

2024

방광암 환자를
위한 안내

(Clinical Guidelines on Bladder Cancer)



대한비뇨기종양학회

The Korean Urological Oncology Society

2024
방광암 환자를 위한 안내
(Clinical Guidelines on Bladder Cancer)



집필진

고혁준 (동아의대), 구자윤 (동남권원자력의학원), 권희안 (한양의대),
김경환 (부산의대), 김명수 (이화의대), 김정호 (좋은삼정병원), 남종길 (부산의대),
성현환 (성균관의대), 송완 (이화의대), 송원훈 (부산의대), 오종진 (서울의대),
조인창 (국립경찰병원), 하윤석 (경북의대)

감수진

강석호 (고려의대), 강성구 (고려의대), 구자현 (서울의대), 남종길 (부산의대),
박승철 (원광의대), 서호경 (국립암센터), 정병창 (성균관의대), 정승일 (전남의대),
함원식 (연세의대), 홍범식 (울산의대)

자문진

김원재 (충북의대), 김형진 (전북의대), 송재만 (일산차병원), 안한종 (울산의대),
윤덕기 (고려의대), 이강현 (국립암센터), 장성구 (경희의대), 정문기 (부산의대),
조진선 (한림의대), 최한용(성균관의대), 홍성준 (연세의대)

(가나다순)

목차

CHAPTER 1. 방광암의 개요 병리 및 초기검사 / 송완 (성균관의대)	1
CHAPTER 2. 비근육침습방광암 / 고혁준 (동아의대), 김정호 (좋은삼정병원).....	10
CHAPTER 3. 근육침습방광암 / 송원훈 (부산의대), 김경환 (부산의대)	28
CHAPTER 4. 상부요로상피종양 / 하윤석 (경북의대)	74
CHAPTER 5. 전립선의 요로상피암 / 김명수 (이화의대)	82
CHAPTER 6. 원발성 요도종양 / 권휘안 (한양의대)	85
CHAPTER 7. 방광의 비 요로상피 세포암종 / 구자윤 (동남권원자력의학원)	92

▶ 감수: 남종길 (부산의대)

01 방광암의 개요 병리 및 초기 검사

<원칙>

방광암의 AJCC TNM 병기, 8th edition (ST-1)

일차 종양 (T)

- Tx 일차 종양이 평가되지 않음
- T0 일차 종양의 증거 없음
- Ta 비침습 유두암종
- Tis 상피내암종: “평편암”
- T1 상피하 결합조직까지 침범
- T2 고유근층 침범
 - : pT2a 얇은 고유근육 (내측 반)까지 침범
 - : pT2b 깊은 고유근육 (외측 반)까지 침범
- T3 방광 주위 지방층까지 침범
 - : pT3a 현미경적 침범
 - : pT3b 육안적 침범 (방광외 종물)
- T4 주위 기관 침범 (전립선 기질, 정낭, 자궁, 질, 골반벽 또는 복부벽)
 - : T4a 전립선 기질, 정낭, 자궁 또는 질을 침범
 - : T4b 골반벽 또는 복부벽

국소림프절 병기 (N)

국소림프절은 일차, 이차 림프계 배출 구역을 포함한다, 대동맥 분기점 상방의 모든 림프절은 원격 림프절로 간주한다.

- Nx 국소림프절에 대한 평가가 이루어지지 않음
- N0 국소림프절 전이 없음
- N1 골반내 단일 림프절 전이 (방광 주변, 아랫배 달개, 외장골 또는 천골앞 림프절)
- N2 골반내 다발 림프절 전이 (방광 주변, 아랫배 달개, 외장골 또는 천골앞 림프절)
- N3 총장골 림프절까지 전이

먼곳 전이 병기 (M)

- M0 원격 전이 없음
- M1 원격 전이 있음
 - : M1a 총장골을 넘어선 임파선 전이에 국한
 - : M1b 임파선 이외의 원격 전이

해부학 병기/예후 그룹

	종양병기 (T)	국소림프절병기 (N)	먼곳 전이 병기(M)
Stage 0a	Ta	N0	M0
Stage 0is	Tis	N0	M0
Stage I	T1	N0	M0
Stage II	T2a	N0	M0
	T2b	N0	M0
Stage IIIA	T3a	N0	M0
	T3b	N0	M0
	T4a	N0	M0
	T1-T4a	N1	M0
Stage IIIB	T1-T4a	N2, N3	M0
Stage IVA	T4b	Any N	M0
	Any T	Any N	M1a
Stage IVB	Any T	Any N	M1b

방광암의 AJCC TNM 병기, 8th edition (ST-1)

임상 병기

방광 종양의 일차 평가는 내시경 수술 전후 마취하 두 손 진찰과 종양의 조직학적 결과로 이루어진다. 내시경 수술 후 두 손 진찰은 임상 병기 지표로 방광벽의 비후나 움직이는 종괴는 T3 병기를, 고정된 종괴는 T4 병기를 시사한다. 종양의 일차 임상 병기 설정을 위해 종양의 방광 외 침습이나 림프절 전이 확인을 위해 적절한 영상의학 검사가 포함되어야 한다. 원격 전이가 의심되는 경우에는 흉부 촬영, 생화학 검사와 동위 원소 검사가 필요하다.

병리학 병기

현미경적 검사와 병변의 범위를 확인하는 것이 필수적이다. 근치적 방광 절제술과 림프절 절제술 시행이 일반적으로 이러한 병기 설정을 위해서 필요하다. 하지만 부분 방광 절제술을 시행한 경우에도 병리학 병기를 결정할 수 있다. 편측 임파선

절제술은 N 병기 분류에 영향을 주지 않는다.

조직학 등급 (G)

요로상피세포의 조직학적 등급은 현재 WHO/ISUP 추천에 따라 저등급, 고등급 등급 체계가 사용된다.

- LG 저등급
- HG 고등급

편평 세포 암종 및 선암종에서는 일반적으로 다음 체계를 사용한다.

- GX 등급을 평가할 수 없음
- G1 분화도가 좋음
- G2 분화도가 중간 정도임
- G3 분화도가 나쁨

조직학 유형

조직학 유형은 다음과 같다.

- 요로 상피 (이행상피)암
 - : 상피내암
 - : 유두모양
 - : 판상
 - : 편평세포 분화를 동반
 - : 샘모양 분화를 동반
 - : 편평세포와 샘모양 분화를 동반
- 편평세포암
- 선암
- 미분화암

요로 상피 세포암이 대부분을 차지한다

조직학적 변형들로는 미세 유두상 혹은 등지 형태의 아형을 포함한다.

병리 보고의 원칙 (BL-C) - 2016 WHO 분류

요로 상피 종양

- 침윤성 요로 상피암
 - ▶ 다양한 분화를 동반한 침윤성 요로 상피암
 - ◇ 편평상피 분화
 - ◇ 선분화
 - ◇ 영양막 분화
 - ◇ 밀러식 분화
 - ▶ 침윤성 요로 상피암, 변종
 - ◇ 큰 내재 (nested) 양상을 포함한 내재 양상
 - ◇ 소낭성
 - ◇ 미세 유두
 - ◇ 림프상피종양 (lymphoepithelioma-like) 암종
 - ◇ 형질세포양/인장 고리 세포/확산성
 - ◇ 육종양
 - ◇ 거대 세포
 - ◇ 미분화암
 - ◇ 지질이 풍부한
 - ◇ 투명 세포

- 비침윤성 요로 상피종양
 - ▶ 요로 상피 CIS
 - ▶ 비침윤성 요로 상피 암종, 저등급
 - ▶ 비침윤성 요로 상피 암종, 고등급
 - ▶ 낮은 악성 가능성의 유두상 요로 상피 종양
 - ▶ 요로 상피 유두종
 - ▶ 내장성 요로 상피 종양
 - ▶ 불확실한 악성 가능성의 요로 상피 증식
 - ▶ 요로 상피 형성 이상

편평 세포 신생물

- 순수 편평 세포 암종
- 사마귀성 암종
- 편평 세포 유두종

선상 신생물

- 선암, NOS
 - ▶ 장의
 - ▶ 점액질의
 - ▶ 혼합
- 음모 선종

요막관암

뮐러형 종양

- 투명세포 암종
- 자궁내막암종

신경내분비 종양

- 소세포 신경내분비 암종
- 대세포 신경내분비 암종
- 잘 분화된 신경내분비 암종
- 부신절종

중간엽 종양

- 횡문근육종
- 평활근육종
- 혈관육종
- 악성 염증성 근섬유아세포
- 악성 혈관주위 상피세포종양
- 악성 고립성 섬유종양

요로상피 조직 조혈 및 림프 종양

기타 종양

- 상부 요로의 상피 종양
- 방광 계실에서 발생하는 종양
- 요도의 요로 상피 종양

- 악성 흑색종
- Skene, Cowper, Litter의 암종
- 전이성 종양 및 다른 기관에서 확장된 종양

- 방광 생검 및 경요도 방광 종양 절제술 (TUR-BT) 병리 판독은 아래 사항을 포함하여야 한다.
 - ▶ 절제 조직에 고유근 (muscularis propria or detrusor muscle)이 포함되었는지 여부와 고유근이 포함된 경우 고유근이 종양에 의해 침범되었는지 여부
 - ▶ 고유판 침범 (lamina propria invasion) 존재 여부
 - ▶ 림프혈관 침범 (lymphovascular invasion) 존재 여부
 - ▶ 상피 내암종 존재 여부

- 내장성 요로상피종양은 위와 같이 외장성 종양과 유사하게 WHO/ISUP (2004) 체계에 의해 등급이 결정되어야 한다.

- 기타 다양한 병리 조직 소견이 없다면 언급되어야 한다.
 - ▶ 기타 분화를 가진 요로 상피 암종 (편평형/샘형)
 - ◇ 기타 분화 조직의 비율 (percentage)가 언급될 수 있다, 예를 들어 “urothelial carcinoma with glandular (35%) differentiation”
 - ▶ 요로 상피 암종 미세유두모양 양상
 - ◇ 미세유두모양 양상 조직 비율이 언급되어야 한다. 그러나 진단을 위해 비율한계치는 필요하지 않다.

1. 개요

2020년 한해 동안 우리나라에서 4,753명 (남성 3,826 여성 927)의 새로운 환자가 방광암으로 진단되었으며 같은 기간 동안 1,593명 (남성 1,235 여성 358)이 사망하였다. 현재 방광암은 전체에서 12번째, 남성에서 10번째로 흔한 암이고, 40세 이전에 발생하는 경우는 드물다¹. 평균 진단시 환자의 연령은 65세이며, 환자의 치료를 결정함에 있어 동반된 내과적인 질환을 충분히 고려해야 한다.

방광암은 임상 양상에 따라 세 가지 범주로 분류되며, 각각은 예후 관리, 치료 목표가 다르다. 첫 번째 범주는 근육 침범이 없는 방광암으로 치료 목적은 억제 재발 및 근육 침습 방광암으로 진행을 막는 것이다. 두 번째 범주는 근육 침범이 있는 침습 방광암이고 이 경우 치료의 목적은 방광을 반드시 제거해야 하는지, 생존 기간에 영향을 미치지 않고 방광을 보존할 지를 결정하는 것에 있으며, 방광 만을 제거할 것인지, 아니면 완치 가능성을 높이기 위해 전이 가능성이 높은 고위험 군에서 전신 항암화학요법을 함께 할 것인지를 결정해야 한다. 세 번째 범주는 원격 전이 병변이 확인된 환자로 이 경우 중요한 쟁점은 생존 기간 연장 및 삶의 질을 향상시키는 것이다. 이 경우에는 다양한 메커니즘을 가진 많은 항암제들이 고려될 수 있으며, 이러한 약제를 어떻게 사용하여 최선의 결과를 가져올 수 있을지에 대한 연구는 진행 중이다.

2. 임상 양상 및 초기 검사

방광암 환자의 가장 흔한 증상은 육안 또는 현미경적 혈뇨이나 방광용적 감소나 방광 자극 증상에 의한 빈뇨도 흔하게 발생한다. 요로 감염 증상도 드물게 보일 수 있으며 진행된 경우에는 상부요로 폐쇄에 따른 통증을 수반할 수 있다. 상기 증상

을 호소하는 환자에서는 병변 확인을 위한 방광 내시경 검사가 진행되어야 하며, 병변이 확인되면 경요도 방광 종양 절제술을 통해 병의 진단 및 방광 내 병변 범위를 확인해야 한다. 방광 내시경 검사 시에는 요세포 검사도 같이 시행한다.

만약 방광 내시경 검사상 확인된 종양 모습이 고형의 고등급 또는 방광 근육으로 침습 양상이라면 복부 전산화 단층촬영 및 자기공명영상을 통한 수술 전 평가가 권장된다. 만약 상피내암종으로 보여지는 점막에 국한된 형태이거나 순수하게 유두 모양의 병변인 경우에는 전산화 단층 촬영 결과에 따라 치료 방법이 변경되는 경우는 드물다. 따라서 상부 요로 전산화 단층 촬영 및 다른 상부 요로에 대한 영상 검사는 수술 후로 연기될 수 있다. 추가 검사로 모든 환자에서 요세포 검사가 포함되어야 하며, 상부 요로에 대한 검사가 시행되지 않았다면, 정맥 신우조영술, 신 초음파, 역행성 신우조영술, 전산화 단층촬영 요로 조영술, 요관경 검사 또는 자기 공명 요로술이 시행되어야 한다. 혈관 내 조영제 사용에 문제가 없다면 상부 요로 평가에 있어 전산화 단층촬영 요로조영술이 일반적으로 선호된다.

경요도 방광 종양 절제술과 함께 마취 하 두 손 진찰이 종양 절제 및 종양의 근육 침습 여부를 알기 위해 시행된다. 경요도 방광 종양 절제술의 목표는 육안적 종물의 완전 절제와 함께 정확한 병기 및 분화도를 확인하는 것이다. 그러므로 근육 침습 여부를 확인하기 위해 방광 근육층을 포함한 적절한 조직이 제거되어야 한다. 병변 크기가 큰 유두모양 종양의 경우 종양의 완전 절제를 위해서 한 번 이상의 추가적인 수술이 필요할 수도 있다. 상피내암종이 동반된 경우라면 종양과 인접한 부위 또는 체계적 무작위 조직 검사가 요구된다. 비근육침습암이 의심되는 경우 경요도 방광 종양 절제술 시행 후 24시간 내에 단회 방광내 항암제 주입 요법의 시행이 추천되며 gemcitabine 또는 mitomycin-C가 가장 흔히 사용된다.

비근육 침습 방광암을 가진 남자 환자에서는 전립선 요도 또는 관 침범 유무가 기술되어야 한다. 종양이 방광 경부에 있을 경우 전립선 침범의 가능성이 높으므로 무경성 종물 (sessile mas) 혹은 상피내암 혹은 고분화도의 암이 의심되는 경우 무작위 생검과 함께 경요도 전립선 절제술을 통한 전립선 요도에 대한 조직 검사가 고려될 수도 있다.

요세포 검사가 양성이라면 전체 요로의 어딘가에 요로 상피암종이 존재한다는 것을 예측할 수 있다. 요세포 검사에서 양성이나 방광 내시경 검사상 정상 소견이라면 상부 요로와 전립선에 대한 검사를 추가적으로 시행하여야 하며, 요관경 검사가 시행되어야 한다.

3. 병리 및 병기

가장 보편적으로 사용되는 병기 체계는 AJCC에 의한 TNM 병기 체계이다². 방광암 치료 방침은 생검 조직의 병리학 소견, 분화도, 침습 정도에 의해서 결정된다. 이러한 요소들은 재발 및 더 높은 등급으로 진행 예측에 이용된다.

새롭게 진단되는 환자의 70%는 비근육 침습방광암이며 이중 점막에 국한되는 외장성의 유두모양 종양 (Ta)이 70% - 75%, 점막하층에 국한된 T1이 20% - 25%, 편평한 고등급의 상피내암종이 5% - 10% 정도이다^{3,4}. 이 종양들은 부스러지기 쉬우며 높은 출혈 경향을 보인다. 방광암은 자연 경과상 같은 위치 또는 방광의 다른 위치에 재발하는 경향을 보이며, 재발 시 처음과 같은 병기 또는 진행된 병기를 나타낼 수 있다.

유두 모양 종양이 점막 또는 점막하층에 국한되어 있을 경우 내시경을 이용한 완전 절제를 통해 치료가 가능하다. 진행된 경우 국소적인 증상 또는 드물게 전이성 병변에 의한 증상을 나타내기도 한다.

점막 또는 점막하층에 국한된 종양이 진단된 환자들 중 31% - 78%에서 5년 이내 재발 또는 새로운 방광암 발생을 경험하게 된다⁵. 이러한 재발 확률은 처음 진단시 종양 병기, 분화도 크기 그리고 개수에 따라 다양하다. 개개인의 재발 확률을 추정하기 위한 활발한 연구들이 진행 중이다.

근육 침습 방광암은 종양이 고유근층을 침범한 경우 T2, 방광 외 조직을 침범한 경우 T3로 정의된다. 방광 주변 장기인 전립선 기질, 정낭, 자궁, 질, 골반벽 복벽 등까지 방광외로 침범된 경우는 T4 병기로 분류한다. 침범 정도는 예후를 평가하고 향후 치료를 결정하는데 가장 중요한 인자이다.

4. 조직학

90% 이상의 요로상피암종은 방광에서 기원하며, 8%는 신우에서, 2%는 요관 및 요도에서 기원한다. 요로상피암종은 핵 이형성 정도와 구조적 이상에 따라 저등급 또는 고등급으로 분류된다.

비근육 침습 요로상피암종은 대개 판상 또는 유두모양의 조직학 소견을 가진다. 판상 병변은 대개 Tis, 또는 이형성 (CIS의 기준에 부합하지 못하나 비정형 이형성이 존재하는 경우)으로 분류된다. 유두 모양 병변은 양성 (예를 들어 요로상피 유두종, 내장성 유두종) 또는 악성 병변이다. 악성 병변은 낮은 악성 잠재력을 지닌 유두모양 요로상피 신생물과 비침습 유두모양 요로상피암종 (저등급과 고등급)을 포함한다. 때로는 유두모양 또는 T1 병변에 Tis 소견이 동반된 것으로 기술될 수도 있다.

가장 흔한 조직형인 요로상피암종 (이행상피암)은 신우 및 요관, 방광 그리고 요도 근위 2/3까지 이행세포가 존재하는 모든 곳에서 발생이 가능하다. 다양한 기타 조직학 소견도 흔하다. WHO 분류 4판에서는 이러한 조직학 아형을 다음과 같이 재분류하였다: 기타 분화를 가진 침습성 요로 상피암종; 내재성, 거대 내재형 포함; 미세샘형, 미세유두형; 림프상피종양형; 플라스마샘형/반지세포형/광범위형; 육종양; 거대세포형; 분화불량형; 지방형; 그리고 투명세포형⁶. 요로상피암종에서의 다양한 조직학 아형의 존재는 방광암의 진행 위험도를 반영하므로 더욱 적극적인 치료가 고려되어야 함을 반드시 기술해야 한다. 복합적인 조직학적 양상을 가지는 요로 종양의 경우 전신적인 항암 치료는 요로 상피 유래 세포만을 대상으로 하므로 치료 후 비요로상피종양만이 잔재해 있는 경우가 종종 있었다.

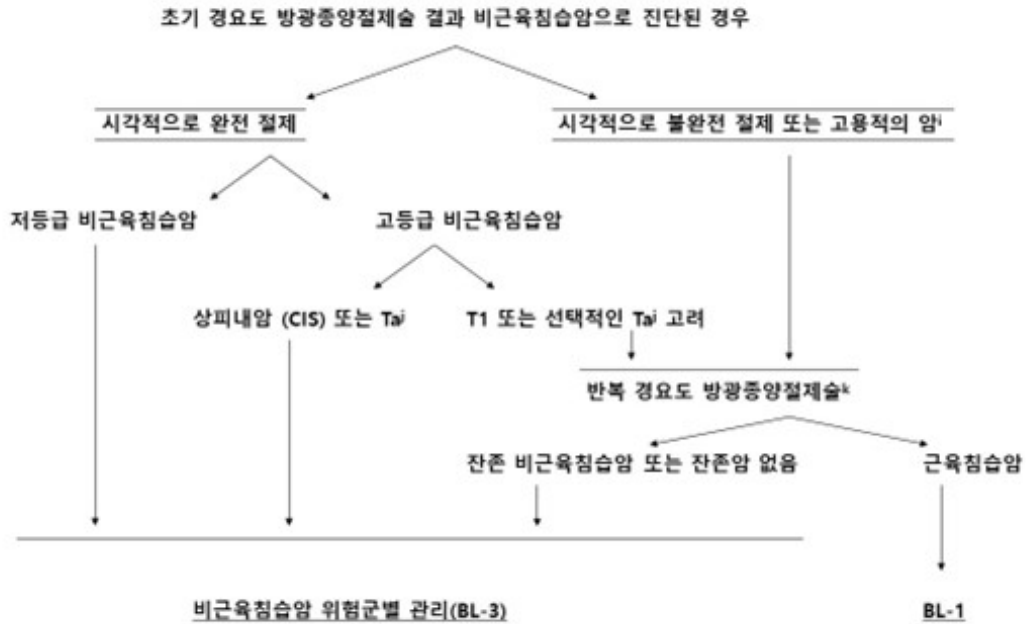
요로 편평상피세포 종양은 두번째로 흔한 조직학 아형인데, 미국에서 진단되는 요로 종양 중 3%정도를 차지한다. 주혈흡충이 풍토병인 지역에서는 이 아형이 더 흔하며, 방광암의 75%정도까지 차지하기도 한다. 요도 원위부 1/3은 대개 편평상피세포로 덮혀 있다. 편평상피세포암종을 진단하기 위해서는 병리 검체에서 케라틴 (keratinization)소견의 확인을 필요로 한다⁷. 방광 편평상피세포암은 다른 곳에서 기원한 편평상피세포암종과 모양으로는 구별이 잘 되지 않으며, 대개 진행된 병기에서 발견된다. 이 아형의 세가지 변종으로는 편평상피세포암종, 사마귀모양암종, 편평상피 유두종 등이 있다.

다른 조직학적 아형은 요막관 기원 세포들에서 기원하는 샘형 신생물들, 요막관 암종들, 상부요로 표피 암종들, 방광 계실에서 발생한 종양들이 있다. 샘형 신생물들은 선 암종과 융모형 선종이 있다. 선 암종은 방광의 천장부에 있는 요막관의 잔존 배아 또는 요도주변 조직에서 흔히 기원한다.

References

- Kang MJ, Jung KW, Bang SH, et al. Cancer Statistics in Korea: Incidence, Mortality, Survival, and Prevalence in 2020. *Cancer Res Treat* 2023;55:385-399
- Edge S, Byrd D, Compton C, et al. *AJCC Cancer Staging Manual*, 8th ed. New York: Springer; 2017.
- American Urological Association. Guideline for the management of nonmuscle invasive bladder cancer: (stages Ta,T1, and Tis): Update (2007).
- Pasin E, Josephson DY, Mitra AP, et al. Superficial bladder cancer: an update on etiology, molecular development, classification, and natural history. *Rev Urol* 2008;10:31-43.
- Sylvester RJ, van der Meijden AP, Oosterlinck W, et al. Predicting recurrence and progression in individual patients with stage Ta T1 bladder cancer using EORTC risk tables: a combined analysis of 2596 patients from seven EORTC trials. *Eur Urol* 2006;49:466-465;discussion 475-467.
- Moch H, Humphrey PA, Ulbright TM, Reuter VE. Chapter 2: Tumours of the urinary tract. WHO classification of tumours of the urinary system and male genital organs. Lyon: IARC; 2016.
- Schmidbauer J, Witjes F, Schmeller N, et al. Improved detection of urothelial carcinoma in situ with hexaminolevulinate fluorescence cystoscopy. *J Urol* 2004;171:135-138.

비근육침습방광암의 위험도 층화 (BL-2)



비근육침습방광암에 대한 미국비뇨기과학회(AUA) 위험도 층화 (BL-2)

저위험군	중간위험군	고위험군
낮은 악성 잠재력을 지닌 유두 모양 요로상피 신생물 저등급 요로상피암 ▶ Ta and ▶ ≤3 cm and ▶ 단독	저등급 요로상피암 ▶ T1 또는 ▶ >3 cm 또는 ▶ 다소성 또는 ▶ 1년 내 재발 고등급 요로상피암 ▶ Ta and ▶ ≤3 cm and ▶ 단독	고등급 요로상피암 ▶ 상피내암 (CIS) 또는 ▶ T1 또는 ▶ >3 cm 또는 ▶ 다소성 매우 위험도가 높은 성상 (어떤 것이든) ▶ BCG 치료에 반응하지 않음 ^l ▶ 변이형 조직학적 결과 ^m ▶ 림프관 혈관 침윤 ▶ 전립샘 요도의 침윤

ⁱ 고용적 암은 (거대하거나 고도의 다소성) 잔존 종양의 위험도가 높다.

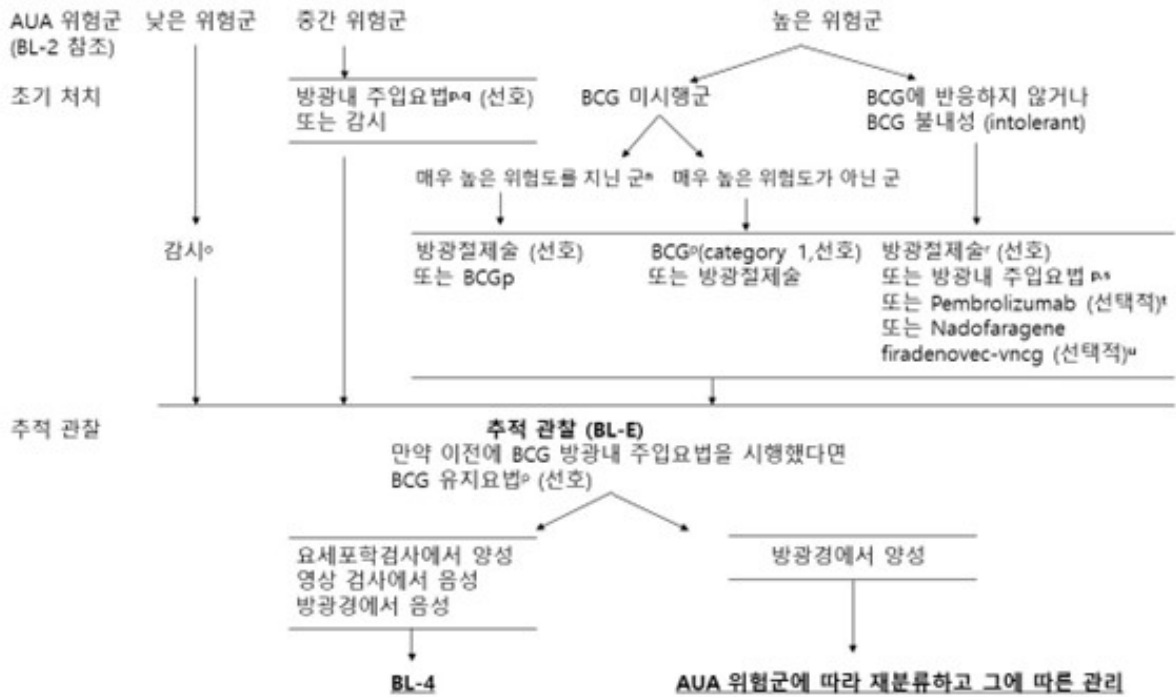
^j 특히 종양의 크기가 거대하거나 검체에 근육층이 포함되지 않은 고등급의 Ta 에 대해서는 반복적인 경요도 방광종양절제술을 고려한다.

^k 가능하다면 반복적인 경요도 방광종양절제술 검체에는 반드시 근육층이 포함되어야 한다.

^l Kamat AM, et al. J Clin Oncol 2016;34:1935-1944.

^m Montironi R, et al. Int J Surg Pathol 2005;13:143-153.

비근육침습암의 위험군별 관리



^a 림프관 혈관 침윤, 전립샘 요도의 침윤, 조직학적 결과 (micropapillary, plasmacytoid, sarcomatoid)

^o 경요도 방광종양절제술 시에 방광내 화학요법의 단일 수술 전후 주입을 고려해야 한다.

^p 방광

내 주입치료의 원칙 참조 (BL-F)

^q 중간 위험군에서 방광내 주입요법의 치료 옵션에는 BCG 및 화학요법이 포함되며, 의사 결정에서 BCG 가용성을 고려해야 한다.

^r 근치적 방광 절제술의 적응증이 아니고 고등급의 cTa 또는 cT1 인 경우 화학방사선 동시 요법(cTa의 경우 category 2B, cT1의 경우 category 2A) 또는 임상 시험을 고려한다. 전신 요법의 원칙 참조 (BL-G 5 of 7)

^s Valrubicin이 BCG-실패 상피내암의 치료로 공인 받았다.

^t Pembrolizumab은 근치적 방광 절제술에 부적합하거나 수술을 받지 않기로 결정한 환자 중에 Tis (유두종 여부에 상관없이) 종양이 있는 BCG 무반응성 고위험 비근육침습암 환자(category 2A) 또는 Tis 가 없는 고등급 유두 모양의 Ta/T1 종양만 있는 BCG 무반응성 고위험 비근육침습암 환자(category 2B) 의 치료를 위해 고려할 수 있다.

^u Nadofaragene firadenovec-vncg 은 BCG 무반응성, 고위험군, 상피내암(CIS)이 있는 비근육침습암 환자 (유두종 여부에 상관없이) (category 2A) 또는 상피내암(CIS)이 없는 BCG 무반응성, 고위험군, 고등급의 유두 모양의 Ta/T1 비근육침습암 환자 (category 2B)의 치료를 위해 고려될 수 있다.

<원칙>

방광/요로상피암의 영상검사 원칙 (BL-A)

모든 환자에게 적합한 단일 추적 관찰 계획은 없다. 추적 빈도와 기간은 환자 요구 사항에 따라 개별화되어야 하며, 환자와 의사 간의 공유된 의사 결정 과정을 통해 5년 이상 연장될 수 있다.

비근육침습성 방광암 (NMIBC)

흉부 영상

- 병기 설정:
 - ▶ 비침습성 질환의 초기 단계에서는 흉부 영상이 필요하지 않을 수 있다.
- 추적 관찰:
 - ▶ 정례적인 흉부 영상 검사는 권장되지 않는다.

복부 그리고 골반 영상

- 병기 설정:
 - ▶ CT urography (CTU) (배설 영상과 함께 IV 조영제를 사용하지 않은 영상과 IV 조영제를 사용한 복부 및 골반의 CT)
 - ▶ MR urography (MRU) 특히 신기능이 좋지 않거나 조영제 알러지가 있지만 GFR > 30 이고 급성 신부전이 없는 환자에서 적절할 수 있다. 상부 요로 기관을 평가하기 위해 가돌리늄 기반 조영 없이 T2 영상 및 기본 영상 조영을 수행할 수 있다. Plaque 유사 병변 또는 비폐쇄성 병변 및 전이 병변에 대한 민감도가 감소한다.
 - ▶ 요오드화 또는 가돌리늄 기반 조영제를 투여할 수 없는 환자의 경우에는 조영제가 없는 신장 초음파 (US) 또는 CT를 역행성 요관신우조영술과 함께 사용할 수 있다.
 - ▶ 고려 사항: 무경성 또는 고등급 종양에서 국소 병기 설정을 위해 골반의 MRI를 촬영한다.
 - ◇ CTU 에 더하여 시행할 수 있다.
 - ◇ 초기 자료에 따르면 T2 및 확산 가중 영상이 국소 병기 설정에 도움이 될 수 있으므로 신장 기능이 조영제 투여를 허용하지 않는 경우 조영제 없이 시행할 수 있다.
- 추적 관찰: (BL-E)
 - ▶ 초기 검사 단계에서는 상부 요로계 (CTU, MRU, 정맥신우조영술(IVP), 또는 역행성 요관신우조영술과 동반하여 CT 또는 초음파, 또는 요관경) 와 복부/골반 영상을 시행한다. 고위험 비근육침습성 방광암 환자의 경우, 상부 요로계 영상은 12개월에 시행하여야 하며 그 후 최대 10년까지 1~2년마다 시행해야 한다.

골전이 의심을 위한 평가

- 뼈 전이 가능성이 낮기 때문에 일반적으로 뼈 영상 검사를 권장하지 않는다.

신경/뇌 영상

- 병기 설정:
 - ▶ 뇌 MRI는 일반적으로 권장되지 않는다.

근육침습성 방광암 (MIBC)

흉부 영상

- 병기 설정:
 - ▶ 조영제 유무에 관계없이 흉부 CT 촬영 (선택)
 - ▶ 전후 그리고 측면 단순 흉부 X-ray영상
 - ▶ FDG-PET/CT (category 2B) 는 T2 (근육침습성 방광암) 및 \geq cT3 질환을 지닌 환자에서 유용할 수 있다. 시행할 경우 복부 및 골반도 포함된다. FDG-PET/CT는 상부 요로계의 해부학적 구조를 기술하기 위한 목적으로 시행해서는 안 된다.
- 추적 관찰 (근치적 방광 절제술 시행과 관계없이): (BL-E)
 - ▶ 흉부 CT (조영제 유무에 관계없이) (선택)
 - ◇ IV 조영제를 투여할 수 없는 경우 조영제 없이 시행이 가능하다.
 - ◇ 복부와 골반의 영상이 필요한 환자의 경우 복부와 골반 검사를 동시에 시행하는 것을 고려한다.
 - ▶ 전후 그리고 측면 단순 흉부 X-ray영상
 - ▶ 이전에 시행하지 않았거나 전이가 의심되는 선택된 환자에서 FDG-PET/CT (category 2B)를 시행할 수 있다. 이 검사에는 복부 및 골반이 포함된다. FDG-PET/CT는 상부 요로계의 해부학적 구조를 기술하기 위한 목적으로 시행해서는 안 된다.
- cT4 (BL-E) 및 전이성 질환의 추적 관찰:
 - ▶ 흉부 CT (조영제 유무에 관계없이) (선택)
 - ◇ IV 조영제를 투여할 수 없는 경우 조영제 없이 시행이 가능하다.
 - ◇ 복부와 골반의 영상이 필요한 환자의 경우 복부와 골반 검사를 동시에 시행하는 것을 고려한다.
 - ▶ 전후 그리고 측면 단순 흉부 X-ray영상
 - ▶ 이전에 시행하지 않았거나 전이성 질환이 의심되는 고위험 근육침습성 방광암 환자에서 FDG-PET/CT (category 2B)를 시행할 수 있다. 이는 특정 환자의 조직 검사 guide를 위해 사용될 수 있다.

복부 그리고 골반 영상

- 병기 설정:
 - ▶ CT urography (CTU) (배설 영상과 함께 IV 조영제를 사용하지 않은 영상과 IV 조영제를 사용한 복부 및 골반의 CT)
 - ▶ MR urography (MRU) 신기능이 좋지 않거나 조영제 알러지가 있지만 GFR > 30 이고 급성 신부전이 없는 환자에서 적절할 수 있다.

- ▶ 요오드화 또는 가돌리늄 기반 조영제를 투여할 수 없는 환자의 경우에는 조영제가 없는 신장 초음파 (US) 또는 CT를 역행성 요관신우조영술과 함께 사용할 수 있다.
 - ▶ 상부 요관 병변이 의심되는 경우 요관 내시경 검사를 시행한다.
 - ▶ FDG-PET/CT (category 2B)는 선택된 \geq cT2 환자에서 유용할 수 있으며, \geq cT3 환자에서 치료 방향이 변경될 수 있다.
 - ▶ 초기 평가에서 시행하지 않았을 경우 IV 조영제를 포함한 복부 및 골반의 CT 또는 MRI를 시행한다.
 - ▶ 국소 병기 설정을 위해 IV 조영제 유무에 관계없이 골반 MRI를 시행한다.
 - ◇ CTU 에 더하여 시행할 수 있다.
 - ◇ 조영제에 대해 금기일 경우 조영제 없이 시행할 수 있다.
- 추적 관찰: (BL-E)
 - ▶ 2년간 3-6개월 간격으로 상부요로와 복부/골반 영상검사를 시행한다. 이후에는 복부/골반 영상을 5년까지 매년 시행한다.
 - ▶ 이전에 시행하지 않았거나 전이성 질환이 의심되는 고위험 근육침습성 방광암 환자에서 FDG-PET/CT (category 2B)를 시행할 수 있다. 이는 특정 환자의 조직 검사 guide를 위해 사용될 수 있다.

골전이 의심을 위한 평가

- 증상이 있거나, 고위험 환자, 또는 뼈 전이의 검사 지표가 있는 환자는 MRI, FDG-PET/CT (category 2B) 또는 뼈 스캔을 시행할 수 있다. FDG-PET/CT (category 2B)는 추가적인 골외 전이 질환이 의심되거나 이전에 기술된 경우에도 고려할 수 있다.

전이성 질환 – 추적 관찰 중인 환자들

- 추적 관찰 참조 (BL-E 6 of 6)

신경/뇌 영상

- 병기 설정:
 - ▶ 증상이 있거나 선택된 “고위험군” 환자인 경우에만 뇌 MRI가 권장된다. (small cell histology)
 - ▶ IV 조영제를 사용한 CT는 증상이 있는 환자가 MRI 검사를 받을 수 없는 경우에만 고려된다. (MRI와 호환되지 않는 심장 pacer, 임플란트 또는 이물, 말기 신장 질환)

상부 요로계 (신우 및 요관의 요로상피암)

- \leq T1 질환의 병기 설정 및 추적 관찰 (비근육침습성 방광암에 대한 권장 사항 참조)
- \geq T2 질환의 병기 설정 및 추적 관찰 (근육침습성 방광암에 대한 권장 사항 참조)

전립선의 요로상피암/요도의 원발성 암

- 병기 설정:
 - ▶ 흉부 CT (선호) 또는 전후 그리고 측면 단순 흉부 X-ray영상
 - ▶ 고위험군 T1 질환 또는 $\geq T2$ 환자에서 복부 CT 또는 MRI를 고려하라.
 - ▶ 국소 병기 설정을 위해 IV 조영제 사용과 관계없이 골반 MRI
- 전립선의 요로상피암인 경우 추가 병기 설정:
 - ▶ 상부 요로계 및 집합관의 영상 촬영
 - ▶ CT urography (CTU) (배설 영상과 함께 IV 조영제를 사용하지 않은 영상과 IV 조영제를 사용한 복부 및 골반의 CT)
 - ▶ MR urography (MRU) 신기능이 좋지 않거나 조영제 알러지가 있지만 $GFR > 30$ 이고 급성 신부전이 없는 환자에서 적절할 수 있다.
 - ▶ 요관 내시경
 - ▶ 요오드화 또는 가돌리늄 기반 조영제를 투여할 수 없는 환자의 경우에는 조영제가 없는 신장 초음파 (US) 또는 CT를 역행성 요관신우조영술과 함께 사용할 수 있다.
- 요도의 원발성 암인 경우 추가 병기 설정:
 - ▶ 서혜부 림프절이 축지되는 경우:
 - ◇ 축지되는 림프절의 조직 생검
 - ◇ 아직 시행하지 않았다면 추가 병기 설정을 위한 흉부, 복부, 골반의 CT
- 추적 관찰:
 - ▶ 저위험군 T1 또는 $< T1$:
 - ◇ 골반의 MRI 또는 CT
 - ▶ 고위험군 T1 또는 $\geq T2$:
 - ◇ 2년 동안 3~6개월마다, 그 후로는 매년; 위험 요소들을 기반으로 보다 더 광범위하게 시행

수술치료의 원칙 (BL-B)

병기 설정을 위한 경요도 방광종물절제술

- 절제조직에 근육층이 포함되도록 절제하여야 한다.
 - ▶ 저등급 Ta 질환의 경우 근육층이 생략될 수 있다.
 - ▶ 상피내암 (CIS) 으로 의심되거나 알려진 경우
 - ◇ 유두 모양의 종양에 인접한 조직 생검
 - ◇ 전립선 요도의 조직 생검을 고려
 - ▶ 유두 모양 종양으로 보이는 종물 (비근육침습성으로 보이는 종물)
 - ◇ 다음의 경우에는 조기 반복 경요도 방광종물절제술을 시행한다 (6주 이내)
 - 초기절제가 불완전한 경우
 - 고등급 방광암이면서 최초 절제 조직에 근육이 포함되지 않은 경우

- 크거나 ($\geq 3\text{cm}$) 다발성으로 발생한 종양
- 모든 T1 종양
- ▶ 무경성 종양 또는 근육침습성으로 보이는 종양의 경요도 방광종물 절제술
 - ◇ 다음과 같은 경우 반복 경요도 방광종물 절제술을 시행한다.
 - 고등급 방광암이면서 이전 절제조직에 근육이 포함되지 않은 경우
 - 모든 T1 종양
 - 초기절제로 병기가 확실하지 않고 적절한 치료 방법결정에 어려움이 있는 경우
 - 종양의 완전 절제가 불가능하고, Tri-modality를 이용한 방광 보존술을 고려하고 있는 경우
- 향상된 (blue light 및 narrow-band imaging) 방광경 검사는 백색광 방광경 검사로 보이지 않는 병변을 식별하는데 도움이 될 수 있다.

경요도 방광종물절제술 / 최대한의 경요도 방광종물절제술 (TURBT/Maximal TURBT)

- 최대한 완벽하고 안전한 경요도 방광종물절제술은 방광 보존 시 필수적인 부분이다. (방사선 요법의 원칙 참조, BL-H)
- 비 근치적 방광절제술 대상자에 대해서는 경요도 방광종물절제술 단독치료를 고려할 수 있다.
- 시각적으로 완전한 경요도 방광종물절제술은 비 전이성 질환에서 환자 결과 개선과 관련이 있다.

