

방광이행상피암의 진단에서 요세포검사와 Fluorescence in Situ Hybridization (FISH)의 유용성 비교

Comparison of the Efficacy of Urine Cytology and Fluorescence in Situ Hybridization (FISH) for the Detection of Bladder Urothelial Carcinoma

Young Deuk Choi, Nam Hoon Cho², Soo Yeon Chang¹, Sun Young Rha³, Hyun Cheol Chung³, Kyeongmee Park⁴

From the Department of Urology, ¹Urological Science Institute, ²Department of Pathology, Cancer Metastasis Research Center, ³Yonsei Cancer Center, Yonsei University College of Medicine, and ⁴The Department of Anatomical Pathology, Inje University Sanggye Paik Hospital, Seoul, Korea

Purpose: We compared the relative sensitivity and specificity between the urine cytology and fluorescence in situ hybridization (FISH) for the detection of urothelial carcinoma.

Materials and Methods: FISH was used a mixture of fluorescent labeled probes to the centromeres of chromosomes 3, 7 and 17, and band 9p21 (P16/CDKN2A gene). Washing urine specimens were analyzed from 37 patients, including 27 with a known bladder urothelial carcinoma and 10 without a history of urothelial carcinoma. The sensitivity and specificity of the FISH was compared to that of urine cytology. FISH positivity was defined as more than 2 urothelial cells with an abnormal signal copy number of any one out of 4 probes.

Results: In the bladder urothelial cancer group (n=27), the overall sensitivity of the urine cytology was 59.3% versus 88.9% for FISH (p=0.046). The sensitivity of urine cytology for pTa-1 (6 cases), and pT2-pT4 (11 cases) tumors were 37.5%, and 90.9%, respectively, and the sensitivity of FISH for pTa-1 (13 cases), and pT2-pT4 (11 cases) tumors were 81.3%, and 100%, respectively. The sensitivity of urine cytology were 33.3% (5 cases) for low grade tumors, and 91.7% (11 cases) for high grade tumors. The sensitivities of FISH were 80.0% (12 cases) for low grade tumors, and 100% (12 cases) for high grade tumors. FISH was significantly more sensitive than urine cytology for pTa-1 (p=0.021), low grade tumors (p=0.023) and all tumors (p=0.046). In the control group (n=10), the specificity of urine cytology and FISH was 90.0% and 100%, respectively (p=0.056).

Conclusions: With these results, the sensitivity of FISH for the detection of urothelial carcinoma is superior to that of urine cytology, and the specificity of FISH and urine cytology for urothelial carcinoma are not significantly different. FISH, in particular, is more sensitive in the detection of low grade, low stage bladder tumors. Further prospective studies are required but FISH can successfully be used as supplementary methods to detect low grade, low stage urothelial tumors. (Korean J Urol 2004; 45:410-415)

Key Words: Bladder, Carcinoma, In situ hybridization, Fluorescence, Cytology

대한비뇨기과학회지
제 45 권 제 5 호 2004

연세대학교 의과대학
비뇨기과학교실, ¹비뇨의과학
연구소, ²병리학교실, 암전이
연구센터, ³암센터, ⁴인제대학교
상계백병원 병리학교실

최영득¹ · 조남훈² · 장수연¹ · 라선영³
정현철³ · 박경미⁴

접수일자 : 2004년 1월 14일
채택일자 : 2004년 4월 12일

교신저자: 최영득
세브란스병원 비뇨기과
서울시 서대문구 신촌동 134
☎ 120-752
TEL: 02-361-5802
FAX: 02-312-2538
E-mail: youngd74@yumc.
yonsei.ac.kr

서 론

방광 이행상피세포암은 처음 진단 시 70%가 표재성 방광암으로 이는 경요도절제술 및 방광 내 약물주입요법으로 치유가능하며, 예후는 양호하다.¹ 그러나 표재성 방광암에서 문제점은 적절한 경요도절제술 및 방광 내 항암제나 BCG 투여에도 불구하고 장기 추적관찰 시 50-90%는 재발하고, 재발 시 20-30%는 침윤성이나 분화도가 더 나쁜 암으로 진행된다. 이에 표재성 방광암은 적절한 경요도절제술 및 방광 내 항암제나 BCG 투여 후에 방광암의 재발에 대한 지속적인 추적 관찰이 필요하다.

