

Screening, Early Detection and Staging of Bladder Cancer

서울대학교 의과대학 비뇨기과학교실

이 은 식

Screening and Early Detection

방광의 이행상피암(이하 방광암)은 우리나라의 경우 비뇨기계의 암 중 가장 빈도가 높으며 최초 진단시 표재성인 경우가 70-80%이고, 침윤성인 경우가 10-15%, 그리고 전이암이 5-10%를 차지한다. 방광암은 표재성 암인 경우 10-15%에서 침윤성 혹은 전이암으로 진행하고 침윤성암의 대부분은 전이암으로 진행하여 이로 인하여 환자가 사망하게 된다. 그러나 대부분의 방광암은 '혈뇨'라는 특징적인 증상때문에 대부분 일찍 발견되는 경향이 있으나 표재성암의 경우 적절한 치료로서 재발 및 진행을 억제할 수 있고, 또 침윤성 방광암은 조기에 발견되어 적절한 치료를 받는 경우에 장기생존이 기대되므로 방광암은 적절한 조기 진단 방침이 수립되는 경우 방광암으로 인한 치사율을 유의하게 줄일 수 있을 것이며 비교적 이환율이 적고 비용이 적게 드는 방법에 의해 성공적으로 치료될 수 있을 것으로 예상된다.

암의 선별(screening)을 위하여 시행되는 검사는 다음의 조건을 만족하여야 한다. 첫째는 선별하려는 질환의 공공보건차원에서의 중요성, 둘째는 선별검사의 조기진단 가능성, 셋째는 선별검사의 민감도와 특이도의 우수성, 그리고 경제성, 넷째는 선별검사로 가려진 경우 그렇지 않은 경우 보다 치료시 예후가 좋아야 한다. 방광암의 경우 위에 열거한 모든

조건을 다 만족할 수는 없지만 비뇨기계에서는 가장 빈도가 높고 조기 진단되었을 경우 높은 생존율이 기대되므로 방광암은 선별검사를 시행하기에 적합한 면을 내포하고 있다.

방광경 및 요세포 검사

방광경 및 요세포검사는 종래로부터 시행되어오던 방광암의 진단방법이다. 방광암 위험성이 있는 환자에서 시행되는 방광경은 특이도가 10% 정도로 낮고 침습적인 단점이 있다. 방광경의 보완검사로 사용되는 요세포 검사의 평균 민감도는 50%정도이고 좋은 분화도, 저병기의 암에서는 민감도가 30% 정도로 더욱 낮아진다. 요세포 검사는 분화도가 나쁜 병소와 상피내암에 대해서는 민감도가 높으나 방광 이행상피암의 40%내지 45%를 차지하는 분화도가 좋은 병소에 대해서는 민감도가 떨어지는 약점이 있으며 실제로 Baldalament 등은(1987)요세포 검사를 단독으로 시행하는 경우 분화도가 좋은 방광 이행상피암에 대한 민감도는 46%내지 64%라고 보고하고 있다. 요세포 검사를 반복하면 정확도가 증가하기는 하나 이에 따라 경제성이 떨어지며 환자와 의사에게 보다 많은 시간을 요하게 하며 결과 판정이 세포병리학자의 능력에 의존하기 때문에 주관적인 면이 내포되는 것이 단점이다. 그러나 요세포 검사는 아직까지는 방광 이행상피세포암의 발견에 있어 방광경에 보조하여 표준적인 비침습적 진

단법으로 자리를 굳게 지키고 있다. 이에 방광종양에서 방광암에 대해 민감도가 높은 요검사들이 대두되었고 새로운 검사들이 소개되고 있는 실정이다.

Blood Group Antigens: ABO and Lewis X

정상 세포의 표면에서 발견되는 ABO 혈액형 항원이 검출되지 않는 경우는 세포의 비정상적 분화 및 악성 변형과 관련이 있다고 알려져 있다. Orihula 등(1987)은 ABO 면역염색과 DNA 양을 측정하여 방광내 BCG 주입 후에 방광 이행상피암의 재발과 진행을 예측할 수 있었다고 보고하였다. Srinivas 등(1986)은 혈액형이 O형인 환자의 경우 분화도가 나쁜 경우가 흔하여서 침윤성 종양으로의 진행 위험성이 높다고 하였으나 대단위 연구에서 그러한 결과가 재현되어지지 못하였기 때문에 방광 이행상피암에서 ABO 혈액형 항원을 이용한 감시방법은 일반적으로 사용되어지지 않는 실정이다.

Lewis 관련 항원은 네개의 하위부분 분자로 구성되어 있는데 Lewis X만이 방광 이행상피암과 관련이 있는 것으로 알려져 있다. 이 항원은 성인의 요상피에서는 발견되지 않고 종양의 병기, 분화도 및 개인의 분비 상태와 관계없이 방광 이행상피암의 90%이상에서 발현되어진다. 요검체 분석시 Lewis 면역염색은 요세포 검사와 비교시에 민감도가 높고(80%대 61%), 요세포 검사와 병용시에는 민감도가 93%까지 증가된다는 보고가 있다(Sheinfeld et al, 1990). 다른 연구 결과에서도 요세포 검사가 47%의 민감도를 보인데 반해 Lewis X 면역염색시에 97%의 민감도, 86%의 특이도를 나타내어 비슷한 결과를 보이고 있다(Cordon-Cardo et al, 1988). Pode 등은 원발성과 재발성 방광종양 260례에서 Lewis X 면역염색과 요세포학적 검사와 방광 초음파의 종양 발견 능력을 비교하였는데 Lewis X 면역염색시 80%의 민감도와 86%의 특이도를 보였으며, 이 면역염색을 2개의 연속적인 요검체에서 시행한 결과 민감도는 95%로 증가하였으며 요세포 검사와 방광

