상부 요로상피암에서 신보조 항암요법 및 보조 항암요법의 최신 지견

고려대학교 의과대학 안산병원 비뇨기과학교실

전병조 · 태범식 · 박재영

Update on Current Role of Perioperative Chemotherapy in Upper Tract Urothelial Carcinoma

Byeong Jo Jeon, Bum Sik Tae, Jae Young Park

Department of Urology, Korea University Ansan Hospital,
Korea University College of Medicine, Ansan, Korea

Upper tract urothelial carcinoma (UTUC) has a relatively low prevalence rate of about 1.8 per 100,000 people. According to the recent literature, the development of diagnostic techniques has gradually increased the prevalence and diagnosis rate. In the past, when UTUC was diagnosed, more than 60% of the patients were diagnosed as locally advanced or metastatic cancer. However, since 2010, approximately 70% of the patients have been diagnosed as operable stage. Although radical nephroureterectomy is known as the basis of treatment for UTUC, overall survival is poor in patients with lymph node invasion. Especially, the finding that a localized UTUC is associated with a high risk of cancer metastasis in approximately 50% of patients suggests that these patients may not have sufficient treatment through surgery alone. The European Association of Urology and the National Comprehensive Cancer Network guideline 2017 suggested that postoperative adjuvant chemotherapy may be considered in patients with advanced UTUC beyond pT2. Also, recent meta-analyses have reported that cisplatin-based adjuvant chemotherapy can be expected to have a synergistic effect of overall survival and disease-free survival. However, many patients with UTUC undergo postoperative renal failure, which may result in failure to perform cisplatin-based adjuvant chemotherapy with adequate dose. For this reason, several researchers have suggested that it is beneficial to apply neoadjuvant chemotherapy when the preoperative renal function is maintained to a certain extent. But, neoadjuvant chemotherapy has not been used by many clinicians because of the lack of studies and the rarity of the disease. We are currently discussing the outcomes and prospects of perioperative chemotherapy. (Korean J Urol Oncol 2018;16:89-96)

Key Words: Transitional cell carcinoma · Chemotherapy · Adjuvant · Urinary tract

Received September 27, 2018, Revised November 19, 2018,

Accepted November 22, 2018

Corresponding Author: Jae Young Park

Department of Urology, Korea University Ansan Hospital, Korea University College of Medicine, 123 Jeokgeum-ro, Danwon-gu, Ansan 15355, Korea

E-mail: jaeyoungpark@korea.ac.kr

Tel: +82-31-412-5197, Fax: +82-31-412-5802

ORCID code: <https://orcid.org/0000-0002-6664-6846>

• This research was supported by Basic Science Research Program through the National Research Foundation of Korea(NRF) funded by the Ministry of Science, ICT & Future Planning (2017R1A2B4005876).

This is an Open Access article distributed under the terms of the Creative Commons Attribution Non-Commercial License (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc/4.0/>) which permits unrestricted non-commercial use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original work is properly cited.

2018 © Copyright The Korean Urological Oncology Society and The Korean Prostate Society. All Rights Reserved.

서론

상부 요로상피암(upper tract urothelial carcinoma, UTUC)은 10만 명당 1.8명 정도로 발생하는 상대적으로 유병률이 낮은 질환이다.¹ 하지만 최근 문헌에 따르면 computed tomography 등 진단기술의 발전으로 인하여 점차 유병률 및 진단율이 증가하고 있다.² 과거에는 UTUC가 진단되었을 시 60%의 이상의 환자들이 진행성 혹은 전이성암으로 진단되었던 반면 최근 2010년 이후로는 약 70%의 가까운 환자들이 수술적 치료가 가능한 병기로 진단되는 경향을 보이고 있다.³ 근치적 신장 요관 절제술이 UTUC의 치료의 기본으로 알려져 있으나, UTUC와 림프절의 침윤이 동반되어 있는 경우에 환자의 전체 생존율(overall survival, OS)이 불량한 것으로 알려져 있다.⁴ 특히 국소 UTUC의 경우 약 50%의 환자에서 암 전이의 위험도가 있다는 연구 결과는, 이러한 환자들에게 수술 단독치료가 충분하지 않을 수 있음을 시사한다고 할 수 있다.

이에 European Association of Urology (EAU) guideline 2017과 National Comprehensive Cancer Network (NCCN) guideline 2017에서는 pT2 이상의 진행성 UTUC 환자에서 수술 후 보조 항암요법을 고려할 수 있다고 제시한 바 있다.^{5,6} 최근 발표된 메타분석에 따르면 cisplatin 기반 수술 후 보조 항암요법은 전체 생존율 및 무병생존율(disease-free survival, DFS)의 상승효과를 기대할 수 있다고 보고한 바 있으며(levels of evidence, LoE: 3), 최근 발표된 3,253명을 대상으로 한 대규모 연구에서 수술 후 단순 관찰한 군에 비해서 보조 항암요법을 시행한 환자들에게서 확실한 전체 생존율의 증가가 pT3/T4 혹은 림프절 환자들에게 보였음을 발표한 바 있다.^{7,8}