현재까지 방광암 진단은 주로 방광경검사에 의하여 이루어지며, 요세포검사가 병행된다. 요세포검사는 숙련된 관찰자가 요구되며, 고등급 분화도의 방광암인 경우 소변에 탈락된 방광암 세포가 쉽게 관찰되어 방광암 진단에 유용하게 사용되고 있으나, 저등급 분화도의 방광암인 경우 민감도가 낮아 그 유용성이 제한적이다.^{2,3} 최근 방광암 진단에 있어 비침습적이고, 요세포검사의 낮은 민감도를 보완하기 위하여 방광암 환자의 소변을 이용한 다양한 검사로 요중 telomerase의 측정 및 종양 관련 단백을 이용한 면역학적 분석법 (BTA test, BTA stat test, NMP22, fibrin degradation factor, Immunocyt) 등이 시도되고 있다.⁴⁻¹⁰ 이들은 방광암 진단에 있어 요세포검사보다 높은 민감도를 가지지만 특이도가 낮아 방광경검사나 요세포검사를 대신하지는 못하고, 이행상피세포암의 진단을 위한 방광경검사에 대한 보조적인 역할을 하는 정도이며,¹⁰⁻¹² 특히 저등급 분화도 혹은 저병기 방광암의 경우에는 더욱 제한적이다.

방광암의 유전자적 변화에 대한 연구를 통해 방광 이행상피세포암의 염색체 이상이 관찰되고 있으며, 이를 이용한 방광암 진단방법인 형광 직접 접합법 (fluorescence in situ hybridization; FISH)을 사용하여 유전자 이상을 확인한 보고가 있다.¹¹⁻¹⁶ 최근에는 염색체 3, 7, 17번 및 9p21의 4개 인자를 동시에 관찰할 수 있는 복합물이 고안되어 염색체 3, 7, 17번 홀배수성 증가나 9p21의 손실이나 증가를 관찰하여 방광암을 진단하고 있다.

이에 본 연구에서는 방광암 환자의 소변에서 염색체 3, 7, 17번 및 9p21 유전자의 변화를 관찰하여 방광암 진단에 있어 요세포검사 및 FISH의 민감도 및 특이도를 비교 관찰함으로써, 방광암의 진단 및 추적 관찰에 있어 FISH의 유용성을 알아보려고 하였다.

재료 및 방법

1. 실험대상

방광암군으로는 방광암으로 경요도절제술을 시행받은 환자 27명을 대상으로 하였고, 대조군으로는 과거력이나 현재에 방광암의 병력없이 전립선비대증으로 경요도전립선절제술을 시행받은 환자 10명을 대상으로 하였다. 방광암군의 연령은 23세부터 83세로 평균 63세였으며, 남자가 20명, 여자가 7명이었다. 방광암군의 병기결정은 TNM으로, 분화도는 ISUP 분류법에 따라 분류하였으며, 경요도절제술을 시행받은 방광암 환자들은 pTa 3명, pT1 13명, pT2-4 11명이었으며, 저등급 분화도 15명, 고등급 분화도 12명이었다. 대조군의 경우 연령은 55세부터 73세로 평균 64세였다.

2. 실험 재료

방광암 환자들에서 경요도절제술을 시행하기 직전에 0.9% 생리식염수 100ml를 사용하여 방광세척으로 소변을 채취하였다. 이후 암중에 대해 경요도절제를 시행하였으며, 암중부위의 근육층까지 절제하여 방광암의 정확한 병기와 분화도를 구하였다. 대조군의 경우 경요도전립선절제술을 시행하기 전에 0.9% 생리식염수 100ml를 사용하여 방광세척 소변을 채취하였고, 이후 전립선 절제술을 시행하였다.

3. 실험방법

방광세척으로 채취된 소변은 즉시 두 개로 분류하여 하나는 요세포검사를, 하나는 FISH 분석을 시행하였다.

