

## 자궁경부 미소침윤성 편평세포암종의 세포학적 분석

제일병원 조직병리과

김은경·김의정·박종숙·김희숙

= Abstract =

### Cytologic Analysis of Microinvasive Squamous Cell Carcinoma of the Uterine Cervix

Eun Kyung Kim, M.D., Yee Jeong Kim, M.D., Jong Sook Park, CT, .AC,  
and Hy Sook Kim, M.D.

Department of Pathology, Cheil General Hospital

We studied cervical cytology of 175 cases of histologically confirmed microinvasive squamous cell carcinoma of the uterine cervix in Cheil General Hospital from 1991 to 1993. Excluding 32 cases of insufficient smear, 143 cases were reviewed in view of background, cellularity, smear pattern, nuclear chromatin and presence of nucleoli. The characteristic findings of microinvasive carcinoma were syncytia and/or individual tumor cells in the focally necrotic inflammatory background. Nuclear chromatin was clear or fine. Nucleoli were observed in 55%. The prediction rate of microinvasive carcinoma was 74%. There is no significant relationship between the cellular features and depth of invasion.

**Key words:** Uterine cervix, Microinvasive squamous cell carcinoma, Cytologic features

### 서 론

자궁경부 미소침윤성 편평세포암종은 침윤성 자궁경부암과 달리 임상적으로 쉽게 인지되지 않으며 질확대경검사 및 조준생검 또는 편

치생검으로는 정확한 진단이 어렵다. 그러므로 원추생검을 통한 병리학적 검색만으로 진단이 가능하다. 더우기 미소침윤성 암종은 합병증과 이환율을 증가시킬 수 있는 광범위한 수술적 처치나 방사선 치료를 요하지 않고 단순 자궁

적출술 또는 원추절제등의 보존적 치료법으로 완치될 수 있기 때문에<sup>1,2,13~15)</sup> 임상적으로 매우 중요한 의의를 가지고 있고 따라서 정확한 진단이 필수적이다. 그러나 이상세포가 관찰되는 모든 환자를 대상으로 원추생검을 시행할 수 없기 때문에 세포진 검사에서 미소침윤성 암종의 가능성을 예측할 수 있다면 임상외에게 치료방침을 세우는데 도움을 줄 수 있고<sup>3)</sup> 나아가서 침윤암에 준한 불필요한 치료를 막을 수 있다.

미소침윤성 편평세포암종은 FIGO 분류에 따라 간질침윤의 깊이를 5mm로 정의하기도 하고<sup>2,7~11)</sup>, 3mm 이내로 정의하기도 한다<sup>12,13)</sup>. JSOG (Japanese Society of Obstetrics and Gynecology)에서는 기저막하 침윤의 깊이가 3mm 이내이며 혈관침윤이나 융합성 성장 (confluent growth)이 없는 것으로 정의하고 있다.

미소침윤성 편평세포암종의 세포학적 연구는 Fennell<sup>4)</sup>이 처음 시작하였으나 상피내암종과 구별되는 세포학적인 특징을 밝혀내지 못하였고 그후 Tweeddale 등<sup>5)</sup>과 Ng 등<sup>6)</sup>에 의해서 세포학적인 특징이 기술됨으로써 도말표본에서 미소침윤성 암종세포의 진단이 가능하게 되었다. 따라서 본 연구의 목적은 미소침윤성 암종으로 확진된 예들의 자궁경부 도말표본을 재검토하여 미소침윤성 암종의 세포학적 특징과 침윤깊이에 따른 차이가 있는지를 밝히고, 도말표본에서 어느 정도 미소암종을 진단할 수 있는지 알아보기 위한 것이다.

## 재료 및 방법

1991년부터 1993년까지 제일병원 조직병리과에서 원추생검 혹은 자궁절제술에서 JSOG의 기준에 따라 미소침윤성 편평상피암종으로 진단된 175예를 조직표본 결과지에 의거하여 침윤의 깊이에 따라 1mm 이하, 1.1~2mm, 2.1~3mm로 나누고 이 환자들의 수술전에 얻은 자

궁경부 세포진을 검토하였다. 그중에서 자궁경부 세포진 재검색이 부적절하였던 32예는 제외하였는데 26예는 자궁 외경부에서 주로 채취되어 너무 적은 수의 비정상 세포만 도말된 경우였고 3예는 염증이 심하여 비정상 세포의 평가가 어려웠고 3예는 각화세포만 도말된 경우였다. 세명의 병리의와 1명의 세포기사가 나머지 143예의 세포학적 소견을 검색하였다. 검토된 소견들은 도말 배경, 고등급 편평상피내 병변 (HGSIL) 이상의 세포의 밀도 (+: 30% 이하, ++: 50% 이하, +++: 50% 이상), 도말된 형태, 핵의 염색질 그리고 핵소체 유무 등이었다. 검토 후 Bethesda System으로 다시 진단을 하고 처음 진단과 비교하였다.

