

소세포 및 영양아세포성 분화를 보이는 자궁내막의 미분화암

— 1예 보고 —

고려대학교 의과대학 부속병원 병리과

김철환 · 박성혜 · 김인선 · 백승룡

서 론

여성 생식기에서의 은기호성 및 호은성 세포의 출현에 대해서는 1964년 Fox등¹⁾에 의해서 처음 기술되었으며, 이들은 소수의 자궁경부에서만 은기호성세포가 관찰되었음을 보고하였다. 그후 최근까지 다른 장기에 비하여 여성생식기에서 신경내분비세포의 출현은 거의 없는 것으로 믿어 왔다. 그러나 1972년 Albores-Saavedra등²⁾이 자궁경부에서 폐의 소세포암을 조직학적으로 닮은 예를 처음 보고하였고, 그후 이와 유사한 많은 자궁경부암들이 "은기호성 암"³⁻⁵⁾, "APUD 종양"⁶⁾, "귀리세포암"⁷⁾, "소세포암"^{8,9)}, "저분화 유암"^{2,10)}, 그리고 "신경내분비암"¹¹⁾ 등의 이름으로 보고되었다.

자궁내막에서도 Ueda등¹²⁾이 통상적인 자궁내막선암에서 은기호성 세포가 다수관찰되었다고 보고하였으며, 1982년 Olson등¹³⁾이 조직학적으로 폐의 소세포암에 해당되는 자궁내막암을 처음으로 더 보고되었다¹⁴⁻¹⁶⁾. 자궁내막암들 중에서 용모암을 제외하고 영양아세포성 분화를 보이는 경우는 Civantos등¹⁷⁾이 난소 및 방광의 경우와 함께 보고한 자궁내막선암 1예가 있을 뿐이다.

국내에서는 1986년 김등¹⁸⁾이 자궁내막에 발생한 은기호성 소세포암 1례를 발표하였을 뿐이며 자궁내막암으로써 영양아세포성 분화를 보인 보고는 없다.

저자들은 최근 소세포 및 영양아세포성 분화를 동시에 보여주는 자궁내막의 미분화암 1례를 관찰하였기에 그 증례를 문헌고찰과 함께 보고하는 바이다.

증 례

환자는 54세 여자로서 2년전부터 질 출혈이 있었으며, 약 1년전부터 하복부에 딱딱한 종괴가 만져져서 내원하였다. 과거력상 별 특이 소견 없었으며 이학적 검사상 하복부에 종물 및 압통이 있었다. 골반 초음파 및 전산화 단층 촬영상 자궁내막강내에 괴사를 동반한 커다란 종괴가 보였으며 양측의 장골 및 양측 난소난관 절제술이 시행되었다. 적출된 자궁은 그 크기가 18×11×9 cm 이었고 무게는 800 gm 이었다. 자궁은 외견상 평활하였으며 미만성으로 커져 있었다. 절단면상 종괴는 전 자궁내막강내를 채우고 있었으며 광범위한 괴사 및 출혈이 동반되어 있었다(Fig. 1). 종괴는 심부자궁근내 및 자궁경내막관으로 침윤하고 있었다. 그러나 자궁경부는 육

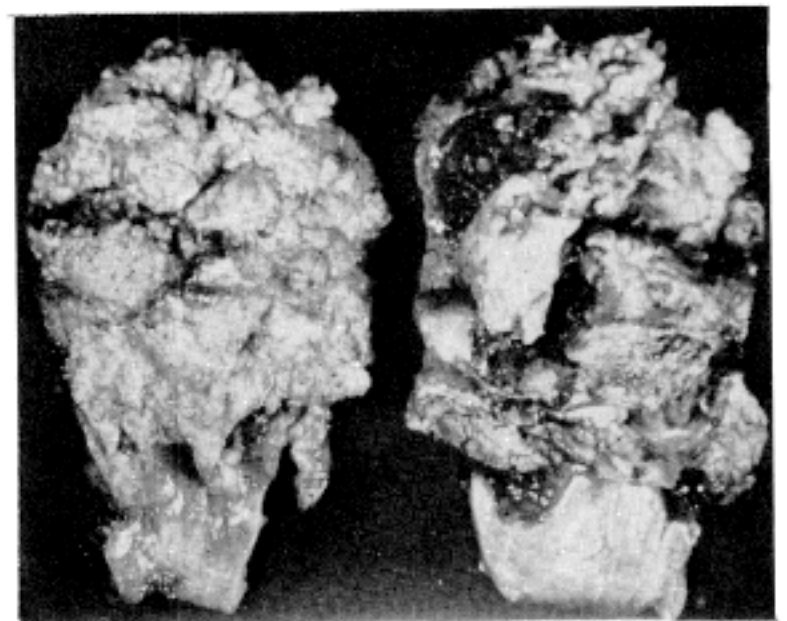


Fig. 1. The uterus reveals a bulky, necrotic, and hemorrhagic tumor mass which fills the endometrial cavity. The exocervix is grossly unremarkable.

