

# 膀 胱 癌

## Carcinoma of the Bladder

서울大學校 醫科大學 泌尿器科學敎室

朱 槿 源

膀胱癌은 비뇨기계종양중 가장 흔한 것이며 어떠한 化學物質이 신체내에서 암을 유발시킬 수 있다는 고전적인 연구발표의 예가 바로 방광암이다. 發癌物質에 관한 많은 연구로 새로운 인공화학물질이 암을 유발시킬 수 있음이 밝혀졌으며 이밖에도 비이라스나 유질적 요소도 방광암의 발생과 관련이 있음이 알려지게 되었다. 어떤 화학물질이 방광암을 흔히 유발시키며 밝혀졌어도 실제 어떠한기전으로 尿上皮의 악성변화가 일어나는지는 모르는 상태이며, 치료면에 응용함은 더욱 요원한 상태라 하겠다. 도리혀 방광암과 같이 사람이 만든 종양이라고 할 수 있는 암종이 항암화학요법에 별 효과가 없음이 안타까운 일이라 생각된다.

### 疫 學

#### I. 頻 度

발생빈도를 추정할만한 우리나라의 통계가 없음이 유감이다. 美國의 경우 1979년에 35,000명의 방광암 신환이 발생하고 방광암으로 사망하는 환자수는 10,000명 정도로 추정되고 있다(Silverberg, 1979). 전체 암환자수와 비교하면 신환자수에서는 4.6%, 死亡환자수에서는 2.5%를 차지하고 있다. 또 다른 통계로 남자환자에서 방광암으로 인한 연령정정사망율(age-adjusted mortality rate)을 보면 人口 100,000명에 5명 정도로 지난 45년간 큰 차이가 없다고 한다.

Segi등(1972)이 전세계에 흩어져 있는 24개국에서의 방광암으로 인한 사망율을 조사한 바 있다. 남자방광암환자의 연령정정사망율을 보면 영국, 덴마크, 남아프리카가 100,000명당 7명이 넘는 높은 편이고, 미국 프랑스, 뉴질랜드가 5명 정도이고 일본은 2.38명으로 가장 낮은편이다. 男女의 비를 보면 여러나라에서 남자가 평균 3배 높았으나 예외가 이집트로서 이는 Schistosoma감염에 의해 발생하므로 남자가 비숫했다. 사망율이 아닌 이환율을 조사해 보아도 일본과 인도 등 동양권이 구미에 비해 낮은 편이다. (International

Union Against Cancer, 1970).

우리나라 전체로 발생빈도를 추정할 자료는 없어 종합병원급에서 5년이상 취급한 방광암환자에 대한 자료로 대한비뇨기과학회지에 실린 내용을 종합하니 Table 1과 같다. 비뇨기와 임원 환자의 3.1~8.8%를 차지하였으며 이는 비노생식기 종양의 40~60%로서 가장 흔한 종양이다. 남녀의 비는 4.2:1로서 구미나 일본보다 약간 높다.

年齡分佈를 보면 (Table 2) 50대 이후가 72.2%로 대부분을 차지한다. 20세전에 생긴 것은 육종으로서 이행성상피암은 50대, 60대에 가장 많으며 20대이전에는 매우 적다.

미국에서 白人남자가 흑인남자보다 두배나 발생율이 높고, 白人여자는 흑인여자보다 44% 높다(Third National Cancer Survey, 1975). 방광암과 함께 吸煙과 관계가 있는 폐암의 경우 흑인에서 사망율이 높은 것과 비교하면 특이하다. 방광암으로 인한 사망율이 黑白간에 차이가 훨씬 적은 것은 흑인에서 진단이 늦는 경우가 많고 적절한 치료를 받는율이 떨어지기 때문이다(Wynder등, 1977). 여하간 어느 정도 종족간에 발생율의 차이가 있음을 알 수 있다.

지역간의 방광암발생빈도에 관한 보고들도 있는데 일반적으로 공업화가 높은 지역에 발생빈도가 높다. 미국의 경우 뉴욕시나 뉴잉글랜드지방 및 五大湖 주변 공업지역이 높은 것으로 보고되고 있다(Mason등, 1975).

#### II. 原 因

1. 職業: 1895년 Rehn이 처음으로 염료공장에 근무하는 사람들중에 방광암발생이 높음을 보고하였다. 그는 aniline이 발암작용을 갖는 것으로 생각하였으나, 나중에 aniline자체가 아니고 중간물질인 2-naphthylamine과 benzidine이 강력한 발암물질임이 입증되었다. 이러한 물질을 취급하는 염료공업 종사자가 방광암으로 사망할 가능성이 10배에서 50배까지 높은 것으로 추신된다. 이러한 발암물질로 알려진 aromatic amine들은 다른 공업 특히 고무공업에서도 많이 사용되어 방광암의 발생율이 높다. 직물, 인쇄, 플라스틱,

† 접수일자: 1983. 1. 5.

310  
123  
1000000 - 1 -  
013

**Table 1.** Summary of bladder tumor reports in Korea

Hospital	Duration (years)	No. Pts	% of In-Pts	Male	Female
서울대학교	11	381	8.8	309	72
연세의대	10	51	3.1	40	11
경희의대	7	57	3.3	52	5
중앙의대	6	69	5.5	59	10
국립의료원	8	66	5.3	56	10
한일병원	10	42	4.6	32	10
위생병원	6	43	4.3	32	11
경북의대	10	77	4.8	63	14
계명의대	10	236	8.5	188	48
전남의대	8	91	7.8	72	19
조선의대	7	45	6.5	32	13
<b>Total</b>		<b>1, 158</b>		<b>935</b>	<b>223</b>

**Table 2.** Age distribution of bladder tumor patients in Korea

Age	No. Pts	Per centage
6~10	4	0.3
11~20	5	0.4
21~30	16	1.4
31~40	94	8.1
41~50	204	17.6
51~60	352	30.4
61~70	340	29.4
71~	143	12.4
<b>Total</b>	<b>1, 158</b>	<b>100.0</b>

전선공장 종사자 중에 방광암의 발생이 높은 것도 알려져 있으나 명확한 발암물질이 밝혀지지는 않았다. 이밖에도 간호원, 전기기술자, 엔지니어, 가죽 및 금속공업종사자, 자동차 생산공장 종사자에 방광암의 발생빈도가 높다(Wynder등, 1963; Cole등, 1972; Hoover등, 1975).

방광암발생빈도가 높은 직업에 종사하여 발암물질에 노출된 후 실제 방광암이 발생하기까지는 매우 긴 시간이 필요하다. 이러한 잠복기는 18년이란 보고도 있고(Case등, 1954), 40~50년이란 긴 세월 후에 나타난다는 보고도 있다(Hoover등, 1973). 발암물질에 노출되는 기간 즉 위험성이 높은 직업에 종사하는 기간에 관해서는 적게는 2년에도 방광암을 유발시키는 것으로 되어 있다. 발암물질에 폭로되는 기간이 길어질수록 방광암발생가능성이 증가하는 것은 아니고 잠복기는 짧

아져 일찍 방광암이 발생한다는 주장도 있다(Cole, 1975).

**2. Tryptophan 대사산물 :** 染料 및 기타공업에서 쓰이는 발암작용을 갖는 aromatic amine류에 대한 연구로 비슷한 화학물질들이 여럿 발견되었다. 트립토판의 대사산물이 위에서 방광암을 유발시킴이 밝혀졌고, 방광암환자에서 트립토판을 투여했을 때 정상대조군보다 요중 발암성 트립토판대사산물이 증가함이 보고되었다(Price등 1970). 발암성으로 밝혀진 대사산물들은 3-hydroxykynurenine, 3-hydroxyanthranilic acid, 2-amino-3-hydroxyacetophene 등으로 orthoaminophenol의 분자구조를 갖고 있다(Morrison등, 1976). 현재 알려진 발암물질 자체가 방광암을 유발하는 것인지 또는 그들의 대사산물이 이러한 효과를 갖는 것인지 불분명하며, 어떻게 방광점막에 들어가 악성변화를 일으키는지 그 기전에 대해서는 더욱 연구가 있어야겠다.

**3. 吸 煙 :** 위에서 구강점막에 담배타르를 발라 암을 유발시키던 실험에서 우연히 방광의 유두상종양(papillary tumor)이 발견되어 흡연과 방광암과의 관계가 연구되게 되었다(Holsti등, 1955). 흡연가와 비흡연가 사이의 방광암발생빈도에 대한 조사가 가끔 보고되었다. 대체로는 흡연가측에 2~4배 위험성이 높은 것으로 인정된다(Wynder등, 1963; Lilienfeld, 1964; Cole등, 1971; Morgan등, 1974). 반면에 통계마다 일치하지 않는 점과 비교적 낮은 위험도 및 정확한 생물학적 기전을 모른다는 점들을 들어 흡연과 방광암 사이의 인과관계를 부정하는 학자들도 있다. 방광암의 발암물질인  $\beta$ -naphthylamine이 흡연가에서 소량 발견

되나 그 의미는 확실치 않고, 트립토판내사산물로 나오는 발암물질을 생성하거나 환성화시킨다는 기전도 나와 있으나 확실치 않다.

4. **빌하르쯔 住血吸蟲症(Bilharziasis)** : 이집트에 많은 빌하르쯔 주혈흡충증과 방광암과의 관계는 70여년 전부터 알려져 왔다. 住血吸蟲症은 편평상피암과 관계가 깊다. 이병이 풍토병으로 있는 지역에서는 방광암증 편평상피암이 매우 많은 것이다. 다른 지역에서는 보통 편평상피암이 10%이내를 차지하는데 비하여 이집트에서는 40%나 차지한다고 한다(Abouf Nasr 등, 1962). 반대로 방광암을 가진 환자에서 주혈흡충의 卵檢출율은 편평상피암에서 68%발견되는데 이행성상피세포암에서는 19%에서만 발견되는 것을 보아 주혈흡충증이 방광의 편평상피암의 발생과 밀접한 관계가 있음을 시사하는 것이다(Hinder 등, 1969).

5. **인공감미료** : 쥐에서 싸이클라메이트와 사카린을 섞여 먹었을 때 방광암이 발생하여 1970년 보고 되었다(Price 등). 싸이클라메이트나 사카린이 각각 실험동물에서 발암작용을 가진 것이 확인되고 나라에 따라서 판매 금지가 되었다. 그러나 실제 실험에 쓰인 양은 사람이 일상 섭취하는 양보다 훨씬 대량이었으므로 사람에게 있어서도 발암작용을 갖는지는 명확치 않다. 사카린을 수년간 다량 사용한 당뇨병환자에서 방광암의 발생이 더 높지 않았고, 당뇨병 환자중에 방광암으로 죽는 율과 다른 종양으로 죽는 율을 비교한 역학적 조사에서 인공감미료와 방광암발생과의 관계를 부정적인 것으로 생각하게 되었다(Kessler, 1976).

6. **커피** : 하루에 커피를 한 컵이상 마시는 여자에서 커피를 안마시는 여자보다 방광암 발생위험이 2.6 배라는 미국보고가 있다(Cole, 1971). 남자에서는 1.3 배라 한다. 커피 소비량에 비해해 증가하는 것은 아니고 방광암발생과 유관한 직업에 종사한 적이 없고 담배를 안태우는 사람에서는 커피의 방광암과의 연관성은 뚜렷했다 한다. 이외에도 여러 조사보고가 있었으나 엄격히 연관성을 규정짓기는 매우 어려운 인이라 하겠다.

7. **방사선조사** : 기능적 자궁출혈로 골반에 방사선 치료를 받은 적이 있는 여자에서 방광암의 발생이 2~4배 높아진다는 보고가 있다(Palmer 등, 1956). 다른 역학적 조사를 보아도 대개 골반방사선조사를 받은 환자에서 방광암발생이 대조군에 비하여 2배정도 높은 것으로 나타나 연관성은 있으나 전체 방광암환자로 보면 극히 소수에 지나지 않는다 하겠다.

尹 등(尹德基, 朱權源, 金勇一, 印刷中 1983)은 이러한 방광암과 같은 후기변화가 아니고 급성기 방광점막

의 변화를 실험적으로 연구하였다. 흰쥐를 실험동물로 하여 방사선조사후 방광점막상피에 출현하는 異型上皮細胞(polyloid cell)의 경시적 변동을 관찰하였다. 즉 이행상피세포는 급성기중 후기 변화의 일환으로 기저 부세포를 비탕으로 2주부터 4주에 소퇴하는 경향을 가진 일과성 비증식성세포 임을 밝혔다. 인상적으로 이러한 이행상피세포는 요의 세포진단학적 검사에서 압으로 오인할 문제점이 있다. 충분한 임상병력의 확보와 반복된 검사, 그리고 정밀한 관찰로 종양과 감별해야 한다고 주의 환기시켰다.

8. **진통제과용** : 페나세틴을 함유하는 진통제를 다량 장기간 사용해온 환자들에서 신우 몇 기다 요로상피의 移行上皮腫瘍이 많다는 보고가 여럿 있다. 이들 환자에서는 男女의 비도 비슷해 그 연관관계를 인정할 수 있으나 대부분의 진통제가 카페인과 페나존을 같이 함유하고 있어 페나세틴 단독으로 발암작용을 갖는 것인지는 가라기 어렵다(Bengtsson 등, 1968).

9. **요의 정체(Stasis)** : 요로로 폐쇄되는 발암물질을 원인으로 생각하면 오래 방광점막과 접촉할 수 있는 하부요로폐쇄가 있을 때 방광암의 발생이 증가할 것으로 추정할 수 있으나 뒷받침하는 조사는 없다. 방광결석이나 전립선비대증이 있는 환자에서 방광암 발생빈도를 조사한 보고들을 보면 대체로 부정적이다.

