

신세포암의 세포유형 분류에 따른 생존율 비교

계명대학교 의과대학 비뇨기과학교실, 병리학교실¹

손지철 · 장혁수 · 박철희 · 김천일 · 최미선¹

A Comparative Study on the Survival Rate of Renal Cell Carcinomas Based on Histological Type of Neoplasm

Ji Choal Sohn, M.D., Hyuk Soo Chang, M.D., Choal Hee Park, M.D.,
Chun Il Kim, M.D., Mi Sun Choe, M.D.¹

*Department of Urology and Pathology¹,
Keimyung University College of Medicine, Daegu, Korea*

Abstract : In order to comprehend the characteristic relation between the survival rate and cell type of renal cell carcinomas, this study reclassified and reanalyzed the patients diagnosed as renal cell carcinoma in accordance with cell types. Among the 171 cases subject to radical nephrectomy due to renal tumor at Dongsan medical center of department of Urology from January 1993 to January 2005, this study selected 159 cases of renal cell carcinoma available for follow-up study and, in accordance with all types presented by UICC and AJCC in 1997 and taxonomy of papillary renal cell carcinoma developed by Delahunt et al in 1997. This study compare their survival rates, TNM stage, nuclear grade and micro-vascular invasion according to each cell type. During the follow-up period, one (25.0%) of 4 cases with clear cell type showing changes in sarcomatoid was died. Among 3 cases with papillary II type, 2 cases (66.7%) were died. Among the cases with clear cell type showing changes in sarcomatoid, however, each two cases were at stage 3 (50%) and 4 (50%) in their TNM stage, respectively, and all of them had type 4 of nuclear grade. For papillary II type, stage 4 of TNM stage ranked first (66.7%), and all of them had type 3 of nuclear grade. Micro-vascular invasion occurred at 8.8% of selected cases as a whole, while it was observed at 25.0% in clear cell type with the changes in sarcomatoid and 66.7% in papillary II type. The cases with papillary II type or with changed sarcomatoid, however, showed more progressed TNM stage, higher nuclear grade and higher micro-vascular invasion, which resulted in lower survival rate.

Key Words : Histological type of neoplasm, Renal cell carcinoma, Survival rate

서론

신세포암은 전체 성인암의 3%를 차지하며 비뇨기와 암질환증 가장 치사율이 높은 암이다[1]. 최근에는 일반건강검진과 초음파 및 컴퓨터단층촬영의 보편화로 증상 없이 우연히 발견되거나 혹은 크기가 작은 신세포암 환자가 늘어나고 있으며, 근치적 신적출술의 시행으로 전체적인 예후나 생존기간이 늘어나고 있는 추세이다. 하지만 20~30%의 신세포암 환자에서 전이가 있으며, 근치적 신적출술을 시행받은 임상적으로 국한된 신세포암 환자의 20~40%에서 전이를 경험한다[2]. 따라서 신세포암 환자들에 있어 각각 종양의 진행도와 치료방법에 대한 반응성 등 예후를 예측하기 위한 많은 임상연구가 진행되고 있으며, 신세포암의 예후인자로 알려진 가장 중요한 인자는 근치적 신적출술 후 종양의 병기이며, 각 분화도에 따른 핵분화도가 독립적인 예후인자로 보고 되고 있다[3-5]. 이 외에 종양의 세포유형, 현미경적 혈관 침범 유무 등이 신세포암의 예후에 영향을 미칠 수 있다는 주장이 제기되어 이들에 대한 연구가 활발히 이루어지고 있다.

저자들은 기존의 신세포암 환자를 1997년 Union Internationale Contre le Cancer(UICC)와 American Joint Committee on Cancer(AJCC)에서의 세포유형[6]에 따라 재분석하여 생존율 및 세포유형간의 특성을 알아보려고 하였다.

대상 및 방법

1993년 1월부터 2005년 1월까지 계명대학교 동산의료원에서 신종양으로 근치적 신적출술을 시행한 171례 중 추적관찰이 가능했던 신세포암 환자 159례를 대상으로 하였다. 159례의 환자중 남자는 105례, 여자는 54례였고, 평균연령은 55(19-83)세 였으며, 평균 추적관찰기간은 49.3(6-145)개월 이었다.

