

# 병리학적 병기 T3 방광이행세포암에서 신보조적 체외 방사선치료의 효과

## The Effects of Neoadjuvant External Beam Radiotherapy on Pathologic Stage T3 Bladder Transitional Cell Carcinoma

Sung Soo Kim, Won Jae Yang<sup>1</sup>, Jae Ho Cho<sup>2</sup>, Sung Joon Hong

From the Department of Urology, Urological Science Institute, <sup>2</sup>Department of Radiation Oncology, Yonsei University College of Medicine, <sup>1</sup>Department of Urology, Inje University College of Medicine, Seoul, Korea

**Purpose:** Our study was conducted to compare the effects of neoadjuvant external beam radiotherapy and radical cystectomy to surgery alone for the patients suffering with pathologic stage T3 (pT3) bladder transitional cell carcinoma (TCCa).

**Materials and Methods:** We retrospectively analyzed 45 patients who were diagnosed between 1990 and 1998 as having pT3 bladder TCCa in their final cystectomy specimens. Among them, 22 patients underwent preoperative external beam radiotherapy, and the other 23 patients underwent radical cystectomy alone. The radiation consisted of a total dose of 2,000 cGy delivered to the pelvis in 5 equal fractions that consisted of 400cGy daily. Systemic chemotherapy was not used in either group unless there was evidence of recurrent disease.

**Results:** There were no preoperative demographic differences between the two groups. The local recurrence rate was significantly lower in the preoperative radiotherapy group ( $p=0.0397$ ), but the overall survival rate was not significantly different ( $p=0.2695$ ). The distant metastasis free survival rate was not significantly different between the two groups ( $p=0.4682$ ).

**Conclusions:** We have shown that preoperative radiotherapy is an effective way to achieve local control of locoregionally advanced (pT3) bladder TCCa. However, our study did not have sufficient statistical power to identify a survival difference between the two groups. (Korean J Urol 2006; 47:232-236)

**Key Words:** Bladder neoplasms, Radiotherapy, Cystectomy

대한비뇨기과학회지  
제 47 권 제 3 호 2006

연세대학교 의과대학  
비뇨기과학교실, 비뇨의과학연구소,  
<sup>2</sup>방사선종양학교실,  
<sup>1</sup>인제대학교 의과대학  
비뇨기과학교실

김성수 · 양원재<sup>1</sup> · 조재호<sup>2</sup> · 홍성준

접수일자 : 2005년 7월 19일  
채택일자 : 2005년 12월 12일

교신저자: 홍성준  
세브란스병원 비뇨기과  
서울시 서대문구 신촌동 134  
☎ 120-752  
TEL: 02-361-5806  
FAX: 02-312-2538  
E-mail: sjhong346@yumc.  
yonsei.ac.kr

### 서 론

침윤성 방광암의 치료에서 근치적 방광적출술 전 방사선 치료의 역할은 많은 연구자들에 의해 연구되었고, 1980년대까지는 국소적인 미세전이를 줄이려는 목적으로 정례적으로 시행되었다.<sup>1</sup> 현재까지 발표된 무작위 연구들에 의하면 국소적으로 진행된 임상적 병기 T3 환자들의 경우 수술 치료만 받은 군에 비해 수술 전 방사선 병합치료를 받은 군의 국소 재발률이 더 적다고 보고되고 있으나, 어떤 치료의 효

과를 판정할 때 가장 중요한 고려요소인 생존율의 향상여부는 아직까지 분명치 않은 상태이다.<sup>2-5</sup> 또한 현재까지 이와 관련된 연구들은 방광암의 임상적 병기를 기초로 한 것으로 수술 후 정확한 병리학적 병기를 기반으로 수술 전 방사선 치료의 효용성을 논한 연구는 미미하다. 이에 저자들은 근치적 방광적출술 후 병리학적 병기 T3인 방광이행세포암 환자를 대상으로 수술 전 방사선치료가 환자의 예후에 미치는 영향을 후향적으로 분석하였다.

대상 및 방법

1. 대상환자 및 분류

1990년부터 1998년까지 본원에서 방광 이행세포암으로 근치적 방광적출술 시행 결과 병리학적 병기 T3N0로 진단된 45명의 환자를 대상으로 하였다. 수술 당시 모든 환자에서 원격전이 소견은 없었다. 45명 중 22명은 술 전 국소 암 조절을 위해 신보조적 체외 방사선치료를 시행받았고 (preop RTx군) 나머지 23명은 다른 전치료 없이 바로 근치적 방광적출술을 시행받았다 (surgery only군). 대상기간 중 방광적출술은 총 5명의 술자에 의해 시행되었다. 이 중 한 명의 술자는 방광적출술을 계획한 경우 방사선종양학과에 의뢰하여 방광암의 임상적 병기에 관계없이 술 전 체외 방사선치료를 시행하였다.

