

근치윤성 방광암에서 화학방사선 병용을 통한 방광보존치료

연세대학교 의과대학, 연세암센터*, 방사선종양학교실†, 비뇨기과학교실†

조재호*† · 임지훈*† · 성진실*† · 표홍렬*† · 금응섭*† · 서창욱*† · 홍성준†

목적: 근치윤성 방광암에서 경요도 절제술 후 화학방사선 병용을 통한 방광보존치료를 시행하여 국내에서는 처음으로 그 예비 결과를 발표한 바 있으며, 장기 추적 관찰 결과를 토대로 본 치료법의 효과를 분석하고자 한다.

대상 및 방법: 1991년부터 1994년까지 병기 T2 에서 T4NxM0의 근치윤성 방광암을 가진 25명의 환자에 방광보존치료법이 시행되었다. 경요도절제술을 통해 가능한 최대한의 방광 종양을 제거한 후 항암제와 방사선요법을 병용하여 시행하였다. 병용치료는 methotrexate, vincristine, adriamycin, cisplatin (M-VAC) 제제로 3회 전보조화학요법을 먼저 시행한 후 cisplatin이 방사선 조사 첫째 주와 넷째 주에 동시에 투여되는 동시화학방사선 요법이 시행되거나(1군), 동일하게 동시화학방사선 요법이 먼저 시행되고 이후 methotrexate, cisplatin, vinblastin (MCV) 제제로 화학요법을 2회 시행하거나(2군), 또는 동시화학방사선 요법만 시행되었다(3군). 각 군의 환자분포는 1군 4명, 2군 14명, 3군 7명이었다. 방사선 치료는 하루에 1회 1.8 혹은 2 Gy를 40~45 Gy 정도까지는 진골반에 조사한 후 방광 전체에 추가로 9~10 Gy를 추가 조사하고, 다시 방광내 종양 부위에 추가 조사하여 총 60~65 Gy까지 조사하였다. 추적관찰 기간의 중앙값은 70개월 이었다.

결과: 본 치료와 관련된 독성은 대부분 Grade 2 이하의 경미한 독성이었으며, Grade 3 이상의 독성은 급성합병증으로 혈액학적 독성 1예와 만성합병증으로 방사선 방광염이 2예가 있었다. 전체 대상환자의 5년 생존율은 67.3%였다. 25명 중 20명(80%)에서 화학방사선 병용요법 후 완전 관해를 얻었다. 또한 전체 생존환자 16명 중 10명(63%)에서 방광을 보존하고 있었으며, 생존율에 영향을 미치는 인자에 대한 다변량분석을 시행하였는데, T-병기($p=0.013$), 완전관해 유무($p=0.002$)가 통계적으로 유의한 인자였다.

결론: 본 기관에서 시행되어진 근치윤성 방광암에 대한 방광보존치료법은 기존의 근치적 방광절제술에 비하여 동등한 치료성적을 내는 동시에 63%에서 장기보존이 가능하였다. 따라서 본 치료법이 방광암의 치료에 적극적으로 적용되어야 할 것으로 생각하며 향후 여러 기관이 참여하는 활발한 연구를 통해 한국인에게 가장 적절한 치료법을 개발해야 될 것으로 생각한다.

핵심용어: 근치윤성 방광암, 방광보존요법, 화학방사선 병용요법, 경요도절제술

서 론

방광근 침윤을 보이는 진행성 방광암의 최선의 치료방법은 현재까지 논란의 대상이 되고있다. 미국 등지에서는 아직까지 근치적 방광절제술이 표준치료법으로 되어있지만, 영국이나 유럽 등지에서 주된 치료법은 근치적 방사선치료 및 구제 수술요법이다. 근치윤성 방광암을 근치적 방광절제술 단독요법으로 시행할 경우 예상되는 5년 생존율은 50%에 미치지 못하며, 원격전이율은 40~60%에 달한다.^{1~3)} 또한 방사선치료를 근치윤 방광암에서 단독요법으로 시행할 경우에도

역시 30~50% 정도의 국소제어율과 20~40% 정도의 낮은 5년 생존율밖에 얻지 못한다.^{4~7)}

1980년대 후반부터 cisplatin을 포함하는 화학요법 제제(CM cisplatin and methotrexate alone, CMV with vinblastin, MVAC with vinblastin and adriamycin 등)가 이행상피세포암에서 높은 반응율을 보인다는 보고들이 나왔다.^{8~10)} 또한 비슷한 시기에 Cisplatin의 방사선 감작효과가 전임상실험을 통해 밝혀지게 되었다.^{11, 12)} 이는 곧바로 cisplatin을 포함하는 화학요법과 방사선의 병용요법을 통한 장기보존을 위한 활발한 임상 연구로 이어졌고, 일부 기관에서는 여기에 경요도절제술을 포함하여 시행하였다.^{13~19)} 방광을 제거하게 되는 경우 흔히 시행되는 요로전환술은 그 자체의 수술 합병증과 배에 stoma나 외부집뇨기 등을 지니고 다녀야 한다는 신체상의 열등감과 불편함을 수반한다. 1980년대에 들어서면서 여러 가지 형태의 비실금형 요로전환술 및 방광대치술이 개발되어 환자의

이 논문은 2001년 8월 6일 접수하여 2001년 11월 14일 채택되었음

책임저자: 성진실, 연세의료원 연세암센터 방사선종양학과
Tel: 02)361-7656, Fax: 02)312-9033
E-mail: jsseong@yumc.yonsei.ac.kr

삶의 질이 많이 향상되었지만, 아직은 여러 형태의 요로전환술 모두 각각의 장단점이 있으며 어느 방법도 완전한 방법이라고 말할 수 없다. 따라서 방사선, 화학요법, 경요도절제술 등의 병용요법을 통해 장기 보존치료에 대한 노력의 의미는 크다고 할 수 있다.

장기 보존 화학방사선 병용요법에 대한 여러 연구기관의 초기 결과는 근치적 수술요법과 대등한 생존율을 보이면서 동시에 높은 장기 보존율을 보이고 있다.^{20, 21)} 연세암센터에서도 국내에서는 처음으로 1991년부터 1994년까지 경요도절제술 후 화학방사선 병용을 통한 방광보존치료를 시행하여 그 예비 결과를 발표한 바 있으며,²³⁾ 급변 장기 추적 관찰 결과를 토대로 경요도절제술, 화학요법 및 방사선 병용요법을 통한 장기보존율과 생존율, 합병증률을 분석하고자 하며, 또한 이 치료의 장단점 등을 파악하여 적절한 치료 지침을 제시하여 보고자 한다.

