

원발성 자궁경부 소세포암 1예

계명대학교 의과대학 내과학교실

성희진 · 김주연 · 이상민 · 도영록 · 송홍석

A case of small cell carcinoma of the uterine cervix

Hee Jin Seong, M.D., Ju Youn Kim, M.D., Sang Min Lee, M.D.,
Young Rok Do, M.D. and Hong Suk Song, M.D.

Department of Internal Medicine, Keimyung University School of Medicine, Dongsan Medical Center, Daegu, Korea

Small cell carcinoma of the uterine cervix is a rare malignancy representing less than 5% of all cases of cervical carcinoma. It is clinically characterized by frequent early nodal and distant metastasis. Survival is relatively poor with hysterectomy alone. Currently, there is no consensus for the optimal management of small cell carcinoma of the uterine cervix. Most patients are treated with a multimodality approach, using chemotherapy and radiotherapy.

We treated a 32-year-old woman with primary small cell carcinoma of the uterine cervix. The pelvic MR imaging showed a 3 cm mass in the uterine cervix and no evidence of other abnormalities in the adnexa. The patient treated with a radical hysterectomy alone and adjuvant therapy was not provided. Five months later, the patient had recurrent disease with multiple bone and liver metastases. We treated the patient with cisplatin and etoposide combination chemotherapy.

Here we report the case of a primary small cell carcinoma of the uterine cervix with rapid progression after surgical treatment alone and review the medical literature. (Korean J Med 74:208-212, 2008)

Key Words : Small cell carcinoma; Uterine cervix

서 론

소세포암은 폐에서 가장 흔하며 전체 기관지원성 암종(bronchogenic carcinoma)의 20~25%를 차지한다¹⁾. 폐외 소세포암은 비교적 드물고 전체 소세포암의 2.5~4%를 차지하며^{2, 3)} 두부, 경부, 식도, 위, 췌장, 담낭, 자궁경부, 신장, 방광 그리고 전립선 등에 주로 발생하는 것으로 알려져 있다. 자궁경부에 발생하는 원발성 소세포암은 전체 자궁경부암의 5% 이하를 차지하고⁴⁾, 1964년 Fox 등⁵⁾에 의해 자궁경부에서의 은친화 세포(argyrophil cell)로 처음 기술되었다. 이후 Tateishi 등⁶⁾이 5 예의 자궁경부에서의 은친화 세포암을 발표

하였고, 그 중 2 예는 순수한 소세포암의 특징을 가지고 있었다. 자궁경부에 발생한 원발성 소세포암은 초기에 림프절 전이 및 원격전이가 발생하고 재발이 빈번히 발생하여 비교적 나쁜 예후를 가진다. 초기 병기라 할지라도 환자의 40~60%가 림프절 전이를 가지고 있으므로 대부분의 환자들에게 있어서 수술 및 방사선요법과 보조 항암화학요법의 병합요법을 시행해야 하며 소세포암이 혈행성 전이를 잘 일으키는 특성을 가지기 때문에 근치적 자궁절제술이후 보조 항암요법이 생존률을 증가 시킨다고 알려져 있다⁷⁾. 최근 저자들은 32세 여자 환자에서 수술 단독치료 후 조기 전이를 보인 초기 병기의 원발성 자궁경부 소세포암 1예를 경험하였기에

• Received : 2006. 9. 13

• Accepted : 2007. 1. 12

• Correspondence to : Hong Suk Song, M.D. Department of Internal Medicine, Keimyung University School of Medicine, 194 Dongsan-dong, Jung-gu, Daegu 700-712, Korea E-mail : shs7436@dsmc.or.kr

