

지속적 종양 표지자 상승을 보인 경계성 점액성 종양에서 기원한 침윤성 점액성 낭선암증 1예

가톨릭대학교 의과대학 산부인과학교실¹, 임상병리학교실²
한찬희¹ · 이용석¹ · 박종섭¹ · 이준모¹ · 정찬권² · 남궁성은¹

경계성 난소종양은 상피성 난소종양의 10-20%로 예후는 매우 양호하고 경계성 난소 종양중 점액성 난소 종양은 약 40%를 차지하고 있다. 경계성 난소종양의 침윤성 난소암으로 진행에 대해서는 많이 알려져 있지는 않으나, 빈도가 2% 정도로 보고되고 있고, 위험 인자에 대해서 많은 것이 알려져 있지는 않았다. 점액성 난소종양의 경우 양성병변에 인접하여 악성병변이 존재하는 등 병리학적으로 이질성을 지니고 있어 검체표본의 채취 시 주의를 요한다. 본 예는 경계성 점액성 난소종양에서 수술 시 난소 외 복막 및 장간막 등에는 다른 병변을 보이지 않아 수술 시 복강내 세포검사, 전자궁적출술과 양측 난관난소절제술을 병기결정 수술로 시행하였던 환자에서 수술 6개월 후 침윤성 점액성 난소암으로 진행되었던 경우로 경계성 난소 종양 수술 시 근치적 수술과 점액성 난소 종양의 병리학적 성질에 대해서 논하고자 본 예를 제시하는 바이다.

중심단어 : 경계성 난소종양, 침윤성 난소종양, 점액성 난소종양

서 론

경계성 점액성 난소종양은 점액성 난소종양의 10-15%, 경계성 난소 종양의 40%를 차지한다.¹ 경계성 난소 종양은 진단 당시 대부분의 환자가 병기 I기로 진단되며, 예후는 매우 양호하여 5년 전체 생존율이 99.7%, 15년 전체 생존율이 80-90%로 보고되고 있다.^{2,3}

경계성 난소종양의 침윤성 난소암으로 진행에 대해서는 많이 알려져 있지는 않으나, 장액성 경계성 난소종양은 2.4%, 점액성 경계성 난소종양은 1.6%에서 침윤성 병변으로 재발되며, 침윤성 병변으로 재발하는 평균 기간은 43.6개월 정도로 보고되고 있다.¹² 본 사례는 경계성 점액성 난소종양으로 수술 6개월 후 침윤성 점액성 난소암증으로 재발되었던 환자의 경우로 경계성 난소 종양 수술 시 근치적 수술과 점액성 난소종양의 병리학적 검사 시 신중성에 대해 논하고자 본 예를 제시하는 바이다.

증 례

환 자 : 이○○, 54세

주 소 : 1달 전부터 시작된 하복부 통증, 종괴 촉진

월경력 : 초경은 14세에 하였고, 월경주기는 규칙적, 양은 중등도, 생리통은 없었고 52세에 폐경되었다.

산과력 : 2-0-2-2, 2회 모두 정상 질식 분만이었다.

과거력 : 18세경 충수염으로 충수절제술 시행 받았으며 47세부터 갑상선 기능 저하증으로 Levothyroxine sodium을 타 기관에서 복용하고 있었다.

가족력 : 특이 사항 없었음.

현병력 : 내원 1개월 전부터 시작된 하복부 통증과 종괴 촉진 있어 개인 병원 방문하여 시행한 질식 초음파상 골반내 종괴 있어 정밀 검사 및 치료 위해 본원 외래로 전원되었다.

이학적 소견 : 활력 증후는 혈압 110/60 mmHg, 맥박 74회/분, 호흡수 20회/분, 체온 36.0°C이었으며, 전신 상태는 양호하며 의식상태는 명료하였다. 이학적 검사상 경부, 액와부, 서혜부에 표재성 결절은 없었다.

