

자궁경부 소세포암종의 방사선치료

연세대학교 의과대학 치료방사선과학교실*, 병리학교실†, 연세암센터*

정은지* · 이용희† · 김귀언* · 서창옥*

Radiotherapy in Small Cell Carcinoma of the Uterine Cervix

Eun Ji Chung, M.D.*, Yong Hee Lee, M.D.†, Gwi Eon Kim, M.D.*
and Chang Ok Suh, M.D.*

Departments of Radiation Oncology and Pathology† Yonsei Cancer Center
Yonsei University College of Medicine, Seoul, Korea*

Purpose : This study was performed to identify the histopathologic feature by the reevaluation of the pathologic specimen of the cervical tumors and to evaluate the clinical findings and the treatment results of the patients with small cell carcinoma of the cervix treated by radiotherapy.

Materials and Methods : 2890 patients with cervical carcinoma received radiotherapy at the Department of Radiation Oncology, Yonsei Cancer Center, Yonsei University College of Medicine between October 1981 and April 1995. Of the 2890 patients in this data base, sixty were found to have small cell carcinomas (2.08%). Among them thirty six patients were transferred from other hospitals, the biopsy specimens of those patients were not available. So we could review the slides of the other twenty four patients who were diagnosed at our hospital. Twenty four patients with small cell carcinoma of the cervix were analyzed retrospectively based on the assessment of H & E staining and other four immunohistochemical stains for neuroendocrine differentiation (neuron specific enolase, chromogranin, synaptophysin and Grimelius stain). And we also evaluate the patients and tumor characteristics, response to radiation, patterns of failures, 5 year overall and disease free survival rates.

Results : Thirteen tumors were neuroendocrine carcinomas (13/24=54.2%) and eleven tumors were squamous carcinomas, small cell type (11/24=47.8%) based on the assessment of H & E staining and other four neuroendocrine marker studies. So we classified the patients two groups as neuroendocrine carcinoma and small cell type of squamous carcinoma. Among the 13 neuroendocrine carcinomas, five were well to moderately differentiated tumors and the other eight were poorly differentiated or undifferentiated ones. The median age was 54 years old (range 23-79 years). Eight patients had FIGO stage IB disease, 12 had stage II, 3 had stage III and one had stage IV disease. Pelvic lymph node metastases were found in five patients

이 논문은 1997년 10월 6일 접수하여 1997년 10월 31일 채택되었음.

책임저자: 정은지, 서울시 서대문구 신촌동 134 연세대학교 의과대학 치료방사선학교실

(20.8%), three of them were diagnosed by surgical histologic examination and the other two were diagnosed by CT scan. There was no difference between two histopathologic groups in terms of patients and tumor characteristics, response to radiation, 5 year overall and disease free survival rates. However the distant metastases rate was higher in neuroendocrine carcinoma patients (6/13:46.2%) than in small cell type of squamous carcinoma patients (2/11:18.2%), but there was no statistically significant difference because of the small number of patients ($P>0.05$).

Conclusion : More than half of the small cell carcinoma of the cervix patients were neuroendocrine carcinoma (13/24 : 54.1%) by reevaluation of the biopsy specimen of the cervical tumors. The tendency of distant metastases of the neuroendocrine carcinoma was greater than those of the small cell type of squamous carcinoma (46.2% vs. 18.2%). But there were no differences in the patients and tumor characteristics and other clinical treatment results in both groups. These data suggest that radical local treatment such as radiotherapy or radical surgery combined with combination systemic cytotoxic chemotherapy might provide these patients with the best chance for cure.

Key Words : Small cell carcinoma, Neuroendocrine tumors, Cervical carcinoma, Radiotherapy, Chemotherapy

서 론

자궁경부 소세포암종(small cell carcinoma of the cervix)은 1957년 Reagan 등에 의해 처음으로 발표되었으며¹⁾ 이후 여러 보고들을 통해 전체 자궁경부암의 약 1-6% 를 차지하는 드문 종양으로 알려져 있다²⁻⁶⁾. 폐에서 발생하는 oat cell carcinoma와 조직학적 유형이나 임상적 특징이 매우 유사한 질환으로 비교되어 보고된 것이 많고 두 종양 모두 신경내분비학적 특성(neuroendocrine feature)을 가지는 것으로 알려져 있다^{4, 8-14)}. 병리조직학적 특징은 작고 균일한 타원형 모양의 세포가 뭉뭉이 차 있으며 각 세포는 세포질이 적 으면서 염색질이 진한 핵이 존재하고 있으며, flow cytometry 검사상 DNA 배수성이 이수성(aneuploid)인 경우가 많고 분열기 세포가 잘 발견되는 특징이 있다. 대부분의 종양에서 림프관 및 혈관으로의 침범 소견이 있는 것도 특징 중 하나이다^{4, 10-15)}. 자궁경부 소세포암종 중 약 50-80%의 종양에서 neuron-specific enolase, chromogranin, synaptophysin, Leu-7, calcitonin, Grimelius 등 여러 가지 신경내분비 표지인자(neuroendocrine marker)에 양성 반응을 보이는 것으로 알려져 있어 자궁경부 소세포암종 중 상당수가 neuroendocrine differentiation을 보이는 종양임을 시사한다^{4, 7-14)}. 일반적으로 자궁경부 소세포암종은 편평