대상 및 방법

1991년 1월부터 전향적으로 4년간 연세암센터에 내원하여 근치윤성 방광암으로 진단되어 방광보존 화학방사선 병용치료에 대한 설명을 듣고 이에 동의한 26명의 환자를 대상으로 그 치료 효과 및 독성을 분석하였다. 이 중 1명은 치료에 대한 급성독성 및 환자의 이해부족으로 초기에 치료를 거부하여 제외되었고, 25명을 대상으로 결과를 분석하였다. 추적 관찰기간은 49개월에서 86개월로 중앙값은 70개월(5.8년)이었다. 환자선정기준은 원격전이가 없는 이행상피세포암으로 조직학적 진단이 된 환자로서, 국소림프절 전이 유무와는 무관하게 AJCC 체계에 의한 T 병기가 T2 이상이며, 환자의 전신 수행도(performance status)가 ECOG 기준으로 Grade 0~2 이고, 골반부위에 방사선 치료를 받은 경력이 없어야하며, 혈

청 creatinine이 2.0 mg/ml 이하이고, 24시간 creatinine clearance가 60 mg/min 이상이며, 조혈기능(백혈구 4,000/mm³ 이상, 혈소판: 100,000/mm³ 이상)에 이상이 없는 경우 등으로 하였다(Table 1). 모든 환자에 있어서 치료 전 평가로 병력청취 및 이학적 검사, 흉부 단순 X선 검사, 일반 혈액 검사, 뇨 검사, 배설성 요로조영술, 방광경, 복부 및 골반 부위 전산화 단층촬영 혹은 자기공명영상 및 전신 골주사를 시행하였다. 대상 환자의 특성을 살펴보면 남자와 여자가 각각 20명, 5명이었고, 연령은 50세부터 84세로 중앙값은 67세였으며 전신 수행도는 ECOG 기준으로 Grade 1, 2가 각각 12명, 13명이었다. 전례가 이행상피세포암이었고, 분화도는 Grade I, II, III가 각각 1명, 12명, 12명 이었다. 형태는 유두상과 비유두상이 각각 15명, 10명이었다. 방광내 종양의 수는 1~4개로 단일 병변인 경우(10명)보다 복수 병변인 경우가 15명으로 많

Table 2. Patient and Tumor Characteristics

		No. of patients
Sex	Male	20
	Female	5
Age	range	50~84
	median	67
ECOG	G1	12
	G2	13
Pathology	TCCa*	25
	Non-TCCa	0
WHO Grade	G I	1
	G II	12
	G III	12
AJCC stage	II	23
	III	2
T-stage	T2	10
	T3	14
	T4	1
Type of pathology	papillary	15
	non-papillary	10
No. of lesions	single	10
	multiple	15
Tumor size (long diameter)	range(cm)	2~7
	mean(cm)	4.2

*TCCa : transitional cell carcinoma

Table 1. Eligibility Criteria for Bladder Preservation

ECOG performance status	0~2
AJCC Stage (1997)	
T stage	T2~T4
N stage	N0~N2
M stage	M0
Hematologic function	
anemia	(-)
leukocytopenia	(-)
thrombocytopenia	(-)
Renal function	
Serum creatinine	<2.0 mg/ml
24 hour Ccr*	>60 mg/mim

*Ccr: creatinine clearance

았다. 종양의 크기는 장경 2~7 cm 범위로 평균 4.2 cm 이었다(Table 2).

모든 대상 환자에서 우선적으로 경요도절제술을 통해 가능한 최대한의 방광 종양을 제거하였으며, 이후 항암제와 방사선요법을 병용하여 시행하였다. 항암제와 방사선의 병용은 크게 세 가지 형태로 이루어졌는데, 1군은 methotrexate 30 mg/m², vincristine 3 mg/m², adriamycin 30 mg/m², cisplatin 70 mg/m² (M-VAC 제제)으로 3회 전보조화학요법을 먼저 시행한 후 방사선감작 효과가 있는 cisplatin (70 mg/m²)이 방사선 조사 첫째 주와 넷째 주에 동시에 투여되는 동시화학방사선 요법이 시행되었으며, 2군은 1군에서와 동일한 용법의 동시화학방사선 요법이 먼저 시행되고 이후 methotrexate 30 mg/m², cisplatin 100 mg/m², vinblastin 3 mg/m² (MCV 제제)으로 화학요법을 2회 시행하였으며, 3군은 동시화학방사선요법이 먼저 시행된 후 이로 인한 독성으로 MCV 제제 화학요법을 거부하거나, 혈구 수치 감소가 심하여 시행하지 못한 경우 혹은 환자가 M-VAC 제제 전보조화학요법을 거부하여 동시화학방사선 요법만 시행되었던 경우이다. 각 군의 환자분포는 1군 4명, 2군 14명, 3군 7명이었다. 이를 Fig. 1에서 도식화하였다.

방사선치료는 전방조사 및 좌우측방 조사의 3문 조사 혹은 전후좌우 4문 대항조사법(4-field box technique)을 취하였다. 사용된 에너지는 주로 6 MV 혹은 10 MV 의 고에너지 방사선을 이용하여 치료하였고, 하루에 1회 1.8~2 Gy를 주 5회 시행하였다. 40~45 Gy 까지는 좌우측방 조사면에서 직장의 후방 일부를 차폐하면서 진골반(true pelvis)을 조사범위로 하였으며, 이후 방광 전체에 추가로 9~10 Gy를 조사하고, 다시 조사범위를 축소하여 방광내 잔류 종양 부위나 종

양을 제거한 부위에 총 60~65 Gy까지 조사하였다.

