

투명 신세포암의 핵 분화도 예측 인자로서 전산화단층촬영의 유용성

Effectiveness of Computed Tomography for Predicting the Nuclear Grade of Renal Cell Carcinoma

Young Kee Kwon, Byung Hoon Kim, Choal Hee Park, Chun Il Kim, Hyuk Soo Chang

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

Purpose: Nuclear grade is one of the independent prognostic factors for renal cell carcinoma (RCC). We investigated the effectiveness of a preoperative CT scan for predicting the nuclear grade of clear cell RCC. **Materials and Methods:** We retrospectively reviewed the medical records of patients who underwent surgery for renal lesions between January 2002 and December 2007. We analyzed the pathologic and radiologic reports of 65 patients who underwent radical nephrectomy for RCC and were diagnosed with clear cell RCC. The Hounsfield unit (HU) of the area with maximum enhancement (M) and the total area of the RCC (T) were measured during CT. Ratio values by nuclear grade were calculated by using formulas (M HU/aorta HU, T HU/aorta HU) to eliminate differences between individuals.

Results: A total of 65 cases of clear cell RCCs were classified according to Fuhrman nuclear grade. Five cases were grade I, 33 were grade II, 15 were grade III, and 12 were grade IV. There was a significant difference in CT enhancement between each nuclear grade, and lower nuclear grades tended to have an increased ratio of maximum enhancement ($p=0.020$). Fuhrman nuclear grade was divided into two groups: low (Fuhrman grades I, II) and high (Fuhrman grades III, IV). The ratio of enhancement for the M area was significantly higher in the low Fuhrman nuclear grade group than in the high group ($p=0.033$).

Conclusions: CT enhancement is inversely related to the nuclear grade of clear cell RCC. This study found that measuring the area of maximum enhancement in CT may be a useful method for presuming the pathologic nuclear grade of RCC, especially when the Fuhrman nuclear grade is divided into low and high groups. (Korean J Urol 2009;50:942-946)

Key Words: Renal cell carcinoma, Spiral computed tomography

Korean Journal of Urology
Vol. 50 No. 10: 942-946, October
2009

DOI: 10.4111/kju.2009.50.10.942

계명대학교 의과대학 비뇨기과학교실

권영기 · 김병훈 · 박철희
김천일 · 장혁수

Received : March 25, 2009
Accepted : September 10, 2009

Correspondence to: Hyuk Soo Chang
Department of Urology, Dongsan
Medical Center, Keimyung
University School of Medicine,
194, Dongsan-dong, Jung-gu,
Daegu 700-712, Korea
TEL: 053-250-7023
FAX: 053-250-7643
E-mail: sangraal@dsmc.or.kr

© The Korean Urological Association, 2009

서 론

건강검진, 또는 신장과 관련이 없는 타질환의 검사에서 복부 초음파 (ultrasonography; US) 및 복부 전산화단층 촬영 (computed tomography; CT)을 통해 우연히 발견되는 신종물의 빈도가 점차 증가하고 있으며 국내의 보고에 따르면 신 세포암 중 우연히 발견되는 종양의 빈도가 40.1-46.4% [1-3]

로 증가하였다. 최근 CT의 보편화로 이를 이용한 검사의 비중이 증가하고 있으며 Jamis-Dow 등은 1.5-2 cm의 작은 신병변을 US로는 58%만을 발견한데 비해 CT는 100% 발견 할 수 있어서 작은 신종양을 발견하는데 있어서는 CT의 민감도가 높다고 하였다 [4]. 최근에는 이외에도 신종양의 술 전 진단, 병기 설정 및 수술 여부 결정을 위해 CT가 사용되고 있어 그 비중이 높아지고 있다.

