

난소에 발생한 소세포암종

- 1에 보고 -

동아대학교 의과대학 병리학교실 및 차병원 해부병리과*

김 영 배 · 홍 숙 희 · 김 규 래*

Small Cell Carcinoma of the Ovary

- A case report -

Young Bae Kim, M.D., Sook Hee Hong, M.D. and Kyu Rae Kim M.D.*

*Department of Pathology, Dong-A University College of Medicine
and Department of Anatomical Pathology, Cha Women's Hospital**

Small cell carcinoma of the ovary is rare malignancy occurring in women under 40 years of age (average, 23 years), which is associated with hypercalcemia in two thirds of cases. Its histogenesis is uncertain, but the possibilities of common epithelial, neuroendocrine, sex cord stromal and germ cell origin are suggested. All reported cases were proved to have rapid fatal course despite various therapy and 5 years survival rate was only 10%.

We report one case of a 20-year old woman with primary small cell carcinoma of the left ovary. The ovary was markedly enlarged and completely replaced by a mass, measuring 21×16×8 cm. Microscopic examination revealed dimorphic population of small and large malignant cells producing immature follicle-like structure which is characteristic of small cell carcinoma of the ovary. These pathological findings were similar to those of granulosa cell tumor, which is required to make differential diagnosis from small cell carcinoma. Immunohistochemical stains for cytokeratin and vimentin were positive, but those for S-100 protein and NSE were negative. One month after the initial operation, the tumor has recurred and the second palliative operation followed by 3 cycles of chemotherapy was done. The patient showed disseminated metastasis at present time. (**Korean J Pathol 1992; 26: 399~404**)

Key Words: Small cell carcinoma, Ovary, Hypercalcemia

서 론

난소에서 발생하는 소세포암종(small cell carcinoma)은 아직까지 잘 알려져 있지 않은 드문 종양으로, 1979년 Scully가 과칼슘혈증을 가지며 폐장의 귀리 세포암과 유사한 형태학적 소견을 가진 난소종양으로 처음 보고하였다¹⁾. 이 종양은 주로 40세 이전의 비교적

적 젊은 여성에게 많이 발생하며^{2~6)}, 치료에 관계없이 굉장히 빠른 임상경과를 밟아서 5년 생존율이 단지 10%에 지나지 않는 것으로 알려져 있다^{3,6~8)}. 이 종양의 조직기원은 아직 확실히 규명되지 않아 학자에 따라 상피세포^{2,7)}, 생식세포³⁾, 신경내분비세포⁶⁾ 또는 성삭기질(sex-cord stroma)⁷⁾에서 유래되었다는 등 논란이 많으나, 최근에는 폐장이나 기타 장기에서 발생하는 신경내분비 기원의 소세포 암종과는 다른 것으로 보고있다^{2,7,9)}. 그리고 아직까지 이 질병자체가 잘 알려져 있지 않고, 형태학적 유사성 때문에 과립막 세포종(granulosa cell tumor), 생식기질육종(gonadal stromal sarcoma) 및 미분화 성삭종양 등과 감별이

접 수: 1992년 2월 8일, 게재승인: 1992년 4월 16일
주 소: 부산직할시 서구 동대신동 3가 1번지, 우편번호 602-103
동아대학교 의과대학 병리학교실, 김영배

필요하며 따라서 그 발생빈도는 실제보다 낮게 보고될 가능성이 충분히 있다고 생각된다^{3-7,9,10}). 특히 보고된 환자의 2/3에서 과칼슘혈증을 동반하므로^{1,5,7,11,12}) 젊은 여성에서 난소종괴와 함께 과칼슘혈증이 있을 때 소세포암종의 가능성을 반드시 염두에 두어야 할 것이다.

최근 저자들은 20세 여자환자에서 굉장히 빠른 임상경과를 보이는 난소의 소세포암종 1예를 경험하고 그 형태학적 소견과 유사종양과의 감별점 및 임상적 특징을 문헌고찰과 함께 보고하는 바이다.

증 례

임상소견

환자는 20세 된 여자 환자로 내원 2개월 전 부터 하복부 종괴가 촉진되고 복부 팽만감이 심해져 개인병원에서 초음파 검사를 시행한 결과, 골반강내 종괴를 확인하고 본원으로 전원되었다. 환자의 과거력상 10년 전에 신우염을 앓은 적이 있었고, 가족력상에는 아버지가 당뇨병으로 치료를 받고 있는 것 이외는 특별한 것이 없었다. 이학적 검사상 하복부에 소아 머리 크기의 종괴가 촉진되어 난소암 진단하에 좌측 난관 난소 절제술을 시행하였다. 수술 소견상 복강 내에는 200~300 cc의 복수가 차 있었으며 자궁과 우측 난소는 정상이었으나 좌측 난소에 소아 머리 크기의 거대한 종괴가 관찰되었는데, 이 종양은 자궁과 우측 난관을 우측으로 밀면서 주위 복막과 약간의 유착을 보였다. 술후 carpopedal spasm, chvostek sign 등의 저칼슘혈증 소견이 관찰되었으나, 검사소견상 혈중 칼슘 수치가 8.8 mg/dl(정상 8.0~10.0 mg/dl)로 정상범주에 속했다. 그후 환자는 퇴원했다가 첫번째 수술 후