경요도 전립선 절제술 (TURP)

- Ductal/acini 또는 전립선 요도 침범 병리 결과가 있는 전립선의 요로상피암에 대한 1차 치료 선택
- 수술 후 방광내 BCG 주입요법이 권장된다. (방광내 주입요법의 원칙 참조, BL-F)

방광 부분 절제술

- 적절한 경계를 지닌 분절 절제가 가능한 위치에 단일 병변인 cT2 근육 침습성 질환에서 선택된 환자에서 시행 가능하
다. 방광 계실 내 발생한 종양을 포함한 다른 선택적인 상황에서도 시행할 수 있다.
- 무작위 조직 생검 결과 상피내암(CIS) 이 없는 경우
- 양측 골반 임프절 절제술을 반드시 시행해야 한다.

근치적 방광 절제술/방광전립선 절제술

- 비근육침습성 질환에서 근치적 방광 절제술은 잔여 고등급 cT1, 아형 조직학, 림프 혈관 침습, 상피내암 (CIS) 동반, BCG 무반응성 질환에서 고려될 수 있다.
- 치료를 받지 않으면 진단 후 3개월 이내에 근치적 방광 절제술을 시행해야 한다.
- cT2, cT3, cT4a 질환의 1차 치료로 고려한다. 1차 치료에 반응성을 보이는 고도로 선별된 cT4b 질환에서도 근치적 방
광 절제술을 시행할 수 있다.
- 양측 골반 임프절 절제술을 반드시 시행해야 한다.

- 적절히 선택된 환자에서, 가능한 경우 자궁, 질 및/또는 난소를 보존하는 접근법을 시행한다.

근치적 신장요관절제술 및 방광소매절제술

- 비 전이성 고등급 상부 요로계 종양에 대한 1차 치료

국소 림프절 절제술

- 내시경적 림프절 박리는 개복 림프절 박리와 동일해야 한다.
- 방광의 경우 골반 림프절 박리를 권장하고, 상부 요로암의 경우 고등급 종양의 경우에는 국소 림프절 박리를 권장한다.

요도 절제술

- 원위부 요도 절제술은 선택된 환자군에서 서혜부 림프절 박리를 포함할 수 있다.
- 요도 전절제술은 선택된 환자군에서 서혜부 림프절 박리를 포함한다.
- 구근 요도 (bulbar)의 원발성 T2 요도암 남성 환자는 방광전립선절제술 유무에 관계없이 요도절제술로 치료할 수 있다.
- 남성 환자
 - ▶ 진경성 (pendulous) 요도의 원발성 T2 요도암에서 원위부 요도 절제술을 시행할 수 있다. 또는 부분적인 음경절제술을 고려해볼 수 있다. 재발된 경우 전체 음경절제술이 필요할 수 있다.
- 여성 환자
 - ▶ 적절히 선택된 환자군에서 가능한 경우 원발성 T2 요도암은 기관을 보존하며 요도 절제술 및 방광 절제술로 치료받을 수 있다.

골반내용물적출술 (Pelvic exenteration) (category 2B)

- 요도의 원발성 $\geq T2$ 여성 환자의 재발 시
- $\geq T3$ 질환에서 장골서혜부 림프절 절제술 및/또는 화학방사선 치료를 고려할 수 있다.

상부 요로계 요로상피암의 (UTUC) 내시경적 치료

- 신장 보존에 합당한 임상 및 병리학적 기준:
 - ▶ 뇨세포학 및 조직 생검에 근거한 저등급 종양
 - ▶ 유두 모양의 종물
 - ▶ 종양의 크기 $< 1.5\text{cm}$
 - ▶ 단일성 종양
 - ▶ 침습성 질환에 대한 우려가 없는 단면 영상
- 상기 기준에 합당한 종양의 경우 - 요관경 및 경피적 접근은 신장요관절제술과 유사한 생존 결과를 제공한다.
- 신장 보존에 덜 합당한 임상 및 병리학적 기준:

- ▶ 다발성 종양
- ▶ 편평 또는 무경성 종양
- ▶ 종양의 크기 > 1.5cm
- ▶ 고등급 종양
- ▶ cT2 - T4 종양
- ▶ 기술적인 문제로 인해 중간 및 근위부 요관 종양
- ▶ 종양이 안저부(fundibulum) 또는 요관신우 이행부를 교차하는 경우
- 상부 요로계 요로상피암의 보존적 치료를 위한 필수적인 적응증
 - ▶ 양측성 신우암 및/또는 양측성 요관암
 - ▶ 단일 신장 또는 단독으로 기능하는 신장
 - ▶ 만성신장질환/ 신부전
- 경피적 또는 요관내시경적 수술 절차
 - ▶ 종양의 방전전호(fulguration) 또는 소작술(cautery)
 - ▶ 종양 부위에 방전전호를 시행할 수 있는 전기 에너지, 바스켓, 콜드 컵 장치를 포함하는 종양 절제
 - ▶ 레이저 치료법(Nd:YAG - 4-6mm 침투; Ho:YAG - <0.5mm 얇은 침투)
- 근절하는 수술 절차
 - ▶ 원위부 요관 종양에 대한 분절 요관 절제술 ± 요관 재이식
 - ▶ 회장요관 치환술을 이용한 완전 요관 절제술 (근위부/중위 요관암)
- 국소 면역치료 및 항암치료 관리
 - ▶ BCG, mitomycin
 - ▶ 투여 경로로는 경피적 제방향 (선택) 또는 역행성 요관 카테터가 포함될 수 있다.
 - ▶ 방광내 주입요법과 유사하게 유도 및 유지 요법을 시행할 수 있다.
- 신장 보존 및 보조 요법으로 관리되는 신우 및 요관의 요로상피암 환자들은 단면 요로계 촬영 또는 내시경적인 시각화를 포함한 장기 감시가 필요하다. 치료법에 대해서 환자의 불안, 종양 파종, 여러 시술의 필요성 및 궁극적으로 방광소매절제술을 포함한 신장요관절제술과 관련이 있다. 임상 / 병리학적 과소평가는 문제가 될 수 있다. 재발 및 종양의 지속은 질병 악화로 인해 생명에 위협이 될 수 있다.

1. 검사, 초기평가/수술적 치료

일반적으로 신체 검사로는 비근육 침습 방광암을 밝혀내지 못한다. 비근육 침습 방광암은 표재성 유두종 혹은 암(Ta), 고유관을 침범한 암(T1), 그리고 상피내암(CIS 혹은 Tis)으로 나뉜다. 이러한 종양들은 이전에 표재성 종양으로 언급되었으나 이는 부정확한 용어로서 지양되어야 한다.

비근육 침습 방광암은 주로 방광내시경과 요세포 검사로 진단된다. 국내에서 실시된 다기관 연구에 의하면, 수술 전 요세포 검사 양성 소견은 고등급 비근육 침습 방광암 환자의 재발과 진행을 예측하는 유용한 예후 인자로 밝혀졌다. 경요도 방광종양 절제술 전에 상부요로 및 복강에 대한 평가를 전산화단층촬영, 초음파 및 자기공명영상 등의 영상검사를 통하여 시행하여야 하며, 고등급 방광암이나 상피내암 등의 고위험군일 경우에는 추가로 1-2년마다 반복적으로 영상검사를 시행하여야 한다.

Ta, T1 그리고 Tis 병기 방광암의 표준 치료는 경요도 방광종양 절제술이다. 이는 종양의 정확한 진단, 병기 설정 및 육안

적 종물의 제거를 목적으로 한다. 마취하 두손진찰과 경요도 방광종양 절제술은 보이는 종양을 절제하고, 종양 부위 근육 조직을 확보하여 종양 침습 여부를 확인하기 위함이다. Ta, T1 및 Tis 병기 방광암으로 진단된 남성 환자에 있어서 전립선요도와 전립선관 침범이 보고된 바 있으며 방광경부 종양의 환자에서 그 위험성은 더 높다. 그러므로 무경성 병변 또는 상피내암(Tis)이나 고등급 종양이 의심될 때에는 선택적으로 체계적 생검(mapping biopsy)이나 경요도 전립선 절제술을 통한 전립선 조직검사가 고려되어야 한다.

최근 광역동 진단(Photodynamic diagnosis, PDD)이나 협대역 이미징(Narrow-band imaging)을 이용하여 방광암을 더 정확히 진단하는 기술이 소개되고 있다. 이 등이 비근육 침습방광암 환자를 대상으로 시행한 7개의 임상시험을 메타분석한 결과에 따르면 재발을 방지하는데 있어 PDD와 NBI를 이용한 술식이 기존 경요도방광종양 절제술 보다 효과가 좋았다.

경요도 절제술이나 조직검사로 획득한 조직의 병리학적 검사결과는 방광암을 진단하고 다음 치료결정에 있어 매우 중요한 과정이다. 병기설정에서 수식어 ‘c’는 마취하 두손진찰 및 경요도 수술(경요도 절제술이나 조직검사)과 영상학적 검사에 의한 임상적 병기를 나타내며 수식어 ‘p’는 방광절제술과 임파선 절제술에 기반을 둔 병리학적 병기를 나타낸다.

처음 시행한 경요도 방광종양 절제술 결과에서 불완전 절제가 의심되거나, 고등급 종양이나 T1 병기 종양인 경우, 그리고 Ta 병기 종양 일부에서 반복 경요도 방광종양 절제술(repeat TUR)을 시행한다. 이는 처음에 시행한 경요도방광종양 절제술에서 절제된 조직이 고유근층을 포함하지 않는 경우 필수 절차이다. 하지만 종양의 침습 깊이와 등급에 따라 방광 내 약물치료가 권장되기도 한다. 이러한 방광 내 약물 치료는 기본적으로 종양의 재발이나 진행 가능성에 대한 평가를 바탕으로 권유하며 통상적으로 침습성 방광암의 경우에는 별도로 생각하여야 한다. 근치적 방광 절제술은 대부분의 Ta 병기와 저등급 방광암에서는 고려하지 않는다.

2. 방광 내 치료

방광 내 약물치료는 두 가지 목적으로 시행된다. 하나는 종양의 내시경적 완전 절제 후 예방 혹은 보조 치료 목적으로, 다른 하나는 드물지만 종양의 완전 절제가 실패한 경우 잔존암의 제거 목적으로 사용한다. 최근까지 보고된 결과가 반영하듯이 종양의 재발이나 고등급 혹은 고병기로 진행을 늦추는 예방적, 보조적 역할이 지지되고 있으므로 이러한 구분을 하는 것은 중요하다고 하겠다. 만일 재발률이나 진행률이 낮은 환자에서 방광 내 약물 치료를 시행한다면 방광 내 약물치료가 남용될 수 있다. 방광 내 치료는 통상적 주입 요법과 수술 직후 항암제를 투입하는 요법(postoperative intravesical chemotherapy, PIC)이 있다. PIC 또한 재발을 억제한다고 보고되고 있고, 국내 연구진에 의한 메타 분석에 의하면 pirarubicin을 이용한 치료는 진행도 막아 준다고 보고 되었다. 국내에서는 술 후 immediate PIC 시행 빈도는 11%로 보고되었다.⁶ BCG를 이용한 방광 내 약물치료는 경요도 방광종양 절제술 이후에 종양의 재발을 막는 예방 효과를 보여 왔다. 최근 국내에서 이루어진 연구에 의하면, 중등 위험도의 비근육 침습 방광암 환자에서 BCG 주입요법과 방광 내 화학요법 모두 재발 예방에 탁월한 효과를 보였다. 2412명의 고등급 환자를 분석한 국내 연구에서도, BCG 유도요법은 재발과 진행을 막아주는 유용한 치료로 확인되었다.

3. cTa, 저등급 종양의 치료

경요도 방광종양 절제술은 cTa병기와 저등급 방광암의 표준 치료이다. 비록 경요도 방광종양 절제술 만으로도 cTa병기암과 저등급암을 완전히 절제할 수 있지만, 이러한 종양은 상대적으로 높은 재발 위험성을 가지고 있다. 따라서 경요도 방광종양 절제술 후 24시간 내 1회 방광 내 화학요법(면역요법이 아닌)이 권장된다. 7개의 무작위 연구를 메타분석한 결과에 따르면 단일 혹은 다발성 방광암 환자 재발 위험도를 11%(48%에서 37%) 낮추었다. 이후 연구는 상반된 결과를 보고하였는데,

그 중 두 연구에서는 유의한 재발 감소를 보고하였으나 다른 한 연구에서는 이득이 없었다고 보고하였다.

가장 최근 시행된 3상 임상 연구들에 따르면 비근육침습방광암에서 경요도 절제술 직후 gemcitabine 또는 mitomycin 방광내 주입 요법이 재발 위험도를 줄인다는 보고가 있었다. 저등급의 비근육침습방광암 406명을 대상으로 한 무작위 이중 맹검 3상 임상 연구결과 saline 투여군 (205명)과 비교하여 gemcitabine 투여군 (201명)에서 재발률 (4년내 재발률: 35% in gemcitabine 투여군 versus 47% saline 투여군, $p < 0.001$)을 의미있게 감소시켰음을 보고하였다. 2844명의 비근육침습방광암 환자를 대상으로 한 또 다른 전향적, 다기관, 무작위배정, 3상 임상 연구에서 경요도 방광 종양절제술 후 24시간 내 즉시 방광 내 mitomycin C 주입 요법은 지연 주입과 비교하여 재발률을 의미있게 감소시켰음을 보고하였다 (27% versus 36%, $P < 0.001$). 두 연구 모두에서 치료군과 대조군에서 부작용 발생률은 차이가 없는 것으로 보고되어 경요도 방광종양 절제술 후 즉시 방광 내 gemcitabine 또는 mitomycin C 주입요법은 안전하게 시행할 수 있음을 보고하였다.

절제술 직후 1회 방광 내 항암제 주입요법 시행 후 고위험군의 환자에게는 6주의 방광 내 유도 항암제 주입요법을 추가할 수 있다. 방광 내 항암제 주입요법은 Mitomycin C가 가장 많이 사용된다. 방광 내 면역요법은 cTa저등급암에서는 추천되지 않는다.

보조적 치료 여부는 환자의 예후에 따라 결정한다. 만약 낮은 재발률이 기대된다면 1회의 방광 내 항암제 주입요법으로 충분하다. 고려하여야 할 요소로는 종양의 크기와 개수, T 병기, 분화도 및 상피내암종의 수반여부와 선행 재발여부가 있다. 김 등에 의한 후향적 연구에서 경요도 방광종양 절제술을 통해 제거된 종양의 무게가 클수록 방광암의 진행률이 높아 보다 면밀한 경과관찰이 필요하다고 주장하였다. 또한 국내에서 시행한 체계적 분석 결과 혈관림프침범 (lymphovascular invasion)이 재발 및 진행과 연관된 유의한 예후인자로 확인되어, 혈관림프침범 소견이 있으면 재발 (HR = 1.47, 95%CI = 1.24-1.74) 및 진행 (HR = 2.28, 95%CI = 1.45-3.58), 종양특이 사망 (HR = 1.35, 95%CI = 1.01-1.81)이 증가하는 것으로 확인되었다.

메타분석을 통해 보조적 방광 내 항암제 주입요법이 재발률을 낮추는 데 효과적이라는 것이 입증되었다. 그러나 즉각적인 방광 내 항암제 주입요법은 광범위 경요도 절제술을 시행하였거나 혹은 방광천공이 의심되는 경우 피해야 한다. 보다 높은 등급으로 진행될 가능성이 낮은 경우라 하더라도 모든 환자에 있어서 면밀한 경과관찰이 필요하다. 첫 3개월에 방광 내시경 검사를 시행하고 그 후 간격을 늘려 나간다.

4. cTa, 고등급 종양의 치료

고등급 cTa 종양은 상대적으로 재발률과 진행 위험성이 높다. 이전의 경요도 방광종양 절제술 조직에서 고유근층이 확인되었던 Ta 환자 27%에서 경요도 절제술을 재시행 시 잔존 종양 병변이 확인되었다. 최초 경요도 절제 시 고유근층이 포함되었던 환자에 (14%) 비하여 고유근층이 포함되지 않았던 비근육침습 방광암 환자(49%)에서 병기가 과소평가 될 수 있다. 불완전한 종양절제가 이루어졌거나 조직표본에 근육이 포함되지 않았을 경우 경요도 방광종양절제술을 재시행 하는 것이 권장된다. 국내에서도 반복 경요도방광종양 절제술의 효과를 비교한 무작위대조군 연구가 시행되었으며, 반복 경요도방광종양 절제술을 시행하지 않은 경우 고유근층이 포함된 경우가 65%에 불과하지만, 반복 경요도 방광종양 절제술을 시행하면 모든 환자에서 고유근층을 포함한 절제조직을 얻을 수 있으며, 반복 경요도 방광종양 절제술을 시행한 경우 2년 무재발 생존율이 상대적으로 높게 나타났다 (77% vs. 46%, $p = 0.025$).²⁰ 또한 국내의 다른 연구에서 상급병원으로 의뢰된 환자 모두에게 반복 경요도 방광종양 절제술을 시행하였을 때, 이전 방광종양 절제술에서 고유근층을 30%에서만 확인할 수 있었지만, 반복 경요도 방광종양 절제술로 84%에서 고유근층을 확인할 수 있었고, 기존의 T 병기가 Ta인 경우 64%에서, T1인 경우 67%에서 잔존 암이 확인되어, 전체적으로 병기가 16% 상승한다고 보고하였다.

Ta, 고등급 환자에서 경요도 방광종양 절제술 시행 후 경과 관찰과 더불어 BCG 또는 Mitomycin C의 방광 내 주입이 시

행되어야 한다. 4개의 메타분석에서, 경요도 방광종양 절제술 후 BCG를 주입하는 것이 절제술 단독 또는 절제술과 방광 내 항암제 주입치료를 시행했을 경우보다 Ta, T1 종양에서 재발을 방지하는데 월등한 효과가 있었다. 따라서 고등급 병변에 대한 보조적 치료로 mitomycin C 보다 BCG를 더 권장하고 있다. 절제술 후 경과 관찰 또한 선택 가능하다.

정 등에 의한 후향적 연구에서 BCG를 이용한 방광 내 주입요법에 있어 유도요법만 시행한 것 보다 추가로 유지요법을 하는 것이 비근육 침습방광암에 있어 재발을 방지하는데 더 효과적이라고 보고했다. 비근육 침습방광암에 대한 또 다른 후향적 연구에서 mitomycin C 를 수술 후 즉시 주입하는 것이 주기적으로 주입하는 것 보다 조기재발을 억제하는 데 보다 효과적이라고 하였다. 신 등에 의한 후향적 연구에서 수술 후 즉시 시행하는 Epirubicin 단독 방광 내 주입요법이 술 후 요세포 검사 양성률을 현저하게 감소시켜 항암효과를 얻을 수 있다고 보고하였다. Gemcitabine 을 이용한 방광주입요법과 통상적인 6주 일정의 BCG 주입요법을 비교한 후향적 연구에서 김 등은 2회 일정의 Gemcitabine 주입요법이 무재발기간을 보다 길게 할 수 있다고 보고하였다.

추적검사는 첫 2년 동안은 3개월에서 6개월 주기로 방광내시경과 요세포 검사를 시행하도록 권고하고 있으며 이후에 적절하게 주기를 늘릴 수 있다. 고등급 종양에 대해서는 매 1-2년 마다 상부요로에 대한 영상학적 검사가 고려되어야 한다. 요로 상피암종에 대하여 소변의 분자생물학적 검사도 가능하다. 이러한 대부분의 검사들은 방광암을 진단하는데 있어 요세포 검사에 비해 높은 민감도를 보이거나 특이도는 낮다. 이들이 제공하는 추가적인 정보들이 비근육 침습방광암에 대해 진단을 내리고 치료하는데 더 효용성이 있는지는 아직 불명확하다.

5. cT1 종양 치료

T1 종양은 방광 고유판을 침범한 경우이다. 조직학적 분화에 따라 대부분의 cT1 병변은 고등급이며 재발 및 진행의 높은 위험도를 가진다. 이들은 하나의 병변 또는 다발성의 병변으로 나타나며 상피내암종과 연관되어 있을 수 있다.

이들 역시 치료는 경요도 방광종양 절제술을 이용한 종양의 완전 절제를 통해 이루어진다. 종양의 크기 및 위치로 인해 완전 절제가 불분명할 때, 조직 표본에서 고유근층이 포함되어 있지 않은 경우, 림프혈관강의 침범이 동반되었을 경우 또는 예상한 병기로 판정이 아닌 경우 경요도 절제술의 재시행이 강력히 권고된다. 이것은 142명의 pT1 환자를 대상으로 시행한 2-6주 사이에 경요도 방광종양 절제술 재시행 여부에 대한 무작위 전향적 연구의 결과에 따른 것이다. 비록 전체 생존율은 유사한 결과를 보였으나 3년 무재발 생존율을 비교하였을 때 경요도 방광종양 절제술을 재시행한 환자에서 월등히 좋은 결과를 보였으며 (67% vs 37%) 고등급 종양의 환자에서 더 두드러졌다.

만일 재 경요도 방광종양 절제술 후 cT1 종양이 잔존하는 경우 BCG나 근치적방광적출술을 고려해야 한다. T1 종양에서 고위험군은 다발성 병변, 상피내암 동반, 종양의 혈관 침범, micropapillary 종양 또는 BCG 방광 내 주입술 이후 재발한 경우이다. 이 경우 병기 상승의 위험이 높기 때문에, 조기에 방광적출술을 시행하는 것이 제안된다.

만약 두 번째 절제 시행 후 잔여 병변이 확인되었다면 BCG 와 항암제 방광 내 주입요법이 권장된다. 고유판 침범이 적고, 상피내암종이 동반되지 않은 소수의 일부 환자에서 방광 내 주입요법을 하지 않고 경과관찰을 고려할 수 있다. 추적검사는 고등급의 Ta 환자들과 유사하다.

처음 발견된 T1 고등급 종양보다 저등급 및 Ta 에서 진행된 T1 고등급 종양을 가진 환자가 더 좋지 않은 생존율을 가지므로 이 집단에서는 더욱 철저한 감시와 치료가 권장된다.

6. Tis 종양의 치료

1차성 상피내암종은 고등급 병변으로 근육침습 방광암의 전구체로 생각된다. 병변에 대한 표준 치료는 경요도 방광종양 절제술 이후 BCG 방광 내 주입술이다. 이 치료법은 일반적으로 1주일에 1회 총 6주간 시행되며 치료 후 12주째에 전반적 재평가를 시행한다. 만약 환자가 BCG주입을 견디지 못한다면, 방광 내 항암제 주입을 고려하도록 한다. 추적검사는 cT1 또는 cTa (고등급) 종양과 유사하다.

7. 치료 후 cTa, cT1, Tis 재발 또는 지속되는 종양

방광 내시경 검사에서 발견

최초 경요도 방광종양 절제술 후 경과관찰을 위해 시행한 방광 내시경 검사에서 재발 소견이 확인되었다면 경요도 절제술 재시행 후 재발 병소의 병기 및 분화도에 따라 부가적인 방광 내 주입요법을 시행해야 하며 3개월 간격으로 방광 내시경 검사를 시행하도록 한다.

방광 내 약물 주입요법 후 재발

유도 방광 내 약물 주입요법에 반응을 보인 재발/지속되는 방광암의 경우 (3개월 추적 관찰 이후) BCG 또는 mitomycin C를 이용한 2차 유도 방광 내 약물 주입요법을 고려할 수 있다. 하지만 2차 이상의 방광 내 약물 주입요법은 권장되지 않는다. 만약 2차 유도 방광 내 BCG 주입요법 시행 3개월 후 경과 관찰에서 잔여병소가 확인된다면 경요도 방광종양 절제술을 시행한다. 경요도 방광종양 절제술 후 Tis 혹은 cTa가 확인되었다면 다른 약제를 이용한 방광 내 약물 주입요법을 시행하는 것이 방광절제술의 대안으로 고려된다. 비록 효과에 대해 이견은 있으나 Valrubicin이 BCG refractory 상피내암종에 대해 효과를 인정받고 있다. 경요도 방광종양 절제술 및 유도 BCG 방광 내 주입 요법 후 재발한 고분화도 cT1 환자에 대해서 방광절제술이 표준치료이다. 하지만 수술에 적응이 되지 않는 환자에게 있어 동시 항암 방사선요법, 방광 내 주입 약물의 변경, 또는 임상실험에 참여하는 것이 고려될 수 있다. BCG unresponsive 환자를 대상으로 시행한 KEYNOTE-057 연구에서 Pembrolizumab 을 투여받은 환자 41% 에서 완전관해를 보였으며 반응 지속 기간의 중앙값은 16.2개월이었다. 완전관해를 보였던 환자 중 46%에서 1년이상 완전관해가 유지되었다. Pembrolizumab은 방광적출술을 원하지 않는 BCG unresponsive 환자에서 대안이 될 수 있다. 또한, 최근에는 Nadofaragren firadenovec-vncg, Nogapendekin alfa inbaki-cept-pmln + BCG 요법의 임상적 유용성이 확인되어 BCG unresponsive 환자의 새로운 대안이 되고있고, Crestimogene grenadenorepvec 및 Erdafitinib의 방광내 주입 치료 역시 효과가 확인되어 추가적인 다양한 임상연구가 진행중이다.

1차 또는 2차 방광 내 약물주입 요법 이후 방광내시경에서 잔여병소가 확인되지 않는 환자에 있어서 BCG 유지요법 선택이 가능하다. 이는 방광 내 BCG 주입요법 이후 유지요법이 방광 내 항암제 주입요법 보다 더 좋은 경과를 보여준 것에 기인한다. Malmstrom 등이 비근육침습방광암 환자 2820명을 대상으로 시행한 9개의 임상시험을 메타분석한 결과에 따르면 재발을 방지하는데 있어 mitomycin C 가 유지요법을 시행하지 않은 BCG 주입군 보다 효과가 좋았으나, 유지요법을 시행한 BCG 군보다 효과가 좋지 않았다. 최적의 유지요법에 대해서는 아직 합의되지 않았지만, 일반적으로 6주 BCG 유도요법 이후 3, 6, 12, 18, 24, 30, 36주에 3주씩 유지요법을 시행하는 SWOG 요법을 많이 시행하고 있다. 많은 환자들은 1~3년 유지요법을 지속하는 동안 종종 독성에 의해 치료가 제한되기도 한다. 평균 경과관찰 7.1년간 1355명의 환자를 대상으로 한 최근 연구에서 중간위험 군 환자들의 경우 BCG 유지요법을 1년 시행한 환자에 비해 3년 시행한 환자에서의 이득이 없었으나, 고위험 군 환자에서는 BCG 3년 유지요법을 시행하였을 때 1년 유지요법 환자에 비해 암의 진행 또는 생존기간에는 영향을 미치지 않았지만 재발률이 감소하였다.

요세포 검사 양성 환자 치료

방광내시경 및 영상 검사에서는 음성이나 소변세포검사서 양성인 환자에서는 경요도 전립선 조직검사를 포함한 mapping biopsy가 시행되어야 한다. 더불어 상부요로에 대한 소변세포검사와 요관경 검사가 상부요로의 종양 확인을 위해 권장된다. 만약 mapping biopsy에서 양성이 확인되면 방광 내 BCG 주입요법이 권장되며, 완전 반응을 보인 경우 선택적으로 BCG 유지요법을 고려할 수 있다. 방광 내 BCG 주입요법이 실패하였거나 또는 불완전한 반응을 보인다면 지체 없이 방광절제술을 시행할 것이 권장된다. 그 외에도 방광 내 약물주입요법의 변경, 임상시험의 참여를 고려할 수 있다.

전립선 경요도 조직검사 상 양성인 경우, 치료법은 하단에 기술된 전립선의 요로상피암종을 참조한다. 세포검사서 상부요로 양성 또는 요관경 검사서 양성인 경우, 치료법은 상부요로종양을 참조한다.

경요도 조직검사 상 방광과 전립선에서 음성인 경우 3개월 주기로 경과 관찰하는 것이 권장되며 BCG 유지요법을 시행할 수도 있다. 만약 상부요로 세포검사와 요관경 검사서 음성인 경우 3개월 간격으로 경과관찰 하도록 한다.

References

- Kim HS, Ku JH, Kim SJ, et al. Prognostic Factors for Recurrence and Progression in Korean NonMuscle-Invasive Bladder Cancer Patients: A Retrospective, Multi-Institutional Study. *Yonsei Med J.* 2016;57(4):855-64.
- Babjuk, M., Oosterlinck, W., Sylvester, R. et al. EAU guidelines on non-muscle-invasive urothelial carcinoma of the bladder, the 2011 update. *Eur Urol* 2011;59(6):997-1008
- Lee JY, Cho KS, Kang DH, et al. A network meta-analysis of therapeutic outcomes after new image technology-assisted transurethral resection for non-muscle invasive bladder cancer: 5- aminolaevulinic acid fluorescence vs hexylaminolevulinic acid fluorescence vs narrow band imaging. *BMC Cancer.* 2015;15:566.
- Herr, HW. The value of a second transurethral resection in evaluating patients with bladder tumors. *J Urol.* 1999;162(1):74-6.
- Kang M, Jeong CW, Kwak C, et al. Single, immediate postoperative instillation of chemotherapy in non-muscle invasive bladder cancer: a systematic review and network meta-analysis of randomized clinical trials using different drugs. *Oncotarget.* 2016 19;7(29):45479-45488.
- Seo GH, Kim JH, Ku JH. Clinical Practice Pattern of Immediate Intravesical Chemotherapy following Transurethral Resection of a Bladder Tumor in Korea: National Health Insurance Database Study. *Sci Rep.* 2016;6:22716.
- Han KS, You D, Jeong IG, et al. Is intravesical Bacillus Calmette-Guérin therapy superior to chemotherapy for intermediate-risk non-muscle-invasive bladder cancer? An ongoing debate. *J Korean Med Sci.* 2015;30(3):252-8.
- Sylvester, RJ, Oosterlinck W, van der Meijden AP. A single immediate postoperative instillation of chemotherapy decreases the risk of recurrence in patients with stage Ta T1 bladder cancer: a meta-analysis of published results of randomized clinical trials. *J Urol.* 2004;171(6 Pt 1):2186-90.
- Berrum-Svennung I, Granfors T, Jahnson S, et al. A single instillation of epirubicin after transurethral resection of bladder tumors prevents only small recurrences. *J Urol.* 2008;179(1):101- 5.
- Böhle A, Leyh H, Frei C, et al. Single postoperative instillation of gemcitabine in patients with non-muscle-invasive transitional cell carcinoma of the bladder: a randomised, double-blind, placebo-controlled phase III multicentre study. *Eur Urol.* 2009;56(3):495-503.
- Gudjónsson S, Adell L, Merdasa F, et al. Should all patients with non-muscle-invasive bladder cancer receive early intravesical chemotherapy after transurethral resection? The results of a prospective randomised multicentre study. *Eur Urol.* 2009;55(4):773-80.
- Messing EM, Tangen CM, Lerner SP. et al. Effect of Intravesical Instillation of Gemcitabine vs Saline Immediately Following Resection of Suspected Low-Grade Non-Muscle-Invasive Bladder Cancer on Tumor Recurrence: SWOG S0337 Randomized Clinical Trial. *JAMA.* 2018;319(18):1880-8.
- Bosschieter J, Nieuwenhuijzen JA, van Ginkel T, et al. Value of an Immediate Intravesical Instillation of Mitomycin C in Patients with Non-muscle-invasive Bladder Cancer: A Prospective Multicentre Randomised Study in 2243 patients. *Eur Urol.* 2018;73(2):226-32.
- Sylvester RJ, van der Meijden AP, Oosterlinck W, et al. Predicting recurrence and progression in individual patients with stage Ta T1 bladder cancer using EORTC risk tables: a combined analysis of 2596 patients from seven EORTC trials. *Eur Urol.* 2006;49(3):466-75.

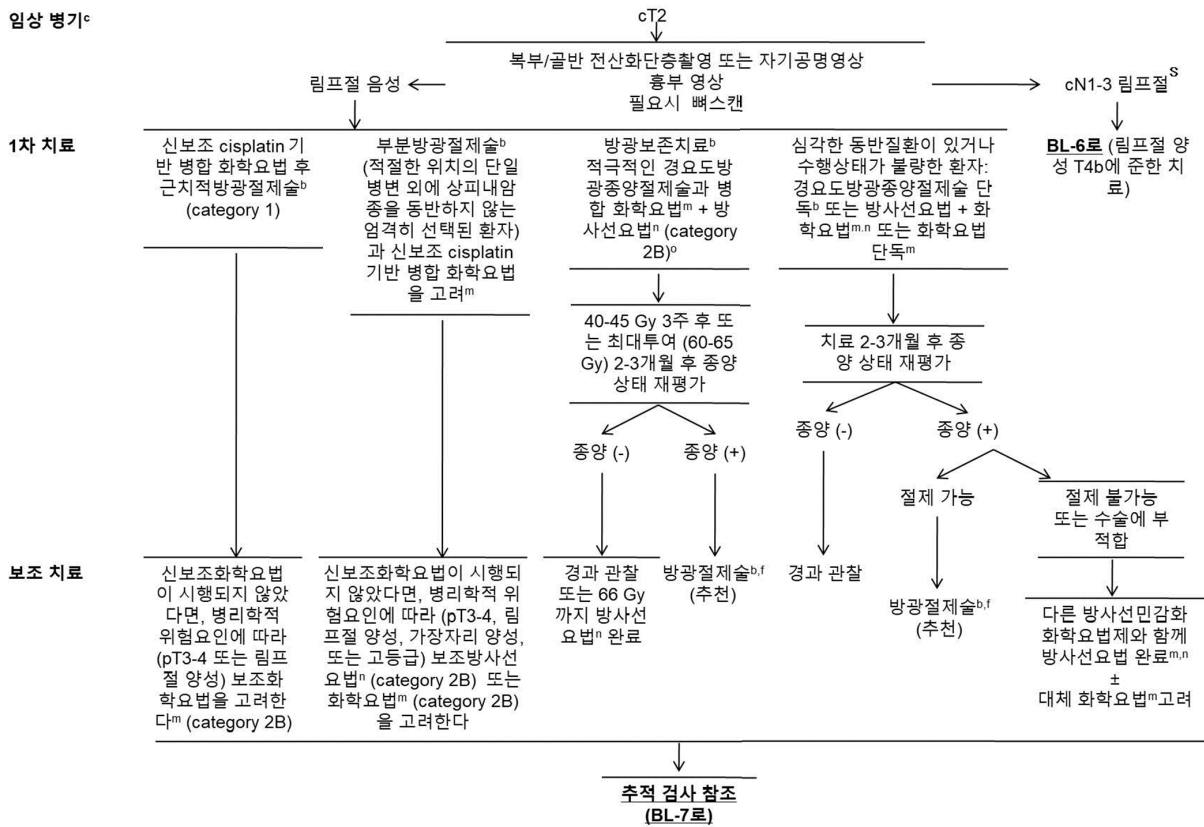
- Kwon DH, Song PH, Kim HT. Multivariate analysis of the prognostic significance of resection weight after transurethral resection of bladder tumor for non-muscle-invasive bladder cancer. *Korean J Urol.* 2012;53(7):457-62.
- Kim HS, Kim M, Jeong CW, et al. Presence of lymphovascular invasion in urothelial bladder cancer specimens after transurethral resections correlates with risk of upstaging and survival: A systematic review and meta-analysis. *Urol Oncol.* 2014;32(8):1191-9.
- Huncharek M, McGarry R, Kupelnick B. Impact of intravesical chemotherapy on recurrence rate of recurrent superficial transitional cell carcinoma of the bladder: results of a meta-analysis. *Anticancer Res.* 2001;21(1B):765-9.
- Huncharek M, Geschwind JF, Witherspoon B, et al. Intravesical chemotherapy prophylaxis in primary superficial bladder cancer: a meta-analysis of 3703 patients from 11 randomized trials. *J Clin Epidemiol.* 2000;53(7):676-80.
- Grimm MO, Steinhoff C, Simon X, et al. Effect of routine repeat transurethral resection for superficial bladder cancer: a long-term observational study. *J Urol.* 2003;170(2 Pt 1):433-7.
- Kim W, Song C, Park S, et al. Value of immediate second resection of the tumor bed to improve the effectiveness of transurethral resection of bladder tumor. *Journal of Endourology,* 26: 1059, 2012
- Han KS, Joung JY, Cho KS, et al.: Results of repeated transurethral resection for a second opinion in patients referred for nonmuscle invasive bladder cancer: the referral cancer center experience and review of the literature. *J Endourol.* 2008;26(8):1059-64.
- Jung S, Jung SI, Chung J. Bacillus Calmette-Guerin intravesical therapy in superficial bladder cancer: the early experience of comparison of 6 week course and modified 6+ 3 maintenance therapy. *Korean J Urol.* 2008;49:703.
- Jung SJ, Chang HS, Park CH, et al. Effectiveness of an immediate mitomycin C instillation in patients with superficial bladder cancer receiving periodic mitomycin C instillation. *Korean J Urol.* 2011;52(5):323-6.
- Shin YS, Kim JY, Ko OS, et al. The direct anti-cancer effect of a single instillation of epirubicin after transurethral resection of bladder tumor for non-muscle-invasive bladder cancer. *Korean J Urol.* 2012;53(2):78-81.
- Kim JW, Cho DY, Yeo JK, et al. Initial Experiences of Intravesical Gemcitabine Instillation Followed by Bacillus Calmette-Guerin (BCG) Therapy for Treating Intermediate or High Risk Patients with Superficial Bladder Cancer. *Korean J Urol.* 2008;49:313.
- Lokeshwar VB, Habuchi T, Grossman HB, et al. Bladder tumor markers beyond cytology: International Consensus Panel on bladder tumor markers. *Urology.* 2005 66(6 Suppl 1):35-63.
- Ramírez-Backhaus M, Domínguez-Escrig J, Collado A, et al. Restaging transurethral resection of bladder tumor for high-risk stage Ta and T1 bladder cancer. *Curr Urol Rep.* 2012;13(2):109-14.
- Divrik RT, Yildirim U, Zorlu F, et al. The effect of repeat transurethral resection on recurrence and progression rates in patients with T1 tumors of the bladder who received intravesical mitomycin: a prospective, randomized clinical trial. *J Urol.* 2006;175(5):1641-4.
- Herr HW, Sogani PC. Does early cystectomy improve the survival of patients with high risk superficial bladder tumors? *J Urol* 2001;166(4):1296-9.
- Kim JK, Jeong CW, Kwak C, Kim HH, Ku JH. Progression to T1 High Grade (T1HG) from a Lower Stage/Grade is Associated with Poorer Survival Outcomes than Initial Diagnosis with T1HG Bladder Cancer. *Ann Surg Oncol.* 2017;24(8):2413-9.
- Steinberg G, Bahnson R, Brosman S, et al. Efficacy and safety of valrubicin for the treatment of bacillus Calmette-Guerin refractory carcinoma in situ of the bladder. *J Urol.* 2000;163(3):761-7.

- Raj GV, Herr H, Serio AM, et al. Treatment paradigm shift may improve survival of patients with high risk superficial bladder cancer. *J Urol*. 2007;177(4):1283-6.
- Balar AV, Kamat AM, Kulkarni GS, et al. Pembrolizumab monotherapy for the treatment of high-risk non-muscle-invasive bladder cancer unresponsive to BCG (KEYNOTE-057): an open-label, single-arm, multicentre, phase 2 study. *Lancet Oncol*. 2021;22(7):919-930.
- Böhle A, Jocham D, Bock P. Intravesical bacillus Calmette-Guerin versus mitomycin C for superficial bladder cancer: a formal meta-analysis of comparative studies on recurrence and toxicity. *J Urol*. 2003;169(1):90-5.
- Han RF, Pan JG. Can intravesical bacillus Calmette-Guérin reduce recurrence in patients with superficial bladder cancer? A meta-analysis of randomized trials. *Urology*. 2006;67(6):1216-23.
- Böhle A, Bock P. Intravesical bacille Calmette-Guerin versus mitomycin C in superficial bladder cancer: formal meta-analysis of comparative studies on tumor progression. *Urology*. 2004;63(4):682-6.
- Sylvester RJ, van der Meijden AP, Lamm DL. Intravesical bacillus Calmette-Guerin reduces the risk of progression in patients with superficial bladder cancer: a meta-analysis of the published results of randomized clinical trials. *J Urol*. 2002;168(5):1964-70.
- Sylvester RJ, van der Meijden AP, Witjes J, et al. Bacillus calmette-guerin versus chemotherapy for the intravesical treatment of patients with carcinoma in situ of the bladder: a meta-analysis of the published results of randomized clinical trials. *J Urol*. 2005;174(1):86-91.
- Lamm DL, Blumenstein BA, Crissman JD, et al. Maintenance bacillus Calmette-Guerin immunotherapy for recurrent TA, T1 and carcinoma in situ transitional cell carcinoma of the bladder: a randomized Southwest Oncology Group Study. *J Urol*. 2000;163(4):1124-9.
- Malmström PU, Sylvester RJ, Crawford DE, et al. An individual patient data meta-analysis of the long-term outcome of randomised studies comparing intravesical mitomycin C versus bacillus Calmette-Guérin for non-muscle-invasive bladder cancer. *Eur Urol*. 2009;56(2):247-56.
- Oddens J, Brausi M, Sylvester R, et al. Final results of an EORTC-GU cancers group randomized study of maintenance bacillus Calmette-Guerin in intermediate-and high-risk Ta, T1 papillary carcinoma of the urinary bladder: one-third dose versus full dose and 1 year versus 3 years of maintenance. *Eur Urol*. 2012;63(3):462-72.

