

자궁경부질 도말상 선암종의 세포학적 분석

인제대학교 상계백병원 진단병리과, 산부인과* 및 원자력병원 해부병리과**

김 정 연 · 조 혜 제 · 조 경 자** · 이 흥 균*

= Abstract =

Cytologic Analysis of Adenocarcinoma of the Cervicovaginal Smears

Jung Yeon Kim, M.D., Hye Jae Cho, M.D., Kyung-Ja Cho**, M.D.,
and Hong Kyoon Lee*, M.D.

Department of Diagnostic Pathology & Obstetrics and Gynecology*,
Sanggye Paik Hospital, College of Medicine, Inje University,
Department of Pathology, Korea Cancer Center Hospital**

We have investigated the cervicovaginal smears in order to define the cytologic features of uterine adenocarcinomas. Total 22 cases were reviewed(12 cases from the Sanggye Paik hospital, Inje university and 10 cases from the Korea Cancer Center Hospital) from January 1992 to December 1997. Five cases were endometrial adenocarcinomas and the remaining 17 cases were cervical adenocarcinomas. Seventeen cases of cervical adenocarcinomas were divided into endometrioid(6 cases), endocervical(7 cases), mixed endometrioid and endocervical(1 case), papillary (2 cases), and adenosquamous(1 case) carcinomas. The background of endocervical adenocarcinoma was hemorrhagic or inflammatory. The tumor diathesis was less prominent than that of the squamous cell carcinoma. The prominent features of the endocervical type adenocarcinomas were large and loose clusters, large intracytoplasmic vacuoles, and prominent overlapping and peripheral palisading of nuclei. In contrast, the endometrioid adenocarcinomas showed small and compact clusters, and small intracytoplasmic vacuoles. The detection rate of endometrial adenocarcinoma was lower than that of the endocervical adenocarcinoma.

Key words: Cervicovaginal smear, Adenocarcinoma, Endometrioid, Endocervical, Cytology

서 론

자궁경부의 병변에서 자궁경부질 도말은 매우 중요한 진단 방법이고 잘 확립된 선별 검사 프로그램으로서 자궁경부 종양의 조기 발견율을 증가시키고 사망률을 감소시켰다. 그러나 최근 선암종의 빈도는 증가하고 있으며 자궁경부의 침윤성암종 중 10~20%를 차지한다¹⁻³⁾. 이러한 증가가 편평세포암종의 조기발견 및 치료로 인한 상대적인 감소로 인한 것인지 혹은 그 절대 빈도의 증가로 인한 것인지는 확실하지 않다²⁾. 자궁경부 선암종은 조직학적으로 여러 유형이 있는데 저자에 따라 그 분류 방법이 약간씩 다르고 동일한 종양이 여러 이름으로 불리지만 대체로 자궁경부 유형(혹은 점액 분비형 선암종), 자궁내막 유형, 선편평세포암종, 투명세포암종, 유두상 유형, 미세편향 선암종(minimal deviation adenocarcinoma), 선양낭성암종, 유리질양 세포암종 등이 있다. 자궁경부 선암종은 일반적으로 편평상피암종보다 예후가 나쁜 것으로 알려져 있다. 자궁경부 선암종의 예후에 영향을 주는 인자는 병기, 림프절 전이, 종양의 분화도이며 조직학적 유형은 예후에 큰 영향을 미치지 않는 것으로 알려져 있다. 그러나 자궁경부 종양도 일부 보고에 따르면 유형에 따라 예후에 차이가 있어, 자궁내막 유형이 비교적 예후가 좋고, 선편평세포암종이 예후가 나쁘다고 알려져 있다⁴⁾. 미세편향 선암종은 보고자에 따라 예후에 대한 판정이 다양하나 최근에는 같은 병기의 다른 유형의 선암종에 비해 예후가 좋다고 보고되며 유두상 유형에 속하는 용모선 선암종(villoglandular adenocarcinoma) 또한 예후가 좋다^{4, 5)}. 따라서 본 연구에서는 자궁경부질 도말에서 관찰되는 선암종을 유형별로 분류하여 세포학적 소견을 검토하고, 그 중 가장 빈도가 높은 두 유형 군을 골라 그 세포학적 특징을 분석해 보고자 하였다.