28일 만에 하복부 수술창 부위에 통증이 있는 종괴가 만져져 본원으로 다시 내원하였다. 컴퓨터 단층 촬영 소견상 골반강내 장경이 약 10 cm 정도 되는 종괴가 수술창 부위의 복벽에서 시작하여 방광 및 직장 주위로 침습하고 있었으며, 직장과 S자결장, 간장, 비장 및 주위 림프절까지 광범위하게 전이 양상을 보여 재수술을 시행하였다. 수술소견상 종괴는 복벽을 따라 미만성으로 퍼져 있었으며 직장 및 S자 결장의 장간막과 간장에서 종괴가 확인되었으나 환자가 종교적인 이유로 수술을 거부하여 부분절제만을 시행하였다. 소세포암종 진단하에 술후 약 3달동안 3회에 걸쳐 vincristine 2.1 mg, actinomycin 495 µg, cyclophosphamide 200 mg으로 항암치료를 하면서 첫 입원후 약 6개월째인 현재까지 경과를 추적하고 있는데 복부에 다시 큰 종괴가 촉진되고 혈중 칼슘 수치도 15 mg/dl 이상 상승중에 있으며 전신상태도 계속 나빠져 가고 있다.

병리학적 소견

첫번째 수술후 절제된 조직의 육안적 소견은 크기가 21×16×8 cm이며 무게가 1100 gm인 다결절성의 둥근 종괴로, 외표면은 황백색이고 윤택하며 국소적으로 과열된 양상을 보였다. 절단면상 불규칙한 분엽상의 황백색 충실성 구조를 가지고 여러곳에 출혈, 괴사 및 점액양 변성소견이 관찰되었다(Fig. 1). 현미경 소견상 종괴는 둥근 종양 세포들이 대부분 판상으로 분포되어 있었으며 부분적으로는 악하게 염색된 호산성 액체를 포함하는 미성숙의 여포(follicle)와 유사한 구조물들이 관찰되었다(Fig. 2). 또 판상으로 분포된 부위는 종양세포들에 의한 세포섬(island), 서로 연결되는 소주 형태 및 띠 모양을 형성하고 이는 섬세한 교원질에 의

