

# 표재성 방광암에서 종양 형태의 예후적 의의

## Prognostic Significance of the Tumor Configuration in Superficial Bladder Tumor

Soonoo Kwon, Chang-myun Park, Han-Gwun Kim, Gil Hyun Gang<sup>1</sup>,  
Jae Seok Song<sup>2</sup>, Jong Yeon Park

From the Departments of Urology and <sup>1</sup>Pathology, Gangneung Asan Hospital, College of Medicine, Ulsan University, <sup>2</sup>Department of Preventive Medicine and Public Health, College of Medicine, Kwandong University, Gangneung, Korea

**Purpose:** The prognostic factors for superficial bladder tumor that affect tumor recurrence and progression have been studied for many years. They are stage, grade, size, multiplicity, microvessel invasion and etc. This study was performed to evaluate the influence of the tumor configuration on predicting its progression and recurrence.

**Materials and Methods:** 128 patients who initially presented with superficial bladder tumor (pTis, pTa and pT1) were retrospectively analyzed according to many factors such as stage, grade, size, multiplicity, microvessel invasion and tumor configuration for tumor progression and recurrence after primary transurethral resection.

**Results:** 48 patients (37.5%) experienced recurrent disease and 20 patients (15.6%) had progressive disease. The absence of stalk and microvessel invasion were the statistically significant factors for recurrence. Only microvessel invasion was a significant prognostic factor for progression.

**Conclusions:** Only two factors, i.e., the absence of tumor stalk and microvessel invasion, were significant prognostic factors for tumor recurrence. Only microvessel invasion was a significant prognostic factor for tumor progression. When tumors are microvessel invasion positive without stalk after primary transurethral resection, these patients might then benefit from being treated with a more aggressive therapeutic modality. (Korean J Urol 2006;47:237-243)

**Key Words:** Tumor configuration, Prognostic factor, Bladder tumor

대한비뇨기과학회지  
제 47 권 제 3 호 2006

울산대학교 의과대학  
강릉아산병원 비뇨기과, <sup>1</sup>진단병리과,  
<sup>2</sup>관동대학교 의과대학 예방의학교실

권순우 · 박창면 · 김한권  
강길현<sup>1</sup> · 송재석<sup>2</sup> · 박종연

접수일자 : 2005년 7월 22일  
채택일자 : 2005년 11월 28일

교신저자: 박종연  
울산대학교 의과대학  
강릉아산병원 비뇨기과  
강릉시 사천면 방동리 415  
☎ 210-711  
TEL: 033-610-3357  
FAX: 033-641-8070  
E-mail: jypark@gnah.co.kr

## 서론

표재성 방광암은 처음 진단 시 대부분이 이행세포암이고 이들의 80% 정도는 유두상이며 표재성이다. 표재성 방광암들의 임상적 특징은 국소절제 후 진행하는 경우는 많지 않으나 장기간에 걸쳐 자주 재발을 하며 10-15%에서는 침윤성암으로 진행할 가능성이 있다.

이러한 임상 경과의 차이를 결정하는 중요한 인자들로는 처음 진단 시 조직학적 침윤 정도, 다발성 유무, 선행하는 이행세포암의 병력, 종양의 크기, 종양세포의 분화도, 상피내암의 동반 유무 등이 있으며 이들 중에서도 종양의 크기

와 종양세포의 분화도는 다른 요인들보다 재발에 덜 영향을 주는 것으로 보고되고 있다. 현재까지 가장 의미 있는 재발 요인은 다발성이고 진행 요인은 종양세포의 분화도라고 보고되고 있다.<sup>1</sup>

이러한 임상적 예후 인자들은 완벽하지는 않지만 더 의존성이 높은 지표가 나오기 전까지는 진료 방침 결정에 참고 지침으로 이용되고 있으며 임상적 예후 인자의 한계를 보완하기 위하여 여러 가지 분자생물학적 지표의 예측가치에 대하여 많은 연구가 진행되고 있다. 그 중에서도 Ki-67이나 cyclin D1이 조기 재발과 어느 정도 연관이 있음이 밝혀졌고 p53 유전자 변형, p21, RB1, Platelet-derived endothelial cell growth factor 등이 종양의 진행과 연관이 있다는

근거가 제시되고 있다.<sup>2,3</sup>

아직까지 어떠한 요인이나 방법으로도 특정 종양의 재발이나 진행을 독립적으로 만족할 만큼 예측할 수 있는 표지자가 없는 실정에서 저자들은 지금까지 많은 연구가 이루어지지 않았지만, 침윤성 방광암에서 종양의 형태가 또 다른 예후 변수가 될 수 있다는 일부 보고를 바탕으로 표재성 방광암에서 종양의 형태가 경요도절제술 후 재발이나 진행에 미치는 영향을 알아보려고 하였다.

