

자궁경부에서 기원한 내분비암종에 관한 면역조직화학적 및 초미세형태학적 연구

조선대학교 의과대학 병리학교실, 내과학교실* 및 산부인과학교실**

전호종 · 기근홍 · 임성철 · 송혜숙
김만우* · 한세준** · 서재홍

서 론

인체에서 발견되는 유암종의 대부분은 내배엽 기원 장기인 위장관^{1,2)}, 폐장³⁾ 및 흉선⁴⁾에서 발생하나 외배엽에서 기원하는 유방⁵⁾이나 표피⁶⁾에서도 발생할 수 있으며 중배엽에서 기원하는 고환⁷⁾, 난소⁸⁾, 전립선⁹⁾, 자궁경부¹⁰⁻¹⁶⁾, 자궁내막¹⁸⁾ 그리고 신장¹⁸⁾에서도 발생한다고 알려져 있다. 이중 자궁경부에서 발생하는 유암종은 1972년 Albores Saavedra¹⁹⁾에 의하여 첫 증례보고가 이루어졌으며 그 후 문헌상 약 54례의 증례보고와 함께 전자현미경적 소견과 면역조직화학적 관찰이 이루어졌다^{10-16,21,21)}. 자궁경부에서 발생한 유암종은 APU-Doma^{22,23)} 또는 내분비암종(endocrine carcinoma)에 속하는 종양으로서 세포질내에 호은성 과립이 관찰되며 전자현미경적으로는 특이하게 중심부가 "dense core body"로 채워지고 일정한 막으로 둘러싸인 신경성분비(neurosecretory) 과립이 세포질에서 관찰되는 종양이다. 이들 과립에 대한 면역조직화학적 검사상 다양한 hormonal ploypeptide가 증명되긴 하지만 임상적으로 표현될 만한 기능은 흔히 나타나지 않는다고 많은 학자들은 보고하였다¹⁰⁻¹⁶⁾. 이들 자궁경부에서 발생하는 유암종은 광학현미경적 소견상 편평상피세포암종에 비하여 종양세포의 크기가 비교적 적으나 그 모양은 균등하면서 비교적 둥근 형태를 취하고 그 분화도에 따라서 다형태성이나 비특이성 핵분열을 갖기 때문에 편평상피 세포

포암종의 한 형태인 소세포형(small cell type)²⁴⁾과 감별이 되어야 한다.

이에 저자는 조선대학교 부속병원에서 1983년부터 1988년 6월까지 검색되었던 자궁경부에서 기원한 암종 201 예를 대상으로 유암종의 발생율과 이들 질환을 검색하는데 Grimelius 염색과 Masson-Hamperl 염색 그리고 Neuron Specific Enolase(NSE)²⁵⁾와 Chromogranin²⁶⁾를 사용한 면역 조직화학적 검색과 전자현미경적 검색을 통하여 다소의 지견을 얻었기에 보고하고자 한다.

재료 및 방법

1. 재 료

연구재료로는 1983년 1월부터 1988년 6월까지 5년 6개월동안 조선대학교 부속병원 병리과에서 검색되었던 자궁경부암종의 조직표본중에서 파라핀 블록이 잘 보존되어 면역조직화학적 검색의 시행이 가능하였던 201 예를 그 대상으로 하였다. 호은성 과립을 관찰하기 위해서는 Grimelius 염색방법을, 기은성(Argentaffin) 과립을 관찰하기 위해서는 Masson-Hamperl 염색법을 이용하였다. 본 연구에서 사용된 일차 항체는 Bio Genex 사 제품으로서 Neuron specific enolase (Rabbit anti-human NSE antibody)와 Chromogranin에 대하여 양성반응을 보인 유암종 조직에 대해서는 ACTH (Rabbit antihuman ACTH antibody)에 대한 면역조직화학적 염색을 시행하여 그 반응을 관찰하였다. 발색제는 Sigma 제품인 DAB (diaminobenzidine)를 사용하였다. 또한 전자현미경적 검색은 NSE나 Chromogranin에 대하여 양성반응을 보인 암조직의 epon block을 선

*본 논문의 요지는 1988년 10월 20일 대한병리학회 제 40차 추계 학술대회에서 발표되었음.

**본 연구는 1988년 문교부 학술 연구조성비 보조로 이루어짐.

태하여 통상적으로 이용되고있는 방법으로 초미세 형태학적 관찰을 시도하였다.

2. 방 법

한개의 파라핀 블록에서 10장의 파라핀 리본을 6 μ 으로 박절한 후 기본적으로 Hematoxylin & Eosin 염색과 Grimelius 염색, Masson-Hamperl 염색 그리고 NSE (1:250), Chromogranin (1:250)에 대한 면역조직화학적 염색을 시행하였다. ACTH (1:200)에 대한 면역조직화학적 염색은 NSE와 Chromogranin에 대하여 양성반응을 보인 조직에서만 시행하였으며 면역조직화학적 염색방법은 Strept ABC방법을 이용하였다.

3. 면역조직화학적 염색반응의 결과 판정

광학현미경으로 관찰하여 종양세포의 세포막이나 세포질에서 뚜렷하게 갈색의 과립상을 나타내는 세포는 양성으로 판정하였으며 발색되지 않는 세포는 음성으로 판정하였으며 양성대조군으로는 부신의 수질과 췌장의 Langerhan씨 islet세포를 이용하였다.

결 과

1. 자궁경부암종의 임상적 소견 (Table 1)

자궁경부에서 발생한 암종 201예중 유암종의 발생은

Table 1. Clinical summary of endocrine carcinoma in uterine cervix

Cell type	Incidence	Mean Age (years)
	Total 201 (100)	51.5 \pm 10.35
LCNK	103 (51.2)	51.3 \pm 99.92
LCK	56 (27.8)	51.9 \pm 11.68
SCC	20 (9.95)	51.0 \pm 2.26
Adeno Ca.	19 (9.42)	51.3 \pm 11.31
EC	3 (1.63)	Case 1 : 49 Yrs 2 : 46 Yrs 3 : 58 Yrs

LCNK : Large cell nonkeratinizing

LCK : Large cell keratinizing

SCC : Small cell carcinoma

Adeno Ca. : Adenocarcinoma

EC : Endocrine carcinoma

All data of mean age are expressed as Mean \pm SD.

