

표재성 방광암의 재발 및 진행의 예측에 있어서 혈청 Creatinine 증가의 예후적 의의

The Prognostic Significance of Elevated Serum Creatinine for the Recurrence and Progression in Superficial Bladder Tumors

Jae Sang Joo, Jun Seok Kim, Seung Il Jung, Taek Won Kang, Dong Deuk Kwon, Chan Choi¹, Kwangsung Park, Soo Bang Ryu

From the Departments of Urology and ¹Pathology, Chonnam National University Medical School, Gwangju, Korea

Purpose: There are many prognostic indicators of bladder tumors including clinical, pathological and molecular markers based on tumor-related factors. This study was performed to evaluate the significance of an elevated level of serum creatinine for predicting progression and recurrence of superficial bladder tumors.

Materials and Methods: One hundred forty-seven patients that initially presented with a superficial bladder tumor (pTa or pT1) except for a carcinoma *in situ* were retrospectively analyzed according to several factors such as tumor stage, grade, size, multiplicity and serum creatinine for tumor recurrence and progression after a primary transurethral resection.

Results: The elevated serum creatinine group consisted of 20 patients 11 patients experienced recurrence (55.0%) and 3 patients experienced progression (15.0%). The control group consisted of 127 patients 39 patients experienced recurrence (30.7%) and 13 patients experienced progression (10.2%). The presence of an elevated level of serum creatinine and tumor multiplicity were statistically significant prognostic factors for tumor recurrence.

Conclusions: These results can be helpful for predicting the prognosis of transitional cell carcinoma of the bladder and for planning therapeutic and follow-up strategies. (Korean J Urol 2007;48:927-932)

Key Words: Urinary bladder neoplasms, Prognosis, Creatinine

대한비뇨기과학회지
제 48 권 제 9 호 2007

전남대학교 의과대학
비뇨기과학교실, ¹병리학교실

주제상 · 김준석 · 정승일 · 강택원
권동득 · 최 찬¹ · 박광성 · 류수방

접수일자 : 2007년 4월 19일
채택일자 : 2007년 7월 19일

교신저자: 강택원
전남대학교병원 비뇨기과
광주광역시 동구 학동 8번지
☎ 501-757
TEL: 062-220-6700
FAX: 062-227-1643
E-mail: sydad@hanmail.net

이 논문은 전남대학교병원 임상의학연구소
학술연구비 (CUHRICM-U-2006053)에
의하여 연구되었음.

서 론

방광암은 남성에서 여성에 비해 3배 정도 많으며, 남성에서 전체 암 중에서 4번째, 여성에서는 9번째로 발병하는 암이다.¹ 위험인자로 흡연, 방향족 아민, 커피, 과량의 진통제, 인공감미료, cyclophosphamide 등의 몇몇 약제, 골반강 내 방사선조사 등이 논의되고 있다.² 이 중 표재성 방광암은 방광암의 약 70%를 차지하고, 약 50-70%에서 5년 내 재발하며 약 5-20%에서 침윤암으로 진행되는 것으로 보고된다.^{3,4} 그래서 치료와 추적검사를 계획할 때 재발과 진행의

가능성이 중요한 문제가 된다. 이러한 임상 경과의 차이를 결정하는 중요한 예후 인자들로서는 처음 진단 시 종양 세포의 분화도, 조직학적 침윤 정도, 상피내암의 동반 유무, 림프계 침범 여부, 종양의 크기, 종양의 형태, 다발성 유무, 재발 빈도 등이 보고되고 있다.^{5,6} 최근에는 임상적 예후 인자 외에도 분자생물학적 지표의 연구가 활발히 진행되고 있으며, 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.^{7,9} 또한 종양 외적 인자로 역학적 연구에서 당뇨 환자에서 대조군보다 방광암이 발생할