골반 진찰 소견 : 내진상 고정된 골반내 종괴가 촉진되었으며, 종괴에 압통은 없었다. 자궁은 골반내 종괴에

논문접수일 : 2007년 7월 9일 채택일 : 2007년 8월 1일
교신저자 : 남궁성은, 137-040 서울시 서초구 반포동 505번지
가톨릭대학교 의과대학 강남성모병원 산부인과
전화 : (02) 590-1484 · 전송 : (02) 595-1549
E-mail : nkse@catholic.ac.kr

유착되어 있었으며, 외음부와 질 벽은 정상이었고 자궁 경부에 미란은 관찰되지 않았다.

검사 소견 : 혈액 검사에서 혈색소 13.2 g/dl, 혈장치 38.6%, 백혈구 6,450/mm³, 혈소판 277,000/mm³으로 정상 범위였으며, 생화학적 검사, 요검사, 흉부 X-ray 소견 등은 모두 정상이었다. 혈청내 종양 표지자 검사상 CA 19-9는 111.72 U/ml, CA 125는 106.28 U/ml로 증가 소견을 보이고 있었다.

초음파 및 방사선 소견 : 질식 초음파 소견상 자궁은 전굴되어 있으며 자궁후벽에 2×2 cm 크기의 자궁 근종으로 의심되는 고에코성 종괴가 관찰되었다. 우측 난소 부위에 13.9×12×12.6 cm 크기의 저에코성 다방성 낭종이 있었으며, 내부에 유두상 돌기와 고형종양이 관찰되었다. 좌측 부속기에는 특이한 소견이 없었으며, 더글라스와의 액체 저류 소견은 보이지 않았다. 자기공명 영상 검사에서 점액성 낭선종 혹은 경계성 점액성 종양이 의

심되었고, PET-CT 상 경계성 점액성 종양이 의심되었으며 난소외 전이를 의심할 만한 소견은 보이지 않았다 (Fig. 1A).

수술 소견 : 자궁은 전굴되고 거위알 크기이었고, 좌측 난소는 위축되어 있었으며, 좌측 난관은 정상 소견이었다. 우측 난소에 표면이 매끈하고 주위와 유착되어 있지 않은 다방성 난소종양이 관찰되었다. 복강 세척 세포 검사를 시행한 후 피막의 파열이 발생하여 표면 일부에서 점액성 액체가 누출되었고 이로 인해 복강에 약 50 ml의 점액이 흘렀다. 더 이상의 점액이 흐르지 않도록 낭종내 점액을 흡입제거 후 우측 부속기를 절제하여 동결절편 검사를 시행하였다. 동결절편 검사에서 우측 부속기의 경계성 점액성 종양 소견을 보여 전자궁 적출술 및 반대측 난관난소 절제술도 시행하였다. 복강 및 골반강 복막에 전이를 의심할 만한 소견 없으며 촉진되는 결절도 없었고, 간표면 및 횡경막에도 촉진되는 결절없이



Fig. 1. (A) MRI 15.7×15 cm sized multiseptated cystic mass in the pelvic cavity anterior to uterus. (B) Seeding metastasis in right side mesentery.

