

# 항암화학요법으로 장기 생존을 보인 원발성 난소 소세포암 1예

계명대학교 의과대학 내과학교실

김진영 · 김용진 · 성희진 · 박우영 · 홍윤석 · 도영록 · 송홍석

**=Abstract=**

## Primary small cell carcinoma of the ovary and the long-term survival after systemic chemotherapy

Jin Young Kim, M.D., Yong Jin Kim, M.D., Hee Jin Seong, M.D., Woo Young Park, M.D., Yoon Seok Hong, M.D., Young Rok Do, M.D. and Hong Suk Song, M.D.

*Department of Internal Medicine, Keimyung University School of Medicine, Daegu, Korea*

Ovarian small cell carcinoma is a rare type of ovarian carcinoma with a poor prognosis. The hypercalcemic type is a tumor of unknown histogenesis, and small cell carcinoma of the pulmonary type may be a component of a typical ovarian surface epithelial-stromal tumor.

We experienced a case of primary ovarian small cell carcinoma and lung metastasis. The patient was a 65-year old woman who complained of rectal heaviness. The chest x-ray and chest CT scan revealed multiple pulmonary metastases. Abdominal MRI showed a well defined heterogenous solid mass with central necrosis arising from the right ovary and hydronephrosis of the right kidney. Biopsy of the ovarian mass showed small cell carcinoma of the pulmonary type.

After 4 cycles of cisplatin (80 mg/m<sup>2</sup>, on day 1, iv), etoposide (100 mg/m<sup>2</sup>, on day 1 to 3, iv), the patient achieved a complete response. The follow up chest CT scan 5 years after treatment revealed no evidence of disease.

We report here in a case of primary small cell carcinoma of the ovary with lung metastasis and we include a review of the literature. (Korean J Med 72:563-567, 2007)

**Key Words :** Carcinoma, Ovary

### 서 론

폐 소세포암은 전체 폐암의 약 1/4~1/3 정도를 차지하며 임상적으로 진행 속도가 빠르고 초기에 전신으로 전이되며 치료하지 않을 경우 생존 기간은 진단 후 수 개월을 넘지 못한다<sup>1)</sup>. 원발성 폐외 소세포암은 폐 소세포암과 조직학적으로 감별이 어려우며 소세포암의 2.5~4%를 차지한다<sup>2)</sup>. 원발성 폐외 소세포암은 두경부, 식도,

위, 췌장, 담낭, 자궁 경부, 신장, 방광, 전립선에 잘 발생한다<sup>3)</sup>. 폐외 소세포암은 임상경과가 일반적으로 진행이 빠르며 다른 장기로 전이도 잘되고 재발이 잦은 것으로 알려져 있다<sup>3)</sup>. 원발성 난소 소세포암은 매우 드문 경우이며 치료 및 자연 경과가 잘 알려져 있지 않다. 한편 소세포암의 경우 원발 부위와 관계없이 항암 화학 치료에 폐 소세포암과 유사하게 폐외 소세포암에서도 유사한 반응을 나타내는 것으로 보고되고 있다<sup>4)</sup>.

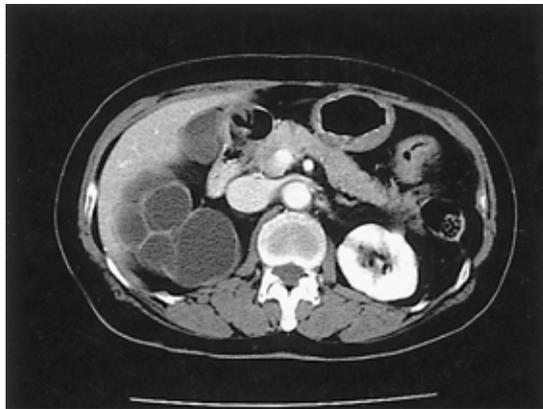
• Received : 2006. 3. 31

• Accepted : 2006. 5. 22

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



**Figure 1.** (A) 7×5×9cm sized, relatively well defined heterogeneous solid mass with central necrosis and strong enhancement arising from right ovary. (B) Follow CT scan of 5year after treatment revealed no evidence of disease.