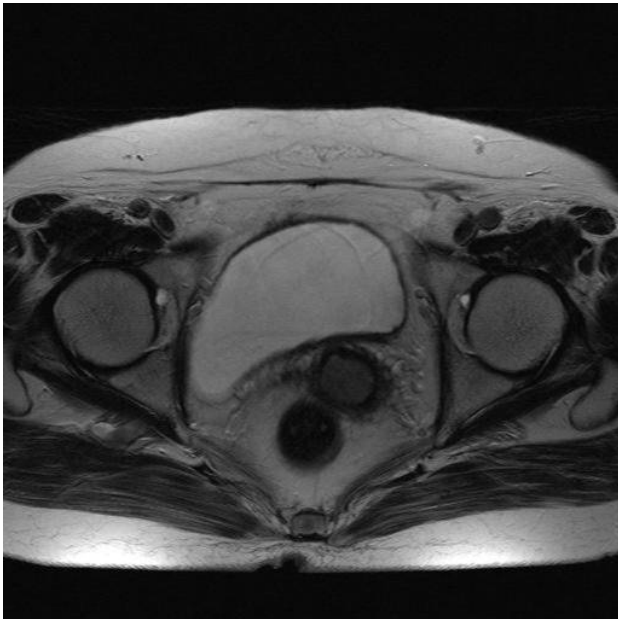


Figure 1. Transverse T2 weighted image (TR/TE, 4,000/90) obtained using a body coil shows a mass (arrow) in the uterine cervix. The mass had homogeneous low signal intensity

이를 문헌고찰과 함께 보고하는 바이다.

증 례

환 자 : 김○정, 여자 32세

주 소 : 성교 후 질출혈

현병력 : 1개월 전 성교 후 질출혈을 주소로 개인 산부인과 의원에서 자궁경부 파파니콜로피바른표본(papanicolaou smear)상 미분화 세포가 발견되어 본원 산부인과 외래를 방문하였다.

과거력 및 가족력 : 3년 전 담석증으로 담낭 절제술을 받았으며 가족력에서 특이사항은 없었다.

이학적 소견 : 입원 당시 혈압은 100/60 mmHg, 맥박수 70 회/분, 호흡수 22회/분, 체온 37.4℃였고, 공복의 황달 소견 및 결막의 창백 소견은 관찰되지 않았으며, 경부에서 비정상적으로 촉진되는 종물은 없었다. 폐와 심음은 정상 소견이었고 하복부 압통이외에 비정상적인 종물은 만져지지 않았다.

검사 소견 : 입원당시 말초혈액검사에서 혈색소 12.0 g/dL, 헤마토크리트 35.4%, 백혈구 10,350/mm³, 혈소판 269,000/mm³였으며, 뇨검사상 뇨비중 1.030, 뇨단백 음성, 뇨당 500 mg/dL, 고배율 시야에서 백혈구 0-1개가 보였고, 뇨침 검사상 원주는 없었다. 생화학검사상 칼슘 8.7 mg/dL, 혈액 뇨소 질소 13 mg/dL, 크레아티닌 0.7 mg/dL, 총 단백 7.3 g/dL, 알

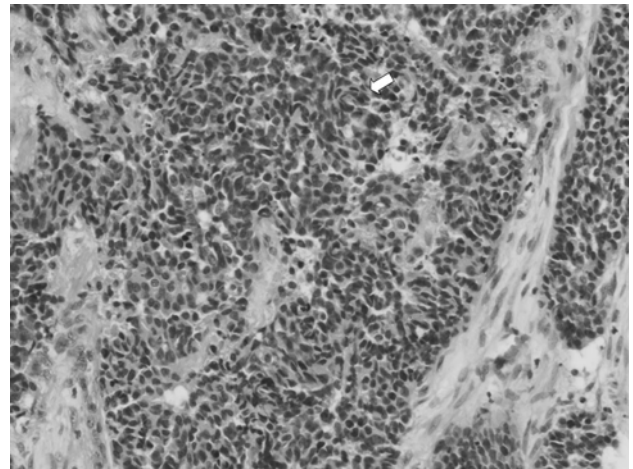


Figure 2. Microscopic findings of the cervical tumor show sheets and cords of closely packed small cells with inconspicuous cytoplasm and nucleoli. The tumor cells had hyperchromatic nuclei with nuclear molding and a crushing artifact (arrow) (H&E stain ×400).

부민 3.6 g/dL, 총 빌리루빈 1.1 mg/dL, alkaline phosphatase 48 IU/L, AST 23 IU/L, ALT 17 IU/L, 콜레스테롤 170 mg/dL, 프로트롬빈시간 1.14 (INR), 트롬보플라스틴시간 31.4초였다. 종양표지자는 NSE 320 μ g/L로 증가한 소견을 보였고, SCC 2.55 ng/mL로 정상 범위였다.

