

신세포암에서 조직학적 종양괴사에 관련된 임상적 및 조직학적 인자들

The Clinicopathologic Correlations of Histologic Tumor Necrosis for the Patients with Renal Cell Carcinoma

In Ho Chang, Tae Beom Kim, Myung Cheol Gil, Yong Jun Kim, Sung Kyu Hong, Seok Soo Byun, Gheeyoung Choe¹, Sang Eun Lee

From the Departments of Urology, and ¹Pathology, College of Medicine, Seoul National University, Seoul, Korea

Purpose: The authors investigated the relation of histologic tumor necrosis to the other clinicopathologic factors that are known to be important prognostic indicators for the patients with renal cell carcinoma (RCC).

Materials and Methods: The records of 89 patients who were surgically treated for RCC between June 2003 and July 2005 were evaluated for their basic clinical, laboratory and pathologic information, including the TNM classification, the nuclear grade and the Ki-67 expression. The association of the presence and extent of histologic tumor necrosis with the clinical, laboratory and pathologic features, and the Ki-67 labeling index were examined with chi-square tests, Fisher's exact test, Pearson's correlation analysis, Spearman correlation analysis and multivariate logistic regression analysis.

Results: Histologic tumor necrosis was present in 34 of the 89 (38.2%) total RCCs, 24 of 73 (32.9%) conventional RCCs, 9 of 13 (69.2%) papillary RCCs and 1 of 3 (33.3%) chromophobe RCCs. The presence of histologic necrosis in the primary tumor of the patients with RCC compared to the patients with RCC without necrosis was associated with higher levels of anemia, hypercalcemia, hyperalkaline phosphatemia, a higher TNM stage and grade, more perirenal fat invasion, lymphovascular invasion, sarcomatoid change and renal vein thrombosis, a higher Ki-67 labeling index and a larger tumor size. When classifying the RCC according to the histologic subtype, for the conventional RCC, histologic tumor necrosis was associated with the same clinical, laboratory and pathologic features, and the same Ki-67 labelling index as that of the other types of RCCs. The extent of necrosis in the conventional RCC was associated with the TNM stage ($r=0.44$, $p=0.033$). Multivariate analysis demonstrated that a higher TNM stage (odd ratio: 5.667; $p=0.036$; 95% confidence interval: 2.125-63.120) was an independent predictor of histologic tumor necrosis for conventional RCC.

Conclusions: The presence of histologic necrosis was a predictor of the outcome for conventional RCC, and it should be routinely reported and used in clinical assessment. (Korean J Urol 2006;47:449-455)

Key Words: Tumor, Necrosis, Renal cell carcinoma

대한비뇨기과학회지
제 47 권 제 5 호 2006

서울대학교 의과대학 비뇨기과학교실,
¹병리과학교실

장인호 · 김태범 · 김명철 · 김용준
홍성규 · 변석수 · 최기영¹ · 이상은

접수일자 : 2005년 11월 11일
채택일자 : 2006년 1월 25일

교신저자: 이상은
분당서울대학교병원 비뇨기과
경기도 성남시 분당구 구미동
300번지
☎ 705-034
TEL: 031-787-7349
FAX: 031-787-4057
E-mail: selee@snubh.org

서 론

성인의 신장에서 발생하는 원발성암은 80-90%가 신세포암이며 진단 당시 다른 부위로 원격전이가 되어 있는 경우

는 20-50%를 차지한다. 임상적으로 저병기의 신세포암이라도 근치적 신적출술 후 추적검사에서 30-60%의 전이암이 발견된다.¹ 이제까지 환자의 술 후 보조 요법 혹은 대기요법을 시행할 것인지를 결정하는 여러 인자들로 병기, 신세포암의 크기, 암세포의 조직분화도가 신세포암의 예후인자로

인정받고 있다.² 그러나 같은 크기, 같은 병기의 신세포암에서도 원격전이와 생존율의 차이를 보이므로, 그 이외의 다른 인자를 이용하여 신세포암의 예후인자로서 적용하려는 노력을 해왔으며, 그 대표적인 예가 면역조직화학적 분석을 통한 신세포암의 종양표지자다. 신세포암의 종양표지자로 연구되고 있는 것은 CA9, CA12, gelsolin, PTEN (phosphatase and tensin homologue), EpCAM (epithelial cell adhesion molecule), CD10, p53, sodium potassium ATPase subunits, Vimentin, Ki-67 등이 있으며, 최근에 UCLA에서는 Ki-67, p53, gesolin, CA9, CA12, PTEN, EpCam, 그리고 vimentin을 tissue microarray를 이용하여 분석한 예후 예측체계를 보고하였다.³ 그러나 상기의 종양표지자들은 아직까지 널리 받아들여지지 못하고 있으며 최근 조직학적 종양표사가 주목받고 있다. 조직학적 종양표사는 출혈이나 섬유화, 유리질화 등의 퇴행성 조직 변화를 제외한 모든 현미경적 표사를 말한다. Amin 등⁴은 보통 신세포암에서 종양병기, 핵분화도 이외에 조직학적 표사가 있는 경우에 표사가 없는 경우보다 3배 정도 사망률이 증가한다고 하였으며, Mayo clinic에서 발표한 보고에서도 조직학적 종양표사는 독립적인 예후 인자이며 표사가 없는 경우에 비해 약 2배 정도 사망률이 높다고 하였다.⁵

