

신장암 진료지침

Clinical Guidelines on Renal Cell Carcinoma

2017



대한비뇨기종양학회

The Korean Urological Oncology Society

집필진

김택상 (고신대학교), 박승철 (원광대학교), 박진성 (을지대학교), 오탈훈 (원광대학교), 최석환 (경북대학교), 하홍구 (부산대학교)

감수진

김형준 (건양대학교), 박재영 (고려대학교), 방우진 (한림대학교), 이상철 (서울대학교) 정진수 (국립암센터), 한경석 (연세대학교)

자문진

류수방 (전남대학교), 김원재 (충북대학교), 김형진 (전북대학교), 송재만 (연세대학교), 안한중 (울산대학교), 윤덕기 (고려대학교), 이강현 (국립암센터), 장성구 (경희대학교), 정문기 (부산대학교), 최한용 (성균관대학교), 홍성준 (연세대학교)

CONTENTS

1. 역학 및 생존

2. 진단 검사 및 병기

3. 국소 신장암의 치료

3-1. 임상병기 Ia, Ib

3-2 임상병기 II, III

4. 진행된 신장암의 치료 (임상병기 IV)

4-1. 수술: 종양감축 신절제술

4-2. 수술: 전이병소 절제술

4-3. 약물 요법: 일차 치료

4-4. 약물 요법: 이차 치료

제1장.역학및생존

1-1 발생빈도

신장암의 발생빈도는 지난 30년간 꾸준히 증가 하였으며¹ 한국에서 11번째로 흔한 암으로, 특히 남성에서는 전립선암에 이어 7번째로 발생빈도가 흔한 암이다.² 신장암의 발생빈도는 지형학적 다양성을 보여 주고 있어서 주로 북미와 유럽에서 아시아나 남미에 비하여 높은 발생빈도를 보이고 있으며 이는 비만과 연관이 있을 것으로 생각되고 있다.² 한국에서는 신장암이 1999년에서 2012년 사이에 총 36,836건이 발생한 것으로 조사되고 있다. 이 중 남자에서 25,252건, 여자에서 11,584건이 발생하여 남녀 발생비는 2.5:1로 확인 되었다.³

연령표준화발생률은 1999년에 10만명당 3.1명에서 2011년에는 10만명 당 5.9명, 2015년 6.1명으로 증가하였다. 1999년부터 2012년 사이, 한국의 연령표준화 발생률은 10만명 당 4.4명으로 2010년 미국의 2010년 10만명 당 12.4명, 일본의 2007년 10만명 당 8.1명에 비해 낮았다.^{4,5} 하지만 한국에서 남녀의 연간발생변화율 (% , 전체 : 5.8, 남자: 5.52, 여자: 5.68)은 2010년의 미국(남자: 1.9, 여자: 2.3) 과 2007년 일본(남자: 2.3, 여자:3.1) 에 비하여 높았다.^{2,4,5}

한국에서의 더 높은 연간변화율은 지난 수 십년 간 발암물질에의 노출, 식이요인과 같은 위험인자들의 변화와 함께, 복부의 통증이나 건강검진목적으로 초음파나 전산화단층촬영 (computerized tomography, CT) 등의 복부영상검사를 흔하게 실시하는 데에 기인한 것으로 생각된다.² 우리나라에서 신장암의 발생빈도를 연령에 따라 분석 하였을 때 신장암의 발생은 40-44세부터 빠르게 증가하였으며 75-79세부터 급격히 감소하였다. 연령에 따른 분포는 50-54세와 65-69세의 두 연령 군에서 최고점을 보여주었다. 이러한 분포패턴은 남녀에서 동일하게 나타났는데 건강 검진을 통하여 50-54세 연령 군에서 작은 신장종양의 검출율이 높은 것에 기인한 것으로 생각된다. 우리나라에서 신장암은 전체 연령대 중, 중년층 (40-59세) 에서 상대적으로 발생률이 높은 것으로 조사되었다. 하지만 미국에서는 청년층 (20-39세) 에서 신장암의 발생률이 가장 높은 것으로 조사된 바있다. 이는 미국의 청년층의 비만률 증가와 한국 중년층의 비만인구 증가와 연관이 있을 것으로 추정하고 있다.²

1-2 생존율

신장암의 5년 생존율은 점차 증가하고 있는 추세이다. 이러한 생존율의 증가는 더 좋은 예후를 보이는 조기암의 발견이 증가하고 있다는 점과 연관이 있을 것으로 생각된다. 미국의 경우 Surveillance, Epidemiology and End Results(SEER) database를 바탕으로 분석 하였을 때 신장암의 5년 생존율은 1975-1977년에 51%에서, 1984-1986년에 56%, 그리고 1996-2003년에 66%로 증가하는 양상을 보였다.⁶ 캐나다의 경우에도 1992-1996년에 65%, 1998-2002년에 68%, 그리고 2004-2008년에 71%로 증가하는 양상을 보였다.⁷ 한국의 경우에도 신장암의 5년 생존율은 1993-1995년에 63.6%, 1996-2000년에 66.8%, 2001-2005년에 73.4%, 2006-2010년에 78.2%, 그리고 2008-2012년에 79.9%로 증가하는 양상을 보였으며 1993-1995년의 5년 생존률에 비해 16.3%의 증가를 보여 방광암이 1993-1995년에 비해 2008년 - 2012년의 생존률이 5.2% 증가, 신우요관암이 같은 기간에 오히려 7.2% 감소한 것에 비해 주목할 만한 생존률 증가를 보였다.² 신장암의 남녀간 5년 생존율을 비교 하였을 때 여성에서 좀 더 높은 생존율을 보여주었다. 예를 들어 캐나다의 경우, 남성의 5년 생존율은 1992-1996년에 59%, 1998-2002년에 62%, 그리고 2004-2008년에 66%인 반면, 여성의 경우 5년 생존율은 1992-1996년에 62%, 1998-2002년에 66%, 그리고 2004-2008년에 69%로 확인되었다.⁷ 한국에서도 남성의 5년 생존율은 1993-1995년에 60.8%, 1996-2000년에 64.4%, 2001-2005년에 72.8%, 그리고 2007-2011년에 8.4%인 반면 여성의 경우 5년 생존율은 1993-1995년에 64.5%, 1996-2000년에 69.7%, 2001-2005년에 74.5%, 그리고 2007-2011년에 79.5%로 확인되었다.⁸ 2015년 10만명당 사망률은 전체 1.1명, 남성은 1.8명, 여성은 0.6명으로 역시 남성에서 사망률이 높았다.³ 병기별 5년 생존률은 조기에 발견될 경우 높은 생존율을 보여 주었는데 한국 남성에서 5년 생존률은 2008-2012년 기준으로 장기에 국한된 경우 96.7%, 국소진행된 경우 66.0%, 그리고 원격전이가 된 경우 11.6%로 보고 되었다.⁹ 연령대별 5년 생존률은 40세 미만 87.5%, 40-59세 81.4%, 60-69세 71.2%, 70세 이상 55.5% 이었다.² 2016년 발표된, 몇몇 기관의 Web based DB system 인 KORCC 데이터의 5,281명의

신장암환자 자료에 의하면 진단 당시 임상병기 T1a 는 2,757명 (54.3%), T1b는 1,130명 (22.3%), T2a는 454 명 (8.9%), T2b는 127명 (2.5%), T3a 는 470명 (9.3%), T3b 는 66명 (1.3%), T3c는10명 (0.2%), T4는 65명 (1.3%) 이었다. 진단 당시 임상적으로 임파선 전이가 있었던 N1 환자는 319명 (3.7%), 타장기 전이가 있었던 M1 환자는 319명 (6.3%) 이었다. 전체 환자들 중, 85.2% 인 4,432명이 투명신세포암 이었다. 전체 환자의 2년 생존률은 94.1%, 5년 생존률은 88.0%, 10년 생존률은 76.3% 로 앞의 자료들의 기반인 한국 국가암발생률 데이터베이스 (KNCIDB)와는 생존률이 더 좋게 나와 차이가 있었다.¹⁰

참고문헌

1. Tyson MD, Humphreys MR, Parker AS, Thiel DD, Joseph RW, Andrews PE, et al. Age-period-cohort analysis of renal cell carcinoma in United States adults. Urology 2013;82:43-7
2. Joung JY, Lim J, Oh CM, Jung KW, Cho H, Kim SH, et al. Current trends in the incidence and survival rate of urological cancers in Korea. Cancer Res Treat. 2016 Sep 23. doi: 10.4143/crt.2016.139.
3. Jung KW, Won YJ, Oh CM, Kong HJ, Cho H, Lee JK, et al. Prediction of cancer incidence and mortality in Korea, 2016. Cancer Res Treat 2016;48:541-7
4. King SC, Pollack LA, Li J, King JB, Master VA. Continued increase in incidence of renal cell carcinoma, especially in young patients and high grade disease: United States 2001 to 2010. J Urol 2014;191:1665-70
5. Katanoda K, Matsuda T, Matsuda A, Shibata A, Nishino Y, Fujita M, et al. An updated report of the trends in cancer incidence and mortality in Japan. Jpn J Clin Oncol 2013;43:492-507
6. Jemal A, Siegel R, Ward E, Hao Y, Xu J, Murray T, et al. Cancer statistics, 2008. CA Cancer J Clin 2008;58:71-96
7. De P, Otterstatter MC, Semenciw R, Ellison LF, Marrett LD, Dryer D. Trends in incidence, mortality, and survival for kidney cancer in Canada, 1986-2007. Cancer Causes Control

2014;25:1271-81

8. Jung KW, Won YJ, Kong HJ, Oh CM, Lee DH, Lee JS. Cancer statistics in Korea: incidence, mortality, survival, and prevalence in 2011. *Cancer Res Treat* 2014;46:109-23

9. Jung KW, Won YJ, Kong HJ, Oh CM, Cho H, Lee DH, et al. Cancer statistics in Korea: incidence, mortality, survival, and prevalence in 2012. *Cancer Res Treat* 2015;47:127-41

10. Byun SS, Hong SK, Lee S, KooK HR, Lee E, Kim HH, et al. The establishmemt of KORCC (Korean Renal Cell Carcinoma) database. *Investing Clin Urol* 2016;57:50-7

신장암이 의심되는 종물



첫 진단적 검사

- 문진과 신체 검사
- 혈액 및 요검사
- 복부-골반부 컴퓨터전산화 단층촬영 또는 자기공명영상 (신부전의 유무에 따라 조영제 선택적으로 사용)
- 흉부 X-ray
- 전신 뼈 스캔 : 임상적으로 필요한 경우
- 두부 자기공명영상 : 임상적으로 필요한 경우

- 요로상피암이 의심되는 경우에는 요세포 검사와 요관내시경을 고려한다

- 신 종물에 대한 세침 생검:: 임상적으로 필요한 경우 고려할 수 있다

American Joint Committee on Cancer (AJCC) TNM Staging System for Kidney Cancer

(8th ed., 2017)

Primary Tumor (T)

TX Primary tumor cannot be assessed .

T0 No evidence of primary tumor.

T1 Tumor 7cm or less in greatest dimension, limited to the kidney

T1a Tumor 4cm or less in greatest dimension, limited to the kidney

T1b Tumor more than 4cm but not more than 7cm in greatest dimension,
limited to the kidney

T2 Tumor more than 7cm in greatest dimension, limited to the kidney

T2a Tumor more than 7cm but less than or equal to 10cm in greatest dimension,
limited to the kidney

T2b Tumor more than 10 cm, limited to the kidney

T3 Tumor extends into major veins or perinephric tissues but not into the ipsilateral adrenal gland and not beyond Gerota's fascia

T3a Tumor extends into the renal vein or its segmental branches, or invades the pelvicalyceal system, or invades perirenal and/or renal sinus fat but not beyond Gerota's fascia

T3b Tumor grossly extends into vena cava below the diaphragm

T3c Tumor grossly extends into vena cava above the diaphragm or invades the wall of the vena cava

T4 Tumor invades beyond Gerota's fascia (including contiguous extension into the ipsilateral adrenal gland)

Regional Lymph Nodes(N)

NX Regional lymph nodes cannot be assessed.

N0 No regional lymph node metastasis.

N1 Metastasis in regional lymph node (s)

Distant Metastasis (M)

M0 No distant metastasis

M1 Distant metastasis

Anatomic Stage/Prognostic Groups

Stage I	T1	N0	M0
Stage II	T2	N0	M0
Stage III	T1 or T2	N1	M0
	T3	N0 or N1	M0
Stage IV	T4	Any N	M0
	Any T	Any N	M1

근래 신장암 환자들은 주로 영상 의학적 검사, 특히 컴퓨터단층촬영 (CT) 상에서 확인되는 의심 병변을 주소로 내원한다. 복부 CT 또는 초음파 검사의 사용이 보편화됨에 따라, 우연히 발견되는 신장암의 발생 빈도는 점점 증가하고 있으며, 전형적인 증상 (혈뇨, 옆구리의 종물 또는 통증)을 주소로 내원하는 환자는 점점 감소하고 있다.

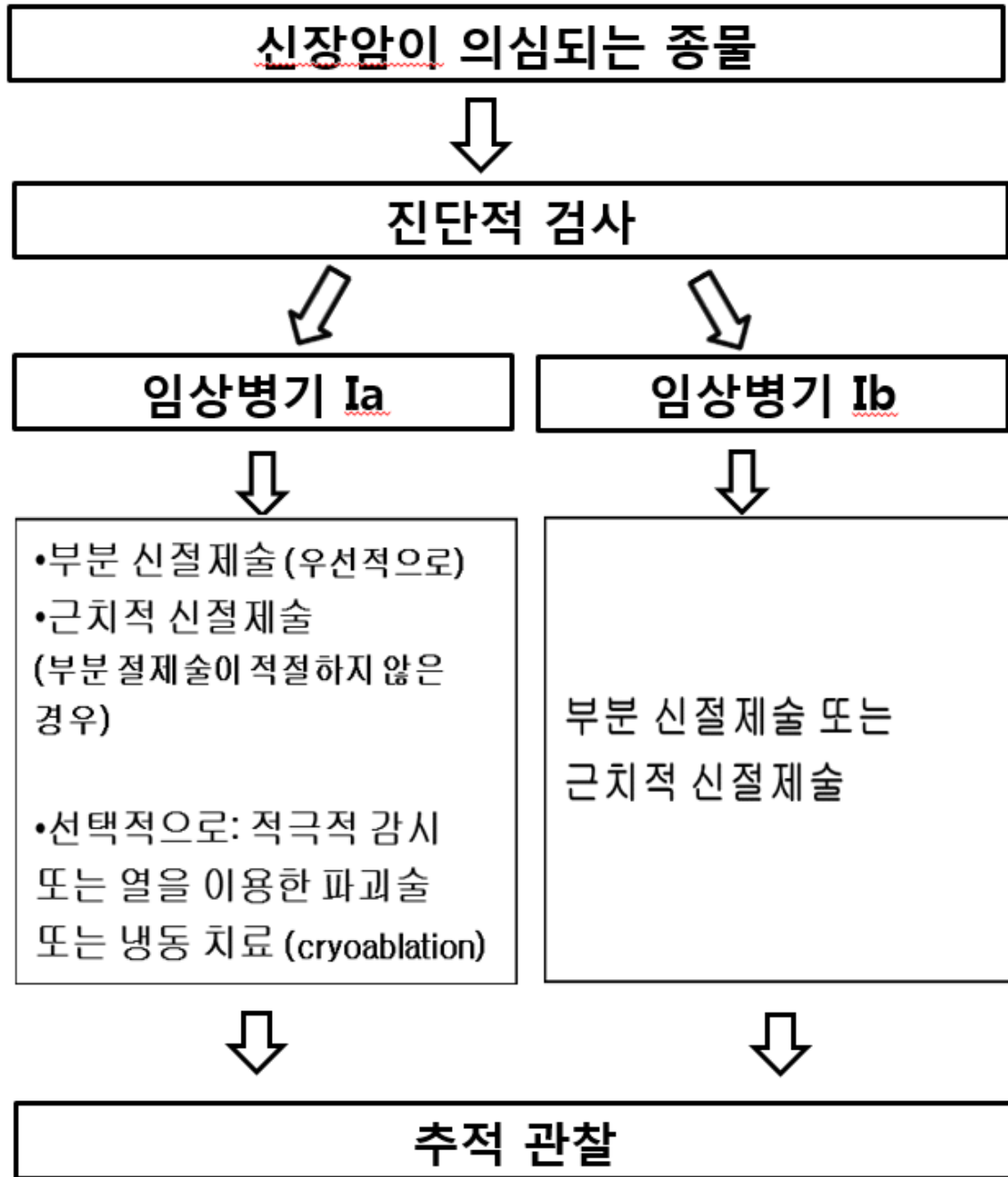
간혹 환자들은 뼈의 통증, 림프절의 비대, 폐의 실질 또는 종격동 전이에 의한 폐 증상을 포함하는 전이성 질환의 증상을 호소하기도 한다. 또 다른 증상으로는 열, 체중의 감소, 빈혈 그리고 덩굴정맥류 등의 발생이 있다. 젊은 연령의 신장암 환자 (46세 이하)는 유전 질환의 가능성이 있으므로 이러한 환자들은 추가적인 검사를 위하여 유전 암 클리닉에 의뢰해야 한다.

