국소 신세포암에서 종양의 크기에 의한 T1병기의 재분류

Restaging of the Stage T1 Localized Renal Cell Carcinomas Using New Cut-off Value

Dong Il Kim, Choal Hee Park, Chun Il Kim

From the Department of Urology, College of Medicine, Keimyung University, Daegu, Korea

Purpose: New cutoffs have recently been proposed for restaging T1 diseases, as the prognostic differences were more prominent with these cutoffs. The validity of these cutoffs was evaluated by restaging patients with localized renal cell carcinomas (T1-2N0M0) using the new cutoffs (2.5, 3, 4, 5, 7 and 10cm, and capsule invasion).
Materials and Methods: 99 patients with pathologically confirmed T1 and T2 carcinomas, who had undergone radical nephrectomy between June 1990 and March 2003, were retrospectively reviewed. The study group comprised of 61 men and 38 women, with a mean age of 56.2, ranging from 21 to 78 years. The mean follow up length was 69, ranging from 8 to 162 months. The patients were divided into two groups using the new cutoff points (2.5, 3, 4, 5, 7 and 10cm, and capsule invasion). The survival curves were calculated by the Kaplan-Meier method for each cutoff point, with Log-rank tests used to compare the values of the new cutoff points.
Results: Statistically significant cancer specific survivals at 4, 5 and 7cm cutoffs, with a 5cm cutoff point, were used to maximize the differences in the cancer specific survivals. The 4cm cutoff point was the only statistically significant cutoff value for disease free survivals. Capsule invasion was not a statistically significant cutoff value.
Conclusions: A 5cm cutoff point was proposed to divide the T1N0M0 classification into T1a and T1b subclasses. Patients with localized renal cell carcinomas larger than 4cm in size were considered for radical nephrectomy rather than a partial nephrectomy in relation to a local recurrence. **(Korean J Urol 2005;46:43-48)**

Key Words: Renal cell carcinoma, Tumor, Prognosis

대한비뇨기과학회지
제 46 권 제 1 호 2005

계명대학교 의과대학
비뇨기과학교실

김동일 · 박철희 · 김천일

접수일자 : 2004년 9월 23일
채택일자 : 2004년 10월 29일

교신저자: 김천일
계명대학교 의과대학
동산의료원 비뇨기과
대구시 중구 동산동 194
㊞ 700-712
TEL: 053-250-7646
FAX: 053-250-7643
E-mail: cikim@dsmc.or.kr

서 론

최근 건강검진이나 다른 질병의 진단 목적으로 복부초음파검사와 전산화단층촬영이 보편적으로 사용됨에 따라 우연히 발견되는 신세포암 환자의 수가 증가하고 있다. 우연히 발견된 신세포암은 증상이 있는 경우보다 병기가 낮아 예후가 좋은 것으로 보고되고 있다.[1] 신세포암에서 진단 당시의 병기는 가장 중요한 예후인자로 알려져 있으며 TNM 병기 분류법이 나오기 이전에는 Robson[2,3]에 의한 병기 분류가 주로 이용되었다. TNM 병기 분류법은 1978년 Union Internationale Contre le Cancer (UICC)에서 처음 제정된 이후 UICC와 American Joint Committee on Cancer (AJCC)에 의해 수회 개정되어 왔다. 과거 Robson 병기 1은 신에 국한된 질환으로 정의되었으며 신주위 지방층을 침범하지 않은 경우가 여기에 해당된다.[3] 1987년에 개정된 TNM 병기에서는 종양의 크기 2.5cm를 기준으로 T1과 T2로 세분되었다. 가장 최근인 1997년에 개정된 TNM 병기에선 T1과 T2 병기를 분류하는 종양 크기의 기준점이 7.0cm로 상향 조정되었다.[4-6] 우연히 발견된 신세포암의 증가와 함께 T1 병기의 범위도 확대되어 환자수도 증가되었으며 이들의 예후에 대한 연구도 늘어나고 있다.[7] 여러 저자들은 환자의 예후를 예측하고