신세포암의 예후를 결정짓는 인자로는 임상증상 유무, 병

리학적 병기, 종양 크기, 핵 분화도 (nuclear grade), 세포 유형 (histological type), P-53, DNA ploidy, fibrinogen, 적혈구침강 속도 (erythrocyte sedimentation rate; ESR), C-reactive protein (CRP), immunosuppressive acidic protein (IAP), alpha-2-globulin, 신체지수, 연령, 인종 및 성별 등이 있으며 [5] 이 중에서도 특히 핵 분화도는 신세포암 환자의 장기간 생존을 예견하는 중요하고 독립적인 인자로 인정되고 있다 [6,7]. 최근 술 전에 실시한 CT를 이용하여 조영증강비율과 핵 분화도의 연관성을 조사하여 저등급 (low grade)과 고등급 (high grade)

간의 조영증강비율이 의미 있는 차이가 있었다는 연구가 [8] 있으나 아직 국내에서는 이에 대한 자료가 충분하지 않다. 저자들은, 신세포암 환자에 있어 술 후 병리학적 과정을 거쳐야만 알 수 있는 핵 분화도를 술 전에 실시한 CT를 이용하여 조영증강비율과의 연관성을 알아보는 시도를 하였으며 그 예측 인자를 통하여 수술 전 환자 상담에 도움이 될 수 있는 근거를 제시하고자 하였다.

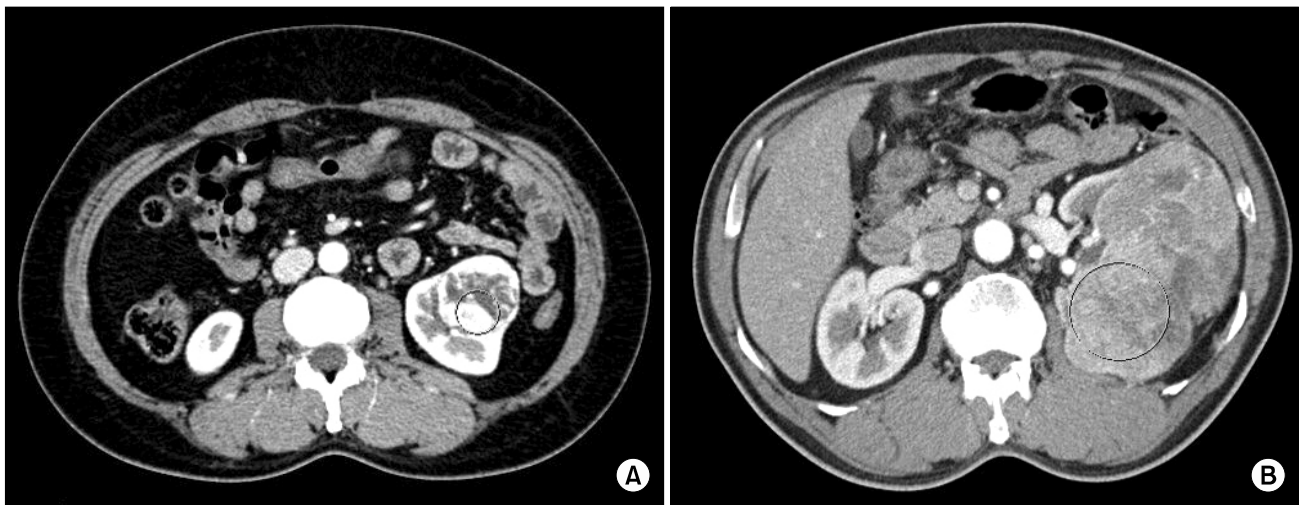


Fig. 1. The maximum area of Hounsfield units (HU) was measured by tracing the highest HU of the localized circular portion, which was defined by 25% of the total area of the carcinoma at the largest diameter. (A) an example of measuring maximum area of HU in well enhanced small size carcinoma by localized circle. (B) an example of measuring maximum area of HU in heterogeneous large size carcinoma by localized circle.

