

신세포암에서 기원한 부신전위에 대한 부신적출술의 치료적 유용성

김한석, 김택상, 류현열

고신대학교 의과대학 비뇨기과학교실

Therapeutical Value of Adrenalectomy in case of Solitary Metastatic Spread Originating from Primary Renal Cell Carcinoma

Han Seok Kim, Taek Sang Kim, Hyun Yul Rhew

Department of Urology, Kosin University College of Medicine, Busan, Korea

Abstract

Background : Adrenalectomy has traditionally been included as a component of the radical nephrectomy. However, its role remains controversial. The incidence and characteristics of ipsilateral adrenal involvement in patients with renal cell carcinoma(RCC) were assessed to determine whether ipsilateral adrenalectomy during radical nephrectomy is essential.

Materials and Methods : Between March 1985 and March 2005, the medical records of 230 patients, who underwent a radical nephrectomy were reviewed retrospectively. All patients had unilateral RCC, and radical nephrectomies were performed either with(adrenalectomy group, 102 patients) or without(adrenal sparing group, 128 patients) an ipsilateral adrenalectomy. The medical records, pathologic specimens, preoperative and post operative CT findings were reviewed. The survival rate was assessed using the Kaplan-Meier method. In conjunction with a univariate analysis, a multivariate analysis was performed, using a Cox regression analysis, to determine the independent prognostic factors.

Results : The ages of the adrenalectomy and adrenal sparing groups ranged from 5 to 79(mean age : 54.3 years) and 2 to 82 years(mean age : 53.6 years) respectively. there was no significant differences between the two groups in terms of age, sex, location, clinical stages and tumor grade. Of the 102 patients with ipsilateral adrenalectomy, 7 (6.9%) patients had adrenal involvement, all of which had advanced stage (cT3 or greater) in preoperative CT scan. In 5 of these 7 patients, adrenal involvement was documented in preoperative CT, but in the other 2, there were no adrenal abnormalities in CT scan. In 3-year survival rates of adrenalectomy group and adrenal sparing group were 76.6% and 75.7%, respectively, and the 5-year survival rates were 72.6% and 72.2%, respectively ($p=0.952$). In adrenalectomy group, high T stage and adrenal involvement were revealed as prognostic factors by the multivariate statistical analysis ($p=0.005$, and 0.000 respectively)

Conclusions : A routine ipsilateral adrenalectomy during a radical nephrectomy may not be needed, particularly in localized early stage renal cell carcinoma (T1~2). Ipsilateral adrenalectomy during a radical nephrectomy does not improve the prognosis of patients with renal cell carcinomas.

Key Words : Renal cell carcinoma, Adrenalectomy, Nephrectomy

서론

최근 연구에 의하면 신세포암의 단일 부신전이

1.2~10.0% 정도에 이른다고 한다.^{1,2)} 1963년 Robson³⁾이 동측의 부신 적출술을 포함하는 근치적 신적출술 방법을 보고한 이래 동측 부신적출술이 비교적 간단하며, 암주위의 경계를 충분히 절제할 수 있는 장점 때문에 근치적 신적출술 시 동측의 부신적출술을 함께 시행하는 것이 술식의 표준이 되어왔다. 그러나 최근에 초음파촬영과 전산화단층촬영의 발달과 보편

교신저자 : 류 현 열

주소 : 602-702, 부산광역시 서구 암남동 34번지

고신대학교 복음병원 비뇨기과

TEL : 051-990-6259(연구실), 990-5077(외래)

FAX : 051-990-3994

E-mail : rhewhy@kosinmed.or.kr

화로 크기가 작고 저병기의 신세포암들이 발견되는 빈도가 증가하였고⁴⁾, 이 경우 좀 더 보존적인 수술 방법들이 시도되어 좋은 성적을 보고하면서⁵⁾, 근치적 신적출술 시 동측 부신적출이 반드시 필요한지에 대한 논란이 제기되었다⁶⁾. 연구자의 경우, 술전에 각종 방사선소견으로 부신전이의 유무를 발견할 수 있었음에도 불구하고 해부병리학적 판독은 상이한 경우가 많았으며, 부신적출술의 정당성에 대한 재평가에 더 당위성을 더하게 되었다. 이를 통해 부신적출술에 대한 논란에 대한 진단적, 치료적 가치를 정립할 것으로 사료된다.