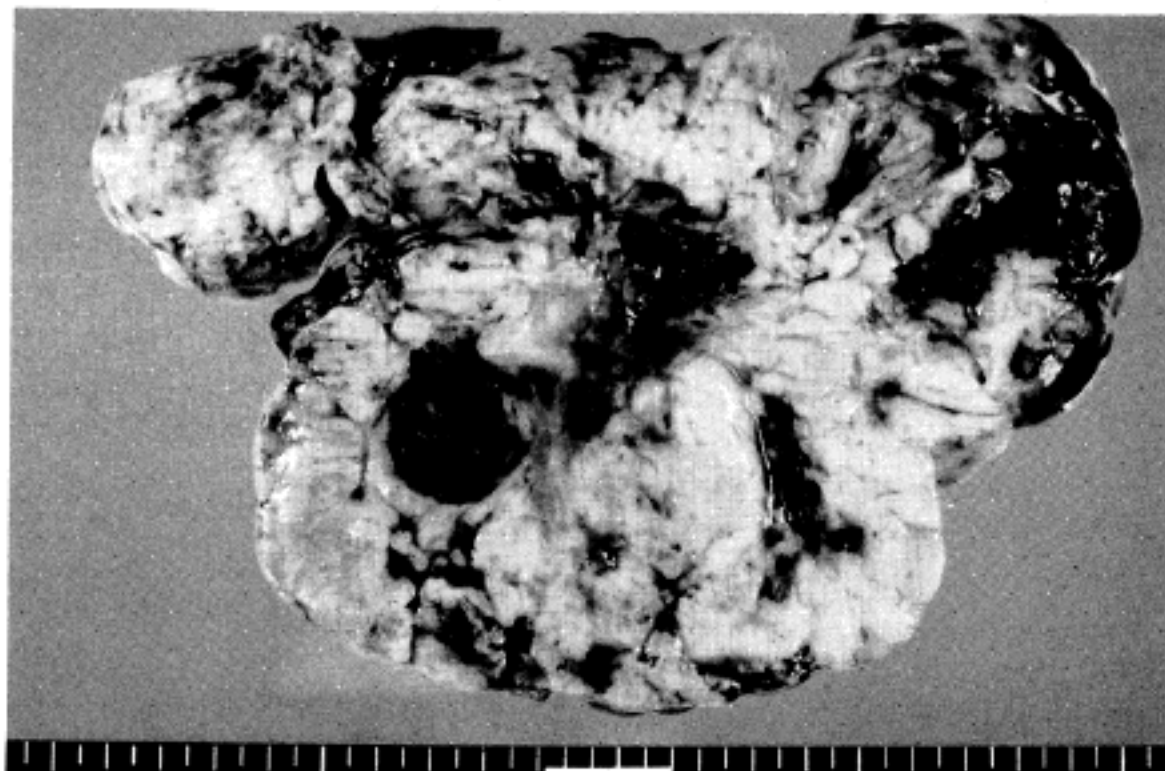


Fig. 1. Cut surface showing multilobulated, yellowish white solid mass containing large areas of hemorrhage and necrosis.

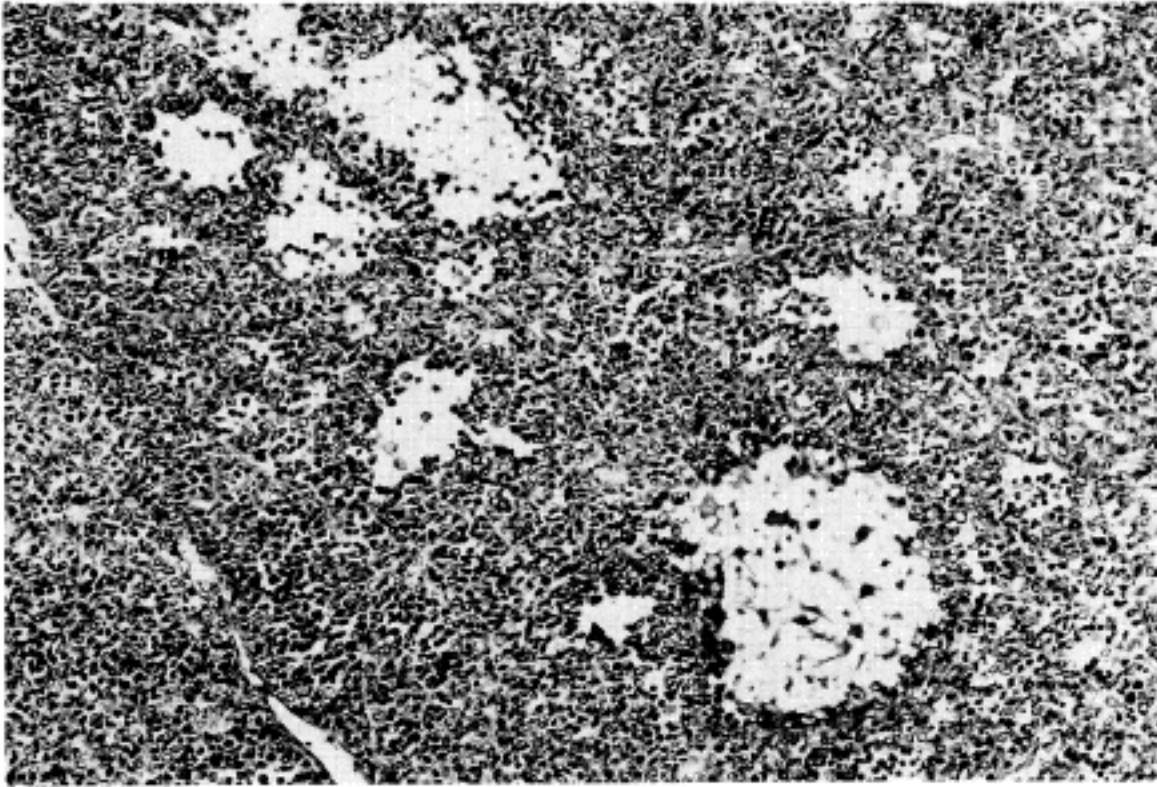


Fig. 2. Immature follicle-like structure lined by tumor cells and containing thin weakly-eosinophilic proteinaceous fluid.