10. **바이러스** : SV 40바이러스, Papovavirus, B, K, 바이러스 및 RNA바이러스 등이 방광암과 관련이 있다는 보고들(Shah 등, 1971; Elliott, 1973)이 있으나 더 연구가 필요하다고 생각된다.

## 病 理

### I. 正常尿路上皮

태생학적으로 방광의 生成을 살펴보면 원시장으로부터 유래한 총배설강(cloaca)을 보면 뒤로는 장이 열리고 앞으로는 윌프관(wolfian duct), 앞으로는 臍尿管(allantois)이 연결되어 있다. 요직장중격(urorectal septum)이 가운데서 자라나와 앞뒤 두부분으로 나뉘어 앞부분이 방광과 요생식동(urogenital sinus)이 되며 이는 태생 7주까지 완료된다. 내강이 막힌 臍尿管은 요막관(urachus)이 되고 윌프관은 남자에서 精管系를 형성하고 여자에서는 가트너관(Gartner's duct)을 형성한다.

이러한 태생학적 연유로 방광의 변증(exstrophy)과 같은 예에서는 여러 型의 上皮를 방광에서 보게 된다. 즉 移行上皮, 扁平上皮 및 점액분비성 腺上皮를 본다. 방광상피는 이러한 여러형의 상피로 비필 수 있는 가

능성을 갖고 있어 양성의 한가지 변형으로나 악성종양으로 나타나게 된다.

正膀胱路上皮는 두께가 일정하지 않은 여러 층의 상피로 이루어져 있는데 층수는 방광의 확장 정도에 따라 다르다. 쥐에서 실험적으로 관찰하면 확장시에는 3층이 다 줄어들면 방광에서는 5~6층으로 변함이 밝혀졌다. (Hicks, 1975) 사람에서도 대개 生檢소견에서 5~7층이 보통이나 생검 당시 방광충만 정도에 따라 달라질 것이나 7층보다 많으면 비정상적으로 간주하게 된다. 정상 요로상피는 제일 표면에 우삼모양의 커다란 세포가 있어 그 아래층의 작은 세포 몇 개를 덮고 있는 점이 특색이다. 이 세포들도 방광충만 정도에 따라 얇고(thin), 납작하게(flattened) 보이기도 한다. 이 표면세포는 loose하게 붙어 있어 생검시 떨어져 나가기도 하지만 이 세포의 존재는 비교적 정상상피라는 중요한 증거가 된다.

II. 膀胱上皮的 增殖性變化

부른씨세포소(Brunn's nests), 낭포성방광염(cystitis cystica) 및 신성방광염(cystitis glandularis)과 같은 방광점막교유층에 생기는 변화는 오래전부터 알려지었다. 대개 염증이 나 다른 증식성 자극에 의해 발생하는데 이들 병변의 발생기전, 종양과의 관계 및 임상적 의의에 대해서는 아직 논란이 많다.

朴登(朴容和, 朱權源, 金勇一, 1972)은 실험적으로 성숙가토에서 방광—직장누를 조성하여 방광에 지속적인 만성 감염을 초래케한 바 비특이성방광염 이외에 신성 및 낭포성 방광염, 부른씨 세포소, 여포성방광염 등 여러 만성증식성염을 유발시킬 수 있었다. 신성방광염이 50%이상에서 나타났는데 腸型이 삼각부점막하형(subtrigonal type)보다 많이 발생하여 腸上皮的 방광내에서의 연속성증식 내지 이소성증식(ectopic proliferation)의 암시를 얻었다. 종양성변화는 관찰되지 않았으나 실험기간을 연장하였으면 종양성변화를 일으킬 수 있을 가능성이 배제되지 않을 듯하다.

III. 膀胱의 腫瘍

방광에 생기는 종양은 상피성과 미상피성으로 대별하는바(Table 3) 상피성이 95%정도로 대부분이다. 상피성중에서는 移行性上皮癌이 90~95%, 扁平性상피암이 6~8%, 선암이 2% 정도라는 것이 구미각국의 통계인 바 우리나라 통계는 Table 4에서 보는 것과 같이 역시 이행성상피암이 약 90%를 차지하여 구미 통계와 비슷함을 알 수가 있다.

1. 유두종(Papilloma) : 정상요로상피가 유두상을 취하고 있는 것으로 7층이하의 정상상피로 되었으면서 세포해도 이상이 없는 것으로 매우드물다. 재발도 매

Table 3. Classification of bladder tumors

- A. Epithelial
  - 1. Benign
    - Papilloma
  - 2. Malignant
    - Transitional cell carcinoma
    - Squamous cell carcinoma
    - Adenocarcinoma
- B. Nonepithelial
  - 1. Benign
  - 2. Malignant
    - Leiomyosarcoma
    - Rhabdomyosarcoma
- C. Mixed
  - Carcinosarcoma
- D. Metastatic tumor

우 드물다.

2. 이행세포암(Transitional cell carcinoma) : 방광암중 가장 흔해 90~95%를 차지한다. 여러 형태로 나타나게 되는데 크게 유두상인지, 비유두상인지 구별하여야 하며 특히 상피세포에 국한한것인지 또는 방광벽으로 침범한 것인지 다시말해 그浸潤度(staging)를 판단하여야 한다. 또 一方 세포분화의 정도에 따르는 異型度(grading)도 분류하여 stage와 grade를 함께 알아야 방광종양의 결과를 이해할 수 있으며 나아가 그 진단, 치료방법 및 예후판정에 크게 도움을 줄수 있는 바 추후 자세히 설명 하고자 한다.

3. 편평세포암(Squamous cell carcinoma) : 방광의 만성염증과 관계가 있다는 몇가지 증거가 있다. 방광검식과 요로감염이 오래있었던 환자에서 자주 발생하

Table 4. Histology of 916 bladder tumor patients in Korea

	No. Pts	Per centage
Transitional cell ca.	809	88.3
Squamous cell ca.	39	4.3
Adenocarcinoma	22	2.4
Mixed carcinoma	3	0.3
Sarcoma	10	1.1
Metastatic cancer	18	2.0
Others	15	1.6
Total	916	100.0

는 점, 빌하르스주혈흡충증에서 이 형태의 방광암이 많은 점, 男女의 차이가 별로 없는 점 등이다. 이러한 자극들이 편평상피화생과 편평세포암을 일으키게 되지만 편평상피화생 자체가 癌前驅라고는 보지 않는 것이 요즘의 견해이다(Widran, 1974).

육안적으로 납작하거나 결정상을 취하며 중앙에 개사나 궤양을 갖는 수가 많다. 때로는 인산염류가 가피 형성을 하기도 한다. 순수한 편평세포암 인지 또는 이행세포암에 편평상피화생이 동반되었는지 구별해야 하는데 순수 편평세포암이면 대체로 침윤도가 높고 예후가 나쁘다.

비교적 빈도는 적어 구라파에서는 1.6%(Pugh, 1959)이고 미국에서는 7%(Mostif, 1968)라는 보고가 있으며 한국에서는 Table 4와 같이 약 4%가 보고 되고 있다.

**4. 선 암(Adenocarcinoma):** 방광의 삼각부에 생기는 것과 원개부(dome)에 생기는 두가지가 있다. 전자는 전립선의 포도상선(acini)에서 유래하는 것으로 전립선의 선암과 비슷한 성질을 갖고 있다. 후자는 요막관에서 유래하는 것으로 방광벽을 침투하고 질막에 나타나기 전에 복벽을 침범하므로 예후가 매우 나쁘다.

**5. 근육종(Myosarcoma):** 상피성 종양다음으로 많은 것이 근육에서 유래하는 악성종양이다. 원래 방광에는 횡문근이 없지만 횡문근육종이 평활근육종보다 많다. 두가지를 실제 구별하기 어려운 때도 있다. 내야성 횡문근육종은 포도상피 모양을 하고 있는 것이 특징이다. 포도상근육종(sarcoma botryoides)이라고도 하는 것으로 소아에 발생하며 예후가 나쁘다. 외과적 치료, 방사선치료 및 항암제를 같이 부여해도 예후가 나쁘다. 성인형 횡문근육종은 40세 이후에 발생하는데 예후는 역시 나쁘다. 평활근육종도 40세 이후에 주로 발생하는 드문 종양이다.

**6. 전이종양:** 방광에 이차적으로 오는 전이종양으로는 자궁경부암과 전립선암이 직접 파급해 방광을 침범하는 것이 흔하다. 결장이나 직장 및 자궁체부암이 침범하기도 한다. 원직성 전이로 방광이 침범되는 것은 적다. 뇌부암(특히 흑색종), 폐암, 위암, 유방암 등이 원발병소로 많고 임파종이나 백혈병에서도 방광의 침범이 드물지 않다.

## 診 斷

방광종양환자에서 제일 흔한 증상은 무통성혈뇨이며 약 75%에서 관찰된다. 이 血尿는 간헐적이며 현미경

적 혈뇨에서 육안적 혈뇨까지 볼 수 있다. 임상적으로는 현미경적 혈뇨도 육안적 혈뇨와 같은 의의로 간주하여야 한다. 나랑의 血尿로 생명을 위협을 주기도 하며 때로는 혈뇨로 심한 배뇨관란을 일으키기도 한다.

二次的 세균감염이나 종양의 深部浸潤에 따라 유통성 혈뇨, 배뇨통 및 빈뇨등을 호소하기도 한다. 종양이 진행되고 치료를 하지 않으면 체중감소가 오고 양측요관구의 침범으로 수신증을 일으켜 요독증에 빠지기도 한다. 방광종양의 전기는 치료를 받지 않고 그냥 두는 경우 약 1/3은 요독증으로 사망하고, 1/3은 감염이나 출혈로, 나머지 1/3에서는 전이로 인해 사망하게 된다.

방광종양의 진단은 상해적인 병력, 이학적검사, X-線검사 등이 있으나 역시 비뇨기과의사에 의한 방광경검사와 生檢이 제일 중요하며 기본적인 것이다. 방광경검사는 가능하면 마취하에서 시행하여 충분하고 정확하게 하여야 한다. 방광에 종양이 있을 경우에는 종양의 위치, 모양, 크기 및 數등을 정확하게 검사 기록하여야 한다. 동시에 종양조직의 生檢을 하여야 하는데 가능한 한 충분한 크기의 조직편, 즉 근육층까지 포함되도록 하여 종양의 異型度(grade)는 물론, 환자 예후와 절대적인 연관이 있는 stage(深達度 또는 浸潤度)를 결정하여야 한다. 조직생검은 hot cup을 사용하는 것보다는 cold cup을 사용하여 조직의 손상을 막고 정확한 조직학적 검사가 이루어지도록 하여야 한다.

방광종양의 grade는 1922年 Broders에 의해 grade I, II, III, IV로 분류된바 이는 세포의 異型度(分化度)에 따라 분류된 것이다. 그후 Friedman & Ash(1959), Friedell(1976), Mostif(1973) 등에 의해 수정되어 현재는 grade I, II, III로 분류되고 있는 실정이다. 임상가들은 항상 이 grade의 중간형이 있음을 염두에 두어야 하지만 실제로는 암세포의 grade보다 stage가 더 중요함을 잊어서는 아니된다.

### A. Clinical staging

방광종양에서의 stage란 종양의 해부학적인 浸犯범위를 나타내는 것으로 종양의 grade에 비해 환자의 병의 경과와 예후를 정하는 데 더큰 의의를 가지고 있다. stage는 임상적 stage와 병리학적 stage(또는 수술적)로 나뉜다. 그러나 비뇨기과 의사가 방광암환자 진료에 있어서 이 clinical staging이 더 중요한 것이다. 이 임상적 stage를 정하기 위해서 어느정도의 정보를 얻어야만 되며 또한 어떤방법으로 도움이 되는 정보를 얻어야 되느냐는 실제로 쉬운 일이 아니며, 그 방법 또한

복잡 다양하다. 현재 흔히 쓰는 절차나 방법을 일거해 보면 우선 병력, 이학적검사, 경정맥성신우촬영(IVP), 방광경검사, 마취하에서의 雙手촉진(bimanual palpation), 경요도적 방광생검(TUR-BT), 요세포학적검사, 흉부 X-선, 간기능검사, 骨走査, 임파관조영술, 골반 동맥촬영술, CT검사, 초음파검사 및 종양표식(Tumor markers) 등이다.

종양조직검사 소견으로 low grade의 종양일 경우 약 65~75%에서 stage도 낮으며 반대로 high grade인 수록 75%정도에서 high stage를 나타낸다(Caldwell, 1971).

방광종양에서 처음으로 clinical staging system을 도입한 것은 1946年 Jewett 과 Strong이며 그후 Marshall(1952)에 의해 수정된 방법으로 지금 미국 및 우리나라에서 흔히 쓰이고 있는 것이다. 그들은 종양의 침범범위에 따라 stage O, A, B<sub>1</sub>, B<sub>2</sub>, C, D<sub>1</sub>, D<sub>2</sub>로 분류하였다. 즉 stage O는 유두상비침윤형(上皮內細胞癌)(carcinoma in situ)으로 상피세포내에만 국한된 경우이고, stage A는 점막하조직까지 침범(침윤)된 경우이고, stage B<sub>1</sub>는 방광근육층의 半까지, stage B<sub>2</sub>는 전방광근육층을 침범했을 때이고, stage C는 방광전벽을, stage D<sub>1</sub>은 골반내까지 그리고 stage D<sub>2</sub>는 원위부장기에 전이가 생겼을때이다. 1968年 Whitmore는 Group I (superficial stage, O, A, B<sub>1</sub>), Group II (deep stage, B<sub>2</sub> C) 및 Group III (metastatic stage, D<sub>1</sub>, D<sub>2</sub>)로 편리하게 나누기도 하였다. 1962年 International Union Against Cancer(所謂 UICC 즉 Union International Contra Cancer)에서 오래동안 구라파에서 널리 사용되어온 TNM system을 도입하였는데 T는 primary tumor, N는 임파선, M은 distant metastatic를 의미하는 것이다. 그후 UICC에서 다시 범위를 넓히 TNM system에다 P(histopathologic staging), G(histopathologic grading), L(lymphatic invasion), CT(cell type)등을 추가 한바 이들을 종합 비교도시하면 다음 Fig. 1과 같다.