대상 및 방법

1985년 3월부터 2005년 3월까지 만 20년간, 신세포암으로 진단되어 고신의대복음병원 비뇨기과에서 근치적신적출술을 받은 230명의 환자를 대상으로 하였다. 근치적 신적출술 시 동측 부신적출술을 함께 시행한 102명을 적출군으로, 동측 부신적출술을 시행하지 않은 128명을 비적출군으로 하였다. 적출군에서 성별분포는 남자 66명, 여자 36명이었고 평균 연령은 54.3세였다. 비적출군에서 남자는 86명, 여자 42명이었으며 평균연령은 53.6세이었다.

대상 환자들의 임상 병력기록지, 술 전 전산화단층촬영 소견, 술 후 병리조직학적 검사 소견을 후향적으로 조사하여 M1이상을 대상으로 부신전이부의 병리학적 소견을 검토하고, 원발 종양의 위치, 크기, TNM병기(1999년 system)를 분류하였고 추적관찰 과정에서 주기적인 일반혈액검사, 일반화학검사, 단순 흉부촬영, 복부전산화단층촬영과 동위원소 골주사 등을 시행하였으며, 전화로 사망 여부, 사망 시점 및 사망 원인을 조사하였다. 5년 이상 추적관찰한 자를 대상으로 적출군과 비적출군의 생존율을 Kaplan-Meier 법을 이용하여 평가하고, Log rank test를 이용하여 비교분석하였으며, 적출군에서 종양의 TNM병기, 위치, 치료방법, 부신침윤여부 등의 임상병리학적 인자들이 예후에 미치는 영향을 알아보기 위하여 Cox regression analysis에 의한 다변량 분석을 시행하였다.

결 과

신세포암으로 근치적 신적출술을 시행한 230명을 부신 절제 유무에 따라 두 군으로 나누어 임상병리학적 특징을 비교 분석하였을 때 두 군 간의 나이, 성별, 종양위치, 병기 T, N, M, 종양부위, 크기, 분화도에서는 유의한 차이를 보이지 않았다 (Table 1).

적출군에서 신세포암의 동측 부신침윤은 7례 (6.9%)에서 관찰되었다. 이들 중 술전 CT상 부신에 이상소견이 관찰되었던 경우는 5례였고, 나머지 2례에서는 정상부신의 소견을 보였다. 동측 부신침윤이 있었던 환자들의 TNN병기는 T3a가 2례, T3b가 1례, T3c가 1례, T4가 3례, N0가 7례, N1이 0례, M0가 3례, M1이 4례이었다. 종양의 위치는 좌신이 4례, 우신이 3례였으며, 신상극이 5례, 신의 중간 부위에 종양이 위치한 경우가 0례였고, 신하극에 0례, 신의 여러 부위에 함께 존재한 경우가 2례였다. 동측 부신침윤이 있었던 환자들의 평균 생존기간은 11.1개월 (4~17개월)이었다.

두 군 간에 종양특이생존율을 비교한 결과, 적출군과 비적출군의 3년 생존율은 각각 76.6%와 75.7%였으며, 5년 생존율은 각각 72.6%, 72.2%였다. (Fig 1.) 적출군과 비적출군의 5년 생존율을 종양의 TNM 병기와 종양의 위치와 비교하였을 때 두 군 사이에 통계적으로 유의한 차이는 없었다 (Table 2).

