

子宮內膜肥厚症 및 子宮內膜癌의 病理組織學的 檢索*

Histopathological Studies on Endometrial Hyperplasia and Carcinoma

서울大學校 醫科大學 病理學教室

李 賢 淳 · 李 尙 國 · **朴 孝 淑

서 론

子宮內膜肥厚症이란 여러 정도의 構造的 不規則性, 上皮細胞의 多層化 및 細胞學的 異常을 同伴하는 增殖性子宮內膜의 量의 증가로 정의된다.

이들 자궁내막비후증은 병리학적 분류에 따라 子宮內膜癌으로 轉換될 수 있는 潛勢力이 差가 있기 때문에 그 명칭이나 분류가 저차마다 다르고 그런 점에서 병리의나 臨床醫가 진단 및 치료에서 다같이 혼돈을 겪었음은 周知하는 바와 같다.

Gusberg(1947)는 "adenomatous hyperplasia(腺性 肥厚症)"이란 명칭을 처음 導入한 바 이는 癌前驅症 단계의 구조적 및 세포학적 이상이 나타날 때 광범위하게 쓰여졌다. 그러나 Hertig(1949)등은 이 명칭을 경도 및 中等度の 癌前驅症단계에만 제한하여 썼고 좀더 심한 경우에는 "세포이상증(anaplasia)" 및 上皮內 癌腫("carcinoma in situ, *이후CIS)"이란 명칭을 쓸 것을 제안한 바 "세포이상증"이란 腺上皮細胞가 비정상적인 核의 크기, 모양과 極性的 불규칙성등을 나타낼 때, CIS란 腺上皮세포가 국소적으로 투명하고 붉은 색의 풍부한 세포질을 가진 큰 세포로 구성되며 이때 核은 미세한 과립성의 크로마틴을 가져 창백하며 약간 주글거리는 불규칙한 核膜을 가질 때 각각 사용하였다(Gore, 1966).

처음 adenomatous hyperplasia란 명칭을 제안한 Gusberg(1963)등은 21년에 걸쳐 진단되고 추적 조사된 adenomatous hyperplasia를 檢索表표한 바 그들은 이것을 병리학적 양상에 따라 경도, 중등도, 심도로 3분한 바 특히 이들 중 심도의 경우는 Hertig(1949)의 CIS의 기준과 일치한다고 하였다. 1964년 Buehl등은 異常子宮內膜肥厚症과 CIS로 진단된 87예를 재검색하면서 子宮內膜의 CIS기준을 재정립 한 바 그들에 따르면

CIS의 요건은 核의 過色素性, 모양과 크기의 불규칙성, 크로마틴의 밀집, 증대된 核小體, 세포질의 호산성화, 核極性的 소실, 上皮세포의 多層化, 腺內로 上皮세포가 교각형성을 하는 것 등이며, CIS와 감별할 질환은 卵管化生(tubal metaplasia), 편평상피화생, 변성된 상피, 소파수술후 재생된 상피, 腺性肥厚症, 초기침윤성 상피암을 들었다. 그러나 그후WHO(1975)는 자궁내막 종양 분류에서는 어떤 형태의 CIS도 포함시키지 않은 바 이는 CIS 정의 자체에 대한 혼란 때문인 것 같다.

1977년 Welch 및 Scully는 지금까지의 모든 문헌 보고를 통괄하여 자궁내막의 癌前驅症的 變變을 재분류한 바 그것은 1) 포낭성 비후증, 2) 異常(중식성) 비후증, 3) 異常 分泌性 비후증, 4) CIS 5) 以上 열거한 변화 중의 일부를 보이는 폴립, 6) 혼합형이다.

최근 Hendrickson(1980)등은 자궁내막 變變에 적용되 왔던 CIS란 개념은 진단 용어로 쓸 때 오히려 혼란만을 가중시켜 온당치 못하다고 주장하고 자궁내막 비후증의 분류에 있어 腺자체의 구조적 異常도 들론 중요하나 腺上皮세포의 세포학적 이상이 더욱 중요하다고 생각하여 이 變變을 1) Endometrial Hyperplasia (이하 EH) without atypia 2) EH with minimal atypia 3) EH with moderate atypia 4) EH with severe atypia 로 분류하였다.