초음파 시행시 민감도는 각각 48%와 67%로 Lewis X 면역염색과 비교시에 유의하게 낮았다고 보고하였다(Pode et al, 1998). 상피내암 6례 모두 면역세포학적 검사에서 발견되었으며, 종양 크기가 작고 분화도가 좋은 상피성 방광종양에서 위음성 결과를 보였다. Lewis X 항체는 최근 상품화되어 이용 가능한 상태이나 분화도가 좋은 방광종양에서 위음성 결과를 보일 수 있기 때문에 상용적인 진단법으로 쓰이기 위해서는 더 많은 연구가 필요할 것으로 생각되어진다.

TCC-Associated Antigens

이행상피세포암 관련 항원들은 종양 세포막에 존재하는 단백질 구성성분인데, 종양세포에 의해 분비되거나 혈관 투과성이 증가하여 요중으로 배출되어진다. 많은 비특이적 방광종양 관련항원들이 알려져 있는데 임상에 적용하기에는 신뢰성이 떨어지는 실정이다.

M344 항체는 세포질단백에 위치하는 고분자량의 결정인자(determinant)를 인식하고, 19A211은 세포질단백 결합체의 항원 결정부를 인식한다. M344 항원검사시 방광종양이 없는 36례 모두에서 검출되지 않아 0%의 위양성 반응을 보였고 Ta-T1, T3-T4 종양 각각에서 75%와 11%의 검출율을 보였다. 19A211 항원은 정상 대조군의 25%에서 존재하였고, Ta-T1 방광종양 환자로부터 얻은 43개의 검체중 77%에서 존재하였으나, T3-T4 방광종양 59례에서는 10%만이 존재하였다(Cordon-Cardo, 1992). 이 표식자의 주 장점은 분화도가 좋은 종양을 발견할 수 있다는 것이다.

Fradet 등(1997)은 Immunocyt^R를 개발하였는데 세가지 형광단일클론항체(19A211, M344, LDQ10 항체)를 이용하여 방광암 특이 세포 표식자를 검출할 수 있는 세포검사와 면역형광검사를 혼용한 방법이다. 요세포 검사, Immunocyt^R를 단독으로 시행한 경우와 Immunocyt^R와 요세포 검사를 같이 시행

한 경우 각각에서 33.3%, 85.2%, 그리고 88.8%의 민감도를 보인다고 보고하였다. 최근 보고에서 Immunocyt^R를 요세포 검사와 같이 시행한 경우 조직학적으로 진단된 79례에서 총체적 민감도는 89.9%였고 분화도 1, 2, 3에서 민감도는 각각 84, 88, 96.5%였고 음성 예측도는 90%였다. Immunocyt^R를 단독으로 시행한 경우 총체적 민감도는 요세포 검사보다 2배 정도 높은 86.1%였고 분화도 1, 2, 3에서 각각 84, 84, 89.6%의 민감도와 79.4%의 특이도를 보였으며 요세포 검사 단독으로 시행한 경우 98.2%의 특이도, 92%의 양성 예측도, 음성 예측도는 72%였다. Immunocyt^R는 비침습적이며 모든 분화도와 병기의 방광암을 발견하는데 있어 매우 예민한 검사법으로 생각되어질 수 있다. 양성 예측도가 높은 요세포 검사와 같이 병용되어 사용되어질 경우 선택된 환자군, 특히 분화도가 좋고 저병기의 방광암 추적시에 방광경의 시행빈도를 늘릴 수 있다고 보고하였다(Mian et al, 1999).

방광종양 항원검사는 병상에서 바로 사용이 가능한 최초의 방법으로 양성화하는동안 요중으로 분리되는 기저막관련 분자를 표적으로 삼아 라텍스 응집반응을 이용하여 검출하는데 근거하고 있다. 최근 연구결과를 보면 BTA 검사는 96%의 특이도를 보이지만 40%내지 65%의 낮은 민감도를 보이고 있다(Sarosdy et al, 1995). 이 검사법은 비교적 간단하고, 비용이 적게 들며, 빠르고 쉽게 시행할 수 있다. BTA 검사의 주 단점은 요로결석이나 카테터 유치 등과 같은 양성 조건에서 4%내지 34%의 위양성 반응을 보인다는 것이다.