### 대상 및 방법

1996년 8월부터 2004년 12월까지 본원에서 방광의 종양으로 경요도절제술을 시행하여 표재성 이행세포암으로 진단받고 추적 관찰이 가능하였던 128명을 대상으로 환자의 병력지를 바탕으로 경요도절제술 시 종양의 형태(유두상, 비유두상, 상피내암), 크기, 개수, 재발 횟수, H&E 염색으로 처리된 조직 슬라이드에서 광학현미경으로 종양의 형태, 종양세포의 침윤 깊이, 종양세포의 분화도, 미세관의 침범 여부 등을 검사하여 재발 및 진행 여부를 비교 분석하였다.

종양의 형태는 1998년 대한비뇨기과학회에서 정한 “방광 종양의 진료 규약”에 근거하여 종양 표면의 모양과 줄기의 유무에 따라 이들을 조합하여 분류하였다. 유두상은 종양의 표면이 비교적 규칙적으로 분지된 고사리 잎 또는 용모상을 나타내는 경우, 오디나 딸기 표면과 유사하게 미세한 과립 형태인 경우, 이외에 고사리 잎과는 달리 불규칙한 요철을 보이며 표면이 거칠게 보이는 경우로 정의하였다. 내시경적 소견에서 구분이 애매한 경우는 광학현미경 하에서 섬유혈관경을 둘러싸고 있는 이행세포의 유두상 잎(frond)이 있는 경우 유두상으로 포함시켰다. 비유두상은 표면이 매끄러우며 용모 돌기가 없으며 방광 내로 돌출된 정도나 표면은 각각각색이나 가끔 다소의 요철을 보이는 경우로 정의하였다. 유경성은 종양의 직경보다 가는 줄기를 가진 경우, 무경성은 줄기가 없는 경우로 정의하였다. 상피내암은 특정 종양은 없으나 방광점막이 과립상 변화를 보이거나 용기되어 있거나 부종, 발적 등의 점막 변화가 있으며 조직검사에서 상피내암으로 확진된 것으로 정의하였다.

종양의 크기는 3cm를 기준으로 구분을 하였고, 종양의 개수는 5개를 기준으로 구분하였다. 재발은 경요도절제술 후 추적 방광내시경 소견에서 새로운 병변이 나타나 경요도절제술을 시행하여 이행세포암으로 진단된 경우로 정의하였고, 진행은 추적 관찰 중에 새로운 병변이 나타나 다시 경요도절제술 후 처음보다 세포의 등급이 나빠진 경우나 재발 시 같은 pT1 병기라 하더라도 종양 세포가 고유층 내의 얇은 근육층의 위쪽까지 있으면 pT1a, 근육층까지 침범

하면 T1b, 근육층 아래까지 침범이 있으면 pT1c로 미세분류하여 진행된 경우,<sup>4</sup> 방광 근육층으로 침윤을 보인 경우, 전이 병변이 생긴 경우, 방광암으로 사망한 경우 등으로 정의하였다. 조직학적 등급은 WHO 분류체계에 따라 분류를 하여 저등급(G1)과 중등급(G2), 고등급(G3)으로 나누었다. H&E 염색 슬라이드에서 혈관 및 림프관 침범이 의심되는 경우에 Von Willebrand Factor (monoclonal mouse antihuman, 1 : 30, DAKO)에 대한 면역조직화학염색을 시행하여 내피세포에 의해 둘러싸인 경우를 미세관의 침범이 있는 것으로 판정하였다.

통계적 방법으로는 종양의 형태에 따른 병기나 조직학적 등급, 혈관 및 림프관의 침범 등의 분포는 카이제곱검정을 실시하였다. 또한 각 인자들의 종양의 재발이나 진행에 미치는 Cox 비례위험회귀모형을 이용하였다. 이 모델에서는 종양이 유경성인지의 여부와 유두상인지의 여부, 혈관 및 림프관의 침범이 있는지, 그리고 상피내암인지의 여부를 변수에 포함시켰으며, 이외에 병기, 조직학적 등급, 환자의 연령, 관찰기간을 통제하였다. 모든 통계분석에서 유의확률 0.05를 이용하였고 통계 소프트웨어는 SAS for windows release 8.1을 이용하였다.