03 근육침습방광암

<도표>

cT2 방광암의 1차 및 보조 치료(BL-4)



^b 수술적 치료의 원칙 참조 (BL-A).

- 보존치료, 적극적인 경요도방광중양절제술과 병합 화학요법 + 방사선 치료 (category 2B -> category 1으로 변경)
- 근치적방광절제술이나 방사선+화학요법이 불가능한 환자: 방사선요법 단독 또는 경요도방광중양절제술 단독

^c 수식어 “C”는 마치하 두손진찰, 내시경 수술 (생검 또는 경요도 절제술) 및 영상검사에 기반한 임상 병기를 의미한다. 수식어 “P”는 방광절제술과 림프절 절제술에 기반한 병리학적 병기를 의미한다.

^f 방광절제술 및 방광보존 후 추적 검사 참조(BL-E).

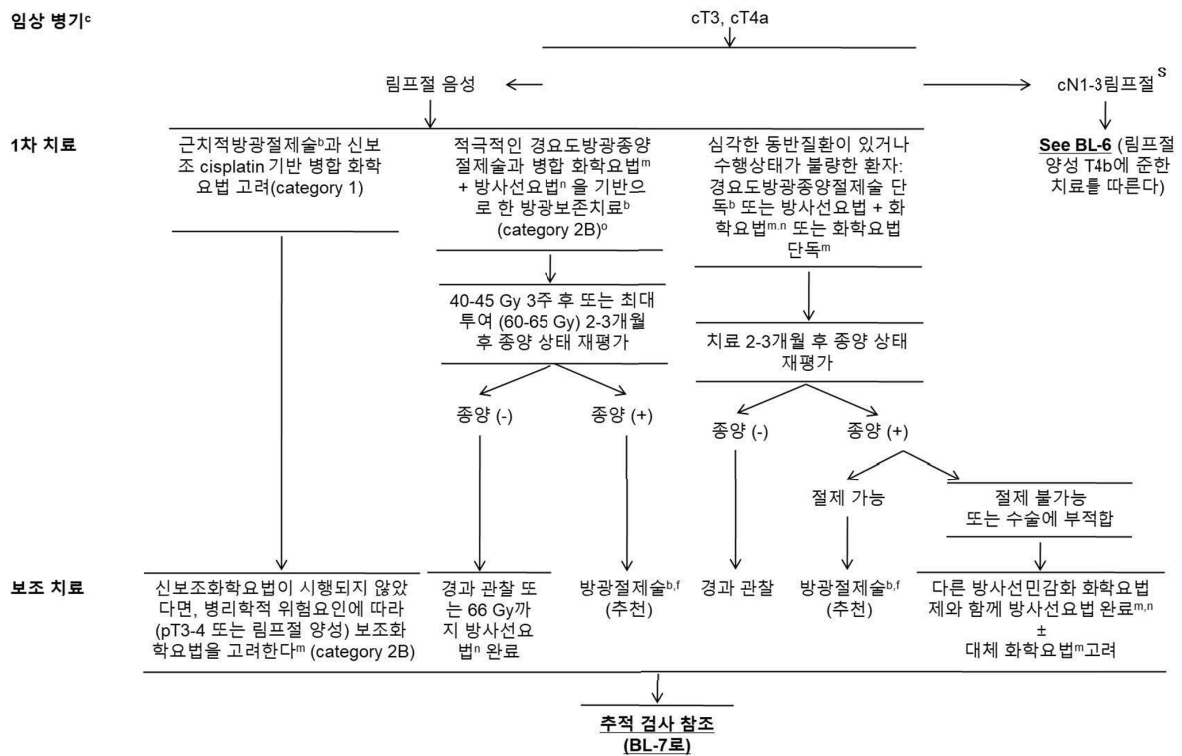
^m 화학요법의 원칙 참조 (BL-G).

ⁿ 근육침습 방광암의 방사선요법 참조 (BL-H).

- ° 대등한 생존율을 지지하는 데이터가 있지만, 이러한 접근법의 역할에 관한 일관된 의견은 없다.
- 모든 기관이 이러한 다학제적 치료법에 대한 경험을 갖는 것은 아니며, 전문화된 팀을 필요로 한다
- ^s 임상적으로 의심되는 림프절

<도표>

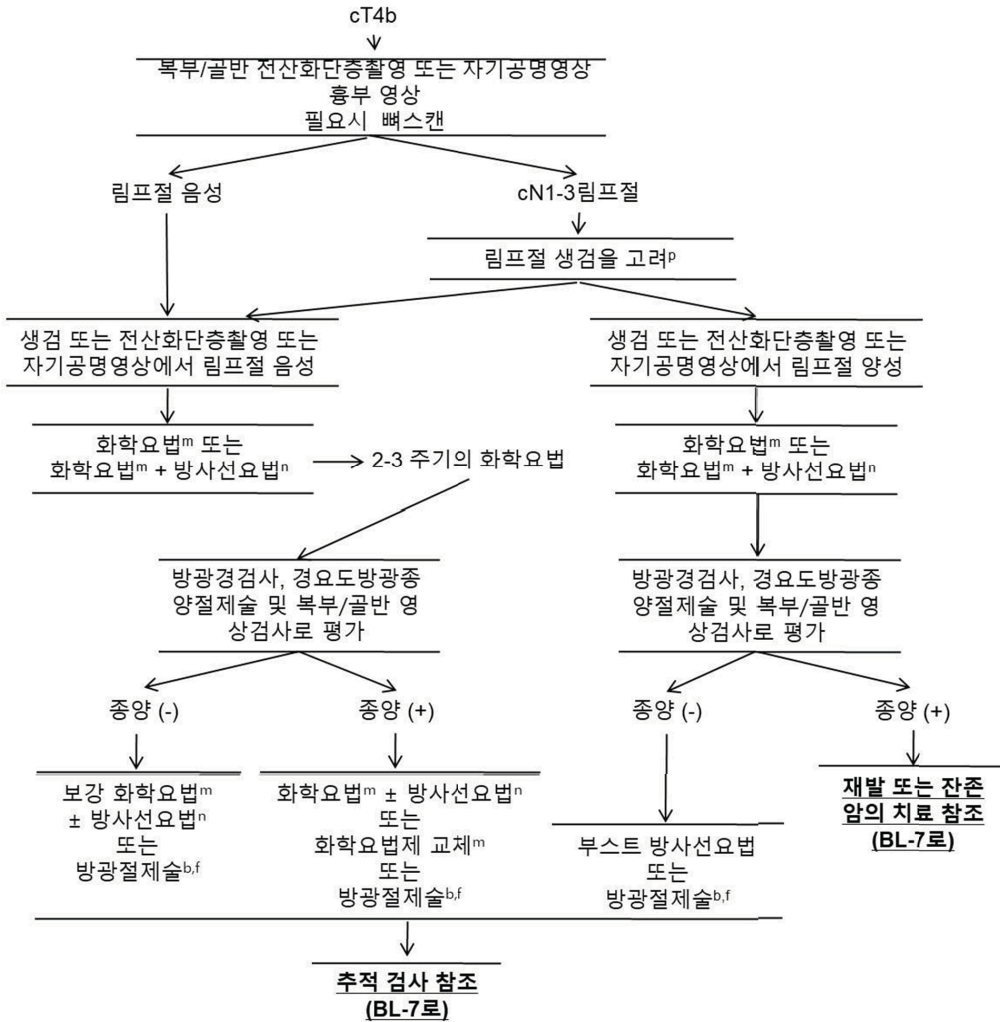
cT3, cT4a 방광암의 1차 및 보조 치료(BL-5)



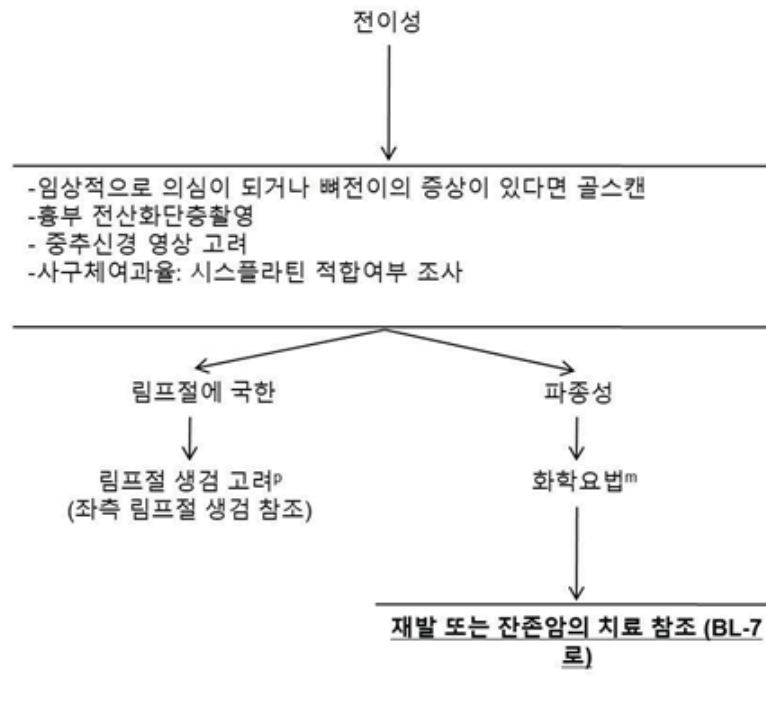
- 극적인 경요도방광중양절제술과 병합 화학요법+방사선요법을 기반으로 한 방광보존치료 (category 2B -> category 1으로 변경)
- ^b 수술적 치료의 원칙 참조 (BL-A).
- ^c 수식어 “C”는 마취하 두손진찰, 내시경 수술 (생검 또는 경요도 절제술) 및 영상검사에 기반한 임상 병기를 의미한다. 수식어 “P”는 방광절제술과 림프절 절제술에 기반한 병리학적 병기를 의미한다.
- ^f 방광절제술 및 방광보존 후 추적 검사 참조(BL-E).
- ^m 화학요법의 원칙 참조 (BL-G).
- 모든 기관이 이러한 다학제적 치료법에 대한 경험을 갖는 것은 아니며, 전문화된 팀을 필요로 한다.
- ⁿ 근육침습 방광암의 방사선요법 참조 (BL-H).
- ° 대등한 생존율을 지지하는 데이터가 있지만, 이러한 접근법의 역할에 관한 일관된 의견은 없다.
- ^s 임상적으로 의심되는 림프절

<도표>

cT4b와 전이 방광암의 추가검사와 1차 및 보조 치료 (BL-6)



〈도표〉



^b 수술적 치료의 원칙 참조 (BL-A).

^c 수식어 “C”는 마취하 두손진찰, 내시경 수술 (생검 또는 경요도 절제술) 및 영상검사에 기반한 임상 병기를 의미한다. 수식어 “P”는 방광절제술과 림프절 절제술에 기반한 병리학적 병기를 의미한다.

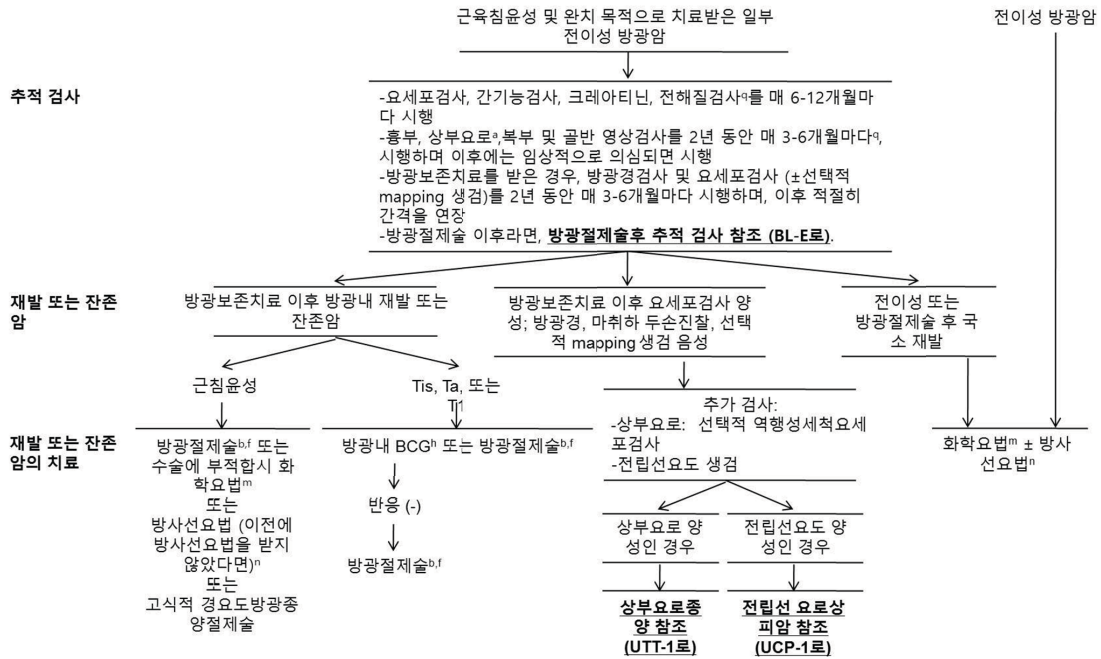
^f 방광절제술 및 방광보존 후 추적 검사 참조(BL-E).

^m 화학요법의 원칙 참조 (BL-G).

ⁿ 근육침습 방광암의 방사선요법 참조 (BL-H).

^p 기술적으로 가능한 경우

추적관찰 및 재발 또는 잔존암의 치료(BL-7)



Tis, Ta 또는 T1 → 방광내 BCG 또는 방광절제술 또는 경우도 방광종양절제술

^a 영상검사는 다음 중 하나 이상을 포함해야 한다 : 정맥 요로조영술, 요로 컴퓨터 단층촬영, 역행성 요로조영술과 함께 시행된 신장 초음파 요관경 검사 또는 요로 자기공명영상.

^b 수술적 치료의 원칙 참조 (BL-A).

^f 방광절제술 및 방광보존 후 추적 검사 참조(BL-E).

^h 방광 내 치료의 원칙 참조 (BL-F).

^m 화학요법의 원칙 참조 (BL-G).

ⁿ 근육침습 방광암의 방사선요법 참조 (BL-H).

^q 재발의 위험도에 따라 결정한다

〈원칙〉

수술치료의 원칙 (BL-A)

목없는(sessile) 종양 또는 근육침습성으로 보이는 종양에 대한 경요도 방광종양 절제술(근육 침습성 일 것 같은 종양)

- 마취하 신체검진 (examination under anesthesia; EUA) 으로 두손진찰 (bimanual examination)을 시행하여야 한다.
- 다음과 같은 경우에는 반복 경요도 방광종양 절제술 (repeat TUR-BT)을 시행하여야 한다.
 - 고등급 방광암이면서 최초 절제조직에 근육이 포함되지 않은 경우
 - 모든 T1 종양
 - 최초 절제 병리조직 결과로 (치료법 선택을 위한) 병기 또는 위험도를 평가하기 어려운 경우
 - 불완전한 절제 및 방광보존치료를 고려할 때
- Blue light 방광내시경이 육안으로 확인하기 어려운 병변을 찾는 데 도움이 될 수 있다.

광범위 (maximal) 경요도방광종양 절제술

- 광범위하고 완벽한 경요도방광종양 절제술과 항암방사선 요법을 병용하는 방광 보존 치료는 방광 기능이 양호하고 단일 종양, 림프절 음성, 상피내암 및 수신증이 없는 일부 환자에서 적용할 수 있다.
- 방광절제술을 할 수 없는 근침윤성 방광암의 경우 단독 경요도방광절제술 치료를 고려할 수 있다.
- 육안적으로 완벽한 경요도방광종양 절제는 전이가 없는 경우 환자 임상 경과를 호전시킬 수 있다.

경요도 전립선 절제술(TURP)

- 전립선요도에 요로상피암이 있을 경우의 치료 옵션이다.
- 술후에 방광내 BCG 주입술이 추천된다.

요도암의 경요도 절제술

- 요도암(Tis, Ta, T1)의 일차 치료이다.
- 이전에 근치 방광절제술과 피부요로전환술을 받은 환자는 전체 요도절제술을 고려해야 한다.
- 술후에 경요도 주입술을 고려해야 한다.

부분 방광절제술 (Partial cystectomy)

- 단일 병변이고 적절한 안전경계를 확보하면서 부분절제술이 가능한 위치에 종양이 있는 경우에만 시행을 고려할 수 있다.
- 부분 방광절제술 시행 전 무작위 생검으로 다른 부위에 상피내암종이 없음을 확인한 경우에만 시행하는 것을 권장한다.
- Cisplatin을 기반으로 한 신보조항암요법을 시행할 것을 권유한다.

- 양측 골반림프절 절제술을 함께 시행하여야 하며, 절제범위는 최소한 총장골, 내장골, 외장골 및 폐쇄림프절을 포함하여야 한다.

근치적 방광 절제술 (Radical cystectomy)

- 다른 치료를 시행하지 않는다면 근치적 방광절제술은 진단 후 3개월 이내에 시행되어야 한다.
- CT2, CT3 그리고 CT4a 환자에 대해 일차치료법이며, 일차 항암치료에 잘 반응한 선택된 CT4b 환자들에 대해서도 고려해 볼 수 있다.
- 가능한 cisplatin을 기반으로 한 신보조항암요법을 함께 시행하여야 하며, 신보조항암요법을 받을 수 없을 경우 근치적 방광절제술 단독치료를 고려할 수 있다.
- 양측 골반림프절 절제술을 함께 시행하여야 하며, 절제범위는 최소한 총장골, 내장골, 외장골 및 폐쇄림프절을 포함하여야 한다.

방광 커프를 이용한 근치 신장요관절제술

- 비전이성 고등급 상부 요로암에 대한 1차 치료 옵션.
- 상부 GU 요로상피암종의 경우, 수술 후 단회 방광내 화학요법(마이토마이신)을 강력히 권고한다. 젬시타빈은 특정 환자에게 사용 가능하다.
- 질병의 정도가 높거나 방사선학적 소견이 우려되는 환자의 경우 선행화학요법을 고려해야 한다.
- 선행화학요법을 받지 않은 환자의 경우 보조화학요법을 고려할 수도 있다.

근육침습 방광암에 있어서 영상검사의 원칙

흉부영상

- 흉부영상은 병의 초기 단계에 단순 X-ray 영상으로 전후, 측면 사진을 시행한다. 이상소견이 보이는 경우 CT를 시행한다.
- 병기설정
 - 전후 그리고 측면 단순 흉부 X-ray 영상, 혹은
 - 단순 흉부 X-ray 영상이 불확실하거나 이상소견이 보이거나 혹은 고위험도 환자에서 조영제를 사용하지 않은 흉부 CT를 시행할 수 있으며 조영제를 사용한 흉부 CT영상은 복부 혹은 골반 CT 영상을 시행할 때 함께 시행할 수 있다.
 - PET/CT (카테고리 2B)는 선택된 T2 환자 그리고 cT3이상 환자에게서 유용하나, 상부요로를 확인하기 위한 검사로 선택해서는 안된다.
- 추적관찰
 - 전후 그리고 측면 단순 흉부 X-ray 영상, 혹은
 - 단순 흉부 X-ray 영상이 불확실하거나 이상소견이 보일 시 조영제를 사용한 흉부 CT 시행
 - PET/CT는 이전에 시행하지 않았거나 전이가 의심되는 일부 환자에서 시행을 고려한다. 역시 상부요로를 확인하기 위한 목적으로 시행해서는 안된다.

- cT4b와 전이성 병변에 대한 추적 관찰
 - 전후 그리고 측면 단순 흉부 X-ray 영상, 혹은
 - 단순 흉부 X-ray 영상이 불확실하거나 이상소견이 보일 시 조영제를 사용한(권장됨) 흉부CT 시행
 - PET/CT는 이전에 시행치 않았거나 전이가 의심된다면 시행을 고려한다. 역시 상부요로를 확인하기 위한 목적으로 시행해서는 안된다.

복부 그리고 골반영상

- 병기설정
 - 배출기의 영상을 포함하여 복부 그리고 골반 부위의 CT를 시행한다.
 - 신기능이 좋지 않거나 iodinated 조영제에 대한 알러지가 있지만 급성신부전이 아니며 GFR이 30을 넘을 경우 조영제를 사용한 MRI를 시행한다.
 - 신초음파 그리고 조영제를 사용하지 않은 복부 CT가 iodinated 혹은 gadoliniumbased 물질을 사용할 수 없는 환자들에 대해서 이용해 볼 수 있다.
 - 요관경
 - PET/CT (카테고리 2B)는 선택된 T2 환자 그리고 cT3이상의 환자에게서 유용할 수 있으나 상부요로를 확인하기 위한 목적으로 선택해서는 안된다.
 - 초기 검사단계에서 시행되지 않았다면 조영제를 이용한 복부 CT 혹은 MRI를 시행한다.
- 추적관찰
 - 2년간 3~6개월 간격으로 상부요로와 복부/골반 영상검사를 시행한다. 이후에는 복부/골반 영상을 5년까지 매년 시행한다.
 - PET/CT는 이전에 시행치 않았거나 전이가 의심되는 고위험 환자들에게 시행할 수 있다. 또한 생검 guide를 위해서도 사용할 수 있으며 상부 요로를 확인키 위해 사용해서는 안된다.

뼈 전이가 의심될 경우

- 증상이 있거나, 고위험군이거나 혈액 검사에서 뼈 전이를 의심할 수 있을 경우 PET/CT 혹은 골스캔을 시행한다.

신경/뇌 영상

- 병기설정
 - 증상이 있거나 선택된 “고위험군”환자인 경우에만 뇌 MRI가 권장된다.
 - 뇌 MRI를 시행할 수 없을 경우에만 조영제를 이용한 CT를 시행해 볼 수 있다.

권고 및 전문가 의견

권고 사항	권고 수준	근거 수준
근육침습 방광암의 경우 흉부 및 복부/골반의 컴퓨터 단층촬영이 임상적 병기를 결정하는데 있어 최적의 검사이며, 상부요로의 검사를 위해 배설기를 포함하여야 한다.	Strong	2b
근치적 치료를 고려하고 있는 근육침습 방광암 환자에서 국소 진행 및 원격전이여부 확인을 위해 컴퓨터 단층촬영 혹은 자기공명 영상이 추천된다.	Strong	2b
근치적 방광절제술은 T2-T4a, N0, M0 환자 및 고위험 비근육 침습방광암 환자에서 권유된다.	Strong	1a
근치적 방광절제술은 진단 후 3개월 이내에 시행할 것을 권유한다. 만일 지연되었을 시에는 방광암의 진행 및 방광암 특이 사망률의 위험성이 증가한다.	Strong	3
양측 골반림프절 절제술은 반드시 포함되어야 하며 (Strong, 3), 확대골반림프절 절제술은 선택적이다. (Weak, 2a).	Strong	3
복강경 및 로봇을 이용한 근치적 방광절제술은 선택적 치료 방법이다. 하지만 아직까지 종양학적, 기능적으로 장, 단점에 대한 근거가 불충분 하다.	Weak	3
요도 절제면이 음성이면 요도는 보존할 수 있다. 정위 방광대치술이 적용되지 않았다면 요도는 정기적으로 관찰하여야 한다.	Strong	2b
부분절제가 가능한 위치에 있고 종양의 절제면 음성을 확보할 수 있는 단일 종양인 경우 부분 방광절제술을 시행할 수 있다.	Strong	3
부분 방광절제술은 무작위 조직검사 등을 통하여 상피내암종이 확인될 경우에는 시행해서는 안된다.	Strong	3
부분 방광절제술 시 양측 골반림프절 절제술은 같이 시행되어야 한다.	Strong	3
신보조 화학요법은 임상적으로 T2-T4a, N0, M0 방광암 환자에게 권유되며, cisplatin을 기본으로 한 복합요법을 사용해야 한다.	Strong	1a
Cisplatin 기반 병합요법이 부적격한 경우에는 신보조 화학요법이 추천되지 않는다.	Strong	1a
만약 신보조 화학요법이 시행되지 않았다면, pT3/4 and/or pN+ 환자에서 cisplatin 기반 보조화학요법이 제안될 수 있다.	Weak	3
수술 가능한 방광암에서 수술 전 방사선치료가 생존율을 높인다는 보고는 없으므로 권유하지 않는다.	Weak	2a
단독 경요도 방광절제술은 대부분의 근육침습 방광암 환자에서 치료목적으로 사용될 수 없다.	Weak	2a
단독 방사선요법은 근육침습 방광암에 대한 일차치료로 추천되지 않는다.	Strong	3
단독 화학요법은 근육침습 방광암에 대한 일차치료로 추천되지 않는다.	Strong	2b
수술 치료 및 다학제적 치료는 단독 방사선치료에 비해 효과적이다.	Weak	3
다학제적 치료는 근치적 방광절제술을 할 수 없는 환자에서 대안이 될 수 있다.	Weak	3
방광절제술 혹은 다학제적 방광보존술이 어려운 환자에서는 단독 방사선치료가 치료옵션으로 선택될 수 있다.	B	3
광범위한 국소종양의 성장으로 경요도 시술로도 출혈이 멈추지 않는 경우 방사선치료를 사용할 수 있다.	C	3
증상이 있는 T4b 환자에서 고식적 방광절제술을 고려할 수 있다.	B	3
술후 3년 이후에도 재발 및 전이가 관찰되어 정규 추적검사는 최소 5년동안 시행되어야 한다.	A	1
국소재발의 경우 방사선치료, 항암치료, 수술적 치료의 단독 또는 병용 요법이 치료 옵션이다.	B	2
원격 전이의 경우 항암치료가 일차 치료법이며 단일전이기가 있는 경우 전이부위 절제술을 고려할 수 있다.	B	2
전이방광암에 일차 표준 항암제는 GC, MVAC이며 두 용법을 순차적으로 사용할 수 있다.	A	2

1. 검사 및 일차 수술적 치료

치료를 결정하기 전 정확한 임상 병기를 결정하기 위해 몇 가지 검사과정이 필요하다. 일반혈액검사 및 알칼리 인산 분해 효소(Alkaline phosphatase, ALP)를 포함한 일반화학검사가 시행되어야 하며, 국소 또는 원격전이의 존재 여부가 평가되어야 한다. 방광경 검사, 흉부방사선 검사 또는 컴퓨터 단층촬영, 증상이 있거나 알칼리 인산 분해 효소가 상승된 환자에서는 뼈스캔, 복부/골반 컴퓨터 단층촬영 또는 자기공명영상을 통한 상부요로의 영상이 포함되어야 한다. 영상검사는 국소종양 침범의 범위와 림프절 또는 원격전이를 평가하는데 도움을 준다.

컴퓨터 단층촬영과 자기공명영상은 국소침범을 평가하는데 사용될 수 있다. 그러나, 컴퓨터 단층촬영, 초음파촬영 및 자기공명영상으로 침범의 깊이를 정확하게 예측할 수는 없다. 근육침습방광암에서 경요도 절제술의 목표는 정확한 병기를 확인하는 것이기 때문에, 절제된 조직에 방광근육이 포함되어야 한다. 근육침습 방광암의 대부분은 고등급 요로상피암종이다.

근육침습 방광암의 경우 일차 경요도 방광종양 절제술 후에 추가 치료가 필요하다. 여러 치료방법들은 아래에 기술되어 있다. 근치적 방광절제술, 부분 방광절제술, 신보조 또는 보조항암치료법, 방광보존술, 그리고 진행성 질환을 위한 화학요법이 포함된다.

2. 근치적 방광절제술

적절한 수술 과정은 남자에서는 전립선절제술이, 여자에서는 흔히 자궁절제술이 포함되며, 이후에 요로전환술이 시행된다. 요로전환술의 형태로는 회장동로술 또는 내분의 요저장소에 소변을 모았다가 복벽이나 요도를 통해 배출하는 비실금형 요로전환이 있다. 요도 배출의 상대 금기증으로 전립선세관 내 상피내암종과 요도 절제면 종양 양성의 경우가 있다. 야간 요실금 또는 간헐적 자가 카테터 삽입을 필요로 하는 경우 요저류 위험이 다소 증가하지만, 정위 방광대치술은 본래의 방광과 비슷한 수준의 방광기능을 제공해 준다.

방광경 검사와 경요도 방광종양 절제술 후 병기결정의 정확도가 실제 병기와 차이가 있는 경우가 적지 않아, 과소 병기설정(under-staging)이 흔히 발생한다. 골반림프절 절제술은 방광암에 대한 외과적 치료 중 필수 부분으로 간주된다. 총장골 또는 하부 대동맥주변 및 대정맥주변 림프절까지 포함하는 확대골반 림프절 절제술은 더 많은 림프절을 적출하며, 양성 림프절 수를 증가시키고, 생존율을 향상시키며 골반 내 재발률을 낮춘다는 보고가 있는 반면, 국내의 후향적 연구에서는 표준 골반 림프절 절제술을 시행하였을 때, 양성림프절의 개수는 종양특이 생존율이나, 재발률에 영향을 미치지 않는다. 골반림프절 절제술을 불가능하게 만드는 환자측 요인으로 이전 방사선치료나 수술로 인한 심한 유착, 고령, 심각한 동반질환을 포함한다.

국내에서 근치적 방광절제술을 시행한 후의 종양학적 결과를 보고한 연구에서, 전체 환자의 45%가 T3이상의 병기를 지니고, 림프절 전이는 약 25%에서 발견되며, 5년 및 10년 무재발 생존율은 62% 및 58%로 보고되었다. 또한, 림프절 전이가 있는 환자의 5년 및 10년 무재발 생존율은 26% 및 21%, 종양특이 생존율은 39% 및 31%로 나타났다.

3. 부분 방광절제술

근육침습 방광암의 약 5% 미만은 적절한 연조직 가장자리를 가지며, 적어도 2cm의 정상 요로상피가 절제되어도 요자제를 방해하거나 방광용량을 심각하게 감소시키지 않는 위치에 발생한다. 부분방광 절제술은 방광천장에 위치하면서 다른 부위에는 상피내암종이 동반되지 않은 병소에서 추천된다. 이 수술의 상대적 금기증은 방광삼각부 또는 경부에 발생한 병소이다. 그러나, 요관 재이식술이 필요한 경우는 절대적 금기증이 아니다.

근치적 방광절제술과 마찬가지로, 부분방광 절제술도 개복술(복강내)과 골반림프절 절제술이 함께 시행된다. 수술 중 소견에서 부분방광 절제술이 불가능하다면, 근치적 방광절제술이 수행된다. 보조방사선요법이나 화학요법에 대한 결정은 근치적 방광절제술을 받은 환자와 마찬가지로 병리학적 병기(즉, 림프절 양성 또는 방광주위 조직 침범)에 따른다.

4. 신보조 화학요법

T2와 T3 병소에 대한 근치적 방광절제술에 앞서 시행하는 신보조 화학요법의 역할을 지지하는 데이터가 축적되고 있다. 무작위 연구에서 신보조 화학요법을 통해 생존율이 향상됨을 확인하였고, 특히 임상병기 T3 질환 (두손진찰에서 종괴가 촉진되거나 컴퓨터 단층촬영에서 방광외 침범이 명백한 경우)에서 뚜렷하였다. Grossman 등은 근육침습 방광암 환자 307명을 근치적 방광절제술 단독 또는 3주기의 methotrexate, vinblastine, doxorubicin, cisplatin (MVAC)에 이은 근치적 방광절제술로 무작위 배정하였다. 신보조 화학요법은 중앙 생존기간을 증가시키고 (77 vs. 46 months, $P=0.06$), 잔존암의 비율을 낮추면서도 (15% vs. 38%, $P<0.001$) 치료와 관련된 합병증과 사망률의 증가는 없었다. 또 다른 연구에서는 근육침습 방광암 환자 196명을 근치적 방광절제술에 앞서 2주기의 신보조 MVAC 또는 근치적 방광절제술 단독으로 무작위 배정하였다. 신보조 화학요법을 받은 쪽에서 근치적 방광절제술 단독보다 pT0에 이룬 환자가 더 많았다 (34% vs. 9%; $P<0.01$). 비록 통계적 유의성에 도달하지는 못했지만, 전체생존기간도 신보조 화학요법군에서 길었다. 3,005명의 환자를 포함하는 11개 연구의 메타분석에서, platinum- 기반 신보조 화학요법으로 5년 전체 및 무재발 생존율이 개선되었다. (각각 5%와 9% 절대치 상승).

국제, 다기관, 무작위 연구 (BA06 30894)에서 976명 환자를 대상으로 신보조 cisplatin, methotrexate, vinblastine (CMV) 유효성을 평가하였다. 15.8년 중앙추적기간에서, 수술 전 CMV를 받은 환자에서 사망 위험이 16% 감소하였다 (HR, 0.84; 95% CI, 0.72-0.99; $P=0.037$). 하지만 이 연구에서는 수술 전 및 방사선 치료 전 항암제 요법이 혼재되어 있어 수술 전 항암제 요법의 효과가 희석되어 있다.

전이 방광암에서 dose-dense MVAC (ddMVAC)와 성장 인자의 사용은 기존의 MVAC과 비교하여 유사한 좋은 내약성과 완전관해의 증가를 보여주었다(11% vs 25%). 이에 근거하여 ddMVAC을 이용한 신보조요법이 연구되었다. 전향적 2상 다기관 연구에서 cT2-cT4a 병기와 N0혹은 N1근육침습 방광암 환자 44명을 대상으로 3주기의 ddMVAC과 성장인자가 투여되었고 이후 근치적 방광절제술을 시행하였다. 이전에 사용한 MVAC과 비교하여 ddMVAC은 안정하게 사용할 수 있었고, 수술까지 걸린 시간이 더 짧았으며 유사한 병리학적 완전관해를 보고하였다. ddMVAC을 투여 받은 군에서 3도나 4도 신독성 및 항암제 독성 관련 사망은 보고되지 않았고, 1도 및 2도 항암제 관련 독성은 82% 환자에서 보고되었다. 방광 절제술까지 걸린 시간은 항암치료 시작부터 평균 9.7주였다. 다른 단일 군, 임상 2상 연구에서 유사한 내약성과 함께, 49%의 환자에서 pT1이하로의 병리학적 병기 하강을 보고하였다.

5. 보조화학요법

명확한 생존율 향상을 보여주는 적절한 표본수를 가진 무작위 대조 연구가 없기 때문에, 근육침습 방광암에서 보조화학요법의 역할에 관한 논란이 있다. 생존율 향상을 보여주는 많은 연구가 무작위 배정을 하지 않았기 때문에, 결과 해석에서 선택편향 문제가 제기된다. 6개의 메타분석 연구에서 보조화학요법을 통해 25%의 사망 위험을 감소시킬 수 있음을 확인하였으나, 저자들은 데이터의 여러 한계점을 지적하며 치료방향을 결정하기에는 근거가 불충분하다고 결론지었다. 몇몇 연구에서 cyclophosphamide, doxorubicin, cisplatin (CAP), MVAC 또는 methotrexate, vinblastine, epirubicin, cisplatin (MVEC)을 이용한 치료를 통해 생존율 향상을 보여주었다. 그러나, 방법론적 문제로 인해 모든 요로상피암종 환자에게

이들 연구 결과를 적용할 수 있는지에 대한 의문이 제기되었다. MVEC연구의 대조군에서 재발을 경험한 환자는 화학요법을 시행하지 않았는데, 이것은 최근 연구들에서는 일반적이지 않다. 194명의 환자를 대상으로 시행된 무작위 3상 연구에서 보조 gemcitabine, cisplatin (GC)군과 재발 시에 화학요법을 받은 군 사이에 전체 또는 무재발 생존율에 차이가 없었다.

비록 보조화학요법의 근거가 신보조 화학요법만큼 강하지는 않지만, 현재까지의 데이터는 보조화학요법이 재발을 늦출 수 있음을 시사하고 있어, 재발 위험이 높은 환자에서 화학요법 투여를 정당화하고 있다. 최소 3주기의 cisplatin-기반 병합요법 (MVAC 또는 GC)이 보조화학요법으로 사용될 수 있다. 화학요법제의 종류와 용량에 관한 권고안은 주로 진행성 방광암에서 시행된 연구를 기반으로 한다. Carboplatin은 수술 전후 상황에서는 cisplatin을 대신해서는 안 된다. 어떠한 데이터도 병기에 관계없이 비요로 상피암종에서 보조화학요법 사용을 지지하지 않는다.

병리학적 병기 T2 이하이고 림프절 침범이나 림프혈관 침범이 없는 종양은 저위험군으로 분류되며 보조화학요법을 반드시 필요로 하지는 않는다. p53이 20% 이상 양성 종양은 전신 재발 위험이 높기 때문에, 일부 그룹에서는 종양의 p53 상태에 기반하여 환자를 계층화할 것을 제안했다. 그러나 종양의 p53 수준을 결정하는 것은 아직 실험적 과정으로 여겨지며, 일상적으로 시행하는 방법의 일부는 아니다.

방광의 요로상피암종으로 근치적 방광절제술을 받은 환자 746명을 대상으로 보조화학요법 (MVAC or GC)을 받은 환자와 받지 않은 환자를 비교한 국내 연구에서, 보조화학요법은 pN2 이상인 환자에서만 무재발 및 암특이 생존율을 연장시켰다.

6. 보조방사선요법

방광절제술 후 방사선 또는 화학방사선요법에 대한 자료는 부족하며, 치료 효과와 잠재적 독성을 평가하기 위해서는 전향적 연구가 필요하다. 병리학적 병기 T3a-T4a 방광암 환자 236명을 대상으로 한 오래된 무작위 연구는 수술적 치료 단독군에 비해 5년 무재발 생존율과 국소 재발에서 개선을 보여주었다. 밀란의 후향적 연구에서도 비슷하게 병리학적 병기 T2-T4a 환자에게 보조방사선요법을 통해 암특이 생존율의 개선을 보여주었다. 일부 환자에서는 방광절제술 후 국소 재발률이 높기 때문에 (병리학적 병기 T3-T4 환자의 32%, 가장자리 양성 환자의 68%), 보조방사선요법은 이러한 환자에서 고려하는 것이 합리적이다. 40-45Gy의 방사선요법이 cisplatin과 같이 또는 단독으로 사용될 수 있다. 고용량의 방사선요법의 안전성은, 특히 정위 방광대치술 환자에서 더 많은 연구가 필요하다. 병리학적 병기 T3a-T4a 환자는 원발전이 발생 위험성이 높기 때문에, 신기능이 cisplatin 투여에 적합하다면 전이 방광암에 사용되는 1차 치료로 사용되는 복합항암화학요법으로 치료해야 한다. 방사선요법과 복합항암화학요법은 동시에 시행되어서는 안 된다.

7. 방광보존치료

방광보존 치료는 모든 근육침습 방광암에서 즉시 근치적 방광절제술이 필요한 것은 아니며, 치료 반응을 평가할 때까지 방광제거를 미룰 수 있다는 데 근거한다. 방광보존치료는 수술을 받기에 내과적으로 적합하지 않거나 근치적 방광절제술 대안을 찾는 환자에게 합리적 대안이 될 수 있다. 이는 또한 International Consultation on Urologic Diseases-European Association of Urology evidence-based guidelines에 의해 승인되었다. 수술 치료를 할 수 없는 환자군, 특히 노인과 소수 인종에서 적극적 방광보존치료가 충분히 이용되지 않고 있다. 65세 이상 근육침습 방광암 환자 23%-50%는 치료를 받지 않거나 소극적 치료를 받고 있다. 근육침습 방광암에서 근치적 방광절제술 외의 옵션으로 적극적인 경요도 방광종양 절제술 단독, 경요도 방광종양 절제술 후 화학요법 단독, 방사선요법 단독, 또는 화학요법과 방사선요법의 병합요법이 포함된다. 방광보존의 또 다른 형태로 부분 방광절제술이 있으며, 위에서 논의된 바 있다. 병리학적 병기 T2 환자의 치료에서 이러한 옵션들의 적용 가능성에 대해서 일관된 의견 일치에는 아직 도달하지 못했다.

방광보존치료는 병변 위치, 침습 깊이, 종양 크기, 비종양 요로상피 상태 및 환자 상태 (방광 용량, 방광 크기, 동반 질환)를 고려하여 결정한다. 전신상태가 근치적 방광절제술이 가능하고, 수신증이 있는 환자는 방광보존치료의 적합한 대상이 아니다. 방광보존치료를 고려중인 환자는 가능한 경우도 방광종양 절제술로 모든 종양 조직을 제거해야 하고, 치료 전 전신마취 하 두손진찰 및 전이 검사를 시행하여야 한다.

근치적 방광절제술의 대체 치료법을 고려할 때, 반복 경우도 방광종양 절제술을 포함한 임상 평가에 기반한 종양의 완전한 내시경적 절제 (cT0)가 실제 병리학적 완전 절제 (pT0)로 나타남을 예측하기는 매우 어렵다. 화학요법 후 술 전에 잔존암이 없다고 믿었던 환자의 1/3에서 방광절제술 후 잔존암이 발견되었다. 반면, 한 연구는 cisplatin과 5-FU를 병합한 방사선요법 후 완전관해를 이룬 모든 환자에서 즉시 방광절제술을 통한 병리 소견에서도 잔존암이 없었다고 보고했다. 세포독성약제 (방사선 또는 화학요법) 치료 후 잔존암의 빈도가 T3보다 T2 환자에서 낮기 때문에, 방광보존치료를 제안할 때 반드시 고려해야 한다.

