

T1방광이행상피세포암의 재발 및 진행에 영향을 미치는 인자

손은호, 조석수, 이창규, 류현열

고신대학교 의학부 비뇨기과학교실

Prognostic Factors of Recurrence and Progression in T₁ Bladder Transitional Cell Carcinoma

Eun Ho Son, Seok Su Jo, Chang Kyu Lee, Hyun Yul Rhew

Department of Urology, Kosin University College of Medicine, Pusan, Korea

Abstract

Back ground The term of superficial bladder carcinoma encompasses a spectrum of disease that ranges from the innocuous Ta grade I tumor to the life threatening grade III T1 tumor and carcinoma in situ. Superficial bladder cancer is a disease with variable biologic potential. The behavior of the disease varies, depending upon the tumor characteristics evident on initial evaluation. **Methods** The tumors in 119 patients presenting initially with stage T1 superficial transitional cell carcinoma were analyzed for tumor recurrence and progression. Transurethral resection was done in all cases. **Results** The grade was the most important factor followed by, in order of importance, the number of tumors, tumor size, patient age and voiding urine cytology. And other variables such as sex, shape of the tumor were prognostic factors. **Conclusions** The high risk factors were grade III, more than 3 tumors, tumor size more than 3cm, more than 60 year old and positive urine cytology. These results show that more aggressive therapy and different follow up schedules should be considered for patients with high risk factors

Key Words: Superficial bladder cancer, Recurrence and progression, Prognostic factors

서론

방광의 이행상피세포암은 비뇨기과 영역에서 가장 흔히 접할수 있는 악성 질환으로 다양 임상적 및 생물학적 특성으로 그 예후를 결정하기가 힘들어 이에 대한 많은연구가 있어 왔다. 특히 표재성방광암은 전 방광종양의 70%를 차지 하며, 약 40-80%에서 재발하고 여러 기전에 의해 진행하나, 전이는 그리 흔하지 않아서 3-5년 이내에 사망하는 경우는 매우 드물다. 따라서 5년 생존율만을 가지고 표재성 이행상피세포암의 예

후를 결정하는 적당하지 않고 오히려 재발 및 진행 여부가 더 중요할것으로 생각된다. 이에 저자는 재성 방광이행상피세포암 환자에서 재발 및 진행에 영향을 미치는 여러 예후인자로서 환자의 나이 및 전신상태, 암세포의 분화도, 크기, 형태, 수 및 요세포학적 검사의 양성 여부 등을 조사하여 어떤 인자가 중요한지 Cox's 다변수 상관관계 분석을 통하여 조사하였다. 대부분의 표재성 이행상피세포암은 경요도적 방광종물절제술 단독요법으로 치료 하나 45-75%에서 재발하고 5-15%에서 침윤성방광암으로 진행되는 것으로 알려져 있다. 경요도적 방광종물절제술 후 방광내 약물주입 혹은 면역요법 및 부분 방광절제술 등의 치료방법이 시도되고 있고 T1, Grade III의 경우 방광보존요법을 할 것인지

근치적 방광적출술을 할 것인지에 대해서는 아직까지도 많은 논란이 되고 있다.

대상 및 방법

1. 대상

1985년 3월부터 1995년 2월까지 만 10년간 고신의료원 비뇨기과에 내원한 방광종양 252례중 방광이행상피세포암으로 진단받은 231례를 대상으로 하였다. 이중 표재성 방광암으로 진단받은 130례에서 부분방광 절제술 및 근치적 방광적출을 시행받은 6명과 병기 Ta인 5명을 제외하고 병기 T₁인 환자 119명을 대상으로 표재성 방광이행상피세포암 환자에서 재발 및 진행에 관여하는 인자를 분석하였다.

2. 방법

술전 진단적 검사로써 일반뇨검사, 배설성요로조영술과 방광경검사를 시행하였고 경요도적 방광중물절제술 전 마취 상태하에서 골반쌍합진을 시행한 후 종괴의 크기, 모양과 수를 관찰하였다. 분화도의 결정은 WHO 분류를 이용하였고 종괴의 크기는 방광경 시야에서 가장 큰 종괴를 대상으로 3cm 미만, 3cm 이상으로 분류하였다. 종괴의 모양은 유두형과 비유두형으로 분류하였고 종괴의 수는 3개 미만인 것과 3개 이상인 것으로 분류하였다. 환자의 연령은 60세 미만과 이상으로 분류하였고, 요세포학적 검사는 Papanicolaou 분류에 따라 class IV 이상을 양성으로 판정하였다. 추적관찰은 첫 2년간은 매 3개월마다 요세포학검사, 방광경 및 조직검사를 시행하였으며 다음 2년간은 매 6개월간, 이후 매년 시행하였다. 표재성 방광이행상피세포암에서 주기적 방광경 검사시 방광의 종물이 발견되거나 요세포학 검사에서 악성세포가 발견되는 경우를 재발, 추적관찰기간 중에 방광근층을 침습하거나 전이를 일으킨 경우를 진행으로 정하였다. 통계학적 방법으로 표재성 방광암 환자에서 재발 및 진행에 관여하는 인자는 life-table analysis method를 이용하였고 유의성은 Log-rank test로 검정하였으며 변수간의 상관관계 분석은 Epilope program의 Cox's proportional hazard model을 사용하였으며 SAS 통계프로그램 package로 chi-