**Figure 2.** Abdominal CT scan showed right hydronephrosis and hydroureter.



**Figure 3.** Chest CT scan reveals variable sized calcified and non-calcified nodules on both lung fields.

최근 저자들은 65세 여자 환자에서 원발성 난소 소세포암 1예를 경험하였기에 이를 문헌고찰과 함께 보고하는 바이다.

## 증 례

**환 자 :** 도○미, 여자, 65세

**주 소 :** 직장 중압감

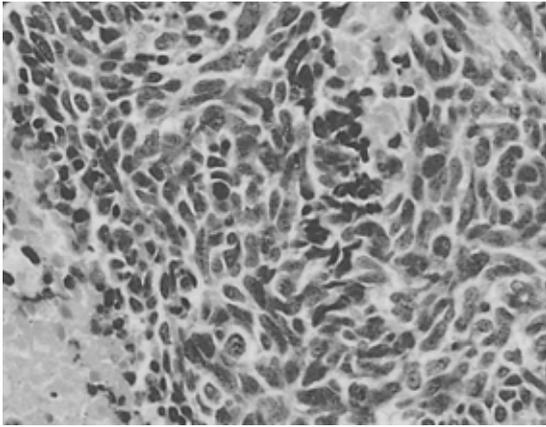
**현병력 :** 6개월 전 직장 중압감이 발생하였으나 특별한 검사가 없었고, 2개월 전 개인 의원에서 시행한 초음파 검사에서 난소 부위에 종괴가 관찰되어 검사 위해 내원하였다.

**과거력 및 가족력 :** 20년 전 폐결핵으로 치료받았으

며 가족력에서 특이소견은 없었다.

**이학적 소견 :** 입원 당시 혈압은 120/80 mmHg, 맥박수 85회/분, 호흡수 20회/분, 체온 36.8℃였고, 공막에서 황달 소견은 관찰되지 않았으며 경부에서 비정상적으로 촉진되는 종괴는 없었다. 폐와 심음은 정상 소견이었고 복부에서 자궁 내진 검사상 오른쪽 자궁 벽면에서 약 8 cm 크기의 단단히 만져지는 종괴가 관찰되었다.

**검사실 소견 :** 입원 당시 말초 혈액 검사에서 혈색소 11.1 g/dL, 헤마토크리트 34.6%, 백혈구 7,750/μL, 혈소판 355,000/μL였으며, 뇨 검사상 뇨비중 1.015, 뇨단백 음성, 뇨당 음성, 고배율 시야에서 백혈구 2-3개가 보였고 뇨침 검사상 원주는 없었다. 생화학 검사상 칼슘 9.2



**Figure 4.** The tumor cells have scanty cytoplasm and hyperchromatic nuclei with stippled chromatin and inconspicuous nucleoli. There are foci of large nests of small cells with containing central necrosis (H&E stain, ×400).

mg/dL, 혈액요소질소 18 mg/dL, 크레아티닌 1.2 mg/dL, 혈청 나트륨 142 mEq/L, 혈청 칼륨 4.9 mEq/L, 총 단백 8.4 g/dL, 알부민 4.8 mg/dL, 총 빌리루빈 0.5 mg/dL, ALP 97 U/L, AST 17 U/L, ALT 13 U/L, 총 콜레스테롤 200 mg/dL, 요산 5.4 mg/dL, LDH 453.4 U/L, 프로트롬빈시간 11.1초, 활성부분트롬보플라스틴시간 30.1초였다. 종양 표지자는 CA 125 101.3 U/mL, CA 19-9 68.4 U/mL로 증가되었고, CEA 4.43 ng/mL, NSE 27.4 ug/L로 정상 범위이었다.

**방사선학적 소견 :** 복부 초음파에서 오른쪽 자궁 부속기에 불균질한 음영의 종괴가 관찰되었다. 복부 자기 공명 촬영에서 오른쪽 자궁 부속기에 7×5×9 cm 크기의 비교적 경계가 좋은 불균질 음영의 단단한 종괴가 관찰되었으며 조영 증강시 내부에 괴사가 관찰되었으며(그림 1A), 우측 원위부 수뇨관의 압박에 의해 우측 수신증이 관찰되었다(그림 2). 흉부 단순 촬영에서 다발성 종괴가 양측 폐야에서 관찰되었으며, 흉부 전산화 단층 촬영에서 양측 폐야 원위부에 다양한 크기의 석회성 및 비석회성 종괴가 관찰되었으나 양측 폐문부 및 종격동에서 병적 림프절은 관찰되지 않았다(그림 3).

