

조직학적 병기 T1인 신세포암환자의 임상특징, 생존율과 예후인자

문일, 김택상, 류현열.

고신대학교 의과대학 비뇨기과학교실

The clinical characteristics, survival rate and prognostic factors of pathologic stage T1 renal cell carcinoma

Il Moon, Taec Sang Kim, Hyun Yul Rhew

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

Abstract

Background: To assess the effect of renal cell carcinoma(RCC) subtype, tumor size, and Fuhrman grade on clinical outcome in patients with pathologic T1 RCC treated with radical nephrectomy. **Methods:** Between 1985 and 1998, 58 patients underwent radical nephrectomy for pT1 RCC. Tumors were subtyped and graded. Univariate and multivariate Cox proportional hazards models were fitted to assess the features associated with cancer-specific survival(CSS). We investigated a range of tumor sizes of clear cell RCC in which a transition occurred from low to high risk. **Results:** The mean follow-up was 8.6years among the patients alive at latest follow-up. At 10 years, the CSS for clear cell RCC(n=48) were 93.75% : for papillary RCC(n=6), they were 100%: and for chromophobe RCC(n=4) were 71.4%. The differences in CSS(p=0.32) between clear cell RCC and the other subtypes were not statistically significant. The tumor sizes and nuclear grade had not a statistical significance as prognostic factor for pT1 RCC. **Conclusion:** In this study, the survival rates of patients with pathologic T1 RCC treated with radical nephrectomy were favorable. But because of the small number of patients, the collecting of larger data through the randomized multicenter study are required to identify the prognostic factors of pT1 RCC.

Key words : pT1 Renal cell carcinoma, Prognostic factor, Survival rate

서론

신세포암의 1997년 TNM분류에 의하면 조직학적 병기 T1은 신장내 국한된 직경 7cm이하의 종양이다. 방사선 영상의 발전으로 조직학적병기 T1 신세포암환자의 발생율은 점점 증가하고 있다. T1 신세포암은 대개 증상없이 우연히 발견되며 크기가 작으나 국소임파절 또는 원격 장기로의 전이가 발견되기도 한다. 신세포암이 재발하

거나 진행될 위험이 있는 환자를 예측하는 것은 초기치료와 생존율에 있어서 매우 중요하다. 근치적 신적출술을 받은 환자에 있어서 종양의 크기는 예후인자로서의 가치가 전적으로 인정되지는 않았지만 생존율과 관련이 있다는 결과도 있다. 전이나 암으로 사망할 위험이 있는 환자를 예측하는데 중요한 또다른 신세포암의 특징에는 세포형태와 조직학적 등급이 있다. 저자들은 근치적 신적출술을 받은 TNM병기 T1인 신세포암환자 58례를 대상으로 이들 환자의 임상적 경과에 영향을 미치는 여러 예후인자들을 조사하고자 하였다.

교신저자 : 류 현 열
전화 : 051-990-5077 • Fax : 051-990-3994
E-mail: rhewhy@ns.kosinmed.or.kr

* 본 연구는 고신대학교 의과대학 연구비의 지원으로 하였음

연구대상과 방법

1985년 4월부터 1998년 6월까지 본원 비뇨기과를 내원하여 신종물로 근치적 신적출술을 시행받은 257명 중 수술후 조직병리검사에서 조직학적 병기 T1으로 진단된 신세포암 환자를 대상으로 하여 전화나 외래의무기록 등을 통해 2003년 6월 현재 생존여부가 확인된 58명의 의무기록을 재검토하였다. 예후에 영향을 미치는 요인을 알아보려고 환자의 나이 및 성별, 종양위치, 술전 크레아티닌 수치, 세포형태, 조직학적 등급, 종양크기와 생존율과의 연관성을 알아보았다. 종양의 크기는 2.5cm이하인 경우, 2.5-5cm인 경우, 5cm이상인 경우로 나누어 각각 생존율과의 연관성을 알아보았다. 병리학적 종양기는 1997년도에 UICC(Union International Contre Le Cancer)와 AJCC(American Joint committee on Cancer)에 의해 개정된 TNM분류법에 따라 분류하였고 조직학적 등급은 Fuhrman grade를 이용하였다. 종양세포형태는 투명세포군, 유두상세포군, 크로모포브세포군으로 분류하여 생존율을 비교하였다. 생존율의 통계분석은 Kaplan-Meier Method를 사용하여 환자의 누적생존율과 생존율에 대한 각 인자들의 영향을 평가하였다.

