

젊은 여성에게 발생한 자궁내막암종의 임상 및 병리학적 특징

최가원 · 김정원 · 강신광 · 김규래

울산대학교 의과대학 서울아산병원 병리과

Clinicopathologic Characteristics of Endometrial Adenocarcinomas in Young Women

Gawon Choi, Jeong Won Kim, Shin Kwang Khang and Kyu Rae Kim

Department of Pathology, University of Ulsan College of Medicine, Asan Medical Center, Seoul, Korea

Background : Despite an increased incidence of endometrial carcinomas in young Korean women, clinicopathologic characteristics and treatment outcomes have not been analyzed.

Methods : We investigated clinicopathologic characteristics of endometrial carcinoma in 48 women who were under the age of 40 in order to determine treatment guideline. **Results :** According to the criteria of the Korean Society for Obesity, 70.8% of study patients were overweight or obese, with an average body mass index (BMI) of 26.0 kg/m². Twelve patients received progesterone treatment only, and 6 of them later had successful pregnancies. The histologic subtype was endometrioid adenocarcinoma in all patients. FIGO stages were 1A (41.7%), 1B (47.1%), IIA (2.8%), IIB (2.8%), IIIA (2.8%), and IIIC (2.8%). FIGO grades were grade 1 (79%) or 2 (21%). The average depth of invasion, excluding stage 1A, was 4.6 mm in the hysterectomy specimens. Two patients were given post-operative radiation treatment and 4 were treated with chemotherapy. All but one case had an uneventful postoperative course during follow-up. **Conclusions :** A majority of endometrial carcinomas in young Korean women were associated with an early FIGO stage, favorable histologic subtype and grades, and a good prognosis. Progesterone treatment with close observation was a successful treatment option in a selected group of young patients.

Key Words : Carcinoma; Endometrium; Young age; Progesterone therapy; Pregnancy

접 수 : 2008년 11월 4일
게재승인 : 2009년 6월 11일

책임저자 : 김 규 래
우 138-736 서울시 송파구 풍납2동 388-1
서울아산병원 병리과
전화: 02-3010-4514
Fax: 02-472-7898
E-mail: krkim@amc.seoul.kr

자궁내막암종은 서구에서 여성의 생식기에 발생하는 종양 가운데 가장 흔한 악성 종양이다. 이는 주로 폐경기 이후 여성에게 발생하지만,^{1,2} 약 20-25%의 경우는 폐경기 이전의 여성에게도 발생하며, 이 중 4-14%가 40세 이하의 젊은 여성에게도 발생한다고 알려져 있다.³⁻⁵ 서구에서 보고된 연구에 따르면 자궁내막암종은 임상적으로 비만, 당뇨병, 고혈압 그리고 불임증을 가진 여성의 경우 발병률이 높다고 알려져 있으나,⁶ 우리나라의 경우에는 위험 요인을 분석한 통계자료가 부족한 실정이다.

자궁내막암종의 표준 치료 방법은 수술이 가능한 경우 일차적으로 전자궁절제술을 시행하고 이후 FIGO 병기에 따라 림프절 절제술과 항암 요법, 방사선 요법을 추가하기도 한다.⁸ 그러나 가임기의 젊은 여성에게 생긴 자궁내막암종은 진단 당시 FIGO 등급과 병기가 낮은 제1형의 암종인 경우가 많고, 5년 생존율이 93% 이상으로 높게 보고되어 있어^{7,9} 임신을 원하는 젊은 여성에게는 자궁절제술 대신 호르몬 치료 요법이 시도되기 시작하였

고, 이에 의한 치료 결과도 알려지기 시작하였다.¹⁰⁻¹³

Niwa 등¹⁴과 Wang 등¹⁵은 자궁내막암종으로 진단받은 젊은 환자들 중 주의 깊게 선별하여 호르몬 치료 요법을 사용한 결과, 대부분의 환자에게서 호르몬 치료만으로 완전 관해(complete remission)를 이룸으로써 호르몬 치료가 적절한 치료방법이라고 제시하였다. 하지만 이와는 반대로 Yang 등¹⁶과 Yahata 등¹⁷은 호르몬 요법으로 치료 실패를 보였던 환자들의 재분석을 통하여 호르몬 치료의 위험성을 보고하기도 하였다.

우리나라에서는 과거 자궁내막암종 전반에 관한 연구가 Kim 등¹⁸에 의해서 보고되었고, 최근 들어 Shin 등,¹⁹ Cho 등²⁰에 의해 젊은 여성에게 발생한 자궁내막암(endometrial cancer)에 대한 치료 결과가 발표되었지만, 연구에 사용된 증례 수가 적어 사실상 젊은 여성에게 발생한 자궁내막암종의 임상 및 병리학적 소견을 분석한 자료는 부족한 실정이다.

본 연구는 서울아산병원에서 7년 동안 치료를 받았던 40세 이

하 젊은 여성의 자궁내막암종의 임상 소견, 병리 소견, 치료 방법 그리고 치료 후 성적을 분석하고, 호르몬 치료 도중에 시행한 자궁내막 소파생검에 나타난 병리학적 변화를 관찰함으로써 가임기의 젊은 여성에게 발생한 자궁내막암종의 치료 방법으로서 호르몬 치료를 선택하는 데 근거 자료를 제시하고자 하였다.

