

상부요로 이행상피 세포암에서 방광에 속발되는 위험인자 및 생존율

계명대학교 의과대학 비뇨기과학교실

최호철 · 박철희 · 김천일 · 이성준

=Abstract=

Risk Factors and Survival in Patients with Recurrence of Bladder Tumors following Surgery for Transitional Cell Carcinoma of the Upper Urinary Tract

Ho Cheol Choi, Choal Hee Park, Chun Il Kim and Sung Choon Lee

From the Department of Urology, Keimyung University School of Medicine, Taegu, Korea

Transitional cell carcinoma (TCC) of the upper urinary tract is a relatively rare malignancy that accounts for only 5 to 10% of all urothelial tumors. A patients with an upper tract TCC has a 25.8 % to 35.8 % probability of developing a subsequent TCC of the bladder, usually on the source of the upper tract TCC lesion. A retrospective analysis of 46 patients with an upper urinary tract (UUT) TCC which was treated surgically, was performed in relation to the development of a subsequent bladder tumor. In this study, we tried to clarify the risk factors of bladder tumor recurrence following surgery for UUT tumor and the survival rates of UUT tumor with and without a subsequent bladder tumor. Treatment for UUT tumor was total nephroureterectomy with bladder cuff excision in all 46 patients. In 25 of the 46 patients (54.3%), bladder tumors developed following surgery of a UUT tumor. Transurethral resection of bladder tumor and intravesical chemo-or immunotherapy were performed in all patients with subsequent bladder tumor. Patients with a subsequent bladder tumor consisted of multiple UUT tumor (12 patients), lower ureteral tumor (7 patients) and renal pelvis tumor (6 patients). The follow-up period varied from 24 months to 118 months, with a mean of 64 months. Mean number of bladder recurrence was 2.5. The interval from surgery for UUT tumor to diagnosis of the initial bladder recurrence ranged from 8 months to 28 months, with a mean of 18 months. High stage and grade ($>pT_2$, $>G II$), more than two tumors in the UUT and vascular or lymphatic invasion had a significant influence on the rate of bladder tumor recurrence ($p<0.05$). Difference of 5-year survival rate of UUT tumor was insignificant in patient with (58%) and without (62%) subsequent bladder tumor ($p<0.05$).

Key Words: Upper tract Transitional cell carcinoma, Subsequent bladder tumor, Risk factors.

서 론

상부요로 이행상피 세포암의 표준적인 치료법은 신요관 전 절제술 및 요관구 절제술(total nephroureterectomy with bladder cuff excision)로 알려져 왔다. 그러나 최근에는 상부요로 이

*본 논문은 1993년도 계명대학교 윤종연구비 및 동산의료원 조사연구비로 이루어 졌음.

접수일자 1993년 6월 15일

행상피 세포암의 위치, 병기 및 분화도에 따라 선택적 수술방법이 적용되는 추세이다. 저자들은 지난 10년간 상부요로 이행상피 세포암에 대해 신요관 전 절제술 및 요관구 절제술을 거의 모든 경우에 시행해 왔다. 이에 저자들은 신요관 전 절제술 및 요관구 절제술 후 방광내로 속발되는 이행상피 세포암에 대한 위험인자와 속발성 방광암이 상부요로 이행상피 세포암의 생존율에 미치는 영향을 알아보고자 하였다.

대상 및 방법

1982년 2월부터 1992년 1월까지 10년간 동산의료원 비뇨기과에서 상부요로 이행상피 세포암(이하 상부요로 종양)으로 진단된 56례의 환자중 신요관 전 절제술 및 요관구 절제술(이하 상부요로 절제술)을 실시한 46례를 대상으로 하였다. 진단당시 환자의 전신상태가 나쁘거나 임상적 병기가 T₁ 이상으로 수술의 적응증이 되지 못했던 6례와 방광종양이 동반되어 방광 전 절제술을 함께 시행한 4례는 대상에서 제외하였다. 상부요로 절제술을 시행한 46례 중 술후 추적 방광경 검사에서 방광내에 속발된 종양을 가진 25례와 속발성 방광암이 없었던 대조군 21례에서 속발성 방광암을 유발시키는 위험인자와 생존율에 미치는 영향은 Kaplan-Meier 생존곡선을 이용하여 구하였다.