square 검정하였다.

결과

병기 T₁ 이행상피세포암 환자 119명 중 재발한 환자는 39명(33%)이었고 진행한 환자는 10명(8%)이었고 평균 추적관찰기간은 28개월이었다. T₁ 이행상피세포암에서 5년 생존율은 85%였다(Fig. 1). 추적관찰기간 중의 재발을 및 진행을 암세포의 분화도, 종괴의 수, 크기 및 모양, 요세포학검사 결과, 환자의 성별과 연령, 등에 따라 비교하여 다음의 결과를 얻었다.

1. 종양의 분화도

총 119명의 환자 중 분화도 I이 29례, 분화도 II가 69례, 분화도 III이 21례였다. 분화도 I, II 및 III의 경우에

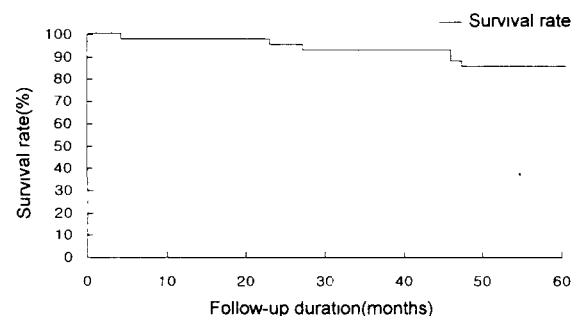


Fig. 1. Survival rate of 119 patients of T1 bladder transitional cell carcinoma

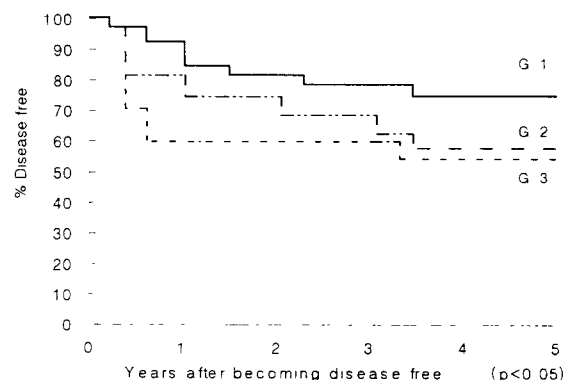


Fig. 2. Disease free duration according to grade

1년 이내 재발율은 각각 16%, 23%, 42%, 3년 이내 재발율은 각각 21%, 39%, 42%였고, 5년 이내 재발율은 23%, 41%, 45%로써 분화도 I과 II사이의 재발율은 통계학적으로 유의한 차이가 없었으나 분화도 III의 경우 재발율에 통계학적으로 유의하였다($p<0.05$). 분화도 1, 2 및 3의 경우에 진행을 보인 경우는 각각 2, 4, 4례였고 분화도에 관계없이 모두 1년 이내 진행되었다(Fig. 2).

2. 종양의 수

종양의 수가 3개 이상인 것은 44례였으며 1, 3, 5년 이내 재발율은 각각 33%, 49%, 51%였고, 종양의 수가 3개 미만인 경우에는 19%, 32%, 40%로 나타났으며 통계학적으로 유의한 차이가 있었다($p<0.05$). 종양의 수가 3개 이상인 경우 6례, 종양의 수가 1개였던 경우에는 4례에서 진행을 보였다(Fig. 3).

