

신세포암의 세침 흡인 세포학적 소견: 투명세포형, 과립세포형 및 호산성 과립세포종

가톨릭대학교 의과대학 병리학교실

최 열 진 · 이 연 수 · 권 미 선 · 이 교 영 · 김 병 기 · 심 상 인

= Abstract =

Cytologic Features of Renal Cell Carcinoma: Clear Cell, Granular Cell and Oncocytoma

Yeong Jin Choi, M.D., Youn Soo Lee, M.D., Mi Seon Kwon, M.D.,
Kyo Young Lee, M.D., Byung Kee Kim, M.D., and Sang in Shim, M.D.

Department of Pathology, Catholic University Medical College

It is well known that fine needle aspiration biopsy(FNAB) is very useful and has a high accuracy rate in the diagnosis of renal neoplasms. Although there is some indecision to perform the FNAB for a rare possibility of tumor seeding along the biopsy needle tract, it tends to be used increasingly. As in the cytologic diagnosis of metastatic lesion throughout the body, renal cell carcinoma should nearly always be considered in the differential diagnosis, the precise understanding of cytologic features of renal cell carcinoma with various cell types and architectural patterns is necessarily required.

In this report, we present three cases of primary renal cell tumors, two of renal cell carcinomas and one of oncocytoma, preponderantly emphasizing the cytologic differential points in the FNAB specimen.

Key words: Renal cell carcinoma, Oncocytoma, Fine needle aspiration biopsy

서 론

신세포암은 신세포관 구조로 분화되는 악성 종양으로 세포의 모양에 따라 투명세포형, 유두상형, 과립세포형, 혈색소 세포형, 육종양형

과 집합관형으로 분류된다. 또한 호산성 과립 세포종은 신절제술이 시행되는 신암종의 3% 를 차지하며 이전에는 신세포암의 호산성 과립 세포형으로 분류하기도 하였으나, 최근에는 생 물학적으로 암성의 결과를 취하며 조직소견상

풍부한 호산성의 세포질을 가지면서 핵의 역형성을 보이지 않는 점들로 신세포암과 구분된다¹⁾. 신세포암의 세포학적 진단은 뇨 세포검사 및 신장 세침흡인에 의해 내려지는데, 대부분의 뇨 세포 검사는 신세포암의 진단에 유용하지 않은 것으로 알려져 있다²⁾. 신장의 세침흡인에 의한 검사는 그 유용성이 잘 알려져 있으나 세침흡인 경로를 따른 종양 파급의 위험성 때문에 그리 흔히 실시되지는 않고 있다³⁾. 하지만 종양의 원격 전이가 있거나 신절제가 어려운 경우에는 신장 세침흡인을 진단 목적으로 시행하고 있으며⁴⁾, 다양한 전이성 병변의 세침흡인에 의한 진단시에도 신세포암의 감별이 필요하게 된다. 그러므로 신세포암의 다양한 조직학적 형태에 따른 세포학적 소견의 숙지가 요구된다. 최근 저자들은 신장 세침흡인에서 신세포암의 투명세포형, 과립세포형 및 호산성 과립세포종 각각 1예를 경험하였기에 세포학적 소견을 중심으로 보고하고자 한다.

증 례

증례 1: 63세 남자가 중한 전진의 초음파 검사에서 우신 하극에 장경 3.0cm의 종괴가 발견되어 초음파 유도하에 세침흡인을 실시하였다. 도말 소견상 종양 세포들은 적혈구를 포함하는 체액성 배경에 세포 충실도가 낮으면서 대개 단독 또는 몇 개의 세포 집단으로 존재하였다 (Fig. 1a). 핵은 한쪽으로 치우치거나 중앙에 위치하였고 비교적 균일한 크기와 모양을 보였으며 핵막은 다소 불규칙하며 섬세하거나 거친 염색질을 보였고 한개의 작은 핵소체가 관찰되기도 하였다 (Fig. 1b). 세포질은 호염기성으로 투명하면서 풍부하였고 경계는 명확하지 않았으며, 미세한 공포들이 관찰되었다 (Fig. 2a).

