

膀胱癌의 病態學的 研究

膀胱癌 周圍粘膜病變 分析을 위한 組織構築學的 方法의 開發*

Histopathogenetical Study on Bladder Cancer

1. Histo-topographic technic for analysis of urothelial lesions adjacent to carcinoma of the urinary bladder

서울대학교 의과대학 비뇨기과학 및 병리학교실

김영균 · 김용일 · 김시환 · 이상은 · 최준호 · 김정란

緒 論

방광암의 예후는 일반적으로 암종의 조직학적 分化度, 암종의 조직학적 類型, 암종의 일과선 轉移로 좌우된다. (Jewett et al., 1960) 또한 재발된 방광암은 암종의 조직학적 逆分化, 재발의 속도, 재발된 암종의 多發性이 예후에 관여한다. (Althausen et al., 1976) 1952년 Melicow(1952)는 상피세포의 異常 즉 세포의 비후로부터 上皮內癌에 이르기까지의 병변을 암종以外的 部位에서 육안적으로 정상인 방광점막에서 관찰하였고 이들의 병변을 방광경으로 관찰할 수 없는 難點을 강조하였다. Eisenberg(1960)는 방광암종과 연관된 주위방광점막에서 증식성 병변을 유두상 암종에서 26%, 친윤성 암종에서 60%를 보고하였으며, 이들은 임상적 stage와 조직학적 分化도와 無關하며 이러한 증식성 병변을 cystitis cystica & cystitis glandularis, atypical hyperplasia, papillary hyperplasia, carcinoma in situ로 분류하였다. Schade(1973)는 방광암 환자에서 방광점막의 無作爲多數조직생검을 실시하여 細胞異型性(atypia)을 86% 보고하였고 이中 40%는 그 정도가 심해 上皮內癌으로 진단했다. Soto(1977)는 방광암으로 적출된 방광을 巨大 微切器를 사용하여 조직학적 점막변화를 관찰하였다. 즉 암종주위에 상피세포 異常이 관찰된 예는 암종 發生이 多焦點性을 띄웠으며 그 예후도 나빴고 암종주위에 상피세포 異常이 관찰

되지 않았던 예는 암종 發生이 單焦點性으로 간주하여 방광종양의 발생기전을 二元性임을 강조하였다. 이러한 현상은 임상적으로 판단할 때 방광종양의 발생기전이 相異한 原因의 要素 내지 宿主 저항에 의해 좌우된다고 해석할 수 있다(Soto et al., 1977; Koss et al., 1976). Koss(1976)는 방광암으로 적출된 10例의 방광을 Y형으로 절개, 지도화시켜 방광상피세포 異常을 Epithelial hyperplasia, atypical hyperplasia, non-papillary carcinoma in situ로 분류하였으며 육안적으로 정상으로 보였던 점막에서 異常소견을 全例에서 증명하였으며 방광암의 발생기전이 多焦點性이라고 해석하였다. Cooper(1973)는 방광암으로 적출된 방광에서 암종근처 방광점막에서 심한 상피세포 異常을 57%, 암종의 방광內 遠位에서 39%로 보고하였고 이러한 현상은 암종의 조직학적 grade가 높을수록 증가하고, 암종의 stage와는 無關하다고 보고하였다. Althausen(1976)은 low grade, low stage의 非친윤성 유두상 암종에서도 50%가량에서 細胞異型性, 上皮內癌을 암종주위 점막에서 관찰하였고 이들의 발견은 환자에 후에 막대한 영향을 미친다고 보고하였다. 대부분의 저자들은 上皮細胞異常은 재발종양 다발성암종일수록 그 빈도가 심하며, 이러한 병변은 산만하고 多焦點性이며 요관, 요도에도 높은 빈도를 나타내는 汎尿上皮性(panurothelial)이라고 하였다. (Cooper et al., 1973; Gowing, 1960; Daly 1976; Skinner et al., 1974; Schade et al., 1971)

대부분의 비뇨기과 醫들은 低惡性 방광종양을 취급할 때, 즉 경요도 전기 절제술후 빈번하는 재발은 치료면에 있어서 실패의 주요원인으로 판정하였다. 그러나 이러한 재발은 흔히 제거된 암종부위 이외의 새로운

* 本 研究는 서울大學校 醫科大學研究費의 一部補助에 依한 것이며 論文의 要旨는 1979. 5. 11 大韓泌尿器科學會 春季學術大會에서 發表되었음.

