한국인에서 방광소세포암

Case Review of Small Cell Carcinoma of the Urinary Bladder in Korea

Chang Soo Park, Tae Kyung Jeon, Wan Lee, Moon Kee Chung

From the Department of Urology, College of Medicine, Pusan National University, Busan, Korea

Although it is known that small cell carcinoma most commonly occurs in the lung, it may also originate outside the thorax. Primary extrapulmonary small cell carcinoma has been reported in various organs, including the pharynx, larynx, esophagus, stomach, small intestine, salivary glands, pancreas, skin, breast, cervix, vagina, kidneys, ureter, prostate and urinary bladder. Primary pure small cell neuroendocrine carcinoma of the bladder is a rare condition. It is an aggressive tumor with an average five-year survival rate of less than 10%, as cited by multiple case reports. The mean age of these patients is 67.8 years. The prognosis of small cell carcinoma of the urinary bladder is poor because its behavior is more aggressive than bladder transitional cell carcinoma. We review here 4 cases with small cell carcinoma of the urinary bladder, including our own patient who we treated. **(Korean J Urol 2007;48: 1315-1318)**

Key Words: Small cell carcinoma, Urinary bladder, Prognosis

대한비뇨기과학회지
제 48 권 제 12 호 2007

부산대학교 의학전문대학원
비뇨기과학교실

박창수 · 전태경 · 이 완 · 정문기

접수일자 : 2007년 8월 16일
채택일자 : 2007년 10월 8일

교신저자: 이 완
부산대학교병원 비뇨기과
부산시 서구 아미동 1가 10번지
㉾ 602-739
TEL: 051-240-7351
FAX: 051-255-7133
E-mail: 2-wan@hanmail.net

소세포암은 폐에 주로 발생하는 악성종양으로 임상적으로 진행이 빠르고 국소 재발 및 원격전이의 빈도가 높은 예후가 불량한 암이다. 이 중 "oat cell", "neuroendocrine" carcinoma로 불리기도 하는 방광에서 원발성으로 발생한 소세포암은 매우 드물고 폐에서의 것과 마찬가지로 진행이 빠르며 예후도 불량한 것으로 알려져 있다. 모든 원발성 방광암 중 0.35-0.70%[1]를 차지하는 이 암종은 1981년 Cramer 등[2]이 처음 보고하였으며 국내에서는 1994년에 Sung 등[3]에 의해 처음 보고된 이후 1995년에 Lee 등[4], 2006년에 Jo 등[5]에 의해 보고된 바가 있다.

이 종양의 원인은 아직 명백히 밝혀지지는 않았으나 방광 점막에 위치한 정상 또는 이형성의 신경내분비세포에 의한 것 또는 분화능력이 뛰어난 증식성 점막 간세포로 추정되고 있다.[2,6]

저자들은 무통성의 육안적 혈뇨를 주소로 내원한 60세 남자에서 소변 세포검사상 이행상피세포암으로 추정되어 경요도 방광암절제술 후 조직검사상 진단된 방광의 소세포암 1례를 경험하였기에 문헌을 통한 국내 증례고찰과 함께 보고한다.

증 례

60세 남자 환자로 내원 3주 전 시작된 무통성의 육안적 혈뇨를 주소로 내원하였다. 환자의 과거력과 가족력에는 특이사항이 없었으며 신체검사는 정상이었다. 일반요검사에서 혈뇨와 농뇨가 있었으며, 그 외 일반 혈액검사 및 화학검사는 모두 정상이었고 단순 흉부촬영에서 특이 소견은 없었다. 요 세포검사에서 이행상피세포암 소견이 확인되었다. 외부병원에서 시행한 복강 및 골반강 전산화단층촬영에서 방광 내로 돌출되어 있는 다발성의 종물이 확인되었으며 그 중 가장 큰 것은 30x25mm로 좌측 측벽에 위치하고 있었다. 종물은 경계가 불분명하고 불규칙한 조영증강을 보였다. 그 외 주변 장기의 침범 및 림프절 비대는 보이지 않았다 (Fig. 1). 함께 스캔된 좌폐야에 단괴가 발견되어 찍어 온 흉부 전산화단층촬영상 좌폐야의 것은 기관지확장증에 의한 것으로 판단되고 우상폐야에 3mm 이하의 단괴 및 우하폐야에 다발성의 석회화 단괴가 발견되었다. 흉부외과 타과의뢰 결과 6-12개월 후 추적조사하기로 하였다. 방광경



