

자궁내막암과 자궁경내막암의 조직학적 및 면역조직화학적 특성

연세대학교 의과대학 병리학교실

김 규 래 · 최 인 준

서 론

여성 생식기중 선암의 발생위는 자궁내막, 자궁경부 및 난소등 여러 곳 이지만 그중 자궁내막과 자궁경부는 인접한 부위로서 여기에서 발생한 선암은 조직학적 감별이 매우 어렵다. 최근 암치료방법의 발달로 이 두 암종은 치료방법 및 예후가 다르고, 암의 기결정(staging)에 있어서 원발병소의 결정은 매우 중요한 것으로 알려져 있다.

이들 두 암의 조직학적 조직화학적 면역조직화학적 성질에 관하여는 많은 연구가 있어 왔으나 몇가지 근소한 차이점 이외에는 뚜렷이 구분할 만한 점이 알려진바 없고 최근에는 암세포가 가지는 중간사상체(Intermediate filament)에 의한 감별진단의 방법에 대하여 몇몇 연구가 진행되고 있다.

아직 우리나라에서는 자궁내막선암과 자궁경부선암의 빈도가 그리 높지 않아 이들의 감별진단에 의의있는 소견에 대하여 포괄적인 연구를 하기 어려운 실정이었으나 최근 저자들은 연세대학교 부속 세브란스 병원에서 경험한 예들을 대상으로 하여 이들의 조직학적, 조직화학적 및 면역조직화학적 성질의 차이점에 대한 연구를 시도하였다.

재료 및 방법

연구재료

연구재료로는 자궁내막선암 23예, 자궁경부선암 25예

*본 논문의 요지는 대한병리학회 제39차 추계학술대회 석상에서 발표되었음

**본 논문의 연구는 1987년도 연세의대 의학술 연구비로 이루어졌음

와, 자궁근종의 치료목적으로 얻은 정상 경내막 5예 증식기 자궁내막 6예 분비기 자궁내막 5예를 대상으로 하였으며 각 예에서 표본이 가장 잘 보존된 파라핀 블록 1 개씩을 얻어 연구재료로 사용하였다.

자궁경부 선암 및 자궁내막 선암의 예들은 모두 최근 5년간 연세대학교 부속 세브란스 병원에서 자궁 및 부속기 절제술을 통하여 선암의 진단을 받은 예로 이들의 임상적 소견 및 절제된 조직의 육안소견으로 원발병소를 정할 수 있었던 예들이었다.

연구방법

조직소견의 재검색을 위하여 통상의 과정을 거친 Hematoxylin-eosin 염색표본을 광학 현미경으로 관찰하였고, alcian blue pH 2.5 염색과 다아스타제 처리후 periodic-acid-schiff의 복염색(AB pH 2.5-dPAS)으로 선의 내강 및 분포상을 비교하였다.

면역조직화학적 염색으로는 파라핀 블록을 재박절하여 파라핀 제거 및 합수과정을 거친후 HistoGun사 제품의 low molecular weight cytokeratin (cytokeratin), Carcinoembryonic antigen (CEA), vimentin 등에 대한 항체들을 이용하여 PAP 염색을 시행하였다.

결 과

병리학적 소견

자궁경부암의 분류는 매우 다양하여 그중 WHO 분류¹⁾에 따라 자궁 경내막과 유사한 원주상피세포로 이루어진 암종을 경내막형 경부선암으로 분류하였고 조직학적으로 자궁 내막선암과 구분이 어려운 암종을 내막형 경부선암으로 분류하였다. 그 결과 자궁경부선암 25예

중 내막형 경부선암 12예, 경내막형 경부선암이 12예였으며 경내막형 경부선암중 1예는 선의 모양 세포의 분화 정도가 정상자궁의 경내막과 매우 흡사한 “minimal deviation adenocarcinoma”²⁾로 고분화 선암이었고 나머지 11예는 중등도의 분화를 보이는 선암이었다.

내막형 경부선암은 13예로 경내막형보다 다소 많았으며 자궁내막에 침범한 경우에는 감별진단을 위하여 Haggard³⁾의 진단기준을 참고 하였다.

자궁내막 선암은 23예로 그중 방사선 치료를 선행한 11예에서는 종양의 괴사 및 선상구조의 파괴가 심하여, 암종의 분화정도를 정하기 어려운 선암이었으며, 선편 평상피암 2예, 유두상 선암 1예 고분화 선암 4예 중등도 분화 선암 3예 저분화선암 2예로 다양한 분화를 보였다.

AB pH 2.5—dPAS 염색상 및 분포상

정상 자궁 경내막 및 점액선의 세포질내 점액은 5예 모두 주로 산성으로 선의 내강 및 세포질 전반에 걸쳐 AB pH 2.5에 강한 양성 반응을 보였으며 증식기 자궁 내막에서는 자궁근층 가까운 선의 내강에서 산성점액이 소량 관찰되었다. 또한 분비기 내막에서는 5예모두 세포질의 경계부에서만 미약한 정도의 산성점액을 볼 수 있었을 뿐이고, 세포질내의 점액은 인정할 수 없었다.

암종의 경우 경내막형 경부선암 12예중 11예는 내강 및 세포질 경계부에서 풍부한 산성 점액의 분비를 관찰할 수 있었으며 이중 10예는 세포질 말단부위에서도 산

성 점액이 다량 함유되어 있었다(Fig. 1).

이와는 달리 crbriform 형태를 취하는 내막형 경부선암의 경우에는 내강 및 세포질 경계부에서 산성 및 중성 점액의 분비가 관찰되었으나 그 빈도 및 양은 경내막형에 비해 적었으며 세포질 말단부의 점액질은 5예에서 소량 관찰되었다.

