

요로상피병변의 요세포학적 소견

연세대학교 의과대학 병리학교실

최 윤 정 · 이 광 길

= Abstract =

Urinary Cytologic Findings of Urothelial Lesions

Yoon Jung Choi, M.D., and Kwang Gil Lee, M.D.

Department of Pathology, Yonsei University College of Medicine

Urinary cytology is increasingly accepted as a diagnostic tool in the detection and follow-up of patients with bladder cancer. However, its value is reduced by several limitations, especially by the lack of cytologic criteria specifically reflecting the morphology of low-grade urothelial neoplasm.

We reviewed histologically proven 50 cases of urine cytology with emphasis on cytologic findings of benign atypia and differential findings of urothelial neoplasm according to the grade. The diagnoses included 17 benign lesions (including 5 cases of urine calculi) and 33 malignant lesions (including 28 transitional cell carcinomas, 3 squamous cell carcinomas, 1 adenocarcinoma and 1 prostate adenocarcinoma). Diagnostic accuracy was 92%. Important cytodiagnostic criteria for benign atypia and low grade malignancy were cellularity, number of cell clusters, and morphology and arrangement of urothelial cells. The cytologic findings of urothelial neoplasms according to histologic grade were relatively well correlated with the histologic findings. However, the cytologic criteria were not sufficient to readily distinguish grade I from grade II. In view of this, we think that cytologic nomenclature "low-grade" and "high-grade" is a more reliable criterion. Recognition of subtle cellular morphologic features specific for urothelial lesions (including benign or malignancy) and proper fixation, processing and staining of specimen can expand the role of urinary cytology in detection and follow-up of patients.

Key words: Urinary cytology, Benign atypia, Urothelial neoplasm, Grade

서 론

최근 요로상피암종의 진단과 치료후 추적관찰에 요세포검사의 중요성이 증가되고 있으나^{1~5)}, 요의 세포보존성이 떨어지는 점과 세포병리의들의 요세포검사에 대한 경험부족 등으로 요세포 검사가 임상적으로 큰 역할을 하지 못하였다⁶⁾. 또한 정상세포와 감별되는 저등급 암종에 대한 세포학적 진단기준이 명확하지 않은 것도 요세포검사에 의한 진단의 문제점이다⁵⁾. 이에 저자들은 요로상피암종 전반의 특징적인 세포학적 조건, 등급별 차이점과 저등급 요로상피암종에 대한 정상세포와 반응성 양성병변과의 세포학적 감별조건 등을 알아보고자 본 연구를 진행하였다.

재료 및 방법

1994년 1월부터 9월까지 9개월간 연세대학교 의과대학 병리학교실에 의뢰된 요세포검사 중에서 조직학적으로 확진된 50예를 검색하였다. 검체는 채취방법에 따라 자연배뇨로 채취된 경우와 요도관 삽입도뇨법으로 채취된 경우로 나누었고, 모두 cytospin 과정을 거쳐 슬라이드에 도말후 Papanicolaou 염색을 실시하여 검색하였다. 세포학적 진단은 negative, suspicious 그리고 positive로 보고하였고 positive인 경우에 조직학적 등급소견에 기초하여 등급을 나누어 진단하였다.

결 과

총 50예중 세포학적으로 positive 또는 suspicious로 진단된 29예에서 모두 방광의 요로상피암종이 확인되었다. Negative로 진단된 21예중 17예는 각각 요로상피 증식 3예, 편평상피화생 3예, 만성염증 6예, 요로결석이 동반된 병변 5예였으나 나머지 4예 중 3예는 1등급 요로

상피암종으로, 1예는 2등급 요로상피암종으로 확인되었다. 총 50예의 세포학적 진단의 일치율은 92%이었다.

1. 정상세포 및 양성병변

요세포검사에서 흔히 관찰되는 정상세포들은 주로 이행상피세포이며 그밖에 편평상피세포와 원주세포 등도 관찰되었다. 이행상피세포는 풍부한 양염색성의 세포질을 가지며 표층세포와 심부세포로 나눌 수 있는데 각각 자궁경부 도말 소견에서 관찰되는 중간세포와 부기저세포와 유사하였다. 편평상피세포는 여자에서 높은 빈도로 관찰되었고, 풍부한 호산성의 세포질과 이행상피세포보다 진한 핵을 보였으며, 조직학적으로 편평상피화생을 보이는 경우로 포함되었다. 양성병변은 세포밀도가 매우 낮고 세포의 크기와 모양이 대개 일정하였다. 주로 작고 경계가 매끈한 세포군집을 형성하며, 핵/세포질 비율이 높지 않고 미세과립상의 핵질과 부드러운 핵막을 가지고 있었다. 도말배경은 대부분의 경우 비교적 깨끗하였다.

