

상부요로와 방광 이행상피세포암 간 세포분화도의 일치도

Grade Concordance between Transitional Cell Carcinoma of the Bladder and the Upper Urinary Tract

Kwang Jae Woo, Kyung Won Kwak, Han Yong Choi, Hyun Moo Lee

From the Department of Urology, Sungkyunkwan University School of Medicine, Seoul, Korea

Purpose: Transitional cell carcinoma (TCC) is thought to involve the entire urothelium as a multifocal field change. The tumor grade is a major prognostic factor in TCC and predicting the grade of TCC may be of clinical significance. The objective of this study is to clarify the grade concordance between upper tract TCC and bladder TCC.

Materials and Methods: From 1994 to 2006, a total of 241 patients underwent nephroureterectomy for upper tract TCC. Seventy-four of the 241 patients who had a history of previous bladder cancer and/or synchronous or metachronous bladder TCC were included in this study. The grade was recorded for each tumor. Fisher's exact test of concordance was used for statistical analysis.

Results: For the 74 patients who were analyzed, 42 patients (56.8%) developed bladder TCC during their follow up after nephroureterectomy, 14 patients (18.9%) had a history of bladder TCC prior to nephroureterectomy and 18 patients (24.3%) had a synchronous bladder tumor. In the case of developing bladder TCC during their follow up after nephroureterectomy, the grade concordance is highest between upper tract TCC and bladder TCC in 81.0% of the cases ($p=0.005$). Overall, the concordance rate between the upper tract TCC grade and the bladder TCC grade was 77.0% ($p<0.001$).

Conclusions: Concordance of the TCC in the upper urinary tract and bladder was present in 77.0% of the cases. The patients who developed bladder tumor during their follow up after nephroureterectomy had the highest grade concordance between upper tract TCC and bladder TCC in 81.0% of the cases. This knowledge can have a significant impact on the therapeutic and follow up plans for transitional cell carcinoma. (**Korean J Urol 2008;49:7-11**)

Key Words: Bladder, Upper urinary tract, Transitional cell carcinoma

대한비뇨기과학회지
제 49 권 제 1 호 2008

성균관대학교 의과대학
비뇨기과학교실

우광재 · 곽경원 · 최한용 · 이현무

접수일자 : 2007년 6월 29일
채택일자 : 2007년 11월 7일

교신저자: 이현무
삼성서울병원 비뇨기과
서울특별시 강남구 일원동 50
☎ 135-710
TEL: 02-3410-6543
FAX: 02-3410-3027
E-mail: besthtml@medimail.co.kr

서론

신우 및 요관, 방광의 요로상피는 동일한 이행세포로 구성되어 있으며, 상부요로 이행상피세포암은 다중기원 등의 방식으로 상부요로의 다른 부위 또는 방광 내로 재발하는 특징을 가지고 있다. 특히, 상부요로 이행상피세포암이 가장 많이 재발하는 곳은 방광이며 약 30%에서 방광 내 재발을 한다고 알려져 있다.^{1,2} Hall 등³과 Cozad 등⁴은 상부요로

이행상피세포암 환자의 술 후 방광 내 재발에 있어 종양의 세포분화도가 중요한 예측 인자라고 하였으며, Heney 등⁵은 종양의 세포분화도가 생존에 영향을 미친다고 하였다. 따라서, 이행상피세포암에서 종양의 세포분화도를 예측하는 것은 임상적으로 중요한 의미를 지닌다고 할 수 있겠다. 하지만, 상부요로 및 방광에서 동시에 또는 차후에 발생하는 이행상피세포암 간의 세포분화도 연관성에 대한 보고는 드물어 저자들은 상부요로 이행상피세포암과 방광 이행상피세포암의 세포분화도 일치도에 대하여 알아보았다.

대상 및 방법

1994년부터 2006년까지 본원 비뇨기과에서 상부요로 이행상피세포암으로 신요관전적출술을 시행 받은 241례의 환자 중 전이성 병변은 없으면서 방광암의 기왕력이 있는 경우, 상부요로 이행상피세포암과 방광암이 동시에 존재하는 경우 또는 신요관전적출술 이후 방광 내 재발을 보인 74명을 대상으로 의무기록을 후향적으로 분석하여 종양의 세포분화도를 조사하였다. 대상 환자의 신요관전적출술 당시 평균 연령은 62.5세 (32-83)였으며 평균 경과 관찰 기간은 55.3개월 (3-142)이었다.

상부요로 이행상피세포암과 방광 이행상피세포암의 전체 세포분화도 일치율을 알아보았으며 이를 신요관전적출술 후 방광 내 재발군, 방광 이행상피세포암의 기왕력이 있는 신요관전적출술 시행군, 그리고 방광 및 상부요로에 동시에 암을 가진 군으로 세분하여 각각의 세포분화도 일치율을 알아보았다. 종양의 세포분화도는 WHO의 분류법에 따라 Grade I, II, III로 나누었으며 Grade I, II는 저분화도 종양으로 Grade III는 고분화도 종양으로 각각 세분하였으며 상피내암의 경우 종양의 특성을 고려하여 고분화도 종양으로 분류하여 알아보았다.