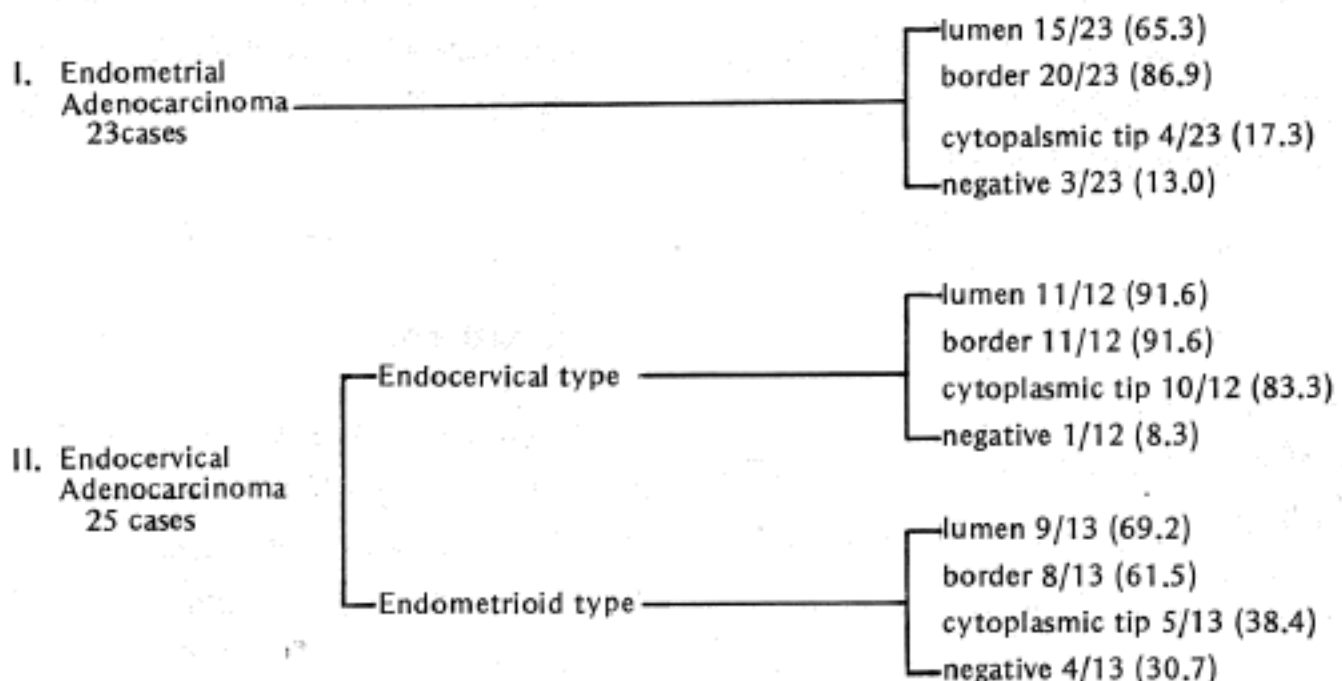
자궁내막암에서의 점액 분비량은 경내막형 경부선암과 비교할때 현저히 적었으며 내강 및 세포질 경계부의 산성점액은 내막형 경부선암에서와 같이 비교적 자주 관찰되었으나(Fig. 2), 세포질 말단부의 산성점액은 4예에서 과립상으로 소량 관찰되었다. 분화정도를 비교적 잘 알 수 있는 자궁내막 선암 12예에서 분화도에 따른 산성점액의 분포 및 양의 차이는 없는 것으로 생각되었다.

면역 조직학적 소견

정상 자궁 경내막 5예의 원주 상피세포는 CEA에 대하여 모두 음성반응을 나타내었으며 vimentin은 편평상피화생을 보이는 부분에서만 미약한 양성반응을 보였다. 또한 cytokeratin에 대하여는 5예중 3예에서, 편평상피화생을 보이는 부분과 기저세포의 세포질에 양성반응을 보였다.

증식기 내막 6예중 5예의 선상피세포는 CEA에 음성을 보였으나 이들 모두 vimentin에는 양성반응을 나타내었고, 3예는 cytokeratin에 강한 양성반응을 나타내었다. 또한 분비기 내막 역시 5예중 4예에서 vimentin

Table 1. Distribution of acid mucin in endometrial and endocervical adenocarcinoma



