creative commons

COMMONS DEED

저작자표시-비영리-변경금지 2.0 대한민국

이용자는 아래의 조건을 따르는 경우에 한하여 자유롭게

- 이 저작물을 복제, 배포, 전송, 전시, 공연 및 방송할 수 있습니다.

다음과 같은 조건을 따라야 합니다:

저작자표시. 귀하는 원저작자를 표시하여야 합니다.

비영리. 귀하는 이 저작물을 영리 목적으로 이용할 수 없습니다.

변경금지. 귀하는 이 저작물을 개작, 변형 또는 가공할 수 없습니다.

- 귀하는, 이 저작물의 재이용이나 배포의 경우, 이 저작물에 적용된 이용허락조건을 명확하게 나타내어야 합니다.
- 저작권자로부터 별도의 허가를 받으면 이러한 조건들은 적용되지 않습니다.

저작권법에 따른 이용자의 권리는 위의 내용에 의하여 영향을 받지 않습니다.

이것은 이용허락규약(Legal Code)을 이해하기 쉽게 요약한 것입니다.

Disclaimer

dCollection

의학석사 학위논문

신절제술을 받은 비전이성 신세포암 환자에서 수술 전 신기능과 수술 후 예후 사이의 상관관계

2023년 2월

서울대학교 대학원

의학과 비뇨의학전공

고 용 석

신절제술을 받은
비전이성 신세포암 환자에서
수술 전 신기능과
수술 후 예후 사이의 상관관계

지도교수 정 창 욱

이 논문을 의학석사 학위논문으로 제출함
2022년 10월

서울대학교 대학원
의학과 비뇨의학전공
고 용 석

고용석의 석사 학위논문을 인준함
2023년 1월

위 원 장 _____ (인)

부위원장 _____ (인)

위 원 _____ (인)

국문초록

말기신부전(End-stage renal disease, ESRD)은 신세포암(Renal cell carcinoma, RCC)의 잘 알려진 위험인자이지만, 수술 후 예후는 오히려 일반인보다 좋다는 보고들이 있었다. 이러한 현상이 저하된 신기능에 의한 것인지, 혹은 말기신부전 환자들의 잦은 검진으로 신세포암이 조기 발견된 결과인지에 대해서는 논란이 남아있다. 이에 대한 물음에 답하고자 본 연구에서는 서울대학교 병원에서 신세포암으로 수술 받은 환자들을 신기능에 따라 분류한 뒤, 각 군별 수술 후 예후를 비교하고자 하였다.

2007년부터 2021년까지 서울대학교 병원에서 신절제술을 받은 비전이성 신세포암 환자들 중 연구 선정기준에 알맞은 3,782명을 후향적으로 분석하였다. GFR 기준 만성콩팥병(Chronic kidney disease, CKD) Stage별 분포는 CKD Stage Ⅰ 1,411명(37.3%), CKD Stage Ⅱ 1,866명(49.4%), CKD Stage Ⅲ 362명(9.6%), CKD Stage Ⅳ 20명(0.5%), CKD Stage Ⅴ 혹은 ESRD 119명(3.2%)이었다.

수술 후 재발 여부에 대한 추적관찰 기간의 중간값은 40.5개월이었다. Kaplan Meier 생존분석 결과 CKD Stage Ⅴ 환자군에서 5년 무재발 생존율이 가장 높았다(CKD Stage Ⅰ, Ⅱ, Ⅲ/Ⅳ, Ⅴ에서 각각 92.0%, 90.3%, 85.4%, 98.1%). “재발”을 분석하고자 하는 사건으로, “다른 요인에 의한 사망”을 경쟁 위험 관계에 있는 사건으로 설정하여 무재발 생존기간에 영향을 미치는 공변량들에 대해 경쟁위험분석을 한 결과 CKD Stage Ⅴ는 양호한 예후를 예측하는 독립적인 인자였으나(Sub-distribution Hazard Ratio 0.188; 95% 신뢰구간 0.036-0.945, p=0.048), 다른 CKD Stage 군 사이의

차이는 없었다. 결과적으로 말기신부전은 신세포암 수술 후 낮은 재발율과 연관된 인자임을 확인할 수 있었으나, 이 현상이 저하된 신기능과 관련되었다는 증거는 찾을 수 없었다.

주요어 : Renal cell carcinoma, End-stage renal disease, Chronic kidney disease, Estimated glomerular filtration rate
학 번 : 2021-20895

목 차

서 론 ····· 1
연구 방법 ····· 3
결 과 ····· 6
논 의 ····· 10
결 론 ····· 14

참고문헌 ····· 15
Abstract ····· 18

표 목 차

표 1 ····· 20
표 2 ····· 21
표 3 ····· 22
표 4 ····· 23
표 5 ····· 24

그 림 목 차

그림 1 ····· 25
그림 2 ····· 26
그림 3 ····· 27
그림 4 ····· 28
그림 5 ····· 29
그림 6 ····· 30
그림 7 ····· 31

제 1 장 서 론

신세포암(Renal Cell Carcinoma, RCC)은 성인 신장에 발생하는 종양의 약 90%를 차지하며, 2017년 기준 한국에서의 조발생률(Crude incidence rate)은 인구 100,000명당 10.3명으로 지속적인 상승추세를 보이고 있다 [1]. RCC는 말기신부전(End-stage renal disease, ESRD) 환자들에서 호발하는 경향을 보이는데, 1977년 Dunnill과 동료들은 30명의 ESRD 환자들에 대한 부검 결과 ESRD와 RCC 사이의 연관성이 있음을 알렸고 [2], 이후로도 일련의 보고들을 통해 ESRD 환자들은 일반 환자들에 비해 RCC가 최대 100배까지 호발할 수 있음이 알려져 있다 [3, 4].

이처럼 ESRD는 RCC 발병의 잘 알려진 위험인자이지만, 예후는 ESRD가 아닌 일반인에서 발생하는 RCC에 비해 오히려 양호할 수 있다는 보고들이 제시되었다. 2011년 Neuzillet와 동료들은 303명의 ESRD 환자에서 진단된 RCC와 947명의 ESRD가 아닌 환자에서 진단된 RCC의 예후를 비교하였다. 신절제술 후 평균 33개월 추적관찰시 ESRD-RCC 군에서는 13명(4.3%)의 환자들이, nonESRD-RCC 군에서는 261명(27.6%)의 환자들이 RCC로 인해 사망했다는 결과가 나와 ESRD 환자에서 발생하는 RCC의 예후가 더 양호할 수 있다고 주장하였다 [5]. 2014년 Shrewsberry와 동료들 역시 95명의 ESRD-RCC 환자들과 243명의 nonESRD-RCC 환자들의 신절제술 후 예후를 비교한 결과 ESRD-RCC 환자들의 재발율이 nonESRD-RCC 환자들의 재발율보다 유의미하게 낮았고(3% vs 13%, p=0.01), ESRD 여부가 재발과 관련하여 양호한 예후를 예측하는 독립적인 인자임을 주장하였다(OR=0.10; 95% 신뢰구간: 0.01-0.85)

[7].

