

뇨세포진 검사로 진단된 방광의 원발성 소세포암

- 1 예 보고 -

고려대학교 구로병원 해부병리과

김혜선·김애리·김철환·채양석·원남희

= Abstract =

Cytodiagnosis of Primary Small Cell Carcinoma of the Urinary Bladder

- A Case Report -

Hye Sun Kim, M.D., Aee Ree Kim, M.D., Chul Hwan Kim, M.D.,
Yang Seok Chae, M.D., and Nam Hee Won, M.D.

Department of Anatomic Pathology, Korea University Guro Hospital

Small cell carcinoma of the urinary bladder is a rare tumor which occurs in about 0.48 % of all bladder tumors. We report cytologic features of small cell carcinoma of the urinary bladder in a 66-year-old man who had painless total gross hematuria, which was confirmed by partial cystectomy. In urine cytology, abundant tumor cells appeared in scattered and clustered forms in a bloody background. The tumor cells were small and uniform in size with a high nuclear/cytoplasmic ratio. The nuclei of the tumor cells were hyperchromatic, characteristically molded and showed inconspicuous nucleoli. The cytoplasm were scanty and pale blue.

Key words: Small cell carcinoma, Urine cytology, Urinary bladder

서 론

방광의 원발성 소세포암은 매우 드문 종양으로서, 1981년 Cramer 등¹⁾에 의해 첫 예가 보고된 이후 현재까지 세계적으로 100예 미만이 보

고되어 있다^{2~15)}. 국내 문헌상에는 아직 보고된 예가 없고, 특히 뇨세포진 검사로 진단된 예는 1991년 Rollins와 Schumann²⁾이 보고한 1예가 있을 뿐이다.

저자들은 뇨세포진 검사로 진단된 방광의 원

발성 소세포암의 세포학적 소견과, 절제된 종양의 조직학적 소견 및 면역조직화학염색 결과를 보고하고자 한다.

증 례

1. 임상 소견

66세 남자가 1개월동안 지속된 무통성의 혈뇨를 주소로 내원하였다. 환자의 과거력과 가족력상 특이소견은 없었고, 이학적 검사상 흉부나 복부에 이상소견도 없었다. 배설성 요로조영술상 방광저부에 충만결손을 보였고(Fig. 1), 방광경 검사상 방광 전벽에 표면이 충혈된 고형



Fig. 1. The filling defect is noted at the base of the urinary bladder on intravenous pyelogram.

의 무경성 (sessile) 종괴가 관찰되었다. 뇨세포진 검사를 시행하여 소세포암종으로 진단된 후 경요도적 방광 절제술 및 부분 방광 적출술을 시행하였고, 원발부위를 찾기위하여 흉부 전산화단층촬영과 식도, 위내시경 검사 및 대장내시경 검사를 시행하였으나 모두 음성이었다. 최종적으로 방광의 원발성 소세포암으로 진단하였고 cisplatin과 etoposide로 6회의 화학요법을 시행하였으며, 수술 후 9개월이 지난 현재까지 재발이나 전이의 증거는 없는 상태이다.

2. 세포병리학적 소견

저배율 시야에서, 혈성의 도말배경에 다수의 작고 균일한 크기의 종양세포가 개개로 또는 작은 군집으로 도말되었다(Fig. 2). 고배율 시야에서, 각각의 종양세포들은 크기가 적혈구와 비슷하거나 약간 크고 균일하며 세포질은 거의 없었다. 핵은 과염색성 및 특징적인 주형 (molding)을 보였으나 핵소체는 관찰되지 않았다(Fig. 3).

