

방광암의 진단 및 추적검사를 위한 BTA검사의 임상적 의의

Clinical Significance of BTA Test in the Diagnosis and Follow-up of Bladder Cancer

Min Chong Lee, Dong Hyeon Lee, Byung Ha Chung, Sung Joon Hong

From the Department of Urology, Yonsei University Medical College, Seoul, Korea

Purpose: The Bard Bladder Tumor Antigen(BTA) test is a latex agglutination assay that qualitatively detects the presence of basement membrane degradation complexes in the urine when the bladder tumor cells invade and destruct an extracellular matrix, called basement membrane. We evaluated the clinical significance of BTA test in the diagnosis and follow-up of patients with bladder cancer by comparing it with bladder washing cytology.

Materials and Methods: The Bard BTA test was compared to bladder washing cytology in 26 patients with bladder cancer(group I), 18 undergoing surveillance cystoscopy for previous bladder cancer(group II), and 10 suffering from other urologic diseases except bladder cancer(group III).

Results: Of the group I patients, 84.6% were correctly diagnosed with the Bard BTA test compared to 69.2% with bladder washing cytology, which is statistically significant($p<0.05$). There was no difference in sensitivity according to tumor grade and stage. There was a high positive rate in group II and III patients probably due to the degeneration of basement membrane by other conditions such as intravesical BCG or mitomycin instillation, infection, or prostate cancer.

Conclusions: The Bard BTA test is a non-invasive, simple, rapid, inexpensive adjunct to cystoscopy, and superior to bladder washing cytology in sensitivity, but many false positive results were observed. Further clinical evaluation is warranted to determine whether the false positive results are true or the result of inadequate number of patients studied. (Korean J Urol 1998; 39: 1212~6)

Key Words: BTA test, Cytology, Bladder cancer

대한비뇨기과학회지
제39권 제12호 1998년

연세대학교 의과대학
비뇨기과학교실

이민종·이동현·정병하·홍성준*

접수일자 : 1997년 12월 24일

교신저자 : 홍성준
세브란스병원 비뇨기과
서울시 서대문구 신촌동
134 ☎ 120-752
집화 : 02) 361-5806

서 론

방광암은 우리나라 비뇨기계 종양 중 가장 높은 발생률을 나타내며 이 중 약 70%를 차지하는 표재성방광암은 내시경 하 방광종양절제술의 발전과 방광내항암제 주입요법의 개발로 그 치료에 획기적인 발전을 보여 왔다.¹ 하지만 표재성방광암에서 가장 문제가 되는 것은 국소재발이며 이를 조기에 정확하게 진단하기 위해 현재 방광내시경과 요세포검사 등이 필수적으로 이용되고 있다.^{2,3} 방광내시경검사는 정확하나 침습적이고, 요세포검사는 비교적 높은 정확도를 나타내나 암의 병기, 문화도 및 방광내항암제 투여유무 등에 따라 위양성 및 위음성율이 증가할 수 있고 또한 세포검사의 진단에 전문성이 요구된다는 큰 단점이 있다.^{4,6} 최근 종양재발을 조기에 진단하기 위한 몇가지 비침습적인 방

법들이 제시되었으며,⁷⁻¹⁰ 그 중에서도 bladder tumor antigen(BTA)검사는 비교적 간단하면서 높은 정확도를 나타내는 것으로 알려져 있다.¹¹⁻¹³ 이에 저자들은 BTA 검사가 치료전 방광암환자와 치료 후 추적검사 중인 환자에서 선별검사로서 갖는 임상적 의의를 방광세척 요세포검사와 비교하여 보았으며 검사의 특이성에 대해 일부 방광종양이 아닌 다른 비뇨기질환의 방광세척 요시료를 통해 검증해 보았다.

