

국소성 신세포암 환자에서 독립적인 예후인자로서 핵분화도의 의의

Significance of the Nuclear Grade as a Prognostic Factor for Patients with Localized Renal Cell Carcinoma

Ji Yong Ha, Hyuk Soo Chang, Chun Il Kim

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

Purpose: As the number of patients with localized renal cell carcinoma has increased, there are conflicting reports on the nuclear grade as a prognostic factor. The aim of this study was to evaluate the significance of the nuclear grade as a prognostic factor.

Materials and Methods: We retrospectively enrolled 172 patients with localized renal cell carcinoma and who underwent radical nephrectomy. The patients were staged according to the 1997 TNM stage and the Fuhrman grading. The survival rate was analyzed by the Kaplan-Meier method. Multivariate analysis was performed using the Cox proportional hazard model.

Results: The overall 1-, 5- and 10-year survival rates were 98.1, 72.5 and 68.4%, respectively. The 5-year survival rates for grades I, II, III and IV were 100, 92.6, 85.0 and 60.9%, respectively ($p < 0.0001$). According to the Fuhrman grade in each T stage, 1) for patients with pT1b, the 5-year survival rates were 100, 85.0, 85.71 and 33.3% for patients with grade I, II, III and IV, respectively ($p = 0.002$). 2) for patients with pT2, the 5-year survival rates were 100, 92.3, 60.0 and 25.0% for patients with grade I, II, III and IV, respectively ($p < 0.0001$). A comparison of the survival curves by the Fuhrman grade showed a statistically significant difference.

Conclusions: The Fuhrman grade is an important prognostic factor for patients with localized renal cell carcinoma. A high nuclear grade tends to have metastatic potential and a poor prognosis. This group of patients with a high nuclear grade must be followed up more closely. Determining the pathologic stage along with using the Fuhrman grade-based surveillance protocols are a logical approach to follow-up. (**Korean J Urol 2007; 48:471-476**)

Key Words: Renal cell carcinoma, Survival rate, Cell nucleus shape

대한비뇨기과학회지
제 48 권 제 5 호 2007

계명대학교 의과대학 비뇨기과학교실

하지용 · 장혁수 · 김천일

접수일자 : 2007년 1월 23일
채택일자 : 2007년 3월 29일

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

서론

신세포암은 미국에서 지난 30년 동안 꾸준히 증가되는 추세를 보여 왔고, 우리나라에서도 전체 성인 암의 3%, 비뇨기 종양의 약 22%를 차지한다.^{1,2}

최근 신세포암 환자들은 증상의 발현으로 인해 진단되는 경우보다는 우연히 발견되는 경우가 많은데 이는 건강검진 의 보편화나 초음파검사 또는 전산화단층촬영검사 기회의

증가, 진단기기의 성능 향상으로 인해 무증상의 작은 신세포암을 조기에 발견할 수 있게 되었기 때문이다. 하지만 현재 적극적인 근치적 신절제술에도 불구하고 신세포암의 생존율은 변함이 없는 것으로 알려져 있는데 그 원인은 대부분의 국소성 신세포암 환자에서 근치적 신절제술로 완치를 기대할 수 있지만 일부 환자에서 조기에 전이하여 그 예후를 예측하기 어려운 경우가 있기 때문이다.^{3,4} 현재까지 신세포암의 수술 치료 후 예후를 예측할 수 있는 가장 중요한 인자는 TNM 병기로 알려져 있다.^{5,6} 하지만 5년 생존율을

비교한 여러 연구에서는 pT2와 pT3 사이에서만 유의한 차이를 보였을 뿐이며 국소성 질환인 pT1과 pT2 사이에는 생존율에 유의한 차이가 없다는 보고가 있다.^{7,8} 그리고 TNM 병기 이외에 국소성 신세포암 환자들의 예후를 예측할 수 있는 인자들로 핵분화도, 세포유형, 현미경적 혈관침범의 유무, 전이 위치 등이 있으며 특히 핵분화도에 대해서는 예측인자가 될 수 있는지에 대해 상반된 결과들이 많이 보고되고 있다.^{3,9-13} 저자들은 신피막의 침범이 없는 국소성 신세포암 환자에서 예후 예측 인자로서 핵분화도의 유용성을 평가하고자 하였다.

