

신의 투명세포 육종

- 2 증례 보고 -

연세대학교 의과대학 병리학교실 및 소화아동병원 외과*

정우희 · 한지영 · 박소연 · 김재억*

Clear Cell Sarcoma of the Kidney

- Report of two cases -

Woo-Hee Jung, M.D., Jee Young Han, M.D., So Yeon Park, DDS. and Jae Eok Kim, M.D.*

*Department of Pathology, Yonsei University College of Medicine
and Department of Surgery, Sowha Chidern's Hospital**

Clear cell sarcoma is a rare malignant tumor of the kidney which occurs in children and is differentiated from Wilms' tumor by its different clinicopathologic features and natural history. Previous studies indicate that this tumor may be of mesenchymal cell origin; however, this has not been proven conclusively. Further accumulation and study need to be conducted in order to clarify the histogenesis of this tumor.

We report two cases of clear cell sarcoma of the kidney which occurred in a 2 and a half-year old and a 2-year old boy. This report places special emphasis on the clinicopathologic characteristics of these two cases including electron microscopic and immunohistochemical findings. Attempts were also made to differentiate the clinicopathologic aspects of clear cell sarcoma from Wilms' tumor and speculate on the histogenesis of this tumor.

Key Words: Clear cell sarcoma, Malignant kidney tumor, Wilms' tumor, Immunohistochemistry

서 론

신의 투명세포 육종은 소아에서 발생하는 매우 드문 종양으로 과거에는 신아 세포종의 형태학적 변형으로 생각하여 왔으나, 최근에는 특징적인 임상 및 병리학적 소견을 갖는 신의 악성 종양의 하나의 생각하려는 경향이 지배적이다. 이 종양은 신아세포종과는 달리

골 전이를 잘 일으키고 예후가 나쁜 것으로 알려져 있으며, 조직학적으로는 투명한 세포질을 갖는 종양세포들이 특정한 형태를 취하지 않는 반면, 특징적인 혈관 분포 양상을 보인다.

최근들어 국외문헌에 이 종양에 대한 전자현미경적 소견 및 면역조직화학적 특징을 기술한 산발적인 보고가 있으나 국내 문헌에는 서등¹⁾이 29예의 Wilms 종양을 수집 분석한 보고에서 투명세포육종으로 분류한 1예를 제외하고는 투명세포변화를 보인 Wilms 종양에 관한 보고만 있을 뿐이다^{2,3)}. 저자들은 전자현미경 및 면역조직화학적 검색을 시행한 투명세포 육종 2예를 경험하여 문헌고찰과 함께 보고하고자 한다.

접 수: 1991년 5월 28일, 게재승인: 1991년 8월 19일
주 소: 서울시 강남구 도곡동 146-92, 우편번호 135-270
영동세브란스병원 해부병리과, 정 우 희

증례

증례 1. (S-90-10985)

환자는 2년 5개월 남자로 내원 2주전부터 복부에서 종괴가 촉진되었고, 과거력 및 가족력상 특이소견은 없었다. 입원후에 시행한 초음파 검사 및 전산화 단층 촬영상 큰 종괴가 좌측 신장에서 발견되어 신아세포종 진단하에 1990년 8월 좌측 신 절제술을 시행하였다. 수술 후 환자는 1991년 6월 현재까지 vincristine, adriamycin, actinomycin-D로 화학요법을 받고 있으며, 1,000 rad의 방사선치료를 추가하여 받았다. 환자는 수술 후 현재까지 10개월간의 추적 조사 기간동안 재발이나 골을 포함한 전이소견은 없으며, 환자 상태는 현재까지 비교적 양호한 편이다.

증례 2. (R-89-1662)

환자는 2년된 남자로 내원 3일 전부터 복부팽만과 함께 종괴가 촉진되어 소화아동병원에 내원하였으며, 가족력 및 과거력상 특이 소견은 발견되지 않았고, 내원 당시 진찰상 태아 머리 크기의 단단한 종괴가 좌측 상복부에서 촉진되었으며, 초음파 검사에서 좌측신에 신우와 경계가 잘 지워지는 커다란 종괴가 관찰되어 산아세포종 진단하에 1989년 12월 좌측 신 절제술을 시행하였다. 수술 당시 골 전이소견은 없었으며, 수술

