

신세포암의 현재 병기 체계에 대한
분석 및 재해석

연세대학교 대학원
의 학 과
한 경 석

신세포암의 현재 병기 체계에 대한 분석 및 재해석

지도교수 나 군 호

이 논문을 석사 학위 논문으로 제출함

2006년 12월 일

연세대학교 대학원

의 학 과

한 경 석

한경석의 석사 학위논문을 인준함

심사위원 _____인

심사위원 _____인

심사위원 _____인

연세대학교 대학원

2006년 12월 일

감사의 글

이 논문이 완성되기까지 많은 분들의 도움이 있었습니다. 바쁘신 와중에도 그 동안 논문이 올바른 방향으로 나아갈 수 있도록 많은 지도 편달을 해주신 자문 위원 양승철 교수님, 나군호 교수님, 유철주 교수님께 감사드립니다. 평소에 개인적으로 존경하던 분들과 함께 학문적으로 심도 깊은 토론을 할 수 있었던 점에 대해 감사하게 생각합니다. 학문적인 자문 이외에도 개인적으로 늘 좋은 말씀을 많이 해 주시고 챙겨 주시는 저의 지도 교수 나군호 선생님께 깊은 감사의 말씀을 드립니다.

논문 작업을 하기에는 여러 가지 환경의 제약이 있었음에도 불구하고 논문을 무사히 마칠 수 있도록 배려해 주신 이강현 교수님, 정진수 교수님, 서호경 교수님께도 감사드립니다. 또한 이 논문에 필요한 자료들을 위해 기초 자료를 제공해 주신 한용규 선생님, 환자들의 생존 확인을 위해 수고해 주신 의무기록과의 이현경 선생님, 그리고 그 외에 자료의 정확도를 높이기 위해 여러 분야에서 물심양면 힘써 주신 여러 분들에게도 다시 한번 감사의 말씀을 드립니다.

항상 저의 후원자가 되어 주시는 부모님과 장인 장모님께 감사드립니다. 저에게 마음의 평안을 주시는 하느님과 오래 전부터 저의 곁에서 무엇이든지 함께 하고 함께 나누는 벗이자 너무나 사랑스러운 나의 아내 언정이, 그리고 앞으로 태어나게 될 우리 2세에게 이 논문을 바치고자 합니다.

감사합니다.

한 경 석

차 례

그림 및 표 차례

국문요약	1
I. 서 론	3
II. 대상 및 방법	8
1. 대상 환자	8
2. 자료의 수집	8
3. 인자들의 분석	9
가. 종양의 크기 (Tumor size)	9
나. 피막 침윤 (Capsular invasion)	9
다. 집뇨계 침윤 (Collecting duct invasion)	10
라. 부신 침범 (Adrenal involvement)	10
4. 통계적인 분석	11
III. 결 과	12
1. 대상 환자의 임상적인 특성	12
2. 각 인자들의 분석	15
가. 종양의 크기	15
(1) 기존 병기 체계 (2002년)에 대한 분석	15
(2) 가장 적절한 크기 기준에 대한 분석	17
(3) pT2 병기에 대한 재해석	22
나. 피막 침윤	25
다. 집뇨계 침윤	27
라. 부신 침범	29
IV. 고 찰	33

V. 결 론	41
VI. 참고 문헌	42
영문요약	46

그림 차례

Figure 1	10
Figure 2	15
Figure 3	20-21
Figure 4	22
Figure 5	24
Figure 6	25
Figure 7	26
Figure 8	28
Figure 9	29
Figure 10	30-31

표 차례

Table 1	4
Table 2	5
Table 3	6
Table 4	13-14
Table 5	16
Table 6	17
Table 7	18
Table 8	19
Table 9	19
Table 10	23
Table 11	27
Table 12	32

국문 요약

신세포암의 현재 병기 체계에 대한 분석 및 재해석

서론: 신세포암에서 병기의 결정은 환자의 예후를 예측하여 이후의 치료 방법과 시기를 결정할 수 있다는 점에서 매우 중요하며 병기를 나누는 정확한 기준이 필요하다. 그러나 신세포암의 병기에 대해서는 아직까지도 논란이 계속되고 있다. 이에 여러 가지 논란이 되고 있는 조직학적 특징들의 예후 인자로서의 가치를 살펴봄으로써 기존의 병기 체계를 재확인하고 향후 새로운 병기 체계를 위한 제안을 하고자 하였다.

대상 및 방법: 1995년부터 2005년까지 근치적 신적출술을 받고 신세포암으로 확진된 환자들을 대상으로 하였다. 총 552명의 환자들이 본 연구 대상에 포함되었다. 의무 기록의 분석을 통해 종양의 크기, 신피막 침윤 유무, 집뇨계 침윤 유무 및 동측 부신 침윤 유무에 따른 임상적 특징들을 알아보았으며, 각각의 인자들이 생존율에 미치는 영향에 대해서 분석해 보았다. 기존 병기에 포함되어 있는 경우 기존 병기 기준에 따라 분석을 하였으며 한편으로는 생존율을 가장 잘 예측할 수 있는 새로운 기준을 찾아 보았다. 기존 병기에 포함되어 있지 않은 경우 단변량 분석과 다변량 분석을 통해 신세포암의 예후 인자로서 가치가 있는지에 대해 평가하였다.

결과: 전체 552명의 환자들의 평균 나이는 54.8 ± 11.8 세였으며 평균 추적 관찰 기간은 51.7 ± 30.3 개월이었다. 전체 552명의 환자 중에서 pT1-2N0M0 국소 신세포암이었던 419명 (75.6%)의 환자들을 4 cm과 7 cm로 나누어 후 암특이 생존율을 비교해 본 결과, 세 군은 의미 있게 다른 암특이 생존율을 보여 주었다. 한편으로 2.5 cm에서 8.0 cm까지 크기의 기준에 상관없이 어떤 기준을 정해도 생존율의 의미 있는 차이를 보여 주었고 기존의 통계적인 방법을 이용하여 가장 큰 예후의 차이를 보이는 크기는

7.5 cm 이었다. 그러나 수신자판단특성 곡선을 이용한 분석에서는 유의한 절단치를 찾을 수 없었다. 국소 신세포암 환자들 중 신피막으로 종양 세포의 침윤이 관찰되었던 경우는 45명 (10.7%)이었으며, 피막 침윤 유무에 따른 암특이 생존율의 차이는 없었다 ($p=0.726$). 집뇨계 침윤은 전체 환자 중 14명 (2.5%)에서 관찰되었으며 국소 신세포암 환자 중에서는 6명 (1.4%)에 불과하였다. 국소 신세포암에서 집뇨계 침윤 여부에 따른 암특이 생존율은 통계적으로 의미 있는 차이를 보였으나 ($p=0.026$), 다변량 분석에서 의미 있는 신세포암의 예후 인자는 아니었다 ($p=0.255$). 동측 부신 전이는 전체 환자 중 13명 (2.4%)에서 발견되었다. 이 중 5명 (0.9%)은 종양이 부신으로 직접 침윤을 하였고, 나머지 8명 (1.5%)은 종양과 분리되어 원격 전이된 양상을 보여 주었다. 전이가 없는 신세포암 (NOMO) 환자들 중 부신 전이가 있는 경우와 없는 경우 5년 특이 생존율은 각각 82.9%, 15.6%로 부신 전이가 없는 경우가 M1보다도 좋지 않은 예후를 보여 주었다.

결론: 신세포암의 병기 체계에서 국소 신세포암을 세부 분류하는 기준은 의미가 없으며 국소 신세포암을 규정 짓는 종양의 최장 길이의 설정이 필요하다. 이에 맞게 크기가 큰 국소 신세포암은 국소 침윤성 암과 함께 동일한 병기로 분류되어야 하며 그에 맞는 추적 관찰 및 치료 전략이 필요하다. 국소 신세포암의 피막 침윤은 현재 좀 더 명확한 병리학적인 정의가 필요하며 이에 따라 예후와의 연관성에 대한 전향적 재연구가 필요하다. 동측 부신 전이를 동반하는 신세포암의 경우 예후가 극히 불량하며 현재의 pT3a 분류에서 pT4 또는 M1으로 다시 분류 되어야 한다.

핵심되는 말 : renal cell carcinoma, stage, prognosis

신세포암의 현재 병기 체계에 대한 분석 및 재해석

지도 교수 나 군 호

연세대학교 대학원 의학과

한 경 석

I. 서 론

신장암은 비뇨기계에서 발생하는 암 중에서 3번째로 많이 발견되는 암으로 전립선암과 함께 그 발생율이 점차로 증가하고 있다.¹ 이러한 신장암의 발생을 증가는 전산화 단층촬영 등 방사선 검사의 발전과 건강 검진의 보편화로 인해 과거에 비해 증상이 없는 상태에서 조기에 발견되는 경우가 많아지고 있는데 기인한다. 대부분의 신장암의 조직 유형은 신세포암(renal cell carcinoma)으로 현재까지 알려져 있는 신세포암의 치료로서 유일하게 완치를 위한 방법은 신장의 암 병변을 포함해서 신장과 주위 조직을 근치적으로 제거하는 근치적 신적출술 밖에는 없다. 이러한 근치적 신적출술(radical nephrectomy)의 개념은 1969년 Robson 등에 의해 확립된 이후 현재까지 신세포암의 표준적 치료로서 자리 잡고 있다.²

근치적 신적출술을 통해 완전히 제거된 저 병기의 신세포암의 경우 좋은 예후를 가지고 있는 반면에 신적출술 후에 재발하거나 원격 전이가 발생한 경우에는 예후가 매우 불량한 편이다. 이 경우 기존의 항암화학요법에는 거의 반응하지 않으며 면역 치료에 반응을 하지만 반응률이 높지 않고 일부의 환자들에서만 효과가 있으며 반응 기간 또한 길지 않은 문제들이 있다. 수술 후 신세포암의 정확한 병리학적 병기의 결정은 환자의 예후를 예측하여 적절한 치료 방법을 시기 적절하게 투여할 수 있도록 한다는 점에서 매우 중요하다. 그러나 불행히도 신세포암의 병기, 특히 그 중 T

병기의 기준들에 대해서는 모호한 부분이 있으며 이에 대한 논란이 계속되고 있다.³⁻¹³

신세포암에 대한 최초의 병기 체계는 1958년 Flock과 Kadesky¹⁴에 의해 개발되었으며, 1963년 Robson 등^{2,15}에 의해 수정되었다 (Table 1). 이 분류 체계는 신세포암 환자들의 예후를 비교적 잘 예측하였으며 이후 대다수의 비뇨기과 의사들과 병리 의사들에 의해 채택되어 1990년대 초까지 보편적으로 사용되었다.

TABLE 1. Renal cell carcinoma-staging of tumors (from Robson CJ. The results of radical nephrectomy for renal cell carcinoma. J Urol. 1069;101:297-301)

Stage 1
Confined to kidney
Stage 2
Perirenal fat involvement but confined to Gerota's fascia
Stage 3
A-Gross RV or IVC involvement
B-Lymphatic involvement
C-Vascular + lymphatic involvement
Stage 4
A-Adjacent organs other than adrenal involved
B-Distant metastases

그러나 이후 Robson 분류 체계의 치명적인 문제점들이 발견되었는데¹⁶ 가장 큰 문제는 제 3병기에 여러 가지 다른 예후를 나타내는 인자들이 혼재되어 있다는 데 있었다. 예를 들어 적극적인 수술적인 치료로 높은 생존율을 보이는 종양의 정맥 혈전을 림프절 침윤과 동일한 제 3병기로 보았고 또한 이들의 범위를 세분화하지 않아 정확한 예후를 예측할 수 없는 문제가 있었다.

