

## 자궁 경부 미소침윤성 편평상피암의 병리학적 연구

서울대학교 의과대학 병리학교실

유은실 · 안금환 · 이현순 · 함의근

### 서 론

자궁 경부의 편평상피암은 상피내에 국한된 이형성(dysplasia), 상피내암(carcinoma in situ)상태를 거쳐 점진적으로 미소침윤성 및 진행성 편평상피암으로 이행한다고 알려져 있다<sup>1,2</sup>. 이러한 일련의 과정을 자궁 경부의 편평상피암의 진행과정으로 이해할 때 종양의 기질내 침윤의 정도는 종양의 생태에 따르는 치료방법의 선택 및 환자의 예후에 크게 영향을 미칠 수 있기 때문에 미소침윤성 편평상피암의 진단 기준을 분명히 설정하는 것은 매우 중요하다.

저자들은 종양의 기질 침윤 깊이가 5 mm 이내인 자궁 경부의 편평상피암을 대상으로, 병리학적으로 림프절 전이, 혈관 침윤 및 종양세포의 유형과 침윤양상을 관찰하고 임상적으로 적용된 치료방법과 종양의 재발 여부를 추적 조사하여 종양의 기질 침윤 깊이에 따른 유의한 차이점을 알아보고 이를 토대로 자궁경부의 미소침윤성 편평상피암의 병리조직학적 진단기준을 확립해 보고자 본 연구를 시도하였다.

### 관찰대상 및 방법

1975년부터 1983년까지 9년간 서울대학교병원에서 수술 적출되어 병리학적으로 검색된 절제 자궁조직을 재검색하여 그 중 종양의 기질 침윤 깊이가 5 mm 이내인 자궁 경부의 편평상피암 75예를 대상으로 하였다.

Hematoxylin eosin 염색을 한 1~18절편의 자궁 경부 조직과 골반 림프절을 재검색하였으며 육안소견 기록과 환자 병력을 참조하였다.

종양의 기질 침윤 깊이는 자궁 경부 상피의 기저막에서부터 가장 깊게 침윤한 부분까지 micrometer를

\* 본 연구는 1985년도 문교부 학술연구 조성비(함의근)의 보조로 이루어진 것임.

이용하여 측정하였다. 상피의 탈락으로 기저막이 소실된 경우는 인접한 주변 상피의 기저막의 연장선을 기준으로 하였다. 또한 내경부선(endocervical gland)에서 부터 생긴 미소 침윤의 깊이는 침윤이 일어난 부위의 선의 기저막을 기준으로 하였다.

### 관찰 결과

#### 1) 기질 침윤 깊이에 따른 중례 및 연령 분포

기질 침윤 깊이를 1 mm 간격으로 나누어 중례 및 연령 분포를 살펴보면 Table 1과 같다. 연령 분포는 24세에서 66세까지 다양하였으며 기질 침윤 깊이에 따르는 각 군의 평균 연령은 43.1세에서 49.7세로 평균 연령에 큰 차이는 없었다.

#### 2) 치료 방법(Table 2)

치료 방법은 림프절 절제를 실시하지 않은 복식 혹은 질식절제술(total abdominal hysterectomy or vaginal total hysterectomy), 림프절 절제를 시행한 근치적 자궁 절제술 및 수술후 방사선 치료를 시행한 경우로 크게 나누었다. 기질 침윤 깊이가 1 mm 이내인 27예중 26예는 수술적 치료만 받았으나 3 mm 이상의 기질침윤이 있었던 20예의 경우는 1예를 제외하고는 19예가 근치적 자궁 절제술을 받았거나 이에 수반하여 방사선 치료를 함께 받았다.