병기, 핵분화도, 세포유형, 현미경적 혈관침범 유무에 대해 한 명의 병리의사가 모든 환자의 조직 슬라이드를 다시 판독하였다. 1997년 UICC와

AJCC의 신세포암 세포유형 분류와 Delahunt 등[7]의 Papillary renal cell carcinoma 분류에 따라 Conventional(clear cell형)형, papillary형(I형, II형), chromophobe형, collecting duct형, 미분류형으로 나누어 생존율을 비교하였고 각 세포유형에 따른 TNM병기, 핵분화도, 미세혈관 침범도 같이 비교하였다. 신세포암의 수술 TNM병기 구분은 American Joint Committee on Cancer 기준[8]에 따랐고, 핵분화도는 Furrhman의 4개 분류법[9]을 사용하였다. 미세혈관 침범 여부를 위해 조직 슬라이드를 판독하였는데, 중앙 외측에서 혈관중막이나 내피세포를 확인하여 중앙세포가 관찰된 경우 현미경적 혈관침범 양성으로 판정하였고, 현미경적 혈관침범이 없는 경우에는 충분한 수의 병리조직을 다시 판독한 후 음성으로 판정하였다. 생존 관찰 기간은 근치적 신적출술 후부터 사망까지 또는 2005년 10월 관찰종료시점까지로 하였다.

통계적 방법으로는 신세포암의 세포유형과 병기나 조직학적 등급, 현미경적 혈관침범 여부 간의 연관 관계분석에 Fisher's exact test를 이용하였고, 각 인자들이 생존율에 미치는 영향을 Cox 비례 위험회귀모형을 이용하였다. 전체 생존율은 log-rank test를 이용한 Kaplan-Meier 생존곡선으로 비교하였고, p값이 0.05 미만일 때 의미있는 것으로 간주하였다.

결과

세포유형별로 보면 전체 159례 중 conventional(clear cell)형이 140례였고 이중 sarcomatoid 변화가 있는 경우가 4례, 없는 경우가 136례였다. Papillary 1형 6례, papillary 2형 3례, chromophobe형 8례, 미분류형 2례, collecting duct형은 한례도 없었다.

신세포암 전체에서 TNM병기 1기가 57.2%, 핵분화도 2등급이 45.9%로 가장 많았으며, Conventional(clear cell)형도 TNM병기 1기가 58.1%, 핵분화도 2등급이 48.5%로 가장 많았다. 하지만 sarcomatoid 변화가 있는 conventional

Table 1. Relationship between clinical and pathologic variables and histologic subtype of RCC

Reference	Clear cell without sarcomatoid change (%)	Clear cell with sarcomatoid change (%)	Papillary type 1 (%)	Papillary type 2 (%)	Chromophobe (%)	Unclassified (%)	Total (%)	p-value*
No. of Pts.	136(85.5)	4(2.5)	6(3.8)	3(1.9)	8(5.0)	2(1.3)	159(100)	
TNM stage								
1	79(58.1)	0	3(50.0)	1(33.3)	7(87.5)	1(50.0)	91(57.2)	
2	24(17.6)	0	0	0	1(12.5)	1(50.0)	25(15.7)	<0.01
3	25(18.4)	2(50.0)	3(50.0)	0	0	0	30(18.9)	
4	8(5.9)	2(50.0)	0	2(66.7)	0	0	12(7.5)	
Fuhrman grade								
1	5(3.7)	0	0	0	1(12.5)	0	6(3.8)	
2	66(48.5)	0	3(50.0)	0	4(50.0)	0	73(45.9)	<0.01
3	51(37.5)	0	3(50.0)	3(100)	3(37.5)	0	60(37.7)	
4	14(10.3)	4(100)	0	0	0	2(100)	20(12.6)	
Vessel invasion								
+	11(8.1)	1(25.0)	0	2(66.7)	0	0	14(8.8)	<0.05
-	125(91.9)	3(75.0)	6(100)	1(33.3)	8(100)	2(100)	145(91.2)	
Death No. (%)	23(16.9)	1(25.0)	0	2(66.7)	0	0	26(16.4)	

RCC : renal cell carcinoma
 Pts. : patients
 * using Fisher's exact test

(clear cell)형 4례에서는 TNM병기 3기와 4기가 각각 2례였고, 핵분화도는 모두가 4형이었다. Papillary I형은 TNM병기 1기가 3례(50%), 핵분화도는 2등급이 3례(50%), 3등급이 3례(50%)인데 비해 papillary II형은 TNM병기 4기가 2례(66.7%)로 가장 많았고, 핵분화도는 모두가 3형이었다. Chromophobe 형은 TNM병기 1기가 7례(87.5%)로 가장 많고, 핵분화도는 2등급이 4례(50%), 3등급이(37.5%)였고, 미분류형은 TNM병기 1기와 2기가 각각 1례씩 이었고, 핵분화도는 모두 4등급이었다. 각 세포유형과 TNM병기 그리

고 핵분화도는 Fisher's exact test를 사용하여 통계적 연관성이 있었다(p<0.01, p<0.01).

