

저 자 약 력

저 자 : 장 성 구

약 력 :

경희대학교 의과대학 졸업 (1977년)

비뇨기과 전문의 (비뇨기 종양학)

Roswell Park Cancer Institute 연수 :1989 - 1990

현 경희의대 교수

대한민국 의학한림원 정회원

Muscle invasive bladder cancer에서 bladder preservation

■■■ 경희의대 / 장 성 구

서 론

침윤성 방광암 환자에 있어서 근치적 방광적출술은 치료의 대 원칙이다. 그러나 최근들어 방광암 환자 뿐 아니라 유방암, 인후암, 식도암, 항문암 등에서 환자의 삶의 질을 향상시키고자 장기보존술(organ preserving surgery)이 적극적으로 시행되고 있다. 특히 방광암 환자에 있어서는 술 후 장기간의 추적 관찰 결과의 실망감이라든가, 술 후 삶의 질 저하, 새로운 항암제의 개발 및 병합투여에 따른 임상적 항암 효과의 증대, 새로운 치료 방법의 개발 또는 방사선 치료의 효과 증대 및 부작용의 감소 등으로 국소 침윤성 방광암의 치료 방법으로 방광 보존술이 적극적으로 시행되고 있다. 물론 근치적 방광적출술과 이후 요로 재건술로서 동소방광 대치술(orthotopic neobladder)을 시행함으로써 환자의 삶의 질을 향상시키고자 하는 노력이 진행되고 있지만 야간 요실금이나 poor long-term outcome 등의 문제가 상존하고 있다.

장기 보존술의 일환인 방광 보존술은 임상적인 도입 초기에는 침윤성 방광암 환자 중 근치적 방광적출술을 시행하는데 장애 요소가 있는 환자들을 대상으로 보조적(palliative treatment) 치료 목적으로 도입되었지만 Rodel(2002)이 국소 침윤성 방광암 환자에서 경요도 절제술 및 화학방사선 치료(chemoradiation)로서 72%의 완전 관해와, 42%의 질병특이 10년 생존율 및 생존자의 80%가 정상 기능의 방광을 갖게 되었다는 보고 이후 국소 침윤성 방광암에 대한 방광 보존술이 활성화 되었다.¹⁾

이러한 결과에 따라서 현재는 방광 보존술은 근치적 방광적출술의 대안(alternative)으로서의 가치를 갖게 되었으며 치료의 목적도 좀더 진보적인 개념으로 바뀌게 되었다. 즉 1차적인 치료 목적은 소위 maximized overall cure rates이며 2차 목적은 환자의 방광을 정상으로 유지하는 것이다.

그러나 아직까지는 여러 가지 고려하여야 할 요소들이 있는바 여기에서 다시 한번 국소 침윤성 방

광암에 대한 방광 보존술에 대하여 살펴보기로 하겠다.

본 론

1. 방광 보존술의 합리성

근치적 방광적출술에 따른 국소 재발율은 5-10%에 미치며, 장기간의 생존율은 50-60%를 보이는데 이러한 결과는 침윤성 방광암 환자는 진단 당시 이미 50% 이상에서 micrometastatic disease 상태이기 때문에 대부분의 환자들은 결과적으로 국소 재발 보다는 원격전이에 의하여 사망한다.^{2,3)} 그러므로 방광 보존술은 국소 재발 위험성의 추가적인 부담 없이 환자들의 삶의 질을 증진시킬 수 있다.

그동안 많은 연구를 통하여 국소 침윤성 방광암에 대하여 cisplatin-base combination neoadjuvant chemotherapy의 효과가 증명되었으며, gemcitabine/cisplatin 병합투여의 임상적 효능도 입증되고 있다.⁴⁾

2. 방광보존술의 방법론적 분석

1) Single modality bladder-preservation therapy

: 어떤 종류의 치료 방법을 사용하여도 침윤성 방광암에 대한 single-modality therapy의 효과는 radical surgery에 비하여 훨씬 낮은 survival rates를 보인다.

(1) TUR alone

5년 생존율을 보면 방광벽을 완전히 관통하지 않고 침윤 상태만 보인 경우는 40%의 생존율을 보인다. 종양의 크기가 아주 작은 경우 radical TUR을 하였을 때 long term survival과 time to metastasis가 cystectomy와 comparable하다는 보고도 있다. Herr⁵⁾는 repeat vigorous resection을 시행하는 radical TUR을 실시하면 bladder preserving therapy가 가능하다고 하였다. 그러나 침윤성 방광암에 있어서 TUR alone은 cystectomy나 multimodality therapy가 불가능한 환자를 대상으로 하는 보조적 (palliative) 치료에 해당한다.