Stage를 결정하는데는 이상의 여러방법이 있으나 무슨 방법이든 그 한계가 있기 때문에 임상적으로 정확하게 stage를 결정하는데는 난점이 많다. 임상적 stage 결정에 있어 특히 stage O~D<sub>2</sub>까지의 침범정도를 결정하는 경우 그 중간에 해당하는 stage B<sub>1</sub>, B<sub>2</sub> C의 stage에서 제일 많은 staging error가 생기게 된다. 여러 학자들이 보고한 그 error를 살펴보면 Richie(1975)는 134名의 방광암 환자에서 임상적 stage와 병리학적 stage를 비교한 결과 46례(34%)만이 동일 하였고 반면 clinical overstaging이 35례(26%), clinical under-

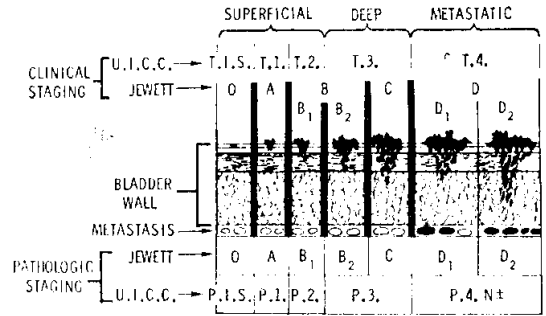


Fig. 1. Staging of carcinoma of the bladder. This is a diagram of the clinical and pathologic staging of carcinoma of the bladder according to Jewett and the International Union Against Cancer (U.I.C.C.). T=tumor; T.I.S.=tumor confined to epithelium; N±=lymph node metastases present or absent.

staging이 53례(40%)로 전체의 66%에서 error를 나타냈다고 한다. Varkarakis(1974) 등은 표재성방광종양(stage O, A, B<sub>1</sub>)에서 86%가 동일했고 understaging 9%, overstaging 5%로 상당히 좋은 결과를 보이기도 하였으나 Whitmore와 Marshall(1962) 등은 230례중 understaging이 25%, Kenny(1970) 등은 44%에서 동일하였고 understaging 33%, overstaging 22%로 전체적으로 staging error를 보였다. Marshall(1952)도 clinical stage로 O, A, B<sub>1</sub>에서는 34%의 understaging을 보였으나 clinical stage B<sub>2</sub>, C 였던데에서 understaging error가 50%에 달했지만 stage B<sub>2</sub>, C에서의 overstaging error는 13%에 불과하였다고 한다. Prout, Van der Werf-Messing(1971, 1973) 등은 표재성종양(O, A or B<sub>1</sub>)은 overstaging되는 반면 침윤형종양은 understaging되는 경우가 많으며 anaplastic tumor와 high stage일수록 임상적으로 understage되는 수가 많다고 했다.

종양환자의 예후에 있어서 Pryer(1973)는 환자의 생존율은 종양의 성상과 침윤도가 절대적이며 또 Jewett와 Strong(1946) 역시 107례의 부검결과 종양환자의 생존율과 치료가능성은 방광벽의 침범심도(浸犯深度)에 달렸다고 결론 지었고 또 Milner(1954)와 더불어 종양의 침윤범위와 생존율과는 밀접한 관계가 있고 방광근육층까지 침범된 증후가 있으면 이미 더 원위부위의 전위를 생각해야 하며 현재 사용되고 있는 어떠한 치료법도 환자의 생존율에는 별 영향을 미치지 못할 것이라고 시사했다. Maltry(1971)는 방광암의 behavior에 미치는 요인들을 다음과 같이 일거하고 있

다. 一次的 요인으로는 1) 침윤의 심도(stage), 2) anaplasia의 정도, 3) 조직학적인 특성, 4) 종양성장양상, 5) 임파선이나 혈관침범의 유무, 6) 숙주방어능력 등을 열거하였고 二次的 요인으로는 1) 종양변연의 넓이, 2) 위치와 수, 3) 종양변연의 불연속성, 4) 재발 등이다.

Staging이란 종양의 병상을 나타내는 소통수단으로서의 중요한 역할을 하고 있지만 방광암의 다양한 특성이나 다발성에 대하여서는 그 설명이 미흡하며 골반외병소에 대하여서만 stage D<sub>2</sub>로 표시되고 있다.

그러나 계속적인 방광암환자의 follow up과 추시도중에 변하는 stage의 기록등을 더욱 세밀하게 기록하기 위해 Prout가 中心이된 National Bladder Cancer Collaborative Group A (NBCCGA)가 구성되고 전체적이고 longitudinal한 staging system을 새로 개발코자 하고 있다.

B. 早期診斷

I. 尿細胞學的檢査(Urine cytology)

1945년 Papanicolaou와 Marshall에 의해 비뇨기계 종양의 조기진단을 위해 요침전물에서 탈락세포진단법을 시도 발표한 후 간편하고도 유용하다는 것이 여러 학자들에 의해 입증되고 지금도 비뇨기계종양의 조기진단과 특히 방광암환자에 대한 검사방법으로 널리 사용되고 있는 편리하고 간편한 검사법이다. 여러 학자들의 검사성적을 살펴보면 Papanicolaou는 방광암으로 확진된 환자를 대상으로 하여 72%에서 양성이었다고 Reichborn(1972)은 85%, Geisse등(1978)은 84.4%의 고율로 양성이었다고 보고하였고, 金(1979)은 47% 양성율을 보고했다. Park등(1969)은 비뇨기계종양이 의심되거나 또는 종양치료후 추시검사를 받고 있던 524명중 86명(16.4%)에서 양성율을 보여 이들중 2명만 확진이 안되고 나머지 84명(97.7%)에서는 암종이 있음이 판명되었다고 보고하였다.

尿細胞學的檢査는 grade가 높을수록 양성율이 높아지며 특히 상피세포내암(carcinoma in situ)이 있는 경우 암세포간의 접착력의 약화로 쉽게 손상되고 탈락되기 때문에 CIS의 진단에 특히 도움이 되고 있다(Melamed, 1960, 1968; Voutsas, 1963; Kern, 1968).

정확한 이 검사를 위해 제일 중요한 것은 좋은 표본을 얻는데 있다. 좋은 표본을 얻기위해서는 신선한 尿와 될수 있는한 짧은 시간내에 尿를 고정하는데에 달려 있다. 尿의 채취방법으로는 배뇨한 尿, 도뇨한 尿 및 생리직식염수로 방광을 세척해서 얻은 尿등이 있지만 방광을 세척하여 얻은 尿가 제일 높은 양성율을 나

타내는 것이다. 그러나 뇨 채취때에 유의해야 할 점은 기계적조작으로 인한 점막의 손상이나 종양생검후, 전기절제후, 방광내 항암제 주입후 그리고 방사선조사후 등에서는 높은 위양성이 나타난다는 점이다(Koss 등, 1965) 세포학적검사가 양성이나 방광경검사로 암종을 발견 못할 때는 방광점막에 대한 무작위생검을 하여 확인해야 되며 그러기 위해서는 비뇨기과의사와 병리학자간에 긴밀한 정보의 교환과 협조가 필요하다. 특히 좋은 표본제작과 획득을 위해서는 경험이 많고 유능한 병리학자의 도움이 절대적으로 필요하다. 尿細胞檢査는 값싸고 간편하여 특히 방광암에 걸린 위험성이 많은 공장근로자들에게 투병검사로 가치가 있는 검사법중의 하나라고 간주되고 있다.

II. 腫瘍標識(Tumor markers)

1. 染色體(Chromosome): 암종에 있어서 세포의 이상증식이 세포내유전인자와 밀접한 관계가 있을 것이라고 가정하면 악성종양의 발생기전을 규명하는데 염색체의 분석은 상당한 의의가 있을 것이다. 이미 백혈병, 수막종(Zankl, 1972), 난소암(papillary cystadenocarcinoma) (Warke, 1980), 이하선의 혼합종(Mark, 1980), 대장폴립등(Mark, 1972)에 있어서의 염색체분석은 거의 정립된 상태이다. Summers(1968)가 방광암에 대한 염색체분석을 한 이래 많은 업적이 쌓여져 왔으며 또한 염색체의 변화와 예후, 치료에 대한 반응, 암종의 재발등에 대해서도 연구가 되어왔다(Cummings, 1980).

정상 방광조직에서의 염색체수는 46개이며 2배체(diploid)로 되어 있다. 방광상피에 이상증식 내지 암종이 발생되면 염색체수는 증가(hyperploid) 혹은 감소(hypoploid)하거나 이상염색체가 나타나게 된다. 이 염색체수의 변화와 이상염색체의 출현이 염색체분석에서 중요한 역할을 하게 된다.

방광암에 대한 염색체분석을 포괄적으로 연구한 학자는 1967년 Lamb에 의해서였다. Lamb은 29세의 방광상피세포암에 대한 염색체분석을 하여 염색체수와 암종의 조직학적 소견 및 암종의 침윤성과는 서로 상관관계가 있음을 지적하였다. 즉 분화가 잘된 암종에서 2배체 혹은 2배체에 가까웠고(42~49) 분화가 나빠질수록 3배체내지 4배체(92)로 증가하는 것을 관찰하였으며 분화가 잘된 암종에서는 이상염색체(標識)는 존재하지 않았다고 한다. 그후 여러학자들에 의해서도 비슷한 결과가 관찰되었다. Falor와 Ward(1971, 1973, 1976, 1977, 1978)는 비침윤성 혹은 점막하침윤암종에서 표지유무를 검사하여 표지가 있던 환자에서는 90%이상에서 암종의 재발이 관찰되었으나 표지가 없었던 환

자에서는 5%미만에서 재발을 관찰하고 표지가 존재할 때는 좀더 주의깊고 적극적인 치료를 하여야 한다고 강조하였다. Summers(1981)는 65명의 표재성방광암환자에 대해 10년간 추시하여 다음과 같은 결과를 얻었다. 첫검사에서 표지염색체가 없었던 20례중 단 2례만이 재발을 보였으나 계속 표지염색체는 존재하지 않았으며 암종자체도 여전히 비침윤성이었다. 또 다른 20명의 환자에서는 조직학적 소인은 전자와 비슷하였으나 표지가 존재했던 환자 20명중 18례에서 빈번한 재발이 있었다. 나머지 25명의 환자는 절막하까지 침범했던 예로 적극적인 치료에도 불구하고 6년내에 그 반수가 사망하였다고 한다.

이상으로 다루어 보아 염색체의 분석이 방광종양의 예후에 상당한 정보를 제공할 것으로 기대되나 아직 연구가 더 진행 계속되고 보편화되어야 할 것이다.

**2. 細胞表面抗原(Cell surface antigen, blood group antigen, ABH(O) antigen):** 혈액군항원(ABH(O) antigen)이란 세포표면항원과 동일한 항원으로 방광상피를 포함한 여러 조직의 정상세포표면내에 널리 존재해 있다. 조직을 고정한 후 수년이 경과한 후에도 변하지 않고 그대로 존재함으로써 소급해서 검사할 수가 있다(retrospective study).

Davidshon(1969, 1967)이 배, 자궁경부, 취장, 위, 방광등에 생긴 중앙중 분화가 나뉘는 세포표면항원이 소실됨을 관찰하여 세포표면항원과 예후에 관해 많은 연구가 되어왔다.

ABH(O) 항원검출에 쓰이는 방법에는 Specific Red Cell Adherence Test (Davidson, Kovarik, Alray)(1969, 1968, 1978)와 최근에 개발된 Immunoperoxidase Method(Weinstein, 1979)가 있으며 아직까지 많이 사용되고 있는 방법은 전자이다. 방광암에 대한 ABH(O) Antigen검출을 시도한 사람은 Decenzo(1975)이다. Decenzo는 13례의 이행상피세포암환자에서 중앙의 ABH(O) 항원의 존재와 임상적인 경과를 비교 관찰하였더니 암중에 ABH(O) antigen의 소실이 있었던 예들은 그 예후가 좋지 않았고 반면 ABH(O)항원이 존재하고 있었던 환자에서는 그 예후가 좋았다고 한다.

Decenzo(1975)는 stage A의 방광암환자중 80%에서 세포표면항원의 소실과 그에 따른 침윤성을 보고했고 Emmott(1979)는 grade별로 관찰하여 grade I의 70%, grade II의 38%에서 ABH(O)항원이 양성 이었고 grade III 이상에서는 전례 음성이었다고 보고했다.

Richie등(1980)은 방광적출술을 시행한 증례중 stage

B<sub>1</sub> 이상에서는 97%에서 음성이었고 stage A중 5년이상 추시한 결과 음성증례의 71%에서 침윤을 보았고 양성 이었던 예에서는 침윤이 관찰되지 않았다고 한다. 그러나 대개의 경우 grade나 stage가 높을수록 음성율이 높다는 것이 대부분 연구자들의 결론이다.

전술한 검사는 방광조직절편을 이용한 것이나 Sadoughi등(1980)은 방광세척액이나 뇨에서 ABH(O)항원검사를 시행하여 19례중 1례를 제외하고는 조직절편을 이용한 결과와 동일했고 白등(白宰昇, 金時煌, 1982)은 아침요 또는 세척액을 이용한 ABH(O)항원검사에서 총 7례중 grade I 1례에서는 양성, 4례의 grade II 증례중 2례에서 양성, 2례에서는 음성이었으며 2례의 grade III에서는 모두 음성임을 밝혔다. stage별로 보면 3례의 stage A에서는 2례에서 양성, 1례는 음성이었고 2례의 stage B<sub>2</sub>에서는 음성과 양성 이 각각 1례였고 2례의 stage D에서는 모두 음성으로 나타나 stage와 grade가 높을수록 음성율이 높았던것은 다른 연구자들의 결과와 비슷한 결과였다.