#### 3) 종양 세포의 유형

종양 세포의 유형을 각화형(keratinizing type), 대형비각화형(nonkeratinizing large cell type), 소형비각화형(nonkeratinizing small cell type)으로 나누어 관찰하였다(Table 3). 기질 침윤 깊이가 각각 0~1 mm, 1~2 mm 인 경우 대형비각화형(nonkeratinizing large cell type)이 각각 27예중 20예(74%), 20예중 15예(75%)였으며, 종양의 기질 침윤 깊이와 종양 세포의

Table 1. Age incidence of microinvasive squamous cell carcinoma of uterine cervix

Depth of invasion (mm)	No. of cases	Average age(yr)
~1	27	43.1
~2	20	49.7
~3	8	45.8
~4	10	46.3
~5	10	45.9

Table 2. Treatment mode of microinvasive squamous cell carcinoma of uterine cervix

Depth of invasion (mm)	TAH or VTH	Wertheim's op.	Postop RTx
~1	17	9	1
~2	6	11	3
~3	0	7	1
~4	1	3	6
~5	0	7	3

\* TAH: Total abdominal hysterectomy  
VTH: Vaginal total hysterectomy  
RTx: Radiation therapy

유형 사이에는 특별한 상관관계는 밝힐 수 없었다. 소형비각화형(nonkeratinizing small cell type)이 1예 있었으며 종양의 기질 침윤 깊이는 2.3 mm 였다.

#### 4) 침윤 양상

종양 세포의 침윤 양상은 기저막의 일부가 소실되고 혀모양의 국소적 종양 세포 침윤을 보이는 경우를 침침단침윤상(pinpoint pattern)(Fig. 1), 침윤 연변이 둥글고 여러 군데에서 다발성으로 침윤하는 경우를 교합침윤상(confluent pattern)(Fig. 2)으로 정의하고 기질 침윤 깊이에 따라 관찰한 결과 Table 3과 같다. 기질 침윤 깊이가 1 mm 이내인 27예중 24예(89%)가 침침단침윤상(pinpoint pattern)이었으나 2 mm 이상의 침윤을 보인 28예중 26예(93%)가 교합침윤상(confluent pattern)으로 종양의 침윤양상과 기질 침윤 깊이 사이에 상관관계가 있음을 알 수 있었다.

#### 5) 림프절 전이 및 혈관 침윤(Table 4)

림프절 전이가 확인된 예는 75예중 4예(5.3%)였으며 침윤 깊이가 1.3 mm, 3.5 mm 인 2예는 각각 18개, 9개의 림프절중 1개의 림프절에서 전이가 있었으

Table 3. Cell type and pattern of invasion of microinvasive squamous cell carcinoma of uterine cervix

Depth of invasion (mm)	Cell type			Pattern of invasion	
	K	NK	S	P	C
~1	7	20	0	24	3
~2	5	15	0	10	10
~3	2	5	1	1	7
~4	4	6	0	1	9
~5	4	6	0	0	10

\* K : Keratinizing  
NK : Non-keratinizing, large cell  
S : Non-keratinizing, small cell  
P : Pinpoint pattern  
C : Confluent pattern

Table 4. Lymphnode metastasis & vascular invasion of microinvasive squamous cell carcinoma of uterine cervix

Depth of invasion (mm) (No. of cases)	LN metastasis	Vascular invasion
~1(27)	0	0
~2(20)	1	0
~3( 8)	0	0
~4(10)	1	3
~5(10)	2	2

Table 5. Recurrence of microinvasive squamous cell carcinoma of uterine cervix

Depth of invasion(mm) (No. of cases)	Follow-up	Recurrence
~1(27)	22 (20 d ~4.6 yr)	0
~2(20)	14 (1 m~4.4 yr)	0
~3( 8)	6 (2 m~8.3 yr)	1 (W+RTx)
~4(10)	8 (1 m~8.3 yr)	1 (W+RTx)
~5(10)	9 (4 m~6.0 yr)	1 (W+RTx)

W: Wertheim's op.  
RTx: Radiation therapy

며 4.1 mm, 4.5 mm 의 기질 침윤을 보인 2예는 각각 11개의 림프절중 5개 및 6개 림프절에 전이가 있었다. 혈관 전이가 있었던 5예(6.7%)는 모두 침윤 깊이가 3 mm 이상이었으며 이들중 2예는 림프절 전이도 함께 있었다.

