

대세포 신경내분비암종, 악성 브레너 암종 및 장액성 선암종이 혼합된 난소암 1예

가톨릭대학교 의과대학 성모자애병원 산부인과¹, 병리과²
강영화¹ · 오은경¹ · 박병준¹ · 김용욱¹ · 김태응¹ · 맹이소²

난소에 발생하는 대세포 신경내분비암종은 발생빈도가 매우 드물고, 예후가 불량하며, 상피성 난소암과 주로 동반하여 발생하는 질환이다. 47세 여성이 정기 검진 중 우연히 발견된 골반내 종괴를 주소로 시행 개복하여 좌측 자궁 부속기 종괴를 적출한 후 동결절편 조직검사상 악성이 확인되어 근치적 수술을 실시하였다. 육안적 검사상 종괴는 장축이 11 cm로 피막이 부분 파열되어 있었고, 조직검사와 면역조직화학염색상 대세포 신경내분비암종, 악성 브레너 암종, 장액성 선암종 등이 혼합된 형태였다. 난소암 Ic기의 진단 하에 taxol과 cisplatin 병합 항암화학요법을 6회 실시하였고 2년간 추적검사 중이며 재발이나 전이의 증후는 발견되지 않았다.

중심단어 : 대세포 신경내분비암종, 난소암

서론

난소에서의 신경내분비분화(neuroendocrine differentiation)는 기형종, 상피성 난소암(surface epithelial tumor), 세르톨리-라이디히 세포종양(Sertoli-Leydig cell tumor), 유암종(carcinoid tumor), 폐형 소세포암종(small cell carcinoma of pulmonary type), 고 칼슘형 소세포암종(small cell carcinoma of hypercalcemic type), 대세포 신경내분비암종(non-small cell undifferentiated carcinoma of neuroendocrine type) 등 여러 종류의 양성 혹은 악성 난소병변에서 발견된다.¹ 그중 대세포 신경내분비암종의 경우 대부분 상피성 난소암과 동반되어 나타나고, 예후는 불량한 것으로 보고되고 있다.²⁻⁹ 저자들은 장액성 선암종, 악성 브레너 암종(malignant Brenner tumor) 등과 동반된 난소의 대세포 신경내분비암종 증례를 경험하였기에 문헌고찰과 함께 보고하는 바이다.

증례

환자 : 최○○, 46세

임신력 : 2-0-4-2

기왕력 및 가족력 : 1989년 양쪽 난관 결찰술 시행이 외에 특이 사항 없었다.

현병력 : 평소 건강하게 지내던 중 개인병원에서 시행한 종합 건강진단상 난소 종양 의심되어 본원 산부인과 방문하였다.

이학적 소견 및 검사 소견 : 환자의 체격 및 영양 상태는 양호하였고 혈압 110/60 mmHg, 맥박 90회/분, 호흡 20회/분, 체온 36.5°C로 정상이었다. 혈액 검사에서 혈색소치 12.5 gm/dl, 적혈구 용적 36.6%, 백혈구수 5,100개/mm³, 혈소판수 211,000개/mm³이었고, 소변검사, 신기능 검사, 간기능 검사, 혈중 칼슘 등의 전해질검사, 혈액응고 검사, 흉부 X-선 검사, 심전도 검사는 정상이었다. 종양표지물질 검사상 CA 125가 69.6 U/ml (참고치 0-35 U/ml)로 증가되어 있었고 CA 19-9는 4.8 U/ml로 정상범위였다.

초음파 및 복부 단층 촬영 소견 : 초음파 검사 상 골반 내에 11.5×5.5 cm 크기의 낭성 종괴가 관찰되었고 그 내부에 고형조직 및 다발성 낭종이 발견되었다. 복부 단층 촬영 소견상 골반강내 12×7 cm 크기의 낭성 종괴가 있었고(Fig. 1), 그 내부에 약 50%의 고형성 종괴 및 다발

논문접수일 : 2007년 8월 9일 채택일 : 2007년 8월 24일
교신저자 : 김태응, 403-720 인천시 부평구 부평6동 665번지
가톨릭대학교 의과대학 성모자애병원 산부인과
전화 : 032) 510-5520 · 전송 : 032) 510-5521
E-mail : tekim@catholic.ac.kr

성 낭종이 있었으며 소량의 복수가 관찰되었다.

수술 소견 : 전신 마취하에 하복부 정중앙 절개술로 개복수술을 시행하였다. 자궁은 정상 크기였으나 좌측 난소 종괴가 골반강을 채우고 있었고, 유착은 없었다. 골반강 및 복강 내에는 약 300 cc 가량의 복수가 있었으며, 대망이나 복막에 파종은 없었고 좌측 난소 종괴 상부에 3×2 cm 크기로 피막이 파열되어 있었다. 종괴 적출 후 동결절편 조직검사에서 악성이 확인되어, 전자궁 적출술, 우측 부속기 절제술, 골반 및 대동맥 주위 림프절 절제술, 부분 대망 절제술, 충수돌기 절제술을 시행하였다.