대상 및 방법

1997년 5월부터 7월까지 본원에 내원한 환자중 새로이 방광이행상피암으로 진단되었거나 방광이행상피암 치료 후 추적판찰 중인 환자 및 방광암이 아닌 기타 비뇨기과 질환 환자 54명을 대상으로 하였다. 환자를 3군

으로 나누었으며 I군은 방광내시경, 요세포검사, 조직검사에서 방광 이행상피세포암으로 진단받은 26명, II군은 이전에 방광 이행상피세포암수술 후 추적조사 중인 환자로 방광내시경과 조직검사에서 방광종양의 재발이 없는 것으로 확인된 18명, III군은 방광암은 없으나 비뇨기계질환이 있는 10명으로 하였다. I군 환자는 조직학적 검사로 종양병기와 문화도를 TNM 병기와 WHO 문화도 체계에 따라 분류하였다. II군 환자는 모두 방광암 진단 당시 경요도 방광종양절제술을 시행 받았던 환자였고 이 중 13명에서는 추가치료로 방광내 BCG나 mitomycin 주입, 방사선조사 등을 시행하였다. 추적 방광내시경에서 이상소견이 의심되는 환자는 모두 조직검사를 시행하여 방광암 재발이 없음을 확인하였다. III군에 속하는 10명에는 전립선선암 4명, 전립선비대증 2명, 방광염 2명, 방광결핵 1명, 요로상피과정성 1명이 포함되었다. 모든 환자로부터 25ml 이상의 소변을 받아 BTA검사를 시행하였으며, 소변을 채취 후 즉시 방광내시경과 요세포검사를 시행하였다. 요세포검사는 해부병리전문의에 의해 class IV 이상을 양성으로 판독하였다. BTA검사는 Bard BTA test kit를 사용하였으며 0.5ml의 소변에 완충액을 넣은 후 35μl를 immunoglobulin G coated latex particle로 포함된 35μl 용액을 섞은 후 발색제를 넣어 발색반응을 확인하였다. 소변에 기저막분해산물이 있는 경우 immunoglobulin G coated latex particle과 결합하게 되고 그 결합체가 청색염료와 다시 결합한다. 이후 검사막대를 황색염료가 있는 용기에 넣고 청색염료의 이동을 확인한다. 청색염료띠의 이동정도와 농도를 Bard BTA test kit의 해석지침(interpretation guide)과 비교하여 양성으로 판독하였다. 통계분석은 chi-square test를 이용하였으며, 유의수준은 p value 0.05이하로 하였다.

결과

방광암으로 진단받은 26명(I군)에 대한 요세포검사와 BTA검사의 민감도는 각각 69.2%, 84.6%로 BTA검사에서 통계학적으로 의미있게 높았다($p<0.05$)(Table 1). 같은 환자에서 요세포검사와 BTA검사가 일치하는 경우는 69.2%로 낮았으며 두 검사에서 모두 음성인 경우는 2례로 7.7%였다(Table 1). 이를 병기별로 나누어 보면 요세포검사의 민감도는 Ta에서 25%, T1에서 71.4%, T2이상에서 100%를 나타내었고 BTA검사 민감도의 경우, Ta에서 50%, T1에서 85.7%, T2이상에서 100%로 나타났으나 이들 각 병기간에 통계학적으로 의미가 없었다($p>0.05$) (Fig. 1). 이를 문화도로 나누어 보면 요세포검사의 민감도는 GⅠ에서 0%, GⅡ에서 66.7%, GⅢ에서 83.3%를 나타내었고 BTA검사 민감도의 경우, GⅠ에서 50%, T1에서 83.3%, T2이상에서 100%로 나타났으나 이들 각 문화도간에 통계학적으로 의미가 없었다($p>0.05$) (Fig. 2). 방광종양수술 후 추적중인 종양이 없는 환자 18명(II군) 중 6명(33.3%)이 BTA검사 양성을 보였으며 요세포검사에서는 4명(22.2%)에서 양성을 보였으나 두 검사간

Table 1. The results of cytology and BTA test in 26 patients with bladder cancer(group I)

Results	Cytology	BTA test	Both*
Positive	18(69.2%)	22(84.6)**	16
Negative	8	4	2
Total	26	26	18

*: numbers of concordant results between cytology and BTA test, **: significantly different from cytology($p<0.05$)