1978년 UICC (the International Union Against Cancer)에 의해 제시된 신세포암의 TNM 병기 체계는 이러한 정맥 혈전과 림프절 침윤을 다른 병기로 구분하였으며 이들을 좀 더 세분화하여 분류하였다 (Table 2).¹⁶ 그 후 20년 동안 신세포암 병기의 기준들은 AJCC와 UICC에 의해 계속 수정되어 왔다. 1997년 AJCC (the American Joint Committee on Cancer)는 국소 신세포암에 해당하는 pT1과 pT2를 나누는 크기의 기준을 2.5 cm에서 7 cm로 수정하였고, 2002년에는 다시 pT1을 4 cm를 기준으로 세분화하여 분류하였다 (Table 2, 3).¹⁶

TABLE 2. Comparison of staging systems for renal cell carcinoma (Robson, 1987, 1997, 2002)

Tumor status	Robson	1987	1997	2002
Tumor size cut point in localized RCC	no	2.5 cm	7 cm	4 cm, 7 cm
Perinephric fat invasion	II	T3a	T3a	T3a
Perinephric fat invasion (medial or renal sinus)	II	T2	T2	T3a
Collecting system invasion	-	T2	-	-
Adrenal extension	II	T3a	T3a	T3a
Renal vein involvement	IIIa	T3b	T3b	T3b
IVC involvement below diaphragm	IIIa	T3c	T3b	T3b
IVC involvement above diaphragm	IIIa	T4b	T3c	T3c
Combination of venous and nodal involvement	IIIc	T3b/c, N1/2	T3b/c, N1/2	T3b/c, N1/2
Local extension beyond Gerota	IVa	T4a	T4	T4
Distant metastasis	IVb	M1	M1	M1

TABLE 3. International TNM staging system for renal cell carcinoma (2002)

<i>T</i>	<i>Primary tumor</i>
Tx	Primary tumor cannot be assessed
T0	No evidence of primary tumor
T1a	Tumor \leq 4.0cm and confined to the kidney
T1b	Tumor $>$ 4.0cm and \leq 7.0cm and confined to the kidney
T2	Tumor $>$ 7.0cm and confined to the kidney
T3a	Tumor invades adrenal gland or perinephric fat but not beyond Gerota's fascia
T3b	Tumor extends into the renal vein (or its segmental branches) or vena cava below diaphragm
T3c	Tumor extends into the vena cava above the diaphragm or invades the wall of the vena cava
T4	Tumor invades beyond Gerota's fascia
<i>N</i>	<i>Regional lymph nodes</i>
Nx	Regional lymph nodes cannot be assessed
N0	No regional lymph nodes metastasis
N1	Metastasis in a single regional lymph node
N2	Metastases in more than one regional lymph node
<i>M</i>	<i>Distant metastases</i>
Mx	Distant metastasis cannot be assessed.
M0	No distant metastasis
M1	Distant metastasis present

그러나 아직까지 조직학적 아형을 비롯한 여러 예후 인자들이 병기 체계에 반영되지 않고, 기존의 병기에 대한 기준들에 대해서도 끊임없는 논란이 계속되고 있으며 이전과 상반된 결과들을 바탕으로 병기를 다시 개정해야 한다는 주장들이 계속해서 제기되고 있다. 특히, T 병기 중 신세포

암의 크기에 대한 논란은 TNM 병기 체계에서 처음 크기에 대한 기준이 도입된 이후로 크기의 정확한 절단치에 대한 논의가 현재까지 계속되고 있으며,³⁻¹³ 일반적인 신주위 지방 침윤과 동일한 병기 (pT3a)로 취급되고 있는 부신 침윤 (adrenal involvement)에 대해서는 기존 병기와 상반되는 결과들이 계속 보고 되고 있다.¹⁷⁻¹⁹ 한편, 기존의 병기에 포함되지 않았던 신주위 지방 조직 이외의 주위 조직에 해당되는 피막 침윤 (capsular invasion),^{20,21} 집뇨계 침윤 (collecting duct invasion),²²⁻²⁴ 등이 예후에 영향을 미친다는 보고가 있으나 연구에 따라 상반된 결과들을 보여주고 있다.

따라서 기존에 알려져 있는 신세포암의 예후 인자 및 최근 논란이 되고 있는 인자들을 조사하여 예후에 어떠한 영향을 미치는지에 대해 조사해 보는 것은 새로운 예후 인자를 발견하거나 기존의 병기에 있어서 문제점을 인식하고 보완할 수 있는 계기가 될 수 있다. 이에 저자는 신세포암으로 근치적 신적출술을 시행 받은 환자들의 장기간 추적 관찰 자료를 통하여 위에서 언급한 여러 가지 논란이 되고 있는 조직학적 특징들의 예후에 미치는 영향을 분석하여 기존의 병기 체계를 확인하고 향후 새로운 병기 체계를 위한 제안을 하고자 하였다.

II. 대상 및 방법

1. 대상 환자

1995년 1월부터 2005년 12월까지 세브란스병원에서 신장 종양으로 근치적 신적출술을 받고 조직학적으로 신세포암으로 확진된 환자들을 대상으로 하였다. 생검으로 신세포암이 확진된 이들은 대상에서 제외되었으며, 임상 기록과 병리 보고서의 확인이 가능하지 않거나 수술 후 추적 관찰이 가능하지 않았던 환자들도 연구 대상에서 제외되었다. 총 552명의 환자들이 본 연구 대상에 포함되었다.

2. 자료의 수집

환자의 의무 기록을 통해 환자의 나이, 성별 및 임상적인 신세포암의 병기를 조사하였으며, 병리 보고서를 통해 신세포암의 크기 (tumor size), 술 후 병기 (pathologic stage), 조직학적 아형 (histologic subtype), 핵분화도 (Fuhrman nuclear grade), 종양의 위치 (location), 피막 침윤 (capsular invasion) 유무, 집뇨계 침윤 (collecting duct invasion) 유무, 부신 침범 (adrenal involvement) 유무 및 정맥 혈전 (tumor thrombi) 유무, 림프절 전이 유무 등을 확인하였다. 추적 관찰 기간 동안 재발이나 사망 유무, 그리고 사망의 원인에 대해서는 의무 기록, 통계청 자료, 전산 자료를 통해 확인하였으며, 필요한 경우에는 전화 면담을 통해 확인하였다.

3. 인자들의 분석

가. 종양의 크기 (Tumor size)

종양의 크기는 술 후 적출된 조직에서 측정된 종양의 최장 길이로 정의하였다. 2002년 개정된 TNM 병기 체계에 따라 7 cm 이하인 경우 pT1, 7 cm 보다 큰 경우 pT2로 분류하였고 pT1은 다시 4 cm 이하인 경우 pT1a, 4 cm 보다 큰 경우 pT1b로 세분하여 국소 신세포암 환자 전체를 세 군으로 나눈 뒤 이들의 암특이 생존율을 비교하여 보았다. 그리고 기존의 기준과는 별도로 예후에 있어서 가장 차이가 나는 크기의 절단치를 구해보고자 하였으며, 한편으로는 pT2 국소 신세포암에 해당되는 환자들의 예후에 대해서 다른 병기의 환자와 생존율을 비교 분석해 보았다.

나. 피막 침윤 (Capsular invasion)

피막 침윤 유무를 정의하기 위해 먼저, 종양과 피막 사이에 실질이 존재하는 경우 (confined to the capsule) (Fig 1A), 또는 종양과 피막이 붙어 있거나 피막으로의 종양 세포들의 침윤이 관찰되지 않는 경우 (abutting to the capsule) 피막 침윤이 없는 것으로 정의하였다 (Fig 1A). 한편, 피막 내부의 경계를 넘어서 피막층에서 종양 세포들이 관찰되거나 (invasion or extension to the capsule) 피막의 외부 경계를 넘어서 신주위 지방 조직까지는 침윤이 관찰되지 않는 경우를 피막 침윤 (capsular invasion)이 있는 것으로 정의하였다 (Fig 1B). 피막을 관통 (capsular penetration)하는 경우는 주위 지방 조직 침윤이 있는 것으로 보고 병기를 pT3a로 간주하였다 (Fig 3C). 분석은 pT2 이하의 병기에서 피막 침윤이 있는 경우와 없는 경우 서로 생존율에 있어서 차이를 보이는지에 대해 비교하여 보았다.

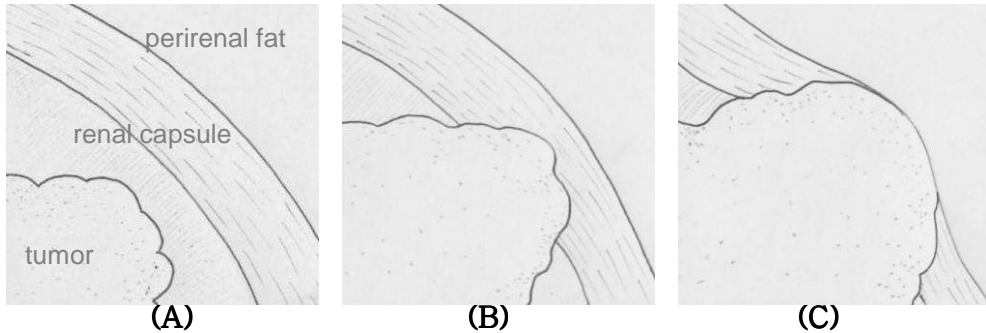


FIGURE 1. Classification according to the extent of renal capsular involvement by renal cell carcinoma (A) confined to the kidney and separated with renal capsule, (B) capsular invasion or extension of the tumor, (C) capsular penetration of the tumor.

다. 집뇨계 침윤 (Collecting duct invasion)

종양이 있는 신장의 동측 신배나 신우에서 종양 세포가 관찰되는 경우를 집뇨계 침윤으로 정의하였다. 그러나 종양의 덩어리 효과 (mass effect)에 의해 집뇨계가 밀리거나 변형되었으나 집뇨계 내에는 종양 세포가 관찰되지 않는 경우는 집뇨계의 침윤으로 보지 않았다. 집뇨계 침윤 유무에 따라 생존율을 비교해 보았다.

라. 부신 침범 (Adrenal involvement)

동측 부신에서 신세포암 세포가 관찰되는 경우 부신 전이가 있는 것으로 정의하였다. 부신 전이는 다시 전이되는 경로에 따라 신장 내 종양이 직접 침윤하는 경우와 신장 내의 종양과는 완전히 분리되어 동측 부신으로 원격 전이되는 경우로 나누었다. 이들의 생존율을 서로 비교해 보았다.

4. 통계적인 분석 (Statistical analysis)

전체 생존기간은 근치적 신적출술을 받은 시점부터 사망한 시점 또는 마지막 추적 관찰이 이루어진 시점까지의 기간으로 정의하였으며, 암특이 생존율은 근치적 신적출술을 받은 시점부터 신세포암으로 인해 사망하게 된 시점 또는 마지막 추적 관찰이 이루어진 시점까지의 기간으로 정의하였다.

전체 생존기간 및 암특이 생존 기간은 Kaplan-Meier 법을 이용하여 추정하였고, 각각의 군에 따른 차이는 log-rank test 를 이용하여 비교하였다. 위에서 언급한 예후 인자들 중에서 단변량 분석을 통해 의미가 있다고 판단되는 경우 기존의 알려진 예후 인자인 병기, 핵 분화도, 조직학적 아형 등을 포함한 다변량 분석을 시행하여 예후 인자로서 가치가 있는지에 대해 평가하였다.

종양의 크기에 대해서는 여러 가지 통계 방법을 이용하여 보았는데 특정 절단치를 설정하였을 때 5 년 암 특이 생존율의 차이를 비교하여 보았고 한편으로는 Cox 회귀 분석을 이용하여 각각의 통계적인 유의성과 비교 위험도를 비교하여 보았으며, Kaplan Meier 생존 곡선을 log rank test 를 이용하여 비교해 보았다. 한편으로는 가장 적절한 절단치를 구하기 위하여 술후 특정 시점에서의 생존 여부를 바탕으로 로지스틱 회귀 분석을 통한 수신자판단특성 곡선 (Receiver Operating Characteristics) 을 구하여 알아보고자 하였다. 모든 통계학적 분석은 윈도우즈용 SPSS version 12.0 을 이용하였으며, p 값이 0.05 미만인 경우에 통계학적으로 유의한 것으로 판정하였다.

III. 결 과

1. 대상 환자의 임상적인 특성

전체 552명의 환자들의 평균 나이는 54.8 ± 11.8 세 (중앙값 56세, 범위:17-84세) 였으며, 평균 추적 관찰 기간은 51.7 ± 30.3 개월 (중앙값 47.7개월, 범위:3-129개월) 이었다. 이 중 남자는 411명 (74.5%), 여자는 141명 (25.5%)으로 3:1의 비율로 남자가 더 많았다. 한편, 근치적 신적출술 시 부신을 함께 적출한 경우는 321례 (58.2%)였으며, 시기적으로 90년대에는 근치적 신적출술의 80.7% (201/249명)에서 부신 절제술이 시행되었으나 2001년 이후로는 39.6% (120/303명)에 불과하여 시간이 지날수록 감소하는 추세임을 알 수 있었다.

환자들의 술 후 병리적인 특징은 Table 4에 나타나 있다. 근치적 신적출술을 받은 신세포암 환자들 중 국소 신세포암 (pT1-2N0M0)으로 진단된 이들은 419명 (75.9%)이었으며, 국소 진행성 신세포암 (pT3-4N0M0)으로 진단된 이들은 91명 (20.7%) 이었다.

pT1-2 병기에서는 438명 중 19명 (4.3%)에서만 림프절 또는 원격 전이가 발견되었으나, pT3-4 병기에서는 114명 중 23명 (20.4%)에서 전이가 발견되어, T 병기가 높아질수록 전이의 위험이 높아짐을 알 수 있었다 ($p < 0.001$).

한편, 전체 환자의 5년 전체 생존율은 80.6%였으며, 5년 암 특이 생존율은 81.8%로 거의 차이를 보이지 않았으며 사망을 한 환자의 경우 사인이 대부분 신세포암의 전이로 인한 사망임을 알 수 있었다.

