

## 자궁내막암의 임상양상 및 예후인자

서울대학교 의과대학 산부인과학교실

김수연 · 유상영 · 김재원 · 박노현 · 송용상 · 강순범 · 이효표

= Abstract =

### Clinical Profile and Prognostic Factors of Endometrial Cancer

Su Yeon Kim, M.D., Sang Young Ryu, M.D., Jae Weon Kim, M.D.,

Noh Hyun Park MD., Yong Sang Song, M.D.,

Soon Beom Kang, M.D., Hyo Pyo Lee, M.D.

*Department of Obstetrics & Gynecology, College of Medicine, Seoul National University*

**Objective:** The importance of surgico-pathologic staging in endometrial cancer to identify risk factors of the therapeutic and prognostic value has been recognized only recently. Recognition of subsets of patients should minimize treatment related morbidity and mortality for those patients with a good prognosis, while identifying patients who are at high risk for recurrence and therefore likely to benefit from adjuvant therapy.

**Methods:** This retrospective study was based on clinical review of 76 patients with endometrial cancer from 1983 through 1994 who underwent surgical treatment in Department of Obstetrics and Gynecology at Seoul National University Hospital. All cases were restaged using the newly adopted FIGO surgical staging. Univariate and multivariate analysis were carried to compare the importance of prognostic variables.

**Results:** Significant prognostic factors in endometrial cancer were histologic subtype, depth of myometrial invasion, cervical invasion, parametrial invasion, adnexa metastasis, lymph node metastasis and peritoneal cytology( $p < 0.05$ ). Age and histologic grade were not significant prognostic factors( $p > 0.05$ ). Multivariate analysis showed that surgical stage and depth of myometrial invasion were important factors that predict recurrence( $p < 0.05$ ).

**Conclusion:** This study has yielded important information for therapeutic approach to endometrial cancer.

**Keywords:** Endometrial cancer, Prognostic factors, Surgical staging

\* 이 논문은 1996년도 서울대학교병원 지정진료연구비(02-96-273) 지원에 의해 이루어진 것임.

## I. 서 론

자궁내막암의 발생빈도는 우리나라의 경우 부임암의 1.2%로 1년에 약 250명의 신환이 발생하는 것으로 알려져 있다.<sup>1)</sup> 서구에서는 가장 흔한 여성생식기암으로 미국의 경우 1년에 약 30,000명 정도의 신환이 발생하고 6,000명 정도가 이 질환으로 사망하는 것으로 추정된다. 우리나라에서도 노령인구의 증가, 생활양식의 서구화, 폐경 후 호르몬 대체요법에 의한 에스트로젠 사용의 증가 등으로 인해서 자궁내막암의 발생빈도가 증가될 것으로 예상된다.

자궁내막암 환자는 암의 초기 단계에서 대부분 증상을 나타내어 조기진단이 가능하고 수술 및 방사선치료로써 비교적 좋은 예후를 보이는 것으로 알려져 있으나, 분획 소파술 및 영상진단 결과를 근거로 한 임상적 병기설정법은 병의 진행 정도를 판정하는 데 적절하지 않은 것으로 지적되어 왔다. 즉 임상적 병기설정법에 의한 병의 진행 정도에 대한 판정은 수술 후 조직 병리적 검사시 확인되는 자궁경부 침윤정도 및 조직학적 분화도와 전이의 정도 등과 상당한 차이를 보일 뿐 아니라 예후 또한 잘 반영하지 못한다고 알려져 왔다. 이에 FIGO(International Federation of Gynecology and Obstetrics)에서는 1988년 자궁내막암의 수술 후 검사한 조직병리학적 소견을 기준으로 한 수술적 병기체계를 도입하였는데, 이러한 수술적 병기체계는 조직학적 분화도, 근층의 침윤정도, 자궁경부의 침윤 정도를 근거로 분류함으로써 자궁내막암의 전이 정도를 정확하게 진단할 수 있다.<sup>2)</sup> 따라서 각 단계별로 더욱 합리적인 치료가 가능하게 되어, 불필요한 수술전 방사선치료를 줄일 수 있게 되었을 뿐 아니라 생존율의 증가 경향도 보고되었다. 이렇게 설정된 수술적 병기체계에서 중요하게 작용하는 예후인자는 무엇인지, 각각의 예후인자간에는 어떠한 연관성이 있는지에 대해서는 보고된 바가 적고, 특히 복강내 세척의 세포병리학적 검사결과와 예후와의 관계에 대해서는 다양한 의견이 있다. 자궁내막암의 수술 후 치료 방침 결정에 있어서 수술적 병기체계의 분석을 거친 독립적인 예후인자가 중요한 역할을

하므로 한국 여성의 자궁내막암을 대상으로 한 분석이 필요할 것으로 생각된다.

저자들은 자궁내막암으로 진단 받은 환자들을 대상으로 예후인자의 임상적 분석을 통해 예후인자 상호간의 관련성을 살펴보고 예후를 가장 잘 반영할 수 있는 인자를 찾아냄으로써 환자의 적절한 치료 방침 설정에 반영하고자 한다.

## II. 연구 대상 및 방법

본 연구는 1983년 1월부터 1994년 1월까지 서울대학교병원 산부인과에서 자궁내막암으로 진단 받고 수술적 치료를 시행받은 환자 76명을 대상으로 하였다.

자궁내막암의 진단과 임상적 병기의 평가는 환자의 병력, 이학적 소견, 분획소파술과 자궁경하생검에 의한 조직병리학적 소견, 혈액검사, 신장기능검사, 간기능검사, 소변검사, 흉부 X선 촬영, 방광경검사, 직장경검사, 요로검사, 초음파검사, 컴퓨터 단층촬영 등을 근거로 결정하였다. 시행한 수술은 복식전자궁적출술 및 후복막 임파절 절제술, 근치적 자궁절제술 또는 변형된 근치적 자궁절제술 등으로 1988년 FIGO 병기가 바뀌기 전에 수술 받은 경우에는 후향적으로 수술기록지 및 병리조직검사를 기초로 수술적 병기를 적용하여 분석하였다. 각 환자의 의무기록 및 수술기록을 검토하여 연령, 조직학적 종류, 수술적 병기, 조직학적 분화도, 자궁근층 침윤 정도, 자궁경부로의 파급, 자궁주위조직의 침범, 자궁부속기 침범, 임파절 전이, 복강내 세척 세포진검사 등과 같은 알려진 예후인자와 5년 생존율과의 관계를 분석하였다. 생존기간은 치료 시작일로부터 마지막 진료시점까지로 하였으며 생존율 분석에는 Kaplan-Meier test, 생존율의 비교는 Log-rank 법을 이용하였다.

