

## Papanicolaou smear에서 자궁내막암의 세포학적 진단의 의의: 조직유형, 분화도 및 병기와의 관련성

제일병원 조직병리과

홍성란·김희숙·박종숙

=Abstract=

### Significance of Cytologic Detection of Endometrial Carcinoma in Papanicolaou Smear: The Relevance of Histologic Type, Grade and Stage

Sung Ran Hong, M.D., Hy Sook Kim, M.D., and Jong Sook Park, CT, IAC

*Department of Pathology, Cheil General Hospital*

The cytologic detection of endometrial carcinoma in Papanicolaou(Pap) smear according to histologic type, grade and stage was studied in 49 patients. The smears of patients who had histologically confirmed were retrospectively evaluated by the Bethesda System. The cytologic diagnosis of endometrial carcinoma was made in 61% (39/49) of patients, atypical glandular cells of undetermined significance (AGCUS) in 16% (8/49) and within normal limits in 23% (11/49). The positive rate for AGCUS and carcinoma was correlated to the histologic type, grade and stage. The cytologic grade revealed a good correlation with histologic grade, too.

In conclusion, the presence of cancer cells in Pap smear suggests the tumor in high grade and high stage. Additionally, cytologic detection of AGCUS or carcinoma needs a further diagnostic evaluation. The Pap smear is a valuable method to screen for endometrial carcinoma.

---

**Key words:** Papanicolaou smear, Endometrial carcinoma, Cytologic diagnosis

## 서 론

자궁내막암종은 서양에서 여성생식기의 가장 흔한 악성 종양으로 보고되어 있고<sup>1)</sup> 한국에서도 증가하는 추세에 있어, 그 세포학적 측면이 중요하다. 그러나 자궁경부암과는 달리 Pap smear에 자궁 내막암 세포가 잘 떨어져 나오지 않고, 또 세포학적 특징이 변성되어 있어 세포검진에서 자궁내막암을 진단하기란 쉽지 않다.<sup>2)</sup> Pap smear에서 자궁내막암의 발견율은 25%~75% 정도로 다양하게 보고되어 있다.<sup>3,5)</sup> 또 임상적으로 수술 전 예후 인자 평가에서 세포학적 진단의 의의가 별로 중요하게 인식되어 있지 않은 실정이다.

이에 저자들은 Pap smear검진에서 자궁내막암 진단의 세포학적 의의를 관찰하고자 세포학적 검토가 가능했던 자궁내막암 49예를 대상으로 조직유형, 분화도 및 병기 등의 병리학적 예후인자들과 자궁내막암세포 양성을과의 상관관계를 검토하였다.

## 재료 및 방법

### 1. 재 료

제일병원 조직병리과에서 최근 5년간 조직학적으로 진단된 자궁내막암 중 세포학적 재조사가 가능한 49예를 대상으로 하였다.

### 2. 방 법

이들 49예의 세포 도말표본, 자궁내막조직 병변 및 그 병기에 대하여 1명의 세포기사와 2명의 병리사가 후향적 재검토를 하였고 세포 표본들의 세포학적 진단과 세포학적 분화도가 평가되었다. 세포학적 진단은 Bethesda System<sup>6)</sup>에 의하여 within normal limits(WNL), atypical glandular cells of undetermined significance (AGCUS) 및 자궁내막암종으로 구분하였다. 본 조사에서는 AGCUS를 원주 또는 입방세포가 비정상적인 변

화를 보이면서 분명한 암세포의 특성을 갖지 아니한 경우를 AGCUS로 하였고, 형태학적으로는 정상세포보다 큰 핵과 미세과립상의 염색체를 나타내는 비정상세포가 있는 경우거나, 암세포가 의심스러우나 그 수가 극히 소수이면서 심한

