

T1a 신세포암에서 근치적 신절제술 후 확인된 신주위 지방 침범: 예후인자로서의 중요성 및 영향을 미치는 병리학적 인자

Perirenal Fat Invasion (pT3a) in Renal Cell Carcinoma Less Than 4cm in Size (cT1a): Analysis of the Prognostic and Pathological Implications

Woong Kyu Han, Young Joon Byun¹, Yong Seong Lee, Yong Soo Kim, Koon Ho Rha, Sung Jun Hong, Seung Choul Yang

From the Department of Urology, Urological Science Institute, Yonsei University College of Medicine, Seoul, ¹Department of Urology, Ewha Womans University College of Medicine, Seoul, Korea

Purpose: To investigate the incidence and histopathological factors of perirenal fat invasion (pT3a) in cT1a renal cell carcinomas. The implication for postoperative perirenal fat invasion, as a prognostic factor in patients with tumors less than 4cm tumor in size is also discussed.

Materials and Methods: Of 503 patients who underwent an operation for a renal cell carcinoma at our institution, between June 1995 and April 2004, we retrospectively reviewed the records of 176 with T1a renal cell carcinomas. We evaluated the pathological grade, cell type, tumor size, location and incidence of perirenal fat invasion using the Fisher's exact test. The overall survival was estimated using the Kaplan-Meier method and log-rank test, and the prognostic factors influencing the survival were estimated using the Cox proportional hazard regression model.

Results: In this study, a radical nephrectomy was performed in 128 men and 48 women, with a mean age of 54.6 years, ranging from 23 to 77. The mean follow-up was 31.3 months, ranging from 6 to 106 months. The average size of the renal cell carcinomas was 3.0cm, ranging from 1 to 4cm. The incidence of perirenal fat invasion in the T1a renal cell carcinomas was 5.7% (n=10). The nuclear grade ($p < 0.001$) was a statistically significant factor in the incidence of postoperative perirenal fat invasion.

Conclusions: In the patients with a renal cell carcinoma less than 4cm in size (cT1a), those in the postoperative perirenal fat invasion group had a significantly poorer prognosis. The tumor size and Fuhrman nuclear grade were implicated in the incidence of perirenal fat invasion in the T1a renal cell carcinomas. Therefore, in the case of nephron sparing surgery, more precise preoperative staging of the primary tumor is required. (Korean J Urol 2006;47:596-600)

Key Words: Renal cell carcinoma, Nephrectomy, Tumor staging

대한비뇨기과학회지
제 47 권 제 6 호 2006

연세대학교 의과대학 비뇨기과학교실,
비뇨의과학연구소, ¹이화여자대학교
의과대학 비뇨기과학교실

한웅규 · 변영준¹ · 이용성 · 김용수
나군호 · 홍성준 · 양승철

접수일자 : 2005년 12월 5일
채택일자 : 2006년 4월 3일

교신저자: 양승철
세브란스병원 비뇨기과
서울시 서대문구 신촌동 134
☎ 120-752
TEL: 02-2228-2314
FAX: 02-312-2538
E-mail: syang313@yumc.
yonsei.ac.kr

서 론

우리나라에서의 역학조사에 의하면 신암은 성인 암의 3% 정도를 차지하며 비뇨기 종양의 약 22%에 이르며 남녀의 비는 2.1:1로 남성에게 많은 암이다.¹ 또한 다른 비뇨기

종양에 비해서 사망률 (40%)이 높으며 수술법 이외에는 별 다른 치료법이 없는 암으로 알려져 있다. 최근 우리나라의 신암의 추이를 보면 신암의 조기 진단율이 높아졌으며 작은 크기의 신암이 늘고 있는 추세이다.¹ 이는 최근 건강검진을 하는 국민이 많이 늘어나고 전산화단층촬영 및 초음파의 성능이 향상되어 무증상이면서 크기가 작은 국소적인

