

소변검사를 통한 요로상피세포암 진단

민경은*

경희대학교 의과대학 비뇨의학교실

*Corresponding author: danielmin@hanmail.net

1. 서론

방광에 발생하는 요로 상피세포암은 2017년 국가암등록통계에 따르면 남녀 전체에서 10번째로 유병률이 높고, 특히 남성에게서는 7번째로 유병률이 높은 암종이다. 방광암은 국내뿐 아니라, 서구에서도 남성 암중 4번째로 많고, 사망률도 8번째로 높다 [1].

방광암을 진단하는 진단법은 방광경이 표준이지만, 침습적인 방법이라는 한계가 있어, 검사 후 배뇨통이나, 빈뇨, 혈뇨, 요로 감염 등이 발생할 위험이 있다. 이러한 문제점을 보완하기 위한 방법으로 요검체를 이용한 진단방법 등이 많이 연구되고 있지만, 요검체를 이용한 검사는 민감도나 특이도가 만족스러운 정도까지 높지 않은 것이 현실이다. 본 연재에서는 방광암 진단을 위한 요검체를 이용한 검사 방법과 2016년 개정된 요세포 검사의 보고법에 대해 다뤄보고자 한다.

2. 요검사

우리 비뇨의학과 의사들에게 가장 기본적인 검사법인 요검사는 간단하면서도 많은 정보를 제공하고 있다. 소변으로 시간당 약 3만여개의 적혈구를 배출하고 있으며, 이는 현미경 고배율 시야에서 약 1개의 적혈구에 해당한다. 미국비뇨의학회의 임상진료지침에 따르면, 고배율에서 3개 이상의 적혈구가 관찰될 경우, 이를 의미 있는 현미경적 혈뇨로 규정하고, 이에 대한 원인을 찾도록 권고하였다 [2].

먼저 현미경적 혈뇨가 관찰될 경우, 요검체가 적절하게 채취되었는지 판단하는 것이 중요하다. 남성의 이상적인 요검체 채취는 첫 소변 10-20cc를 버린 후 중간 소변을 채취하는 것이며, 남성의 경우 대부분 이러한 과정을 거쳐 채취된 소변을 검사하는 것

이 문제가 없지만, 여성 환자의 경우 남성과 달리 무균적으로 중간 소변을 채취하는 것이 어려워, 검체를 받는 과정에서 오염의 위험이 있기 때문에, 올바른 요검체 채취 방법을 교육시키는 것이 필요하다. 먼저 손을 잘 씻고, 변기를 바라 보고 앉는 것이 이상적인 검체를 위한 자세이다. 한 손으로 음순을 벌리고, 다른 한 손으로 요도 부근을 소독액이나 비누를 이용하여 청결하게 한 다음 소변을 보게 하여, 첫 소변 일부를 버리고, 중간 소변을 받도록 한다.

자연 배뇨를 통한 요검체 채취가 어려운 경우나, 검체 채취 과정에서 오염의 가능성이 있을 경우, 도뇨를 통해서 요검체를 얻는 것이 이상적이다. 요검체 검사 전 72시간 이내에 운동여부 등을 확인하여, exercise-induced hematuria의 가능성을 배제해야 한다. 여성의 경우, 요검체 채취 시기에 월경 여부를 확인하여, 월경 시기를 피하여 검체를 채취해야 한다. 이상적인 요검체 채취 시간은 아침 첫 소변이 가장 좋지만, 현실적으로 불가능하다면, 가급적 수분섭취를 최소화하여, 소변이 희석되지 않도록 하게 하여 소변을 받도록 해야 한다.

3. 요세포 검사

혈뇨로 내원한 환자에게서 가장 많이 시행하는 검사가 일반 요검사와 더불어 요세포검사일 것이다. 그러나 요세포 검사는 민감도가 낮은 것이 가장 큰 단점이다. 요세포 검사의 민감도는 28-100%로 다양하게 보고 되고 있으며, 고등급 암의 경우 민감도가 높지만, 저등급 암의 경우 민감도가 4-31% 정도로 보고 되고 있다 [3-5]. 요세포 검사는 위양성이 매우 낮고, 대부분의 연구에서 98% 이상의 높은 특이도를 보고하고 있다 [3]. 따라서, 요세포 검사에서 양성소견이면, 반드시 방광암이나 상부 요로상피세포암



This is an Open Access article distributed under the terms of the Creative Commons Attribution Non-Commercial License (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc/4.0>) which permits unrestricted non-commercial use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original work is properly cited.

