

19세 남성에서 발생한 원발성 방광 대세포신경내분비암

A Primary Large Cell Neuroendocrine Carcinoma of the Urinary Bladder in a 19-year-old Man

Whi-An Kwon, Yun-Sok Ha, Ok-Jun Lee¹, Yong-June Kim, Seok-Joong Yun, Sang-Cheol Lee, Wun-Jae Kim

From the Departments of Urology and ¹Pathology, Chungbuk National University College of Medicine, Cheongju, Korea

Primary large cell neuroendocrine carcinomas of the urinary bladder are extremely rare. To date, only six cases of large cell neuroendocrine carcinoma have been reported. We present a case of a 19-year-old man who presented with gross hematuria and who was subsequently found to have a solitary tumor on the dome of the urinary bladder. The patient underwent transurethral resection of the bladder tumor for histological confirmation. A diagnosis of large cell neuroendocrine carcinoma was made based upon immunohistochemical reactivity for synaptophysin and CD56. Based on the pathologic diagnosis, he subsequently had a partial cystectomy. Histologically, the tumor penetrated the perivesical fat. It has now been 6 months since the surgery, and the patient is preparing to receive his 5th cycle of chemotherapy. There is no evidence of tumor recurrence or metastasis. (**Korean J Urol** 2008;49:647-649)

Key Words: Carcinoma, large cell; Neuroendocrine carcinoma; Urinary bladder

대한비뇨기과학회지
제 49 권 제 7 호 2008

충북대학교 의과대학 비뇨기과학교실,
¹병리학교실

권휘안 · 하윤석 · 이옥준¹ · 김용준
윤석중 · 이상철 · 김원재

접수일자 : 2008년 1월 18일
채택일자 : 2008년 5월 26일

교신저자: 김원재
충북대학교병원 비뇨기과
충북 청주시 흥덕구 개신동
산 62번지
☎ 360-763
TEL: 043-269-6371
FAX: 043-269-6129
E-mail: wjkim@chungbuk.ac.kr

신경내분비암종(neuroendocrine carcinoma)은 폐와 소화기에 가장 많이 발생하며 소세포 신경내분비암종, 카시노이드종양(carcinoid tumor), 그리고 대세포 신경내분비암종으로 분류한다. 이들 모두는 대개 임상적으로 진행이 빠르고 국소 재발 및 원격 전이의 빈도가 높은 예후가 불량한 종양이다. 폐암의 경우 소세포암, 그리고 대세포암의 일부가 신경내분비암종에 포함되고 전체의 약 20%를 차지하며 소화기암의 경우 주로 충수돌기, 소장, 직장에 발생하며 대부분이 카시노이드이고 전체의 약 0.3%를 차지한다.¹ 비뇨기과 영역에서 신경내분비암의 일종인 방광 대세포신경내분비암과 방광 소세포신경내분비암이 있으나 그 빈도가 아주 낮아 이 질환에 대한 병태생리에 대해 잘 알려져 있지 않다. 그 중 원발성 방광 소세포암은 원발성 방광암의 0.35-0.7%를 차지하며 전 세계적으로 약 200례가 보고되었고² 원발성 방광 대세포신경내분비암은 매우 드문 질환으로 전 세계적으로 6례가 보고되었다.³⁻⁸

저자들은 19세 남성에서 발생한 원발성 방광 대세포신경내분비암을 경험하였기에 문헌고찰과 함께 보고하고자 한다.