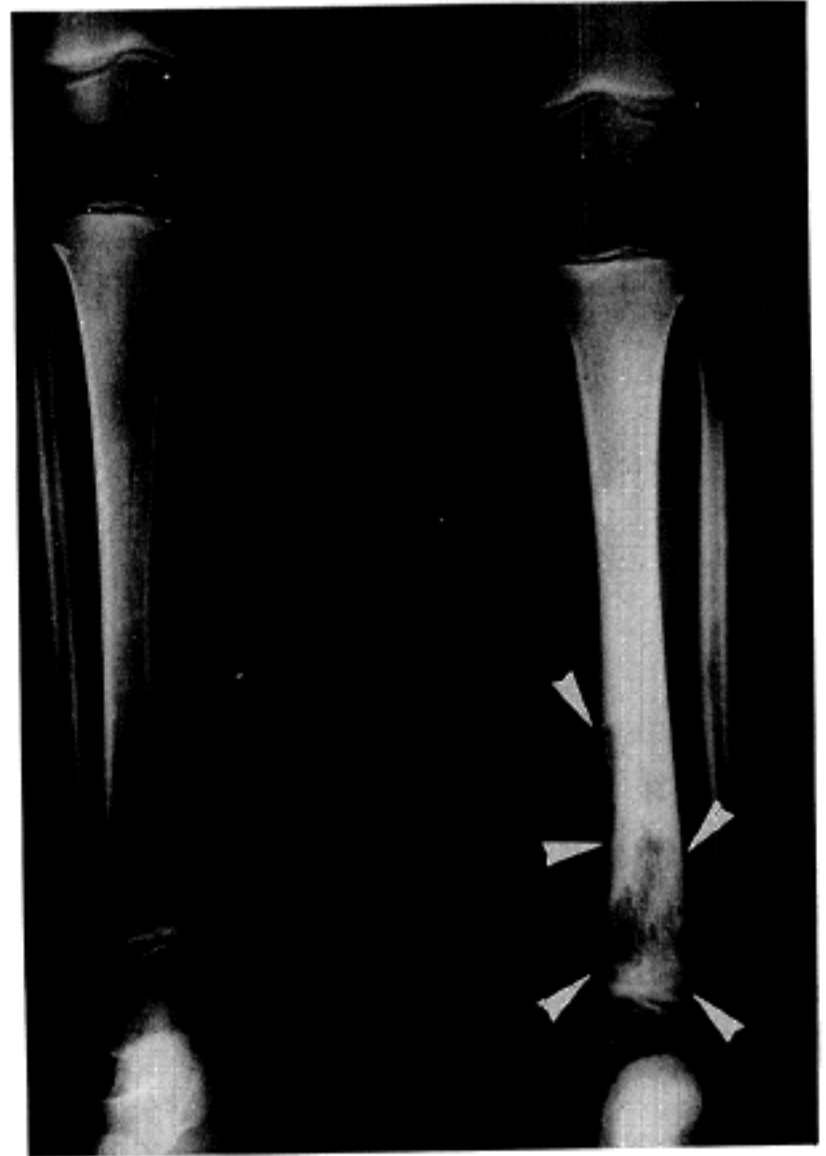


Fig. 1. Non-homogeneous permeative osteolytic bony destruction with sclerotic change involving metaphysis and metadiaphysis of right distal tibia (Arrowheads).



Fig. 2. Gross picture of Case I showing a well-circumscribed mass with irregular lobulated or trabeculated surface, replacing the almost entire kidney.

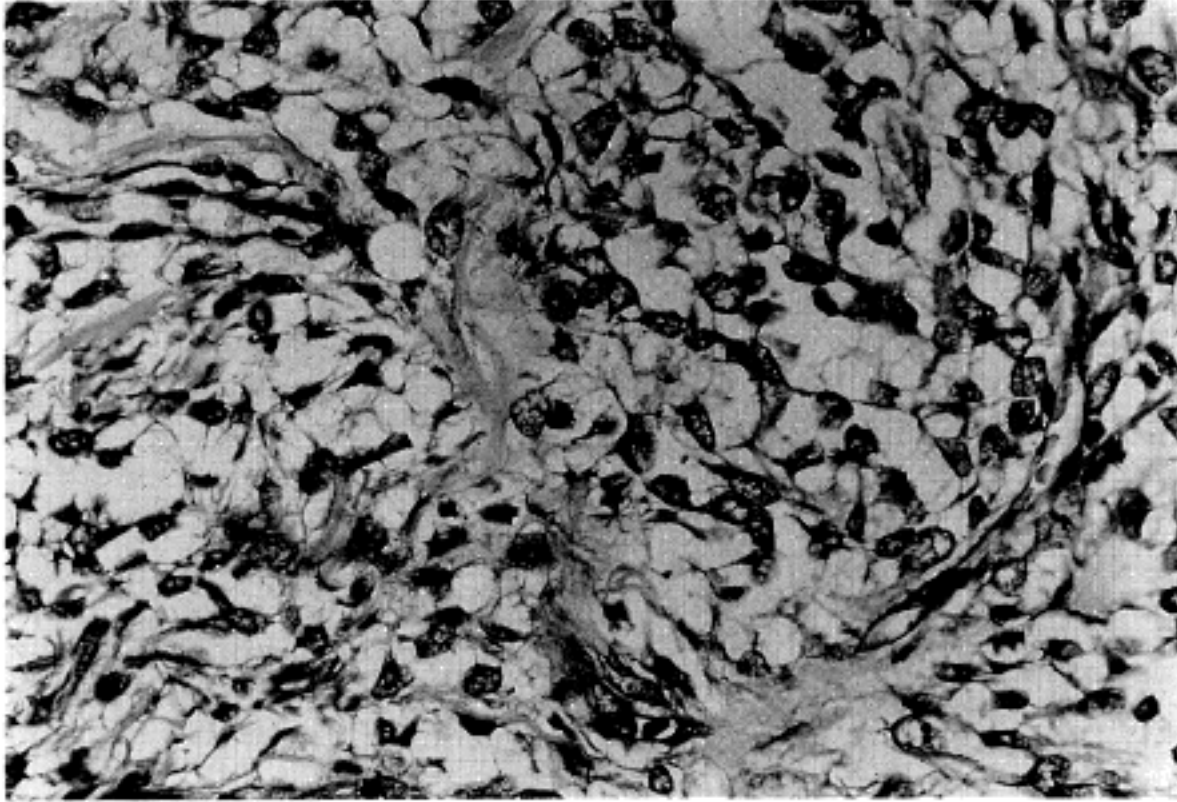


Fig. 3. The tumor cells show round to ovoid vesicular nuclei with indistinct nucleoli and polygonal, optically clear cytoplasm.