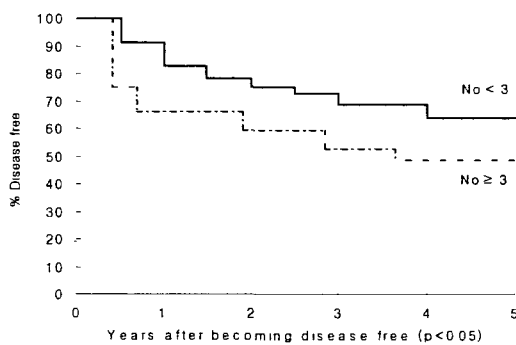


Fig. 3. Disease free duration according to the numbers of the tumor

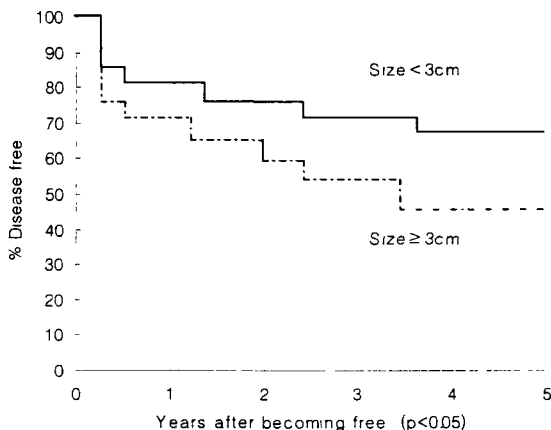


Fig. 4. Disease free duration according to size of the tumors

3. 종양의 크기

종양의 크기 3cm 이상인 것은 67례였으며 1, 3, 5년 이내 재발율은 각각 29%, 43%, 53%로 종양의 크기가 3cm 미만이었던 경우의 19%, 33%, 35%보다 높았으며 통계학적으로 유의한 차이가 있었다($p<0.05$). 종양의 크기가 3cm 이상인 경우 7례, 3cm 미만이었던 경우에는 3례에서 진행을 보였다(Fig. 4).

4. 종양의 모양

종양의 모양은 비유두형인 것은 20례였으며 1, 3, 5년 이내 재발율은 각각 27%, 45%, 48%였고, 유두형이었던 경우의 34%, 39%, 46%로 나타났으나 통계학적으로 유의한 차이는 없었다($p>0.05$). 종양의 모양이 비유두형인 경우 3례, 유두형이었던 경우에 7례에서 진행을 보였다(Fig. 5).

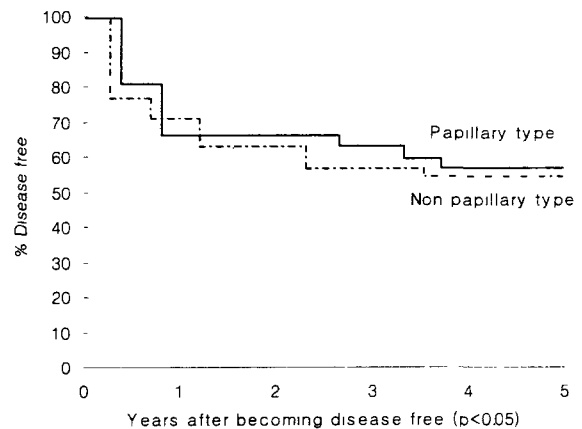


Fig. 5. Disease free duration according to shape of the tumors

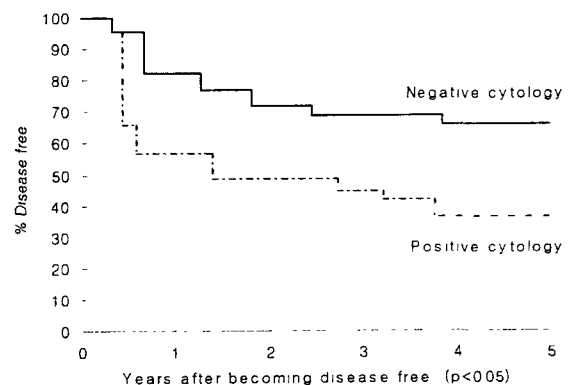


Fig. 6. Disease free duration according to urine cytology

5. 요세포학 검사

경요도적 절제술 시행 전 요세포학 검사의 전체적인 양성율은 23%였고, 요세포학 검사의 양성인 환자에서 1, 3, 5년 이내 재발율은 45%, 54%, 77%였고 음성인 환자의 18%, 31%, 35%에 비해 통계적으로 유의한 차이가 있었으며($p < 0.05$), 분화도 I, II, III에서 양성율은 각각 17%, 23%, 38%로 분화도가 높을수록 양성율이 높았다. 요세포학 검사의 양성인 환자의 6례, 음성인 환자의 4례에서 진행이 되었다(Fig. 6).

6. 환자의 연령

환자의 연령이 60세 이상인 환자는 60명이었으며 1, 3, 5년 이내 재발율은 각각 42%, 55%, 64%였고, 60세 미만인 환자의 22%, 27%, 29%로 나타났으며 통계학적으로 유의하였다($p < 0.05$). 환자의 연령이 60세 이상인 경우 9례, 환자의 연령이 60세 미만인 경우 1례에서 진행이 되었다(Fig. 7).

