고신대학교 의과대학 학술지 제23권 제2호
Kosin Medical Journal
Vol. 23. No. 2, pp. 48~51, 2008

자궁경부 소세포암 4예의 임상적 특징과 예후에 관한 연구

오영림, 김흥열, 어완규[1], 김홍배[2]

고신대학교 의과대학 산부인과학 교실, 경희대학교 의과대학 내과학 교실[1], 한림대학교 의과대학 산부인과학 교실[2]

Small Cell Carcinoma of the Uterine Cervix : a Clinical Characteristics and Prognostic Factors of the 4 Cases

Young-Lim Oh, Heung-Yeol Kim, Wan-Kyu Eo[1], Hong-Bae Kim[2]

Department of Obstetrocs & Gynecology, Kosin University College of Medicine, Busan, Korea,
[1]Kyung Hee University College of Medicine, Seoul, Korea
[2]Department of Obstetrocs & Gynecology, College of Medicine, Hallym University

Abstract

Background : To investigate clinicopathologic finding of patients with small cell carcinoma of uterine cervix, and to evaluate the recurrence pattern and survival time of small cell carcinoma of uterine cervix
Methods : The medical records of four patients who were diagnosed with small cell carcinoma of the uterine cervix and whose initial treatment was between January 1990 and December 2006 were studied retrospectively
Results : Patient ages ranged between 43 and 50 years. The clinical stages at diagnosis were Ib, IIa, IIb, IIIa. All patients presented with abnormal vaginal bleeding. Tumor size at diagnosis was under 2cm in 1 patient and over 2cm in 3 patients. Disease recurred in 3 patients at 5~26 months and all of them died. Through analyzing overall survival time, FIGO stage and tumor size were significant prognostic factors in small cell carcinoma of the uterus
Conclusion : Small cell carcinoma of uterine cervix revealed poor prognosis. Our study found FIGO stage and tumor size were significant prognostic factors in small cell carcinoma of the uterine cervix. Because of limitation of number of patients, further large scaled multicenter studies are needed.

Key words : Small cell carcinoma of uterine cervix

서 론

소세포암은 주로 폐에서 많이 발견되지만 그 외, 위, 직장, 유방, 난소 등에서도 발견되며 매우 드물게 자궁경부에서 발견되기도 한다. 자궁경부 소세포암(small cell carcinoma of the uterine cervix)은 전체 자궁경부암 중에서 0.31~5%를 차지하는 매우 드문 질환이다. [1-6] 자궁경부 소세포암은 다른 세포 종류에 비해 비교적 젊은 연령에서 호발하고 공격적이고 예후가 불량한 것으로 알려져 있다. [7-10] 진단 초기 림프절 전이나 원격 전이가 많고 이로 인하여 대부분의 경우 치료 실패에 이르게 되며 사망률이 높고, 재발이 조기에 일어나 80%에서 진단 후 1년 이내에 주로 간, 폐, 뼈, 뇌, 림프선 등에 전이되므로, 초기라 하더라도 수술적 치료에 추가하여 보조적으로 항암화학 요법이나 방사선 치료를 병행하는 것이 예후를 향상시키고 재발을 줄일 수 있다. [7,11-14] 자궁경부 소세포암의 예후는 극히 불량하다고 알려져 있으며, 예후인자로는 병소크기, 세포형태, 기질 침윤 깊이, 림프혈관강 침윤 유무, 림프절 전이 유무 등이 중요하다고 알려져 있다.[1,6]

이에 본 연구에서는 조직학적으로 진단받은 4예의 자궁경부 소세포암을 대상으로 임상 병리학적 특성과 재발 양상, 생존율 등을 살펴보고자 하였다.

연구대상 및 방법

1990년 1월부터 2006년 12월 까지 본원 산부인과에 내원하여 조직학적으로 자궁경부 소세포암으로 진단되고 치료 받았던 4예를 대상으로 임상병리학적 특성, 생존율

교신저자 : 김 홍 열
주소 : 602-702, 부산광역시 서구 암남동 34번지
고신대학교 의과대학 산부인과학교실
TEL : 051-990-6463, FAX : 051-244-6939
E-mail : hykyale@yahoo.com

을 살펴 보고자 환자의 의무기록 열람을 통하여 연령, 병기, 치료 방법 등을 분석하였으며 전화를 통하여 생존여부를 확인하였다. 병기의 결정은 International Federation of Obstetrics and Gygnecology (FIGO)의 분류에 따랐다.