상피암종(squamous carcinoma)이나 선암종(adenocarcinoma)과는 다른 임상적 특징을 가지는데 진단시 골반 림프절 전이가 50-60% 정도로 많고 병리조직상 혈관 침범이 60% 이상으로 흔하며, 재발 양상도 소세포 폐암과 비슷하여 골반강내 국소 재발보다는 원격 전이가 더 많다^{4, 7-18)}. 이러한 이유로 자궁경부 소세포암종은 수술, 방사선치료 등의 국소 치료 단독보다는 전신적인 항암화학요법을 병합하여 치료하는 경향이 많다^{11-13, 19-23)}. 그러나 사실 아직도 이들 종양에 대한 정확한 병리조직학적 진단적 범주나 적절한 치료 방침이 확립되지 않은 상태이므로 본과에서 방사선치료를 시행하였던 자궁 경부 소세포암종 환자를 대상으로 자궁경부 생검의 병리조직 슬라이드를 다시 판독하여 자궁경부 소세포암종으로 진단되어 치료한 환자 중 신경내분비암종(neuroendocrine carcinoma) 환자가 얼마나 차지하며 이들 신경내분비암종 환자들과 그 이외의 소세포형 편평상피암(small cell type of squamous carcinoma) 환자들 간에 환자 및 종양의 특성, 방사선 치료후 반응율, 치료 실패 양상 및 5년 생존율 등 임상 양상 및 결과에 차이가 있는지 후향적 분석을 하고자 본 연구를 시행하였다.

대상 및 방법

1981년 10월부터 1995년 4월까지 연세암센터 치료

방사선과에서 방사선치료를 받은 자궁경부암 중 소세포암종 환자는 60명이었다. 이들 중 타병원에서 자궁경부 조직 검사 및 병기 결정 후 방사선치료만을 위해 전과되었던 36예에서는 진단 당시의 생검 조직을 구할 수 없었으며 나머지 24예에서는 생검 조직을 확보할 수 있어서 이들만을 대상으로 병리조직학적 재검사를 시행하였다. 재검사는 파라핀에 고정된 조직으로부터 슬라이드를 몇 장 만든 후 기본적인 hematoxylin-eosin 염색을 시행하였고, 신경내분비 종양에서 잘 반응하는 것으로 알려진 몇 가지 면역조직화학 염색(immunohistochemical staining)인 neuron-specific enolase(NSE), chromogranin, synaptophysin, Grimelius 염색 등 4가지 특수 염색을 각각 시행하였다. 병리 조직 재검사와 더불어 이들 24예에 대해 환자 및 종양의 특성, 방사선치료 후 치료반응, 치료 실패 양상, 5년 생존율, 5년 무병 생존율 등 임상 양상을 후향적으로 분석하였다.

방사선치료는 근치적 목적의 방사선치료를 받은 22명에서는 10 MV X-선 선형가속기를 이용하여 전골반에 하루 1.8-2.0Gy씩 주 5회 총 44-45Gy를 4분 대향조사법(4 fields box technique)으로 시행하고 필요한

경우 자궁주변 조직(parametrium)과 골반 림프절 부위에 9-10Gy 추가 조사하였으며 일부 환자에서는 30-36Gy 전골반 조사후 중앙 차폐(midline shielding)를 시행하였다. 강내 방사선치료는 Co-60 고선량을 근접방사선치료 기계(RAL 303, Toshiba)를 이용하여 point A 에 30-39Gy 조사하였다. 수술후 방사선치료를 받은 2예는 수술은 근치적 자궁절제술, 양측 난소난관절제술 및 골반 림프절 광청술이 시행되었고, 외부 방사선치료는 각각 45Gy, 50.4Gy 후 근접 방사선치료로 ovoids를 이용하여 15-21Gy 조사하였다. 22예에 속한 환자 중 1예는 근치적 수술을 위해 개복하였다가 커진 골반 림프절 조직 검사상 양성으로 나와 근치적 수술을 하지 않고 근치적 방사선치료를 시행하였다.

항암화학요법은 총 7예에서 시행되었는데 유도 항암화학요법이 4예, 동시 항암화학방사선요법이 3예에서 시행되었으며 특별한 protocol에 의한 연구가 아니었고 장기간 동안 각기 다른 주치의에 의한 항암치료였으므로 각각 상이한 항암제 및 용량, 회수로 치료

가 시행되었다. 방사선치료후 6개월째 국소 종양의 치료 반응을 판

Table 1. Immunohistochemical Staining Pattern in Small Cell Carcinoma of the Cervix(n=24)

	No	NSE*	Chromogranin	Synaptophysin	Grimelius
1. Neuroendocrine carcinoma(n=13)					
① Well to moder.different. neuroendocrine carcinoma :	1	++	-	+	-
atypical carcinoid(n=5)	2	++	++	+	-
	3	++	-	+	-
	4	++	+	++	-
	5	++	+	++	-
② Poorly diff. or undiff. carcinoma : small(oat) cell carcinoma(n=8)					
	6	-	-	-	-
	7	+	-	+	-
	8	+	-	+	-
	9	++	+	+	+
	10	-	-	-	-
	11	+	++	+	+
	12	+	-	-	-
	13	++	-	++	-
2. Small cell type squamous carcinoma(n=11)					
	14	+	-	-	-
	15	-	-	-	-
	16	+	-	-	-
	17	-	-	-	-
	18	+	-	-	-
	19	-	-	-	-
	20	-	-	-	-
	21	++	-	-	-
	22	+	-	-	-
	23	+	-	-	-
	24	+	-	-	-

*neuron-specific enolase - : none + : weak positive ++ : strong positive

정하였고 이 환자들에 대해 규칙적으로 추적관찰이 시행되었으며, 일부 환자에서 전좌 및 우편으로 추적되었다. 추적 관찰 기간은 12개월-177개월까지로 중앙치 36개월이었고 1년 이상 추적 관찰되지 못한 환자는 없었다.

