

자궁경관에 동시에 병발한 선암과 신경내분비형 소세포암 1예

경상대학교 의과대학 산부인과학교실, 해부병리학교실*
신정규 · 김활웅* · 최원준 · 이순애 · 이종학 · 백원영

Concurrent Occurrence of Adenocarcinoma and Neuroendocrine Type Small Cell Carcinoma in the Uterine Endocervix

Jeong Gyu Shin, M.D., Hwal Woong Kim, M.D.*, Won Jun Choi, M.D.,

Soon Ae Lee, M.D., Jong Hak Lee, M.D., Won Young Paik, M.D.

Department of Obstetrics and Gynecology, Department of Pathology* College of Medicine,
Gyeongsang National University, JinJu, Korea

Concurrent occurrence of neoplasms, adenocarcinoma and small cell carcinoma, have been rarely reported to occur in several areas of the body, including gastrointestinal tract, breast, prostate, lung, skin, and kidney. Also concurrent occurrence of adenocarcinoma and small cell carcinoma in the uterine endocervix is extremely rare. We report a case of concurrent occurrence of primary neuroendocrine type small cell carcinoma and infiltrating adenocarcinoma in the uterine endocervix with multiple pelvic lymph node metastases.

Key Words : Concurrent occurrence, Neuroendocrine type small cell carcinoma, Adenocarcinoma, Uterine endocervix

서 론

1926년 Barnard가 처음으로 폐에서 소세포암을 임파육종과 구별하여 하나의 질병군으로 분리한 이래로¹ 소세포암은 주로 내배엽에서 기원한 조직인 소화기관, 폐, 흉선 등에서 발생하는 것으로 알려져 있으나 드물게는 외배엽 기원의 유방, 피부 등의 조직과 중배엽 기원의 신장, 자궁경부, 자궁내막, 난소 등의 조직에서 발생한 원발성 소세포암의 발생보고가 있다.^{2,3} 자궁경부에서 흔히 발생하는 편평상피암, 선암에 비해 소세포암은 조직발생 및 분화에 관하여 명확하게 밝혀져 있지 않아 과거 다양한 이름으로 불리워져 왔는데 소세포 미분화암(small cell undifferentiated carcinoma), 신경내분비암(neuroendocrine carcinoma), 귀리 세포암(oat cell carcinoma), 호은성 세포암(argyrophilic carcinoma), 내분비암(endocrine carcinoma,

intermediated cell type), 악성 카르시노이드 암(malignant carcinoid tumor) 등이 그것이다. 자궁경부의 소세포암은 이전에는 편평상피암의 매우 드문 아유형으로만 분류하였는데 최근에는 조직학적으로 편평세포형 소세포암과 신경내분비형 소세포암으로 구별하고 있다. 이중 자궁경부의 원발성 신경내분비형 소세포암은 폐의 소세포암과 형태학적으로 동일하고 진행 및 전이가 매우 빨라서 예후가 극히 불량한 것으로 알려져 있다. 자궁경관에서 소세포암과 다른 암종이 함께 병발한 경우는 그 빈도가 드물고 그 중 소세포암과 선암이 병발한 경우는 1981년 Mullins 등이 처음으로 보고한 후⁴ 몇 예에 불과하다.

이에 저자들은 최근 신경내분비 소세포암과 자궁경관 선암이 자궁경부에 병발하면서 이미 임파선 전이가 되어 있는 증례를 경험하여 문헌 고찰과 함께 보고하는 바이다.

증 례

환 자 : 차○현, 43세

주 소 : 내원 2개월 전부터 시작된 하복통과 질분비물.

월경력 및 출산력 : 초경은 16세에 시작되었으며, 월경주기는 27일 전후로 비교적 규칙적이었고, 월경기간은 4~5일, 월경량은 중등도였다. 출산력은 1-0-2-1로 최종분만은 14년 전, 최종유산은 10년 전이었으며, 최종 월경일은 내원 18일 전으로 월경력 및 출산력상 특이 사항은 없었다.

