

간으로 전이된 자궁경부의 신경내분비 소세포암의 세포학적 소견

연세대학교 의과대학 병리학교실

김 의 정 · 이 광 길

=Abstract=

Metastatic Small Cell Neuroendocrine Carcinoma of the Liver from the Uterine Cervix

Yee Jeong Kim, M.D., and Kwang Gil Lee, M.D.

Department of Pathology, Yonsei University College of Medicine

We present the cytologic features of small cell neuroendocrine carcinoma of the liver metastasized from the uterine cervix. Cytologically, tumor cells were arranged in a pattern of solid sheet in necrotic background. The tumor cells were characterized by uniform, small cells, round hyperchromatic nuclei, and high nuclear cytoplasmic ratio. The smears showed frequent mitotic figures and rosette formation. These findings were identified with the previous histologic sections of uterine cervix.

To make a diagnosis of metastatic small cell neuroendocrine carcinoma on the Papanicolaou smear, a high index of suspicion and careful review of clinical history are needed.

Key words: Liver, Neuroendocrine carcinoma, Uterine cervix, Fine needle aspiration cytology

서 론

자궁 경부의 암종은 비각화성 대세포암, 각화성 대세포암 그리고 소세포암으로 구분되는데¹⁾, 이 중 소세포암은 매우 드물어 약 0.5~5%를 차지하며

2-4), 골반외 장기에 전이나 재발이 잘 되어 대세포암에 비해 예후가 불량하다. 소세포암의 신경내분비 분화에 대해서는 1972년 Albores-Saavedra 등에 의해 자궁경부 유암종으로 기술된 바 있으며⁴⁾, 소세포암의 약 33%에서 면역조직화학적 방법에 의해 신경내분비기원임이 증명된다²⁾.

대개 발병 수개월내에 전신에 전이되며⁵⁾, 특히 폐, 림프절, 간 등으로 전이되어 세침흡인 생검에 의해 진단되는 경우가 있다³⁾. 그러나 자궁경부의 소세포 신경내분비암의 세포학적 소견에 대한 문헌도 빈약하고^{6,7)}, 특히 간으로 전이된 경우에 대한 세포학적 기술도 없다.

저자들은 자궁경부의 신경내분비암으로 진단받은 지 4개월후에 간에 전이된 병소에서 세침흡인생검을 시행한 예가 있어 간의 세침흡인에 의한 세포학적 소견과 자궁경부조직에 대한 면역세포화학적 검사결과를 함께 보고하고자 한다.

증 례

1. 임상소견

34세된 여자환자가 2주일간의 심와부 동통을 주소로 내원하였다. 환자의 산과력은 G3-P2-D0-A1이며, 월경은 규칙적이었다. 환자는 12년전에 마지

막 분만을 하였으며, 내원 4개월전 지속적인 질분비물을 주소로 개인병원에서 자궁경부의 생검을 시행받고 침윤성 암으로 진단받아 본원으로 전원되었다. 기초 검사에서 환자는 자궁경부암 Ib기로 진단받고 근치적 자궁적출술 및 양측골반부 림프절 청소술을 시행받은 바 있으며, 그 이후 5-fluorouracil 과 cis-platin으로 3차례의 항암화학요법을 시행받았다.

환자는 계속적인 추적검사 기간 중 복부에 심한 동통이 생겨 복부 전산화단층촬영을 시행하였고, 간에 종괴가 발견되어 세침흡인 생검을 시행하였다. 환자는 이후 bleomycin, adriamycin, cytoxan 등으로 추가 항암요법을 시행받았음에도 불구하고 7개월후 전신에 미만성으로 전이가 발생했다.

2. 세포학적 소견

도말배경은 괴사성 물질로 인하여 매우 지지분하였으며, 비교적 많은 세포들이 판상으로 밀집되어 있거나(Fig. 1A) 작은 세포집단을 이루고 있었다

