠다 (Fig. 1A). 컴퓨터 단층촬영 (CT), 자기공명영상 (MRI)에서는 다중격의 비균질 종양이 우측난소에서 관찰되었고, 자궁근층보다 저신호 강도로 섬유선종으로 의심되는 부분도 관찰되었다 (Fig. 2B).

수술 소견: 2010년 1월 12일 전신마취하에 복부 정중선 절개로 개복술을 시행하였다. 복강 내에 복수는 없었으며 우측 난소에 13 cm 크기의 고형성의 종양이 관찰되었고 자궁내막 반점이나 유착은 발견되지 않았다. 먼저 우측 부속기 절제술을 시행하여 동결조직절편검사를 시행한 바 섬유

선종으로 확인되었고 좌측 부속기 절제술을 추가로 시행한 후 수술을 종료하였다.

병리 소견: 육안적으로 우측 난소는 12×9 cm 크기였고 피막의 파열은 관찰되지 않았으며 난소의 절단면에서는 다낭성 변화를 보이고 있었으며, 일부에서 노란색의 고형성 증식 부위가 관찰되었다 (Fig. 2A). 왼쪽 난소는 외견상 특이소견 관찰되지 않았다.

현미경적 소견: 전반적으로 단순 샘들 (simple glands)이 관찰되었으며 일부에서는 낭성 변화를 보이고 있었다. 또한 주변에 방추형 세포 (spindle-shaped cell)가 기질을 이루고 있었다 (Fig. 2B). 샘들은 맑거나 호산성의 세포질로 이루어지는 세포 (cells with abundant clear or eosinophilic cytoplasm) 혹은 징세포 (hobnail cell)로 이루어져 있었으며 일부에서 비정형세포 (atypical cell)가 관찰되었다. 슬라이드 재검토 결과 1 mm 정도의 간질 미세침윤이 발견되었고, 추가적인 면역 조직학적 검사는 진단용으로 큰 의미가 없어 시행하지 않았다. 복강세척에서 보인 비정형세포는 비침습적인 복강내 이식세포로 판독하였다.

2차 수술 및 경과: 최종병리조직검사 보고에서 우측 난소의 경계성 투명세포 섬유선종으로 1 mm의 미세침윤 (microinvasion)을 동반하고 있었으며, 복강세척검사에서 비정형세포가 발견되어 2010년 1월 29일 병기설정을 위한