과거력 : 내원 4년 전 양측 전완 골절로 수술시행 받은 것 외는 특이 소견 없음.

가족력 : 특이 사항 없음.

현병력 : 본 환자는 개인병원으로부터 골반내 종괴로 전원되어 본원에서 시행한 자궁경부 세포진검사는 ASCUS, 자궁경부 생검에서는 만성경부염증조건, 자궁내막 분활생검에서는 자궁경관 소세포암, 자궁내막 소세포암으로 진단되었다.

이학적 소견 : 전신상태는 비교적 양호하였고 의식은 명료하였으며, 체중은 63 kg, 혈압은 110/70 mmHg, 맥박은 88회/분, 체온은 36℃, 호흡은 22회/분으로 규칙적이었다. 두경부의 진찰소견에서 결막의 창백이나 공막의 황달은 없었으며 쇄골상부 및 경부에서 임파절은 촉진되지 않았다. 흉부의 청진 및 타진소견은 정상이었으며 복부에서 간 및 비장의 팽대나 종괴는 촉진되지 않았다.

입원시 내진 소견 : 외음부 및 질벽은 정상이었다. 자궁은 임신 3개월 크기로 커져 있었고 자궁경부를 포함한 자궁협부는 매우 단단하며 경계가 불분명한 종괴가 촉진되었다. 양측 자궁부속기에 이상 소견은 없었다.

검사 소견 : 일반혈액검사 중 헤모글로빈은 12.3 g/dl, 헤마토크리트 37.0%, 백혈구수는 3890/ml, 출혈 및 응고시간은 정상이었으며, CA-125는 27.90 U/ml로 정상범위였으나 CEA는 5.35 ng/ml로 약간 증가되어 있었다. 뇨검사, 간기능검사, 심전도 및 방광경검사, S-상결장 검사, 흉부 X-선 검사는 모두 정상이었다.

CT 소견 : 골반 단층촬영상 복수와 수신증의 소견은 관찰되지 않았으며 비대해진 자궁경부 및 자궁하단절이 불균질한 음영으로 관찰되었다(Fig. 1). 자궁방결합조직은 불규칙한 지방성음영으로 침윤이 의심되었고, 우측 총장골 림프절이 1.5 cm로 비후되어 전이

가 의심되었다(Fig. 2).



Fig. 1. Pelvis CT shows enlargement of uterine cervix with heterogeneous enhancement and irregular fatty infiltration at parametrium.

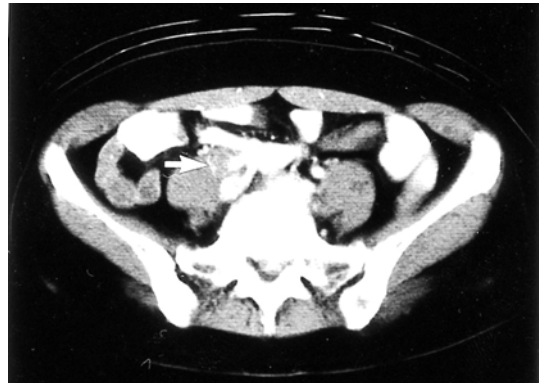


Fig. 2. Pelvis CT shows about 1.5 cm sized low-density lymph node (arrow) in the right common iliac vessel area.

수술 소견 : 전신마취하에 개복술을 시행하였다. 복강내 복수는 관찰되지 않았으며 자궁은 임신 3개월 크기로 커져 있었고 자궁하단절에서 자궁경부에 걸쳐 경계가 불분명하고 이동성이 없는 견고한 종괴가 촉진되었다. 골반내 임파절 촉진시 좌측 폐쇄 임파절과 양측 총장골 임파절 부위에서 약간의 비후 소견이 보여 전이가 의심되었다. 양측 부속기는 특이 소견이 보이지 않았다. 수술은 광범위 자궁적출술과 양측 난소난관절제술, 양측 골반 임파절 및 부대동맥 임파절 생검을 시행하였다.