재료 및 방법

연구 대상

1999년 1월부터 2005년 12월까지 서울아산병원에서 자궁내막암종으로 진단받았던 303명의 환자 중 40세 이하로서 병리학적 자료가 있고, 외래 혹은 입원기록지를 통하여 추적 관찰이 가능하였던 48명을 본 연구의 대상으로 하였다.

연구 방법

임상 소견 및 치료 방법의 분석

환자의 외래 혹은 입원기록지를 통하여 환자의 연령, 임상 증상, 월경력, 임신력, 불임 여부 등의 산과적 소견을 조사하였고, 체질량 지수(body mass index, BMI), 대한비만학회 기준의 비만 여부, 고혈압, 당뇨 등 자궁내막암종의 위험 요소로 이미 알려진 요인들의 유무를 조사하였으며, FIGO 병기, 치료 방법 및 치료 후 추적 관찰 결과 그리고 호르몬을 사용한 환자들의 치료 후 임신과 출산 여부를 분석하였다.

병리학적 소견

3명의 병리의사가 임상 소견이나 이전 생검 조직 소견에 대한 사전 지식을 가지지 않은 채 조직 소견을 재검토하였고, 이에 의해 조직학적 아형(subtype), FIGO 분류에 따른 조직 등급, 핵 등급 및 상피세포의 화생 유무를 관찰하였다. 또한 호르몬 치료만을 받았었던 환자들의 치료 전후 반복된 자궁내막 생검으로 얻은 자궁내막조직에서 종양 용적(volume)의 변화, 그리고 핵과 기질세포의 변화를 비교하였는데, 종양 용적의 변화는 조직 슬라이드 위에서 전체 검체량에 대한 종양조직의 비율을 백분율로 계산하였다. 또한 소파 생검 조직에 자궁근층이 포함된 경우에는 자궁근층의 침윤 여부를 관찰하였으며, 자궁절제술을 받았

던 환자의 검체를 대상으로 자궁내막암 주변의 자궁내막증식증 여부도 관찰하였다.

그리고 호르몬 치료를 받지 않은 17예의 중앙 파라핀 포매 조직을 이용하여 에스트로겐 수용체(1:50, Dinona, Seoul, Korea)와 프로게스테론 수용체(1:100, Dinona, Seoul, Korea)에 대한 면역조직화학 염색을 시행하였다.

결 과

임상소견 및 치료 방법의 분석

연구 기간 동안 본 기관에서 자궁내막암종으로 진단받은 후 치료 받은 환자 303명 가운데 본 연구의 대상이 되었던 40세 이하 젊은 여성은 모두 48명으로 15.8%를 차지하였으며, 전체 303명의 자궁내막암종 환자들의 평균 연령이 49.9세이었던데 비해 본 환자들의 연령은 20세부터 40세 사이에 분포되었으며 평균 연령은 32.7세였다. 환자들의 내원 당시 임상 증상으로는 비정상적인 자궁 출혈(32명, 66.6%), 복부 통증(1명, 2.1%), 복강 내 종괴(1명, 2.1%), 불임증(2명, 4.2%)이 있었으며, 12명은 외부 기관에서 자궁내막암종의 진단을 받은 후 전원되어 내원 당시의 임상 증상이 기록되어있지 않았다. 또한 내원 시 불임증을 호소한 환자 2명을 포함하여 총 29명(60.4%)의 환자들은 임신 및 출산 경험이 없었으며, 전체 환자의 29명(60.4%)은 초경 이후 불규칙한 월경력을 보였다. 또한 환자의 병력에서 고혈압을 가진 환자는 5명, 당뇨를 앓고 있었던 환자는 2명이었다(Table 1). 환자들의 평균 체질량 지수는 26.0 kg/m^2 (19.1-38.2)로 대한비만학회에서 정한 국내 기준에 의하면 정상 체중을 가진 사람은 12명(25.0%)에 지나지 않았고, 과 체중은 13명(27.1%), 1단계 비만은 10명(20.8%), 2단계 비만은 11명(22.9%)으로 34명(70.8%)의 환자가 과 체중 이상의 체질량 지수를 가지고 있었다(Table 2).

임상 추적 관찰이 가능했던 48명은 3가지 방법으로 치료를 받았는데, 이 가운데 수술을 받지 않고 호르몬 치료만 받았던 환자가 12명(25%), 처음에는 호르몬 치료를 시도하다가 자궁절제술을 받은 환자가 9명(18.8%) 그리고 호르몬 치료 없이 진단 후 즉시 자궁절제술을 받은 환자가 27명(56.2%)이었다.

치료에 사용된 호르몬 제제로는 경구투여용 medroxyproges-

Table 1. Risk factors in patients with endometrial carcinomas in 48 patients under 40 years

Risk factors	Parity			Hypertension			Diabetes mellitus		
	Nulliparous	Parous	NA ^a	+	-	NA ^a	+	-	NA ^a
	29 60.4%	17 35.4%	2 4.2%	5 10.4%	39 81.3%	4 8.3%	2 4.2%	45 93.7%	1 2.1%

^aNot accessible.

terone acetate (MPA)와 megestrol acetate, 정맥 내 주사제인 hydroxyprogesterone caproate를 단독 혹은 병합하여 사용하였으며 사용 기간은 20일부터 최장 22개월이었다. 그 중 MPA를 단독 투여한 환자는 5명(23.8%), megestrol acetate만 투여한 환자는 6명(28.6%) 그리고 두 종류의 호르몬 제제를 같이 사용한 환자는 9명(42.9%)이었으며, 1명은 hydroxyprogesterone caproate를 자궁 생검과 자궁절제술 사이에 250 mg씩 주 3회 주사하였다. 또한 호르몬 치료를 받은 12명 가운데 6명(50%)이 치료 후 임신을 하게 되었으며, 4명의 환자가 이란성 쌍둥이 한 쌍을 포함하여 5명의 아기를 출산하였고 2명은 임신 초기에 유산하였다(Fig. 1).

