

신세포암종의 병리학적 연구

—예후에 관련된 인자들 간의 상관관계 분석—

한양대학교 의과대학 병리학교실

안 혜 선 · 박 문 향

A Pathologic Study of Renal Cell Carcinoma

—Correlation between clinical and morphologic parameters and prognosis—

Hye Seon Ahn, M.D. and Moon Hyang Park, M.D.

Department of Pathology, School of Medicine, Hanyang University

The prognostic significance of morphologic parameters was evaluated in 36 cases of renal cell carcinoma diagnosed during five years(1986~1990). We reviewed and classified on the basis of pathologic stage, tumor size, histologic pattern, cell type and nuclear grade. Mean age was 51 years old. Average tumor size was 7.3 cm in diameter. Six of 35 patients died of disease. Overall mean survival was 43.3 ± 7.3 months. An increasing nuclear grade was generally correlated with a decrease in cumulative survival rate. Similarly, a higher stage at the time of diagnosis could predicated a low survival rate only for high nuclear grade carcinoma. There was an apparent positive correlation between grade and age, grade and size, grade and cell type, cell type and histologic pattern as well as stage and age. This positive correlations are in part a function of nuclear grade; only 20% of grade 3 & 4 tumor consisted of clear cells whereas 71% of grade 1 & 2 consisted of clear cell type. All 6 cases of granular cell types and 50% of mixed cell type were grade 3 & 4. The tumor size of the primary was well correlated with the nuclear grade. Nuclear grade was the most significant factor among the morphologic parameters studied. (**Korean J Pathol 1992; 26: 561-572**)

Key Words: Renal cell carcinoma, Morphologic parameters, Survival

서 론

신세포암종은 성인의 신장에서 가장 흔히 발생하는 종양이며 신장의 원발성 암종의 80~90%를 차지한다¹⁾. 한국의 암통계²⁾에서는 1.2%로 모든 악성 종양 중 15 위이다. 신세포암종에 대한 지금까지 연구들에서 여러

가지 임상적 및 병리학적 소견들과 예후를 비교하여 유의한 인자들은 보고하여 왔으나 현재까지 예후를 예측하는 일정한 인자가 완전히 정립되어 있지 않다³⁾.

이 종양은 조직학적 양상과 임상적 성상이 매우 다양하게 나타나서 종양의 분화도⁴⁾, 핵등급⁵⁾, 병리학적 병기⁶⁾, 그리고 조직학적 양상^{7,8)} 등이 예후와 관련성이 있는 것으로 알려져 있고 그 외 종양의 크기⁹⁾, 세포의 종류⁸⁾, 림프절 전이¹⁰⁾, 신정맥 침습^{6,11)} 및 임상증상도 예후에 관련된 인자로 알려지고 있으나 논란이 많다¹²⁾.

Robson등⁶⁾에 의한 병리분류 방법이 가장 널리 사용되어지고 있는데 그 후 신정맥 침습이 예후에 미치는 의의에 대하여 반대되는 연구들이 나오고 있다^{13,14)}. American Joint Committee for Cancer(AJCC)¹⁵⁾

접 수: 1992년 4월 27일, 게재승인: 1992년 7월 6일
주 소: 서울특별시 성동구 행당동 17, 우편번호 133-791
한양대학교 의과대학 병리학교실, 안혜선 ·

*본 논문의 요지는 1991년 10월 대한병리학회 추계학술대회에서 구연으로 발표 되었음.

와 Union International Center Cancer(UICC)¹⁶⁾에서 각각 다른 방식으로 분류를 시도하였고, Bassil 등¹⁷⁾은 예후를 예측하는데 종양의 병기를 AJCC분류에 따라 나누는 것이 유용하다고 하였다. 신세포 암종을 구성하는 세포 유형이 예후에 미치는 영향에 관해서도 많은 의견의 차이가 있다. 그러나 투명세포가 다소 양호하다고 하나 이는 조직학적 등급이 낮기 때문이다⁵⁾. 따라서 병리학적 등급은 Fuhrman 등⁸⁾이 제시한 핵등급으로 나누면 간단하고 재현성이 좋을 뿐 아니라 예후를 예측하는데 의의가 있다고 하였다^{5,18)}. 국내에서는 신세포암종의 병리학적 연구가 매우 드물다¹⁹⁾.

저자들은 신세포암종의 임상적 및 병리학적 소견을 재검토하여 각 예의 성별, 연령, 종양의 크기, 병기, 조직학적 형태, 세포 유형, 핵등급등을 분석하고 추적조사로 생존율을 비교하여 예후에 영향을 미치는 인자들을 찾아내고 이들 인자들 간의 상호관계를 규명하고자 본 연구를 시행하였다.

재료 및 방법

연구재료는 1986년 1월부터 1990년 12월까지 5년간 한양대학교 의과대학 부속병원 조직병리과에 의뢰된 신장의 종양 70예 중 조직검사로서 원발성 신세포암종으로 진단된 36예를 대상으로 하였다. 임상 기록을 재검토하여 성별, 연령, 좌우비, 임상적병기 및 다른 질환과의 연관성을 조사하였고 병리학적 검색은 육안소견, 종양의 크기, 조직학적 형태 및 세포학적 유형, 핵등급, 종양의 침윤범위와 병리학적 병기들을 분석하였다.

현미경 표본은 통상적인 10% 중성 포르말린에 고정하여 파라핀에 포매 후 hematoxylin & eosin으로 염색한 표본과 진단시 필요에 의해 시행하였던 특수염색으로 PAS, d-PAS, Masson's trichrome, reticulin 및 면역조직화학적으로는 epithelial membrane antigen(EMA), cytokeration, S-100 단백, alpha-1-antitrypsin, alpha-fetoprotein 및 vimentin에 대한 염색을 하였다.

현미경 표본은 종양이 포함된 부분에서 한 예당 평균 다섯장이 재검토되었다.

병리학적 병리는 Robson 등⁶⁾의 분류 방법에 따라 1기에서 4기로 정하였다.

조직학적 형태는 기본적으로 충실형, 세관형, 유두형, 이들이 섞인 혼합형 그리고 방추형 또는 육종형의 다섯 가지로 나누었다²⁰⁾. 충실형은 균일한 세포들이 일정한 판자모양을 이루고 있을 때, 세관형은 내강이나 폐포같은 공간을 형성하는 세포들도 구성된 경우, 유두형은 세포들이 혈관성 섬유심지 주위를 둘러싸는 구조를 보일 때이다. 저자들은 전자의 두 유형을 분류할 때는 주된 형태가 75%이상이고 부수적으로 다른

구조가 25% 미만으로 구성된 경우로 하였다. 유두형은 특징적 구조가 50~75%를 넘으면 이 형으로 분류하였고^{21~23)} 구성형태 비율의 차이가 적어질수록 혼합형으로 분류하였다. 방추형 또는 육종형의 조직상이 보일 때는 그 비율에 관계없이 육종형으로 하였다²⁴⁾.

