

신세포암 : 생존율과 예후척도

계명대학교 의과대학 비뇨기과학교실

박철희 · 박종각 · 차명범 · 이성준

=Abstract=

Renal Cell Carcinoma : Survival and Prognostic Factors

Choal Hee Park, Jong Kag Park, Young Bum Cha and Sung Choon Lee

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

A consecutive series of 41 patients with renal cell carcinoma treated by nephrectomy from 1976 to 1986 is presented. The crude 2-year survival rate for all patients was 63% and for patients without distant metastases 84%.

The importance of factors relating to prognosis was investigated with multivariate survival analysis(Cox's statistical regression models). Stage and metastases were strongly and independently associated with survival. The presence of regional lymph node and tumor cell type showed a statistically significant association with survival. But the invasion of renal vein, tumor size, the age and sex of the patients, grade, presence or absence of gross hematuria, sedimentation rate and side or site of the tumors showed no prognostic significance.

서 론

신세포암은 임상적으로 광범위하게 조사되어 왔지만, 여전히 예측할 수 없고 그 속성을 잘 파악하지 못한 채 남아 있으며, 임상증상을 나타날 때는 약 1/3에서 이미 전이된 상태이고, 또한 신적출술후에도 약 1/3에서 전이가 발생한다^[1-4]고 한다.

저자는 신세포암의 예후와 관계되는 여러 특성을 조사 파악하여 임상판단 및 생존율의 평가에 대하여 도움을 얻고자, 병리조직학적으로 신세포암으로 진단된 중례에 대하여 후향성 추적조사를 통하여 통계학적 분석을 시도하였다.

대상 및 방법

1976년 6월부터 1986년 5월까지 만 10년간 계본 논문은 1988년도 계명대학교 동산의료원 조사연구비 일부 보조에 의하여 작성되었음. 본 논문의 요지는 1988년도 추계학술대회에서 구연되었음. 접수일자 1988년 9월 10일

명의대 비뇨기과에 입원하여 신세포암이 병리조직학적으로 진단된 50례중 신적출술을 시행하지 않는 9례를 제외한 41례를 대상으로 임상병력지와 적출신의 병리보고서 및 조직슬라이드를 재검토하였다. 추적할 수 없었던 예에 대해서는 전화, 서신 및 신원조회를 통하여 내원 재검사를 하여 생존여부와 건강상태를 확인하였다.

36례의 근치적 신적출술중 10례는 경복강절개로, 26례는 축복부절개로 시행하였다. 수술은 신동맥의 조기결찰과 부신을 포함하는 Gerota's fascia를 en mass로 제거하였고 축지되는 임파선 및 후복막 임파선 절제술은 13례에서 시도되었다.

병리학적 종양기는 Robson의 분류법에 따랐고 stage I이 10례(24%), stage II가 11례(27%), stage III가 11례(27%) 그리고 stage IV가 9례(22%)이었다. 예후에 영향을 끼치는 요인을 파악하고자 나이 및 성별에 따른 차이, 초진시 혈뇨여부(육안적 및 현미경적), 혈침속도항진여부(ESR 30mm/h 이상), 종양크기(최대직경 5cm 이상과 이하로 구분), 종양세포의 형태, 조직학적 분화도 및 신피막, 신주위 지방조직, 신정맥,

국소임파질, 신우나 요관 등에 종양침윤 여부를 구분 조사하였다.

생존율의 통계분석은 Kaplan-Meier법에 의해 산정되었으며, log-rank test에 의한 검정으로 실시되었다. 생존에 영향을 미치는 예후인자들의 상대적인 중요성은 Cox's proportional hazard model을 이용하여 동시에 측정하였다. 통계처리는 BMDP 컴퓨터 통계프로그램을 사용하였다⁵⁾.

결 과

남자는 26례, 여자는 15례였으며, 평균 연령은 53세($SD = 12.1$)였다. 암종은 우측이 27례, 좌측이 14례였고 양측성은 없었다.

41례에 대한 Kaplan-Meier 생존곡선은 Fig. 1과 같다. 총 환자수에 대한 2년 생존율은 63% 이었다. 원격전이유무에 따른 생존곡선은 Fig. 2에 나타나 있으며 통계학적으로 높은 유의성을 보였다($p < 0.0001$ by log-rank test).

