

신세포암에서 예후인자로서의 혈소판증가증

Prognosis Associated with Thrombocytosis in Renal Cell Carcinoma

Kong Jo Kim, Doo Sang Kim, Nam Kyu Lee

From the Department of Urology, Soonchunhyang University College of Medicine, Cheonan Hospital, Cheonan, Korea

Purpose: Thrombocytosis has been reported in many types of malignancies and it has been studied as a prognostic factor. To better define the relationship between the platelet count and survival, we performed a retrospective analysis of patients with thrombocytosis and renal cell carcinoma, and some of whom had a lower survival rate than those with a normal platelet count.

Materials and Methods: We reviewed the medical records of patients with renal cell carcinoma and who had undergone radical nephrectomy between January, 1995 and December, 2004. A total of 112 patients were treated by radical nephrectomy for renal cell carcinoma. Among them, 67 patients without primary thrombocytosis, no familial history of renal cell carcinoma and no history of adjuvant therapy were enrolled in this study. The patients were divided into a normal platelet count group and a thrombocytosis group (greater than 400,000/ μ l) according to the peri-operative platelet count. The two groups were compared pathologically and clinically, including comparing the prognosis.

Results: The mean follow-up was 55.8 months (range: 21 to 80). Thrombocytosis was present in 19 patients. The mean survival for the normal platelet count group was 67.8 \pm 39.36 months, compared with 41.4 \pm 30.65 months for the thrombocytosis group ($p < 0.05$). The difference of survival between the 2 groups remained significant when controlling for the established prognostic indicators like the pathological stage, nuclear grade and cell types.

Conclusions: This study documents the association of thrombocytosis with decreased survival in patients with renal cell carcinoma. The peri-operative platelet count appears to be a significant independent predictor for determining the prognosis for patients with renal cell carcinoma. (**Korean J Urol 2007;48:1099-1103**)

Key Words: Thrombocytosis; Carcinoma, renal cell; Prognosis

대한비뇨기과학회지
제 48 권 제 11 호 2007

순천향대학교 의과대학
비뇨기과학교실

김공조 · 김두상 · 이남규

접수일자 : 2007년 6월 4일
채택일자 : 2007년 9월 4일

교신저자: 김두상
순천향대학교 천안병원
비뇨기과
충남 천안시 불명동 23-20
☎ 330-721
TEL: 041-570-2376
FAX: 041-574-6248
E-mail: urokds@schch.co.kr

서 론

신세포암은 신장에서 발생하는 악성종양 중 가장 흔하며 원발성 신종양의 약 85%를 차지한다.¹ 최근 일반 건강검진과 초음파 및 전산화 단층촬영검사 등 진단영상의학검사의 보편화로 우연히 발견된 또는 낮은 병기의 신세포암 환자가 증가 추세에 있으며, 조기에 근치적 신적출술을 시행함으로써 병기에 따라 근치적 효과 또는 예후의 호전을 기대

할 수 있다. 그러나 신세포암의 병인에 대한 호르몬, 환경, 유전 등의 요인에 관해서는 아직도 명확한 정설은 없으며, 치료법 및 그 예후인자에 관해서도 많은 연구가 시도되어 왔음에도 불구하고 진행성 신세포암 환자의 경우 면역요법 및 표적 치료법 등이 시행되고 있으나 그 효과는 제한적이라고 할 수 있다. 따라서 신세포암 환자들의 생존율을 향상시키기 위해서 조기진단의 필요성과 예후에 영향을 줄 수 있는 여러 인자들을 정확히 파악하는 것이 중요하며 또한 이를 통한 치료방침의 결정이 중요하다고 생각한다.

