

지속적 비정상 요세포검사의 의미

The Significance of Persistent Abnormal Urine Cytology

Sang Wook Park, In Ho Chang¹, June Hyun Han, Kyung Won Kawk, Seung Hyun Ahn

From the Department of Urology, Hanil General Hospital, ¹Chung-Ang University College of Medicine, Seoul, Korea

Purpose: We investigated the factors that predicted later transitional cell carcinoma (TCC) in a subgroup of patients with abnormal cytology and negative initial evaluations.

Materials and Methods: From January 2002 to June 2007, we retrospectively identified 58 patients. Cases were considered discordant if a work-up of urine cytology was abnormal although initial cystoscopy, upper tract evaluation, and biopsies resulted in a negative or benign diagnosis. Patients who could complete a urine cytology test after 6 to 8 weeks and who were followed up for at least 1 year were included in this study. According to later TCC demonstration, we compared risk factors for TCC between the later TCC group and the benign group and evaluated the independent factors that predicted later TCC by use of a Cox proportional hazards regression model.

Results: Of the 58 patients, the mean follow-up was 12.7±17.3 months (range: 2-83 months), and 14 patients (23.7%) had a prior history of TCC. During follow-up, 9 patients (15.3%) had TCC and 1 patient had prostate cancer. In the later TCC group, the incidence of a prior history of TCC ($p=0.03$) and persistent abnormal cytology ($p<0.001$) were higher than in the benign group in univariate analysis. In the Cox proportional hazards regression model, persistent abnormal cytology ($p=0.033$, relative risk (RR): 17.380 [95% CI: 1.265-238.783]) was the only independent factor to predict later TCC. The mean follow-up duration of later TCC demonstration was 8.55 months (range: 2-32 months).

Conclusions: Our results suggest that in the setting of persistent abnormal urine cytology with a negative initial evaluation, 53.3% of patients will later develop TCC. Patients with persistent abnormal cytology need intensive follow-up within 1 year. (Korean J Urol 2009;50:125-129)

Key Words: Urine; Cytology; Bladder; Carcinoma, transitional cell

Korean Journal of Urology
Vol. 50 No. 2: 125-129 February
2009

DOI: 10.4111/kju.2009.50.2.125

한전의료재단 한일병원
비뇨기과, ¹중앙대학교
의과대학 비뇨기과학교실

박상욱 · 장인호¹ · 한준현
곽경원 · 안승현

Received : October 6, 2008
Accepted : December 11, 2008

Correspondence to: Seung Hyun Ahn
Department of Urology, Hanil
General Hospital, 388-1,
Ssangmoon 3-dong, Dobong-gu,
Seoul 132-703, Korea
TEL: 02-901-3159
FAX: 02-901-3464
E-mail: uroahn@dreamwiz.com

© The Korean Urological Association, 2009

서 론

요세포검사와 방광경검사는 방광암의 진단 및 추적검사로 널리 사용되고 있다. 요세포검사는 특이도는 높으나 저병기, 저분화도의 방광암에 대해 민감도가 낮고, 숙련된 관찰자가 요구되며 방광경검사는 침습적이며 간혹 크기가 작거나 상피내암인 경우 진단하기 힘든 단점이 있다. 실제 임상에서 요세포검사 결과 비정상적인 세포의 출현은 요로계

의 이행상피암의 존재 가능성을 시사하며,^{1,2} 대부분의 비뇨기과 의사들은 이런 경우 이행상피암에 준해서 검사한다.

요세포검사의 가양성률은 1-12%로, 대부분의 경우, 요로 감염, 방사선 치료나 방광 내 약물주입요법, 항암화학요법에 의한 세포의 변화가 원인으로 알려져 있다.³ 세포의 변화는 치료중단 수개월에서 수년까지도 지속될 수 있다. 이러한 가양성률에는 방광경검사에서 육안적으로 종양이 발견되지 못한 환자도 포함될 가능성이 있고, 다양한 요세포검사 결과를 어떻게 해석하고 임상에 적용해야 하는지에 대한

표준화된 치료방침은 없는 실정이다. 보고에 따르면 방광경검사에서 특이소견이 발견되지 않았으나 지속적인 ‘suspicious malignant’ 요세포검사 결과를 보인 환자의 40%에서 1년 내 이행상피종양이 발생되었으며 평균 진단기간은 5.6개월이었다.⁴ 이 연구는 오직 ‘suspicious malignant’ 요세포검사 결과만을 대상으로 한 것이고 ‘atypical’과 ‘malignant urothelial cell’은 포함되지 않았다.