6) 재발 빈도(Table 5)

75예중 59예는 20일에서 부터 8년 4개월까지 임상 추적 조사가 가능하였으며 이중 3예에서 재발하여 수술 후 방사선 치료를 받았다. 침윤 깊이는 2.6 mm, 3.7 mm, 및 4.6 mm 였으며 수술후 1예는 7년, 나머지 2예는 6개월만에 재발하였다.

고 안

자궁 경부암은 한국인 여자에 가장 빈발하는 암종으로 알려져 있으며 세포학적 검사가 활발히 이용되고 전반적인 보건지식이 향상되므로써 자궁 경부암의 조기진단이 가능해지고 따라서 병리조직학적으로 진단된 상피내암 및 미소침윤성 편평상피암이 증가하는 추세를 보이고 있다. 이에 미소침윤성 편평상피암의 진단 및 적절한 치료방침의 설정이 더욱 중요하게 대두되기에 이르렀다.

1947년 Mestwerdt 가 미소침윤의 개념을 처음으로 도입하였고 그 이후로 아직까지도 미소침윤성 편평상피암의 진단기준에 대해서는 정설이 없으나 대부분 (1)기질 침윤의 깊이 (2)침윤 양상 (3)혈관 또는 림프관 침윤 (4)다발성 침윤중 한 항목 이상을 진단의 기준으로 삼고 있다<sup>3,4</sup>. 여러 보고를 비교해 보면 미소침윤성 편평상피암의 기질침윤 깊이의 기준치는 1 mm에서부터 9 mm 까지 다양하며<sup>5-8</sup> 대부분 5 mm 를 기준으로 삼고 있으나 전혀 기질침윤 깊이를 측정하지 않거나 측정방법에 대한 정확한 기술이 없는 경우가 많다<sup>9,10</sup>. 저자들은 종양의 기질 침윤은 기질과의 경계면에서 부터 시작된다는 가정하에 기저막 또는 상피-기질 경계면을 기준으로 측정하였으나 Leman 등<sup>11</sup>은 상피-기질 경계면을 확실히 정할 수 없는 경우가 흔하고 종양 자체가 기저막을 형성할 수 있다는 점을 들어 종양 표면에서 측정하여야 한다고 주장하였다. 또한 기저막이 부분적으로 소실되고 상피-기질 경계면의 세포들의 크기가 커지고 모양이 다양해지며 호산성 세포질이 풍부해져 세포 분화의 소견을 보이는 경우<sup>12</sup> 이러한 소견은 종양 세포가 기질내로 침윤하기 직전의 변화로써 다른 부위에 기질 침윤이 있을 가능성이 매우 크기 때문에 면밀히 관찰할 필요가 있다(Fig. 4).

자궁 경부암에 대한 많은 연구가 이루어짐에 따라 기질 침윤이 표재성인 경우 전이의 위험도는 극히 낮아 상피내암과 동일한 치료방침을 적용해도 무방하다고 알려져 있다. 그러나 종양의 기질 침윤깊이가 어느

한계점을 지나면 전이의 위험도가 증가되고 따라서 치료 방법이 달라지게 되어 환자의 예후에 크게 영향을 미칠 수 있다. Roche 등<sup>13</sup>은 문헌 조사를 통해 종양의 기질 침윤이 5 mm 이내인 751예의 경부암 중 전이가 있었거나 종양으로 사망한 예가 9예(1.2%)로 보고한 바 저자들의 관찰 성적(4/75=5.3%)과는 차이가 있었다. 이는 미소침윤성 편평상피암의 치료방법이 아직도 다양하여 본 관찰 대상 예들중 림프절 절제를 시행한 예가 많아 림프절 전이의 발견율이 높아졌을 가능성을 배제할 수 없다<sup>14</sup>. 림프절 전이가 있었던 4예중 3예는 기질 침윤 깊이가 3 mm 이상이었으며 기질 침윤 깊이가 3 mm 이내인 55예 중에는 1예에서 림프절 전이가 있어 1.9%의 위험율은 남게 되지만 3 mm의 기질 침윤 깊이를 미소침윤성 편평상피암의 진단적 기준으로 삼는 것이 타당하다고 사료되었다.