환자의 정확한 병력 및 철저한 신체 검사가 이루어져야 한다. 검사는 CBC, 혈청 칼슘 및 크레아티닌, 간 기능 검사 및 소변 검사를 포함해야 한다. 첫 번째 검사로 복부-골반 CT 및 흉부 영상은 필수 검사이다. 흉부 CT가 좀 더 정확한 검사이지만, 전이 여부를 평가하기 위하여 적어도 흉부 X-ray는 실시해야 한다. 만일 종양의 하대 정맥 침범이 의심되거나, 조영제의 알러지 및 중등도의 신기능 부전으로 병기 설정을 위한 CT의 촬영이 어려울 경우 복부 자기공명영상 (MRI) 을 실시해야 한다. 신장 중심부의 종양은 요로상피암종을 시사할 수 있으므로, 필요한 경우 소변 세포 검사, 요관경검사 및 조직 검사를 고려해야 한다. 대부분의 뼈 전이 및 뇌 전이 환자는 진단 시 증상이 있으므로, 뼈의 통증이나 alkaline phosphatase (ALP)의 증가가 없다면 뼈 스캔 검사를 관례적으로 실시할 필요는 없다. 뇌의 CT 또는 MRI는 뇌의 전이를 의심할 만한 임상적인 증상이 있다면 실시할 수 있다.

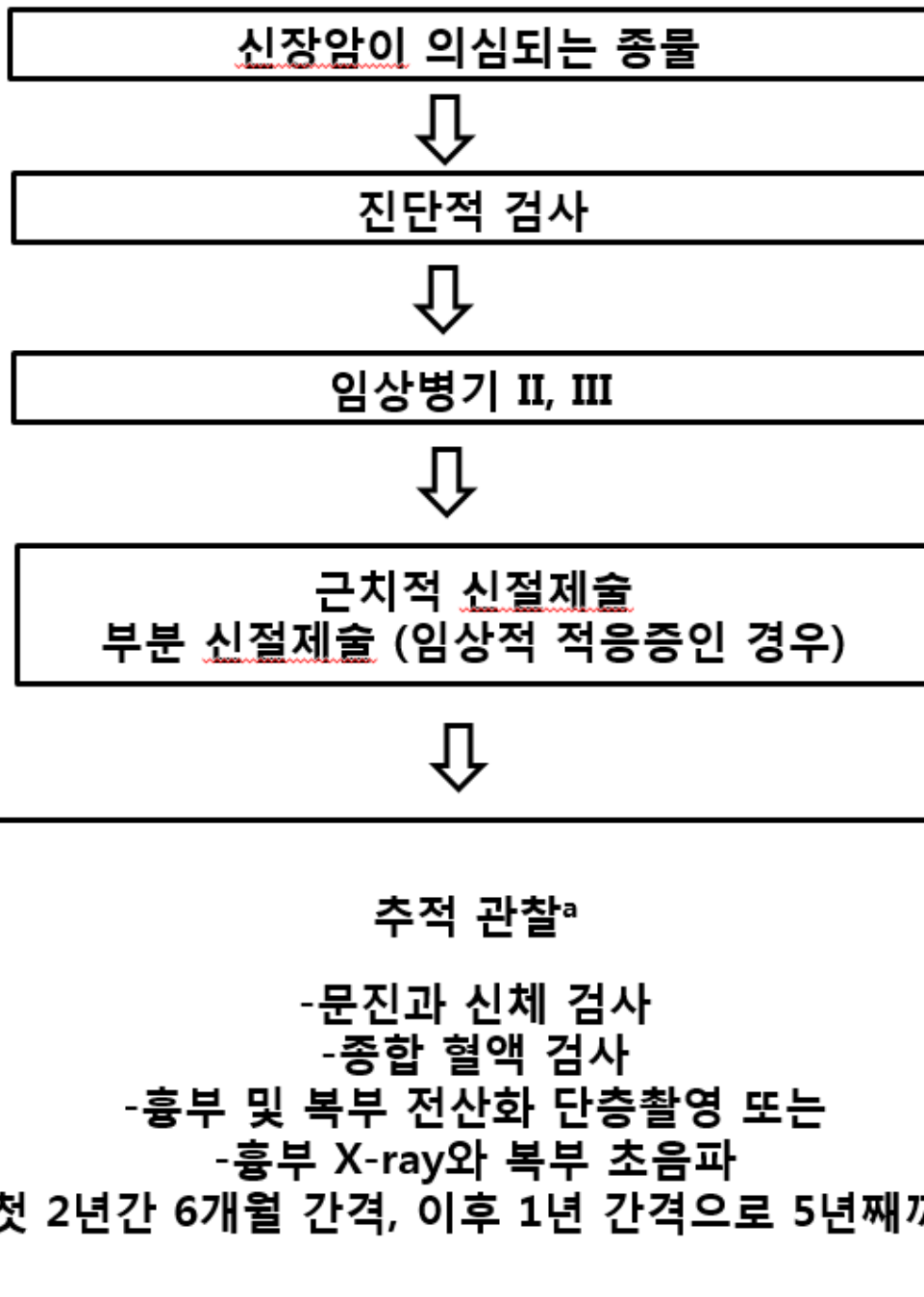
복부 영상 검사는 높은 진단 정확도를 보이고 있다. 따라서 영상 검사에서 명확한 소견이 있는 환자에서는 수술 전 세침 생검이 반드시 필요한 것은 아니다. 일부의 환자에서는 작은 크기의 신장암의 진단과 적극적 감시 (Active surveillance), 냉동 치료, 고주파 치료 등의 치료 방침 결정을 위하여 세침 생검을 고려할 수 있다. 앞서 언급한 것처럼, CT에서 신장 중앙에 병변이 있거나, 신 실질의 침투가 관찰되는 경우에는 요로상피암종 또는 림프종 등을 감별하기 위하여 조직 검사를 고려해야 한다. 신장암에서 양전자방출단층촬영 (PET) 의 유용성은 아직 확립되어 있지 않다. 최근 결과에 따르면 PET 단독 검사는 신장암의 진단 및 신절제술 후 재발의 증거를 확인하기 위한 필수 표준 검사는 아니나, 현재의 TNM 분류 및 조직학적 아형의 구분은 치료

계획을 수립하는데 매우 중요하다.

제3장. 국소 신장암의 치료



a 수술의 방법은 개복, 복강경 혹은 로봇 수술 모두 가능, 권유되는 추적관찰의 진료 과정은 모든 환자에게 일률적으로 적용할 수 없으며, 환자의 의학적 상태에 따라 개별화 될 수 있다.



a 수술의 방법은 개복, 복강경 혹은 로봇 수술 모두 가능, 권유되는 추적관찰의 진료 과정은 모든 환자에게 일률적으로 적용할 수 없으며, 환자의 의학적 상태에 따라 개별화 될 수 있다.

Recommendation

권고	권고 수준	근거수준
개복, 복강경 혹은 로봇보조 복강경 근치 신절제술 및 부분 신절제술이 적용될 수 있다.	GR: B	LE: 2b
부위 림프절 절제술은 선택적으로 시행될 수 있다. 그러나 영상학적으로나, 술 중 촉진 및 시진상 림프절 종대가 있는 경우 부위 림프절 절제술을 권유한다.	GR: A	LE: 1b
동측 부신이 침범되지 않거나 침범될 가능성이 높지 않은 경우, 부신 절제술을 권유하지 않는다.	GR: B	LE: 3
광범위한 하대정맥의 침범이 있을 경우 전문화된 팀이 요구될 수 있다.	GR: C	LE: 3

3-1. 임상병기 Ia, Ib

임상병기 Ia 신장암의 치료

NCCN guideline에서는 Stage I (pT1a) 신장암의 치료로서 부분 신절제술을 원칙으로 하고 있다. 물론 술자의 숙련도가 바탕이 되고, 적절한 환자의 선택이 이루어져야 하는 것은 두말할 나위 없다. 이러한 부분 신절제술은 편측에 작은 신종양이 있을 경우, 혹은 단일신이나 신부전증, 양측성 신종양, 신장암의 가족력이 있는 환자과 같이 신장 기능을 반드시 보존하여야 할 필요가 있는 경우에 가장 우선적으로 시행될 수 있는 수술이다. 박 등이 보고한 T1a 신장암의 수술적 접근 방법에 대한 연구에서 개복 부분 신절제술과 복강경 신장 부분절제술을 비교한 결과 두 군간에 재발률이나 합병증, 신기능의 감소 등에 있어 통계학적으로 유의한 차이는 찾을 수 없었다.¹ T1a 신장암의 수술적 접근 방법은 종양의 크기나 위치, 술자의 숙련도에 따라 개복 또는 복강경 부분 신절제술을 모두 시행할 수 있다.

국소 신장암에서 부분 신절제술이 적합하지 않은 경우에는 근치 신절제술을 시행할 수 있다. NCCN guideline에서도 Stage I (pT1a) 신장암에 있어 비뇨기과 의사의 판단에 따라 부분 신절제술이 기술적으로 용이하지 않은 경우, 근치 신절제술을 부분 신절제술의 대체 방법으로 제시하고 있다.

Stage I (pT1a) 신장암 치료에 있어 다른 방법으로는 대상환자에 따라 적극적 감시와 열 또는 냉동요법을 이용한 신종양 파괴술을 선택적으로 적용할 수 있다.

먼저 적극적 감시의 경우, 침습적 치료로 인하여 여명의 감소나 합병증의 위험이 높은 동반질환이 있는 환자에게 고려할 수 있다. 이러한 환자에서 최근의 단기, 중기 종양학적 결과에서도 처음에는 작은 신장암에 대하여 적극적 감시를 시행하고, 만일 암이 진행되거나 수술적 치료가 필요한 경우에 있어 수술을 시행하는 것을 적절한 치료

방침으로 제시하고 있다.^{2,3} 다음으로 열을 이용한 신종양 파괴술의 경우, 전통적인 수술적 치료에 비하여 원격 무재발 생존율(distant recurrence-free survival rates)에서는 차이가 없지만, 재발률에 있어서는 전통적 수술 방법보다 높은 확률을 보이고 있다.⁴⁻⁷ 김 등의 연구에서 열을 이용한 신종양 파괴술 후 4년간의 경과 관찰 후 8%의 재발률을 보고한 바 있다.⁸ 냉동요법의 경우, 강 등의 연구에서 냉동요법을 이용한 신종양 파괴술 후 약 5년간의 추적 관찰 결과 15.4%의 재발율을 보고하였다.⁹ 이러한 이유로 파괴술과 같은 최소 침윤 술식을 시행함에 있어 신중한 환자의 선택과 환자와의 상담이 가장 중요한 관건이라고 할 수 있다.

NCCN guideline에서는 stage I (T1a) 신장암에 있어 단지 선택적인 환자에게 적극적 감시 및 열 또는 냉동요법을 이용한 신종양 파괴술을 시행함을 권고하고 있다.

임상병기 Ib 신장암의 치료

NCCN 신장암 위원회에서는 Stage I (pT1b) 신장암의 표준 치료로서 근치 신절제술과 수술적으로 가능하다면 부분 신절제술 모두 인정하고 있다. 부분 신절제술의 종양학적 결과는 근치 신절제술과 유사한 결과를 보이고 있다.^{10,11}

참고문헌

1. Park H, Byun SS, Kim HH, Lee SB, Kwon TG, Jeon SH, Kang SH, Seo SI, Oh TH, Jeon YS, Lee W, Hwang TK, Rha KH, Seo IY, Kwon DD, Kim YJ, Choi Y, Park SK. Comparison of laparoscopic and open partial nephrectomies in t1a renal cell carcinoma: a korean multicenter experience. Korean J Urol. 2010 Jul;51(7):467-71
2. Rais-Bahrami S, Guzzo TJ, Jarrett TW, Kavoussi LR, Allaf ME. Incidentally discovered renal masses: oncological and perioperative outcomes in patients with delayed surgical intervention. BJU Int. 2009 May;103(10):1355-8

3. Hwang EC, Yu HS, Kwon DD. Small renal masses: surgery or surveillance. Korean J Urol. 2013 May;54(5):283-8.
4. Bird VG, Carey RI, Ayyathurai R, Bird VY. Management of renal masses with laparoscopic-guided radiofrequency ablation versus laparoscopic partial nephrectomy. J Endourol. 2009 Jan;23(1):81-8
5. Campbell SC, Novick AC, Belldegrun A, Blute ML, Chow GK, Derweesh IH, Faraday MM, Kaouk JH, Leveillee RJ, Matin SF, Russo P, Uzzo RG Guideline for management of the clinical T1 renal mass. J Urol. 2009 Oct;182(4):1271-9.
6. Kunkle DA, Uzzo RG. Cryoablation or radiofrequency ablation of the small renal mass : a meta-analysis. Cancer. 2008 Nov 15;113(10):2671-80
7. O'Malley RL, Berger AD, Kanofsky JA, Phillips CK, Stifelman M, Taneja SS. A matched-cohort comparison of laparoscopic cryoablation and laparoscopic partial nephrectomy for treating renal masses. BJU Int. 2007 Feb;99(2):395-8.
8. Kim SD, Yoon SG, Sung GT. Radiofrequency ablation of renal tumors: four-year follow-up results in 47 patients. Korean J Radiol. 2012 Sep-Oct;13(5):625-33
9. Kim HK, Pyun JH, Kim JY, Kim SB, Cho S, Kang SG et al. Renal cryoablation of small renal masses: A Korea University experience. Investigative and clinical Urol. 2015 Feb;56(2):117-24
10. Simmons MN, Weight CJ, Gill IS. Laparoscopic radical versus partial nephrectomy for tumors >4 cm: intermediate-term oncologic and functional outcomes. Urology. 2009 May;73(5):1077-82
11. Peycelon M, Hupertan V, Comperat E, Renard-Penna R, Vaessen C, Conort P, Bitker MO, Chartier-Kastler E, Richard F, Rouprêt M. Long-term outcomes after nephron sparing surgery for renal cell carcinoma larger than 4 cm. J Urol. 2009 Jan;181(1):35-41

3-2 임상병기 II, III

근치신절제술

임상적으로 국소신장암의 경우 수술적 제거가 효과적인 치료방법이다. 근치 신절제술은 Gerota 근막, 신장주위 지방, 부위 림프절 절제 및 동측 부신절제술을 포함한다. 근치 신절제술은 종양이 하대정맥을 침범했을 때, 특히 선호된다. 개복술, 복강경하 혹은 로봇보조 복강경하 신절제술 모두 사용될 수 있다. 장기간의 연구 결과를 바탕으로, 복강경 및 개복 근치 신절제술은 무재발 생존율 (cancer-free survival rate)에서 동등한 효과를 나타내었다.¹⁻⁸ 국소 혹은 국소침윤성 신장암(pT1-3N0M0) 환자 98명을 대상으로 다양한 복강경하 수술법을 비교하였는데, 수술 시간, 출혈량, 수혈 빈도, 입원 기간, 합병증 및 종양 절제면 양성율등에서 3가지 수술방법 (경복막, 후복막 및 손을 이용한 접근법)간의 유의한 차이는 없었다 (category 3).⁹ 이 등은 국소 신장암(pT1-2N0M0) 환자에서 pT1a, 1b 및 pT2간의 복강경하 근치 신절제술 결과를 비교하였는데, 수혈의 빈도는 종양의 크기가 증가할수록 유의하게 높았지만, 그 외의 수술 전후 결과에서의 차이는 없었음을 보고하였다 (category 3).¹⁰

림프절 절제술

림프절 절제술은 일정한 치료 효과를 보여주지 못했다. EORTC 3상 연구에서 근치 신절제술 단독과 근치 신절제술 및 림프절 완전절제술의 치료효과를 비교하였는데, 전체 생존, 재발까지의 기간 및 무재발 생존의 측면에서 두 군간에 유의한 차이는 없었다.¹¹ 그러나, 핵분화도, 육종양변화, 종양의 크기, 병기 및 종양내 괴사의 유무등의 병리학적 소견이 근치 신절제술 당시 림프절 전이에 영향을 미친다고 하였다.¹² 림프절 전이 평가는 CT 혹은 MRI 등의 영상학적 검사와 술장에서 집도의의 촉진에 의해 결정된다. 그러나 CT 나 MRI는 종대되지 않은 정상 크기의 림프절 전이에 대해서는 발견하지 못할 가능성이 있다.¹³ NCCN kidney Cancer Panel은 술중 촉진되는 림프절 혹은 술전 영상학적 검사에서 림프절 전이가 의심되는 경우 림프절 절제술을 권유하고 있다.¹⁴

부신절제술

동측의 부신 절제는 큰 크기의 상극 부종양 혹은 비정상적 부신 형상이 CT에서 관찰되는 경우 시행해야 한다.¹⁵⁻¹⁷ 그러나, 정상 형태의 부신이나, 신장암의 크기 및 위치로 평가하여 고위험군이 아닐 경우 부신절제술의 적응증이 되지 않는다.¹⁸

임상병기 II, III의 치료

부분 신절제술은 국소 침윤성 신장암에서 적합하지 않으며, 완치를 위해서는 근치 신절제술을 권장한다.⁷ Stage II 및 III의 신장암의 경우 근치 신절제술이 표준치료이며, 특히 하대정맥을 침범한 경우, 선호되는 수술법이다. 하대정맥 혹은 심방내의 혈전을 제거하기 위해 심혈관계 외과전문의의 도움이 필요할 경우가 많으며, venovenous 혹은 cardiopulmonary bypass 가 요구될 수 있다.

