

Wilms 종양의 병리조직학적 및 면역조직화학적 특성

연세대학교 의과대학 병리학교실 및 소아과학교실*

최윤정 · 정우희 · 신동환 · 박찬일 · 유철주*

Histopathological and Immunohistochemical Features of Wilms' Tumor

Yoon Jung Choi, M.D., Woo Hee Jung, M.D., Dong Whan Shin, M.D.

Chanil Park, M.D. and Chuhl Joo Lyu M.D.*

Departments of Pathology and Pediatrics*, Yonsei University College of Medicine

Wilms' tumor is one of the most common primary malignant tumors of the kidney during infancy and childhood and is known to be originated from the primitive cells of metanephric blastema. It presents difficulties when encountered in deciding the presence of anaplasia or in differentiating it from other renal tumors of childhood with different biologic behavior because of its diverse histologic patterns and varying degrees of differentiation. Evaluation of clinical and histopathologic features in terms of prognostication was done on 32 cases of Wilms' tumor which were surgically resected and diagnosed in the period from January 1979 through June 1992. Immunohistochemical reaction for cytokeratin, vimentin, actin and desmin was also analysed on all cases of Wilms' tumor in conjunction with clear cell sarcoma of the kidney (CCSK), malignant rhabdoid tumor of the kidney(MRTK) and congenital mesoblastic nephroma (CMN) to assess the validity of immunohistochemistry in differentiating Wilms' tumor from these renal tumors.

Twenty four(75%) cases were diagnosed before the age of 5 and 40.7% were under 2 years old. Mixed type was most common(62.5%), followed by epithelial, blastemal and stromal predominant type in descending order of frequency. Anaplasia was observed in 3 cases(9.4%), two of which were epithelial predominant type and one blastemal predominant type. Treatment modality and presence of anaplasia were significantly correlated with 5 year survival rate of patients. Immunohistochemical stain revealed that all epithelial component of Wilms' tumor were positive for cytokeratin and 56.3% of Wilms' tumor had blastemal component which were positive for both cytokeratin and vimentin. Twenty cases(62.5%) of Wilms' tumor had blastemal component which were positive for cytokeratin with a proportion of more than 5% of reactive cells. Stromal component of Wilms' tumor generally did not show differentiation into the specialized type of tissue and all revealed positive reactions for vimentin among which some revealed positive reactions for actin. Only 3 out of 6 cases with rhabdomyoblastic differentiation were positive for desmin. CCSK, MRTK and CMN which have different biologic behavior and treatment modality compared to Wilms' tumor showed positivity only for vimentin and/or actin.

In summary, treatment modality and presence of anaplasia are significantly correlated with patients' survival and the immunohistochemical stain for cytokeratin is very helpful in confirming the presence of blastemal component and useful in the differential diagnosis of Wilms' tumor from other kinds of pediatric renal tumors.(**Korean J Pathol 1993; 27: 339~348**)

Key Words: Wilms' tumor, Anaplasia, Immunohistochemistry

접 수: 1992년 2월 6일, 게재승인: 1993년 5월 8일
주 소: 서울시 서대문구 신촌동 134, 우편번호 120-752
연세대학교 의과대학 병리학교실, 정우희

서 론

Wilms 종양은 유소아기에 흔한 신장의 원발성 악

성종양의 하나로 후신발생모체(metanephrogenic blastema)의 미분화 세포에서 기원한다고 알려져 있다^{1,2)}. 과거에는 치사율이 높은 악성종양이었으나 수술, 항암화학요법 및 방사선 치료의 병합요법으로 2년 생존율이 80% 정도로 향상되어 치료가능한 악성 종양의 하나로 간주되고 있다³⁻⁵⁾. 1969년에 미국에서 National Wilms Tumor Study(NWTS)가 결성되어 활발한 연구를 시작함으로써 임상 병기별 뿐만 아니라 조직학적 유형별로 세분화된 적극적 병합요법을 권장하여 완치율에서 괄목 할만한 향상을 이루게 되었다^{6,7)}. Wilms 종양환자의 예후와 관련이 있는 인자로는 진단당시의 연령, 종양의 파급정도(임상 병기), 및 종양의 무게, 그리고 현미경적으로 종양세포의 역분화(anaplasia)유무가 중요하나, 형태학적 구분이 항상 확실하지도 않을 뿐 아니라 일반적인 Wilms 종양과는 생물학적 경과가 다른 중배엽성 신종(특히 비정형 중배엽성 신종), 투명세포 육종, 악성 횡문근양 종양과의 감별이 쉽지 않은 경우가 있어 조직학적 근거에 따른 예후 판정에 어려움이 있다.

Wilms 종양에서는 현미경적으로 미분화배질(blastema)과 더불어 신사구체, 신세뇨관 등의 상피성 분화와 미분화 간질조직으로부터 분화가 좋은 골, 연골, 횡문근, 평활근, 근섬유모세포 뿐만 아니라 신경상피 조직에 이르기까지 다양하게 나타날 수 있다. 이러한 구성성분의 다양성 때문에 조직기원에 관하여 관심을 끌고 있을 뿐 아니라 예후와 연관지으려는 노력이 계속되고 있다^{4,8)}. 이제까지 여러가지 형태학적 분류법이 발표되었지만 그 중 많이 이용되고 있는 것이 미국의 NWTS분류법으로 이는 각 성분의 양과 함께 그 성분의 역분화 여부를 포함시킨 형태학적 분류법이다^{9,10)}. 그 외의 분류법으로는 영국의 Medical Research Council(MRC) Nephroblastoma Trial¹¹⁾과 프랑스의 Gustave-Roussy 연구소의 분류¹²⁾가 대표적이다. 그러나 형태학적 구분이 항상 확실하지도 않을 뿐 아니라 소수의 예에서는 배질세포의 상피성 분화여부나 배질세포와 간질세포를 구별하는데 단순히 현미경적 소견만으로는 어려운 때가 많다. 이를 해결하기 위하여 최근들어 Wilms 종양의 예후와 관련하여 세포유전학적 연구와 유세포추정기를 이용한 종양세포내 DNA함량에 관한 연구가 활발히 진행되고 있으나, 세포유전학적 연구는 시간과 경비의 소모가 커 통상적으로 이용하기는 어려우며, 종양세포의 핵내 DNA량이 증가(aneuploidy)한 예에서 조직학적인 역분화가 유의하게 많아¹³⁾ 단순한 형태학적 검색의 한계성을 뚜렷하게 보완할 만한 의의있는 방법이 없는 실정이다. 따라서 면밀한 조직학적 검색을 통한 역분화의 존재 유무를 아는 것과 면역조직화학적 검색을 이용하여 Wilms 종양을 정확히 진단하는 것이 예후를 옳게 판정하고 이에 따르는 적절한 치료로 환자의 생존율을 증가시키는데 중요한 역할을 할 수 있을 것이다. 이에

저자들은 Wilms 종양으로 진단된 32예에 대하여 NWTS의 분류에 따라 Wilms 종양을 나누고 면밀한 광학현미경적 검색에 의해 각각의 유형에서 역분화의 유무를 조사하여 이전에 알려진 예후인자들과 더불어 생존률과의 상관관계를 알아보고 타종양과의 감별을 위하여 시도한 면역조직화학적 검색의 유용성을 알아보고자 한다.

