

비흡연 노인여성에서 발생한 원발성 방광소세포암 1례

조남열·김성숙·선형주·박경선·최유아·장인욱·곽형종¹

대전 선병원 내과, 병리과¹

An Elderly Female Non-smoker with Primary Small Cell Carcinoma of the Urinary Bladder

Nam Yeol Cho, M.D., Seung Suk Kim, M.D., Hyeong Ju Sun, M.D., Kyoung Sun Park, M.D.,
Yu Ah Choi, M.D., In Wook Jang, M.D., Hyoung Jong Kwak¹, M.D.

Department of Internal Medicine, Pathology¹, Daejeon Sun Hospital, Daejeon, Korea

Received: September 20, 2015

Revised: October 12, 2015

Accepted: October 22, 2015

Corresponding Author: Seung Suk Kim, M.D.,
Department of Internal Medicine,
Daejeon Sun Hospital,
29 Mokjung-ro, Jung-gu, Daejeon 34811, Korea
Tel: +82-42-220-8808
E-mail: lucia@sunhospital.co.kr

• The authors report no conflict of interest in this work.

Small cell carcinoma (SCC) primarily arises in the lung. Cases of primary extrapulmonary small cell carcinoma are uncommon, and may develop in various different organs. In particular, small cell carcinoma of the urinary bladder is very rare in female nonsmokers, and its prognosis is poor. The main part of treatment in SCC is a chemotherapy, which is a critical factor in its prognosis. In the present report, we describe the case of an 82-year-old female non-smoker who underwent transurethral resection of bladder tumor (TURBT) without chemotherapy for small-cell carcinoma of the bladder, and experienced a relapse at a same area to the primary tumor site.

Key Words: Chemotherapy, Female non-smoker, Small cell carcinoma, Urinary bladder

서론

모든 원발성 방광암에서 방광소세포암은 0.35~0.70%를 차지할 정도로 매우 드문 악성 종양이다[1-3]. 원발성 방광소세포암은 폐소세포암과 같이 임상적으로 진행이 빠르고 국소 재발 및 원격 전이의 빈도율이 높아 예후 면에서도 불량하고 평균 발생 연령은 67.8세이며 주로 흡연 남성에서 발생한다[4]. 그리고 흡연력이 이형세포 방광암과 마찬가지로 방광소세포암의 주요한 발생 위험인자이다[5]. 따라서 비흡연력을 가진 특히 여성에게 있어서 원발성 소세포암은 매우 희귀하며, 국내에서는 아직 증례발표가 없었다. 이에 저자들은 비흡연 여성에서 발생한 원발성 방광소세포암을 경험하였기에 보고하는 바이다.

증 례

환자: 82세/여자

주소: 혈뇨

현병력: 내원 2달 전부터 발생한 잔뇨감 및 빈뇨를 주소로 개인 의원 방문하였다가 요실금 의증 하에 본원에 방문하였다. 요실금에 준한 약 처방 후 외래에서 추적관찰 하던 중 1달 전부터는 육안적 혈뇨가 발생하여 복부 컴퓨터 단층촬영을 시행하였고 방광 우측으로 조영 증강 되는 3 cm 크기의 종괴가 보여 입원하게 되었다.

과거력: 10년 전에 고혈압을 진단받아 현재까지 약 복용 중이며 6년 전에는 충수 절제술을 받은 적이 있다.

가족력: 특이 소견 없음

사회력: 비흡연자이며 알코올 섭취력은 거의 없음

이학적 소견: 입원 시 혈압 140/80 mmHg, 맥박 80회/분, 호흡수 20회/분, 체온 36.7℃였다. 환자는 열감, 오한, 체중 감소 등의 증상은 전혀 없었고 혈뇨와 빈뇨 소견만 보였으며 신체진찰에서는 오른쪽으로 약간 늘굴 척추각 압통만 있었고 복부 압통이나 반발통도 없었으며, 간, 비장 비대 및 만저지는 림프절 또한 없었다.