3. 병리조직학적 소견

육안 소견상, 종양의 표면은 불규칙하였고 절단면은 황백색이었으며 부분적인 괴사가 관찰

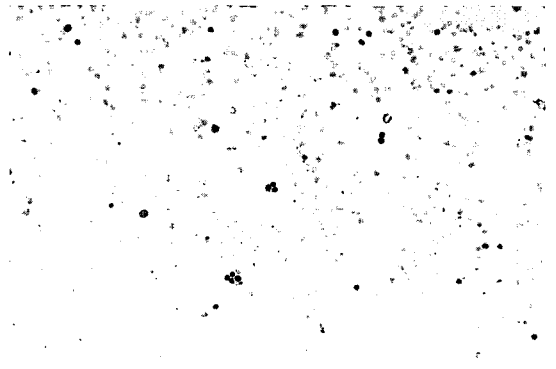


Fig. 2. The tumor cells appear as scattered or clustered forms in the bloody background (Papanicolaou, X200).

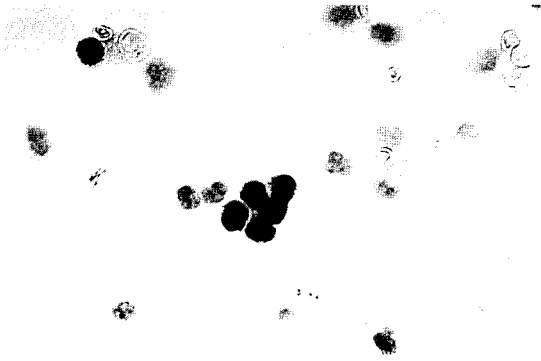


Fig. 3. The tumor cells forming cluster show hyperchromatic nuclei without nucleoli and characteristic nuclear molding (Papanicolaou, X1000).



Fig. 4. The tumor consists of sheet of tumor cells which infiltrate muscle layer of the urinary bladder (H&E, X40).

되었다. 광학현미경 소견상, 종양을 구성하는 세포들은 판상으로 배열하면서 방광의 근육층까지 침범하였고(Fig. 4), 세포의 크기와 모양이 균일하였다. 세포질은 거의 없었으며 핵은 서로 인접하여 특징적인 주형을 나타내었고, 과립상의 염색질을 가지고 있었고 유사분열도 종종 관찰되었다(Fig. 5).

4. 면역조직화학염색 소견

부분적출된 방광조직을 이용하여 NSE, chromogranin, cytokeratin, EMA, CEA, LCA 및 vimentin에 대한 염색을 시행하였다. 종양세포들은 NSE에 대해서는 세포질이 전체적으로 약하게 양성을 보였고(Fig. 6), chromogranin에 대해서는 세포질내에 과립상으로 강양성을 나타내었다(Fig. 7). 그러나 나머지 염색에 대해서는 모두 음성이었다.

고 찰

폐 이외의 장기에서 생기는 원발성 소세포암은 이하선, 식도, 위, 췌장, 담낭, 대장, 자궁경부 및 피부 등에서 보고되고 있으며³⁾, 방광에서는 1981년에 Cramer등¹⁾에 의해 첫 예가 보고되었

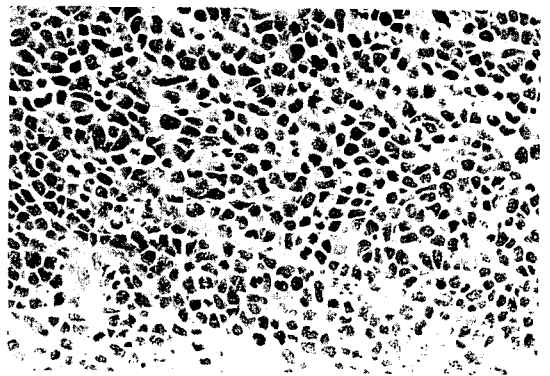


Fig. 5. The tumor cells which are uniform in size and shape have scanty cytoplasm, coarsely granular chromatin, characteristic nuclear molding, and occasional mitoses (H&E, X400).

다.