TABLE 4. Pathologic characteristics of the patients (n=552)

	No.patients	
Stage		
T1 (T1N0M0)	330	(318) (59.8%)
1a (T1aN0M0)	156	(152) (28.3%)
1b (T1bN0M0)	174	(166) (31.5%)
T2 (T2N0M0)	108	(101) (19.6%)
T3 (T3N0M0)	112	(89) (20.3%)
3a (T3aN0M0)	69	(58) (12.5%)
3b (T3bN0M0)	42	(30) (7.6%)
3c (T3cN0M0)	1	(1) (0.2%)
T4 (T4N0M0)	2	(2) (0.4%)
N1 (N1M0)	28	(21) (5.1%)
M1 (N0M1)	20	(13) (3.6%)
Hitologic subtype		
Conventional	481	(87.1%)
Papillary	30	(5.4%)
Chromophobe	25	(4.5%)
Collecting duct	1	(0.2%)
Mixed	7	(1.3%)
missing	8	(1.5%)
Fuhrman grade		
I	74	(13.4%)
II	240	(43.5%)
III	140	(25.4%)
IV	46	(8.3%)
missing	52	(9.4%)

Location

Upper	189	(34.2%)
Mid	155	(28.1%)
Lower	168	(30.4%)
Whole	12	(2.2%)
missing	28	(5.1%)

2. 각 인자들의 분석

가. 종양의 크기

(1) 기존 병기 체계 (2002년)에 대한 분석

전체 552명의 환자 중 국소 신세포암 (pT1-2N0M0)은 모두 419명 (75.6%)이었다. 이들을 2002년 개정된 TNM 병기 체계의 기준인 4cm과 7cm으로 나눈 후 암 특이 생존율을 비교해 본 결과 각 군 간에 통계적으로 유의한 차이가 있었다 ($p=0.001$) (Fig 2). 각 군의 5년 암 특이 생존율은 92.7%, 88.7%, 72.5%였다.

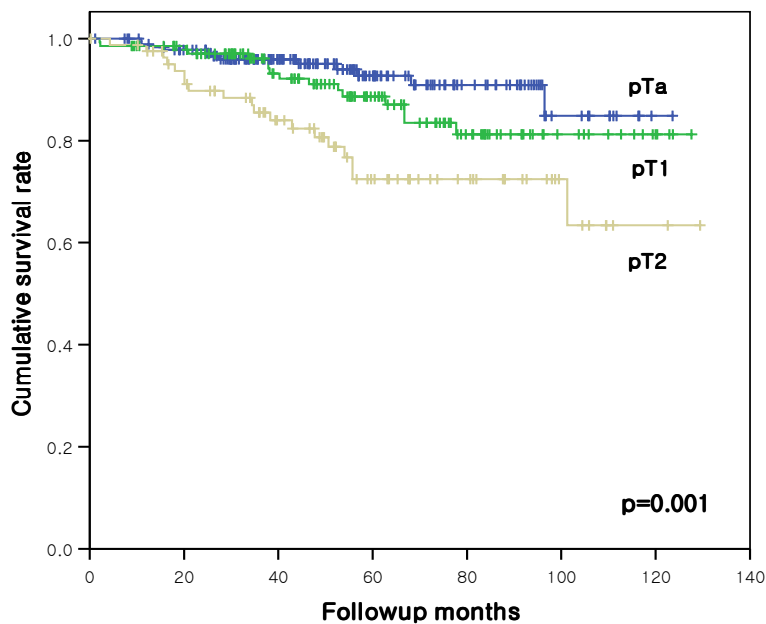


FIGURE 2. Kaplan-Meier cumulative survival analyses according to the 2002 TNM classification system for localized renal cell carcinoma. Cancer specific survivals were statistically different by log rank ($p=0.001$).

각각의 암특이 생존율을 비교하였을 때 pT1a보다 pT1b가 유의하게 낮은 생존율을 보였으며 ($p=0.031$), pT1b보다 pT2가 역시 유의하게 낮은 생존율을 보였다 ($p=0.036$). 국소 신세포암 환자의 생존에 대한 단변량 분석에서는 종양의 크기와 조직학적 분화도가 의미 있는 예후 인자로 나타났다 ($p=0.002$, $p<0.001$) (Table 5)

TABLE 5. Univariate analysis for several pathologic parameters in localized renal cell carcinoma (pT1-2N0M0)

	HR	p-value
Univariate analysis*		
Tumor size continuous variable	2.2	<0.001
Tumor size ≤ 4 cm vs. 4-7 cm vs. >7 cm	1.8	0.002
Histologic subtype conventional papillary chromophobe others	1.0	0.894
Grade I vs. II vs. III vs. IV	2.1	<0.001
Location Upper vs. mid vs. lower	1.0	0.317

HR: Hazard ratio, * by Cox regression analysis

생존에 영향을 미치는 인자들 간의 다변량 비교 분석에서는 종양의 크기와 조직학적 분화도가 통계적으로 유의한 예후 인자로 나타났다 ($p=0.008$, $p=0.005$) (Table 6). 한편 종양의 크기를 연속 변수로 설정한 후 국소 신세포암에서 생존에 대한 단변량 및 다변량 분석을 시행한 결과

마찬가지로 종양의 크기와 조직학적 분화도가 국소 신세포암의 독립적인 예후 인자로 나타났다 ($p=0.001$, $p<0.001$) (Table 6).

TABLE 6. Multivariate analysis in localized renal cell carcinoma (pT1-2N0M0)

	HR	p-value
Multivariate analysis*		
Size (cutoff point 4 cm, 7 cm)	1.7	0.008
Grade	2.0	0.005
Multivariate analysis*		
Size (continuous variable)	1.7	0.001
Grade	2.0	<0.001

HR: Hazard ratio, * by Cox regression analysis

(2) 가장 적절한 크기 기준에 대한 분석

419명의 국소 신세포암 환자들의 종양의 크기에 대한 절단치를 2 cm 부터 12 cm까지 0.5 cm 간격으로 나눈 다음 특정 절단치로 나눈 다음 여러 가지 통계적인 방법을 적용하여 생존율의 차이에 미치는 영향에 대해 알아보았다.

먼저 5년 생존율을 비교해 보았을 때 7.5 cm를 기준으로 나누었을 때가 가장 큰 생존율의 차이를 보여 주었다 (90.9%와 70.7%) (Table 7). 그 다음 Cox 회귀 분석을 이용하여 여러 절단치 중 가장 의미 있게 생존율에 영향을 미칠 수 있는 수치로는 5.5 cm, 7.0 cm, 7.5 cm이 있었다 ($p=0.001$, $p=0.001$, $p=0.001$) (Table 7). 다음으로 특정 절단치로 나눈 두 군의 Kaplan Meier 생존곡선을 구하고 두 생존곡선을 log rank test로 비교해 본 결과에서는 7.5 cm에서 가장 유의한 생존 곡선의 차이가 있었다.

동일한 방법으로 기존 병기 체계의 기준인 7.0 cm 이하의 국소 신세

포암 환자들을 다시 분석하여 보았으나 어떤 기준에서도 유의한 생존율의 차이를 보이지 않았으며 (Table 8), 7.0 cm 보다 큰 국소 신세포암 환자에서도 역시 생존율의 차이를 보이는 절단치는 없었다 (Table 9).

TABLE 7. Cancer specific survivals according to several cut-off values of tumor size in localized renal cell carcinoma (pT1-2N0M0)

Cutpoint	CSS (5yrs)	HR	p-value*	p-value [†]
2.0cm	100% vs. 86.1%	23.18	0.171	0.038
2.5cm	97.0% vs. 85.7%	2.47	0.031	0.050
3.0cm	95.3% vs. 84.6%	2.97	0.021	0.021
3.5cm	97.3% vs. 84.6%	3.68	0.013	0.010
4.0cm	92.1% vs. 83.4%	2.16	0.018	0.025
4.5cm	92.3% vs. 82.5%	2.34	0.008	0.011
5.0cm	91.4% vs. 81.8%	2.46	0.003	0.005
5.5cm	91.3% vs. 81.0%	2.49	0.001	0.004
6.0cm	90.5% vs. 79.5%	2.09	0.012	0.032
6.5cm	90.9% vs. 76.6%	2.51	0.002	0.005
7.0cm	91.4% vs. 72.0%	2.74	0.001	0.001
7.5cm	90.9% vs. 70.7%	2.89	0.001	<0.001
8.0cm	90.9% vs. 73.9%	2.25	0.011	0.015
8.5cm	89.1% vs. 76.2%	1.96	0.050	0.083
9.0cm	88.3% vs. 78.0%	2.00	0.061	0.117
9.5cm	87.8% vs. 82.1%	1.54	0.297	0.495
10.0cm	87.6% vs. 80.4%	1.74	0.244	0.486
10.5cm	87.3% vs. 84.6%	1.62	0.419	0.895
11.0cm	87.3% vs. 84.6%	1.62	0.419	0.895
11.5cm	87.3% vs. 84.6%	1.62	0.419	0.895
12.0cm	87.5% vs. 77.8%	2.66	0.102	0.400

* by Cox regression analysis, † by log rank test

CSS: Cancer specific survival, HR: Hazard ration

TABLE 8. Cancer specific survivals according to several cut-off values of tumor size in localized renal cell carcinoma (<7.0 cm)

Cutpoint	CSS (5yrs)	HR	p-value
2.0cm	100% vs. 89.3%	23.92	0.236
2.5cm	97.0% vs. 89.2%	2.89	0.149
3.0cm	95.3% vs. 88.3%	2.24	0.102
3.5cm	97.3% vs. 87.8%	2.80	0.056
4.0cm	92.1% vs. 88.5%	1.53	0.259
4.5cm	92.3% vs. 87.8%	1.69	0.157
5.0cm	91.4% vs. 88.2%	1.79	0.123
5.5cm	91.3% vs. 88.3%	1.80	0.133
6.0cm	90.5% vs. 91.1%	0.89	0.862
6.5cm	90.9% vs. 85.7%	1.51	0.499

by Cox regression analysis

CSS: Cancer specific survival, HR: Hazard ratio

TABLE 9. Cancer specific survivals according to several cut-off values of tumor size in localized renal cell carcinoma (>7.0 cm)

Cutpoint	CSS (5yrs)	HR	p-value
8.0cm	64.3% vs. 76.2%	2.25	0.011
8.5cm	65.2% vs. 73.9%	1.96	0.050
9.0cm	63.4% vs. 78.0%	0.71	0.480
9.5cm	60.2% vs. 82.1%	0.48	0.143
10.0cm	66.7% vs. 80.4%	0.74	0.571
10.5cm	68.4% vs. 84.6%	0.74	0.637
11.0cm	68.4% vs. 84.6%	0.74	0.637
11.5cm	68.4% vs. 84.6%	0.74	0.637
12.0cm	70.9% vs. 77.8%	1.28	0.703

기존의 분석 방법에서는 환자들의 추적 관찰 기간에 따른 다양성이 있을 수 있고 이로 인한 오류의 가능성이 있다고 판단되어 특정 시점에서의 생존 여부를 가장 잘 예측할 수 있는 종양의 크기에 대한 절단치를 구하기 위해 로지스틱 분석과 수신자판단특성 곡선을 이용하여 분석해 보았다. 우선 술후 3년째, 5년째, 7년째 추적 관찰이 가능하였던 환자들만 대상으로 그 시점에서의 생존 여부를 확인하고 각각에서 로지스틱 분석을 이용하여 수신자판단특성 곡선을 구해 보았다 (Fig 3A, 3B, 3C). 그 결과 세 곡선 모두 통계적으로 유의한 절단치를 찾을 수 없었다.