검사실 소견: 소변검사서 요중적혈구 > 100 /HPF로 나왔고 혈액 검사에서는 백혈구 8,400/ μ L, 혈색소 11.9 g/dL, 혈소판 207,000/ μ L이었고 혈액요소질소 34.5 mg/dL, 크레아티닌 1.8 mg/dL로 정상수치였고 그 외 간기능검사 수치도 정상 범위였다. 그리고 HBsAg은 음성, anti-HBs도 음성이었으며, anti-HIV에 대한 혈청검사 또한 음성이었다. 종양 표지자 검사에서 알파 태아 단백질은 1.4 ng/mL로 정상이었다.

방사선 소견: 입원 시 시행한 단순 흉부 방사선 사진에서 심장비대 소견 외에는 특별한 소견은 없었고 외래 방문하여 시행한 복부 컴퓨터 단층촬영에서 조영 증강 영상 시 방광 후벽의 정중선 우측으로 약 3 cm의 경계가 분명한 증영증강의 덩어리가 관찰되었고 주변 림프절이나 타 장기 및 골 전이 소견은 없었다(Fig. 1). 수술 후 암병기 설정을 위해 촬영한 전신 뼈 스캔(scan)에서는 흉추 8번에 오래된 골절 소견만 있었고 흉부 전산화 단층촬영에서는 전이소견이나 원발성으로

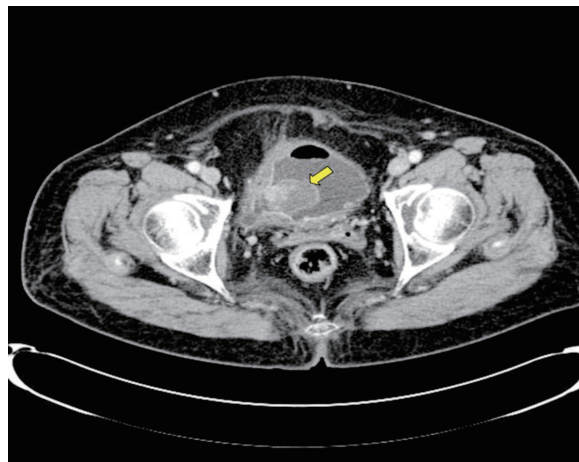


Fig. 1. Abdominal computed tomography shows 3 cm sized heterogenous enhancing mass in Rt. bladder wall (arrow).

보이는 특별한 병변은 없었다. 또한, 양전자 컴퓨터 단층 촬영기에서도 타 장기로의 전이소견은 보이지 않았다(Fig. 2).

조직병리검사 소견: 환자는 입원하여 경요도방광암 절제술을 시행하였다. 광학현미경 소견에서 종양 세포는 구조적으로 특정한 형태를 보이지 않았고, 세포학적으로 종양 세포는 크기가 작고, 세포질이 적으며, 섬세한 과립상 및 과염색상의 염색질이 있고, 핵소체는 없거나 불분명 하였다. 그리고 유사분열은 자주 관찰되었다. 위의 소견으로 소세포암의 의심되었고, 확진을 위하여 신경내분비 표지자의 면역조직화학염색을 먼저 시행하였다. 그 검사결과 chromogranin A는 음성으로 나왔고, CD56과 synaptophysin에 종양 세포가 미만성으로 양성을 보여 소세포암으로 진단할 수 있었다(Fig. 3). 전이 가능성을 배제하기 위해 양전자방출 단층촬영 등의 영상 검사를 이미 시행한 상태였고 수술 후 치료에 필요한 면역조직화학염색 검사를 추가할 예정이었으나 항암화학요법을 시행하지 않아서 더 이상의 면역검사를 수행하지 않았다.

조직검사 결과에서 종양이 방광 내 근육까지 침투한 상태이고 림프절이나 타 장기로의 전이가 없어 TNM 병기는 T2aN0M0으로 암병기는 2기에 해당하였다.