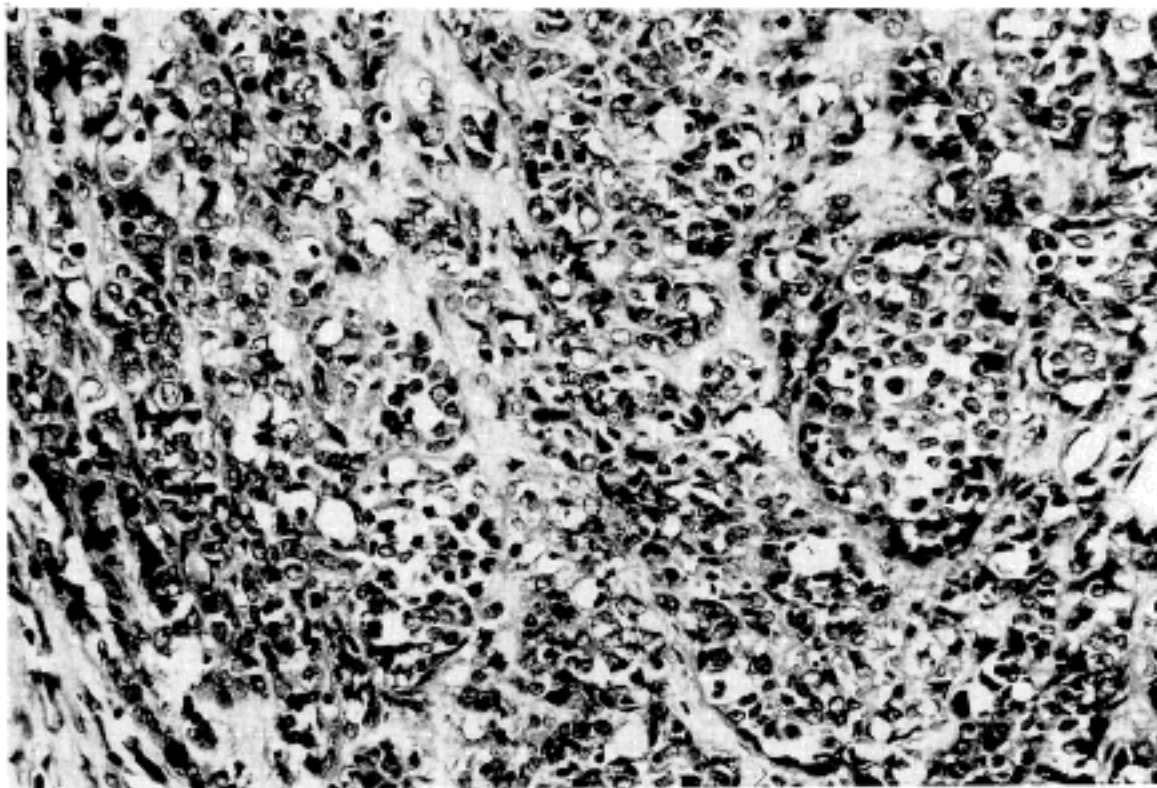


Fig. 3. Irregular islands and anastomosing trabeculae of tumor cells separated by a less cellular collagenous tissue.

해 싸여 있었다(Fig. 3). 종양세포들은 창백한 핵질을 가지는 크고 둥근핵과 세포막이 불분명하거나 또는 분명하고 풍부한 세포질을 가진 대세포로 대부분 구성되어 있었고, 부분적으로 작고 농염된 핵을 가진 소세포도 함께 섞여 있었다(Fig. 4). 그 밖에도 많은 세포괴사(apoptosis)나 세포섬의 중심성 괴사 소견도 함께 관찰 되었으며, PAS 염색상 양성 반응을 보이는 호산성 초자구(hyaline globule)와 10HPF당 10개 이상의 많은 유사분열도 찾아 볼 수 있었다. Reticulin 염색상 세포집단과 세포 하나하나를 감싸는 reticulin fiber가 관찰되었으며(Fig. 5), Grimelius 염색상 세

포질내 과립은 볼 수 없었다. 면역조직화학검사상 cytokeratin과 vimentin에 미반성으로 양성반응을 보였으나(Fig. 6) S-100 protein 및 neuron-specific enolase(NSE)에는 음성반응을 보였다. 두번째 수술 후 복강내에서 절제된 조직은 다수의 절편으로 구성되어 있었으며 그 전체 무게는 약 480 gm이었다. 외포면은 황백색을 띠며 불규칙하고 결절성이었으며 절단면은 첫번째 수술의 조직과 유사하였다. 현미경 소견상에도 같은 종류의 종양 세포가 장간막과 복막 사이로 광범위하게 침습하는 양상이 관찰되었다.