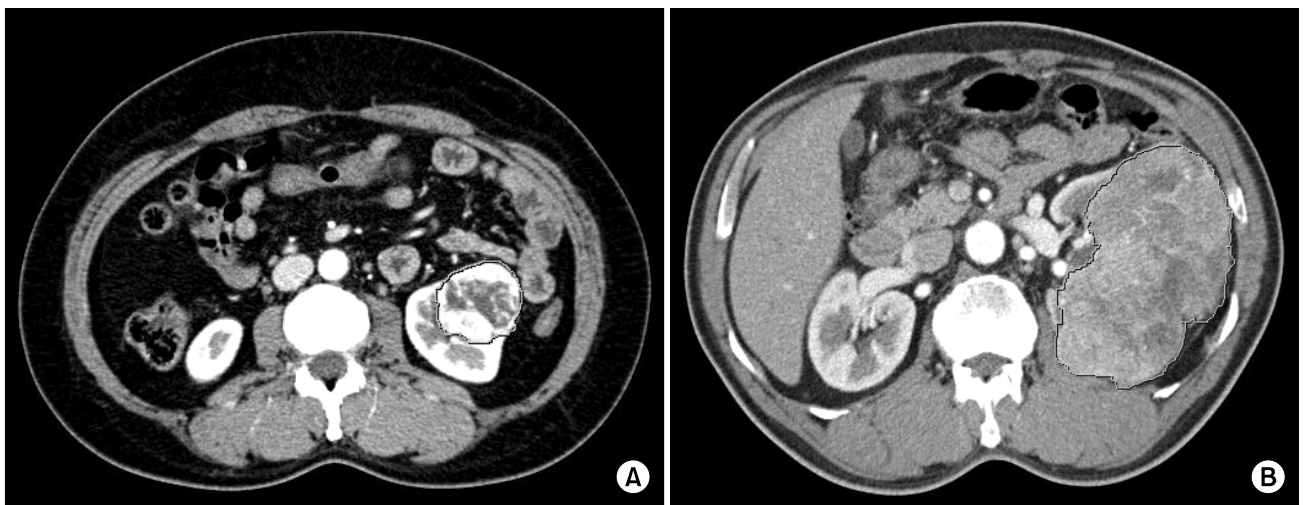


Fig. 2. Hounsfield units (HU) of the total area of the carcinoma were measured by delineating around the lesion at the largest diameter. (A) an example of measuring the total area of HU in a well-enhanced, small-sized carcinoma. (B) an example of measuring the total area of HU in a heterogeneous enhanced large-sized carcinoma.

대상 및 방법

2002년 1월부터 2007년 12월까지 신세포암으로 근치적 신적출술을 받았던 환자 중 투명 신세포암으로 진단된 65례(남자 46명, 여자 19명)를 대상으로 하였다. 환자들의 평균 나이는 57.4세로 20세부터 81세까지였다. 술 전 진단 및 병기 설정을 위해 시행한 CT에서 신세포암의 조영 증강이 가장 잘되는 부위 (maximum; M)와 신세포암 전체 (total; T) 면적의 각각 Hounsfield unit (HU)값을 구하였다 (Fig. 1, 2). HU값 측정 시 겔질속질기 (corticomedullary phase)에서 신세포암의 지름이 최대가 되는 단면을 기준으로 하여 T면적을 측정하였으며 이 면적의 25%를 M의 면적으로 정의하였다. T면적 내에서 M면적의 관심영역 (region of interest; ROI)을 정하여 HU값이 최대가 되는 값을 M면적의 HU값으로 하였으며 1명의 동일한 진단 방사선 전문의의 판독을 받았다. M의 면적이 커서 신종양의 피사 조직의 HU값을 반영하는 영향과 M의 면적이 작아서 종양의 주 영양동맥을 포함할 경우 뚜렷이 증가하는 HU값의 영향을 최소화 하고자 M면적을 T면적의 25%로 하였다. 환자들 간의 내인 인자로는 심기능, 수액 사용의 유무 등이 있으나 신세포암의 HU값을 대동맥의 HU값으로 나누어 환자들 간의 내인 인자를 제거하였으며 이 증강 비율을 각 Fuhrman 핵 분화도와 종양의 크기별로 비교하였다. 통계는 SPSS 프로그램을 이용한 Student's t-test를 이용하여 핵 분화도에 따른 조영증강값을 비교하였으며 p값이 0.05 미만인 경우를 통계학적으로 의미가 있는 것으로 판정하였다.

