

신세포암종의 요세포학적 소견

- 11예의 분석 -

인제의대 상계백병원 해부병리과

전 이 경 · 조 혜 제 · 고 일 향

= Abstract =

Urine Cytology of Renal Cell Carcinoma

- Analysis of 11 cases -

Yi Kyeong Chun, M.D., Hye Jae Cho, M.D., and Ill Hyang Ko, M.D.

Department of Pathology, Sanggye Paik Hospital, Inje University

Urine cytology is of limited value in the diagnosis of renal cell carcinoma with reported detection rates of 0~80%.

The aim of this study is to demonstrate the usefulness of urine cytology in renal cell carcinoma. In the eleven histologically proven cases of renal cell carcinoma, urinary smears were reevaluated. The cytologic results were as follows; positive for malignant cells in 3 cases (27%), suspicious in 2 cases (18%) and negative in 6 cases (55%). The average diameter of the tumor of the 5 cases reported as positive or suspicious for malignant cells was 9.7 cm and 3 had invaded the renal pelvis. The other 6 tumors, reported as negative, were 5.7 cm in average diameter and one of them showed involvement of the renal pelvis.

These results suggest that urine cytology is considered unsatisfactory in the early detection of renal cell carcinoma. However, careful examination of urinary smear could improve the detection rate especially in more advanced cases involving the renal pelvis as well as those of larger tumors.

Key words: Renal cell carcinoma, Urine cytology

서 론

신세포암종은 신피질에 국한될 경우 대부분

증상이 없기 때문에 조기 진단이 어렵고 1/3에
서는 진단시 이미 전이가 되어 있다고 한다. 신
세포암종의 요세포학적 진단율이 보고자에 따

라 0~80%¹⁻⁸⁾로 큰 차이를 보이지만 일반적으로 신세포암종의 진단에 있어서 요세포학적 검사가 그다지 유용하지 않은 것으로 알려져 있다. 그 이유로는 첫째, 병변이 진행되어 요상피와의 접촉이 있기 전에는 소변으로 종양세포가 떨어져 나오기 어렵고 둘째, 떨어져 나온 종양세포의 수가 적고 흔히 변성을 보이며 셋째, 대부분 암세포들의 분화도가 좋아 세포학적 비정형성이 약하고 넷째, 그 배경에 염증과 출혈 및 괴사를 동반하기 때문인 것으로 추정된다. 저자들은 요검체에서의 신세포암종의 세포학적 소견과 그 의미 및 종양의 크기와 그 침범정도가 요세포학적 진단에 미치는 영향을 알아보고자 본 연구를 시행하였다.

재료 및 방법

연구재료로는 1989년 8월부터 1994년 3월까지 인제대의 상계백병원에서 신세포암종으로 진단되어 신절제술이 시행된 예 중 해부병리과에 요검체의 세포검사가 의뢰되었던 11예를 대상으로 하였다. 요검체는 채취후 바로 검사실로 운반되어 2000rpm에서 10분간 원심분리하여 95% 에틸알콜에 고정시킨 다음 통상적인 방법

으로 Papanicolaou염색을 시행하여 검색하였다. 검색된 검체는 11명 환자에서 얻은 21검체로 환자당 평균 2회 시행되었고, 세포학적 진단은 “음성”, “비정상”, “악성의심”, “악성”으로 세분하였다. 각 검체에 해당하는 환자의 절제된 신 종양조직은 육안검색후 10% 중성 포르말린에 24시간 고정시켜 파라핀 포매후 4m 두께로 박절하여 hematoxylin-eosin 염색을 하여 관찰하였다.

