

자궁 경부 유암종

— 2 예의 광학 및 전자현미경적 관찰 —

한양대학교 의과대학 병리학교실 및 산부인과*

박 문 향 · 이 중 달 · 황 윤 영*

서 론

자궁경부에 원발하는 유암종을 1972년 Albores-Saavedra 등¹⁾이 처음 기술한 이래 소수의 증례가 여러 이름으로 보고 되어있다²⁻⁴⁾. 자궁경부의 '소세포 암종'으로 기술된 종양은 적어도 서로 상이한 4가지 유형을 포함하고 있는데, 비각화성 소세포성 편평 세포 암종, 원주하 예비 세포 암종(subcolumnar reserve cell carcinoma)⁵⁾, 기저양 암종(basaloid carcinoma)⁶⁾ 그리고 신경내분비 또는 귀리 세포 암종(neuroendocrine or oat cell carcinoma) 등이 기술되고 있다. 자궁경부의 유암종은 그 특유한 조직학적 소견을 나타내는 분화가 양호한 것으로부터 매우 분화가 불량한 암종에 이르는 일련의 조직학적 다양성을 가지는 내분비성 악성 종양에 붙인 명칭이다²⁻⁴⁾. 분화가 양호한 종양은 신체의 다른 장기에 발생하는 유암종과 조직학적으로 유사하고, 분화가 불량한 종양은 마치 폐장 또는 다른 장기의 미분화성 소세포 또는 귀리세포 암종과 동일한 조직학적 소견을 가진다.

Wentz와 Reagan⁷⁾이 최초로 편평세포 암종을 세포학적으로 구분하면서 비각화성 소세포 암종이 가장 예후가 불량하다고 보고하였으며, 이 사실은 후속되는 보고에서도 확인되었다⁸⁾. 그런데 바로 이 소세포 암종의 소수 예가 폐장의 귀리 세포 암종과 형태학적으로 유사하며 이소성 ACTH⁹⁻¹¹⁾, insulin¹²⁾ 및 다른 polypeptide hormone을 분비함을 알았고, 전자현미경상 신경내분비 과립이 종양 세포질내에 존재함이 확인되었다. 또한 면역조직학적으로 종양 세포의 세포질내에 은친화성 과립

을 관찰하게 됨으로써 자궁경부의 상피에 드물게 존재하는 은친화성 세포(argyrophil cell)에서 기인한 특수한 APUDoma로 생각하게 되었다¹³⁾. 자궁경부의 이러한 종양은 흔히 비각화성 소세포성 편평세포 암종으로 오진되기 때문에 이의 보고가 낮은 것으로 생각되며, 한국 문헌상 이의 보고는 아직 나타나지 않고 있다. 저자들은 이 종양의 특징적인 광학현미경적 및 전자현미경적 소견을 기술하고, 면역조직학적 특징을 보고하는 바이다.

증 례 보고

증 례 1.

환자는 51세(5-0-3-4)의 폐경 여성으로 3개월 전부터 질 출혈이 있었고, 최근에 심해져 1987년 7월 산부인과 외래를 방문하였다. 부인과적 진찰시 자궁 경부에 4×4 cm 크기의 광범위한 케양성 종괴가 관찰되었다. 양측 자궁방 결합 조직이 다소 고정된 촉감을 주는 stage IIb의 자궁 경부암으로 임상적 진단을 내렸다. 자궁 경부 질 도말의 세포학적 검사에서 소세포암종으로 진단되었다. 자궁경부의 질 확대경하 생검의 조직학적 검사에서 일부 종양 조직은 선방의 분화를 보이는 소세포 암종으로 진단되었다. 암세포들은 argyrophilia를 나타내는 과립을 함유하고 있었다.

.2년전 환자의 나이 49세때 불규칙한 월경과 질분비물로 산부인과 진찰시 자궁경부는 이상이 없었고, 자궁경부-질 도말표본의 세포검사서 악성세포는 관찰되지 아니하였다(p-85-3242). 자궁경부의 생검 조직 진단 후 환자는 더이상 추적되지 않고 있다(Table 1).

증 례 2.

55세 (3-0-4-3)의 폐경 여성이 타병원에서 자궁암으

*본 논문의 요지는 1988년 10월 22일 대한병리학회 제40차 추계학술대회에서 발표되었음.

로 진단받고, 15일간의 질출혈을 주소로 본원 산부인과로 내원하였다. 15년전에 타병원에서 실시한 자궁 경부-질 도말의 세포학적 검사상 만성 자궁 경부염으로 진단되었다고 하였다.

부인과적 진찰로 약 6×4 cm 크기의 종괴가 자궁 경부의 우측에서 발생하여 질벽의 전면과 우측을 침범하였다. 우측 자궁방 결합 조직과 골반벽은 광범위하게 고정되어 있었고, 좌측 자궁방 결합 조직에 까지 침윤이 있었다. 임상적으로 stage IIIb 자궁경부암으로 진단하였다.