술전 병력 청취 및 이학적 검사후 경정맥성 신우조영술, 역행성 신우조영술, 복부 전산화 단층촬영술(이하 CT) 및 복부 초음파 검사등의 방사선학적 검사와 요세포검사 및 방광경검사로 상부요로 종양을 진단하였다.

술후 병리학적 확진과 함께 첫 2년간 3개월마다 방광경검사 및 요세포검사와 6개월마다

CT를 시행한 뒤, 방광경 검사 및 요세포 검사는 6개월마다, CT는 1년마다 시행하였다. 추적 방광경 검사상 육안적인 병소가 발견된 경우, 경요도적 방광종양 절제술후 방광내 BCG주입 요법이나 mitomycin화학요법을 시행하였다.

속발성 방광암에 대한 위험인자로 성별, 연령, 종양의 위치와 크기, 다발성 여부, 병기, 분화도 및 병리학상 임파관이나 혈관 침범유무로 정하였고 통계학적 의의는 Log-rank test로 검정하였으며, 속발성 방광암이 상부요로 종양의 예후 및 생존율에 미치는 영향은 Kaplan-Meier 생존곡선을 이용하여 구하였다.

분화도를 보면 Mostofi의 분류에 따라 I 12례(26%), II 24례(52.2%), III 10례(21.8%)로 II 이상의 고분화도군이 74%로 월등히 많았다. 분화도별 속발성 방광암의 빈도를 보면 I은 12례 중 2례(16.7%), II는 24례 중 16례(66.7%), III는 10례 중 7례(70%)로 II, III에서 속발성 방광암의 발생율이 월등히 높았으며, 이는 통계학적 의의가 있었다($p<0.05$)(Table 1).

술후 병리학상 혈관이나 임파관에 종양세포의 침윤이 있었던 경우가 46례 중 18례(39.1%)로 나타났고, 이중 14례(77.8%)가 속발성 방광암이 발생하였다. 혈관내 침범이 없었던 28례(60.9%)에서는 11례(39.3%)가 방광내로 속

Table 1. Incidence of subsequent bladder tumors correlated with pathologic parameters and tumor location

	No. Pts.(%) N=46	Subsequent bladder tumor			
		Positive(N=25, 54.3%)		Negative(N=21, 45.7%)	
	No. Pts.	%	No. Pts.	%	
Stage					
pTa	7(15.2)	0	0.0	7	100.0
pT ₁	16(34.8)	7	43.8	9	56.3
pT ₂	14(30.4)	10	71.4*	4	28.6
pT ₃	9(19.6)	8	88.9*	1	11.1
Grade					
I	12(26.0)	2	16.7	10	83.3
II	24(52.2)	16	66.7*	8	33.3
III	10(21.8)	7	70.0*	3	30.0
Vessel invasion**					
(+)	18(39.1)	14	77.8*	4	22.2
(-)	28(60.9)	11	39.3*	17	60.7
Location					
Multiple	12(26.0)	12	100.0*	0	0.0
Pelvis	20(43.5)	6	30.0	14	70.0
Upper ureter	5(10.9)	0	0.0	5	100.0
Lower ureter	5(19.6)	7	77.8*	2	22.2

* $p<0.05$, **Vessel invasion: vascular or lymphatic invasion.

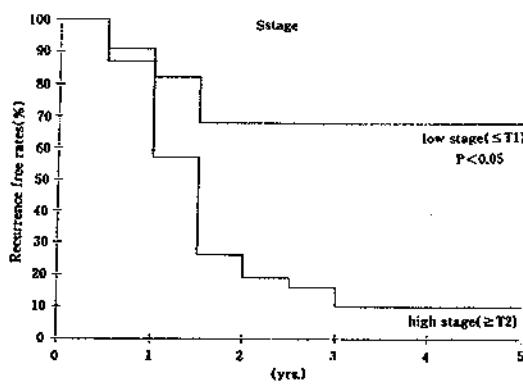


Fig. 1. Bladder recurrence and stage.