Fig. 1. Multiple irregular marinate massed protruding into the bladder with no lymph node enlargement. The main mass is in the left lateral wall (30x25mm).

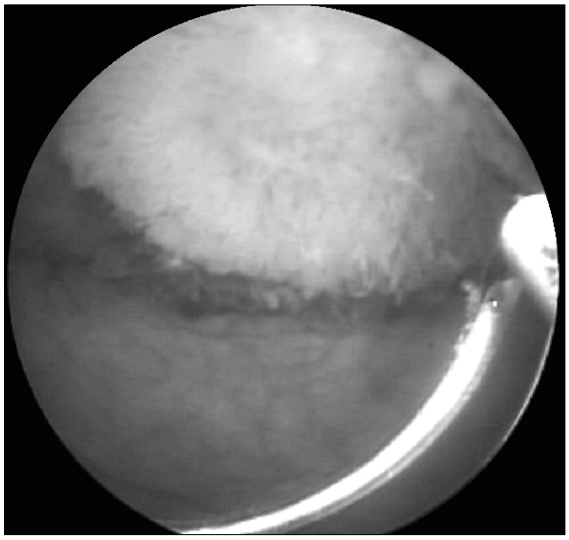


Fig. 2. Cystoscopic finding of a round shape bladder mass in the left lateral wall.

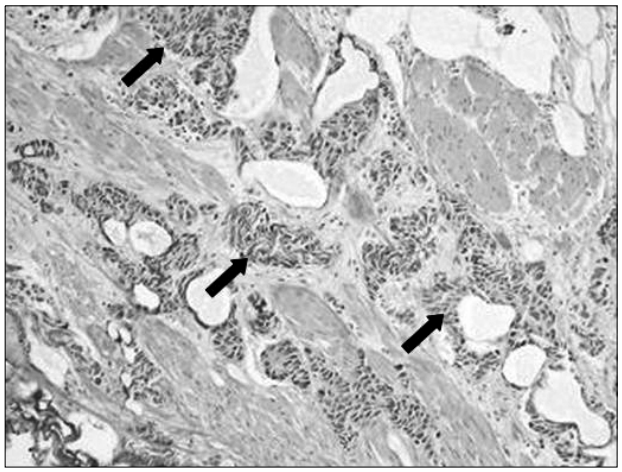


Fig. 3. Light microscopic finding shows evident invasion of small cell carcinoma (arrow) to the muscle layer, which is simulated by lymphocyte-like small round cells (H&E, x400).

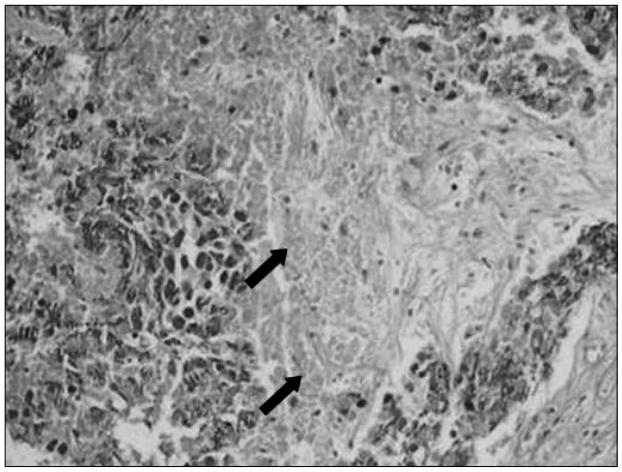


Fig. 4. Necrotic background (arrow) in the tumor cells (H&E, x400).