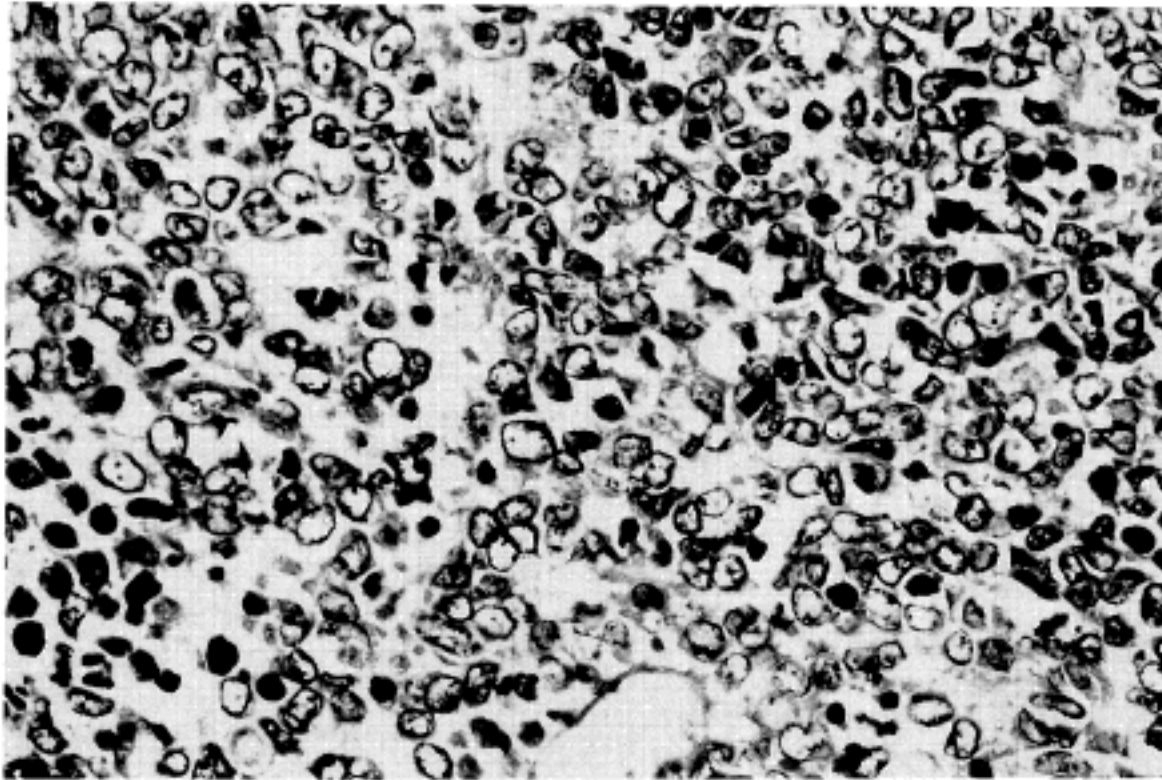


Fig. 4. Dimorphic population composed of both hyperchromatic small and pale large malignant cells with mitotic figure (arrow).

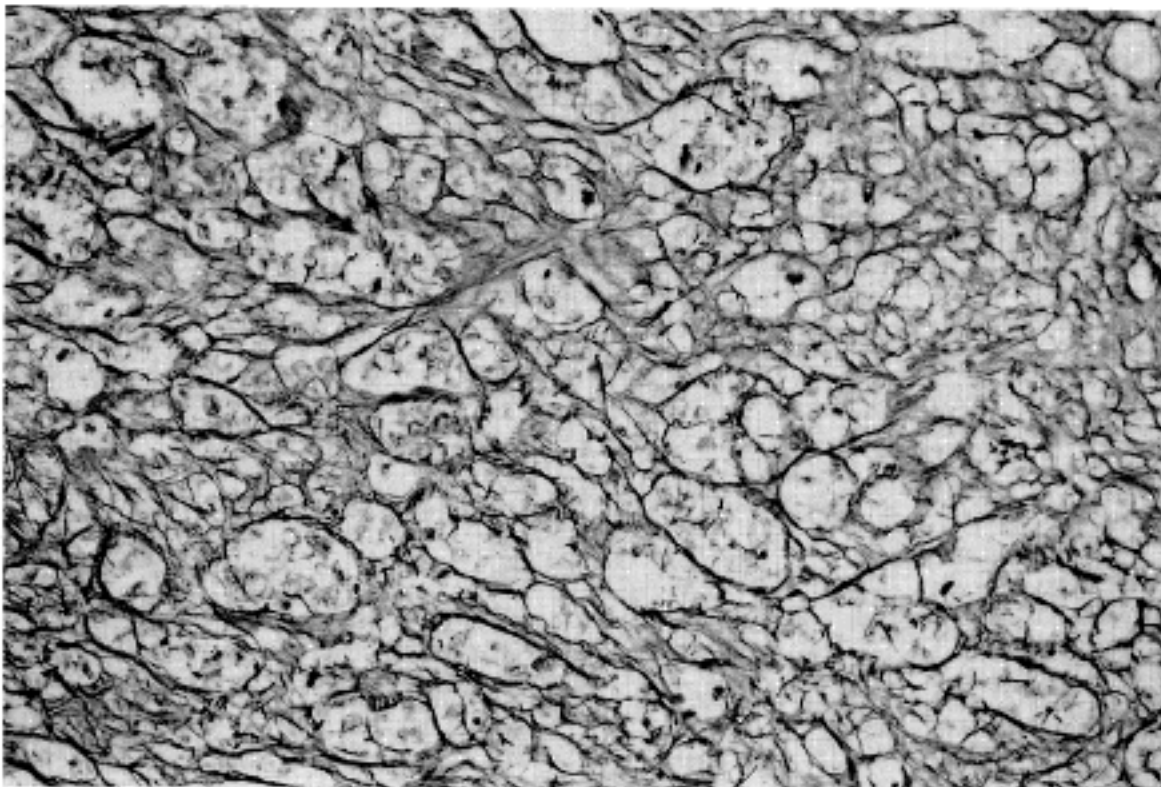


Fig. 5. Reticulin stain demonstrating fibrils surrounding large nests of cells (Reticulin stain).