결 과

65례의 투명 신세포암 환자에서 핵 분화도별로 분류했을 때 환자수는 분화도 I 5례, II 33례, III 15례, IV 12례였다.

술 전 실시한 CT에서 M부위의 HU는 분화도 I, II, III, IV별 160.4 ± 29.2 , 119 ± 50.9 , 112 ± 34.5 , 97.5 ± 18.9 로 의미 있는 차이는 보이지 않았으며 ($p=0.050$) 신종양 T면적의 HU 또한 131.2 ± 17.4 , 102.3 ± 42.7 , 98.9 ± 26.4 , 80.4 ± 19 로 의미 있는 차이를 보이지 않았으나 핵 분화도가 증가할수록 HU가 감소하는 경향을 보였다 ($p=0.055$).

종양의 크기에 따라 4 cm 이하, 4-7 cm 사이 그리고 7 cm 초과로 나누었을 때 T부위의 조영증강의 비율값은 0.437 ± 0.141 , 0.332 ± 0.091 그리고 0.297 ± 0.064 로 크기가 증가할수록 의미 있게 감소하였고 ($p<0.001$) M부위의 비율값도 0.511 ± 0.179 , 0.385 ± 0.121 그리고 0.355 ± 0.07 로 의미 있는 감소를 보였다 ($p=0.001$).

핵 분화도에 따라 저등급군 (grade I, II)과 고등급군 (grade III, IV)으로 나누어 신종양의 크기를 비교할 때 각각 5.24 ± 2.41 cm, 6.56 ± 3.4 cm로 핵 분화도가 고등급일 때 종양의 크기가 크지만 통계학적인 의미는 없었다 ($p=0.072$).

신세포암의 핵 분화도 I, II, III, IV에서 M부위의 조영증강 비율값은 0.596 ± 0.132 , 0.427 ± 0.164 , 0.407 ± 0.129 , 0.353 ± 0.077 로 유의한 차이를 보였으며 ($p=0.020$) T면적에서도 0.476 ± 0.059 , 0.368 ± 0.136 , 0.362 ± 0.103 , 0.293 ± 0.075 로 유의한 차이를 보였다 ($p=0.033$) (Table 1).

Table 2. Comparison between HU degree by high & low Fuhrman nuclear grade groups

	Low group (grade I, II)	High group (grade III, IV)	p-value
No. of patients	38	27	
M HU/Aorta HU \pm SD	0.449 ± 0.168	0.383 ± 0.111	0.033
T HU/Aorta HU \pm SD	0.382 ± 0.133	0.33 ± 0.096	0.067

HU: Hounsfield unit, M: maximum area of Hounsfield unit which was defined by 25% of total area of carcinoma at the largest diameter, T: total area of carcinoma at the largest diameter

Table 1. Comparison between HU degree by nuclear grade

	Grade I	Grade II	Grade III	Grade IV	p-value
No. of patients	5	33	15	12	
Mean age \pm SD (years)	58.8 ± 11.4	54.3 ± 13.2	61.3 ± 10.9	60.7 ± 11.5	
Mean tumor size \pm SD (cm)	3.18 ± 0.87	5.56 ± 2.43	4.81 ± 2.37	8.77 ± 3.28	
M HU \pm SD	160.4 ± 29.2	119 ± 50.9	112 ± 34.5	97.5 ± 18.9	0.050
T HU \pm SD	131.2 ± 17.4	102.3 ± 42.7	98.9 ± 26.4	80.4 ± 19	0.055
A HU \pm SD	275.4 ± 6.69	276.2 ± 31.6	276.3 ± 35.3	277.3 ± 13.4	
M HU/Aorta HU \pm SD	0.596 ± 0.132	0.427 ± 0.164	0.407 ± 0.129	0.353 ± 0.077	0.020
T HU/Aorta HU \pm SD	0.476 ± 0.059	0.368 ± 0.136	0.362 ± 0.103	0.293 ± 0.075	0.033