대상 및 방법

1995년 1월부터 2005년 12월까지 본원에서 신세포암으로 근치적 신적출술을 시행하였던 230례 중 국소성 신세포암으로 진단되었던 172례의 의무기록지를 후향적으로 분석하였다. 평균 연령은 55.0세 (20-83)였고, 남자 104례 (60.5%), 여자 68례 (39.5%)였다.

모든 환자에서 술 전에 단순흉부촬영, 복부전산화단층촬영을 시행하였고, alkaline phosphatase (ALP)의 증가 또는 골통증으로 전이가 의심되는 일부 환자에서는 골주사 검사를 시행하여 전이성 병변이 없음을 확인하였다. 술 후 추적 관찰은 첫 1년 이내에 단순흉부촬영 및 복부전산화단층촬영과 혈중 칼슘치, ALP를 포함한 혈액 검사를 시행하였고, 이후 1-2년마다 단순흉부촬영과 복부전산화단층촬영 등을 시행하였으며, 추적기간 중 이상 소견이 있었던 환자에서는 추가검사를 시행하였다.

추적 관찰이 이루어지지 않았던 환자에서는 전화 또는 우편으로 생존 여부를 확인하였고, 생존 관찰 기간은 근치적 신적출술 후부터 사망까지, 또는 2005년 12월 관찰종료 시점까지로 하였다.

술 후 종양의 병기는 2002년 American Joint Committee on Cancer에 따라 TNM 등급으로 분류하였고,¹⁴ 핵분화도는 Fuhrman 분류법에 따라 4등급으로 분류하였다.¹⁵ 조직병리 검사에서 종양 외측 혈관의 중막이나 내피세포에서 종양세포가 관찰된 경우 현미경적 혈관침범 양성으로 판정하였다.

T 병기, 현미경적 혈관침범 여부, Fuhrman grade에 따른 생존율을 비교하였고, 각각의 T병기 내에서 Fuhrman grade에 따른 생존율을 비교하였다. 생존율 비교는 Kaplan-Meier 생존곡선을 이용하여 구하였고, 다변량 분석은 Cox proportional hazard model을 이용하였다. 통계적 유의성은 p값이 0.05 미만인 경우로 하였다. 원격전이에 대해서는 로지스틱 회귀분석을 이용하여 비교하였다.

결 과

평균 추적관찰 기간은 49.8개월 (6-136), 평균 종양의 크기는 5.83cm (1.8-15.5)였다. 전체 172례 중 T1a 50례, T1b 67례, T2 55례였고, Fuhrman grade I 14례, grade II 95례, grade III 40례, grade IV 23례였다. 현미경적 혈관침범은 10례에서 관찰되었다 (Table 1).

Table 1. Characteristics of the patients and tumor

Factor	No. of patients
Total No. of patients	172
Sex	
Male	104 (60.5%)
Female	68 (39.5%)
Mean age (years)	55.02 ± 12.57 (20-83)
Mean tumor size (cm)	5.83 ± 2.7 (1.8-15.5)
T stage	
T1a	50
T1b	67
T2	55
Nuclear grade	
I	14
II	95
III	40
IV	23
Microvascular invasion	
Negative	162
Positive	10

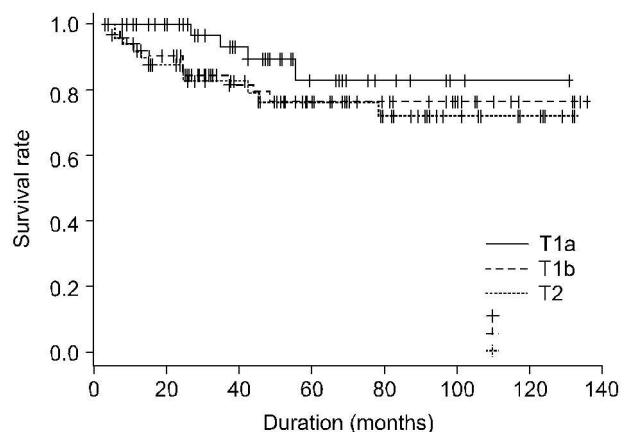


Fig. 1. Kaplan-Meier cancer survival curves according to the T stage. p=0.6093.