또한 부분 신절제술이나 근치적 신적출술의 치료방침을 정하는 데 있어서 7cm가 너무 광범위하며 7cm 내에서도 예후의 차이가 있어 T1a, T1b로 세분해야 한다는 주장도 있다.[8-11] 이에 저자들은 국소 신세포암 환자에서 종양의 크기에 따른 생존율의 차이를 알아보고 현재의 신세포암의 병기의 타당성을 알아보고자 하였다. 그리고 신주위 지방층의 침범은 없으나 여러 층의 신피막 섬유층에서 종양세포의 침윤이 있는 경우와 신실질에 국한된 경우를 비교해서 예후의 차이가 있는지 조사하였으며 신피막 침윤이 병기상 승효과가 있는지 알아보고자 하였다.

대상 및 방법

1990년 6월부터 2002년 3월까지 본원 비뇨기과에서 국소성 신세포암으로 진단받고 근치적 신적출술을 받은 후 병리학적으로 T1 또는 T2로 진단된 99례의 환자를 대상으로 하였고 의무기록을 후향적으로 분석하였다. 99명의 환자 중 남자가 61례, 여자가 38례였고, 평균연령은 56.2세 (21-78)였으며, 평균 추적관찰 기간은 62개월 (8-162)이었다. 추적관찰은 술 후 첫 1년간은 3개월마다, 이후에는 6개월마다 병력청취, 이학적 검사, 일반 요검사, 혈액검사를 시행하였다. 방사선검사로써 단순흉부촬영은 첫 1년간은 3개월마다, 이후에는 1년마다 시행하였고, 복부 전산화단층촬영은 첫 1년간은 6개월마다, 이후에는 1년마다 시행하였으며 필요에 따라 동위원소 골주사검사를 시행하였으며 술 후 재발은 방사선검사로 확인하였다.

종양의 크기는 적출된 신조직에서 종괴의 최대 직경을 측정하였고, 신피막 침범은 신피막의 섬유성 세포들 사이에서 종양세포가 보이는 경우로 종양세포의 침윤으로 신피막이 파열되었거나 종양세포가 신피막층을 벗어나 신주위 지방층을 침범한 경우는 제외하였다. 종양의 크기가 2.5cm, 3cm, 4cm, 5cm, 7cm, 10cm를 기준으로 각각의 크기에 대해 그 이상과 그 이하인 경우를 두 군으로 나누고, 신피막 침윤 유무에 따라서도 두 군으로 나누었다. 각 기준에 따라 나눈 두 군의 질병특이생존율 및 무병생존율의 차이는 Kaplan-Meier 생존곡선에서 log-rank test를 시행하여 log-rank value를 구하여 비교하였으며 p-value가 0.05 미만인 경우 두 군의 생존율의 차이가 통계적으로 유의한 것으로 판정하였다.

Table 1. 5-year cancer specific and disease free survivals of the two groups divided at the new cutoff points

Tumor size (cm)	No. of patients	No. of expired	5-yr. CSS* (%)	No. of progress	5-yr. DFS† (%)
<2.5	3	0	100	0	100
≥2.5	96	23	56.1	25	52.9
<3.0	12	0	100	3	94.2
≥3.0	87	23	52.5	22	54.6
<4.0	27	4	85.6	4	84.3
≥4.0	72	19	45.1	21	44.0
<5.0	42	5	74.9	9	68.6
≥5.0	57	18	35.9	16	43.1
<7.0	67	12	62.3	15	61.9
≥7.0	32	11	44.5	10	41.8
<10.0	90	18	57.5	18	58.5
≥10.0	9	5	36.5	7	36.5
Capsule invasion					
-	79	19	63.0	18	64.7
+	20	4	54.5	7	55.5