방사선학적 소견 : 흉부 단순촬영 소견은 특이소견 없었으며 복부 및 골반 자기공명영상 자궁경부에 1×2×3 cm의 종물이 관찰되었고, 종물과 질천장(vaginal fornix) 사이의 경계는 불분명하지만 양측 자궁 부속기관의 전이 및 자궁내막주위 침범의 저명한 소견은 관찰되지 않았다(그림 1).

조직학적 소견 : 근치적 자궁적출술을 시행하여 관찰한 자궁경부 검체 표본은 육안적으로 연한 분홍빛을 띠었고 자궁경부에서 자궁내막쪽으로 자리잡고 있는 3 cm 정도의 노랑고 단단한 종물이 관찰되었다. 그외 나팔관과 난소 등의 자궁 부속기관의 이상소견은 보이지 않았다. 광학현미경하에서 뚜렷하지 않은 핵소체와 세포질을 가진 작은 크기의 세포들이 판과 다발들(sheets and cord)을 형성하고 있으며(그림 2), chromogranin 염색에서 전체적으로 진하게 염색되는 것을 볼 수 있었고(그림 3A), neuron specific enolase 염색에서는 부분적으로 염색되는 소견을 보였다(그림 3B).

치료 및 경과 : 입원 제 2일째 근치 자궁절제술을 시행하였고, 조직검사항 자궁경부 소세포암으로 병기는 Ib1로 진단하였다. 특별한 치료 없이 추적관찰하던 중 수술 후 5개월째 다발성 골전이, 간전이 및 악성복수가 발생하여 혈액종양내

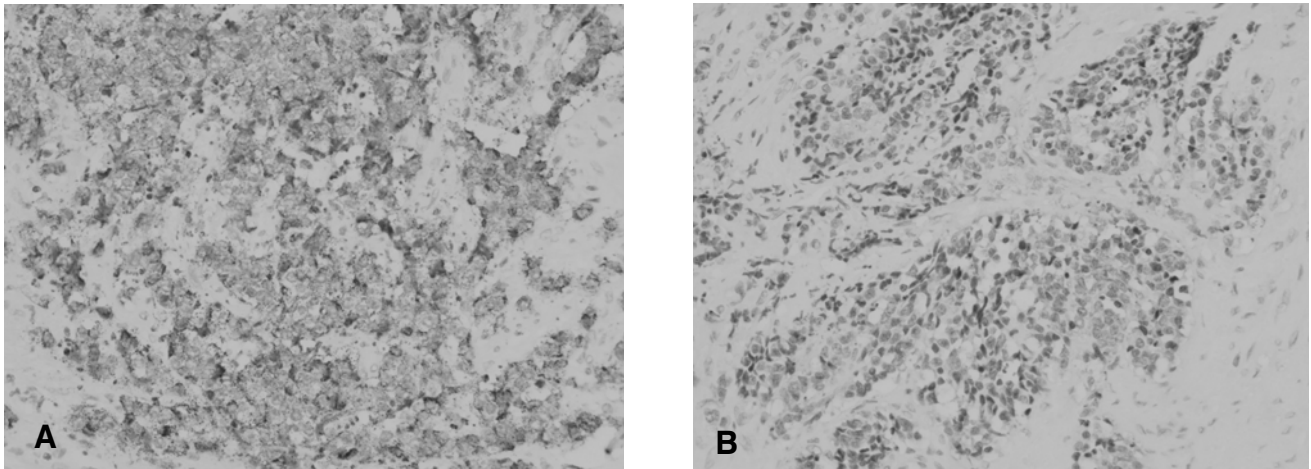


Figure 3. Immunohistochemical staining for chromogranin revealed strong positivity (A) and neuron specific enolase (NSE) revealed focal positivity (B) ($\times 400$).

과로 전과되어 cisplatin (75 mg/m^2 , day 1)과 etoposide (120 mg/m^2 , day 1~3) 항암화학요법을 3주간격으로 2차 항암화학요법 시행하였고, 이후 복수양이 감소되면서 NSE $30.2 \mu\text{g/L}$ 으로 감소된 소견보였으나 3차 항암화학요법 시행 후 요로감염 및 메치실린 저항성의 황색포도알균(MRSA) 패혈증으로 진단 9개월째 사망하였다.