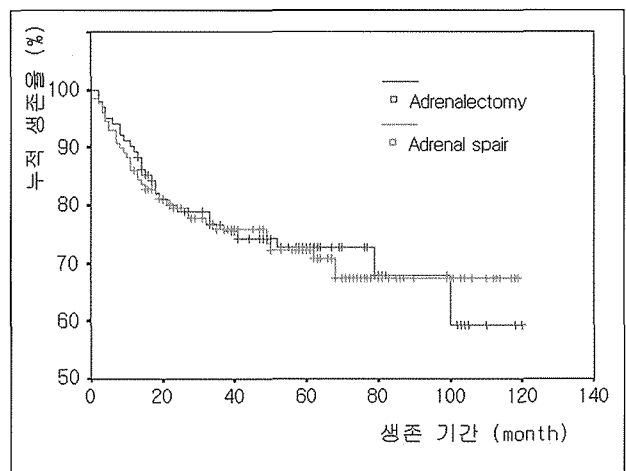


Fig 1. Overall survival of adrenalectomy group and Adrenal sparing group (P=0.952) Kaplan-Meier graph

Table 1. Distribution of clinicopathological parameters

Parameter		Adrenal sparing group (n=128)	Adrenalectomy group (n=102)	p-value
Total(n)		128	102	
Mean age(yr)		53.6(2-82)	54.3(5-79)	0.827
Male/Female		86/42	66/36	0.693
site (n)	Rt	42	54	0.595
	Lt	86	48	
	Bilat	0	0	
Location	Upper	47	38	0.933
	Middle	59	44	
	Lower	22	11	
	Multifocal	0	9	
Mean tumor size(cm)		5.9	6.5	0.061
TNM				
T1		49	29	0.181
T2		31	17	
T3a		18	20	
T3b		23	29	
T3c		2	3	
T4		2	4	0.270
N0		122	100	
N1		4	2	
N2		2	0	0.818
M0		126	99	
M1		2	5	
Tumor grade				
G1		61	15	0.954
G2		32	32	
G3		33	35	
G4		2	20	

Table 2. Prognostic value for the long term survival. (Cox regression analysis)

Variable investigated	Prognostic value (p value)			
	Adrenal sparing group (n=128)		Adrenalectomy group (n=102)	
	P-value	Odds ratio (95% CI)	P-value	Odds ratio (95% CI)
Sex	0.232	0.577 (0.23-0.57)	0.052	2.601 (0.99-6.82)
Age (60yrs)	0.074	2.213 (0.07-2.21)	0.993	0.997 (0.48-2.06)
T stage	0.005	3.988 (1.05-3.98)	0.049	1.998 (1.94-4.21)
N stage	0.070	1.504 (0.57-1.59)	0.049	1.998 (0.90-10.06)
M stage	0.626	1.038 (0.62-1.50)	0.979	0.000 (0.00-0.00)
Location	0.928	0.790 (0.92-1.03)	0.783	0.898 (0.41-1.93)
Grade	0.597	1.150 (0.59-0.79)	0.325	0.684 (0.32-1.45)
Site	0.745	7.772 (0.74-1.15)	0.270	0.651 (0.30-1.39)
Adrenal metastasis	0.000	0.575 (1.01-7.77)	0.032	0.575 (1.24-12.7)

적출군에서 종양의 TNM병기, 종양위치, 치료방법, 부신침윤 여부 등의 임상병리학적 인자들이 예후에 미치는 영향에 대한 Cox regression analysis에 의한 분석 결과 T병기와 동측 부신침윤여부 등이 유의한 예후인자로 판정되었다 (Table 3).

고 찰

근치적 신적출술에의 내용에 있어 부신적출술-부신전이 유무에 따라 이 정당한가는 많은 논란을 일으키고 있다. Robson 등³⁾이 1969년 표준적 근치적 신적출술을 보고한 이래 동측 부신적출술이 술식의 표준에 포함되어왔으나, 저병기의 신세포암 진단율의 증가와 보존적 수술방법들이 좋은 성적이 보고되면서⁷⁾, 부신의 전이 빈도는 1.2~10% 정도로 낮으므로 선별하여 부신적출술을 시행하자는 주장이 대두되었다. 이후 술 전 진단과 술 후 병리학적 진단에 의해 위음성 증례가 증가함에 따라 부신적출술에 대한 논란은 더욱 가열되었다. 이러한 주장들에 대한 논쟁은 CT와 MRI, ultrasonography 등의 진단적 가치가 증가함에도 불구하고 그 예후와 전이에 대해서는 아직도 모호한 상태이다. 이에 첨가하여 최근 저용량의 신세포암에 대해 신원보존술 (nephron-sparing surgery)이 증가하여 근본적으로 근치적 신적출술에 대한 논의가 더 치열해져 가고 있다.^{8,9)} 이와 함께 1980년 중반까지 후복막강 임파선절제술의 가치의 유용성과 부신적출술에 대한 장기간의 추적관찰에 의하여 기관마다 서로 상이한 결과가 제시되고 있다. Knobloch 등¹⁰⁾은 전혀 부신절제술이 필요없다고 하며, 이에 반해 Li 등¹¹⁾은 부신적출술을 시행하여야 한다고 주장하고 있다. 이와 동반해서 최신 발달한 술전진단영상법이 표준화되어 있지 않기 때문에 술 전 복강내 전이, 특히 부신 내 전이를 확인하기는 매우 어렵다.