*CSS: cancer specific survival, † DFS: disease free survival

결 과

추적기간 중 사망한 환자는 23례 (23.2%)였으며 재발한 환자는 25례 (25.2%)였다. 사망 환자는 모두 신세포암의 진행에 의해 사망하였고 재발한 환자 중 생존하고 있는 2례는 모두 추적 관찰 기간이 2년 이내의 환자로 폐전이가 있는 것으로 확인되었다. 수술 후 재발까지의 기간은 평균 32.9개월 (5-91)이었고 사망까지의 기간은 평균 41.8개월 (8-99)이었다. 종양의 크기가 2.5cm 미만 군에서는 사망 환자와 재발한 환자는 없었으며, 3cm 미만 군에서 3명의 환자가 재발하였다 (Table 1). 종양의 크기가 2.5cm, 3cm, 4cm, 5cm, 7cm, 10cm를 기준으로 각각의 크기에 대해 그 이상과 그

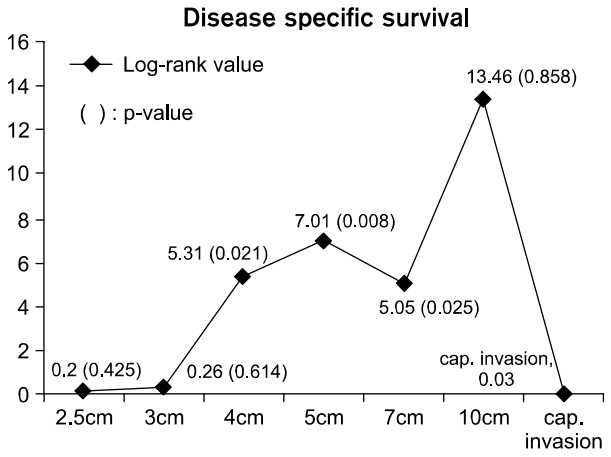

Fig. 1. Cancer specific log-rank values and p-values at the new cutoff points.

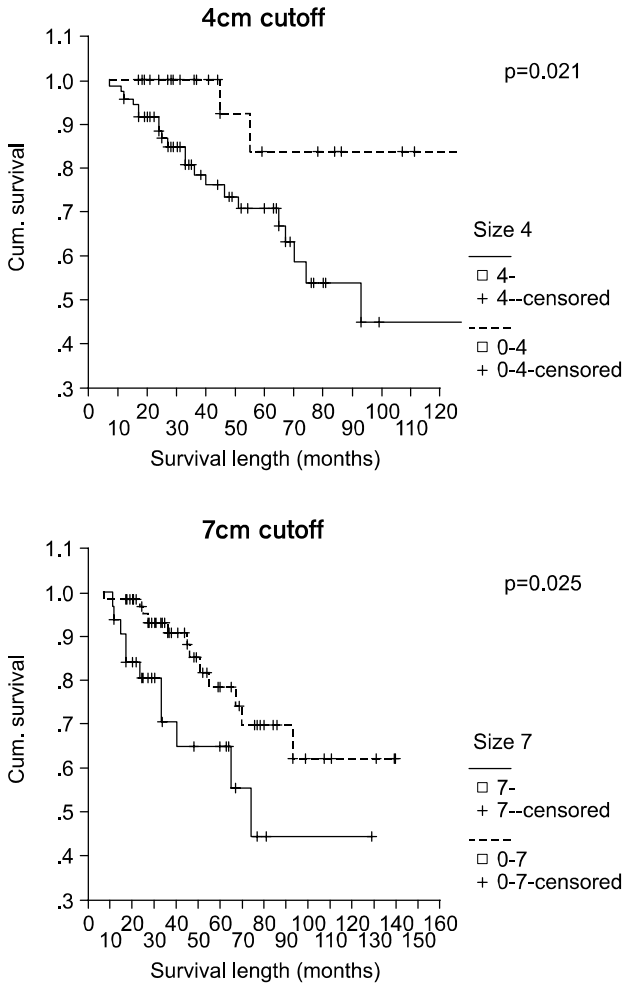

Fig. 2. Kaplan-Meier cancer specific survival curves at 4, 5 and 7cm cutoff points.

