

방광의 소세포암종의 요 세포 소견 -1예 보고-

단국대학교 의과대학 병리학교실, 의공학교실¹

이 원 애 · 이 승 하¹

Voided Urine Cytology of Small Cell Carcinoma of the Urinary Bladder -A Case Report-

Won-Ae Lee, M.D. and Seung-ha Lee, Ph.D.¹

Department of Pathology and Biomedical Engineering¹, Dankook University College of Medicine, Cheonan, Chungnam, Korea

논문접수 : 2007 년 7월 4일
게재승인 : 2007 년 9월 5일

책임저자 : 이 원 애
주 소 : (330-714) 충남 천안시 안서동 산 29번지
단국대학교 의과대학 병리학 교실
전 화 : 041-550-3895
팩 스 : 041-561-9127
E-mail address : walee@dankook.ac.kr

Primary small cell carcinoma of the urinary bladder is an extremely rare but important entity. We experienced a case of small cell carcinoma of the urinary bladder diagnosed by urine cytology. A 59-year-old man presented with gross hematuria and dysuria, and a calcified mass was detected at the left ureterovesical junction by cystoscopy. Abdominal ultrasonography revealed focal wall thickening at the left lateral side of the urinary bladder, and urine cytology findings were of an inflammatory background and atypical small round cells with minute hyperchromatic or pyknotic nuclei, scant cytoplasm, and rare nucleoli. In addition, atypical cells were scattered in an isolated single cell pattern or in small loose clusters with prominent nuclear molding. Subsequent histological and immunohistochemical examinations confirmed a diagnosis of small cell carcinoma.

(*Korean J Cytopathol* 2007;8(2):153-156)

Key Words : Small cell carcinoma, Bladder, Urine, Cytology

서 론

방광의 소세포암종은 폐에서 관찰되는 소세포암종과 동일한 형태학적 소견을 가지는 매우 드문 종양으로서 순수형과 복합형이 있다.¹⁻³ 복합형 소세포암종에서는 소세포암종이 요로상피암종, 선암종, 편평상피암종, 유육종암종 등과 같은 비소세포암종과 함께 관찰된다. 대부분의 소세포암종은 진행된 병기에서 처음 진단되는 경우가 흔하고 임상 경과도 매우 나쁜 종양으로서 다른 종류의 방광암과 구별되어야 하며, 요 세포 검사에서 소세포암종을 진단한다면 환자의 치료방향을 결정하는데 큰 기여를 할 수 있리라 생각한다. 저자들은 요 세포 검사 후 생검 조직에서 방광의 소세포암종으로 확진된 1례를 경험하였기에 그 세포 소견을 조직 소견과 비교 분석하여 보고하고 다른 병변

과의 감별 점에 대해 토의하고자 한다.

증 례

임상 소견

59세 남자가 2개월 전부터 시작된 맨눈혈뇨와 배뇨통을 주소로 내원하였다. 환자는 평소 당뇨병과 비장비대증을 동반한 간경화증을 앓고 있었다. 환자는 심한 간경화증 때문에 마취에 부담을 느껴 생검을 미루던 2개월 동안 6회에 걸쳐 요 세포 검사를 받았다. 방광경 검사 소견상 좌측 요관방광이음부에서 석회화를 동반한 종괴가 관찰되었고 복부 초음파 검사 상 좌측 방광 벽이 국소적으로 두꺼워져

있었다. 환자는 병리조직학적 진단 후 치료를 위하여 타 병원으로 전원하였다.

세포 소견

자연 배뇨로 채취된 요검체의 도말 표본은 중등도의 세포밀도를 보였으며 배경에는 많은 급성 염증세포들이 혼재하였다. 저배율 시야에서 과염색성의 핵을 가진 종양세포들이 작고 느슨한 군집을 이루거나 날개로 흩어져 관찰되었다 (Fig. 1). 종양세포들의 핵은 일반적인 요로상피암종의 핵보다 크기가 작았고, 핵막은 불규칙하였으며 핵소체는 관찰되지 않았다 (Fig. 2). 종양세포들은 변성이 심하였고 핵농축 및 핵파괴가 흔히 관찰되었으며 세포자멸 소견도 관찰되었으나 유사분열상은 좀처럼 관찰되지 않았다 (Fig. 3). 종양세포들은 세포질이 거의 없거나 소량 관찰되었고 군집을 이룬 세포들에서는 핵주형이 흔히 관찰되었다. 반응성 요로상피세포는 종종 관찰되었으나 요로상피암종으로 생각되는 세포는 관찰되지 않았다.