태아성 암항원(carcinoembryonic antigen, CEA): 10 mg/ml, Tumor Antigen 4(T4, SCC): 0.67 mg/dl,

Table 1. Clinical features of cervical carcinoids

Cases	1 (S-87-4134)	2 (S-88-542)
Age at diagnosis	51	55
LM diagnosis	Well differentiated	Poorly differentiated
Clinical presentation	Vaginal bleeding for 3 months	Vaginal bleeding for 15 days
Cervical mass	4 x 4 cm	6 x 4 cm
Stage	IIb	IVb
Therapy	—	Chemotherapy(VPB)
Follow-up	Lost	Died in 9 months after diagnosis

Lipid Sialic Acid (LAS) 76.4 mg/dl, Ca125: 20.2 unit/ml였다. 자궁경부-질 도말 표본의 검사로 소세포형 편평세포암으로 진단하였고, 자궁경부 생검조직 검사로 미분화 소세포암으로 진단하였다. 초음파와 복부 및 골반 단층 촬영 검사에서 종양 조직이 질의 전상부와 양측 자궁방 결합 조직을 침윤하고, 우측 외장골 임파선이 약 3×2 cm 크기로 종대되어 있었다. 방광, 직장 및 양측 골반벽에는 침윤이 없었으나, 간에 세침 천자 생검 세포 검사로 자궁경부 암종과 동일한 종양의 전이를 확인하여 stage IVb의 자궁경부 소세포 암종으로 진단하였다.

1988년 2월부터 화학요법으로 vinblastin, platinol, bleomycin으로 8회 치료하였다. 6회 치료시 초음파 검사상 간에 전이된 종괴가 소실되었다. 7회 치료시 골반 및 복부 단층촬영으로 자궁경부 종괴의 크기가 감소하였으나, 주변의 침윤은 변화가 없었고 커진 임파선도 계속 관찰되었으나, 간의 종괴 음영은 완전히 소실되어 부분적 치료 효과(partial response)를 보였다. 8회 치료 후(초진 후 9개월) 환자는 내출혈로 사망하였다.

<병리학적 관찰>

(1) 광학 현미경적 소견 : 증례 1(S-87-4143)은 비교적 분화가 좋은 유암종으로 섬유성 혈관 조직 주위에 유두상으로 자라거나, 소세포들이 군집해 자라고 여기에

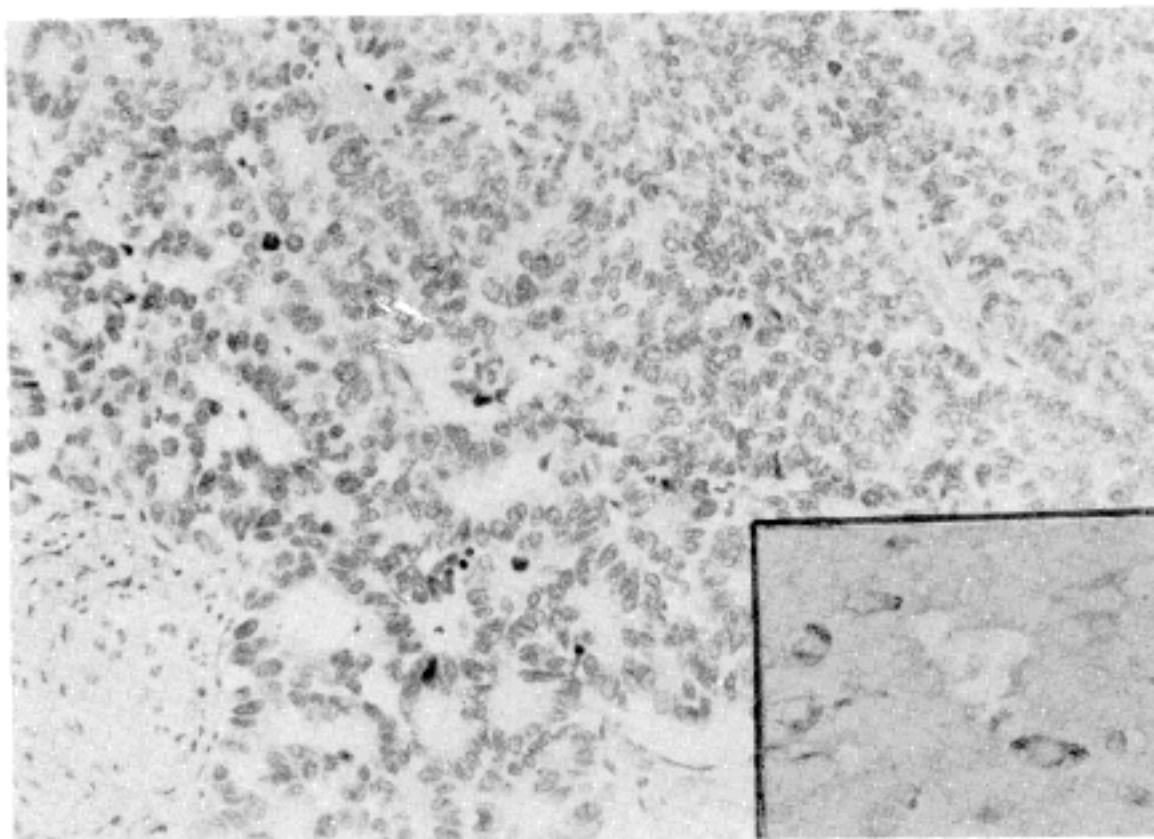


Fig. 1. Case 1. Diffuse sheets of small round or oat-shaped cells alternated with acinar patterns, (H-E, ×200). Inset: Tumor cells with dark argyrophilic granules. (Grimelius, ×400)