### 결 과

전체 대상 환자 128명 중 남자는 112명 (87.5%)이고 여자는 16명 (12.5%)이었다. 환자의 평균 나이는 64세였고 평균 추적 관찰 기간은 30.5개월이었다. 병리학적 병기 pTis, pTa, pT1는 각각 3명 (2.3%), 56명 (43.8%), 69명 (53.9%)이었고, 세포의 분화도는 G1, G2, G3가 20명 (15.6%), 45명 (35.2%), 63명 (49.2%)이었다. 환자의 대부분은 유두상 종양형태로, 유경성 유두상종양은 41명 (32.0%), 무경성 유두상종양은 44명 (34.4%), 유경성 비유두상 종양은 1명 (0.8%), 무경성 비유두상 종양은 12명 (9.4%), 유두상과 비유두상의 혼합형이 3명 (2.3%), 유두상 종양과 상피내암이 동반된 경우가 20명 (15.6%), 비유두상종양과 상피내암이 동반된 경우가 4명 (3.1%), 상피내암만 있는 경우가 3명 (2.3%)이었다 (Table 1).

전체 128명 중 48명 (37.5%)에서 BCG 치료와 관계없이 재발을 하였고, 20명 (15.6%)에서 진행을 하였으며 이들 중 세포 분화도 진행만이 있는 경우가 11명, pTa에서 pT1으로 진행이 3명, pT1 미세분류 진행이 2명, 세포 분화도와 pT1 미세분류 진행이 함께 된 경우가 1명이었으며 pT1 병기에서 2명이 근육층 침범으로 진행을 하여 근치적 방광절제술을 시행하였으며 1명에서 폐 전이가 있어 사망하였다. 평균 재발 횟수는 2회였고, 첫 번째 재발까지의 평균 기간은 10개월이었다.

**Table 1.** Tumor stage and grade according to the tumor configuration

Tumor configuration	No. of patients	Stage			Grade		
		Tis	Ta	T1	G1	G2	G3
PC with stalk	41 (32.0)	0 (0.0)	24 (58.5)	17 (41.5)	10 (24.4)	19 (46.3)	12 (29.3)
PC without stalk	44 (34.4)	0 (0.0)	17 (38.6)	27 (61.4)	6 (13.6)	17 (38.6)	21 (47.7)
SC with stalk	1 (0.8)	0 (0.0)	1 (100.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (100.0)
SC without stalk	12 (9.4)	0 (0.0)	6 (50.0)	6 (50.0)	2 (16.7)	4 (33.3)	6 (50.0)
PC+SC	3 (2.3)	0 (0.0)	1 (33.3)	2 (66.7)	1 (33.3)	0 (0.0)	2 (66.7)
PC+CIS	20 (15.6)	0 (0.0)	7 (35.0)	13 (65.0)	1 (5.0)	5 (25.0)	14 (70.0)
SC+CIS	4 (3.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	4 (100.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	4 (100.0)
CIS	3 (2.3)	3 (100.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	3 (100.0)
Total	128	3 (2.3)	56 (43.8)	69 (53.9)	20 (15.6)	45 (35.2)	63 (49.2)

PC: papillary cancer, SC: sessile cancer, CIS: carcinoma in situ

### 1. 종양의 형태에 따른 병리학적 병기의 차이

상피내암으로 진단된 3례를 제외한 125명에서 종양의 형태가 비유두상일 때 유두상에 비해 pT1 병기가 증가하는 경향을 보였으나, 통계학적 유의성은 없었다. pTa 병기는 유두상 종양에서 비유두상 종양보다 많았으며, 유두상 종양에서 유경성 종양이 무경성보다 많았고 (24 vs 17), pT1 병기에서도 유두상 종양이 비유두상 종양보다 많았으나 무경성 종양이 유경성에 비해 많았다 (27 vs 17). 무경성 비유두상 종양에서는 병기의 차이는 없었다. 상피내암이 유두상 종양이나 비유두상 종양과 동반돼 있는 경우는 24명이었으며, 이들 중 17명 (70.8%)이 pT1 병기로 pTa 병기에 비해 많았다 (Table 1, 2).

### 2. 종양의 형태에 따른 세포 분화도의 차이

종양의 형태가 비유두상일 때 유두상에 비해 세포의 분화도는 고등급의 위험성을 보여 통계학적으로 의미있는 결과를 보였다. 상피내암이 동반된 경우는 전체 24명이었으며 이들 중 G3이 18명으로 많았다 (Table 1, 2).

