

이행세포암종의 요 세포학적 소견

- 83예 분석 -

인제대학교 의과대학 상계백병원 해부병리과

김 연 미 · 조 혜 재

= Abstract =

Urinary Cytologic Findings of Transitional Cell Carcinoma

- Analysis of 83 Cases -

Yeon Mee Kim M.D. and Hye Je Cho M.D.

Department of Pathology, Sanggye Paik Hospital, Inje University

Urinary cytology has become an essential element in the diagnosis and management of transitional cell carcinoma(TCC) of the urinary tract. It has the advantage of being noninvasive, inexpensive, and easily accessible. Besides that it can even detect malignancy when unsuspected at cystoscopy. We report a retrospective review of urine cytology in the diagnosis of 83 TCC cases that underwent 295 cytologic evaluation. All patients had biopsy-proven TCC of the bladder, ureter and renal pelvis. The overall incidence of the positive cytology cases was 66.2%. To define the cytologic features of tumor cells, we tried to use three cytologic gradings such as "grade 1", "grade 2", and "grade 3" according to the cytologic degree of anaplastic neoplastic cells. These cytologic grades of TCC were relatively well correlated with the histologic grade and tumor invasiveness. This result suggests that the recognition of characteristic cellular features of TCC can suspect the histologic grade and tumor stage. The false negative TCC cases were 78.9%. They showed severe inflammatory or bloody background and a few neoplastic cells. Therefore, a cautious approach for accurate interpretation, personal experience, and proper fixation and processing could expand the role of urinary cytology.

Key words: Urine cytology, Cytologic grade, Transitional cell carcinoma

서 론

요로 상피의 이행세포암종은 전체 요로 상피 암종의 약 75~90%를 차지하며 최근 점점 증가하는 추세를 보여 그 진단적 가치에 대한 중요성이 증대되고 있다. 또한 지금까지 이행세포암종의 진단이 경제적이고 쉽게 행해질 수 있는 이점 때문에 요세포검사가 통상적으로 사용되어 왔으며 그 진단률은 대략 70%에 이르는 것으로 보고되고 있다¹⁻³. 그러나 저등급의 이행세포암종이나 검체량이 부족한 경우 그리고 염증이 심한 경우 종양세포의 검색이 되지 않아 위음성률이 높은 것으로 알려져 있다⁴. 저자들은 통상적으로 사용되는 요세포검사에서 이행세포암종의 진단률을 높이고 이러한 요세포학적 소견과 조직학적 등급 그리고 암종의 병기와의 연관성을 밝히고, 또한 요세포검사에서 문제가 되는 위 음성률을 측정하고 그 원인을 분석하기 위하여 조직학적으로 이행세포암종으로 확진된 83예 중 수술전 시행된 총 295건의 요세포검사 표본을 재검색하였다.

재료 및 방법

1. 재 료

1989년 12월 부터 1995년 4월까지 상계백병원 배부병리과에 의뢰된 요세포검사 중에서 이행세포암종으로 진단된 83명의 환자의 수술전 평균 3.4 차례 시행된 자연 배뇨와 요도관 삽입 도뇨법으로 채취된 총 295건의 요세포검사 표본을 재검색하였다. 총 83예의 이행세포암종의 부위는 80예가 방광, 2예가 요관, 그외 1예가 신장의 신우이었다.

2. 염색 및 관찰 방법

모든 검체는 원실 분리과정을 거쳐 슬라이드에 도말후 통상적인 Papanicolaou 염색을 실시

Table 1. The results of urine cytologic diagnosis in 83 cases of transitional cell carcinoma

Cytologic diagnosis	No. of cases(%)
Malignancy	44 (53.0%)
Highly suspicious	2 (2.4%)
Suspicious	9 (10.9%)
Atypical	9 (10.9%)
Negative	19 (22.9%)
Total	83 (100.0%)

하였다. 세포학적 진단 방법은 'atypical', 'suspicious', 'highly suspicious', 'malignancy'로 나누었고, 'suspicious' 이상이며 비교적 많은 종양세포들이 도말된 총 55예에서 그 조직학적 등급 및 암종의 병기에 대한 임상적 정보없이 종양세포의 세포학적 역형성 정도에 따라 세포학적 등급을 나누었다. 수술후 조직의 조직학적 등급은 modified Mostofi's grading system에 따랐다.