검사에서 방광경부에서부터 삼각부를 거쳐 좌측 측벽에 이르기까지 퍼져 있는 종물이 관찰되고 좌측 측벽의 종물은 비교적 둥근 모양을 유지하고 있었다 (Fig. 2). 이외에도 좌측 측벽에도 작은 종물이 추가적으로 발견되었다. 이상의 소견으로 방광의 이행상피세포암을 의심하고 절제 및 조직학적 확인을 위해 경요도적 방광종양 절제술을 시행하였다. 종괴의 현미경적 소견은 종양세포는 일반적인 소세포암보다는 약간 더 큰 핵을 가지고 있었으나 전반적으로 소세포암의 특징적인 모양을 갖추고 있었다. Necrotic background를 포함하는 solid trabecular ribbon-like pattern을 보이면서 nucleoli가 없고 salt-pepper chromatin을 가지면서 (Fig. 3, 4) CD56, synaptophysin 염색에 양성을 보이는 신경내분비성향을 가지고 있었고 (Fig. 5, 6) 다른 이행상피암종이나 편평상피암종 등의 소견은 없었다.

원발성 방광 소세포암 진단하에 술 전 외부병원 전산화단층촬영에서 보이던 폐병변의 방광 소세포암 전이여부를 확진하기 위해 술 후 22일째에 본원 흉부전산화단층촬영을 시행하였고 크기나 모양의 변화는 없어 6-12개월 뒤에 추적관찰하기로 하였다. 이에 방광전적출술 및 인공방광대치술을 시행하기로 하고 추적 흉부전산화단층촬영을 시행한 지 24일만에 수술직전 복강 및 골반강 전산화단층촬영을 시행하였는데, 간의 6번 분엽에서 2mm의 신병변이 발생하였고 간전이 소견을 보여 본원 혈액종양 내과에 전과되어 cisplatin-etoposide 항암치료 중이다.

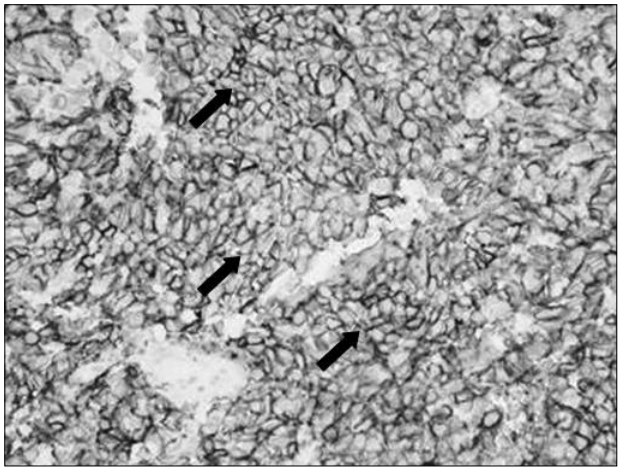


Fig. 5. The tumor cells (arrow) show positive immunoreactivity for CD56 (Immunohistochemistry, x400).

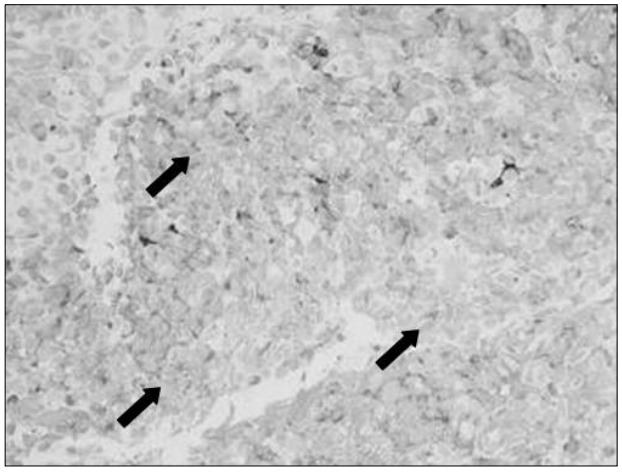


Fig. 6. Immunohistochemical staining with the neuroendocrine marker synaptophysin. Tissues (arrow) are diffusely stained for synaptophysin (Immunohistochemistry, x400).