## 결 과

환자들의 연령분포는 24세에서 68세였고 중간연령은 43세였다.

침윤깊이는 1mm 이하가 95예 (66.4%)로 가장 많았고 1.1~2mm가 35예 (24.5%), 2.1~3mm가 13예 (9.1%)였다.

검토하기 전의 결과는 Bethesda system<sup>16)</sup>에 의한 ASCUS (atypical squamous cells of undetermined significance)가 1예, 저등급 편평상피내 병변 (경도 이형성증) 1예, 고등급 편평상피내 병변이 54예 (중등도 이형성증 2예, 고도 이형성증 7예, 상피내 암종 45예), 상피내 암종이나 미소침윤성 암종의 가능성을 시사한 32예, 미소침윤성 암종 22예 그리고 침윤성 암종 33예였다 (Table 1).

도말배경은 염증성인 경우가 77예 (53.8%)로 가장 많았고 부분적인 피사가 27예 (18.9%), 깨끗한 경우 26예 (18.2%) 그리고 중앙성 피사가 13예 (9.1%)에서 관찰되었다. 세포밀도는 (+)가 44예 (30.77%), (++)가 57예 (39.86%), (+++)가 42예 (29.37%)였는데 침윤정도가 깊을수록 많이 도말되는 경향이 있었다. 도말된

**Table 1.** Original cytologic diagnosis of the 143 cases of histologically confirmed microinvasive squamous cell carcinoma

Cytologic diagnosis	Case No.
ASCUS	1
LGSIL (mild dysplasia)	1
HGSIL	
moderate dysplasia	2
severe dysplasia	7
carcinoma in situ	45
CIS, R/O microinvasive	32
Microinvasive SCC	22
Invasive SCC	33
Total	143 cases

\* ASCUS: atypical squamous cells of undetermined significance

LGSIL: low grade squamous intraepithelial lesion

HGSIL: high grade squamous intraepithelial lesion

CIS: carcinoma in situ

SCC: squamous cell carcinom

형태는 낱개세포와 합포체 (syncytium)가 함께 나타나는 경우가 가장 많아 58예 (40.6%), syncytium 형태는 48 예 (33.6%), 낱개세포인 경우 24 예 (16.8%), 판상이나 군집인 경우 13 예 (9%)였다. 염색질 투명성 (clearing)이 있는 경우가 42 예 (29.4%), 미세한 경우 40 예 (27.97%), 굵은 과립상 30 예 (20.9%), 미세과립상 19 예 (13.3%), 변성된 경우 12 예 (8.4%)였다. 핵소체가 없는 경우는 64 예 (44.75%), 작은 핵소체 76 예 (53.2%), 큰 핵소체 3 예 (2.1%)였다 (Table 2).

검토후 다시 내린 진단은 고도 이형성증 4 예 (1mm 이하), 상피내암종 28 예 (19.6%), 상피내 암종이나 미소침윤성 암종을 시사한 경우 35 예 (24.5%), 미소침윤성 암종 71 예 (49.7%), 침윤성암종 5 예 (3.5%)였다 (Table 3).