### 3. 종양의 형태에 따른 종양의 크기와 개수의 차이

전체 환자 중, 크기가 3cm 이상인 경우가 68명 (53.1%), 3cm 미만인 경우가 60명 (46.9%)으로 비슷하였다. 종양 형태의 분류에 따른 뚜렷한 크기의 차이는 없었으나 무경성 비유두상 종양인 경우는 3cm 이상인 경우가 많았고, 상피내암이 동반된 비유두상 종양과 상피내암만 있는 경우 크기가 3cm 미만인 경우가 3cm 이상인 경우보다 많았으며 나머지 종양 형태에 따른 크기의 차이는 없었다. 종양의 개수

**Table 2.** Distribution of patients (papillary, nonpapillary) according to the tumor stage and grade

	No. of papillary tumor patients	No. of papilnonlary tumor patients	Total No. of patients	p-value*
T stage				
pTa	41	15	56	0.099
pT1	44	25	69	
Grade				
1	16	4	20	0.003
2	36	9	45	
3	33	30	63	

\*: using chi-square test

는 5개 미만인 경우가 81명 (63.3%)으로 5개 이상인 47명 (36.7%)보다 많았으며, 전체적으로 종양 형태는 개수에 영향을 주지 못했다 (Table 3).

### 4. 종양의 형태에 따른 미세관 침범 여부

종양의 형태를 유두상과 비유두상으로 구분했을 때 pT1 병기는 전체 69명이었다. 이들 중 유두상 종양의 형태를 보인 44명 중 2명 (4.5%)에서 미세관 침범이 확인되었고, 비유두상 종양 형태를 보인 25명 중 7명 (28.0%)에서 미세관 침범이 확인되어 pT1 병기에서 비유두상일 경우 미세관 침범의 위험성이 높았다 ( $p=0.006$ ) (Table 4).

**Table 3.** Tumor size and multiplicity according to the tumor configuration

Tumor configuration	Size		Multiplicity	
	≥3cm No. of patients (%)	<3cm No. of patients (%)	≥5 No. of patients (%)	<5 No. of patients (%)
PC with stalk	19 (46.3)	22 (53.7)	13 (31.7)	28 (68.3)
PC without stalk	25 (56.8)	19 (43.2)	16 (36.4)	28 (63.6)
SC with stalk	1 (100.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (100.0)
SC without stalk	8 (66.7)	4 (33.3)	5 (41.7)	7 (58.3)
PC+SC	2 (66.7)	1 (33.3)	1 (33.3)	2 (66.7)
PC+CIS	11 (55.0)	9 (45.0)	11 (55.0)	9 (45.0)
SC+CIS	1 (25.0)	3 (75.0)	0 (0.0)	4 (100.0)
CIS only	1 (33.3)	2 (66.7)	1 (33.3)	2 (66.7)
Total	68 (53.1%)	60 (46.9%)	47 (36.7%)	81 (63.3%)

PC: papillary cancer, SC: sessile cancer, CIS: carcinoma in situ

**Table 4.** Microvessel invasion according to the tumor configuration

Tumor configuration	MI (+)* No. of patients (%)	MI (-)* No. of patients (%)	Total	p-value†
Papillary tumor	2 (4.5)	42 (95.4)	44	0.006
Nonpapillary tumor	7 (28.0)	18 (72.0)	25	
Total	9	60	69	

\*: microvessel invasion positive, †: microvessel invasion negative, ‡: using chi-square test

### 5. 종양의 재발과 진행에 미치는 영향에 대한 다변량 분석결과

전체 128명 환자 중 48명 (37.5%)에서 재발을 하였고, 20명 (15.6%)에서 진행을 보였다. 다변량 분석결과, 종양의 재발에 영향을 미치는 요인은 유경성의 여부와 미세관 침범이었다. 유경성 종양의 경우에는 무경성 종양에 비해서 재발에 대한 위험비가 0.379로 낮았으나 미세관 침범의 경우에는 재발에 대한 위험비가 4.007로 높았으며 이는 통계적으로 유의하였다 (Table 5). 반면 조직학적 정도는 G1에 비

**Table 5.** The hazard ratio of recurrence and progression by using multivariate Cox proportional hazard regression analysis