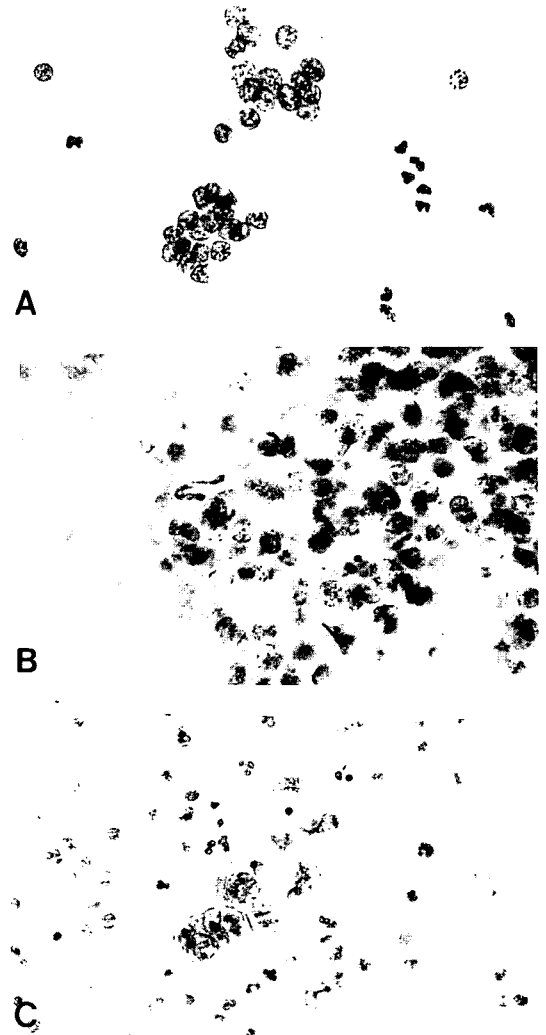


Fig. 1. Cytologic grade of the tumor cells: Grade I, small to medium-sized nuclei without macronucleoli (A); Grade II, medium-sized nuclei with one large prominent nucleolus(B); and Grade III, enlarged pleomorphic nuclei with multiple macronucleoli(C)(Pap-anicolaou,  $\times 400$ )

변성을 보여 확실히 그 성질을 알 수 없는 경우를 포함하였다. 세포학적 분화도는 Schneider<sup>3)</sup>가 기술한 것과 같이 각 암세포의 세포학적 형태, 즉 핵의 다형성 정도에 따라 Grade I, II, III로 나누었다. Grade I은 핵이 작거나 중간 정도의 크기면서 큰 핵소체가 없는 경우, grade II는 핵이 작거나 중간 정도의 크기면서 한 개의 큰 핵소체가 관찰되는 경우, Grade III는 핵이 크고 다형성이면서 2개 이상의 큰 핵소체가 관찰되는 경우로 하였다(Fig. 1). 자궁 내막암 조직유형은 International Society of Gynecological Pathologists Classification(1988)에 따라 분류하였다.<sup>7)</sup> 조직학적 분화도와 수술후 병기는 각각 FIGO grading과 staging system에 의하였다<sup>8)</sup>. 수술전 방사선 치료를 받은 경우는 수술적 병기 평가가 불가능하므로 환자기록지를 검토하여 임상적 병기로 평가하였다.

## 결 과

### 1. 세포학적 진단에 따른 빈도

49예 중 30예(61%)에서 확실한 악성 내막암의 세포학적 소견을 보였고, 8예(16%)가 AGCUS에 속하였으며, 11예(23%)에서는 재조사에서도 WNL소견을 보였다(Table 1).

**Table 1.** Distribution of cytologic diagnosis

Diagnosis	No(%)
WNL	11( 23)
AGCUS	8( 16)
CA	30( 61)
Total	49(100)

CA: carcinoma

### 2. 조직유형에 따른 분포 및 소견

자궁내막양 선암과 그 변형이 42예(86%)로 가장 많은 분포를 차지하였고, 그 중에는 선극세포종 1예, 선극세포암 3예가 포함되어 있다(Table 2). 다음은 유두상장액선암 3예, 투명세포암 1예, 점액암 2예, 미분화암 1예로 나타났다. 가장 많은 분포를 차지하는 자궁내막양 선암은 22예(58%)에서 확실한 악성종양 세포를 보였고, 6예(16%)는 AGCUS, 10예(26%)는 WNL 소견을 보였다. 그 변형인 선극세포종 1예는 WNL의 세포학적 소견을 보였으나 선극세포암 3예는 AGCUS(1예)와 암종(2예)의 세포양상을 보였다. 점액암 2예는 AGCUS(1예)와 암종(1예)으로 진단되었다. 유두상장액성암, 투명세포암, 미분화암의 경우는 적은 예이나 전 예에서 세포학적 진