(A)

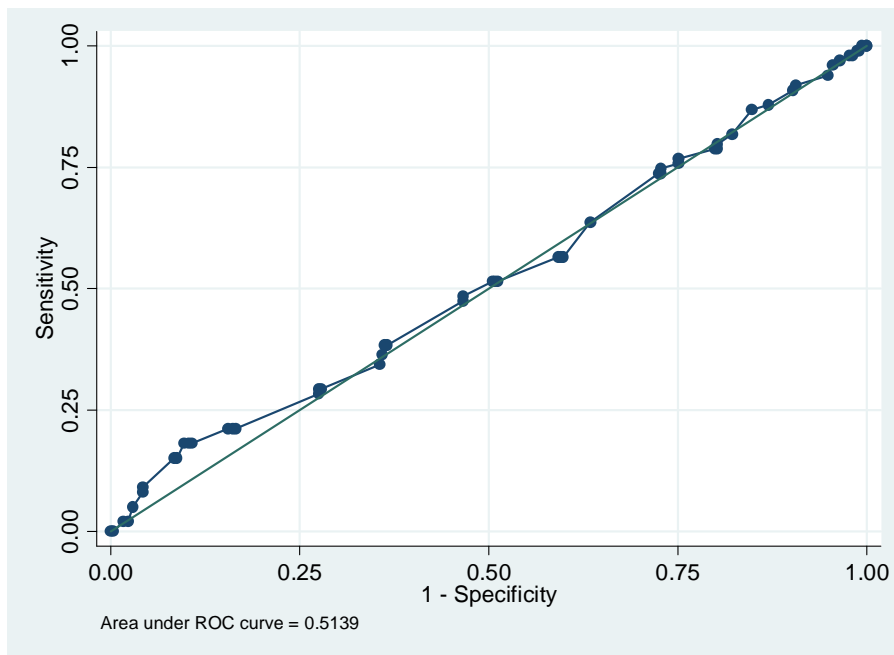
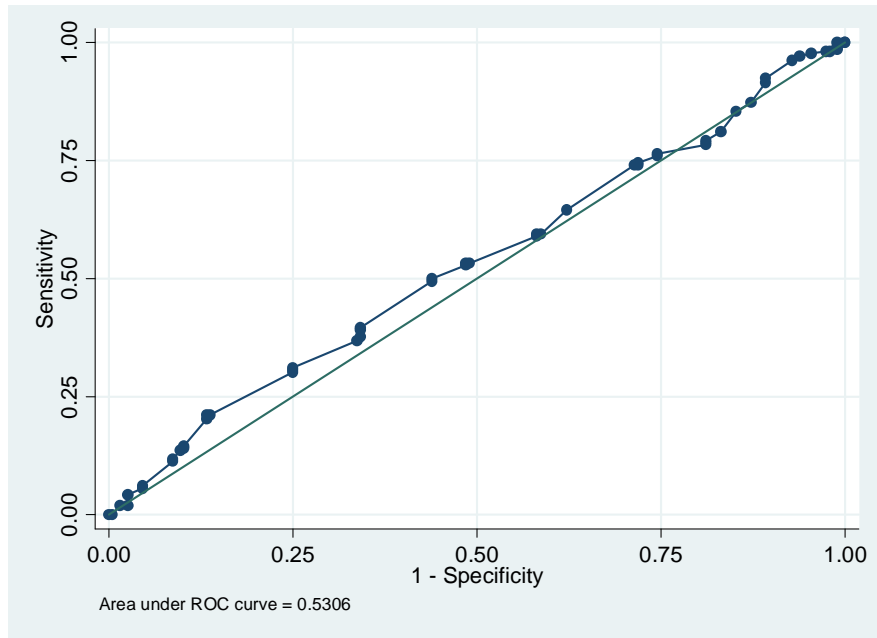
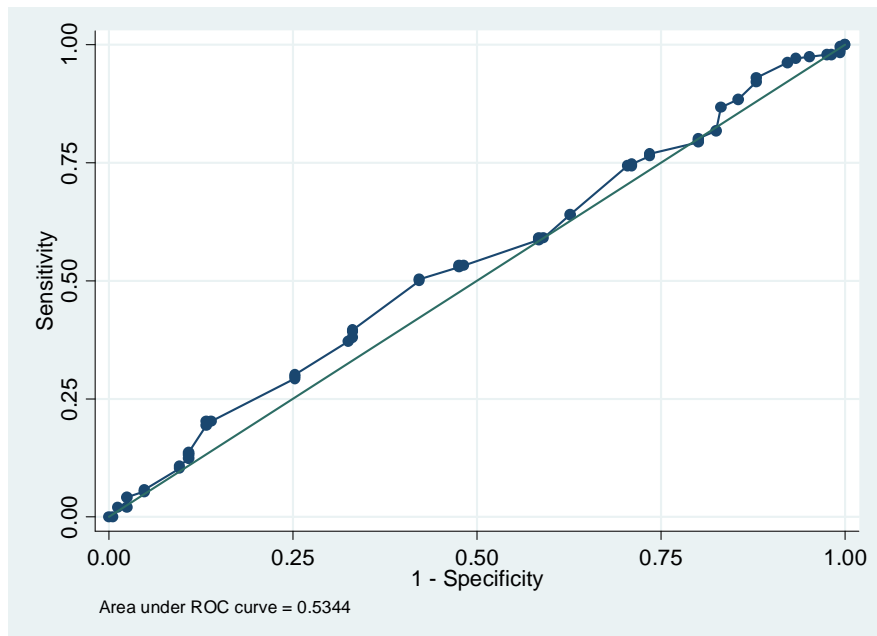


FIGURE 3. Receiver Operating Characteristic curve of tumor size for cancer specific survival. Most predictable cutoff point for survival is 6 cm and 10 cm (A) at 3 year (B) at 5 year (C) at 7 year.

(B)



(C)



(3) pT2 병기에 대한 재해석

기존 병기 체계에서 7.0 cm 보다 큰 국소 신세포암 (pT2) 환자들의 생존율은 pT3a 환자 중 부신 침윤이 없고 신 주위 지방 침윤 또는 신장 굴 (renal sinus) 침윤이 있었던 환자들의 생존율과 통계적으로 유의한 차이가 없었다 ($p=0.264$) (Fig 4). 5년 암 특이 생존율은 각각 73.0%, 72.6%로 차이가 없었다.

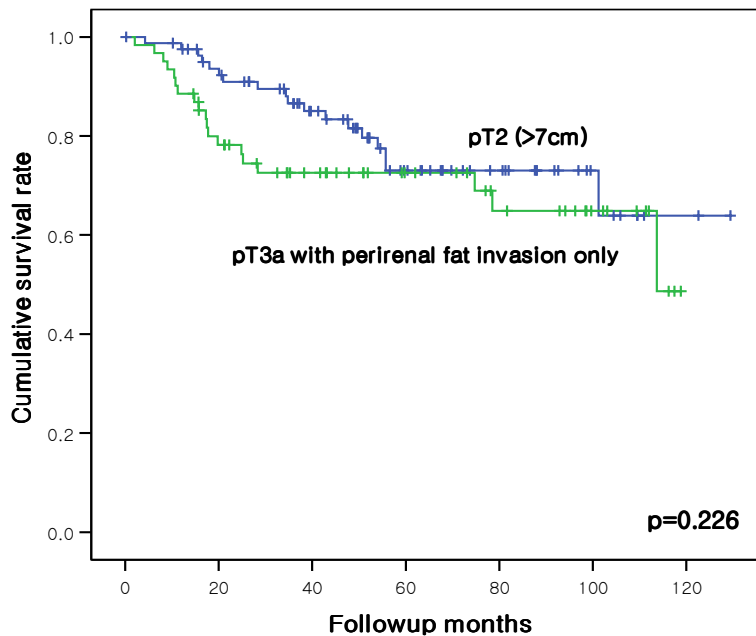


FIGURE 4. Kaplan-Meier cumulative survival analyses between pT2 greater than 7.0 cm and pT3a with perirenal invasion only. Cancer specific survivals were statistically not different ($p=0.829$).

한편, 크기의 기준을 바꾸면서 pT2의 생존율과 신 주위 침윤만 있는 pT3a의 생존율을 비교해 본 결과 (Table 10), 중양의 크기가 6.0 cm 이상인 국소 신세포암 환자들의 생존율은 신주위 지방 침윤만 있는 pT3a의 생존율과 유의한 차이가 없었으나 (Table 10) (Fig 5B), 기준이 6.0 cm 보다 작아지는 경우부터는 pT3a의 생존율과 통계적으로 유의한 차이가 있

었다 (Table 10) (Fig 5A). 7.5 cm에서는 오히려 5년 생존율에서 신주위 지방 침윤만 있는 T3a 환자들의 생존율보다 낮았다.

TABLE 10. Cancer specific survivals between pT2 and pT3a with perirenal fat invasion only in patients with localized renal cell carcinoma according to several cutpoints of tumor size.

Cutpoint	5 yr CSS (T2 vs. T3a with perirenal fat invasion only)	p value
3.5cm	83.7% vs. 74.6%	0.001
4.0cm	82.8% vs. 74.6%	0.005
4.5cm	81.8% vs. 74.6%	0.010
5.0cm	81.0% vs. 74.6%	0.029
5.5cm	80.1% vs. 74.6%	0.049
6.0cm	78.4% vs. 74.6%	0.065
6.5cm	75.6% vs. 74.6%	0.150
7.0cm	72.5% vs. 74.6%	0.264
7.5cm	70.7% vs. 74.6%	0.397
8.0cm	73.9% vs. 74.6%	0.258
8.5cm	76.2% vs. 74.6%	0.213
9.0cm	78.0% vs. 74.6%	0.337
9.5cm	82.1% vs. 74.6%	0.197
10.0cm	80.4% vs. 74.6%	0.439

by Cox regression analysis

CSS: Cancer specific survival

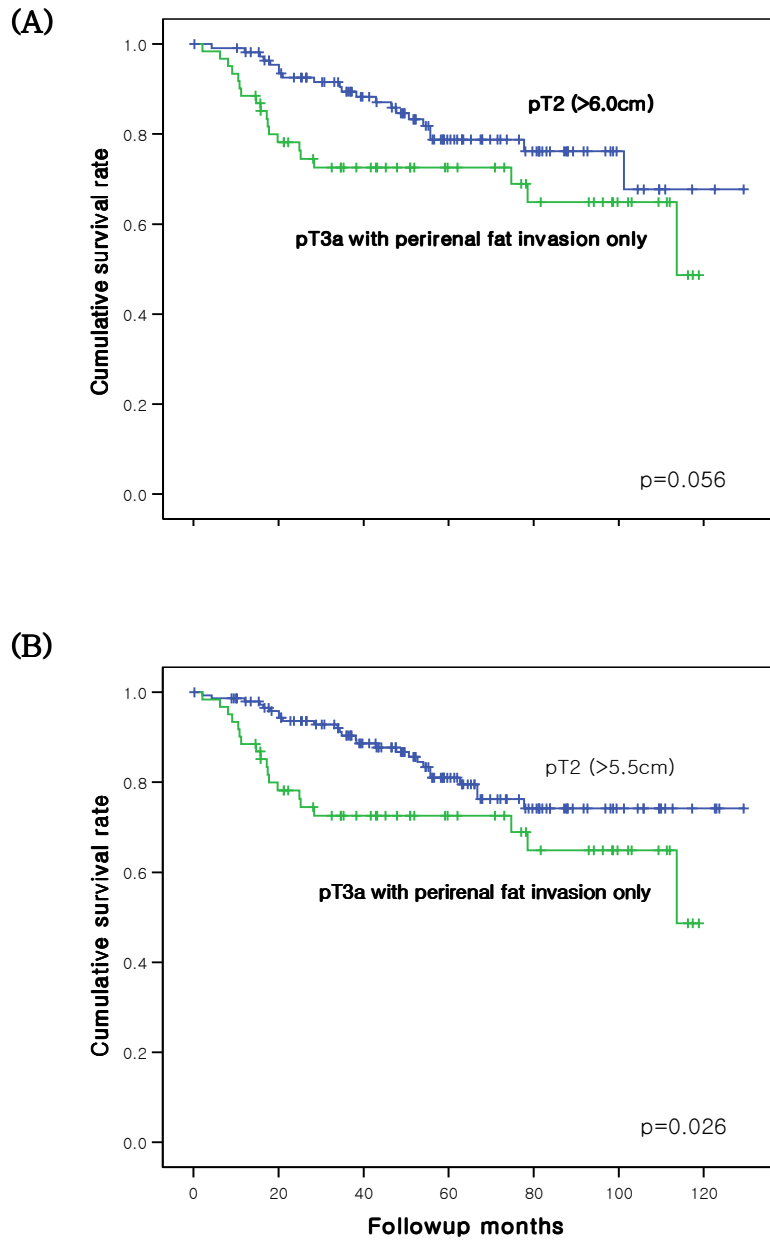


FIGURE 5. Kaplan–Meier cumulative survival analyses between pT3a with perirenal invasion only and pT2. (A) Cancer specific survivals were not different when cutpoint of pT2 was 6.0 cm ($p=0.056$) and (B) significantly different when 5.5 cm ($p=0.026$).

나. 피막 침윤

전이가 없는 국소 신세포암 환자 419명 중 44명 (10.7%)에서 신피막으로 종양 세포의 침윤이 관찰되었다. 피막 침범이 없는 환자들의 평균 종양의 크기는 5.2 cm인데 반하여 피막 침범이 존재하는 환자들의 평균 종양의 크기는 6.1 cm으로 피막 침윤이 있는 경우가 없는 경우에 비해 종양의 크기가 상대적으로 컸으며 이러한 결과는 통계적으로 유의하였다 ($p=0.044$). 그러나 종양의 병기 (pT1a, pT1b, pT2)에 따른 각각의 피막 침윤은 10.8% (20/185명), 9.3% (13/140명), 13.3% (11/83명)로 유의한 차이는 없었으며 ($p=0.653$), 종양의 크기를 연속 변수로 설정하여 피막 침윤 여부에 대한 Cox 회귀 분석을 시행하여도 마찬가지로 유의한 차이가 없어 종양의 크기는 피막 침윤 여부에 영향을 미치지 않았다.