요세포검사는 방광 세척 소변을 2850g로 10분간 원심분리 후 침전물을 10ml의 상층액에 섞어 50 μ l를 Cytospin 3 centrifuge[®] (Shandon, Life sciences International, Astmoor, England)를 이용하여 72.26g로 원심분리하고 슬라이드를 만들었다. 이후 SprayFix (Medite, Burgdorf, Germany)에 고정하고 고식적인 Papanicolaou염색을 시행하였다.

FISH 분석은 염색체의 구조적인 결함을 가진 세포를 관찰하기 위해 형광물질로 표시된 DNA probe를 사용하였다 (UroVysion; Vysis, Downers Grove, USA). 채취한 소변 33ml를 17ml CarboWax 용액 (milli-Q water: 95% ethyl alcohol: melted carbowax=435ml:525ml:40ml, Sigma Co., USA)에 섞은 후 600g에서 10분 동안 원심분리시키고, 침전물을 phosphate buffered saline (PBS)에 넣고 세척한 후 원심분리하였다. 침전물의 세포들을 현미경에서 한 시야에 200개 정도의 세포가 보이도록 슬라이드에 도말하고 자연 건조시켰다. 슬라이드를 73 \pm 1 $^{\circ}$ C의 2X standard saline citrate (SSC)에 2분, 37 \pm 1 $^{\circ}$ C protease 용액 (Vysis, Downers Grove, USA)에 10

분 각각 처리하고 PBS로 5분간 수세시켰다. 1% formaldehyde에서 5분간 고정시키고, PBS로 수세한 후, 70%, 85% 100% ethanol에 각각 1분씩 처리하고 슬라이드를 자연 건조시켰다. 슬라이드에 Vysis probe (Vysis, Downers Grove, USA) 5 μ l를 떨어뜨리고 커버글라스로 밀봉 후, Hybrite (Vysis, Downers Grove, USA)에 넣어 73 \pm 1 $^{\circ}$ C에서 2분, 39 $^{\circ}$ C에서 하룻밤 동안 Hybridization을 하였다. 이후 Hybrite에서 슬라이드를 꺼내 밀봉을 떼고, 0.4X SSC/0.3% 4-nonylphenolpolyethyleneglycol (NP-40, BDH laboratory Supplies, Poole, England)에 담가 커버슬립이 떨어지도록 한 후, 73 \pm 1 $^{\circ}$ C 0.4X SSC/0.3% NP-40에서 4분, 2X SSC/0.1% NP-40에서 1분간 처리하고 어두운 곳에서 슬라이드를 건조시켰다. 대조 염색으로 4, 6-diamidine, 2-phenylindole dihydrochloride (DAPI, Vysis UroVysion, USA, 30-804841) 10 μ l를 떨어뜨린 후 커버슬립을 덮어주고 Zeiss Axioplan 형광현미경 (Zeiss, Jena, Germany)으로 검경하였다.

4. 결과 판정 및 분석

요세포검사 및 FISH 결과는 병리학자에 의해 판독하였다. 형광표식인자의 구별은 aqua (염색체 17), gold/yellow (9p21 locus), red (염색체 3), green (염색체 7)이었으며, 실험에서 염색체 3, 7, 17의 경우는 각각의 형광표식인자가 3개 이상으로 증가하는 경우, 9p21은 형광표식인자가 2개 이상 증가하거나 감소하는 경우를 비정상 세포 즉 방광암 세포로 판정하였으며, 관찰조직에서 상기 2개 이상의 비정상 세포가 있는 경우 FISH 양성으로 간주하였다.¹⁶

요세포검사 및 FISH의 민감도 차이는 McNemar test와 Chi-square test로 시행하였으며, p<0.05를 통계적으로 의의 있는 것으로 간주하였다.

결 과

1. FISH의 결과 분석

정상 요로상피세포에 대한 FISH의 결과는 염색체 3, 7, 17 및 9p21 locus가 쌍으로 이루어지는 염색을 보였으며, FISH 양성의 경우는 염색체 3, 7, 17 및 9p21 locus 등에 결손이나 증강의 양상을 보였다 (Fig. 1).

