

# 진행성 요로상피암에서 항암치료

경북대학교 의과대학 비뇨기과학교실

하윤석 · 김태환

## Chemotherapy in Advanced Urothelial Carcinoma

Yun-Sok Ha, Tae-Hwan Kim

Department of Urology, School of Medicine, Kyungpook National University, Daegu, Korea

Despite recent advances in the management of a wide variety of solid tumors, the outcomes for patients with advanced urothelial carcinoma remain relatively poor. Cisplatin-based combination chemotherapy remains the standard of care for first-line systemic treatment of advanced urothelial carcinoma and for more than 10 years there have been no other Korean health insurance system-approved treatment options available for these patients. In this review article, we summarize the current state of chemotherapeutic agents, used either alone or in combination with other chemotherapy in advanced urothelial carcinoma. Our discussion focuses on the new agents for the cisplatin ineligible patients, including carboplatin, gemcitabine, paclitaxel, docetaxel and pemetrexed. Moreover, we addressed that neoadjuvant chemotherapy was supported in the patients planning radical cystectomy as an optimal treatment option by qualified studies. (Korean J Urol Oncol 2016;14:47-53)

**Key Words:** Carcinoma, Transitional Cell Carcinoma, Chemotherapy

### 서 론

요로상피암은 신배와 신우에서부터 요도에 이르기 까지 소변이 이동하는 요로계의 점막층을 구성하는 요로상피에서 기원하는 악성 종양이다. 2015년 국가암등록사업에 의하면 요로상피암 중 방광암은 남성에게 있어 7 번째로 흔한 암인 만큼 그 의미가 큰 질환임에 분명하다.<sup>1</sup> 특히 수술적으로 완벽한 절제를 기대할 수 없거나 전이가 동반된 근육침습성방광암의 경우에는 장기무질병생존률이 5% 미만이라는 보고도 있을 정도로 그 예후가 불량하다.<sup>2,3</sup> 그러나 요로상피암에 대한 치료는 큰 발전이나 변화가 없으며 특히 항

암화학치료에 대해서는 다른 비뇨기계 종양의 발전에 비해 많이 뒤쳐져 있다. 또한 우리나라 의료보험에서 요로상피암에 대한 항암치료에 대한 정책은 10년 이상 정제되어 있어 환자에게 효과적이고 안전한 항암화학요법을 적절하고 다양하게 시행하기 어려운 것이 현실이다. 진행성 요로상피암에 대한 표준 항암화학요법은 cisplatin을 기반으로 methotrexate, vinblastine, doxorubicin을 병합하는 요법이나 gemcitabine을 병합하는 요법이 거의 대등한 효과를 가지는 대표적인 표준요법으로 인정받고 오랫동안 널리 이용되었다.<sup>4</sup> 2개 표준요법의 전체 반응률은 대략 50%이며, 중간 전체생존률은 13-15개월이다. 이후 많은 연구자들의 노력으로 2개의 표준요법 이외에 우수한 성적과 안정성을 확보한 다양한 새로운 항암화학요법이 소개되었다. Cisplatin을 기반으로 하는 표준치료를 적용하기 어려운 환자들에게 이러한 다양한 항암화학요법이 적용되어 환자의 생명 연장에 기여하고 있다. 본 장에서 진행성 요로상피암에 대한 표준적인 병합항암화학요법에서부터 그 효과와 안정성을 인정 받는 다양한 병합항암요법을 소개하여 각각의 환자에게 가

Received July 14, 2016, Revised August 9, 2016,

Accepted August 18, 2016

Corresponding Author: Tae-Hwan Kim, Department of Urology, Kyungpook National University Medical Center, 807 Hoguk-ro, Buk-gu, Daegu 41404, Korea. Tel: 82-53-200-3012, Fax: 82-53-200-2027, E-mail: doctork@knu.ac.kr

장 안전하고 효과적인 항암요법을 선택하고 적용하는 데 도움을 주고자 한다.