결 과

총 83예의 이행세포암종의 수술전 시행된 요세포검사의 전체 양성률은 'suspicious' 이상인 경우가 66.2%이었고 'atypical'을 포함한 양성률은 33.8%이었다(Table 1). 종양세포의 밀도는 50%에서 고밀도, 26.6%에서 중등도 밀도, 23.4%에서 저밀도의 양상을 보여 이행세포암종의 종양세포 밀도는 대체적으로 높은 편임을 알 수 있었다. 세포학적 검색 결과 이행세포암종의 도말된 배경은 대체적으로 염증성이거나 혈액성이었고, 종양세포들은 다양한 모양의 세포 군집을 형성하거나 개개로 흩어져 있었으며 세포 군집의 경계는 불규칙하였다. 조직학적 등급과 종양의 병기 등의 임상적 정보를 배제한 후 전체적인 양상이 분석가능한 총 55예의 요세포검사에서 종양세포의 역형성 정도에 따

Table 2. Three patterns of cytologic features of 55 cases of transitional cell carcinoma by anaplastic degree.

Cytologic features	Grade 1	Grade 2	Grade 3
Cells			
Arrangement	papillary & loosely clustered	scattered	scattered
Size	mildly increased & uniform	moderately increased	markedly increased & variable
Pleomorphism & anaplasia	mild	moderate	high
N/C ratio	moderate to high	moderate	moderate to high
Nucleus	slightly vesicular	hyperchromatic	hyperchromatic
Nuclear membrane	distinct	indistinct	indistinct
Nucleoli	small	moderate	prominent
Cytoplasm	vesicular	dense	vesicular to dense

N/C: nucleus/cytoplasm

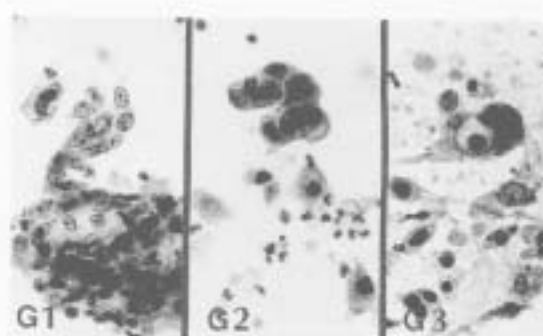


Fig. 1. Cytologic features of transitional cell carcinoma(TCC) in the urine cytology. TCCGrade 1(G1) shows mildly anaplastic cell clusters with uniform nuclear size and small nucleoli(Papanicolaou, $\times 400$). TCCGrade 2(G2) reveals moderately anaplastic cells with hyperchromatic nuclei and dense cytoplasm(Papanicolaou, $\times 400$). TCCGrade 3(G3) displays several anaplastic neoplastic cells with variable shaped dense cytoplasm and bizarre hyperchromatic nuclei(Papanicolaou, $\times 400$).

라 3등급의 세포학적 등급으로 구분하였다 (Table 2, Fig. 1). 등급 1에서는 종양세포들이 느슨한 세포군집을 이루고 핵 대 세포질의 비

율은 중등도 이상이며, 정상 요로 상피세포보다 미약하게 커지고 그 크기는 비교적 균일한 양상을 보였다. 핵과 세포질은 미약하게 수포성이었으며 핵막은 뚜렷하였다. 전체적으로 세포의 역형성과 이형성 정도는 미약하였다. 등급 2에서는 중등도의 역형성과 이형성을 보이는 종양세포들이 작은 군집을 이루거나 개개로 흩어져 있었으며 핵 대 세포질의 비율이 등급 1보다 높았으며 세포의 크기도 좀 더 큰 편이었다. 핵은 과염색성을 보이며 세포질도 진해졌다. 등급 3에서는 종양세포들은 대부분 개개로 흩어지며 과염색상의 핵과 불규칙적이고 거친 세포질을 관찰할 수 있었으며 종양세포의 크기는 다양하였다. 핵 대 세포질의 비율이 매우 높거나 다양하고 도말배경이 지지분하였다. 총 55예의 이행세포암종의 세포학적 등급의 분포를 살펴보면 2등급이 52.7%로 가장 많았고 그 다음으로 등급 3이 41.8%, 등급 1이 5.5%의 비율을 보여 요세포검사서 관찰되는 이행세포암종의 종양세포는 대부분이 중등도 이상의 역형성과 이형성이 있었다. 또한 이들 세포학적 등급을 통상의 modified Mostofi's grad-