장소에 발생하는 것으로 보아서, 암종의 불충분한 제거로 인한 암종의 지속 또는 재성장의 의미로 간주하여서는 안된다. (Prout, 1972)

上記 관찰로 방광종양에 연관된 방광점막의 一連의 변화는 방광종양이 “場”變化性病變(field change disease)과는 개념을 뒷받침한다고 할 수 있다. 따라서 방광점막 변화의 성질과 방광종양에 부수되는 점막변화와 방광종양의 육안적 현미경적 소견은 비뇨기과醫와 病理醫에 상당한 관심을 부여하고 있다.

本 著者들은 방광암의 빈번한 재발 및 다발성에 관련된 발암 및 진행과정을 검색하여 이를 진단 및 치료 방침을 정하는 지침으로 삼고져, 적출방광 전체를 병리조직학적으로 관찰하였다. 방광암의 단순한 병리조직학적 진단이라면 특별한 배려없이 전통적인 방법에 따라 한 두개의 절편을 적당히 채취하여 현미경적으로 검사하여 병변의 정도, 세포型, 침윤도를 알아볼 수 있다. 또 수술전 방광조직의 생체검사, 내시경검사, 방광조영술등으로 치료방침 특히 수술방식을 판단 결정할 수 있다. 만일 방광부분절제술로 둔하다는 판단이 내리면 정상이라고 생각되는 방광을 암조적으로부터 2cm가량 함께 절제하여 왔던 것이 보통이다. 또 절제된 방광조직緣에 암세포가 관찰되지 않으면 일단 그것으로 충분한 것으로 보아온 것이 통례이다. 따라서 本研究의 목적은 방광암 주위점막 병변의 系統的 研究를 위한 제 1 단계로 組織構築學的方法을 開發하고 이를 방광암의 침범범위 및 암세포의 移行過程 및 그 分布像을 확립하여 보자는데 있다.

材料 및 方法

材料: 1977년 1월 1일부터 1979년 4월까지 최근 약 2년 동안 외과적으로 적출한 방광 9례를 대상으로 하였다.

準備物: 固定板(크기 40×30cm, 두께 2.5cm 정도의 단단한 나무에 두께 3.0cm, 폭 2cm의 납을 고정시켜 만든것)(제 1 도)

固定핀, 固定槽, 칼, 먹물 또는 india ink, 실과 바늘, 유색 싸인펜, 구축지(35×25cm 크기의 모조지에 세로 3cm, 가로 0.4cm의 중횡선을 그어 만든다. 단횡선은 점선으로하되 3칸마다 굵은 실선을 쓴다(제 2 도))

組織의 處理: 이미 개발된 胃구축법¹⁴⁾을 약간 수정하여 사용하였으며 I. 적출방광의 고정전 처치 II. 고정후 처치 III. 조직표본의 판독 및 구축의 3단계로 나누어 실시하였다.

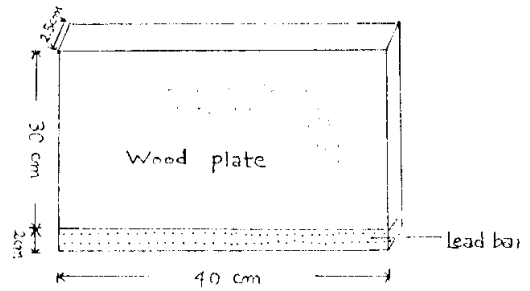


Fig. 1. Plate for fixing specimen. Lead bar is attached underneath.

제 1 단계: 摘出膀胱의 固定前處理

방광의 절개는 장막면을 통한 관찰만으로 종양의 소재와 범위를 짐작하기 곤란함으로 방광경 검사등의 소견을 참고하여 종양부위를 절단하지 않도록 방광벽을 절개하여야 하나 대부분의 경우는 통상 방법에 따라 방광의 前壁 正中선을 따라 절개하면 좋다. 절개된 방법은 점막면의 육안사진을 촬영하며 이때 병변部 주변의 점막변화를 관찰할 수 있도록 近接촬영도 함께 시행한다. 胃와는 달리 방광은 장막으로 완전히 싸여있지 않고 주위의 연조직이 많이 붙어있으므로, 고정기 잘되게 하려면 깨끗이 제거해야 한다. 이것을 고정판에 약간 伸長시켜 약 10%핀후 핀으로 3cm의 간격을 두고 절개연을 따라 固着시키고 10% 중성 formalin 용액에 넣고 半고정(formalin용액에 30분간 고정)상태에서 再촬영한다.