방사선 및 항암화학 요법이 종료된 후 치료반응을 평가하기 위해 모든 치료 종료 후 1개월에 방광경 조직검사 및 소변 세포검사를 시행하였는데, 두 검사 모두가 음성일 경우는 완전관해로, 그렇지 않은 경우는 부분관해로 판정하였다. 이후 추적관찰은 치료 종료 후 2년간은 매 3개월마다 이학적 검사, 요세포검사 및 방광경검사를 시행하였고, 이후로는 6개월에 한 번씩 시행하였으며, 1년마다 흉부 X-ray, 복부초음파, 전신골주사, 및 골반부위 전산화 단층촬영을 시행하였다. 중앙 값 5.8년의 추적관찰을 통해 전체 환자의 생존율, 치료반응율, 국소 및 원격재발율, 방광보존율 및 방광기능, 예후인자에 따른 생존율 분석 등을 시행하였다. 생존율의 통계학적 분석은 Kaplan-Meier method를 이용하였고, 예후 인자의 유의성 검증은 log-rank test로 하였다.

결 과

본 연구의 대상 환자 25명의 화학방사선 요법에 대한 순응도 및 독성을 분석해보았다. 먼저 화학요법과 방사선의 병용 방식에 따라 나눈 각 군 별로 그 순응도를 보면, 1군은 4명 모두 예정대로 화학요법 및 방사선치료가 진행되었고, 2군(14명)에서는 동시화학방사선 요법 시행 후 예정된 2회의 화학요법 중 치료로 인한 독성으로 1회만 시행한 환자가 4명 있었으며, 계획된 방사선 조사선량 60~65 Gy 중 치료로 인한 독성 등으로 환자가 거절하여 40 Gy만 시행되고 추가 방사선 치료를 시행하지 않은 3예가 있었으며, 동시화학요법만을 시행했던 3군(7명)에서는 40 Gy의 방사선만 시행한 경우가 1명 있었다. 본 치료와 연관된 급성 및 만성 독성에 대하여 RTOG/EORTC toxicity criteria 기준에 의거하여 분석하였는데, 대부분 Grade 2이하의 경미한 독성이었으며, Grade 3

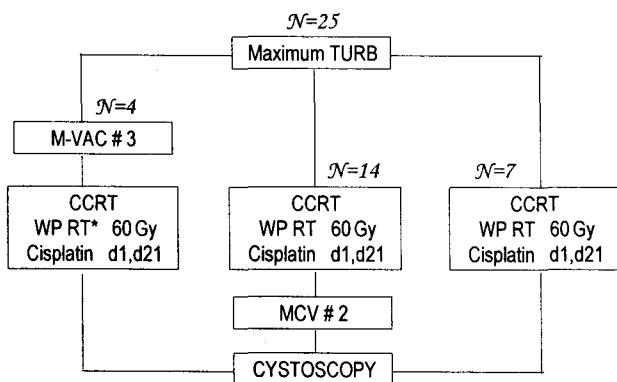


Fig. 1. Protocol for treating invasive bladder cancer with combined TURB, chemotherapy, and radiotherapy for bladder preservation. Number (N) of patients treated at each phase are shown. *whole pelvis radiotherapy.

Table 3. Treatment Complications

Type	No. patients	
	Grade II	Grade III
Acute complication*		
Hematologic	3	1
Non-hematologic	9	0
Chronic complication†		
Hematologic	0	0
Non-hematologic		
radiation cystitis	2	2
radiation proctitis	1	0

*†based on RTOG/EORTC toxicity criteria

이상의 독성은 급성합병증으로 혈액학적 독성 1예 와 만성 합병증으로 방사선 방광염이 2예가 있었다(Table 3).

전체 대상환자의 5년 생존율은 67.3%였다(Fig. 2). 25명 중 20명(80%)에서 화학방사선 병용요법 후 완전 관해(complete remission)를 얻었다. 20명의 완전 관해를 얻은 환자 중에서 9

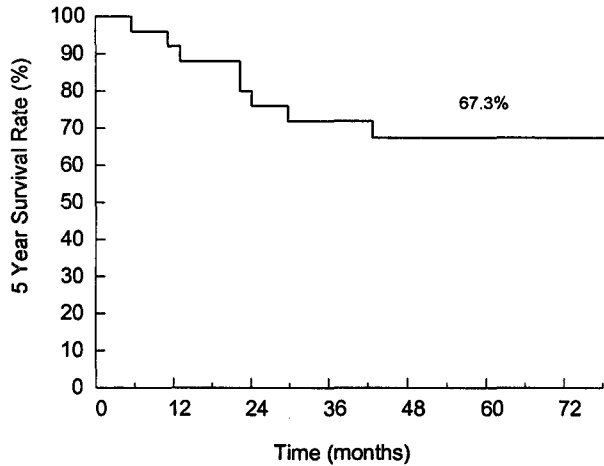


Fig. 2. Actuarial Overall Survival of patients with invasive bladder cancer who were treated with combined modality treatment.

명(45%)이 국소재발을 경험하였으며, 11명(55%)은 국소재발이 없었다. 완전 관해 후의 국소재발 양상을 표재성(혹은 비침윤성) 재발과 침윤성 재발로 분류할 경우 각각 5예, 4예였다. 표재성 재발을 하였던 5명의 환자에 대한 구제요법으로서 모두 경요도절제술 및 BCG 혹은 mitomycin-C 방광내 주입치료를 하였는데, 4명은 이 치료로 현재까지 무병상태이고, 1명은 보존적 구제요법 후에도 반복되는 재발로 근치적 방광절제술을 시행하여 현재까지 무병상태이다. 그리고, 화학방사선 병용요법에 완전관해를 얻지 못한 환자가 5명이었는데, 이 중 1명은 무 반응(no response)이었고, 4명은 부분 반응(partial response)을 보였다. 반응이 없었던 1예는 1차례 경요도절제술 및 BCG 주입 치료를 시행하였는데 지속성의 병변으로 근치적 방광절제술을 시행하였고, 방광절제술 후 25개월에 다시 골반내 병변 재발로 사망하였다. 부분 반응을 보였던 4명의 환자 중 첫 번째 환자는 근치적 방광절제술을 시행하여 추적기간 81개월에 무병상태를 유지하고 있고, 두 번째 환자는 수술 후 3개월에 복부대동맥 림프절에 전이가 발견되었으며, 질병 진행으로 6개월만에 사망하였다. 세 번째는 근치적방광절제술을 시행하였으나, 20개월에 국소재발과 함께 폐전이 발생하였다. 나머지 한 명은 근치적 방광

