

## 방광의 요로상피세포종양의 ISUP/WHO등급에 대한 연구

심정원 · 노재윤<sup>1</sup> · 조남훈<sup>2</sup> · 김영식<sup>3</sup>  
박용욱<sup>4</sup> · 심상인<sup>5</sup> · 이동화<sup>6</sup> · 최영진<sup>5</sup>  
한운섭<sup>7</sup>

한림대학교 의과대학 병리학교실, <sup>1</sup>코넬대학교  
메소디스터병원 병리학교실, <sup>2</sup>연세대학교  
의과대학 병리학교실, <sup>3</sup>고려대학교 의과대학  
병리학교실, <sup>4</sup>한양대학교 의과대학 병리학교실  
<sup>5</sup>가톨릭대학교 의과대학 병리학교실  
<sup>6</sup>순천향대학교 의과대학 병리학교실  
<sup>7</sup>이화여자대학교 의과대학 병리학교실

접 수 : 2006년 6월 26일  
게재승인 : 2006년 7월 20일

### Corresponding Author

Jae Y. Ro, M.D.  
Department of Pathology, The Methodist Hospital, Weill  
Cornell University, 6565 Fannin Street, Houston, TX,  
USA, 77030  
Tel: 1-713-790-3311  
E-mail: jaero@amc.or.kr

### ISUP/WHO Classification of Papillary Urothelial Neoplasms of Urinary Bladder

- Consensus Study Conducted by Korean Society of Urogenital Pathology -

Jung-Weon Shim, Jae Y. Ro<sup>1</sup>, Nam Hoon Cho<sup>2</sup>, Young Sik Kim<sup>3</sup>, Yong Wook Park<sup>4</sup>, Sang In Shim<sup>5</sup>, Dong Wha Lee<sup>6</sup>, Yeong-Jin Choi<sup>5</sup> and Woon Sup Han<sup>7</sup>

Departments of Pathology, Hallym University, College of Medicine, Seoul, Korea; <sup>1</sup>Weill Cornell University, The Methodist Hospital, Houston, TX, USA; <sup>2</sup>Yunsei University, College of Medicine, Seoul; <sup>3</sup>Korea University, College of Medicine, Seoul; <sup>4</sup>Hanyang University, College of Medicine, Seoul; <sup>5</sup>The Catholic University of Korea, College of Medicine, Seoul; <sup>6</sup>Soonchunhyang University, College of Medicine, Seoul; <sup>7</sup>Ewha Womens University, College of Medicine, Seoul, Korea

**Background :** Pathologic grading, one of the most important prognostic factors of papillary urothelial neoplasia (PUN) of the urinary bladder, has been revised continuously. The current study focused on the analysis of interobserver agreement on PUN of the urinary bladder between 1973 WHO classification (WHO 1973) and 1998 WHO/ISUP classification. **Methods :** Seventy five cases from 15 institutions were collected, and after review by Korean Society of Urogenital Pathology (KSUP), 30 cases were selected as follows; group I, WHO grade 1 and papillary urothelial neoplasm of low malignant potential by ISUP (7 cases), group II, WHO grade 2 and low-grade papillary urothelial carcinoma (16 cases), and group III, WHO grade 3 and high-grade papillary urothelial carcinoma (7 cases). Seventy five general surgical pathologists who participated in this study were asked to grade the tumors based on WHO/ISUP classification. Interobserver agreement between the participants' diagnosis and KSUP consensus diagnosis was analyzed by kappa value. **Results :** Interobserver agreement assessed by kappa value for all diagnostic groups was very low; for group I, kappa value was -0.900893722; for group II, -0.944650025, and for group III, -0.876728996. The overall kappa value of pathology residents was better than that of practicing pathologists. **Conclusions :** The 1998 WHO/ISUP classification could not be easily translated from the 1973 WHO classification and because of poor interobserver agreement, it appears that further work would be needed before it can be practically applied.

**Key Words :** Bladder neoplasms; WHO classification; Transitional cell carcinoma

세계보건기구(World Health Organization, WHO)와 국제비뇨병리연구회(the International Society of Urologic Pathology, ISUP)에서는 1988년 3월 미국 보스턴에 모여서 유두양 요로상피세포종양의 병리학적 등급에 관한 공동기준을 마련하고 유두양 요로상피세포종양을 유두중, 불분명 악성 가능성의 유두양 요로상피세포종양(papillary urothelial neoplasm of low malignant potential, PUNLMP), 저등급 유두양 요로상피세포암종(low-grade papillary urothelial carcinoma, LGPUC), 그리고 고등급

유두양 요로상피세포암종(high-grade papillary urothelial carcinoma, HGPUC)의 네 가지로 분류하도록 결정한 바 있다.<sup>1</sup>