치료 후 재평가에서 종양이 남아있는 경우 가능하다면 근치적 방광절제술을 시행하여야 한다. 면밀한 방광경 검사 경과 관찰 단독, 화학요법 단독, 방사선요법 단독 또는 병합 화학방사선요법 (이전에 방사선 치료를 받지 않은 경우) 이 모두 가능한 치료방법이 될 수 있으며 지속적인 방광보존치료는 임상연구의 범주에서 선택되어야 한다.

병합 화학방사선요법 시행 중간에 방광경 검사와 방광 생검이 일반적으로 시행된다 (Induction phase 후). 생검에서 잔존암이 있는 경우, 즉시 방광절제술이 권장된다. 다른 치료를 받은 경우, 전투여 세포독성요법 (항암요법 단독 또는 방사선요법 단독) 2~3개월 후 반복 방광 생검 또는 경우도 방광종양 절제술이 시행된다. 잔존암이 있는 경우, 가능한 경우 구제 방광절제술이 권고된다.

국내에서 T3b, T4a, T4b 환자에서 방광보존요법을 시행한 결과 5년 생존율은 66%로 나타났으며, 방광암으로 인한 삶의 질 저하를 막을 수 있었다.

단독 경우도 절제술

경요도 방광종양 절제술 단독은 크기가 2cm 미만이고, 최소한의 근육침습을 갖는 단일 병소 환자에서 치료 방법이 될 수 있다. 이러한 병소는 또한 동반된 상피내암종, 축적되는 종물 또는 관련된 수신증이 없어야 한다.

경요도 방광종양 절제술 단독을 고려한다면, 잔존암 여부를 확인하기 위해 1차 경요도 방광종양 절제술 후 4주 이내에 병변에 대한 적극적 반복 경요도 방광종양 절제술을 시행해야 한다. 반복 경요도 방광종양 절제술에서 잔존암이 없다면, 환자는 재발이 확인될 때까지 3개월 마다 반복 내시경 평가 및 요세포 검사로 보존적인 치료를 받을 수 있다. 재발 시에는 그 시점의 병소 병기에 따라 치료가 결정된다.

경요도 절제술 후 화학요법

화학요법 단독은 추가 치료 없이는 적절한 치료로 고려되지 않으며, 임상연구로 남아 있다. 이러한 의견은 신보조 화학요법 단독 시행 후 병리학적 완전관해의 비율이 단지 38%에 불과하다는 연구결과에 기반하고 있다. 화학요법과 방사선요법을 병합할 경우 높은 비율로 T0를 보여주며, 방광을 보존할 수 있다.

부분 방광절제술 후 화학요법

근육침습 방광암의 5% 미만에서 부분 방광절제술로 완전 절제가 이뤄질 종양의 위치와 패턴을 보인다. 비 무작위 연구에서 5년 전체생존율 73%, 10년 생존율 69%로 보고하고 있다. 이 방식은 현재 널리 사용되는 것은 아니지만, 수술로 방광의 병소를 제거하고 림프절 병기를 알 수 있는 이점을 갖는다.

경요도 절제술 후 방사선요법

방사선요법 단독은 근육침습 방광암 환자에서 병합 화학방사선요법보다 열등하고, 병합 치료에 견딜 수 있는 환자에서는 표준으로 간주되지 않는다. Mitomycin C, 5-FU와 같이 방사선요법을 시행한 환자 360명을 대상으로 한 무작위 연구에서 3-4등급의 독성 부작용 없이 2년 국소 무 재발률은 67%, 5년 전체 생존율은 48%로 방사선요법 단독 54%, 35%보다 향상되고 있음을 보여주고 있다. 따라서, 방사선요법 단독은 동반 질환 때문에 근치적 방광절제술 또는 화학요법을 받을 수 없는 환자에서 적용되어야 한다.

경요도 절제술 후 방사선 및 화학요법 동시투여

몇몇 그룹은 경요도 방광종양 절제술 후 동시 또는 순차적으로 화학요법 및 방사선요법의 조합을 연구하였다. 첫째, 가능한 완전한 경요도 방광종양 절제술이 시행되어야 한다. 불완전 절제는 방광보존과 생존에 좋지 않은 예후 인자이다.

RTOG 89-03은 동시에 cisplatin과 방사선요법을 2주기의 induction MCV (methotrexate, cisplatin 및vinblastine) 화학요법의 여부에 따라 비교하였다. 완전한 임상 반응 또는 5년 생존율에 차이는 치료군 간에 관찰되지 않았다. 다른 연구에서 역시 방광 보존을 위한 동시 화학 방사선 요법과 함께 선행 항암 화학 요법이 유의한 생존율의 이득이 없음을 보고하였다.

방사선 민감물질을 이용한 동시 cisplatin-기반 화학요법과 방사선요법은 근육침습 방광암 치료에 사용되는 일반적이고 잘 알려진 동시 화학방사선요법이다. 완전한 경요도 방광종양 절제술 후, 외부 방사선 치료는 일반적으로 65-70 Gy를 4 필드 방식으로 투여한다. Cisplatin은 1주, 4주에 두번 투여한다. 다른 방법으로 완전한 경요도 방광종양 절제술 후 40-45Gy의 외부 방사선 치료 3주 후 세포 검사 및 조직 검사가 음성 (T0)인 경우 추가 외부 빔 방사선 치료를 66Gy까지 cisplatin의 추가와 함께 시행한다. 65-75Gy 치료 시 2~3개월 이후 방광 내시경을 포함하는 종양 재평가가 수행된다. 향후 요세포 검사 및 방광경 검사로 이전의 설명과 같이 경과 관찰한다. 잔여 방광암 조직이 남아 있는 경우, 근치적 방광절제술을 의뢰한다.

여러 전향적 임상시험 결과는 이 방법의 유효성을 증명하였다. RTOG 89-03연구는 임상 병기 T2- T4a로 동시 화학방사선요법을 받은 123명의 환자들에서 유도 MCV 항암화학요법의 효과를 조사하였는데, 5년 생존율은 두 군에서 약 49%로 비슷하였다. RTOG 95-06은 하루에 두번 방사선요법 및 동시 cisplatin과 5-FU로 34명을 치료하였고, 3년 생존율은 83%였다. RTOG 97- 06은 하루에 두 번 방사선요법 및 동시 cisplatin으로 47명의 환자를 치료한 뒤 methotrexate, vinblastine, cisplatin으로 보조화학요법을 시행하였고, 3년 생존율은 61%였다. RTOG 99-06은 하루에 두 번 방사선요법 및 추가 cisplatin과 paclitaxel 치료 후 보조 cisplatin과 gemcitabine을 사용하여 80명의 환자를 치료하였고, 5년 생존율은 56%였다. 이 연구에서 완전관해 비율은 59-81%였다. 또 다른 방법은 하루에 두번 방사선요법 및 동시 paclitaxel과 cisplatin 또는 5-FU 요법이 있다.

현재 적극적 경요도 방광종양 절제술 후 방광보존을 위한 화학방사선요법에 적절한 방사선 민감화 물질로서 cisplatin, cisplatin and 5-FU, 5-FU and mitomycin C, cisplatin and paclitaxel 등이 있다 (category 2B).

장기생존자의 약 80%까지는 그대로 방광을 유지하지만, 나머지는 궁극적으로 근치적 방광절제술이 필요했다. 이러한 4가지 임상연구들의 5.4년의 추적관찰기간 생존분석 결과, 복합치료법이 낮은 3등급 독성 (비뇨생식기 - 5.7% 와 소화기계 - 1.9%)을 보여주었다. 치료 관련 사망의 4등급 독성은 없었다. 국내의 한 연구에서 근육침습 방광암에 방사선, 화학요법, 경요도 방광종양 절제술을 통한 삼제요법을 시행하였을 때, 치료 후 4주에 반복 경요도 방광종양 절제술로 75%에서 완전관해를 확인하였고, 50%의 환자에서는 무재발 생존을 보임을 보고하였다. 이 연구에서 5년 종양특이생존율 51%, 전체생존율은 39%로 나타났다.

8. T2, T3와 T4a 종양

이러한 환자의 치료 및 예후에서 중요한 이슈는 두손진찰에서 종괴가 인식되는지와 종양이 방광벽을 넘어섰는지 여부이다. 방광에 국한된 종양 (T2)은 방광벽을 관통해서 지방조직 (T3) 또는 그 이상 확장된 종양보다 예후가 좋다. T4a 종양은 전립선 기질, 자궁 또는 질을 침범한 경우이며, T3 종양과 마찬가지로 외과적으로 치료된다.

복부/골반 컴퓨터 단층촬영 또는 자기공명영상에서 림프절 종대가 없는 임상 병기 T2, T3, T4a 질환에 대한 일차적 수술 치료는 근치적 방광절제술과 골반림프절 절제술이다. 두 무작위 연구 결과에 따르면 (category 1), 신보조 화학요법은 T2보다 T3 질환에 효과적이다. 그렇기 때문에, 신보조 화학요법은 임상 병기 T3 질환에 추천되며 (category 1), 임상 병기 T2 질환에도 고려되어야 한다(category 1). 만약 신보조 화학요법이 시행되지 않았다면, 술 후 보조화학요법은 림프절 양성 또는 병리 병기 T3-T4와 같은 병리학적 위험요인에 따라 고려하여야 한다 (category 2B recommendation).

부분 방광절제술은 상피내암종을 동반하지 않는 적절한 위치의 단일 T2 종양에서만 고려될 수 있으며, 신보조 화학요법을 함께 시행할 수 있다. 부분 방광절제술은 T3 또는 T4a 환자를 위한 옵션은 아니다. 림프절 양성, 가장자리 양성, 고등급 병변 또는 병리 병기 T3-T4와 같은 병리학적 위험요인에 따라 보조방사선요법 또는 화학요법이 고려될 수 있다 (category 2B recommendation).

근치적 방광절제술의 경우처럼, 신보조 화학요법을 받았던 환자는 부분 방광절제술 후 보조화학요법을 받아서는 안 된다.

동시 화학방사선요법을 포함한 방광보존술 (category 2B recommendation)은 엄격히 선택된 환자에서 옵션이 될 수 있다. 방광보존술 대상은 수신증이 없고 경요도 방광종양 절제술을 통해 육안상 완전히 제거되거나 최대한 제거가 가능한 종양이다. 40-45 Gy의 방사선요법 3주 후 또는 60-65 Gy의 방사선요법 2~3개월 후에는 종양 상태에 대한 재평가가 이루어져야 한다. 잔존암이 없으면 경과 관찰하거나 40-45 Gy의 방사선요법을 시행한 경우 66 Gy까지 방사선요법을 완료한다. 잔존암이 존재하면, 근치적 방광절제술이 선호된다.

심각한 동반질환을 가지고 있거나 전신수행상태가 불량한 환자의 치료 옵션에는 경요도 방광종양 절제술 단독, 동시 화학방사선요법, 화학요법 단독을 포함한다. 높은 수준의 근거에 기반하여, cisplatin 단독 또는 5-FU와 mitomycin C 병합요법은 방사선요법과 함께할 경우 방사선 민감성을 증가시키는 걸로 알려진 약물로 방사선요법 단독보다 치료효과가 우월하다. 치료 2-3개월 후에는 종양 상태에 대한 재평가가 이루어져야 한다. 잔존암이 없으면, 경과 관찰해야 한다. 잔존암이 존재하며, 가능하다면 근치적 방광절제술이 선호된다. 수술적 치료의 대상이 안 되는 환자에서는 다른 방사선 민감화 화학요법제를 사용하여 방사선요법을 완료하거나 다른 화학요법을 고려할 수 있다.

9. T4b 종양 또는 림프절 양성

복부/골반 컴퓨터 단층촬영, 또는 자기공명영상, 또는 생검에서 림프절 침범을 보이지 않는 T4b 환자의 경우 일차 치료 권고안은 방사선 요법을 동반하거나 동반하지 않는 2-3주기의 화학요법이며 이후 경요도 방광종양 절제술, 방광경 검사 및 복부/골반 컴퓨터 단층촬영을 이용하여 평가한다. 매우 제한된 T4a 환자에서 림프절 음성인 경우 화학요법을 동반하거나 동반하지 않는 방광절제술이 또 다른 일차 치료 옵션이다.

만약 일차 화학요법 후에 잔존암이 없다면 방사선 요법을 동반하거나 동반하지 않는 강화 (consolidation) 화학요법을 고려할 수 있으며, 다른 옵션으로 방광절제술이 고려될 수 있다. 그러나, 일차 치료 후 평가에서 잔존암이 발견되면 방사선요법을 동반하거나 동반하지 않는 화학요법이 사용될 수 있으며, 화학요법제의 변경도 고려할 수 있다. 가능하다면, 일차 치료에 대한 반응 여부에 관계없이 방광절제술은 여전히 치료 옵션 중 하나이다.

영상검사에서 림프절 양성 소견을 보이는 환자의 경우, 림프절 전이를 확인하기 위해 가능하면 생검을 고려한다. 림프절 양성 소견을 보이는 환자는 방사선 치료를 동반 또는 동반하지 않은 화학요법을 받고, 방광내시경검사, 경요도 방광종양 절제술과 복부/골반전산화 단층촬영술을 이용하여 평가한다. 잔존암이 없으면 추가 방사선치료나 방광절제술을 받게 된다. 일차 치료 후에도 여전히 잔존암이 있으면 전이암의 치료를 따라야 한다.

10. 수술 후 추적관찰

가장 중요한 점은 모든 환자에게 있어서 한가지 추적 관찰 계획은 적절치 않다는 것이다. 추적 관찰을 위한 여러 계획은 병소의 위치, 생물학적 상태 그리고 치료 기간 등과 개인에 따라 차별적으로 적용되어야 하며 병에 대한 호전 혹은 악화의 징후가 있을 경우 즉각 재평가가 이루어져야 한다. 적절한 추적 관찰 기간 등에 대해서는 좀 더 많은 연구가 필요하다.

근치적 방광절제술 후 추적검사 중 요세포 검사, 간기능검사, 크레아틴, 전해질검사는 첫 2년 동안 매 6-12개월마다 시행되어야 하며, 이후에는 임상적으로 필요하면 시행한다. 흉부, 상부요로, 복부 및 골반에 대한 영상검사는 재발의 위험도에 따라 첫 2년동안 매 3-6개월마다 시행되어야 하며, 이후에는 임상적으로 필요하면 시행한다. 비실금성 요로전환을 시행받은 경우, 환자는 비타민 B12 결핍에 대해 매년 검사를 받아야 한다. 방광 또는 전립선요도에 상피내암종이 있었던 경우에 특히, 6-12개월마다 요도 세척 요세포 검사 시행을 권고한다.

부분 방광절제술 후 추적검사도 근치적 방광절제술과 비슷하며, 방광 내 재발을 확인하기 위해 요세포 검사와 방광경 검사(방광 내 계획된 부위의 조직검사를 포함할 수 있음)를 첫 2년 동안 매 3-6개월마다 시행되어야 하며, 이후에는 임상적 판단에 따라 간격을 늘린다.

방광보존술을 시행받은 환자의 경우, 방광내부 또는 모든 부위의 요로상파조직과 방광하부에 재발의 위험이 있으므로 영상검사는 방광절제술 후 추적검사와 동일하게 시행한다. 추가로, 방광내 계획된 부위의 조직검사를 포함하거나 포함하지 않는 방광경 검사와 요세포 검사는 방광보존술을 시행받은 환자에서 일상적으로 시행되어야 한다. 추적 주기는 전형적으로 첫 2년동안 매 3-6개월이며, 이후에는 적절히 간격을 늘린다.

11. 수술 후 재발 또는 잔존암

방광절제술 후 발생한 전이나 국소재발은 고식적 화학요법이나 방사선요법, 또는 두가지 병합요법으로 치료될 수 있다.

방광 내에 재발 소견 없이 요세포 검사 양성을 보이는 경우 상부요로에 대한 선택적 세척 요세포 검사와 전립선요도 생검을 시행하여야 한다. 검사결과가 양성으로 나오면, 아래에 기술된 바와 같이 관리한다.

방광보존술을 시행받은 환자의 경우, 방광 내 재발이나 잔존암은 처음에 진단된 방광암과 같은 방법으로 평가한다. 재발의 경우 이전에 시행된 치료와 재발시 질병의 확산 범위를 근거로 치료한다. Tis, Ta, 또는 T1 종양은 일반적으로 방광 내 BCG 주입법 또는 근치적 방광절제술로 치료한다. 방광 내 BCG 주입법에 반응이 없으면, 근치적 방광절제술이 추천된다. 근육침습 방광암은 일반적으로 근치적 방광절제술로 치료하며, 다시 방광보존술 시도를 추천하지 않는다.

최대용량의 체외방사선요법을 받았으면서 잔존암 부피가 큰 경우 근치적 방광절제술이 불가능할 수 있다. 이런 환자에서는 고식적 화학요법이 추천되며, 일반적으로 이전에 투여된 화학요법제와 교차내성이 없는 제제를 사용한다. 환자가 이전에

방사선요법을 받지 않았다면, 방사선-화학 병용요법이 대안이 된다. 고식적 경요도 방광종양 절제술도 하나의 옵션이 될 수 있다.

전이 방광암

방광암의 약 4%는 진단 시 전이가 동반되어 있다. 그리고 근치적 방광절제술 후 전체 환자의 약 절반은 종양 및 림프절의 병리학적 병기에 따라 재발하게 된다. 이 중 국소재발은 약 10-30%를 차지하고, 원격 전이가 흔하게 발생한다.

만약 전이가 의심되면, 재발의 범위를 평가하기 위한 추가 검사가 필요하다. 여기에는 흉부 컴퓨터 단층촬영이 포함되며, 골 관련효소 (알칼리 포스파타아제 Alkaline Phosphatase)가 비정상이거나 환자가 골전이의 증상 또는 징후를 보이면 골 스캔을 포함한다.

확산 범위가 림프절에 국한된 경우, 림프절 생검을 고려하여야 하며, T4 병기처럼 치료한다. 진단시 파종성 전이를 보이는 환자는 일반적으로 전신 화학요법으로 치료한다. 파종성 전이가 지속되는 환자는 화학요법과 같은 전신치료를 시행하며 일부 환자에서 전이부위절제술의 시행을 고려할 수 있다.

(1) 소수 전이(oligometastasis)방광암에서 전이부위절제술(metastatectomy)

전신 치료에 대한 반응이 있으며 급격한 진행을 보이지 않는 일부 소수 전이 방광암 환자에서 전이부위절제술을 시행함으로써 이득을 얻을 수 있다. 방광 요로상피암에 대한 치료로 전이부위절제술을 지지하는 전향적인 데이터는 제한적인 반면 몇 가지 후향적 연구들이 전신 치료에 반응이 좋으며 폐전이 같은 단독 전이 병소나 임파선 전이를 가진 전이성 방광암에서 전이부위절제술이 유효한 치료 방법이 될 수 있음을 제시하고 있다. 후복막 림프절 전이를 동반하여 양측 후복막 림프절 절제술을 시행한 11명의 환자에 대한 2상 임상 연구에서 4년 질병 특히 생존율 및 무재발 생존율을 각각 36%, 27%로 보고하였다. 특히, 2개 이하의 임파선 전이 소견을 보이는 환자들이 가장 좋은 생존율을 보여 낮은 전이 burden이 전이부위절제술로부터 혜택을 얻는데 중요한 인자로 밝혀졌다. 또 다른 2상 연구로 전이부위의 완전한 절제를 시행 받은 70명의 전이 방광암 환자에서 생존율, 활동 정도, 삶의 질 등을 조사하였으며 연구 결과 비록 삶의 질과 활동 정도는 전이 증상이 있었던 환자에서 전이부위절제술 후 호전되었으나 생존율 이득은 없는 것으로 보고되었다. 이들 전향적 연구 결과들과 달리 몇 가지 후향적 연구들은 전이 방광암에서 전이부위절제술이 생존율에 있어 이득이 있음을 제시하고 있다. 최근 전이 방광암 412명을 포함한 체계적 문헌 고찰 및 메타 분석 결과는 전이 부위에 대한 수술적 치료를 시행하지 않은 군과 비교하여 수술적 치료를 시행한 군에서 전체 생존율이 향상됨을 보고하였으며 이 연구에서 5년 생존율은 28~72% 범위로 보고되었다. 방광암에서 전이 부위절제술을 지지하는 증거가 제한적이며 수술 자체가 광범위하고 어렵기 때문에 환자의 연령 및 동반 질환 등을 고려하여 전이부위절제술에 적합한 환자를 선택하는 것이 중요하다고 하겠다.

(2) 전이 방광암에 대한 화학요법

구체적 화학요법제의 선정은 질병의 전이 범위에 기반한 위험 분류와 함께, 심장질환 및 신기능 장애와 같은 내과적 동반 질환의 존재 여부에 따라 결정된다. 일반적으로, 병합 화학요법 단독치료를 통한 장기 생존은 양호한 전신수행상태, 내장 (즉, 간, 폐) 또는 뼈 전이가 동반되지 않고, 정상 알칼리 인산 분해 효소 또는 젖산염 탈수소 효소로 정의되는 저위험 환자 (lowrisk)에서 보고되었다. 불량한 전신수행상태 또는 내장전이로 정의되는 고위험 환자 (poor-risk)는 다약제 병합요법을

잘 견디지 못하며, 완치의 전제조건인 완전관해를 좀처럼 이루기 어렵다.

현재 세가지 종류의 약제가 진행성 방광암의 치료에 활발하게 사용되고 있다: cisplatin, taxanes, gemcitabine. 이들 중 두, 세가지 약제의 병합요법이 임상적 효과를 보여주었다. (Table 2). 흔히 사용되는 병합요법에는 GC와 dose-dense MVAC이 포함된다. 국소진행성 또는 전이 방광암 환자 405명을 대상으로 GC 또는 standard MVAC를 무작위로 배정한 대규모, 국제, 3상 연구가 시행되었다. 19개월의 중앙 추적기간에서, 전체 생존 및 진행까지 기간은 두 군간에 비슷하였다. 비록 통계적 유의성에 도달하지 못했지만, GC 군에서 MVAC 군에 비해 독성으로 인한 사망률이 낮았다 (1% vs. 3%). 5년째 업데이트 분석에서 GC가 MVAC 과 비교하여 생존을 관점에서 열등하지 않음을 재확인하였다 (전체 생존, 13.0% vs. 15.3%; 무진행 생존, 9.8% vs. 11.3%). 또 다른 대규모, 무작위 3상 연구에서 dose-dense MVAC 과 standard MVAC을 비교하였다. 7.3년의 중앙추적기간에서, standard MVAC 군의 13.2%와 비교하여 dose-dense MVAC 군에서 24.6%가 생존하였다. 각 군에서 1명씩 독성으로 인한 사망이 있었지만, 전반적 독성은 dose-dense MVAC군에서 적었다. 이러한 데이터를 통해, standard MVAC은 독성 및 효과 관점에서 dose-dense MVAC에 비해 열등하고, 독성 관점에서 GC에 비해 열등하다. GC와 dosedense MVAC은 전이 방광암에서 우선적으로 권유한다. (카테고리 1)

환자의 전신수행상태는 약제 선택의 중요한 결정인자로, 간 또는 신기증상에 환자나 심각한 동반질환이 있는 환자에서는 독성이 적은 약제가 추천된다. 사구체 여과율을 측정하여 cisplatin을 투여할 수 있는지 고려해 보아야 하며 투약이 어려울 경우, 위에 언급된 약제 중에서 cisplatin 이 carboplatin으로 대체될 수 있다. 내과적으로 건강하지 못한 환자 (전신수행상태 2)를 대상으로 2개의 carboplatin 포함 약제를 비교하는 2/3상 연구가 수행되었다. 전체적 반응률은 gemcitabine + carboplatin 군에서 42%이고 methotrexate, carboplatin, vinblastine 군에서 30%였다.

그러나 건강상태가 안 좋으면서 신기능이 저하된 환자 (사구체여과율 60 mL/min 미만)에서는 독성 증가와 함께, 반응률이 각각 26%와 20%까지 떨어진다.

Table 2. 병합 화학요법 약제들

Regimen	Dosage	
Gemcitabine/Cisplatin	Gemcitabine	1000 mg/m ² on days 1, 8, 15 of a 28-day cycle or 1000 mg/m ² on days 1, 8 of a 21-day cycle
	Cisplatin	70 mg/m ² on day 2
Dose-Dense MVAC	Methotrexate	30 mg/m ² on day 1 or day 2 of a 14-day cycle
	Vinblastine	3 mg/m ² on day 1 or day 2
	Doxorubicin	30 mg/m ² on day 1 or day 2
	Cisplatin	70 mg/m ² on day 2
CMV	Methotrexate	30 mg/m ² on day 1, 8 of a 21-day cycle
	Vinblastine	4 mg/m ² on day 1, 8
	Cisplatin	100 mg/m ² on day 2 before hydration
	Folinic acid	15 mg every 6 hours on day 2, 9 after hydration

최근에서, taxane 계열 항암제가 최우선 및 고식적 치료에서 활성이 있는 것으로 알려지고 있다. 이러한 결과를 바탕으로, taxane 계열 ± cisplatin을 이용한 2~3제제 병합요법의 일차치료제로서의 역할을 평가하는 연구가 진행중이다. Cispla-

tin/paclitaxel, gemcitabine/paclitaxel, cisplatin/gemcitabine/paclitaxel, carboplatin/gemcitabine/paclitaxel, cisplatin/gemcitabine/docetaxel 등의 대체요법이 1/2상 연구를 통해 방광암에서 보통 정도의 활성을 보여주었다. 무작위 3상 연구에서 국소 진행성 또는 전이 요로상피암종을 갖는 환자 626명을 대상으로 GC 와 GC + paclitaxel을 비교하였다. intent-to-treat 분석에서 GC + paclitaxel 군에서 반응률이 상승하였고, 통계적 유의성을 갖지 못했지만 경계선상의 전체생존 향상을 보였다. Per-protocol 환자 (92%)를 대상으로 한 분석에서는 3제 병합군이 단지 3.2개월의 생존을 향상을 보여주었지만 (P=.03), 무진행 생존기간에는 차이는 없었다. 호중구 감소성 발열의 빈도는 3제병합군에서 상당히 높았다 (13.2% vs. 4.3%; P<.001). 따라서 본 임상시험에서 얻어진 제한된 이점에 비해 paclitaxel 추가로 인한 위험이 더 크다고 생각한다.

비록 일상적 일차치료제로서 상기 대체요법을 추천하기에는 데이터가 불충분하지만, 신기능장애나 다른 동반질환으로 인해 cisplatin 사용이 부적절한 환자에서 cisplatin을 포함하지 않는 요법을 고려해 볼 수 있다 (category 2B). 이 경우 gemcitabine 과 carboplatin의 병합요법을 가장 먼저 고려할 수 있으며 atezolizumab 과 pembrolizumab (category 2A) 등의 면역관문억제제를 전이 방광암의 일차치료제로 사용하는 것을 고려할 수 있겠다.

신보조 또는 보조화학요법 외에 다른 화학요법을 받은 적이 없는 진행성 요로상피암종 환자 42명을 대상으로 pemetrexed + cisplatin의 효과 및 안정성을 보고한 국내 연구는 64.3% (27명)의 환자에서 부분관해를 보였으며, 28.6%의 환자에서 G3 or 4 호중구 감소증을 보고하였다.

요로상피암종에 효과적인 약제들은 비요로상피암종 환자들에서의 효과는 제한적이다. 이들 환자들은 종종 확인된 조직학적 결과에 기반하여 치료된다. 예를 들어, 선 임종은 근치 또는 부분방광절제술로 외과적으로 치료하며, 최대효과를 위해 개인에 따른 보조화학요법과 방사선요법을 시행한다. 순수한 평편상피 세포암종은 방광절제술, 방사선요법, 또는 다른 장기의 평편상피 세포암종에 흔히 사용되는 5-FU 나 taxane 계열의 화학요법제로 치료한다. 그러나, 비 요로상피 암종에서 화학요법에 대한 경험은 제한적이다.

사용된 특정 요법에 관계없이, 전이 방광암 환자는 2~3주기의 항암치료 후 반응을 재평가하여야 하며, 반응이 있거나 안정된 상태로 유지되는 환자에서는 2주기 더 치료가 지속되어야 한다. 절제 불가능했던 일차병변에서 상당한 반응이 있거나 항암치료 후에 절제 가능한 단일부위 잔존암을 갖는 환자에서는 수술이나 방사선요법이 고려될 수 있다. 선별된 연구에서, 이러한 방법으로 생존율이 향상됨을 보여주었다. 병변이 완전히 제거된다며, 환자가 잘 견딜 경우 추가로 2주기의 화학요법을 고려할 수 있다. 수술이나 방사선요법이 옵션으로 고려되지 않는 환자는 대개 반응 정도에 따라 최대 6주기의 화학요법으로 치료된다. 만약 2주기 후에도 반응이 없거나 심각한 부작용이 발생하면, 환자의 전신수행상태, 질환의 범위, 이전에 투여된 치료를 참작해서 치료법을 바꿀 것이 권고된다. 보조화학요법 후에 전신재발을 겪은 환자에게도 같은 원칙이 적용된다.

2차 라인 화학치료에 관한 데이터는 매우 유동적이고 불명확하여 어떠한 표준치료도 존재하지 않는다. 고식적 화학요법으로 이용 가능한 옵션은 일차라인으로 어떤 제제가 사용되었는지에 따라 결정된다. 2차 치료제로는 면역관문억제제 및 단독 항암 요법제 (docetaxel, paclitaxel, gemcitabine, pemetrexed)가 포함된다. 다른 옵션으로 nab-paclitaxel, ifosfamide, methotrexate, vinflunineifosfamide + doxorubicin + gemcitabine, gemcitabine + paclitaxel, gemcitabine + cisplatin, dose-dense MVAC 등이 포함될 수 있다.

국내 한 연구에서, 메트로노믹 화학요법으로 paclitaxel 에 병합된 경구 cyclophosphamide 의 안정성에 대한 소규모 보고가 있었다.

(3) 전이방광암에 대한 화학방사선요법

전이나 근치적 방광절제술 후 골반 내 재발을 치료하기 위하여 화학요법과 고식적 방사선요법의 병합치료가 사용된다. 그러나, 동시 화학요법은 고용량의 방사선 (>3 Gy fractions)이 사용되는 경우에는 부적절하다. 이러한 상황에서 방사선 민감화 화학요법제의 사용에는 논란의 여지가 있다. 가능한 옵션으로 cisplatin, docetaxel, 또는 paclitaxel (category 2B); 5-FU (category 2B); 5-FU 와 mitomycin C (category 2B); capecitabine (category 3); 그리고 저용량 gemcitabine (category 3)이 포함된다.

(4) 전이방광암에 대한 표적치료

플라티늄기반의 복합 항암화학요법이 전이방광암의 표준치료로 사용되고 있으며, 전체 생존 9-15개월의 효과를 보인다. 그러나 이러한 항암 치료에 재발한 경우 중앙 생존값은 5-7개월로 감소된다.

특히 면역관문억제제(immune checkpoint inhibitor)와 같은 전이성 요로상피암종의 치료를 위한 몇가지 새로운 약제는 여러 고형암에서 표준 치료법에 비해 개선된 결과를 보인다.

체세포 돌연변이율이 높은 암은 체크 포인트 억제제에 더 잘 반응하는 결과를 보여주고 있다.

Cancer Genome Atlas 의 데이터에 따르면 방광암은 세 번째로 높은 돌연변이 암으로 분류되어 체크 포인트 억제제가 방광암의 치료 옵션으로 상당히 유망하다.

미국 식품 의약청 (FDA)은 PD-L1 억제제인 atezolizumab, durvalumab, avelumab 은 물론 PD-1 억제제인 nivolumab과 pembrolizumab을 요로상피암종 환자의 치료제로 승인했다.

Pembrolizumab, atezolizumab, nivolumab, durvalumab 및 avelumab 은 PD-L1 발현 수준과 상관없이 플라티늄 기반 화학 요법 중 또는 후에 진행되었거나 신보조 또는 보조 플라티늄 함유 화학 요법 중 12 개월 이내에 진행된 국소 진행성 또는 전이성 요로 상피 세포 암종의 치료에 승인되었다. 또한 atezolizumab 과 pembrolizumab 은 cisplatin 함유 화학 요법을 받을 수 없는 국소 진행성 또는 전이성 요로 상피 세포 암 환자에 대해 1차 치료 옵션으로 승인되었다. 이러한 모든 승인은 승인을 뒷받침하는 범주 1 수준의 증거가 있는 후속 치료 옵션으로서의 pembrolizumab 을 제외하고 카테고리 2 수준 증거를 기반으로 한다.

Pembrolizumab 은 PD-1 억제제로 이전에 플라티늄 기반 요법을 받은 후 진행되었거나 전이된 방광암 환자의 2 차 요법으로 평가되었다. 오픈 라벨, 무작위, 제 3 상 임상 시험은 플라티늄 기반 항암요법 후에 재발하거나 진행된 진행성 요로상피암종 환자 542 명에서 pembrolizumab 과 화학 요법 (paclitaxel, docetaxel 또는 vinflunine)을 비교했다. 이 임상 시험에서 화학 요법에 비해 pembrolizumab 으로 치료한 환자의 전체 생존율의 평균치가 더 길었다 (10.3개월 vs. 7.4 개월, P = 0.002). 또한 pembrolizumab 으로 치료한 환자에서 화학 요법으로 치료 한 환자보다 3, 4 또는 5 등급의 부작용이 더 적었다 (15.0% vs. 49.4%). 이 3 상 임상 시험의 결과로 NCCN 패널은 pembrolizumab 을 1등급의 2차 요법으로 권장하였다.

2상 임상 시험에서 pembrolizumab 은 cisplatin 기반 요법을 시행할 수 없는 370 명의 진행된 요로 상피암 환자에서 1차 요법으로 평가되었다. 이 연구에서 전반적인 반응률 (overall response)은 24% 였으며 그 중 5%가 완전 반응 (complete response)을 보였다. 3 등급 이상의 치료 관련 부작용은 pembrolizumab 치료 환자의 16%에서 발생했다.

2군, 다기관, 2상 임상 시험에서 얻은 데이터는 전이성 질환 환자에서 atezolizumab 을 평가한 것이다. 임상 시험 2군은 플라티늄 치료 후의 전이성 요로상피암 환자 310 명을 등록했으며 과거 대조군에 비해 전반적인 반응률이 유의하게 개선되었다 (15% vs. 10%, $P = .0058$). 45 명의 치료 반응자 중 38 명 (84%)이 11.7 개월의 중간 추적 관찰을 통해 지속적인 반응을 보이는 것으로 나타나 치료의 내구성이 있음을 보였다. 종양 세포의 PD-L1 상태에 관계없이 유사한 반응률이 나타났지만, 종양 미세 환경에서 침윤하는 면역 세포에서 PD-L1 발현 상태가 증가함에 따라 더 큰 반응이 나타났다. 3 / 4 등급의 치료 관련 또는 면역 매개 부작용은 각각 환자의 16% 및 5%에서 나타났다. 또한, 이 임상 시험에서 치료와 관련된 사망이 없어 양호한 내약성을 시사했다.

동일한 제 2 상 임상 시험의 1군에서, cisplatin 에 부적합한 국소 진행성 또는 전이성 요로 상피암 환자 119 명에서 atezolizumab 이 1차 요법으로 평가되었다. 연구 결과 완전 반응률 (complete response) 이 9% 였으며 환자의 객관적 반응률 (objective response rate)은 23% 로 보고되었다. 전체생존 (overall survival)의 중앙값은 15.9 개월이었다. 3 / 4 등급의 치료 관련 부작용이 16%의 환자에서 발생했다.

다기관, 무작위 배정, 3상 임상연구인 IMvigor 211 연구는 플라티늄 기반 항암요법 후에 재발하거나 진행된 진행성 요로 상피암 환자 931명에서 atezolizumab 과 화학 요법 (paclitaxel, docetaxel 또는 vinflunine)을 비교했다. 이 연구의 일차 종점이었던 IC2/3 PD-L1 발현률 ($n=234$ 명)에서 중앙 전체 생존값 (median OS)은 양쪽 군에서 의미 있는 차이를 보이지 않았으며 (11.1 개월 vs. 10.6 개월; $p=0.41$) 객관적 반응률 또한 양 군에서 유사하게 나타났다. (23% vs. 22%). 이 연구에서 atezolizumab 이 항암치료군과 비교하여 유의하게 더 긴 전체 생존과 관련성은 없었지만 항암치료군에서 3 또는 4등급의 치료 관련 합병증이 43%로 보고된 반면 atezolizumab 군에서는 20%로 보고되어 치료 안전성 측면에서 더 좋은 것으로 나타났다. 더불어 atezolizumab 군에서 항암치료군보다 더 긴 반응 지속 기간을 보여 이전 2상 연구 결과에서와 마찬가지로 치료의 내구성이 있음을 보여 주었다.

플라티늄 함유 요법을 1 회 이상 시행한 후 진행된 국소 진행 또는 전이성 요로 상피암 환자의 2기 임상 시험 결과는 PD-1 종양 상태에 영향받지 않는 nivolumab 치료 후 265 명의 환자 중 52명 (19.6%; 95% CI, 15.0-24.9)에서 전반적인 객관적 반응 (overall objective response) 을 보였다. 이 연구에 등록된 270명 환자 중 18%의 환자에서 3 / 4 등급의 치료 관련 부작용이 있었고 3 명의 환자 사망이 보고되었다. 전체생존 (overall survival)의 중앙값은 8.74 개월 (95% CI, 6.05-아직 도달하지 않음)이었다. PD-L1 발현을 1% 기준으로 이상/이하 등으로 구분하면, 전체생존 (overall survival)은 각각 5.95 개월에서 11.3 개월이었다. 이 데이터는 PD-1 종양 상태에 영향을 받지 않는 24% (95% CI, 15.3% -35.4%)의 전체 반응률 overall response rate 을 보고 한 초기 I / II 데이터와 유사하다. 이 연구에 등록된 78 명의 환자 중 2 명은 5등급의 치료 관련 부작용을 경험했으며, 3 / 4 등급의 치료 관련 부작용은 22%의 환자에서 보고되었다.

표준 플라티늄 기반 화학요법 동안 또는 이후 진행된 종양을 가진 PD-L1 양성을 보이는 수술 불가능 또는 전이성 방광 요로상피암 환자 61 명에 대한 durvalumab 의 1기 / 2기 다기관 연구의 초기 결과는 PD-L1 양성 군 중 46.4%의 환자가 치료에 반응하였다. PD-L1 음성 인 환자에서는 반응이 보이지 않았다.

2017년 업데이트된 연구($N = 191$)에서 전체 반응률은 17.8%로 보고되었으며 이는 각각 PD-L1 고발현군에서는 27.6%,

PD-L1 저 또는 무발현군에서는 5.1%로 나타났다. 중앙 생존값은 18.2개월이었으며 1년째 환자의 55%가 생존하고 있었으며 중앙 반응 기간은 데이터 cut off 시점에서 아직 도달하지 않았다. 3 또는 4등급의 치료 관련 부작용이 전체 환자의 6.8%에서 발생하였으며 이중 4명의 환자는 면역 관련 부작용을 보였다.

Avelumab 은 방광암 치료제로서 활성을 평가하기 위해 현재 임상 시험 중인 또 다른 PD-L1 억제제이다. 플라티늄 불응성 질환을 가진 44 명의 요로상피암 환자를 대상으로 한 제 1b 상 임상 시험의 결과는 avelumab 로 치료한 결과 5 명의 완전한 반응(complete responses) 과 3명의 부분 반응(partial responses) 으로 구성된 18.2%의 전체 반응률 (overall response rate)을 보였다. 무진행 생존율(progression free survival)의 중앙값은 11.6주였고 전체생존(overall survival)의 중앙값은 13.7개월이었고 12개월 후 전체생존율(overall survival rate)는 54.3%였다.

avelumab 으로 치료받은 환자의 6.8%에서 3 / 4 등급의 치료 관련 부작용이 발생했다.

플라티늄 저항성 전이 요로 상피암 또는 cisplatin 계 항암 화학 요법을 시행할 수 없는 두개의 확장된 코호트로 구성된 249 명의 환자에 대해서 비슷한 임상 시험 결과를 발표했다. 최소 6개월 추적 관찰을 마친 플라티늄 저항성 환자 161명 중 객관적 반응률(objective response rate)은 17%였고 이 중 완전 관해가 6%, 부분 관해가 11%로 보고되었다. 3 or 4등급의 치료관련 부작용은 8%에서 발생하였다.

면역관문억제제의 가치는 NCCN 패널이 플라티늄 기반 치료 후 2 차 전신 치료제로 pembrolizumab (category 1), atezolizumab, nivolumab, durvalumab 및 avelumab 를 포함하여 만장일치로 결정한 것으로 알 수 있다. (atezolizumab 및 pembrolizumab 는 국소 진행 또는 전이성 질환에 대한 cisplatin 기반 화학 요법을 받지 못하는 환자를 위한 1 차 치료 - 알고리즘의 전신 요법 참조). 후속 치료 옵션 (카테고리 1) 인 pembrolizumab 을 제외하고, 체크포인트 억제제는 모두 카테고리 2A 권장 사항이다.