어떠한 인자들이 환자의 예후에 영향을 미치는지를 알아보기 위해서 각각에 대해 생존곡선을 그려보고, 또 적절한 통계학적 검정을 시행하였던 바, 전단시 나이, 성별, 조직학적 분화도, 신주위지방 침윤, 혈뇨유무, 혈침속도항진여부, 암종의 좌우위치, 신피막 및 신우요관 종양침윤 등은 생존에 영향이 없는 것으로 나타났다. 이들의 통계학적 유의성(p value)은 모두 0.05 이상이었다.

Stage(종양기)에 따른 생존곡선은 Fig. 3에

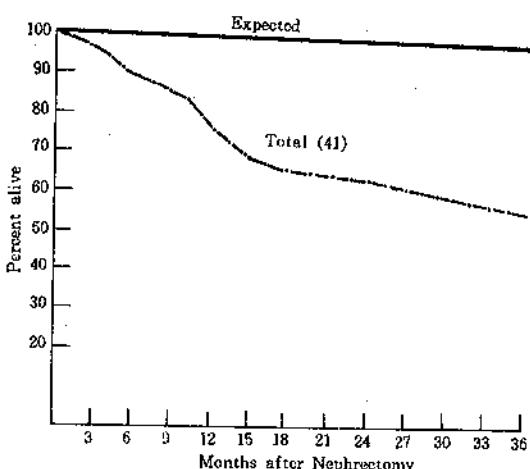


Fig. 1. Smoothed Kaplan-Meier survival curve for entire group of 41 patients. Number in parentheses above curve represents number of patients.

표시되었으며 종양기 I, II, III, IV에 따른 각각의 2년 생존율은 100%, 100%, 58%, 0%였고, 저종양기(I, II)와 고종양기(III, IV)로 이분하였을 경우에는 각각 100%, 33%로써 통계학적 유의성이 높았다($p < 0.0001$), (Table 1).

조직학적 분화도(grade)는 Fuhrman 등⁶⁾에 의한 분류로 grade 1이 6례(15%), grade 2가 16례(39%), grade 3가 11례(27%), grade 4가 8례(20%)였다. 낮은 grade(1, 2)와 높은 grade

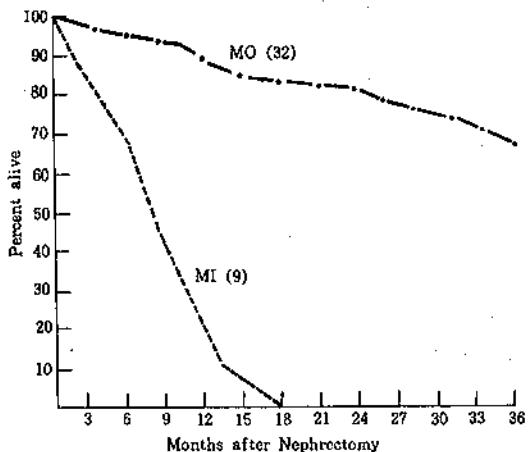


Fig. 2. Survival curves for 32 patients without and 9 with distant metastases. Difference between survival curves is highly significant ($p < 0.0001$).

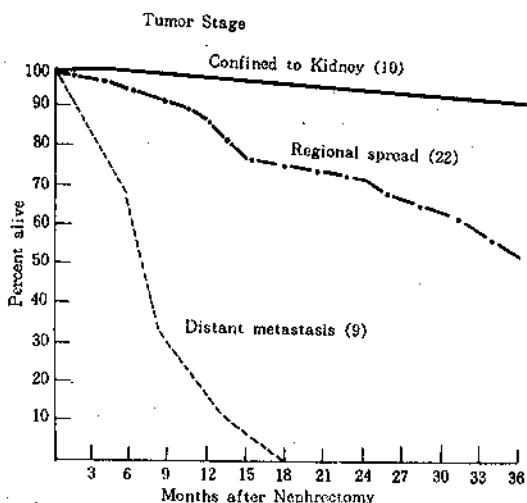


Fig. 3. Survival curves for varying pathologic stages. Difference between survival curves is highly significant ($p < 0.001$). Number in parentheses above curve represents number of patients in that category at risk.