증례

19세 남자 환자가 내원 2개월 전 시작된 무통성의 육안적 혈뇨를 주소로 내원하였다. 환자의 과거력과 가족력에는 특이사항이 없었으며 내원 당시 환자의 전신 상태는 양호하였고 신체 검사는 정상이었다. 일반 요검사에서 혈뇨가 있었으며 그 외 일반 혈액검사 및 화학검사는 모두 정상이었으나 단순흉부촬영에서 특이 소견은 없었다. 방광경 검사에서 방광 천정부에 직경 4cm의 구형 비유두상 덩이가 있어, 요막관 선암이 의심되어 복강 및 골반강 전산화 단층촬영을 시행하였다. 복강 및 골반강 전산화 단층촬영에서 방광 천정부에 약 4cm의 비교적 경계가 좋은 구형종물이 확인되었고 이 종물은 석회화와 조영 증강을 보였다. 그 외 림프절 비대나 전이를 의심할 만한 소견은 관찰되지 않았다(Fig. 1). 요막관 선암을 의심하고 조직학적 확진을 위해 경요도 방광종양절제술을 시행하여 원발성 방광 대세포신경내분비암으로 진단하였고 환자의 나이와 삶의 질을 고려해서 방광부분적출술을 시행하였다. 수술소견에서 방광 천



Fig. 1. Computed tomography scan shows a 4x4cm sized intravesical polypoid enhancing mass with internal calcification in the urinary bladder.

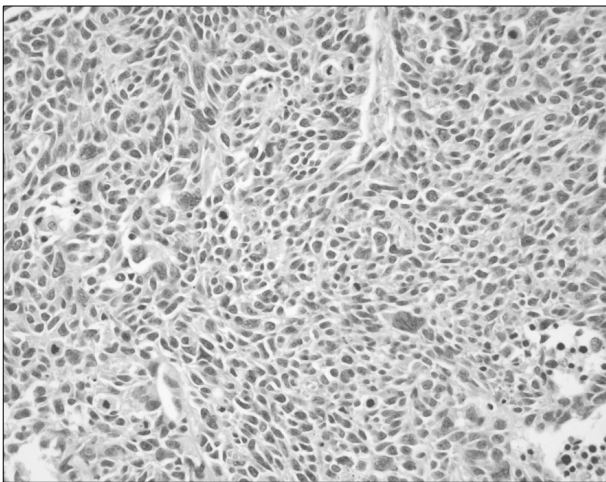


Fig. 2. The tumor consists of polygonal, large, and pleomorphic cells arranged in a solid growth pattern. Frequent mitoses are observed (H&E, x400).

정부 앞부분에 4x4cm 정도의 경계가 명확한 원형종괴가 관찰되었고 주변조직과 유착이 있었다.

조직검사에서 종양세포는 균일하지 않은 큰 세포들로 구성되어 있었고 세포 밀도가 높은 고형성 배열 (solid array)을 하고 있었으며 개개의 종양세포는 큰 핵과 비교적 풍부한 세포질을 가지고 있었다. 종종 거대세포들이 관찰되었으며 뚜렷한 핵소체를 가진 소포성 핵과 유사분열이 자주 관찰되었다. 다른 이행세포암종이나 편평세포암종 혹은 선암종의 등의 조직학적 소견은 없었고 (Fig. 2) 방광주위 지방조직까지 침윤되어 있었으나 절단면에서 암세포는 관찰할 수 없었다. 대세포암에서 보이는 신경내분비 성향을 확인하기 위하여 synaptophysin과 CD56면역조직화학염색을 한 결과 강양성을 보였다 (Fig. 3).

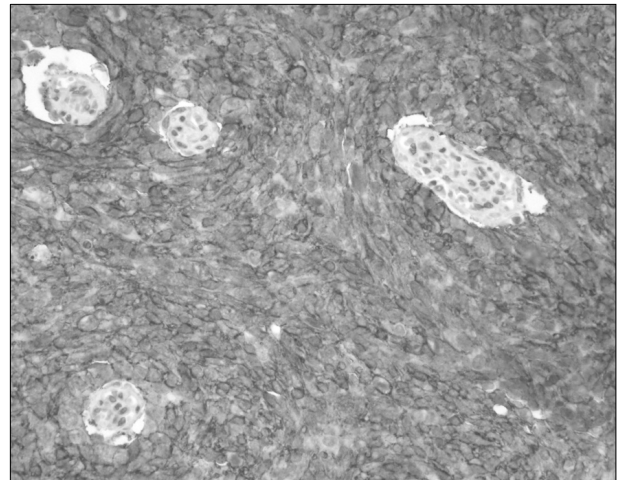


Fig. 3. The tumor cells show positive immunoreactivity for synaptophysin (x400).