신세포암 환자들에게 있어 종양의 진행도와 각각의 치료방법에 대한 반응성 등 예후를 예측하기 위한 많은 임상연구가 진행되고 있는데, 신세포암의 예후 인자로 지금까지 알려진 가장 중요한 인자는 근치적 신적출술 당시 종양의 병기이며, 또한 각 병기에 따른 핵분화도가 독립적인 예후인자로 보고되고 있다.^{2,3} 그 외에도 종양세포의 형태, 급성기 반응물질인 적혈구침강속도 (ESR), c-reactive protein (CRP), immunosuppressive acidic protein (IAP), alpha-2-globulin, Fibrinogen, p53 유전자, performance status 및 연령 등이 신세포암의 예후에 영향을 미칠 수 있다.¹

최근 폐, 위장관, 간 및 자궁경부 등 다른 장기의 악성 종양 환자에서 혈소판증가증이 관찰되었고^{4,6} 예후인자로 이용 가능성이 제시되고 있다. 신세포암 환자에서도 혈소판증가증을 보이는 경우가 보고된 바 있으며, 아직까지 악성 종양 환자에서의 이차적 혈소판증가증의 기전은 명확하지는 않으나, 일부 보고에서 혈소판증가증이 동반된 전이성 신세포암 환자에서 생존율의 감소가 관찰되었다.^{7,8} 이에 저자는 일반적인 신세포암 환자에서 혈소판증가증과 전반적인 생존율과의 관계를 알아보려고 하였다.

대상 및 방법

1995년 1월부터 2004년 12월까지 112명이 신세포암으로 근치적 신적출술을 시행 받았으며 남자는 76명, 여자는 36명이었고 연령범위는 21세에서 80세까지로, 평균 연령은 54.7세였다. 이들 중 원발성 혈소판증가증이 의심이 되는 경우, 신세포암의 가족력이 있는 경우, 전신적인 항암화학요법이나 면역치료, 방사선 치료를 받은 경우, 근치적 신적출술을 시행 받지 못한 환자, 그리고 추적관찰이 불가능했던 환자는 연구에서 제외하였다. 포함 기준에 합당한 환자는 총 67명이었고 이들의 평균 연령은 55.8세였고 남자 38명, 여자 29명이었다. 환자들은 술 전에 일반혈액검사, 일반생화학검사, 요검사, 신초음파, 복부전산화단층촬영 및 흉부방사선검사를 시행하였다. 진단 및 수술 시 의무기록, 외래 진료 및 면담, 전화통화 등으로 추적 조사하였고 평균 추적기간은 52.8개월 (8-76)이었다. 근치적 신적출술 전후 및 추적관찰기간 동안 한 번이라도 일반혈액검사상 혈소판수치가 400,000/ μ l를 넘는 경우를 혈소판증가증으로 정의하였다. 혈소판수치가 400,000/ μ l 이상으로 혈소판증가증을 보였던 군은 19명 (group 1, 28.4%)이었고 400,000/ μ l 미만인 군은 48명 (group 2, 71.6%)이었다. Group 1의 평균나이는 50.2 \pm 16.57세였고 group 2는 56.8 \pm 13.52세로 유의한 차이를 보이지는 않았다. 두 군 간의 일반적 특성, 세포형태, 핵분화도, 병리학적 병기를 후향적으로 조사하고 두 군의 생

존율을 비교분석하였다. 종양세포의 핵분화도는 Fuhrman grade에 따라 I 등급에서 IV 등급으로 나누어 살펴보았으며, 병리학적 병기는 1997년 발표된 Union Internationale Contre le Cancer (UICC)와 American Joint Committee on Cancer (AJCC)에서 발표한 TNM을 이용하였는데, 이는 T병기에 있어 T1과 T2의 종양 크기에 관한 기준이 변경된 것과 N병기에 있어 국소림프절 전이의 개수와 크기를 기준으로 분류하던 것을 국소림프절 전이의 개수만을 기준으로 하여 분류하였다.

통계학적 방법으로 혈소판 수치가 증가한 군과 정상인 군 간에 여러 인자들과의 비교는 Student's t-test와 chi-square test 방법을 이용하였고, 두 군 간의 생존율 비교는 Kaplan-Meier method를 이용하였으며, p값이 0.05 미만인 경우를 통계학적으로 의미가 있는 것으로 판정하였다.