재료 및 방법

인제대학교 상계백병원 진단병리과 (1992년 1월부터 1997년 12월) 및 원자력병원 병리과 (1995년 1월부터 1997년 12월)에서 조직 검사로 확인된 자궁 선암종 각각 12예와 10예 등 모두 22예의 자궁경부질 도말을 후향적으로 연구하였다.

도말 검체는 자궁경내막 세포술을 이용하여 채취한 후 95% 알코올에 즉시 고정하였고 Papanicolaou 염색을 시행하였다. 슬라이드의 재검색은 2명의 병리의사가 도말 배경(깨끗함:혈성:염증성:괴사성), 분포 양상(날개:군집:혼합), 이형성(경미함:중등도:심함), 세포 밀도(높음:중등도:낮음), 중첩(supercrowding)의 유무 등을 관찰하였는데 분포 양상 중 군집은 존재 유무, 군집의 크기, 군집을 이루는 세포의 밀도 등을 살펴 보았다. 세포의 깃털 모양, 로켓, 유두상 구조 등의 유무, 세포질의 경계(분명:불분명), 세포질의 양(적음:중등도:많음), 세포질내 공포 유무 및 크기, 핵의 중첩 유무, 핵과 세포질의 비율(핵이 세포질의 1/3 이하일 때 등급 1, 핵이 세포질의 1/3 이상 2/3 이하일 때는 등급 2, 세포질이 소량이고 핵이 대부분일 때는 등급 3), 핵의 크기(작음:중등도:큼), 염색질(거침:미세함), 과염색상, 핵소체, 유사분열, 책상 배열 등의 유무도 관찰하였다. 생검하거나 절제한 조직은 통상의 H-E염색을 실시하여 세포학적 소견과 비교하였다. 종양은 자궁내막 종양과 자궁경부 종양으로 분류하였고 자궁경부 종양은 다시 자궁경부 유형, 자궁내막 유형, 혼합형, 유두상 유형, 선편평세포암종 유형으로 세분하여 관찰하였다. 자궁경부 유형은 전체적으로 자궁경부의 선상피 구조와 유사하며 점액을 생성하는 상피로 피복되어 있을 때로 정의하였고, 자궁내막 유형은 입방형의 세포로 구성되고 핵/세포질 비율이 높으면서 자궁내막 선암종과 유사할 때로 정의하였다. 혼합형은 이들이 거의

비슷한 비율로 있을 때로 정의하였고 유두상 유형은 대부분의 종양 세포가 뚜렷한 유두상 구조를 지니고 있을 때로 정의하였다. 환자의 병력지 및 병리 결과지를 검토하여 환자의 나이, 종양의 크기, 침윤의 정도, 치료 방법, 추적 관찰 등을 조사하였다.

결 과

1. 연령 및 유형별 분포

종양을 유형별로 분류하였을 때 자궁내막 암종이 5예, 자궁경부 암종이 17예였다. 자궁경부 암종은 자궁경부 유형이 7예, 자궁내막 유형이 6예, 혼합형이 1예, 유두상 유형이 2예, 선편평세포암종이 1예였으며, 이중 자궁내막 유형, 혼합형, 유두상 유형 각 1예에서 자궁경부 상피내 종양 3 등급을 동반하였다. 자궁경부 암종 17예중 13예가 자궁경부질도말상 암종으로(선암종 11예, 자궁경부 상피내종양 3 등급과 atypical glandular cells of undetermined significance 동반 1예, 편평세포암종 1예), 4예는 비정형성이 있다고 진단하였다. 자궁내막 암종 5예 중 경부질도말상 선암종으로 진단한 예는 1예뿐이었으며 나머지 4예는 모두 정상으로 진단하였다.