ESRD는 RCC의 유병률을 높이는 분명한 위험인자이지만, 어떻게 양호한 예후를 보이는지에 대해서는 아직 명확히 설명되지 않았다. 제기된 가설로는 일반인과는 다른 ESRD라는 특수한 신장 환경에서 발생한 RCC의 고유한 특성이라는 것과, ESRD 환자들이 일반인에 비해 병의원 방문 및 신장을 포함한 검진이 잦음에 따라 RCC의 조기발견의 확률이 높을 것이란 것이 있다 [5, 6]. 다만, ESRD가 아니라도 신기능이 낮은 환자일수록(GFR category 기준 만성콩팥병 단계, 즉 CKD Stage가 높은 환자일수록) 신장암의 발생률이 점진적으로 증가하며 [8], RCC의 조직학적 아분류 분포 비율 역시 점진적으로 변한다는 보고가 있다 [9]. 이는 앞서 언급한 현상이 단순히 잦은 검진으로 인한 조기 발견만으로는 설명되지 않을 수 있다는 점을 시사한다. 즉, 신기능이 낮은 환자일수록 RCC는 보다 더 양호한 예후를 보이며, 신기능이 극단적으로 낮은 ESRD 환자에서의 RCC 예후가 좋은 현상도 이 기전의 일환이라는 가설을 수립할 수 있다.

위와 같은 질문에 답하고자 본 연구에서는 서울대학교 병원에서 RCC로 수술 받은 환자들의 기록을 후향적으로 분석하여 신기능을 반영하는 환자의 수술 전 추정 사구체 여과율 수치와 RCC 예후 사이의 상관관계를 보임으로써 낮은 추정 사구체 여과율을 가진 환자일수록 RCC에 대한 수술적 치료 이후 양호한 예후를 보인다는 가설을 검증하고자 한다.

제 2 장 연구 방법

■ 자료 수집

본 연구에서는 20세 이상의 성인환자 중 2007년부터 2021년까지 서울대학교 병원에서 RCC 의진, 혹은 확진을 받아 신절제술을 시행받은 환자들의 의무기록을 후향적으로 분석하였다. 신절제술은 근치적 신절제술(Radical nephrectomy), 혹은 임상적으로 적용 가능한 경우 부분 신절제술(Partial nephrectomy)로 시행되었으며, 접근 방법으로는 개복수술, 복강경수술, 로봇보조복강경수술이 모두 포함되었다.

제외기준으로는 나이가 20세 미만인 경우, 이전 RCC 병력이 있는 경우, 두 개 이상의 RCC 병변이 있는 경우, 신절제술을 하였으나 조직검사 결과 RCC가 아닌 다른 종양인 경우, 수술 전 전이성(M1) RCC인 경우, 그리고 분석하고자 하는 변수를 의무기록으로 찾을 수 없는 경우로 설정하였다.

분석 대상의 환자들에 대한 기저 특성으로서 신절제술 당시의 나이, 성별, 체질량지수(Body Mass Index, BMI), 동반기저질환의 종류, 혈청 크레아티닌 수치 및 이를 바탕으로 계산된 추정 사구체 여과율(estimated glomerular filtration rate, eGFR), 투석 여부, 진단 당시 증상 동반 여부, Eastern Cooperative Oncology Group performance status(ECOG PS), American Society of Anesthesiologists(ASA) Classification, 신절제술 날짜와 방법(근치적 신절제술 혹은 부분 신절제술)을 기록하였다. 환자의 추정 사구체 여과율은 환자의 나이(*age*), 성별, 혈청 크레아티닌 수치(*SCr*)를 사용한 아래 CKD-EPI 수식으로 계산하였으며, 이를 바탕으로 KDIGO 2012 CKD 가이드라인에 따라 GFR category 기준 CKD Stage를

분류하였다 [10]. 단, 혈액투석이나 복막투석과 같은 신대체요법을 받고 있는 환자의 경우, eGFR 수치와 무관하게 CKD Stage Ⅴ, 즉 ESRD로 분류하였다.

CKD-EPI 수식:

(남성은 $\kappa = 0.9, \alpha = -0.411$; 여성은 $\kappa = 0.7, \alpha = -0.329$)

$141 \times \min(SCr/\kappa, 1)^{\alpha} \times \max(SCr/\kappa, 1)^{-1.209} \times 0.993^{age} \times 1.018$(여성의경우)

종양학적 특성에 대한 변수로서 신세포암 아종(histology subtype), Fuhrman 핵등급 혹은 WHO/ISUP 등급, 병리학적 TNM 병기, 종양의 최대 장경, 그리고 부분신절제술이 시행된 경우 절제면 양성 유무를 기록하였다. 종양학적 예후에 대한 변수로서 수술 후 재발 유무 및 진단 날짜, 수술 후 마지막 추적관찰시 생존 여부 및 사인을 기록하였다. 무재발 생존기간, 신세포암 특이 생존기간, 전반 생존기간은 수술 날짜를 기준으로 계산하였다.

일차 평가변수는 무재발 생존기간으로 설정하였으며, 이차 평가변수는 신세포암 특이 생존기간, 전반 생존기간으로 설정하였다. 본 연구는 서울대학교병원 IRB 승인을 받았다(IRB No. 2209-132-1362).

■ 통계 분석

환자의 기저 특성, 종양 특성 중 연속형 변수의 경우 평균값과 표준편차를, 범주형 변수의 경우 비율(%)을 기술하였다. 추적 관찰기간은 중간값과 최소값, 최대값을 기술하였다. 세 개 이상의 집단에 대한 연속형 변수의 평균값 비교는 One way ANOVA 검정을,

범주형 변수의 비교는 카이 제곱 검정을 시행하였다. Kaplan Meier 생존분석을 통해 특정 기간에서의 생존율을 분석하였다. 무재발 생존기간을 예측할 수 있는 단변수 및 다변수 분석을 시행할 때는 “재발”을 분석하고자 하는 사건으로, “다른 요인으로 인한 사망”을 경쟁 위험 관계에 있는 사건으로 설정하여 Fine and Grey 모델을 바탕으로 한 경쟁위험분석을 수행하였다. P-value 0.05 미만을 통계적으로 유의한 수치로 정의하였으며, 통계적 검정에는 STATA SE 17.0 (StataCorp., TX, USA)과 IBM SPSS Statistics 20 (IBM Corp., Armonk, NY, USA)을 사용하였다.

제 3 장 결 과

■ 분석 대상 및 환자들의 기저 특성

2007년부터 2021년까지 본원에서 신절제술을 받은 4,697명의 성인 환자들을 식별하였으며, 그 중 이전 RCC 병력이 있던 38명, 두 개 이상의 RCC 병변이 있던 62명, 신절제술 조직검사 결과 RCC가 아니었던 221명(양성종양 196명, 타 악성종양 25명), 수술 전 전이성 RCC가 확인된 255명, 분석하고자 하는 자료를 의무기록에서 찾을 수 없던 343명을 제외하여 총 3,778명을 분석 대상으로 하였다(**그림 1**). 환자들의 평균 연령은 57.1세(표준편차 12.6세)였으며, 남성이 2,627명으로 전체의 69.5%를 차지하였다. RCC의 잘 알려진 위험인자들을 살펴보면 1,684명(44.6%)이 고혈압이 있었고, 251명(6.6%)이 체질량지수 30kg/m^2 이상 이었으며, 926명(24.5%)이 현재 혹은 과거 흡연력이 있었다. 수술을 받은 환자의 절대다수인 3,691명(97.7%)의 환자들이 ECOG PS 0이었고, 3,085명(81.7%)의 환자들이 증상 없이 우연히 진단되었다. GFR 기준 CKD Stage별 분포는 CKD Stage Ⅰ 1,411명(37.3%), CKD Stage Ⅱ 1,866명(49.4%), CKD Stage Ⅲ 362명(9.6%), CKD Stage Ⅳ 20명(0.5%), CKD Stage Ⅴ 혹은 ESRD 119명(3.2%)이었다. 환자의 기저 특성 및 CKD Stage 별 분포의 차이는 **표 1**에 요약되어 있다.