재료 및 방법

1. 재 료

연세대학교 의과대학 병리학교실에서 1979년 1월부터 1992년 6월까지 신장적출술 후 Wilms 종양으로 진단된 예중 수술전 처치로 종양조직이 대부분 괴사된 예를 제외하고, 면역조직화학 염색에 필요한 파라핀 블록 보존이 양호하고 추적 관찰이 가능하였던 32예를 대상으로 하였다.

2. 방 법

1) 임상기록 검토 및 추적 조사: 연구 대상 환자들의 진단시 연령, 성별, 임상 병기, 치료 방법 및 생존 기간들을 조사 하였다. 임상 병기는 NWTS의 분류를 적용하였다³⁾. 전체 대상환자는 치료정도에 따라 진단 당시부터 적극적 병합요법에 의하여 충분한 치료를 받은 환자를 A군으로 분류하였고, 그렇지 못한 환자를 B군으로 분류하였다. 적극적 병합요법의 치료는 NWTS에서 추천하는 방침에 준하였다^{6,7)}. 항암화학요법제로는 vincristine, actinomycin D를 사용하였고 III기, IV기 혹은 역분화를 동반한 경우에는 adriamycin을 추가하였고, 방사선 치료도 시행하였다.

2) 병리조직학적 검색: 절제된 종양의 무게를 조사하고, 10% 중성 포르말린에 고정 후 파라핀에 포매하여 보관된 블록을 각 예당 평균 5~6개씩 연속 절편하여 hematoxylin-eosin 염색을 시행하여, 조직학적으로 NWTS의 분류에 따라 상피성 분화, 배질성 분화, 간질성 분화의 세가지 성분 중 어느 한 성분이 표본면적의 65%를 넘으면 각 성분의 우세형으로 분류하고, 그렇지 않은 경우는 혼합형으로 분류하였다. 종양내의 역분화는 NWTS의 정의에 따라 핵의 크기가 정상보다 3배이상 커지고, 핵의 과색소성 및 비정형다극성 세포분열상의 소견을 모두 보이는 경우로 하고, 역분화를 보이는 부위가 전체 종양의 10% 이상이면 미만성, 10% 미만이면 국소성으로 나누었다. 간질 성분은 횡문근모세포성 분화를 포함한 특수 조직으로의 분화를 보이는 경우와 특수 조직으로의 분화를 보이지 않는 경우로 분류하였다.

3) 면역조직화학적 검색: 각 예의 조직 표본중 종양 조직과 주변조직이 모두 포함되고 조직학적 유형을 대표할 만한 블록을 2개이상 선택하여 4~5 μ 두께로

연속 절편한 후 labeled streptavidin biotin (LSAB)방법으로 cytokeratin(Cocktail, Biomed), vimentin(Biomed), actin(Biomed) 및 desmin(Biomed)에 대한 면역조직화학 염색을 시행하였다. 종양내 상피, 배질 및 간질 성분이 각각의 일차 항체에 대해 나타나는 염색상의 특징을 알아보고 이러한 소견이 다른 신장종양과는 어떠한 차이가 있는지 비교하였다.

4) 통계학적 분석: 각 예후인자들과 환자의 생존율 (survival rate)과의 상호 관련성 여부를 알아보기 위하여 Mantel-Cox로 검정 비교하였고, Kaplan-Meier법을 이용하여 생명곡선을 구하였다.

결 과

1. 임상적 소견

진단 당시의 환자의 연령분포는 5세 이전에 진단된 예가 총 32예중 24예로 75%를 차지하였고, 1세 단위로 세분하였을 때 2세 이전에 진단된 예가 40.7%였다. 5세 이후에 진단된 8예중 1예는 66세에 진단된 성인형이었다. 성별은 남아 17예, 여아 15예로 비슷하였다(Table 1). 종양의 무게는 최소 40 gm에서 최대 1080 gm 이었으며(평균 487.5 gm), 500 gm을 기준

Table 1. Age and sex of patients with Wilms' tumor

Age	Sex	No. of cases(%)
	M/F	
0~1	4/3	7(21.9)
1~2	2/4	6(18.7)
2~3	3/4	7(21.9)
3~4	3/0	3 (9.4)
4~5	0/1	1 (3.1)
>5	5/3	8(25.0)
Total	17/15	32(100.0)

으로 나누었을 때 500 gm미만이 21예(65.6%), 500 gm이상이 11예(34.4%)였다. NWTS의 분류에 따라 임상 병기를 나누었을 때 I병기가 12예(37.5%)로 가장 많았고, IV병기가 4예로 가장 적었으나 수술전 치료에 의하여 조직이 괴사되어 제외된 예들이 많아 정확한 빈도를 알기 어려웠다. 치료 방법에 따라서는 NWTS가 제시한 각 임상병기에 따른 적극적 병합치료를 제대로 시행한 경우와 그렇지 못한 경우로 나누었을 때, 대부분의 환자들이 암센타를 통해 수술 전후에 항암화학요법이나 방사선 치료등을 계획대로 치료를 받았으나, 4예에서 환자가 임의로 추적에 응하지 않거나, 치료를 중단하였다(Table 2).