작은 선방(acinus)과 소관(tubule)을 형성하는 부분이 많았다(Fig. 1). 종양 세포들은 작고 소량의 세포질을 가지며, 핵은 둥글거나 난원형으로 작고 진하게 염색되었다. 비교적 섬세한 염색질을 보이며, 핵소체가 뚜렷하지는 않았다. 핵분열은 자주 관찰되었다. PAS 염색상 약간의 과립상 양성 물질이 세포질 내에서 관찰되었고, 선방이나 소관 내강을 따라서도 관찰되었다. Grimelius 염색으로 산재된 은친화성 과립(argyrophil granule)이 증명되었다(Fig. 1, inset).

종례 2(S-88-542)는 정상 자궁경부의 점막이 광범위하게 궤양을 일으키고, 괴사를 보이는 종양 세포들이 미만성으로 침윤되어 있었다. 종양은 미분화된 작은 세포들이 견고하게 모여 있거나, 주상 배열을 보이며 가는 섬유대로 구분지워지고 선상의 분화는 거의 없었다(Fig. 2). 종양 세포들은 둥글거나 타원형으로 경계가 불분명하고 소량의 세포질과 둥근핵을 가지고 있었다. 염색질이 진하고 불규칙 하나 대개 섬세하게 되었고, 핵소체는 뚜렷하지 않았다. 다수의 핵분열이 보이고 괴사성 변화

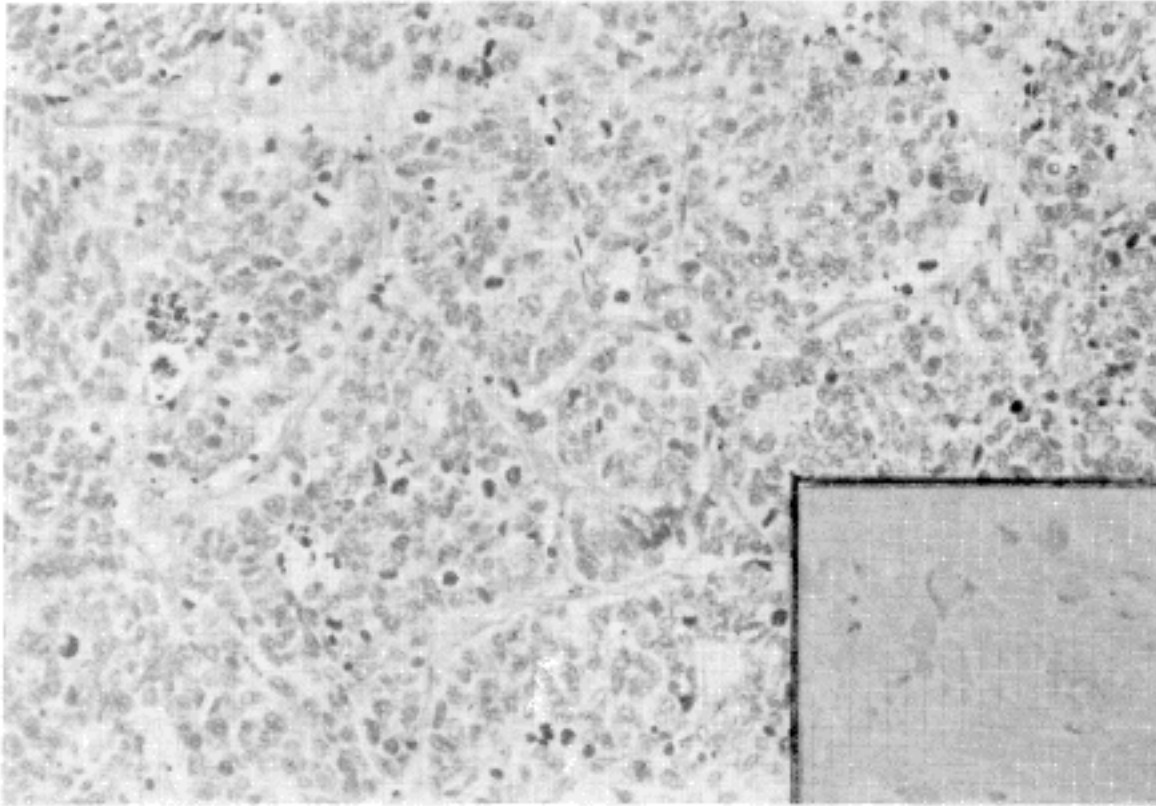


Fig. 2. Case II. Nests of anaplastic small cells are surrounded by thin fibrovascular stroma (H-E, $\times 200$). Inset: Argyrophilic cells are scattered throughout. (Grimelius, $\times 400$)

