

# Mainz 분류에 따른 신세포종양의 형태학적 분류 및 예후 인자와의 연관성: 종양의 기원 및 DNA 배수성에 관한 연구

가톨릭대학교 의과대학 임상병리학교실 및 <sup>1</sup>비뇨기과학교실

최영진 · 황태곤<sup>1</sup> · 이연수 · 김병기 · 김선무 · 심상인

## Histopathology and Mainz Classification of Renal Cell Tumors: A Histogenetic Study and DNA Content Analysis

Yeong-Jin Choi, Tae Kon Hwang<sup>1</sup>, Youn Soo Lee, Byung Kee Kim,  
Sun Moo Kim, and Sang In Shim

Departments of Clinical Pathology and <sup>1</sup>Urology,  
Catholic University College of Medicine, Seoul 137-040, Korea

The Mainz classification for renal cell tumors was introduced in 1986 and it's utility has been reported in several histogenetic and genetic studies of renal cell tumors. We present a study of 127 cases of renal cell tumors with clinicopathologic correlation, DNA content analysis, and histogenesis studied by histochemical and immunohistochemical staining. The 127 renal cell tumors classified by the Mainz classification were 87 clear cell, 17 chromophilic, 13 chromophobe and 3 sarcomatoid renal cell carcinomas, 5 oncocytomas and 2 adenomas. These subtypes showed significant correlation not with age, sex, Robson's stage, DNA ploidy or tumor recurrence but with nuclear grade ( $p=0.001$ ) and tumor size ( $p=0.001$ ). Hall's colloidal iron ( $p=0.002$ ) and carbonic anhydrase II ( $p=0.013$ ) stains, representing the origin of distal nephron especially of collecting duct, were significantly correlated with specific subtypes of renal cell tumors, especially chromophobe cell renal carcinoma. This study demonstrates that the Mainz classification suggests several morphologically different subtypes and variants of renal cell tumors and that some of them may have originated from the distal nephron, particularly from the collecting duct. (**Korean J Pathol 1998; 32: 511 ~ 520**)

**Key Words:** Mainz classification, Renal cell tumors, Histogenetic study, Carbonic anhydrase II

### 서 론

신세포종양의 대부분을 차지하는 신세포암종의 국내 발생은 매년 증가 추세에 있으며 대한민국 보건복지부의 한국인 암등록 조사에 따르면 전체 암의 13위 (1.6%)를 차지하고 매년 60,000여 건의 신세포암종이

국내에서 추가로 보고되고 있다.<sup>1</sup> 신세포종양의 형태학적 분류는 세포의 분화정도, 특히 세포질의 양상에 따라 투명세포형, 과립세포형 및 혼합형 등으로 분류되었으나 1986년 Thoenes등<sup>2</sup>이 Mainz 분류법의 제시로 새로운 아형들이 보고되면서 신세포종양 아형간의 형태학적 감별이 필요하게 되었다. 또한 혐색소성 세포형 및 집합세뇨관형 신세포암종과 호산성 과립세포종의 경우 세포 기원이 집합세뇨관의 개재세포 (intercalated cell)인 것으로 보고되면서 신세포종양의 기원이 모두 근위세뇨관이라는 기존의 개념에 수정이 요구되고 있다.<sup>3~5</sup> 이에 저자들은 원발성 신세포종양 127예에 대하여 Mainz 분류에 의한 형태학적 재분류를 실시하였고,

접 수: 1998년 2월 5일, 게재승인: 1998년 5월 28일  
주 소: 서울시 서초구 반포동 505, 우편번호 137-040, E-mail:  
mdyjchoi@cmc.cuk.ac.kr, 강남성모병원 임상병리과,  
최영진

이들 분류법에 따른 각 아형들간의 병리적 및 임상적 의의와 이들 종양의 세포학적 기원에 대하여 알아 보고자 하였다.

## 재료 및 방법

### 1. 재 료

1981년 3월부터 1997년 2월까지 16년간 가톨릭의대 부속 강남성모병원에서 신절제술 후 종양으로 진단된 179예 중 신세포 기원의 종양 127예를 대상으로 하였으며, 환자의 연령, 성별, 종양의 크기, 추적기간, 재발 및 사망유무에 대하여 조사하였다.

### 2. 육안 소견

육안 소견은 진단지에 기술된 육안 소견, 육안사진 및 종양에서 만든 모든 조직 슬라이드의 1:1 소견을 기초로 하여 검사 및 분석하였다.

### 3. 광학 및 면역조직화학 염색

현미경 표본은 10% 중성포르말린에 고정된 파라핀 포매조직으로 만들었으며, 각 증례의 모든 H & E 슬라이드를 재검토하였고 진단은 Thoenes등이 제시한 Mainz 분류법<sup>2</sup>에 따라 재분류하였다. 종양의 핵등급은 Fuhrman의 등급<sup>6</sup>을, 병기는 Robson의 분류를 사용하였다.<sup>7</sup> 면역조직화학염색은 파라핀 포매된 조직중 종괴에서 출혈이나 괴사가 없는 부위를 골라 실시하였으며, 조직을 4  $\mu$ m로 박절후 probe on plus 슬라이드 (Fisher sci, U.S.A.)에 부착하고 탈 파라핀 및 합수 과정을 거쳐 메탄올로 희석한 0.3% 과산화수소수에 20분간 처리후 세척하였고, pepsin으로 10분간 처리하였다. 그후 37°C 수조에서 차단항체로 30분간 반응시켜 비특이성 항원을 차단하고, carbonic anhydrase II (CAII)염색은 1차 항체로 anti-human sheep CAII (Biosdesign, U.S.A.)를 1:100으로 희석하여 37°C에서 30분간 반응시켰다. 이차 항체로는 peroxidase가 부착된 rabbit anti-sheep IgG, F(ab')<sub>2</sub> fragment (Jackson Inc., U.S.A.)를 1:500으로 희석하여 37°C에서 30분간 반응시켰고, aminoethyl-carbazole (AEC)를 이용하여 발색하였으며 Meyer 헤마톡실린으로 대조 염색하였다. EMA, cytokeratin 및 vimentin 염색은 일차항체로 각각 E29, MNF116 및 V9에 대한 단클론 항체 (Dako)를 이용하였고, universal LSAB kits (Dako)를 이용하여 위와 같은 조건에서 염색하였다.

### 4. DNA 배수성 검색

파라핀 포매조직을 이용하여 DNA배수성검사를 실시하였다. 파라핀 조직을 50  $\mu$ m 두께로 자른 후 탈파라핀과 합수과정을 거쳐 pepsin용액에 37°C, 2시간동안 부치시키면서 30분마다 진탕하였다. 그후 45  $\mu$ m 세공 크기의 나일론망에 여과후 4000 r.p.m.에서 5분간 원심분리하여 세포침전물을 얻었다. 세포침전물을  $5 \times 10^5$ /ml

가 되도록 유리세포 부유액을 만든 후 Cycle Test Plus DNA Reagent Kit (Becton Dickinson, U.S.A.)를 이용하여 propidium iodide 염색을 하였다. 염색된 세포 부유액은 FACSscan (Becton Dickison) 유식세포 측정기를 이용하였으며 각 증례당 10000개 이상의 세포를 측정하였다.

### 5. 통계학적 분석

SPSS를 이용하여 신세포종양의 형태학적 아형과 환자의 임상적, 조직학적 소견 및 예후인자들과의 상관관계는 카이제곱법 및 ANOVA로 검정하였고, 생존율은 Log rank test로 검정하고 Kaplan-Meier법으로 생존 곡선을 구하였다.