위험성이 높다는 보고도 있으며,¹⁰ Radosavljevic 등^{11,12}은 다변량분석을 통해 소다수나 커피, 청량음료, 통조림 음식의 섭취는 방광암을 증가시키고, 물, 우유, 요구르트, 과일 주스의 섭취나 배뇨 횟수의 증가 등은 방광암의 발생을 감소시킨다고 하였다. 또한 방광암 환자에서 면역체계의 저하가 방광암의 보다 나쁜 예후와 관련된다는 보고가 있다.¹³⁻¹⁵ 그러나 이러한 면역체계를 억제할 수 있는 요인인 신 기능 저하와 방광암 예후에 관한 연구는 없으며 특히 국내에서는 방광암의 예후인자로 종양 외적 인자에 대한 연구가 이루어지지 않고 있다. 저자들은 새로운 종양 외적 인자로 혈청 creatinine이 증가되면 상대적으로 배뇨량이 감소하며, 방광암 발암물질과의 접촉이 증가하고, 기존의 암세포에 대한 방광의 세척작용이 감소할 수 있다고 생각하였고, 또한 혈청 creatinine은 당뇨병 고혈압 등과 같은 만성 기저 질환에 의한 숙주의 최종 변화 지표로 신기능이 저하된 경우 여러 기저 질환에 의해 환자의 종양에 대한 면역체계의 기능 저하 가능성도 있다고 생각하였다.

이에 저자들은 종양의 임상적 예후 인자로 종양의 병기, 세포분화도, 종양의 수 및 크기 등과 종양 외적 인자로 혈청 creatinine 증가가 표재성 방광암의 재발과 진행에 미치는 영향을 알아보고자 하였다.

대상 및 방법

1998년 1월부터 2002년 12월까지 본원에서 경요도방광절제술을 시행하여 표재성 방광암으로 처음 진단 받고 1년 이상 추적 관찰이 가능하였던 환자 169명 중 요로상피 종양이 아닌 방광암, 상부요로 이행세포암이 동반된 경우, 상피내암이 동반된 경우를 제외한 147명을 대상으로 병력지를 바탕으로 연령, 성별, 고혈압과 당뇨병 등의 기저질환, 경요도절제술 시 종양의 병기 (Ta, T1), 종양세포 분화도, 다발성 여부 (3개 이상 혹은 미만), 종양의 크기 (3cm 이상 혹은 미만), 방광내 약물 주입요법 여부, 혈청 creatinine, 재발 및 진행 여부 등을 조사하였다. 종양세포 분화도는 대상 환자에서 초기에 1973년 WHO 분류 체계와 2003년 WHO/ISUP 분류 체계가 혼용되고 있어 모든 환자를 병리의사에게 의뢰하여 2003년 WHO/ISUP 분류 체계를 이용하여 재분류하였다. 혈청 creatinine 1.5mg/dl 이상을 I군, 1.5mg/dl 미만을 II군으로 나누어 종양의 재발 및 진행을 비교 분석하였다.

술 후 방광경 추적 검사는 경요도절제술을 시행한 후 재발이 없을 경우 첫 2년간은 3개월마다, 다음 2년간은 6개월마다, 그 후부터는 1년마다 방광경검사 및 요세포검사를 시행하는 것을 원칙으로 하였다.

결과는 평균±표준편차로 표시하였고, 통계분석은 SPSS

(Ver. 12.0, SPSS Inc) 프로그램을 이용하였으며, 혈청 creatinine 증가군과 대조군에서 대상 환자군의 특성 및 일반적으로 알려진 방광암의 임상적 예후인자의 비교는 Mann-Whitney U test를 이용하여 분석하였다. 각각의 요인들이 방광암의 재발과 진행에 영향을 미치는지 여부는 Cox's multivariate proportional hazard model을 이용하여 분석하였으며 p값이 0.05 미만인 경우를 통계학적으로 유의한 것으로 판단하였다.