병리학적 소견 : 육안적 소견상 적출된 좌측 난소 종괴는 11×11×6 cm로 피막은 파열된 상태였다. 절단면상 종괴는 부분적 낭성변화가 있었고, 회백색의 고형부위는 심한 괴사를 동반하였다. 광학 현미경 소견상 고형성 증식을 하는 부위에서 다발성, 지도상 괴사가 있었고, 중앙



Fig. 1. CT scan of pelvis showing 12×7 cm sized large enhancing cystic mass on left ovary.

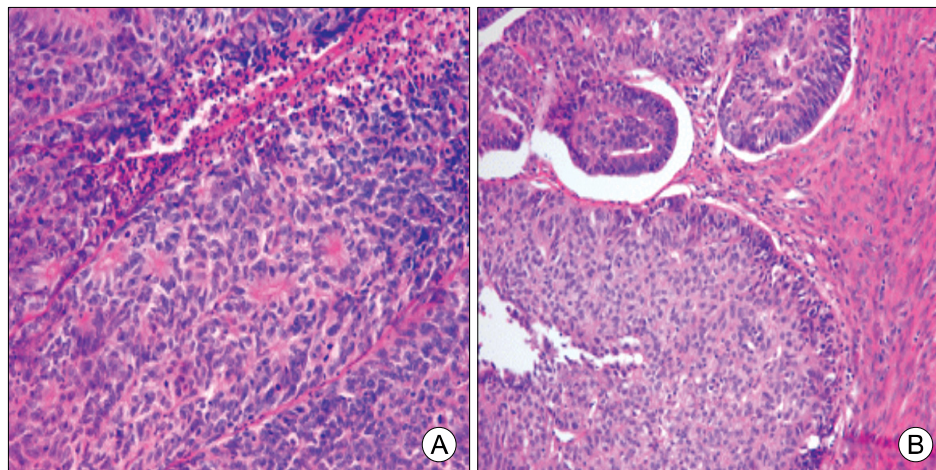


Fig. 2. (A) Neuroendocrine cancer cells showed large, hyperchromatic nuclei and peripheral palisading with insular formation (H&E stain, ×200). (B) Neuroendocrine cancer cells showed rosette like arrangement in the center of the tumor (H&E stain, ×300).

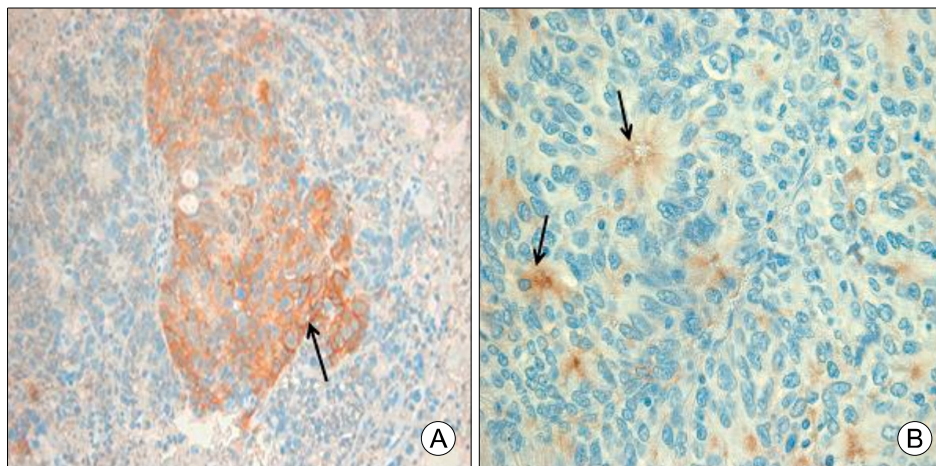


Fig. 3. (A) Immunohistochemical stain for CD 56 is focally positive (arrow) in the neuroendocrine differentiation, especially membrane-pattern (×300). (B) Immunohistochemical stain for chromogranine is positive (arrow) in the cytoplasm of the neuroendocrine cancer cell (×400).