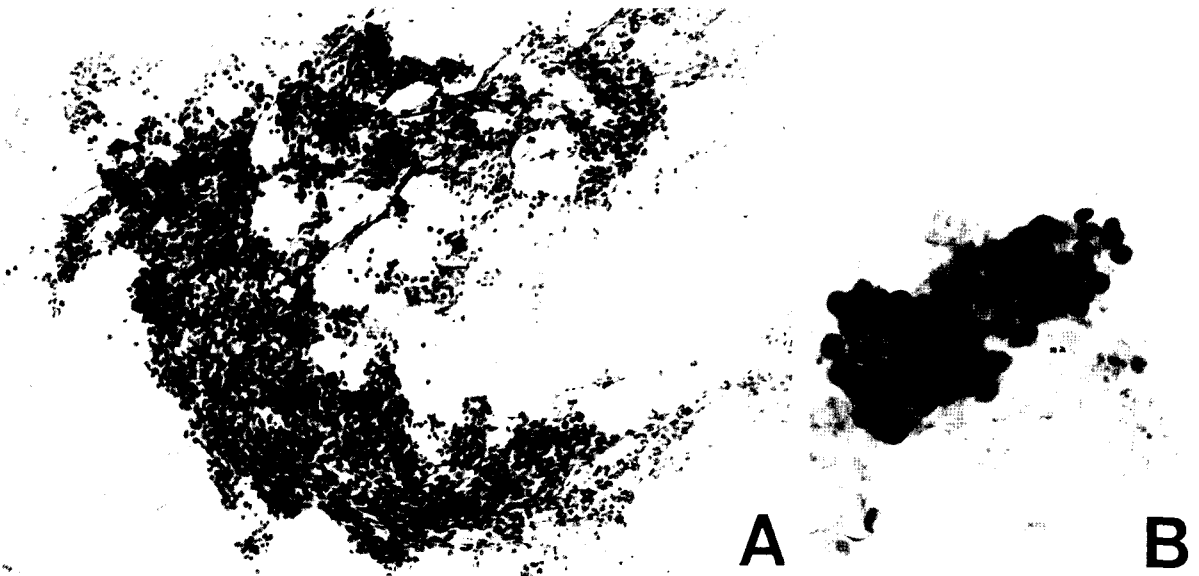


Fig. 1. The smears show solid large (A) and small (B) clusters of small round hyperchromatic cells in necrotic background (A : Papanicolaou, $\times 100$, B : Papanicolaou, $\times 200$).

(Fig. 1B). 구성하는 종양세포들은 비교적 균일하며 작은 크기였다. 세포들은 도말에 의해 심한 변조현상을 보이는 부분이 많아서 핵은 몹시 각지거나 밀려 있었으며, 핵의 염색질은 매우 진하여 내부가 잘 보이지 않았고, 핵소체도 불분명하였다. 세포질은 거의 없으며 경계는 불분명하였고, 핵/세포질 비율이 매우 높으며, 호염기성으로 염색되었다(Fig. 2). 일부의 종양세포들은 장미환을 만들기도 하였으며 자주 세포분열상이 관찰되었다. 종양세포들은 비교적 미분화된 단일한 세포군으로서 선 또는 편평상피로의 분화는 관찰되지 않았다.

3. 병리학적 소견

세포학적 검사전에 시행한 자궁조직의 육안적 검색에서 자궁경부의 점막은 궤양의 소견을 보이며, 종괴는 장경 4 cm으로 침윤성 성장을 하고 있었다. 자궁 체부 및 부속기의 이상 소견은 없었다.

조직학적으로 자궁경부의 표면 점막은 궤양으로 탈락되어 있으며, 남은 상피세포의 이형성 변화나 상피내 종양은 관찰되지 않았다. 종양세포들은 대개 충실성 판상으로 배열하고 있었으나 종양의 변연부에서는 일부 육주형 배열을 한곳도 있었다. 판상배열을 하는 부위에서는 중앙에 괴사의 소견을 보이며, 종양 세포들이 장미환을 비교적 잘 형성하고 있었다(Fig. 3). 종양세포들은 대개 균일한 크기를 보이는 작은 세포들로 구성되어 있었다. 많은 부위에서 변조현상으로 인하여 핵의 모양이 각져 있었으며, 세포의 형태가 잘 보존된 부위에서는 종양세포들이 세포질은 거의 갖고 있지 않으면서 세포질의 경계도 불분명하였다. 세포분열상도 매우 자주 관찰되었다. 종양주변에서 림프관 또는 혈관에 종양색전이 자주 관찰되었으나(Fig. 4) 편평상피양 또는 선양 분화는 보이지 않았다.

Cytokeratin (Dakopatts) 과 epithelial membrane



Fig. 2. The smear shows cluster of round, undifferentiated tumor cells having hyperchromatic nuclei and inconspicuous nucleoli (Papanicolaou, $\times 1,000$).