환자의 우측 신절제술이 시행되었는데 육안 소견상 종괴는 3.0×2.5cm로 신하극에 위치하며 주변 조직과 경계가 좋은 황갈색의 고형성

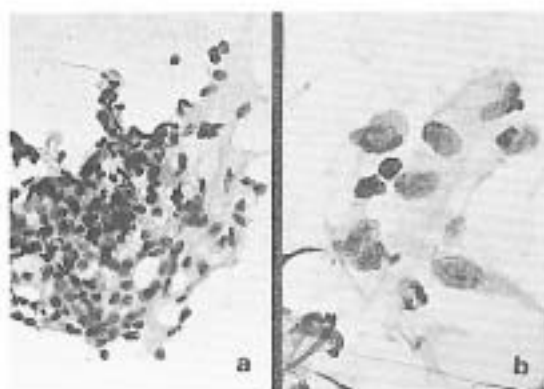


Fig. 1. Case 1. Renal cell carcinoma, clear cell type. a) Single or clusters of tumor cells with fluidy background (Papanicolaou, ×200). b) Tumor cells have lacy cyanophilic abundant cytoplasm and mild nuclear atypism with small single nucleoli (Papanicolaou, ×800).

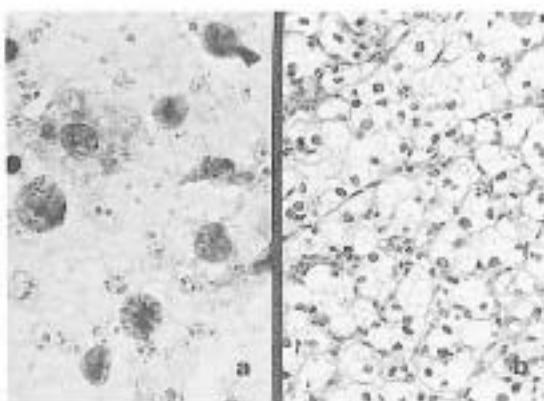


Fig. 2. Case 1. a) Finely vacuolated cytoplasm with indistinct cytoplasmic border (Papanicolaou, ×1000). b) Histologic section of renal cell carcinoma, clear cell type, with nuclear grade II (H&E, ×200).

종괴였으며, 출혈과 괴사를 동반하고 있었다. 조직소견상 (Fig. 2b) 종양은 투명세포들로 구성되어 있으며 세포상 및 충실성 배열을 하고 있었으며, Fuhrman에 의한 핵등급⁵⁾은 주로 II 정도였으나 III 정도의 부위도 부분적으로 관찰되

있다. 신우, 신정맥, 신피질 및 주위 조직으로의 침습은 관찰되지 않았다.

증례 2: 67세 남자가 2개월 전부터 있어온 혈뇨를 주소로 내원하여 실시한 초음파 검사상 우측 신장에 종괴가 관찰되었다. 자기공명영상 검사상 큰 분엽상의 종괴가 우측 신장의 대부분을 침범하고 있었고 조영제 부여후 신호강도가 높게 증가되었다. 또한 주변조직의 침범이나 전이는 관찰되지 않았다. 초음파 유도하에 세침흡인을 실시하였는데 도말 소견상 괴사성 배경하에 염증세포들이 관찰되었고, 종양 세포들은 크기가 다양하면서 단독 또는 몇몇 세포들이 판상이나 느슨한 군집으로 존재하였다(Fig. 3a, 3b). 세포질은 호산성 또는 호염기성의 과립상으로 풍부하였으며 비교적 경계가 좋았다. 핵은 대부분 한쪽으로 밀려있었으며 핵막은 다소 불규칙하고 과염색성으로 거친 염색질을 가지면서 다양한 이형성을 보였고 핵소체는 한 개 또는 두 개로 크고 뚜렷하였다(Fig. 4a). 또한 이핵 세포들도 자주 관찰되었다.