수술 후 경과 : 수술 후 총 9회의 복합화학요법(cyclophosphamide, etoposide, cisplatin)을 시행하였고 화학요법 시행 중 골전이와 폐렴 등의 합병증으로 수술 16개월 후 사망하였다.

병리 소견 : 자궁내막 분할 생검소견에서 종양세포들은 평편상피세포나 선(gland)으로의 분화를 전혀 보이지 않았고, 작고 둥근 핵을 가진 세포들이 판상(solid form)으로 자라며 기질로 침윤하였다(Fig. 3). 세포질은 거의 관찰되지 않았고 염색질은 과염색상을

보이면서 미세과립양상을 보여 소세포암종에 부합하는 소견이었다. 일부세포들은 서로 겹치면서 핵이 뭉개지는 양상을 보이기도 하였다. 면역조직화학염색에서 CD56 (Fig. 4), Cytokeratin, Chromogranin에 양성으로 소세포암종으로 진단되었다.

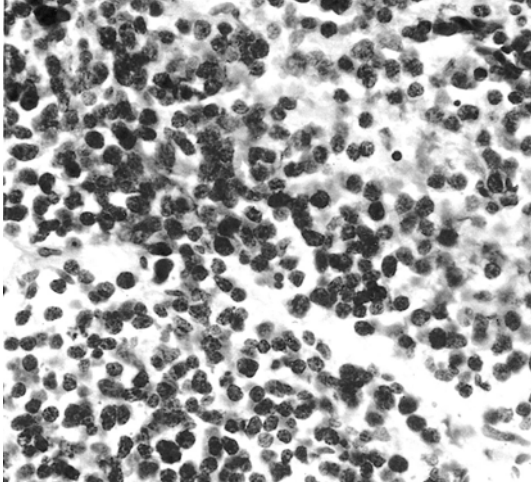


Fig. 3. Small cell carcinoma, Endocervix. Tumor cells have darkly staining nuclei and extremely scanty cytoplasm. Note nuclear molding and fine granular chromatin pattern which are characteristic of small cell carcinoma (H&E stain $\times 400$).

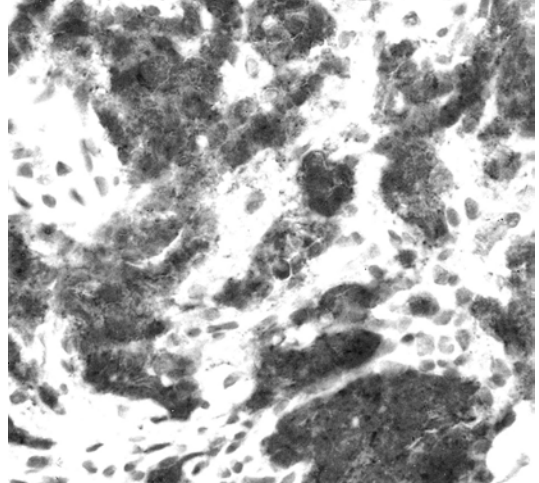


Fig. 4. Tumor cells are diffusely positive for CD56 (CD56 stain $\times 400$).

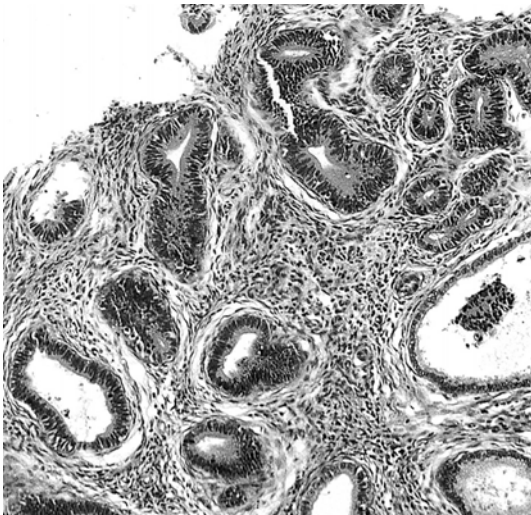


Fig. 5. Carcinoma of uterine cervix shows well-formed endometrioid type gland. Nuclei are elongated and stratified with hyperchromasia (H&E stain $\times 200$).