2. 체외 방사선치료

술 전 체외 방사선치료는 10MV X-ray를 이용하여 한 번에 400cGy씩 5차례, 총 2,000cGy를 전체 골반을 포함하여 조사하였다. 근치적 방광적출술은 방사선 조사가 끝난 1주일 후 시행하였다. 두 군 모두에서 재발 소견이 없는 경우 전신 항암요법은 시행하지 않았다.

3. 추적관찰

추적관찰은 재발이나 특별한 수술 합병증이 없는 경우 원칙적으로 술 후 1년까지는 3개월, 술 후 5년까지는 6개월, 5년 이후에는 1년에 한차례씩 시행하였고, 검사는 CBC, SMA 등의 혈액화학검사와 흉부촬영, 경정맥 신우조영술, 복부초음파검사, 복부 및 골반 CT, 전신 골주사 등의 방사선학적 검사가 포함되었다.

Table 1. The outcome of patients in the preop RTx group and the patients in the surgery only group

	Preop RTx	Surgery only
No. of patients with local recurrence	1	6
Median time to local recurrence (months)	20 (20)	10 (6-15)
No. of patients with distant metastasis (months)	10	12
Median time to distant metastasis (months)	12 (1-36)	8 (1-60)
No. of patients with overall death	14	15

4. 통계분석

수술 후 양 군 간 방광암의 국소 무재발 생존율 (local recurrence free survival rate), 원격 무전이 생존율 (distant metastasis free survival rate) 및 전체 생존율 (overall survival rate)을 log-rank test를 이용한 Kaplan-Meier survival curve로 비교하였고, p값이 0.05 미만일 때 의미있는 것으로 간주하였다. 통계프로그램은 윈도우용 SPSS 11.5판을 사용하였다.

결 과

1. 대상환자의 특성

방광 이행세포암으로 방광적출술 시행 후 병리학적 병기 T3N0로 진단된 대상환자 45명의 술 전 임상 병기는 T1 8명, T2 23명, T3 11명, T4 3명이었다. 이 중 surgery only군은 T1 3명, T2 14명, T3 4명, T4 4명이었고, preop RTx군은 T1 5명, T2 9명, T3 7명, T4 1명으로 양 군 간에 임상적 병기의 비율은 차이가 없었다. 환자 중간연령은 preop RTx군이 59세 (39-81), surgery only군이 63세 (50-79)였으며, 중간 추적기간은 각각 46개월 (1-158), 18개월 (1-105)이었다.

2. 양 군 환자의 치료결과 비교

추적기간 중 preop RTx군의 경우 22명 중 10명에서 원격전이가 발생하였고 총 14명이 사망하였다. 반면, surgery only군의 경우 23명 중 12명에서 원격전이가 발생하였고 총 사망환자는 15명이었다. 골반강 내 국소재발을 보인 환자는 각각 1명, 6명이었다 (Table 1).

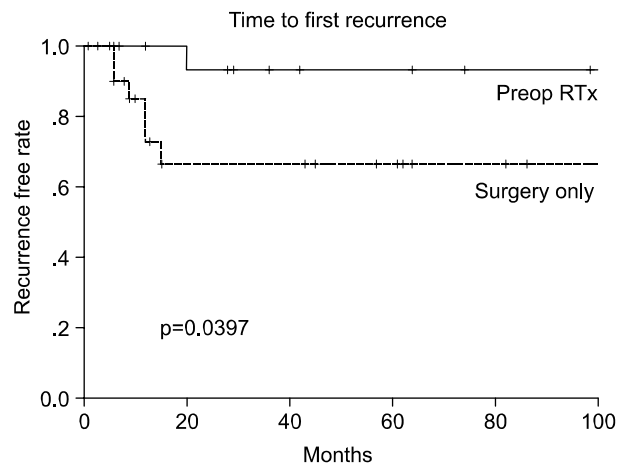
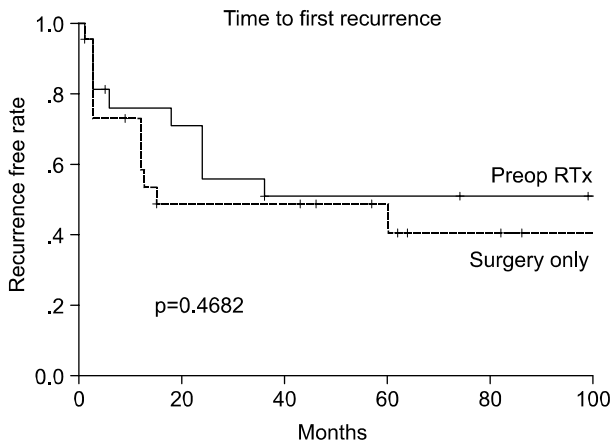