Table 1. Number of patients according to the tumor grade

		No. of patients (%)
Upper tract TCC	Grade I	6 (8.1)
	Grade II	47 (63.5)
	Grade III	21 (28.4)
Bladder TCC	Grade I	12 (16.2)
	Grade II	40 (54.1)
	Grade III	18 (24.3)
	CIS	4 (5.4)
Total		74 (100)

TCC: transitional cell carcinoma, CIS: carcinoma in situ

상부요로와 방광 이행상피세포암의 세포분화도 일치율에 대하여 Fisher's exact test를 이용하여 알아보았으며 p값이 0.05 미만일 때 통계적으로 유의하다고 판정하였다.

결 과

상부요로 이행상피세포암의 세포분화도를 보았을 때 Grade I은 6례 (8.1%), Grade II는 47례 (63.5%), Grade III은 21례 (28.4%)였으며 방광 이행상피세포암의 경우 Grade I은 12례 (16.2%), Grade II는 40례 (54.1%), Grade III은 18례 (24.3%), carcinoma in situ (CIS)는 4례 (5.4%)였다 (Table 1). 이를 다시 저분화도와 고분화도로 분류하였을 때 상부요로 이행상피세포암 및 방광 이행상피세포암에서 고분화도를 보인 경우는 각각 21례 (28.4%), 22례 (29.7%)였으며 저분화도를 보인 경우는 각각 53례 (71.6%), 52례 (70.3%)였다.

대상 환자 74례 중 신요관전적출술 후 방광 내 재발군은 42례 (56.8%), 방광 이행상피세포암의 기왕력이 있는 신요관전적출술 시행군은 14례 (18.9%), 그리고 방광 및 상부요로에 동시에 암을 가진 군은 18례 (24.3%)였으며, 상부요로 이행상피세포암과 방광 이행상피세포암의 전체 세포분화도의 일치율은 77.0%였다 ($p < 0.001$, Table 2).

신요관전적출술 후 방광 내 재발군에서 3례의 Grade I 상부요로 이행상피세포암은 Grade I과 Grade III로 각각 2, 1례씩 방광 내 재발하였으며, 30례의 Grade II의 경우는 Grade I으로 6례, Grade II로 20례, Grade III로 4례 방광 내에 재발하였고, 9례의 Grade III의 경우는 Grade I으로 0례, Grade II로 3례, Grade III로 6례가 방광 내 재발하였다. 이 군에서의 세포분화도 일치율은 81.0%였다 ($p = 0.005$, Table 3).

방광 이행상피세포암의 기왕력이 있는 신요관전적출술 시행군의 경우 1례의 Grade I 방광 이행상피세포암은 Grade II로 1례가 상부요로로 재발하였으며, 7례의 Grade II의 경우는 Grade I으로 0례, Grade II로 5례, Grade III로 2례 상부요로로 재발하였고, 6례의 Grade III의 경우는 Grade I으로 0례, Grade II로 1례, Grade III로 5례가 상부요로로 재발하였

Table 2. Overall grade concordance between upper tract TCC and bladder TCC

		Upper tract TCC grade (%)		Total (%)	p-value*
		Low	High		
Bladder TCC grade (%)	Low	44 (59.5)	8 (10.8)	52 (70.3)	<0.001
	High	9 (12.1)	13 (17.6)	22 (29.7)	
Total (%)		53 (71.6)	21 (28.4)	74 (100)	

*: Fisher's exact test, TCC: transitional cell carcinoma

Table 3. Grade concordance in the case of developing bladder TCC during follow up after nephroureterectomy

		Upper tract TCC grade (%)		Total (%)	p-value*
		Low	High		
Bladder TCC grade (%)	Low	28 (66.7)	3 (7.1)	31 (73.8)	0.005
	High	5 (11.9)	6 (14.3)	11 (26.2)	
Total (%)		33 (78.6)	9 (21.4)	42 (100)	

*: Fisher's exact test, TCC: transitional cell carcinoma

Table 4. Grade concordance in the case of having a history of bladder TCC prior to nephroureterectomy

		Upper tract TCC grade (%)		Total (%)	p-value*
		Low	High		
Bladder TCC grade (%)	Low	6 (42.9)	2 (14.3)	8 (57.2)	0.103
	High	1 (7.1)	5 (35.7)	6 (42.8)	
Total (%)		7 (50)	7 (50)	14 (100)	

*: Fisher's exact test, TCC: transitional cell carcinoma

Table 5. Grade concordance in the case of having both upper tract and bladder tumors at the same time