치료: 환자는 경요도방광암절제술 후 별다른 합병증

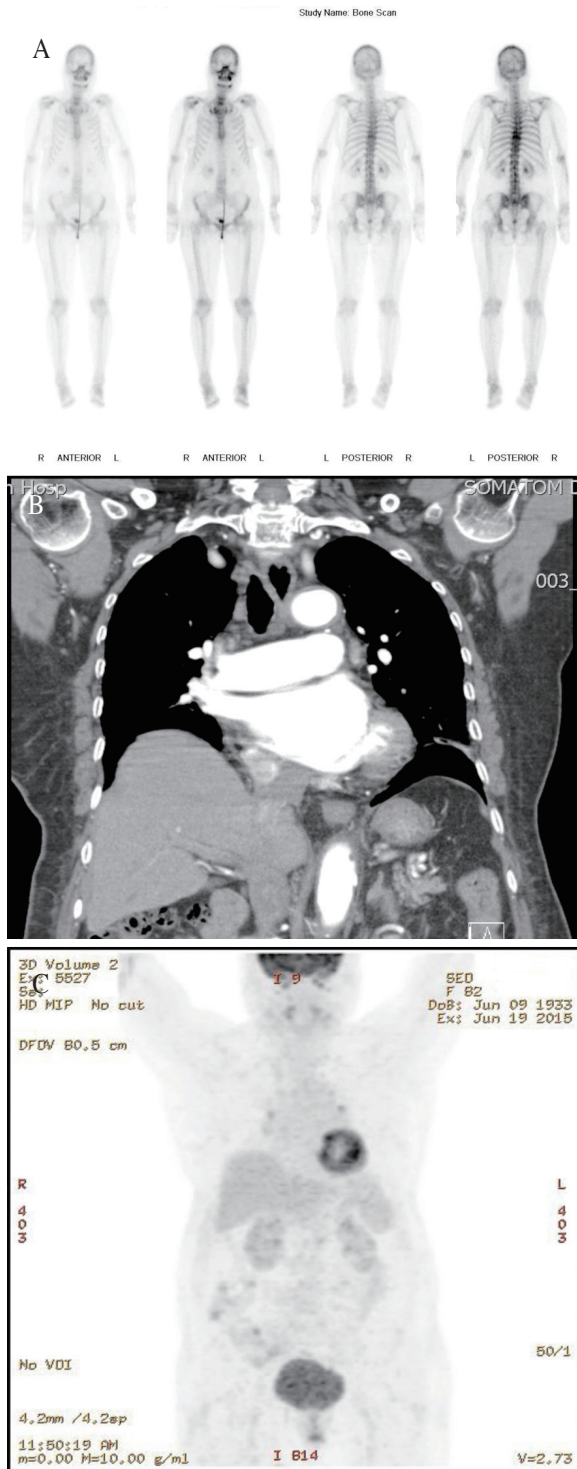


Fig. 2. (A) Whole body bone scan shows no bone metastasis in all of the body. (B) Chest CT shows no abnormal attenuation in both lungs. (C) Positron emission tomography-computed tomography shows no significant hypermetabolic lesion in whole body.