호르몬 치료를 시도하다가 자궁절제술을 받은 9명의 환자와 호르몬 치료 없이 진단 후 즉시 자궁절제술을 받은 환자 27명을 포함하여 궁극적으로 자궁절제술을 받았던 36명의 환자들의 FIGO 병기는 IA 15명(41.7%), IB 17명(47.1%)으로 제1병기의 초기 자궁내막암종을 가진 예가 88.9%를 차지하였고, 나머지 4명은 각각 II A, II B, III A, III C의 병기에 속하였다. 이들은 각각 자궁목의 점막에까지 종양이 파급되어있거나(II A와 II B 각 1명), 얇은 자궁근층에 종양의 침윤을 보이면서 복강세척액에서만 종양 세포가 발견되었던 1예(III A) 그리고 수술 당시 복강 내와 외음부에 종양의 전이가 있었던 1예(III C)였다. FIGO

병기 IB 이상으로 자궁근층에 종양의 침윤을 보인 예들에서 자궁근층의 침윤 깊이는 0.1 mm부터 11 mm까지 측정되었으며, 이들의 평균은 4.6 mm였다(Table 3). 자궁절제술 이후 방사선 치료와 항암제 치료를 받은 환자는 각각 2명과 4명이었는데 이들을 추적 관찰한 결과 FIGO 병기 III C였던 환자에게서 수술 13개월 후 왼쪽 복부 피하에 전이가 발견되었고, 나머지 환자들에게서는 재발 혹은 전이의 소견은 관찰되지 않았다.

병리학적 소견

호르몬 치료 전 조직 소견(Table 4)

48명의 자궁내막암종 환자들의 치료 전 조직은 모두 제1형의 자궁내막모양 샘암종이었으며, 유두상 장액성 암종이나 투명세포암종 등의 II형 암종은 관찰되지 않았다. 또한 치료 전 소견을 재검토할 수 없었던 1예를 제외한 47예에서 종양의 핵 등급은 1

Table 2. Body mass index (Korean Society for the Study of Obesity)

BMI (kg/m ²)	Classification	No. of patients (%)
<18.5	Under weight	0
18.5-22.9	Normal weight	12 (25.0)
23.0-24.9	Over weight	13 (27.1)
25.0-29.9	Obesity stage 1	10 (20.8)
≥30.0	Obesity stage 2	11 (22.9)
Unknown		2 (4.2)
Total		48 (100)*

*Average BMI; 26.0 (19.1-38.2) kg/m².

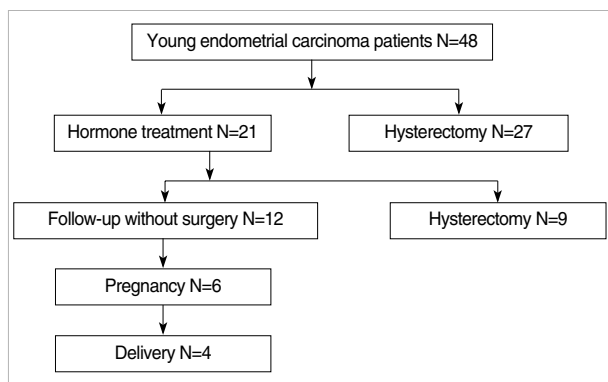


Fig. 1. Treatment modalities for young women with endometrial carcinoma.

Table 3. Surgical stage of 36 young women with endometrial carcinomas treated by hysterectomy

Surgical stage	No. of patients (%)
I A	15 (41.7)*
B	17 (47.1)
II A	1 (2.8)
B	1 (2.8)
III A	1 (2.8)†
C	1 (2.8)‡
Total	36 (100)

*One patient with no residual carcinoma was included in FIGO IA; †A patient with cancer cells in ascites was staged as IIIA, in which the depth of tumor was more than half of the uterine wall; ‡A patient with vulva metastasis was staged as IIIC, in which the depth of tumor was more than half of the uterine wall.

Table 4. Pathologic features of endometrial carcinoma cases before hormone therapy (n=48)

Pathologic features	No. of patients (%)
Histologic subtype	Endometrioid 48 (100)
Nuclear grade	1 27 (56.3)
	2 20 (41.7)
	3 0
	Unknown 1 (2.0)
	Total 48 (100)
Histologic grade	1 38 (79.2)
	2 10 (20.8)
	3 0
	Unknown 0
	Total 48 (100)
Metaplasia	Squamous 17 (35.4)
	Ciliated cell 4 (8.3)
	Mucinous 3 (6.3)
	Eosinophilic 1 (2.1)
	Secretory 1 (2.1)

등급이 27예(56.3%), 2등급이 20예(20.7%)였으며 3등급은 관찰되지 않았다. FIGO 조직 등급의 경우, 외부 병원 기록을 포함하여 전체 48예에서 검토가 가능하였는데, 그 결과 1등급이 38예(79.2%), 2등급이 10예(20.8%)였으며, 3등급은 관찰되지 않았다. 한편, 종양 조직 내에서는 상피세포 화생이 자주 관찰되었는데 이들에게서는 편평상피화생이 17예(35.4%), 섬모세포화생이 4예(8.3%), 점액성화생이 3예(6.3%), 호산성화생이 1예(2.1%) 그리고 분비기화생이 1예(2.1%) 관찰되었다.

