

근침윤성 방광암 환자의 방광 보존적 치료 결과

성균관대학교 의과대학 삼성서울병원 방사선종양학과*, 비뇨기과[†], 혈액종양내과[‡]

유정일* · 박 원* · 오동렬* · 허승재* · 최한용[†] · 이현무[‡]
전성수[†] · 임호영[‡] · 김원석[‡] · 임도훈* · 안용찬*

목적: 근침윤성 방광암으로 진단받고 방광 보존적 치료를 시행받은 환자를 대상으로 종양 반응 정도 및 생존율을 분석하고 이에 영향을 주는 예후 인자를 알아보고자 하였다.

대상 및 방법: 1995년 9월부터 2004년 6월까지 삼성서울병원에서 방광암으로 진단 받고 방광 보존적 치료를 받은 환자 39명 중 편평상피암 환자 1명과 선암 환자 1명을 제외한 37명의 환자를 후향적으로 분석하였다. 성별로는 남자가 각각 33명, 4명이었으며 연령은 38~86세(중앙값 67세)였다. 조직학적으로 모두 이행상피암이었다. 임상적으로 원발 병소 병기는 T2, T3, T4가 각각 19명, 13명, 5명이었다. 경요도방광절제술(TURB) 시 완전 절제와 부분 절제가 각각 17명과 19명에서 시행되었고, 조직 검사만 시행된 경우가 1명 있었다. 항암화학방사선병용요법을 받은 환자가 24명, 유도 항암화학요법 후 방사선 치료를 받은 환자가 8명, 방사선 치료만 받은 환자가 6명이었고 보조항암화학요법을 시행받은 환자가 18명이었다. 방사선 치료는 10~15 MV 광자선을 사용하였으며 하루에 1.8~2.0 Gy로 전골반을 대상으로 45~46 Gy를 4분 조사한 후 방광에만 국한하여 3차원 입체조형치료로 10.8~22.0 Gy (중앙값 19.8 Gy) 추가하여 총 55.8~67 Gy (중앙값 64.8 Gy)를 조사하였다. 항암화학치료는 Cisplatin을 기본으로 하여 2~6회(중앙값 3회) 시행하였다. 각 변수 간의 상관 관계 분석은 Chi-Square test를 이용하였다. 생존율은 Kaplan-Meier 법으로 산출하였고 두 군 간의 비교는 Log-rank test 이용하였다. 생존율에 영향을 미치는 요인들의 다변량 분석은 Cox 비례위험 모델을 이용하였다. 유의수준 0.05 미만을 의미있는 것으로 판단하였다.

결과: 치료 반응 평가는 치료 종료 후 3개월 전후에 시행한 요세포 검사, 방광 내시경 소견 및 복부골반 전산화단층촬영을 종합하여 판단하였는데, 완전 관해, 비완전 관해가 각각 16명(43%), 20명(54%)이었다. 대상 환자의 3년 전체 생존율은 54.7%였고 중앙 생존 기간은 54개월(3~91개월)이었다. 3년 무진행 생존율은 37.2%였다. 추적 관찰 중 24명(64.9%)이 재발하였는데 국소 재발이 17명(46%), 원격 전이가 6명(16%), 국소 재발과 원격 전이가 동시에 나타난 경우가 1명(3%) 있었다. 국소 재발의 구제 요법으로 근치적 방광절제술이 시행된 경우는 없었고 TURB만 시행하거나 항암화학치료가 병행되기도 하였다. 치료 후의 반응 정도가 전체 생존율($p=0.006$)과 무진행 생존율($p=0.001$)에 통계적으로 의미있는 인자였고, TURB의 정도가 전체 생존율($p=0.091$)과 무진행 생존율($p=0.081$), 방사선 조사선량이 무진행 생존율($p=0.07$)에서 통계적 의의에 접근하였다.

결론: 방광 보존적 치료 시 치료 후 반응 정도가 전체 생존율과 무진행 생존율에 있어 중요한 예후 인자임을 알 수 있었다. 또한, TURB를 가능한 충분히 시행하고 병소 부위에 방사선 조사선량을 높이는 것이 방광보존 치료에서 중요하리라 생각된다. 그리고, 방광보존 치료 후 치료 반응 판정에서 완전 관해가 오지 않은 경우는 수술 등의 적극적인 구제 치료가 필요하겠다. 향후 방광 보존을 위한 항암화학 방사선 병용치료 프로토콜에 따른 임상 경험을 더 쌓아야 할 것으로 생각된다.

핵심용어: 방광암, 방광 보존적 치료, 방사선 치료

서 론

이 논문은 2007년 2월 27일 접수하여 2007년 5월 9일 채택되었음.
책임저자: 박 원, 삼성서울병원 방사선종양학과
Tel: 02)3410-2616, Fax: 02)3410-2619
E-mail: wonro.park@samsung.com

2002년 한국 암 통계에 의하면 방광암은 전체 암의 2.2%를 차지하며 비뇨기암 중 가장 많이 발생하는데, 남성암 중 5번째로 발생빈도가 높다.¹⁾ 전통적으로 근침윤성 방광

암 환자의 근본적 치료방법으로 근치적 방광절제술이 널리 시도되어 왔는데 국소 재발을 줄이고 생존율을 높이는 데 효과적인 치료법으로 알려져 있다.^{2,3)} 하지만 근치적 방광절제술만으로는 원격 전이로 치료 실패에 이르는 경우가 대략 50% 정도에서 나타나기 때문에 원격 전이를 줄이고 생존율을 보다 높이기 위해 수술 후 보조항암화학요법 (adjuvant chemotherapy)이 시행되고 있다.^{3~9)}