결 과

본 연구에 포함된 67명 중 우측 신세포암은 36명 (53.7%), 좌측은 31명 (46.3%)이었으며 육안적 혈뇨, 측복부 통증 및 촉진되는 복부종물 등의 증상이 있어 검사 도중 발견된 환자는 37명 (55.2%), 검진이나 다른 이유로 시행한 영상의학 검사 중 우연히 발견된 경우는 30명 (44.8%)이었다. 모두 근치적 신적출술을 시행 받았으며 병리학적으로 투명세포군은 55명 (82.1%), 유두상세포군은 4명 (5.9%), 과립세포형은 1명 (1.5%)이었다. Fuhrman 핵분화도는 I형이 12명 (17.9%), II형이 34명 (50.7%)으로 가장 많았고, III형 14명 (20.9%), IV형이 7명 (10.5%)이었다. 대상 환자군의 최종 확인된 병리학적 병기는 병기 I이 35명 (52.2%), 병기 II가 26명 (38.8%), 병기 III은 6명 (9.0%)이었다 (Table 1). 병기 I과 II였던 환자의 수는 group 1과 group 2에서 각각 17명, 44명이었고 병기 III은 각각 2명과 4명으로, 혈소판증가증을 보인 group 1에서 좀 더 진행된 병기를 보이는 경향이 관찰되었지만 통계학적으로 유의하지는 않았다. 원발 종양의 평균 크기는 group 1의 경우 장경이 8.1 \pm 5.72cm, group 2의 경우 5.5 \pm 2.75cm로 group 1이 종양의 크기가 큰 소견을 보였으나 통계학적으로 유의한 차이는 없었다. 두 군 간의 핵분화도의 차이는 통계학적으로 유의한 차이는 없었다 (Table 2). 혈소판증가증이 있었던 group 1의 평균 생존기간은 41.4 \pm 30.65개월이었고 혈소판증가증이 없었던 group 2의 평균 생존기간은 67.8 \pm 39.36개월로 유의한 차이를 보였다 (Fig. 1). 이는 병기와 핵 분화도, 연령 등을 보정한 다변량분석에서도 유의한 차이를 보였다.

Table 1. Patient characteristics of the 67 cases of renal cell carcinoma

Variable factors	No. of patients (%)
Sex	
Male	38 (56.7)
Female	29 (43.3)
Side of renal cell carcinoma	
Right	36 (53.7)
Left	31 (46.3)
Initial symptoms	
Symptomatic	37 (55.2)
No symptomatic	30 (44.8)
Cellular subtype	
Conventional	55 (82.1)
Papillary	4 (5.9)
Chromophobic	1 (1.5)
Unclassified	7 (10.5)
Fuhrman's nuclear grade	
I	12 (17.9)
II	34 (50.7)
III	14 (20.9)
IV	7 (10.5)
TNM stage	
I	35 (52.2)
II	26 (38.8)
III	6 (19.0)

고 찰

신세포암은 원발성 신종양의 약 85%를 차지하는 질환으로 요로생식기 종양 중 방광종양, 전립선종양 다음으로 세 번째로 높은 빈도를 보이고 있다.⁹ 일반적으로 신세포암에 있어 근치적 신적출술 당시 종양의 병기가 현재까지 알려진 가장 정확한 예후인자임은 논란의 여지가 없다. 이와 함께 또한 각 병기에 따른 핵분화도, 종양세포의 형태, 급성기 반응물질인 적혈구침강속도 (ESR), c-reactive protein (CRP), immunosuppressive acidic protein (IAP), alpha-2-globulin, fibrinogen, p53 유전자, performance status 및 연령 등이 신세포암의 예후에 영향을 미칠 수 있다.

혈소판증가증은 주로 그 발생 기전에 따라 일차성과 이차성 2가지로 나누게 된다. 일차성 혈소판증가증은 만성 골수증식성 질환 등에서 혈소판 생성의 증가로 발생하게 된다. 이차성 혈소판증가증은 전신적인 염증, 종양, 출혈 및 철분결핍 등과 같은 상황에서 interleukin (IL)-3, IL-6 및 IL-11이 혈소판의 생성을 촉진함으로써 이차적으로 발생하게 된다. 이때에 혈소판의 수치는 400,000-450,000/ μ l를 초과하고 일반적으로는 1,000,000/ μ l를 넘지 않는다. 여러 연

Table 2. Variables between the patients with normal platelet count and the patients with thrombocytosis

	Mean \pm SD		p-value
	Group 1 (n=19)	Group 2 (n=48)	
Age (years)	50.2 \pm 16.57	56.8 \pm 13.52	0.130
Size (cm)	8.1 \pm 5.72	5.5 \pm 2.75	0.092
Stage I & II (No. of patients)	17/19 (89.5%)	44/48 (91.7%)	0.402
Stage III (No. of patients)	2/19 (10.5%)	4/48 (8.3%)	0.371
Survival (months)	41.4 \pm 30.65	67.8 \pm 39.36	0.005