모세혈관 또는 림프관 내로의 종양의 침윤은 병리학적 검색시 간과되기 쉬운 소견이며 조직 처리과정 중 종양 세포소와 기질사이에 공간이 생겨 혈관으로 오인되기도 한다. 따라서 혈관 침윤의 빈도는 0~25%로 다양하며 Roche 등<sup>13</sup>은 57%까지 보고하고 있다. 저자들은 75예 중 5예(6.7%)에서 혈관 침윤을 관찰하였으며 5예 모두 기질 침윤 깊이가 3 mm 이상으로 이는 기질 침윤 깊이와 혈관 침윤 사이에 일정한 상관관계가 있음을 시사한다고 생각되었다.

본 관찰에서는 종양의 기질 침윤 깊이와 교합침윤상(confluent pattern)과 상관관계가 있음을 보여주었는데 즉 기질 침윤 깊이가 2 mm 이내인 경우에는 11%, 2~5 mm 인 경우에는 92%가 교합침윤(confluency)을 보였다.

또한 교합침윤상(confluent pattern)이 있는 경우 미소침윤성 편평상피암에서 제외시켜야 한다는 주장<sup>15-20</sup>은 옳지 않으며 오히려 종양의 침윤 양상은 진단적 기준의 보조요건으로서 매우 중요하다고 하겠다.

임상 추적조사 결과 3예(5.1%)가 재발하였으나 방사선 치료후 재발의 증거없이 지내고 있다. 치료방법의 표준화가 되어 있지 않기 때문에 비교관찰에 문제는 있으나<sup>21</sup> Leman 등<sup>11</sup>은 51예의 임상 추적조사 결과 5년 생존율이 100%였다. 본 관찰에서도 경부암으로 사망한 예는 없었다.

미소침윤성 자궁 경부암의 기질 침윤 깊이와 환자의 예후에 영향을 미치는 위험인자들의 빈도를 관찰하였던 바 종양의 기질 침윤 깊이가 3 mm 이내인 예들과 3 mm 이상인 예들 간에 유의한 차이가 있었다. 따라서 종양의 기질 침윤 깊이가 3 mm 이내인 경우 미소

침윤성 편평상피암으로 진단하는 것이 타당하며 추후 본 관찰을 토대로 치밀히 계획된 미소침윤성 편평상피암의 전향성연구가 필요하리라 생각된다.

### 결 론

1975년부터 1983년까지 9년간 검색된 자궁 경부의 편평상피암중 기질 침윤 깊이가 5 mm 이내인 75예를 대상으로 기질 침윤 깊이에 따라 ① 림프절 전이 ② 혈관 침윤 ③ 재발 ④ 침윤 양상 ⑤ 세포 유형등을 관찰하여 다음과 같은 결론을 얻었다.

1) 림프절 전이는 75예 중 4예(5.3%)에서 관찰되었으며 기질 침윤 깊이는 1예가 1.3 mm 였으며 3예는 모두 3 mm 이상이었다.

2) 혈관 침윤은 75예 중 5예(6.7%)에서 관찰되었으며 모두 기질 침윤 깊이가 3 mm 이상이었다.

3) 59예중 3예(5.1%)에서 재발하였으며 모두 수술 후 방사선치료를 시행하였고 이후 재발의 증거없이 지내고 있다. 3예 모두 기질 침윤 깊이는 2 mm 이상이었다.

4) 종양의 침윤 깊이가 2 mm 이상인 28예 중 26예(92%)가 교합성 침윤상(confluent pattern)을 보인 반면 0~1 mm 의 침윤 깊이를 보인 27예 중 3예(11%)만이 교합성 침윤상을 보여 기질 침윤 깊이와 교합성 침윤상과 상관관계가 있었다.

5) 종양 세포의 유형과 종양 침윤 깊이와는 일정한 상관관계를 찾을 수 없었다.

이상의 결과로 자궁 경부의 미소침윤성 편평 상피암의 진단 기준은 암종의 기질 침윤 깊이가 기저막에서 3 mm 이내인 경우임을 알았다.

