

방사선치료를 받은 근 침윤성 방광암의 예후 인자

전남대학교 의과대학 치료방사선과학교실*, 비뇨기과학교실†

정웅기* · 오봉렬† · 안성자* · 나병식* · 권동득† · 박광성† · 류수방† · 박양일†

목적 : 근 침윤성 방광암에서 생존율에 영향을 주는 예후 인자를 분석하고 방사선 치료의 역할을 알아보고자 하였다.

대상 및 방법 : 1986년 1월부터 1998년 12월까지 전남대학교병원에서 근 침윤성 방광암으로 진단 받고 계획된 치료를 완료한 28명의 환자를 대상으로 후향적 분석을 시행하였다. 전체 28명 중 남자가 21명 여자가 7명이었으며 환자의 연령은 49세에서 84세까지 분포하였고 중앙값은 72세였다. 조직학적으로 모두 이행상피암으로 확진되었으며 grade 1은 1명, grade 2는 15명, grade 3는 9명, 불명인 경우가 3명이었다. 방사선치료는 선형가속기의 6 MV 또는 10 MV X-ray를 이용하였으며 일회선량은 1.8 내지 2.0 Gy로 3문 내지 4문 조사를 시행하였다. 투여된 총방사선량은 59 내지 66.6 Gy였고 중앙값은 61.24 Gy였다. 생존율은 Kaplan-Meier법으로 산출하였고 두 군간의 비교는 Log-rank test를 이용하였다. 생존율에 영향을 미치는 요인들을 Cox 비례위험모델로 다변량 분석하였다.

결과 : 생존율은 1, 2, 3, 5년에 각각 76, 46, 33, 33%로 나타났다. 중앙 생존 기간은 19개월이었다. 생존율에 영향을 미치는 가능성 있는 예후 인자로서 연령(70세 미만 대 이상), 성별, 당뇨병, 고혈압, 수신증 동반 여부, T-병기(T3a 대 T3b 이상), TUR, 항암화학요법 여부, 방사선치료기간, 방사선량(60 Gy 미만 대 60 Gy 이상), 방사선치료반응 정도를 분석에 포함시켰으며, 이들 중 단변량분석에서 T-병기($p=0.078$)와 방사선량($p=0.051$)이 통계학적 의의에 접근하였으며 방사선치료반응 정도($p=0.011$)가 통계학적으로 의의 있게 나타났다. 그러나 다변량분석에서는 통계학적 의의를 가지는 인자가 없었다.

결론 : 근 침윤성 방광암에서 생존율에 미치는 예후 인자로 방사선량, 방사선치료반응 정도가 단변량분석에서 의미 있게 나타났으나 다변량 분석에서는 확인되지 못하였으며 향후 더욱 많은 증례를 대상으로 이에 대한 전향적 무작위 임상 시험이 필요할 것으로 생각된다.

핵심용어 : 근 침윤성 방광암, 방사선치료, 생존율, 예후인자

서 론

근 침윤성 방광암의 치료시 근치적 방사선치료는 미국 등지에서는 드물게 이용되고 있지만 영국이나 캐나다에서는 아직도 표준적인 치료법으로 이용되고 있다.¹⁾ 근치적 방사선 치료로서 방광을 보존하는 치료법의 일차적 목표는 다른 종양의 경우에서와 같이 환자의 생존율을 향상시키는 것이며 방광을 보존하는 것 자체는 삶의 질 향상의 관점에서 이차적 목적이 된다. 따라서 근치적 방사선 치료 결과에 대한 예후 인자를 미리 알 수 있다면 방광 기능 보존 가능성이 높은 환자군을 선택하여 효과적인 치료가 가능하게 될 것이다. 방광을 보존하는 치료법으로 높은 완치율을 기대할 수 있는

양호한 예후 인자에 관하여 연구한 많은 보고가 있다.^{1~3)} 1980년대 말부터는 전신수행능력이 양호하고 수신증이 없는 T2-T3의 침습성 방광암에서 40 Gy 이후 종양의 완전 관해가 얻어진 경우 동시적 화학방사선요법으로 방광절제술을 대체하고 있다.⁴⁾ 저자들은 근치적 방광절제술을 받지 않고 경요도절제술, 항암화학요법 및 방사선요법을 단독 또는 병용으로 치료하였던 T3 병기 이상의 진행된 침윤성 방광암 환자에서 생존율에 영향을 미치는 예후 인자들을 알아보기 위하여 본 연구를 수행하였다.

대상 및 방법

1986년 1월부터 1998년 12월까지 전남대학교병원에서 치료받은 방광암 환자를 대상으로 하였다. 이 기간 중에 72명의 방광암 환자가 등록되어 방사선치료를 받았으며 그들 중 근 침윤성 암이고 근치적 목적의 계획된 방사선치료를 완료한 28명의 환자를 분석하였다(Table 1). 근치적 방사선 치료

이 논문은 2001년 12월 17일 접수하여 2002년 4월 8일 채택되었음.