1980년대 이전에 방광암으로 근치적 수술이 필요하지만 수술에 따른 위험성이 크거나, 고령이나 다른 질환 등으로 수술이 어려운 경우, 환자가 방광 보존을 원하는 경우에 한하여 방사선만으로 치료가 시행되었다. 이런 경우 대부분 수술을 시행받은 환자에 비해 예후가 좋지 않은 환자들 이 많아 수술에 비해 낮은 치료 성적을 보였지만 환자의 상당수에서 방광 내시경 검사 및 조직검사를 통하여 암세포의 완전 소실을 얻을 수 있었고, 방사선 치료 후 방광에 재발되지 않는 한 방광을 보존할 수 있었다.¹⁰⁾ 방사선 치료와 항암화학요법을 병용 치료하여 암세포의 소실 정도 및 치료 성적을 높이기 위한 노력이 1980년대 중반부터 활발히 시행되어 근치적 방광절제술과 비슷한 생존율을 보고하였고, 치료 환자의 40% 정도에서 방광 보존이 가능하였다.^{11~14)} 그러나 근치윤성 방광암에서 방광 보존적 치료의 적절한 대상 환자에 대해서는 아직까지 논란이 되고 있고, 근치적 방광절제술과 방광 보존적 치료 결과를 비교한 무작위 전향적 연구는 아직까지 보고된 바 없으며 실제 임상에서 근치적 방광절제술이 방광 보존적 치료보다 더 빈번하게 시행되고 있다.

본 연구는 근치윤성 방광암으로 방광 보존적 치료를 시행받은 환자를 대상으로 종양 반응 정도와 재발 양상 및 생존율을 분석하고 이에 영향을 주는 예후 인자를 알아 보고자 하였다.

대상 및 방법

1995년 9월부터 2004년 6월까지 삼성서울병원 방사선종양학과에서 근치윤성 방광암으로 방광 보존적 치료를 받은 환자는 총 39명이었다. 이중 조직병리학 검사상 편평상피암과 선암으로 진단된 환자 각각 1명씩을 제외한 이행상피암 환자 37명을 대상으로 후향적 분석을 시행하였다. 대상 환자의 나이는 38~86세(중앙값 67세)였다. 성별로는 남성이 33명, 여성이 4명이었고, ECOG 전신수행능력 0 또는 1이 33명이었고, 2는 4명이었다.

모든 환자들은 진단 및 치료 목적으로 경요도방광절제술(TURB)이 시행되었는데 TURB의 정도는 육안적 완전

Table 1. Patients Characteristics

Characteristics		Number of patients (%)
Sex	Male	33 (89)
	Female	4 (11)
ECOG performance status	0~1	33 (89)
	2	4 (11)
TURB*	Total	17 (46)
	Subtotal	19 (51)
	Biopsy	1 (3)
Histologic grade	II	4 (11)
	III	33 (89)
Tumor stage (AJCC 6th ed.)	T2	19 (51)
	T3	13 (35)
	T4	5 (14)
Lymph node metastasis	Positive	3 (8)
	Negative	34 (92)
Multiplicity	Solitary	15 (41)
	Multiple	22 (59)

*transurethral resection of bladder

절제가 17명(46%), 부분 절제된 경우가 19명(51%), 그리고 조직 검사만 시행한 경우가 1명(3%)이었다. 원발 병소 병기가 T2였던 경우가 19명, T3였던 경우가 13명, T4였던 경우가 5명이었다. 골반내 림프절 전이가 의심된 경우가 3명 있었다. 방광 내시경에서 방광내 종양이 2개 이상 관찰되었던 경우가 22명이었다(Table 1). 전체 39명의 환자 중 초치료로 방광 보존적 치료를 시행받은 환자는 24명이었고 반복적인 TURB 후 재발하여 구제치료를 받은 환자가 13명이었다. 항암화학요법은 총 31명의 환자에서 시행되었다. 이중 유도항암화학요법을 시행받은 환자가 8명, 항암화학방사선병용요법을 시행받은 환자가 24명, 보조항암화학요법을 시행받은 환자가 18명이었다. 항암화학요법은 주로 cisplatin을 기본으로 gemcitabine과 mexotraxate 등이 병용되었으며, 총 2~6회(중앙값 3회) 시행되었다. 방사선 치료는 10~15 MV 광자선을 이용하여 하루에 1.8~2.0 Gy로 총 55.8~67.0 Gy (중앙값: 64.8 Gy)를 조사하였다. 모든 환자는 전골반에 4문 대항조사로 45~46 Gy 조사한 후 방광에만 국한하여 3차원 입체조형치료로 10.8~22 Gy을 추가 조사하였다.

치료 반응은 치료 종료 후 3~6개월에 시행된 요세포 검사, 방광 내시경 및 복부골반 전산화 단층 촬영(CT) 결과를 종합하여 평가하였다. 요세포 검사에서 종양세포가 없고 방광 내시경에서 보이는 종양이 없으며 조직 생검상 종양 세포가 관찰되지 않으며 CT 촬영에서 병변의 진행이 없는 경우를 완전 관해로 정의하였다.

추적 관찰은 치료 후 2년간 3개월 마다 요세포 검사와

복부골반 전산화 단층 촬영, 6개월 마다 방광 내시경을 시행하였고 이후 3년간 6개월 간격으로 정기적인 검사를 시행하였다.