그리고 17명의 환자에게 시행한 에스트로겐과 프로게스테론 호르몬 수용체 검사 결과, 에스트로겐 수용체는 14명(82.4%), 프로게스테론 호르몬 수용체는 15명(88.2%) 등이 핵에 강한 양성 반응을 나타내었다.

Table 5. Pathologic changes of 21 young women with endometrial carcinoma after hormone therapy

Pathologic changes	No. of patients (%)
Changes of nuclear grade	
No residual carcinoma	10 (47.6)
Downgrade (2 → 1)	2 (9.5)
No changes	8 (38.1)
Unknown	1 (4.8)
Total	21 (100)
Changes of FIGO grade	
No residual carcinoma	10 (47.6)
Downgrade (2 → 1)	2 (9.5)
No changes	9 (42.9)
Total	21 (100)
Changes of tumor volume	
Decrease	15 (71.4)
Increase	2 (9.5)
Unknown	4 (19.1)
Total	21 (100)
Changes of stromal cell	
Decidualization	19 (90.5)
Myxoid change	10 (47.6)

호르몬 치료 후 조직소견 (Table 5)

핵 등급 및 조직 등급의 변화

총 48예 중 21예에서 호르몬 치료 전과 치료 후의 종양 핵 등급의 비교를 시도하였다. 이 중 10예(47.6%)에서는 치료 후 생검 조직에서 종양이 모두 소실되어 비교할 수 없었고, 2예(9.5%)에서는 핵 등급이 감소하였으며 8예(38.1%)에서는 핵 등급의 변화가 없었다. 그러나 치료 후 핵 등급이 증가한 예는 한 예도 없었다. 한편, 호르몬 치료 후 핵 등급이 낮아진 예들에서는 핵의 크기 및 핵과 세포질의 비율이 감소하였고, 뚜렷했던 핵소체가 소실되었다(Fig. 2). FIGO 조직 등급의 변화는 등급 2에서 1로 감소한 예가 2예(9.5%), 변화가 없었던 예가 9예(42.9%)였고 조직등급이 증가한 예는 없었다.

종양의 용적률(volume) 변화

호르몬 치료를 받은 21명은 치료 후 소파 생검을 받았는데, 이 중 4예는 치료 전 외부기관에서 시행한 생검이므로 조직을 검토할 수 없어 비교가 불가능하였다. 결국 17예를 슬라이드 위에 나타난 전체 검체의 양에 대한 종양 조직의 양을 백분율로 표시하여 비교한 결과, 15예(71.4%)에서 치료 후 종양의 용적률이 감소하였으며, 2예에서는 종양의 용적이 증가하였다. 용적이 감소한 예 중 1예는 외부 병원에서 진단받은 경우로 이후 연속적인 3회의 소파수술상 잔여 종양이 없었지만 절제된 자궁에서는 국소적인 잔여 종양이 발견되었다.

종양 상피세포의 화생

치료 후에도 다양한 종류의 상피세포 화생이 관찰되었는데, 편평상피화생이 6예(28.6%), 섬모세포화생이 8예(38.1%), 점액성화생이 8예(38.1%), 호산성화생이 6예(28.6%) 그리고 구두(hobnail)화생이 2예(9.5%)에서 관찰되었으며, 치료 전의 소견과 비교할 때 그 빈도는 유의성 있게 증가하지 않았다. 특히 자궁 내막모양 샘암종에서 잘 관찰되는 편평상피화생의 병소는 호르몬 치료에 따라 종양은 감소하였음에도 불구하고 지속적으로 남