미세혈관 침범은 전체에서 14례(8.8%)에서 있었고 Sarcomatoid 변화가 있는 conventional (clear cell)형은 1례(25.0%), papillary II형은 2례(66.7%)인데 비해, sarcomatoid 변화가 없는 conventional cell형은 11례(8.1%), papillary I형과 chromophobe, 미분류형은 한례도 없었다. 역시 Fisher's exact test를 사용하여 통계적 연관성이 있었다(p<0.05).

Cox 비례위험회귀모형을 이용하였을 때 TNM

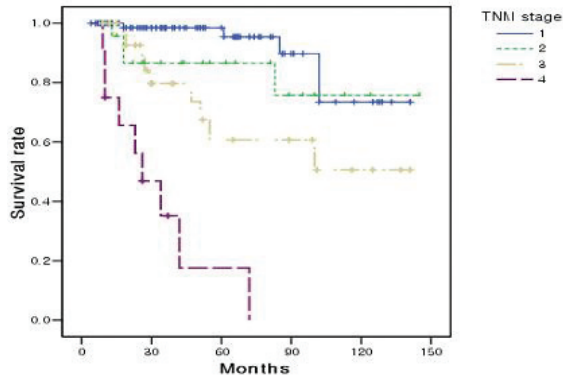


Fig. 1. Survival curves according to TNM stages. There was significant difference among subgroups ($p < 0.001$).

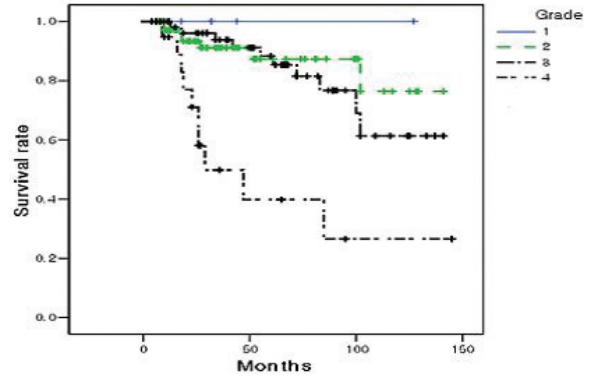


Fig. 2. Survival curves according to Fuhrman nuclear grade ($p < 0.001$).

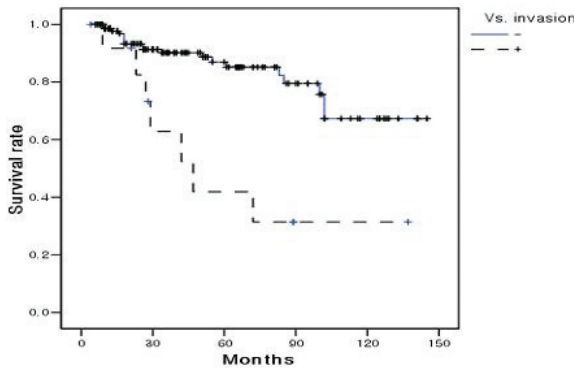


Fig. 3. Survival curves according to microvascular invasion (MVI). The survival rate of patients with MVI-positive tumors is significantly lower than that of patients with MVI-negative ($p < 0.001$).

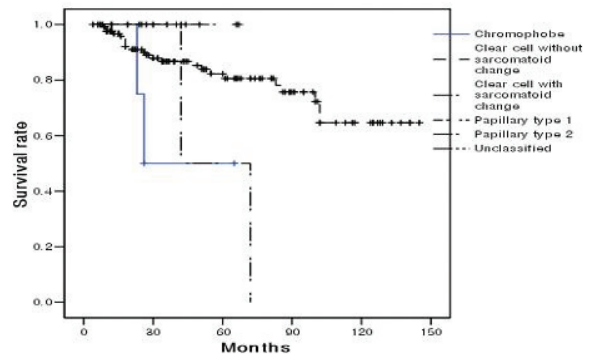


Fig. 4. Survival curves according to histologic type. There was no significant difference among subgroups.

