

Intravesical Chemotherapy of Superficial Bladder Cancer

가톨릭대학교 의과대학 비뇨기과학교실

이 홍 우

서 언

경요도절제술(TUR)은 Ta/T1 종양과 국소적인 Tis 같은 표재성 방광암의 치료에 일차적으로 사용되고 있으나, 이러한 수술 자체가 새로운 종양의 재발과 진행을 막지는 못한다. 표재성 방광암을 지닌 환자에서 최소한 1/3은 TUR로 효과적으로 치료가 될 수 있지만, 30-85%의 환자에서는 재발이 일어나며, 10-30%는 악성도의 진행(grade progression)이, 4-30%는 병기의 진행이 일어난다고 한다. 1950년대 말 방광내 치료법(intravesical therapy)이 처음 등장한 이래로 방광내 화학요법(intravesical chemotherapy)을 포함한 intravesical therapy는 표재성 방광암의 치료에 3가지의 목적을 가지고 사용되고 있다. 현존 또는 잔존하는 종양의 치료와 종양재발의 방지 및 종양의 진행(tumor progression)을 방지하는 것이다. Intravesical therapy는 TUR로 종양을 완전히 절제한 후 종양의 재발 및 진행을 막기 위한 예방적인 치료방법으로 또는 단독으로 표재성 종양의 치료에 사용되고 있다. Multiple papillary tumor, multifocal carcinoma in situ (CIS)와 종양의 위치 때문에 TUR을 시행할 수 없는 환자에서 intravesical therapy는 방광적출술을 대신 할 수 있는 용도로도 사용될 수 있다. TUR과 adjuvant intravesical therapy는 잔존 종양의 제거, 종양재발의 방지, 침윤성암 또는 전이로의 진행을 막기 위한 표재성 방광

암의 치료에 Treatment of choice로 사용된다. 현재 intravesical chemotherapy가 치료의 목적인 종양의 재발 및 진행방지에 대하여 장기적인 효과가 있는지의 여부와 어떤 환자를 대상으로 언제, 어떻게 치료를 하는 것이 효과적인지에 대하여 알아보도록 하겠다.

종양재발 및 진행에 영향을 미치는 요소

TUR 후 재발율을 살펴보면 단독 유두종양(papillary tumor)의 재발률 30%에서부터 일부 다발성 종양의 경우는 90%까지 보고되고 있다. 대부분의 재발은 첫 치료 후 6개월에서 12개월 사이에 처음의 종양과 같은 병기와 같은 악성도로 발생하게 된다. 그러나 5-30%의 경우에는 종양의 진행이 나타난다. 종양의 재발에 영향을 미치는 요소는 병기(Ta vs. T1), 악성도(G1 vs. G2, 3), multiplicity, 크기(3 cm > vs. <3 cm), 모양(solid vs. papillary), 요세포검사 양성, DNA ploidy, prior recurrence, Tis의 존재 등이며 그밖에 urothelial abnormalities 등이다(Table 1). 종양재발 고위험도의 환자에게 intravesical therapy는 TUR의 적절한 보조요법이 될 것이다. 종양진행의 정의는 근육층 침범, 전이 또는 반복되는 TUR에도 불구하고 progressive local disease가 계속 남아있는 것으로 국소적 진행은 symptomatic spreading Tis, TUR로 조절이 되지 않는 Ta/T1 종양 또는 prostate involvement가 해당된다. Heney

Table 1. Risk Factors Used to Predict Tumor Aggressiveness Among Patients with Superficial Bladder Cancer

Factors	Relative risk
Stage	Tis>T1>Ta
Grade	grade 3>2>1
Configuration	sessile>papillary
Size	large(3 cm>)>small (>3 cm)
Multiplicity	present>absent
DNA ploidy status	aneuploid>diploid
Postop. cytology	positive>negative
Prostatic urethral involvement	present>absent
CIS	papillary>flat
Prior recurrence	>3/yr>1-3/yr>primary
Vascular/lymphatic invasion	present>absent

등은 TUR만을 시행한 후 종양의 진행을 종양병기와 악성도로 나누어 연구한 결과, TaG1은 2%, TaG2는 6%, TaG3는 25%에서 종양의 진행이 발생하였으나, T1G2는 21%, T1G3는 48%에서 종양의 진행을 보여 T1 병기와 높은 악성도의 종양은 경요도 절제술 후 보조적 intravesical therapy가 필요하다고 하였다.