### REFERENCES

- 1) Averette HE, Nelson JH Jr, Ng ABP, Hoskins WJ, Boyce JG, Ford JH: *Diagnosis and management of microinvasive (stage IA) carcinoma of the uterine cervix. Cancer 38:414-425, 1976*
- 2) Ng ABP, Reagan JW: *Microinvasive carcinoma of the uterine cervix. Am J Clin Pathol 52 (5):511-529, 1969*
- 3) Sedlis A, Sall S, Tsukada Y, Park R, Mangan C, Shingleton H, Blessing JA: *Microinvasive carcinoma of the uterine cervix: A clinical-*

- pathologic study. Am J Obstet Gynecol 133: 64-74, 1979*
- 4) Savage EW: *Microinvasive carcinoma of the cervix. Am J Obstet Gynecol 113:708-717, 1972*
- 5) Frick HG, Janovski NA, Gusberg SB, Taylor HG: *Early invasive cancer of the cervix, Am J Obstet Gynecol 85:926-939, 1963*
- 6) Margulis RR, Ely GW Jr, Ladd JE: *Diagnosis and management of stage IA (microinvasive) carcinoma of the cervix. Obstet Gynecol 29: 529-538, 1967*
- 7) Morton DG: *Incipient carcinoma of the cervix. Am J Obstet Gynecol 104:738-744, 1969*
- 8) Nelson JH, Averette HE, Richart RM: *Dysplasia and early cervical cancer. Cancer 25: 134-151, 1975*
- 9) Kolstad P: *Carcinoma of the cervix. Stage IA. Am J Obstet Gynecol 88: 854-866, 1964*
- 10) Latour JPA: *Results in the management of the clinical carcinoma of the cervix. Am J Obstet Gynecol 81:511-520, 1961*
- 11) Leman MH, Benson WL, Kurman RJ, Park RC: *Microinvasive carcinoma of the cervix. Obstet Gynecol 48:571-577, 1976*
- 12) Rubio GA, Söderberg G, Einhorn N: *Histological and follow-up studies in cases of microinvasive carcinoma of the uterine cervix. Acta Pathol Microbiol Scand Section A 82:397-410, 1974*
- 13) 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*
- 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) Ulfelder H: *Seminars in oncology 9(3):249-264, 1982*
- 16) Creasman WT, Parker RT: *Microinvasive carcinoma of the uterine cervix. Cancer 45: 928-931, 1980*

- 17) Ullery JC, Boutselis JG, Botschner AC: *Microinvasive carcinoma of the cervix. Obstet Gynecol* 26:866-875, 1965
- 18) Boutselis JG, Ullery JC, Charme L: *Diagnosis and management of stage IA (microinvasive) carcinoma of the cervix. Am J Obstet Gynecol* 110:984-989, 1971
- 19) Marcuse PM: *Incipient microinvasive carcinoma of the uterine cervix: morphology and clinical data of 22 cases. Obstet Gynecol* 37:360-367, 1971
- 20) Christopherson WM, Parker JE: *Microinvasive carcinoma of the uterine cervix. Cancer* 17:1123-1131, 1964
- 21) Burghardt E, Holzer E: *Diagnosis and treatment of microinvasive carcinoma of the cervix uteri. Obstet Gynecol* 49:641-653, 1977

=Abstract=

### A Pathologic Study on Microinvasive Squamous Cell Carcinoma of Uterine Cervix

Eun Sil Yu, M.D., Geung Hwan Ahn, M.D.  
Hyun Soon Lee, M.D. and Eui Keun Ham, M.D.  
Department of Pathology, College of Medicine,  
Seoul National University

Seventy five cases of squamous cell carcinoma

of the uterine cervix, invasion depth of which was less than 5 mm from the basement membrane, were reviewed during a period of 9 years from 1975 to 1983 at SNUH and investigated clinicopathologically by the following items; 1) lymph node metastasis 2) vascular invasion 3) recurrence 4) pattern of invasion 5) cell type. Following results were obtained.

