

# SMALL CELL CARCINOMA, HYPERCALCEMIC TYPE OF THE OVARY

Su Seon Kim, MD<sup>1</sup>, Young Jin Seo, MD<sup>1</sup>, Mi Jung Kim, MD<sup>1</sup>, Hye Mi Eom, MD<sup>1</sup>, Eun Jeong Jeong, MD<sup>1</sup>, Jung Mi Byun, MD<sup>1</sup>, Young Nam Kim, MD<sup>1,2</sup>, Kyoung Bok Lee, MD<sup>1</sup>, Moon Su Sung, MD<sup>1</sup>, Ki Tae Kim, MD<sup>1,2</sup>, Dae Hoon Jeong, MD<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup>Department of Obstetrics and Gynecology, Busan Paik Hospital, Inje University College of Medicine; <sup>2</sup>Paik Institute for Clinical Research, Inje University, Busan, Korea

The patient was a 22-year-old woman, who presented with abdominal pain and palpable huge mass. The initial investigation by ultrasound examination showed a huge size heterogenous solid mass and then magnetic resonance imaging presented multilobulated, huge solid mass (16×13 cm) with heterogenous enhancement in left ovary. Serum calcium level was slightly elevated (10.6 mg/dL, normal less than 10.4 mg/dL) and cancer antigen 125 level was normal. She underwent a laparotomy and left salpingo-oophorectomy. Grossly, ovary consists of yellowish solid portion but not cystic portion and outer capsule was ruptured focally. The pathologic finding, including immunohistochemical finding, confirmed small cell carcinoma, hypercalcemic type from ovary. Now, She has been treated with adjuvant chemotherapy (cisplatin, adriamycin, etoposide, cyclophosphamide). We report this case with brief review of literature.

**Keywords:** Ovarian cancer; Small cell carcinoma; Hypercalcemic type

난소암은 전체 암의 4%를 차지하며 미국에서는 2012년 22,280명의 신환이 발생하여 이들 중 15,500명이 사망하였고[1], 전세계적으로도 225,500명의 신환이 발생하였고, 이들 중 절반 이상이 이 질환으로 사망하였다. 국내에서는 2009년 보고에 따르면, 여성암의 10위, 부인암의 2위를 차지하며 1,783명의 신환이 발생하였고, 이들 중 800여명이 이 질환으로 사망하는 것으로 보고되며 부인암 중 사망률이 높은 암으로 알려져 있다[2].

난소암의 치료는 조기 난소암의 경우, 철저한 병기설정 수술을 시행하여야 하며 진행된 암의 경우에는 종괴감축술을 시행하며 수술 후 외과적 병기 stage IA, IB의 grade 1의 경우 경과관찰 할 수 있으며 grade 2의 경우 경과 관찰 또는 항암치료, 그 외의 경우는 항암치료를 시행한다.

최근에 수술기법 및 항암제의 발달로 인하여 예후는 향상되었으나 아직까지도 5년 생존율이 40%를 조금 상회하는 정도로 예후가 매우 불량한 암이다.

난소의 원발성 소세포암은 매우 드물며 공격적 성향을 지닌 악성 종양으로 주로 젊은 여성에게서 발생한다고 보고되며 약 2/3에서 고칼슘혈증을 동반한다[3]. 난소의 소세포암 중 고칼슘형은 일측의 고형 난소 종양 및 고칼슘혈증을 동반하는데 다각적 치료를 시행하더라도 대부분 진단 후 2년내에 사망하여 예후가 매우 불량한 암으로 알려져 있다[4].

저자는 복통과 복부종괴를 주소로 내원한 22세 여성에서 고칼슘형

의 난소의 소세포암 1예를 경험하였기에 문헌고찰과 함께 보고하는 바이다.