하지만 많은 UTUC 환자들은 수술 후 신부전을 겪게 되며, 이로 인해 cisplatin 기반의 보조 항암요법을 시행하지 못하거나 용량을 제대로 줄 수 없는 상태에 이르게 된다. 특히 UTUC 환자의 50% 정도가 수술 후 만성신부전에 빠지게 되며, 실제로 신장기능 기준에 근거한 환자 중 19%-22%만의 환자들만이 cisplatin 기반의 보조 항암요법에 적합한 것으로 알려져 있다.⁹ 이러한 이유로 수술 전 신기능이 어느 정도 유지될 때 신보조 항암요법을 적용하는 것이 이득이 있음을 여러 연구자들에 의해 제기되고 있다. 하지만 아직까지 신보조 항암요법은 관련 연구의 부족과 더불어 질환의 희귀성으로 인하여 많은 임상들이 사용하지 않고 있다. 이에 저자들은 현재까지 신보조 항암요법과 보조 항암요법에 대한 연구의 결과와 앞으로의 전망에 대해 논의하고자 한다.

항암요법의 잠재적 역할과 논쟁 사항

1. 신보조 항암요법

앞서 기술한 바 같이 UTUC 환자들은 수술 후 단측 신장으로 인한 신부전으로 진행할 가능성이 높다. 이에 신보조 항암요법 시행의 효용성에 주목하는 연구자들은 다음과 같은 잠재적 이득을 제시하고 있다. 첫 번째로 이전 다른 종양에서 시행하였을 때와 마찬가지로 신보조 항암요법은 micrometastasis를 미리 치료할 수 있다는 이득을 제시한다. 두 번째로는 온전한 용량으로 cisplatin 기반의 항암치료를 할 수 있다. 수술 전 신기능을 양측 모두 유지할 시 신독성으로 인한 항암제의 감량을 필요로 하지 않아 이로 인해 치료효과를 극대화시킬 수 있다.⁸ 세 번째로 신보조 항암요법 반응을 평가함으로써, 반응 자체가 수술 후 예후를 예측할 수 있다는 점이다. 마지막으로, 뒤에 소개될 연구 결과들에 의해 제기된 바 같이 수술 후 병리학적으로 암의 병기를 낮출 수 있다는 점과 더불어 수술이 불가능한 암을 수술할 수 있게 한다는 점이다.

하지만 신보조 항암요법에 대해서는 아직까지 논쟁의 여지가 많이 있다. 먼저 대부분 신보조 항암요법을 시행한 연구들이 매우 적은 수의 환자들을 대상으로 하였다는 점과, 질병의 유병률이 낮음으로 인해 전향적 연구가 없어 이로 인한 효용성이 입증되지 않았다는 점 등이다. 특히 National Cancer Database 연구에 따르면 수술 전 항암 치료를 시행하는 환자들은 점차 늘고 있다고는 하지만 여전히 매우 낮은 비율(1.4%)에 국한되고 있다.³ 또한 수술 전 병기설정의 정확성과 안전성의 근거가 아직까지 부족하다.¹⁰ 또한 신보조 항암요법의 적용이 수술을 어렵게 할 수 있으며, 신보조 항암요법으로 인하여 수술 전후의 합병증을 증가시킬 수 있다는 점 또한 고려해 볼 수 있다. 마지막으로 근침윤 병변이 아닌 환자들에게 과도한 치료를 시행할 수 있다는 잠재적 위험성도 지적된다.¹⁰

2. 보조 항암요법

UTUC 치료를 위한 보조 항암요법의 사용과 관련한 자료는 대부분 소규모 단일 센터 결과와 몇 가지 다기관 코호트에 대한 후향적 분석에 불과하다. 하지만 많은 연구에서 수술 후 보조 항암요법이 전체 생존율 및 질병 특이 생존율을 향상시키는 것으로 보고되고 있으며, 이에 관련된 연구 결과는 뒤에 기술하였다. 하지만 실제로 전술한 바 같이 대부분의 환자들이 수술적 치료 이후 신장기능 부전으로 인하여 cisplatin 기반의 항암치료를 시행하기에 적합하지 않다.⁹ 비 cisplatin 기반의 항암요법이 아직까지 evidence를 확보하

지 못한 상황에서, 보조 항암요법을 시행할 수 있는 환자들이 실제로는 20% 남짓에 불과한 것이 한계점이다. 이밖에 술 후 보조항암 요법은 방광 내 재발을 낮추는 것으로 몇몇 연구에서 보고하고 있다.^{11,12}

2014년도까지 신보조/보조 항암요법의 연구 결과

UTUC의 유병률이 워낙 낮은 이유로 인하여 대부분의 연구들은 후향적 연구에 불과하다는 단점이 있다. 그럼에도 불구하고 기존 발표된 몇몇 연구에서는 호의적인 결과를 보인 바 있다. Igawa 등¹³에 의해 1995년 15명을 대상으로 한 신보조 항암요법이 13%의 환자에서 술 후 병기가 감소되었다는 보고 이후에 여러 연구들이 시행되었다. 특히 2010년에 Matin 등¹⁴은 150명의 환자들 중 43명의 환자들에게 신보조 항암요법을 시행하였으며, 술 전 항암 요법의 regimen은 dose dense methotrexate, vinblastine, doxorubicin (Adriamycin), cisplatin (44%), gemcitabine and cisplatin (ifosfamide 포함) (21%), paclitaxel and gemcitabine (doxorubicin 포함) (14%), gemcitabine and cisplatin (12%)을 이용하였으며, 14%의 환자들이 술 후 pT0를 보였다고 보고한 바 있다. 이밖에 여러 연구자들이 신보조 항암요법의 효용성에 대해 발표하였으며, 많은 연구자들이 술 후 pT0의 증가와 더불어 생존율에도 긍정적인 효과가 있음을 발표하였다. 2014년까지 발표된 후향적 연구 결과에 대해서 Table 1에 정리하였다.