2. 요로결석이 동반된 병변

요로결석이 있는 경우에는 세포밀도가 높고, 세포군집의 수가 증가하였다. 또한 세포군집들은 그 크기가 다양하고 구성세포들의 경계가 불규칙하였으며, 핵의 크기가 다양하고 진한 핵질과 뚜렷한 핵소체 등의 핵 이형성 소견을 보여 저등급 요로상피암종과의 감별에 어려움이 있었다. 그외에 다핵거대세포가 많이 관찰되고 상피세포외에 다양한 염증세포가 종종 함께 관찰되었다 (Fig. 1).

3. 악성병변

조직학적으로 확진된 암종 33예의 세포학적 진단은 negative 4예 (12.1%), suspicious 3예 (9%), positive 26예 (78.9%)였고, 이들을 조직학적으로 세분하면 요로상피암종 21예 (63.6%),

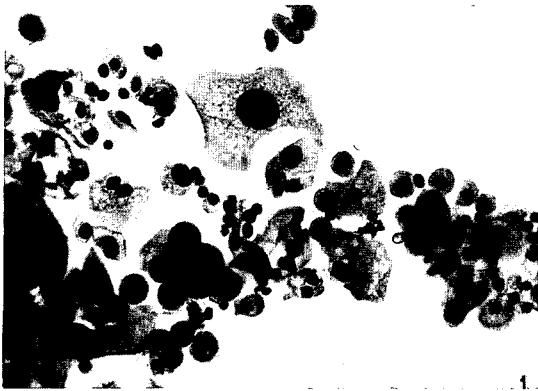


Fig. 1. Calculus atypia showing increased cellularity, variety in cell and nuclear size, and hyperchromatic nuclei with a normal nuclear cytoplasmic ratio admixed with inflammatory cells (Papanicolaou, X200).

편평상피암종 3예(9%), 선암종 1예(3%), 전립선 선암종 1예(3%)였다(Table 1). 이 중 요로상피암종 21예를 등급별로 세분해 보았을 때 진단의 일치율은 1등급 50%(3/6), 2등급 87.5%(7/8), 3등급 100%(7/7)로 저등급 암종진단의 정확도가 고등급에 비하여 많이 떨어짐을 알수 있었다(Table 2). 세포학적 소견으로는 요로상피암종의 경우 등급에 관계없이 세포의 크기가 크고, 핵/세포질 비율이 증가되어 있으며 불규칙한 핵막을 가진 핵이 한쪽으로 치우쳐있는 소견을 보였다. 세포군집의 경계는 불규칙한 경우가 많았고 전형적인 유두상 배열은 저등급 요로상피암종에서 많이 관찰되었다(Fig. 2A). 또한 길게 늘어진 세포질을 갖는 길다란 모양의(elongated) 세포들이 느슨한 세포군집을 이

Table 1. Cytologic and histologic correlation in 33 cases of carcinoma

Cytologic diagnosis	No. of cases (%)
Positive	26 (78.9) - TCC 21 Squamous ca. 3 Adeno ca. 1 Prostatic ca. 1
Suspicious	3 (9.0) - TCC
Negative	4 (12.1) - TCC

TCC: Transitional cell carcinoma

Ca.: carcinoma

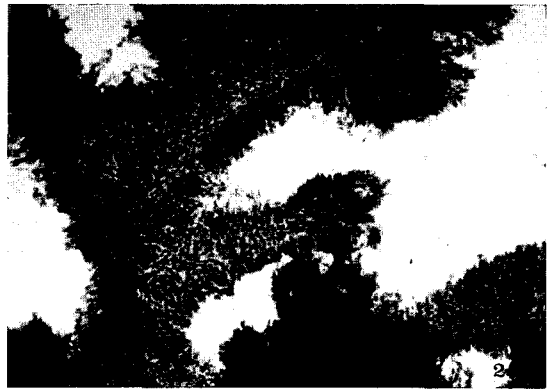


Fig. 2A. Papillary structure showing central fibrovascular core and cells of low grade nuclear atypia (Papanicolaou, X100).