## 증 례

**환 자:** 황 O O, 21세

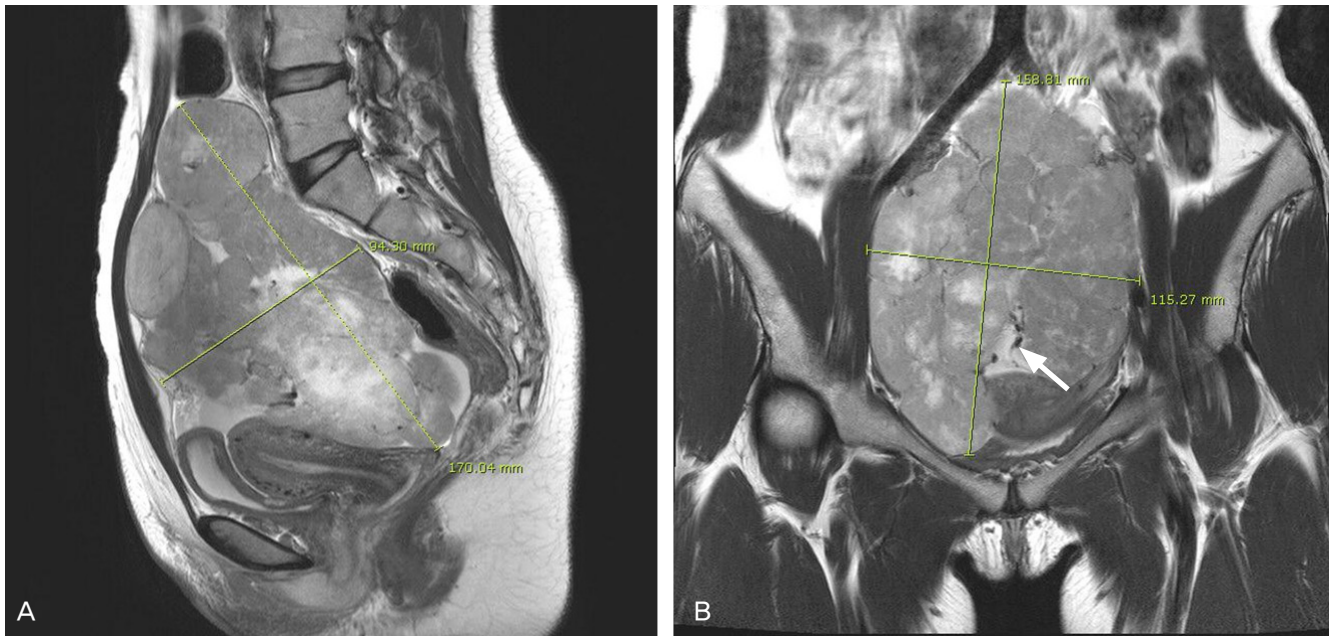
**주 소:** 복통 및 촉진되는 복부 종괴

Received: 2012.5.31. Revised: 2012.8.1. Accepted: 2012.9.4.

Corresponding author: Dae Hoon Jeong, MD  
 Department of Obstetrics and Gynecology, Busan Paik Hospital,  
 Inje University College of Medicine, 75 Bokji-ro, Busanjin-gu,  
 Busan 614-735, Korea  
 Tel: +82-51-890-6374 Fax: +82-51-897-6380  
 E-mail: obgynjeong@hanmail.net

This is an Open Access article distributed under the terms of the Creative Commons Attribution Non-Commercial License (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc/3.0/>) which permits unrestricted non-commercial use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original work is properly cited.

Copyright © 2012. Korean Society of Obstetrics and Gynecology



**Fig. 1.** Magnetic resonance imaging (MRI). The coronal and sagittal T2-weighted MR images (A, B) show large multilobulated mass with heterogeneous high signal intensity and multifocal necrotic foci. The tumor is not invasion to adjacent organs, just displacement. Engorged tumor supply vascular structure is also detected in central portion (arrow in B).



**Fig. 2.** Macroscopic findings. 18.0×13.0×8.0 cm, multilobulated, predominantly solid tumor.

**산과력:** 0-0-0-0

**월경력:** 초경은 14세, 월경은 규칙적이었으며 월경기간은 5일, 양은 중등도였으나 입원 당시 6주째 월경이 없는 상태였다.

**과거력:** 특이 소견은 없었다.

**가족력:** 특이 소견은 없었다

**현병력:** 평소 건강하였으며 내원 2주 전 복부 통증과 함께 복부에 촉진되는 종괴를 지역 산부인과에서 발견하고 골반 종괴로 본원에 의뢰되었으며 골반 초음파 및 골반 자기공명영상(magnetic resonance imaging, MRI)을 시행, 좌측 난소 기원의 고형 종괴 소견을 보여 난소종

양 의심하에 수술을 위해 입원하였다.