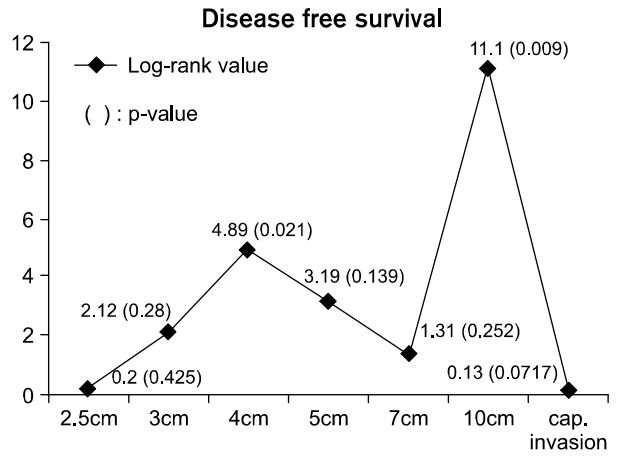

Fig. 3. Disease free log-rank values and p-values at the new cut-off points.

이하인 경우를 두 군으로 나누고, 신피막 침윤유무에 따라서도 두 군으로 나누었을 때 종양의 크기가 4cm (p=0.021), 5cm (p=0.008), 7cm (p=0.025)를 기준으로 그 이상과 그 이하로 나눈 두 군에서 질병특이생존율의 차이가 통계적으로 유의하게 나타났으며 종양의 크기 5cm를 기준으로 나눈 두 군의 질병특이생존율의 차이가 가장 유의한 것으로 조사되었다 (Fig. 1, 2). 각 기준점에서 무병생존율의 차이는 종양의 크기 4cm (p=0.021)를 기준으로 나눈 두 군에서만 통계적으로 의미가 있었다 (Fig. 3, 4). 신피막 침윤이 없었던 79례 중 18례가 재발하였으며 신피막 침윤이 있는 20례 중 7명이 재발하였다. 신피막 침윤 유무에 따른 5년 질병특이생존율은 각각 54.5%와 63.0% (p=0.858), 5년 무병생존율은 각각 55.5%와 64.7% (p=0.717)로 신피막 침윤이 있는 경우에서 결과가 좋지 않았으나 통계적으로 의미는 없었다 (Fig. 1, 3).