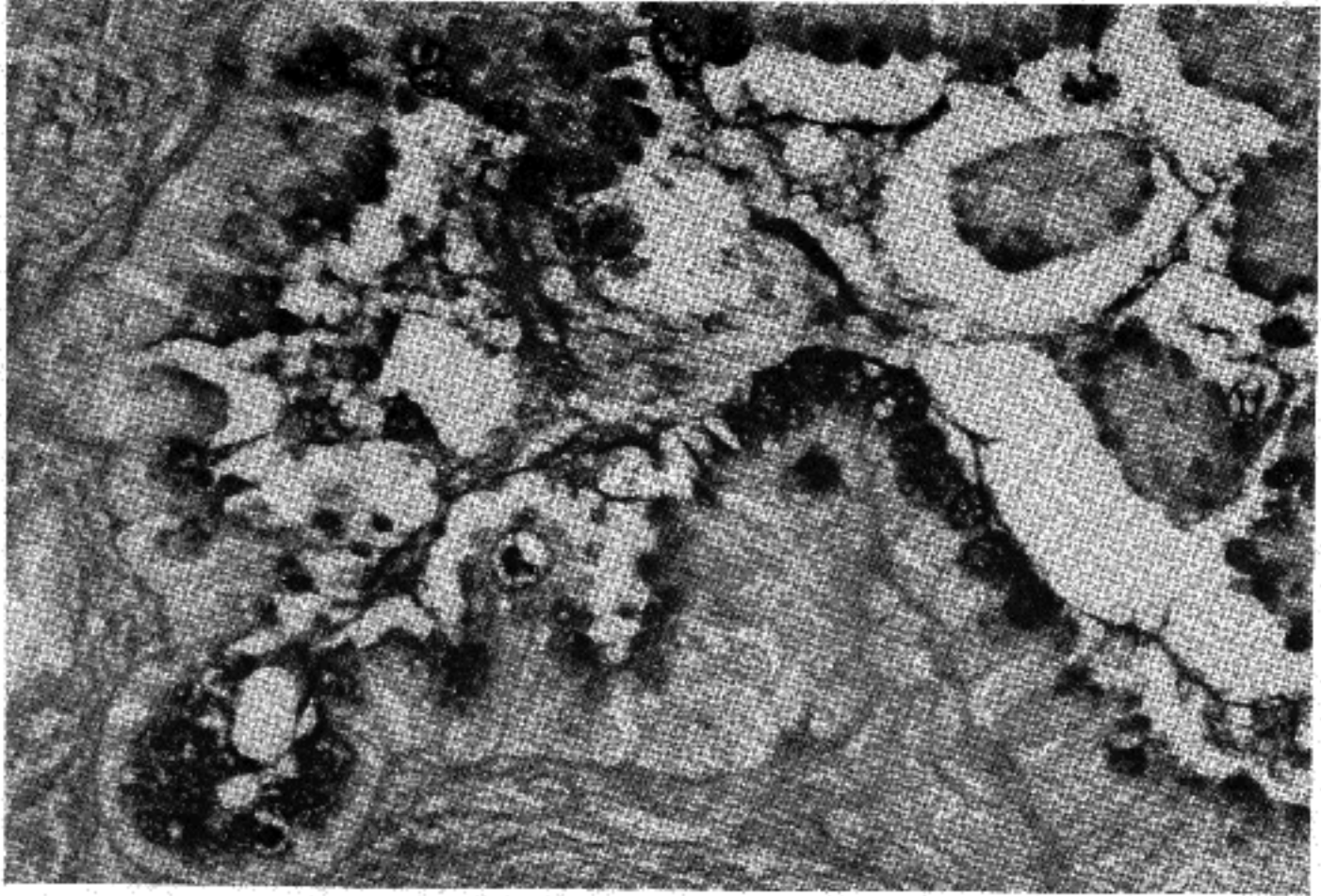


Fig. 1. Well-differentiated adenocarcinoma of uterine cervix showing large amount of acid mucin in the cytoplasmic tip and the lumen. (X400, AB pH 2.5 - dPAS).

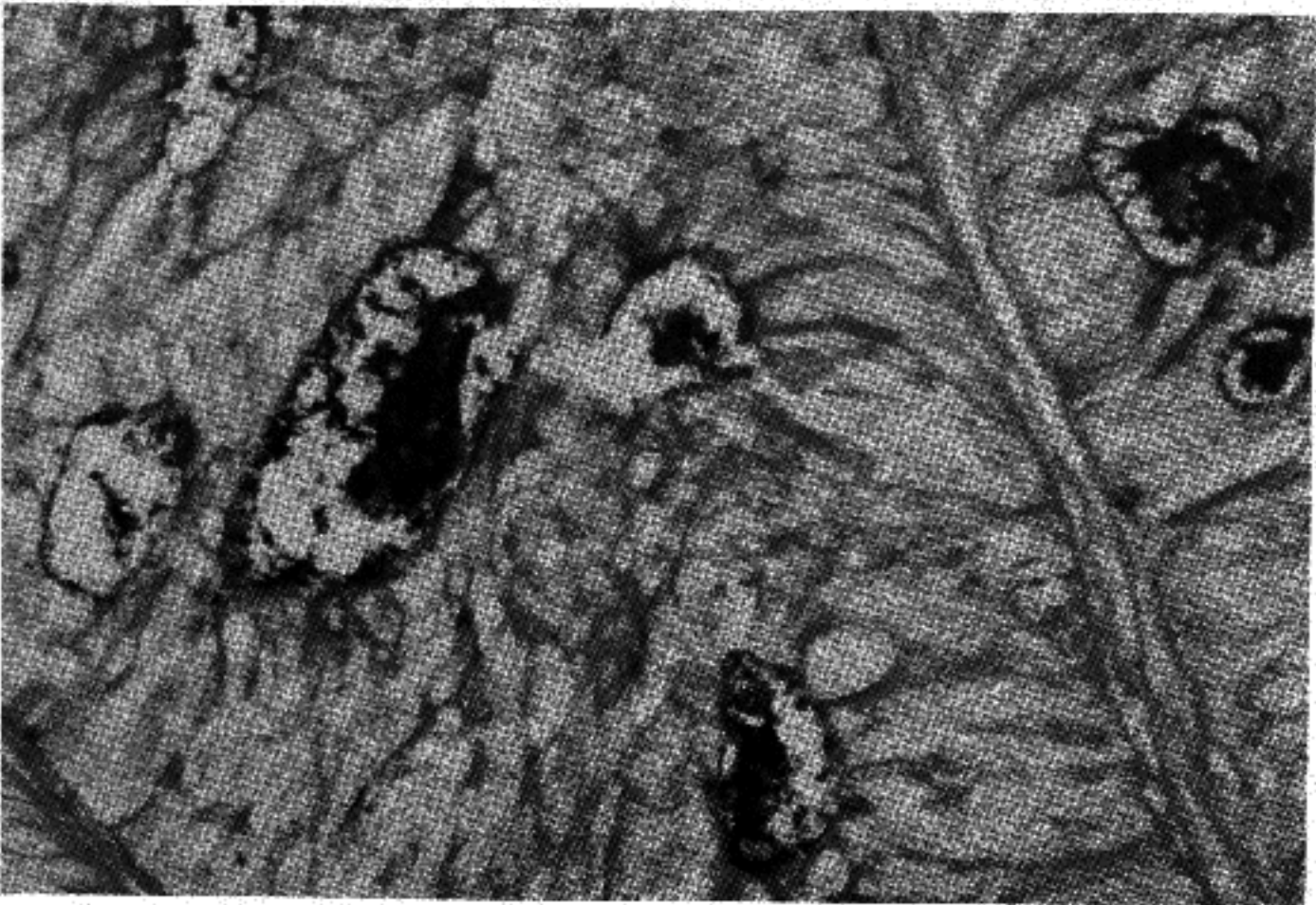


Fig. 2. Moderately-differentiated endometrial carcinoma showing PAS-positive granules in the cytoplasm and acid mucin in free surface of the cytoplasm and the lumen (X400, AB pH 2.5 - dPAS).

에 양성반응을 보였고, cytokeratin에 대하여는 5예 모두 양성반응을 나타내었다(Table 2).