결 과

평균 추적관찰 기간은 8.6년이었으며 연령은 32세에서 74세까지로 평균 58.25세로 50세 이상이 43례(74%)로 우세하였다. 남녀 비율은 각각 72%, 28%로 남자가 많았으며 환측별 빈도는 우측이 31례, 좌측이 27례로 우측이 많았고 양측에 동시에 발생한 경우는 없었으며 술전 크레아티닌 수치는 평균 1.3이었다(Table 1). 종양의 세포형태별로는 투명세포군이 48례(82.7%), 유두상세포군이 6례(10.3%), 크로모포브세포군이 4례(7%)이었으며, 종양의 크기는 투명세포군이 3.25cm, 유두상세포군이 4.67cm, 크로모포브세포군이 5cm으로 크로모포브세포군이 가장 큰 것으로 나타났다. 핵등급은 세 군 모두 II등급, I등급, III등급의 순으로 많이 나타났다(Table 2). 각 세포군별 생존율은 투명세포군이 93.7%, 유두상세포군이 100%, 크로모포브세포군이 71.4%로 통계학적으로

유의한 차이가 없었다($p=0.371$)(Fig. 1). 투명세포군 48례 중 Fuhrman등급 I등급이 16례(33.4%), II등급이 26례(54.1%), III등급이 6례(12.5%), IV등급이 0례이었으며 등급별 생존율은 I등급이 94.1%, II등급이 94.3%, III등급이 83.3%로 생존율에 통계학적으로 유의한 차이는 없었다($p=0.7119$)(Fig. 2). 종양의 평균 크기는 4.7cm이었고, 2.5cm 이하가 16례, 2.6-5cm이 36례, 5cm이상이 6례이었으며 생존율은 2.5cm이하가 100%, 2.6-5cm이 91.7%, 5cm이상이 81.8%로 통계학적으로 유의한 차이는 없었다($p=0.3734$). 58명중 4명의 환자가 추적관찰 중 사망하여 약 93%의 생존율을 보였으며(Fig. 3), 사망한 3명의 환자에서 남녀비는 1:1, 환측부위는 우측 3례, 좌측 1례, 종양의 평균크기는 4.125cm, 조직학적 등급은 I등급이 1례, II등급이 2례, III등급이 1례, 세포형태로는 투명세포군이 3례, 크로모포브세포군이 1례였고 술전 크레아티닌 수치는 평균 1.23gm/dl이었다. 전이부위로는 1례에서 골전이, 폐전이, 뇌전이가 동시에 있었으며 두개골전이 1례, 폐전이 1례, 뇌전이 1례가 있었다(Table 3). 본 연구 결과에서 나이, 세포형태, Fuhrman등급, 술전 크레아티닌 수치, 종양 크기 등과 생존율과의 상관관계는 통계적 의미가 없었으며($p>0.05$), 사망한 4례에서 첫 조직학적 진단일로부터 사망까지의 기간은 2.8년에서 3.2년으로 평균 2.95년의 생존기간을 나타냈다.

Table 1. Clinical characteristic of study patients

characteristic	Clear Cell RCC (n=48)	Papillary RCC (n=6)	Chromophobe RCC (N=4)
Age(yr)			
Mean $\pm$ SD	57.64 $\pm$ 11.3	60 $\pm$ 10.4	54.25 $\pm$ 14.0
Range	39-74	35-71	32-63
Sex			
Male	35(72%)	4(66.7%)	3(75%)
Female	13(27%)	2(33.3%)	1(25%)
Kidney			
Left	20(41.7%)	4(66.7%)	3(75%)
Right	28(58.3%)	2(33.3%)	1(25%)
Preop serum creatinine(mg/dL)			
Mean $\pm$ SD	1.25 $\pm$ 0.8	1.23 $\pm$ 1.1	1.5 $\pm$ 1.0
Median	1.25	1.1	1.55
Range	0.7-1.8	0.6-1.6	1.3-1.8