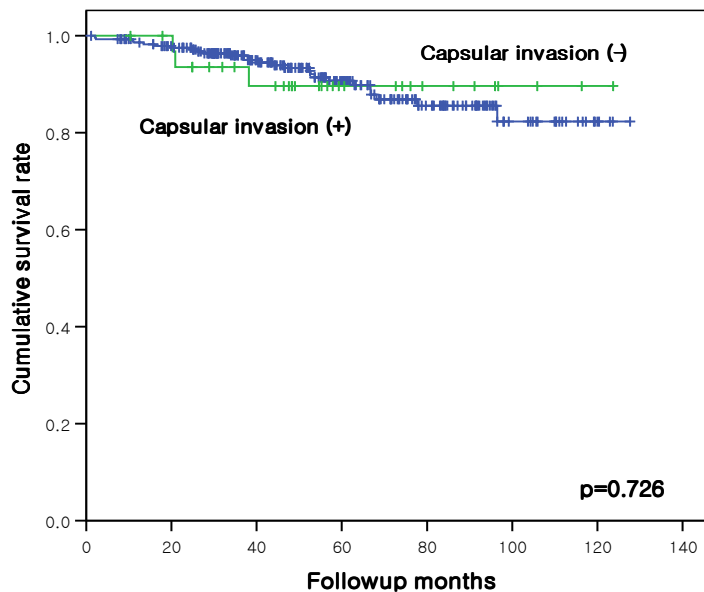


FIGURE 6. Kaplan-Meier cumulative survival analyses according to presence of tumor cell invasion into renal capsule in localized renal cell carcinoma. Cancer specific survival was not different by log rank ($p=0.726$).

국소 신세포암 환자들에서 피막 침윤 유무에 따른 암특이 생존율은 통계적으로 유의한 차이를 보이지 않았다 ($p=0.726$) (Fig 5). 국소 신세포암을 다시 병기별로 나누어 pT1과 pT2에서 피막 침윤 유무에 따른 생존율을 비교 분석해 보았으나 마찬가지로 유의한 차이가 없었다 ($p=0.972$, $p=0.727$) (Fig 6).

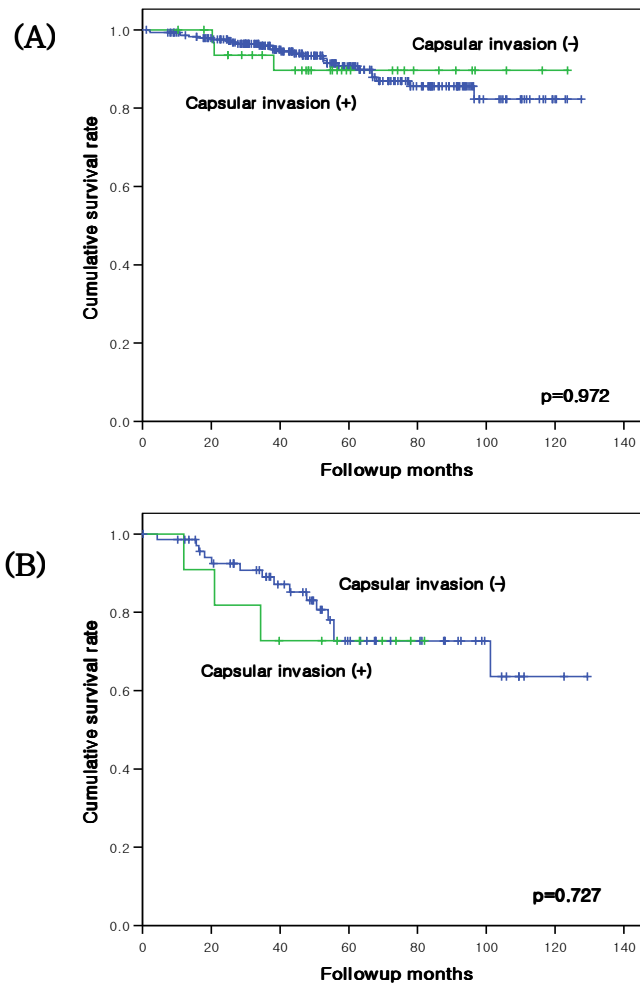


FIGURE 7. Kaplan-Meier cumulative survival analyses according to presence of tumor cell invasion into renal capsule. Cancer specific survivals were not different in pT1 (A) and pT2 (B) localized RCC by log rank ($p=0.972$, $p=0.727$).

다. 집뇨계 침윤

전체 552명의 환자 중 14명 (2.5%)에서 집뇨계 침윤이 관찰되었다. 14명 중 7명(50%)은 신주위 지방 침윤이 함께 있었으며 2명은 신정맥 종양 혈전이 있었다. 결국 전이가 없는 신세포암 환자 419명 중 집뇨계 침윤이 관찰된 환자는 모두 5명 (1.2%)에 불과하였다. 병기 별로는 pT1, pT2, pT3, pT4에서 각각 0.3% (1/330명), 0% (0/108명), 3.6% (4/112명), 0% (0/2명)로 집뇨계 침윤이 있었던 경우는 대부분 신주위 지방 침윤 또는 종양 정맥 혈전을 함께 동반하였으며, 국소 신세포암으로 집뇨계 침윤이 관찰된 경우는 단 한명에 불과하였다. 집뇨계 침윤이 있는 경우와 그렇지 않은 경우 종양 크기에는 유의한 차이가 없었다 ($p=0.559$).

전이가 없는 신세포암 (pT1-4N0M0) 환자들에서 집뇨계 침윤 유무에 따른 암특이 생존율의 차이는 관찰되지 않았다 ($p=0.256$). 그러나 국소 신세포암 (pT1-2N0M0) 환자들에서는 집뇨계 침윤 유무에 따른 5년 암특이 생존율이 각각 87.0%와 53.3%로 통계적으로 유의한 차이를 보여 주었다 ($p=0.026$) (Fig 7).

그러나 국소 신세포암의 다른 예후 인자인 종양의 크기, 분화도, 조직학적 아형과 집뇨계 침윤의 암특이 생존율에 대한 다변량 비교 분석을 시행한 결과 (Table 8), 이 중 종양의 크기와 분화도만이 국소 신세포암의 유의한 예후 인자였으며 ($p=0.016$, $p=0.003$), 집뇨계 침윤은 국소 신세포암에서 독립적으로 유의한 예후 인자는 아니었다 ($p=0.255$).

TABLE 11. Multivariate analysis in patients with localized renal cell carcinoma (pT1-2N0M0)

Multivariate analysis*	HR	p-value
size	1.6	0.016
grade	1.7	0.003
subtype	0.4	0.301
collecting system invasion	3.2	0.255

HR: Hazard ratio, * by Cox regression analysis

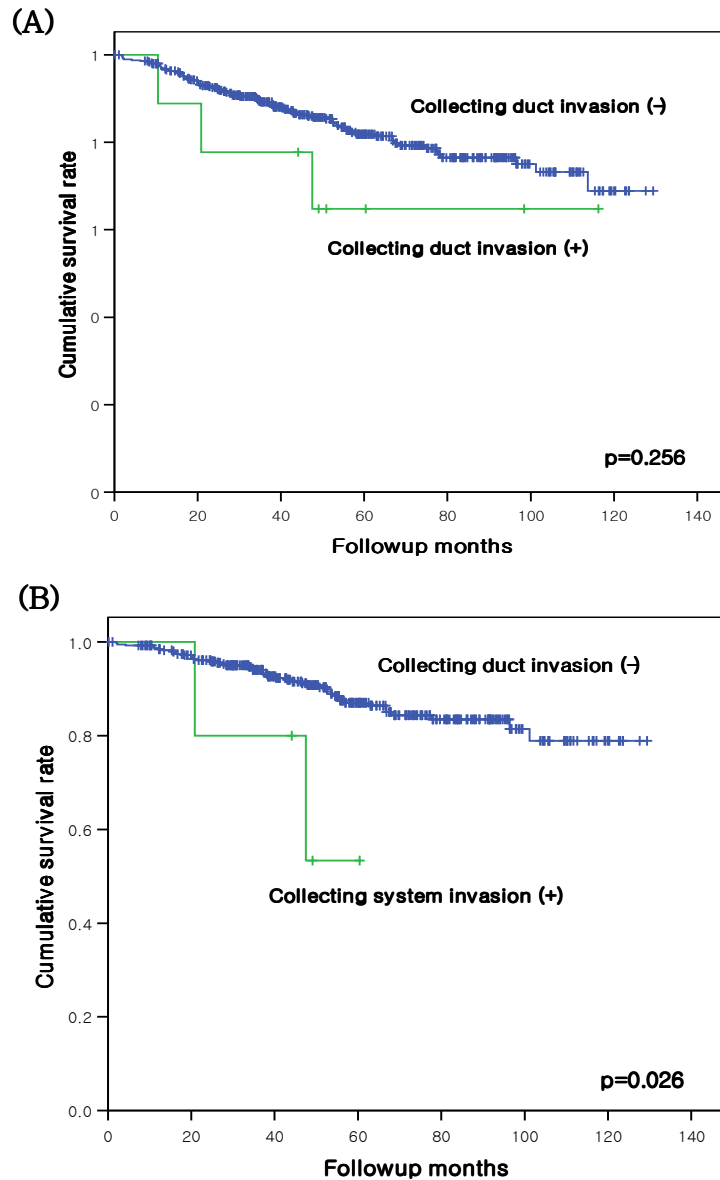


FIGURE 8. Kaplan-Meier cumulative survival analyses according to collecting system invasion in localized renal cell carcinoma. Cancer specific survivals were not different in patients with non-metastatic renal cell carcinoma by log rank ($p=0.256$), but significantly different in patients with localized renal cell carcinoma by log rank ($p=0.026$).

라. 부신 침범

전체 552명의 환자 중에서 신세포암이 동측 부신을 침범한 경우는 13명 (2.4%)으로 드물게 발견되었으며, 이 중 5명 (0.9%)은 신세포암이 부신으로 직접 침범을 하였고, 나머지 8명 (1.5%)은 종양과 분리되어 부신으로 원격 전이된 양상을 보여 주었다. 이 중 6명에서 신주위 지방 침윤이 같이 동반되어 있었고, 5명에서 림프절 전이나 원격 전이가 함께 관찰되어, 전이가 없는 상태로 부신 침범만 관찰되는 국소 진행성 신세포암은 5명 (0.9%)에 불과하였다. 전이가 없는 신세포암 (NOMO) 환자들 중 부신 침범이 있는 경우와 없는 경우 5년 암특이 생존율은 각각 82.9%, 15.6%로 부신 침범이 있는 경우 없는 경우에 비해 불량한 예후를 보여 주었다 ($p < 0.001$) (Fig 8).

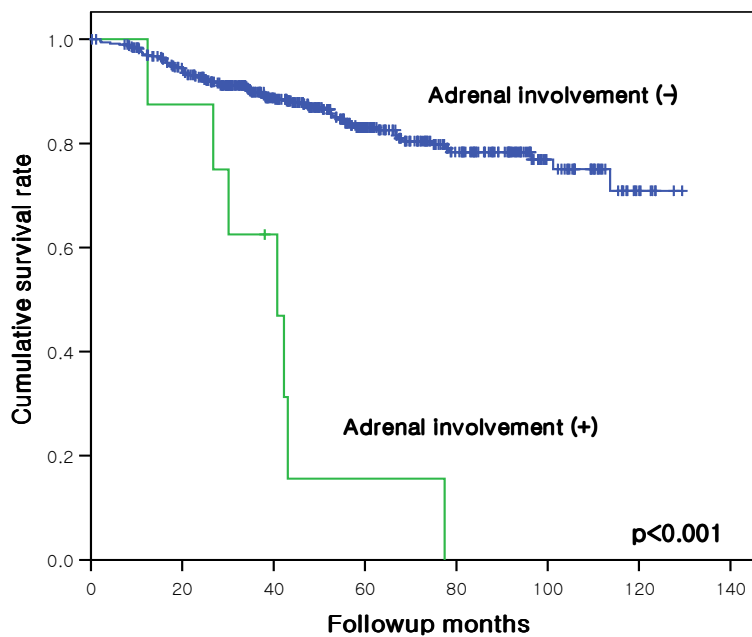


FIGURE 9. Kaplan-Meier cumulative survival analyses according to adrenal involvement in non-metastatic renal cell carcinoma. Cancer specific survival was statistically different by log rank ($p < 0.001$).

pT3aN0M0 환자 중 부신 전이는 없고 신주위 지방 침윤이 있는 환자들과 신주위 지방 침윤은 없고 부신 침범만 있는 환자들의 암특이 생존율을 비교한 결과 통계적으로 유의한 차이가 있었다 ($p=0.034$) (Fig 9A). 신주위 지방 침윤 없이 부신 침범만을 보인 환자들은 정맥 혈전이 있는 T3b 환자들과 암특이 생존율에 있어서 유의한 차이가 없었으나 3년 이후의 생존율은 차이를 보여 주었으며 ($p=0.102$) (Fig 9B), 원격 전이를 보인 M1 환자들과도 통계적으로 의미 있는 차이를 보이지 않았다 ($p=0.629$) (Fig 9C).