책임저자: 정웅기, 전남대학교병원 치료방사선과
Tel: 062)220-6858, Fax: 062)226-4443
E-mail: wkchung@chonnam.ac.kr

를 완료하지 못한 환자 4명 중 1명은 80세 된 남자 T3bN0M0 환자로 25.2 Gy 시행 후, 1명은 79세 된 남자 T3aN0M0 환자로 45 Gy 시행 후, 1명은 68세 남자 T3bN0M0 환자로 45 Gy 시행 후, 1명은 73세 된 남자 T2N0M0 환자로 19.8 Gy 시행 후 각각 방사선 치료에 적응하지 못하고 중단되었으며 이들은 분석에서 제외되었다. 분석 대상 환자 28명 중 남자가 21명, 여자가 7명이었다. 연령은 49세에서 84세까지 분포하였고 중앙값은 72세였다. 환자의 임상적 병기는 1997년도 미국 암합동위원회(American Joint Committee on Cancer)의 병기분류법⁵⁾에 따라 분류하였으며(Table 2), T3a가 7명, T3b가 20명, T4a가 1명이었다. 골반림프절 전이 상태는 N0가 26명, N1과 N2가 각각 1명씩 있었다. 조직학적으로 28명 모두 이행상피암이었고 grade 1이 1명, grade 2가 15명, grade 3가 9명, 불명이 3명이었다. 전체 28명 중 Transurethral resec-

tion (TUR; 경요도절제술)을 받은 환자는 22명이었고 이들 중 12명은 TUR 후에 방사선치료를 시행하였으며 10명은 TUR, 항암화학요법 및 방사선치료를 함께 받았었다. 이들 10명 중 TUR과 항암화학요법을 받은 후 병변의 악화로 방사선치료를 받은 환자가 6명이었으며 항암화학요법과 방사선치료 사이의 간격은 각각 8, 9, 14, 19, 39, 46개월이었다. 전체 28명에서 TUR을 시행하지 않은 6명 중 4명은 방사선치료만 받았으며 나머지 2명은 TUR을 시행하지 않고 항암화학요법과 방사선치료를 받았다. 항암제는 methotrexate, vinblastine, adriamycin, cisplatin (M-VAC)이 주로 사용되었으며(1주기; 4명, 2주기; 2명, 3주기; 3명, 4주기; 1명), 이들 중 1명은 방사선치료 후 mitomycin 방광내 주입이 병용되었다. 2명의 환자는 M-VAC을 사용하지 않고 mitomycin 방광내 주입을 8회 시행 받았고 이 중 1명은 방광내 BCG 주입이 병용되었다 (Table 3).

방사선치료는 선형가속기의 6 MV 또는 10 MV X-ray를 사용하였다. 방사선 조사문은 전후 및 좌우 대향 조사면을 하루씩 교대로 치료하는 4문 조사의 box technique으로 하거나 동중심으로 전방 및 좌우에서 치료하는 3문 조사법을 사용하였다. 방사선량의 계산은 2개의 대향 조사문으로 치료할 때는 중심축의 중앙면에서 계산되었으며 동중심의 3문 조사인 경우에는 세 개의 조사면 중심축의 교차점에서 계산되었다. 일회선량은 1.8 내지 2.0 Gy로 치료하였다. 종양에 투여된 총 방사선량은 59 내지 66.6 Gy 범위였으며 중앙값은 61.24 Gy였다. 모든 환자는 중단 없이 지속적으로 치료받았으며 전 치료기간은 32일 내지 79일 범위였고 중앙값은 48 일이었다.

Table 1. Bladder Cancer Registry at Therapeutic Radiology, 1986~1998

	No. of patient		
	Complete RT*	Incomplete RT	Total
Definitive RT			46
Planned	28	4	
Postcystectomy	9	5	
Palliative RT	14	12	23
Total	51	21	72

*RT: radiotherapy

Table 2. Summary of TNM Staging System by AJCC (1997)⁵⁾

Primary tumor (T)	
Ta:	Noninvasive papillary carcinoma
Tis:	Carcinoma in situ; "flat tumor"
T1:	Tumor invades subepithelial connective tissue
T2:	Tumor invades muscle
T2a:	superficial muscles (inner half)
T2b:	deep muscle (outer half)
T3:	Tumor invades perivesical tissue
T3a:	microscopically
T3b:	macroscopically (extravesical mass)
T4:	Tumor invades any of the following; prostate, uterus, vagina, pelvic wall, abdominal wall
T4a:	prostate, vagina, uterus
T4b:	pelvic wall, abdominal wall
Regional lymph nodes (N)	
N1:	Single lymph node, 2 cm or less in greatest dimension
N2:	Single lymph node, more than 2 cm, but not more than 5 cm; or multiple lymph nodes, none more than 5 cm in greatest dimension
N3:	more than 5 cm in greatest dimension

Table 3. Patient, Tumor and Treatment Characteristics of 28 Patients

Characteristics	No. of patients
Age	Median 72 (Range: 49~84)
Sex	Male: 21, Female: 7
Diabetes Mellitus	Yes: 5, No: 23
Hypertension	Yes: 9, No: 19
Hydronephrosis	Yes: 11, No: 17
Histologic grade	Grade 1: 1, grade 2: 15, grade 3: 9, unknown: 3
T-stage	T3a: 7, T3b: 20, T4a: 1
N-stage	N0: 26, N1: 1, N2: 1
Tumor size	<5 cm: 13, ≥5 cm: 10, Unknown: 5
Growth pattern	Polypoid: 20, sessile: 8
TUR	Yes: 22, No: 6
Chemotherapy	Yes: 12, No: 16
RT period	<50 days: 17, ≥50 days: 11
Radiation dose	<60 Gy: 7, ≥60 Gy: 21

방사선치료가 끝난 후 약 3개월 간격으로 방광경검사, 초음파검사, CT, MRI를 이용하여 추적 검사를 시행하였고 최소 추적 기간은 30개월이었다. 치료에 대한 반응은 종양이 100% 관해된 경우를 완전관해(complete remission; CR), 50% 이상 관해된 경우를 부분관해(partial remission; PR), 50% 이하로 감소된 경우를 최소반응(minimal response; MR), 반응이 없는 경우 무반응(no response; NR) 그리고 진행성(progressive disease; PD)으로 각각 정하였다. 28명의 환자 중 추적 관찰로 생존 여부가 확인된 환자는 23명(82%)이었다.