방광암 환자 27명의 FISH를 분석한 결과 염색체 3, 7, 17 및 9p21 locus의 4개 인자 모두 양성인 경우가 15명 (62.5%), 염색체 3개에서 양성인 경우가 7명 (29.2%), 염색체 1개에서 양성인 경우가 2명 (8.3%)이었다. FISH를 분석함에 있어 각 인자들의 단일 분석을 시행한 경우보다 4개 인자를 합하여 분석한 경우 FISH 양성률이 높아 민감도가 더욱 증가하였다 (Table 1). 이러한 효과는 pTa-1의 경우 명백하여 각각의 단일분석을 시행한 경우 56.3%에서 68.8%의 민감도가 4개 인자를 합하여 분석한 결과 81.3%로 높아졌다 (Table 1). 이에 본 연구에서는 4개 인자를 합하여 분석한 결과를 선택하였다.

2. 방광암에서 FISH와 요세포검사의 민감도 분석

27명의 방광암 환자에서 요세포검사와 FISH가 모두 양성인 경우는 16명 (59.3%), 모두 음성인 경우는 3명 (11.1%)이

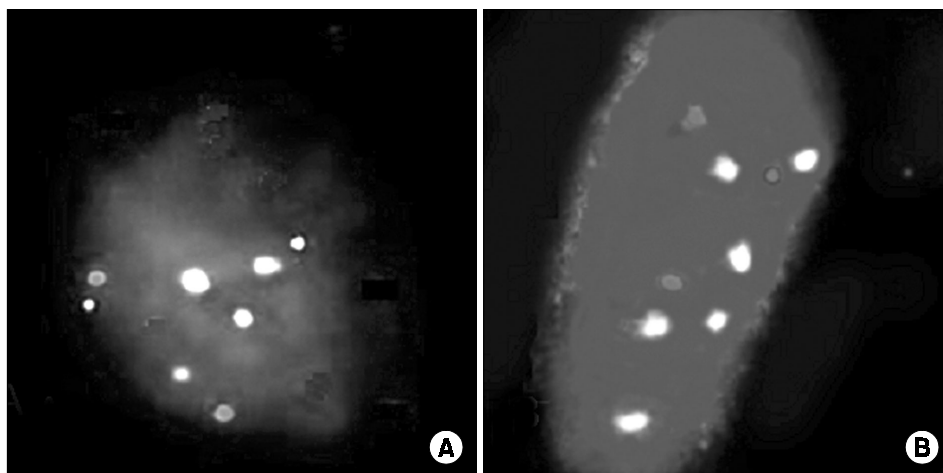


Fig. 1. Representative multicolor fluorescence in situ hybridization image (x400). A: Normal urothelial cell with 2 copies of chromosomes 3 (spectrum red), 7 (spectrum green), and 17 (aqua) and 9p21 locus (gold), B: Urothelial carcinoma cell with 2 copies of chromosomes 3 (spectrum red), increased copy numbers of chromosome 7 (spectrum green, s signals), and 17 (aqua, 4 signals) and loss of both copies of the 9p21 locus (no gold signal).

Table 1. Comparison of FISH sensitivity between individual FISH probes and the combined probe for the detection of bladder tumors*

	n	No. positive (%)				
		Centromeric probe			9p21 [†]	Combined
		3	7	17		
pTa-1	16	11 (68.8)	9 (56.3)	10 (62.5)	11 (68.8)	13 (81.3)
pT2-4	11	10 (90.9)	10 (90.9)	11 (100)	11 (100)	11 (100)
Total	27	21 (77.8)	19 (70.4)	21 (77.8)	22 (81.5)	24 (88.9)

*Data are given as number (percentage). criteria to define FISH-positive specimens based on individual probes: more than 2 cells with increased copy numbers of the individual chromosomes 3, 7, and 17, [†] For 9p21, any copy number change in more than 2 cells was recorded as positive including gain or heterozygous deletion.

였으며, 요세포검사에 음성이나 FISH에서 양성인 경우는 8명 (29.6%), 요세포검사 양성이나 FISH 음성의 경우는 없었다.