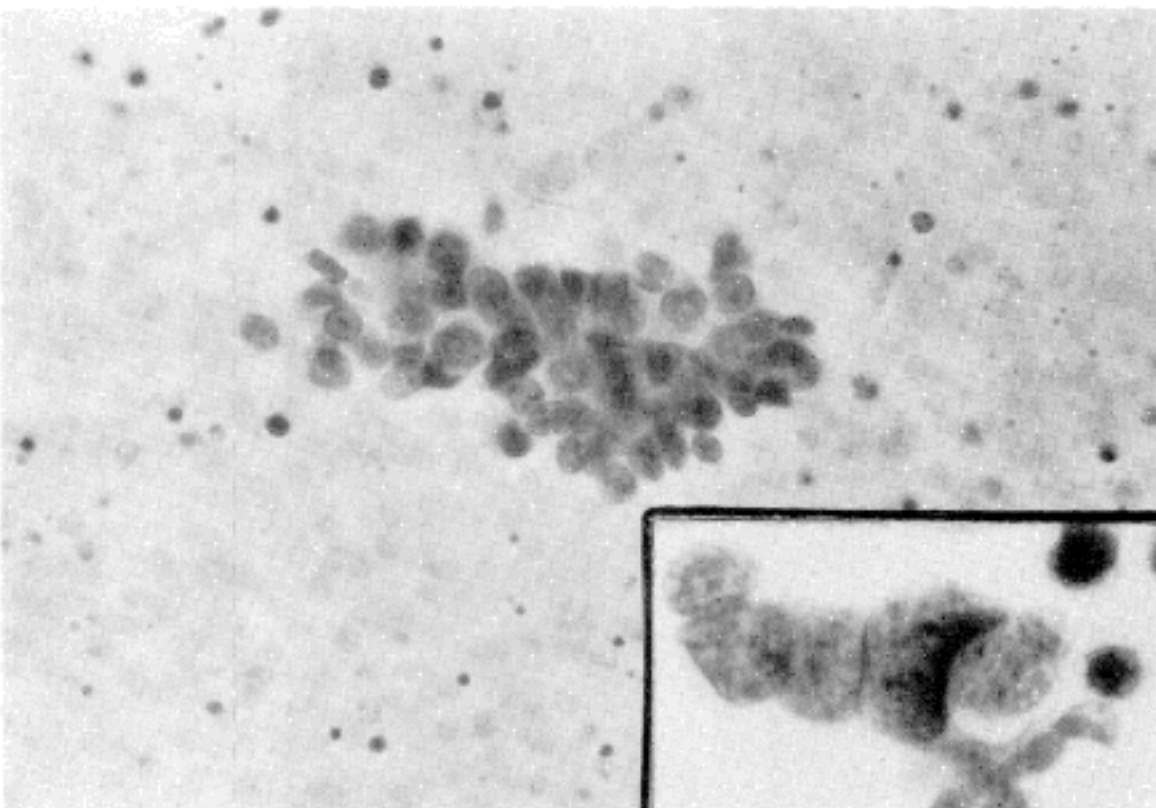


Fig. 3. Case II. Cervicovaginal smear shows a small cell cluster with acinar pattern in the necrotic background. (Pap, $\times 400$) Inset: Small cells with molding. Note finely strippled chromatin. (Pap, $\times 1000$)

가 흔히 관찰되었다. PAS와 argentaffin 염색에 음성이고, Grimelius 염색에 검은색의 과립이 종양 세포에서 관찰되었다(Fig. 2, inset).

(2) 세포학적 소견 : 두 증례의 자궁경부-질 도말의 세포학적 소견(p-87-5615, p-88-643)은 거의 유사하였

다. 심한 괴사성 도말 배경에 미분화된 소세포들이 작은 집락으로 또는 단독적으로 도말되어 있었다(Fig. 3). 간혹 나핵으로도 관찰되었다. 소량의 세포질을 가져 핵/세포질 비율이 현저히 증가되었으며, 핵은 난원형으로 강한 염색성을 보이며, 흔히 'salt and pepper' 양상을 보

