

Bladder Preserving Treatment in Advanced Bladder Cancer

연세대학교 의과대학 비뇨기과학교실

홍 성 준

서 론

방광근 침윤을 보이는 진행된 방광암의 경우 진단 당시 45-65%에서 임상적으로 발견되지 않은 전이가 있으며, 근치적 방광적출술 후 5년 이내에 40% 이상에서 재발을 보이고, 5년 생존률이 50% 미만으로 보고되고 있다. 더구나 요로전환으로 인한 불편함과 이에 따르는 부작용도 현재로서는 무시할 수 없는 상태이며, 특히 남성의 경우 성생활에 따른 문제점 등 많은 삶의 질적인 문제를 야기시킨다. 이러한 문제는 암의 치료 과정에서 방광을 보존할 수만 있다면 많은 부분이 해결될 수 있다. 최근 10년간에 걸쳐 유방암, 육종 및 후두암 등 많은 종양에서 장기보존을 위한 노력은 이미 괄목할 만한 성과를 나타내고 있다. 이는 1980년대 이후 화학요법과 방사선치료 방법의 개발로 이의 병행이 어떠한 단독 요법에 비해서도 치료 효과 및 환자의 생존률에 있어서 향상된 결과를 보여주고 있기 때문이다.

방광암의 경우도 이미 오래 전부터 방광보존의 방법으로 침윤성 암의 경우라도 근치적 경요도 방광종양절제술, 부분방광절제술 등이 선별적으로 시행되어 왔으며, 화학요법과 방사선요법을 효과적으로 시행하기 위한 방법이 개발되면서 단일요법에 의한 국소 조절의 한계를 극복하려는 시도가 꾸준히 발전되어 왔다. 결과 침윤성 방광암이라도 적절한 환자의 선별을 통해 방광보존요법으로 완치가

가능함을 분명히 보여주고 있다. 그렇다면 일부에서 주장하듯이 방광보존요법을 시도한 후 유도치료의 결과에 따라 방광적출을 결정해야 한다는 논리를 당장 적용하지 않더라도 국소침윤성 방광암에서의 방광보존요법은 도움이 되는 일부의 환자를 위해서라도 반드시 이를 지금보다 발전시켜야 하는 뚜렷한 명분을 제시해 주고 있으며, 이를 통해 우리의 진료 영역을 더욱 넓히고 또한 새로운 경험을 얻게 해줄 수 있을 것으로 생각된다.

이론적 배경

큰 의미로 방광보존요법은 경요도절제술, 부분방광절제술, 방사선, 또는 화학요법을 기본으로 한 다형태 치료 모두를 포함한다. 최근에는 국소 침윤을 보인 진행성 방광암의 경우라도 적절히 선별된 환자에 대한 경요도 방광암절제술, 방사선 그리고 항암화학요법의 병용으로 장기적인 방광암의 치유와 5년 생존률 40-63%라는, 방광전적출술 후와 유사한 만큼의 결과를 기대할 수 있고, 더구나 이들의 60-70% 정도는 정상적인 방광기능을 유지할 수 있다.

이렇게 경요도 방광암절제술과 함께 화학요법과 방사선요법을 병행하는 보존요법의 이론적 배경으로 하나는 cisplatin이나 5-FU 같은 약제를 동시에 투여시 방사선 치료에 대한 종양세포의 민감도를 높여서 상호 효과를 보이며, 둘째는 근침윤성 방광암의 50%가 이미 방광 밖으로 전이를 동반하고 있어

서 이미 근치적 수술의 적응이 되지 못한다는 사실이다. 이외에도 국소 치료로서 경요도 절제술의 중요성이 부각되고 있으며(Solsona, 1998), 방사선 조사 방법의 발전으로 과거와는 달리 방광에 합병증을 유발하는 경우가 적어지고 있고, 화학요법 보조제의 개발로 화학요법의 부작용을 최소한으로 줄일 수 있게 된 점, 단일약제를 이용한 화학요법보다는 여러 약제의 병용이 더욱 효과적임이 알려지게 되었기 때문이다.