Fig. 1. The local recurrence free survival curve. The local recurrence rate is significantly lower for the preoperative radiotherapy group than for the surgery only group (p=0.0397).



**Fig. 2.** Distant metastasis free survival curve. The distant metastasis free survival rate is not significantly different between the two groups ( $p=0.4682$ ).

**3. 양 군 환자의 국소 무재발 생존율, 원격 무전이 생존율 및 전체 생존율의 비교**

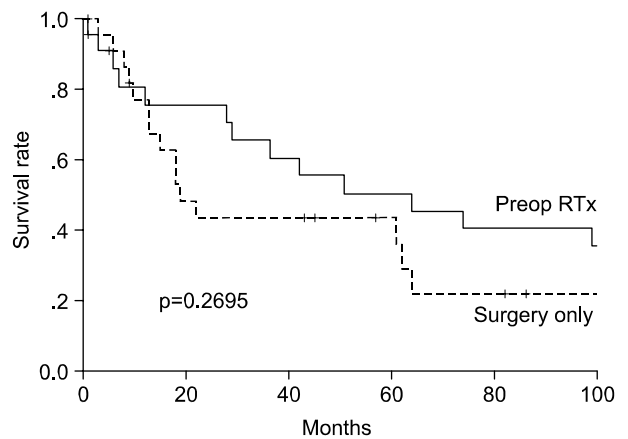
양 군 간 국소 무재발 생존율은 preop RTx군에서 유의하게 높았다 ( $p=0.0397$ , Fig. 1). 하지만 원격 무전이 생존율 ( $p=0.4682$ , Fig. 2)과 전체 생존율 ( $p=0.2695$ , Fig. 3)에는 유의한 차이가 관찰되지 않았다.

**4. 술 전 방사선치료의 합병증**

술 전 방사선치료를 받은 22명 모두에서 수술 전, 후 방사선치료와 연관된 특별한 합병증은 관찰되지 않았다. 양 군의 총 수술시간 및 수술 중 수혈량은 술자와 요로전환술의 방법이 일정치 않아서 직접적으로 비교할 수 없었다.

**고 찰**

방광암에서 신보조적 방사선치료는 근치적 수술 전 암세포를 죽임으로써 수술조작에 의한 원격과종을 줄이고 외과적 적출범위 밖의 현미경적 전이를 조절할 수 있을 것에 대한 기대와 이에 따라 궁극적으로 생존율을 향상시키려는 목적으로 시행되어 왔다. 1970년대 이후의 후향적인 보고에 의하면, 이 방법을 적용한 환자들의 생존율이 수술치료 단독군에 비해 더 우수한 것으로 보고되었다.<sup>6,8</sup> 또한 Smith 등<sup>9</sup>은 방광암 치료 후 골반강 내에 재발하는 경우가 술 전 방사선치료를 받은 경우는 9%, 수술만 받은 경우는 28%로 유의한 차이가 있다고 하였다. 이러한 결과로 1970년대와 80년대 초에 걸쳐 신보조적 방사선치료는 국소재발을 줄이고 생존율을 향상시킬 수 있는 우수한 치료법으로 침윤성 방광암의 치료에 널리 적용되었다.



**Fig. 3.** The overall survival curve. The overall survival rate is not significantly different between the two groups ( $p=0.2695$ ).