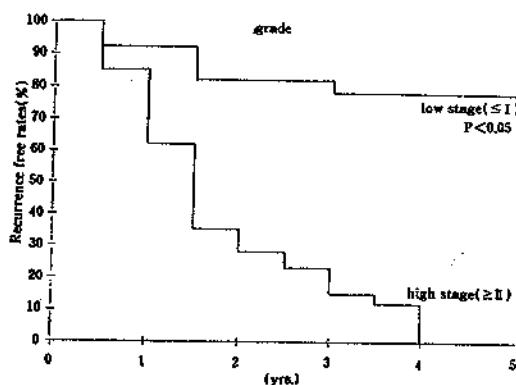


Fig. 2. Bladder recurrence and grade.

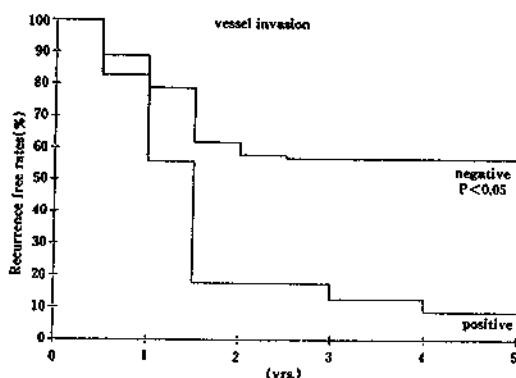


Fig. 3. Bladder recurrence and vessel invasion.

발되었다($p<0.05$)(Table 1).

종양의 다발성 여부에 따라 속발성 방광암의 발생율을 비교한 결과, 다발성인 경우 전례(12례)에서 술후 방광내로 속발되었다. 신우종양의 경우 20례 중 6례가 방광내로 속발되어 30%의 빈도를 나타냈고, 하부요관 종양 9례 중 7

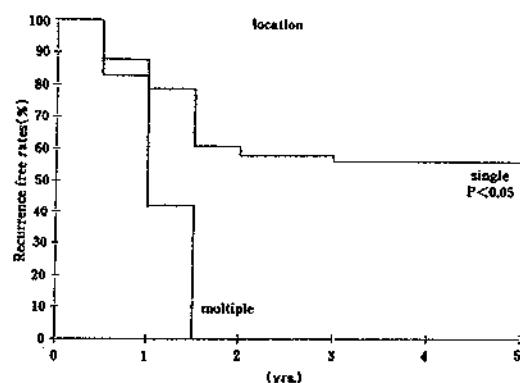


Fig. 4. Bladder recurrence and tumor location.

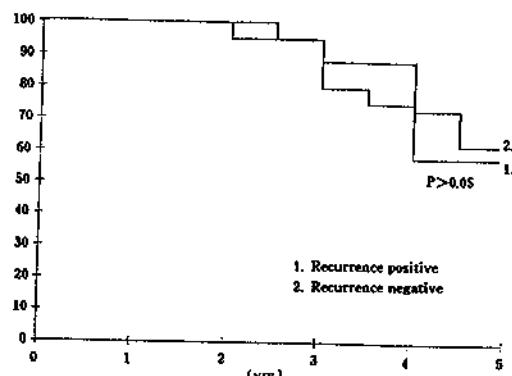


Fig. 5. Survival rate and bladder recurrence.

례(77.8%)가 속발되었다. 그러나 5례의 상부요관 종양에서는 속발성 방광암의 발생은 없었다(Table 1). 그외 성별, 연령 및 종양의 위치와 크기 등의 인자는 속발성 방광암의 발생과는 무관한 것으로 나타났다($p<0.05$).

병리학적 병기, 분화도, 다발성, 혈관침범의 4가지 인자들과 속발성 방광암의 발생간의 관계를 Kaplan-Meier 생존곡선을 이용하여 표시하였다(Fig. 1-4). 속발성 방광암을 가진 경우 5년 생존율은 58%로 대조군(62%)보다 낮았으나 통계학적 의의가 없는 것으로 보아 속발성 방광암의 유무는 상부요로 종양의 예후에는 큰 영향을 주지 않는 것으로 생각된다(Fig. 5).