## 결 과

신 절제술후 진단된 전체 179예의 종양중 신세포 기원의 종양이 127예 (71%)로 가장 많았으며, 그외 이행상피암종 33예, Wilms 종양 7예, 맥관근지방종 5예, 전이성암종 5예 및 기타 양성 혈관종양이 2예였다.

### 1. 연령 및 성별분포

전체 대상환자 127명 중 남자가 76명, 여자가 51명으로 남녀비는 1.5:1였으며, 진단 당시 평균 연령은 55세 (21~84세)였고 소아에서 발생한 예는 없었다.

### 2. 신세포종양의 육안 소견

127예 중 육안 소견상 출혈이나 괴사 또는 낭성 변화의 소견이 없는 충실성 종양이었던 경우가 38예 (29.9%)였으며, 종양의 일부 (10~20%)에서 소량 관찰되었던 경우가 35예 (27.6%)였고, 중등도 이상 (>30%) 많은 부위에서 다양한 형태의 출혈 및 괴사 또는 낭성 변화가 관찰된 경우는 50예 (39.4%)였다. 심한 낭성변화만 관찰된 경우는 신세포암종 4예 (3.1%)였다. 신세포종양 127예 중 126예는 단일종괴로 단측성으로 관측된 반면, 나머지 신세포암종 1예에서는 양측성으로 좌신 및 우신에 각각 1개씩의 종괴가 관찰되었다. 우신 및 좌신에서의 발생수는 각각 66예 (52%) 및 59예 (46.5%)로 유사하였다. 신장내에서의 위치는 상극 35예 (27.6%), 중간부위 41예 (32%), 하극 34예 (26.8%)였고, 전체신장을 모두 침범하는 경우는 3예 (2.4%)였다.

### 3. 신세포 종양의 조직학적 소견 및 분류

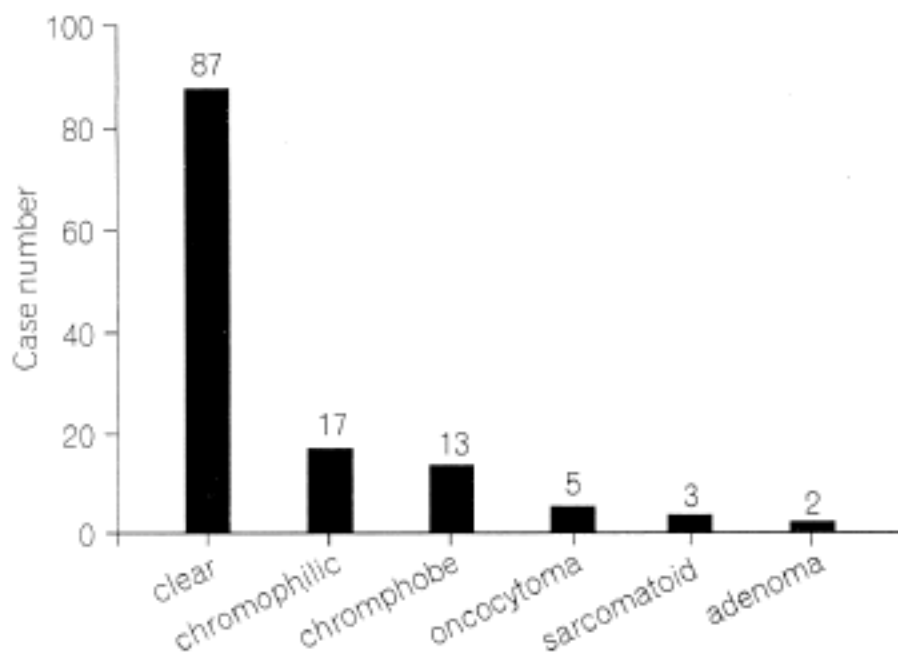
신세포종양 127예 중 신세포암종이 120예 (95.5%), 호산성과립세포종 5예 (3.9%) 및 신세포선종이 2예 (1.6%)였다. 신세포기원 종양의 분류 및 각 아형별 특징은 Table 1 및 Fig. 1에 기술하였다.

1) 투명세포형 신세포암종 (Fig. 2a-d): 신세포종양 중 68.5%로 가장 높은 빈도를 보였다. 주로 폐포형 (alveolar)의 치밀한 성장양상을 보였으나, 관상, 지주상 및

**Table 1.** Histologic classification and characteristics of 127 renal cell tumors

	Cases (%)	Mean age (Range)	Size <sup>a</sup> (cm)	Nuclear grade <sup>a</sup>	Stage	Recurred	Died of disease
<b>Renal cell carcinoma</b>							
Clear cell	87(68.5)	56(35~84)	5.3±2.5	1.7±0.8	1.8±0.8	9/72	8/72
Chromophilic	17(13.4)	51(21~77)	5.9±5.2	2.4±0.8	1.6±0.8	1/11	4/11
Chromophobe	13(10.2)	53(34~72)	10.0±3.6	2.4±0.5	1.9±0.8	0/9	1/9
Sarcomatoid	3( 2.4)	60(50~73)	9.1±3.4	3.7±0.6	2.0±1.0	1/2	0/2
Oncocytoma	5( 3.9)	51(43~58)	5.8±2.8	1.2±0.5	1.2±0.5	0/4	0/4
Renal cell adenoma	2( 1.6)	45(42~47)	1.9±2.3	2.0	1.5±0.7	0/2	0/2
Toatal	127(100)	55(21~84)	5.9±3.4	1.9±0.8	1.7±0.8	11/100	13/100

