

자궁 경부의 선암과 혼합된 신경내분비 소세포 암종* - 1 증례 보고 -

한림대학교 의과대학 병리학교실 및 산부인과학교실†

박 혜 린·이 용 우†·박 영 의

=Abstract=

Composite Tumor of Adenocarcinoma and Small Cell Neuroendocrine Carcinoma of the Uterine Cervix* -A Case Report-

Departments of Pathology and Obstetrics & Gynecology†,
College of Medicine, Hallym University

Hye Rim Park, M.D., Yong Woo Lee, M.D.†, and Young Euy Park, M.D.

Small cell neuroendocrine carcinoma of the uterine cervix is a distinct subtype of cervical cancer that appears analogous to oat cell carcinoma and carcinoid tumors of the lung. It has been assumed to be derived from the neural crest via argyrophilic cells in the normal endocervix.

We have recently encountered a case of small cell neuroendocrine carcinoma of the uterine cervix coexisting with adenocarcinoma which was argyrophil negative.

A 66-year-old multiparous woman was admitted because of vaginal bleeding for 2 months. Cervicovaginal smear revealed several scattered clusters and sheets of monotonous small cells with some peripheral palisading in the background of hemorrhage and necrosis.

Radical hysterectomy specimen revealed an ulcerofungating tumor on endocervical canal which was composed of two components. Major component of the tumor was made up of monomorphic population of small oval-shaped tumor cells arranged in sheets and partly in acinar structures or trabecular fashion. Other component was adenocarcinoma, endocervical well-differentiated type.

Argyrophilia was present on the Grimelius stain and immunohistochemical studies revealed diffuse positivity to neuron-specific enolase and carcinoembryonic antigen. Electron microscopic examination showed clusters of small round to oval cells, which had a few well-formed desmosomes and several membrane-bound, dense-core neurosecretory granules.

Key Words : Uterine cervix, Small cell neuroendocrine carcinoma, Composite tumor

* 본 증례는 1990년 4월 6일 대한세포병리학회 제6회 집담회에서 발표되었음(KCP 33).

서 론

신경 내분비성의 특징을 보이는 종양은 각종 조직에서 그 발생이 확인되고 있고, 자궁 경부에서는 1972년 Albores-Saavedra 등¹⁾이 처음 발표한 이래로 여러 증례들이 다양한 이름으로 보고되고 있다. 우리나라에서도 1990년 처음으로 박등²⁾이 자궁 경부 유암종(carcinoid tumor)이란 이름으로 2예를 문헌에 기술하였다. 이는 신경판(neural crest) 기원의, 정상 자궁의 호은성 세포에서 발생하는 APUDoma의 일종으로 생각되며³⁾, 대부분 순수한 형태의 암종이지만 일부 다른 형의 상피 암종과 혼합된 예들도 보고되어 있다^{4) 5)}. 기술된 명칭도 저자들에 따라 다양하여 호은성 암종(aryphilic carcinoma), 소세포 유암종(small-cell carcinoma), 신경 내분비 암종(neuroendocrine carcinoma), 내분비 암종(endocrine carcinoma), 유암종(carcinoid) 등으로 불리운다¹⁻⁷⁾.

실제로 자궁 경부의 통상적인 세포 도말 표본이나 생검에서 소세포로 이루어진 종양은 여러가지 유형의 암종이 섞인 군으로, 비각화성 소세포 편평세포 암종, 예비세포 암종(reserve cell carcinoma), 기저양 암종(basaloid carcinoma), 그리고 신경 내분비 암종(neuroendocrine carcinoma) 등이 속한다^{2,6-8)}. 따라서 면역 조직 화학검사나 전자 현미경 검색에서 특징적인 신경 내분비세포의 표지자를 증명해야 확진이 가능하다.

저자들은 66세 여자의 자궁 경부에서 발생한, 선암과 혼합된 소세포성 신경 내분비 암종 1예를 경험하였기에 그 특정적인 세포학적 및 조직학적 소견과 함께 면역 조직 화학검사와 전자 현미경 검사 결과를 보고하는 바이다.