이 검사법은 초기방광암의 향후 침윤성여부를 미리 예견할 수 있다는 점에서 널리 인정을 받고 있으나 더 많은 지식이 쌓이고 특이성에 관한 연구가 더 필요하며 세련된 검사법과 표준화, 그리고 판독기준의 통일이 요구된다.

**3. 走査型電子顯微鏡(Scanning electron microscopy)(SEM):** Scanning electron microscope (SEM)는 흔히 쓰는 transmission electron microscope(透視型電子顯微鏡)와는 달리 큰 조직절편과 low voltage electron을 사용함으로써 electron이 조직을 투과하지 않고 조직절편면에서 뿜어낸 secondary electron을 수집하여 cathode ray tube에 surface topography를 얻음으로서 정상상 피세포와 암종세포를 관찰하는 방법이다.

1976년 Jacobs등이 전자현미경으로 위의 방광상피가 3층으로 구성되어 있고 방광내면을 덮고 있는 크고 평평한 표재성세포가 계일 분화가 잘되어 있으면서 세포 표면에 microridge가 있고, 이세포보다 심부에 있는 basal, intermediate cell은 짧고 굽직하면서 균등한 표면돌기 즉 microvilli를 갖고 있음이 알려졌고 취에서 발달물질을 투여한 후 암발생과정이 진행되면서 정상적으로 존재했던 microvilli나 microridge가 pleomorphic microvilli로 대체되고 이 현상은 不可逆性임을 관찰하고 방광암의 조기발견에 이용할 수 있는것임을 시사했다. (Cohen, 1975; Jacobs, 1976, 1977; Merk, 1977) 또한 암종이 진행되는 동안 취의 요세포검사에서도 pleomorphic microvilli가 존재함을 알게됐다. 이 pleo-



morphic microvilli는 사람의 방광암세포에도 존재하였으며 일반적으로 stage와 grade에 관계없이 나타나나 grade가 증가할수록 역시 증가함을 관찰할수 있었다 (Jacobs, 1977; Newman & Hick, 1977; Tannenbaum, 1978; Domagala, 1979; Gilchrist, 1980). Alroy (1981)는 6례의 一二次性방광암환자에서도 같은 방법으로 조사하여 pleomorphic microvilli가 존재함을 물론 광학현미경으로는 정상으로 보였던 종양주위점막에서도 같은 현상이 발견되어 이미 不可逆의인 과정이 진행되고 있음을 시사했다. Jacobs등(1979)은 50명의 방광암환자에서 방광세척으로 얻은 尿管 SEM로 조사한 결과 이 50명중 20명은 전에 방광암이 있었는데 이중 15명은 grade I~II 비침윤성암이었다. 이 15명을 SEM로 검사한 결과 12명에서 pleomorphic microvilli가 발견되었으나 광학현미경으로는 6명에서만 양성이고 3명은 의심(suspect), 6명에서는 음성으로 나타나 SEM가 방광암조기발견에 광학현미경적 세포검사보다 월등이 우수함을 강조하였다. 이들은 입과 관계있는 10명의 세균성방광염, 2명의 cyclophosphamide투여로 발생한 출혈성 방광염과 비뇨기계질환이 없었던 18명, 도합 30명을 대상으로 SEM로 관찰한 결과는 pleomorphic microvilli는 발견되지 않았다고 한다. 방광암으로 골반내 X-선조사를 받은 경우 광학현미경세포검사로 입세포와 혼동되는 경우가 많았으나 SEM으로는 distort되어 나타나긴 해도 pleomorphic microvilli를 발견할 수 있었고 방광암외의 주위장기 즉 자궁, 난소등의 입은 위해 골반내 X-선조사를 받았을 때를 비교 관찰한 결과 SEM으로 방광내에서 pleomorphic microvilli는 발견되지 않았으며 방광내에 암의 침범이 있었던 2례에서는 양성으로 나타나 방광암에 specific한 것으로 추정했다.

SEM연구는 아직 그 조적이 복잡하고 널리 이용되고 있지 않으나 보편화되면 광학현미경세포검사와 더불어 screening test로서 가치가 있을 것으로 생각된다.

**C. 上皮細胞內癌(Carcinoma in situ, CIS)**

방광암은 원발성이던 재발암이던간에 조직학적 종류에 관계없이 방광의 이상상피에서 발생하게 된다. 방광의 이상상피란 상피세포의 simple hyperplasia와 atypical hyperplasia에서 carcinoma in situ (CIS)에 이르기까지 여러가지 변화를 보인다. 이런 변화는 주로 세포핵의 이상정도에 따라 나누어진다. atypical hyperplasia는 경도, 중등도, 고도로 나눌수 있으며 정도가 심해질수록 CIS에 가까워지며 CIS는 암종으로서의 여러가지 조직학적 특성을 갖추게 된다. 이런 변화들은

처음 관찰한 학자는 Melicow(1952)에 의해서 있다. Melicow는 재발하는 방광암의 원인을 규명코자 침윤성암종으로 방광전질출혈을 시행한 10례의 조직표본에서 육안적으로 정상으로 보였던 암종주위 점막에서 입 증성방소, 상피세포의 증식 및 화생을 보이면서 특이한 세포의 異型性(cellular atypism)을 관찰하여 이를 前癌病變 즉 CIS로 생각하였다. 이 전암병변은 시간이 경과함에 따라 임상적으로 침윤성 민화를 일으킨다고 하였다. 그래서 암종의 재발은 불안정하게 증상을 제거한 경우를 제외하면 수술전이나 수술후에 새로운 암종이 이미 발생하고 있었을 것이라고 결론을 내렸다. 그리고 CIS는 요로상피세포가 있는 어느부위에서도 발생할수 있음을 시사했다(1952). 그후 여러학자들에 의해 Melicow의 관찰조건들이 확인되고 관찰 되었다 (Eisenberg, 1960; Simon, 1962; Barlebo, 1972; Melamed, 1964).

CIS가 있을 때 특별한 자각증상은 볼수 없고 육안적 현뇨도 드무나 60~70%에서 현미경적현뇨가 관찰된다. 그리고 잘 재발되며 일반적인 치료에 저항하는 방광염의 증상을 갖기도 한다(Melamed, 1964; Cifuentes, 1970; Prout, 1972), 특히 남자에게서의 간질성방광염의 병력을 매우 중요시한다. 간질성방광염은 주로 여자에서 많이 발생하며 남자에서는 드물다. 여자에서는 간질성방광염의 1.3%만이 CIS로 발전했으나 남자에서는 23%에서 CIS가 관찰되었다(Utz, 1973). 이학적검사나 IVP로 대부분이 정상조건을 보이며 방사선요법 및 화학요법에도 별 효력이 없다. 방광경검사로 특히 조기의 CIS는 surface cell내에 존재하기 때문에 정상점막과 같이 보이나 surface cell까지 침범하게 되면 그부위가 급성 및 만성방광염의 조진치립 병적(發赤)하고 황색 피립상을 보이며 velvet모양을 나타내기도 한다. 때로는 간질성방광염에서 볼수 있듯이 국소적 혹은 미만성괴양을 나타내기도 한다.

조직학적으로는 세포의 층수는 1층에서 10~20층까지 다양하며 luminal surface는 불규칙하고 엉성하기도 하며 탈락되어 있기도 한다. 이는 세포간 접착력이 약해서 쉽게 손상받고 탈락되는 원인이 된다. 핵은 커지고 과색소로 보이며 불규칙하고 핵소체(核小體)는 뚜렷하다. 그러나 lamina propria는 온전하나 부종과 출혈을 동반한 염증세포의 침윤을 보이기도 한다.

비뇨기계 이행성상피세포암에 동반된 CIS의 발생빈도에 관한 보고들을 보면 Eisenberg(1960)등은 유두상종양에서는 20%, 침윤암에서는 60%의 CIS를 종양주위 점막에서 관찰했으며 Simmon등(1962)은 38례중 89%에서, Schade와 Swinney(1968)는 이상세포를 보였던

86%중 40%에서는 CIS였다고 한다. 60개의 요관에서 서도 33%에서 CIS를 동시에 관찰할 수 있었다. Cooper와 Skinner(1974)는 59례의 방광전적출표본중 중앙주위에서 42~100%, 중앙에서 떠러진 부위에서 33~55%의 CIS를 관찰했고 CIS의 발생빈도는 grade와 stage가 높을수록 높은 빈도를 나타냈다 한다. Friedell과 Koss등 (1964, 1974)은 10례에서 방광을 지도화하여 관찰한 결과 10예 모두에서 세포종식 및 이형세포에서 CIS까지가 다초점성(2례) 및 미만성(8례)으로 관찰되었고 또한 요관에서 1례, 요도에서 6례의 CIS가 관찰되었다. 이들은 중앙이 재발하거나 다발성일수록 심하게 그리고 넓게 CIS가 발생했다고 한다. Althausen등(1976)은 비침윤성유두상암종환자의 중앙주위접막에서 세포이형종식과 비침윤성암을 관찰하였고 3년간 추적검사후 78명중 25명 즉 31.2%에서 침윤암이 발생하였다고 한다. 그리고 재발된 방광암의 예후를 암종의 조직학적 분화도, 재발의 속도등은 물론 암종의 다발성이 중요하다 하였다. 서울醫大 비뇨기과 팀 주 金 등(金時煌, 金英均, 朱權源, 金勇一: 1982 국제비뇨기과학회 발표)이 방광암으로 방광전적출술을 시행한 14례를 방광지도화(mapping)하여 얻은 결론을 요약하면 다음과 같다. 14례중 1례는 선암이 었던바 mapping에서 CIS가 관찰되지 않았고 1례는 이행상피암으로 부분적방광전제수술후 수차 경노도적중앙절제술을 시행했고 그후 방광경검사로 중앙을 찾을 수 없었으나 여러번의

**Table 5.** Frequency of associated CIS in the adjacent urothelial mucosa of 13 cases with transitional cell carcinoma

Main lesion	Total	CIS	
		(+)	(-)
Overt Carcinoma	12	10	2
No Visible Neoplasm (CIS only)	1	1	0
Total	13	11	2

**Table 6.** Distribution patterns of CIS in 12 urinary bladders with overt transitional cell carcinoma

Group	Pattern	No. of Cases	(%)
0	no CIS	2	(16.7)
I	circular	6	(50.0)
II	arborizing	1	(8.3)
III	discrete	3	(25.0)

**Table 7.** Relationship between distribution patterns of CIS and multiplicity of overt carcinomas

Group	Multiplicity	Single	Multiple	Total
0		2	0	2
I		1	5	6
II		0	1	1
III		0	3	3
Total		3	9	12

**Table 8.** Relationship between distribution patterns of CIS and gross appearance of overt carcinomas

Group	Gross	Papillary	Solid Fungating	Mixed	Total
0		1	0	1	2
I		2	2	2	6
II		0	0	1	1
III		1	0	2	3
Total		4	2	6	12

요세포점사결과 암종세포가 출현하여 방광전적출술을 시행하고 mapping한 결과 CIS의 총면적은 전방광의 11%를 차지하고 있었음을 밝혔다. 나머지 12례는 모두 침윤성암환자로 그중 10례에서 비침윤암인 CIS가 발견되었고 침윤암이 없었던 1례에서는 CIS가 산재해 있었다 (Table 5). 12례의 침윤성암에 대한 CIS의 분포상에 따라 분류한 것을 보면 제 I 군에서는 대부분이 5mm내외의 좁은 암종대가 침윤암을 둘러싸고 있었고 이중 1례에서는 최대폭이 30mm였다. 제 II 군의 1례에서는 35mm 떨어진 곳까지 돌출하는 모양으로 존재했으며 제 III 군에서는 20~30mm 떨어진 곳에서 비침윤암이 섬처럼 존재했다. 침윤암의 수에 따른 변화를 보면 침윤암이 다발성이었던 경우 전례에서 CIS가 관찰되었다. (Table 6). 단발성인 경우에는 CIS가 없거나 있어도 CIS가 전체방광면적의 3%이하였다 (Table 7). 비침윤암의 분포상과 침윤암의 특성과는 아무런 관련이 없었다 (Table 8). CIS와 grade에 따른 CIS의 분포상을 관찰한 결과는 stage와 grade가 높아질수록 CIS출현율이 증가했다 (Table 9).

