

상부요로상피암에서 재발한 방광암의 병리학적 특징

Pathologic Features of Recurrent Bladder Tumors after Upper Urinary Tract Transitional Cell Carcinoma

Nam Seok Lee, Sung Dae Kim, Dong Wan Sohn, Sae Woong Kim, Yong-Hyun Cho

From the Department of Urology, College of Medicine, The Catholic University of Korea, Seoul, Korea

Purpose: Recurrence of upper urinary tract transitional cell carcinoma is common, and especially for bladder cancer. We evaluated the pathologic features, grade and recurrence rate of bladder tumors for patients who suffered with upper urinary tract transitional cell carcinoma and who were surgically treated at our hospital.

Materials and Methods: Between 2001 and 2006, a total of 68 patients without a history of bladder cancer underwent nephroureterectomy for upper urinary tract transitional cell carcinoma. We reviewed the pathologic features, the stage and the grade of the recurrent bladder cancer at a median follow up of 17.1 months.

Results: A total of 22 of 68 patients experienced recurred bladder tumors after nephroureterectomy for upper urinary tract transitional cell carcinoma at a mean interval of 17.1 months. Of the 22 patients with recurred bladder tumors, 21 of the patients (95%) had superficial tumor (Stage Ta, Tis, T1), 4 (19%) of the patients had superficial tumors of a low grade (grades 1 and 2) and 17 patients (81%) had high grade tumor (grade 3). One patient had muscle invasive bladder tumor, so this was treated with radical cystectomy during the follow-up period. Regardless of the grade of the upper urinary tract transitional cell carcinoma, the pathologic grade of the bladder tumor was mostly high grade (82%). Regardless of the stage of upper urinary tract transitional cell carcinoma, the stage of the recurrent bladder tumors was almost superficial (95%).

Conclusions: Bladder tumors recurred in 33% (22/68) of the patients after surgery for upper urinary tract transitional cell carcinoma. Of these bladder tumors, 95% were superficial and 81% were high grade. Therefore, conducting follow-up studies for bladder cancer is important after nephroureterectomy for upper urinary tract transitional cell carcinoma. (Korean J Urol 2008;49:502-505)

Key Words: Upper urinary tract, Bladder, Recurrence

대한비뇨기과학회지
제 49 권 제 6 호 2008

가톨릭대학교 의과대학
비뇨기과학교실

이남석 · 김성대 · 손동완
김세웅 · 조용현

접수일자 : 2008년 4월 11일
채택일자 : 2008년 5월 13일

교신저자: 손동완
가톨릭의대 성모병원 비뇨기과
서울시 영등포구 여의도동 62
☎ 150-713
Tel: 02-3779-1038
Fax: 02-761-1626
E-mail: uroking@naver.com

서론

방광암은 매년 우리나라에서 인구 10만 명당 남성에서 7.7명, 여성에서 1.19명에서 발생하는 비교적 흔한 요로계 질환으로 90% 이상이 이행상피암종이다.¹ 새로 진단받은 방광내 이행상피암종의 55-60%는 저분화도의 비근육침범 종양이고 나머지 40-45%는 고분화도이고 그중 절반 이상이

근육침윤성방광암이다.² 상부요로상피암(신우암과 요관암)은 전체 요로상피암의 5%를 차지하는 질환으로 신우종양은 모든 신종양의 5%를 차지하고 요관암은 신우종양의 1/4에서 발견된다.³

상부요로상피암에서 방광암이 재발하는 기전은 field change에 의한 multicentricity와 tumor cell implantation에 의해 일어나는 것으로 추정되고 있다.² 상부요로상피암은 병리조건, 임상증상 및 자연 경과 등이 방광종양과 유사하며

요로의 다른 부위로의 재발이 흔하고, 특히 15-40%에서 방광에 재발한다.^{4,6}

저자들은 상부요로상피암으로 근치적 수술을 시행받고 추적 관찰하는 환자 중 재발한 방광암의 조직학적 분화도, 병기, 재발률을 조사하고 이전의 상부요로상피암과 재발한 방광암의 조직학적 특징과 연관성을 알아보고자 본 연구를 실시하였다.

대상 및 방법

2000년 1월부터 2006년 6월까지 본원에서 상부요로상피암으로 근치적 수술을 받고 외래 추적 관찰한 환자 중 진단 당시 원격전이가 발견된 경우, 진단과 수술 시에 방광종양이 동반된 경우, 예전에 방광암이 있었던 환자를 제외한 1년 이상 추적관찰한 환자 68명을 대상으로 하였다. 대상 환자들에 대한 임상적, 내시경적, 방사선학적 기록 및 조직병

리소견을 후향적으로 조사하여 재발한 방광암의 조직학적 분화도, 병기, 재발률을 분석하였다.

