

근치적 신절제술 시 관찰된 동측 신의 다발성 신세포암의 빈도 및 병리조직학적 예측인자

The Incidence and Clinicopathologic Predictable Factors for Multifocality in the Patients Who had Radical Nephrectomy Performed for Renal Cell Carcinoma

Byung Hyun Soh, Woong Kyu Han, Seung Choul Yang

From the Department of Urology, Urological Science Institute, Yonsei University College of Medicine, Seoul, Korea

Purpose: We aimed to assess the influence of the clinical and pathological factors on the multifocality of renal cell carcinoma.

Materials and Methods: We retrospectively reviewed the records of 467 patients (mean age: 54.6 years) who underwent operation for renal cell carcinoma at this hospital between June 1995 and April 2004. We evaluated the pathologic stage, grade, cell type, the histological pattern, tumor necrosis, the tumor size and the features of multifocality. To determine the clinical significant factors related with multifocality in renal cell carcinoma, we used the chi square test and multiple logistic regression analysis.

Results: Of the 467 renal cell carcinomas, 27 cases (5.8%) had multifocal malignant nodules. The average size of the multifocal renal lesions was 17x12x9 mm. The incidence of multifocality was statistically higher in the patients with stage pT3 disease than in those patients with stage pT1 or pT2 disease ($p < 0.001$), and it was also higher for those patients with nuclear grade 3 or 4 than for those patients with nuclear grade 1 and 2 ($p = 0.005$). Only the stage had significant correlation with multifocal disease when performing multiple logistic regression analysis.

Conclusions: Our results suggest that the primary tumor stage is a risk factor for multifocality in the patients with renal cell carcinoma. Therefore, more precise preoperative staging of the primary tumor is required in case of performing nephron sparing surgery. (Korean J Urol 2006;47:462-466)

Key Words: Multifocality, Renal cell carcinoma, Nephrectomy

대한비뇨기과학회지
제 47 권 제 5 호 2006

연세대학교 의과대학 비뇨기과학교실,
비뇨의과학연구소

소병현 · 한응규 · 양승철

접수일자 : 2005년 12월 2일
채택일자 : 2006년 4월 13일

교신저자: 양승철
세브란스병원 비뇨기과
서울시 서대문구 신촌동 134
☎ 120-752
TEL: 02-2228-2314
FAX: 02-312-2538
E-mail: syang313@
yumc.yonsei.ac.kr

서 론

신세포암은 우리나라에서 성인 암의 3% 정도를 차지하며 최근 발생률이 점차 증가하는 추세에 있다.¹ 이 중 국소적 신세포암에 있어서 근치적 신절제술은 치료적인 목적으로서의 효용성이 입증되어 있다. 그러나 양측성의 신종양, 유일신에서 발생한 신세포암, 반대측 신기능이 떨어져 있는 등의 신기능보존이 임상적으로 고려되어야 하는 제한적인 임상적 상황과 최근 영상진단기술의 발달로 우연히 발견되는 상대적으로 젊은 나이의 환자의 크기가 작고 저병기로 관찰되는 국소암에 대해 부분 신절제술은 우선적인

치료방법으로 고려되고 있다.²⁻⁴

기존의 연구에서는 부분 신절제술을 시행한 군과 근치적 신절제술을 시행한 군에서 장기 생존율의 차이가 없어 선택적인 경우에서 부분 신절제술은 근치적 신절제술과 같은 정도의 치료적 효용성을 보여 주었다.^{5,6} 그러나 이 술식의 단점은 발견되지 않은 다발성의 신종양으로 인한 국소적 재발의 위험성이 상존한다는 점이며,⁷⁻¹² Steinbach 등¹³은 부분 신절제술 후의 추적 관찰 중 위성병소로 인한 국소 재발을 보고한 바 있다. 이런 상반된 내용의 연구들이 나오는 가운데 실제 임상에서 치료에 대한 좀 더 나은 지침이 필요한 것은 사실이다.

그러나 이러한 임상적인 의미를 가지는 다발성 신종양에

대한 한국인을 대상으로 시행된 연구는 거의 없는 실정이다. 이에 저자들은 다발성 종양들의 존재를 이해하기 위한 요소로서 근치적 신절제술을 시행한 표본에서 병리조직학적 소견들과 종양 다발성과의 관계를 조사하고자 하였다.

