

국소 신세포암으로 근치적 신적출술을 시행 받은 환자에서 술전 증상의 예후적 중요도

Prognostic Significance of the Pre-operative Symptoms in Patients after Radical Nephrectomy for Treating Localized Renal Cell Carcinoma

Seung Hwan Lee, Chul Young Oh, Woong Kyu Han, Seung Choul Yang

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

Purpose: We investigated the relationship of the pre-operative symptoms to the other clinicopathologic factors that are known to be significant prognostic indicators for patients with renal cell carcinoma.

Materials and Methods: Of the 398 patients who underwent an operation for renal cell carcinoma between March 1998 and May 2004, we retrospectively reviewed the clinical records of the 293 who were diagnosed and operated on for localized renal cell carcinoma. The patients were divided into three groups according to their pre-operative clinical symptoms. We then evaluated the patients' characteristics, the pathological factors such as the cell type, tumor size, nuclear grade, the pathological T stage, tumor necrosis, the presence of a sarcomatoid component and multifocality by using ANOVA analysis. The overall survival was estimated using the Kaplan-Meier method and the log-rank test.

Results: Of the 293 cases, 118 (40.3%) were in the symptomatic group and 175 (59.7%) were in the asymptomatic groups. There was significant difference in the age, tumor size, the pathological T stage and tumor necrosis between the groups. There was a significant difference in the survival rates between the groups ($p < 0.001$).

Conclusions: Preoperative symptoms are important prognostic factors for patients with localized renal cell carcinoma. Therefore, determining the more specified symptoms is required for separating the groups with different survival after radical nephrectomy. (*Korean J Urol* 2007;48:1209-1212)

Key Words: Symptoms, Prognosis, Renal cell carcinoma

대한비뇨기과학회지
제 48 권 제 12 호 2007

연세대학교 의과대학
비뇨기과학교실, 비뇨의과학연구소

이승환 · 오철영 · 한웅규 · 양승철

접수일자 : 2007년 5월 18일
채택일자 : 2007년 10월 15일

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

서 론

신세포암은 신장에 발생하는 악성 종양 중 가장 흔하며 원발성 신종양의 약 85%를 차지한다.¹ 최근 조기 진단이 늘고 수술적 치료 술기가 발달했음에도 불구하고 신세포암으로 진단 받고 근치적 신적출술을 시행 받은 환자 중에 약 30%는 전이성 신세포암으로 진행을 한다.² 이런 신세포암의 병인에 대한 환경적, 유전적 요인을 포함한 다양한 연구

가 진행되어 왔지만 여전히 뚜렷한 원인이 규명되지 못한 상태이고, 전이성 신세포암에 효과적인 치료법이 없는 상태이다. 따라서 신세포암 환자들의 생존율을 높이고 전이성 신세포암으로의 진행을 막기 위해서는 예후에 영향을 줄 수 있는 여러 인자들에 대한 연구가 필수적이며, 이와 관련되어 많은 노력들이 현재도 진행 중에 있다. 최근에는 국내에서도 일반 건강 검진이나 초음파, 전산화 단층촬영과 같은 진단 기법의 발전 및 보편화로 증상이 없는 상태에서 우연히 발견되는 신세포암의 환자 수가 증가하는 추세

이며, 이로 인해 신세포암 환자들의 전반적인 예후나 생존율의 향상이 기대되고 있다.^{3,4} 하지만 여전히 일부 환자들은 혈뇨나 측복통, 축지되는 종물 등의 증상으로 내원하여 신세포암을 진단 받게 되는데, 이런 환자들의 경우 예후가 나쁘고, 전이성 신세포암인 경우가 많다. 이에 저자들은 술 전에 국소 신장종물로 진단된 후에 근치적 신적출술을 시행하고 병리 조직 검사에서 신세포암으로 진단된 증례들에 대해서 증상의 유무에 따른 임상 양상과 증상에 따른 술 후 관찰된 예후와의 연관성을 분석하여 술 전 증상이 예후 인자로서의 의미에 대해서 알아보하고자 하였다.