2. 병리학적 소견

NWTS의 조직학적 분류에 따른 분포는 Table 3과 같다. 역분화를 보인 예는 총 32예중 3예(9.4%)이었다. 혼합형이 20예(62.5%)로 가장 많았고 이들중 역분화를 보인 예는 없었다. 상피 우세형은 8예(25.0%)로 이들중 1예는 국소성 역분화, 다른 1예는 미만성 역분화의 소견을 보였다. 혼합형과 상피 우세형에서 대부분의 상피성 분화는 세뇨관 분화였고, 드물게 사구체 분화도 관찰되었다. 배질 우세형 3예중 1예가

Table 2. Clinical stage & treatment modality of patients with Wilms' tumor

Stage	Treatment modality ¹		Total(%)
	A	B	
I	10	2	12(37.5)
II	9	0	9(28.1)
III	5	1	6(18.8)
IV	4	1	5(15.6)
Total	28	4	32(100.0)

1. A: well treated group as planned
B: incompletely treated group

Table 3. Histologic classification¹ of Wilms' tumor

Type	Anaplasia			Total(%)
	no	focal	diffuse	
Triphasic	20	0	0	20(62.5)
Epithelial predominant	6	1	1	8(25.0)
Blastemal predominant	2	0	1	3(9.4)
Stromal predominant	1	0	0	1(3.1)
Total(%)	29(90.6)	1(3.1)	2(6.3)	32(100.0)

¹NWTS Classification

미만성 역분화 소견을 보였으며, 간질 우세형은 1예로 대부분이 특별한 분화를 보이지 않는 간질 세포로 구성되어 있었다. 다른 유형에서도 간질 세포는 대부분 특별한 분화를 보이지 않았으나 6예에서는 일부에서 호산성 세포질내에 황분을 보이는 황문근모세포성 분화를 보였고 1예에서는 원시 연골양 분화를 보이는 부위가 관찰되었다. 66세 성인에서 발견된 1예는 배종우세형이며 미만성 역분화 소견을 보였다.

3. 면역조직화학적 소견

Wilms 종양에서 상피성 분화를 보이는 부위는 보

두 cytokeratin이 양성이었다(Fig. 1). 배종은 cytokeratin, vimentin에 모두 양성이거나 모두 음성, 혹은 cytokeratin에만 양성등으로 다양하게 나타났다(Fig. 2). 간질 성분은 모두 vimentin에 양성이었다고, 분화에 관계없이 약 빈수에서 actin에 양성이었으며, 황문근모세포성 분화를 보이는 부위는 일부에서 desmin에 양성이었다(Fig. 3). 감별진단을 위해 시행한 두말세포 육종 6예, 악성 황문근양 종양 1예와 선천성 중배엽성 신종 6예에 대한 면역조직화학적 검색 결과 특명세포 육종은 모두 vimentin에만 양성이었다고, 악성 황문근양 종양은 vimentin에 양성, cyto-



Fig. 1. Immunohistochemical stain for cytokeratin shows strong positivity in epithelial component of Wilms' tumor.

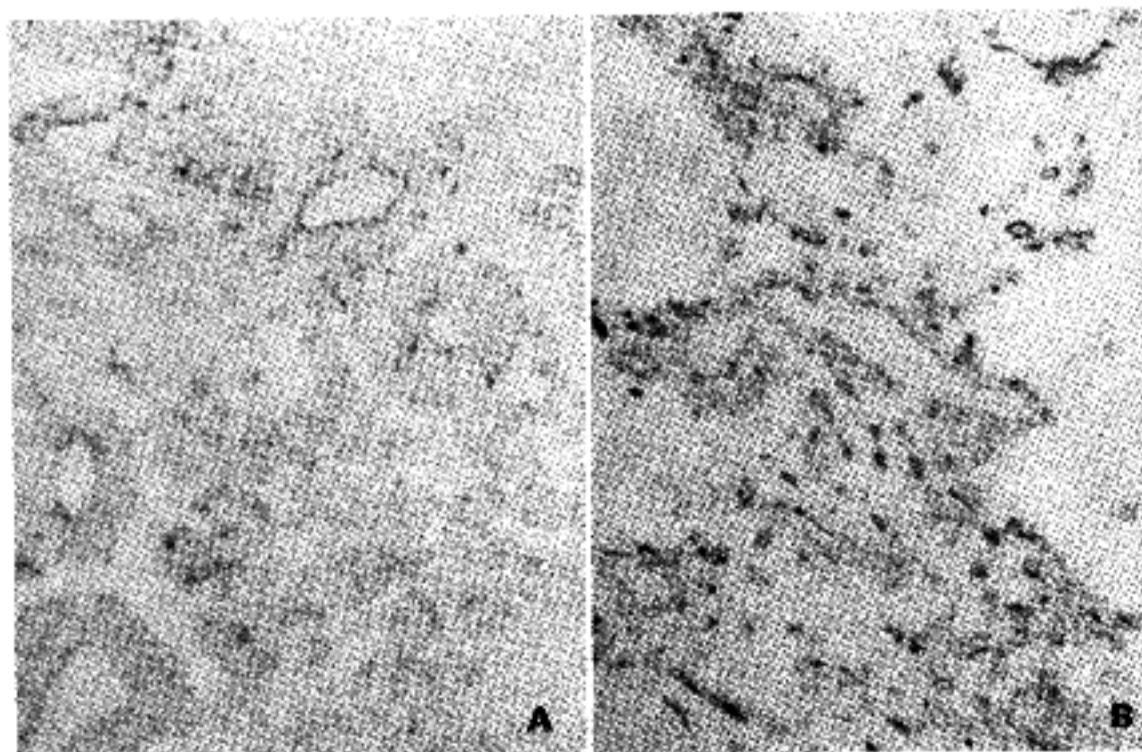


Fig. 2. Blastemal components of Wilms' tumor react with cytokeratin(A) and/or vimentin (B) from area to area.

keratin에 약양성이었다. 선형상 중배엽성 기종에서는 vimentin과 actin에 모두 양성으로 나타났다 (Table 4). 배젖에 대한 면역반응도는 cytokeratin과 vimentin에 모두 양성인 예가 18예(56.3%), 모두 음성인 예가 11예(34.4%)였고, cytokeratin에만 양성인 예는 3예(9.4%)였으나 vimentin에만 양성인 예는 없었다. 양성세포의 비율은 60% 이상의 세포가 양성을 보이는 경우가 cytokeratin에 대하여는 7예인 반면, vimentin에 대하여는 1예였고, 세포의 5% 이상이 양성을 보이는 경우는 cytokeratin에 대하여 21예, vimentin에 대하여는 12예로 배젖은 cytokeratin에 대한 반응도가 vimentin에 비하여 높은 것으로 나타났다(Table 5). 선형 성분은 모두 vimen-

tin에 양성하였고, 특수한 조직으로의 분화를 보이지 않은 26예 중 14예와, 횡문근모세포성 분화를 보인 6예 중 5예에서 간질 성분의 일부분이 actin에 양성 반응을 보여 근심우모세포성 분화의 가능성을 시사하였다. 횡문근모세포성 분화를 보인 6예 중 3예에서 actin과 desmin에 모두 양성하였고, 1예는 desmin에만 양성을 보였다(Table 6).