우리나라에서도 부인과 영역에서 비정상적 下血과 유관된 子宮內膜肥厚症은 정도의 차이는 있을망정 癌前驅症이라는 점에서 많은 관심과 주의를 끌어 왔지만 그에 관한 정확한 빈도 및 임상 추적 조사는 아직 이뤄지지 않았다.

이에 저자들은 1975년 1월부터 1979년 12월까지 만 5년간 서울대학교 의과대학 병리학교실 및 국립의료원 병리과에 검사의뢰된 자궁내막 소파수술 표본 및 자궁적출 표본 중 자궁내막 비후증 및 자궁내막암으로 진단된 표본을 재검색하여 주로 Hendrickson(1980)의 분류에 따라 재분류하여 보고로써 우리나라 여성에서 자궁내막 變變을 파악하는데 기초자료를 제공하려고 하였다.

* 이 연구는 중앙암연구소 연구보조금으로 이루어졌음.

** 국립의료원 병리과

연구자료 및 방법

본 검색에 사용된 자료는 1975년 1월부터 1979년 12월 까지 만 5년간 서울대학교 의과대학 병리학교실 및 국립의료원 병리과에서 자궁내막증식증 및 자궁내막암으로 진단된 예들 중 표본의 재검색이 가능하고 저자들의 분류기준에 합당한 총 65례로써 이들은 각각 서울대학교 31례, 국립의료원 34례였다. 이중 59례는 자궁내막 소파수술 표본이었고 6례는 자궁적출표본인 바 3례는 소파수술 결과 악성 선종이 진단되서 곧 자궁이 적출되었다.

이들은 채취 즉시 10% 포르말린 용액에 고정시킨 후 통상의 탈수, 포매, 절편 과정을 거쳐 hematoxylin-eosin 중복 염색을 시행하였으며 결합조직의 존재를 파악키 위해서 소수에서는 reticulin염색 및 masson-trichrome염색을 시행하였다.

관찰 결과

1. 자궁 내막비후증의 병리조직학적 분류

종래의 포낭성 비후증(cystic hyperplasia)이나 선성 비후증(adenomatous hyperplasia)의 정의는 너무 인위적이며 실제로 이들은 완전히 분리된 독립질환이라기 보다는 서로 혼합되서 나타날 수 있다는 Hendrickson (1980) 등의 주장에 등감한 저자들은 세포의 비정형성 유무에 보다 중점을 두어 자궁내막비후증을 분류하였다 (Table 1).

a. Hyperplasia without atypia(36례 ; 80%) : 여기에는 소위 전에 포낭성 비후증으로 진단됐던 병변과 disordered proliferative endometria와 조직학적으로 구분이 안되나 자궁내막의 양이 많은 병변으로 대별된다. 전자에선 풍부한 자궁내막 간질에 포낭성으로 확장된腺들이 나타나며腺上皮는 세포학적異常이 없는

Table 1. Histological classification of endometrial hyperplasia

Classification	No. of Patients	%
*EH without atypia	36	80
EH with minimal atypia	5	11.1
EH with moderate atypia	3	6.7
EH with severe atypia	1	2.2
Total	45	100.0

*EH=Endometrial Hyperplasia

증식성의 上皮로 구성되며腺內로의 돌출 현상은 거의 없는 것이 특징이나 본 검색례의 전부가 이러한 포낭성 비후증으로 이뤄져 있었다.

b. Hyperplasia with minimal atypia (5례 ; 11.1%) :腺들은 미약하게 集結되나 그들 사이에는 풍부한 간질이 꼭 끼어 있으며 클로버 잎 모양의 突出腺이 나타나며 上皮세포는 방사형으로 배열되고 미미하게 증첩되며 국소적으로 極性 소실도 나타난다. 核은 길고 水泡性이며 核小體는 뚜렷치 않고 체세포 분열상은 드물고 세포질은 투명하고 보통 풍부하다. 이상의 조직학적 특징을 나타낸 예는 5례로써 이중 2례는 부분적으로 포낭성 확장 소견을 보였다.