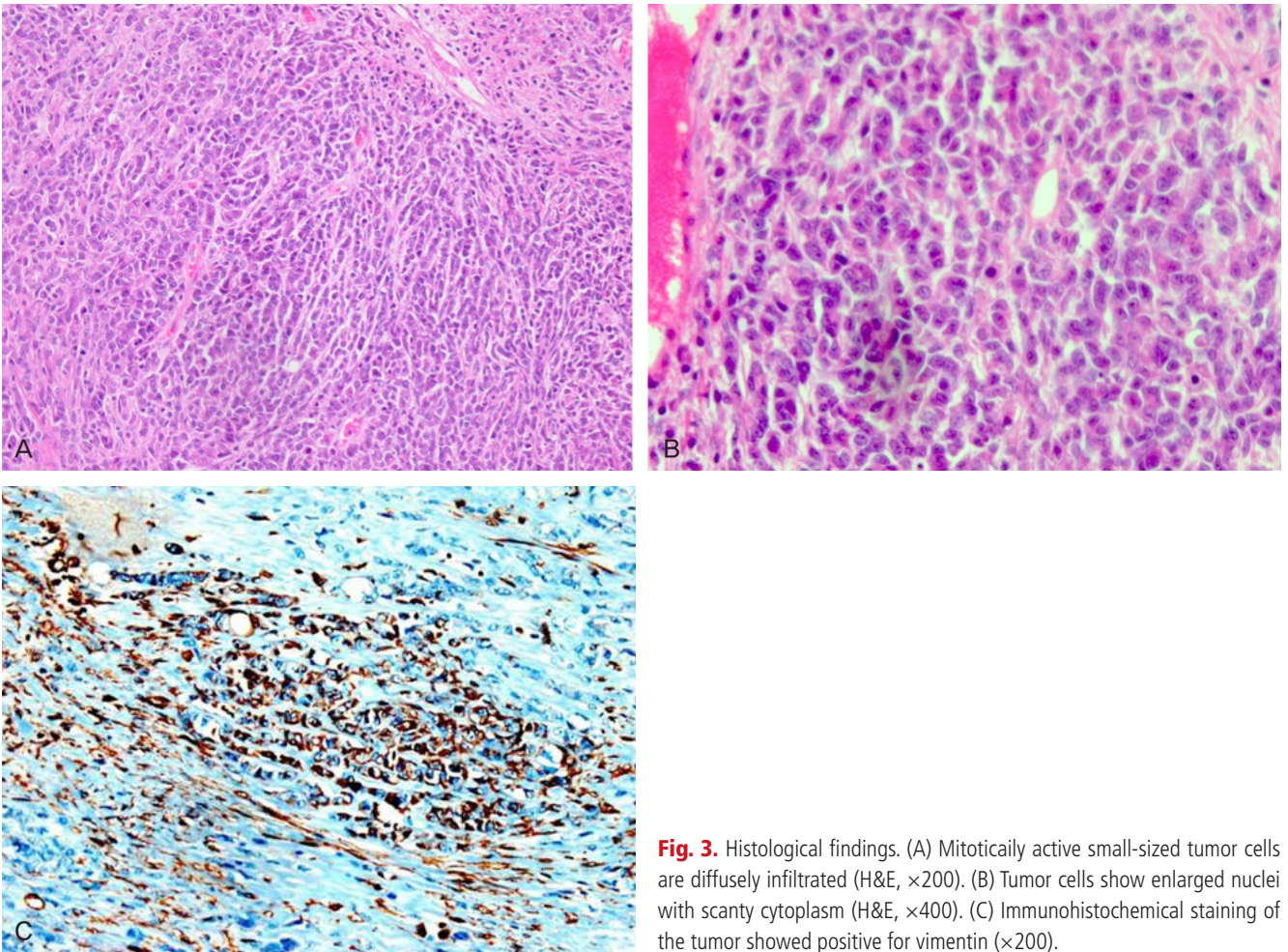
**이학적 검사:** 입원 당시 혈압은 100/60 mm Hg, 체온은 36.0°C, 맥박은 76회였으며 두경부, 흉부진찰에서 특이 소견은 없었으며 복부 촉진에서 배꼽에 미치지 않는 크기의 불규칙하고 딱딱한 종괴가 촉진되었으며 압통은 없었다.

**검사실 소견:** 수술 전 혈액검사에서 hemoglobin 13.6 g/dL, 종양표지자검사로 시행한 혈청 cancer antigen 125는 27.76 U/mL (-35 U/mL), alpha-fetoprotein은 1.23 ng/mL (-7 ng/mL), beta-human chorionic gonadotropin은 1.20 mIU/mL 미만(-5 mIU/mL)으로 모두 정상 범위였다. 혈청 칼슘은 10.6 mg/dL (참고치, 10.4 mg/dL)로 약간 증가되어 있었다.