고 찰

국소 신세포암에서 종양의 크기는 환자의 예후를 예측하는 인자로서 인정되고 있으며 이에 대한 연구가 많이 발표

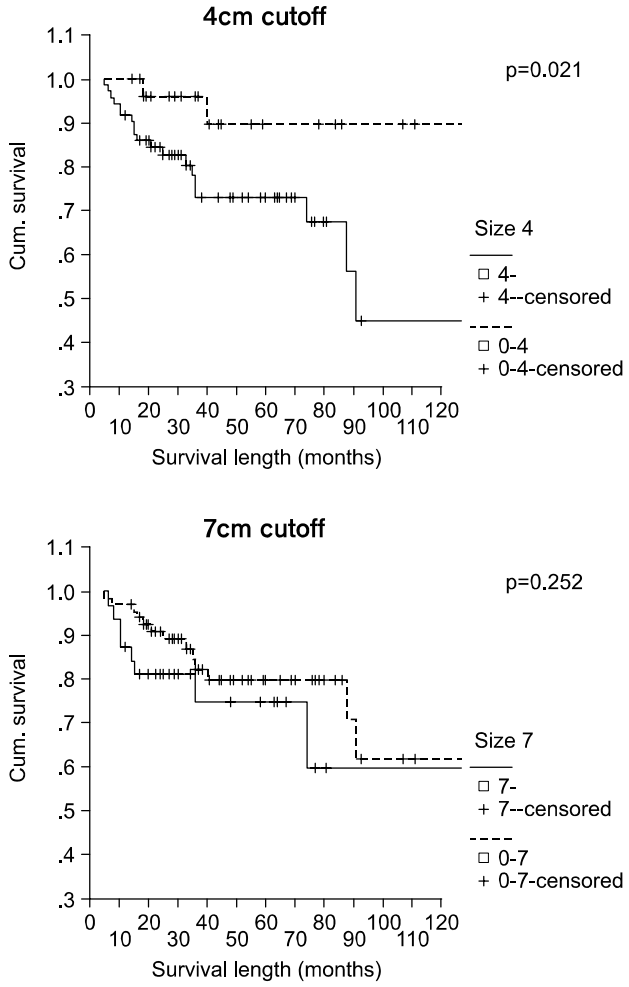

Fig. 4. Kaplan-Meier disease free survival curves at the 4, 5 and 7cm cutoffs.

되었다. 1938년 Bell[12]은 신세포암에서 종양의 크기와 예후와의 관계에 대해 처음 보고하였으며 Autopsy를 통한 그의 연구에서 종양의 크기가 3.0cm 미만인 신세포암 환자 38명 중 1명이 전이된 병변을 가지고 있었으며 종괴의 크기가 3.0cm 이상의 환자 106명 중 70명이 전이된 신세포암 환자였다. 전이 혹은 재발된 신세포암은 현재까지 마땅한 치료 방법이 없고 예후가 극히 좋지 못한 반면 국소적 신세포암의 경우는 근치적 수술에 의한 완치의 가능성이 있다. 하지만 근치적 신적출술을 받더라도 향후 재발의 가능성이 있으며 재발한 대부분의 환자는 사망한다. 국소 신세포암 환자에 있어서 종양의 크기가 큰 경우 예후가 좋지 못한 것으로 생각되며 최근엔 T1 병기 내에서도 예후의 차이가 있음을 알아보고자 하는 연구가 있었다. Hafez 등[8]은 환자의 예후를 예측하고 수술 방법을 정하는 데 있어서 7cm를 기준으로 한 분류가 너무 광범위하므로 4cm를 기준으로 T1a (< 4cm), T1b (≥4cm) 병기로 분류하자고 제안하였고 Sagalowsky 등[10]은 5cm를 기준으로 T1a, T1b로 나누자고 주장하였다. 또한 Kinouchi 등[13]은 5.5cm, Targonski 등[14]은 5.0cm, Zisman 등[15]은 4.5cm를 기준으로 할 때 생존의 차이가 통계적으로 유의하여 이를 기준으로 T1과 T2로 분류하자고 제안하였고, Gelb 등[16]은 종괴의 크기가 5cm 미만에서 무병생존율이 높다고 보고하였다. 반면 Guinan 등[17]은 Robson 병기 1에서는 종양의 크기가 예후에 영향을 주지 않는다고 주장하였다. 국내에서도 Kim 등[18]이 70명의 국소 신세포암 환자를 대상으로 종양의 크기를 2.5-9.0cm에서 유의한 생존의 차이를 보이는 분류기준이 없음을 주장하였다. 하지만 Minervini 등[11]은 7cm를 기준으로 하였을 때 생존율에 통계적으로 유의한 생존의 차이를 보인다고 보고하였으며 1997년 개정된 TNM 병기에서 T1, T2 병기의 분류기준으로 7cm를 제안한 것은 많은 연구에서 볼 수 있듯이 통계적으로 적절하다고 생각한다. 저자들의 결과에서도 5cm를 기준으로 나눈 두 군에서 질병특이생존율의 차이가 가장 크게 나타났고 4cm와 기존의 7cm 분류기준에서도 질병특이생존율의 차이가 통계적으로 유의하게 조사되었다. 따라서 기존의 7cm로