결 과

1. 두 군의 환자 특성 및 임상적 예후인자의 비교분석

혈청 creatinine이 증가된 I군은 20명이었고, 혈청 creatinine이 정상인 대조군 II군은 127명이었다. 혈청 creatinine은 I군이 2.76±1.60mg/dl, II군은 0.96±0.16mg/dl였으며, 평균 연령은 I군은 64.4±12.5, II군은 64.1±12.1이고, 남녀비는 I군은 16:4, II군은 102:25이며, 평균 추적 관찰 기간은 I군은 36.1±23.1, II군은 38.0±22.0개월이었다 (Table 1). 또한 병리학적 병기 (Ta/T1)는 I군에서 13/7, II군은 77/50이고, 세포의 분화도 (PUNLMP/low grade/high grade)는 I군에서 0/16/4, II군은 8/85/34이고, 종양의 크기 (3cm 미만/3cm 이상)는 I군에서 15/5, II군은 89/38이고, 종양의 다발성 유무 (3개 미만/

Table 1. Comparison of the patient characteristics between the two groups

	Group I	Group II	p-value
No. of patients	20	127	
Mean creatinine (mg/dl)	2.76±1.60	0.96±0.16	0.001
Mean age (years)	64.4±12.5	64.1±12.1	0.728
Sex (male:female)	16:4	102:25	0.974
Mean follow up (months)	36.1±23.1	38.0±22.0	0.745

Group I: elevated creatinine group, Group II: normal creatinine group

Table 2. Comparison of the tumor characteristics between the two groups

	Group I	Group II	p-value
Stage (Ta/T1)	13/7	77/50	0.662
Grade (PUNLMP/low/high)	0/16/4	8/85/34	0.878
Size (<3cm/≥3cm)	15/5	89/38	0.654
Multiplicity (<3/≥3)	14/6	96/31	0.594
Intravesical treatment	10	73	0.532

Group I: elevated creatinine group, Group II: normal creatinine group, PUNLMP: papillary urothelial neoplasm of low malignant potential

3개 이상)는 I군에서 14/6, II군은 96/31이고, BCG 등의 방광 내 약물 주입요법 시행은 I군에서 10례 (50%), II군에서 73례 (57.5%)였다. Mann-Whitney U test상 두 군 간 혈청 creatinine을 제외한 환자 특성과 임상적 예후 인자의 통계적 차이는 없었다 (Table 2). I군에서 신기능 감소를 유발할 수 있었던 기저 질환은 원인 미상이 9례로 가장 많았고, 당뇨와 고혈압, 사구체신염 등이었다 (Table 3).

2. 재발에 영향을 미치는 인자의 분석

연령, 성별, 당뇨, 고혈압, creatinine의 증가 여부 (1.5mg/dl 이상, 1.5mg/dl 미만), 종양병기 (Ta, T1), 세포분화도 (PUNLMP/low grade/high grade), 크기 (3cm 이상 혹은 미만), 다발성 (3개 미만, 3개 이상), 방광내 약물주입 요법 여부 등을 인자로 하여 종양의 재발에 미치는 인자를 Cox's multivariate proportional hazard model을 이용하여 분석하였다. 재발의 인자로서 종양의 다발성은 위험비가 3.374로 통계학적 의의가 있었으며 ($p=0.001$, 95% CI: 1.814-6.275), 혈청 creatinine의 증가는 위험비가 2.992로 통계학적 의의 있는 재발의 인자였다 ($p=0.006$, 95% CI: 1.358-6.285). 당뇨는 위험비가 2.063이었으나 통계적 의의는 없었고 ($p=0.091$, 95% CI:

Table 3. The possible underlying disease for an elevated level of serum creatinine

	No. of patients (n=20)
Diabetes mellitus and hypertension	3
Diabetes mellitus	3
Hypertension	4
Glomerulonephritis	1
Cystic kidney disease	0
Idiopathic	9