**조직 병리학적 소견 :** 오른쪽 난소 종괴는 육안적으로 8.0×6.0×4.6 cm였으며 무게는 약 100 gm이었다. 외부는 소엽성으로 이루어졌고 부드러운 양상의 분홍색의 단단한 종괴 양상을 보였다. 광학현미경 하에서 각 개의 종양 세포는 작은 크기의 둥글며 방추형의 모양을 보였

고 세포질은 적고 과염색된 핵과 눈에 잘 띄지 않는 핵소체가 관찰되었다(그림 4). Cytokeratin, chromogranin A, Grimelius 염색에서 양성을 보였으며 synaptophysin, vimentin 염색에서는 음성을 보였다.

**치료 및 경과 :** Cisplatin (80 mg/m<sup>2</sup>, on day1, iv) and etoposide (100 mg/m<sup>2</sup>, on day 1~3, iv) 병용항암화학 요법을 2000년 2월 17일부터 2000년 5월 10일까지 4차례 시행하여 완전 관해가 되었다. 2004년 11월 5일 시행한 복부 전산화 단층 촬영상 재발의 증거는 없으며(그림 1B) CA 125 치는 101.3 U/mL에서 20.11 U/mL로 감소된 상태로 치료 후 6년간 재발의 근거 없이 건강하게 외래에서 주기적으로 경과관찰 중에 있다.

## 고 찰

1926년 Barnard<sup>5)</sup>는 소세포암이 원발성 폐종양임을 밝혀내고 수질성 암종이라 하였다. 폐 소세포암은 전체 폐암의 약 1/4~1/3 정도를 차지하며 평균 나이는 다른 폐암보다 적고 남자가 약 85%를 차지한다<sup>6)</sup>. 증상 발현 기간이 약 3개월 정도로 상피 세포암의 8개월에 비해 매우 짧고 임상적으로 진행 속도가 빠르고 진단 당시 약 2/3에서 원격 전이가 있으며 특히 뇌, 골격계, 간 및 림프절로 잘 전이한다. 흉부 단순촬영 소견상 약 65% 정도에서 중심부 종괴를 보이고 종격동의 확장은 약 12%에서 나타나며 폐문부 림프절 종대는 약 60%에서 동반된다<sup>6)</sup>. 폐 소세포암은 APUD (Amine precursor uptake and decarboxylation) 세포에서 원발하는 것으로 보며<sup>7)</sup> SIADH-(syndrome of inappropriate antidiuretic hormone), 쿠싱 증후군 등과 같은 부종양 증후군이 나타날 수 있다<sup>1)</sup>. 치료하지 않을시 생존 기간은 평균 2.8개월 정도로 알려져 있으나 방사선 요법이나 화학 요법에 대한 반응이 좋으며 최근에는 제한 병기의 경우 복합항암화학요법과 동시에 방사선 요법을 하는 동시 병용 요법이 좋은 결과를 보인다고 한다<sup>8)</sup>.

1930년 Duguid와 Kennedy<sup>9)</sup>가 일차적인 폐질환의 증거없이 종격동에서 발생한 폐의 소세포암을 처음으로 보고하였고, 이러한 폐의 소세포암은 주로 두경부, 식도, 위, 췌장, 담낭, 자궁 경부, 신장, 방광, 전립선에서 호발한다. 대부분의 환자가 남자이며 60~70대에 호발하고 초기에 전이를 잘 한다<sup>10)</sup>. 원발성 폐의 소세포암의 정의는 첫째, 조직학적으로 소세포암이고 둘째, 흉부 단순촬영 및 흉부 단층 촬영상에서 정상 소견이어야 하고 셋

