
방광에 발생한 원발성 소세포암종의 세포학적 소견

- 1 예 보고 -

원자력병원 해부병리과, 성균관대학교 의과대학 삼성서울병원¹ 진단병리과,

권 미 선 · 안 금 환¹ · 정 진 행 · 이 승 숙 · 고 재 수

= Abstract =

Cytologic Findings of Primary Small Cell Carcinoma of the Urinary Bladder

- A case report -

Mi Seon Kwon, M.D., Geung Hwan Ahn, M.D.,¹ Jin Haeng Chung, M.D.,
Seung Sook Lee, M.D., and Jae Soo Koh, M.D.

Department of Anatomic Pathology, Korea Cancer Center Hospital: Department of Diagnostic Pathology,
Samsung Medical Center¹, Sungkyunkwan University College of Medicine, Seoul, Korea

Primary small cell carcinoma of the urinary bladder is a rare malignant tumor. A more rapidly fatal course may be seen in advanced stages of small cell carcinoma as compared to similar stages of urothelial carcinoma. It is very important to recognize this distinct form of bladder cancer by urinary cytology. The differential diagnosis of small cell carcinoma of the urinary bladder includes metastatic small cell carcinoma, urothelial carcinoma, and primary or secondary malignant lymphoma. This article highlights the urinary cytologic diagnosis of a case of primary small cell carcinoma. A 59-year-old male presented with gross hematuria for five months. Urinary cytology showed high cellularity consisting of tiny monotonous tumor cells in the necrotic background. The tumor cells occurred predominantly singly, but a few in clusters. The cytoplasm was so scanty that only a very narrow rim of it was seen. The nuclei were oval or round and had finely stippled chromatin. Rarely, the nuclei contain visible nucleoli. Frequently cell molding was noted in clusters. Many single cells demonstrated nuclear pyknosis or karyorrhexis. The histologic findings of transurethral resection and partial cystectomy specimen were those of small cell carcinoma. Cytologic distinction may be very difficult but careful attention to clinical features and cellular details can classify these neoplasms correctly.

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

책임저자 : 권미선

주 소 : (135-710) 서울 강남구 일원동 50, 성균관대학교 의과대학 삼성서울병원 진단병리과

전 화 : 02-3410-2800, 2807

팩 스 : 02-3410-0025

E-mail address: m-skwon@hanmail.net

서 론

소세포암종은 폐에서 가장 흔하고, 폐외에서 발생한 소세포암종은 드물어 소세포암종의 4% 정도를 차지하고,¹⁾ 전립선, 방광, 후두, 기관, 부비동, 식도, 위, 결장, 췌장, 난소, 자궁내막, 자궁경부, 유방 등 다양한 장기에서 보고되었다.²⁾ 폐외에서 발생한 소세포암종, 특히 전립선, 방광, 식도, 편도, 난소 기원의 종양은 높은 빈도로 전이를 보이는 매우 침습적인 종양으로 알려졌다.³⁾ 방광에 원발성으로 발생하는 소세포암종은 1981년 Cramer 등⁴⁾이 처음 보고하였고, 방광에 발생하는 악성 종양의 0.48%⁵⁾ 내지 1.0%⁶⁾ 정도이다. 방광에 원발성으로 발생한 소세포암종의 세포학적 소견에 대한 보고는 드물고⁷⁻¹³⁾ 방광에 원발성으로 발생한 소세포암종의 23%¹⁴⁾ 내지 66%¹⁵⁾에서는 다른 형태의 요로상피암종을 함유하여 소세포암종을 간과하기 쉽다.^{9,12,13)} 최근에 저자들은 방광에 원발성으로 발생한 소세포암종을 경험하여 세포학적 소견과 함께 전이성 소세포암종, 요로상피암종(이형상피세포암종), 악성 림프종과의 감별점에 관하여 고찰하였다.

증 례

1. 임상소견

59세 남자가 5개월 전에 육안적 혈뇨가 시작되어 내원하였다. 빈뇨나 야뇨 증상은 있었으나 배뇨곤란, 후중, 주저, 요실금 등의 증상은 없었다. 과거력상 6년간 흡연했고 음주는 하지 않았다. 고혈압, 당뇨, 결핵, 간염의 기왕력은 없었다. 흉부 방사선상 종괴는 관찰되지 않았고, 복부 컴퓨터단층촬영상 방광의 우측 전외측에 엽상의 종괴가 관찰되었고, 이외의 장기에선 특이 소견은 관찰되지 않았다. 골스캔에서 두경부, 흉부와 복부에 비정상적인 축적은 없었다. 요의 세포검사를 3회 시행한 후 경요도적 방광 절제술 및 방광 부분절제술을 시행하였다.

