

COMBINED SMALL CELL CARCINOMA AND ADENOCARCINOMA ARISING IN UTERINE CERVIX

Hyunseung Lee, MD¹, Youngjin Moon, MD², Hyun Kim, MD³

¹Department of Pathology, Yangji General Hospital, Seoul; Departments of ²Gynecology, ³Radiology, Cheju Halla General Hospital, Jeju, Korea

We report here on a case of combined small cell carcinoma and adenocarcinoma arising on uterine cervix. The patient was a 39-year-old woman who presented with uterine cervical mass. Colposcopic biopsy confirmed as adenocarcinoma and radical hysterectomy was performed. The mass, measuring in about 2 cm in greatest diameter, was mainly endophytic growing. Histopathologically, the mass was consisted of well differentiated adenocarcinoma from 2 to 9 o'clock directions of uterine cervix. From 9 to 11 o'clock directions, small cell carcinoma was detected. On results of special stain and immunohistochemistry, mucin stains and carcinoembryonic antigen were positive in area of adenocarcinoma. Chromogranin A and synaptophysin, stain for neuroendocrine markers, were positive in region of small cell carcinoma. This case indicates that the small cell carcinoma and adenocarcinoma can simultaneously occur in uterine cervix.

Keywords: Carcinoma, Small cell; Adenocarcinoma; Cervix Uteri

자궁경부에서 발생하는 소세포암은 자궁경부 암종의 1%–6%을 차지하는 드문 종양이다[1]. 소세포암에서 편평 상피 또는 선상 분화를 보일 수 있지만[1,2], 같은 종양 내에 두 개의 암종이 혼합되지 않고 각각의 형태가 공존하는 경우는 매우 드물며, 국내 및 국외에서 보고된 사례가 없다. 하나의 종양에서 서로 다른 암종이 존재할 때, 질확대경검사에서 하나의 종양 부위만 생검될 수 있다. 소세포암은 최근 생존율을 높이기 위한 방사선 치료나 수술 이후 백금화학요법을 기초로 하는 항암화학요법을 시행하는 다방법병합치료(multimodality treatment)가 증가하고 있다[3]. 그러므로 소세포암의 부위가 상대적으로 적어서 질확대경검사 및 자궁절제술 후 조직검사서 발견되지 않을 시, 추가적인 치료 시기를 놓칠 수 있고 암종의 재발이나 원격 전이 시 진단에 혼란이 있을 수 있다.

저자들은 자궁경부에서 발생한 소세포암과 선암종이 병합된 증례를 경험하였기에 보고하고자 한다.

증례

39세 여자 환자가 수개월 전부터 성교 후 질출혈을 주소로 내원하였다. 환자의 과거력상 특이 소견은 없었다. 자궁경부 파파니콜로퍼바른 표본(papanicolaou smear)상 atypical glandular cells of undetermined significance로 진단되었고 human papilloma virus (HPV) DNA chip test상 HPV genotype 18의 고위험군으로 확인되었다. 질확대경 생

검을 실시하였고 자궁경부에 질상부까지 침습된 종괴가 관찰되었으며, 생검상 선암종의 결과를 확인하였다. 골반 자기공명영상소견(pelvic magnetic resonance imaging, pelvic MRI)상, 자궁경관 내에 위치한, 증가된 신호 강도를 보이는 약 2.0 cm의 장경을 가지는 종괴가 관찰되었고 자궁 주위 조직으로의 침범은 명확하지 않았다(Fig. 1A). 수술 전 병기 결정을 위해 실시한 positron emission tomography/computerized tomography (PET/CT) 소견상, 자궁경부에 최대 표준화 섭취계수(maximum standardized uptake value)가 5.3인 고섭취된 병터가 있었으며 주위 림프절이나 다른 부분에 원격 전이는 관찰되지 않았다(Fig. 1B, 1C). 근치적 자궁절제술을 실시하였다. 수술 후 검체의

Received: 2012.1.5. Revised: 2012.3.15. Accepted: 2012.3.22.