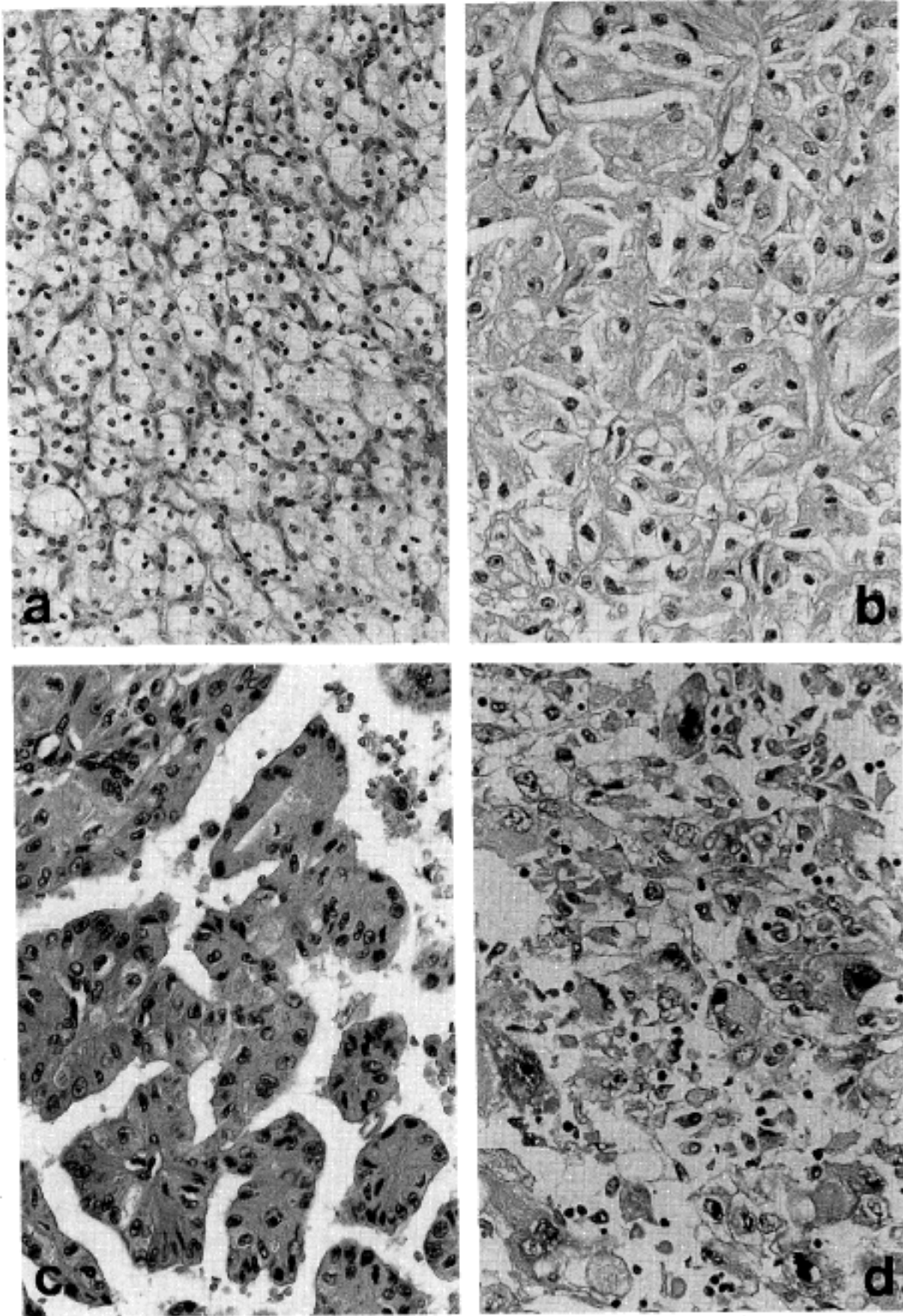
세포 유형은 투명세포형, 과립세포형, 혼합형의 세가지로 구분하였다. 기준은 주된 세포형이 75% 이상을 차지할 때로 하였으며 혼합형은 주된 세포 성분이 75% 미만으로 다른 세포형이 25% 이상 섞인 경우로 하였다⁸⁾.

핵등급은 Fuhrman 등⁸⁾의 기준에 따라 네 단계로 등급화하였다. 1등급은 10 μ m 이하의 둥글고 균일한 핵을 가진 종양세포들로 이루어지고 핵소체가 없거나 불분명한 경우, 2등급은 핵이 15 μ m까지 커지고 핵막이 불규칙해지며 400배 확대 시야에서 핵소체가 관찰된다. 3등급은 핵이 20 μ m까지 커지고, 핵소체는 100배 확대 시야에서도 보이고, 4등급에서 3등급과 유사한 소견을 나타내나 세포가 다양한 모양과 크기도 다양성 핵과 진하게 뭉친 염색질을 보이는 경우이다(Fig. 1a-d). 이러한 4등급에서는 육종에서 볼 수 있는 것과 같은 방추형의 세포로 이루어진 부분이 자주 발견된다(Fig. 2). 핵등급은 등급 영역의 비율에 관계없이 가장 높은 등급에 의해 결정하였다. 종양의 크기는 35예가 병리보고서의 기록에서 얻었고 1예는 침생검한 예로서 X-ray로 측정된 것을 이용하였으며 통계학적 분석을 위해 3 cm이하, 3.1~5 cm, 5.1~7 cm, 7.1~9 cm, 11.1~13 cm, 13 cm 이상의 7부분으로 분류하였다.

모든 자료들은 각 변수들 간의 연관성을 알아보기 위하여 χ^2 -test, Fisher's exact test와 분산 분석(analysis of variance)을 이용하여 검정하였다. 생존율은 Kaplan's and Meier방법으로 산출하였으며 통계학적 검정은 Mantex와 Cox의 generaliz ed salvage 방법으로 분석하였다.

결 과

본 연구기간 동안 신세포암종으로 진단된 예는 모두 36예이었다. 같은 기간 동안에 절제된 모든 신종양도 재검토하였다. 모두 70예로 이 중 5예가 양성종양으로서 해면성 혈관종 2예, 맥관근지방종 2예, 호산성세포종 1예이었다. 악성종양은 65예이었으며 원발성 악성종양 61예 중 성인이 56예였고 이 중 신세포암종이 36예(64%)로 가장 많았고 다음은 이행상피세포종양이 16예(29%), 미분화육종이 3예(5%), 성인 Wilms 종양 1예(2%)였다. 7세이하의 소아에서는 5예로 이 중 Wilms 종양이 3예, 악성 횡문근모양 종양 1예(2%), 투명세포육종 1예(2%)였다. 전이암이 4예로 3예는 소아의 신경모세포종이었고 성인 1예는 자궁경부 편평상피암종에서 전이되었다(Table 1).



- Fig. 1a.** Grade 1 renal cell carcinoma, clear cell type, solid pattern. The nuclei are small with even chromatin pattern and are indistinguishable from those of normal tubular cell.
- Fig. 1b.** Grade 2 renal cell carcinoma, granular cell type, tubular pattern. The nuclei are slightly enlarged and irregular with some pyknosis but have a generally uniform overall appearance.
- Fig. 1c.** Grade 3 renal cell carcinoma, granular cell type, papillary pattern. The nuclear size and irregularity distinguish this from Grade 2 shown in Fig. 2.
- Fig. 1d.** Grade 4 renal cell carcinoma, mixed cell type, mixed pattern. The nuclei are large pleomorphic, extremely irregular, and often multilobed with clumped chromatin and conspicuous nucleoli.

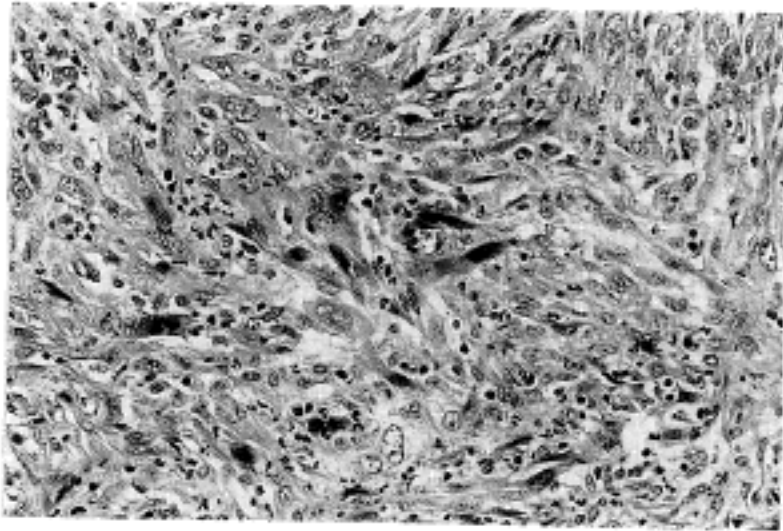


Fig. 2. Grade 4 renal cell carcinoma, spindle cell in sheets. The markedly enlarged, bizarre pleomorphic nuclei are prominent.

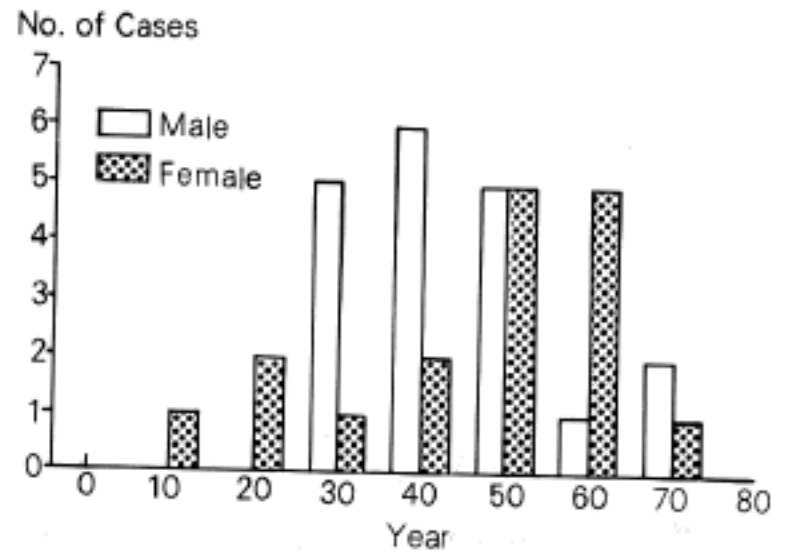


Fig. 3. Distribution of tumors by age and sex.