## 고 찰

미소침윤성 편평세포암종 세포의 도말배경

이 염증성이거나 혹은 종양성 소인 (tumor diathesis)이라는 것은 이미 여러 연구에서 언급되었다<sup>6,17)</sup>. 본 연구에서는 그외에도 종양세포 주위에 국한되어 염증세포가 모여 있으며 부서진 핵파편과 변성된 적혈구 등이 섞여있는 국소성 종양성 괴사가 매우 특징적으로 관찰되었다 (Fig. 1). 세포밀도는 침윤깊이에 상관없이 다양하게 나타났지만 2.1~3mm의 침윤인 경우 (++) 이상의 많은 암종세포가 도말되었다. 도말 형태는 여러 문헌에서 지적한 바와 같이<sup>6,11,17,18,20)</sup> 합포체 (syncytium)가 낱개의 세포들과 섞여서 나타났다. 합포체는 상피내 암종의 군집이 뚜렷한 경계를 가지며 매우 밀접하게 뭉쳐있는 것과는 달리 극성 (polarity)이 없어지고 경계가 불분명하며 흩어놓은 것과 같이 느슨하게 배열되어 있는 것이 특징이다 (Fig. 2). 상피내 암종에서 기저막을 파괴하면서 기질로 조기 침윤하는 조직소견과 비슷하게 상피내 암종의 군집과 연결된 꼬리모양의 합포체가 관찰된다면 더욱 진단적이다. 핵은 염색질이 투명해 보이거나 (Fig.3) 미세한 경우가 대부분이고 불규칙하게 분포된 굵은 과립상도 약 13%에서 관찰되었다. Patten<sup>19)</sup>이나 Ng 등<sup>6)</sup>이 불규칙하게 분포된 염색질을 미소침윤성 암종세포의 매우 특징적이라고 기술하였던 바와 다른 소견이었다. 핵소체는 침윤정도가 심할수록 흔하게 관찰되었고 전체빈도는 약 55%로 다른 보고자들<sup>11,18~20)</sup>보다 월등히 높았다 (Fig. 4).

검토후 미소침윤성 암종으로 진단할 수 있었던 경우는 검토전 진단이 상피내 암종이었던 14예와 침윤성 암종 28예가 포함되어 49.7%였는데 이는 Sugimori 등<sup>18)</sup>이나 Nguyen 등<sup>17)</sup>의 결과와 비슷하였다. 하지만 미소침윤성 암종을 의심할 수 있는 경우까지 고려해 본다면 그 진단율은 74%까지 달하게 된다. 검토전에 상피내 암종으로 진단되었던 경우들은 깨끗하거나 혹은 염증성 배경에 단단히 뭉쳐진 판상구조가 주로 도말되고 합포체는 한 두개 관찰되는 정

**Table 2.** Cytologic features according to invasion depth

	Depth of invasion			Cases (%)
	≤ 1 mm	1.1 ~ 2 mm	2.1 ~ 3 mm	
· Background				
inflammatory	56	17	4	77(53.8)
focal necrosis	16	7	4	27(18.9)
clean	15	7	4	26(18.2)
tumor diathesis	8	4	1	13( 9.1)
· Cellularity *				
(+)	32	11	1	44(30.8)
(++)	37	14	6	57(39.9)
(+++)	26	10	6	42(29.3)
· Pattern				
single + synsytium	36	17	5	58(40.6)
syncytium	30	13	5	48(33.6)
single cell	19	3	2	24(16.8)
sheet or cluster	10	2	1	13( 9.0)
· Chromatin				
clearing	26	9	7	42(29.4)
fine	29	8	3	40(27.9)
coarse	19	10	1	30(20.9)
fine granular	13	4	2	19(13.3)
degenerated	8	4	4	12( 8.4)
· Nucleolus				
absent	44	16	4	64(44.7)
micronucleolus	50	18	8	76(53.2)
macronucleolus	1	1	1	3( 2.1)

\* (+): HGSIL (high grade squamous intraepithelial lesion) < 30 %

(++): HGSIL < 50 %

(+++): HGSIL > 50 %

**Table 3.** Revised diagnosis of the smears of 143 cases

Cytologic diagnosis	Case (%)
Severe dysplasia	4
Carcinoma in situ	28 (19.6)
CIS, R/O microinvasive	35 (24.5)
Microinvasive SCC	71 (49.7)
Invasive SCC	5 ( 3.5)
Total	143 cases