Table 4. The Outcome of Organ Preservation Treatment

No.	CTx group	RT dose (Gy)	RES	Patterns of Local failure	Distant metastasis	Salvage Treatment	Ultimate Local Control
1	1	64.8	PR	persistent	PALN	Systemic CTx	No
2	2	65.0	CR	invasive	No	Radical cystectomy	Yes
3	2	40.0	CR	superficial	No	TUR+BCG instillation	Yes
4	1	64.0	CR	No	No	-	Yes
5	2	40.0	CR	superficial	No	BCG instillation	Yes
6	2	40.0	CR	No	lung	Systemic CTx	Yes
7	3	66.0	CR	invasive	No	TUR+BCG instillation	Yes
8	2	64.0	CR	No	No	-	Yes
9	2	64.0	CR	No	Lung	Systemic CTx	Yes
10	3	55.0	CR	No	No	-	Yes
11	2	55.8	CR	No	No	-	Yes
12	2	65.0	CR	No	bone	Systemic CTx	Yes
13	1	64.8	NR	persistent	No	Radical cystectomy	No
14	3	64.8	CR	No	No	-	Yes
15	2	65.0	CR	superficial	No	TUR+MMC instillation	Yes
16	2	64.0	PR	persistent	No	Radical cystectomy	Yes
17	2	64.8	CR	No	No	-	Yes
18	3	64.8	CR	No	No	-	Yes
19	2	59.8	CR	No	No	-	Yes
20	1	64.8	CR	superficial	No	BCG instillation	Yes
21	2	65.0	CR	invasive	No	TUR+BCG instillation	No
22	3	64.8	CR	invasive	No	TUR+BCG instillation	No
23	2	64.8	PR	persistent	lung	TUR+BCG instillation	No
24	3	39.6	PR	persistent	No	Radical cystectomy	No
25	3	64.8	CR	superficial	No	TUR+BCG instillation	Yes

제거술을 시행하고 출혈 및 패혈증의 합병증으로 인해 사망하였다. 구제요법까지 시행한 후의 최종 국소제어율(Ultimate local control)은 69.8%였다. 5명(20%)에서 원격전이가 발생하였다(Table 4).

전체 생존환자 16명 중 10명에서 방광을 보존하고 있어 63%의 방광보존율을 보이고 있었으며, 보존된 방광의 기능상태를 다음과 같이 분류하였는데, 배뇨증상이 없고, 정상 용적을 가지는 경우에 우수(excellent), 방광용적이 약간 감소되었을 경우 양호(fair), 그리고 혈뇨, 배뇨통, 혹은 빈뇨 등이 있는 경우는 불량(poor)으로 분류하였다. 우수, 양호, 및 불량으로 판정된 경우는 각각 70%, 20%, 10% 였다(Table 5).

생존율에 영향을 미치는 예후 인자에 대한 다변량 분석 결과 T 병기($p=0.013$), 완전관해유무($p=0.002$)가 통계적으로 유의하였으며, 경요도절제술의 완전성($p=0.058$), 세포유형($p=0.591$), 병변의 수($p=0.618$), 병변의 크기($p=0.859$), 화학방사선 병용 방식에 의한 군($p=0.407$) 등은 통계적으로 유의하지 않았다. 세포유형과 경요도절제술의 정도를 병용하여 분류해

볼 경우, 유두상 세포형을 가지면서 완전 경요도절제술이 된 경우는 1군, 유두상 세포형이면서 불완전 경요도절제술이 되거나 비유두상 세포이면서 완전 경요도절제술이 시행된 경우를 2군, 비유두상 세포이면서 불완전 경요도절제술이 시행된 경우를 3군으로 나눌 수 있었다. 각 군의 생존율은 1군 87.5%, 2군 75%, 그리고 3군이 20%로 나와 통계적으로 의미 있는 차이($p=0.0113$)를 보였다(Fig. 3).

고 안

암 치료법의 점진적인 발달로 생존율이 향상되고 생존기간이 길어져서 환자의 삶의 질에 대한 관심이 높아지게 되었다. 특히 장기보존치료에 대한 연구가 활발히 이루어져 지난 10여 년간 몇몇 악성 종양에서 다병용치료법에 의한 장기보존요법이 표준 치료법이 되었다. 유방암, 상하지 악성육종, 후두암, 항문암 등이 그 대표적인 예가 된다. 최근 방광암에서도 역시 이러한 시도가 시행되어 조기 결과는 근치적 수술요법과 대등한 생존율을 보이면서 동시에 높은 장기 보존율을 보이고 있다.^{20, 21)}

방광보존요법의 일환으로 다병용요법에 관한 가장 초기 연구 중에서 National Bladder Cancer Cooperative Group에서 보고된 것이 있다.²²⁾ 모두 근치적 방광절제술에 내과적 금기 증인 환자로써 근침윤성 방광암을 가진 70명이 이 연구에 포함되었으며, 매 3주 간격으로 방사선과 동시에 Cisplatin 70 mg/m² 이 투여되었다. 방사선은 방광, 방광주위조직 및 골반 입과절에 45 Gy, 방광내 종양에 추가 19.8 Gy로 총 64.8 Gy가 조사되었다. 완전관해율은 70%였으며, 완전관해 및 불완전관해 소견을 보인 환자들의 4년 생존율은 각각 57%, 11%였다. 이 고무되는 결과를 바탕으로 Kaufman 등¹³⁾이 근치절제가 가능한 근침윤성 방광암 환자 53명을 대상으로 임상 2상 화학방사선병용 장기보존치료를 시행하였다. 이 연구에서는 육안종양을 제거한 환자에서 방사선 후 더 높은 완전관해율을 얻을 수 있다는 보고들을 배경으로 모든 환자에게 경요도절제술을 먼저 시행하고, 이후 화학방사선 요법을 진행하였다. 경요도절제술 후 2회의 MCV 제거의 전보조화학요법을 시행하고, 전골반에 40 Gy의 방사선 및 cisplatin 동시요법을 시행하는 방식이었다. 40 Gy 시행 후 완전관해를 얻은 환자들은 추가로 24.8 Gy의 방사선을 시행받았으며, 화학방사선 병용요법의 독성으로 치료를 수행할 수 없었던 환자와 40 Gy에 완전관해를 얻지 못한 환자, 그리고 구제요법이 필요했던 환자에서 근치적방광절제술이 시행되었다. 결과로 5년 생존율은 48%이었으며, 단 2명의 환자에서 발생한