고 찰

난소종양 중에서 종양 수반 과칼슘혈증(paraneoplastic hypercalcemia)을 보일 수 있는 질환으로는 투명세포 선암(clear cell carcinoma), 장액성 유두낭선암(serous papillary cystadenocarcinoma), 악성지질세포종(malignant lipid cell tumor), 미분화 세포종(dysgerminoma), 미분화암, 과립막 세포종¹¹⁾, 미분화 성상종양 및 생식기질육종¹²⁾ 등을 들 수 있는데, 1979년 Scully는 상기된 종양과 형태학적으로 다른,

폐장의 쿠리세포암에서 볼 수 있는 소세포로 구성되어 있고 임상적으로 과칼슘혈증을 가진 종양을 소세포암종으로 처음 명명하였다¹⁾. 그후 이 종양은 Dickersin 등이 형태학적 유사성 때문에 과거에 과립막 세포종, 생식기질육종, 미분화 성상종양 등의 병명으로 잘못 진단 되었던 11예의 소세포암종에 대해 형태학 및 임상적 특징을 종합하여 보고하면서 신경 내분비 기원의 소세포암종과는 다른 종양으로 널리 알려졌다⁷⁾.

이 종양의 조직기원에 대해서는 논란이 많아서 Dickersin 등은 전자현미경 소견상 신경분비 과립이 관찰되지 않고, 상피종양의 일반적 특징이 관찰되는 점을

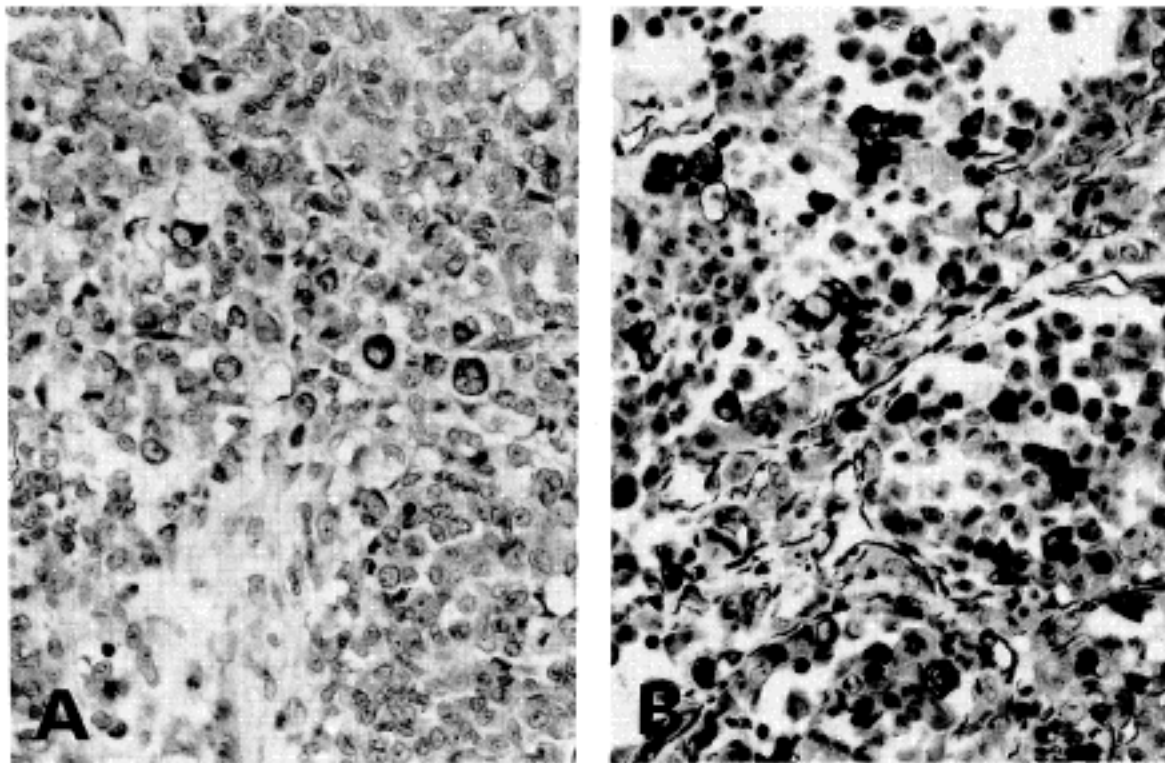


Fig. 6. Staining for cytokeratin(A) and vimentin(B) showing positivity within the cytoplasm of tumor cells (Avidin-biotin peroxidase method).