Table 2. Pathological results of endocrine carcinoma of the uterine cervix

	Case I	Case II	Case III
Endocrine carcinoma	pure form	pure form	Composite form
Gross finding	ulcerating 0.8x1.5x0.4 cm	fungating and ulcerating 2.5x2.0x0.8 cm	exophytic 2.5x2.8x3.2 cm
Micro	solid sheets trabecular	insular form solid sheets	large cell nonkeratinizing
Grimelius (Argyrophilic granule)	+	+	-
Masson-Hampert (Argentaffin granule)	-	-	-
Immunohistochemistry			
NSE	+	+	+
Chromogranin	+	\pm	-
ACTH	+	+	-
	(focal)		
EM			
Neurosecretory granule	+	+	Not determined

총 3예로 1.6%의 발생율을 나타내 주었다. 한편 편평세포암종이 179예로 전체의 89%이었으며 선암종은 19예로 9.42%의 발생율을 보였다. 편평세포암종은 세포의 크기와 각화성 진주층(keratinizing perl) 형성의 유무에 따라 3가지 형태로 분류하였는데 비각화성 큰세포(large cell nonkeratinizing)형이 103예로 전체의 51.2%, 각화성 큰세포(large cell keratinizing)형이 56예로 27.8%, 비각화성 소세포(nonkeratinizing small cell)형이 20예로 9.95%를 각각 차지 하였다. 유암종은

전체 자궁경부 암종의 발생 평균 연령이 51.5세 인데 비해 49세 (증례 1), 46세 (증례 2), 58세 (증례 3)에서 발생하였다.

2. 육안 및 광학현미경적 소견 (Table 2)

육안적으로 종양은 자궁경부의 external os 근처에서 관찰되었으며 외부로 돌출되어 나타났고 크기는 평균 0.8×0.4 cm(증례 1), 2.5×2.0×1.8 cm(증례 2), 4.5×2.8×3.2 cm(증례 3)이었다. 2예(증례 1, 2)에서는 종양의

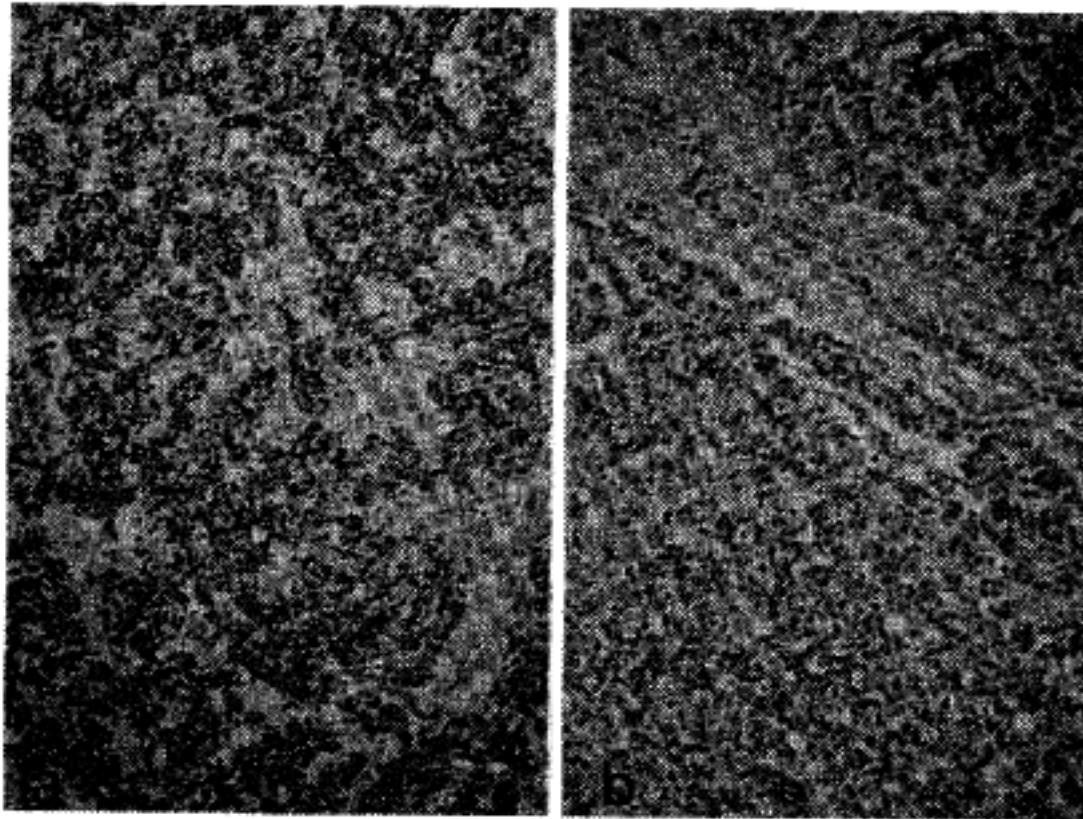


Fig. 1-a and 1-b. Endocrine carcinoma of the cervix, showing diffuse infiltration of neoplastic cells (a) and trabecular growth pattern (b), (H&E, x40).