자궁경부 선암종중 빈도가 높은 자궁경부유형과 자궁내막 유형을 주 검색 대상으로 하였으며, 환자의 평균 연령은 자궁경부종양 중 자궁경부 유형이 48.2세(40~59세), 자궁내막 유형이 50.8세(30~70세)로 큰 차이가 없었다. 종양의 크기는 평균 2.53 cm(0.4~5 cm)이며 자궁경부 유형(평균 2.3 cm)과 자궁내막 유형(평균 2.7 cm) 사이에 큰 차이가 없었다. 자궁내막 암종 환자의 평균 연령도 자궁경부 선암종 환자와 유사하였으며(52.0세), 2명은 폐경기가 지난

상태였다. 자궁내막 암종의 평균 크기는 3.15 cm이었다.

2. 세포학적 소견

자궁경부질 도말의 재검색 결과는 Table 1과 같다. 자궁경부 선암종 17예의 도말에서 전부 종양 세포가 있었으나, 자궁내막 선암종은 5예중 1예에서만만 종양 세포를 관찰할 수 있었다. 자궁경부 선암종의 도말 배경은 대부분 혈성 및 염증성 배경으로 괴사성 배경은 드물었다. 자궁경부 선암종 중 자궁경부 유형과 자궁내막 유형이 높은 빈도로 관찰되어 이 두 유형을 주로 비교해 보았다. 자궁내막 유형과 자궁경부 유형 모두 염증성 배경이 많았고 세포의 배열 양상은 전 예에서 군집 혹은 군집과 날개로 흩어진 세포가 혼재하는 양상이었다. 세포의 배열 양상은 자궁내막 유형에서는 작고 밀집된 군집을 이루는 반면(Fig. 1B), 자궁경부 유형에서는 느슨하고 큰 군집을 이루는 경향이 있었다(Fig. 1A). 두 군 모두 세포의 이형성이 심하고 세포 밀도가 높았으며, 깃털 모양 배열이 전 예에서 있었고 로켓 역시 비슷한 빈도로 찾을 수 있었다.

핵의 특징을 살펴보았을 때 중첩은 두 군이 유사하나 가장 자리 배열은 자궁경부 유형에서(5/7, 71.4%) 좀 더 빈번하였다(Fig. 2). 핵과 세포질의 비율이 두 군 모두 높았고 과염색상도 두 군에서 비슷하였으나 염색질은 자궁내막 유형에서 좀 더 미세하였다. 핵소체 및 유사분열도 비슷하게 관찰하였다. 두 군 모두 세포질의 경계가 불분명한 경우가 많았으며 세포질은 중등도 혹은 소량인 경우가 많았다. 세포질내 공포는 자궁경부 유형의 71.4%(5/7)에서 관찰되었고 이중 80%(4/5)에서 크고 뚜렷하였다(Fig. 3A). 반면 자궁내막 유형에서는 50%(3/6)에서 공포가 없었으며, 3예에서는 공포가

Table 1. Cytologic findings of 17 cases of adenocarcinoma of uterine cervix in the cervicovaginal smears

Cytologic Findings			Endometrioid type(n=6)	Endocervical type(n=7)
General	Background	(clean:hm:infl:necrotic)	1:1:3:1	0:0:6:1
	Pattern	(S:C+S:M)	0:3:3	0:3:4
	Atypia	(mild:moderate:severe)	0:3:3	0:7:0
	Cellularity	(high:moderate:low)	3:2:1	6:1:0
	Supercrowding		6	6
Cell pattern	Feathery		6	7
	Rosette		4	5
	Papillary		1	2
	Border	(indistinct:distinct)	6:0	6:1
Cytoplasm	Amount	(small:medium:large)	2:2:2	1:3:3
	Vacuole	(absent:small:large)	3:3:0	2:1:4
	Nucleus	Overlap		6
Palisading			1	5
N/C ratio		(1/3:2/3:3/3)	0:2:4	0:6:1
Size		(small:medium:large)	0:5:1	1:5:1
Hyperchromasia			6	7
Chromatin		(coarse:fine)	5:1	0:7
Nucleoli			5	5
Mitosis			6	5