고 찰

1930년 Duguid와 Kennedy가⁸⁾ 일차적인 폐질환의 증거없이 종격동에서 발생한 소세포암을 처음으로 보고하였고, 이러한 원발성 폐외 소세포암은 타액선, 인두, 후두, 식도, 위, 자궁경부 등 다양한 장기에 발생한다. 원발성 폐외 소세포암은 조직학적으로 폐소세포암과 동일한 특성을 가진다. 즉 치밀한 핵에 뚜렷하지 않은 핵소체를 보이면서 빈약한 세포질을 가진 균일한 소세포야하며⁹⁾, 전자현미경하에서 신경분비 과립을 포함하고 있을 수 있으나 모든 예의 폐외 소세포암에서 신경분비 과립이 관찰되지는 않는다. 간혹 조직학적으로 편평세포암의 변형 형태나 악성 림프종 그리고 전이성 종양과 구별이 잘 되지 않을때 cytokeratin, neuron specific enolase, chromogranin, synaptophysin 염색이 도움이 될 수 있다. 원발성 폐외 소세포암 발생의 남녀 비율은 3:1 정도이며 환자의 70% 이상이 50세 이상이지만 예외로 자궁경부의 소세포암은 젊은 여자에게 흔하다¹⁰⁾.

자궁경부에 발생한 원발성 소세포암은 1964년 Fox 등⁵⁾에 의해 자궁경부에서의 은친화 세포(argyrophil cell)로 처음 기술되었고, 이후 Tateishi 등⁶⁾이 5 예의 자궁경부에서의 은친

화 세포암을 발표하였고, 그 중 2예는 순수한 소세포암의 특징을 가지고 있었다. Albores-Saavedra 등¹¹⁾은 1976년 자궁경부에 발생한 소세포암을 소위 내분비 암종(endocrine carcinoma)라고 기술하여 발표하였고, 이들 암종내에 조직학적으로 소세포폐암과 유사한 소견을 보이는 잘 분화되지 않은 소세포가 포함되어 있었다.

자궁경부에 발생하는 원발성 소세포암은 전체 자궁경부암의 5% 이하를 차지하는 것으로 알려져 있으나¹⁾ 조직학적으로 비호지킨 림프종, 과립세포 육종(granulocytic sarcoma), 배아 횡문근육종(embryonal rhabdomyosarcoma), 버팀질육종(stromal sarcoma), 전이암과 구별이 어려운 경우가 있다. 병리학적으로 정상 자궁경부의 은친화 세포의 악성변화로 폴립티드 호르몬을 분비하는 소세포암으로 바뀐다는 가설과 다른 한편으로는 다중분화능(multipotential)을 가진 줄기세포(stem cell)의 신경내분비 세포로의 분화에 의해 발생한다는 가설이 있으며¹²⁾, 실제로 몇몇 원발성 자궁경부 소세포암에서는 전자 현미경상에서 내분비호르몬과 비슷한 활성을 가지는 분비과립이 발견 되지만 호르몬 분비로 인한 임상적인 증상을 가지는 경우는 거의 없다.

원발성 자궁경부 소세포암의 예후는 발견 당시의 병기와 국소 림프절 전이여부, 원발병소의 크기와 연관이 깊으나 편평세포 자궁경부암과 달리 병기에 관계없이 높은 사망률을 보이는데 이는 초기 병기라 할지라도 60~82%가 진단 당시에 이미 혈행성 전이를 보이고 40~60%가 림프절 전이를 가지기 때문이다¹³⁾.