조직학적 종양표사는 종양세포의 성장속도가 신생혈관의 증가를 앞지르기 때문에 발생하므로, 신세포암의 예후에 영향을 줄 수 있는 종양의 침습성을 나타낸다고 할 수 있다.⁶ 조직학적 종양표사가 예후인자가 될 수 있다면 병리학자에 의하여 쉽게 시행할 수 있으며, 분자생물학적 검사와 함께 환자의 예후를 예상하여 향후 치료계획의 수립 및 치료효과의 예측에 도움을 줄 수 있다.

저자들은 신세포암의 환자에서 조직학적 종양표사의 소견과 이제까지 신세포암의 예후에 영향을 미치는 환자의 임상적, 조직학적 소견 및 신종양의 증식표지자인 Ki-67 표지치수와의 관계를 알아보고 신세포암의 조직학적 형태에 따른 조직학적 종양표사의 의미를 알아보고자 하였다.

대상 및 방법

1. 대상환자의 선택

2003년 6월부터 2005년 7월까지 본원에서 신세포암 진단에 부분 혹은 근치적 신적출술을 시행받고 현미경 검사상에서 조직학적 종양표사유무를 판별할 수 있는 89명의 환자를 대상으로 하였다.

2. 임상 및 검사실 소견

임상소견은 환자의 나이, 체질량지수 (body mass index;

BMI), 신세포암으로 인한 증상의 유무를 조사하였다. 신세포암으로 인한 증상은 측복통, 종괴의 촉진, 육안적 혈뇨, 피곤함, 복부팽만감, 식욕부진, 급성 정계정맥류, 체중감소로 정의하였다.

상기의 환자에서 혈색소, hematocrit, 백혈구수, 적혈구침강속도, 소변검사상 적혈구의 존재, 크리아티닌, urea nitrogen, 칼슘, 혈당, 빌리루빈, aspartate aminotransferase (AST), alkaline phosphatase (ALP)를 측정하였으며, 각각의 검사는 본원의 기준에 따라서 저하, 정상, 상승으로 분류하였다.

3. 병리학적 소견

적출된 신세포암 조직의 조직학적 형태, 2002년 제정된 TNM분류를 기준으로 한 병기 분류, 신주위 지방의 침범, 혈관림파선의 침범, 주위 림프절 침범, 원격전이의 유무, 종양분화도, 육종성 변화 (sarcomatoid differentiation), 조직학적 종양표사유무를 관찰하였다. 모든 종양조직에서 나온 종양조직편을 한 명의 비뇨병리학자가 환자에 대한 정보를 받지 않은 상태에서 BX40 현미경 (Olympus Optical Corporation, New York, USA)을 이용하여 판별하였다. 모든 종양조직을 1cm의 두께로 잘라서 육안으로 종양표사의 정도를 측정하였으며, 이를 %로 나타냈다.

신세포암의 조직학적 형태는 Union Internationale Contre le Cancer (UICC) and American Joint Committee on Cancer (AJCC) 지침을 이용하여 보통 신세포암, 유두상 신세포암, 협색소 신세포암, 집뇨관신세포암, 상세포암의 5가지 형태로 분류하였다.⁷ 육종성 변화는 신세포암 조직 내에 육종에서 관찰되는 방추세포가 존재하는 경우로 정의하였으며,⁸ 조직학적 종양표사는 현미경하에서 종양조직 내에 응고표사가 존재하는 경우로만 정의하였다. 육안으로 보이는 응고표사는 종양의 표사에 의하여 발생할 수도 있으나, 출혈이나 낭종성 변화에 의해서도 나타날 수 있으므로 종양표사에서는 제외하였다.