결 과

전체 11예 중 남녀비는 7:4였고, 평균연령은 53.8세(범위 25~81세)였다. 종양세포형은 투명세포형이 8예로 많았고 3예는 과립세포형이었다. 처음 결과는 2예(증례 1, 2)에서 “악성”으로, 나머지 9예에서 “음성”으로 보고되었다. 재검색 후 악성이 1예(증례 3) 추가되었고 2예(증례 4, 5)에서는 비전형적인 세포들이 관찰되었으나 염증성 배경과 심한 변성으로 악성으로 단정하기 어려워 “악성의심”으로 분류하였고, 나머지 6예는 “음성”으로 분류하였다(Table 1). 악성 또는 악성의심으로 분류된 5예의 종괴의 평균 직경은 9.7cm 이었고 음성으로 분류된 6

Table 1. Summary of eleven cases of renal cell carcinoma

Case No.	Sex/age	Urine cytology	Tumor size(cm)	Involvement of renal pelvis	Cell type
1	F / 62	Positive	13	+	Granular cell
2	F / 38	Positive	8.5	+	Clear cell
3	F / 81	Positive	7	-	Clear cell
4	M / 61	Suspicious	14	+	Clear cell
5	F / 65	Suspicious	6	-	Clear cell
6	M / 60	Negative	7	-	Clear cell
7	M / 61	Negative	8.5	+	Clear cell
8	F / 30	Negative	3.5	-	Granular cell
9	F / 66	Negative	5	-	Clear cell
10	F / 25	Negative	5	-	Granular cell
11	M / 43	Negative	5	-	Clear cell

예의 평균직경은 5.7cm이었다. 또한 종양조직에 의한 신우의 침범은 악성 또는 악성의심근에서는 5예중 3예(60%)에서 관찰되었으나 음성군 6예에서는 단 1예(16%)에서만 보여 종괴의 크기가 크고 신우를 침범하는 진행된 병변에서 요세포학적 검출율이 더 높은 결과를 얻었다. 증례 1은 변성된 배경에 개개로 떨어지거나 유두상 구조를 이루는 종양세포가 관찰되었다. 종양세포는 다수의 작은 공포를 함유한 풍부한 세포질과 수포성의 둥근 핵과 하나의 커다란 핵소체를 가지고 있었다(Fig. 1). 절제된 종양은 장경 13cm로 신우를 침범하였고, 그 구성 세포는 과립세포였고 유두상 구조와 고형 구조가 혼합되어 있었다. 증례 2는 종양세포가 날개 또는 작은 군집을 이루고 있었고 배경에 많은 호중구가 관찰되었다. 종양세포는 증례 1과 비슷하였으나 핵모양이 좀 더 불규칙하였고 일부 세포는 백혈구를 탐식하였다(Fig. 2). 종양은 8.5cm 장경으로 신우를 침범하였다. 조직소견상 세포는 투명세포로 구성되었다. 증례 3은 도말된 세포의 수가 적었고, 배경은 변성을 보였다. 종양세포는 세포막이 잘 보존되어 있고



Fig. 2. Case 2: A cluster of malignant cells with leukophagocytosis and inflammatory background. The malignant cells show varying degrees of cytoplasmic vacuolation and large, vesicular nuclei with single prominent nucleolus (Papanicolaou, left, $\times 200$, right, $\times 1000$).

한쪽으로 치우친 핵과 미세한 과립상 또는 공포성 세포질을 보이며 핵소체는 불분명하였다(Fig. 3). 종양의 크기는 7cm이었고 신우의 침범은 관찰되지 않았다. 종양조직의 세포형은 투명세포형이었다(Table 1).

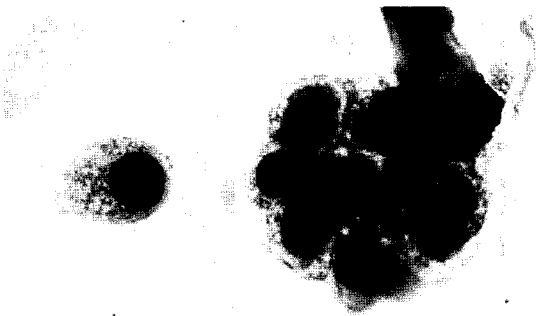


Fig. 1. Case 1: Single or papillary cluster of malignant cells with degenerated background. The malignant cells show finely vacuolated cytoplasm and hyperchromatic rounded nuclei with central macronucleoli (Papanicolaou, left, $\times 1000$, right, $\times 1000$).