T1, T2를 나누고 5cm를 기준으로 T1을 다시 T1a, T1b로 나누는 것이 타당하다고 생각한다. 그러나 5cm를 기준으로 T1a, T1b를 나눌 때 T1b 군과 T2 군 사이의 질병특이생존율의 차이가 통계적으로 의미가 있을지는 의문이다. 무병생존율의 경우는 4cm에서만 통계적으로 유의하였다. 이 결과는 종괴의 크기가 4cm 이상인 환자에서 재발의 위험이 더 높다는 것을 의미하는 것으로 이런 환자의 수술에 있어 신보존술 보다는 근치적 신절제술을 우선으로 고려해야 한다고 여겨진다. Licht 등[19]과 Lerner 등[20]의 연구에서도 국소 신세포암에서 신보존술의 선택에 있어 4cm 미만의 환자를 대상으로 하자고 제안하기도 하였다. 1997년 UICC와 AJCC에서는 4cm를 기준으로 T1a, T1b를 나누자고 제안하였으며[6] 최근의 많은 연구의 결과로 7cm 이내에서 T1병기가 세분되어야 한다는 데 의견이 모아지고 있다. 저자들의 경우 새로운 병기의 기준으로 5cm와 4cm를 제안하였으며 더 많은 수의 환자를 대상으로 할 경우 확실한 예후의 차이를 보이는 새로운 기준을 찾을 수 있을 것으로 생각한다. 그리고 T1 병기를 T1a, T1b로 나누거나 T1, T2의 분류기준을 4cm나 5cm로 낮추자는 의견에 동의하며 확실한 분류 기준을 찾기 위해 더 많은 수의 환자를 대상으로 연구가 진행되어야 할 것이다.

Robson 병기 1은 종양의 크기에 관계없이 신에 국한된 질환으로 정의되어 있으며 신주위 지방층의 침윤이 있는 경우는 Robson 병기 2로 분류된다.[2,3] 근치적 신적출술을 받은 88명의 환자를 대상으로 한 Robson의 연구에서 33명(38%)의 환자가 신에 국한된 질환을 가진 환자였으며, 15명(17%)의 환자에서 신주위 지방층의 침윤이 있었다. 신피막을 경계로 이들 두 병기가 나누어지며 이들 두 병기는 서로 다른 생존곡선을 보인다고 주장하였다.[3]

1997년 개정된 TNM 병기분류법에서도 TNM병기 I (T1-N0M0), II (T2N0M0)를 신에 국한된 질환으로 정의하고 있다.[7] 저자들은 신주위 지방층의 침윤 없이 여러 층의 신피막 섬유층에 종양세포의 침윤이 있는 20례를 발견하였으며 이런 환자들의 예후를 조사하여 신피막의 침윤만 있는 경우 병기 상승의 효과가 있는지 알아보고자 하였다. 종괴가 신실질에 국한된 경우와 신피막에도 종양세포 침윤이 있는 경우로 나누어 두 군의 질병특이생존율과 무병생존율을 비교하였으며 신피막 침범유무에 따른 질병특이생존율 및 무병생존율의 차이는 통계적으로 의미가 없는 것으로 나타났다. 따라서 신실질에 국한된 경우와 신주위 지방층의 침윤은 없으나 신피막에 종양세포의 침윤이 있는 경우의 예후는 다르지 않아서 신피막 침윤은 병기상승효과가 없으며 신피막 침윤의 예후를 따로 세분할 필요는 없다고 생각한다. 그러나 저자들의 경우 증례의 수가 적어 더 많은 환자를 대상으로 신피막 침윤유무에 따른 예후의 차이에 대한 연구가 필요하다고 생각되며 신피막까지 침윤된 경우와 신주위 지방층까지 침범한 경우의 예후도 비교한다면 T1, T2 병기의 정확한 범주를 이해하는 데 도움이 될 것이다.

결 론

저자들은 종양의 크기 2.5cm, 3cm, 4cm, 5cm, 7cm, 10cm를 기준으로 각각의 크기에 대해 그 이상과 그 이하인 경우를 두 군으로 나누고, 신피막 침윤유무를 기준으로 두 군으로 나누었을 때 4cm, 5cm, 7cm를 기준으로 나눈 두 군의 질병특이생존율의 차이가 통계적으로 유의하였으며 5cm에서의 질병특이생존율의 차이가 가장 유의한 것으로 나타났다. 따라서 기존의 7cm를 기준으로 T1, T2로 나누고 T1병기를 5cm를 기준으로 T1a, T1b로 분류하는 것이 적절하다고 생각한다. 4cm를 분류기준으로 할 때 무병생존율의 차이가 통계적으로 유의한 것으로 조사되어 4cm 이상의 환자에서는 부분 신절제술보다는 근치적 신적출술을 우선으로 고려하는 것이 옳다고 생각한다.