4. 면역조직화학 염색

10% 중성 완충 포르말린에 조직을 고정한 후 제작한 파라핀 포매조직을 4 μ m 두께로 박절하여 연속절편을 만든 후 poly-L-lysine (Sigma, St. Louis, USA)이 입혀진 슬라이드에 부착한 후 충분히 건조시켰다. 탈파라핀과 함유과정을 거친 파라핀 절편을 10mM citrate 완충액 (pH 6.0)에 담근 후 autoclave에서 처리하였다. 이들을 조직 내 내인성 과산화 효소의 작용을 억제하기 위하여 3% 과산화수소에서 15분간 처리하고 배경의 비특이적 반응을 방지하기 위하여 차단혈청으로 15분 동안 전처리하였다.

Ki-67에 대한 MIB-1 단일클론항체 (Immunotech, Marseille,

France)를 1:100으로 희석한 후 DAKO-LSAB Kit (DAKO, Santa Barbara, USA)를 이용하여 biotinylated universal antibody와 peroxidase가 부착된 streptavidine을 결합시키고, diaminobenzidine tetrachloride (DAB)를 5-10분간 도포하여 발색한 후 Mayer's hematoxylin으로 대조염색을 실시하고 광학현미경하에서 관찰하였다. 음성대조군으로 일차항체 대신 완충액을 이용하였다. 편도조직을 비교군으로 하여 세포의 핵에 적갈색의 과립이 보이는 세포를 양성으로 판정하고, 종양세포의 수는 400배 시야에서 2-5개의 다른 부위를 택하여 종양세포를 2,000개 이상 세어서 이 중에 양성인 핵의 수를 백분율로 구하여 Ki-67 표지지수를 나타냈다. Ki-67 표지지수가 10% 초과인 경우를 고 Ki-67 표지지수로 하였으며, 10% 미만을 저 Ki-67 표지지수로 정의하였다.

5. 결과분석 및 통계학적 검정

신세포암으로 진단된 환자를 조직학적 종양괴사가 있는 군과 없는 군으로 나누어 임상 및 검사실 소견, 병리학적 소견 및 Ki-67 표지지수를 chi-square 및 Fisher's exact test를 이용하여 비교하였다. 이를 조직학적 소견에 따라 보통 신세포암군과 유두상 신세포암군으로 나눈 후, 같은 방법으로 비교하여 조직학적 분류에 따른 조직학적 종양괴사의 의미를 알아보았다. 신세포암 및 보통 신세포암군에서 통계적으로 유의한 항목들에 대하여 다변량 로지스틱 회귀분석을 통하여 조직학적 종양괴사에 영향을 미치는 독립적인 인자가 무엇인지를 알아보았다. 보통 신세포암에서 조직학적 종양괴사의 정도와 종양의 크기, 조직분화도, Ki-67 표지