조기 신세포암의 발견이 급증하게 되었기 때문에 해석되고 있다.² 이에 따라서 완치가 가능한 환자들이 늘어나게 되고 이에 따라서 수술적 방법 또한 기존의 근치적 신절제술에서 점차 신기능 보존을 생각하는 신부분 절제술의 적용 범위가 확대되었다. 이런 신부분 절제술은 신기능의 보존이라는 측면에 대한 연구들의 발표로 현재보다 나은 수술방법으로 인식되게 되었다. 여러 연구들에서 크기가 작은 암에 대해서 부분신절제술의 5년 생존율이 근치적 신절제술과 비슷한 결과를 나타냈다고 보고한 바 있다.^{3,4} 부분신절제술을 시행함에 있어서 의사를 가장 곤혹스럽게 하는 것은 수술부위 재발이다. 수술부위 재발에 영향을 주는 인자로는 종양의 병기, 진단 시 동반 증상의 유무, 종양의 위치 및 크기, 핵분화도 등이 있다.⁵ 이 중에서도 종양의 병기는 중요한 인자로 알려져 있다.

4cm 이하 (T1a)의 신암에서 영상학적으로는 단순히 신장내에만 있다고 하여 수술한 경우 병리학적으로 신장피막 및 주위로의 미세 침윤이 있어 병리학적인 병기가 상승한 예들이 보고되고 있으며, 병리학적 병기의 상승이 예후에 미치는 영향에 대해서 이견들이 제시되고 있다.¹¹⁻¹⁶

이에 본원의 신암 데이터를 통하여 술 전 영상진단 검사에서 종양의 크기가 단순히 4cm 이하로 알고 수술하였으나 술 후 조직학적으로 신주위 지방의 침범이 발견되어 T3a로 전환되는 빈도, 관련된 예후 인자 및 종양의 크기를 세분화하여 생존율의 차이를 연구하고자 하였다.

대상 및 방법

1995년 6월에서 2004년 4월까지 본원에서 신세포암 진단하에 근치적 신절제술을 시행 받고 생존 여부 확인이 가능한 506명 중 종양의 크기가 4cm 이하이고 술 전 방사선학적 검사에서 신주위 지방으로의 침범 소견이 없었던 176명을 대상으로 하였다. 이들 신세포암 환자들은 근치적 신절제술 후 첫 1년간 3개월마다 그리고 1년 후 약 6개월마다 일반적인 신체검사와 함께 일반혈액검사와 간 및 신기능 혈액화학검사를 시행하였고 흉부단순촬영, 계측 혹은 평가 가능한 병변에 대해 전산화단층촬영 등 영상진단을 실시하여 치료 효과, 재발 및 전이 여부를 확인하였으며 필요할 경우 동위원소 골주사 등을 시행하여 추적관찰 하였다. TNM 병기분류법의 경우 2002년 UICC/TNM classification에서 새롭게 제안된 T1a의 4cm 기준분류를 따랐고, 종양의 핵분화도는 Fuhrman grade에 따라 I에서 IV등급으로 나누어 살펴보았다. 4cm 이하의 종양 환자군을 다시 크기에 따라서 2cm 미만, 2cm 이상 3cm 미만, 3cm 이상 4cm 이하의 세 그룹으로 나누었다. 각 군의 생존율의 차이를 구하였다. 통계방법

은 Window®용 SPSS 12.0 영문판 프로그램을 사용하였다. 술 후 최종 병리조직학적 소견에서 현미경적인 신주위 근막의 침범 빈도와 종양의 크기, 핵분화도, 조직세포형태들과의 연관성을 Fisher's exact test를 사용하여 분석하였다. 각 군들 사이의 생존율 차이는 Kaplan-Meier 생존 분석을 사용하였으며, 군 간 비교는 log-rank test를 사용하였다. 또한 Cox 비례위험 회귀모형을 사용하여 생존에 영향을 미치는 인자들 간의 다변량분석을 시행하였다. 유의 수준은 0.05 미만일 경우 의미 있는 것으로 판단하였다.