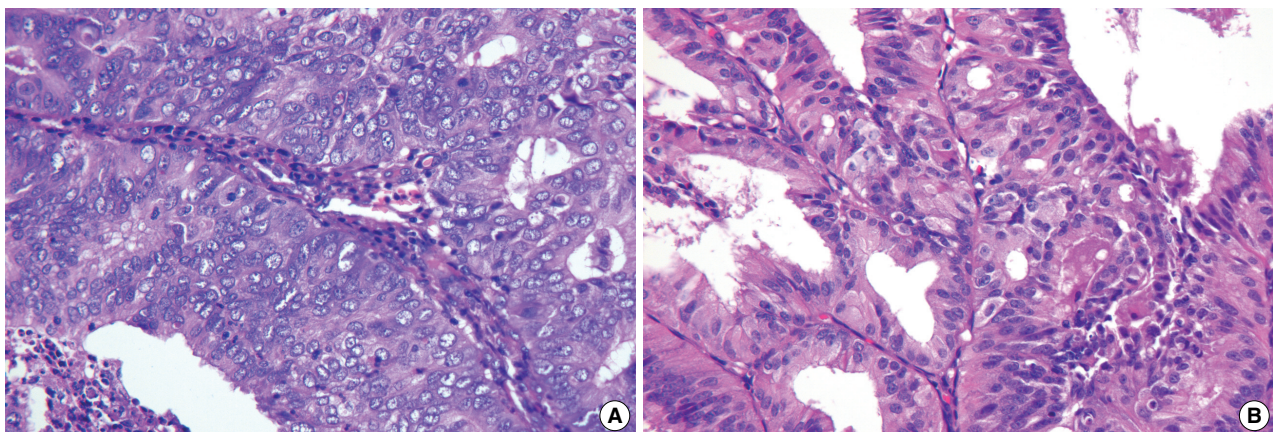


Fig. 2. Nuclear features in endometrial carcinoma before (A, FIGO grade 2, $\times 400$) and after (B, FIGO grade 1, $\times 400$) hormonal therapy.

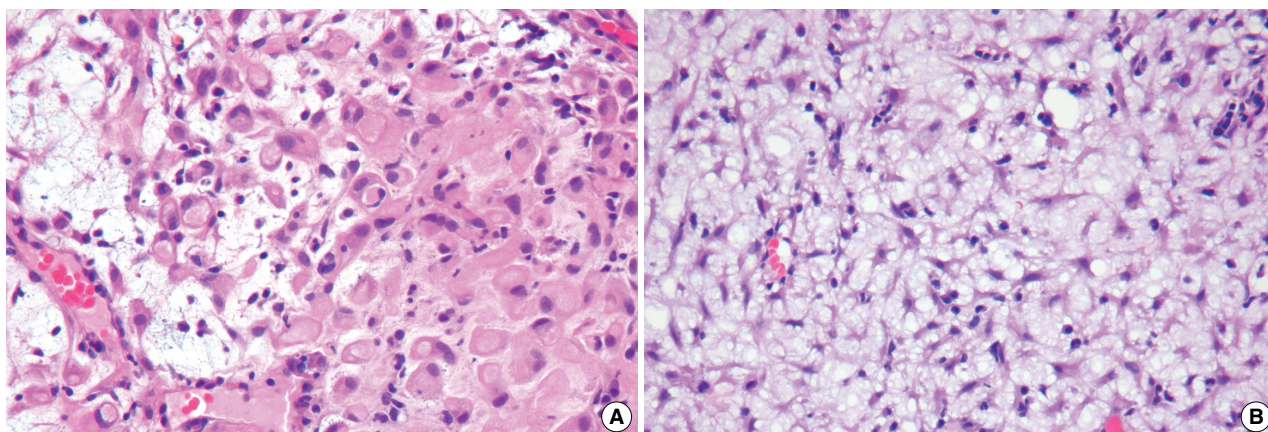


Fig. 3. Changes of stromal cells after hormonal therapy. Increased interstitial as well as intracytoplasmic mucin transforms the stromal cells into signet ring cell-like appearance (A, $\times 400$) and fibroblast-like appearance (B, $\times 400$).

아있어 잔여 종양의 유무를 결정하는데 혼란을 일으키기도 하였다.

기질세포의 변화

종양 내 기질 세포들의 변화로는 정상 분비기의 기질 세포에 비해 세포의 크기가 커지고 세포질이 호산성으로 변하는 탈락막 반응(decidual reaction)이 19예(90.5%)로 가장 자주 관찰되었다. 또한 기질 세포의 세포질 내부와 세포 간에 점액성 물질이 증가하는 현상이 10예(47.6%)에서 관찰되었다. 세포질 내 점액이 증가하면서 일부 기질 세포들은 세포의 모양이 둥글어지고 반지모양세포(signet ring cell)와 비슷한 모양을 보이거나(Fig. 3A), 세포 외에 축적된 점액질의 증가로 기질 세포가 한쪽으로 밀려 마치 섬유모세포와 유사하게 보여 종양 침윤과의 감별이 필요하였다(Fig. 3B).

소파 생검 조직에서 자궁근층 침윤 여부

호르몬 치료를 받은 21예의 자궁소파 생검에서 자궁근층이 포함되어 침윤 여부를 알 수 있었던 예는 5예(23.8%)였고, 나머지 16예(76.2%)는 자궁근층이 포함되어 있지 않아 침윤 여부를 알 수 없었다. 또한 자궁근층이 포함된 5예 중 1예에서만 국소적인 침윤이 관찰되었을 뿐 나머지 4예에서는 자궁근층의 침윤은 관찰되지 않았다.

자궁절제술을 시행한 검체에서 자궁내막 증식증 유무

자궁절제술을 시행한 36예 중 22예(66.1%)에서 자궁내막암 종 주변에 자궁내막 증식증을 동반하였으며, 이 중 비정형 복합 증식증이 20예, 비정형 단순증식증이 2예였다.

고 찰

미국이나 유럽 등의 서구에서는 젊은 여성에게 발생한 자궁내

막암종에 관한 연구나 호르몬 치료 성적에 관한 보고가 활발한 반면, 동양권에서는 서구에 비해 자궁내막암종의 발생률이 그다지 높지 않다고 생각하여 젊은 여성에 발생한 자궁내막암종에 대한 연구도 미미한 실정이었다.