Table 1. Distribution of renal tumors

Histologic Type	No. of Cases
Benign	
Carvenous hemangioma	2
Angiomyolipoma	2
Oncocytoma	1
Malignancy	
Renal cell carcinoma	36
Transitional cell carcinoma	16
Wilms' tumor	4(3)
Rhabdoid tumor	1(1)
Clear cell sarcoma	1(1)
Sarcoma, type undetermined	3
Neuroblastoma, metastatic	3
Squamous cell Carcinima, metastatic	1
Total	70(5)

() : No. of Pediatric cases

1. 연령 및 성비

신세포암종 환자의 연령은 19세에서 74세까지로 넓은 분포를 보였으며 30대에서 60대 사이에 비교적 호발하는 경향이 있고 50대가 10예(28%)로 가장 많았으며 평균 연령은 51세였다. 남자 19명, 여자 17명으로 남녀의 비는 1.1:1로 차이는 없었다(Fig. 3). 추적 기간 동안 6예가 사망하였고 또한 다른 1예는 19세 여자로서 소뇌에 혈관모세포종이 동반된 von Hippel-Lindau 증후군 환자로 뇌종양에 의한 사망 시 신이식 공여자로서 양측 신 절제시 양측 신에 작은 종괴들이(1.3 cm이하) 발견되었다. 이 예의 조직학적 소견은

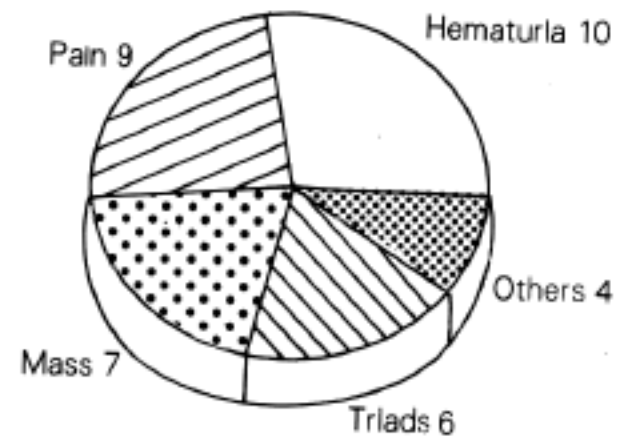


Fig. 4. Clinical presentation.

이미 자세히 기술하여 보고되었다²⁵⁾.

2. 임상 증상

수술 전 주 증상은 혈뇨가 10예(28%)로 가장 많았고, 복부동통 9예(25%)와 종괴촉지 7예(19%)의 순이었고, 위 세가지의 증상들(triads)을 같이 보인 경우가 6예(17%)로 이들 3대 증상이 32예(89%)에서 나타났다. 신체검사 또는 다른 증상으로 인해 우연히 발견된 예가 4예(11%)였다(Fig. 4).

3. 종양의 육안 소견

종양의 좌우비가 1.3:1로 우측에 다소 호발하였고 양측성인 예가 있었다. 종양의 위치로 상부극:중구:하부극의 분포비는 8:8:19로 하부극에 호발하는 경향을 보였다. 종양의 크기는 1.3 cm에서 17 cm으로 평균 7.3 cm이었고, 3 cm 이하는 2예였다(Fig. 5a). 90%에서 경계가 비교적 명확하였고 위성결절들은 4예(11%)에서 관찰되었다. 절단면은 문헌에 보고된 것과 비슷하게 황백색에서 적황색을 띠고 있었고 각 예

마다 정도의 차이는 있지만 출혈과 괴사가 전 예에서 나타났으며 낭성 구조도 6예에서 동반되었다. 3예에서는 심한 혈종형성을 보였는데 모두가 경계가 불분명한 위성결절을 가지고 있었다.

4. 병리학적 병기

Robson등⁶⁾에 의한 병리학적 병기는 1기가 18예(50%)로 가장 많았고 2기 10예(28%), 3기가 7예(19%), 3a:5, 3b:1, 3c:1)였고 4기는 1예(3%, 4b)였다(Fig. 5b).

5. 조직학적 형태 및 세포 유형

조직학적 형태는 혼합형이 13예(36%)로 제일 흔하였으며 세관형이 10예(28%), 증실형이 9예(25%) 그리고 유두형과 육종형은 각각 2예(5%)씩을 차지하였다(Fig. 5c). 세포 유형은 투명 세포형이 18예(50%)로 가장 많았고 혼합형이 12예(33%), 과립세포형이 6예(17%)의 순이었다(Fig. 5d). 4예에서 간의 Mallory체와 유사한 초자양 구상체(Mallory-like hyaline globules)가 관찰되었는데 2예는 과립세포형, 2예는 투명세포형이었으며, 이 4예의 조직학적 형태와 핵등급은 다양하였다(Fig. 6).

급은 다양하였다(Fig. 6).

6. 핵등급

Fuhrman등⁸⁾에 의한 핵등급은 1등급이 8예(22%),

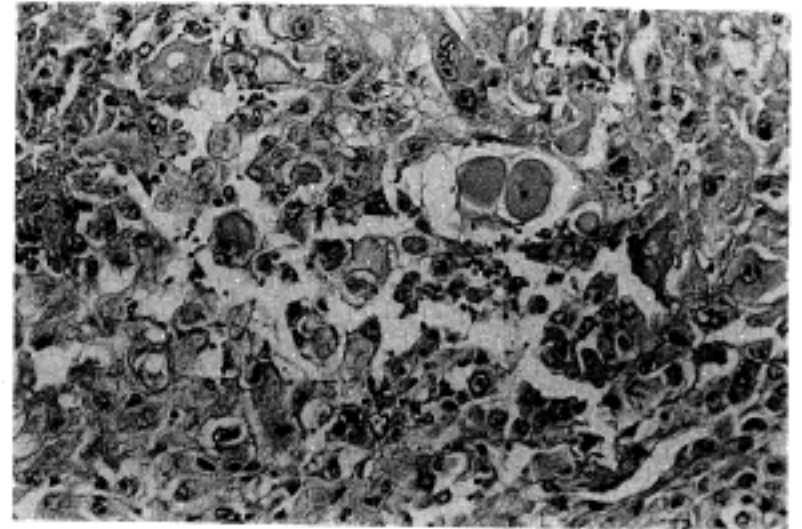


Fig. 6. Hyaline globules, resembling Mallory bodies in liver, are found within the cytoplasm of the granular cells.

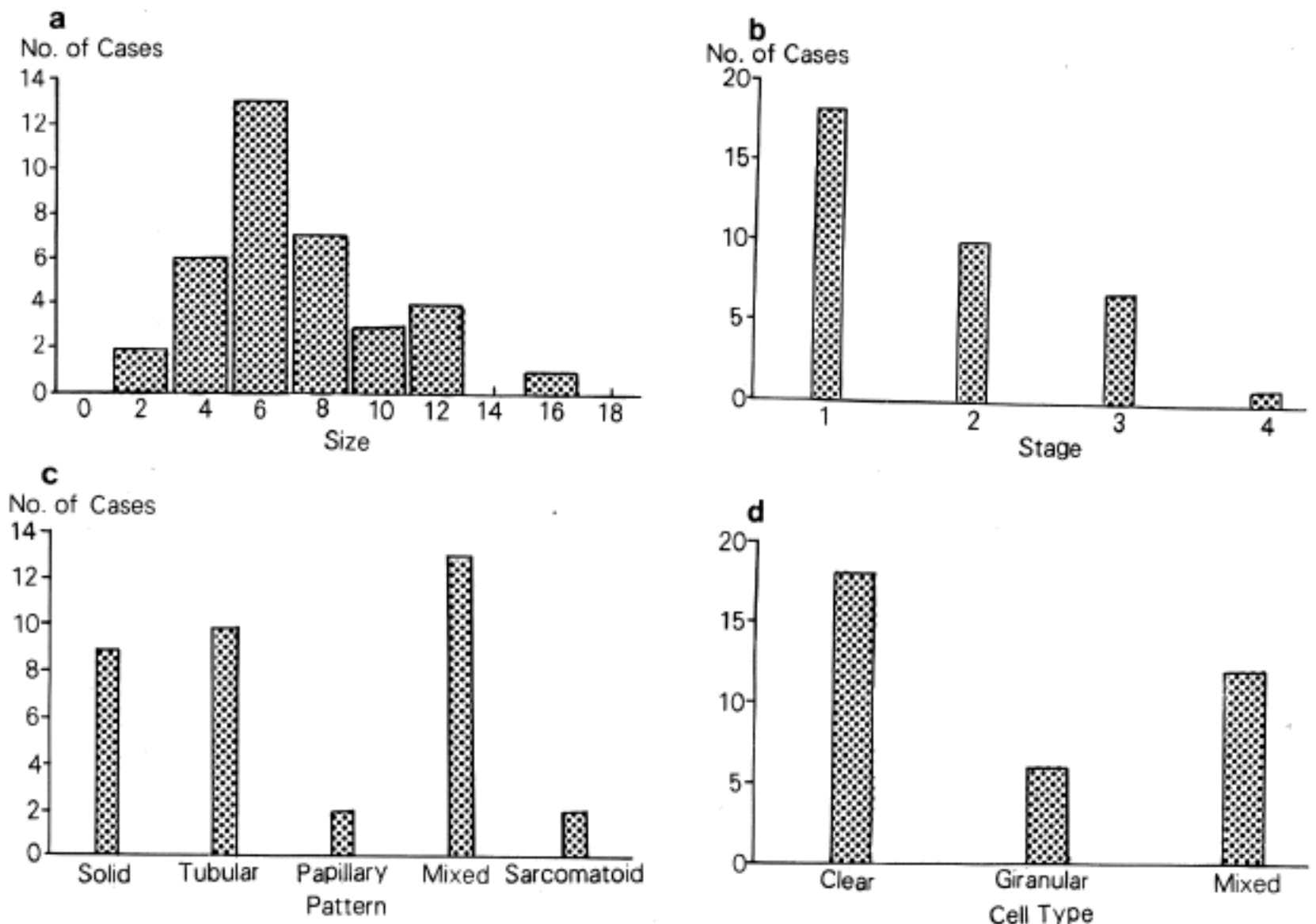


Fig. 5. Distribution of tumors.