## 본 론

### 1. 항암화학치료 요법(Chemotherapy regimen)

**1) Methotrexate/vinblastine/doxorubicin/cisplatin (MVAC):** 1985년 Sternberg 등은 전이성 요로상피방광암 환자에게 Methotrexate/vinblastine/doxorubicin/cisplatin (MVAC) 병합항암화학요법을 적용하여 그 반응률이 75%에 이른다는 초기 연구 결과를 보고하였다.<sup>5</sup> 이후 추가연구에서 약 38%의 환자에서 완전 관해를 이뤘으며 완전 관해를 이룬 환자의 중간 생존값은 38개월을 넘긴다고 보고하였다.<sup>6</sup> Loehrer 등에 의한 진행성 요로상피방광암 환자 269명을 대상으로 한 무작위 비교연구에서 Methotrexate/vinblastine/doxorubicin/cisplatin (MVAC)의 병합항암화학요법은 cisplatin을 단독으로 사용한 군에 비해 반응률에 있어 통계학적으로 우위를 보였다 (39% vs. 12%;  $p < 0.0001$ ). 또한 무진행생존률(10.0 vs. 4.3months)과 전체생존률(12.5 vs. 8.2months)이 MVAC 병합항암화학요법군에서 의미 있게 높았다.<sup>7</sup> 이후 Saxman 등에 의한 장기간 추적관찰에 대한 보고에서도 MVAC 병합항암화학요법군에서 그 효과가 cisplatin 단독군에 비해 오래 유지됨을 확인하였으나 6년 무병생존률이 단지 3.7% 그쳐 MVAC 병합항암화학요법도 그 효과를 오래 유지하는 것은 어렵다고 보고하였다.<sup>2</sup> 여러 연구를 통해 Methotrexate/vinblastine/doxorubicin/cisplatin (MVAC) 병합항암화학요법은 수술적 치료가 불가능하거나 전이를 동반한 경우와 같은 진행성 요로상피방광암의 표준 병합항암화학요법으로 인정 받고 있다. 그러나 앞서 언급한 대로 장기 생존까지 그 효과를 유지하는 경우는 드물며 병합요법으로 인한 약물독성 발현의 위험성이 높은 것이 사실이다. MVAC 병합항암화학요법을 시행한 환자의 약 10%에서 호중구감소 패혈증이 발생하며 이로 인해 4%에 가까운 사망률을 보이고 있다.<sup>2,6,8</sup> MVAC 병합항암화학요법을 시행할 때는 병합요법으로 인한 부작용 발생을 면밀히 검토해야 하겠으며 반응이 좋은 경우에도 그 효과 지속여부에 대한 정기적인 추적검사가 반드시 필요하겠나.

**2) Gemcitabine/Cisplatin:** 여러 연구에서 요로상피암 환자를 대상으로 pyrimidine antimetabolite인 gemcitabine을 단독으로 사용하였을 경우에 그 전체 반응률이 24%에서 28%에 이른다고 보고하였다.<sup>9-12</sup> Lorusso 등은 수술이 불가능하거나 전이가 동반된 35명의 요로상피암 환자를 대상으로 gemcitabine 단독 항암화학요법의 효과와 안정성을 보고 하였는데 31명의 환자에서 효과적 반응을 확인하였으며 4

명에게서 완전 관해를 확인하였다고 보고하였다. 또한 약물 독성이 미미하여 cisplatin과 병합요법의 시행 가능성을 제시하였다.<sup>9</sup> 2000년에 발표된 대규모 다기관 무작위배정 연구에서 gemcitabine/cisplatin 병합항암화학요법은 기존의 MVAC 병합항암화학요법과 비교해 전체생존률(hazards ratio [HR], 1.04; 95% confidence interval [CI], 0.82 to 1.32;  $P=0.75$ )은 비슷하였으며 전체반응률(GC, 49%; MVAC, 46%)과 진행까지의 시간(HR, 1.05; 95% CI, 0.85 to 1.30)에 있어서도 유의한 차이가 없었다. 그러나 MVAC 군에서 3, 4등급 호중구감소증(MVAC 82% vs GC 71%), 호중구감소 발열(MVAC 14% vs GC 2%), 그리고 호중구감소 패혈증(MVAC 12% vs GC 1%)이 유의하게 높은 빈도로 확인되었다. 이를 통해 저자들은 GC 병합요법이 MVAC 요법과 동등한 항암효과를 가지며 우월한 안정성을 가져 기존의 표준치료로서의 자리를 대신 할 수 있을 것으로 주장하였다.<sup>4</sup> 2005년에 발표한 장기간 추적관찰에 대한 보고에서 5년 추적 전체생존률은 GC 군과 MVAC 군 각각 13.0%와 15.3%로 통계학적인 차이가 없었다( $p=0.53$ ). 중간무진행생존은 각각 7.7개월(GC 군)과 8.3개월 그리고 무진행생존률에서도 각각 9.8% (MVAC 군)와 11.3% (MVAC 군)로 차이가 통계학적인 차이는 없었다( $p=0.63$ ).<sup>13</sup> 위 연구를 근거로 여러 진행성 요로상피방광암에서 1차 표준치료로서의 역할을 인정받고 있다.