환자의 치료는 병기가 IIb 이하인 경우는 광범위 자궁적출술을 시행하였고, IIIa 이상인 경우에는 방사선 요법 및 항암화학요법을 시행하였다. 조직학적 검사는 광학현미경 관찰 및 neuron-specific enolase(NSE), synaptophysin, chromaogranin의 신경내분비 표지자를 이용한 면역화학염색(immunohistochemistry)을 시행하였다. 광범위 자궁적출술을 시행한 모든 환자에서 골반 림프절 절제술을 시행하였고 수술 후 조직학적 검사에서 암세포의 종류와 크기, 림프절 전이 여부를 확인하였으며 림프혈관강의 침윤 또는 골반림프절에 전이가 있거나 침윤의 깊이가 자궁경부 벽의 2/3 이상인 경우에는 수술 후 항암화학요법 또는 방사선 요법을 시행하였다. 항암화학요법은 cisplatin과 etoposide의 병합요법이나 cisplatin과 5-FU의 병합 요법을 사용하였고 재발 환자에서는 ifosfamide, cisplatin, etoposide의 병합요법을 사용하기도 하고 cisplatin, paclitaxel 항암화학요법을 사용하기도 하였다.

대상 환자는 1차 치료 후 골반진찰, 자궁경부 세포진검사, 종양표식자 등을 매 3개월마다 시행하였으며 단순흉부촬영술 및 골반 컴퓨터 단층 촬영은 매년 시행하여 추적관찰 하였다. 재발이 의심되는 경우에는 의심 부위의 전산화 단층촬영 및 골 조사를 시행하였으며 필요시 조직 생검을 통하여 재발의 여부를 확인하였다.

결 과

1990년 1월부터 2006년 12월까지 자궁 경부 소세포암으로 진단 받은 사람은 4예로 확인되었다. 환자의 연령분포는 43~50세였으며 FIGO병기는 각각 Ib, IIa, IIb, IIIa였다. 조직학적 검사결과에서 1예만 NSE에 양성인 신경내분비 소세포암으로 확인되었고 두 예는 미분화 소세포암, 1예는 편평상피 소세포암이었다.

자궁경부 소세포암의 진단 당시 1예에서 국소 골반 림프절 전이를 보였으며 원격 전이는 없었다. 수술적 치료를 시행한 3예 중 3예 모두 수술 후 추가 치료를 시행하였고 그 중 1예는 항암화학치료와 방사선 치료를 병행하였고 2예는 항암 화학치료만 하였다. 위 4예의 환자를 추적 관찰한 결과 3예에서 재발이 확인되었고 재발 기간은 5~26개월이었고 현재까지의 생존 환자는 1명 이었다. 재발 부위는 간 1예, 폐 2예, 뼈 1예, 유방 1예, 후복막 부위 1예 등이었다. 현재까지 생존한 환자는 병기가 Ib였고 IIb 이상은 모두 사망하였다. (Table 1)

Table 1. Clinicopathologic characteristics of the patients with small cell carcinoma of uterine cervix

	1	2	3	4
Age (yrs)	49	50	49	43
Stage	Ib	IIb	IIa	IIIa
Neuroendocrine marker (NSE, synaptophysin, chromogranin)	(-)	NSE(+)	(-)	(-)
Tumor size				
≦ 2cm	○			
> 2cm		○	○	○
coexisting lesion	squamous cell carcinoma	adenocarcinoma	(-)	(-)
Lymph node involvement	Rt internal iliac	(-)	(-)	(-)
lymphovascular invasion	(-)	(-)	(+)	(-)
Initial treatment	Surgery	Surgery	Surgery	RTx
Adjuvant therapy	CCRT	CTx	CTx	(-)
Recurrence	(-)	(+)	(+)	(+)
Interval to recurrence(month)		26	8	5
Site of recurrence		liver, lung, retroperitoneum	lung	bone, breast
Survival	(+)*	(-)	(-)	(-)

NSE : nueron-specific enolase
RTx : radiation therapy
CCRT : concurrent chemoradiotherapy
CTx : chemotherapy
*생존 기간 : 13년