루는 소견은 주로 저등급 암종에서 관찰되었다(Fig. 2B). 그러나 고등급의 경우 상기한 소견 외에 핵소체가 더욱 분명해지고, 핵질이 불규칙하고 거칠며, 세포의 크기가 다양하고, 유두상

Table 2. Correlation between cytologic and histologic grade of transitional cell carcinoma

Histologic grade	Cytologic grade				Accuracy (%)
	Negative	I	II	III	
I	3	3	0	0	50.0
II	1	0	7	0	87.5
III	0	0	0	7	100.0



Fig. 2B. Loose cellular clusters of elongated spindle cells with fine chromatin, small nucleoli and an increased nuclear cytoplasmic ratio (Papanicolaou, $\times 200$).

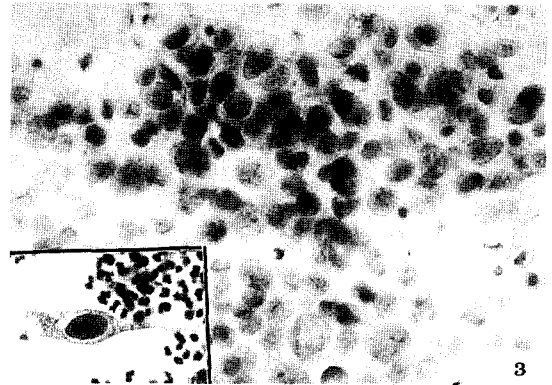


Fig. 3. The cells vary in size and nuclear shape with coarse granular chromatin and prominent nucleoli (Inset). A malignant spindle-shaped cell (Papanicolaou, $\times 400$).

배열보다는 날개로 흩어지거나 느슨한 세포군집을 이루고 도말배경이 지지분한 소견이 관찰되었다(Fig. 3). 이러한 소견은 조직학적 등급과의 연관성이 매우 높았다.

편평상피암종은 세포학적으로 크고 진한 핵과 진한 호산성의 세포질을 보였고, 자궁경부의 편평상피암종 소견과 유사하였으나, 전형적인 이형성 세포가 쉽게 발견되지 않을 만큼 수가 적으며 핵이 없는 각질화된 세포들이 많이 관찰되는 점은 다소 차이가 있었다.

4. 요검체 채취방법에 따른 세포학적 차이점

자연배뇨법으로 채취된 경우(6예)에는 요도관 삽입도뇨법으로 채취된 경우보다 세포밀도가 매우 낮았고, 고정이나 염색과정이 늦어진 경우 세포의 보존성도 떨어져 대부분 진단에 부적절한 경우가 많아 본 연구에 포함된 예도 적었다. 요도관 삽입도뇨법으로 채취된 검체(44예)는 비교적 세포밀도가 높았으며, 세포의 보존성도 높아 진단에 필요한 적절한 요소를 갖추고 있으나, 요로결석이나 암종이 없는 양성병변에서도 경도의 이형성 소견을 보이는 경우가 있으므로 요세포검사 검색시 반드시 채취방

법도 고려하여야 되겠다.

고 찰

1945년 Papanicolaou와 Marshall⁷⁾에 의해 처음으로 83예의 요세포검사 결과가 보고된 이래, 요세포검사는 검체 채취의 용이성과, 조기병변 또는 방광경검사가 미치지 못하는 부위의 종양 진단과 치료후 추적에 진단적 도구로서 역할이 강조되어 많이 이용되어 왔다⁸⁾. 그러나 요의 세포보존성이 떨어지는 점과 정상세포와 저등급 암종의 감별에 대한 세포학적 진단기준이 명확하게 정립되지 않아 그 역할수행에 많은 제한이 있었다⁵⁾. 그 후 여러 연구^{2,8-10)}에 의해 저등급 암종과 반응성 양성병변에 대한 세포학적 진단기준이 제시되었고 검체의 적절한 고정, 바른 처리, 염색 등의 방법과 방광세척, 솔질이나 선택적 삽입도뇨법 등 더 많은 세포를 얻기위한 방법들도 개발되었다^{11,12)}. 본 연구에서도 나타났듯이 저등급암종인 경우 세포가 제대로 고정되지 않았거나 세포의 수가 적을 경우, 오진의 가능성이 고등급 암종에 비하여 높으며, 양성병변 중에서도 특히 결석이 동반된