Hellstrom 등¹²⁾은 근치적 신적출술 시 동측 부신절제술을 함께 시행하지 않는 것이 수술 시간과 합병증의 증가를 일으키지 않으며, 부신은 양측에 존재하는 장기이므로 반대측에 전이가 있거나 기능 부전

이 아니면, 한쪽을 제거하여도 부신 기능 부전 등은 드물다고 하였다.¹³⁾ 그러나 양측성 신세포암, 단일신, 반대측 부신이 없거나 기능부전인 경우 근치적 신적출술시 동측 부신 절제술을 시행하게 되면 부신 기능을 완전히 소실할 수 있으며, 출혈과 같은 부가적 합병증의 위험이 있기 때문에 근치적 신적출술시 동측 부신 절제술이 반드시 필요한지에 대한 논란이 계속되고 있다.

신세포암의 부신 전이의 경로는 직접 전이와 시상극과 부신 사이의 작은 혈관 총에 의한 국소 혈행성 전이, 그리고 종양 색전에 의한 신정맥이나 하대정맥의 폐쇄로 인한 역행성 부신 정맥성 전이와 림프절 전이와 혈행성 전이가 있다. 신세포암의 부신으로의 전이는 종양의 병기가 높을 수록 증가하는데, Sagalowsky 등¹⁴⁾은 659명의 신세포암 환자에서 종양의 병기가 T1-2, T3a, T3b, T4일 때 부신으로의 전이는 각각 1.2%, 6.5%, 9.6%, 16.7%로 증가하였다고 보고하였다. 또한 신세포암의 부신전이는 종양이 좌신에 위치할 때 더 흔한데, 여러 보고에 의하면 부신전이가 있는 환자의 62.5-100%의 경우에서 종양이 좌신에 위치하였는데 이는 좌측 부신정맥이 하대정맥으로 연결되는 대신 좌측 신정맥에 직접 연결되기 때문이다.^{2,15)} 종양이 신상극에 위치하는 경우에 신장의 중간부분이나 신하극에 위치하는 경우보다 더 부신전이가 흔하게 일어난다. Sagalowsky 등¹⁴⁾은 종양이 신상극에 위치할 때 8.65%에서 부신전이가 관찰되었고 종양이 신장의 중간부분에 위치할 때와 신하극에 위치할 때 각각 1.8%와 1.9%의 부신전이가 동반된다고 보고하였다. 이것은 종양이 신상극에 위치할 경우 부신과의 거리가 가깝기 때문에 직접 전이의 가능성이 증가하고, 종양과 부신사이의 섬유조직으로 구성된 막을 가로지르는 혈관구조물들을 통하여 종양의 전이가 일어날 것이라는 주장도 있다.¹⁾ 저자들의 경우에서도 부신 침윤을 보였던 TNN병기는 T3a가 2례, T3b가 1례, T3c가 1례, T4가 3례, M1이 4례로 고병기일수록 증가하는 양상을 보였다. 종양의 위치와 관련하여 좌신이 4례, 우신이 3례였으며, 신상극이 5례, 신의 중간 부위나 신하극에서는 발생하지 않았으며, 신의 여러 부위에 함께 존

제한 경우가 2례를 보여 신장극의 종양 존재 여부가 부신 침윤에 영향을 미치는 것을 확인할 수 있었다.