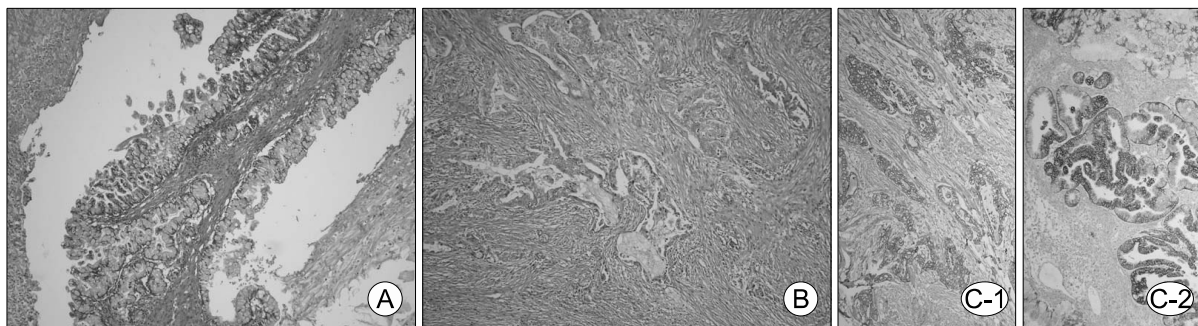


Fig. 2. (A) Boderline mucinous tumor showing micropapillary growing (H&E, ×100). (B) Adenocarcinoma, moderately differentiated (H&E, ×100). (C) CK7 stain in both specimens (cytokeratin 7, ×100)(C-1: Adenocarcinoma, C-2: Boderline mucinous tumour).

매끈한 표면을 보이고 있었다. 또한 충수 돌기에 이상 소견 없었으며, 대장과 장간막을 면밀히 살핀 결과 전이를 의심할 만한 소견 보이지 않아 더 이상의 병기설정 수술을 하지는 않았다.

병리조직학적 소견

육안적 소견 : 자궁은 8.0×5.0×4.3 cm으로 대칭된 모습을 보이고 있었고, 2 cm의 자궁 근종이 자궁 후벽에 있었다. 좌측 난관은 5.0×0.6 cm, 좌측 난소는 2.0×1.6 cm으로 이상 소견은 없었다. 우측 난관은 이상 소견 없었으며 우측 난소는 8.0×7.0 cm 연백색의 매끈한 표면을 가진 다방성의 점액성 낭종이 관찰되었다.

현미경적 소견 : 우측 난소는 기질, 림프관, 혈관 및 피막으로의 침윤을 동반하지 않으며 고배율상 3-5의 유사분열을 보이는 유두상 돌기를 지닌 경계성 점액성 종양 소견을 보였다. 그외 자궁 및 다른 자궁 부속기에 이상 소견은 보이지 않았다(Fig. 2A).

수술 후 경과 : 수술후 별다른 합병증 없이 회복되어 수술 후 3일째 퇴원하였으며 이후 외래에서 환자를 추적 검사하였다. 수술 후 1달째 시행한 CA125는 38.83 U/ml로 수술 전 수치보다 감소 소견 보였었으나 3개월 뒤 시행한 CA 19-9는 65.72 U/ml, CA125는 178.26 U/ml로 상승되고 질 절단부에 종괴 촉진되어 시행한 컴퓨터 단층촬영 및 PET-CT상 직장예 2 cm의 전이 종괴와 대장, 장간막, 골반 및 복강내 다전이 결절 소견을 보였다(Fig. 1B). 소화기관 유래의 종양을 확인하기 위해 위내시경 및 대장 내시경 시행하였으나 이상 소견 없어 2차 개복 수술 하였다.

2차 수술 소견 : 대장 및 장간막에 다전이 결절 소견 보여 대장 절제와 생검을 시행하였으며 종괴가 직장을 침범하고 있어 직결장 절제술 및 대장-직장 문합술을 시행하였다.

2차 수술의 병리학적 소견 : 2차 수술 시 검사된 모든 조직에서 중등도 분화도의 선암종 소견을 보였으며, 기원을 알기 위해 면역화학검사를 시행하였다. 1차 수술 당시 경계성 점액성 종양으로 진단하였던 우측 난소 조직에도 같은 면역조직화학 검사를 시행하여 동일한 결과 가 나와 두 종양이 난소에서 같이 기원함을 알 수 있었다(Fig. 2B, C, Table 1).

2차 수술 후 치료 : 침윤성 점액성 낭선암종으로 3차례 Carboplatin-Paclitaxel 항암 치료하였으나 종양 표지자

Table 1. Immunohistochemical stain pattern of borderline mucinous specimen and adenocarcinoma specimen

Immunohistochemical stain	Borderline specimen	Adenocarcinoma specimen
CK7	+	+
CK20	-	-
Cdx-2	-	-
Caletinine	-	-
CEA	-	-

CA 125와 CA19-9 상승 보여 항암 약제를 바꾸어 치료할 예정이다.