결 과

전체 환자 176명 중 연령은 평균 54.6세 (23-77)였으며 남자와 여자는 각각 128명과 48명으로 남자가 많았다. 추적기간은 평균 31.3개월 (6-106)이었으며 종양크기는 전산화단층촬영에서 가장 긴축을 측정하였으며 평균 3.0cm (1.0-4.0)였다. 이 중에서 신주위 지방의 침범을 보인 환자는 10명 (5.7%)이었으며, 추적관찰 기간 중에 재발한 환자 수는 14명, 암으로 인하여 사망한 환자의 수는 13명으로 관찰되었다.

신주위 지방 침범 여부와 성별 차이, 신세포암의 세포유형 그리고 종양크기와의 연관성이 관찰되지 않았다 (Table 1).

Table 1. Characteristics of patients with perirenal fat invasion in renal cell carcinomas of 4cm or less in size

Feature	Fat invasion (-) n=166	Fat invasion (+) n=10 n (%)	p-value
Age at surgery (yrs)	54.6 (23-77)	63.0 (42-76)	
Sex			
Female	47	1	
Male	119	9	
Nuclear grade			<0.001
I	32	0	
II	86	2 (2.3)	
III	23	4 (14.8)	
IV	5	3 (37.5)	
Uncertain	20	1 (4.8)	
Histologic subtype			0.525
Conventional	150	9 (5.7)	
Papillary	7	0	
Chromophobe	9	1 (10.0)	
Tumor size (cm)			0.466
<2	18	0	
2≤&<3	40	2 (4.8)	
≥3	108	8 (6.9)	

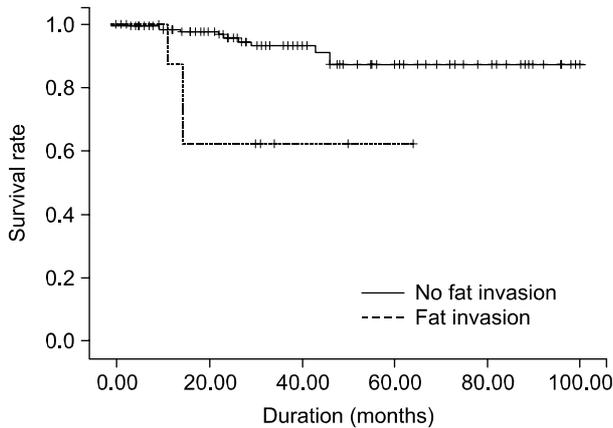


Fig. 1. Survival curves according to the presence of perirenal fat invasion in renal cell carcinomas 4cm or less in size ($p < 0.004$).

핵분화도 등급은 Fuhrman의 분류법을 사용하였으며, 핵분화도가 증가할수록 신주위 지방의 침범이 유의하게 증가하였다 (Table 1). 5년 생존율을 비교하였을 때 신주위 지방의 침범이 있었던 환자의 경우 신주위 지방의 침범이 없었던 경우에 비해 통계적으로 유의하게 낮은 생존율을 보였다 (60% vs 83%, $p=0.004$) (Fig. 1). 생존에 미치는 인자들 간의 다변량 비교 분석에서는 핵분화도 등급만이 통계학적으로 유의한 결과가 관찰되었다 ($p=0.002$) (Table 2).