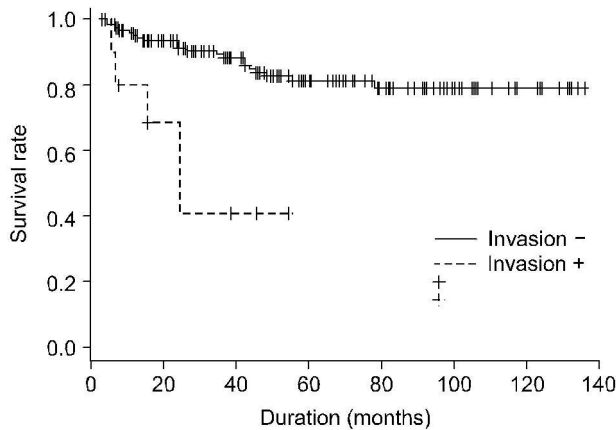


Fig. 2. Kaplan-Meier cancer survival curves according to micro-vascular invasion. $p=0.003$.

Table 2. Survival analysis according to the nuclear grade

Fuhrman grade	No. of patients (%)	Metastasis No. of patients (%)	1 YSR (%)	5 YSR (%)*	10 YSR (%)
I	14 (8.1)	0 (0)	100	100	100
II	95 (55.2)	5 (5.3)	98.8	86.1	57.1
III	40 (23.3)	8 (20.0)	100	77.8	14.3
IV	23 (13.4)	13 (56.5)	89.5	33.3	6.7
Overall	172 (100.0)	26 (15.1)	97.7	87.2	81.4

*: $p<0.0001$. YSR: year survival rate

Table 3. Multivariate analysis of the prognostic factors for survival

Variable factor	Relative risk hazard ratio	95% confidence interval		p-value
		Lower	Upper	
TNM stage	1.25	0.69	2.28	0.467
Nuclear grade	3.24	1.78	5.88	<0.001
Microvascular invasion	1.62	0.47	5.59	0.445

신피막의 침범이 없었던 국소성 신세포암 환자의 전체 생존율은 81.4%였고, 1, 5, 10년 생존율은 각각 98.1, 72.5, 68.4%였다.

Kaplan-Meier 생존 곡선으로 5년 생존율을 구하였을 때 1) T 병기에 따른 5년 생존율은 T1a 82.3%, T1b 76.5%, T2 70.9% ($p=0.6093$) (Fig. 1), 2) 현미경적 혈관침범에 따른 5년 생존율은 혈관침범이 있는 경우 33.3%, 없는 경우 78.9%

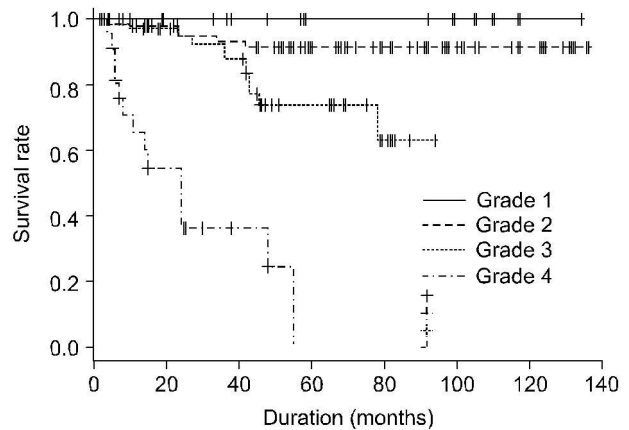


Fig. 3. Kaplan-Meier cancer survival curves according to the Nuclear grade. $p<0.001$.