<sup>a</sup>p < 0.05



**Fig. 1.** Reclassification of 127 renal cell tumors according to Mainz classification.

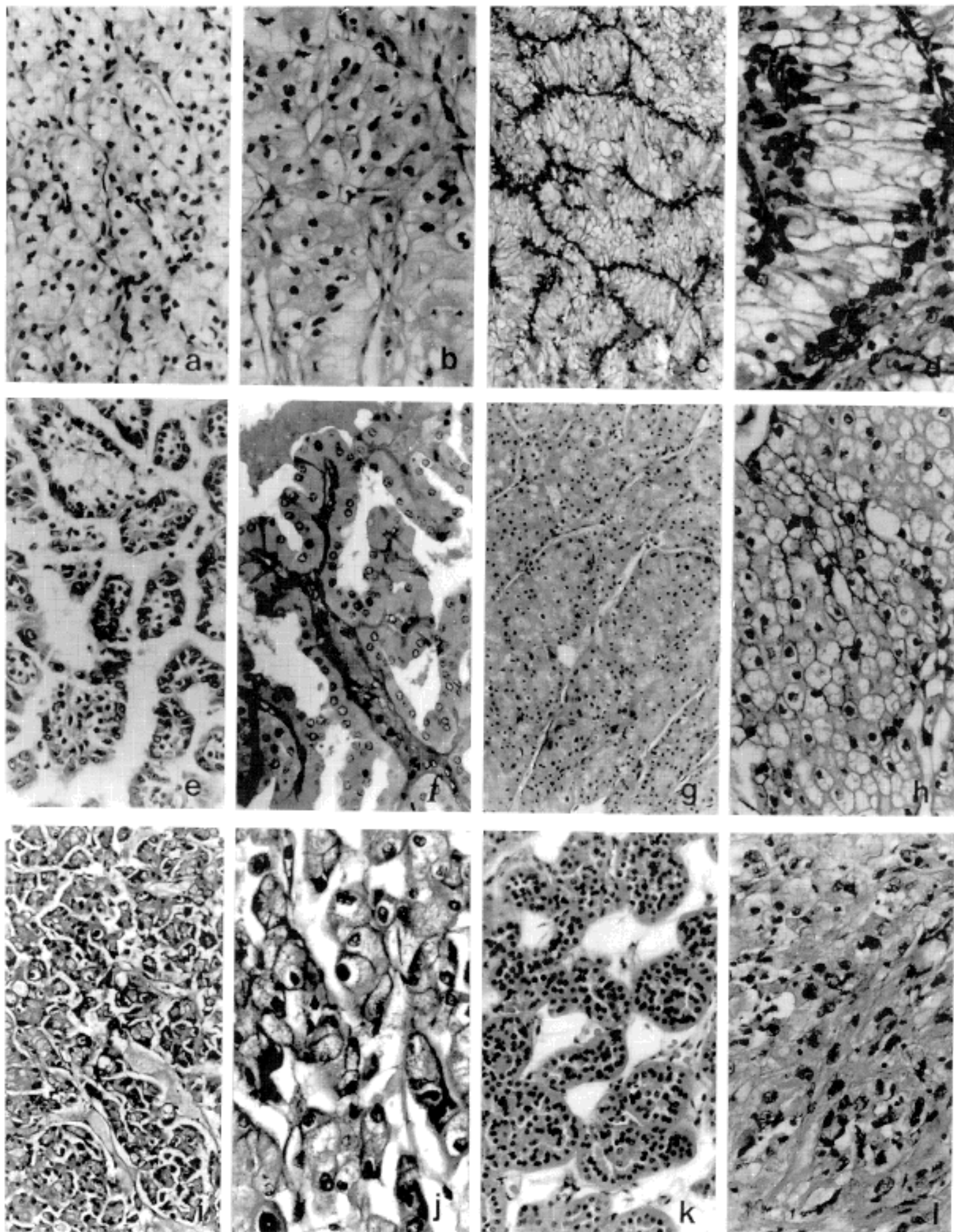
낭상의 형태들도 단독 또는 혼합되어 관찰되었다. 세포학적 소견상, 전형적형은 78예로 대부분이었으며 이들은 투명하며 풍부한 세포질을 갖고 있었으나, 증례에 따라 투명한 정도가 달라 좀 더 세포질이 호산성을 띠면서 과립상인 “plasma-rich” 아형 또는 “clear cell-eosinophilic” 아형으로 이행되는 세포들도 일부 섞여 있었다. 특히 대부분의 세포가 호산성 과립상을 보이는 “clear cell-eosinophilic” 아형은 5예에서 관찰되었다. 핵의 위치는 폐포형 성장을 보이는 경우는 중심또는 약간 한쪽으로 치우치면서 일정한 방향없이 제각각 위치하며 핵의 등급도 1~2인 반면, 관상형 중 세포가 특히 장형 원주상 (tall columnar)인 4예에서는 핵이 기저부로 정렬 하면서 핵의 등급도 2이나 3으로 높게 관찰되었다. 핵등급은 1, 2, 3, 4등급이 각각 40예, 33예, 13예 및 1예로서 평균 1.7±0.8로 낮게 관찰되었다. Robson의 병기는 병기 1, 2, 3이 각각 43예, 23예 및 21예로 평

균 1.8±0.8이었다.

2) 호색소성 세포형 신세포암종 (Fig. 2e-f): 신세포종양 중 13.4%로 2번째로 흔하게 관찰되었다. 호염기성 (basophilic) 아형이 9예, 호산성 (eosinophilic) 아형이 8예로서 비슷한 정도로 발견되었다. 대부분 유두상 성장 양상을 보였으나 (16예), 일부에서는 관상구조 (2예) 및 고형성부위 (3예)가 섞여 있는 부분도 있었으며, 거의 대부분이 관상구조로만 구성된 경우도 1예 있었다. 호염기성 아형인 경우는 세포질의 양이 적고 일부 투명한 세포질을 보이기도 한 반면, 호산성 아형은 세포질이 과립상으로 양이 풍부하였다. 특징적으로 다른 아형에 비해 종양의 변연부가 불규칙하며 침윤성으로 자라는 양상을 보이는 경우가 52.9% (9/17예)로 높은 빈도로 관찰되었고, 그 중 1예에서는 기존의 사구체나 세뇨관 사이사이를 침윤하면서 다발성으로 자라고 있었다. 핵 등급은 등급 1, 2, 3, 4가 각각 2예, 8예, 6예, 및 1예로 평균 2.4±0.8로 중등급 이상이었다. Robson의 병기는 병기 1, 2, 3이 각각 10예, 4예 및 3예로 평균 1.6±0.8이었다.

3) 혐색소성 세포형 신세포암종 (Fig. 2g-j): 신세포종양 중 10.2%로 3번째로 흔하였다. 전형적 (typical) 아형이 9예, 호산성 아형이 4예였다. 전형적 아형은 종양이 넓은 관상 또는 소엽상의 성장 양상을 보이면서, 세포들은 특징적으로 다각형으로 매우 크며, 세포질이 연한 망상으로 매우 풍부하고 핵은 중등도 크기로 중앙 또는 한쪽으로 약간 치우쳐 있었다. 호산성 아형에서는 저배율 소견상 관형성이 흔히 관찰되고 세포는 전형적형에 비해 크기가 작으면서, 세포질은 호산성 과립상으로 매우 풍부하여 특히 호산성 과립세포종과의 감별이 요구되었다. 본 증례중 3예에서 전자현미경 검색이 실시되었는데 포르말린 고정 조직에서 실시된 2예에서는 다수의 미세소포, 직경 180~440 nm, 들이 주로 핵 주위로 관찰되며 형태가 잘 유지된 반면, 파라핀 포매 조직





**Fig. 2.** The morphologic subtypes of renal cell tumors. Clear cells (a-d): a) Typical clear cells with alveolar pattern of growth. b) Clear cell-eosinophilic variant. c&d) Tall columnar clear cells with tubular pattern of growth showing higher degree of nuclear atypism. Chromophilic cells (e-f): e) Chromophilic-basophilic variant with scanty amount of basophilic cytoplasm. f) Chromophilic-eosinophilic variant with abundant strongly eosinophilic finely granular cytoplasm. Chromophobe cells (g-j): Low power (g) and high power (h) view of chromophobe cell-typical variant showing broad sheet-like growth pattern and abundant flocculent reticular cytoplasm. Low (i) and high (j) power view of chromophobe cell-eosinophilic variant showing tubular and nest-like growth pattern with strongly eosinophilic granular but yet reticular cytoplasm. Oncocytes (k): Typical small oncocytic cells in tubular and acinar pattern. Sarcomatoid spindle cells (l): Spindle shaped pleomorphic cells with higher nuclear grade.