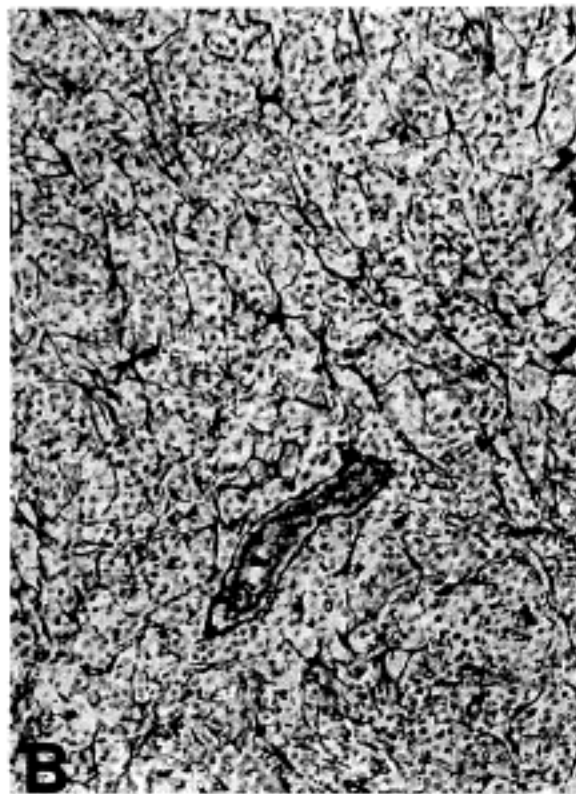
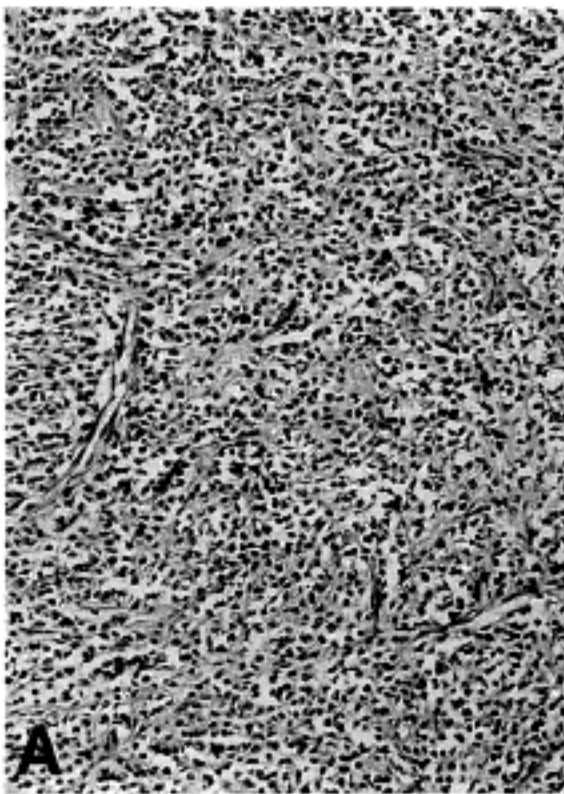


Fig. 4A. The tumor cells grow in the pattern of ill-defined nests or sheets by arborizing fibrovascular stroma.

Fig. 4B. Characteristic arborizing vascular pattern is easily appreciated by silver impregnation (Reticulin).

후 경과도 양호하였다. 환아는 수술 4개월후 신촌세브란스병원 암센터에서 vincristine, adriamycin, actinomycin-D로 화학요법을 1번 받았고, 1,080 rad의 방사선 치료를 받았다. 그러나 환아의 경제 사정상 약 10개월간 화학요법을 계속 받지 못하고 있던중 1991년 2월 우측 경골 원위부에 전이로 생각되는 골용해성 부위가 관찰되어(Fig. 1), 다시 화학요법을 시작하였으나 6월 현재 골용해성 부위는 더 커지고 부위의 동통도 더 심해졌다고 한다.

병리학적 소견

육안적소견:

증례 1; 신은 육안소견상 16×10×8 cm의 크기로 무게는 463 gram 이었으며, 외견은 다엽성이었고, 신 피막으로 잘 싸여져 있었다. 절단면상 정상 신 조직은 하극부위에서 약간 관찰되었을 뿐 거의 종괴로 대체되었고, 종괴와 정상 신조직간의 경계는 분명하였으며, 피사나 출혈소견 없이 회백색의 균질성의 고형성 조직