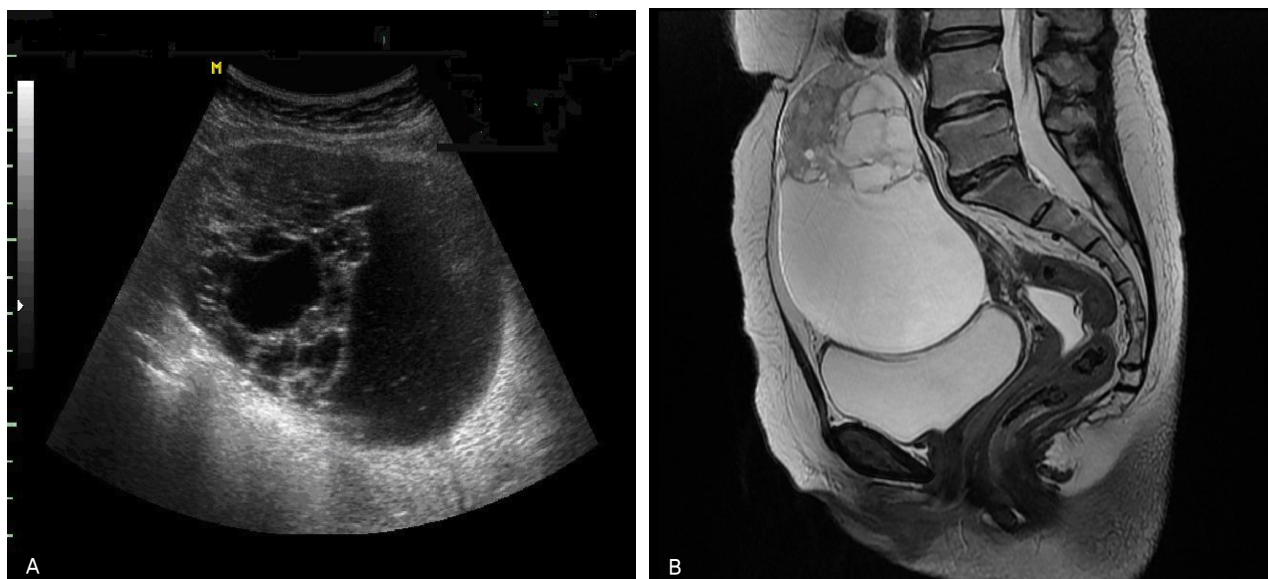


Fig. 1. (A) Trans-abdominal ultrasonogram showed over 12 cm sized multi-septated solid cyst in pelvic cavity. (B) Magnetic resonance imaging showed 12 cm sized, well-margined, multi-septated, huge mass including solid portion.

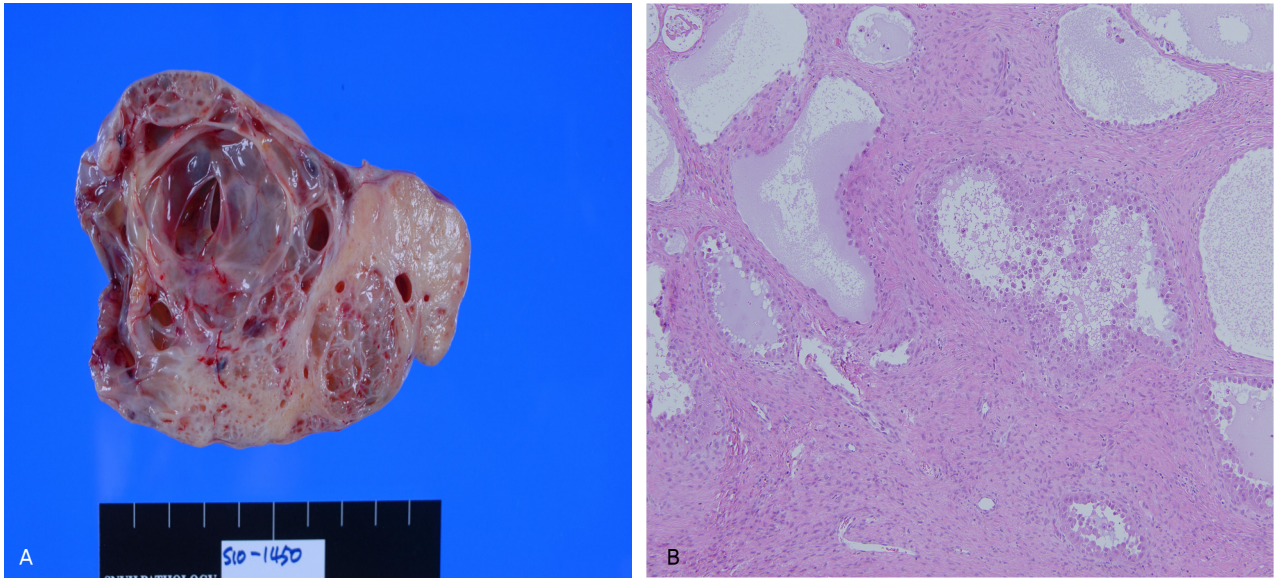


Fig. 2. (A) The cut surface of ovarian cystic mass was solid and variable sized cysts in appearance and had minute cysts embedded in a firm stroma. (B) Clear cell adenofibroma of borderline malignancy showing widely spaced to focally crowded glands in abundant stromal component (H&E stain, ×100).

전자궁절제술 (total hysterectomy), 골반 및 대동맥주위 림프절 생검 (pelvic and para-aortic lymph node sampling), 대망절제술 (infra-colic omentectomy), 충수돌기절제술 (appendectomy)을 시행하였다.

수술 후 환자 상태는 양호하였고, 간질의 미세침윤 소견 및 투명 세포 형태의 위험인자가 있어 수술 후 보조 치료로 paclitaxel 175 mg/m²과 carboplatin AUC 5.0 (Carvert formula)의 복합항암화학요법을 2010년 2월 8일 시작하여 4주기를 시행하였다. 추적관찰 중인 유방암도 재발의 증거는 없는 상태이다.