환자는 수술 후 vinblastine (100mg/m²), ifosfamide (1,200 mg/m²), cisplatin (30mg/m²), MESNA (250mg/m²) (VIP)를 이용한 항암 화학요법을 4회 시행 받았으며 2개월 및 4개월째 실시한 단순흉부촬영, 복강 및 골반강 전산화 단층촬영을 통한 추적검사에서 암세포의 국소적 재발이나 원격전이의 소견은 관찰되지 않았다. 환자는 항암 화학요법의 부작용으로 오심, 구토, 경미한 골수억제 소견을 보였으나 항구토제와 골수촉진인자의 투여로 대부분 조절되었으며 이로 인하여 투약을 중지한 예는 없었다. 현재 환자는 5번째 화학치료를 시행할 예정이다.

고 찰

신경내분비암은 신경계와 내분비계가 작용하는 모든 부위에 발생할 수 있고 폐, 췌장, 갑상선, 부갑상선, 부신, 뇌하수체, 그리고 소화관이 주된 기시부위이다. 폐의 경우 대세포암과 소세포암의 치료의 방법, 치료에 대한 반응, 예후가 달라 조직학적으로 구분하고 있으나 타 장기의 경우 그 수가 많지 않고 예후 또한 일치되지 않아 조직학적 구분의 의미가 명확하지 않다. 비뇨기에서의 방광 신경내분비암은 소세포암, 카시노이드, 대세포암으로 분류할 수 있고 그 중 소세포암이 가장 흔하며 전세계적으로 약 200례가 보고되었으며 대부분 진단 당시 침윤성이며 추적 관찰 중 반수 이상에서 전이소견을 보인다.⁹ 소세포암의 병리학적 소견은 종양세포의 핵은 작고 둥글며 빈약한 세포질을 가지며, 핵소체가 뚜렷하지 않고 면역조직화학염색에서 cytokeratin, synaptophysin 염색에 양성 소견을 보인다.¹⁰ 두 번째로 흔한 것이 카시노이드이고 전 세계적으로 약 20례가 보고되었으

며 종양세포가 유사하고 단조로운 구형 또는 난원형의 핵과 부족한 세포질을 가지며 분리된 섬유주(trabecule), 가닥(strands), 미분화 판(undifferentiated sheets) 등을 구성하는 병리소견을 보인다. 가장 드문 것이 대세포암이며 전 세계적으로 6례가 보고되었고 병리학적 소견에서 종양세포가 크고 균일하지 않으며 큰 핵과 비교적 풍부한 세포질을 함유하고 있고 뚜렷한 색소체와 거친 염색질 그리고 낮은 핵-세포질비의 특성을 보여 소세포암, 카시노이드와의 감별이 가능하고, 면역조직화학염색에서는 synaptophysin과 CD56에 강양성을 보여 신경내분비암으로 진단이 가능하다.

1999년 World Health Organization (WHO)은 폐의 대세포신경내분비암을 대세포암의 한 변이로 분류하였고 이 분류에 따르면 대세포암을 신경내분비 형태에 따라 4가지로 나누었다. 첫째 광학현미경에서 신경내분비 형태를 보이며 면역화학염색으로 구분되는 군, 둘째 신경내분비 형태를 보이지 않으나 면역화학염색에서 구분되는 군, 셋째 신경내분비 형태를 보이나 면역화학염색에서 구분되지 않는 군, 넷째 대세포암이지만 신경내분비 형태를 보이지 않고 면역화학염색에서 구분되지 않는 군이다. 이 분류에 따르면 본 증례의 경우 첫째 분류로 구분된다.