Chemotherapeutic Agents

표재성 방광종양은 intravesical chemotherapy의 이상적인 대상으로 간주될 수 있다. 그 이유는 체적(volume)에 비해 표면적이 특징적으로 넓으며, 방광내의 검사와 약물주입이 비교적 간단하며 그리고 약의 대사 및 배설 경로와 같이 전신적인 항암화학요법에 영향을 미치는 요소가 별로 중요하지 않다는 점이다. Intravesical chemotherapy에 사용되는 약물의 조건은 방광내에서의 접촉시간이 상대적으로 짧기 때문에 alkylating agents와 같은 non-cell cycle specific drug가 선택되며, 전신적인 부작용을 방지하기 위하여 방광벽을 통한 약물의 흡수가 최소화되어야 하며 또한 방광자극에 의한 국소적 부작용도 감내할 수준이 되어야 한다. 가장 흔히 사용되는 약물은 thiotepa (trichthylenethiophospho-

ramide), doxorubicin (adriamycin), mitomycin-C, epodyl, epirubicin 등이 있으며 그밖에 cisplatin, bleomycin, 5-fluorouracil, methotrexate, VM-26, mitoxantrone 및 최근에는 polyunsaturated fatty acid인 gamma linolenic acid (GLA)와 adriamycin의 유도체인 AD32가 임상적으로 연구되고 있다. 상기한 약물 중 가장 대표적으로 방광내 화학요법에 사용되는 약물의 특징 및 장단점을 살펴보도록 하겠다.

1. Thiotepa

Alkylating agent로서 완전관해율(CR)은 약 35% 정도로 보고되고 있으며, 종양재발 방지의 목적으로 사용시에는 대조군에 비해 6-20%의 재발 감소율을 보인다 한다. 한편 National Bladder Cancer Collaborative Group의 연구결과 grade 1의 경우 첫 재발이 일어날 때의 기간이 대조군에 비하여 유의하게 증가되었으나 grade 2, 3의 경우 별 차이가 없었다고 보고하였다. CIS의 치료에 있어 완전관해율은 40% 정도로 보고되어 CIS에서의 사용은 제한적이다. 가장 큰 부작용은 분자량이 작은 이유(189d)로 전신적인 흡수와 관련된 myelosuppression으로 주로 대부분 백혈구 및 혈소판감소증의 형태로 출현한다.

2. Doxorubicin (Adriamycin)

Doxorubicin의 완전관해율은 20-67%로 평균 38%로 보고되고 있으며, 종양재발 방지용으로 사용될 경우 특히 재발율은 30-38%로 종양의 재발율을 낮춘다고 한다. 방광내 주입 후 흡수가 적어 전신적인 부작용은 거의 없으나, 최소한 25%의 환자에서 chemical cystitis가 출현하며, 5-10%에서는 방광용적의 감소도 보고된다.

3. Mitomycin C

Mitomycin의 완전관해율은 44-69%로 평균 48%로 알려져 있으며, 재발방지의 목적으로 사용시 12-37%의 재발율을 보여 종양의 재발을 감소시킨다. 또한 mitomycin C는 thiotepa에 반응하지 않는 환자의 30-40%에서 완전 관해를 유도한다고 보고되고 있으며 thiotepa 보다 종양재발의 방지에 더 좋은 효과를 나타내는 것으로 알려진다. 가장 흔한 부작용은 chemical cystitis이며, 5%에서는 palmar 혹은 genital rash가 출현한다.

그밖에 새로운 약제로 필수 불포화지방산인 Me-glumine gamma linolenic acid (MeGLA)가 MDR (multiple drug resistant) gene을 지닌 종양세포에 세포독성을 잘 나타낸다고 하나 현재까지는 실험적 단계에 머무르고 있다.

Who should be treated, When and How?