HU: Hounsfield unit, M: maximum area of Hounsfield unit which was defined by 25% of total area of carcinoma at the largest diameter, T: total area of carcinoma at the largest diameter, A: aorta at the largest diameter of carcinoma

신세포암의 핵 분화도에 따라 저등급군과 고등급군으로 나누었을 때 T부위의 평균 조영증강 비율값은 0.38, 0.33으로 유의한 차이가 없었으나 ($p=0.067$) M부위의 평균 조영증강 비율값은 0.45, 0.38로 저등급군에서 유의하게 높았다 ($p=0.033$) (Table 2).

고 찰

신세포암은 신장에서 발생하는 종양의 85-90%를 차지하는 중요한 종양이며 전체 악성종양의 약 2-3%를 차지한다 [9]. 조직학적 빈도로는 투명 신세포암이 82-83%로 가장 흔하며 나머지는 유두상 신세포암 5-11%, 혈색소 신세포암 4%, 집합관 신세포암 <1%, 상세포병의 신종양 <10% 등으로 이루어져 있다 [10,11].

신세포암 환자에 있어 정확한 예후 인자를 확인하고 종양특이 생존율을 예측하는 것이 환자의 임상 경과를 예측하고 치료 계획을 결정하는 중요한 요소이다. 그러나 신세포암 환자의 예후 인자들은 많은 연구에서 밝혀졌으나 아직 논란이 되고 있는 것들도 있다. 밝혀진 예후 인자들로는 병리학적 병기가 가장 정확한 예후 인자라고 알려져 있으며 [12-15] 이 외에 핵 분화도 [6,7]와 세포 유형 [16-18] 등이 있다.

본 연구에서 조사한 CT에서 신종양의 조영증강은 그 조직의 혈관 분포에 따라 좌우되는데 종양은 직접적으로 혈관형성물질을 분비할 뿐만 아니라 세포의 기질에 저장되어 있는 혈관형성 화합물을 활성화하거나 방출함으로써 신생혈관형성을 촉진한다 [19]. 만일 신생혈관형성이 일어나지 않는다면 혈관과 종양세포의 거리가 멀어지게 되어 세포분열에 방해를 받게 되고 따라서 혈관내피세포의 증식과 성장이 제한된다. 즉 고형종양은 저산소증으로 인하여 세포고사가 일어나게 되는 것이다.

투명 신세포암은 다른 신종양보다 혈관이 풍부하여 CT에서 더 높은 조영증강을 보이며 조영증강정도와 종양실질의 미세혈관밀도 (microvessel density; MVD)를 조사하였을 때 의미 있는 상관관계를 보인다는 연구들이 있다 [20,21]. 혈관이 많을수록 MVD가 높으며 CT에서 조영증강이 더 잘 될 수가 있는 것이다.

MVD의 예후적 중요성을 평가하는 조사는 많이 있으나 아직은 상반된 결과들이 나오고 있다. Chang 등은 MVD는 투명신세포암의 병기와 세포악성도등급, 세포 종류와는 통계학적인 연관성이 없다고 하였으며 [22], Minardi 등도 핵 분화도를 I, II and III and IV으로 나눈 3 group에서 의미 있는 MVD의 차이는 없다고 하였다 [6].