2. 세포학적 소견

처음에 시행한 요 세포검사에서는 혈액성 배경에 종양세포들이 소수 관찰되었지만, 두 번째, 세 번째 검체에서는 괴사성 배경에 전반적인 세포충실도는 비

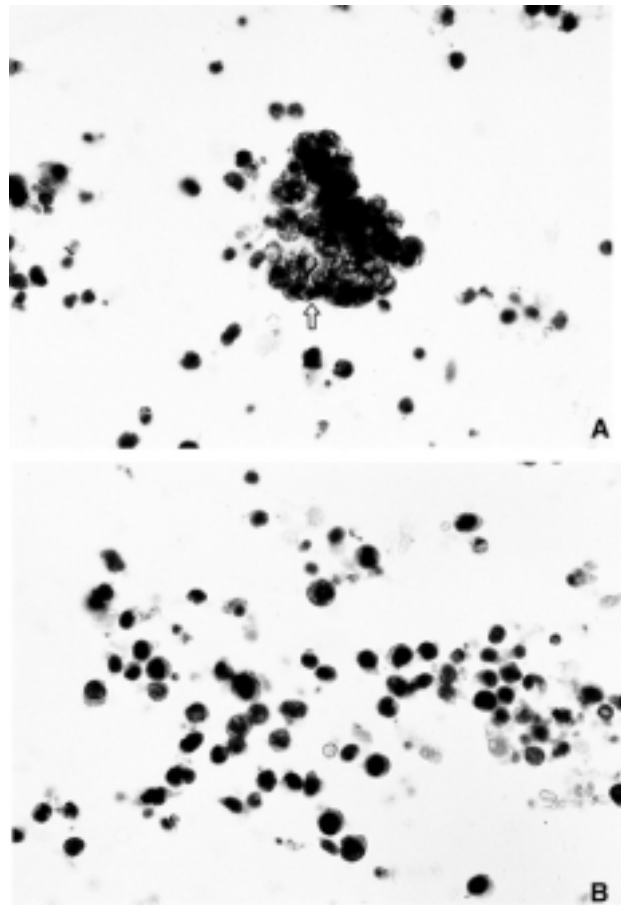


Fig. 1. Urinary cytology of small cell carcinoma of the urinary bladder: Tumor cells are present in predominantly dispersed single cells with occasional clustering. The tumor cells in cluster showing scant cytoplasm, oval or round nuclei, fine chromatin demonstrate characteristic nuclear molding (arrow, Papanicolaou)(A). Many single cells show nuclear pyknosis or karyorrhexis (Papanicolaou)(B).

교적 높았다. 비교적 작은 종양세포의 대부분은 흩어져 단독으로 관찰되었고 일부는 군집으로 존재했다. 세포질은 소량이거나 관찰되지 않았다. 핵은 원형, 난원형, 불규칙한 형태로 다형성은 거의 관찰되지 않았다. 염색질은 미세하거나 약간 거친 과립상이었고 핵소체는 잘 보이지 않았다. 군집으로 존재하는 종양세포에서 molding을 흔히 관찰할 수 있다(Fig. 1A). 단독으로 존재하는 세포들은 핵의 농축과 붕괴가 많이 나타났다(Fig. 1B). 이상의 세포학적 소견으로 암종으로 진단하였다.

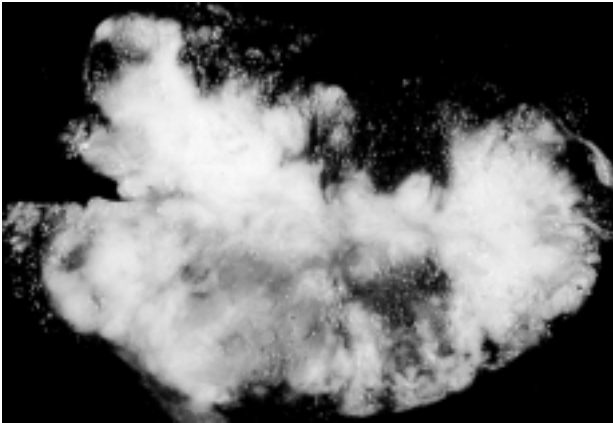


Fig. 2. Gross finding of small cell carcinoma of the urinary bladder: Partial cystectomy specimen shows a firm gray-white to pale yellow lobulated mass with focal hemorrhage.