을 발견하기 위한 검사를 해야 한다. 요세포 검사를 위한 이상적인 요검체는 아침 첫 소변 보다는 그 이후의 검체이다. 지나치게 농축된 소변이나 검체 채취과정에서 오염된 검체는 판독 오류를 일으킬 수 있기 때문에 적절한 검체 채취가 중요하며, 검체 채취 후 가급적 빨리 냉장 보관하는 것이 필요하다 실온에서 10-15분 지나도, 세포가 분해되어, 판독오류가 날 수 있기 때문이다.

요세포 검사의 결과는 보통의 경우 다음과 같이 판독된다.

- 1) Unsatisfactory specimen
- 2) Negative
- 3) Atypical
- 4) Suspicious
- 5) Positive

요세포 검사의 낮은 민감도와 모호한 판정 기준을 명확하게 하고 표준화하기 위해 2016 The Paris System (TPS)이 도입되었다 [6]. 이 TPS 는 고등급 요로상피세포암을 찾아내기 위한 것으로, 최근 국내에서도 여러 기관에서 이 시스템을 통해 요세포검사 결과를 보고하고 있다 [표 1].

Diagnostic categories for The Paris System for Reporting Urinary Cytology

1. Unsatisfactory/non-diagnostic
2. Negative for high grade urothelial carcinoma
3. Atypical urothelial cells
4. Suspicious High-Grade Urothelial Carcinoma
5. High grade urothelial carcinoma
6. Low grade urothelial neoplasm
7. Other Malignancies: Primary, Metastatic and Miscellaneous Lesions

3.1. Adequacy: Unsatisfactory/non-diagnostic

요로상피세포암의 진단을 위한 요 검체의 적정성을 평가하는 것으로, 요 검체 채취방법 (자연배뇨, 도뇨 여부), 세포 충실성, 요 검체량, 세포형태학적 특징에 따라 결정된다 [7]. 자연배뇨로 채취된 소변이라면 적어도 30cc 이상 되어야 한다 [8].

3.2. Negative for high grade urothelial carcinoma

고등급 방광암으로 발전할 가능성이 없는 경우로 대부분의 요 검체가 이 범주에 속할 것이다. 양성 요로상피세포, 편평상피세포, 샘세포, 결석과 동반된 세포 변화, 바이러스 감염으로 인한 세포 변화, 요로전환술이후 발생한 세포변화등이 이에 해당한다 [9].

3.3. Atypical urothelial cells (AUC)

파리 시스템의 주된 목적 중 하나가 ‘Atypia’의 개념을 명확하게 하여, 이를 최소화 하는 것이다. 다음과 같이 major criteria와 하나의 minor criteria 특징을 가지면 AUC 에 해당합니다.

- Major criterion (required):
 - Non superficial and non-degenerated urothelial cells with an increased nuclear to cytoplasmic ratio (> 0.5)
- Minor criteria (one required):
 - Nuclear hyperchromasia
 - Irregular nuclear membranes
 - Irregular, coarse and clumped chromatin

방광암이 동반될 가능성이 8-35% 정도 되기 때문에, 추적관찰이 필요하다.

3.4. Suspicious high-grade urothelial carcinoma

AUC와 high grade urothelial carcinoma 의 중간적 위치에 있으며, 진단을 위해서는 다음과 같은 특징이 있어야 한다.

- required criterion: non-superficial and non-degenerated urothelial cells showing:
 - Increased N/C ratio, at least 0.5 - 0.7
- Moderate to severe nuclear hyperchromasia (required criterion) and at least one of the following:
 - Irregular clumpy chromatin
 - Marked irregular nuclear membranes

방광암이 동반될 가능성이 50-90% 이므로, 보다 면밀한 검사와 추적관찰이 필요하다.

3.5. High grade urothelial carcinoma

방광암이 동반될 가능성이 90% 이상이며, 요로상피세포암의 진단 뿐 아니라, 재발과 진행을 예측할 수 있는 예후인자로도 중요한 의미를 가진다.

진단을 위해서는 다음과 같은 특징이 있어야 한다.

- HGUC is diagnosed on the basis of this criteria according to the Paris System consensus:
 - Cellularity; at least 5 - 10 abnormal cells
 - N/C ratio: 0.7 or greater
 - Nucleus: moderate to severe hyperchromasia
 - Nuclear membrane: markedly irregular
 - Chromatin: coarse / clumped

3.6. Low grade urothelial neoplasm (LGUN)

LGUN은 urothelial papilloma, papillary urothelial neoplasm of uncertain malignant potential (PUNLMP) 과 low grade papillary urothelial carcinoma 등의 저등급 요로 종양의 세포학적 특징을 가지며, 다음과 같은 특징이 있어야 한다.