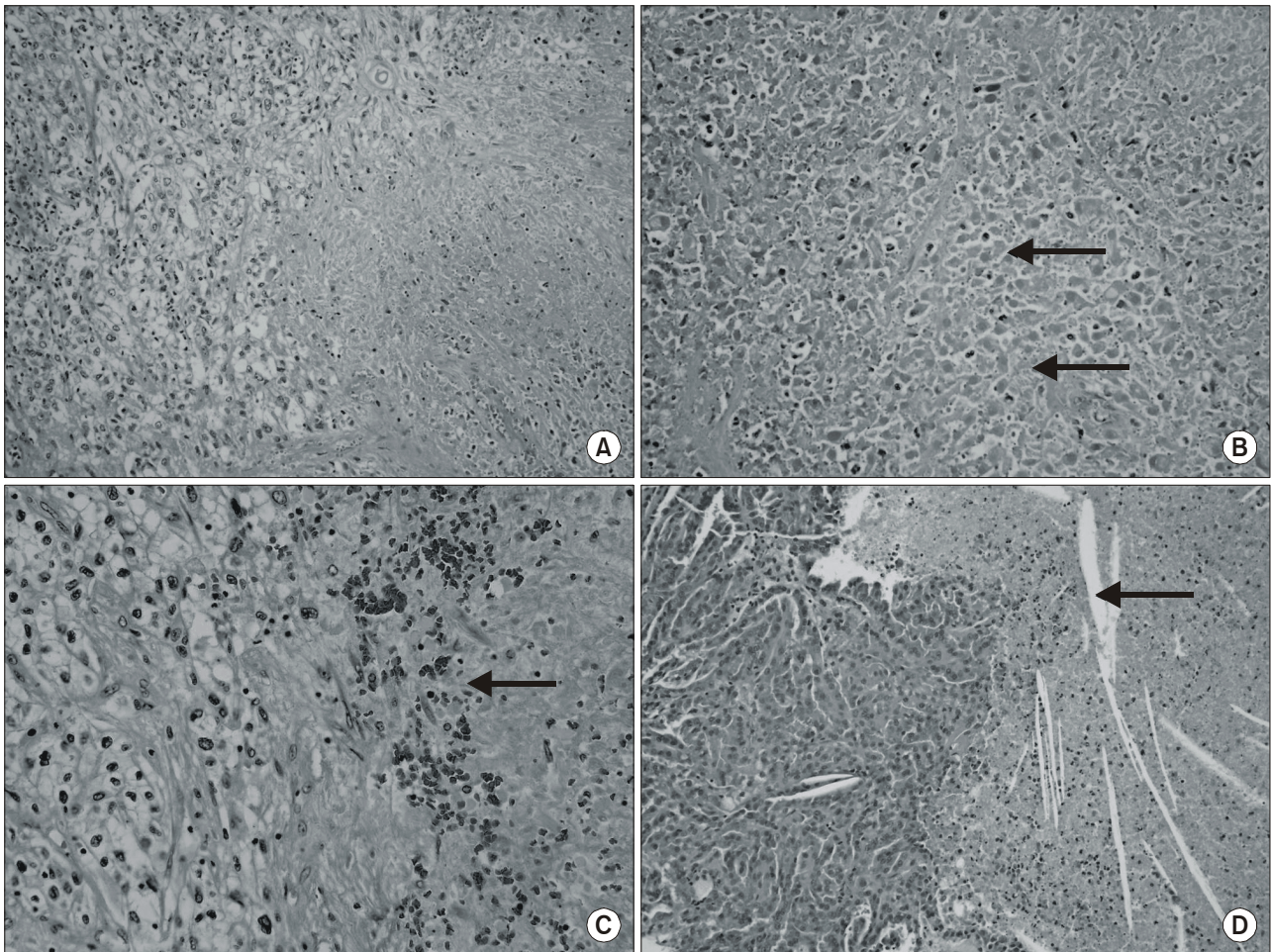


Fig. 1. Photomicrographs (hematoxylin and eosin stain) illustrating coagulative tumor necrosis in renal cell carcinoma (RCC). (A) The medium power magnification view showing coagulative tumor necrosis in the conventional RCC. (B) High power magnification view of conventional RCC showing the persistent cellular outlines (arrows). (C) High power magnification view of conventional RCC coagulum of the cellular debris (arrow) adjacent to high grade tumor. (D) Medium power magnification view of papillary RCC showing coagulum tumor necrosis with adjacent cholesterol clefts (arrow). Original magnification: x200 (A, D); x400 (B, C).

지수와의 상관관계를 Pearson's correlation analysis를 이용하여 분석하였고, 조직학적 병기와의 상관관계는 Spearman correlation analysis를 이용하여 분석하였다. 통계학적 처리는 SPSS for Window (version 13.0)을 이용하였으며, p값이 0.05 미만의 경우를 통계학적으로 유의한 것으로 판정하였다.

결 과

1. 유병률 및 조직학적 특성

전체 89명의 환자 중 조직학적 종양괴사가 있는 환자는 34명 (38.2%), 종양괴사가 없는 환자는 55명 (61.8%)이었다. 그중 보통 신세포암은 73명 (82.0%), 유두상 신세포암은 13

명 (14.6%), 험색소 신세포암은 3명 (3.4%)을 차지하였으며, 그중 조직학적 종양괴사가 있는 환자는 각각 24명 (32.9%), 9명 (69.2%), 1명 (33.3%)으로 유두상 신세포암에서 보통 신세포암보다 더 많았다. 조직학적 종양괴사는 응고괴사로 퇴화되고 괴사된 세포로 균질하게 구성되어 있었으며, 조각난 핵과 세포질내 괴립의 증가가 나타나거나, 핵 혹은 세포질의 잔해가 뭉쳐진 양상을 보였다 (Fig. 1A, B). 괴사조직 주변에는 저분화도의 신세포암이 관찰되었으며, 특히 유두상 신세포암의 경우에는 응고괴사된 조직 주변에 cholesterol cleft가 대부분 관찰되었다 (Fig. 1C, D). 4례 (4.5%)의 신세포암에서 육종성 변화가 관찰되었으며, 총 21례 (19.7%)의 신세포암 핵내에 Ki-67 염색이 관찰되었다.