Table 5. Bladder Preservation Rate & Functional Status

Bladder Preservation Rate in Survivors		10/16 (62.5%)
Functional status of preserved bladder		
Group	Criteria	No. of pts (%)
Excellent	no urinary symptom & normal capacity	7 (70)
Fair	mild decreased capacity	2 (20)
Poor	hematuria, dysuria & frequency	1 (10)

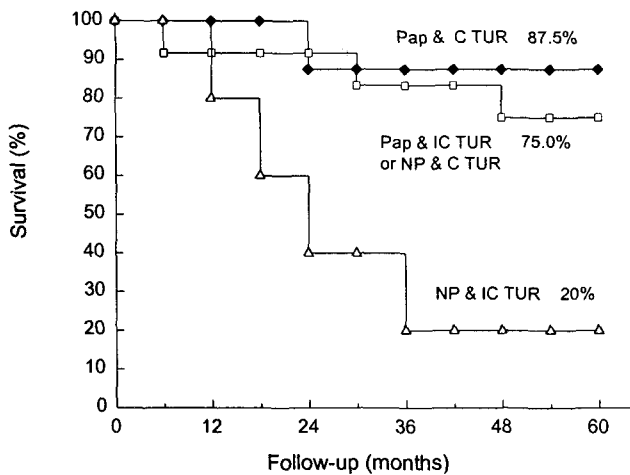


Fig. 3. Survival of subgroups according to tumor shape and TUR status. Pap: papillary. NP: nonpapillary. C TUR: complete TUR. IC TUR: incomplete TUR.

Table 6. Summary of Combined Modality Treatment for Organ Preservation in the patients with Invasive Bladder Carcinoma

Series	No. of Patients	Therapy	CR	5-year OS	5-Year Survival with Bladder Preservation	Bladder Preservation in Survivors
Houssett et al ¹⁵⁾	54	TUR+Concurrent 5-FU-DDP/RT	74	63	NA	NA
Shiple et al ²⁴⁾	123	TUR with or without MCV+Concurrent DDP/RT	59	49	38	NA
Dunst et al ¹⁴⁾	139	TUR+Concurrent DDP/RT	NA	52	41	83
Kachnic et al ²⁵⁾	106	TUR with MCV+Concurrent DDP/RT	70	52	43	NA
Tester et al ¹⁷⁾	91	MCV+Concurrent DDP/RT	75	62*	44	NA
Given et al ²⁶⁾	93	TUR with MCV+Concurrent DDP/RT	63	51	18	NA
Tester et al ¹⁶⁾	42	Concurrent DDP/RT	66	64,	41	NA
Rotman et al ²⁷⁾	20	TUR+Concurrent 5-FU/RT	74	39	NA	NA
Current series	25	TUR with or without MCV/MVAC+Concurrent DDP/RT	80	67.3	40	62.5

*Only 3, 4 years survival rates were available.

간헐적 혈뇨 이외에는 방광이나 직장에 합병증이 없었다. 48개월의 중앙 추적기간에 생존율의 감소 없이 58%의 방광 보존율을 보였다. 전보조화학요법과 40 Gy의 방사선조사 후 완전관해를 얻은 27명의 환자 중 81%에서 방광의 기능이 보존되었다. 이러한 초기의 향상된 치료 결과들을 바탕으로 이후 장기보존요법의 일환으로 다병용요법에 대한 연구가 University of Erlangen, University of Paris, Radiation Therapy Oncology Group (RTOG), 그리고 Massachusetts General Hospital 등에서 주도적으로 이루어졌으며, 이외에도 많은 연구기관에서 그 결과가 보고되었다(Table 6). 본 연구기관의 결과 역시 전체 대상환자의 5년 생존율 67.3%, 생존환자 중 장기보존율 62.5%로 비슷한 성적을 보여주고 있다.

이러한 다병용요법에 의한 장기보존치료에도 불구하고 일부 환자에선 국소재발이 발생하여 결국 방광제거술을 통한 구제요법을 시행하여 자신의 기능성 방광을 보존하지 못하는 경우가 있는데, 이러한 환자들은 임상적 혹은 나아가서 생물학적 예후 및 표지 인자 등을 통해 미리 예측하여 방광 보존이 힘든 경우로 판단되면 방광제거술을 시행하고, 그 반대의 경우는 적극적으로 장기보존치료를 해야한다는 주장이 최근 들어 활발하게 보고되고 있다. 방광보존 병용요법에 관한 보고 중 가장 많은 환자수를 가진 연구가 University of Erlangen의 Dunst 등¹⁴⁾에 의해 보고되었으며, 국소적으로 진행된 139명의 환자를 대상으로 경요도 절제술, 동시화학 방사선 요법(56 Gy)을 시행하였다. 5년 생존율에 가장 큰 영향을 미치는 인자는 경요도 절제술 후 잔류종양의 부피였다. 경요도절제술로 종양이 완전히 제거된 경우, 미세잔존암이 있는 경우, 그리고 육안암이 있는 경우에 대해서 각각의 5년 생존율은 81%, 53%, 31% 였다. 5년 생존자 가운데 방광을 보존한 경우는 83%였다. 이 연구에서는 방광종양이 경요도

적으로 완전히 절제된 경우에 방사선 보조요법이 의미가 있음을 주장하였고, 이런 경우 방광보존율은 경요도 절제술만 시행하고 75%의 방광보존율을 보고했던 Herr 등²⁸⁾의 결과에 비해서도 90%의 높은 방광보존율을 보였다. Massachusetts General Hospital (MGH)에서²⁹⁾는 방광보존 병용요법으로 치료 받은 40명의 임상 및 해부병리적 특성을 분석하였다. 다변량 분석에서 중앙병기, 상피내세포암의 부재가 완전관해의 의미 있는 인자였다. 완전관해를 얻지 못한 환자는 높은 원격전이와 짧은 생존율을 보였다. 이러한 이유로 완전관해 여부를 관찰하기 위해 반복적인 방광경을 시행하여, 화학방사선요법 종료 전에 재발이 의심되는 환자를 골라내어 이러한 고위험군 환자들은 추가적인 화학방사선요법에 의한 독성을 더 야기하지 말고, 직접적으로 방광제거술을 시행하도록 권유하였다. Cooke 등³⁰⁾은 근침윤성 방광암으로 진단된 51명의 환자의 생검조직에서 Bcl-2 및 p53 에 대한 면역조직화학 염색을 시행하였다. 이 연구에서 Bcl-2 및 p53 발현이 종양의 병기나 환자의 생존율과의 연관성은 발견할 수 없었다. 하지만, Bcl-2 발현이 없는 환자가 cisplatin 전보조화학요법을 시행한 경우 Bcl-2 발현이 있는 환자에 비해 월등히 높은 중앙생존기간을 보였다(72 months vs 17 months, $p=0.03$). 그들은 이러한 결과들을 바탕으로 세포증식과 apoptosis에 관여하는 여러 생물학적 표지자에 대한 추가 연구를 통해 기존의 예후 인자에 추가적인 정보를 얻을 필요성을 주장하였다.