고 찰

최근 신암 진단의 추이를 보면 이전과 비교하여 신장 내에 국한된 국소 병기 상태에서의 조기진단율이 높아지고 있다.¹ 수술적 치료 방법 또한 이전의 근치적인 목적에 주위 구조를 포함한 완전한 장기의 절제를 시행하는 방법에서 나머지 정상 조직의 기능을 유지하고 종양만 제거하고도 완전 절제술과 거의 동일한 완치율을 보이는 수술을 선호하게 되었다. 이와같은 신부분 절제술은 1887년 Czerny에 의해 처음 시도된 이후 초기에는 출혈, 요증, 염증 재발 등의 합병증이 빈번하여 널리 시행되지 않았으나 최근 영상 진단학의 발달로 수술 전 해부학적 구조를 정확히 알 수 있게 되었고 신부분 절제술에 대한 광범위한 연구가 진행되어 신기능을 최소한으로 감소시키면서 종양을 완전 제거할 수 있는 수술방법으로 그 술기가 비약적으로 발달하면서 여러 나라에서 널리 시행되고 있는 추세이다.⁵⁻⁸ Fergany 등⁵은 신부분 절제술의 장기 추적 결과를 통하여 근치적 신 절제술과 술 후 재발률이나 합병증 등을 고려해 볼 때 큰 차이가 없는 대체가 가능한 수술이라고 하였으며, 국내에서도 Nam 등⁴은 4cm 이하의 신암 환자를 대상으로 시행한 근치적 신절제술과 신부분 절제술을 비교할 때 신부분 절

Table 2. Analysis of the clinicopathological factors for perirenal fat invasion

Variables	Univariate	Multivariate
	p-value	
Histologic type	0.525	0.744
Nuclear grade	<0.001	0.002
Tumor size	0.446	0.336

제술의 경우 국소 재발률이나 생존율에 있어서 차이를 보이지 않으면서 술 후 혈중 크레아티닌 상승이 의미 있게 적어 안전하면서 효과적인 수술이라고 보고하여 현재 신암 분야에서 임상적으로 널리 시행되는 당위성을 입증하였다.

현재 대부분의 신부분 절제술은 이견이 있기는 하나 작은 크기의 신암에서 주로 시행되고 있다.⁹ 그러나 장기적인 수술 결과에서 작은 크기의 종양이라 하더라도 재발의 위험성은 존재하며 이를 알아내기 위해 여러 연구들이 시행되었다. 진행성이 빠른 암이 일찍 발견되어 크기가 작은 것 과 원래 크기가 작으며 진행성이 더딘 암과의 차이를 알아 낼 수 있는 방법은 현재로는 없는 실정이며 이를 알 수 있는 예후인자를 안다면 향후 술 후 추적관찰 시 유용한 지침이 될 것으로 여기고 있다.¹⁰ 이제까지 제시된 크기가 작은 암에서의 예후인자로는 진단 당시 병기, 증상의 유무, 종양 크기, 핵분화도 등이다.⁵⁻⁸ 본 저자들의 연구에서는 세분화된 크기에 따른 분류 및 신주위 지방 조직의 침범의 빈도 증가와는 연관성이 없는 것으로 관찰되었으며 ($p=0.466$), 핵분화도 등급의 경우 등급이 높을수록 술 후 그 병기가 상승하여 T3a로 갈 확률이 높아지는 것으로 나타나 4cm 미만에서 종양의 핵분화도가 예후에 영향을 미치는 인자로 관찰되었다 ($p < 0.001$).

일반적으로 신세포암의 경우 기존 보고들을 참조하면 병리학적 분류 및 진단 당시 종양의 크기가 신세포암의 예후 인자로서 중요한 단일인자로 알려져 있다. 이런 연구들 중 에서 작은 크기의 신세포암에 대한 것들이 많은데 이는 현재 작은 크기의 신세포암에서 양호하다고 생각되는 예후를 그 크기에 따라 다시 세분화하여 좀 더 정확한 추적관찰 지침을 만들기 위해 노력하였다. Hafez 등¹¹은 T1과 T2 병기 사이의 생존율 차이뿐만 아니라, T1 병기 내에서도 예후에 차이가 있어 T1 병기를 4cm 기준으로 T1a ($\leq 4cm$), T1b ($> 4cm$) 병기로 분류하였다. 현재 2002년 UICC/TNM classification of malignant에서 새롭게 제안된 병기 분류 체계에서도 이전의 T1이 그 안에서도 예후의 차이가 있음을 인정하여 4cm 기준으로 T1a, T1b로 세분하게 되었다.¹² 하지만 수술 전에 병