결 과

1981년 10월부터 1995년 4월까지 연세암센터 치료 방사선과에서 방사선치료를 받은 자궁경부암 환자는 총 2890명이었고 이중 소세포 자궁경부암종(small cell carcinoma) 환자는 60명으로 2.08%를 차지하였다. 이중 57예는 근치적 목적의 방사선치료를 받았고 3예는 수술후 방사선치료를 받았다. 병리조직학적 재검사가 가능하였던 24예중 11예는 H & E 염색상 소세포(small cell type)의 형태를 띤 작은 세포들로 이루어진 종양으로 분명한 편평상피로의 분화, 즉 세포 간교(intercellular bridge)나 keratin pearl을 형성하는 경우로서 소세포형의 편평상피암(small cell type of squamous carcinoma)으로 분류하였다. 나머지 13예의 조직 소견상 종양은 혈관이 풍부하고 종양 세포들은 응집력을 보이는 군집을 이루면서 기둥 모양, 리본 모양, 장미꽃(rosette) 모양 등의 형태를 가지고 있었다. 이들에게서 neuroendocrine marker 검사 중 1개 이상에서 양성 반응을 보인 경우가 11예로 84.6%였고 2개

이상에서 양성인 경우는 9예로 69.2%였다. 즉 이들 13예는 편평상피암종과는 다른 형태학적인 특징을 보이고 있어 신경내분비암종(neuroendocrine carcinoma)으로 진단하여 조직병리학적으로 크게 2가지 군으로 분류하였다. 신경내분비암종으로 분류한 13예중 5예는 중등도 이상으로 분화가 좋은 편이었으나 8예는 분화가 나쁘거나 미분화되어 있어 형태학적으로는 폐에서 볼 수 있는 oat cell carcinoma와 유사하였다(Table 1).

전체 24예 대상 환자들의 연령은 23-79세로 연령 중앙치 54세였으며 FIGO 병기 분포는 Ib 8예(33.3%), IIa 1예(4.2%), IIb 11예(45.8%), IIIa 2예(8.3%), IIIb 1예(4.2%), IV 1예(4.2%)로 병기 I-II가 20예로 대다수를 차지하였다. 골반 림프절에 전이가 있었던 환자가 5예(20.8%) 있었는데 이중 3예는 수술후 조직학적으로 확인되었고(2예는 근치적 수술, 1예는 골반 림프절 생검) 다른 2예는 전산화 단층 촬영상 골반 림프절이 커져 있어 전이로 판단되었다.

이들 2가지 병리학적 분류군에 따라 환자 및 종양의 특성을 비교해 보았는데 연령, 종양의 크기 및 형태, 골반 림프절 전이 정도, FIGO 병기 분포, 항암화학요법 시행 유무, 방사선치료 목적(근치적/수술후) 등 두 군간에 특별한 차이는 발견할 수 없었다(Table 2). 또한 두 군 사이의 방사선치료에 대한 반응, 치료 실패 양상, 5년 생존율 및 5년 무병 생존율 등의 치료

Table 2. Patients' Characteristics of Small Cell Carcinoma of the Cervix(n=24). Neuroendocrine Carcinoma vs. Small Cell Type Squamous Carcinoma

Variables	Neuroendocrine ca(n=13)	Small cell type squamous ca(n=11)	total(n=24)
Median age(range)	54yrs(23-79yrs)	55yrs(36-71yrs)	54yrs(23-79yrs)
Tumor size(range)	4cm(1-8cm)	3cm(1-5cm)	4cm(1-8cm)
Tumor			
Exophytic	6(46.1%)	5(45.5%)	11
Endophytic	7(53.9%)	6(54.5%)	13
Pelvic LNs*			
(-)	10(76.9%)	9(81.8%)	19
(+)	3(23.1%)	2(18.2%)	5
FIGO stage			
Ib	5(38.5%)	3(27.3%)	8
II	5(38.5%)	7(63.6%)	12
III	2(15.3%)	1(9.1%)	3
IV	1(7.7%)	0(0.0%)	1
Chemotherapy			
no	8(47.1%)	9(52.9%)	17
induction	3(75.0%)	1(25.0%)	4
concurrent	2(66.7%)	1(33.3%)	3
Radiotherapy aim			
definitive	11(84.6%)	11(100%)	22
postoperative	2(15.4%)	0(0%)	2

*: lymph nodes

Table 3. Treatment Results of Small Cell Carcinoma of the Cervix(n=24) Neuroendocrine Carcinoma vs. Small Cell Type of Squamous Carcinoma