27명의 방광암 환자에서 요세포검사 및 FISH의 민감도를 관찰한 결과 요세포검사의 전체 민감도는 59.3%이었으며, FISH의 전체 민감도는 88.9%로 전체 민감도의 경우 FISH에서 의의있게 높았다 (Table 2) (p=0.046).

이들 민감도를 병기에 따라 분석한 결과 요세포검사의 민감도는 pTa-1의 경우 37.5%, pT2-4의 경우 90.9%였으며, FISH의 경우 pTa-1의 경우 81.3%, pT2-4의 경우 100%로 병기에 따른 민감도의 변화는 병기가 증가할수록 요세포검사나 FISH에서 증가하였으나, 특히 pTa-1의 경우 FISH에서 의의있게 높았다 (Table 3) (p=0.021).

방광암의 분화도에 따른 민감도를 분석한 결과 요세포검사의 민감도는 저등급 분화도 방광암은 33.3%, 고등급 분화도 방광암의 경우는 91.7%였으며, FISH의 경우 저등급 분화도 방광암의 경우 80.0%, 고등급 분화도 방광암의 경우 100.0%로 분화도에 따른 민감도는 분화가 나뉠수록 요세포검사와 FISH의 민감도는 증가하였으나, 저등급 분화도의 경우 FISH의 경우가 요세포검사보다 의의있게 높았다 (Table 3) (p=0.023).

3. 방광암에서 요세포검사와 FISH의 특이도 분석

전립선비대증으로 경요도전립선절제술을 시행받은 10명의 환자를 대상으로 요세포검사 및 FISH의 특이도를 분석한 결과 요세포검사의 경우 1명에서 요세포검사 양성으로 판명되어 요세포검사의 특이도는 90.0% (9/10명)였고, FISH의 특이도는 100% (10/10명)였으나 이들 간의 통계학적 차이는 없었다 (Table 2) (p=0.056).

Table 2. Overall sensitivity and specificity of urine cytology and FISH for the detection of bladder tumors

	No./Total No. (%)		p values*
	Urine cytology	FISH	
Sensitivity	16/27 (59.3)	24/27 (88.9)	0.046
Specificity [†]	9/10 (90.0)	10/10 (100.0)	0.056

*Difference in sensitivity or specificity p value between urine cytology and FISH, [†] Specificity for BPH patients without a histology of bladder cancer and a negative cystoscopy.

Table 3. Sensitivity of urine cytology and FISH for the detection of bladder tumors according to stage and grade

	No./Total No. (%)		p values*
	Urine cytology	FISH	
Stage			
pTa-1	6/16 (37.5)	13/16 (81.3)	0.021
pT2-4	10/11 (90.9)	11/11 (100)	0.058
Grade			
Low	5/15 (33.3)	12/15 (80.0)	0.023
High	11/12 (91.7)	12/12 (100.0)	0.056

*Difference in sensitivity or specificity p value between urine cytology and FISH.

고 찰

방광 이행상피세포암 진단에서 요세포검사는 민감도와 특이도가 고등급 분화도 암의 경우 각각 최대 95%, 100%로 보고되고 있지만, 저등급 분화도 암의 경우 민감도가 적게

는 20%까지 보고되고 있어¹⁷ 요세포검사의 낮은 민감도를 보완하기 위하여 다양한 방법들이 연구되고 있다. Sarosdy 등¹⁸은 방광암 진단의 민감도에 있어 요세포검사 26% (16-39), BTA Stat test 50% (37-63), FISH 71% (58-82)로 보고 하면서 FISH가 방광암 진단에 가장 우수하다고 하였다. 특히 저병기, 저등급 분화도 암의 검출률은 FISH, BTA stat test 및 요세포검사가 각각 55%, 30% 및 20%였으며, FISH는 고병기와 고등급 분화도 방광암에서 75-100%, Tis에서 100%의 검출률을 나타냈다.