원래 종양의 크기, 범위와 함께 하대정맥 침범의 수준에 따라 치료 관련 사망률이 10%까지 높아지므로, 하대정맥 혹은 심방내 혈전제거를 동반하는 근치 신절제술의 경우 경험이 많은 수술자에 의해 시행되는 것이 좋다.

부분 신절제술은 국소 침윤성 신장암에서 적합하지 않은 수술 방법으로 알려졌으나, 최근 여러 연구에서 수술적으로 가능한 환자군에서 적용해 볼 수 있다는 의견이 제시되었다.

NCCN panel은 stage II 및 III의 신장암에서 근치 신절제술을 권장하지만, 상대적으로 작은 크기로 한쪽에 치우쳐있는 종양의 경우 기술적으로 가능하다면 부분 신절제술 또한 stage II, III 신장암 환자의 수술적 치료 방법으로 제시하고 있다.¹⁴

국소 신장암 치료후 추적

국소 신장암 환자에서 수술적 제거 후 20-30%에서 재발한다. 폐전이가 가장 흔한 전이 부위이며, 전이 환자의 50-60%에서 관찰된다. 수술후 재발까지의 중간값은 1-2년이며, 대부분 3년내에 발생한다.¹⁹

NCCN panel은 추적 관찰에 대한 기본절차에 대해 권고안을 명시하였지만, 획일화된 한 개의

추적관찰 계획은 있을 수 없으며, 환자 개개인의 특성 및 임상적 판단에 따라 조정되어야만 한다고 권고한다.¹⁴ 가장 적절한 추적 관찰계획에 대해 아직 공통된 의견이 모아지지 않았기 때문에, 추적 관찰에 대한 권고 수준은 category 2B에 해당한다. 또한 추적관찰의 권고사항은 술 후 5년까지만 제공되고 있으며, 그 이후의 관찰 계획 및 기간은 환자를 치료하는 주치의의 재량에 달라진다. 후향적 연구에서 신장암환자의 수술적 치료 후 5년 후에도 재발하는 환자군을 보고하면서, 일부 환자에서는 5년 이후의 추적관찰이 의미 있음을 기술하였다.²⁰ 그러나 5년 이후에 재발 가능성이 높아 장기간의 추적관찰이 필요한 환자군에 대한 정의는 정립되지 않았으며 향후 연구가 필요한 실정이다.

임상병기 I-III에서 근치 신절제술 후 추적

신장암의 완전 절제가 이루어진 환자에서 술 후 보조 치료법에 대한 권고안은 현재 없으며, 재발을 방지하는 효과적인 보조 치료는 보고 되지 않았다. 국소 침윤성 신장암환자에서 종양의 완전 절제 후 보조 요법으로 Interferon alpha, 고용량 interleukin-2 혹은 cytokines 단독 혹은 병합 요법의 효과를 비교한 무작위 연구들에서 추가 치료를 하지 않은 대조군과 비교해 재발 시간의 지연이나 생존률 향상에 도움이 되지 못함을 나타내었다.²¹ 홍 등은 pT3N0M0 RCC 환자에서 근치 신절제술 후 interleukin-2, interferon-alpha, 및 5-fluorouracil 병합 면역 화학 치료를 보조로 사용한 군이 보조 치료가 없는 군보다 재발까지의 기간이 유의하게 길었으나, 전체 생존은 차이 없음을 보고하였다 (category 3).²² 전이가 없는 국소 혹은 국소 침윤성 신장암 환자 115명을 대상으로 부분 혹은 근치 신절제술 후 statin 약물을 투여한 군과 대조군의 비교에서, 두 군간에 무재발 생존 및 무진행 생존율의 의미있는 차이는 없었다 (category 3).²³ 결론적으로, 추적 관찰이 여전히 표준 치료로 남아있으며, 선별된 환자들에서 임상 연구를 계속 진행해야 하겠다. 최근에 술 후 보조 치료제로 사용하기 위한 표적 치료제에 대한 연구들이 마무리 되었다. 그러나, 보조 방사선 치료의 경우 술 후 보조 치료로 효과가 없었으며, 심지어 림프절 전이가 있거나 혹은 완전 절제가 이루어지지 않은 환자에서도 효과를 나타내지 못하였다.

정 등은 한국인에서 신절제술을 시행 받은 619명을 대상으로 나이가 예후에 미치는 영향을 조사하였다. 투명 세포형 신장암에서 55세 미만 군이 그 이상군 보다 더 낮은 병기, 낮은 핵분화도 및

작은 종양 크기를 나타내었고, stage I, II 에서 55세 미만 군이 이상 군과 비교하여 높은 암특이생존율을 보이는 것으로 보고하였다 (category 3).²⁴ 이 등은 pT3bN0M0 신장암의 종양 혈전의 완전 절제가 이루어진 환자 36명에서 신주위 지방조직 침윤 혹은 부신 침윤이 동반된 군이 그렇지 않은 군에 비하여 술 후 생존기간 및 생존율이 낮음을 보고하였다 (category 3).²⁵ pT1-4N0M0 신장암환자에서 체질량질수가 정상, 과체중 및 비만인 환자의 근치 신절제술 이후 암특이생존율은 세 군에서 유의한 차이가 없었다 (category 3).²⁶ 국소 혹은 국소 침윤성 신장암(pT1-4N0M0) 환자 398명 중 술 전 증상이 있는 환자가 없는 환자보다, 전신 증상을 호소하는 환자가 국소 증상을 호소하는 환자보다 5년 생존율이 유의하게 낮았다 (category 3).²⁷

임상병기 II-III에서 근치 신절제술후 추적

종양의 크기가 클수록 국소 재발 혹은 전이의 위험성이 증가하므로, stage I 환자보다 잦은 검사를 시행해야 한다. NCCN panel은 병력 청취 및 신체 검사를 술 후 3년간 3-6개월 간격, 그 후 술 후 5년까지 매년 시행하도록 권고하였다.¹⁴ 임상적으로 필요하다고 주치의가 판단한 경우, 추적 진료는 5년 이상으로 확장할 수 있다. 종합적인 혈액 검사는 술 후 2년간 6개월 간격, 그 후 5년까지 매년 시행토록 권고하였고, 5년 이후는 임상적으로 적응이 되는 경우 시행토록 하였다. NCCN panel은 수술 후 3-6개월 내에 흉부 CT 및 복부 CT 혹은 MRI를 시행하고, 그 이후 최소 술 후 3년간 6개월 간격으로 흉부 CT 혹은 X-ray, 복부 CT 혹은 MRI 혹은 US를 시행하고, 그 후 술 후 5년까지 1년마다 상기 검사들을 시행할 것을 권유한다.²⁸ 복부 초음파의 경우 재발의 가능성이 낮은 환자에서 선별적으로 사용 가능하며, CT는 재발의 가능성이 높은 환자에서 더욱 선호되는 검사 방법이다. Stage III 환자의 US 사용에 있어 panel 구성원간의 불일치가 존재하기 때문에 US는 stage II 환자에서 선별적으로 사용할 것을 권유하였다 (category 2B). 5년 이후의 추적 관찰은 임상적으로 적응이 된다고 판단되는 경우 시행하며, 증상이 존재하는 경우 해당 부위의 영상학적 검사를 시행토록 권유하였다. 골반 CT, 두경부 및 척추 MRI 및 핵의학 뼈스캔의 경우 임상적으로 적응증이 되는 경우 시행할 것을 권유한다. University of California Los Angeles (UCLA) Integrated Staging System (UISS)에서 제안한 추적 관찰 protocol 등의 다른 추적 관찰 방법이 있는데, UISS는1997 TNM 병기, 핵분화도 및 ECOG 수행 상태를 기본으로, 국소 혹은 국소 침윤성

신장암 환자에서 수술적 제거 후 재발 가능성을 기준으로, low, intermediate 및 high risk group으로 구분하여 추적 관찰 계획을 세운다.²⁹

추적^{a,b}

(category 2B)

근치 신절제술 후 추적

- 병력 청취 및 신체 검사를 3년동안 3-6개월 간격으로 시행하고, 그 후 술 후 5년까지 시행한다. 임상적으로 추가 추적 관찰이 필요한 경우라 판단되면 술 후 5년이 지난 후에서 환자에 맞추어 개별화하여 추적 계획을 세운다.
- 일반적인 신체 대사를 포함한 혈액 및 소변 검사를 6개월 간격으로 2년간 시행하고, 그 후 1년 간격으로 술 후 5년까지 시행한다. 임상적으로 추가 추적 관찰이 필요한 경우라 판단되면 술 후 5년이 지난 후에서 환자에 맞추어 개별화하여 추적 계획을 세운다.
- 복부 영상학적 검사
 - 술 후 3-6개월 내에 기본이 되는 복부 CT 혹은 MRI 검사를 시행하고, 그후 CT, MRI 혹은 US (US는 stage III의 경우 category 2B에 해당함)를 최소 3년간 3-6개월 간격으로 시행한다. 그 후, 술 후 5년까지 1년마다 상기 검사를 시행한다.
 - 술 후 5년 이후에는 각 환자의 특성 및 암재발의 위험 요소등을 고려하여 임상적으로 필요하다고 판단되는 경우 시행한다.
 - 증상이 존재하는 경우, 특정 부위를 중심으로 하는 영상학적 검사를 시행할 수 있다.
- 흉부 영상학적 검사
 - 술 후 3-6개월 내에 기본이 되는 흉부 CT 검사를 시행하고, 그 후 CT 혹은 chest x-ray를 최소 3년간 3-6개월 간격으로 시행한다. 그 후, 술 후 5년까지 1년마다 상기

검사를 시행한다.

- 술 후 5년 이후에는 각 환자의 특성 및 암재발의 위험 요소등을 고려하여 임상적으로 필요하다고 판단되는 경우 시행한다.

- 골반 영상학적 검사

- 임상적으로 필요하다고 판단되는 경우 시행한다.

- 두부의 CT 혹은 MRI, 척추의 MRI 검사

- 임상적으로 필요하다고 판단되는 경우 시행한다.

- Bone scan 검사

- 임상적으로 필요하다고 판단되는 경우 시행한다.

참고문헌

1. Berger A, Brandina R, Atalla MA, et al. Laparoscopic radical nephrectomy for renal cell carcinoma: oncological outcomes at 10 years or more. J Urol 2009;182:2172-2176.
2. Burgess NA, Koo BC, Calvert RC, et al. Randomized trial of laparoscopic v open nephrectomy. J Endourol 2007;21:610-613.
3. Chung SD, Huang KH, Lai MK, et al. Long-term follow-up of hand-assisted laparoscopic radical nephrectomy for organ-confined renal cell carcinoma. Urology 2007;69:652-655.
4. Gabr AH, Gdor Y, Strobe SA, et al. Patient and pathologic correlates with perioperative and long-term outcomes of laparoscopic radical nephrectomy. Urology 2009;74:635-640.
5. Hemal AK, Kumar A. A prospective comparison of laparoscopic and robotic radical nephrectomy for T1-2N0M0 renal cell carcinoma. World J Urol 2009;27:89-94.
6. Hemal AK, Kumar A, Kumar R, et al. Laparoscopic versus open radical nephrectomy for large renal tumors: a long-term prospective comparison. J Urol 2007;177:862-866.
7. Luo JH, Zhou FJ, Xie D, et al. Analysis of long-term survival in patients with localized renal cell carcinoma: laparoscopic versus open radical nephrectomy. World J Urol 2010;28:289-293.
8. Nambirajan T, Jeschke S, Al-Zahrani H, et al. Prospective, randomized controlled study: transperitoneal laparoscopic versus retroperitoneoscopic radical nephrectomy. Urology 2004;64:919-924.
9. Jung Min Ha, Tae Hyo Kim, Won Yeol Cho, Se Il Jung, Gyung Tak Sung, Jin Han Yoon. Comparison of Techniques for Laparoscopic Radical Nephrectomy in a Single Center: Transperitoneal vs. Retroperitoneal vs. Hand-Assisted. Korean J Urol. 2009;50(7):675-681.
10. Jea Whan Lee, Ill Young Seo, Joung Sik Rim. Surgical Results of Laparoscopic Radical Nephrectomy. according to Tumor Size in Renal Cell Carcinomas. Korean J Urol Vol. 2008;3: 203-7.
11. Blom JH, van Poppel H, Marechal JM, et al. Radical nephrectomy with and without lymph-node dissection: final results of European Organization for Research and Treatment of Cancer

(EORTC) randomized phase 3 trial 30881. Eur Urol 2009;55:28-34.

12. Blute ML, Leibovich BC, Cheville JC, et al. A protocol for performing extended lymph node dissection using primary tumor pathological features for patients treated with radical nephrectomy for clear cell renal cell carcinoma. J Urol 2004;172:465-469.

13. Capitanio U, Becker F, Blute ML, et al. Lymph node dissection in renal cell carcinoma. Eur Urol 2011;60:1212-1220.

14. National Comprehensive Cancer Network. Kidney cancer version 2. 2017.

15. Kuczyk M, Munch T, Machtens S, et al. The need for routine adrenalectomy during surgical treatment for renal cell cancer: the Hannover experience. BJU Int 2002;89:517-522.

16. Kuczyk M, Wegener G, Jonas U. The therapeutic value of adrenalectomy in case of solitary metastatic spread originating from primary renal cell cancer. Eur Urol 2005;48:252-257.

17. O'Malley RL, Godoy G, Kanofsky JA, Taneja SS. The necessity of adrenalectomy at the time of radical nephrectomy: a systematic review. J Urol 2009;181:2009-2017.

18. Lane BR, Tiong HY, Campbell SC, et al. Management of the adrenal gland during partial nephrectomy. J Urol 2009;181:2430-2436;discussion 2436-2437.

19. Eggener SE, Yossepowitch O, Pettus JA, et al. Renal cell carcinoma recurrence after nephrectomy for localized disease: predicting survival from time of recurrence. J Clin Oncol 2006;24:3101-3106.

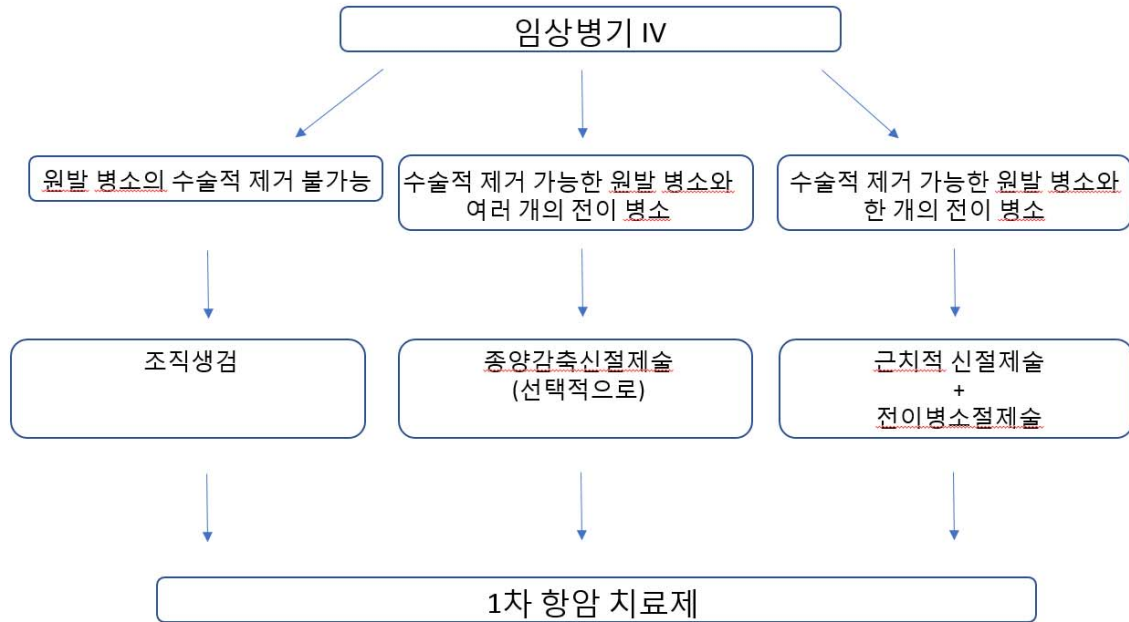
20. Stewart SB, Thompson RH, Psutka SP, et al. Evaluation of the National Comprehensive Cancer Network and American Urological Association Renal Cell Carcinoma Surveillance Guidelines. J Clin Oncol 2014.