Variables	Neuroendocrine ca(n=13)	Small cell type squamous ca(n=11)	total(n=24)
RT response			
Complete Response	11(84.6%)	10(90.9%)	21(87.5%)
Partial Response	2(15.4%)	1(9.1%)	3(12.5%)
Failure			
No	6(46.2%)	7(63.7%)	13(54.2%)
Local Failure	1(7.7%)	2(18.2%)	3(12.5%)
Distant Metastases	6(46.2%)	2(18.2%)	8(33.3%)
Last F/U status			
NED*	6(46.2%)	7(63.6%)	13(54.2%)
DOD†	4(30.8%)	3(27.3%)	7(29.1%)
AWD‡	3(23.0%)	1(9.1%)	4(16.7%)
Survivals			
5 YOSR §	64.6%	62.5%	63.6%
5 YDFSR	46.1%	58.4%	54.8%

*: no evidence of disease, †: died of disease, ‡: alive with disease, §: 5 year overall survival rate
 ||: 5 year disease free survival rate

Table 4. Sites of Distant Metastases in Small Cell Carcinoma of the Cervix(n=24) Neuroendocrine Carcinoma vs. Small Cell Type Squamous Carcinoma(No. of patients : 8, No of sites : 14)

Sites(DM rate*)	Neuroendocrine ca(6/13:46.2%)	Small cell type squamous ca(2/11:18.2%)	total(8/24:33.3%)
Liver	3	0	3
Lung	2	1	3
Brain	2	0	2
Paraaortic LNs†	2	0	2
Supraclavicular LNs†	2	1	3
Bone	0	1	1
total	11	3	14

*: distant metastasis rate, †: lymph nodes

결과를 비교해 보았을 때 치료 실패 양상에 있어서 소세포형 편평상피암종군에서는 원격 전이가 2예(18.2%)인데 반해 신경내분비암종군에서는 6예(46.2%)로 나와 환자 수가 적어서 통계적인 유의성은 없었으나 신경내분비암종(neuroendocrine carcinoma)에서 원격 전이율이 월등히 높다는 것을 확인할 수 있었다(Table 3). 근치적 수술후 방사선치료를 받았던 2예는 모두 신경내분비암종에 속하였는데(이중 1예는 유도항암화학요법을 2회 시행 받음) 2예 모두 추적 관찰 중 원격 전이가 발생하다. 신경내분비암종 13예 중 항암화학요법을 시행 받았던 5예 중에서도 3예에서 원격 전이를 보여 항암화학요법의 추가가 별로 효과적이지는 못했으나 항암제의 종류, 용량이나 치료 회수 등이 잘 조절된 경우가 아니므로 항암화학요법의 효과에 관해 결론지어 논하기는 어렵다고 생각한다. 원격 전이가 발생한 환자는 총 8예인데 원격 전이 장기는 14군데로 간, 폐, 뇌, 대동맥 주변 림프절 및 쇄골상 림프절 등 전신에 걸쳐 다양하게 분포하고 있었다(Table 4).

고 찰

자궁경부 소세포암종은 자궁경부암의 여러 가지 조직 유형 중 드문 것으로 본과에서 방사선치료를 받은 환자들을 대상으로 할 때 2.08%(60/2890)를 차지하고 있어 다른 보고들의 발생 빈도와 유사하였다²⁻⁶⁾. 치료후 재발 양상이나 예후가 자궁경부 편평상피암종(squamous carcinoma)이나 선암종(adenocarcinoma)과는 달라, 국소 재발보다는 골반강 외의 원격 전이가 많으며 호발 부위는 골, 뇌, 폐, 간 등의 순이다. 재발 시기도 소세포 폐암과 비슷하게 조기에 발생하여 진단 후 처음 1년 내에 약 80%가 재발하며^{8, 11, 12, 16)}, 전신적으로 전이되는 특성으로 인해 수술이나 방사선치료 등의 국소 치료만으로는 완치 효과를 얻지 못해 여러 가지 항암제들을 병합하는 병합 항암화학요법이 일부에서 시도되고 있다^{11-13, 17-23)}. 병기가 초기인 자궁경부 소세포암종에서 근치적 자궁절제술을 시행한 Sevin 등

의 결과에 의하면⁶⁾ 12예의 5년 무병 생존율이 36.4%로 예후가 매우 불량하였는데, 이는 침습 정도가 적고 종양의 크기가 작더라도 림프관 및 혈관 침범과 골반 림프절 전이율이 높기 때문이라고 결론 내리면서 자궁경부 소세포암종에서는 다방면 치료(multimodality therapy)로 근치적 수술, 방사선치료, 항암화학요법을 모두 병합하는 것이 완치를 위한 가장 좋은 방법이라고 주장하였고, 본 연구에서도 근치적 수술을 시행 받은 2예는 모두 병기 Ib로 초기였으며 이중 1예는 수술전 유도화학요법을 2회 시행 받았음에도 불구하고, 수술 및 방사선치료 후 모두 원격 전이가 발생함을 관찰하였다. 근치적 수술 또는 방사선치료 후에 보조적인 항암화학요법(adjuvant chemotherapy)을 시행한 보고들을 정리해 보면 대부분 cyclophosphamide, vincristine, cisplatin, VP-16, adriamycin 등의 항암제를 2-3 가지씩 병합하여 1-6회 시행하였으며 중앙 생존 기간이 대략 28-51개월까지로 이전에 방사선치료나 수술 등의 국소치료만 시행한 결과보다 보조적 항암화학요법의 추가가 생존율을 향상시키는 경향이 있다고 주장하였다^{8, 12, 18-22)}. 그러나 cisplatin, etoposide를 4회 치료하면서 방사선치료를 동시에 시행한 보고에서는 대상 환자의 70%에서 심한 백혈구 감소증을 보이는 등 부작용이 상당히 심하였고 3년 생존율은 28%에 불과해 동시 항암화학방사선요법이 독성이 매우 크다는 것을 확인하였다²²⁾. 이렇게 보조적 항암화학요법 혹은 동시 항암화학방사선요법을 시도한 보고들 대부분이 대상 환자 수가 매우 적고 국소치료법 단독과 비교된 연구들이 아니므로 항암화학요법이 치료성적을 높일 수 있다고 결론 내리기는 어렵다.