환자의 생존율은 방사선치료 시작 첫날을 기점으로 하여 Kaplan-Meier법⁶⁾으로 산출하였고 두 군간의 생존율의 비교는 Log-rank test를, 생존율에 관한 예후 인자는 Cox의 비례위험 모델을 이용하여 다변량 분석을 시행하였다.⁷⁾

결 과

환자의 1, 2, 3, 5년 생존율은 각각 76, 46, 33, 33%로 나타났다(Fig. 1). 중앙 생존 기간은 19개월이었다. 방사선 치료 종료 후 골반 CT 검사상 10명에서 완전관해, 3명에서 부분관해를 얻었고, 최소반응 1명, 무반응이 1명, 진행성이 1명 각각 있었으며 나머지 12명은 치료 후 반응을 확실하게 평가할 수 없었다(Table 4).

생존율에 영향을 미치는 가능성 있는 예후 인자로서 연령(70세 미만 대 70세 이상), 성별, 당뇨병, 고혈압, 수신증 동

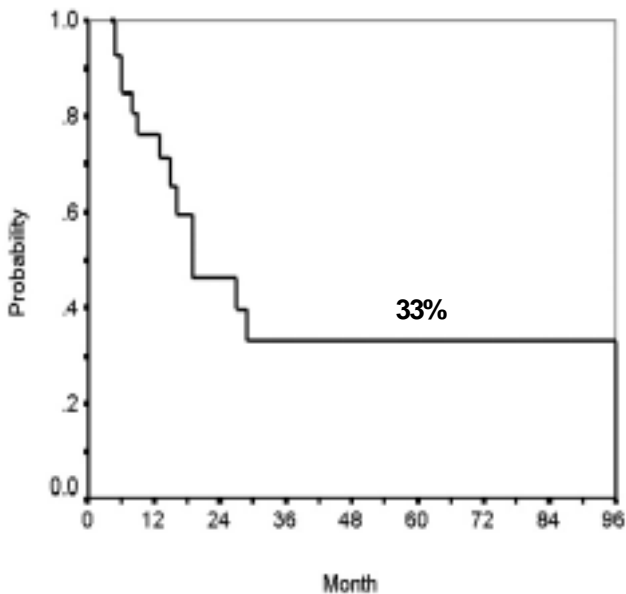


Fig. 1. Overall survival curve for 28 muscle invasive transitional cell carcinoma of bladder.

반 여부, T-병기(T3a 대 T3b), TUR 여부, 항암화학요법 여부, 방사선치료기간(50일 미만 대 50일 이상), 방사선량(60 Gy 미만 대 60 Gy 이상), 방사선치료반응 등을 분석에 포함시켰다. 방사선치료반응의 분석에서는 치료 후 CT 검사로 평가가 가능하였던 16명의 환자를 대상으로 완전관해군과 그렇지 않은 두군으로 분류하였다.

단변량분석에서 T-병기($p=0.078$, Fig. 2)와 방사선량($p=0.051$, Fig. 3)이 통계학적 의의에 접근하였으며 치료반응정도($p=0.011$)가 통계학적으로 의의 있게 나타났다(Fig. 4). 그러나 다변량분석에서는 통계학적 의의를 갖는 인자가 없었다(Table 5).

고안 및 결론

방광암에 대한 외부 방사선의 단독 치료에 대한 연구가 1980년대부터 많이 이루어져 왔다.^{1, 3, 8, 9)} 이들의 연구에서 방사선 치료는 일회 선량 2.0 내지 2.5 Gy를 주당 5회 총 55 내지 65 Gy를 치료하였다. 방사선치료 직후 임상적으로 완전관해율은 40~52%로 보고하고 있다.¹⁰⁾ 종양의 완전 관해가 성취되지 않고 전이성 병변이 없으며 다른 내과적 문제가 없는 환자는 구제수술을 받았으며, 수술에 적합하지 않은 환자는 고식적 치료를 시행하였다. 방사선치료로 좋은 결과를 얻을 수 있는 예후 양호 인자로서는 임상 병기(T2, T3a), 종양 크기(장경이 5 cm 이하), 요관폐색이 없는 경우 등이 있다.^{1~3)} 저자들의 연구에서도 T3a 환자가 T3b 환자보다 생존율이 높게 나타났으며 단변량 분석에서 통계학적 의의에 접근하였다($p=0.078$). 연령, 종양 크기 및 수신증 동반 여부는 생존율에 관해 통계학적 의의가 없게 나타났으나 앞으로 더 많은 증례를 대상으로 분석할 필요가 있을 것으로 생각된다.