증례

환자는 66세의 폐경기 여성으로(산과력 8-0-0-6) 2개월 간의 질 출혈을 주소로 내원하였다. 내진상 자궁 외경부의 미란(erosion)과 출혈이 관찰되었고, sound 가 통과되지 않아 내경부의 폐색이 의심되었다. 기타 자궁 체부, 양측 부속기, 자궁 주위조직, 직장 등의 이상은 발견되지 않았다. 복부 초음파 촬영, 경정맥 신우 촬영, 에스상 결장경 검사법, 골반 컴퓨터 단층촬영상 자궁 경부에 국한된 종양으로 판단되었고, 검사실 소견

상 이상 소견은 없었다. 2회에 걸친 세포 도말검사와 2회에 걸친 생검 후 근치적 자궁 절제술, 양측 난관난소 절제술 및 골반 림프절 절제술을 시행받았다. 수술 소견상 자궁 경부에 국한된 종양 즉 병기(stage) Ib로 생각되었고, 수술후 방광의 신경인성 무력증이 발생되어 치골 상부의 방광 조루술을 시행하여 도관을 삽입하였다. 환자의 추적 검사중 수술 4개월 후에 복부통이 생겨 내원하였는데, 내진상 좌측 골반에 경도의 종괴가 촉지되고 절단부에 경결이 발견되었다. 이때 시행한 세포 도말검사에서 수술 전과 동일한 종류의 악성세포가 관찰되어 재발성 암종의 진단하에 방사선 치료를 위해 타 병원으로 전원되었다.

병리소견

1. 세포 도말 소견

출혈성 배경에 비교적 밀집된 다수의 세포 집단 혹은 판상의 조직 절편이 도말되었는데 (Fig. 1), 세포간에 접착도가 떨어지면서 단독의 세포들이 불규칙하게 흩어진 부위도 있었다. 대부분의 세포 집단은 특별한 선강 등을 형성함이 없이 미만성 판상 배열을 하였고, 일부에서 주변을 따라 책상 배열을 하는 듯한 부위도 관찰되었다. 개개의 세포는 난원형의 핵-세포질 비가 큰 소세포들로 이루어져 있었는데, 핵은 경계가 뚜렷하면서 미세한 염색질을 보였고 핵소체는 뚜렷하지 않았다 (Fig. 2). 비교적 단조로운 세포군으로 생각되었고 세포 간의 변조 현상과 변성에 의한 농축, 그리고 괴사에 빠진 잔류물 등이 관찰되었다. 세포질은 거의 없거나 아주 소량으로 각화나 세포질내 분비 공포 등의 소견없이 미분화된 양상이었는데, 실제로 전형적인 자궁 경부 선암에 해당하는 세포학적 소견은 관찰되지 않았다. 이런 세포학적 소견은 2회에 걸친 수술 전 세포 도말검사와 겸체 각인 표본, 그리고 후에 재발이 의심되어 시행한 세포 도말검사 모두에서 같은 특징을 보여주었다.

2. 육안 및 광학 현미경적 소견

절제된 자궁은 63gm의 폐경기 자궁으로 $3.5 \times 2.8 \times 1$ cm 크기의 황백색의 과립성 종괴가 궤양들출형으로 주로 자궁 내경부에 위치하였고 (Fig. 3), 이는 자궁 경부

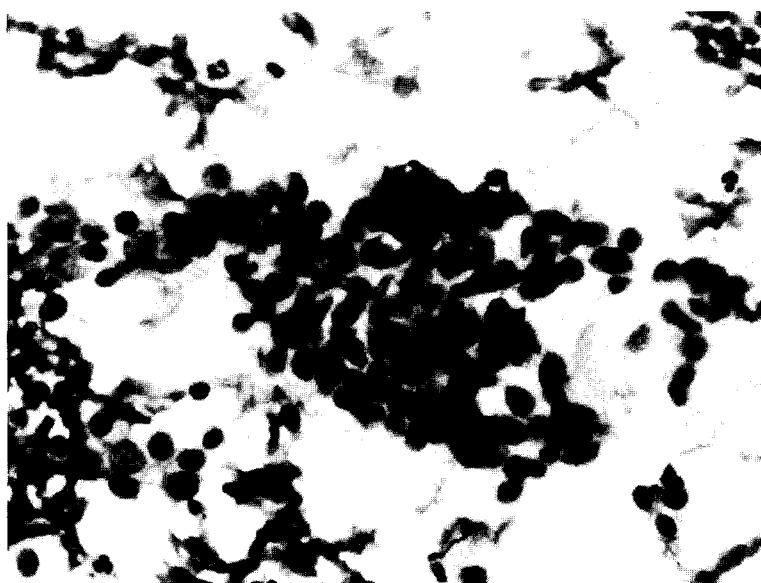


Fig. 1. Cervicovaginal smear shows a large three-dimensional cluster of small, round to oval malignant cells in hemorrhagic background. Cytoplasm is scanty to absent(Papanicolaou, $\times 400$).