Table 1. Associations of histologic coagulative tumor necrosis with the clinical and pathologic features of renal cell carcinoma

| Feature | No. of patients (%) | | p-value |
|--------------------------|---------------------|--------------------|---------------------|
| | Tumor necrosis (-) | Tumor necrosis (+) | |
| No. of patients | 55 | 34 | |
| Age | 56.12±12.52 | 58.88±14.26 | 0.384* |
| Body mass index | 25.28±3.35 | 24.75±2.71 | 0.413* |
| Clinical features | | | |
| Anemia | 9 (16.4) | 14 (41.2) | 0.012 [†] |
| Leukocytosis | 4 (7.3) | 1 (2.9) | 0.495 [†] |
| High ESR | 21 (58.3) | 13 (72.2) | 0.319 [†] |
| Hypercalcemia | 4 (7.3) | 11 (32.4) | 0.002 [†] |
| High ALP | 2 (3.6) | 8 (23.5) | 0.004 [†] |
| Symptoms at presentation | 15 (27.8) | 16 (47.1) | 0.065 [†] |
| Primary tumor size (cm) | 3.47±2.01 | 7.94±4.26 | <0.001* |
| Nuclear grade | | | 0.019 [†] |
| 1 | 3 (5.5) | - | |
| 2 | 31 (56.4) | 11 (32.4) | |
| 3 | 20 (36.4) | 19 (55.9) | |
| 4 | 1 (1.8) | 4 (11.8) | |
| 2002 TNM stage grouping | | | <0.001 [†] |
| 1 | 49 (89.1) | 11 (32.4) | |
| 2 | 1 (1.8) | 6 (17.6) | |
| 3 | 5 (9.1) | 15 (44.1) | |
| 4 | - | 2 (5.9) | |
| Perirenal fat invasion | 3 (5.5) | 8 (23.5) | 0.012 [†] |
| Angiolymphatic invasion | 4 (7.4) | 12 (35.3) | 0.001 [†] |
| Sarcomatoid change | - | 4 (11.8) | 0.010 [†] |
| Renal vein thrombosis | 3 (5.5) | 8 (23.5) | 0.012 [†] |
| High Ki-67 index (>10) | 9 (30.0) | 12 (63.2) | 0.022 [†] |

ESR: erythrocyte sedimentation rate, ALP: alkaline phosphatase, *: Fisher's exact test, [†]: chi-square test

Table 2. Associations of histologic coagulative tumor necrosis with the clinical and pathologic features of conventional renal cell carcinoma

| Feature | No. of patients (%) | | p-value |
|--------------------------|---------------------|--------------------|---------------------|
| | Tumor necrosis (-) | Tumor necrosis (+) | |
| No. of patients | 49 | 24 | |
| Age | 56.02±12.65 | 59.45±13.90 | 0.817* |
| Body mass index | 25.22±3.48 | 24.76±2.68 | 0.322* |
| Clinical features | | | |
| Anemia | 8 (16.3) | 9 (37.5) | 0.038 [†] |
| Leukocytosis | 3 (6.1) | 1 (4.1) | 0.355 [†] |
| High ESR | 19 (59.4) | 10 (71.4) | 0.436 [†] |
| Hypercalcemia | 3 (6.1) | 6 (25.0) | 0.021 [†] |
| High ALP | 2 (4.1) | 7 (29.2) | 0.002 [†] |
| Symptoms at presentation | 14 (29.2) | 10 (41.7) | 0.289 [†] |
| Primary tumor size (cm) | 3.39±1.81 | 7.06±3.69 | 0.002* |
| Nuclear grade | | | 0.024 [†] |
| 1 | 3 (6.1) | - | |
| 2 | 28 (57.1) | 7 (29.2) | |
| 3 | 17 (34.7) | 14 (58.3) | |
| 4 | 1 (2.0) | 3 (12.5) | |
| 2002 TNM stage grouping | | | <0.001 [†] |
| 1 | 44 (89.8) | 10 (41.7) | |
| 2 | 1 (2.0) | 3 (12.5) | |
| 3 | 4 (8.2) | 9 (37.5) | |
| 4 | - | 2 (8.3) | |
| Perirenal fat invasion | 2 (4.1) | 5 (20.8) | 0.022 [†] |
| Angiolymphatic invasion | 3 (6.3) | 8 (33.3) | 0.003 [†] |
| Sarcomatoid change | - | 4 (16.7) | 0.004 [†] |
| Renal vein thrombosis | 2 (4.1) | 6 (25.0) | 0.007 [†] |
| High Ki-67 index (>10) | 8 (32.0) | 10 (76.9) | 0.009 [†] |

ESR: erythrocyte sedimentation rate, ALP: alkaline phosphatase, *: Fisher's exact test, [†]: chi-square test