과거 수년간 방사선 치료 실패의 한 원인으로서 치료 기간 중에 종양 세포 증식이 중요한 역할을 할 것으로 생각하여 방사선치료 기간의 중요성을 강조해오고 있다.^{11~14)} 치료 기간의 연장과 치료 결과와의 상관 관계에 대하여는 두경부 종양에서 많은 연구가 이루어 졌으며 가속분할치료법(accelerated fractionation regimen)으로 치료하면 더 나은 결과를 시사하는 보고가 있다.^{15, 16)} 방광암의 경우는 이에 대한 연구가 드문 편이며, Maciejewski 등¹¹⁾은 77명의 환자에서 후향적 분석 결과 치료 기간이 연장되면 종양 제어가 많이 감소한다고 보고하였고, 반면에 de Neve 등⁹⁾은 147명의 분석에서 치료 기간의 연장과 치료 결과에 상관 관계가 있음을 보여주지 못하였다. Moonen 등¹⁷⁾은 379명의 환자에서 분석한 결과 방사선 치료 기간과 국소 종양 제어와의 관련성에서 통계학

Table 4. Details of 28 Transitional Cell Carcinoma of Bladder

Case No.	Age/Sex/T-stage	Treatment modality		Response	Survival
		TUR*/CTx†/RT (Gy)‡			Month/Status
RT alone					
1	80/F/T3b		59.4	NE§	9/Dead
2	73/M/T3b		59.4	NE	16/Dead
3	76/F/T3b		60.0	CR	6/Alive
4#	72/F/T3b		64.0/TUR	CR	96/Dead
TUR+RT					
5	71/M/T3b	TUR	66.6	PR	8/Dead
6	78/M/T3a	TUR	64.8	CR	78/Alive
7	84/M/T3b	TUR	59.4	CR	27/Dead
8	70/F/T3b	TUR	60.0	NE	9/Dead
9	73/M/T3b	TUR	59.0	MR	5/Dead
10	70/F/T3a	TUR	59.4	NE	15/Dead
11	78/F/T3b	TUR	60.0	NE	5/Dead
12	70/M/T3a	TUR	60.0	CR	12/Alive
13	61/M/T3b	TUR	64.8	CR	19/Dead
14	81/M/T3b	TUR	59.4	NE	4/Dead
15	73/M/T3b	TUR	63.0	CR	33/Alive
16	49/M/T3a	TUR	61.2	CR	19/Dead
CTx+RT					
17	57/M/T3a	MVAC#2 /64.8/MMC#22 [¶]		CR	71/Alive
18	59/M/T3b	MVAC#3/60.0		PR	13/Alive
TUR+CTx+RT					
19	69/M/T3b	TUR/MVAC#1/60.0		NE	29/Dead
20	72/M/T3b	TUR/MVAC#3/64.8		PR	7/Alive
21	71/M/T4a	TUR/MVAC#4/59.4		NE	12/Alive
22	72/M/T3b	TUR/MMC#8/60.0		NE	5/Dead
23	72/M/T3b	TUR/MVAC#1/60.0		PD	14/Dead
24	64/M/T3a	TUR/MVAC#1/60.0		CR	16/Dead
25	72/F/T3a	TUR/MMC#8/60.0		NE	48/Alive
26	76/M/T3b	TUR/MVAC#3/64.0		NE	13/Dead
27	63/M/T3b	TUR/MVAC#1/60.0		NE	6/Dead
28	78/M/T3b	TUR/MVAC#2/61.2		NR	6/Dead

*Transurethral resection, †Chemotherapy, ‡Radiotherapy, §Not evaluable, ||Methotrexate+vinblastine+adriamycin+cisplatin, ¶Intra-vesical instillation of mitomycin weekly, #This patient had TUR for the residual tumor at 7 months after radiotherapy

적 유의성에 접근하였으나($p=0.067$) 확실하게 나타나지는 않았다. 저자들의 연구에서는 환자들의 방사선 치료 기간의 평균은 48일이었으며 추적 검사가 충분하지 못하여 국소종양 제어와의 연관성을 통계학적으로 검사하지는 못하였으나 생존율에 있어서는 50일 미만과 그 이상의 환자에서 차이가 없었다.

Morrison¹⁸⁾은 방사선량을 7.5 Gy 증가시켰을 때 T1 종양은 61%에서 80%로, T3 종양은 38%에서 55%로 종양제어율이 증가함을 보고하였다. Nasulund 등¹⁹⁾은 과분할치료법으로 1 Gy를 하루 3회씩 총 84 Gy를 치료하여 생존율의 향상이 있었고 국소종양제어율이 증가하였다. Moonen 등¹⁷⁾은 다변량분석에서 방사선량은 국소종양제어율에 영향을 줄 수 있는 요인으로 나타났으며 57.5 Gy 이하에서 방광 종양 재발율이 높

게 나타났으며 그 이상의 선량에서는 재발율에 차이를 보이지 않았다. 저자들의 연구에서 다변량 분석 결과 60 Gy 이상 치료 받은 환자에서 그 이하 군보다 생존율이 더 높은 것으로 나타났으나($p=0.051$) 다변량분석에서는 통계학적 의의를 갖지 못하였다.

Jacobsen 등²⁰⁾은 T2, T3의 근 침윤성 방광암 환자 124명을 대상으로 근치적 방사선 치료 결과에서 임상적으로 완전 관해를 얻은 경우, 혈청크레아티닌 정상, T2 병변, tetraploidy, 혈관 침습이 없는 환자에서 더 생존율이 좋음을 보고하였다. Pollack 등²⁾은 135명의 진행된 근 침윤성 방광암 환자를 대상으로 방사선치료 단독으로 치료한 결과에서 5년 생존율은 26%, 골반내 종양 치유율은 31%, 무전이 생존율은 58%로 보고하였으며, 생존율에 관한 예후 인자로서 임상적 완전 관해,