1) Lymphnode metastasis was demonstrated in 4 out of 75 cases(5.3%). One of them had stromal invasion to 1.3 mm and the other three to a depth of 3.1 to 5.0 mm.

2) Vascular invasion was seen in 5 among the cases(6.7%) and well related to the depth of invasion. Vascular invasion did not occur in tumors with 3 mm depth of stromal invasion.

3) Three patients were with recurrence, treated by postoperative radiation. The depth of stromal invasion was over 2 mm in all of them.

4) The pattern of invasion was confluent in 26 out of 28 cases(92%) whose stromal invasion were over 2 mm depth, while only 3 confluency of 27 cases(11%) invaded less than 1 mm depth.

5) There was no good relationship between the tumor cell type and the depth of stromal invasion.

Based on the above results, it is concluded that diagnostic criteria of microinvasive squamous cell carcinoma of the uterine cervix is stromal invasion not exceeding a depth of 3 mm from basement membrane of surface or glandular epithelium.

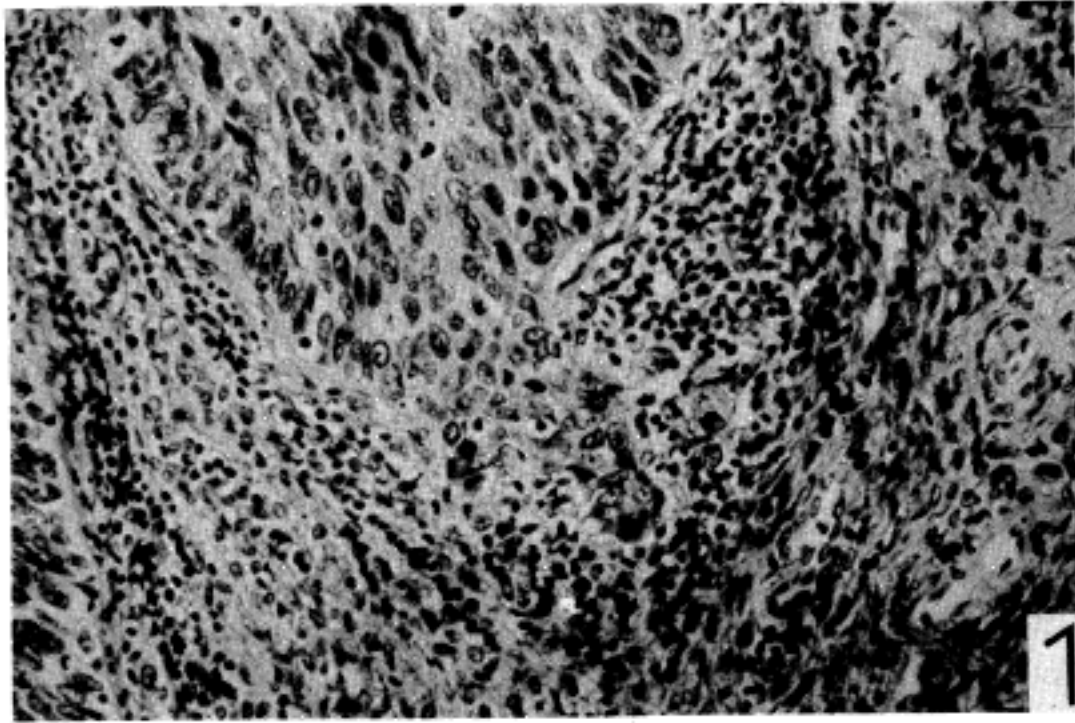


Fig. 1. Microinvasive squamous cell carcinoma of uterine cervix with stromal invasion of 0.1 mm depth arising from carcinoma in situ showing peculiar cytologic differentiation and inconspicuous basement membrane. (H&E,  $\times 200$ )