3. 육안 및 조직학적 소견

육안 소견상 부분절제된 방광내 내강으로 돌출하는 종괴가 있었다. 종괴는 5.0×4.3 cm 크기로 엷상으로 비교적 팽창형 성장을 하면서 방광 벽 전체를 침윤하였고 단면상 비교적 단단한 회백색의 고형성이었고 국소적으로 출혈과 괴사가 있었다(Fig. 2). 광학현미경상 종양세포는 판상 또는 결절을 형성하고(Fig. 3A) 국소적으로 방광 주변의 조직까지 침윤하고 림프관 침윤을 보였다. 종양세포는 비교적 작고 세포질은 소량이였다. 핵은 원형에서 난원형으로 염색질은 미세한 과립성이고 핵소체는 잘 관찰할 수 없었다(Fig. 3B). 유사분열은 빈번히 관찰되어 10 고배율시야 당 약 50개를 관찰하였다. 괴사가 넓은 영역에서 관찰되었다. 조직학적으로 소세포암종 성분외에 다른 형태의 암종은 관찰되지 않았다. 면역조직화학염색상 cytokeratin, CD56, chromogranin, synaptophysin에 양성 이었고, cytokeratin 7에 정상 요로상피 보다는 약하지만 국소적으로 양성이고, leukocyte common antigen (LCA), prostate specific antigen(PSA), prostatic acid phosphatase(PAP)에는 음성이었다. Ki-67 염색에서 세포증식도 90% 이상으로 높았고 p53에 70% 이상의 세포들이 양성 이었고, bcl-2에는 약한 양성, c-erb B2에는 음성이었다.

고 찰

방광의 원발성 소세포암종은 요로상피암종과 임상

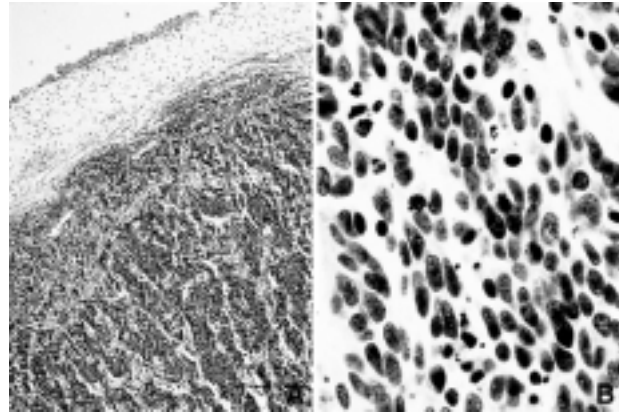


Fig. 3. Histologic picture of small cell carcinoma of the urinary bladder: Sheets or nests tumor cell are present underlying the intact urothelial mucosa(A). Tumor cells sheets or nests of tumor cells have oval or round nuclei, fine granular chromatin, and absent or inconspicuous nucleoli. Nuclear molding is present(B).

적으로 유사하여^{7,10,14} 20 세에서 85세 연령군에(평균 66세) 여자보다는 남자에서 약 4배 많이 발생하고 혈뇨가 가장 흔한 증상이다.¹⁶ 방광의 원발성 소세포암종은 흔히 진단 당시 국소적으로 진행된 상태이거나 전이를 보이고 드물게 이소성 호르몬(adrenocorticotrophic hormone, ACTH) 생산, 과칼슘혈증과 저인산혈증 등의 방종양성증후군을 일으킬 수 있다.⁴ 본 예도 59세 남자가 육안적 혈뇨를 주소로 내원하였고 전이는 관찰되지 않았지만 소세포암종이 방광 주변의 조직까지 침윤을 보이는 AJCC(American Joint Committee on Cancer) 병기 3기(T3N0M0)로 진행된 상태이었으며 방종양성증후군은 없었다.

방광의 소세포암종의 기원과 조직형성에 관해서는 잘 알려져 있지는 않다. 현재 가장 흔히 언급되고 있는 것은 요로상피에 존재하는 다능성 미분화 또는 간세포 기원이다.^{5,13,17} 이 종양과 요로상피암종이나 선암종 같은 다른 조직학적 변형과의 빈번한 연관성을 이를 뒷받침한다.¹⁵ 이 외에 정상 또는 화생 요로상피내의 신경내분비세포⁴ 또는 점막하 신경내분비세포¹⁸ 기원으로 보기도 한다.