**Table 2.** Distribution of cytologic diagnosis according to histologic type

Histologic Type	No.(%)	Cytologic Diagnosis(%)		
		WNL	AGCUS	Ca
Endometrioid Ca	38	10( 26)	6(16)	22( 58)
Adenoacanthoma	1	1(100)	0	0
Adenosquamous Ca	3	0	1(33)	2( 68)
UPSC	3	0	0	3(100)
Clear cell Ca	1	0	0	1(100)
Mucinous Ca	2	0	1(50)	1( 50)
Undifferentiated Ca	1	0	0	1(100)
Total	49(100)	11( 23)	8(16)	30( 61)

Ca: carcinoma

rtine papillary serous carcinoma

단이 가능하였다. 즉 예후가 나쁠 것으로 기대되는 조직유형에서 암세포 진단율이 높게 나타났다.

### 3. 조직 및 세포분화도에 따른 분포

자궁내막양 선암과 그 변형암의 조직 분화도는 grade I, II, III가 각각 19예, 9예, 14예 였다 (Table 3). Grade I의 19예에서 WNL이 5예(26%), AGCUS가 5예(26%), 암종이 9예(38%)로 나타난 반면, Grade III인 14예에서는 WNL이 3예(22%), AGCUS가 2예(1%), 암종이 9예(64%)로 나타나, grade가 높을수록 높은 암세포 진단율을 보여주었다.

자궁내막양 선암과 그 변형 중 세포학적으로 분명한 암세포가 나오는 경우는 24예 였다. 이들 24예의 세포학적 분화도에 따른 분포는 grade I, II 및 III에서 모두 각각 8예 였다. 조직학적 grade I에서는 세포학적 grade I이 67%로, 조직학적 Grade III에서는 세포학적 grade II가 67%

로, 조직학적 grade III에서는 세포학적 gradeIII가 78%를 차지하여 조직학적 분화도와 세포학적 분화도 간에 비례적인 관계를 보여주었다(Table 4).

### 4. 병기에 따른 분포

수술후 병기나 수술전 임상적 병기 조사는 31예에서 가능하였다. 그 중 stage I이 23예로 가장 많았다(Table 5). 각 stage 별로 볼 때, stage I에서는 암세포 진단율이 48%였고, WNL과 AGCUS가 각각 22%, 30%를 차지하였으나, Stage III와 stage IV에서는 전 예에서 암세포 진단이 가능하였다. Stage I에 국한하여 자궁내막암이 자궁근층을 침범한 정도에 따른 암세포진단율을 살펴보면(Table 5), Stage Ia에서 WNL과 암종으로 나온 경우가 29%와 42%의 비율을 보이는 것에 비하여, stage Ic에서는 WNL과 암종으로 나타난 경우가 14%와 72%로, 암이 자궁근층을 깊이 침범할수록 많은 예에서 암세포 진단이 가능하였

**Table 3.** Distribution of cytologic diagnosis according to histologic grade in 42 cases of endometrioid type of carcinoma

Cytologic Diagnosis	No. (%)	Histologic Grade (%)		
		I	II	III
WNL	11( 26)	5( 26)	3( 33)	3( 22)
AGCUS	7( 17)	5( 26)	0	2( 14)
CA	24( 57)	9( 48)	6( 67)	9( 64)
Total	42(100)	19(100)	9(100)	14(100)

CA: carcinoma

**Table 4.** Distribution of cytologic grade according to histologic grade in 24 cases

Cytologic grade	No.	Histologic Grade (%)		
		I	II	III
I	8	6( 67)	2( 33)	0
II	8	2( 22)	4( 67)	2( 22)
III	8	1( 11)	0	7( 78)
Total	24	9(100)	6(100)	9(100)

**Table 5.** Distribution of cytologic diagnosis according to FIGO staging

Cytologic Diagnosis	No.	Stage (%)			
		I	II	III	IV
WNL	7	5(22)	2(67)	0	0
AGCUS	7	7(30)	0	0	0
CA	17	11(48)	1(33)	4(100)	1(100)
Total	31	23(100)	3(100)	4(100)	1(100)

CA: carcinoma

**Table 6.** Distribution of cytologic diagnosis according to myometrial invasion(Stage I)

Cytologic Diagnosis	No.	Stage I (%)		
		Ia	Ib	Ic
WNL	5	2(29)	2(22)	1(14)
AGCUS	7	2(29)	4(44)	1(14)
CA	11	3(42)	3(34)	5(72)
Total	23	7(100)	9(100)	7(100)

CA: carcinoma

다.