제 2 단계: 固定後 處置

胃構築法에서와 마찬가지로 고정된 방광을 구축지위에 놓는다. 이때 후벽의 正中線이 횡선의 “0”점과 일치되고 병변이 되도록 한 block에 나올 수 있도록 놓고 그 윤곽을 그린다.(제 3 도)

구축지위에 종선과 횡선의 굵은 선을 따라 점막을 단절하며 절단면이 완전히 분리되지 않게 절선의 깊이를 조정한다. 검색코저하는 부위를 표시한 후 구축지에서 털어내고 병변의 위치와 범위, 표면의 성상, 점막의 형태를 기록하고 도시한다. 이때 병변을 상세히 알고 싶을 때는 특별히 고안된 acetate紙를 점막위에 놓고 그 위에 병변을 그린 후 다시 구축지에 옮기는 방법을 使用한다.

방광은 가로 3cm, 세로 0.4cm의 크기로 細斷하고 절편은 순서대로 놓고 구축지에 일련번호를 붙인다(제 4도) 절편은 요도측이 좌측으로, 점막面이 위쪽자 쪽으로 향하게 배열한 후 각 절편의 좌측 끝에 먹물로 점을 찍는다.(제 5 도)

제 1번 조직절편부터 순서대로 실로 케매고 절제방광번호, 조직절편번호의 시작과 끝번호 및 절편수를 적은 딱지를 끝에 붙인다. 절편의 數는 1개의 방광당 그 종양의 형태나 필요에 따라 50~100개 정도로 한다. 이것을 통상 방법에 따른 脫水過程을 거쳐 paraffin 포매하되, 이때 순서가 틀리지 않도록 필히 조심하고 먹물이 있는 쪽이 반절편이 되게 하며 동시에 각 block마다 고유번호를 붙여준다. 먹물이 찍힌 쪽을 화살표모양이 되도록 block의 가장자리를 짜른다. (제 6도) slide glass에 먼저 조직의 고유번호를 쓰고 박절한 조직을 뜨는데 이때 제 6도에서와 같이 화살표 방향이 번호있는 쪽이 되도록 한다. 염색은 모두 H-E 중복염색을 하고 필요에 따라 다른 특수염색을 한다.

제 3 단계 : 組織標本의 判讀과 構築

일단 제작된 표본은 일상 檢鏡法대로 관독하되 비침윤암은 침윤암이 없는 점막에서 명확히 크고 異型의 핵과 염색체를 가진 것으로 정의하였지만 이런 세포는 固着力의 약화등으로 취급도중 변형을 일으키는 수가 많아 상피의 이행성과는 구별이 어려웠으므로 묶어서 표시하였고 von Brunn巢나 낭포성 방광염은 암의 전구단계일 가능성과 그 육안적 소견의 특성을 알기 위해 분류, 표시하였고 용종성 방광염은 방광경을 행하는 도중 그 육안소견이 유두암과 아주 흡사함으로 특별히 분류시켜 표시하였다.

即 ① 침윤암 ② 비침윤암과 이행성증식상피 ③ von Brunn巢와 낭포성 방광염 ④ 용종성 방광염 ⑤ 편평상피화생으로 구분하고 각각 적색, 적색점상, 녹색, 청

색, 황색으로 有色 sign pen을 이용하여 slide上에 표시하고(제 7도) 그 범위를 slide 번호에 해당하는 구축지간에 병변별로 도시하였으며(제 8도) 단편은 필요한 부위의 표본을 골라서 사진 인화용 확대기로 전층의 영상을 sketch하고 병변의 침윤상을 표시한다. 끝으로 완성된 구축지와 육안표본 사진을 비교하여 각 병변의 육안적 특성 및 분포와 그 관계를 집정한다(제 9, 10도)

考 按

근년에 이르러 방광종양의 높은 재발율을 설명하기 위한 연구가 활발히 진행되고 있으며 그 설명의 한 가지로 육안적으로는 명확한 형태를 나타내지 않는 비침윤암과 이형상피(dysplastic epithelium)가 시간이 경과함에 따라 침윤암으로 이행된다는 사실에 대한 관심이 높아지고 있다. 또 방광경을 이용한 진단방법이 보편화되고 임상醫의 관심이 증대됨에 따라 병변의 부위, 범위, 종양주위 점막의 변화와 종양과의 상관관계, 진행성암과의 감별등의 해석 및 그 조기 진단절 응용과 종양침범 범위의 수술적 확정을 위해서는 특수한 기초 연구 방법이 필요해지고 있다.