21. Smaldone MC, Fung C, Uzzo RG, Haas NB. Adjuvant and neoadjuvant therapies in high-risk renal cell carcinoma. Hematol Oncol Clin North Am 2011;25:765-791.

22. Hong SK, Kwak C, Lee SE. Adjuvant interleukin-2, interferon-alpha, and 5-fluorouracil immunochemotherapy after radical nephrectomy for locally advanced renal cell carcinoma. Urology. 2005 Sep;66(3):518-522.

23. Choi SK, Min GE, Jeon SH, Lee HL, Chang SG, Yoo KH. Effects of statins on the prognosis of local and locally advanced renal cell carcinoma following nephrectomy. *Mol Clin Oncol*. 2013 Mar;1(2):365-368.
24. Jung EJ, Lee HJ, Kwak C, Ku JH, Moon KC. Young age is independent prognostic factor for cancer-specific survival of low-stage clear cell renal cell carcinoma. *Urology*. 2009 Jan;73(1):137-41.
25. Dong Woo Lee, Eun Sang Yoo, Tae Gyun Kwon. Prognostic Impact of pT3a Components (Perirenal Fat or Adrenal Gland Involvement) in Patients with pT3b Renal Cell Carcinoma. *Korean J Urology*. 2009 Feb;50(2):105-110.
26. Jung Hwan Lee, Ki Hoon Kim, Dae Sung Cho, Sun Il Kim, Se Joong Kim. Impact of Body Mass Index on the Prognosis of Patients Undergoing Radical Nephrectomy for Non-metastatic Renal Cell Carcinoma. *Korean J Urol*. 2008; 49(7):579-584.
27. Seung Hwan Lee, Chul Young Oh, Woong Kyu Han, Seung Choul Yang. Prognostic Significance of the Pre-operative Symptoms in Patients after Radical Nephrectomy for Treating Localized Renal Cell Carcinoma. *Korean J Urol Vol*. 2007;48(12):1209-1212.
28. Donat SM, Diaz M, Bishoff JT, et al. Follow-up for Clinically Localized Renal Neoplasms: AUA Guideline. *J Urol*. 2013 Aug;190(2):407-16.
29. Lam JS, Shvarts O, Leppert JT, et al. Postoperative surveillance protocol for patients with localized and locally advanced renal cell carcinoma based on a validated prognostic nomogram and risk group stratification system. *J Urol* 2005;174:466-472; discussion 472; quiz 801.

제 4 장. 진행된 신장암의 치료 (병기 IV)



4-1. 수술: 종양감축 신절제술

Recommendation

권고	권고 수준	근거수준
전이성 신장암의 경우 원발 병소를 제거할 수 있는 경우 cytoreductive nephrectomy를 고려 할 수 있다.	GR: C	LE:3

IV 기 질환을 가진 환자도 또한 수술이 이득이 될 수 있다. 예를 들어, CT에서 림프절 전이가 의심되는 경우도 hyperplastic 또는 종양이 침범하지 않았을 수 있어 minimal regional adenopathy가 있어도 수술을 배제하지 않는다. 또한, 수술적으로 절제할 수 있는 원발 병소와 단일 전이 병소는 신절제술과 전이절제술의 대상이 된다. 1) 원발 병소 및 단일 전이 병소; 또는 2) 신절제술 후 오랜 동안 무질병 후 단일 병소 재발이 발생한 환자가 대상에 포함된다. 전이 병소 절제술의 대상 장기는 폐, 뼈, 뇌이다. 원발 종양과 전이 병소는 동시에 또는 차례로 절제될 수 있다. 단일

전이 병소 절제술을 받은 대부분의 환자는 재발을 경험하지만 긴 기간의 무진행 생존도 보고 된다.

예후 모델

예후 점수 시스템은 전이성 신장암 환자에서 생존을 위한 독립적인 예후 인자를 결합하여 환자의 위험 그룹을 정의하기 위해 개발되어왔다.

가장 널리 사용되는 예후 인자 모델은 Memorial Sloan Kettering Cancer Center (MSKCC)에서 만들어졌다. IFN으로 치료 받은 전이성 신장암 환자(N = 463)가 등록된 임상 시험에서 예후 인자 모델이 나왔다.¹ 다섯 가지 변수를 포함하는 다인자 분석을 위한 예후 인자들은 진단부터 치료까지 1년 이내의 기간; 80 % 미만의 Karnofsky 수행 능력; 혈청 젖산 탈수소 효소 (LDH) 수치가 upper limit of normal (ULN) 의 1.5배 이상 상승; 교정 혈장 칼슘 농도가 정상 수치보다 상승; 그리고 혈색소 수치가 lower limit of normal (LLN) 이하로 감소하는 경우이다.

이러한 인자가 없는 환자는 저 위험 또는 좋은 예후로, 하나 또는 2가지 인자는 중간 위험으로, 3가지 이상에 해당할 경우 고위험으로 간주된다. MSKCC 기준은 추가로 클리블랜드 클리닉의 그룹에 의해 검증 되었다.²

혈관 내피 성장 인자 (VEGF)-targeted therapy로 치료 받은 전이성 RCC 환자 집단으로부터 만들어진 예후 모델은 International Metastatic RCC Database Consortium 또는 Heng's model로 알려져 있다.³

이 모델은 sunitinib, sorafenib, 또는 bevacizumab 에 interferon으로 치료 받은 전이성 신장암 환자 645 명의 환자들을 대상으로 한 후향적 연구에서 만들어졌다. prior immunotherapy 를 받은 환자 (즉, second-line treatment로 받은 targeted therapy)도 분석에 포함 하였다. 좋은, 중간, 불량한 예후 그룹으로 분류하기 위한 여섯 가지 임상 변수가 분석되었다. 다섯가지 부정적 예후 인자 중 4가지는 MSKCC에서 짧은 생존의 독립적 예측인자로 확인된 것으로 정상 수치 미만의 헤모글

로빈, 정상 이상의 교정 혈장 칼슘 농도, Karnofsky performance score 80점 이하, 첫 진단 이후 1년 이내에 전신 치료의 시작이다. 더불어 이 모델에서 독립적이고 부정적 예후 인자는 absolute neutrophil count와 platelets 수가 정상 이상인 경우이다.³

확인된 6가지 부정적 요소를 갖지 않는 환자는 좋은 예후군에 속하며 (N = 133; 22.7%) median OS에 도달하지 않았고 2-year OS는 75 % 였다. (95 % CI, 65 % -82 %). 하나 또는 두 가지 불리한 요인을 갖는 중간 위험군 환자(N = 301; 51.4 %)는 median OS가 27개월이고 2-year OS가 53 % (95 % CI, 46 % -59 %)이었다. 마지막으로, 3가지에서 6가지 adverse factors를 갖는 불량한 예후 그룹(N = 152; 25.9 %) 은 median OS는 8.8 개월, 2-year OS는 7 % (95 % CI, 2 % -16 %)이었다.³ 이 모델은 최근에 독립된 dataset에서 검증 되었다.⁴

재발 또는 임상병기 IV 및 수술로 절제 불가능한 질병의 기본 치료

전신 치료 전 cytoreductive nephrectomy (CN)은 일반적으로 원발 종양 덩어리를 수술적으로 제거할 수 있는 가능성이 있을 때 권고 된다. 무작위 임상 시험에서 수술 후 IFN- α 치료를 받은 환자에서 CN의 효과를 보여 주었다. 유사한 III 상 임상 시험인 SWOG 및 전이성 질환을 가진 EORTC 무작위 환자 군에서 IFN- α 치료 후 신절제술 또는 IFN- α 단독치료가 진행되었다.⁵⁻⁷ 이들 임상 시험을 결합하여 분석하였을 때 수술과 IFN- α 치료를 받은 군에서 median survival 이 더 길었다. (13.6 vs 7.8 개월 IFN- α 단독치료)⁵⁻⁸

CN에 효과가 있는 환자를 선택하는 것이 중요하다. 전신 치료 전 CN에 효과가 있을 가능성이 가장 높은 환자는 폐 단독 전이, 좋은 예후와 좋은 전신 상태이다.⁹ High dose IL-2의 대상에 대한 유사한 자료는 없는 반면, UCLA 신장암 데이터베이스와 다양한 다른 연구에서 다른 형태의 면역 치료를 받은 환자에게 신절제술이 이득을 줄 수 있다는 보고가 있다.¹⁰ 전이가 있는 환자와 target therapy를 고려하는 환자에서 신절제술의 역할에 대해 무작위 임상 시험이 시행되고 있으며, International Metastatic RCC Database Consortium 의 자료에 의하면 CN은 VEGF-targeted agents 로 치료 받은 환자에게 어떤 역할을 할 것으로 생각된다.¹¹ 혈뇨 또는 원발 종양과 관련된 다른 증상을 갖는 전이 환자가 수술 대상이 된다면 완화목적 신절제술(palliative nephrectomy)를 시행

해야 한다. 종양이 수술적으로 완전절제가 불가능한 환자에서, NCCN panel 은 조직학적 확진과 다음 치료를 위해 조직생검을 하는 것을 권장한다.

유 등은 cytoreductive nephrectomy (CN)와 target therapy를 시행한 45명의 환자와 target therapy를 단독으로 시행한 환자에서 치료반응은 23.1% vs 30.3%로 통계적으로 유의한 차이가 없었고 ($p=0.488$), 무진행 생존율 (progression-free survival)은 cytoreductive surgery 환자에서 11.7개월, non-cytoreductive nephrectomy군에서 9개월로 통계적으로 유의한 차이가 없었고 ($p=0.270$), 생존율 (overall survival)도 역시 cytoreductive surgery 환자에서 21.6개월, noncytoreductive nephrectomy군에서 13.9개월로 통계적으로 유의한 차이가 없었지만 ($p=0.128$), 약 10개월정도 더 생존할 수 있었다고 보고하였다.¹²

또한, 유 등은 CN을 시행 받은 96명의 환자와 CN을 시행 받지 않은 75명의 환자를 비교한 결과 생존율은 각각 19.9개월과 11.7개월로 CN을 시행한 환자의 생존기간이 유의하게 길었고 ($p<0.001$), Karnofsky performance status (<80 ; HR 9.497, $p<0.001$), hemoglobin ($<LLN$; HR 1.913, $p=0.025$), neutrophils ($>ULN$; HR 6.533, $p<0.001$), clinical N stage (N2; HR 2.714, $p=0.001$)은 mortality의 술 전 독립적 인자라고 보고하였다. 또한, risk factor가 2개 이하인 환자에서 CN을 시행해야만 target therapy를 단독으로 사용하는 환자에 비해 생존 benefit을 얻을 수 있다고 보고하였다 (28.2개월 vs 18.4개월, $p=0.018$).¹³

박 등은 extensive sarcomatoid component (ESC)가 있는 37명의 재발성 또는 전이성 신장암 환자에서 27명의 CN을 받은 환자 분석결과, 9명의 환자에서 cytokine therapy를 받고 치료반응이 없었고, target therapy를 받은 13명의 환자에서 2명은 partial response, 5명은 stable disease였다고 보고하였다. 그렇지만, ESC가 있는 환자의 생존율은 5.9개월로 짧았고, 빨리 진행한다고 보고하였고, 58세 이상, ECOG performance status >1 , percentage of sarcomatoid component $>50\%$, 진단 시부터 advanced disease로 진행한 시간이 <6 개월인 경우가 예후인자였고, systemic therapy의 종류의 CN여부는 생존율에 영향을 미치지 않는다고 보고하였다.¹⁴

국내 2개 기관이 포함된 international metastatic renal cell carcinoma database consortium에서 발표한 연구에 의하면 Heng 등은 1658명 (982명 CN, 676명 non-CN)의 전이가 있는 환자에서 CN

을 시행한 군에서 CN을 시행하지 않은 군과 비교하여 생존율 (overall survival) 은 20.6개월 vs 9.5개월로 CN을 시행한 군에서 유의하게 생존율이 높았고 ($p < 0.0001$), CN으로 약 12개월 미만의 survival benefit이 있음을 보고하였다. 또한, IMDC prognostic criteria (Poor, KPS < 80 , diagnosis to target therapy < 1 yr, serum corrected calcium $> \text{ULN}$, hemoglobin $< \text{LLN}$, neutrophils $> \text{ULN}$, platelets $> \text{ULN}$) 에서 4개 또는 그 이상이 있는 환자에서는 CN의 benefit이 없다고 보고하였다.

15

참고문헌

1. Motzer RJ, Bacik J, Murphy BA, et al. Interferon-alfa as a comparative treatment for clinical trials of new therapies against advanced renal cell carcinoma. *J Clin Oncol* 2002;20:289-296.
2. Mekkhai TM, Abou-Jawde RM, Boumerhi G, et al. Validation and extension of the Memorial Sloan-Kettering prognostic factors model for survival in patients with previously untreated metastatic renal cell carcinoma. *J Clin Oncol* 2005;23:832-841.
3. Heng DY, Xie W, Regan MM, et al. Prognostic factors for overall survival in patients with metastatic renal cell carcinoma treated with vascular endothelial growth factor-targeted agents: results from a large, multicenter study. *J Clin Oncol* 2009;27:5794-5799.
4. Heng DY, Xie W, Regan MM, et al. External validation and comparison with other models of the International Metastatic Renal-Cell Carcinoma Database Consortium prognostic model: a population-based study. *Lancet Oncol* 2013;14:141-148
5. Flanigan RC, Mickisch G, Sylvester R, et al. Cytoreductive nephrectomy in patients with metastatic renal cancer: a combined analysis. *J Urol* 2004;171:1071-1076.
6. Flanigan RC, Salmon SE, Blumenstein BA, et al. Nephrectomy followed by interferon alfa-2b compared with interferon alfa-2b alone for metastatic renal-cell cancer. *N Engl J Med* 2001;345:1655-1659.