c. Hyperplasia with moderate atypia (3례 ; 6.7%) : 유두상의 內轉을 포함한 복잡한 양상의腺이 나타나나 pseudocribiform 모양을 낼만큼 심하지는 않고腺사이의 간질은 쉽게 발견된다. 방사형의 핵배열은 잘 유지하며 핵이 둥글고 수포성이나 세포학적으로 거의 정상이다. 이상의 조직학적 특징을 나타낸 3례 중 1례에선 acidophilic cell metaplasia와 squamous metaplasia를 보이기도 했다.

d. Hyperplasia with severe atypia(1례 2.2%) : 이때는腺들이 조밀하게 밀집되어 있고 그腺사이에는 때로 reticulin염색으로 겨우 보일 정도의 미약한 간질이 있다.腺의 유두상 內轉은 많고 복잡하여 이들이 융합하여 소위 "pseudocribiform"양상을 이룬다. 核은 過色素症을 보이며 둥글고 세포질에 대한 비율이 증가한다. 핵의 크로마틴은 불규칙하게 집결되며 핵막은 角을 이루며 핵이 투명해 보인다. 핵소체도 뚜렷하며 체세포 분열도 자주 보인다. 이상 소견을 보인 예는 1례에 불과했으며 경도, 중등도의 세포이상과 혼합되서 나타났다.

2. 자궁내막암의 병리조직학적 분류

자궁내막암의 분류도 Hendrickson(1980)의 분류에 따른 바 전 20예의 자궁내막암은 전부 惡性腺腫이었다. 이들을 그 구조적 및 세포학적 분화 정도에 따라 3분한 결과 분화가 잘된 grade I은 14례로써 70%를 점한 바 이들중 3예는 국소적인 편평상피이생을 보였다. 중정도로 분화가 된 grade II 및 분화가 아주 안된 grade III는 각각 3례로써 전체의 15%씩을 점하였다.

3. 자궁내막비후증 및 자궁내막암의 연령 분포

자궁내막비후증의 연령분포는 28세부터 62세 사이에 분포된 바 40대에 22례로 총 45례의 48.9%를 점하여 가장 많았고, 다음은 50대의 12례(26.5%), 30대의 5례(11.1%) 및 20대의 4례(8.9%)순이었으며 60대에는 2례(4.4%) 뿐이었다.

Table 2. Age incidence of endometrial hyperplasia and carcinoma

Classification	Age (year)	20~30	31~40	41~50	51~60	61~70	70↑	Average
*EH without atypia		4	3	16	11	2		45.5
EH with minimal atypia				5				46.6
EH with moderate atypia			2	1				38.7
EH with severe atypia					1			51
Carcinoma		1	1	3	10	4	1	53.6

*EH=Endometrial Hyperplasia

병리조직학적 분류에 따른 평균연령 분포를 보면 세포학적 이상이 없는 자궁내막증식증은 45.5세, 경도의 세포학적 이상이 있는 경우는 46.6세, 중등도의 이상이 있는 경우는 38.7세, 심한 세포학적 이상이 있는 경우는 51세였다.

자궁내막암의 연령분포는 28세부터 71세 사이에 분포된 바 대 50에 10례 (50%)로 가장 많았고 다음은 60대의 4례 (20%), 40대의 3례 (15%) 등의 순이었으며 평균 연령은 53.6세로 자궁내막비후증의 연령분포보다 고령화함을 알 수 있었다 (Table 2).

고 안

최근 5년동안 서울대학교 의과대학 병리학교실 및 국립의료원 병리과에 접수 진단된 자궁내막병변 표본을 재검색하면서 저자들이 느낀 소견은 한정된 양의 소파 수술 표본을 진단시 국소적으로 腺이 증식되는 변화 (adenomatous change)나 腺이 확장되는 변화를 관찰할 때 이를 자궁내막증식증으로 過診 (overdiagnosis) 할 수 있는 소지가 꽤 높으며, 비교적 엄격한 진단 기준을 적용한다면 한국 여성에서는 이러한 자궁내막증식증이 매우 드물다는 점이다.

특히 45례의 자궁내막 증식증 환자중 80%를 전혀 구조적 및 세포학적 異常이 없는 군이 차지했고 경도의 이상을 가진 군이 다음의 11.1%를 접하며 중등도 및 高度의 세포학적 이상을 가진 군은 합해서 4례 (8.9%)밖에 되지 않는다는 사실은 자궁내막암이 두 병원 다 합해 5년 동안에 20례 밖에 되지 않는다는 사실과 더불어 시사하는 바가 매우 크다 하겠다.