**Table 2.** Histochemical characteristics and DNA ploidy status in renal cell tumors

	Positive cases (%)					DNA aneuploidy
	Colloidal Iron <sup>a</sup>	CAII <sup>a</sup>	Cytokeratin	EMA	Vimentin <sup>a</sup>	
Renal cell carcinoma						
Clear cell	0/16	8/22	13/14	20/22	5/13	3/23
Chromophilic	0/5	2/13	15/16	16/17	5/15	4/12
Chromophobe	12/12	11/11	10/11	10/11	5/11	3/10
Sarcomatoid	0/2	0/2	2/2	2/2	2/2	0/2
Oncocytoma	0/5	1/5	5/5	5/5	4/5	1/4
Renal cell adenoma	0/1	0/1	1/1	0/1	0/1	0/1
Total cases	12/41	22/54	46/49	53/58	21/47	11/52

<sup>a</sup>p < 0.05

에서 실시된 1예에서는 주위 사립체의 형태는 어느 정도 유지되어 있는 반면 세포질내부가 텅 빈 양상으로 소량의 미세소포들만 관찰되어 세포내 미세소포들이 거의 파괴되어버렸음을 알 수 있었다. 핵등급은 등급 2 및 3이 8예 및 5예 (평균 2.4±0.5)로 모두 중등도의 핵등급을 보였다. Robson의 병기는 병기 1, 2, 3이 각각 5예, 5예 및 3예로 평균 1.9±0.8이었다.

**4) 육종양 신세포암종 (Fig. 2l):** 신세포종양 중 2.4%로 드물게 발생하였다. 3예 모두에서 방추형 세포들이 주로 증식하면서 일부에서 관상, 지주상 또는 고형성의 성장을 보이는 상피형 세포들이 관찰되었으며, 이 중 1예에서는 방추형 세포들이 곳곳에서 뚜렷한 횡문근육 세포로의 분화를 보였다.<sup>8</sup> 핵등급은 등급 3 및 4가 각각 1예 및 2예로서 평균 3.7±0.6의 고등급이었다. Robson의 병기는 병기 1, 2, 3이 각각 1예씩으로 평균 2.0±1.0이었다.

**5) 호산성 과립세포종 (Fig. 2k):** 신세포 종양중 5예로 3.9%를 차지하였다. 흔히 관상 또는 세포소의 형태로 자라고 있었으며, 모든예에서 세포질이 호산성 과립상으로 풍부하였고, 핵등급은 등급 1 및 2가 각각 4예 및 1예로 평균 1.2±0.5로 신세포종양 중 가장 낮게 관찰되었다. Robson의 병기는 병기 1, 2가 각각 4예 및 1예로 평균 1.2±0.5였다.

**6) 신세포선종:** 신세포 종양 중 2예 (1.6%)로서 가장 드물게 발생하였다. 1예는 크기가 직경 1.3 cm로 관상의 성장양상을 보였다. 1예에서는 종괴가 직경 7.3 cm이었으나 현미경 소견상 관상 및 일부 유두상의 형태로 자라는 특징적인 후신선종(metanephric adenoma)이었다. 2예 모두에서 핵등급은 2, Robson의 병기는 1이었다.

**4. 조직화학염색소견 및 DNA 배수성**

Hale's colloidal iron 염색은 혐색소성세포형에서는 모두 양성 반응을 보였으며 다른 아형에서는 음성으로

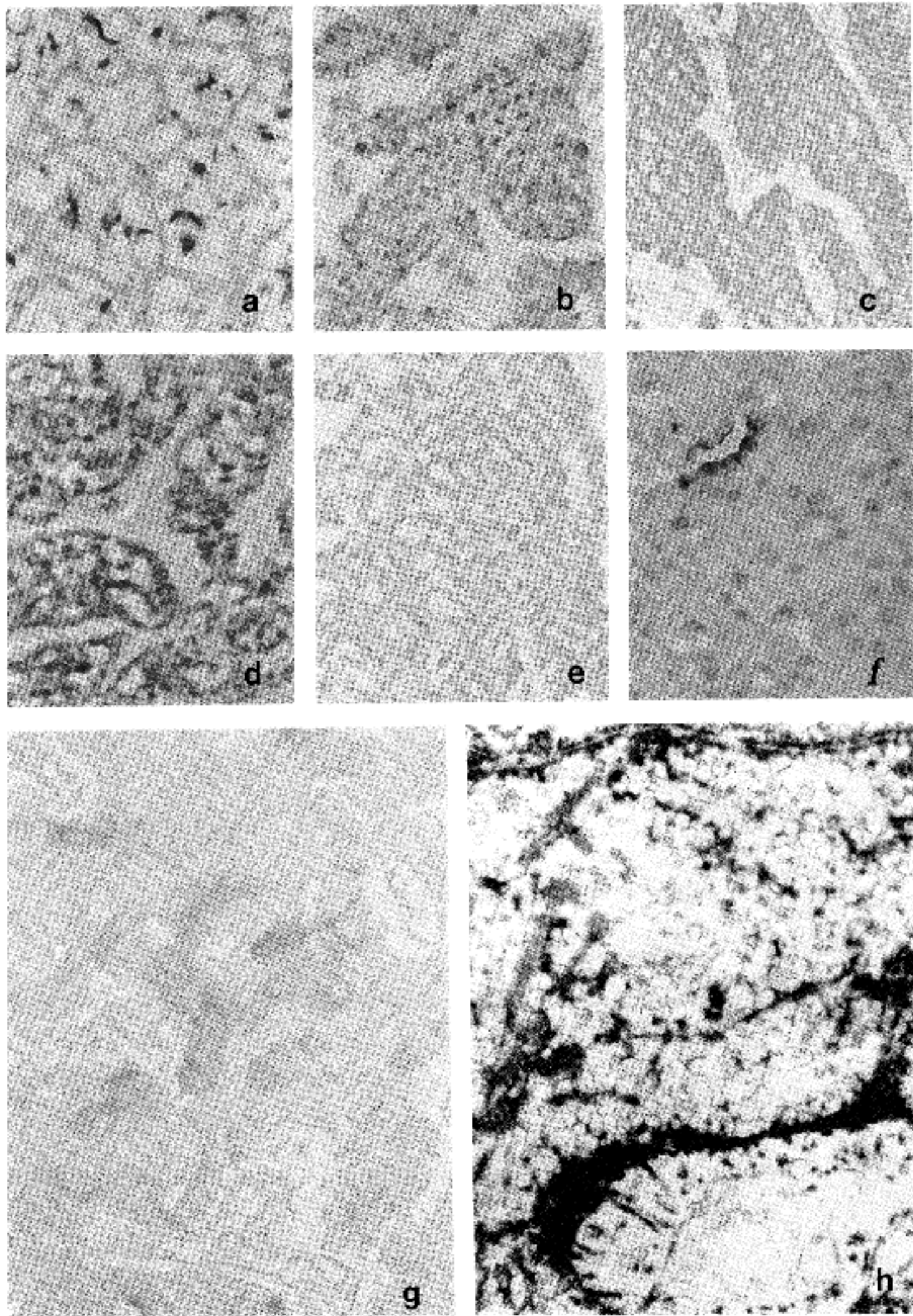
관찰되어 진단에 따른 유의한 차이가 있었다 (p=0.002). CAII염색은 주로 세포질에 국소적 또는 미만성으로 염색되었는데 혐색소성 세포형에서는 100% 모두 양성인 반면, 투명세포형, 호색소성 세포형 및 호산성 과립세포종의 36.3%, 15.4%, 25%에서 각각 양성 반응을 보여 신세포종양의 아형에 따른 유의한 차이가 관찰되었다 (p=0.013). Cytokeratin 및 EMA는 각각 신세포종양의 93.9% 및 91.4%에서 양성 반응을 보였으며, 특히 EMA의 경우는 염색양상에 차이가 있어 혐색소성 세포형 및 호산성 과립세포종에서는 세포질에 미만성으로 양성인 반면, 투명세포형 및 호색소성 세포형에서는 주로 세포막에 양성반응을 보였다 (Fig. 3). Vimentin 염색에서는 전체종양의 44.7%에서만 양성반응을 보였는데, 특히 육종양 및 호산성 과립세포종에서는 각각 100% 및 80%로 높은 양성률을 보였다.