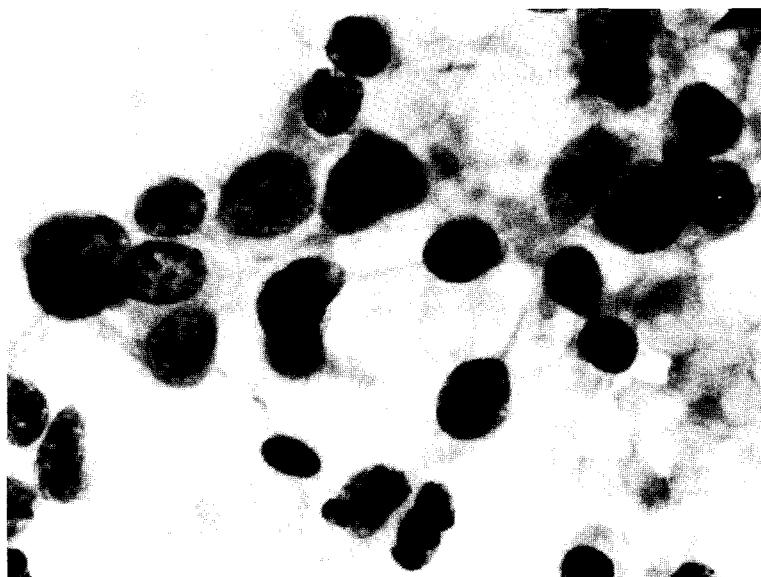


Fig. 2. Oil-power examination reveals round to oval, molded nuclei with finely stippled chromatin and scant cytoplasm(Papanicolaou, $\times 1,000$).



Fig. 3. Radical hysterectomy specimen shows a 3.5 cm-sized, well-defined ulcerofungating tumor on the cervix, resulting in the obstruction of endocervical canal.

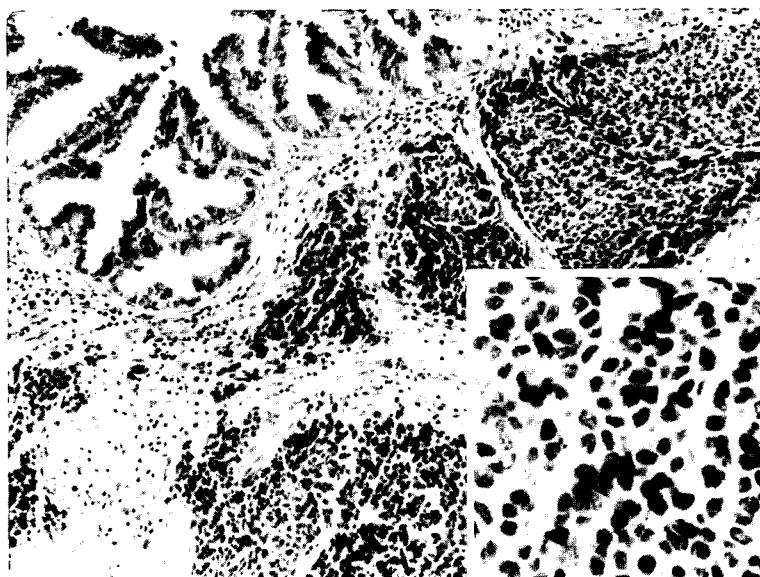


Fig. 4. Low-power examination reveals composite tumor composed of endocervical-type adenocarcinoma and nests of characteristic small cell neuroendocrine carcinoma (H & E, $\times 100$). Inset : High-power examination shows small, round to oval cells with scant cytoplasm and numerous mitotic figures (H & E, $\times 400$).