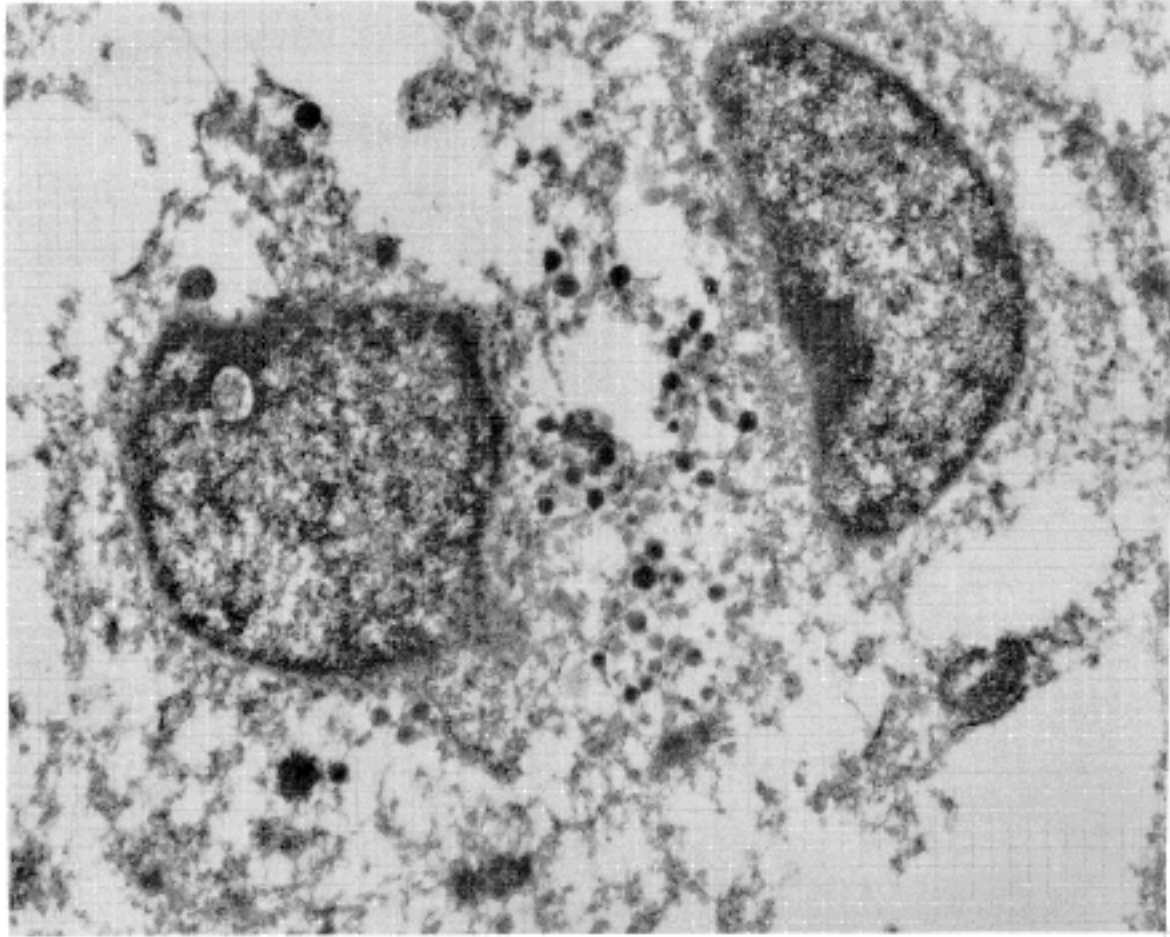


Fig. 4. Case I. Electron micrograph shows several membrane-bound dense-core granules in the cytoplasm of tumor cells. ($\times 10,000$)