2. 조직학적 종양괴사와 임상적 및 조직학적 특성과의 연관성

나이와 체지방지수, 백혈구 증가증, 적혈구침강속도의 상승, 증상의 발현의 유무는 조직학적 괴사가 있는 군과 없는 군 간에 차이를 보이지 않았으나, 빈혈, 고칼슘혈증, 고 alkaline phosphatase 혈증은 조직학적 종양괴사가 있는 군에서 통계적으로 유의한 증가를 보였다 (Table 1). 조직학적 소견상 종양의 크기는 조직학적 종양괴사가 없는 군에서는 3.47 ± 2.01 cm, 조직학적 종양괴사가 있는 군에서는 7.94 ± 4.26 cm로 종양괴사가 있는 군에서 크기가 컸다. 암세포의 분화도가 낮을수록, 병기가 높을수록 조직학적 종양괴사의 빈도는 증가하였으며, 신주위 지방침범, 혈관침범, 육종성 변화, 신혈관의 침범, 고 Ki-67 표지자수 또한 조직학적 종양괴사가 있는 군에서 통계적으로 유의한 증가를 보였다 (Table 1).

이를 조직학적 특성에 따라 보통 신세포암, 유두상 신세포암으로 분류한 후, 이를 조직학적 종양괴사가 있는 군과 없는 군으로 나누어 전체 신세포암과 동일한 임상적 및 조직학적 소견을 비교하여 보았을 때, 보통 신세포암에서는 전체 신세포암과 동일한 항목에서 통계적으로 유의한 차이를 보였다 (Table 2). 그러나 유두상 신세포암에서는 조직학적 종양괴사가 있는 군에서 조직학적 종양병기가 통계적으로는 유의하지 않았지만, 조직학적 종양괴사가 없는 군보다 높을 뿐, 그 이외의 모든 임상적, 조직학적 항목 및 고 Ki-67 표지자수는 통계적인 차이를 보이지 않았다.

통계적으로 유의한 항목들에 대하여 다변량 로지스틱 회귀분석을 시행하였을 때, 조직학적 종양병기만이 전체 신세포암 (odd ratio: 4.308)과 보통 신세포암 (odd ratio: 5.667)에서 조직학적 종양괴사의 독립적인 인자였다.

3. 보통 신세포암에서 조직학적 종양괴사의 정도와 조직학적 특성과의 연관성

보통 신세포암에서 조직학적 종양괴사의 정도는 조직학적 종양병기와 통계적으로 유의한 상관관계를 보였으나 ($r=0.44$), 종양의 크기, 암세포의 분화도, Ki-67 표지자수는 연관성을 보이지 않았다.

고 찰

조직학적 종양괴사는 암의 침윤성과 관련 있다. 침윤성 암의 경우에 괴사를 유발하며, 고병기, 저분화도, 종양의 크기가 클수록 외부로의 침윤을 보인다.⁹ Leibovitch 등¹⁰은 신세포암으로 근치적 신적출술을 시행한 173명의 환자들 중

17.9%에서 조직학적 종양괴사가 발견되었으며, 조직학적 괴사는 종양의 크기가 큰 경우, 종양 주위 지방의 침범, 신정맥의 침범과 연관이 있다고 주장하였다. Lam 등¹¹은 311명의 신세포암 환자들 중 54%에서 조직학적 종양괴사가 발견되었으며, 조직학적 종양괴사는 앞의 결과뿐만 아니라 고병기와도 관련이 있으며, Ki-67 표지자수도 조직학적 종양괴사와 연관성이 있다고 주장하였다. 저자의 연구에서도 보통 신세포암에서 조직학적 종양괴사는 증상의 발현이나 빈혈, 고칼슘혈증 등의 임상소견과 연관을 보였으나, 유두상 신세포암에서는 모든 임상적, 병리학적 소견 및 Ki-67 표지자수가 조직학적 종양괴사와 통계적인 유의성은 발견되지 않았다. Leibovitch 등¹⁰과 Lam 등¹¹의 연구에서는 신세포암의 조직학적 유형에 따른 비교를 하지 않았으므로 저자의 연구결과와는 차이를 보인다고 할 수 있다. Sengupta 등¹²은 보통 신세포암과 혐기성 신세포암에서 조직학적 종양괴사가 임상적 및 조직학적 인자들과 연관성이 있고, 예후에 독립적 인자라고 주장하였는데, 이는 본 연구와 동일한 소견이다. 보통 신세포암과 유두상 신세포암은 서로 다른 조직학적 특성을 가지고 있으며, 보통 신세포암에 비하여 유두상 신세포암이 예후는 좋지만, 독특한 세포형태, 임상적 및 병리학적 소견을 가지므로 전혀 다른 결과를 보인다.^{4,13} 본 연구에서는 보통 신세포암에서 조직학적 종양괴사가 혈관침범과 연관성이 있는 것으로 보아 종양세포에서 분비하는 단백질이 바로 혈관림프관을 타고 전신적인 증상 및 임상적 소견을 유발하는 것으로 생각된다. 그러나 본 논문에서 유두상 신세포암 환자수는 단지 13명, 혐기성 신세포암 환자수가 3명으로 환자의 수가 적은 제한점이 있어 추후 이에 대한 추가적인 연구가 필요하다.