DNA배수성은 검사가 실시된 52예 종양중 11예 (21.2%)에서 비배수성을 보였으며 특히 호색소성 세포형 및 혐색소성 세포형 신세포암종에서 각각 33.3% 및 30%로 다른 아형에 비해 높게 관찰되었으나 통계학적 의의는 없었다 (Table 2).

**5. 상관 관계**

Mainz분류에 의한 신세포종양의 각 아형은 핵등급과 유의있는 연관성을 보여 (p=0.001), 투명세포형 신세포암종 및 호산성 과립세포종은 주로 저등급이 많은 반면, 호색소성, 혐색소성 및 육종양 신세포암종은 주로 고등급이었다 (Fig. 4). 그러나 나이, 성별, Robson의 병기, DNA배수성 및 재발률과는 각 아형간에 차이가 없었다. Hall's colloidal iron염색 (p=0.002), CAII염색 (p=0.013), vimentin염색 (p=0.003)은 신세포종양의 아형에 따른 유의한 차이가 있어 진단에 도움이 된 반면, cytokeratin 및 EMA염색에서는 각 아형에 따른 유의한 차이는 관찰되지 않았다. 또한 DNA 배수성은 핵등급





**Fig. 3.** Renal cell tumors: EMA immunohistochemistry (a-d): a) Clear cell type with cell membrane staining. b) Chromophilic cell type with staining of mostly apical portion of the cell. c) Chromophobe cell type with diffuse cytoplasmic staining reaction. d) Oncocytoma with diffuse cytoplasmic staining reaction. Carbonic anhydrase II immunohistochemistry (e-f): Chromophobe cell type (e) and oncocytoma (f) showing diffuse cytoplasmic staining reaction. Hall's colloidal iron stain (g): Chromophobe cell type showing diffuse cytoplasmic staining reaction with varying intensity. Ultrastructural findings of chromophobe cell type (h): Many round to oval microvesicles, 180-440 nm in diameter, with internal vesicles are found in the cytoplasm ( $\times 13,200$ ).

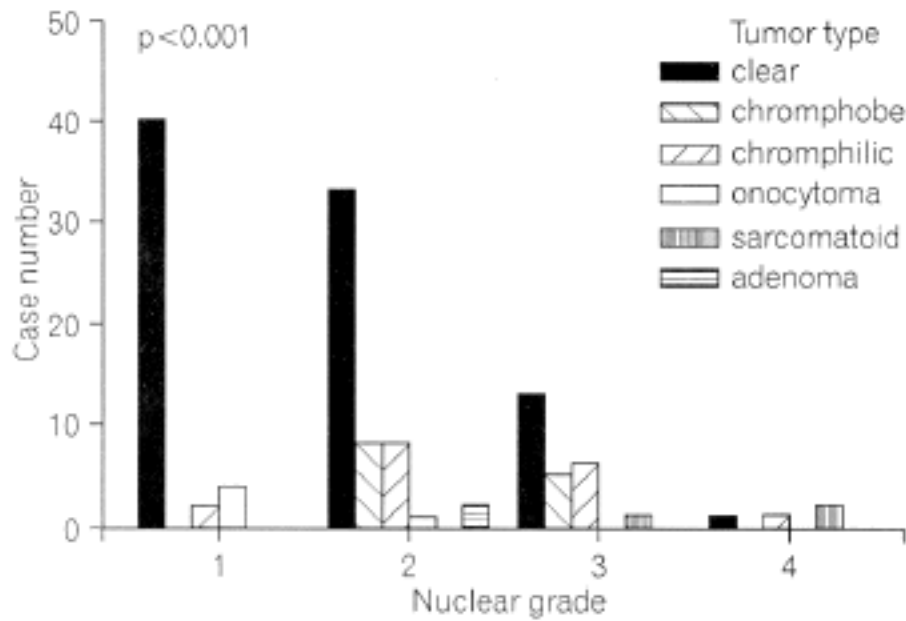


Fig. 4. Correlation between tumor types and nuclear grade.

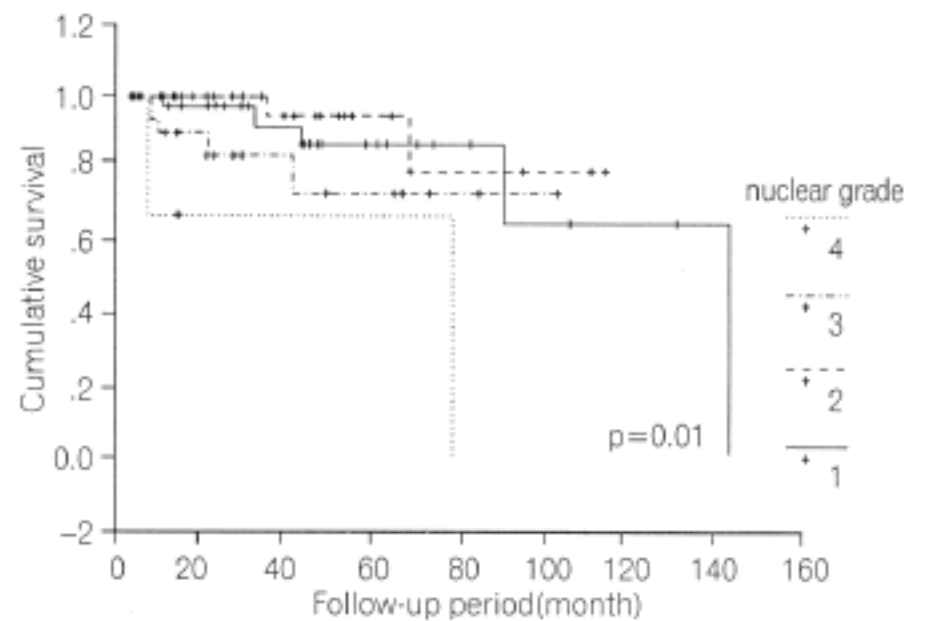


Fig. 6. Survival rate according to nuclear grade.