일부 보고에 의하면 다병용 장기보존요법 후에 20-30%에서 표재성 재발을 한다고 보고되고 있다. MGH에서는 76 명의 환자 중 18명(24%)이 표재성 재발을 하였으며, 이들에 대해서 구제요법으로 경요도절제술 및 방광내 약물주입을 시행하였는데, 이 중 14명이 15~49개월의 추적기간에 무병상태를 유지 할 수 있었다고 보고하고 있다.²⁴⁾ 본 연구에서는

전체 25명의 환자 중 20명이 완전관해를 얻었고, 이 중 5명(25%)이 표재성 재발을 하였다. 1명은 반복되는 표재성 재발로 방광제거술을 시행하였고, 나머지 4명은 모두 표재성 재발 이후 23~60개월 추적기간에 무병상태를 유지하고 있다. 본 기관의 연구에서 침윤성 재발은 4명(20%)에서 발생하여 표재성 재발을 포함하면 총 45%의 재발율을 보였다. 따라서 다병용 장기보존 요법에 의해 치료받는 모든 환자들은 정기적인 검사가 필요하다고 생각된다.

일반적으로 알려져 있는 방광암의 예후인자로는 종양의 침윤정도, 병기, 세포 분화도, 종양의 크기가 중요한 것으로 보고되었고, carcinoma in situ의 동반, 비유두상 세포형, 다발성 병변, 림프절 전이, 요관 폐쇄 등이 불량한 예후과 관계된다고 하였다. 본 연구에서도 생존율에 영향을 미치는 예후인자에 대한 다변량 분석 결과 T 병기($p=0.013$), 완전관해유무($p=0.002$)가 통계적으로 유의하였으며, 경요도절제술의 완전성($p=0.058$), 세포유형($p=0.591$), 병변의 수($p=0.618$), 병변의 크기($p=0.859$), 화학방사선 병용 방식에 의한 군($p=0.407$) 등은 통계적으로 유의하지 않았다. 본 연구에서는 대상환자 수가 적어서 경요도절제술의 범위가 다른 문헌에서 보고되고 있는 것처럼 독립적인 예후 인자로 나타나지는 않았다고 생각되며, 세포유형과 경요도절제술의 정도를 병용하여 유두상 세포형을 가지면서 완전 경요도절제술이 된 경우는 1군, 유두상 세포형이면서 불완전 경요도절제술이 되거나 비유두상 세포이면서 완전 경요도절제술이 시행된 경우를 2군, 비유두상 세포이면서 불완전 경요도절제술이 시행된 경우를 3군으로 나누어 이에 따른 생존율을 분석한 결과 각 군의 생존율은 1군 87.5%, 2군 75%, 그리고 3군이 20%로 나와 통계적으로 의미있는 차이($p=0.047$)를 보였다.

국소진행성 방광암에 대한 화학방사선 병용요법에 있어서 독성을 최소화하면서 방광보존율을 극대화하기 위한 최선의 화학요법제제, 적정 방사선 선량 및 선량분할공식, 방사선의 화학요법과의 적절한 병용형태(동시, 연속) 등에 대해서는 뚜렷한 규명이 되어있지 않은 상태이다. 진행성/전이성 방광암을 가진 환자를 대상으로 한 무작위 임상연구에서 cisplatin 단독에 비해 MCV, M-VAC 제제의 병용요법이 생존율을 향상시키진 않았지만, 더 높은 반응률을 보였다.^{31, 32)} 일부 보고에서는 방광암에서 방사선과 cisplatin/5-FU의 병용요법이 뛰어난 반응을 보였다.^{15, 27)} 적절한 화학요법과 방사선 병용형태에 관련한 연구로서 방사선치료에 앞서 시행되는 전보조 화학요법에 관한 효과를 보고한 4개의 무작위임상연구에서 생존율을 증가시키지 못함을 보고하고 있지만,³³⁻³⁵⁾ Nordic Cooperative Bladder Cancer Study에서는 수술 전 방사선치료

와 방광제거술을 시행 예정인 환자에서 cisplatin과 doxorubicin 제제로 2회 전보조화학요법을 시행하여 5년 추적기간에 12%의 유의한 생존율 증가를 보고하고 있다.³⁶⁾ RTOG에서는 방광보존요법으로서 동시화학방사선요법을 시행하기 전에 전보조화학요법으로 MCV 제제를 사용한 경우와 사용하지 않은 경우를 비교하는 임상 3상 연구를 시행하였는데, 전보조화학요법을 시행한 군과 시행하지 않은 군 사이에 완전관해율이나 생존율에 통계적으로 유의한 차이가 없었다.²⁴⁾ Vikram 등은 방사선 조사에 있어서 변형분할조사방식(altered fractionation)을 도입한 연구에서 높은 완전관해율(89%)과 생존율(60%, 3 year)을 보고하고 있다.³⁷⁾ 특히 Housset M 등의 연구에서 특이한 결과로는 1회 3 Gy씩 하루에 2회 조사하는 방식으로 총 24 Gy를 5-FU/Cisplatin 화학요법과 동시에 투여하였는데, 임상적으로 완전관해를 얻은 18명에서 계획된 수술 후의 방광절제 표본의 조직검사소견상 모든 환자(100%)에서 병리적 완전관해 소견을 보였다. 한편 수술 전 경요도절제술과 MVAC 제제 화학요법만을 시행한 경우에 임상적으로 완전관해를 얻은 것으로 생각되는 환자의 방광절제 표본에서 단지 50%에서만 잔류 종양이 없었다는 것이 Scher 등³⁸⁾에 의해 보고된 바 있다. 따라서 University of Paris (Housset et al)의 이 연구는 방광보존치료법으로서 동시화학방사선요법의 좋은 뒷받침이 되는 근거 자료를 제시하고 있다고 볼 수 있다. 본 기관에서 시행된 연구에서는 항암제와 방사선의 병용이 앞서 기술한 바대로 크게 세 가지 형태로 이루어졌는데, 각 군에 따른 생존율의 차이는 없었다. 각 군에 분포된 환자수가 적어서 이를 의미있는 결과로 보기는 힘든 면이 있다고 생각된다. 향후 국내에서도 근침윤성 방광암에 대한 장기보존요법에 대한 다병용요법에 관해 여러 기관이 참여하여 많은 수의 환자를 대상으로 연구가 활발히 이루어져 상기 미해결된 문제들을 풀어나가야 할 것으로 생각된다.

