

정위성 방광대치술 후 보조항암요법의 안전성: 회장도관술과의 비교

Safety of Adjuvant Chemotherapy after Orthotopic Bladder Substitution: Comparison to Ileal Conduit

Kwang Taek Kim, Woon Geol Yeo, Eunsik Lee

From the Department of Urology, Seoul National University College of Medicine, Seoul, Korea

Purpose: Radical cystectomy with urinary tract reconstruction currently remains the standard treatment for invasive bladder cancer, and adjuvant chemotherapy is usually considered for patients with a clinical stage >T2 or nodal metastasis. The aim of this study was to assess the safety of adjuvant chemotherapy in patients with orthotopic bladder substitution in comparison to ileal conduit.

Materials and Methods: We retrospectively analyzed the patients who underwent radical cystectomy and urinary diversion between 1990 and 2005. The patients who underwent adjuvant chemotherapy were stratified into two groups: those who had orthotopic bladder substitution and those who had ileal conduit. The chemotherapy regimen, renal function change, complications from adjuvant chemotherapy and other relevant data were analyzed.

Results: Overall, 341 patients had radical cystectomy, 89 had adjuvant chemotherapy, 28 had orthotopic bladder substitution and 61 had ileal conduit. The patient characteristics, including age, stage and follow-up, were similar in both groups. In all, 42% of patients had grade 1 toxicity, 16% had grade 2, 14% had grade 3 and 0% had grade 4. No patients had serious organ toxicity and none died. There were no significant differences in the chemotherapy toxicity and renal function change among the two groups.

Conclusions: Adjuvant chemotherapy is safe and well tolerated by patients with either orthotopic bladder substitution or ileal conduit. There was no increased morbidity or mortality due to adjuvant chemotherapy in the patients who had orthotopic bladder substitution. Hence, orthotopic bladder substitution should not be denied to those patients with bladder cancer and who might require adjuvant chemotherapy. (Korean J Urol 2007;48:1116-1120)

Key Words: Adjuvant chemotherapy, Urinary diversion, Cystectomy, Bladder cancer

대한비뇨기과학회지
제 48 권 제 11 호 2007

서울대학교 의과대학 비뇨기과학교실

김광택 · 여운걸 · 이은식

접수일자 : 2007년 8월 14일
채택일자 : 2007년 10월 2일

교신저자: 이은식
서울대학교병원 비뇨기과
서울시 종로구 연건동 28번지
☎ 110-744
TEL: 02-2072-2916
FAX: 02-742-4665
E-mail: eslee@snu.ac.kr

서 론

근치적 방광적출술 및 골반림프절제술은 전이가 없는 침윤성 방광암이나 고위험군의 표재성 방광암의 가장 효과적인 치료법이다.¹ 지난 50년간 회장도관술은 방광대치술의 표준 요법이었으나 적절히 선택된 환자군에 있어서는 정위성 방광대치술이 오늘날에는 가장 널리 시술되고 있

다. 그 이유는 수술 전후 합병증과 사망률은 큰 차이가 없으나 술후 환자가 외부 집뇨기를 부착하지 않으며 자가 배뇨를 할 수 있어 환자의 삶의 질을 개선시킬 수 있기 때문이다.^{2,4}

근치적 방광적출술을 시행한 후 병리학적 병기가 T2 이상이거나 임파절 양성 소견을 보이는 경우 보조항암요법의 시행은 생존율 향상에 도움이 된다.^{5,6} 그러나 항암요법의 시행과 관련하여 패혈증이나 백혈구 감소증 등의 심각한

합병증이 발생하기도 한다.⁷ 정위성 방광대치술은 회장도관술에 비하여 수술 술기가 복잡하고, 수술 시간과 재원 기간이 길며, 장마비 등의 수술과 연관된 초기 합병증의 가능성이 높다.² 이에 술 후 보조항암요법이 예상되는 환자는 요로전환 방법으로 정위성 방광대치술보다 회장도관술이 선호되는 경향이 있다. 그러나 실제로 요로전환 방법에 따른 보조항암요법의 안전성과 신기능에 미치는 영향 및 독성에 대하여는 평가된 바가 거의 없다.⁸ 이에 저자들은 방광암으로 근치적 방광적출술을 시행 받고 정위성 방광대치술과 회장도관술의 각기 다른 요로전환술을 시행 받은 환자를 대상으로 보조항암요법이 신기능에 미치는 영향과 보조항암요법의 안전성 등에 차이가 있는지 알아보려고 하였다.