■ 수술 방법 및 종양학적 특성

전체 환자의 58.1%인 2,196명이 부분 신절제술을 받았으며, 이중 1.5%인 57명이 절제면 양성을 보였으나, 이에 대해 바로 가해진 추가

치료는 없었다. 평균 종양크기는 최대 장경 기준 4.0cm(표준편차 2.9cm) 이었으며, 조직학적 아종으로는 clear cell RCC가 2,999명(79.4%), papillary RCC가 292명(7.7%), chromophobe RCC가 302명(8.0%), 그 외 RCC가 185명(4.9%)에서 진단되었다. 병기 결과 국소성 신세포암(Localized RCC, T1-2N0M0)은 3,254명(86.1%) 이었다. 세부적인 종양학적 특성 및 CKD Stage 별 분포의 차이는 **표 2**에 요약되어 있다.

■ CKD Stage 별 무재발 생존기간의 비교

수술 후 재발 여부에 대한 추적관찰 기간의 중간값은 40.5개월(범위: 0.1-233.6) 이었다. 분석을 위한 최대 관찰기간은 120개월로 설정하였다.

Kaplan Meier 생존분석 결과 CKD Stage 별 1년, 3년, 5년 무재발 생존율을 비교한 **표 3**을 보면, CKD Stage V 환자군에서 생존율이 가장 높았다. CKD Stage V의 무재발 생존기간을 CKD Stage Ⅰ, CKD Stage Ⅱ, CKD Stage Ⅲ/Ⅳ 환자군과 각각 비교해보아도 모든 경우에 대해 생존율이 양호함을 알 수 있었다(Log-rank p-value 각각 0.046, 0.017, 0.001). 이 결과를 요약한 Kaplan Meier 생존곡선은 **그림 2**에 제시되어 있다.

RCC가 진행하기 전, 비교적 초기에 발견되었다고 생각할 수 있는 병기 결과 국소성 신세포으로 확인된 환자들(T1-2N0M0)에 국한하여 추가적으로 분석해 보았을 때, CKD Stage V에 해당하는 112명의 환자들은 중간값 44.0개월(범위: 0.1-233.6)의 추적관찰 기간 동안 단 한 명도 재발을 하지 않았다. 이전 분석과 동일하게 CKD Stage V의 무재발 생존기간이 다른 환자군에 비해 유의하게 양호하였다(Log-rank

p-value 각각 0.036, 0.035, 0.010). T1-2N0M0에 국한하여 분석한 Kaplan Meier 생존곡선은 **그림 3**에 제시되어 있다.

■ CKD Stage 별 신세포암 특이 생존기간 및 전반 생존기간의 비교

수술 후 생존 여부에 대한 추적관찰 기간의 중간값은 45.3개월(범위: 0.1-274.7) 이었으며, 이 기간 동안 총 491명(13.0%)의 환자들이 사망하였고, 그 중 RCC로 인한 사망은 228명(7.6%) 이었다. 5년 신세포암 특이 생존율은 CKD Stage V 환자군에서 97.2% 였으며, 5년 Overall survival rate는 85.2%로 CKD Stage Ⅰ(88.1%), Ⅱ(91.7%), Ⅲ/Ⅳ(84.5%) 환자군과 비교하였을 때 낮은 축에 속하였다. 신세포암 특이 생존기간과 전반 생존기간의 Kaplan Meier 생존곡선은 각각 **그림 4, 5**에 제시되어 있다.

■ 무재발 생존기간 예측 인자에 관한 단변수 및 다변수 경쟁위험분석

"재발"을 분석하고자 하는 사건으로, "다른 요인으로 인한 사망"을 경쟁 위험 관계에 있는 사건으로 설정한 상태에서 무재발 생존기간에 대한 단변수 경쟁위험분석 결과 고령(나이 60세 이상), 진단 당시 증상 동반 여부, ECOG PS 1 이상, 조직학적 아종의 종류, 높아지는 T 병기(1기, 2기, 3기 이상), N 병기 1기 이상, Fuhrman 핵등급 혹은 WHO/ISUP 등급 3 이상, 그리고 일부 CKD Stage (III/IV)가 무재발 생존기간을 예측하는 인자임을 알 수 있었다. 이 분석에서 CKD Stage V의 Sub-distribution Hazard Ratio는

0.247(95% 신뢰구간: 0.060-1.012, p=0.052)이었다.

단변수 경쟁위험분석에서 무재발 생존기간을 예측할 수 있는 변수들을 대상으로 다변수 경쟁위험분석을 시행한 결과 CKD Stage V는 양호한 무재발 생존기간을 시사하는 인자로 확인되었다(SHR 0.188; 95% 신뢰구간: 0.036-0.945, p=0.048). 단변수 분석과 다변수 경쟁위험분석의 자세한 결과는 **표 4, 5**에 제시되어 있다. 이를 바탕으로 도출한 재발에 대한 누적발생함수(Cumulative Incidence Function)은 **그림 6**에 제시되어 있다.

제 4 장 논 의

■ ESRD 환자에서 RCC의 예후에 관한 이전 보고들과 본 연구결과와의 비교

ESRD가 RCC의 발병 위험인자임은 잘 알려진 사실이지만 [2-4], ESRD 환자에서 RCC의 예후가 ESRD가 아닌 환자에서의 예후보다 좋은 이유는 명확하게 설명되지 않았다. ESRD 신장에서 발생하는 RCC의 특성 자체가 양호한 예후를 보인다는 주장도 있는 반면, ESRD 환자들의 잦은 검진 덕분에 RCC가 조기 발견되는 비율이 높아 예후가 양호하다는 주장도 존재한다 [5-7, 11]. 후자의 경우, 선행연구들에선 ESRD 환자들의 RCC 진단 당시 나이가 보다 어리고, 증상 없이 발견된 비율이 높고, 종양 크기가 작았으며, 종양의 병기가 낮았다는 점들을 흔히 근거로 들었다.

본 연구에서도 유사한 현상을 확인할 수 있었다. ESRD RCC 환자들의 종양 평균 크기는 2.7cm로 전체 평균인 4.0cm보다 작았고, T 병기 3기 이상의 비율이 5.0%로 전체 평균인 13.6%보다 낮았으며, 그 차이들은 유의하였다(**표 1**과 **표 2**, $p<0.001$). 다만, 진단 당시 증상 유무는 다른 양상을 보였다. CKD Stage Ⅴ 환자군의 진단 당시 유증상 비율은 15.1%로, 카이 제곱 검정 결과 CKD Stage Ⅰ(15.0%), Ⅱ(19.6%) 환자군과 유의미한 차이는 없었고(각각 $p=0.976$, $p=0.229$), CKD Stage Ⅲ/Ⅳ 환자군의 유증상 비율만 25.4%로 유의하게 높았다($p=0.02$). 수술 당시 임파선 전이 여부의 비율 역시 환자군간의 차이는 없었다($p=0.461$).