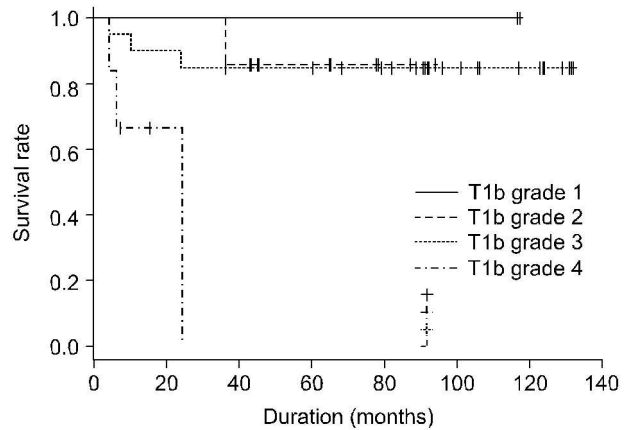


Fig. 4. Kaplan-Meier cancer survival curves according to the Nuclear grade with T1b. $p=0.002$.

($p=0.003$) (Fig. 2), 3) Fuhrman grade에 따른 5년 생존율은 grade I 100%, grade II 86.1%, grade III 77.8%, grade IV 33.3%였다 ($p<0.0001$) (Table 2) (Fig. 3).

이들에 대한 다변량 분석에서는 핵분화도만이 유의한 예후인자로 나타났고, T병기와 현미경적 혈관침범은 유의성이 없었다 (Table 3).

각각의 T병기 내에서 Fuhrman grade에 따른 5년 생존율을 구하였을 때 1) T1a 병기에서는 grade I에 대한 대상군이 없어 생존율을 구할 수 없었으며, 2) T1b 병기는 grade I 100%, grade II 85.0%, grade III 85.71%, grade IV 33.3%였다 ($p=0.002$) (Fig. 4), 3) T2 병기는 grade I 100%, grade II 92.3%, grade III 60.0%, grade IV 25.0%였다 ($p<0.0001$) (Fig. 5).

추적관찰기간 중 26례 (15.1%)의 환자에서 원격전이가 발생하였다. 이 중 22례 (84.6%)가 사망하였으며 전이까지의 기간은 평균 16.2개월 (1-52)이었다. T 병기별로는 T1a 중 5

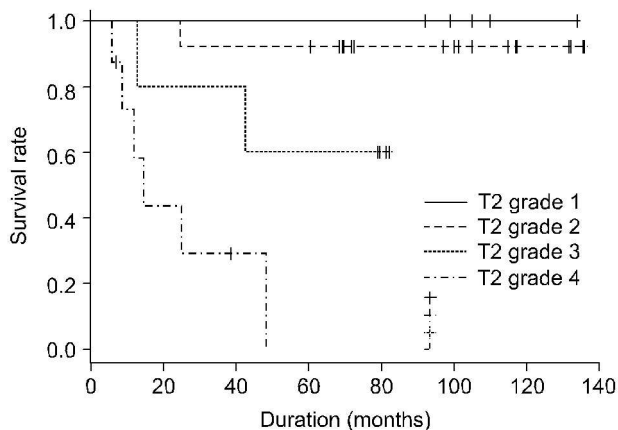


Fig. 5. Kaplan-Meier cancer survival curves according to the nuclear grade with T2. $p < 0.0001$.

례 (11.4%), T1b 중 9례 (14.3%), T2 중 12례 (23.5%)에서 원격전이가 있었고 ($p > 0.05$), Fuhrman grade별로는 grade I 중 0례 (0.0%), grade II 중 5례 (5.3%), grade III 중 8례 (20.0%), grade IV 중 13례 (56.5%)에서 원격전이가 있었다 ($p < 0.001$).

고 찰

일반인들의 건강에 대한 관심 증가와 초음파와 전산화단층촬영의 보편화로 신피막의 침범이 없는 pT1, pT2인 국소성 신세포암이 증가하고 있다.¹⁶ 국소성 신세포암의 치료에 있어서 가장 효과적인 방법은 근치적 절제술이며 대부분의 환자에서 완치를 기대할 수 있다.⁴ 저자들의 연구에서도 pT1, pT2에서 환자의 전체 생존율은 81.4%에 이르렀다. 하지만 일부의 환자에서 재발하였고 전이한 대부분의 환자는 사망하였다. 따라서 국소성 신세포암에서 고위험 환자 감별을 위한 예후 인자가 필요할 것으로 생각하여 핵분화도에 따른 예후를 평가하였다.