병기는 증가할 때 마다 2.694배 위험도가 증가하였고($p = 0.000$), 핵분화도는 증가할 때 마다 1.918배 위험도가 증가하였다($p < 0.05$). 현미경적 혈관 침범 여부에 따른 위험도 증가는 통계적으로 유의하지 않았다.

사망자수는 총 26례(16.4%)로, sarcomatoid 변화가 없는 Conventional(clear cell)형인 경우 136례중 23례(16.9%)가 사망하였고 sarcomatoid 변화가 있는 경우는 4례중 1례(25.0%)가 사망하였다. Papillary I형은 6례 모두 사망환자가 없었으나, papillary II형은 3례중 2례(66.7%)에

서 사망하였다. Chromophobe형 8례와 미분류형 2례에서는 사망환자가 없었다 (Table 1).

Log-rank test를 이용한 Kaplan-Meier 생존 곡선에서 TNM 병기에 따라 전체 생존율이 유의한 차이가 있었고($p < 0.001$, Fig. 1), 핵분화도($p < 0.001$, Fig. 2)와 현미경적 혈관침범 여부($p < 0.001$, Fig. 3)에 따라서도 유의한 차이가 있었다. 하지만 각 세포유형에 따른 전체 생존율은 유의한 차이가 없었다 (Fig. 4).

고 찰

최근 일반인들의 건강에 대한 관심증가와 진단 방법의 발전으로 인하여 우연히 발견되는 신세포암의 빈도가 늘어나고 있다. Lee 등[10]은 우연히 발견되는 신세포암은 T2 이하의 병기가 81.5% 차지하며, 5년 생존율은 67%로 증상이 있던 환자의 생존률인 56%보다 유의하게 높아 양호한 임상 경과를 보인다고 보고하였다.

신세포암에 있어 근치적 신적출술 당시의 종양 병기가 현재까지 가장 정확한 예후인자로 알려져 있다. Thrasher와 Paulson[3]은 수술 당시 종양의 국소 침범정도가 생존율을 결정하는 가장 중요한 단일 인자라고 하였고, Siminovitch 등[4]도 예후와 관련된 가장 중요한 인자로 TNM 병기 분류를 제안하였다. Selli 등[11]은 연구에 포함된 모든 환자의 5년 생존율이 73% 인데 비해 T2 이하의 병기인 환자의 경우에 근치적 신적출술을 시행한 환자의 5년 생존율은 93%에 이른다고 보고하였다.

핵등급과 관련하여 Medeiros 등[12]은 121명의 신세포암 환자를 대상으로 연구한 결과 핵등급이 높을수록 생존율이 감소한다고 했고, grade I과 II사이에는 통계적으로 유의한 차이가 없었다고 주장하였다. Strohmeyer와 Ackermann[5]은 문헌을 종합하여 분석한 결과 종양의 병기가 가장 중요한 독립적인 단일예후인자이며, 종양의 핵등급은 병기 다음으로 가장 의미 있는 예후 인자라고 주장하였다.

현미경적 혈관침범과 예후와 관련에 대한 연구는 아직 미흡하지만 지금까지 보고된 결과들을 보면, Mrstik 등[13]은 신세포암으로 근치적 신적출술을 시행한 환자 중 24%에서 현미경적 혈관침범을 보였으며, 이들 환자의 생존율이 유의하게 감소하여 현미경적 혈관침범이 신세포암의 재발을 예측하는데 가장 중요한 예후인자라고 보고하였다. Van Poppel 등[14]도 28.3%에서 현미경적 혈관침범을 보였으며 이들 환자의 39.2%에서 진행성암으로 발전하여 혈관침범이 없는 환자의 6.2%보다 많았다고 하였고, 현미경적 혈관침범이 신세포암의 중요한 예후인자라고 주장하였다.

신세포암의 세포유형은 전통적으로 투명세포형, 과립형, 혼합형으로 분류되었고, Golimbu 등[15]은 잘 분화된 투명세포 혹은 과립형세포가 혼합형세포보다 예후가 좋다고 하였다. 1997년 UICC와 AJCC에서 세포유형을 conventional, papillary, chromophobe, collecting duct, unclassified의 5가지로 나누는 새로운 분류법을 제시하였으며 이중 conventional 형은 전체 신세포암 중 70% 정도로 가장 많은 부분을 차지하며 이전에는 clear cell로 분류되었었다[6]. 그러나 1997년에 개정된 세포유형은 독립적인 예후인자로서 생존율에 대한 연구는 아직까지 미흡한 상태이며, Kim 등[16]은 개정된 세포유형에 따라 생존율은 유의한 차이를 나타내지 않았다고 보고하였다.