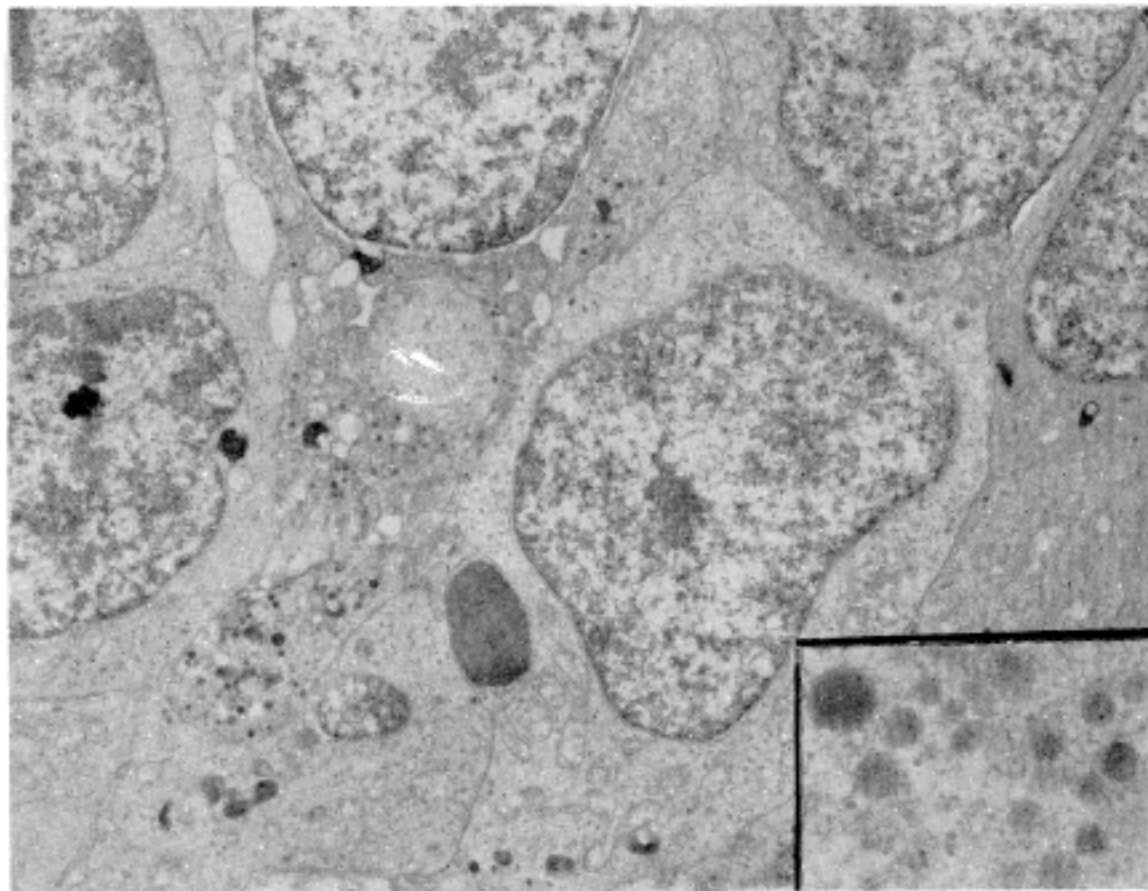


Fig. 5. Case II. Anaplastic small round to ovoid cells are compactly grouped with a few inconspicuous cell junctions. Dense core granules are aggregated in the dendritic cell processes ($\times 5,000$). Inset: A cytoplasmic process containing small dense core granules. ($\times 25,000$)

이는 점상의 염색질(stipple chromatin)을 갖고 핵소체는 뚜렷치 않았다. 간혹 선방모양을 보이기도 하며 폐의 귀리세포 암종과 비슷한 핵의 변조형(molding) 양상도 관찰되었다(Fig. 3, inset).

증례 2의 간 세침 천자 생검 도말(p-88-769)에서도 질 도말과 동일한 세포들이 관찰되어 간 전이를 확인하였다. 증례 2에서 화학요법 치료 중 시행된 자궁 경부-질 도말(p-88-3187)에서 동일한 세포들이 심한 괴사를 보였으나, 화학요법에 의한 세포의 변화는 현저하지 않았다.

(3) 전자 현미경적 소견 : 증례 1은 파라핀 포매 조직에서 제작되어 그 세포질의 구조가 잘 보존되지 않았으나, 세포질이 풍부하고 비교적 동일한 모양의 둥글거나 타원형의 핵을 가지고 있었다. 작은 선방의 내강으로 짧은 미세 섬모들이 보이고 간혹 junctional complex들이 관찰되었다. 세포질내에는 소수의 전자 치밀성 분비형 과립이 산재하고 그 직경이 약 110~300 nm였다(Fig. 4). 핵은 섬세한 염색질을 가지며, 핵막을 따라서 약간 농축되어 있었다. 때로 핵분열상과 작은 핵소체들이 관찰되었다. 세포군들이 기저막위에 있었고, 주위의 모세 혈관과 구분되고 있었다.

증례 2는 종양세포들이 소량의 세포질을 가지고 있었고, 간혹 작은 junctional complex로 연결되고 짧은 미세섬모들과 작은 세포질의 돌기를 관찰할 수 있었다. 핵은 증례 1보다 진하게 산재된 이염색질을 갖고 있었고, 핵소체는 뚜렷치 않거나 작았다. 세포질에는 다양한 수의 신경 분비 과립이 있었고, 이들은 주로 세포의 변연부나 돌기에 더 많이 모여있었다(Fig. 5). 과립은 둥글고 크기와 전자 밀도가 다양하나 약 60~160 nm의 직경이며, 한계막(limiting membrane)으로 둘러 싸여 있었다(Fig. 5, inset). 그외 리보솜, 사립체, Golgi체, 드물게 짧은 세망내피계와 리조솜들이 관찰되었다.

고 안

자궁경부에 원발하는 유암종은 매우 드물게 보고되어 있다^{1-4,13}. 과거 hormone 생성을 동반한 종양이 보고되었는데, 이들은 미분화성 편평세포 암종 또는 미분화성 비각화성 소세포 암종으로 분류하여 보고되었다. Cushing 증후군이 동반된 예는 4예에서 혈중 ACTH치의 상승을 보였고⁹⁻¹¹, 1예는 insulin을 분비하여 저혈당

증을 나타내었다¹². 이들 종양은 전자현미경상 신경내분비성 과립이 관찰되어 Apudoma임을 암시하게 되었다¹³.

은친화성 세포로된 신경내분비 암종은 그 유형에 따라 생물학적 성상, 치료에 대한 반응 그리고 예후가 다를 것으로 생각된다. 이 종양의 발생 빈도가 매우 낮아 이들에 대한 병리학적 감별이나 치료 및 예후에 대한 연구가 매우 드물다. 이 종양은 다양한 명칭으로 보고되고 있는데, 소세포 미분화 암종¹⁴⁻¹⁶, 유암종¹⁻⁴, 은친화성 세포 암종("argyrophil cell" carcinoma)^{4,10,13}, 신경내분비 소세포 암종(neuroendocrine small-cell carcinoma)¹⁷⁻¹⁸ 및 중간 세포형의 신경내분비 암종(neuroendocrine carcinoma, intermediate cell type)¹⁹ 등으로 보고되고 있다.