경우에 감별이 어려웠다. Highman과 Wilson¹³⁾은 저등급암종과 결석에 의한 변화의 감별에 다음 3가지 소견을 강조하였다. 첫째는 날개로 흩어져 도말된 요로상피의 갯수, 둘째는 요로상피 세포군집의 갯수이며, 셋째는 요로상피세포의 모양과 배열이다. 암종인 경우 우선 도말된 세포나 세포군집의 수가 많기 때문에 적절히 고정, 처리된 검체인 경우 세포밀도만으로도 감별에 도움이 된다고 하였다. 가장 중요한 소견으로 세포의 모양과 배열을 강조하였는데 암종인 경우 저등급에서는 핵/세포질 비율이 그리 높지 않고, 미세과립상의 핵질과 약간 불규칙한 핵모양을 보이고, 세포군집을 이루는 세포들이 서로 겹치면서 군집의 가장자리 경계가 불규칙한 소견을 보이며, 세포군집의 한쪽이 느슨해지는 소견을 주로 보인다고 하였다. 또한 일부에서 길게 늘어진 세포질을 가지는 방추형의 세포들이 다수 관찰되는 점도 저등급 암종에서 보이는 특징적인 소견이라고 하였는데 Ramzy에 의하면 양성유두종에서도 이러한 소견이 관찰되므로 감별에 중요한 소견은 아니라고 하였다¹⁴⁾. 양성 반응성 병변에서는 세포의 크기가 커지더라도 핵/세포질의 비율은 낮으며 세포질에 공포와 종종 뚜렷한 핵소체가 관찰된다고 하였다. Highman과 Wilson¹³⁾이 위의 3가지 감별소견을 제시하였지만 두 진단에 공통되는 세포학적 소견이 많으므로 임상적으로 결석유무가 반드시 확인되어야 하며, 심한 이형성을 보이는 경우 결석이 있더라도 지속적인 임상적 추적관찰과 생검으로 확인하는 것이 필요할 것으로 생각된다.

Murphy 등⁶⁾은 요로상피암종의 세포학적 등급 분류에 있어 조직학적 3가지 등급 보다는 저/고등급으로 나누는 것이 적절한 분류라고 제시하였다. 사실 조직학적으로도 어떤 경우에는 정확히 등급을 나누기 어려워 등급 I-II 혹은 II-III 등으로 진단하는 경우가 있으므로 Murphy 등의 제안이 더 적절하다고 생각되며 본 연구

에서도 그러한 문제점이 발견되었다. Murphy 등은 저등급과 고등급 암종간의 감별에 중요한 소견으로 세포배열과 크기변화, 핵질과 핵소체 모양을 강조하였고 좀더 느슨한 세포군집을 형성하고 따로 떨어진 세포들이 많으며, 각 세포 사이의 크기변화가 심하고 굵은 과립상의 핵질과 뚜렷하고 다양한 크기의 핵소체 등이 고등급 암종의 특징적인 소견이라고 하였다(Table 3). 특히 Kalnins 등⁸⁾은 핵소체 크기의 다양성이 가장 중요한 악성소견이라고 하였다. 본 연구에서도 고등급 암종인 경우 진단 일치율이 100%였으며 상기소견 외에 세포밀도가 저등급에 비해 훨씬 높았고 다핵거대세포와 지저분한 도말 배경도 함께 관찰되었다. Murphy 등¹⁵⁾은 여기에 더하여 이형성 병변에 대한 세포학적 소견을 제시하였는데 이형성 병변이란 세포학적으로는 저등급 암종과 유사하나 조직학적으로 유두상배열이 아닌 편평한 병변으로 요세포검사서 세포밀도가 낮고, 느슨한 세포군집을 형성하며, 핵/세포질 비율이 낮고 핵모양은 저등급 암종의 소견과 같다고 하였다. 이러한 이형성 병변을 진단하여 저등급 암종의 발생이나 재발 등의 가능성을 제시해주는 것이 요세포검사의 임상응용 폭을 넓히는데 큰 역할을 하리라고 하였다. Droller 등¹⁶⁾은 좌우 세뇨관과 신우 등에 선택적인 삼관도뇨법으로 채취된 검체로 종양의 위치를 알아낼수 있다고 하였고, 실제로 조직학적으로 확인되지는 않았으나 저자들도 1예를 경험하였기에 이러한 방법도 환자의 진단과 치료에 큰 도움을 주리라 생각된다.