Table 1. Summary from the Korean literature, including the author's case

No. of cases	Age (year)	Sex	Major symptoms	Evaluation period	Survival time	Metastasis
1	66	Male	Painless gross hematuria	4 weeks	NA	NA
2	65	Male	Gross hematuria+pain	12 weeks	16 months from operation	Negative
3	26	Male	Painless gross hematuria	4 weeks	12 months from operation	Brain metastasis→RTx.
4	60	Male	Painless gross hematuria	3 weeks	present	Lung metastasis→CTx.

1: Sung DJ, Lee JG, Cho JH. (1994), 2: Lee SK, Moon YT, Kim KD. (1995), 3: Jo SW, Jo IC, Lee OJ, Lee SC, Kim YT, Lee HL et al. (2006), 4: Lee W, Park CS. (2007) - author's case, NA: not available, RTx.: radiation therapy, CTx.: chemotherapy

고 찰

원발성 소세포암의 원인은 확실히 밝혀져 있지는 않지만 방광의 소세포암의 기원을 설명하려는 몇 가지 가설은 제기되어 왔다. Ali 등[7]은 방광 내에 존재하는 신경내분비 간세포의 악성화 변형에 의해 방광의 소세포암이 발생할 것이라고 제안하였다. 또한 다른 연구자들은 방광내 다능성 줄기세포에서 발생하거나 정상 요로상피 내의 수상돌기세포가 이형성을 거치면서 발생한다[2]고 하였다.

원발성 소세포암은 비뇨기과 영역에서 주로 방광과 전립선에 발생하는 것으로 알려져 있으며 현재까지 전세계적으로 원발성 방광 소세포암은 약 200례가 보고되었다.[1] 주로 고령에서 호발하며 발생 평균 나이가 66.9세이고 젊은 연령에서의 발병은 매우 희귀하여 2005년 일본에서 29세의 젊은 여자에서 발생한 방광의 원발성 소세포암을 보고한 증례가 있다. Mills 등[6]과 Grignon 등[8]이 보고한 것에 의하면 발병당시 평균 연령은 각각 76세와 62세였으며 남성에서 호발하고 가장 흔한 증상으로는 혈뇨를 나타냈다.

우리나라에서 보고된 네 명의 원발성 방광 소세포암 환자의 증례를 살펴보면 환자의 나이는 66세, 65세, 26세 및 60세로 평균 54.3세였다. 주증상은 네 경우 모두 육안적 혈뇨로서 그 중 한 명만이 동통을 동반하였는데 이 환자의 경우 내원직전 요로결석 자연배출의 병력이 있는 경우였으며 나머지는 무통성 육안적 혈뇨를 호소하였다. 육안적 혈뇨가 발생한 시점으로부터 진단까지의 기간은 4주, 12주, 4주 및 3주로 평균 5주 6일이었다. 이들 중 한 명은 추적관찰 불가능하였고 다른 한 명은 수술 1년 4개월만에 사망하였으며 또 다른 한 명은 술 후 12개월 째 뇌전이로 방사선치료를 받고 있다 (Table 1).

기존의 보고에 따르면 방광의 소세포암 환자의 예후는 5년 생존율이 8%, 평균생존기간은 4개월에서 7.3개월 사이에 그칠 정도로 불량한 것으로 알려져 있다.