최초 추적 관찰 시점은 TURB가 시작된 때를 기준으로 하였고 총 추적 관찰 기간은 3~91개월(중앙값: 29개월)이었다. 생존율은 Kaplan-Meier 법으로 산출하였고 생존율에 영향을 미치는 요인들의 단변량 분석은 log-rank test, 다변량 분석은 Cox 비례위험 모델을 이용하였다. 각 변수 간의 상관 관계를 Chi-square test를 통해 분석하였고, 유의수준 0.05 미만인 경우 의미 있는 차이가 있다고 보았다. 통계 프로그램은 The SAS® System (SAS 8.0, SAS Institute Inc., Cary, NC)을 이용하였다.

결 과

추적 관찰 시점에서 3개월째 다른 질환으로 사망한 1명을 제외한 36명 중 치료 후 완전 관해와 비완전 관해가 각각 16명(43%), 20명(54%)이었다. 추적관찰 중 총 24명(66.7%)의 환자에서 재발하였는데, 이 중 방광에만 국한되어 재발한 경우가 17명(47%)이었다. 원격 전이로 나타난 경우는 6명(19%)이었었는데, 원격 전이 위치는 대동맥 주변 2명, 간 2명, 폐 1명, 다발성이 1명이었다. 방광과 원격 전이가 동시에 나타난 경우가 1명이었다. 환자 및 병변 특성에 따른 재발 유무를 비교해 보았으나 통계학적으로 의미 있는 차이를 나타내는 인자는 없었다(Table 2). 하지만

TURB 시 완전 절제가 된 경우와 치료 후 반응 평가에서 완전 관해가 된 경우가 그렇지 않은 경우들에 비해 전체 재발률(p=0.188)과 방광내 재발률이 모두 낮은 경향을 보였다(p=0.285).

무진행 생존 기간은 3~91개월(중앙값: 21개월)이었고 3년과 5년 무진행 생존율은 각각 37%와 15%였다(Fig. 1). 무진행 생존율에 영향을 주는 예후 인자를 분석해 보았다(Table 3). 초 치료인 경우와 구제 치료인 경우에 3년 무진행 생존율이 40.0%와 31.7%로 다변량 분석에서 의미 있는 차이를 보였다(p=0.041). TURB의 정도에 따라서 완전 관해

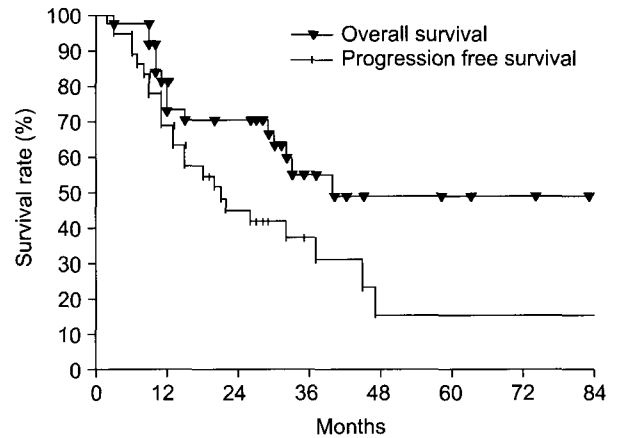


Fig. 1. Overall survival and progression free survival in all patients.

Table. 2 Recurrence Rates according to Prognostic Factors

Factors	No. of patients	Total recurrence/ No. of patients (%)	p-value	Bladder recurrence/ No. of patients (%)	p-value
Treatment aim					
Primary	24	16 (66.7)	N.S.	12 (50.0)	N.S.
Salvage	13	8 (61.5)		6 (46.2)	
Treatment scheme					
CCRT*	24	16 (66.7)	N.S.	12 (50.0)	N.S.
RT† alone	13	8 (61.5)		6 (46.2)	
Tumor staging					
2	19	12 (61.2)	N.S.	8 (42.1)	N.S.
3~4	18	12 (66.7)		10 (55.6)	
TURB‡					
Non-total	20	15 (75.0)	0.188	12 (60.0)	0.285
Total	17	9 (52.9)		6 (35.3)	
Total dose (Gy)					
≤64.6	26	18 (69.2)	0.465	13 (50.0)	0.751
>64.6	11	6 (54.6)		5 (45.5)	
Response					
CR§	16	8 (50.0)	0.165	6 (42.9)	0.157
Non-CR	21	16 (76.2)		12 (57.1)	

*concurrent chemoradiotherapy, †radiotherapy, ‡transurethral resection of bladder, §complete response

Table 3. Univariate and Multivariate Analysis for Prognostic Factors Affecting Overall Survival and Progression Free Survival in All Patients Treated with Bladder Preserving Treatment

