대한방사선종양학회지 2001;19(3):237~244

침윤성 방광암 환자에서 방광 보존 치료

동아대학교 의과대학 방사선종양학교실*, 비뇨기과†

윤선민* · 양광모* · 이형식* · 허원주* · 오신근* · 이종철*
윤진한† · 권헌영† · 정경우† · 정세일†

목 적 : 침윤성 방광암 환자를 대상으로 TURBT (Transurethral Resection of Bladder Tumor)과 유도 항암화학요법 (neoadjuvant MCV chemotherapy) 후 방사선 항암화학 병용요법(cisplatin chemotherapy and radiotherapy)을 받은 환자에서 치료의 적응도, 국소 반응율, 방광 보존율과 생존율을 알아보고자 하였다.

대상 및 방법 : 1990년 10월부터 1998년 6월까지 TURBT 시행 후 병리 조직검사 상 침윤성 방광 이행상피암으로 진단 받은 병기 T2-T4, Grade II 환자 21명을 대상으로 하였다. 치료과정은 TURBT 후 4주 간격으로 2회의 유도 MCV (methotrexate, cisplatin, vinblastine) 복합 항암화학요법을 시행하고 그 후 cisplatin과 방사선 동시 병용요법을 시행하였다. 방사선치료는 6~15 MV X-ray를 사용하여 하루 1.8 Gy씩 39.6~45 Gy를 전 골반에 4~5주간에 걸쳐 조사하였다. 치료 종료 후 방광내시경을 통해 관해율을 판정하여 완전 관해인 경우 1~2주 후 보강 방사선조사를 cisplatin과 병용하여 19.8 Gy를 시행하였다. 부분 관해인 경우 근치적 방광 절제술을 예정하였고 수술이 불가능한 경우에는 항암제 병용 강화 방사선치료를 받도록 하였다. 환자의 추적관찰기간은 34~67개월로 중앙값이 49.5개월이었다.

결 과 : 총 26명의 환자가 유도 항암화학요법을 위해 등록되었으며 유도 항암화학요법과 방사선 항암화학 병용요법을 완료한 환자는 21명(81%)이었다. 유도 항암화학요법과 방사선 항암화학 병용요법 후 방광내시경을 통해 완전 관해 판정을 받은 환자는 21명 중 7명(33%)이었고 부분 관해 환자는 14명(67%)이었다. 완전 관해 환자 중 강화 항암제 병용 방사선 19.8 Gy를 받은 환자는 7명 중 6명(85%)이었고, 이들 중 5명(14%)은 재발 없이 방광을 보존하였다. 부분관해 환자중 1명이 근치적 방광적출술을 받았으며 3명이 TURBT와 2회의 MCV 항암요법을, 10명이 추가의 항암화학 방사선 병용요법을 받았다. 근치적 방광적출술을 받은 1명은 수술 소견상 방광 내 종양이 존재했으나 수술 후 재발이 없었다. 전체 21명의 환자중 12명(58%)이 방광을 보존하면서 생존하고 있고 8명이 방광암으로 사망하였으며 1명이 다른 질병으로 사망하였다. 전체 환자의 중앙 생존기간은 27개월이며, 5년 생존율은 55% 였다. 유도 항암화학요법과 항암제 방사선치료 후 완전 관해 환자의 경우 5년 생존율은 80%, 부분 관해 환자 14%로 의미 있는 차이를 보였다(p=0.001). 유도 항암화학요법과 항암제 병용 방사선치료를 받은 환자에서 grade 3 이상의 혈액학적 부작용의 빈도는 각각 백혈구 감소증 6명(29%), 혈소판 감소증 1명(4%)이었으며 이로 인한 화학요법의 지연은 1명(4%)에서 관찰되었다.

결 론 : 침윤성 방광암 환자에서 유도 항암화학요법 및 항암제 병용 방사선치료를 적용하여 방광 보존율 및 5년 생존율에 있어 만족할 만한 결과를 얻었다. 완전한 TURBT와 유도 MCV 항암요법과 cisplatin 방사선 병용요법에서 완전관해 여부가 방광보존가능성과 생존율에 영향을 미치는 요소로 생각되고 만약 완전관해를 이루지 못하면 근치적 방광적출술을 시행하는 것이 바람직할 것이다.

핵심용어 : 침윤성 방광암, 방광보존술, 유도 항암 화학요법, 방사선치료

서 론

방광의 근육 층을 침범한 방광암의 치료로는 근치적 방광적출술과 근치적 방사선치료 및 보조 항암화학요법 등이 국내에 소개되어 있으나, 근치적 방광 적출술의 시행 빈도가 월등히 많이 시행되어 왔다. 방사선치료의 기법의 발전과 근치적 방광 적출술의 부작용에 대한 인식과 함께 환자들의 장기 보존에 대한 열망이 높아짐에 따라 구미에서는 보조적인 항암화학요법과 TURBT 및 방사선치료를 병용하여 방광을 보존하려는 치료법이 모색되었고 이에 대한 많은 연구결과들을 보고하였다. 이에 연구자들은 1990년 10월부터 1998년 6월까지 26명의 근육층을 침범한 방광암 환자에서 근치적 방광 적출술이 가능하였던 환자를 대상으로 TURBT,

이 논문은 2001년 4월 17일 접수하여 2001년 8월 28일 채택되었음.