종합하자면, 본 연구자료를 분석해보았을 때 ESRD 환자군에서 RCC가 조기 진단이 되는 비율이 높다는 것을 시사하는 증거도

있었지만, 그렇지 않은 증거들도 섞여있었다. 또한, 만약 ESRD 환자군에서 RCC 예후가 우수한 것이 오로지 주기적인 검진을 통한 조기 발견의 영향만 있었다면, 평상시 건강검진을 통해 신기능 저하소견이 발견되어 일반인보다 신장 관련 검진을 받았을 확률이 높은 CKD Ⅲ/Ⅳ 환자군에서 역시 유사한, 혹은 부분적인 효과를 나타나는 것이 타당하다. 하지만, CKD Stage Ⅲ/Ⅳ 환자군의 진단 당시 연령이 가장 높았고, 유증상 비율도 가장 높았으며, 종양의 크기 및 병기도 가장 컸고 높았다. 따라서 ESRD 환자군의 RCC 예후가 양호하게 보이는 현상은 조기 발견 외에 다른 인자가 관여할 가능성이 있다고 할 수 있다.

■ 추정 사구체 여과율과 신절제술 후 RCC 예후 사이의 상관관계에 대한 해석

예후에 영향을 끼칠만한 공변량들을 보정한 다변수 경쟁위험분석에서 ESRD는 통계적으로 유의하게 양호한 무재발 생존을 예측할 수 있는 인자임을 확인하였다(**표 5**, SHR 0.188, 95% 신뢰구간 0.036-0.945, p=0.048). 하지만, CKD Stage Ⅰ~Ⅳ 환자군 사이에서는 그 차이를 확인할 수 없었다. 신기능과 RCC 예후 사이의 상관관계를 직접 확인하기 위해 추정 사구체 여과율을 계산할 수 있는 CKD Stage Ⅰ~Ⅳ 환자군에서 무재발 생존에 대한 Hazard Ratio Plot을 그려보았을 때에도(**그림 7**), 추정 사구체 여과율과 Hazard Ratio 사이의 유의미한 관계는 확인할 수 없었다. 따라서, ESRD 환자가 양호한 무재발 생존을 보이는 현상은 신기능 저하와는 관련이 없고, ESRD 환자의 고유한 특성이거나, 혹은 본 연구에서 충분히 조절되지 못한 조기 발견으로 인한 효과일 것으로 유추된다.

ESRD는 양호한 무재발 생존을 예측하는 인자임을 확인하였지만, 전반 생존기간의 경우에는 가장 안좋은 예후를 보였다(그림 6). ESRD 자체로 인한 다양한 합병증들의 결과인 것으로 사료된다.

■ 본 연구의 한계점

이번 연구는 몇 가지 한계점을 지니고 있다. 먼저, 후향적 분석 연구이기에 고려되지 못한 다양한 인자들로 인해 결과에 비뚫림이 영향을 주었을 가능성이 있다. 또한, 4,000명 이상을 분석했기에 전체적인 표본 수는 적지 않지만, 일부 CKD Stage(Ⅲb 116명, Ⅳ 18명)에 속하는 표본 수가 충분치 못하였으며, 이로 인해 CKD Stage Ⅲa, Ⅲb, Ⅳ를 함께 묶어서 분석하게 되었다. 표본수, 특히 신기능이 저하된 환자 자료를 더 많이 확보할 수 있었다면 GFR이 감소함에 따라 예후의 변화 양상을 좀 더 세밀하게 분석할 수 있었을 것으로 생각된다.

종양학적 특성을 기술하는데 있어서도 한계점이 존재하였다. 본 연구에서는 2007년부터 2021년까지 서울대학교 병원에서 신절제술을 받은 환자들을 분석하였는데, 2012년 International Society of Urological Pathology(ISUP) consensus conference에서 예전부터 사용되어오던 Fuhrman 핵등급 대신 새롭게 도입된 WHO/ISUP grade를 사용할 것을 권고하였고 [12], 이를 바탕으로 본원에서도 2016년 5월 기준으로 병리 결과가 Fuhrman 핵등급 대신 WHO/ISUP grade로 보고되기 시작하였다. 즉 2016년 5월 이전에 수술받은 환자들은 Fuhrman 핵등급으로, 2016년 5월 이후에 수술받은 환자들은 WHO/ISUP grade로 병리결과지가 기록되었기에 등급이 일관적으로 평가되지 못했다는 한계가 있다. 뿐만 아니라, RCC의 병기평가 기준인 TNM stage 역시 2002년 6th edition, 2010년 7th edition, 2017년 8th

edition으로 개정됨에 따라 혼재된 병기가 사용되었다. 다만, 개정을 거치는 과정에서 T1과 T2, 그리고 T3 이상을 구분하는 기준은 변하지 않았기에, 이로 인한 영향을 최소화하기 위하여 T3-4를 묶어서 분석하였다.

제 5 장 결 론

신절제술을 받은 비전이성 신세포암 환자에서 수술 전 CKD Stage V 환자들이 다른 환자들보다 양호한 무재발 생존기간을 보였으나, CKD Stage Ⅰ~Ⅳ 환자들에서는 신기능과 예후 사이의 유의미한 상관관계를 확인할 수 없었다.

참 고 문 헌

1. Hong S, Won YJ, Park YR, Jung KW, Kong HJ, Lee ES. Cancer Statistics in Korea: Incidence, Mortality, Survival, and Prevalence in 2017. *Cancer Res Treat*. 2020;52(2):335-350.

2. Dunnill MS, Millard PR, Oliver D. Acquired cystic disease of the kidneys: a hazard of long-term intermittent maintenance haemodialysis. *J Clin Pathol*. 1977;30(9):868-877.

3. Denton MD, Magee CC, Ovuworie C, et al. Prevalence of renal cell carcinoma in patients with ESRD pre-transplantation: A pathologic analysis. *Kidney Int*. 2002;61(6):2201-2209.

4. Tickoo SK, dePeralta-Venturina MN, Harik LR, et al. Spectrum of Epithelial Neoplasms in End-Stage Renal Disease. *Am J Surg Pathol*. 2006;30(2):141-153.

5. Neuzillet Y, Tillou X, Mathieu R, et al. Renal cell carcinoma (RCC) in patients with end-stage renal disease exhibits many favourable clinical, pathologic, and outcome features compared with RCC in the general population. *Eur Urol*. 2011;60(2):366-373.

6. T Tsuzuki, N Sassa, M Gotoh. Re: Yann Neuzillet, Xavier

Tillou, Romain Mathieu, et al. Renal cell carcinoma (RCC) in patients with end-stage renal disease exhibits many favourable clinical, pathologic, and outcome features compared with RCC in the general population. Eur urol 2011; 60: 366-73. *Eur Urol.* 2011;60(4):e35-e36.

7. Shrewsberry AB, Osunkoya AO, Jiang K, et al. Renal cell carcinoma in patients with end-stage renal disease has favorable overall prognosis. *Clin Transplant*. 2014;28(2):211-216.

8. Lowrance WT, Ordonez J, Udaltsova N, Russo P, Go AS. CKD and the risk of incident cancer. *J Am Soc Nephrol*. 2014;25(10):2327-2334.

9. Woldu SL, Weinberg AC, RoyChoudhury A, et al. Renal insufficiency is associated with an increased risk of papillary renal cell carcinoma histology. *Int Urol Nephrol*. 2014;46(11):2127-2132.

10. Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) CKD Work Group. KDIGO 2012 clinical practice guideline for the evaluation and management of chronic kidney disease. *Kidney Int Suppl.* 2013;3:1-150.