대상 및 방법

1990년 1월부터 2005년 12월까지 근치적 방광적출술 및 요로전환술을 시행 받은 341명의 환자를 대상으로 하였다. 정위성 방광대치술은 modified Hautmann pouch with chimney⁹ 술식과 Studer¹⁰ 술식을 이용하였으며, 회장도관술은 Bricker¹¹ 술식을 적용하였다. 요로전환술에 따라 정위성 방광대치술을 받은 군과 회장도관술을 받은 군으로 나누었다. 두 군에서 보조항암요법의 시행과정과 시행과정에서의 안전성, 부작용, 항암 약제독성 등을 다른 인구학적 변수들과 함께 비교하였다. 항암독성은 National Cancer Institute Common Toxicity Criteria에 따라 기술하였다.¹² 정위성 방광대치술을 시행 받은 환자는 항암제의 종류에 관계없이 항암제 투여를 위해 입원한 기간 동안 도뇨관을 유지하였다. 결과는 Student's t-test와 chi-square test를 이용하여 비교하였으며 통계분석은 PC-SPSS version 13.0 (SPSS, Inc., USA)을 이용하여 수행되었고, p값이 0.05 미만인 경우를 통계학적으로 의미가 있다고 판정하였다.

결 과

1. 대상군의 특성

근치적 방광적출술 및 요로전환술을 시행 받은 341명의 환자 중 89명의 환자가 술 후 보조항암요법을 시행하였고 정위성 방광대치술 군은 28명, 회장도관술 군은 61명이었다. 항암약제는 gemcitabine, cisplatin (GC)이 두 군에서 각각 16례, 30례였고 methotrexate, vinblastin, adriamycin, cisplatin (MVAC)이 각각 9례, 26례였으며 기타 병합약제가 각각 4례씩이었다. 환자의 평균 나이는 정위성 방광대치술 군이 50.1±2.1세, 회장도관술 군이 58.2±2.6세였으며 (p=0.018), 항암약제의 종류, 병리학적 병기, 성별, 운동 능력 (per-

formance status), 추적 관찰 기간, 항암치료 횟수, 술 후 항암치료를 받기까지 기간은 두 군에서 유의한 차이가 없었다 (Table 1).

2. 항암치료 후 두 군 간의 신기능 변화양상

정위성 방광대치술과 회장도관술을 시행 받은 두 군에서 항암치료 전에 측정된 혈중 크레아티닌 (creatinine) 치는 각각 1.05±0.19, 1.09±0.21이었으며 항암치료 후에는 각각 1.19±0.25, 1.44±0.45로 두 군에서 각각 증가된 양상이었으나 통계적으로 의미있는 차이는 없었다. 24시간 크레아티닌 청

Table 1. The patients' characteristics

Characteristics	No. of patients	
	Neobladder	Ileal conduit
No. of patients	28	61
Male/Female	27/1	56/5
Age at chemotherapy (year)	50.1±2.1	58.2±2.6
BMI (kg/m ²)	24.1±1.1	23.6±1.7
Pathological stage		
≤T2	8	17
T3	16	36
T4	4	8
N+	9	20
Chemotherapy regimen		
GC	16	30
MVAC	9	26
Others	4	4
Follow up (months)	29.1 (8-71)	32.6 (9-92)

BMI: body mass index, GC: gemcitabine and cisplatin, MVAC: methotrexate, vinblastin, adriamycin and cisplatin

Table 2. Comparison of renal function between the two groups

Parameters	Neobladder (n=28)	Ileal conduit (n=61)	p-value
No. of chemotherapy cycles	5.3±2.9	5.4±4.5	0.86
Time to chemotherapy (months)	4.6±1.9	5.4±3.1	0.45
Pretherapy serum creatinine (mg/dl)	1.05±0.19	1.09±0.21	0.55
Serum creatinine after 6 cycles (mg/dl)	1.19±0.25	1.44±0.45	0.16
Pretherapy creatinine clearance (ml/min)	87.48±40.54	82.95±48.45	0.71
Creatinine clearance after 6 cycles (ml/min)	63.88±14.0	72.44±26.59	0.71
Delay in chemotherapy per cycle (weeks)	0.16±0.21	0.28±0.26	0.29