Table 2. Pathologic characteristic of study patients

	Clear Cell RCC (n=48)	Papillary RCC (n=6)	Chromophobe RCC (n=4)
Tumor size(cm)			
Mean $\pm$ SD	3.25 $\pm$ 1.3	4.67 $\pm$ 1.3	5 $\pm$ 1.0
Median	5.5	4.6	5.05
Fuhrman grade(%)			
G1	33.3	33.3	25.0
G2	54.2	50.0	50.0
G3	12.5	16.7	25.0
G4	0	0	0
Follow-up among patients alive at latest follow-up			
Mean duration $\pm$ SD	10.5 $\pm$ 6.8	11.8 $\pm$ 5.8	13 $\pm$ 6.5
Median duration(yr)	12.6	10.8	12.52
Range of duration(yr)	2.8-18.6	4.6-15.6	3.2-16.7

Table 3. The analysis of expired 4 patients.

No.	Sex	Side	Size	FG	Cell Type	Pre-op. Cr	Metastasis	Survival period(yr)
1	M	Rt.	3.5	I	clear	1.1	Skull, Brain	3
2	M	Rt.	3	II	clear	0.9	Brain, Lung, Bone	3.2
3	F	Rt.	4	II	clear	1.7	Lung	2.8
4	F	Lt.	6	III	chromo	1.3	Brain	2.8

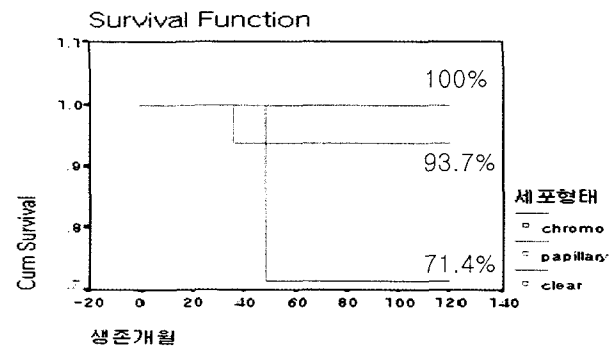


Fig. 1. The survival curve of pT1 RCC patients at cell type.

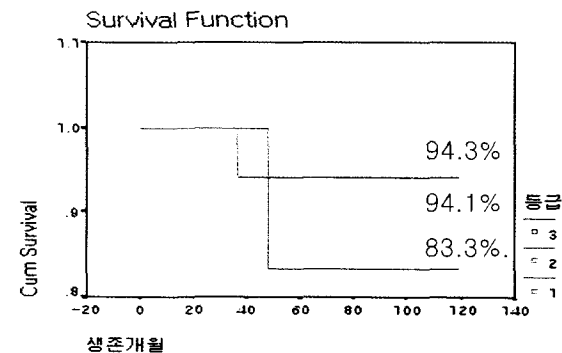


Fig. 2. The survival curve of pT1 RCC patients at grade.

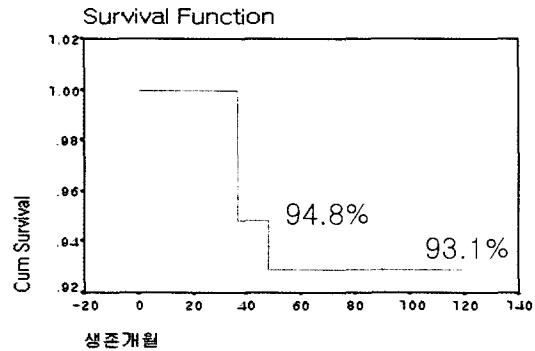


Fig. 3. overall cumulative survival rate of pT1 RCC patients.