4. 환자의 생존율과 예후인자와의 관계

종래 예후관련 인자로 보고되었던 진단 당시의 원자의 연령, 임상 병기, 역분화 존재 유무와 그의 심빙, 종양의 크기, 치료방법에 대해 비교 검토한 결과 통계학적 의미가 있었던 것은 역분화의 존재 유부와 치료

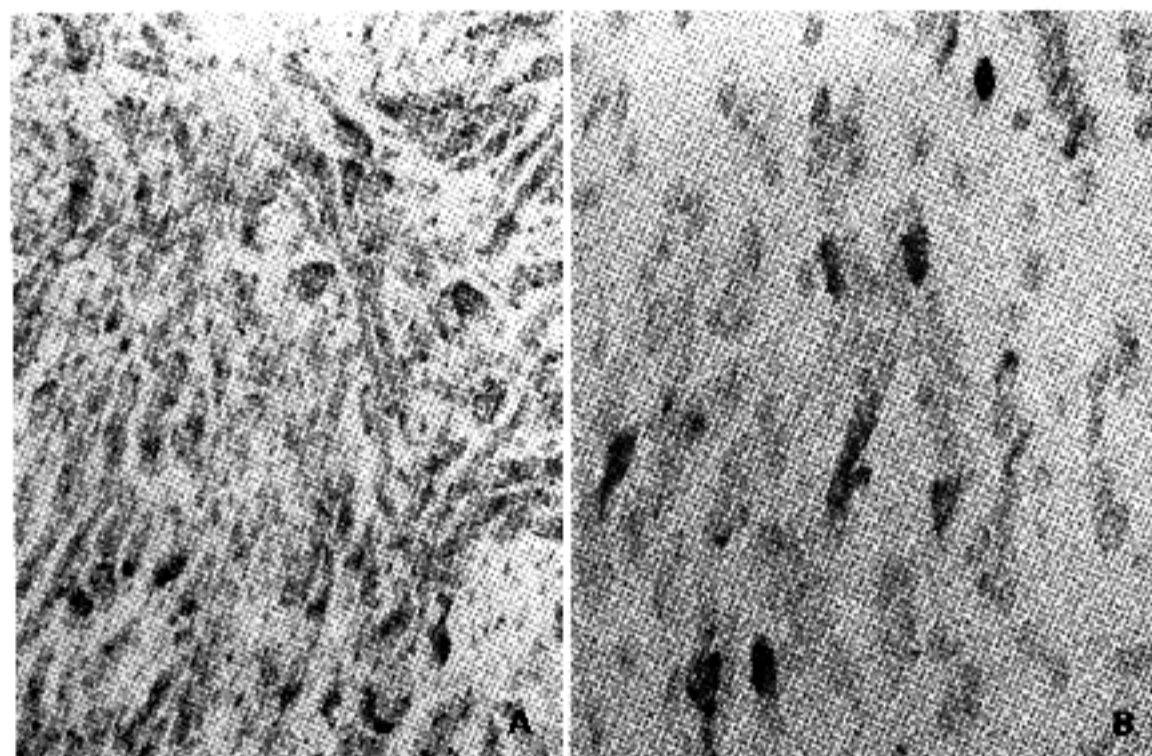


Fig. 3. Areas of rhabdomyoblastic differentiation within the stroma(A) shows positive reaction to desmin(B).

Table 4. Result of immunohistochemical reaction in Wilms' tumor

Type of tumor	Cytokeratin	Vimentin	Actin	Desmin
Wilms' Tumor				
Epithelium	+	-	-	-
Blastema	+/- ²	-/-	-	-
Stroma NOS ¹	-	+	+/-	-
Rhabdomyoblastic	-	+	+/-	+
Clear Cell Sarcoma(n=6)	-	+	-	-
Malignant Rhabdoid Tumor(n=1)	± ³	+	-	-
CMN ⁴ (n=6)	-	+	-	-

¹NOS; Not otherwise specified

²Positive or negative reaction

³Weakly positive reaction

⁴CMN; Congenital Mesoblastic Nephroma

방법이었다(Table 7). 역분화가 없었던 29예의 5년 생존율은 77.5%였고 역분화가 있었던 3예중 2예는

진단후 1년 이내에 사망하였고, 1예는 2년뒤 재발하여 재수술 2개월 후에 사망하였다(Fig. 4). 적극적 병합치료를 제대로 받지 못한 4예는 3년 이내에 모두 사망하였으나, 계획대로 치료를 진행한 28예는 5년 생존율이 76.5%였다(Fig. 5). 2세 이전에 진단되거나 또는 환자가 남아인 예에서는 5년 생존율이 다소 높게 나타났으나 통계학적 유의성은 없었다.

Table 5. Immunoreactivity of blastema in Wilms' Tumor

Positive reaction for	No. of cases(%)				
Cytokeratin & Vimentin	18(56.3)				
Cytokeratin only	3(9.4)				
Vimentin only	0				
Non-Reactive	11(34.3)				
Total	32(100.0)				
	percentage of reactive cells				
	>60%	60~30%	30~5%	<5%	0%
Cytokeratin	7	4	9	1	11
Vimentin	1	5	6	6	14

Table 6. Immunoreactivity of stroma in Wilms' tumor

Stroma	No. of cases(%)	No. of positive cases		
		Vimentin	Actin	Desmin
NOS	26(81.3)	26	14	0
Rhabdomyoblastic	6(18.7)	6	5	4

Table 7. Five year survival rate according to the variables

	Variable	No. of cases	5YSR(%) ¹
Sex	male	17	88.2
	female	15	35.6
Age	≤ 2yr.	13	92.3
	> 2yr.	19	51.7
Weight	<500 gm	21	51.6
	≥500 gm	11	84.6
Clinical Stage	I	12	68.8
	II	9	
	III	6	
	IV	5	65.5
*Treatment Group	A	28	76.5
	B	4	0.0
*Histology	no anaplasia	29	77.5
	anaplasia	3	0.0

