



한국인에서 신장암의 과잉 진단 및 작은 국소신장암에서 능동적 관찰의 의미

중앙대학교병원 비뇨기과학교실

지병훈 · 장인호

The Overdiagnosis of Kidney Cancer in Koreans and the Active Surveillance on Small Renal Mass

Byung Hoon Chi, In Ho Chang

Department of Urology, Chung-Ang University Hospital, Seoul, Korea

While overtreatment in medical services had been the topic of interest among the medical community for a long time, there are numerous academic papers concerning over-diagnosis nowadays. The use of imaging studies for screening might lead to over-diagnosis of small renal masses (SRMs) therefore the incidence of kidney cancer increased 5 times higher than that of mortality in Korea between 2000 and 2011. The best treatment for SRMs had been debated and the present strategies include surgery, local treatment, and active surveillance. Competing risks to mortality should be considered to determine initial management strategies, and a period of initial active surveillance in patients with SRMs is safe. Tumor growth rate is the primary driver for delayed intervention of SRMs patients, and the risk of metastasis on active surveillance for SRMs is 1%–2% at 2-year follow-up. (*Korean J Urol Oncol* 2018;16:15-24)

Key Words: Kidney · Cancer · Surveillance

서 론

암에서 과잉 진단의 정의는 ‘평생 동안 몰랐을 암을 건강

검진으로 알아낸 경우’로 정의할 수 있으며, 이는 암 조적을 발견하였다 하여도 암이 아닌 다른 원인으로 사망한 것인데 검사를 시행하여 암 환자로 진단하는 경우를 들 수 있다.¹ 의료서비스에서 과잉 치료 혹은 과잉 진료 등의 논의는 오래 전부터 존재하여 왔으나, 최근 들어 과잉 진단이라는 용어와 개념이 새롭게 정의되고 있으며, 이를 입증할 수 있는 과학적 방법이 논의되고 있다.^{2,5} 우리나라에서도 2014년의 갑상선암 과잉 검진 논란이 일어나는 등 이와 관련된 문제가 이슈화된 적이 있었고, 향후 지속적인 관찰이 필요한 요소이다.⁶

비뇨기암은 국내 공공 보건의 주요 현안 중의 하나이며, 암에 대한 대중의 관심 증가, 광범위한 암 선별 프로그램의 도입, 서구화된 식습관, 평균 수명의 증가 등의 사회적 변화와 함께, 지난 10년간의 역학 연구에서 비뇨기암, 특히 신장암과 전립선암의 발병률 및 유병률은 지속적으로 증가 추

Received March 19, 2018, Revised April 6, 2018,

Accepted April 7, 2018

Corresponding Author: In Ho Chang

Department of Urology, Chung-Ang University Hospital, 102 Heukseok-ro, Dongjak-gu, Seoul 06973, Korea

E-mail: caucih@cau.ac.kr

Tel: +82-2-6299-1785, Fax: +82-2-6294-1406

ORCID code: <https://orcid.org/0000-0003-0240-1310>

· This research was supported by the Basic Science Research Program through the National Research Foundation of Korea (NRF) funded by the Ministry of Education, Science and Technology, Republic of Korea (2017R1D1A1B03031514), and the Korea Health Technology R&D Project (HI17C0710).



This is an Open Access article distributed under the terms of the Creative Commons Attribution Non-Commercial License (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc/4.0/>) which permits unrestricted non-commercial use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original work is properly cited.

2018 © Copyright The Korean Urological Oncology Society and The Korean Prostate Society. All Rights Reserved.

세를 보이고 있다.⁷ 한국인의 평균 수명이 증가함에 따라 60세 이상의 인구 비율은 2011년 11.2%에서 2060년 40.1%까지 증가할 것으로 추정되며, 이러한 인구 구조 변화의 추세라면 비뇨기 암의 발생률 및 유병률은 더욱 증가할 것으로 예상된다.⁷

이 연구 저자들은 국내 비뇨기암 중 과잉 진단이 의심되는 신장암에 대하여 최근 국내 역학자료에 기반한 과잉 진단의 여부를 규명하고 이를 극복하기 위한 방법에 대한 최신 지견에 대하여 기술하고자 한다.

과잉 진단의 기전

암은 균일하지 않은 성장 속도를 지닌 집합체이다. 빨리 성장하는 것부터 성장이 멈춘 것에 이르기까지 진행 속도가 다양한 이상 세포가 있는 것으로 생각되며, 암의 종류에 따라서 조기에 전이를 하는 경우도 있지만 느리게 성장하여서 환자의 수명에 영향을 주지 않는 경우도 있다.¹

가상으로 예시된 Fig. 1A는 암에 따른 진행의 비균질성을 보이는 모식도로, 성장 속도에 따라서 크게 세가지 암으로 분류할 수 있다. 증식 속도가 빠른 암은 신속하게 증상이 나타나고 사망을 초래하는 가장 악성화된 형태이다. 암 조기 검진이 증상이 나타나지 않는 단계에서 암을 발견, 제거

하여 암에 의한 사망을 막는 것이라고 가정하였을 때 조기 검진에 가장 적합한 암이나 실제로는 암의 발생 후 증상 발현까지의 기간이 짧기 때문에 조기 검진으로 찾아낼 확률은 크지 않다.⁸

일부 암은 암의 병리학적 정의에 합당한 세포의 악성화가 있음에도 불구하고, 천천히 증식하거나, 자라지 않거나, 혹은 줄어드는 경우도 있다(Fig. 1A). 조기 검진에서 발견될 확률이 높은 암은 천천히 증식하는 암종으로 이러한 암들은 증상을 유발하기까지 오랜 시간이 소요되어 조기 검진을 통하여 발견될 가능성이 높다. 증상이 발현하기 전에 다른 원인으로 사망할 가능성이 높은 상황에서 암을 진단하고 치료하는 것은 환자에게 불이익이 될 수 있으며, 결과적으로 조기 진단을 통하여 치료가 필요 없는 병변까지 발견하여 치료하게 되는 과잉 진단을 유발할 수 있다.