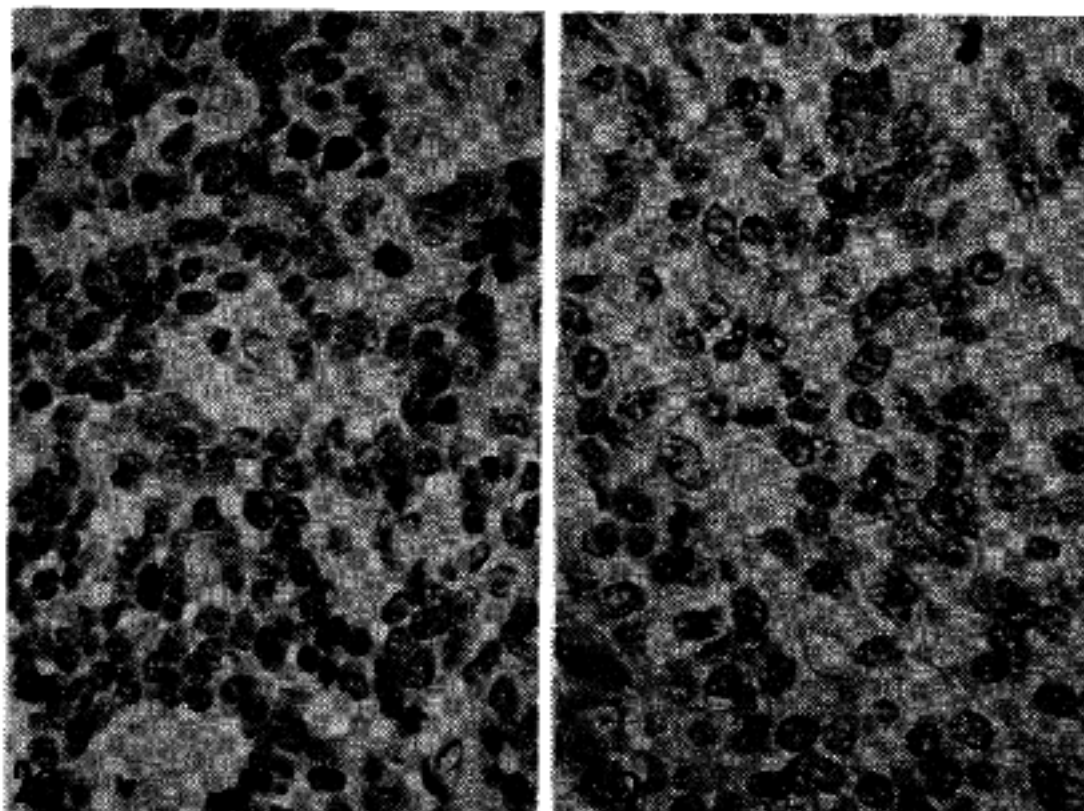


Fig. 2-a and 2-b. Endocrine tumor cells showing acinar structures (a) and atypical mitosis (b), (H&E, x400).

중양부위에 세양이 관찰되었으며 출혈등의 병소부위가 관찰되었다.

광학현미경적 소견상 종양세포는 자궁경부의 상당한 깊이까지 침투하고 있었으며 종괴를 이루는 종양세포는 비교적 핵의 크기가 균등하였으며 성장해 가는 양상은 뚜렷한 소(nest)등을 형성하지 않고 미만성으로 침윤해 간 형태(Fig. 1a)나 색(cord)의 양상을 띄며 침윤해 가는 형태(Fig. 1b)등을 나타냈다. 또한 어떤 부위에서는 선을 이루는 형태를 보였으며 비특이한 핵분열을 나타내

는 세포도 관찰되었다(Fig. 2a). 세포질은 풍부하면서 미세한 과립성을 띄고 있는 부위가(Fig. 2b) 곳곳에서 관찰되었다. Grimelius 염색상에서는 뚜렷한 호은성 과립이 나타났으며(Fig. 3a) 이들 종양세포에 대해서 NSE는 강한 양성 반응을(Fig. 3b) 그리고 Chromogranin에 대해서도 양성 반응을 나타내주었다(Fig. 4a). 한편 편평세포암종과 유암종이 서로 현대 혼합되어 있는 혼합형 1예(증례 3)가 관찰되었는데 NSE에 대해서 강한 양성반응이 곳곳에서 관찰되었다(Fig. 4b). 순수하

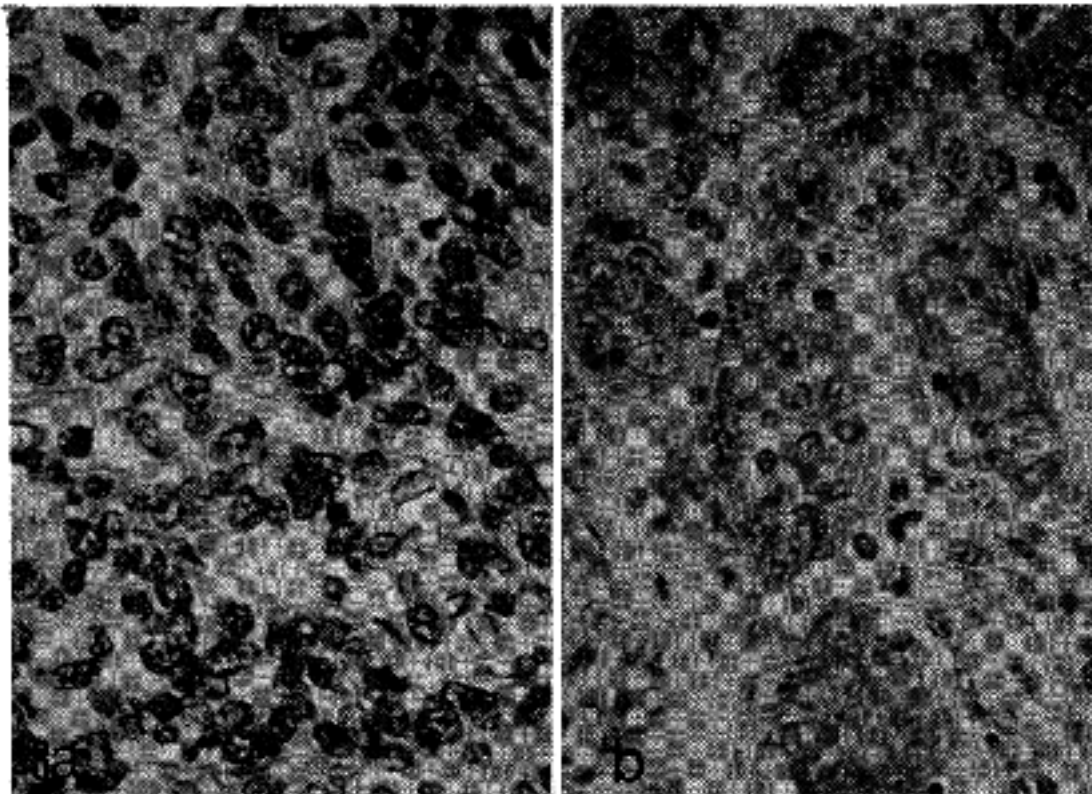


Fig. 3-a and 3-b. Argyrophilic granules by Grimelius stain (a) and immunoreactivity for neuron specific enolase (b), (ABC method, x400).