Corresponding author: Hyunseung Lee, MD
Department of Pathology, Yangji General Hospital, 1636
Nambusunhwan-ro, Gwanak-gu, Seoul 151-852, Korea
Tel: +82-70-7410-9108 Fax: +82-2-879-1610
E-mail: laghonda@naver.com

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

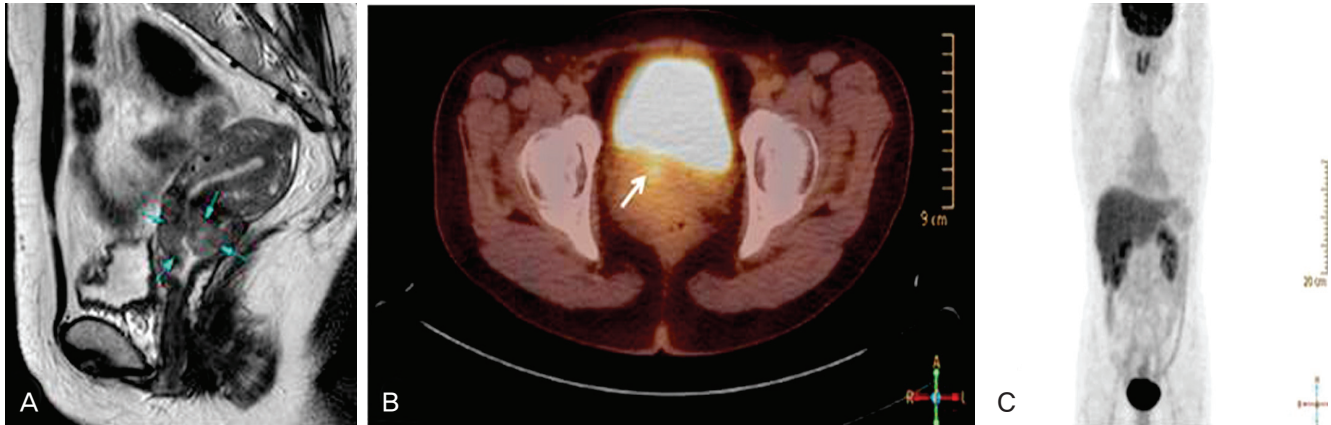


Fig. 1. Radiologic findings of the cervical tumor. (A) Pelvic magnetic resonance imaging shows the mass with increased signal intensity in the endocervical area of uterus. (B, C) Positron emission tomography (PET)/computerized tomography images show a hypermetabolic focus on lower uterine cervix. Note no evidence of distant tumor metastasis on PET scan.

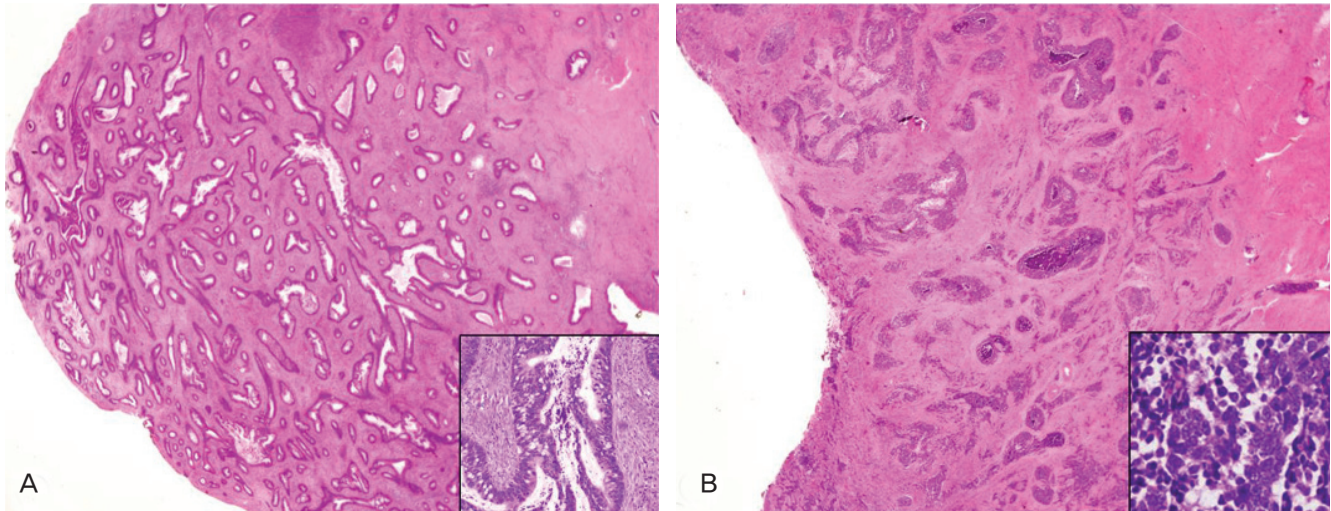


Fig. 2. (A) On microscopic findings, the mounted section shows that well differentiated adenocarcinoma of the cervix infiltrating the stroma. The inset shows pseudostratified nuclei and cribriform pattern (A; H&E, $\times 200$). (B) Small cell carcinoma shows confluent sheets of darkly staining neoplastic cells infiltrate the stroma on mounted section. The inset shows the loose packed tumor cells with scant cytoplasm and small foci of necrosis (B; H&E, $\times 200$).