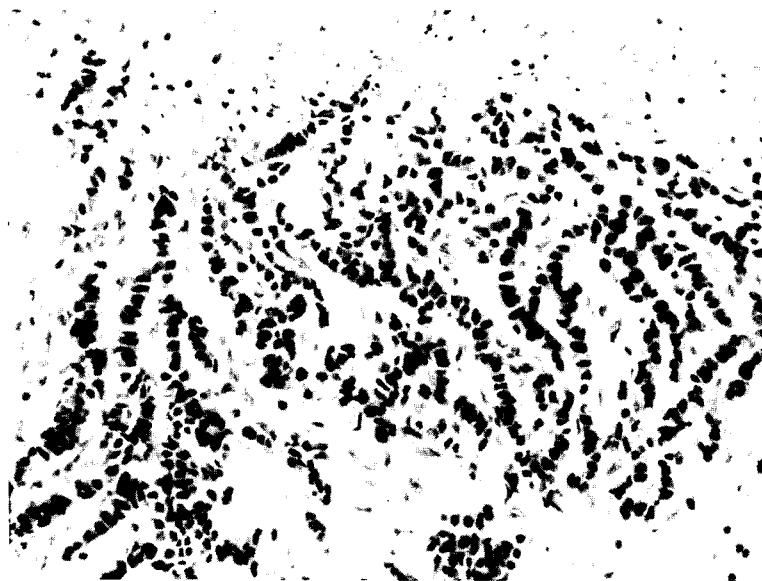


Fig. 5. Anastomosing cords and ribbons separated by scant fibrous stroma in some areas resemble carcinoma in other organs. Note nuclear molding (H & E, $\times 200$).

의 전체 벽을 침범하였지만 자궁 주위조직은 평활하였다. 육안 소견으로도 병기 Ib의 자궁 경부암으로 판단되었다. 통상적인 광학 현미경 소견상 종양은 두 부분으로 이루어져 있었는데 일부 분화 좋은 내경부형(endocervical type)의 선암과 혼합되어 소세포들이 중심부의 괴사를 동반한 충실성 판상 구조로 배열되었고 (Fig. 4), 국소적으로 육주 모양(trabecular) 혹은 선방 모양(acinar)의 배열을 보였는데 (Fig. 5) 구성하는 세포는 세포 도말에서와 마찬가지의 핵-세포질 비율이 큰 소세포들이었고 세포 분열도 흔하게 관찰되었다. 림프관으로의 종양 세포 파급도 흔하게 관찰되었지만 절제된 양측 끝반 림프절로의 전이는 없었다. 자궁 주위조직과 질의 절제선에도 종양은 관찰되지 않았다.

3. 조직 화학 및 면역 조직 화학 소견

PAS 염색상 선암에 해당하는 부위에만 강한 염색성을 보이는 세포질내 점액 성분이 관찰되었고, Grimelius 염색에는 소세포암의 부위만 양성을 보여 은기호성(aryrophilia)을 증명하였다.

formalin 고정후 paraffin에 포매된 조직으로 통상적인

면역 과산화 효소법에 의해 염색을 시행하였는데 선암 부분은 CEA (carcinoembryonic antigen)에만 양성 반응을 보였고, 소세포암의 부위는 CEA 와 NSE(neuron-specific enolase)에 광범위하게 갈색의 양성 과립을 나타내었다. Leu 7에 대한 염색은 그 정도가 확실치 않았고 다른 peptide hormones(ACTH, serotonin, insulin, glucagon, gastrin, somatostatin)과 S100 단백에 대한 면역 염색은 모두 음성이었다.

4. 전자 현미경 검사 소견

수술 직후 신선한 조직을 glutaraldehyde 용액에 고정 시킨 후 통상적인 과정을 거쳐 1 um의 semithin 절편으로 관찰하였는데 선암의 부위는 조직 채취에 실패하였고 소세포암의 부위만 검색에 포함되었다. 통상적인 uranium 과 lead의 염색을 거쳐 전자현미경으로 관찰하였는데 작은 원형 혹은 난형의 세포들이 밀집된 조직편으로, 균일한 모양의 난원형의 핵이 관찰되었고, 그 염색질은 섬세하였다(Fig. 6). 세포막을 따라서 간혹 교소체(desmosome)가 관찰되었고, 세포질 내에는 많은 막에 둘러싸인 전자 치밀성 신경 분비성의 과립이 잘 관찰되

난형의 다염색성 세포 등이 특징이다⁶⁾.