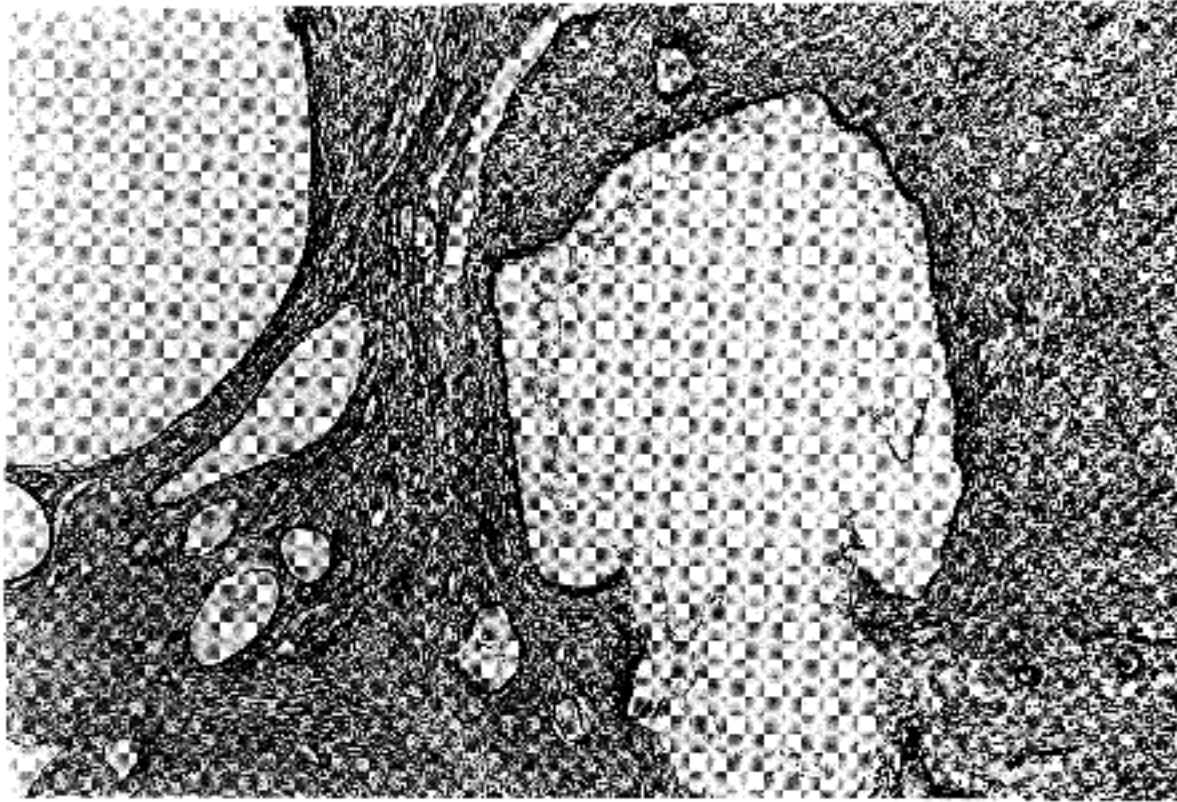


Fig. 5. The entrapped tubules, some of which are cystically dilated, are noted in the tumor.

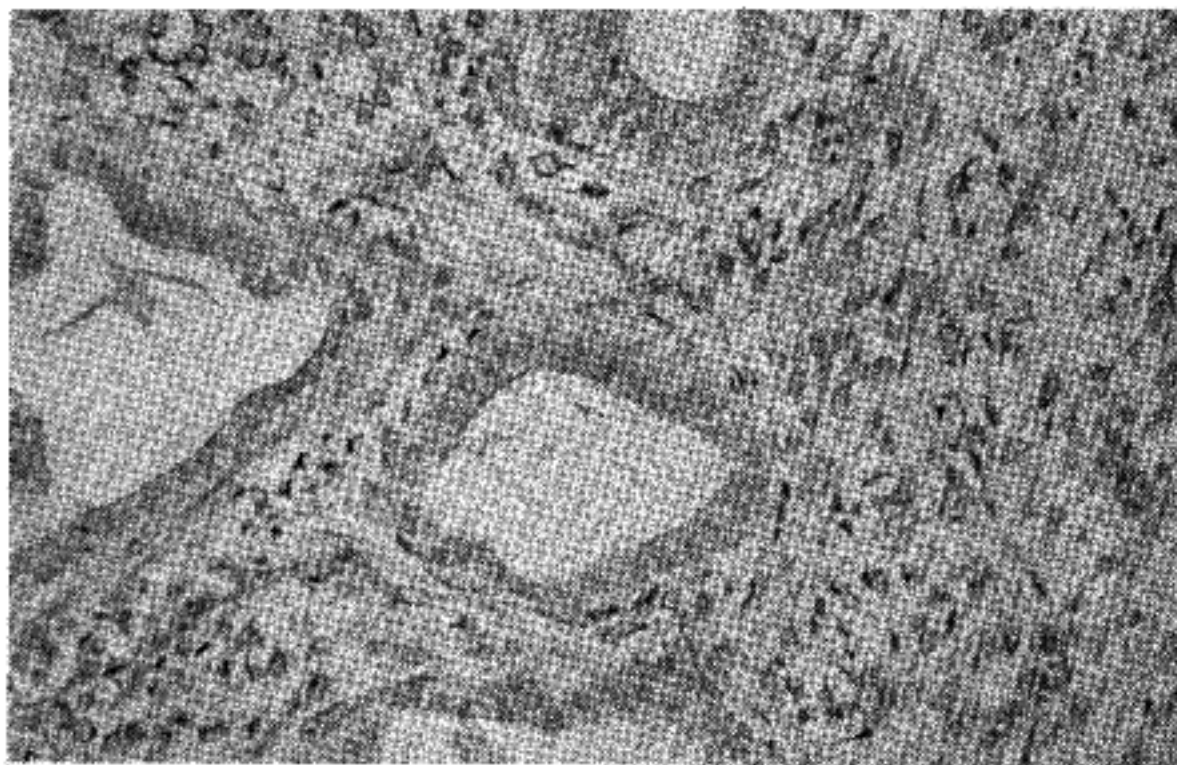


Fig. 6. The tumor cells showing diffuse positive reactivity for vimentin(Vimentin).