들어 상피세포 기원의 가능성을 주장하였고⁷⁾, Ulbright 등은 종양세포 내에서 초자구가 관찰되며, cytokeratin에 대한 면역조직 화학적 검사에 양성반응을 보이고 전자현미경상 난황낭 종양(yolk sac tumor)에서 관찰되는 소견이 있다하여 생식세포 기원이라고 주장하였다³⁾. 또 Abeler 등은 종양 세포질에서 전자현미경으로 신경분비 과립을 확인하고 NSE에 대한 면역조직 화학적 검사에서 양성 반응을 보이는 점을 들어 신경내분비 기원임을 주장하였으며⁶⁾, 형태학적으로 과립막 세포종과 아주 유사하여 성삭기질 기원이라는 주장도 있으나 아직까지 확실히 규명되어 있지 않다⁷⁾.

보고된 환자들의 연령은 대부분 9세에서 44세 사이로 갱년기전의 젊은 여성에서 주로 발생하며(평균 연령 23세)²⁻⁶⁾ 이는 유년기 과립막 세포종(juvenile granulosa cell tumor)의 평균연령 13세에 비해 약간 높은 편이며^{5,10)} 생식세포 종양의 호발 연령과는 대체로 일치하는 편이다⁵⁾.

이 환자들의 약 2/3에서는 부갑상선 호르몬의 증가 없이 과칼슘혈증이 관찰되었는데, 이는 종양의 골 전이나 부갑상선의 종양 및 증식과는 무관하며 과칼슘혈증을 초래하는 다른 난소 종양과 마찬가지로^{1,5,7,11,12)} 종양세포에서 부갑상선 호르몬과 유사한, 알려지지 않는 물질의 분비에 의한 것이라고 추측하고 있다. 이러한 혈중 칼슘수치의 임상적으로 중요한 의의는 종양을 절제한 후에 칼슘 수치가 감소하는 점을 이용하여 치료효과 및 재발 유무 등을 쉽게 추정할 수 있는데 있다^{4,7)}. 본 증례에서는 술전에 칼슘 수치를 측정하지 않았지만 수술직후 측정된 결과 정상 범주에 속했으나 그후 지속적인 항암치료에도 불구하고 그 수치가 증가했으며 첫번째 수술후 6개월 현재에는 광범위한 종양

의 전이와 함께 과칼슘 혈증이 관찰되었다.

이 종양은 발견 당시 대부분 한쪽 난소에 국한되며, 평균 크기가 장경이 15~20 cm로 대단히 크고 둥근 종괴로서, 육안적으로 다른 난소종양과 구분이 되는 특징적인 소견은 없다^{3,5-7,9)}. 현미경 소견상에는 과립막 세포종과 전반적인 양상이 아주 비슷하며, 특징적으로 약하게 염색되는 호산성의 액체를 포함하는 미성숙의 여포(follicle)들을 형성하고 종양세포가 농염한 소세포와 창백한 핵을 가진 대세포로 구성되어 있다. 또 세포괴사(apoptosis)나 호산성의 초자구가 빈번히 관찰되고 커피원두 모양의 구(groove)를 지닌 핵이 보이지 않는 점도 중요한 특징이다^{7,9)}.

조직화학검사를 통해 이들 환자의 9%에서 국소적으로 PAS양성의 점액을 찾아 볼 수가 있고, Reticulin염색에서는 과립막 세포종에서 볼 수 있는 소견과 유사하게 소세포 집단과 세포 하나하나를 감싸는 reticulin fiber를 볼 수 있으나 Grimelius염색상 세포질내 과립은 관찰할 수 없는 것으로 알려져 있다^{3,5,7,9)}. 종양세포중 대세포와 소세포가 차지하는 비율은 대부분의 종양이 주로 소세포로 구성되나^{7,9)} 드물게는 대세포가 주가 될 수도 있는데⁹⁾, 본 증례에서는 후자에 속한다.

면역조직화학적검사에서는 생식세포 종양에서 양성 반응을 보일 수 있는 cytokeratin과 과립막세포종과 같은 성삭기질 종양에서 양성반응을 보이는 vimentin에 모두 양성 반응을 보이나 S-100 protein과 NSE에 대해서는 음성반응을 보여 신경내분비 기원의 종양이 아니라는 일부 학설에 대체로 일치하는 소견으로 생각되었다^{3,7,13)}.