일반적으로 신세포암의 예후를 예측하는 방법으로는 병리학적 병기, 종양의 크기, 핵분화도, 조직학적 성상 등의 종양관련인자와 체중 감소, 측복부 통증, 혈뇨 등의 임상적 소견, p53단백, 적혈구포도당전달체단백, 적혈구침강속도, C-반응단백 등의 혈액학적 소견 등이 거론되어 왔다.^{17,18} 이 중에서 병리학적 병기가 신세포암의 가장 중요한 인자로 알려져 있고,^{5,6} 신장에 국한된 신세포암은 림프절 전이나 원격 전이를 동반한 환자에 비하여 예후가 좋다고 알려져 있다.¹⁹ 하지만 국소성 신세포암만으로 국한할 때 병리학적 병기는 생존율을 결정하는 중요한 예후 인자인지는 의문이 있다. 많은 연구에서 pT1, pT2인 국소성 신세포암의 5년 생존율이 유의한 차이가 없다고 보고하였고,^{7,8,20,21} 저자들의

연구에서도 5년 생존율이 pT1a가 82.3%, pT1b가 76.5%, pT2가 70.9%였으나 통계적으로 유의하지는 않았다. 병리학적 병기가 중요한 인자이기는 하지만 국소성 신세포암의 생존율을 결정하는 예후 인자로는 불충분하다.

현미경적 혈관침범이란 혈관내피세포를 침투한 종양 혈전이 혈관 내강에서 관찰되는 것을 말한다. 일부의 연구 결과들에 의하면 신세포암의 진행에 중요한 영향을 미칠 수 있을 것으로 보고하고 있으며,^{22,23} 저자들의 연구에서도 p값이 0.003으로 현미경적 혈관침범은 신세포암의 예후인자로 의미가 있었다. 하지만 현미경적 혈관침범이 있었던 경우가 10례 (5.8%)밖에 되지 않아 생존율을 비교하기에는 무리가 있을 것으로 생각하며 아직 다른 현미경적 혈관침범에 관한 연구에서도 논란이 많은 상태로 차후 더 많은 연구가 이루어져야 할 것이다.

1971년 Skinner 등²⁴은 핵분화도와 생존율과의 관계에 대해 최초로 보고하였고, 1982년 Fuhrman 등¹⁵은 Skinner의 분류법을 단순화하여 종양 세포핵의 크기와 모양, 내용물에 따라 4등급으로 재분류하였다. 이후 Thrasher와 Paulson⁵은 핵분화도가 높을수록 근치적 신절제술 후 무병기간이 단축된다고 하였고, Fuhrman 등¹⁵은 5년 생존율에서 grade I 65%, grade II 30%, grade III 32%, grade IV 10%로 grade가 높을수록 무병생존율이 감소한다고 하였다. 또한 Medeiros 등¹²도 신세포암 환자에서의 예후인자 조사로 비슷한 결과를 발표하였다. Cheon 등²⁵의 연구에서도 1,5년 생존율이 grade I 100%, 89.2%, grade II 94.2%, 82.4%, grade III 90.2%, 59.0%, grade IV 66.7%, 33.3%였으며, 핵분화도가 증가할수록 생존율이 감소하였다.

하지만 핵분화도와 예후와의 연관성에 대해서 여전히 논란이 되고 있는 것은 각각의 핵분화도에서 생존율의 차이가 유의하지 않은 경우가 있다는 것이다. Fuhrman 등¹⁵의 연구에서는 grade II와 grade III 사이에 유의한 차이가 없었고, Medeiros 등¹²의 연구에서는 grade I과 grade II 사이에 유의한 차이가 없었다고 보고하였다. 하지만 이들 조사는 특정 병기로 나누지 않고 전체 생존율을 비교한 연구로 병기를 나누어 다시 조사를 시행한다면 결과는 더 향상될 것이라 생각한다. Minervini 등²⁶의 연구에서는 T1 병기에서 grade I 95.9%, grade II 86.8%, grade III-IV 60.1%, T2 병기에서 grade I-II 72.7%, grade III-IV 20%로 핵분화도가 예후인자로 유의하였고, Lee 등²⁷의 연구에서도 TxNOM0 병기에서 핵분화도의 의의를 조사하여 동일 T 병기 안에서 비교할 때는 유용하다고 보고하였다. Fuhrman 등¹⁵도 Robson stage I만 비교한다면 장기생존율 예측에 도움이 된다고 하였다. 저자들의 연구에서는 pT1, pT2 전체 환자에서 grade I, II, III, IV의 5년 생존율이 각각 100%, 86.1%, 77.8%, 33.3%였고 ($p <$