고찰

신장종물 중 가장 흔한 종양인 신세포암은 전체 성인 암의 약 3%를 차지하며 임상증상으로는 혈뇨, 측부 동통, 종물 축지의 3대 증상과 정계정맥류, 신부전 및 고혈압 등이 있을 수 있으며 전이가 있는 경우 전이된 부위의 증상, 그리고 신의 증상이 나타나기도 하는 등 다양한 임상증상으로 조기진단이 어려워 진단당시 25-30%에서 이미 원격전이된 상태로 발견된다. Saitoh²⁾는 1451례를 부검한 결과 원격전이되는 장기로 폐가 76%로 가장 많았고 임파절, 골, 뇌 등의 순으로 대부분 다발성이며 단발성 전이는 8%라고 보고하였다. 신세포암은 진행된 고병기의 경우 수술외에는 뚜렷한 치료법이 없는 대단히 악성도가 높은 종양이다. 그러나 최근에는 초음파검사의 발달과 환자들의 건강에 대한 관심의 증가로 파악에 국한된 저병기 종양의 발견비율이 높아졌고, 신장 내에 국한된 저병기의 신세포암의 경우 Kinouchi등²⁾은 근치적 신절제술만으로 그 완치율이 95%이상의 결과를 얻을 수 있다고 주장하였고, Novick³⁾은 4cm이하이며 단일 병소인 경우 신원보존수술로도 좋은 결과를 보고하고 있으므로 저병기의 신세포암에 있어서 조기발견과 조기치료의 중요성은 매우 크다고 할 것이다. 신세포암의 경과에 영향을 미치는 예후인자로 종양의 병기 및 조직학적 분화도, 세포형태, 크기 등이 가장 널리 이용되고 있으며 이외에도 신정맥과 하대정맥의 침윤여부, 전이장소, 전이 장소의 수 등이 거론되고 있으며,⁴⁻⁷⁾ 다변량검사에서 역시 종양의 병기가 가장 중요한 예후인자로 인정되고 있다. 본 연구에서는 나이 및 성별, 종양

위치, 세포형태, 조직학적 등급, 종양크기, 술전 크레아티닌 수치와 생존율과의 연관성을 알아보았다. 신세포암의 병기는 1997년 UICC/AJCC에 의해 개정된 TNM분류법⁸⁾에 따라 종양크기 7cm이하를 pT1으로 분류하였다. 종양의 크기가 임상 양상에 미치는 영향에 관해 Bell이 1950년에 처음으로 보고한 이후 신세포암의 크기와 생존율에 관한 많은 보고가 있었다. 1992년 UICC는 종양 크기의 기준을 2.5cm으로 하여 TNM분류를 하여 사용하였으나 Patrick 등⁹⁾은 2.5cm를 기준으로 했을 때 2.5cm 이하인 군의 증례수가 이상인 군에 비해 불균형적으로 적고 또한 두 군 간의 생존율에도 유의한 차이가 없어 병기분류의 목적에도 위배된다고 주장하는 등 문제점이 제기되어왔다. 따라서 1997년 UICC와 AJCC는 T1, T2의 진단 구분기준을 2.5cm에서 7cm으로 상향조정하였으나 1999년 Kinouchi 등²⁾은 신세포암의 크기를 2.5cm 이하, 2.5-3cm, 3.1-4cm, 4.1-5cm, 5.1-6cm, 6.1-7cm, 7.1-8cm, 8cm 이상인 군으로 분류하여 생존율을 비교하여 이중 5.5cm를 기준으로 했을 때가 7cm보다 통계학적으로 더욱 유의하다고 보고하였고, Zisman 등¹⁰⁾도 T1과 T2의 구분기준으로 7cm보다 4.5cm이 더 유의하다고 주장하기도 하는 등 여기에는 아직도 논란의 여지가 남아있다. 본 연구에서는 7cm을 T1으로 정의한 1977년 TNM병기를 이용하였으며 T1내에서도 종양의 크기에 따른 생존율에 차이가 있는지 확인하기 위해 다시 2.5cm 이하, 2.6-5cm, 5.1-7cm으로 분류하여 각 군별 생존율과의 차이를 비교해보았다. Fuhrman 등¹¹⁾은 5cm이하의 종양에서 48%, 5cm이상의 종양에서 60%의 전이율이 관찰되었다고 보고하였고 Kay는 종양의 크기가 클수록 생존율이 감소하는 것을 입증하였으나 본 연구에서 각 크기별 생존율은 2.5cm이하, 2.6-5cm, 5.1-7cm군이 각각 100%, 91.7%, 81.8%로($p=0.3734$), 통계적으로 생존율에 영향을 미치는 종양의 크기는 발견되지 않았고 이것은 종양의 크기를 5cm이하와 5cm이상으로 나누었을 때 생존율에 유의한 차이가 없다고 발표한 Nativ 등¹²⁾의 연구결과와 유사하였다.