(5) 전이성 질환의 치료

전이가 의심되는 경우 질병의 정도를 평가하기 위한 추가 검사가 필요하다. 효소 수치가 비정상이거나 환자가 골격계 증상의 징후 또는 증상을 보이는 경우 흉부 CT 와 뼈스캔을 포함한다. 중추 신경계에 대한 영상검사를 고려해야 한다. Cisplatin 에 대한 환자의 적합성을 평가하기 위해 GFR 을 구해야 한다. 전이의 증거가 림프절에 국한된 경우, 림프절 생검을 고려해야 하며 환자는 림프절 전이 질환에 대해 이전에 설명된 대로 관리해야 한다. (알고리즘에서 cT4b 치료 또는 림프절 전이 및 cT4b 기본 및 보조 치료 참조). 전이성 질환을 앓고 있는 환자는 일반적으로 전신 화학 요법으로 치료된다. 지속적인 전이 질환의 관리에는 화학 요법, 방사선 또는 이 두 가지 병용이 포함될 수 있다.

References

- Verma, S., Rajesh, A., Prasad, S. R. et al.: Urinary bladder cancer: role of MR imaging. *Radiographics*, 32: 371, 2012
- Jeong, I. G., Hong, S., You, D. et al.: FDG PET-CT for Lymph Node Staging of Bladder Cancer: A Prospective Study of Patients with Extended Pelvic Lymphadenectomy. *Ann Surg Oncol*, 22: 3150, 2015
- Herr, H. W., Bochner, B. H., Dalbagni, G. et al.: Impact of the number of lymph nodes retrieved on outcome in patients with muscle invasive bladder cancer. *J Urol*, 167: 1295, 2002
- Herr, H. W., Faulkner, J. R., Grossman, H. B. et al.: Surgical factors influence bladder cancer outcomes: a cooperative group report. *J Clin Oncol*, 22: 2781, 2004
- Konety, B. R., Joslyn, S. A., O'Donnell, M. A.: Extent of pelvic lymphadenectomy and its impact on outcome in patients diagnosed with bladder cancer: analysis of data from the Surveillance, Epidemiology and End Results Program data base. *J Urol*, 169: 946, 2003
- Leissner, J., Hohenfellner, R., Thuroff, J. W. et al.: Lymphadenectomy in patients with transitional cell carcinoma of the urinary bladder; significance for staging and prognosis. *BJU Int*, 85: 817, 2000
- Wright, J. L., Lin, D. W., Porter, M. P.: The association between extent of lymphadenectomy and survival among patients with lymph node metastases undergoing radical cystectomy. *Cancer*, 112: 2401, 2008
- Park, J., Kim, S., Jeong, I. G. et al.: Does the greater number of lymph nodes removed during standard lymph node dissection predict better patient survival following radical cystectomy? *World J Urol*, 29: 443, 2011
- Kwon, T., Jeong, I. G., You, D. et al.: Long-term oncologic outcomes after radical cystectomy for bladder cancer at a single institution. *J Korean Med Sci*, 29: 669, 2014
- Grossman, H. B., Natale, R. B., Tangen, C. M. et al.: Neoadjuvant chemotherapy plus cystectomy compared with cystectomy alone for locally advanced bladder cancer. *N Engl J Med*, 349: 859, 2003
- Sherif, A., Holmberg, L., Rintala, E. et al.: Neoadjuvant cisplatin based combination chemotherapy in patients with invasive bladder cancer: a combined analysis of two Nordic studies. *Eur Urol*, 45: 297, 2004
- Winkvist, E., Kirchner, T. S., Segal, R. et al.: Neoadjuvant chemotherapy for transitional cell

근침습 방광암

1. 검사

근침습성 질환의 임상 병기를 정확하게 결정하기 위해 여러 검사 절차를 권장한다. 전혈구수 검사(complete blood count; CBC)와 알칼리성 포스파타제(alkaline phosphatase) 검사 등의 화학 프로파일을 포함한 실험실 검사를 수행해야 한다. 방광절제술 전 신보조화학요법과 방광 보존을 위한 삼중 치료(trimodal therapy)의 일부로 cisplatin 기반 화학요법이 선호되므로, cisplatin 사용 가능성을 평가하기 위해 사구체 여과율(GFR)을 측정해야 한다.

환자들은 또한 전이 여부를 평가해야 한다. 이 평가에는 흉부 영상(컴퓨터 단층촬영[computed tomography; CT], 단순 방사선 촬영, 불화탈산소포도당 양전자 방출단층촬영[FDF-PET/CT])과 증상이 있거나 뼈 전이에 대한 임상적 의심이 있는 환자(예를 들어, 알칼리성 포스파타제 상승, 국소 뼈 통증)들의 뼈 전이 평가가 포함된다. 흉부 CT 영상은 전이성 질환 발견에 흉부 단순 방사선 촬영보다 선호된다. 뼈 영상에는 뼈 스캔, 자기공명영상(magnetic resonance imaging; MRI), 또는 불화탈산소포도당 양전자 방출단층촬영이 포함될 수 있다. 복부/골반 컴퓨터 단층촬영이나 자기공명영상은 질병의 국소적 및 지역적 범위를 평가하는 데 사용된다. 다만, 컴퓨터 단층촬영, 초음파 검사, 자기공명영상은 침습의 실제 깊이를 정확하게 예측하는데 한계가 있다. 근침습 방광암의 대부분은 고등급 요로상피암종이며, 근침습 방광암에서 경요도 절제술의 목표는 정확한 병기를 확인하는 것이기 때문에 절제된 조직에 방광 근육이 포함되어야 한다.

2. 근치적 방광절제술

근치적 방광절제술은 방광전립선절제술(남성) 또는 자궁적출술을 동반한 방광절제술(여성)과 요로전환술로 이루어진다. 이 수술은 개복 수술이나 로봇을 이용한 방식으로 진행될 수 있다. 전립선절제술은 전립선과 정낭, 근위 요도의 제거를 포함하며, 자궁적출술은 자궁, 난소, 난관, 요도 및 질의 일부 제거를 포함한다. 적절히 선별된 여성 환자들에서 자궁, 질, 난관, 또는 난소를 보존하는 접근법이 사용될 수 있다. 요로전환의 형태에는 회장 도관(실금성), 비실금성 내부 저장소, 정위성 인공방광 등이 있다. 정위성 인공방광은 기존 방광과 가장 유사한 방광 기능을 제공하지만 야간 요실금 및 요저류의 위험이 있어 간헐적 자가 도뇨가 필요할 수 있다.

방광경 검사와 경요도 방광종양 절제술 후 병기결정의 정확도가 실제 병기와 차이가 있는 경우가 적지 않아 과소 병기 설정(understaging)이 흔히 발생한다. 골반 림프절 절제술(pelvic lymph node dissection; PLND)은 근치적 방광절제술에서 필수적인 부분으로 간주된다. 총장골 또는 하부 대동맥주변 및 대정맥주변 림프절을 포함하는 더 광범위한 골반 림프절 절제술은 조직검사를 위한 림프절 수를 늘리고, 양성 림프절 채취를 증가시키며, 생존율 향상과 하부 골반 재발률 감소와 관련될 수 있다. 하지만, 2023년 발표된 전향적 무작위 배정 3상 임상 시험, SWOG-1011의 결과에 따르면, 표준적인 골반 림프절 절제술(standard PLND)을 시행받은 환자에 비해, 확장된 골반 림프절 절제술(extended PLND)을 받은 환자에서 무질병 생존기간 혹은 전체 생존기간에서 유의미한 이점은 확인되지 않았다. 또한 확장된 골반 림프절 절제술은 높은 합병증 비율과 수술 관련 사망률과 관련이 있었다.

3. 부분 방광절제술

약 5% 미만에서, 최소 2cm의 종양 주변 정상 요로상피와 연조직을 절제한 후에도 요자제를 어렵게 하거나 방광 용적을 심각하게 감소시키지 않는 위치에서 근침습 방광암이 발생한다. 부분 방광절제술은 종양이 방광 천장에 위치하면서 방광 내

다른 부위에는 상피 내 암종이 동반되지 않은 환자에서 추천된다. 이 술식의 상대적 금기증은 방광 삼각부 또는 경부에 발생한 병소이다. 하지만, 요관 재이식이 필요한 경우는 절대적 금기증이 아니다.

근치적 방광절제술과 마찬가지로, 부분 방광절제술에서도 골반 림프절 절제술이 함께 시행된다. 수술 중 소견에서 부분 방광절제술이 불가능하다면, 근치적 방광절제술이 수행된다. 보조 방사선 치료나 전신치료에 대한 결정은, 림프절 양성 또는 방광 주위 조직 침범, 절제면 양성 여부 등의 병리학적 소견을 기반으로 이루어진다.

4. 신보조화학요법

수술 전 신보조화학요법의 최적화된 사용은 근치술 방광암 치료에서 가장 주목해야 할 문제 중 하나이다. 2기 또는 3A기 질환에 대해 방광절제술 전 신보조화학요법의 역할을 뒷받침하는 데이터가 축적되어 있다. 근치술성 질환을 가진 307명의 환자를 대상으로 한 SWOG 무작위 배정 시험에서는 근치적 방광절제술 단독 시행과 메토포렉세이트, 빈블라스틴, 독소루비신, 시스플라틴(MVAC)을 포함한 3회(28일 주기)의 신보조화학요법 후 근치적 방광절제술 시행을 비교했다. 신보조화학요법은 생존기간 중앙값을 (77개월 대 46개월; $P = 0.06$)을 늘리고 잔존암 비율(15% 대 38%; $P < 0.001$)을 낮추었지만, 치료 관련 합병증이나 사망률은 유의미하게 증가하지 않았다. 3005명의 환자를 대상으로 한 11개 임상연구의 메타분석에서는 시스플라틴 기반 신보조화학요법이 5년 생존율(overall survival; OS)과 무질병 생존율을 향상시켰으며(각각 5% 및 9%의 절대적 개선), MVAC을 사용한 신보조화학요법과 신보조화학요법을 사용하지 않은 군을 비교한 무작위 배정 3상 연구(JCOG0209)에서 방광절제술 후 건강 관련 삶의 질에서 차이가 없음을 확인하였다. 근치적 방광절제술 후 병기 상승을 방지하기 위해 진단 후 가능한 한 빨리, 늦어도 8주 이내에 신보조화학요법을 시작하는 것이 좋다.

전이성 방광암에서 dose-dense MVAC(ddMVAC)과 성장 인자의 사용은 기존의 MVAC 사용과 비교하여 높은 완전 관해율(11% 대 25%; 양측 $P = 0.006$)과 유사한 좋은 내약성을 보였다. 이에 근거하여 ddMVAC을 이용한 신보조화학요법이 연구되었다. 다기관 전향적 2상 임상시험에서 cT2-4a 및 N0-1 병기의 근치술 방광암 환자 44명은 근치적 방광절제술과 림프절 절제술 전에 3주기의 ddMVAC을 pegfilgrastim과 함께 투여받았다. ddMVAC를 투여받은 군에서 3등급 이상의 신장 독성이나 독성 관련 사망은 보고되지 않았고, 1등급 혹은 2등급 치료 관련 독성은 82% 환자에서 보고되었다. 신보조화학요법 시작부터 방광절제술까지 걸린 기간의 중간값은 9.7주였다. 다른 단일군 2상 임상시험에서도 ddMVAC을 이용한 신보조화학요법 투여군에서 유사한 내약성과 함께, 환자의 49%에서 병리학적 병기 하강을 보고하였다.

주로 작은 규모의 2상 또는 후향적 연구에서, 젠시타빈과 시스플라틴(GC)을 이용한 신보조화학요법의 유효성이 평가되었다. 전반적으로 이러한 연구들은 GC가 근치술 방광암의 신보조화학요법으로 사용될 때 효과적이고 내약성이 준수한 것으로 보고하였지만, 일부 연구에서는 MVAC에 비해 병리학적 반응율이 낮고, 짧은 추적관찰기간 또는 소규모 연구로 인해 생존율 이점에 대한 입증에 부족하다고 보고했다. 2021년 2상 COXEN 연구에서 신보조화학요법 ddMVAC과 GC의 유효성을 비교 평가한 결과가 보고되었다. 227명의 환자가 포함된 대상군에서 ddMVAC과 GC의 pT0 비율은 각각 28%와 30%($P = 0.75$)였으며, 병리학적 병기 하강은 각각 47%와 40%($P = 0.27$)로 보고되었다.

최근에 무작위 배정 3상 GETUG/AFU V05 VESPER 연구에서 500명의 근치술 방광암 환자를 대상으로 ddMVAC과 GC를 이용한 신보조화학요법의 유효성과 안전성을 비교한 결과가 보고되었다. 신보조화학요법을 시행받은 437명의 환자 중, 병리학적으로 방광 내 국한된 질병의 비율(y_pT3 미만, N0)은 ddMVAC에서 GC보다 높았다(77% 대 63%; $P = 0.001$). 또한 ddMVAC 군에서 3년 후 무진행 생존율(PFS)이 GC군에 비해 유의미하게 높았다(66% 대 56%; HR, 0.70; 95% CI, 0.51-0.96; $P = 0.025$). 또한 ddMVAC 군에서 GC 군에 비해 더 높은 완전 관해율(42% 대 36%)을 보였다. 독성 프로파일은 두 치료법 간에 유사했다.

5. 보조화학요법

명확한 생존율 향상을 보여주는 적절한 표본 수를 가진 무작위 배정 대조 연구가 없기 때문에 근침습 방광암에서 보조화학요법의 역할에 관한 논란이 있다. 생존율 향상을 보여주는 많은 연구가 무작위 배정을 하지 않았기 때문에, 결과 해석에서 선택 편향의 문제가 제기된다. 몇몇 연구에서 사이클로포스파마이드, 독소루비신, 시스플라틴(CAP), MVAC, 또는 메토티렉세이트, 빈블라스틴, 에피루비신, 시스플라틴(MVEC) 요법을 사용한 보조화학요법의 생존율 향상을 보여주었으나, 이 연구들의 방법론적 문제로 인해 모든 요로상피암 환자들에게 이들 연구 결과를 적용할 수 있는지는 의문이다. 6개 임상연구를 이용한 메타분석에서 보조화학요법을 통해 25%의 사망률 감소를 확인하였지만, 저자들은 데이터의 여러 한계점을 지적하며 치료 결정에 대한 증거가 충분하지 않다고 결론지었다. 3개의 임상연구를 추가하여 9개의 임상연구(N = 945명의 환자)에 대한 후속 분석에서, 사망 위험 감소율은 23%로 관찰되었으며(HR, 0.77; 95% CI, 0.59-0.99; P = 0.049), 무질병 생존율이 향상됨(0.66; 95% CI, 0.45-0.91; P = 0.014)을 보고하였다. 특히, 림프절 전이가 있는 환자들에서 더 큰 무질병 생존율 향상을 보였다. 또한 방광절제술 후 보조화학요법을 받은 5653명의 환자를 평가한 관찰 연구에서, 보조화학요법을 받은 환자들은 향상된 OS를 보였다(HR, 0.70; 95% CI, 0.06-0.76). 비록 보조화학요법에 대한 증거가 신보조화학요법만큼 강하지는 않지만, 재발 위험이 높은 특정 환자들에게 보조 요법을 시행하는 것을 지지하는 데이터가 증가하고 있다. VESPER 연구에서는, 보조화학요법으로 ddMVAC 또는 GC를 받은 55명의 환자들이 포함되었다. 샘플 크기가 작아 명백한 결론을 내리기 어렵지만, 수술 후 화학요법을 받은 모든 환자들 중, ddMVAC 그룹에서 GC 그룹보다 3년 무진행 생존율의 향상이 보고되었다. 방광의 요로상피암으로 근치적 방광절제술을 받은 환자 746명을 대상으로 MVAC 혹은 GC를 이용한 보조화학요법을 시행받은 환자와 보조화학요법을 시행받지 않은 환자의 종양학적 결과를 비교한 국내 연구에서, 보조화학요법은 pN2 이상인 환자에서 무재발 및 암특이 생존율을 향상시켰다.

술 후 보조요법으로 면역관문억제제를 사용한 용법도 연구되어 왔다. 709명의 근침습 요로상피암 환자들을 대상으로 진행된 3상 임상연구인 CheckMate 274 연구에서는, 니볼루맵(nivolumab)을 근치적 수술 후 보조요법으로 사용한 군에서 대조군에 비해 향상된 무질병 생존기간(20.8개월 대 10.8개월, HR, 0.70; 98.22% CI, 0.55-0.90; P < 0.001)을 보고하였다. 무질병 생존기간의 향상은 PD-L1 발현 수준이 1% 이상인 환자에서 더욱 명확히 관찰되었다(HR, 0.55; 98.72% CI, 0.35-0.85; P < .001). 3등급 이상의 치료 관련 부작용이 관찰된 비율은 니볼루맵군에서 17.9%, 대조군에서 7.2%로 보고되었다. 한편, 고위험 근침습 요로상피암 환자를 대상으로 한 3상 임상연구 IMvigor010에서는, 술 후 보조화학요법으로 사용된 아테졸리주맵(atézolizumab)의 무질병 생존기간 개선 효과는 입증되지 못했다(HR, 0.89; 95% CI, 0.741.08; P = 0.24).

6. 보조방사선요법

방광절제술 후 방사선 또는 화학항암-방사선 병용요법에 대한 자료는 제한적이며, 치료 효과와 잠재적 독성을 평가하기 위한 대규모 전향적 연구가 필요하다. 병리학적 병기 T3a-4a 방광암 환자 236명을 대상으로 한 무작위 배정 연구는 수술적 치료 단독군에 비해 5년 무재발 생존율과 국소 재발에서 개선을 보여주었다. 또 다른 후향적 연구에서도 비슷하게 병리학적 병기 T2-4a 환자에서 보조방사선요법을 통해 암특이 생존율의 개선을 보여주었다. 한편 2019년에 발표된 요로상피암 환자에서 시행한 보조방사선요법의 종양학적 효과를 평가한 체계적 문헌고찰에 따르면, 근치적 수술 후 시행한 보조방사선요법의 명확한 이점은 확인되지 않는다고 보고하였다.

명백한 생존율 향상을 입증하는 자료는 없지만, 근치적 방광절제술 후 pT3-4 pN0-2 요로상피암 환자에서 보조 방사선을 고려하는 것은 합리적인 치료 전략이 될 수 있다. 수술 절제면 양성이거나 골반 림프절 절제술에서 림프절 전이가 발견된 환자에서 높은 골반 내 재발률(5년 내 40%-45%)을 가지며, 보조방사선요법은 국소 재발을 조절하는데 이점이 있다. 40-

45Gy의 보조방사선요법이 단독으로 혹은 cisplatin과 병용하여 사용될 수 있다. 이전에 신보조화학요법을 받지 않은 환자의 경우, 보조화학요법 주기 사이에 보조방사선요법을 적용하는 것이 합리적일 수 있다. 근치적 수술 후 화학항암-방사선 병용요법의 안전성과 효과에 대한 추가 연구가 필요하다.

7. 방광보존치료

방광보존치료는 모든 근치적 방광암에서 즉시 근치적 방광절제술이 필요한 것은 아니며, 치료 반응을 평가할 때까지 방광 제거를 미룰 수 있다는 데 근거한다. 방광보존치료는 수술을 받기에 내과적으로 적합하지 않거나 근치적 방광절제술의 대안을 찾는 환자에게 합리적 대안이 될 수 있다. 이는 또한 International Consultation on Urologic Diseases-European Association of Urology evidence-based guidelines에 의해 승인되었다. 수술적 치료를 할 수 없는 환자군, 특히 노인에서 적극적 방광보존치료가 충분히 이용되지 않고 있다. 65세 이상 근치적 방광암 환자 23~50%는 치료를 받지 않거나 소극적 치료를 받고 있다. 전향적 2상 임상연구에서 65세 이상 환자들에서 삼중 치료를 통한 방광보존치료가 긍정적인 생존율 결과와 안전한 독성 프로파일을 보였다. 국내에서는 T3b, T4a, T4b 환자에서 방광보존요법을 시행한 결과 5년 생존율이 66%로 보고되었으며 방광암으로 인한 삶의 질 저하를 막을 수 있었다. 근치적 방광암에서 근치적 방광절제술 외의 대안으로 적극적인 경요도 방광종양 절제술 단독, 경요도 방광종양 절제술 후 화학요법 단독, 방사선요법 단독, 또는 화학요법과 방사선요법의 병합요법이 포함된다. 방광보존의 또 다른 형태로 앞서 논의된 부분 방광절제술이 있다.

방광절제술의 대안을 고려할 때, 임상적으로 종양이 없는 cT0의 상태라 하더라도 병리학적으로 잔존암이 남아있을 우려가 있다. 경요도 방광종양 절제술 후 최대 45%에서 임상적으로 병기가 낮게 평가될 수 있다는 보고들이 있다. 반대로, 한 연구에서는 시스플라틴과 5-FU를 병합한 방사선요법을 시행한 후 완전 관해를 보인 모든 환자에서 즉각적인 방광절제술을 통한 병리 소견에서 잔존암이 없었다고 보고했다. 세포독성제(방사선 또는 화학요법) 후 잔존암의 빈도가 T2 병기에서 T3 병기보다 낮다는 것에는 일치된 의견이 있으며, 이는 방광보존치료를 제안할 때 고려해야 할 사항이다.

방광보존치료를 사용하는 결정은 병변의 위치, 침습의 깊이, 종양의 크기, 종양에 의해 침범되지 않은 요로상피의 상태, 그리고 환자의 상태(예: 방광 용량, 방광 기능, 동반 질환)에 기반한다. 방광보존치료는 크기가 작은 단일 종양, 림프절 전이 음성, 광범위한 다발성 상피내암 병변이 없는 환자, 종양 관련 중등도 또는 심각한 수신증이 없는 환자, 방광 기능이 우수한 환자에서 적용될 수 있다. 수신증이 있는 환자는 방광보존치료를 적합한 대상이 아니다. 방광보존치료를 고려 중인 환자는 최대 경요도 방광종양 절제술로 모든 종양 조직을 제거해야 하고, 치료 전 전신마취 하 양손 진찰 및 전이 평가를 시행하여야 한다. 가능하다면 방광보존치료는 임상시험의 참여를 통해 진행하여야 한다.

(1) 경요도 방광종양 절제술 단독 치료

경요도 방광종양 절제술 단독 치료를 통해 근육에 최소한으로 침습된 2cm 미만의 단일 병변을 포함하는 제한적인 환자에서 치유가 가능할 수 있다. 또한 이러한 병소는 동반된 상피내암 병변, 축지되는 종물, 수신증이 없어야 한다. 경요도 방광종양 절제술 단독 치료를 받은 환자는 수술 후 4주 이내에 재수술을 받아 잔존암이 존재하지 않는지 확인해야 하며, 이후 3개월마다 반복적인 내시경 평가와 세포검사를 시행받아야 한다.

(2) 경요도 방광종양 절제술 후 화학요법

화학요법 단독은 추가적인 방광 치료 없이는 적절한 치료로 고려되지 않으며, 이러한 의견은 신보조화학요법만 사용할 때 완전관해의 비율은 최대 38%에 불과했다는 보고에 기반한다. 화학요법과 동시 방사선요법을 병합할 경우 높은 비율로 T0를 보여주며, 방광을 보존할 수 있다.

(3) 경요도 방광종양 절제술 후 방사선요법

방사선요법 단독은 근침습 방광암 환자에서 화학항암-방사선 병용요법보다 열등하고, 병합요법을 견딜 수 있는 환자에서는 표준 치료로 간주되지 않는다. 미토마이신 C(mitomycin C)와 5-FU와 같이 방사선요법을 시행한 환자 360명을 대상으로 한 무작위 배정 연구에서 3-4 등급의 독성 없이 2년 국소 무재발률은 67%, 5년 전체 생존율은 48%로 단독 방사선요법보다 각각 54%, 35% 향상된 종양학적 결과를 보여주었다. 따라서, 단독 방사선요법은 동반 질환으로 인해 근치적 방광절제술 혹은 화학요법을 받을 수 없는 환자에서 적용되어야 한다.

(4) 경요도 방광종양 절제술 후 화학항암-방사선 병용요법

경요도 방광종양 절제술 후 동시 또는 순차적 화학요법과 방사선요법은 여러 그룹에서 연구를 진행했다. 우선, 가능한 한 완전한 경요도 방광종양 절제술이 시행되어야 한다. 불완전한 절제는 방광보존과 생존율에 부정적인 예후 인자이다.

방사선 치료 종양학 그룹(RTOG) 89-03은 시스플라틴을 이용한 화학항암-방사선 병용요법을 2주기의 메토티렉세이트, 시스플라틴, 빈블라스틴(MCV) 유도요법 여부에 따라 비교했다. 완전관해 또는 5년 생존율에 차이는 치료군 간에 관찰되지 않았다. 다른 연구에서도 역시 방광 보존을 위한 화학항암-방사선 병용요법과 함께 시행한 선행화학요법이 유의한 생존율 개선을 보이지 않는다고 보고하였다. 3상 임상연구 RTOG 89-03에서 cT2-4a 병기의 항암화학-방사선 병용요법을 시행받은 환자 123명에서, MCV 유도요법의 효과를 조사하였는데, 5년 생존율은 두 군에서 약 49%로 비슷하였다. 후속 RTOG 95-06에서는 하루 2회의 방사선요법과 함께 시행한 시스플라틴, 5-FU 화학요법으로 34명을 치료하였고, 3년 OS는 83%로 보고되었다. RTOG 97-06에서는 하루 2회의 방사선요법과 함께 시행한 시스플라틴 화학요법으로 47명의 환자를 치료한 뒤, MCV 보조화학요법을 시행하였고, 3년 생존율은 61%였다. RTOG 99-06에서는 하루 2회의 방사선요법과 함께 시행한 시스플라틴, 파클리탁셀(paclitaxel) 화학요법 치료 후 시스플라틴, 젬시타빈을 이용한 보조화학요법을 적용하여 80명의 환자를 치료하였고, 5년 생존율 56%를 보였다. RTOG 0233에서는 97명의 환자에서 하루 2회의 방사선요법에 병합하여 파클리탁셀, 시스플라틴 또는 5-FU, 시스플라틴 화학요법을 시행하였고, 73%의 5년 생존율을 보였다. RTOG 0712에서는 하루 2회의 방사선요법과 병합된 5-FU, 시스플라틴 화학요법 또는 하루 1회의 방사선요법과 젬시타빈 화학요법을 각각 시행받은 33명의 환자가 분석 대상이었고, 원격 전이 없는 3년 생존율은 각각 78%와 84%였다. 이들 연구를 종합해 보면, 완전관해율은 59%에서 88%로 다양했다. 장기 생존자의 약 80%는 방광을 보존했으며, 나머지 환자들은 궁극적으로 근치적 방광절제술이 필요했다. 이러한 시험들 중 네 개의 시험에서 생존자들을 종합한 분석은, 평균 5.4년의 추적 관찰 기간 동안 병합 치료가 더 낮은 비율의 3등급 후기 독성과 관련이 있음을 보였다. 4등급 후기 독성 혹은 치료 관련 사망은 기록되지 않았다.

위에서 언급한 임상연구 결과들과 3상 임상연구 BC2001의 결과를 기반으로, 방사선요법 단독 시행과 비교하여 5-FU, 미토마이신 C 화학요법-방사선요법 병합 치료를 시행한 경우, 국소적 무질병 생존율의 이점을 보여주었으며, 유의한 부작용 증가 없이 방광 보존을 위한 동시 화학방사선 치료는 2기 또는 3A기 방광암 치료로 인정받고 있다.

두 무작위 배정 3상 임상연구 BC2001과 BCON의 개별 환자 자료를 이용한 메타분석에서는, 국소적으로 진행된 방광암 치료에 일반적으로 사용되는 두 가지 방사선 분할 스케줄, 즉 6.5주 동안 32분할로 64 Gy를 투여하는 표준 스케줄과 4주 동안 20분할로 55 Gy를 투여하는 저분할 스케줄을 비교한 결과, 저분할 스케줄이 침습적 국소 제어와 독성 모두에 대해 표준 분할 스케줄에 열등하지 않으며, 침습적 국소 제어에 있어서는 우수하다는 것을 발견했다.

8. 2기와 3A기 종양의 치료

이러한 환자들의 관리 및 예후에 있어서 중요한 문제는 마취하 양손 진찰에서 종괴가 촉진되는지와 종양이 방광 벽을 넘어

확장되었는지 여부이다. 방광에 국한된 종양(T2, 2기)은 방광 벽을 넘어 방광 주위 조직(T3)으로 확장된 종양보다 예후가 더 좋다. T4a 종양은 전립선 기질, 자궁, 또는 질을 포함하며 일반적으로 T3 종양과 유사하게 수술적으로 관리된다. 2기 및 3A기 질환에 대한 주요 수술 치료는 근치적 방광절제술과 골반 림프절 절제술이다. 신보조화학요법이 권고된다 (category 1). 단일 종양이 적절한 위치에 있고 상피내암이 없는 2기(cT2, N0) 질환의 경우, 신보조 시스플라틴 기반 화학요법과 함께 부분 방광절제술이 고려될 수 있다. 3기 질환 환자의 경우 부분 방광절제술은 적절한 대안이 아니다. 시스플라틴 기반 신보조 화학요법을 시행하지 않았고, 절제 후 종양이 pT3, pT4, 또는 pN+로 판명된 경우, 시스플라틴 기반 보조화학요법이 선호되는 접근법이지만, 니블루맵을 이용한 보조요법도 고려될 수 있다. 시스플라틴 기반 신보조화학요법이 제공되었고 종양이 ypT2-ypT4a 또는 ypN+인 경우 니블루맵을 이용한 보조요법이 고려될 수 있다. 보조방사선요법은 수술 후 T3-4 종양, 또는 양성 림프절이나 절제면 양성을 보이는 환자들에게 또 다른 대안이다(category 2B).

완전한 경요도 방광종양 절제술 후 화학항암-방사선 병용요법으로 방광을 보존하는 것은 또 다른 치료 대안이다(category 1). 수신증이 없고 육안적으로 완전히 혹은 최대한 방광 내 종양이 제거된 환자들이 치료 대상이다. 시스플라틴 기반 혹은 5-FU, 미토마이신 병합 화학요법과 함께 시행하는 방사선요법은 근치적 방광암을 치료하는 가장 대표적인 화학항암-방사선 병용요법이다. 시스플라틴 + 5-FU, 시스플라틴 + 파클리탁셀, 또는 저용량 잼시타빈은 대체 가능한 방사선 감작물질로 고려될 수 있다.

완전한 경요도 방광종양 절제술 후에는 60-66Gy의 방사선요법이 시행된다. 1주와 4주에 방사선 감작물질을 이용한 화학요법의 병합 시행이 가능하다. 대안으로, 완전한 경요도 방광종양 절제술 후 40-45Gy의 유도 방사선요법이 가능하다. 2~3개월 후 종양 상태에 대해 재평가해야 한다. 잔존암이 발견되면, 근치적 방광절제술 시행 또는 전이성 질환에 대한 치료를 시행하는 것이 적절하다. 다만, 잔존암이 Tis, Ta, 또는 T1인 경우, 방광 내 BCG를 고려할 수 있다.

심각한 동반 질환이 있거나 전신상태가 양호하지 않아 방광절제술을 시행할 수 없는 경우, 화학항암-방사선 병용요법이 선호되고(category 1) 또는 단독 방사선요법을 시행할 수 있다. 경요도 방광종양 절제술은 근치적 방광절제술을 시행할 수 없는 2기 질환 환자를 위한 또 다른 대안이다. 2~3개월 후 종양 상태에 대해 재평가해야 한다. 잔존암이 발견되면, 전신치료, 화학항암-방사선 병용요법 또는 단독 방사선 치료(이전에 방사선 치료를 받지 않은 경우), 경요도 방광종양 절제술과 방광 내 치료요법, 또는 최선의 지지치료를 시행할 수 있다.

9. 3B기 종양의 치료

3B기(cT1-T4a, N2-3) 질환의 주요 치료법은 병기 하향을 위한 전신치료나 화학항암-방사선 병용요법이다. cT1-4a이면서 림프절 양성인 방광암 환자 659명을 대상으로 연구에서, 병리학적 병기 하향을 위한 유도 화학요법의 효과를 시험했다. cN1 질환에서 유도 화학요법을 받은 환자의 39%에서 완전한 병리학적 병기 하향이 보고되었다. cN2-3에서는 병리학적 병기 하향율이 27%로 나타났다. 비록 결과 해석에 제한이 있으나, 유도 화학요법을 받은 환자들에서 전체 생존율(OS)도 개선도 보고되었다. 미국 국립암 데이터베이스를 기반으로, 임상적으로 림프절 양성인 방광암 환자 1783명의 결과를 분석한 다른 연구에서는, 화학항암-방사선 병용요법을 받은 환자(395명)에서 화학요법만 받은 환자(1388명)에 비해 개선된 생존기간 중간값이 관찰되었다(19.0개월 대 13.8개월; $P < 0.001$).

병기 하향을 위한 전신 치료 2~3개월 후에는 조영 증강 컴퓨터 단층촬영을 이용하여, 흉부와 복부, 골반의 종양 상태를 재평가해야 한다. 원격 전이가 발견되지 않으면, 방광 내 평가를 위해 방광내시경 검사를 고려할 수 있다. 병기 하향을 위한 전신 치료 후 완전 관해를 보인다면, 후속 치료로 치료 효과를 공고히 하기 위한(consolidative) 방광절제술이나 화학항암-방사선 병용요법을 적용할 수 있다. 또한 특별한 치료 없이 경과관찰도 가능하다. 전신 치료 후, 부분적인 반응을 보인 경우, 방광에 국한된 질환에 대해 방광절제술이나 화학항암-방사선 병용요법을 고려할 수 있다. 전신 치료 후 질병이 진행된 환자

들에서 추가적인 전신 치료를 고려할 수 있다.

화학항암-방사선 병용요법 이후, 완전한 질병 반응을 보인 환자들은 질병 재발까지 경과관찰해야 한다. 부분적인 반응을 보인 경우, 방광에 국한된 잔존암에 대해 치료 효과를 공고히 하기 위한 수술, Tis, Ta 또는 T1의 잔존암에 대해 방광 내 BCG 주입치료, 또는 국소적으로 진행된 질환에 대해 전신 치료를 고려할 수 있다.

10. 4A기 종양의 치료

4A기 종양의 기본 치료 전략은 원격 전이의 유무(M0 혹은 M1a)에 따라 달라진다. M0 질환의 환자의 경우, 전신 치료 혹은 화학항암-방사선 병용요법 시행 후, 방광내시경, 마취하 양손 진찰, 경요도 방광종양 절제술, 복부 및 골반의 영상 촬영을 통해 종양 상태를 평가한다. 기본 치료 후 잔존암이 확인되지 않으면, 치료 효과를 공고히 하기 위한 전신 치료나, 이전에 방사선 치료를 받지 않은 환자에서 보조 화학항암-방사선 병용요법을 고려할 수 있다. 기본 치료 후 종양이 기술적으로 절제 가능하다면, 방광절제술이 고려될 수 있다. 기본 치료 후 잔존암이 확인될 경우, 전신 치료나 방광절제술이 권고된다. 전신 치료는 표적 요법, 화학항암-방사선 병용요법(이전에 방사선 치료를 받지 않은 경우), 또는 화학요법을 포함할 수 있다. 적용 가능하다면 방광절제술도 치료 대안이다. M1a 질환의 환자들은 기본 치료로 전신 치료를 받아야 한다. 치료적 목적으로 전이성 질환 치료받는 제한된 환자들은 방광내시경, 마취하 양손 진찰, 경요도 방광종양 절제술, 복부 및 골반의 영상 촬영을 통해 종양 상태를 평가한다. 기본 치료 후 완전관해가 관찰되면, 선택된 경우 치료 효과를 공고히 하기 위한 목적의 화학항암-방사선 병용요법 또는 방광절제술을 고려할 수 있다. 질환 상태가 유지되거나 진행되는 환자들은 전이성 질환 치료를 따라야 한다.

11. 추적 관찰

메타분석 결과에 따르면 방광 절제술을 받은 13,185명의 환자들 중에서 상부요로 재발의 유병률이 0.75~6.4%로 보고된 다²⁾. 소변세포검사나 상부요로 영상 검사를 통해, 각각 7%와 30%에서 재발이 확인되었다.

방광절제술 후 추적 관찰에는 소변세포검사, 간기능 검사, 크레아티닌 및 전해질 검사가 포함되어야 합니다. 흉부, 상부요로 복부 및 골반의 영상 검사는 재발 위험도에 따라 간격을 두고 실시해야 합니다. 정위성 요로전환술을 시행받은 환자는 연 1회 비타민 B12 결핍 여부를 모니터링해야 합니다. 회장 도관이나 비실금성 요로전환술을 받은 환자 특히, Tis가 발견된 환자에서, 요도 세척을 통한 세포검사를 고려해야 합니다.

부분 방광절제술 후 추적 관찰은 근치적 방광절제술 후 추적 관찰과 유사하며, 연속적인 소변세포검사와 방광내시경 검사가 추가됩니다. 방광을 보존한 환자의 경우, 방광 또는 요로상피계의 다른 부위에서 재발하거나 원격 전이의 위험이 있습니다. 영상 검사 및 실험실 검사는 방광절제술 후 추적 관찰에 준하여 시행해야 합니다. 또한, 방광을 보존한 모든 경우에서 방광내시경 검사와 소변세포검사를 정기적으로 실시합니다.

12. 재발 혹은 지속하는 질환

근침습성 질환의 전이성 또는 국소 재발은 방광절제술, 전신 치료, 또는 완화 목적의 경요도 방광종양 절제술 및 최상의 지지 요법으로 관리할 수 있다. 방광 내 잔존암의 증거 없이, 소변세포검사 상 양성으로 확인되면, 상부요로 및 전립선 요도에 대한 평가가 필요하다.

방광을 보존한 환자에서, 국소 재발 또는 지속하는 질환은 새로운 암으로 평가해야 한다. 재발의 경우, 재발 시 질병의 범

위와 이전 치료를 고려하여야 한다. Tis, Ta, 또는 T1 종양은 일반적으로 방광 내 요법이나 방광절제술로 치료한다. 방광 내 요법 후 반응이 없으면 방광절제술이 권장된다. 침습성 질환은 일반적으로 근치적 방광절제술로 치료하며, 방광 보존을 위한 두 번째 시도는 권장되지 않는다. 외부 빔 방사선 치료를 시행받은 후 광범위한 잔존암이 확인된 환자에서는 방광절제술이 불가능할 수 있다. 이러한 환자에서는, 전신 치료 또는 완화 목적의 경요도 방광종양 절제술 및 최상의 지지 요법이 권장된다. 전이성 질환 또는 국소 재발에 대한 후속 치료에는 전신 치료, 화학항암-방사선 병용요법, 또는 방사성요법이 포함된다.

방광절제술 후 전이나 골반 내 재발이 발생했을 때, 완화 목적의 방사선요법과 함께 화학요법이 병행된다. 그러나 분당 3Gy 이상의 고용량 방사선을 사용하는 경우 항암화학 병용요법은 적절하지 않다. 이러한 상황에서 방사선 감작물질의 사용에는 논란의 여지가 있으나, 시스플라틴(category 2A); 도세탁셀 또는 파클리탁셀(category 2B); 5-FU 단독 또는 미토마이신 C와 병용(category 2B); 카페시타빈(category 3); 저용량 젬시타빈(category 2B)이 사용될 수 있다. 국소 전이에 국한되거나 임상 증상이 동반되는 경우, 단독 방사선요법 또한 방광절제술 후 전이성 질환 또는 국소 재발 시에 후속 치료로 고려될 수 있다.

전이성(4B기) 방광암

진단 시점에 약 5%의 환자들에서 전이성 질환으로 확인된다. 또한, 종양의 병리학적 단계와 림프절 상태에 따라, 모든 환자의 절반 가량이 방광절제술 후 재발을 경험한다. 국소 재발은 재발의 약 10%에서 30%를 차지하지만, 원격 전이는 더 흔하게 관찰된다.

1. 평가

원격 전이가 의심될 경우, 흉부 컴퓨터 단층촬영과 뼈스캔(환자가 골격 관련 증상이나 징후를 보일 경우), 중추신경계 영상 검사를 고려해야 한다. 시스플라틴에 대한 환자의 적합성을 평가하기 위해 예상 사구체여과율을 측정해야 한다. 전이의 증거가 림프절에 한정되고 생검이 기술적으로 가능할 경우, 림프절 생검을 고려해야 하며, 환자는 이전에 언급된 양성 림프절 질환으로 치료해야 한다.

2. 소수 전이성(Oligometastatic) 질환에서 전이부위절제술

소수 전이성 환자들 중에서 질환의 빠른 진행이 없는 매우 제한적인 경우, 전신 치료에 대한 반응을 보이면 전이부위절제술의 이점이 있다. 비록 방광암 치료에 있어 전이부위절제술의 역할을 뒷받침하는 전향적 데이터는 제한적이지만, 여러 후향적 연구들은 전이부위절제술이 전이성 방광암을 가진 특정 환자들 특히, 전신 치료에 반응을 보이거나 단일 전이 병변, 폐나 림프절에 국한된 전이 병변을 보이는 환자들에서, 유효한 치료 옵션이 될 수 있음을 보여주었다.