hm: hemorrhagic, infl: inflammatory, S: single, C+S: cluster + sheet, M: mixed

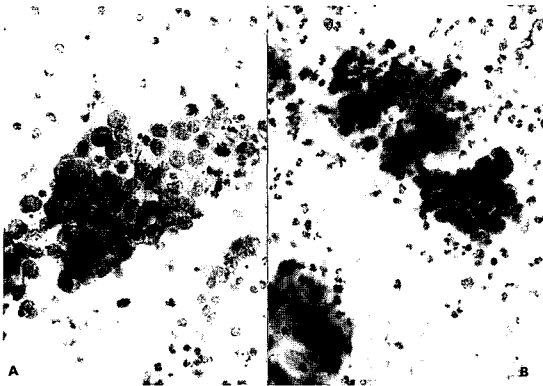


Fig. 1. Differential cytologic finding of clusters of adenocarcinoma. The smear showed large loose clusters in endocervical type(A) and small compact clusters in endometrioid type(B), (Papanicolaou, $\times 200$).

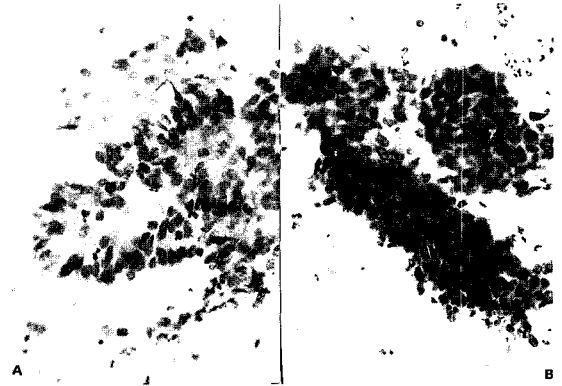


Fig. 2. Differential cytologic finding of cell arrangement of adenocarcinoma. The peripheral palisading was more prominent in the endocervical type(A) than that of the endometrioid type(B), (Papanicolaou, $\times 200$).

있었으며 미세하였다(Fig. 3B).

자궁경부 선암종 중 혼합형, 유두상 유형,

선편평세포암종에서도 세포학적 소견은 대체로

비슷하였다. 유두상 유형에서 자궁경부 유형과

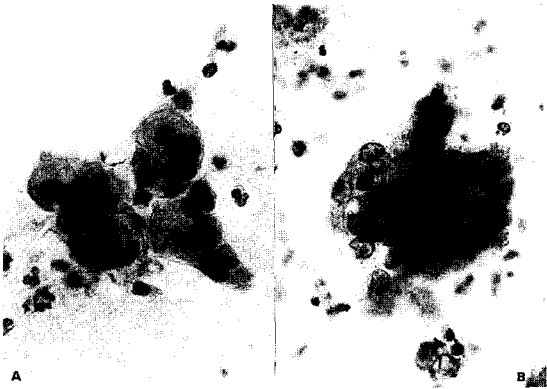


Fig. 3. Differential cytologic finding of cytoplasmic vacuoles of adenocarcinoma. The cytoplasmic vacuoles were larger in endocervical type (A) than that of the endometrioid type (B), (Papanicolaou, $\times 400$).

비슷한 느슨하고 큰 군집이 주로 있었고, 선편평세포암종에서는 로젯과 핵의 가장 자리배열이 없었다.