제, 정상적인 객담 세포 검사 또는 정상적인 기관지 내시경 결과가 있어야 하며 조직학적 기준은 폐 소세포암과 동일한 즉 치밀한 핵, 뚜렷하지 않은 핵인과 빈약한 세포질을 가진 균일한 소세포이어야 한다<sup>11)</sup>. 그러나 이러한 기준이 있지만 여전히 원발성 폐의 소세포암은 폐 소세포암의 전이와 많은 혼동이 있다. 이 환자의 경우에서도 폐에 병변이 있는 것으로 확인되었으나 원발성 난소암으로 진단한 이유는 흉부 단층 촬영상에서 양측 폐야의 원위부에 혈행성 전이 소견에 해당하는 다양한 크기의 종괴들이 관찰되며 종격동과 양측 폐문부에 병적 림프절 종대 소견이 없어 폐 부위의 질환을 전이 소견으로 판단한 것이다. 원발성 폐의 소세포암이나 폐 소세포암에 관계없이 조직화학적 및 초미세구조는 APUD 세포와 비슷하다는 보고<sup>7)</sup>가 있으며 전자 현미경하에서 APUD 세포의 특징적인 신경분비과립을 포함하고 있고 이런 종양에서 이소성 호르몬이 생성되므로 APUD 세포 기원으로 생각되나 모든 예의 폐의 소세포암에서 신경분비과립이 보이는 것은 아니다<sup>12)</sup>.

폐외 소세포암은 치명적 질환으로 5년 생존율이 13% 정도로 알려져 있다. 종양의 크기가 매우 작고 원발 부위에 국한된 경우라면 수술로 치료가 가능하지만 소세포암의 경우 예후가 그리 좋지 않기 때문에 수술 후 보조적 항암화학요법이 권장된다. 제한 병기에서 항암 화학치료와 방사선 치료의 병합 요법은 수술과 비슷한 효과를 보인다. 대부분의 폐외 소세포암의 치료에서 폐 소세포암과 같은 항암 화학 치료에 반응이 있다<sup>13)</sup>. Lo Re 등<sup>14)</sup>의 연구에서 cisplatin과 etoposide를 13명에서 사용하여 컴퓨터 전산 단층 촬영으로 관찰한 결과 3명이 완전 관해를 보였고, 6명에서 부분 관해를 얻어 69.2%의 치료 반응율을 보였으며, 평균 생존율은 13~24개월을 보였다. Etoposide는 폐 소세포암의 치료에 단일 제제로 효능이 있는 약제이며<sup>15)</sup> etoposide와 cisplatin은 체외에서 서로 상승 작용이 있어 폐 소세포암에 효과적인 것으로 알려져 있다<sup>16)</sup>. 따라서 폐 소세포암 및 폐외 소세포암에서 비슷한 조직학적 상태와 양상이 결국 약물 치료에 대한 비슷한 감수성을 나타낸다고 할 수 있다<sup>17)</sup>. 소세포암의 치료는 원발 장기에 관계없이 화학요법에 잘 반응하므로 임상적으로 원발 부위는 큰 문제가 되지 않는다는 보고도 있으며<sup>4)</sup>, 현재는 전신적 복합 화학요법이 가장 추천되고 치료 약제는 폐 소세포암에서 사용하는 것과 동일한 것으로 알려져 있다<sup>11)</sup>.

원발성 난소 소세포암은 젊은 여자에서 주로 발생하며 매우 드문 질환으로 알려져 있으며 매우 진행이 빠르고 예후 및 장기 생존율이 낮다<sup>18)</sup>. Harrison 등<sup>18)</sup>의 보고에서 FIGO stage I 10명, stage III 6명을 수술이후 cisplatin을 포함한 보조항암화학요법을 모두에서 시행하였다. 7명은 방사선 치료를 병행하였는데 조사 부위는 골반과 대동맥 주위 혹은 골반과 전체 복부에 조사하였다. 생존 중앙 기간은 stage III의 경우 6개월을 보였다. Stage I에서 6명은 보조적 방사선요법을 받아 5명은 현재 생존 중이며, 보조적 방사선요법을 받지 않은 4명 중 1명이 생존된 것으로 보고되었다<sup>18)</sup>.

## 요 약

저자들은 65세 여자 환자가 직장 중압감을 주소로 내원하여 복부 단층 촬영상에서 난소에 종괴가 확인되어 시행한 조직 검사상 소세포암으로 판명되었으며, 4차례의 cisplatin+etoposide 복합항암화학 요법 시행 후 완전 관해된 뒤 약 5년간 재발의 증거가 없는 경과가 매우 양호한 진행 병기의 원발성 난소 소세포암 1예를 경험하였기에 이에 문헌고찰과 함께 보고하는 바이다.