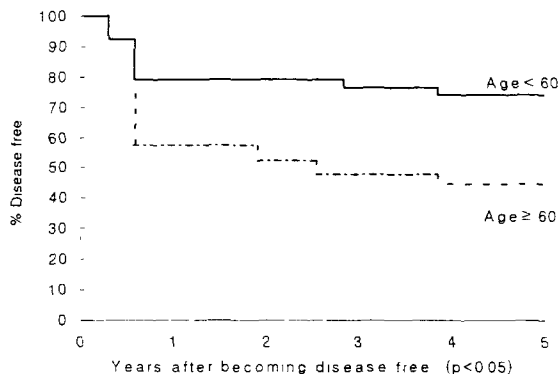


Fig. 7. Disease free duration according to age of patients

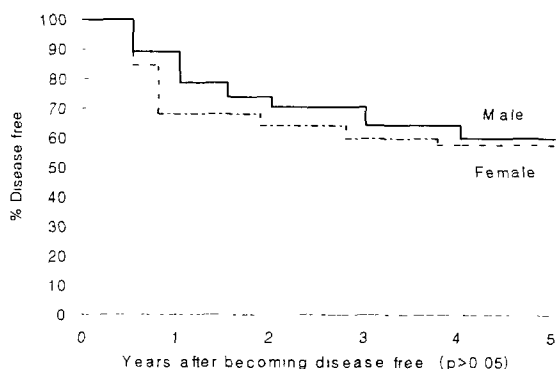


Fig. 8. Disease free duration according to sex

7. 환자의 성별

환자의 성별로는 남자가 84명으로 1, 3, 5년 이내 재발율은 각각 22%, 36%, 43%였고, 여자는 32%, 43%, 45%로 나타났으며 통계학적으로 유의한 차이는 없었다($p > 0.05$). 남자 6례에서 진행이 되었고 여자의 4례에서 진행이 되었다(Fig. 8).

8. 표재성 이행상피세포암의 재발 및 진행에 영향을 미치는 순서

통계학적으로 의의가 있는 인자들의 상관관계를 살펴보면 표재성 이행상피세포암의 재발 및 진행에 가장 영향을 미치는 순서는 분화도, 종양의 수, 종양의 크기, 환자의 나이, 요세포 검사의 양성 유무의 순으로 나타났다.

고찰

방광이행상피세포암은 아직까지도 일반적인 비뇨기과적인 문제로 대두되고 있으며 과거 20년간 이들 종양의 치료에 많은 연구가 되어왔지만 환자의 생존에는 큰 변화가 없는 실정이며 이들 종양의 예측하기 힘든 자연력(natural history)과 각각 환자의 악성 방광세포의 생물학적 활성도는 심각한 문제점으로 남아있다. 표재성 방광이행상피세포암은 재발이 빈번해 40-80%에서 재발한다고 하며, 다양한 양상으로 진행 하나, 전이는 그리 흔하지 않아서 표재성 방광이행상피세포암으로 3-5년 이내에 사망하는 경우는 매우 드물다. 따라서 5년 생존율만을 가지고 표재성 방광이행상피세포암의 예후를 결정하는 것은 적당하지 않고 오히려 재발 및 진행여부가 더 중요할 것으로 생각된다. 따라서 표재성 방광이행상피세포암의 초기진단시 어떤 특정한 요소들이 예후와 치료의 결정에 유용할 것이라고 생각되어 종양의 생물학적 활성도를 예측하기 위한 많은 연구가 있어 왔고 방광이행상피세포암의 재발 및 진행을 예견하기 위해 flow cytometry, marker chromosome, ABO isoantigen 등¹⁻⁴⁾이 연구되고 있으나 술기가 복잡하고 비용이 비싸서 아직까지는 보편화되지 못하였다. 방광이행상피암은 최초의 표재성이 침윤성이 되면서 고유층, 표재근층, 심부근층, 방광주위의 지방으

로 침범되며 마지막으로 전이가 일어나는 일련의 과정으로 진행한다고 알려져 있으며⁵⁾ 동물 실험에서도 이러한 개념을 입증하고 있다.⁶⁾ 따라서 방광이행상피암은 과증식, 이형성, 상피내암, 침윤성의 순서로 진행하며 방광경검사 때 이러한 특성을 평가함으로써 방광암의 재발 및 진행에 대한 위험도를 예측할 수 있다. 병기 및 분화도가 표재성 방광이행상피세포암의 진행에 미치는 영향은 잘 알려져 있다.⁷⁾ 표재성인 경우 경요도적 방광암절제술 후 45-65%에서 재발하고 10-25%에서 침윤성으로 진행되는 것으로 보고되고 있으며⁸⁾ 저자들의 경우는 재발율은 33%, 진행율은 8%이었다.