하지만 Delahunt 등은 투명 신세포암에서 MVD 및 종양

미세혈관면적 (tumor microvessel area)과 핵 분화도와와의 관계를 조사하여 종양미세혈관면적은 분화도와는 유의한 상관관계가 없었지만 평균 미세혈관밀도 (mean microvessel density)와는 의미 있는 반비례적인 상관관계가 있으며, MVD가 높을수록 생존기간도 길어졌다고 보고하였다 [23]. Köhler 등도 핵 분화도가 높아질수록 MVD는 반비례적으로 감소한다고 하였다 [24]. 이러한 상관관계의 설명으로는 종양에서 발생과 성장에 신생혈관형성이 필수요소이며 혈관형성 초기에는 확산에 의해서 영양분과 산소가 공급되며 부산물이 방출되어 종양의 성장을 촉진하게 된다 [25]. 그러나, 고등급의 종양은 매우 빠르게 성장하여 신생혈관이 형성되기 전에 이미 성장하게 되므로 혈관의 기하학적인 측면을 변형시키게 되고 따라서 대사의 부전을 초래하게 되는 것이다 [26]. 또 종양이 섬유화되고 직경이 큰 혈관이 생기게 되는 경우 주위의 MVD는 감소하게 되어 핵 분화도와 반비례 관계가 이루어지는 것이다.

본 연구에서는 투명 신세포암의 핵 분화도와 술 전 실시한 CT에서 신세포암의 조영증강관계를 조사하였다. Ruppert-Kohlmayr 등은 CT에서 신세포암의 조영증강으로 투명신세포암과 유두상신세포암을 구분하고자 하는 연구에서 낭종 혹은 피사 조직의 HU값을 최소화 하고자 조영증강측정의 면적을 신세포암 면적의 3분의 1로 하였다 [21]. 저자들은 조영증강측정 시 M의 면적이 커서 신세포암 내 피사 조직의 HU값을 반영하는 경향과 M의 면적이 작아서 종양의 주 영양동맥을 포함할 경우 뚜렷이 증가하는 HU값의 영향을 최소화 하고자 M의 면적을 T면적의 25%로 하였다. 측정결과 핵 분화도가 I, II, III, IV로 증가할수록 M, T부위의 조영증강이 감소하였으며 (Table 1), 저등급과 고등급으로 나누었을 때 M부위의 조영증강이 의미 있게 감소하였다 (Table 2).

조사 결과 앞서 말한 핵 분화도와 MVD의 역관계를 생각해 보면 핵 분화도가 증가할수록 MVD가 감소하여 조영증강이 감소한다는 이론의 근거가 성립되는 것이다. 즉 신세포암에서 술 전 실시한 CT로 핵 분화도를 예측할 수 있을 것으로 본다.

결 론

투명 신세포암의 핵 분화도가 낮을수록 술 전 CT에서 조영증강이 높았으며 저등급과 고등급으로 나누어 조영증강비율을 비교할 때 조영증강이 가장 잘되는 부위를 이용하는 것이 핵 분화도 예측에 유용하였다. 따라서 CT를 이용한 핵 분화도 예측법이 수술 전 환자의 치료방침을 결정하고 예후를 예측 하기 위한 자료로 활용될 수 있을 것으로 생각

되며 향후 좀 더 많은 환자를 대상으로 생존율을 직접 비교하는 연구가 필요할 것으로 생각한다.