**중심 단어 :** 원발성 난소 소세포암

## REFERENCES

- 1) Johnson BE, Grayson J, Makuch RW, Linnoila RI, Anderson MJ, Cohen MH, Glatstein E, Minna JD, Ihde DC. *Ten-year survival of patients with small-cell lung cancer treated with combination chemotherapy with or without irradiation. J Clin Oncol 8:396-401, 1990*
- 2) Remick SC, Ruckdeschel JC. *Extrapulmonary and pulmonary small-cell carcinoma: tumor biology, therapy and outcome. Med Pediatr Oncol 20:89-99, 1992*
- 3) Sengoz M, Abacioglu U, Salepci T, Eren F, Yumuk F, Turhal S. *Extrapulmonary small cell carcinoma: multimodality treatment result. Tumori 89:274-277, 2003*
- 4) Fer MF, Levenson RM, Cohen MH, Greco FA. *Extrapulmonary small cell carcinoma. In: Greco FA, Oldham RK, Bunn PA, eds. Small cell lung cancer. p. 301, New York, Grune and Stratton, 1981*
- 5) Barnard WG. *The nature of the 'oat-celled sarcoma' of the mediastinum. J Pathol Bacteriol 29:241- 244, 1962*
- 6) Shamelian SO, Nortier JW. *Extrapulmonary small*

- cell carcinoma: report of three cases and update of therapy and prognosis. Neth J Med 56:51-55, 2000*
- 7) Buccheri G, Ferrigno D. *Serum biomarkers of non-neuron-endocrine origin in small-cell lung cancer: a 16 year study on carcinoembryonic antigen, tissue polypeptide antigen and lactate dehydrogenase. Lung Cancer 30:37-49, 2000*
- 8) McCracken JD, Janaki LM, Crowley JJ, Taylor SA, Giri PG, Weiss GB, Gordon W Jr, Baker LH, Mansouri A, Kuebler JP. *Concurrent chemotherapy/radiotherapy for limited small-cell lung carcinoma. J Clin Oncol 8:892-898, 1990*
- 9) Duguid JB, Kennedy AM. *Oat-cell tumors of mediastinal glands. J Pathol Bacteriol 33:93-99, 1930*
- 10) van der Gaast A, Verwey J, Prins E, Splinter TA. *Chemotherapy as treatment of choice in extrapulmonary undifferentiated small cell carcinomas. Cancer 65:422-424, 1990*
- 11) 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*
- 12) Kasacka I. *Involvement of gastric APUD cells in chronic renal failure. Acta Histochem 105:319-327, 2003*
- 13) Galanis E, Frytak S, Lloyd RV. *Extrapulmonary small cell carcinoma. Cancer 79:1729-1736, 1997*
- 14) Lo Re G, Canzonieri V, Veronesi A, Cal Bo V, Barzan L, Zancanaro C, Trovo M. *Extrapulmonary small cell carcinoma: a single-institution experience and review of the literature. Ann Oncol 5:909-913, 1994*
- 15) Mascoux C, Paesmans M, Berhgmans T, Branle F, Lafitte JJ, Lemaitre F, Meert AP, Vermynen P, Sculier JP. *A systematic review of the role of etoposide and cisplatin in the chemotherapy of small cell lung cancer with methodology assessment and meta-analysis. Lung Cancer 30:23-36, 2000*
- 16) Ettinger DS, Berkey BA, Abrams RA, Fontanesi J, Machtay M, Duncan PJ, Curran WJ Jr, Movsas B, Byhardt RW. *Study of paclitaxel, etoposide, and cisplatin chemotherapy combined with twice-daily thoracic radiotherapy for patients with limited-stage small-cell lung cancer: a Radiation Therapy Oncology Group 9609 phase II study. J Clin Oncol 23:4991-4998, 2005*
- 17) Morant R, Bruckner HW. *Complete remission of refractory small cell carcinoma of the pancreas with cisplatin and etoposide. Cancer 64:2007-2009, 1989*
- 18) Harrison ML, Hoskins P, Quinn M, Rustin GJ, Ledermann JA, Baron-Hay S, Friendlander ML. *Small cell of the ovary, hypercalcemic type: analysis of combined experience and recommendation for management. Gynecol Oncol 100:233-238, 2006*