1964년 Fox등²⁰이 120예의 정상 자궁 경부 조직중 2예에서 소수의 은친화성 세포의 존재를 보고하였고, Tateishi 등¹³은 97예의 자궁경부 침윤성 암종 중 5예의 종양이 은친화성 세포 암종(argyrophil cell carcinoma)에 속하는 것으로 보고 하면서, 대조군으로 54예의 정상 자궁 경부 점막을 조사하였는데 19예에서 소수의 은친화성 세포가 관찰되어 5예의 종양이 이 세포에서 기인되었다고 보고하였다.

자궁 경부의 유암종은 분화가 좋은 예에서부터 미분화된 폐장의 귀리세포 암종과 비슷한 현미경적 양상을 보인다. 분화가 좋은 경우는 충실한 세포군과 육주(solid or trabeculae) 모양으로 자라며, 선상 내강이 산재될 수 있다. 그러나 분화가 나쁠수록 선방 형성이 드물다. 종양 세포는 둥글거나 난원형의 방추상 핵을 갖고 섬세한 과립상의 세포질을 갖는다. 이들은 argentaffin 염색에 음성이거나 Grimelius 염색에 양성인 섬세한 흑색 과립이 보여 은친화성 세포 암종으로 부른다. 전자현미경상 한계막에 둘러싸인 신경 분비 과립(membrane bounded neurosecretory granule)이 산재되어 진단이 가능하다.

자궁 경부의 미분화 소세포 암종과 분화가 나쁜 유암종은 근본적으로 동일한 종양으로 생각되며^{2,21} 이때 특수 염색으로 은친화 세포가 있거나 전자현미경상 신경내분비 과립이 존재하면 귀리 세포 암종으로 진단하기 보다 분화가 나쁜 유암종으로 진단하고 이런 분비 과립이 없을 경우에만 미분화 소세포 암종으로 분류하는 것을 제창하고 있다².

최근에는 꽤나 다른 장기에서 처럼 자궁경부 신경내분비 종양을 분화가 좋은형, 중간세포형(비특이성 유암종)과 소세포 신경 내분비 암종으로 조직학적 유형을 구분하고, 분화의 정도와 예후간에 연관성을 보인다고하나, Walker 등²²⁾은 중간형 2예와 소세포형의 신경내분비 암종을 합하여 모두 14예를 보고하면서 분화도에 따른 차이 보다 임상 병기가 예후를 예측하는데 중요하고 모두가 생물학적으로 나쁜 예후를 보였다고 하였다. 대개 자궁 경부 유암종의 예후는 보고된 증례가 적어 확실치 않으나 분화가 나쁜형이 더 예후가 나쁘다고 한다^{2,18,23)}. Sheets 등¹⁶⁾은 14예의 Stage Ib나 Stage II에 해당하는 신경 내분비 소세포 암종의 치료 효과들 분석하였는데 비교적 조기 병기라도 통상적인 치료 방법으로는 보통 자궁 경부암에 비해 예후가 불량하다고 지적하였다. 또한 Silva 등¹⁹⁾도 9예를 분석하였는데 5예는 Stage I b, 2예는 Stage IIIb와 Stage IV였고, 이중 7예가 3년 내에 사망하여 평균 생존율이 17개월로 보고하고 있다.

본 증례 중 증례 1은 선방 형성이 보이는 분화가 좋은 예로 임상 Stage IIb이며, 원격 생검만 시행하고 더 추적되지 않았고, 분화가 나쁜 증례 2는 Stage IVb로 생검진단 후 vinblastin, platinol과 bleomycin으로 6회 화학요법을 시행하여 자궁 경부 종괴의 크기가 감소하였고, 간에 전이된 결절이 소실되어 부분적 치료효과 (partial response)를 보였으나, 8회 치료 후 사망하여 진단후 9개월 간의 생존을 보여 예후가 나쁘다는 보고와 일치하였다.

참 고 문 헌

- 1) Albores-Saavedra J, Poucell S, Rodriguez-Martinez HA: *Primary carcinoid of the uterine cervix. Pathologia* 10:185-193, 1972
- 2) 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
- 3) Habib 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
- 4) Mullins JD, Hilliard GD: *Cervical carcinoid ("Argyrophil cell" carcinoma) associated with an*