Table 3. Correlation of cytologic degree and histologic degree in 55 cases of transitional cell carcinoma

Cytologic grade (No. of cases)	Histologic grade			Positive rate (%)
	G1 (3)	G2 (29)	G3 (23)	
G I	1	1	0	25.0
G I-II	0	2	0	66.7
G II	2	20	4	56.5
G II-III	0	1	4	83.3
G III	0	5	15	100

TCC: transitional cell carcinoma, G: grade

Table 4. Correlation of cytologic degree and histologic degree in 55 cases of transitional cell carcinoma

Cytologic grade (No. of cases)	Tumor invasion*			Positive rate (%)
	G1 (3)	G2 (29)	G3 (23)	
Tis	0	2	1	33.0
T1	3	21	11	63.5
T2	0	4	9	87.5
T3	0	2	2	66.7

G: grade

*: by AJCC(American Joint Committee on Cancer) and IJCC(International Union Against Cancer)

ing system으로 분류한 이행세포암종의 조직학적 분류와 비교해 보았을 때, 조직학적 등급이 I인 경우 'suspicious' 이상의 양성률이 25.0%, 등급 I-II인 경우 66.7%, 등급 II인 경우 56.5%, 등급 II-III인 경우 83.3%, 그리고 등급 III의 경우 100%의 양성률을 보여 조직학적 등급이 높을수록 세포학적 진단 양성률도 높음을 알 수 있었고 세포학적 등급이 높을수록 조직학적 등급도 높았다(Table 3). 또한 세포학적 등급을 동상적인 이행세포암종의 종양 침습성 등급과 비교해 보았을 때 세포학적 등급이 높을수록 종양 침습성 등급도 높은 경향이 있었으며, 종양 침습성 정도에 따라 세포학적 양성률을 비교해 보았을 때 T1s에서 33.3%, T1에서

63.5%, T2에서 87.5%, T3에서 66.7%의 비율을 보여(Table 4), 종양 침습성이 높을수록 세포학적 진단 양성률도 높음을 알 수 있었다.

또한 등급 I의 이행세포암종에서 균일한 크기와 모양의 종양세포들이 느슨한 군집을 이루고 수포성의 세포질을 가지기 때문에 때로는 신세포암종과의 감별이 필요하다. 저자들이 관찰한 바에 의하면 신세포암종의 종양세포들은 등급 I의 이행세포암종의 종양세포보다 크기가 조금 더 크며 핵 대 세포질의 비율이 낮고 세포질의 수포성 정도가 더 뚜렷하였다. 또한 좀 더 뚜렷한 핵소체를 관찰할 수 있었다(Fig. 2).

저자들은 요세포검사서 가장 문제가 되는

Table 5. The cytologic differential points between grade 1 transitional cell carcinoma and renal cell carcinoma

	G 1 TCC	RCC
Cell size	<	
N/C ration	>>	
Vesicular cytoplasm	<<<	
Pleomorphism	>	
Prominent nucleoli	<	

G 1 TCC: grade 1 transitional cell carcinoma

RCC: renal cell carcinoma

N/C: nucleus/cytoplasm

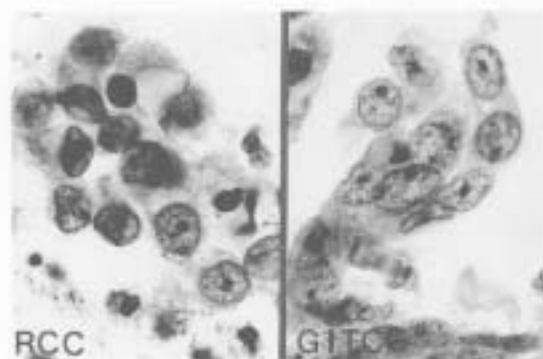


Fig. 2. The differential cytologic findings between grade 1 transitional carcinoma(G1TCC) and renal cell carcinoma(RCC). Note markedly vesicular cytoplasm in the renal cell carcinoma(Papanicolaou, ×1000).