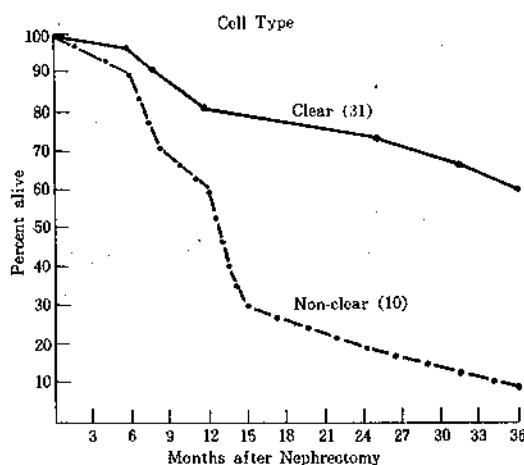


Fig. 4. Survival curves for patients with varying cell types. Cell type was statistically significant factor affecting survival ($p=0.002$). Number in parentheses above curve represents number of patients in that category at risk.

(3, 4)에 따른 2년 생존율은 73%, 53%로 통계학적 유의성이 없었다($p=0.1$). 종양기(stage)와 분화도(grade)와의 관계는 Table 2에 표시하였다.

종양세포형태는 청정세포(clear)와 과립상세포(granular)가 비슷한 생존곡선을 갖고 있어서 청정세포, 과립상세포 및 혼합형태를 제1군(31례, 76%)으로 하고, 방추형세포나 육아종형태(sarcomatoid)세포를 제2군(10례, 24%)으로 구분하여 생존곡선을 그렸으며(Fig. 4) 통계학적 유의한 차이가 있었다($p<0.05$) (Table 1).

국소암파절 종양침윤은 10례(24%)에서 있었으며 그 유무에 따라 2년 생존율이 각각 81%, 10%로써 통계학적 유의성이 상당히 높았다($p<0.0001$) (Table 1).

신정맥 종양 침윤은 16례(39%)에서 있었으며 오년 생존율은 각각 80%, 38%로써 통계학적으로 유의한 차이가 있었다($p<0.05$) (Table 1).

종양의 크기는 직경 5cm이상인 경우 34례(83%)로써 5cm 이하와 비교해서 통계학적 유의성은 경계부에 있었다($p=0.05$) (Table 1).

이상에서 언급한 결과로부터 예후인자의 상대적인 중요성을 결정하기 위해서 다변수 분석인 Cox's proportional hazard model을 본 연구에 응용하였다. 그 결과 종양기와 원격전이가 가장 중요한 변수 인자로 나타났다(Table 3). 그리고 단독으로서는 통계학적 유의성이 있었던 종양크기, 신정맥 종양침윤 등은 상대적 예후인

Table 1. 2 year survival in renal cell carcinoma

Variable	2-yr. Significance n survival of difference (%) between groups		
	Stage	Grade	
I	10	100	
II	11	100	$p<0.0001$
III	11	58	
IV	9	0	
	41		
Grade			
1, 2	22	73	
3, 4	19	53	$p=0.1$
	41		
Metastases			
Absent at time of surgery	32	84	
Present at time of surgery	9	0	$p<0.0001$
	41		
Cell type			
Clear	31	77	
Non clear	10	20	$p<0.05$
	41		
Invasion of regional L.N.			
No invasion	31	81	
Invasion	10	10	$p<0.0001$
	41		
Invasion of renal vein			
No invasion	25	80	
Invasion	16	38	$p<0.05$
	41		
Tumor size			
Small (diameter<5cm)	7	86	
Large (diameter>5cm)	34	59	$p=0.05$
	41		

Table 2. Relation between stage and grade

Stage	Grade				Total No. Pts.
	1	2	3	4	
I-confined to kidney	2	5	2	1	10
II, III-regional spread	3	8	6	5	22
IV-distant metastasis	1	3	3	2	9
Total	6	16	11	8	41