11. Song C, Hong SH, Chung JS, et al. Renal cell carcinoma in end-stage renal disease: Multi-institutional comparative analysis of survival. *Int J Urol*. 2016;23(6):465-471.

12. Delahunt B, Egevad L, Montironi R, Srigley JR. International Society of Urological Pathology (ISUP) consensus conference on renal neoplasia: rationale and organization. *Am J Surg Pathol*. 2013;37(10):1463-1468.

Abstract

Relationship between Preoperative Renal Function and Prognosis in Non-metastatic Renal Cell Carcinoma Patients undergoing Nephrectomy

Yongseok Kho

Department of Urology,

The Graduate School,

Seoul National University

End stage renal disease(ESRD) is a well known risk factor for Renal cell carcinoma(RCC), but prognosis of those are favorable then RCC patients without ESRD, and exact mechanism under this phenomenom is not clear. In this study, we retrospectively reviewed RCC patients' data who underwent nephrectomy in Seoul National University Hospital to show relationship between patients' preoperative renal function and prognosis of RCC.

We identified 3,778 patients who underwent nephrectomy due to RCC in Seoul National University Hospital between 2007 and 2021. According to GFR category, there were 1,411 patients who belonged to CKD Stage Ⅰ(37.3%); 1,866 patients to CKD Stage Ⅱ(49.4%); 362

patients to CKD Stage Ⅲ(9.6%); 20 patients to CKD Stage Ⅳ(0.5%); and 119 patients to CKD Stage Ⅴ or ESRD(3.2%).

Median follow up period for recurrence was 40.5 month. Kaplan Meier survival analysis revealed that 5 year recurrence free survival of CKD Stage Ⅴ patients were highest among others(98.1% vs 92.0%, 90.3%, 85.4%, $p<0.05$). In terms of recurrence, competing risk analysis regarding other cause mortality as competing risk showed that CKD Stage Ⅴ was an independent predicting factor of indolent prognosis (Sub-distribution Hazard ratio 0.188; 95% CI 0.036-0.945, $p=0.048$). However, no such association was found in CKD Stage Ⅰ to Ⅳ patients.

keywords : Renal cell carcinoma, End-stage renal disease, Chronic kidney disease, Estimated glomerular filtration rate
Student Number : 2021-20895

표 1. CKD Stage별 환자 기저 특성.

	전체	CKD Stage I eGFR ≥90 mL/min/1.73m²	CKD Stage II eGFR 60-89 mL/min/1.73m²	CKD Stage III/IV eGFR 15-59 mL/min/1.73m²	CKD Stage V eGFR <15 mL/min/1.73m²	
	N = 3,778	N = 1,411	N = 1,866	N = 382	N = 119	P-value
나이 (세), 평균±SD	57.1 ± 12.6	50.7 ± 11.3	60.0 ± 11.5	67.2 ± 9.7	55.7 ± 12.4	<0.001
남성, N (%)	2,627 (69.5%)	907 (64.3%)	1,362 (73.0%)	270 (70.7%)	88 (74.0%)	<0.001
고혈압, N (%)	1,684 (44.6%)	447 (31.7%)	856 (45.9%)	277 (72.5%)	104 (87.4%)	<0.001
BMI ≥30kg/m², N (%)	251 (6.6%)	98 (7.0%)	119 (6.4%)	31 (8.1%)	3 (2.5%)	0.171
흡연력 (+), N (%)	926 (24.5%)	413 (29.3%)	417 (22.4%)	75 (19.6%)	21 (17.7%)	<0.001
ASA Class≥3, N (%)	274 (7.3%)	42 (3.0%)	116 (6.2%)	49 (12.8%)	67 (56.3%)	<0.001
ECOG PS≥1, N (%)	87 (2.3%)	17 (1.2%)	45 (2.4%)	14 (3.7%)	11 (9.2%)	<0.001
유증상, N (%)	693 (18.4%)	212 (15.0%)	366 (19.6%)	97 (25.4%)	18 (15.1%)	<0.001

SD, Standard deviation (표준편차)

표 2. CKD Stage별 종양학적 특성.

		전체	CKD Stage Ⅰ eGFR ≥90 mL/min/1.73m²	CKD Stage Ⅱ eGFR 60-89 mL/min/1.73m²	CKD Stage Ⅲ/Ⅳ eGFR 15-59 mL/min/1.73m²	CKD Stage Ⅴ eGFR <15 mL/min/1.73m²	
		N = 3,778	**N = 1,411**	**N = 1,866**	**N = 382**	**N = 119**	**P-value**
Partial Nx, N (%)		2,196 (58.1%)	977 (69.2%)	1,041 (55.8%)	173 (45.3%)	5 (4.2%)	<0.001
조직학적 아종, N (%)	Clear cell	2,999 (79.4%)	1,111 (78.7%)	1,502 (80.5%)	319 (83.5%)	67 (56.3%)	<0.001
	Papillary	292 (7.7%)	87 (6.2%)	151 (8.1%)	30 (7.9%)	24 (20.2%)	
	Chromophobe	302 (8.0%)	134 (9.5%)	141 (7.6%)	23 (6.0%)	4 (3.4%)	
	Others	185 (4.9%)	79 (5.6%)	72 (3.9%)	10 (2.6%)	24 (20.2%)	
종양 장경 (cm), 평균±SD		4.0 ± 2.9	3.7 ± 2.6	4.1 ± 2.9	4.8 ± 3.4	2.7 ± 2.2	<0.001
T = 1, N (%)		3,025 (80.1%)	1,183 (83.8%)	1,469 (78.7%)	261 (68.3%)	112 (94.1%)	<0.001
T = 2, N (%)		238 (6.3%)	76 (5.4%)	126 (6.8%)	35 (9.2%)	1 (0.8%)	
T ≥ 3, N (%)		515 (13.6%)	152 (10.8%)	271 (14.5%)	86 (22.5%)	6 (5.0%)	
N = 1, N (%)		38 (1.0%)	15 (1.1%)	15 (0.8%)	6 (1.6%)	2 (1.7%)	0.461
Grade ≥ 3, N (%)		1,592 (42.1%)	545 (38.6%)	810 (43.4%)	190 (49.7%)	47 (39.5%)	<0.001

SD, Standard deviation (표준편차)

표 3. CKD Stage에 따른 1년, 3년, 5년째 무재발 생존율(%).

	CKD Stage Ⅰ eGFR ≥90 mL/min/1.73m²	CKD Stage Ⅱ eGFR 60-89 mL/min/1.73m²	CKD Stage Ⅲ/Ⅳ eGFR 15-59 mL/min/1.73m²	CKD Stage Ⅴ eGFR <15 mL/min/1.73m²
1년 무재발 생존율 (%)	97.2	96.3	94.1	98.1
3년 무재발 생존율 (%)	94.2	93.0	87.9	98.1
5년 무재발 생존율 (%)	92.0	90.3	85.4	98.1

표 4. 무재발 생존기간에 대한 단변수 경쟁위험분석 결과.