최근에는 민감도를 높인 BTA Stat 검사와 BTA Trak 검사가 대두되었다. BTA Stat 검사는 소변 내에 방광암 특이 항원인 인체 보체인자 H 관련 단백(human complement factor H-related protein; hCFHrp)을 정성적으로 검출하는 immunochromatographic assay로써 기존의 BTA 검사보다 검사 및 판독이 한결 간편해진 방법이다. Sarosdy 등(1997)은 220례의 재발성 암환자를 대상으로 검사하여

67%의 민감도와 70%의 특이도를 보고하였다. Wiener 등(1997)은 방광암이 의심되는 125례에서 72%의 민감도를 보였으며, 상피내암의 경우 100%에서 검출되었다고 보고하였다. Pode 등은 250례를 대상으로 BTA stat 검사와 요세포 검사를 비교해 보았는데 총체적 민감도는 각기 82.8%, 39.8%였고, 총체적 특이도는 각기 68.9%, 73.7%였다. 모든 분화도와 병기에서의 민감도는 요세포 검사보다 유의하게 높았다. BTA stat 검사는 원발성 방광암의 90.1%, 재발성 방광암의 73.7%를 발견하였다. 상피내암, 분화도가 나쁜 방광암, 침윤성 방광암, 크기가 2cm이상의 방광암은 모두 BTA stat 검사에 의해 진단되었다(Pode et al, 1999). BTA stat 검사는 혈뇨나 자극성 요로증상을 가진 환자들에서 방광암의 선별검사로 사용되어질 수 있으며, 국소 부위 염증으로 인해 위양성 반응을 보일 수 있으므로 방광내 BCG 주입요법을 받지 않은 방광암 환자의 추적에 유용하게 사용되어질 수 있다고 주장하고 있다. 단점으로 검사 결과 회미한 선을 판정시 관찰자간 오차가 있을 수 있다.

BTA Trak 검사는 요중에서 hCFHrp를 정량적으로 검출하는 방법이다. Ishak 등(1997)은 이 검사를 이용하여 Bard BTA 검사와 비교하였는데 grade 1, 2, 3에서 BTA Trak 검사의 민감도는 각각 55%, 67%, 85%였으며, Bard BTA 검사의 경우 41%, 58%, 70%였다. 특이도의 경우 BTA Trak은 74%, Bard BTA는 85%였다. Ellis 등은 BTA TRAK 검사와 BTA stat 검사를 비교했는데 각각의 민감도는 68%, 58%이었다. Ley 등은 BTA Trak 검사와 요세포 검사를 비교하였는데 병기 Ta, T1, T2 이상, Tis에서의 BTA Trak 검사의 민감도는 51%, 88%, 88%, 60%였고 요세포 검사의 민감도는 15%, 50%, 56%, 80%였다. 분화도 1, 2, 3에서의 BTA Trak 검사의 민감도는 48%, 59%, 88%였고 요세포 검사의 민감도는 4%, 22%, 68%였다.

NMP22는 핵내의 3차원구조 형성에 관련된 핵기질단백으로 테옥시리보핵산 복제, 리보핵산합성생

산 등과 같은 유전자 발현이나 조절에 관계하는 것으로 생각되고 있는데, NMP22 검사는 핵기질단백을 정량적으로 검출분석하는 면역효소검사법이다. 방광암 환자의 요중에서 이 핵기질단백이 높게 발견된다는 것이 보고되었다(Carpinito et al, 1996). 정상인의 요중에는 낮은 농도로 분포하고 있다. Soloway 등(1996)은 90례의 방광암 환자에서 종양 제거 5일 후와 방광경 추적검사 3개월과 6개월에 NMP 22의 요중 농도를 측정하였는데 표식자 농도는 재발하는 경우와 침윤성 종양으로 진행한 경우에 유의하게 높았다. 요세포 검사와 비교시 나쁜 분화도를 가지거나 침윤성 암의 경우 비슷한 민감도를 보였고 재발성의 저병기, 좋은 분화도를 가진 경우 민감도는 2배내지 3배 정도 높았다. 표식자 농도가 10 U/mL보다 낮은 환자들 86%에서는 방광경 추적검사시에 종양 발생이 없었다. cutoff치를 6.0 U/mL로 하면 67%의 민감도, 86%의 특이도, 99%의 음성 예측도를 보고하였다. Miyanaga 등(1997)도 cutoff치를 12 U/mL로 하여 90.9%의 민감도, 76.3%의 특이도를 보고하였다. Stempfer 등(1998)은 병기 Ta에서 NMP22의 민감도는 54%, 요세포 검사의 민감도는 14%로 보고하였다. 또 NMP22의 cutoff치를 10 U/mL로 했을 때 100% 민감도, 85% 특이도, 100% 음성 예측도를 보인다는 주장도 있다. NMP 22 검사는 전립선암의 PSA와 비슷한 정량적 분석법으로 악성 종양의 진단을 위한 한계치의 설정이 필요한 실정이다. 이 표식자의 주장점은 양성 비뇨기계 질환들에서 위양성 결과가 적다는 것과 시행하기가 수월하다는 것이고, 주 단점은 검사실의 도움이 절대적으로 필요하는 것과 비용이 많이 든다는 것이다.