위와 같은 호의적인 연구 결과들을 바탕으로 2014년까지 3개의 임상 연구가 계획되었으며 이에 관한 연구 결과들이 발표된 바 있다. 하지만 UTUC의 유병률이 워낙 낮은 이유로 말미암아, 나머지 연구는 주요 대상 질환이 방광암이었다는 한계점으로 인하여 신보조 항암요법의 효용성을 입증하기에는 근거가 매우 부족하였다. Table 2에서는 2014년까지 진행되었던 임상 연구들에 대해 정리하였다.

보조 항암요법에 대해서도 질병의 회귀성으로 인하여 대부분 다기관 후향적 연구 혹은 일부 단일 센터의 코호트 연구에 불과하였다. 하지만 술 후 보조 항암요법은 전체 생존율의 증가와 질병 특이 생존율을 증가시키는 것으로 분석되었고, 특히 한국인을 대상으로 한 후향적 연구에서는 cisplatin 기반의 항암요법이 다변수 분석에서 전체 생존율과 밀접한 관련이 있음을 최초로 보고하였다.¹¹ 그러나 Helleenthal 등²⁰은 532명을 대상으로 한 국제 다기관 연구에서 532명의 T3 이상 혹은 N+ 환자들 중 121명의 환자(22%)에게 술 후 보조 항암을 시행하였을 때 5년 생존율과 암 특이 생존율에서 의미 있는 생존율 이득을 보지 못하였다고 보고한 바 있다. 이밖에 여러 연구자들이 보조 항암요법의 효용성에 대해 발표하였으며, 많은 연구자들이 생존율에도

Table 1. A retrospective study of neoadjuvant chemotherapy regimens in upper tract urothelial carcinoma published until 2014

Study	Publication year	NAC	NAC regimen (%)	pT0 (NAC)	pT0 (control)	Remarks
Matin et al. ¹⁴	2010	43/150 (29%)	Dose dense MVAC (44%), GCI (21%), GTA (14%), GC (12%)	6 (14%)	0 (0%)	
Margulis et al. ¹⁵	2009	41/1,363 (3%)	MVAC (34%), CMV (29%), GC (20%), Other (17%)	5 (12%)	0 (0%)	
Igawa et al. ¹³	1995	15/15 (100%)	MVAC (33%), M(Eto)C (27%), MV(Epi)C (40%)	2 (13%)	(-)	5-yr OS 13%
Rajput et al. ¹⁶	2011	26/82 (32%)	MVAC (23%), CGI (19%), GTA (4%), IAG (8%), MVAC+bevacizumab (15%), other (20%)	4 (15%)	1 (2%)	NAC discontinuation 15%
Youssef et al. ¹⁷	2011	18/313 (5.8%)	GC (77.8%), MVAC (22.2%)	6 (33%)	0 (0%)	5-yr DFS 49%, 5-yr DSS 44%
Kitamura et al. ¹⁸	2011	15/29 (52%)	MVAC (93.3%), GC (6.7%)	0 (0%)	0 (0%)	47% pathologic down staging
Porten et al. ¹⁹	2014	31/112 (27.7%)	Dose dense MVAC or CGI (67.7%), IAG (9.6%), other (17.2%)	4 (14%)	0 (0%)	5-yr OS 80%, DSS 90%

NAC: neoadjuvant chemotherapy, MVAC: methotrexate, vinblastine, doxorubicin (Adriamycin), cisplatin, CGI: cisplatin, gemcitabine, ifosfamide, paclitaxel, doxorubicin, GC: gemcitabine and cisplatin, CMV: cisplatin, methotrexate, vinblastine, IAG: ifosfamide, doxorubicin, gemcitabine, GT: gemcitabine and paclitaxel, OS: overall survival, DFS: disease-free survival, DSS: disease-specific survival.

Table 2. Clinical studies of neoadjuvant chemotherapy in upper tract urothelial carcinoma announced until 2014

Study	Year	Type	No. of NAC	NAC regimen	Pathologic down staging rates		Comment
					≤pT0N0	≤pT1N0	
Hoffman-Censits et al. ³⁰	2013	Prospective single-center phase 2 trial	10	Accelerated M-VAC	1%	4%	High grade
Siefker-Radtke et al. ³¹	2013	Prospective single-center phase 2 trial	5	IAG followed by CGI	(-)	60%	High grade Clinical stage: T2 (n=37), T3b (n=18), and T4a (n=5)
Siefker-Radtke et al. ³²	2012	Prospective single-center phase 2 trial	16	Dose density-MVAC with bevacizumab	38%	75%	High-grade or radiographically measurable sessile mass

NAC: neoadjuvant chemotherapy, MVAC: methotrexate, vinblastine, doxorubicin (Adriamycin), cisplatin, CGI: cisplatin, gemcitabine, ifosfamide, IAG: ifosfamide, doxorubicin, gemcitabine.