	Recurrence		Progression	
	Hazard ratio	p-value*	Hazard ratio	p-value*
Age	1.017	0.337	1.015	0.597
Size ≥ 3cm	0.864	0.651	0.619	0.365
Multiplicity ≥ 5	0.939	0.848	0.944	0.911
Follow-up duration	1.001	0.931	1.012	0.407
Grade 1	1		1	
Grade 2	3.319	0.065	4.486	0.194
Grade 3	2.371	0.187	4.260	0.213
Stage Ta	1		1	
Stage T1	1.651	0.102	1.729	0.299
Papillary tumor	0.618	0.268	0.368	0.191
Tumor with stalk	0.379	0.014	0.422	0.145
Microvessel invasion	4.007	0.005	10.700	0.002
CIS	0.646	0.414	0.361	0.304

\*: using Cox hazard regression analysis, CIS: carcinoma in situ

해서 G2가 재발에 대한 위험비가 3.319로 높았으며 통계적으로는 약간 유의하였다 ( $p=0.065$ ). 반면 연령, 크기, 개수, 병기, 유두형 종양 등은 통계적 유의성을 보이지 않았다. 종양의 진행에는 미세관 침범이 위험비 10.7로 통계적 유의성을 보였을 뿐 다른 요인들은 통계적 유의성을 보이지 않았다.

### 고 찰

방광암에서 유두상 종양은 보통 다발성으로 잘 나타나고 경요도절제술 후 방광의 다른 곳에서 흔히 재발한다. 그러나 이들 종양은 여러 번 반복되는 절제술을 시행하여도 표재성의 특징을 유지하여 예후는 좋은 편이다. 비유두상 종양은 보통 처음 진단 시 침윤성의 특성으로 방광 벽을 침범하기도 한다. 이들의 경우에는 근치적 방광적출술을 시행하여도 임상적 경과가 나쁜 경우가 종종 있다.<sup>5</sup> 표재성 이행세포암에서 종양 형태를 다른 예후 인자에 포함하여 재발과 진행에 대한 분석을 한 연구가 몇몇 있으나, 유경성과 무경성으로 세분화하여 종양의 형태를 중심으로 다른 요인들과 비교하여 보고된 적은 거의 없다. Cho 등<sup>6</sup>과 Park 등<sup>7</sup>은 비유두상 종양이 유두상 종양에 비해 재발이 잘된다고 하였다.

Takei 등<sup>8</sup>은 재발에 관여하는 요인으로 1cm 이상의 종양의 크기와 다발성이 중요한 요인이라고 하였으며 진행에

관여하는 요인으로서는 고등급의 세포분화도, 종양의 병기(pT1), 비유두상 종양의 형태라고 보고하였다.

Brawn 등<sup>9</sup>은 종양의 형태가 또 다른 중요한 예후 변수이며 유두상 종양은 비유두상 종양에 비해 저 등급의 분화도와 낮은 병기, 그리고 덜 공격적 특성을 가진다고 하였다.

그러나, Loening 등<sup>10</sup>은 표재성 방광암에서 재발에 영향을 미치는 인자로서 종양의 숫자, 크기, 모양, 종양세포의 분화도, 병기, 진단 시 나이, 방광삼각부 침범 여부, 침범 부위 수 등 8개의 인자를 이용한 분석 검사에서 종양의 병기가 가장 중요한 인자로 주장하였으며 종양의 모양은 큰 영향이 없다고 하였다. Busto 등<sup>11</sup>은 종양의 형태에 따른 차이는 없고 진행에 관계되는 가장 중요한 요인은 침윤 정도와 종양의 크기라고 하였다. Boileau 등<sup>12</sup>은 종양의 모양과 생존율에는 연관이 없다고 하였다. Chung 등<sup>13</sup>의 보고에서는 비유두상이 유두상보다 재발이 덜 되는 듯하나 숫자가 적어 통계적 의의가 없었다고 하였다.

본 연구에서는 종양의 형태, 크기, 개수, 병기, 종양세포의 분화도, 미세관 침범 등 6개로 선정된 예후 인자를 이용하여 분석한 결과, 종양 형태 중 무경성과 미세관 침범이 재발에 관여하는 의미 있는 인자로 확인되었고, 미세관 침범만이 진행에 관여하는 의미 있는 인자로 보였다.