인종의 경우 CEA는 자궁경부 선암(Fig. 3) 22예(88%), 자궁내막 선암 (Fig. 4) 8예(34.8%), 역시 선상피 세포에 양성반응을 나타내었으며, cytokeratin은 자궁내막 선암 13예(56.5%), 자궁경부선암 11예(44%)에서 양성 반응을 보여 통계학적으로는 의의를 찾을 수 없었으나, 염색상에 있어서는 현저한 차이를 보여 자궁경부 선암에서는 2예만이 뚜렷한 과립상 양성반응을 보였을 뿐 나머지 9예는 국소적으로 핵 주변에서만 미약한 반응

을 보인 반면 자궁내막 선암에서는 13예중 8예가 세포선진반에 걸쳐 강한 양성 반응을 나타내었다.

vimentin을 자궁내막 선암 21예(91.3%)에서 양성 반응을 보인 반면 (Fig. 5) 자궁경부 선암은 4예(16%)만이 양성 반응을 나타내었고(Table 3) 염색상에 있어서도 현저한 차이를 보여서 자궁내막 선암에서는 양성 반응이 종양세포 전반에 걸쳐 강하게 나타났 반면 자궁경부 선암 4예는 모두 핵 주변부에 국소적이고 약한 양성반응을 보였다. 조직학적 유형 및 분화 정도에 따른 면역조직화학적 염색상의 차이는 각 군에 해당하는 예가 적어 비교할 수 없었다.

cytokeratin과 vimentin에 동시에 양성 반응을 보인 예는 자궁경부 선암의 경우 4예로서 경내막형과 내막형이 각각 2예씩이었고 이들은 두 항체에 대하여 모두 국소적으로 미약한 반응을 보인 반면, 두 항체에 모두 양성 반응을 보인 자궁내막 선암 10예중 9예는 두 항체 모두에 강한 염색상을 나타내어 두 종양의 감별진단 하는데 있어 통계학적 의의 및 염색상의 차이를 인정 할 수 있었다.

Table 2. Distribution of CEA, cytokeratin and vimentin in normal endocervix and endometrium

	CEA		Cytokeratin		Vimentin	
	+	-	+	-	+	-
Endocervix	0	5	3	2	0	5
Proliferative endometrium	1	5	3	3	5	1
Secretory endometrium	2	3	5	0	4	1

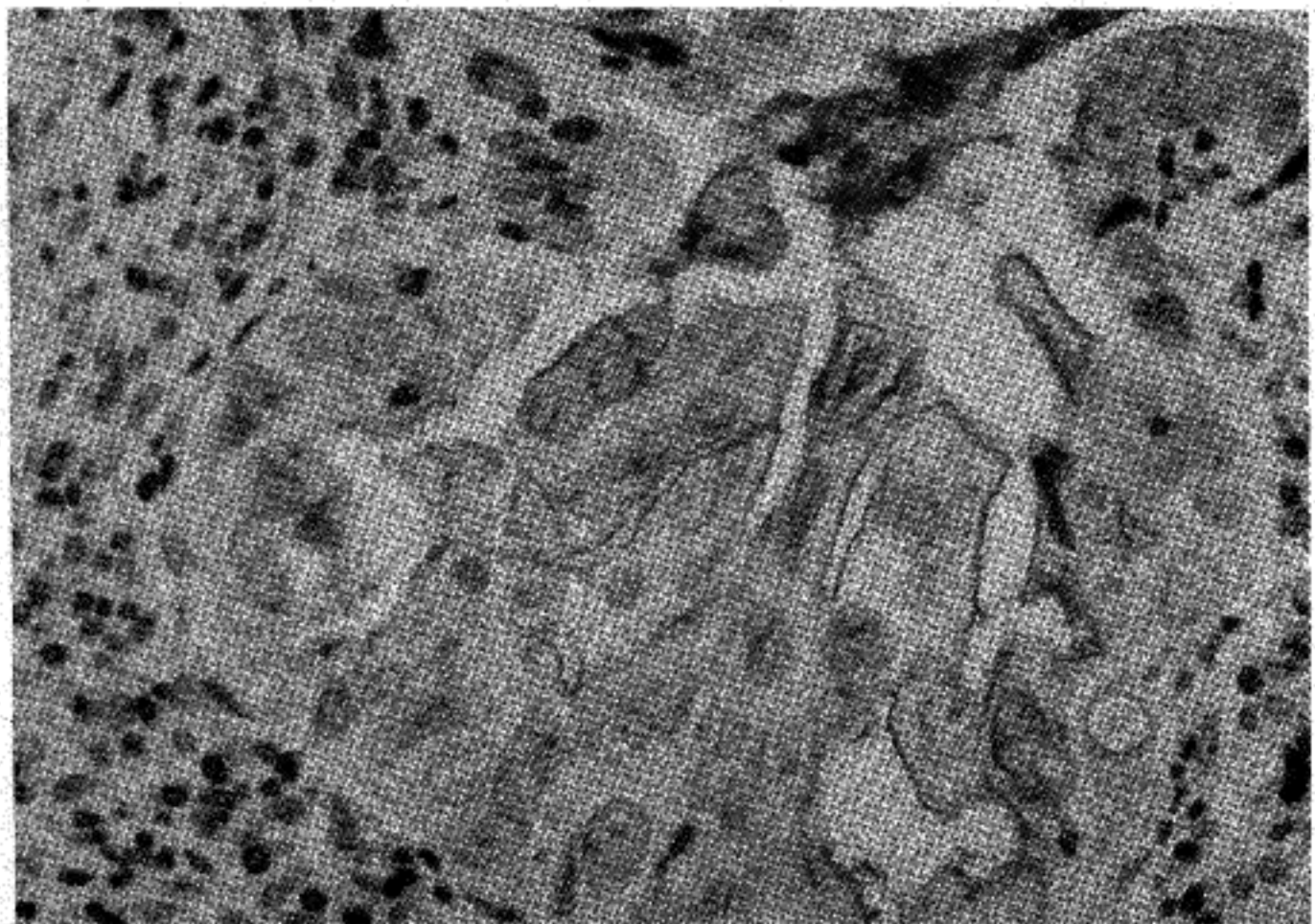


Fig. 3. Endocervical adenocarcinoma with diffuse strong immunoperoxidase staining for carcinoembryonic antigen in the cytoplasm of gland forming cells. (X400, PAP for CEA with Mayer's hematoxylin counterstain).