*본 논문의 요지는 1988년 10월 20일 대한병리학회 제40차 추계학술대회에서 발표되었음.

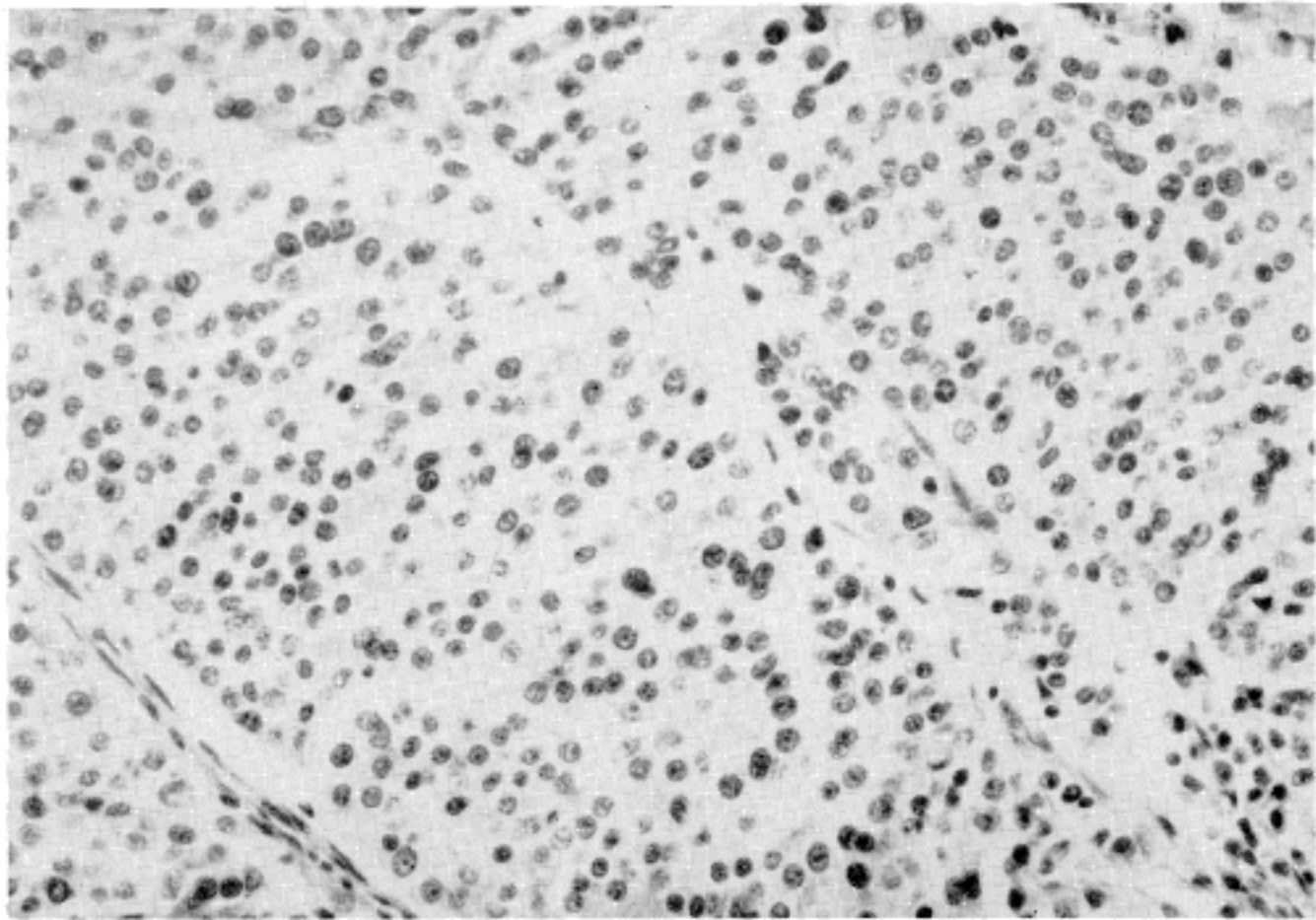


Fig. 2. Small cohesive cells with hyperchromatic nuclei and scanty cytoplasm surrounded by thin vascular stroma. (H&E, $\times 250$).