Table 3. Renal carcinoma treated by nephrectomy. Factors affecting survival analysed with Cox's proportional hazard model

Variables associated with survival	P value*	Summary of stepwise results			Remarks
		Chi-square	P value**	Coeff/SE***	
Stage	0.0001	27.72	0.001	3.9	Independently associated with survival
Metastasis	0.001	7.92	0.0004	2.7	
Invasion of regional L.N.	0.0001	4.29	0.03		Possibly associated
Cell type	0.002	3.53	0.05		
Invasion of renal vein	0.008	1.76	0.18		Associated when taken alone
Tumor size	0.05	2.01	0.15		
Age	0.6	1.34	0.24		
Sex	0.08	1.33	0.24		
Grade	0.10	0.92	0.33		
Invasion of fat	0.06	0.27	0.60		Not associated with survival
Invasion of capsule	0.34	0.97	0.32		
Invasion of ureter	0.70	0.78	0.37		Chi-square small
Hematuria	0.95	0.97	0.33		
ESR	0.27	0.35	0.55		

*Values indicate statistical significance of each variable considered alone ignoring others.

**Statistical significance of the additional effect of the variable when compared to all variables above in the table.

***Estimated regression coefficient of hazard function. SE=standard error

자로 써의 통계학적 유의성은 없었다. 그러나 국소임파절 종양침윤과 종양세포 형태는 상대적 유의성이 있었다($p<0.05$) (Table 3).

고 찰

신세포암의 예후에 영향을 미치는 요인에 대해서는 많은 임상적 병리조직학 조사에 의해 서서히 밝혀지고 있으나 많은 의견들이 있다. Robson¹⁷에 의하면 예후는 5가지 요인에 따른다고 한다. 즉 1)주위조직의 침범여부 2)국소임파절 침범여부 3)신정맥 침범여부 4)원직선이 여부 및 5)조직학적 분화도가 그것이다. 그리고 종양 크기가 예후척도가 되는지 혹은 단순히 종양기를 반영하는지? 또 신정맥 종양침윤이 신주위 지방이나 국소임파절 종양침윤만큼 중요한 의미를 던지고 있는지? 하는 의문이 제기되며 임파선절제술이 생존율을 증가시킬 것인지에 대해서도 확실히 밝혀진 것은 아니다. 또한 종양의 세포형태가 생존률에 차이가 오는지에 대해서도 의문이다.

우선 종양크기에 관한 연구에서는 Kay¹⁸와 Golimbu¹⁹은 5cm을 기준으로 하였고, Böttiger

²⁰는 7cm을 기준으로 구분하여 유의한 차이를 발표하였다. 일반적으로 크기가 클수록 나쁜 예후를 나타내는데에 의견이 일치하고 있다. 저자의 연구에서는 5cm 기준으로하여 종양의 크기가 예후에 미치는 통계학적 유의성은 Cox의 다변수 회귀통계분석에 의하면 유의성이 없었다.

신정맥 침윤에 대한 의견에서 Myers 등²¹은 그 의견이 Robson과 같이 생존율의 감소에 일치하나 Skinner 등²²은 신정맥 침윤보다 신주위 지방으로의 종양침범이 더 중요한 예후척도로 판단하고 있다. Böttiger²³도 Skinner의 의견과 같으나 신주위 지방침윤이 동시에 존재하는지 여부는 언급이 없었다. 그반면 Golimbu 등²⁴은 신정맥 침윤은 예후적인 의미보다는 생물학적 특성이라고 보았다. 저자의 경우는 신주위지방 침윤보다 더 통계학적으로 유의성이 있었으나 Cox의 다변수 분석에 의한 통계학적 유의성은 없었다.