		Upper tract TCC grade (%)		Total (%)	p-value*
		Low	High		
Bladder TCC grade (%)	Low	10 (55.5)	3 (16.7)	13 (72.2)	0.583
	High	3 (16.7)	2 (11.1)	5 (27.8)	
Total (%)		13 (72.2)	5 (27.8)	18 (100)	

*: Fisher's exact test, TCC: transitional cell carcinoma

다. 방광 이행상피세포암의 기왕력이 있는 신요관전적출술 시행군과 방광 및 상부요로에 동시에 암을 가진 군에서는 세포분화도의 일치도가 통계적으로 유의한 결과를 보이지는 않았으나 각각 78.6%, 66.6%의 일치율을 나타냈다 ($p=0.103$, $p=0.583$, Table 4, 5).

고 찰

상부요로 이행상피세포암은 드문 질환으로 모든 신종양의 5%, 전체 요로 이행상피세포암의 5-10%를 차지하며⁶ 다중기원 등의 방식으로 다른 부위에 종양이 생길 가능성이 50% 이상이고 약 15-50%에서 방광 내 재발을 한다고 알려져 있다.¹² 종양의 병기, 세포분화도 등이 상부요로 이행상피세포암의 방광 내 재발에 영향을 미치는 인자이고^{3,4} Huben 등⁶과 Ozsahin 등⁷은 종양의 병기와 세포분화도가 생존에 영향을 미친다고 하였다. 또한 방광 이행상피세포암

도 약 2-7%에서는 상부요로로의 재발을 보이며, 방광 이행상피세포암의 상부요로 내 재발에 영향을 미치는 인자로는 상피내암,⁸ 방광전적출술 당시 요도침범 여부⁹ 등이 알려져 있다. 따라서, 이행상피세포암에서 종양의 세포분화도를 예측하는 것은 임상적으로 중요한 의미를 지닌다고 할 수 있겠다.

이행상피세포암의 전반적인 특징으로 방광 이행상피세포암의 경우 대개 비침습적이며 낮은 등급의 세포분화도를 보이는 반면 상부요로 이행상피세포암의 경우에서 보다 높은 등급의 세포분화도를 보인다는 보고는 있었으나,¹⁰ 본 연구와 같이 상부요로 및 방광에서 동시에 또는 차후에 발생하는 이행상피세포암 간의 세포분화도 연관성에 대한 보고는 드물다.

상부요로 이행상피세포암 및 방광 이행상피세포암에서 고분화도를 보인 경우는 각각 21례 (28.4%), 22례 (29.7%)였으며 저분화도를 보인 경우는 각각 53례 (71.6%), 52례 (70.3%)

로 거의 비슷한 분포를 보여 Stewart 등¹⁰의 결과와는 다른 소견을 보였다. 이는 아마도 본 연구가 단일 연구기관을 방문한 환자들로 제한되어 발생한 차이로 생각한다.

신요관전적출술 후 방광 내 재발군의 경우, 상부요로 이행상피세포암과 방광 이행상피세포암의 세포분화도가 81.0%에서 일치하여 가장 높은 일치율을 보였으며 방광 내 재발까지 대개 3년 내에 재발한다는 Murphy 등¹¹의 보고와 마찬가지로 본 연구에서도 대상 환자의 88.1%가 3년 내에 재발하여 비슷한 결과를 보였다. 특히 근육층 이상을 침범하는 방광암으로 재발하여 근치적 방광전적출술을 시행 받은 경우가 2례 있었는데 이 경우 상부요로와 방광 모두에서 고분화의 세포분화도를 보였다. 이 군에서의 방광 내 재발 횟수는 평균 2.2회 (1-7)였으며 방광종양이 2회 이상 재발했던 경우에는 가장 처음에 재발했던 방광종양의 세포분화도와 비교하여 분석하였다.

방광 이행상피세포암의 기왕력이 있는 신요관전적출술 시행군의 경우, 고분화의 세포분화도를 보인 6례 중 5례에서는 고분화의 상부요로 이행상피세포암으로 재발하였으며 저분화의 세포분화도를 보인 8례 중 6례에서는 저분화의 상부요로 이행상피세포암으로 재발하였다. 특히 근치적 방광전적출술 이후 51개월째에 상부요로로 재발했던 경우가 1례가 있었는데 방광과 상부요로 모두에서 고분화의 세포분화도를 보였다. 이처럼 방광 이행상피세포암이 상부요로로 재발할 때 증례 수가 제한적인 관계로 통계적으로 유의하지는 않았으나 상부요로 이행상피세포암과 재발성 방광 이행상피세포암 간 세포분화도가 일치하는 경향을 확인할 수 있었다.