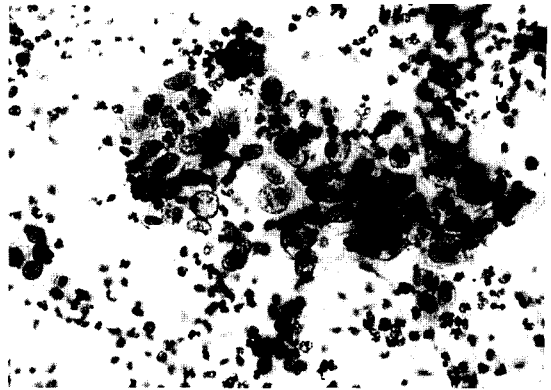
\* CIS: carcinoma in situ

SCC: squamous cell carcinom

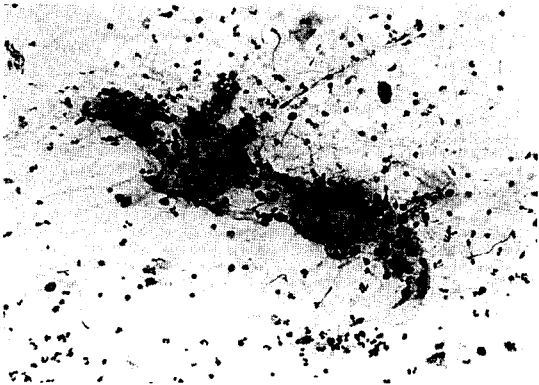
도였다. 하지만 자세히 관찰해 본 결과 국소적인 종양성 괴사가 있고, 작은 핵소체가 나타나거나 염색질이 미세한 과립상이거나 투명하여 미세침윤성 암종을 의심할 만한 소견이었다. 검토포전에 침윤성 암종으로 진단되었던 예의 대부분은 나이가 많은 폐경기 이후의 환자들로 괴사와 염증이 심한 배경에 날개의 세포들과 작은 함포체가 흩어져서 도말되었다. 하지만 침윤성 암종때 도말되는 암종세포들의 커다란 판상구조가 없고 핵 염색질도 불규칙한 굵은 과립



**Fig. 1.** "Focal tumor diathesis" reveals numerous neutrophils and necrotic materials admixed with syncytium of abnormal cells (Papanicolaou,  $\times 40$ ).



**Fig. 3.** Nuclear chromatin clearing is observed in a syncytium (Papanicolaou,  $\times 400$ ).



**Fig. 2.** Abnormal cells are arranged in a syncytium characterized by loose arrangement, loss of polarity and ill-defined border (Papanicolaou,  $\times 200$ ).



**Fig. 4.** Prominent nucleoli are frequently found in the syncytium of microinvasive carcinoma cells (Papanicolaou,  $\times 400$ ).

상이 아니고 오히려 미세하거나 투명한 경향이 있어 침윤성 암종의 세포와는 달랐다.

Ng 등<sup>6)</sup>과 Nguyen 등<sup>17)</sup>의 보고에 따르면 세포학적인 특징이 침윤정도를 잘 반영한다고 기술하고 있지만 Sugimori 등<sup>18)</sup>은 세포학적 소견과 침윤정도와는 연관관계가 없으며 세포학적인 진단은 결국 자궁경부상피의 표면이 어느만큼 비정형세포로 대치되었느냐에 따라 결정된다고 주장하였다. 본 연구에서는 간질로의 침

윤이 1mm 이하인 경우에서 심한 종양성 소인과 다수의 세포들이 도말되는가 하면 침윤이 3mm인 경우인데도 깨끗한 배경에 단단히 뭉쳐진 군집등이 주로 관찰되어 상피내 암종의 도말과 유사하기도 하여 침윤깊이에 따른 특이한 차이는 발견하지 못하였다.

본 연구결과 미세침윤성 암종을 진단할 수 있는 세포학적 소견은 국소적 종양성 배경, 합포체와 주변에 흩어진 날개의 종양세포, 핵 염

색질 투명성과 핵소체의 존재이며 세포학적 소견과 침윤의 깊이는 연관성을 보이지 않았다. 폐경기 이후의 여성들의 세포도말표본은 철저히 검색하여 염증 및 변성이 출현하는 도말배경을 확실한 종양성 소인과 구분하면 미세침윤성 암종이 침윤성 암종으로 과도하게 진단되는 경우를 줄일 수 있으리라 생각된다.

## 결 론

저자들은 자궁경부의 미소 침윤성 편평세포암종의 세포학적인 특징을 규명하기 위해 원추생검 혹은 자궁절제술로 확진된 175예 중 세포도말표본이 적절하였던 143예를 검색하여 다음과 같은 결과를 얻었다.