### 고 찰

자궁내막암의 빈도가 증가하고 있으나, 자궁내막암이나 그 전암병소를 조기발견하는 효과적인 세포학적 선별검사 방법이 아직 확립되어 있지 않다. 자궁경부암 및 그 전암성 병변과는 달리 자궁내막암의 세포는 핵의 과염색성이 분명하지 않고, 세포와 핵은 보통 작기때문에 암과 동반되어 나타나는 미소한 세포학적 변화를 인지하기란 쉽지 않다. 더욱 분화도가 좋은 자궁내막암은 적은 수의 세포만을 탈락시키고 많은 세포가 변성되어 있기 때문에 세포학적 진단이 용이하지 않다.<sup>2,9,10)</sup>

Pap smear에서 자궁내막암이나 그 전암성 병변을 발견하는데 있어 그 발견율은 자궁경부암보다 떨어지나, 본 조사에서와 같이 carcinoma (61%) 또는 AGCUS(16%)로 진단되는 경우가 77

%정도를 차지함에 비추어 볼 때 Pap smear가 자궁내막암을 발견하는데 손쉽고도 중요한 선별검사방법이라 하겠다. 자궁내막암의 세포학적 진단율을 높이기 위해서는 Pap smear의 예비검색 과정에서 (1)조직구 출현 (2)비특이적인 염증세포 (3)출혈 (4)편평상피 성숙지수의 우방편재 (5)비정상적 시기에 자궁내막 세포 출현등의 소견이 보일 경우는 특히 폐경기 환자에 있어 자궁내막 병소가 있을 수 있으므로 주의를 요하고 있다.<sup>11)</sup>

Pap smear에 자궁내막암세포의 출현빈도는 보고자 마다 다양하다.<sup>3,5)</sup> 그 출현빈도는 표본 채취방법 및 장비, 의사의 경험 차이, 자궁경부의 해부학적 상태, 종양자체의 소인에 따라 다르게 나타날 수 있다.<sup>12)</sup> 그 중에서 종양 자체의 소인의 측면에서 볼 때, 종양의 분화도, 자궁경부 침윤 유무, 육안형태, 편평상피로의 분화 정도 및 암의 표면 노출정도와, 조직유형 및 병기와 관련이 있다고 보고되어있다.<sup>3,13)</sup>

본 조사에서 자궁내막양 선암의 세포진단율이 58%인데 비하여, 적은 예이나 예후가 나쁜 유형의 암(유두상장액선암, 투명세포암, 미분화암, 선극세포암)에서는 암세포진단율이 100%로 높게 나타났다. 조직분화도 grade I의 암세포진단율은 48%였으나, grade III에서는 64%로 높았다. 조직병기에서도 stage I은 암세포진단율이 48%였는데, stage III 및 IV에서는 100%로 높게 나타났다. 그러므로 Pap smear에서 자궁내막암의 양성율은 조직분화도가 나쁠수록, 예후가 나쁜 형태의 조직유형일수록, 자궁근층의 침범이 깊을수록 높게 나타났다. 조직 분화도에 따라 그 세포학적 소견이 다르게 나타나는데, 암세포 출현빈도, 암세포의 크기, 핵 크기, 세포질내 공포 비율, 핵소체 크기 및 탈락 암세포의 배열모양, 조직구의 출현빈도 등이 다르게 나타난다. 이 중에서 비교적 객관적인 지표가 될 수 있는 핵의 크기, 핵소체의 유무 또는 크기 등의 핵의 다형성에 따른 세포학적 분화도를 조직학적 분화도와 비교하여 보았을 때, 세포학적 분화도와 조직학적 분화도가 서로 비례적인 상관관계를 보여 주어 암세포 진단시 조직분화의 진단도 가능성을 시사하였다.