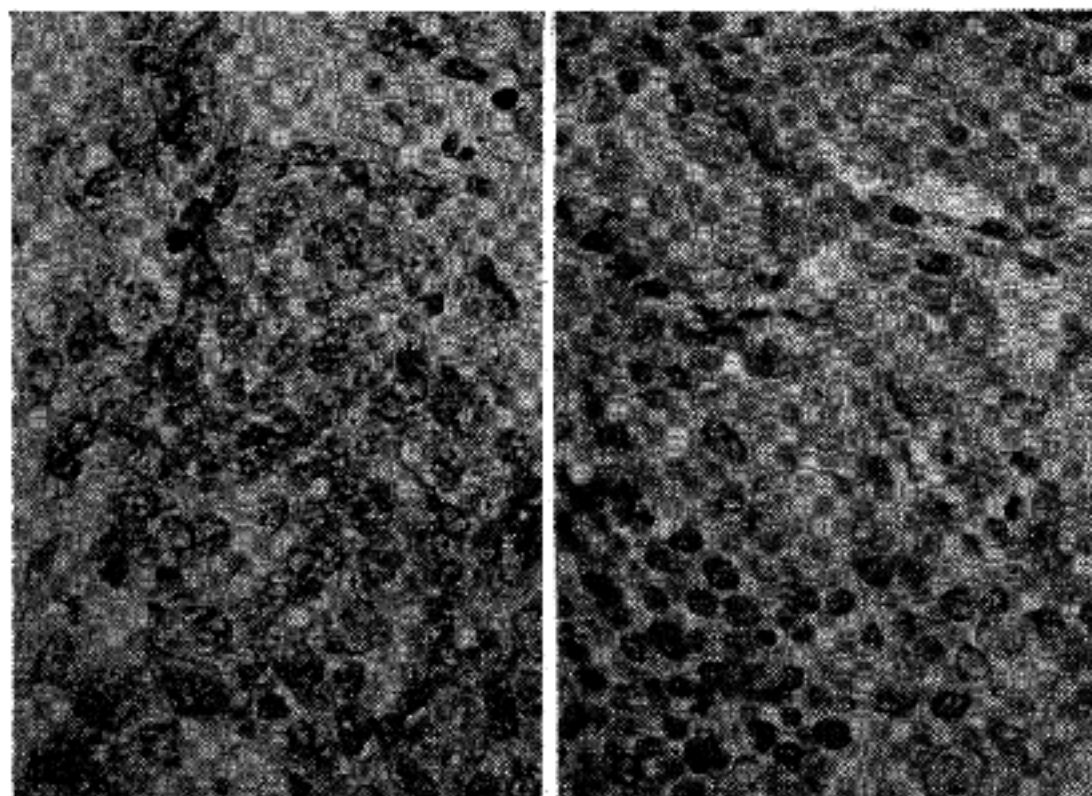


Fig. 4-a and 4-b. Endocrine carcinoma of the cervix, showing chromogranin immunoreactivity (a) and neuron specific enolase in mixed type (b), (ABC method, x 400).

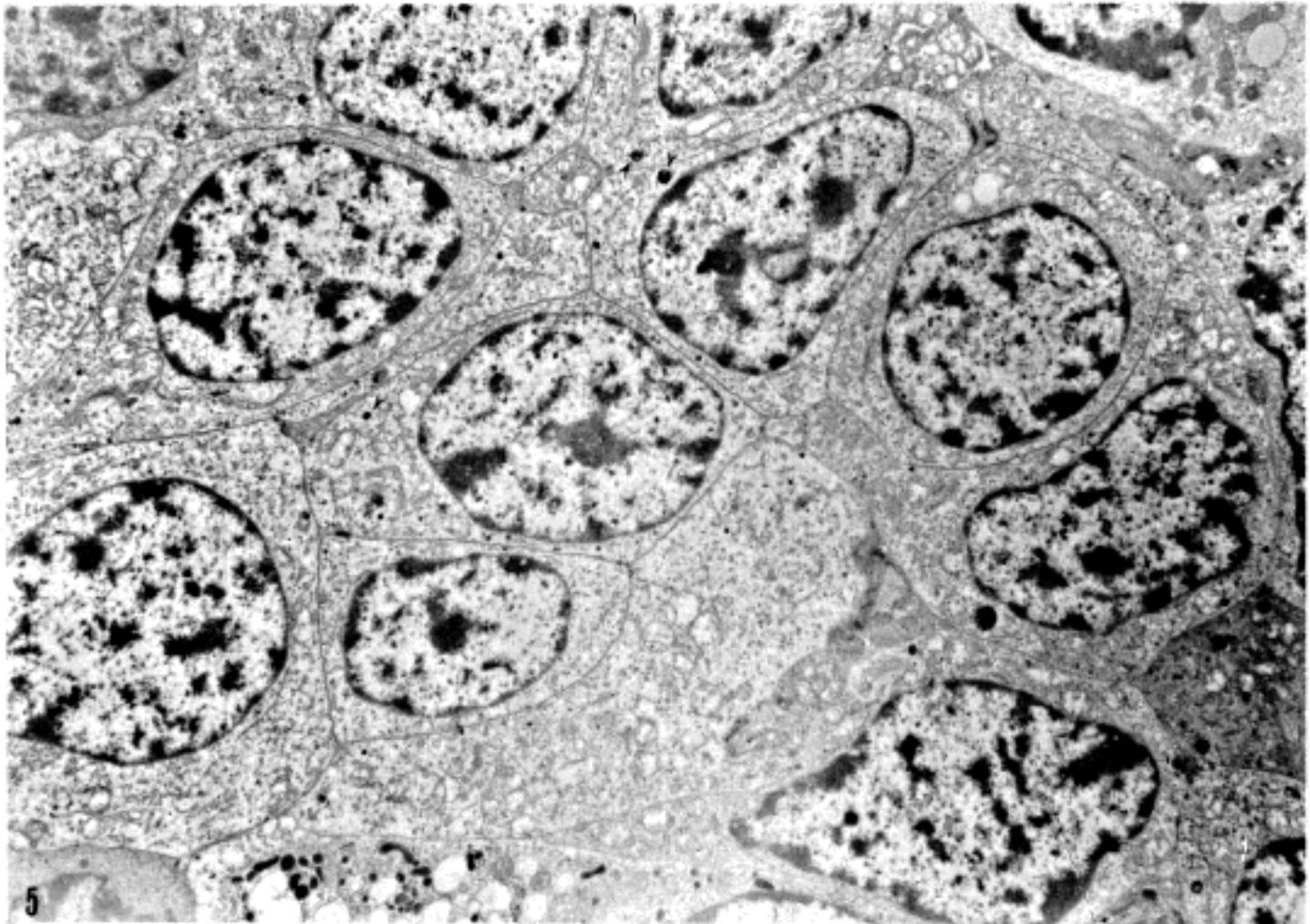


Fig. 5. Electron micrograph showing a few of dense core membrane bound granules (arrows) in the cytoplasm of neoplastic cells, uranyl acetate and lead citrate, original magnification $\times 2,800$.