(2) Radiation therapy alone

cystectomy에 적절하지 않거나 거부하는 환자를 대상으로 radiation을 하였을 때 5년 생존율은 20-36%를 보이고 있다.⁶⁾ 그러나 질병의 local control이나 survival면에서 cystectomy 대비 비효과적

이다. 결론적으로 적절한 치료 방법으로 채택 할 수 없며 palliative therapy에 해당 된다.

(3) Systemic chemotherapy alone

많은 연구 보고에 따르면 systemic chemotherapy alone의 치료 효과는 cystectomy에 비하여 disease의 local control rates가 떨어진다. 또한 chemotherapy의 clinical response는 pathologic response와 일치하지 않는다. 보고에 따르면 M-VAC 치료후 완전 관해를 보인 환자를 대상으로 cystectomy를 실시하였더니 61% 환자에서 잔류 종양이 발견되었다.⁷⁾ 그렇기 때문에 최근에는 single modality로서 chemotherapy를 시행하지는 않는다.

2) Multimodality bladder-preservation therapy

(1) radiotherapy or chemotherapy after TUR

Rodel의 보고에 의하면 415명의 침윤성 방광암 환자를 대상으로 TUR 후 radiation 혹은 chemoradiation를 실시하였을 때 완전 관해 72%, 질병특이 10년 생존율이 42% 였으며 생존자의 80%가 정상적인 방광 기능을 유지하였고 또한 radiation만 실시한 환자 보다는 chemoradiation을 실시한 군에서 좀더 효과적이 였다고 하였다.¹⁾ 그의 이러한 보고는 radical cystectomy의 대안(alternative)을 추구하는 환자들에게는 radical TUR에 이은 chemoradiation therapy가 가장 합리 적인 방법임을 제시하였고 그의 연구 결과는 침윤성 방광암 환자에서 방광보존술적 치료의 중요한 계기가 되었다. 그후 multimodality bladder-preservation study로서 radical TUR, systemic chemotherapy, radiation therapy에 대한 연구가 미국과 구주 지역에서 활발히 진행되었다.

pT2-4a stage 방광암 환자 23명을 대상으로 complete surgery(TUR or partial cystectomy) 와 systemic chemotherapy를 시도한 저자의 경험에 의하면 완전 관해 43.5%, 부분 관해 13%, 5년 생존율 33.3%를 보였으며 5년 생존율에 영향을 미치는 요소로는 initial response to chemotherapy, initial stage of cancer,hydronephrosis 동반 여부 인 것으로 밝혀졌다.⁸⁾

(2) RTOG(Radiation therapy Oncology Group) study

과거 15년 동안 RTOG에서 6개의 방광보존술에 대한 project가 수행되었는데 이들의 특징은 과거의 palliative therapy가 아니라 cystectomy의 적응증이 되는 환자들을 대상으로 적극적인 연구였다는 것이 특징이다.그 내용을 간단하게 소개하면 다음과 같다.

- a) RTOG 85-12 : 42명의 환자를 대상으로 complete TUR에 이어서 cisplatinum을 이용한 concurrent chemoradiotherapy를 시행하는 trimodality therapy다. 결과는 66%의 완전 관해와, 4년 생존율을 기준으로 하였을 때 T2에서 64%, T3-4에서 24%를 보였다.⁹⁾
- b) RTOG 88-02 : neoadjuvant chemotherapy with MCV 후에 앞에서 기술한 RTOG 85-12 regimen으로서 치려하는 phase II (efficacy and toxicity)방법이다. 완전 관해가 75%에 이르렀으며 initial study에서 overall survival이 radical surgery와 비슷하였다.¹⁰⁾
- c) RTOG 95-06 (phase I-II) : 5-FU와 cisplatin을 이용한 concurrent chemotherapy 환자들에 대한 accelerated radiation therapy protocol이다. 67%의 완전 관해율을 보였다.¹¹⁾
- d) RTOG 99-06 : 이 protocol은 과거의 RTOG protocol에 비하여 2가지 면에서 혁신적이다. 즉 efficacy를 증진시키고, toxicity를 감소시키기 위하여 adjuvant chemotherapy regimen을 CDDP와 gemcitabine으로 교체하였다는 점과 radiation-sensitizing agent로 paclitaxel을 사용하였다는 점이다. 415명을 대상으로한 연구에서 50%의 5년 생존율과 3/4 환자에서 정상적인 방광기능을 보였다.¹²⁾

RTOG protocol에 의한 치료는 국소적인 종양 치료 효과(local tumor control) 면에서는 비교적 희망적이었지만 환자의 22-43%에서 결국은 원격전이가 발생된다는 문제점이 있다.