환자의 추적관찰은 방광내시경과 요세포검사를 첫 2년 동안은 3개월마다 그후 2년 동안에는 6개월마다 시행하였고 배설성 요로조영술, 전산화단층촬영은 1년마다 시행하였다. 상부 요로 상피암은 위치에 따라 신우암, 요관암, 신우요관암으로 분류하였다. 수술 방법은 68명 환자 모두 신장요관 전 적출술과 요관구 주위 방광 부분 절제술을 시행하였다. 조직의 판독은 1명의 병리와 전문의가 진단하여 판독하였다. 암의 악성도는 1998년 발표된 World Health Organization (WHO)의 분류를 따랐으며 상부 요로상피암의 병기는 Union Internationale Center le Cancer (UICC)의 TNM법에 근거하였다 (Table 1).

상부요로상피암의 병기와 분화도에 따른 방광암의 재발 빈도의 유의성을 확인하기 위해 chi-square test를 시행하였다. 통계프로그램은 Windows용 SPSS version 11.5를 이용하였으며, 통계학적 분석은 p값이 0.05 미만일 때 유의있는 것으로 판단하였다.

Table 1. Clinical characteristics

Characteristics	
Age	
Range	51-87
Mean±SD	69.9±10.46
Sex	
Male	57 (84)
Female	11 (16)
Side	
Left	33 (48)
Right	35 (42)
Location	
Renal pelvis	41 (60)
Ureter	24 (35)
Ureteropelvic	3 (5)
Size	
<2cm	7 (10)
2-5cm	31 (46)
>5cm	30 (44)

결 과

수술 후 평균 추적관찰 기간은 17.1개월 (12-95)이었다. 상부요로상피암으로 수술 받은 환자 총 68명 중에서 22명에서 방광암이 재발하였고 재발까지 걸린 시간은 평균 17.1개월이었다. 상부요로상피암의 병기가 낮은 경우 (Ta, Tis, T1)에 39명 중 19명 (49%)이 방광암이 재발하였고, 병기가 높은 경우 (T2, T3, T4) 29명 중 6명 (21%)이 재발하는 결과를 보였지만 방광암의 재발한 환자에서 상부요로상피암의 병기 ($p=0.313$)나 분화도 ($p=0.194$)에 따른 유의한 차이가 관찰되지 않았다. 그러므로 상부요로상피암의 조직학적 특징으로 방광암의 재발을 예측할 수는 없었다 (Table 2). 방광암이 재발한 환자 22명 중 21명이 비근육침윤형 방광암이 발병하였고 그중 5명이 저분화도, 17명이 고분화도를 보였다. 1명의 환자에서 근육 침윤성 방광암이 관찰되었으며 추적

Table 2. Pathologic features of the upper urinary tract tumors

	Pathologic feature of upper urinary tract tumors				Total
	Superficial*		Muscle invasive [†]		
	LG	HG	LG	HG	
Bladder recurrence	13 (19)	3 (4)	1 (2)	5 (7)	22 (32)
No bladder recurrence	18 (27)	5 (7)	2 (3)	21 (31)	46 (68)
All patients	31 (46)	8 (11)	3 (5)	26 (38)	68 (100)

()=%, LG: low grade (grade 1-2), HG: high grade (grade 3). *: pathologic stage Ta, Tis, T1, [†]: pathologic stage T2, T3, T4

Table 3. Comparison of the pathologic features of bladder cancer with the pathologic features of the upper urinary tract tumors in 15 patients

Bladder pathologic features	Pathologic feature of upper urinary tract tumors				Total
	Superficial*		Muscle invasive [†]		
	LG	HG	LG	HG	
Superficial*					
LG	3 (13)	0 (0)	0 (0)	1 (5)	4 (18)
HG	9 (41)	3 (13)	1 (5)	4 (18)	17 (77)
Invasive [†]					
LG	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
HG	1 (5)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (5)
Total	13 (59)	3 (13)	1 (5)	5 (23)	22 (100)

()=%, LG: low grade (grade 1-2), HG: high grade (grade 3), *: pathologic stage Ta, Tis, T1, [†]: pathologic stage T2, T3, T4

관찰 기간 동안 근치적 방광절제술을 시행하였다 (Table 3).