BORTC (European Organization for Research and Treatment of Cancer) 연구결과 thiotepa, doxorubicin, adriamycin, ethoglucid 같은 약제의 효과는 종양의 첫 재발과 관련하여 특별한 차이를 보이지는 않았지만, Kurth는 TUR 후 6시간 이내 혹은 TUR 당일로 조기에 방광내 주입한 군이 TUR 후 2주 후에 첫 주입한 지연 치료군에 비하여 첫 재발까지의 기간이 유의있게 증가하였다고 보고하고 있다. 또한 6개월 치료군과 12개월 치료군을 조기 및 지

연 치료군으로 분류하여 종양재발율을 조사한 결과 조기 치료군은 6개월의 치료로, 지연 치료군은 12개월의 지속적인 치료로 효과를 보았다고 한다. 한편 낮은 재발의 위험성을 가진 399명의 환자를 대상으로 epirubicin을 이용한 single early adjuvant treatment 결과 놀랍게도 첫 재발까지의 기간을 유의하게 증가시켰다고 하였다. 마찬가지로 MRC (Medical Research Council)의 연구결과 TUR 후 즉시 mitomycin C를 주입한 환자들의 종양재발율은 5년까지 약 40% 감소되었다고 한다. Lamm 등은 가장 성공적인 adjuvant intravesical chemotherapy는 single early postoperative instillation으로 보고하고 있으며 종양의 재발율을 40% 감소시킨다고 하였다. 이러한 결과는 tumor implantation 방지의 결과로 생각되며, 최근의 연구결과 악성 종양세포가 iron 또는 hemoglobin에 노출되면 chemotherapeutic agents에 대한 감수성이 증가된다는 보고도 있다. 아마도 early postoperative 1-dose chemotherapy가 tumor cell의 implantation을 막고, 약제에 대한 감수성을 최대화하며, carcinogen에 대한 노출을 최소화하기 때문이라고 생각된다.

TUR 후 일반적인 intravesical chemotherapy의 적응증은 1) multifocal CIS 혹은 multifocal, diffuse 한 방광종양으로 완전히 제거할 수 없거나 2) 종양의 위치상 완전제거가 불가능한 경우 3) 높은 악성도의 종양 4) 육안으로 보이는 모든 종양을 제거했음에도 불구하고 요세포검사서 높은 악성도의 종양세포가 보일 때 5) 종양의 재발 및 진행을 방지하기 위하여 등이다. Kurth는 EORTC genitourinary group의 연구결과를 바탕으로 adjuvant intravesical chemotherapy의 적응증과 방법에 대하여 몇 가지의 결론을 내리고 있다. 연간 1회 이하의 재발, Ta G2-3 또는 T1 G1-3의 단일 종양은 single, early postoperative intravesical chemotherapy로 효과를 볼 수 있으며, 둘째) 단일 Ta G1 종양은 adjuvant therapy 없이 TUR 단독으로도 치료 효과를 볼 수 있으며, 셋째) chemotherapeutic agent를 이용

Table 2. Effect of Intravesical Chemotherapy on Recurrence in Controlled Studies

Reference	Total No.	Controls (transurethral resection of bladder tumors)			Chemotherapy			p value*
		No. controls	No. with recurrence (%)	No. treatment	No. with recurrence (%)	Difference % recurred		
		Thiotepa						
Burnand et al ⁴	51	32	31 (97)	19	11 (58)	39	0.001	
Byar and blackar ⁵	86	48	29 (60)	38	18 (47)	13	0.016	
Nocks et al ⁶	42	22	14 (64)	20	13 (65)	-1	Not significant	
Asahi et al ⁷	134	56	23 (41)	78	31 (40)	1	Not significant	
Schulman et al ⁸	209	104	72 (69)	105	62 (59)	10	Not significant	
Kooniz et al ⁹	93	47	31 (66)	46	18 (39)	27	0.02	
Zimcke et al ¹⁰	58	28	20 (71)	30	9 (30)	41	0.002	
Prout et al ¹¹	90	45	43 (76)	45	29 (64)	12	0.05	
Medical research council ¹²	367	123	46 (37)	244	97 (40)	-3	Not significant	
Totals	1,130	505	309 (61)	625	288 (49)	12 [†]		
		Mitomycin C						
Huland and Otto ¹³	58	30	15 (50)	28	2	43	0.01	
Nijijima et al ¹⁴	278	139	86 (62)	139	79	5	Not significant	
Kim and Lee ¹⁵	43	22	18 (82)	21	17	1	Not significant	
Tolley et al ¹⁶	397	130	85 (65)	267	137	14	0.001	
Rübben et al ¹⁷	83	40	17 (42)	43	15	5	Not significant	
Akaza et al ¹⁸	298	148	49 (33)	150	36	9	Not significant	