고 찰

난소의 투명세포섬유선종은 1957년에 Schiller 등⁵에 의해 “parvilocular cytoma”라고 처음 명명된 이래 1984년 Roth 등⁶이 17개의 증례, 1985년 Bell과 Scully³가 18개의 여러 개의 증례들을 모아 조직학적으로 분류하고 임상적 특성을 정리하였다. 그 이후 세계 보건 기구에서 1973년에 난소의 종양을 상피세포의 종류에 따라 장액성 (serous), 내막성 (endometrioid), 점액성 (mucinous), 투명세포성 및 혼합성 (mixed)으로 분류하였는데, 그 중 징세포 또는 맑고 풍부한 세포질, 호산성 세포질을 포함하는 것을 투명

세포성으로 정의하였다.³ 투명세포섬유선종의 조직학적 특징을 보면, 간질 부분 (stromal component)은 섬유질과 방추형 세포 (spindle cell)로 이루어져 있으며 종양이 한 두 층의 상피세포로 이루어진 샘 (gland)들로만 구성되고 비정형세포가 관찰되지 않으면 양성 투명세포섬유선종, 기질의 침윤은 없으나 저등급 악성도 (low-grade malignancy)의 세포로 샘 또는 작은 고형체를 이루고 있는 것을 경계성으로, 기질의 침윤이나 상피세포에 고도의 비정형세포를 포함하는 경우를 악성으로 분류한다.³

난소의 투명세포종양은 드물고, 그 중 5~8%가 경계성 투명세포종양에 해당하며,³ 경계성 투명세포종양은 경계성 난소종양의 1% 미만으로 드문 질환이다. 상피성 난소종양 환자의 대부분은 모호하고 비특이적인 증상을 보인다.^{6,7} 미세침윤이 있는 경계성 투명세포섬유선종에서 질출혈을 보이는 경우가 있는데, 이는 자궁내막증식증과 연관되어 나타나는 경우이고,³ 대부분은 복부 종괴 촉진, 복부 팽만이 주 증상이다.^{3,6,7} 호발 연령대는 양성의 경우는 45대 중반, 경계성의 경우는 60대 중반이 평균 연령이 대부분으로 보고되었는데, 이것으로 볼 때 투명세포섬유종이 양성에서 경계성, 그리고 미세침윤성 (microinvasion)으로 진행되는 것은 아닌가에 대한 가설을 제기해 볼 수 있을 것이다. 이 가설을 뒷받침하는 보고로 몇몇 연구에서 투명세포암과 양

성 및 경계성 투명세포섬유선종에 대한 유전학적 접근 즉, 대립유전자의 DNA를 얻어 동일 대립유전자에 이형 접합성의 소실 (loss of heterozygosity)이 74~95% 일치하는 것을 밝혀 투명세포섬유선종이 투명세포암의 전단계일 수 있음이 보고 된 바 있으나^{2,8} 아직 충분한 증례와 증거들은 부족한 상태이다.

투명세포섬유선종은 대부분의 경우 일측성이고,³ 육안적으로 절편을 넣었을 때 sponge-like appearance로 벌집모양의 형태를 띠며, 유두상의 형태 (papillary pattern)를 보이는 것은 드문 것으로 보고되었으며,^{6,7,9} 주로 소관 낭포형 (tubule-cystic pattern)의 조직학적 소견을 보인다. 미세현미경적으로는 맑거나 호산성의 세포질로 이루어지는 세포 혹은 징세포가 보이는 것이 특징적이다. 양성과 경계성은 유사한 구조를 보이지만 상피층의 증식, 비정형 세포가 관찰되고,⁴ 미세침윤은 간질을 <3 mm 침범하는 경우에 해당한다.³ 면역조직화학검사는 양성과 경계성을 구분하는 진단용으로는 큰 의미가 없으므로 본 증례에서도 병리과에 슬라이드 재판독을 통해 고배율에서 세포 분열수를 확인하였다.⁴