0.0001), T1a 병기에서는 grade I에 대한 대상군이 없어 생존율을 구할 수 없었으며, T1b 병기에서는 각각 100%, 85.0%, 85.71%, 33.3% ($p=0.002$), T2 병기에서는 각각 100%, 92.3%, 60.0%, 25.0% ($p<0.0001$)였다. 저자들의 연구에서 T1b 병기에서는 grade II와 grade III 사이에 생존율 차이를 보이지 않았는데 이는 세부 병기로 재분류하면서 해당 병기의 대상군 감소 때문으로 생각한다.

국소성 신세포암의 원격전이에 대한 조사에서는 Fuhrman grade I 중 0례 (0.0%), grade II 중 5례 (5.3%), grade III 중 8례 (20.0%), grade IV 중 13례 (56.5%)에서 원격전이를 보여 핵분화도가 높을수록 다른 부위로의 전이에 대한 가능성도 더 높다는 것을 알 수 있었다 ($p=0.001$).

현재 신세포암의 근치적 신적출술 후 추적관찰의 진료지침을 보면 National Comprehensive Cancer Network, practical guidelines in oncology: v.2.2005 (NCCN), European Association of Urology (EAU) 진료지침, 대한비뇨기종양학회의 신암 진료지침 등의 모든 경우에서 병리학적 병기를 추적관찰의 기준으로 하고 있다.²⁸⁻³⁰ 신세포암의 가장 표준화된 예후 인자가 병리학적 병기이기기는 하지만 국소성 신세포암에서는 그 단독으로는 가치가 많이 떨어진다고 생각한다. 따라서 국소성 신세포암의 추적관찰에서 진료지침은 병리학적 병기와 핵분화도를 같이 고려하여 추적 관찰하는 것이 바람직할 것으로 생각한다.

결론

국소성 신세포암에서 핵분화도는 독립적인 예후인자였다. 핵분화도가 높은 환자는 다른 부위로의 전이에 대한 가능성 및 사망률이 높았다. 따라서 크기가 작은 국소성 암이라도 핵분화도가 높다면 수술 후 좀 더 적극적인 추적관찰을 시행해야 할 것으로 생각한다. 또한 국소성 신세포암의 근치적 신적출술 후 추적관찰은 병리학적 병기뿐만 아니라 핵분화도를 적극 고려하는 것이 바람직할 것으로 생각한다.