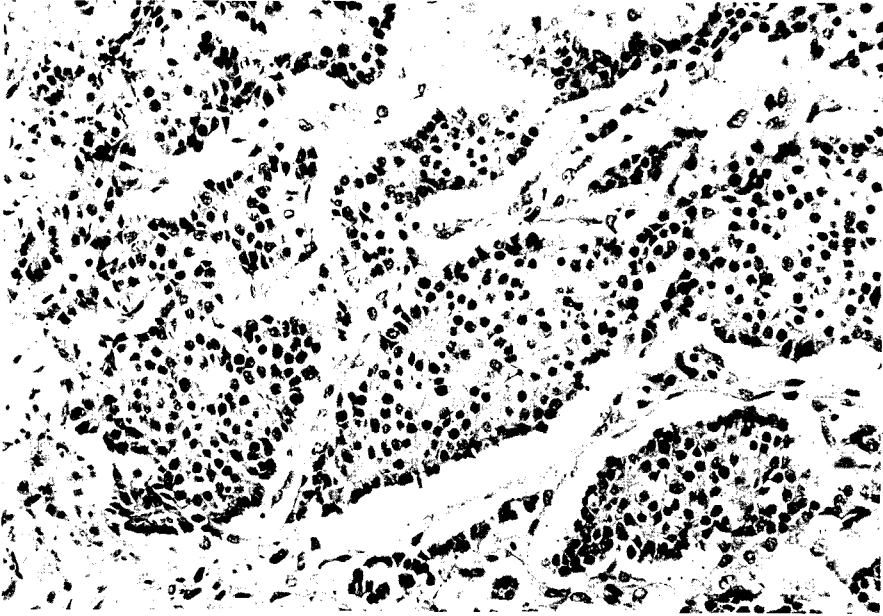


Fig. 3. The section of uterine cervix shows solid sheet of small round malignant cells compartmentalized by thin fibrovascular tissue. A few rosette formation of tumor cells are noted (H-E, $\times 100$).

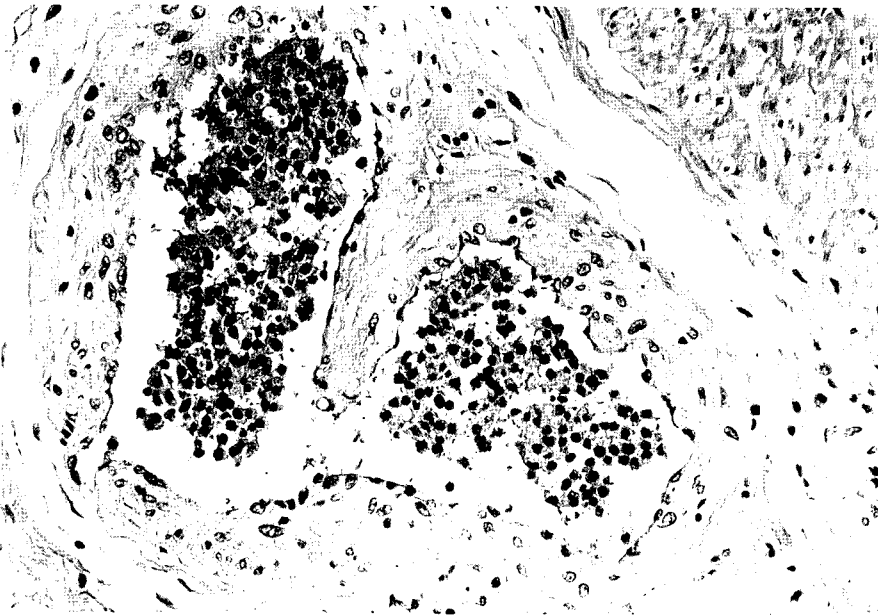


Fig. 4. Tumor emboli in a vascular channel (H-E, $\times 100$).

antigen (Dakopatts)에 대한 면역조직화학적 염색 (Labelled streptavidine biotin method : LSAB, Dako Co., CA)에서 대부분의 종양세포들이 강양성 반응을 보였고, 신경내분비 기원임을 증명하고자 시행한 neuron-specific enolase (NSE), chromogranin에 대한 염색에서 NSE는 비특이적인 주변 염색으로 판독이 좀 어려웠으나 chromogranin에 대한 염색에서 종양세포의 약 20%가 강양성 반응을 보여 신경내분비 기원임을 알 수 있었다 (Fig. 5).