후복막 림프절로 전이된 11명의 방광암 환자를 대상으로 한 2상 임상시험에서, 완전한 양측 후복막 림프절 절제술을 시행한 후 4년 질환 특이 생존율(DSS)과 무재발 생존율(RFS)이 각각 36%와 27%로 보고되었다. 2개 이하의 림프절에서 종양이 발견되거나 수술 전 전신 치료에 우수한 반응을 보인 환자들에서 우수한 생존율을 보여주었다. 전이 병변에 대해 완전한 외과적 절제를 받은 70명의 환자를 대상으로 한 또 다른 2상 임상시험에서는 수술 후 생존율, 기능 상태, 삶의 질을 조사했다. 이 연구는 수술로 인한 생존 이점은 보고되지 않았지만, 증상이 있는 환자들의 삶의 질과 기능 상태는 개선되었다고 보고했다. 이러한 전향적 데이터 외에도, 여러 후향적 연구들은 전이부위절제술 후 생존 이점을 보여주었다. 골반 또는 후복막 림프절로 전이가 확인된 55명의 방광암 환자를 대상으로 한 후향적 연구에서, 화학요법 후 림프절 절제술을 시행한 후 5년 질환 특이 생존율과 무재발 생존율이 각각 40%와 39%로 보고되었다. 수술 전 화학요법에 대한 림프절의 완전 관해를 보인 경우 가장 우수한 생존율 결과를 보였다. 총 412명의 전이성 요로상피암 환자를 포함한 체계적 문헌고찰 및 메타분석에서, 전이부위절제술을 받은 환자들끼리 비수술적 치료를 받은 환자들에 비해 개선된 생존율을 보였다. 이 연구들에서 5년 생존율은 28~72%로 보고되었다. 또한, 요로상피암 치료를 위해 전이부위절제술을 받은 65세 이상의 497명의 환자를 대상으로 한 인구 기반 분석에서는 신중하게 선별된 환자들에서 전이부위절제술이 안전하며 장기 생존과 연관될 수 있음을 밝혔다.

반면, 2004년부터 2016년까지의 미국 국립암 데이터베이스 자료를 기반으로 진행된 연구에서는 전이부위절제술을 받은 요로상피암 환자와 받지 않은 환자 사이에 전체 생존율(OS)에서 차이가 없다고 보고했다(HR, 0.94; 95% CI, 0.83-1.07; P = 0.38). 이 연구에서 전이성 요로상피암 환자의 7%가 전이부위절제술로 치료되었으며, 전이부위절제술을 받은 환자들은 평균적으로 젊고, cT3 이상의 질병을 가지고 있었으며, 원발 종양에 대해 근치적 수술을 받고 전신 치료를 시행받았다고 보고했다. 방광암에서 전이부위절제술을 뒷받침하는 증거가 제한적이고 다소 상충되며, 수술이 흔히 광범위하고 어려운 특성을 가진다는 점에서, 환자의 기능 상태, 동반 질환 및 임상 상황을 고려하여 전이부위절제술에 적합한 환자를 신중하게 선별하는 것이 중요하다.

3. 분자/유전자 검사

4A기 및 4B기 혹은 3A기 방광암에서 진단 시 치료 결정을 돕고 후속 치료의 지연을 방지할 목적으로 분자/유전자 검사의 시행이 권고된다. 치료의 적격 여부를 결정하는 것뿐만 아니라, 분자/유전체 검사는 임상 시험 적격성 검사에도 사용될 수 있다. 미국 식품의약국의 얼다피티닙(erdafitinib) 승인에 따라, FGFR3 또는 FGFR2 유전적 변이에 대한 분자 검사를 시행해야 한다. 시스플라틴을 투여받을 수 없는 특정 환자들의 경우, PD-L1 검사 결과에 따라 1차 치료요법으로 면역관문 억제제 아테졸리주맙(Atezolizumab)을 고려할 수 있다. 유전적 변이는 방광암에서 흔하게 나타나며, 암 게놈 아틀라스(Cancer Genome Atlas)의 데이터에 따르면 방광암은 변이가 세 번째로 높은 암으로 분류된다. 또한 요로상피암 295건에 대한 포괄적인 유전체 프로파일링을 조사한 결과, 93%에서 한가지 이상의 임상적으로 관련된 유전적 변화가 있었으며, 사례당 평균 2.6개의 임상적으로 관련된 유전적 변화가 발견되었다. 가장 흔하게 확인된 임상적으로 관련된 유전적 변화는 Cyclin-Dependent Kinase Inhibitor 2A (CDKN2A, 34%), FGFR3 (21%), Phosphatidylinositol 3-Kinase Catalytic Subunit Alpha (PIK3CA, 20%), ERBB2 (17%)였다.

4. 전이성 질환에 대한 화학요법

화학요법 처방은 환자의 심장 질환, 신장 질환 등 의학적 합병증 유무와 질병 범위에 따른 위험도에 따라 달라진다. 일반적으로 수행 상태가 양호하고, 간, 폐 또는 뼈의 병변이 없으며, 알칼리성 인산분해효소 또는 젓산 탈수소효소가 정상 수준을 보이는 양호한 위험 등급의 환자들에서 화학요법에 의한 장기 생존이 보고된다. 반면, 수행 상태가 불량하고 내장 전이를 가진 나쁜 위험 등급의 환자들은 다제 화학요법을 견디지 못하고 치료를 위한 필수 조건인 완전 관해를 거의 보이지 않는다.

GC와 ddMVAC은 임상적 이익이 입증된 흔히 사용되는 복합화학요법이다. 국소 진행성 또는 전이성 질환을 가진 405명의 환자를 대상으로 GC 또는 표준 28일 주기의 MVAC 중 하나의 군으로 무작위로 배정한 국제적 대규모 3상 임상연구에서, 19개월의 추적 관찰기간동안 두 군 간에 유사한 전체 생존기간과 진행까지 걸린 시간이 보고되었다. GC 군에서 약제 독성에 의한 사망률이 MVAC 군 보다 적었지만(1% 대 3%) 통계적으로 유의미하지 않았다. 5년 후에 발표된 업데이트된 분석에서 GC가 MVAC에 비해 생존(전체 생존율, 13.0% 대 15.3%; 무진행 생존율, 9.8% 대 11.3%)면에서 우월하지 않음이 확인되었다. 또 다른 대규모 무작위 배정 3상 임상연구에서는 ddMVAC을 표준 28일 주기의 MVAC과 비교했다. 7.3년의 추적 관찰에서 생존율은, ddMVAC 군에서 24.6%, 표준 MVAC 군에서 13.2%였다. 각 군에서 약제 독성에 의한 사망은 1명씩 발생했지만, ddMVAC 군에서 전반적으로 독성이 적었다. 현재 GC와 ddMVAC은 전이성 질환 환자에서 category 1으로 권고되는 치료법이다.

수행 상태는 치료 방법 선택에 큰 영향을 미친다. 간이나 신장 기능이 좋지 않거나 심각한 합병증이 있는 환자들에게는 독성이 낮은 치료 방법이 권장된다. 시스플라틴에 적합하지 않고 PD-L1을 발현하는 환자들, 혹은 플래티늄을 포함한 화학요법에 적합하지 않은 환자들에서, 아테졸리주맙이나 펌브롤리주맙이 1차 치료 옵션으로 적절하다. 또한, GFR이 60 mL/min 미만인 환자들과 같이 시스플라틴에 적합하지 않은 전이성 질환에서, 시스플라틴 대신 카보플라틴을 사용할 수 있다. 2등급의 수행 상태를 보이는 환자들을 대상으로 두 가지 카보플라틴을 이용한 치료 방법을 평가한 2/3상 임상연구에서, 젤시타빈과 카보플라틴을 병용한 경우, 전체 반응률(overall response rate)은 42%, 메토티렉세이트, 카보플라틴, 빈블라스틴을 병용한 경우 30%였다. 그러나 신장 기능이 GFR이 60 mL/min 미만으로 저하된 환자들 사이에서는 반응률이 각각 26%와 20%로 떨어졌고, 독성은 증가했다. 탁센 제제는 방광암 치료 옵션으로 활성이 있음이 입증되었다. 국소 진행성 또는 전이성 방광암 환자 626명을 대상으로 한 무작위 배정 3상 임상연구에서, GC와 GC에 파클리탁셀을 추가한 치료법을 비교했다. 파클리탁셀을 추가한 군에서 반응률은 높았지만 전체 생존율의 이점은 크지 않았다. 적합한 환자들(92%)을 대상으로 분석

했을 때, 3가지 약물을 사용한 군이 3.2개월의 작지만 통계적으로 유의한 생존 이점을 보였다($P = 0.03$). 발열성 호중구 감소증의 발생률은 파클리탁셀을 추가한 군에서 유의미하게 높았다(13.2% 대 4.3%; $P < 0.001$). 여러 1-2상 임상연구를 통해 시스플라틴/팍스리탁셀, 쯤시타빈/팍스리탁셀, 시스플라틴/쯤시타빈/팍스리탁셀, 카보플라틴/쯤시타빈/팍스리탁셀, 시스플라틴/쯤시타빈/도세탁셀 등의 치료법이 방광암 환자에서 대안이 될 수 있음을 보였다. 이러한 대안적인 치료 방법들은 1차 치료요법으로 권고되지 않지만, 신장 기능 장애나 다른 합병증으로 인해 시스플라틴을 사용할 수 없는 환자들에서 고려할 수 있다. 또한, 아테졸리주맙과 펨브롤리주맙이라는 두 가지 면역관문 억제제가 특정 환자들에서 1차 치료요법으로 포함되어 있다.

전이성 질환을 가진 환자들에서 화학요법 2-3주기 시행 후, 반응평가가 시행되어야 하며, 치료 반응이 확인되거나 안정적인 상태가 유지되는 경우 2주기의 치료가 지속된다. 화학요법은 반응에 따라 최대 6주기까지 계속될 수 있다. 2주기 후에 반응이 없거나 심각한 합병증이 발생한 경우, 환자의 현재 건강 상태, 질병 범위, 특정 이전 치료를 고려하여 치료 방법을 변경하는 것이 권장된다. 수술이나 방사선 치료는 치료 후 절제 불가능한 기본 종양에 대한 주요 부분 반응을 보이거나 치료 후 절제 가능한 단일 잔여 병변이 있는 환자들에게 선택적으로 시행할 수 있다.

(1) 아벨루맙 유지요법

전이성 질환을 가진 환자들에서 플래티넘 기반의 1차 화학요법 과정을 거치면서 반응을 보이거나 질병이 안정된 경우, PD-L1 억제제인 아벨루맙으로 유지 치료를 하는 것이 권고된다. 무작위 배정 3상 임상연구인 JAVELIN Bladder 100에서, 아벨루맙 유지요법을 받은 환자들에서 최적의 지지 치료만 받은 환자들에 비해 전체 생존기간이 유의하게 연장되었음을 보여주었다 (전체 생존 기간 중간값, 21.4개월 대 14.3개월; HR, 0.69; 95% CI, 0.56-0.86; $P = 0.001$). 생존 기간 연장의 이점은 PD-L1 발현을 보인 환자군을 포함한 모든 하위 그룹에서 관찰되었다. 3등급 이상의 부작용은 아벨루맙 유지치료 군의 47.4%에서 보고되었으며, 최적의 지지 치료만 받은 환자들에서는 25.2%였다. 이러한 긍정적인 생존을 자료에 기반하여, 아벨루맙 유지요법은 1등급 권고사항(category 1)으로 지정되었다.

5. 면역관문 억제제와 표적 치료

대부분의 전이성 질환 환자들에게 플래티넘 기반 화학요법이 1차 치료로 권고되며, 이 경우 평균 생존 기간은 9에서 15개월이다. 하지만 이러한 유형의 화학요법 후 재발하는 질환을 가진 환자들에서는 평균 생존 기간이 5에서 7개월로 줄어든다. 몇몇 새로운 약제들, 특히 면역관문 억제제들은 표준 치료에 비해 개선된 결과를 보여주었으며, 전이성 요로상피암에 대해 효과적임이 입증되었다. 또한 FGFR 억제제인 에르다피티닙과 항체-약물 복합체인 엔포르투맙 베도틴(enfortumab vedotin), 사시투주맙 고비테칸(sacituzumab govitecan)도 이전에 치료받은 요로상피암 치료에 효과적임을 보여주었다.

(1) 펨브롤리주맙

펨브롤리주맙은 PD-1 억제제로, 플래티넘 기반 치료를 받은 후 진행되거나 전이된 방광암 환자들을 대상으로 한 2차 치료제로 권고된다(category 1). 플래티넘 기반 화학요법 후 재발하거나 진행된 요로상피암 환자 542명을 대상으로 진행된 개방형, 무작위 배정, 3상 임상시험에서, 펨브롤리주맙은 화학요법(파클리탁셀, 도세탁셀, 또는 빈플루딘)에 비해 전체 생존 기간 연장에 이점이 있음을 보였다(10.3 대 7.4개월; $P = 0.002$). 또한, 펨브롤리주맙은 화학요법에 비해 3-5등급 부작용이 적었다(15.0% 대 49.4%). 이러한 결과는 2년 이상의 추적관찰을 통한 장기 연구에서도 입증되어, 펨브롤리주맙이 화학요법에 비해 1년 및 2년 전체 생존기간과 무진행 생존기간의 연장에 이점이 있음을 보였다.

이전에 치료받지 않은 절제 불가능한, 진행성, 또는 전이성 요로상피암 환자 1010명 환자를 대상으로 한 3상 임상시험

KEYNOTE-361에서, 펌브롤리주맙과 플래티넘 기반 화학요법의 병합치료군, 펌브롤리주맙 단독치료군, 또는 플래티넘 기반 화학요법 단독치료군 간에 중앙학적 결과를 비교하였다. 31.7개월에 걸친 추적 관찰 후, 펌브롤리주맙과 플래티넘 기반 화학요법의 병합치료가 화학요법 단독치료에 비해 무진행 생존율(PFS) 및 전체 생존율(OS) 측면에서 명백한 이점이 없었다(무진행 생존율의 경우 8.3 대 7.1개월; $P = 0.0033$, 전체 생존율의 경우 17.0 대 14.3개월; $P = 0.0407$). 또한, 1차 치료로서 펌브롤리주맙 대 화학요법 단독의 분석에서는 전체 인구에 대해 전체 생존기간이 유사했으며(14.3 대 15.6개월), 이는 PD-L1 발현을 보이는 환자군에서도 마찬가지였다(16.1 대 15.2개월). 이 결과를 기반으로 플래티넘 기반 화학요법에 적합하지 않은 환자의 1차 치료요법으로 펌브롤리주맙의 사용이 승인되었다.

(2) 아테졸리주맙

다기관 2상 임상시험 IMvigor210에서, 시스플라틴에 적합하지 않은 국소 진행성 또는 전이성 요로상피암 환자 119명을 대상으로 아테졸리주맙을 사용한 1차 치료의 유효성을 평가하였다. 전체 반응율이 23%, 완전관해율이 9%로 나타났고, 전체 생존 기간의 중간값은 15.9개월이었다. 2018년 5월 펌브롤리주맙과 아테졸리주맙을 1차 단독 치료제로 사용하는 것에 대한 안전성 문제가 제기되어, 아테졸리주맙의 1차 치료요법은, 시스플라틴에 적합하지 않고 종양이 PD-L1을 발현하는 환자들, 또는 플래티넘 기반 화학요법에 적합하지 않은 환자들로 제한되었다.

다기관 3상 임상시험 IMvigor130에서, 이전에 치료받지 않은 국소 진행성 또는 전이성 요로상피암 환자 1213명을 세 가지 치료 그룹 중 하나로 무작위 배정했다: 아테졸리주맙과 플래티넘 기반 화학요법 병용치료(그룹 A), 아테졸리주맙 단독치료(그룹 B), 또는 위약과 플래티넘 기반 화학요법(그룹 C). 화학요법에는 젤시타빈과 시스플라틴 또는 카보플라틴의 병합요법이 포함되었다. 전체 환자(ITT) 집단에서 그룹 A의 무진행 생존기간의 중간값은 8.2개월, 그룹 C는 6.3개월이었다. 그룹 A의 전체 생존기간 중간값은 16.0개월로, 그룹 C의 13.4개월에 비해 길었다(HR, 0.83; 0.69-1.00; 단방향 $p = 0.027$). 그룹 B와 그룹 C의 비교에서는 전체 생존기간 중간값이 각각 15.7개월과 13.1개월이었다. 2022년 11월 제조사는 IMvigor130 시험에서 아테졸리주맙과 화학요법 병용치료의 생존율 이점이 입증되지 않아 아테졸리주맙의 1차 치료요법을 자발적으로 철회하였다.

플래티넘 기반 화학요법 후 진행된 국소 진행성 또는 전이성 요로상피암 환자 931명을 대상으로 아테졸리주맙과 화학요법(빈플루딘, 팍스리탁셀, 도세탁셀)을 비교한 다기관 무작위 배정 3상 임상연구 IMvigor211에서, PD-L1 발현 양성을 보이는 환자들($n = 234$)의 전체 생존기간 중간값이 아테졸리주맙과 화학요법 간에 유의한 차이를 보이지 않았다(11.1 대 10.6개월; $P = 0.41$). 또한 전체 반응율도 아테졸리주맙과 화학요법 간에 유의한 차이는 없었다(23% 대 22%). 다만, 안전성에서는 아테졸리주맙이 화학요법에 비해 뛰어난 결과를 보였다. 2021년 3월, 제조사는 플래티넘 기반 화학요법 이후 진행된 국소 진행성 또는 전이성 요로상피암 환자들에서 아테졸리주맙의 사용을 자발적으로 철회하였다.

따라서 플래티넘 기반 화학요법 후 2차 치료로 아테졸리주맙이 권고되지 않지만, 시스플라틴에 적합하지 않고 종양이 PD-L1을 발현하는 환자들, 또는 플래티넘 기반 화학요법에 적합하지 않은 환자들에서 여전히 권고되고 있다.

(3) 니볼루맙

국소 진행성 또는 전이성 요로상피암 환자들을 대상으로 한 2상 임상시험에서, 적어도 하나의 플래티넘 기반 화학요법 이후 진행된 환자 265명 중 52명(19.6%; 95% CI, 15.0-24.9)이 니볼루맙 치료에 반응을 보였다. 연구에 등록된 270명의 환자 중, 18%에서 3등급 또는 4등급의 치료 관련 부작용이 보고되었고, 3명에서 치료와 관련된 사망이 발생했다. 전체 생존기간의 중간값은 8.74개월(95% CI, 6.05-)이었다. PD-L1 발현이 1% 미만인 경우와 1% 이상인 경우 전체 생존기간은 각각 5.95와 11.3개월이었다. 이러한 결과는 24.4% (95% CI, 15.3%-35.4%)의 반응률을 보고했던 1/2상 임상연구의 결과와 유사하다. 이 연구에 참여한 78명의 환자 중 2명에서 5등급의 치료 관련 부작용이 발생했으며, 22%에서 3-4등급의 치료 관련

부작용이 보고되었다. 동일한 1/2상 임상연구의 추가 추적관찰(최소 37.7개월) 결과에서 니볼루맵 단독 치료에 대한 반응률이 25.6% (95% CI, 16.4%–36.8%)로 보고되었다.

(4) 아벨루맵

플래티넘에 반응하지 않는 44명의 환자를 대상으로 한 1b상 임상시험에서, 아벨루맵 치료는 18.2%의 반응률(완전 관해 5건, 부분 반응 3건)을 보였다. 무진행 생존기간의 중간값(PFS)은 11.6주, 전체 생존기간의 중간값은 13.7개월이었으며, 치료 12개월째 전체 생존율은 54.3%로 나타났다. 6.8%의 환자에서 3-4등급의 치료 관련 부작용이 발생했다. 동일한 임상시험의 두 확장된 코호트 (플래티넘에 반응하지 않는 전이성 요로상피암 환자들 또는 시스플라틴 기반 화학요법에 적합하지 않은 환자들)에 대한 분석 결과에서, 플래티넘 치료 후 최소 6개월의 추적 관찰을 시행한 161명의 환자 중, 전체 반응율은 17%였으며, 완전 반응 6%, 부분 반응 11%를 보고했다. 아벨루맵으로 치료받은 환자들 중 8%에서 3-4등급의 치료 관련 부작용이 발생했다.

(5) 얼다피티닙

이전에 화학요법을 시행 받았거나 시스플라틴에 적합하지 않아 화학요법 경험이 없는, FGFR 변이 양성을 보이는 환자 99명을 대상으로 한 2상 임상시험에서, 얼다피티닙 치료는 전체 반응율 40% (95% CI, 31%–50%), 3%는 완전 관해, 37%는 부분 반응을 보였다. 이전에 면역관문 억제제 치료를 받은 환자들 중에서 전체 반응율은 59%였다. 무진행 생존기간의 중간값은 5.5개월, 전체 생존기간의 중간값은 13.8개월이었다. 3등급 이상의 치료 관련 부작용은 환자의 46%에서 보고되었고, 13%의 환자들 이 부작용으로 인해 치료를 중단했다. 이러한 결과를 바탕으로 플래티넘 기반 화학요법 중 또는 그 이후에 진행된 국소 진행성 또는 전이성 요로상피암 환자들에서, FGFR3 또는 FGFR2 유전적 변이가 양성일 경우, 얼다피티닙의 사용이 승인되었다.

(6) 엔포르투맵 베도틴

엔포르투맵 베도틴은 Nectin-4 특이적 항체-약물 복합체로, 플래티넘 기반 화학요법과 PD-1/PD-L1 면역관문 억제제 치료를 시행받은 전이성 요로상피암 환자 125명을 대상으로 진행된 단일군 2상 임상연구인 EV-201에서 유효성에 대한 평가가 이루어졌다. 전체 반응율은 44% (95% CI, 35.1%–53.2%)였으며, 이 중 12%는 완전 관해를 보였다. 간 전이가 확인된 환자군과 이전 면역관문 억제제 치료에 반응하지 않은 환자들에서도 유사한 반응률이 관찰되었다. 반응 지속 기간(duration of response)의 중간값은 7.6개월이었다. 3등급 이상의 치료 관련 부작용은 환자의 54%에서 보고되었고, 치료 관련 AEs로 인해 환자의 32%에서 용량 감소나 치료 중단이 발생했다. 이후 플래티넘 기반 화학요법과 면역관문 억제제 치료를 시행받은 진행성 요로상피암 환자 608명을 대상으로 진행된 무작위 배정 3상 임상시험 EV-301에서, 11.1개월의 추적 관찰 후 엔포르투맵 베도틴이 화학요법(도세탁셀 또는 팍스리탁셀 또는 빈플루닌)에 비해 전체 생존기간에서 이점을 보였다 (12.88 대 8.97개월; HR, 0.70; 95% CI, 0.56–0.89; P = 0.001). 무진행 생존기간의 중간값 역시 엔포르투맵 베도틴에서 더 길었다(5.55 대 3.71개월; HR, 0.62; 95% CI, 0.51–0.75; P < 0.001). 3등급 이상의 부작용 발생률은 두 군에서 비슷했으며, 엔포르투맵 베도틴 그룹에서는 51.4%, 화학요법 그룹에서는 49.8%였다.

엔포르투맵 베도틴은 또한 2차 치료요법으로서의 유효성에 대해 평가가 이루어졌다. 2상 임상시험 EV-201의 코호트2에서, 시스플라틴 기반 화학요법에 적합하지 않고, PD-1 또는 PD-L1 면역관문 억제제 치료를 시행받은 환자 91명이 등록되었다. 엔포르투맵 베도틴 치료를 받은 89명의 환자에서 전체 반응율은 52% (95% CI, 41%–62%)였으며, 20%의 환자가 완전 관해를 보였다. 55% 환자에서 3등급 이상의 부작용이 관찰되었고, 치료와 관련된 사망은 4건으로 보고되었다. 플래티넘 또는 다른 비플래티넘 기반 화학요법 후 2차 치료로서 엔포르투맵 베도틴 사용을 지지하는 자료는 면역관문 억제제 사용 후

자료보다 제한적이지만, 1상 용량 증량/확장 임상연구 EV-101에는 면역관문 억제제 치료를 이전에 받지 않은 전이성 요로상피암 환자들도 포함되었다. 이러한 23명의 환자 중 43.5%가 엔포르투맵 베도틴 치료에 대한 임상 반응을 보였다. 엔포르투맵 베도틴은, 시스플라틴 기반 화학요법에 적합하지 않고 하나 이상의 이전 치료를 받은 국소 진행성 또는 전이성 요로상피암 환자에서 2차 치료로서 사용할 수 있다.

(7) 사시투주맵 고비테칸

사시투주맵 고비테칸은 Trop-2 특이적 항체에 SN-38이 결합된 항체-약물 복합체로, SN-38은 국소이성질화효소1(topoisomerase1) 억제제인 이리노테칸(irinotecan)의 활성 대사물질이다. 2상 임상시험 TROPHY-U-01의 코호트 1에서, 국소 진행성, 불가능한 절제, 또는 전이성 요로상피암 환자 113명이 포함되었으며, 이전 플래티넘 기반 화학요법 및 PD-1/PD-L1 면역관문 억제제 치료 후 진행된 상태였다. 사시투주맵 고비테칸 치료 후 중간값 9.1개월 간의 추적 관찰에서, 전체 반응율은 27% (95% CI, 19.5%-36.6%)였으며, 77% 환자에서 측정 가능한 질병의 감소를 보였다. 반응 지속 기간의 중간값은 7.2개월(95% CI, 4.7-8.6개월), 무진행 생존기간의 중간값은 5.4개월(95% CI, 3.5-7.2개월), 전체 생존기간의 중간값은 10.9개월(95% CI, 9.0-13.8개월)이었다. 3등급 이상의 치료 관련 부작용은 호중구 감소증(35%), 백혈구 감소증(18%), 빈혈(14%), 설사(10%), 발열성 호중구 감소증(10%)이었다. 연구에 참여한 환자의 6%는 치료 관련 부작용으로 인해 치료를 중단했다.

6. 전이성 질환에 대한 전신 치료

전이성 요로상피암 환자들이 시스플라틴 함유 치료에 적합할 경우, GC 또는 성장 인자 지원을 받는 ddMVAC을 1차 치료로 권고된다(category 1). 시스플라틴에 적합하지 않고 카보플라틴에 적합한 환자는 우선적으로 카보플라틴과 젠시타빈을 병용요법이 1차 치료로 권고된다. 1차 치료로 플래티넘 함유 화학요법 시행 이후 질병의 진행이 없는 경우, 아벨루맵 유지요법이 권고된다(category 1).

시스플라틴 기반 화학요법에 적합하지 않은 전이성 요로상피암 환자들의 경우, 펌브롤리주맵은 플래티넘 기반 화학요법에 적합하지 않거나 플래티넘 기반 신보조화학요법 혹은 보조화학요법 후 12개월 내에 질병 진행이 있는 환자들을 위한 선호되는 1차 치료로 간주된다. 아테졸리주맵은 시스플라틴 기반 화학요법에 적합하지 않고 PD-L1 발현 양성을 보이는 환자들(category 2B) 또는 플래티넘 기반 화학요법에 적합하지 않은 환자들(category 3)에서 1차 치료 옵션이다. 젠시타빈 단독요법 또는 팍스리탁셀과 병용요법, 또는 이포스파마이드, 독소루비신, 젠시타빈의 병용요법과 같은 여러 화학요법도 일부 환자들에게 적절한 1차 치료 옵션이 될 수 있다.

2차 치료요법의 선택은 1차 치료에 따라 다르다. 1차로 플래티넘 기반 화학요법을 시행받았다면, 펌브롤리주맵(category 1), 니볼루맵, 아벨루맵, 얼다피티닙(FGFR3 또는 FGFR2 유전 변이 확인된 경우), 또는 엔포르투맵 베도틴이 선호되는 2차 치료요법이다. 플래티넘 기반 화학요법 후 무진행 생존기간이 1년 이상이었다면, 플래티넘 기반 화학치료를 다시 고려할 수 있다⁽¹²²⁾. 면역관문 억제제를 1차 치료요법으로 시행받았다면, 선호되는 2차 치료요법으로는, 시스플라틴에 적합하지 않은 경우 카보플라틴과 젠시타빈의 병용요법, 시스플라틴에 적합한 경우 GC 또는 성장 인자 지원을 받는 ddMVAC가 있다.

플래티넘 기반 화학요법과 면역관문 억제제 치료 이후 후속 치료로는, 엔포르투맵 베도틴(category 1) 또는 얼다피티닙(FGFR3 또는 FGFR2 유전 변이 확인된 경우)이 권고된다. 여러 화학요법들과 항체-약물 복합체인 사시투주맵 고비테칸도 선택가능한 치료이며, 임상 시험 참여도 강력히 권고된다.

References

- Raj GV, Iasonos A, Herr H, Donat SM. Formulas calculating creatinine clearance are inadequate for determining eligibility for cisplatin-based chemotherapy in bladder cancer. *Journal of Clinical Oncology*. 2006;24(19):3095-100.
- Ebner L, Bütikofer Y, Ott D, Huber A, Landau J, Roos JE, et al. Lung nodule detection by microdose CT versus chest radiography (standard and dual-energy subtracted). *American Journal of Roentgenology*. 2015;204(4):727-35.
- Kang EY, Staples CA, McGuinness G, Primack SL, Müller NL. Detection and differential diagnosis of pulmonary infections and tumors in patients with AIDS: value of chest radiography versus CT. *AJR American journal of roentgenology*. 1996;166(1):15-9.
- Ha HK, Koo PJ, Kim S-J. Diagnostic accuracy of F-18 FDG PET/CT for preoperative lymph node staging in newly diagnosed bladder cancer patients: a systematic review and meta-analysis. *Oncology*. 2018;95(1):31-8.
- Verma S, Rajesh A, Prasad SR, Gaitonde K, Lall CG, Mouraviev V, et al. Urinary bladder cancer: role of MR imaging. *Radiographics*. 2012;32(2):371-87.
- Rai BP, Bondad J, Vasdev N, Adshead J, Lane T, Ahmed K, et al. Robotic versus open radical cystectomy for bladder cancer in adults. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. 2019(4).
- Bochner BH, Dalbagni G, Marzouk KH, Sjoberg DD, Lee J, Donat SM, et al. Randomized trial comparing open radical cystectomy and robot-assisted laparoscopic radical cystectomy: oncologic outcomes. *European urology*. 2018;74(4):465-71.
- Parekh DJ, Reis IM, Castle EP, Gonzalgo ML, Woods ME, Svatek RS, et al. Robot-assisted radical cystectomy versus open radical cystectomy in patients with bladder cancer (RAZOR): an open-label, randomised, phase 3, non-inferiority trial. *The Lancet*. 2018;391(10139):2525-36.
- Gamé X, Mallet R, Guillotreau J, Berrogain N, Mouzin M, Vaessen C, et al. Uterus, fallopian tube, ovary and vagina-sparing laparoscopic cystectomy: technical description and results. *European urology*. 2007;51(2):441-6.
- Koie T, Hatakeyama S, Yoneyama T, Hashimoto Y, Kamimura N, Ohyama C. Uterus-, fallopian tube-, ovary-, and vagina-sparing cystectomy followed by U-shaped ileal neobladder construction for female bladder cancer patients: oncological and functional outcomes. *Urology*. 2010;75(6):1499-503.
- Shariat SF, Palapattu GS, Karakiewicz PI, Rogers CG, Vazina A, Bastian PJ, et al. Discrepancy between clinical and pathologic stage: impact on prognosis after radical cystectomy. *European urology*. 2007;51(1):137-51.
- Wright JL, Lin DW, Porter MP. The association between extent of lymphadenectomy and survival among patients with lymph node metastases undergoing radical cystectomy. *Cancer: Interdisciplinary International Journal of the American Cancer Society*. 2008;112(11):2401-8.
- Konety BR, Joslyn SA, O'DONNELL MA. Extent of pelvic lymphadenectomy and its impact on outcome in patients diagnosed with bladder cancer: analysis of data from the Surveillance, Epidemiology and End Results Program data base. *The Journal of urology*. 2003;169(3):946-50.
- Herr HW, Faulkner JR, Grossman HB, Natale RB, deVere White R, Sarosdy MF, et al. Surgical factors influence bladder cancer outcomes: a cooperative group report. *Journal of clinical oncology*. 2004;22(14):2781-9.
- Herr HW, Bochner BH, Dalbagni G, Donat SM, Reuter VE, Bajorin DF. Impact of the number of lymph nodes retrieved on outcome in patients with muscle invasive bladder cancer. *The Journal of urology*. 2002;167(3):1295-8.
- Leissner J, Hohenfellner R, Thüroff J, Wolf H. Lymphadenectomy in patients with transitional cell carcinoma of the uri-

- nary bladder; significance for staging and prognosis. *BJU international*. 2000;85(7):817-23.
- Lerner SP, Tangen C, Svatek RS, Daneshmand S, Pohar KS, Skinner EC, et al. SWOG S1011: A phase III surgical trial to evaluate the benefit of a standard versus an extended lymphadenectomy performed at time of radical cystectomy for muscle invasive urothelial cancer. *American Society of Clinical Oncology*; 2023.
 - of Trialists IC, Finnbladder NBCSG, de Tratamiento Oncologico CUE, Group ABCS, Group NCIoCCT. International phase III trial assessing neoadjuvant cisplatin, methotrexate, and vinblastine chemotherapy for muscle-invasive bladder cancer: long-term results of the BA06 30894 trial. *Journal of Clinical Oncology*. 2011;29(16):2171.
 - Vale C. Neoadjuvant chemotherapy in invasive bladder cancer: update of a systematic review and meta-analysis of individual patient data: advanced bladder cancer (ABC) meta-analysis collaboration. *European urology*. 2005;48(2):202-6.
 - Winquist E, Kirchner TS, Segal R, Chin J, Lukka H. Neoadjuvant chemotherapy for transitional cell carcinoma of the bladder: a systematic review and meta-analysis. *The Journal of urology*. 2004;171(2):561-9.
 - Sherif A, Holmberg L, Rintala E, Mestad O, Nilsson J, Nilsson S, et al. Neoadjuvant cisplatin based combination chemotherapy in patients with invasive bladder cancer: a combined analysis of two Nordic studies. *European urology*. 2004;45(3):297-303.
 - Grossman HB, Natale RB, Tangen CM, Speights V, Vogelzang NJ, Trump DL, et al. Neoadjuvant chemotherapy plus cystectomy compared with cystectomy alone for locally advanced bladder cancer. *New England Journal of Medicine*. 2003;349(9):859-66.
 - Kitamura H, Hinotsu S, Tsukamoto T, Shibata T, Mizusawa J, Kobayashi T, et al. Effect of neoadjuvant chemotherapy on health-related quality of life in patients with muscle-invasive bladder cancer: results from JCOG0209, a randomized phase III study. *Japanese Journal of Clinical Oncology*. 2020;50(12):1464-9.
 - Audenet F, Sfakianos JP, Waingankar N, Ruel NH, Galsky MD, Yuh BE, et al., editors. A delay \geq 8 weeks to neoadjuvant chemotherapy before radical cystectomy increases the risk of upstaging. *Urologic Oncology: Seminars and Original Investigations*; 2019: Elsevier.
 - Sternberg C, De Mulder P, Schornagel J, Theodore C, Fossa S, Van Oosterom A, et al. Seven year update of an EORTC phase III trial of high-dose intensity M-VAC chemotherapy and G-CSF versus classic M-VAC in advanced urothelial tract tumours. *European journal of cancer*. 2006;42(1):50-4.
 - Plimack ER, Hoffman-Censits JH, Viterbo R, Trabulsi EJ, Ross EA, Greenberg RE, et al. Accelerated methotrexate, vinblastine, doxorubicin, and cisplatin is safe, effective, and efficient neoadjuvant treatment for muscle-invasive bladder cancer: results of a multicenter phase II study with molecular correlates of response and toxicity. *Journal of clinical oncology*. 2014;32(18):1895.
 - Choueiri TK, Jacobus S, Bellmunt J, Qu A, Appleman LJ, Tretter C, et al. Neoadjuvant dose-dense methotrexate, vinblastine, doxorubicin, and cisplatin with pegfilgrastim support in muscle-invasive urothelial cancer: pathologic, radiologic, and biomarker correlates. *Journal of clinical oncology*. 2014;32(18):1889.
 - Yuh BE, Ruel N, Wilson TG, Vogelzang N, Pal SK. Pooled analysis of clinical outcomes with neoadjuvant cisplatin and gemcitabine chemotherapy for muscle invasive bladder cancer. *The Journal of urology*. 2013;189(5):1682-6.
 - Niedersüss-Beke D, Puntus T, Kunit T, Grünberger B, Lamche M, Loidl W, et al. Neoadjuvant chemotherapy with gemcitabine plus cisplatin in patients with locally advanced bladder cancer. *Oncology*. 2017;93(1):36-42.
 - Khaled HM, Shafik HE, Zabhloul M, Ghoneim M, Saber R, Manie M, et al. Gemcitabine and cisplatin as neoadjuvant

- chemotherapy for invasive transitional and squamous cell carcinoma of the bladder: effect on survival and bladder preservation. *Clinical Genitourinary Cancer*. 2014;12(5):e233-e40.
- Dash A, Pettus IV JA, Herr HW, Bochner BH, Dalbagni G, Donat SM, et al. A role for neoadjuvant gemcitabine plus cisplatin in muscle-invasive urothelial carcinoma of the bladder: a retrospective experience. *Cancer*. 2008;113(9):2471-7.
 - Flaig TW, Tangen CM, Daneshmand S, Alva A, Lerner SP, Lucia MS, et al. A randomized phase II study of coexpression extrapolation (COXEN) with neoadjuvant chemotherapy for bladder cancer (SWOG S1314; NCT02177695). *Clinical Cancer Research*. 2021;27(9):2435-41.
 - Pfister C, Gravis G, Fléchon A, Soulié M, Guy L, Laguerre B, et al. Randomized phase III trial of dose-dense methotrexate, vinblastine, doxorubicin, and cisplatin, or gemcitabine and cisplatin as perioperative chemotherapy for patients with muscle-invasive bladder cancer. Analysis of the GETUG/AFU V05 VESPER trial secondary endpoints: chemotherapy toxicity and pathological responses. *European Urology*. 2021;79(2):214-21.
 - Pfister C, Gravis G, Fléchon A, Chevreau C, Mahammed H, Laguerre B, et al. Dose-dense methotrexate, vinblastine, doxorubicin, and cisplatin or gemcitabine and cisplatin as perioperative chemotherapy for patients with nonmetastatic muscle-invasive bladder cancer: results of the GETUG-AFU V05 VESPER trial. *Journal of Clinical Oncology*. 2022;40(18):2013-22.
 - Lehmann J, Franzaring L, Thüroff J, Wellek S, Stöckle M. Complete long-term survival data from a trial of adjuvant chemotherapy vs control after radical cystectomy for locally advanced bladder cancer. *BJU international*. 2006;97(1):42-7.
 - Stöckle M, Wellek S, Meyenburg W, Voges GE, Fischer U, Gertenbach U, et al. Radical cystectomy with or without adjuvant polychemotherapy for non-organ-confined transitional cell carcinoma of the urinary bladder: prognostic impact of lymph node involvement. *Urology*. 1996;48(6):868-75.
 - Skinner DG, Daniels JR, Russell CA, Lieskovsky G, Boyd SD, Nichols P, et al. The role of adjuvant chemotherapy following cystectomy for invasive bladder cancer: a prospective comparative trial. *The Journal of urology*. 1991;145(3):459-64.
 - Vale CL. Adjuvant chemotherapy in invasive bladder cancer: a systematic review and meta-analysis of individual patient data: Advanced Bladder Cancer (ABC) Meta-analysis Collaboration. *European urology*. 2005;48(2):189-201.
 - Leow JJ, Martin-Doyle W, Rajagopal PS, Patel CG, Anderson EM, Rothman AT, et al. Adjuvant chemotherapy for invasive bladder cancer: a 2013 updated systematic review and meta-analysis of randomized trials. *European urology*. 2014;66(1):42-54.
 - Galsky MD, Stensland KD, Moshier E, Sfakianos JP, McBride RB, Tsao C-K, et al. Effectiveness of adjuvant chemotherapy for locally advanced bladder cancer. *Journal of Clinical Oncology*. 2016;34(8):825-32.
 - Kwon T, Jeong IG, Lee J, Lee C, You D, Hong B, et al. Adjuvant chemotherapy after radical cystectomy for bladder cancer: a comparative study using inverse-probability-of-treatment weighting. *Journal of cancer research and clinical oncology*. 2015;141:169-76.
 - Bajorin DF, Witjes JA, Gschwend JE, Schenker M, Valderrama BP, Tomita Y, et al. Adjuvant nivolumab versus placebo in muscle-invasive urothelial carcinoma. *New England Journal of Medicine*. 2021;384(22):2102-14.
 - Bellmunt J, Hussain M, Gschwend JE, Albers P, Oudard S, Castellano D, et al. Adjuvant atezolizumab versus observation in muscle-invasive urothelial carcinoma (IMvigor010): a multicentre, open-label, randomised, phase 3 trial. *The Lancet Oncology*. 2021;22(4):525-37.
 - Zaghoul MS, Awwad HK, Akoush HH, Omar S, Soliman O, El Attar I. Postoperative radiotherapy of carcinoma in bilhar-

zial bladder: improved disease free survival through improving local control. *International Journal of Radiation Oncology* Biology* Physics*. 1992;23(3):511-7.