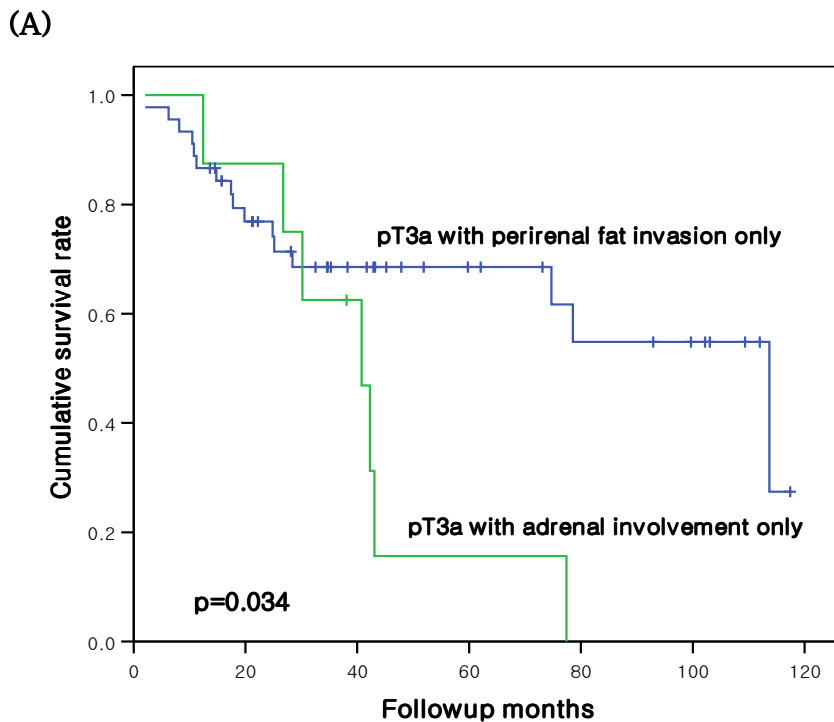
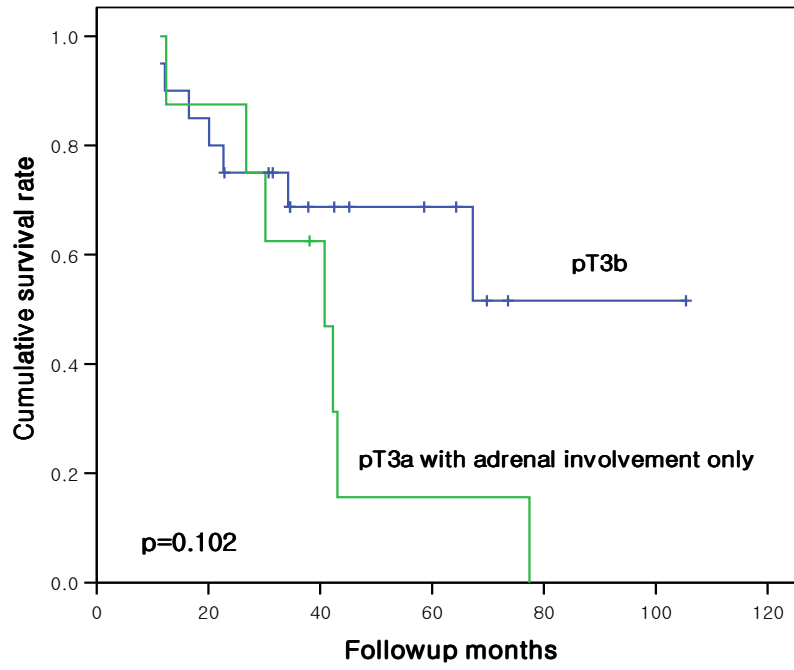
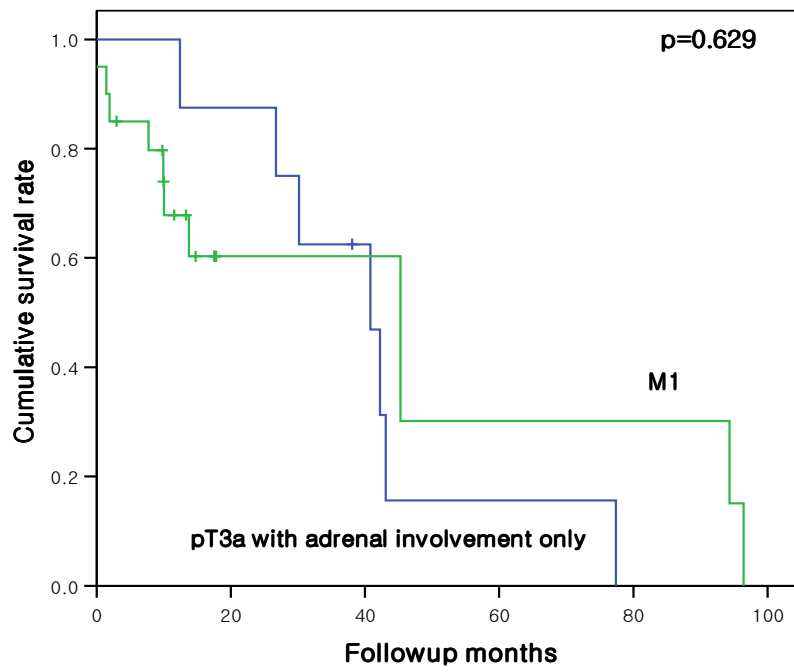


FIGURE 10. Cancer specific survival of pT3a patients with adrenal involvement only was compared with (A) pT3a patients with perirenal fat invasion only ($p=0.034$), (B) pT3b patients ($p=0.102$) and (C) patients with distant metastasis (M1) ($p=0.629$)

(B)



(C)



단변량 분석에서 의미 있는 예후 인자였던 종양의 크기와 조직학적 핵분화도와 함께 다변량 비교 분석을 시행한 결과 종양의 크기 (p=0.001), 조직학적 분화도 (p<0.001), 부신 침범 (p=0.001) 모두 신세포암의 암특이 생존율에 대한 유의한 예후 인자로 나타났다 (Table 9).

TABLE 12. Univariate analysis and multivariate analysis for NOM0 RCC patients

	HR	p-value
Multivariate analysis*		
adrenal metastasis	6.8	<0.001
grade	2.0	<0.001
size	1.7	0.001

HR: Hazard ratio * by Cox regression analysis

IV. 고 찰

신장암 분류에 있어 크기에 대한 기준은 1987년 TNM 병기 체계에 의해 처음 도입되었으며 그 후 현재까지 계속해서 변화해 왔다.²⁵ 1987년 UICC에 의해 제시된 초기의 병기 체계에서는 2.5 cm을 기준으로 국소 신세포암을 T1과 T2으로 분류하였으나, 2.5 cm 이하의 종양이 비교적 드물고 예후에 있어서 차이를 보이지 않는다는 연구 결과들이 발표되면서 1997년 AJCC에 의해 크기의 기준이 7 cm로 변경되었다.²⁵ Gettman 등²⁶은 1547명의 신세포암 환자들을 분석한 결과 6.6 cm의 기준이 가장 적절하며, 6.6 cm 이하의 신세포암에서는 다시 4.5 cm를 기준으로 예후에 있어서 차이가 난다고 하여 기존 7 cm의 기준을 확인하였고 아울러 T1병기 세분화의 필요성을 제기하였다.

그러나 그 후 2.5 cm에서 7 cm로의 변경이 지나치게 높게 설정되었다는 연구 결과들이 계속 발표되었으며,^{27,28} 결국 Workgroup no.3-AJCC and UICC는 이러한 문제를 인정하여 이를 보완할 수 있는 방법으로 T1의 세부 분류의 기준으로 4 cm를 제안하였다. Hafez 등²⁹은 신보존 수술을 4 cm 이하의 국소 신세포암에서 시행할 경우 유의하게 높은 생존율을 얻을 수 있다고 보고하여 이러한 제안을 뒷받침하였다. 결국 2002년에는 T1 종양을 4 cm를 기준으로 더 세분화하였으며 현재까지 이 분류 체계가 널리 사용하고 있다. 그러나 최근 국소 신세포암의 치료에서 부분 신적출술이나 다른 신장 보존 치료법들이 활성화되고 그 적응증이 확대되면서 이전의 4 cm의 기준에 대한 의문이 계속 제기되고 있다.^{28,30} 초기 보고들에서는 4 cm 보다 큰 신세포암 환자에서 부분 신적출술을 시행할 경우 4 cm 이하의 경우보다 재발율이나 무병 생존율이 좋지 않은 것으로 보고되었으나, 최근 Patard 등³¹은 7 cm 이하의 국소 신세포암 환자에서 종양의 위치가 부분 제거에 적합한 경우 모두 부분 신적출술을 시행하였고 결과 pT1a와 pT1b의 예후가 서로 다르지 않았다고 보고하여 4 cm의 기준이 적절하지 않다는 점을 지적하였으며, Ficcaro 등³²은 2002년 병기 체계를 적용하여 국소 신세포암의 생존율을 비교하여 보았을 때 pT1b와 pT2 사

이에 유의한 차이가 없다고 보고하여 현재 기준에 문제가 있음을 지적하였다. 결국, 1997년 제안된 7 cm의 기준은 전체 국소 신세포암에서 볼 때 지나치게 높게 설정되었다고 할 수 있고, 2002년 제안된 4 cm의 기준도 기존의 7 cm의 기준의 문제점을 해결하는데 실패했다고 할 수 있다.

T2 국소 신세포암의 유병율은 3-28% 정도로 보고되고 있으며,³³ 실제로 임상적으로 크기가 7 cm 보다 크면서 동시에 주위 조직으로의 종양 침윤이 없는 국소적인 신세포암은 많지 않기 때문에 이들의 예후를 정확히 비교 분석하기는 어려운 것이 사실이다. 최근 여러 보고들에서는 T1과 T2를 나누는 바람직한 크기의 기준으로 4.5 cm에서 10 cm까지 다양하게 제시를 하고 있으며, 대체로 결과는 7 cm 보다 작은 5 cm 정도를 기준으로 제시하고 있다.^{8,25,28} 한편, Delahunt 등¹¹은 130명의 국소 신세포암 환자들을 최소 5년 이상 추적 관찰을 한 연구에서 국소 신세포암의 크기에 절대적인 기준이 존재한다기 보다는 상대적인 위험 인자라고 할 수 있으며 종양의 크기 증가에 비례해서 사망의 위험이 연속적으로 증가한다고 주장하였다.

본 연구에서는 2002년 병기 체계를 적용하였을 때 pT1a, pT1b, pT2의 생존율의 유의한 차이가 있었다. 4 cm 이하의 종양과 4 cm 보다 큰 종양에 대해 근치적 신적출술을 시행한 후 5년 암특이 생존율은 각각 92.1%와 82.8%로 의미 있는 차이를 보여 주었다 ($p=0.017$). 그러나 다른 수치를 절단치로 적용하여도 마찬가지로 생존율에서 유의한 차이가 있었다 크기가 매우 작은 경우 (≤ 2.0 cm) 또는 매우 큰 경우 (>9.0 cm)를 제외하고는 어떤 크기를 기준으로 하더라도 생존율에 있어서 유의한 차이가 있다는 점을 볼 때 이 사실만으로 기존 병기 체계의 기준이 적합하다고는 할 수 없다.

한편 기준에 사용되는 통계적인 분석 방법에도 문제가 있을 수 있는데 절단치 별로 5년 생존율의 차이를 비교하는 경우 특정 시점에서의 비교이므로 자료가 단순화될 위험이 있으며 이를 바탕으로 예후의 차이를 가장 잘 보여주는 절단치를 찾기에 는 무리가 있을 수 있다. Cox 회귀 분석 방법을 이용하는 경우 p value가 낮고 비교위험도가 높은 수치가 가장 좋은 절단치가 될 가능성은 있으나 이론적으로는 비교적 일정한 수준으로 생존 곡선이 차이를 보여야 하지만 실제로는 그렇지 못한 경우가 많고 또한 상

대적으로 낮은 p value를 가진다고 해서 더 의미 있다고 단정 지을 수는 없다. 이는 Kaplan Meier 생존 곡선을 통한 log rank test에서도 마찬가지이다.

저자는 생존을 가장 잘 예측할 수 있는 절단치를 찾기 위해 특정 시점에서의 생존 여부에 대한 로지스틱 회귀 분석을 이용해 보았다. 3년, 5년, 7년 째의 수신자판단특성 곡선을 구하여 각각에서의 적절한 절단치를 찾고자 하였으나 결과적으로 유의한 수치를 찾을 수 없었다 (Fig 3A, 3B, 3C). 이는 앞서 지적한 바와 같이 생존 자료를 특정 시점으로 국한할 경우 자료가 단순화되는 문제도 있을 수 있지만 한편으로는 두드러지게 차이를 보이는 절단치가 존재하지 않는다는 의미도 될 수 있다.