Ali 등¹⁰은 23명의 방광의 소세포암종 환자에서 61 예의 표본을 분석했는데, 이는 이제까지 가장 큰 연구로, 흩어진 단독세포/소나 군집의 부재(100%), 대개 나핵 도말; 드물게 소량의 세포질을 가지는 세포(100%), 최소의 다형성 또는 부동핵(90%), 높은 세포충실도(90%), 핵의 molding(75%), 핵의 과염색성과 뚜

릿하지 않은 핵소체(75%), 높은 유사분열 핵붕괴 지수(45%), 혈성, 괴사성, 또는 염증성 배경(45%) 등의 세포학적 특징을 기술하였다. 본 예와 다른 보고^{7,9,11-13})에서도 방광의 소세포암종의 세포학적 소견은 대부분에서 유사했지만, 본 예에서는 소수의 종양세포는 군집으로 존재하였고, 다른 보고^{8,11,12})에서도 군집의 존재를 보고하고 있어 방광의 소세포암종의 대부분은 단독 세포로 존재하지만 일부에서는 군집을 형성할 것으로 생각된다. 방광에 원발성으로 발생한 소세포암종은 다른 장기에서의 소세포암종의 세포학적 소견과 유사하나, 소세포암종이 방광에 원발성으로 발생하는 것은 드물어 요의 세포학적 검사에서 소세포암종을 진단하기는 쉽지 않다. Ali 등¹⁰)도 요 세포검사에서 23명의 환자 중 11명은 세포학적으로는 이행세포암종으로 진단했다고 보고했다.

폐에서 발생한 소세포암종이 비소세포암종과 공존하는 경우는 흔하지 않지만⁹) 방광에 원발성으로 발생한 소세포암종은 요로상피암종, 편평세포암종, 선암종 등 다른 형태의 암종과 흔히 동반하는데, 소세포암종과 요로상피암종과의 혼합형이 가장 많고, 다음으로 소세포암종, 요로상피암종, 및 선암종의 혼합형이 많고, 그외 다른 형태는 흔하지 않다.¹⁶) 방광에 원발성으로 발생한 소세포암종은 다른 형태의 요로상피암종을 동반하여 세포학적으로 소세포암종을 간과하기 쉽다.^{5,12,13}) Acs 등¹²)은 고도의 신경내분비암종 6예의 세포형태에 관한 후향적 연구에서 방광경하 방광 세척으로 시행된 세포학적 검사에서 소세포암종 세포가 모든 예에 존재했지만, 처음에는 5예를 이행상피세포암종으로, 1예를 이형성 이행상피세포로 진단했다.

감별할 질환으로는 전이성 소세포암종, 요로상피암종, 전이성 또는 원발성 악성 림프종 등이 있다. 세포학적 소견만으로 방광에서 발생한 소세포암종이 원발성인지 전이성인지 구별할 수는 없고 임상적으로 다른 원발 장소에 종괴가 없는 것을 확인하는 것이 가장 중요하다.¹¹) 전립선에서 발생한 소세포암종의 경우에도 요에 종양세포가 떨어져 나올 수 있는데 방광경 검사에서 방광 점막이 정상이면 방광 기원을 감별하는데 도움이 된다.¹⁷) 본 예에서 임상적, 방사선과적으로 방광에서 발생한 원발성 종양이었고, 조직학적으로 PSA와 PAP에 음성이고 cytokeratin 7에 양성이라 전립선 기원을 배제할 수 있었다. 소세포암종에 요로상피암종이 동반되면 방광이 원발성일 가능성이 더 큰데^{7,15}) 본 예에서는 요로상피암종 성분은 관찰되지

않았지만 cytokeratin 7에 국소적으로 양성이라 원발성 방광 기원의 종양일 가능성을 뒷받침해 주었다. 기관지원성 소세포암종의 경우에 방광 전이는 드물다.¹⁹) 고등급의 이행상피세포암종도 소세포암종과 유사하지만 종양세포가 주로 군집으로 나타나고, 세포의 다형성이나 핵부동증이 보다 심하고 흔히 핵소체가 뚜렷한 것이 특징이다. 소세포암종과 비교해서 드물게 유사분열 핵붕괴 지수가 높고, 보다 배경이 깨끗하며, 핵의 molding은 나타나지 않는다.^{10,12}) 악성 림프종으로도 오진할 수 있는데¹⁰) 림프종의 경우에는 주로 흩어져 단독세포로 존재하고 군집 또는 핵의 molding은 보이지 않는다.