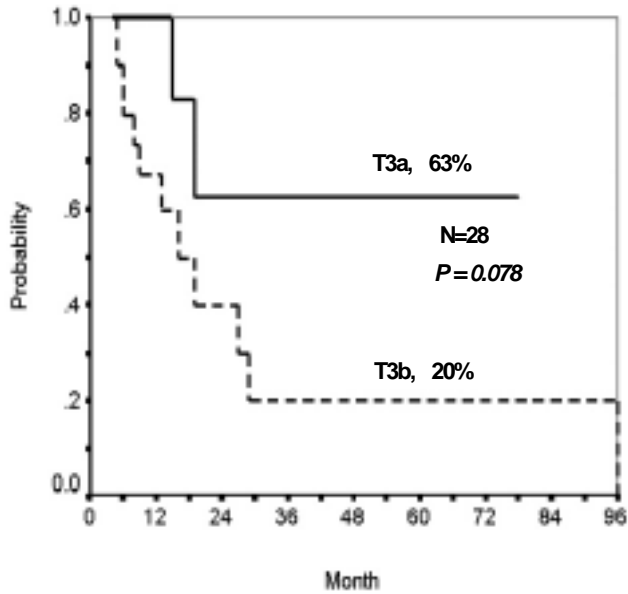


Fig. 2. Overall survival rates by T-stage of bladder carcinoma.

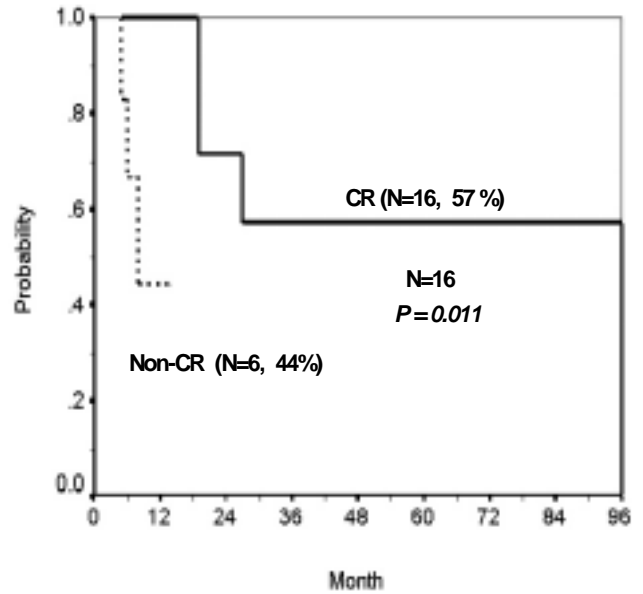


Fig. 4. Overall survival rates by treatment response of bladder carcinoma.

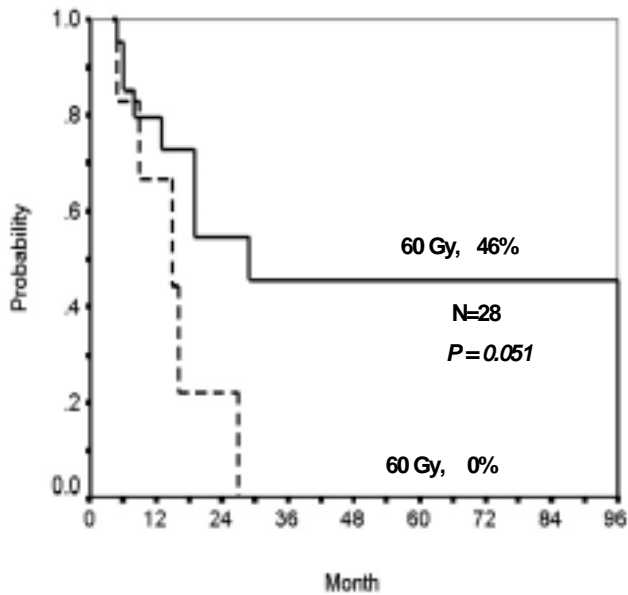


Fig. 3. Overall survival rates by radiation dose of bladder carcinoma.

병기, 방광주위침범, 종양의 완전한 제거시에 생존율이 더 좋은 것으로 분석되었다(Table 6). 저자들의 분석에서도 단변량 분석에서 치료 후 골반 CT 검사로 완전 관해가 된 환자에서 그렇지 않은 경우보다 생존율이 더 높은 것으로 나타났으나 다변량분석에서는 확인되지 못하였다.

방광암에서 방사선 조사야를 결정할 때에 치료 목표 용적은 방광조영사진, 방광경조견, CT, 이학적 검사 등을 이용하

Table 5. Significance of Factors on Survival of Bladder Cancer

Factors	Univariate	Multivariate
Age	NS*	NS
Sex	NS	NS
Diabetes mellitus	NS	NS
Hypertension	NS	NS
Hydronephrosis	NS	NS
T3a vs T3b	0.078	NS
TUR	NS	NS
Chemotherapy	NS	NS
Radiotherapy period	NS	NS
Dose (<60 Gy vs ≥60 Gy)	0.051	NS
Response (CR vs non-CR) [†]	0.001	NS

*NS: not significant

Table 6. Review of Literature about Covariates of Survival Rates

	Gospodarowicz ¹⁾	Jacobsen ²⁰⁾	Pollack ²⁾
Stage	<0.000	<0.001	<0.06
Grade	0.04	—	—
Vascular invasion	—	<0.01	—
Morphology	0.005	—	—
Ploidy	—	<0.001	—
Age	—	—	0.003
Hb	<0.000	—	—
Serum Cr	—	<0.001	—
Total resection	—	—	0.03
Clinical CR	—	<0.001	0.000

고 치료시 마다 목표 용적의 움직임을 감소시키기 위해 방광을 비운 상태로 치료할 것을 권장한다. 이러한 노력에도 불구하고 CT를 이용한 전향적 연구에서 환자의 3분의 1은 방광의 움직임 때문에 방사선량이 적게 투여됨을 보고하였다.²¹⁾ 그러므로 적당한 여유(특히 방광의 뒤쪽에)를 줄 수 있도록 치료 목표 용적에 대한 충분한 지식이 필요하다.^{22, 23)} 저자들은 방광을 조영제로 충전시켜 치료 목표 용적을 결정하였고 1998년 부터는 CT 모의 치료 장치를 이용하게 됨에 따라 보다 더 정확한 치료를 할 수 있게 되었다.