본 연구에 의하면 우리나라의 경우 40세 이하의 젊은 여성에게 발생하는 자궁내막암종은 전체 자궁내막암종의 15.8%를 차지하여 서구에 비해 적지 않은 발생률을 보이고 있으며,^{3,4} 자궁내막암종의 분포 및 발생률도 서구의 그것을 닮아가고 있음을 알 수 있다. 특히 Kim 등¹⁸에 의하면 1970년대부터 꾸준히 증가해 온 자궁내막암종환자는 2000년대에 들어서 그 발생률이 급격히 증가하고 있다고 하였다. 그러나 한국 통계청의 분석에 따르면, 자궁내막암종으로 인한 인구 십만 명당 사망률은 오히려 감소하였다.²³ 이와 같이 발생률의 꾸준한 증가에도 불구하고 사망률이 감소하는 것은 자궁내막암종 가운데 예후가 좋은 제1형 암종의 발생률이 증가하거나, 조기 진단으로 인해 조기 자궁내막암종의 발견이 증가함을 의미하므로 이에 대한 분석이 필요하다고 하겠다. 또한 사회경제적인 여건의 발달에 따른 암 발생률의 증가는 식이(diet), 비만도, 출산력, 호르몬 투여 등의 외적 요인과 밀접한 연관이 있음을 반영하고 있어 사회경제적 발달과 식습관의 변화, 출산력이 감소하고 있는 우리 사회에서 자궁내막암종의 임상 및 병리학적 소견에 대한 재분석은 매우 필요한 일이라고 생각된다.

발암과 관련된 외적 요인 가운데 서구에서는 비만이 자궁내막암종의 위험 인자로 잘 알려져 있는데,^{24,25} Trentham-Dietz 등²⁶은 몸무게 증가와 함께 자궁내막암종의 발생 위험이 증가한다고 보고하였다. 본 연구에서도 연구 대상이 된 51명의 체질량 지수 평균이 26.0 kg/m^2 으로써 전체 70.8%에서 과체중 이상의 체질량 지수를 보여 한국여성에서도 비만이 자궁내막암종의 고위험 인자임을 알 수 있었다.

한편, 불임도 서구에서는 자궁내막암종의 고위험 인자로 잘 알려져 있는데, 본 연구에서도 연구대상이 된 48명 가운데 31명

(64.6%)이 출산력이 없어 불임 역시 자궁내막암종의 고위험 인자로 생각할 수 있었다. 그러나 환자들이 가진 불임의 문제가 비만과 연관되어 나타나는 만성 무 배란으로 인한 것인지 아니면 자궁내막증식 등 비정상적인 자궁내막에 기인한 것인지 혹은 두 가지 모두와 연관이 있는 것인지를 여부는 본 연구에서는 알 수 없었다. 그렇지만 본 연구에서 수술적 절제를 하였던 36예 중 22예(66.1%)에서 비정형 자궁증식증이 관찰됨으로써 젊은 여성에게 발생하는 조기 자궁내막암종의 병인과 밀접한 연관이 있음을 확인하였다.

미국을 비롯한 서구에서는 출산력이 없는 여성에게 발생한 조기 자궁내막암종의 경우, 호르몬 치료를 통해 임신과 출산 기능을 보존하려는 노력을 해왔으며^{11,12} 보존적인 치료로서 고용량의 프로게스테론을 사용, 임신에 성공한 예들이 많이 보고되어 왔다.^{10,13} 우리나라에서는 젊은 여성에게 발생한 자궁내막암종에 관한 연구로 Shin 등¹⁹에 의한 자궁절제술을 시행한 6예의 임상 병리학적 고찰과 Cho 등²⁰에 의한 젊은 여성에게 발생한 조기 자궁내막암(endometrial cancer)의 고용량 프로게스테틴의 치료 효과에 대한 연구 등이 있다.

Cho 등의 연구에서는 자궁내막암을 가진 젊은 환자를 대상으로 고용량의 프로게스테틴을 투여하고 자궁내막생검으로 추적 관찰한 결과 전체 10명 중 4명이 임신하는 결과를 보였다.²⁰ 또한 본 연구에서는 호르몬 치료로 자궁을 보존한 12명의 환자 중 6명이 임신을 하였고, 이 가운데 4명이 출산을 하였다. 특히 임신 중기에 용모양막염으로 유산하였던 1예와 난관 임신으로 수술을 받았던 1예를 포함하면 호르몬 치료를 받았던 환자의 50%에서 임신이 가능하였으므로 호르몬 치료는 임신을 원하는 젊은 환자들에게는 매우 희망적인 치료 방법임을 알 수 있다. 그러나 젊은 여성에게 발생한 자궁내막암종에서도 폐경기 전후의 자궁내막암종 환자에서와 마찬가지로 수술을 통하여 외과적 병기를 결정하고, 추후 추가 치료의 필요 여부를 결정하는 것이 표준 치료법으로 알려져 있으므로 임신과 출산의 필요성이 절실하지 않은 환자에게는 수술적 치료가 표준적 치료로 제시되어야 할 것이다.