		SHR	95% 신뢰구간		p-value
나이	<60세	참조치			
	≥60세	1.489	1.189	1.865	0.001 †
성별	남성	참조치			
	여성	0.842	0.652	1.087	0.186
고혈압		1.138	0.901	1.427	0.263
BMI ≥ 30kg/m^2		0.585	0.321	1.068	0.081
흡연력 양성		1.139	0.870	1.491	0.343
유증상		4.447	3.546	5.577	<0.001 †
ASA Class ≥ 3		1.393	0.944	2.053	0.095
ECOG PS ≥ 1		2.402	1.467	3.932	<0.001 †
조직학적 아종	Clear cell	참조치			
	Papillary	0.936	0.597	1.467	0.773
	Chromophobe	0.444	0.244	0.807	0.008 †
	Others	2.311	1.552	3.440	<0.001 †
T = 1		참조치			
T = 2		5.929	4.198	8.374	<0.001 †
T ≥ 3		13.377	10.393	17.219	<0.001 †
N = 1		19.608	11.105	34.622	<0.001 †
Grade ≥ 3		4.950	3.809	6.430	<0.001 †
CKD Stage Ⅰ		참조치			
CKD Stage Ⅱ		1.241	0.957	1.609	0.103
CKD Stage Ⅲ/Ⅳ		1.993	1.413	2.811	<0.001 †
CKD Stage Ⅴ		0.247	0.060	1.012	0.052

SHR, Sub-distribution Hazard ratio.

† $p<0.05$

표 5. 무재발 생존기간에 대한 다변수 경쟁위험분석 결과.

		SHR	95% 신뢰구간		p-value
나이	<60세	참조치			
	≥60세	1.348	1.031	1.763	0.029 †
유증상		2.315	1.795	2.986	<0.001 †
ASA Class ≥ 3		1.237	0.771	1.983	0.377
ECOG PS ≥ 1		1.560	0.901	2.702	0.112
조직학적	Clear cell	참조치			
아종	Papillary	0.785	0.469	1.314	0.357
	Chromophobe	0.366	0.209	0.640	<0.001 †
	Others	1.893	1.186	3.019	0.007 †
T = 1		참조치			
T = 2		4.060	2.824	5.839	<0.001 †
T ≥ 3		6.887	5.194	9.131	<0.001 †
N = 1		3.899	1.848	8.225	<0.001 †
Grade ≥ 3		2.512	1.890	3.338	<0.001 †
CKD Stage Ⅰ		참조치			
CKD Stage Ⅱ		0.938	0.688	1.280	0.688
CKD Stage Ⅲ/Ⅳ		0.948	0.616	1.457	0.806
CKD Stage Ⅴ		0.188	0.036	0.945	0.048 †

SHR, Sub-distribution Hazard ratio.

† $p<0.05$

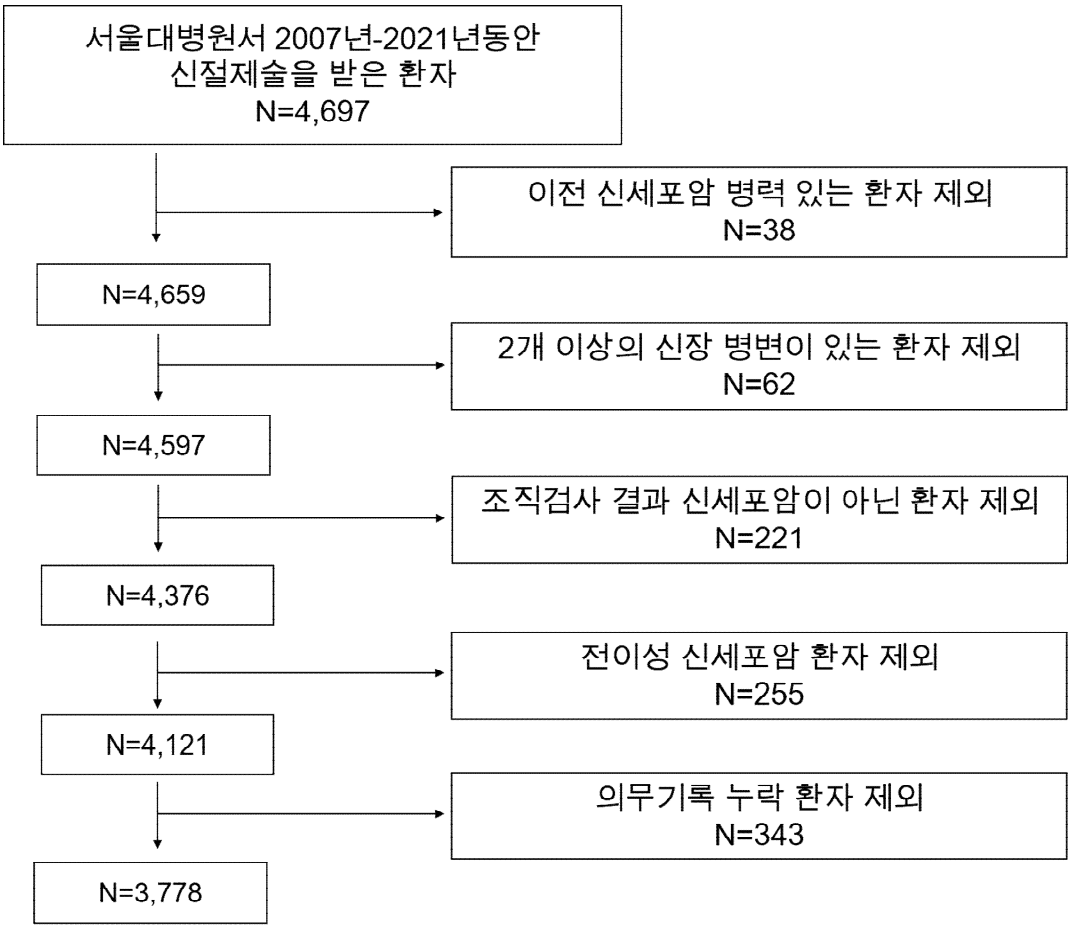

그림 1. 분석할 대상자 수집을 위한 연구 흐름 모식도.

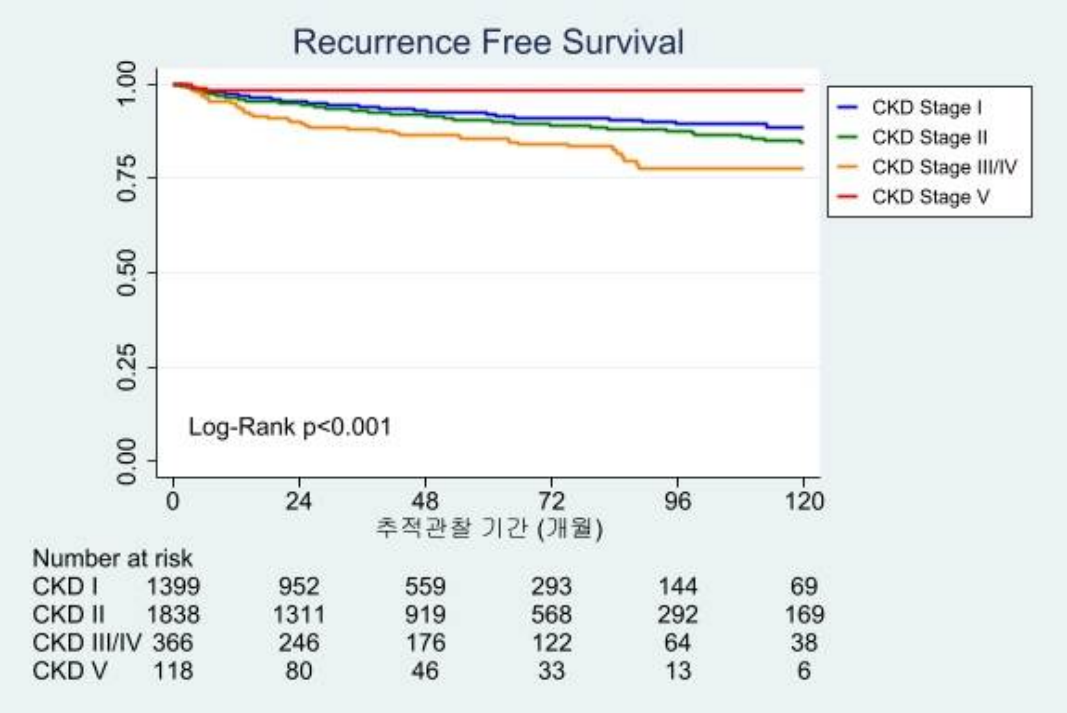

그림 2. CKD Stage에 따른 무재발 생존기간에 대한 Kaplan Meier 생존곡선.