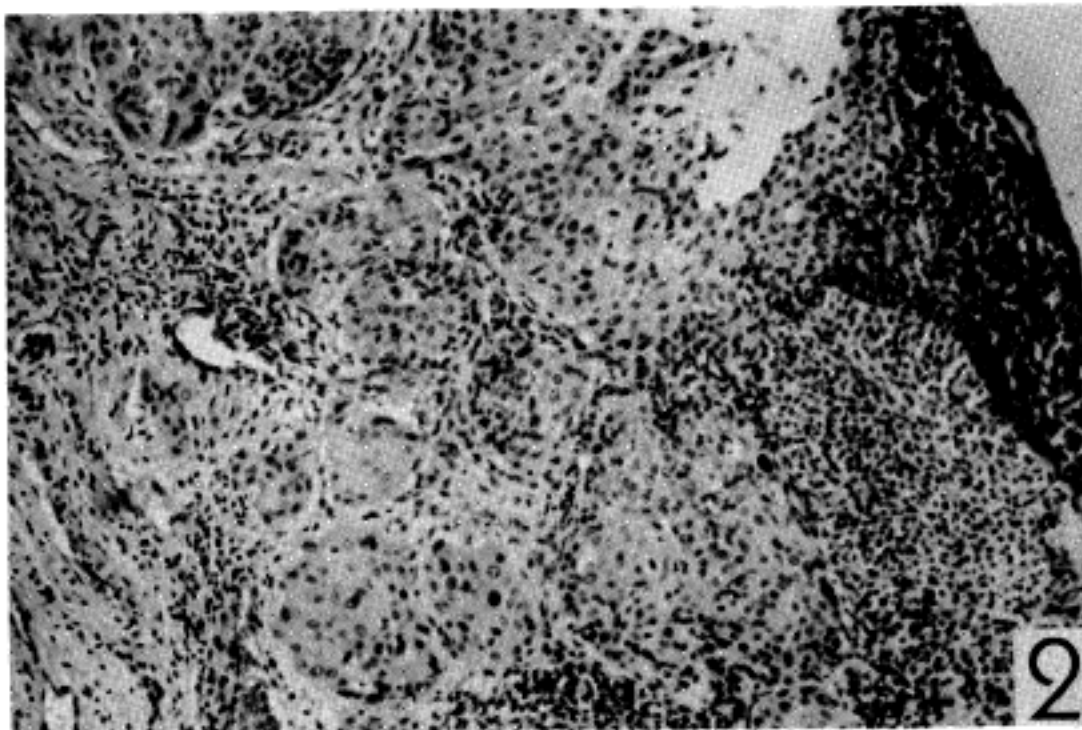


Fig. 2. Confluent pattern of invasion, showing multiple nests of neoplastic squamous epithelium with round infiltrating border. (H&E,  $\times 100$ )