또한 자궁내막암종 환자에게 수술적 치료 없이 호르몬 치료만을 하는 데 있어서는 방사선소견과 조직 소견을 통한 병기의 추정 및 예후 인자들의 철저한 분석과 면밀한 추적 관찰이 필수적이다. 본 연구의 대상이 된 48명 가운데 36명(75%)은 궁극적으로는 자궁절제술을 받았으며, 이 중 1명에게서 수술 후 복벽 피하층에 종양의 전이를 보였을 뿐 나머지 예들에서는 추적 관찰 기간 동안 재발이나 전이의 소견은 관찰되지 않았다. 또한 자궁절제술을 받았던 36명 가운데 32명(88.9%)이 제1병기의 조기 자궁내막암종 환자였으며, 종양의 침윤 깊이는 평균 4.6 mm로 자궁내막의 상층부에만 국한된 경우가 대부분이었고, 전체의 79.2%에서 FIGO 1등급의 자궁내막모양 샘암종을 보여 젊은 여성에게 발생한 자궁내막암종의 대부분은 양호한 예후를 보임을 알 수 있었다.

호르몬 치료가 가능한 대상을 선별하기 위하여서는 예측 인자

들의 분석이 중요한데, 이에는 자궁근층의 침윤이 매우 중요한 소견이 될 것이다. 그러나 소파 생검에서 자궁근층의 침윤을 알 수 있었던 예들은 많지 않아 자궁근층의 침윤 여부로 호르몬 치료 대상을 선별하기는 어려울 것으로 생각된다.

따라서 호르몬 치료 후 연속적인 자궁내막 생검에서 종양의 용적이 감소하는 소견이 호르몬 치료의 반응 여부를 반영하는 척도가 될 수 있을지 여부를 조사하였다. 호르몬 치료 후 자궁절제술을 시행한 9예를 대상으로 이를 조사한 결과, 단 1예에서 연속적인 소파 생검상 종양용적이 점차적인 감소를 보였고, 이후 시행한 자궁절제술상 잔여 종양이 완전 소실되었을 뿐 나머지 8예에서는 연속적인 소파 생검에서 관찰되는 종양의 용적의 변화가 잔여 종양의 유무를 충분히 반영하지 못하였다. 따라서 이는 호르몬 치료를 계속할지 여부를 결정하는 데 있어 신빙성 있는 소견이 되지 못하며, 종양의 추적 관찰 시 여러 차례의 조직 검사와 방사선 소견을 통해 철저한 분석을 하는 것이 필요하다고 생각된다.

호르몬 치료는 호르몬 제제의 종류, 필요 용량이나 치료 기간이 명확하게 정해져 있지 않아 환자 개개인의 종양의 용적, 호르몬 치료에 대한 반응 정도 등에 따라 달라져야 할 것이다. Deligdisch^{27,28}에 의하면 외인성 프로게스테론에 대한 자궁내막의 변화는 프로게스테론 수용체의 강도와 관련이 있다고 하였다. 프로게스테론 치료는 샘 증식의 억제, 핵 및 공포 형성(subnuclear vacuoles), 탈락막 반응(decidual reaction), 편평상피 오디배(squamous morules)와 같은 소견을 유발한다고 알려져 있는데, 본 연구에서도 위 소견들과 함께 호산성 및 점액성 화생 등을 비롯한 다양한 종류의 상피세포 화생이 증가함을 관찰할 수 있었다. 그러나 이러한 소견이 호르몬 치료에 대한 종양 세포의 반응 여부를 나타내지는 못하였고, 편평상피 화생이 나타난 경우에는 호르몬 치료에 따라 종양의 선증식은 감소하였음에도 불구하고 편평상피화생의 병소는 없어지지 않아 잔여 종양의 여부를 측정하는 데 많은 어려움을 주었다.

또한 정상 자궁내막의 월경 주기에서 증식기와 분비기의 핵염색질의 변화가 나타나는 것을 볼 때, 프로게스테론이 핵염색질의 변화를 가져올 가능성이 있다고 생각되므로, 본 연구에서는 호르몬 치료에 따른 종양 세포의 핵 등급 변화 여부를 알아봄으로써 호르몬 치료를 받은 후 조직학적 등급의 결정이 의미가 있는가를 알아보고자 하였다. 총 21예에 대한 변화를 관찰한 결과, 종양의 등급이 감소한 예는 2예로 핵 등급이 2에서 1로 1등급 감소한 경우였으며, 핵 등급이 증가한 예는 없었다. 그러나 이는 진단 당시 핵 등급이 1이었던 예와 추적 생검에서 종양이 소멸된 예들이 많았기 때문으로 생각되기 때문에 앞으로 프로게스테론에 의한 핵 염색질의 변화에 관하여는 좀 더 자세한 연구관찰이 필요하다고 사료된다.

결론적으로 40세 이하의 젊은 여성에게서 발생한 자궁내막암종은 조직 등급과 핵 등급이 낮은 조기 자궁내막모양 샘암종이 대부분을 차지하였고, 호르몬 치료만을 받았던 12명 중 10명

(83.3%)이 호르몬 치료만으로 종양이 소실되었으며, 6명(50%)은 임신이 가능하였으므로 출산 전의 젊은 여성에게 발생한 초기 자궁내막암종 환자들은 주의 깊게 잘 선별하여 프로게스테론을 이용한 호르몬 치료 요법을 시도하는 것이 타당하다고 생각된다.