환자는 우측 광범위 신절제술을 시행받았으

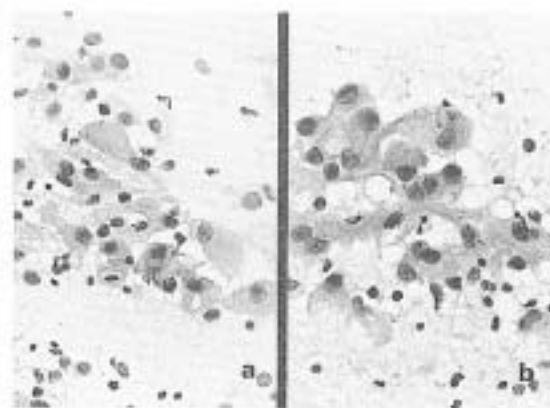


Fig. 3. Case 2. Renal cell carcinoma, granular cell type. a) Single or sheets of tumor cells in necrotic and inflammatory background (Papanicolaou, $\times 200$). b) Tumor cells show amphophilic granular abundant cytoplasm with distinct cytoplasmic border (Papanicolaou, $\times 400$).

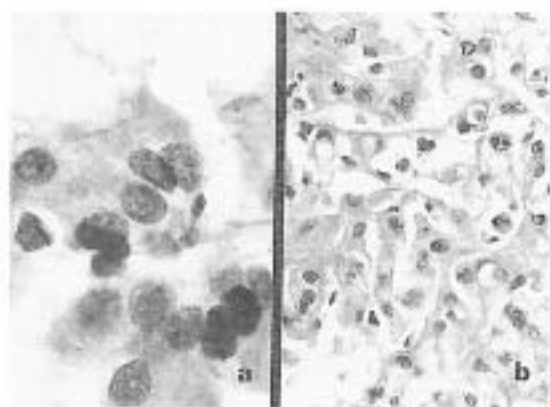


Fig. 4. Case 2. a) Eccentrically located nuclei with coarsely clumped chromatin and prominent nucleoli (Papanicolaou, $\times 1000$). b) Histologic section of renal cell carcinoma, granular cell type, with nuclear grade II (H & E, $\times 200$).

며, 육안 소견상 $15 \times 10 \times 10$ cm 크기의 종괴가 신장을 거의 대부분 침범하고 있었다. 단면소견상 황갈색의 분엽성 종괴로 출혈 및 괴사가 여러 부위에서 관찰되었다. 조직소견상 세포들은 폐포상 또는 미반성으로 배열하면서 풍부한 과립상의 세포질을 갖고 있었으며, 핵은 핵등급 III 정도의 이형성을 보였다(Fig. 4b). 신피질의 침습이 있었으며, 그 외 주위 조직이나 신우, 신정맥의 침습은 관찰되지 않았다.

증례 3: 45세 여자가 혈뇨를 주소로 내원해 실시한 복부 전산화단층촬영에서 우신 상극에 장경 6.0cm의 균질성 종괴가 관찰되어 초음파 유도하에 세침흡인을 실시하였다. 도말 소견상 종양세포들은 깨끗한 채색성 배경하에 단독 또는 몇몇 세포의 집단으로 구성되어 있었다(Fig. 6a). 이들은 신장의 관상피세포보다 크면서 경계가 명확하고 균일한 호산성의 세포질을 갖고 있었다(Fig. 6b). 핵은 매끈한 핵막을 가지면서 크기가 균일하고 한 개 또는 여러 개가 주로 세포의 중앙에 존재하였다. 염색질은 수포성으로 미세하였으며 핵소체는 없거나 소수