고 안

자궁경부암의 예후에 영향을 미치는 조직학적 변수들로는 병변의 크기, 세포의 종류, 침윤의 깊이, 림프혈관 침범 및 림프절 전이 등이 있다. 특히 소세포암의 종양세포들은 핵면적이나 핵의 직경이 대세포암에 비해 현저히 작다²⁾. 자궁경부의 소세포암은

조직학적으로 세포밀도가 높으며, 핵염색질이 진하고 세포질이 거의 없어 핵/세포질 비율이 매우 높은 세포로 형성된 종양이며, 폐의 미분화 소세포암과 마찬가지로 중간세포와 귀리세포형으로 구분되고, 약 반수에서 혈관침범이 현저하게 나타난다¹⁾. 대개의 경우는 소세포암만으로 구성되나 종종 선암 또는 편평상피암이 부분적으로 섞이기도 한다³⁾. 신경내분비암은 다른 장기의 소세포암과 마찬가지로 쉽게 변조되며 염색질은 과립상이며 진하다. 일반적으로 소세포암은 진단 당시 육안적으로 보이는 커다란 종괴를 형성하여 조직생검이 진단방법으로 사용되므로 세포학적 진단에 대한 경험이 적고 따라서 세포학적 소견에 대한 기술도 불충분하다^{3,6)}.

자궁경부의 신경내분비 소세포암은 1972년 Albres-Saavedra 등에 의해 처음 기술된 매우 드문 악성 종양으로 자궁경부 악성 상피종양의 0.6~5%를 차지한다⁴⁾. 환자의 연령분포는 26~83세로 다양하

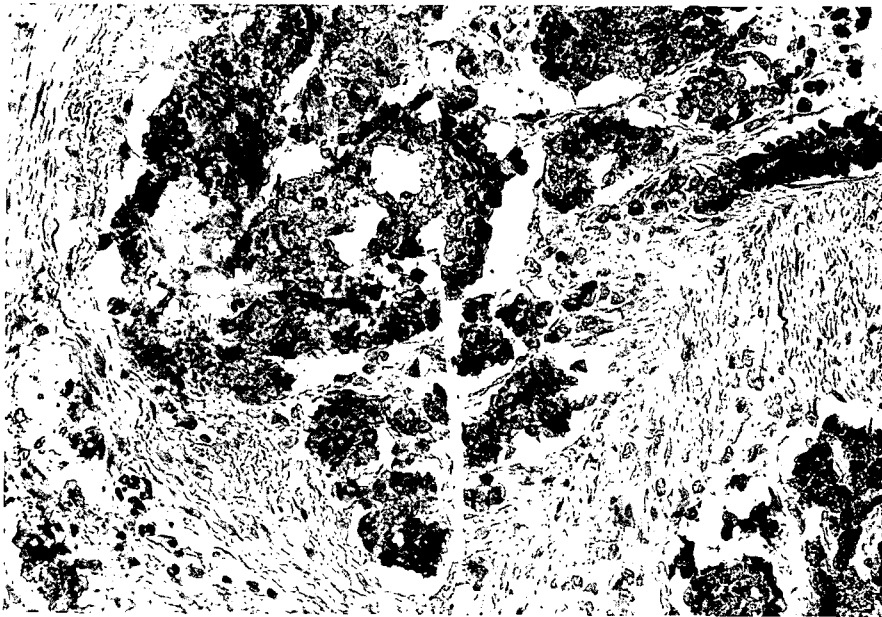


Fig. 5. Some tumor cells are stained positive for chromogranin (LSAB, ×200).

며 특히 42~58 세에 호발한다³⁾. 대부분 질출혈을 주증상으로 하며^{3,8)} 기능적인 내분비증상을 호소하는 경우는 거의 없으나³⁾ 약 33%에서 면역조직화학적으로 신경내분비기원임이 확인된다^{2,9)}.

신경내분비암의 기원에 관하여는 아직 이견이 많아 APUD system에서 생긴 것이라는 가설이 있으나 자궁경부의 편평상피와 내측경부의 선상피에서 면역조직화학 검사나 전자현미경을 통해 신경내분비 기능이 있는 세포가 발견되어¹⁰⁾ 다른 자궁경부 상피세포암과 마찬가지로 기저세포에서 기원하여 신경내분비분화를 한 종양으로 생각하는 견해가 더 지배적인 것 같다.

신경내분비 기원임을 확인하는 방법이 여러가지 있으나 호은성(argyrophilia)을 확인하기 위한 Grimelius 염색이 가장 손쉬운 방법이며, 그 외에 여러 가지 peptide에 대한 면역조직화학적 염색방법이 있다. NSE가 가장 민감도가 높은 항체로 알려져 있으나 신경내분비 기원이 아닌 세포에서도 비특이적으로 양성 반응을 보이는 경우가 많아서, 그 외에 특이성이 높은 항체들이 많이 사용되고 있으며, 그 예로 ACTH, somatostatin, calcitonin, serotonin, chromogranin, neurofilament, synaptophysin 등이 있다^{2,8)}.