그러나 1980년대에 들어서면서 방사선치료에 대한 역할에 의문이 제기되었다. 그 전 술 전 방사선치료의 유의성을 주장한 연구들의 대상환자는 실험군 (방사선 및 수술 병합치료)과 대조군 (수술 단독치료)을 무작위적으로 나눈 전향적인 연구가 아니었으며, 또한 대조군의 결과는 교과서 등에 발표된 연구결과를 차용한 방식 (historical control)이었기 때문에 그 신뢰성에 문제가 있었다.<sup>10</sup> 1984년 Montie 등<sup>11</sup>은 방사선, 수술 병합치료군과 수술 단독치료군의 생존율에는 차이가 없으며 치료 실패의 가장 큰 원인은 국소재발이 아닌 원격전이라는 것을 발표하였다. 1997년 Southwest Oncology Group<sup>3</sup> (SWOG)은 방광암 환자에서 방사선 및 수술 병합치료를 받은 60명과 수술 단독치료를 받은 64명에 대한 최초의 전향적, 무작위 연구를 발표하였다. 전체 124명 중 임상적 병기가 T2 이상인 환자는 모두 108명 (87%)이었다. 이들의 결과에서 양 군 간의 전체 생존율에는 통계적인 차이가 없었고, 따라서 술 전 방사선치료의 생존율에 대한 기여는 입증되지 않았다.

하지만 Pollack 등<sup>5</sup>은 수술 전 방사선치료를 받은 군과 수술만 시행받은 군을 비교시 국소재발, 원격전이, 생존율에는 차이가 없었으나 술 전 임상적 병기와 술 후 병리학적 병기를 비교해 봤을 때 방사선치료를 받은 군의 73%, 수술만 받은 군은 29%에서 술 전 임상적 병기에 비해 술 후 병리학적 병기가 저병기로 평가되어 유의한 차이를 나타냈고, 특히 방사선치료를 받은 군에서 술 후 병리학적 병기가 임상적 병기에 비해 더 낮게 평가된 환자군이 술 후 고병기로 평가된 군에 비해 국소재발과 원격전이, 전체 생존율이 유의하게 좋아졌다고 보고하였다.

어떤 연구자들은 침윤성 방광암의 경우 원격전이가 대부분의 환자의 운명을 결정짓는다는 관점에서 국소재발 억제

의 중요성을 등한시한다.<sup>12</sup> 비록 방광암이 조기 원격전이로 악명이 높지만 방광적출술 후 첫 번째 재발부위가 골반강 내인 환자들이 있다. 아직까지 침윤성 방광암에서 방광적출 후 국소부위에서의 재발이 얼마나 일어나는지에 대한 정확한 통계는 없으나,<sup>4</sup> Greven 등<sup>13</sup>이 지적한 바와 같이 근치적 수술 후의 국소재발은 과거에 생각한 것보다 높을 것으로 예측된다. 이렇게 국소재발된 암의 진행은 환자에게 상당한 고통을 야기하는데 초기의 적극적인 치료로 제어할 수 있을 것이다. 또한 Cole 등<sup>4</sup>은 임상적 병기 T3b 방광암에서 방광적출술만 시행 후 국소재발이 발생하지 않은 군과 발생한 군의 3년 원격 무전이 생존율이 각각 62%와 15%로 유의한 차이를 보여 국소재발이 원격전이와 직접적인 연관이 있는 것으로 보인다고 하였다. 이러한 현상은 방광암 이외의 다른 암에서도 밝혀지고 있다.<sup>14,15</sup> 국소재발 억제에 목적을 둔 술 전 방사선치료의 전제는 이러한 사실에 근거를 두고 있다.

현재까지의 연구결과, 침윤성 방광암에서 술 전 방사선치료의 역할에 대한 대체적인 평가는 임상적 병기 T3 환자인 경우 술 후 암의 국소 재발률을 줄이는 데 도움이 되지만, 가장 중요한 생존율에는 별 영향을 미치지 않는다는 것이다. 단, 앞서 기술한 SWOG<sup>3</sup>의 저자들은 비록 술 전 방사선치료가 전체 생존율의 향상에 별 이득이 없는 결과가 나왔으나 여기에는 다음과 같은 해석상의 주의가 필요하다고 하였다. 첫째로 대상환자수가 양 군 간에 존재가능한 생존율의 차이를 입증하는 데는 부족했으며, 더 중요한 것으로 이러한 연구는 특히 골반 내 재발이 될 소지가 많은 환자들로 대상을 국한해야 한다고 하였다. 본 연구는 이전의 연구들과 달리 술 후 최종 진단된 병리학적 병기 T3 환자를 대상으로 하였다. 침윤성 방광암의 경우 술 전에 병리학적 병기를 정확히 예측하는 데는 제한점이 있고, 본 연구에서도 임상적 병기와 병리학적 병기는 상당한 불일치를 나타냈다.