- Definitive diagnosis of LGUN is possible only in the presence of this cytologic criteria (regardless of voided urine or instrumented urine):
 - Three dimensional cellular papillary clusters with fibrovascular cores including capillaries
 - Cellular papillary clusters are defined as clusters of cells with nuclear overlapping forming papillae

3.7. Other malignancies

방광암중 비요로상피세포암은 약 5% 미만이 존재하며, 편평상피세포암, 선암, 소세포암등이 이에 해당한다. 이들의 세포학적 특징의 타 장기의 특징과 동일하다. 방광으로의 전이암은 전체 방광암의 10% 미만으로 전립선, 자궁경부, 자궁이나 소화기암으로

부터 침범되거나, 흑색종, 위암, 유방암 등으로부터 원격전이가 발생하는 것이다.

4. Urine biomarkers

소변을 기반으로 한 종양표지자는 종양과 관련된 단백질, DNA, RNA, 메틸화 변화, 세포표지자 등을 기반으로 개발되었다 [5,10]. 이러한 소변기반 종양표지자의 민감도는 50-80%이며, 특이도는 70-90%로 보고되고 있다 [5,10]. 대부분의 소변 기반 분자 표지자는 요세포검사보다 민감도는 높으나, 특이도는 낮다고 알려져 있다. 현재까지 개발된 어떤 표지자도 방광경을 대체할 수준의 검사는 없는 것이 현실이다. 현재 미국 FDA 승인된 표지자로는 NMP22, BTA, ImmunoCyt/uCyt+, UroVysion 등이 있다 [표 2].

4.1. NMP (Nuclear matrix protein) 22

NMP22 는 방광암에서 과발현되어, 세포 자멸사를 통해 소변으로 배출되는 단백질로 방광암의 진단과 재발여부를 검사하기 위해 이용된다. 정성검사와 정량검사가 모두 가능하며, 정량검사의 경우 69%의 민감도와 77%의 특이도를 나타내며, 정성검사는

표 2. Commercially available FDA-approved testes for bladder cancer

Test	Biomarker	Sensitivity (%)	Specificity (%)
NMP22	NMP22	26-100	41-96
BTA	Complement factor H-related protein	29-91	28-86
ImmunoCyt	CEA and 2 mucins	78 (52-100)	78 (63-79)
UroVysion	Aneuploidy of chromosomes 3,7,17 & loss of 9p21 locus	63 (30-86)	87 (63-95)

Adapted from Oeyen E et al., [11]

표 1. Relative risk of the diagnostic categories outlined in The Paris System, based on studies to date.

Category	Risk of Malignancy	Management
Unsatisfactory/non-diagnostic	< 5-10%	Repeat cytology, cystoscopy in 3 months if increased clinical suspicion
Negative for high-grade urothelial carcinoma	0-2%	Clinical follow-up as needed
Atypical urothelial cells	8-35%	Clinical follow-up as needed; potential use of ancillary testing
Suspicious high-grade urothelial carcinoma	50-90%	More aggressive follow-up, cystoscopy, biopsy
Low-grade urothelial neoplasm	-10%	Need cystoscopy & biopsy to further evaluate grade & stage
High-grade urothelial carcinoma	>90%	More aggressive follow-up, cystoscopy, biopsy, staging
Other Malignancies	> 90%	More aggressive follow-up, cystoscopy, biopsy, staging

Adapted from Barkan GA et al., The Paris System for Reporting Urinary Cytology: The Quest to Develop a Standardized Terminology. Acta Cytol. 2016;60(3):185-97(6)

58%의 민감도와 88%의 특이도를 나타낸다. NMP22는 혈뇨, 염증, 감염이 동반된 경우 위양성이 흔하게 나타날 수 있다. 요세포검사와 NMP22를 동시에 검사할 경우, 단독으로 검사할 때 보다, 고등급 방광암을 진단하기 위한 민감도를 높일 수 있다 [12].

4.2. BTA (bladder tumor antigen) tests

BTA 는 방광암 세포주에서 complement factor H-related protein 을 검출하는 방법으로, 정량검사와 정성검사가 가능하다. 65%의 민감도와 74%의 특이도 나타낸다 [5,13]. BTA 도 요료결석, 감염, BCG 치료와 같은 상황에서 위양성이 나타날 수 있다 [5,13-15].

4.3. ImmunoCyt/uCyt+

ImmunoCyt/uCyt+ 는 형광염색항체를 이용하여 방광암세포에 존재하는 CEA (carcinoembryonic antigen) 와 두 개의 mucin 항원을 검출하는 면역세포화학 검사법이다 [16]. 이 검사법의 민감도와 특이도는 78%이다 [5,13,15]. 요세포검사보다는 민감도는 높지만, 특이도가 낮으며, 감염이나 염증상태에서는 위양성이 나타날 수 있다 [17]. 미국 FDA는 방광암의 초기 진단보다는 추적 관찰에만 사용되도록 승인하였다 [18].