전자현미경적으로 종양세포들은 세포간격이 거의 없이 밀집되어 있으며, 수초성 세포돌기를 갖고 있고, 120~250 nm의 전자고밀도과립을 갖고 있다. 이러한 신경내분비과립은 원형 또는 난원형이고, 투명한 halo에 의해 막으로 부터 구별된다. 이러한 과립은 세포돌기에 밀집되어 있거나 핵주변 세포질에 흩어져 있는 경우도 있다⁹⁾. 같은 미분화 소세포암의 경우도 신경내분비 과립이 있는 경우 더 예후가 불량하다는 보고도 있다⁹⁾.

미분화 소세포암은 조기에 전신에 퍼져 생물학적 행동양식이 더 악성인 것이 많은 보고에서 증명되고 있으며 재발까지의 평균기간이 대세포암은 34.7 개월인데 반하여 소세포암은 19.9 개월로 짧고, 치료 12 개월 이내에 재발율이 68%로 현저하게 높아서 생존율도 비각화성 또는 각화성 대세포암에 비해 훨

씬 낮다²⁾. 따라서 소세포암은 질병 초기부터 전신질환으로 생각하여 이에 준하여 치료해야 한다. Cisplatin, cyclophosphamide 등으로 항암화학요법을 시행하고 있으나 치료에 대한 반응도 좋지 않아 수개월내에 전신으로 전이되어 사망한다. 흔히 폐, 림프절, 간 등으로 퍼지며 이런 경우 세침흡인이 가장 흔히 이용되는 진단방법이다³⁾. 간으로 전이된 자궁경부의 신경내분비 소세포암의 세포학적 소견에 대한 기술은 없지만 다른 장기의 소세포암과 동일한 소견일 것으로 생각되며 신경내분비 소세포암의 경우 진단에 특징적인 세포학적 소견이 별로 없으므로 진단 당시 소세포암의 가능성을 항상 염두에 두어야 진단할 수 있을 것이다.

결 론

저자들은 자궁 경부의 신경내분비 소세포암으로 진단 받고 근치적 절제술과 아울러 항암화학요법을 시행받았음에도 불구하고 4 개월만에 간에 전이된 34 세 여자 환자의 간에서 세침흡인 생검으로 전이성 신경내분비 소세포암으로 진단한 1 예를 세포학적 소견과 아울러 면역조직화학적 소견을 보고하였다.

참 고 문 헌

1. Reagan JW, Hamonie MJ, Wentz WB: Analytical study of the cells in cervical squamous cell cancer. *Lab Invest* 5: 241-250, 1957
2. Nagell JR, Powell DE, Gallion HH et al: Small cell carcinoma of the uterine cervix. *Cancer* 62: 1586-1593, 1988
3. Bibbo M: Comprehensive cytopathology, 1st ed, Philadelphia, W.B. Saunders Co. 1991, pp297-299
4. Albores Saavedra J, Larraza O, Poucell S, Martinez HAR: Carcinoid of the uterine cervix. *Cancer* 38: 2328-2342, 1976
5. Fu YS, Reagan JW: Pathology of the uterine cervix, vagina, and vulva, 1st ed, W.B. Saunders Co. 1989, pp321-326
6. Milkes PA, Herrera GA, Mena H, Trujillo I: Cytologic

- findings in primary malignant carcinoid tumor of the cervix including immunohistochemistry and electron microscopy performed on cervical smears. *Acta Cytol* 29 : 1003-1008, 1985
7. 박혜림, 이용우, 박영의 : 자궁경부의 선암과 혼합된 신경내분비 소세포 암종 -1 증례보고-. *대한세포병리학회지* 1 : 111-120, 1990
8. Gersell DJ, Mazoujian G, Mutch DG, Rudloff MA : Small-cell undifferentiated carcinoma of the cervix. A study of 15 case. *Am J Surg Pathol* 12 : 684-698, 1988
9. Barrett RJ, Davos I, Leuchter RS, Lagasse LD : Neuroendocrine features in poorly differentiated and undifferentiated carcinomas of the cervix. *Cancer* 60 : 2325-2330, 1987
10. Fetissof F, Arbeille B, Boivin F, Sam-Giao M, Henrion C, Lansac J : Endocrine cells in ectocervical epithelium. An immunohistochemical and ultrastructural analysis. *Virchows Arch A* 411 : 293-298, 1987
-