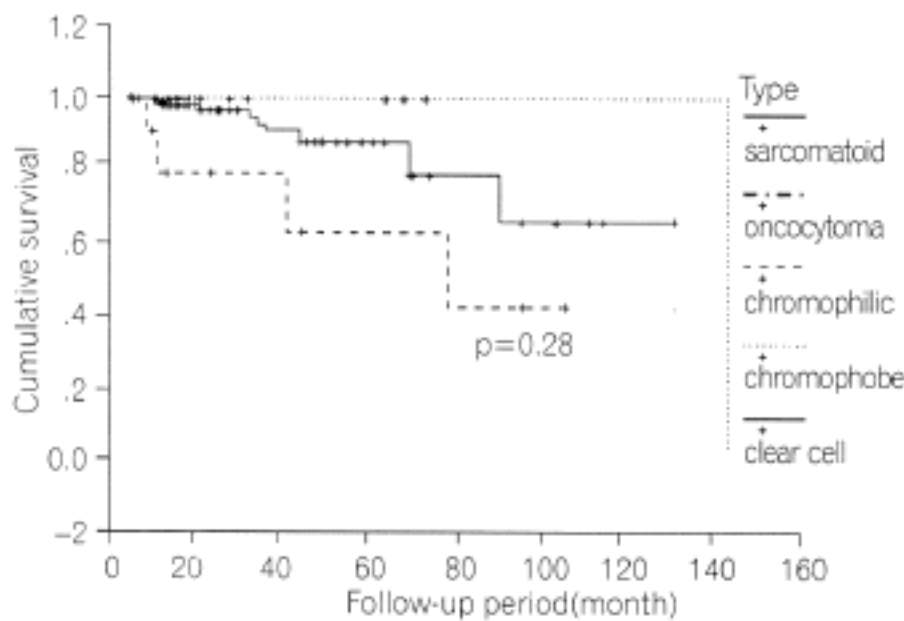


Fig. 5. Survival rate according to tumor types.

및 병기와는 연관성이 없었다.

### 6. 재발, 사망 및 생존율

평균 40 (4~144)개월간의 추적기간중 재발은 전체 127예 중 신세포암종 11예 (8.7%)에서 발생하였는데, 재발된 장기로는 폐가 6예, 반대편 신장이 2예, 갑상선, 골 및 간이 각각 1예씩 이었다. 추적기간 중 사망한 환자는 총 13명 (10.2%)으로 모두 신세포암종이었다. 누적생존율은 세포의 아형에 따라 차이가 있어 혐색소성 세포형이 가장 높고 그 뒤를 이어 투명세포형 및 호색소성 세포형 순이었으나 통계학적 의의는 관찰되지 않았다 (Fig. 5). 반면에 핵등급이 높아짐에 따라서는 누적생존율이 유의하게 감소하였다 ( $P=0.01$ )(Fig. 6).

### 고 찰

신장의 가장 흔한 종양인 신세포암종은 다양한 육안적, 조직학적 형태를 보이며 매우 다양한 임상경과를 보이는 단일 질환으로 여겨져왔다. 그러나 최근에는 신세포관 상피에서 기원하는 암의 한 집단으로서 다양한

유전적 이상에 의해 유발되어 특정한 형태를 갖는 복합 질환으로 인식되고 있다.<sup>7,9,10,11</sup> 최근까지 신세포암종은 세포질의 특징에 따라 투명세포형, 과립세포형 및 이들의 혼합형 등으로 분류되어 왔으며 이들 아형들의 예후적 중요성을 알기 위해 수많은 연구들이 실시되었으나 핵등급을 제외한 다른 임상인자들과의 연관성에 대해서는 아직 의견이 분분하다.<sup>7,12,13</sup>

Thoenes등은 1985년 혐색소성세포형 신세포암종을 처음으로 보고하였고,<sup>14</sup> 그 후 신세포기원 종양을 형태에 따라 새로 분류하여 Mainz 분류법으로 제시하고 이를 510예의 신세포암종 및 호산성 과립세포종에 적용하였다.<sup>2</sup> Mainz 분류는 형태학적 기준에 따른 분류이지만, 최근 유전자 연구를 통한 보고에서도 Mainz분류에 의한 각 아형간에 특징적인 유전학적 이상이 발견됨으로써 이 분류법의 타당성이 증명되고 있다.<sup>9,10,11</sup> 결국 투명세포형 신세포암종도 과립형 세포질을 갖는 변형이 존재한다는 인식과, 과립세포형에서 많은 새로운 아형들이 빠져나감으로서 이전의 “과립세포형” 신세포암종이란 용어는 의미를 잃게되었다.<sup>2,7</sup>

투명세포형 신세포암종은 신세포종양의 68~70%를 차지하는 가장 흔한 형태로서,<sup>2,7,19</sup> Thoenes등은 세포질 내에 당원과 지방을 주로 함유하는 전형적형 외에 추가로 2가지 아형을 기술하였다. “plasma-rich” 아형은 주로 핵 주위가 호산성 또는 호염기성으로 진하게 염색되며 세포의 가장자리는 아직 투명한 형태로서, 주로 핵등급이 3 이상으로 역분화를 보이는 경우에 관찰되며, “clear cell-eosinophilic” 아형은 사립체의 증가로 세포 전체가 호산성의 미세과립상으로 관찰되나 전자현미경 소견상 사립체의 크기가 평균 0.5  $\mu\text{m}$  정도로 작아 광학 소견상 명백한 과립상은 보이지 않고, 적어도 2 이상의 핵등급을 보인다.<sup>2</sup> 본 예에서 핵등급은 대체로 낮아 1, 2등급이 84%를 차지했으나, “clear cell-eosinophilic” 아형이나, 세포가 장형 원주상으로 분화하는 예들은 형태적으로 특징적이었으며 이들은 핵등급이 2 또는 3으로 높아지는 역분화를 보였다.



호색소성 세포형 신세포암종은 6~14%를 차지하며,<sup>2,7,19</sup> 대부분 유두상 증식을 보이므로 유두상 신세포암종으로도 불렸으나, 많은 경우 관상형 또는 유두상의 증식에 의한 충실성 형태로도 관찰되므로 유두상 형태에만 의존하지 않으며, 세포질이 주로 eosin 또는 hematoxylin에 염색된다는 의미에서 호색소성세포형으로 명명하고 있다.<sup>7,20</sup> Thoenes등은 호염기성 아형, 호산성 아형 및 "duophilic" 아형 72예를 보고하였으며, 핵등급은 전반적으로 높아 2 이상이 89%였다.<sup>2</sup> 육안소견상 다발성 성장이 많이 관찰되어 Amin등<sup>20</sup>이 보고한 62예 중 38.7%였으며, 3예 (4.8%)에서는 양측신장에서 발생되었다. 또한 호산성 아형은 주로 고등급의, 호염기성 아형은 주로 저등급의 핵등급을 보였다. 이들의 생물학적 특성에 대한 동의는 아직까지 이루어지지 않았으나 기존에 보고된 1134예의 신세포암종 및 196예의 호색소성 신세포암종의 비교에서는 후자가 좀더 이른 병기에 발견되며, 동일 병기에서도 5년 생존율은 훨씬 높게 관찰되어 일반 신세포암종에 비해 예후가 좋은 것으로 보고되어 있다.<sup>20</sup> 그러나 10년 사망률이 적어도 16%가 된다는 것은 확실하며 국소 또는 원격전이도 가능하다.<sup>7,12</sup>

본 예에서는 종양이 주변조직으로 침윤성 성장을 하는 양상이 다른 아형에 비해 높아 17예 중 52.9%에서 관찰되었고 핵등급도 중등급 이상으로 높았다. 또한 통계적 의의는 없었으나 누적 생존율이 다른 아형에 비해 낮으며, 사망률도 36.4%로 투명세포형의 11.1%보다 높게 관찰되므로 예후는 좋지않다고 생각된다.