과잉 진단의 발생 여부를 추론하는 방법으로 일정 기간의 암진단율과 사망률을 비교하는 방법이 있다. 암 진단의 증가가 암 사망의 증가와 같이 일어난다면 암의 양적 증가를 의미하므로 암의 조기 진단이 필요하다. 그러나 암 사망의 증가가 없는 상황에서 암 진단의 증가가 일어난다면 더 많은 암 진단이 이루어지지만 임상적 의미가 있는 암의 발생은 양적으로 변화가 없는 것이며, 과잉 진단이 있음을 시사한다(Fig. 1B).¹

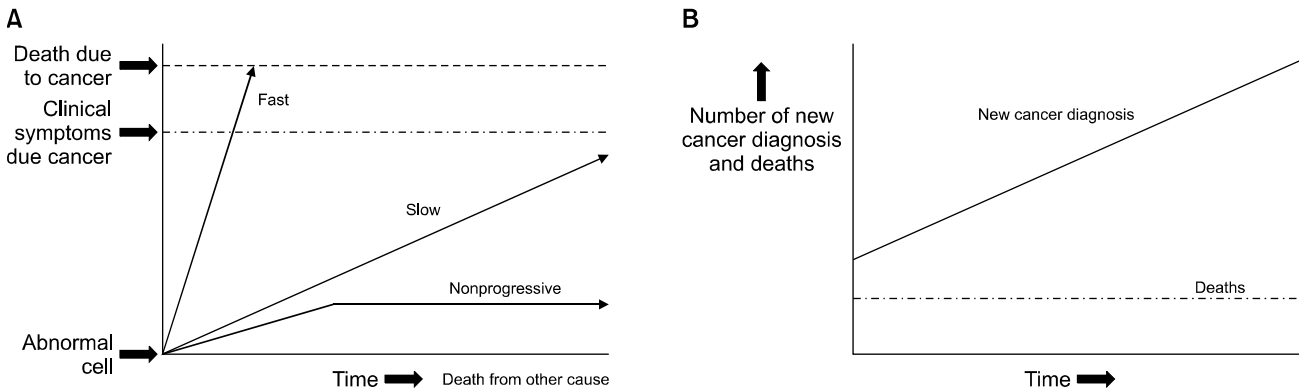


Fig. 1. The heterogeneity of cancer biology (A) and pattern of increased cancer incidence with unchanged death rate (B) suggesting overdiagnosis. Adapted from Ahn. J Korean Med Assoc 2017;60:323-9.⁸

Table 1. Evidence that the increasing incidence of some cancer is due to increased detection

Evidence on increased detection
Increased use of medical technology (e.g., ultrasonography for thyroid cancer, PSA for prostate cancer, mammography for breast cancer)
Increased incidence of small-sized non-invasive cancer (e.g., papillary cancer for thyroid cancer)
Detection of occult cancer from autopsy studies
Association between cancer screening and incidence
Increase in coincidental detection in diagnostic studies for other diseases

PSA: prostate-specific antigen.

Table 1에는 과잉 진단이 일어날 수 있는 근거로 검진에서 영상진단장비의 사용이 증가하고 그 정밀도가 높아지는 것, 암 조기 검진과 다른 질환을 진단하기 위하여 시행한 검사상에서 우연히 발견되는 경우를 예로 들 수 있다. 유방촬영술로 진단한 유방암, 흉부 X선 검사와 객담검사로 진단된 폐암, 전립선 특이항원으로 발견된 전립선암, 초음파로 발견된 갑상선암 및 신장암 등이 대표적으로 이에 속한다고 할 수 있다.^{2,3,5}

한국인에서 신장암 과잉 진단의 증거

최근 초음파 촬영술과 컴퓨터 단층촬영이 선별검사로 널리 사용됨에 따라 신장암의 진단율이 증가하고 있다.⁹ 국가암등록사업에 따르면 2015년 신장암의 연령조정 발병률은 10만명당 21.7명(남성: 31.4, 여성: 13.1)이다. 1993년부터 1995년까지의 5년 상대 생존율은 60.8%였으며, 이후 지속적으로 증가하여 2008년부터 2012년까지 79.9% (남성: 79.4%, 여성: 81.0%)로 보고되었다.¹⁰ 이러한 생존율은 국내 모든 암의 생존율보다 높은 수치이며, 미국국립암연구소 암 통계(Surveillance, Epidemiology, and End Results; SEER)에서 발표한 서양인 신장암의 생존율과 비견할 수 있는 수치이다.

전체 신세포암 중 우연히 발견되는 우연암이 차지하는 빈도가 1970년에는 약 10%였으나 1990년대에는 약 60%로 증가하였다.¹¹ 우연암은 임상 증상에 따라 진단된 경우보다 암의 크기가 더 작고, 좋은 예후와 적은 전이율을 보이는 것이 특징이다.^{12,13} 따라서 우연암을 많이 진단할수록 신장암의 발생률은 증가하나, 사망률은 변화가 없음을 예상할

수 있으며, 경제 수준이 높은 선진국일수록 신장암의 발생률은 높지만 사망률이 낮다.¹⁴ 미국의 경우 1971년을 기준으로 2010년도 사망률이 2배 증가한 반면 발생률은 5배 증가하였는데, 발생률 변동에 있어 연령이나 출생 코호트보다는 시기별로 유의한 변화가 있었다는 보고는 보건의료 환경 변화에 따른 과잉 진단의 결과임을 지지하는 소견이다.^{15,16} 국내의 경우 통계청에서 제공하는 신장암의 2000-2011년도 발생률과 사망률의 추이를 볼 때 2000년도를 기준으로 2011년도 사망률이 1.5배 증가하고 발생률은 2배 증가하였지만, 사망률의 증가 폭이 10만명당 0.6명, 발생률이 3.0명으로 사망률에 비하여 발생률의 증가 속도가 5배 높았다(Fig. 2A).¹⁷ 이는 최근 들어 발생률-사망률 간격이 더 크게 벌어지고 있는 것을 의미하며, 특히 여성의 경우 사망률 대비 발생률의 증가 속도는 6배로 남성의 2.2배에 비하여 월등히 높았다(Fig. 2B).¹⁸

과잉 진단을 극복할 수 있는 방법: 능동적 감시

최근 주로 발견된 신장암은 4 cm 미만으로 정의되는 작은 신장암(small renal masses: SRMs)으로 이중 15%-20%에서 양성, 20%-25%에서 진행이 빠른 악성의 조직학적 특성을 지니나 대다수의 작은 신장암은 조직학적으로 악성이나 임상적으로 진행을 하지 않는 특징을 보인다.^{19,22} 따라서 능동적 감시는 비수술적 방법을 원하는 환자나 수술적 치료에 위험이 큰 환자에 대하여 선택적으로 시행되어 왔다.²³⁻²⁵