Bethesda System에서 AGCUS를 정상 또는 양성 세포의 변화가 아니면서 또한 암세포도 아닌 경우라고 개념적인 정의만을 제시하였고 그 형태학적 기준에 대하여는 기술하고 있지 않다. 그러나 본 조사에서 이 범주에 속한 예가 16%를 차지하고 있다. 따라서 AGCUS로 진단된 경우 꼭 임상적 추적검사가 필요하다는 권유를 임상의에게 하여야겠고, 또한 이런 권유를 할 수 있는 근거를 AGCUS가 제시하므로 Pap smear에서의 자궁내막암의 세포학적 진단이 큰 의의가 있다 하겠다.

Pap smear에서 AGCUS의 출현은 그 기원에서 다양(자궁경내막, 자궁내막 또는 자궁외장기)하며, 관찰되는 세포의 수가 적고, 세포자체가 변성되어 있으므로, AGCUS의 형태학적 정의를 내

리기가 어렵지만,<sup>14)</sup> AGCUS에 대한 Bethesda System의 자세하고 명확한 형태학적 기준이 필요하다 고 생각된다.

## 결 론

Pap smear에서의 자궁내막암의 세포진단율은 61%였고, 조직분화도가 나쁠수록, 예후가 나쁜 형태의 조직유형일수록, 병기가 높을수록 높게 나타났다. 또한 조직분화도와 세포분화도간의 비례적인 관계를 보여 Pap smear에서 조직분화도의 진단이 가능함을 시사하였다.

## 참 고 문 헌

1. Reagan JW: Can screening for endometrial cancer be justified? *Acta Cytol* 24:87-89, 1980
2. Koss LG: Diagnostic Cytology and Its Histopathologic Bases. 3rd ed, Philadelphia, JB Lippincott Co, 1979, pp 416-427
3. Schneider ML, Wortmann M, Weigel A: Influence of the histologic and cytologic grade and the clinical and postsurgical stage on the rate of endometrial carcinoma detection by cervical cytology. *Acta Cytol* 30:616-622, 1986
4. Vuopala S: Diagnostic accuracy and clinical applicability of cytological and histological methods for investigating endometrial carcinoma. *Acta Obstet Gynecol Scand(suppl)* 70:8, 1977
5. Bibbo M, Rice AM, Wied GL, Zuspan FP: Comparative specificity and sensitivity of routine cytologic examination and the Gravlee Jet wash technique for the diagnosis of endometrial changes. *Obstet Gynecol* 43:253-256, 1974
6. National Cancer Institute Workshop: The 1988 Bethesda System for reporting cervical/vaginal cytological diagnoses. *JAMA* 262:931-934, 1989
7. Silverberg SG Kouman RJ: Tumors of the Uterine Corpus and Gestational Trophoblastic Disease. Atlas of Tumor Pathology, 3rd Series, Fascicle 3, Washington DC, Armed Forces Institute of Pathology, 1992, pp.47-73
8. Anonymous: Announcements. FIGO stages-1988 revision. *Gynecol Oncol* 35:125-127, 1989

9. Naib ZM: Exfoliative Cytopathology 3rd ed, Boston/Toronto, Little, Brown & Company, 1985, pp 197-207
10. Wied GL, Keebler CM, Koss LG, Reagan JW: Compendium on Diagnostic Cytology, 6th ed, Chicago, Tutorials of Cytology, 1990, pp 189-203
11. Zucker PK, Kasdon EJ, Feldstein ML: The validity of Pap. smear parameters as predictors of endometrial pathology in menopausal women. *Cancer* 56:2256-2263, 1985
12. Bibbo M: Comprehensive Cytopathology. 1st ed, Harcourt Brace Jovanovich, Inc, WB Saunders Co, 1991, pp 257-284
13. Lozowski MS, Mishriki Y, Solitare GB: Factors determining the degree of endometrial exfoliation and their diagnostic implications in endometrial adenocarcinoma. *Acta Cytol* 30:623-627, 1986
14. Miyazawa CK, O'connor CD: Problems dealing with atypical cervical cytology. *Colposcopist* 113:1-4, 1991