1. 조직학적으로 확진된 미소침윤성 편평세포암종의 도말표본에서의 세포학적 진단은 상피내암종(31.46%), 미소침윤성 암종의 의심 혹은 미소침윤성 암종(37.76%), 그리고 침윤성암종(23.1%) 순이었다.
2. 미소침윤성 암종의 세포학적인 특징은 염증과 국소적 괴사성 배경에 암종세포들이 함포체로 도말되고 핵 염색질이 미세 과립상이거나 투명하였다. 핵소체가 반수 이상에서 관찰되었다.
3. 침윤도와 세포학적 소견에 연관관계는 없었다. 그러나 침윤깊이가 깊을수록 많은 세포가 도말되고 괴사성 배경이 뚜렷해졌다.
4. 미소침윤성 암종을 의심하거나 진단할 수 있는 경우는 74.1%였다.

따라서 미소침윤성 암종의 세포학적인 진단은 임상외에게 원추생검을 유도하여 조직학적인 확진과 병리학적 평가를 가능하도록 하는 데 유용하다고 사료된다.

## 참 고 문 헌

1. Savage EW: Microinvasive carcinoma of the cervix. *Am J Obstet Gynecol* 113:708-717, 1972
2. Margulis RR, Ely CW, Ladd JE: Diagnosis and management of stage IA (microinvasive) carcinoma of the cervix. *Obstet Gynecol* 29:529-538, 1967
3. Johnson WW, Myers B, Creasman WT, Owens SM: Cytopathology and the management of early invasive carcinoma of the uterine cervix. *Obstet Gynecol* 60:350-353, 1982
4. Fennell R Jr: Carcinoma in situ of the cervix with early invasive change. *Cancer* 8:302-309, 1954
5. Tweeddale DN, Langenbach SR, Roddick JW, Holt ML: Microinvasive squamous cancer of the cervix uteri. *Acta Cytol* 13:447-453, 1969
6. Ng ABP, Reagan JW, Linder EA: The cellular manifestation of the microinvasive squamous cell carcinoma of the uterine cervix. *Acta Cytol* 16:5-13, 1972
7. Foushee JHS, Greiss FC, Lock FR: Stage IA squamous cell carcinoma of the uterine cervix. *Am J Obstet Gynecol* 105:46-58, 1969
8. Frick HC, Janovski NA, Gusberg SB, Tayler HC Jr: Early invasive cancer of the cervix. *Am J Obstet Gynecol* 85:926-939, 1963
9. Morton DG: Incipient carcinoma of the cervix. *Am J Obstet Gynecol* 90:64-72, 1964
10. Roche WD, Norris HJ: Microinvasive carcinoma of the cervix: the significance of lymphatic invasion and confluent patterns of stromal growth. *Cancer* 36:180-186, 1975
11. Rubio CA, Soderberg G, Einhorn N: Histological and follow-up studies in cases of microinvasive carcinoma of the uterine cervix. *Acta Pathol Microbiol Scand* 82:397-410, 1974
12. Ullery Jc, Boutselis JG, botschner AC: Microinvasive carcinoma of the cervix. *Obstet Gynecol* 26:866-875, 1965
13. Seski JC, Abell MR, Morley GW: Microinvasive squamous cell carcinoma of the cervix: Definition, histologic analysis, late results of treatment. *Obstet Gynecol* 50:410-414, 1977
14. Benson WL, Norris HJ: A critical review of the frequency of lymph node metastasis and death from microinvasive carcinoma of the cervix. *Obstet Gynecol* 49:632-638, 1977
15. Hasumi K, Sakamoto A, Sugano H: Microinvasive carcinoma of the uterine cervix. *Cancer* 45:928-931, 1980
16. National Cancer Institute Workshop: The revised Bethesda System for reporting cervical/vaginal cytolo-

- gic diagnoses: Report of the 1991 Bethesda Workshop. *Acta Cytol* 36:273-276, 1992
17. Nguyen GK: Exfoliative cytology of microinvasive squamous cell carcinoma of the uterine cervix: A retrospective study of 42 cases. *Acta Cytol* 28:457-460, 1984
18. Sugimori H, Twasaka T, Tushimura T, Tsukamoto N : Cytology of microinvasive squamous cell carcinoma of the uterine cervix. *Acta Cytol* 31:412-416, 1987
19. Patten SF Jr: Diagnostic Cytopathology of the Uterine Cervix. Second edition. In Monographs on Clinical Cytology. Edited by GL Wied. Third volume. Basel, S Karger, 1978, pp 208-222
20. 강명희, 한운섭, 이종달: 자궁경부의 미소침윤성 편평세포암종의 세포학적 연구. *대한병리학회지* 14:21-29, 1980