상부요로상피암과 재발한 방광암의 분화도를 비교해보면 상부요로상피암의 분화도와 상관없이 재발한 방광암은 대부분 고분화도를 나타내고 있었다. 고분화도 상부요로상피암에서 재발한 방광암의 87%가 고분화도를 나타냈고 저분화도 상부요로상피암에서 재발한 방광암의 79%도 고분화도를 나타내고 있었다. 그리고 재발한 방광암의 병기는 상부요로상피암 병기와 관계없이 거의 모든 환자들에서 비근육침윤형 방광암으로 재발하였다 (Table 3).

고 찰

상부 요로 상피암을 가지고 수술 치료를 한 후에 방광암의 재발은 15-50%까지 나타난다.^{4,5,7,8} 상부요로상피암 수술 후에 방광종양 재발에 관여하는 인자에 관한 연구들이 많이 발표되었다. 현재 발표된 논문들에 따르면 상부요로상피암의 방광암의 재발에 관여하는 인자로 상부요로상피암의 병리 조직학적 소견이 논의되고 있지만 정확한 결론은 나오지 않았다. 종양의 분화도와 병기에 관련하여 Mullerad 등⁹이 발표한 논문들에 따르면 상부요로상피암의 병기와 분화도가 방광암의 재발에 영향을 준다고 발표하였다. 그러나 Cozad 등¹⁰이 발표한 논문들에 따르면 분화도는 방광암의 재발에 영향을 주지 않고 다변량 분석에서 상부요로상피암의 병기만이 의미가 있다고 발표하였다. Kim 등¹¹과 Cho 등⁵이 발표한 연구에서는 단변량 분석에서는 종양의 병기와 분화도가 방광암의 재발에 영향을 준다는 결과를 보였으나 다변량 분석에서는 분화도는 유의하지 않고 병기만 유의한 결과를 보였다. 저자들의 경우에는 병기와 분화도가 모두 방광암의 재발에 유의하지 않은 소견이 관찰되었다.

상부요로상피암 후에 방광암의 재발은 밀접한 관계가 있지만 재발한 방광암의 조직학적 특징과 자연경과에 대한 연구는 많지 않다. Krough 등¹²이 발표한 연구에 따르면 198명의 환자를 평균 46개월 추적관찰 하는 동안 상부요로상피암 수술 후 36%에서 방광암의 재발이 관찰되었다. 이 연구에 따르면 재발한 방광암의 89%에서 상부요로상피암의 분화도와 비슷하였고 72%에서 병기가 비슷하였다. 최근 Raman 등⁸이 발표한 연구에 따르면 82명의 환자를 44개월 추적 관찰한 결과 36명 (44%)에서 방광암의 재발이 발견되었다. 상부요로상피암과 재발한 방광암의 조직학적 분화도 사이에는 75% 이상 상관관계가 있지만 상부요로상피암의 병기는 재발한 방광암의 조직학적 특징과는 관계없다는 결론을 발표하였다. 저자들의 경우 상부요로상피암과 재발한 방광암의 세포분화도를 비교해보면 상부요로상피암의 분화도와 상관없이 재발한 방광암은 대부분 고분화도를 나타내고 있었다. 상부요로상피암과 재발한 방광암의 조직학적 특성 사이에는 유의한 차이가 발견되지는 않았다. 그러므로 상부요로상피암의 조직학적 특징으로는 재발한 방광암의 특징을 예측하기는 힘들 것이라고 생각한다. 이전의 여러 발표에서 상부요로상피암으로 추적관찰 중 방광내에 처음 재발하는 방광암의 대부분이 비근육침윤형, 저분화도를 나타낸다고 하였다.^{2,13} 그러나 본 연구 결과에서 상부요로상피암 후에 재발한 방광암의 조직학적 특징은 비근육침윤형, 고분화도를 보이고 있었다. 고분화도가 나타난다는 것은 재발의 가능성과 질병의 진행의 가능성이 더 높다는 것을 의미하기 때문에 상부요로상피암 수술을 받은 환자는 방광경검사와 세포 검사 등을 통한 적극적인 추적관찰이 필요하다. 본 연구 결과가 이전 연구들과 다른 결과를 보인 이유를 알아보기 위해서 발표된 연구가 많지 않고 환자 수