조직 소견

경요도절제술로 비교적 많은 양의 조직이 채취되었는데 정상 요로상피세포는 존재하지 않았고, 생검 조직의 대부분은 표면에 궤양과 괴사를 동반한 종양조직으로 구성되어 있었다. 종양은 판상 또는 육주 구조를 형성하며 증식하였고 종양내에 광범위한 괴사와 석회화가 관찰되었다. 종양 세포들은 림프구의 2~3 배 크기의 둥글거나 방추형의 과

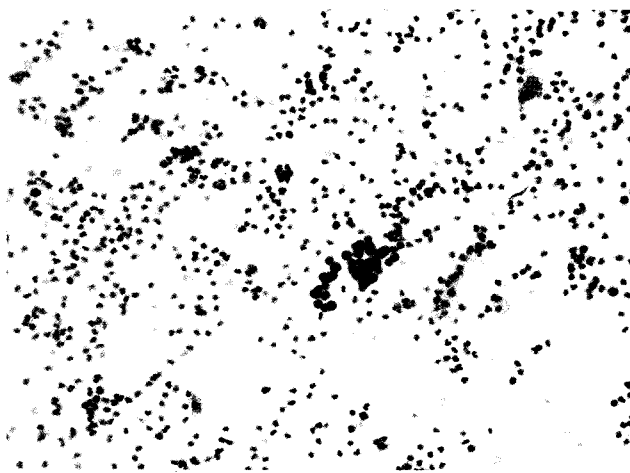


Fig. 1. Urine cytology. In low power view, hyperchromatic atypical cells are grouped in the inflammatory background. (Papanicolaou).

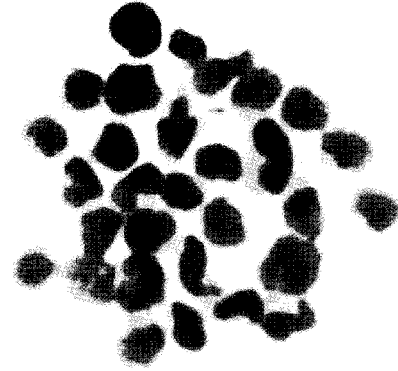


Fig. 2. Urine cytology. Tumor cells forming loose cluster reveal scanty cytoplasm, nuclear pleomorphism, rare nucleoli, and nuclear molding. (Papanicolaou).



Fig. 3. Urine cytology. Tumor cells are characterized by small pyknotic nuclei with irregular nuclear membrane. (Papanicolaou).

염색성 핵을 가진 세포들로서 핵염색질은 골고루 분포되어 있었고 핵소체는 관찰되지 않았다. 핵대 세포질의 비율이 매우 높고 핵주형이 흔히 관찰되었다. 종괴의 심부에서는 종양세포의 유사분열상과 세포자멸사가 자주 관찰되었으나 종괴의 표면에서는 유사분열상이 드물게 관찰되는 반면 개별세포 괴사 및 핵농축이 흔히 관찰되었다 (Fig. 4). 면역조직화학염색에서 종양세포들은 chromogranin, synaptophysin, CD56 등과 같은 신경내분비 표지자에 미만성으로 양성이었다. 생검 조직내에 요로상피암종 등과 같은 비소 세포암종 성분은 관찰되지 않았다.