국소임파절 종양침윤은 불길한 예후적 징후로 신정맥침윤이나 신주위 지방으로의 종양침윤 여부에 관계없이 예후가 나쁘다는 데는 의견이 일치하고 있다^{7,11~13}. 저자의 경우도 높은 통계학적 유의성을 나타내었다. 따라서 근치적 신적출

술의 일부로서 임파선 절제술의 역할은 논란되어 왔다. 실시한다면 얼마나 광범위하게 해야 하며, 정상으로 보이는 임파선의 제거는 치료적 장점이 있는지 혹은 단지 종양기를 정하는 목적 뿐인지 결론적으로 말할 수는 없다. 그러나 Robson 등¹³⁾은 임파선 절제술의 제창자이며, Skinner 등¹⁴⁾과 Peters와 Brown¹⁵⁾은 모든 종양기에 실시하여 더 나은 생존율을 얻었다고 한다. 이는 현 미경적 전이의 제거 때문일 것이라고 추측하고 있다. 결론적으로 임파선 전이의 10%는 국소적이며, 임파선 절제술은 이런 일부의 환자에게는 더 오랜 생존율을 기대 할 수 있다는 것이다. 반면에 육안적으로 전이된 임파선제거는 대부분에서 생존율을 증진시키지는 못한다^{12,14)}고 한다.

종양세포 형태에 대한 견해는 다양하여 일치하지 않는 사항이나 일반적으로 잘 분화된 청정 세포 혹은 과립세포형이 혼합형보다 예후가 좋고, 방추형, 퇴행성인 형이 가장 예후가 나쁜 것으로 보고하는 예가 많다³⁾. Murphy와 Mostofi¹⁶⁾는 과립세포형이 청정세포형보다 예후가 나쁘다고 했으나, Lieber 등¹⁷⁾은 생존율에 의미있는 차이가 없다고 보고하였다. Box 등¹⁸⁾은 혼합형 세포에서 청정세포가 50% 이상 포함된 것이 과립세포 50% 이상인 것보다 생존율이 좋다고 하였다. 본 연구에서는 종례가 부족하여 청정세포형, 과립세포형 그리고 혼합형을 함께 제 1군으로 분류하고 방추형 및 퇴행성인 형을 제 2군으로하여 비교한 결과 통계학적 유의성을 갖는 것으로 나타났다.

신우 및 요관 종양침윤은 생물학적 특성이라기 보다는 종양기의 반영이라고 여기고 있었으며 McNichols 등¹⁹⁾은 사망율에 의미있는 차이가 없다고 보고하였다. 그러나 Siminovitch 등²⁰⁾은 그 반대의 입장으로 5년 생존율이 80%에서 50%로 감소된다고 하였다. 그러나 저자의 경우는 통계학적 유의성이 없었다.

혈뇨동반 여부에 대한 연구에서는 Lieber 등²¹⁾과 마찬가지로 예후판단에 가치가 없음을 확인하였고, 혈침속도는 Böttiger²²⁾는 예후와 관련있다고 하였으나 저자의 경우는 통계학적 유의성을 찾지 못하였다.

본연구에서는 BMDP 컴퓨터 통계프로그램을 이용한 Cox's proportional hazard model로 사망 또는 생존율에 영향을 끼치는 예후인자들의 상대적인 중요성을 파악한 결과와, 또 전이된 신세포암은 전위부위와는 상관없이 2년 이내

모두 사망하는 것으로 봐서, 생존율에 가장 큰 영향을 미치는 것은 원격전이 유무와 관련된 종양기라고 할 수 있었다.

저자들은 생존율에 영향을 끼치는 여러 요인들의 상대적 중요성을 조사하기 위해, 통계학적 유의성이 나올 수 있는 최소한의 모집단인 41례를 대상으로 실시하였고, 그 통계결과에 대한 판단은 앞으로 좀 더 많은 종례가 모아진 후 다시 검토되어야 할 과제라고 생각된다.

결 론

1. 전체환자의 2년 생존율은 63%였다. stage I, II, III, IV에 따른 2년 생존율은 각각 100%, 100%, 58%, 0%였고 국소임파절 종양침윤 유무에 따른 2년 생존율은 각각 81%, 10%로써 종양세포형태에 의한 생존율과 함께 다변수 회귀통계 분석에 의한 통계학적 유의성을 나타내었다 ($p<0.05$).

2. Cox의 다변수 생존분석에 의하면 종양기와 원격전이 유무가 가장 생존율에 영향을 미치는 것으로 나타났다. 그러나 단독으로서는 유의성이 있었던 종양크기, 신정맥 종양침윤 등은 상대적 유의성이 없었다 ($p>0.05$).