고 찰

자궁경부 소세포암은 1972년 Albores-Saavedra 등에 의해 카르시노이드(carcinoid)로 불리워져 처음 보고된 이후[15] 수많은 이름으로 불리워져 왔는데 소세포 신경내분비암(small cell neuroendocrine tumor), 소세포 미분화암(small cell undifferentiated carcinoma), 오트 세포암(oat cell carcinoma), 호은성 세포암(argynophilic carcinoma), 내분비암(endocrine carcinoma, intermediated cell type) 등이다.[16,17] 그러다가 1996년 자궁경부 내분비 종양을 조직학적으로 소세포(small cell), 대세포(large cell), 전형적인 카르시노이드(classic carcinoid), 비전형적 카르시노이드(atypical carcinoid)로 분류하면서 자궁경부 소세포암은 자궁경부 내분비 종양의 일부로 분류되었다. [18]

자궁경부 소세포암의 진단은 Veda 등과 Michels 등이

보고한 바와 같이 광학현미경으로 신경내분비성 과립(neurosecretory granule)을 확인하는 방법과 신경내분비 표지자(neurendocrine marker)를 이용하여 진단하는 방법을 혼합하여 사용하고 있다.[19,20] 광학현미경적 관찰시 보이는 세포의 특징은 세포가 작고 둥글거나 방추형을 이루며, 세포질이 적고, 과염색성 핵을 띄고, 미세 과립 염색질이 있고, 핵소체가 보이지 않는 것, 세포 분열이 활발한 것 등이다.[18] 면역화학적 방법에 이용하는 신경내분비 표지자에는 CD56, cytokeratin, synaptophysin, chromogranin, nueron-specific enolase(NSE), epithelial membrane antigen(EMA) 등이 있으며 각각의 표지자에 대한 양성율은 다양하다.[10] 편평상피암이나 선암과 동시에 존재하는 경우도 21~77%에서 보고되고 있다.[21-25]

자궁경부 소세포암은 전체 자궁 경부 침윤성 암의 0.31~5%[1-6,16]를 차지하는 매우 드문 질환이다. 연령별로 살펴보면 10대에서 90대까지 넓은 연령층에서 발생하지만[1-4,6] 평균 나이는 40대이며 본 연구에서도 주로 40대에 발생한 것으로 나타났다.

비정상 질출혈이 가장 흔한 증상이며 무증상인 경우는 매우 드물다.[6,22-24,29] 본 연구에서도 모든 환자에서 첫 증상이 비정상 질출혈로 나타났다. 자궁경부 소세포암의 임상적 특징으로 멎멎 환자에 있어 부신피질 자극 호르몬에 의한 쿠싱 증후군과 같은 임상적 증상을 나타내기도 한다고 알려져 있으며 신경내분비 표지자에 양성을 보인 경우에 내분비계 이상에 의한 임상적 증상을 나타내는 것은 아니다. 본 연구에서는 내분비계 증상을 나타내는 환자는 없었으며 신경내분비 소세포암과 관련 호르몬인 ACTH, Calcitonin, Gastrin, Serotonin, Pancreatic polypeptide 등에 의한 증상이 있을 수 있으나 이같은 호르몬이 분비되어도 비활성형 이거나 그 양이 증상을 나타낼 정도로 많지 않고 혈액 내에서 빠르게 비활성화 하기 때문에 대부분 증상이 없다고 알려져 있다.[16,27]

자궁경부 소세포암은 발생 빈도가 낮아 병기에 따른 치료 방법이 정립되어 있지는 않지만 대부분의 경우 편평상피암의 치료와 같이 치료하고 있으며 이는 진단 당시 병기와 범위에 따라 결정되는데 초기 단계에서는 광범위 자궁적출술과 골반 림프절 절제술을 시행하며 이 질병의 경우 진행이 공격적이므로 질병 초기라 하더라도 수술 후 항암화학요법과 방사선 치료를 추가하여야 한다.[28]