질병의 희귀성 때문에 충분한 연구가 이루어지지 않아

최선의 치료법으로 정립된 것은 아직 없는 실정이다. Grignon 등[8]은 근치적 수술 후 병합항암요법을 추천하였는데 pure SCC에는 doxorubicin, etoposide, cisplatin을 사용하는 것이 좋고 mixed SCC에는 methotrexate, vinblastine, doxorubicin, cisplatin을 사용하는 것이 좋다고 하였다. 이후의 연구들에서도 한정된 병기에서는 항암요법과 국소 방사선 치료가 성공적일 수 있음을 제시하였고 수술적 치료로서 근치적 방광적출술과 방광 부분절제술과의 예후는 차이가 없다고 하였다. Choong 등[9]은 원발성 방광 소세포암 총 44례에서 각각의 병기에 따라 근치적 수술과 화학요법의 병합요법 또는 단독 화학요법 등을 보고하며 2002 AJCC에서 발표된 방광암의 TNM분류에 따른 병기로 병기 II에서는 근치적 수술이, 병기 III-IV에서는 근치적 수술과 화학요법의 병합요법 또는 단독 화학요법이 생존율 향상에 도움이 된다고 보고하였다.

원발성 방광 소세포암 25례에 대한 후향적 연구에서의 평균 생존율은 8개월 (2-24)이라고 보고된 바 있다. 화학요법을 시행한 군과 시행하지 않은 군 사이의 평균 생존기간을 각각 15개월과 4개월로 화학요법을 시행한 군의 평균생존기간이 통계학적으로 유의하게 길었으며 국소성과 전이성간의 차이는 없었다. 원격전이가 있는 방광의 소세포암의 치료에 있어서 방사선 요법과 cisplatin과 etoposide로 이루어진 병용화학요법으로 완전 관해를 보인 1례를 보고된 이래 화학요법의 중요성이 강조되어 왔다. Cheng 등[10]은 수술은 전이가 없을 경우 암의 용적을 줄이고 화학요법에 대한 반응성을 개선시킬 수 있으나 전이가 있는 경우는 효과적인 방법이 되지 못한다고 하였다. 따라서 화학요법 시행여부가 중요한 예후 인자이다.

그러나 방광의 소세포암은 여러 치료에도 불구하고 전이가 빠르고 예후가 불량하므로 보다 자세한 연구가 필요하고 이를 바탕으로 보다 효과적인 화학요법의 개발 및 정립이 필요하다. 이를 위해서는 보다 많은 증례보고 및 연구와 장기간의 추적관찰이 필요할 것으로 생각한다.

REFERENCES

1. 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
2. Cramer SF, Aikawa M, Cebelin M. Neurosecretory granules in small cell invasive carcinoma of the urinary bladder. Cancer 1981;47:724-30
3. Sung DJ, Lee JG, Cho JH. A case of small cell carcinoma of the urinary bladder. Korean J Urol 1994;35:1137-41
4. Lee SK, Moon YT, Kim KD. A case of primary undifferentiated small cell carcinoma of the urinary bladder. Korean J Urol 1995;36:454-7
5. Jo SW, Jo IC, Lee OJ, Lee SC, Kim YT, Lee HL, et al. A young man with primary small cell carcinoma of the urinary bladder. Korean J Urol 2006;47:556-8
6. Mills SE, Wolfe JT, Weiss MA, Swanson PE, Wick MR, Fowler JE, 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
7. 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
8. Grignon DJ, Ro JY, Ayala AG, Shum DT, Ordonez NG, Logothetis CJ, et al. Small cell carcinoma of the urinary bladder. A clinicopathologic analysis of 22 cases. Cancer 1992;69:527-36
9. Choong NW, Quevedo JF, Kaur JS. Small cell carcinoma of the urinary bladder. The Mayo Clinic experience. Cancer 2005;103:1172-8
10. Cheng C, Nicholson A, Lowe DG, Kirby RS. Oat cell carcinoma of urinary bladder. Urology 1992;38:504-7