표재성방광이행상피세포암의 진행과 재발의 예후인자로 분화도, 종양의 크기, 종양의 수, 요세포학적 검사의 양성여부, 이전의 재발여부, 종양주위 조직의 변화 등에 대한 보고가 있다.¹¹⁾ 분화도에 따른 재발에 있어 Cutler 등¹²⁾은 분화도 I과 분화도 II사이에서는 차이가 없었고 분화도 III에서만 재발율이 증가한다고 하였으며 Soloway 등¹³⁾은 분화도 I과 분화도 II, III사이에서 유의한 차이가 있다고 하며 저자의 경우 분화도에 따른 1년 이내 재발율은 각각 16%, 23%, 42%로 분화도 I과 II의 재발율은 유의한 차이가 없었으나 분화도 I, II와 III사이에는 유의한 차이가 있었다($p < 0.05$). 이러한 결과 분화도 III의 경우 재발율과 유의한 관계가 있음을 알 수 있다.

종양의 수에 대해서는 4개 이상인 군에서만 재발율의 차이를 발견할 수 있다고 하였다.¹²⁾

EORTC에서는 1개, 2-3개, 3개 이상의 각군 사이에 재발율의 차이를 발견할 수 있었다고 하였으며 Lutzeyer 등⁸⁾도 1개와 2개 이상의 군에서 3년 재발율이 1개일 경우 67%, 2개 이상일 경우 90%의 재발율을 보인다고 하였고, 저자의 결과는 3개 미만인 경우 3개 이상인 군과 재발율에 통계학적으로 유의한 차이가 있었다. EORTC¹³⁾와 Narayana 등¹⁴⁾은 표재성 방광이행상피세포암의 과거력이 있는 경우 과거력이 없었던 경우보다 재발율이 현저하게 높다고 보고하였다.

종양의 크기는 Heney 등¹²⁾은 5cm를 기준으로 진행율의 차이가 있었고, 3cm를 기준으로 유의한 차이가 없었다고 하였으나 EORTC에서는 3cm를 기준으로 재발율이 6.42%와 7.99%로 통계적으로 유의한 차이를 발견할 수 있었다고 하였다. 저자의 경우에는 3cm를 기준으로 3cm 이하는 5년 이내 재발율이 35%, 3cm 이상은 53%로 통계학적으로 유의한 차이가 있었다. 이러

한 종양크기 기준이 다른 이유는 방광경 시야에서 종양의 크기를 관찰하기 때문에 관찰자에 따라 크기 판정에 오차가 있을 가능성이 있으나 크기가 크면 클수록 재발율이 높은 것을 알 수 있으며 앞으로는 경요도적 초음파를 실시해 종양 크기를 좀 더 객관적으로 측정할 수 있으므로 종양의 크기에 대한 기준은 추후 더 많은 연구가 필요할 것으로 생각된다. Kakizoe 등¹⁵⁾은 유두형과 결절형이 동반되어 있을 경우 점막 침범이 잘 일어날 수 있다고 하였고 모양이 유두형이면서 줄기가 있는 것이 재발율이 낮다고 하였다.

환자의 나이가 표재성 방광이행상피세포암의 재발에 미치는 영향에 대해 방광종양이 20세 이하에서 생길 경우 예후가 좋은데, 이는 어린이에게 생길 경우 분화도와 병기가 낮고 재발율도 낮으며 ABO 항원을 유지하기 때문이라고 하였고¹⁶⁾ Narayana 등¹⁴⁾은 방광암의 과거력이 있는 경우 환자의 나이가 많을수록 재발율이 높다고 하였으며, Fitzpatrick 와 Reda¹⁷⁾는 30세 이전에는 예후가 좋은 반면 31세부터 40세까지는 예후가 나빠지며 40대 이후와 비교하여서는 큰 차이가 없다고 하였다. EORTC에서는 환자의 나이는 종양의 수, 이전의 재발율, 종괴의 크기, 분화도 다음으로 예후에 영향을 미치나 통계적 의의는 없다고 하였다. 저자의 결과는 60세를 기준으로 60세 미만인 경우 5년 이내 재발율은 29%, 60세 이상인 경우 64%로 유의 있는 차이를 발견할 수 있었고 60세 이후에 재발율이 높은 것을 알 수 있었다. 이러한 변수들 간의 영향을 보면 NBCCGA에서는 분화도가 III일 때, 종양의 크기가 5cm 이상일 때, 종양의 수가 4개 이상일 때, 요세포학 검사에서 양성일 때 그리고 고유충에 침습이 있을 때 재발율이 높다고 하였고¹²⁾ EORTC에서는 재발에 관여하는 가장 중요한 순서대로 종양의 수, 이전의 재발율, 종양의 크기, 분화도가 II 이상일 때 재발율이 높다고 보고 하였다. 처음 발생한 방광암의 경우 병기, 분화도, 가장 큰 종양의 크기가 생존에 영향을 미치고, 재발한 방광암의 경우는 환자의 나이와 병기가 중요한 요소이고 종양의 모양과 방광 삼각부 침범도 어느 정도 영향을 미친다고 하였다.¹⁴⁾