*p<0.05

¹5YSR; 5 year survival rate

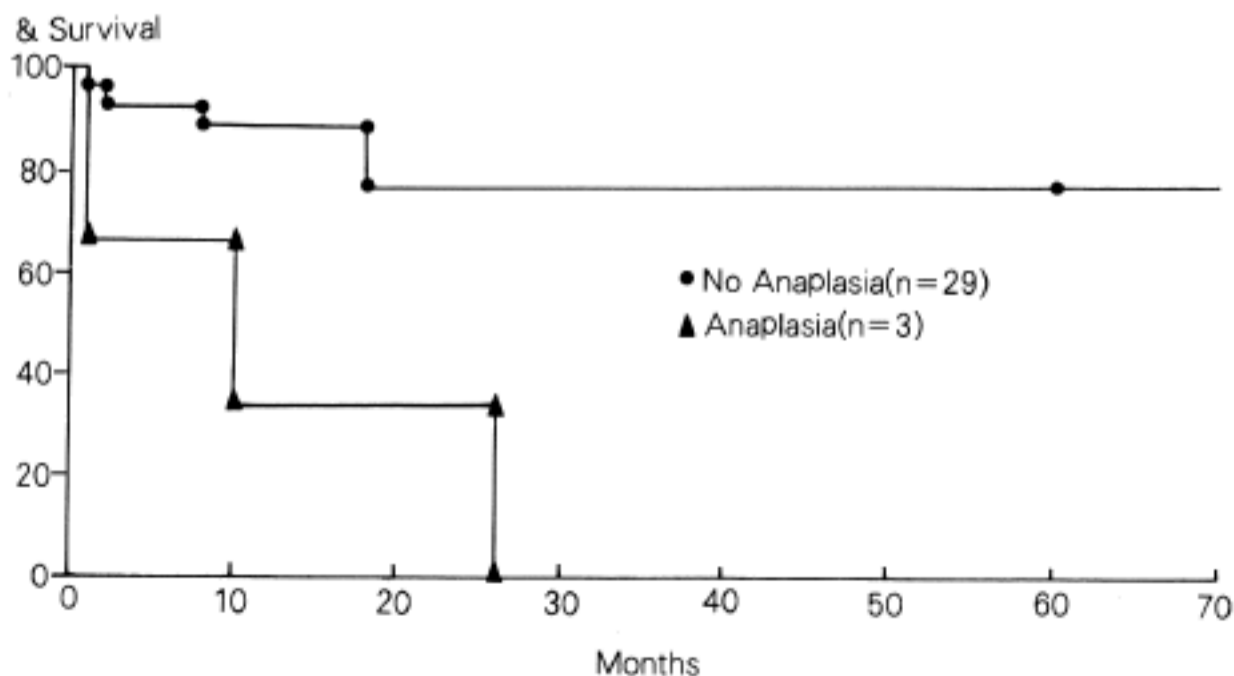


Fig. 4. Survival curves of Wilms' tumor according to anaplasia.

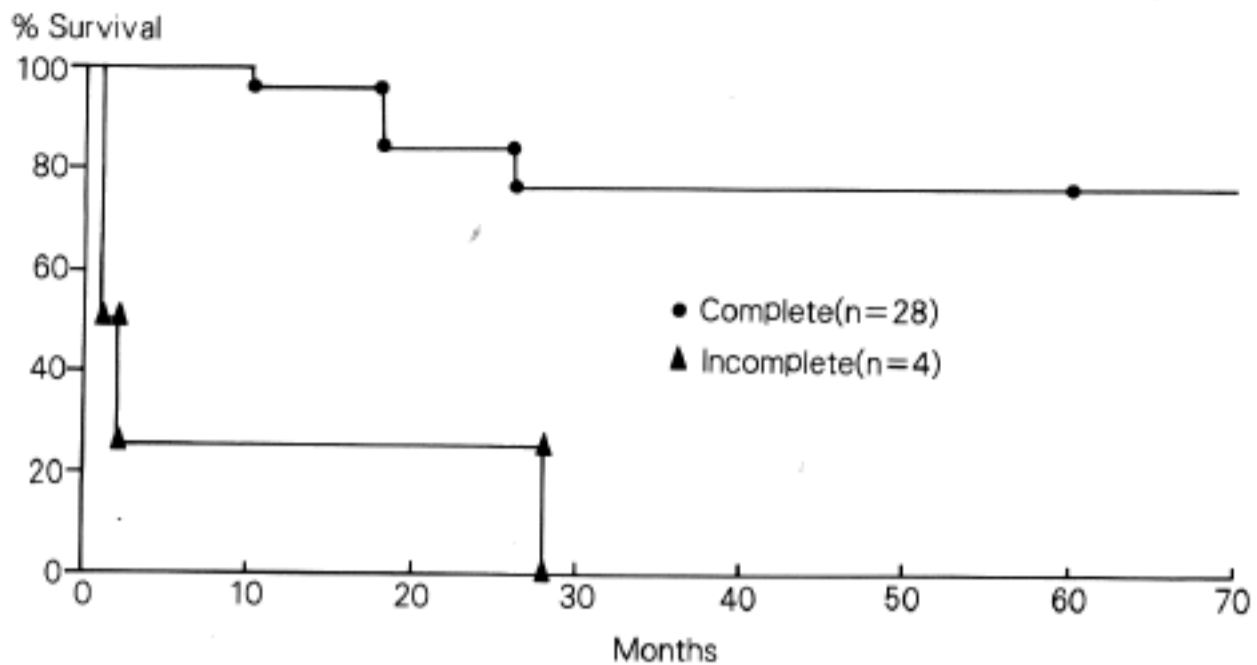


Fig. 5. Survival curves of Wilms' tumor according to treatment modality.