**방사선학적 소견:** 흉부 단순촬영 소견은 정상이었으며 복부 MRI (T2 강조영상)에서 좌측 난소에서 유래된 17×9.4 cm의 비균질적인 고신호 강도와 내부에 과사된 부분들을 포함하는 다엽성 고형종괴 소견을 보였다. 종괴 중앙부에 종대된 혈관이 관찰되었다(Fig. 1). 림프절 비대는 없었으며 타 장기에 전이나 침투 소견은 없었다.

**수술 소견 및 육안 소견:** 2012년 1월 30일에 전신마취하 개복술을 시행하였다. 자궁은 정상모양 및 크기였으며 좌측 난소에 18.0×13.0×8.0 cm의 분엽상의 고형 종괴 소견을 보였으며(Fig. 2), 우측 난소 및 타 장기는 정상 소견을 보였다. 좌측 난소난관절제술이 시행되었으며 동결절편검사 결과는 미분화세포종 소견을 보였다.

**병리 소견:** H&E 염색에서 유사분열이 활발한 작은 크기의 종양세포들이 미만성으로 자리잡고 있었으며 핵은 크고 세포질은 거의 없는 종양세포가 관찰되었다(Fig. 3A, 3B). 면역조직화학 염색에서 WT-1



**Fig. 3.** Histological findings. (A) Mitotically active small-sized tumor cells are diffusely infiltrated (H&E,  $\times 200$ ). (B) Tumor cells show enlarged nuclei with scanty cytoplasm (H&E,  $\times 400$ ). (C) Immunohistochemical staining of the tumor showed positive for vimentin ( $\times 200$ ).

양성, vimentin은 부분 양성이었으며(Fig. 3C) pancytokeratin, CK7, CK20, epithelial membrane antigen (EMA),  $\alpha$ -inhibin, chromogranin, synaptophysin, CD56, calretinin, CD99, S-100 protein, CD10, myoglobin, C-kit염색에는 모두 음성이었다. 난소의 고칼슘형 소세포암으로 확진되었으며 난소막과 혈관 침윤 소견이 관찰되었다.

**치료경과:** 수술 후 4개월이 지난 현재까지 복합항암화학요법을 4차례 시행하였으며(cisplatin, adriamycin, etoposide, cyclophosphamide) 2012년 4월 24일 시행한 복부 단층촬영에서 재발 소견은 없으며 오심 및 탈모를 제외한 심각한 약물 부작용은 없는 상태이다.

## 고 찰

난소의 원발성 소세포암은 매우 드문 종양으로 1982년 Dickersin 등에 의해 처음 보고되었으며 전반적으로 나쁜 예후를 보인다. 폐형과 고칼슘형으로 분류가 되며 폐형 소세포암은 고칼슘형과 다르게 폐경기 이후 호발한다. 고칼슘형 소세포암의 경우 평균 발생 연령은 24세로

주로 젊은 여성에서 발생한다. 거의 대부분 일측 난소에 국한하여 발생하며 1A로 진단된 환자의 장기생존율은 33%에 불과하다[3]. 예후인 자로는 International Federation of Gynecology and Obstetrics (FIGO) stage가 가장 중요하며 1A병기의 환자이면서 30세 이상, 정상의 수술 전 혈청 칼슘 농도, 10 cm 미만의 종양크기, 대세포가 없는 경우 보다 좋은 예후를 기대할 수 있다[3]. 고칼슘혈증은 62%에서 보고되며 대부분은 무증상이나 2.5% 정도에서 복통, 복부팽만, 오심, 식욕부진, 구토 등이 고칼슘혈증의 증상으로 동반될 수 있으며 체장염이나 의식변화를 보이는 예도 있을 수 있다[5]. 본 증례에서 환자는 혈청 칼슘 수치가 10.6 mg/dL로 경한 증가 소견을 보였으며 칼슘 증가에 의한 증상은 보이지 않았다.