책임 저자 : 이형식, 동아대학교 의과대학 방사선종양학교실
Tel : 051)240-5383, Fax : 051)254-5889
E-mail : hyslee@daunet.donga.ac.kr

유도 항암화학요법과 방사선항암제 병용요법으로 방광을 보존할 수 있는 치료를 시행하였기에 그 결과를 분석하여 보고하고자 한다.

Table 1. Tumor and Patient Characteristics

Characteristic	No.	%
Age (years)		
<60	7	33
60~69	9	44
≥70	5	23
Sex		
Male	18	85
Female	3	75
Performance status (ECOG)		
0	6	30
1	13	63
2	2	7
History		
Transitional cell carcinoma	20	95
Adenocarcinoma	1	5
Grade		
2	15	71
3	6	29
Tumor stage		
T2	7	34
T3a	2	9
T3b	5	23
T4a	7	35
Node stage		
N0~Nx	15	71
N1	4	19
N2	2	10

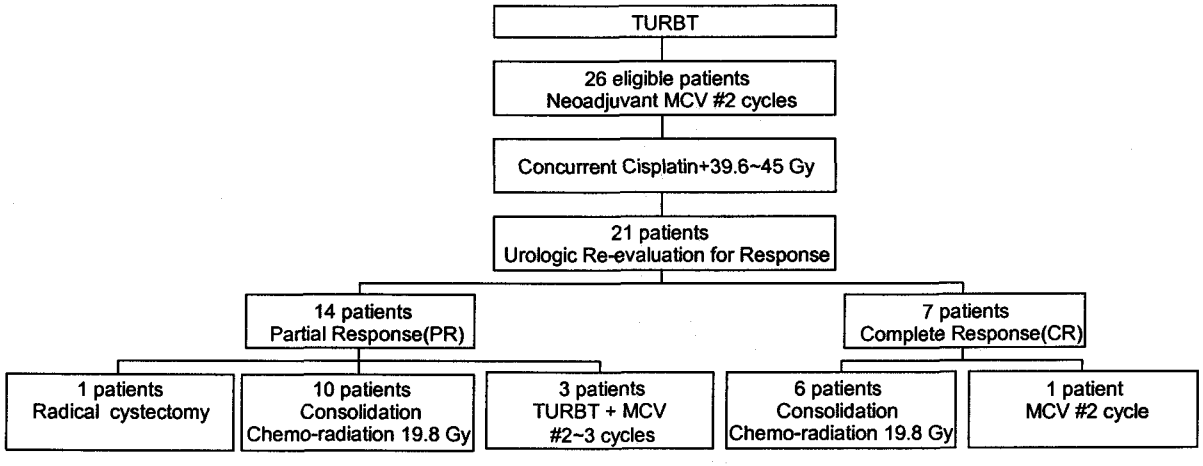
재료 및 방법

1. 환자의 특성

본 연구는 1990년부터 1998년까지 방광보존 치료를 시행하기로 계획된 국소적으로 진행된 방광암 환자 26명을 대상으로 후향적 분석을 하였다. 환자들은 병력확인, 이학적검사, 혈액 검사, 간기능검사, 신기능검사, 복부-골반 컴퓨터 단층촬영, 골 scan을 시행하였다. 대상 환자의 조건은 조직학적으로 방광암이 확인되었고, ECOG 수행평가 점수가 2이하이고, 원격전이가 없으며, 백혈구와 혈소판 수가 각각 4,000/mm^3, 100,000/mm^3이상이며, 혈청 크레아티닌이 1.7 mg/mL, 24시간 소변 내 크레아티닌 청소율이 50 mL/min 이상인 경우로 하였다. 남성과 여성이 각각 18명과 8명 이었고 연령은 42세에서 80세(중앙값은 68세)였다. 1명의 선암을 제외한 모든 환자가 이행세포암으로 조직학적 분화도는 grade 2와 grade 3가 각각 19명과 7명이였고 종양은 52%에서 폴립 형태였다. 1997년 발표된 AJCC 병기 분류에 따르면 병기 T2, T3a, T3b, T4a가 각각 8명(31%), 3명(11%), 6명(23%), 9명(35%)였다. 11명의 환자에서 골반 내 임파절 전이가 확인되었다. 대상 환자 중 계획된 치료가 완료된 21명을 대상으로 분석하였다. 환자의 특징은 Table 1에 나타내었다.

2. 치료 방법

치료는 요도를 통한 방광 내 병변 절제, 2회의 유도 항암화학요법, 항암제와 병용한 골반 방사선조사 후 반응 결과에



TURBT : Transurethal Resection of Bladder Tumor
MCV : Methothrexate, Cisplatin, Vincristin

Fig. 1. Protocol for treating invasive bladder cancer with combined TURBT, chemotherapy and chemo-radiotherapy for attemped bladder preservation.