협색소성 세포형 신세포암종은 1985년 Thoenes등<sup>14</sup>이 인체에서 첫 증례를 보고한 후 1988년에는 호산성 아형을 추가로 보고하였으며<sup>5</sup> 현재까지 100여개의 증례들이 보고되어 있는데 이들은 신세포종양의 약 2~5%를 차지한다.<sup>4,7,14</sup> 육안소견상 단일종괴로 인한 갈색 또는 베이지색을 띠며 심한 출혈이나 괴사 및 낭성변화가 드문 것이 특징이다. 본 예에서도 대부분이 고형성의 단일 종괴로 출혈 및 괴사의 소견은 부분적으로만 관찰되었고, 조직소견상 전형적 아형이 9예, 호산성 아형이 4예였다. 전형적 아형은 특징적으로 장방형의 큰 세포들이 넓은 판상배열을 하고 있었고, 연한 망상의 세포질을 보이며 흔히 핵주위에 달무리(halo)를 형성하였다. 호산성 아형은 좁은 판상 또는 판상배열을 하며 세포의 크기는 전형적 아형에 비해 약간 작았고 강한 호산성의 과립상 세포질을 갖고 자세히 관찰하면 핵주위 달무리도 흔히 관찰되었다. Hale's colloidal iron 염색에는 13예 모두 미만성의 양성 반응을 보였고 특히 호산성 아형은 더욱 강하게 염색되었다. 이들은 이전에 주로 신세포암종의 과립세포 아형으로 진단되었던 것들이었으며, 그 중 1예는 호산성 과립세포종으로 진단된 예였다. 그러므로 이 염색은 특히 과립상 세포질을 보이는 신세포암종 및 호산성 과립세포종과의 감별에 큰 도움이 되었다. Hale's colloidal iron 염색은 세포질내 미세소포내에 존재하는 mucopolysaccharide와 반응하여 청색으로

염색되며, 전자현미경 소견상 미세소포는 직경이 150~300 nm로서 집합세뇨관 상피의 개체세포에서 보는 미세소포와 유사하며, 이들은 신세포암종의 다른 아형에서는 관찰되지 않는다.<sup>4,5,7,14</sup> Bonsib등<sup>21</sup>은 미세소포는 파라핀 포매 과정중 파괴된다고 하였으며, 본 증례에서도 파라핀 포매조직에서는 미세소포들이 대부분 파괴되어 있어 전자현미경 검사를 위해서는 신선조직이나 적어도 포르말린고정 조직이 사용되어야 할 것이다. 면역조직염색상 cytokeratin, EMA 및 CAII에 양성인 반면 vimentin 및 erythrocyte anion exchanger band 3 protein<sup>3</sup>에는 음성을 보인다. 특히 EMA는 정상 개체세포와 유사하게 세포질에 미만성으로 염색된다.<sup>4,5</sup> Crotty등<sup>22</sup>의 보고에서는 50예 중 53%에서 우연히 종양이 발견되었고, 86%에서 병기는 I이었으며, 예후는 동일 핵등급 및 병기에 있는 투명세포형과 유사하다고 한 반면, Thoenes등<sup>5</sup>은 좀더 좋은 것으로 보고하고 있다. 본 예에서는 투명세포형에 비해 핵등급은 좀 더 높게 관찰되었으나 병기는 유사하였고, 재발이 없던 반면 사망률은 11.1%로 동일하여 예후는 투명세포형과 유사하리라 생각된다.

육종양 신세포암종은 신세포종양의 5% 미만으로 관찰되며 일반적으로 악성 섬유조직구증, 섬유육종 및 미분화육종의 형태를 나타내나, 드물게는 골육종 또는 횡문근육종의 형태로도 관찰된다.<sup>7</sup> 본 예에서는 신세포종양의 2.4%를 차지했으며, 평균연령이 60세로 고령이었고, 핵등급 및 병기가 평균  $3.7 \pm 0.6$  및  $1.2 \pm 1.0$ 으로 가장 높게 관찰되었다.

호산성 과립세포종은 신세포종양의 5%정도로 육안 및 현미경소견상 특징적 소견을 보이며 양성경과를 취한다.<sup>7,19</sup> 이들은 Hale's colloidal iron 및 vimentin염색에 음성, cytokeratin, EMA, CAII 및 erythrocyte band 3 protein에는 양성으로 염색되어 종양의 기원이 집합세뇨관의 개체세포로 생각되고 있다.<sup>3,4</sup> 본 예에서는 신세포종양의 3.9%를 차지했으며 핵등급은 평균  $1.2 \pm 0.5$ 로 가장 낮게 관찰되었으며, 면역염색상 EMA에는 모두 세포질에 미만성 양성 반응을 보인 반면, CAII 염색에는 예상외로 1예에서만 양성 반응을 보여 Störkel등<sup>3</sup>의 보고와는 차이가 있었다. 5예 모두 추적기간 동안 재발이나 전이는 관찰되지 않았다.

광학소견의 검색 중 특이했던 점은 핵내 세포질 봉입체가 신세포종양의 아형에 따라 다양하게 관찰된 것인데, 협색소성 세포형에서 46.2% (6/13)로 흔히 관찰되었고, 호색소성 세포형 및 투명세포형에서 각각 11.8% (2/17), 3.7% (3/82)로 드물게 관찰된 반면, 육종양 신세포암종, 호산성 과립세포종 및 신세포선암에서는 관찰되지 않았다.

신세포종양이 모두 근위세뇨관 상피에서 발생한다는 종래의 생각은 협색소성 세포형 및 집합세뇨관형 신세포암종과 호산성 과립세포종 등이 원위세뇨관 특히 집합세뇨관 기원이라는 보고들에 의해 바뀌어지고 있다.<sup>3,4,7</sup> 집합세뇨관은 주세포 (principal cell) 및 개체세



## 결 론

신세포종양의 기존 분류의 문제점은 분류가 너무 단순하여 많은 형태학적인 변형을 제대로 표현하지 못하며, 예후와의 연관성도 불충분하다는 점이다. 이에 반해 Mainz분류는 각 아형에 따른 예후적 인자와의 연관성은 여전히 불확실하다는 단점은 있으나, 세포의 형태적 특성에 따른 다양한 분류를 제시하며, 이들 중 일부 종양은 그 발생 기원이 원위세뇨관 특히 집합세뇨관의 개재 세포일 수 있다는 점에서 의의를 찾을 수 있었다. 신세포종양의 정확한 분류는 종양의 진단 및 연구에 있어 기본적인 요건이므로 앞으로 신세포종양에 대한 다양한 추가적 연구를 통해 좀 더 정확한 형태적 분류 및 임상적 예후 판단이 가능하리라 생각된다.

## 참 고 문 헌

1. 대한민국 보건복지부. 한국인 암등록 조사자료 분석 보고서 (1995. 1. 1~1995. 12. 31), 1997; 16-9.
2. Thoenes W, Störkel S, Rumpelt HJ. Histopathology and classification of renal cell tumors (adenomas, oncocytomas and carcinomas). *Pathol Res Pract* 1986; 181: 125-43.
3. Störkel S, Pannen B, Thoenes W, Steart PV, Wagner S, Drenckhahn D. Intercalated cells as a probable source for the development of renal oncocytoma. *Virchows Archiv B Cell Pathol* 1988; 56: 185-9.
4. Störkel S, Steart PV, Drenckhahn D, Thoenes W. The human chromophobe cell renal carcinoma: its probable relation to intercalated cells of the collecting duct. *Virchows Archiv B Cell Pathol* 1989; 56: 237-45.
5. Thoenes W, Störkel S, Rumpelt HJ, Moll R, Baum HP, Werner S. Chromophobe cell renal carcinoma and its variants. A report on 32 cases. *J Pathol* 1988; 155: 277-87.
6. Fuhrman SA, Lasky LC, Limas C. Prognostic significance of morphologic parameters in renal cell carcinoma. *Am J Surg Pathol* 1982; 6: 655-63.
7. Bostwick DG, Eble JN. *Urologic surgical pathology*. St. Louis: Mosby, 1997; 83-106.
8. 장미수, 지미경, 이교영, 심상인, 김선무. 횡문근육종성 증식을 동반한 신세포암종 1예. *대한병리학회지* 1987; 21: 40-4.
9. Steiner G, Sidransky D. Molecular differential diagnosis of renal carcinoma. From microscopes to microsatellites. *Am J Pathol* 1996; 149: 1791-5.
10. Bugert P, Kovacs G. Molecular differential diagnosis of renal cell carcinomas by microsatellite analysis. *Am J Pathol* 1996; 149: 2081-8.
11. Kovacs G. Molecular differential pathology of renal cell tumors. *Histopathology* 1993; 22: 1-8.