Totals	1,157	509	270 (53)	648	286 (44)	9 [†]
Doxorubicin						
Nijima et al ¹⁴	436	139	86 (62)	297	135 (45)	17 0.05
Zincke et al ¹⁰	59	28	20 (71)	31	10 (32)	39 0.01
Kurth et al ¹⁹	217	70	41 (59)	147	52 (35)	24 0.006
Rübben et al ²¹	220	82	50 (61)	138	77 (56)	5 Not. significant
Akaza et al ¹⁸	457	148	49 (33)	309	77 (25)	8 Not. significant
Totals	1,389	467	246 (53)	922	351 (38)	15 [†]
Ethoglucid						
Kurth et al ¹⁹	209	70	41 (59)	139	39 (28)	31 [†] 0.0004
Epirubicin						
Oosterlinck et al ²⁰	399	205	84 (41)	194	56 (29)	12 0.0152
Cumulative result	3,899	1,756	950 (54)	2,528	1,020 (40)	14 [†]

* p Value as reported by the authors.

† Advantage is defined as the total percent recurrence following transurethral resection alone minus percent recurrence following surgery plus intravesical chemotherapy. Followup and risk factors vary from study to study. Therefore, statistical comparisons, other than those reported by original authors, are not appropriate and are not reported. Averages are presented for interest only.

한 adjuvant intravesical therapy는 TUR 후 되도록 빨리 시행하여야 하며 마지막으로 TUR 후 6시간 이내 또는 TUR 당일에 adjuvant treatment를 받은 환자는 치료의 기간이 6개월 정도로 충분하지만, 조

기 치료를 받지 못한 환자들은 12개월의 치료가 좋을 것 같다고 하였다.

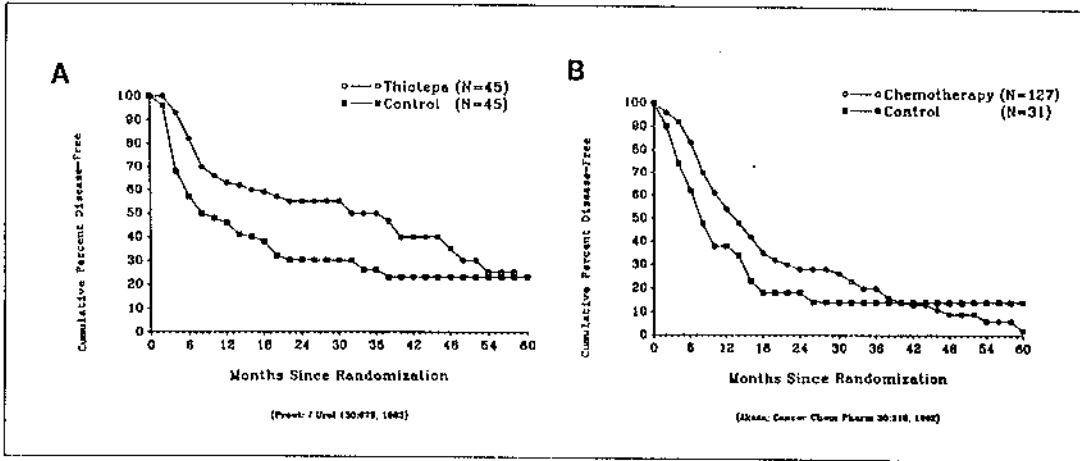


Fig. 1. Long-term recurrence curves for patients treated with intravesical thiotepa. Adapted from prout and akaza.