긍정적인 효과가 있음을 발표하였다. 2014년까지 발표된 후향적 연구 결과들을 Table 3에 정리하였다.

메타분석과 2014년 이후의 연구

1. 신보조 항암요법

2014년 Leow 등⁶에 의해 UTUC의 신보조/보조 항암요법의 효용성에 대해서 메타분석 결과가 발표된 바 있다. 저자들은 이전 연구 결과들을 바탕으로 신보조/보조 항암요법이 수술 후 병기 감소에 긍정적인 결과를 가져온다고 분석하였으며, DFS (pooled hazard ratio [HR] 0.41)을 증가시키는 효과를 보인다고 발표한 바 있다. 하지만 분석된 연구들이 2개밖에 없는 한계점과 더불어 그 연구들도 전향적 연구 결과가 아니라는 큰 한계점을 가지고 있어, 신보조 항암요법이 효과가 있음을 결론짓기는 어려웠다.

최근 2016년도 Kobayashi 등²¹에 의해 computed tomography에서 림프절 전이가 보이는 환자들을 대상으로 신보조 항암요법을 시행한 환자들과 시행하지 않은 환자들에 대해 비교 연구가 발표되었다. 총 55명의 환자 중 24명의 환자들에게 cisplatin 기반 신보조 항암요법을 시행하였으며, 평균 33개월간 관찰한 결과를 보고하였다. 신보조 항암요법을 시행한 환자들과 시행하지 않은 환자들에 비해 최종 조직병기의 감소가 통계적으로 유의한 결과를 보였으며, 특히 림프절 전이 감소 비율이 뚜렷하게 증가하였음을 보고하였다. 또한 5년 OS과 (44.0% vs. 15.2%, $p=0.003$) 5년 무진행 생존율(progression-free survival, PFS)에서 (32.4% vs. 12.9%, $p=0.022$) 신보조 항암요법을 시행한 환자들과 시행하지 않은 환자들에 비해 이득이 있음을 보고하였다.

또한 2018년도 Liao 등²²은 고 악성도 환자들을 대상으로 240명의 환자 중 32명의 환자들을 신보조 항암치료를 시행한 결과를 보고하였다. 평균 4.1주기, 대부분 cisplatin 기반 항암치료를 시행한 환자 중에서 수술 후 pT2 미만의 병기 비율이 술 전 항암미시행군에 비해 62.5% 대 40.4%로 유의하게 감소하였다. 또한 술 후 병기에서 림프절 미전이 환자가 65.6% 대 22.1%로 뚜렷한 차이를 보였었다. 하지만 pT3 이상의 병기 비율에서는 두 군 간의 차이가 없었다는 점도 주목 할 만한 결과이다.

2. 보조 항암요법

Leow 등⁷은 2014년도 발표한 메타분석에서는 다소 유보적인 결과를 발표하였다. 전체 생존율에 있어서 총 5개의 연구가 분석에 이용되었으며, cisplatin 기반의 항암요법 제 3상 연구 그리고 다른 regimen이 복합된 연구 2개가 포함되었다. 전체생존율은 pooled HR 0.92 (0.72-1.18, $p=0.512$)로서

Table 3. A retrospective study of adjuvant chemotherapy in upper tract urothelial carcinoma published until 2014

Study	Year	Type	No. of AC (total)	AC regimen	Tumor stage or grade		Remarks
					AC	No AC	
Soga et al. ¹²	2008	Retrospective-single center	24 (46)	M-VAC	pT2 N0: 7 (29%) pT3 N0: 17 (71%)	pT2N0: 6 (27%) pT3N0: 16 (73%)	5-yr OS: 96% vs. 87
Kwak et al. ¹¹	2006	Retrospective-single center	32 (43)	M-VAC (72%), GC (22%), CISCA (6%)	pT2 N0: 4 (13%) pT3 N0: 28 (87%)		5-yr OS: 78% vs. 36% 5-yr DFS: 63% vs. 36%
Suzuki et al. ³³	2004	Retrospective-single center	16 (31)	M-VAC or MEC (100%)	≤pT2: 2 (13%) ≥pT3: 14 (87%)	≤pT2: 3 (20%) ≥pT3: 12 (80%)	5-yr OS: 63% vs. 27% 5-yr DFS: 56% vs. 10%
Kim et al. ³⁴	2006	Retrospective-single center	36 (65)	GC (100%)	pN1: 6 (38%) pN2: 10 (63%) ≤pT2 N1-3: 2 (6%) ≥pT3 N0-3: 34 (94%)	pN1: 6 (40%) pN2: 9 (60%) ≤pT2: 0 (0%) ≥pT3: 29 (100%)	5-yr DSS: 68% vs. 54 %
Lee et al. ³⁵	2006	Retrospective-single center	16 (27)	M-VAC (100%)	G1: 1 (6%) G2: 7 (44%) G3: 8 (50%)	G1: 0 (0%) G2: 6 (55%) G3: 5(45%)	5-yr DSS: 75% vs. 71%
Hellenthal et al. ³⁶	2009	Retrospective multicenter	121 (532)	M-VAC (59%), GC (20%), other (21%)	pT3N0: 62 (16%) pT4N0: 7 (22%) pN+: 52 (41%)	pT3N0: 321 (76%) pT4N0: 25 (6%) pN+: 75 (18%)	5-yr OS: 41% vs. 45% 5-yr DSS: 45% vs. 53%
Yafi et al. ³⁷	2013	Retrospective multicenter	59 (308)	Unknown	≤pT2: 1 (2%) ≥pT3: 57 (98%)	≤pT2: 10 (4%) ≥pT3: 237 (96%)	5-yr OS: 37% vs. 43% 5-yr DSS: 38% vs. 52%
Kawashima et al. ³⁸	2012	Retrospective multicenter	38 (93)	M-VAC (71%), GC (11%), other (18%)	pN0: 9 (15%) pN+: 27 (46%) pNx: 23 (39%)	pN0: 44 (18%) pN+: 51 (20%) pNx: 154 (62%)	5-yr DSS: 81% vs. 64%
Vassilakopoulou et al. ³⁹	2011	Retrospective multicenter	140 (627)	GC (25%), M-VAC (14%), CMV (12%)	pT3; G1: 2 (5%) pT3; G2: 12 (32%) pT3; G3: 24 (63%) ≤pT2: 69 (49%) ≥pT3: 71 (51%) N+ M0: 38 (27%)	pT3; G1: 4 (7%) pT3; G2: 19 (35%) pT3; G3: 32 (58%) ≤pT2: 162 (33%) ≥pT3: 325 (67%) N+ M0: 86 (17%)	5-yr DSS: 60% vs. 54%