조직학적 감별 진단으로 고려해야 할 질환들은 과립

막 세포종, 난황낭종양, 미분화암, 전이된 신경내분비 기원의 소세포암종 등이 있으나, 가장 감별하기 힘든 종양으로 유년기 과립막 세포종을 들 수 있다^{5,7,9)}. 그러나 소세포암종은 임상적으로 유년기 과립막 세포종보다 호발연령이 약간 높고 성호르몬 과잉에 따른 성적조숙 등의 소견이 없는 대신 과칼슘혈증이 있을 수도 있고, 형태학적으로 종양세포가 소세포와 대세포 두종류로 구성되어 있으며, 빈번히 세포괴사와 초자구가 관찰되는 점이 감별하는데 도움이 된다^{5,9,10,13)}.

치료는 외과적 절제후 방사선조사와 화학요법을 시행하나 그 결과가 만족스럽지 못해서 보고된 환자의 약 2/3에서 발견 당시 한쪽 난소에 국한되어 종양이 존재함에도 불구하고 5년 생존율이 단지 10%로 빠른 임상경과를 취하여 예후가 아주 좋지 않은 종양이다^{3,6-8)}.

본 증례에서는 처음 수술후 불과 28일만에 복강내 장기로 전이를 일으켜 술전 크기에 이질만큼 빠른 성장속도를 보였으며, 재수술로 부분 절제후 화학요법 등을 시행하였지만 다시 광범위한 전이가 관찰되고 환자의 전신상태가 나빠져 보고된 다른 예의 임상상과 일치하는 양상을 보였다⁶⁻⁸⁾.

결론적으로 난소에 발생하는 소세포암종은 그 형태학적 소견 때문에 유년기 과립막 세포종, 악성 생식세포암 등으로 잘못 진단될 가능성이 많기 때문에 실제보다 그 빈도가 더 낮게 보고될 소지가 많으며, 빠른 임상경과를 취하므로 반드시 조기에 진단을 내려서 비록 치료효과가 기대할만한 것은 아니나 약물 요법 등의 치료를 시작해야 한다. 따라서 40세 이전의 비교적 젊은 여성에서 과칼슘혈증을 보이며 난소 종양이 있을 경우 감별진단으로 소세포암종을 염두에 두어야 하겠다.

참 고 문 헌

- 1) Scully RE. *Tumors of the ovary and maldeveloped gonads, in Atlas of Tumor Pathology. 2nd series. Fascicle No. 16. Washigton DC, Armed Forces Institute of Pathology. 1979; 316-8.*
- 2) McMahon JJ, Hart WR. *Ultrastructural analysis of small cell carcinomas of the ovary. Am J Clin*

- Pathol 1988; 90: 523-9.*
- 3) Ulbright TM, Roth LM, Stehman FB, Talerman A, Senekjian EK. *Pooly differentiated (small cell) carcinoma of the ovary in young woman; Evidence supporting a germ cell origin. Hum Pathol 1987; 18: 175-84.*
- 4) Young RH, Dickersin GR, Scully RE. *Small cell carcinoma of the ovary, An analysis of 75 cases of a distinctive ovarian tumor commonly associated with hypercalcemia (abstract). Lab Invest 1987; 56: 89A.*
- 5) Russel P, Bannet P. *Surgical pathology of the ovaries. Edinburgh: Churchill Livingstone, 1989; 309-13.*
- 6) Abeler GR, Kjorstad KE, Nesland JM. *Small cell carcinoma of the ovary; A report of six cases. Int J Gyn Pathol 1988; 7: 315-39.*
- 7) Dickersin GR, Kline IW, Scully RE. *Small cell carcinoma of the ovary with hypercalcemia; A report of eleven cases. Cancer 1982; 49: 188-97.*
- 8) Taraszewski R, Rosman PM, Knight CA, Cloney DJ. *Case Report; Small cell carcinoma of the ovary. Gynecol Oncology 1991; 41: 149-51.*
- 9) Young RH. *Ovarian tumors other than those of surface epithelial-stromal type. Hum Pathol 1991; 22: 763-75.*
- 10) Young RH, Dickersin GR, Scully RE. *Juvenile granulosa cell tumor of the ovary; A clinico-pathological analysis of 125 cases. Am J Surg Pathol 1984; 8: 575-95.*
- 11) Ferenczy A, Okagaki T, Richart R. *Paraendocrine hypercalcemia in ovarian neoplasms: Report of mesonephroma with hypercalcemia and review of literatue. Cancer 1971; 27: 427-33.*
- 12) Holtz G, Johnson T, Schrock M. *Paraneoplastic hypercalcemia in ovarian tumors. Obstet Gynecol 1979; 54: 483-7.*
- 13) Miettinen M, Talerman A, Wahlstrom T, Astengo-Osuna C, Virtanen I. *Cellular differentiation in ovarian sex-cord-stromal and germ-cell tumors studied with antibodies to intermediate-filament protein. Am J Surg Pathol 1985; 9: 640-51.*