종양세포형태와 생존율에 대한 견해는 다양하게 보고되고 있다. 일반적으로 신세포암은 구성세포에 따라 투명세포, 과립상세포, 육종양세포, 그리고 혼합형으로 구분하며, 이러한 세포들이 배열된 조직형태에 따라 고형

상, 관상, 유두상, 낭종상 및 육종양형 신세포암으로 다시 분류하기도 한다. Lieber 등¹³⁾은 투명세포와 과립세포형간의 생존율은 의미있는 차이가 없다고 보고하였고 Boxer 등도 유사한 결과를 보고하였으나 Fuhrman 등¹¹⁾은 과립세포형은 81%, 투명세포형은 38%, 혼합형은 62%의 전이율이 나타났다고 보고하였으며 잘 분화된 낮은 핵등급의 종양은 93%가 투명세포형이었으며 높은 핵등급의 종양은 100%가 혼합형이었다고 보고하는 등 세포종류에 따른 예후는 보고자에 따라 일정하지 않다. 그리고 1997년 UICC/AJCC에서 새로이 채택된 신세포암의 분류에 의하면 후신선종, 종양세포종, 유두상선암은 양성종양으로 분류되었고 투명세포암, 유두상신세포암, 크로모포브세포암 그리고 집합관암이 가장 흔한 신세포암 유형이라고 발표하였다.^{14,15)} 본 연구에서는 이 새로운 분류에 따라 신세포암을 조사해보았다. 유두상세포는 전통적인 투명세포와 비교할 때 다른 생물학적, 임상적 특징을 가진다. 일반적으로 크기가 큰 종양일수록 더 활발한 세포복제를 통해 원격전이의 위험성이 더 커진다고 알려져 있으나 전체 신세포암 중 5-10%정도를 차지하는 유두상신세포암¹⁶⁾은, 비교적 큰 크기에도 불구하고 대부분 저병기에 국한되어 있다고 보고되고 있으며 잘 분화된 유두상세포는 잘 분화된 투명세포종양에 비해 예후가 좋다고 알려져 있다. 유두상신세포암의 좋은 예후에 대해 Bard 등¹⁷⁾은 투명세포와 과립세포에는 혈관형성능을 가지는 성장인자가 있어 이 종양들의 과혈관성과 침습성을 설명해주나 유두상신세포암에는 이것이 없어 저혈관성이며 덜 침습적이라는 이론을 주장하였다. Mancilla-Jiminez 등¹⁸⁾의 연구에 의하면 224례의 신종양 중 14%가 유두상 세포였으며 신동맥조영술상 대부분이 저혈관성이었는데 이는 유두상세포종양의 대부분에서 관찰된 매우 심한 괴사에 기인하는 것으로 보인다고 추정하였다. 본 연구에서 유두상세포는 약 10%로 기존의 보고와 유사한 비율을 보이며, 통계적 의미는 없지만 좋은 생존율을 보여주고 있는데 이는 아마도 비침습적인 유두상세포의 생물학적 특질에 기인하는 것으로 추정된다. 크로모포브종양은 1974년 쥐에게 유발시킨 신세포암에서 Bannasch 등이 처음 기술하였고 Thoenes 등¹⁹⁾은 최초로 이 형태의 신세포암을 인간에게서 발견하였다. 투명세포와 같이 H-E염색상 투명하게 보이며 전자현미