## III. 결 과

### 1. 환자의 특성

자궁내막암으로 진단받은 환자의 평균 나이는

53세(32세-77세)이었으며, 수술 후 조직검사에 의한 조직학적 소견은 선암(adenocarcinoma)이 64명(84.25%)으로 가장 많았고 선극세포종(adenocanthoma)이 5명(6.6%), 선상편평세포암(adenosquamous carcinoma)이 4명(5.3%), 투명세포암(clear cell carcinoma), 유두상 장액성 암종(papillary serous carcinoma)이 각각 1명(1.3%)이었다. 수술적 병기 분류상 I기는 Ia기가 16명(21.1%), Ib기가 29명(38.2%), Ic기가 12명(15.8%)으로 전체의 75.1%를 차지하였고, II기는 IIa기 2명(2.6%), IIb기 1명(1.3%)이었다. III기는 IIIa기 8명(10.5%), IIIc기 7명(9.2%)이었고, IV기는 IVb기가 1명(1.3%)이었다. 자궁내막암의 세포분화도는 G1 44명(57.9%), G2 26명(34.2%), G3 6명(7.9%)이었다. 자궁근층의 침윤 없이 자궁내막에만 국한된 경우가 11명(14.5%), 자궁근층의 내측 1/2 이하에 침윤된 경우가 38명(50.0%)이며 27명(35.5%)에서 1/2 이상 침윤되어 있었다. 복강내 세척 세포진검사는 40명 중 4명(10.0%)에서 양성하였고, 골반림프절검사는 53명 중 8명(15.1%)에서 전이가 있었다.(Table 1)

## 2. 주요 예후인자별 생존율

생존율에 영향을 미치는 예후인자로는 조직학적 종류, 자궁근층의 침범 정도, 자궁경부로의 파급, 자궁주위조직의 침범, 자궁부속기로의 전이, 골반 림프절 전이 및 복강내 세척 세포진검사의 결과 등이었고( $p<0.05$ ), 환자의 연령 및 조직학적 분화도에 따른 생존율의 차이는 없었다( $p>0.05$ )(Table 2)

환자의 연령에 따른 5년 생존율은 60세 미만에서 83.2%였고, 60세 이상에서 52.8%였다. 60세 이상의 환자에서 G3 병소의 빈도가 많았으며(11.1% vs 5.2%), 심부 자궁근층의 침윤이 많았다.(66.7% vs 25.9%)(Table 3)

자궁내막선암을 제외한 기타 자궁내막암은 전체의 15%(12/76)를 차지하였다. 전반적인 생존율은 61%였고, 진단 당시 이미 자궁 외로 파급된 경우가 33%였다. 5년 생존율은 자궁내막선암이 80.6%였고, 선상편평세포암이 37.5%로 자궁내막선암에 비해 편평세포 성분을 포함하고 있는 경우 생존율이 낮았다.

Table 1. Clinicopathologic characteristics of the patients

Age (year)	
mean	53
Histology	
adenocarcinoma	64 (84.2%)
adenocanthoma	5 ( 6.6%)
adenosquamous carcinoma	4 ( 5.3%)
clear cell carcinoma	1 ( 1.3%)
papillary serous carcinoma	1 ( 1.3%)
unknown	1 ( 1.3%)
Surgical stage	
I	57 (75.1%)
Ia	16 (21.1%)
Ib	29 (38.2%)
Ic	12 (15.8%)
II	3 ( 3.9%)
IIa	2 ( 2.6%)
IIb	1 ( 1.3%)
III	15 (19.7%)
IIIa	8 (10.5%)
IIIb	0 ( 0.0%)
IIIc	7 ( 9.2%)
IV	1 ( 1.3%)
IVa	0 ( 0.0%)
IVb	1 (1.3%)
Histologic grade	
G1	44 (57.9%)
G2	26 (34.2%)
G3	6 ( 7.9%)
Myometrial invasion	
none	11 (14.5%)
< 1/2	38 (50.0%)
> 1/2	27 (35.5%)
Peritoneal cytology	
not done	36
(+)	4 (10.0%)
(-)	36 (90.0%)
Pelvic LN* metastasis	
not done (LN sampling)	23
(+)	8 (15.1%)
(-)	45 (84.9%)
Total	76 (84.9%)

\*LN: lymph node

Table 2. Univariate analysis of prognostic factors for 5 year survival

Variables	5 year survival (%)	P value (log rank)
A. Clinicopathologic Fact		
a. Age		
< 60세	83.2	NS
≥ 60세	52.7	
b. Histologic subtype		
Adenocarcinoma	80.6*	< 0.05
Adenosquamous carcinoma	37.5*	
Adenoacanthoma	100	
B. Factor associated with surgica		
a. Histologic grade		
G1	79.3	NS
G2	74.2	
G3	66.6	
b. Myometrial invasion		
None	42.8	< 0.05
< 1/2	92.9*	
> 1/2	59.3*	
c. Cervix extension		
No	79.8*	< 0.001
Yes	0.0*	
d. Parametrial involvement		
No	79.9*	< 0.05
Yes	33.3*	
e. Adnexa metastasis		
No	78.1*	< 0.05
Yes	60.0*	
f. LN metastasis		
No	88.6*	< 0.05
Yes	52.5*	
g. Peritoneal cytology		
Negative	91.6*	< 0.05
Positive	50.0*	

NS: not significant LN: lymph node

\* Significantly different between asterisks

Table 3. 5 year survival rate by age and relationship between age and other prognostic factors.

variable	age < 60	age ≥ 60	P value
5-year survival	83.3%	52.8%	NS
G3	5.2%	11.1%	NS
Myometrial invasion(>1/2)	25.9%	66.7%	< 0.05