REFERENCES

1. 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.
2. Seong BM, Kim DS, Yoon DK. Clinical characteristics of incidentally detected renal cell carcinoma. *Korean J Urol* 1997;38:245-9.
3. Rhew HY, Kang JS, Jo SS, Lee CK. Clinical characteristics of incidentally detected renal cell carcinoma: incidentaloma. *Korean J Urol* 2000;41:1195-201.
4. Jamis-Dow CA, Choyke PL, Jennings SB, Linehan WM, Thakore KN, Walther MM. Small (< or = 3-cm) renal masses: detection with CT versus US and pathologic correlation. *Radiology* 1996;198:785-8.
5. Campbell SC, Novick AC, Bukowsik RM. Renal tumor. In: Wein AJ, Kavoussi LR, Novick AC, Partin AW, Peters CA, editors. *Campbell-Walsh urology*. 9th ed. Philadelphia: Saunders; 2006;1603-7.
6. 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.
7. Boxer RJ, Waisman J, Lieber MM, Mampaso FM, Skinner DG. Renal carcinoma: computer analysis of 96 patients treated by nephrectomy. *J Urol* 1979;122:598-601.
8. Villalobos-Gollas M, Leon-Vilchis F, Mendez-Probst C, Rodriguez-Covarrubias F, Castillejos-Molina R. Nuclear grade prediction of renal cell carcinoma using contrasted computed tomography. *J Urol* 2009;181(Suppl):249.
9. Boring CC, Squires TS, Tong T. Cancer statistics, 1993. *CA Cancer J Clin* 1993;43:7-26.
10. Kim KJ, Kim DS, Lee NK. Prognosis associated with thrombocytosis in renal cell carcinoma. *Korean J Urol* 2007;48:1099-103.
11. Cheville JC, Lohse CM, Zincke H, Weaver AL, Blute ML. Comparisons of outcome and prognostic features among histologic subtypes of renal cell carcinoma. *Am J Surg Pathol* 2003;27:612-24.
12. Tsui KH, Shvarts O, Smith RB, Figlin RA, deKernion JB, Belldgrun A. Prognostic indicators for renal cell carcinoma: a multivariate analysis of 643 patients using the revised 1997 TNM staging criteria. *J Urol* 2000;163:1090-5.
13. Ljungberg B, Alamdari FI, Holmberg G, Granfors T, Ducheck M. Radical nephrectomy is still preferable in the treatment of localized renal cell carcinoma. A long-term follow-up study. *Eur Urol* 1998;33:79-85.
14. Mejean A, Oudard S, Thiounn N. Prognostic factors of renal cell carcinoma. *J Urol* 2003;169:821-7.
15. 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.
16. Fuhrman SA, Lasky LC, Limas C. Prognostic significance of morphologic parameters in renal cell carcinoma. *Am J Surg Pathol* 1982;6:655-63.
17. Medeiros LJ, Gelb AB, Weiss LM. Renal cell carcinoma. Prognostic significance of morphologic parameters in 121 cases. *Cancer* 1988;61:1639-51.
18. 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.
19. Folkman J, Klagsbrun M, Sasse J, Wadzinski M, Ingber D, Vlodavsky I. A heparin-binding angiogenic protein-basic fibroblast growth factor-is stored within basement membrane. *Am J Pathol* 1988;130:393-400.
20. Jinzaki M, Tanimoto A, Mukai M, Ikeda E, Kobayashi S, Yuasa Y, et al. Double-phase helical CT of small renal parenchymal neoplasms: correlation with pathologic findings and tumor angiogenesis. *J Comput Assist Tomogr* 2000;24:835-42.
21. Ruppert-Kohlmayr AJ, Uggowitz M, Meissnitzer T, Ruppert G. Differentiation of renal clear cell carcinoma and renal papillary carcinoma using quantitative CT enhancement parameters. *AJR Am J Roentgenol* 2004;183:1387-91.
22. Chang SG, Jeon SH, Lee SJ, Choi JM, Kim YW. Clinical significance of urinary vascular endothelial factor and microvessel density in patients with renal cell carcinoma. *Urology* 2001;58:904-8.
23. Delahunt B, Bethwaite PB, Thornton A. Prognostic significance of microscopic vascularity for clear cell renal cell carcinoma. *Br J Urol* 1997;80:401-4.
24. Köhler HH, Barth PJ, Siebel A, Gerharz EW, Bittinger A. Quantitative assessment of vascular surface density in renal cell carcinomas. *Br J Urol* 1996;77:650-4.
25. Folkman J. Seminars in Medicine of the Beth Israel Hospital, Boston. Clinical applications of research on angiogenesis. *N Engl J Med* 1995;333:1757-63.
26. Peters W, Teixeira M, Intaglietta M, Gross JF. Microcirculatory studies in rat mammary carcinoma. I. Transparent chamber method, development of microvasculature, and pressures in tumor vessels. *J Natl Cancer Inst* 1980;65:631-42.