병리학적으로 종양의 기원은 아직 알려지지 않았으며[6] 상피세포와 관련 있을 것으로 추정된다는 의견과[3] 생식세포 또는 성기삭 간질성 종양(sex cord stromal tumor)을 기원으로 보는 의견도 있다[7]. 일반적으로 종양세포는 작고 둥근 세포로 세포질이 매우 적으며 절반 정도에서 대세포를 동반한다. 면역조직화학 염색에서 대부분 vimentin과 cytokeratin서 양성 소견을 보이며 +EMA, neuron-specific

enolase, chromagranin A에 일부 양성, S-100, desmin, inhibin에 음성 반응을 나타낸다[8]. 본 증례에서는 H&E 염색에서 둥글고 큰 핵과 적은 세포질을 가진 종양세포를 관찰할 수 있었으며 면역조직화학 염색에서 vimentin만 양성 소견을 보였지만 inhibin에 음성소견을 보여 granulosa cell tumor와 구분될 수 있었으며 소세포암으로 진단을 내릴 수 있었다.

치료는 수술 및 항암화학요법, 방사선 등의 복합적인 치료가 시행되며 그럼에도 불구하고 대부분의 경우 재발하게 된다. 수술적 치료는 양쪽 난소난관 및 자궁절제술을 포함한 병기결정수술이 널리 시행되지만 [4,9] 병기결정 수술과 함께 한쪽 난소난관절제술을 시행하며 병기가 1기인 경우 자궁과 반대쪽 난소를 보존하는 생식력 보존을 위한 수술이 시행될 수 있다. 진행된 병기의 경우에서도 생식력 보존수술이 시행될 수 있으며 병기 IIIc의 23세 여성에서 생식력 보존수술과 보조 항암 및 방사선 치료를 시행하고 좋은 예후를 보이는 사례가 보고되었다[10]. 수술 후에는 병기와 관계없이 보조화학요법이 시행되어야 한다. 대부분 복합화학요법을 사용하게 되며 확립된 요법은 없으나 여러 문헌의 보고에 따르면 cisplatin과 etoposide, 또는 vinca alkaloid를 포함하는 요법이 가장 흔하게 사용되며 효과가 증명되었다. vinblastine, cisplatin, cyclophosphamide, bleomycin, doxorubicin, etoposide요법도 그 효과가 보고되었다[11]. 또한 생식세포 종양에 사용하는 BEP, BVP요법도 사용될 수 있다. 다른 요법으로는 dose-intensive cisplatin, adriamycin, vepeside, cyclophosphamide (PAVEP)가 있으며 27증례를 포함하는 전향적 연구에서 49%의 높은 5년 생존율을 보였다[12]. 본 증례에서도 PAVEP요법을 선택하여 항암치료를 진행 중이며 4개월의 추적관찰 기간 동안 재발 소견은 없었다. 수술 후 방사선치료도 보조요법으로 시행될 수 있으며 많은 문헌에서 항암 이후 또는 동시 방사선치료를 시행한 환자에서 수술 후 장기 생존을 보인 예를 보고하였다. 방사선은 전 복부 또는 골반과 대동맥 주위에 시행된다. Harrison 등[4]의 연구에서 17명의 환자군 중 장기 생존을 보인 7명의 환자 중 5명이 방사선치료를 시행하였다고 하였으며 병기 1기에서 방사선치료를 시행하지 않은 4명 중 3명이 재발하였다. 하지만 135증례를 비교한 Estel 등[13]의 다른 연구에서는 방사선치료는 생존율을 향상시키지 못한다고 보고하였다. 방사선치료의 효과는 항암치료의 효과와 명확하게 감별되지 않아서 현재까지 그 유효성에 대해서는 아직 논란 중이다.

난소의 고칼슘형 소세포암은 매우 드물고 공격적인 암으로 국내에서는 1992년부터 지금까지 7예가 보고되었으며 아직 확립된 치료법은 없다. 예후는 매우 나쁜 것으로 알려져 있으며 재발이 흔하지만 수술과 보조 항암화학요법, 보조방사선치료로 장기생존을 보이는 예도 드물지 않게 확인된다. 수술은 광범위 병기결정술이 시행되어야 하지만 특히 젊은 여성에서 많이 발생하는 특성상 생식력 보존수술을 고려할 수 있고 병기에 상관 없이 cisplatin과 etoposide를 포함하는 항암요법이 필요하다.

이에 본 증례에서는 고칼슘형 소세포암을 가진 젊은 여성에서 좌측 난소난관절제술 후 PAVEP를 통한 항암요법을 시행한 경험을 보고하는 바이다.