SD: standard deviation

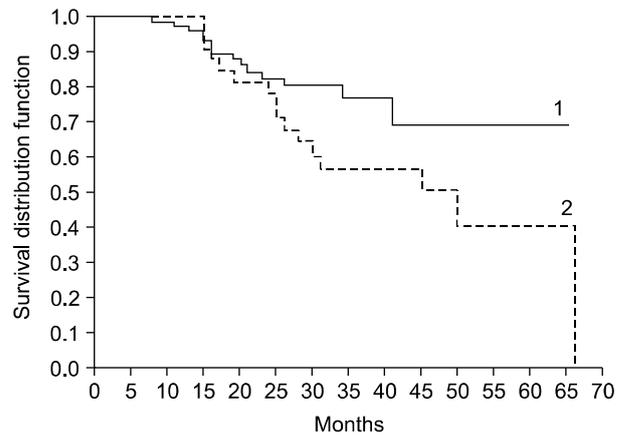


Fig. 1. Kaplan-Meier survival curves according to the platelet counts. (1) Platelet count less than 400,000/ μ l and (2) platelet count of 400,000/ μ l or greater (p<0.01).

구들에서 혈소판증가증을 혈소판 수치가 400,000/ μ l 이상인 경우로 정의한 바 있고,¹⁰⁻¹³ 또 다른 연구들에서는 그 기준을 각각 350,000 및 450,000/ μ l를 넘는 경우로 정의하고 있다. 이번 연구에서는 본원 검사실에서 제시한 정상 혈소판수치에 기초하여 혈소판 수치가 400,000/ μ l를 넘는 경우를 혈소판증가증이 있는 것으로 정의하였다.

일반적으로 악성종양과 관련된 이차성 혈소판증가증은 보다 높은 병기를 갖는 환자에서 관찰되는 경향이 있고 이는 나쁜 예후와 연관이 있다. 폐, 소화기, 자궁경부 등의 악성종양에서 혈소판증가증이 생존율의 감소와 관계가 있다는 보고가 있지만^{4,6} 여전히 혈소판증가증이 악성종양의 예후인자로서 얼마나 가치가 있는지는 논란이 되고 있다.

혈소판증가증이 신세포암 환자의 생존율과 어떠한 연관성이 있는지에 대한 몇몇 보고들이 있다. Symbas 등¹⁰은 259

명의 전이성 신세포암을 가진 환자를 조사하였을 때 147명의 환자에서 혈소판증가증이 있었으며, 근치적 신적출술과 보조적인 치료에도 불구하고 혈소판증가증이 동반된 전이성 신세포암 환자에서 생존율이 감소함을 보고하였다. O'Keefe 등¹¹은 신세포암으로 신적출술을 시행한 204명의 환자 중 26명에서 혈소판증가증이 관찰되었고 이들 환자의 암사망률이 정상 혈소판수치를 보인 환자들에 비해 5배 높다고 보고하였다. 또한 Katsuki 등¹²도 신세포암으로 신적출술을 시행한 196명의 환자들 중 16명에서 혈소판증가증을 보였으며 이들 환자에서 생존율이 감소함을 보고하였다. 국내에서는 Oh 등¹³이 신세포암으로 근치적 신적출술을 시행한 환자 161명을 대상으로 하였을 때, 혈소판증가증을 보인 30명에서 그렇지 않은 군에 비해 생존율이 낮음을 보고하였다. 본 연구에서도 혈소판 수치가 정상인 신세포암 환자보다 혈소판증가증이 있었던 신세포암 환자가 생존기간이 각각 67.87 ± 39.3 개월 및 41.42 ± 30.6 개월로 유의하게 감소되어 있었으며, Kaplan-Meier 생존곡선에서도 유의한 차이를 보였다.