수술적 병기에 따른 5년 생존율은 I기에서는 88.5%, II기는 0.0%, III기는 52.0%, IV기는 0.0% 이었다.(Fig. 1)

자궁내막암의 분화도가 G1기인 44명(57.9%) 중 자궁내막에 국한된 경우와 자궁근층 1/2 이하를 침윤한 경우가 32명(72.7%)으로, 3/4에서 표재성 침윤만이 있었다. 반면 G3기인 경우 6명(7.9%)

Survival Function Estimates

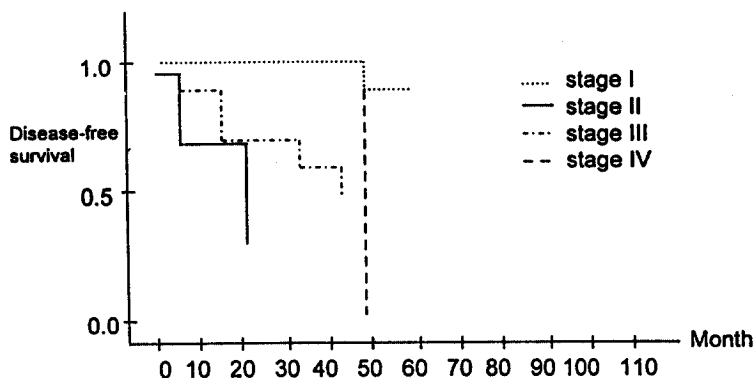


Fig. 1. Survival curve by surgical stage of endometrial cancer

중 자궁근층 1/2 이상 침윤된 경우가 4명(66.7%)으로 심부의 침윤이 많았다(Table 4). 골반 림프절 전이는 G1기에서 29명 중 3명(6.8%)이었고, G3기에서는 5명 중 2명(33.4%) 있었다(Table 5). 5년 생존율은 G1기 79.3%, G2기 74.2%, G3기 66.6%로 조직학적 분화도에 따른 생존율의 차이는 없었다( $p>0.05$ )

Table 4. Relationship between histologic grade and myometrial invasion

Myometrial invasion	Grade			Total
	G1	G2	G3	
none	9 (20.4%)	2 ( 7.7%)	0 ( 0.0%)	11
<1/2	23 (52.3%)	13 (50.5%)	2 (33.3%)	38
>1/2	12 (27.3%)	11 (42.3%)	4 (66.7%)	27
Total	44	26	6	

자궁내막에 국한된 경우 골반림프절 전이가 있었던 경우는 없었고, 자궁근층 1/2 이하를 침윤한 경우 골반림프절 전이는 28명 중 3명(7.9%)이었으며 자궁근층 1/2 이상의 침윤이 있는 경우는 20명 중 5명(18.5%)에서 전이가 있었다(Table 6). 자궁근층의 침범이 없는 경우 5년 생존율은 92.8%였고, 내측 1/2 이내의 침범이 있는 경우 92.9%였다. 자궁근의 외측 1/2의 심층까지 침범된 경우 5년 생존율이 59.3%로 표재층의 침범시에 비해 유의하게 감소하였다( $p<0.05$ )

Table 5. Relationship between histologic grade and lymph node metastasis

LN* metastasis	Grade			Total
	G1	G2	G3	
not done	15 (34.1%)	7 (26.9%)	1 ( 6.6%)	23
negative	26 (59.1%)	16 (61.5%)	3 (50.0%)	45
positive	3 ( 6.8%)	3 (11.5%)	2 (33.4%)	8
Total	44	26	6	76

\*LN : Lymph node

Table 6. Relationship between myometrial invasion and LN metastasis

LN* metastasis	Grade			Total
	G1	G2	G3	
not done	6 (54.5%)	10 (26.3%)	7 (27.9%)	23
negative	5 (25.5%)	25 (65.8%)	15 (55.6%)	45
positive	0 ( 0.0%)	3 ( 7.9%)	5 (18.5%)	8
Total	11	38	27	76

\*LN : Lymph node

자궁내막암이 자궁경부를 침범한 경우의 5년 생존율은 침범이 없었던 경우에 비해 유의하게 낮았고(0% vs 79.8%), 자궁주위조직(parametrium)의 침범이 있는 경우에도 낮았다(33.3% vs

79.9%). 자궁부속기에 전이가 있었던 경우와(60.6% vs 79.9%), 골반내 림프절의 전이가 있었던 경우(52.5% vs 88.6%), 5년 생존율은 전이가 없었던 예에 비해 의미 있게 낮았다.( $p<0.05$ )

복강내 세척 세포진검사에서의 양성인 환자의 경우 5년 생존율은 50.0%로 음성인 환자에서의 91.6%보다 의미 있게 낮았다.( $p<0.05$ )

### 3. 고위험 예후인자군에 따른 생존율

G3, 심부 자궁근층 침윤, 자궁경부로의 파급, 골반림프절 전이 등 알려진 4가지 주요 예후인자군을 나누어 비교한 결과 고위험인자가 없는 경우 5년 생존율이 84.7%에 달하나 1개인 경우 78.1%, 2개 이상인 경우에는 21.4%로 감소하였다.( $p<0.05$ )

### 4. 재발 위험인자에 대한 다변량 분석 (multivariate analysis)

수술적 병기 III, IV기와 심부 자궁근층의 침범이 재발을 예측하는 가장 우수한 인자로, III기인 경우 18배, IV기인 경우 40배의 재발 위험성이 관찰되었으며, 1/2 이상의 심부 자궁근층 침범이 있는 경우 19배의 위험성을 보였다. 조직학적 분화도, 자궁경부로의 파급, 자궁주위조직의 침범, 자궁부속기 전이, 임파절 전이 및 양성 복강내 세척 세포진검사 등은 유의성이 없었다.( $p<0.05$ ) (Table 7)