1970년대에 방광절제술이 적합하지 않은 168명의 T2-T4 환자에서 과분할방사선치료 단독(일회선량 1.0 Gy, 하루 3회, 주 5회, 총 84 Gy)과 통상적 방사선 치료(일회 선량 2.0 Gy, 하루 1회, 주 5회, 총 64 Gy)에 대한 무작위 시험이 시행되었다. 이 연구에서 과분할치료가 완전 관해율(41% 대 25%)과 5년 생존율이 더 좋음을 보여주었다(27% 대 18%). 그러나 장의 합병증은 과분할 방사선 치료군에서 증가하였다.¹⁹⁾ 최근에 외부방사선치료 단독으로 치료할 때에 가속 분할 치료법(Accelerated radiotherapy)은 임상적 완전관해율이 증진되는 것으로 보고되고 있다. 로얄 마스든(Royal Marsden) 병원에서는 85명의 환자에서 1.8~2.0 Gy를 하루에 2회 주 5회 치료하고 총 26일간에 32회 치료하여 총선량 57.6~64 Gy를 치료하였다. 방사선치료 후 3~6개월에 방광경 검사를 시행한 70명의 환자 중 80%가 완전 관해를 얻었으며 방광경검사와 조직검사상 종양이 관찰되지 않았다.²⁴⁾ 이러한 결과들은 과분할치료가 가속분할치료와 같은 변형 방사선치료법이 방사선 치료 성적을 향상시킬 수 있음을 시사한다. 본 연구 대상 환자는 모두 분할선량 1.8 Gy, 하루 1회, 주 5회 치료하는 표준적인 치료를 받았다.

종양을 TUR로 제거한 후 방사선치료와 항암화학요법을 병용하면 방광 종양의 무병율이 증진되고 생검과 세포학적 검사에서 임상적 관해율이 증가됨을 보고한바 있다.^{25~27)} 동시에 Cisplatin 과 5-FU와 같은 항암제는 방사선에 대한 종양의 민감도를 증가시켜 세포사를 상승적으로 증가시킴을 보고하였다.^{28, 29)} 이러한 연구들은 TUR 시행 후에 방사선치료와 항암화학요법을 병용하는 것에 대한 근거를 제시해주고 있다. 동물 모델과 방광암세포를 이용한 전임상 시험에서 cisplatin과 방사선의 동시병용요법은 상승적 세포 치사 효과가 있음이 증명되었으며,³⁰⁾ 몇몇 제 2상 및 제 3상 임상 시험에서 cisplatin과 방사선의 병용 요법은 국소 종양의 반응율이 매우 높음을 보고하였다.^{31~33)}

방광암에서 다약제 복합 화학 요법은 원발 종양과 원격전이 병변에 매우 효과적이라는 것이 보고되어 왔으며 특히

방사선 치료 전에 methotrexate, vinblastine, adriamycin, cisplatin(M-VAC)의 4가지 약제 복합 요법에 대한 연구에서 대부분의 환자에서 방광을 보존할 수 있었으며 생존율은 적극적 수술의 결과와 비슷함을 보고하였다.^{34, 35)} 과거 수년간 TUR 후에 항암화학요법과 방사선요법을 병용하는 치료법은 선택적으로 방광을 보존할 수 있다는 점에서 활발하게 연구되어 왔으며 주된 목표는 국소 종양을 완치시키고 방광을 포함한 장기의 정상 기능을 유지시키며 원격 전이를 예방하여 삶의 질을 향상시키는 데 있다.⁴⁾ 이들의 연구 결과 5년 생존율은 45~55%, 완전 관해율은 57~75%, 방광의 보존율은 52~68%로 보고되고 있다. Neoadjuvant 항암화학요법의 생존율과 방광보존에 대한 영향은 Shipley 등³⁵⁾에 의하여 평가되었다. RTOG89-03의 제 3상 연구의 보고로서, T2-T4a 환자 123명을 두 군으로 나누었다. 제 1군은 61명으로 methotrexate, cisplatin, vinblastine (MCV)를 2주기 받은 후 방사선치료를 하면서 cisplatin을 동시 투여하였다. 제 2군은 62명으로 방사선치료와 cisplatin 동시 투여 요법만 시행하였다. 그리고 완전 관해가 된 경우는 방사선량을 25.2 Gy 추가하여 64.8 Gy 까지 시행하였고 cisplatin을 한번 더 추가하였다. 그 결과 양군에서 5년 생존율(48%, 49%), 기능성 방광을 가진 5년 생존율(36%, 40%), 원격전이율(33%, 39%)에서 차이가 없었다. 이러한 결과를 근거로 Arias 등⁴⁾은 근육을 침범한 방광암에서 M-VAC 유도화학요법이 필요하지 않다고 주장하였다. 저자들의 분석에서 단변량 및 다변량 분석에서 항암화학요법을 시행한 군과 시행하지 않은 군에서 생존율의 의미 있는 차이는 없었다. 앞으로 T3 병기 이상의 진행된 근 침윤성 방광암에서 더 많은 증례를 대상으로 이에 대한 분석이 이루어져야 할 것으로 생각된다.