대상 및 방법

1998년 3월에서 2004년 5월까지 본원에서 신세포암으로 진단 후 근치적 신적출술을 시행 받고 최종 병리학적 진단이 신세포암으로 판정된 398명의 환자 중 의무기록을 통해 술 전 증상을 확인할 수 있고 술 후 추적 관찰이 가능했던 293명의 환자를 대상으로 하였다. 이들 신세포암 환자들은 근치적 신적출술을 시행 받은 후 첫 1년간 3개월마다 그리고 1년 후 약 6개월마다 신체검사, 일반혈액화학검사를 시행 받았다. 흉부 단순촬영, 계측 혹은 평가 가능한 병변에 대해서는 전산화 단층촬영 등 영상 진단을 실시하여 치료 효과, 재발 및 전이 여부를 확인하였으며 필요한 경우에는 골주사 등을 시행하여 골전이 유무를 추적 관찰하였다. 환자군은 술 전 증상에 따라서 증상이 없는 군(1군), 국소 증상을 보인 군(2군), 전신 증상을 보인 군(3군)으로 분류하였으며, 환자의 의무 기록과 병리조직 소견을 후향적으로 분석하여 환자 인자(나이, 성별), 병리학적 인자(세포 조직형, 다발성 유무, 종양 크기, 핵분화도, 동반된 육종양 변형, 종양괴사, 병리학적 병기), 생존율의 차이 등에 대해서 조사 하였다. 국소 증상군은 진단 전에 육안적 혈뇨, 측복통, 축지되는 종물을 보였던 환자군으로 하였고 전신 증상군은 진단 전에 체중감소, 발열, 전신 무력감을 호소했던 환자군으로 정의하였다. TNM 병기의 분류법의 경우 2002년 American Joint Committee on Cancer (AJCC)에서 제안된 병기를 따랐으며, 종양의 핵분화도는 Fuhrman grade에 따라서 I에서 IV 등급으로 나누어 분석하였다. 각 군에 대한 항목 비교는 ANOVA 분석 방법과 chi-square 검정 방법을 이용하였고, 증상에 따른 각 군 간 생존율 차이는 Kaplan-Meier 생존분석(log-rank test 검증)을 사용하였으며, p값이 0.05 미만일 때 통계학적으로 유의한 것으로 판정하였다. 증상 외에 유의한 차이를 보였던 종양의 크기, 병리학적 병기, 종양의 괴사 유무, 나이에 대해서는 cox proportional hazard regression 분석을 통해 수술 전 증상이 갖는 위험비를 알아보았다.

결 과

전체 환자 293명의 평균 연령은 54.7세(22-79)였고 평균 추적 관찰 기간은 32.7개월(6-109)이었다. 남자와 여자는 각각 217명과 76명으로 남자가 더 많았다. 환자를 증상의 유무에 따라 나눴을 때 증상이 없는 환자가 175명(59.7%)으로 증상이 있었던 환자 118명보다 많았다. 증상을 호소했던 118명의 환자 중 국소 증상과 전신증상을 호소한 환자는 각각 97명과 21명으로 국소 증상을 호소한 환자가 더 많았다. 증상에 따라 세 군으로 나누어서 각각의 항목별로 비교해 보면, 환자군의 나이, 종양의 크기, 병리학적 병기, 종양의 괴사 유무 등에서 통계학적으로 유의한 차이를 보였다. 특히 종양의 크기와 T 병기의 항목에서의 차이가 통계학적으로 매우 의미 있는 상관관계를 나타냈다. 증상이 없었던

Table 1. Characteristics of the patients with preoperative symptoms and localized renal cell carcinomas

	No symptoms	Local symptoms	Systemic symptoms	p-value
Total No. of patients	175	97	21	
Age (years)	53.9±10.4	55.0±13.7	60.6±11.3	0.044*
Sex (male:female)	133:42	71:26	13:8	0.371 [†]
Tumor size (mean±range)	4.7±2.6	6.3±3.3	7.0±3.2	<0.001*
Cell type				
Conventional	158	81	18	
Papillary	8	7	3	0.241 [†]
Chromophobe	9	9	0	
Collecting duct	0	0	0	
Nuclear grade				
1	88	13	2	
2	88	34	6	
3	35	28	10	0.057 [†]
4	10	6	2	
Unclassified	16	16	1	
T stage				
1	133	58	8	
2	26	17	4	
3	13	20	9	<0.001 [†]
4	1	0	0	
Unclassified	2	2	0	
Tumor necrosis	15	26	7	<0.001 [†]
Sarcomatoid component	3	3	1	0.593 [†]
Multifocality	7	6	2	0.471 [†]