섬유선종과 관련된 질환으로는 자궁내막증 (endometriosis)이 있으며 양성, 경계성, 미세침윤성의 투명세포섬유선종에서 자궁내막증이 동반되어 있는 경우가 보고된 바 있다.⁶ 최근 122예의 투명세포암을 병리학적으로 분석하여 낭종성 (cystic clear cell carcinoma), 선섬유성 (adenofibromatous clear cell carcinoma), 분류되지 않은 암 (indetermined clear cell carcinoma)으로 각 그룹 간의 임상적 특징이 보고된 바 있는데, 낭종성은 91%, 선섬유성은 44% 정도로 자궁내막증과 관련이 있다고 보고되었고,¹⁰ 투명세포암의 25%는 자궁내막증에서 기원하는 것으로 보고된 바 있다.^{2,4} 다른 보고에서는 자궁내막증을 양성 또는 경계성 섬유선종 또는 투명세포암의 전구단계로 보는 증례가 있다.¹¹ 수술 전에 어떠한 영상검사가 투명세포섬유선종의 진단에 도움이 되는지는 현재까지 밝혀진 것은 없지만, 일반적인 난소 종양의 경우처럼 골반초음파를 일차적으로 진단에 사용하고 도플러를 사용함으로써 진단의 정확도를 높일 수는 있다.¹²

경계성 난소종양의 주된 치료는 외과적 절제술이다. 수술 중 난소 종양에 대한 동결절편검사는 수술의 범위와 정도를 정하는 데 중요한 정보가 되고 대부분은 수술 중 진

단에 따라 단계적으로 수술적 치료를 하게 된다.¹³ 동결절편검사에서 경계성 난소종양이나 침윤성 난소암으로 확인되면 병기설정 수술을 시행해야 한다. 본 증례에서는 동결절편검사에서 양성 섬유선종으로 보고되어 양측 부속기절제술만 시행하였고, 최종검사에서 미세 침윤이 있는 경계성 투명세포섬유선종, 복강 세척액에서 비정형세포가 관찰되어 병기설정 수술을 시행하였다. 경계성 난소종양이 한쪽 난소에 국한되어 있고 가임력을 보존해야 할 환자에서는 한쪽 부속기절제술과 철저한 병기설정이 병행되어야 한다.

경계성 난소종양의 수술 후 항암 화학요법이나 방사선요법을 시행하는 것은 아직 논란이 많은 부분이며 필요 없다는 주장이 많으나 최근에는 진행된 병기, 수술 후 잔류 종양이나 전이성 종양, 기질에 미세침윤이 있을 경우 항암 화학요법을 시행하였다는 보고가 있었으며,^{13,14} 종류가 점액성이거나 투명세포일 경우 더욱 불량한 예후를 보이는 점에 근거하여¹³ 본 증례에서도 paclitaxel-carboplatin 복합항암화학요법을 시행하였다. 경계성 난소종양을 오랜 기간 추적관찰한 보고에 의하면 재발률이 10~30%로 보고된 바 있다.¹⁵ 예후에 대한 연구로는 1994년 Roth 등⁶은 저등급 악성도의 투명세포섬유선종 (clear cell adenofibromatous tumors of low malignant potential)의 경우 수술 후에 재발의 증거를 보이지 않았으나, 악성암세포가 포함된 저등급 악성도 (low malignant potential with invasive carcinoma)의 투명세포 섬유선종은 11명 중 4명이 암으로 인하여 사망하였고, 수술 후에 추가 항암치료로 chlorambucil을 사용한 한 명은 관찰기간 2년 동안 재발의 증거는 없었다고 하였다. Bell과 Scully³는 미세침윤이 있는 경계성 투명세포섬유선종 3명에서 자궁절제술 및 양측 부속기절제술을 시행하였고, 그 중 2명이 수술 중 종양의 파열이 있었는데, 한 명은 chlorambucil로 치료하여 재발의 증거가 없었고, 나머지 한 명은 수술 3.3년 후에 재발하여 방사선요법을 시행하였음이 보고된 바 있다. 경계성 투명세포섬유선종은 발생 빈도가 매우 낮아 생물학적 형태에 대하여 거의 알려진 바가 없고 효과적인 치료방법에 대해서도 일치된 의견이 없어 보다 효과적인 치료지침을 정립하기 위해서는 보다 많은 증례들의 임상경과에 대한 분석이 필요할 것으로 생각된다.