결 론

본 기관에서 시행되어진 근침윤성 방광암에 대한 장기보존요법의 효과에 대한 장기추적결과는 기존의 근치적 방광절제술에 의한 치료성적을 떨어뜨리지 않고 비교적 높은 장기보존율을 보여주고 있다. 단일 기관에서 시행되어 적은 수의 환자를 대상으로 이루어진 결과이므로 국내에서 여러 기관이 참여하는 활발한 연구를 통해 한국인에게 가장 적절한 치료법을 개발해야 될 것으로 생각한다.

참 고 문 헌

1. Pagano F, Bassi P, Galetti TP, et al. Results of contemporary radical cystectomy for invasive bladder cancer. *J Urol* 1991;145:45-50
2. Raghavan D, Shipley WU, Garnick MB, Russel PJ, Richie JP. Biology and management of bladder cancer. *N Engl J Med* 1990;322:1129-1138
3. Thrasher JB, Crawford ED. Current management of invasive and metastatic transitional cell carcinoma of the bladder. *J Urol* 1993;149:957-972
4. Bloom HJG, Hendry WF, Wallace DM, Skeet RG. Treatment of T3 bladder cancer: Controlled trial of preoperative radiotherapy and radical cystectomy versus radical radiotherapy. *Br J Urol* 1982;54:136-151
5. Salminen E. Recurrence and treatment of urinary bladder cancer after failure in radiotherapy. *Cancer* 1990;66:2341-2345
6. Sauer R, Birkenhake S, Kuhn R, Wittekind C, Schrott KM, Martus P. Efficacy of radiochemotherapy with platin derivatives compared to radiotherapy alone in organ-sparing treatment of bladder cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1998;40:120-127
7. Shipley WU, Rose MA. The selection of patients for treatment by full-dose irradiation. *Cancer* 1985;55:2278-2284
8. Sternberg CN, Yagoda A, Scher HI, et al. Methotrexate, vinblastine, doxorubicine and cisplatin for advanced transitional cell carcinoma of the urothelium: efficacy and patterns of response and relapse. *Cancer* 1989;64:2448-2458
9. Harker WG, Meyers FJ, Freiha FS, et al. Cisplatin, methotrexate and vinblastine (CMV): an effective chemotherapy regimen for metastatic transitional cell carcinoma of the urinary tract—a Northern California Oncology Group Study. *J Clin Oncol* 1985;3:1463-1470
10. Saxman SB, Propert KJ, Einhorn LH, et al. Crawford ED, Tannock I, Raghavan D, Loehrer PJ, Trump D. Long-term follow-up of phase II intergroup study of cisplatin alone or in combination with methotrexate, vinblastine and doxorubicin in patients with metastatic urothelial carcinoma: a cooperative group study. *J Clin Oncol* 1997;15:2564-2569
11. Coughlin CT, Richmond RC. Biologic and clinical developments of cisplatin combined with radiation: concepts, utility, projections for new trials, and emergence of carboplatin. *Semin Oncol* 1989;16:31-43
12. Mothersill C, Seymour CB, Cusack A, O'Brien A, Butler M. The effect of radiation and cytotoxic platinum compounds on the growth of normal and tumour bladder explant cultures. *Acta Oncol* 1990;29:179-184
13. Kaufman DS, Shipley WU, Griffin PP, Heney NM, Althausen AF, Efrid JT. Selective bladder preservation by combination treatment of an invasive bladder cancer. *N Engl J Med* 1993;329:1377-1382
14. Dunst J, Sauer R, Schrott KM, Kuhn R, Wittekind C, Altendorf-Hoffman A. Organ-sparing treatment of advanced bladder cancer: A 10-year experience. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1994;30:261-266
15. Housset M, Maulard C, Chretien YC, et al. Combined radiation and chemotherapy for invasive transitional-cell cancer of the bladder: A prospective study. *J Clin Oncol* 1993;11:2150-2157
16. Tester W, Porter A, Asbell S, et al. Combined modality program with possible organ preservation for invasive bladder carcinoma: Results of RTOG protocol 85-12. *Int J Rad Oncol Biol Phys* 1993;25:783-790
17. Tester W, Caplan R, Heaney J, et al. Neoadjuvant combined modality program with selective organ preservation for invasive bladder cancer: Results of Radiation Therapy Oncology Group phase II trial 8802. *J Clin Oncol* 1996;14:119-126
18. Coppin C, Gospodarowicz M, Dixon P, Tannock I, Zee B, Sullivan L. Improved local control of invasive bladder cancer by concurrent cisplatin and preoperative or radical radiation. *Proc Amer Soc Clin Oncol* 1992;19:8-11
19. Sauer R, Dunst J, Altendorf-Hofman A, Fisher H, Bornhof C, Schrott KM. Radiotherapy with and without cisplatin in bladder cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1990;19:687-691
20. Prout GR Jr, Shipley WU, Kaufman DS, et al. Preliminary results in invasive bladder cancer with transurethral resection, neoadjuvant chemotherapy and combined pelvic irradiation plus cisplatin chemotherapy. *J Urol* 1990;144:1128-1134
21. Wajzman Z, Mariano R, Parsons J, Oblon D, McCarley D. Bladder-sparing approach in the treatment of invasive bladder cancer. *Semin Urol* 1990;8:210-215.
22. Shipley WU, Prout GR, Einstein AB, et al. Treatment of invasive bladder cancer by displatin and radiation in patients unsuited for surgery. *JAMA* 1987;258:931-935
23. Lim JH, Seong JS, Kim GE, Hong SJ. Concurrent chemoradiotherapy in invasive bladder cancer: Preliminary results. *Proceeding Korean Society for Therapeutic Radiology and Oncology* 1995;13:161
24. Shipley WU, Winter KA, Kaufman DS, et al. Phase III Trial of neoadjuvant chemotherapy in patients with invasive bladder cancer treated with selective bladder preservation by combined radiation therapy and chemotherapy: Initial results of Radiation Therapy Oncology Group 89-03. *J Clin Oncol* 1998;16:3576-3583
25. Kachnic LA, Kaufman DS, Heney NM, et al. Bladder preservation by combined modality therapy for invasive bladder cancer. *J Clin Oncol* 1997;15:1022-1029
26. Given RW, Parsons JT, McCarley D, Wajzman Z. Bladder-sparing multimodality treatment of muscle-invasive bladder cancer: A five-year follow-up. *Urology* 1995;46:499-505
27. Rotman M, Richard M, Siverstfn M, et al. Treatment of advanced bladder carcinoma with irradiation and concomitant