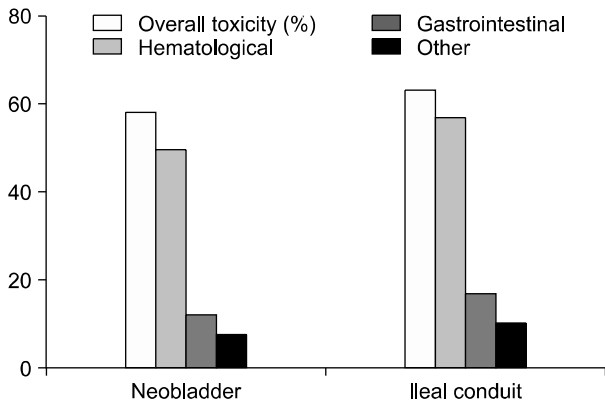


Fig. 1. The distribution of toxicity types (p=0.81).

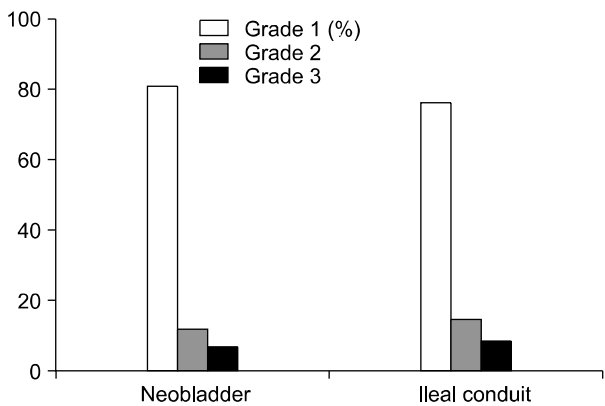


Fig. 2. The distribution of toxicity grades (p=0.90).

소율 (creatinine clearance; CCr) 또한 항암치료 전에는 각각 87.48 ± 40.54 , 82.95 ± 48.45 로서 통계적으로 의미있는 차이는 없었고 항암치료 후에는 두 군에서 각각 63.88 ± 14.0 , 72.44 ± 26.59 로서 CCr이 감소된 소견을 보이나 통계적으로 의미있는 차이는 없었다. 항암치료 부작용으로 인해 항암 치료가 지연된 정도에 있어서도 두 군 간의 차이는 없었다 (Table 2).

3. 항암독성 비교

정위성 방광대치술과 회장도관술을 시행 받은 두 군을 합쳐서 살펴보면 항암제 독성은 전체 환자의 62%에서 발생하였고 Grade 1, 2, 3 독성이 각각 42%, 16%, 4% 비율로 발생하였다. Grade 4 독성은 두 군에서 모두 발생하지 않았으며 독성으로 인해 사망한 경우도 없었다.

정위성 방광대치술과 회장도관술을 시행 받은 두 군으로 나누어 살펴보면 전체 독성은 각각 58%, 63%에서 나타났다. 백혈구감소증, 혈소판감소증 등의 혈액학적 독성이 가장 흔하였으며 그 빈도는 각각 65%, 57%였다. 소화기 독성은 두 군에서 각각 12%, 16%였으며 기타 독성은 각각 7%,

Table 3. Comparison of chemotherapy toxicity between the two groups

	No. of patients (%)		p-value
	Neobladder (n=28)	Ileal conduit (n=61)	
Creatinine elevation	12 (42.8)	25 (40.9)	0.75
Fever/Neutropenia	2 (7.1)	3 (4.9)	0.21
Urinary tract infection	2 (7.1)	6 (9.9)	0.60
Neutropenia	16 (57.1)	32 (53.1)	0.84
Thrombocytopenia	5 (17.8)	7 (11.4)	0.32
Delay in chemotherapy	15 (53.5)	29 (47.5)	0.53
Dose reduction	7 (25.0)	18 (29.5)	0.48
Transfusion	4 (14.2)	6 (9.8)	0.19

10%로 두 군 간의 차이는 없었다 (Fig. 1). 정도 (grade)에 따라 나누었을 때에도 두 군에서 각각 grade 1 독성은 81%, 76%였고, grade 2 독성은 12%, 15%였으며, grade 3 독성은 7%, 9%로서 두 군 간의 차이는 없었다 (Fig. 2). 크레아티닌의 상승은 정위성 방광대치술 군에서 42.8%, 회장도관술 군에서 40.9% 발생하였다. 요로감염은 각각 2례, 6례에서 발생하였으며 각 군의 1명과 3명이 입원하여 항생제 투여를 받았다 (Table 3).