방광 신경내분비암의 병인은 잘 알려져 있지 않으나 가장 근접한 이론은 다능성 미분화세포(multipotential undifferentiated cell)나 줄기세포(stem cell)에서 기원한 신경내분비세포가 비뇨기 상피에 나타난다는 것이다.⁹ 이 이론은 이행상피암, 편평상피암, 그리고 샘상피암 등의 다른 세포가 자주 신경내분비암과 같이 발견된다는 것에서 지지되는데 약 50%의 미분화 방광 소세포암종에서 이행상피, 편평상피, 샘상피가 관찰된다.

원발성 방광 대세포신경내분비암은 대개 고령에서 나타나고 평균 호발대는 70대이며 남성에서 여성보다 자주 발생하는 것으로 알려져 있다. 또한 진행 및 전이가 빠른 치명적인 종양으로 알려져 있고 현재까지 근치적 또는 부분적 수술 및 항암 화학요법이 시도되고 있다.⁸ 종양은 대개 크고 폴립 모양이며 현미경상 인접한 종양세포의 상피세포와 중간엽세포의 혼합으로 구성되어 있다. 상피세포의 성분은 보통 이행세포암, 편평세포암, 샘상피암이거나 미분류암종이다. 중간엽 성분은 섬유육종, 평활근육종, 또는 미분류 육종이며 드물게 골격근, 뼈, 그리고 연골의 변화가 보일 수

있다.

본 증례의 경우 현재 술 후 6개월까지 재발이 없고 환자의 전신상태는 비교적 양호한데 이것은 추적 기간은 길지 않으나 항암 화학요법이 효과가 있어 예후에 도움이 된다고 추정된다.

REFERENCES

1. Klöppel G, Heitz PU, Capella C, Solcia E. Pathology and nomenclature of human gastrointestinal neuroendocrine (carcinoid) tumors and related lesions. *World J Surg* 1996;20:132-41
2. Mackey JR, Au HJ, Hugh J, Venner P. Genitourinary small cell carcinoma: determination of clinical and therapeutic factors associated with survival. *J Urol* 1998;159:1624-9
3. Abenoza P, Manivel C, Sibley RK. Adenocarcinoma with neuroendocrine differentiation of the urinary bladder. Clinicopathologic, immunohistochemical, and ultrastructural study. *Arch Pathol Lab Med* 1986;110:1062-6
4. Hailemariam S, Gaspert A, Komminoth P, Tamboli P, Amin M. Primary, pure, large-cell neuroendocrine carcinoma of the urinary bladder. *Mod Pathol* 1998;11:1016-20
5. Evans AJ, Al-Maghrabi J, Tsihlias J, Lajoie G, Sweet JM, Chapman WB. Primary large cell neuroendocrine carcinoma of the urinary bladder. *Arch Pathol Lab Med* 2002;126:1229-32
6. Dunder P, Pesl M, Povysil C, Vitkova I, Dvoracek J. Large cell neuroendocrine carcinoma of the urinary bladder with lympho-epithelioma-like features. *Pathol Res Pract* 2003;199:559-63
7. Li Y, Outman JE, Mathur SC. Carcinosarcoma with a large cell neuroendocrine epithelial component: first report of an unusual biphasic tumour of the urinary bladder. *J Clin Pathol* 2004;57:318-20
8. Lee KH, Ryu SB, Lee MC, Park CS, Juhng SW, Choi C. Primary large cell neuroendocrine carcinoma of the urinary bladder. *Pathol Int* 2006;56:688-93
9. 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* 1989;64:1347-57
10. Alijo Serrano F, Sanchez-Mora N, Angel Arranz J, Hernandez C, Alvarez-Fernandez E. Large cell and small cell neuroendocrine bladder carcinoma: immunohistochemical and outcome study in a single institution. *Am J Clin Pathol* 2007;128:733-9