- 5-Fluorouracil Infusion.
28. **Herr HW.** Conservative management of muscle-infiltrating bladder cancer: Prospective experience. *J Urol* 1987;138:1162-1163
 29. **Itoku KA, Stein BS.** Superficial bladder cancer. *Hematol Oncol Clin North Am* 1992;6:99-116
 30. **Cooke PW, James ND, Ganesan R, Burton A, Young LS, Wallace DMA.** *BJU international* 2000;85:829-835
 31. **Khandekar JD, Elson PJ, DeWys WD, Slayton RE, Harris DT.** Comparative activity and toxicity of cis-diammine-dichloroplatinum(DDP) and a combination of doxorubicin, cyclophosphamide and DDP in disseminated transitional cell carcinomas of the urinary tract. *J Clin Oncol* 1985;3:539-545
 32. **Loehrer PJ, Einhorn LH, Elson PJ, et al.** A randomized comparison of cisplatin alone or in combination with methotrexate, vinblastine, and doxorubicin in patients with metastatic urothelial carcinoma: A cooperative group study. *J Clin Oncol* 1992;10:1066-1073
 33. **Shearer RJ, Chilvers CE, Bloom HJ, Bliss JM, Horwich A, Babiker A.** Adjuvant chemotherapy in T3 carcinoma of the bladder. *Br J Urol* 1988;62:558-564
 34. **Martinez-Pineiro JA, Martin MG, Arocena NF, et al.** Neoadjuvant cisplatin chemotherapy before radical cystectomy in invasive transitional cell carcinoma of the bladder: A prospective randomized phase III study. *J Urol* 1995;153:964-973
 35. **Hall RR.** Neoadjuvant CMV chemotherapy and cystectomy or radiotherapy in muscle invasive bladder cancer: First analysis of MRC/EORTC intercontinental trial. *Proc Am Soc Clin Oncol* 1996;15:244(abstract).
 36. **Malmstrom PU, Rintala E, Wahkquist R, Hellstrom P, Helsten S, Hannisdal E.** Five-year follow up of a preoperative trial of radical cystectomy and neoadjuvant chemotherapy: Nordic Cystectomy Trial 1. *J Urol* 1996;155:1903-1906
 37. **Vikram B, Stephen M, Silverman P, Hecht H.** A pilot study of chemotherapy alternating with twice-a-day accelerated radiation therapy as an alternative to cystectomy in muscle infiltrating (stages T2 and T3) cancer of the bladder: Preliminary results. *J Urol* 1994;151:602-604
 38. **Scher HI, Herr HW, Sternberg C, et al.** Neoadjuvant chemotherapy for invasive bladder cancer. Experience with MVAC regimen. *Brit J Urol* 1989;64:250-256

Abstract

Bladder Preservation by Combined Modality Therapy for Invasive Bladder Cancer: A Five-Year Follow-up

Jae Ho Cho, M.D.*†, Jihoon Lim, M.D.*†, Jinsil Seong, M.D.*†, Hong Ryull Pyo, M.D.*†, Woong Soup Koom, M.D.*†, Chang Ok Suh, M.D.*† and Sung Jun Hong, M.D.†

*Department of Radiation Oncology, †Urology, †Yonsei Cancer Center
Yonsei University College of Medicine, Seoul, Korea

Purpose : To determine the long-term results of bladder-preserving approach by transurethral resection of the bladder (TURB), systemic chemotherapy, and radiation therapy for muscle-invasive bladder cancer

Methods and materials : From 1991 Jan. through 1994 Dec., 25 patients with muscle invading clinical stage T2 to T4NxM0 bladder cancer were treated with induction by maximal TURB and (arm 1, n=4) three cycles of chemotherapy [MVAC(methotrexate, vincristine, adriamycin, cisplatin)] followed by 64.8 Gy of radiation with concomitant cisplatin, or two cycles of chemotherapy [MCV (methotrexate, cisplatin, vincristine)] after irradiation with concomitant cisplatin (arm 2, n=14), or concurrent chemoradiation only (arm 3, n=7). Tumor response was scored as a clinical complete response (CR) when the cystoscopic tumor-site biopsy and urine cytology results were negative. Those with less than a CR underwent cystectomy. The median follow-up of all patients was 70 months.

Results : Most treatment toxicities were mild to moderate. Grade 3 acute hematologic toxicity and chronic cystitis were observed in only 1 and 2 patients, respectively. Overall 5 year survival was 67.3%. Complete remission rate was 80% (20/25). Sixty-three percent of all survivors retained their bladders. In multivariate analysis, prognostic factors that significantly affect survival were T-stage ($p=0.013$) and Complete remission ($p=0.002$).

Conclusion : Combined modality therapy with TURB, chemotherapy, and radiation has a 67.3% overall 5 year survival rate. This result is similar to cystectomy-based studies for patients of similar clinical stages. Sixty-three percent of long term survivors preserved their bladders.

Key Words : Invasive bladder cancer, Bladder preservation, Combined chemoradiotherapy, Transurethral resection of bladder