대상 및 방법

1995년 6월부터 2004년 4월까지 신세포암으로 근치적 신절제술을 시행받은 환자들 중 의무기록과 병리조직 소견이 충실한 467명의 환자들을 대상으로 하였다. 평균나이는 54.6세 (17-79세)였으며, 남자 350명 (74.9%), 여자 117명 (25.1%)이었다.

모든 환자들은 술 전에 전산화 단층촬영, 초음파 검사 등의 영상 진단 검사를 받았다. 이들 신세포암 환자들은 모두 근치적 신절제술을 시행받았으며, 자료 분석을 위한 인자로는 나이, 성별, 종양크기, 종양의 세포형, Fuhrman 핵분화도에 따른 등급, 육종양 분화의 동반 여부, 종양괴사의 유무, 2002 UICC/TNM 분류에서의 T 병기를 대상으로 연구를 진행하였다. 다발성은 동일신 내에 정상조직으로 구분된 최소 2개 이상의 육안적, 현미경적으로 신세포암으로 진단된 종물의 존재로 정의하였다. 근치적 신절제술을 시행한 신세포암을 포함하는 신장 조직은 충분한 육안적 검사를 마친 후 5mm 간격으로 표본 조직을 절단하였으며 동일 병리학자에 의하여 다발성종양의 유무 및 개수에 대해서 조사하였다.

통계학적인 처리 방법으로 각 인자와 다발성 종양과의 관련성은 chi square test를 이용하여 검증하였고 로지스틱 회귀분석으로 다발성 신세포암의 위험인자를 조사하였다. 여기서 p값이 0.05 미만일 때 유의한 것으로 판정하였다.

결 과

근치적 신절제 시 관찰된 동측 신에서의 다발성 종양은 467명 중 27명 (5.8%)에서 발견되었다. 세포형은 투명세포형이 가장 많아 총 431례였으며 이 중 다발성의 경우가 25례 (5.8%)였다. 다발성 종양에서 원발종양이 험염색소형인 것과 집합관형인 예는 본 조사에서는 발견되지 않았다. 핵등급은 Fuhrman's nuclear grade 1, 2의 저등급과 3, 4의 고등급으로 나누었고 저등급에서 단발성 295례였으며 다발성은 11례였다.

고등급에서는 단발성의 경우 145례, 다발성은 16례였다. 종양의 크기는 4cm 이하, 4cm 초과 7 미만, 7cm 이상의 세 군로 나누었으며 4cm 이하가 201례였고 이 중에서 다발성 종양이 10례 (5.0%)에서 발견되었다. 4cm 초과 7cm 미만의

군에서는 148례가 단발성이며 7례 (4.5%)가 다발성이었다. 7cm 이상의 군에서는 총 101례 중 10례 (9.9%)가 다발성이었다. 종양의 병기는 T1과 T2를 저병기, T3와 T4를 고병기로 하여 크게 두 군으로 나누었으며 390례의 저병기에서 14례 (3.6%)가 다발성이었고, 고병기에서는 전체 77례 중에서 13례 (16.9%)의 다발성 종양이 발견되었다. 육종양 분화는 467례 중 11례에서 발견되었고 단발성 9례 (2%), 다발성 2례 (7.4%)였다. 종양괴사가 동반된 경우는 97례였으며 이 중 단발성이 86례 (19.5%), 다발성이 11례 (40.7%)였다 (Table 1). 다발성 종양의 평균 개수는 1.8개 (1-5)였다. 단일 인자와

Table 1. The clinicopathologic characteristics of the patients with unifocal renal cell carcinoma and the patients with multifocal renal cell carcinoma and univariate analysis