으로 섬유종 또는 평활근종과 비슷한 모양이었다(Fig. 2).

중례 2; 신은 14×8×6.5 cm의 크기로 무게는 488 gram 이었으며, 외전은 평활하였고, 신피막으로 잘 싸여 있었다. 절단면에서 정상 신조직과 경계가 잘 시워지는 분홍색의 고형성 종괴가 관찰되었으며, 부분적으로 낭성 변화를 보였으나, 출혈이나 괴사 소견은 보이지 않았다.

광학현미경적 소견: 두 예 모두 대동소이한 소견으로, 종괴를 구성하고 있는 세포는 대부분 다각형으로 투명한 세포질을 가졌으며, 세포간의 경계는 불분명하였다. 핵은 수포성으로 타원형이거나 원형이었고, 간혹 함입부를 갖기도 하였으며, 핵소체는 작거나 뚜렷하지 않은 경우가 대부분이었다(Fig. 3). 이러한 세포들은 일정한 형태없이 분포하고 있거나 특징적인 다수의 포상 또는 수지상 혈관중격에 의하여 작은집단 책상(palisades), 코오드상 및 육주상 배열을 보였다(Fig.

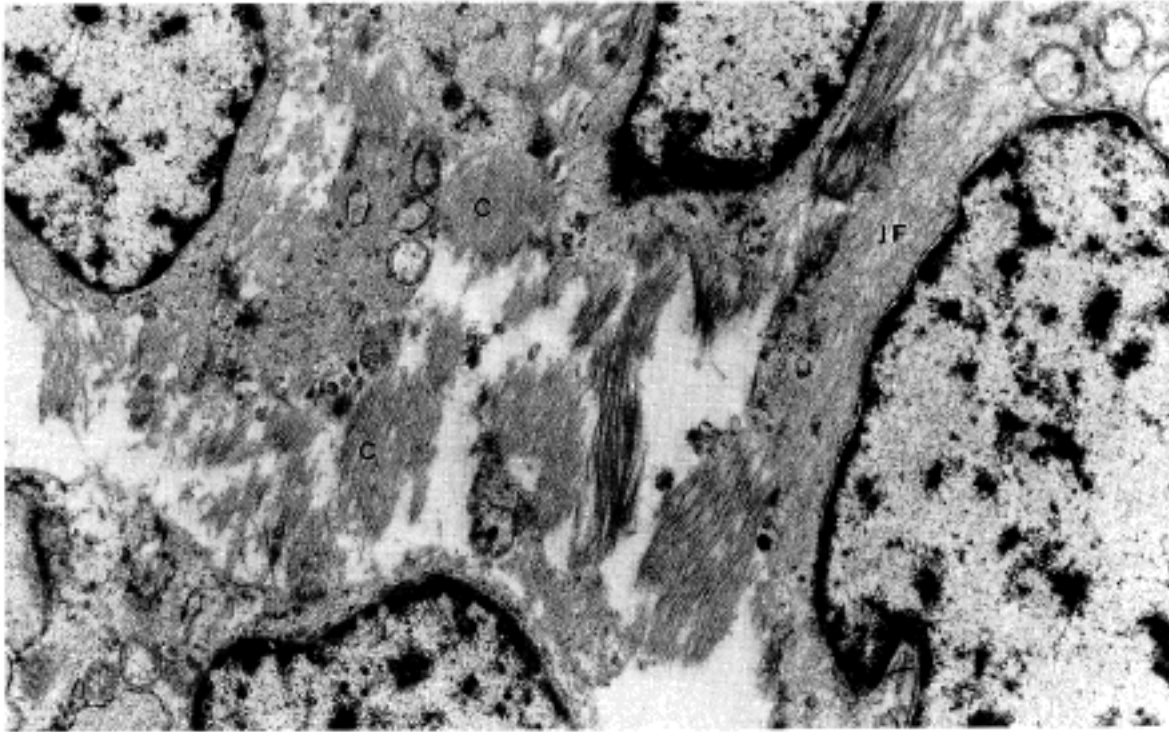


Fig. 7. Abundant extracellular matrix containing collagen fibers(C) appear to surround the tumor cells. Intermediate filaments (IF) are scattered among organelles and perinuclear area(Uranyl acetate-lead citrate, $\times 11,200$)