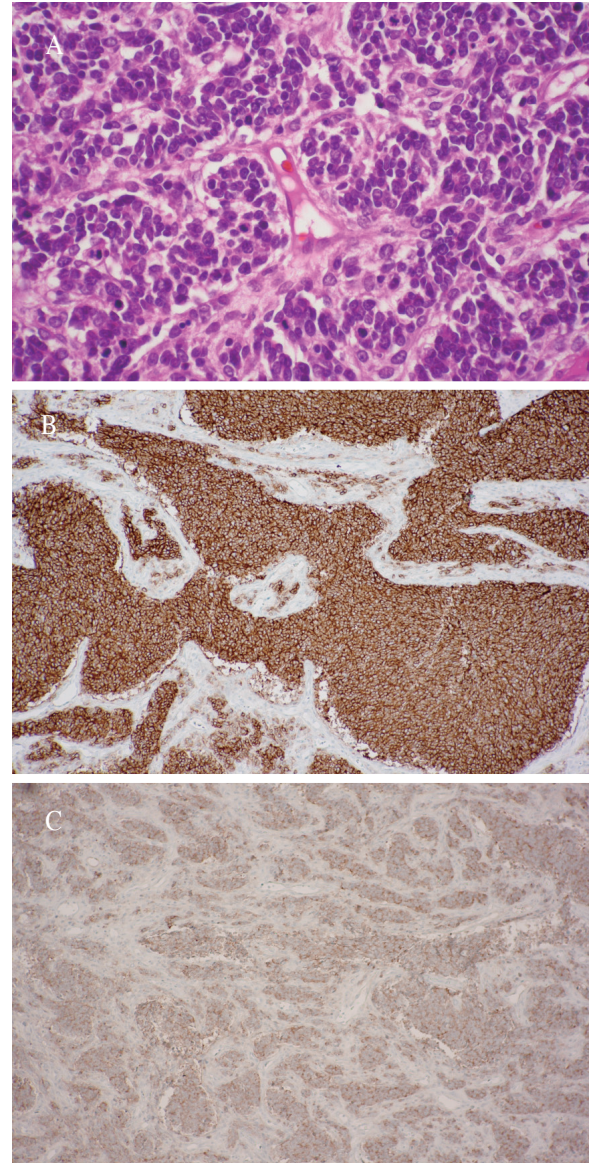


Fig. 3. (A) The tumor is composed of small cells with scant cytoplasm, finely granular chromatin, inconspicuous nucleoli and frequent mitosis forming solid pattern (H&E, $\times 400$). (B) Tumor cells are diffusely strong positive for CD 56 (Immunostaining, $\times 100$). (C) Tumor cells are diffusely strong positive for synaptophysin (Immunostaining, $\times 100$).

발생이 없었고 활력 징후 모두 안정적이었다. 수술 후 4일째 경과관찰 위해 촬영한 복부 컴퓨터 단층촬영에서도 종괴는 완전히 제거된 것으로 보였고 환자의 혈뇨 증상도 호전되었다(Fig. 4). 항암치료를

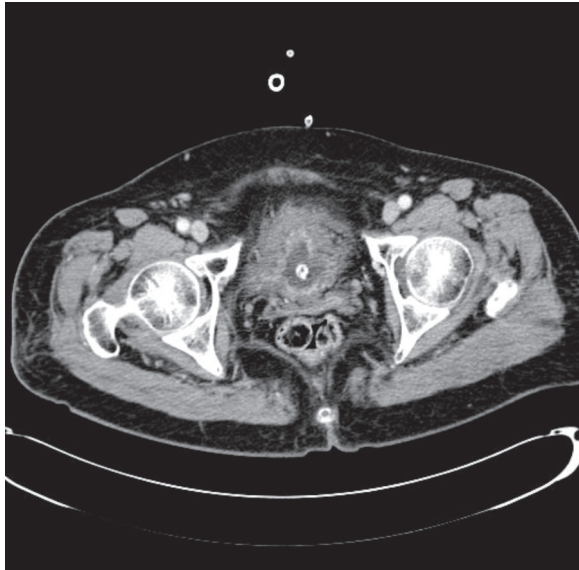


Fig. 4. Abdominal CT shows no residual tumor after operation.

고려하였으나 환자와 보호자가 원하지 않아 수술 후 10일 뒤 외래를 통해 추적관찰하기로 하고 퇴원하였다.

경과: 환자가 퇴원한 후 2개월 만에 혈뇨 증상이 재발하여 입원 후 시행한 복부 컴퓨터 단층촬영과 방광경 검사에서 첫 원발부위와 같은 위치에 2.4 cm 크기의 조영 증강되는 종괴가 림프절 및 주변 장기 전이 없이 방광 외막조직까지 침투하여 방광 밖으로 성장한 모양(T3N0M0)으로 발견되었다(Fig. 5). 이 종괴에 대해서 부분방광절제술을 시행하였고 조직검사 소견은 이전과 동일한 소세포암으로 진단되었다. 그리고 환자가 고령이고 전신 상태가 좋지 않아(Karnofsky performance scale: 50%) 항암화학요법은 고려하지 못하고 있는 상태이며 지속적인 경과 관찰 중이다.