악성종양과 연관된 혈소판증가증은 종양세포에서 생산되는 호르몬에 의해서 유발된다. 다양한 cytokine들이 혈소판으로 변환하는 거대핵세포 (megakaryocyte)와 기타 조혈에 관계하는 인자들에 영향을 줌으로써 혈소판증가증이 발생한다. 생체 외 실험에서 IL-6, IL-1 및 leukemia inhibitory factor 등 3가지 인자가 혈소판증가증을 일으킬 수 있다.¹⁴ 여러 연구에서 IL-6가 혈소판증가증에 주요한 역할을 함을 보여주었다. IL-6가 거대핵세포의 성숙을 촉진시켜서 혈소판 생산을 유발하며¹⁵ Ljungberg 등¹⁶은 악성종양과 연관된 혈소판증가증이 있는 대부분의 환자에서 혈청 내 IL-6 수치가 상승되어 있음을 확인하였다. 신세포암 환자에서 혈소판증가증의 추측 가능한 기전은 혈소판 세포의 조혈에 관계하는 인자들의 과잉생산이다. 신세포암의 세포에서 IL-6 mRNA를 표현하고 IL-6를 생산하는 세포주가 밝혀져 있다.¹⁷ 또한 임상적으로도 상당수의 환자에서 IL-6의 증가가 있었고 그 예후가 정상 IL-6 수치를 보이는 신세포암 환자보다 나쁜 것으로 알려져 있다.¹⁸

혈소판증가증이 신세포암 환자에서 예후에 영향을 미치는 기전은 아직 명확히 밝혀진 것은 아니지만 암세포와 혈소판 사이의 상호작용으로 추측되고 있다. 혈소판이 분비하는 단백질인 thrombospondin은 이미 전이가 진행된 악성종양 환자에서 증가되어 있다. 이 단백질은 정상적으로는 지혈기전에 작용하지만 악성세포가 혈관내피세포에 부착하고 실험적으로 종양의 전이에 관여한다.¹⁹ 또한 혈소판은 악성세포가 혈관내피세포 장벽을 통과하여 혈액 내의 악성세포를 제거하는 면역기전에 반작용을 한다고 추측하고 있

다.²⁰ Gasic 등²¹은 실험적으로는 혈소판의 인위적인 감소가 종양의 전이를 줄일 수 있다고 보고한 바 있다. 이와 더불어 혈소판은 종양의 성장을 촉진시킨다. 종양의 성장은 주로 혈관신생 (angiogenesis)에 의해 발생하는데 이 혈관신생은 혈관의 내피세포와 종양세포 간의 상호작용뿐만 아니라 혈소판과 혈관의 내피세포 간의 상호작용에 의해서 일어난다. 혈소판은 종양 내 혈관의 내피세포에 부착하여 고농도의 vascular endothelial growth factor (VEGF)를 분비함으로써 혈관신생을 유발하고 이는 곧 종양의 성장을 촉진시킨다. Dirix 등²²은 혈청 내 VEGF 수치와 악성종양의 진행 간에 강한 연관이 있음을 보고하였다.

본 연구에서 혈소판증가증은 신세포암 환자에서 생존율의 감소와 관계가 있었으며 이는 일반적인 예후인자로 거론하는 종양의 병기, 세포의 형태, 분화도 등과는 독립적인 예후인자였다. 이는 곧 혈소판증가증의 여부는 신세포암 환자에서 근치적 신적출술 이후 다른 치료법을 선택할 때 영향을 미칠 수 있으며, 임상적 경과를 예측함에 있어 새로운 예후 인자로서의 역할을 기대할 수 있을 것으로 생각한다. 단, 본 연구의 제한점은 환자에서 혈소판증가증이 관찰된 시점에 따른 차이를 분석하지 않은 후향적 연구로, 구체적인 혈소판증가증 발생시점에 따른 예후의 차이에 관한 전향적 연구의 필요성을 제안하는 바이며, 아울러 혈소판증가증이 예후에 미치는 기전에 대한 기초적인 연구가 필요하다고 할 수 있겠다.

결 론

신세포암 환자에서 근치적 신적출술을 시행 받기 전이나 받은 후 한번이라도 혈소판증가증이 있는 경우 생존기간이 감소하는 것으로 보아 혈소판증가증이 신세포암의 중요한 예후인자 중 하나라고 생각한다. 아울러 향후 혈소판증가증이 예후에 미치는 기전에 대한 구체적인 연구가 필요하다.