따라 근치적 방광적출술 혹은 보강 항암제 방사선 병합요법으로 구성되었다. 전체 치료 계획은 Fig. 1에 나타내었다.

1) 유도 항암요법

Methotrexate는 30 mg/m^{2}을 0, 14, 21일에 cisplatin은 70 mg/m^{2}을 1일에, vinblastine은 3 mg/m^{2}을 1, 14, 21일에 각각 투여하고 28일을 주기로 2회 시행하였다. 혈소판과 백혈구 수가 각각 75,000/mm^3, 2000/mm^3 이하 일 때, 혈청 bilirubin이 2.0 mg/dL 이상일 때 methotrexate와 vinblastine의 용량을 감소시켰고 혈청 크레아티닌이 1.5 mg/mL 이상일 때 methotrexate와 cisplatin의 용량을 감소시켰으며 심한 감각이상이 발생한 경우 cisplatin과 vinblastine의 용량을 감소시켰고, 구내염이 발생하면 methotrexate의 용량을 감소 시켰다.

2) 방사선 항암제 병용요법

방사선치료는 유도 항암요법 후 2~3주 내에 시작하였다. 방사선치료 범위는 방광과 골반 임파절을 포함하여 box technique으로 6MV 혹은 15MV 선형가속기를 이용하여 주 5회, 1회 1.8 Gy 씩 총 39.6~45 Gy를 조사하였고 항암제는 cisplatin 100 mg/m^{2}를 방사선치료가 시작되는 1일과 22일째 날에 방사선조사 4~6시간 전에 투여하였다. 4주 후 마취하에서 방광경 검사를 시행하여 종양부위의 조직 생검과 뇨 세포 검사를 통하여 종양세포가 확인된 환자는 근치적 방광적출술을 받도록 하였고 종양세포가 확인되지 않거나, 근치적 방광적출술을 받기를 거부하는 환자를 방광 보존 치료군으로 결정하고 추가의 보강 방사선 항암제 병용요법을 시행하였다. 보강 방사선치료는 골반에 5.4 Gy, 방광부위에 14.4 Gy 총 19.8 Gy를 동일한 방법으로 조사하였고 cisplatin도 동일 용량을 보강 방사선치료 시작 일에 투여하였다.

3. 반응평가 기준과 추적관찰 방법

원발 병소의 치료 반응 평가는 방광경 검사에서 종양이 보이지 않고 종양부위의 조직 생검과 뇨 세포 검사에서 종양세포가 확인되지 않으면 임상적으로 완전관해라고 하였다.

추적관찰은 치료후 첫 2년 동안은 매 3개월, 그후로는 매 6개월에 방광경을 통한 육안관찰, 종양부위 조직 생검, 뇨 세포 검사와 골반 전산화 단층촬영을 시행하여 평가하였다.

4. 독성평가 기준

급성 및 만성 방사선치료 평가는 Radiation Therapy Oncology Group (RTOG) 평가기준을, 항암제치료의 급성 및 만성 독성평가는 World Health Organization (WHO) 평가기준을 사용하였다.[1, 2]

5. 통계 분석 방법

생존기간은 진단된 날짜로부터 계산하였고 생존율은 Kaplan-Meirer 방법을 사용하였으며 생존율의 비교는 long-rank 검사로 하였다. p값 0.05 이하로 결과의 차이의 유의성을 확인하였다.

결 과

1. 환자 치료 적응도

중앙 추적 관찰 기간은 49.5개월(범위 36~67개월) 이었다. 모든 환자가 치료의 적응도(compliance)와 독성이 평가되었다. 계획된 항암 화학 방사선요법은 전체 26명 중 21명(81%)에서 완료되었고 이들에 대한 결과를 평가하였다. 계획된 항암 화학 방사선요법을 받지 못한 이유는 병의 진행(1명), 신독성(2명), 방광염에 의한 환자의 치료 거부(2명)였다. 전체 환자에서 grade 1~2의 혈액, 위장관 독성이 발생되었으나 심각한 독성은 발생되지 않았다. 골반 방사선치료에 의한 급성 독성으로 발생된 설사는 2명(9%)에 투약이 필요하였고 7명(33%)은 경미하였으며 빈뇨와 배뇨장애는 3명(14%)에 투약이 필요하였고 11명(52%)는 경미하였다. 항암 화학 요법에 의한 혈액학적 독성은 6명의 환자에서 백혈구 수가 2000/mm^3 이하였고 1명의 환자에서 혈소판이 75000/mm^3 이하였고 4명의 환자에서 혈청 크레아티닌이 2 mg/mL 이상이었다. 오심 구토는 17명(80%)의 환자에서 발생하였으나 3명(14%)의 환자에서만 cisplatine 투여를 연기하였다(Table 2).