요세포 검사의 감수성은 44.7%-97.3%, 특이성은 88.1%-99.5%로 보고자에 따라 차이가 심한데 이는 검사자의 경험과 기술의 차이, 그리고 신장이나 전립선 같은 다른 장기의 종양이 포함될 수 있으므로 진단적 정확도에 차이가 있을 수 있다.¹⁸⁾ 저자의 결과는 전체적인 양성

율은 23%였고 분화도에 따른 양성율은 분화도 I, II, III에서 각각 17%, 23%, 38%로 분화도가 나뉘는수록 양성율이 높은 것으로 나타났고, 이는 Murphy 등¹⁹⁾의 분화도 I, II, III에서 62%, 75%, 92%와 Zein 등²⁰⁾의 25%, 57%, 74%보다는 낮은 결과를 보였다. 이러한 음성성 반응의 원인으로 저분화도 종양의 비진단적 세포의 박락 이외에도 심한 염증이나 출혈과 연관된 경우, 암세포의 빈약한 박락 등이 있을 수 있으며³⁾ 요세포학 검사에서 음성으로 나올 경우 고분화도의 종양이 아닐 가능성이 높다는 것을 알 수 있다. 1998년 Tut 등²¹⁾도 표재성 방광이행상피세포암의 초기 진단시 요세포 검사에서 양성으로 나온 경우 음성인 경우에 비해 재발 및 진행이 통계학적으로 의미 있게 증가하였다고 보고하였다.

이러한 결과를 바탕으로 재발이 잘되는 군은 분화도가 III이상, 종양의 수가 3개 이상, 종양의 크기가 3cm 이상, 환자의 나이 및 요세포학 검사에서 양성인 경우이다. 이외 환자의 성별, 종양의 모양은 통계적 차이가 없음을 알 수 있었다.

재발이 잘되는 군은 철저한 주기적 추적관찰이 필요하며 또한 재발을 막기 위해 치료를 요한다. 특히 분화도 III인 경우 Jakse 등²²⁾은 10년 생존율이 50%에 불과하므로 적극적인 치료를 하여야 한다고 하였고, Freeman 등²³⁾과 Amling 등²⁴⁾은 표재성 방광이행상피세포암을 방광적출술을 시행하여 31%-34%의 임상적 병기의 up staging율을 보고 하였으나 경요도적 절제술 시행시 절제된 조직의 방향 및 깊이 그리고 소작에 의한 조직의 변화 등에 의해 임상적으로 under staging될 가능성이 충분히 있어 수술로써 치유 가능한 방광암 치료의 시기를 더 지연시켜 수술 시기를 놓치는 결과를 초래할 수 있다고 하였다.

1996년 Zhang 등²⁵⁾은 42례의 T₁ 방광암 환자를 경요도적 절제술과 방광내 BCG 주입요법으로 약 10년간 장기적 추적검사를 시행하여 T₁, GIII 방광암에서는 국소 재발율과 진행율이 각각 74%와 35%이었고 사망률이 22%로 보고하여 BCG요법에 의하여 T₁, GIII의 방광암을 장기적 그리고 효과적으로 진행을 막을 수는 없으므로 조기의 근치적 방광적출술이 요구된다고 하였다. 그리고 최근 수술적 방법의 발달로 술 후 합병증이 크게 줄었으며 술 후에는 암의 재발과 추적관찰에 대한 부담이 크게 줄어들어 삶의 질이 향상될 수 있기 때문에 조기에 근치적 방광 적출술을 시행하자고 주장하였다.²⁶⁾ 반면 Hautman 등²⁷⁾은 그들이 시행한 200례의