Parameter	No. of pts	OS* (%)		PFS [†] (%)		p-value	
		3 year	Uni	Multi	3 year	Uni	Multi
Treatment aim							
Primary	24 (65%)	49.4	0.404	0.180	40.0	0.866	0.041
Salvage	13 (35%)	68.4			31.7		
Treatment scheme							
CCRT [‡]	24 (65%)	63.3	0.160	0.802	41.6	0.336	0.967
RT [§] alone	13 (35%)	38.5			38.1		
Age							
≤67	19 (51%)	54.0	0.773	0.179	30.1	0.606	0.306
>67	18 (49%)	53.5			44.1		
ECOG performance status							
1	32 (86%)	58.4	0.085	0.482	40.2	0.105	0.458
2	5 (14%)	40.0			20.0		
TURB							
Non-total	20 (54%)	36.0	0.002	0.091	22.4	0.001	0.081
Total	17 (46%)	77.5			52.7		
Tumor staging							
2	19 (51%)	60.0	0.561	0.164	47.9	0.238	0.675
3~4	18 (49%)	49.4			27.5		
Multiplicity							
Yes	22 (59%)	51.4	0.323	0.43	35.0	0.940	0.095
No	15 (41%)	59.2			38.9		
Total dose (Gy)							
≤64.8	26 (70%)	47.2	0.356	0.486	33.5	0.092	0.070
>64.8	11 (30%)	71.6			43.8		
Response							
CR [¶]	16 (46%)	83.3	<.001	0.006	68.2	<.001	0.001
Non-CR	21 (54%)	34.0			9.6		

*overall survival rate, [†]progression free survival rate, [‡]concurrent chemoradiotherapy, [§]radiotherapy, ^{||}transurethral resection of bladder, [¶]complete response

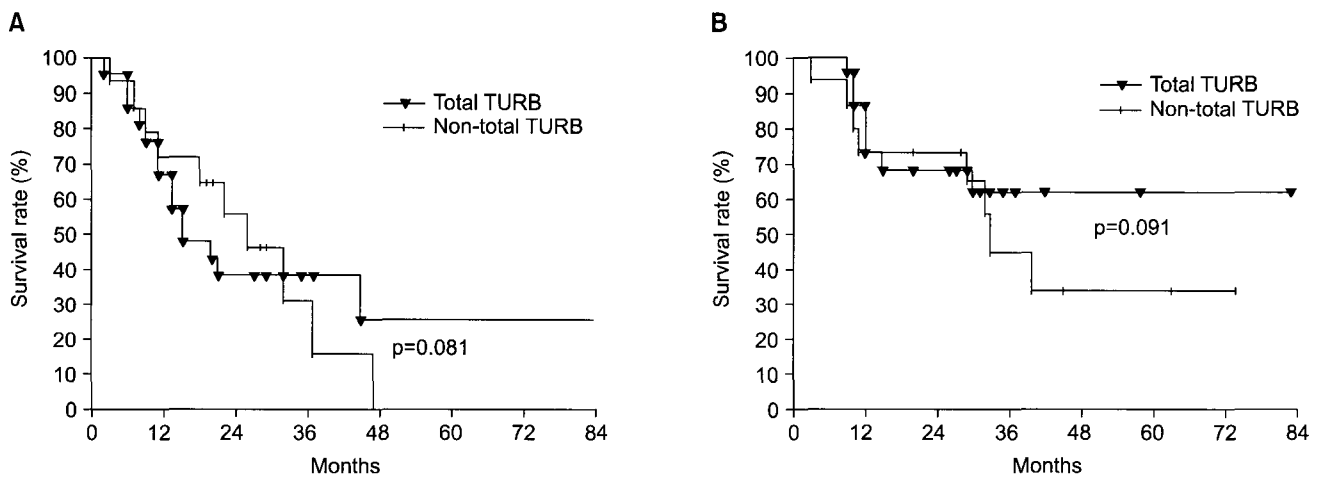


Fig. 2. Progression free survival (A) and overall survival (B) according to the extent of transurethral resection of bladder (TURB).

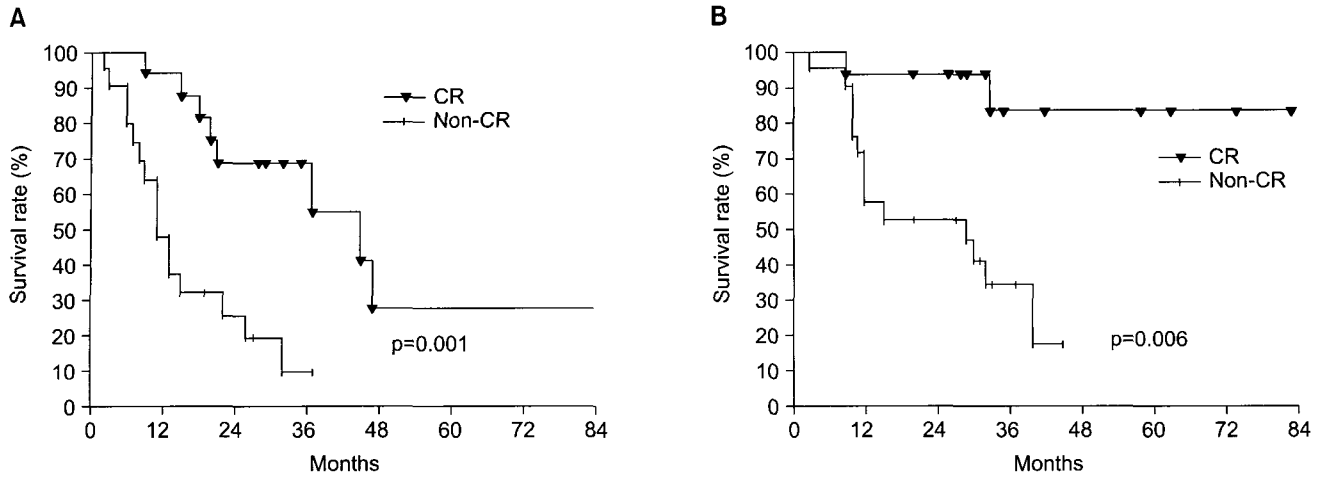


Fig. 3. Progression free survival (A) and overall survival (B) according to tumor response evaluation. CR: complete response.