요세포검사가 진단 일치율을 높여 임상적 적용을 넓히기 위해서는 더 많은 세포를 얻기 위한 적절한 검체 채취방법의 개발과, 적절한 고정, 신속한 처리, 염색과 더불어 양성반응성 병변과 이형성, 저등급 암종간의 세심한 감별 등이 요구되며, 앞으로 요세포검사가 환자의 진단과 치료에 더욱 중요한 역할을 할 것으로 기대한다.

Table 3. Cytologic features of reactive urothelium versus low and high grade transitional cell carcinoma

	Reactive	Low-grade TCC	High-grade TCC
Cells			
Arrangement	Clusters or papillae, elongated or columnar	Papillae, loose clusters	Isolated or syncytia, loose clusters
Size	Increased	Increased, uniform	Increased, pleomorphic
Number	Variable	Often numerous	Numerous
N/C ratio	Normal/increased	Slightly increased	Increased
Nuclei			
Position	Eccentric	Eccentric	Eccentric
Size	Uniform	Enlarged	Variable
Borders	Smooth	One or two indentations	Irregular
Chromatin	Dusty, peripheral condensation	Finely granular, regular	Coarse, irregular
Nucleoli	Often large	Small/absent	Prominent/variable

TCC: Transitional cell carcinoma

결 론

조직학적으로 확진된 50예의 요세포검사를 검토한 결과, 진단의 일치율은 92%였다.

요세포검사에 있어 지금까지 알려진 바와 같이 고등급 암종에 비하여 저등급 암종과 양성 반응성 병변 특히 결석이 동반된 경우의 감별이 매우 어려웠고, 도말된 세포나 세포군집의 수가 세포모양과 함께 중요한 감별소견이 되었다. 암종에서는 저등급과 고등급으로 나누어 진단하는 것이 조직학적 소견과의 비교에 더 적절하였으며, 세포밀도와 핵, 핵소체의 소견이 두 진단의 감별에 중요하였다.

참 고 문 헌

- Harris MF, Schwinn CP, Morrow JW, Gray RL, Browell BM: Exfoliative cytology of the urinary bladder irrigation specimen. *Acta Cytol* 15:385-399, 1971
- Esposti PL, Zajicek J: Grading of transitional cell neoplasms of the urinary bladder from smears of bladder washings. *Acta Cytol* 16:529-537, 1972
- Kern WH: The cytology of transitional cell carcinoma of the urinary bladder. *Acta Cytol* 19:420-428, 1975
- Lewis RW, Jackson AC Jr, Murphy WM, Leblanc GA, Meehan WL: Cytology in the diagnosis and follow up of transitional cell carcinoma of the urothelium. *J Urol* 116:43-46, 1976
- Rife CC, Farrow GM, Utz DC: Urine cytology of transitional cell neoplasm. *Urol Clin N Am* 6:599-612, 1979
- Murphy WM, Soloway MS, Jukkola AF, Crabtree WN, Ford KS: Urinary cytology and bladder cancer: The cellular feature of transitional cell neoplasms. *Cancer* 53:1555-1565, 1984
- Papanicolaou GN, Marshall VF: Urine sediment smears as a diagnostic procedure in cancers of urinary tract. *Science* 101:519-521, 1945
- Kalnins ZA, Rhyne AL, Morehead RP, Carter BJ: Comparison of cytologic findings in patient with transitional cell carcinoma and benign urologic diseases. *Acta Cytol* 14:243-248, 1970
- Crabbe JGS: Cytology of voided urine with special reference to "benign" papilloma and some of the problems encountered in the preparation of the smears. *Acta Cytol* 5:233-240, 1961

10. Murphy WM, Irving CC: The Cellular features of developing carcinoma in murine urinary bladder. *Cancer* 47:514-522, 1981
11. 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, 1981
12. Trott PA, Edward L: Comparison of bladder washings and urine cytology in the diagnosis of bladder cancer. *J Urol* 110:663-666, 1973
13. Highman W, Wilson E: Urine cytology in patients with calculi. *J Clin Pathol* 35:350-356, 1982
14. Ramzy I: Clinical Cytopathology and Aspiration Biopsy. Connecticut, Appleton & Lange Co, 1990, pp 205-206
15. Murphy WM, Soloway MS: Urothelial dysplasia: A review. *J Urol* 127:849-854, 1982
16. Droller MJ, Freiha FS: Localization cytology in urothelial carcinoma. *Urology* 9:276-280, 1977