국내 경험

국내에서도 여러 병원에서 이미 관심을 가지고 부분적으로 유용한 결과를 보고하고 있다. 본원에서 1990년도부터 MGH protocol을 변형하여 방사선 조사 시기를 달리한 2개의 서로 다른 protocol에 의한 전향적 연구를 시행하였으며, 잠정결과를 1994년 대한비뇨기과학회지에 보고한 바 있다. 당시 23명의 환자를 대상으로 한 결과에서 숫자가 적어 방사선조사 시기에 따른 차이는 확실히 알 수는 없었으나, 평균 17.1개월(8-37개월)의 추적에서 T2a는 87.5%, T2b/T3는 63.6%, T4는 0%의 무병 생존율을 나타냈다. 이 과정에서 초기에 육안적 소견만으로 종양의 국소조절에 실패한 것으로 판단하여 방광적출술을 시행한 후 P0의 진단을 얻은 적도 있었고, 치료 2개월 후에 1차 경요도절제술에서 불완전 절제가 된 경우 재 TUR을 하는, 지금까지도 보고된 바 없는 방법을 적용하여 재절제한 11례 중 6례에서 CR을 유도할 수 있었던 경우도 있었다. 당시 결론은 전체적으로 66.6%의 무병생존율을 17.1개월에 얻을 수 있었으나, 병기가 낮을수록, 그리고 경요도절제에서 육안적으로 완전히 절제를 한 경우에 후가 좋을 것으로 추정할 바 있으며, GH1의 경우 같은 조건이라도 실패할 확률이 높을 것으로 추정되었다. 또한 잠재암의 존재는 반드시 의심이 되는 경우 육안적 판별이나 세포검사가 아닌 조직검사를 하는 것이 좋겠다고 권유한 바 있다.

이어 1997년 SIU meeting에서는 평균 44.1개월(10-64)의 관찰에서 전체 무병 생존율은 60.7%, 병기별로는 T2a 90%, T2b/T3 53.3%, T4 0%, 3년 생존율은 53.8%로 보고한 바 있으며, 같은 해 대한비뇨기과 추계학회에서의 보고에서는 동기간 시행한 방광전적출술과의 비교시 국소재발이나 원격전이는 방광보존시 39.3%, 방광적출시 35.7%로 차이가 없었고, 재발률은 각각 T2a에서 10%, 20%, T2b/T3는 46.7%, 44.4%, T4 100%, 75%를 나타냈다. 생존율에 있어서도 2년은 88.9%와 73.9%, 3년은 53.8%, 63.2%로 차이를 보이지 않았다. 따라서 단기간의 비교이지만 방광보존요법과 방광전적출술은 병의 진행이나, 재발률 그리고 생존율에서 큰 차이를 보이지 않았으며, 현재까지도 3년 이상 추적 관찰된 환자들이 정상적인 방광기능을 가지고 재발의 근거 없이 잘 지내고 있음을 외래 진료를 통해 종종 확인할 수 있다.

국외 보고들

많은 제2상 연구를 통한 결과로는 방사선 용량의 차이는 있으나 완전 관해율에 있어서 항암제와 방사선의 병용이 따로 시차를 두고 시행한 경우에 비해 효과가 좋은 것으로 알려져 있다. 대표적으로 1993년 파리 대학에서 발표된 자료를 보면 18명의 환자에서 경요도절제술을 시행 후 cisplatin, 5-FU 그리고 방사선 조사를 병행한 후 방광경검사와 조직검사서 종양이 발견되지 않았고, 이어 방광전적출술을 시행한 결과 100% 병리학적으로 완전관해가 온 것을 확인한 바 있으며, 이러한 결과는 경요도절제와 MVAC 후 방광적출에서 50%의 잔여종양이 발견된 것과 비교할 때 병용요법의 장점을 잘 보여준다고 할 수 있다. 이들은 1997년 동일한 방법에 의해 120명의 환자를 대상으로 치료하였을 때 77%의 완전관해를 얻었음을 보고하였다. 이어 유도치료(induction therapy)에서 완전관해를 보인 경우는 추가적으로 화학방사선요법을 이용한 견화 치료(con-

solidation therapy)를 시행하였고, 불완전 관해를 보인 경우는 방광전적출술을 시행하였으며, 전체적인 5년 생존률은 63%였다.

또한 Radiation Therapy Oncology Group (RT-OG)은 1993년과 1996년에 각각 두 개의 서로 다른 protocol을 이용한 방광보존요법을 시도하여 보고한 바 있는데, 이때 나온 결과는 2 cycle의 neoadjuvant MCV가 유도 치료로서 완전관해를 유도하거나, 원격전이를 줄이거나, 또는 생존률의 향상에 도움이 되지 못했음을 보여주고 있다. 이어서 1997년부터는 새로운 RTOG protocol 97-06에 준해 임상시험을 하고 있는데, 이는 경요도절제 후 외래에서 유도 치료로 cisplatin을 기본으로 한 화학요법과 hyperfractionated radiation을 시행하고, 이어서 반응에 따라 전화치료나 방광적출을 시행하는 방법이다.