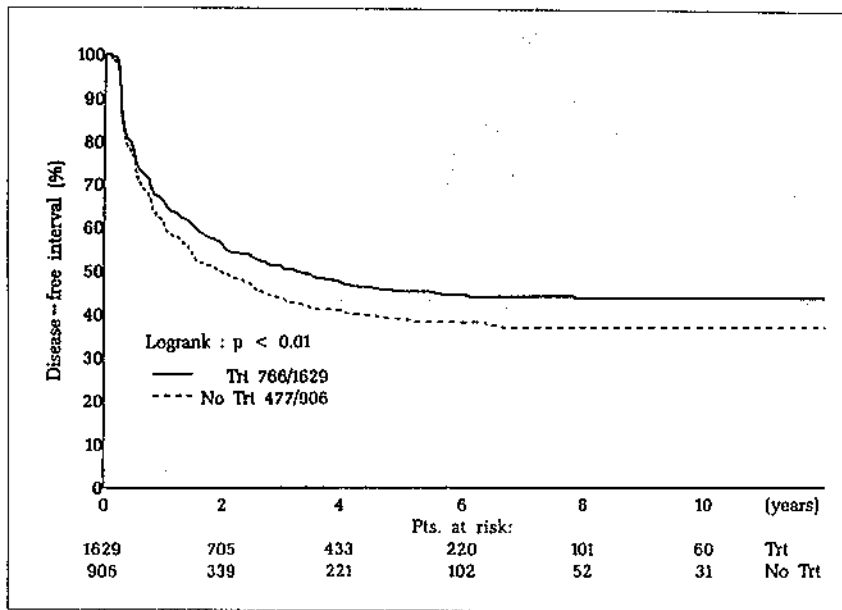


Fig. 2. Kaplan-Meier curves of time to first recurrence (disease-free survival) by treatment group.

Table 3. Effect of Intravesical Chemotherapy on Stage Progression in Controlled Studies

Reference	Chemotherapy		Control (Transurethral resection of bladder tumor)	
	No. Treatment	No. Progression (%)	No. Controls	No. Progression (%)
Thiotepa				
Green et al ²⁴	25	1 (4.0)	31	6 (19.4)
Prout et al ¹¹	45	6 (13.3)	45	4 (8.9)
Medical research council ¹²	244	7 (2.9)	123	2 (1.6)
Totals	314	14 (4.5)	199	12 (6.0)
Mitomycin C				
Huland and Otto ¹³	28	1 (3.6)	30	6 (20.0)
Tolley et al ¹⁶	267	6 (2.2)	130	2 (1.5)
Akaza et al ²⁵	41	6 (14.6)	31	6 (19.4)
Totals	336	13 (3.9)	191	14 (7.3)
Doxorubicin				
Rübben et al ²¹	138	19 (13.8)	82	10 (12.2)
Kurth et al ²⁶	165	20 (12.1)	70	7 (10.0)
Akaza et al ²⁵	86	20 (23.3)	31	6 (19.4)
Totals	389	59 (15.2)	183	23 (12.6)
Epirubicin				
Oosterlinck et al ²⁰	194	7 (3.6)	205	5 (2.4)
Cumulative result	1,233	93 (7.5)	778	54 (6.9)

Intravesical Chemotherapy가 종양 재발에 미치는 장·단기 효과

Lamm 등은 22 randomized prospective controlled studies에 등록된 표재성 방광암 환자로 adjuvant intravesical chemotherapy를 시행받은 3,899 명을 대상으로 5년 이상 장기간 추적관찰한 결과, 2-3년 동안은 종양재발의 빈도가 -3%에서 43%까지 감소하여 평균 14%정도 감소하였으나(Table 2), 5년 이상의 관찰 결과는 thiotepa, doxorubicin, mitomycin C 등을 사용한 환자는 TUR만을 이용한 대조군과 비교하여 종양재발의 감소가 없었으며 오

히려 일부는 종양재발의 빈도가 증가하였다고 보고 하였다(Fig. 1). 그러나 EORTC와 MRC가 15년 동안 TUR 후 immediate adjuvant prophylactic intravesical chemotherapy를 사용한 2,535명의 환자를 대상으로 disease-free interval과 progression을 조사한 결과 intravesical chemotherapy는 disease-free interval, 즉 종양재발까지의 시간을 유의있게 증가시킨다고 하여($p < 0.01$) adjuvant intravesical chemotherapy가 장기적으로도 종양재발의 방지에 효과가 있음을 보여주었다(Fig. 2). 이상의 결과로 보아 장기적인 종양재발의 방지에 intravesical chemotherapy의 효과에 논란이 있지만 최소한 2-3년 동안의 단기간에는 효과가 있음을 알 수 있다.