일반적으로 표재성 방광암 중 pTa는 약 70%, pT1이 약 30%를 차지한다고 하나, 본 연구에서는 pTa가 43.8%, pT1이 53.9%로 pT1이 더 많았고 이에 비례하여 세포의 분화도도 G3이 49.2%로 가장 많았다. pTa 병기에서는 진행은 거의 하지 않는 것으로 보고되었으나 본 연구에서는 56명 중 4명(7.1%)에서 진행을 보였다. pT1 병기의 경우 30% 정도에서 침윤성 방광암으로 진행을 한다고 하나, 본 연구에서는 진행은 69명 중 16명(23.2%)이었으나 실제 방광 근육층으로 진행된 경우는 2명, 폐 전이를 보인 경우가 1명이었고 나머지는 모두 재발 시 세포의 분화도가 증가하였거나 상피내암이 부분적으로 동반되어 나타났고 pT1 병기의 미세분류에서 진행을 보여 기존의 보고들과는 차이를 보였다.

종양의 형태에 따른 병기의 분석에서 비유두상 종양이 유두상 종양에 비해 pT1 병기가 증가하는 경향을 보였고( $p=0.099$ ), 무경성인 경우가 유경성에 비해 재발할 위험이 높았다( $p=0.014$ ). 이것은 지금까지 알려진 무경성 비유두상 종양의 생물학적 특성과 비슷하였다.

일반적으로 종양세포의 분화도에 따라 재발률도 높아지는 것으로 알려져, G1, G2인 경우 50-60%, G3에서는 80%에서 각각 재발을 하는 것으로 알려졌으나, 본 연구에서는 G1, G2, G3에서 각각 15.0%, 46.7%, 38.1%의 재발률을 보여 다른 기존의 보고보다 G3에서 재발률이 적은 것으로 분석되었다. 또한 G3 경우 50% 이상에서 침윤성 방광암으로 진

행을 한다고 하였으나 본 연구에서 17.5%의 진행률을 보였고, 실제 표재성 방광암에서 근육층 침범과 전이성 방광암을 보인 경우는 3명(0.02%)으로 극히 낮았다. 비유두상 종양은 유두상에 비해 G3을 보일 위험이 높은 것으로 분석되었고, 근육층으로 진행된 2례와 폐 전이를 일으킨 1례를 포함한 3례 모두 처음 진단 시 비유두상 종양이었으며 무경성인 경우가 유경성인 경우에 비해 재발할 위험성이 높았다. 또한 조직학적 정도는 G1에 비해 G2가 재발에 대한 위험비가 3.319로 높았으며 통계적으로는 약간 유의하여( $p=0.065$ ), G1은 G2, G3와는 생물학적 특성이 다르다는 WHO/ISUP 분류 결정에는 어느 정도 동의하나 여전히 논란거리가 될 것으로 생각된다.

Jordan 등<sup>14</sup>은 종양의 형태가 조직학적 분화도, 침윤의 정도와는 근접하게 연관이 있다고 보고하였다. 이들은 종양의 형태가 조직학적 등급과 침윤 정도에 대한 독립적인 변수로서 만족스러운 경우는 종양이 순수 유두상이고 비침윤성인 3등급인 경우와 비유두상이거나 비유두상-유두상의 혼합형이고 비침윤성 혹은 침윤성 3등급의 종양을 비교할 때에만 예후 인자로서 의미가 있다고 주장하였다. 본 연구에서 종양의 형태가 비유두상일 때 유두상에 비해 세포의 분화도가 고등급의 위험성을 보이나, 도표로 제시하지 않았지만 유두상 종양의 3등급과 비유두상 3등급과의 비교시 Jordan 등<sup>14</sup>의 결과와 달리 재발과 진행에 의미 있는 차이를 보여 주지 못했다.

비유두상일 때 유두상에 비해 미세관 침범의 위험성이 유의하게 높았다. 종양의 형태가 무경성인 경우에 유두상이든 비유두상이든 유경성과 비교 시 재발의 위험성이 높았으나 진행과는 관련이 없었다. 비유두상 종양은 전체 13례로 유경성인 1례를 제외한 12례는 모두 무경성이므로 비유두상 무경성 종양의 경우, 미세관 침범을 잘 일으키고, 이때문에 재발이 잘된다고 할 수 있다. 본 연구에서 시행한 다변량 분석 결과, 전체 무경성 종양은 미세관 침범을 통계학적으로 통제된 이후에도 종양의 재발에 유의한 영향을 미치는 것으로 나타났다. 이는 무경성 종양이 종양의 재발에 미치는 영향이 단지 미세관 침범이 잘되기 때문만이 아니라 다른 이유도 있을 것이라는 것을 의미하며, 무경성 종양의 재발에 대해서는 추후 다른 연구가 필요할 것이다.