Table 4. Multivariate analysis of the tumor recurrence

	Hazard ratio	p-value	95% CI
Age	1.002	0.881	0.976-1.029
Sex	1.125	0.792	0.469-2.696
Diabetes mellitus	2.063	0.091	0.892-4.772
Hypertension	0.957	0.916	0.424-2.159
Elevated creatinine	2.992	0.006	1.358-6.285
Stage (Ta/T1)	1.733	0.129	0.853-3.522
Grade (PUNLMP/low/high)	2.424	0.221	0.587-10.00
Size (< 3cm/≥ 3cm)	0.805	0.506	0.424-1.526
Multiplicity (< 3/≥ 3)	3.374	0.001	1.814-6.275
Intravesical treatment	0.571	0.117	0.283-1.151

PUNLMP: papillary urothelial neoplasm of low malignant potential, CI: confidence interval

0.892-4.772), 세포분화도와 종양 병기도 그 다음으로 가능성 있는 인자였으나, 이들 또한 통계적 의의는 없었다 (Table 4).

3. 진행에 영향을 미치는 인자의 분석

연령, 성별, 당뇨, 고혈압, creatinine의 증가 여부 (1.5mg/dl 이상, 1.5mg/dl 미만), 종양병기 (Ta, T1), 세포분화도 (PUNLMP/low grade/high grade), 크기 (3cm 이상 혹은 미만), 다발성 (3개 미만, 3개 이상), 방광내 약물주입 요법 여부 등을 인자로 하여 종양의 진행에 미치는 인자를 Cox's multivariate proportional hazard model을 이용하여 분석하였다. 진행에 영향을 주는 통계적으로 의의 있는 인자는 없었으나 그 중 종양의 크기는 위험비가 7.964로 가장 가능성 있는 인자였다 ($p=0.163$, 95% CI: 0.433-146.4) (Table 5).

Table 5. Multivariate analysis of the tumor progression

	Hazard ratio	p-value	95% CI
Age	1.073	0.391	0.914-1.260
Sex	0.122	0.242	0.004-4.117
Diabetes mellitus	0.601	0.679	0.054-6.704
Hypertension	0.244	0.327	0.014-4.111
Elevated creatinine	1.260	0.931	0.007-229.6
Stage (Ta/T1)	0.672	0.858	0.009-51.86
Grade (PUNLMP/low/high)	0.532	0.642	0.037-7.623
Size (< 3cm/≥ 3cm)	7.964	0.163	0.433-146.4
Multiplicity (< 3/≥ 3)	0.141	0.282	0.004-5.004
Intravesical treatment	3.552	0.592	0.034-366.2

PUNLMP: papillary urothelial neoplasm of low malignant potential, CI: confidence interval

Table 6. Comparison of the tumor recurrence and progression between the two groups

	Group I	Group II	p-value
Recurrence (%)	11 (55%)	39 (30.7%)	0.034
1st recurrence interval (months)	12.85±7.66	13.20±10.27	0.799
Early recurrence (< 6 months)	4 (20.0%)	13 (10.2%)	1.000
No. of recurrence	1.46±0.79	1.77±1.01	0.304
Progression interval (months)	28.00±5.29	28.38±6.34	0.839
Progression (%)	3 (15.0%)	13 (10.2%)	1.000

Group I: elevated creatinine group, Group II: normal creatinine group

4. 두 군 간 재발과 진행의 비교분석

추적 관찰 기간 동안 재발은 혈청 creatinine 증가군 I군에서 11례 (55.0%), 정상 대조군 II군이 39례 (30.7%)로 I군에서 유의하게 많았고 ($p=0.034$), 진행은 I군이 3례 (15.0%), II군이 13례 (10.2%)로 I군에서 보다 높은 비율을 보였으나 통계적 유의성은 없었다 ($p=1.000$). 초회 재발까지의 기간은 I군에서 12.85 ± 7.66 개월, II군은 13.20 ± 10.17 개월이었으며 ($p=0.779$), 6개월 이내의 조기재발은 I군에서 4례 (20.0%), II군에서 13례 (10.2%)를 보였다 ($p=1.000$). 추적 관찰 기간 동안 각 군별 재발 환자의 총 재발 횟수는 I군에서 1.46 ± 0.79 회, II군에서 1.77 ± 1.01 회였으며 ($p=0.304$), 침윤암으로 진행까지의 기간은 I군에서 28.00 ± 5.29 개월, II군에서 28.38 ± 6.34 개월이었다 ($p=0.839$). 두 군 간 비교분석에서 종양의 재발을 제외하고는 통계적으로 유의한 차이는 없었다 (Table 6).