신경 내분비성의 특징을 보이는 종양의 기원에 대해서는 논란이 많다. 대표적으로 Pearse가 기술한 신경통 (neural crest) 기원의 APUD(amine precursor uptake and decarboxylation) 세포에서 발생한 APUDoma라는 가설이 있다⁹⁾. 그러나 은기호성 세포와 그의 종양이 모두 일률적으로 신경통 기원이라는 이 가설은 그후의 많은 연구에 의해 도전을 받아왔다⁶⁾. 대표적인 예로 소장을 포함한 위장관과 췌장의 내분비 세포는 내배엽 기원이라는 것이 밝혀진 바 있고⁴⁾, 자궁 경부나 자궁 내막에 정상적으로 존재하는 은기호성 세포가 중배엽성 즉 mullerian 기원이라는 학설도 있다⁶⁾. 더군다나 순수한 형태의 신경 내분비 암종을 제외하고 다른 형태의 상피내 암종 혹은 침습성 암종과 공존하는 경우에는 그 발생기전에 대한 두 가지의 설명이 가능하다⁴⁾. 첫째로 두개의 독립적인 다른 세포주에서 동시에 종양성 증식을 일으켜 혼합암이 된다는 것이다. 즉 편평 세포암이나 선암은 mullerian (중배엽성) 기원이고 신경 내분비 암종 부위는 신경통 (외배엽성) 기원이라는 이 주장은 실제로 두 가지의 독립적인 전구체에서 각각 증식을 해서는 형태학적으로 밀접하게 연관될 가능성이 회박하여 타당성이 결여되어 보인다. 두번째의 가설은 내경부의 원주 세포, 편평 세포, 그리고 APUD 세포 모두 공통적인 중배엽성 totipotential 전구 세포에서 기원한다는 가설이다. 즉 원주화기자 세포에서 공히 기원한다는 이 가설이 타당성 있어 보이는데 실제로 그 증명을 하기는 용이하지 않다. 이런 composite 형의 혼합암에 대해서는 유방, 전립선, 자궁 내막, 직장 등 여러 장기에서 보고가 되어 있다⁴⁾.

신경 내분비 암종의 증명을 위해서는 여러가지 조직화학 혹은 면역 조직화학 검사가 이용되는데 대부분의 증례에서 은기호성 (argyrophilia)이 발견되지만 호은성 (argentaffin)은 발견되지 않는다⁹⁾. 본 증례의 경우도 Grimelius 염색에 양성이었고, 호은성 검사는 시행치 않았다. 면역 조직화학 검사 중 가장 흔히 사용되는 것은 NSE 인데 최근에 들어 NSE 가 내분비성 종양에 특이한 표지자가 아니라는 주장을 뒷받침하는 연구 결과들, 예를 들면 폐나 생식기 등 내분비성 분화를 보이지 않는 종양에서도 약하지만 양성인 예들이 발표되어 그 특이성이 의심되고 있다. 그러나 NSE에 대한 강하고 전반적인 양성 반응은 내분비성 분화를 시사해 주는 소견으로

간주되므로 나름대로의 유용성은 있다고 생각된다^{9), 10)}. 좀 더 특이한 내분비 표지자로 chromogranin과 synaptophysin의 적용이 시도되고 있는데 이는 신경 분비 성 과립의 빈도와 관계된다고 알려져 있으며 반응성이 NSE와 비교해 볼 때 국소적이고 모든 예에서 양성을 나타내지 않는 경향이 있다⁷⁾. 특정한 내분비성 peptide를 증명한 예들도 간혹 보고되고 있는데 serotonin, corticotropin, substance P, gastrin, vasoactive intestinal peptide, insulin, pancreatic peptide, somatostatin 등이 기술되어 있다⁷⁾. 기타 상피세포의 표지자인 keratin과 CEA도 양성으로 알려져 있어 상피세포 기원의 암종임을 알 수 있지만 통상적인 편평세포암이나 선암과의 감별에는 적당치 못하다⁹⁾. 본 증례도 NSE와 CEA에는 양성으로 염색되었지만 다른 polypeptide hormone에 대해서는 모두 음성이었다.