이전까지는 1973년도에 제정한 WHO 등급<sup>2</sup>을 광범위하게 사용하고 있었으나, 조직학적 판독기준이 불분명하여 논란이 제기되어 왔었고, 특히 WHO grade 2 병변을 분류하는데 문제가 많아 새로운 등급 분류방법을 모색하고 있었다. 유두양 요로상피세포암종을 포함한 모든 종양에서 병리학적 등급은 가장 강력한 예후인자의 하나이므로<sup>3</sup> 병리보고서에 반드시 기재해야 하고 또 각

기관마다 등급을 통일하는 것이 중요하다. 새로운 등급기준은 병리의사가 적용하기 쉬우면서도 기존의 등급기준과도 병행할 수 있어야 할 것이다. 대한병리학회 비뇨생식계 연구회(비생연)는 이번 연구에서 여러 국내기관의 협조 하에 방광의 유두양 요로상피세포종양의 증례를 모아 병리조직 슬라이드를 순회 판독하는 방법으로 1973년 WHO 등급체계에서 새로운 1998년 WHO/ISUP 등급체계로의 적용이 용이한지를 살펴보기로 하였다.

### 재료와 방법

#### 슬라이드 순회

국내 15개 기관에서 간략한 임상정보와 함께 비생연으로 보내온 방광의 유두양 요로상피세포종양 78예의 표본을 대상으로 하였다. 비생연에서 모든 슬라이드를 판독한 후 33예를 선택하여 순회 판독하였고, 이 중 세 증례는 슬라이드가 파손되어 결과분석에서 제외하였다. 1973년 WHO 등급체계(Table 1)와 1998년

**Table 1.** 1973 WHO grading system of transitional cell neoplasm and 1998 WHO/ISUP consensus classification

1973 WHO grading system	1998 WHO/ISUP consensus classification
Papilloma	Papilloma
Transitional cell carcinoma, grade 1	Papillary urothelial neoplasm of low malignant potential
Transitional cell carcinoma, grade 2	Papillary urothelial carcinoma, low-grade
Transitional cell carcinoma, grade 3	Papillary urothelial carcinoma, high-grade

**Table 2.** Histologic features of urothelial papillary lesions in 1998 WHO/ISUP scheme

	Papilloma	Papillary neoplasm of low malignant potential	Low-grade papillary carcinoma	High-grade papillary carcinoma
<b>Architecture</b>				
Papillae	Delicate	Delicate; occasionally fused,	Fused, branching, and delicate	Fused, branching, and delicate
Organization of cells	Identical to normal	Polarity, identical to normal; any thickness; cohesive	Predominantly ordered; yet minimal crowding; and minimal loss of polarity; any thickness; cohesive	Predominantly disordered with frequent loss of polarity; any thickness; often dyscohesive
<b>Cytology</b>				
Nuclear size	Identical to normal	May be uniformly enlarged	Enlarged with variation in size	Enlarged with variation in size
Nuclear shape	Identical to normal	Elongated, round-oval, uniform	Round-oval; slight variation in shape and contour	Moderate-marked pleomorphism
Nuclear chromatin	Fine	Fine	Mild variation within and between cells	Moderate-marked variation both within and between cells with hyperchromasia
Nucleoli	Absent	Absent to inconspicuous	Usually inconspicuous*	Multiple prominent nucleoli may be present
Mitoses	Absent	Rare at basal layer	Occasional, at any level	Usually frequent, at any level
Umbrella cells	Uniformly present	Present	Usually present	May be absent

\*If present, small and regular and not accompanied by other features of high-grade carcinoma.

WHO/ISUP 등급체계(Table 1)를 적용하여 다음의 세 표본집단으로 분류하였다. 제1 표본집단은 WHO grade 1이면서 PUNLMP라고 결정된 표본집단이고(7예), 제2 표본집단은 WHO grade 2이면서 저등급 유두양 요로상피세포암종으로 결정된 표본집단이고(16예), 그리고 제3 표본집단은 WHO grade 3이면서 고등급 유두양 요로상피세포암종으로 결정된 표본집단(7예)이었다. 이 30예의 슬라이드를 1) 비생연에서 결정한 WHO 등급, 2) 1998년 WHO/ISUP 등급체계를 적용한 결과를 묻는 질문지, 3) 1998년 WHO/ISUP 등급체계에 대한 참조문헌(Table 2),<sup>1</sup> 4) 판독자가 전공의인지, 전문의인지를 기재하는 질문지와 함께 순회시켰다. 슬라이드 라벨의 번호는 임의로 선택하였다.

#### 통계분석

판독결과는 dbSTAT 통계프로그램(dbSTAT 1.0 for Windows)을 사용하여 산술적으로 분석하였다. 판독결과의 일치도를 분석하고자 1998년 WHO/ISUP 등급체계에 따른 판독결과를 비생연의 결과와 비교하여 kappa치(k)로 산정하였다. kappa치는 다음과 같이 해석하였다: 0.75<k, 일치도 아주 좋음(excellent); 0.4<k<0.75, 일치도 좋음(fair); k≤0.4, 일치도 낮음(poor).<sup>4</sup>

### 결 과

처음 선택한 33예 중에서 3예는 슬라이드의 질이 낮아 분석에서 제외하였다. 그리고 총 78명의 판독 참여자중에서 결과지의 기재부실로 3명의 결과는 분석에서 제외하였다. 따라서, 30예에 대한 75명의 판독 결과를 수집, 분석하였다.