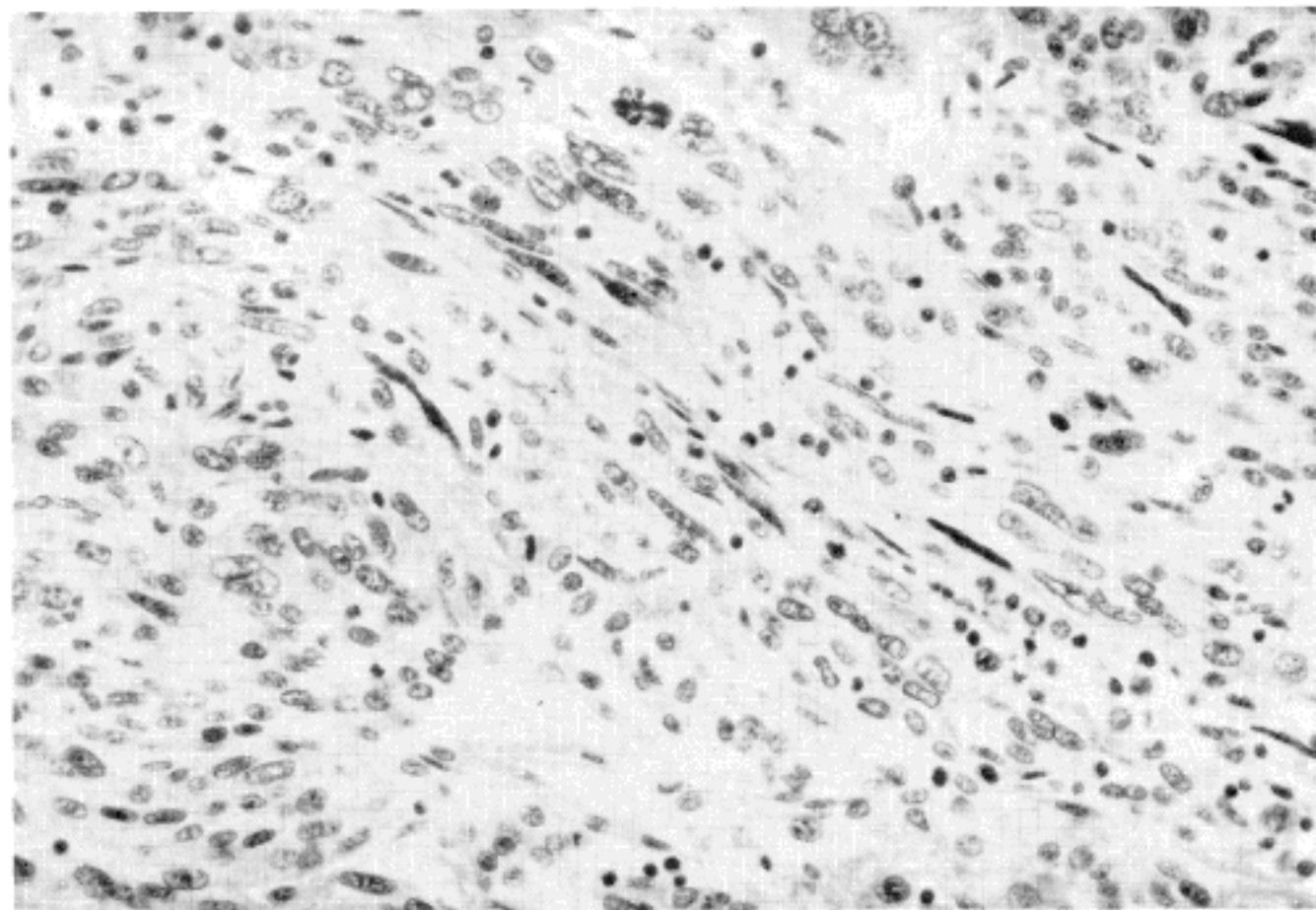


Fig. 3. Spindle cells with elongated nuclei have a tendency of streaming. (H&E, $\times 250$)

안적으로 정상이었다.