**3) High-dose density MVAC:** 요로상피방광암으로 병합항암화학요법을 받는 환자에서 가장 흔하게 관찰되는 부작용은 골수기능 저하로 인해 유발되는 호중구감소증, 빈혈, 혈소판저하증 등이다. 골수기능 저하는 항암치료 스케줄을 연기 시키거나 투여 용량의 감소를 유발시킨다. 이를 개선하기 위해 필요 시 골수기능촉진제를 투여하게 된다. Moore 등은 호중구감소증이나 혈소판감소증이 확인되어 사용하는 것이 아니라 정기적으로 골수기능촉진제를 투여하는 것은 항암제 치료 시 발생할 수 있는 골수기능저하의 발생 빈도를 감소시킨다고 하였다.<sup>14</sup> 263명의 요로상피암 환자를 대상으로 한 3상 다기관 무작위 연구에서 기존의 MVAC 병합항암화학요법에 비해 cisplatin의 투여 용량을 두 배 가량 높이고 골수기능촉진제를 정기적으로 투여하는 것이 치료 효과를 높일 수 있다고 하였다.<sup>15</sup> 고용량 MVAC 군에서 완전 관해률은 21% 기존 MVAC 군에서는 9%로 통계적으로 유의한 차이가 있었다( $p=0.009$ ). 5년 생존률은 고용량 MVAC 군과 기존 MVAC 군에서 각각 21.8%와 13.5%였으나 중간 생존값이 각각 15.1개월과 14.9개월로 통계적인 차이는 없었다. 고용량 MVAC 군에서 백혈구감소증과 호중구 감소와 관련한 발열의 발생 빈도가 유의하게 낮았으며 항암치료 부작용과 관련한 사망률에는 차이가 없었다. MVAC 항암화학요법의 시행을 고려하는 환자에게 고

용량 MVAC 병합항암화학요법도 우수한 대안이 될 수 있겠다.

**4) Paclitaxel/Gemcitabine (PG):** Microtubule stabilizing taxane인 paclitaxel은 대부분 신장을 통해 배출 되지 않기 때문에 신기능이 저하된 환자에게도 비교적 안전하게 사용할 수 있는 항암제이다. Roth 등은 1994년 발표한 2상 연구에서 paclitaxel의 단독항암치료제로써의 가치를 주장하였다. 연구에서 전체 반응률은 42% 완전 관해률은 27%로 우수한 치료 효과를 제시하였고 독성 분석을 통해서 기존의 항암 치료에 비해 안전하다고 주장하였다. 위 연구를 시작으로 치료 성적의 향상을 위해 paclitaxel과 gemcitabine의 병합요법에 대한 연구가 활발히 이뤄졌다. Sternberg 등은 재발성 요로상피암의 치료에 있어 paclitaxel과 gemcitabine의 병합요법을 통해 비교적 안전하게 치료 효과를 얻고 그 효과를 지속 시킬 수 있다고 하였다.<sup>16</sup> 이후 여러 연구에서 전체 반응률은 44-69% 완전 관해률은 7-42% 그리고 중간 생존값은 9-15.8개월로 보고하여 PG 병합항암화학요법의 유용성을 지지하였다.<sup>17-20</sup>