7. Mickisch GH, Garin A, van Poppel H, et al. Radical nephrectomy plus interferon-alfa-based immunotherapy compared with interferon alfa alone in metastatic renal-cell carcinoma: a randomised trial. *Lancet* 2001;358:966-970.
8. Polcari AJ, Gorbonos A, Milner JE, Flanigan RC. The role of cytoreductive nephrectomy in the era of molecular targeted therapy. *Int J Urol* 2009;16:227-233.
9. Culp SH, Tannir NM, Abel EJ, et al. Can we better select patients with metastatic renal cell carcinoma for cytoreductive nephrectomy? *Cancer* 2010;116:3378-3388.
10. Leibovich BC, Han KR, Bui MH, et al. Scoring algorithm to predict survival after nephrectomy and immunotherapy in patients with metastatic renal cell carcinoma: a stratification tool for prospective clinical trials. *Cancer* 2003;98:2566-2575.
11. Choueiri TK, Xie W, Kollmannsberger C, et al. The impact of cytoreductive nephrectomy on survival of patients with metastatic renal cell carcinoma receiving vascular endothelial growth factor targeted therapy. *J Urol* 2011;185:60-66.
12. You D, Jeong IG, Ahn JH, Lee DH, Lee JL, Hong JH, Ahn H, Kim CS. The value of cytoreductive nephrectomy for metastatic renal cell carcinoma in the era of targeted therapy. *J Urol* 2011; 185: 54-9
13. You D, Jeong IG, Song C, Lee JL, Hong B, Hong JH, Ahn H, Kim CS. Analysis of pre-operative variables for identifying patients who might benefit from upfront cytoreductive nephrectomy for metastatic renal cell carcinoma in the targeted therapy era. *Jpn J Clin Oncol* 2015;45:96-102
14. Park I, Cho YM, Lee JL, Ahn JH, Lee DH, Song C, Hong JH, Kim CS, Ahn H. Prognostic factors of metastatic renal cell carcinoma with extensive sarcomatoid component. *J Cancer Res Clin Oncol* 2013; 139: 817-27
15. Heng DY, Wells JC, Rini BI, Beuselineck B, LEE JL, Knox JJ, Bjarnason GA, Pal SK, Kollmannsberger CK, Yuasa T, Srinivas S, Donskov F, Bamias A, Wood LA, Ernst DS, Agarwal N,

Vaishampayan UN, Rha SY, Kim JJ, Choueiri TK. Cytoreductive nephrectomy in patients with synchronous metastases from renal cell carcinoma: results from the international metastatic renal cell carcinoma database consortium. Eur Urol 2014; 66: 704-10

4-2. 수술: 전이병소절제술

Recommendation

권고	권고 수준	근거수준
전이성 신장암의 경우 원발 병소를 제거할 수 있는 경우 cytoreductive nephrectomy를 고려 할 수 있다.	GR: C	LE:3

아직까지 전이병소절제술에 대한 전향적 무작위연구는 없는 실정이나 현재까지 출판된 후향적 연구결과에 근거할 때 전이된 신장암 환자에서도 수술적 치료는 도움이 될 수 있다. 이는 영상학적 평가에서 임파선 전이 의심소견이 관찰된다 하더라도 병리학적으로 종양침윤이 없을 수 있으며, 비록 전이가 있다 하더라도 단일 전이병소를 수술적으로 제거할 수 있다면 생존율의 향상을 기대해 볼 수 있기 때문이다.^{1,2} 국내 연구에서도 비록 단변량 분석이기는 하나 신장암에 있어 전이병소절제술이 생존율 향상에 도움이 될 수 있음을 보고하였다.^{3,4} 최초 진단 시 원발성 신장암과 단일 전이병소가 관찰되거나 근치신절제술 후 단일 전이병소가 발생한 경우 신절제술 및 전이병소절제술을 고려할 수 있다. 폐, 간, 골조직, 뇌 등에 전이된 경우에도 수술적 접근이 가능하며 신절제술 및 전이병소절제술을 동시에 또는 순차적으로 시행할 수 있다. 비록 단일병소제거술후 대다수의 환자에서 재발이 관찰되나 장기간의 무병기간 (progression free survival)을 기대할 수 있다.² 유럽비뇨기과학회 진료지침에 따르면 전이병소의 완전절제를 시행하였을 때 불완전절제군 및 시행하지 않은 군에 비하여 전체생존율 (overall survival; OS) 및 종양특이 생존율 (cancer specific survival; CSS)이 통계학적으로 유의한 증가됨을 보고하였다.⁵ 특히 폐전이 환자의 경우 전이병소절제술은 표적치료 또는 면역요법만 시행한 경우에 비하여

유의하게 높은 OS 가 관찰되었고 간, 골조직 및 췌장전이 역시 전이병소절제술이 수술을 받지 않은 환자에 비하여 유의하게 높은 5 년 생존율이 관찰되었다.⁶⁻⁹ 뇌전이의 경우 보존적 치료와 비교된 연구는 없으나 정위적방사선뇌수술 (stereotactic radiosurgery) 또는 정위적방사선뇌수술과 전뇌방사선조사 (whole brain radiation therapy)가 전뇌방사선조사보다 효과적인 것으로 보고되었으며 또 다른 연구는 정위적방사선뇌수술 (fractional stereotactic radiosurgery)이 전이병소절제술 및 고식적방사선요법에 비하여 1 년-3 년 생존율이 높은 것으로 보고하였으나 통계학적인 분석은 이루어지지 않았다.^{10,11} 전이부위에 따른 전이병소절제술의 성적에 대한 국내 보고는 아직까지 미흡한 실정이나 이 등은 신장암의 단일병소 폐전이와 완전절제가 무병기간과 연관이 있다고 보고하였으며 Kim 등은 뇌전이에서 역시 수술적 절제술 또는 방사선치료가 보존적 치료에 비하여 통계학적으로 유의한 생존율의 증가를 보인다고 하였다.^{4,12} 방사선뇌수술의 경우 치료 전과 비교하여 75%미만으로의 병변 축소는 장기간 생존율을 증가시킬 수 있다.¹³ 췌장전이에 대한 국내 보고는 증례 수준이나 수술위험도가 낮은 환자에서 췌장 전이병소절제술이 도움이 될 수 있을 것으로 보고하였다.¹⁴ 추가적으로 국외 연구에서는 단일병소 전이뿐만 아니라 다발성 전이병소 역시 완전절제를 시행하였을 때 통계학적으로 유의한 생존율의 증가를 보고하였으나 국내 보고에서는 아직까지 통계학적으로 유의한 생존율의 증가가 관찰되지 않았다.^{3,15} 결론적으로 현재까지의 연구결과들은 적극적인 수술요법의 중요성을 말해주고 있다. 참고적으로 전이성 신장암에서 예후인자 평가를 위한 예후예측모델들이 연구되어 Memorial Sloan Kettering Cancer Center (MSKCC)의 예후예측 모델이 가장 널리 쓰이고 있으며 최근 표적치료가 전이성 신장암의 치료에 널리 이용되면서 표적치료에 있어 예후 예측모델 역시 개발되었다.¹⁶⁻¹⁹ 2013 년 You 등은 MSKCC 예후예측모델과 더불어 전이병소의 개수와 육종성 신장암이 추가적인 예후예측인자로 보고하였다.²⁰

참고문헌

1. Choi HY. Surgical Treatment in Metastatic Renal Cell Carcinoma. Korean J Urol. 2005;46(12):1235-45.
2. Motzer R, Jonasch E, Agarwal N, et al. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology Kidney

Cancer 2015 [cited 2015 02-11]. Available from:

http://www.nccn.org/professionals/physician_gls/f_guidelines.asp#site.

3. Kwak C, Park YH, Jeong CW, Lee SE, Ku JH. Metastasectomy without systemic therapy in metastatic renal cell carcinoma: comparison with conservative treatment. *Urologia internationalis*. 2007;79(2):145-51.
4. Lee SE, Kwak C, Byun SS, Gill MC, Chang IH, Kim YJ, et al. Metastatectomy prior to immunochemotherapy for metastatic renal cell carcinoma. *Urologia internationalis*. 2006;76(3):256-63.
5. Ljungberg B, Bensalah K, Canfield S, Dabestani S, Hofmann F, Hora M, et al. EAU Guidelines on Renal Cell Carcinoma: 2014 Update. *European urology*. 2015.
6. Amiraliev A PO, Alekseev B, et al. Treatment strategy in patients with pulmonary metastases of renal cell cancer. *Interactive Cardiovascular and Thoracic Surgery*. 2012;15 (Supl.):S20.
7. Staehler MD, Kruse J, Haseke N, Stadler T, Roosen A, Karl A, et al. Liver resection for metastatic disease prolongs survival in renal cell carcinoma: 12-year results from a retrospective comparative analysis. *World journal of urology*. 2010;28(4):543-7.
8. Zerbi A, Ortolano E, Balzano G, Borri A, Beneduce AA, Di Carlo V. Pancreatic metastasis from renal cell carcinoma: which patients benefit from surgical resection? *Annals of surgical oncology*. 2008;15(4):1161-8.
9. Fuchs B, Trousdale RT, Rock MG. Solitary bony metastasis from renal cell carcinoma: significance of surgical treatment. *Clinical orthopaedics and related research*. 2005(431):187-92.
10. Fokas E, Henzel M, Hamm K, Surber G, Kleinert G, Engenhart-Cabillic R. Radiotherapy for brain metastases from renal cell cancer: should whole-brain radiotherapy be added to stereotactic radiosurgery?: analysis of 88 patients. *Strahlentherapie und Onkologie : Organ der Deutschen Rontgengesellschaft [et al]*. 2010;186(4):210-7.
11. Ikushima H, Tokuyue K, Sumi M, Kagami Y, Murayama S, Ikeda H, et al. Fractionated stereotactic radiotherapy of brain metastases from renal cell carcinoma. *International journal of*

radiation oncology, biology, physics. 2000;48(5):1389-93.

12. Kim SJ, Kim TS, Rhew HY. Clinical Follow-Up Study for Brain Metastases of Renal Cell Carcinoma. Korean J Urol. 2009;50(3):224-8.

13. Kim WH, Kim DG, Han JH, Paek SH, Chung HT, Park CK, et al. Early significant tumor volume reduction after radiosurgery in brain metastases from renal cell carcinoma results in long-term survival. International journal of radiation oncology, biology, physics. 2012;82(5):1749-55.

14. You DD, Choi DW, Choi SH, Heo JS, Kim WS, Ho CY, et al. Surgical resection of metastasis to the pancreas. J Korean Surg Soc. 2011;80(4):278-82.

15. Alt AL, Boorjian SA, Lohse CM, Costello BA, Leibovich BC, Blute ML. Survival after complete surgical resection of multiple metastases from renal cell carcinoma. Cancer. 2011;117(13):2873-82.

16. Motzer RJ, Bacik J, Murphy BA, Russo P, Mazumdar M. Interferon-alfa as a comparative treatment for clinical trials of new therapies against advanced renal cell carcinoma. Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology. 2002;20(1):289-96.

17. Mekhail TM, Abou-Jawde RM, Boumerhi G, Malhi S, Wood L, Elson P, et al. Validation and extension of the Memorial Sloan-Kettering prognostic factors model for survival in patients with previously untreated metastatic renal cell carcinoma. Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology. 2005;23(4):832-41.

18. Heng DY, Xie W, Regan MM, Warren MA, Golshayan AR, Sahi C, et al. Prognostic factors for overall survival in patients with metastatic renal cell carcinoma treated with vascular endothelial growth factor-targeted agents: results from a large, multicenter study. Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology. 2009;27(34):5794-9.

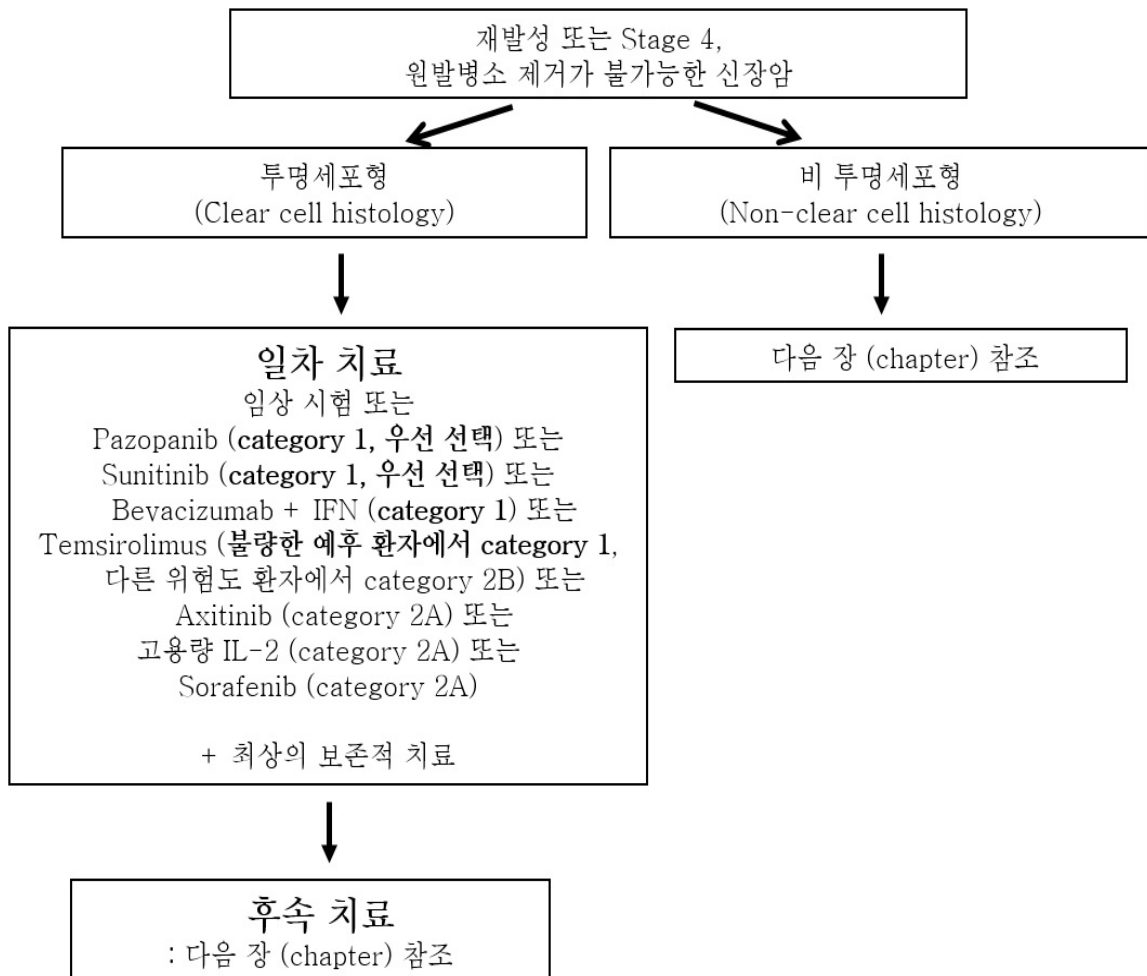
19. Heng DY, Xie W, Regan MM, Harshman LC, Bjarnason GA, Vaishampayan UN, et al. External validation and comparison with other models of the International Metastatic Renal-Cell Carcinoma Database Consortium prognostic model: a population-based study. The Lancet Oncology. 2013;14(2):141-8.

20. You D, Jeong IG, Park S, Joung JY, Hong JH, Ahn H, et al. Prognostic factors for patients with

metastatic renal cell carcinoma in the era of targeted therapy. *European Urology, Supplements*.
2013;12(1):e1097.

4-3. 약물 요법: 일차 치료

약물 요법: 투명세포형 신세포암에 대한 일차 치료



전이성, 재발성 신장암에 대한 항암화학요법 (2군항암제를 포함한 요법)

- 국민 건강 보험 요양 급여 기준 (2015년 03월 현재) -

연번	구연번	항암요법	투여대상	투여단계	투여요법
1	7	temsirolimus (제2011-4호: 2011.6.1)	비투명세포암(non-clear cell carcinoma) 또는 불량한 예후를 갖는 투명세포암(clear cell carcinoma)인 전이성, 재발성 ※ '불량한 예후'란 다음 중 3가지 이상을 만족하는 경우를 의미함 ① 혈중 LDH 가 정상 상한치 1.5배 이상 ② Hemoglobin이 정상 하한치보다 낮은 경우 ③ Corrected serum calcium level > 10mg/dl (2.5 mmol/L) ④ 최초 진단시부터 치료 시작 시기가 1년 미만 ⑤ Karnofsky performance score ≤ 70 ⑥ 다기관에 전이	1차	P, S
2	9	bevacizumab(100/100) + interferon alpha-2a ※ 'bevacizumab'은 약값 전액을 본인이 부담토록 함 (제2008-7호: 2008.9.1, 개정 제2014-15호: 2014.3.5)	투명세포암(clear cell carcinoma)인 진행성 또는 전이성	1차	P
3	1	aldesleukin(IL-2)	stage IV	1차 이상	P
4	2	aldesleukin + interferon-alpha			
5	3	aldesleukin + interferon-alpha + fluorouracil			
6	4	sunitinib (제2007-2호: 2007.3.1)	투명 세포암(clear cell carcinoma)인 전이성, 재발성	1차 이상	P, S
7	5	sorafenib (제2007-3호: 2007.4.1)			
8	6	pazopanib (제2011-3호: 2011.5.1)			
9	8	everolimus (제2011-90호: 2011.8.1)	투명세포암(clear cell carcinoma)으로 sunitinib 또는 sorafenib 치료에 실패한 전이성, 재발성	2차 이상	S

※투여요법: P(고식적요법, palliative), S(구제요법, salvage)

Recommendation

권고	권고 수준	근거수준
전이성 투명세포 신장암에서 일차치료에 임상시험 (clinical trial), 표적 치료 (targeted therapy), 면역치료 (cytokine therapy)를 시행할 수 있다.	GR: A	LE: 1b

* 신장암의 예후 분류법(Risk stratification)