2. 종양 반응

병기 T2, T3a 환자는 TURBT로 완전절제가 되었으며 병기 T3b, T4 환자는 TURBT로 gross tumor만 제거되었다. 유도 MCV 항암 요법과 cisplatin과 병용한 39.8~45 Gy의 일차 방

Table 2. Toxicity after MCV Chemotherapy and Cisplatin Chemo-Radiotherapy

Grade 3~4 Toxicity	MCV*	Cisplatin+RT†	Total
Bladder	1	3	4
Rectal	1	1	2
Bowel	2	1	3
Nausea	2	1	3
WBC	4	2	6
Platelet	–	1	1
Renal	2	2	4

*MCV : Methothrexate, Cisplatin, Vincristin
†RT : Radiotherapy

사선조사를 받은 21명중 완전관해 7명(33%), 부분관해 14명(67%) 였다. 완전관해 7명중 6명은 cisplatine 과 함께 추가의 방사선조사로 총 59.4~64.8 Gy를 받았고 나머지 1명은 방사선치료를 거부해 2회의 MCV 항암요법을 받았다. 계획된 방사선치료를 받은 완전관해 6명중 5명(83%)에서 관찰기간동안 재발없이 방광을 보존하였다. 부분관해 14명중 10명이 추가의 항암제 방사선 병용요법을 받았고, 1명이 근치적 방광적출술을 받았으며 3명이 TURBT와 2회의 MCV 항암요법을 받았다. 부분관해 14명중(9명은 수술거부, 4명은 내과적 이유) 13명이 계획된 근치적 방광적출술을 받지 않았다. 근치적 방광적출술을 받은 1명은 수술소견상 방광 내 종양이 존재했으나 수술 후 재발이 없었다. 병기에 따른 반응율은 병기 T2 7명, T3a 2명중 완전관해가 각각 5명과 1명[전체 9명중 6명(67%)]이고 병기 T3b 5명, T4 7명중 완전관해는 병기 T3b 1명[전체 12명중 1명(14%)]이었다. 낮은 T병기일 수록 반응율이 높았다(Table 3).

Table 3. Response according to stage after MCV Chemotherapy and Cisplatin Chemoradiotherapy

		CR (%)		PR (%)		
		7/21 (33)		14/21 (67)		
Stage	T2	5/7 (71)	6/9(67)	2/7 (29)	3/ 9 (33)	
	T3a	1/2 (50)		1/2 (50)		
	T3b	1/5 (20)	1/12(8)	4/5 (80)	11/12 (92)	
	T4	0/7 (0)		7/7 (100)		

CR : Complete Response, PR : Partial Response

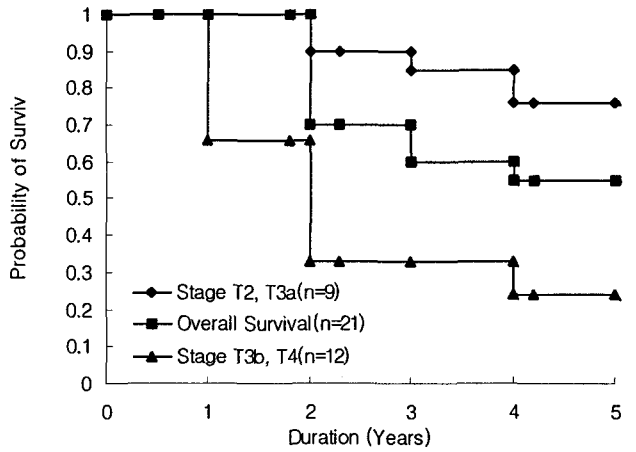


Fig. 2. Overall survival according to clinical stage in combined TURBT, MCV chemotherapy and cisplatin chemo-radiotherapy for invasive bladder cancer.

3. 생존율

전체 21명중 12명(58%)에서 방광이 보존된 상태로 생존하였다. 8명이 방광암과 관련되어, 1명이 다른 질병으로 사망하였다. 전체 21명의 중앙 생존기간은 27개월이고, 5년 생존율은 55%였다. 임상 병기 T2와 T3a, 병기 T3b와 T4환자의 경우 5년 생존율은 각각 76%와 24%였다. 병기에 따른 생존곡선을 Fig. 2에서 보여주고 있다. 계획된 1차 치료 후 완전관해(7명)와 부분관해(14명)를 보인 환자의 5년 생존율은 각각 81%와 14%로 통계적으로 의미있는 차이가 있었다(p-value<0.001, Fig. 3).

추적관찰 기간 동안 21명중 16명(80%)에서 국소 재발하였고, 완전관해를 보인 환자 7명중 2명, 부분관해 환자 14명중 전원이 국소 재발하였다. 완전관해 환자 중 국소재발한 2명은 방광 점막 재발로 TURBT로 구제하였고 부분관해를 보인 환자 14명 중 2명이 방광점막, 12명이 침윤성 국소 재발이었다. 국소 재발한 경우 근치적 방광적출이 계획되었으나 1명만이 시행되었고, 1명은 TURBT로 구제하였고, 나머지 환자들은 반복 TURBT와 MCV 항암제 치료를 받았다. 국소재발한 16명중 5명(4명이 점막재발)이 구제치료 후 완전관해를 달성하였다. 국소 재발은 치료 시작 후 4개월에서 46개월에 걸쳐 발생하였으며 대부분은 2년 내에 주로 발생하였다. 21명중 3명에서 각각 폐, 골, 뇌에서 원격전이가 발생하였으며 이들 중 2명은 국소 재발없이 발생하였다.