리학적 병기를 알 수 없기 때문에 전산화 단층촬영을 이용한 임상적 병기를 예후인자로 사용할 수밖에 없는 것이 실제 임상에서의 현실이다. 이로 인하여 실제 크기만으로는 T1a에 해당하는 4cm 이하였지만 수술 후에 신장피막이나 신주위 지방조직의 침윤이 발견되어 임상 의사들을 당혹케 만드는 경우를 직면하게 된다. 현재까지 보고들에 의하면 이런 경우는 1-31%까지 보고되고 있다.¹³⁻¹⁶ Lapini 등¹⁴과 Puppo 등¹⁶은 이런 술 후 병기 상승을 보인 경우에는 전이의 가능성이 높으며 예후가 좋지 않다는 결과를 보고하였다. 그러나 이와 상반되게 Robert 등¹³은 임상적 병기 T1 환자에 있어서 병리학적병기가 T3a인 환자가 31%에 이르며 수술 절단면에 암세포의 침윤이 없다면, 병리학적 병기가 T1인 환자군과 T3a인 환자군 간에 5년 생존율에는 차이가 없다고 보고한 바 있다. 본 연구결과에서는 술 전 임상적으로 T1a로 진단 후에 술 후 T3a로 판명된 경우에 통계적으로 의미 있는 생존율의 차이를 보였다. 5년 생존율의 경우 신장주위 지방의 침윤이 있었던 환자군의 경우 60%로 신장주위 지방의 침윤이 없었던 군에 비해 유의하게 낮은 것으로 나타났다 ($p=0.004$). 여기서 이런 상반된 내용의 연구결과들이 나온 것은 결국 이렇게 술 후에 병기가 상승하는 경우가 흔하지 않으며, T3a로 보고된 경우도 종양의 수술 경계면이 양성인가 종양이 신장 피막 침윤이 신장 피막에만 국한된 것인가 혹은 그것을 넘어서 주위 지방조직에 침범이 있었느냐에 따라서 예후가 다르기 때문으로 해석되며 이를 뒷받침하는 보고에서도 종양의 경계면의 중요성을 보고하고 있다.¹⁷

신장주위 지방의 침윤에 있어서 Fuhrman의 핵등급은 강한 상관관계를 나타냈다 ($p<0.001$). 또한 다변량분석을 통해서도 핵분화도가 생존율에 유의한 의미가 있음이 나타났다 ($p=0.002$). 이는 기존에 제시된 핵분화도의 중요성이 크기가 작은 신세포암에서도 비슷하게 적용이 될 수 있음을 보여주고 있는 것이다.¹⁸⁻²⁰

Sandock 등²¹은 근치적 신절제술 후 크기가 작은 경우는 전이나 재발의 가능성이 떨어지므로 전이 증상은 병력 청취만으로도 충분하다고 하였다. 그러나 이는 결코 만족할 만한 결과만을 가지고 오지는 않는다. 즉, 소수이지만 재발의 가능성을 지닌 환자들이 존재한다는 것이다. 본 연구에서는 크기가 작은 신세포암(4cm 이하)에 대한 연구를 통해서 이 영역 안에서도 예후인자를 연구하였다. 이는 4cm 이하의 종양의 추적관찰 지침의 변화가 필요하다는 문제의식을 제기하게 된다. 본 연구를 통하여 작은 크기의 신세포암에 대한 종양학적 특징 및 예후인자들에 대한 분석이 더 심도 있게 이루어져야 하며 이는 술기의 발달과 더불어 이 영역에서 재발률을 떨어뜨리고 수술의 성공률을 높이는 중

요한 역할을 할 것이라고 생각한다.

결 론

크기가 작은 4cm 이하의 종양에서 술 후에 신 피막이나 주위지방으로 침윤이 있을 경우 종양 크기와 핵분화도가 예후에 영향을 주는 것으로 생각된다. 작은 크기의 신세포암이라도 술 후 병기에 따른 좀 더 적극적인 추적관찰이 필요함을 알 수 있다.