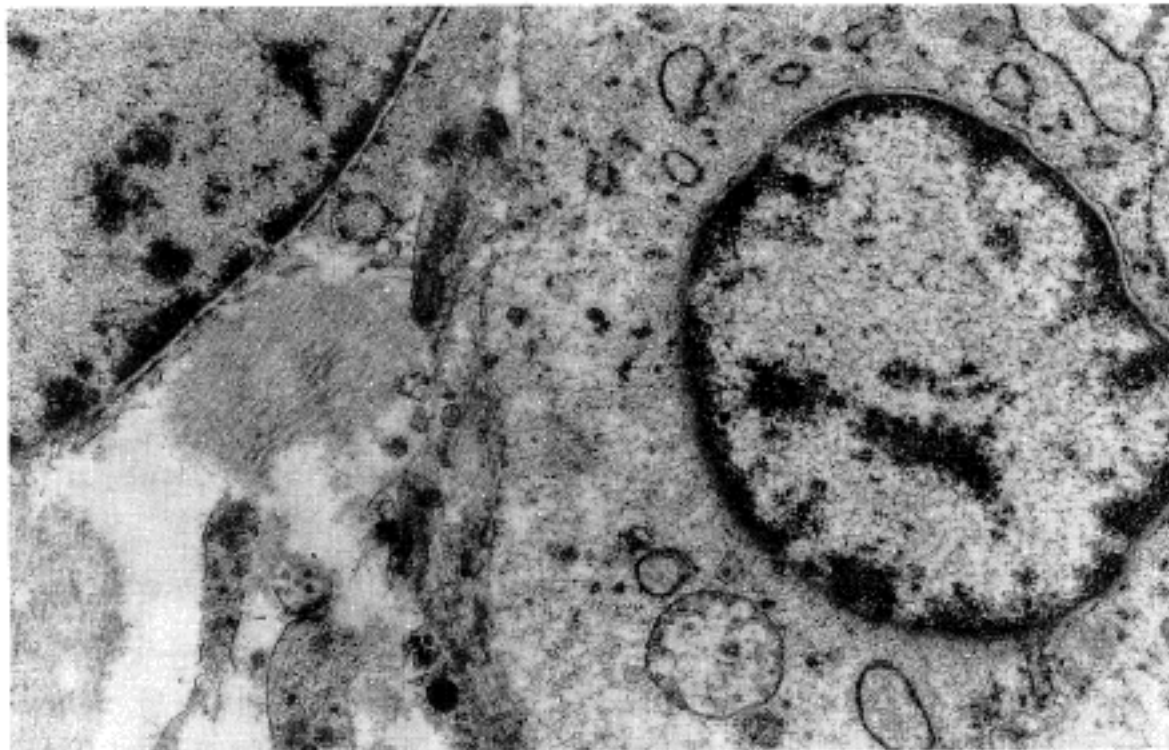


Fig. 8. The nuclei show perinuclear condensation of chromatin and nucleoli and cellular organelles are scanty. No glycogen or fat is noted (Uranyl acetate-lead citrate, $\times 11,200$).

4). 혈관의 내피세포는 한층으로 구성되어 있었고, 혈관주위로 섬유아세포와 유사한 세포들이 방사상 또는 동심성으로 증식하고 있었다. 부위에 따라서는 종양 간질의 섬유화 및 유리질화도 관찰되었다. 종괴의 변연부위에 포착된 정상적인 세뇨관 구조가 관찰되었으며 배종질성(blastematos)의 미숙한 세포는 관찰되지 않았다. 포착된 세뇨관의 확장이나 간질조직의 점액양 변성에 의한 낭성변화도 드물게 관찰되었다(Fig. 5).

조직화학 및 면역조직화학적 소견: 주종을 이루는

세포들의 투명한 세포질은 PAS 및 diastase 처리 후 PAS 염색상 모두 음성이었다. 면역조직화학적 염색결과 종양세포들은 S-100 단백, cytokeratin, desmin에는 음성반응을 보였으나 흔히 vimentin에는 미반성으로 양성반응을 보였고(Fig. 6), 포착된 세뇨관 세포만이 cytokeratin에 양성반응을 나타내었다.

전자현미경적 소견: 증례 1만 시행하였는데, 핵은 광학현미경적소견과 마찬가지로 타원형이거나 원형으로 다형성을 보였고 핵막이 함몰된 경우가 많았으며

염색질은 주로 핵막변연에 농축이 심하였고, 작고 뚜렷하지 않은 핵소체가 관찰되었다. 세포내의 소기관은 드물게 산재하였다(Fig. 7). Intermediate cytoplasmic filament가 소기관들 사이사이 또는 핵주변에 다소 분포되어 있었고, 세포들 사이에 존재하는 세포외 기질은 매우 풍부하였으며 다량의 교원질섬유가 관찰되었다. 세포질내 지방입자나 당원 과립은 관찰되지 않았다(Fig. 8). 혈관 주변의 근섬유아세포 또는 혈관 주위세포 주변으로 basal lamina는 관찰되었으나 종양 세포 주변에는 관찰되지 않았다. Desmosome이나 세포간연접은 관찰되지 않았고 세포들기도 뚜렷하지 않았다.

고 안

신의 투명세포 육종은 과거에는 신아세포종의 한 형태로 생각하여 왔으나, 1970년 Kidd⁴⁾는 처음으로 이 병의 특징적인 임상양상과 조직학적 형태로 보아 신아세포종과는 구별되는 질환이라고 생각하게 되었고, 그 후 Marsden 등⁵⁾, Morgan 및 Kidd⁶⁾에 의해 이 질환에 대한 형태학적 및 임상적 특징이 서술되었다. Beckwith 및 Palmer⁷⁾는 이 질환이 조직학적으로 특징적인 투명세포질을 갖는다하여 투명세포 육종이라 처음 명명하였다.