가 된 경우와 그렇지 못한 경우를 비교하였을 때 42.7%와 22.4%로 단변량 분석에서는 통계학적으로 의미있게 차이를 보였으나(p=0.002) 다변량 분석에서는 의미있는 차이를 보이지는 않고 통계학적 의미에 접근하는 결과를 보였다(p=0.081) (Fig. 2A). 치료 반응 정도에 따라 완전 관해된 경우와 아닌 경우에 3년 무진행 생존율이 각각 68.2%와 9.6%로 단변량 분석(p=0.0009)과 다변량 분석(p=0.001) 모두에서 통계학적으로 의미있는 차이를 보였다(Fig. 3A). 총 방사선 조사량에 따라서도 중앙값인 64.8 Gy 이상을 조사한 경우와 그렇지 않은 경우를 비교하였을 때 3년 무진행 생존율을 43.8%와 33.5%로 차이가 있었으나 단변량(p=0.092)과 다변량 분석(p=0.07) 모두에서 통계학적으로 의미있는 차이는 없었다.

추적 관찰 중 전체 37명 중 14명이 사망하였는데, 이중 11명이 방광암의 진행으로 사망하였으며 3명은 다른 질환으로 사망하였다. 대상환자들의 3년과 5년 전체생존율은 각각 54.7%와 48.6%였다. 전체 생존율에 영향을 주는 예후 인자들 중에서 TURB의 정도에 따라서 완전 관해가 된 경우와 그렇지 못한 경우를 비교하였을 때 77.5%와 36.0%로 단변량 분석에서는 통계학적으로 의미 있게 차이를 보였으나(p=0.001) 다변량 분석에서는 의미 있는 차이를 보이지는 않았다(p=0.091) (Fig. 2B). 전체 생존율에 영향을 주는 가장 중요한 변수는 초기 치료 반응 정도였는데 완전 관해인 경우와 그렇지 않은 경우 3년 기준으로 각각 83.3%와 34%를 나타내어 단변량 분석(p=0.0008)과 다변량 분석(p=0.006) 모두에서 통계학적으로 의미 있는 차이가 있었다(Fig. 3B).

고안 및 결론

전통적으로 근침윤성 방광암의 치료에 있어서 근치적 방광절제술과 골반 림프절 절제술이 치료 원칙으로 시행되어 효과적인 방광암 치료 방법으로 알려져 있고, 치료 성적은 5년 국소 제어율 84~92%, 5년 전체 생존율은 36~50%까지 보고되고 있다.^{2,3,15~17} 그러나 수술에 따른 급성 부작용이 대략 15~20% 정도로 나타나고, 인공 방광에 따른 만성 부작용이 15~20% 정도 보고되고 있다.^{18,19} 방광암의 근치적 적출술 시 국소 제어는 잘 되지만 원격전이의 빈도가 높아 생존율을 떨어뜨리기 때문에 최근 연구들에서 보조항암화학요법의 사용에 대한 연구들이 행해졌고 이를 통해 치료 성적을 향상시킬 수 있다고 보고하였다.^{7,9,14,20} Skinner 등이 1991년 무작위 임상 시험에 대한 논문에서 근치적 방광절제술과 림프절 절제술 후에 4차례의 보조 항암화학요법을 통해 방광암의 재발과 방광암으로 인한 사망을 줄일 수 있다고 보고한 바 있다.⁷ 이 밖에 Stockle 등과 Freiha 등은 방광암 치료에 있어 보조 항암화학요법에 대한 무작위 임상 시험에서 보조 항암화학요법군이 대조군에 비해 23% 재발을 줄일 수 있는 것으로 보고하였다.^{5,9}

근침윤성 방광암으로 근치적 수술이 필요하지만 고령이나 다른 질환 등으로 수술이 어렵거나 환자가 방광 보존을 원하는 경우에 한하여 1980년대부터 방사선만으로 치료가 시행되어 환자의 상당수에서 방광 내시경 검사 및 조직검사를 통하여 암세포의 완전 소실을 얻을 수 있었고, 방사선 치료 후 방광에 재발되지 않는 한 방광을 보존할 수 있었다. Quilty 등의 연구에서 방사선 치료 단독으로 방광 보