- Cozzarini C, Pellegrini D, Fallini M, Mandelli D, Rosso A, Bertini R, et al. 144 Reappraisal of the role of adjuvant radiotherapy in muscle-invasive transitional cell carcinoma of the bladder. *International Journal of Radiation Oncology, Biology, Physics*. 1999;3(45):221-2.
- Iwata T, Kimura S, Abufaraj M, Janisch F, Karakiewicz PI, Seebacher V, et al., editors. *The role of adjuvant radiotherapy after surgery for upper and lower urinary tract urothelial carcinoma: a systematic review*. *Urologic Oncology: Seminars and Original Investigations*; 2019: Elsevier.
- Zaghoul MS, Christodouleas JP, Smith A, Abdallah A, William H, Khaled HM, et al. Adjuvant sandwich chemotherapy plus radiotherapy vs adjuvant chemotherapy alone for locally advanced bladder cancer after radical cystectomy: a randomized phase 2 trial. *JAMA surgery*. 2018;153(1):e174591-e.
- Mak RH, Zietman AL, Heney NM, Kaufman DS, Shipley WU. Bladder preservation: optimizing radiotherapy and integrated treatment strategies. *BJU international*. 2008;102(9b):1345-53.
- Gakis G, Efstathiou J, Lerner SP, Cookson MS, Keegan KA, Guru KA, et al. ICUD-EAU International Consultation on Bladder Cancer 2012: radical cystectomy and bladder preservation for muscle-invasive urothelial carcinoma of the bladder. *European urology*. 2013;63(1):45-57.
- Fedeli U, Fedewa SA, Ward EM. Treatment of muscle invasive bladder cancer: evidence from the National Cancer Database, 2003 to 2007. *The Journal of urology*. 2011;185(1):72-8.
- Mohamed H, Salem M, Elnaggar M, Gabr A, Abdelrheem A. Trimodalities for bladder cancer in elderly: Transurethral resection, hypofractionated radiotherapy and gemcitabine. *Cancer/Radiothérapie*. 2018;22(3):236-40.
- Cheon J, Chung H, Song J, Choi YD. Efficacy of bladder-preserving therapy for patients with t3b, t4a, and t4b transitional cell carcinoma of the bladder. *Korean Journal of Urology*. 2010;51(8):525-30.
- Herr HW, Bajorin DF, Scher HI. Neoadjuvant chemotherapy and bladder-sparing surgery for invasive bladder cancer: ten-year outcome. *Journal of clinical oncology*. 1998;16(4):1298-301.
- Splinter T, Denis L, editors. *Restaging procedures, criteria of response, and relationship between pathological response and survival*. *Seminars in Oncology*; 1990.
- Gray PJ, Fedewa SA, Shipley WU, Efstathiou JA, Lin CC, Zietman AL, et al. Use of potentially curative therapies for muscle-invasive bladder cancer in the United States: results from the National Cancer Data Base. *European urology*. 2013;63(5):823-9.
- Housset M, Maulard C, Chretien Y, Dufour B, Delanian S, Huart J, et al. Combined radiation and chemotherapy for invasive transitional-cell carcinoma of the bladder: a prospective study. *Journal of clinical oncology*. 1993;11(11):2150-7.
- Shipley W, Winter K, Kaufman D, Lee W, Heney N, Tester W, 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. *Journal of clinical oncology*. 1998;16(11):3576-83.
- Shipley W, Kaufman D, Zehr Eea, Heney N, Lane S, Thakral H, et al. Selective bladder preservation by combined modality protocol treatment: long-term outcomes of 190 patients with invasive bladder cancer. *Urology*. 2002;60(1):62-7.
- Herr HW. Conservative management of muscle-infiltrating bladder cancer: prospective experience. *The Journal of urology*. 1987;138(5):1162-3.

- Coppin C, Gospodarowicz MK, James K, Tannock IF, Zee B, Carson J, et al. Improved local control of invasive bladder cancer by concurrent cisplatin and preoperative or definitive radiation. The National Cancer Institute of Canada Clinical Trials Group. *Journal of clinical oncology*. 1996;14(11):2901-7.
- James ND, Hussain SA, Hall E, Jenkins P, Tremlett J, Rawlings C, et al. Radiotherapy with or without chemotherapy in muscle-invasive bladder cancer. *New England Journal of Medicine*. 2012;366(16):1477-88.
- Giacalone NJ, Shipley WU, Clayman RH, Niemierko A, Drumm M, Heney NM, et al. Long-term outcomes after bladder-preserving tri-modality therapy for patients with muscle-invasive bladder cancer: an updated analysis of the Massachusetts General Hospital experience. *European urology*. 2017;71(6):952-60.
- Efstathiou JA, Spiegel DY, Shipley WU, Heney NM, Kaufman DS, Niemierko A, et al. Long-term outcomes of selective bladder preservation by combined-modality therapy for invasive bladder cancer: the MGH experience. *European urology*. 2012;61(4):705-11.
- Rödel C, Grabenbauer GG, Kühn R, Papadopoulos T, Dunst Jr, Meyer M, et al. Combined-modality treatment and selective organ preservation in invasive bladder cancer: long-term results. *Journal of clinical oncology*. 2002;20(14):3061-71.
- Zapatero A, De Vidales CM, Arellano R, Ibañez Y, Bocardo G, Perez M, et al. Long-term results of two prospective bladder-sparing trimodality approaches for invasive bladder cancer: neoadjuvant chemotherapy and concurrent radio-chemotherapy. *Urology*. 2012;80(5):1056-62.
- Kaufman DS, Winter KA, Shipley WU, Heney NM, Chetner MP, Souhami L, et al. The initial results in muscle-invading bladder cancer of RTOG 95-06: phase I/II trial of transurethral surgery plus radiation therapy with concurrent cisplatin and 5-fluorouracil followed by selective bladder preservation or cystectomy depending on the initial response. *The Oncologist*. 2000;5(6):471-6.
- Hagan MP, Winter KA, Kaufman DS, Wajzman Z, Zietman AL, Heney NM, et al. RTOG 97-06: initial report of a phase I-II trial of selective bladder conservation using TURBT, twice-daily accelerated irradiation sensitized with cisplatin, and adjuvant MCV combination chemotherapy. *International Journal of Radiation Oncology* Biology* Physics*. 2003;57(3):665-72.
- Kaufman DS, Winter KA, Shipley WU, Heney NM, Wallace III HJ, Toonkel LM, et al. Phase I-II RTOG study (99-06) of patients with muscle-invasive bladder cancer undergoing transurethral surgery, paclitaxel, cisplatin, and twice-daily radiotherapy followed by selective bladder preservation or radical cystectomy and adjuvant chemotherapy. *Urology*. 2009;73(4):833-7.
- Mitin T, Hunt D, Shipley WU, Kaufman DS, Uzzo R, Wu C-L, et al. Transurethral surgery and twice-daily radiation plus paclitaxel-cisplatin or fluorouracil-cisplatin with selective bladder preservation and adjuvant chemotherapy for patients with muscle invasive bladder cancer (RTOG 0233): a randomised multicentre phase 2 trial. *The lancet oncology*. 2013;14(9):863-72.
- Coen JJ, Zhang P, Saylor PJ, Lee CT, Wu C-L, Parker W, et al. Bladder preservation with twice-a-day radiation plus fluorouracil/cisplatin or once daily radiation plus gemcitabine for muscle-invasive bladder cancer: NRG/RTOG 0712—a randomized phase II trial. *Journal of Clinical Oncology*. 2019;37(1):44.
- Choudhury A, Porta N, Hall E, Song YP, Owen R, MacKay R, et al. Hypofractionated radiotherapy in locally advanced bladder cancer: an individual patient data meta-analysis of the BC2001 and BCON trials. *The Lancet Oncology*. 2021;22(2):246-55.

- Hermans TJ, van de Putte EEF, Horenblas S, Meijer RP, Boormans JL, Aben KK, et al. Pathological downstaging and survival after induction chemotherapy and radical cystectomy for clinically node-positive bladder cancer—results of a nationwide population-based study. *European Journal of Cancer*. 2016;69:1-8.
- Haque W, Verma V, Butler EB, Teh BS. Chemotherapy versus chemoradiation for node-positive bladder cancer: practice patterns and outcomes from the National Cancer Data Base. *Bladder Cancer*. 2017;3(4):283-91.
- Picozzi S, Ricci C, Gaeta M, Ratti D, Macchi A, Casellato S, et al. Upper urinary tract recurrence following radical cystectomy for bladder cancer: a meta-analysis on 13,185 patients. *The Journal of urology*. 2012;188(6):2046-54.
- Sweeney P, Millikan R, Donat M, Wood CG, Radtke AS, Pettaway CA, et al. Is there a therapeutic role for post-chemotherapy retroperitoneal lymph node dissection in metastatic transitional cell carcinoma of the bladder? *The Journal of urology*. 2003;169(6):2113-7.
- Otto T, Krege S, Suhr J, Rübber H. Impact of surgical resection of bladder cancer metastases refractory to systemic therapy on performance score: a phase II trial. *Urology*. 2001;57(1):55-9.
- Siefker-Radtke AO, Walsh GL, Pisters LL, Shen Y, Swanson DA, Logothetis CJ, et al. Is there a role for surgery in the management of metastatic urothelial cancer? The MD Anderson experience. *The Journal of urology*. 2004;171(1):145-8.
- Lehmann J, Suttman H, Albers P, Volkmer B, Gschwend JE, Fechner G, et al. Surgery for metastatic urothelial carcinoma with curative intent: the German experience (AUO AB 30/05). *European urology*. 2009;55(6):1293-9.
- Abe T, Shinohara N, Harabayashi T, Sazawa A, Maruyama S, Suzuki S, et al. Impact of multimodal treatment on survival in patients with metastatic urothelial cancer. *European urology*. 2007;52(4):1106-14.
- Ho PL, Willis DL, Patil J, Xiao L, Williams SB, Melquist JJ, et al., editors. Outcome of patients with clinically node-positive bladder cancer undergoing consolidative surgery after preoperative chemotherapy: The MD Anderson Cancer Center Experience. *Urologic oncology: seminars and original investigations*; 2016: Elsevier.
- Patel V, Collazo Lorduy A, Stern A, Fahmy O, Pinotti R, Galsky MD, et al. Survival after metastasectomy for metastatic urothelial carcinoma: a systematic review and meta-analysis. *Bladder Cancer*. 2017;3(2):121-32.
- Faltas BM, Gennarelli RL, Elkin E, Nguyen DP, Hu J, Tagawa ST, editors. Metastasectomy in older adults with urothelial carcinoma: Population-based analysis of use and outcomes. *Urologic Oncology: Seminars and Original Investigations*; 2018: Elsevier.
- Dursun F, Mackay A, Guzman JC, Wenker E, Klaassen Z, O'Malley P, et al., editors. Utilization and outcomes of metastasectomy for patients with metastatic urothelial cancer: An analysis of the national cancer database. *Urologic Oncology: Seminars and Original Investigations*; 2022: Elsevier.
- Network CGAR. Comprehensive molecular characterization of urothelial bladder carcinoma. *Nature*. 2014;507(7492):315.
- Alexandrov LB, Nik-Zainal S, Wedge DC, Aparicio SA, Behjati S, Biankin AV, et al. Signatures of mutational processes in human cancer. *Nature*. 2013;500(7463):415-21.
- Ross JS, Wang K, Khaira D, Ali SM, Fisher HA, Mian B, et al. Comprehensive genomic profiling of 295 cases of clinically advanced urothelial carcinoma of the urinary bladder reveals a high frequency of clinically relevant genomic alterations. *Cancer*. 2016;122(5):702-11.
- von der Maase H, Sengelov L, Roberts JT, Ricci S, Dogliotti L, Oliver T, et al. Long-term survival results of a randomized trial comparing gemcitabine plus cisplatin, with methotrexate, vinblastine, doxorubicin, plus cisplatin in patients with bladder cancer. *Journal of clinical oncology*. 2005;23(21):4602-8.

- Kaufman D, Raghavan D, Carducci M, Levine EG, Murphy B, Aisner J, et al. Phase II trial of gemcitabine plus cisplatin in patients with metastatic urothelial cancer. *Journal of Clinical Oncology*. 2000;18(9):1921-7.
- Sternberg CN, De Mulder P, Schornagel J, Théodore C, Fossa S, Van Oosterom A, et al. Randomized phase III trial of high-dose-intensity methotrexate, vinblastine, doxorubicin, and cisplatin (MVAC) chemotherapy and recombinant human granulocyte colony-stimulating factor versus classic MVAC in advanced urothelial tract tumors: European Organization for Research and Treatment of Cancer Protocol No. 30924. *Journal of Clinical Oncology*. 2001;19(10):2638-46.
- von der Maase H, Hansen S, Roberts J, Dogliotti L, Oliver T, Moore M, et al. Gemcitabine and cisplatin versus methotrexate, vinblastine, doxorubicin, and cisplatin in advanced or metastatic bladder cancer: results of a large, randomized, multinational, multicenter, phase III study. *Journal of clinical oncology*. 2023;41(23):3881-90.
- De Santis M, Bellmunt J, Mead G, Kerst JM, Leahy M, Maroto P, et al. Randomized phase II/III trial assessing gemcitabine/carboplatin and methotrexate/carboplatin/vinblastine in patients with advanced urothelial cancer “unfit” for cisplatin-based chemotherapy: phase II—results of EORTC study 30986. *Journal of clinical oncology*. 2009;27(33):5634.
- McCaffrey JA, Hilton S, Mazumdar M, Sadan S, Kelly WK, Scher HI, et al. Phase II trial of docetaxel in patients with advanced or metastatic transitional-cell carcinoma. *Journal of Clinical Oncology*. 1997;15(5):1853-7.
- Papamichael D, Gallagher C, Oliver R, Johnson P, Waxman J. Phase II study of paclitaxel in pretreated patients with locally advanced/metastatic cancer of the bladder and ureter. *British journal of cancer*. 1997;75(4):606-7.
- Vaughn DJ, Broome CM, Hussain M, Gutheil JC, Markowitz AB. Phase II trial of weekly paclitaxel in patients with previously treated advanced urothelial cancer. *Journal of Clinical Oncology*. 2002;20(4):937-40.
- Sideris S, Aoun F, Zanaty M, Martinez NC, Latifyan S, Awada A, et al. Efficacy of weekly paclitaxel treatment as a single agent chemotherapy following first-line cisplatin treatment in urothelial bladder cancer. *Molecular and Clinical Oncology*. 2016;4(6):1063-7.
- Bellmunt J, von der Maase H, Mead GM, Skoneczna I, De Santis M, Daugaard G, et al. Randomized phase III study comparing paclitaxel/cisplatin/gemcitabine and gemcitabine/cisplatin in patients with locally advanced or metastatic urothelial cancer without prior systemic therapy: EORTC Intergroup Study 30987. *Journal of Clinical Oncology*. 2012;30(10):1107.
- BURCH PA, RICHARDSON RL, CHA SS, SARGENT DJ, PITOT HC, KAUR JS, et al. Phase II study of paclitaxel and cisplatin for advanced urothelial cancer. *The Journal of urology*. 2000;164(5):1538-42.
- Meluch AA, Greco FA, Burris III HA, O'Rourke T, Ortega G, Steis RG, et al. Paclitaxel and gemcitabine chemotherapy for advanced transitional-cell carcinoma of the urothelial tract: a phase II trial of the Minnie pearl cancer research network. *Journal of Clinical Oncology*. 2001;19(12):3018-24.
- Bellmunt J, Guillem V, Paz-Ares L, Gonzalez-Larriba J, Carles J, Batiste-Alentorn E, et al. Phase I-II study of paclitaxel, cisplatin, and gemcitabine in advanced transitional-cell carcinoma of the urothelium. *Journal of clinical oncology*. 2000;18(18):3247-55.
- Hussain M, Vaishampayan U, Du W, Redman B, Smith DC. Combination paclitaxel, carboplatin, and gemcitabine is an active treatment for advanced urothelial cancer. *Journal of Clinical Oncology*. 2001;19(9):2527-33.
- Pectasides D, Glotsos J, Bountouroglou N, Kouloubinis A, Mitakidis N, Karvounis N, et al. Weekly chemotherapy with docetaxel, gemcitabine and cisplatin in advanced transitional cell urothelial cancer: a phase II trial. *Annals of oncology*. 2002;13(2):243-50.

- Powles T, Park SH, Voog E, Caserta C, Valderrama BP, Gurney H, et al. Avelumab maintenance therapy for advanced or metastatic urothelial carcinoma. *New England Journal of Medicine*. 2020;383(13):1218-30.
- De Santis M, Bellmunt J, Mead G, Kerst JM, Leahy M, Maroto P, et al. Randomized phase II/III trial assessing gemcitabine/carboplatin and methotrexate/carboplatin/vinblastine in patients with advanced urothelial cancer who are unfit for cisplatin-based chemotherapy: EORTC study 30986. *Journal of clinical oncology*. 2012;30(2):191.
- Bellmunt J, Théodore C, Demkov T, Komyakov B, Sengelov L, Daugaard G, et al. Phase III trial of vinflunine plus best supportive care compared with best supportive care alone after a platinum-containing regimen in patients with advanced transitional cell carcinoma of the urothelial tract. *J Clin Oncol*. 2009;27(27):4454-61.
- Bellmunt J, De Wit R, Vaughn DJ, Fradet Y, Lee J-L, Fong L, et al. Pembrolizumab as second-line therapy for advanced urothelial carcinoma. *New England Journal of Medicine*. 2017;376(11):1015-26.
- Fradet Y, Bellmunt J, Vaughn D, Lee J, Fong L, Vogelzang N, et al. Randomized phase III KEYNOTE-045 trial of pembrolizumab versus paclitaxel, docetaxel, or vinflunine in recurrent advanced urothelial cancer: results of > 2 years of follow-up. *Annals of Oncology*. 2019;30(6):970-6.
- Powles T, Csösz T, Özgüroğlu M, Matsubara N, Géczi L, Cheng SY, et al. Pembrolizumab alone or combined with chemotherapy versus chemotherapy as first-line therapy for advanced urothelial carcinoma (KEYNOTE-361): a randomised, open-label, phase 3 trial. *The Lancet Oncology*. 2021;22(7):931-45.
- Balar AV, Galsky MD, Rosenberg JE, Powles T, Petrylak DP, Bellmunt J, et al. Atezolizumab as first-line treatment in cisplatin-ineligible patients with locally advanced and metastatic urothelial carcinoma: a single-arm, multicentre, phase 2 trial. *The Lancet*. 2017;389(10064):67-76.
- Galsky MD, Arija JÁA, Bamias A, Davis ID, De Santis M, Kikuchi E, et al. Atezolizumab with or without chemotherapy in metastatic urothelial cancer (IMvigor130): a multicentre, randomised, placebo-controlled phase 3 trial. *The Lancet*. 2020;395(10236):1547-57.
- Powles T, Durán I, Van der Heijden MS, Loriot Y, Vogelzang NJ, De Giorgi U, et al. Atezolizumab versus chemotherapy in patients with platinum-treated locally advanced or metastatic urothelial carcinoma (IMvigor211): a multicentre, open-label, phase 3 randomised controlled trial. *The Lancet*. 2018;391(10122):748-57.
- Sharma P, Retz M, Siefker-Radtke A, Baron A, Necchi A, Bedke J, et al. Nivolumab in metastatic urothelial carcinoma after platinum therapy (CheckMate 275): a multicentre, single-arm, phase 2 trial. *The lancet oncology*. 2017;18(3):312-22.
- Sharma P, Callahan MK, Bono P, Kim J, Spiliopoulou P, Calvo E, et al. Nivolumab monotherapy in recurrent metastatic urothelial carcinoma (CheckMate 032): a multicentre, open-label, two-stage, multi-arm, phase 1/2 trial. *The lancet oncology*. 2016;17(11):1590-8.
- Sharma P, Siefker-Radtke A, de Braud F, Basso U, Calvo E, Bono P, et al. Nivolumab alone and with ipilimumab in previously treated metastatic urothelial carcinoma: CheckMate 032 nivolumab 1 mg/kg plus ipilimumab 3 mg/kg expansion cohort results. *Journal of Clinical Oncology*. 2019;37(19):1608.
- Apolo AB, Infante JR, Balmanoukian A, Patel MR, Wang D, Kelly K, et al. Avelumab, an anti-programmed death-ligand 1 antibody, in patients with refractory metastatic urothelial carcinoma: results from a multicenter, phase Ib study. *Journal of Clinical Oncology*. 2017;35(19):2117.
- Patel MR, Ellerton J, Infante JR, Agrawal M, Gordon M, Aljumaily R, et al. Avelumab in metastatic urothelial carcinoma after platinum failure (JAVELIN Solid Tumor): pooled results from two expansion cohorts of an open-label, phase 1 trial.

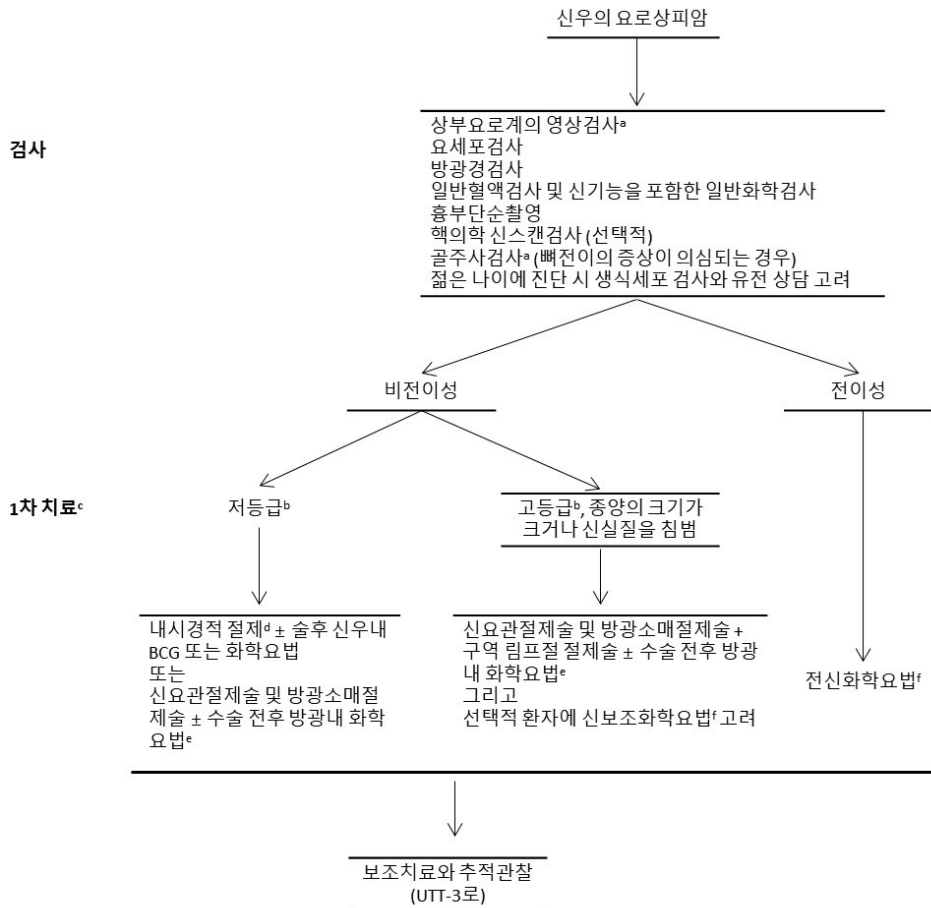
The Lancet Oncology. 2018;19(1):51-64.

- Loriot Y, Necchi A, Park SH, Garcia-Donas J, Huddart R, Burgess E, et al. Erdafitinib in locally advanced or metastatic urothelial carcinoma. *New England Journal of Medicine*. 2019;381(4):338-48.
- Rosenberg JE, O'Donnell PH, Balar AV, McGregor BA, Heath EI, Evan YY, et al. Pivotal trial of enfortumab vedotin in urothelial carcinoma after platinum and anti-programmed death 1/programmed death ligand 1 therapy. *Journal of Clinical Oncology*. 2019;37(29):2592.
- Powles T, Rosenberg JE, Sonpavde GP, Loriot Y, Durán I, Lee J-L, et al. Enfortumab vedotin in previously treated advanced urothelial carcinoma. *New England Journal of Medicine*. 2021;384(12):1125-35.
- Evan YY, Petrylak DP, O'Donnell PH, Lee J-L, van der Heijden MS, Loriot Y, et al. Enfortumab vedotin after PD-1 or PD-L1 inhibitors in cisplatin-ineligible patients with advanced urothelial carcinoma (EV-201): a multicentre, single-arm, phase 2 trial. *The Lancet Oncology*. 2021;22(6):872-82.
- Rosenberg J, Sridhar SS, Zhang J, Smith D, Ruether D, Flaig TW, et al. EV-101: A phase I study of single-agent enfortumab vedotin in patients with nectin-4-positive solid tumors, including metastatic urothelial carcinoma. *Journal of Clinical Oncology*. 2020;38(10):1041.
- Tagawa ST, Balar AV, Petrylak DP, Kalebasty AR, Loriot Y, Fléchon A, et al. TROPHY-U-01: a phase II open-label study of sacituzumab govitecan in patients with metastatic urothelial carcinoma progressing after platinum-based chemotherapy and checkpoint inhibitors. *Journal of Clinical Oncology*. 2021;39(22):2474.
- Wong RL, Ferris LA, Do OA, Holt SK, Ramos JD, Crabb SJ, et al. Efficacy of platinum rechallenge in metastatic urothelial carcinoma after previous platinum-based chemotherapy for metastatic disease. *The Oncologist*. 2021;26(12):1026-34.

04 상부요로상피종양

<도표>

신우의 요로상피암 (UTT-1)



^a 방광암 영상검사의 원칙 참조 (BL-A).

^b Montironi R, Lopez-Beltran A. The 2004 WHO classification of bladder tumors: A summary and commentary. Int J Surg Pathol 2005;13:143-153. 병리학적 관리 원칙 참조 (BL-C).

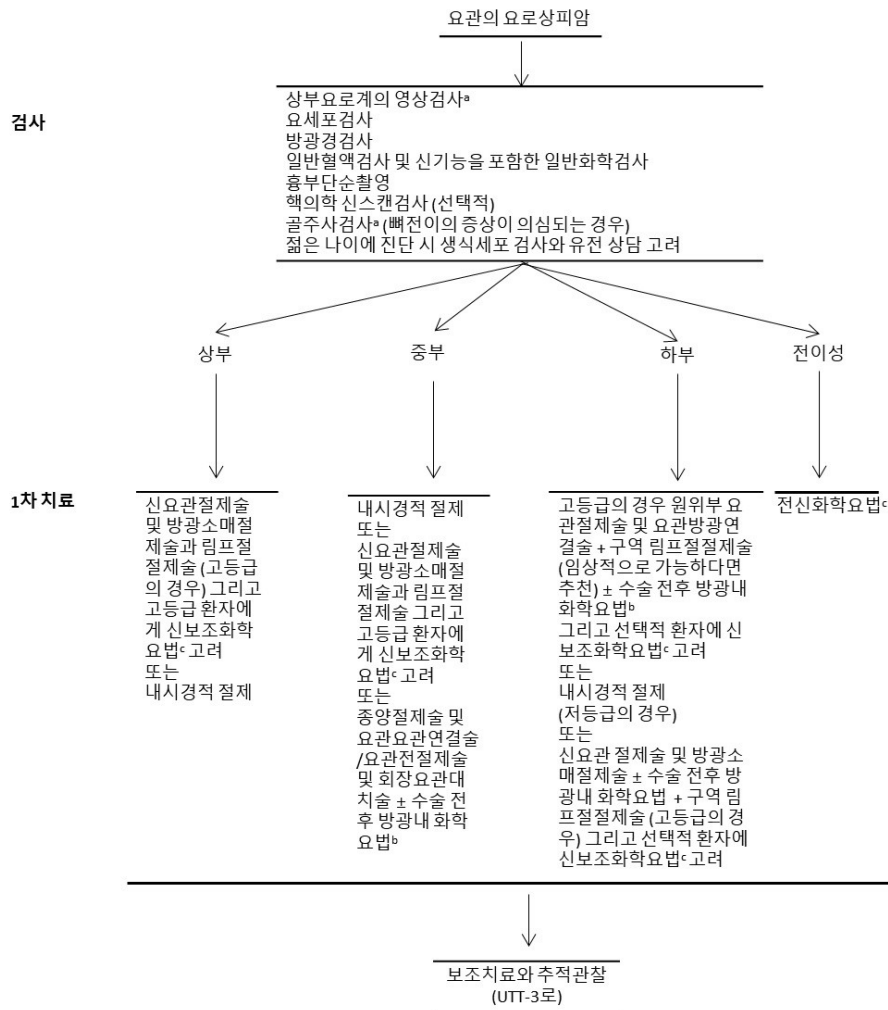
^c 수술적 치료의 원칙 참조 (BL-B).

^d 내시경적 절제 또는 소작은 신요관절제술을 시행받지 않은 환자나 받을 수 없는 환자에게 권장될 수 있고, 저등급, 작은 크기의 (5-15mm) 단일 종양을 가진 환자에게 적합하다.

e 화학요법의 원칙 참조 (BL-G 1 of 4).

f 화학요법의 원칙 참조 (BL-G 1 of 4).

요관의 요로상피암 (UTT-2)

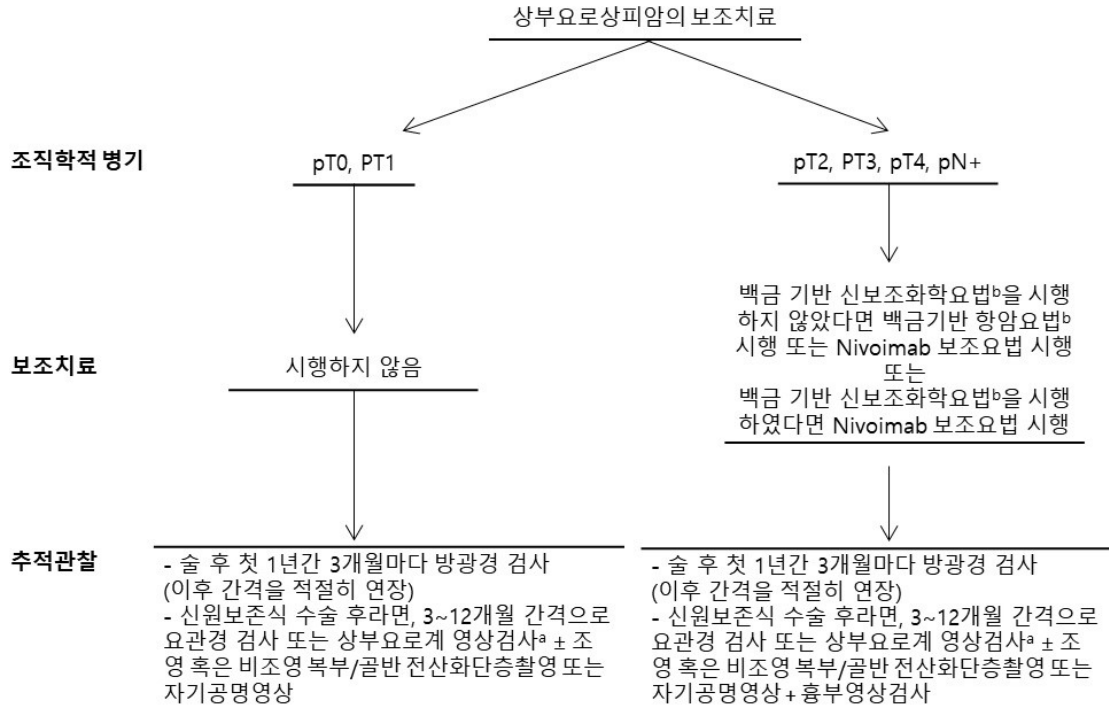


^a 방광암 영상검사의 원칙 참조 (BL-A).

^b 화학요법의 원칙 참조 (BL-G 1 of 4).

^c 화학요법의 원칙 참조 (BL-G 1 of 4).

상부요관암의 보조적 항암화학요법 (UTT-3)



^a 방광암 영상검사의 원칙 참조 (BL-A).

^b 화학요법의 원칙 참조 (BL-G).

<원칙>

신우암과 요관암의 AJCC TNM 병기 (8th ed., 2017)

종양병기 (T)

- TX 일차 종양이 평가되지 않음
- T0 일차 종양이 보이지 않음
- Ta 비침습유두암종
- Tis 상피내암종
- T1 상피하 결합조직까지 침범
- T2 근육층까지 침범
- T3 (신우암의 경우) 근육층을 관통하여 신우 주위 지방층 또는 신실질 침범이 있을 때
(요관암의 경우) 근육층을 관통하여 요관 주위 지방층까지 침범이 있을 때
- T4 주위기관 침범이나 신장을 통해 신 주위 지방층 침범이 있을 때

국소림프절 병기 (N)*

- Nx 국소림프절에 대한 평가가 이루어지지 않음
- N0 국소림프절 전이 없음
- N1 장경 2cm이하 1개의 림프절 전이
- N2 2cm 초과 5cm 이하의 1개 림프절 전이; 또는 다발성 림프절 전이

먼곳 전이 병기 (M)

- M0 먼곳 전이 없음
- M1 먼곳 전이 있음

해부학적 병기/예후 그룹

	종양병기 (T)	국소림프절병기 (N)	먼곳 전이 병기(M)
Stage 0a	Ta	N0	M0
Stage 0is	Tis	N0	M0
Stage I	T1	N0	M0
Stage II	T2	N0	M0
Stage III	T3	N0	M0
Stage IV	T4	Nx, N0	M0
	Any T	N1	M0
	Any T	N2	M0
	Any T	Any N	M1

신우암과 요관암의 AJCC TNM 병기 (8th ed., 2017)

조직학적 등급 (G)

요로상피세포의 조직학적 등급은 현재 WHO/ISUP 추천에 따라 저등급, 고등급의 등급체계가 사용된다.

- LG 저등급
- HG 고등급

명시된 등급체계가 없다면 일반적으로 다음 체계를 사용한다.

- GX 등급을 평가할 수 없음
- G1 분화도가 좋음
- G2 중간정도의 분화

- G3 분화도가 나쁨

조직학적 유형

조직학적 유형은 다음과 같다:

- 요로상피 (이행상피)암
 - : 상피내암
 - : 유두모양
 - : 판상
 - : 편평세포 분화를 동반
 - : 샘모양 분화를 동반
 - : 편평세포와 샘모양 분화를 동반
- 편평세포암
- 선암
- 미분화암

요로상피 세포암이 대부분을 차지한다.

조직학적 하위분류는 미세유두상 혹은 아형을 포함한다.

권고 및 전문가 의견

권고 사항	권고 수준	근거 수준
표준적 진단과정에서 CT 요로조영술, 요세포 검사 및 방광경을 시행하여야 한다.	A	-
역행성 요로조영술은 상부요로상피암의 진단을 위해 선택적으로 시행될 수 있다.	C	-
크기가 작은 저등급의 암이며 CT에서 침습성 병변이 없는 경우 내시경적 수술을 시행할 수 있다.	B	3
원위부 요관종양은 원위부 요관절제술 및 요관방광 연결술을 시행할 수 있다.	C	3
크기가 큰 종양, 다발성 종양, 고등급의 암 또는 CT에서 침습성 병변이 의심되는 경우에는 근치적 신 요관 절제술을 시행하여야 한다.	B	3
근치적 신 요관 절제술을 시행하는 경우 방광소매 절제술을 함께 시행하여야 한다.	A	3
고등급의 암 또는 침습성 암인 경우 림프절 절제술을 함께 시행하여야 한다.	C	3
수술 후 첫 1년간 3개월마다 방광경 검사를 시행하여야 하며, 이후에 추적 간격을 조정한다.	C	-
수술 후 3~12개월 간격으로 재발 및 전이 여부 확인을 위한 영상검사가 필요하다.	C	-
신보조화학요법을 시행받지 않은 진행성 상부요로상피암 환자는 수술 후 백금기반 보조화학 요법을 시행 받아야 한다.	A	1
Nivolumab 보조요법은 신보조화학요법을 시행한 진행성 상부요로상피암 환자에게 시행하거나 백금기반 보조화학 요법을 시행할 수 없는 환자에게 권고된다.	B	2

상부요로종양은 신우 및 요관에서 기원한 것으로 비교적 드문 종양이다. 신우암 및 요관암은 방광암과 마찬가지로 대부분 이 요로상피암종이다. 아래에서 논의되는 치료 권장 사항은 가장 흔한 형태인 요로상피암종을 기반으로 한다. 2012년 국내 암등록 통계에 따르면 새로 진단된 상부요로종양 환자는 838명으로 전체 신규 암진단 환자 중 0.37%에 해당한다. 이 중 신

우암이 395명 (남자 255명, 여자 140명), 요관암이 443명 (남자 276명, 여자 167명)이었다. 상부요로종양은 신우암은 신장암으로 분류되는 등 최근 국내 암통계가 제대로 보고되고 있지 않으나, 현재 국민건강보험 데이터를 이용한 대규모 데이터 분석이 이루어지고 있고 최근 발생률, 유병률이 보고될 예정이다.

1. 신우암

신우암은 혈뇨 또는 신종물의 평가 과정에서 진단된다. 신종물로 발견된 신우종양의 경우 신실질에서 기원한 신세포암종과의 감별이 필요하다. 또한 요세포 검사에서 악성세포 소견을 보이는 환자에서 방광경 검사에서 이상 소견이 발견되지 않는 경우 역행성 요로조영술을 통해 진단이 되기도 한다.

검사

신우암이 의심되는 환자에서는 방광경 검사가 필요하며, 상부요로계의 평가를 위해 CT 또는 MRI 요로조영술, 신장 초음파 또는 역행성 요로조영술 후 비조영 CT, 요관경 검사 등을 시행하게 된다.

흉부단순촬영은 전이 병변 여부 및 동반 질환의 평가에 필요하다. 소변 또는 방광세척액을 이용한 요세포 검사는 악성세포를 확인하는데 도움이 된다. 일반혈액검사와 신기능 및 간기능에 대한 확인이 필요하다. 특정 증상의 호소 또는 임상적 판단에 의해 신스캔 및 뼈스캔과 같은 추가적 영상 검사를 시행할 수도 있다.

젊은 환자에서 진단되거나 해외의 경우 유전병의 빈도가 높아 가족력이 있는 경우 유전자 검사를 시행하기도 한다.

일차 치료

일반적으로, 신우암의 일차 치료 방법은 수술이다.

분화도가 좋은 저등급의 암은 (1) 신 요관 절제술 및 방광소매절제술과 (2) 요관경적 또는 경피적 접근을 통한 신원 보존술식으로 치료할 수 있다. 신원 보존술식을 적용하는 경우에는 신우내 항암치료 또는 신우내 BCG치료가 병행될 수도 있다. 종양의 크기가 크고, 신실질을 침범하는 고등급의 암은 신 요관 절제술 및 방광소매절제술과 함께 림프절 절제술을 시행하게 된다. 신장을 절제하게 되면 신기능 저하로 수술 후 보조화학요법의 시행이 불가능하게 되는 경우가 있다. 따라서 방광암의 임상연구 결과를 기반으로 선별적 신보조 화학요법의 시행을 고려해 볼 수 있다. 전이 병변의 존재 또는 수술적 치료가 곤란한 동반질환이 있는 경우, 전이성 방광암에서 적용되는 항암화학요법을 시행하게 된다.

최근 보고에 의하면 내시경 또는 근치적 수술 전후 방광 내 항암제 주입요법 시행 후 훌륭한 종양학적 성적이 보고되어 진료 지침에서 권고되고 있다.

상부요로 세포검사서 악성세포가 관찰되었으나, 영상검사 또는 조직검사서 확인이 되지 않는 경우에서 치료 방법에 대한 논란이 있다. 적절한 대응책은 아직까지 명확하게 정해진 바는 없으나 빈번한 추적검사가 필요하다.

추적관찰

치료 후 조치는 병기에 따라 결정된다. pT0 또는 pT1인 경우 3~12개월 간격으로 상부요로계 영상검사 (정맥신우조영술, 역행성 요로조영술, CT 요로조영술 및 MRI 요로조영술 등)를 시행하게 된다. 내시경적 절제를 시행한 경우에는 3~12개월 간격으로 요관경 검사가 필요하다. 한편 상부요로 상피종양이 발생한 이후에 방광재발이 빈번히 발생하는데, 국내 자료에 의하면 약 30~40%에서 방광재발을 경험하게 된다. 따라서 수술 후 첫 1년 동안 3개월 간격으로 방광경 검사를 시행하고, 이상이 없으면 이후로는 간격을 늘려 시행하게 된다.

pT2, pT3, pT4 또는 림프절 침범이 관찰된 환자의 경우에는 신보조화학요법을 시행하지 않았을 경우 보조화학요법 시행

을 고려해야 한다. 신보조화학요법을 시행한 경우 Nibolumab을 이용한 보조요법을 시행한다. 추적관찰은 pT0/pT1 질환과 같은 방법으로 시행하고, 흉부 영상검사를 추가하여야 한다.

2. 요관암

요관암은 새로 발생하기도 하며, 성공적 방광암 치료를 받은 환자에서 발생하기도 한다. 질병의 정도에 따라 다양한 양상으로 발현하게 된다. 요세포 검사상 악성세포 소견을 보이는 환자가 방광경 검사에서 이상 소견이 발견되지 않는 경우 역행성 요로조영술을 통해 진단되기도 한다. 진행된 병변의 경우 통증 또는 폐색을 유발하기도 한다.

검사

요관암의 평가는 앞서 기술한 신우암의 평가와 유사하다. 방광경 검사가 필요하며, 상부요로계 평가를 위해 정맥신우조영술, CT 요로조영술, 역행성 요로조영술, 요관경 검사 또는 MRI 요로조영술 등을 시행하게 된다. 흉부단순촬영은 전이 병변 여부 및 동반 질환의 평가에 필요하다. 소변 또는 방광세척액을 이용한 요세포 검사는 악성세포를 확인하는데 도움이 된다. 일반혈액검사와 신기능 및 간기능에 대한 확인이 필요하다. 특정 증상의 호소 또는 임상적 판단에 의해 신스캔 및 뼈스캔과 같은 추가적인 영상 검사를 시행할 수도 있다. 젊은 환자에서 진단되거나 해외의 경우 유전병의 빈도가 높아 가족력이 있는 경우 유전자 검사를 시행하기도 한다.