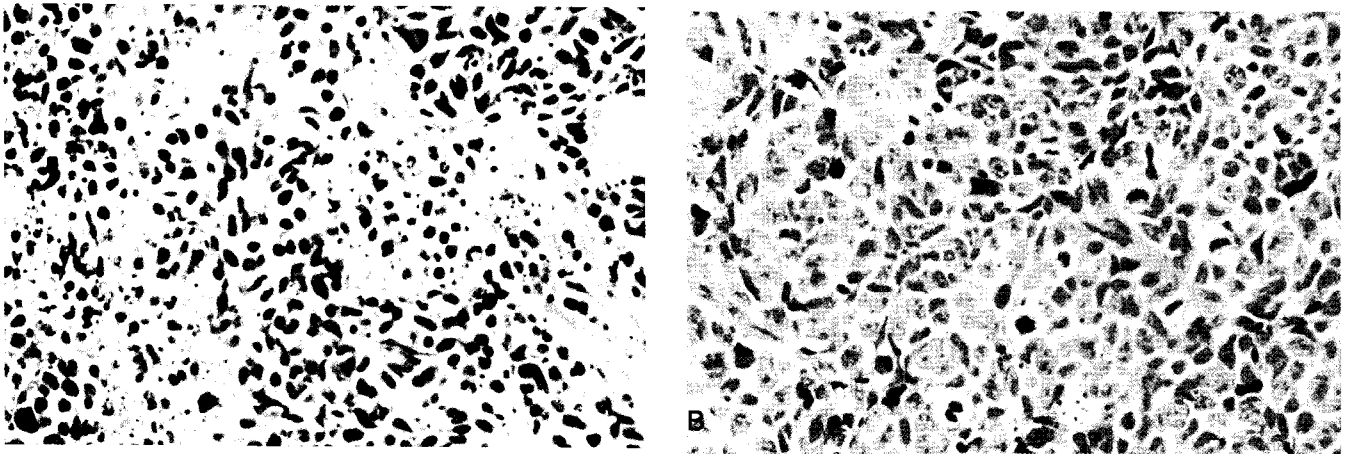


Fig. 4. Histologic finding of bladder biopsy. Superficial portion of the tumor reveals frequent individual cell necrosis and pyknosis (A). Deep portion of the tumor shows solid sheets of ovoid cells with hyperchromatic nuclei, nuclear molding, and occasional mitosis (B). (H&E).

고찰

방광의 소세포암종은 주로 나이 많은 남자에게서 발생하는 매우 드문 종양으로서 주 증상은 맨눈혈뇨이며 흔히 궤양을 동반한 폴립양 종괴의 형태로 발생하는 것으로 알려져 있으며,^{2,3} 이러한 사실은 본 증례의 임상소견과 잘 부합한다. 방광의 소세포암종은 순수형보다 요로상피암종 등과 동반하는 복합형이 더욱 흔히 보고되고 있으므로 요세포학적 소견에서 전형적인 요로상피암종의 종양세포가 관찰되더라도 소세포암종을 시사하는 세포가 함께 관찰된다면 복합형 소세포암종의 가능성을 염두에 두어야 한다.¹ 본 증례는 생검된 조직과 요 검체에서 비소세포암종 성분이 관찰되지 않았기 때문에 순수 소세포암종의 가능성이 매우 높을 것으로 생각되나 조직표본이 방광절제술 검체가 아니라 경요도절제술 검체임을 감안할 때 복합형 소세포암종의 가능성을 완전히 배제할 수는 없다고 생각한다.

방광의 소세포암종에 대한 요 세포 검사 소견은 국내외 문헌에서 대부분 증례보고 형식으로 보고되었으나,^{4,8} 집단 연구로서는 거의 유일하게 Ali¹ 등이 23예의 방광의 소세포암종의 요 세포학적 소견을 연구한 논문이 있다. 이들은 높은 세포 밀도, 날개로 흩어진 세포, 나핵, 핵주형, 핵과염색성 등을 가장 중요한 방광의 소세포암종의 세포학적 소견으로 기술하였다. 본 증례의 세포학적 소견도 기존의 문헌에서 기술한 소견과 대체적으로 유사하였는데 세포밀도가 중등도로 높았고 세포질이 매우 적고 핵과염색성을 보이는 비정형세포들이 날개로 흩어져 관찰되거나 느슨한 군집을 이루고 있었다.

본 증례의 세포-조직 소견의 비교 분석을 통하여 저자들은 다음과 같은 두 가지 특징적인 요 세포 소견에 대해 부연하고자 한다. 첫째, 종양세포들에서 핵농축이 흔히 관찰된다는 점이다. 조직표본에서 특히 종양의 표면 부위에 궤양 및 괴사가 심하게 동반되어 있었으므로 괴사과정의 세포를 시사하는 핵농축을 보이는 세포가 요 검체에 포함될 가능성이 높다는 것이다. 물론 핵 농축은 소세포암종에서만 관찰되는 특이적인 소견은 아니고 분화가 나쁘고 침윤성이면서 표면괴사를 동반하는 모든 종양에 해당될 수 있고, 특히 자연배설 요에서는 탈락된 세포가 오래 머물러 있을 수 있으므로 빈번히 관찰되는 소견이라고 생각한다. 핵농축을 동반한 세포들은 핵막이 매우 불규칙하고 변성이 심하여 진단적이지 못한 세포들로 간과될 수 있으나 이러한 세포들이 많이 관찰될 때 핵대 세포질의 비율이 높다면 소세포암종의 가능성을 심각히 고려해 볼 필요가 있다고 생각된다. 둘째, 일반적인 조직 소견과는 달리 요세포 검체에서는 유사분열상이 관찰되지 않을 수도 있다는 사실이다. 본 증례의 경우 조직 표본에서는 주로 심부 조직에서 유사분열상이 아주 흔히 관찰되었으나 요 검체에서는 거의 유사분열상이 관찰되지 않았다. 그 이유는 요 검체, 특히 자연 배뇨를 통하여 얻어진 소변 검체의 경우 주로 약한 표면 부위의 세포가 탈락될 가능성이 높으므로 심부의 유사분열이 활발히 일어나고 있는 생생한 조직의 세포가 요 검체에 포함될 가능성이 낮다고 생각한다. 일반적으로 유사분열상은 체액이나 세침흡인에서는 잘 관찰되지 않으나 요 세포 검사에서는 잘 관찰되지 않을 수 있다.