전이 신장암 치료에 있어 가장 많이 사용되는 예후 판단 모델은 MSKCC criteria다. 이 예후 판단 모델은 비록 cytokine therapy 시대에 제시된 예후 예측 모델이지만 현재 표적치료시대에도 가장 널리 사용되는 모델이다. MSKCC criteria¹는 전이 신장암 환자들의 생존률과 밀접한 예후인자들을 제시하고 있으며, 그 구성 인자들로는 혈중 LDH level 이 정상 상위 기준의 1.5배 이상, 혈중 교정 calcium level > 10 mg/dL 또는 2.5 mmol/L, 빈혈, 신장암 진단 후 전신 치료가 필요하기 까지 기간이 1년이내의 경우, 그리고 80%미만의 낮은 Karnofsky 수행상태 등이 포함되어 있다. 위의 5가지 기준에 모두 해당하지 않는 환자들을 예후가 좋은 (favorable) 환자군으로 분류하며, 1-2개의 인자들을 가진 환자들을 중간 (intermediate) 예후군, 그리고 3개 이상의 인자가 있으면 나쁜 (poor) 예후 군들로 나눈다. 또 다른 예후 판단 모델로는 Heng criteria가 있다.² 이 모델은 기존 MSKCC모델에서 혈중 LDH level 대신에 혈소판 증가증 (thrombocytosis)과 중성구 증가증 (neutrophilia)을 더한 모델로 MSKCC와 다르게 표적 치료 (anti-VEGF [vascular endothelial growth factor] therapy)를 기준으로 만들어진 모델이다. 이 모델에서도 6개 위험 인자 중 모두 해당되지 않는 경우 좋은 (favorable) 예후군, 1-2개의 인자들만 가진 경우 중간 (intermediate) 예후군으로, 3개 이상의 인자가 있으면 나쁜 (poor) 예후군으로 분류하며, 세 예후군 간에 유의한 전반 생존률 (overall survival)의 차이가 있음이 보고되었다.² 한국에서는 106명의 전이 신장암 환자를 대상으로 Sunitinib치료시 두 모델의 예후 예측력을 비교했을 때 MSKCC보다 Heng 모델이 좀 더 변별력이 있음이 보고되었다.³

*** 한국의 전이 신장암 치료 현황^{4, 5}**

2015년 3월 현재, 국내에서 전이성, 진행성 신장암에 대한 항암화학요법으로 식품의약품안전처(식약청)로부터 허가 받은 일차 약제들은 Interferon-alpha (IFN-a), Interleukin-2 (IL-2), Bevacizumab 과 IFN-a, Sorafenib, Sunitinib, Pazopanib, Temsirolimus 등이 있으며 이차 약제로는 Everolimus와 Axitinib이 있다. 하지만 국민건강보험에서 요양급여인정이 되고 있는 일차 약제는 Interferon-alpha (IFN- α), Interleukin-2 (IL-2), Bevacizumab 과 IFN-a 병합요법 (IFN- α 만 급여 인정), Sorafenib (투명세포형인 경우), Sunitinib (투명세포형인 경우), Pazopanib (투명세포형인 경우), Temsirolimus (나쁜 예후의 투명세포형이거나 비투명세포형인 경우)이고, 이차 약제로는 Everolimus가 Sunitinib, pazopanib 및 Sorafenib 실패 시 요양 급여가 인정 되고 있다.

*** 조직세포형이 투명세포형인 경우: 일차 치료**

1. 임상시험과 고용량 IL-2 (Interleukin 2) (Category 2A)

최근까지 전이 신장암의 치료에 있어 면역치료인 cytokine therapy와 여러 새로운 약제들의 임상 시험들이 소개되고 있으며, IL-2 와 IFN- α 의 경우는 다양한 용량과 조합을 가진 무작위 대조군 임상 연구들이 진행되었다. 이들 중 전이, 재발, 수술적 절제가 힘든 투명세포형 신장암의 경우에서 고용량의 IL-2 요법이 완전 관해 (complete remission) 및 부분 관해 (partial remission)을 포함한 고무적인 치료 반응 경과를 보여준 연구가 소개되면서⁶⁻⁸, 고농도의 IL-2 치료가 투명세포형 전이 신장암환자에서 사용되도록 권고되었다. 특히 IL-2는 치료 효과가 장기간 지속되는 특성을 보여주며, Karnofsky 수행상태 > 80% 이상이고, 적은 종양 용적 (small volume of tumor burden)이나 폐전이가 두드러진 환자들의 경우 IL-2 고용량 요법이 효과적인 것으로 보고되었다 (category 2A). 비록 IFN- α , IL-2 단독요법과 이 둘의 병합요법에 대한 대규모 전향적 비교 연구는 없지만 프랑스의 다기관 연구 결과에서 치료반응효과는 비슷하나, 독성은 병합요법에서 더 심하다고 보고하였다.^{7, 9, 10} 전반적으로 IL-2와 IFN- α 의 병합요법은 5-27%의 객관적 치료반응률 (objective response rate, ORR)을 보여 일부의 선택된 환자들이 치료효과를 볼 수 있지만 대부분의 경우 치료 효과가 미약하고, 치료에 따른 치료독성 또한 무시하지 못해 그 사용은 제한적이었다.^{10, 11} 그러므로 IL-2 치료는 환자의 수행능력 (performance status), 기저 질환,

세포조직형 (투명세포형), MSKCC 위험 인자 및 환자의 치료 의지에 따라 안전성에 초점을 맞춰 사용해야 할 것을 추천하고 있다. 국내의 요양급여 인정기준은 aldesleukin (IL-2), aldesleukin + IFN- α , aldesleukin + IFN- α + fluorouracil 이 stage 4인 신장암 환자에게 1차 또는 1차 이상 약제로 인정된다.

2. Sunitinib (Category 1)

Sunitinib은 multi tyrosine kinase inhibitor (TKI)로 투명세포형 전이 신장암 환자 750명을 대상으로 한 대규모 다국가 3상 무작위 IFN- α 과의 1:1 비교 연구에서 일차약제로서의 치료 효과를 증명하였다.¹² 무진행 생존률 (progression-free survival, PFS)을 일차 연구 목표로 잡았을 때, 11개월과 5개월로 Sunitinib군이 우수했고, 객관적 치료반응률 (ORR)도 31% 대 6%로 Sunitinib 군이 월등했다. 중등도 (grade 3-4) 부작용으로는 중성구 감소증 (neutropenia) (12%), 혈소판 감소증 (thrombocytopenia) (8%), 혈중 아밀라제 상승 (hyperamylasemia) (5%), 설사 (5%), 수족 증후군 (hand-foot syndrome) (5%), 고혈압 (8%) 정도가 보고되었지만 심하지 않았으며, 전체 생존률 (overall survival, OS)에서도 sunitinib은 26.4개월 vs. IFN- α 21.8개월로 sunitinib군이 더 우월하였다 ($p = 0.051$). 또한 International metastatic RCC database consortium을 이용한 후향적 연구에서 sunitinib은 pazopanib과 전체 생존률 (OS) 측면에서 동등한 결과를 보였다 (22.3 개월 vs. 22.6개월, $p=0.65$)¹³. 이들 연구 결과를 바탕으로 sunitinib은 투명세포형 전이 신장암 환자에서 category 1 권고수준의 약제로 지정되었다.^{12, 13} 최근의 국내 다기관, 무작위 2상 연구에서 기존의 4+2 요법 (4주투약 + 2주휴약 요법) 보다 2+1 요법 (2주투여 + 1주휴약 요법)이 객관적 치료반응률 및 진행까지의 시간 등 종양학적 성적에 영향을 미치지 않으면서, 치료 후 6개월 무실패 생존률 (failure-free survival) 및 부작용 측면에서 더 우월한 것이 확인되었다¹⁴.

국내연구로는 권 등이 106명의 전이 신장암 환자에 대한 Sunitinib치료 결과를 후향적으로 분석하였는데, 전체적으로 부분 관해 (partial response) 43.4%, 안정 상태 (stable disease) 35.5%의 치료 반응과 함께, 중간 PFS 12개월, 중간 OS 17.8개월의 결과를 보고하였다.³ 전이신장암에 대한 일차 또는 이차 약제로서의 Sunitinib 치료효과에 대한 후향적 국내 보고를 정리한 내용을 보면

중간 PFS 7.2-13.4개월, 중간 OS 22.8-28.1개월을 보고하였고, ORR은 29.0%-57.2%, DCR (disease control rate)는 84.2-86.0%를 보였다.⁴ 그 외에 88명 (81% 투명 신세포암)의 예후 불량군 (poor risk) 환자만을 대상으로 한 단일기관 후향적 연구에서 일차 치료로 temsirolimus가 아닌 VEGFR TKIs 제제 (86%에서 sunitinib 사용)를 사용한 경우, 29.6개월의 추적 관찰 기간동안 22%의 ORR과 56%의 disease control rate, 9.3개월의 OS 결과를 보고하였는바, sunitinib은 예후 불량군에서도 일차 약제로 사용을 고려해 볼 수 있다.¹⁵ 박 등이 2012년에 보고한 전이 신장암 환자에 대한 후향적 일차 표적치료제 (Sunitinib 대 Sorafenib) 비교연구에서는 Sunitinib과 Sorafenib의 효능에 있어서는 유의한 통계학적 차이는 없었지만 부작용으로 인한 약 용량 감소율은 Sorafenib군이 Sunitinib보다 적었고, 중등도 이상의 혈액학적 부작용은 Sunitinib군에서 더 자주 관찰되었다.¹⁶ 현재 sunitinib은 국내에서는 투명 세포(clear cell carcinoma) 전이성, 재발성 신장암 환자에게 1차이상의 약제로 보험 급여가 인정되고 있다. (제2007-2호: 2007.3.1).

3. Pazopanib (Category 1)

Pazopanib의 안정성과 효능은 3상 open-label 다기관 연구에서 입증되었다^{17, 18}. Placebo 군과 비교했을 때, PFS 9.2개월 대 4.2개월의 유의한 치료 결과를 보고하였다. 이중에 과거 치료력이 없던 233명을 비교했을 때에는 PFS 11.1개월 (Pazopanib치료군) 대 2.8개월 (Placebo군)의 차이를 보고하였다. 객관적 치료반응률 (ORR)에 있어서도 30% 대 3%로 Pazopanib이 우수하였다. 흔한 Pazopanib 치료부작용으로는 설사 (52%), 고혈압 (40%), 오심 (26%), 식욕부진 (22%), 구토(21%), 피로감(19%), 전신쇠약(14%), 복통(11%), 그리고 두통(10%)이 있다. 중등도의 독성으로는 간 독성으로 인한 간효소치 상승이 있어 치료 중에는 반드시 간 기능 검사가 필요하다. 하지만 전체생존률에 있어서는 연구중의 교차치료 및 이후 추가적인 치료로 인해 Placebo 군과 유의한 통계학적 차이가 없었다.¹⁸

COMPARZ trial에서는 1110명의 투명세포형 신장암 환자들을 대상으로 Pazopanib과 Sunitinib의 비교 연구를 하여 두 치료제가 비슷한 효능을 보이지만, 안정성 및 삶의 질 (quality of life) 측면에서는 Pazopanib 군이 sunitinib군보다 더 우수하였다¹⁹. PFS를 기준으로 Pazopanib군이 8.4개월 대 Sunitinib 9.5개월 (hazard ratio 1.047), 전체 치료반응률 (ORR)을 기준으로 Pazopanib

31% 대 Sunitinib 25%을 보고하였다. 중위 전체 생존기간(median OS)은 Pazopanib치료군 28.3개월 대 Sunitinib치료군 29.1개월이었다. 부작용으로는 Sunitinib 치료군보다 수족 증후군 (29% 대 50%), 피로감 (55% 대 66%), 혈소판감소증 (10% 대 36%), 미각 변화 (16% 대 36%)가 Pazopanib군에서 덜하였지만, 간 효소 수치상승은 두드러졌다 (31% 대 18%).

COMPARZ 연구의 결과는 소규모 3상 (IIIb) 교차 투여 연구 (Cross-over trial)인 PISCES의 통해 또 한번 입증되었는데, 168명을 Pazopanib → Sunitinib치료군 대 Sunitinib → Pazopanib 치료군으로 1:1 무작위 맹검 비교하였다²⁰. 이 연구에서는 70%의 환자들이 Pazopanib이 자신들의 일상 생활에서의 삶의 질에 영향을 덜 미치는 선호약으로 선택하였고 22%는 Sunitinib을, 8%는 어느 약도 선택하지 않았다. 이러한 환자 선호도 차이의 이유로는 Pazopanib 선택 환자의 50%가 피로감이 Sunitinib보다 적고 (Sunitinib 선택군에서는 15%가 피로감이 상대적으로 적다고 하였음), 45%는 미각 변화가 적음 (Sunitinib 선택군에서는 10%)을 꼽았다.

국내 연구로는 최근 93명의 전이성 투명세포 신장암 환자를 대상으로 한 다기관 후향적 연구에서 pazopanib은 59%의 객관적 반응률 (3% 완전 관해, 56% 부분관해) 및 23%의 안정 병변을 보였고, 12.2개월의 중위 무진행생존 기간과 21.9개월의 중위 생존기간을 보여 국외 3상 연구^{18, 19}와 비슷한 효과를 보였다²¹.

국내의 보험급여 인정기준은 투명세포형(clear cell carcinoma)인 전이성, 재발성 신장암 환자에게 1차 이상의 약제로 인정된다 (제2011-3호: 2011.5.1).

4. Bevacizumab+ Interferon-alpha (IFN -α) (Category 1)

Bevacizumab과 IFN-α의 병용요법은 일차약제로서 NCCN Category 1으로 재발 및 약물치료로 절제가 불가능한 투명세포형 신장암 환자에게 추천되는 치료이다. Bevacizumab의 효능은 무작위 이중 맹검 3상 연구인 AVOREN 연구에서 입증되었다²². Bevacizumab 과 IFN-α 병용그룹은 PFS (10.2개월 대 5.4개월) 와 객관적 치료반응률 (ORR) (30.6% 대 12.4%)이 Placebo와 INF-α 병용군보다 유의한 효과를 보여주었으나 전체 생존률 (OS)에서는 통계적으로 유의한 차이를 보여주지 못했다 (23.3개월 대 21.3개월). 비슷한 연구설계의 CALGB 90206 연구가 미국에서 시행되었으며 IFN-α 단독 요법과 Bevacizumab과 IFN-α의 병용요법을 비교하였을 때, 병용군이

예상처럼 단일 IFN- α 군보다 우월한 무진행 생존률 (PFS; 8.5개월 대 5.2 개월)와 객관적 반응을 (ORR; 25.5% 대 13.1%)을 보여 주었다. 하지만 이 연구에서는 과거 연구와는 다르게 병용군에서 독성이 더 심하게 보고되었다²³.

국내의 보험 급여인정기준은 투명세포형 (clear cell carcinoma)인 전이성, 재발성 신장암 환자에게 1차 치료약제로 인정되나, Bevacizumab은 약값 전액을 본인이 부담토록 하고 있다. (제2008-7호: 2008.9.1, 개정 제2014-15호: 2014.3.5).

5. Temsirolimus (Category 1 in poor risk group)

정맥 주사용 Mammalian target of rapamycin (mTOR) inhibitor인 Temsirolimus은 3상 다기관 open-label 연구인 the global Advanced Renal Cell Carcinoma (ARCC) trial에서 그 효능을 증명하였다²⁴. 그전에 전신 치료 받지 않았던 환자들 중 6개의 예후 인자 (혈중 LDH level 이 정상 상위 기준의 1.5배이상, 혈중 교정 calcium level > 10 mg/dL or 2.5 mmol/L, 빈혈, 신장암 진단 후 전신 치료가 필요하기 까지 1년이내의 시간, 그리고 60-70%의 Karnofsky 수행상태, 2군데 이상 장기로의 전이) 가운데 3개이상을 가진 (소위 “불량한 예후(poor-prognosis)”) 환자들을 대상으로 본 연구가 시행되었다. 이 연구에서는 전체 626명을 IFN- α 단독치료군 (n = 207); Temsirolimus 25mg 단독치료군 (n = 209); Temsirolimus 15mg과 IFN- α 병용치료군 (n = 210)의 3군으로 나눠 비교하였다. 전체 생존률 (OS), 무진행 생존률 (PFS) 모두 Temsirolimus 단독치료 군이 10.9 개월, 3.1 개월로 IFN- α 단독치료 및 병용치료군보다 좋은 성적을 보였다. 등급 3 또는 4의 부작용으로는 피부발진 (rash), 구내염 (stomatitis), 동통 (pain), 감염 (infection), 말단부 부종 (peripheral edema), 혈소판 감소증 (thrombocytopenia) 및 중성구 감소증 (neutropenia), 과지질혈증 (hyperlipidemia), 과콜레스테롤혈증 (hypercholesterolemia), 고혈당 (hyperglycemia)이 Temsirolimus치료군에서 관찰되었다. 이 연구를 통해 Temsirolimus는 예후가 불량한 전이 투명세포형 또는 비투명세포형 모두에게 일차 치료제로서 효과가 인정된 category 1 권고 치료가 되었다.