이 병의 발생빈도는 저자마다 보고가 다르지만 소아 신종양 중 약 1.6%~4.06%⁵⁾를 차지하며 국내문헌에는 극히 소수의 보고가 있을 뿐이다. 호발연령은 대개 신아세포종과 비슷하여 2세에서 4세사이이며 남아에서 약간 더 높은 발생빈도를 보인다⁸⁾. 본예에서도 각기 2.5세, 2세의 남아들이었다. 이병은 신아세포종과는 달리 골 전이를 잘 일으키는데 적게는 보고예의 17%에서 많게는 100%까지 보고되어 있으며⁹⁾ 따라서 신아세포종보다 더 나쁜 예후를 취한다.

조직학적으로 투명세포육종은 특징적인 투명한 세포질을 갖는 세포들 사이사이로 수지상의 많은 혈관들이 산재하여 분포하는 양상을 보인다. 많은 저자들이 이 혈관분포양상을 이 종양의 특징으로 생각하였고, 조직학적 진단의 중요한 기준으로 생각하였다. 특히 신아세포종의 경우 배종질성 세포가 투명세포화 되는 경향이 있어 종양의 여러 절편을 면밀히 검색하지 않는 경우 투명세포육종으로 오진하는 경우가 있는 반면, 종

양의 가장자리에서 신아세포종에서 볼 수 있는 관상 구조가 다수 관찰되나, 이를 구성하고 있는 세포들이 대부분의 종양세포와는 다른 분화가 잘된 세뇨관 세포로서, 포착된 정상 세뇨관 또는 집합관이라고 생각되며, 종양의 어느부위에서도 배종질(blastema) 혹은 미숙한 상피세포로 분화되는 부위는 본 예에서와 같이 관찰되지 않는다. 투명한 세포질은 특수염색이나 전자현미경적 검색상 지방입자나 당원과립에 의함이 아니며 본 예에서도 확인된바와 같이 비교적 풍부하게 관찰되는 세포질내 intermediate filament가 formalin에 고정시 일어나는 일종의 인공산물로 위장관의 평활근아세포종시 보이는 투명한 세포질과 마찬가지로 현상으로 사료된다⁹⁾

면역조직화학검색상 다만 vimentin에만 양성반응을 보일 뿐이며, cytokeratin, S-100 단백질, desmin 등에는 음성반응을 보이는 기왕의 보고와 이 두예가 모두 일치하며¹⁰⁾, 신경조직이나 근육조직기원일 가능성이 희박함을 의미한다. 전자현미경적 소견은 본예와 같이 높은 핵: 세포질 비율을 보이며 세포질내의 소기관들은 비교적 적고, intermediate filament가 특정한 양상없이 세포질내 산재하거나 핵 주변에 분포한다. 세포간 연접은 원시적인 형태를 보이고 세포간 물질은 풍부한 편으로 알려져 있다. 신아세포종과의 임상 및 병리학적 감별은 Table 1에, 전자현미경적 소견에 대한 감별은 Table 2에 요약하였다.

면역조직화학적, 전자현미경적 검색을 통하여 많은 저자들이 이 질환의 세포의 기원을 밝히고자 하였으나, 현재까지도 그 기원에 대한 설은 다양하며, 확실히 밝혀지지 않았다. Marsden 등⁵⁾은 전자현미경적 소견의 유사성을 들어 후신발생모체(metanephrogenic blastema) 기원으로 생각하였으며, 그 후 Novak 등¹¹⁾과 Gonzalez-Crussi 및 Baum¹²⁾등이 이 설을 지지하였다. Novak 등은 투명세포 육종의 종양세포와 배종질 모세포(blastemal cap cell)가 하나 혹은 두개의 핵 가장자리에 위치하는 핵소체, 한줄로 분포하는 확장된 과립성 내형질망 (single profiles of dilated rough endoplasmic reticulum), 그리고 세포간 연접등이 닮아 두 세포가 서로 유사하다고 하였다. 그러나 Hass 등⁹⁾은 배종질부위가 종양의 어느 부위에서도 관찰되지 않고 전자현미경적 소견에 차이가 있어 이 설을 부정하고 신수질의 여러 간질 세포들 즉 특수화

Table 1. Differential points of clear cell sarcoma of the kidney (CCSK) and nephroblastoma

	C C S K	Nephroblastoma
Natural History		
Bilaterality	None	10%
Bone metastasis	Frequent (17-100%)	Rare (preference to liver & lung)
Recurrence	Frequent	Infrequent
Prognosis	Mortality rate: over than 50%	Cure rate: 80~90%
Macroscopic Finding		
Tumor margin	Well demarcated or poorly demarcated	Well demarcated
Consistency	Solid	Soft, friable
Cystic change	Common, mostly peripheral	Infrequent
Hemorrhage & necrosis	Rare	Occasional
Microscopic Finding		
Growth pattern	Diffuse; cord-like, palisading, trabecular	Triphasic; blastemal, epithelial and stromal
Arborizing vascular pattern	Present	Absent
Blastemal element	Absent	Present
Entrapped normal tubule	Present	Absent
Cell shape	Round to oval with clear cytoplasm	Pleomorphic
Cell of origin	Primitive mesenchymal cells	Metanephric blastemal cells
Immunohistochemical Finding		
Vimentin	+	+
Cytokeratin	-	+
Desmin	-	+ or -
S-100 protein	-	-