REFERENCES

1. Kim SW, Park WJ, Ha JS, Lee SJ, Lee JY, Lee CB, et al. Prognostic factors in renal cell carcinoma. Korean J Urol 2002;43:98-105
2. Aso Y, Homma Y. A survey on incidental adrenal tumors in Japan. J Urol 1992;147:1478-81
3. Skinner DG, Colvin RB, Vermillion CD, Pfister RC, Leadbetter WF. Diagnosis and management of renal cell carcinoma. A clinical and pathologic study of 309 cases. Cancer 1971;28:1165-77
4. Griesshammer M, Bangerter M, Sauer T, Wennauer R,

- Bergmann L, Heimpel H. Aetiology and clinical significance of thrombocytosis: analysis of 732 patients with an elevated platelet count. *J Intern Med* 1999;245:295-300
5. Pedersen LM, Milman N. Prognostic significance of thrombocytosis in patients with primary lung cancer. *Eur Respir J* 1996;9:1826-30
 6. Hernandez E, Lavine M, Dunton CJ, Gracely E, Parker J. Poor prognosis associated with thrombocytosis in patients with cervical cancer. *Cancer* 1992;69:2975-7
 7. Van Brussel JP, Mickisch GH. Prognostic factors in renal cell and bladder cancer. *BJU Int* 1999;83:902-8
 8. Ficarra V, Righetti R, Piloni S, D'Amico A, Maffei N, Novella G, et al. Prognostic factors in patients with renal cell carcinoma: retrospective analysis of 675 cases. *Eur Urol* 2002;41:190-8
 9. Kim WJ, Chung JI, Hong JH, Kim CS, Jung SI, Yoon DK. Epidemiological study for urologic cancer in Korea (1998-2002). *Korean J Urol* 2004;45:1081-8
 10. Symbas NP, Townsend MF, El-Galley R, Keane TE, Graham SD, Petros JA. Poor prognosis associated with thrombocytosis in patients with renal cell carcinoma. *BJU Int* 2000;86:203-7
 11. O'Keefe SC, Marshall FF, Issa MM, Harmon MP, Petros JA. Thrombocytosis is associated with a significant increase in cancer specific death rate after radical nephrectomy. *J Urol* 2002;168:1378-80
 12. Katsuki I, Kei K, Shunichi S, Makoto S, Hideki Y. Prognostic significance of thrombocytosis in renal cell carcinoma patients. *Int J Urol* 2004;11:364-7
 13. Oh BS, Park SH, Park YI. Significance of thrombocytosis as a prognostic factor after radical nephrectomy in patients with renal cell carcinoma. *Korean J Urol* 2004;45:1095-9
 14. Metcalf D, Nicola NA, Gearing DP. Effects of injected leukemia inhibitory factor on hematopoietic and other tissues in mice. *Blood* 1990;76:50-6
 15. Gastl G, Plante M, Finstad CL, Wong GY, Federici MG, Bander NH, et al. High IL-6 levels in ascitic fluid correlate with reactive thrombocytosis in patients with epithelial ovarian cancer. *Br J Haematol* 1993;83:433-41
 16. 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
 17. Takenawa J, Kaneko Y, Fukumoto M, Fukatsu A, Hirano T, Fukuyama H, et al. Enhanced expression of interleukin-6 in primary human renal cell carcinomas. *J Natl Cancer Inst* 1991;83:1668-72
 18. Blay JY, Negrier S, Combaret V, Attali S, Goillot E, Merrouche Y, et al. Serum level of interleukin 6 as a prognosis factor in metastatic renal cell carcinoma. *Cancer Res* 1992;52:3317-22
 19. Hollen CW, Henthorn J, Koziol JA, Burstein SA. Elevated serum interleukin-6 levels in patients with reactive thrombocytosis. *Br J Haematol* 1991;79:286-90
 20. Karparkin S, Pearlstein E. Role of platelets in tumor cell metastases. *Ann Intern Med* 1981;95:636-41
 21. Gasic GJ, Gasic TB, Stewart CC. Antimetastatic effects associated with platelet reduction. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1968;61:46-52
 22. Dirix LY, Verheulen PB, Hubens G. Serum basic fibroblast growth factor and vascular endothelial growth factor and tumor growth kinetics in advanced colorectal cancer. *Ann Oncol* 1996;7:843-8