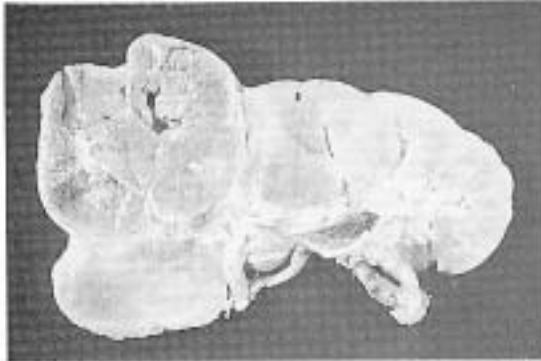


Fig. 5. Case 3. Oncocytoma. A mahogany-brown colored well demarcated lobulated mass, 6.0x5.5cm, in the right upper pole of kidney showing central stellate scar formation.

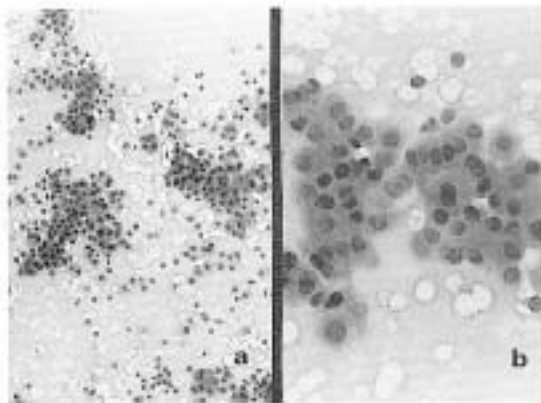


Fig. 6. Case 3. a) Single or clustered tumor cells in the clean background (Papanicolaou, x100). b) Tumor cells are small and uniform having eosinophilic dense granular cytoplasm with distinct cytoplasmic border (Papanicolaou, x400).

의 세포에서 불명료하게 관찰되었다(Fig. 7a).

그후 우선 절제술이 시행되었는데, 육안 소견상 종괴는 6x5.5cm의 크기로 우선 상극에 위치하였고 피막 없이 주변 조직과 명확하게 구별되었다. 종괴는 특징적인 마호가니양 갈색을 띄며 균일하였고 중앙에는 만흔을 형성하였

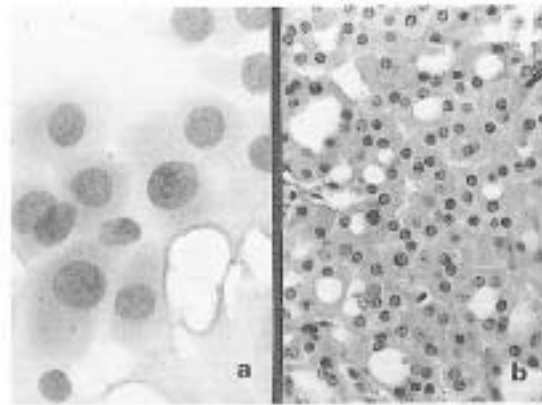


Fig. 7. Case 3. a) Centrally located nuclei showing fine vesicular chromatin with occasional inconspicuous nucleoli (Papanicolaou, x1000). b) Histologic section of oncocytoma shows tubular or solid sheet arrangement (H & E, x200).

으며 출혈이나 괴사는 관찰되지 않았다(Fig. 5). 조직학적 소견상 세포들은 주로 관상 및 판상 배열을 하고 있었으며 풍부한 호산성의 세포질을 가지면서 핵등급 I 정도로 핵의 이형성이 거의 없는 호산성 과립세포종이었다(Fig. 7b). 전자현미경 소견상 종양세포의 세포질은 대부분 광창된 사립체들로 차있었고 리소솜들이 소수 관찰되었다(Fig. 8).

고 찰

원발성 신세포암의 세포학적 진단은 노 세포 검사 및 신장 세침흡인 검사에 의해 내려지는데, 노 세포검사는 보고자에 따라 다르지만 대부분 양성율이 30% 이하로 종양세포의 노로의 탈락이 적고 심한 변성을 동반하는 점 때문에 신세포암의 진단에 유용하지 않은 것으로 알려져 있다²⁾. 반면 신장의 세침흡인에 의한 검사는 그 유용성이 잘 알려져 있으며 이에 대한 많은 연구 보고들이 있다³⁻⁵⁾.