치료

절제 가능한 요관암에서 일차적 치료 방법은 수술이다. 요관암의 위치 (상부, 중부 또는 원위부 요관) 및 질환의 정도에 따라 수술방법은 다양하다. 선택적으로 신보조 화학요법이 고려될 수 있으며, 근치적 수술에 앞서 침습성이 확인된 경우가 이에 해당한다.

상부요관에서 기원한 종양은 내시경적으로 치료할 수도 있으나, 대개는 신요관 절제술 및 방광소매 절제술을 시행하게 되며, 고등급 암은 림프절 절제술을 병행한다. 방광의 일부를 함께 절제하는 것은 방광 근육 안쪽을 주행하는 요관까지 완전히 제거하기 위함이다.

중부요관에서 발생한 종양은 크기가 작고 저등급의 암인 경우 종양절제술 및 요관요관 연결술, 또는 일부 선택적인 환자에서는 요관전절제술 및 회장요관 대치술을 시행하기도 한다. 다른 방법으로, 내시경적 절제술 또는 신 요관 절제술 및 방광소매 절제술을 시행할 수도 있다. 종양의 크기가 크고 고등급의 암인 경우 신 요관 절제술 및 방광소매 절제술과 림프절 절제술을 시행하게 된다. 선택적 환자에서 신보조 화학요법을 시행할 수 있다. 방광 내 항암제 주입요법을 시행하기도 한다.

원위부 요관종양은 원위부 요관절제술 및 요관방광 연결술을 시행할 수 있으며, 고등급의 암이라면 림프절 절제술을 병행하는 것이 권고된다. 다른 방법으로는 내시경적 절제술 또는 신 요관 절제술 및 방광소매 절제술을 시행할 수도 있다. 일부 선택적 환자에서 신보조 화학요법 후 원위부 요관절제술 혹은 신 요관 절제술 및 방광소매 절제술을 시행할 수 있다.

추적관찰

치료 후 조치는 다른 부위에서 기원한 암종과 마찬가지로 병기에 따라 결정된다. 병리학적 병기가 pT1 이하인 경우 추가적 치료는 필요치 않다. 방광 및 다른 요로에 대한 추적은 신우암의 추적방법과 동일하게 권고된다.

병리학적 병기가 pT2 이상 또는 림프절 침범이 관찰된 경우에는 환자의 동반질환과 예상되는 화학치료의 내약성 등을 고려해서 보조화학요법 및 전신적 보조치료를 선택해야 한다. 신보조화학요법을 시행한 경우 Nibolumab을 이용한 보조요법을 시행한다. 추적관찰은 pT0/pT1 질환과 같은 방법으로 시행하고, 흉부 영상검사를 추가하여야 한다.

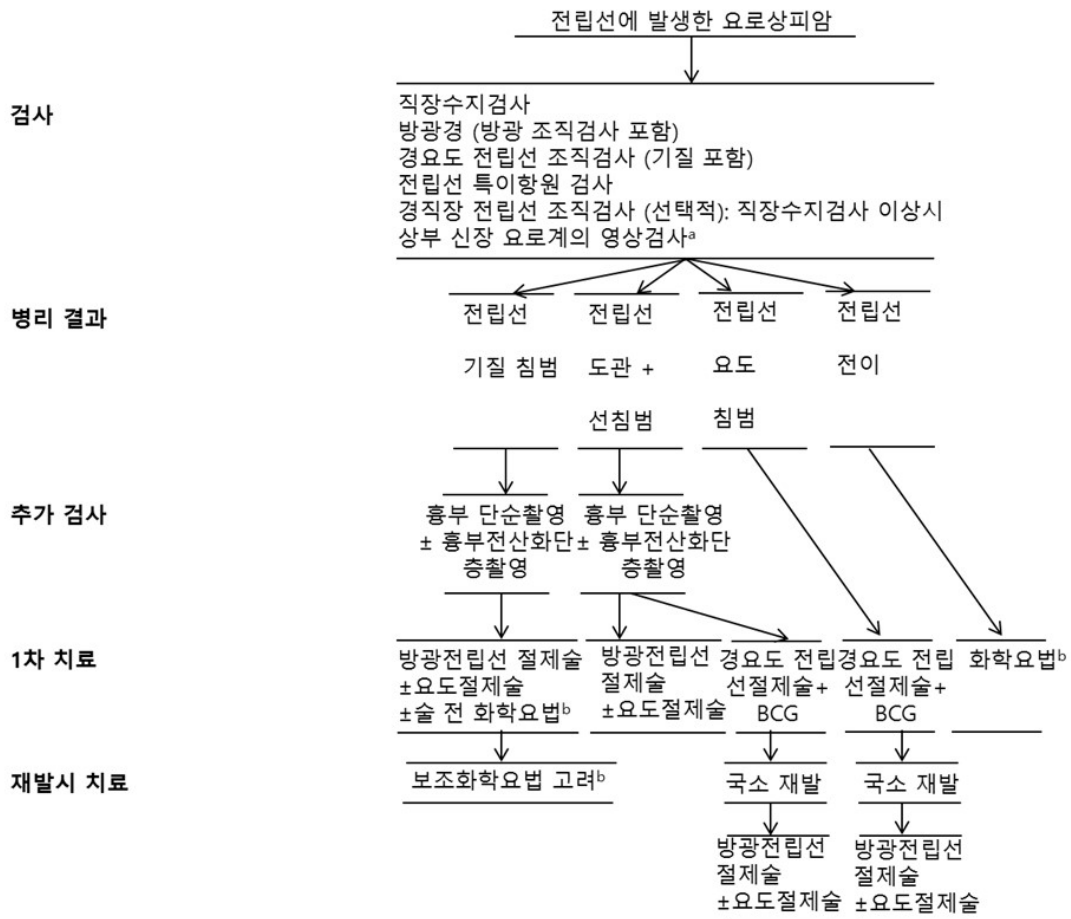
References

- Cheon J, Kim CS, Lee ES, Hong SJ, Cho YH, Shin EC, et al. Survey of incidence of urological cancer in South Korea: A 15-year summary. *International journal of urology* 2002;9:445-54
- Therkildsen C, Eriksson P, Höglund M, Jönsson M, Sjö Dahl G, Nilbert M, et al. Molecular subtype classification of urothelial carcinoma in Lynch syndrome. *Mol Oncol.* 2018;12:1286-95
- Grossman HB, Natale RB, Tangen CM, Speights VO, Vogelzang NJ, Trump DL, et al. Neoadjuvant chemotherapy plus cystectomy compared with cystectomy alone for locally advanced bladder cancer. *N Engl J Med* 2003;349:859-66
- Sherif A, Holmberg L, Rintala E, Mestad O, Nilsson J, Nilsson S, et al. Neoadjuvant cisplatin based combination chemotherapy in patients with invasive bladder cancer: a combined analysis of two Nordic studies. *Eur Urol* 2004;45:297-303
- Winquist E, Kirchner TS, Segal R, Chin J, Lukka H. Neoadjuvant chemotherapy for transitional cell carcinoma of the bladder: a systematic review and meta-analysis. *J Urol* 2004;171:561-9
- Kim SH, Lerner SP. Drug instillation in the management of urinary tract urothelial carcinoma. *Curr Opin Urol* 2022;32:531-5
- Rouprêt M, Seisen T, Birtle AJ, Capoun O, Compérat EM, Dominguez-Escrig JL, et al. European association of urology guidelines on upper urinary tract urothelial carcinoma: 2023 update. *Eur Urol.* (2023) 84:49-64
- Audenet F, Yates DR, Cussenot O, Rouprêt M. The role of chemotherapy in the treatment of urothelial cell carcinoma of the upper urinary tract (UUT-UCC). *Urologic Oncology: Seminars and Original Investigations.* Vol 31: Elsevier; 2013:407-13

05 전립선의 요로상피암

<도표>

전립선의 요로상피암 (UCP-1)



^a 영상검사는 다음 중 하나 이상을 포함해야 한다: 정맥 요로조영술, 요로 컴퓨터 단층촬영, 역행성 요로조영술과 함께 시행된 신장 초음파, 요관경 검사 또는 요로 자기공명영상.

^b 화학요법의 원칙 참조 (BL-G).

권고 및 전문가 의견

권고 사항	권고 수준	근거 수준
전립선 요도 상피에 상피내암이 존재하는 경우, 경요도 전립선 절제술과 추후 방광 내 BCG 주입 요법을 시행한다.	B	3

전립선에 발생한 요로상피 세포암은 독립된 병기시스템을 가진다는 점에서 방광암의 진행으로 인하여 방광 벽을 관통하여 전립선에 침범된 암과 구별된다. 전립선에서 발생한 요로상피 세포암은 독립적으로 발생할 수도 있지만, 방광암과 동시에 발생하거나, 방광암의 치료 이후에 발생할 수도 있다. 그리고 전립선 요로상피 세포암의 치료는 암의 전립선 요도, 선, 세엽 및 기질 침범 여부에 따라 결정된다.

1. 검사

전립선의 요로상피 세포암이 의심되는 경우, 직장수지검사(DRE), 방광경 검사를 통한 생검 및 경요도 전립선 절제술을 통한 전립선 기질을 포함하는 조직검사를 시행한다. 이때 여러 군데의 전립선 기질 조직검사를 시행하는 것이 좋고, 만일 직장수지검사서 이상 소견을 보이는 경우, 전립선 특이항원 검사 및 추가적인 전립선 침생검을 시행하여 원발성 전립선암의 유무를 확인하여야 한다. 부가적으로 상부 요로계의 이상에 대한 영상의학적 검사가 필요하다.

2. 일차 치료

조직검사의 결과에 따라 암이 전립선 요도에 국한되어 있고 세엽이나, 기질에 침범하지 않은 경우에는 경요도 전립선 절제술(TUR-P) 및 BCG 주입 요법을 시행한 후, 비근육 침습성 방광암 환자에게 시행되는 것과 유사한 추적검사를 적용하여 치료할 수 있다. 국소 재발이 확인된 경우, 방광-전립선 절제술(요도절제술 포함 혹은 미포함)을 시행하여야 한다. 암이 전립선 도관이나 세엽, 기질 내에 침범한 경우에는 흉부 X-ray 검사나 필요한 경우 흉부 전산화 단층촬영 등의 추가적 검사를 시행하여 전이여부를 확인한 후, 방광-전립선 절제술(요도절제술 포함 혹은 미포함)을 시행하여야 한다. 방광암 치료에서 얻은 연구 결과를 바탕으로, 전립선 기질에 침범한 경우 신보조 화학요법을 고려할 수 있다. 암이 전립선 기질(에)까지 침범한 환자가 신보조 화학요법을 받지 않았을 경우, 초기 치료 후에 보조 화학요법을 고려할 수 있다. 전립선 도관 및 세엽관 침범만 있는 환자에게는 TUR-P 및 BCG 주입요법을 시행할 수 있다. TUR-P 및 BCG 치료를 받은 환자의 국소 재발은 방광-전립선 절제술로 치료할 수 있다.

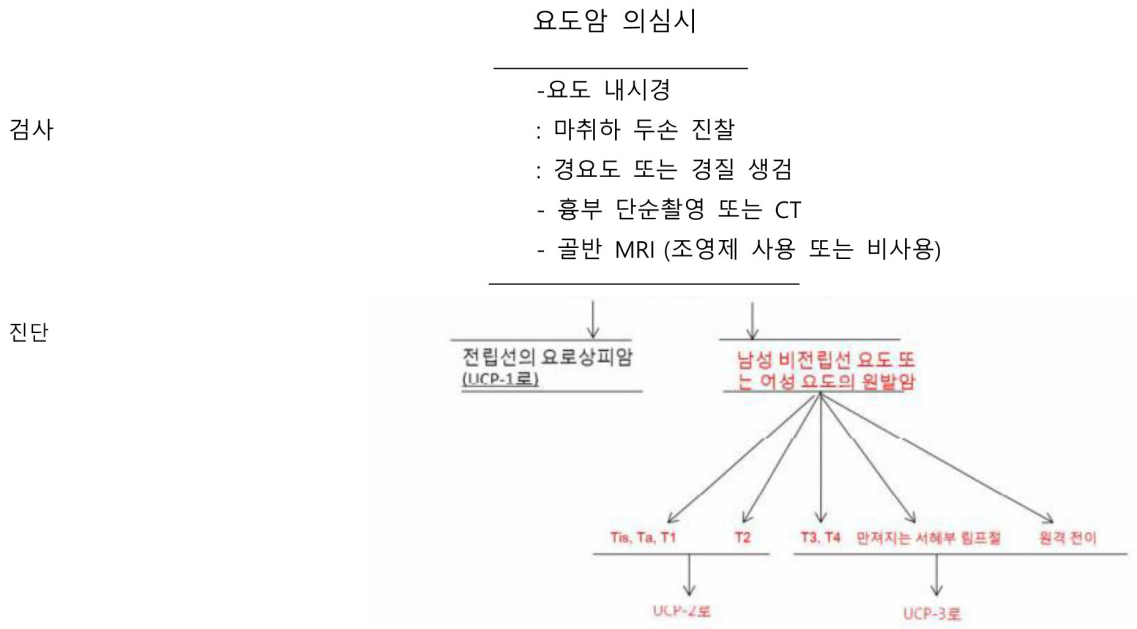
References

- Grossman, H. B., Natale, R. B., Tangen, C. M. et al.: Neoadjuvant chemotherapy plus cystectomy compared with cystectomy alone for locally advanced bladder cancer. *N Engl J Med*, 349: 859, 2003
- Sherif, A., Holmberg, L., Rintala, E. et al.: Neoadjuvant cisplatin based combination chemotherapy in patients with invasive bladder cancer: a combined analysis of two Nordic studies. *Eur Urol*, 45: 297, 2004
- Winkvist, E., Kirchner, T. S., Segal, R. et al.: Neoadjuvant chemotherapy for transitional cell carcinoma of the bladder: a systematic review and meta-analysis. *J Urol*, 171: 561, 2004

06 원발성 요도종양

<도표>

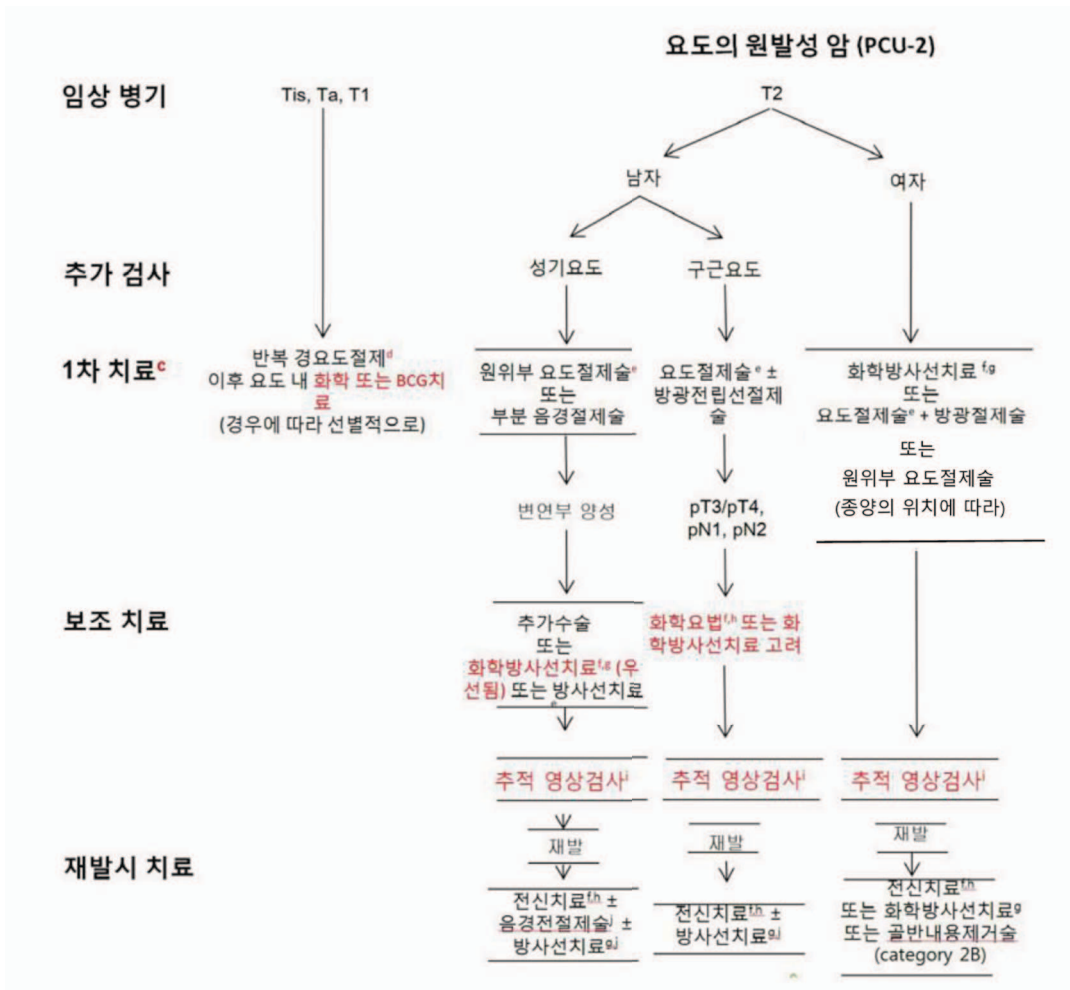
요도의 원발성 암(PCU-1)



^a 전문 센터로 전원 추천.

^b 방광/요로상피암 영상검사 원칙을 참조 (BL-A)

요도의 원발성암 (PCU-2)



^c 수술치료의 원칙 참조 (BL_B)

^d 이전에 근치적 방광절제술 또는 요로전환술 시행받은 환자의 경우, 요도전절제술 고려.

^e 신보조 화학요법 또는 화학방사선 고려 (category 2B).

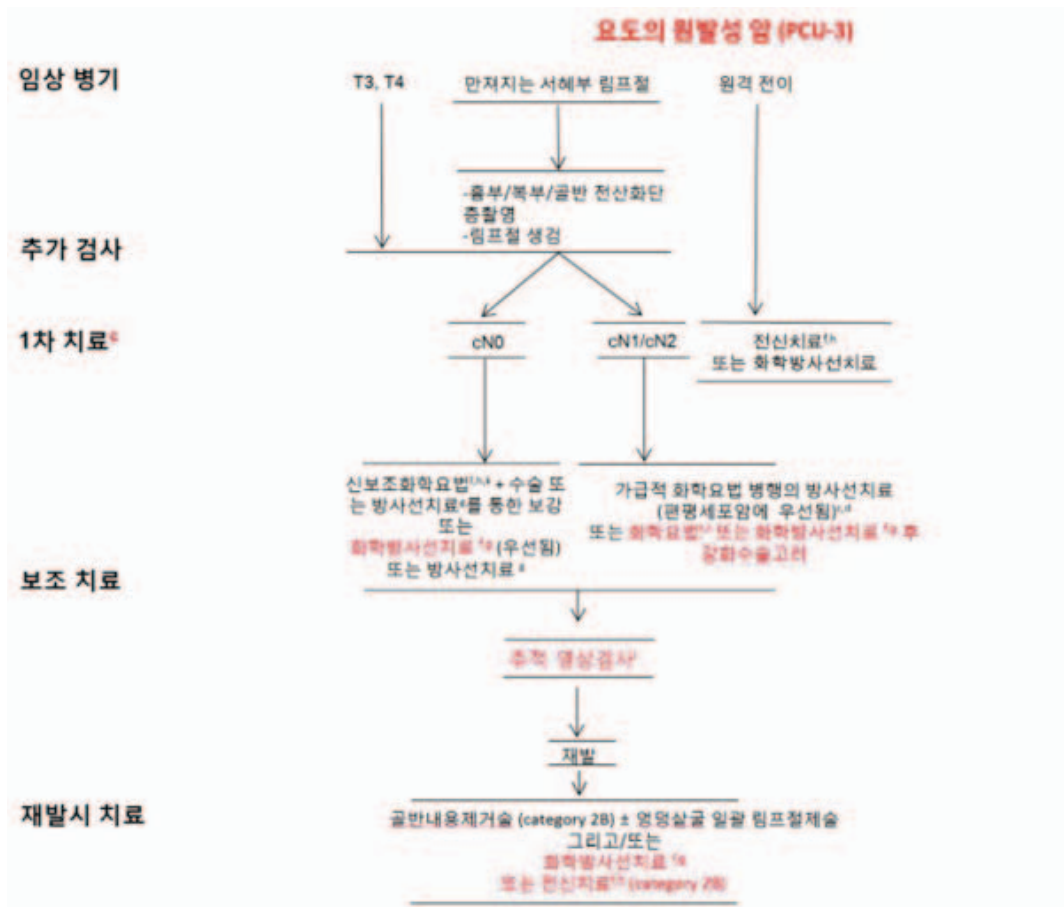
^f 전신치료의 원칙 (BL-G) 참조. 또한 비요로상피암과 변이조직 요로상피암 참조 (BL-D).

^g 침습성 요도암에서 방사선치료 원칙 참조 (BL-H 3중 2).

^h 조직학 소견에 따른 화학요법 (Dayyani F, Pettaway C, Kamat A, et al. Retrospective analysis of survival outcomes and the role of cisplatin-based chemotherapy in patients with urethral carcinomas referred to medical oncologists. Urol Oncol 2013;31:1171-1177.)

ⁱ 방광/요로상피암 영상검사 원칙 참조 (BL-A).

^j 국소재발시 고려 (±화학요법).



^C 수술치료의 원칙 참조 (BL-B)

^F 전신치료의 원칙 (BL-G) 참조. 또한 비요로상피암과 변이조직 요로상피암 참조 (BL-D).

^G 침습성 요도암에서 방사선치료 원칙 참조 (BL-H 3중 2).

^H 조직학적 소견에 따른 화학요법 (Dayyani F, Pettaway C, Kamat A, et al. Retrospective analysis of survival outcomes and the role of cisplatin-based chemotherapy in patients with urethral carcinomas referred to medical oncologists. Urol Oncol 2013;31:1171-1177.)

^I 방광/요로상피암의 영상검사 원칙 참조 (BL-A).

^K 요로상피암의 경우만 신보조 화학요법의 연구결과가 지원됨

<원칙>

침습성 질환의 방사선 관리 원칙

요도 암종: 달리 명시되지 않는 한, 선량은 매일 1.8-2.0Gy 분할 조사한다.

- 요도의 요로상피암 및 편평상피세포암 (다른 질병 부위에서 발생한 이러한 암종에 대한 치료 사례 및 경험)에 대한 RT 사용은 뒷받침하는 데이터가 있으며, 요도의 선암에 대해서도 방사선 치료를 고려할 수 있다.

- 결정적 방사선 치료(장기 보존)

->cT2 cN0

◇ 66-70 Gy EBRT는 미세 전이 가능성이 있는 부위를 포함할 수 있는 여유를 두고 총 질환에 전달된다. 방광암에 사용되는 요법과의 동시 화학요법은 종양 세포 독성을 추가하기 위해 권장된다.

◇ 국소 결절 분지(여성 및 원위부 남성 종양의 경우 서혜부 및 하부 골반 결절, 근위부 남성 종양의 경우 골반 림프절)에 대한 예방적 방사선치료를 강력히 고려한다.

->cT3-T4, 또는 림프절 양성

◇ 미세 전이 부위와 국소 결절 분지(여성 및 원위 남성 종양의 경우 서혜부 및 하부 골반 림프절, 근위 남성 종양의 경우 골반 림프절)를 포함할 수 있는 여유를 두고 총 질환에 45~50.4 Gy EBRT를 전달한다. 가능하면 총 원발성 질환은 66-70Gy로, 총 결절성 질환은 54-66Gy로 높인다. 총 결절성 질환에 전달되는 선량은 정상 조직 선량 제약으로 인해 이차적으로 제한될 수 있다. 추가 종양 세포 독성을 위해 동시 화학요법을 시행해야 한다.

->수술 후 보조 방사선 치료

◇ 치료 부위는 절제 시 병리학적 소견에 따라 잔존 미세 질환이 있을 위험이 있는 부위를 포함해야 한다.

절제부위, 서혜부 림프절, 골반 림프절 등이 포함될 수 있다. 잔여 미세 질환이 있을 위험이 있는 부위는 45~50.4 Gy EBRT를 받아야 한다. 관련 절제 여백과 림프절 외 확장 부위는 정상적인 조직 제약을 고려할 때 가능한 경우 54~60Gy로 높여야 한다. 총 잔존 질환 부위는 정상적인 조직 제약을 고려할 때 가능한 경우 66-70Gy로 높여야 한다. 방광암에 사용되는 요법과의 동시 화학요법은 종양 세포 독성을 추가하기 위해 고려해야 한다.

->재발성 질환

임상 목표 선량(CTV)은 66-74Gy(더 큰 종양 및 비요로상피 조직학에서는 74Gy까지 더 높은 선량)로 전이가 의심되는 모든 부위의 총 질환을 포함해야 하며, 정상 조직 제약에 따라 가능한 경우 위에서 설명한 대로 선택적 국소-결절 분지(45-50.4Gy)를 고려할 수 있다.

요도암의 AJCC TNM 병기 (ST-5)

종양병기 (T) (남성과 여성)

- TX 일차 종양이 평가되지 않음

- T0 일차 종양이 없음

- Ta 비침습 유두상, 용종모양 혹은 사마귀 모양 암종
- Tis 상피내암종
- T1 상피하 결합조직까지 침범
- T2 요도해면체, 전립선, 요도주위 근육층 침범이 있을 때
- T3 음경해면체, 전립선피막, 질 앞벽, 방광목 침범이 있을 때
- T4 타 장기 침범이 있을 때

국소 림프절 병기(N)*

- Nx 국소림프절 전이가 평가되지 않음
- N0 국소림프절 전이 없음
- N1 2cm 이하 1개의 림프절 전이
- N2 2cm 초과 1개 림프절 전이 또는 다발성 림프절 전이

먼곳 전이 병기 (M)

- M0 먼곳 전이 없음
- M1 먼곳 전이 있음

전립선의 요로상피(이행상피)세포암

- Tis pu 전립선 요도를 침범한 상피내암
- Tis pd 전립선 세관을 침범한 상피내암
- T1 요도상피하 결합조직까지 침범
- T2 전립선기질, 요도해면체, 요도주위 근육층을 침범
- T3 음경해면체, 전립선피막, 방광목 침범(전립선의 침습)
- T4 타 장기 침범이 있을 때 (방광침습)

전립선 요도암의 병기

- T 원발성 종양
- TX 원발성 종양을 평가할 수 없음
- T0 원발성 종양의 증거 없음
- Ta 비침습성 유두암종
- 간질 침범이 없는 전립선 요도 또는 요도 주위 또는 전립선 관을 침범하는 원발성 암종
- T1 종양이 요도 상피 바로 밑의 요도 상피하 결합 조직을 침범한 경우
- T2 종양이 요도 표면에서 직접 확장되거나 전립선 관을 침범하여 관을 둘러싼 전립선 기질을 침범한 경우.
- T3 종양이 전립선 주위 지방을 침범한 경우

- T4 종양이 다른 인접 장기를 침범한 경우(예: 방광벽, 직장벽의 전립선 외 침범)

AJCC 병기 (해부학적 병기/예후 그룹)

	종양병기 (T)	국소림프절병기 (N)	먼곳 전이 병기 (M)
Stage 0is	Tis	N0	M0
Stage 0a	Ta	N0	M0
Stage I	T1	N0	M0
Stage II	T2	N0	M0
Stage III	T1	N1	M0
	T2	N1	M0
	T3	N0	M0
	T4	N1	M0
Stage IV	T4	N0	M0
	T4	N1	M0
	AnyT	N2	M0
	AnyT	Any N	M1

원발암이 요도에서 발생하는 경우는 매우 드물다. 방광암과 달리 편평 상피 세포 암은 요도 암에서 가장 흔한 조직학적 아형이다. 5년 생존율은 42%이다. 병기와 종양의 위치는 남성 환자에서 가장 중요한 예후 인자이며, 종양 크기와 조직형은 여성 환자에서 예후적으로 중요하다.

불행히도, 질환이 흔하지 않아 치료 결정을 뒷받침할 수 있는 신뢰할 만한 전향적 연구결과가 부족하다. 치료 권고는 전형적으로 위치에 근거한 치료 접근법 (즉, 근위부/원위부 요도 종양)에 따라 각각의 조직형 (즉, 편평 상피암, 이행 상피암, 선암)을 모두 포함한다.

1. 검사

요도 종양이 의심된다면 방광요도경 검사를 시행해야 한다. 마취하 검진이 필요하며 경요도 절제술 또는 경질 조직검사가 필요하다. 질병의 범위를 파악하기 위해서 흉부 X-ray 와 골반 MRI가 추천된다.

서혜부 림프절이 만져지는 환자에서는 흉부/복부/골반 CT와 림프절 조직검사가 반드시 시행되어야 한다.

2. 치료

Tis, Ta 또는 T1 질환이 있는 환자는 경요도 또는 경질 절제술을 반복해야 한다. 일부의 경우, 경요도 절제술 후 BCG, 미토마이신(mitomycin) 또는 겐시타빈(gemcitabine)을 이용한 요도 내 치료가 이어진다. 환자가 근치적 방광 절제술과 경피 요로 전환술을 받은 경우 전요도 절제술을 고려할 수 있다.

T2 질환의 치료는 환자의 해부학적 구조와 종양 위치에 따라 결정된다. 남자로 태어났고 요도가 늘어진 환자의 경우, 원위 요도 절제술 또는 부분 음경 절제술이 가능한 옵션이다. 환자는 요도절제술 전에 신보조화학요법(category 2B) 또는 화학방사선치료(category 2A)를 고려할 수 있다. 수술 절제면 양성 환자는 추가 수술이나 방사선을 받을 수 있으며, 가급적이면 화학요법을 병행하는 것이 좋다. 재발 시에는 전신 요법, 전체 음경 절제술, 방사선 또는 이 두 가지를 병용하는 치료법을 선택할 수 있다.

구근 요도에 T2 종양이 있는 환자는 방광 전립선 절제술 유무와 관계없이 요도 절제술을 받아야 한다. pT3, pT4 또는 결절성 질환이 발견되면 보조 화학요법 또는 화학방사선 치료를 고려할 수 있다. 재발한 경우에는 전신 요법 및/또는 방사선으로 치료할 수 있다.

여성 T2 종양 환자의 초기 치료 옵션에는 방광 절제술을 동반한 화학방사선치료 또는 요도 절제술이 포함되며, 적절히 선택된 경우 장기 보존 접근법이 가능한 경우 사용된다. 131,132 종양 위치에 따라 소수의 경우 부분 요도 절제술이 가능하며, 이는 높은 국소 재발률과 관련이 있다. 328 재발 시 환자는 전신 요법 또는 화학 방사선 요법 (both category 2A) 또는 골반 적출술 (category 2B)을 받을 수 있다. T2 요도암에 대한 골반 적출술은 요도, 방광, 전질부를 일괄적으로 제거하는 수술이다.

진행된 질환 (advanced disease)의 경우 수술, 전신 요법, 방사선 치료 등 복합 치료법이 일반적이다. 한 코호트 연구에 따르면 수술 전 다음과 같은 치료법으로 72%의 반응률을 보였다:

편평상피세포암의 경우 시스플라틴(cisplatin), 젬시타빈(gemcitabine), 이포스파미드(ifosfamide);

선암의 경우 5-FU, 젬시타빈(gemcitabine), 시스플라틴 기반 요법(cisplatin-based regimen);

요로상피 종양에는 MVAC. 329 요도 편평상피세포암을 앓고 있는 남성 환자들에게 5-FU와 미토마이신 C를 병용한 화학방사선치료가 효과가 있는 것으로 나타났다. 화학 방사선 치료 후 수술을 받은 330명의 환자는 화학 방사선 치료만 받은 환자(54%)보다 5년 무진행 생존율(DFS)이 더 높았다(72%). 전신 요법을 사용하는 경우, 요법 선택은 조직학에 근거해야 한다.

T3 또는 T4 질환이 있지만 임상적 결절이 없는 환자는 신보조 화학요법(요로상피암인 경우)을 받은 후 통합 수술을 받거나, 표준 전신 화학요법을 받을 수 없는 경우 통합 수술과 함께 또는 통합 수술 없이 방사선 또는 화학방사선 치료를 받아야 한다. 비요로상피암의 경우 수술만 시행할 수 있다. 결절 양성인 경우, 편평상피세포암의 치료는 화학방사선이 선호된다. 통합 수술을 동반하거나 동반하지 않는 전신 요법 또는 화학 방사선 요법도 치료 옵션이다. 재발 시 장골서혜부 림프절 절제술 및/또는 화학방사선요법을 동반하거나 동반하지 않고 골반 절제술(category 2B)을 받을 수 있다. T3 요도암에 대한 골반 적출술은 요도 절제술, 방광 절제술, 전립선 절제술 또는 자궁 절제술을 동반한 전질 절제술(해당되는 경우)로 구성된다. 국소적으로 진행된 T4 종양의 경우, 후방 질과 직장도 검체와 함께 일괄적으로 제거해야 할 수 있다. 전신 요법은 카테고리 2B 옵션이다.

원격 전이가 있는 환자는 전이성 방광암과 유사한 치료를 받아야 한다. 전신 요법에는 화학 요법 및 표적 요법이 후속 치료 옵션으로 포함된다. 그러나 체크포인트 억제제는 요로상피 조직학 환자에서만 평가되었다는 점에 유의해야 한다.

07 방광의 비 요로상피 세포암종

<원칙>

방광의 비요로상피 세포암종 (BL-D)

요로상피암종 이외의 다른 방광 암종을 치료할 때, 요로상피암종과 유사한 치료를 시행하지만, 각각의 암종에 대하여 다음과 같은 사항을 고려해야 한다.

혼합암 (Mixed Histology)

- 요로상피암종에 동반된 편평상피세포 분화 (squamous differentiation), 선암종 분화 (adenocarcinoma differentiation), 미세유두암종 (micropapillary), 둥지성 (nested), 형질세포성 (plasmacytoid), 육종성 (sarcomatoid) 암종이 있는지의 여부를 반드시 확인하여야 한다. 이러한 혼합암이 존재하는 경우, 질병진행이 더 빠르거나 예후가 더 나쁠 가능성이 높다.
- 이러한 경우, 더 나쁜 예후를 고려하여야 하지만, 대부분의 경우에는 요로상피암종과 동일한 치료를 시행한다.
- Micropapillary, plasmacytoid, 및 sarcomatoid histologies는 일반적으로 근육 침습성 질환으로 진행될 가능성이 높으며 보다 적극적 치료법을 고려해야 한다.

편평세포암종 (Pure squamous)

- 방광 편평 세포암에 대한 신 보조/보조 화학 요법의 입증된 치료결과가 없다.
- 수술이나 항암방사선을 통한 국소 치료와 최선의 지지 치료가 권장된다. (완화치료에 대한 NCCN 가이드라인 참조)
- 진행된 질병의 경우 임상 시험이 선호된다. 선택된 환자의 경우, 파클리탁셀, 이포스파 마이드, 시스플라틴 병용 화학 요법이 고려될 수 있다.
- 경우에 따라 수술 후 RT를 고려해야 한다 (절제면 양성).

요막관을 포함하는 선 암종 (Pure Adenocarcinoma Including Urachal Carcinoma)

- 요막관 암종을 포함한 방광의 순수 선 암종에 대한 신 보조 요법/보조 화학 요법의 입증된 연구결과는 없다.
- 수술이나 방사선을 통한 국소 치료와 최선의 지지 치료가 권장된다. (완화 치료에 대한 NCCN 가이드라인 참조)
- 병이 국한된 요막관 암종인 경우 요막 인대와 배꼽 및 림프절 해부를 일괄 절제하는 부분 또는 완전 방광절제술이 권장

된다.

- 림프절 양성 질환인 경우 대장 암 치료법 (FOLFOX [oxaliplatin, leucovorin, 5-FU] 또는 GemFLP [5-FU, leucovorin, gemcitabine 및 cisplatin])으로 화학요법을 고려한다. 반응하는 질병에 대한 화학 요법 후 외과적 강화요법을 고려한다.
- 진행된 질병인 경우 임상 시험이 선호된다. 선택된 환자인 경우 5-FU 기반 요법 (FOLFOX 또는 GemFLP) 또는 ITP (파클리탁셀, 이포스파마이드 및 시스플라틴)와 병용 화학 요법을 옵션으로 한다. 대안으로, 파클리탁셀과 백금의 병용 요법이 고려될 수 있다
- 비 요막관 선 암종인 경우 추가 전이 검사를 고려한다.

소세포암증 (Any small-cell component or neuroendocrine features)

- 신경학적/뇌 영상 촬영을 권장한다.
- 병기에 관계없이((비근육 침습성을 포함하여) 소세포 조직형을 가진 국소 암종 환자는 신보조항암요법 후 국소치료 (방광 절제술 또는 방사선 치료)를 권장한다.
- 신보조항암요법
 - ▶ 소세포폐암에 대한 NCCN 가이드라인의 항암 요법을 권고한다.
 - 또는
 - ▶ ifosfamide+ doxorubicin with etoposide+ cisplatin 요법을 고려한다.
- 전이 화학요법
 - ▶ 소세포폐암에 대한 NCCN 가이드라인의 항암 요법을 권고한다.
 - 또는
 - ▶ ifosfamide+ doxorubicin with etoposide+ cisplatin 요법을 고려한다.

원발성 방광육종 (Primary bladder sarcoma)

- 연부조직 육종의 NCCN 가이드라인에 따라 치료한다.

권고 및 전문가 의견

권고사항	권고 수준	근거수준
방광의 비요로상피 세포암증의 치료는 요로상피 세포암증과 비슷한 치료를 시행하되, 반드시 질병진행이 더 빠르거나 예후가 더 나쁠 가능성을 고려해야 한다.	A	2
국한된 요막관암의 치료는 요막관과 요막관 인대, 배꼽을 포함한 림프절 해부를 일괄적 (En-bloc) 절제를 원칙으로 한다.	A	2
방광의 비요로상피 세포암증의 합의된 치료법은 아직 없는 실정므로, 완치를 위해서는 보다 적극적인 다각적 병합치료를 고려해야 한다.	A	2

방광암의 약 10%가 비요로상피 세포암이다. 이 범주에는 혼합암종, 편평세포암종, 소세포 암종, 요막관 암종, 방광육종 등이 있다. 병리결과에 따라 보조화학요법의 추천 여부가 결정된다. 국한된 요막관암의 치료는 요막관과 요막관 인대, 배꼽을

포함한 림프절 해부를 일괄적 (En-bloc) 절제와 부분 방광절제술로 치료될 수 있지만, 방광의 비요로상피 세포암종의 대부분은 방광 전절제술을 시행하게 된다.

비요로상피 세포암종은 질병진행이 더 빠르거나 예후가 더 나쁠 가능성이 매우 높지만, 병기에 따른 표준화된 항암요법 지침은 없으며 보다 적극적인 치료법을 고려해야 한다. 요로상피 세포암종의 일반적인 치료 원칙에서 약간의 변형된 치료법을 정리하였다.

방광의 소세포암은 전이 유무에 관계없이 소세포성 폐암의 NCCN 가이드라인 항암요법을 권유하며 원발성 방광육종은 연부조직 육종의 NCCN 지침에 따라 치료한다.

References

- Meeks JJ, Taylor JM, Matsushita K, et al. Pathological response to neoadjuvant chemotherapy for muscle-invasive micropapillary bladder cancer. *BJU Int* 2013;111:E325-E330.
- Siefker-Radtke AO, Dinney CP, Shen Y, et al. A phase 2 clinical trial of sequential neoadjuvant chemotherapy with ifosfamide, doxorubicin, and gemcitabine followed by cisplatin, gemcitabine, and ifosfamide in locally advanced urothelial cancer: Final results. *Cancer* 2013;119:540-547.
- Dayyani F, Czerniak BA, Sircar K, et al. Plasmacytoid urothelial carcinoma, a chemosensitive cancer with poor prognosis, and peritoneal carcinomatosis. *J Urol* 2013;189:1656-1661.
- Galsky M, Iasonos A, Mironov S, et al. Prospective trial of ifosfamide, paclitaxel, and cisplatin in patients with advanced non-transitional cell carcinoma of the urothelial tract. *Urology* 2007;69:255-259.
- Zaghoul MS, Awwad HK, Akoush HH, et al. Postoperative radiotherapy of carcinoma in bilharzial bladder: improved disease free survival through improving local control. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1992;23:511-517.
- Siefker-Radtke A, Gee J, Shen Y, et al. Multimodality management of urachal carcinoma: The M. D. Anderson Cancer Center experience. *J Urol* 2003;169:1295-1298.
- Siefker-Radtke AO, Kamat AM, Grossman HB, et al. Phase II clinical trial of neoadjuvant alternating doublet chemotherapy with ifosfamide/doxorubicin and etoposide/cisplatin in small-cell urothelial cancer. *J Clin Oncol* 2009; 27:2592-2597.
- Lynch SP, Shen Y, Kamat A, et al. Neoadjuvant chemotherapy in small cell urothelial cancer improves pathologic downstaging and long-term outcomes: Results from a retrospective study at the MD Anderson Cancer Center. *Eur Urol* 2013;64:307-313.
- Siefker-Radtke AO, Dinney CP, Abrahams NA, et al. Evidence supporting preoperative chemotherapy for small cell carcinoma of the bladder: A retrospective review of the M. D. Anderson cancer experience. *J Urol* 2004;172:481-484.



대한비뇨기종양학회

The Korean Urological Oncology Society