**5) Paclitaxel/Cisplatin/Gemcitabine (PCG):** Robert 등은 신기능 감소가 있는 요로상피방광암 환자에게 paclitaxel 단독 항암화학요법이 기존의 cisplatin을 기반으로 하는 치료를 대체할 수 있는 효과적인 치료임을 보고하였다.<sup>21</sup> 스페인 요로생식계 암연구회는 paclitaxel, cisplatin, gemcitabine의 3가지 항암제는 서로 작용 기전이 다르고 약물 독성 크게 겹치지 않아 부작용의 발현 가능성을 낮추면서 치료효과를 극대화 할 수 있을 것이라고 보고하였다.<sup>22</sup> 연구에서 전체 반응률 77.6%, 완전 관해률 27.6%, 중간 생존값 15.6개월로 일반적으로 알려진 MVAC 병합요법에 비해 좋은 성적을 보여 세가지 약제의 병합항암화학요법은 요로상피암 환자의 치료에 충분히 적용 가능하다고 주장하였다.<sup>23</sup> 626명의 요로상피암 환자를 대상으로 한 무작위 다기관 3상 연구에서 paclitaxel/cisplatin/gemcitabine (PCG) 병합항암화학요법에 대해 보고하였다.<sup>24</sup> PCG 병합항암화학요법의 중간 생존값이 15.8개월로 GC (gemcitabine/cisplatin) 군의 12.7개월 보다 길었으나 통계학적인 유의성은 없었다. 그러나 일차방광암 환자를 대상으로 한 분석에서는 PCG 군의 중간 생존값이 3.2개월 더 길게 확인되었다(HR 0.82; p=0.03). 전체 반응률 역시 각각 55.5%와 43.6%로 PCG 군이 유의하게 우월하였다(p=0.0031). 양군 모두 치료 순응도는 좋았으며 GC 군에서 혈소판감소증과 출혈의 부작용의 빈도가 많았고 PCG 군에서 발열성 호중구감소증이 더 빈번하였다(p<0.05). PCG 병합항암화학요법은 요로상피방광암 환자에서 GC 병합요법에 비해 높은 반응률과 3.2개월의 잠재적인 생존 이득을 기대해 볼 수 있겠다.

**6) Carboplatin/Gemcitabine (CG):** 국소진행 또는 전이성 요로상피암 환자의 약 50%는 신장기능의 저하, 전신 쇠약으로 인한 낮은 수행능력 평가, 그리고 동반된 질환으로 인한 다량의 수액 치료를 할 수 없어 cisplatin을 기본으로 하는 병합항암화학요법의 적용에 적절하지 않다. Maria 등은 이런 cisplatin의 투여가 어려운 환자를 대상으로 carboplatin이 그 역할을 대체할 수 있는지에 대한 2, 3상 연구 결과를 발표하였다.<sup>25</sup> 그 연구에서는 carboplatin/gemcitabine 병합항암화학요법군과 carboplatin/methotrexate/vinblastine (CMV) 투여군을 비교하였다. 전체 반응률은 CG 군이 41.2% CMV 군이 30.3%로 CG 군이 더 높았으나 통계학적인 차이는 없었다. CG 군의 중간 전체생존값은 9.3개월로 CMV 군의 8.1개월에 비해 길었으나 유의한 차이는 아니었고 무진행생존률 역시 차이는 없었다, 독성 사망, 출혈을 동반한 혈소판감소증, 호중구감소성 발열, 고등급 신독성 그리고 점막염 등 중증 독성은 CMV 군(21.2%)에서 CG 군(9.3%)에 더 많이 발생하였다. 그들은 결론에서 cisplatin을 사용할 수 없는 환자에서 안전하게 carboplatin/gemcitabine 사용할 수 있다고 하였다.

**7) Ifosfamide/Doxorubicin/gemcitabine (IAG):** 말초 신경병증과 청력 손실이 있는 요로상피암 환자에게 cisplatin을 기본으로 하는 항암요법을 시행하는 것은 적절하지 않은 것으로 알려져 있으나 이를 대체할 만한 약제는 없었다. Siefker-Radtke 등은 alkylating agent인 ifosfamide를 기본으로 하는 병합항암화학요법에 대해 보고하였다.<sup>26</sup> Alkylating agent인 ifosfamide의 효과를 극대화시키기 위해 ifosfamide, doxorubicin, gemcitabine의 병합요법을 시행하고 이후 nucleoside agent인 gemcitabine을 주축으로 하는 병합요법 (cisplatin, gemcitabine, ifosfamide - CGI)을 이어서 시행하여 요로상피방광암에 대한 신보조치료에 대한 가치를 보고하였다. 근치적방광절제술의 최종 병리 병기를 임상병기에 비해 크게 감소 시켜 5년 전체생존률과 질병특이생존률을 각각 63% 와 68%로 보고하였다. 기존에 말초 신경병증과 청력 손실이 있는 요로상피방광암 환자에게 신보조항암화학요법을 고려하고 cisplatin 기반의 요법을 대체할 수 있는 적절한 대안이라 할 수 있겠다.