본 증례의 요세포 검사에서 감별해야 할 진단은 다음과

같다. 첫째, 비종양성 요로상피의 단순한 변성과의 감별이다. 도말된 세포들이 전반적으로 변성이 심하나 높은 핵대세포질의 비율, 핵염색성, 핵주형 등이 관찰되는 분명한 비정형세포들이 관찰되는 점으로 감별할 수 있다. 둘째, 고등급의 요로상피암종과의 감별이다. 핵소체가 불분명하고 핵주형이 관찰되는 점 등으로 감별할 수 있다. 셋째, 악성 림프종과의 감별이다. 악성 림프종은 소세포암종과 세포모양이 매우 유사하나 소세포암종과는 달리 세포가 군집을 이루지 않고 주로 개개의 세포로 흩어져 도말되며 핵주형이 관찰되지 않는다는 점으로 감별된다. 넷째, 전이성 소세포암종과의 감별이다. 방광의 원발성 소세포암종은 매우 드물기 때문에 반드시 폐, 전립선 등의 다른 장기의 소세포암종의 유무에 대한 임상 소견을 참조함으로써 전이성 암종의 가능성을 배제하여야 한다.

방광의 소세포암종은 타 장기의 소세포암종과 동일하게 신경내분비 분화를 가지는 암종이다.^{2,3} 이러한 이유로 신경내분비 표지자에 대한 면역조직화학 염색은 조직 진단에서도 매우 유용한 보조 검사로 사용되고 있다. 최근 요 검체에 대해서도 Thin-prep 등의 액상세포검사를 적용하고 있는 경우가 늘어나고 있으므로 요 검체에 대해 면역세포화학 염색을 시행하는 것이 더욱 용이하게 되었다. 생검 조직에서와 마찬가지로 요 검체에 대해서도 chromogranin, synaptophysin, neuron specific enolase, CD56 등과 같은 신경내분비 표지자에 대한 면역세포화학 염색을 시행한다면 비소세포암종과의 감별 진단에 도움을 받을 수 있을 것으로 생각한다. 림프종과의 감별을 위해서 leukocyte common antigen과 cytokeratin에 대한 면역세포화학 염색이 도움이 될 것이다. 본 증례는 통상적인 요 도말 표본이었으므로 면역세포화학 염색이 시행되지 않았다.

방광의 소세포암종은 매우 드문 암종이지만 통상의 요로상피암종에 비해 성장 속도가 매우 빠르고 조기에 혈관

침범을 하는 악성도가 높은 종양으로서 그 임상적 의의가 크다. 권장되는 치료는 전신적인 항암치료와 함께 방광절제술 또는 방사선치료를 병용하는 방법이다.³ 종합적인 예후는 진단 당시의 병기와 관련이 있는 것으로 알려져 있으므로 방광의 소세포암종의 요 세포 소견을 숙지함으로써 조기 진단을 하여 적절한 치료를 한다면 환자의 생존율을 높이는 데 크게 기여할 수 있을 것이다.

참 고 문 헌

1. Ali SZ, Reuter VE, Zakowski MF. Small cell neuroendocrine carcinoma of the urinary bladder. A clinicopathologic study with emphasis on cytologic features. *Cancer* 1997;79:356-61.
2. Mills SE, Wolfe JT, 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* 1987;11:606-17.
3. Shahab N. Extrapulmonary small cell carcinoma of the bladder. *Semin Oncol* 2007;34:15-21.
4. Nguyen-Ho P, Nguyen GK, Villanueva RR. Small cell anaplastic carcinoma of the prostate: report of a case with positive urine cytology. *Diagn Cytopathol* 1994;10:159-61.
5. Yamaguchi T, Imamura Y, Shimamoto T, et al. Small cell carcinoma of the bladder. Two cases diagnosed by urinary cytology. *Acta Cytol* 2000;44:403-9.
6. Rollins S, Schumann GB. Primary urinary cytodiagnosis of a bladder small-cell carcinoma. *Diagn Cytopathol* 1991;7:79-82.
7. Kwon MS, Ahn GH, Chung JH, Lee SS, Koh JS. Cytologic findings of primary small cell carcinoma of the urinary bladder: a case report. *Korean J Cytopathol* 2001;12:121-6.
8. Kim DH, Kim AR, Kim CH, Chae YS, Won NH. Cytodiagnosis of primary small cell carcinoma of the urinary bladder: a case report. *Korean J Cytopathol* 1994;5:167-71.