Table 2. Comparison of ultrastructural features of clear cell sarcoma of the kidney (CCSK) and nephroblastoma

Ultrastructural features	CCSK	Nephroblastoma*
Basal lamina	Absent	Present
Cytoplasmic filaments	Intermediate type	Absent
Golgi membrane	Present	Absent
Rough endoplasmic reticulum	Present	Absent
Cell junctions	Occasional, primitive	Readily apparent
Nuclei	Round to oval	Irregular
Extended cell processes	Present	Absent
Transitional forms with stroma	Absent	Present
Epithelial differentiation	Absent	Present

* Only pertinent to blastemal element

된 신수질간세포, 섬유아세포, 평활근세포, 혈관 주위 세포, Schwann 세포 기원의 가능성을 고려하여 보았으나, 종양을 이루고 있는 대부분의 세포들이 이들 세포들과 형태학적으로 많이 틀리고 전자현미경적 소견이 맞지 않아 배제하였다. 대신 이들은 본 질환의 종양세포와 원시적인 간엽세포의 유사성을 들어, 이들 세포가 본 종양의 기원일것이라고 주장하였다. 저자들이 경험한 예에서는 어느 부위에서도 배종질부위가 관찰되지 않고, 전자현미경적 소견도 간엽세포와 유사하여 후신발생 모체보다는 원시적인 간엽세포 기원일것으로 생각된다. 그러나 앞으로 기원세포를 규명하기 위한 더 많은 연구가 뒤따라야 할 것으로 생각된다.

기왕에 보고된 투명세포 육종은 신아세포종에 비하여 악성도가 높으며, 재발이 잦고 골격계 특히, 두개골 전이를 잘 일으킨다. 보고된 사망률은 50% 이상이나, 최근 방사선 요법, actinomycin-D, adriamycin, vincristine, cyclophosphamide의 화학요법을 통해 성공적으로 치료된 예도 보고되고 있다⁸⁾. 저자들이 경험한 두 예는 진단 당시 골 전이는 없었으며, 방사선치료, actinomycin-D, adriamycin, vincristine 으로 화학요법을 받았고, 증례2의 경우에는 수술 1년 2개월후 골전이의 소견을 보였다.

결 론

저자들은 2년 5개월, 2년된 남아의 신에서 발생한 2예의 투명세포 육종을 경험하고 그의 임상적, 조직학적, 면역조직화학적 및 전자현미경적 소견을 기술하였으며, 문헌고찰과 함께 신아세포종과의 감별점과, 본 질환의 기원세포를 알아보려고 하였다. 신아세포종과는 임상적소견 및 예후, 병리학적소견 및 전자현미경적 소견등으로 구별되며, 원시적인 간엽세포가 본 질환의 기원세포로 생각되나, 아직도 많은 논란이 있어 더 많은 증례의 축적 및 연구가 뒤따라야 할것으로 사

료된다.

참 고 문 헌

- 1) 서정옥, 지계근, 이상국, 안효섭: Wilms 종양의 병리학 적 검색. 대한병리학회지 18(2): 113-121, 1984
- 2) 김재영, 박찬금, 이종달, 정종만: 소아의 투명세포형 Wilms종(초독). 대한병리학회지 20: A55, 1986
- 3) Seo JS Park YW, Song KY, Chang ST: Clear cell sarcoma of the kidney-a case report. J Kor. Med Sci 4(3): 149-153, 1989
- 4) Kidd JM: Exclusion of certain renal neoplasms from the category of Wilms' tumor. (Abstract) Am J Pathol 59: 16, 1970
- 5) Marsden H, Lawlev W, Kumar PM: Bone metastasizing renal tumor of childhood. Cancer 42: 1922-1928, 1978
- 6) Morgan E, Kidd JM: Undifferentiated sarcoma of the kidney. Cancer 42: 1916-1921, 1978
- 7) Beckwith JB, Palmer NF: Histopathology and prognosis of Wilms' tumor. Results from the first national Wilms' tumor study. Cancer 41: 1937-1948, 1978
- 8) Sotelo-Avila C, Gonzalez-Crussi F, Sadowinski S, Gooch WM, Pena R: Clear cell sarcoma of the kidney. Hum Pathol 16: 1219-1230, 1986
- 9) Haas JE, Bonadio JF, Beckwith JB: Clear cell sarcoma of the kidney with emphasis on ultrastructural studies. Cancer 54: 2978-2987, 1984
- 10) Sibley RK, Wick M, Cherwitz D, et al: An immuno-and histochemical study of Wilms' tumor and its variants(Abstract) Lab Invest 52: 61, 1985
- 11) Novak RW, Caces JN, Johnson WW: Sarcomatous renal tumor of childhood. An electron microscopic study. Am J Clin Pathol 73: 622-625, 1980
- 12) Gonzalez-Crussi F, Baum ES: Renal sarcoma of childhood. Cancer 51: 89-112, 1983