1. 작은 신장암의 성장 속도

신장암의 악성도를 측정하는 방법으로 가장 흔하게 사용

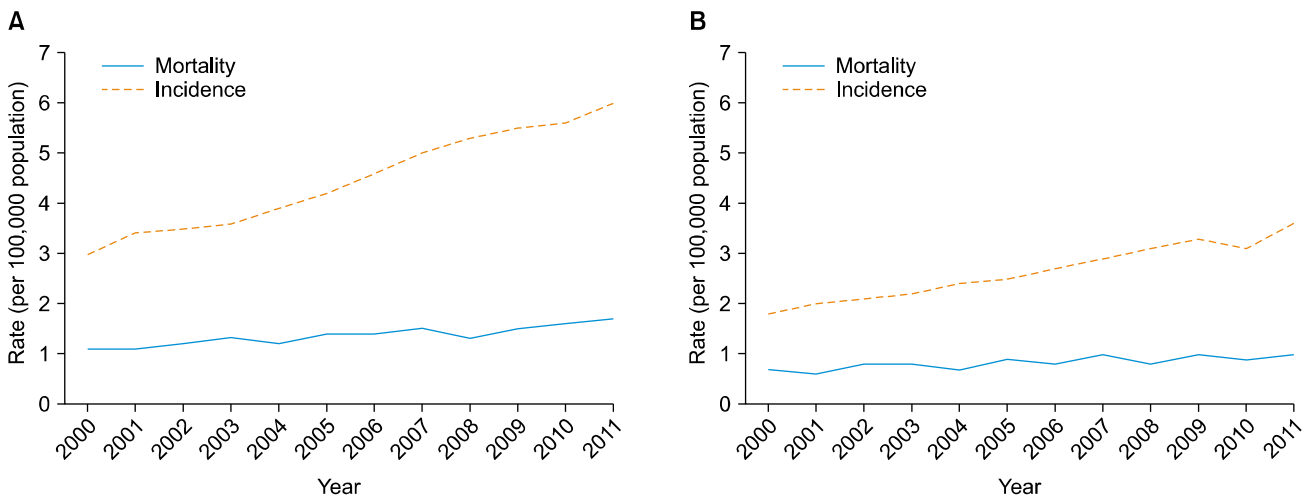


Fig. 2. Age-adjusted incidence and mortality of renal cell carcinoma between 2000 and 2011 in all Korean (A) and in Korean women (B). Data from Bae. Epidemiol Health 2015;37:e2015015.¹⁸

되는 것을 암의 직경을 측정하는 것으로 암의 최대직경 (maximal tumor diameter, MTD)은 저분화도, 투명세포, 및 전이의 존재와 직접적인 관련성이 있다.^{21,22,26,27} 치료하지 않은 SRMs의 자연사를 정리하여 보면 성장률에 따라 성장의 증가, 변화가 없는 경우, 그리고 성장의 감소로 나눌 수 있으며, 그 외에 극히 일부에서 자연 치유되는 경우가 보고되고 있다.^{23,28} 대부분의 SRMs은 변화가 없거나 천천히 성장하는 경향을 보이는 것이 특징적이다(Fig. 3A).^{23,29}

능동적 관찰 시 SRMs의 크기의 변화가 없는 경우는 소규모의 연구에서는 5%~73%까지 보고되어 왔으나, 최근의 메타분석(18편의 논문에서 880명의 환자에서 936개의 SRMs을 대상으로 한 연구)에서는 23%로 보고되었으며, 이들 환자에서 34개월 동안의 추적 기간 동안 전이는 없었다.^{29,31} Crispen 등³²은 능동적 관찰을 한 173 SRMs을 대상으로 한 후향적 연구에서 26%의 SRMs에서 크기의 변화가 없음을 보고하였으며, 전향적 연구인 The Delayed Intervention and Surveillance for Small Renal Masses (DISSRM)연구에서 능동적 관찰을 선택한 SRMs 환자 중, 중위값 8.3개월의 추적 동안 10%에서 크기의 변화가 없음을 보고하였다.³³ 결국 이러한 연구의 결과는 SRMs 환자 중 일부는 크기의 변화를 보이지 않으며, SRMs의 치료법 중 능동적 관찰이 합당함을 의미한다.

SRMs 성장에 대한 평가는 암이 성장이 동일하게 일어난다는 가정하에 시간에 따른 MTD의 변화를 측정된 linear growth rate (LGR)를 이용한다.^{32,34,35} SRMs에서 능동적 관찰을 시행 시 성장률은 LGR을 사용할 때 0.07~0.86 cm/yr로 보고되고 있으며, 메타분석에서는 0.31±0.38 cm/yr로 보고되고 있다(Fig. 3A).^{36,37} 최근의 두 가지 전향적 연구들 중

The Renal Cell Carcinoma Consortium of Canada 연구(169명의 환자, 207 SRMs을 대상으로 0.25~8년간 관찰)에서는 0.12±0.0016 cm/yr로 보고하였으며, DISSRM 연구에서는 (158명의 환자에서 8.3 개월 [중위값, 5.5~21.0] 동안 측정) 0.11 cm/yr (중위값, interquartile range [IQR], -1.1~0.41)로 보고하였다.^{33,38}

암의 성장과 관련성이 있는 방사선학적 및 임상적 인자들에 대한 연구에서 흥미로운 것은 초기의 암의 크기가 암의 성장을 예측할 수 없다는 것이며, 아직까지는 이를 예측할 수 있는 인자들은 증명된 것이 없지만, LGR은 SRMs에 대한 능동적 감시를 수행할 때, 종양의 성장을 반영하여 악성도의 예측 및 전이의 위험성에 대한 평가 및 치료의 유무를 결정하는데 가장 유용한 방법으로 받아들여지고 있다.^{35,39,40}

2. 작은 신장암의 종양학적 위험성

신장암에서 능동적 관찰의 기본 원칙은 능동적 관찰을 시행하면서 암의 성장을 관찰함과 동시에 환자의 상황에 맞추어 수술 및 시술과 같은 처치법을 제시하는데 있다. 현재까지의 연구를 보면 능동적 관찰을 충분한 기간 동안 수행한 관찰연구는 많지 않으며, 메타 분석 및 일정 기간의 관찰 연구에 따른 생존 분석과 영상의학적 검사에 따른 진행 및 전이의 유무를 판단하는 것이 주로 진행되어 왔다.²⁹

능동적 관찰 시 암의 진행이 관찰되는 경우는 관찰군의 특성 및 진행의 정의에 따라 다양하여 4%~65%로 보고되고 있으나, 최근의 SRMs를 대상으로 한 전향적 연구들에서는 최대 16%의 환자에서 임상적인 진행(임상병기의 상승, 빠른 성장, 혹은 증상의 발생)을 보인다고 보고하고 있다(Fig.

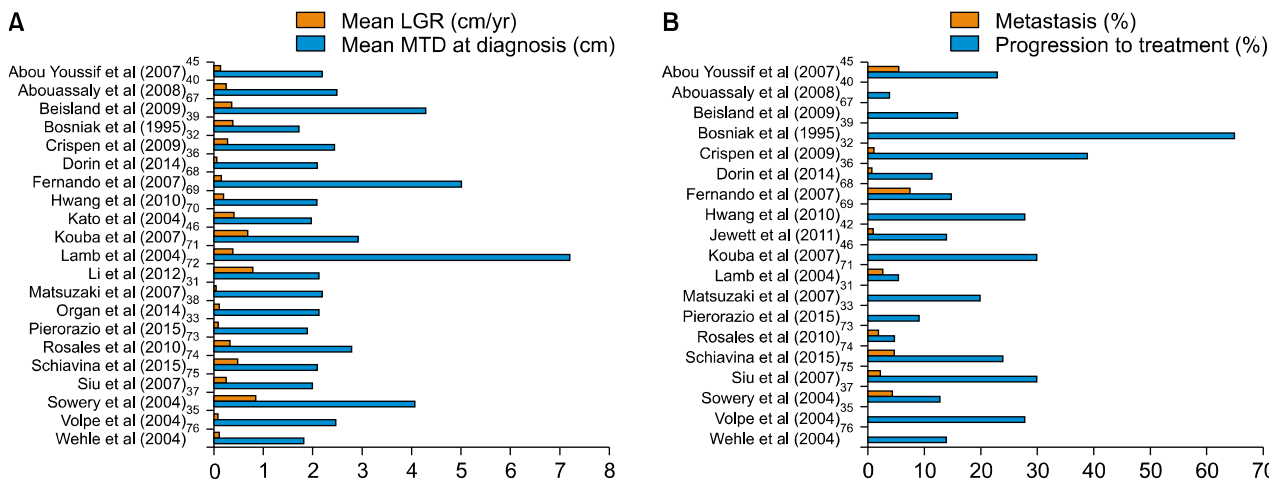


Fig. 3. Growth kinetics and oncologic outcomes of small renal mass. (A) Growth kinetics of small renal masses managed initially with a period of observation. (B) Oncologic outcomes during the observation of small renal masses. LGR: linear growth rate, MTD: maximal tumor diameter.