방광에 원발성으로 발생한 소세포암종은 다른 장기에서의 소세포암종의 세포학적 소견과 유사하나, 소세포암종이 방광에 원발성으로 발생하는 것은 드물고, 방광에 원발성으로 발생한 소세포암종은 다른 암종과 흔히 동반므로 흔히 소세포암종 성분이 비소세포성암종 성분에 의해 간과되기 쉬워 요의 세포학적 검사에서 소세포암종을 진단하기는 쉽지 않다.¹²) 진행된 병기의 요로상피암종과 비교해서 유사한 병기의 소세포암종은 보다 빨리 악화될 수 있으므로⁵) 요의 세포학적 검사에서 소세포암종이 드물지만, 소세포암종과 비소세포성암종 성분이 혼합되는 경우가 흔하다는 것을 인지하고 감별점에 주의하여 진단을 내리면 임상치의 치료 결정에 도움을 줄 수 있을 것으로 생각한다.

참 고 문 헌

1. Levenson RM, Ihde DC, Matthews MJ, et al.: Small cell carcinoma presenting as a extrapulmonary neoplasm: sites of origin and responses to chemotherapy. *J Natl Cancer Inst* 67:607-612, 1981
2. Shin HJC, Caraway NP: Fine needle aspiraton biopsy of metastatic small cell carcinoma from extrapulmonary sites. *Diagn Cytopathol* 19:177-181, 1998
3. Oblon DJ, Parsons JT, Zander DS, Wajzman Z: Bladder preservation and durable complete remission of small cell carcinoma of the bladder with systemic chemotherapy and adjuvant radiation therapy. *Cancer* 71:2581-2584, 1993
4. Cramer SF, Akikawa M, Cebelin M: Neurosecretory granules in small cell invasive carcinoma of the urinary bladder. *Cancer* 47:724-730, 1981
5. Blomjous CE, Vos W, De Voogt HJ, Van der Valk P, Meijer

- CJ: Small cell carcinoma of the urinary bladder. A clinicopathologic, morphometric, immunohistochemical, and ultrastructural study of 18 cases. *Cancer* 64:1347-1359, 1989
6. Lopez JI, Angulo JC, Flores N, Toledo JD: Small cell carcinoma of the urinary bladder: A clinicopathologic study of six cases. *Br J Urol* 73:43-49, 1994
 7. Rollins S, Schumann GB: Primary urinary cytodiagnosis of a bladder small-cell carcinoma. *Diagn Cytopathol* 7:79-82, 1991
 8. 김혜선, 김애리, 김철환, 채양석, 원남희: 뇨세포진 검사로 진단된 방광의 원발성 소세포암 -1예 보고-. 대한세포병리학회지 5:167-171, 1994
 9. van Hoeven KH, Artymyshyn RL: Cytology of small cell carcinoma of the urinary bladder. *Diagn Cytopathol* 14: 292-297, 1996
 10. Ali SZ, Reuter VE, Zakowski MF: Small cell neuroendocrine carcinoma of the urinary bladder. A clinicopathologic study with emphasis on cytologic features. *Cancer* 79:356-361, 1997
 11. McRae S, Garcia BM: Cytologic diagnosis of a primary pure oat cell carcinoma of the bladder in voided urine. A case report. *Acta Cytol* 41:1279-1283, 1997
 12. Acs G, Gupta PK, Baloch ZW: Cytomorphology of high-grade neuroendocrine carcinoma of the urinary tract. *Diagn Cytopathol* 23:92-96, 2000
 13. Yamaguchi T, Imamura Y, Shimamoto T, et al.: Small cell carcinoma of the bladder. Two cases diagnosed by urinary cytology. *Acta Cytol* 44:403-409, 2000
 14. 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
 15. Mills SE, Wolfe JTD, 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
 16. Angulo JC, Lopez JI, Sanches-Chapado M, et al.: Small cell carcinoma of the urinary bladder: A report of two cases with complete remission and a comprehensive literature review with emphasis on therapeutic decisions. *J Urol Pathol* 5:1-19, 1996
 17. Bostwick DG, Eble JN: Urologic Surgical Pathology. 1st ed, St. Louis, Mosby-Year Book Inc. 1998, pp265-268
 18. Oesterling JE, Brendler CB, Burgers JK, Marshall FF, Epstein JI: Advanced small cell carcinoma of the bladder: successful treatment with combined radical cystoprostatectomy and adjuvant methotrexate, vinblastine, doxorubicin and cisplatin chemotherapy. *Cancer* 65:1928-1936, 1990
 19. Coltart RS, Stewart S, Brown CH: Small cell carcinoma of the bronchus: a rare cause of haematuria from a metastasis in the urinary bladder. *J Royal Soc Med* 78:1053-1054, 1985
-