보고되는 병기 I, II의 5년 생존율이 0-60%, 병기 III, IV는 0-17%로 범위가 매우 넓은데 그 이유는 자궁경부 소세포암종의 조직병리학적 진단 기준이 계속 변해 왔고 각 보고들에 포함되는 종양의 진단 기준들이 서로 상이하기 때문이라 생각된다. 즉 진단 초기인 1960-70년대에는 분화가 매우 좋은 carcinoid가 대상 환자에 상당수 포함되어 상대적으로 예후가 좋았으나, 그 이후에는 carcinoid보다는 오히려 oat cell carcinoma 계통의 분화가 불량한 종양들이 주된 연구 대상이 되었거나 다수 포함되어 있어서 치료 실패도 많고 5년 생존율도 감소된 것으로 생각된다^{5, 8, 12, 22, 23)}. 자궁경부암 중에 신경내분비 분화(neuroendocrine differentiation)를 보이는 종양은 흔치 않으며 분화가 매우 좋은 carcinoid 종양에서부터 분화가 나쁘거나 미분화된 소세포암종까지 그 범위가 매우 넓고 소세포암종 뿐 아니라 선암종(adenocarcinoma) 및 편평상피

선암종(adenosquamous cell carcinoma) 중 상당수와 일부의 편평상피암종(squamous cell carcinoma)에서도 내분비 분화를 보이는 종양이 발견된다고 보고되고 있으나, 신경내분비 분화 정도와 골반 림프절 전이 정도 등의 임상 양상에는 차이가 없다는 보고들도 있으며, 일반적으로 폐나 소화기 종양에서 발견되는 내분비 종양과 조직학적 특징 및 임상 양상이 비슷한 것으로 알려져 있다^{15, 23, 24)}.

이와 같이 자궁경부 소세포암종이 발생 빈도가 작기는 하지만 병리학자들간에 통일되지 못한 진단 기준으로 인해 임상 의사들도 치료 방침을 결정하는데 매우 혼란스럽고 정확한 정보 교환도 이루어지지 않는 등의 문제가 발생하자 자궁경부에서 발생한 내분비암(endocrine tumor)에 관하여 미국 국립 암재단(National Cancer Institute, USA)의 후원 하에 미국 병리학자들이 회의를 개최하여 그 결과를 최근에 발표하였다²⁶⁾. 즉 자궁경부에서 발생한 carcinoid tumor를 Albores-Saavedra가 처음 보고한^{2, 3)} 이래 이 종양은 neuroendocrine carcinoma, small cell neuroendocrine carcinoma, neuroendocrine carcinoid tumor, argyrophil cell carcinoma, small cell undifferentiated carcinoma, atypical carcinoid, oat cell carcinoma 등 15가지 이상의 다양한 명칭으로 여러 기관에서 진단되어지고 있으며 병리학적으로도 그 형태학적 진단 범위가 너무 다양할 뿐 아니라 면역조직화학 염색법 등이 발전함에 따라 점차 복잡한 양상으로 변하였다. 즉 자궁경부 내분비암에 포함되는 종양 및 명칭의 다양성으로 인해 이 종양의 발생 빈도, 병리적 및 임상적 특징, 생물학적 특성, 자연사(natural history) 등을 비교 연구하기가 어려운 상황이 되었다. 그리하여 이 회의에서는 전문 병리학자들의 숙의를 거쳐 간단하고 이해하기 쉬우며, 사용하기 편리한 진단 기준을 정하였으며, 이에 따른 진단 및 명칭의 사용을 권고하였는데 내용은 폐에서 발생하는 pulmonary endocrine tumor에 준하여 자궁경부에 발생한 endocrine tumor를 병리학적으로 크게 4가지 유형인 typical(classical) carcinoid tumor, atypical carcinoid tumor, large cell neuroendocrine carcinoma 및 small(oat) cell carcinoma로 분류한 것이다. 본 연구 대상 조직의 판독 결과를 이 4가지 분류와 비교해 보았을 때, neuroendocrine carcinoma로 분류하였던 13예 중 분화가 좋았던 5예는 atypical carcinoid tumor에 속하고, 분화가 불량하거나 미분화 양상을 보였던 8예는 small(oat) cell carcinoma에 해당하는 것으로 판단하였으며, 이와 같이 자궁경부의 endocrine tumor를 4가지 유형으

로 분류하는 방법이 적절한 것으로 사료된다.