본 연구는 요로계 방사선검사 및 내시경검사에서 정상이고 비정상적인 요세포검사 결과를 보인 환자를 어떻게 치료하고 추적검사할 것인지에 대해 알아보기 위해서 환자들의 경과를 분석하였고, 환자들에서 향후 이행상피종양의 발생을 증가시킬 수 있는 위험인자들에 대해 조사하였다.

대상 및 방법

2002년 1월부터 2007년 6월까지 본원에서 2,079명의 환자를 대상으로 시행한 2,410례의 요세포검사를 후향적으로 분석하였다. 혈뇨나 요로상피암이 의심되는 환자에서 초기 검사로 신장초음파, 신우조영술, 또는 복부전산화단층촬영 등의 방사선검사와 자가배뇨세포검사를 시행하고 초기검사의 결과에 따라 다음 방문 시 방광경검사 및 방광세척액 세포검사를 시행하였다. 요세포검사소견은 한 명의 병리학자가 판독하였으며, ‘normal’, ‘reactive’, ‘atypical’, ‘suspicious malignant’ 그리고 ‘positive malignant urothelial cell’로 분류하였다. 이 중 비정상적 요세포검사 소견은 ‘atypical’, ‘suspicious malignant’ 그리고 ‘positive malignant urothelial cell’을 포함하였다. 요로상피암이 발견되지 않았으나 비정상적인 요세포검사를 보인 환자에서는 필요에 따라 방광조직검사, 요관카테터를 이용한 상부요로세척액 세포검사 및 요관경검사를 시행하였다. 모든 환자에서 6-9주 후에 요세포검사를 다시 시행하였으며, 이 때 비정상 요세포검사를 보이는 경우

지속적 비정상 요세포검사소견으로 정의하였다. 본 연구에서 초기 검사에서 악성종양이 발견된 환자나 적어도 1년 이상의 추적조사에 실패한 환자는 제외하였다. 대상 환자들의 의무기록을 참고하여 나이, 성별, 흡연력, 이행상피종양 과거력 등을 조사하였다. 이들 환자에 대하여 이후 3-6개월마다 요세포검사, 신장초음파, 방광경검사를 시행하였고, 필요에 따라 신우조영술, 복부전산화단층촬영을 시행하였고, 이상소견이 관찰 시에 방광조직검사, 요관카테터를 이용한 상부요로세척액 세포검사 및 요관경검사를 시행하였다.

대상환자들은 추적검사 과정 중 요 이행상피암이 발견된 환자군과 양성질환군으로 분류하여 비교분석하였다. 통계분석은 SPSS (version 12.0) 프로그램을 사용하였고 각 군에서 항목비교는 chi-square test와 Student’s t-test를 이용하였다. Kaplan-Meier method를 이용하여 무병 생존곡선을 구하였고 무병 생존분석은 log-rank test를 사용하여 비교하였으며, Cox 비례위험 회귀모형을 사용하여 이행상피종양 발생의 독립적인 위험인자를 알아보았다. 유의 수준은 p값이 0.05 미만일때 통계학적 의미가 있는 것으로 판단하였다.