원발성 자궁경부 소세포암의 치료에 대한 지침은 아직까

지 명확하게 알려진 바는 없으나 근치적 자궁적출술로만 치료하였던 초기 병기의 원발성 자궁경부 소세포암에서 비교적 빠르게 폐, 간, 뇌, 뼈, 림프절 등의 원격전이가 발생함으로써 대부분 치료실패를 경험하였다. Sheets 등¹⁴⁾이 발표한 IB, IIA 병기의 원발성 자궁경부 소세포암 14예에서는 수술 후 방사선치료에 관계없이 57%에서 림프절 전이가 있었고 원발병소의 크기가 2 cm 이하이고, 림프절 전이가 없는 2예만이 장기 생존하였다고 보고하였다. 따라서 최근 초기병기의 원발성 자궁경부 소세포암의 치료에 있어서 수술적 치료 후 보조화학요법이 강조되고 있으며, Morris 등¹⁵⁾은 수술 이후 방사선치료와 관계없이 cisplatin, doxorubicin, etoposide를 이용한 항암화학요법을 시행한 IB 병기의 원발성 자궁경부 소세포암의 6예 중 4예에서 28개월의 무재발 생존기간을 보였다고 보고하였다. Hoskins 등¹⁶⁾은 원발성 자궁경부 소세포암 11예를 대상으로 cisplatin과 etoposide를 이용한 화학요법과 방사선치료의 동시요법을 시행한 결과 I병기에서의 3년 무재발 생존율이 42%였으며 평균 생존기간은 24개월로 보고하였다. 이후 Chang 등¹³⁾은 I병기나 IIA의 원발성 자궁경부 소세포암에서 근치 자궁절제술 후 cisplatin, etoposide와 함께 vincristine, doxorubicin, cyclophosphamide를 이용한 보조 화학요법을 시행한 군에서 높은 생존율을 보임을 보고하였다. Tsunoda 등¹⁷⁾이 원발성 자궁경부 소세포암의 11예의 치료 및 경과를 평가하여 발표한 자료에 의하면 Ib병기의 4예 중 2예가 근치적 자궁적출술만 시행하였고 2예는 자궁적출술 후 보조화학요법을 시행하였고, 보조화학요법을 시행하였던 2예에서 재발없이 장기 생존율을 보였다. 장기 생존을 한 2예를 제외한 군에서 평균 생존기간은 13.5개월이었고, 대부분 0.5~12개월 사이에 수술부위의 재발 및 다발성 원격전이를 보였다. 수술 이후 재발했을 때 항암화학요법을 시행한 모든 군에서 1년 이내에 사망하는 빠른 진행을 보였다. 최근 Haider 등¹⁸⁾은 폐외 소세포암의 101예에서 원발병소 및 치료에 따른 예후와 생존율을 비교한 연구자료를 발표하였는데 폐외 소세포암 중 원발병소를 알지 못하는 23예에서 평균 생존기간 2.5개월을 보였으며 11예의 자궁경부 소세포암의 경우 평균 생존기간 54개월을 보였다. 그의 자료에 따르면 11예의 자궁경부 소세포암에서 5예가 수술을 시행할 수 있었고, 수술을 시행한 5예 중 2예에서 보조항암화학요법을 시행하였는데 수술적 치료나 다방법병합치료(multimodality treatment)에 관계없이 지금까지의 자료와 다르게 매우 높은 생존율을 보였는데 이는 11예 모두가 제한병기(limited stage)였으며 환자군의 수가 적고 후향적 연구의

성격으로 인할 가능성이 있다. 하지만 이러한 치우침(biases)을 감안하더라도 최근 소세포성 폐암과 비교하여 비교적 나쁜 예후를 보이는 폐외 소세포암의 치료에 있어서 생존율을 높이기 위한 방사선 치료나 수술 이후 백금화학요법을 기초로한 항암화학요법을 시행하는 다방법병합치료(multimodality treatment)가 증가하고 있으며 제한병기(limited stage)의 폐외 소세포암의 치료에 있어서 보조항암화학요법의 역할이 점점 더 명확해지고 있다.

저자들의 증례에서도 초기 병기였으나 근치적 자궁절제술이후 추가적인 보조항암화학요법 없이 추적관찰하던 중 5개월에 재발 및 원격전이가 발생하였고, 항암화학요법을 시행하였으나 빠른 진행을 보이면서 진단후 9개월째 사망한 예로 본 저자들은 이 증례를 통해 현재까지 자료의 불충분으로 인해 병합요법의 개념이 정립되지 않았던 초기병기의 원발성 자궁경부 소세포암에서 근치적 자궁적출술 이후 보조화학요법을 시행하는 것이 표준치료가 될 수 있음을 고찰할 수 있었다.

요 약

저자들은 32세 여자가 성교 후 질출혈을 주소로 내원하여 자궁경부에 종물이 발견되었고, 수술 후 조직검사상 소세포암으로 판명된 원발성 자궁경부 소세포암 1예를 경험하였기에 문헌고찰과 함께 보고하는 바이다.