또한 육종성 변화는 총 4명의 환자 모두에서 보통 신세포암 환자이고 조직학적 종양괴사를 동반하고 있었다. 육종성 변화는 모든 신세포암에서 나타날 수 있는 변화인데, 특히 저분화도의 신세포암에서 주로 발견된다.⁸ 따라서 조직학적 종양괴사와 함께 보통 신세포암의 저분화도를 암시하는 소견이라고 생각한다.

본 연구에서는 예후에 대한 결과가 없는 점이 제한점이며, 위의 환자들에 대한 지속적인 추적 관찰이 필요하다. 그러나 본 저자의 연구에서 보통 신세포암에서 Ki-67 표지자가 조직학적 종양괴사와 연관이 있음을 확인하였다. 이는 Ki-67 표지인자를 발현하는 신세포암의 특성에 의하여 설명이 가능하다. Ki-67 표지인자는 모든 인간 세포의 G1, S, G2, M 시기에 세포의 핵에 존재하는 항원으로 종양세포의 분열성을 잘 나타내는 표지인자이며, 신세포암 환자에서 독립적 예후인자이다.^{11,17,18} 조직학적 종양괴사가 있는 부위는 빠른 세포분열로 발생한 상대적 허혈에 의하여 괴

사가 발생하기 때문에 피사가 있는 부위의 암세포는 Ki-67 염색에 잘 발현한다.⁶ 조직학적 종양피사는 특별한 기구없이 시행할 수 있는 간편성이 장점이지만, 병리학자에 의하여 주관적으로 판단하는 소견이므로 Ki-67 표지인자의 결과를 같이 판단한다면 그 정확도는 더욱 높아질 것이다. 또한 다변량 로지스틱 회귀분석에서 보통 신세포암의 중요한 예후인자로 알려진 조직학적 병기가 조직학적 종양피사의 독립적인 인자였다. 이는 조직학적 종양피사가 보통 신세포암의 독립적인 예후인자가 될 수 있다고 생각한다.

본 연구에서 보통 신세포암에서 조직학적 종양피사의 정도는 조직학적 병기와 통계적으로 유의성을 보였으나, 암세포의 분화도, 종양의 크기 및 Ki-67 표지인자와의 연관성은 보이지 않았다. Sengupta 등¹²은 종양조직을 1cm의 두께로 잘라서 병리학자의 육안으로 관찰한 조직학적 종양피사의 정도를 %로 나타내어 보통 신세포암에서 조직학적 종양피사의 정도는 종양의 병기, 종양의 크기, 암세포의 분화도와 상관관계를 보인다고 하였는데, 본 연구의 결과와는 차이는 보였다. 이는 실제로 종양피사의 부위를 파악 시에 종양조직과 종양피사조직이 명확히 구분되지 않는 문제점이 있으며, 병리학자의 주관적인 판단에 의하여 결정되므로, 종양피사의 정도를 측정하여 이를 비교하는 것은 부정확하다고 할 수 있다.

조직학적 종양피사는 항종양 면역 반응의 결과로도 나타날 수 있다.^{19,20} 침윤성이 강한 신세포암에서는 T 림프구의 침윤이 주로 관찰된다.²¹ 본 연구에서 조직학적 종양피사가 혈관침범과 연관성이 있으며, 조직학적 종양피사가 있는 보통 신세포암에서 림프구의 침윤이 관찰되었다. 따라서 조직학적 종양피사가 있는 보통 신세포암에서는 종양세포의 혈행성 원격전이를 예상할 수 있으며, 보조적 면역항암요법을 시행할 때, 좋은 결과를 기대할 수 있다.

결과적으로 조직학적 종양피사는 최근에 다시 주목을 받고 있는데, 이는 최근에 비교적 쉽게 조직학적 종양피사를 발견할 수 있다는 점과 신세포암 환자에게 면역항암요법을 시행하였을 때, 그 효과를 예상할 수 있기 때문이다. 따라서 다른 예후인자들과 함께 조직학적 종양피사는 보통 신세포암에서 면역항암요법의 효과를 예상하고, 예후를 예측할 수 있는 인자가 될 수 있을 것으로 생각한다.

결 론

조직학적 종양피사는 보통 신세포암에서 전신증상 및 저분화도, 특히 조직학적 병기와 관련이 있는 인자이고, 예후판정 및 보조적 면역항암요법의 지표로 사용될 수 있는 중요한 인자이다. 또한 병리검사실에서 특수장비 없이 손쉽게

할 수 있는 검사이므로 병리검사에서 필수적으로 평가하여야 할 항목으로 생각한다.