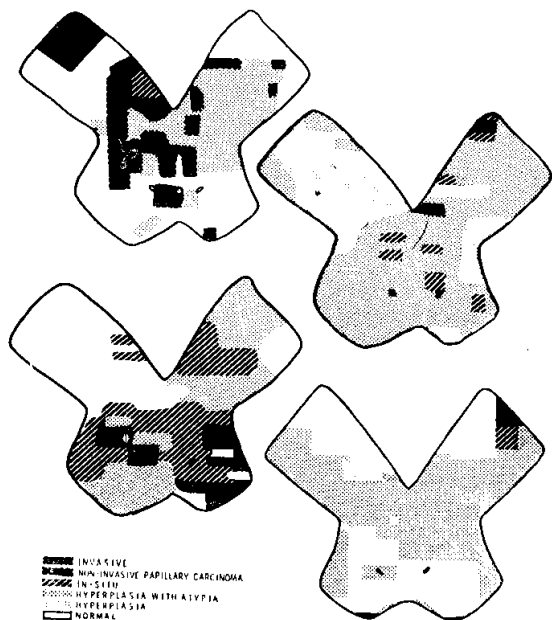
이상의 여러학자들의 연구를 종합하면 방광에 침윤암이 있을 때 CIS가 높은 빈도로 관찰되고 多焦點性이며 재발하는 중앙과 분화도와 유관하며 주로 침윤암주위접막에서 많이 관찰된다. 그리고 방광암이 있는데는

**Table 9.** Relationship between distribution patterns of CIS and staging of overt carcinomas

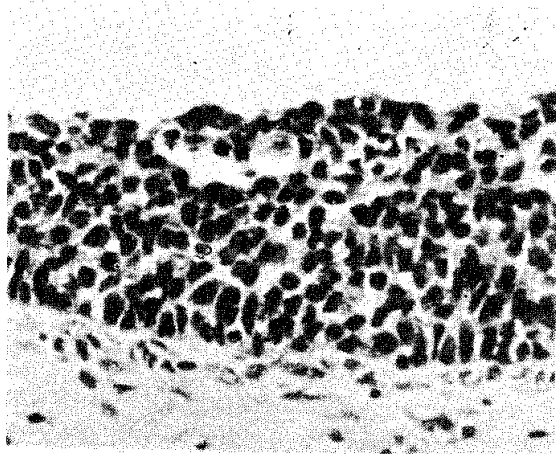
Group	Gross	T <sub>1</sub> & T <sub>2</sub>	T <sub>3</sub> & T <sub>4</sub>	Total
0		1	1	2
I		2	4	6
II		0	1	1
III		3	0	3
Total		6	6	12

방광에 가까운 요관이나 요도에도 호발함을 시사하고 있다.

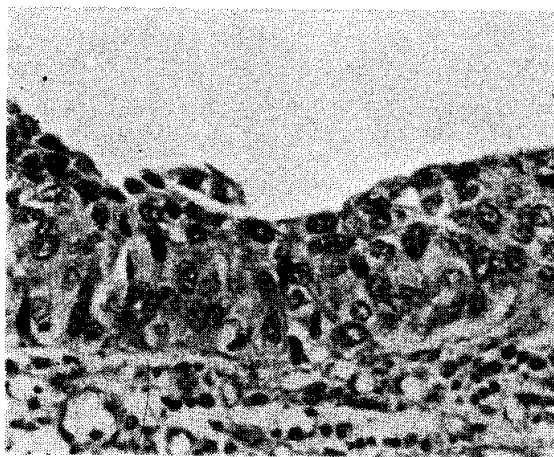
결국 방광경으로 친윤암을 발견 못할 때의 CIS의 진단은 요세포검사와 무작위 방광생검검사에 의존할 수밖에 없다. 특히 전술한 여러 증상이 있거나 발암물질에 노출되었거나 또는 위험성이 있는 산업장의 근로자들에게 대해서는 요세포검사의 의의가 크다고 하겠다. 요세포검사가 양성이면서 방광경검사로서 볼 수 없을 때는 방광에서의 무작위생검이 절대 필요하며 이미 암증을 치료받은 환자에 있어서도 적어도 3~6개월에 한번씩 요세포검사와 방광경검사를 실시하여야 하며 CIS의



**Fig. 2.** Mapping of epithelial lesions in cancer of bladder. This diagrammatic representation of epithelial lesions in totally embedded, surgically removed cancerous bladders shows that carcinoma of the bladder is a reflection of a diffuse epithelial disorder, ranging from hyperplasia to carcinoma in situ.



**Fig. 3.** Carcinoma in situ. This classical carcinoma in situ is made up of small cancer cells.  $\times 250$ .



**Fig. 4.** Carcinoma in situ, large cell type. In such lesions, it is not unusual to have a few layers of flattened cancer cells on the surface.  $\times 250$ .

생성은 可逆的이 아니며 결국은 친윤암으로 진전되기 때문에 적극적인 대책이 요망된다.

### 治 療

방광암치료의 주종은 외과적 방법이나 점차 방사선 요법과 화학요법을 각각 단독적으로 혹은 병용하며 미분적으로 사용하기도 한다. 아직 완전하고 만족할만한 방법은 없으나 분체결 방도의 개발도상에 있으면서 오래동안의 경험을 토대로 여러가지 빈수적인 상황에 개별적인 방법으로 대처하고 있는 형편이다.

환자의 나이, 전신상태, 종양의 악성도와 침윤도등 다 치료방침을 정하는데 고려되어야 할 중요한 조건들이다. 예외가 없지는 않지만 악성도와 침윤도는 대개 정비례한다. 침윤도에 따라 표재성암과 침윤성암으로 대별하여 치료법, 그 성적 및 예후등에 관해 논하고자 한다.

**I. 表在性膀胱癌(Superficial bladder tumor)**

가장 분명하고 전형적인 예는 침윤도 A이고 악성도 I의 이행상피암으로 육안적으로는 유두상의 종양이 가는莖(pedicle)에 의하여 방광벽의 점막에 부착되어있고 현미경적으로는 정상점막에 가까운 조직을 보이며 침윤이나 전이는 거의 없이 비교적 양성 경과를 보이나 재발하는 경향이 많다.

**1. 經尿道切除術(Transurethral resection, TUR):**

경뇨도절제술이 가장 이상적이며 적절한 치료방법이며 한걸음 나아가 진단과 앞으로의 치료방침 결정에 절대적인 것이다. 잘 훈련된 비뇨기과 의사에 의한 시술은 비교적 안전한 방법이기도 하나 Dick(1980)는 40년간 371례의 경뇨도절제술 시행군에서 1.3%의 사망율, 5%의 방광전공, 13%에서 수혈을 필요로 하는 출혈, 24%의 수술후 감염의 합병증이 있음을 보고하였다. 이런 합병증을 최소한으로 줄이기 위하여는 등장성관류액(isotonic irrigation solution)의 사용, 방광의 과도한 확장을 피하고, 수술후의 적절한 도뇨등 세심한 주의를 기울여야 할 필요가 있다.

**2. Open resection:** 치골상부부를 통해 방광을 절개하고 종양을 절제하고 그 기저부를 응고(coagulation)시키는 방법은 종양이 상당히 클 때나, 방광경부의 전벽에 위치하여 경뇨도절제술로 완전히 절제가 불가능한 경우에만 사용하도록 제한해야 한다. 표재성방광암의 특성이 고도의 재발율인데 그때마다 개복수술을 하는것은 환자나 시술자에 큰 부담을 줄 뿐만 아니라 방광주위 조직에 직접 전파될 가능성을 심각하게 고려하여야 한다. 김 등 (1982)은 52명의 방광 암환자중 13명(25%)에서 치골상부절제술을 시행된 바 자세히 검토하면 이들 수술은 그 적응증을 더 철저히 숙고하였으면 그 절개 후 절제수술의 빈도는 훨씬 줄릴 수 있었을 것이라 하였는데 타당한 생각이라 고려된다.

**3. 재발성 :** 표재성 방광암의 두드러진 특징이고 임상적으로 어려운 문제가 곧 이병의 재발 경향이다. 발생빈도는 보고자에 따라 다르며 대개 50~85%에 달한다. 서울醫大병원의 경우 최는(1977) 6개월내에 46%, 1년내에 80%, 김(1982)은 6개월내 48%, 18개월내에 56%의 재발율을 보고하였는데 이는 구미제국의 통

계와 비슷하다.

재발의 발생기전은 잘 알려져 있지 않으나 두가지 가설이 있다. 하나는 활성이 있는 암세포가 방광의 다른 부위에 착상이식(implantation)되어 발생한다는 것이며 또다른 하나는 방광암자체가 노상피세포의 광범위한 변화를 거쳐 여러군데에서(multicentric origin) 생기는데 동시에 생기면 다발성(multiple tumor)이고 차후에 생기면 재발이라고 한다. 후자가 더 지배적인 의견이다.

Green등(Green, Hanash, & Farrow, 1973)은 100명의 환자를 최소한 15년간 추적검사한 결과 환자당 재발회수는 6회(1~20회)이었다. 재발에 영향을 주는 두가지 주요 요소는 종양의 다발성과 크기로 밝혀졌다. Green은 최초의 종양이 다발성인 경우에는 재발율이 88%인데 비해 단발인 경우에는 68%였다고 한다. 크기로는 4cm이상인 경우에는 재발율이 100%이고 1cm이하인 경우는 50%였다고 한다.

재발된 종양의 악성도나 침윤도가 높아지는 경우는 대개 5~10%로 보는데 Althausen등(Althausen, Prout, Jr., & Daly, 1976)은 312명의 표재성방광암환자를 최소 5년간 추적검사한 결과 30%에서 이러한 현상을 발견하였다고 한다. 최초의 방광암의 악성도가 낮은 경우에는 15%에서, 높은 경우에는 50%에서 침윤성방광암이 발생하였다. 다른요소는 방광타부위의 상피세포에 생긴 변화로, 12명의 상피내암이 발견된 환자중 10명에서, 25명의 상피이형이 발견된 환자중 9명에서 평균 4년후에 침윤성 방광암이 발생되었다. 이는 물론 종래의 수치보다 충격적인 많은 발생빈도로 다른 환자군에 의한 임상연구로 확인이 필요하다고 생각된다.

침윤성방광암으로 재발된 것은 그 범주에 따른 치료방법이 필요하고 표재성재발은 계속 경뇨도적 절제술을 해야 된다. 최근 몇년 동안 여러가지 화학요법제가 시도되었고 그 효과는 엇갈린 성적으로 나타나고 있다

**4. 膀胱注入法에 의한 局所의化學療法 :** 표재성방광암환자의 80%에서 평균 6회의 재발이 있는것을 감안하면 문제의 핵심은 바로 여기에 있다. 경뇨도절제술이 가장 확실한 이상적인 방법이지만 하나 그 방법도 불완전한 점이 많고 제한도 있다. 이를 보완하기 위하여 여러가지 방법중 지난 30년간의 경험을 통해 어느정도 효과가 있다고 판명된 것이 방광에 항암제용액을 넣어 세척하는 방법이다. 수술후에 남아있을지도 모르는 잔류종양세포, 절제경으로 불수있는 현미경적 종양이나 또는 상피내 종양세포를 파괴하여 방광암을 치료하거나 그 재발을 예방하는데 그 목적이 있다. 이

상적인 국소화학 요법제는 방광암자체나 방광점막에 접촉되면 항암작용을 할수있는 충분한 농도이면서 전신적부작용은 최소인 것이어야 된다. 재발의 회수를 줄이기 위한 주작용이 과연 어느정도인지 명확하게 판단하기 어려운데 그 이유는 아직도 보고에 따라 그 성적이 다르고 수궁이 갈만한 비교대상군이 없기 때문이다.

a. Thio-tepa

가장 오래고 널리 사용되는 alkylating agent이다. 용법은 60mg을 60cc의 증류수에 타서 2시간동안 방광내에 주입하는데 대개 수술후 24~48시간에 시작하여 매주 1회씩 4주, 다음은 1개월에 1회씩 매월 주입하는데 1년전후까지 한다. 그러나 항상 골수억제(myelosuppression)을 주의 하여야 한다. Veenema등(1962)은 46례에서 37%(17례)가 그 암종이 완전히 파괴되고 35%(16례)에서 부분적파괴가 있었고 28%인 13례에서 전혀 효과가 없었다고 한다. 한편 미국방광암협동연구기구(National Bladder Cancer Collaborative Group, 1979)는 97례에서 예방적효과를 관찰한바, 12개월내의 재발율은 예방적치료군에서 32%인데 비해 대조군에서는 70%의 재발이 있음을 밝혔다.

b. Epodyl

영국에서 비교적 많이 사용해 온 일종의 alkylating agent로 1%용액 100cc를 매주 방광내에 주입한다. 골수억제나 방광자극이 부작용인데 thio-tepa보다 경하다. Robinson(1977)은 72%의 완전 또는 부분적 치료효과를 보고하고 있다.

c. Mitomycin C

Mitomycin C도 alkylating agent로 용량은 20~60mg을 1주일 간격으로 8주간 주입하며 다른 화학제와 비슷한 결과를 나타내고 있다.

d. Doxorubicin

비교적 늦게 사용되기 시작되었고 용량은 20~60mg이고 치료간격은 저자에 따라 다르나 대개 매월 1회 주입한다. 방광의 흡수가 거의 없기 때문에 전신적인 부작용은 적다고 하나, 방광자극증상은 다른 것과 비슷하다. 치료나 예방효과는 다른 화학요법제와 비슷하다.

e. Bleomycin

서울醫大팀(김경도, 김영근, 1982)은 27례에서 bleomycin 60mg을 수술후 매일 3회, 다음 매주 4회 예방적 치료목적으로 주입하였는데 6개월까지의 단기 관찰 결과는 재발율이 34%로 비교군의 48%에 비하여 낮았으나, 18개월이상의 장기추적관찰에서는 별다른 차이가 없는 것으로 보아 bleomycin은 사용초기에 재발 억

제효과가 어느정도 있는것으로 결론을 내렸다. 그러나 현재 서울대학병원 비뇨기과에서는 그 적응증을 잘 선택하여 이 방법을 권하는 방향으로 나가고 있는 것도 사실이다.

이상과 같이 thio-tepa, epodyl, mitomycin C, doxorubicin과 bleomycin만이 오래동안의 경험을 통해 사용되고 있는 주입용 항암제이기는 하나 그 치료나 예방효과에 대해 사실상 의문을 갖는 사람이 많은 것도 사실이다. 미국재향군인병원 비뇨기과공동연구기구(1977)가 121례의 표재성방광암환자에서 평균 31개월간의 추적검사를 통해 placebo, pyridoxine과 thio-tepa의 재발 예방효과를 비교연구한 결과는 3군에서 별다른 차이가 없는 것으로 나타났다. 치료성적에 대한 상반되는 결과 이외에도 아직 그 용량, 주입간격이나 투여기간도 표준화할 수 없는 단계에 있다.