ileal neobladder의 경험을 통해 아직까지는 술 후 여러 문제의 발생 가능성이 높아 조기에 근치적 방광 적출술을 일률적으로 적용하는 것이 타당하다고 주장하기에는 무리가 있다고 보고하였다. 또한 Baniel 등²⁸⁾은 T₁, GIII 방광암에서 육안적 방광암 병변을 경요도적 절제술로 완전히 절제하고 추가로 방광내 BCG 면역치료를 시행하여 재발뿐만 아니라 진행율도 감소시킬 수 있다고 보고하면서 방광보존요법을 할 것을 주장하였다. 이와같은 방광보존요법이 최선의 치료방법이 되기 위해서는 첫째 BCG 면역치료와 추적검사를 철저히 시행되어야 하고, 둘째 완전하고 충분한 경요도적 절제술의 적용이 가능하여야 하며 셋째, 방광보존 치료방법이 실패할 경우 즉시 근치적 방광 적출술의 시행이 가능하여야 할 것이다. 이와 같이 근치적 방광적출술로 적극적인 치료를 할 것인지 먼저 방광보존요법으로 치료를 한 후 여의치 않을 경우 근치적 방광적출술을 시행할 것인지에 관해서는 아직도 논란의 여지가 많은 상태이다.

하지만 이러한 고위험군의 환자들은 보다 더 적극적인 치료와 추적관찰이 반드시 필요하며 저위험군의 환자들은 추적관찰을 현재의 3개월 간격 보다는 6개월 간격으로 하고, 1년 이후에는 1년 간격으로 추적관찰을 하더라도 방광암의 재발을 충분히 발견해 낼 수 있으리라 생각하며, 앞으로 이러한 재발 가능성이 낮은 군에서는 요세포학 검사, 면역학, 세포 유전학, 분자 생물학, flow cytometry 등의 비침습적인 방법들에 의한 추적관찰의 가능성에 대한 연구가 더 필요할 것으로 생각한다.

결론

1985년 3월부터 1995년 2월까지 만 10년간 본원에 입원하여 방광이행상피세포암으로 치료한 231예 중 병기 T₁인 119례를 대상으로 재발 및 진행에 대한 예후인자를 Kaplan-Meier 방법 및 Epilogue program을 이용한 Cox's proportional hazard model로 검정하여 다음과 같은 결론을 얻었다.

1. T₁에서 5년 생존율은 85%였고, 조직학적 분화도에 따른 5년 생존율은 I/II/III에서 90/82/44%이었다 (p<0.0001).
2. 표재성 이행상피세포암의 재발 및 진행에 영향을

Table 1. Results of multivariate analysis of prognostic factors which were significantly related in univariate analysis for recurrence

Variable	Relative risk hazard ratio	Confidence interval
Grade	5.8972	4.8275-12.0549
No. of tumor	2.1478	0.9279-4.9838
Size of tumor	1.7432	0.9231-3.9052
Age of patients	1.5781	0.9188-2.2458
Urine cytology	1.3257	0.3865-2.1352

미치는 인자들은 분화도, 종양의 수, 종양의 크기, 환자의 나이, 요세포검사의 양성 유무 등의 순으로 나타났다(Table 1).

3. 환자의 성별, 종양의 모양은 재발 및 진행에 영향을 미치지 않는 것으로 나타났다

저자들은 이러한 인자들을 이용하여 표재성 이행상 피세포암의 재발 및 진행의 가능성이 높은 군은 보다 더 적극적인 치료 및 추적 관찰을 시행하여 진행 및 전이에 의한 사망률을 낮출 수 있을 것으로 생각한다.

참고문헌

1. Sandberg AA: Chromosome markers and progression in bladder cancer. *Cancer Res* 37: 2950-2954, 1977
2. Bergman, S, Javadpour N: The cell surface antigen A, B or O(H) as an indicator of malignant potential in stage A bladder carcinoma: Preliminary report. *J Urol* 119: 49-51, 1978
3. Falor WH, Ward RM: Prognosis in early carcinoma of the bladder based on chromosomal analysis. *J Urol* 119: 44-48, 1978
4. Tribukait B, Gustafson H, Esposti PL: The significance of ploidy and proliferation in the clinical and biological evaluation of bladder tumors. *Br J Urol* 54: 130-135, 1982
5. Skinner DG: Current state of classification and staging of bladder cancer. *Cancer Res* 37: 2838-2842, 1977
6. Friedell GH: Carcinoma, carcinoma in situ, and early lesion of the utrine cervix and the urinary bladder; Introduction and definitions. *Cancer Res* 36: 2482-2484, 1976
7. Rubben H, Lutzeyer W, Bubbenzer J: Therapy of urothelial bladder tumors; Results of retrospective study of 615 cases. *Eur Urol* 5: 1-6, 1979
8. Lutzeyer W, Rubben H, Dahm H: Prognostic parameters in superficial bladder cancer ; An analysis of 315 case. *J Urol* 127: 250-252, 1982
9. Heney NM, Ahmed S, Flanagan MJ, Frable W, Corder MP,