## III. 고 찰

자궁내막암에서 치료 방침 설정이나 예후 예측의 위험인자를 확인하는데 수술적, 병리학적 병기 체계가 중요하다는 점은 비교적 최근에 알려진 사실로 10여 년전에는 후복막 림프절 절제술의 필요성에 대한 논란이 있었던 정도이다. 이는 자궁내막암이 서구에서는 가장 흔한 부인암이고, 대부분의 경우 질출혈과 같은 증상을 동반하여 조기 진단이 가능하므로, 단순 자궁적출술과 방사선 치료로 치유가 가능하고 예후가 좋기 때문이었다. 그러나 몇 가지 위험인자가 밝혀지면서, 수술 시행 전에 전이능을 평가하고, 수술의 범위를 결정

Table 7. Multivariate analysis of prognostic factors and recurrence

Variables	Relative risk	P-value
<b>Surgical stage</b>		
II	13.75	NS
III	18.06	<0.05
IV	40.26	<0.05
<b>Grade</b>		
2	1.22	NS
3	1.08	NS
<b>Myometrial invasion</b>		
<1/2	9.07	NS
>1/2	19.19	<0.05
<b>Cervix involvement</b>	13.50	NS
<b>Parametrial invasion</b>	3.37	NS
<b>Adnexametastasis</b>	5.27	NS
<b>Lymph node metastasis</b>	1.10	NS
<b>Peritoneal cytology</b>	6.95	NS

Stage I, G 1, Myometrial invasion(-), Cervix invasion (-), Parametrial invasion(-), Adnexa metastasis(-), Lymph node metastasis(-), Peritoneal cytology(-)와 비교한 것입니다.

\* NS: not significant

하며, 수술중에는 수술 병기 결정이 필요한 환자의 선정 문제, 수술 후에는 보조 치료의 필요성 및 방법 결정과 같은 치료 방침 선정에 참고하게 되었다. 예후가 좋을 것으로 기대되는 환자군에서는 불필요한 치료를 줄임으로써 치료와 관련되어 발생하는 유병률 및 사망률을 줄일 수 있고 재발의 위험성이 큰 환자군에서는 보조적인 치료를 적용함으로써 치료 효과를 높일 수 있다. 1971년 FIGO에 의하여 제정되어 사용되던 임상적 병기는 진찰 소견 등을 포함한 제한된 검사로써 병기를 구분하여 설정하여 예후와의 관련성이 적었으나,<sup>3)</sup> 1988년 수술적 병기가 제정되어 자궁내막암의 주요 예후인자인 종양의 조직학적 분화도, 자궁근층 침윤 정도, 자궁 밖으로의 전이 등을 모두

반영하여 세분함으로써 예후에 관한 더욱 정확한 정보를 얻게되었다. 즉 수술적 병기 I기는 자궁근층의 침윤 정도에 의해 세분되며, II기는 자궁경부로의 파급, III기는 복강내 세척 세포진검사 및 임파절 전이 등의 예후인자를 반영하고 있다. 또한 모든 병기를 조직학적 분화도에 따라 세분하고 있으며, 핵의 분화도(nuclear grade)에 대한 주석을 달아 핵의 비정형성(nuclear atypia)이 있는 경우 조직학적 분화도를 한 등급 상향하도록 하였고 자궁내막선암 이외의 종양에서는 핵의 분화도 등급을 우선하도록 하였다.<sup>4,6)</sup> 수술적 병기에 따른 5년 생존율은 보고자마다 약간씩 차이가 있지만 대개 I기는 90%, II기는 85%로 양호하지만, III기는 50%, IV기는 20% 이내로 불량하다.<sup>7,8)</sup> 본 연구에서도 유사한 결과를 보여 5년 생존율이 I기 88.5%, II기 0.0%, III기 52.0%, IV기 0.0%였다. 또한 III기에서 18례, IV기에서 40례의 재발 위험성이 관찰되었다.

이처럼 자궁내막암의 예후인자로서는 병기가 가장 중요하지만 같은 병기의 질환에서도 각기 다른 예후를 반영할 수 있는 여러 가지 인자들이 알려져 있다. 즉 연령 및 조직학적 종류와 같은 일반적인 임상 병리학적 예후인자와 조직학적 분화도, 자궁근층 침윤, 핵의 분화도, 자궁경부로의 파급, 골반 림프절 전이, 혈관 침윤 및 복강내 세척 세포진검사 등과 같은 수술적 병기와 관련된 예후인자, 호르몬 수용체, 종양의 유식세포 분석(flow cytometry)과 핵형 분석(karyotyping) 및 암억제유전자와 같은 분자생물학적 예후인자들이 중요하게 언급되고 있다.<sup>9,10)</sup>

일반적으로 젊은 연령의 환자가 노령의 환자에 비해 예후가 좋은 것으로 알려져 있으나 연령이 독립적인 예후인자인 지에 대하여는 보고자마다 다른 견해를 보이고 있다.<sup>11,12)</sup> 그러나 젊은 연령 환자의 경우 종양의 분화도가 좋고 자궁근층 침윤 정도가 적은 경향이 있다는 지적들이 있어 Malkasian 등<sup>13)</sup>은 폐경 전 환자에서는 grade 3 병소가 3.5%에 불과하나 폐경 후 환자에서는 12.5%로 차이를 보고하였으며 Aalders 등<sup>14)</sup>은 60세 이하의 환자에서는 심부 자궁근층 침윤이 24.1%이나 60세 이상의 환자에서는 46.3%로 증가함을 보고하였다. 본 연구에서도 60세 이상의 환자에서

grade 3 병소의 빈도가 많았으며(11.1% vs 5.2%) 심부 자궁근층 침윤이 많아(66.7% vs 25.9%) 환자의 연령 자체가 독립적인 예후인자는 아니라고 생각된다.