육안 소견상 단면은 엷은 흰색으로 비교적 균일하고 단단하였고 출혈이나 과사 소견은 관찰되지 않았다. 현미경적 소견상 자궁경부의 2시부터 9시 방향까지 장형(腸形)의 선암종이 관찰되었다(Fig. 2A). 9시부터 11시 방향까지 판 또는 끈 형태의 조밀하게 밀집된, 주위 기질의 광범위 침습을 보이는 작은 세포로 구성되어 있었다(Fig. 2B). 각각의 세포의 형태는 세포질은 뚜렷하지 않았고 폐에서 발생하는 소세포암의 세포 모양과 유사하였다. 핵은 과염색상이었고 유사분열은 자주 보였다. 소세포암의 특징적인 현미경적 소견인 핵성형(nuclear molding)이 관찰되었다. 특수 염색 및 면역조직화학염색상, 2시부터 9시 방향 병터는 점액 염색(Fig. 3A) 및 carcinoembryonic antigen (CEA) (Fig. 3B)에서 양성으로 자궁경관 내에서 기원한 선암종으로 판단하였다. 9시부터 11시 방향 병터는 면역조직화학염색 중 신경내분비

표지자인 chromogranin A (Fig. 3C)와 synaptophysin (Fig. 3D)에 강한 양성을 보여 소세포암에 합당하였다. 환자는 근치적 자궁절제술을 시행 후 본원 방사선 종양학과에서 수술 후 방사선치료를 시행하였다. 방사선 치료는 6주간 실시되었으며 50 Gy/28회의 입체조영 방사선치료를 하였다. 그 후 추가적인 항암화학요법은 시행하지 않았고 주기적인 추적 관찰 중이며, 10개월이 경과된 현재 재발이나 전이의 증거는 보이지 않고 있다.