Features	Unifocal	Multifocal	p-value
	n (%)		
No. of patients (%)	440 (94.2)	27 (5.8)	
Men:Women	327:113	23:4	0.223
Mean age (yrs)	54.5±11.7S.D	52.5±12.9S.D	0.206
Cell type			0.516
Clear cell	406 (92.3)	25 (92.6)	
Papillary	15 (3.4)	2 (7.4)	
Chromophobe	18 (4.1)	0	
Collecting duct	1 (0.2)	0	
Nuclear grade (Fuhrman)			0.005*
1	71 (16.1)	4 (14.8)	(1+2 vs 3+4)
2	224 (50.9)	7 (25.9)	
3	111 (25.3)	11 (40.7)	
4	34 (7.7)	5 (18.5)	
Tumor size			0.095
<4cm	191 (43.4)	10 (37.0)	
4-7cm	148 (33.6)	7 (25.9)	
>7cm	101 (23.0)	10 (37.0)	
T stage			<0.001*
1	305 (69.3)	12 (44.4)	(T1+T2 vs T3+T4)
2	71 (16.1)	2 (7.4)	
3	61 (13.9)	13 (48.1)	
4	3 (0.7)	0	
Sarcomatoid component			0.132
Yes	9 (2.0)	2 (7.4)	
No	431 (98.0)	25 (92.6)	
Necrosis			0.008*
Yes	86 (19.5)	11 (40.7)	
No	354 (80.5)	16 (59.3)	

*: p < 0.05

Table 2. Multivariate analysis of the clinicopathologic factors for multifocality

Variables	p-value
Age	0.239
Sex (male vs female)	0.378
Cell type	0.598
Nuclear grade	0.441
Tumor size	0.509
T stage	0.014*
Sarcomatoid componet	0.904
Necrosis	0.156

*: p<0.05

다발성과의 연관성을 보면 성별과 나이와는 연관이 없었으며, 종양의 크기와 다발성과의 연관성은 없었다. 그러나 종양의 다발성은 T1, T2보다 T3병기에서, 핵분화도 1, 2등급의 저등급에 비해서 핵분화도 3, 4등급의 고등급 군에서 유의하게 빈도가 높았다. 또한 육종양 분화의 존재 및 신세포암의 세포형과는 연관이 없었지만, 종양괴사의 동반과는 통계적으로 유의한 관련성이 있었다 (Table 1).

로지스틱 회귀분석 결과는 종양 병기 중 고병기만이 다발성 신종양과 관계가 있었으며 (p=0.014), 그 외 다른 요소들은 다발성 신세포암과 통계적으로 유의한 관계가 없었다 (Table 2).

고 찰

최근 우리나라를 포함하여 세계 여러 나라의 신세포암의 추세는 국소상태에서의 조기진단율이 높아지고 있다.¹ 이는 건강검진에서 전산화단층촬영과 초음파가 기본적으로 도입되었고, 또한 장비의 성능이 향상되어 현재에는 1cm 미만의 신장 종물도 발견이 가능하기 때문이다. 이로 인하여 무증상이면서 크기가 작고 국소적인 조기 신세포암의 발견이 급증하게 된 것이다.^{14,17} 이런 크기가 작고 우연히 발견된 신종양에 대해 현재 선택적 신원보존수술은 근치적 신절제술을 대신할 안전하고 효과적인 방법으로 널리 인식되고 있다.

Fergany 등¹⁷은 부분 신절제술의 장기 추적 결과를 통하여 근치적 신절제술과 술 후 재발률이나 술 후 합병증 등을 고려해 볼 때 큰 차이가 없는 대체가 가능한 수술이라고 하였으며, 국내에서도 Nam 등¹⁶은 4cm 이하의 신장암 환자를 대상으로 시행한 근치적 신절제술과 부분 신절제술의 비교할 때 부분 신절제술의 경우 국소 재발률이나 생존율

에 있어서 차이를 보이지 않으면서 술 후 혈중 크레아티닌 상승이 의미 있게 적어 안전하면서 효과적인 수술이라고 보고하여 현재 신세포암 분야에서 임상적으로 널리 시행되는 당위성을 입증하였다.

그러나 부분 신절제술의 재발에 대해서 우려하는 발표들도 있는데, 이런 주장들은 신세포암의 특징으로 생각되는 다발성 분포에 대한 자료를 토대로 제기되고 있다. 즉, 부분 신절제술 후 재발과 관련되어 다발성으로 존재하는 위성병소의 존재가 중요한 인자가 된다는 것이다. Steinbach 등¹³은 부분 신절제술 후 61명의 환자로 36개월간의 추적관찰 기간 중 2명의 재발 (3.3%)을 보고하였으며, 그중 1명은 위성병소로부터 기인한 것으로 보인다고 하였다. 이러한 주장들을 토대로 완전히 적출된 신세포암에 대한 근치적 신절제술을 시행한 표본에서 위성병소에 대한 연구의 필요성을 인식하였으며 한국 사람에서의 연구가 없는 실정에서 이의 빈도 및 병리조직학적 특성들을 이해하기 위하여 본 연구를 진행하였다.