FISH는 요로상피세포암에서 특정 유전자 염기 배열 및 염색체의 손실, 염색체의 홀배수성 등의 유전자적 변형을 확인하는 방법이다. 다양한 유전자들이 방광암과 관련되어 보고되고 있으나 UroVysion FISH는 3, 7, 17번 염색체의 홀배수성 및 9p21의 손실 등의 4개의 표적을 대상으로 하는 검사방법으로 신속하게 시행할 수 있으며, 암종의 상태와 관계없이 악성암에서 유전체적 이상을 발견할 수 있다. UroVysion FISH의 결과 분석에 있어 FISH 양성 판정은 관찰조직에서 비정상 세포의 숫자에 따라 판정률에 차이가 있는데, 1개 이상의 비정상 세포가 있는 경우를 FISH 양성으로 정의하는 경우에 2개 이상의 비정상 세포가 있는 경우를 양성으로 간주하는 경우보다 민감도는 높으나 특이도가 감소하고, 2개 이상의 비정상 세포가 있는 경우를 FISH 양성으로 정의하는 경우 특이도는 높으나 민감도가 낮아졌다. 이에 상대적으로 민감도와 특이도를 서로 보완하여 높이고자 Bubendorf 등¹⁶의 보고에 따라 본 연구에서는 2개 이상에서 비정상 세포가 관찰되는 경우를 양성으로 택하였으며,¹⁶ 염색체 3, 7, 17, 9p21의 어느 것이라도 관찰되는 경우를 FISH 양성으로 판정하였다.

본 연구 결과 3번, 7번, 17번, 9p21의 이상은 각각 77.8%, 70.4%, 77.8%, 81.5%였으며 이들을 모두 합하여 분석하는 경우 88.9%로 민감도가 더욱 높아졌다. 이러한 효과는 특히 pTa-1의 경우 명백하여 각각의 경우 33.3%의 민감도가 모두를 합하여 분석한 결과 66.7%로 높아졌다. 이는 저병기의 경우 일부분의 인자가 변화하는 양상이며, 고병기로 갈수록 다양한 인자들이 복합적으로 이루어짐을 유추할 수 있게 해주는 결과라 하겠다.

본 연구에서 방광암 환자 27명에 대한 FISH의 민감도는 88.9%, 요세포검사의 민감도는 59.3%였다. 이들에게 병기에 따른 FISH의 결과를 분석한 결과 pTa-1의 경우 81.3%, pT2-4의 경우 100%로서 병기가 증가할수록 FISH의 민감도가 높았으며, 이는 요세포검사의 결과와 비교하여 볼 때 전체 민감도는 높았으며 특히 pTa-1의 낮은 병기의 경우 의의 있게 높았다. 한편 분화도에 따른 FISH의 결과를 분석한 결과 저등급 분화도의 경우 80.0%, 고등급 분화도의 경우

100.0%로서 분화도가 증가할수록 FISH의 민감도는 높았으며, 요세포검사의 결과와 비교하여 볼 때 FISH의 결과가 전체 민감도는 높았으며 특히 저등급 분화도의 경우 의의 있게 높았다. 이러한 결과는 일부 보고된 결과와 유사하였다. Halling 등¹⁹의 보고에서도 FISH와 요세포검사의 민감도는 Ta에서 각각 65% 대 47%, Tis에서 100% 대 78%, T1-T4에서 95% 대 60%로 의의있는 차이를 보였으며, FISH와 요세포검사의 특이도는 98% 대 96%였다. Skacel 등²⁰도 후향적 연구를 통해 FISH의 민감도와 특이도를 각각 85%와 97%로 보고하였다.