이 protocol은 1993년과 1994년에 MGH에서 시행한 pilot Phase I/II study와 hyperfractionated radiation을 사용했다는 점에서 유사한 데 수신증이 없는 근침윤성 방광암에서 하루에 두 번 방광과 골반에 각각 125와 150cGY를 3주간 조사(총 4250cGY)하면서 5-FU와 cisplatin을 동시에 투여하는 방법을 이용하여 18명의 환자에서 32개월까지 추적 결과 78%의 완전관해, 88%의 3년 생존률, 그리고 18%의 낮은 방광적출률을 보인 바 있다. 이후 1997년 Shipley 등은 MGH에서의 초기 경험을 연장하여 106명의 환자에서 2 cycle의 neoadjuvant MCV와 근치적 경요도절제술을 시행 후 방사선조사(3960 cGY)와 cisplatin을 투여하였고, 완전관해를 보인 70명(66%)과 방광적출을 시행할 수 없었던 6명에서 전화치료로 방사선조사(총 6480cGY)와 2 cycle의 MCV를 시행하였다. 19명은 바로 방광적출을 시행하였는데 이 중 13명은 완전관해가 유도되지 않았던 경우였고, 6명은 항암요법을 견디지 못했던 경우였다. 전체 106명에서 평균 추적기간은 4.4년, 이 중 40명은 5년 이상 추적이 가능하였으며, 이들의 5년 생존률은 52%, 질병특이 생존률은 60%였다. 정상적인 방광기능을 유지하면서 5년 이상 생존을 보

인 경우는 전체의 43%를 보였고, 추적 중 치료와 관제하여 방광에 생긴 문제로 방광적출술을 받은 경우는 없었다.

이외 최근 보고된 방광보존의 성적의 일부를 보면 National Bladder Cancer Group는 다형태 치료의 결과 5년 생존율을 45-54%로 보고하였고, Given 등은 병기별 5년 생존률이 T2a-84%, T2b/T3-53%, T4-11%였으며, 방광을 보존할 수 있었던 환자의 경우는 각각 50%, 37%, 0%로 낮은 병기에서 더욱 치료가 유효함을 볼 수 있다. 정상적인 방광기능을 유지하면서 암의 재발없이 생존한 경우가 Housset은 3년까지 55%, Kaufmann은 4년에 53%, Tester 3년에 66%, Dunst 7년에 40%, Kachnic 5년에 52%로 보고하였다.

1994년 139명의 환자에서 근치적 경요도절제술 후 방사선조사와 동시에 항암요법을 병행한 Erlangen 대학의 보고는 완전관해 80%, 5년 생존률은 52%였으며, 41%가 정상적인 방광기능을 유지한 채 5년 이상 생존하였다. 1998년 이들은 추가적으로 333명의 환자를 대상으로 한 연구 결과에서 완전관해가 경요도절제술 단독의 경우 20%, 방사선 치료를 병행시 57%, 화학요법과 방사선요법을 동시에 시행시 80%를 보였고, 5년 생존률도 방사선 치료 단독에 비해 화학요법을 병행시 47% 대 64%로 차이를 보였으며, 다형태치료를 이용한 방광보존시 10년 생존률이 48%에 달하므로 극단적으로 방광전적출술은 방광보존이 실패한 경우에만 고려해야 한다고까지 결론을 내리고 있다.

입병중, 삶의 질 등에 관한 비교

과거와는 달리 어느 정도 숙련된 비뇨기과 의사라면 최근에는 술기 자체에 있어 방광전적출술은 별로 문제가 되지 않는다. 잘 알다시피 부담스러운 것은 방광대체술이 필요하다는 점이다. 종래 가장 많이 시도되어 온 회장도관을 환자들의 삶의 질적 측면에서 볼 때 신조방광을 통한 비실금성요로전환