가 적은 상부요로상피암 대신에 병리소견, 임상증상 및 자연 경과 등이 유사하고 발표된 연구가 많은 방광종양에서 재발한 방광종양의 조직학적 특징을 살펴보는 것이 도움이 될 것으로 생각한다. Soloway¹⁴의 연구와 Liu 등¹⁵의 연구에 따르면 방광 내 이행상피암종이 재발한 경우 분화도가 저분화도보다 고분화도로 진행되어 나타난다고 발표하였다. 하지만 Borhan 등¹⁶이 발표한 연구에 따르면 157명의 환자를 대상으로 재발한 방광암의 조직학적 특징을 조사해본 결과 환자의 15%만이 저분화도에서 고분화도로 진행되었고 거의 50%의 환자의 경우에는 고분화도에서 저분화도로 분화도가 낮아졌다고 보고하였다. 물론 상부요로상피암과 방광종양이 같지는 않겠지만 방광종양에서 재발한 방광암의 조직학적 특징에 관해서도 현재 논의되고 있고 아직 명확한 결론이 나지 않은 상태이다. 그러므로 상부요로상피암 후에 재발한 방광암에 대한 분화도에 대한 결론을 내기 위해서는 보다 많은 연구가 필요하고 분자학적인 접근은 상부요로상피암 후에 재발한 방광암의 경과를 이해하는 데 도움이 될 것으로 생각한다.

결 론

상부요로상피암을 가지고 수술 치료를 받은 환자 중 32% (22/68)가 재발하였다. 상부요로 암의 병기와 분화도와 관계없이 재발한 방광암 중 대부분이 비근육침윤형 방광암이면서 고분화도를 나타냈다. 그러므로 상부요로상피암 수술 후에는 주기적인 방광경검사와 세포 검사 등을 통한 적극적인 추적관찰이 필요하다.

REFERENCES

- Kim WJ, Chung JI, Hong JH, Kim CS, Jung SI, Yoon DK. Epidemiological study for urologic cancer in Korea (1998-2002). *Korean J Urol* 2004;45:1081-8
- Flanigan RC. Urothelial tumors of the upper urinary tract In: Wein AJ, Kavoussi LR, Novick AC, Partin AW, Peters CA, editors. *Campbell-walsh urology*. 9th ed. Philadelphia: Saunders; 2007;1638-52
- Tawfik ER, Bagley DH. Upper-tract transitional cell carcinoma. *Urology* 1997;50:321-9
- Jeong IG, Kwak C, Jeong H, Lee ES, Lee CW, Lee SE. Carcinoma of the upper urinary tract: clinical analysis on patients during recent 10 years. *Korean J Urol* 2003;44:22-7
- Cho DH, Kim JS, Kim HT, Yoo ES, Kwon TG, Kim BW. Risk factors for subsequent bladder cancer recurrence following radical surgery for upper urinary tract urothelial cancer. *Korean J Urol* 2006;47:1035-40
- Hisataki T, Miyao N, Masumori N, Takahashi A, Sasai M, Yanase M, et al. Risk factors for the development of bladder cancer after upper tract urothelial cancer. *Urology* 2000;55:663-7
- Choi HC, Park CH, Kim CI, Lee SC. Risk factors and survival in patients with recurrence of bladder tumors following surgery for transitional cell carcinoma of the upper urinary tract. *Korean J Urol* 1993;32:613-8
- Raman JD, Sosa RE, Vaughan ED Jr, Scherr DS. Pathologic features of bladder tumors after nephroureterectomy or segmental ureterectomy for upper urinary tract transitional cell carcinoma. *Urology* 2007;69:251-4
- Mullerad M, Russo P, Golijanin D, Chen HN, Tsai HH, Donat SM, et al. Bladder cancer as a prognostic factor for upper tract transitional cell carcinoma. *J Urol* 2004;172:2177-81
- Cozad SC, Smalley SR, Austenfeld M, Noble M, Jennings S, Raymond R. Transitional cell carcinoma of the renal pelvis or ureter: patterns of failure. *Urology* 1995;46:796-800
- Kim KH, Park JS, Kim CI, Lee KS. Risk factors for the development of bladder transitional cell carcinoma following surgery for transitional cell carcinoma of the upper urinary tract. *Korean J Urol* 2005;46:229-33
- Krough J, Kvist E, Rye B. Transitional cell carcinoma of the upper urinary tract: prognostic variables and post-operative recurrence. *Br J Urol* 1991;67:32-6
- Stewart GD, Bariol SV, Grigor KM, Tolley DA, McNeill SA. A comparison of the pathology of transitional cell carcinoma of the bladder and upper urinary tract. *BJU Int* 2005;95:791-3
- Soloway MS. Managing superficial bladder cancer: an overview. *Urology* 1992;40:5-10
- Liu BC, Weiss RE, Gordon JN, Droller MJ. Biology of metastasis: clinical implication. *Semin Surg Oncol* 1992;8:267-73
- Borhan A, Reeder JE, O'Connell MJ, Wright KO, Wheelless LL, di Sant'Agnese PA, et al. Grade progression and regression in recurrent urothelial cancer. *Urology* 2003;169:2106-9