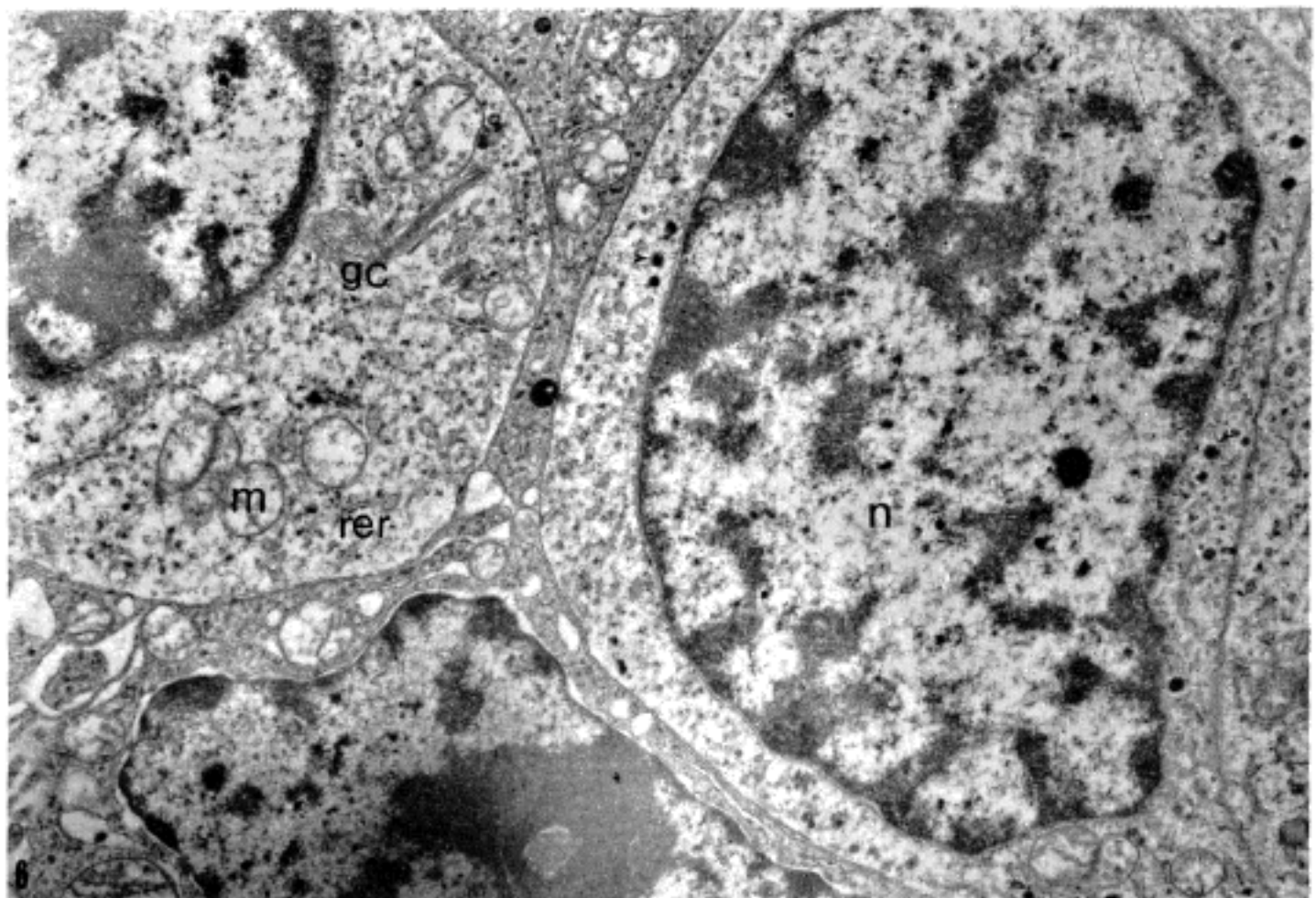


Fig. 6. The neoplastic cell show well developed Golgi complex, swollen mitochondria and membrane bounded neurosecretory granules (arrow) in the cytoplasm, uranyl acetate and lead citrate, original magnification $\times 5,300$.

계 유암종만으로 구성된 증례 1, 2의 경우는 ACTH에 대해서도 양성반응을 나타내주었다.

전자현미경적 소견상 종양세포는 그 크기가 비교적 동글고 핵의 크기는 서로 균등하며 세포질은 비교적 풍부하였다(Fig. 5). 종양세포의 핵 소체는 분명치 않았으나 1개 또는 2개가 존재하였다. 염색질은 핵막에 연하여 곁고루 분포되어 있었으며 세포질내에 평균 45 nm 정도의 신경성 분비 과립이 관찰되었다. 고배율 소견상 비교적 잘 분화된 종양세포의 세포질에서는 Golgi장치가 잘 관찰되었으며 사립체의 발달이 관찰되나 심한 부종에 의해서 사립체능의 소실이 현저하였으며 미발달된 조면소포체도 가끔 관찰되었다. 종양세포막 사이 사이에서는 접연부 복합체(junctional complex)가 간혹 관찰되었다(Fig. 6).

고 안

자궁경부에서 발생하는 유암종은 그 발생빈도가 비교적 낮고¹⁰⁻¹⁶⁾ 선암종이나 편평세포암종의 비각화성 소세포형(nonkeratinizing small cell type²⁰⁾)과 소세포 미분화성 암종(small cell undifferentiated carcinoma²⁴⁾) 그리고 "Subcolumnar reserve cell" 기원의 암종과²⁴⁾ 비슷한 병리조직학적 형태를 취하기 때문에 이들 질환과의 감별이 요구 되는 종양으로 1972년 Albores-Saavedra 등¹⁹⁾이 편평세포암종의 소세포형(small cell type) 중에서 신경내분비(neuroendocrine) 분화를 보이는 형을 관찰하고 이를 "cervical carcinoid"라는 용어를 기술함으로서 최초로 보고하였다. 그들은 또한 자궁경부에서 발생한 암종 4,000예중 유암종의 발생이 14예였음을 지적하고 이들 유암종을 분화도에 따른 분류를 시도하기도 하였다¹¹⁾.

그 후 자궁경부에서 발생한 유암종에 대한 연구가 집중적으로 이루어졌으며 이들 종양에 대한 용어사용 또한 다양하여 Argyrophilic carcinoma^{13,27)}, APUDoma¹³⁾, Oat cell carcinoma, Small cell cancer²⁹⁾, Poorly differentiated carcinoid^{10,11,19)} 그리고 neuroendocrine carcinoma³⁰⁾ 라는 질환명이 동일한 종양을 설명하는데 많이 사용되었다. 최근 면역조직화학적 기법이 진보됨에 따라서 내분비선^{31,32)}, 위장관^{1,33)}, 기관지^{3,34)} 그리고 생식선^{35,36)} 등에서 기원한 유암종에서의 다양한 hormonal polypeptide증명이 가능하여졌고 이는 유암

종을 진단하는 데에도 큰 역할을 하게 되었다. NSE²⁵⁾와 chromogranin²⁶⁾은 APUD 세포나³⁷⁾ 글루카곤 분비종양(glucagonoma), 인슐린 분비종양(insulinoma), 장에서 기원한 유암종, 폐의 귀리세포암종, 갑상선에서 기원한 수질암종과 같은 APUDoma^{38,39)}에 특징적으로 양성반응을 나타내는 특이한 종양표식자로서 이들 종양을 동정하는데 많이 사용되고 있다. 따라서 저자는 이들 NSE와 chromogranin을 이용하여 자궁경부에서 기원한 유암종에 대하여 그 반응을 관찰한결과 검색된 자료 201예중 NSE와 chromogranin에 대하여 양성반응을 보인 자궁경부 기원 유암종은 3예 이었는데 이중 2예는 순수하게 유암종으로만 구성되어 있고, 1예는 비각화성 큰 세포형(nonkeratinizing large cell)의 편평세포암종과 동반된 혼합형으로서 본 예에서는 chromogranin에 대해서는 음성반응을 보여 주었다.