에 비해 좋은 방법이 아니다. 그렇다고 신조방광의 적용이 의사나 환자로 하여금 방광적출에 대한 부담감을 덜어주었다고는 하나, 비실금성요로전환을 해 주거나 성적기능의 유지를 위해 필요한 경우 신경보존을 시도한다 하더라도 기능적 성공률이 50% 미만이고, 기대와는 달리 환자들이 느끼는 삶의 질적 향상은 방광보존 시에 비해 훨씬 못 미침을 볼 수 있다. 1996년 Caffo 등은 근침윤성 방광암에 대한 방광적출과 보존치료 간의 삶의 질적 차이를 알아보고자 93명의 환자를 대상으로 시행한 연구에서, 예상했던 대로 방광적출군에서 성적기능의 소실, 신체적 조건의 저하가 상대적으로 보존치료군에 비해 매우 낮음을 확인한 바 있다. 또한 수술적 치료에 따른 합병증으로 장폐색, 요관-장 문합부 협착 등은 대부분 경험해 보았을 것이고, 추적 중 문합부 재발도 종종 발견할 수 있다. 가장 최근에 Skinner group에서 발표한 내용을 보더라도 440명의 방광적출과 요로전환 결과 2% 이상의 사망률, 25% 이상의 조기 합병증, 22.8%의 후기 합병증을 보고하고 있으며, 5년 생존율은 53%에 불과했고, 5년 재발률은 31%를 넘었다. 과연 이러한 결과가 침윤성 방광암의 표준적 치료로서 현재까지도 무비판적으로 인정하고 있음은 여러 비뇨기종양 관계 의사들이 너무 이점에 대해 안일하게 대처하고 있다고 생각하지 않을 수 없다.

가장 큰 장점으로 방광보존 방법은 유도치료라는 과정을 통해 만일 유도치료에 실패하더라도 방광전적출술이라는 근치적 치료의 기회를 다시 한번 가질 수 있다. 그러나 방광적출을 일차적으로 시행한 경우 실패는 바로 전신전이를 의미하게 되므로 근치를 위한 두 번째 선택이란 없다. 이외 방광보존요법의 경우 우선 개인별로 항암제 감수성을 미리 알아볼 수 있다는 점, 동시 병용을 통해 방사선 치료 등에 의한 약물전달의 방해가 없고, 상호적으로 치료 효과를 높이며, 전신 상태가 좋은 상태에서 시행할 수 있고, 환자들의 순응도가 좋다는 장점이 있다. 그리고 방광적출을 고려하더라도 경우에 따라서는

신보조요법의 개념으로 일부 종양의 병기를 낮춤으로서 추가적 치료 범위와 필요성이 감소될 수 있고, 절제가 불가능한 종양을 절제가 가능케 할 수 있는 기회가 주어질 수도 있다. 또한 술기에 있어서 비뇨기종양 수술에서 가장 중요하고 기본인 경요도절제술에 보다 숙련될 수 있으며, 방광전적출에서도 방사선조사와 항암화학요법에 의한 조직의 변형을 이기고 수술을 해야 하므로 더욱 정교한 술기가 요구된다.

치 료 후 평 가

방광 내 재발에 대한 검사는 3개월에 한번 내시경 검사를 필수적으로 시행하여야 하며, 이와 함께 방광세척 요세포검사와 BTA 등 면역화학적 검사가 보완적으로 시행될 수 있다. 이는 장기적 추적 관찰에서 환자들의 방광내 변화 추이를 짐작케 함으로서 진행 여부와 검사상의 위양성에 대한 판단에도움을 받을 수 있다. 대부분 초기 약 1년간은 BTA와 세포검사는 위양성 결과를 많이 나타내므로 내시경 검사를 위주로 진행하는 것이 좋고, 의심이 되는 경우 지체하지 말고 조직검사를 시행해야 한다. 의심이 가는 부위가 없더라도 1년 이상 BTA나 세포검사가 양성인 경우 내시경에서 요관주 주변에 대한 철저한 검사와 함께 상부요로에 대한 평가가 필요하다. 꼭 필요한 경우라면 조직검사는 국소마취하에 진행할 수도 있으나 적은 조직으로 병리진단이 불가능한 경우가 있으므로 가급적 마취하에 경요도절제술이나 deep cold cup biopsy forcep을 이용하도록 권유하고 싶다. 이에 따라 재발을 보인 경우는 근치를 위해 방광전적출술 시행을 우선적으로 고려할 수 있고, 수술의 조건이 되지 않는 경우 추가적 항암화학요법 등 차선택이 강구되어야 한다. 본인의 경험으로 2-3년까지 방광내 국소재발을 보이지 않는 경우 이후의 추적관찰에서 전신적인 전이를 보였던 경우는 없었다.