신피막 침윤 유무는 생존율에 있어 통계적으로 의미 있는 차이를 보이지 않았다.

REFERENCES

1. Tsui KH, Shvarts O, Smith RB, Figlin RA, de Kernion JB, Belldegrun A. Renal cell carcinoma: prognostic significance of incidentally detected tumors. J Urol 2000;163:426-30
2. Robson CJ. Radical nephrectomy for renal cell carcinoma. J Urol 1963;89:37-42
3. Robson CJ, Churchill BM, Anderson W. The results of radical nephrectomy for renal cell carcinoma. J Urol 1969;101:297-301
4. Sobin LH, Fleming ID. TNM classification of malignant tumors, fifth edition (1997). Union Intrnationale Contre le Cancer and the American Joint Committee on Cancer. Cancer 1997;80:1803-4
5. Javidan J, Stricker HJ, Tamboli P, Amin MB, Peabody JO, Deshpande A, et al. Prognostic significance of the 1997 TNM classification of renal cell carcinoma. J Urol 1999;162:1277-81
6. Guinan P, Sobin LH, Algaba F, Badellino F, Kameyama S, MacLennan G, et al. TNM staging of renal cell carcinoma: Workgroup No.3. Union Internationale Contre le Cancer (UICC) and the American Joint Committee on Cancer (AJCC). Cancer 1997;80:992-3
7. Rodriguez-Rubio FI, Diez-Caballero F, Martin-Marquina A, Abad JI, Berian JM. Incidentally detected renal cell carcinoma. Br J Urol 1996;78:29-32
8. 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;162:1930-3
9. Butler BP, Novick AC, Miller DP, Campbell SA, Licht MR. Management of small unilateral renal cell carcinomas: radical versus nephron-sparing surgery. Urology 1995;45:34-41
10. Sagalowsky AI. The 1997 TNM classification of renal cell carcinoma revisited: the pendulum swings back. Curr Opin Urol 2002;12:371-3
11. Minervini R, Minervini A, Fontana N, Traversi C, Cristofani R. Evaluation of the 1997 tumor, nodes and metastases classification of renal cell carcinoma: experience in 172 patients. BJU Int 2000;86:199-202
12. Bell ET. A classification of renal tumors with observations on the frequency of the various types. J Urol 1938;39:238-43
13. Kinouchi T, Saiki S, Meguro N, Maeda O, Kuroda M, Usami M, et al. Impact of tumor size on the clinical outcomes of patients with Robson Stage I renal cell carcinoma. Cancer 1999;85:689-95
14. Targonski PV, Frank W, Stuhldreher D, Guinan PD. Value of tumor size in predicting survival from renal cell carcinoma among tumors, nodes and metastases stage 1 and 2 patients. J Urol 1994;152:1389-92
15. 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 7cm better correlates with clinical outcome. J Urol 2001; 166:54-8
16. Gelb AB. Renal cell carcinoma: current prognostic factors. Union Internationale Contre le Cancer and the American Joint Committee on Cancer. Cancer 1997;80:981-6
17. Guinan PD, Vogelzang NJ, Fremgen AM, Chmiel JS, Sylvester JL, Sener SF, et al. Renal cell carcinoma: tumor size, stage and survival. J Urol 1995;153:901-3
18. Kim DS, Woo YN, Lee TY. The value of tumor size as a prognostic factor in patients with localized renal cell carcinomas. Korean J Urol 2002;43:813-7
19. Licht MR, Novick AC, Goormastic M. Nephron sparing surgery in incidental versus suspected renal cell carcinoma. J Urol 1994;152:39-42
20. Lerner 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