AC: adjuvant chemotherapy, M-VAC: methotrexate, vinblastine, Adriamycin, cisplatin, GC: gemcitabine, cisplatin, CISCA: cisplatin, cyclophosphamide, doxorubicin, MEC: methotrexate, epirubicin, cisplatin, CMV: cisplatin, methotrexate, vinblastine, OS: overall survival, DFS: disease-free survival, DSS: disease-specific survival.

보조 항암요법이 영향을 미치지 않는 것으로 분석되었다. 또한 질병 특이 생존율에서도 pooled HR 0.72 (0.46-1.28, $p=0.32$)로 보조 항암요법이 이득이 없는 것으로 분석되었다. 하지만 cisplatin 기반의 항암요법만을 따로 분석하였을 때 전체 생존율은 pooled HR 0.43 (0.21-0.89, $p=0.023$), 무재발 생존율 0.49 (0.24-0.99, $p=0.048$)로 이득이 있는 것으로 분석되었다. 하지만 질병특이생존율에 대해서는 이득이 없는 것으로 분석되었다. 하지만 앞서 언급된 신보조 항암요법과 마찬가지로 분석에 포함 가능한 연구들이 많지 않고, 특히 비-cisplatin 기반의 항암요법의 연구들도 상당수 cisplatin 기반의 항암을 시행한 환자들 있다는 점이 어떠한 결과를 도출하기 어렵게 한다.

2014년 이후 여러 연구에서 UTUC에서의 보조 항암요법의 효용성에 대해서 분석 및 발표를 시행하였다. 이 중 2017년 Seisen 등⁸은 3,253명 중 762명을 수술 후 보조항암요법을 시행한 연구 결과를 발표하였다. 각 인자들이 보정된 5년 전체 생존율은 43.90% 대 35.85%로 수술 후 보조항암요법을 시행한 환자들의 결과가 호의적인 것으로 나타났으며, 연령, 수술 절제면 그리고 수술 후 병기 등 모든 인자들을 감안하더라도 수술 후 보조 항암요법이 유리하다는 것을 발표하였다.

하지만 Necchi 등²³의 1,544명을 대상으로 312명에 대해 보조 항암요법을 시행한 다기관 후향적 연구에서는 수술 후 보조 항암요법과 단순 관찰한 환자들 간의 성향점수 매칭 결과 전체 생존율 (HR, 1.26; 95% confidence interval [CI], 1.02-1.54; $p=0.032$)에 차이가 없었음을 발표하였다. 또한 각 인자들을 보정하였을 때, 몇몇 항목에서는 오히려 생존율에 부정적인 결과를 보이는 것으로 분석되었다.

이전 연구들은 모두 후향적 연구에 기반한 결과였으며 전향적 clinical trial 연구는 전무하였었다. 질병의 희귀성으로 인하여 전향적 연구의 결과를 도출하기 어려웠으나 최근 POUT trial의 결과가 발표되었다.²⁴ 총 346명의 환자들을 대상으로 cisplatin 기반의 보조 항암요법을 시행한 연구에서 248명의 환자들 분석되었으며 123명의 환자들 경과 관찰 및 필요 시 추가적인 항암치료, 125명의 수술 후 보조항암 치료군으로 분류하였다. 4주기의 gemcitabine-cisplatin의 항암치료를 시행하였으며 총 추적기간은 17.6개월, 각 질병 병기는 pT2 30%, pT3 65%; pN0 91%이었다. 결론적으로 보조 항암치료는 DFS에서 HR 0.47 (95% CI, 0.29-0.74; $p<0.001$), PFS에서는 HR 0.49 (95% CI, 0.30-0.79; $p=0.003$)으로 이득이 있음을 발표하였다.