결 과

2,079명의 환자의 요세포검사 환자 중 205명 (9.9%)의 환자에서 비정상 요세포검사소견을 보였으며 이 중 39명 (19%)은 초기 검사에서 악성종양이 발견되었다. 악성종양이 발견되지 않은 166명 (81%) 중 108명 (65.1%)이 1년 이상의 추적조사에 실패하여 결국 요세포검사에서 비정상소견을 보였으나 다른 검사에서 이상소견을 보이지 않은 환자수는 58명이었다 (Fig. 1). 평균추적검사 기간은 12.7개월 (2-83)이었고, 남자가 41명, 여자가 17명이었다. 흡연의 과거력을 가진 환자는 17명이었고 14명은 이행상피종양의 과거력을 가지고 있었다 (Table 1). 이들 중 9명의 환자가 추적

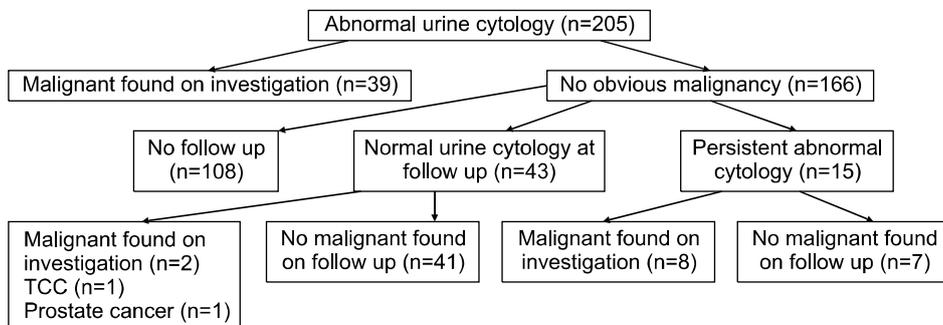


Fig. 1. Flow diagram of the study design and results of abnormal urinary cytology-later transitional cell carcinoma demonstration for 205 patients. There were 58 patients with abnormal urinary cytology and a negative initial evaluation for malignancy, and transitional cell carcinoma was diagnosed in 9 of these patients on further investigation as a result of persistent abnormal cytology or abnormal cytology at the time of the second investigation. TCC: transitional cell carcinoma.

Table 1. Patient characteristics (n=58)

Characteristics	
Age (years, mean±SD)	62.9±15.1 (17-90)
Male (%)	41 (69.5)
Smoking history (%)	17 (28.8)
Previous TCC history (%)	14 (23.7)
Cytomorphologic feature (%)	
Atypical urothelial cell	48 (82.8)
Suspicious TCC	8 (13.8)
TCC	2 (3.4)
Follow-up duration (months, mean±SD)	12.7±17.3 (2-83)

TCC: transitional cell carcinoma

Table 2. Comparison of the variables between the later TCC demonstration group and the benign group according to malignancy detection on the follow-up evaluation

Variables	Later TCC	Benign	p-value
No of patients (%)	9 (15.3)	49 (83.1)	
Age (years, mean±SD)	70.0±7.52	61.6±15.9	0.127
Male (%)	6 (66.7)	34 (69.4)	0.567
Smoking history (%)	5 (55.6)	12 (24.5)	0.106
Previous TCC history (%)	5 (55.6)	9 (18.4)	0.030
Cytomorphologic feature (%)			
Atypical urothelial cell	6 (66.7)	42 (85.7)	0.177
Suspicious or TCC	3 (33.3)	7 (14.3)	p<0.00
Persistent abnormal urine cytology	8 (88.9)	7 (14.3)	1
Follow-up duration (months, mean±SD)	8.55±10.7	12.0±15.33	0.418

TCC: transitional cell carcinoma

검사 과정 중에 이행상피종양이 발견되었다. 2명은 상부요로이행상피종양이었고 나머지는 방광이행상피종양이었다. 이들 중 8명은 지속적인 비정상 요세포 검사소견을 보였으며, 1명만이 재시행한 요세포검사서 정상소견을 보였으나 추적관찰에서 이행상피암이 발견되었다. 1명의 환자에서는 직장수지검사서 전립선결절이 촉지되었고 이후 시행한 전립선조직검사서 전립선암으로 판정되었다. 단변량 분석결과 이행상피종양 환자군에서 이행상피종양의 과거력 (p<0.03)과 지속적인 비정상 요세포검사 (p<0.001) 빈도가 양성질환군에 비해 통계적으로 유의하게 높았다 (Table 2). Kaplan-Meier method를 이용하여 무병 생존곡선에서 이행상피종양의 진단까지 평균 추적검사기간은 8.55개월 (2-32)이었으며, 추적검사 중 시행한 요세포검사서 지속적인 비정상 요세포검사 결과를 보인 환자군 (15명)의