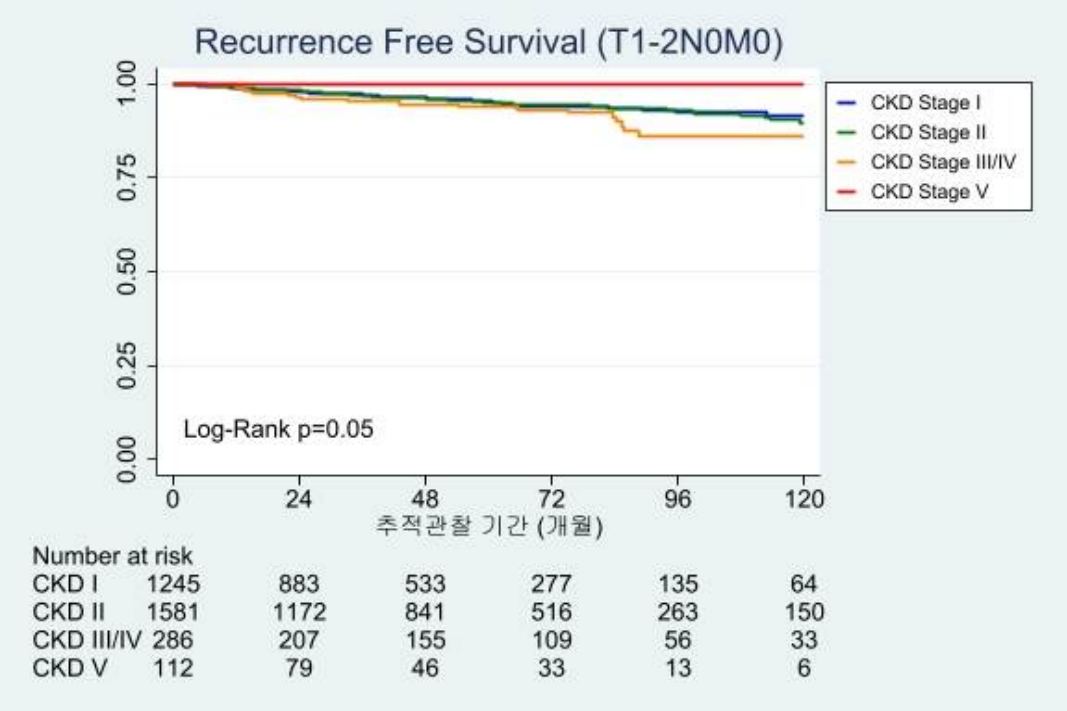

그림 3. 국소성 (Localized) RCC (T1-2N0M0) 환자에서 CKD Stage에 따른 무재발 생존기간에 대한 Kaplan Meier 생존곡선.

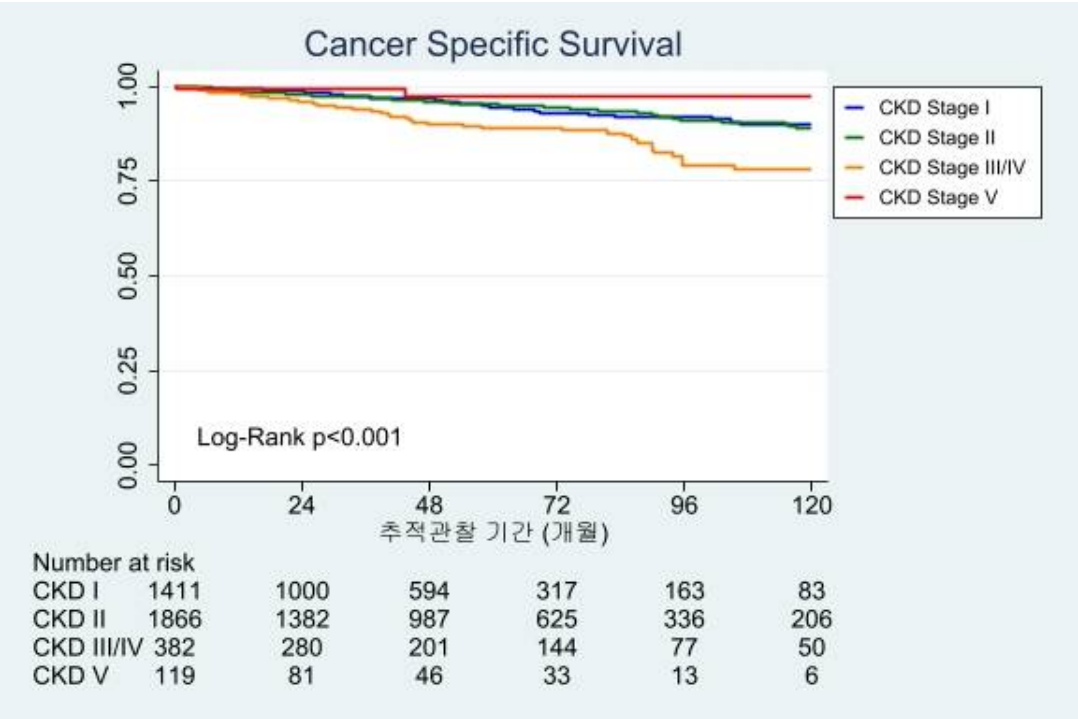

그림 4. CKD Stage에 따른 신세포암 특이 생존기간에 대한 Kaplan Meier 생존곡선.