존적을 시행하여 41.2%에서 완전 관해를 얻을 수 있었으며 Gospodarowicz 등의 27%의 환자에서 방광보존 상태로 장기 생존을 보고한 바 있다.^{13,21)} 그리고, 1980년대 중반부터 방광 보존적 치료의 성적을 높이기 위하여 방사선 치료와 항암화학요법을 병용치료가 시행되었다. 1998년 Sauer 등이 발표한 방광암 환자에서 TURB 후 방사선 치료 단독 또는 Cisplatin을 병용한 항암화학방사선병용요법을 시행하여 방사선 치료 후 완전 관해를 얻지 못한 경우 근치적 방광절제술을 시행하여 각각 57%와 85%의 완전 관해를 얻을 수 있었고 5년 cause specific survival rate가 각각 40%와 64%로 항암화학방사선병용요법이 우월함을 보고한 바 있고, 또한 TURB의 정도에 따라 완전 관해(R0)와 미세 잔류병소가 있었던 경우(R1), 육안 잔류 병소가 있었던 경우(R2)를 비교하였을 때 5년 전체 생존율이 각각 74%, 48%, 34%로 의미있는 차이가 있음을 보고하였다.¹¹⁾ Rodel 등은 2002년 보고한 방광 보존적 치료에 대한 무작위 임상 시험을 시행하여 TURB 후 방사선 치료만 시행한 경우와 5-FU와 Cisplatin을 병용한 항암화학방사선병용요법을 시행한 경우를 비교하였을 때 방사선 치료 후 완전 관해인 경우와 그렇지 않은 경우가 각각 61%와 87%, 5년 전체 생존율 각각 40%와 65%, 10년 전체 생존율 각각 19%와 52%로 항암화학방사선병용요법을 시행한 경우에 의미 있게 좋은 결과를 나타냈고 또한 TURB가 R0, R1, R2으로 시행된 경우에 완전 관해 정도가 각각 90%, 77%, 54%로 나타났고 5년 전체 생존율 각각 85%, 78%, 57%로 의미있는 차이를 보고한 바 있다.¹⁴⁾ 이 밖에도 여러 연구에서 방광 보존적 치료를 시행함에 있어서 항암화학방사선병용요법 여부와 TURB의 정도에 있어 완전 관해의 획득여부가 향후 예후에 중요한 인자임이 보고되었다.^{4,7,8,12,22,23)} 이런 연구 결과에 근거하여 Kim과 Steinberg는 방광 보존적에 있어 먼저 TURB를 통한 최대한의 병변 절제와 이후 항암화학방사선병용요법을 시행함을 권고하였다.²⁰⁾

본 연구 결과에서 초기 반응 평가 시 43%에서 완전 관해를 보였고 5년 전체 생존율은 48%였는데 이 결과는 Radiation Treatment Oncology Group (RTOG) 88-02에서의 완전 관해 60%와 5년 생존율 49%,²⁴⁾ Rodel 등의 완전 관해 72%와 5년 생존율 45%,¹⁴⁾ Shipley 등의 완전 관해 66%와 5년 생존율 45%²²⁾와 비교하여서 완전 관해 측면에서는 낮은 결과를 나타내었고 5년 생존율에 있어서는 비슷한 결과를 나타내었다. 초기 반응 평가에서 완전 관해가 다른 연구에 비해 본 연구에서 낮게 나온 것에 대한 원인으로는 TURB가 다른 보고들에 비해 불충분한 절제(R1 또는 R2)가 시행된 경우가 많았고, TURB 후 항암화학방사선병용요

법이 13명(35%)의 환자에서 시행되지 못했기 때문이라 생각된다.

방광 보존적 치료에 있어서 방사선 치료 결과가 방사선량과 상응하는 결과를 나타내어 57.5~60.0 Gy 이상 조사된 경우가 그렇지 않은 경우보다 종양 재발을 낮출 수 있는 것으로 보고되고 있다.^{25~27)} 특히 Morrison 등의 방광암에 대한 방사선 치료 용량 증가에 따른 종양 제어율 증가를 보고한 바 있다. 본 연구에서 또한 총 방사선 조사량이 64.8 Gy를 기준으로 생존율에 있어서 두 군 간의 차이를 보이지 않았으나 무진행 생존율에 있어서 고선량 방사선 조사 시 저선량 조사 시보다 43.8%와 33.5%로 좋았으나 통계학적으로 의미있는 차이를 보이지 못했다($p=0.07$).

이밖에도 다른 연구들에서 방광암 치료에 있어 환자의 나이,^{28,29)} 종양 병기,^{28,30,31)} 조직 분화도,^{21,28)} 종양의 숫자³¹⁾ 등을 치료 결과와 상관관계를 보이는 중요한 예후 인자로 보고하였다. 특히 Mameghan 등의 연구에서 종양이 한 개인 경우와 두 개 이상인 경우 5년 실제 재발률이 49%와 80%로 의미있는 차이를 보였다.³¹⁾ 본 연구에서도 병소가 한 개인 경우와 두 개 이상인 경우를 비교하여 무진행 생존율에서 좀더 좋은 결과를 보였으나 통계학적인 의미를 보이지는 않았고($p=0.095$), 그 밖에 다른 인자들 또한 치료 결과에 영향을 주진 않았다.

본 연구에서 전체생존율과 무진행 생존율과 연관된 가장 중요한 예후 인자는 방광 보존적 치료 후 초기 치료 관점에서 완전 관해 유무였으며, 이는 이미 여러 연구들에서 동일하게 보고되었다.^{21,27,28,30,32)} 특히, Shipley 등의 연구에서 방사선 치료 후 초기 반응 평가에서 완전 관해를 얻었던 군과 그렇지 못한 군을 비교하였을 때 4년 전체 생존율 각각 57%와 11%로 의미 있는 차이를 보고하였고,³³⁾ 또한 Jacobsen 등도 완전 관해 여부가 중요한 예후 인자임을 보고한 바 있다.³⁴⁾ 이런 결과를 토대로 RTOG에서는 방광 보존적 치료에 있어서 초기 치료 관점에서 완전 관해를 얻지 못하였을 경우 조기 근치적 방광절제술을 시행하는 프로토콜을 진행하였다.^{8,24)} 이에 따라 이전 방광 보존적 치료 후의 재발양상은 대략 40~50% 정도의 비율로 국소재발이 나타나는 것으로 보고된 바 있으나,¹³⁾ 최근 Rodel 등의 연구에서는 방광 보존적 치료 후 초기 반응 평가에서 완전 관해를 보이지 않는 경우 조기에 근치적 방광절제술을 시행하여 국소 재발률을 30~40% 정도로 줄일 수 있었다.¹⁴⁾