경상 특징적인 세포질의 미세소낭을 지니는 크로모프브 세포는 전체 신세포암중 2% 정도로 드물며¹⁹⁾ 사망률은 Storkel 등¹⁴⁾에 의하면 투명세포종양과 유두상세포종양의 중간에 위치했으나 적은 증례와 비교적 짧은 추적관찰기관으로 인해 통계적 가치는 없었으며($p=0.159$) 일반적으로 투명세포에 비해 월등히 나은 예후를 보인다고 알려져있다. 본 연구에서는 기존의 보고와 달리 크로모포브세포군은 93.7%의 생존율을 보인 투명세포군에 비해 낮은 71.4%의 생존율을 보이고 있으나 이는 적은례로 인해 통계적 의미는 없었다. 집합관신세포암은 본 연구에서 관찰되지 않았다. 본 연구에서 세포형태와 생존율간에 통계학적 유의성은 발견되지 않았다.

신세포암의 생존율에 대해 조직학적 등급은 강력한 예후인자라고 일반적으로 받아들여지고 있다. Skinner 등²⁰⁾은 핵형태에 근거한 등급분류체계를 최초로 제안하였고 예후인자로서의 가치를 입증하였다. 그후 1982년엔 Fuhrman 등¹¹⁾이 Skinner의 분류체계를 세포핵의 크기, 모양, 그리고 함유물에 따라 재분류하였고 현재 Fuhrman등급이 가장 흔히 사용되는 조직학적 분류방법이 되고 있다. 이후 여러 저자들에 의해 조직학적 등급의 예후인자로서의 가치가 보고되었는데 Minervini 등²¹⁾은 pT1과 pT2 신세포암에서 Fuhrman등급 1, 2, 3-4등급의 5년생존율이 각각 95.9%, 86.8%, 60.1%로 핵등급이 장기생존을 예측하게 해주는 중요한 인자였다고 보고하였고 Patard 등²²⁾도 신세포암의 생존율에 있어서 조직학적 등급은 TNM병기 다음으로 중요한 예후인자라고 보고하였다. 본 연구에서 투명세포군의 등급별 빈도는 이미 발표된 연구결과들과 유사한 결과를 보이고 있으나 등급별 생존율에 있어서는, 조직학적 등급이 증가함에 따른 생존율의 감소가 의미있을 정도로 차이를 보이지는 않았다.

본 연구에서 조사한 종양의 크기, 세포형태, Fuhrman등급은 예후인자로서의 가치가 없는 것으로 나타났으나 이는 사망한 환자의 수가 작기 때문인 것으로 추정되며 더 많은 자료의 수집을 통해 기존에 알려진 예후인자와의 비교가 필요할 것으로 생각된다.

결론

조직학적 병기 T1 신세포암의 예후인자를 평가하기 위해 종양크기, 조직학적 병기, 핵등급과 생존율과의 연관성을 조사해보았으나 통계학적으로 유의한 결과는 없었다. 본 연구에서 신세포암으로 근치적신적출술을 받은 조직학적 병기 T1인 환자의 생존율은 매우 양호하여 사망환자가 적었기 때문으로 추정된다. 향후 지속적인 randomized multicenter study를 통해 더 많은 예에서 예후인자를 조사하여 기존의 알려진 신세포암의 예후인자와 비교분석할 필요가 있으며 사망환자에 대한 유전학적 특징 등에 대한 다각적 분석이 필요하다고 생각된다.