고 찰

경계성 난소 종양의 수술적 치료는 침윤성 난소암의 치료와 동일하게 이루어져 병기 I기에서 수태능력을 보존해야 하는 경우를 제외하고는 전자궁 적출술과 양측 난관난소절제술, 대장 절제술, 다검체 채취(multiple biopsy)를 포함하는 근치적 수술을 시행하는 것을 기본으로 하고 있다.

환자의 예후에 영향을 미치는 요인 중 복강 전이물(peritoneal implants)의 침윤성 유무 등이 중요한 인자로 침윤성 전이물을 지니는 경우 36%의 재발률과 25%의 사망률을 보이며, 비침윤성 전이물의 경우 18%의 재발률과 6%의 사망률을 보여 침윤성 전이물을 지닌 경우 예후가 나쁨을 알 수 있다.⁴ 또한 종양의 DNA ploidy가 환자의 예후에 영향을 미칠 것으로 예상되나, 이 등에 의하면 나이에 따라 DNA aneuploidy의 차이가 있고, 환자의 치료 시 보조요법 시행률의 차이를 보였었으나, 환자 예후에 대한 통계적 유의성을 찾지는 못하였었다.⁵

경계성 난소종양의 수술적 치료에 대해 복강경을 이용한 시술이 시도되고 있으나 수술 중 난소종양의 파열 빈도가 높고 완전 병기설정 수술률이 개복술에 비해 현저히 낮으므로 아직은 개복을 통한 수술이 표준적인 방법으로 여겨지고 있다.⁶

본 사례의 환자는 정중 절개를 이용하여 개복하였었으며 복강 세척 세포검사, 전자궁 적출술 및 양측 난관난소절제술을 시행하였었으며 우측 난소 이외에는 복강내 이상 소견 보이는 병변이 없어 더 이상의 병기설정 수술

을 시행하지 않았었다.

경계성 난소종양에서 완전 병기설정 수술의 여부가 환자의 예후에 미치는 영향에 대해 Winter 등은 완전 병기설정 수술을 받은 환자와 받지 않은 환자의 5년 생존율 및 재발률 차이가 없고 림프절 전이에 따른 예후의 차이가 없는 것을 보고한 바 있으며, 정상표면을 보이는 복막은 조직검사에서 침윤성 전이물을 보이는 경우가 거의 없는 것으로 보고되고 있어 경계성 난소 종양의 수술 시 림프절 절제술과 정상 복막 소견을 보이는 복막에 대한 다검체 채취(multiple biopsy)를 생략할 수 있을 것이다.^{7,9} 또한 불완전 병기설정 수술을 받은 환자에게 완전 병기설정 수술을 시행 시 점액성 난소 종양은 장액성 난소종양에 비해 병기의 상승을 보이는 경우가 매우 낮은 것으로 보고되며 병기의 변화가 환자의 예후에 영향을 주지 않는 것으로 되어있어 점액성 난소 종양에 대한 수술 시 완전 병기설정 수술의 생략을 더욱 고려할 수 있을 것이다.⁹

단, Claes 등은 병기 설정 수술시 대망절제술을 시행하지 않았던 환자에서 재발이 더 많이 발생하므로 병기 설정 수술 시 잠재적으로 병기 3기인 환자들을 놓치지 않도록 반드시 대망 절제술을 시행할 것을 권유하고 있어 본 예의 환자에서 대망이 정상 소견을 보여 조직검사를 시행하지 않았었던 것은 좀 더 신중하게 이루어져야 할 것으로 생각된다.¹⁰

경계성 난소 종양이 침윤성 난소 종양으로 재발하는 것에 대해 Kehoe 등은 54명의 경계성 난소종양 환자 중 두 명에서 침윤성 병변으로 재발한 것을 보고하였었고, 이 중 한 명은 수술 후 12개월에, 또 다른 환자는 수술 6년 후에 침윤성 병변이 발생하였었다.¹¹ Zanetta 등은 장액성 경계성 난소종양은 2.4%, 점액성 경계성 난소종양은 1.6%의 빈도로 침윤성 병변으로 재발함을 보고하였고, 침윤성 병변으로 재발하는 평균 기간은 43.6개월 정도로 보고하였다.¹² 이 중 침윤성 병변으로 재발을 보였던 점액성 경계성 난소종양 환자 두 명은 각각 수술 후 50개월, 43개월에 재발되었었다. 본 환자의 경우 점액성 경계성 난소종양으로 수술 후 6개월만에 침윤성 병변이 발생한 경우로 그 예가 매우 드문 사례라고 하겠다.