REFERENCES

1. Chow WH, Devesa SS, Warren JL, Fraumeni JF Jr. Rising incidence of renal cell carcinoma in the United States. *JAMA* 1999;281:1628-31
2. 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
3. Parsons JK, Schoenberg MS, Carter HB. Incidental renal tumor: casting doubt on the efficacy of early intervention. *Urology* 2001;57:1013-5
4. Lee HW, Cho KS, Jeong H, Yoon SJ, Jo MK, Lee ES. Clinical analysis of incidentally found renal cell carcinoma: experiences of recent 8 years. *Korean J Urol* 1998;39:982-7
5. Thrasher JB, Paulson DF. Prognostic factors in renal cancer. *Urol Clin North Am* 1993;20:247-62
6. Siminovitch JM, Montie JE, Straffon RA. Prognostic indicators in renal adenocarcinoma. *J Urol* 1983;130:20-3
7. Tsui KH, Shvarts O, Smith RB, Figlin RA, DeKernion JB, Belldegrun A. Prognostic indicators for renal cell carcinoma: a multivariate analysis of 643 patients using the revised 1997 TNM staging criteria. *J Urol* 2000;163:1090-5
8. Minervini R, Minervini A, Fontana N, Traversi C, Cristofani R. Evaluation of the 1997 tumour, nodes and metastases classification of renal cell carcinoma: experience in 172 patients. *BJU Int* 2000;86:199-202
9. Siminovitch JM, Montie JE, Straffon RA. Prognostic indicators in renal adenocarcinoma. *J Urol* 1983;130:20-3
10. Strohmeier T, Ackermann R. Classic and modern prognostic indicators in renal cell carcinoma. Review of the literature. *Urol Int* 1991;47:203-12
11. Goldstein NS. Grading of renal cell carcinoma. *Urol Clin North Am* 1999;26:637-42
12. Medeiros LJ, Gelb AB, Weiss LM. Renal cell carcinoma. Prognostic significance of morphologic parameters in 121 cases. *Cancer* 1988;61:1639-51
13. Gelb AB, Shibuya RB, Weiss LM, Medeiros LJ. Stage I renal cell carcinoma. A clinicopathologic study of 82 cases. *Am J Surg Pathol* 1993;17:275-86
14. Greene FL, Page DL, Fleming ID, Fritz A, Balch CM, Haller DG, et al. *AJCC cancer staging manual*. 6th ed. New York: Springer-Verlag; 2002;323-8
15. Fuhrman SA, Lasky LC, Limas C. Prognostic significance of morphologic parameters in renal cell carcinoma. *Am J Surg Pathol* 1982;6:655-63
16. Luciani LG, Cestari R, Tallarigo C. Incidental renal cell carcinoma-age and stage characterization and clinical implications: study of 1,092 patients (1982-1997). *Urology* 2000;56:58-62
17. Ljungberg B, Grankvist K, Rasmuson T. Serum interleukin-6 in relation to acute-phase reactants and survival in patients with renal cell carcinoma. *Eur J Cancer* 1997;33:1794-8
18. Masuda H, Kuria Y, Suzuki K, Fujita K, Aso Y. Predictive value of serum immunosuppressive acidic protein for staging renal cell carcinoma: comparison with other tumour markers. *Br J Urol* 1997;80:25-9
19. Nativ O, Sabo E, Raviv G, Medalia O, Moskovitz B, Goldwasser B. The role of nuclear morphometry for predicting disease outcome in patients with localized renal cell carcinoma. *Cancer* 1995;76:1440-4
20. 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

21. Chang SG, Yi JW, Kim YJ, Kim YW. The prognostic factors influencing the survival rate in patients with localized renal cell carcinoma. *Korean J Urol* 2004;45:872-7
22. Mrstik C, Salamon J, Weber R, Stogermayer F. Microscopic venous infiltration as a predictor of relapse in renal cell carcinoma. *J Urol* 1992;148:271-4
23. Van Poppel H, Vandendriessche H, Boel K, Mertens V, Goethuys H, Haustermans K, et al. Microscopic vascular invasion is the most relevant prognosticator after radical nephrectomy for clinically nonmetastatic renal cell carcinoma. *J Urol* 1997; 158:45-9
24. Skinner DG, Colvin RB, Vermillion CD, Pfister RC, Leadbetter WF. Diagnosis and management of renal cell carcinoma: a clinical and pathological study of 309 cases. *Cancer* 1971;28: 1165-77
25. Cheon SY, Doo HW, Kim HJ, Lee DG. Influence of nuclear grade on prognosis in patients with renal cell carcinoma treated by radical nephrectomy. *Korean J Urol* 2003;44:838-43
26. Minervini A, Lilas L, Minervini R, Selli C. Prognostic value of nuclear grading in patients with intracapsular (pT1-pT2) renal cell carcinoma. Long-term analysis in 213 patients. *Cancer* 2002;94:2590-5
27. Lee U, Kim KR, Ahn HJ. The prognostic value of Fuhrman nuclear grade, 1997 TNM classification and cell type in renal cell carcinoma. *Korean J Urol* 2001;42:32-9
28. NCCN Clinical Practice Guide lines in Oncology. Kidney Cancer Version 2. National Comprehensive Cancer network. 2005
29. Mickisch G, Carballido J, Hellsten S, Schulze H, Mensink H. European Association of Urology. Guidelines on renal cell cancer. *Eur Urol* 2001;40:252-5
30. Korean Urological Oncology Society. Guidelines for renal cell carcinoma. 1st ed. Seoul: Medrang Inforang; 2003;58-67