고 찰

과거 근육층 침범 방광암의 기본치료는 근치적 방광적출

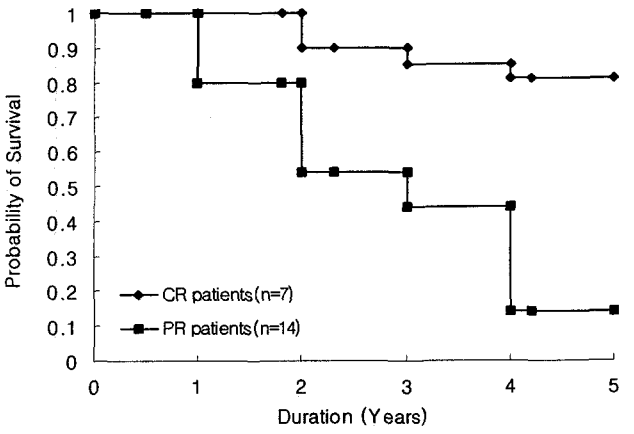


Fig. 3. Overall survival according to treatment response in combined TURBT, MCV chemotherapy and cisplatin chemo-radiotherapy for invasive bladder cancer.

술 혹은 근치적 방사선치료였다.[3~5] 근치적 방광적출술은 효과적으로 원발병소를 제어할 수 있는 방법이나 2년내에 50% 이상에서 원격전이가 발생하고 수술 후 삶의 질이 문제가 된다.[6] 근치적 방사선치료는 30~50%의 국소관해, 5년 생존율 23~40%로 기대에 미치지 못하는 결과로 보고되고 있다.[7]

최근 연구에서 방광의 이행세포암이 항암제 치료에 반응이 좋은 것으로 확인되고 특히 cisplatin을 포함한 복합 항암요법이 방사선치료와 병용되었을 때 상승효과를 보이는 것이 확인 되었다.[8~14] 그리고 복합항암요법이 방광암의 원발병소 뿐만아니라 전이성 병변에도 효과가 있다는 것이 보고되었다.[15, 16] 이와 같은 실험이나 임상 연구 결과를 요약하면 아래와 같다. 1) 근치적 방광적출술을 받은 환자의 50%에서 원격전이가 발생함으로 근치적 방광적출술은 근치적치료가 아니다. 2) 방광을 보존하는 시술에서 병리학적으로 종양음성인 완전한 TURBT가 중요하다. 3) cisplatin과 방사선을 병용한 후 방광기능의 보존은 가능하다. 4) cisplatin과 방사선의 병용치료는 원발병소 제어에 대해 방사선치료 단독보다 효과적이다. 5) cisplatin, methotrexate, vinblastin, 혹은 doxorubicin의 병합요법은 진전된 방광암 환자에서 반응율과 생존율에서 단독 항암제요법 보다 효과적이다. 이런 연구결과를 근거로 근육층을 침범한 방광암 환자 중 특정 환자에서 방광을 보존할 수 있는 치료 방침이 1980년대 중반부터 개발되기 시작했다.

근육층을 침범한 방광암 환자 중 방광을 보존할 수 있는 치료로 TURBT, 유도 항암제요법과 방사선항암제 병합요법의 대표적인 연구가 RTOG에 의해서 이루어졌고 이런 치료의 근거는 TURBT로 원발병소를 제거하고 유도 MCV 항암제로 원발병소와 전이성병변을 제어하고 방사선 항암제 병합요법으로 근치적 수술을 피하고 방광을 보존할 수 있다는 것이다.[15, 17] 그러나 근육층을 침범한 방광암의 경우 50%이상에서 잠재 원격전이(occult metastasis)를 가지고 있을 수 있다고 보고하고 있다.[18] 그래서 유도 항암요법을 시도하고 방사선 항암제 병용치료가 도입되지만 경우에 따라 30~40%에서 유도 항암요법에 반응하지 않는다면 기본치료인 방광제거술이 2~3개월간 지연될 수 있는 문제가 발생할 수 있다. 그러나 Sell 등의 연구들에 의하면 T3 병기 환자를 대상으로 40 Gy 방사선치료 직후 근치적 방광절제술을 시행한 경우와 60 Gy 방사선 조사 후 재발했을 때 경우 구제 방광적출술을 시행하는 경우 5년 생존율이 각각 29%와 23%, 원격전이율이 각각 34%와 32%로 차이가 없음을 보고하고 있어 유도 항암제치료와 방사선치료가 시행될 수 있는 근거가 된다.[18]