본 연구는 후향적 연구로서 환자 수가 많지 않고, 다양한 치료가 시행되어 그 결과의 해석에 제한이 있었으나, 방광암 환자에서 방광 보존적 치료를 시행함에 있어 전체 생존율과 무진행 생존율을 높이기 위해서는 충분한 TURB

의 시행과 항암화학방사선병용요법이 중요함을 알 수 있었다. 따라서 향후 방광 보존적 치료의 더 좋은 결과를 얻기 위해서 적극적인 TURB가 필요하다 하겠다. 또한 본 연구에서 전체 환자에서 전 골반 방사선 치료 이후 방광에 국한하여 방사선 조사를 시행하였는데 방광암은 림프절 전이가 흔한 질환이지만 아직 전골반 방사선 조사와 방광에만 국한하여 방사선을 치료한 경우에 대한 무작위 임상 시험은 시행된 바 없으며 재발률과 생존율에 있어서도 직접적으로 비교된 논문은 아직 보고되지 않은 상태이며, 또한 방광에 국한된 초기 종양의 위치가 적합한 경우 방광 부분 조사를 통해 부작용을 줄이면서 조사량을 늘리려는 연구도 시도된 바 있으나 재발률과 생존율에서는 차이를 보이지 않았다. 하지만 이와 같은 시도들에 대하여는 좀 더 연구가 필요할 것으로 생각된다. 마지막으로, 방광 보존적 치료 후 조기에 초기 반응 평가를 시행하여 완전 관해가 되지 않았을 경우에 향후 국소 재발의 가능성이 높고, 생존율에 영향을 주기 때문에 잔여 병변의 상태에 따라 근치적 방광절제술 등 적극적인 구제 치료를 시행하는 것이 좋을 것으로 판단된다.

참 고 문 헌

1. Cheon J, Kim CS, Lee ES, et al. Survey of incidence of urological cancer in South Korea: a 15-year summary. *Int J Urol* 2002;9:445-454
2. Pollack A, Zagars GK, Cole CJ, Dinney CP, Swanson DA, Grossman HB. The relationship of local control to distant metastasis in muscle invasive bladder cancer. *J Urol* 1995;154:2059-2063
3. Stein JP, Lieskovsky G, Cote R, et al. Radical cystectomy in the treatment of invasive bladder cancer: long-term results in 1,054 patients. *J Clin Oncol* 2001;19:666-675
4. Birkenhake S, Martus P, Kuhn R, Schrott KM, Sauer R. Radiotherapy alone or radiochemotherapy with platin derivatives following transurethral resection of the bladder. Organ preservation and survival after treatment of bladder cancer. *Strahlenther Onkol* 1998;174:121-127
5. Freiha F, Reese J, Torti FM. A randomized trial of radical cystectomy versus radical cystectomy plus cisplatin, vinblastine and methotrexate chemotherapy for muscle invasive bladder cancer. *J Urol* 1996;155:495-499
6. Ghoneim MA, el-Mekresh MM, el-Baz MA, el-Attar IA, Ashamalla A. Radical cystectomy for carcinoma of the bladder: critical evaluation of the results in 1,026 cases. *J Urol* 1997;158:393-399
7. Lehmann J, Retz M, Stockle M. The role of adjuvant chemotherapy for muscle invasive bladder cancer. *World J Urol* 2001;19:133-140
8. 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
9. Stockle M, Meyenburg W, Wellek S, et al. Adjuvant polychemotherapy of nonorgan-confined bladder cancer after radical cystectomy revisited: long-term results of a controlled prospective study and further clinical experience. *J Urol* 1995; 153:47-52
10. Shipley WU, Rose MA. Bladder cancer. The selection of patients for treatment by full-dose irradiation. *Cancer* 1985;55: 2278-2284
11. 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;40:121-127
12. Birkenhake S, Leykamm S, Martus P, Sauer R. Concomitant radiochemotherapy with 5-FU and cisplatin for invasive bladder cancer. Acute toxicity and first results. *Strahlenther Onkol* 1999;175:97-101
13. Gospodarowicz MK, Hawkins NV, Rawlings GA, et al. Radical radiotherapy for muscle invasive transitional cell carcinoma of the bladder: failure analysis. *J Urol* 1989;142:1448-1453
14. Rodeh C, Grabenbauer GG, Kuhn R, et al. Combined-modality treatment and selective organ preservation in invasive bladder cancer: long-term results. *J Clin Oncol* 2002;20:3061-3071
15. Mills RD, Turner WH, Fleischmann A, Markwalder R, Thalmann GN, Studer UE. Pelvic lymph node metastases from bladder cancer: outcome in 83 patients after radical cystectomy and pelvic lymphadenectomy. *J Urol* 2001;166:19-23
16. Vieweg J, Gschwend JE, Herr HW, Fair WR. Pelvic lymph node dissection can be curative in patients with node positive bladder cancer. *J Urol* 1999;161:449-454
17. Dalbagni G, Genega E, Hashibe M, et al. Cystectomy for bladder cancer: a contemporary series. *J Urol* 2001;165: 1111-1116
18. Chahal R, Sundaram SK, Iddenden R, Forman DF, Weston PM, Harrison SC. A study of the morbidity, mortality and long-term survival following radical cystectomy and radical radiotherapy in the treatment of invasive bladder cancer in Yorkshire. *Eur Urol* 2003;43:246-257
19. McDougal WS. Metabolic complications of urinary intestinal diversion. *J Urol* 1992;147:1199-1208
20. Kim HL, Steinberg GD. The current status of bladder preservation in the treatment of muscle invasive bladder cancer. *J Urol* 2000;164:627-632
21. Quilty PM, Duncan W. Primary radical radiotherapy for T3 transitional cell cancer of the bladder: an analysis of survival and control. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1986;12:853-860
22. Shipley WU, Kaufman DS, Tester WJ, Pilepich MV, Sandler HM. Overview of bladder cancer trials in the Radiation Therapy Oncology Group. *Cancer* 2003;97:2115-2119