조직 소견에 따른 생존율을 보면 자궁내막암의 가장 많은 종류인 선암의 전반적인 생존율은 90%를 상회하지만 반면에 전체 자궁내막암의 10% 이내를 차지하는 기타 유두상 장액성암, 투명세포암, 미분화암, 편평세포성암 등은 전반적인 생존율이 30%를 넘지 않으며 수술적 병기 설정시 이미 자궁 외로 파급된 경우가 60%를 상회하여 예후가 매우 불량하다고 하였다.<sup>15)</sup> 본 연구에서 기타 자궁내막암은 15%(12/76)의 빈도를 보였으며 전반적인 5년 생존율이 61%에 불과하고 진단 당시 33%에서 자궁 외로의 파급이 있었다. 편평세포 성분이 예후에 미치는 영향에 관해서는 논란이 있지만 조직학적 분화도가 나쁘고 자궁근층 침윤 정도가 심한 경향이 있다. Zaino 등<sup>16)</sup>은 175명의 편평세포 성분을 가진 자궁내막암의 임상병리학적 연구에서 자궁내막선 성분(glandular component)의 분화도 및 자궁근층 침윤정도가 예후를 반영한다는 사실을 관찰하여 자궁내막선편평세포암과 자궁내막선극세포암 등으로 구분하는 것보다 “adenocarcinoma with squamous differentiation”이라는 한 범주에 포함시키자고 주장하였다. 자궁내막의 편평세포암은 매우 드물고 임상 병기 I기의 경우라도 생존율이 36%에 불과하다.<sup>17)</sup> 자궁내막의 유두상 장액성암은 자궁근층과 혈관으로의 침윤이 많고 복강 내에 넓게 전이하는 경향이 있어 상복부에 재발되는 경우가 많고 자궁근층 침윤이 없어도 예후가 불량하다.<sup>18)</sup> Goff 등<sup>18)</sup>은 50명의 자궁내막 유두상 장액성암 환자를 대상으로 한 연구에서 진단 당시 자궁 외로 파급된 경우가 72%였으며 자궁근층 침윤이 없는 경우에도 골반임파절 전이가 36%에서 있었다고 보고하였다. 자궁내막의 투명세포암은 혈관으로의 침윤을 잘 하는 경향이 있어 자궁근층 침윤 정도와 함께 예후를 잘 반영한다고 한다.<sup>19)</sup>

수술적 병기와 관련된 인자중 조직학적 분화도와 자궁근층의 침윤정도는 예후를 예측하는 데 가장 중요한 인자이며 상호간에도 상당한 연관성을 갖고 있다. GOG의 연구<sup>18)</sup>에 의하면 조직학적

분화도가 G1인 병소의 77%는 자궁근층 1/3 이하의 침윤을 보이나 반대로 G3 병소의 42%에서 자궁근층 2/3 이상의 침윤을 보였다. 본 연구에서도 G1 병소의 72.7%는 자궁근층 1/2 이하의 침윤을 보이나 G3 병소의 66.7%에서 자궁근층 1/2 이상의 침윤을 보였다. 또한 조직학적 분화도와 자궁근층 침윤 정도는 림프절 전이 등 종양의 파급성과 연관성이 높아 전이와 재발 위험성을 가장 잘 예측할 수 있는 예후인자라고 하였다.<sup>20,22)</sup>

Kadama 등<sup>22)</sup>의 연구에 의하면 근층 침윤이 없는 환자 중 단지 1%만이 임파절 전이를 보인 반면 외층 1/3까지 파급된 경우에는 25% 정도에서 임파절 전이를 보였다. 또한 조직 분화도가 좋은 G1에는 3%의 림프절 전이 빈도를 보였으나 조직학적 분화도가 나빠질수록 빈도가 높아져서 G2에서는 9%, G3에서는 18%의 빈도를 나타냈다. 본 연구에서도 심부 자궁근층의 침범이 있을수록, 조직학적 분화도가 나빠질수록 골반 림프절 전이가 많았다. 근층침윤 정도는 다른 위험인자 즉, 림프절 전이, 자궁 부속기 전이, 혈관 침범, 자궁경부 침윤, 양성 복강세척, 자궁에 육안적 전이 등이 없는 경우에도 재발 위험성과 연관성이 있는 것으로 알려져 있다. Morrow 등<sup>23)</sup>에 의하면 다른 위험 인자가 없는 환자만을 대상으로 한 분석에서 근층 침윤이 없었던 99명 중 1명(1%)만이 재발한 반면 2/3 이상을 침윤한 환자 95명에서는 14명(15%)이 재발하였다. 본 연구에서도 다변량 분석 결과 심부 자궁근층의 침범이 있는 경우 19배의 재발 위험성이 관찰되었다.

자궁경부 침윤은 수술적 병기 II기를 결정하는 중요한 예후인자이지만 그 자체가 생존율에 직접 영향을 미치는지에 대해서는 논란이 있다. 그 이유로는 GOG 연구<sup>23)</sup>에서 조직학적 분화도가 나빠거나 심부 자궁근층의 침범과 연관성이 높으며 같은 G3이며 심부 자궁근층의 침범이 있는 경우 재발률의 차이가 없었다. 본 연구에서는 자궁경부 침윤이 있는 경우 생존율이 유의하게 낮았으나 재발 위험인자로서의 의미는 없었다.

조직학적 분화도, 자궁근층 침범 및 자궁경부로의 파급 등의 예후인자가 림프절 전이와의 연관성이 높아 이들 인자들을 수술 전에 파악하여 선택적 림프절절제술에 적용하려는 시도가 있었다. 그러

나 분획소파술에 의한 결과는 조직 채취의 오류(sampling error)가 15-20% 정도 되며 분화도의 부정확성이 30-50%에 달하므로 문제점으로 지적된다. 이에 수술중에 조직동결절편 생검(frozen biopsy)을 시행하여 예후인자들을 파악한다면 임파절 절제술이 필요한 환자를 90% 정확히 예측할 수 있어 임상에 응용할 수도 있을 것으로 생각된다.<sup>20,24)</sup> 자궁내막암에서 국소 임파절 전이의 가능성이 인식되면서 병기 설정이나 처치에 있어 많은 변화가 있었다. 임상적으로 Stage I인 환자중 수술을 하게 된 경우에도 모든 환자에서 골반 및 부대동맥 임파절제술을 시행하는 것은 아니고 임파절 전이의 위험도가 높은 군을 선별하여 시행하게 된다. 즉, 수술 전 G2, G3의 조직학적 분화도가 나쁜 경우와 선상편평상피암, 투명세포암, 유두상 장액성암 등의 조직 아형인 경우, 수술 중에는 근층 침윤 정도, 육안적으로 증대된 골반 및 부대동맥 림프절이 관찰되는 경우, 자궁부속기 전이 및 자궁경부 침윤이 있는 경우에는 선별하여 림프절을 절제한다

종양의 크기도 예후인자로 작용한다고 알려져 있는데, Schink 등<sup>25)</sup>의 연구에서는 종양의 직경이 2cm 미만인 경우에는 5.7%에서 임파절 양성인 반면, 2cm 이상인 경우는 22%, 전체 자궁내막 표면을 다 덮을 정도로 큰 종양에서는 40% 정도의 전이율을 보였다. 또한 종양의 크기가 2cm 미만이고 근층 침윤도 1/2 미만인 경우에는 임파절 전이가 발견되지 않았다.