그러나 진단 방사선검사의 발달로 형태학적 진단없이도 신 종양의 정확한 진단이 많은 예

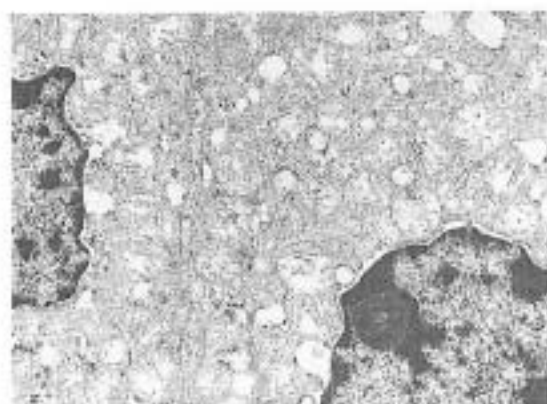


Fig. 8. Electron microscopy demonstrates many swollen mitochondriae with cristae and a few ribosomes in the cytoplasm of tumor cells ($\times 20,000$).

에서 가능하게 되면서¹⁰ 세침흡인의 실시 여부에 대한 논란도 제기되고 있다. 그러므로 대부분의 경우는 방사선검사상 진단이 어렵거나, 종양의 원적전이가 있거나 또는 그 외 신전체가 어려운 경우에서 주로 진단을 위해 세침흡인 검사를 하고 있다¹¹. 1988년 Pilotti 등은¹² 방사선 검사상 진단이 어려웠던 132명의 신장종괴가 있는 환자에서 세침흡인 검사의 역할에 대한 연구를 하였는데 민감도가 93%, 특이도가 96%, 양성결과에 대한 기대치가 94%로서 신장 세침흡인 검사의 재현성과 유용성이 매우 높은 것으로 보고하였다. 또한 전이가 있거나 신전체가 어려운 환자에서도 신장 세침흡인에 의한 진단이 정확하고 안전하며 심한 부작용이 거의 없는 것으로 보고되고 있다¹³. 그러나 일시적인 부분 출혈 및 약한 통증의 호소와 같은 경미한 부작용에서 부터 심하게는 세침흡인 경로를 따른 중앙과급의 드문 경우까지도 보고되고 있다¹⁴.

세침흡인에 의한 신세포암의 도말소견은 가끔은 혈액성이며 괴사성 배경에 세포밀도가 높은 경우도 있으나 주로 세포 밀도가 낮게 관찰된다¹⁵. 세포들은 투명세포형, 과립세포형, 형색

소세포형 및 육종양형으로 다양하게 관찰되며, 단독 또는 세포군집으로 보이며, 때로는 유두상형이나 폐포상으로도 관찰된다. 투명세포형은 세포질이 섬세한 공포를 형성하며 종종 기질의 과편이나 모세혈관 구조들도 관찰된다¹⁶. 본 예의 증례 1에서도 세포 밀도는 낮았으며 대부분 세포들의 세포질이 명확하지 않아 잘 구분되지 않았으며, 세포질내에 여러개의 공포를 갖는 세포들은 소수에서 관찰되었다(Table 1). 또한 투명세포형 신세포암에서 호산성 소구(globules)의 관찰도 보고되는데¹⁷ 이들은 호산성의 밀도가 높은 세포질내 물질로서 Diff-Quik 염색상 밝은 심홍색이며, PAS 염색에 양성이고, 전자현미경 소견상 삼차 리소솜 내에 있는 monomeric glycogen들로 밝혀졌다. 또한 세침흡인 검사가 신종양의 첫 진단 방법으로서 사용이 증가되면서 신세포암의 조직 소견 중 환자의 예후에 중요한 Fuhrman의 핵등급이¹⁸ 세포검사에서도 재현성이 있으며 조직학적 소견과도 일치된다고 Cajulis 등¹⁹이 보고 하였다. 이들에 의하면 세침흡인에 의한 세포학적 소견과 조직소견을 비교해 볼 때 핵등급에 있어 80~92%의 높은 일치율을 보이며 판독의 재현성도 높게 관찰되어, 신세포암의 세포 검사에서도 Fuhrman의 핵등급의 적용이 가능하며 매우 유용하다고 보고하였다. 본 연구의 증례에서도 도말된 세포 도말과 조직에서의 핵등급은 모두 일치하였다.