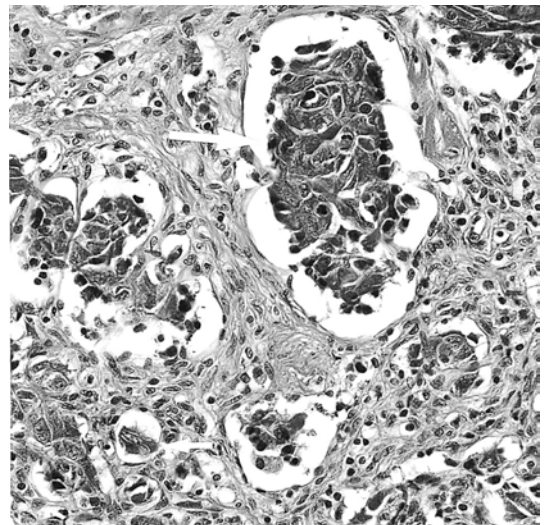


Fig. 6. There are nests of small cell carcinoma (thick arrow) and well-differentiated adenocarcinoma (thin arrow) in the pelvic lymph node (H&E stain $\times 400$).

수술 검체의 골반내 임파절에 전이된 소세포암종이 일부 남아 관찰되었고, 수술전 진단된 소세포암종 외에도 절제된 자궁경부와 자궁체부 근층에 분화가 좋은 선암종이 관찰되었다. 선암종의 종양세포들은 자궁내막과 유사한 선을 아주 잘 만들었으며 세포들은 길쭉하고 층을 이루었다(Fig. 5). 이 종양은 자궁 경부에서 발생하여 자궁 체부의 근층까지 침윤하였으며 골반내 임파절에도 전이하였다. 한 임파절에 소세포암종과 선암종이 동시에 전이하는 소견도 관찰되었다(Fig. 6).

고 찰

자궁경부의 소세포암은 자궁경부암의 0.5-5%를 차지하는 드문 질환이며 진단방법, 치료방법 및 예후 인자에 관하여 아직 논란이 많으며, 특히 자궁경관에서 소세포암이 선암과 병발한 예는 매우 드물어서 거의 찾아보기 힘들다. 자궁경부의 소세포암은 poorly differentiated squamous cell carcinoma와 small cell anaplastic carcinoma로 분류되어 있다. small cell anaplastic carcinoma는 폐에서 발생하는 귀리세포암(oat cell carcinoma)과 매우 흡사하거나 동일하여 신경내분비형 소세포암이라 명명하였으며, poorly differentiated squamous cell carcinoma는 편평상피형 소세포암이라 할 수 있어 이 두 유형의 구별은 필수적이라고 하였다.^{5,6} 형태학적으로 편평상피형 소세포암은 중간 크기의 핵과 풍부한 세포질을 가지고 neuroendocrine marker에 음성을 나타내며 이에 반해 신경내분비형 소세포암은 구형의 작은 핵과 세포질이 빈약하고 높은 분열능력(mitotic activity)을 나타내며 neuroendocrine marker에 양성을 나타낸다. 본 증례에서는 이 신경내분비형 소세포암을 진단하는데 neuron-specific enolase (NSE), CD56, cytokeratin (CK), chromogranin를 사용하였으며 CD56, cytokeratin, chromogranin에는 양성, neuron-specific enolase에는 약 양성의 반응을 보였다.