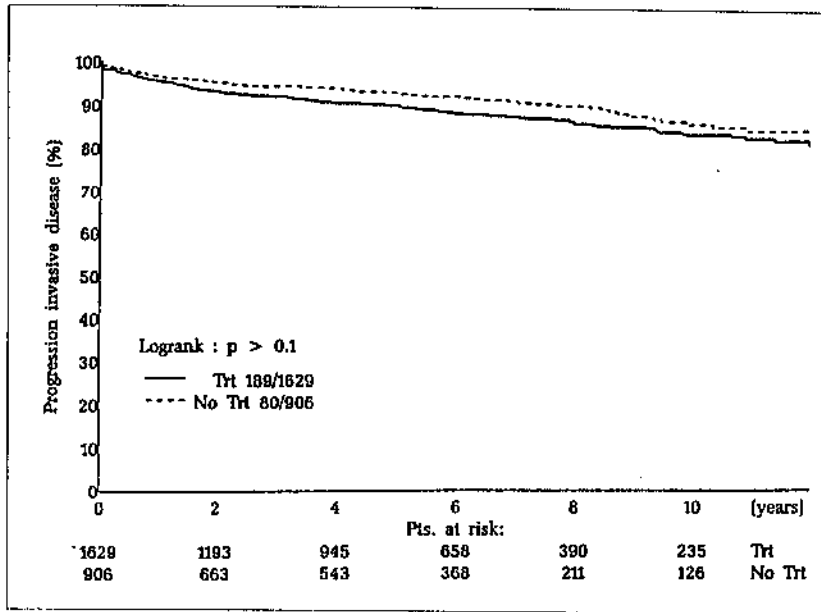


Fig. 3. Kaplan-Meier curves of time to progression to muscle invasion by treatment group.

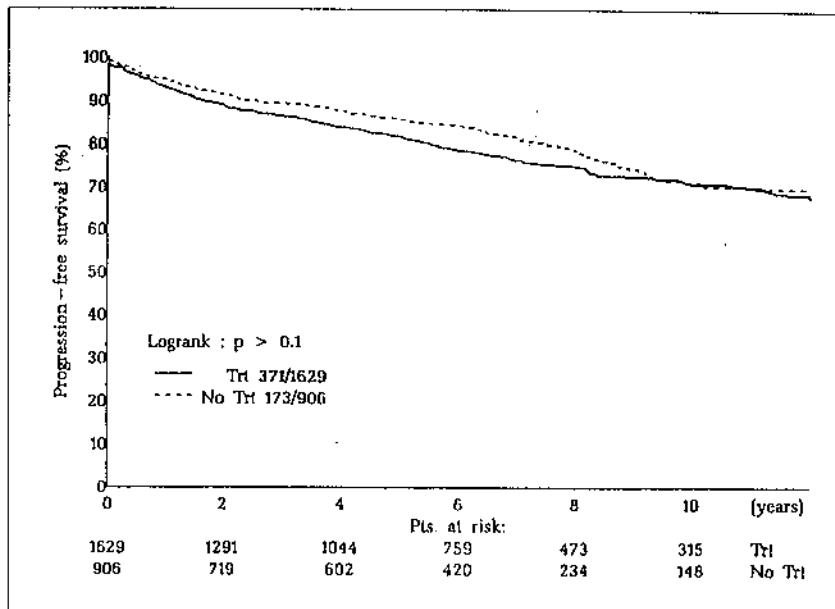


Fig. 4. Kaplan-Meier curves of duration of progression-free survival by treatment group.