## References

1. Siegel R, Naishadham D, Jemal A. Cancer statistics, 2012. *CA Cancer J Clin* 2012;62:10-29.
2. National Cancer Information Center. Cancer incidence [Internet]. Goyang (KR): National Cancer Information Center; c2011 [cited 2012 Jan 2]. Available from: [http://www.cancer.go.kr/ncic/cics\\_f/01/012/index.html](http://www.cancer.go.kr/ncic/cics_f/01/012/index.html)
3. Young RH, Oliva E, Scully RE. Small cell carcinoma of the ovary, hypercalcemic type. A clinicopathological analysis of 150 cases. *Am J Surg Pathol* 1994;18:1102-16.
4. Harrison ML, Hoskins P, du Bois A, Quinn M, Rustin GJ, Ledermann JA, et al. Small cell of the ovary, hypercalcemic type: analysis of combined experience and recommendation for management. A GCIG study. *Gynecol Oncol* 2006;100:233-8.
5. Wynn D, Everett GD, Boothby RA. Small cell carcinoma of the ovary with hypercalcemia causes severe pancreatitis and altered mental status. *Gynecol Oncol* 2004;95:716-8.
6. McCluggage WG, Oliva E, Connolly LE, McBride HA, Young RH. An immunohistochemical analysis of ovarian small cell carcinoma of hypercalcemic type. *Int J Gynecol Pathol* 2004;23:330-6.
7. Ulbright TM, Roth LM, Stehman FB, Talerman A, Senekjian EK. Poorly differentiated (small cell) carcinoma of the ovary in young women: evidence supporting a germ cell origin. *Hum Pathol* 1987;18:175-84.
8. Aguirre P, Thor AD, Scully RE. Ovarian small cell carcinoma. Histogenetic considerations based on immunohistochemical and other findings. *Am J Clin Pathol* 1989;92:140-9.
9. Patsner B, Piver MS, Lele SB, Tsukada Y, Bielak K, Castillo NB. Small cell carcinoma of the ovary: a rapidly lethal tumor occurring in the young. *Gynecol Oncol* 1985;22:233-9.
10. Dykgraaf RH, de Jong D, van Veen M, Ewing-Graham PC, Helmerhorst TJ, van der Burg ME. Clinical management of ovarian small-cell carcinoma of the hypercalcemic type: a proposal for conservative surgery in an advanced stage of disease. *Int J Gynecol Cancer* 2009;19:348-53.
11. Rana S, Warren BK, Yamada SD. Stage IIIC small cell carcinoma of the ovary: survival with conservative surgery and chemotherapy. *Obstet Gynecol* 2004;103:1120-3.
12. Pautier P, Ribrag V, Duvillard P, Rey A, Elghissassi I, Sillet-Bach I, et al. Results of a prospective dose-intensive regimen in 27 patients with small cell carcinoma of the ovary of the hypercalcemic type. *Ann Oncol* 2007;18:1985-9.
13. Estel R, Hackethal A, Kalder M, Munstedt K. Small cell car-

cinoma of the ovary of the hypercalcaemic type: an analysis of clinical and prognostic aspects of a rare disease on the

basis of cases published in the literature. Arch Gynecol Obstet 2011;284:1277-82.

## 난소의 고칼슘 형태의 소세포암

<sup>1</sup>인제대학교 의과대학 부산백병원 산부인과학교실, <sup>2</sup>백인제기념임상의학연구소

김수선<sup>1</sup>, 서영진<sup>1</sup>, 김미정<sup>1</sup>, 엄혜미<sup>1</sup>, 정은정<sup>1</sup>, 변정미<sup>1</sup>, 김영남<sup>1,2</sup>, 이경복<sup>1</sup>, 성문수<sup>1</sup>, 김기태<sup>1,2</sup>, 정대훈<sup>1,2</sup>

난소의 원발성 소세포암은 매우 드물며 공격적 성향을 지닌 악성 종양으로 주로 젊은 여성에게서 발생한다고 보고되며 약 2/3에서 고칼슘혈증을 동반한다. 난소의 소세포암 중 고칼슘형은 한 축의 고형 난소종양 및 고칼슘혈증을 동반하는데 multimodal therapy를 시행하더라도 대부분 진단 후 2년 내에 사망하는 예후가 매우 불량한 암으로 알려져 있다. 저자는 복통과 복부종괴를 주소로 내원한 22세 여성에서 고칼슘형의 난소의 소세포암 1예를 경험하였기에 문헌고찰과 함께 보고하는 바이다.

**중심단어:** 난소암, 소세포암, 고칼슘형