신세포암과의 감별이 필요한 세포로는 간세포, 지방 괴사가 된 세포, 황색육아종성 신우신염의 조직구들과 정상 신세포 및 부신세포들이 있다²⁰. 또한 전이성 병변, 즉 피하결절, 림프절, 폐, 부신 및 드물게는 갑상선²¹ 등의 병변이 첫 주소인 경우도 드물지 않아 이들의 세침흡인 진단에서 이들 장기의 원발 병변과의 감별이 반드시 요구된다. 정상 신세포인 경우 일반적으로 높은 핵/세포질 비율을 보이며, 밀집 모양의 배열을 하고 사구체들이 종종 섞이게 된

Table 1. Cytologic features of renal cell carcinoma

| | Case 1 | Case 2 | Case 3 |
|--------------------|---------------------------------|------------------------|---------------------|
| Age/sex | 63/M | 67/M | 45/F |
| Site | lower pole, Rt | entire kidney, Rt | upper pole, Rt |
| Tumor size(cm) | 3×2.5 | 15×10 | 6×5 |
| Histologic DX | RCC, clear cell | RCC, granular cell | oncocytoma |
| Nuclear grade | II | III | I |
| Cytologic features | | | |
| Background | fluidy with rbc | necrotic, inflammatory | clean |
| Cells | | | |
| Arrangement | single, clusters | single, sheet | single, clusters |
| Size | medium or large | large | small uniform |
| Shape | ovoid | polygonal, ovoid | columnar, polygonal |
| Color | cyanophilic | amphophilic | eosinophilic |
| Cytoplasm | finely vacuolar, lacy, abundant | granular, abundant | granular, dense |
| N/C ratio | 1:3-1.6 | 1:1-1:5 | 1:1.5-1:3 |
| Nuclei | | | |
| Location | eccentric/central | eccentric | central |
| Size(μm) | 4-13 | 10-20 | 7-10 |
| Margin | slightly irregular | slightly irregular | smooth |
| Shape | round/ovoid | round/ovoid | round/uniform |
| Chromatin | fine, clumping | coarse, clumping | fine, vesicular |
| Nucleoli | single, small | single/two, prominent | inconspicuous |
| Binucleation | rare | frequent | occasionally |

RCC: renal cell carcinoma, DX: diagnosis, Rt: right, rbc: red blood cells

다. 부신피질암의 경우는 세포도말 소견만으로는 신세포암과의 감별이 어려우나, 면역화학염색이 감별에 도움이 된다¹⁰⁾. 즉 신세포암이 일반적으로 cytokeratin, epithelial membrane antigen 및 vimentin에 양성인 반면, 부신피질암은 vimentin에만 양성을 나타낸다. 또한 점액에 대한 염색으로 켈나 위장관에서 발생한 선암과의 감별이 가능하며, oil-red O나 Sudan III 같은 지방 염색도 신세포암의 진단에 도움을 준다.