- endocervical adenocarcinoma: A light and ultrastructural study. Cancer* 47:785-790, 1981
- 5) Abell MR: *Invasive carcinoma of the uterine cervix. In: Norris HJ, The uterus. Baltimore: International Academy of Pathology Monograph* 1973, pp413-56
- 6) Daroca P Jr, Dhurandhar HN: *Basaloid carcinoma of uterine cervix. Am J Surg Pathol* 4:235-239, 1980
- 7) Wentz WB, Reagan JW: *Survival in cervical cancer with respect to cell type. Cancer* 12:384-388, 1959
- 8) Reagan JW, Fu YS: *Histologic types and prognosis of cancers of the uterine cervix. Int J Radiat Oncol Biol Phys* 5:1015, 1979
- 9) Jones HW III, Plymate S, Gluck FB, Miles PA, Greene JF Jr: *Small cell nonkeratinizing carcinoma of the cervix associated with ACTH production. Cancer* 38:1629-1635, 1976
- 10) Matsuyama M, Inoue T, Ariyosi Y, Doi M, Suchi T, Sato T, Tashiro K, Chihara T: *Argyrophil cell carcinoma of the uterine cervix with ectopic production of ACTH, MSH, serotonin, histamine, and amylase. Cancer* 44:1813-1823, 1979
- 11) Lojek MA, Fer MF, Kasselberg AG, Glick AD, Burnett LS, Julian CG, Grego FA, Oldham RK: *Cushing's syndrome with small cell carcinoma of the uterine cervix. Am J Med* 69:140-144, 1980
- 12) Kiang DT, Bauer GE, Kenedy BJ: *Immunoassayable insulin in carcinoma of the cervix associated with hypoglycemia. Cancer* 31:801-805, 1973
- 13) Tateishi R, Wada A, Hayakawa K, Hongro J, Ishii S, Terakawa N: *Argyrophil cell carcinomas (apudomas) of the uterine cervix. Virchows Arch Pathol Anat Histol* 366:257-274, 1975
- 14) Groben P, Reddick R, Askin F: *The pathologic spectrum of small cell carcinoma of the cervix. Int J Gynecol Pathol* 4:42-57, 1985
- 15) Gersell DJ, Mazoujian G, Mutch DG, Rudloff MA: *Small-cell undifferentiated carcinoma of the cervix. A clinicopathologic, ultrastructural, and immunocytochemical study of 15 cases. Am J Surg Pathol* 12:684-698, 1988
- 16) Van Nagell JR Jr, Donaldson ES, Wood EG, Maruyama Y, Utley J: *Small cell cancer of the uterine cervix. Cancer* 40:2243-2249, 1977
- 17) Sheets EE, Berman ML, Hrountas CK, Liao SY, DiSaia PJ: *Surgically treated, early-stage neuroendocrine small-cell cervical carcinoma. Obstet Gynecol* 71:10, 1988

- 18) Pazur R, Bonomi P, Slaytob R, Gould VE, Miller A, Jao W, Dolan T, Wilbanks G: *Neuroendocrine carcinoma of the cervix: Implications for staging and therapy. Gynecol Oncol 13:120-128, 1981*
- 19) Silva EC, Kott MM, Ordonez NG: *Endocrine carcinoma intermediate cell type of the uterine cervix. Cancer 54:1705-1713, 1984*
- 20) Fox H, Kazzaz B, Langley FA: *Argyrophil and argentaffin cells in the female genital tract and in ovarian mucinous cyst. J Pathol Bacteriol 88:479-487, 1964*
- 21) Mackay B, Osborne BM, Wharton JT: *Small cell tumor of cervix with neuroepithelial features. Ultrastructural observations in two cases. Cancer 43:1138-1143, 1979*
- 22) Walker AN, Mills SE, Taglor PT: *Cervical neuroendocrine carcinoma: a clinical and light microscopic study of 14 cases. Int J Gynecol Pathol 7:64-74, 1988*
- 23) Jacobs AJ, Marchevsky A, Gordon RE, Deppe G, Cohen CJ: *Oat cell carcinoma of the uterine cervix in a pregnant woman treated with cis-Dia-minedichloroplatinum. Gynecol Oncol 9:405-410, 1980*

— Abstract —

Carcinoid Tumor of the Uterine Cervix

—A light and electron microscopic study of two cases—

**Moon Hyang Park, M.D., Jung Dal Lee, M.D.
and Yoon Young Hwang*, M.D.**

Department of Pathology and Obstetrics & Gynecology
College of Medicine, Hanyang University*

Two cases of carcinoid tumor of the uterine cervix were reported with emphasis on the histologic, cytologic, histochemical and electron microscopic appearance of tumor cells. Based on the light microscopic findings, one case was a well differentiated carcinoid with acinus formation, and the other was a poorly differentiated anaplastic type, being composed of small cells similar to those of oat cell carcinoma of the lung. Both tumors demonstrated scattered argyrophilic cells on Grimelius stain, and contained neurosecretory granules on electron microscopy. They were in stages II b and IV, respectively, at the time of presentation. The latter patient was treated with vinblastin, platinol and bleomycin, but died in 9 months after the initial diagnosis. The former was lost to follow-up study.

Importance of distinction between this highly malignant tumor and other varieties of cervical cancer was emphasized

Key Words: Uterine cervix, Small cell carcinoma, Carcinoid, Argyrophil cell carcinoma, Neuroendocrine carcinoma