Table 3. Histological diagnoses of all 30 cases by 75 participants

	PAPILLOMA	PUNLMP	LOW	HIGH
Object group I				
Case 1	2	6	53	14
Case 2	19	44	12	0
Case 3	33	37	5	0
Case 4	11	27	36	1
Case 5	3	23	48	1
Case 6	0	17	52	6
Case 7	22	36	17	0
Object group I sum (525)	90	190	223*	22
Object group II				
Case 1	2	23	50	0
Case 2	14	36	25	0
Case 3	0	0	19	56
Case 4	1	12	60	2
Case 5	6	36	33	0
Case 6	0	1	9	65
Case 7	10	9	42	14
Case 8	21	36	18	0
Case 9	0	2	24	49
Case 10	0	0	21	54
Case 11	4	11	38	22
Case 12	4	17	49	5
Case 13	0	3	50	22
Case 14	0	7	59	9
Case 15	6	38	31	0
Case 16	0	1	39	35
Object group II sum (1200)	68	232	567*	333
Object group III				
Case 1	0	0	9	66
Case 2	0	0	0	75
Case 3	0	1	1	73
Case 4	0	0	5	70
Case 5	0	2	5	68
Case 6	0	0	14	61
Case 7	0	0	3	72
Object group III sum (525)	0	3	37	485*

PUNLMP, urothelial neoplasm of low malignant potential; LOW, low grade urothelial carcinoma; HIGH, high grade urothelial carcinoma; (Number), sum; \*, the mostly diagnosed grade.

각 증례에 따른 등급 판독 결과는 Table 3에 종합하여 표시하였다. WHO grade 1이면서 PUNLMP인 제1 표본집단군(7예)에 대해서는 판독 참여자의 진단은 저등급 유두양 요로상피세포암종으로 진단한 판독 참여자들이 가장 많았고(42.4762%), 다음으로 비생연의 진단결과였던 PUNLMP로 진단한 판독자들이 많았으며(36.1905%), 일부는 고등급 유두양 요로상피세포암종으로 진단하여(4.1905%) 비생연의 진단과 잘 일치하지 않았다. WHO grade 2이면서 저등급 유두양 요로상피세포암종인 제2 표본집단에 대해서는 비생연의 진단인 저등급 유두양 요로상피세포암종으로 진단한 판독참여자들이 가장 많았고(47.25%), 27.91%는 PUNLMP로, 또 4.84%는 고등급 유두양 요로상피세포암종으로 진단하였다. WHO grade 3이면서 고등급 유두양 요로상피세포암종인 제3 표본집단에 대해서는 비생연의 판독 결과인 고등급

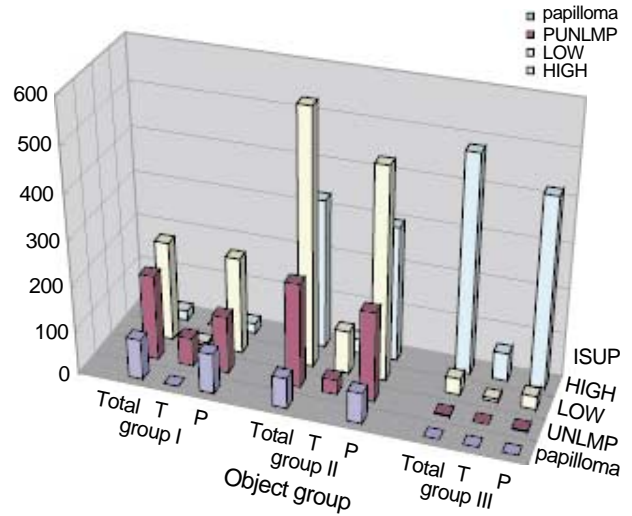


Fig. 1 Schematic drawing of histological diagnoses according to career groups. All four ISUP grades appear throughout career groups and object groups, which means weak practical scheme for ISUP grading and an easy translation.

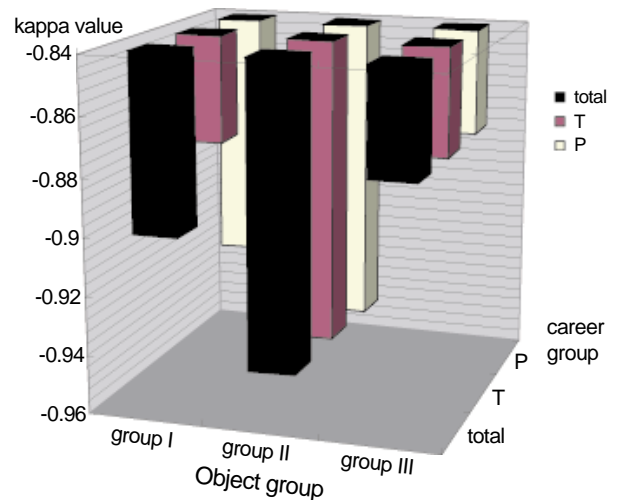


Fig. 2. Schematic drawing of agreement with/against Korean Society of Urogenital Pathology by kappa value. All the values are very low.