방광보존적 치료법은 수신증을 동반하지 않은 T2 혹은 T3 병기에서 더욱 효과적이라고 하였으며 항암화학요법과 방사선요법에 의존한 선택적 방광 보존은 근치적 방광절제술을 대체할 수 있는 방법으로서 효과적일지는 전향적 무작위 임상 시험이 시행되어야 확인될 수 있을 것이다. 따라서 현재 까지 진행된 근육 침습성 방광암에서 표준적인 항암화학요법은 M-VAC 치료이며, 현재 EORTC에서 M-VAC의 약용량 강화에 대한 무작위 임상 시험이 시행 중에 있으며 최종 결과가 나올 때까지는 동시적 화학방사선치료시에 표준적인 M-VAC 치료가 권장될 것으로 생각된다.⁴⁾

근 침윤성 방광암 환자 28명에서 생존율에 영향을 미치는 예후 인자를 알기 위하여 후향적 분석을 시행한 결과 방사선량 및 방사선치료반응 정도가 단변량 분석에서 의미있게 나타났으며 T-병기는 통계학적 유의성에 접근하였다. 그 외

연령, 당뇨병, TUR 및 항암화학요법 여부 등은 생존율에 영향을 주지 않는 것으로 나타났다. 그러나 본 연구는 환자 수가 적고 치료 후 추적 관찰이 충분하지 못하여 국소종양재어울, 무병생존율, 방광 기능 보존 정도 및 치료에 따른 합병증을 분석할 수 없었으며 향후 이에 대한 전향적 무작위 임상 시험이 필요할 것으로 생각된다.

참 고 문 헌

1. Pollack A, Zagars G and Swanson D. Muscle-invasive bladder cancer treated with external beam radiotherapy: Prognostic factors. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1994;30:267-277
2. Gospodarowicz MK, Hawkins MV, Rawling GA, et al. Radical radiotherapy for muscle invasive transitional cell carcinoma of the bladder: Failure analysis. *J Urol* 1989;142:1448-1454
3. Mameghan H, Fisher R, Mameghan J, et al. Analysis of failure following definitive radiotherapy for invasive transitional cell carcinoma of the bladder. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1995;31:247-254
4. Arias F, Dominguez MA, Martinez E, et al. Chemotherapy for muscle invading bladder carcinoma. Final report of a single institutional organ-sparing program. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2000;47:373-378
5. American Joint Committee on Cancer. Manual for staging of cancer. 5th ed. Philadelphia, New York: Lippincott Co, 1997:41-46
6. Kaplan EL and Meier P. Nonparametric estimation from incomplete observations. *J Am Stat Assoc* 1958;53:457-481
7. Cox DR. Regression models and life tables. *J R Stat Soc B* 1972;34:187-220
8. Jenkins BJ, Blandy JP, Caulfield MJ, et al. Reappraisal of the role of radical radiotherapy and salvage cystectomy in the treatment of invasive bladder cancer. *Br J Urol* 1988;62:343-346
9. DeNeve W, Lybeert ML, Goor C, et al. Radiotherapy for T2 and T3 carcinoma of the bladder: The influence of overall treatment time. *Radiat Oncol* 1995;36:183-188
10. Koiso K, Shipley W, Keuppens F, et al. The status of bladder preserving therapeutic strategies in the management of patients with muscle invasive bladder cancer. *Int J Urol* 1995;2(Suppl 2):49-57
11. Maciejewski B and Majewski S. Dose fractionation and tumor repopulation in radiotherapy for bladder cancer. *Radiother Oncol* 1991;21:163-170
12. Dubben HH. Local control, TCD₅₀, and dose-time prescription habits in radiotherapy of head and neck tumors. *Radioth Oncol* 1994;32:197-200
13. Van Putten WLJ, Van der Sangen MJC, Hoekstra CJM and Levendag PC. Dose fractionation and overall treatment time in radiation therapy: The effects on local control for cancer of the larynx. *Radioth Oncol* 1994;30:97-108
14. Withers HR, Peters LJ, Taylor JMG, et al. Local control of carcinoma of the tonsil by radiation therapy: An analysis of patterns of fractionation in nine institutions. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1995;33:549-562
15. Saunders MI, Dische S, Barret A, Parmar MK, Harvey A and Gibson D. Randomized multicenter trial of CHART versus conventional radiotherapy in head and neck and non-small cell cancer: A interim report. *Br J Cancer* 1996;73:1455-1462
16. Horiot JC, Bontemps P, Van den Bogaert W, et al. Accelerated fractionation (AF) compared to conventional fractionation (CF) improves loco-regional control in the radiotherapy of advanced head and neck cancers: results of the EORTC 22851 randomized trial. *Radiother Oncol* 1997;44:111-121
17. Moonen L, Voet HVD, De Nus R, Horenblas S, Hart AAM and Bartelink H. Muscle invasive bladder cancer treated with external beam radiation: Influence of total dose, overall treatment time, and treatment interruption on local control. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1998;42:525-530
18. Morisson R. The results of treatment of cancer of the bladder—a clinical contribution. *Clin Radiol* 1975;26:67-75
19. Naslund I, Nilsson B and Littbrand B. Hyperfractionated radiotherapy of bladder cancer: A 10 year follow up of a randomized clinical trial. *Acta Oncol* 1994;33:397-402
20. 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 Rad Oncol Biol Phys* 1989;17:923-929
21. Turner S, Swindell R, Bowl N, et al. Bladder movement during radiation therapy for bladder cancer: Implication for treatment planning. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1994;30:199-200
22. Marks LB and Shipley WU. Techniques for external beam irradiation of patients with invasive carcinoma of the urinary bladder. In: Levitt, S. H., ed. Technologic basis of radiotherapy: Practical clinical applications, 2nd ed. Philadelphia: Lee & Febiger, 1992:335-341
23. Sur RK, Clinkard J, Jones WG, et al. Changes in target volume during radiotherapy treatment of invasive bladder cancer. *Clin Oncol* 1993;5:30-33
24. Cole D, Durrant K, Robert J, et al. A pilot study of accelerated fractionation in the radiotherapy of invasive carcinoma of the bladder. *Br J Radiol* 1992;65:792-798
25. 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
26. Scher HI, Herr HW, Sternberg C, et al. Neoadjuvant chemotherapy for invasive bladder cancer. Experience with the MVAC regimen. *Br J Urol* 1989;64:250-256
27. Sauer R, Dunst J, Altendorf-Hofmann A, et al. Radiotherapy with and without cisplatin in bladder cancer. *Int J*