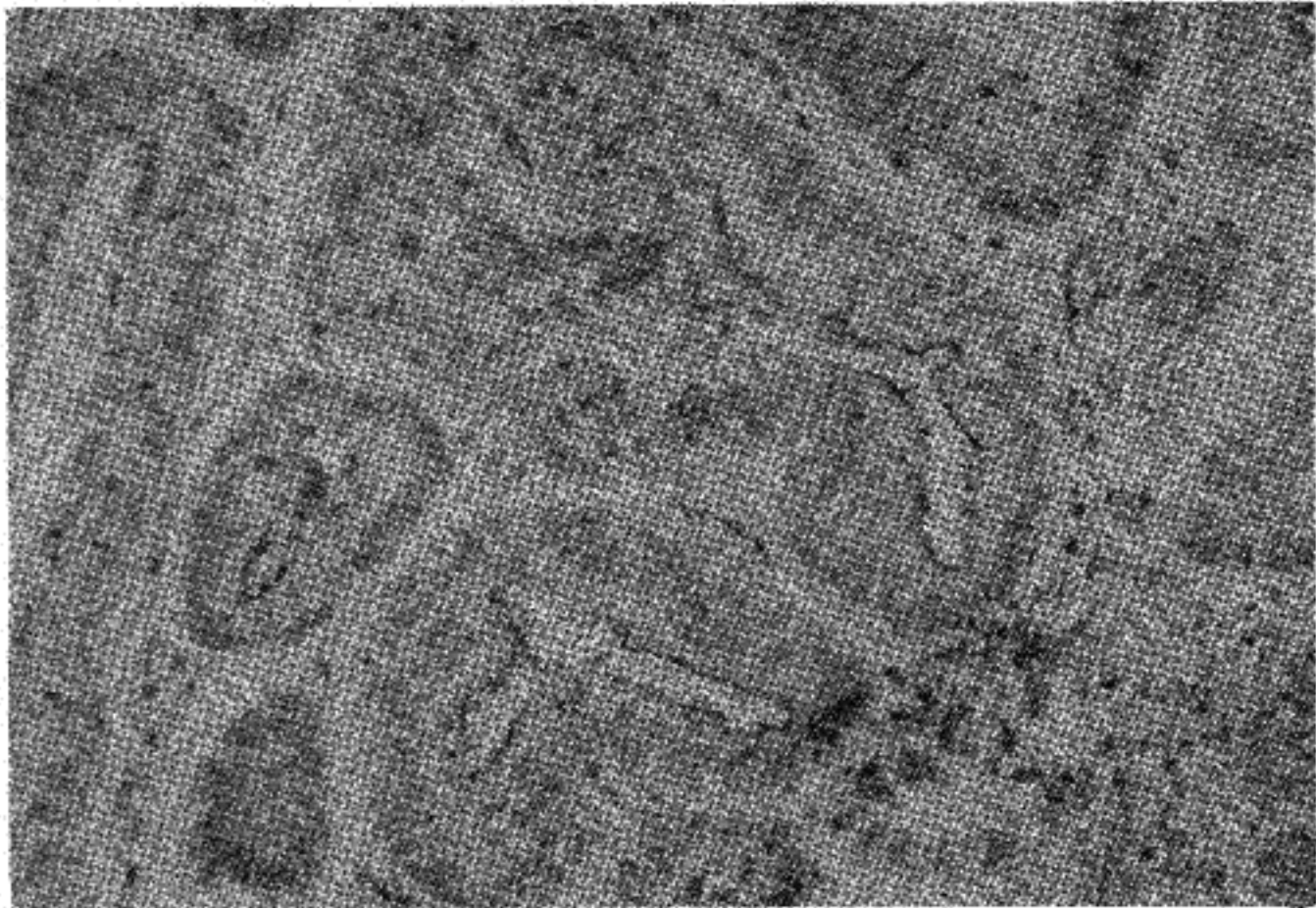


Fig. 4. Well-differentiated endometrial adeno-carcinoma with immunoperoxidase staining for carcinoembryonic antigen showing positive staining at the apical cell surfaces and the lumen (X200, PAP for CEA with Mayer's hematoxylin counterstain).