본 예의 환자가 침윤성 암종으로 진단된 후 병리 조직 표본에 대한 재검사를 시행하였었으며, 재검사 상에서도 경계성 점액성 난소 종양 이상의 소견을 발견할 수는

없었다.

한편 병리학적으로 경계성 점액성 난소종양과 침윤성 난소종양은 연속체에 해당하는 것으로 여겨지고 있는데, KRAS 유전자 변이가 경계성 종양과 침윤성 종양 모두에서 나타나 이를 뒷받침하고 있다.¹³

상피성 난소 종양 중 점액성 난소종양은 원발성 난소 종양과 소화기에서 전이한 종양을 병리학적으로 구분하기 특히 어려운데 이를 극복하기 위해 면역조직화학 염색을 이용하고 있다

흔히 CK7 (Cytokeratin 7)과 CK20 (Cytokeratin 20)이 이용되나 원발성 난소종양과 전이 종양의 결과가 겹쳐 나타나기도 하므로 CDX2 (caudal-related homeobox transcription factor 2)를 같이 사용하게 된다. 하부 소화기관 유래 전이종양의 면역조직화학 검사 양상은 CK7은 음성, CK20과 CDK2는 양성이며, 상부 소화기관 유래 전이종양은 CK7은 양성, CK20과 CDK2는 양성 혹은 음성으로 다양하게 나타난다. 본 사례의 환자는 CK7은 양성, CK20과 CDK2가 음성으로 나타나며 대장 내시경 검사상 이상 소견 없고 암배아항원(CEA)도 음성으로 나와 하부 소화기 유래의 전이 종양을 배제할 수 있었다. 상부 소화기 유래의 전이성 점액 난소종양은 CK7이 양성인 경우 CD20과 CDX2도 각각 89%, 74%에서 양성으로 나타나며, 본 환자의 위 내시경 소견, 혈액 검사 및 영상 검사상 간담도계에 이상 소견 없어 상부 소화기 유래의 전이 종양 또한 가능성이 매우 낮았다.¹⁴

본 사례는 점액성 경계성 난소종양으로 수술 후 6개월만에 침윤성 병변이 발생한 드문 예이기에 이를 보고하는 바이며, 몇 가지 사항에 대해서 추가적으로 생각해 볼 수 있을 것이다.

첫째는 수술 시 대망 및 복막이 정상 소견을 보였었으나, 실제로는 미세 침윤성 전이물이 있었고 이것에서 침윤성 점액성 난소암종으로 진행되었을 가능성이며, 둘째는 수술 표본에서 병리검사 조직 채취 시 이상병변을 표본 슬라이드에 포함시키지 못했을 가능성이다. 점액성 난소종양의 경우 양성병변에 인접하여 악성병변이 존재하는 등 병리학적으로 이질성을 지니고 있어 검체 표본의 채취 시 주의를 요한다. 셋째로는 복벽 혹은 충수 돌기에서 기원한 원발성 점액성 암종의 가능성일 것이다. 환자에 시행하였던 영상검사, 내시경 검사, 수술시야의 소견, 면역조직화학 검사 소견, 병리학적 재검사 등을

고려할 때 위 사항 중 어느 한 가지가 조기 재발의 분명한 원인이 된다고 얘기하기는 힘들다. 그러나 향후 경계성 점액성 난소종양을 수술 시 위와 같은 가능성을 고려하여 수술시야를 좀더 면밀히 살피고 표준 병기 설정 수술을 시행하고 병리학적 검사시 좀더 신중을 기해야 하리라 생각된다.