주 구조적 및 세포학적 異형을 보이는 자궁내막 비후증의 빈도가 아주 낮기 때문에 자궁내막암의 빈도도 아주 낮은 것이라고 추측되며 이 사실은 異형이 있는 자궁내막 비후증이 癌前驅症병변이라는 종래의 주장을 간접적으로 지지한다고 생각한다. 이미 Gusberg (1963)도 腺性肥厚症 (adenomatous hyperplasia)이 왜 癌前驅症 병변인가를 의의있는 환자 추적조사와 병리조직학

적 검사를 통해 비교적 확실히 밝힌 바 있지만 저자들의 검색에서도 29세의 젊은 여성의 자궁내막소파 수술 표본에서 경도에서 高度까지의 異狀이 전부 나타나는 비후증 소견이 대부분을 차지하고 아주 젊은 국소에서 true cribriform양상의 암종을 발견했던 예를 상기한다면 조금이라도 구조적이나 세포학적 이상이 보이는 자궁내막비후증에 대해선 특별한 추적조사가 반드시 수반되어야 한다고 생각한다.

또한 미국에서는 침윤성 자궁경부암이 조기 진단에 의해 해마다 줄어드는 반면 노년 질환인 자궁내막암이 해마다 증가일로에 있어 어떤 지역에선 1969년에서 부터 1973년 사이에 해마다 10%씩 증가해 왔다는 보고도 있으며 (Weiss, 1976), 1979년도 미국 암통계에 의하면 자궁내막암과 침윤성 자궁경부암의 비율이 거의 2:1이 되고 있다. 그러나 우리나라 여성에선 1971년 통계에선 그 비율이 24:1 (이계구등, 1971), 1976년 이등의 통계에선 52:1이며 저자들의 조사까지 합한다면 미국 여성의 통계와는 비교조차 되지 않을 현격한 차이를 보이고 있다.

이러한 현상은 물론 아직도 우리나라에서 자궁경부암이 해결안된 큰 숙제임을 말해주고 있지만 동시에 자궁내막암이 한국여성에선 자주 드문 종양임을 암시하고 있으며 그 원인으로선 민족 및 환경의 차이, 나아가선 한국여성에선 피임제나 갱년기의 에스트로젠 홀몬사용 빈도가 아주 낮기 때문이 아닌가 생각된다. 그러나 70년대에 들어와 우리의 생활환경 및 사고방식에 급격한 변화가 왔듯이 자궁내막증식증 및 자궁내막암도 구미제국 추세에 따라 앞으로 다소 증가할 경향도 없지 않다고 하겠다.

결 론

1975년 1월부터 1979년 12월까지 만 5년간 서울대학교 의과대학 병리학교실 및 국립의료원 병리과에 접수 검사된 총 65례의 자궁내막비후증 및 자궁내막암 표본을 병리조직학적으로 검색 분류하여 보므로써 다음과

같은 결론을 얻었다.

1. 자궁내막비후증은 총 45례로써 이들 중 전혀 세포 이상이 없는 형은 36례(80%)로써 가장 많았고, 경도의 세포 이상을 보인 형은 5례(11.1%), 중등도의 세포 이상을 보인 형은 3례(6.7%)였으며 가장 심한 세포 이상을 보인 형은 1례(2.2%) 뿐이었다.

2. 자궁내막암은 총 20례로써 이들은 全部 惡性 腺腫이었으며 분화가 잘된 grade I 이 14례(70%)로 가장 많았고, 중등도의 grade II 및 분화가 아주 안된 grade III 는 각각 3례로써 전체의 15%씩을 점하였다.

3. 자궁내막비후증의 연령 분포는 28세부터 62세 사이에 분포된 바 40대에 22례(48.9%)로 가장 많았고 다음은 50대의 12례(26.5%), 30대의 5례(11.1%) 및 20대의 4례(8.9%)순이었으며 60대에는 2례(4.4%)뿐이었다.

4. 자궁내막암의 연령 분포는 28세부터 71세 사이에 분포된 바 50대에 10례(50%)로 가장 많았고, 다음은 60대의 4례(20%), 40대의 3례(15%)순이었으며 평균 연령은 53.6세였다.