자궁경부에서 내분비암종이 발생하게 되는 기전에 관해 몇 가지 설명이 가능한데, 한가지는 argyrophil cell 또는 argentaffin cell들은 정상적인 내자궁경부(endocervix)와 외자궁경부(exocervix)에서도 자주 발견되고 있으므로 신경내분비암은 이러한 세포로부터 유래하는 것으로 생각할 수 있고, 다른 가능성은 müllerian epithelium의 neuroendocrine metaplasia에 의해서 발생한다고 생각할 수 있으나 아직까지 명확한 발생 기전은 밝혀지지 않았다^{15, 27)}.

그 외에 자궁경부 소세포암종이나 신경내분비암종에서 연구되는 몇 가지 내용을 살펴보면, 자궁경부 소세포암종에서 flow cytometry를 이용하여 DNA 배수성을 조사한 결과 상당수에서 이수성(aneuploid)을 보이며 분열기 세포가 많이 발견되는 특징을 가진다고 알려져 있다^{4, 15)}. 또 HPV(human papilloma virus) 16, 18형과 자궁경부 편평상피암종의 발생과의 밀접한 연관성은 이미 입증된 바 있으나 자궁경부 소세포암종과의 상관 관계는 별로 연구되지 않았는데 Stoler 등은 20예 보고에서 HPV 유전자 발현과 neuroendocrine marker 3가지를 분석하여 자궁경부 소세포 신경내분비암종 20예 중 17예(85%)에서 HPV 16, 18 m-RNA가 발현되었고, 20예 중 18예에서 neuroendocrine marker가 양성으로 나왔으며, 이 18예 중 14예에서 HPV 18이 발현되어 HPV 18이 자궁경부 소세포 신경내분비암종과 매우 밀접한 연관성을 가진다는 것을 주장하였다^{10, 28)}. 반면 이와 상반되는 연구 결과도 있는데 12예의 자궁경부 소세포암종을 대상으로 HPV 16, 18, 31, 33의 발현 정도를 조사한 바 이들이 전혀 발현되지 않아 HPV가 자궁경부 편평상피암종의 발생에는 중요한 영향을 미치는 것과는 달리 소세포암종에서는 별로 역할을 하지 못하는 것으로 결론내리고 있었다²⁹⁾. 그러나 이러한 연구들도 아직까지 초보적인 상태에 있으므로 어떠한 결론을 내리기는 어려운 단계로 생각하며 본 저자들도 향후 자궁경부 소세포암종을 대상으로 flow cytometry를 이용한 DNA 배수성 및 S-phase fraction, Mitotic index 등에 관한 연구나 HPV 또는 apoptosis 등에 관한 연구들을 진행해 볼 계획을 가지고 있다.

자궁경부 소세포암종 환자들의 연령 중앙치가 42세로 다른 편평상피암종이나 선암종보다 더 젊은 연령층에서 발생한다는 보고도 있으나 본 연구 결과에서는 중앙치가 54세로 다른 조직 유형과 차이가 없었다⁸⁾. 또한 예후 인자로 자궁경부 종양의 크기 및 형태가 거론되는데 많은 경우 소세포 신경내분비암종은 endop-

hytic 하고 침습성 양상을 띠며 일부에서는 barrel 형태로 종괴가 상당히 큰 경향을 보인다는 보고도 있으나^{12, 30)} 본 연구 결과에서는 신경내분비암종이나 소세포형의 편평상피암종 간에 특별한 차이를 보이지 않았다. 대개 신경내분비암종의 예후는 분화가 좋은 carcinoid나 같은 병기의 소세포형 편평상피암종보다는 불량하다고 알려져 왔고^{2, 3, 7, 8, 10)} 보고되는 중앙 생존치는 11-17개월 정도로 불량한데^{31, 32)} 반해 본 결과에서는 신경내분비암종 환자군에서 원격 전이율이 높기는 하였으나 5년 무병 생존율 46.1%, 5년 생존율 64.6%로 다른 보고들에 비해 양호한 편이었는데 그 이유로는 13예 중 10예가 FIGO 병기 I, II로 초기에 속한 환자가 많았기 때문이 아닌가 생각된다.

결 론

자궁경부 소세포암종의 빈도는 자궁경부암의 2.08%였다. 병리조직학적 재검사가 가능하였던 24예의 자궁경부 소세포암종 환자 중 13예는 신경내분비암종(neuroendocrine carcinoma), 11예는 소세포형의 편평상피암종(small cell type of squamous carcinoma)으로 분류하여 신경내분비암종이 반수 이상(54.1%)을 차지하였다. 환자 및 종양의 특징, 방사선치료 성적 등을 양군에서 비교해 보았을 때 신경내분비암종 환자군에서 원격 전이가 호발하는 양상을 보였으나(46.2% vs 18.2%) 5년 생존율과 5년 무병 생존율에서는 차이가 별로 없었다. 이런 결과로 볼 때 자궁경부 신경내분비암종 환자에서는 국소 치료후 원격 전이가 호발하므로 방사선치료나 수술 등의 국소치료와 더불어 적절한 항암제를 병용한 항암화학요법의 추가가 완치 가능성을 높일 수 있으리라 사료된다.