저자들의 연구에서도 TNM 병기, 핵등급, 현미경적 혈관침범 여부는 통계적으로 유의하게 생존율의 차이가 있었으며, 세포유형에 따른 생존율의 차이는 없었다.

Delahunt 등[7]은 Papillary형은 두가지 subtype으로 분류하였으며, Type-2 에서의 병기와 핵등급이 Type-1 보다 현저히 높았다고 보고하였다. 또한 Sarcomatoid 변화는 어떤 신세포암 유형에서도 나타날 수 있으며, 매우 불량한 임상 경과를 나타낸다. Peralta-Venturina 등[17]은 최근에 Sarcomatoid 변화가 있는 신세포암 환자 101례에서 5년 생존율을 22%, 10년 생존율을 13%로 보고 하였다.

이번 저자들의 결과에서도 sarcomatoid change가 있는 clear cell type와 papillary type-2에서의 TNM 병기와 핵등급이 통계적으로 유의하게 높았으며, 관찰기간 중 사망률이 높았지만 log-rank test를 이용한 Kaplan-Meier 생존 곡선에서는 전체 생존율에 유의한 차이가 없었다.

결 론

저자들의 연구에서 각 세포유형에 따른 전체 생존율은 통계적으로 유의한 차이는 없었지만

Papillary I형과 chromophobe형은 Conventional (clear cell)형 보다 TNM병기와 핵분화도가 낮았고, 미세혈관 침범도 적었으나 papillary II형과 sarcomatoid 변화가 있는 경우는 TNM병기와 핵분화도가 높고, 미세혈관 침범도 많아 생존률이 낮을 것으로 보여진다. 따라서 신세포암의 세포유형이 예후에 영향을 줄 수 있다고 생각되며 통계적으로 유의한 결과 도출을 위해서 다기관연구가 필요하겠다.

참고 문헌

1. 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.
2. Jemal A, Tiwari RC, Murray T, Ghafoor A, Samuels A, Ward E, *et al.* Cancer statistics, 2004. *CA Cancer J Clin* 2004;**54**:8-29.
3. Thrasher JB, Paulson DF. Prognostic factors in renal cancer. *Urol Clin North Am* 1993;**20**:247-62.
4. Siminovitch JM, Montie JE, Straffon RA. Prognostic indicators in renal adenocarcinoma. *J Urol* 1983;**130**:20-3.
5. Strohmeyer T, Ackermann R. Classic and modern prognostic indicators in renal cell carcinoma. Review of the literature. *Urol Int* 1991;**47**:203-12.
6. Storkel S, Eble JN, Adlakha K, Amin M, Blute ML, Bostwick DG, *et al.* Classification of renal cell carcinoma: Workgroup No.1. Union Internationale Contre le Cancer (UICC) and the American Joint Committee on Cancer (AJCC). *Cancer* 1997;**80**:987-9.
7. Delahunt B, Eble JN. Papillary renal cell carcinoma: a clinicopathologic and immunohistochemical study of 105 tumors. *Mod Pathol* 1997;**10**:537-44.
8. 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.
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. 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.
11. Selli C, Hinshaw WM, Woodard BH, Paulson DF. Stratification of risk factors in renal cell carcinoma. *Cancer* 1983;**52**:899-903.
12. Medeiros LJ, Gelb AB, Weiss LM. Renal cell carcinoma. Prognostic significance of morphologic parameters in 121 cases. *Cancer* 1988;**61**:1639-51.
13. Mrstik C, Salamon J, Weber R, Stogermayer F. Microscopic venous infiltration as predictor of relapse in renal cell carcinoma. *J Urol* 1992;**148**:271-4.
14. 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.
15. Golimbu M, Joshi P, Sperber A, Tessler A, Al-Askari S, Morales P. Renal cell carcinoma: survival and prognostic factors. *Urology* 1986;**27**:291-301.
16. Kim DS, Woo YN, Lee TY. The value of tumor size as a prognostic factor in patients with localized renal cell carcinoma. *Korean J Urol* 2002;**43**:813-7.
17. de Paralta-Venturina M, Moch H, Amin M, Tamboli P, Hailemariam S, Mihatsch M. *et al.* Sarcomatoid differentiation in renal cell carcinoma: a study of 101 cases. *Am J Surg Pathol* 2001;**25**:275-84.