요세포검사는 민감도가 낮으며, 반응성 변화, 비정상 세포의 존재, 악성이 의심되는 경우 등의 애매한 결과를 보고 하는 경우가 있다. FISH가 이러한 경우에 정확한 진단 및 치료 계획을 세우는 데 도움을 주는 것으로 알려져 있다. Skacel 등²⁰은 요세포검사서 암이 의심되는 경우, 비정상 세포가 발견된 경우 및 음성인 경우에 FISH를 시행한 결과 각각 100%, 89% 및 60%에서 양성이었으며, 또한 요세포검사서 비정상 세포가 발견되고 FISH가 양성이었으나 조직 생검 결과가 음성으로 나온 경우가 9례 중 8례에서 12개월 후 시행한 조직 생검에서 양성으로 나타났다고 하였다. Halling 등¹⁹도 조직검사서 양성이나, 요세포검사서 음성 또는 의심스러운 경우 54.2%에서 FISH 양성 결과를 보였다고 하였다. Sarosdy 등¹⁸도 방광경검사에서 정상소견을 보였으나, FISH 양성 소견을 보인 환자 가운데 41.1%에서 평균 6개월 후 재발이 발견되었다고 하였다. 한편 방광경검사에서 정상소견을 보이고, FISH 음성 소견을 보인 환자가 평균 1년 후 재발이 발견될 확률은 19.1%로 이는 방광경검사 정상, FISH 양성 소견을 보였던 환자의 1/4 수준이었으며, 이는 FISH 검사 결과가 방광경검사의 빈도 및 시기를 결정하는 데 도움이 될 것임을 시사한다고 하겠다. 또한 Halling 등¹⁹의 연구에 의하면 FISH 양성을 보이나, 조직 생검이 음성이었던 11명 중 7명에서 추후 조직 생검 양성으로 나타났는데, 이는 FISH를 통해 잠재암을 예측할 수도 있으며, FISH가 양성이며 조직 생검이 음성인 환자를 추적 관찰 시 더욱 신중해야 함을 의미한다고 하겠다. Tis의 경우 일부 방광경에서 발견하기 어려운 경우가 있으며, 이러한 Tis는 대부분 고등급 분화도 및 침윤성암과 관련이 많다. Tis에서의 요세포검사와 FISH의 민감도는 Halling 등¹⁹의 보고에서는 각각 78%, 100%로 보고하고, Sarosdy 등¹⁸은 Tis에서 100%의 검출률을 나타냈다. 따라서 Tis에서도 FISH의 분석은 방광암의 조기진단에 유용하리라 여겨진다.

요세포검사와 FISH의 방광암 진단에 있어 특이도를 비교한 많은 보고에서 특이도에는 큰 차이가 없었다. 본 연구에서도 방광암 진단에 있어 특이도는 요세포검사 90.0%,

FISH 100%로 의의있는 차이는 없었다. 따라서 FISH는 요세포검사에 비해 방광암 진단의 특이도에 차이가 없으면서 민감도는 더 높아 특히 저병기, 저등급 분화도의 암의 진단 및 추적 관찰에 FISH를 시행하면 방광암의 조기진단에 유용하리라 여겨진다.

Bubendorf 등¹⁶의 보고에 의하면 FISH 및 요세포검사의 결과는 세척 소변이나 배뇨 소변에서 유사하나 pTa의 진단 시 민감도가 세척 소변에서 조금 증가함을 보고하고 있다. 본 연구에서는 모두 세척 소변을 시행하여 방광암의 진단 형태를 관찰하였으나 많은 보고들의 결과를 미루어 볼 때 방광암의 추적관찰에는 세척 소변이 더욱 좋으나 배뇨 소변으로도 요세포검사와 더불어 FISH를 시행함으로써 방광암의 조기진단에 유용하리라 여겨진다.

결 론

본 연구 결과 방광암 진단에 있어 특이도는 FISH 분석이나 요세포검사 사이에 의의있는 차이가 없으나, 민감도는 FISH 분석이 요세포검사보다 의의있게 높았으며, 특히 저병기, 저등급 분화도의 방광암 진단에 있어 FISH의 민감도가 의의있게 높아 방광암 진단 시 특히 저병기, 저등급 분화도의 암의 진단 및 추적관찰에 있어 소변 세포의 검사로 FISH 분석이 유용하리라 여겨진다.