3B).^{30,33,40,41} The Renal Cell Carcinoma Consortium of Canada 는 (1) SRM이 4 cm 이상 성장하는 경우, (2) 12개월 안에 SRM의 용적이 2배가 되는 경우, 혹은 (3) 전이가 발생한 경우를 진행으로 정의하였을 때, 209 SRMs 중 25 (11.9%) SRMs에서 암의 국소적인 진행을 보였으며, 2 (1.1%) SRMs에서 원격전이가 관찰되었다.⁴² DISSRM 연구에서는 (1) 성장률이 0.5 cm/yr 이상, (2) 암의 크기가 4 cm 이상, 혹은 (3) 혈뇨가 있는 경우를 진행으로 정의하였고, 36 (16%) SRMs 이 진행으로 판단되었다. 이들 중 34명은 성장 속도의 증가, 2명은 4 cm 이상의 크기 증가가 이유였으며, 전이는 없었다.²⁹ Canada 및 DISSRM 연구에서 주목하여야 하는 점은 SRMs 환자에서 능동적 감시 중에 단지 2명의 환자에서만 전이가 일어났다는 점이며, 21명(9.4%)의 환자에서 관찰을 중단하고 처치를 하였다는 점이다. 21명의 대부분 환자가 질환의 진행보다는 환자의 선택으로 처치를 시행하였다는 점이며, 이들은 처치 후 2.2년의 추적 기간 동안 재발을 보이지 않았다.²⁹

능동적 관찰을 시행 시 고려하여야 할 점으로 지연 처치를 시행하는 환자에서 신장 보존 치료가 가능한가이다. Crispen 등⁴³은 단일기관 연구에서 최소 12개월 이상 능동적 관찰 후 처치를 시행한 87명의 환자 중에서 66명의 환자에서 신장 보존 처치를 시행하였음을 보고하였다. 또한 능동적 관찰 시에 전이의 위험성을 평가하는 것이 중요한데 이는 SRMs에서 치료가 불가능한 전이의 가능성을 예방하기 위함이다.^{29,44} 후향적 연구에서 SRMs의 능동적 관찰 시에 전이의 발생률은 0%~5.7%로 보고되고 있는데, 높은 경우는 아마 환자의 추적에 문제가 있었거나, 원래 존재하였던 전이를 발견하지 못한 것으로 생각이 되며, 이러한 오차를 보정하였을 경우에는 1%~2%로 보고되고 있다(Fig. 3B).^{33,42,45,46} 936명의 환자를 대상으로 SRMs의 능동적 관찰 시에 전이를 예측하는 위험 인자를 메타분석으로 분석하였을 때, 환자의 나이, 종양의 처음 및 마지막 추적 시의 MTD 및 LGR이 위험인자로 보고되었으며, 3 cm 미만의 크기, 성장이 없거나, 성장률이 0.1 cm/yr 미만, 능동적 관찰 기간이 9개월 이하인 군에서는 전이가 발견되지 않았다.²⁹ 이 연구를 결과를 종합하여 보면 SRMs에서 초기의 조직학적 특징을 알 수 없는 상황에서는 LGR이 전이의 위험성을 판단하여 능동적 관찰의 유지 여부를 결정하는데 가장 중요한 인자라고 생각된다.

앞의 결과를 보았을 때, SRMs 환자에서 능동적 관찰을 시행하면서 성장률을 측정하며, 지연 처치를 하는 것은 신장보존 처치적인 측면이나 낮은 전이율을 고려하였을 때 선택할 수 있다.

3. 고령에 의한 사망률

SRMs의 진단율이 높아지는 것과 동시에 진단 시의 나이도 증가하는 것이 특징인데 특히 노인에서 SRMs의 치료법을 고려 시에 다른 질환으로 인한 사망의 가능성을 고려하여서 치료법을 선택하는 것도 중요하다.⁴⁷ SEER 데이터를 이용한 연구에서 국소적 신장암으로 수술을 시행한 65세 이상의 6,655명의 환자를 대상으로 기저 질환으로 인한 환자의 상태를 고려하였을 때, 10년간의 암 특이사망률이 기저질환에 의한 사망률보다 낮음을 알 수 있었으며, 기저 질환이 없는 7 cm 이상 크기의 신장암을 가진 환자에는 암 특이 사망률이 일반 사망률보다 높게 보여 적극적 치료가 필요함을 보고하였다.⁴⁸ SEER 데이터를 이용한 다른 연구에서는 신장암으로 수술적 치료를 시행한 26,618명의 환자를 대상으로 암 특이 생존율을 분석하였을 때, 암 특이 생존율은 암의 크기와 반비례의 관계를 보였으며, 전체 사망률은 나이와 음의 연관성을 보였는데, 특히 4 cm 이하의 암 환자에서 5년 암 특이 사망률은 5.3%, 70세 이상의 환자에서 암 이외의 원인으로 인한 사망률은 28.2%로 보고하였다.⁴⁹ 결국 4 cm 이하의 신장암을 가진 환자 중 나이가 60세 이상일 때에는 5년 암 특이 생존율이 전체 생존율보다 높으며 이는 암보다는 기저질환이 유무가 환자의 치료법을 결정하는데 중요한 고려 인자가 된다는 점이다.

또한 좀 더 진행된 임상병기 T1b 및 T2 신장암 환자를 대상으로 능동적 관찰을 수행한 연구 결과가 보고되고 있다.^{50,51} Mues 등⁵⁰은 36명의 T1b 및 T2 신장암 환자들을 평균 36개월 동안 관찰 시에 평균 LGR은 0.57 cm/yr이었으며, 2명(5.6%)이 환자에서 전이가 발생하였음을 보고하였다. Mehrazin 등⁵¹은 45명의 T1b 및 T2 신장암 환자들을 평균 38.9개월 동안 관찰 시에 평균 LGR은 0.44 cm/yr, 전이가 된 환자는 없었으며, 특히 14.6%의 신장암이 관찰 기간 동안 크기의 변화를 보이지 않음을 보고하였다. 앞의 연구들의 결과들을 종합하여 볼 때, 능동적 관찰은 기저질환의 경중에 따라 SRMs에서 뿐만 아니라 좀 더 진행된 신장암 환자에서도 고려할 수 있으며, 특히 SRMs이 진단된 고령의 환자에서 능동적 관찰은 적절한 치료법의 한가지로 고려될 수 있다.⁵¹