Grade 3 이상의 독성은 대부분 혈액학적 독성이었으며 이러한 독성은 보존적 치료만으로 대부분 해결될 정도로 일시적이며 항암 치료를 지속하는 데에 있어서 문제가 되지 않는았다. 두 군 간의 항암치료 독성의 발생정도, 타입, 정도는 차이가 없었다.

고 찰

침윤성 방광암은 국소 재발과 원격 전이의 가능성이 높다. 술 후 환자 관리와 수술 술기의 발전에도 불구하고 근치적 방광적출술을 시행한 침윤성 방광암 환자의 50% 정도가 재발한다. 생존율을 증가시키기 위하여 재발 가능성이 높은 환자를 대상으로 보조항암요법을 시행하게 된다. 일반적으로 다른 장기의 종양에 대한 보조항암요법은 미세전이된 암세포를 제거하고 생존율을 향상시키는 데 도움이 된다.¹³ 방광암에 있어서도 보조항암요법이 항암치료를 시행하지 않은 군에 비하여 무병 생존율을 높인다.^{14,15} Suzuki 등¹⁶은 MVAC과 methotrexate, epirubicin, cisplatin (MEC)이 임파선 전이 양성인 환자에서 생존율을 증가시킨다고 보고하였다. Freiha 등⁶도 cisplatin, methotrexate, vinblastine (CMV)으로 보조항암요법을 시행한 군이 시행하지 않은 군에 비하여 높은 생존율을 보임을 주장하였다. 최근 진행성 요로상피암에 대한 gemcitabine의 치료효과는 다른 약제와 차이가

없는 반면 특히 고령환자들에게서 부작용이 적고, 또한 GC 요법이 gemcitabine 단독요법보다 항암효과가 뛰어나다.¹⁷⁻¹⁹

영구적인 요로전환술은 1851년 Simon이 요관 S 결장문합술을 처음 시행하였고 1950년 Bricker¹¹에 의해 회장도관술로 발전되었다. 회장도관술은 비교적 술기가 간단하고 술 후 조기 합병증이 적다는 장점으로 현재까지 널리 사용되고 있지만 복부 stoma 및 외부 집뇨기로 인한 문제점과 정신적 부담 등으로 인하여 1980년대에 들어 Kock 등,²⁰ Skinner 등²¹에 의해 여러 형태의 비실금형 요로전환술이 고안되었다. 이러한 비실금형 요로전환술 역시 도뇨관이 필요하고 stoma가 존재하는 단점이 있어 이를 개선한 ileocolic neobladder²²와 정위성 Mainz pouch 수술법이 개발되었으며, 1988년 Hautmann 등²³이 ileal neobladder를 발표하였고 이러한 정위성 방광대치술의 기술은 꾸준히 늘어나고 있는 추세이다.^{2,8}

고전적인 회장도관술의 경우 요배출이 요루를 통하여 지속적으로 이루어져 요저류의 가능성이 상대적으로 적은 편이다. 그러나 정위성 방광대치술은 점액질의 제거를 위하여 방광세척을 시행하거나 원활한 요배출을 위하여 간헐적 청결 도뇨를 시행해야 할 때가 있다.²⁴ 또한 소변이 방광에 저류되므로 환자가 복압을 높여 소변을 간헐적으로 배출해야 한다. 따라서 환자에게 세심한 교육이 필요하고, 때로는 불완전한 요배출로 요로감염의 원인이 되기도 한다. 또한 불완전한 요배출과 다량의 잔뇨는 소변이 장점막에 흡수되어 대사 합병증을 야기할 가능성이 더 높다. Wire 등²⁵에 따르면 고용량의 methotrexate를 투여한 경우 요로전환술을 시행한 환자에 있어서 그렇지 않은 경우에 비하여 독성이 더 심하게 나타난다고 보고하였다.