(3) Concurrent chemoradiotherapy

Shipley¹³⁾ 등은 cystectomy의 candidate가 되지 않는 70명의 환자를 대상으로 concurrent CDDP and radiotherapy를 실시하여 완전 관해 77%, 4-year survival 35%의 치료 효과를 보고하였다.

Coppin¹⁴⁾ 등은 침윤성 방광암 환자에게 definitive local treatment 전에 concurrent chemoradiotherapy with CDDP를 실시하고 CR에 도달한 환자에 한하여 consolidation radiation therapy를 실시하고 그렇지 못한 환자에게는 salvage cystectomy를 실시하여 좋은 결과를 보고하였다. 이러한 치료법은 CDDP 혹은 5-FU의 radiosensitizer로서의 기능 역할을 치료에 이용한 결과라 하겠다.

3) Intraarterial chemotherapy and radiotherapy after TUR

Local tumor response를 증진시키기 위하여 intravenous chemotherapy 대신 intraarterial(IA) chemotherapy를 실시하는 방법이다. 이 방법은 종양 부위에 항암제의 농도를 극대화 시키고 전신적인

toxicity를 감소시키기 위한 방법이다. 결과를 보면 완전 관해 74-93%, 정상적인 방광 기능 유지율이 54-91%에 이른다고 하였다.¹⁵⁾ 그러나 이 방법의 systemic micrometastasis에 대한 효과는 보고된 바가 없다.

3. 방광보존술에 대한 부정적인 시각

Ito¹⁶⁾ 등은 complete TUR에 이은 IA chemotherapy with CDDP 그리고 radiotherapy의 trimodality therapy로 완전 관해를 이루었던 환자가 5년뒤 침윤성 방광암으로 재발된 경우를 보고하였으며, 최근 Lodde¹⁷⁾ 등은 24명의 환자를 대상으로 primary TUR plus 6 weeks after second look TUR에 이어서 radiation therapy와 chemotherapy를 실시하여 680 일의 추적 관찰을 한 결과 전례(100%)에서 fequency, urgency, severe nocturia 등의 비정상적인 방광 기능이 관찰 되었을 뿐 아니라 이중 7례는 방광 출혈로 salvage cystectomy를 하여야 했고 이외에 intestinal obstruction(3례), endovesical fistula, brain metastasis, bone metastasis, chronic renal failure 등의 합병증이 관찰됨으로서 방광보존술에 대한 부정적인 결과를 보고하였다.

4. 방광보존술에 있어서 향후 고려되어야 할 요소

1) Molecular markers for predictive outcome

Weiss¹⁸⁾ 등은 치료전 방광암의 apoptosis index나 Ki-67 index가 방광보존술의 favorable outcome을 예측할 수 있는 molecular marker가 될 수 있다고 하였다.

2) Brachytherapy for bladder-preservation

Nieuwenhuijzen¹⁹⁾ 등은 solitary, T1-T2 stage, less than 5cm in diameter의 침윤성 방광암에서 TUR, external beam radiation(30Gy) 그리고 additional brachytherapy(40Gy)를 실시하였을 때 5년, 10년의 overall survival이나 disease specific survival rates에서 cystectomy와 차이가 없음을 보고하였다.

3) Superficial recurrence in organ preservation

Bladder-preservation 중 invasive cancer가 발생하는 경우 salvage cystectomy를 recommend하고 있다. 그러나 좀더 논란이 되고 있는 부분은 superficial recurrence 부분이다. 방광보존술을 실시한 환자의 9-28%에서 superficial tumor가 재발되는 것으로 보고되고 있다.²⁰⁾ 지금까지는 TURBT 와

intravesical therapy를 recommend 하고있지만 경우에 따라서는 recurrent superficial cancer가 aggressive 한 경향을 보일 수 있다는 점을 고려하여야 한다.

결 론

침윤성 방광암의 치료에 있어서 gold standard는 radical cystectomy이며 bladder-preservation therapy는 아직까지도 experimental therapy이다. 그러나 악성종양 치료에 있어서 organ-preservation approaches의 시대적 요구와 지금까지의 연구 결과를 비추어 볼 때 향후 많은 발전적 요소가 있다. 방광보존술을 실시함에 있어서 가장 중요한 점은 환자의 선택에 신중을 기하여야 한다는 것과 multimodality therapy를 완벽하게 실시하여야 한다는 점이다.

The best candidates를 열거하여 본다면 solitary early-stage lesion(T2a), hydronephrosis의 동반이 없고, urothelial cancer이어야 하고, 정상적인 방광 기능을 갖고 있는 경우가 되겠다.