4. 작은 신장암 환자에서 능동적 관찰의 방법

이제까지 능동적 관찰과 수술적 및 국소적 치료의 효과를 비교하는 것은 제한적이었는데 그 이유는 능동적 관찰의 방법이 정확하지 않았고, 능동적 관찰과 수동적 관찰 간의 구분이 정의되지 않았던 점등이 원인으로 생각된다.⁵²⁻⁵⁵ 따라서 일정한 프로토콜에 따른 능동적 관찰을 전향적으로

Table 2. Prospective studies of active surveillance cohorts for small renal masses

Parameters	Renal Cell Consortium of Canada ⁴²	Delayed intervention and surveillance for small renal masses ³³	Active Surveillance of Small Renal Mass (NCT02204800)
Inclusion	T1a renal mass Unfit for surgery or patient refuses intervention	≥ 18 yr of age Clinical T1a renal mass	≥ 18 yr of age > 3-yr life expectancy 1.0-2.7 cm renal mass visible on US ECOG ≤ 2 Tumor amenable to surgery Biopsy-proven RCC No vascular invasion No metastasis
Exclusion	< 2-yr life expectancy Systemic therapy for another malignancy Tumor diagnosed > 12 mo prior Known hereditary RCC syndrome	Suspicion of renal metastasis History of hereditary RCC syndrome	History of hereditary RCC syndrome Presence of active, untreated, metastatic nonrenal malignancy
Surveillance	All patients encouraged to have biopsy Abdominal imaging every 3 mo to 6 mo, then every 6 mo until year 3, and then annually	Renal mass biopsy is discussed with all Preferential US every 4-6 mo for 2 yr and then every 6-12 mo	Not yet published

ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group, US: ultrasound, RCC: renal cell carcinoma.

시행하는 것이 능동적 관찰의 효과를 입증하는데 필수적이며, 현재 3개의 임상 연구가 진행되었거나 진행 중에 있다 (Table 2).⁵⁶

The Renal Cell Carcinoma Consortium of Canada 연구는 SRMs 환자 중에서 의사가 고령, 기저질환으로 인하여 수술이 어려운 경우로 판단하거나 환자가 수술이나 국소적 치료를 거부한 환자들 중 흉부방사선 검사상 전이가 없는 환자들을 대상으로 하였으며, 이들 중, 여명이 2년 미만이거나, SRM으로 진단 후 12개월이 지나거나, 다른 암으로 전신 치료를 받거나, 신장암의 유전적 소인이 있는 경우 연구 대상에서 제외하였다.⁴² 모든 환자에서 신장암의 병리학적 소견을 밝히기 위하여 조직검사를 권장하였다는 점이며, 능동적 관찰 방법은 조직검사를 시행하지 않거나 조직검사상 악성인 경우, 3, 6개월 후 전산화 단층촬영, 자기공명촬영 혹은 신장초음파를 시행, 그 이후 6개월마다 2년간, 그 이후 매년 한번씩 검사를 시행하였으며, 조직검사상 양성인 경우에 1년에 한번씩 검사를 시행하였다. 28개월간 능동적 관찰의 결과는 보고되었으며, 현재 지속적으로 연구가 진행되고 있다.

DISSRM 연구는 3개의 기관에서 시행 중인 연구로, 18세 이상의 SRMs을 가진 환자를 대상으로 하였으며, 신장암의 유전적 소인이 있거나, 신장 외로의 전이가 의심되면 대상에서 제외하였다.³³ 신장조직검사는 기본으로 시행하지 않았으며, 능동적 관찰 방법은 처음에는 전산화 단층촬영이나 자기공명촬영 등의 검사로 크기를 측정 후에 4-6개월마다

초음파로 2년간 추적하고 그 후에는 6-12개월마다 검사를 시행하였다. 크기의 변화로 성장률을 측정하였으며, 25개월의 추적 기간 동안 전이는 발견되지 않았다.

Yale 대학에서 수행하는 연구(NCT02204800)로 첫번째 목표는 3년간 SRMs의 성장률을 측정하는 것이고, 또한 지연 치료를 결정할 수 있는 예측 인자를 조사하는 연구로 18세 이상의 환자로 기대여명이 적어도 3년 이상이 되고, 1.0-2.7 cm의 신장 종괴가 초음파에서 보이며, 조직검사상 투명신세포암으로 진단되고, 전이가 없으며, Eastern Cooperative Oncology Group score 2점 이하, 수술로 절제가 가능한 환자를 대상으로 하고 있으며, 현재 연구가 진행되고 있다.⁵⁶

5. 국소 신장암으로 능동적 관찰 중인 환자의 불안감 및 삶의 질

SRMs 환자에서 능동적 관찰을 시행할 경우 환자들이 느끼는 불안감 및 삶의 질(quality of life, QoL)도 중요한 고려 인자 중의 하나이다. Parker 등⁵⁷은 능동적 관찰을 하는 100명의 신장암 환자들을 대상으로 시작 및 6, 12, 24개월 시점에서 QoL 설문지를 작성하여 불안감을 측정하였다. 환자의 불안감은 삶의 질과 연관성을 보여 저자들은 능동적 관찰을 수행 중인 환자에게 불안감을 줄일 수 있는 정신적 지지 요법이 환자의 삶의 질을 높일 수 있음을 보고하였다. Patel 등⁴⁹은 DISSRM 연구의 모든 환자(능동적 관찰 혹은 일차적 처치군)에서 QoL 설문을 시작, 6, 12개월째 시행하고 그 후 매년 한번씩 설문을 시행하였다. 전체 QoL 및 신체적 QoL

점수는 일차적 처치군에서 능동적 관찰군보다 높았는데 이는 일차적 처치군이 치료 후 건강인처럼 회복되기 때문으로 생각이 된다. 정신적 QoL은 두 군 간에 차이가 없었으며, 전체 QoL도 능동적 관찰을 선택한 군에서 시간에 따라 증가하는 양상을 보였다.

이 두 연구를 종합하여 볼 때 능동적 관찰을 선택하는 환자에서의 불안감은 삶의 질의 저하를 유발하므로, 능동적 관찰의 효과를 극대화하고 환자 중심을 치료를 위하여 이에 대한 정신적 지지가 필요하다.