자궁내막 선암종 중 종양 세포를 관찰한 1 예는 자궁경부 선암종의 자궁내막 유형과 비슷한 세포학적 소견을 보여 군집의 크기도 작고 밀도가 높을 뿐 아니라 세포질 내에서 미세 공포가 있었다. 종양 세포가 관찰되지 않은 4개의 표본은 모두 표재 세포가 거의 관찰되지 않아 에스트로겐 호르몬에 따른 성숙 지수의 증가를 볼 수 없었고, 자궁내막 세포의 군집도 관찰되지 않았다. 조직구의 침윤이 아주 미약하게 2예에서 관찰되었을 뿐 선암종을 의심할 소견은 없었다.

고 찰

자궁경부질도말 표본을 채취할 때 자궁경내막 세포술과 자궁경내막 흡인술 등을 이용함에 따라 기존의 찰과도말표본에 비해 자궁경내막 관 세포의 채취가 쉬워져 병리의사가 자궁경부질 도말에서 흔히 양성 및 악성 선 세

포를 접하게 되었다. 따라서 원주세포 상피내 병변, 비침윤성 선암종과 침윤성 선암종의 세포학적 소견 및 그 감별점에 대한 연구가 다수 이루어졌다⁶⁻¹¹. 비침윤성 선암종과 침윤성 선암종을 세포학적으로 구별할 수 있는가에 대해서는 관찰자마다 의견이 다르지만 최근에는 이들을 감별할 수 있다는 의견이 지배적이다^{7, 9}. 일부의 보고자는 비침윤성 선암종을 편평 상피와 마찬가지로 기준을 적용하여 고등급 선상피내 병변(high grade glandular intraepithelial lesion)으로 부르자고 하였다^{6, 7}. 선암종은 양성 선세포와 달리 원주 모양의 세포가 군집 혹은 날개로 흩어져 배열하고 뚜렷한 위중첩과 책상 배열을 이루며, 핵은 과염색상을 띄고 이형성이 있으며 핵소체가 있다. 또한 세포질에 점액과 공포가 있고 깃털 모양으로 군집의 변연부가 뾰족해지는 깃털모양배열(feathering)이 뚜렷하게 나타나며 배경이 저저분하고 유사분열을 관찰할 수 있다¹².

본 연구는 주로 자궁경부에서 발생한 17예의 침윤성 선암종을 대상으로 하여 이들의 조직학적 유형에 따른 세포학적 특징을 살펴 보았다. 조직학적 유형을 분류하면 자궁경부 유형이 가장 흔하여 전체의 약 90%를 차지한다고 기술되어 있다⁵. 본 연구에서는 자궁경부 유형과 자궁내막 유형이 각각 7예와 6예로 비슷한 빈도이었는데 검체의 수가 적어 정확한 빈도를 파악하기 어렵다고 생각한다. 자궁경부 선암종 중 자궁경부 유형과 자궁내막 유형의 세포학적 소견은 대부분 유사하였다. 그러나 자궁내막 유형은 군집의 크기가 작고 구성하는 세포가 작고 조밀하여 군집의 밀도가 높은 반면, 자궁경부 유형은 군집의 크기가 크고 구성하는 세포가 크고 느슨하여 군집의 밀도가 낮다는 점이 세포학적으로 두 유형을 감별하는데 도움이 되는 소견이었다. 이는 조직검사 소견상 자궁경부 유형의 선암종이 큰 세포로 구성되어 있고 세포질내 점액이 있다는 점과

일치한다. 세포질내 공포는 자궁경부 유형에서 크고 수가 많은 반면, 자궁내막 유형에서는 없거나 소수로 미세하였다. 깃털모양배열은 비침윤성 선암종의 특징적인 소견처럼 기술되어 있으나¹³⁾, 본 연구에서는 침윤성 선암종의 대부분에서 관찰되어 이는 비침윤성 선암종을 포함하여 선암종의 대부분에서 공통으로 관찰할 수 있는 소견으로 생각하였다.