방광의 소세포암은 매우 드문 종양으로 정확한 발생빈도는 알려져 있지 않으나, Blomjous등⁴⁾에 따르면 전체 방광종양의 0.5% 미만을 차지한다. 환자의 연령분포는 40~87세(평균 66.7세)이고, 남자가 75.9%로 더 많다. 가장 흔한 임상증상은 혈뇨(72.5%)이며 그 외의 증상으로 배뇨곤란, 빈뇨, 요로폐색 등도 동반된다⁵⁻¹⁵⁾. Grignon 등⁵⁾과 Podesta 등⁶⁾에 의하면, 진단 당시

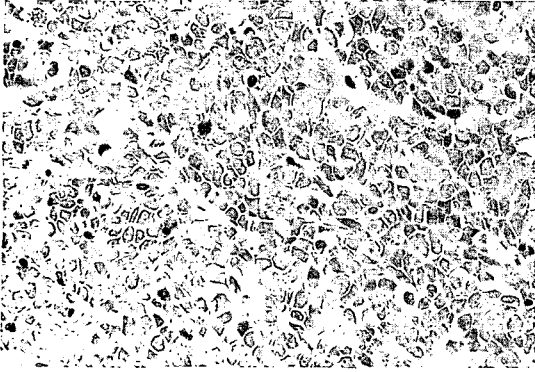


Fig. 6. The immunohistochemical stain for neuron specific enolase shows diffusely weak positive reaction in cytoplasm of tumor cells (Avidin biotin complex, $\times 400$).

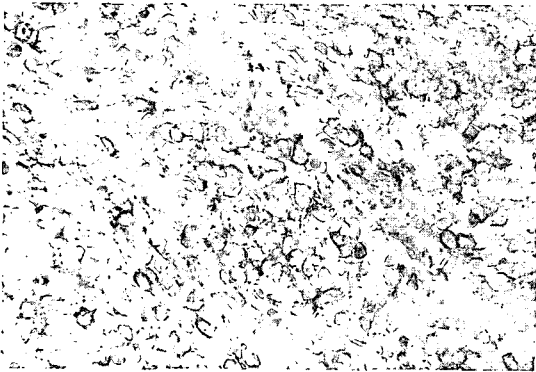


Fig. 7. The immunohistochemical stain for chromogranin shows strong positive reaction with granular pattern on cytoplasm of tumor cells (Avidin biotin complex, $\times 400$).

stage C 이상인 경우가 각각 84.2%와 61.9%로 대부분이 상당히 진행된 상태였다고 한다.

예후는 매우 불량하여 초기에 주변 림프절, 간, 척추, 복강, 부신, 뇌 등으로 광범위한 전이를 흔히 동반하며^{4,7,8}, Blomjous 등⁴의 보고에서는 1~38개월동안의 추적관찰도중 78%의 환자가 사망하였는데, 이들의 평균 생존기간은 7개

월이었다.

발생기전은 아직까지 명확하지는 않으나, 방광내에 존재하는 APUD 세포로부터 생기거나, 또는 방광점막내의 다능성 간세포 (multipotential stem cell)에서 생기는 것으로 알려져 있다^{7,10}. 조직학적으로는 폐에서와 동일하게 귀리세포형, 중간세포형, 복합세포형으로 분류할 수 있고, 복합세포형인 경우 이행상피세포암, 편평상피세포암, 선암등이 다양한 비율로 섞여 나올 수 있다^{4,5,9,11}. 면역조직화학염색상, neuron-specific enolase에 대해서 83~100%의 양성률을 보였고, chromogranin에 대해서는 16.6~25%의 낮은 양성률을 나타내었다. Cytokeratin 및 epithelial membrane antigen에 대해서는 33.3%로부터 83.3%까지 다양한 양성률을 보였으며 그 외에 serotonin이나 S-100 단백질에 양성을 나타낸 경우가 있다^{4,5,9,11}. 그러나 Rollins 등²은 모든 면역조직화학염색에 음성인 경우를 보고하기도 하였다.

전자현미경 검색이 진단에 중요한 보조수단으로 사용될 수 있으나, Blomjous 등⁴이 보고한 바에 따르면 18례 중 8례에서만 (44.4%) 신경 분비성 과립을 보였으며, 일부는 세포질돌기 등과 같은 신경성 분화를 보이기도 하였다.