방광암 세포는 혈관내피세포 성장인자(vascular endothelial growth factor)로 알려진 혈관형성인자에 의해 혈관벽 투과성이 증가되어 혈액과 혈장 단백질이 유출되어 fibrin clot이 형성되는데 정상적인 응고 경로에 의해 섬유소원분해산물(FDP)로 파괴되어 요중으로 배출되어진다. 방광암에서 요중 섬유

소원분해산물의 농도가 높은 것으로 알려져 있다 (Jayachandran et al, 1984). AuraTek FDP 검사는 ELISA를 사용하여 요중 FDP를 정성적으로 검출하는 방법이다. McCabe 등(1984)은 83%의 민감도와 98%의 특이도를 보고하였고, Johnston 등(1997)은 130례에서 총체적 민감도와 특이도를 각각 81%와 75%로 보고하였다. T3와 상피내암에서 100%의 민감도를 보인 반면 Ta와 T2 종양에서 75%와 85%의 민감도를 보였다. Point of care test로 BTA 검사, 요세포 검사, 혈색소 dipstick을 AuraTek 검사와 비교하였는데 AuraTek이 분화도가 좋은 종양을 포함하여 가장 높은 민감도를 보였다. 반면에 여러 연구기관에서 시행한 결과 AuraTek FDP 검사의 민감도는 68%에 불과하다는 보고도 있다(Schmetter et al, 1997). 방광암으로 확진된 192례에서 요세포 검사, 혈색소 dipstick을 AuraTek 검사와 비교하였는데 병기, 분화도와 관계없이 민감도가 제일 높았다. 총체적 특이도는 80%였고 건강한 자원자들에서는 96%였다. 요세포 검사와 병용한 경우 민감도가 76%로 증가하였다.

Microsatellite는 여러개의 repeat(대개 각각이 1개내지 4개의 base)로 구성된 반복적 DNA 염기 서열로 지놈에 산재하여 있다가 유전되어 여러 형태의 유전적 돌연변이를 일으킬 수 있다. microsatellite 염기서열 돌연변이가 종양화 과정에 내재되어 있기 때문에 비뇨기계 종양을 포함한 인체 종양의 클론 표식자로 사용되어질 수 있다. Mao 등(1996)은 검출 민감도를 높이기 위해 20개의 다른 소식자를 각 검체에 사용하여 95%의 검출율을 보고하였다. 방광암이 없는 정상 대조군에서는 정상적인 발현 양상을 보였다. Steiner 등(1997)은 90%에서 방광암 재발을 발견하였고, Mourah 등(1998)은 59례에서 83%의 민감도, 100%의 특이도를 보고하였다.

정상 세포는 분열을 할 때마다 telomer의 배열순서가 짧아지는데 어느 정도의 임계치 길이에 다르면 세포는 apoptosis에 의해 죽게된다. 리보핵단백인 telomerase라는 효소에 의해 telomer는 재합성

되어 염색제 끝에 위치하게 되는데, 악성 세포에서는 telomerase의 조절기전에 문제가 발생하여 telomere의 배열순서 길이가 줄어드는 것이 억제되어 세포가 불멸화하게 된다고 알려져 있다. Yoshida 등(1997)은 telomerase가 리보핵산단백 결합체이므로 요충에서 불안정하기 때문에 proteinase와 nuclease inhibitor 등의 특별한 검체 처리가 필요한 것으로 보고하였고, 방광 세척 검체에서 요세포 검사에 비해 높은 민감도를 보여 방광암에 대한 특이 표지자로 이용할 수 있다고 보고 하였다. Kavalier 등(1998)은 방광암 환자 104례에서 요충 telomerase의 활성도를 검출하였는데 85%의 총체적 민감도를 보고하였고, 분화도 1, 2, 3에서 각각 79, 84, 87.5%의 민감도를 보고하였다. 상피내암 55례 모두에서 양성 반응을 보였다. Yokota 등(1998)은 방광암 29례에서 86%의 민감도를 보고하였는데 모든 분화도에서 요세포 검사보다 민감도가 유의하게 높았다고 하였다. 검사가 아주 예민하기 때문에 방광암 세포가 거의 없을 수도 있는 좋은 분화도의 방광암 발견에서 요세포 검사보다 훨씬 우수한 검사라고 주장하였다. 혈액이 섞이는 경우 위음성 반응을 보일 수 있고 정상 상피세포가 섞일 경우 위양성 반응을 보일 수 있는 단점이 있다.

Hyaluronic acid는 반복되는 이당류 단위로 구성된 비황산화된 glycosaminoglycan으로 체액, 세포외 기질, 교원조직에 존재하며 여러 생리 기능 조절에 관여한다. 이러한 hyaluronic acid가 특정 종양 동물모델과 인체 종양에서 증가한다고 한다. Hyaluronidase에 의해 hyaluronic acid는 작은 절편으로 세분화되는데 이것들이 형관형성을 촉진한다고 알려져 있고, 특히 10개내지 15개 이당류 단위의 hyaluronic acid 분절인 F1 분절이 소의 대동맥 혈관내피세포의 분열을 촉진한다고 알려져 있다. 비슷한 크기의 분절들도 내피세포의 이동과 소관형성을 촉진한다. Lokeshwar 등(1997)은 요충 hyaluronic acid의 cutoff치를 100 ng/mg으로 했을 때 방광암 검출의 민감도는 91.9%, 특이도는 92.8%로 보고하

였고, 증가된 요충 hyaluronic acid 농도와 종양관련 hyaluronic acid 농도 사이에 연관성이 있기에 표지자로 사용 가능하다고 하였다. 또한 좋은 분화도와 나쁜 분화도를 가진 방광암의 요충 hyaluronic acid의 측면상이 다르다는 것도 밝혀냈다.