5. 기타요법 : 많은 방법들이 소개되었으나 별로 효과가 없어 자연히 사라지기도 하였지만 앞으로 발전될 여지가 있는 몇가지를 기술하고자 한다.

a. 면역요법

특이적 또는 비특이적 면역요법은 실험단계에 있으며 그중 B. C. G.를 예방 접종하거나 방광암에 직접 주사하는 방법이 예방이나 치료목적으로 적용되기는 했으나 결과는 좋지 못하다.

b. 방광확장

고 압력으로 방광을 확장시켜서 혈액순환을 감소시켜 종양괴사를 일으키게 하는 방법이다.

c. 고온요법

45°C의 고온으로 종양을 괴사시키는 방법으로 아직 극소수의 보고밖에는 없다.

II. 上皮細胞內癌(Carcinoma in situ)

상피세포내암은 그 자체가 분류상 표재성방광암 임에는 틀림없으나 차후에 침윤성암으로 변화될 수 있는 잠재성에 대하여는 이견이 많다. Utz등(1970, 1980)은 62례의 상피세포내암을 경도노적으로 치료하는 도중, 82%에서 재발이 있었고 37례에서 침윤성방광암이 발생하였으며 그중 24명은 암으로 5년 이내에 사망하였음을 발견하였다. 생물학적 잠재력이나 또 어느시기에 사실상 상피세포내암이 침윤성으로 될지 신빙성있게 예측할 수 있는 방법이 생길 때까지는 증상이 심한 경우나 수술위험이 적은 환자에서는 방광적출술을 시행하고 증상이 없는 경우나 우연히 발견된 상피세포내암에 대하여는 6~12개월간 경도노결체술후 방광내화학요법제주입등을 시행하였다.

사실상 지난 10년동안 발표된 연구보고는 대개 Utz의 개념에 대한 찬반 양론으로 많은 혼선을 일으키게

하고 있다. 근치적인 수술을 하게되면 다분히 예방적인 목적으로 부당이 많은 수술을 받게되는 단점이 있는 반면에 보존적 치료나 단순한 추적검사로서는 견장을 수 없는 침윤성암으로 진전될 수 있는 위험을 심분고려하여야 함으로 환자에 따라 개별적인 치료방침을 정해야 할 것이라고 믿는다.

**III. 浸潤性膀胱癌(Invasive bladder tumor)**

방광종양이 처음 발견되었을 때 약 20~25%는 침윤성이고 75~80%는 표재성이다.

표재성방광암환자의 5~10%에서 차후에 침윤성방광암이 발생되는 것을 감안하면 방광암환자의 약 1/3이 이 범주에 속한다.

종양이 방광벽근육층이나 더 나아가 방광외벽까지 침윤되었지만 종양 자체는 방광내에 국한된 경우에 여러가지 근치목적의 치료방법 즉 방광부분 절제술 또는 방광전적출술 같은 수술을 시행하며 국소임파결절에 암종이 파급되었거나 장기에 전이되었을 경우 대중요법인 미봉적인 방법도 있다.

**1. 방광의 부분절제술(Partial cystectomy) :** 방광전벽(前壁)이나 다른 부위에 단발성일 때 또는 국한된 종양일 때 시행되는 이상적인 치료법이다. 방광기능을 유지하고 방광적출에 따르는 요로전환술 같은 큰 규모의 수술을 피할 수 있어 비교적 간단하고 쉬운 경과를 유지할 수 있는 장점이 있다. 그러나 이론상 단발성이라고만 생각하기 어렵고 침윤성 종양의 특징은 점막 표면에 나타난 것은 그 일부에 지나지 않을 정도로 광범위한 침윤을 보이기 때문에 2cm이상의 정상으로 보이는 방광벽 조직을 절제하는 것이 상례로 되어있으나 남아있을 가능성이 많다는 것을 잊어서는 아니된다. Cummings등(1978)은 101례에서 방광부분 절제 후 5년생존율이 B<sub>1</sub>은 80%, B<sub>2</sub>는 45%이고 C에서는 6%임을 보고하였는데 이는 다른보고와 비슷한 내용이다.

**2. 膀胱全摘術(Total cystectomy) :** 종양이 육안적으로나 현미경적으로나 방광에 국한되어 있다면 방광을 적출함으로써 완전히 치료될 것을 기대할 수 있다. 경노도절제로 처리할 수 없는 papillomatosis나 너무 신속하게 재발되는 표재성방광암의 경우에는 방광전적출술로 분명히 치유가 된다. 그러나 침윤성방광암에서는 25%정도에서만 치유가능하다고 하는데 이 성적은 지난 50여년간 별다른 변화나 진전을 보여주지 않았다.

방광전적출술에서는 요로전환술(urinary diversion)이 필요한 바 현재 보편적으로 이용되는 방법은 요관회장문합술(ileal conduit)인데 그 창구자체의 불편뿐

만 아니라 술후의 감염을 포함한 여러 합병증도 만만치 않다. 박 등(박원희, 주근원, 1982)은 서울大學병원 비뇨기과에서 52례의 요관회장문합부합술(소위 Bricker's operation)을 시행한 환자군의 추적 조사결과 3.8%의 수술 사망율, 76%의 요로감염을 보고하였고 48%의 조기합병증을 경험한 바 그중 중요한 것은 13례의 수술창감염, 5례의 수술창열개, 4례의 장폐쇄나 누공, 그리고 3례의 요관회장문합부 세쇄나 누공이었다. 개구부(stoma) 협착이나 개구부주위염같은 만기합병증을 고려하면 대단히 부당이 많은 수술이다. 그러나 적응증을 잘 선택하고 숙련된 비뇨기과의사에 의해 시행된 예에서는 상당히 좋은 성적을 나타내고 있다. 우리내과병원 수술례중 10여년 별탈없이 경과 하는 환자도 있으니 시도해보지 않을수 없는 수술 방법이다.

회장대신 대장을 이용하여 요로전환을 시도하는 보고도 있으나 큰 성과가 없는 듯 하다.

**3. 局所淋巴結節切除術(Pelvic lymphadenectomy) :**

골반내 방광주위의 임파선에 전이된 종양을 제거해 줌으로서 단순한 방광적출술만 시행할 때 보다 생존율이 높다는 보고가 있기는 하나 수술시간이나 합병증이 더 많은 가능성, 완전한 임파선절제가 쉽지 않은점, 또 기왕에 전이된 종양을 제거하여도 그 예후에는 별다른 영향을 주지 못하고 전이가 없다면 구내어 왜 절제물해야 하는지 등을 고려하여 그 적응증에 대하여 의견이 구구하다. 현재까지의 제한된 보고로는 임파결절절제술이 치료 성적을 개선하였다고 확실한단한 충분한 재료가 없다.

방광적출술을 받은 남성환자의 4~8%에서 요도에 이행상피암이 차후에 발생하였으니 예방적목적으로 요도절제술(urethrectomy)을 시행하였을 때에 상피내암이 4.5%~8%에서 상피외형이 발견된 것을 근거로 방광적출시에 예방적요도절제술도 함께 시행할것을 주장하기도 하는데 아직 보편적으로 받아 들여지지 않았고 더 두고보아야 할 것이다.

침윤성방광암을 단순 또는 근치적방광전적출술로 치료한 성적은 수없이 보고되었고 5년 생존율을 조사하면 지자에 따라 차가 많아 14~47%로 보고되고 있다. 이러한 결과는 대부분의 자료가 소규모의 환자군에서 통계가 안된 retrospective study에 의하여 이루어진데서 비롯된다고 생각된다.

**4. 방사선치료법(Radiotherapy) :** 근치적으로, 보조적으로 또는 미봉책으로 방사선요법이 사용되고

있는데 방광적출술에 의한 성적과 비교될만한 결과를 낼 수 있고, 방광기능을 유지할 수 있을 뿐만 아니라

적출술에 따르는 부담이나 합병증을 피할 수 있다는 이론적 장점이 있다. Cummings(1976) 등은 5,500~6,000 rad로 근치적 방사선요법을 시행하여 36%의 5년생존율을 얻었고 60%에서 방광기능이 유지되었음을 발견하였다. 종양의 방사선 감응도(感應度)가 다 달라 방광내 종양에 전혀 반응을 일으키지 못하는 경우와 임파결절에 이미 전이된 경우에 치료효과를 기대해 보기도 한다. Rider등(1976)은 임파결절에 부가적인 조사를 하였으나 생존율에 별로 개선을 보지 못하였다. 방광내 방사선요법, 방사선금(radioactive gold)주입, 고압산소(hyperbaric oxygen)의 점용등 여러가지 방법이 시도되고 있으나 뚜렷한 이점이 아직 발견되지 못하였다.

**5. 병합요법(Combined therapy) :** 수술요법이나 방사선요법이 어느정도 효과적이거나 만족할 수 없는 상태임을 고려하여 두가지를 병용하는 방법을 권장하고 있는데 수술전에 일정량의 방사선 조사를 하고 방광적출술을 하는것이 주종을 이루고 있고 근치적치료목적으로 전량조사후 실패하였을 때 구조적 방광적출술(salvage cystectomy)을 시행하는 방법이 최근 대두되고 있고 수술후 방사선 조사는 별로 효과가 없는 것으로 판명되었다.

Whitmore (1977)는 이분야의 개척자인 바 그 대표적인 보고를 고찰해 보기로 한다. 그는 1971년까지 23년간 한병원에서 치료받은 451명의 환자를 4군으로 나누었는데 1군은 방광전적출술만 시행한 137례, 2군은 근치적방사선치료로 실패한후 방광적출술을 시행한 109례, 3군은 4,000 rad를 4주간에 걸쳐 조사후 수술한 119례, 제 4군은 2,000 rad를 수술조사후 1주일내에 적출술을 시행한 86례로 구성되어 있다. 이 보고에서 5년 생존율을 clinical stage B<sub>2</sub>와 C에서 보면 제 1군은 16%, 제 2군은 30%, 제 3군은 34%이고 제 4군은 40%로 제 2,3및 4군은 제 1군에 비해 2배로 좋은 성적을 나타내고 있다. 그러나 표재성이행인 stage O, A 및 B<sub>1</sub>에서는 각 53, 55, 59 및 54%로 차이가 없음이 밝혀졌다. Prout(1976)등도 수술전방사선조사후 수술군에서 5년생존율이 36%로 수술만 한 군에서의 28%보다 좋았고 수술전조사로 침윤도가 낮아진 군에서 44%로 수술조사하지 않았던 군의 25%에 비해 월등하게 좋았다고 보고했다. 이 병합요법의 이론적 근거는 이 방법이 수술중 종양의 seeding되는 것을 막아주고 증상이 없어 임파결절에 전이된 현미경적 종양을 파괴시키고, 2,000~4,500 rad의 방사선 조사는 수술의 합병증을 증가시키지 않는다는 데 있다. 이에 대한 반론도 정연한 것으로 임파결절에 전이된 종양이 방사선조사

요법에 잘 반응하지 않음이 판명되었고 극소적 재발이 감소된다고는 하나 대부분이 결국은 종양의 재발로 사망하고, 역사적인 대조군(historic control)과의 비교는 정당하지 못하다는 것등이다. 최근의 몇가지 보고에서는 사실상 침윤성 방광암 전체에서가 아니라 극히 일부분에서만 병합요법이 유용한 듯한 인상을 주고 있는데 아직은 뚜렷한 적응증을 제시하지 못하고 있다.

구조적 방광적출술은 근치적방사선요법으로 실패한 경우에 이질수 없게 제거에 있던 수술을 하게되니 결과적으로 인종의 병합요법의 범주에 속하는 것이다. Smith, Jr.(1981)등은 189례에서 이 방법을 사용한 결과 5년생존율이 37%있는데, 그 합병증은 방사선조사없이 적출수술을 시행했을 때와 별다른 차이가 없었으며 그 내용은 5%의 사망율, 33%의 감염성 합병증과 8%의 소변누출이었다. 다른 보고에서는 예상대로 더 심각한 합병증이 발견되었고 위험부담이 높은 이들 환자군에서는 더욱 철저하게 적응증을 정해야 한다.

전이를 동반한 말기 종양에 대하여는 사실상 속수부책이고 출혈 동통등의 합병증을 없애기 위해 미봉적 수술이나 방사선 요법 또는 항암제사용을 기도하나 별신 통한 성과는 얻지 못하고 있는 형편이다.

**6. 화학요법(Chemotherapy) :** 현재 doxorubicin, adriamycin, mitomycin C, 5-fluorouracil 및 cis-platinum등을 사용하여 부분적인 반응을 일으키기는 하나 심한 부작용에 비하여 아직은 그 효율성이 지극히 미약한 것으로 간주되고 있다.

## 전 망

경뇨도전제술은 방광암의 진단과 치료는 물론 전립선비대증이나 암 처치에 비뇨기과 전문의에게는 절대적인 필수적 수술수기이다. 최근에 필요한 기기의 발달은 괄목할만한 것으로 방광경, 질체경 자체의 개선, microlens와 fiber optic의 보편화와 continuous irrigation resectoscope의 소개등으로 종전의 많은 제약이 없어지고 개량되어 경뇨도수술에 일대 혁신을 가져왔다. 그러나 아직 모든 비뇨기과 전문의가 이 수술수기를 자유자재로 임상에서 구사할 수 있게 되어있지 않은 것이 사실이다. 한국에서 이때까지 이런 수술수기를 이용할 적응증의 환자가 적어 가르칠 기회도 적었던 것도 사실이다. 기성 비뇨기과 전문의나 새로 훈련중인 전공의들에게 앞으로 이 경뇨도전제술에 대한 철저한 교육이 요망되며 이 수술수기는 방광암치료에 있어 절대적가치가 있음을 잊어서는 아니될 것이다.