RTOG88-02 연구에서 병기 T2-T4a로 근치적 방광적출술이 적용되는 환자를 대상으로 이런 치료가 적용된 결과는 유도 항암요법 후 75% 완전관해, 방광보존은 60%에서 이루어 졌고 방광을 보존한 4년 생존율은 44%로 보고하였다.[19] 병기 T2~T4 106명의 환자를 대상으로 한 MGH(Massachusetts General Hospital)의 연구는 유도 항암요법 후 66% 완전관해, 방광보존은 66%에서 이루어 졌고 방광을 보존한 5년 생존율은 43%로 보고하였다.[20] 그리고 다른 여러 연구, Erlangen대학, Paris대학, RTOG, MGH 등에서 cisplatin을 기본으로한 복합항암요법과 방사선치료를 병용한 방광보존 치료 결과로 5년 생존율이 45~52%, 방광기능이 정상으로 보존된 무병 생존율은 54~67%를 보고하고 있다.[21~24] 본 연구 결과는 유도 항암요법 후 33% 완전관해, 방광보존은 58%에서 이루어 졌고 방광을 보존한 5년 생존율은 55%로 최근의 방광을 보존하는 방사선 항암 병합 치료의 결과와 비교해서 비슷함을 알 수 있다. 그러나 본 연구에서는 유도 항암요법 후 완전관해율이 다른 연구에 비해 낮다. 이는 환자 분포에서 병기 T3b (5명), T4a (7명) 환자가 전체 환자의 57%를 차지하여 완전한 TURBT가 시행될 수 없는 환자가 많았기 때문으로 추정된다. 동시에 완전한 TURBT가 시행된 병기 T2 (7명), T3a (2명) 환자에서 완전관해가 67% (6/9), 병기 T3b (5명), T4 (7명) 환자에서 완전관해가 8% (1/12)로 치료 결과에 중요한 요소가 될 수 있음을 알 수 있다. 따라서 근육층을 침법한 방광암에서 방광보존을 위한 시술의 최소한의 조건은 완전한 TURBT가 가능한 환자라야 할 것으로 생각되고 만약 그렇지 않다면 유도치료 기간에 항암화학요법과 방사선치료를 병행하는 강력한 국소치료가 필요 할 것이다.

본 연구에서 계획된 치료를 받은 경우는 81%로 다른 연구들과 비교할만하다. 그러나 본 연구의 치료 계획은 국소실패의 가능성이 높은 환자를 조기에 구분 발견하여 근치적 치료를 하자는 목적으로 유도 항암제치료와 방사선 항암제 병용치료 후 완전관해를 얻지 못한 경우 근치적 방광적출술이 계획 되었으나 14명중 1명만 근치적 방광적출술을 받았고. 10명의 환자가 방사선과 항암제 병용요법을 받았다. 이들 환자 14명 전부 국소재발하였다. 따라서 유도 항암제 치료와 방사선 항암제 병용치료 후 완전관해를 얻지 못한 경우 적극적으로 근치적 방광적출술이 시행되어야 할 것이다. 그러나 환자가 근치적 방광적출술을 거부하는 경우가 많기 때문에 이에 상응하는 충분한 방사선과 항암제 병용요법의 개발이 필요할 수 있다. 본 연구에서는 방광에 조사된 총 방사선량은 59.4~64.8 Gy로 RTOG, MGH 연구의 64.8 Gy 보다 적었고 단일 항암제 cisplatin과 방사선을 병용하였다. 따라서

유도 항암제 치료와 방사선 항암제 병용치료 후 완전관해를 얻지 못한 경우 근치적 방광적출술이 시행되지 않는다면 방사선량의 증가와 복합항암요법이 고려되어야 할 것으로 생각된다.

본 연구에서 시행되고 있는 치료 계획의 근본 목적은 근육을 침범한 방광암에서 방광을 보존할 수 있는 환자가 어떤 환자인지를 조기에 분별하고 방광을 보존 할 수 없는, 국소실패의 가능성이 높은 환자를 분별하여 근치적 방광적출술을 받도록하여 기본적인 치료의 지체로 인한 치료의 실패를 최소화하는 것이다. 그런데 이와 같은 환자를 구분하기 위해 TURBT, 2회의 유도 항암요법, 방사선항암제 병용요법으로 최소한 3개월 이상, 이후 치료 결과의 평가에 1개월, 총 4개월 이상의 많은 시간이 소요된다. 따라서 유도 치료에서 완전관해를 이루지 못한 환자는 기본적인 치료가 지연되고 이에 따라 치료결과에도 영향을 미칠 수 있다. 그리고 현실적으로 유도 항암요법 후에 환자가 치료계획에서 이탈되는 경우가 많다. 따라서 유도 치료기간을 짧게 하면서 원격전이를 막을 수 있는 효과적인 국소치료를 개발하는 것이 필요할 것이다. 이에 RTOG88-03 연구는 2회의 MCV 유도 항암요법 후 cisplatin 방사선병용요법을 시행하는 군과 유도 항암요법 없이 cisplatin 방사선병용요법을 시행하는 군을 비교하였다.[25] 연구 결과는 5년 생존율(49% vs 48%), 5년 원격전이율(33% vs 39%), 방광 보존 5년 생존율(38% vs 36%)에서 두 군간의 차이가 없음을 보고하였다. 그리고 MCV 유도 항암제치료를 받은 군에서 이로 인해 치료 적응도가 낮음(67% vs 81%)을 보고하였다. MGH에서 병기 T2~T4a 환자에서 유입 항암요법없이 cisplatin, 5FU와 1일 2회 방사선치료와 병합하는 치료를 시행하였다. 이는 cisplatin, 5FU가 방사선치료의 효과를 증강시키고 원격전이의 위험성을 감소시키며, 1.25~1.50 Gy씩 1일 2회의 방사선조사(방광 : 1.25 Gy 씩 1일 2회 5일간+cisplatin, 5FU, 골반 : 1.5 Gy 씩 1일 2회 5일간, 1.5 Gy 씩 1일 2회 5일간+cisplatin)를 받음으로 치료기간(3주)을 단축시키고 국소관해율을 높이고 항암제 방사선 병용요법의 부작용을 감소시킬 수 있다는 배경으로 시행되었다. 결과는 모든 환자가 치료에 적응할 수 있었고, 완전관해율이 78%, 3년 생존율이 83%, 방광보존 3년 생존율 78%로 보고되어 긍정적인 결과로 평가되었다.[26] 따라서 근육층을 침범한 방광암에서 도입치료를 단축하는 방법으로 방광을 보존할 수 있는 환자를 조기에 구별하여 치료하는 것을 고려해볼 수 있겠다.