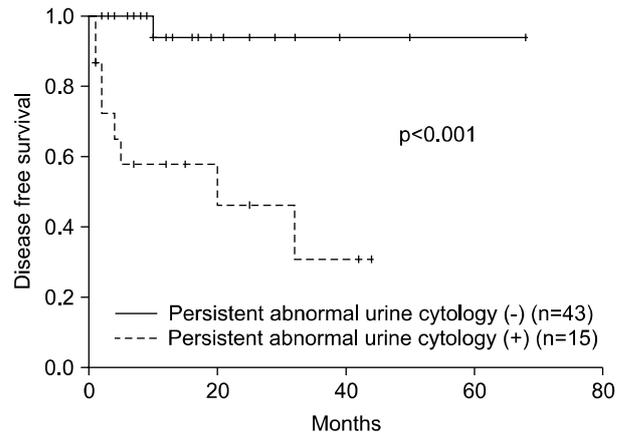


Fig. 2. Kaplan-Meier curves for disease-free survival according to the absence or presence of persistent abnormal urine cytology. The patients with persistent abnormal urine cytology (n=15) had lower disease-free survival than did the patients with normal urine cytology at follow-up (n=43, p<0.001).

Table 3. Risk factors for later TCC demonstration on follow-up evaluation in Cox proportional hazards regression model

Variables	Relative risk (95% CI)	p-value
Age ^a	1.007 (0.928-1.094)	0.859
Male	3.847 (0.317-46.721)	0.290
Smoking history	0.091 (0.007-1.127)	0.062
Previous TCC history	0.607 (0.101-3.631)	0.584
Initial suspicious or TCC	3.490 (0.607-20.052)	0.161
Persistent abnormal urine cytology	17.380 (1.265-238.783)	0.033

CI: confidence interval, TCC: transitional cell carcinoma, ^a: continuous variables

무병 생존율은 정상적인 요세포검사 결과를 보인 환자군 (43명)에 비해 통계적으로 유의하게 낮았다 (p<0.001)(Fig. 2). Cox 비례위험 회귀모형을 이용한 다변량 분석에서 지속적인 비정상 요세포검사 결과 (p=0.033, relative risk (RR): 17.380 [95% confidence interval (CI): 1.265-238.783])가 이행상피종양 발생의 독립적 위험인자였다 (Table 3).

고 찰

방광뇨를 이용한 요세포검사는 간편하고 반복 시행할 수 있다는 장점이 있으나, 다른 부위의 세포검사, 예를 들면 유방이나 갑상선 세포검사와는 달리 비정상적인 부위에 대한 정확한 위치정보를 얻을 수 없으며 단지 요 중에 비정상세포나 암세포의 존재 여부만을 알 수 있다. 상피내암 같은

고등급분화도의 방광암인 경우 소변에 탈락된 방광암 세포가 쉽게 관찰되어 방광암 진단에 유용하게 사용될 수 있다.⁵ 그러나 저등급 분화도의 방광암인 경우 민감도가 낮다.¹⁶ 그리고 요세포검사는 요석, 감염, 화학요법이나 방사선요법에 영향을 받을 수 있다.³ 요세포검사의 이상은 의사에게 경각심을 주어 좀 더 침습적인 의학적 진단검사를 시행하도록 하고 환자에게는 발견되지 않은 암이 존재하지 않을까 하는 불안감을 갖게 한다. 현시점에서 요세포검사를 제외한 모든 검사에서 정상인 경우 적절한 치료지침이 없는 실정이다.