세포는 선구조, 섬모양(insular) 구조, 그리고 다수의 로제트(rosette)를 형성하고 있었다(Fig. 2A). 고배율상, 핵은 과염색상으로 이형성이 심하였고 핵인은 뚜렷하였으며 다수의 세포자멸사(apoptosis)와 20/10 HPF 이상의 유사분열을 관찰할 수 있었다(Fig. 2A). 중앙 변연부는 방추상 핵이 책상배열로 하고 있었다(Fig. 2B). 면역조직화학염색상 CD56이 세포막에 강하게 발현하고 chromogranin이 세포질에 발현하여 신경내분비성 분화를 하고 있음을 확인하였다(Fig. 3). 복수세포 도말소견상에서는 세포학적으로 암세포가 발견되지는 않았으며, 자궁 및 우측 난소, 골반 및 대동맥 주위 림프절, 대망 등에도 전이를 발견할 수 없었다. 낭성병변 부위에서 악성 브레너 종양과 악성 장액성 암종이 독립되어 관찰되었다.

수술 후 경과 : 수술 후 경과는 양호하였으며 혈청 CA-125는 수술 후 2주일 만에 정상범위로 감소하였다. 수술 후 보조항암화학요법은 taxol (175 mg/m²)과 cisplatin (80 mg/m²)을 각각 3시간 동안 정주하는 병합항암화학요법을 매 3주마다 반복하여 6차례 시행 하였다. 항암요법 시행 후 이차 추시 개복술은 실시하지 않고 양전자단층촬영술(PET-CT)을 실시하였으며 이상소견은 없었다. 이후 주기적인 다중채널 컴퓨터단층촬영(MDCT)과 혈액 내 종양표지자 검사를 실시하였으며, 2년간 추적 관찰 중 재발의 증후는 없었다.

고 찰

대세포 신경내분비암종은 난소에는 매우 드물게 발생하는 악성 종양으로 외국에서는 14예가 보고되어 있으며, 국내에서는 2예가 보고되어 있다. 그 중 1예는 대세포 신경내분비암종이 단독으로 발생하였고,² 장액성 상피암종과 동반된 경우 1예,¹⁰ 자궁내막양 상피암종과 동반된 경우가 2예,^{6,8} 점액성 양성병변이나 상피암종과 동반된 경우가 11예,^{3,7,9} 자궁내막양 상피암종과 점액성 상피암종이 함께 동반된 경우가 1예였다.¹¹

이러한 신경내분비암종의 발생 기전은 명확하지는 않으나 몇 가지로 추측되고 있다. 첫째, 신경내분비 세포는 난소의 정상부위는 물론 양성, 경계성 혹은 악성 병변에서 모두 발견되기 때문에 이러한 신경내분비 세포가 난소에 발생하는 신경내분비 종양의 기원으로 생각되어지고 있다. 또한 내분비 세포나 다른 세포로 분화가 가능한

원시 내배엽세포로부터 유래되었거나, 혹은 신경내분비 세포가 아닌 다른 형태의 세포가 유전적인 변화를 보여 신경내분비분화를 보인 것으로 추측되어지고 있다.¹²

대세포 신경내분비암종의 조직학적 소견은 고형성 종괴 내에 심한괴사가 관찰되며, 괴사부위 주위의 세포들은 판(sheet), 잔기둥(trabecula), 로제트(rosette) 배열을 하고 있고, 악성세포들은 적혈구에 비하여 3-6배의 크기로 비정형 핵을 보이며, 매우 높은 유사분열 양상을 보인다. 또한 면역조직화학적으로 염색할 경우 호은성(argyrophil)을 나타내며, 세포질 내에 chromogranin 양성, 세포막에 CD56 양성을 보인다.^{4,6} CD56 (or NCAM- Neuronal Intercellular Adhesion Molecules)은 세포 사이의 결합을 이루는 세포간 물질로서 neuroendocrine cancer에서 주로 발현된다고 알려져 있다.

대세포 신경내분비암종은 매우 드문 질환이어서 몇 가지 질환과 감별진단이 필요하다. 유암종의 경우에는 유사분열능이 낮으며 세포질이 비교적 균일하고 괴사가 없는 점이 차이가 있으며, 폐형 소세포암종의 경우는 세포 크기가 작고 chromogranin에 대한 염색이 약하게 나타난다. 또한 고칼슘형 소세포암종의 경우는 대세포가 나타나기는 하지만 그 숫자가 적고 혈중 고칼슘증을 동반하는 점이 다르다.^{2,13}

난소의 대세포 신경내분비암종은 발생연령은 20대부터 70대까지 다양하며, 병기 또한 Ia부터 IIIc까지 관찰되고 있고 예후가 좋지 않은 것으로 보고되고 있다. 10년간 재발이 없던 1예⁹를 제외하고 추적관찰 가능한 10예는 대동맥주위 림프절, 복강, 폐, 간, 골, 뇌 등에 다발성 전이를 보이며 생존기간은 3개월부터 3년까지 보고되고 있고,^{3,9} 최근 보고된 3예는 추적관찰 중이다.^{2,10,11} 추적관찰 중 생검을 실시하거나 부검을 실시한 3예의 경우 전이 부위에서는 대세포 신경내분비암종의 성분만 관찰되었다.^{3,5,7}