또한 이들 3예에 대하여 anti ACTH염색을 시행한 결과 혼합형을 제외한 2예에서는 양성반응을 보여 주었다. 그러나 anti ACTH에 대하여 양성반응을 보인 환자의 경우 ACTH 분비증가에 따른 임상증후군은 관찰되지 않았다. 한편 유암종에 대한 용어 사용에 관하여는 연구자들에 따라서 많은 차이점을 보여주었는데 Albores-Saavedra^{10,11)}, Warner¹⁴⁾, Habib¹⁵⁾등은 비특이성 유암종(carcinoid tumor)이라는 용어를 사용하는데 비해 Silva¹⁶⁾등은 유암종이란 용어가 보다 양성인듯한 느낌을 주는 어휘의 감각 때문에 내분비 암종(endocrine carcinoma)이라는 용어를 사용하였다. 또한 폐에서 발생한 일부 유암종의 경우 비특이적인 핵분열과 괴사, 전이등이 보다 흔하게 관찰됨으로 Arrigoni⁴⁰⁾등은 비특이성 유암종(atypical carcinoid tumor)이라는 용어를 사용하기도 하였다. 저자는 종양세포가 간질내 깊숙히 침윤되었던 소견과 종양세포의 비특이성 핵분열이 흔히 관찰된점(2-3/HPF), 그리고 초미세형태학적 소견상 다양한 크기의 신경성 분비과립이 관찰된점등으로 유암종(carcinoid)이라는 용어보다는 내분비암종(endocrine carcinoma)의 용어사용을 선택하였다. 내분비세포(endocrine cell)라는 용어는 생체내(in vivo)에서 합성된 화학물질(예, insulin, ACTH, parathyroid hormone)에 의하여 생물학적 정보(biological message)가 전달되는 기능을 갖는 세포를 일컬으며, 신경내분비세포(neuroendocrine cell)란 neuron 이나 paraneuron 에서 분비물질(예, vasopressin, epine-

phrine)이 순환혈에 방출되어 그 기능을 나타내는 세포로서 시상하부, 뇌하수체후엽 neuron, 부신수질, 방신허경절등이 이에 속한다.

신경내분비세포³⁹⁾는 호르몬을 분비하거나 뇌하수체의 기능을 조절하는 방출인자(releasing factor) 또는 억제인자(inhibitory factor)를 분비하는 시상하부의 neuron을 지칭하는데 오랜 기간동안 사용되어져 왔으나 기능적으로나 형태학적으로 말초신경계와 연관이 있는 부신수질세포나 방신허경절세포와 같이 신경관(neural crest)에서 기원한 내분비세포 역시 광범위하게 신경내분비세포라 불려져 있다. 저자가 관찰한 자궁경부 내분비성 암종의 경우 비록 고유기능을 나타내는 호르몬의 다량분비는 없다고 할지라도 Grimelius 염색상에 양성으로 나타난 호은성 과립과 초미세형태학적 소견상 막으로 둘러싸인 "dense core body"를 갖는, 신경분비과립이 관찰되었으며 NSE와 Chromogranin에 대하여 양성 반응을 나타낸 소견으로 이는 넓은 의미의 신경내분비선종에 포함된다고 판단된다.

자궁경부기원 내분비암종의 기원은 아직 확실치 않다^{16,21,41)}. Fox등은 암종을 유발하지 않은 자궁경부의 상피세포에서 호은성과립이 양성인 내분비세포를 관찰하였으며, 다른 연구자들도^{12,42,43)} 정상 자궁경내막에서 희귀하게 호은성과립에 대하여 양성을 보인 세포를 관찰하였다는 보고가 있다. 그리하여, Albores-Saavedra¹¹⁾, Jones²⁰⁾, Johannessen⁴²⁾, Tateishi¹³⁾ 등은 이들 자궁경부와 자궁경내막에 존재하는 내분비세포에서 내분비세포암종이 발생한다고 생각하였다. 그러나 자궁경부의 호은성 과립에 대하여 양성반응을 나타내는 내분비세포에 대한 기원은 아직 정확하게 밝혀 있지 않다^{16,21)}. Fontaine등⁴⁴⁾은 갑상선 C 세포, 방신허경절세포 부신수질세포 및 경동맥체(Carotid body)의 주세포등은 신경관에서의 기원을 믿으나 체장, 위장관, 폐 및 비뇨생식기계에 속한 내분비세포의 기원은 신경관기원이 아닌 것이라고 여겼다. 따라서 자궁경부의 내분비세포나 내분비선종의 기원에 관하여서는 더욱 연구가 필요하다고 생각된다. 자궁경부기원 내분비 암종과는 자궁경내막선암종¹⁶⁾, 편평세포암종⁹⁾, 선암종, 상피내암이²⁴⁾ 혼합하여 발생한 증례보고등이 있는데, 이는 유방⁵⁾, 전립선⁴⁾, 위장관⁴⁰⁾등에서도 흔히 내분비암종과 혼합된 암종의 발생률이 높다. 이들 혼합형이 임상적으로 다른 종양과 특이하게 다른 점등은 관찰되지 않았다.

본 연구에서는 1예가 비각화성 큰 세포형의 편평상피암종과 혼합되어서 발생하였다. 내분비선암종은 그 발생빈도가 흔치 않기 때문에 다른 암종과 서로의 예후를 비교하는 것은 어려우나 Silva¹⁶⁾ 등은 편평세포 암종에 비하여 예후가 나쁘다고 하였다. 본 연구 대상의 증례 1은 진단시 stage IB로서 근치적 자궁절제술과 동시에 양측난관 및 난소 절제술 그리고 임파절 절제술을 받았으며, 슬후 2번의 화학요법을 받았다.