REFERENCES

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. Jayson M, Sanders H. Increased incidence of serendipitously discovered renal cell carcinoma. *Urology* 1998;51:203-5
3. Licht MR, Novick AC, Goormastic M. Nephron sparing surgery in incidental versus suspected renal cell carcinoma. *J Urol* 1994;152:39-42
4. Nam JK, Cha CS, Chung MK. The treatment outcomes of a partial nephrectomy in the management of renal cell carcinomas. *Korean J Urol* 2004;45:1100-5
5. Fergani AF, Hafez KS, Novick AC. Long-term results of nephron sparing surgery for localized renal cell carcinoma: 10-year followup. *J Urol* 2000;163:442-5
6. Lee C, Katz J, Shi W, Thaler HT, Reuter VE, Russo P. Surgical management of renal tumors 4cm or less in a contemporary cohort. *J Urol* 2000;163:730-6
7. Polascik TJ, Pound CR, Meng MV, Partin AW, Marshall FF. Partial nephrectomy: technique, complications and pathological finding. *J Urol* 1995;154:1312-8
8. Duque JL, Loughlin KR, O'Leary MP, Kumar S, Richie JP. Partial nephrectomy: alternative treatment for selected patients with renal cell carcinoma. *Urology* 1998;52:584-90
9. Leibovich BC, Blute ML, Chevillie JC, Lohse CM, Weaver AL, Zincke H. Nephron sparing surgery for appropriately selected renal cell carcinoma between 4 and 7cm results in outcome similar to radical nephrectomy. *J Urol* 2004;171:1066-70
10. Pantuck AJ, Zisman A, Belldegrun AS. The changing natural history of renal cell carcinoma. *J Urol* 2001;166:1611-23
11. 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
12. 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
13. Roberts WW, Bhayani SB, Allaf ME, Chan TY, Kavoussi LR, Jarrett TW. Pathological stage does not alter the prognosis for

- renal lesions determined to be stage T1 by computerized tomography. *J Urol* 2005;173:713-5
14. Lapini A, Semi S, Minervini A, Masieri L, Carini M. Progression and long-term survival after simple enucleation for the elective treatment of renal cell carcinoma: experience in 107 patients. *J Urol* 2005;174:57-60
 15. Allaf ME, Bhayani SB, Rogers C, Varkarakis I, Link RE, Inagaki T, et al. Laparoscopic partial nephrectomy: evaluation of long-term oncological outcome. *J Urol* 2004;172:871-3
 16. Puppo P, Introini C, Calvi P, Naselli A. Long term results of excision of small renal cancer surrounded by a minimal layer of grossly normal parenchyma: review of 94 cases. *Eur Urol* 2004;46:477-81
 17. Thomas DH, Verghese A, Kynaston HG, Griffiths DF. Analysis of the prognostic implications of different tumour margin types in renal cell carcinoma. *Histopathology* 2003;43:374-80
 18. Fuhrman SA, Lasky LC, Limas C. Prognostic significance of morphologic parameters in renal cell carcinoma. *Am J Surg Pathol* 1982;6:655-63
 19. Minardi D, Lucarini G, Mazzucchelli R, Milanese G, Natali D, Galosi AB, et al. Prognostic role of Fuhrman grade and vascular endothelial growth factor in pT1a clear cell carcinoma in partial nephrectomy specimens. *J Urol* 2005;174:1208-12
 20. Bretheau D, Lechevallier E, de Fromont M, Sault MC, Rampal M, Coulange C. Prognostic value of nuclear grade of renal cell carcinoma. *Cancer* 1995;76:2543-9
 21. Sandock DS, Seftel AD, Resnick MI. New protocol for the followup of renal cell carcinoma based on pathologic stage. *J Urol* 1995;154:28-31
-