고 찰

표재성 방광암은 방광의 근육층을 침범하지 않고 방광 점막에 국한되거나 고유층만을 침범한 경우로 Ta, T1이 해당되며 재발과 진행으로 인해 장기간 추적 관찰을 해야 한다. Herr 등¹⁶은 10년간의 추적 관찰에서 재발과 진행은 대부분 5년 이내에 발생하였다고 하였고, 따라서 10년간 재발하지 않은 약 20%의 저병기 저등급 표재성 방광암에서 (Ta, low grade) 추적 관찰을 중단해야 한다고 주장하기도 한다.^{17,18} 반면에 Leblanc 등¹⁹은 저병기 저등급 표재성 방광암 (Ta, low grade)에서도 마찬가지로 장기간 추적 관찰이 필요하다고 주장하기도 한다. 따라서 각각의 환자의 재발과 진행 등의 예후를 예측할 수 있는 특정 지표를 파악하고자 노력하고 있다. 지금까지 예후를 평가할 수 있는 위험인자로 크게 3가지로 대별할 수 있다.⁵⁻⁹ 즉, 임상적인 인자, 조직학적인 인자 및 분자생물학적인 표식자이다. 임상적인 인자로는 종양의 크기와 수, 재발 기간, 종양 형태 등이며, 조직학적인 인자는 종양의 병기, 세포분화도, 종양 주위점막의 상태, 세포학검사 등이다. 분자생물학적인 지표로는 염색체 표지자, flowcytometry를 이용한 DNA평가, ABO, T, Lewis 항원 등의 종양 표면 항원, CEA, beta-2 microglobulin 등의 종양 관련 항원, H-ras 등의 oncogene 등이 있다. 그러나 종양외적인 관점에서 당뇨 등이 방광암의 위험인자로 주장하는 연구들이 있었으나^{10,20} 아직 극히 드문 실정임으로 이와 같은 연구가 필요하다고 생각하였다.

저자에 따라 재발 및 진행에 영향을 미치는 주요한 예후 인자에 대한 견해가 다양하다. Takei 등²¹은 표재성 방광암의 재발에 관여하는 요인으로 1cm 이상의 종양의 크기와

다발성이 중요한 요인이라고 하였으며, 진행에 관여하는 요인으로서는 고등급의 세포분화도, 종양의 병기 (pT1), 비유두상 종양의 형태라고 보고하였다. Loening 등²²은 표재성 방광암에서 재발에 영향을 미치는 인자로서 종양의 병기가 가장 중요한 인자로 주장하였고, Busto Catanon 등²³은 진행에 관계되는 가장 중요한 요인은 침윤 정도와 종양의 크기라고 하였다. Lee 등⁴은 249례의 표재성 방광암을 다변량분석 결과 재발에 가장 유의하게 영향을 미치는 인자는 세포분화도와 종양의 수라고 하였다. Lutzeyer 등²⁴은 315례의 표재성 방광암을 분석한 결과 종양의 병기, 세포분화도, 다발성 종양 및 재발성 종양이 재발 및 진행에 영향을 미치는 인자라고 하였다. Parmar 등²⁵은 첫 수술 후 3개월째에 시행한 방광경 소견 및 초진 시 방광 종양의 개수가 재발에 영향을 미치는 가장 중요한 인자라고 하였다. Migaldi 등²⁶은 표재성 방광암 환자에서 45세 이하의 젊은 환자군과 55세 이상의 고령 환자군의 비교에서 젊은 환자군에서 낮은 재발을 보였다고 하였다.