자궁경부의 신경내분비형 소세포암은 광학현미경 검사, 면역조직 화학검사 및 전자현미경적 소견이 폐에 발행하는 소세포암과 유사하다고 인정되어 APUD (Amine Precursor Uptake and Decarboxylation) cell system에서 기인한 APUDoma의 일종으로 생각되고 있다. 소세포암의 조직학적 발생에 대하여 아직 명확한 규정이 이루어져 있지는 않으나, 다수의 암세포들

에서 amine과 신경내분비과립으로 결합된 저분자의 peptide가 존재하고 silver 염색에 친화성이 있는 것으로 보아 신경릉으로부터 여러 상피조직으로 이동하는 APUD계의 신경내분비 분화에서 유래되었다고 생각하고 있다.⁷ 따라서 비록 폐에서 주로 발생하지만 APUD세포가 있는 곳에서는 어디든지 발생할 가능성이 있으며, 실제로 이에 대한 다양한 보고들이 있다. 그러나 폐외의 APUD 세포의 경우 신경릉에서 기원하는 것이 아니고 상피 세포종 다능성을 지닌 간세포(stem cell)에서 비롯한다는 주장이 있다. 즉 어떤 발암 물질이나 자극에 의하여 다능성(multipotential)을 가진 간세포가 악성 종양 세포로의 변화가 이루어져, 신경 분비 과립이 있거나 혹은 없는 소세포암으로 되기도 하고 또는 편평 상피암, 선암으로도 분화되며 종종 이들이 혼합하여 발생할 수 있다는 가설이다. 이 가설은 폐, 식도, 인후두부 등의 소세포암이 종종 편평세포암과 같은 암종들과 혼합하여 발생하거나 위 및 전립선의 소세포암이 선종과 동반되었다는 증례 보고뿐만 아니라 자궁경부의 소세포암이 자궁경부의 침윤성 편평세포암 및 선암과 병발한 증례 등으로 실제적인 뒷받침을 받고 있으며 이에 대한 추가 연구가 필요할 것으로 사료된다.^{3,4}

자궁경부의 신경내분비형 소세포암의 임상적 특징으로 몇몇 환자에 있어 부신피질 자극호르몬에 의한 쿠싱증후군과 같은 임상적 증상을 나타내기도 한다고 알려져 있다. 신경내분비 소세포암과 관련된 호르몬인 ACTH, Calcitonin, Gastrin-Serotonin, Pancreatic polypeptide 등에 의한 증상이 있을 수 있으나 이 같은 호르몬이 분비되어도 비활성형이거나 그 양이 증상을 나타내기에는 부족하고 혈액내에서 빠르게 비활성화하기 때문에 대부분은 증상이 없다고 알려져 있다.⁸ 한 장기에서 두 가지 이상의 암종이 병발한 경우 특별히 확립된 치료의 원칙은 없으나 각각의 원발암에 대한 치료를 기본으로 하고 있고 각 암의 유형, 병기, 전이 여부, 환자의 상태에 따라 적절한 치료를 결정해야 하며 그 예후는 병발한 암종중 더욱 악성인 암에 의하여 결정된다.⁹

자궁경부의 소세포암은 자궁경부 편평상피 대세포암에 비하여 예후가 불량한 것으로 알려져 있는데 특히 신경내분비 분화를 보이는 신경내분비형 소세포암은 임파절 전이와 골반의 장기에 전이가 흔하고 비교적 진행된 단계에서 발견된다고 한다. 자궁경부의 신경내분비형 소세포암의 치료방법은 아직 논란이 많으

며 진단 초기 원격전이와 임파절 전이가 많고 급격히 진행되는 양상을 보이므로 초기라 하더라도 수술과 더불어 vincristine, doxorubicin, cyclophosphamide 등과 etoposide, cisplatin과의 복합화학요법을 병행하는 것이 생존율 향상에 도움이 된다고 하였다.^{4,5} 본 증례는 진단 당시 신경내분비형의 소세포암과 침윤성 선암이 자궁경부조직에서 동시에 관찰되었으며 골반 임파절에 신경내분비형 소세포암과 선암이 함께 전이된 소견이 보여 광범위 자궁적출술과 화학요법을 시행하였지만 16개월 후 사망하였다.