고찰

Wilms 종양은 유소아의 신장에서 발생하는 다양한 조직소견을 보이는 원발성 악성종양으로 1889년 Wilms가 처음 보고한 이래, 신모세포종(nephroblastoma), 배아종(embryoma of the kidney) 및 혼합종(mixed tumor of the kidney) 등의 여러가지 이름으로 불리워 왔다. Wilms 종양의 발생기전에 대하여는 논란이 많은데 대체로 다음의 세 학설이 논의되고 있다²⁾. 첫째, 후신발생모체의 일부가 정상적인 후신발생모체의 분화와 독립되어 발생단계부터 따로 증식한다는 설이고, 둘째는 어떤 자극에 의해 이미 분화된 세포가 탈억제(de-repression)되면서 태생기적 분화능력을 다시 보여 증식한다는 설이며, 셋째는 분화되지 않고 남아있던 후신발생모체의 일부가 다시 증식한다는 설인데, 이 중 세번째 학설이 많은 지지를 받고 있다. 즉 신장 발생과정에서 요관 출아(ureteric bud)의 일부 분지가 후신발생모체를 분화시키는 유도체(organizer)의 역할을 하다가, 남아있는 후신발생모체를 모두 분화시키기 전에 그 기능을 상실하면 남아있는 후신발생모체가 결절성 신모체(nodular renal blastema)로 변하는 것으로 보는 주장이다¹⁴⁾. 그러나 결절성 신모체 모두가 Wilms 종양으로 증식하는 것은 아니고, 대부분은 자연소실되며 일부에서 증식하여 Wilms 종양을 이루는 것으로 생각되고 있으며¹⁴⁾, 본 연구에서는 결절성 신모체와 동반된 1예의 Wilms 종양이 포함되었다. Wilms 종양의 약 12~15%에서 다른 선천성 기형을 동반하는 것으로 알려져 있는데, 이들 대부분이 비뇨생식계 기형이고 그외 편측비대, 안구 기형 및 근골격계 기형 등이 있다¹⁵⁾. 본 연구에서 다른 기형이 동반된 예는 무흉체증을 보인 1예만이 포

함되었다.

Wilms 종양의 조직학적 분류는 각 예당 제작된 표본을 전부 검색하여 종양의 세가지 성분인 상피, 배질 및 간질 중의 한가지 성분이 명확히 65%이상으로 판단된 경우만 그 성분의 우세형에 포함시켰고 그외는 모두 혼합형으로 나누었다. 이전의 문헌에 따르면 다양한 형태학적 분화로 인하여 매 부위마다 현미경적 소견이 다르기 때문에, 육안소견을 고려하지 않고 현미경적 소견만으로 전체 종양의 분포를 대표하기는 힘들다고 하였다¹⁶⁾.

본 연구에서도 이전에 제작된 조직을 연구대상으로 하였기에 그와같은 문제점이 없지는 않으나 우세형으로 나누는 기준을 65% 이상으로 삼았으므로 전체 종양의 조직학적 유형을 결정하는데 큰 무리가 없는 것으로 생각하였다. 상피성 분화로는 세뇨관, 사구체, 요로상피, 신경상피, 편평상피 등이 포함되나 본 연구에 포함된 예들은 주로 세뇨관 분화를 보였고 일부에서 원시형 사구체 분화를 보이는 부분이 있었으며, 배질 내부에서는 세뇨관으로의 분화 단계에 있는 상실배(morule)와 유사한 구조가 관찰되었다. 영국의 MRC 신모세포종 연구팀은 세뇨관 분화가 많을수록 예후가 좋다고 하였으나¹¹⁾, 본 연구에서는 세뇨관 분화와 예후와의 연관성을 찾기는 어려웠다. Wilms 종양의 간질 성분은 횡문근, 평활근, 연골, 골 및 근섬유모세포 등으로의 분화를 보일 수 있으며, 특히 횡문근모세포성 분화를 보이는 경우는 20~50% 정도의 빈도로 보고되고 있으며¹⁷⁾ 본 연구에서는 32예중 6예(18.7%)에서만 횡문근모세포성 분화를 보였다. 또한 한 부위에서 원시 연골양 분화를 보이는 듯 하였으나 분명치 않았고 그 외는 모두 특수한 분화를 보이지 않았다.

지금까지 Wilms 종양의 예후와 연관된 인자로는 진단당시의 환자의 연령⁴⁾과 임상 병기¹⁸⁾ 및 조직학적

소견³⁾ 등이 있으며, 그외 NWTs의 연구결과에 의하면 초기 화학요법시 사용한 약물의 종류와 재발된 부위가 예후에 영향을 미치는 것으로 알려져 있다⁸⁾. 본 연구에서 예후인자 분석의 결과를 보면 남아 17예의 5년 생존율이 88.2%, 2세 이전에 진단된 13예의 5년 생존율이 92.3%로 통계학적 유의성은 없으나 남아거나 진단 당시 연령이 2세 이전의 경우 생존율이 높았고, NWTs에 의해 제시된 치료방법에 따른 치료를 충분히 수행한 28예와 역분화를 동반하지 않은 29예에서 5년 생존율이 각각 76.5%와 77.5%로 그렇지 않은 경우에 비하여 통계학적으로 유의하게 높았다. 그러나 임상 병기, 종양의 무게에 대하여는 큰 차이가 없었는데, 이는 본 연구에 포함된 32예중 전 추적기간 동안 사망한 예가 모두 8예로, 대상수가 적었기 때문에 통계학적 유의성을 찾지 못한 것으로 생각된다. 역분화가 예후에 영향을 미치는 중요한 인자임은 이미 여러 문헌에 보고되어 왔는데^{5,6,10,19)}, Bonadio등¹⁹⁾은 약 4%, Beckwith¹⁰⁾는 약 6.2%의 빈도로 보고하고 있으며, 흑인과 성인에서는 더 많은 빈도로 나타나고 2세 이하의 예에서는 거의 없다고 하였다. 본 연구에서 역분화를 보인 예는 총 32예중 3예(9.4%)이고, 이들 모두 2년 2개월 이내에 사망하여, 역분화가 예후에 영향을 미치는 중요 인자임이 재확인 되었다. 그러나 역분화의 엄밀한 정의에 따라, 핵 크기의 증가, 과색소성, 비정형 다극성 세포 분열상등 세가지 소견을 모두 보이는 경우에만 역분화로 진단하는 것이 중요하며 그렇지 않은 경우 역분화를 보이는 Wilms 종양의 빈도가 실제보다 높아질 수 있다. 본 연구에서 역분화의 존재 비율이 9.4%로 기왕의 보고에 비하여 약간 높이나 나타난 이유는 총 연구 대상 수가 적었던 것과 3예중 1예가 66세에 진단된 성인형이었기 때문으로 생각된다.