혈관 침범여부도 재발과 생존율을 잘 예측하는 중요한 독립적인 예후인자로 간주되며, Hanson 등<sup>26)</sup>의 연구에서는 수술적 병기 I기에서 약 15%의 빈도를 보였다. 조직학적 분화도와 자궁근층 침범과 연관성이 높아 G1이나 내층 1/3 이내의 근층 침범이 있는 경우 혈관 침범이 거의 없으나 G3의 경우 40%, 외층 2/3 이상의 근층 침범이 있는 경우 70% 이상에서 혈관 침범이 관찰되었다. 또한 생존율에도 영향을 미쳐 혈관 침범이 있는 경우 5년 생존율이 감소함이 보고되었다.<sup>15)</sup>

Kadar 등<sup>27)</sup>은 조직학적 분화도, 자궁근층의 침범, 자궁경부 침윤, 혈관 림프절 침범 등의 4가지 주요 예후인자를 각각 2군으로 나누어서 비교 분석한 결과 고위험인자가 1개 이하인 경우 5년 생



존율이 97%에 달하나 3개 이상인 경우에는 17%로 감소함을 보여 이러한 예후인자들을 종합 분석하면 예후를 보다 잘 반영할 수 있다고 하였다. 본 연구에서도 2개 이상의 위험인자를 포함하는 경우 위험인자가 없는 경우에 비해 생존율이 낮았다.(21.4% vs 84.7%)

양성 복강내 세척 세포진의 경우에는 초기 자궁내막암에서는 6-15%의 빈도로 보고되고 있다.<sup>28-33)</sup> 예후와의 관련성에 대해서는 논란이 있는데 이는 첫째, 복강 세포를 도말 검사하는 경우의 진단의 확실성에 대한 의문이 있고<sup>31)</sup> 둘째, 다른 예후인자와의 연관성 문제 때문이다. 즉, 양성 복강세척을 보인 반 수 이상에서 자궁의 병변이 있었다.<sup>28,32)</sup> 같은 연구에서 Stage I 환자에서 양성 복강세척물은 조직학적 분화도(Grade 1, 6.1%; Grade 3, 13.3%), 근층 침윤의 깊이(안쪽 1/3, 7.6%; 바깥쪽 1/3, 15.2%)와 연관이 있었다. 양성 복강세척에서 높은 재발률(10-50%)을 보이는 경우에는 이러한 예후인자와도 연관성도 고려하여야 한다. 재발을 예측하는데 양성 복강세척의 의미가 아직은 확실하지 않으나 복강내 재발의 위험성이 증가하는 일부 환자군을 선별하는 데는 의미가 있다고 하겠다.<sup>28)</sup> Morrow 등<sup>23)</sup>에 의하면 양성 복강세척을 보인 경우 복강 재발이 9.3%로 음성 복강세척의 2.1%에 비하여 높았다. 본 연구에서는 양성 복강세척을 보이는 환자에서 음성인 경우에 비해 생존율이 의미 있게 낮았으나(50.0% vs 91.6%), 다변량 분석상 재발인자로서의 유의성은 없었다.

1988년 수술적 병기가 제정된 이래 4-5년은 새로운 병기체계에 의한 예후인자의 분석이 주종을 이루었으며 최근 3-4년간에는 분자생물학 기법의 발전으로 여러 가지 biologic marker를 이용하여 자궁내막암의 예후를 예측하려는 연구들이 많이 시행되어 호르몬 수용체, 종양의 유식세포분석, 종양표지물질 및 암유전자와 암억제유전자에 관한 다양한 보고들이 있다.<sup>34-37)</sup>

자궁내막암은 비만, 과지질혈증(hyperlipidemia) 및 에스트로젠 과다증(hyperestrogenism)이 있는 여성에서 발생하는 에스트로젠 의존형(estrogen dependent)과, 특별한 위험인자 없이 발생하는 에스트로젠 비의존형(estrogen independent)의 두 가

지 병적 형태로 분류할 수 있다. Bokhman 등<sup>38)</sup>에 의하면 에스트로젠 의존형의 경우에는 분화도가 좋고, 근층의 표면만 침범하고 황체호르몬(progesterin)치료에 반응을 잘하여 5년 생존율이 약 85% 정도이고, 에스트로젠 비의존형의 경우에는 분화가 나빠지며 자궁근층 침윤이 깊고 림프절 침윤이 잦으며 황체호르몬 치료에 대한 예민도가 떨어져 5년 생존율이 58%로 낮은 것으로 보고하였다. 일반적으로 에스트로젠과 프로세스테론 수용체의 역가는 조직학적 분화도와 반비례하며 독립적인 예후인자로 알려져 있다. 프로세스테론 수용체가 에스트로젠 수용체보다 예후를 예측하는 좋은 지표로 프로세스테론 수용체가 존재하는 경우 프로세스테론 치료에 반응할 가능성이 높을 뿐만 아니라 진행된 암의 경우에도 예후가 비교적 양호하다고 보고되고 있다.<sup>34,35)</sup>

유식세포분석 결과 자궁내막암의 2/3는 이배수성(diploid)이며 이런 종양에서 분화도가 좋은 경우가 많고, 이수성(aneuploid)인 종양에서 분화도가 나쁜 경향이 있지만 결과가 일정하지는 않다.<sup>32)</sup> 일반적으로 사망률도 이수성인 경우 높다고 알려져 있으나 역시 논란이 있다. 최근에는 증식지수(proliferative index)가 자궁 밖으로의 전이 및 재발을 잘 예측하여 종양의 배수성에 비해 우수한 독립적인 예후인자라는 보고도 있다.<sup>36)</sup> CA-125, NB/70K, lipid-associated sialic acid 등의 종양 표지물질이 치료 전 자궁내막암 환자의 60-70%에서 증가되어 있으며, 혈중 CA-125 역가가 자궁내막암의 재발을 조기 진단하는 데 유용하다는 보고가 있다.<sup>37,39)</sup> 자궁내막암의 10-20%에서 K-ras 암유전자의 변이가 발견되며, 이러한 변이는 독립적인 예후인자로서의 의미가 있다는 보고들이 있다.<sup>40)</sup> HER-2/neu 암유전자의 과발현도 10-15%에서 발견되며 생존율에 영향을 미친다고 알려져 있다.<sup>41)</sup>