일반적으로 종양의 예후는 폐의 소세포암과는 달리 진단 당시의 병기와 관련이 있어서, 방광내에 국한되어있는 경우 (stage B1, B2, C)에는 1년 생존률이 75%이고, stage D 이상인 경우에는 1년 생존률이 11%였다고 한다⁸. 치료에 관하여는 증례가 적기때문에 정립된 원칙이 있는 것은 아니나, 현재까지는 방광의 부분적출술이나 전적출술과 함께, cisplatin, etoposide, vinblastin 및 adriamycin 등으로 항암요법을 시행하는 것이 가장 좋은 것으로 알려져 있으며⁵, 다발성 전이 후 항암요법에 의해 거의 완전히 관해된 경우도 보고되어 있다².

결 론

저자들은 최근 무통성의 육안적 혈뇨를 주소로 내원한 66세 남자환자의 방광에서 원발성으로 생긴 소세포암을 뇨세포진 검사로 진단하고, 적출된 방광조직검사로 확진하였기에, 이의 세포학적 소견을 보고하는 바이다.

참 고 문 헌

1. Cramer SF, Aikawa M, and Cebelin M: Neurosecretory granules in small cell invasive carcinoma of the urinary bladder. *Cancer* 47:724-730, 1981
2. Rollins S, Schumann GB: Primary cytodagnosis of bladder small cell carcinoma. *Diagn Cytopathol* 7:79-82, 1991
3. Ibrahim NBN, Briggs JC, Corbishley CM: Extrapulmonary oat cell carcinoma. *Cancer* 54:1645-1661, 1984
4. Blomjous CEM, Vos W, De Voogt HJ, Van Der Valk P, Meijer CJLM: Small cell carcinoma of the urinary bladder: A clinicopathologic, morphometric, immunohistochemical, and ultrastructural study of 18 cases. *Cancer* 64:1347-1357, 1989
5. Grignon DJ, Ro JY, Ayala AG et al.: Small cell carcinoma of the urinary bladder. A clinicopathologic analysis of 22 cases. *Cancer* 69:527-536, 1992
6. Podesta AH, True LD: Small cell carcinoma of the urinary bladder. *Cancer* 64:710-714, 1989
7. Cheng C, Nicholson A, Lowe DG, Kirby RS: Oat cell carcinoma of the urinary bladder. *Urology* 39:504-507, 1992
8. Grossl NA, Candel AG, Nordbrock HA, Grossl AC: Undifferentiated small cell carcinoma of the urinary bladder. *Southern Med J* 85:189-192, 1992
9. Mills SE, Wolfe JTIII, Weiss MA et al.: Small cell undifferentiated carcinoma of the urinary bladder. A light microscopic, immunocytochemical, and ultrastructural study of 12 cases. *Am J Surg Pathol* 11:606-617, 1987
10. H Barth K, Wrba F, Hofbauer J: Primary small cell carcinoma of the urinary bladder. *Urol Int* 48:95-98, 1981
11. Lopez JI, Angulo JC, Flores N, Toledo TD: Small cell carcinoma of the urinary bladder. A clinicopathological study of six cases. *Br J Urol* 73:43-49, 1994
12. Swanson PE, Brooks R, Pearse H, Stenzel P: Small cell carcinoma of the urinary bladder. *Urology* 32:558-563, 1988
13. Reges CV, and Soneru I: Small cell carcinoma of the urinary bladder with hypercalcemia. *Cancer* 56:2530-2533, 1985
14. Partanen S, and Asikainen U: Oat cell carcinoma of the urinary bladder with ectopic adrenocorticotrophic hormone production. *Hum Pathol* 16:313-315, 1985
15. Christopher ME, Seftel AD, Sorenson K, Resnick MI: Small cell carcinoma of the genitourinary tract: An immunohistochemical, electron microscopic and clinicopathologic study. *J Urol* 146:382-388, 1991