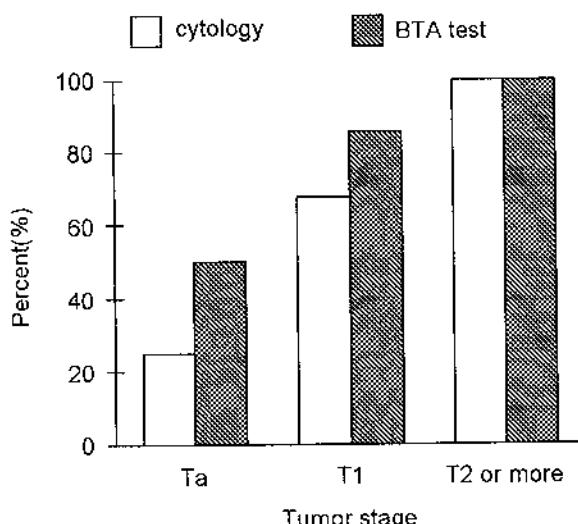


Fig. 1. The sensitivity of cytology and BTA test according to stage in 26 patients with bladder tumor(not significantly different from cytology, $p>0.05$)

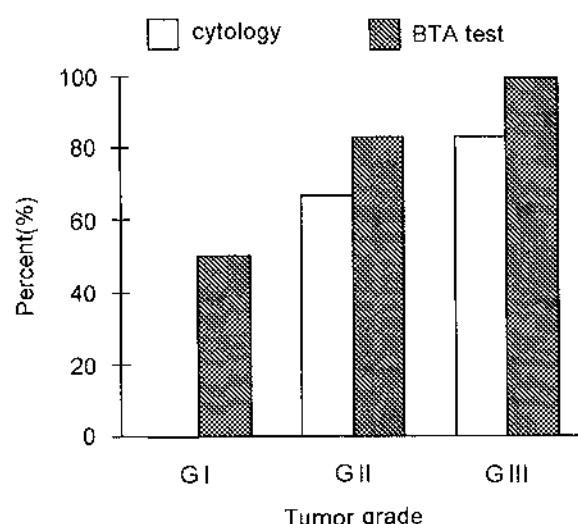


Fig. 2. The sensitivity of cytology and BTA test according to grade in 26 patients with bladder tumor(not significantly different from cytology, $p>0.05$)

Table 2. The positive results of cytology and BTA test in 18 patients without evidence of recurred bladder cancer (group II)

Therapy	No Cases	Positive	
		Cytology	BTA test
TURB only	5	0	0
TURB+BCG	5	2	1
TURB+Mitomycin	4	2	2
TURB+BCG+Mitomycin	1	0	0
TURB+RTx	1	0	1
TURB+RTx+Mitomycin	2	0	2
Total	18	4 (22.2%)	6 (33.3%)*

TURB; transurethral resection of bladder tumor, RTx; radiotherapy, *; not significantly different from cytology ($p>0.05$)

에 통계학적으로 의미는 없었다($p>0.05$)(Table 2). 이들은 모두 방광내 mitomycin이나 BCG를 주입했거나 방사선치료를 받았던 환자들이었으나 요세포검사와 BTA 검사에서 모두 양성인 데는 없었다. 방광암이 아닌 기타 비뇨기과 질환이 있는 10명(III군)중 요세포검사는 4명(40%)에서 양성을 보였으며 BTA검사는 7명(70%)에서 양성을 보였는데 두 검사간에 통계학적으로 의미는 없었다($p>0.05$)(Table 3).