예후는 매우 불량한 것으로 알려져 있으며[5,17,23-24] 그 이유는 림프절 전이가 많고[29], 폐 등에 원격 전이가 일찍 나타나기 때문이다.[17,24] 본 연구에서도 Ib기인 환자 한 명만이 생존해 있고 나머지 3예에서 모두 재발하여 사망한 것으로 나타났다. Sheeet 등[30]은 종양 크기가 2cm 이하인 경우가 2cm 보다 큰 경우에 비해 생존율이 좋고 무병생존율이 길다고 하여 진단 당시 종양 크기가 중요한 예후인자임을 주장하였고, Silva 등[31]은 조직학적으로 편평세포암이나 선암이 같이 있을 경우 소세포암 성분만 있는 경우에 비해 예후가 좋다고 하여 주된 예후인자가 FIGO 병기와 조직소견이라고 발표하였는데, 본 연구에서는 병기가 Ib기였던 환자 1명 외에는 2기 이상의 3예 모두가 사망하였고 역시 병소의 크기도 2cm이상인 환자 3명 모두가 사망하여 병기와 종양의 크기가 예후에 영향을 미치는 것을 알 수 있었으나 증례 수가 적어 병소 크기나 조직소견에 따른 무병생존기간에 의미 있는 차이를 알 수는 없었다.

본 연구에서는 대상 환자의 수가 제한되어 자궁경부 소세포암의 생존율 및 예후에 관한 비교 분석을 하기에는 한계가 있었으며 향후 더 많은 환자를 대상으로 한 다기관 연구를 통하여 여러 가지 예후인자에 따른 최선의 치료 방법에 대하여 연구한다면 향후 자궁경부 소세포암의 치료 결과 및 생존율이 더 좋아질 것으로 사료된다.

결 론

1990년 1월부터 2006년 12월까지 고신대학교 산부인과에 내원하여 조직학적으로 자궁경부 소세포암으로 진단되고 치료받았던 4예를 대상으로 임상병리학적 특성과 예후를 분석한 결과 자궁경부 소세포암 환자에서 질병의 FIGO 병기와 병소의 크기가 생존에 영향을 미치는 주요 예후인자로 밝혀졌다. 그러나 본 연구는 연구 대상 환자 수가 적고 자궁경부 소세포암의 예후에 관여하는 인자 각각에 대해 다양한 비교분석이 이루어지지 않아 한계가 있었다. 향후 대규모 연구를 통하여 계속적인 연구를 통해 자궁경부 소세포암의 치료 결과 및 예후와 생존율에 큰 도움이 되리라 생각한다.

참고문헌

1) Van Nagell JR, Powell DE, Gallion HH, Elliott DG, Donaldson ES, Higgins RV, et al. Small cel carcinoma of the cervix. Cancer 62: 1526-93, 1988
2) Sheets EE, Berman ML, Hrountas CK, Liao Sy, Disaia PJ. Surgically treated, early-stage meuroendocrine small-cell