고 안

상부요로 종양에서 단순 신 철제술(simple nephrectomy) 후 잔존 요관부에 이행상피 세포암이 재발할 경우는 30~64%로 나타나고^{3~5}, 상

부으로 절제술 후 방광내로 종양이 속발되는 빈도는 최근 보고에 의하면 25.8-35.8%로 나타나고 있다^{4,6~8}. 저자들은 56례의 상부요로 종양 환자중 방광종양이 동반되어 방광 전 절제술을 동시에 실시한 4례와 수술하지 않았던 6례를 제외한 46례에서 상부요로 절제술을 시행한 결과, 54.3%인 25례가 술후 속발성 방광암의 발생을 보였다.

상부요로 종양의 병리학적 병기는 T₁이하의 저병기군은 40-51.8% (평균 48%), T₂이상의 고병기군은 48.2-58% (평균 52%)로 보고되고 있으며^{9~13} 저자들도 비슷한 분포를 보였다 (T₁ 이하: 50%, T₂이상: 50%). 분화도는 Reitelman 등¹¹과 Huben 등¹³은 저분화도 (I, II)가 각각 55%, 46.3%, 고분화도 (III, IV)가 74%로 저분화도 (I, 26%)보다 많았으며 Badalament 등¹²의 보고 (I 4%, II 54%, III 42%)보다는 고분화도군이 적었다. 저자들의 경우 고분화도의 환자가 타보고에 비해 많았던 점이 높은 속발성 방광암의 발생과 관련이 있을 것으로 생각된다.

병리학적 병기 및 분화도와 속발성 방광암의 관계를 보면, Krogh 등⁸은 속발성 방광암의 발생에 병기와 분화도는 약간의 영향을 줄 뿐이다라고 하였고, Sakamoto 등⁷은 속발성 방광암의 발생에 병기와 분화도는 영향을 주지 않는 것으로 보고했지만, 저자들은 T₂환자의 71.4%, T₃환자의 88.9%, 분화도가 II인 환자의 66.7%, III인 환자의 70%에서 속발성 방광암이 발생하여 저병기 및 저분화도에 비해 고병기, 고분화도일수록 발생율이 높음을 보여주고 있다 ($p<0.05$).

상부요로종양중 신우종양은 전체 신장종양의 5-10%, 전체 이행상피 세포암의 5%의 빈도를 보이며, 요관종양은 더 드물어서 신우종양의 1/4의 빈도로 나타난다고 한다¹³. 상부요로에 2개이상의 다발성 병소를 보이는 빈도는 5%-56% (평균 23.7%)로 보고되고 있으며^{4~10, 12}. 저자들은 신우종양 20례(43.5%)로 가장 많았고, 요관종양은 14례(30.5%)였고, 상부요로의 다발성 종양은 12례(26.0%)의 결과를 보았다. 종양의 위치와 속발성 방광암의 관계를 보면, Kakizoe 등⁹은 신우종양의 28%, 요관종양의 55%, 다발성 종양의 75%가 방광종양을 가진다고 했다. Sakamoto 등⁷은 신우종양의 41.2%, 상부요관 종양의 16.7%, 하부요관 종양의 41.7%, 다발성 종양의 75%가 술후 방광내로

속발된다고 하였다. 저자들은 신우종양의 30%, 하부요관 종양의 77.8%가 속발되었고, 상부요관 종양 5례는 속발성 방광암을 나타내지 않았으며, 다발성 종양의 경우 전례(100%)에서 방광내로 속발되었다. 저자들의 다발성 종양은 12례중 신우와 전체요관을 침범한 경우가 5례, 신우 및 상부요관을 포함한 경우가 6례, 요관전체를 침범한 경우가 1례로 상부요로 전체를 침범한 경우가 많았고, 병리학적 병기상 12례중 67%인 8례가 T₃였고, 4례가 T₂였으며, 분화도도 7례가 III, 5례가 II로 대부분 고병기, 고분화도 군이었기 때문에 속발성 방광암의 빈도가 높았던 것으로 생각된다.