고 찰

자궁경부에서 발생하는 소세포암은 Albores-Saavedra 등[4]이 처음

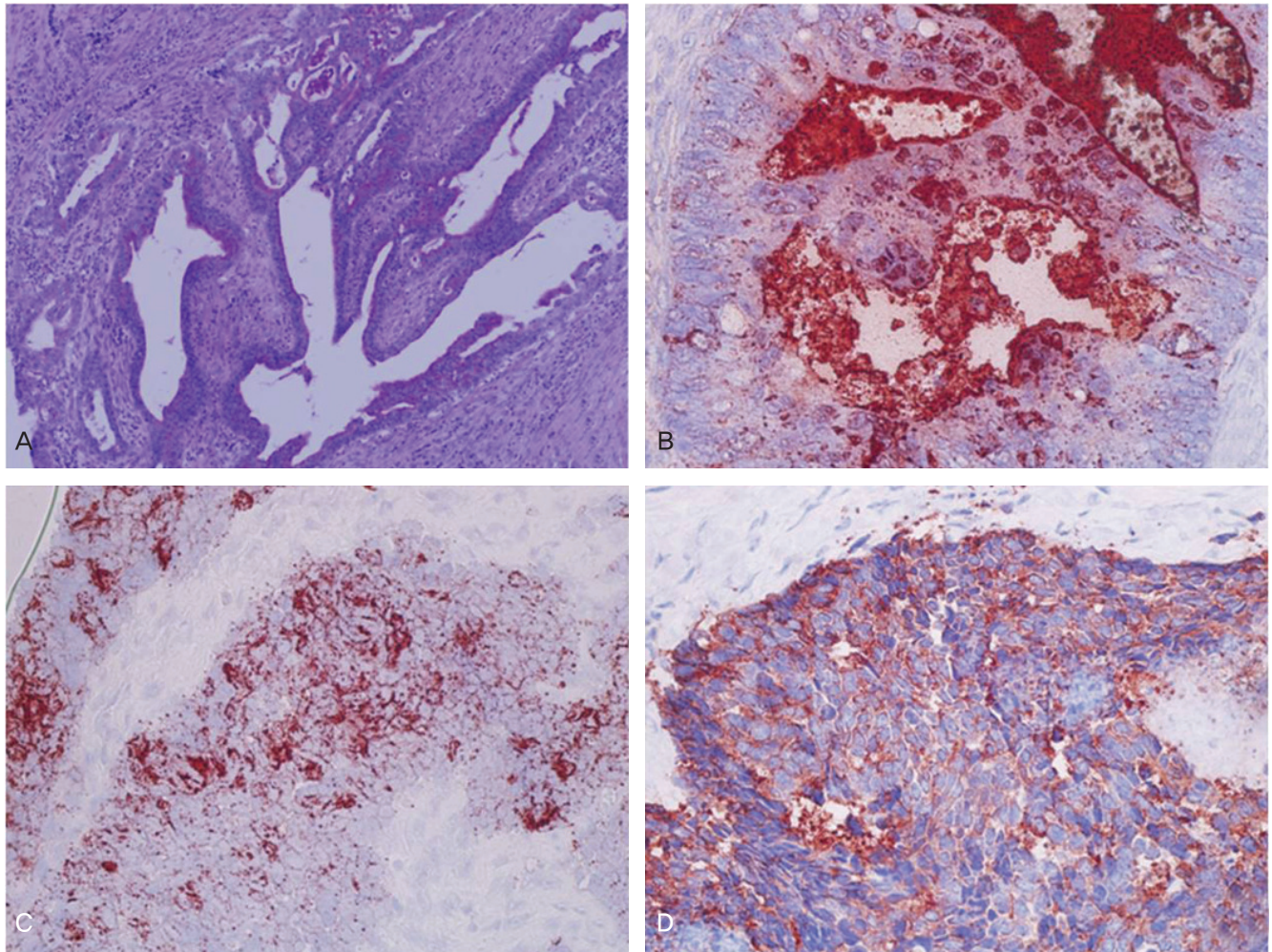


Fig. 3. Special stains and immunohistochemical stainings. (A) Adenocarcinoma (Periodic acid-schiff stain, $\times 400$). (B) Carcinoembryonic antigen in adenocarcinoma ($\times 400$). (C) Chromogranin A in small cell carcinoma ($\times 400$). (D) Synaptophysin in small cell carcinoma ($\times 400$).

보고를 하였으며, 자궁경부에서 발생하는 가장 흔한 신경내분비 종양이기도 하다. 소세포암은 침윤성이어서 심부로의 침습을 잘하여 자궁 주위 조직으로의 침범을 자주하며 림프절 전이가 흔한 것으로 알려져 있다[5]. 또한 뇌전이 등 범발성 원격전이가 질병의 초기에 빈발하여 예후가 좋지 않다. 본 증례는 선암종과 병발한 경우는 보고가 없기 때문에 예후를 판단하기 어려웠으나, 선암종에 비해 소세포암의 5년 생존율이 14%–29%로 매우 낮고[6], 소세포암의 침습성 및 전이성 성향으로 인해 예후가 나쁠 것으로 생각이 된다.

소세포암의 발병 기전에 관하여 편평세포암종과 선암종처럼 인간형 유두종 바이러스(HPV)와 2/3 가량에서 밀접한 관계가 있는 것으로 알려져 있으며[7], 인간형 유두종 바이러스 16형과 18형 등이 소세포암의 병인과 밀접한 관련이 있다[2,8]. 고위험군 인간형 유두종 바이러스 중 E6와 E7에 의해 부화되는 종양 단백질 숙주 세포의 조절 단백질에 결합한다는 사실은 이미 잘 알려져 있으며, 이로 인해 숙주 세포의 증식능이 올라가게 되어 Ki-67의 양성률이 증가하게 되지만 Ki-67의

증식능 정도에 따른 예후의 차이는 선암종, 편평세포암종과 소세포암 모두에서 없다고 하였다[9].