유두양 요로상피세포암종으로 진단한 판독 참여자들이 가장 많았다(92.38%). 그러나 일부(0.57%)는 PUNLMP로, 또 7.0476%는 저등급 유두양 요로상피세포암종으로 진단하였다.

판독 참여자 75명 가운데, 전공의는 12명, 전문의는 63명이었으며, 비생연 표본집단에 따른 판독 결과를 Table 3에 간략히 정리하였다. 그리고, 전공의 집단, 전문의 집단에 따른 진단의 차이는 백분율로 Table 4에 제시하였다. 제1 표본집단에 대해서 전공의 집단의 경우 비생연의 진단과 일치하는 PUNLMP로 진단한 판독자들이 가장 많았고(90%), 저등급 유두양 요로상피세포암종으로 진단한 판독자가 나머지 10%였으며, 유두종과 고등급 유두양 요로상피세포암종으로 진단한 판독자는 없었다. 제1 표본

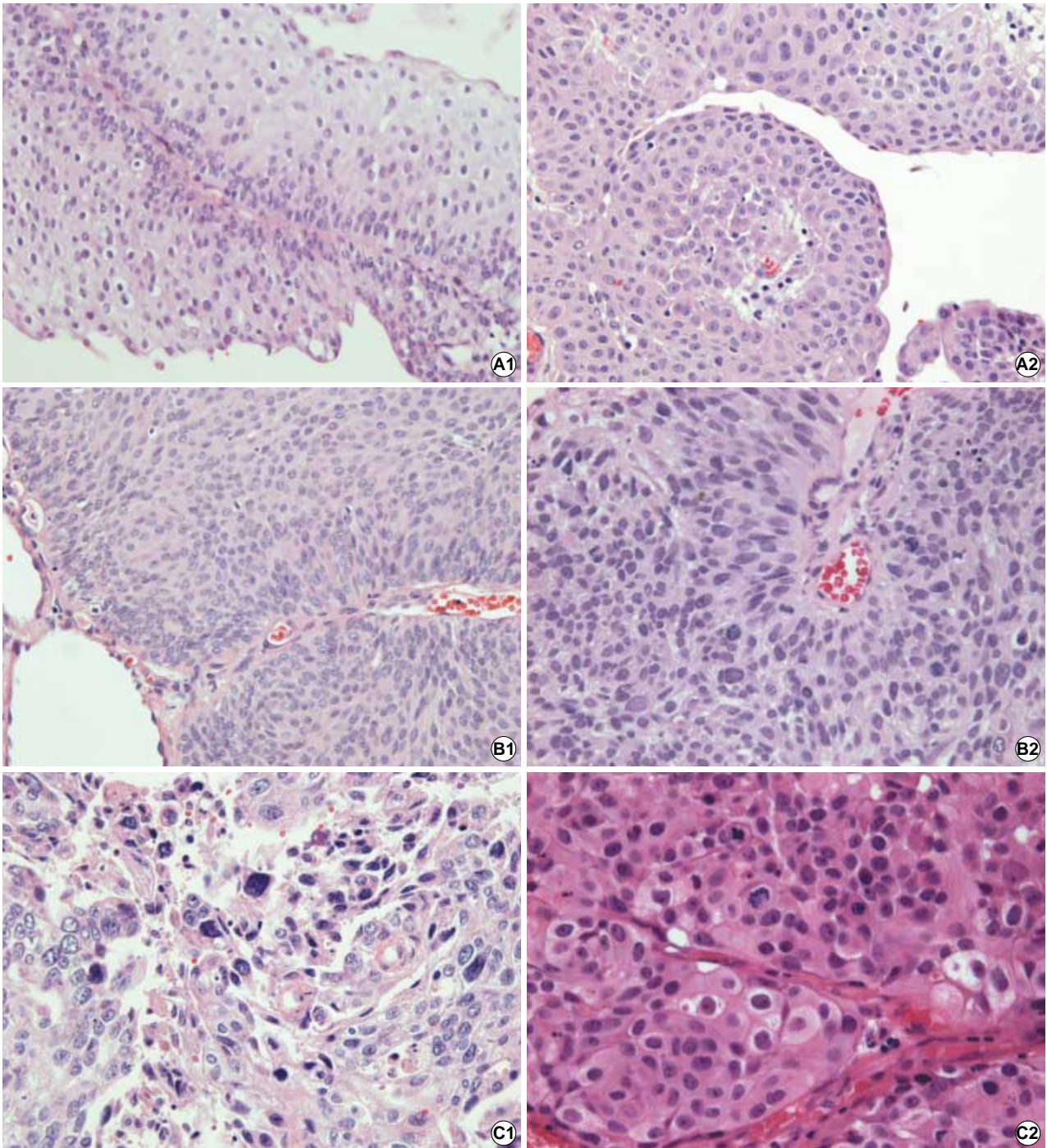


Fig. 3. Representative cases of the highest (1) and the lowest (2) agreement. (A) Group I, WHO grade 1 and urothelial neoplasm of low malignant potential (PUNLMP) by ISUP. (B) Group II, WHO grade 2 and low grade urothelial carcinoma by ISUP. (C) Group III, WHO grade 3 and high grade urothelial carcinoma by ISUP.