Perioperative Morbidity in Neoadjuvant Chemotherapy

많은 술자들이 수술 전 항암치료를 시행하는 것이 수술 관련 이환율과 수술의 난이도를 증가시킬 수 있음을 우려한다. 항암치료는 혈관 부종 발생에 작용하여 vein 등의 swelling 및 탄력성을 감소시킬 수 있으며, 염증반응을 통한 조직의 탄력성 또한 감소시켜 수술 시 예상치 못한 출혈 위험도 및 합병증을 증가시킬 수 있다.²⁵

하지만 Rajput 등¹⁶은 82명의 환자 중 26명의 수술 전 항암치료를 시행한 환자들을 후향적으로 분석하였을 때 평균 수술 중 실혈량과 수술 중 수혈을 받은 환자의 비율, 그리고 재원기간에서 차이를 보이지 않았다고 발표한 바 있다. 하지만 총 수술 시간은 평균 4.2시간으로 시행하지 않은 환자들의 3.5시간에 비해 다소 길었었다. 그러나 수술 전후 합병증에는 차이를 보이지 않았다고 발표하였다. 하지만 이 또한 후향적 연구 결과이며, 이후로도 관련된 논문 및 연구는 많지 않다.

1. Guideline의 변화

비록 연구 대상 수가 작고 대부분의 연구가 후향적임에도 불구하고, 신보조 항암요법이 특정 환자에게서 호의적인 결과를 나타내는 결과들이 발표됨으로 인하여 guideline도 점차 이와 관련된 언급의 변화가 보이고 있다. 2013년도 EAU guideline에서는 신보조 항암요법에 대해서 관련 내용이 없다가, 2015년도 guideline에서는 신보조 항암요법이 수술 후 신부전이 예상되는 환자에 대한 옵션으로 언급되었다.^{26,27} 이후 2017년도에는 신보조 항암요법으로 인한 부작용은 없으며, 좀 더 장기간의 데이터가 필요하다고 중립적인 언급을 하는 등 점차 호의적인 방향으로 패러다임이 이동하고 있다.⁵ 또한 2017년도 NCCN guideline에서는 고위험 환자들 중 선별된 환자에게 수술 전 항암치료를 고려할 수 있다고 제시하고 있다.⁶

보조 항암요법에 대해서도 2015년도 EAU guideline까지는 종양재발율을 50% 이하로 줄일 수 있으나 전체 생존율 증가에 대한 언급을 하지 않았었던 반면에, 2017년도 guideline에서는 Seisen 등⁸의 연구 결과 및 이전 2014년도 메타분석 결과를 바탕으로 cisplatin 기반의 수술 후 보조 항암요법이 전체생존율 및 DFS에서 이득이 있다고(LoE: 3) 언급하였다. 추후 POUT trial 등의 연구 결과를 바탕으로 더 전향적인 guideline의 변화가 있을 것으로 예측된다.

2. 향후 수술 전후 보조 항암치료의 방향 및 전망

UTUC의 치료에 신보조/보조 항암요법을 병합하는 것과

관련된 과제는 임상병기 설정의 제한점과 관련되어 있다. 방광암과는 다르게 중앙 침범의 객관적인 평가는 최종 수술 전에는 일반적으로 가능하지 않기 때문에, 최종 치료 전에는 각 환자들이 수술 후 병기가 하향성을 보이는 것을 예측하기 쉽지 않다. 또한 술 후 보조 항암치료에 있어서도 각 수술 후 병기에 따른 위험도가 다르기 때문에 어떠한 병기에서 술 후 보조 항암치료가 도움이 되는지 및 술 후 신기능 부전 환자들에게 이득이 되는 regimen의 개발 등 산재한 숙제가 많다. 최근 Programmed death ligand-1 (PDL-1)과 Programmed cell death protein 1 (PD-1)을 타겟으로 한 면역 항암치료(Atezolizumab, Nivolumab)의 방광암에서의 적용이 늘어가고 있다. 최근 발표된 연구에 따르면 UTUC에서도 PD-1과 PDL-1이 37%와 26%에서 발현되는 것으로 나타났다²⁸이며, 이는 추후 UTUC에서도 이러한 면역 항암치료를 술전 혹은 술후로 확대시킬 수 있는 가능성을 보여주고 있다.²⁸ 현재 근치윤성 방광암 및 상부 요로상피암에서 중앙 제거 후 Atezolizumab 투여군과 경과관찰군 700여명에 대하여 무작위 Phase III trial인 IMvigor010 연구가 진행 예정이며, 위약 대조군과 Nivolumab 보조 요법의 phase III 임상 시험(CheckMate274)이 진행 중에 있다.²⁹

위에 언급한 연구들 중 최근 발표된 연구들은 비슷한 환자 특성을 비교하여 이를 해결하려고 노력해 왔던 것 또한 사실이다. 임상 병기나 술 전후 보조 항암요법을 설정하는데 있어서 더욱 향상된 새로운 임상적 마커 혹은 진단기술의 발전이 필요하며, 이를 바탕으로 치료 전후 위험도 평가를 하는 것이 중요할 것이다. 또한 이를 뒷받침할 수 있는, 현재 진행 중인 다양한 임상 연구의 결과를 기대한다.

이해관계(Conflict of Interest)

저자들은 이 논문과 관련하여 이해관계의 충돌이 없음을 명시합니다.