- Radiat Oncol Biol Phys 1990;19:687-691
28. **Begg A.** Cisplatin and radiation: Interaction probabilities and other therapeutic possibilities. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1990;19:1183-1189
 29. **Flentje M, Eble M and Haner U.** Additive effects of cisplatin and radiation in human tumor cells under oxic conditions. *Radiother Oncol* 1992;24:60-63
 30. **Mothersill C, Seymour CB, Cusak A, O'Brien A, Butler M.** The effect of radiation and cytotoxic platinum compounds on the growth of normal and tumor bladder explant cultures. *Acta Oncol* 1990;29:179-184
 31. **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
 32. **Dunst J, Sauer R, Schott KM, Kuhn R, Wittekind C and Altendorf-Hofman A.** Organ-sparing treatment of advanced bladder cancer. A 10-year experience. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1994;30:261-266
 33. **Sauer R, Birkenhake S, Khun R, Wittekind C, Schott KM and Martus P.** Efficacy of radiochemotherapy with platinum derivatives compared to radiotherapy alone in organ-sparing treatment of bladder cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1998;40:121-127
 34. **Tester W, Caplan R, Heaney J, et al.** Neoadjuvant combined 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
 35. **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

Abstract

The Prognostic Factors Affecting Survival in Muscle Invasive Bladder Cancer Treated with Radiotherapy

Woong-Ki Chung, M.D.^{*}, Bong-Ryoul Oh, M.D.[†], Sung Ja Ahn, M.D.^{*},
Byung Sik Nah^{*}, Dong-Deuk Kwon, M.D.[†], Kwangsung Park, M.D.[†],
Soo-Bang Ryu, M.D.[†] and Yang-IL Park, M.D.[†]

^{}Departments of Therapeutic Radiology and [†]Urology, Chonnam National University Medical School, Chonnam National University Hospital, Kwangju, Korea*

Purpose: This study analyzed the prognostic factors affecting the survival rate and evaluated the role of radiation therapy in muscle-invasive bladder cancer.

Materials and Methods: Twenty eight patients with bladder cancer who completed planned definitive radiotherapy in the Departments of Therapeutic Radiology and Urology, Chonnam National University Hospital between Jan. 1986 to Dec. 1998 were retrospectively analyzed. The reviews were performed based on the patients' medical records. There were 21 males and 7 females in this study. The median of age was 72 years old ranging from 49 to 84 years. All patients were confirmed as having transitional cell carcinoma with histological grade 1 in one patient, grade 2 in 15, grade 3 in 9, and uninformative in 3. Radiation therapy was performed using a linear accelerator with 6 or 10 MV X-rays. Radiation was delivered daily with a 1.8 or 2.0 Gy fraction size by 4 ports (anterior-posterior, both lateral, alternatively) or 3 ports (Anterior and both lateral). The median radiation dose delivered to the isocenter of the target volume was 61.24 Gy ranging from 59 to 66.6 Gy. The survival rate was calculated by the Kaplan-Meier method. Multivariate analysis was performed on the prognostic factors affecting the survival rate.

Results: The survival rate was 76%, 46%, 33%, 33% at 1, 2, 3, 5 years, respectively, with 19 months of median survival. The potential factors of age (less than 70 years vs above 70), sex, diabetes mellitus, hypertension, hydronephrosis, T-stage (T3a vs T3b), TUR, chemotherapy, total duration of radiotherapy, radiation dose (less than 60 Gy vs above 60 Gy), and the treatment response were investigated with uni- and multivariate analysis. In univariate analysis, the T-stage ($p=0.078$) and radiation dose ($p=0.051$) were marginally significant, and the treatment response ($p=0.011$) was a statistically significant factor on the survival rate. Multivariate analysis showed there were no significant prognostic factors affecting the survival rate.

Conclusion: The treatment response and radiation dose are suggested as the statistically significant factors affecting the survival rate of muscle invasive bladder cancer. A Further prospective randomized study is needed to confirm these prognostic factors.

Key Words: Bladder cancer, Radiotherapy, Survival rate, Prognostic factor