집단에 대해 전문의 집단의 경우, 가장 많은 진단은 저등급 유두양 요로상피세포암종(47.47%)으로 진단한 판독자들이 가장 많아 비생연의 진단보다 높은 등급으로 진단한 판독자들이 많았다. 다음으로 27.91%가 비생연의 진단과 일치하는 PUNLMP로 진단하였고, 유두종(19.78%)과, 고등급 유두양 요로상피세포암종(4.84

%)으로 진단한 판독자들도 있어, 비생연의 진단과 많은 차이를 나타냈다.

제2 표본집단에 대해서 전공의 집단의 경우, 비생연의 진단과 일치하는 저등급 유두양 요로상피세포암종(60%)으로 진단한 판독자들이 가장 많았고, 20%는 PUNLMP로, 20%는 고등급 유

**Table 4.** Diagnostic rates of the objective groups between two career groups

Career group	ISUP	Papilloma	PUN-LMP	LOW	HIGH
Object group I	Total	17.1%	36.2%	42.5%*	4.2%
	T	0.0%	90.0%*	10.0%	0.0%
	P	19.8%	27.9%	47.5%*	4.8%
Object group II	Total	5.7%	19.3%	47.3%*	27.7%
	T	0.0%	20.0%	60.0%*	20.0%
	P	6.5%	19.2%	45.3%*	30.0%
Object group III	Total	0%	0.6%	7.0%	92.4%*
	T	0%	0%	10%	90%*
	P	0.0%	0.6%	6.6%	92.7%*

ISUP, 1998 international society of urologic pathology classification; T, trainee; P, post-trainee; PUNLMP, papillary urothelial neoplasm of low malignant potential; LOW, low grade urothelial carcinoma; HIGH, high grade urothelial carcinoma; \*, the mostly diagnosed grade.

두양 요로상피세포암종으로 진단하였다. 제2 표본집단에 대해 전문의 집단의 경우, 비생연의 진단과 일치하는 저등급 유두양 요로상피세포암종(45.29%)으로 진단한 판독자들이 가장 많았으나, 고등급 유두양 요로상피세포암종(28.94%), PUNLMP (19.23%), 그 외 유두종(6.54%)으로 진단한 판독자들도 있어 비생연의 진단과 많은 차이를 나타냈다.

제3 표본집단에 대해서 전공의 집단의 경우, 비생연의 진단과 일치하는 고등급 유두양 요로상피세포암종(90%)으로 진단한 판독자들이 가장 많았고 저등급 유두양 요로상피세포암종으로 진단한 판독자들이 나머지 전부인 10%였다. 제3 표본집단에 대해 전문의 집단의 경우, 비생연의 진단과 일치하는 고등급 유두양 요로상피세포암종(92.75%)으로 진단한 판독자들이 가장 많았으나, 6.59%는 저등급 유두양 요로상피세포암종으로 0.66%는 PUNLMP로 진단하였다. 요약하면, 전공의 집단의 경우에는, 세 표본집단 모두에서 비생연의 진단과 높은 일치율을 보였으나, 전문의 집단의 경우에는 제2, 제3 표본집단에서는 일치율이 높으나 제1 표본집단에서는 비생연의 진단과 차이가 많았다.

표본집단별로 비생연과 판독 참여자의 판독일치율을 kappa치로 산출하였으며, kappa치는 모든 표본집단에 대해 매우 낮았다(Fig. 2). 세 표본집단 모두 0 이하로, 제2 표본집단이 가장 낮았고 제3 표본집단이 가장 높았다. 판독 참여자 집단간의 kappa치를 살펴보면 전공의 집단이 전문의 집단보다 비생연과 판독일치율이 높았다(Fig. 2).

순회시켰던 증례 중에서 각 표본집단 별로 일치율이 가장 높았던 증례와 가장 낮았던 증례의 현미경 사진을 Fig. 3에 제시하였다. 제1 표본집단에서 일치율이 가장 높은 증례는 증례번호 제2번(슬라이드 번호 7; Fig. 3A1)이었고 일치율이 가장 낮은 증례는 증례번호 제1번(슬라이드 번호 2; Fig. 3A2)이었다. 제2 표본집단에서 일치율이 가장 높은 증례는 증례번호 제4번(슬라이드 번호 6; Fig. 3B1)이었고 일치율이 가장 낮은 증례는 증례번호 제6번(슬라이드 번호 11; Fig. 3B2)이었다. 제3 표본

집단에서 일치율이 가장 높은 증례는 증례번호 제2번(슬라이드 번호 8; Fig. 3C1)이었고 일치율이 가장 낮은 증례는 증례번호 제6번(슬라이드 번호 25; Fig. 3C2)이었다.