6. 적절한 능동적 관찰의 방법

SRMs 환자에서 능동적 관찰요법을 결정함에 있어 고려할 점은 적절한 환자 및 암에 대한 선택이며, 이를 예측할 수 있는 nomogram이 발전하고 있다.^{33,42,48} 신장암의 복잡성을 예측할 수 있는 RENAL nephrometry score가 고등급 암을 예측하는데 적용되고 있는데, 크기가 작고, 신문부가 아닌 곳에 위치하며, 밖으로 돌출하는 암의 경우 양성의 가능성이 높으며, 이를 확인하기 위하여 조직검사를 시행하는 것이 적절하다.⁵⁸ 조직검사는 SRMs에서 치료법을 결정하는데 유용하며, 최근의 메타분석에서는 고령이나 수술에 대한 위험성이 큰 환자에서 적절함이 증명되었다.⁵⁹ SRMs에서 조직검사의 방법에 따른 정확도의 분석에서 중앙부위의 한 군데만 하였을 때는 59%, 주위에 한군데를 추가하였을 때는 80%, 중앙부위의 한 개의 조직을 추가 시에는 85%까지 정확도가 올라감을 보고하였다.⁶⁰ 특히 3군에의 조직검사는 2군에 비하여 중앙종양피사에 의한 오차를 줄여서 정확한 방법으로 생각되나 아직까지 표준화가 되지는 않고 있다. 특히 The Renal Cell Carcinoma Consortium of Canada 연구에서 조직검사를 전향적으로 시행하여 신적출술의 빈도를 줄였음을 보고하였으며, SRMs의 암 이형성 및 병리학적 분류에 대한 기초자료를 제시하였다.⁴²

조직검사가 암 이형성을 반영하지 못하며, 합병증이 발생하기도 하지만, 조직검사는 능동적 관찰을 결정할 수 있는 조직학적 근거를 제시하며, 현재 연구가 진행중인 암조직에 대한 분자생물학적 검사의 적용은 SRMs에 대한 개인별 맞춤 치료를 제시할 수 있다.⁶¹ 현재 2개의 분자생물학적 검사(microsatellite instability, chromatin remodeling gene alteration)에 대한 전향적 연구(NCT02204800, NCT01305330)가 SRMs 환자의 조직검사와 같이 진행되고 있다.⁶¹ 그러나 능동적 관찰을 계획하는 환자에게 조직검사가 필요한가에 대하여서는 아직까지 논란이 되고 있으며, 이를 고려하여 볼 때 능동적 관찰 시 성장률이 높거나 악성이 의심되는 상황이 되었을 경우에 조직검사를 수행하고 치료의 방향을 결정하는 것도 대안으로 제시되고 있다.⁶²⁻⁶⁴

결론

과잉 진단은 가만히 놔두어도 심각한 증상이나 사망을 초래하지 않았을 질병까지 발견하며, 결과적으로 불필요한 치료로 이어지게 되며 그 과정에서 부작용을 초래하곤 한다. 건강을 추구하고자 하는 의학기술의 적용이 오히려 건강에 해를 끼치는 역설을 불러온 것이다.

이 연구에서 국내에서 신장암 과잉 진단의 역학적 근거로서 발생률-사망률 괴리 현상을 제시하였으며, 이는 미국의 사례와 유사하다. 그러나 신장암에 있어서 관련 검사의 시행률, 유전자검사 같은 새로운 검사법의 개발, 의료서비스 전달체계 등으로도 이 같은 괴리현상을 설명할 수 있으므로 이에 대한 주의를 요한다.^{65,66} 이렇듯 과잉 진단을 의심하는 역학적 근거들이 있으면, 그 크기를 알아낼 수 있도록 신장암의 자연사에 대한 연구가 필요하며, 이를 위하여 중앙암등록본부가 관리하는 암 등록자료를 활용한 추가적인 연구가 필요하다. 또한 과잉 진단이 있을 경우 진단 시 암의 크기가 줄어들고, 병기가 낮아지는 현상에 대하여서도 추가적인 연구가 필요하다.

능동적 관찰은 작은 신장암에서 고령이거나 기저질환이 있는 경우나, 신장기능이 저하되어 있거나 처치를 원하지 않은 경우 일차적인 치료법으로 인정받고 있다. 정확한 환자의 선택, 정립된 능동적 관찰 방법, 환자의 협조가 동반되면 전이가 일어나기 전에 지연 처치를 가능하게 하므로 환자별 맞춤형 치료가 가능하게 할 것으로 기대한다. 신장암에 대한 조직검사의 역할에 대해서 정확도의 증가 및 기술의 발전에도 불구하고 아직 논란의 여지가 있다. 능동적 관찰 시 LGR이 가장 유용한 평가방법으로 인정받고 있으나, 지연 처치를 결정할 cutoff value에 대해서 아직 확립된 수치는 없다. 환자의 불안감에 의한 삶의 질의 하락이 새로이 대두되고 있으며, 이에 대한 지지요법의 중요성이 능동적 관찰의 유지에 중요한 요건으로 인식되고 있다.

의료서비스의 상당수가 긍정적인 효과를 가져온다는 점은 의문의 여지가 없지만, 신장암의 과잉 진단처럼 일부는 역효과가 존재하고 있으며, 이를 최소화하기 위한 노력이 필요한 시점이다. 이를 위하여 일부 국소 신장암에 대해 능동적 관찰을 하는 것이 그 대안이 될 수 있으며 추후 많은 연구가 이루어지게 되면 차차 영역을 넓혀갈 것으로 기대한다.