신세포암에서의 다발성의 출현율은 후향적 연구에서 각각 7%, 19.7%로 나타났으며^{11,18} Whang 등⁹의 전향적 연구에서는 44명의 환자 중 25%의 다발성 종양이 발견되었다. 또한 Kletscher 등⁸은 다른 전향적 연구에서 16%의 다발성 종양의 발생률을 보고하였는데 술 전의 방사선학적인 검사나 술중의 영상검사로 발견될 수 있었던 다발성 종양을 제외하면 실제 다발성 종양의 발생률은 6% 정도라고 결론짓고 있다. Cheng 등¹¹은 주 병소의 크기가 8cm 이하인 100명의 군을 대상으로, Mukamel 등¹⁸은 국소 확장성의 병소를 포함한 66명의 환자군을 대상으로 하였다. Whang 등⁹은 10cm 이하의 주 병소를 가진 44명의 환자군을, Kletscher 등⁸은 TNM 병기 pT1N0M0에서 pT3bN0M0에 이르는 100명의 환자군을 대상으로 연구를 진행하였다. Mukamel 등¹⁸의 연구를 제외하면 나머지 3개의 연구에서는 3mm 간격으로 표본조직을 절단하여 병리학적 연구를 진행하였으며, 위 연구들에서 다발성 종양의 발생률의 차이는 이러한 대상 집단간의 차이에 기인하는 것으로 보인다. 본 연구에서는 원발종양의 크기와 병기를 구분하지 않았을 경우 다발성 종양의 전체 발생률은 5.8%였다. 원발종양의 크기가 8cm 이하인 경우의 다발성 종양 발생률은 4.9%, T3 이하의 병기에서는 5.8%의 발생률을 보였다.

세포형과 종양의 다발성의 관련에 있어서는 여러 이견들이 있다. Kletscher 등⁸은 유두형과 혼합형이 다발성과 중요한 관계가 있다고 하였으나, Whang 등⁹과 Gohji 등¹²은 세포형이 다발성을 예측하는 데 믿을 만한 방법이 되지 않는다고 하였다. 이러한 차이는 위의 연구들이 다른 분류 기준을 사용하였음에 기인하는 것으로 보인다. 본 연구에서 세포

형과 다발성 신종양의 발생과는 단변수 분석 및 다변수를 이용한 분석 모두에서 통계적으로 유의한 관계가 없는 것으로 조사되었다. 핵분화도와 관련하여서는 대부분의 연구들에서 다발성과 관련이 적은 것으로 조사되었다.^{7,9,12,20} 그러나 본 연구에서는 핵분화도를 저분화도 (grade 1, 2)와 고분화도 (grade 3, 4)로 나누었을 때 단변량분석에서는 고분화도일 때 다발성의 종양이 발생하는 경향이 통계적으로 의미가 있었으나 (p=0.005) 다변량분석일 때는 의미가 없었다.

실제 부분 신절제술을 결정하는 데 많은 영향을 미치는 원발종양 크기와 다발성과의 관계를 본 연구에서도 평가해 보았다. 종양의 크기와 다발성과의 연관성에 있어서는 Jacqmin 등¹⁹이 727명의 환자군을 대상으로 한 연구에서 5cm 이하군, 4cm 이하군, 3cm 이하군을 비교하였을 때 다발성 종양 발생률에 차이가 없어 종양크기와 다발성 간에는 특별한 관련이 없다고 하였으며 Whang 등⁹도 자신들의 연구에서 원발종양이 5cm 이하인 군에서 다발성 종양이 다수 발견되어 원발종양의 크기와 다발성과의 연관성이 적다고 하였다. 이 두 연구 모두 술 전의 방사선학적 검사의 결과와 상관없이 다발성 종양의 발생률만을 조사한 것이었으며, 본 연구에서도 원발종양의 크기와 다발성과는 통계적으로 연관성이 없었다. 그 외의 연구에서도 원발종양의 크기와 다발성과는 관련성이 없는 것으로 조사되었다.^{7,8,12}