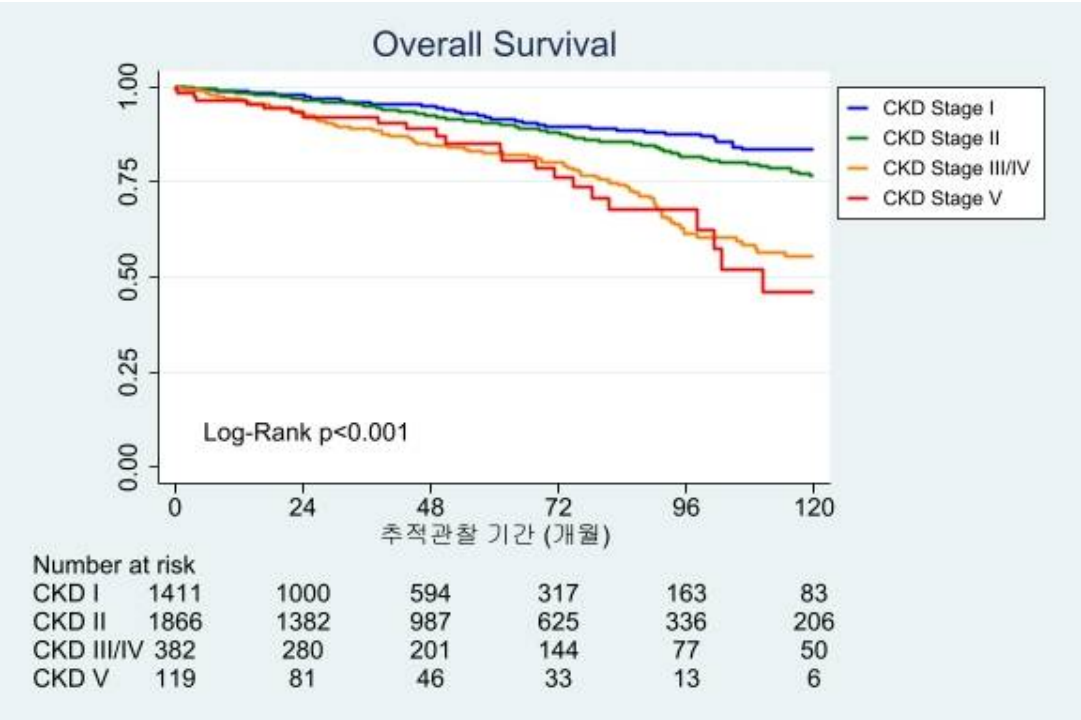

그림 5. CKD Stage에 따른 전반 생존기간에 대한 Kaplan Meier 생존곡선.

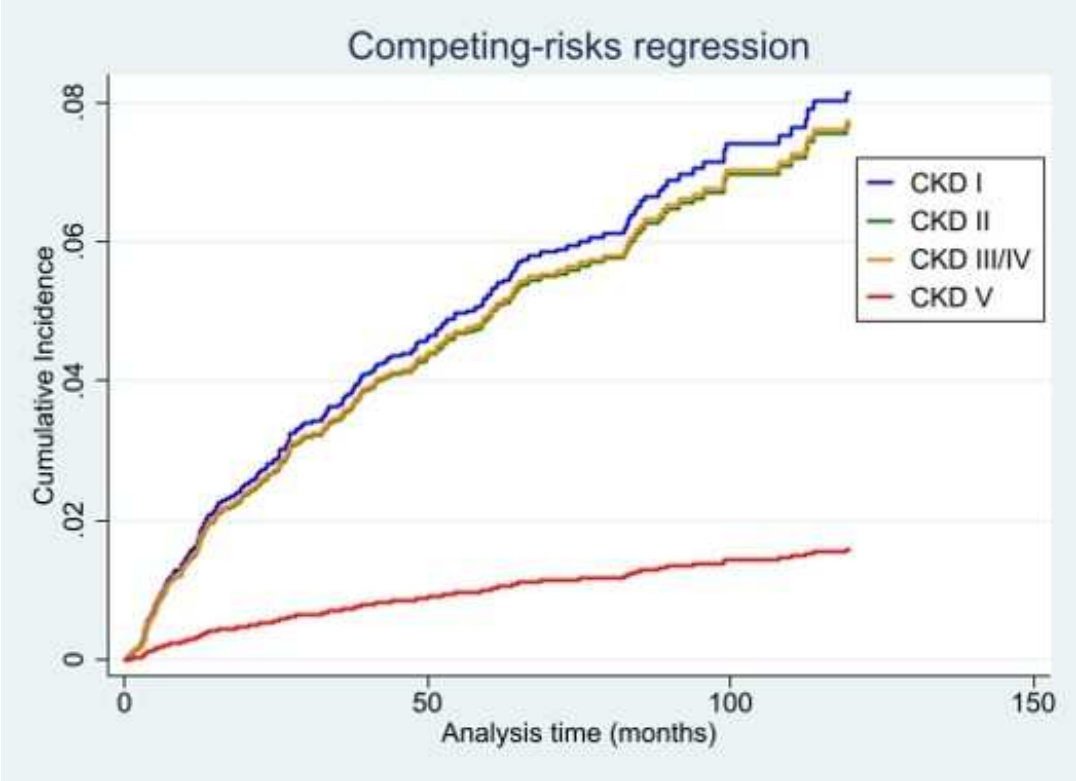

그림 6. 경쟁생존분석 결과 CKD Stage에 따른 재발에 대한 누적발생함수 (Cumulative Incidence Function)

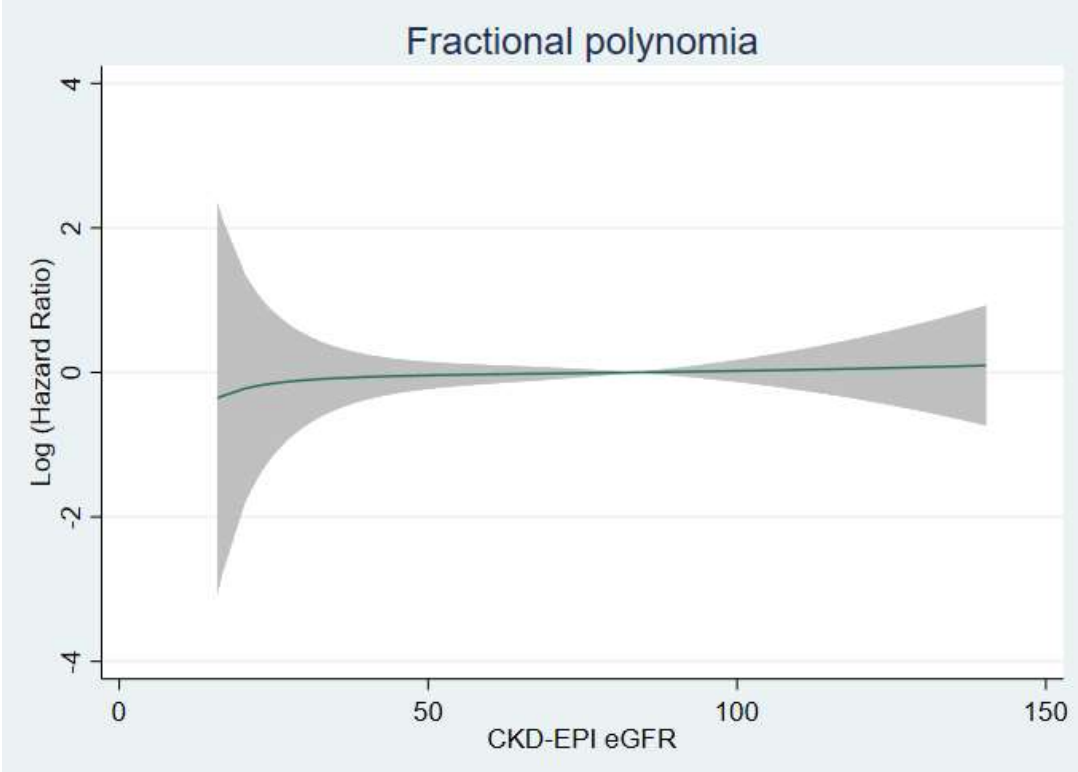

그림 7. CKD Stage Ⅰ~Ⅳ 환자군에서 무재발 생존에 대한 Hazard Ratio Plot 및 95% 신뢰구간.