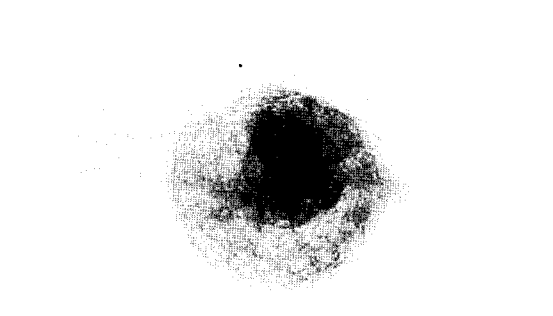


Fig. 3. Case 3: The malignant cell shows finely granular or vacuolar cytoplasm with sharply defined cytoplasmic borders and an eccentric hyperchromatic nucleus (Papanicolaou, $\times 1000$).

고 찰

요로기관의 종양을 검출하기 위한 요세포검사는 Papanicolaou 등에 의해 1940년대에 이미 시작되었으나 현재 부인과 영역에서의 자궁경부 세포진 검사와 같은 위치를 차지하고 있지 못하다. 소변에서 검출되는 악성세포는 대부분 방광암에서 기원하며, 이 경우 방광경에서 간과된 상피내암종과 같은 조기병변을 찾아낼 수 있고 치료후 추적검사의 한 방법으로 이용되고 있으나 신실질이나 전립선 병변에 대한 기여도는 그다지 높지 않다^{7,8)}.

신세포암종의 요세포학적 진단율은 보고자에 따라서 0~80%¹⁻⁸⁾로 다양하나 대부분 25% 이하의 범주에 속하며, 본 연구에서는 27%였다. 진단율이 제일 높은 보고에서는 15예의 신세포암종 중 12예(80%)에서 종양세포를 찾았고 소변침사(urinary sediment)에 대한 세포검사가 신장암의 조기진단에 기여한다고 하였다²⁾. Deden⁹⁾은 15예 중 11예(73%), Piscioli 등³⁾도 44예 중 19예(43%)에서 종양세포를 찾아내어 비교적 높은 진단율을 발표하였다. 그러나 De Voogt 등¹⁾은 7예 중 1예에서만 악성세포를 발견하였고 Foot 등²⁾은 60예중 단지 5예만을 악성으로 진단하였고 또한 1%의 위양성율을 보였다고 하였다. McDonald¹⁰⁾은 신종양이 의심되는 84예 중 19예를 악성으로 진단하였으며, 이 19예중 6예는 수술후 신세포암종이 없는 것으로 밝혀져 31.6%의 위양성율을 나타내었다. Leistenschneider⁴⁾은 6예의 신세포암종에서 단 한예도 악성으로 진단하지 못했다. 이와같이 신세포암종의 요세포학적 진단율이 떨어지는 것은 다음과 같은 요인이 복합적으로 작용하기 때문이다. 즉 신세포암종은 병변이 진행되어 요상피와 직접 접촉하기 전에는 소변으로 떨어져 나오기 어렵고, 떨어져 나온 세포의 수가 적고, 소변으로 나오기까지의 시간때문에 심한 변성이 동반되기 쉽다. 또한 그 배경에 흔히 염증과

출혈 및 피사를 보이며, 요검체가 세균에 의해 잘 오염된다. 그리고 신세포암종의 종양세포는 흔히 분화가 좋아 비정형성이 약한 것도 그 원인이 된다.

본 연구에서 악성 또는 악성의심으로 진단된 5예의 종괴의 평균 직경은 9.7cm으로 음성으로 진단된 예들의 평균 5.7cm보다 컸고 이 5예 중 3예에서는 종양이 신우를 침범하고 있어서 종양의 크기가 크고 병변이 진행될수록 요세포학적 진단율이 높아지는 경향을 보였다. 그러나 5예 중 2예에서는 신우를 침범하지 않았는데도 악성 또는 악성의심세포가 관찰되었고 이러한 세포는 신우보다 상부의 신배와 같은 기관의 침범에서 유래했을 것으로 보인다. Piscioli 등³⁾은 요세포검사서 악성으로 진단된 19예의 신세포암종 중 14예가 신우를 침범하지 않은 증례였다고 보고하면서 비교적 초기의 신세포암종도 요세포검사로 진단될 가능성이 있음을 시사하였다.