국내의 보험급여 인정기준은 불량한 예후를 갖는 투명세포형 (clear cell carcinoma)인 전이성, 재발성 신장암 환자의 1차 약제로 인정된다 (제2011-4호: 2011.6.1). 이때 불량한 예후란 다음 중

3가지 이상을 만족하는 경우를 말한다. ① 혈중 LDH가 정상 상한치 1.5배 이상 ② Hemoglobin이 정상 하한치보다 낮은 경우 ③ Corrected serum calcium level > 10mg/dl (2.5 mmol/L) ④ 최초 진단시부터 치료 시작 시기가 1년 미만 ⑤ Karnofsky performance score \leq 70 ⑥ 다기관에 전이된 경우이다.

참고로 Temsirolimus와 같은 mTOR억제제인 경구용 Everolimus는 국내에서 투명세포형 (clear cell carcinoma)으로 Sunitinib 또는 Sorafenib 치료에 실패한 전이성, 재발성 신장암환자에게 2차 이상의 약제로 보험 급여인정을 받고 있다. (제2011-90호: 2011.8.1).

6. Sorafenib (Category 2A)

이전에 전신치료 (주로 cytokine therapy)를 받은 환자에 대한 위약대조 3상 임상시험 (TARGET)에서 유의한 효과를 보였던 Sorafenib은 전이 투명세포형 신장암 환자들에 대한 IFN- α 와의 일차치료 무작위 2상 비교 연구에서 유의한 치료 효과 차이를 보여주지 못해 NCCN에서는 일부 선택된 환자에서 category 2A 수준으로 권고되고 있다. 일차 치료제로서 IFN- α 과의 무작위 2상 비교 연구²⁵에서 189명의 Sorafenib군 (400 mg, 하루 2회) 대 90명의 IFN- α 군을 비교하였을 때, IFN 치료 환자군의 중간 PFS가 5.6개월, Sorafenib치료 환자군의 중간 PFS는 5.7개월이었다. 그러나 Sorafenib치료군에서 IFN치료군에 비해 더 많은 환자가 종양감소 효과 (tumor regression; 66.2% 대 39.0%)를 보였다. 부작용 빈도는 두 치료군이 비슷하였지만 안면 발진과 수족 증후군 등의 피부 부작용과 설사 등의 위장관 부작용은 Sorafenib이 더 많았고 감기-유사 증후군 (flu-like syndrome)은 IFN- α 가 심했다.

국내 연구로는 박 등¹⁶이 2012년 발표한 Sunitinib과 Sorafenib의 일차 치료 비교 분석에서는 49명의 Sorafenib 환자들에서 8.6개월의 PFS, 25.7개월의 OS, 24.0%의 부분 관해, 47.0%의 안정 상태 (stable disease), 71%의 질병조절률 (DCR)을 보고하였다. 또한 Sunitinib보다 약제 용량 감소가 필요할 정도의 독성도 유의하게 낮다고 보고하였다 (37% 대 54%). 최근 또한 김 등²⁶이 177명의 전이성 신장암 (98.1%가 투명 세포암) 환자들을 대상으로 한 국내 11개 기관의 후향적 연구 결과를 보고하였다. 116명 (65.5%)의 일차 치료로 sorafenib을 사용한 환자들만을 대상으로 할 때, 23.2%의 ORR (CR 3.4%, PR 19.8%), 56.0%의 DCR, 중위 무진행 생존기간은 7.4개월을

보였고, 중위 전반생존기간은 17.2개월 추적 관찰기간 동안 도달하지 못했다.

현재 국내에서 sorafenib의 보험급여 인정기준은 투명세포형(clear cell carcinoma)인 전이성, 재발성 신장암 환자에게 1차 이상의 치료 약제이다 (제2007-3호: 2007.4.1).

7. Axitinib (Category 2A)

Axitinib은 전이신장암 환자에서 VEGFR-1,2,3를 억제하는 2세대 VEGFR-TKIs 약제로 무작위 다기관 3상 Sorafenib과의 비교 연구인 AXIS trial 에서 전신 일차 약제 (cytokine이나 Sunitinib의 경우)가 실패한 경우 2차 약제로서 그 효능이 인정되었다²⁷. 이 연구에서 Axitinib은 PFS 6.7개월 대 4.7개월, 치료반응률 (ORR) 19% 대 9%로 Sorafenib보다 유의한 치료 효과를 보여주었다. 투명세포형 전이 신장암에 대한 일차치료제로서의 Axitinib의 효과에 대한 무작위 open-label 3상 임상시험에서는 중간 PFS가 Axitinib치료군에서 10.1개월, Sorafenib치료군에서 6.5개월이었다²⁸. 특히 ECOG 수행능력 0 (ECOG PS-0) 환자군에서는 중간 PFS가 13.7개월 대 6.6개월로 더 큰 차이를 보였다. 객관적 치료 반응률도 32.3% 대 14.6%로 Axitinib이 더 우수한 치료 성적을 보여주었다²⁸. Axitinib의 용량조절 (dose titration)과 관련된 2상 임상시험²⁹의 결과와 종합하여, Axitinib 은 그 치료 효과와 허용 가능한 정도의 치료 부작용을 바탕으로 NCCN 권고안에서는 Category 2A로 전이 신장암의 일차 치료제로 권고되고 있지만, 국내에서는 현재 Axitinib은 투명세포형 전이 신장암의 일차 치료제로 아직 식약처의 허가를 받지 않은 상태이다. 그러나, 일차 전신치료에 실패한 경우의 이차 치료제로는, 이미 식약처 허가를 득한 상태로 비록 보험 급여 인정을 받지 못하고 있으나 전액 본인부담으로 사용 가능한 상태이다.

8. 지지적 치료 (Supportive Care)

지지적 치료는 전이 신장암환자 모두에게 해당되는 치료이다. 예를 들면 뇌전이의 경우 뇌전이 병변 이외는 잘 치료되고 있다면 뇌병변의 경우도 수술을 고려할 수 있으며, 수술적 제거에 한계가 있는 경우는 정위방사선 수술 (stereotactic radiotherapy)도 도움이 될 수 있다. 나아가 여러 개의 뇌전이 병변의 경우는 뇌 전체의 광범위 방사선 치료(whole brain RT)도 고려할 수 있다.

30-40%의 전이 신장암환자들이 골 전이를 보이며 이런 골 전이 환자들 중 수술적 치료는 척수 압박 (cord Compression)이나 체중을 지탱하는 뼈의 골절이 예상 (impending fracture)되거나 발생했을 때 시행할 수 있으며 Zoledronic acid처럼 bisphosphonate약제와 함께 방사선치료요법은 골통에 치료 효과를 볼 수도 있다^{30, 31}.

참고문헌

1. Motzer, R. J., Bacik, J., Murphy, B. A. et al.: Interferon-alfa as a comparative treatment for clinical trials of new therapies against advanced renal cell carcinoma. *J Clin Oncol*, **20**: 289, 2002
2. Heng, D. Y., Xie, W., Regan, M. M. et al.: Prognostic factors for overall survival in patients with metastatic renal cell carcinoma treated with vascular endothelial growth factor-targeted agents: results from a large, multicenter study. *J Clin Oncol*, **27**: 5794, 2009
3. Kwon, W. A., Cho, I. C., Yu, A. et al.: Validation of the MSKCC and Heng risk criteria models for predicting survival in patients with metastatic renal cell carcinoma treated with sunitinib. *Ann Surg Oncol*, **20**: 4397, 2013
4. Cho, I. C., Chung, J.: Current status of targeted therapy for advanced renal cell carcinoma. *Korean J Urol*, **53**: 217, 2012
5. Ye, D., Eto, M., Chung, J. S. et al.: Use of targeted therapies for advanced renal cell carcinoma in the Asia-Pacific region: opinion statement from China, Japan, Taiwan, Korea, and Australia. *Clin Genitourin Cancer*, **12**: 225, 2014
6. Negrier, S., Escudier, B., Lasset, C. et al.: Recombinant human interleukin-2, recombinant human interferon alfa-2a, or both in metastatic renal-cell carcinoma. *Groupe Francais d'Immunotherapie. N Engl J Med*, **338**: 1272, 1998
7. Yang, J. C., Sherry, R. M., Steinberg, S. M. et al.: Randomized study of high-dose and low-dose interleukin-2 in patients with metastatic renal cancer. *J Clin Oncol*, **21**: 3127, 2003

8. Dutcher, J. P., Fisher, R. I., Weiss, G. et al.: Outpatient subcutaneous interleukin-2 and interferon-alpha for metastatic renal cell cancer: five-year follow-up of the Cytokine Working Group Study. *Cancer J Sci Am*, **3**: 157, 1997
9. Rosenberg, S. A., Mule, J. J., Spiess, P. J. et al.: Regression of established pulmonary metastases and subcutaneous tumor mediated by the systemic administration of high-dose recombinant interleukin 2. *J Exp Med*, **161**: 1169, 1985
10. McDermott, D. F., Regan, M. M., Clark, J. I. et al.: Randomized phase III trial of high-dose interleukin-2 versus subcutaneous interleukin-2 and interferon in patients with metastatic renal cell carcinoma. *J Clin Oncol*, **23**: 133, 2005
11. Fyfe, G., Fisher, R. I., Rosenberg, S. A. et al.: Results of treatment of 255 patients with metastatic renal cell carcinoma who received high-dose recombinant interleukin-2 therapy. *J Clin Oncol*, **13**: 688, 1995
12. Motzer, R. J., Hutson, T. E., Tomczak, P. et al.: Sunitinib versus interferon alfa in metastatic renal-cell carcinoma. *N Engl J Med*, **356**: 115, 2007
13. Ruiz-Morales, J. M., Swierkowski, M., Wells, J. C. et al.: First-line sunitinib versus pazopanib in metastatic renal cell carcinoma: Results from the International Metastatic Renal Cell Carcinoma Database Consortium. *Eur J Cancer*, **65**: 102, 2016
14. Lee, J. L., Kim, M. K., Park, I. et al.: RandomizEd phase II trial of Sunitinib four weeks on and two weeks off versus Two weeks on and One week off in metastatic clear-cell type REnal cell carcinoma: RESTORE trial. *Ann Oncol*, **26**: 2300, 2015
15. Lee, J. L., Park, I., Park, K. et al.: Efficacy and safety of vascular endothelial growth factor receptor tyrosine kinase inhibitors in patients with metastatic renal cell carcinoma and poor risk features. *J Cancer Res Clin Oncol*, **138**: 687, 2012
16. Park, S. J., Lee, J. L., Park, I. et al.: Comparative efficacy of sunitinib versus sorafenib as first-line treatment for patients with metastatic renal cell carcinoma. *Chemotherapy*, **58**: 468, 2012

17. Sternberg, C. N., Hawkins, R. E., Wagstaff, J. et al.: A randomised, double-blind phase III study of pazopanib in patients with advanced and/or metastatic renal cell carcinoma: final overall survival results and safety update. *Eur J Cancer*, **49**: 1287, 2013
18. Sternberg, C. N., Davis, I. D., Mardiak, J. et al.: Pazopanib in locally advanced or metastatic renal cell carcinoma: results of a randomized phase III trial. *J Clin Oncol*, **28**: 1061, 2010
19. Motzer, R. J., Hutson, T. E., Cella, D. et al.: Pazopanib versus sunitinib in metastatic renal-cell carcinoma. *N Engl J Med*, **369**: 722, 2013
20. Escudier, B., Porta, C., Bono, P. et al.: Randomized, controlled, double-blind, cross-over trial assessing treatment preference for pazopanib versus sunitinib in patients with metastatic renal cell carcinoma: PISCES Study. *J Clin Oncol*, **32**: 1412, 2014
21. Kim, M. J., Park, S. H., Lee, J. L. et al.: A Korean multi-center, real-world, retrospective study of first-line pazopanib in unselected patients with metastatic renal clear-cell carcinoma. *BMC Urol*, **16**: 46, 2016
22. Escudier, B., Pluzanska, A., Koralewski, P. et al.: Bevacizumab plus interferon alfa-2a for treatment of metastatic renal cell carcinoma: a randomised, double-blind phase III trial. *Lancet*, **370**: 2103, 2007
23. Rini, B. I., Halabi, S., Rosenberg, J. E. et al.: Bevacizumab plus interferon alfa compared with interferon alfa monotherapy in patients with metastatic renal cell carcinoma: CALGB 90206. *J Clin Oncol*, **26**: 5422, 2008
24. Hudes, G., Carducci, M., Tomczak, P. et al.: Temsirolimus, interferon alfa, or both for advanced renal-cell carcinoma. *N Engl J Med*, **356**: 2271, 2007
25. Escudier, B., Szczylik, C., Hutson, T. E. et al.: Randomized phase II trial of first-line treatment with sorafenib versus interferon Alfa-2a in patients with metastatic renal cell carcinoma. *J Clin Oncol*, **27**: 1280, 2009
26. Kim, S. H., Kim, S., Nam, B. H. et al.: Efficacy and Safety of Sorafenib Therapy on Metastatic Renal Cell Carcinoma in Korean Patients: Results from a Retrospective Multicenter Study.

PLoS One, **10**: e0135165, 2015

27. Rini, B. I., Escudier, B., Tomczak, P. et al.: Comparative effectiveness of axitinib versus sorafenib in advanced renal cell carcinoma (AXIS): a randomised phase 3 trial. *Lancet*, **378**: 1931, 2011
28. Hutson, T. E., Lesovoy, V., Al-Shukri, S. et al.: Axitinib versus sorafenib as first-line therapy in patients with metastatic renal-cell carcinoma: a randomised open-label phase 3 trial. *Lancet Oncol*, **14**: 1287, 2013
29. Rini, B. I., Melichar, B., Ueda, T. et al.: Axitinib with or without dose titration for first-line metastatic renal-cell carcinoma: a randomised double-blind phase 2 trial. *Lancet Oncol*, **14**: 1233, 2013
30. Lipton, A., Zheng, M., Seaman, J.: Zoledronic acid delays the onset of skeletal-related events and progression of skeletal disease in patients with advanced renal cell carcinoma. *Cancer*, **98**: 962, 2003
31. Rosen, L. S., Gordon, D., Tchekmedyian, N. S. et al.: Long-term efficacy and safety of zoledronic acid in the treatment of skeletal metastases in patients with nonsmall cell lung carcinoma and other solid tumors: a randomized, Phase III, double-blind, placebo-controlled trial. *Cancer*, **100**: 2613, 2004

조직세포형이 투명세포형인 경우: 이차 치료

Cabozantinib

Cabozantinib은 VEGF 수용체, MET 및 AXL 등과 같은 tyrosine kinase 억제제로서, 이전에 TKI 투여를 받은 658명의 환자를 대상으로 한 대규모 3상 연구 (METEOR)에서 everolimus에 비해 우수한 성적을 보였다 (median PFS: 7.4개월 vs 3.8개월, HR 0.58, $p < 0.001$).¹ 이후 발표된 추가 연구에서도 전반적인 생존율이 everolimus 대비 약 5개월 정도의 향상이 보고되었다 (OS: 21.4개월 vs 16.5 개

월, HR 0.66, $p < 0.0026$).² Cabozantinib 투여시 3등급 이상의 대표적인 부작용은 고혈압, 설사 및 피로였으며 이러한 부작용으로 인한 약제의 중단 빈도는 약 9%로 everolimus군과 유의한 차이를 보이지 않았다. 따라서 cabozantinib의 everolimus 대비 유사한 부작용 빈도 및 우수한 성적 (PFS 및 OS)은 진행된 신장암의 2차 약제로 우선 선택되고 있으며 NCCN에서도 category 1으로 권장하고 있다.

Nivolumab

Nivolumab은 PD-1과 PD-1 수용체 사이에 선택적인 억제 기능을 하는 항체로서, 이전에 1개 이상의 TKI제제를 투여 받은 821명의 환자를 대상으로 한 대규모 3상 연구 (CheckMate 025)에서 everolimus에 비해 우수한 성적을 보였다 (median OS: 25.0개월 vs 19.6개월, HR 0.73, $p < 0.002$).³ Nivolumab 투여시 3등급 이상의 대표적인 부작용은 피로였으며 이러한 부작용으로 인한 약제의 중단은 약 8%로 보고되어 everolimus군에 비해 낮았다. 따라서 nivolumab의 everolimus 대비 적은 부작용 및 우수한 성적은 진행된 신장암의 2차 약제로 우선 선택되고 있으며, NCCN에서도 category 1으로 권장하고 있다.