국소 신세포암에서 크기에 대한 절단치는 연구마다 많은 차이를 보이고 있는데 진단 당시의 신세포암의 크기에는 나라에 따라 많은 차이가 있을 수 있다. 종양의 크기는 어떤 절대적인 병리적 특성이 아니라 상대적으로 시간에 따라 변화하는 특성이기 때문이다. 따라서 대상 환자들의 특성이 결과에 미치는 영향이 다른 병리적인 기준들에 비해 심할 수 있으며 여러 연구 결과들의 다양한 결과는 이를 반영하고 있다.

본 연구에서 특이한 점은 Table 9에 나와 있듯이 7 cm 보다 큰 국소 신세포암 환자들을 다시 임의의 크기 기준에 따른 생존율의 차이를 보면 통계적으로 의미는 없지만 오히려 크기가 큰 신세포암의 예후가 더 좋은 것으로 나타났다. 이전의 연구에서와 같이 본 연구에서 크기가 큰 국소 신세포암은 실제로 드물었고 따라서 이에 대한 통계적인 해석을 내리기는 어려웠다. 많은 수의 환자를 연구 대상으로 하였음에도 불구하고 10 cm 보다 큰 국소 신세포암 환자는 전체 국소 신세포암 환자 중 22명 (5.3%)에 불과하였다. 그러나 그럼에도 불구하고 본 연구에서 나타난 이러한 결과 (Table 9)는 크기가 큰 국소 신세포암의 경우 종양의 크기가 예후에 결정적인 영향을 미친다기 보다는 다른 인자들이 영향을 미치고 있음을 시사하고 있다.

한편 최근 120명의 신세포암 환자를 대상으로 한 전향적 연구에서 Bonsib 등³³은 T2 투명 신세포암 (clear cell renal cell carcinoma) 환자들의 병리 조직을 보다 세밀하게 관찰해 본 결과, T2 환자의 대부분 (97%)에서 현재 T3a에 해당되는 신문부 지방 침윤이 관찰된다고 하였으

며, 크기가 7 cm 이상인 신세포암 중 신장굴이나 신주위 지방 조직으로의 침윤이 없었던 환자는 불과 3%였다고 하였다. 이는 현재까지 T2로 분류하였던 국소 신세포암 중 많은 경우는 단순히 크기가 큰 국소암이 아니라 병리 검사에서 미처 발견하지 못한 미세 침윤이 있었을 가능성이 높음을 시사하고 있다. 본 연구에서는 T2 국소 신세포암 환자들의 예후가 부신 침윤 없이 신주위 지방 침윤만 있는 T3a 환자들의 예후에 비해 차이가 없어서 이러한 주장을 임상적으로 뒷받침 해주고 있다 (Fig 4).

크기의 기준을 바꾸어 가면서 pT2와 신주위 지방 침윤만 있는 pT3a의 생존율을 비교한 결과, 6.0 cm 에서 부터는 차이를 보이지 않았으며 7.5 cm에서는 T2가 신주위 지방 침윤만 있는 T3a보다 5년 생존율이 감소하였다. 대체로 본 연구에서 기존의 방법을 이용했을 때 가장 적절한 절단치라고 할 수 있는 수치는 7.5cm 인 점으로 미루어 볼 때 이러한 결과는 임상적으로 매우 중요한 의미를 지니고 있다고 할 수 있겠다.

본 연구에서 7 cm 이하의 국소 신세포암 환자들에서 생존율의 차이를 보이는 더 작은 크기의 기준은 없었으며, 수술 술기의 발달로 신 보존 치료의 영역이 점차로 확대되고 있어 4 cm라는 T1 국소 신세포암의 현재 세부 기준은 현재 임상적으로 큰 의미가 없어 보인다. 이전의 여러 연구들과 본 연구의 결과로부터 국소 신세포암을 나누는 하나의 기준은 큰 의미가 없다고 할 수 있다. 또한 Bonsib 등이 시행하였던 세밀한 병리적인 검토와 크기가 큰 국소 신세포암의 예후가 신주위 침윤이 있는 pT3a 환자들의 예후와 다르지 않다는 본 연구의 결과들을 고려해 볼 때 신세포암의 병기 체계에서 크기에 대한 기준은 국소 신세포암의 세부적인 구분을 위해서가 아니라 국소 신세포암을 정의하는 기준으로 바뀌어야 할 필요가 있다. 향후 크기가 큰 국소 신세포암은 임상적으로 주위 지방 침윤이 있는 경우와 동일한 병기로 분류되어 향후 보조 요법 (adjuvant therapy) 등의 치료 방침이나 추적 관찰의 기간을 정할 필요가 있다.

신세포암을 pT3a로 분류하기 위해서는 신 피막의 외부까지 종양의 침윤이 있는가를 결정하여야 하는데 이를 위해서는 피막의 외부 경계를 뚫고 신장의 외부로 나간 종양 세포를 확인해야 한다. 그러나 피막까지의

침윤은 있으나 외부의 신주위 지방 조직까지는 침윤하지 않은 상태를 정확히 진단하기란 쉽지 않다. 신세포암은 가성 피막 (pseudocapsule)을 가지고 있는 경우가 많으며, 이들과 신 피막이 합쳐지거나 신 피막을 밀어내는 경우에는 얇은 섬유성 구조인 신 피막 내의 종양 세포 침윤을 확인하는 일이 더욱 어려워 진다.³⁴ 이전의 연구에서 Thomas 등³⁴은 신세포암의 피막 침윤 정도를 여러 가지 조직 유형으로 분류 하기도 하였으나, 현재 이에 대해서는 병리학자들 간에 합일점이 존재하지 않으며, 이는 병리 의사들 간에 서로 다른 기준을 가지고 있거나 주관적인 해석이 개입될 가능성이 있음을 시사한다.

현재까지의 신세포암의 병기 체계에서 피막의 침윤이 포함된 적은 없었다. 그러나 신세포암이 신주위 지방 조직으로의 침윤 없이 신피막만을 침윤하는 경우가 임상적으로 드물지 않게 발견되기 때문에, 이와 같은 병리적 소견의 예후와의 연관성에 대해서는 병리학적인 의견의 일치가 없음에도 한번 확인해 볼 필요가 있다. 그 동안 피막 침윤에 대한 연구는 거의 없었는데, 최근 Jeong 등²¹은 288명의 국소 신세포암 (pT1-2N0M0) 환자들을 대상으로 한 피막 침윤에 대한 후향적 연구에서 37.5%에서 피막 침윤이 존재한다고 보고하였으며, 특히 T2 국소 신세포암에서 피막의 침윤이 있는 경우 의미있게 생존율이 감소한다고 보고하였다. 그러나 본 연구에서는 국소 신세포암 환자 중 10.8%에서만 피막 침윤이 존재하여 상대적으로 훨씬 낮은 유병율을 보여 주었다. 이는 연구의 대상이 되는 환자들의 임상적 특징의 차이로 인한 결과일 수도 있으나, 병리적 해석의 주관성에 기인한 결과일 수도 있다. 본 연구에서는 국소 신세포암 및 이들을 더 세분화한 T1과 T2 신세포암 환자들의 피막 침윤 유무에 따른 암특이 생존율을 살펴 보았으나 역시 차이를 발견할 수 없었다.

국소 신세포암은 전반적으로 예후가 좋아 강력한 예후 인자가 아닌 경우 생존율의 차이를 밝히기가 쉽지 않으며, 특히 비교적 드문 크기가 큰 국소 신세포암 (pT2) 중 피막 침윤이 있는 경우는 본 연구의 경우 불과 11명에 불과하여 이들의 생존율을 정확히 비교하는 것은 어려웠다. 이러한 문제들로 인해 국소 신세포암에서 피막 침윤의 가치에 대해서는 더 많은 환자들의 장기간 추적 관찰 자료가 필요할 것으로 보인다. 앞서 언급한 바와 같이 신피막 침윤에 대한 병리적인 해석의 어려움과 병리 의사간의

견해의 차이가 있을 수 있어 실제로 피막 침윤이 신세포암의 예후에 어떠한 영향을 미치는지에 대한 결론은 진정한 피막 침윤의 정의에 대해 병리적인 합의가 이루어지고 난후 이에 따른 전향적 연구를 통해 재평가되어야 할 것이다.

집뇨계 침윤은 1978년 신세포암에 대한 초기의 TNM 병기 체계에서 T2로 분류되었으나 그 이후의 개정된 병기 체계에서는 현재까지 포함되어 있지 않다. 신세포암의 집뇨계 침윤 현상은 다른 병리적 소견들에 비해 비교적 주목을 받지 못하였고 따라서 이들의 예후에 미치는 영향 또한 연구된 바가 거의 없다. Uzzo 등²³은 신세포암의 집뇨계 침윤은 비교적 드물게 발생하며, 독립적으로는 신세포암의 예후에 영향을 주지 않는다고 하였으나, 그 후 Palapattu 등²²은 신세포암의 14%에서 집뇨계 침윤이 관찰되었으며 이들은 신세포암으로 사망할 위험이 그렇지 않은 이들에 비해 1.96배 증가한다고 하였고, 특히 pT1 신세포암에서 집뇨계 침윤이 있을 경우 침윤이 없는 pT2 신세포암보다 더 안 좋은 예후를 보인다고 하였다.

본 연구에서는 552명의 신세포암 환자들 가운데 14명 (2.5%)에서만 집뇨계 침윤을 보여 이전의 집뇨계 침윤에 대한 연구들 중 가장 낮은 유병율을 보여 주었다.²⁴ 이전의 Papapattu 등²²의 보고에서는 집뇨계 침윤이 존재하는 대부분의 환자들이 pT3 병기라고 하였으나, 본 연구에서는 14명 중 50%가 pT3 병기였고 나머지 50%는 pT1 병기로 이전의 연구와는 다른 병기 분포를 보여 주었다.

국외의 보고들과 비교하였을 때 집뇨계 침윤은 상대적으로 드물게 관찰되었다. 이는 집뇨계 침윤이 초기 병기 이후 신세포암의 병기에 포함되지 않았고, 예후에 미치는 영향 또한 잘 알려져 있지 않았기 때문에 병리 검사 및 소견에서 간과되거나 일부 누락되었을 가능성이 있다. Bonsib 등³³은 국소 신세포암의 조직을 보다 세밀하게 관찰할 경우 대부분에서 미세 침윤을 관찰할 수 있었다고 하여 이러한 병리적인 간과의 가능성을 더욱 시사하였다.

본 연구에서는 환자 수가 충분하지 못하여 집뇨계 침윤에 대해 어떤 결론에 도달하지는 못하였으나 최근의 보고들과는 달리 집뇨계 침윤을 신

세포암의 강력한 예후 인자로 인정하기는 힘들었으며, 이에 대해서는 향후 충분히 더 많은 환자들을 대상으로 다시 연구해 볼 필요가 있다.

동측 부신으로의 침윤은 pT3a로 분류되는 신세포암 중에서 예후가 가장 불량한 것으로 생각된다. Han 등¹⁹ 은 1087명의 신세포암 환자들에 대한 분석에서 27명에서 부신으로의 직접 침범이 있었으며 이들의 암특이 생존 기간은 불과 12.5개월로 신주위 지방 침윤이 있는 환자들의 36개월에 비해 훨씬 짧았고 pT4의 신세포암의 평균 생존 기간인 11개월과 비슷한 양상을 보여 주었다. 이 결과를 바탕으로 저자들은 부신으로의 침범을 Gerota 근막을 넘어선 pT4로 보아야 한다고 주장하였다. 이와 마찬가지로 Thomson 등³⁵ 도 동측 부신 침범이 있었던 환자들의 5년 암특이 생존율은 20.2%로 부신 침범 없이 신주위 지방 침윤을 보인 환자들의 53.9%나 정맥 중앙 혈전을 보인 환자들의 42.7%과 비교 했을 때 의미 있게 낮다고 하였다.

본 연구에서는 552명의 신세포암 환자들 중 12명 (2.2%)에서 부신으로의 침범 또는 전이가 관찰되어 부신 침범이 비교적 드물게 발생하는 현상임을 알 수 있었다. 전이가 없는 신세포암 환자들 (NOM0) 중 부신 침범이 있었던 이들은 모두 8명으로 이들의 암특이 생존율은 부신 전이가 없는 이들에 비해 의미 있게 낮았으며 ($p < 0.001$), 전이성 신세포암 환자들 (M1) 보다도 낮은 5년 생존율을 보여 주었다 (15.6% vs. 24%). 이는 동측 부신으로의 침범이 전이성 신세포암과 마찬가지로 매우 불량한 예후를 보이고 있음에도 불구하고 그 동안 국소 진행성으로 분류되어 있었기 때문에 술 후 추적 관찰이나 추가 치료에 있어서 전이성 신세포암보다 덜 적극적으로 치료 되었기 때문일 가능성이 높다.