방광암에 대한 임상적연구가 지금까지 만족할만한

결과를 가지오지 못하고 있는데 여러가지 복합적인 문제에서 기인한다. 다른 분야의 압제와 같이 우선 역학적인 자세한 정확한 통계도 없고 자연적인 경과나 치료 결과를 종합검토한 대조군등 기본적인 통계자료가 없으며 이 방면에 대한 국가적이나 또는 과학계단등의 뒷받침이 없는 것도 사실이다.

방광암이라는 하나의 범주에 넣은 각개의 종양이 사실상은 특성이 다른 복합적인 것임으로 현재 여러 학자들의 수공이 갈만한 통일된 분류법은 없다. 방광암의 문제점 파악이나 해결책 모색에 필요한 의미있는 연구 결과를 얻기 위하여 전국 규모로 여러 병원이 참가하여 미리 준비된 통일된 양식과 합의된 분류방법에 의하여 철저한 장기 추적검사로 prospective study계획을 수립하여 추진하여야 된다.

방광종양의 대부분은 처음엔 그 결과가 비교적 양성인 표재성종양으로 나타난다. 그중의 일부분에서 차후 침윤성 방광암으로 되는데 어떤 경우에 이러한 현상이나 오지는 예측할 수가 없다. 생물학적 잠재력(biological potential)을 예측할 수 있는 방법으로 암색체검사 세포표면항원 (ABO(H) antigen) 존재여부, 종양주위에 생긴세포이형이나 상피내암의 의미(意味)결정을 통하여 악성화경향의 지표로 하고서 하는 연구가 활발한데 앞으로 이러한 검사법이 임상적으로 치료방결정에 신빙성 있는 자료를 제공할수 있을지 기대에 불만하다.

종양의 침윤 내지 파급범위를 임상적으로 결정 staging하는것은 치료방결 결정이나 예후관정에 중요한데 아직도 그 신빙성은 60%에 불과하다. 이를 보완 개선 하려는 노력중 눈에 띄는 것은 초음파촬영술(sonography), 전산화단층촬영술(CT)들이다. 비침습적이고 객관적이고 재현시킬 수 있는 이 방법은 가까운 장래에 임상적으로 많은 자료를 제공할 수 있을 것으로 믿는다.

방광적출술은 지난 50여년간 침윤성 방광암 치료에 가장 중요한 무기로 사용되어 왔으나 만족할만한 성과는 거두지 못하고 있다. 임파선절제나 예방적 요도절제술이 과연 생존율을 높일 수 있는지의 여부에도 의견의 일치를 보지 못하고 있다. 따라서 화학요법이나 방사선요법이나 이들을 병합사용하여 치료결과성적을 개선하려는 노력을 경주하고 있으나 그 또한 만족스럽지 못하다. Indol이나 13-cis-retinoic acid같은 새로운 항암제가 개발되어 동물실험단계에 있는데 이를 포함하여 다른 화학제의 개발이나 방사선, 면역요법등에 새로운 전기가 있기를 기대해 본다.

(이 論文을 끝내면서 金英均, 金時焯, 李宗郁 및 崔淸教授들의 協調에 深謝한다.)

—ABSTRACT—

**Carcinoma of the Bladder**

**Choo, Kun Weon**

*Department of Urology, College of Medicine,  
Seoul National University*

Carcinoma of the bladder appears to be the most common tumor of the genito-urinary system, but incidence of this tumor per population is not yet determined in Korea.

The etiology of the bladder tumor is not known, in spite of better knowledges about more specific carcinogens.

The treatment of choice has been surgery. The radiation therapy, chemotherapy and/or immunotherapy as an alternative or adjunctive measure to surgery has recently been tried but the result is not yet satisfactory.

The grading and staging of the tumor are imperative to evaluate the result of treatment and prognosis. A multidisciplinary approach offers better result in diagnosis and treatment.

The author carried out an epidemiological study and reviewed reports of experiences in bladder tumors from the Department of Urology, Seoul National University Hospital during last 20 years. We developed a histotopographic technic for analysis of urothelial lesions adjacent to carcinoma of urinary bladder. This technic provides valuable information for proper surgical procedure in regard to patient's prognostic factors and for oncogenic relationship with von Brunn's nest, cystitis cystica, poly-poid cystitis, dysplasia and in situ carcinoma. A study of 13 total cystectomy specimens using this technic revealed CIS zone measuring 0.5 to 2.0cm in diameter from the overt carcinoma in all cases. The distribution of CIS was very irregular and CIS was also noted even in the cases of well differentiated papillary carcinoma.



## REFERENCES

- Aboul Nasr, A.L., et al.: *Epidemiology and pathology of cancer of the bladder in Egypt. Acta Un. Internat. Contra cancer.*, 18:528-537, 1962.
- Alroy, J., Teramura, K. and Davidsohn, I.: *A method for demonstrating blood group isoantigens in permanent tissue sections. Stain Technol.* 53:53-56, 1978.
- Alroy, J., Ucci, A. and Roganovic, D.: *Ultrastructure of mucin synthesis and secretion in primary adenocarcinomas of human urinary bladder. Arch. Virchows*, 1981.
- Althausen, A., F., Prout, G.R. Jr. and Daly, J.J.: *Non-invasive papillary carcinoma of the bladder associated with carcinoma in situ. J. Urol.*, 116: 575-580, 1976.
- Austen, G. Jr. and Friedell, G.H.: *Observations in local growth patterns of bladder cancer. Trans. Am. Assoc. Genitourin. Surg.*, 56:38, 1964.
- Barleto, H., Sorensen, B.L. and Ohlsen, S.C.: *Carcinoma in situ of the urinary bladder. Flat intra-epithelial neoplasms. J. Urol. Nephrol.*, 6:213, 1972.
- Bengtsson, U., et al.: *Transitional cell tumors of the renal pelvis and analgesic abusers. Scand. J. Urol. Nephrol.*, 2:145-150, 1968.
- Brodors, A.C.: *Epithelioma of the genitourinary organs. Ann. Surg.*, 75:574-604, 1922.
- Byar, D., Blackard, C. and the Veterans Administration Cooperative Urological Research Group: *Comparisons of placebo, pyridoxine, and topical thiotepa in preventing recurrence of Stage I bladder cancer. Urology*, 10:556, 1977.
- Caldwell, W.L. and Whitmore, W.F. Jr.: *The treatment of carcinoma of the bladder, testis and prostate. Part I. Urol. Digest*, 10:17, 1971.
- Case, R.A.M., et al.: *Tumors of the urinary bladder in workmen engaged in the manufacture and use of certain dyestuff intermediates in the British chemical industry. Br. J. Industr. Med.*, 11:75-104, 1954.
- 조강선 : 방광종양의 임상적 관찰. 대한비뇨학회지, 20: 591-598, 1979.
- 최준호, 이상은, 김서황, 김영균 : 방광종양에 대한 임상적 관찰. 대한비뇨학회지, 20:71-80, 1979.
- 최낙규, 신성수 : 방광종양의 장기추적관찰. 대한비뇨학회지, 18:233-239, 1977.
- 정용직 외 5인 : 방광종양의 임상적 관찰. 대한비뇨학회지, 22:418-422, 1981.
- Cifuentes, D.L., Oliva, H. and Navarro, V.: *Intra-epithelial cancer of the bladder. Urol. Int.*, 25:169, 1970.
- Cohen, S.M., Jacobs, J.B. and Friedell, G.H.: *Urinary bladder epithelial changes induced by N-4-(5-nitro-2-furyl)-2-thiazoly formamide (FANFT) as observed by the SEM. Fed. Proc.*, 34-37, 1975.
- Cole, P.: *Coffee-drinking and cancer of the lower urinary tract. Lancet*, 1:1335-1337, 1971.
- Cole, P., et al.: *Smoking and cancer of the lower urinary tract. New Engl. J. Med.*, 284:129-134, 1971.
- Cole, P., Hoover, R. and Friedell, G.H.: *Occupation and cancer of the lower urinary tract. Cancer* 29: 1250-1260, 1972.
- Cole, P.: *Lower urinary tract. In Cancer Epidemiology and Prevention, D. Schottenfeld, Ed. Springfield, Charles C. Thomas, 1975.*
- Cummings, K.B., Taylor, W.J., Correa, R.J., Gibbons, R.P. Jr. and Mason, J.T.: *Observations on definitive cobalt 60 Radiation for cure in bladder carcinoma: 15-year followup. J. Urol.*, 115:151, 1976.
- Cummings, K.B.: *Carcinoma of the bladder; predictors. Cancer*, 45:1849-1855, 1980.
- Davidsohn, I., Kavarik, S. and Ni, L.Y.: *Isoantigen A,B and H in benign and malignant lesions of the cervix. Arch. Path.*, 87:306, 1969.
- Davidsohn, I.: *Early immunologic diagnosis and prognosis of carcinoma. Am. J. Clin. Path.*, 57:715, 1972.
- Decenzo, J.M., Howard, P. and Irish, C.E.: *Antigenic deletion and prognosis of patients with stage A transitional cell bladder carcinomas. J. Urol.*, 114:874-878, 1975.
- Dick, A., Barnes, R., Bergman, H., Hadley, R.T. and Ninan C.A.: *Complications of transurethral resection of bladder tumors: prevention, recognition and treatment J. Urol.*, 124:810, 1980.
- Domagala, W., Kahan, A.V. and Koss, L.G.: *The*

- ultrastructure of surfaces of positively identified cells in the human urinary sediment. Acta Cytol.*, 23:147-155, 1979.
- Eisenberg, R.B., Both, R.S. and Schweinsberg, M. H.: *Bladder tumors and associated proliferative lesions. J. Urol.*, 84:544, 1960.
- Elliott, A.Y., et al.: *Isolation of an RNA virus from transitional cell tumors of the human urinary bladder. Surgery*, 74:46-50, 1973.
- Emmott, R.C., Javadpour, N., Bergman, S.M. and Soares, T.: *Correlation of the cell surface antigens with the stage and grade in cancer of the bladder. J. Urol.*, 121:37, 1979.
- Falor, W.H.: *Chromosomes in non-invasive papillary cancer of the bladder. J.A.M.A.*, 216:791-794, 1971.
- Falor, W.H. and Ward, R.M.: *Cytogenetic analysis: a potential index for recurrence of early cancer of the bladder. J. Urol.*, 115:490-52, 1976.
- Falor, W.H. and Ward, R.M.: *Prognosis in well differentiated non-invasive cancer of the bladder based on chromosomal analysis. Surg. Gynecol. Obstet.*, 144:515-518, 1977.
- Falor, W.H. and Ward, R.M.: *Prognosis in early cancer of the bladder based on chromosomal analysis. J. Urol.*, 119:44-48, 1978.
- Friedell, G.H., Bell, J.R. and Burney, S.W.: *Histopathology and classification of urinary bladder. Urol. Clin. North Am.*, 3:53-70, 1976.
- Friedman, N.B. and Ash, J.E.: *Tumors of the urinary bladder. Fascich 31A, Atlas of Tumor Pathology. Washington, Armed Forces Institute of Pathology, 1959.*
- Geisse, L.J. and Tweedale, D.N.: *Preclinical cytological diagnosis of bladder cancer. J. Urol.*, 120:51-56, 1978.
- Gilchrist, K.W., Benson, R.C. and Allrecht, R.M.: *Scanning microscopy urinary cells: requirement for direct correlation with cytology. Urology*, 15:69-73, 1980.
- Greene, L.F., Hanash, K.A., and Farrow, G.M.: *Benign papilloma or papillary carcinoma of the bladder? J. Urol.*, 110:205, 1973.
- 현대기, 장세국: 비뇨생식기종양에 대한 임상적 고찰. 대한비뇨학회지, 23:442-450, 1982.
- Hicks, R.M.: *The mammalian urinary bladder: an accomodating organ. Biol. Rev.*, 50:215, 1975.
- Hinder, R.A. and Schmaman, A.: *Bilharziasis and squamous carcinoma of the bladder. South Afr. Med. J.*, 43:517-618, 1969.
- Holsti, L.R. and Ermala, P.: *Papillary carcinoma of the bladder in mice, obtained after peroral administration of tobacco tar. Cancer*, 8:679-682, 1955.
- Hoover, R. and Cole, P.: *Temporal aspects of occupational bladder carcinogenesis. New Engl. J. Med.* 288:1040-1043, 1973.
- Hoover, R., Mason, T.J. McKay, F.W. and Fraumeni, J.F., Jr.: *Cancer by country - New resource for etiologic clues, Science*, 189:1005-1007, 1975.
- International Union Against Cancer: *Cancer incidence in five continents, Vol. II. R. Doll, C. Muir, and J. Waterhouse, Eds. New York, Springer-Verlag, 1970.*
- Jacobs, J.B. et al.: *Early lesions in experimental bladder cancer: Scanning electron microscopy of cell surface markers. Cancer Res.*, 36:2512-2517, 1976.
- Jacobs, J.B. et al.: *A long-term study of reversible and progressive urinary bladder cancer lesions in rats fed FANFT. Cancer Res.*, 37:2817-2831, 1977.
- Jacobs, J.B., Cohen, S.M. and Friedell, G.H.: *SEM urinary cytology: pleomorphic microvilli as a possible marker of bladder cancer. Proc. Am. Assoc. Cancer Res.*, 20:407, 1979.
- Jewett, H.J. and Strong, G.H.: *Infiltrating carcinoma of the bladder: Relation of depth of penetration of the bladder wall to incidence of local extension and metastases. J. Urol.*, 55:366-372, 1946.
- Kenny, G.H., Hardner, G.J. and Murphy, G.P.: *Clinical staging of bladder tumors. J. Urol.*, 104:720, 1970.
- Kessler, I.I.: *Nonnutritive sweeteners and human bladder cancer - preliminary findings. J. Urol.*, 115:143-146, 1976.
- 김덕환, 김시황: 비뇨기계종양에 대한 세포 진단학의 가치. 대한비뇨학회지, 20:443-449, 1979.
- 김경도, 김영균: *Bleomycin*의 방광주입법에 의한 방광종양의 예방적 치료. 대한비뇨학회지, 23:888-890, 1982.
- Koss, L.G. Tiamson, E.M. and Robbins, M.A.: *Mapping cancerous and precancerous bladder changes.*