그러나 본 연구에서 원발종양의 크기가 4cm 이하인 군에서 발생한 위성종양의 크기는 평균 장경이 1.4cm로 방사선학적 검사에서 발견될 만한 크기의 것이 대부분이었다. 따라서 Butler 등⁵과 Learner 등⁶의 연구를 통해 밝혀진 국소성의, 크기가 작은 단일 종물에 대한 부분 신절제술의 효용성에 반하는 결과는 아닌 것으로 보인다. T 병기와 종양의 다발성과의 연관성을 조사하였을 때는 T1, T2의 저병기일 때 3.7%에서 다발성 종양이 발견되었으나 T3, T4의 고병기일 때는 20.3%에서 다발성 종양이 발견되었다. 이는 단변량분석 및 다변량분석 모두에서 통계적 유의성을 가졌으며 (p < 0.001), 다른 연구에서도 원발종양의 병기가 다발성 종양의 존재와 관련이 있었다.^{7,9,19} 본 연구에서 다발성 신세포암으로 밝혀진 군 중 T3병기이며, 원발종양의 크기가 일반적으로 부분 신절제술의 적절한 대상인 4cm 이하인 예도 2명이 있었다. 또한 저자들의 연구에서는 N병기에 관한 연구는 없었으나 Oya 등⁷과 Whang 등⁹의 연구에서는 통계적인 유의성은 없으나 N1병기일 경우 N0병기보다 다소 다발성 종양의 발생률이 높은 것으로 조사되었다. 따라서 신원보존술식을 계획할 때는 원발종양의 크기뿐만 아니라 병기도 충분히 고려되어야 할 것이다.

동반된 육종양 분화의 존재는 다발성과 관련이 없었다. 종양괴사의 동반여부가 종양의 다발성과 단변량분석일 때

는 연관이 있는 것으로 조사되었으며 다변량분석일 때는 연관이 없는 것으로 조사되었다. 다발성과 관련 있는 다른 요인에 대한 연구로, Gohji 등⁹은 혈관 침범이 종양의 다발성과 연관이 있다고 주장하였으며 Li 등²¹의 연구에서는 혈관 침범, 가성 피막의 완전성 등과 종양의 다발성이 연관이 있는 것으로 발표하였다.

본 연구에서의 결과를 종합해 보면, T병기 및 핵의 분화도, 종양괴사의 동반 등은 신세포암의 다발성과 단변량분석에서 연관이 있었으며, 다변량분석에서는 오직 T병기만이 다발성과 연관이 있었다.

본 연구는 신장 전체를 절제한 표본을 사용하였고 신장은 거대장기이므로 mapping에 어려움이 있어 원발종양과 다발성종양과의 정확한 거리를 나타낼 수는 없었으며, 기존의 연구에서도 신장 표본으로 mapping을 하여서 원발종양과의 거리를 나타낸 연구는 없었다. 또한 본 연구에서는 술 전 방사선학적 검사의 결과와 상관없이 연구를 진행하였으며, 위에 기술한 원발종양과 다발성종양과의 위치관계, 술 전 방사선학적 검사에서 발견되지 않는 다발성 종양의 존재 등에 대해서는 향후 전향적 연구를 통해서 보완하는 연구가 필요할 것이라고 생각한다.

결 론

본 연구 결과 한국인의 신세포암에서도 다른 나라에서 발표되었던 일측신에 발생한 다발성 종양과 임상병리조직소견과의 연관성과 유사한 값을 보여주었다. 핵의 분화도, 종양괴사의 동반은 단변량분석에서 종양의 다발성과 연관이 있었다. 원발종양의 T병기 또한 단변량분석에서 종양의 다발성과 연관이 있었다. 다변량분석에서는 오직 원발종양의 T 병기만이 다발성 종양의 발생과 연관이 있는 것으로 나타났다. 따라서 부분 신절제술을 계획하였을 때는 원발종양의 크기 및 병기를 함께 고려하여 결정해야 할 것이다.