참고문헌

1. Ryu SY, Park SI, Nam BH, et al. Prognostic significance of histological grade in clear-cell carcinoma of the ovary: a retrospective study of Korean Gynecologic Oncology Group. *Ann Oncol* 2009; 20: 1032-6.
2. Yamamoto S, Tsuda H, Takano M, Hase K, Tamai S, Matsubara O. Clear-cell adenofibroma can be a clonal precursor for clear-cell adenocarcinoma of the ovary: a possible alternative ovarian clear-cell carcinogenic pathway. *J Pathol* 2008; 216: 103-10.
3. Bell DA, Scully RE. Benign and borderline clear cell adenofibromas of the ovary. *Cancer* 1985; 56: 2922-31.
4. Pasaoglu O, Ciftci E, Tel N, Ozalp S, Acikalin MF. Benign clear cell adenofibroma of the ovary. A case report with literature review. *Gynecol Obstet Invest* 2007; 64: 36-9.
5. Schiller W, Rilke F, Degna AT. Parvilocular cystomas of the ovary; report of two cases. *Obstet Gynecol* 1957; 10: 28-33.
6. Roth LM, Langley FA, Fox H, Wheeler JE, Czernobilsky B. Ovarian clear cell adenofibromatous tumors. Benign, of low malignant potential, and associated with invasive clear cell carcinoma. *Cancer* 1984; 53: 1156-63.
7. Kao GF, Norris HJ. Unusual cystadenofibromas: endometrioid, mucinous, and clear cell types. *Obstet Gynecol* 1979; 54: 729-36.
8. Yamamoto S, Tsuda H, Suzuki K, Takano M, Tamai S, Matsubara O. An allelotype analysis indicating the presence of two distinct ovarian clear-cell carcinogenic pathways: endometriosis-associated pathway vs. clear-cell adenofibroma-associated pathway. *Virchows Arch* 2009; 455: 261-70.
9. Randrianjafasimandrakotroka NS, Gasser B, Philippe E. The malignant potential of adenofibroma and cystadenofibroma of the ovary and mesovarium. 118 cases including 13 proliferative and 5 carcinomatous. *J Gynecol Obstet Biol Reprod (Paris)* 1993; 22: 33-8.
10. Veras E, Mao TL, Ayhan A, Ueda S, Lai H, Hayran M, et al. Cystic and adenofibromatous clear cell carcinomas of the ovary: distinctive tumors that differ in their pathogenesis and behavior: a clinicopathologic analysis of 122 cases. *Am J Surg Pathol* 2009; 33: 844-53.
11. Sugiyama T, Nishida T, Kataoka A, Okura N, Iwanaga S, Yakushiji M. A pregnant woman with clear cell adenocarcinoma of the ovary arising from endometriosis and with benign and borderline adenofibroma of the clear cell and endometrioid types. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 1997; 72: 47-50.
12. Marret H, Tranquart F, Saugter S, Lansac J. Sonographic diagnosis of ovarian tumors: pre-operative Doppler evaluation. *J Radiol* 2003; 84: 1725-31.
13. Coumbos A, Schouli J, Chekerov R, Schaedel D, Oskay-Oezcelik G, Lichtenegger W, et al. Clinical management of borderline tumours of the ovary: results of a multicentre survey of 323 clinics in Germany. *Br J Cancer* 2009; 100: 1731-8.
14. Kokawa K, Mikami Y, Sakata H, Oki N, Tanakas T, Yamazaki M, et al. Clinical outcome and prognostic factors in borderline tumors of the ovary. Results from 17 years' experience in the Kinki District of Japan (1990-2006). *Eur J Gynaecol Oncol* 2009; 30: 155-61.
15. Rettenmaier MA, Lopez K, Abaid LN, Brown JV 3rd, Micha JP, Goldstein BH. Borderline ovarian tumors and extended patient follow-up: an individual institution's experience. *J Surg Oncol* 2010; 101: 18-21.

= 국문초록 =

난소의 투명세포종양은 드물고, 그 중 5~8%가 난소의 투명세포 섬유선종에 해당하며, 경계성 투명세포종양은 경계성 난소종양의 <1%로 드문 질환이다. 경계성 투명세포 섬유선종은 중년의 여성에게서 호발하고, 대부분 비특이적 증상을 호소한다. 경계성 투명세포 섬유선종은 발생 빈도가 매우 낮아 생물학적 형태에 대하여 거의 알려진 바가 없고 효과적인 치료방법에 대해서도 일치된 의견이 없다. 본 저자들은 동결절편검사상 난소 섬유선종으로 오인한 경계성 투명세포섬유선종 1예를 경험하였기에 간단한 문헌고찰과 함께 보고하는 바이다.

중심단어: 경계성 종양, 투명세포종양, 섬유선종, 난소