결 론

본 연구는 근육층을 침범한 방광암에서 TURBT, 2회의 MCV 유도 항암요법, 방사선 cisplatin 병용요법으로 방광을 보존할 수 있는 가능성을 확인하였다. 병리학적으로 종양음성인 완전한 TURBT가 가능한 환자에서 유도치료에서 완전관해를 이룰 수 있고 방광을 보존 할 가능성이 높을 것으로 생각된다. 그리고 만약 유도치료에서 완전관해를 이루지 못하면 즉시 근치적 방광적출술이 시행되어야할 것이다.

본 연구는 환자 숫자가 적었고, 유도 항암제 치료로 인해 치료계획을 엄격히 적용하기 어렵고 방광보존을 평가하기 위한 치료기간이 약 4개월이상 긴 단점이 있다. 따라서 향후 완전한 TURBT 후 유도 항암요법을 시행하지 않고 국소관해를 향상시키고 원격전이를 방지할 수 있는 방사선과 다약제 항암요법을 동시에 병용하는 방법으로 치료할 계획이다.

참 고 문 헌

1. **Cox JD, Stetz J, Pajak TE.** Toxicity criteria of the Radiation Therapy Oncology Group(RTOG) and the European Organization for Research and Treatment of Cancer(EORTC). Int J Radiat Oncol Biol Phys 1995;31:1341
2. **Miller AB, Hoogstraten B, Staquet M, Winkler A.** Reporting results of cancer treatment: evaluation of toxicity: clinical issues. Cancer 1981;47:207
3. **Pollack A, Zagars GK, Swanson DA.** Muscle-invasive bladder cancer treated with external beam radiotherapy: prognostic factors. Int J Radiat Oncol Biol Phys 1994;30:267-277
4. **Jahnson S, Pederson J, Westman G.** Bladder carcinoma: a 20 year review of radical irradiation therapy. Radiother Oncol 1991;22:111-117
5. **Zietman AL, Shipley WU, Heney NM, Ahhausen AF.** The case for radiotherapy with or without chemotherapy in high-risk superficial and muscle-invading bladder cancer. Semin Urol Oncol 1997;15:161-168
6. **Raghavan D, Shipley WU, Garnick MB, et al.** Biology and management of bladder cancer. N Engl J Med 1990; 322:1129-1138.
7. **Shipley WU, Rose MA.** The selection of patients for treatment by full-dose irradiation. Cancer 1985;55:2278-2284
8. **Schultz TK, Herr HW, Zhand ZF, et al.** Neoadjuvant chemotherapy for invasive bladder cancer : Prognostic factors for survival in patients treated with MVAC with 5-year follow up. J Clin Oncol 1994;12:1394-1401
9. **Scher JI, Geller NL. Curley T, et al.** Effect of relative cumulative dose-intensity of survival of patients with urothelial cancer treated with M-VAC. J Clin Oncol 1993;11:400-407