REFERENCES

1. Kim WJ, Chung JI, Hong JH, Kim CS, Jung SI, Yoon DK. Epidemiologic study for urologic cancer in Korea (1998-2002). Korean J Urol 2004;45:1081-8
2. Herr HW. Partial nephrectomy for unilateral renal carcinoma and a normal contralateral kidney: 10-year follow up. J Urol 1999;161:33-4
3. Licht MR, Novick AC. Nephron-sparing surgery for renal cell carcinoma. J Urol 1993;149:1-7
4. Steinbach F, Stöckle M, Müller JW, Thüroff SW, Melchior SW, Stein R, et al. Conservative surgery of renal cell tumors in 140 patients. J Urol 1992;148:24-9

5. Butler PB, Novick AC, Miller DP, Campelt SA, Licht MR. Management of small unilateral renal cell carcinomas: radical versus nephron-sparing surgery. *Urology* 1995;45:34-40
6. Learner SE, Hawkins CA, Blute ML, Grabner A, Wollan PC, Eickholt JT, et al. Disease outcome in patients with low stage renal cell carcinoma treated with nephron sparing or radical surgery. *J Urol* 1996;155:1868-73
7. Oya M, Nakamura K, Baba S, Hata J, Tazaki H. Intrarenal satellites of renal cell carcinoma: histopathologic manifestation and clinical implication. *Urology* 1995;46:161-4
8. Kletscher BA, Qian J, Bostwick DG, Andrews PE, Zinke H. Prospective analysis of multifocality in renal cell carcinoma: influence of histological pattern, grade, number, size, volume and deoxyribonucleic acid ploidy. *J Urol* 1995;153:904-6
9. Whang M, O'Toole K, Bixon R, Brunetti J, Ikeguchi E, Olsson CA, et al. The incidence of multifocal renal cell carcinoma in patients who are candidates for partial nephrectomy. *J Urol* 1995;154:968-71
10. Nissenkorn I, Bernheim J. Multicentricity in renal cell carcinoma. *J Urol* 1995;153:620-2
11. Cheng WS, Farrow GM, Zincke H. The incidence of multicentricity in renal cell carcinoma. *J Urol* 1991;146:1221-3
12. Gohji K, Hara I, Gotoh A, Eto H, Miyake H, Sugiyama T, et al. Multifocal renal cell carcinoma in Japanese patients with tumors with maximal diameters of 50mm or less. *J Urol* 1998; 159:1144-7
13. Steinbach F, Stockle M, Riedmiller H, Weingartner K, Hohenfellner R. Tumor enucleation of renal cell carcinoma: operative technique, DNA cytometry, results, complications. *Prog Clin Biol Res* 1991;370:1-7
14. Jayson M, Sanders H. Increased incidence of serendipitously discovered renal cell carcinoma. *Urology* 1998;51:203-5
15. Licht MR, Novick AC, Goormastic M. Nephron sparing surgery in incidental versus suspected renal cell carcinoma. *J Urol* 1994;152:39-42
16. Nam JK, Cha CS, Chung MK. The treatment outcomes of a partial nephrectomy in the management of renal cell carcinomas. *Korean J Urol* 2004;45:1100-5
17. Fergany AF, Hafez KS, Novick AC. Long-term results of nephron sparing surgery for localized renal cell carcinoma: 10-year follow up. *J Urol* 2000;163:442-5
18. Mukamel E, Konichezky M, Engelstein D, and Servadio C. Incidental small renal tumors accompanying clinically overt renal cell carcinoma. *J Urol* 1988;140:22-4
19. Jacqmin D, Saussine C, Roca D, Roy C, Bollack C. Multiple tumors in the same kidney: incidence and therapeutic implications. *Eur Urol* 1992;21:32-4
20. Baltaci S, Orhan D, Soyupek S, Bedük Y, Tulunay O, Göğüs O. Influence of tumor stage, size, grade, vascular involvement, histological cell type and histological pattern on multifocality of renal cell carcinoma. *J Urol* 2000;164:36-9
21. Li Q, Guan H, Zhang Q, Xue J, Wang F, Song X. Multicentricity and its associated factors in renal cell carcinoma. *Chin Med J* 2002;115:1341-4