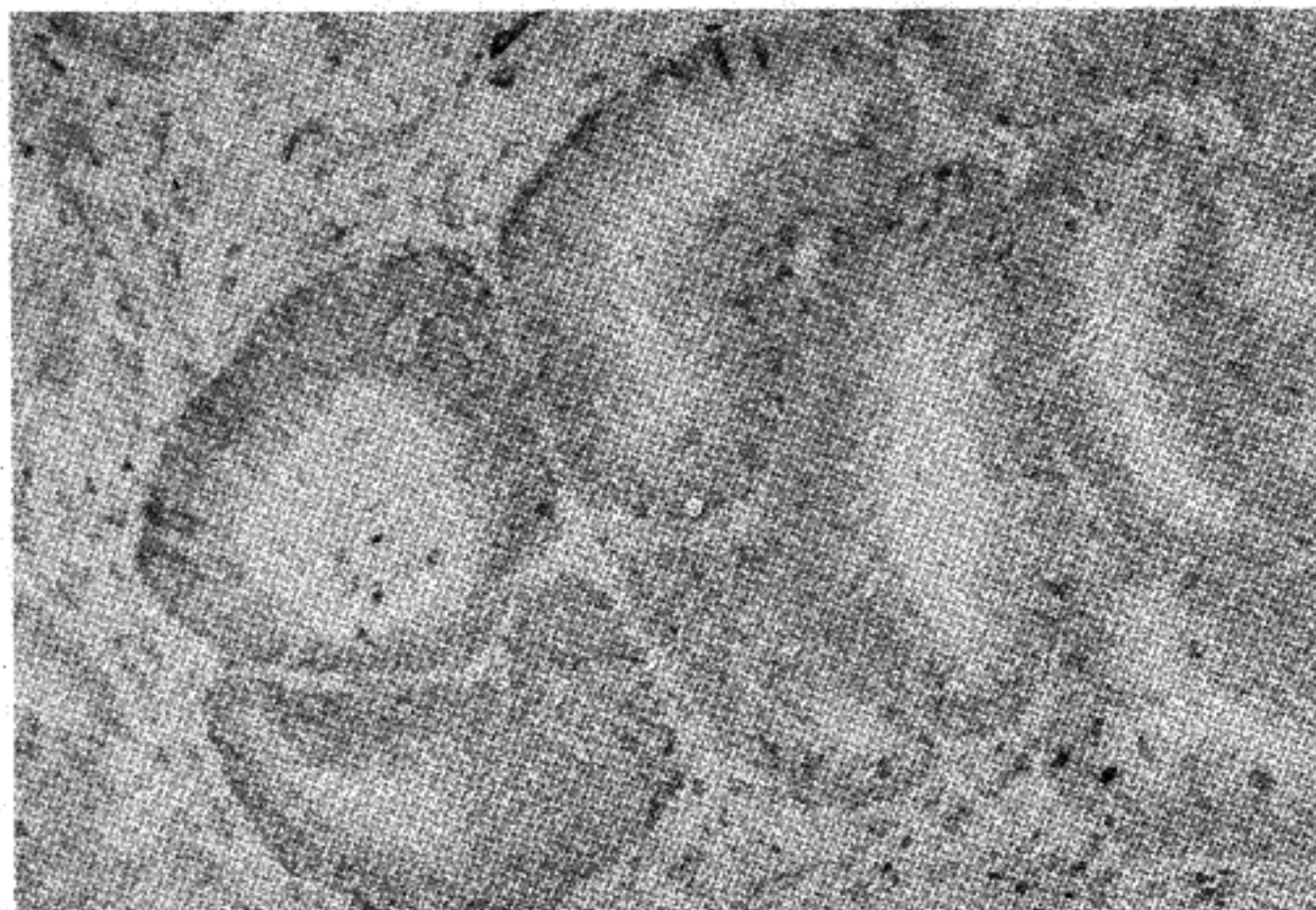


Fig. 5. Well-differentiated endometrial adenocarcinoma decorated with antibody to vimentin. Note strong positivity in the cytoplasm of gland-forming epithelial cells as well as in the endometrial stroma. (x200, PAP for vimentin with Mayer's hematoxylin counterstain).

Table 3. Positivity of CEA, cytokeratin and vimentin in endocervical and endometrial adenocarcinomas

	CEA	Cytokeratin	Vimentin	Cytokeratin-Vimentin coexpression
Endocervical adenocarcinoma	22/25 (88) *	11/25 (44)	4 /25 (16)	4/25 (16)
Endometrial adenocarcinoma	8/23 (34.8)	13/23 (56.5)	21/23 (91.3)**	10/23 (43.4)***

* P > 0.005 vs. endometrial adenocarcinoma by χ^2 test
 ** P < 0.005 vs. endocervical adenocarcinoma by χ^2 test
 *** P.05 < P < 0.1 vs. endocervical adenocarcinoma by χ^2 test.

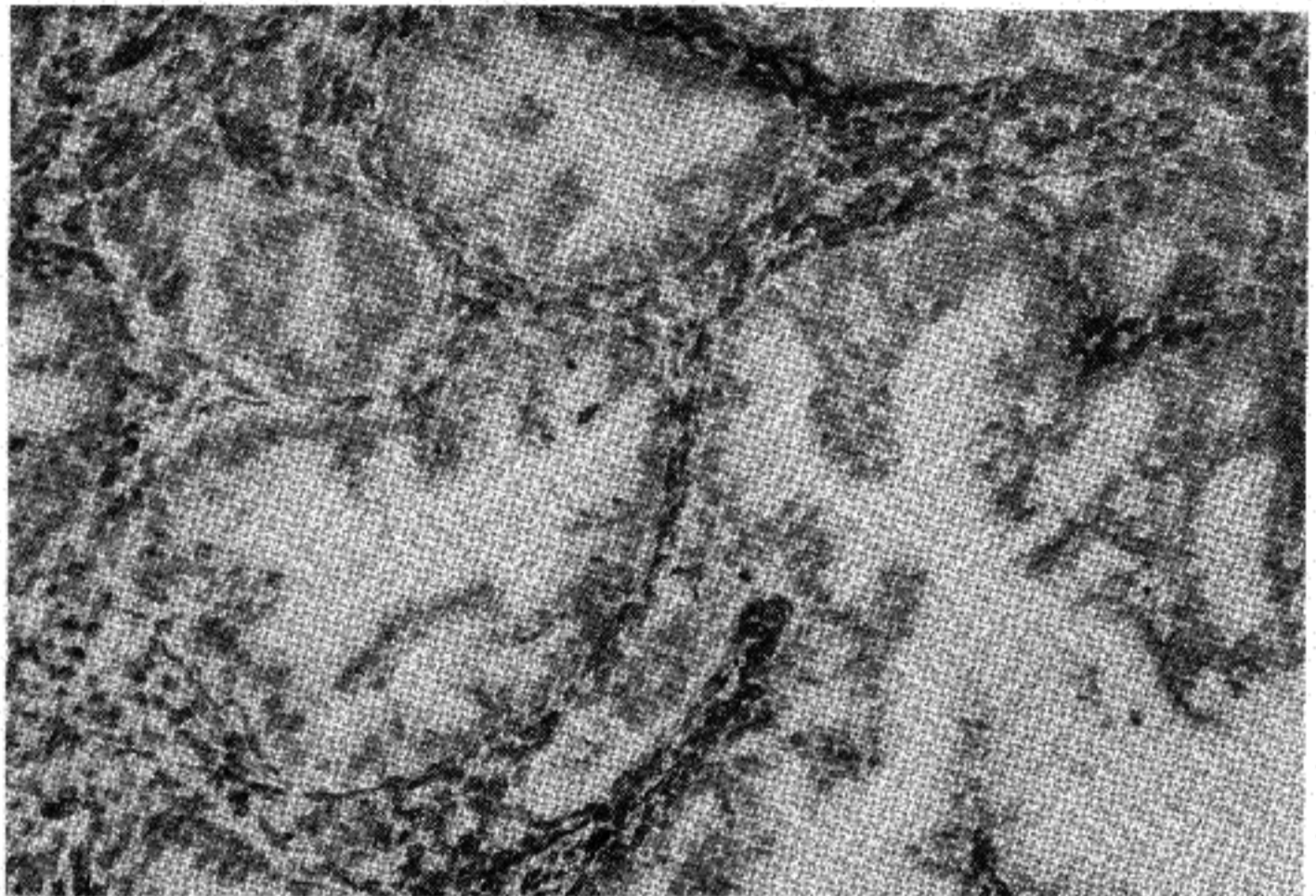


Fig. 6. Well-differentiated adenocarcinoma of uterine cervix showing complete negativity for antibody to vimentin in gland forming cells, in contrast to the positivity in stromal cells (x200, PAP for vimentin with Mayer's hematoxylin counterstain).