위음성률의 원인을 분석하기 위하여 처음에 음성으로 보고된 19예의 요세포검사를 면밀히 재검색한 결과 'atypical' 이상의 소견을 보이는 경우가 15예(78.9%)로 높게 나타났으며, 이들은 다시 'suspicious' 31.6%, 'highly suspicious' 26.3%, 'atypical' 21.05%로 진단할 수 있었고, 21.05%만이 음성이었다. 이러한 위음성을 보인 예들은 대부분 배경이 심한 염증성이거나 혈액성인 경우와 검체가 부족한 경우이었다(Fig. 3).

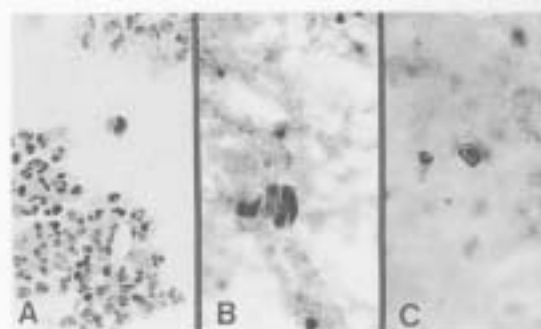


Fig. 3. False negative cases. A few neoplastic cells are scattered in the inflammatory(a), bloody(b), and necrotic(c) background(Papanicolaou, ×1000)

고 찰

요세포검사는 일반적으로 비용이 적게 들고 비침습성이며 쉽게 사용할 수 있는 이점 때문에 임상에서 상용적으로 널리 사용하고 있다. 또한 방광암 병력이 있거나 고 위험군 환자의 추적조사에도 널리 사용되고 있다¹⁾. 이러한 요세포검사는 1945년 Papanicolaou 등²⁾이 자궁 경부암종이나 자궁 내막암종을 위한 자궁 경부의 도말을 응용하여 원심분리한 뇨에서 방광의 종양세포를 발견하면서 부터 그 중요성을 널리 인정받았다. 그후 요세포검사를 이용한 요로의 상피세포암종의 진단에 대한 많은 보고와 연구가 있어 왔는데 그 양성률은 70% 내외이며 고등급일수록 종양의 침습성도 높고 저등급 암종은 좀 더 표재성이라고 알려져 있다³⁾. Murphy 등⁴⁾은 이러한 요로 상피암종의 세포학적 소견을 저등급과 고등급으로 나누었다. 저등급과 고등급간의 감별에 중요한 소견으로는 세포배열과 크기 변화, 핵질과 핵소체 모양을 강조하였고, 좀 더 느슨한 세포군집을 형성하고 따로 떨어진 세포들이 많으며 각 세포간의 이형성이 심하고 뚜렷하며 다양한 크기의 핵소체 등의 양상이 고등급 암종의 특징적인 소견이라고 하였다. 하지만 요세포검사는 지금까지 그 중요

성에 비해 양성 혹은 음성. 고등급 또는 저등급 암종만으로 보고되어 왔고 다른 세포 검사보다 위음성률이 높은 것으로 알려져 있다. 이에 저자들은 요로의 이행세포암종의 세포학적 특징을 보다 상세히 관찰하고 그 진단율을 높이기 위하여 조직학적으로 확진된 83예의 이행세포암종 환자에서 얻은 총 295건의 요세포 표본을 세포검사 결과나 조직결과에 대한 정보없이 재검색하였다. 그 결과 양성률은 66.2%이었고 전체적인 양상을 관찰할 수 있는 55예를 중심으로 세포학적 특징이 비교적 뚜렷한 3등급으로 세포학적 등급을 나눌 수 있었다(Table 2). 그리고 저자들이 정한 세포학적 등급이 높을수록 조직학적 등급 및 종양의 병기와 직접적 연관이 있는 종양의 침습성 정도가 높은 것으로 밝혀져(Table 3, 4). 요세포검사서 이행세포암종의 진단에 있어 양성 또는 음성, 저등급 또는 고등급의 표기로 그칠 것이 아니라 좀 더 적극적인 검사와 관찰로 세포학적 등급을 세분화하는 것이 요세포검사의 양성률을 높이고 환자의 추적검사와 치료에 많은 도움이 되리라 생각한다. 한편 최근에는 요세포검사서 세포형태학적 관찰 뿐 아니라 다른 다양한 방법이 동원되어 요로 상피암종의 진단율을 높이는데 사용하고 있다. 그 예로 Giella 등⁷⁾은 91명의 이행세포암종 환자에서 처음 진단과 추적조사에서 요세포검사만 시행한 경우 그 민감도는 40%, 유세포검사(flow cytometry)의 민감도는 76%이나 요세포 검사와 유세포검사를 같이 사용한 경우 그 민감도가 80%로 증가된다고 보고하였다. 또한 Messing 등⁸⁾은 54명의 방광의 이행세포암종 환자의 뇨에서 방광의 이행세포암종을 유도 또는 진행시키는 역할을 하는 유사분열물질(mitogen)이자 종양의 촉진자(tumor promoter)로 알려져 있고 정상적으로 뇨에 고농도로 유출되는 epidermal growth factor(EGF) 농도가 의의있게 낮음을 보고하였다. 이는 뇨의 EGF와 요로 상피의 EGF-R(epidermal