고 찰

폐에 대부분 발생하는 소세포암은 진행이 매우 빠르고 원격전이 및 국소재발의 빈도률이 높으며

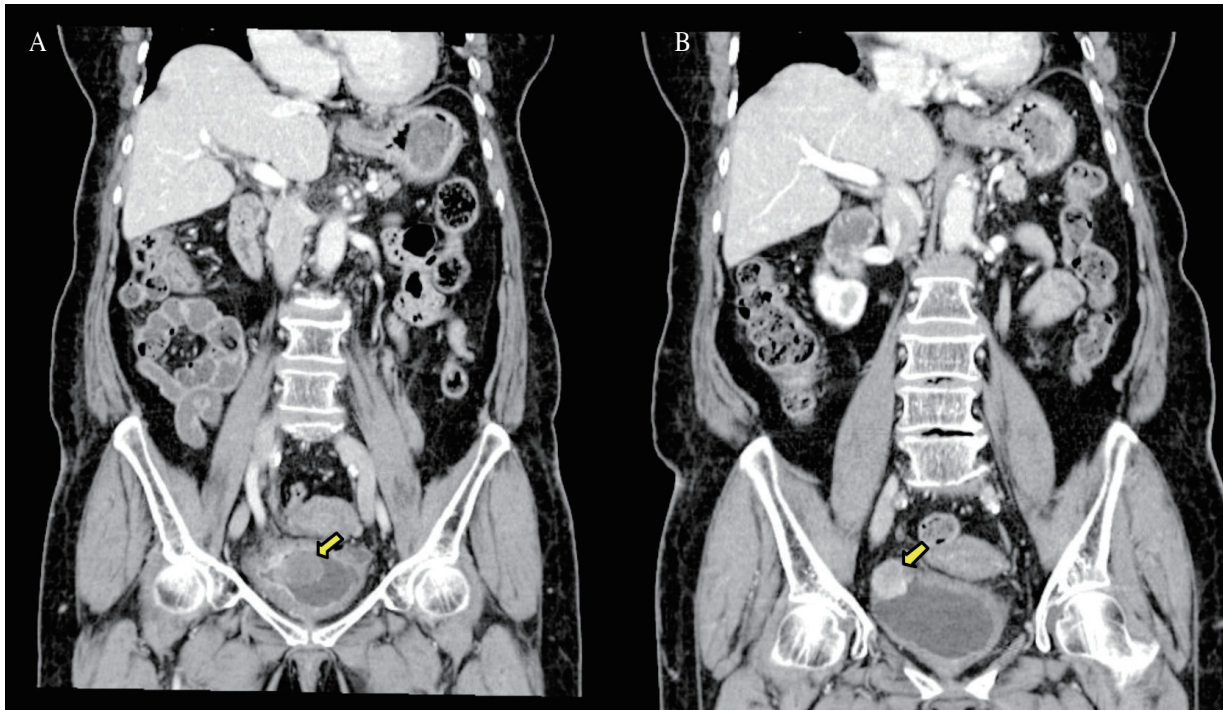


Fig. 5. (A) Abdominal CT (coronary view) in the first detection of bladder cancer shows a mass within only Rt. bladder wall. (B) Abdominal CT (coronary view) in the relapse of small-cell carcinoma of the bladder show 2.4 cm sized heterogenous enhancing mass with perivesical tissue invasion on primary tumor site.