면역조직화학 염색상 Wilms 종양내의 상피 성분은 모두 cytokeratin에 양성되었는데, 분화가 좋은 세뇨관은 주변의 정상 세뇨관과 비슷한 정도의 강도로 양성을 나타내었고, 상실배와 유사한 형태를 취하는 분화가 덜 된 부위에서는 염색정도가 약하면서 주로 세포막 주변에 작은 점상(dot)으로 염색되는 특징을 보였다. 배질은 cytokeratin과 vimentin에 모두 양성인 경우가 대부분이었는데, 이것은 배질에서 어느 한 쪽으로의 분화가 결정될 경우 상피 혹은 간질세포가 세포질내에 함유하고 있는 특징적인 중간 사상체(intermediate filament)를 보인 것으로 생각되며 배질이 갖는 양측성 분화의 잠재성을 잘 설명해 주는 소견이다²⁰⁾. 앞서 기술한 상피 성분의 형태학적 분화 정도에 따른 염색정도의 차이도 분화가 진행됨에 따라 intermediate filament의 표현이 증가되어 나타나는 소견으로 해석된다. 간질 성분은 모두가 vimentin에 양성이고 종양의 주변부위와 격막 근처에서 대부분이 actin에 양성인 반면 desmin에는 모두 음성이었고,

분명한 횡문근모세포성 분화를 보이는 부위에서도 거의 전 예가 actin에 양성인 반면 일부만이 desmin에 양성으로 나타나, 근섬유모세포성 분화가 횡문근모세포성 분화보다 우세한 것으로 생각된다. 이러한 소견은 배질과의 구분이 어려운 간질부위를 감별 하는데 도움이 된다. Wilms 종양의 면역조직화학 염색 소견이 다른 신장종양과의 감별에 도움이 되는 특징적인 소견인지 비교하기 위하여 투명세포 육종 6예, 악성 횡문근양 종양 1예와 중배엽성 신종 6예에 대하여 같은 염색을 시행한 결과 투명 세포 육종은 vimentin에만 양성을 보였고, 종양내로 일부 포함된 정상 세뇨관을 제외하고는 cytokeratin에는 모두 음성이었으며, 악성 횡문근양 종양은 cytokeratin에 약양성이고 vimentin에 양성 소견을 보였는데, 이러한 결과는 이전의 보고와 일치하였다²¹⁻²³⁾. 따라서 cytokeratin은 통상 염색에서 Wilms 종양과의 감별이 어려운 경우에 유용한 보조 염색으로 생각된다. 특히 일반적인 Wilms 종양에 비하여 예후가 나쁘며, 치료 방법에도 차이가 있는 투명세포 육종, 악성 횡문근양 종양을 감별하기 위해서는 cytokeratin에 대한 면역조직화학 염색이 도움이 되는 것으로 생각된다. 중배엽성 신종의 경우도 종양내로 함입된 정상 세뇨관을 제외하고는 cytokeratin에 양성으로 나타나는 상피나 배질 성분이 없고, vimentin 뿐 아니라 actin에도 양성을 보이는 근섬유모세포성 분화가 특징적이므로 수술만으로도 치료가 가능한 중배엽성 신종과 Wilms 종양의 감별에도 cytokeratin 및 actin이 매우 유용하리라 생각된다. Wilms 종양의 면역조직화학 검색에 대한 문헌 보고는 매우 드물며, 그 중 Altmannsberger등²⁰⁾은 10예의 Wilms 종양에 대한 면역조직화학 검색후 배질이 cytokeratin과 vimentin에 모두 양성이며, 상피성 분화 부위는 cytokeratin에만, 간질 성분은 vimentin에만 양성이며, 이러한 소견이 vimentin에만 양성인 투명세포 육종의 감별에 도움이 되는 소견이고, 특히 전이된 부위에서 Wilms 종양을 확인 하는데 유용하다는 결과를 보고하였는데, 이는 본 논문의 결과와 일치하였다. 그러나 이외의 보고들은 거의 정상 신장 발생을 이해하는데 Wilms 종양을 이용하여, cytokeratin과 vimentin외에 laminin, fibronectin등의 세포외 기질에 대한 단클론 항체와 주로 신장 발생과정에서 나타나는 항원인 CD24, CD26 및 MOC-1, MOC-31등의 세포막 항원에 대한 단클론 항체등을 이용하여 면역조직화학 검색을 시행하였다^{24,25)}. 이러한 결과를 태아와 성인 신장 조직에 대한 검색의 결과와 비교하여 정상 신장 발생 과정을 설명하고 있는데, 본 논문과는 다른 관점에서 Wilms 종양의 구성 성분을 해석하고 있지만 cytokeratin과 vimentin에 대한 결과는 일치하였다.

이상의 결과로 Wilms 종양에 대한 면역조직화학적 특성은, Wilms 종양에 특징적인 배질을 확인하는데

cytokeratin이 vimentin보다 좀더 유용하며, 이러한 결과는 통상적인 염색만으로는 감별이 어려우면서 그 예후와 치료 방법에 차이가 있어 감별 진단이 중요한 투명세포 육종, 악성 횡문근양 종양 및 증배염성 신종등 다른 신장 종양과의 감별에 매우 중요한 소견으로 생각되며 면역조직화학 검색과 더불어 전자 현미경적 검색을 동반한 전향적 연구가 도움이 되리라 기대한다.

결 론

신장 적출술후 Wilms. 종양으로 진단된 32예를 대상으로 병리조직학적 및 면역조직화학적 특성, 예후인자와의 관계를 비교 관찰하여 다음과 같은 결과를 얻었다.

1) 진단 당시의 환자의 연령 분포는 대부분이 5세 이하로 75.0%였고 그중 2세 이하는 40.7%였다.

2) 조직학적 유형은 혼합형이 62.5%로 가장 많았고, 그 다음은 상피 우세형이 25.0%로 많았다.

3) 역분화는 3예(9.4%)에서 관찰되었는데, 2예는 상피 우세형에, 1예는 배질 우세형에 속하였다.

4) 치료 방법과 역분화 존재의 유무는 환자의 2년 생존율과 유의한 상관관계를 보였고, 2세 이하에 진단되거나 임상 병기가 IV기가 아닌 경우는 2년 생존율이 다소 높게 나타났으나 통계학적 유의성은 없었다.

5) 면역조직화학 염색상 Wilms 종양의 상피 성분은 모두 cytokeratin에 양성이었다. 배질은 56.3%가 cytokeratin과 vimentin에 모두 양성이었고, 34.4%는 모두 음성이었으며, cytokeratin이 5% 이상의 세포에서 양성인 예는 20예(62.5%)로 배질을 확인하는데 cytokeratin이 vimentin보다 유용하였다. 간질 성분은 대부분(81.3%)이 특수 조직으로의 분화를 보이지 않았으며 이들은 면역조직화학 염색상 일부가 근섬유모세포성 분화를 보이는 것으로 나타났고, 분명한 횡문근모세포성 분화를 보이는 부위도 일부에서만 desmin에 양성이었다.