REFERENCES

- Droller MJ. Bladder cancer: state-of-the-art care. *CA Cancer J Clin* 1998;48:269-84
- Koss LG, Deitch D, Ramanathan R, Sherman AB. Diagnostic value of cytology of voided urine. *Acta Cytol* 1985;29:810-6
- Farrow GM. Urine cytology in the detection of bladder cancer: a critical approach. *J Occup Med* 1990;32:817-21
- Schmetter BS, Habicht KK, Lamm DL, Morales A, Bander NH, Grossman HB, et al. A multicenter trial evaluation of the fibrin/fibrinogen degradation products test for detection and monitoring of bladder cancer. *J Urol* 1997;158:801-5
- Landman J, Chang Y, Kavalier E, Droller MJ, Liu BC. Sensitivity and specificity of NMP-22, telomerase, and BTA in the detection of human bladder cancer. *Urology* 1998;52:398-402
- Ramakumar S, Bhuiyan J, Besse JA, Roberts SG, Wollan PC, Blute ML, et al. Comparison of screening methods in the detection of bladder cancer. *J Urol* 1999;161:388-94
- Sarosdy MF, Hudson MA, Ellis WJ, Soloway MS, deVere White R, Sheinfeld J, et al. Improved detection of recurrent bladder cancer using the Bard BTA stat Test. *Urology* 1997;50:349-53
- Van der Poel HG, Van Balken MR, Schamhart DH, Peelen P, de Reijke T, Debruyne FM, et al. Bladder wash cytology, quantitative cytology, and the qualitative BTA test in patients with superficial bladder cancer. *Urology* 1998;51:44-50
- Wiener HG, Mian C, Haitel A, Pycha A, Schatzl G, Marberger M. Can urine bound diagnostic tests replace cystoscopy in the management of bladder cancer? *J Urol* 1998;159:1876-80
- Lokeshwar VB, Soloway MS. Current bladder tumor tests: does their projected utility fulfill clinical necessity? *J Urol* 2001;165:1067-77
- Sandberg AA, Berger CS. Review of chromosome studies in urological tumors. II. Cytogenetics and molecular genetics of bladder cancer. *J Urol* 1994;151:545-60
- Zhang FF, Arber DA, Wilson TG, Kawachi MH, Slovak ML. Toward the validation of aneusomy detection by fluorescence in situ hybridization in bladder cancer: comparative analysis with cytology, cytogenetics, and clinical features predicts recurrence and defines clinical testing limitations. *Clin Cancer Res* 1997;3:2317-28
- Wheless LL, Reeder JE, Han R, O'Connell MJ, Frank IN, Cockett AT, et al. Bladder irrigation specimens assayed by fluorescence in situ hybridization to interphase nuclei. *Cytometry* 1994;17:319-26
- Pycha A, Mian C, Haitel A, Hofbauer J, Wiener H, Marberger M. Fluorescence in situ hybridization identifies more aggressive types of primarily noninvasive (stage pTa) bladder cancer. *J Urol* 1997;157:2116-9
- Cajulis RS, Haines GK 3rd, Frias-Hidvegi D, McVary K. Interphase cytogenetics as an adjunct in the cytodagnosis of urinary bladder carcinoma. A comparative study of cytology, flow cytometry and interphase cytogenetics in bladder washes. *Anal Quant Cytol Histol* 1994;16:1-10
- Bubendorf L, Grilli B, Sauter G, Mihatsch MJ, Gasser TC, Dalquen P. Multiprobe FISH for enhanced detection of bladder cancer in voided urine specimens and bladder washings. *Am J Clin Pathol* 2001;116:79-86
- Ro JY, Staerkel GA, Ayala AG. Cytologic and histologic features of superficial bladder cancer. *Urol Clin North Am* 1992;19:435-53
- Sarosdy MF, Schellhammer P, Bokinsky G, Kahn P, Chao R, Yore L, et al. Clinical evaluation of a multi-target fluorescent in situ hybridization assay for detection of bladder cancer. *J Urol* 2002;168:1950-4
- Halling KC, King W, Sokolova IA, Meyer RG, Burkhardt HM, Halling AC, et al. A comparison of cytology and fluorescence in situ hybridization for the detection of urothelial carcinoma. *J Urol* 2000;164:1768-75
- Skacel M, Fahmy M, Brainard JA, Pettay JD, Biscotti CV, Liou LS, et al. Multitarget fluorescence in situ hybridization assay detects transitional cell carcinoma in the majority of patients with bladder cancer and atypical or negative urine cytology. *J Urol* 2003;169:2101-5