- A study of urothelium in ten surgically removed bladders. J.A.M.A., 227:281, 1974.*
- Koss, L.G., Melamed, M.R., Ricci, A. et al.: *Carcinogenesis in the human urinary bladder. Observation after exposure to paraminodiphenyl. New Engl. J. Med., 272:767, 1965.*
- Koss, L.G.: *Tumors of the Urinary Bladder, Armed Forces Institute of Pathology, 1975.*
- Kovarik, S., Davidsohn, I. and Stejskal, R.: *ABO antigens in cancer. Detection with the mixed cell agglutination reaction. Arch. Path., 86:12-21, 1968.*
- Lamb, D.: *Correlation of chromosomal counts with histologic appearance and prognosis in transitional cell carcinoma. Br. Med. J., 1:273-277, 1967.*
- 이영성 : 방광종양의 임상적 관찰. 대한비뇨학회지, 20: 143-151, 1979.
- Lilienfeld, A.M.: *The relationship of bladder cancer to smoking. Am. J. Public Health, 54:1864-1875, 1964.*
- Maltry, E. Jr.: *Benign and malignant tumors of the urinary bladder. New York, Medical Examination Publishing Co. Inc., 1971.*
- Mark, J., Mitelman, F. and Levan, G.: *On the specificity of the G abnormality in human meningiomas studied by fluorescence technique. Acta Pathol. Microbiol. Scand., 80:812-820, 1972.*
- Mark, J., Dahlenfors, R. and Ekedahl, C.: *The mixed salivary gland tumor - a normally benign human neoplasm frequently showing specific chromosomal abnormalities. Cancer Genet. Cytogenet. 2:231-241, 1980.*
- Marshall, V.F.: *The relation of the preoperative estimate to the pathologic demonstration of the extent of vesical neoplasms. J. Urol. 68:714-723, 1952.*
- Mason, T.J., et al.: *Atlas of cancer mortality for U.S. counties: 1950-1969. DHEN Publication No. (NIH) 75-780, 1975.*
- Matsumoto, M., Oyasu, R., Hopp, M.L. and Kitajima, T.: *Suppression of dibutylnitrosamine-induced carcinoma in hamsters by dietary indole. J. Natl. Cancer Inst., 58:1825-, 1977.*
- Melamed, M.R., Vousta, N.G. and Grabstald, H.: *Natural history and clinical behavior of in situ carcinoma of the human urinary bladder. Cancer, 17:1533, 1964.*
- Melamed, M.R., Koss, L.G., Ricci, A. and Whitmore, W.F. Jr.: *Cytohistological observation in developing carcinoma of the urinary bladder in man. Cancer, 13:67-74, 1960.*
- Melamed, M.R.: *Diagnostic cytology of urinary tract carcinoma. A review of experience with spontaneous and carcinogen induced tumors in man. Eur. J. Cancer, 8:287-292, 1972.*
- Melicow, M.M.: *Histological study of vesical urothelium intervening between gross neoplasms in total cystectomy. J. Urol., 68:261, 1952.*
- Merk, F.B., Pauli, B.U., Jacobs, J.B.: *Malignant transformation of urinary bladder in humans and in FANFT-exposed Fischer rats. Ultrastructure of the major components of the permeability barrier. Cancer Res., 37:2853, 1977.*
- Milner, W.A.: *The role of conservative surgery in the treatment of bladder tumors. Br. J. Urol., 26: 375-386, 1954.*
- Morgan, R.W. and Jain, M.G.: *Bladder cancer: Smoking, beverages and artificial sweeteners. Can. Med. Assoc. J., 111:1067-1070, 1974.*
- Morrison, A.S. and Cole, P.: *Epidemiology of bladder cancer. Urol. Clin. North Am., 3:13-29, 1976.*
- Mostofi, K.: *Pathological aspects and spread of carcinoma of the bladder. Current Cancer Concepts, No. 22, J.A.M.A., 206:1764-1769, 1968.*
- Mostofi, F.K., Sohn, L.H. and Torloni, H. (eds.): *Histological typing of urinary bladder tumors. International Histological Classification of Tumors, No. 10. Geneva, World Health Organization, 1973.*
- 남상극, 조계훈 : 비뇨생식기 종양에 대한 통계적 관찰. 대한비뇨학회지, 23:655-661, 1982.
- Newman, E. and Hicks, R.M.: *Detection of neoplastic and premoplastic urothelia by combined scanning and transmission electron microscopy of urinary surface of human and rat bladders. Histology, 1: 125-135, 1977.*
- 오갑열, 박양일 : 방광종양에 대한 임상적 관찰. 대한비뇨학회지, 22:564-569, 1981.
- 오세진, 이성준 : 방광종양 10년 치험. 대한비뇨학회지, 22:423-428, 1981.
- Palmer, J.P. and Spratt, D.W.: *Pelvic carcinoma following irradiation for benign gynecological disease.*

- ases. *Am. J. Obstet. Gynec.*, **72**:497-505, 1956.
- Papanicolaou, G.N. and Marshall, V.F.: *Urine sediment smears as a diagnostic procedure in cancer of the urinary tract. Science*, **101**:519-521, 1945.
- 백재승, 김시황: 방광종양에 있어서의 세포표면 항원에 관한 고찰. *대한비뇨회지*, **23**:182-187, 1982.
- Park, C.H., Britsch, C., Uson, A.C. and Veenema, R.J.: *Reliability of positive exfoliative cytologic study of the urine in urinary tract malignancy. J. Urol.*, **102**:91-92, 1969.
- 박희곤: 방광암의 임상적 관찰. *대한비뇨회지*, **19**:593-601, 1978.
- 박무남: 방광종양의 임상적 고찰. *대한비뇨회지*, **12**:169-174, 1971.
- 박원희, 주관원: 요관회장피부분합술(Bricker수술) 52예에 대한 임상적 관찰. *대한비뇨회지*, **23**:354-361, 1982.
- 박용화: 선성 방광염에 관한 실험적 연구. *대한비뇨회지*, **31**:87-100, 1972.
- Price, J.M., et al.: *Bladder tumors in rats fed cyclohexylamine or high doses of a mixture of cyclamate and saccharin. Science*, **167**:1131, 1960.
- Price, J.M., et al.: *Studies on the etiology of the carcinoma of urinary bladder. J. Urol.*, **83**:376-382, 1960.
- Prout, G.R.: *Bladder carcinoma. New Eng. J. Med.*, **287**:86, 1972.
- Prout, G.R.: *The surgical management of bladder carcinoma. Urol. Clin. North Am.* **3**:149-175, 1976.
- Prout, G.R. Jr., Slack, N.H. and Bross, I.D.J.: *Pre-operative irradiation as an adjuvant in the surgical management of invasive bladder carcinoma. J. Urol.*, **105**:233-231, 1971.
- Pryer, J.P.: *Factors influencing the survival of patients with transitional cell tumors of the urinary bladder. Brit. J. Urol.*, **45**:586- , 1973.
- Pugh, R.C.: In Wallace, D.M. (ed.): *Neoplastic Disease at Varicous Sites. Vol. II. Tumors of the Bladder. Edinburgh and London, Livingstone, Ltd*, 1959.
- Reichborn, K.S. and Hoeg, K.: *The value of urine cytology in the diagnosis of recurrent bladder tumors. Acta Cytol.*, **16**:269-272, 1972.
- Richie, J.P., Skinner, D.G. and Kaufman, J.J.: *Carcinoma of the bladder: Treatment by radical cystectomy. J. Surg. Res.*, **18**:271-275, 1975.
- Richie, J.P., Blute, R.D. Jr. and Waisman, J.: *Immunologic indicators of prognosis in bladder cancer; the importance of cell surface antigens. J. Urol.*, **123**:22 , 1980.
- Rider, W.D. and Evans, H.H.: *Radiotherapy in the treatment of recurrent bladder cancer. Brit. J. Urol.*, **48**:595-601, 1976.
- Sadoughi, N., Rubenstone, A., Ulsma, J. and Davidsohn, I.: *The cell surface antigens of the bladder washing specimens in patients with bladder tumors, a new approach. J. Urol.*, **123**:190 , 1980.
- Schade, R.O.K. and Swinney, J.: *Precancerous changes in bladder epithelium. Lancet*, **2**:943, 1968.
- Segi, M. and Kurihara, M.: *Cancer mortality for selected sites in 24 countries. Rep. No. 6. Nagoya, Japan Cancer Society*, 1972.
- Shah, K.V., Palma, L.D. and Mur Phy., G.P.: *The occurrence of SV 40 - neutralizing antibodies in sera of patients with genitourinary carcinoma. J. Surg. Oncol.*, **3**:443-450, 1971.
- Silverberg E.: *Cancer statistics-1979. CA.* **29**:6-21, 1979.
- Simon, W., Cordonnier, J.J. and Snodgrass, W.T.: *The pathogenesis of bladder carcinoma. J. Urol.*, **88**:797, 1962.
- Skinner, D.G., Richie, J.R., Cooper, P.H., Waisman, J. and Kaufman, J.J.: *The clinical significance of carcinoma in situ of the bladder and its association with overt carcinoma. J. Urol.*, **112**:68, 1974.
- Smith, J.A., Jr. and Whitmore, W.F. Jr.: *Salvage cystomy for bladder cancer after failure of definitive irradiation. J. Urol.*, **125**:613, 1981.
- 송달옥: 방광 종양에 대한 임상적 관찰 69예. *대한비뇨회지*, **15**:287-292, 1974.
- Sporn, N.B., Squire, R.A., Brown, C.C., Smith, J.M., Wenk, N.L. and Springer, S.: *13-Cis-retinoic acid: inhibition of bladder carcinogenesis in the rat. Science*, **195**:487, 1977.
- Summers, J.L., Falor, W.H. and Ward, R.M.: *A ten-year analysis of chromosomes in noninvasive papillary cancer of the bladder. J. Urol.*, **125**:277-278, 1981.
- Tannenbaum, M., Tannenbaum, S. and Carter, H.

- W.: SEM, B, BEI, and TEM ultrastructural characteristic of normal, premoplastic and neoplastic human transitional epithelia. *Scan. E.M.*, 2:949-958, 1978.
- Third National Cancer Survey: *Incidence Data*, S.J. Cutler and J.L. Young, Eds. *National Cancer Institute Monograph 41*, Bethesda, DHEN Publication No. (NIH) 75-787, 1975.
- Utz, D.C., Hanash, K.A., and Farrow, G.M.: *The plight of the patient with carcinoma in situ of the bladder*. *J. Urol.*, 103:160- , 1970.
- Utz, D.C. and Zincke, H.: *The masquerade of bladder cancer in situ as interstitial cystitis*. *Trans. Am. Assoc. Genitourin. Surg.* 65:64, 1973.
- Van der Werf-Messing, B.: *Cancer of the bladder treated by preoperative irradiation followed by cystectomy*. *Cancer*, 32:1084-1088, 1973.
- Varkarakis, M.J., Gaeta, J., Moore, R.H. and Murphy, G.P.: *Superficial bladder tumors: aspect of clinical progression*. *Urology*, 4:414, 1974.
- Veenema, R.J., Dean, A.L., Jr., Uson, A.C., Roberts, M. and Longo, F.: *Thiotepa bladder instillation: therapy and prophylaxis for superficial bladder tumors*. *J. Urol.*, 101:811, 1969.
- Voutsas, N.G. and Melamed, M.R.: *Cytology of in situ carcinoma of the human urinary bladder*. *Cancer*, 16:1307-1316, 1963.
- Wake, N. Hreshchysyn, M.M. and Piver, S.M.: *Specific chromosome change in ovarian cancer*. *Cancer Genet. Cytogenet.* 2:87-88, 1980.
- Weinstein, R.S., Alroy, J. and Farrow, B.M.: *Blood group isoantigen deletion in carcinoma in situ of the urinary bladder*. *Cancer*, 43:661-668, 1979.
- Whitmore, W.F. Jr. and Marshall, V.F.: *Radical total cystectomy for cancer of the bladder: 230 consecutive cases five years later*. *J. Urol.*, 87:853, 1962.
- Whitmore, W.F. Jr. et al.: *Preoperative irradiation with cystectomy in the management of the bladder cancer*. *Am. J. Roentgenol.*, 102:670-576, 1978.
- Whitmore, W.F., Batata, M.A., Jr., Ghoneim M.A., Grabstald H. and Unal, A.: *Radical cystectomy with or without prior irradiation in the treatment of bladder cancer*. *J. Urol.*, 118:184-187, 1977.
- Widran, J., Sanchez, R. and Gruhn, J.: *Squamous metaplasia of the bladder: A study of 450 patients*. *J. Urol.*, 112:479-482, 1974.
- Wynder, E.L., Onderdonk, J. and Mantel, N.: *An epidemiological investigation of cancer of the bladder*. *Cancer*, 16:1388-1407, 1963.
- Wynder, E.L. and Goldsmith, R.: *The epidemiology of bladder cancer, a second look*. *Cancer*, 40:1216-1268, 1977.
- 윤덕기, 주근원, 김용인 : 방사선조사에 의하여 출현하는 백시 방광결막의 이형성 상피세포의 경시적 변동에 관한 실험적 연구. *대한비뇨학회지*, 1983년 2호 인쇄중.
- Zankl, H. and Zang, K.D.: *Cytological and cytogenetical studies on brain tumors. IV. Identification of the missing G chromosome in human meningiomas as No. 22 by fluorescence technique*. *Human Genetik.*, 14:167-169, 1972.