위양성율에 대한 보고는 McDonald와 Foot 등의 31.6%와 1%가 있으며, 그 이유로는 방광염이나 신우신염, 신결핵등의 염증, 전립선 증식증, 결석, 화학요법이나 방사선치료에 의한 변화를 들 수 있다. Foot 등은 소변에서 악성세포로 흔히 오인되는 비악성세포로 입방형의 요관상피세포, 표층과 부기저층의 이행상피세포와 다핵상피세포를 들었다.

Hajda 등⁵⁾은 고정하지 않은 소변침사에 대한 oil red-O 염색으로 신세포암종의 세포학적 진단율을 향상시킬수 있으며 이 경우에 관찰되는 oil red-O 양성과립은 세포질내에 위치하기 때문에 신증후군 환자의 소변침사에서 보이는 비등방성(anisotropic)의 세포외 지방과는 차이가 있다고 하였다. 그러나 Mount 등¹¹⁾은 oil red-O 염색이 위음성과 위양성율이 높기 때문에 특이성이 없다고 반박하였고, 실제로 요세포검사서 신세포암종이 차지하는 비율이 낮기 때문에 이 염색을 모든 요검체에 적용하기는 어렵

다.

요검체에서의 신세포암종의 종양세포는 핵의 등급이 낮을 경우 악성으로 인지하기 어려울 정도로 핵의 이상이 미미할 때도 있지만, 잘 보존된 세포는 비교적 둥근 윤곽을 가지며 핵이 크고 둥글며 한쪽으로 치우치며 중등도로 증가된 핵 대 세포질의 비율을 보인다. 그리고 많은 세포에서 하나의 커다란 핵소체가 보이거나 변성이 되면 핵이 더 과염색성을 보이며 핵소체는 점점 덜 뚜렷해진다¹²⁾. Piscioli 등³⁾은 신세포암종환자의 소변침사에서 4가지 유형의 세포가 관찰된다고 하였다. 첫째는 뚜렷한 핵소체와 미세한 공포성의 풍부한 세포질을 가지는 다핵 세포이며, 두번째 유형은 세포질내에 다수의 공포를 보이는 커다란 세포로 한쪽으로 치우친 과염색성의 핵과 한개의 커다란 핵소체를 가진다. 세번째는 세포막이 잘 보존되어 있고 한쪽으로 치우친 과염색성의 핵과 미세한 과립상의 세포질을 가지는 세포이며, 네번째 유형은 세포막의 경계가 불분명해지고 응축된 핵과 미세한 과립상의 세포질을 가진다. 이 세번째 유형의 세포는 초기 변성의 결과이며, 네번째는 후기 변성의 소견으로 생각된다. 본 연구에서 관찰된 종양세포는 두번째와 세번째 유형의 세포에 속하였다. 요세포검사서 보이는 종양세포는 신세포암종의 특징적인 세포학적 소견을 잘 유지하지 못하고 있으며 기타 다양한 기관의 선암종과 유사하게 보이지만, 이행상피 세포암종의 세포와 구별되며 방사선학 검사로 신장의 종괴가 확인되면 진단에 이를 수 있을 것으로 생각된다. 또한 세침흡인 세포검사를 통한 검체를 얻을 수 있다면 신세포암종의 종양세포의 세포학적 특징과 함께 조직학적 아형의 소견도 일부 나타내기 때문에 진단에 보다 결정적인 역할을 할 수 있을 것이다^{13,14)}.