참고문헌

1. Sitoh H : Distant metastasis of renal adenocarcinoma. *Cancer* 48:1487-91, 1981
2. Kinouchi T, Satki S, Meguro N, Maeda O, Kuroda M, Usami M, Kotake T : Impact of tumor size on the clinical outcomes of patients with Robson Stage I renal cell carcinoma. *Cancer* 85: 689-695, 1999
3. Novic AC : Management of the incidental detected solid renal mass. *Semin Nephrol* 14: 519-522, 1994
4. Gelb AB : Renal cell carcinoma: current prognostic factors. *Cancer* 80: 981-986, 1997
5. Giberti C, Oneto F, Martorana G, Roviola S, Carmignani G : Radical nephrectomy for renal cell carcinoma: longterm results and prognostic factors on a series of 328 cases. *Eur Urol* 31: 40-48, 1997
6. Masuda H, Kurita Y, Fukuta K, Mugiya S, Suzuki K, Fujita K : Significant prognostic factors for 5-year survival after curative resection of renal cell carcinoma. *Int J Urol* 5: 418-22, 1998
7. Kattan MW, Reuter V, Motzer RJ, Katz J, Russo P : A postoperative prognostic nomogram for renal cell carcinoma. *J Urol* 166: 63-67, 2001
8. Guinan P, Sobin LH, Algaba F, Badellino F, Kameyama S, MacLennan G, Novick A : TNM staging of renal cell carcinoma: Workgroup No 3. Union International Contre le Cancer(UICC) and the American Joint Committee on Cancer(AJCC). *Cancer* 80: 992-993, 1997
9. Patrick G, Robert S, David S, Walter F, Marvin R : Renal cell carcinoma : comparison of the TNM and Robson stage groupings. *J Surg Oncol* 59: 186-189, 1995
10. Zisman A, Pantuck AJ, Chao D, Dorey F, Said JW, Gitlitz BJ, de Kernion JB, Figlin RA, Belldegrun AS : Reevaluation

- of the 1997 TNM classification for renal cell carcinoma: T1 and T2 cutoff point at 4.5 cm rather than 7cm better correlates with clinical outcome. *J Urol* 166: 54-58, 2001
11. Fuhrman SA, Lasky LC, Limas C : Prognostic significance of morphologic parameters in Renal cell carcinoma. *Am J Surg Pathol.* 6: 655-663, 1982
 12. Nativ O, Sabo E, Raviv G, Madjar S, Halachmi S, Moskovitz B : The impact of tumor size on clinical outcome in patients with localized renal cell carcinoma treated by radical nephrectomy. *J Urol* 158: 729-732, 1997
 13. Lieber MM, Tomera FM, Taylor WF, Farrow GM : Renal adenocarcinoma in young adults: Survival and variables affecting prognosis. *J Urol.* 125: 164-168, 1981
 14. Storkel S, Eble JN, Adlakha K, Amin M, Blute ML, Bostwick DG, Darson M, Delahunt B, Iczkowski K : Classification of renal cell carcinoma: Workgroup No. 1. Union Internationale Contre le Cancer(UICC) and the American Joint Committee on Cancer(AJCC). *Cancer* 80: 987-989, 1997
 15. Moch H, Gasser T, Amin MB, Torhorst J, Sauter G, Mihatsch MJ : Prognostic utility of the recently recommended histologic classification and revised TNM staging system of renal cell carcinoma: a Swiss experience with 588 tumors. *Cancer* 89: 604-614, 2000
 16. Amin MB, Carless CL, Renshaw AA, Tickoo SK, Kubus J, Schultz DS : Papillary(chromophil) renal cell carcinoma: histomorphologic characteristics and evaluation of consensual pathologic prognostic parameters in 62 cases. *Am J Surg Pathol* 21: 621-635, 1997
 17. Mydlo JH, Bard RH. Analysis of papillary renal adenocarcinoma. *Urol* 30: 529-34, 1987
 18. Mancilla-Jiminez R, Stanley R, Blath R: Papillary renal cell carcinoma: a clinical, radiologic, and pathologic study of 34 cases. *Cancer.* 38: 2469, 1982
 19. Thoenes W, Storkel S, Rumpelt HJ : Human chromophobe cell renal carcinoma. *Virchows Arch.* 48: 207-217, 1985
 20. 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* 8: 1165-71, 1971
 21. Minermini A, Lilas L, Minervini R, Selli C : Prognostic value of nuclear grading in patients with intracapsular(pT1-pT2) renal cell carcinoma. Long-term analysis in 213 patients. *Cancer* 94: 2590-2595, 2002
 22. Patard JJ, Leray E, Rodigiez A, Rioux-Leclercq N, Guille F, Lobel B : Correlation between symptom graduation, tumor characteristics and survival in renal cell carcinoma. *ERU Urol* 44: 226-232, 2003