3. 기타 진단시 나이, 성별, 조직학적 분화도, 신주위 지방침윤, 혈뇨유무, 혈침속도항진여부, 암종의 좌우위치, 신피막및 신우요관 종양침윤 등은 통계학적으로 예후척도가 될 수 있는 것으로 판단되었다 ($p>0.05$).

REFERENCES

- McNichols, D.W., Segura, J.W. and DeWeed, J.H.: Renal cell carcinoma: long-term survival and late recurrence. *J. Urol.*, 126: 17-23, 1981.
- Golimbu, M., Al-Askari, S., Tessler, A. and Morales, P.: Aggressive treatment of metastatic renal cancer. *J. Urol.*, 136: 805-807, 1986.
- Golimbu, M., Joshi, P., Sperber, A., Tessler, A., Al-Askari, S. and Morales, P.: Renal cell carcinoma: survival and prognostic factors, *Urology*, 27: 291-301, 1986.
- deKernion, J.B.: Treatment of advanced renal cell carcinoma: traditional methods

- and innovative approaches. *J. Urol.*, 130 : 2-7, 1983.
- 5) Dixon, W.J.(ed.) : *BMDP Statistical Software*. Berkeley, University of California Press, 1981.
- 6) Fuhrman, S.A., Lasky, L.C. and Limas, C. : Prognostic significance of morphologic parameter in renal cell carcinoma. *Am. J. Surg. Pathol.*, 6 : 655-633, 1982.
- 7) Robson, C.J. : Results of radical thoracoabdominal nephrectomy in the treatment of renal cell carcinoma. *Prog. Clin. Biol. Res.*, 100 : 481-488, 1982. Cited by Nurmi, M.J. : Prognostic factors in renal carcinoma. an evaluation of operative findings. *Brit. J. Urol.*, 56 : 270-275, 1984.
- 8) Kay, S. : Renal carcinoma : A 10 year study. *Am. J. Clin. Pathol.*, 50 : 428-432, 1968.
- 9) Bottiger, L. : Prognosis in renal carcinoma. *Cancer*, 26 : 780-787, 1970.
- 10) Myers, G.H., Fehrenbaker, L.G. and Kellalis, P.P. : Prognostic significance of renal vein invasion of hypernephroma. *J. Urol.*, 100 : 420-423, 1968.
- 11) Skinner, D.G., Colvin, R.B., Vermillion, C.D., Pfister, R.C. and Leadbetter, W.F. : Diagnosis and management of renal cell carcinoma : a clinical and pathologic study of 309 cases. *Cancer*, 28 : 1165-1177, 1971.
- 12) Siminovitch, J.M.P., Montie, J.E. and Straffon, R.A. : Prognostic indicators in renal adenocarcinoma. *J. Urol.*, 130 : 20-23, 1983.
- 13) Robson, C.J., Churchill, B.M. and Anderson, W. : The results of radical nephrectomy for renal cell carcinoma. *J. Urol.*, 101 : 297-301, 1969.
- 14) Skinner, D.G., Vermillion, C.D. and Colvin, B.B. : The surgical management of renal cell carcinoma. *J. Urol.*, 107 : 705-710, 1972.
- 15) Peters, P.C. and Brown, C.L. : The role of lymphadenectomy in the management of renal cell carcinoma. *Urol. Clin. North Am.*, 7 : 705-709, 1980.
- 16) Murphy, G.P. and Mostofi, F.K. : The significance of cytoplasmic granularity in prognosis of renal cell carcinoma. *J. Urol.*, 94 : 48-54, 1965.
- 17) Lieber, M.M., Tomera, F.M., Taylor, W.F. and Farrow, G.M. : Renal adenocarcinoma in young adults : survival and variables affecting prognosis. *J. Urol.*, 125 : 164-168, 1981.
- 18) Boxer, R.J., Waisman, J., Lieber, M.M., Mampaso, F.M. and Skinner, D.G. : Renal carcinoma : computer analysis of 96 patients treated by nephrectomy. *J. Urol.*, 122 : 598-601, 1979.