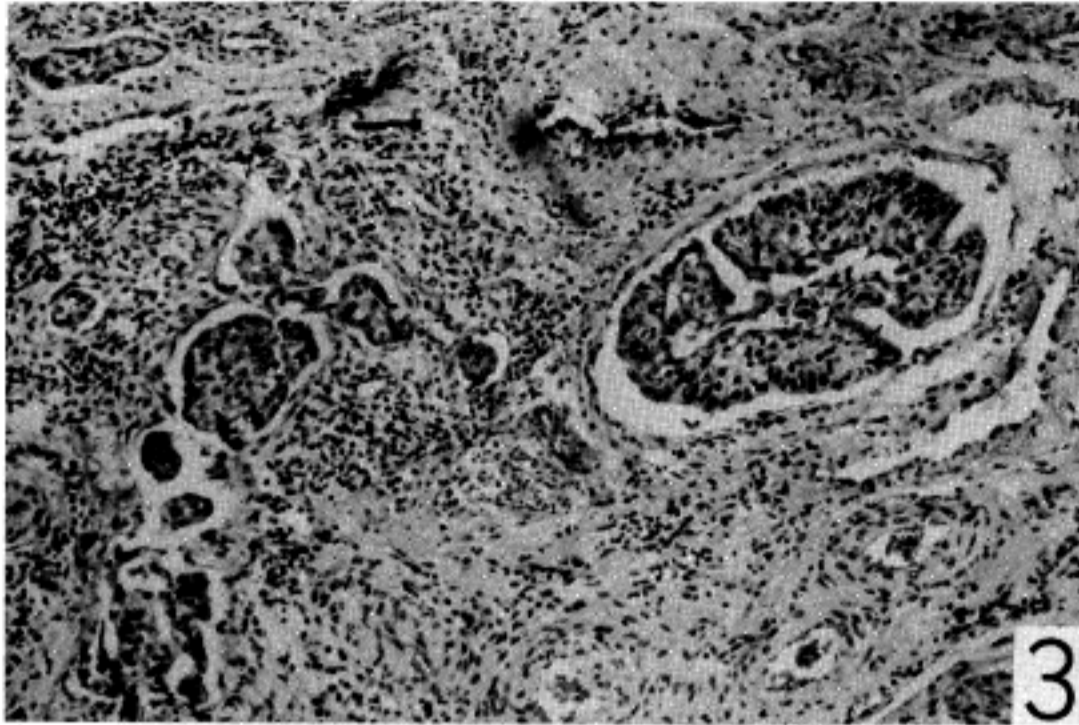


Fig. 3. Tumor cell nests in vascular spaces. (H&E,  $\times 100$ )

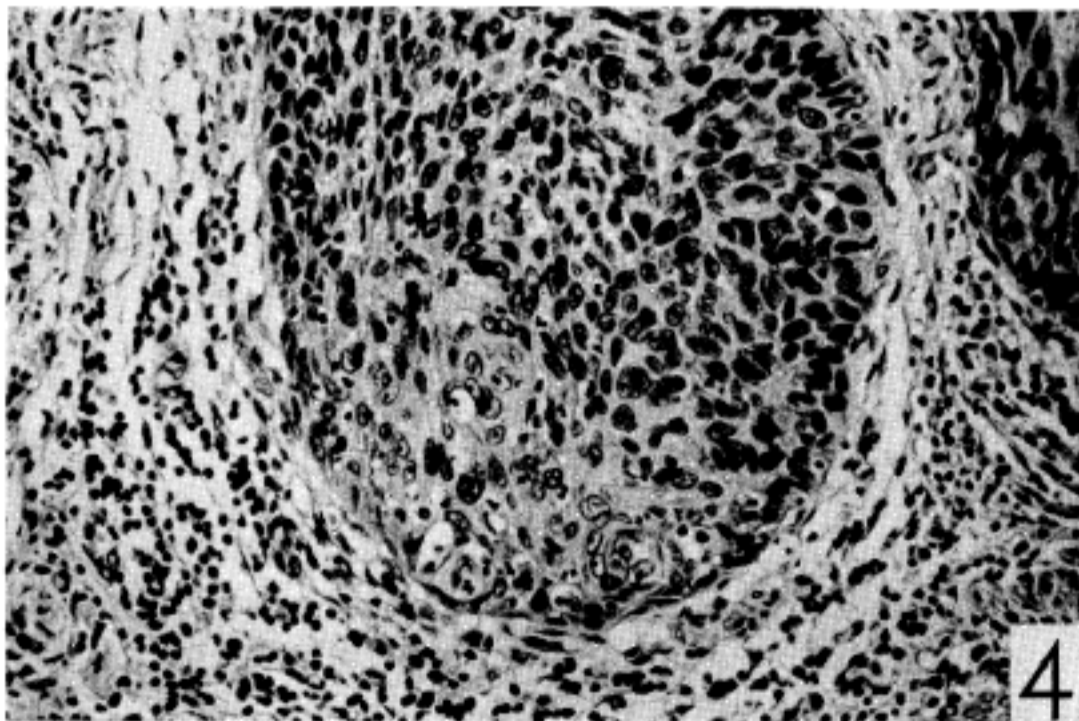


Fig. 4. A focus of incipient stromal invasion (lower left part) of squamous cell carcinoma with characteristic features of epithelial differentiation showing cellular enlargement, keratinization, irregular borders with loss of palisading arrangement and inflammatory infiltrates in the surrounding stroma. (H&E,  $\times 200$ )