광학현미경상 종괴는 심한 지도상 피사 및 출혈과 다

형성을 보여주는 미분화된 악성 세포들로 구성되어 있었

다. 부위에 따라 종괴는 임파구의 두배 정도 크기의 소

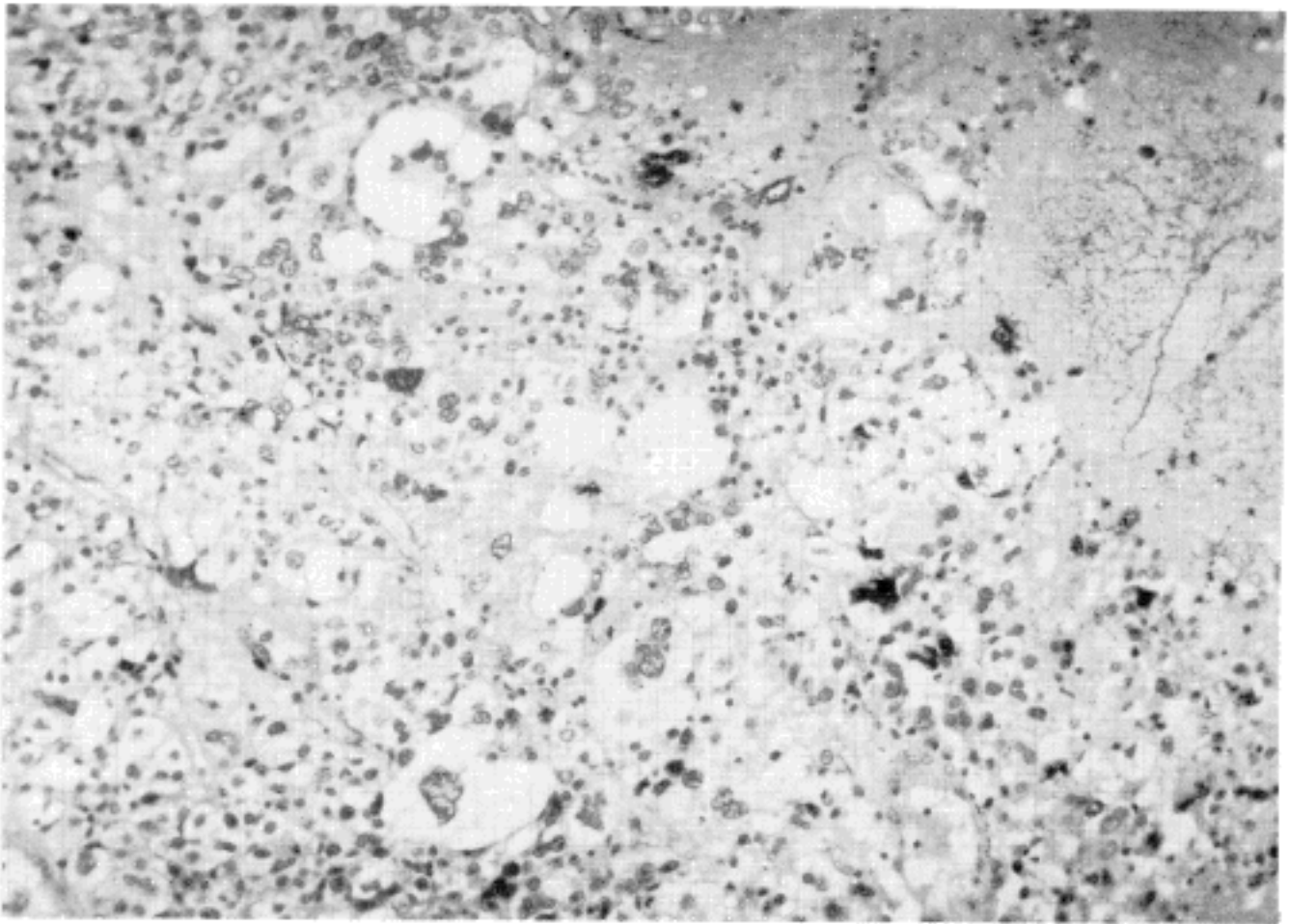


Fig. 4. Scattered multinucleated syncytiotrophoblastic giant cells are seen in hemorrhagic necrosis. (H&E, $\times 160$)



Fig. 5. Immunoperoxidase staining for β -hCG shows positive reaction in the syncytiotrophoblastic giant cells. (H&E, $\times 400$)