본 연구에서는 통계적으로 유의한 재발에 영향을 주는 인자로는 종양의 다발성과 혈청 creatinine의 증가가 있었으며, 진행에 영향을 주는 인자는 없었다. 타 연구와 달리 종양의 병기나 세포분화도가 유의한 인자로 도출되지 못한 점, 또한 재발률이 낮았던 점과 진행에 영향을 주는 인자를 찾지 못했던 것 등은 전체 대상 환자수가 적고, 이중 진행한 환자수가 적었으며, 대상 환자에서 CIS를 제외하였고, 추적 관찰 기간이 상대적으로 짧았던 점도 원인이 될 것으로 생각한다. 또한 세포분화도에서 과거 grade III가 예후에 유의한 인자로 알려져 있었으나, 이 연구에서 2003년 WHO/ISUP 분류 체계를 이용하여 high grade에는 일부 grade II가 포함되어 세포악성도의 분류 체계 차이도 영향을 줄 수 있을 것으로 생각한다.

본 연구에서는 당뇨와 고혈압이 방광암의 재발과 진행에 통계적으로 유의한 영향을 주지는 않았지만, 당뇨는 재발에 영향을 주는 인자로 p 값이 0.091로 만일 대상 환자수가 많아진다면 유의한 인자일 수도 있겠다. 본 연구에서는 단순히 당뇨 유무만을 고려하였으나 향후 혈당관리가 잘 되지 않는 환자군을 비교 대상으로 한다면 더 나은 결과가 나올 수 있을 것으로 생각하며 향후 추가 연구가 필요할 것으로 생각한다. Kravchick 등¹⁰은 방광암 환자군에서 대조군에 비해 당뇨가 2.34배 많았으며, logistic 회귀분석을 통해 당뇨가 방광암의 위험인자로 주장하기도 하였다. 이렇듯 몇몇 역학 연구^{10,20}에서 방광암 환자군에서 당뇨가 동반된 경우가 많음이 보고되었다. 본 연구에서는 혈청 creatinine과 종양의 다발성만이 재발에 유의한 인자로 결과가 나왔으나 대상 환자수가 많아진다면 종양의 병기나 세

포분화도뿐만 아니라 당뇨도 의의 있는 인자가 될 수도 있을 것이다.

종양의 발생과 예후에는 환자의 면역기능이 중요한 역할을 하며, 이러한 면역체계의 저하가 방광암의 예후에 영향을 준다는 보고가 있다.¹³⁻¹⁵ 면역체계의 저하로 인해 방광암을 일으키는 항원에 대한 면역 반응의 감소는 점진적으로 종양을 성장하게 하고, 면역억제는 환자의 예후에 악영향을 준다고 하였다.¹³ 일례로 표재성 방광암의 재발을 낮춘다고 알려진 bacillus Calmette-Guerin (BCG) 방광내 주입요법의 기전도 interleukin-2, 8, 18과 interferon gamma 등을 통한 방광 내 면역 증강을 통해 재발을 낮추는 것으로 알려져 있다.^{27,28} 이러 연구 결과들으로써 종양 측면만이 아닌 종양 외적 요인으로서 신 기능과 같은 우리 몸의 면역체계와 관련된 여러 요인들이 방광암의 예후와 많은 관련이 있을 것을 추측할 수 있다.

경요도절제술 후 BCG 등의 방광 내 주입요법을 시행한 환자도 대상에 포함되어 있어 방광 내 주입요법을 시행한 환자와 시행하지 않은 환자에서 재발률 차이로 인한 결과의 차이가 있을 것이나, BCG 등의 방광 내 주입요법은 3개 이상의 다발성 종양, 고악성 세포분화도 (grade III, high grade), 3cm 이상의 종양, 점막 고유층 침윤 종양 (T1), 상피내암이 동반된 경우, 치료 후 3개월 이내 재발, 1년 내 3회 이상의 재발 등의 고위험군에서 동일한 기준으로 BCG는 수술 2주 후에 시작하여 매주 1회 6주 시행한 후 월 1회 1년간 투여를 원칙으로 하였다. 또한 adriamycin과 epirubicin은 매주 1회 8주 시행한 후 월 1회 1년간 투여를 원칙으로 하여 두 군 간에 차이가 없었다.