소세포암은 육안적으로는 다른 암종과 크게 다르지 않지만 선암종이나 편평세포암종보다 심부로의 침습이 더 자주 관찰되고[10], 폐 및 다른 부위에서 발생하는 소세포암과 현미경적 차이점은 없고 동일하다[11]. 간혹 선암종이면서 카르시노이드 형태의 분화를 보이는 경우와 소세포로 구성된 분화가 나쁜 편평세포암종이 감별 진단에 해당되고, 반대로 소세포암종이면서 일부 지역의 편평 세포 또는 선암종 분화를 보이는 경우도 감별이 필요하지만 이런 경우는 전체 암의 구성에서 분화를 보이는 범위가 5%를 넘지 않는다[12]. 저자들의 증례의 경우 선암종과 소세포암은 9시 방향에서 중첩되어 있었으며 각각의 발생지역에서는 두 종양이 혼합되어 관찰되지 않았다. 각각의 종양에 대한 구성 비율을 측정하기 위해 본 저자들은 육안 검사 시 자궁경부의 모든 부분을 시계방향으로 절제하여 슬라이드를 제작하였고 소세포암의 비율이 30% 정도를 차지하고 있음을 확인하여 선암종에서 소세포암의 분화를

감별할 수 있었다.

선암종을 진단하기 위해서는 점액을 염색하는 특수 염색으로도 진단이 가능하지만, 자궁경부에서 선암종을 관찰 시, 자궁 체부의 선암종의 자궁경부로의 확장인지 자궁경부에서 일차적으로 발생한 선암종의 여부를 판단하여야 한다. 이때 면역 조직 화학 염색인 CEA와 vimentin을 시행하면 도움을 얻을 수 있는데[13], 자궁경부에서 일차적으로 발생한 선암종에서는 CEA와 vimentin에서 각각 양성과 음성으로 결과가 나오며, 자궁 체부에서 발생한 선암종의 경우 반대의 결과가 나오게 된다. 본 증례의 경우 CEA를 실시하였으며 양성으로 결과가 나와서 일차적으로 자궁경부에서 발생한 선암종이라는 것을 알 수 있었다. 소세포암에서는 특징적인 H&E 소견 외에도 신경내분비 기원의 세포임을 알 수 있는 면역조직화학염색인 chromogranin A와 synaptophysin을 실시함으로써 진단에 도움을 얻을 수 있다.

저자들은 소세포암이나 선암종이 전이성 병변일 수 있는 것을 배제할 수 없기 때문에 원발성 병변 유무를 확인하였다. 본 증례의 경우 질 확대경 생검에서 선암종 진단 후 수술 전 양전자방출단층촬영을 시행하였다. 자궁경부 외에 다른 곳의 원발성 병변 유무의 증거는 관찰되지 않았으므로 자궁경부 외에 전이성 병변이라고 생각하기 어려워 배제할 수 있었다.

최근 원발성 자궁경부 소세포암의 치료에 대한 지침으로 생존율을 높이기 위한 방사선 치료와 수술 이후 다방법병합치료(multimodality treatment)가 증가하고 있다[3]. 그럼에도 불구하고 소세포암의 빈도가 적어 많은 수의 환자에 대한 연구 결과가 미흡하여 치료에 대한 이견이 여전히 존재한다. Cohen 등[14]이 자궁경부에서 발생한 135명의 I 병기에서 II A병기의 초기 단계 소세포암 환자의 치료 및 생존율에 대한 결과를 분석한 보고에 의하면, 항암화학요법을 시행해 5년 생존율을 비교하였을 때, 시행한 환자와 시행하지 않은 환자의 생존율은 각각 47.3%와 38.7% ($P=0.908$)로 보고하였으며, 근치적 자궁절제술을 실시한 환자와 실시하지 않은 환자의 생존율에서는 각각 38.2%와 23.8% ($P<0.001$)로 보고하였다. 그는 다변량분석을 통해 초기 단계의 소세포암에서는 항암화학요법과 근치적 자궁절제술은 생존율을 증가시키는데 있어 독립적인 예후 인자로 설명하였다[14]. 저자들의 증례는 II A병기로 근치적 자궁절제술 이후 방사선치료를 추가하고 추적관찰하고 있으며 10개월이 지난 현재 재발이나 원격 전이는 발생하지 않고 있다.

저자들은 자궁경부에서 한 중앙 내에 소세포암과 선암종의 각각의 구성 성분을 차지하고 있는 1예를 경험하였고, 소세포암의 특성과 감별 진단 및 치료를 중심으로 문헌 고찰과 함께 보고하고자 한다.