환자는 수술후 13개월이 지난 현재까지 생존해 있다. 증례 2역시 stage IB로서 근치적 자궁절제술과 동시에 양측 난관 및 난소 절제술과 임파절 절제술을 받았으며 화학요법을 시행하지 않았으며, 수술후 24개월이 지난 현재까지 생존하여 있다. 증례 3은 입원시 stage II A였으며 치료후 추적조사가 되지 못하였다. 자궁경부기원의 내분비선종은 그들 종양세포가 나타내보이는 다양한 hormonal polypeptide에 의한 전신적인 임상증상을 보이는 경우는 극히 희박하나 Cushing 증후군^{12,20)}의 증상을 보인 예가 보고되기도 하였다. 자궁경부에서 기원한 비각화성 소세포 편평상피암종은 면역조직화학적 검사나 초미세 형태학적 검사를 시행하여 보면 실제 내분비세포의 분화를 보인 예가 흔히 관찰되며^{10~13,15,20)}, 미분화성 소세포암종에서도 내분비세포의 분화를 보인 예가²⁴⁾ 있기 때문에 자궁경부에서 관찰되는 소세포(small cell)와 내분비 세포 암종과의 연관성에 대한 보다 깊이 있는 연구가 진행되어야 할 것으로 판단된다.

결 론

자궁경부에서 기원한 암종 201 예를 대상으로 내분비암종에 대하여 검색한 결과 다음과 같은 결론을 내렸다.

- 1) 자궁경부에서 기원한 내분비 암종은 3예로서 1.6%을 발생율을 보였다. 이중 1예는 내분비 암종이었다.
- 2) 광학현미경 소견상 종양세포의 핵은 그 크기가 등글면서 핵소체는 뚜렷치 않았으며 비특이성 핵분열은 흔하게 관찰되었고 종양세포가 침윤해가는 양상은 선이나 색의 형태를 나타내 주었다.
- 3) Grimelius 염색에 대하여 순수한 내분비 암종은 2예에서 양성과립을 나타내주었으며 Masson-Hamperl 염색에서는 3예 모두 음성반응을 나타내 주었다.
- 4) Neuron specific enolase와 chromogranin에 대하여 양성반응을 보였으며 혼합성 1예에서 Chromo-

granin은 음성소견을 나타냈다. 또한 순수한 내분비 암종은 ACTH에 대해서 양성반응을 보였다.

5) 초미세형태학적 소견상 세포질에서는 다양한 크기의 신경분비과립과 Golgi복합체, 및 부종을 보인 사립체가 관찰되었으며 접연부 복합체 역시 간혹 관찰되었다.

참 고 문 헌

- 1) Alumets J, Alm P, Falkner S, Hakanson R, Ljungberg O, Martensson H, Sundler F, Tibblin S: Immunohistochemical evidence of polypeptide hormones in endocrine tumors of the rectum. *Cancer* 48:2409, 1981
- 2) Morgan JE, Kaiser CW, Johnson W, Doos WG, Dayal Y, Berman L, Nabseth D: Gastric carcinoid (Gastrinoma) associated with achlorhydria (pernicious anemia). *Cancer* 51:2332-2340, 1983
- 3) Warren WH, Memoli VA, Gould VE: Well differentiated and small cell neuroendocrine carcinomas of the lung. *Virchows Archiv B Cell Pathol* 55:299-310, 1988
- 4) Rosai J, Levine G, Weber WR, Hinga E: Carcinoid tumors and oat cell carcinomas of the thymus. *Pathol Annu* 11:201-226, 1976
- 5) Cubilla AL, Woodruff JM: Primary carcinoid tumor of the breast: a report of eight patients. *Am J Surg Pathol* 1:283-292, 1977
- 6) Gould E, Albores-Saavedra J, Dubner B, Smith W, Paye CM: Eccrine and squamous differentiation in Merkel cell carcinoma: An immunohistochemical study. *Am J Surg Pathol* 12:768-772, 1988
- 7) Talerma A, Gratama S, Miranda S, Olagaki T: Primary carcinoid tumor of the testis: a case report, ultrastructure and review of the literature. *Cancer* 42:2696-2706, 1978
- 8) Robboy SJ, Norris HJ, Scully RE: Insular carcinoid primary in the ovary: a clinicopathological analysis of 48 case. *Cancer* 36:404-418, 1975
- 9) Montasser AY, Ong MG, Mehta VT: Carcinoid tumor of the prostate associated with an adenocarcinoma. *Cancer* 44:307-310, 1979
- 10) Albores-Saavedra J, Larraza O, Poucell S, Martinez HDR: Carcinoid of the uterine cervix: additional observations on a new tumor entity. *Cancer* 38:2328-2342, 1976
- 11) Albores-Saavedra J, Rodriguez-Martinez HA, Larraza-Hernandez O: Carcinoid tumor of the cervix. *Pathol Annu* 14:273-291, 1979
- 12) Matsuyama M, Inoue T, Ariyoshi Y, Doi M, Suchi T, Sato T, Tashiro K, Chihara T: Argyrophil cell carcinoma of the uterine cervix with ectopic production of ACTH, B-MSH, serotonin, histamine and amylase. *Cancer* 44:1813-1823, 1979
- 13) Tateishi R, Wada A, Hayakawa K, Hongo J, Ishii S, Terakawa N: Argyrophil cell carcinomas (apudomas) of the uterine cervix: light and electron microscopic observation of 5 cases. *Virch Arch Pathol Anat Histol* 366:257-274, 1975
- 14) Warner THCS: Carcinoid tumour of the uterine cervix. *J Clin Pathol* 31:990-995, 1978
- 15) Habid A, Kaneko M, Cohen CJ, Walker G: Carcinoid of the uterine cervix: a case report with light and electron microscopic studies. *Cancer* 43:535-538, 1979
- 16) Silva EG, Kott MM, Ordonez NG: Endocrine carcinoma intermediate cell type of the uterine cervix. *Cancer* 54:1705-1713, 1984
- 17) Aguirre P, Scully RE, Wolfe HJ, Delellis RA: Endometrial carcinoma with argyrophil cells: A histochemical and immunohistochemical analysis. *Human Pathol* 15:210-217, 1984
- 18) Stahl RE, Sidhu GS: Primary carcinoid of the kidney: light and electron microscopic study. *Cancer* 4:1345-1349, 1979
- 19) Albores-Saavedra J, Poncell S, Rodriguez-Martinez HA: Primary carcinoid of the uterine cervix. *Patologia* 10:185-193, 1972
- 20) Jones HWIII, Plymate S, Gluck FB, Miles PA, Greene JF: Small cell nonkeratinizing carcinoma of the cervix associated with ACTH production. *Cancer* 38:1629-1635, 1976
- 21) Mullins D, Hilliard GD: Cervical carcinoid ("argyrophil cell" carcinoma) associated with an endocervical adenocarcinoma: A light and ultrastructural study. *Cancer* 47:785-790, 1981
- 22) Pearse AGE: The APUD cell concept of its implication in pathology. *Pathol Annu* 9:27-41, 1974
- 23) Pearse AGE: The cytochemistry and cell structure of polypeptide hormone-producing cell of the APUD series and the embryological, physiological and pathological implications of the concept. *J Histochem Cytochem* 17:303-313, 1969
- 24) Gersell DJ, Mazoujian G, Mutch DG, Rudloff MA: Small-cell undifferentiated carcinoma of the cervix.