growth factor receptor) 간의 상호작용이 이행세포암종 유발과 진행에 중요하며 이러한 것이 종양의 지속, 재발과 치료의 반응을 가리키는 지표임을 증명한 것이다. 따라서 요세포검사에서 세포 형태학적 지식 뿐 아니라 유세포 검사나 면역조직화학 염색 등의 다양한 방법에 대한 활발한 연구가 요로 종양의 양성률을 높이는데 필요하리라 생각한다.

지금까지의 요세포검사서 가장 문제가 되는 것은 저등급의 이행세포암종과 양성의 반응성 세포나 도관 등의 기계를 사용한 후의 변형 세포와의 감별이었다. Kannan 등⁹⁾은 이행세포암종의 종양세포는 유두상 또는 부집형의 군집을 만들어 불규칙적인 세포경계와 핵의 변화를 동반하고, 신장 결석이나 도관 등의 기계사용 후의 세포변형은 세포간의 응집력이 높고 부드러운 세포경계를 보이는 유두상의 군집을 만들어 균일하고 좀 더 짙은 세포질을 보이는 것이 그 차이점이라고 보고하였다. 그리고 Sagerman 등¹⁰⁾은 요세포검사서 양성 반응성 세포와 저등급의 이행세포암종과의 감별에 단일항체 PI2, Lewis X, M344와 19A2H를 이용한 면역조직화학 염색결과를 보고하였다. 그 결과 요세포검사만의 저등급 이행세포암종의 양성률은 81.4%이나 이들 면역조직화학염색을 같이 사용한 경우 그 양성률은 93.3%로 훨씬 높다고 밝혔다. 그리고 이들 방법 중 Lewis X가 가장 효과가 크다고 보고하였다. 그 외에도 Murphy 등¹¹⁾과 Zein 등¹²⁾은 이형성 방변에 대한 세포학적 소견을 제시하였는데 이형성 방변이란 세포학적으로는 유두상 이행세포암종과 유사하나 조직학적으로 유두상 방변이 아닌 편평한 방변으로 요세포검사서 세포밀도가 낮고 느슨한 세포군집을 형성하며 핵 대 세포질의 비율이 낮고 핵모양은 저등급의 암종과 유사하다고 하였으며 그 정도에 따라 mild, moderate, severe로 나누었다. 저자들은 본 연구에서 양성 방변에 대한 재검색은 시행하지 않았지만 다양

한 세포변형을 유도하는 경우에 대한 적절한 지식이 이행세포암종의 감별에 꼭 필요하며 이행성 병변은 저등급 암종의 발생과 재발 등의 가능성을 제시하므로 요세포검사 결과에 꼭 명기해야 되리라 생각한다.

본 연구에서 처음에 음성으로 보고된 19예의 요세포검사 표본을 재검색한 결과 15예(78.9%)에서 비정형성 이상의 세포를 관찰할 수 있어서 요세포검사 판독시 면밀하고 신중한 자세로 검색하는 것이 진단율을 높이는 데 가장 중요하리라 생각한다. 또한 위음성을 보인 예들은 배경이 심한 염증성이거나 혈액성인 경우 및 검체가 부족한 경우로 나타나 소수의 비정형세포가 나타날 때 여러 차례 재검사를 실시하고 더 많은 세포를 얻기 위한 적절한 검체 채취방법의 개발과 적절한 고정, 신속한 처리가 필요하리라 생각한다.