세포들(Fig. 2), 그리고 방추형 세포들(Fig. 3) 및 다염색성이고 커다란 핵을 갖는 큰 세포들로 되어 있으며,

흔히 세포분열이 관찰되었다. 출혈성 괴사가 동반된 부위에서는 합포체성 영양세포를 닮은 거대세포들이 다수

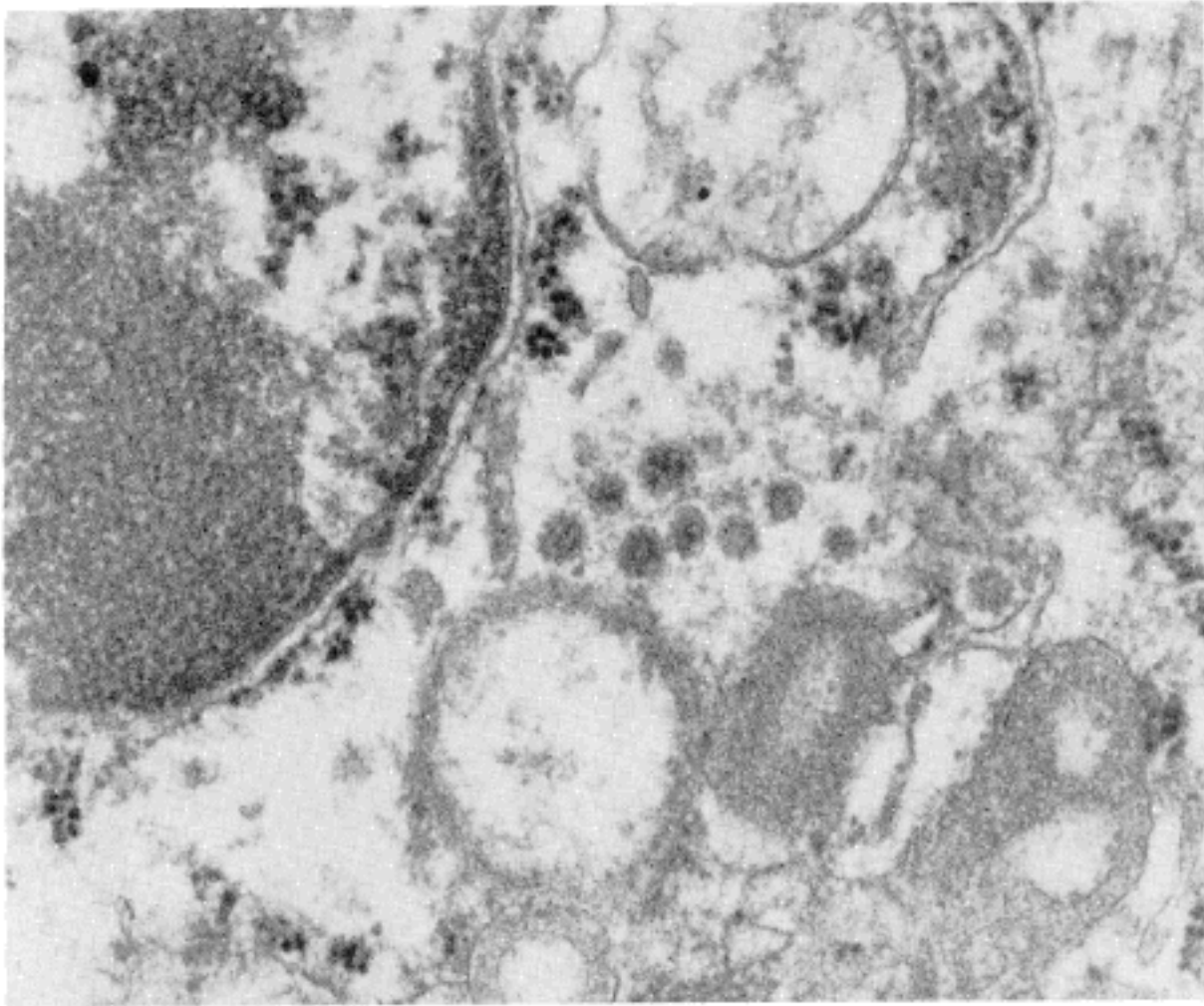


Fig. 6. Within the cytoplasm of the small cell, small numbers of round, membrane-bound, dense-core neurosecretory granules are found. (TEM, $\times 40,000$)