Table 2. Summary of clinical and pathologic data of patients with high grade(3, 4) renal cell carcinoma

Patient No.	Age/Sex	Grade	Stage	Histologic pattern	Cell type	Follow-up (mo)
1	58/F	3	1	Tubular	Mixed	2
2	68/F	3	1	Tubular	Mixed	20
3	60/M	3	3a	Mixed	Clear	2
4	60/F	3	3a	Mixed	Grnular	50
5	69/M	3	3b	Papillary	Granular	LFU(6)
6	65/F	3	1	Mixed	Mixed	DOD(2)
7	43/M	3	1	Mixed	Granular	DOD(25)
8	59/M	3	2	Papillary	Clear	DOD(38)
9	74/M	3	3c	solid	Clear	DOD(1)
10	69/M	4	2	Tubular	Mixed	40
11	60/F	4	2	Mixed	Granular	38
12	61/F	4	2	Tusular	Granular	11
13	71/M	4	3a	Solid	Granualr	42
14	39/M	4	2	Sarcomatoid	Mixed	18
15	40/M	4	2	Sarcomatoid	Granular	DOD(3)

LFU: Lost follow-up
DOD: Dead of disease
mo: Months

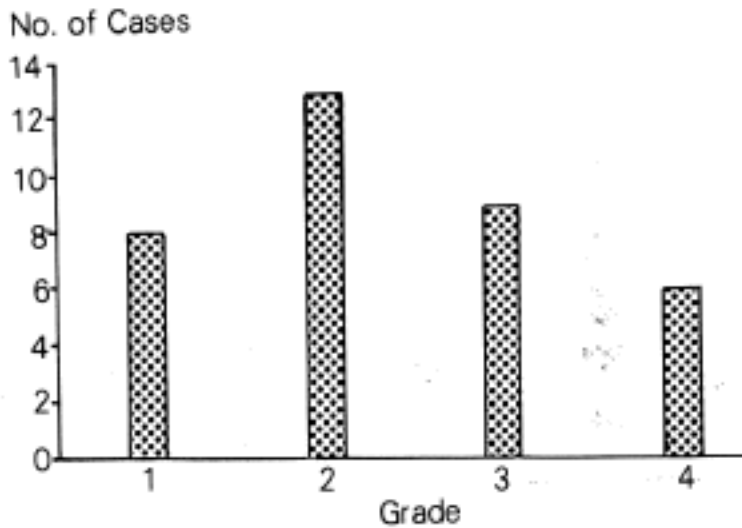


Fig. 7. Distribution of tumors by nuclear grade.

2등급이 13예(36%), 3등급이 9예(25%), 4등급이 6예(17%)로 2등급이 가장 많았다(Fig. 7).

7. 생존율

수술후 연구 시점까지 모두 6명이 사망하여 평균누적생존기간은 4.33 ± 0.73 년이며 53개월간의 누적 생존율은 $65 \pm 25.8\%$ 였다. 핵등급에 따른 누적생존율을 저핵등급과 고핵등급으로 나누어 비교하였다. 저핵등급(1, 2등급)은 21명으로 수술 후 32개월에 1명이 사망하여 누적생존율은 75.00%였으며, 사망한 환자의 핵등급은 2등급, 병기는 3a 그리고 조직학적 형태는

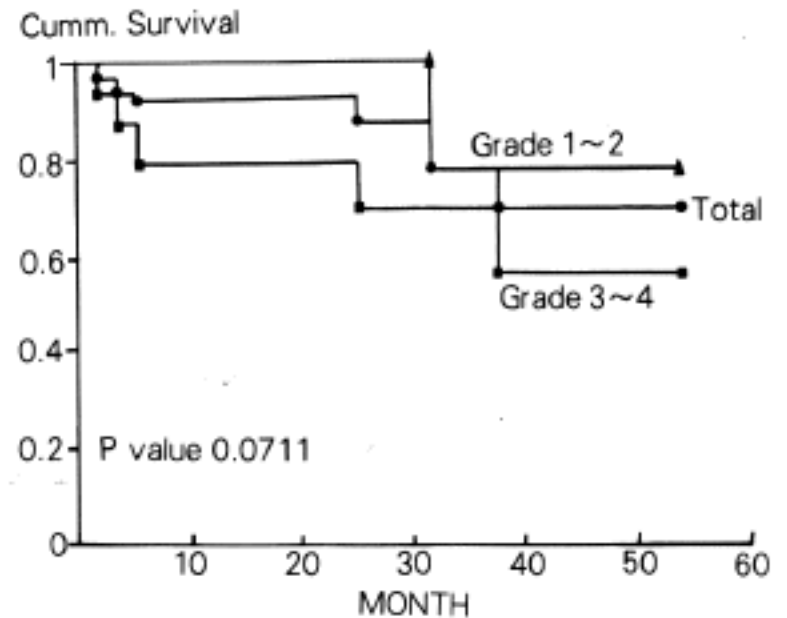


Fig. 8. Cummulative survival rate of renal cell carcinoma by nuclear grade.

충실형으로서 투명세포로 구성되었다. 고핵등급(3, 4등급)은 15명으로 이 중 5명이 1, 2, 3, 25, 28개월에 사망하여 누적생존율은 52.53%였고 이 둘을 비교한 결과 각 인자들 간에 특별한 차이점은 발견되지 않았다. 고핵등급군의 병기조직학적 형태 및 세포학적 유형은 Table 2와 같다. 저핵등급과 고핵등급군 사이에 차이가 있어 보이나 통계학적 유의성은 없었다($P = 0.0711$)(Fig. 8). 병리학적 병기에 따른 누적생존율은

1, 2기에서는 28명 중 4명이 사망하여 70.03%이고
3, 4기에는 8명 중 2명이 사망하여 58.33%로 다소
차이가 있으나 통계학적 유의성은 없었다($P=0.5402$).

8. 상관 관계

여러가지 예후에 관련된 인자들간의 상관관계를 비교하였다.