악성종양에서 혈관이나 임파관의 종양 침범 (이하 혈관침범)은 높은 원격전이의 가능성과 나쁜 예후와 관련이 있다고 알려져 있다. 상부요로 종양에서 혈관 침범의 빈도는 Sakamoto 등⁷은 34%, Davis 등¹⁴은 47.9%, McDonald와 Priestley¹⁵은 39.8%, Hasui 등¹⁶은 36.7%로 보고했고 저자들은 이와 유사한 39.1%로 나타났다. Hasui 등¹⁶은 혈관침범이 있었던 환자중 72.7%가 원격전이를 보여 혈관 침범을 예후에 나쁜 영향을 미치는 인자로 생각하였다. Sakamoto 등⁷은 혈관침범이 있었던 33%에서 속발성 방광종양을 보고했으나 통계학적 의의는 없었다고 했다. 저자들은 39.1%에서 혈관침범을 보였으며 이중 77.8%(14례)가 속발성 방광암이 발생하여 혈관침범이 없었던 28례에서 39.3%의 발생율과는 현저한 차이를 보였다($p<0.05$). 그러나 혈관침범이 있는 경우 높은 원격전이율을 보이며 이것은 직접 환자의 생존율과 연관이 되므로 속발성 방광암의 발생과 통계학적 의의는 있을지라도 임상적으로는 큰 의의가 없을 것으로 생각된다.

상부요로 종양의 술후 발생한 방광암과 생존율간의 관계로 보면, Reitelman 등¹¹은 고분화도의 환자에서는 속발성 혹은 병발성 방광암의 유무와 상관없이 5년 생존율은 52%이며, 저분화도군에서는 속발성이나 병발성 방광암이 있는 경우 5년 생존율은 50%, 없는 경우는 100%라고 하여 방광암의 유무보다 분화도가 생존율에 더욱 중요함을 강조하였다. Kroug 등⁸은 속발성 방광종양은 상부요로 종양의 생존율에는 영향을 끼치지 않는다고 하였고 오직 분화도가 병기가 생존율 및 예후를 결정한다고 하였다. 속발성 방광암이 생존율에 영향을 주지 않는 이유는 아마도 술후 철저한 방광경 검사

로 조기에 발견되고 치료되기 때문으로 생각되며, 고병기, 고분화도군에서 속발성 방광암의 발생도 높지만 직접 생존율에 영향을 줄 수 있는 원격전이의 발생률도 높기 때문으로 생각된다. 저자들의 경우 속발성 방광암이 있었던 경우 5년 생존율은 58%, 없었던 경우는 62%로 통계학적 의의는 없는 것으로 나타나 속발성 방광암 자체는 생존율 및 예후에 영향을 주지 않는 것으로 생각된다.

저자들이 모든 상부요로 종양에 대해 상부요로 절제술을 시행한 결과 54.3%의 높은 속발성 방광암의 발생빈도를 나타내었다. 이는 이행상피 세포암의 특징으로 알려진 field change theory에 의한 multicentricity의 결과로 해석할 수 있다. 즉, 속발성 방광암의 발생은 술전 이미 예견된 경우라고 생각할 수 있다. 그러나 저자들의 경우 다발성 종양이나 하부요관 종양에서 속발성 방광암이 많은 것으로 보아 tumor cell implantation의 가능성도 배제할 수 없는 것으로 보인다.

수술 방법 자체는 속발성 방광암의 발생에 영향을 미치지 않으며, 고병기의 신우종양을 제외한 상부요로 종양에서는 신요관 전 절제술과 요관구 절제술을 하여도 생존율을 높이지는 못한다고 한다¹. 단발성이며 저병기, 저분화도의 상부요로 종양은 속발성 방광암의 발생도 적을 뿐 아니라 생존율도 다발성이면서 고병기, 고분화도 종양에 비해 좋다. 따라서 술전 요관경 하에서 근충을 포함한 심부조직 검사로 병기, 분화도를 확인할 수만 있다면 병소부위 절제후 단단문합술 같은 보존적 치료를 할 수 있지만 실제로 굴곡성 요관경 하에서 요관이나 신우종양을 근충을 포함한 심부조직 검사를 하고 종양을 완전 절제한다는 것이 쉬운 일이 아니다. 따라서 상부요로 종양에서 일률적으로 상부요로 절제술을 시행하기보다 요관경으로 최소한 종양의 분화도만이라도 알 수 있다면 종양의 위치를 감안하여 보존적 수술을 시행할 수 있을 것으로 생각된다. 술후 규칙적이며 철저한 방광경 검사와 요관경 검사로 재발을 확인해야 하며 고병기의 신우종양에서 신요관 전 절제술 및 요관구 절제술을 할 때 요관구를 충분하게 절제하기 위해 방광을 연 다음 요관구를 확인한 뒤 제거하는 것도 바람직 할 것으로 사료된다.