REFERENCES

1. Raman JD, Scherr DS. Management of patients with upper urinary tract transitional cell carcinoma. *Nat Clin Pract Urol* 2007;4:432-43.
2. Zigeuner R, Pummer K. Urothelial carcinoma of the upper urinary tract: surgical approach and prognostic factors. *Eur Urol* 2008;53:720-31.
3. Browne BM, Stensland KD, Moynihan MJ, Canes D. An Analysis of Staging and Treatment Trends for Upper Tract Urothelial Carcinoma in the National Cancer Database. *Clin Genitourin Cancer* 2018;16:e743-50.
4. Jeldres C, Sun M, Lughezzani G, Isbarn H, Shariat SF, Widmer H, et al. Highly predictive survival nomogram after upper urinary tract urothelial carcinoma. *Cancer* 2010;116:3774-84.
5. Roupêt M, Babjuk M, Compérat E, Zigeuner R, Sylvester RJ, Burger M, et al. European Association of Urology Guidelines on Upper Urinary Tract Urothelial Carcinoma: 2017 Update. *Eur Urol* 2018;73:111-22.
6. Spiess PE, Agarwal N, Bangs R, Boorjian SA, Buysyounouski MK, Clark PE, et al. Bladder cancer, version 5.2017, NCCN clinical practice guidelines in oncology. *J Natl Compr Canc Netw* 2017;15:1240-67.
7. Leow JJ, Martin-Doyle W, Fay AP, Choueiri TK, Chang SL, Bellmunt J. A systematic review and meta-analysis of adjuvant and neoadjuvant chemotherapy for upper tract urothelial carcinoma. *Eur Urol* 2014;66:529-41.
8. Seisen T, Krasnow RE, Bellmunt J, Roupêt M, Leow JJ, Lipsitz SR, et al. Effectiveness of adjuvant chemotherapy after radical nephroureterectomy for locally advanced and/or positive regional lymph node upper tract urothelial carcinoma. *J Clin Oncol* 2017;35:852-60.
9. Kaag MG, O'Malley RL, O'Malley P, Godoy G, Chen M, Smaaldone MC, et al. Changes in renal function following nephroureterectomy may affect the use of perioperative chemotherapy. *Eur Urol* 2010;58:581-7.
10. Cordier J, Sonpavde G, Stief CG, Tilki D. Oncologic outcomes obtained after neoadjuvant and adjuvant chemotherapy for the treatment of urothelial carcinomas of the upper urinary tract: a review. *World J Urol* 2013;31:77-82.
11. Kwak C, Lee SE, Jeong IG, Ku JH. Adjuvant systemic chemotherapy in the treatment of patients with invasive transitional cell carcinoma of the upper urinary tract. *Urology* 2006;68:53-7.
12. Soga N, Arima K, Sugimura Y. Adjuvant methotrexate, vinblastine, adriamycin, and cisplatin chemotherapy has potential to prevent recurrence of bladder tumors after surgical removal of upper urinary tract transitional cell carcinoma. *Int J Urol* 2008;15:800-3.
13. Igawa M, Urakami S, Shiina H, Kishi H, Himeno Y, Ishibe T, et al. Neoadjuvant chemotherapy for locally advanced urothelial cancer of the upper urinary tract. *Urol Int* 1995;55:74-7.
14. Matin SF, Margulis V, Kamat A, Wood CG, Grossman HB, Brown GA, et al. Incidence of downstaging and complete remission after neoadjuvant chemotherapy for high-risk upper tract transitional cell carcinoma. *Cancer* 2010;116:3127-34.
15. Margulis V, Shariat SF, Matin SF, Kamat AM, Zigeuner R, Kikuchi E, et al. Outcomes of radical nephroureterectomy: a series from the Upper Tract Urothelial Carcinoma Collaboration. *Cancer* 2009;115:1224-33.
16. Rajput MZ, Kamat AM, Clavell-Hernandez J, Siefker-Radtke AO, Grossman HB, Dinney CP, et al. Perioperative outcomes of laparoscopic radical nephroureterectomy and regional lymph-