고 찰

방광암 중 약 70%는 표재성암이며 치료방법은 주로 내시경적 경요도방광종물절제술과 방광내 항암약제 주입요법으로 치료한다.¹ 표재성방광암에서 가장 문제 가 되는 것은 종양의 재발이다. 표재성암의 50-80%는 1년내에 재발하고 약 20%에서는 분화도가 악화되며 약 10%에서는 병기가 상승하므로^{2,3} 표재성방광암에서 가장 중요한 것은 치료후 추적관찰이다. 일반적으로 표재성방광암의 추적관찰에는 방광내시경과 방광세척 세포검사가 시행되어 오고 있다. 특히 방광세척세포검사는 병기와 분화도가 높을수록 민감도가 높으며 특히 도도 최고 70%까지 보고되고 있다.^{4,5} 하지만 방광세척 세포검사는 침습적이고 시간과 전문성이 요구되므로 좀 더 신속하고 비침습적인 방법이 요구되었다. 요세포검사나 유세포검사는 비침습적이기는 하나 민감도가 낮아 종양재발의 진단에 어려움이 있고 특히 분화도가 낮을수록 민감도는 더욱 낮아진다.^{6,7} 최근 방광종양의 재발을 진단하기 위한 다양한 지표가 알려졌으며 이중에는 nuclear matrix protein(NMP),²² 종양과 관련된 hyaluronic acid와 hyaluronidase, matrix metalloproteinase(MMP)-2와 MMP-3, telomerase가 포함된다.⁸⁻¹² 하지만 고가이고 많은 속련된 인원이 필요하며 너무 전

Table 3. The positive results of cytology and BTA test in 10 patients with other urologic diseases except bladder tumor(group III)

Diseases	No cases	Positive	
		Cytology	BTA test
prostate cancer	4	1	3
BPH	2	1	1
Cystitis	2	1	2
Tbc cystitis	1	1	0
Urothelial hyperplasia	1	0	1
Total	10	4(40%)	7(70%)*

Tbc; tuberculosis, *; not significantly different from cytology($p>0.05$)

문적이어서 시행하는 데 어려움이 있으며 아직 민감도와 특이도가 낮아 단일검사로 이루어지지 않고 있다. 이에 반해 BTA(bladder tumor antigen)검사는 소변내의 방광종양항원을 정성적인 latex agglutination assay로 검출하는 방법으로 배뇨소변을 검체로 사용하므로 비침습적이고 검사과정과 판독이 간단하여 3분내에 결과를 판정할 수 있다.¹³⁻¹⁵

방광점막은 기저막이라는 세포외기질에 부착되어 있으며 collagen type IV, laminin, proteoglycan으로 구성되어 있다.^{16,17} 방광암의 진행과정중 기저막부착시 종양 세포에서 기저막 표면수용체에 결합할 수 있는 기저막 유사단백질을 분비하며 일단 부착이 되면 collagenase이나 lamininase같은 단백질분해효소를 분비하여 기저막 구성을 파괴한다. 이때 파괴된 기저막, 세포외기질은 방광내로 유리되며 여러산물이 풍겨 16Kd에서 165Kd까지의 다양한 분자량을 갖는 복합체가 형성된다.^{18,19} 이처럼 BTA검사는 기저막분해산물을 검출하지만 기저막이 종양세포 침윤이 없는 Ta병기이면서 분화도가 I, II인 경우에도 민감도는 30%에 이르는 것으로 알려져 있고¹³ 이는 collagen type IV 항체를 이용한 특수염색을 하면 약 65%에서 기저막파괴가 발견된다는 보고로 설명될 수 있을 것이다.¹⁷ 또 기저막파괴가 collagen type IV 특수염색으로 확인된 경우 25%에서 3년 내 병기와 분화도가 나빠지는데 비해 파괴가 없었던 경우에는 단지 5%에서 진행되는 것으로 보고하였다.¹⁷ BTA검사는 특수한 표적항원을 찾는 것이 아니고 종양 세포의 기저막부착과정에서 종양세포에서 분비되는 기저막유사단백을 항원으로 검출할 수 있으므로 Ta병기에서의 양성을 나타내는 것에 대한 설명할 수 있다.¹⁶

Sarosdy 등¹³은 방광내시경에서 종양이 확인된 151명을 대상으로 배뇨세포검사와 BTA검사를 시행한 결과 배뇨세포검사의 민감도는 17%인데 비해 BTA검사는 40%에서 양성반응을 보였으며 특이도는 96%, 양성예측치는 71%에 이르는 것으로 보고하였다. 본 논문에서는 방광세척세포검사의 민감도는 69.2%였는데 비해 BTA