1) 핵등급은 연령, 종양의 크기, 병기, 세포 유형과 유의한 상관성이 있었으나($P=0.0216, 0.0041, 0.0020$,

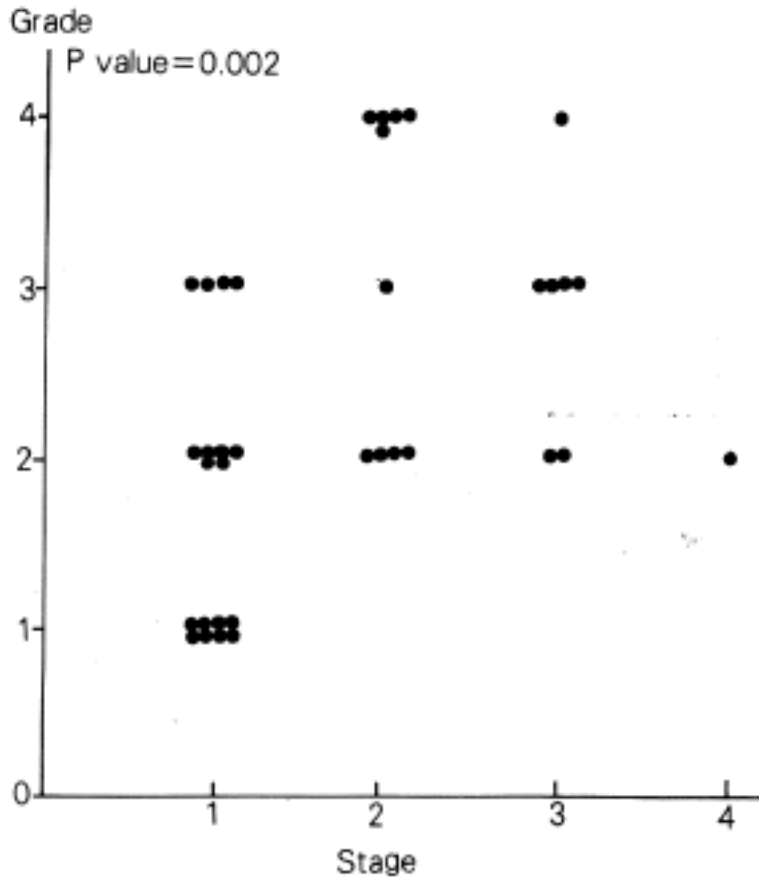


Fig. 9a. Correlation between nuclear grade and age.
P value=0.0216

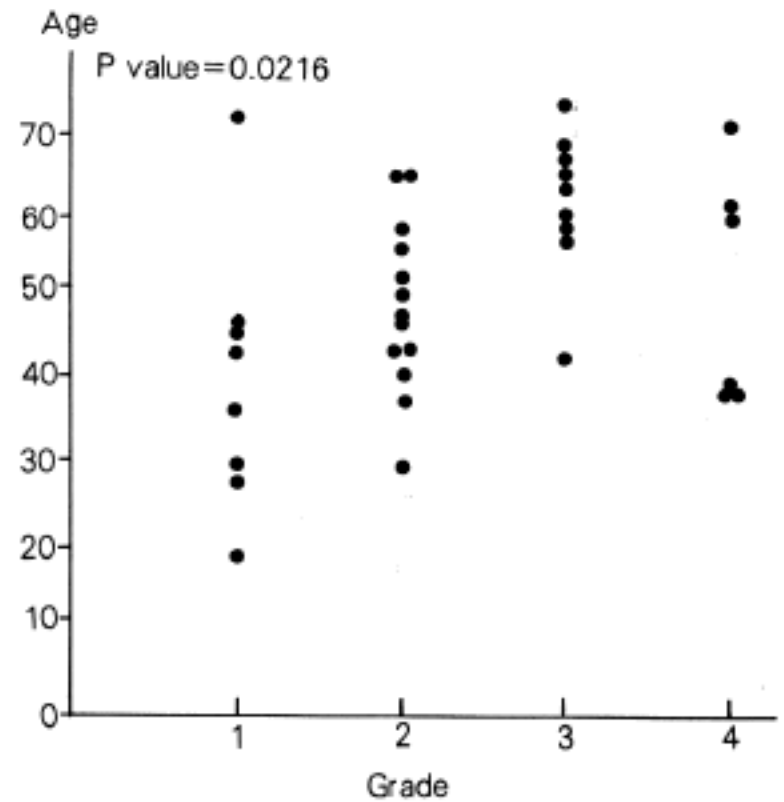


Fig. 9c. Correlation between nuclear grade and stage.
P value=0.002

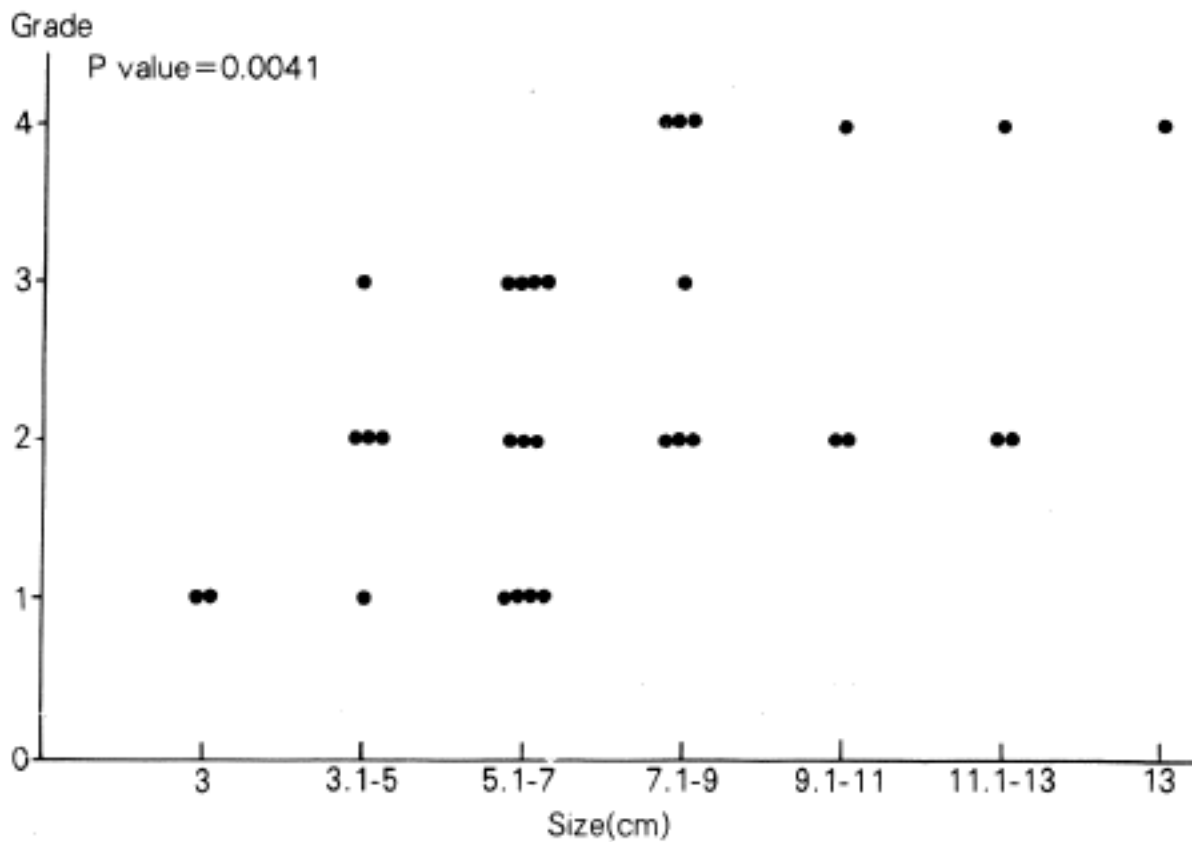


Fig. 9b. Correlation between nuclear grade and size.

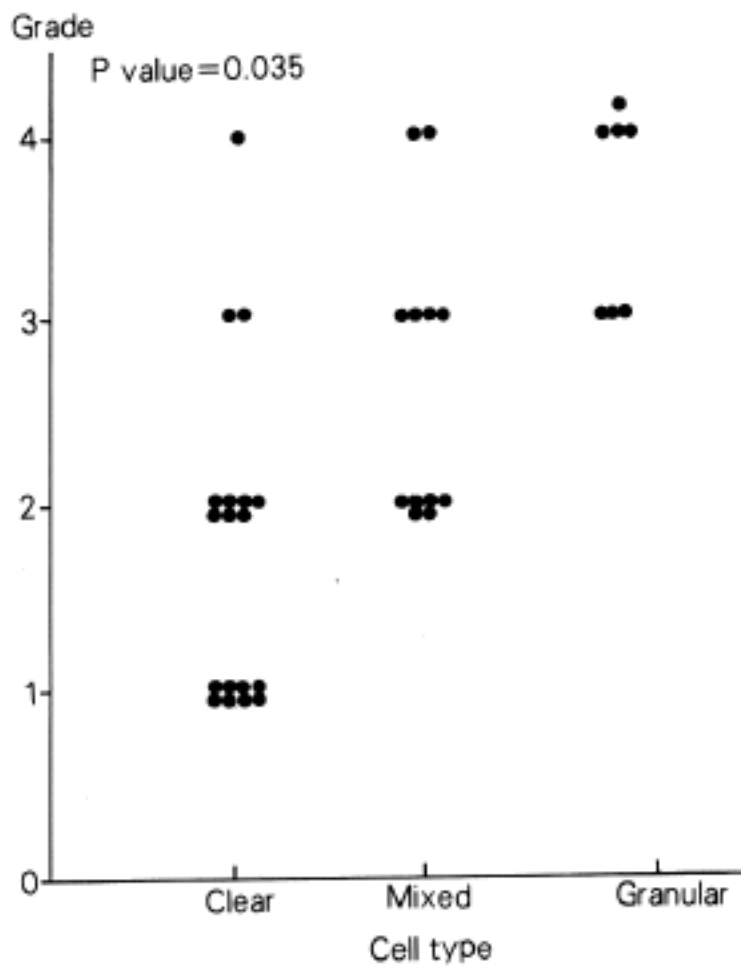


Fig. 9d. Correlation between nuclear grade and cell type.