이상에서 보는 것처럼 한국여성에서 자궁내막비후증과 자궁내막암의 빈도가 구미제국의 빈도에 비해 특히 낮은 이유는 민족 및 환경의 차이와 더불어 홀몬제재 사용율이 우리나라 여성에서 아주 낮기 때문으로 사료되었다.

—ABSTRACT—

Histopathological Studies on Endometrial Hyperplasia and Carcinoma

Hyun Soon Lee, Sang Kook Lee, and Hyo Sook Park.

Department of pathology, College of Medicine, Seoul National University

A histopathological study was made on 65 cases of endometrial hyperplasia and endometrial carcinoma, that were obtained from the files of Departments of Pathology, College of Medicine, Seoul National University, and National Medical Center, during a 5-year period from 1975 to 1979.

Total 45 cases of endometrial hyperplasia were reclassified into endometrial hyperplasia without atypia (36 cases), endometrial hyperplasia with minimal atypia (5 cases), and endometrial hyperplasia with moderate atypia (3 cases), and endometrial hyperplasia with severe atypia (1 cases). Their ages ranged from

28 to 62, with a median of 46 years.

Twenty cases of endometrial adenocarcinoma were reclassified into grade I (14 cases), grade II (3 cases), and grade III (3 cases). The ages ranged from 28 to 71, with a median of 53.6 years.

REFERENCES

이상국, 김상인, 함의근, 김용일, 안궁환 : *Malignant neoplasma among Koreans*. 서울의대잡지, 17(3): 209, 1976.

이제구, 이상국, 김상인의 : 한국인 생검례 및 부검례에 의한 악성종양의 통계적 조사연구. 이제구 교수연구업적집, p 271, 1971.

Buehl, J.A., Vellios, F., Carter, J.E. and Huber, C. P.: *Carcinoma in situ of the endometrium*. *Am. J. Clin. Path.*, 42:594, 1964.

Gore, H., and Hertig, A.T.: *Carcinoma in situ of the endometrium*. *Am. J. Obstet. Gynecol.*, 94:134, 1966.

Gusberg, S.B.: *Precursors of corpus carcinoma. Estrogens and adenomatous hyperplasia*. *Am. J. Obstet. Gynecol.*, 54:905, 1947.

Gusberg, S.B., and Kaplan, A. L.: *Precursors of corpus cancer. IV. Adenomatous hyperplasia as stage 0 carcinoma of the endometrium*. *Am. J. Obstet. Gynecol.*, 87:662, 1963.

Hendrickson, M.R., and Kempson, R. L.: *Surgical pathology of the uterine corpus*. W.B. Saunders, Philadelphia, London, Toronto, 1980.

Hertig, A.T. and Sommers, S.C.: *Genesis of endometrial carcinoma. I. Study of prior biopsies*. *Cancer*, 2:946, 1949.

Hertig, A.T., Sommers, S.C. and Bengloff, H.: *Genesis of endometrial carcinoma, III. Carcinoma in situ*. *Cancer*, 2:946, 1949.

Poulsen, H.E., and Taylor, C.W.: *International Histological Classification of Tumours. No. 13. Histological Typing of Female Tract Tumours*. Geneva. World Health Organization, 1975.

Welch, W.R., and Scully, R.F.: *Precancerous lesions of the endometrium*. *Human Path.*, 8:503, 1977.

Weiss, N.S., Szekely, D.R., and Austin, D.F.: *Increasing incidence of endometrial cancer in the United States*. *New Eng. J. Med.*, 294: 1259, 1976.

LEGENDS FOR FIGURES

- Fig. 1.** Endometrial hyperplasia without atypia, (H&E, $\times 200$).
- Fig. 2.** Endometrial hyperplasia with mild atypia, (H&E, $\times 200$).
- Fig. 3.** Endometrial hyperplasia with moderate atypia, showing focal squamous metaplasia (center), (H&E, $\times 400$).
- Fig. 4.** Endometrial hyperplasia with severe atypia, (H&E, $\times 400$).
- Fig. 5.** 'Telescoping' of endometrial epithelium. There is no evidence of true architectural or cellular atypia, (H&E, $\times 400$).
- Fig. 6.** Well differentiated adenocarcinoma(right), in contrast to endometrial hyperplasia with severe atypia (left), (H&E $\times 200$).