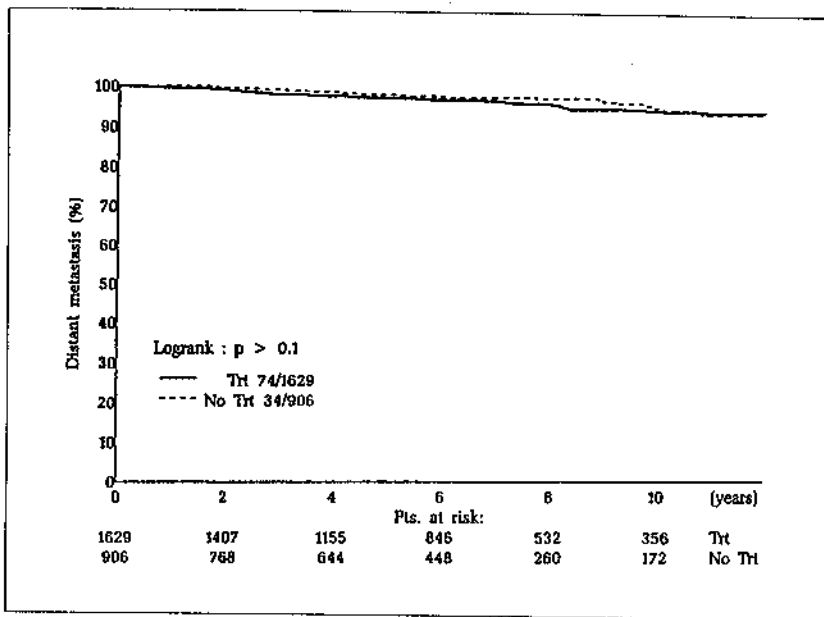


Fig. 5. Kaplan-Meier curves of time to distant metastases by treatment group.

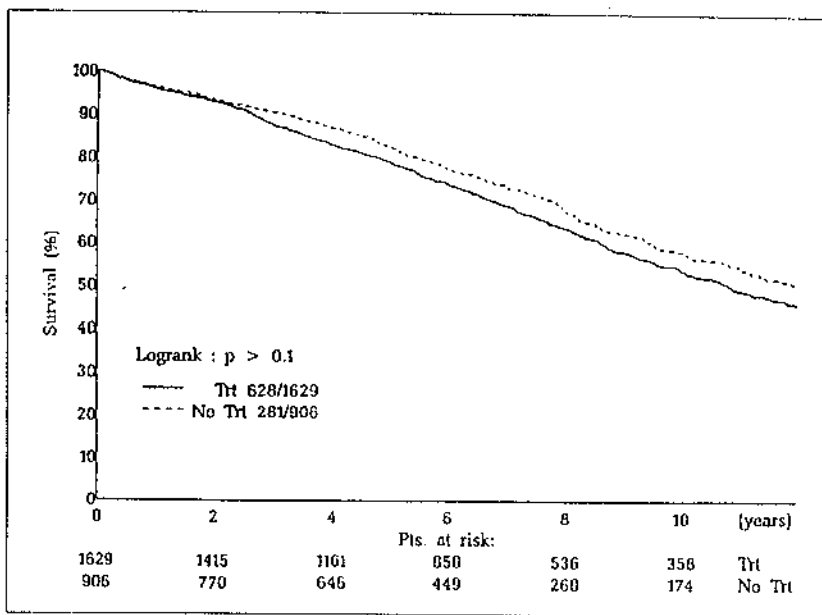


Fig. 6. Kaplan-Meier curves of duration of overall survival by treatment group.

Intravesical Chemotherapy가 중양 진행에 미치는 효과

Lamm 등은 2,011명의 환자를 대상으로 progression rate를 관찰한 결과 TUR만을 사용한 대조군은 6.9% 였으며, 반면 adjuvant intravesical chemotherapy군은 7.5%로 보고하여 intravesical chemotherapy가 progression의 위험성을 감소시키지 않는다고 보고하였다(Table 3). 또한 EORTC와 MRC의 연구결과도 adjuvant intravesical chemotherapy가 침윤성암으로의 진행, progression-free survival, 원격전이 발생 시점까지의 기간, 생존기간 등에 효과가 없음을 보고하였다(Fig. 3-6). 결론적으로 adjuvant intravesical chemotherapy는 표재성 방광종양의 progression을 막지는 못한다고 하였다.