비정상적인 요세포검사를 제외한 초기검사서 정상인 경우에는 두가지 상황을 예측할 수 있다. 첫 번째는 악성종양이 존재하지만 내시경적 혹은 조직검사서 진단하지 못한 경우이고, 두 번째는 악성종양이 존재하지 않는 상황이다. 보고에 의하면 요세포검사 결과 'atypical' 요세포를 보인 경우 20%가 넘는 환자에서 악성종양이 발견되었다고 하였다.^{7,9} 이와 같은 사실은 'atypical' 요세포검사 결과도 주의 깊은 추적관찰이 필요함을 시사하며, 본 연구에서도 요세포검사서 'atypical' 이상의 지속적인 비정상 요세포검사를 보인 환자에서 이행상피종양의 발생빈도 (53.3%)가 높았다. 그러므로 지속적으로 요세포검사를 반복 시행함으로써 이행상피종양의 진단율을 높일 수 있을 것으로 생각한다. 양성질환에서도 요세포 검사의 이상이 나타날 수 있으며 실제 임상에서 요세포검사의 정확성이 높이기 위해 검체는 채취 즉시 고정해서 검사실로 전달하고, 환자의 임상정보를 세포병리학자에게 충분히 제공해주는 것도 이러한 오차를 줄이는데 중요할 것으로 생각한다.

본 연구에서 한명의 환자에서는 직장수지검사서 결절이 촉지되어 전립선조직검사를 시행하였고 전립선암으로 판명되었다. Rupp 등¹⁰과 Nabi 등,⁴ 그리고 Krishnan과 Truong¹¹의 보고에 의하면 전립선암세포는 부드러운 경계를 가진 난형핵과 크고 뚜렷한 핵소체 그리고 불분명한 다형성 (pleomorphism)을 특징으로 하며 비정상 이행상피세포와의 감별이 사실상 불가능하다고 하였다. 이와 같은 사실은 비정상적인 요세포검사를 보인 남자환자에서는 주의 깊은 전립선검사가 필요하며 특히, 요세포검사를 제외한 초기검사서 특이사항이 없는 경우 전립선암에 대한 검사를 고려해야 할 것으로 생각한다. 그러나 본 연구에서 단명한 명의 환자에서만 전립선암이 발견되었으므로 좀 더 추가적인 연구가 필요할 것으로 생각한다.

본 연구에서 15명의 환자는 지속적인 비정상 요세포검사 소견을 보였으며 이들 중 8명의 환자에서는 추적검사 중 이행상피종양이 발견되었다. 초기에 요세포검사와 기타검사와의 불일치는 추적관찰 기간 중에 요세포검사 및 내시

경 검사를 반복 시행함으로써 보완될 수 있을 것으로 생각한다. 추적관찰 기간을 정하는데 명확한 기준은 없으나 본 연구결과 지속적인 비정상 요세포검사를 보인 환자들은 이행상피암이 추후에 발견되는데 평균 소요시간이 8.55개월 (2-32)이고, 이행상피암이 추후에 발견된 환자 중 대부분이 지속적인 비정상 요세포검사를 보이는 점을 고려할 때, 지속적인 비정상 요세포검사를 보이는 경우에는 적어도 1년 내에는 주의 깊은 검사가 필요할 것으로 생각한다.

Nabi 등⁴은 요세포검사서 악성종양이 의심되는 경우 요세포검사를 반복해서 재시행하는 것만이 이행상피종양을 발견하는 유일한 의미 있는 예측인자라고 보고하였다. 이는 본 연구의 결과와 유사하며, 본 연구에서는 이를 Kaplan-Meier method를 이용하여 무병 생존곡선 및 Cox 비례위험 회귀모형을 이용한 다변량 분석을 이용하여 지속적인 비정상 요세포검사 결과가 독립적인 이행상피종양 발생의 위험인자임을 나타냈다.