지금까지 표재성 방광암에서 암세포의 미세관 침범의 예후적 의미에 대한 문헌으로, Jewett 등<sup>5</sup>은 암세포의 림프관 침범이 있는 경우가 없는 경우보다 나쁜 예후를 보이고 종양세포가 점막고유층의 미세관 침범 시 암이 진행할 위험이 높다고 하였다. 비유두상 종양의 나쁜 예후는 유두상 종양에 비해 미세관을 침범하는 경향이 커서 종양세포가 혈관이나 림프관으로 잘 흘러 간다고 하였다. Soto 등<sup>15</sup>은 크

기가 큰 유두상 방광암 환자의 33%에서, 비유두상 방광암 환자의 66%에서 미세관 침범이 있었다고 보고하였다. Heney 등<sup>16</sup>은 근육층을 침범하여 근치적 방광적출술을 시행한 86명의 환자에서 48명 (55.8%)에서 미세관 침범이 있었고 이들 중 38%에서 국소 림프절 전이를 보였으며 5년 생존율은 30% 정도인 반면 미세관 침범이 없었던 환자들은 국소 림프절 전이와 5년 생존율이 각각 16%, 52%였다고 하였다. Park 등<sup>7</sup>도 80명 환자에서 35명 (47.3%)에서 임파관 혹은 정맥에 종양세포의 침윤을 광학현미경에서 확인이 가능하였고 이들은 예후가 나쁘다고 하였다.

Anderstrom 등<sup>17</sup>은 표재성 방광암 환자에서 조직학적 분화도에 관계없이 미세관 침윤은 점막고유층의 침윤이 있는 환자에서 중요한 예후 인자라 하여 조직학적 분화도가 고등급이며 점막고유층 침윤이 있고 림프관 침범이 동반돼 있는 경우는 광범위절제술과 고용량의 방사선 치료를 함께 할 것을 주장하였다.

이에 대한 반론으로 Prout 등<sup>18</sup>은 광학 현미경 하에서 림프관 침범의 존재를 확인하기 어렵고, 내피세포를 확인하기 위한 면역화학검사를 시행한 36개 검체 중 5개의 검체에서만 미세관 침범의 확인이 가능하였으므로 pT1 방광 종양에서 림프관 침범은 임상적 의의를 갖기에 부적합하다고 하였다.

실제 저자들은 H&E 염색의 조직을 광학현미경에서 검사한 결과 미세관을 혈관과 림프관으로 구분하기는 어려웠으나 미세관 자체의 침범 여부는 확인이 가능하였고, 미세관 침범은 전체 pT1병기 69명 환자 중, 9명 (13.0%)에서 양성으로 나왔고 이들 중 7명 (77.8%)은 재발을 보여 통계적 유의성을 보였고, 4명 (44.4%)에서 진행을 보였으며 2명에서 근육층까지의 진행을 보였고 1명에서 폐 전이를 보였으나 통계적 유의성은 없었다.

이상의 결과로, 직경이 작거나, 얇은 경을 가진 유두상 방광암은 대부분 낮은 등급의 세포 분화도와 병기를 보이고 진행하는 경우는 극히 드물어, 이행세포의 부분적인 증식의 표현형으로 나타나 경요도절제술 외 특별한 추가 치료가 필요 없을 것으로 생각하며, 비유두상 무경성 병변은 이행세포의 비정형적 과증식이나 상피내암의 병변으로 근육 침윤성 및 전이성 방광암의 기원이 되는 것으로 판단되어 경요도절제술 외에 더 적극적인 치료대책이 필요할 것으로 생각한다.

본 연구에서 따로 구분하여 분석하지 못했지만 유두상 종양 중, 유경성이라도 경의 직경이 큰 경우와 무경성인 경우는 조직의 분화도와 관계없이 점막하 고유층을 비교적 넓게 압박하는 먼 (pushy border)을 형성하여 비유두상 종양 만큼 근육층을 흔하게 침범하지는 않지만 고유층을 잘 침

윤하기 때문에 이에 대해서는 적극적인 추적관찰을 하고 미세관침윤이 동반돼 있는 경우는 근치적 방광적출술이나 항암화학요법 등 적극적인 치료를 고려해야 할 것으로 생각한다.

## 결 론

표재성 방광암에서 종양의 형태적 구분에서 유두상과 비유두상, 상피내암 그리고 이에 따른 유경성과 무경성의 구분은 환자의 예후를 예측하는 데 중요한 요인으로 생각한다.