본 연구의 문제점은 역시 전체 환자수가 적고 양쪽 치료군의 분류가 완전히 무작위적으로 이루어지지 않았다는 데 있다. 즉, 1인의 술자에 의해 시행된 술 전 방사선치료를 받은 군의 환자가 나머지 4인의 술자에 의해 시행된 다른 군의 환자에 비해 보다 더 광범위한 근치적 수술을 받았을 가능성이 있다. 본 연구에서 양 군간 중간 추적관찰기간이 preop RTx군은 46개월, surgery only군은 18개월로 상당한 차이가 있었다. 이것은 주로 사망한 환자의 술 후 중간 생존기간의 차이에서 비롯된 것으로 그럼에도 불구하고 log-rank test를 이용한 Kaplan-Meier survival curve에서는 전체 생존율에 유의한 차이가 없었다. 만약 대상환자수가 더 많았더라면 어떤 의미있는 결과가 도출되었을 수도 있겠다. 또한 대상환자수가 적은데도 불구하고 preop RTx군이 surgery

only군에 비해 통계적으로 유의하게 국소 재발률이 낮았다.

결 론

본 연구결과 술 전 방사선치료는 국소적으로 진행된 병리학적 병기 T3의 방광 이행세포암에서 국소재발을 줄이는데 도움이 되지만, 원격 전이율과 전체 생존율에는 유의한 영향을 미치지 못했다.

REFERENCES

1. Thurman SA, DeWeese TL. Multimodality therapy for the treatment of muscle-invasive bladder cancer. *Semin Urol Oncol* 2000;18:313-22
2. Parsons JT, Million RR. Planned preoperative irradiation in the management of clinical stage B2-C (T3) bladder carcinoma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1988;14:797-810
3. Smith JA Jr, Crawford ED, Paradelo JC, Blumenstein B, Herschman BR, Grossman HB, et al. Treatment of advanced bladder cancer with combined preoperative irradiation and radical cystectomy versus radical cystectomy alone: a phase III intergroup study. *J Urol* 1997;157:805-8
4. Cole CJ, Pollack A, Zagars GK, Dinney CP, Swanson DA, von Eschenbach AC. Local control of muscle-invasive bladder cancer: preoperative radiotherapy and cystectomy versus cystectomy alone. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1995;32:331-40
5. Pollack A, Zagars GK, Cole CJ, Dinney CP, Swanson DA, Grossman HB. Significance of downstaging in muscle-invasive bladder cancer treated with preoperative radiotherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1997;37:41-9
6. Bloom HJ, Hendry WF, Wallace DM, Skeet RG. Treatment of T3 bladder cancer: controlled trial of preoperative radiotherapy and radical cystectomy versus radical radiotherapy. *Br J Urol* 1982;54:136-51
7. Boileau MA, Johnson DE, Chan RC, Gonzales MO. Bladder carcinoma: results with preoperative radiation therapy and radical cystectomy. *Urology* 1980;16:569-76
8. Whitmore WF Jr, Batata MA, Ghoneim MA, Grabstald H, Unal A. Radical cystectomy with or without prior irradiation in the treatment of bladder cancer. *J Urol* 1977;118:184-7
9. Smith JA Jr, Batata M, Grabstald H, Sogani PC, Herr H, Whitmore WF Jr. Preoperative irradiation and cystectomy for bladder cancer. *Cancer* 1982;49:869-73
10. Radwin HM. Invasive transitional cell carcinoma of the bladder: Is there a place for preoperative radiotherapy? *Urol Clin North Am* 1980;7:551-7
11. Montie JE, Straffon TA, Steward BH. Radical cystectomy without radiation therapy for carcinoma of the bladder. *J Urol* 1984;131:477-82

12. Crawford ED, Das S, Smith JA Jr. Preoperative radiation therapy in the treatment of bladder cancer. *Urol Clin North Am* 1987;14:781-7
  13. Greven KM, Spera JA, Solin LW, Morgan T, Hanks GE. Local recurrence after cystectomy alone for bladder carcinoma. *Cancer* 1992;69:2767-70
  14. Anderson P, Dische S. Local tumor control and subsequent incidence of distant metastatic disease. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1981;7:1645-8
  15. Zagars GK, von Eschenbach AC, Ayala AG, Schultheiss TE, Sherman NE. The influence of local control on metastatic dissemination of prostate cancer treated by external beam megavoltage radiation therapy. *Cancer* 1991;68:2370-7
-