포로 구성되는데 이들을 구분짓는 가장 큰 특징은 미세세포의 존재이다.<sup>4,15</sup> 개재세포는 많은 미세용모를 가지며, 크기가 100~300 nm인 다수의 미세세포를 갖고 있고, 이들 미세세포중 5~30%는 소포내 소포 (internal vesicle)를 갖는 것으로 보고되어 있다. 개재세포를 특징짓는 표지단백들도 보고되어 있으며 그 중 carbonic anhydrase는 Zn<sup>++</sup>를 함유하는 metalloproteinase로서 주로 적혈구와 신세뇨관에서 뇨의 산성화에 관여하는  $\text{CO}_2 + \text{OH}^- \rightleftharpoons \text{HCO}_3^-$  대사에 관여한다.<sup>16</sup> 이들의 동종효소는 type I에서 type IV까지 보고되어 있으며, 특히 type II가 가장 활동성이 강한 형태로 알려져 있다. 신세뇨관에서 CAII는 정상적으로 집합세뇨관, 연결세뇨관 (connecting tubule) 및 간혹 원위세뇨관에도 존재하는데 특히 개재세포의 세포질에 강하게 염색되어 이에 대한 표지자로 사용되고 있다.<sup>3,4,17</sup> EMA도 정상적으로 원위세뇨관, Henle의 상승고리 및 집합세뇨관에 염색되며, 특히 개재세포의 세포질에 강하게 염색된다. 호산성 과립세포종 및 혐색소성 신세포암종에서는 세포질에 미만성으로 강하게 염색되는 반면, 투명세포형 및 호색소성 신세포암종에서는 세포막에서만 양성반응을 보인다.<sup>4,18</sup> 본 예에서 colloidal iron염색은 혐색소성 세포형에서만 양성으로 관찰되어 다른 아형과의 감별에 큰 도움이 되었다. CAII 염색은 혐색소성 세포형에서는 100% 양성이었으나, 예상외로 호산성 과립세포종에서는 25%만 양성이었고 그 외 투명세포형 및 호색소성 세포형에서도 일부 양성반응을 보여 Störkel등<sup>3,4</sup>의 보고와는 차이가 있었다. EMA는 염색 양상이 종양의 아형에 따라 차이가 있어 감별에 도움이 되었다. 그러므로 colloidal iron, CAII 및 EMA 염색은 신세포종양의 형태적 감별 및 발생기원을 밝히는 데 도움을 주는 주요 표지자들로 생각되며, 특히 혐색소성 세포형 신세포암종은 집합세뇨관의 개재세포에서 기원했으리라 생각된다.

DNA양의 비배수성은 종양의 유전적 불안정성을 나타내며 한 종양내에서도 DNA 배수성이 서로 다른 군집이 신세포암종에 존재한다는 보고는 DNA 양의 변화가 종양의 진행과도 연관됨을 의미한다.<sup>23</sup> 특히 혐색소성세포형의 경우는 77%에서 비배수성 세포의 군집을 가지고 있어, 병기 I 종양은 72%가 비배수성인 반면, 병기 II 및 III 종양은 100% 모두가 비배수성이라는 보고도 있다.<sup>22</sup> 또한 El-Naggar등<sup>24</sup>은 호색소성 세포형 신세포암종의 50%에서 DNA 비배수성을 발견하였고, 이것은 높은 병기 및 불량한 예후와 통계적으로 의의가 있음을 보고하였다. 본 예에서도 검사가 실시된 52예 중 21.2%에서 DNA 비배수성이 관찰되었으며 특히 호색소성 및 혐색소성 신세포암종에서 비배수성의 빈도가 높았다.

신세포암종은 화학요법이나 방사선요법에 잘 듣지 않으므로 타 장기로의 전이가 자주 발생되며 특히 골전이가 흔하다.<sup>7</sup> 본 예에서는 11예에서 타 장기로의 전이가 관찰되었으며, 폐가 6예로 가장 흔하게 관찰되었다.

12. Eble JN. Tumors and tumor-like conditions of the kidneys and ureters. New York: Churchill Livingstone, 1990; 35-70.
  13. 안혜선, 박문향. 신세포암종의 병리학적 연구. 대한병리학회지 1992; 26: 561-72.
  14. Thoenes W, Störkel S, Rumpelt HJ. Human chromophobe cell renal carcinoma. Virchows Arch 1985; 48: 207-17.
  15. Tisher CC, Madson KM. Anatomy of the kidney. In: Brenner BM, Rector FC eds. The kidney, 4th ed, Philadelphia; WB Saunders, 1991; 47-60.
  16. Alpern RJ, Stone DK, Rector FC. Renal acidification mechanisms. In: Brenner BM, Rector FC eds. The kidney, 4th ed, Philadelphia; WB Saunders, 1991; 353-9.
  17. Holthöfer H, Schulte BA, Pasternack G, Siegel GJ, Spicer SS. Immunocytochemical characterization of carbonic anhydrase-rich cells in the rat kidney collecting duct. Lab Invest 1987; 57: 150-6.
  18. Fleming S, Lindop GBM, Gibson AMM. The distribution of epithelial membrane antigen in the kidney and its tumors. Histopathology 1985; 9: 729-39.
  19. Murphy WM, Beckwith JB, Farrow GM. Atlas of tumor pathology, 3rd series, fascicle 11, Tumors of the kidney, bladder, and related urinary structures. Washington, D.C.: Armed Forces Institute of Pathology, 1994; 92-145.
  20. Amin MB, Corless CL, Renshaw AA, Tickoo SK, Kubus J, Schultz DS. Papillary (chromophil) renal cell carcinoma: Histomorphologic characteristics and evaluation of conventional pathologic prognostic parameters in 62 cases. Am J Surg Pathol 1997; 21: 621-35.
  21. Bonsib SM, Bray C, Timmerman TG. Renal chromophobe cell carcinoma: limitations of paraffin-embedded tissue. Ultrastruct Path 1993; 17: 529.
  22. Crotty TB, Farrow GM, Lieber MM. Chromophobe cell renal carcinoma: Clinicopathological features of 50 cases. J Urol 1995; 154: 964-7.
  23. Bringuier PP, Bouvier R, Berger N, et al. DNA ploidy status and DNA content instability within single tumors in renal cell carcinoma. Cytometry 1993; 14: 559-64.
  24. El-Naggar AK, RO JY, Ensign LG. Papillary renal cell carcinoma: Clinical implication of DNA content analysis. Hum Pathol 1993; 24: 316-21.
-