4.4. UroVysion

면역형광 검사를 이용하여 3,7,17번 유전자의 이수성 돌연변이나 loss of locus 9p21 와 같은 유전자변이를 발견하는 검사법이다 [18,19]. 미국 FDA 에서 방광암의 진단과 추적관찰에 사용되도록 승인된 검사법이며, 72%의 민감도와 83%의 특이도를 나타낸다 [18,20].

5. 결론

소변을 이용한 방광암 진단은 검사법의 낮은 민감도 등으로 인해 아직까지는 방광경을 대체할 수는 없다. 위양성이나 위음성의 가능성을 낮추기 위한 가장 중요하고, 간단한 방법은 정확하게 요검체를 채취하고, 보관하는 것이다. 또한 국내에서 임상에 적용 가능한 요세포검사와 NMP22 를 병합하여 검사하는 것이 상호보완적 방법으로 진단율을 높일 수 있을 것이다. 또한 새롭게 보고되는 TPS 에 따라 atypical urothelial cells, suspicious for high-grade

urothelial carcinoma, low-grade urothelial neoplasm, high-grade urothelial carcinoma, other malignancies 로 보고되는 경우에는 반드시 추가적인 방광암 검사가 필요함을 환자에게 주지시키고, 적극적인 검사를 해야 할 것이다.

References

1. Siegel RL et al., Cancer statistics, 2019. CA: a cancer journal for clinicians, 2019
2. Davis R et al., Diagnosis, evaluation and follow-up of asymptomatic microhematuria (AMH) in adults: AUA guideline, The Journal of urology, 2012
3. Lotan Y et al., Sensitivity and specificity of commonly available bladder tumor markers versus cytology: results of a comprehensive literature review and meta-analyses, Urology, 2003
4. Mowatt G et al., Systematic review of the clinical effectiveness and cost-effectiveness of photodynamic diagnosis and urine biomarkers (FISH, ImmunoCyt, NMP22) and cytology for the detection and follow-up of bladder cancer, Health Technol Assess, 2010
5. Chou R et al., Urinary Biomarkers for Diagnosis of Bladder Cancer: A Systematic Review and Meta-analysis, Ann Intern Med, 2015
6. Barkan GA et al., The Paris System for Reporting Urinary Cytology: The Quest to Develop a Standardized Terminology, Acta Cytol, 2016
7. Prather J et al., Evidence-based adequacy criteria for urinary bladder barbotage cytology, J Am Soc Cytopathol, 2015
8. VandenBussche CJ et al., Adequacy in voided urine cytology specimens: The role of volume and a repeat void upon predictive values for high-grade urothelial carcinoma, Cancer Cytopathol, 2016
9. Wojcik EM, What should not be reported as atypia in urine cytology, J Am Soc Cytopathol, 2015
10. Xylinas E et al., Urine markers for detection and surveillance of bladder cancer, Urologic oncology, 2014
11. Oeyen E et al., Bladder Cancer Diagnosis and Follow-Up: The Current Status and Possible Role of Extracellular Vesicles, Int J Mol Sci, 2019
12. Yafi FA et al., Prospective analysis of sensitivity and specificity of urinary cytology and other urinary biomarkers for bladder cancer. Urologic oncology, 2015
13. Konety BR, Molecular markers in bladder cancer: a critical appraisal, Urologic oncology, 2006

14. Miyake M et al., Urinary BTA: indicator of bladder cancer or of hematuria, *World J Urol*, 2012
15. Guo A et al., Bladder tumour antigen (BTA stat) test compared to the urine cytology in the diagnosis of bladder cancer: A meta-analysis, *Can Urol Assoc J*, 2014
16. Greene KL et al., Diagnostic Utility of the ImmunoCyt/uCyt+ Test in Bladder Cancer, *Rev Urol*, 2006
17. He H et al., ImmunoCyt test compared to cytology in the diagnosis of bladder cancer: A meta-analysis, *Oncol Lett*, 2016
18. Darwiche F et al., Biomarkers for non-muscle invasive bladder cancer: Current tests and future promise, *Indian J Urol*, 2015
19. Phillips JL et al., Aneuploidy in bladder cancers: the utility of fluorescent in situ hybridization in clinical practice, *BJU Int*, 2006
20. Hajdinjak T, UroVysion FISH test for detecting urothelial cancers: meta-analysis of diagnostic accuracy and comparison with urinary cytology testing, *Urologic oncology*, 2008