Meliani 등²⁶은 방광적출술 후 GC요법에 따른 항암제 독성으로 인한 사망은 없었고, 혈액학적 독성이 57.5%에서 나타났다 그 중에서 grade 4의 혈소판감소증은 2.5%, grade 3의 과립구감소증은 7.5%에서 발생하였음을 보고하였다. 국내에서도 Jung 등²⁷이 혈액학적 독성 중 백혈구 감소증이 가장 많이 관찰되었으나 grade 3 이상의 독성은 관찰되지 않았고 또 이로 인해 용량을 조절하거나 투여를 중지한 경우는 없었다고 보고하였다. 또한 비혈액학적 독성 중에서는 오심, 구토가 46%로 가장 많이 관찰되었지만 grade 3 이상은 6%에서만 관찰되었고 대부분이 cisplatin 투여 후에 발생하였다고 보고하였다.

저자들은 기존연구들에서 언급되었던 항암 치료의 부작용들인 혈액학적 독성과 비혈액학적 독성을 연구하였고 이와 함께 요로감염과 신기능의 변화를 방광대치술의 종류에 따라 비교하였다. 이번 연구에서 가장 흔한 합병증은 백혈구감소증이나 혈소판감소증과 같은 혈액학적 독성이었고,

두 번째는 오심, 구토와 같은 소화기 독성이었다. 대부분의 독성이 grade 1이었으며, grade 4의 독성은 없었다. 이러한 합병증으로 항암치료가 지연된 비율 또한 두 군 간에 차이는 없었다. 모든 합병증은 항암치료를 시작한 지 6개월 이내에 나타났으며 대부분이 항암 치료를 받는 도중에 발생하였다. 요로감염은 일부에서 나타났으나 심각한 요로 패혈증은 없었다. 본 연구에서 생명을 위협할만한 합병증은 없었고 항암치료를 마친 경우 곧 독성은 사라졌다. 또한 정위성 방광대치술을 시행 받은 환자에서 나타난 합병증 또한 항암치료 그 자체의 독성에 의한 합병증으로 생각한다. Manoharan 등⁸도 정위성 방광대치술과 회장도관술을 시행 받은 환자에 있어서 비슷한 합병증 발생률을 보고하였다. 이상으로 회장도관술을 시행 받은 군과 비교하였을 때 정위성 방광대치술을 시행 받은 환자군에서 합병증이 의미있게 많이 발생하지는 않았고 두 군 모두에서 보조항암요법은 안전하게 시행될 수 있었다.

또한 본 연구는 기존의 연구와 달리 두 군 간의 항암치료 후 신기능 변화를 알아보았다. 크레아티닌 상승정도나 24시간 크레아티닌 배설물의 감소 정도 또한 정위성 방광대치술과 회장도관술을 시행 받은 군에서 통계적 차이는 없었다. 특히 정위성 방광대치술을 시행 받은 환자군에 있어서는 입원하여 항암제를 투여 받는 동안에는 도뇨관을 유지하여 다량의 수액 요법에 따른 부작용을 최소화하고 신기능을 보호하였다.²⁴

본 연구가 후향적 연구이며, 항암 치료의 시행에 있어서도 여러 병항요법이 혼재되어 있으며 용량이나 사용기간에 있어서도 상이한 환자들이 포함되어 있는 것이 한계점이다.

결론

근거적 방광적출술 후 정위성 방광대치술과 회장도관술을 시행받은 두 군의 환자들에 있어서 보조항암요법은 안전하게 시행되었으며 합병증과 항암독성에도 차이가 없었다. 따라서 술 후 항암제를 투여할 가능성이 높은 환자들에 있어서 항암독성의 위험성 때문에 정위성 방광대치술을 시행하는 데 주저할 필요가 없다.

REFERENCES

1. Hautmann RE, Simon J. Ileal neobladder and local recurrence of bladder cancer: patterns of failure and impact on function in men. J Urol 1999;162:1963-6
2. Stein JP, Skinner D. Orthotopic urinary diversion. In: Wein