그러나 현 단계에 있어서 신세포암종의 요세포학적 진단율을 높이기 위하여는 병리의사의 역할도 중요하지만 요검체의 수집과정과 처리

과정이 적합하여야 하며 비뇨기과전문의의 요세포검사의 의의와 그 한계에 대한 이해와 꾸준한 의뢰가 따라야한다¹⁵⁾.

결 론

저자들은 신절제술 후 신세포암종으로 진단되었던 예 중 수술전에 요세포검사가 시행되었던 11예를 재검토하여 악성 3예, 악성의심 2예, 음성 6예의 결과를 얻었다. 신세포암종의 요세포학적 진단율이 낮았지만 종괴의 크기가 크고 신우를 침범할수록 증가하는 경향을 보였으므로 초기의 신세포암종에서는 요세포검사가 유용하지 않지만, 진행된 병변의 경우 면밀한 요세포검사를 통하여 진단율을 높일 수 있을 것으로 생각된다. 또한 요검체에서 관찰되는 종양세포가 이행상피 세포암종의 세포와 구분되면서 선암종의 양상을 보이는 경우 방사선학 검사상 신종양의 존재가 확인된다면 요세포검사로 신세포암종을 진단할 수 있을 것으로 생각된다.

참 고 문 헌

1. De Voogt HJ, Wielenga G: Clinical aspects of urinary cytology. *Acta Cytol* 16: 349-351, 1972
2. Foot NC, Papanicolaou GN, Holmquist ND, Seybolt JF: Exfoliative cytology of urinary sediments. *Cancer* 11: 127-137, 1958
3. Piscioli F, Detassis C, Polla E, Pusioli T, Reich A, Luciani L: Cytologic presentation of renal adenocarcinoma in urinary sediment. *Acta Cytol* 27: 383-390, 1983
4. Leistenschneider W, Nagel R: Lavage cytology of the renal pelvis and ureter with special reference to tumors. *J Urol* 124: 597-600, 1980
5. Hájda SI, Savino A, Hájda EO, Koss LG: Cytologic diagnosis of renal cell carcinoma with the aid of fat stain. *Acta Cytol* 15: 31-33, 1971
6. Umiker W: Accuracy of cytologic diagnosis of cancer of the urinary tract. *Acta Cytol* 8: 186-193, 1964

7. El-Bolkainy MN: Cytology of bladder carcinoma. *J Urol* 124:20-22, 1980
8. Cullen TH, Popham RR, Voss HJ: An evaluation of routine cytologic examination of the urine. *Brit J Urol* 39:615-632, 1967
9. Deden C: Cancer cells in urinary sediment. *Acta Radiol Suppl Stockh* 115:1-75, 1954 (Cited by Umiker W: Accuracy of cytologic diagnosis of cancer of the urinary tract. *Acta Cytol* 8:186-193, 1964)
10. McDONALD JR: Exfoliative cytology in genitourinary and pulmonary diseases. *Am J Clin Path* 24:684-687, 1954 (Cited by Foot NC, Papanilolaou GN, Holmquist ND, Seybolt JF: Exfoliative cytology of urinary sediments. *Cancer* 11:127-137, 1958)
11. Mount BM, Curtis M, Marshall K, Husk M: Cytologic diagnosis of renal-cell carcinoma. *Urology* 2:421-425, 1973 (Cited by Pistoli F, Detassis C, Polla E, Pusiol T, Reich A, Luciani L: Cytologic presentation of renal adenocarcinoma in urinary sediment. *Acta Cytol* 27:383-390, 1983)
12. Hill GS: *Urothology*, 1st ed, Churchill Livingstone Inc. 1989, pp 911-912
13. Hidvegi D, DeMay RM, Nunez-Alonso C, Nieman HL: Percutaneous transperitoneal aspiration of renal adenocarcinoma guided by ultrasound. *Acta Cytol* 23:467-470, 1979
14. Linsk JA, Franzen S: Aspiration cytology of metastatic hypernephroma. *Acta Cytol* 28:250-260, 1984
15. Wiggishoff CC, McDonald JH: Urinary exfoliative cytology in tumors of the kidney and ureter. *J Urol* 75:170-171, 1956