Lenvatinib

Lenvatinib은 multi-targeted TKI제제로 개발되었으며, 이전에 anti-angiogenic 치료를 받은 153명의 환자를 대상으로 한 2상 연구에서 everolimus 단독 군에 비하여 lenvatinib 병용투여군에서 우수한 성적을 보였다 (median PFS: 14.6개월 vs 5.5개월, HR 0.40, OS: 25.5개월 vs 15.4개월 HR 0.67).⁴

Axitinib

Axitinib은 VEGFR-1, 2 및 3를 선택적으로 억제하는 2세대 약제로서, 이전에 면역치료 혹은

sunitinib 등을 투여 받은 723명을 대상으로 한 대규모 3상 연구 (AXIS)에서 sorafenib에 비해 우수한 성적을 보였다 (median PFS: 6.7개월 vs 4.7개월, HR 0.665, $p < 0.001$).⁵ Axitinib 투여시 대표적인 부작용으로는 고혈압, 피로 및 갑상선기능저하가 보고되었다. 하지만 최근 update된 보고에서 OS의 차이를 보이지 않았다.⁶

Everolimus

Everolimus는 mTOR 억제제로 진행된 신암 치료에서 기존의 대표적인 2차 약제로서 사용되어 왔는데 sunitinib 혹은 sorafenib을 투여 후 진행한 410명을 대상으로 한 대규모 연구 (RECORD1)에서 위약에 비하여 우수한 성적을 보였다 (median PFS: 4.0개월 vs 1.9개월).⁷ 하지만 위에 언급한 METEOR연구 및 CheckMate 025 연구에서 2차 약제로서 cabozantinib과 nivolumab 대비 열등한 결과를 보여 NCCN에서는 category 2A로 권장하고 있다.

Sorafenib

Sorafenib은 이전에 사이토카인 치료를 시행한 903명의 환자를 대상으로 한 대규모 연구 (TARGET)에서 위약 대비 우수한 성적 (median PFS: 5.5개월 vs 2.8개월, HR 0.44, $p < 0.000001$)을 보였으나 OS에서 유의성을 입증하지 못 하였다.⁸ 하지만 교차분석에서 위약대비 OS의 이득 (17.4개월 vs 14.3개월, HR 0.78, $p < 0.287$)을 확인하여⁹ 이전에 사이토카인 치료를 시행한 환자에서 2차 약제에서 category 2A로 권장하고 있다.

Sunitinib

Sunitinib은 사이토카인 치료를 시행한 환자에서 2차 약제로 효과적으로 알려져 있으나¹⁰ sunitinib 혹은 sorafenib 이후에 2차 약제로서의 효과는 대부분이 후향적 연구로 증거가 아직 부족하다.

Pazopanib

Pazopanib은 사이토카인 치료를 시행한 환자에서 2차 약제로 위약 대비 효과적으로 알려져 있다. 하지만 표적치료 이후 2차 약제로서의 효과는 8주간의 결과에 대한 후향적 연구만 보고되었는데 median PFS가 7.5개월로 1차 치료의 반응기간과 유사하게 나타났으며 2년 OS가 43%로 보고 되었다.¹¹ Sorafenib 및 sunitinib과 마찬가지로 category 2A로 권장되고 있다.

Other agents

Bavacizumab은 사이토카인 치료 후 category 2A로 권장되고 있으며, Temsirolimus는 sunitinib을 1차 약제로 사용한 환자를 대상으로 한 sorafenib 효과 대비 연구 (INTORSECT)에서 PFS의 이득이 없었으며 (median PFS: 4.28개월 vs 3.91개월, $p=0.1933$), 오히려 OS에서는 sorafenib의 약효가 우수하게 보고되었으나¹² 후속연구에서 sunitinib을 180일 이내로 사용한 그룹에서는 OS의 차이가 없었다.¹³ 이에 NCCN에서는 category 2A로 권장하고 있다. 고용량의 IL-2는 매우 우수한 일상생활 수행능력을 보이는 환자에서 선택적으로 고려해볼 수 있다.

조직세포형이 비투명세포형인 경우: 전신치료

Sunitinib

31명의 비투명세포암 환자를 대상으로 한 2상 연구에서 ORR 36% 및 median PFS 6.4개월로 보고 되었으며, 다른 연구에서는 23% 및 10.6개월로 보고 되었다.¹⁴

최근 보고된 108명의 비투명세포암 환자를 대상으로 한 2상 연구 (APSEN)에서 sunitinib이 everolimus에 비교하여 우수한 성적 (median PFS: 8.3개월 vs 5.6개월)을 보고하였는데, 특히 낮은 (good) 혹은 중등도 (intermediate)의 risk를 가진 환자에서 sunitinib의 PFS 효과가 더 크게 나타났으나 상대적으로 높은 (poor) risk를 가진 환자에서는 everolimus의 PFS 이득이 더 높게 나타났다.¹⁵ 전이를 가진 비투명세포암 환자를 대상으로 한 연구 (ESPN)에서는 sunitinib의 PFS에 대한 이득이 높게 나타났으나 (median PFS: 6.1개월 vs 4.1개월) OS에서는 차이가 없었다. 하지만 육종성 병리를 보이지 않는 환자에서는 sunitinib군에서 OS가 길게 나타났다 (median OS: 31.6개월 vs 10.5개월).¹⁶

Temsirolimus

Temsirolimus에 대한 후향적 연구인 ARCC에서 temsirolimus는 투명세포암 뿐만 아니라 비투명세포암에서도 인터페론에 비하여 효과적으로 나타났다 (median OS: 11.6개월 vs 4.3개월).¹⁷ 또한 sunitinib에 반응하지 않는 chromophobe형의 신장암 환자에서도 약 20개월의 치료 효과를 보인 보고도 있어¹⁸ 비투명세포 신장암의 약물치료에 있어 category 1으로 권장되고 있다.

Everolimus

75명을 대상으로 한 REACT연구에서 비투명암세포군은 전체군에 비하여 유사한 치료기간 (12.14주 vs 14.0주)을 보였으며 전반적인 ORR 및 SD 성적도 유사하였다.¹⁹ 이전에 sunitinib 혹은 sorafenib을 투여한 환자 49명의 환자에서 2차 약제로서의 everolimus의 효능 대한 2상 연구에서

는 PFS 및 ORR이 각각 5.2개월 및 10.2%였다.²⁰ 51%에서는 SD였으며 32.7%는 everolimus를 투여하였으나 진행하였다. 현재 진행되고 있는 2상연구 (RAPTOR)에서 PFS가 7.3개월로 보고되고 있으나 아직 결과를 기다리는 중이며 NCCN에서는 비투명세포암의 치료에서 category 2A로 권장하고 있다.

Sorafenib

2상연구 및 후향적 연구에서 비투명세포암에서의 sorafenib의 효능이 보고되고 있으나²¹ sunitinib과 마찬가지로 투명세포암에 비해 비투명세포암에서 효과는 떨어지는 것이 사실이다.

Pazopanib 및 axitinib

비투명세포암에 있어 효능은 아직 증명되지 않았으나 후향적 연구에서 효과가 보고되고 있으며 NCCN에서는 재발 혹은 수술이 불가능한 4기 비투명세포암의 1차 치료로 category 2A로 권장하고 있다.

Erlotinib

Erlotinib은 EGFR TKI로 진행된 유두상 신암에서 연구가 진행 중으로 52명을 대상으로 한 연구에서 ORR 및 OS가 11% 및 27개월로 효능을 보고하여²² NCCN에서는 category 2A로 권장하고 있다.

항암치료

비투명세포암 혹은 육종성 병리를 가진 환자의 치료는 아직 연구 중으로 특히 육종성 병리를 가진 환자는 매우 좋지 않은 예후를 보이는데 이러한 경우 항암치료가 도움이 될 수 있다. Gemcitabine과 doxorubicin 혹은 capecitabine과의 병용투여는 비투명세포암 혹은 육종을 가진

신암에서 일부 효과가 보고되고 있으며²³⁻²⁴ 현재 sunitinib과 gemcitabine과의 병용투여 연구가 진행 중이다. NCCN에서는 육종성 병리를 가진 투명세포암이나 비투명세포암에서 항암치료를 하나의 치료 방법으로 간주하고 있으며 category 2B로 권장하고 있다.

References

1. Choueiri TK, Escudier B, Poweles T et al. Cabozantinib versus Everolimus in Advanced Renal-Cell Carcinoma, N Engl J Med 2015;373:1814-23
2. Choueiri TK, Escudier B, Powles T et al. Cabozantinib versus everolimus in advanced renal cell carcinoma (METEOR): final results from a randomised, open-label, phase 3 trial
3. Motzer RJ, Escudier B, McDermott DF et al. Nivolumab versus Everolimus in Advanced Renal-Cell Carcinoma. N Engl J Med. 2015 Nov 5;373(19):1803-13
4. Motzer RJ, Hutson TE, Glen H et al. Lenvatinib, everolimus, and the combination in patients with metastatic renal cell carcinoma: a randomised, phase 2, open-label, multicentre trial. Lancet Oncol. 2015 Nov;16(15):1473-82
5. Sonpavde G, Hutson TE, Rini BI et al. Axitinib for renal cell carcinoma. Expert Opin Investig Drugs. 2008 May;17(5):741-8.
6. Motzer RJ, Escudier B, Tomczak P et al. Axitinib versus sorafenib as second-line treatment for advanced renal cell carcinoma: overall survival analysis and updated results from a randomised phase 3 trial. Lancet Oncol. 2013 May;14(6):552-62
7. Motzer RJ, Escudier B, Oudard S et al. Efficacy of everolimus in advanced renal cell carcinoma: a double-blind, randomised, placebo-controlled phase III trial. Lancet. 2008 Aug 9;372(9637):449-56
8. Motzer RJ, Escudier B, Oudard et al. Phase 3 trial of everolimus for metastatic renal cell carcinoma : final results and analysis of prognostic factors. Cancer. 2010 Sep 15;116(18):4256-65
9. Escudier BJ, Eisen T, Stadler WM et al. Sorafenib for treatment of renal cell carcinoma: Final efficacy and safety results of the phase III treatment approaches in renal cancer

- global evaluation trial. *J Clin Oncol*. 2009 Jul 10;27(20):3312-
10. Motzer RJ, Rini BI, Bukowski RM et al. Sunitinib in patients with metastatic renal cell carcinoma. *JAMA*. 2006 Jun 7;295(21):2516-24
 11. Hainsworth JD, Rubin MS, Arrowsmith ER et al. Pazopanib as second-line treatment after sunitinib or bevacizumab in patients with advanced renal cell carcinoma: a Sarah Cannon Oncology Research Consortium Phase II Trial *Clin Genitourin Cancer*. 2013 Sep;11(3):270-5
 12. Hutson TE, Escudier B, Esteban E et al. Randomized phase III trial of temsirolimus versus sorafenib as second-line therapy after sunitinib in patients with metastatic renal cell carcinoma. *J Clin Oncol*. 2014 Mar 10;32(8):760-7
 13. Hwang C1, Heath EI. The Judgment of Paris: treatment dilemmas in advanced renal cell carcinoma. *J Clin Oncol*. 2014 Mar 10;32(8):729-34
 14. Choueiri TK, Plantade A, Elson P et al. Efficacy of sunitinib and sorafenib in metastatic papillary and chromophobe renal cell carcinoma. *J Clin Oncol*. 2008 Jan 1;26(1):127-31
 15. Armstrong AJ, Broderick S, Albiges L, et al. Final clinical results of a randomized phase II international trial of everolimus vs. sunitinib in patients with metastatic non-clear renal cell carcinoma (ASPEN). *ASCO Meeting Abstract* 2015;33:4507.
 16. Tannir NM, Jonasch E, Albiges L, et al. Everolimus Versus Sunitinib Prospective Evaluation in Metastatic Non-Clear Cell Renal Cell Carcinoma (ESPN): A Randomized Multicenter Phase 2 Trial. *Eur Urol*. 2016 May;69(5):866-74
 17. Dutcher JP, de Souza P, McDermott D, et al. Effect of temsirolimus versus interferon-alpha on outcome of patients with advanced renal cell carcinoma of different tumor histologies. *Med Oncol*. 2009;26(2):202-9.
 18. Venugopal B, Ansari J, Aitchison M, et al. Efficacy of temsirolimus in metastatic

chromophobe renal cell carcinoma. BMC Urol. 2013 May 21;13:26.

19. Blank CU, Bono P, Larkin JMG, et al. Safety and efficacy of everolimus in patients with non-clear renal cell carcinoma refractory to VEGF-targeted therapy: Subgroup analysis of REACT. J Clin Oncol 2012;30(5_suppl):Abstract 402.
20. Koh Y, Kim JY, Lim HY, et al. Phase II trial of RAD001 in renal cell carcinoma patients with non-clear cell histology, J Clin Oncol 2012;30(suppl_15):Abstract 4544.
21. Stadler WM, Figlin RA, McDermott DF, et al. Safety and efficacy results of the advanced renal cell carcinoma sorafenib expanded access program in North America. Cancer. 2010 Mar 1;116(5):1272-80.
22. Gordon MS, Hussey M, Nagle RB, et al. Phase II study of erlotinib in patients with locally advanced or metastatic papillary histology renal cell cancer: SWOG S0317. J Clin Oncol 2009;27:5788-93.
23. Nanus DM, Garino A, Milowsky MI, et al. Active chemotherapy for sarcomatoid and rapidly progressing renal cell carcinoma. Cancer. 2004 Oct 1;101(7):1545-51.
24. Dutcher JP1, Nanus D. Long-term survival of patients with sarcomatoid renal cell cancer treated with chemotherapy. Med Oncol. 2011 Dec;28(4):1530-3.

2 nd Line Therapy in Clear Cell Histology

Cabozantinib (category 1)

Nivolumab (category 1)

Axitinib (category 1)

Lenvatinib (category 1)

Bevacizumab (category 2B)

High-dose IL-2 for selected patients (category 2B)

Temsirolimus (category 2B)

Clinical trial

Evelorimus

Pazopanib

Sorafenib

Sunitinib

Supportive care

Non-Clear Cell Histology

Temsirolimus (category 1 for poor-prognosis patients; category 2A for other risk groups)

Clinical trial (preferred)

Sunitinib (preferred)

Axitinib

Bevacizumab

Cabozantinib

Erlotinib

Everolimus

Lenvatinib+Everolimus

Nivolumab

Pazopanib

Sorafenib

Supportive care

2017년 신장암 진료지침의 변화

2017년 신장암 진료지침의 모든 장은 2016년 신장암 진료지침을 토대로 최신 진료지침과 신장암과 관련된 국내연구를 추가하여 작성되었다. 2017년 신장암 진료지침에서는 조직세포형이 투명세포형인 경우의 이차치료와 조직세포형이 비투명세포형인 경우 전신치료에 새로운 약물이 추가되었다.

변화의 요약

제 2장 진단 검사 및 병기

2017년 AJCC TNM 병기 8판에 의거하여 T3a의 설명이 바뀌었다.

제 3-1 장 임상병기 Ia, Ib

임상병기 Ia 신장암에 있어 단지 선택적인 환자에게 적극적 감시 및 열 또는 냉동요법을 이용한 신종양 피괴술을 시행함을 권고하고 있다.

제 3-2장 임상병기 II, III

임상병기 II 및 III의 신장암에서 근치 신절제술을 권장하지만, 상대적으로 작은 크기로 한쪽에 치우쳐있는 종양의 경우 기술적으로 가능하다면 부분 신절제술 또한 임상병기 II, III 신장암 환자의 수술적 치료 방법으로 제시하고 있다.

제 4-1장 수술: 종양감축 신절제술

종양이 수술적으로 완전절제가 불가능한 환자에서는 조직학적 확진과 다음 치료를 위해 조직생검을 하는 것을 권장한다.

제 4-3장 약물요법: 일차치료

한국에서는 이차약제로 everolimus가 sunitinib, pazopanib 및 sorafenib 실패 시 요양급여가 인정되고 있다.

조직세포형이 투명세포형인 경우: 이차치료

Cabozantinib이 이전에 TKI 투여 받은 환자에서 효과가 입증되어 진행된 신장암의 2차 약제로 권장하고 있다.

Nivolumab은 everolimus에 비해 적은 부작용과 우수한 효과로 진행된 신장암의 2 차 약제로 권장되고 있다.

조직세포형이 비투명세포형인 경우: 전신치료

Temsirolimus는 sunitinib에 반응하지 않은 Chromophobe 신장암에서 효과를 보여 비투명세포형 신장암의 약물치료로 권장되고 있다.

Erlotinib은 EGFR TKI로 진행된 유두상 신암에서 연구가 진행 중으로 52명을 대상으로 한 연구에서 ORR 및 OS가 11% 및 27개월로 효능을 보고하여 NCCN에서는 category 2A로 권장하고 있다.