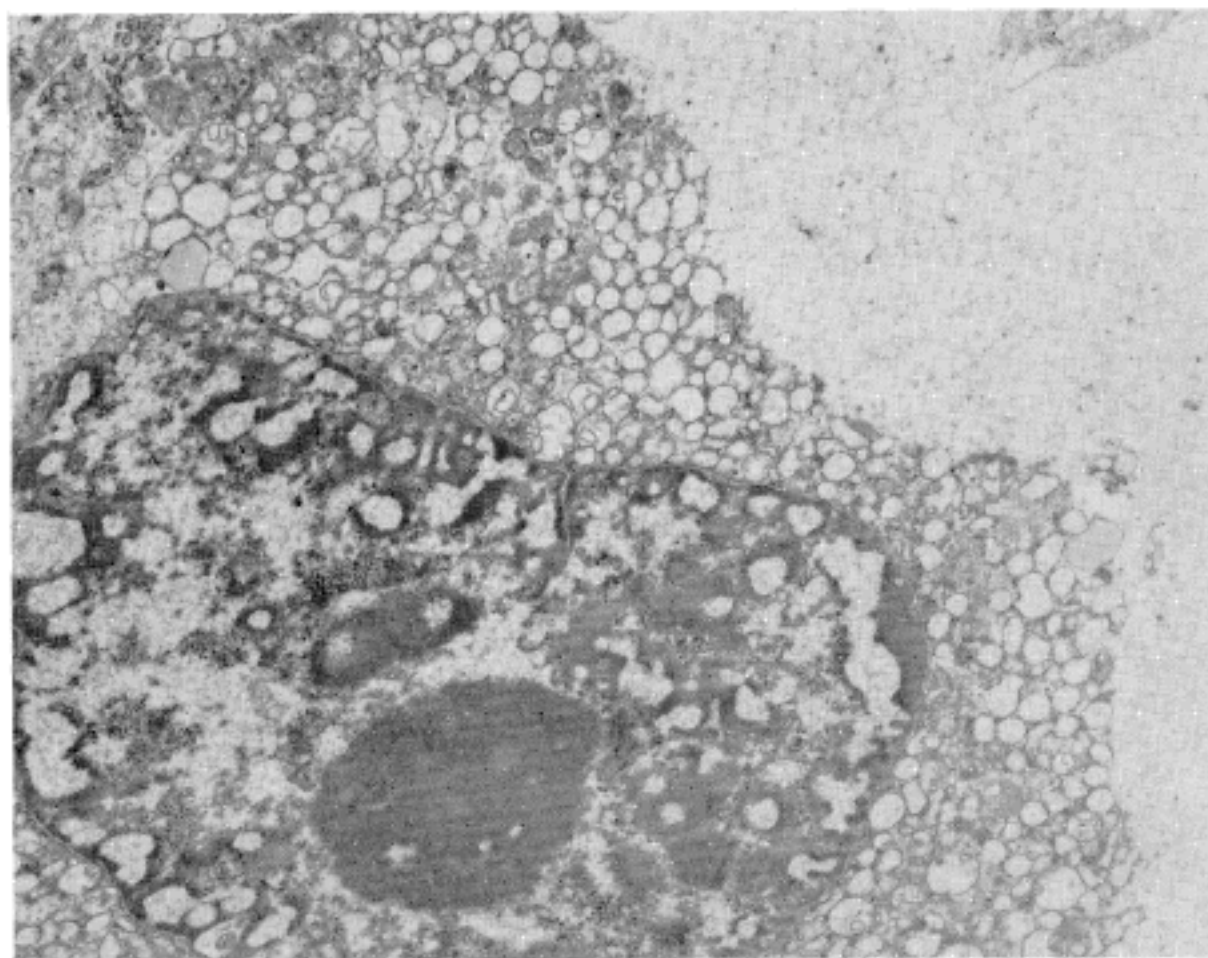


Fig. 7. Syncytiotrophoblastic giant cell displays a few mitochondria, small lipid vacuoles, and distended endoplasmic reticulums. (TEM, $\times 6,000$)

관찰되었다(Fig. 4). 소세포들은 폐의 소세포암과 유사하게 작은 다염색성의 핵과 비교적 균등하게 퍼진 염색질, 불분명한 핵소체, 그리고 적은 양의 세포질을 갖고 있으며, 때로는 부분적으로 pseudorosette를 형성하는 것이 관찰되었다. 선암이나 편평상피암으로의 분화는 관찰되지 않았다. 소세포들은 Grimelius와 Fontana-Masson 염색에서 모두 음성반응을 보였으나 neuron-specific enolase에 대한 면역효소 염색에서는 양성으로 염색 되었다. β -hCG에 대한 면역효소 염색에서 다핵성 거대세포들이 양성으로 반응하였다(Fig. 5). 자궁경부는 정상이었다.

전자현미경 소견상 소세포들은 원형 또는 난원형의 핵을 갖고 있고 염색질은 굵은 덩어리로 주로 핵의 변연부로 퍼져 있었다. 세포질내에는 미토콘드리아, Golgi체, 약간 확장된 내형질 세망, 그리고 원상의 막으로 둘러싸인 크기가 약 125nm-175nm인 dense core 신경분비과립들이 관찰되었으며(Fig. 6). 다핵성 거대세포에서는 세포 표면에 미소융모를 갖고 있고 많은 작은 수포체 및 약간의 확장된 내형질 세망이 관찰되었다(Fig. 7).

고 찰

자궁내막의 원발성 미분화암종은 흔하지 않은 암종으로 대부분이 관상으로 배열되어 있는 큰 세포들로 구성되어 있으며 사이사이에 흔히 괴사가 동반된다. 조직학적으로 폐의 소세포암과 유사한 종양이 자궁경부나 기타 다른 장기들의 상피에서 발생한 보고들이 있으나 자궁내막의 소세포성 미분화암을 보이는 경우는 드물며 영양아세포성 분화를 보이는 경우는 더욱 드물다.

자궁내막의 소세포암은 1982년 Olson등¹³⁾이 조직학적으로 폐의 소세포암에 해당되는 자궁내막암 1예를 보고한 것이 처음으로써 광학 및 전자현미경 소견, 그리고 면역효소 반응상 APUD계 종양에 해당된다고 하였다.

자궁내막의 소세포암의 기원에 대해서는 아직 확실치는 않다. 1938년 Feyter²⁰⁾에 의해서 상피성 내분비 세포로부터 이와 같은 암종이 기원한다고 기술되었으며 Fox등¹¹⁾은 정상 자궁경부, 자궁내막, 난소 및 난관에서 은기호성 및 호은성염색을 시행한 결과 단지 2예의 정상 자궁경부에서 은기호성 세포가 발견되었다고 하였다. 그러나 1972년 Albores-Saavedra등²¹⁾이 신경내분비성 분화를 갖는 자궁경부의 소세포암을 처음으로 기술하였

고, 그 후에 이들은 4,000예의 자궁경부암중에서 14예의 소세포암을 발표하였다¹⁰⁾.

Tateishi등⁵⁾은 97예의 자궁경부암중 5예에서 은기호성 세포가 관찰되며 이들 종양이 폐의 소세포암과 유사하여 정상으로 존재하는 은기호성 세포에서 유래한 APUD계통의 종양일 것이라는 사실을 보고하였다.