## 고 찰

요로상피세포암종에서 분화에 따른 병리등급은 종양의 병기와 함께 가장 신뢰할만한 예후인자로 보고되었으며 그 중요성만큼 등급체계를 둘러싸고 많은 논란이 제기되어왔다. 악성 요로상피세포종양을 분류해온 역사를 간단히 살펴보면, 1973년도 WHO 분류에서는 세 등급의 유두양 이행상피세포암종으로 분류하였고,<sup>2</sup> 1998년도 WHO/ISUP 분류에서는 유두양 요로상피세포암종을, 악성 가능성이 불분명한 PUNLMP으로 새로 분류하고 저등급 및 고등급 유두양 요로상피세포암종의 두 가지 등급으로 분류하였다.<sup>1</sup> 이후 1년만 인 1999년도에 WHO는 PUNLMP를 그대로 둔 채 1973년도의 세 등급으로 다시 분류하였다가, 2004년도에는 1998년도 WHO/ISUP 분류와 동일하게 PUNLMP, 저등급, 고등급 유두양 요로상피세포암종 체계로 발표하였다.<sup>3</sup>

1973년도 WHO 기준은 오랜 기간 광범위하게, 또한 임상적으로 신속하게 쓰여져 왔으나,<sup>5</sup> 제1등급과 제2등급 간, 제2등급과 제3등급 간의 형태학적인 분별기준이 모호하여 2등급으로 결정이 치우치는 경향이 있었다.<sup>6</sup> 그리하여 전체 요로상피종양에서 2등급으로 분류되는 종양의 빈도가 13%에서 69%까지 차지하는 문제가 있었다.<sup>7</sup> 또한 저등급의 세포 악성도, 비침윤성, 재발 가능성이 낮은 종양을 암이라고 진단함으로써 초래되는 개인적, 사회적 손실을 예방할 필요도 제기되었다.<sup>1</sup>

1998년도 WHO/ISUP 등급체계의 가장 큰 특징은 PUNLMP의 신설이다. 상대적으로 낮은 재발률, 특히, 완전히 절제된 후에는 재발이나 전이가 거의 일어나지 않는 병변을 암이라고 진단하기보다는, 악성 가능성이 불분명한 병변이라고 진단하는 것을 추천한 것이다.<sup>1</sup> 유전자 변이가 나타난 PUNLMP내의 한 집단을 따로 치료해보니 치료효과가 좋았다는 보고는 PUNLMP를 신설한 의미를 지지해준다.<sup>8</sup> 그렇지만, “악성 가능성이 불분명한”이라는 진단은 임상들이 치료를 하는데 어려움을 초래할 수 있다.<sup>5,7,9,10</sup> 1998년도 WHO/ISUP 등급체계의 문제점은, 제1등급은 세분화되어 치료에 도움이 되지만, 저등급, 고등급이라는 두 등급만을 적용할 경우, WHO 제2등급 가운데 상당 부분이 고등급 암으로 진단되어 WHO 제2등급에 준해서 치료 받던 많은 수의 환자들이 고등급 암으로 치료받아야 하는 점이었다.<sup>7</sup>

이를 보완하기 위해 1999년도에 PUNLMP와 기존 WHO세 등급 체계를 다시 도입하였으나 혼란만 초래한다는 비판이 있었다.<sup>11</sup> 따라서 2004년도에는 낮은 악성도를 강조하되 추적관찰을 충분히 권장할 수 있는 PUNLMP의 장점을 살려 기존 1998년도 체계로 돌아가게 되었다.<sup>12</sup>