예후가 좋지 않은 악성종양으로 폐 외에도 여러 장기에서 발생할 수 있으나 그 경우가 매우 드물며[1,2,6] 특히 방광에서 원발성으로 나타나는 경우는 평균 발생률이 0.70% 정도로 희귀하다[7]. 통계학적으로 방광소세포암은 이형세포 방광암과 유사한 특징을 보이고 남녀 성 발생비율은 5:1로 남자에서 주로 발생한다. 처음 진단되는 나이는 보통 32세에서 91세까지이며 이형세포 방광암과 유사하게 방광소세포암도 흡연자인 경우가 대부분이며 육안적 혈뇨가 주요증상이고 다음으로 배뇨통이 많으며 빈뇨, 요로폐색, 복통, 요로감염, 체중감소 등을 호소할 수 있다. 그리고 드물게 고칼슘혈증, 쿠싱증후군과 같은 부종양증후군이 나타나기도 한다[7,8]. 이처럼 본 증례와 같이 비흡연자인 여자환자에서 발생한 방광소세포암은 매우 희귀한 경우라고 볼 수 있다.

소세포암 진단은 방광경검사나 경요도방광암 절제술을 통해 얻은 검체의 조직검사로 확진하고 면역조직화학염색은 확진에 도움을 줄 수 있다[5-9]. 현미경 소견 상 소세포암은 광범위한 괴사, 뚜렷한 핵의 성형, 빈번한 유사분열을 보이며 혈관주위로 호염기성 물질의 침착이 관찰되기도 한다. 그리고 면역조직화학염색에서는 대부분 소세포암은 non-specific esterase (NSE), chromogranin, Synaptophysin에 양성, leukocyte common antigen (LCA)에 음성 소견을 보인다[4-6]. 암세포들이 끈 모양 혹은 덩지 모양으로 배열되어 있고, 뚜렷한 핵의 성형이 관찰되며 염색질이 미세하게 퍼져 있고 핵소체가 눈에 띄지 않거나 점처럼 관찰되며 핵분열이 많이 관찰된다[5,7]. 영상검사로써는 주로 복부 컴퓨터 단층촬영으로 진단하고 방광내 종괴 및 방광벽과 골반 내 림프절들의 국소국부 확대 등을 확인할 수 있다[7]. 본 증례에서도 복부 컴퓨터 단층촬영에서 방광내 조영증강되는 3 cm 정도의 덩어리를 확인하였고 경요도방광암절제술 시행 후 조직검사 결과가 소세포암에 해당하고 면역조직화학염색(CD 56, synaptophysin) 양성으로 나와 확진하게 되었다.

방광소세포암은 극히 드문 질환이라서 아직 정확한 치료 방법이 있는 것은 아니다. 하지만 방광소세포암은 폐의 소세포암과 생물학적으로 연관되어 있으므로 치료방법은 비슷하다고 볼 수 있다[4,6].

전신적인 질환으로 생각되는 소세포암의 치료는 항암화학요법이 근간을 이루고 있으나 암의 진행 정도와 병기에 따라서 치료적 접근을 달리하고 있다[4]. 방광소세포암에서도 암병기 분류는 이형세포 방광암처럼 TNM 병기를 일반적으로 사용한다[7]. 그래서 수술적 치료가 가능하고 방광에만 국한되어 있는 방광소세포암의 경우(T1N0M0~T4aN0M0)에는 수술 전 보조적 항암화학요법 후 수술하는 것을 선호한다. 그러나 만약 수술적 치료를 먼저 시행한 경우에는 수술 후 보조적 항암화학요법이나 화학방사선요법을 시행하는 것을 권장한다[9]. 또한 림프절이나 다른 장기로 전이가 있고 수술적 치료가 불가능한 T4bN+M+ 이상의 진행된 병기에서는 전신성 항암화학요법으로 흔히 치료한다[9].