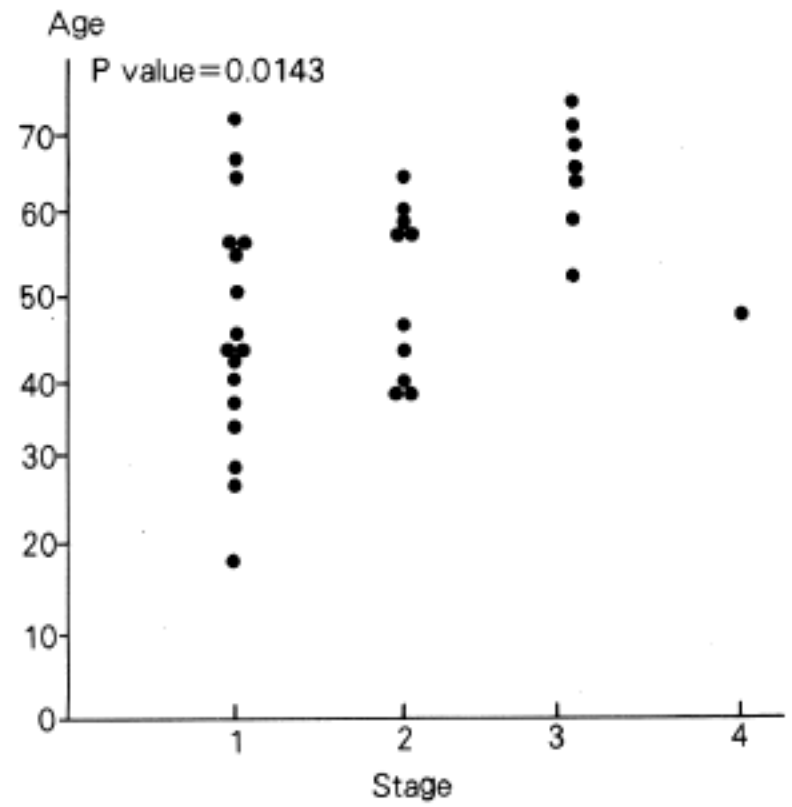


Fig. 9e. Correlation between stage and age.
P value=0.0143

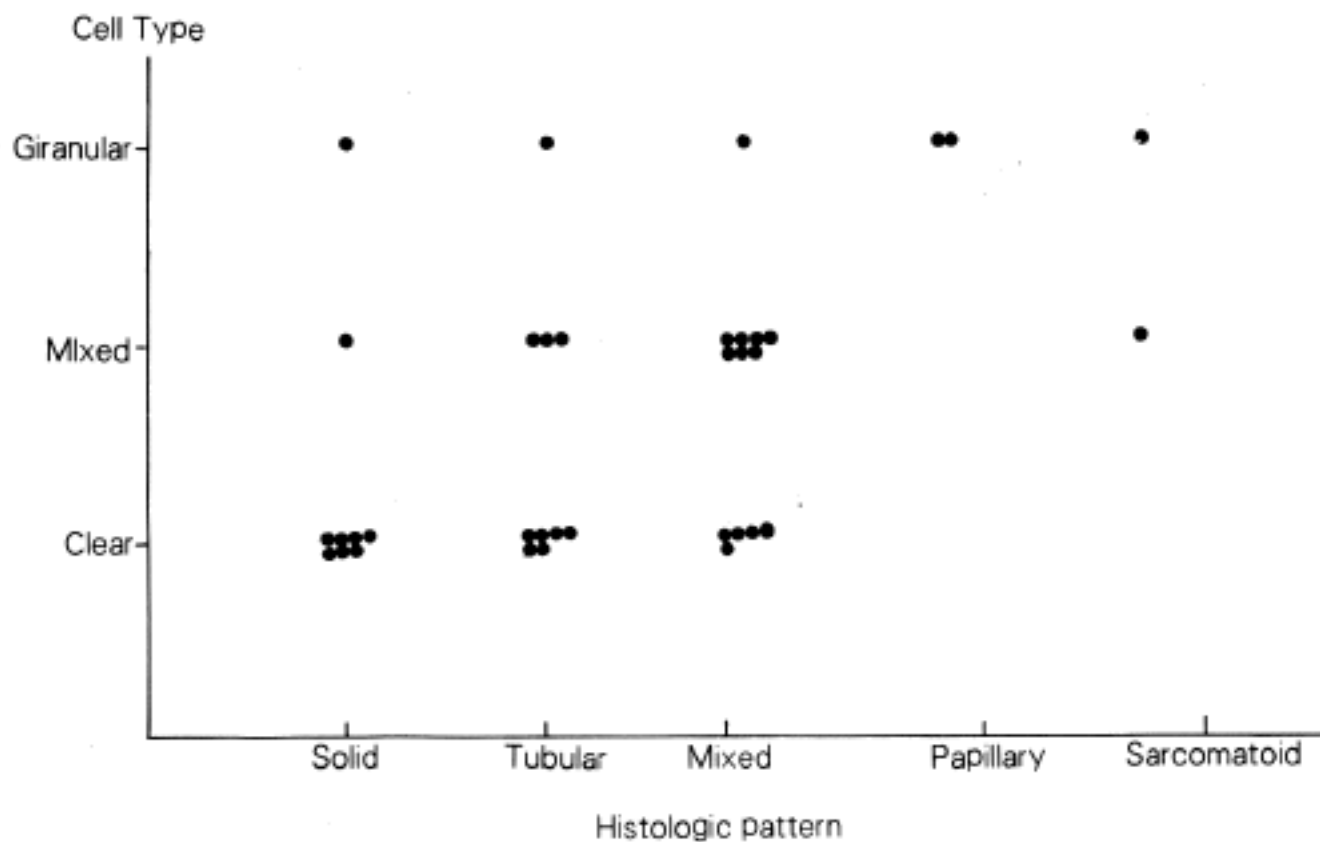


Fig. 9f. Correlation between cell type and pattern.
P value=0.0177

0.0350), 조직학적 형태($p=0.0768$)와는 무관하였다 (Fig. 9a, b, c, d).

2) 병기는 연령과 핵등급과 유의한 상관성이 있었으나($P=0.020, 0.0143$) 크기($p=0.3746$), 조직학적 형태($p=0.0690$), 세포 유형($p=0.2747$)과는 무관하였다(Fig. 9e).

3) 세포 유형과 핵등급 및 조직학적 형태와는 유의한 상관성이 있었으나($P=0.0350, 0.0177$) 연령($p=0.1432$), 크기($p=0.2661$), 병기($p=0.2747$)와는 무관하였다(Fig. 9d, f).

4) 조직학적 양상은 세포 유형과 유의한 상관성이 있었으나($P=0.0177$), 연령($p=0.0918$), 크기($p=0.3553$), 병기($p=0.0690$), 핵등급($p=0.0768$)과는 무관하였다(Fig. 9d).

5) 종양의 크기는 핵등급과 무관하였으나($P=0.0041$), 병기($p=0.3746$), 세포 유형($p=0.2611$), 조직학적 양상($p=0.3553$)과는 무관하였다(Fig. 9b).

고 안

신세포암종은 신장에서 생기는 원발성 암종 중의 90%로 가장 흔하다²⁶⁾. 소아 연령에서도 보고가 있지만²⁷⁾, 대부분이 성인층에서 호발하며 연령이 높아질수록 흔히 발생하는데 50대에서 가장 많은 것으로 알려져 있고^{3,28)}, 본 연구에서도 50대가 28%로 가장 빈발하였고 평균 연령이 51세였다. 전체 성별비는 차이가 없었으나 30대, 40대와 70대는 남자가 많았고 여자는 10~20대 및 60대에 많이 발병하였다. 남자의 30~50대에 호발하는 이유로 흡연과의 관련성을 주장하는 보고도 있다²⁹⁾. 19세에 양측성으로 생긴 여자 환자는 von Hippel-Lindau 증후군을 동반한 예로서 조기 발병, 양측성, 그리고 여자에서 많이 나타나는 점 등 특징적으로 문헌과 일치하였다^{30,31)}. 남녀비는 남자가 70%까지 차지한다는 보고도 있지만³⁾ 대개 큰 차이가 없는 것으로 알려져 있고, 좌우비도 비슷하다고 한다²⁷⁾. 신장내 위치는 상부극에서 약간 많이 발생하는 것으로 되어 있으나⁷⁾ 본 예는 하부극이 53%로 많았다.

신세포암종의 주된 증상은 혈뇨, 동통, 그리고 종괴 촉지가 대부분을 차지하며, 본 연구에서도 89%를 차지하였는데, 이들 증상이 예후에는 큰 영향이 없는 것으로 보고되고 있다^{4,32)}(Fig. 7). 신세포암종은 다른 종양에 비해 비교적 양호한 것으로 알려져 있다. Skinner등⁴⁾은 30년간 309명을 분석하여 수술에 의한 사망률이 5%였고 전체적인 생존율은 5년에 44%, 10년에 33%였으며 전이된 예를 제외하면 5년 생존율이 57%, 10년 생존율이 44%였다. 종양의 크기, 주위조직에 대한 침윤정도, 전이 유무와 조직학적 형태 및 세포유형 그리고 수술시의 병기 등이 생존율과 예후에 복합적으로 관련되는 것으로 생각되어 왔다.