PUNLMP는 암이라는 단어를 사용하지 않았을 뿐, 60%에 이

르는 재발률<sup>12</sup>이 보고되고 8%에 이르는 질환 진행률<sup>9</sup>이 보고되는 등, 주의 깊은 추적관찰이 필요한 종양이다. 새로 만들어진 이 PUNLMP 등급체계가 널리 이용되기 위해서는 용이한 재현성, 판독자 간의 높은 판독일치율, 기존의 등급체계와의 호환성 등이 필요하다. 이번 순회판독에서는 재현성을 높이기 위해 1998년 WHO/ISUP 등급체계 기준 표를 보조자료로써 첨부하였다. 결과에서 언급한 대로 판독 일치율이 세 표본집단에서 모두 매우 낮은 kappa치를 보였고, 비생연에서 PUNLMP로 제시한 제1 표본집단에서 낮은 kappa치가 나타나서 국내에서 새로운 PUNLMP 등급을 활용하고 정착시키는 데 어려움이 예상된다. 외국의 사례를 보더라도 1998년 WHO/ISUP 등급체계보다 1973년 WHO체계에서 판독자 간의 일치율이 더 높다는 보고가 있으며,<sup>13</sup> 두 체계의 일치율이 통계학적으로는 유의성이 없고 특히 PUNLMP에 대한 일치율은 48%에 불과하다는 보고가 있으며,<sup>14</sup> PUNLMP를 저등급 암과 구별하는 경우는 50%에 불과하다는 보고도 있다.<sup>15</sup> 방광종양의 판독자 간 불일치율이 18% 정도로 비교적 높다는 보고<sup>16</sup>를 감안하고, 또 요로상피세포종양 자체가 다양한 형태를 보이는 종양으로 164예를 분석한 결과 3분의 1 정도에서 하나 이상의 등급을 보인다는 보고를 감안하더라도,<sup>17</sup> PUNLMP 등급 자체가 혼란을 초래하므로 없어야 한다는 주장도 있다.<sup>18-20</sup> 따라서 새로운 PUNLMP 등급에 익숙하지 못한 병리의 사에게 WHO/ISUP 등급체계는 좀 더 세밀한 형태학적 분류기준을 제시해야 할 것이다. 또 판독자의 주관성을 줄일 수 있는 면역염색이나 분자생물학적 기준을 병행하는 것이 높은 판독자 간 불일치율의 대안으로 필요할 것이다. 1973년 WHO 등급체계와 1998년 WHO/ISUP 등급체계의 호환성도 낮다는 보고가 있다.<sup>6,7,11</sup> 그 원인은 새로운 PUNLMP 등급의 생소함과 잘 알려진 1973년 WHO의 세 등급체계에서 저등급, 고등급 암의 두 등급체제로 인식을 전환하는 어려움을 들 수 있겠다. 이러한 논란을 바탕으로 1999년도에 WHO/ISUP 등급 체계는 PUNLMP와 세 가지 등급(WHO와 같은) 암으로 개정하였다.<sup>3</sup> 그러나, 혼란스럽다는 비난을 받고 2004년도에 다시 1998년도와 같이 PUNLMP, 저등급, 고등급 암의 두 등급체제로 돌아가되 1973년 WHO 등급체계를 병용하여 병리보고서에 보고하도록 권장하게 되었다.<sup>4</sup> 국내 병리학계에서도 새로운 WHO/ISUP 등급체계의 유용성을 확립하기 위해 요로상피세포암종의 병리등급체계에 대한 지속적인 관심과 연구가 요구된다. 비생연은 차후 PUNLMP의 형태학적인 특징과 진단에 도움이 되는 면역염색 및 분자생물학적인 인자를 제시하기 위해 국내 환자 조직을 대상으로 지속적으로 연구를 추진할 계획이다. PUNLMP에 대한 임상치료기준도 아직 확립되어 있지 않아<sup>16</sup> 임상사들에게 설득력이 낮은 점도 우려되는 상황이다. 무엇보다 장기적인 임상추적을 근거로 한 연구가 필요할 것이다.

증례들에서 제1 표본집단에서 일치율이 가장 낮은, 증례번호 제1번(슬라이드 번호 2: Fig. 3A2)의 경우, 처음 접하는 슬라이드 표본을 아주 엄격한 기준을 갖고 관찰했기 때문에 일치율이

떨어진 것이라고 생각되었다. 제2 표본집단에서 일치율이 가장 낮은 증례번호 제2번(슬라이드 번호 9: Fig. 3B2)의 경우, 유두종까지 포함하여 판독결과가 고르게 나왔는데 유두를 이루는 세포 층 수가 최고 10층까지 다양한 데 반해 세포의 이형성이 낮아 혼란을 초래했으리라 생각되었다. 제3 표본집단에서 가장 일치율이 낮은 증례번호 제2번(슬라이드 번호 25: Fig. 3C2)의 경우 세포의 이형성이 높지만 유두상 구조가 유지되어 상대적으로 낮은 등급이 주어졌다고 생각되었다.

이번 조사에서는 수련의들이 전문의들보다 판독일치율이 높은 것으로 관찰되었다. 이는 수련의들의 경우, 경험이 많고 옛날 WHO 분류에 이미 익숙한 전문의에 비하여 새로운 체계에 빨리 적응하기 때문으로 분석된다. 전문의 중에서도 실무경력 기간이 길면 길수록 재현성이 낮은 점이 이러한 분석을 뒷받침해준다고 할 수 있다. 1973년 WHO 분류에서 새로운 WHO/ISUP 분류체제로 전환하기 위해서는 새로운 등급체계를 지속적으로 홍보해야 할 것이다. 또 당분간 두 등급체계를 함께 사용하는 것도 재현성을 향상시키는 좋은 방법이라 생각한다.

## 감사의 글

본 연구는 대한병리학회 전체 회원의 도움으로 이루어질 수 있었으며 특히 슬라이드를 제공해 주신 15개 기관과 슬라이드 판독에 참여해주신 75명의 회원 여러분께 진심으로 감사 드립니다(가나다 순: 지면상 이름을 모두 실지 못함을 사과 드립니다). 가톨릭대학교 의과대학 병리학교실(이하 의과대학 병리학교실 생략), 고려대학교, 단국대학교, 동아대학교, 서울대학교, 성균관대학교, 순천향대학교, 울산대학교 서울아산병원, 연세대학교 신촌병원, 영남대학교, 인제대학교 부산 백병원, 전남대학교, 조선대학교, 한림대학교, 국립암센터.