Value represents mean±standard deviation. *: ANOVA, [†]: chi-square test

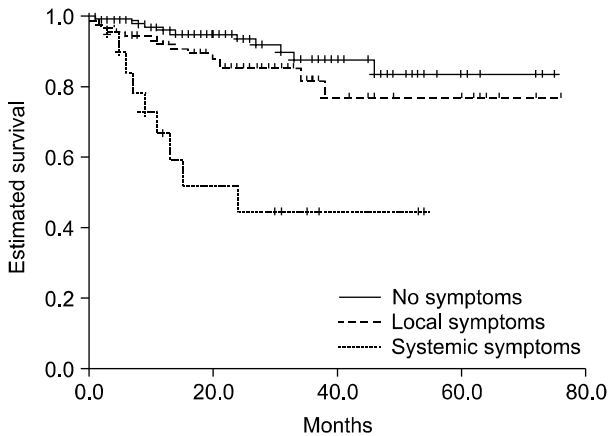


Fig. 1. Kaplan-Meier cancer survival curves according to the preoperative symptoms. $p < 0.001$.

1군의 경우 평균 종양의 크기가 4.7cm임에 비해 국소 증상을 보인 2군과 전신 증상을 보인 3군에서는 평균 종양의 크기가 각각 6.3cm, 7.0cm를 보였는데, 즉 증상이 있는 환자일 수록, 그리고 국소 증상보다는 전신증상을 보이는 환자일 수록 종양의 크기가 증가하였다. 결국 이런 종양의 크기 증가는 T 병기의 상승으로 이어져서 증상을 보이며, 국소 증상보다는 전신 증상을 보일 때 병기가 높았다. 이 외에도 비록 통계학적인 의미는 없었지만 세부 항목 중에서 환자의 핵분화도 등도 증상과 연관되어 있었다 (Table 1). 5년 생존율을 비교하였을 때 증상이 있는 환자의 경우 증상이 없는 환자보다 통계적으로 유의하게 낮은 생존율을 보였으며, 전신 증상을 호소한 환자가 국소 증상을 호소한 환자보다 통계학적으로 유의한 낮은 생존율을 보였다 (Fig. 1) ($p < 0.001$).

또한 증상의 정도에 따라 유의한 차이를 보였던 종양의 크기, 병리학적 병기, 종양의 괴사 유무, 나이 등에 대해서 cox proportional hazard regression 분석을 시행한 결과 증상이 없었던 1군을 기준으로 볼 때 국소 증상을 보인 2군에서는 유의한 차이는 없었지만 전신 증상을 보인 3군에서는 5.76배 위험비가 증가하였다 (Fig. 2).

고 찰

현재까지 알려진 신세포암의 예후인자 중 단일 인자로서 환자의 생존율과 관련이 높은 것은 원발 종양의 크기 및 TNM 병기 등이다.⁵⁶ 본 연구에서 증상이 있을수록, 국소 증상보다는 전신 증상을 호소할수록 예후가 나쁜 것으로 나타났으며, 통계학적으로 증상의 발현 및 정도가 원발 종양의 크기와 유의한 상관관계가 있었다. 즉 증상이 발현되고,

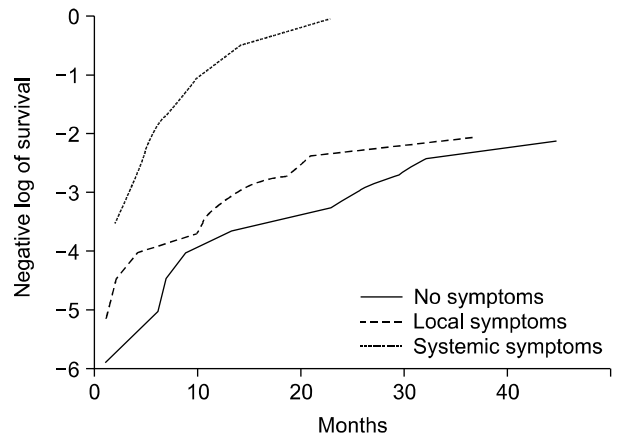


Fig. 2. Cox proportional hazard regression curves according to the preoperative symptoms.