중심 단어 : 자궁경부; 소세포암

REFERENCES

- 1) Morgan LC, Grayson D, Peters HE, Clarke CW, Peters MJ. Lung cancer in New South Wales: current trends and the influence of age and sex. *Med J Aust* 172:578-582, 2000
- 2) Remick SC, Ruckdeschel JC. Extrapulmonary and pulmonary small-cell carcinoma: tumor biology, therapy and outcome. *Med Pediatr Oncol* 20:89-99, 1992
- 3) Levenson RM Jr, Ihde DC, Matthews MJ, Cohen MH, Gazdar AF, Bunn PA Jr, Minna JD. Small cell carcinoma presenting as an extrapulmonary neoplasm: sites of origin and response to chemotherapy. *J Natl Cancer Inst* 67:607-612, 1981
- 4) Viswanathan AN, Deavers MT, Jhingran A, Ramirez PT, Levenback C, Eifel PJ. Small cell neuroendocrine carcinoma of the cervix: outcome and patterns of recurrence. *Gynecol Oncol* 93:27-33, 2004
- 5) Fox H, Kazzaz B, Langley FA. Argrophil and argentaffin cells in the female genital tract and in ovarian mucinous cysts. *J Pathol Bacteriol* 88:479-488, 1964

- 6) Tateishi R, Wada A, Hayakawa K, Hongo J, Ishii S. *Agyrophill cell carcinomas (apudomas) of the uterine cervix: light and electron microscopic observations of 5 cases. Virchows Arch A Pathol Anat Histol* 366:257-274, 1975
- 7) Boruta DM 2nd, Schorge JO, Duska LA, Crum CP, Castrillon DH, Sheets EE. *Multimodality therapy in early-stage neuroendocrine carcinoma of the uterine cervix. Gynecol Oncol* 81:82-87, 2001
- 8) Duguid JB, Kennedy AM. *Oat cell tumors of mediastinal glands. J Pathol Bacteriol* 33:93-99, 1930
- 9) Remick SC, Hafez GR, Carbone PP. *Extrapulmonary small-cell carcinoma: a review of the literature with emphasis on therapy and outcome. Medicine* 66:457-471, 1987
- 10) Galanis E, Frytak S, Lloyd RV. *Extrapulmonary small cell carcinoma. Cancer* 79:1729-1736, 1997
- 11) Albores-Saavedra J, Larraza O, Poucell S, Rodriguez Martinez HA. *Carcinoid of the uterine cervix: additional observations on a new tumor entity. Cancer* 38:2328-2342, 1976
- 12) Abeler VM, Holm R, Nesland JM, Kjorstad KE. *Small cell carcinoma of cervix: a clinicopathologic study of 26 pateints. Cancer* 73:672-677, 1994
- 13) Chang TC, Lai CH, Tseng CJ, Hsueh S, Huang KG, Chou HH. *Prognostic factors in surgically treated small cell cervical carcinoma followed by adjuvant chemotherapy. Cancer* 83:712-718, 1998
- 14) Sheets EE, Berman ML, Hrountas CK, Liao SY, DiSaia PJ. *Surgically treated, early-stage neuroendocrine small-cell cervical carcinoma. Obstet Gynecol* 71:10-14, 1988
- 15) Morris M, Gershenson DM, Eifel P, Silva EG, Mitchell MF, Burke TW, Wharton JT. *Treatment of small cell carcinoma of the cervix with cisplatin, doxorubicin, and etoposide. Gynecol Oncol* 47:62-65, 1992
- 16) Hoskins PJ, Wong F, Swenerton KD, Pike JA, Manji M, McMurtrie E, Acker B, Le Riche J. *Small cell carcinoma of the cervix treated with concurrent radiotherapy, cisplatin, and etoposide. Gynecol Oncol* 56:218-225, 1995
- 17) Tsunoda S, Jobo T, Arai M, Imai M, Kanai T, Tamura T, Watanabe J, Obokata A, Kuramoto H. *Small-cell carcinoma of the uterine cervix: a clinicopathologic study of 11 cases. Int J Gynecol Cancer* 15:295-300, 2005
- 18) Haider K, Shahid RK, Finch D, Sami A, Ahmad I, Yadav S, Alvi R, Popkin D, Ahmed S. *Extrapulmonary small cell cancer: a Canadian province's experience. Cancer* 107:2262-2269, 2006