이 연구의 제한점으로 신 기능의 평가 기준으로 혈청 creatinine이 가장 정확하다고는 할 수 없겠지만 후향적 연구의 제한점으로 이를 기준으로 하였고, 타 연구²⁹에서 기준 값으로 하였던 1.5mg/dl 미만을 정상으로 하였으며, 신 기능 저하군의 creatinine이 대조군에 비해 많이 높았던 것은 투석 환자가 2명이 있었기 때문이다. 또한 신 기능 저하군의 원인 질환 분석도 후향적 분석이어서 45%에서 원인 미상으로 분류하였으나 이 중에 당뇨나 고혈압 등의 기저질환이 있을 가능성도 배제할 수는 없다.

또한 후향적 연구로 인해 신기능 평가를 위한 보다 자세한 검사가 부족하였고, 혈청 creatinine이 상승할 수 있는 다른 원인 기저질환에 대한 추가적 조사가 부족하였다. 이번 연구의 결과를 바탕으로 전향적인 연구가 필요하겠으며, 혈청 creatinine이 높은 환자에서 재발이 보다 많은 것에 대한 기전에 대한 추가 연구가 필요하겠다.

결 론

표재성 방광암에서 종양 외적 인자로 혈청 creatinine이 높은 경우에 종양의 재발이 보다 많았으며, 진행에는 별다른 차이를 보이지 않았다. 혈청 creatinine의 증가는 방광암의 재발에 관련된 종양 외적 새로운 예후인자로 고려해 볼 수 있을 것이다. 그리고 혈청 creatinine이 증가된 환자에서 보다 면밀한 추적 검사가 필요하리라고 생각한다. 또한 향후 종양과 관련된 예후인자들과 함께 종양 외적인 예후인자들에 대한 연구도 필요하다고 생각한다.

REFERENCES

1. Jemal A, Murray T, Ward E, Samuels A, Tiwari RC, Ghafoor A, et al. Cancer statistics, 2005. *CA Cancer J Clin* 2005; 55:10-30
2. Morrison AS. Advances in the etiology of urothelial cancer. *Urol Clin North Am* 1984;11:557-66
3. Donat SM. Evaluation and follow-up strategies for superficial bladder cancer. *Urol Clin North Am* 2003;30:765-76
4. Lee ES, Lee CK, Lee CW. Prognostic factors in superficial bladder tumor. *Korean J Urol* 1990;31:795-801
5. Heney NM, Ahmed S, Flanagan MJ, Frable W, Corder MP, Hafermann MD, et al. Superficial bladder cancer: progression and recurrence. *J Urol* 1983;130:1083-6
6. Kang TW, Lee JG, Kim KS, Hwang EC, Oh BR, Ryu SB, et al. Univariate and multivariate analysis of the factors in recurrence and progression of superficial bladder cancer. *Chonnam Med J* 2003;39:98-106
7. 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
8. Lorenzo Romero JG, Salinas Sanchez AS, Gimenez Bachs JM, Sanchez Sanchez F, Escribano Martinez J, Hernandez Millan IR, et al. p53 gene mutations in superficial bladder cancer. *Urol Int* 2004;73:212-8
9. Yurakh AO, Ramos D, Calabuig-Farinas S, Lopez-Guerrero JA, Rubio J, Solsona E, et al. Molecular and immunohistochemical analysis of the prognostic value of cell-cycle regulators in urothelial neoplasms of the bladder. *Eur Urol* 2006; 50:506-15
10. Kravchick S, Gal R, Cytron S, Peled R, Weissman Y, Mukamel E, et al. Increased incidence of diabetes mellitus in the patients with transitional cell carcinoma of urinary bladder. *Pathol Oncol Res* 2001;7:56-9
11. Radosavljevic V, Jankovic S, Marinkovic J, Djokic M. Fluid intake and bladder cancer. A case control study. *Neoplasma*