신장의 호산성 과립세포종은 1976년에 처음 보고된 이래 많은 증례들이 보고되었으나¹¹⁾ 세

침흡인에 의해 진단된 증례들은 그리 많지 않다¹²⁾. 대부분 단측성이나 드물게는 양측성으로 발생하여 세침흡인으로 진단 보고된 예도 있다¹³⁾. 도말소견은 크고 둥근 다각형의 세포들이 풍부한 호산성 또는 호염기성의 과립상 세포질을 가지며 단독 또는 느슨한 관상형 세포군집을 이룬다. 핵은 일양하며 균일한 작은 핵소체도 관찰된다. 때때로 핵의 농축이나 과염색성 및 다소의 핵 이형성을 보이는 경우들도 있다. 감별 진단으로는 과립세포형 및 형색소세포형 신세포암이 있는데 과립세포형의 경우 좀더 심한 핵의 이형성을 보이고 특징적인 배열 양상

이 없는 점으로 감별하게 되나, 분화가 좋은 경우는 감별이 어려워 영상 분석 등을 이용한 형태학적 계측에 의해 핵 및 세포질의 구조적 특징을 분석하면 감별이 가능하다는 보고도 있다¹². 본 예의 증례 3에서는 Papanicolaou 염색상 세포질이 매우 진한 호산성 내지 오렌지색을 나타내고, 핵이 둥글고 일양한 점이 매우 특징적이었다. 또한 증례 2의 과립세포형 신세포암과는 세포의 크기와 모양 및 핵의 이형성 등으로 쉽게 감별할 수 있었다.

결 론

저자들은 최근 신장의 증괴에서 초음파 유도하에 실시된 세침흡인으로 신세포암 2예 및 호산성과립종 1예를 경험하고 조직검사로 확진하였기에 이의 세포학적 소견을 보고한다.

참 고 문 헌

- Murphy WM, Beckwith JB, Farrow GM: Atlas of Tumor Pathology: Tumors of the Kidney, Bladder, and Related Urinary Structures, 3rd series, Washington DC, Armed Forces Institute of Pathology, 1994, pp 92-145
- Ramzy I: Clinical Cytopathology and Aspiration Biopsy, 1st ed, Norwalk, Connecticut, Appleton & Lange, 1990, pp 212
- Shenoy PD, Lakhkar BN, Ghosh MK, Patil UD: Cutaneous seeding of renal carcinoma by Chiba needle aspiration biopsy. *Acta Radiol* 32:50-52, 1991
- Niceforo JR, Coughlin BF: Diagnosis of renal cell carcinoma: Value of fine needle aspiration cytology in patients with metastasis or contraindications to nephrectomy. *Am J Radiol* 161:1303-1305, 1993
- Cajulis RS, Katz RL, DeKmezian R, El-Naggar A, RO JV: Fine needle aspiration biopsy of renal cell carcinoma. *Acta Cytol* 37:367-372, 1993
- Pilotti S, Rike F, Alasio L, Garbagnati F: The role of fine needle aspiration in the assessment of renal masses. *Acta Cytol* 32:1-10, 1988
- Gupta RK, Defahunt B, Wakefield SJ: Preoperative diagnosis of bilateral renal oncocytoma by needle aspiration cytology. *Acta Cytol* 35:742-745, 1991
- Koss LG: Diagnostic Cytology and Its Histopathologic Bases, 4th ed, Philadelphia, JB Lippincott Co, 1992, pp 1359-1365
- Unger P, Hague K, Klein G, Gordon RE, Thung SN, Szporn A: Fine needle aspiration of a renal cell carcinoma with eosinophilic globules. *Acta Cytol* 37:201-204, 1993
- Saleh H, Nasood S, Wynn G, Assaf N: Unsuspected metastatic renal cell carcinoma diagnosed by fine needle aspiration biopsy. *Acta Cytol* 38:554-561, 1994
- Halbauer M, Kardum-Skelin I, Vranesic D, Crepinko I: Aspiration cytology of renal cell carcinoma metastatic to the thyroid. *Acta Cytol* 35:443-446, 1991
- Garcia-Bonafe M, Moragas A, Torres ID, Sans M: Fine needle aspiration diagnosis of renal oncocytoma: A mathematical morphologic approach. *Anal Quant Cytol Histol* 15:220-226, 1993