성공적인 치료를 위한 key words는 치료 후 완전 관해에 이른 환자의 방광이 정상 기능을 유지하여야 하고, 완전 관해에 이르지 못한 환자는 즉시 radical surgery로 전환하여야 하며, 또한 침윤성 방광암으로 재발한 경우도 즉각적인 radical surgery를 실시하여야 한다.

현재까지 보고된 내용을 비추어 볼 때 가장 적절한 치료 방법론으로서는 radical(complete) TUR에 뒤이은 concurrent chemoradiation이라고 할 수 있다.

참고문헌

1. Rodel C, Grabenbauer GG, Kuhn R et al. Organ preservation in patients with invasive bladder cancer: initial results of an intensified protocol of transurethral surgery and radiation therapy plus concurrent cisplatin and 5-fluorouracil. In J Radiat Biol Phys. 52:1303-1309, 2002.
2. Raghavan D, Shipley WU, Garnick MB et al. Biology and management of bladder cancer. N Engl J Med. 322:1129-1138, 1990.
3. Sten JP, Lieskousky G, Kote R et al. Radical cystectomy in the treatment of invasive bladder cancer: long-term results in 1054 patients. J Clin Oncol 19:666-675, 2001.
4. Rosenberg JE, Carroli PR and Small EJ. Update on chemotherapy for advanced bladder cancer. J Urol 174:14-20, 2005.
5. Herr K, Miller J, Mori M et al. Comparison of transurethral resection to radical therapies for stage B bladder tumors. J Urol 140:964-965, 1998.

6. 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. *Radother Oncol* 7:299-310, 1986.
7. Scher HI, Yogoda A, Herr HW et al. Neoadjuvant M-VAC effect on the primary bladder lesion. *J Urol* 139:470-474, 1985.
8. Yoon DJ, Kim YJ and Chang S-G. The efficacy of bimodality therapy for organ preservation in locally advanced bladder tumor. *Korean J Urol* 45:97-102, 2004.
9. 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 Radiat oncol Biol Phys* 25:783-790, 1993.
10. Tester W, Caplan R, Heaney J et al. Neoadjuvant combined modality program with selective organ preservation for invasive bladder cancer: results of RTOG phase III trial 8802. *J Clin Oncol* 14:119-126, 1996.
11. Kaufman DS, Winter KA, Shipley WU et al. The initial results in muscle-invasive bladder cancer of RTOG 95-06 phase I/II trial of transurethral surgery plus radiation therapy with concurrent cisplatin and 5-fluorouracil followed by selective bladder preservation or cystectomy depending on the initial response. *Oncologist* 5:471-476, 2000.
12. von der Maase H, Hansen SW, Robert JT et al. Gemcitabine and cisplatin versus methotrexate, cisplatin, vinblastine, doxorubicin, in advanced or metastatic bladder cancer: results of a large randomized multinational, phase II study. *J Clin Oncol* 17:3068-3077, 2000.
13. Shipley WU, Einstein AB, Coombs LJ et al. Cisplatin and full dose irradiation for patients with invasive bladder carcinoma: a multiinstitutional group experience. *Am J Clin Oncol* 10:101-116, 1987.
14. Coppin C, Brown E, GU tumor group. Concurrent cisplatin with a radiation for locally advanced bladder cancer: a pilot study suggesting improved survival(abstract): *Proc Am Soc Clin Oncol* 5:99, 1986.
15. Miyanaga N, Akaza H, Okumura T et al. A bladder preservation regimen using intra-arterial chemotherapy and radiotherapy for invasive bladder cancer: a prospective study. *Int J Urol* 7:41-48, 2000.
16. Ito S, Yokomizo S, Imazu T et al. Invasive bladder cancer recurred 5 years after complete response status by chemotherapy and radiotherapy: a case report. *Hinyokika Kyo* 51(11):755-757, 2005.
17. Lodde M, Palermo S, Comploj E et al. Four years experience in bladder preserving management for muscle invasive bladder cancer. *Eur Urol* 47:773-779, 2005.

18. Weiss C, Rodel F, Wolf I et al. Combined-modality treatment and organ preservation in bladder cancer: Do molecular markers predict outcome? *Strahlenther Onkol* 181:213-222, 2005.
19. Nieuwenhuijzen JA, Pos F, Moonen LMF et al. Survival after bladder-preservation with brachytherapy versus radical cystectomy: A single institution experience. *Eur Urol* 48:230-245, 2005.
20. Zietman AI, Shipley WU, Kaufman DS et al. Organ conserving approached to muscle invasive bladder cancer future alternatives to radical cystectomy. *Ann Med* 32:34-42, 2000.