병리학적 병기는 신세포암종에 대한 많은 연구 중 가장 중요한 인자로서 특히 짧은 기간의 생존율과 연관성이 크다고 한다^{4,6,7)}. 그러나 TNM staging system이 더 좋다고 주장하지만⁵⁾, Robson등⁶⁾의 병기는 아직도 널리 사용되고 있다. 본 연구 대상이 대부분 신장절제로 얻어진 예이므로 병기 1이 18예(50%)로 가장 많았고, 2기가 10예, 3기가 7예였다. 이 중림프의 전이만 있던 예가 1예였고 신정맥 침습과 림프절 전이가 같이 있었던 예가 1예였다. 4기는 1예로 신장은 침생점으로 확진되었는데 폐에 전이가 있었고 진단 후 1개월에 사망하였다. 본 연구에서 1기와 2기 그리고 3기와 4기로 나누어 누적 생존율을 비교하였으나 종례의 수가 적어 유의한 차이를 보이지는 않았다. 신정맥 침습이 예후에 미치는 영향에 대해서는 논란이 많다^{8,10,14,33,34)}. 신정맥 침습보다는 신주위 지방에 침범된 예가 더 예후가 나쁘다고 하며^{12,13)}, 또한 Libertino등¹⁰⁾은 신주위 지방의 침습 여부는 관계없이 림프절의 전이와 원격 전이가 수술 후 장기간의 예후에 더 영향이 크다고 보고하였다. 그래서 신정맥 침습은 림프절 전이보다 예후에 나쁜 영향을 주지 않으므로 신정맥 침습만 있는 종양은 2기로 분류하는 것이 옳다고 주장하기도 하였다³⁵⁾.

종양의 크기도 짧은 기간의 생존과는 연관이 있으나 그 예후를 비교하는데 일정한 기준이 없어 큰 종양은 대개 예후가 나쁘다고 하였다. Kay⁹⁾는 5 cm 이하, 5~10 cm, 그리고 10 cm 이상으로 나누어 예후에 차이가 있다 하였고, Medeiros등⁷⁾은 5 cm 이하와 5~10 cm 사이의 군에서 유의한 차이가 없다고 하였다. 3 cm 이하의 작은 피질의 종양은 대개 예후가 좋아 Bell³⁶⁾은 3 cm를 기준으로 신선종과 신세포암종을 구분하였으나 3 cm 이하의 종양에서도 국소 침습이나 전이가 확인된 바 있다^{37,38)}. 본 연구에서도 종양의 크기가 핵등급과 유의한 연관성을 보였고 핵등급이 1등급은 모두 7 cm 이하였고 4등급은 모두 그 이상이였다. 부검시 우연히 발견된 작은 신피질 종양에 신세포선종이라는 명칭을 사용하는 것이 유용하나 대부분의 신세포 종양은 크기에 관계없이 악성으로 생각하여야 하고 이들의 핵등급을 조사하는 것이 중요하리라 생각된다³⁾. 본 연구에서도 von Hippel Lindau 증후군이 있던 1예는 양측성 종양이 모두 3 cm 미만인 0.3 cm 장경으로 여러개가 있었고 뇌의 혈관모세포종으로 사망한 예로 종양은 핵등급 1의 투명세포로 혼합형이었고 다른 신세포암종과 조직학적으로 동일하였다²⁵⁾.

핵등급은 병기와 더불어 매우 중요한 인자로 알려져 있다^{39,40)}. Skinner등⁴⁾이 4등급으로 구분하여 예후와의 연관성을 증명하였고 그 후 Fuhrman등⁵⁾이 쉽게 활용할 수 있도록 간단히 핵등급을 정립하였고 이에 동의하는 연구^{7,20)}가 나오고 있다. 최근에는 핵등급에 핵과 구조적인 기준을 포함하여 사용되고 있다⁴¹⁾. 핵등급을 정할때 철저히 하며 작은 부분에서라도 가장

높은 등급을 최종적으로 결정하여야 한다. 본 연구에서 저등급과 고등급으로 나누어 생존율을 비교한 결과 저등급에서는 1명이 32개월에 사망하였고 고등급에서는 1, 2, 3, 25, 33, 38개월에 각각 1명씩 사망하여 누적 생존율이 각각 75%와 52.53%로 나타났으나 이 두군 사이에 통계학적으로 유의한 차이는 없었다($P=0.0722$).

신세포암종은 대부분 투명세포와 과립세포가 여러 비율로 섞여있다. 각세포의 성분이 75% 이상일때 그 형으로 나누고 두가지가 각각 25%를 넘으면 혼합세포형으로 정하였다. 세포 유형에 따른 예후에도 의견이 많으며^{14,28} 본 연구에서와 같이 과립세포형보다 투명세포형이 양호하다는 보고^{42,43}는 저핵등급의 경우가 많기 때문이다. 본화가 잘된 투명세포 또는 과립세포만으로 구성된 암종은 유두형이나 육종형 보다 예후가 좋다고 알려져 있다^{4,17,24,44}. 본 연구에서는 투명세포형이 50%를 차지하였고 이들은 모두 충실형이나 세관형 또는 이 두가지의 혼합형에 속하였다. 혼합세포형은 12예로 육종형을 보인 1예를 제외하고는 모두 충실형이나 세관형 혹은 혼합형에 속하였다. 유두형은 그 예후에 대해 논란이 있으나^{7,21}, 유두형과 비유두형으로 크게 구분하고 있으며²³ 이 종양은 흔히 심한 괴사와 낭을 형성하게 되어 동맥조영술로 저혈관성의 양상을 나타낸다고 한다. 본 연구에서 2예가 유두형으로 모두 과립세포로 구성되었고 낭성 변화는 없었으나 1예는 심한 괴사를 동반하였고 핵등급은 모두 3등급이었으며 이 중 병기 3b인 예는 추적 기간 7개월 이내에 사망하지 않았으나 다른 1예는 병기 2로 38개월에 사망하였다. 그러나 종래가 적어 예후에 대한 영향은 없었다. 육종형은 보고에 따라 전 신세포암종 중 1%, 4% 및 10%를 점하며 예후가 나쁘다고 알려져있다. Ro등⁴⁵과 Bertoni등⁴⁶은 육종형 성분의 양이 많으면 예후가 더 나쁘다고 하였다. 본 연구 중 2예의 육종형이 있어 5%를 점하였고 종양은 17 cm과 7.5 cm의 장경을 이었고 모두 병기는 2기였고 핵등급은 모두 4등급으로 크기가 가장 컸던 예는 수술 후 3개월에 사망하였고 다른 1예는 18개월간 추적하였으나 사망하지 않았다.

본 연구의 표본을 재검토하는 동안 간의 Mallory체와 유사한 초자양 구상체들이 관찰되었는데 그 크기는 다양하였다. 이들은 PAS염색에 음성이며 Masson trichrome염색에 적록색으로 나타났고 cytokeratin, alpha-1-antitrypsin, alpha-fetoprotein, epithelial membrane antigen, vimentin의 면역조직화학염색에 모두 음성을 보여 Jagirdan등⁴⁷의 소견과 비슷하였으나 그들 처럼 anti-Mallory 항체로 염색을 시행하지는 못하였다. 이 4예는 크기가 평균보다 크고 심한 괴사를 동반한 점 이외에는 공통적인 특징은 찾지 못하였다.

신세포암종의 예후를 예측하는데 여러 인자들을 같

이 비교하여 보는 것이 바람직하다^{20,27}. 본 연구에서 여러 인자들 간의 관계를 분석한 결과 이 중 핵등급이 연령, 종양의 크기, 병기 및 세포의 유형등 가장 많은 인자들과 유의있는 상관관계를 보여 주었다. 최근 여러 진단 방법의 발달로 병기 1기의 암종이 많이 발견되고 그 조직학적 소견 중 핵등급의 비중이 강조되고 있고 신세포암종의 치료방침과 예후를 예측하는데 핵등급이 중요한 인자로 생각된다. 본 연구 결과를 토대로 앞으로 세포의 DNA분석과 세포유전적 연구와 장기적인 추적 관찰등이 더 연구되어야겠다.

결 론

저자들은 1986년 1월부터 1990년 12월까지 본 교실에서 진단되었던 신세포암종 36예를 대상으로 임상적 및 병리학적 소견을 재검토한 결과를 요약하면 다음과 같다.

- 1) 환자의 성별은 차이가 없었고, 연령은 19세에서 74세까지로 평균 51세로 50대가 10예(28%)로 가장 많았다.
- 2) 환자의 증상은 혈뇨가 10예(28%), 동통이 9예(25%), 종괴 촉지가 7예(19%)였고, 3대 증상을 모두 보인 경우가 6예(17%)로, 이들 3대 증상과 관련된 예가 32예(89%)로 나타났다. 우연히 발견된 예가 4예(11%)였다.
- 3) 종양은 우측에 다소 호발하였고, 2예가 양측성이었다. 종양의 위치는 하부극에 호발하는 경향을 보였다.
- 4) 종양의 크기는 1.3 cm에서 17 cm으로 평균 7.3 cm이었고 3 cm 이하는 2예였다.
- 5) Robson등⁶에 의한 병리학적 병기는 1기가 18예(50%)로 가장 많았고 2기가 10예(28%), 3기가 7예(19%, 3a:5, 3c:1)였고 4기는 1예(3%, 4b)였다.
- 6) 조직학적 형태는 혼합형이 13예(36%)로 제일 흔하였으며 세포 유형은 투명세포형이 18예(50%)로 가장 많았다.
- 7) Fuhrman등⁸에 의한 핵등급은 1등급이 8예(22%), 2등급이 13예(36%), 3등급이 9예(25%), 4등급이 6예(17%)로 2등급이 가장 많았다.
- 8) 추적기간 중 6명(17%)이 사망하여 평균생존기간은 4.33 ± 0.73 년이며, 53개월 간의 누적생존율은 $65 \pm 25.8\%$ 이었다. 이 중 저등급의 누적생존율은 75.00%이며 고등급의 누적 생존율은 52.53%이었다. 핵등급 및 병기가 증가됨에 따라 누적 생존율이 저하되었으나 통계학적으로 유의있는 차이는 없었다.
- 9) 각 인자들 간에 상관 관계를 비교한 결과, 핵등급과 연령, 종양의 크기, 병기 및 세포 유형간에, 그리고 세포 유형과 조직학적 형태, 및 병기와 연령 간에서 통계학적 유의성을 보였다. 여자 인자들 중 핵등급이 다른 인자들과 유의한 상관성을 보여 예후를 예측

하는데 중요한 인자로 나타났다.