- Am J Surg Pathol* 12:684-698, 1968
- 25) Inoue M, Ueda G, Nakajima T: Immunohistochemical demonstration of neuron-specific enolase in gynecologic malignant tumors. *Cancer* 55:1686-1690, 1985
 - 26) Schrnid KW, Fischer-Colbrie K, Hagn C, Jasani B, Williams ED, Winkler H: Chromogranin A and B and secretogranin II in medullary carcinomas of the thyroid. *Am J Surg Pathol* 11:551-556, 1987
 - 27) Stassart J, Crum CP, Youdan EL, Fenoglio CM, Richard RM: Argyrophilic carcinoma of the cervix: a report of case with coexisting cervical intraepithelial neoplasia. *Gynecol Oncol* 13:247-251, 1980
 - 28) Jacobs AJ, Mafchersky A, Gordon RE, Deppe G, Cohen CJ: Oat cell carcinoma of the uterine cervix in a pregnant woman treated with cis-Diamminedichloroplatinum. *Gynecol Oncol* 9:405-410, 1980
 - 29) VanNagell JR, Donalson ES, Wood EG, Maruyama Y, Utley J: Small cell cancer of the uterine cervix. *Cancer* 40:2243-2249, 1977
 - 30) Pazaur R, Bonomi P, Slayton R, et al: Neuroendocrine carcinoma of the cervix: implications for staging and therapy. *Gynecol Oncol* 12:120-128, 1981
 - 31) Heitz PU, Kasper M, Polak JM, Kloppel G: Pancreatic endocrine tumors: Immunohistochemical analysis of 125 tumors. *Human Pathol* 13:263-271, 1982
 - 32) Ordonez NG, Ibanez ML, Mackay B, Samaan NA, Hickey RC: Functioning oxyphil adenomas of parathyroid gland: Immunoperoxidase evidence of hormonal activity. *Am J Clin Pathol* 76:681-689, 1982
 - 33) Alumets J, Hakanson R, Ingemansson S, Sundler F: Substance P and 5-HT in granules isolated from intestinal argentaffin carcinoma. *Histochemistry* 52:217-22, 1977
 - 34) Sundler F, Alumets J, Hakanson R: Majority and minority of cell population in GEP and bronchial endocrine tumors. *Scand J Gastroenterol* 14:9-13, 1979
 - 36) Ordonez NG, Ayala AG, Sneige N, Mackay B: Immunohistochemical demonstration of multiple hormonal polypeptide in a case of pure testicular carcinoid. *Am J Clin Pathol* 78:860-864, 1982
 - 37) Schmechel D, Marangos PJ, Brightman M: Neuron specific enolase in a molecular marker for peripheral and central neuroendocrine cells. *Nature* 276:834-836, 1978
 - 38) Tapia FJ, Polak JM, Barbosa AJA, et al: Neuron-specific enolase is produced by neuroendocrine tumors. *Lancet* 1:802-811, 1981
 - 39) Solcia E, Capella C, Buffa R, Usellini L, Fiocca R, Sessa F, Tortora O: The contribution of immunohistochemistry to the diagnosis of neuroendocrine tumors. *Sem Diagno Pathol* 1:285-296, 1984
 - 40) Arrigoni MG, Woolner LB, Berpatz PE: Atypical carcinoids of the lung. *J Thorac Cardiovasc Surg* 64:421, 1972
 - 41) Fox H, Kazzaz B, Langles FA: Atypical and argentaffin cells in the female genital tract and in ovarian mucinous cysts. *J Pathol Bacteriol* 88:479-488, 1964
 - 42) Johannessen JV, Davy M, Capella C, Sobrinko-Simoos M, Solcia E: Endocrine cell carcinoma of the uterine cervix. *Diag Gynecol Obstet* 2:127-134, 1980
 - 43) Azzooardu JG, Hov LT: Intestinal metaplasia with argentaffin cells in cervical adenocarcinoma. *J Pathol Bacteriol* 90:686-690, 1985
 - 44) Fontaine J, Le Douarin NM: Analysis of endoderm formation in the avian blastoderm by the use of equail-chick chimaeras: The problem of the neuroectodermal origin of the cells of the APUD series. *J Embryol Exp Morphol* 41:209-222, 1977
 - 45) Klappenbach RS, Kurman RJ, Sinclair CF, James LP: Composite carcinoma-carcinoid tumors of the gastrointestinal tract. *Am J Clin Pathol* 84:137-143, 1985
- Abstract —
- Immunohistochemical Demonstration of Neuron-Specific Enolase and Chromogranin and Ultrastructural Studies on Endocrine Carcinoma of the Uterine Cervix.**
- H.J. Chun, M.D., K.H. Kee, M.D.
S.C. Lim, M.D., Hae Sook Song, M.D.
M.W. Kim*, S.J. Han,** M.D. and C.H. Suh, M.D.
- Department of Pathology, Internal Medicine* and Obstetrics and Gynecology***
- Three cases of endocrine carcinoma, well differentiated type of the uterine cervix, were found in a study of 201 cases listed in the files of the Chosun University

medical college as malignant tumors in the uterine cervix based on light microscopic pattern, three cases were divided into pure endocrine carcinoma (2 cases) and endocrine carcinoma mixed with large cell nonkeratinizing squamous cell carcinoma (1 case).

The histologic picture of these lesions varied from solid sheets to glandular patterns and show monotonous and intermediate size of nuclei. Argyrophilic granules were demonstrated in two pure forms by Grimelius stain, and Masson-Hamperl (argentaftin) stain were negative in all three cases. Immunohistochemical

studies demonstrated positive reactions for neuron specific enolase and chromogranin in all three cases. Although endocrine symptoms were not found, ACTH were demonstrated in two pure forms.

Ultrastructural studies disclose distinct membrane bounded neurosecretory granules and well defined Golgi complex.

Key Words: Endocrine carcinoma, Uterine cervix