Hafermann MD, Hawkin IR: Superficial bladder cancer : progression and recurrence. *J Urol* 130: 1083-1086, 1983

10. Culter SJ, Heney NM, Friedell GH: Longitudinal study of patients with bladder cancer; Factors associated with disease recurrence and progression. In : AUA monographs. Volume I Bladder Cancer, Edited by Bonney W, Prout G. Baltimore: William & Wilkins Co, 35-46, 1982
11. Soloway MS: Evaluation and management of patients with superficial bladder cancer. *Urol Clin North Am* 14: 771-780, 1982
12. Heney NM, Ahmed S, Flanagan MJ, Frable W, Corder MP, Hafermann MD, Hawkins IR: Superficial bladder cancer: progression and recurrence. *J Urol* 130: 1083-1086, 1983
13. Dalesio O, Schuiman CC, Sylvester R, Pauw MD, Robinson L, Smith DP, Vigiano G and EORTC: Prognostic factors in superficial bladder tumors. A study of the European organization for research on treatment of cancer: genitourinary tract cancer cooperative group. *J Urol* 129: 730-733, 1983
14. Narayana AS, Loening SA, Sylmen SJ, Culp DA: Bladder cancer; Factors affecting survival. *J Urol* 130: 56-60, 1983
15. Kakizoe T, Matumoto K, Nishio Y, Ohtani M, Kishi K : Significance of carcinoma in situ and dysplasia in association with bladder cancer. *J Urol* 133: 395-398, 1985
16. Benson RC, Tomera KM, Kelais PP: Transitional cell carcinoma of the bladder in children and adolescents. *J Urol* 130: 54-55, 1983
17. Fitzpatrick JM, Reda M: Bladder carcinoma in patients 40 years old or less. *J Urol* 135: 53-54, 1986
18. El-Bolkainy MN: Cytology of bladder carcinoma. *J Urol* 124: 20-22, 1980
19. Murphy WM, Soloway MS, Jukkola AF, Crabtree WN, Ford KS: Urinary cytology and bladder cancer: the cellular features of transitional cell neoplasm. *Cancer* 53: 1555-1565, 1984.
20. Zein T, Wajzman Z, Englander LS, Gamarra M, Lipez C, Huben RP, Pontes JE: Evaluation of bladder washings and urine cytology in the diagnosis of bladder cancer and its correlation with selected biopsies of the bladder mucosa. *J Urol* 132: 670-671, 1984
21. Tut VM, Hildreth AJ, Kumar M, Mellon JK: Does voided urine cytology have biological significance?. *Br J Urol* 82: 655-659, 1998
22. Jakse G, Loidl W, Seeber G, Hofstadter F: Stage T₁, grade III transitional cell carcinoma of the bladder : An unfavorable tumor?. *J Urol* 137: 39-43, 1987
23. Freeman JA, Esrig D, Stein JP, Simoneau AR, Skinner EC, Chen SC, Groshen S, Lieskovski G, Boyd SD, Skinner DG: Radical cystectomy for high risk patients with superficial bladder cancer in the era of orthotopic urinary reconstruction. *Cancer* 76: 833-839, 1995
24. Amling CI, Thrasher JB, Frazier HA, Dodge RK, Robertson JE, Paulson DF: Radical cystectomy for stage

T1방광이행상피세포암의 재발 및 진행에 영향을 미치는 인자

- Ta, Tis and T1 transitional cell carcinoma of the bladder
J Urol 151: 31-35, 1994
25. Zhang GK, Uke ET, SharerWC, Borkon WD, Bernstein SM: Reassessment of conservative management for stage T1N0M0 transitional cell carcinoma of the bladder. J Urol 155: 1907-1909, 1996
 26. Gschwend JE, Vieweg J, Fair WR: Early versus delayed cystectomy for invasive bladder cancer-impact on disease specific survival. J Urol 157: 1507A, 1997
 27. Hautmann RE, Egart G, Frohneberg D: The ileal neobladder. J Urol 139: 39-42, 1988
 28. Baniel J, Grauss D, Engelstein D, Sella A: Intravesical bacillus-Calmette-Guerin treatment for stage T1 grade 3 transitional cell carcinoma of the bladder. Urology 52: 785-789, 1988