검사는 84.6%로 확인되었다. 이처럼 높은 민감도를 보인 이유는 여러 가지로 설명할 수 있다. 본 연구대상에 포함된 방광암환자 구성상 높은 병기와 높은 분화도를 보인 예가 많아 상대적으로 민감도가 높게 측정될 수 있었다고 생각된다. BTA검사는 낮은 병기(Ta), 낮은 분화도(grade I, II)에서 요세포검사나 방광세척세포검사보다 민감도가 높아 임상적으로 더 유용한 것으로 알려져 있으나 본 논문에서는 낮은 병기, 낮은 분화도 방광종양이 4례밖에 없어 민감도를 확인하기는 어려웠다. 높은 병기(T1 이상), 높은 분화도(grade III)를 보인 방광암환자 12명 중 방광세척세포검사는 10례에서, BTA검사는 12례 모두에서 양성반응을 보여 민감도는 각각 83.3%, 100%로 BTA검사가 높았으나 통계학적 의미는 없었다. 전체적으로 세포검사와 BTA검사는 53.5%의 낮은 일치률을 보였는데 이는 두 검사간에 검출 방법의 차이에서 기인한다고 할 수 있다. 세포검사와 BTA검사에서 모두 양성을 보인 18례중에 16례가 방광암환자로 전체방광암환자 26명 중 62%로 비교적 낮은 일치률을 보이는 데 이는 낮은 분화도를 보인 예에서의 민감도가 낮기 때문으로 해석할 수 있다.

경뇨도방광종양질제술을 받은 환자에서는 요세포검사와 BTA검사에서 모두 음성을 보였으나 BCG나 mitomycin 방광주입요법을 시행한 환자에서 높은 위양성을 보였다. 세포검사에서는 BCG나 mitomycin에 의한 반응성 변화와 낮은 분화도를 갖은 종양세포를 구별하기 힘들기 때문에 생각되며 BTA검사에서는 방광점막이나 기저막에 염증반응에 의한 손상이 있어 기저막분해산물이 소변내로 유리될 수 있을 것으로 해석하였다. 방광종양이 아닌 비뇨기계질환 환자에서도 비슷한 이유로 위양성이 나올 수 있다.¹³

방광암의 진단과 추적관찰에 있어서 방광내시경을 대신할 검사는 없다. 하지만 방광내시경에서는 방광종물이 확인되지 않으나 세포검사에서 양성을 보인 예는 일반적으로 접근방법에 논란이 많으나 반복세포검사를 시행하거나 내시경하 무작위방광생검을 시행하고 있다.²⁰ BTA검사는 사용하기 쉬우며 신속한 검사결과의 확인이 가능하여 내시경 시행 전에 상당한 정보를 제공할 수 있다. 그러나 아직은 전립선생검이나 절제술후 14일 이내, 요로결석, 성병, 이행세포암 이외의 다른 비뇨생식계 종양에서 높은 위양성을 보고되고 있으므로 검사의 민감도와 특이도를 높이기 위해 보다 많은 연구가 이루어져야 하겠다.

결 론

BTA검사는 요세포검사에 비해 민감도가 더 높았으나 병기나 악성도에 따라 나누었을 때 두 검사간에 차이가 없었다. 그러나 두 검사 모두 병기나 악성도가 높아질수록 강한 양성반응을 나타내었다. 또한 BTA검사가 요세포검사에 비해 의의는 없으나 가양성을 높았

는데 이들은 전립선암이라든가 항암화학제나 감염에 의해 방광내에 변화가 있었던 경우가 많았다. 이와 같이 BTA검사는 요세포검사와 더불어 방광암의 진단 및 추적검사에 유용한 보조적 검사가 될 수 있으리라 생각되나 향후 임상적 적용지침을 확립하기 위해서는 가양성반응 조건에 대한 더 많은 증례의 검토와 고찰이 있어야 할 것으로 생각된다.