참고문헌

1. Fox H. The concept of borderline malignancy in ovarian tumors: A reappraisal. *Curr Top Pathol* 1989; 78: 111-34.
2. Trimble CL, Kosary C, Trimble EL. Long-term survival and patterns of care in women with ovarian tumors of low malignant potential. *Gynecol Oncol* 2005; 86: 34-7.
3. Bell DA, Longacre TA, Prat J, Kohn EC, Soslow RA, Ellenson LH, et al. Serous borderline (low malignant potential, atypical proliferative) ovarian tumors: Workshop perspectives. *Hum Pathol* 2004; 35: 934-48.
4. Gershenson DM. Clinical management potential tumours of low malignancy. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol* 2002; 16: 513-27.
5. Lee SH, Bae TW, Lee NJ, Kim CJ, Park TC, Lee JM, Namkoong SE. Clinical study of borderline ovarian malignancy. 2002; 45: 470-4.
6. Fauvet R, Boccarda J, Dufournet C, Poncelet C, Darai E. Laparoscopic management of borderline ovarian tumors: Results of a French multicenter study. *Ann Oncol* 2005; 16: 403-10.
7. Winter WE, Kucera PR, Rodgers W, McBroom JW, Olsen C, Maxwell GL. Surgical staging in patients with ovarian tumors of low malignant potential. *Obstet Gynecol* 2002; 100: 671-6.
8. Desfeux P, Camatte S, Chatellier G, Blnac B, Querleu D, Lecuru F. Impact of surgical approach on the management of macroscopic early ovarian borderline tumours. *Gynecol Oncol* 2005; 98: 390-5.
9. Fauvet R, Boccarda J, Dufournet C, David-Montefiore E, Poncelet C, Darai E. Restaging surgery for women with borderline ovarian tumors: Results of a French multicenter study. *Cancer* 2004; 100: 1145-51.
10. Claes FT, Gunnar K, Amin M. Surgery for borderline tumor of the ovary. *Semin Surg Oncol* 2000; 19: 69-75.
11. Kehoe S, Powell J. Long-term follow-up of women with borderline ovarian tumours. *Int J Gynecol Obstet* 1996; 53: 139-43.
12. 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.
13. Mok SC, Bell DA, Knapp RC, Fishbaugh PM, Welch WR, Muto MG, et al. Mutation of K-ras protooncogene in human ovarian epithelial tumors of borderline malignancy. *Cancer Res* 1993; 53: 1489-92.
14. Vang R, Gown AM, Wu LSF, Barry TS, Wheeler DT, Yemelyanova A, et al. Immunohistochemical expression of CDX2 in primary ovarian mucinous tumors and metastatic mucinous carcinomas involving the ovary: Comparison with CK20 and correlation with coordinate expression of CK7. *Mod Pathol* 2006; 19: 1421-8.

A case of mucinous borderline tumour showing persistently elevated tumor markers progressed into invasive mucinous cystadenocarcinoma

Chan Hee Han¹, Yong Seok Lee¹, Jong Seop Park¹, Jun Mo Lee¹, Chan Kwon Jung², Sung Eun Namkoong¹
Departments of Obstetrics and Gynecology¹, Pathology², College of Medicine, The Catholic University of Korea, Seoul, Korea

Mucinous tumors account for 10–15% of all epithelial of ovarian tumors, and 40% of them are borderline. Not many factors are known about progression into mucinous carcinoma of borderline ovarian tumors. The incidence of progression into invasive carcinoma is reported about 2.4% for borderline serous tumours, and 1.6% for borderline mucinous ovarian tumors. Mucinous tumors often exhibit a morphologic continuum of benign, borderline, and invasive, so a pathologist should pay attention when examine the pathologic specimen not to miss carcinoma. This is the case of 54 female patients who developed invasive mucinous ovarian carcinoma 6 months after surgical treatment of borderline mucinous ovarian tumour.

Key Words : Borderline tumours, Invasive ovarian tumours, Mucinous tumours