보고된 예들의 치료는 수술 후 추적관찰 1예, 방사선 치료 1예였고 나머지 12예는 항암화학제를 사용하였다. Taxol과 platinum계열의 약물을 병합 사용한 경우는 5예였으며, 이중 2예는 각각 4개월과 8개월 만에 전이로 사망하였고,⁷ 나머지 3예의 경우 10개월 미만의 추적 관찰 중이다.^{2,10,11}

본 증례의 경우 난소에 대세포 신경내분비암종이 악성 브레너 암종 및 장액성 선암종과 혼합된 형태로 수술

과 항암화학제 치료 후 2년간 재발이나 전이가 없었으며, 향후 추가적인 증례를 수집하여 적합한 치료 가이드 라인을 수립하여야 하겠다.

참고문헌

1. Eichhorn JH, Young RH. Neuroendocrine tumors of the genital tract. *Am J Clin Pathol* 2001; 115: S94-S112.
2. Behnam K, Kabus D, Behnam M. Primary ovarian undifferentiated non-small cell carcinoma, neuroendocrine type. *Gynecol Oncol* 2004; 92: 372-5.
3. Collins RJ, Cheung A, Ngan HYS, Wong LC, Chan SYW, Ma HK. Primary mixed neuroendocrine and mucinous carcinoma of the ovary. *Arch Gynecol Obstet* 1991; 248: 139-43.
4. Khurana KK, Tornos C, Silva EG. Ovarian neuroendocrine carcinoma associated with a mucinous neoplasm. *Arch Pathol Lab Med* 1994; 118: 1032-4.
5. Jones K, Diaz JA, Donnor LR. Neuroendocrine carcinoma arising in an ovarian mucinous cystadenoma. *Int J Gynecol Pathol* 1996; 15: 167-70.
6. Eichhorn JH, Lawrence WD, Young RH, Scully RE. Ovarian neuroendocrine carcinoma of non-small cell type associated with surface epithelial adenocarcinomas. *Int J Gynecol Pathol* 1996; 15: 303-14.
7. Chen KT. Composite large-cell neuroendocrine carcinoma and surface epithelial-stromal neoplasm of the ovary. *Int J Surg Pathol* 2000; 8: 169-74.
8. Ohira S, Itoh K, Shiozawa T, Horiuchi A, Ono K, Takeuchi H. Ovarian non-small cell neuroendocrine carcinoma with paraneoplastic parathyroid hormone-related hypercalcemia. *Int J Gynecol Pathol* 2004; 23: 393-7.
9. Hirasawa T. Ovarian neuroendocrine carcinoma associated with mucinous carcinoma and teratoma. *Nippon Rinsho* 2004; 62: 973-8.
10. Choi YD, Lee JS, Choi C, Park CS, Nam JH. Ovarian neuroendocrine carcinoma, non-small cell type, associated with serous carcinoma. *Gynecol Oncol* 2007; 104: 747-52.
11. 유현정, 박노현, 조현일, 채수진, 박인애, 설혜실 등. 대세포 신경내분비암종과 선암종이 혼합된 난소암 1예. *대한산부회지* 2006; 49: 1999-2003.
12. Bensch KG. The problem of classifying peripheral endocrine tumors. *Hum Pathol* 1983; 14: 383-5.
13. Young RH, Oliva E, Scully RE. Small cell carcinoma of the ovary, hypercalcemic type. *Am J Surg Pathol* 1994; 18: 1102-16.

A case of large cell neuroendocrine carcinoma accompanied with malignant brenner tumor and serous adenocarcinoma of the ovary

Young-Hwa Kang¹, Eun-Kyeong Oh¹, Byung-Joon Park¹, Yong-Wook Kim¹, Tae-Eung Kim¹, Lee-So Maeng²

Departments of Obstetrics and Gynecology¹ and Pathology², Our Lady of Mercy Hospital, The Catholic University of Korea College of Medicine, Incheon, Korea

Large cell neuroendocrine carcinoma of the ovary is rare, aggressive neoplasm frequently accompanied with surface epithelial tumor. A 47-year old woman with asymptomatic pelvic mass which showed malignant on frozen biopsy underwent total hysterectomy, bilateral salpingo-oophorectomy, pelvic and para-aortic lymphadenectomy, partial omentectomy, appendectomy. Pathologically, size of the pelvic mass was 11 cm in greatest diameter with surface rupture. Histology and immunohistochemical staining revealed that large cell neuroendocrine carcinoma accompanied with malignant brenner tumor and serous adenocarcinoma. Under the diagnosis of Ic ovarian cancer, patient received six cycles of taxol and cisplatin. After a follow-up 2 years, she shows no evidence of disease.

Key Words : Large cell neuroendocrine carcinoma, Ovarian cancer