참고문헌

- Parkin DM, Pisani P, Ferlay J. Global cancer statistics. *CA Cancer J Clin* 1999; 49: 33-64.
- Greenlee RT, Murray T, Bolden S, Wingo PA. Cancer statistics 2000. *CA Cancer J Clin* 2000; 50: 7-33.
- Gallup DG, Stock RJ. Adenocarcinoma of the endometrium in women 40 years of age or younger. *Obstet Gynecol* 1984; 64: 417-20.
- Evans-Metcalf ER, Brooks SE, Reale FR, Baker SP. Profile of women 45 years of age and younger with endometrial cancer. *Obstet Gynecol* 1998; 91: 349-54.
- Patsner B. Endometrial cancer in women 45 years of age or younger. *Eur J Gynaecol Oncol* 2000; 21: 249-50.
- Amant F, Moerman P, Neven P, Timmerman D, Van Limbergen E, Vergote I. Endometrial cancer. *Lancet* 2005; 366: 491-505.
- Bokhman JV. Two pathogenetic types of endometrial carcinoma. *Gynecol Oncol* 1983; 15: 10-7.
- Berek JS, Adashi EY, Hillard PA. Novak's Gynecology. 12th ed. Baltimore: Williams & Wilkins, 1996; 1057-110.
- Ota T, Yoshida M, Kimura M, Kinoshita K. Clinicopathologic study of uterine endometrial carcinoma in young women aged 40 years and younger. *Int J Gynecol Cancer* 2005; 15: 657-62.
- Jadoul P, Donnez J. Conservative treatment may be beneficial for young women with atypical endometrial hyperplasia or endometrial adenocarcinoma. *Fertil Steril* 2003; 80: 1315-24.
- Lowe MP, Cooper BC, Sood AK, Davis WA, Syrop CH, Sorosky JL. Implementation of assisted reproductive technologies following conservative management of FIGO grade I endometrial adenocarcinoma and/or complex hyperplasia with atypia. *Gynecol Oncol* 2003; 91: 569-72.
- Yarali H, Bozdag G, Aksu T, Ayhan A. A successful pregnancy after intracytoplasmic sperm injection and embryo transfer in a patient with endometrial cancer who was treated conservatively. *Fertil Steril* 2004; 81: 214-6.
- Piura B. Two successful pregnancies after in vitro fertilization and embryo transfer in a patient with endometrial atypical hyperplasia bordering on adenocarcinoma treated conservatively with high-dose progesterone. *Gynecol Obstet Invest* 2006; 61: 21-3.
- Niwa K, Tagami K, Lian Z, Onogi K, Mori H, Tamaya T. Outcome of fertility-preserving treatment in young women with endometrial carcinomas. *Bjog* 2005; 112: 317-20.
- Wang X, Huang Z, Di W, Lin Q. Comparison of D&C and hysterectomy pathologic findings in endometrial cancer patients. *Arch Gynecol Obstet* 2005; 272: 136-41.
- Yang YC, Wu CC, Chen CP, Chang CL, Wang KL. Reevaluating the safety of fertility-sparing hormonal therapy for early endometrial cancer. *Gynecol Oncol* 2005; 99: 287-93.
- Yahata T, Fujita K, Aoki Y, Tanaka K. Long-term conservative therapy for endometrial adenocarcinoma in young women. *Hum Reprod* 2006; 21: 1070-5.
- Kim JW, Kim SH, Kim YT, Kim DK. Clinicopathologic and biological parameters predicting the prognosis in endometrial cancer. *Yonsei Med J* 2002; 43: 769-78.
- Shin SK, Lee PG, Shin JK, *et al.* Endometrial cancers in the fourth decade: a clinicopathologic review. *Korean J Obstet Gynecol* 2003; 46: 1950-6.
- Cho YH, Suh DS, Ji YI, *et al.* Treatment efficacy of high dose progesterin in young women with early stage of endometrial carcinoma. *Korean J Obstet Gynecol* 2007; 50: 486-93.
- Zaino RJ, Kurman RJ, Diana KL, Morrow CP. The utility of the revised International Federation of Gynecology and Obstetrics histologic grading of endometrial adenocarcinoma using a defined nuclear grading system. A Gynecologic Oncology Group study. *Cancer* 1995; 75: 81-6.
- Benedet JL, Bender H, Jones H 3rd, Ngan HY, Pecorelli S. FIGO staging classifications and clinical practice guidelines in the management of gynecologic cancers. FIGO Committee on Gynecologic Oncology. *Int J Gynaecol Obstet* 2000; 70: 209-62.
- Death Rate from Malignant neoplasms of other and unspecified uterus (C54-C55), National Statistical Office, Korea, 2002, 2003, 2004, Available from: URL : <http://kosis.kr>
- Austin H, Austin JM Jr, Partridge EE, Hatch KD, Shingleton HM. Endometrial cancer, obesity, and body fat distribution. *Cancer Res* 1991; 51: 568-72.
- Salazar-Martinez E, Lazcano-Ponce EC, Lira-Lira GG, *et al.* Case-control study of diabetes, obesity, physical activity and risk of endometrial cancer among Mexican women. *Cancer Causes Control* 2000; 11: 707-11.
- Trentham-Dietz A, Nichols HB, Hampton JM, Newcomb PA. Weight change and risk of endometrial cancer. *Int J Epidemiol* 2006; 35: 151-8.
- Deligdisch L. Effects of hormone therapy on the endometrium. *Mod Pathol* 1993; 6: 94-106.
- Deligdisch L. Hormonal pathology of the endometrium. *Mod Pathol* 2000; 13: 285-94.