Cytokeratin (CK)은 상피세포 중간 필라멘트의 구성물인데 상피세포 종류와 분화 정도에 따라 다양한 조합으로 발현된다. CK-19는 정상 요상피 세포를 포함한 다양한 상피 세포에서 발현되고(Moll et al, 1982) CK-20은 위장관 세포와 방광암 세포 등에서 발현되고 정상 요상피 세포에서는 발현되지 않는다. 최근 역전사 중합효소 연쇄반응(RT-PCR)을 이용하여 방광암이 의심되는 73례의 요충에서 CK-20의 전령 RNA를 검출하였는데 91%의 민감도와 67%의 특이도를 보였다. Buchumensky 등(1998)은 192례에서 CK-20을 검출하였는데 종양의 병기, 분화도, 크기, 숫자에 관계없이 91%의 민감도를 보이고, 생검 결과가 음성인 경우와 진강한 자원군에서의 특이도가 각각 74.1%, 91%였다고 보고하였다. 그러나 CK20 검출법은 기술적으로 매우 복잡하고 아주 숙련된 실험실 전문가와 장비가 필요하여 통상적인 임상실험실에서 수행하기에는 아직까지 적합하지가 않다. 기술적 문제외에 검사내, 검사간 편차가 있는지, 비선택적 군에서 같은 결과가 재현되는지의 여부에 대한 검증이 필요할 것이다. Sanchez-Carbayo 등(1997)은 Cytokeratin 요충 분절의 농도를 ELISA를 이용하여 검출하였는데 역치를 9.74 microgram/L로 했을 때 민감도는 87%, 특이도는 86.8%였다고 보고하였다.

CD44는 세포표면 부착 분자인데 다양한 인체암에서 CD44 변이 동형체(variant isoform)가 과발현된다고 알려져 있는데, CD44v8-10이 가장 많이 발현된다. Miyake 등(1998)은 방광암을 검출하기 위해 경쟁적 역전사 중합효소 연쇄반응을 이용하여 CD44v8-10/CD44v10의 비를 구하였는데, cutoff비를 1.0으로 했을 때, 민감도는 77%, 특이도는 100%였다. 요세포 검사와 혼용한 경우 민감도는 90%로

증가하였다. 방광 내 항암요법, 방사선 치료, 빈번한 카테터 사용, 요로 감염 등의 다양한 요인체들이 끼치는 영향에 대한 연구가 필요한 상태이다.

Wiener 등(1997)은 BTA stat 검사와 NMP 22 검사를 요세포 검사와 비교하였는데, BTA stat 검사와 NMP 22 검사의 민감도는 각각 48%와 57%였고 특이도는 둘다 70% 정도를 보였다. Wiener 등(1998)은 208례에서 요세포 검사, 바르보타지 세포 검사, Quanticyt, NMP22, BTA Stat을 비교했는데 민감도는 각각 59, 58, 59, 48, 57%, 특이도는 각각 100, 100, 93, 70, 68%였다. Ramakumar 등(1999)은 방광암 57례가 포함된 196례에서 요세포 검사, BTA Stat, NMP22, FDP, Telomerase 검사(TA), chemiluminescent Hb, Hb dipstick을 비교했는데, 민감도는 BTA Stat, TA, Chemiluminescent Hb이 각각 74, 70, 67%로 높았고, 특이도는 TA, 요세포 검사, FDP, Hb dipstick이 각각 99, 95, 91, 84%로 높았다. 각각의 검사들이 분화도가 증가할수록 민감도가 증가하였고 분화도가 좋은 방광암의 경우 telomerase 검사가 가장 우수한 것으로 밝혀졌다. NMP22를 제외한 모든 검사들이 방광암 검출에 있어 통계적으로 유의한 예측인자로 쓰일 수 있다고 주장하였다.

방광암의 조기진단을 위하여 많은 표식자들이 개발되고 검사되어지고 있으나, 임상적으로 이용되어지기 위해서는 높은 민감도와 특이도를 제공해주어야 한다. 최근에 대두되고 있는 microsatellite analysis의 경우 90%내지 95%의 민감도와 100%의 특이도를 보이고 있으나 검사 대상 환자수가 적기 때문에 통계적으로 적합한 결과를 얻기 위해서는 대단위 연구가 선행되어야 할 것이다. 방광암의 조기진단을 위한 표식자 개발의 최종 목표는 방광경이나 다른 방사선학적 확인검사를 대체해야 하는 것인데 아직까지 어떠한 표식자도 그러한 목표에 부합되지는 않는 것으로 사료되어진다. 그러나 통상적인 요세포 검사에 비해 민감도와 특이도가 높은 일부 표식자의 경우 분화도가 높고 병기가 낮은 방

광암 환자군에서 선택적으로 방광경 검사와 영상진단법 시행 횟수를 줄일 수는 있을 것으로 사료된다.