References

- Bermúdez A, Vighi S, García, García A, Sardi J. Neuroendocrine cervical carcinoma: a diagnostic and therapeutic challenge. *Gynecol Oncol* 2001;82:32-9.
- Mannion C, Park WS, Man YG, Zhuang Z, Albores-Saavedra J, Tavassoli FA. Endocrine tumors of the cervix: morphologic assessment, expression of human papillomavirus, and evaluation for loss of heterozygosity on 1p,3p, 11q, and 17p. *Cancer* 1998;83:1391-400.
- Seong HJ, Kim JY, Lee SM, Do YR, Song HS. A case of small cell carcinoma of the uterine cervix. *Korean J Med* 2008;74:208-13.
- Albores-Saavedra J, Larrazag O, Poucell S, Rodriguez-Martinez HA. Primary carcinoid of the uterine cervix. *Patologia* 1972;10:185-93.
- Sheets EE, Berman ML, Hrountas CK, Liao SY, DiSaia PJ. Surgically treated, early-stage neuroendocrine small-cell cervical carcinoma. *Obstet Gynecol* 1988;71:10-4.
- Straughn JM Jr, Richter HE, Conner MG, Meleth S, Barnes MN. Predictors of outcome in small cell carcinoma of the cervix: a case series. *Gynecol Oncol* 2001;83:216-20.
- Masumoto N, Fujii T, Ishikawa M, Saito M, Iwata T, Fukuchi T, et al. P16 overexpression and human papillomavirus infection in small cell carcinoma of the uterine cervix. *Hum Pathol* 2003;34:778-83.
- Gilks CB, Young RH, Gersell DJ, Clement PB. Large cell neuroendocrine [corrected] carcinoma of the uterine cervix: a clinicopathologic study of 12 cases. *Am J Surg Pathol* 1997;21:905-14.
- Horn LC, Hentschel B, Bilek K, Richter CE, Einkenkel J, Leo C. Mixed small cell carcinomas of the uterine cervix: prognostic impact of focal neuroendocrine differentiation but not of Ki-67 labeling index. *Ann Diagn Pathol* 2006;10:140-3.
- Lancaster WD, Castellano C, Santos C, Delgado G, Kurman RJ, Jenson AB. Human papillomavirus deoxyribonucleic acid in cervical carcinoma from primary and metastatic sites. *Am J Obstet Gynecol* 1986;154:115-9.
- Groben P, Reddick R, Askin F. The pathologic spectrum of small cell carcinoma of the cervix. *Int J Gynecol Pathol* 1985;4:42-57.
- Gersell DJ, Mazoujian G, Mutch DG, Rudloff MA. Small-cell undifferentiated carcinoma of the cervix. A clinicopathologic, ultrastructural, and immunocytochemical study of 15 cases. *Am J Surg Pathol* 1988;12:684-98.
- Dabbs DJ. Diagnostic immunohistochemistry. 2nd ed. Edinburgh: Churchill Livingstone; 2006.
- Cohen JG, Kapp DS, Shin JY, Urban R, Sherman AE, Chen LM, et al. Small cell carcinoma of the cervix: treatment and survival outcomes of 188 patients. *Am J Obstet Gynecol* 2010;203:347.e1-6.

자궁경부에서 하나의 종양 안에 동시 발생한 선암종과 소세포암: 증례 보고¹양지종합병원 병리과, ²제주한라병원 산부인과, ³영상의학과이현승¹, 문영진², 김 현³

본 저자들은 자궁경부에서 병발한 소세포암과 선암종 1예에 대해 보고한다. 39세 여성 환자가 자궁경부에 발생한 종괴를 주소로 내원하였다. 질확대경 생검상 선암종으로 진단하였고 근처 자궁절제술을 시행받았다. 종괴는 약 2.0 cm 크기의 장경을 가지고 있었으며 주로 자궁경부내로 침습하여 자라고 있었다. 현미경적으로 종괴는 자궁경부의 2시부터 9시 방향까지는 분화가 좋은 선암종의 형태였으나, 9시부터 11시 방향까지는 짙은 핵염색상을 보이며 조밀한 과립형 핵염색질과 특징적인 핵성형을 보이는 소세포암이었다. 특수 염색 및 면역조직 화학 염색상, 선암종 부위는 점액 염색과 carcinoembryonic antigen에 양성하였고 소세포암 부위에는 면역조직 화학 염색중 신경내분비 표지자인 chromograninA와 synaptophysin에 양성이었다. 본 증례는 자궁경부에서 소세포암과 선암종이 병발할 수 있음을 시사해준다.

중심단어: 소세포암, 선암종, 자궁 경부