10. **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 1984;3:1467-1470
11. **Skinner DG, Daniels JR, Russell CA, et al.** The role of adjuvant chemotherapy following cystectomy for invasive bladder cancer : A prospective comparative trial. J Urol 1991; 145;459-467
12. **Logothetis C, Chong C, Dexeus F, et al.** Preliminary results of a prospective randomized trial comparing CISCA to MVAV chemotherapy for patients(PTS) with advanced transitional cell carcinoma(TCC) of the urothelium. Proc Am Soc Clin Oncol 1988;7:134
13. **Mothersill C, Seymour CB, Cusack A, et al.** The effect of radiation and cytotoxic platinum compounds on the growth of normal and tumour bladder explant cultures. Acta Oncol 1990;29;179-184
14. **Soloway MS, Morris CR, Sudderth B :** Radiation therapy and cis-diannine-dichloroplatinum (II) in transplantable and primary murine bladder cancer. Int J Radiat Oncol Biol Phys 1979;5:1355-1360
15. **Meyers FJ, Palmer JM, Freiha FS, et al.** The fate of the bladder in patients with metastatic bladder cancer treated with cisplatin, methotrexate, and vinblastine. J Urol 1985;134: 1118-1121
16. **Vogelzang NJ, Moormeier JA, Awan AM, et al.** Methotrexate, vinblastine, doxorubicin and cisplatin followed by radiotherapy or surgery for muscle invasive bladder cancer : The University of Chicago experience J Urol 1993;149;753-757
17. **Loehrer PJ, Einhorn LH, Elson PJ, et al.** A randomized comparison of cisplatin alone or in patients with metastatic urothelial carcinoma : A Cooperative group study. J Clin Oncol 1992;10:1066-1073
18. **Sell A, Jakobse A, Nerstrom B.** Treatment of advanced bladder cancer category T2, T3, T4a. Scand J Urol Nephorl 1991;138:193-199
19. **Tester W, Caplon 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
20. **Kachnic LA, Kaufman DS, Heney NM, et al.** Bladder Preservation by Combined Modality Therapy for Invasive Bladder Cancer. I Clin Oncol 1997;15:1022-1029
21. **Kaufman DS, Shipley WU, Griffin PP, et al.** Selective bladder preservation by combination treatment of invasive bladder cnacer. N Engl J Med 1993;329:1377-1382
22. **Dunst J, Sauer R, Schrott KM, et al.** An organ-sparing treatment of advanced bladder cancer : A 10-year experience. Int J Radiat Oncol Biol Phys 1994;30:261-266
23. **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
24. **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 1993;25;783-790
25. **Shipley WU, Winter DS, 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;11:3576-3583
26. **Zietman AL, Shipley WU, Kaufman DS, et al.** A phase I/II trial of transurethral surgery combined with concurrent cisplatin, 5-fluorouracil and twice daily radiation followed by selective bladder preservation in operable patients with muscle invading bladder cancer. J Urology 1998;160:1673-1677

Abstract

Combined Modality Therapy with Selective Bladder Preservation for Muscle Invading Bladder Cancer

Seon Min Youn, M.D.*, Kwang Mo Yang, M.D.*, Hyung Sik Lee, M.D.*, Won Joo Hur, M.D.*, Sin Geun Oh, M.D.*, Jong Cheol Lee, M.D.*, Jin Han Yoon, M.D.†, Heon Young Kwon, M.D.†, Kyung Woo Jung, M.D.† and Se Il Jung, M.D.†

*Departments of Radiation Oncology and †Urology, Dong-A University Hospital, Pusan, Korea

Purpose : To assess the tolerance, complete response rate, bladder preservation rate and survival rate in patients with muscle-invading bladder cancer treated with selective bladder preservation protocol.

Method and Materials : From October 1990 to June 1998, twenty six patients with muscle-invading bladder cancer (clinical stage T2-4, N0-3, M0) were enrolled for the treatment protocol of bladder preservation. They were treated with maximal TURBT (transurethral resection of bladder tumor) and 2 cycles of MCV chemotherapy (methotrexate, crisplatin, and vinblastine) followed by 39.6~45 Gy pelvic irradiation with concomitant cisplatin. After complete urologic evaluation (biopsy or cytology), the patients who achieved complete response were planed for bladder preservation treatment and treated with consolidation cisplatin and radiotherapy (19.8 Gy). The patients who had incomplete response were planed to immediate radical cystectomy. If they refused radical cystectomy, they were treated either with TURBT followed by MCV or cisplatin chemotherapy and radiotherapy. The median follow-up duration is 49.5 months.

Result : The patients with stage T2-3a and T3b-4a underwent complete removal of tumor or gross tumor removal by TURBT, respectively. Twenty one out of 26 patients (81%) successfully completed the protocol of the planned chemo-radiotherapy. Seven patients had documented complete response. Six of them were treated with additional consolidation cisplatin and radiotherapy. One patient was treated with 2 cycles of MCV chemotherapy due to refusal of chemo-radiotherapy. Five of 7 complete responders had functioning tumor-free bladder. Fourteen patients of incomplete responders were further treated with one of the followings : radical cystectomy (1 patient), or TURBT and 2 cycles of MCV chemotherapy (3 patients), or cisplatin and radiotherapy (10 patients). Thirteen patients of them were not treated with planned radical cystectomy due to patients' refusal (9 patients) or underlying medical problems (4 patients). Among twenty one patients, 12 patients (58%) were alive with their preserved bladder, 8 patients died with the disease, 1 patient died of intercurrent disease. The 5 years actuarial survival rates according to CR and PR after MCV chemotherapy and cisplatin chemoradiotherapy were 80% and 14%, respectively (p=0.001).

Conclusion : In selected patients with muscle-invading bladder cancer, the bladder preservation could be achieved by MCV chemotherapy and cisplatin chemo-radiotherapy. All patients tolerated well this bladder preservation protoco. The availability of complete TURBT and the responsibility of neoadjuvant chemotherapy and chemoradiotherapy were important predictors for bladder preservation and survival. The patients who had not achieved complete response after neoadjuvant chemotherapy and chemoradiotherapy should be immediate radical cystectomy. A randomized prospective trial might be essential to determine more accurate indications between cystectomy or bladder preservation.

Key Words : Invasive Bladder Cancer, Bladder Preservation