결 론

상부요로 종양환자 56례중 상부요로 절제술을 받은 46례에서 속발성 방광암이 54.3%로 높게 발생하였지만 이는 생존율과 직접적 연관성은 없는 것으로 나타났으므로 모든 상부요로 종양에서 요관구 절제술을 포함한 상부요로 절제술을 시행하기보다 병기, 분화도 및 종양의 위치에 따라 보존적 수술요법을 시행하는 것도 바람직할 것으로 생각된다. 상부요로 종양에서 속발성 방광암의 발생은 현재로는 완전히 예방할 수 있는 방법은 없으며, 다만 이를 조기에 발견할 수 있도록 철저한 술후 추적 방광경 검사가 필요할 것으로 사료된다. 아울러 고병기, 고분화도 및 혈관침범이 있는 상부요로 종양은 속발성 방광암은 물론이거나와 원격전이의 가능성이 높으므로 철저히 추적해야 할 것으로 생각된다.

REFERENCES

- Catalona WJ. Urothelial tumors of the renal pelvis and ureter. In: Walsh PC, Retik AB, Stamey TA, Vaughan ED Jr, editors. Campbell's Urology. 6th ed. Philadelphia: Saunders, 1992;1137-46.
- Kleer E, Oesterling JE. Transitional cell carcinoma of the upper tract. In: Soloway MS, Paulson DF, editors. Problems in Urology. Philadelphia: Lippincott, 1992;6: 531-53.
- Zincke H, Neves RJ. Feasibility of conservative surgery for transitional cell carcinoma of the upper urinary tract. J Urol 1984;11: 717-20.
- Strong DW, Pearse HD. Recurrent urothelial tumors following surgery for transitional cell carcinoma of the upper urinary tract. Cancer 1976;38:2178-83.
- Kakizoe T, Fujita J, Murase T, Matsumoto K, Kish K. Transitional cell carcinoma of the bladder in patients with renal pelvic and ureteral cancer. J Urol 1980;124:17-9.
- Sekine H, Fukui I, Yamada T, Kihara K, Ishizaka K, Ohshima H. Clinopathological study of upper urinary tract tumors

- associated with bladder tumors. Eur Urol 1991;19:19-23.
7. Sakamoto N, Naito S, Kotoh S, Nakashima M, Nakamura M, Ueda T, et al. Recurrence of bladder tumors following surgery for transitional cell carcinoma of the upper urinary tract. Eur Urol 1991;20:136-9.
8. Krogh J, Kvist E, Rye B. Transitional cell carcinoma of the upper urinary tract: Prognostic variables and post-operative recurrences. Br J Urol 1991;67:32-6.
9. 이은식, 김현희, 민경준, 박문수, 이종옥. 상부요로의 요로상파종양. 대한암학회지 1991; 23:823-34.
10. 박재신, 박철희, 이성준. 상부요로 이행상피세포암의 다발성과 예후척도. 대한비뇨기회지 1989;30:143-7.
11. Reitelman C, Sawczuk IS, Olsson A, Puchner PJ, Benson M. Prognostic variables in patients with transitional cell carcinoma of the renal pelvis and proximal ureter. J Urol 1987;138:1144-5.
12. Badalament RA, O'Toole RV, Kenworthy P, Young DC, Keyhani-Rofagha S, Simon J, et al. Prognostic factors in patients with primary transitional cell carcinoma of the upper urinary tract. J Urol 1990;144:859-63.
13. Huben RP, Mounzer AM, Murphy GP. Tumor grade and stage as prognostic variables in upper tract urothelial tumors. Cancer 1988;62:2016-20.
14. Davis BW, Hough AJ, Gardner WA. Renal pelvic carcinoma: Morphological correlates of metastatic behavior. J Urol 1987;137: 857-9.
15. McDonald JR, Priestley JT. Carcinoma of renal pelvis: Histopathologic study of seventy-five cases with special reference to prognosis. J Urol 1944;51:245-7.
16. Hasui Y, Nishi S, Kitada S, Osada Y, Asada Y. The prognostic significance of vascular invasion in upper urinary tract transitional cell carcinoma. J Urol 1992;148:1783-5.