근치적 신적출술시 부신을 보존하여도 될 환자를 선별하기 위해서는 술 전 방사선학적 검사의 정확성 및 신뢰성이 전제되어야 하겠다. Tsui 등¹⁶⁾은 술 전 전산화 단층촬영의 부신침범에 대한 음성 예측치가 99.4%로, 저병기이면서도 전산화단층촬영에서는 이상 소견이 없는 경우에 부신 적출술이 필요없다고 주장하였다. Gill 등¹⁷⁾도 전산화 단층촬영의 부신침범에 대한 음성 예측치가 100%로, 전산화 단층촬영에서 부신이 정상소견을 보일 때에는 부신적출이 필요 없으며, 부신의 비대, 변위 혹은 불현의 소견이 있을 때에는 부신의 암 침범 가능성이 있으므로 이 경우에는 원발 종양의 위치나 크기에 상관없이 근치적 신적출술시 동측의 부신적출술을 함께 시행하여야 한다고 하였다. Leibovitch 등¹⁸⁾도 부신 침범을 보인 전 레에서 술 전 방사선학적 검사에서 모두 이상 소견을 보였다고 보고하였다. 반면에 von Knobloch 등¹⁹⁾은 부신의 암 침범이 있었던 19명 중 4명에서만 술 전 전산화단층촬영에서 이상소견을 보여 전산화 단층촬영의 부신 침범예측 가능성은 낮다고 하여 상반된 의견을 보였다. 저자들의 경우에서는 부신 침윤이 확인된 7례 모두 술 전 전산화단층촬영상 신피막 외부로의 침범을 보이는 신세포암 T3이상 소견을 보였다. 하지만 이들 중 5례에서는 부신의 비대, 변위의 소견이 확인되었으나, 나머지 2례에서는 부신자체의 특이소견은 관찰되지 않았다. 이 결과로 보아 방사선학적 검사를 통한 부신적출술의 결정에 있어 부신 침범 소견만으로는 위음성율이 높을 것으로 생각되며, 대신 방사선학적 고병기(T3 이상)를 부신 침범의 가능성이 높을 예측인자로 수술 결정에 이용하는 것이 바람직 할 것으로 생각된다.

최근 수년간의 신세포암의 경우 신원보존술식의 경향으로 진행하고 있는 것에 반하여 여전히 신세포암에서 부신절제술이 일반적으로 시행되고 있으나, 아직까지 부신절제술을 함께 시행하는 것이 종양의 진행 억제와 생존율의 증가에 영향을 미친다는 객관적인 증거는 밝혀져 있지 않다. 저자들의 경우에서도 전체 환자에서 부신적출술을 시행한 군과 시행하

지 않은 군 사이에 종양특이생존율을 비교한 결과, 적출군과 비적출군의 3년 생존율은 각각 76.6%와 75.7%였으며, 5년 생존율은 각각 72.6%, 72.2%로 통계학적 유의한 차이를 보이지 않았고, 동측부신절제술은 생존율에 영향을 미치지 못했다는 것을 확인할 수 있었다. 저자들의 연구결과, 동측 부신 침윤은 국소적인 저병기의 신장암(T1, T2)에서는 발생하지 않았고, 모두 T3 이상의 고병기에서만 발생하였다. 술 전 전산화단층촬영상 정상 부신 소견을 보였던 환자에서도 부신 침윤이 확인되어 방사선학적 부신 침윤 소견은 부신침범의 의미있는 예측인자로 부적합했다. 생존율에 영향을 미치는 예후인자는 T3 이상의 높은 T병기와 부신 침윤여부가 의미있는 것으로 확인되었다. 하지만 전체 환자에서 부신적출군과 비적출군의 생존율에서는 유의한 차이를 보이지 않아, 근치적 신적출술 시 일상적인 동측 부신적출술은 시행할 필요가 없다고 생각된다.