참 고 문 헌

1. Reagan JW, Mamonic MS, Wentz WB. Analytical study of the cells in cervical squamous cell cancer. Lab Invest 1957; 6:241-250
2. Albores-Saavedra J, Larraza O, Poucell S. Carcinoid tumors of the uterine cervix. Cancer 1976; 38:2328-2342
3. Albores-Saavedra J, Rodrigueuz-Martinez HA, Larraza-Hernandez O. Carcinoid tumors of the cervix. Pathol Annu 1979; 14:273-291
4. Miller B, Dockter M, Torky ME, Photopoulos G. Small cell carcinoma of the cervix: A clinical and flow-cytometric study. Gynecol Oncol 1991; 42:27-33
5. Randall ME, Kim JA, Millis SE, Hahn SS, Cons-

- table WC. Uncommon variants of cervical carcinoma treated with radical irradiation: A clinicopathologic study of 66 cases. *Cancer* 1986; 57:816-822
6. Sevin BU, Method MW, Nadji M, Lu Y, Averette HA. Efficacy of radical hysterectomy as treatment for patients with small cell carcinoma of the cervix. *Cancer* 1996; 77:1489-1493
 7. Groben P, Reddick R, Askin F. The pathologic spectrum of small cell carcinoma of the cervix. *Int J Gynecol Pathol* 1985; 4:42-57
 8. 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; 12:684-698
 9. Ulich YR, 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* 1986; 110:1054-1057
 10. Ambros RA, Park JS, Shah KV. Evaluation of histologic, morphometric, and immunohistochemical criteria in the differential diagnosis of small cell carcinoma of the cervix with particular references to human papillomavirus types 16 and 18. *Mod Pathol* 1991; 4:586-693
 11. Van Nagell JR, Powell DE, Gallion HH, et al. Small cell carcinoma of the uterine cervix. *Cancer* 1988; 62:1586-1593
 12. Sheets EE, Berman ML, Hrontas CK, Liao SY, DiSaia PJ. Surgically treated, early-stage neuroendocrine small cell cervical carcinoma. *Obstet Gynecol* 1988; 71:10-14
 13. Abeler VM, Holm R, Nesland JM, Kjorstad KE. Small cell carcinoma of the cervix. *Cancer* 1994; 73:672-677
 14. Massen V, Lampe B, Debus-Thiede G, Kindermann G. Neuroendocrine cancer of the uterine cervix: An especially aggressive form of cancer with clinical, diagnostic and therapeutic characteristics. *Gegurtshilfe Frauenheilkd* 1993; 53:448-454
 15. Savagaonkar PR, Hale RJ, Mutton A, Manning V, Buckley CH. Neuroendocrine differentiation in cervical carcinoma. *J Clin Pathol* 1996; 49:139-141
 16. Van Nagell JR, Donaldson ES, Wood EG, Maruyama Y, Utley J. Small cell cancer of the uterine cervix. *Cancer* 1977; 40:2243-2249
 17. Tabbara IA, Grosh WA, Andersen WA, Taylor PT, Hahn SS, Stewart FM. Treatment of small-cell carcinoma of the cervix with weekly combination chemotherapy. *Eur J Cancer* 1990; 26:748-749
 18. Ueda G, Yamasaki M. Neuroendocrine carcinoma of the uterus. *Current Topics Pathol*. 1992; 85:309-335
 19. O'Hanlan KA, Goldberg GL, Jones JG, Runowicz CD, Ehrlich L, Rodriguez L. Adjuvant therapy for neuroendocrine small cell carcinoma of the cervix: Review of the literature. *Gynecol Oncol* 1991; 43:167-172
 20. Morris M, Gershenson DM, Eifel P, et al. Treatment of small cell carcinoma of the cervix with cisplatin, doxorubicin, and etoposide. *Gynecol Oncol* 1992; 46:62-65
 21. Lewandowski GS, Copeland LJ. A potential role for intensive chemotherapy in the treatment of small cell neuroendocrine tumors of the cervix. *Gynecol Oncol* 1993; 48:127-131
 22. Abulafia O, Sherer DM. Adjuvant chemotherapy in stage IB neuroendocrine small cell carcinoma of the cervix. *Acta Obstet Gynecol Scand* 1995; 74:740-744
 23. Hoskin PJ, Wong F, Swenerton KD, et al. Small cell carcinoma of the cervix treated with concurrent radiotherapy, cisplatin, and etoposide. *Gynecol Oncol* 1995; 56:218-225
 24. Norris HJ, McCauley KM. Unusual forms of adenocarcinoma of the cervix: an update. *Pathol Annu Part I*. 1993; 28:73-95
 25. Gilks CB, Young RH, Gersell DJ, et al. Neuroendocrine carcinomas of the uterine cervix of non-small cell type. *Lab Invest* 1996; 74:90A
 26. Albores-Saavedra J, Gersell D, Gilks CB, et al. Terminology of endocrine tumors of the uterine cervix. *Arch Pathol Lab Med* 1997; 121:34-39
 27. Reich O, Pickel H, Purstner P. Exfoliative cytology of invasive neuroendocrine small cell carcinoma in a cervical cytologic smear. *Acta Cytol* 1996; 40:980-984
 28. Stoler MH, Mills SE, Gersell DJ, Walker AN. Small-cell neuroendocrine carcinoma of the cervix: A human papillomavirus type 18-associated cancer. *Am J Surg Pathol* 1991; 15:28-32
 29. Pao CC, Lin CY, Chang YC, Tseng CJ, Hsueh S. Human papillomaviruses and small cell carcinoma of the uterine cervix. *Gynecol Oncol* 1991; 43:206-210
 30. Kurmann RJ, Norris HJ, Wilkenson EJ. Atlas of Tumor Pathology, third series, fascicle 4. In tumors of the cervix, vagina and vulva. Edited by J Rosai, LH Sobin. Washington, DC, Armed Forces Institute of Pathology, 1992, p104
 31. Barrett RJ, Davos I, Leuchter RS, Lagasse LS. Neuroendocrine features in poorly differentiated and undifferentiated carcinomas of the cervix. *Cancer* 1987; 60:2325-2330
 32. Saul PP. The clinical management of small cell carcinoma of the cervix. In *Gynecologic Cancer*. Edited by F Rutledge, R Freedmann, D Gershenson. Austin, University of Texas Press, 1987, pp245-250