결 론

저자들은 요로의 이행세포암종의 요 세포학적 특징을 관찰하고 그 세포학적 등급과 조직학적 등급 그리고 종양의 병기와 연관성을 밝히고, 요세포검사의 위음성의 원인을 분석하기 위하여 조직학적으로 확진된 83예의 이행세포암종의 요세포검사 표본을 재검색하여 다음과 같은 결과를 얻었다.

첫째, 지금까지 이행세포암종의 요세포검사 결과는 주로 저등급과 고등급으로 나누는데 그쳤으나 저자들의 검색결과 그 세포학적 양상을 세포의 역형성 정도에 따라 3 등급으로 나눌 수 있었다.

둘째, 세포학적 등급이 높을수록 조직학적 등급도 높고 종양침습성도 높아, 수술전 시행되는 요세포검사로 종양의 병기 추정 가능성이 가능하리라 생각된다.

셋째, 요세포검사서 처음에 음성으로 보고된 총 19예를 재분석한 결과 78.9%에서 그 수

는 적으나 비정형성 이상의 소견을 보이는 세포가 관찰되어 면밀하고 신중한 검색이 위음성을 줄이는 가장 중요한 방법이라 생각되며, 또한 배경이 심한 염증성이거나 혈액성일 경우, 검체가 부족한 경우, 소수이지만 비정형세포가 관찰될 경우 등에는 여러차례 재검사를 권유하여 실시하는 것이 위음성을 줄이는 한 방법이라 생각된다.

최근 요로상피암종이 점점 증가하고 있고 널리 사용되고 있는 요세포검사가 아직까지는 위음성률이 높기 때문에 요세포검사에 대한 그 중요성을 인식하고 충분한 지식과 면밀하고 신중한 자세로 검색하는 것이 중요하리라 생각하며, 면역조직화학 염색, DNA 유세포 검색 등을 같이 병행함으로써 진단 일치율을 높이고 임상적 적용을 넓히는데 도움이 되리라 생각한다.

참 고 문 헌

1. Murphy WM, Soloway MS, Jukkola AF, et al: Urinary cytology and bladder cancer: The cellular feature of transitional cell neoplasms. *Cancer* 53: 1555-1565, 1984
2. 최은정, 이광길: 요로상피병변의 요세포학적 소견. *대한세포병리학회지* 5:130-136, 1994
3. Papanicolaou GN, Marshall VF: Urine sediment smears as a diagnostic procedure in cancers of the urinary tract. *Science* 101:510-520, 1945
4. Wijkstrom H, Lundh B, Tribukait B: Urine or bladder washings in the cytologic evaluation of transitional cell carcinoma of the urinary tract. *Scand J Urol Nephrol* 21:119-123, 1987
5. Rife CC, Farrow GM, Utr DC: Urine cytology of transitional cell neoplasms. *Urol Clin N Am* 6:599-612, 1979
6. Murphy WM, Crabtree WN, Jukkola AF, Soloway MS: The diagnostic value of urine versus bladder washing in patients with bladder cancer. *J Urol* 126:320-322, 1980
7. Giella JG, Ring K, Olsson CA, et al: The predictive value of flow cytometry and urinary cytology

- in the follow up of patients with transitional cell carcinoma of the bladder. *J Urology* 148:293-296, 1992
8. Messing EM, Brooks NM: Recovery of epidermal growth factor in voided urine of patients with bladder cancer. *Urol* 44:502-506, 1994
 9. Kannan V, Bose S: Low grade transitional cell carcinoma and instrument artifact. *Acta Cytol* 37:899-902, 1993
 10. Sagerman PM, Saigo PE, Sheinfeld J, et al: Enhanced detection of bladder cancer in urine cytology with Lewis X, M344 and 19A211 antigens. *Acta Cytol* 38:517-523, 1994
 11. Zein TA, Milad MF: Urine cytology in bladder tumors. *Int Surg* 76:52-54, 1991