REFERENCES

1. Heney NM. Natural history of superficial bladder cancer. Prognostic features and long-term disease course. *Urol Clin North Am* 1992; 19: 429-33.
2. Loening S, Narayana A, Yoder L, Slymen D, Weinstein S, Penick G, et al. Factors influencing the recurrence rate of bladder cancer. *J Urol* 1980; 123: 29-35.
3. Torti FM, Lum BL, Aston D, MacKenzie N, Faysel M, Shortliffe LD, et al. Superficial bladder cancer: the primary of grade in the development of invasive disease. *J Clin Oncol* 1987; 5: 125-30.
4. Murphy WM, Soloway MS, Jukkola AF, Crabtree WN, Ford KS. Urinary cytology and bladder cancer. The cellular features of transitional cell neoplasm. *Cancer* 1984; 53: 1555-65.
5. Flanagan MJ, Miller A. Evaluation of bladder washing cytology for bladder cancer surveillance. *J Urol* 1978; 119: 42-3.
6. Murphy WM. Current status of urinary cytology in the evaluation of bladder neoplasm. *Hum Pathol* 1990; 21: 886-96.
7. Billery C, Lamy B, Bittard H, Rozan S, Carbillot JP. Flow cytometry versus urinary cytology in the diagnosis and follow-up of bladder tumors: critical review of a 5-year experience. *World J Urol* 1993; 11: 156-60.
8. Akaza H, Miyanaga N, Tsukamoto T, Ishikawa S, Noguchi R, Ohtani M, et al. Evaluation of urinary NMP 22(nuclear matrix protein 22) as a diagnostic marker for urothelial cancer. NMP22 as a urinary marker for surveillance of bladder cancer. *Jpn J Cancer Chemother* 1997; 24: 829-36.
9. Pham HT, Block NL, Lokeshwar VB. Tumor-derived hyaluronidase: a diagnostic urine marker for high-grade bladder cancer. *Cancer Res* 1997; 57: 778-83.
10. Lokeshwar VB, Obek C, Soloway MS, Block NL. Tumor-associated hyaluronic acid: a new sensitive and specific urine marker for bladder cancer. *Cancer Res* 1997; 57: 773-7.
11. Gohji K, Fujimoto N, Komiyama T, Fujii A, Ohkawa J, Kamidono S, et al. Elevation of serum levels of matrix

- metalloproteinase-2 and -3 as new predictors of recurrence in patients with urothelial carcinoma. *Cancer* 1996; 78: 2379-87.
12. Yoshida K, Sugino T, Tahara H, Woodman A, Bolodeoku J, Nargund V, et al. Telomerase activity in bladder carcinoma and its implication for noninvasive diagnosis by detection of exfoliated cancer cells in urine. *Cancer* 1997; 79: 362-9.
 13. Sarosdy MF, deVere White RW, Soloway MS, Sheinfeld J, Hudson MA, Schellhammer PF, et al. Results of a multicenter trial using the BTA test to monitor for and diagnose recurrent bladder cancer. *J Urol* 1995; 154: 379-84.
 14. D'Hallewin MA, Baert L. Initial evaluation of the bladder tumor antigen test in superficial bladder cancer. *J Urol* 1996; 155: 475-6.
 15. Sarosdy MF. The use of the BTA test in the detection of persistent or recurrent transitional cell cancer of the bladder. *World J Urol* 1997; 15: 103-6.
 16. Alitalo K, Keski-Oja J, Vaheri A. Extracellular matrix proteins characterize human tumor cell line. *Int J Cancer* 1981; 27: 755-61.
 17. Conn IG, Crocker J, Wallace DM, Hughes MA, Hilton CJ. Basement membranes in urothelial carcinoma. *Br J Urol* 1987; 60: 536-42.
 18. Margulies IM, Hoyhtya M, Evans C, Strackee ML, Liotta LA, Stetler-Stepeson WG. Urinary type IV collagenase: elevated levels are associated with bladder transitional cell carcinoma. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 1992; 1: 467-74.
 19. Liu BC, Liotta LA. Biochemistry of bladder cancer invasion and metastasis: clinical implications. *Urol Clin North Am* 1992; 19: 621-7.
 20. Schwalb DM, Herr HW, Fair WR. The management of clinically unconfirmed positive urine cytology. *J Urol* 1993; 150: 1751-6.