본 연구에서는 도말상 자궁내막 선암종의 종양 세포를 관찰할 수 있었던 것이 1예밖에 되지 않아 이 소견을 기존의 기술들과 비교해 볼 수는 없었다. 그러나 자궁경부 종양 중 자궁내막 유형은 조직학적으로도 자궁내막 선암종과 유사하고 세포학적으로 감별이 어려우며, 본 연구에서도 자궁내막 유형에서 작고 뾰족한 군집, 소수의 작은 세포질내 공포 등이 관찰되었고 이는 기존의 자궁내막 선암종에서 기술된 소견과 유사하였다.

자궁경부의 선암종 및 그 전구 병변의 약 50%에서 편평세포종양 및 그 전구 병변을 동반하며^{6, 13)} 본 연구에도 3예에서 자궁경부 상피내 종양을 동반하였다. 편평상피 병변과 선암종 성분이 같이 있을 때 선암종을 발견할 확률이 감소하는데 이는 편평상피 병변에 대한 세포학적 소견이 잘 알려져 선암종보다 쉽게 인지할 수 있고 이 때 선암종 성분을 간과하기 쉽기 때문이다⁷⁾. 그러나 본 연구에 포함된 3예에서는 선암종 성분을 쉽게 알 수 있어 처음부터 선암종의 진단이 가능하였다. 선암종이 동반되지 않은 자궁경부 상피내 종양의 선구조 침범과 두 종양 성분이 섞여 있는 경우의 감별은 자궁경부 상피내 종양이 선 구조로 확장된 경우에는 깃털모양배열이 현저하지 않은 점으로 구별할 수 있다¹⁵⁾. 선편평세포암종의 경우 도말에서 선암종 성분과 편평세포암종 성분이 같이 있는 빈도가 75%, 선암종 성분만 있는 경우는 25%이다²⁾. 후자의 경우는 편평세포암종 성분을 잘 관찰할 수 없기 때문

에 분화가 좋은 선암종으로 진단하는 경우가 많다. 본 연구에 포함된 1예의 선편평세포암종도 선암종 성분만 도말되어 세포검사서서 선편평세포암종으로 진단하지 못했다. 유두상 유형의 세포학적 소견은 다른 유형과 큰 차이가 없다. 본 연구의 유두상유형 2예는 조직 검사상 유두상 구조가 뚜렷하였으나 도말 검사서서 현저하지 않았다.

Kudo등⁹⁾은 자궁경부 선암종의 전자 현미경 검색을 통해 종양 세포가 분비 과립 및 장원미사(tonofilament)를 함께 지니고 있음을 확인하고 선암종의 종양 세포는 자궁경부의 예비세포에서 유래한다고 하였다. 즉 비정형성이 있는 예비세포가 종양의 근간을 이루는 세포이고 이 세포에서 편평상피와 원주상피로 분화한다고 하였으며, 이는 선암종에서 높은 빈도로 편평상피 병변을 동반한다는 점에서 설득력 있는 주장이라 생각한다.

결론

저자들은 조직검사상 선암종으로 확인된 22예를 대상으로 후향적으로 자궁경부질 도말의 세포학적 소견을 재검토하여 이를 유형별로 나누고 특히 자궁경부 선암종 중 주된 유형인 자궁경부 유형과 자궁내막 유형의 세포학적 차이를 비교하여 아래의 결론을 얻었다.

자궁경부질 도말에서 자궁경부 선암종이 발견하는 빈도가 자궁내막 선암종에 비해 높았다. 자궁경부 선암종의 대부분을 이루는 자궁경부 유형 및 자궁내막 유형에서 유사한 소견은 도말 배경, 세포의 배열 양상, 이형성의 정도, 세포 밀도, 핵/세포질 비율, 핵소체, 유사분열, 세포질의 경계 및 세포질의 양 등이었다. 자궁경부 유형과 자궁내막 유형을 감별하는데 도움을 주는 소견은 자궁경부 유형에서 핵의 가장 자리 배열이 좀 더 현저하고 세포질내

공포가 크고 여러 개이며 군집의 크기가 크고 구성 세포가 느슨한 반면, 자궁내막 유형에서는 작고 밀집된 형태의 군집, 뚜렷하지 않거나 작은 세포질내 공포 등이 특징이었으며 핵의 가장자리 배열도 현저하지 않았다.