Patel 등[10]은 병기가 T1~T4aN0M0(그 중 65%환자는 T2)이고 평균 나이 73세인 625명의 환자를 대상으로 한 증례에서 경요도방광암절제술만 시행한 그룹, 방광절제술만 시행한 그룹, 경요도방광암절제술을 시행하고 수술 전 항암화학요법, 보조적 항암화학요법, 방사선 치료 등을 선택적으로 병행한 그룹, 방광절제술을 시행하고 수술 전 항암화학요법, 보조적 항암화학요법, 방사선 치료 등을 선택적으로 병행한 그룹으로 나누어 3년 평균 생존율을 보고하였다. 그리고 그 결과는 수술 전 항암화학요법 후 방광절제술을 시행한 그룹에서 3년 생존율이 53%로 가장 높게 나왔다[10]. 또한, Siefker-Radtke 등[11]에 의하면 방광소세포암 환자 88명을 대상으로 한 치료 증례에서 수술 전 보조적 항암화학요법 후 수술적 절제를 시행한 그룹과 수술적 치료만 하였거나 혹은 수술적 치료 후 항암화학요법을 시행한 그룹에 대한 5년 생존율이 각각 78%, 36%로 나타나, T1~T4aN0M0의 방광소세포암에서의 치료는 수술 전 보조적 항암화학요법 후 수술한 환자에서 예후가 더 좋다는 것을 보고한 바 있다. 더불어 환자군의 수가 많지 않아 유의하지 않지만, T1~T4aN0M0의 방광소세포암에서 수술 후 보조적 항암화학요법을 시행한 환자와 시행하지 않은 환자의 치료적 예후에는 차이가 없었다고 보고 하였다[11].

그러나 Blomjous 등[12]은 병기 T2~T4의 방광소세포암 환자 18명 중 경요도방광암절제술이나

방광절제술 후 보조적 항암화학요법으로 치료한 5명이 항암화학요법을 시행하지 않은 환자들에 비해 더 긴 생존율(15~38개월)을 보였다고 보고하였다. 그리고 Sved 등[13]은 128명의 방광소세포암 환자 중 경요도방광암 절제술만 시행한 28명, 방광절제술만 시행한 20명 그리고 방광절제술 후 보조적 항암화학요법을 시행한 18명의 평균생존율이 각각 8.6개월, 12.9개월, 27개월로 보고하였다. 이 결과를 보면 경요도방광암 절제술보다 방광절제술이, 수술적인 단독치료보다는 수술 후 보조적 항암화학요법을 시행하는 것이 더 좋은 예후를 보여 주었다. 또한, Dharam 등[14]은 병기 T1~T4b의 방광소세포암 환자 68명을 방광절제술만 시행한 그룹과 방광절제술 후 보조적 항암화학요법을 시행한 그룹으로 나누어 5년 생존율을 비교한 결과 각각 20%, 43%로 나타나 수술 후 보조적 항암요법이 환자 생존율에 도움을 줄 수 있다고 보고하였다.

하지만 최근 20년 동안의 경향을 보면, 방광소세포암의 치료에서 경요도방광암절제술의 선택이 다른 치료방법에 비해서 지속해서 증가하는 추세를 보이고 있다. 거기에는 여러 가지 원인이 있을 수 있으나 방광 소세포암 환자 대부분이 좀 더 침습적인 치료를 시행 하기에는 체력적으로 부담될 수 있는 기저 질환이 동반 되어 있거나 고령인 것이 주요한 이유로 보여 진다[15]. 따라서 평균생존율 및 예후 면에서는 방광소세포암 이 수술적 치료가 가능한 국소적인 병변인 경우 수술 전 항암화학요법 후 수술적 절제가 표준적 치료로 판단 되고, 수술 전 항암화학요법 없이 수술적 치료를 시행한 환자에서는 수술 후 보조적 항암치료가 선호 된다. 그러나 아직은 정립된 치료 방법은 없고 방광소세포암 환자 대부분이 고령이기 때문에 환자의 상태와 치료기간의 삶의 질 등을 고려해서 환자에 따라 개별화된 치료 방법을 선택해야 할 것으로 생각된다. 본 증례는 T2aMONO이었고 수술적 치료가 가능한 병기로 경요도 방광암절제술을 시행하였고 이후 환자의 전신상태 및 고령으로 인해 항암화학요법 치료는 하지 못하였다. 하지만 수술 후 조직검사 결과와 복부 컴퓨터 단층촬영을 통해서 충분한 치료적인 절제를 확인했고, 그런데도 2개월 뒤 종괴가 원발 부위에서 림프절 및 주변 장기 전이 없이 방광 외막조직을 침투하여 재발한