결 론

방광근 침윤을 보이는 국소 진행성 방광암을 가진 환자라도 근치적 경요도방광암절제술과 항암화학방사선요법을 근간으로 하는 다형태 치료를 이용한 방광보존요법을 시행할 경우 50% 정도가 장기적인 암의 국소조절과 생존을 기대할 수 있다. 현재로서 가장 중요한 선별점은 초기 유도 과정에서 완전관해를 보이느냐 하는 점이다. 이상적인 방광보존의 대상으로 임상병기 T2 (1997 AJCC; T2-T3a 구분), 육안적으로 잔여 종양이 경요도절제 후 남아 있지 않은 경우, 최대 종양의 직경 5cm 미만, 종양에 의한 요관폐쇄가 없으며, 종양악성도가 가급적 G I-II인 경우 치료결과가 좋다.

환자들은 표재성 방광암의 치료 후와 마찬가지로 철저한 주기적 검사를 필요로 하며, 적절한 치료가 이루어진 경우 장기 추적에서도 방광적출시에 비해 원격전이의 가능성이 높지 않으며, 20-30%는 표재성 종양의 재발 가능성이 있으나 경요도 절제와 방광내 주입요법에 잘 반응을 하므로 별로 문제가 되지 않는다. 또한 치료 후 대부분 방광기능에 있어서 문제를 일으키지 않으며, 요실금이나 혈뇨도 일부에서만 나타남을 볼 수 있다. 방광보존요법은 항암화학요법과 방사선조사에 따른 전신적 이환이 문제가 될 수 있으므로 최근 개발된 화학요법 및 방사선요법 방법의 적용과 보조치료제의 적절한 활용을 위해 주체가 되는 비뇨기과와 함께 방사선치료학과, 종양학과, 진단병리, 진단방사선학과 등이 종합적으로 team을 이루어서 진행되어야 효과적인 치료가 이루어 질 수 있다.

아직까지는 방광보존요법에 대해 시험적인 시기를 많이 가지고 있으나 앞으로 대상의 선정 및 시행 방법의 확립, 시행 후 추적 결과에 따른 대처에 있어서 현재의 추세로 보아 향후 많은 발전이 있을 것으로 기대된다. 따라서 앞으로 환자들의 삶의 질적 측면을 중요시 생각하고, 새롭고 뭔가 도전할만한

치료방법을 구상하는 데 주저함이 없는 비뇨기과 의사라면 기존의 방광적출에 대한 고답적인 관념을 버리고 한번쯤 방광보존을 위한 새로운 protocol의 개발에 적극적으로 참여해 볼 것을 권유하고 싶다.

참 고 문 헌

1. Caffo O, Fellin G, Graffer U, Luciani L: Assessment of quality of life after cystectomy or conservative therapy for patients with infiltrating bladder carcinoma. A survey by a self-administered questionnaire. *Cancer* 78:1089-97, 1996
2. Fellin G, Graffer U, Bolner A, Ambrosini G, Caffo O, Luciani L: Combined chemotherapy and radiation with selective organ preservation for muscle-invasive bladder carcinoma. A single-institution phase II study. *Br J Urol* 80:44-9, 1997
3. Figueroa AJ, Stein JP, Dickinson M, Skinner EC, Thangathurai D, Mikhail MS, et al: Radical cystectomy for elderly patients with bladder carcinoma: and updated experience with 404 patients. *Cancer* 83:141-7, 1998
4. McCaffrey JA, Bajorin DF, Scher HI, Bosl GJ: Combined-modality therapy for bladder cancer. *Oncology* 11:18-26, 1997
5. 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 Bio Phys* 40:121-7, 1998
6. Shipley WU, Zietman AL, Kaufman DS, Althausen AF, Heney NM: Invasive bladder cancer: treatment strategies using transurethral surgery, chemotherapy and radiation therapy with selection for bladder conservation. *Int J Radiat Oncol Bio Phys* 39:937-43, 1997

7. Solsona E, Iborra I, Ricos JV, Monros JL, Casanova J, Calabuig C: Feasibility of transurethral resection for muscle infiltrating carcinoma of the bladder: long-term followup of a prospective study. J Urol 159:95-8, 1998

8. Tester W, Caplan R, Heaney J, Venner P, Whit-

tington R, Byhardt R, 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 14:119-26, 1996

홍성준

- | | |
|----------------|---------------------------------------|
| 1. 1980년 | 연세대학교 의과대학 졸업 |
| 2. 1993년 | 박사학위 취득 |
| 3. 1988년 - 90년 | 미국 MD Anderson Cancer Center Postdoc. |
| 4. 현재 | 연세대학교 의과대학 비뇨기과 부교수 |