Lamm의 연구결과 흥미 있는 것은 TUR만 받은 군 보다 adjunctive intravesical chemotherapy군에서 progression의 빈도가 높았다는 점이다. Cytotoxic chemotherapeutic agents는 mutagenic 하고 carcinogenic할 수 있다고 알려져 있다. 정상 쥐에 thiotepa, doxorubicin, mitomycin C를 방광에 주입하여 방광암을 유발하였다는 여러 보고가 있으며 특히 Soloway는 mitomycin C가 정상 쥐에서 침윤성 방광암을 유발하였다고 보고하였다. 물론 사람에게 intravesical chemotherapy가 carcinogenic하다는 보고는 아직까지는 없으나, Lamm 등은 intravesical chemotherapy가 종양의 진행을 감소시키지도 못하기 때문에 adjuvant therapy로서의 역할에 의문을 제기하고 있다.

참 고 문 헌

1. Crawford ED: Diagnosis and treatment of superficial bladder cancer: An update. *Seminars in Urologic Oncology*, 14(suppl 1):1-9, 1996
2. Nseyo UO, Lamm DL: Therapy of bladder

- cancer. *Seminars in Oncology*, 23(5):598-604, 1996
3. Herr HW, Laudone VP: Intravesical therapy for superficial bladder cancer. *AUA update*, 8(1): 90-95, 1989
4. Lamm DL, Riggs DR, Traynelis CL, Nseyo UO: Apparent failure of current intravesical chemotherapy prophylaxis to influence the long-term course of superficial transitional carcinoma of the bladder. *J Urol*, 153:1444-1450, 1995
5. Pawinski A, Sylvester R, Kuirth KH, Bouffloux C, van der Meijden A, Parmar MKB, et al: A combined analysis of European organization for research and treatment of cancer, and medical research council randomized clinical trials for the prophylactic treatment of stage TaT1 bladder cancer. *J Urol*, 156:1934-1941, 1996
6. Heney Mn, Ahmed S, Flanagan MJ: Superficial bladder cancer: Progression and recurrence. *J Urol*, 130:1083-1088, 1983
7. Badalament RA, Farah RN: Treatment of superficial bladder cancer with intravesical chemotherapy. *Seminars in Surgical Oncology*, 13:335-341, 1997
8. Prout GR Jr, Koontz WW Jr, Coombs LJ: Long-term fate of 90 patients with superficial bladder cancer randomly assigned to receive or not to receive thiotepa. *J Urol* 130:677-690, 1983
9. Huben RP: Intravesical chemotherapy versus immunotherapy for superficial bladder cancer. *Seminars in Urologic Oncology*, 14:(suppl 1): 17-22, 1996
10. Pavlotsky A, Eidelman A, Barak F, Walach N, Horn Y: Long-term follow-up of patients with superficial transitional carcinoma of the urinary bladder treated by intravesical mitomycin C. *J Surg Oncology*, 60:191-195, 1995

11. Kurth KH: Intravesical chemotherapy for superficial bladder tumors category Ta/T1: Who should be treated and How? *Seminars in Urologic Oncology*, 14:(suppl 1):30-35, 1996
12. Friedman D, Mooppan UMM, Rosen Y, Kim H: The effect of intravesical instillations of thiotepa, mitomycin C, and adriamycin on normal urothelium: an experimental study in rats. *J Urol*, 145:1060-1064, 1991
13. Soloway MS, Matheny RB, Murphy WM: Is mitomycin C (MMC) a urothelial carcinogen? *J Urol* 129:179A, 1983
14. Akaza K, Murphy WM, Soloway MS: Bladder cancer induced by noncarcinogenic substances. *J Urol* 131:152-157, 1984
15. Koseki K, Akaza H, Nijima T: Mutual neoplastic promotion of mitomycin C and cauterization on rat bladder urothelium. *Cancer* 57: 774-779, 1986
16. Cermak J, Balla J, Jacob HS, Balla G, Enright H, Nath K, et al: Tumor cell heme uptake induces ferritin synthesis resulting in altered oxidant sensitivity: possible role in chemotherapy efficacy. *Cancer Res* 53:5308-5312, 1993

이 홍 우

1. 1985년 가톨릭대학교 의과대학 졸업
2. 1990년 비뇨기과 전문의 자격취득
3. 1996년 - 98년 미국 University of Virginia Health Science Center에서 research fellow로 전립선암 연수
4. 현재 가톨릭대학교 의과대학 비뇨기과 조교수