## 참고문헌

1. Epstein JI, Amin MB, Reuter VR, Mostofi FK. The World Health Organization/International Society of Urological Pathology consensus classification of urothelial (transitional cell) neoplasms of the urinary bladder. *Am J Surg Pathol* 1998; 22: 1435-48.
2. Mostofi FK, Sorbin LH, Torloni H. Histological typing of urinary bladder tumors. *International histological classification of tumors. World Health Organization, Geneva: Switzerland, 1973.*
3. Mostofi FK, Davis CJ, Sesterhenn IA. Histological typing of urinary bladder tumors. *International histological classification of tumors. 2nd ed. Berlin: Springer Verlag, 1999.*
4. Sauter G, Algaba F, Amin MB, et al. Noninvasive urothelial neoplasia: WHO classification of noninvasive papillary urothelial tumors

- In World Health Organization classification of tumors. Pathology and genetics of tumors of the urinary system and male genital organs. Eble JN, Epstein JI, Sesterhenn IA (eds): Lyon, IARC Press, 2004; 110.
5. Bostwick DG. Natural history of early bladder cancer. *J Cell Biochem suppl* 1992; 161: 31-8.
  6. Busch C, Algaba F. The WHO/ISUP 1998 and WHO 1999 systems for malignancy grading of bladder cancer. Scientific foundation and translation to one another and previous systems. *Virchows Arch* 2002; 441: 105-8.
  7. Bostwick DG, Mikuz G. Urothelial papillary(exophytic) neoplasms. *Virchows Arch* 2002; 441: 109-16.
  8. Cheng L, Gu J, Zhang S, *et al.* Precise microdissection of human bladder carcinomas reveals divergent tumor subclones in the same tumor. *Cancer* 2002; 94: 104-10.
  9. Samarasinghe H, Makarov DV, Epstein JI. Comparison of WHO/ISUP and WHO classification of noninvasive papillary urothelial neoplasms for risk of progression. *Urology* 2002; 60: 315-9.
  10. Oosterhuis JW, Schapers RF, Janssen-Heijnen ML, Pauwels RP, Newling DW, ten Kate F. Histologic grading of papillary urothelial carcinoma of the bladder: prognostic value of the 1998 WHO/ISUP classification system and comparison with conventional grading systems. *J Clin Pathol* 2002; 55: 900-5.
  11. Montironi R, Lopez-Beltran A, Mazzucchelli R, Bostwick DG. Classification and grading of the non-invasive urothelial neoplasms: recent advances and controversies. *J Clin Pathol* 2003; 56: 91-5.
  12. Pich A, Chiusa L, Formiconi A, Galliano D, Bortolin P, Navone R. Biologic differences between noninvasive papillary urothelial neoplasms of low malignant potential and low-grade (grade 1) papillary carcinomas of the bladder. *Am J Surg Pathol* 2001; 25: 1528-33.
  13. Mikuz, G. The reliability and reproducibility of the different classifications of bladder cancer. In: Hauptmann S, Dietland, M, Sorbinha-Simoes M eds. *Surgical Pathology Update 2001*. Berlin: ABW-Wissenschaftsverlag, 2001; 114-5.
  14. Yorukoglu K, Tuna B, Dikicioglu E, *et al.* Reproducibility of the 1998 World Health Organization/International Society of Urologic Pathology classification of papillary urothelial neoplasms of the urinary bladder. *Virchows Arch* 2003; 443: 734-40.
  15. Coblenz TR, Mills, SE, Theodorescu D. Impact of second opinion pathology in the definitive management of patients with bladder carcinoma. *Cancer* 2001; 91: 1284-90.
  16. Jones TD, Cheng L. Papillary urothelial neoplasm of low malignant potential: evolving terminology and concepts. *J Urol* 2006; 175: 1995-2003.
  17. Cheng L, Neuman RM, Nehra A, Spotts BE, Weaver AL, Bostwick DG. Cancer heterogeneity and its biologic implications in the grading of urothelial carcinoma. *Cancer* 2000; 88: 1663-70.
  18. Cheng L, Cheville JC, Neumann RM, Bostwick DG. Natural history of urothelial dysplasia of the bladder. *Am J Surg Pathol* 1999; 23: 443-7.
  19. Oyasu R: World Health Organization and International Society of Urological Pathology classification and two-number grading system of bladder tumors. *Cancer* 2000; 88: 1509-12.
  20. Murphy WM, Takezawa K, Maruniak NA. Interobserver discrepancy using the 1998 World Health Organization/International Society of Urologic Pathology classification of urothelial neoplasms: practical choices for patient care. *J Urol* 2002; 168: 968-72.