- denectomy in patients with upper urinary tract urothelial carcinoma after neoadjuvant chemotherapy. *Urology* 2011;78:61-7.
17. Youssef RF, Shariat SF, Lotan Y, Wood CG, Sagalowsky AI, Zigeuner R, et al. Upper urinary tract urothelial carcinoma with loco-regional nodal metastases: insights from the Upper Tract Urothelial Carcinoma Collaboration. *BJU Int* 2011;108:1286-91.
 18. Kitamura H, Igarashi M, Tanaka T, Shindo T, Masumori N, Tamakawa M, et al. A role for preoperative systemic chemotherapy in node-positive upper tract urothelial carcinoma treated with radical nephroureterectomy. *Jpn J Clin Oncol* 2012;42:1192-6.
 19. Porten S, Siefker-Radtke AO, Xiao L, Margulis V, Kamat AM, Wood CG, et al. Neoadjuvant chemotherapy improves survival of patients with upper tract urothelial carcinoma. *Cancer* 2014;120:1794-9.
 20. Hellenthal NJ, Shariat SF, Margulis V, Karakiewicz PI, Roscigno M, Bolenz C, et al. Adjuvant chemotherapy for high risk upper tract urothelial carcinoma: results from the Upper Tract Urothelial Carcinoma Collaboration. *J Urol* 2009;182:900-6.
 21. Kobayashi K, Saito T, Kitamura Y, Bilim V, Toba T, Kawasaki T, et al. Effect of preoperative chemotherapy on survival of patients with upper urinary tract urothelial carcinoma clinically involving regional lymph nodes. *Int J Urol*. 2016 Feb;23(2):153-8.
 22. Liao RS, Gupta M, Schwen ZR, Patel HD, Kates M, Johnson MH, et al. Comparison of pathological stage in patients treated with and without neoadjuvant chemotherapy for high risk upper tract urothelial carcinoma. *J Urol* 2018;200:68-73.
 23. Necchi A, Lo Vullo S, Mariani L, Moschini M, Hendricksen K, Rink M, et al. Adjuvant chemotherapy after radical nephroureterectomy does not improve survival in patients with upper tract urothelial carcinoma: a joint study by the European Association of Urology-Young Academic Urologists and the Upper Tract Urothelial Carcinoma Collaboration. *BJU Int* 2018;121:252-9.
 24. Birtle AJ, Chester JD, Jones RJ, Johnson M, Hill M, Bryan RT, et al. Results of POUT: a phase III randomised trial of perioperative chemotherapy versus surveillance in upper tract urothelial cancer (UTUC). *Journal of Clinical Oncology* 2018;36(6 Suppl):407.
 25. Schrijvers DL. Extravasation: a dreaded complication of chemotherapy. *Ann Oncol* 2003;14 Suppl 3:26-30.
 26. Roupřet M, Babjuk M, Compérat E, Zigeuner R, Sylvester R, Burger M, et al. European guidelines on upper tract urothelial carcinomas: 2013 update. *Eur Urol* 2013;63:1059-71.
 27. Roupřet M, Babjuk M, Compérat E, Zigeuner R, Sylvester RJ, Burger M, et al. European Association of Urology guidelines on upper urinary tract urothelial cell carcinoma: 2015 update. *Eur Urol* 2015;68:868-79.
 28. Krabbe LM, Heitplatz B, Preuss S, Hutchinson RC, Woldu SL, Singla N, et al. Prognostic value of PD-1 and PD-L1 expression in patients with high grade upper tract urothelial carcinoma. *J Urol* 2017;198:1253-62.
 29. Massari F, Santoni M, di Nunno V, Cheng L, Lopez-Beltran A, Cimadamore A, et al. Adjuvant and neoadjuvant approaches for urothelial cancer: updated indications and controversies. *Cancer Treat Rev* 2018;68:80-5.
 30. Hoffman-Censits JH, Trabulsi EJ, Chen DYT, Kutikov A, Lin J, Viterbo R, et al. Neoadjuvant accelerated methotrexate, vinblastine, doxorubicin, and cisplatin (AMVAC) in patients with high-grade upper-tract urothelial carcinoma [abstract]. *J Clin Oncol* 2014;32(4 Suppl):326.
 31. Siefker-Radtke AO, Dinney CP, Shen Y, Williams DL, Kamat AM, Grossman HB, 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;119:540-7.
 32. Siefker-Radtke AO, Kamat AM, Corn PG, Matin SF, Grossman HB, Millikan RE, et al. Neoadjuvant chemotherapy with DD-MVAC and bevacizumab in high-risk urothelial cancer: results from a phase II trial at the M.D. Anderson Cancer Center [abstract]. *J Clin Oncol* 2012;30(5 Suppl):261.
 33. 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.
 34. Kim TS, Oh JH, Rhew HY. The efficacy of adjuvant chemotherapy for locally advanced upper tract urothelial cell carcinoma. *J Cancer* 2013;4:686-90.
 35. Lee SE, Byun SS, Park YH, Chang IH, Kim YJ, Hong SK. Adjuvant chemotherapy in the management of pT3N0M0 transitional cell carcinoma of the upper urinary tract. *Urol Int* 2006;77:22-6.
 36. Hellenthal NJ, Shariat SF, Margulis V, Karakiewicz PI, Roscigno M, Bolenz C, et al. Adjuvant chemotherapy for high risk upper tract urothelial carcinoma: results from the Upper Tract Urothelial Carcinoma Collaboration. *J Urol* 2009;182:900-6.
 37. Yafi FA, Tanguay S, Rendon R, Jacobsen N, Fairey A, Izawa J, et al. Adjuvant chemotherapy for upper-tract urothelial carcinoma treated with nephroureterectomy: assessment of adequate renal function and influence on outcome. *Urol Oncol* 2014;32:31.e17-24.
 38. Kawashima A, Nakai Y, Nakayama M, Ujike T, Tanigawa G, Ono Y, et al. The result of adjuvant chemotherapy for localized pT3 upper urinary tract carcinoma in a multi-institutional study. *World J Urol* 2012;30:701-6.
 39. Vassilakopoulou M, de la Motte Rouge T, Colin P, Ouzzane A, Khayat D, Dimopoulos MA, et al. Outcomes after adjuvant chemotherapy in the treatment of high-risk urothelial carcinoma of the upper urinary tract (UUT-UC): results from a large multicenter collaborative study. *Cancer* 2011;117:5500-8.