23. **Zietman AL, Sacco D, Skowronski U, et al.** Organ conservation in invasive bladder cancer by transurethral resection, chemotherapy and radiation: results of a urodynamic and quality of life study on long-term survivors. *J Urol* 2003;170:1772-1776
24. **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
25. **Moonen L, vd Voet H, de Nijs R, Hart AA, Horenblas S, Bartelink H.** Muscle-invasive bladder cancer treated with external beam radiotherapy: pretreatment prognostic factors and the predictive value of cystoscopic re-evaluation during treatment. *Radiother Oncol* 1998;49:149-155
26. **Morrison R.** The results of treatment of cancer of the bladder - a clinical contribution to radiobiology. *Clin Radiol* 1975;26:67-75
27. **Chung WK, Oh BR, Ahn SJ.** The prognostic factors affecting survival in muscle invasive bladder cancer treated with radiotherapy. *J Korean Soc Ther Radiol Oncol* 2002;20:130-138
28. **Duncan W, Quilty PM.** The results of a series of 963 patients with transitional cell carcinoma of the urinary bladder primarily treated by radical megavoltage X-ray therapy. *Radiother Oncol* 1986;7:299-310
29. **Hayter CR, Paszat LF, Groome PA, Schulze K, Math M, Mackillop WJ.** A population-based study of the use and outcome of radical radiotherapy for invasive bladder cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1999;45:1239-1245
30. **Cho JH, Lim JH, Seong JS.** Bladder preservation by combined modality therapy for invasive bladder cancer: a five-year follow-up. *J Korean Soc Ther Radiol Oncol* 2001;19:359-368
31. **Mameghan H, Fisher R, Mameghan J, Brook S.** Analysis of failure following definitive radiotherapy for invasive transitional cell carcinoma of the bladder. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1995;31:247-254
32. **Yoon SM, Yang KM, Lee HS.** Combined modality therapy with selective bladder preservation for muscle invading bladder cancer. *J Korean Soc Ther Radiol Oncol* 2001;19:237-244
33. **Shipley WU, Prout GR Jr, Einstein AB, et al.** Treatment of invasive bladder cancer by cisplatin and radiation in patients unsuited for surgery. *Jama* 1987;258:931-935
34. **Jacobsen AB, Lunde S, Ous S, et al.** T2/T3 bladder carcinomas treated with definitive radiotherapy with emphasis on flow cytometric DNA ploidy values. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1989;17:923-929

Abstract

**Bladder Preserving Treatment in Patients with
Muscle Invasive Bladder Cancer**

Jeong Il Yu, M.D.*, Won Park, M.D.*, Dong Ryol Oh, M.D.*, Seung Jae Huh, M.D.*,
Han Yong Choi, M.D.†, Hyon Moo Lee, M.D.†, Seong Soo Jeon, M.D.†, Ho Young Yim, M.D.†,
Won Suk Kim, M.D.†, Do Hoon Lim, M.D.* and Yong Chan Ahn, M.D.*

Departments of *Radiation Oncology, †Urology and †Internal Medicine, Samsung Medical Center,
Sungkyunkwan University School of Medicine, Seoul, Korea

Purpose: This study analyzed the tumor response, overall survival, progression free survival and related prognostic factors in patients with muscle invasive bladder cancer subjected to bladder preserving treatment.

Materials and Methods: Between August 1995 and June 2004, 37 patients with muscle invasive (transitional cell carcinoma, clinically stage T2-4) bladder cancer were enrolled for the treatment protocol of bladder preservation. There were 33 males and 4 females, and the median age was 67 years (range 38~86 years). Transurethral resection of the bladder (TURB) was performed in 17 patients who underwent complete resection. The median radiation dose administered was 64.8 Gy (range 55.8~67 Gy). The survival rate was calculated by the Kaplan-Meier method.

Results: An evaluation of the response rate was determined by abdomen-pelvic CT and cystoscopy at three months after radiotherapy. A complete response was seen in 17 patients (46%). The survival rate at three years was 54.7%, with 54 months of median survival (range 3~91 months). During the study, 17 patients died and 13 patients had died from bladder cancer. The progression free survival rate at three years was 37.2%. There were 24 patients (64.9%) who had disease recurrence: 16 patients (43.2%) had local recurrence, 6 patients (16.2%) had a distant recurrence, and 2 patients (5.4%) had both a local and distant recurrence. The survival rate ($p=0.0009$) and progression free survival rates ($p=0.001$) were statistically significant when compared to the response rate after radiotherapy.

Conclusion: The availability of complete TURB and appropriate chemoradiotherapy were important predictors for bladder preservation and survival.

Key Words: Bladder cancer, Bladder preserving treatment, Radiotherapy