- AJ, Kavoussi LR, Novick AC, Partin AW, Peters CA, editors. Campbell-Walsh urology. 9th ed. Philadelphia: Saunders; 2007;2613-48
3. Parekh DJ, Gilbert WB, Koch MO, Smith JA Jr. Continent urinary reconstruction versus ileal conduit: a contemporary single-institution comparison of perioperative morbidity and mortality. *Urology* 2000;55:852-5
4. Dutta SC, Chang SC, Coffey CS, Smith JA Jr, Jack G, Cookson MS. Health related quality of life assessment after radical cystectomy: comparison of ileal conduit with continent orthotopic neobladder. *J Urol* 2002;168:164-7
5. 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. *J Urol* 1991;145:459-64
6. Freiha F, Reese J, Torti FM. A randomized trial of radical cystectomy versus radical cystectomy plus cisplatin, vinblastine and methotrexate chemotherapy for muscle invasive bladder cancer. *J Urol* 1996;155:495-9
7. Herr HW. Does current chemotherapy improve survival of patients with invasive bladder cancer? *Urology* 1997;49:309-12
8. Manoharan M, Reyes MA, Kava BR, Singal R, Kim SS, Soloway MS. Is adjuvant chemotherapy for bladder cancer safer in patients with an ileal conduit than a neobladder? *BJU Int* 2005;96:1286-9
9. Lippert MC, Theodorescu D. The Hautmann neobladder with a chimney: a versatile modification. *J Urol* 1997;158:1510-2
10. Studer UE, Ackermann D, Casanova GA, Zingg EJ. Three years' experience with an ileal low pressure bladder substitute. *Br J Urol* 1989;63:43-52
11. Bricker EM. Bladder substitution after pelvic evisceration. *Surg Clin North Am* 1950;30:1511-21
12. National Cancer Institute. Common toxicity criteria manual. Washington DC. Available from <http://ctep.cancer.gov/reporting/CTC-3.html>.
13. Chester JD, Hall GD, Forster M, Protheroe AS. Systemic chemotherapy for patients with bladder cancer - current controversies and future directions. *Cancer Treat Rev* 2004;30:343-58
14. Stockle M, Meyenburg W, Wellek S, Voges GE, Rossmann M, Gertenbach U, et al. Adjuvant polychemotherapy of nonorgan-confined bladder cancer after radical cystectomy revisited: long-term results of a controlled prospective study and further clinical experience. *J Urol* 1995;153:47-52
15. Michael M, Tannock IF, Czaykowski PM, Moore MJ. Adjuvant chemotherapy for high-risk urothelial transitional cell carcinoma: the Princess Margaret Hospital experience. *Br J Urol* 1998;82:366-72
16. Suzuki S, Shinohara N, Harabayashi T, Sato S, Abe T, Koyanagi T. Impact of adjuvant systemic chemotherapy on postoperative survival in patients with high-risk urothelial cancer. *Int J Urol* 2004;11:456-60
17. 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. *J Clin Oncol* 2000;18:1921-7
18. von der Maase H, Hansen SW, Roberts JT, Dogliotti L, Oliver T, Moore MJ, 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. *J Clin Oncol* 2000;18:3068-77
19. Yoon DJ, Chang SG. Efficacy and toxicity of gemcitabine based chemotherapy for advanced urothelial cancer. *Korean J Urol* 2002;43:7-13
20. Kock NG, Nilson AE, Norlen LJ, Sundin T, Trasi H. Urinary diversion via a continent ileum reservoir. Clinical experience. *Scand J Urol Nephrol* 1978;49(Suppl):23-31
21. Skinner DG, Boyd SD, Lieskovsky G. Clinical experience with the Kock continent ileal reservoir for urinary diversion. *J Urol* 1984;132:1101-7
22. Marshall FF. Creation of ileocolic bladder after cystectomy. *J Urol* 1988;139:1264-8
23. Hautmann RE, Egghart G, Frohneberg D, Miller K. The ileal neobladder. *J Urol* 1988;139:39-42
24. Broderick GA, Stone AR, deVere White R. Neobladders: clinical management and considerations for patients receiving chemotherapy. *Semin Oncol* 1990;17:598-605
25. Wire PD, Dupuis RE, Mohler JL, Bernard SA, Lindley CM. Methotrexate elimination in a patient with an orthotopic neobladder with and without a urethral catheter. *Pharmacotherapy* 1996;16:961-4
26. Meliani E, Lapini A, Serni S, Corvino C, Carini M. Gemcitabine plus cisplatin in adjuvant regimen for bladder cancer. Toxicity evaluation. *Urol Int* 2003;71:37-40
27. Jung JH, Lee SH, Kim HW, Cho SY, Kim SW, Lee CH, et al. Efficacy and toxicity of gemcitabine plus cisplatin chemotherapy in advanced urothelial cancer. *Korean J Urol* 2003;44:739-44