비유두상 종양은 유두상 종양에 비해 pTa보다 pT1 병기가 증가하는 경향을 보이고 세포의 분화도는 고등급 (G3)의 위험성이 높았다.

무경성 그리고 미세관 침범 등은 표재성 방광 이행세포암 환자에서 재발에 의미 있는 영향을 미치는 요인이며, 미세관 침범은 진행에 영향을 미치는 중요한 요인으로 분석되었다. 이들 요인이 있는 환자는 경요도절제술 후 면밀한 추적 관찰 및 추가적인 치료가 필요할 것으로 생각하며, 비유두상 무경성 종양에서 미세관 침범이 있는 경우에는 재발과 진행할 위험성이 높은 표재성방광암의 군으로 이들에서는 경요도절제술 후 근치적방광적출술이나 항암화학요법 등보다 적극적인 치료를 고려해야 할 것으로 판단된다.

## REFERENCES

1. Moyano Calvo JL, Ortiz Gamiz A, Poyato Galan JM, Gutierrez Gonzalez M, Sanchez Sanchez E, Alvarez-Ossorio Fernandez JL, et al. Lymphatic invasion of the bladder wall in T1 superficial bladder carcinoma. Prognostic value. *Actas Urol Esp* 2003;27:260-4
2. Santos L, Amaro T, Costa C, Pereira S, Bento MJ, Lopes P, et al. Ki-67 index enhances the prognostic accuracy of the urothelial superficial bladder carcinoma risk group classification. *Int J Cancer* 2003;105:267-72
3. Lorenzo Romero JG, Salinas Sanchez AS, Gimenez Bachs JM, Sanchez Sanchez F, Escibano Martinez J, Hernandez Millan IR, et al. p53 Gene mutations in superficial bladder cancer. *Urol Int* 2004;73:212-8
4. Shin SM, Chung JY, Noh CH. Predictive value of micro-staging in the recurrence and the progression of T1 superficial bladder cancer. *Korean J Urol* 1999;40:1459-64
5. Jewett HJ KL, Shehellely WM. A study of 365 cases of infiltrating bladder cancer: relation of certain pathological characteristics to prognosis after extirpation. *J Urol* 1964;92: 668-78
6. Cho JS, Lee JM, Lee YT. Prognostic factors in superficial bladder cancer: an analysis of 178 cases. *Korean J Urol* 1989;

- 30:291-300
7. Park NC, Yoon JB. A clinicopathological study on the urinary bladder tumor-I. survey for the prognostic factor. Korean J Urol 1984;25:468-75
  8. Takei K, Hamano M, Ito H, Masai M, Minakami H, Mikami K, et al. Clinical assessment for prognostic factors related to recurrence and progression in superficial bladder cancer. Nippon Hinyokika Gakkai Zasshi 1995;86:1416-23
  9. Brawn PN. The origin of invasive carcinoma of the bladder. Cancer 1982;50:515-9
  10. Loening S NA, Yoder L, Slymen D, Penick G, Culp D. Analysis of bladder tumor recurrence in 178 patients. Urology 1980;16:137-41
  11. Busto Catanon L, Sanchez Merino JM, Picallo Sanchez JA, Gelabert Mas A. Clinical prognostic factors in superficial cancer of the urinary bladder. Arch Esp Urol 2001;54:131-8
  12. Boileau MA, Johnson DE, Chan RC, Gonzales MO. Bladder carcinoma: results with preoperative radiation therapy and radical cystectomy. Urology 1980;16:569-76
  13. Chung DY, Cho JH. The factors influencing prognosis of superficial bladder tumor. Korean J Urol 1990;31:354-60
  14. Jordan AM, Weigarten J, Murphy WM. Transitional cell neoplasms of the urinary bladder. Can biologic potential be predicted from histologic grading? Cancer 1987;60:2766-74
  15. Soto EA, Friedell GH, Tiltman AJ. Bladder cancer as seen in giant histologic sections. Cancer 1977;39:447-55
  16. Heney NM, Proppe K, Prout GR Jr, Griffin PP, Shipley WU. Invasive bladder cancer: tumor configuration, lymphatic invasion and survival. J Urol 1983;130:895-7
  17. Anderstrom C, Johansson S, Nilsson S. The significance of lamina propria invasion on the prognosis of patients with bladder tumors. J Urol 1980;124:23-6
  18. Prout GR Jr, Griffin PP, Daly JJ, Heney NM. Carcinoma in situ of the urinary bladder with and without associated vesical neoplasms. Cancer 1983;52:524-32
-