이후에 Kumar¹⁴⁾와 Paz등¹⁵⁾이 신경분비과립을 갖고 있는 자궁내막의 소세포암 1예씩을 보고하면서 이 종양이 신경내분비 계통 세포로부터 발생할 가능성을 보고하였다.

그러나 그후에 자궁경부나 기타 다른 장기에 발생하는 통상적인 암종들과 신경내분비암종이 같이 존재하는 예들이 보고 되었으며, Ueda등¹²⁾이 자궁내막선암에서 은기호성 세포가 다수 관찰되었다고 보고한 것을 시작으로 이 후 41예의 자궁내막선암중 10예에서 은기호성 세포가 관찰되었으며 전자현미경상 분비성 과립이 관찰된다고 하였다²¹⁾. Prade등⁹⁾은 자궁내막의 선암에서 은기호성 세포 및 신경분비과립들이 관찰된 1예를 보고하였고, Tohya등¹⁶⁾은 자궁내막에서 선편평상피암과 소세포암이 같이 있는 1예를 보고하였다.

이와같은 보고들은 소세포암이 신경내분비 계통의 세포로부터 유래된 것이라고 보는 견해보다는 자궁내막의 상피전구세포로부터 기원한다는 가능성을 말해주고 있다.

자궁내막 중에서 융모암을 제외하고 영양아세포성 분화를 보인 예는 Civantose등¹⁷⁾이 3예의 난소의 점액성 낭종 및 1예의 방광의 이행상피암과 함께 보고한 자궁내막선암 1예가 있다. 영양아세포성 분화를 보이는 경우도 그 기원은 분명하지 않지만 미분화 악성세포가 거대세포로 분화 또는 퇴화하는 것으로 생각할 수 있다.

본 증례에서 소세포성 종양세포들이 은기호성 및 호은성 염색에서 음성반응을 보였으나 neuron-specific enolase에 대한 면역효소 염색상 양성으로 반응하였다. 그리고 전자현미경상 크기가 약 125nm-175nm의 dense-core신경분비과립들이 소세포의 세포질 내에서 관찰되었다. 은기호성 및 호은성 염색에서 음성을 보인 것은 신경분비과립내의 물질의 그 화학적 구성이 다르거나 신경분비과립의 숫자가 염색으로 보이기에 너무 적기 때문인 것으로 생각되어 진다. β -hCG에 대한 면역효소 염색에서 합포체성 영양아세포성 거대세포들이 양성으로 반응하여 이들 거대세포들이 hCG 호르몬을 생성

할 것으로 생각되어지나 본 증례에서는 혈청이나 뇨에서 β -hCG를 측정하지 못하였다.

Kumar¹⁴⁾는 증상발현 1년후에 사망한 자궁내막의 소세포암 1예를 보고 하면서 신경분비과립을 갖고 있는 소세포암의 예후가 은기호성 자궁내막 선암종보다 좋지 않기 때문에 외과적 수술에, 보조적으로 방사선 치료나 항암요법을 시행하는 것을 권하고 있다.

이와같은 소세포성 미분화암이 소파술로 나오는 경우에는 유암종, 악성임파종 및 전이성 소세포암 그리고 자궁내막간질 육종을 감별하여야 한다.

합포체성 영양아세포성 분화를 보이는 미분화암은 항암요법에 반응하지 않으나 용모암은 반응하기 때문에 이를 감별하는 것이 환자의 치료와 예후에 중요하다. 감별점으로는 용모암에서 볼 수 있는 합포체성 영양아세포와 세포성 영양아세포의 이형성의 양상을 보여 주지 않는 점과 이러한 미분화암은 거의 예외 없이 폐경기 이후에 발생한다는 점이 생식기에 주로 발생하는 용모암과 다른 점이다¹⁹⁾.

결 론

저자들은 자궁내막에서 발생한 미분화암종이 소세포성 및 영양아세포성 분화를 동시에 보여 주는 매우 드문 1예를 경험하였기에 그 증례를 병리학적 관찰소견과 함께 보고 하였다.

참 고 문 헌

- 1) Fox H, Kazzaz B, Langky FA: *Argyrophil and argentaffin cells in the female genital tract and in ovarian mucinous cysts.* *J Pathol Bact* 88:479-488, 1964
- 2) Albores-Saavedra J, Poucell S, Rodriguez-Martinez HA: *Primary carcinoid of the uterine cervix.* *Pathologia* 10:185-193, 1972
- 3) Mullins JD, Coloneal LT, Hilliard GD: *Cervical carcinoid (argyrophil cell carcinoma) associated with an endocervical adenocarcinoma.* *Cancer* 47:785-790, 1981
- 4) Stassart J, Crum CP, Yordan EL, Fenoglio CM, Richard RM: *Argyrophilic carcinoma of the cervix.* *Gynecol Oncol* 13:247-251, 1982
- 5) Yamasaki M, Tateishi R, Hongo J, Ozaki Y, Inoue