그 증상이 국소 증상일 때보다는 전신 증상일 때 종양의 크기가 증가하여 결국 나쁜 예후를 예측하게 하는 인자였다. 이와 같은 결과를 볼 때, 술 후 병기와 더불어 술 전 증상의 동반 유무는 환자의 치료 및 추적 관찰에 있어 유용한 참고자료가 될 수 있다.

본 연구에서 술 전 증상의 유무와 종양 괴사가 통계학적으로 상관관계가 있었다. 종양 괴사는 종양의 성장속도가 신생혈관의 생성 속도를 증가할 때 나타나는 현상으로 출혈이나 섬유화 등과 같은 조직학적 변성을 나타낸다. 이런 조직학적 종양 괴사는 신세포암의 예후에 영향을 줄 수 있는 종양의 침윤 및 성장과 밀접한 관련이 있어 신세포암 환자들의 사망률과 직접적인 상관관계가 있다.^{7,8} 이런 종양의 괴사와 환자의 증상과의 연관성을 설명하는 기전의 핵심적인 물질이 바로 침윤 과정에서 종양이 분비하는 단백 물질이다. 즉 종양이 주위 조직을 침윤하는 과정에서 혈관 및 임파선을 함께 침범하고, 이때 종양에서 분비되는 단백 물질이 혈관 및 임파선을 통해 흡수되어 전신, 혹은 국소 증상을 유발한다. 본 연구에서도 조직학적인 괴사와 술 전 환자의 증상 유무 사이에 의미있는 상관관계가 있었다. 즉 술 전에 증상을 나타내는 환자의 경우 이미 종양이 주위 조직으로 침범을 시작했을 가능성이 더 높으며, 따라서 술 후에 전이성 신세포암의 진행 가능성이 높다.

Fuhrman 등⁹이 핵분화도를 핵의 존재와 크기, 핵의 모양 등을 기준으로 I, II, III, IV의 4등급으로 나누어 정의하였다. 핵분화도가 I 등급에서 IV 등급으로 갈수록 환자들의 예후가 나빠진다. Strohmeyer와 Ackermann¹⁰은 종양의 병기 다음으로 종양의 핵등급이 단일 인자로서 환자의 예후와 가장 유의한 상관관계를 갖는다고 보고하였다. Green 등¹¹도 Robson 병기 I 환자에서 핵분화도 I-IV 등급의 환자들을

대상으로 비교한 5년 생존율이 각각 84%에서 20%로 유의한 차이가 있다고 보고하였다. 본 연구 결과에서도 환자의 술 전 증상의 유무와 정도에 따라 최종 종양의 핵분화도가 고등급화 되는 경향을 보이고 있으나, 통계학적으로 의미는 없었다. 이에 대해서는 더 많은 환자들을 대상으로 추가적인 연구가 필요하리라 생각한다.

육종양 변성은 conventional, papillary, chromophobe, collecting duct carcinoma의 모든 형태에서 발생할 수 있으며, 조직 면역학적 염색에서 상피 세포 성분과 육종양 성분이 다양한 비율로 혼합되어 있는 형태로 나타난다. 증상은 신세포암과 마찬가지로 측복부 동통 및 혈뇨가 나타나며 기존에 소개된 수술, 항암 면역 요법 등의 치료에 저항성이 매우 높아 예후가 매우 나쁘다. 특히 육종양성 변성을 보이는 경우 종양의 크기 증가 속도가 매우 빠르며 수술 후 재발 시에도 재발 부위의 종양 침범 속도가 빨라서 대부분의 환자들이 재발 후 1년 이내 사망한다.¹² 육종양 변성을 보이는 종양은 침윤 속도가 빠르고 크기가 커서 증상을 나타내는 경우가 많고, 특히 주위 혈관 림프계의 침윤은 다양한 전신 증상을 동반한다. 특히 진단 당시에 종양의 크기가 커서 외부에서 종양이 촉지되는 경우가 많은데, 이는 최근 신세포암이 증상이 없는 상태에서 진단되는 것과 차이가 있다. 본 연구에서도 국소 증상 군에서 3%, 전신 증상 군에서 4%에서 육종양 변성을 나타냈는데, 무증상 군의 1%와 비교할 때 증상이 있는 환자들의 육종양 변성의 발현율이 높았다. 본 연구에서는 육종양 변성을 보인 대상 환자의 수가 너무 적어서 통계학적인 의미를 찾을 수는 없었다.