REFERENCES

1. Welch HG, Black WC. Overdiagnosis in cancer. J Natl

- Cancer Inst 2010;102:605-13.
2. Welch HG, Schwartz LM, Woloshin S. Are increasing 5-year survival rates evidence of success against cancer? *JAMA* 2000;283:2975-8.
 3. Gøtzsche PC, Hartling OJ, Nielsen M, Brodersen J, Jørgensen KJ. Breast screening: the facts--or maybe not. *BMJ* 2009;338:b86.
 4. Jørgensen KJ, Zahl PH, Gøtzsche PC. Overdiagnosis in organised mammography screening in Denmark. A comparative study. *BMC Womens Health* 2009;9:36.
 5. Bach PB. Is our natural-history model of lung cancer wrong? *Lancet Oncol* 2008;9:693-7.
 6. Ahn HS, Welch HG. South Korea's Thyroid-Cancer "Epidemic"--Turning the Tide. *N Engl J Med* 2015;373:2389-90.
 7. Koo KC, Chung BH. Epidemiology and treatment patterns of urologic cancers in Korea. *Korean J Urol Oncol* 2015;13:51-7.
 8. Ahn HS. Overdiagnosis in health care: impact of cancer screening. *J Korean Med Assoc* 2017;60:323-9.
 9. Brunocilla E, Borghesi M, Monti C, Schiavina R, Martorana G. Surveillance for small renal masses: retrospective analysis of a cohort of 42 patients with long-term follow-up. *Int Urol Nephrol* 2013;45:307-12.
 10. National Cancer Center. Cancer Statistics [Internet]. Goyang (Korea): National Cancer Center; [cited 2018 Mar 1]. Available from: <http://ncc.re.kr/english/infor/kccr.jsp>.
 11. Ng CS, Wood CG, Silverman PM, Tannir NM, Tamboli P, Sandler CM. Renal cell carcinoma: diagnosis, staging, and surveillance. *AJR Am J Roentgenol* 2008;191:1220-32.
 12. Krajewski KM, Giardino AA, Zukotynski K, Van den Abbeele AD, Pedrosa I. Imaging in renal cell carcinoma. *Hematol Oncol Clin North Am* 2011;25:687-715.
 13. Rabjerg M, Mikkelsen MN, Walter S, Marcussen N. Incidental renal neoplasms: is there a need for routine screening? A Danish single-center epidemiological study. *APMIS* 2014;122:708-14.
 14. Znaor A, Lortet-Tieulent J, Laversanne M, Jemal A, Bray F. International variations and trends in renal cell carcinoma incidence and mortality. *Eur Urol* 2015;67:519-30.
 15. Leveridge MJ, Bostrom PJ, Koulouris G, Finelli A, Lawrentschuk N. Imaging renal cell carcinoma with ultrasonography, CT and MRI. *Nat Rev Urol* 2010;7:311-25.
 16. 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.
 17. Korean Statistical Information Service. National cancer statistics [Internet]. Daejeon (Korea): Statistics Korea; [cited 2015 Jan 30]. Available from: http://kosis.kr/statisticsList/statisticsList_01List.jsp?vwcd=MT_ZTITLE&parentId=A#SubCont.
 18. Bae JM. Epidemiological evidences on overdiagnosis of prostate and kidney cancers in Korean. *Epidemiol Health* 2015;37:e2015015.
 19. Hollingsworth JM, Miller DC, Daignault S, Hollenbeck BK. Rising incidence of small renal masses: a need to reassess treatment effect. *Natl Cancer Inst* 2006;98:1331-4.
 20. Kutikov A, Fossett LK, Ramchandani P, Tomaszewski JE, Siegelman ES, Banner MP, et al. Incidence of benign pathologic findings at partial nephrectomy for solitary renal mass presumed to be renal cell carcinoma on preoperative imaging. *Urology* 2006;68:737-40.
 21. Thompson RH, Kurta JM, Kaag M, Tickoo SK, Kundu S, Katz D, et al. Tumor size is associated with malignant potential in renal cell carcinoma cases. *J Urol* 2009;181:2033-6.
 22. Rothman J, Egleston B, Wong YN, Iffrig K, Lebovitch S, Uzzo RG. Histopathological characteristics of localized renal cell carcinoma correlate with tumor size: a SEER analysis. *J Urol* 2009;181:29-33.
 23. Chawla SN, Crispen PL, Hanlon AL, Greenberg RE, Chen DY, Uzzo RG. The natural history of observed enhancing renal masses: meta-analysis and review of the world literature. *J Urol* 2006;175:425-31.
 24. Campbell SC, Novick AC, Belldegrun A, Blute ML, Chow GK, Derweesh IH, et al. Guideline for management of the clinical T1 renal mass. *J Urol* 2009;182:1271-9.
 25. Ljungberg B, Bensalah K, Canfield S, Dabestani S, Hofmann F, Hora M, et al. EAU guidelines on renal cell carcinoma: 2014 update. *Eur Urol* 2015;67:913-24.
 26. Frank I, Blute ML, Chevillat JC, Lohse CM, Weaver AL, Zincke H. Solid renal tumors: an analysis of pathological features related to tumor size. *J Urol* 2003;170(6 Pt 1):2217-20.
 27. Kunkle DA, Crispen PL, Li T, Uzzo RG. Tumor size predicts synchronous metastatic renal cell carcinoma: implications for surveillance of small renal masses. *J Urol* 2007;177:1692-6.
 28. Lang EK, Hanano A, Rudman E, Thomas R, Myers L, Nguyen Q, et al. The fate of small renal masses, less than 1 cm size: outcome study. *Int Braz J Urol* 2012;38:40-8.
 29. Smaldone MC, Kutikov A, Egleston BL, Canter DJ, Viterbo R, Chen DY, et al. Small renal masses progressing to metastases under active surveillance: a systematic review and pooled analysis. *Cancer* 2012;118:997-1006.
 30. Bosniak MA, Birnbaum BA, Krinsky GA, Waisman J. Small renal parenchymal neoplasms: further observations on growth. *Radiology* 1995;197:589-97.
 31. Matsuzaki M, Kawano Y, Morikawa H, Shiga Y, Murata H, Komatsu H. Conservative management of small renal tumors. *Hinyokika Kyo* 2007;53:207-11.
 32. Crispen PL, Viterbo R, Boorjian SA, Greenberg RE, Chen DY, Uzzo RG. Natural history, growth kinetics, and outcomes of untreated clinically localized renal tumors under active surveillance. *Cancer* 2009;115:2844-52.
 33. Pierorazio PM, Johnson MH, Ball MW, Gorin MA, Trock BJ, Chang P, et al. Five-year analysis of a multi-institutional prospective clinical trial of delayed intervention and surveillance for small renal masses: the DISSRM registry. *Eur Urol* 2015;68:408-15.
 34. Smaldone MC, Corcoran AT, Uzzo RG. Active surveillance of small renal masses. *Nat Rev Urol* 2013;10:266-74.