전자 현미경 검색상^{11), 12)} 종양 세포는 통상적인 편평 세포암에 비해 훨씬 작은 세포로 구성되어 있고, 핵-세포질 비율이 높으면서 세포막이 서로 꽉 붙어서 밀집된 것처럼 보인다. 편평세포암의 경우는 뚜렷한 교소체 (desmosome)가 많이 발견되는데 비해 이 경우는 작은 교소체가 소량 흩어져서 관찰되는 것이 차이점이다. APUD 기원 종양의 공통적인 특징인 전자 치밀성의 신경 내분비성 과립은 막에 둘러 싸여있고, 그 크기는 200-450 nm로 알려져 있는데 보고자에 따라 120-160 nm로 기술한 이도 있다¹⁰⁾. 분비성 과립의 위치도 세포질 내거나 수지상 세포 돌기의 안으로 다양하다.

자궁 경부에 생긴 신경 내분비성 암종의 세포 도말 소견에 대해서는 별로 알려진 바가 없는데, 박 등²⁾이 보고한 2예의 유암종에서 보면 심한 피사성 도말 배경에 소세포들이 작은 집락 혹은 단독으로 도말되고, 핵이 salt and pepper 양상의 염색질을 보이면서 변조 현상을 일으킨다고 기술되어 있다. 다른 장기에서 신경 내분비성 암종으로 진단된 예의 세포학적 소견을 참고해 보면 세포 충실도가 높은 도말로 종양 피사와 세포 잔류물이 흩어져 있는 배경에 세포간에 점착도가 없는 소세포들이 집단으로 관찰되고, 일부 핵이 책상 배열의 소견을 보일 수도 있다. 세포질은 거의 없거나, 존재하는 경우에는 미세하고 (delicate) 편재되어 있고, 핵은 각진 변조 현상과 미세한 염색질이 특징이다. 또한 세포 분열이 흔하고, 국좌같은 배열을 보일 수 있는 것으로 되어 있

다¹³⁻¹⁵⁾

자궁 경부의 신경 내분비성 암종은 비교적 드문 질환으로 알려져 있고 그 정확한 빈도에 대해서는 확실치 않다. Albores-Saavedra 등은 4,000예의 자궁의 악성 종양 중에서 19예의 빈도로 보고하였고⁶⁾, Silva 등은 2.2%의 빈도로 보고하였다¹⁶⁾. 임상적으로는 주로 질출혈을 주소로 내원한 폐경기 여자에서 발견되고, 종양의 크기가 수술 당시 3cm 이상인 경우가 많으며, 예후가 나빠 병기가 낮은 경우에도 전이가 많고 빠른 시간 내에 사망하는 것으로 알려져 있다^{2, 3, 16, 18)}. 또한 순수한 신경 소세포 암종과 다른 선암이나 편평 세포암과 혼합된 증례간에 임상적인 차이는 없는 것으로 보고되어 있다⁵⁾. 본 예에서도 수술 당시 병기가 Ib였는데 수술 4개월 후에 다시 재발하여 예후가 나쁜 것으로 생각되며 그후로는 추적이 되지 않았다. 그 치료에 있어서도 통상적인 자궁 경부암의 치료 원칙인 수술과 방사선 치료만으로는 잘 치유되지 않고, 폐의 소세포 암종처럼 화학 요법의 필요성이 강조되고 있으나 중례 자체의 희귀성으로 각종 치료 방법에 대한 결과가 종합되지 않아 앞으로의 연구 과제로 남아 있다⁹⁾.

일부의 증례에서 면역 조직 화학 검사에 의해 다양한 polypeptide 물질이 증명되고는 있지만 임상적으로 기능적인 내분비 증상을 호소하는 경우는 드물고, ACTH를 분비한 Cushing증후군 2예^{19, 20)}와 ACTH, b-MSH, serotonin, histamine, amylase 등을 이소성으로 분비했던 1예²¹⁾가 보고되어 있다.

결 론

저자들은 66세 폐경기 여자의 자궁 경부에 발생한 선암과 혼합된 소세포 신경 내분비암 1예를 경험하여 그 희귀성에 비추어 세포학적 도말 소견을 기술하였다. 또한 면역 조직 화학적, 전자 현미경적 소견과 더불어 그 발생기전에 대해 살펴 보았다.

감사의 말씀

이 증례의 면역 조직 화학검사에 도움을 주신 고려대학교 부속병원 병리과 김인선 선생님과 전자 현미경 검색에 도움을 주신 서울대학교 소아병원 해부병리과 박성혜 선생님께 감사를 드립니다.