고 안

최근 자궁경부암의 조기발견과 함께 자궁경부선암의 증가추세로 인하여¹⁻³⁾ 자궁 내막선암과 자궁경부선암의 조직학적 감별질단이 중요한 과제로 대두되고 있다. 이 두 암종의 감별질단은 암의 기결정 치료방법 및 예후에 큰 차이를 가져오므로⁴⁾ 이들의 감별을 위하여 이들의 조직학적 및 조직화학적 특성에 관하여 많은 연구가 시도

되어왔다⁵⁻¹⁴⁾. 이에 의하면 정상 자궁내막도 소량의 점액질을 분비하여, 분비내막에는 다소 그 양이 증가하는데 이는 주로 중성 및 산성점액으로 이루어져 있으며 월경주기에 따라 점액질의 성분비율이 다소 변한다¹⁵⁾고 하였다. 암종의 경우에는 다량의 점액질을 분비하는 자궁내막선암은 그리 흔하지 않으나 Salm¹²⁾은 102예의 자궁내막선암중 72예에서 소량의 산성 및 중성 점액질의 분비를 관찰하였으며 Czernobilsky¹⁵⁾은 100예의 자궁내막암 중 10%에서 자궁경내막형 선상피세포를 관찰하

였고, 이와 함께 산성 점액질 분비양상 및 조직형태가 자궁경내막 선암의 그것과 같은 경내막형 자궁내막선암 1예를 보고한 바 있다.

또한 Cramer 등¹³⁾은 자궁경내막선암에서의 분화도와 점액질의 양은 역비례 관계를 가진다고 하였고 Moore 등¹⁶⁾도 경내막형 XX경부선암이 내막형 XX경부선암보다 점액질의 분비가 많다고 보고함으로써 분화가 좋은 경내막형 XX경부선암의 경우에는 다량의 산성 점액질의 분비가 특징이지만 내막형 XX경부선암에서는 현저하지 않아 자궁내막선암과의 감별진단에 점액질의 조직화학적 성상과 분포상에는 현저한 차이점이 없는 듯하다. 특히 국내의 이¹⁴⁾는 자궁경부선암 21예를 점액질의 조직화학적 성상 및 분포에 따라 경부형 내막형 혼합형으로 나누었을 때 내막형이 52.4%로서 경부형 38.1%보다 많았으며 본 연구에서도 25예의 자궁경부선암을 조직학적 양상에 따라 경내막형과 내막형으로 나누었을 때 내막형이 52%로 더 빈번하였던 점을 감안할 때 조직학적 소견 및 점액질의 조직화학적 성상에 의해 자궁경부와 자궁내막에서 유래된 종양을 감별하기에는 어려운 것으로 생각되었다.

자궁경부암의 환자에서 혈중 CEA의 증가는 이미 잘 알려진 사실이며, 자궁내막암 환자에서도 혈중 CEA의 증가는 14¹⁷⁾-100¹⁸⁾%, Wahlstrom 등²⁰⁾은 자궁경부선암에서 CEA의 세포내 존재를 면역조직화학적 염색방법으로 확인하고 이를 자궁내막선암과의 감별에 있어 의의있는 소견으로 제시하였으나 그 후 많은 연구에서 상당수의 자궁내막암이 CFA에 양성인 예들을 관찰하였고 Cohen 등²¹⁾은 경부선암의 77%와 내막선암의 52%에서 CEA의 양성반응을 보고하였으며 본 연구에서도 23예의 자궁내막 선암중 8예(34.8%)가 양성반응을 나타내었기에 통계학적 의의는 인정할 수 있으나 실제로 개개의 예를 감별 진단하는데 있어서는 더욱 의의있는 진단방법에 의한 연구가 뒷받침되어야 할 것으로 생각된다.

최근 세포골격을 이루는 중간형 사상체중 cytokeratin과 vimentin이 신장암²²⁾, 갑상선암²³⁾, 난소암²⁴⁾, 자궁내막암 등²⁵⁻²⁷⁾의 상피암과, 중피종^{28,29)}, 활액육종³⁰⁾(synovial sarcoma) 상피양 육종^{31,33)}(epithelioid sarcoma) 등의 특정한 종양세포내에서 함께 나타나며 이들의 공존이 감별진단에 도움이 된다는 보고가 있었고 특히 Dabbs 등²⁷⁾은 자궁경부선암과 자궁내막 선암의 감별진단에 있어 vimentin의 유용성을 강조한 바 있다.

cytokeratin과 vimentin의 염색은 이를 전자현미경적인 구조와 연관지어 볼 때 핵 주변부에서 관찰되는 두 가지 배열을 나타내는 중간형 사상체 다발과 일치하며²⁷⁾, 이들은 정상 자궁내막에서도 관찰될 뿐 아니라 월경주기에 따른 변화도 관찰된다고 한다²⁷⁾.

이들이 한 세포내에서 동시에 나타날 수 있는 근거에 대하여는 아직 설명된 바가 없으나 Gown 등³³⁾은 적어도 교차반응에 의한 위양성 반응은 아닐 것이라고 하였다.

본 연구의 결과로 CEA는 자궁경부선암에서, 그리고 vimentin은 자궁내막선암에서 각기 높은 진단적 의의를 가지며 이들은 상호 보완적으로 두 암종의 감별진단의 폭을 좁힐 수 있을 것으로 생각되며 특히 vimentin의 출현 의의 및 특성에 대하여는 앞으로 많은 연구가 이루어져야 할 것으로 사료된다.

참 고 문 헌

- 1) Poulsen HE, Taylor CW: *International histological classification. Histological typing of female genital tract tumors. Geneva. World Health Organization 1975:45*
- 2) Silverberg SG, Hurt WG: *Minimal deviation adenocarcinoma ("adenoma malignum") of the cervix. A reappraisal. Am J Obstet Gynecol 121:971, 1975*
- 3) Haggard JL, Cotten N, Dougherty CM, Mickal A: *Primary adenocarcinoma of the cervix. Obstet & Gynecol 24:183, 1964*
- 4) Helper TK, Dockerty MB, Randall LM: *Primary adenocarcinoma of the cervix. Am J Obstet Gynecol 63:800, 1952*
- 5) Davis JR, Moon LB: *Increased incidence of adenocarcinoma of adenocarcinoma of uterine cervix. Obstet & Gynecol 45:79, 1975*
- 6) Gallup DG, Abell MR: *Invasive adenocarcinoma of the uterine cervix. Obstet & Gynecol 49:596, 1977*
- 7) Korhonen MO: *Epidemiological differences between adenocarcinoma and squamous cell carcinoma of the uterine cervix. Gynecol Oncol 10:312, 1980*
- 8) Gompel C, Silverberg SG: *Pathology in gynecology and obstetrics. 3rd edition. Philadelphia, JB Lippincott, 1985, p 229*
- 9) Sorvari TE: *A histochemical study of epithelial mucosubstances in endometrial and cervical*