본 연구는 몇가지 제한점을 가지고 있다. 첫째, 몇몇 보고들에 의하면 이행상피종양의 과거력이 있고 요세포검사서 비정형세포를 보이는 환자들은 이행상피종양에 준해서 즉시 세심한 검사를 시행하여야 한다고 주장하였다.^{7,12} 표재성 이행상피종양의 70-80%가 재발¹³한다는 사실을 감안하면 극히 타당한 주장이라 생각한다. 본 연구에서 단변량 분석 결과 이행상피종양의 과거력이 이행상피종양의 발견율을 높였으나 Cox 비례위험 회귀모형에서 이행상피종양의 발생 예측인자는 되지 못했다. 이는 이행상피종양의 과거력보다는 지속적인 비정상 요세포검사 결과가 좀 더 강력한 이행상피종양의 발생 예측인자임을 의미하거나 본 연구에서 이행상피종양의 과거력을 가진 모든 환자들은 bacillus Calmette-Guerin (BCG) 방광주입요법을 시행 받았으므로 BCG 주입요법의 재발방지 효과에 의하여 그러한 결과가 나타날 수 있을 것으로 생각한다. 둘째, 대상환자수가 적다는 점이며, 적은 환자수에서의 단변량 분석은 선택오류를 범할 가능성이 있다. 그러므로 이러한 점을 보완하기 위한 대규모 연구가 필요할 것으로 생각한다.

결 론

본 연구결과 초기검사서 정상이고 비정상적인 요세포검사를 보인 환자의 15.3%에서 추적검사기간 중 이행상피종양이 발견되었다. 특히, 추적검사기간 중 재시행한 요세포검사서 지속적인 비정상 결과를 보인 경우 이행상피종양의 발생률 (53.3%)이 높았으며, 이행상피종양의 발생을 예측할 수 있는 독립적인 위험인자였다. 지속적인 비정상 요세포검사 결과를 보이는 경우 특히 1년 내 주의 깊은 추

적검사가 필요할 것으로 생각한다.

REFERENCES

1. Bastacky S, Ibrahim S, Wilczynski SP, Murphy WM. The accuracy of urinary cytology in daily practice. *Cancer* 1999;87:118-28
2. Grossfeld GD, Litwin MS, Wolf JS Jr, Hricak H, Shuler CL, Agerter DC, et al. Evaluation of asymptomatic microscopic hematuria in adults: the American Urological Association best practice policy--part II: patient evaluation, cytology, voided markers, imaging, cystoscopy, nephrology evaluation, and follow-up. *Urology* 2001;57:604-10
3. Koshikawa T, Leyh H, Schenck U. Difficulties in evaluating urinary specimens after local mitomycin therapy of bladder cancer. *Diagn Cytopathol* 1989;5:117-21
4. Nabi G, Greene D, O'Donnell MO. Suspicious urinary cytology with negative evaluation for malignancy in the diagnostic investigation of haematuria: how to follow up? *J Clin Pathol* 2004;57:365-8
5. Koss LG, Deitch D, Ramanathan R, Sherman AB. Diagnostic value of cytology of voided urine. *Acta Cytol* 1985;29:810-6
6. Kwon DH, Hong SJ. The clinical utility of BTA TRAK, BTA stat, NMP22 and urine cytology in the diagnosis of bladder cancer: a comparative study. *Korean J Urol* 2003;44:721-6
7. Deshpande V, McKee GT. Analysis of atypical urine cytology in a tertiary care center. *Cancer* 2005;105:468-75
8. Bhatia A, Dey P, Kakkar N, Srinivasan R, Nijhawan R. Malignant atypical cell in urine cytology: a diagnostic dilemma. *Cytojournal* 2006;3:28
9. Jo MK, Chung JS, Lee SE. The significance of atypical cell in urinary cytology. *Korean J Urol* 1998;39:9-14
10. Rupp M, O'Hara B, McCullough L, Saxena S, Olchiewski J. Prostatic carcinoma cells in urine specimens. *Cytopathology* 1994;5:164-70
11. Krishnan B, Truong LD. Prostatic adenocarcinoma diagnosed by urinary cytology. *Am J Clin Pathol* 2000;113:29-34
12. Leibovitch I, Lew S, Sternberg I. The clinical significance for a suspicious (Class III) urine cytology sample. American Urological Association 2007 Annual Meeting, Anaheim, 2007
13. Kroft SH, Oyasu R. Urinary bladder cancer: mechanisms of development and progression. *Lab Invest* 1994;71:158-74