REFERENCES

1. 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
2. Sprigley JR, Hutter ML, Gelb AB, Henson DE, Kenney G, King BF, et al. Current prognostic factors-renal cell carcinoma: Workgroup No. 4. Union Internationale Contre le Cancer (UICC) and the American Joint Committee on Cancer (AJCC). *Cancer* 1997;80:994-6
3. Kim HL, Seligson D, Liu X, Janzen N, Bui MH, Yu H, et al. Using protein expressions to predict survival in clear cell renal carcinoma. *Clin Cancer Res* 2004;10:5464-71
4. Amin MB, Tamboli P, Javidan J, Sticker H, de-Peralta Ventura M, Deshpande A, 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
5. Frank I, Blute ML, Cheville JC, Lohse CM, Weaver AL, Zincke H. An outcome prediction model for patient with clear renal cell carcinoma treated with radical nephrectomy based on tumor stage, size, grade and necrosis: the SSIGN score. *J Urol* 2003;168:2395-400
6. Edwards JG, Swinson DE, Jones JL, Muller S, Waller DM, O'Byrne KJ. Tumor necrosis correlates with angiogenesis and is a predictor of poor prognosis in malignant mesothelioma. *Chest* 2003;124:1916-23
7. Storkel S, Eble JN, Adlakha K, Amin M, Blutes 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
8. Cheville JC, Lohse CM, Zincke H, Weaver AL, Leibovich BC, Flank I, et al. Sarcomatoid renal cell carcinoma: an examination of underlying histologic subtype and an analysis of associations with patient outcome. *Am J Surg Pathol* 2004;28: 435-41
9. Brinker DA, Amin MB, de Peralta-Venturina M, Reuter V, Chan DY, Epstein JI. Extensively necrotic cystic renal cell carcinoma: a clinicopathological study with comparison to other cystic and necrotic renal cancers. *Am J Surg Pathol* 2000;24: 988-95
10. Leibovitch I, Lev R, Mor Y, Golomb J, Dotan ZA, Ramon J. Extensive necrosis in renal cell carcinoma specimens: potential clinical and prognostic implications. *Isr Med Assoc J* 2001;3:563-5
11. Lam JS, Shvarts O, Said JW, Pantuck AJ, Seligson DB, Aldridge ME, et al. Clinicopathologic and molecular correlations of necrosis in the primary tumor of patients with renal

- cell carcinoma. *Cancer* 2005;103:2517-25
 12. Sengupta S, Lohse CM, Leibovich BC, Frank I, Thompson RH, Webster WS, et al. Histologic coagulative tumor necrosis as a prognostic indicator of renal cell carcinoma aggressiveness. *Cancer* 2005;104:511-20
 13. Cheville JC, Lohse CM, Zincke H, Weaver AL, Blute ML. Comparisons of outcome and diagnostic features among histologic subtypes of renal cell carcinoma. *Am J Surg Pathol* 2003;27:612-24
 14. Amtrup F, Hansen JB, Thybo E. Prognosis in renal carcinoma evaluated from histological criteria. *Scand J Urol Nephrol* 1974;8:198-202
 15. Roosen JU, Engel U, Jensen RH, Kvist E, Schou G. Renal cell carcinoma: prognostic factors. *Br J Urol* 1994;74:160-4
 16. Delahunt B, Nacey JN. Renal cell carcinoma. II. Histological indicators of prognosis. *Pathology* 1987;19:258-63
 17. Delahunt B, Bethwaite PB, Thornton A, Ribas JL. Proliferation of renal cell carcinoma assessed by fixation-resistant polyclonal Ki-67 antibody labelling. Correlation with clinical outcome. *Cancer* 1995;75:2714-9
 18. Visapaa H, Bui M, Huang Y, Seligson D, Tsai H, Pantuck A, et al. Correlation of Ki-67 and gesolin expression to clinical outcome in renal clear cell carcinoma. *Urology* 2003;61:845-50
 19. Foria V, Surendra T, Poller DN. Prognostic relevance of extensive necrosis in renal cell carcinoma. *J Clin Pathol* 2005;58:39-43
 20. Uzzo RG, Kolenko V, Froelich CJ, Tannebaum C, Molto L, Novick AC, et al. The T cell death knell: immune-mediated tumor death in renal cell carcinoma. *Clin Cancer Res* 2001;7:3276-81
 21. Eskelinen M, Lipponen P, Aitto-Oja L, Hall O, Syrjanen K. The value of histoquantitative measurements in prognostic assessment of renal adenocarcinoma. *Int J Cancer* 1993;55:547-54
-