방광 및 상부요로에 동시에 암을 가진 군의 경우, Palou 등¹²은 포재성 방광 이행상피세포암을 가진 1,529례 중 28례 (1.8%)만이 방광과 상부요로에 동시에 이행상피세포암을 보이며 그 중 71%에서 세포분화도가 일치한다고 보고하여 66.6%의 일치율을 보인 본 연구와 거의 비슷한 결과를 보였다.

본 연구에서 제한점은 T병기를 함께 고려하지 않았다는 점이다. 하지만 저자들은 이행상피세포암에서 T병기와 더불어 중요한 예후 및 재발 인자로 여겨지는 세포분화도에 대하여 상부요로와 방광 이행상피세포암 간의 관련성을 알아보고자 한 것이었다. 상부요로 이행상피세포암의 방광 내 재발 시 세포분화도가 81.0%에서 일치한다는 사실을 보고하여 재발 종양의 특성을 예측할 수 있다는 근거를 제시하였다는 데 그 의미를 찾을 수 있다. 이는 만약 상부요로에 고분화도의 종양이 발생하였다면 방광 내 종양 재발 시 81%의 확률로 고분화도의 종양으로 재발한다고 할 수 있으며 따라서 이런 사실을 인식하여 방광경 검사, 요세포 검사

등을 포함하는 세밀한 추적관찰이 필요하다고 할 수 있겠다. 반대로 저분화도의 종양이 상부요로에 발생하였다면, 설사 방광 내 재발을 하더라도 81%의 확률로 저분화도의 종양으로 재발할 것이 예상되므로 추적관찰을 다소 완화하여 시행할 수 있겠다. 더욱이 상부요로 이행상피세포암이 가장 많이 재발하는 곳이 방광이며 약 30%에서 방광 내 재발을 하는 것을 감안한다면 그 의미는 더 크다고 할 수 있겠다. 보다 많은 수의 환자를 대상으로 한 다기관 연구를 통해 상부요로와 방광 이행상피세포암 간의 일치도를 확인한다면 임상적으로 보다 중요한 결과가 될 것으로 생각한다.

결 론

상부요로 이행상피세포암과 방광 이행상피세포암의 세포분화도는 전체적으로 77.0%에서 일치하였다. 특히, 상부요로 이행상피세포암으로 신요관전적출술 시행 후 방광 내에 재발한 경우에서 81.0%의 높은 일치율을 보였으며 이 경우 방광 내 재발하는 종양의 조직학적 특성을 예측할 수 있어 이행상피세포암의 치료 및 경과관찰 계획에 도움이 되리라 생각한다.

REFERENCES

1. Hatch TR, Hefty TR, Barry JM. Time-related recurrence rates in patients with upper tract transitional cell carcinoma. *J Urol* 1988;140:40-1
2. Matsui Y, Utsunomiya N, Ichioka K, Ueda N, Yoshimura K, Terai A, et al. Risk factors for subsequent development of bladder cancer after primary transitional cell carcinoma of the upper urinary tract. *Urology* 2005;65:279-83
3. Hall MC, Womack S, Sagalowsky AI, Carmody T, Erickstad MD, Roehrborn CG. Prognostic factors, recurrence, and survival in transitional cell carcinoma of the upper urinary tract: a 30-year experience in 252 patients. *Urology* 1998;52:594-601
4. 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
5. Heney NM, Nocks BN, Daly JJ, Blitzer PH, Parkhurst EC. Prognostic factors in carcinoma of the ureter. *J Urol* 1981;125:632-6
6. Huben RP, Mounzer AM, Murphy GP. Tumor grade and stage as prognostic variables in upper tract urothelial tumors. *Cancer* 1988;62:2016-20
7. Ozsahin M, Zouhair A, Villa S, Storme G, Chauvet B, Taussky D, et al. Prognostic factors in urothelial renal pelvis and ureter tumours: a multicentre Rare Cancer Network study. *Eur J Cancer* 1999;35:738-43

8. Solsona E, Iborra I, Rubio J, Casanova J, Dumont R, Monros JL. Late oncological occurrences following radical cystectomy in patients with bladder cancer. *Eur Urol* 2003;43:489-94
 9. Sanderson KM, Cai J, Miranda G, Skinner DG, Stein JP. Upper tract urothelial recurrence following radical cystectomy for transitional cell carcinoma of the bladder: an analysis of 1,069 patients with 10-year followup. *J Urol* 2007;177:2088-94
 10. 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
 11. Murphy DM, Zincke H, Furlow WL. Management of high grade transitional cell cancer of the upper urinary tract. *J Urol* 1981;125:25-9
 12. Palou J, Rodriguez-Rubio F, Huguet J, Segarra J, Ribal MJ, Alcaraz A, et al. Multivariate analysis of clinical parameters of synchronous primary superficial bladder cancer and upper urinary tract tumor. *J Urol* 2005;174:859-61
-