6) Cytokeratin에 대한 면역조직화학 염색 소견은 Wilms 종양과는 생물학적 경과나 치료 방법에 차이가 있는 투명세포 육종과 증배염성 신종에는 모두 음성, 악성 횡문근양 종양에는 약양성이었다.

이상의 결과로 본 연구에서는 역분화의 존재 유무와 적극적 병합치료 요법의 시행은 예후에 영향을 미치는 중요 인자로 나타났고, Wilms 종양에 특징적인 배질을 확인하는데 cytokeratin이 vimentin보다 유용하였으며, 이는 다른 신장 종양과의 감별에 도움이 되는 것으로 사료된다.

참 고 문 헌

1) Tremblay M. *Ultrastructure of a Wilms tumor and*

myogenesis. J Pathol 1971; 105: 269-77.

2) Bennington JL, Beckwith JB. *Tumors of the kidney, renal pelvis, and ureter. Atlas of tumor pathology. Second series fascicle 12. AFIP, Washington, D. C., 1975; 31-78.*

3) D'Angio GJ, Evans AE, Breslow NE, Beckwith JB, Bishop HC, Fiegl P, Goodwin W, Leape LL, Sinks LF, Sutow W, Tefft M, Wolff J. *The treatment of Wilms tumor: Result of the National Wilms Tumor Study. 1976; 38: 633-46.*

4) Breslow NE, Palmer NF, Hill LR, Buring J, D'Angio GJ. *Wilms tumor, Prognostic factors for patients without metastases at diagnosis: Result of the National Wilms Tumor Study. Cancer* 1978; 41: 1577-89.

5) Leape LL, Breslow NE, Bishop HC. *The surgical treatment of Wilms tumor: Result of National Wilms Tumor Study. Ann Surg* 1978; 187: 351-6.

6) D'Angio GJ, Evans AE, Breslow NE, Beckwith JB, Bishop HC, Farewell V, Goodwin W, Leape LL, Palmer NF, Sinks LE, Sutow W, Tefft M, Wolff J. *The treatment of Wilms tumor: Result of the Second National Wilms Tumor Study. Cancer* 1981; 48: 2302-11.

7) D'Angio GJ, Breslow NE, Beckwith JB, Evans AE, Baum E, Lorimier A, Fernbach D, Hrabovsky E, Jones B, Kelalis P, Othersen B, Tefft M, Thomas PRM. *The treatment of Wilms tumor: Result of the Third National Wilms Tumor Study. Cancer* 1989; 64: 349-60.

8) Grundy P, Breslow NE, Green DM, Sharples K, Evans AE, D'Angio GJ. *Prognostic factors to children with recurrent Wilms tumor: Result from the Second and Third National Wilms Tumor Study. J Clin Oncol* 1989; 7: 638-47.

9) Beckwith JB, Palmer NF. *Histopathology and prognosis of Wilms tumor: Result from the First National Wilms Tumor Study. Cancer* 1978; 41: 1937-48.

10) Beckwith JB. *Wilms tumor and other renal tumors of childhood: A selective review from the National Wilms Tumor Study Pathology Center. Hum Pathol* 1983; 14: 481-7.

11) Lawler W, Marsden HB, Palmer MK. *Wilms tumor; histologic variation and prognosis. Cancer* 1975; 36: 1122-6.

12) Lemerle J, Tournade MF, Marchant RG, Flamant R, Sarrazin D, Flamant F, Lemerle M, Jundt S, Zucker JM, Schweisguth O. *Wilms tumor, Natural history and prognostic factors: A retrospective study of 248 cases treated at the institut Gustave-Roussy 1952-1967. Cancer* 1976; 37: 2557-65.

13) Jung WH, Vawter GF, Kozakewich HP. *Flow*

- cytometric analysis(FCM) of DNA content in patients with Wilms tumor(abstract). Lab Invest 1991; 64(1): 6p.*
- 14) Bove KE, Koffler H, McAdams AJ. *Nodular renal blastema. Definition and possible significance. Cancer 1969; 24: 323-32.*
 - 15) Miller RW, Fraumeni JF, Manning MD. *Association of Wilms tumor with aniridia, hemihypertrophy and other congenital malformations. N Engl J Med 1964; 270: 922-7.*
 - 16) 서정옥, 지계근, 이상국, 안효섭. *Wilms 종양의 병리학적 검색. 대한병리학회지 1984; 18: 113-21.*
 - 17) Wigger HJ. *Fetal rhabdomyomatous nephroblastoma - A variant of Wilms tumor. Hum Pathol 1976; 7: 613-23.*
 - 18) Jereb B, Tournade MF, Lemerle J, Voute PA, Delemarte JF, Ahstrom L, Flamant R, Gerard-Marchant R, Sandstedt B. *Lymph node invasion and prognosis in nephroblastoma. Cancer 1980; 45: 1632-6.*
 - 19) Bonadio JF, Storer B, Norkool P, Farewell VT, Beckwith JB, D'Angio GJ. *Anaplastic Wilms tumor: Clinical and pathologic studies. J Clin Oncol 1985; 3: 513-20.*
 - 20) Altmannsberger M, Osborn M, Schafer H, Schauer A, Weber K. *Distinction of nephroblastomas from other childhood tumors using antibodies to intermediate filaments. Virchows Arch(Cell Pathol) 1984; 45: 113-24.*
 - 21) 정우희, 한지영, 박소연, 김재익. *신의 투명세포 육종. 2 증례보고. 대한병리학회지 1991; 25: 581-8.*
 - 22) Vogel AM, Gown AM, Caughlan J, Hass JE, Beckwith JB. *Rhabdoid tumors of the kidney contain mesenchymal specific and epithelial specific intermediate filament proteins. Lab invest 1984; 50: 232-8.*
 - 23) Takagi M, Takakuwa T, Ushigome S, Nakata K, Teruhiro F, Watanabe A. *Sarcomatous variants of Wilms Tumors. Cancer 1987; 59: 963-71.*
 - 24) Albeda FW, Molenaar WM, ed Leij L, Thijs-Ipema AH. *Heterogeneity of Wilms tumor blastema: An immunohistological study. Virchows Arch Pathol Anat 1989; 414: 263-71.*
 - 25) Droz D, Rousseau-Merck MF, Jaubert F, Diebold N, Nezelof C, Adafer E, Mouly H. *Cell differentiation in Wilms tumor(nephroblastoma): An immunohistochemical study. Hum Pathol 1990; 21: 536-44.*