1981년 Mullins 등에 의해 처음으로 자궁경부에서 신경내분비형 소세포암과 선암이 병발한 경우가 보고되었고, 소수에서 상피내암과 동반되어 발생한 보고가 있다.^{4,10} 최근 Toki 등은 자궁경부에서 신경내분비형 소세포암과 선암이 병발한 예를 보고하였으나 침윤성 선암종은 아니었고 상피내 선암이었다.¹¹ 본 증례에서처럼 각기 다른 두 가지 종류의 암종이 한 장기에서 동시에 병발한 경우 서로 다른 세포에서 각각 유래하여 혼합된 것인지 아니면 하나의 세포(multipotential stem cell)에서 발생하여 각각 다른 세포로 분화한 것인지는 확실하지 않으며 이에 대한 연구가 더욱 필요하리라 사료된다.

참고문헌

1. Barnard WG. The nature of the "Oat-celled sarcoma" of the mediastium. *J Pathol Bacteriol* 1926; 29: 241-7.
2. Olson N, Twiggs L, Sibley R. Small cell carcinoma of the endometrium; Light microscopic and ultrastructural study of a case. *Cancer* 1982; 50: 760-5.
3. Albores SJ, Larraza O, Poucell S, Hector A, Martinez G. Carcinoid of the uterine cervix. *Cancer* 1976; 38: 2328-42.
4. Mullins JD, Hilliard GD. Cervical carcinoid ("argyrophil cell" carcinoma) associated with an endocervical adenocarcinoma: a light and ultrastructural study. *Cancer* 1981; 47: 785-90.
5. Krivak TC, McBroom JW, Elkas JC. Cervical and vaginal cancer. In: Bereck JS, editors. *Novak's gynecology*. 13th ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins. 2002; 1199-244.
6. Sheets EE. The cervix. In: Ryan KJ, Berkowitz RS, Barbieri RL, Dunaif A. *Kistner's gynecology and women's health*. 7th ed. St Louis: Mosby. 1999; 93-120.
7. Tischler AS, Dichter MA, Biales B, Greene LA. Neuroendocrine neoplasms and their cells of origin. *N Engl J Med*. 1977; 296: 919-25.
8. Silva EG, Kott MM, Ordonez NG. Endocrine carcinoma intermediate cell type of the uterine cervix. *Cancer* 1984; 10: 337-46.
9. Rose PG, Herterick EE, Boutsellis JC, Moeshberger M, Sachs L. Multifocal primary gynecologic neoplasm. *Am J Obstet Gynecol* 1987; 157(2): 261-7.
10. Abeler VM, Holm R, Nesland JM, Kjorstad KE. A clinicopathologic study of 26 patients. *Cancer*. 1994; 73(3): 672-7.
11. Toki T, Katayama Y, Motoyama T. Small-cell neuroendocrine carcinoma of the uterine cervix associated with micro-invasive squamous cell carcinoma and adenocarcinoma in situ. *Patho Int* 1996; 46: 520-5.

국문초록

최근 자궁경부의 소세포암은 조직학적으로 편평세포형 소세포암과 신경내분비형 소세포암으로 구별하고 있으며 이중 자궁경부의 원발성 신경내분비형 소세포암은 폐의 소세포암과 형태학적으로 동일하며 진행 및 전이가 매우 빨라서 예후가 극히 불량한 것으로 알려져 있다. 자궁경부의 신경내분비형 소세포암의 증례 보고는 매우 드물며 더욱이 자궁경관 선암과 병발한 예는 국내외적으로도 몇 예에 불과하다.

이에 저자들은 최근 자궁경관에 신경내분비형 소세포암과 선암이 함께 병발하면서 이미 임파선 전이가 되어 있는 예를 경험하여 문헌 고찰과 함께 보고하는 바이다.

중심단어 : 자궁경관, 신경내분비형 소세포암, 선암