35. Volpe A, Panzarella T, Rendon RA, Haider MA, Kondylis FI, Jewett MA. The natural history of incidentally detected small renal masses. *Cancer* 2004;100:738-45.
36. Dorin R, Jackson M, Cusano A, Haddock P, Kiziloz H, Meraney A, et al. Active surveillance of renal masses: an analysis of growth kinetics and clinical outcomes stratified by radiological characteristics at diagnosis. *Int Braz J Urol* 2014;40:627-36.
37. Sowery RD, Siemens DR. Growth characteristics of renal cortical tumors in patients managed by watchful waiting. *Can J Urol* 2004;11:2407-10.
38. Organ M, Jewett M, Basiuk J, Morash C, Pautler S, Siemens DR, et al. Growth kinetics of small renal masses: a prospective analysis from the Renal Cell Carcinoma Consortium of Canada. *Can Urol Assoc J* 2014;8:24-7.
39. Bosniak MA. Observation of small incidentally detected renal masses. *Semin Urol Oncol* 1995;13:267-72.
40. Abouassaly R, Lane BR, Novick AC. Active surveillance of renal masses in elderly patients. *J Urol* 2008;180:505-8.
41. Rini BI, Dorff TB, Elson P, Rodriguez CS, Shepard D, Wood 3, et al. Active surveillance in metastatic renal-cell carcinoma: a prospective, phase 2 trial. *Lancet Oncol* 2016;17:1317-24.
42. Jewett MA, Mattar K, Basiuk J, Morash CG, Pautler SE, Siemens DR, et al. Active surveillance of small renal masses: progression patterns of early stage kidney cancer. *Eur Urol* 2011;60:39-44.
43. Crispen PL, Viterbo R, Fox EB, Greenberg RE, Chen DY, Uzzo RG. Delayed intervention of sporadic renal masses undergoing active surveillance. *Cancer* 2008;112:1051-7.
44. Wallis CJ, Downes MR, Bjarnason G, Satkunasingam R. Isolated brain metastasis from a small renal mass. *BMJ Case Rep* 2016 Aug 9;2016. pii: bcr2016216081. <https://doi.org/10.1136/bcr-2016-216081>.
45. Abou Youssif T, Kassouf W, Steinberg J, Aprikian AG, Laplante MP, Tanguay S. Active surveillance for selected patients with renal masses: updated results with long-term follow-up. *Cancer* 2007;110:1010-4.
46. Kouba E, Smith A, McRackan D, Wallen EM, Pruthi RS. Watchful waiting for solid renal masses: insight into the natural history and results of delayed intervention. *J Urol* 2007;177:466-70.
47. Luciani LG, Cestari R, Tallarigo C. Incidental renal cell carcinoma-age and stage characterization and clinical implications: study of 1092 patients (1982-1997). *Urology* 2000;56:58-62.
48. Kutikov A, Egleston BL, Canter D, Smaldone MC, Wong YN, Uzzo RG. Competing risks of death in patients with localized renal cell carcinoma: a comorbidity based model. *J Urol* 2012;188:2077-83.
49. Patel HD, Riffon MF, Joice GA, Johnson MH, Chang P, Wagner AA, et al. A prospective, comparative study of quality of life among patients with small renal masses choosing active surveillance and primary intervention. *J Urol* 2016;196:1356-62.
50. Mues AC, Haramis G, Badani K, Gupta M, Benson MC, McKiernan JM, et al. Active surveillance for larger (cT1bN0M0 and cT2N0M0) renal cortical neoplasms. *Urology* 2010;76:620-3.
51. Mehrazin R, Smaldone MC, Kutikov A, Li T, Tomaszewski JJ, Canter DJ, et al. Growth kinetics and short-term outcomes of cT1b and cT2 renal masses under active surveillance. *J Urol* 2014;192:659-64.
52. Pierorazio PM, Johnson MH, Patel HD, Sozio SM, Sharma R, Iyoha E, et al. Management of renal masses and localized renal cancer: systematic review and meta-analysis. *Urol* 2016;196:989-99.
53. Ristau BT, Handorf E, Schaff M, Kim SP, Haseebuddin M, Waingankar N, et al. Contemporary utilization of non-surgical management for stage I renal masses. *J Clin Oncol* 2016;34(2 Suppl):564-564.
54. Smaldone MC, Egleston B, Kim S, Handorf E, Geynisman DM, Wong YN, et al. Does nonsurgical management for localized kidney cancer equate to active surveillance in the SEER-Medicare population? *J Clin Oncol* 2014;32(4 Suppl):444-444.
55. Smaldone MC, Egleston B, Hollingsworth JM, Hollenbeck BK, Miller DC, Morgan TM, et al. Understanding treatment disconnect and mortality trends in renal cell carcinoma using tumor registry data. *Med Care* 2017;55:398-404.
56. Ristau BT, Correa AF, Uzzo RG, Smaldone MC. Active surveillance for the small renal mass: growth kinetics and oncologic outcomes. *Urol Clin North Am* 2017;44:213-22.
57. Parker PA, Alba F, Fellman B, Urbauer DL, Li Y, Karam JA, et al. Illness uncertainty and quality of life of patients with small renal tumors undergoing watchful waiting: a 2-year prospective study. *Eur Urol* 2013;63:1122-7.
58. Kutikov A, Smaldone MC, Egleston BL, Manley BJ, Canter DJ, Simhan J, et al. Anatomic features of enhancing renal masses predict malignant and high-grade pathology: a pre-operative nomogram using the RENAL Nephrometry score. *Eur Urol* 2011;60:241-8.
59. He Q, Wang H, Kenyon J, Liu G, Yang L, Tian J, et al. Accuracy of percutaneous core biopsy in the diagnosis of small renal masses (≤ 4.0 cm): a meta-analysis. *Int Braz J Urol* 2015;41:15-25.
60. Hobbs DJ, Zhou M, Campbell SC, Aydin H, Weight CJ, Lane BR. The impact of location and number of cores on the diagnostic accuracy of renal mass biopsy: an ex vivo study. *World J Urol* 2013;31:1159-64.
61. Conti A, Santoni M, Sotte V, Burattini L, Scarpelli M, Cheng L, et al. Small renal masses in the era of personalized medicine: tumor heterogeneity, growth kinetics, and risk of metastasis. *Urol Oncol* 2015;33:303-9.
62. Kutikov A, Smaldone MC, Uzzo RG, Haifler M, Bratslavsky G, Leibovich BC. Renal mass biopsy: always, sometimes, or never? *Eur Urol* 2016;70:403-6.
63. Richard PO, Jewett MA, Bhatt JR, Evans AJ, Timilsina N,

- Finelli A. Active surveillance for renal neoplasms with oncocytic features is safe. *J Urol* 2016;195:581-6.
64. Ambani SN, Morgan TM, Montgomery JS, Gadzinski AJ, Jacobs BL, Hawken S, et al. Predictors of delayed intervention for patients on active surveillance for small renal masses: does renal mass biopsy influence our decision? *Urology* 2016;98:88-96.
65. Cairns P. Renal cell carcinoma. *Cancer Biomark* 2010;9:461-73.
66. Etzioni R, Gulati R, Mallinger L, Mandelblatt J. Influence of study features and methods on overdiagnosis estimates in breast and prostate cancer screening. *Ann Intern Med* 2013;158:831-8.
67. Beisland C, Hjelle KM, Reisaeter LA, Bostad L. Observation should be considered as an alternative in management of renal masses in older and comorbid patients. *Eur Urol* 2009;55:1419-27.
68. Fernando HS, Duvuru S, Hawkyard SJ. Conservative management of renal masses in the elderly: our experience. *Int Urol Nephrol* 2007;39:203-7.
69. Hwang CK, Ogan K, Pattaras J, Master VA. Estimated volume growth characteristics of renal tumors undergoing active surveillance. *Can J Urol* 2010;17:5459-64.
70. Kato M, Suzuki T, Suzuki Y, Terasawa Y, Sasano H, Arai Y. Natural history of small renal cell carcinoma: evaluation of growth rate, histological grade, cell proliferation and apoptosis. *J Urol* 2004;172:863-6.
71. Lamb GW, Bromwich EJ, Vasey P, Aitchison M. Management of renal masses in patients medically unsuitable for nephrectomy: natural history, complications, and outcome. *Urology* 2004;64:909-13.
72. Li XS, Yao L, Gong K, Yu W, He Q, Zhou LQ, et al. Growth pattern of renal cell carcinoma (RCC) in patients with delayed surgical intervention. *J Cancer Res Clin Oncol* 2012;138:269-74.
73. Rosales JC, Haramis G, Moreno J, Badani K, Benson MC, McKiernan J, et al. Active surveillance for renal cortical neoplasms. *J Urol* 2010;183:1698-702.
74. Schiavina R, Borghesi M, Dababneh H, Bianchi L, Longhi B, Diazzi D, et al. Small renal masses managed with active surveillance: predictors of tumor growth rate after long-term follow-up. *Clin Genitourin Cancer* 2015;13:e87-92.
75. Siu W, Hafez KS, Johnston WK 3rd, Wolf JS Jr. Growth rates of renal cell carcinoma and oncocytoma under surveillance are similar. *Urol Oncol* 2007;25:115-9.
76. Wehle MJ, Thiel DD, Petrou SP, Young PR, Frank I, Karsteadt N. Conservative management of incidental contrast-enhancing renal masses as safe alternative to invasive therapy. *Urology* 2004;64:49-52.