Staging

암 치료 결정에 있어 병기는 대단히 중요하기 때문에 방광암의 정확한 병기결정이 필요하다. 그러나 방광암의 병기결정 과정에는 상당한 정도의 착오가 있을 수 있다. 분화도가 나쁘거나 중간정도인 경우의 방광암 환자에서 understaging이 빈번하게 이루어지는데, 대략 33%에서 understaging이, 10%에서 overstaging이 이루어진다. 방광암은 표재성암과 침윤성암으로 구분되는데 이에 따라 암병기에 근거를 둔 치료 방침이 최초로 결정된다. 핵의학 골주사, 전산화단층촬영과 같은 정교한 병기결정 방법은 전이가 대개 없는 표재성 방광암에서는 적용되지 않고, 침윤성 방광암에서 적용되어진다. 원발성 방광암의 경요도절제술은 암의 방광벽 침윤 깊이를 결정하는 가장 중요한 검사이다. 방광벽 고유층에 있는 점막 근육판의 근섬유는 배뇨근과 혼동될 수 있어 조직학적 절편에서 종양 분화도와 침윤깊이를 판정하는데 병리학자들간에 변이가 있을 수 있다. 양수진법은 방광벽 침윤 여부를 이는데는 별로 도움을 주지 못하고 절제술 시행전에 종양이 촉진될 경우 대개 근층이나 방광 주위 조직으로 침범되었다는 것을 알 수 있다. 캐양분화구의 가장 깊은 부위까지 절제하는 것을 종양을 완전히 절제로 생각되고 있고 조직병리학적 진단을 위해 깊게 절제된 검체를 따로 보내는 것이 일반적 경향이지만, 종양의 완전 절제 후에 방광적출술을 시행하여 보면 검체에 잔여암이 남아 있는 경우가 흔하게 존재하는 것으로 보아 종양의 경요도적 완전절제는 의미가 없을 수 있다고 볼 수 있다. 방광벽의 근층을 깊게 침범한 경우에 비해 표면근층을 침범한 종양을 보존적으로 치료하여 좋은 결과를 얻었다는 보고도 있지만, 많은 증례에서 방광암의 경요도절제술만으로 감별하기는 어려운 것 같다. 근층의 표면을 침범한 암과 심층 근

육이나 방광외 조직을 침범한 암을 감별하는데 있어 경요도절제술을 시행하기 전에 내시경부착 경요도 초음파를 시행하는 것이 감별에 도움이 된다고 하였다. 심층근육 침범으로부터 표면근층 침범을 구별하는데 90% 이상의 정확도를 보였고 방광외 조직을 침범한 암과 방광외 국한된 암을 구별하는데 70%의 양성 예측도를 보인다고 하였는데, 이는 이제까지 국소병기결정에 사용되는 방법들에 비해 훨씬 더 정확하다고 하였다.

병기결정에 근거한 두번째 치료방침 결정은 침습적이지만 완치가 가능한 치료를 받는 것이 도움이 될 수 있는 침윤성 방광암 환자들을 발견하느냐에 달려 있다. 이러한 목적하에 전산화단층촬영술, 초음파촬영술, 자기공명촬영술이 방광종양의 국소 범위를 평가하기 위해 사용되어진다. 이러한 병기결정 검사들이 유용한 정보를 제공할 수는 있으나, 경요도 초음파촬영술을 제외하고 시행한 경우 현미경적 근층 침범이나 최소한의 방광외조직 침윤 여부를 판정하는데에는 부정확하다고 보고하고 있다. 게다가 원발암의 경요도절제술에 의한 술후 변화, 방사선 치료 후 또는 항암 치료 후의 섬유화 등으로 인해 상기 검사들의 판정이 어려울 수 있다.

전산화단층촬영술을 이용하여 원발암의 범위 파악이외에 골반강내, 대동맥 주위 림프절종대 유무와 간 혹은 부신으로의 원격전이 유무를 알 수 있다. 침윤 범위를 정확히 알기 위해서는 경요도절제술에 의한 인공음영이 생기므로 경요도절제술 전에 전산화단층촬영술을 시행하여야 한다. 조영제 증강 전산화단층촬영술 병기결정 정확도를 향상시키지만 나선 전산화단층촬영술이 병기결정 능력을 향상시키는 지의 여부에 대해서는 아직까지 연구가 충분히 이루어지지 못한 상태이다. 전산화단층촬영술의 단점은 전반적인 방광외조직으로의 침윤, 상당한 크기로 커진 림프절, 그리고 직경 2 cm 이상의 간전이를 진단할 수 있다는 것이다. 림프절종대가 항상 전이를 의미하는 것은 아니다. 해면상 혈관종같은 간병소는 조영제를 주입한 후에 역동적인 촬영이 이루어

어지지 않는다면 간전이 소견과 감별이 어려울 수 있고 림프절 전이가 있는 환자들의 40% 정도는 전산화단층촬영술에 의해 발견되지 않는다. 일부에서는 전산화단층촬영술이 방광암의 국소적인 부위의 병기결정에 실용적이지 못하는 의견을 제시하고 있으나, 전산화단층촬영술은 국부적이고 원격 부위의 병소를 발견하는데 있어 의심의 여지없이 민감한 검사법이다.

자기공명촬영술은 전산화단층촬영술에 비해 큰 도움이 되지 못한다. 자기공명촬영술에 의한 골반강과 복부내 해상도는 거의 예외없이 전산화단층촬영술만큼 좋을 수 없다고 보고되고 있다. 임상에서 골전이 판정에는 자기공명촬영술이 전산화단층촬영술이나 골주사보다 민감한데, 골전이 증상, 전산화단층촬영술이나 양수진법에 의해 골반강내 침윤소견, 골주사에서 골전이가 의심되는 경우에 자기공명촬영술이 적절한 검사로 사용되어질 수 있다.

경요도 초음파 촬영술의 잠재적인 효용성은 이미 보고되어져 있으나, 아직까지 일반적으로 사용되어지고 있지 않은 실정이다.