자궁내막암의 예후인자로는 많은 인자들이 알려져 있으나 연구대상수와 방법상의 차이가 있고 사실상 예후인자들간에 서로 관련되어 있는 경우가 많아 각 인자들을 따로 분리하여 분석하기는 쉽지 않다. 수술적 병기와 관련된 조직학적 분화도, 자궁근층의 침윤, 종양의 파급 정도가 주요 예후인자이며, 향후 분자생물학적 인자와 주요 예

후인자들을 포함하고 있는 수술적 병기를 종합하여 적용한다면 자궁내막암 환자의 예후를 보다 정확히 예측하고 적절한 치료를 시행하는 데 도움을 줄 수 있을 것으로 사료된다.

## V. 결 론

저자들은 자궁내막암의 여러 가지 예후인자와 각 예후인자간의 상관관계를 비교 분석하기 위하여 1983년 1월부터 1994년 1월까지 서울대학교병원 산부인과에서 자궁내막암으로 진단받고 수술적 치료를 받은 환자 76명을 대상으로 본 연구를 시행하여 다음과 같은 결론을 얻었다.

1. 환자의 평균 나이는 53세(32-77세)이었으며, 수술 후 조직검사에 의한 조직학적 소견은 선암이 64명(84.25%)으로 가장 많았고 선극세포종이 5명(6.6%), 선상편평세포암이 4명(5.3%), 투명세포암, 유두상 장액성암종이 각각 1명(1.3%) 있었다. 수술적 병기 분류상 I기는 57명(91.7%)이고, II기는 3명(3.9%), III기는 15명(19.7%), IV기는 1명(1.3%)이었다. 세포분화도는 G1 44명(57.9%), G2 26명(34.2%), G3 6명(7.9%)이었다. 자궁근층의 침윤 없이 자궁내막에만 국한된 경우가 11명(14.5%), 자궁근층의 내측 1/2 이하에 침윤된 경우가 38명(50.0%)이며 27명(35.5%)에서 1/2 이상 침윤되어 있었다. 복강액 세포진검사는 40명 중 4명(10.0%)에서 양성하였고, 골반림프절 검사는 53명 중 8명(15.1%)에서 전이가 있었다.

2. 수술적 병기에 따른 5년 생존율은 I기에서는 88.5%, II기는 0.0%, III기는 52.0%, IV기는 0.0%이었다.

3. 생존율에 영향을 미치는 예후인자로는 조직학적 종류, 자궁근층의 침범 정도, 자궁경부로의 파급, 자궁주위조직의 침범, 자궁 부속기로의 전이, 골반 림프절 전이 및 복강내 세척 세포진검사의 결과 등이 있었고( $p<0.05$ ), 환자의 연령 및 조직학적 분화도에 따른 생존율의 차이는 없었다. ( $p>0.05$ )

4. G3, 심부 자궁근층 침윤, 자궁경부로의 파급, 골반림프절 전이 등 알려진 4가지 주요 예후인자군을 나누어 비교한 결과 고위험인자가 없는 경

우 5년 생존율이 84.7%에 달하나 1개인 경우 78.1%, 2개 이상인 경우에는 21.4%로 감소하였다. ( $p<0.05$ )

5. 재발 위험인자에 대한 multivariate analysis의 결과 수술적 병기 III, IV기와 심부 자궁근층의 침범이 재발을 예측하는 가장 우수한 인자로, III기인 경우 18배, IV기인 경우 40배의 재발 위험성이 관찰되었으며, 1/2 이상의 심부 자궁근층 침범이 있는 경우 19배의 위험성을 보였다. 조직학적 분화도, 자궁경부로의 파급, 자궁주위조직의 침범, 자궁부속기 전이, 림프절 전이 및 양성 복강내 세척 세포진검사 등은 유의성이 적었다. ( $p>0.05$ )

본 연구에서 얻어진 결과들은, 첫째, 국내에서 비교적 드문 자궁내막암의 예후인자 분석을 통하여 치료 방침에 있어 유용한 근거 자료를 확보하게 되며 둘째, 확장된 수술적 병기 설정을 적용해야 하는 환자군, 수술 후 보조적인 치료가 필요한 군을 보다 잘 선정할 수 있게 됨으로써 예후의 향상을 기대할 수 있으며 셋째, 좋은 예후가 기대되는 환자군에서는 불필요한 치료를 피하여 유병률 및 사망률의 감소를 기대할 수 있고 넷째, 자궁내막암 환자의 치료 방침에 보완을 요하는 예후인자를 추가로 찾아낼 수도 있으리라 사려된다.

## - References -

1. 대한산부인과학회. 한국여성의 부인암등록사업 조사보고서(1994.1.1-1994.12.31). 대한산부회지 1996; 39:1215.
2. International Federation of Gynecology and Obstetrics: Classification and staging of malignant tumors in the female pelvis: annual report on the results of treatment in gynecologic cancer. Int J Gynecol Obstet 1989;28:189.
3. International Federation of Gynecology and Obstetrics: Classification and staging of malignant tumors in the female pelvis. Int J Gynecol Oncol 1971;9: 172.
4. Boronow RC, Morrow CP, Creasman WT et al.: Surgical staging in endometrial cancer: clinical-pathologic findings of a prospective study. Obstet Gynecol 1984;63:825.