- adenocarcinomas. With reference to normal endometrium and cervical mucosa. Acta Pathol Microbiol Scan (suppl) 1969:207:1*
- 10) **Werner I:** *Studies on glycoproteins from mucus epithelium and epithelial secretions. Acta Soc Med upsalien 58:1, 1953*
 - 11) **Schmidt-Mattiesen H:** *Histochemische Studien am Sekret der endometrium-drusen. Acta histochem (Jena) 16:28, 1963 cited by Reference 4*
 - 12) **Salm R:** *Mucin production of normal and abnormal endometrium. Arch Pathol 73:30, 1962*
 - 13) **Cramer H, Kloss O:** *Ver besserung der Funktionsdiagnostic am endometrium durch routinemassige histochemische darstellung der polysaccharide. Arch Gynak 185:739, 1955 cited by reference 4*
 - 14) **이선경 :** 자궁내막 경부암의 상피성 점액질에 관한 조직화학적연구, 대한병리학회 추계학술대회 초록집 p 41, 1982
 - 15) **Czernobilsky B, Katz Z, Lancet M, Gatton E:** *Endocervical-type epithelium in endometrial carcinoma. A report of 10 cases with emphasis on histochemical methods for differential diagnosis. Am J Surg Pathol 4:481, 1980*
 - 16) **Mook RB, Reagan JW, Schoenberg MD:** *The mucins of the normal and cancerous uterine mucosa. Cancer 12:215, 1959*
 - 17) **Disaia PJ, Haverback BJ, Dyce BJ, Morrow CP:** *Carcinoembryonic antigen in patients with gynecological malignancies. Am J Obstet Gynecol 121:159, 1975*
 - 18) **Barrelet V, Mach J:** *Variations of the carcinoembryonic antigen level in the plasma of patients with gynecologic cancers during therapy. Am J Obstet Gynecol 121:164, 1975*
 - 19) **Malkin A, Kellen JA, Lickrish GM, Bush RS:** *Carcinoembryonic antigen (CEA) and other tumor markers in ovarian and cervical cancer. Cancer 42:1452, 1978*
 - 20) **Wahlstrom T, Lindgren J, Korhonen M, Sppala:** *Distinction between endocervical and endometrial adenocarcinoma with immunoperoxidase staining of carcinoembryonic antigen in routine histological tissue specimens. Lancet 2:1159, 1979*
 - 21) **Cohen C, Shulman G, Budgeon LR:** *Endocervical and endometrial adenocarcinoma. An immunoperoxidase and histochemical study. Am J Surg Pathol 6:151, 1982*
 - 22) **Holthofer H, Miettinen A, Paasivuo R, Lehto VP, Linder E, Alfthan O, Virtanen I:** *Cellular origin and differentiation of renal carcinomas. Lav invest 49:317, 1983*
 - 23) **Carcangiu ML, Steeper T, Zampi G, Rosai J:** *Anaplastic thyroid carcinoma. A study of 70 cases. Am J Clin Pathol 83:135, 1985*
 - 24) **Pogetto CB, Virtanen I, Lehto VP, Wahlstrom T, Saksela E:** *Expression of intermediate filaments in ovarian and uterine tumors. Int J Gynecol pathol 1:359, 1983*
 - 25) **McNutt MA, Bolen JW, Hammar SP, Vogel AM:** *Coexpression of intermediate filaments in human epithelial neoplasms. Ultrastruc Pathol 9:31, 1985*
 - 26) **Osborn M, Weber K:** *Biology of disease. Tumor diagnosis by intermediate filament typing; A novel tool for surgical pathology. Lab Invest 48:372, 1983*
 - 27) **Dabbs DJ, Geisinger KR, Norris HT:** *Intermediate filaments in endometrial and endocervical carcinomas. The diagnostic utility of vimentin patterns. Am J Surg Pathol 10:568, 1968*
 - 28) **Churg A:** *Immunohistochemical staining for vimentin and keratin in malignant mesothelioma. Am J Surg Pathol 9:360, 1985*
 - 29) **Laroca PJ, Reirwald JG:** *Coexpression of simple epithelial keratins and vimentin by human mesothelium and mesothelioma in vivo and in culture. Cancer Res 44:2991, 1984*
 - 30) **Miettinen M, Lehto VP, Virtanen I:** *Keratin in the epithelial-like cells classical biphasic synovial sarcoma. Virchows Arch (Cell Pathol) 40:157, 1982*
 - 31) **Miettinen M, Damjanov I:** *Coexpression of keratin and vimentin in epithelioid sarcoma. Am J Surg Pathol 9:460, 1985*
 - 32) **Chase DR, Weliss SW, Enzinger FM, Langloss JM:** *Keratin in epithelioid sarcoma; An immunohistochemical study. A J Surg Pathol 8:435, 1984*
 - 33) **Gown AM, Vogel AM:** *Monoclonal antibodies to human filament proteins. II Distribution of filament proteins in normal human tissues. Am J Pathol 114:309, 1984*

— Abstract —

**Histochemical and Immunohistochemical
Properties of Endometrial and
Endocervical Adenocarcinomas**

Kyu Rae Kim, M.D. and In Joon Choi, M.D.

*Department of Pathology, Yonsei University
College of Medicine*

The histologic differentiation of endometrial and endocervical adenocarcinomas is a common diagnostic problem of clinical importance, because the staging, treatment and prognosis of these lesions are quite different.

First, we examined the distribution of acid mucin in endometrial and endocervical adenocarcinoma (23 cases

and 25 cases respectively), but distinguishing differences between endometrial and endocervical adenocarcinoma, especially of endometrioid type, were not observed.

Secondly, the distribution of low-molecular weight cytokeratin, vimentin and carcino-embryonic antigen (CEA) by immunohistochemistry were examined in formalin-fixed tissues. CEA was present in 88% of endocervical adenocarcinomas and 34.8% of endometrial adenocarcinomas. vimentin was found in 91.3% of endometrial adenocarcinomas, in contrast with only in 16% of endocervical adenocarcinomas.

This study showed that the presence of vimentin in neoplastic glands, in which CEA is negative, may be helpful in the differential diagnosis of endometrial from endocervical adenocarcinomas

Key Words: Differentiation —Endometrial— —Endocervical— adenocarcinoma-Intermediate filament-Mucin