것(T3N0M0)은 소세포암이 진행이 빠르고 국소재발의 빈도률이 높다는 점과 항암화학요법 이 환자의 생존율에 영향을 줄 수 있었을 것으로 생각하게 된다. 이 점을 확인하기 위해 환자를 지속해서 추적관찰 중이다.

본 증례와 같이 국내에서는 아직 보고된 바 없는 비흡연 노인 여성환자에서 발생한 원발성 방광소 세포암을 수술 후 보조적 항암화학요법 없이 치료하여 빠른 국소적인 재발을 경험하였기에 문헌고찰과 함께 보고하는 바이다.

참 고 문 헌

1. Abbas F, Civantos F, Benedetto P, Soloway MS. Small cell carcinoma of the bladder and prostate. *Urology* 1995;**46**:617-30.
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. Sandler AB. Chemotherapy for small cell lung cancer. *Semin Oncol* 2003;**30**:9-25.
4. *Guidelines for Bladder Cancer*. 1st ed. Seoul: the Korean urological oncology society; 2005. p. 136-8.
5. Lohrisch C, Murray N, Pickles T, Sullivan L. Small cell carcinoma of the bladder: long term outcome with integrated chemoradiation. *Cancer* 1999;**86**:2346-52.
6. Lee WA, Lee SH. Voided urine cytology of small cell carcinoma of the urinary bladder: a case report. *Korean J Cytopathol* 2007;**18**:153-6.
7. Ismaili N. A rare bladder cancer-small cell carcinoma: review and update. *Orphanet J Rare Dis* 2011;**6**:75.
8. Park CS, Jeon TK, Lee W, Chung MK. Case review of small cell carcinoma of the urinary bladder in Korea. *Korean J Urol* 2007;**48**:1315-8.
9. Siefker-Radtke AO, Kamat AM, Grossman HB, Williams DL, Qiao W, Thall PF, et al. Phase II clinical trial of neoadjuvant alternating doublet chemotherapy

- with ifosfamide/doxorubicin and etoposide/cisplatin in small-cell urothelial cancer. *J Clin Oncol* 2009;**27**:2592-7.
10. Patel SG, Stimson CJ, Zaid HB, Resnick MJ, Cookson MS, Barocas DA, *et al.* Locoregional small cell carcinoma of the bladder: clinical characteristics and treatment patterns. *J Urol* 2014;**191**:329-34.
11. Siefker-Radtke AO, Dinney CP, Abrahams NA, Moran C, Shen Y, Pisters LL, *et al.* Evidence supporting preoperative chemotherapy for small cell carcinoma of the bladder: a retrospective review of the M. D. Anderson cancer experience. *J Urol* 2004;**172**:481-4.
12. Blomjous CE, Vos W, De Voogt HJ, Van der Valk P, Meijer CJ. Small cell carcinoma of the urinary bladder. A clinicopathologic, morphometric, immunohisto-chemical, and ultrastructural study of 18 cases. *Cancer* 1989;**64**:1347-57.
13. Sved P, Gomez P, Manoharan M, Civantos F, Soloway MS. Small cell carcinoma of the bladder. *BJU Int* 2004;**94**:12-7.
14. Dharam K, Igor F, Stephen AB, John CC, Manuel SE, Prabin T, *et al.* Long-term results of radical cystectomy and role of adjuvant chemotherapy for small cell carcinoma of the bladder. *Jpn J Urol* 2015;**22**:549-54.
15. Eugene JK, Bin ST, Arnold CP, E. BB. A surveillance, epidemiology, and end results analysis of small cell carcinoma of the bladder: epidemiology, prognostic variables, and treatment trends. *Cancer* 2011;**117**:5325-33.