참 고 문 헌

- Albores-Saavedra J, Poucell S, Rodriguez-Martinez HA : Primary carcinoid of the uterine cervix. *Pathologia* 10: 185-193, 1972
- 박문향, 이중달, 황윤영 : 자궁 경부 유암종-2예의 광학 및 전자현미경적 관찰-. *대한병리학회지* 24:70-76, 1990
- Stassart J, Crum CP, Yordan EL, Fenoglio CM, Richart RM : Case report. Argyrophilic carcinoma of the cervix : A report of a case with coexisting cervical intraepithelial neoplasia. *Gynecol Oncol* 13:247-251, 1982
- Mullins JD, Colonel LT, Hilliard GD, Colonel LT : Cervical carcinoid (argyrophil cell carcinoma) associated with an endocervical adenocarcinoma : A light and ultrastructural study. *Cancer* 47:785-790, 1981
- Walder AN, Mills SE, Taylor PT : Cervical neuroendocrine carcinoma : A clinical and light microscopic study of 14 cases. *Intern J Gynecol Pathol* 7:64-74, 1988
- Grobé P, Reddick R, Askin F : The pathologic spectrum of small cell carcinoma of the cervix. *Intern J Gynecol Pathol* 4:42-57, 1985
- Gersell DJ, Mazoujian G, Mutoh DG, Rudloff MA : Small cell undifferentiated carcinoma of the cervix. A clinicopathologic, ultrastructural, and immunocytochemical study of 15 cases. *Am J Surg Pathol* 12:684-698, 1988
- Albores-Saavedra J, Larraza O, Poucell S, Rodriguez Martinez HA : Carcinoid of the uterine cervix. Additional observation on a new tumor entity. *Cancer* 38: 2328-2342, 1976
- Ulich TR, Liao SY, Layfield L, Romansky S, Cheng L, Lewin KJ : Endocrine and tumor differentiation markers in poorly differentiated small cell carcinoids of the cervix and vagina. *Arch Pathol Lab Med* 110:1054-1057, 1986
- Inoue M, Ueda G, Nakajima T : Immunohistochemical demonstration of neuron-specific enolase in gynecologic malignant tumors. *Cancer* 55:1686-1690, 1985
- Mackay B, Osborne BM, Wharton JT : Small cell tumor of cervix with neuroepithelial features. Ultrastructural observations in two cases. *Cancer* 43:1138-1145, 1979
- Habib A, Kaneko M, Cohen CJ, Walker G : Carcinoid of the uterine cervix. A case report with light and electron microscopy studies. *Cancer* 43:535-538, 1979
- Wheeler DA, Chandrasoma P, Carriere CA, Schwinn CP : Cytologic diagnosis of gastric composite adenocarcinoma-carcinoid. *Acta Cytol* 28:706-708, 1984
- Mair S, Phillips JI, Cohen R : Small cell undifferentiated carcinoma of the parotid gland. Cytologic, histologic, immunohistochemical and ultrastructural features of a neuroendocrine variant. *Acta Cytol* 33:164-168, 1989
- Jordan AG, Predmore L, Sullivan MM, Memoli VA : The

- cytodiagnosis of well-differentiated neuroendocrine carcinoma. A distinct clinicopathologic entity. *Acta Cytol* 31: 464-470, 1987
16. Silva EG, Kott MM, Ordonez NG : Endocrine carcinoma intermediate cell type of the uterine cervix. *Cancer* 54: 1705-1713, 1984
17. Barrett RJ, Bavos I, Leuchter RS, Lagasse LD : Neuroendocrine features in poorly differentiated and undifferentiated carcinomas of the cervix. *Cancer* 60:2325-2330, 1987
18. Nagell JR, Donaldson ES, Wood EG, Maruyama Y, Utley J : Small cell cancer of the uterine cervix. *Cancer* 40:2243 -2249, 1977
19. Jones HW, Plymate S, Gluck FB, Miles PA, Greene JF : Small cell nonkeratinizing carcinoma of the cervix associated with ACTH production. *Cancer* 38:1629-1635, 1976
20. Lojek MA, Fer MF, Kasselberg AG et al : Cushing's syndrome with small cell carcinoma of the uterine cervix. *Am J Med* 69:140-144, 1980
21. Matsuyama M, Inoue T, Ariyoshi Y et al : Argyrophil cell carcinoma of the uterine cervix with ectopic production of ACTH, b-MSH, serotonin, histamine, and amylase. *Cancer* 44:1813-1823, 1979