골반강 림프절절제술은 방광암 환자에서 국부 림프절의 전이가 있는 경우 가장 확실한 병기결정 방법이다. 주변 장기 침범없이 총장골동맥과 대동맥분지 아래쪽에 제한적 림프절전이가 있는 환자들의 일부에서는 골반강 림프절절제술에 의해 치유되기도 한다. 방광의 림프 배출경로는 방광주위림프절, 하복림프절, 폐쇄림프절, 외장골림프절과 천골전림프절을 통해 이루어진다. 방광 주위 림프절로의 전이는 다른 부위의 림프절에 비해 덜 빈번하게 일어나므로 잠재적인 림프절 전이를 완전하게 제거하려면 정식으로 림프절절제술을 시행하는 것이 옳다고 할 수 있다. 골반강 림프절절제술을 진단 목적으로 단독으로 시행하기보다는 방광적출술과 같이 시행하는 것이 일반적이다. 복강경 림프절절제술은 환자 치료에 있어 극히 제한된 역할을 수행한다. 림프절 전이는 종양의 병기, 분화도와 관련이 깊은데 10% 미만에서 40%정도로 보고된다. 방광암 환자에서 방

광적출술을 시행하게 되는 경우 10%내지 40%에서 림프절 전이가 있는데 이중 35%에서 70%는 제한된 전이를 가진다. 이러한 환자군의 10%내지 35%가 방광 전적출술과 림프절절제술에 의해 치유될 수 있다. 이상의 결과로 볼 때, 림프절절제술을 일상적으로 시행하는 경우 1%에서 10% 정도가 치유될 가능성이 있다. 시술이 추가되어 30분 정도가 더 소요되고 시술로 인한 위험성이 더 추가되지 않고 하더라도 노령의 환자나 중증 질환이 같이 유발되어 있는 경우 림프절절제술을 시행하지 않아도 궁극적 치료 결과에 큰 영향을 끼칠 것으로는 생각되지 않는다.

원격전이의 가능성을 배제하기 위해서는 골반강 림프절절제술을 시행하기 전에 전이 여부에 대한 검사가 선행되어야 한다. 폐전이를 가장 민감하게 진단할 수 있는 방법은 흉부 전산화단층촬영술이다. 흉부 전산화단층촬영시 작은 크기의 비석회화 병소, 특히 육아종이 자주 검출된다. 폐병소의 크기와 폐전이의 가능성은 연관성이 있는데, 비석회화 병소가 직경 1 cm 이상일 경우 전이 혹은 폐의 악성종양일 가능성이 높다. 흉부 X선 촬영술은 작은 육아종을 발견할 정도로 해상도가 충분치는 않지만 직경 1 cm 이상의 병소는 발견될 수 있으므로 방광암 환자에서 폐전이를 배제하기 위한 검사로 통상적으로 시행된다.

혈청 염기성 인산효소 농도가 정상치일 경우 골주사에 의해 골전이 발견되는 경우는 드물다. 오히려 골주사는 향후 기초 자료로 사용하기 위해 시행되어진다.

침윤성 방광암 환자의 전이 여부를 평가하기 위해 천거할 수 있는 검사로는 흉부 X선 촬영술, 배설성 요로조영술, 복부 골반 전산화단층촬영술, 골주사, 간기능검사를 들 수 있겠다. 상기 검사에서 이상이 있는 경우, 가능한 가장 비침습적인 방법을 통하여 전이 여부에 대한 평가가 이루어져야 한다.

참고 문헌

1. Badalament RA, Kimmel M, Gay H, Cibas ES, Whitmore WF, Herr HW, et al: The sensitivity of flow cytometry compared with conventional cytology in the detection of superficial bladder cancer. *Cancer* 59:2078-85, 1987
2. Carpinito GA, Stadler WM, Briggman JV, Chodak GW, Church PA, Lamm DL, et al: Urinary nuclear matrix protein as a marker for transitional cell carcinoma of the urinary tract. *J Urol* 156:1280-5, 1996
3. Cordon-Cardo C, Wartinger D, Melamed M, Fair WR, Fradet Y: Immunopathology analysis of human urinary bladder cancer. *Am J Pathol* 140: 375-85, 1992
4. Cordon-Cardo C, Reuter V, Lloyd K, Sheinfeld J, Old L, Melamed M: Blood group related antigens in human urothelium: enhanced expression of precursor Lex and Ley determinants in urothelial carcinoma. *Cancer Res* 48:4113-20, 1988
5. Fradet Y, Lockhart C: Performance characteristics of a new monoclonal antibody test for bladder cancer: ImmunocytTM. *Canad J Urol* 4: 400, 1997
6. Ishak LM, Enfield DL, Sarosdy MF, Multicenter group: Detection of recurrent bladder cancer using a new quantitative assay for bladder tumor. *J Urol* 1997;157:337A, abstract 1317
7. Johnston B, Morales A, Emerson L, Lundie M: Rapid detection of bladder cancer: a comparative study of point of care tests. *J Urol* 158:2098-101, 1997
8. Lokeshwar VB, Iida N, Buirguignon LYW: Endothelial cell adhesion molecule GP116 is a new CD44 variant (Ex14-v10) involved in mediating