참 고 문 헌

- 1) Bennington JL, Beckwith JC. *Atlas of tumor pathology; Tumors of the kidney, renal pelvis and ureter. Vol 2 Washington, DC, Armed Forces Institute of Pathology. 1975; 93-201.*
- 2) 대한민국 보건사회부. 한국인 암등록 조사 자료(1988. 7. 1~1989. 6. 30) 분석 보고서. 1990, March, p17-18.
- 3) Peterson RO. *Urologic pathology. Philadelphia: JB Lippincott, 1981; 99.*
- 4) Skinner DG, Colvin RB, Vermillion CD, Pfister RC, Leadbetter WF. *Diagnosis and management of renal cell carcinoma. A clinical and pathologic study of 309 cases. Cancer 1971; 28: 1165-77.*
- 5) Selli C, Hishaw WM, Woodard BH, Paulson DF. *Stratification of risk factors in renal cell carcinoma. Cancer 1983; 52: 899-903.*
- 6) Robson CJ, Churchill BM, Anderson W. *The results of radical nephrectomy for renal cell carcinoma. J Urol 1969; 101: 297-301.*
- 7) Medeiros LJ, Gelb AB, Weiss LM. *Renal cell carcinoma. Prognostic significance of morphologic parameters in 121 cases. Cancer 1988; 61: 1639-51.*
- 8) Fuhrman SA, Lasky LC, Limas C. *Prognostic significance of morphologic parameters in renal cell carcinoma. Am J Surg Pathol 1982; 6: 655-63.*
- 9) Kay S. *Renal cell carcinoma. A 10 year study. Am J Clin Pathol 1968; 50: 428-432.*
- 10) Libertino JA, Zinman L, Watkins E. *Long term results of resection of renal cell cancer with extension into inferior vena cava. J Urol 1987; 137: 21-4.*
- 11) Kaufman JJ, Mims MM. *Tumors of the kidney, in current problems in surgery, Year book Medical Publishers, 1966; 1-44.*
- 12) Cherrie RJ, Goldman DG, Linder A, Dekernion JB. *Prognostic implications of vena caval extension of renal cell carcinoma. J Urol 1982; 128: 910-2.*
- 13) Heney NM, Nocks BN. *The influence of perinephric fat involvement on survival in patients with renal cell carcinoma extending into the inferior vena cava. J Urol 1982; 128: 18-20.*
- 14) McNichols DW, Segura JW, DeWood JH. *Renal cell carcinoma; Long-term survival and late recurrence. J Urol 1981; 126: 17-23.*
- 15) Beahrs OH, Myers MH(eds). *Manual for staging of cancer. Philadelphia, JB Lippincott, 1983; 2.*
- 16) Spiessel B, Scheibe O, Wanger G(eds). *TNM-Atlas; Illustrated guide to the classification of malignant tumors. Berlin, Springer-Verlag, 1982.*
- 17) Bassil B, Dosoretz DE, Prout GR Jr. *Validation of the tumor, nodes, and metastases classification of renal cell carcinoma. J Urol 1985; 134: 450-4.*
- 18) Lieber MM, Tomera KM, Taylor WF, Farrow G. *Renal adenocarcinoma in young adult: survival and variables affecting prognosis. J Urol 1981; 125: 164-8.*
- 19) 박광화, 신동환, 최인준. 신세포암의 병리학적 연구. 대한병리학회지 1989; 23: 322-330.
- 20) Medeiros LJ, Weiss LM. *Renal adenocarcinoma in tumor and tumor-like conditions of the kidney and ureters. In: Eble ed. Contemporary issues in surgical pathology. Vol 16, 1990; 35-70.*
- 21) Mancilla-Jimenez R, Stanley RJ, Blath RA. *Papillary renal cell carcinoma. A clinical, radiologic and pathologic study of 34 cases. Cancer 1976; 38: 2469-80.*
- 22) Blath RA, Mancilla-Jimenez R, Stanley RJ. *Clinical comparison between vascular and avascular renal cell carcinoma. J Urol 1976; 115: 514-9.*
- 23) Kovacs G. *Papillary renal cell carcinoma: A morphologic and cytogenic study of 11 cases. Am J Pathol 1989, 134: 27-33.*
- 24) Farrow GM, Harrision EG, Utz DC. *Sarcomas and sarcomatoid and mixed malignant tumors of the kidney in adult: Part III. Cancer 1968; 22: 556-63.*
- 25) 김홍근, 정경천, 김명호등. 뇌종양 환자의 신공여자로써 신세포암의 경험 1예. 대한신장학회잡지 1986; 5: 217-22.
- 26) Silverberg E, Lubera JA. *Cancer statistics. Ca 1989; 39: 3.*
- 27) Yarbrow JW. *Renal cell carcinoma. Seminars in oncology 1984; 10(4): 345-431.*
- 28) Bottiger LE. *Prognosis in renal carcinoma. Cancer 1970; 26: 780-7.*
- 29) Bennington JL, Laubscher FA. *Epidemiologic studies on carcinoma of the kidney. 1. Association of renal adenocarcinoma with smoking. Cancer 1969; 21: 1069-71.*
- 30) Deture FA. *Urologic implications of von Hippel-Lindau syndrome. Urology 1978; 11: 612-4.*
- 31) Greene LF. *Multiple hypernephromas of the kidney in association with Lindau's disease. N Engl J Med 1951; 244: 633-8.*
- 32) Patel NP, Lavengood R. *Renal cell carcinoma; Natural history and result of treatment. J Urol 1978; 119: 722-6.*
- 33) Sogani PC, Herry HW, Bains MS, Whitmore WF Jr. *Renal cell carcinoma extending into inferior vena cava. J Urol 1983; 130: 660-3.*
- 34) Golimbu M, Tessler A, Joshi P, Al-Askari S, Sperber A, Morales P. *Renal cell carcinoma; survival and prognostic factors. Urology 1986; 27: 291-*

- 301.
- 35) Marshall FF. *Editorial comment. J Urol* 1983; 130: 663.
- 36) Bell ET. *Renal diseases. Lee & Febiger, Philadelphia, 1950; 2: 435.*
- 37) Crocker DW. *Renal tumors. Pathol Annu* 1967; 2: 243-56.
- 38) Evins SC, Varner W. *Renal adenoma, A misnomer. Urology* 1979; 13: 85-6.
- 39) Richers EW. *Factors in the prognosis of carcinoma of the kidney. J Urol* 1958; 79: 190-203.
- 40) Mostofi FK. *Pathology and spread of renal cell carcinoma. In: King Jr ed. Renal neoplasia, Boston, Little brown & Co. 1967; 41-95.*
- 41) Reis M, Faria V. *Renal carcinoma. Reevaluation of prognostic factors. Cancer* 1988; 61: 1192-9.
- 42) Murphy GP, Mostofi FK. *The significance of cytoplasmic granularity in the pronosis of renal cell carcinoma. J Urol* 1965; 94: 48.
- 43) Amtrup F, Hansen BJ, Thybo E. *Prognosis in renal carcinoma evaluated from histologic criteria. Scand J Urol Nephrol* 1974; 8: 198-202.
- 44) Tomera KM, Farrow GM, Lieber MM. *Sarcomatoid renal cell carcinoma, a clinicopathologic study of 42 cases. Cancer* 1987; 59: 516-26.
- 45) Ro JY, Ayala AG, Sella A. *Sarcomatoid renal cell carcinoma, a clinicopathologic study of 42 cases. Cancer* 1987; 59: 516-26.
- 46) Bertoni F, Ferri C, Bernati A. *Sarcomatoid carcinoma of the kidney. J Urol* 1987; 137: 25-8.
- 47) Jagirdan J, Irie T, French SW, Patil J, Schwart R, Paronetto F. *Globular Mallory-like bodies renal cell carcinoma: Report of a case and review of cytoplasmic eosinophilic granules. Hum Pathol* 1985; 16: 949-52.
-