- M, Ueda G: *Argyrophil small cell carcinomas of the uterine cervix.* *Int J Gynecol Pathol* 3:146-152, 1984
- 6) Tateishi R, Wada A, Hayskawa K, Hongo J, Ishii S, Tarawaka N: *Argyrophil cell carcinoma (APUDoma) of the uterine cervix.* *Virchow Arch* 33, 257-274, 1975
- 7) Jacobs AJ, Marchevsky A, Gordon RE, Deppe G, Cohen CJ: *Oat cell carcinoma of the uterine cervix in a pregnant woman treated with c-diamine-dichloroplatinum.* *Gynecol Oncol* 9:405-410, 1980
- 8) Groben P, Reddick R, Askin F: *The pathologic spectrum of small cell carcinoma of the cervix.* *Int J Gynecol Pathol* 4:42-57, 1985
- 9) Prade M, Gadenne C, Duvillard P, Bognel C, Charpentier P: *Endometrial carcinoma with argyrophil cells.* *Human Pathol* 13:870-871, 1982
- 10) Albores Saavedra J, Rodriguez-Martinez HA, Larraza Hernandez O: *Carcinoid tumor of the cervix.* *Pathol Ann* 14:273-291, 1979
- 11) Pazdur R, Bonemi P, Slayton R: *Neuroendocrine carcinoma of the cervix.* *Gynecol Oncol* 12:120-128, 1981
- 12) Ueda G, Sato Y, Inoue M, Hiramatsu K, Kurachi K, Takeda S, Yamamoto T, Goi S: *Argyrophil cell adenocarcinoma of the endometrium.* *Acta Obst Gynec Jpn* 29:1167-1166, 1977
- 13) Olson N, Twiggs L, Sibley R: *Small cell carcinoma of the endometrium.* *Cancer* 5:760-765
- 14) Kumar NB: *Small cell carcinoma of the endometrium in a 23-year-old woman.* *Am J Clin Pathol* 81:98-101, 1984
- 15) Paz RA, Frigerio B, Sundblad AS, Eusebi V: *Small carcinoma of the endometrium.* *Arch Pathol Lab Med* 109:270-272, 1985
- 16) Tohya T, Miyazaki K, Katabuchi H, Fujisaki S, Maeyama H: *Small cell carcinoma of the endometrium associated with the adenosquamous carcinoma.* *Gynecol Oncol* 25:363-371, 1986
- 17) Civantos F, Rywkin AM: *Carcinomas with trophoblastic differentiation and secretion of chorionic gonadotrophin.* *Cancer* 29:789-798, 1972
- 18) 김인선, 신미경 : 자궁내막의 소세포암, 대한병리학회 제38차 추계 학술대회 초록집, 1986
- 19) Fox H: *Obstetrical and gynecological pathology.* 3rd edition. *Edinburgh, Churchill Livingstone, 339, 1987*
- 20) Feyrter F: *Über diffuse endokrinen epitheliale or-*

gane. Leipzig, Johann Ambrosius Barth, 1938

- 21) Ueda G, Sato Y, Yamasaki M, Hiramatsu K, Tanaka Y, Kurachi K, Takeda S, Yamamoto Y, Goi S: *Argyrophil cell adenocarcinoma in the female genital tract. Acta Obst Gynec Jpn 30:397-399, 1978*

= Abstract =

Primary Undifferentiated Carcinoma of the Endometrium with Small Cell and Trophoblastic Differentiation

**Chul Hwan Kim, M.D., Seoung Hye Park, M.D.
In Sun Kim, M.D. and Seung Yong Paik, M.D.**

Department of Pathology, Korea University Hospital

This report describes a very rare case of primary undifferentiated carcinoma of the endometrium with small cell and trophoblastic differentiation. The patient was 54-year-old woman with complaints of vaginal bleeding and palpable lower abdominal mass.

The light microscopic findings revealed predominantly small cells with round nuclei, spindle cells, and large

cells with hyperchromatic bizarre nuclei. Foci of syncytiotrophoblastic giant cells are scattered, especially in the hemorrhagic areas.

Immunohistochemical staining for neuron specific enolase and beta-hCG showed positive reactions to small cells and syncytiotrophoblastic giant cells, respectively. Argentaffin and argyrophil stains, however, showed negative reactions to small cells.

Electron microscopic findings revealed cytoplasmic dense-core neurosecretory granules, about 125nm to 175nm in diameter, in small cells. Also are microvilli, many small vesicles, and dilated endoplasmic reticuli seen in the syncytiotrophoblastic giant cells.

The histogenesis of small cell undifferentiated carcinoma of the endometrium remains unclear; however, it may arise from epithelial precursors instead of neuroendocrine cells, and syncytiotrophoblastic cells may be differentiated or dedifferentiated from the undifferentiated carcinoma cells.

Key Words: Endometrial undifferentiated carcinoma, small cell carcinoma, and syncytiotrophoblastic differentiation