결 론

본 연구에서 근치적 신적출술에 있어 일상적으로 시행되던 동측부신적출술은 생존율에 영향을 미치지 못했다. 특히 국소적인 저병기의 신장암(T1, T2)에서는 동측부신적출술의 의미가 더욱 떨어졌다. 신장암 환자에 있어 근치적 신적출술 후 생존율에 영향을 미치는 예후인자는 T3 이상의 높은 T병기와 부신 침윤여부가 의미있는 것으로 확인되었다.

참고문헌

1. Robey EL, Schellhammer PF. The adrenal gland and renal cell carcinoma : is ipsilateral adrenalectomy a necessary component of radical nephrectomy?. J Urol. 135 : 453-5, 1986
2. Winter P, Miersch WD, Vogel J, Jaeger N. On the necessity of adrenal extirpation combined with radical nephrectomy. J Urol. 144 : 842-3, 1990

3. Robson CJ, Churchill BM, Anderson W. The results of radical nephrectomy for renal cell carcinoma. *J Urol.* 101 : 297-301, 1969
4. Lightfoot N, Conlon M, Kreiger N, Bissett R. Impact of noninvasive imaging on increased incidental detection of renal cell carcinoma. *Eur Urol.* 37 : 521-7, 2000
5. Uzzo RG, Novick AC. Nephron sparing surgery for renal tumors : indications, techniques and outcomes. *J Urol.* 166 : 6-18, 2001
6. Kuczyk M, Munch T, Machtens S, Bokemeyer C. The need for routine adrenalectomy during surgical treatment for renal cell cancer : the Hannover experience. *BJU Int.* 89 : 517-22, 2002
7. Butler BP, Novick AC, Miller DP, Campbell SA. Management of small unilateral renal cell carcinomas : radical versus nephron-sparing surgery. *Urology* 45 : 34-40, 1995
8. Kim SR, Chung H, Kim SJ. Reconsideration of the necessity of routine ipsilateral adrenalectomy during radical nephrectomy for renal cell carcinoma. *Korean J Urol.* 42 : 900-4, 2001
9. Baek MK, Jeong IG, Jeong SJ. The prognostic significance of ipsilateral adrenalectomy Reconsideration of the necessity of routine ipsilateral adrenalectomy during radical nephrectomy for renal cell carcinoma. *Korean J Urol.* 44 : 833-7, 2003
10. von Knobloch. Seseke R, Riedmiller H, Grone HH. Radical nephrectomy for renal cell carcinoma : Is adrenalectomy necessary? *Eur Urol.* 36 : 303-8, 1999
11. Li GR, Soulie M, Escourrou G, Plante P. Micrometastatic adrenal invasion by renal carcinoma in patients undergoing nephrectomy. *Br J Urol* 78 : 826-8, 1996
12. Hellstrom PA, Bloigu R, Ruokonen AO, Vainionpaa VA. Is routine ipsilateral adrenalectomy during radical nephrectomy harmful for the patient? *Scand J Urol Nephrol.* 31 : 19-25, 1997
13. Lemmers M, Ward K, Hatch T, Stenzel P. Renal adenocarcinoma with solitary metastasis to the contralateral adrenal gland : report of 2 cases and review of the literature. *J Urol.* 141 : 1177-80, 1989
14. Sagalowsky AI, Kadesky KT, Ewalt DM, Kennedy TJ. Factors influencing adrenal metastasis in renal cell carcinoma. *J Urol.* 151 : 1181-4, 1994
15. Sandock DS, Seftel AD, Resnick MI. Adrenal metastases from renal cell carcinoma : role of ipsilateral adrenalectomy and definition of stage. *Urology.* 49 : 28-31, 1997
16. Tsui KH, Shvarts O, Barbaric Z, Figlin R. Is adrenalectomy a necessary component of radical nephrectomy? UCLA experience with 511 radical nephrectomies. *J Urol.* 163 : 437-41, 2000
17. Gill IS, McClellan BL, Kerbl K, Carbone JM. Adrenal involvement from renal cell carcinoma : predictive value of computerized tomography, *J Urol.* 152 : 1082-5, 1994
18. Leibovitch I, Raviv G, Mor Y, Nativ O. Reconsidering the necessity of ipsilateral adrenalectomy during radical nephrectomy for renal cell carcinoma. *Urology.* 46 : 316-20, 1995