1977년 저자중 일인(金 및 李 1977)에 의해 개발되었던 胃構築法을 방광에 그대로 적용시켜 보았다. 이미 Soto(1977)등이 거대 微切器를 사용하여 방광 전체의 점막의 변화를 관찰한 例가 있으나 이 방법은 처리과정이 복잡하고 불확실한 점이 많으며 부분적으로 객관성이 결여되어 있고 또 많은 시간과 노력이 필요하므로 제한성이 있다 하겠다.

1976년 Starklint등이 사용한 cork-plate를 이용한 방법은 고정소에서 cork판이 부유하거나 건조될 가능성이 있으나 저자들은 2cm두께의 납을 고정판에 부착시켜 사용하고 있어 부유하거나 건조될 염려가 없고 작은 용기내 다수의 고정판을 세워 넣을 수 있는 장점이 있다.

또 Starklint등이 사용한 조직의 절단법은 절단의 위치를 정확히 파악할 수 없고 작은 병소 발견이 용이하지 않은 단점이 있다. 저자들은 前述한 바와 같이 구축지를 이용하였으므로 방광의 모양을 간편하고 정확하게 그릴 수 있고 육안소견과 현미경적 소견을 일목요연하면서도 포괄적이며 정확히 나타낼 수 있다. 이 구축지는 모조지에 3×0.4cm 크기로 경위선을 가늘게 그린 것으로 일상조직 표본 크기에 알맞으며, 고정, 탈수, 박절과정에 무리가 없다. 또 이러한 과정은 기계적으로 행해질 수 있으므로 절단위치를 정확히 파악할 수 있고 오차율이 적으며 정확한 소견을 얻을 수 있다.

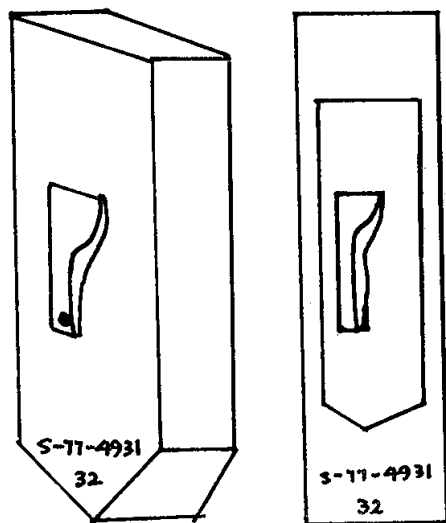


Fig. 6. Direction of the paraffin block. Ink-dotted urethral side cut arrow-pointed.

병소부위만을 검색하고자 할 때에는 구축지 사용의 이점을 그대로 살리면서 소수의 조직편을 얻을 수 있는 신축성이 있다. 즉 문제가 된 병소가 틀림없이 절단되고 어느 특정번호의 절편속에 포함되어 있는지를 절단면의 사진촬영없이도 명확히 제시될 수 있다. 구축지 ① 침윤암 ② 비침윤암 ③ von Brunn 巢와 낭종성 방광염 ④ 용종성 방광염 ⑤ 편평상피 화생등으로 구분하여 사용하였는데 이것은 연구의 목적에 따라서 넓히거나 줄일 수 있다. 그러나 이 평면 구축도 만으로는 병변의 위치, 범위 및 주변병변과의 관계를 알수 있을 뿐이고 암의 침윤정도를 알 수 없기 때문에 대표적인 부위의 단면도를 작성함으로써 입체적인 이해를 높게 하여 보완하였다.

結 論

1. 적출방광을 이용한 조직구축학적 방법을 개발하고 그 과정을 기술하였다.
2. 이 방법의 적극적 활용은 가) 환자의 예후에 관한 수술법의 선택을 판정할 수 있으며, 나) 중앙주위 점막에서 上皮內癌을 포함한 불현성癌病변을 도지함으로써 수술 안전성 설정의 기본자료를 제공해줄 뿐 아니라, 다) 방광종양과 von Brunn巢, 낭포성 방광염, 腺性방광염, 편평상피化生들과의 상관관계를 검토하는데 이용될 수 있고, 라) 방광경을 통한 생검부위의 선정에 도움을 주는 내시경 관독기술향상에 도움을 줄 수 있고, 마) 방광암의 재발 또는 다발성에 관련된 발암기전 해석에 주도적 역할을 할 것으로 추정된다.
3. 동방법의 시행에 있어서는 수술후 즉시 고정하되 인위적 손상을 피하는것이 절막유지의 선결요인이었다

-ABSTRACT-

Histopathogenetical Study on Bladder Cancer

1. Histo-topographic technic for analysis of urothelial lesions adjacent to carcinoma of the urinary bladder

Young Kyoon Kim, Yong Ill Kim, Si Whang Kim, Sang Eun Lee, Joon Ho Choi and Jung Ran Kim

Departments of Urology and Pathology, College of Medicine, Seoul National University, Seoul, Korea

A histo-topographic technic for the investigation of urothelial lesions adjacent to the carcinoma of urinary bladder is developed, and details of its procedure are described.