감사의 말씀

증례 모음에 도움을 주신 원자력병원 해부 병리과 이승숙 선생님과 자료 수집에 협조를 하여 준 인제대 상계백병원 진단병리과 김영미씨에게 감사드립니다.

참고 문헌

1. van Aspert-van Erp AJ, van't Hof-Grootenboer BE, Brugal G, Vooijs GP: Identifying cytologic characteristics and grading endocervical columnar cell abnormalities; A study aided by high-definition television. *Acta Cytol* 41:1659-1670, 1997
2. Leminen A, Paavonen J, Forww M, Wahlstrom T, Vesterinen E: Adenocarcinoma of the uterine cervix. *Cancer* 65:53-59, 1990
3. Tamini HK, Figge EC: Adenocarcinoma of the uterine cervix. *Gynecol Oncol* 13:335-344, 1982
4. Fox H, Wells M: Obstetrical and gynecological pathology, 4th ed, New York, Churchill Livingstone Inc. 1995, pp325-331
5. Ballo M, Silverberg SG, Sidawy MK: Cytologic features of well-differentiated villoglandular adenocarcinoma of the cervix. *Acta Cytol* 40:536-540, 1996
6. Jaworski RC: Endocervical glandular dysplasia, adenocarcinoma in situ, and early invasive (microinvasive) adenocarcinoma of the uterine cervix. *Semin Diagn Pathol* 7:190-204, 1990
7. Keyhani-Rofagha S, Brewer J, Prokorym P: Comparative cytologic findings of in situ and invasive adenocarcinoma of the uterine cervix. *Diagn Cytopathol* 12:120-124, 1995
8. Nasu I, Meurer W, Fu Y: Endocervical glandular atypia and adenocarcinoma; A correlation of cytology and histology. *Int J Gynecol Pathol* 12:208-218, 1993
9. Kudo R, Sagae S, Hayakawa O, Ito E, Horimoto E, Hashimoto M: Morphology of adenocarcinoma in situ and microinvasive adenocarcinoma of the uterine cervix; A cytologic and ultrastructural study. *Acta Cytol* 35:109-116, 1991
10. van Aspert-van Erp AJ, van't Hof-Grootenboer AB, Brugal G, Vooijs GP: Endocervical columnar cell intraepithelial neoplasia. II. Grades of expression of cytomorphologic criteria. *Acta Cytol* 39:1216-1232, 1995
11. van Aspert-van Erp AJ, van't Hof-Grootenboer AB, Brugal G, Vooijs GP: Endocervical columnar cell intraepithelial neoplasia. I. Discriminating cytomorphologic criteria. *Acta Cytol* 39:1199-1215, 1995
12. Ditomasso JP, Ramzy I, Mody DR: Glandular lesions of the cervix; Validity of cytologic criteria used to differentiate reactive changes, glandular intraepithelial lesions and adenocarcinoma. *Acta Cytol* 40:1127-1135, 1996
13. Ramzy I, Mody DR: Gynecologic cytology; Practical consideration and limitations. *Clin Lab Med* 11:271-292, 1991
14. Rushing L, Cibas ES: Frequency of tumor diathesis in smears from women with squamous cell carcinoma of the cervix. *Acta Cytol* 41:781-785, 1997
15. Drijkoningen M, Meertens B, Lauwernys J: High grade squamous intraepithelial lesion (CIN 3) with extension into the endocervical clefts; Difficulty of cytologic differentiation from adenocarcinoma in situ. *Acta Cytol* 40:889-894, 1996