- hyaluronic acid-induced functions. *J Biol Chemistry* 271:23853-64, 1996
9. Mao L, Schoenberg MP, Scicchitano M, et al: Molecular detection of primary bladder cancer by microsatellite analysis. *Science* 271:659-62, 1996
 10. McCabe RP, Lamm DL, Haspel MV, Pomato N, Smith Ko, Thompson E, et al: A diagnostic-prognostic test for bladder cancer using a monoclonal antibody-based enzyme-linked immunoassay for detection of urinary fibrin-(ogen) degradation products. *Cancer Res* 44:5886-93, 1984
 11. Mian C, Pycha A, Wiener H, Haitel A, Lodde M, Marberger M, Immunocyt: a new tool for detecting transitional cell cancer of the urinary tract. *J Urol* 161:1486-9, 1999
 12. Miyanaga N, Akaza H, Ishikawa S, Ohtani M, Noguchi R, Kawai K, et al: Clinical evaluation of nuclear matrix protein 22 (NMP22) in urine as a novel marker for urothelial cancer. *Eur Urol* 31:163, 1997
 13. Miyanake H, Hara I, Gohji K, Yamanaka K, Arakawa S, Kamidono S: Urinary cytology and competitive reverse transcriptase polymerase chain reaction analysis of a specific CD44 variant to detect and monitor bladder cancer. *J Urol* 160:2004-8, 1998
 14. Moll R, Franke WW, Schiller DL, Geiger B, Krepler R: The catalog of human cytokeratins: pattern of expression in normal epithelia, tumors and cultured cells. *Cell* 31:11-24, 1982
 15. Orihuela O, Srinivas V, Herr H, Melamed M, Whitmore JW: The practical use of tumor marker determination in bladder washing specimens. *Cancer* 60:1009-16, 1987
 16. Pode D, Golijanin A, Sherman Y, Lebensart P, Shapiro A: Immunostaining of Lewis X in cells from voided urine, cytopathology and ultrasound for noninvasive detection of bladder tumors. *J Urol* 159:383-93, 1998
 17. Pode D, Shapiro A, Wald M, Nativ O, Laufer M, Kaver I: Noninvasive detection of bladder cancer with the BTA stat test. *J Urol* 161:443-6, 1999
 18. Ramakumar S, Bhuiyan J, Besec JA, Roberts SG, Wollan PC, Blute ML: Comparison of screening methods in the detection of bladder cancer. *J Urol* 161:388-94, 1999
 19. Sanchez-Carbayo M, Herrero E, Megias J, Mira A, Espasa A, et al: Initial evaluation of the diagnostic performance of the new urinary bladder cancer antigen test as a tumor marker for transitional cell carcinoma of the bladder. *J Urol* 161:1110-5, 1999
 20. Sarosdy M, deVere White R, Solocay M, et al: Results of a multicenter trial using the BTA test to monitor for and diagnose recurrent bladder cancer. *J Urol* 154:379-84, 1995
 21. Sarosdy MF, Hudson MA, Ellis WJ, Soloway MS, deVere White RW, Sheinfeld J, et al: Improved detection of recurrent bladder cancer using the Bard BTA stat test. *Urology* 50:349-53, 1997
 22. Sheinfeld J, Reuter V, Melamed M: Enhanced bladder cancer detection with Lewis X antigen as a marker of neoplastic transformation. *J Urol* 143:285-8, 1990
 23. Soloway MS, Briggman J, Carpinito A, Chodak G, Church P, Lamm D, et al: Use of a new tumor marker, urinary NMP22 in the detection of occult or rapidly recurring transitional cell carcinoma of the urinary tract following surgical treatment. *J Urol* 156:363-7, 1996
 24. Srinivas V, Khan A, Hoisington S, Varma A, Gonder M: Relationship of blood groups and

- bladder. *J Urol* 135:50-60, 1986
25. Steiner G, Schoenberg MP, Linn JF, Mao L, Sidransky D: Detection of bladder cancer recurrence by microsatellite analysis of urine. *Nature Med* 3:621-4, 1997
 26. Stampfer DS, Carpitino GA, Rodriguez-Villanueva J, Willsey LW, Dinney CP, Grossman HB, et al: Evaluation of NMP22 in the detection of transitional cell carcinoma of the bladder. *J Urol* 159:394-8, 1998
 27. Wiener H, Mian C, Pycha A, Haitel A, Marberger M: New diagnostic tools in bladder cancer. *J Urol* 1997;157:342, abstract 1338
 28. Wiener HG, Mian C, Haitel A, Pycha A, Schatzl G, Marberger M: Can urine bound diagnostic tests replace cystoscopy in the management of bladder cancer? *J Urol* 159:1876-80, 1998
 29. Yokota K, Kanda K, Inoue H, Kanayama H, Kagawa S: Semi-quantitative analysis of telomerase activity in exfoliated human urothelial cells and bladder transitional cell carcinoma. *Brit J Urol* 82:727-32, 1998
 30. Yoshida K, Sugino K, Tahara H, Woodman A, Bolodeoku J, Nargund V: Telomerase activity in bladder carcinoma and its implication for non invasive diagnosis by detection of exfoliated cancer cells in urine. *Cancer* 79:362-9, 1997

이 은 식

1. 1982년 서울대학교 의과대학 졸업
2. 1993년 - 94년 독일 함부르크 의대 교환교수
3. 1998년 - 현재 서울대학교 의과대학 비뇨기과 부교수