cervical carcinoma. Obstet Gynecol 71: 10-14, 1988
3) Pao CC, Lin C, Ghang Ym Tseng C, Hsu도 S. Human papillomaviruses and small cell carcinoma of the yterine cervix. Gynecol Oncol 43: 206-10, 1991
4) Shimamoto T, Uchida S, Hirakawa T, Hayashi T, Tamura K, Tateyama H. Undifferentiated small cell carcinoma of the uterine cervix effectively treated with chemotherapy (cyclophosphamide, doxorubicin, vincristine) and whole brain irradiation. Int J Clin Oncol 2: 125-8, 1997
5) Yamawaki T, Teshima H, Arai Y et al. Cytologic diagnosis of small-cell neuroendocine carcinoma of the uterine cervix. J Jpn Soc Slin Cytol 34: 1064-9, 1995
6) Miller B, Dockter M, El-Torky M, Photopulos G. Small cell carcinoma of the cervix: a clinical and flow-cytometric study. Gynecol Oncol 42: 27-33, 1991
7) Appetecchia M, Benevolo M, Mariani L, Neuroendocrine small-cell cervical carcinoma. Euro J Obstet & Gynecol and Reproductive Biology 96: 128-31, 2001
8) 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 15: 28-32, 1991
9) Miller B, Dockter M, El-Torky M, Photopulos G. Small cell carcinoma of the cervix: a clinical and flow-cytometric study. Gynecol Oncol 42: 27-33, 1991
10) 이주헌, 황순혁, 김법종, 유상영, 김종훈, 김병기 등 자궁경부 소세포암 23예의 임상적 특징에 관한 연구. 대한산부회지 42: 2275-80, 1999
11) 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. Cancer77: 1489-93, 1996
12) Gersell DJ, Mazoujian G, Mutch DG, Rudloff Ma. Small-cell undifferentiated carcinoma of the cervix: a clinicopathologic, ultrastructural, and immunocytochemical study of 15 cases. A, J Surg Pathol 12: 684-98, 1988
13) Pazdur R, Bonomi P, Slayton R, Gould VE, Miller A, Jao W, et al. Neuroendocine carcinoma of the cervix: implications for staging and therapy. Gynecol Oncol 12: 120-8, 1981
14) Sheet EE, Berman ML, Hrountas CK, Liao Sy, DiSaia PJ. Surgically treated, early stage meuroendocrine small-cell cervical carcinoma. Obstet Gynecol 71: 10-4, 1988
15) Albores-Saavedra J, Poucell S, Rodriguez-Martinez HA Primary carcinoid of the cervix. Pathologia 10: 185-93, 1972
16) Clement PB. Miscellaneous primary tumors and metastatic tumors of the uterine cervix. Seminars in Diagnostic Pathology 7: 228. 5, 1990
17) Abeler VM, Holm R, Nesland JM, Small cell carcinoma of the cervix. A clinicopathology of 26 patients. Cancer 73: 672-7, 1994
18) Albores-Saavedra J, Gersoll D, Gilks CB, Henson DE, Linberg G, Santiago H, et al. Termonology of endocrine tumors of the uterine cervix: results of a workshop sponsored by the College of American Patholosist and the National Cancer Institute. Arch Pathol Lab Med 121: 34-9, 1997
19) Veda G, Shimizu C, Shimizu H, Saito J, Tanaka Y, Inoue M, et al. An immunohistochemical study of small cell and poorly differentiated carcinomas of the cervix using neuroendocrine markers. Gynecol Oncol 34: 164-9, 1989
20) Mihels S, Swanson P, Tobb J, Wick M. Leu-7 in small cell neoplasmsL An immunohistochemical study with ultrastructural correlations. Cancer 60: 2958-64, 1987
21) Yamawaki T, Teshima H, Arai Y et al. Cytologic diagnosis of small-cell neuroendocine carcinoma of the uterine cervix. J Jpn Soc Slin Cytol 34: 1064-9, 1995
22) Kim Y, Ha H, Kim J et al. Significance of cytologic smears in the diagnosis of small ell carcinoma of the uterine cervix. Acta Cytol 46: 637-44, 2002
23) Gersell DJ, Mazoujian G, Mutch DG, Rudloff Ma. Small-cell undifferentiated carcinoma of the cervix. Am J Surg Pathol 12: 684-98, 1988
24) Walker AN, Mills SE, Taylor PT. Cervical neuroendocrine arcinoma: a clinical and light microscopic study of 14 cases. Int J Gynecol Pathol 7: 64-74, 1988
25) Hoskins PJ, Wong F, Swenerton KD et al. Small cell carcinoma of the cervix treated with concurrent radiotherapy, cisplatin, and etoposide. Gynecol Oncol 56: 218-25, 1995
26) Miller B, Dockter M, El-Torky M, Photopulos G. Small cell carcinoma of the cervix: a clinical and flow-cytometric study. Gynecol Oncol 1991; 42: 27-33.
27) Silva EG, Kott MM, Ordonez NG. Endocrine carcinoma intermediate coll type of the uterine cervix. Cancer 54: 1705-13, 1984
28) Chan JK, Loizzi V, Burger Ra, Rutgers J, Monk BJ, Prognostic factors in neuroendocine small cell cervical carcinoma. Cancer 97: 568-74, 2003
29) Sheridan E, lorigan PC, Goepel J, Radstone DJ, Coleman RE. Small cell carcinoma of the cervix. Clin Oncol 8: 102-5, 1996
30) Boruta DM 2nd, Schorge JO, Duska LA, Cum CP, Castrillonm DH, Sheets EE. Multimodality therapy in early-stage neuroendocine carcinoma of the uterine cervix. Gynecol Oncol 81: 82-7, 2001
31) Silva E, Gershenson D, Sneige N, Brock WA, Saul P, Copeland LJ. Small cell carcinoma of the uterine cervix: pathology and prognostic factors. Surg Pathol 2: 105-15, 1989