종양의 예후를 예측하는 여러 인자들의 다변량 분석 결과 증상의 유무와 정도는 예후와 독립적인 상관관계를 갖는 인자임을 알 수 있었다.

내원 당시의 증상 유무와 전신, 국소 증상의 발현에 따라 술 후 환자의 예후를 예측할 수 있다면, 나쁜 예후를 보일 가능성이 높은 환자들을 적극적으로 추적 관찰하여 재발 여부를 조기에 판정하는데 도움이 될 수 있다. 따라서 향후 국소 신세포암의 술 전 증상의 유무와 정도에 따라 환자를 분류해서 예후를 예측하는 임상적인 노력이 필요하다.

결 론

수술의 적응증이 되는 국소 신세포암의 경우에도 술 전 증상의 유무와 증상의 정도를 기준으로 해서 환자의 술 후의 예후를 예측할 수 있다. 국소 신세포암으로 진단되어 수술적 치료의 대상이 되는 환자라고 하더라도 술 전 증상에

따라 예상되는 예후가 달라지므로, 술 전 증상의 유무와 종류를 정확히 평가하는 것은 환자의 치료 지침을 수립하고 술 후 추적 관찰을 계획하는데 있어서 유용한 참고 자료가 될 수 있다.

REFERENCES

1. Boring CC, Squires TS, Tong T, Montgomery S. Cancer statistics, 1994. *CA Cancer J Clin* 1994;44:7-26
2. Leibovich BC, Blute ML, Cheville JC, Lohse CM, Frank I, Kwon ED, et al. Prediction of progression after radical nephrectomy for patients with clear cell renal cell carcinoma: a stratification tool for prospective clinical trials. *Cancer* 2003; 97:1663-71
3. Lee HW, Cho KS, Jeong H, Yoon SJ, Jo MK, Lee ES, et al. Clinical analysis of incidentally found renal cell carcinoma: experiences of recent 8 years. *Korean J Urol* 1998;39:982-7
4. Nativ O, Sabo E, Raviv G, Madjar S, Halachmi S, Moskovitz B. The impact of tumor size on clinical outcome in patients with localized renal cell carcinoma treated by radical nephrectomy. *J Urol* 1997;158:729-32
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;46:327-30
6. Lang H, Lindner V, Martin M, Letourneux H, Roy C, Saussine C, et al. Prognostic value of multifocality on progression and survival in localized renal cell carcinoma. *Eur Urol* 2004; 45:749-53
7. Chang IH, Kim TB, Gil MC, Kim YJ, Hong SK, Byun SS, et al. The clinicopathologic correlations of histologic tumor necrosis for the patients with renal cell carcinoma. *Korean J Urol* 2006;47:449-55
8. Amin MB, Amin MB, Tamboli P, Javidan J, Stricker H, de-Peralta Venturina M, et al. Prognostic impact of histologic subtyping of adult renal epithelial neoplasms: an experience of 405 cases. *Am J Surg Pathol* 2002;26:281-91
9. Fuhrman SA, Lasky LC, Limas C. Prognostic significance of morphologic parameters in renal cell carcinoma. *Am J Surg Pathol* 1982;6:655-63
10. Strohmeyer T, Ackermann R. Classic and modern prognostic indicators in renal cell carcinoma. Review of the literature. *Urol Int* 1991;47:203-12
11. Green LK, Ayala AG, Ro JY, Swanson DA, Grignon DJ, Giacco GG, et al. Role of nuclear grading in stage I renal cell carcinoma. *Urology* 1989;34:310-5
12. Mian BM, Bhadkamkar N, Slaton JW, Pisters PW, Daliani D, Swanson DA, et al. Prognostic factors and survival of patients with sarcomatoid renal cell carcinoma. *J Urol* 2002;167:65-70