5. Creasman WT: New gynecologic cancer staging. *Obstet Gynecol* 1990;75:287.
6. Creasman WT: Announcement, FIGO stages: 1988 Revisions. *Gynecol Oncol* 1988;35:125.
7. Wofson AH, Sightler SE, Markoe AM et al.: The prognostic significance of surgical staging for carcinoma of the endometrium. *Gynecol Oncol* 1992;45:142.
8. Vardi JR, Tadros GH, Anselmo MT et al.: The value of exploratory laparotomy in according to the new International Federation of Gynecology and Obstetrics staging. *Obstet Gynecol* 1992;80:204.
9. Berek JS, Hacker NF: Practical gynecologic oncology, second edition. Baltimore; Williams & Wilkins, 1994;292.
10. Berek JS, Adashi EY, Hillard PA et al.: Novak's gynecology, 12th edition. Baltimore; Williams & Wilkins, 1996;1073.
11. Quinn MA, Kneale BJ, Fortune DW: Endometrial carcinoma in premenopausal women: a clinicopathologic study. *Gynecol Oncol* 1985;20:298.
12. Chrismann JD, Azoury RS, Barnes AE, Schellhas HF: Endometrial carcinoma in women 40years of age or younger.
13. Malkasian GD, Annegers JF, Fountain KS: Carcinoma of the endometrium: Stage I. *Am J Obstet Gynecol* 1980;136:872.
14. Aalders J, Abeler V, Kolstad P, Onsrud M: Postoperative external irradiation and prognostic parameters in stage I endometrial carcinoma. *Obstet Gynecol* 1980;56:419.
15. Wilson TO, Podratz KC, Gaffey THA et al.: Evaluation of unfavorable histologic subtypes in endometrial adenocarcinoma. *Am J Obstet Gynecol* 1990;162:418.
16. Zaino RJ, Kurman R, Herbold D et al.: The significance of squamous differentiation in endometrial carcinoma. *Cancer* 1991;68:2293.
17. Abeler V, Kjorstad KE: Endometrial squamous cell carcinoma: report of three cases and review of the literature. *Gynecol Oncol* 1990;36:321.
18. Goff BA, Kada D, Schimidt RA, Ferry JA, Muntz HG et al.: Uterine papillary serous carcinoma: pattern of metastatic spread. *Gynecol Oncol* 1994;54:264.
19. Abeler VM, Kjorstad KE: Clear cell carcinoma of the endometrium: A histopathologic and clinical study of 97 cases. *Gynecol Oncol* 1991;40:207.
20. Creasman WT, Morrow CP, Bundy BN et al.: Surgical pathologic spread patterns of endometrial cancer. *Cancer* 1987;60:2035.
21. Disara PJ, Creasman WT, Boronow RC, Blessing JA: Risk factors and recurrent patterns in stage I endometrial cancer. *Am J Obstet Gynecol* 1985;151:1009.
22. Kadama S, Kase H, Tanaka K, Matsui K: Multivariate analysis of prognostic factors in patients with endometrial cancer. *Int J Gynecol Oncol* 1996;53:23.
23. Morrow CP, Bundy BN, Kurman RJ et al.: Relationship between surgical pathologic risk and outcome in clinical Stage I and II carcinoma of the endometrium: A Gynecologic Oncology Group Study). *Gyn Oncol* 1991;40:55.
24. Behbakht K, Yordan EL et al.: Prognostic indicators of survival in advanced endometrial cancer. *Gynecol Oncol* 1994;55:363.
25. Schink JC, Lurain JR, Wallemark CB et al.: Tumor size in endometrial cancer: a prognostic factor for lymph node metastasis. *Obstet Gynecol* 1987;70:216.
26. Hanson MB, Van Nagell JR Jr, Powell DE et al.: The prognostic significance of lymph-vascular space invasion in stage I endometrial cancer. *Cancer* 1985;55:1753.
27. Kadar N, Homesly HD, Malfetano JH: Positive peritoneal cytology is an adverse factor in endometrial carcinoma only if there is other evidence of extra-uterine disease. *Gynecol Oncol* 1992;46:145.
28. Creasman WT, Disaia PJ, Blessing J et al.: Prognostic significance of peritoneal cytology in patients with endometrial cancer, and preliminary data concerning therapy with intraperitoneal radiopharmaceuticals. *Am J Obstet Gynecol* 1981;141:921.
29. Harouny VR, Sutton GP, Clark SA et al.: The importance of peritoneal cytology in endometrial carcinoma. *Obstet Gynecol* 1988;72:394.
30. Kennedy AW, Peterson GL, Becker SN et al.: Experience with pelvic washings in stage I and II endometrial carcinoma. *Gynecol Oncol* 1987;28:50.

31. Spriggs AI: Cytology of peritoneal aspirates and washings. *Br J Obstet Gynecol* 1987;94:1.
32. Yazigi R, Piver S, Blumenson L: Malignant peritoneal cytology as prognostic indicator in stage I endometrial cancer. *Obstet Gynecol* 1983;62:359.
33. Grimshaw RN, Tupper WC, Fraser RC et al.: Prognostic value of peritoneal cytology in endometrial carcinoma. *Gynecol Oncol* 1990;36:97.
34. Creasman WT: Prognostic significance of hormone receptors in endometrial cancer. *Cancer* 1993;15:71.
35. Palmer DC, Muri IM, Alexander AI et al.: The prognostic importance of steroid receptors in endometrial carcinoma. *Obstet Gynecol* 1988;72:388.
36. Podratz KC, Wilson TO, Gaffey TA et al.: Deoxyribonucleic acid analysis facilitates the pretreatment identification of high risk endometrial cancer patients. *Am J Obstet Gynecol* 1993;168:1206.
37. Panici PB, Scambia G, Baiocchi G et al.: Multiple serum markers in patterns with endometrial cancer. *Gynecol Obstet Invest* 1989;27:208.
38. Bokhman JV: Two pathogenetic types of endometrial carcinoma. *Gynecol Oncol* 1983;15:10.
39. Montag TW: Tumor markers in gynecologic oncology. *Obstet Gynecol Surv* 1990;45:94.
40. Fujimoto I, Schimitz Y, Hirai Y et al.: Studies on ras oncogene activation in endometrial carcinoma. *Gynecol Oncol* 1993;48:196.
41. Hetzel DJ, Wilson TO, Keeney GL et al.: HER-2/neu expression: a major prognostic factor in endometrial cancer. *Gynecol Oncol* 1992;47:179.