- 2003;50:234-8
12. Radosavljevic V, Jankovic S, Marinkovic J, Dokic M. Non-occupational risk factors for bladder cancer: a case-control study. *Tumori* 2004;90:175-80
13. Catalona WJ. Commentary on the immunobiology of bladder cancer. *J Urol* 1977;118:2-6
14. Herr HW. Immunobiology of human bladder cancer. *J Urol* 1976;115:147-9
15. Decenzo JM, Leadbetter GW Jr. The interaction of host immunocompetence and tumor aggressiveness in superficial bladder carcinoma. *J Urol* 1976;115:262-3
16. Herr HW, Wartinger DD, Fair WR, Oettgen HF. Bacillus Calmette-Guerin therapy for superficial bladder cancer: a 10-year followup. *J Urol* 1992;147:1020-3
17. Holmang S, Hedelin H, Anderstrom C, Johansson SL. The relationship among multiple recurrences, progression and prognosis of patients with stages Ta and T1 transitional cell cancer of the bladder followed for at least 20 years. *J Urol* 1995;153:1823-7
18. Haukaas S, Daehlin L, Maartmann-Moe H, Ulvik NM. The long-term outcome in patients with superficial transitional cell carcinoma of the bladder: a single institutional experience. *BJU Int* 1999;83:957-63
19. Leblanc B, Duclos AJ, Benard F, Cote J, Valiquette L, Paquin JM, et al. Long-term followup of initial Ta grade 1 transitional cell carcinoma of the bladder. *J Urol* 1999;162:1946-50
20. Ng Y, Husain I, Waterfall N. Diabetes mellitus and bladder cancer--an epidemiological relationship? *Pathol Oncol Res* 2003;9:30-1
21. 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
22. Loening S, Narayana A, Yoder L, Slymen D, Penick G, Culp D. Analysis of bladder tumor recurrence in 178 patients. *Urology* 1980;16:137-41
23. Busto Catanon L, Sanchez Merino JM, Picallo Sanchez JA, Gelabert Mas A. Clinical prognostic factors in superficial cancer of urinary bladder. *Arch Esp Urol* 2001;54:131-8
24. Lutzeyer W, Rubben H, Dahm H. Prognostic parameters in superficial bladder cancer: an analysis of 315 cases. *J Urol* 1982;127:250-2
25. Parmar MK, Freedman LS, Hargreave TB, Tolley DA. Prognostic factors for recurrence and followup policies in the treatment of superficial bladder cancer: report from the British Medical Research Council Subgroup on superficial bladder cancer (Urological cancer working party). *J Urol* 1989;142:284-8
26. Migaldi M, Rossi G, Maiorana A, Sartori G, Ferrari P, De Gaetani C, et al. Superficial papillary urothelial carcinomas in young and elderly patients: a comparative study. *BJU Int* 2004;94:311-6
27. Eto M, Koga H, Noma H, Yamaguchi A, Yoshikai Y, Naito S. Importance of urinary interleukin-18 in intravesical immunotherapy with bacillus Calmette-Guerin for superficial bladder tumor. *Urol Int* 2005;75:114-8
28. Thalmann GN, Sermier A, Rentsch C, Mohrle K, Cecchini MG, Studer UE. Urinary interleukin-8 and 18 predict the response of superficial bladder cancer to intravesical therapy with bacillus Calmette-Guerin. *J Urol* 2000;164:2129-33
29. Fergany AF, Saad IR, Woo L, Novick AC. Open partial nephrectomy for tumor in a solitary kidney: experience with 400 cases. *J Urol* 2006;175:1630-3