이전의 연구들과 본 연구의 결과로부터 부신 침범은 신세포암에서 비교적 드물게 일어나는 현상이지만, 신주위 지방 침윤 만이 있는 경우와는 예후가 다르며 암특이 생존율이 전이성 신세포암과 마찬가지로 극도로 불량하다는 점 등으로 미루어 볼 때 동측 부신 침윤은 pT4 또는 M1으로 분류되어야 하며, 술 후 즉각적인 추가 치료가 필요할 것으로 보인다. 다만 신세포암의 부신으로의 직접적인 침윤과 원격 전이의 차이에 대해서는

그 동안의 연구들과 마찬가지로 본 연구에서도 부신 침범이 매우 드물게 일어나기 때문에 그 차이를 정확히 알기는 어려웠으며, 향후 지속적인 환자 수의 축적을 통해 그 의미를 밝혀 나가야 할 것이다.

V. 결 론

현재 신세포암의 병기 체계는 각각의 환자들에 대한 예후를 정확히 예측하기에는 부족한 부분이 있다. 국소 신세포암을 세부적으로 분류하는 크기의 절대적인 기준의 설정은 임상적으로 큰 의미가 없어 보이며 이보다는 국소 신세포암은 규정지을 수 있는 크기의 기준이 필요하다. 이를 바탕으로 큰 국소 신세포암은 신주위 지방 조직 침윤이 있는 국소 신세포암과 동일한 병기로 분류되어야 하며 이에 맞는 치료 및 추적 관찰이 필요하다. 국소 신세포암의 피막 침윤은 현재 좀 더 명확한 병리학적인 정의와 분류가 필요하며 이에 따라 예후와의 연관성에 대한 전향적 연구가 필요하다. 집노계 침윤은 본 연구에서는 단독적으로 신세포암의 예후 인자로서의 가치를 충분히 밝히지 못했으며 더 많은 환자들의 자료를 가지고 추후 다시 분석해 볼 필요가 있겠다. 동측 부신 침범을 동반하는 신세포암의 경우 예후가 극히 불량하며, 현재 동일한 병기로 되어 있는 신주위 지방 침윤과는 전혀 다른 예후를 보이므로, 현재의 pT3a 분류에서 pT4 또는 M1으로 다시 분류 되어야 할 필요가 있다.

VI. 참고 문헌

1. Statistical yearbook of health examination. Korea national statistical office. 2001, 2002, 2003
2. Robson CJ, Churchill BM, Anderson W. The results of radical nephrectomy for renal cell carcinoma. *J Urol* 1969;101:297-301
3. Kuczyk M, Wegener G, Merseburger AS, Anastasiadis A, Machtens S, Zumbragel A, et al. Impact of tumor size on the long-term survival of patients with early stage renal cell cancer. *World J Urol*. 2005;23:50-54
4. Salama ME, Guru K, Stricker H, Peterson E, Peabody J, Menon M, et al. pT1 substaging in renal cell carcinoma: validation of the 2002 TNM staging modification of malignant renal epithelial tumors. *J Urol*. 2005;173:1492-1495
5. Steiner T, Knels R, Schubert J. Prognostic significance of tumour size in patients after tumour nephrectomy for localised renal cell carcinoma. *Eur Urol*. 2004;46:327-330
6. Ficarra V, Schips L, Guille F, Li G, De La Taille A, Prayer Galetti T, et al. Multiinstitutional European validation of the 2002 TNM staging system in conventional and papillary localized renal cell carcinoma. *Cancer*. 2005;104:968-974
7. Wunderlich H, Dreihaupt M, Schlichter A, Kosmehl H, Reichelt O, Schubert J. New cut-off point between T1 and T2 renal cell carcinoma - necessary for a better discriminatory power of the TNM classification. *Urol Int*. 2004;72:123-128
8. Elmore JM, Kadesky KT, Koeneman KS, Sagalowsky AI. Reassessment of the 1997 TNM classification system for renal cell carcinoma. *Cancer*. 2003;98:2329-2334
9. Lau WK, Chevillie JC, Blute ML, Weaver AL, Zincke H. Prognostic features of pathologic stage T1 renal cell carcinoma after radical nephrectomy. *Urology*. 2002;59:532-537

10. Zisman A, Pantuck AJ, Chao D, Dorey F, Said JW, Gitlitz BJ, et al. Reevaluation of the 1997 TNM classification for renal cell carcinoma: T1 and T2 cutoff point at 4.5 rather than 7 cm. better correlates with clinical outcome. *J Urol.* 2001;166:54-58
11. Delahunt B, Kittelson JM, McCredie MR, Reeve AE, Stewart JH, Bilous AM. Prognostic importance of tumor size for localized conventional (clear cell) renal cell carcinoma: assessment of TNM T1 and T2 tumor categories and comparison with other prognostic parameters. *Cancer.* 2002;94:658-664
12. Siemer S, Lehmann J, Loch A, Becker F, Stein U, Schneider G, et al. Current TNM classification of renal cell carcinoma evaluated: revising stage T3a. *J Urol.* 2005;173:33-37
13. Siemer S, Lehmann J, Kamradt J, Loch T, Remberger K, Humke U, et al. Adrenal metastases in 1635 patients with renal cell carcinoma: outcome and indication for adrenalectomy. *J Urol.* 2004;171:2155-2159
14. Flocks, R. H. and Kadesky, M. C.: Malignant neoplasms of the kidney: an analysis of 353 patients followed 5 years or more. *J Urol.* 1958;79:196-201
15. Robson CJ. Radical nephrectomy for renal cell carcinoma. *J Urol.* 1963;89:37-42
16. Campbell SC, Novick AC, Bukowski RM. Renal tumors. In: Walsh PC, Retik AB, Vaughan ED, Wein AJ *Campbell's Urology*, 9th ed. Vol.2, Chap 47, W. B. Saunders Co, Philadelphia, pp 1600-1601
17. Siemer S, Lehmann J, Loch A, Becker F, Stein U, Schneider G, et al. Current TNM classification of renal cell carcinoma evaluated: revising stage T3a. *J Urol.* 2005;173:33-37
18. Siemer S, Lehmann J, Kamradt J, Loch T, Remberger K, Humke U, et al. Adrenal metastases in 1635 patients with renal cell carcinoma: outcome and indication for adrenalectomy. *J Urol.* 2004;171:2155-2159

19. Han KR, Bui MH, Pantuck AJ, Freitas DG, Leibovich BC, Dorey FJ, et al. TNM T3a renal cell carcinoma: adrenal gland involvement is not the same as renal fat invasion. *J Urol*. 2003;169:899-903
20. Thomas DH, Vergheze A, Kynaston HG, Griffiths DF. Analysis of the prognostic implications of different tumour margin types in renal cell carcinoma. *Histopathology*. 2003;43:374-380
21. Jeong IG, Jeong CW, Hong SK, Kwak C, Lee E, Lee SE. Prognostic implication of capsular invasion without perinephric fat infiltration in localized renal cell carcinoma. *Urology*. 2006;67:709-712
22. Palapattu GS, Pantuck AJ, Dorey F, Said JW, Figlin RA, Belldegrun AS. Collecting system invasion in renal cell carcinoma: impact on prognosis and future staging strategies. *J Urol*. 2003;170:768-772
23. Uzzo RG, Cherullo EE, Myles J, Novick AC. Renal cell carcinoma invading the urinary collecting system: implications for staging. *J Urol*. 2002 ;167:2392-2396
24. Terrone C, Cracco C, Guercio S, Bollito E, Poggio M, Scoffone C, et al. Prognostic value of the involvement of the urinary collecting system in renal cell carcinoma. *Eur Urol*. 2004;46:472-476
25. Ficarra V, Novara G, Galfano A, Artibani W. Neoplasm staging and organconfined renal cell carcinoma: a systemic review. *Eur Urol* 2004;46:559-564
26. Gettman MT, Blute ML, Spotts B, Bryant SC, Zincke H. Pathologic staging of renal cell carcinoma: significance of tumor classification with the 1997 TNM staging system. *Cancer*. 2001;91:354-361
27. Kinouchi T, Saiki S, Meguro N, Maeda O, Kuroda M, Usami M, Kotake T. Impact of tumor size on the clinical outcomes of patients with Robson State I renal cell carcinoma. *Cancer*. 1999;85:689-695
28. Zisman A, Pantuck AJ, Chao D, Dorey F, Said JW, Gitlitz BJ, de Kernion JB, Figlin RA, Belldegrun AS. Reevaluation of the 1997 TNM classification for renal cell carcinoma: T1 and T2 cutoff point

- at 4.5 rather than 7 cm. better correlates with clinical outcome. *J Urol*. 2001;166:54-58
29. Hafez KS, Fergany AF, Novick AC. Nephron sparing surgery for localized renal cell carcinoma: impact of tumor size on patient survival, tumor recurrence and TNM staging. *J Urol*. 1999;162:1930-1933
 30. Howard GE, Wood CG. Staging refinements in renal cell carcinoma. *Curr Opin Urol*. 2006;16:317-320
 31. Patard JJ, Shvarts O, Lam JS, Pantuck AJ, Kim HL, Ficarra V, et al. Safety and efficacy of partial nephrectomy for all T1 tumors based on an international multicenter experience. *J Urol* 2004;171:2181-2185
 32. Ficarra V, Novara G, Galfano A, Novella G, Schiavone D, Artibani W. Application of TNM, 2002 version, in localized renal cell carcinoma: is it able to predict different cancer-specific survival probability? *Urology*. 2004;63:1050-1054
 33. Ficarra V, Schips L, Guille F, Li G, De La Taille A, Prayer Galetti T, et al. Multiinstitutional European validation of the 2002 TNM staging system in conventional and papillary localized renal cell carcinoma. *Cancer*. 2005;104:968-974
 33. Bonsib SM. T2 clear cell renal cell carcinoma is a rare entity: a study of 120 clear cell renal cell carcinomas. *J Urol* 2005;174:1199-1202
 34. Thomas DH, Verghese A, Kynaston HG, Griffiths DF. Analysis of the prognostic implications of different tumour margin types in renal cell carcinoma. *Histopathology*. 2003;43:374-380
 35. Thompson RH, Leibovich BC, Cheville JC, Webster WS, Lohse CM, Kwon ED, et al. Should direct ipsilateral adrenal invasion from renal cell carcinoma be classified as pT3a? *J Urol* 2005;173:918-921

Abstracts

Analysis and Reassessment of the current classification system for renal cell carcinoma

Kyung-seok Han

Department of Medicine
The Graduate School, Yonsei University

(Directed by Professor Kun-ho Rha)

Introduction: Pathologic staging for renal cell carcinoma is extremely important for the prediction of prognosis, the treatment decision and the timing of adjuvant therapy. Nevertheless, several criteria in the current classification system for renal cell carcinoma are controversial. The author investigated the prognostic values of several conventional or controversial pathologic parameters in patients with renal cell carcinoma and suggested more reasonable classifications.

Material and Methods: A database containing patients who underwent radical nephrectomy between Jan 1995 and Dec 2005 was evaluated. A total of 552 patients was selected. Patient's age, sex, stage, grade, histologic subtype, tumor size, capsular invasion, collecting duct invasion and ipsilateral adrenal involvement were evaluated from the medical records. Prognostic values of these pathologic parameters were evaluated. Cancer specific survival was estimated according to Kaplan Meier method. The log rank test and Coxs proportional

hazard model was used for univariate and multivariate analysis, respectively.

Results: Mean age of 552 patients was 54.8 ± 11.8 years old and mean follow-up period was 37 ± 30.3 months. Cancer specific survivals of 419 patients (75.9%) with localized renal cell carcinoma were different among stages (T1a, T1b, T2). Survival was statistically different according to conventional cutpoints (<4 cm, 4-7 cm, >7 cm) and also different according to any cutpoint from 2.5 cm to 8.0 cm. Greatest difference of survival was observed in the cutpoint 7.5 cm. Localized renal cell carcinoma with the size greater than 6 cm was not different and similar with pT3a in respect with survival. ROC curve failed to find most proper cutoff point. Of patients with localized renal cell carcinoma, 45 patients (10.7%) had capsular invasion, but survival was not different according to the presence of capsular invasion ($p=0.726$). Fourteen patients (2.5%) had collecting system invasion and only 6 patients (1.4%) in patients with localized renal cell carcinoma. According to collecting duct invasion survival was significantly different in patients with localized renal cell carcinoma in univariate analysis ($p=0.026$), but not different in multivariate analysis ($p=0.255$). Ipsilateral adrenal involvement was found in 13 patients (2.4%). Direct invasions were in 5 patients (0.9%) and distant adrenal metastasis in 8 patients (1.5%). In patients with non-metastatic renal cell carcinoma, patients with adrenal involvement had 5-year disease-specific survivals worse than that of M1.

Conclusions: In current TNM classification system for renal cell carcinoma, tumor size cutpoints dividing localized renal cell carcinoma are clinically insignificant and cutpoint defining localized renal cell carcinoma should be necessary. Large localized renal cell carcinoma should be classified with renal cell carcinoma with perirenal fat

invasion only. A consensus of pathological opinions is necessary for capsular invasion and it should be further investigated prospectively with the new consensus. Collecting system invasion seems not to be enough to predict the prognosis of renal cell carcinoma. Ipsilateral adrenal involvement indicates extremely poor prognosis and should be re-classified from current pT3 to pT4 or M1.

Key Words: renal cell carcinoma, stage, prognosis