The advantages of applying this technic include the followings:

1. To identify the selection of surgical procedure in regard to patient's prognostic factors.
2. To provide basic informations on the determination of safety margin by demonstration of incipient lesions such as in situ carcinoma or dysplasia.
3. To postulate the oncogenic relationship with von Brunn's nest, cystitis cystica, polypoid cystitis and squamous metaplasia, and
4. To upgrade the cystoscopic biopsy technic and its interpretation. The major technical concern in this procedure is the elimination of artificial trauma for the preservation of urothelial mucosa.

參 考 文 獻

金勇一, 李正彬: 早期胃癌 및 慢性胃炎 研究를 위한 切除胃檢索改良法, 病理標本製作 및 構築法에 관한 小考, 大韓外科學會誌, 19:179, 1977.

Althausen, A.F., Prout, G.R. and Daly, J.J.: *Non-invasive papillary carcinoma of the bladder associated with carcinoma in situ. J. Urol.*, 116:575, 1976.

Cooper, P.H., Waisman, J., Johnston, W.H. and Skinner, D.G.: *Severe atypia of transitional epithelium and carcinoma of the urinary bladder. Cancer*, 31:1055, 1973.

Daly, J.J.: *Carcinoma in situ of the urothelium. Urol. Clin. N. Amer.*, 3:87, 1976.

Eisenberg, R.B., Roth, R.B. and Schweinsberg, M.H.: *Bladder tumors and associated proliferative mucosal lesions. J. Urol.*, 84:544, 1960.

Gowing, N.F.: *Urethral carcinoma associated with cancer of the bladder. Brit. J.Urol.*, 32:428, 1960.

Jewett, H.J., King, L.R. and Shelly, W.M.: *A study of 365 cases of infiltrating bladder cancer: Relation of certain pathologic characteristics to prognosis after extirpation. J. Urol.*, 83:383, 1960.

Koss, L.G., Tiamson, E.M. and Robbins, M.A.: *Mapping cancerous and precancerous bladder changes. J.A.M.A., 227:281, 1976.*

Melicow, M.M.: *Histologic study of vesical urothelium intervening between gross neoplasms in total cystectomy. J. Urol., 68:261, 1952.*

Prout, G.K. Jr.: *Current concepts: bladder carcinoma. New Engl. J. Med., 287:86, 1972.*

Schade, R.O.K., Serck-Hanssen, A. and Swinney, J.: *Morphologic changes in the ureter in cases of bladder carcinoma. Cancer, 27:1267, 1971.*

Schade, R.O.K. and Swinney, J.: *The association of urothelial atypism with neoplasia: its importance in treatment and prognosis. J. Urol., 109:619, 1973.*

Skinner, D.G., Richie, J.P., Cooper, P.G., Waisman, J. and Kaufman, J.J.: *The clinical significance of carcinoma in situ of the bladder and its association with overt carcinoma. J. Urol., 112:68, 1974.*

Soto, E.A., Friedell, G.M. and Tiltman, A.J.: *Bladder cancer as seen in giant histologic sections. Cancer, 39:447, 1977.*

Starklint, H., Jensen, N.K. and Thybo, E.: *The extent of carcinoma in situ in urinary bladders with primary carcinoma. Acta path. microbiol. scand. Sect. A, 84:130, 1976.*

LEGEND FOR FIGURES

- Fig. 2. Histotopographic chart for topography of tissue.
- Fig. 3. Formalin-fixed bladder placed on histotopographic chart.
- Fig. 4. Numbering of zone.
- Fig. 5. Direction of the tissue. Ink-dot indicates the urethral side.
- Fig. 7. Coloring according to various lesions.
- | | |
|---|------------|
| infiltrating carcinoma | red |
| non-infiltrating carcinoma and dysplastic urethelium..... | dotted red |
| von Brunn's nest and cystitis cystica | green |
| polypoid cystitis | blue |
| squamous metaplasia | yellow |
- Fig. 8. Histotopographic chart completed.
- Fig. 9. & 10. Histotopographic chart vs. macroscopic specimen