국문 초록 =

자궁경부 소세포암종의 방사선치료

연세대학교 의과대학 치료방사선과학교실*, 병리학교실†, 연세암센터

정은지* · 이용희† · 김귀언* · 서창옥*

목적 : 자궁경부 소세포암종으로 진단되어 방사선치료를 받은 환자에서 조직병리학적인 재검사를 시행하여 조직병리학적 특성을 알아보고, 환자 및 종양의 특징, 방사선치료 후의 치료 성적 등을 조직병리학적 유형에 따라 후향적으로 비교 분석해 보았다.

대상 및 방법 : 1981년 10월부터 1995년 4월까지 연세의대 연세암센터 치료방사선과에서 자궁경부암으로 방사선치료를 받은 환자 총 2890명 중 조직학적 유형이 소세포암종이었던 환자는 60명으로 2.08%였다. 타병원에서 조직검사 및 병기 결정 후 방사선치료 만을 위해 전과되었던 36예에서는 자궁경부 생검 조직을 확보할 수 없었고, 이들을 제외한 24명에서 조직에 대한 병리학적 재검사가 가능하여 H & E 염색 및 신경내분비 표지인 neuron-specific enolase(NSE), chromogranin, synaptophysin, Grimelius 면역조직화학 염색을 시행하였다. 이들 24예의 환자 및 종양의 특성, 방사선치료에 대한 반응, 치료 실패 양상, 5년 생존율 및 5년 무병 생존율 등을 후향적으로 분석하였다.

결과 : H & E 염색 및 4가지 neuroendocrine marker 검사 후 13예는 신경내분비암종으로 진단되었고 11예는 소세포 유형의 편평상피암종으로 진단되어 병리학적으로 크게 2가지 군으로 분류하였다. 신경내분비암종으로 분류된 13예 중 5예는 중등도 이상으로 분화가 좋은 편이었으나 8예는 분화가 나쁘거나 미분화되었다. 전체 24예 대상 환자들의 연령은 23-79세로 중앙 연령치 54세였으며 FIGO 병기 분포는 Ib 8예(33.3%), IIa 1예(4.2%), IIb 11예(45.8%), IIIa 2예(8.3%), IIIb 1예(4.2%), IV 1예(4.2%)로 병기 I-II가 20예로 대다수를 차지하였다. 골반 림프절에 전이가 있었던 환자가 5예(20.8%) 있었는데 이 중 3예는 수술후 조직학적으로 확인되었고(2예는 근치적 수술, 1예는 골반 림프절 생검) 다른 2예는 전산화 단층 촬영상 골반 림프절이 커져 있어 전이로 판단되었다. 이들 2가지 병리학적 분류군에 따라 환자 및 종양의 특성을 비교해 보았는데 특별한 차이는 발견할 수 없었으며, 방사선치료에 대한 반응, 치료 실패 양상, 5년 생존율 및 5년 무병 생존율 등의 치료 결과를 비교해 보았을 때 치료 실패 양상에 있어서 소세포형의 편평상피암종에서는 원격 전이가 2예(18.2%)인데 반해 신경내분비암종에서는 6예(46.2%)로 신경내분비암종(neuroendocrine carcinoma)에서 원격 전이율이 높았으나 환자 수가 적어 통계학적인 유의성은 없었다($P > 0.05$).

결론 : 병리조직학적 재검사가 가능하였던 24예의 자궁경부 소세포암종 환자 중 13예가 신경내분비암종으로 진단되었으며 나머지 11예는 소세포형의 편평상피암종으로 분류되었는데 환자 및 종양의 특징, 방사선치료 성적을 비교해 볼 때 신경내분비암종에서 원격 전이가 호발하였으나 (46.2% vs. 18.2%), 5년 생존율과 5년 무병 생존율의 차이는 없었다. 이런 결과로 자궁경부에서 발생한 소세포암종 중 신경내분비암종의 경우는 원격 전이가 많으므로 방사선치료, 수술 등의 국소 치료와 더불어 적절한 항암화학요법을 추가하여 치료 결과를 증진시킬 수 있으리라 생각한다.