**8) Pemetrexed:** 종양세포를 비롯한 세포가 복제되기 위해서는 엽산 의존 대사 과정이 필수적이다.<sup>27,28</sup> 생체의 시험에서 엽산(folic acid) 유사체(analogues)인 pemetrexed는 티미닌과 퓨린 뉴클레오타이드의 자연적 생합성을 위한 주요 folate 의존 효소인 thymidylate synthase (TS), dihydrofolate reductase (DHFR), glycylamide ribonucleotide formyltransferase (GARFT)를 저해함으로써 대표적 antifolate로서의 역할을 한다. Antifolate 제제인 methotrexate는 전통적으로 요로상피

암의 일차 약제로 사용되어져 왔다. 최근 multitargeted antifolate인 pemetrexed의 일차 약제로서의 phase II study가 행해졌으며, overall response rate는 33%로 보고되었다.<sup>29</sup> 현재 재발 환자의 2차 약제로서의 phase II study 결과가 안정성 및 효과에 있어서 긍정적으로 보고되고 있지만, platinum 저항성 요로상피암 환자에서의 효과는 objective response rate가 10% 이내로 보고된다.<sup>30,31</sup> 국내에서 시행된 pemetrexed와 cisplatin의 병용 요법의 phase II study 결과, 이 두 약제의 병합 요법은 일차 약제로서 효과적이면서 환자에게 tolerable 하다고 보고되었다.<sup>32</sup>

**9) Docetaxel:** 전이성 전립선암 치료제로서 사용되어온 docetaxel은 요로상피암 치료에도 여러가지 regimen으로 사용되고 있다.<sup>33</sup> 비근육침성 요로상피 방광암의 intravesical therapeutic agent 뿐 아니라, 다양한 phase II trial에서 전이성 요로상피암에서 docetaxel의 효능이 입증되어 왔다. 하지만, 국내에서 시행된 다기관 phase II 연구를 살펴보면, 이전에 platinum based chemotherapy를 받고 진행된 환자를 대상으로 시행한 단독 2차 약제로서의 효과는 무진행 생존기간 1.4개월, 전체 생존 기간이 8.3개월로 크게 고무적인 결과를 도출하지 못하였다.<sup>34</sup> 따라서, salvage therapy를 계획하고 있다면 platinum based 항암제와의 병용 요법을 고려하는 것이 치료 반응 향상에 도움이 될 수 있다. 그리고, T-cell checkpoint inhibitor 등 최근 발견된 therapeutic agent들과의 병합 요법 또한 salvage therapy의 regimen으로 기대를 모으고 있다.<sup>35</sup>

**2. 요로상피방광암에서 신보조항암화학치료의 의의**

2003년 Grossman 등은 근육침습성방광암 환자를 대상으로 근치적방광절제술만 시행한 환자군과 수술전 MVAC 신보조항암화학치료를 시행한 환자군을 무작위로 배정한 대규모 대조연구를 보고하였다.<sup>35</sup> 연구 결과에서 근치적방광절제술만 시행한 군의 중간 생존값은 46개월인데 반해 신보조항암화학치료를 시행한 군은 77개월로 더 길게 나타났으나 통계학적 유의성의 차이는 낮았다(p=0.06). 두 군에 대한 세부적인 분석에서 근치적방광절제술을 통해 제거된 조직에서 잔존암이 없는 것이 생존률의 증가와 직접적인 관련이 있는 것으로 파악되었다. MVAC 신보조항암화학치료와 근치적방광절제술의 병합치료를 시행한 군에서 수술 단독 치료군에 비해 잔존암이 없는 경우가 유의하게 많았다 (38% vs. 15%, p<0.001). 요로상피암의 표준 항암화학치료로써 gemcitabine/cisplatin (GC)의 병합요법은 Methotrexate/vinblastine/doxorubicin/cisplatin (MVAC) 요법과 대등한 효과가 있는 것으로 인정받고 있다. Dash 등은 GC의 신보조항암화학치료의 가치에 대해 보고하였다. 연구의 결과에서

GC 신보조항암화학치료에 의해 최종 병기의 감소, 무질병 생존률, 잔존암의 최소화 및 제거를 이룰 수 있으며 이 효과는 MVAC 신보조항암화학치료를 시행한 것과 같다고 보고하였다. 기존의 MVAC에서 doxorubicin을 제외한 3가지 약물을 이용한 신보조항암화학치료에 대해 대단위 국제 3상 연구에 대한 보고가 있었다.<sup>36</sup> 그 연구 결과로 cisplatin/methotrexate/vinblastine 신보조항암화학치료를 통해 요로상피 방광암에 의한 사망 위험을 16% 낮출 수 있다고 보고하였다. 연구자들은 결론에서 근육침습성방광암에 대해 신보조항암화학치료와 근치적방광절제술이나 방사선치료의 국소 치료를 병합하는 것이 최고 수준의 치료임을 강조하였다. 신보조항암화학치료의 유용성에 대한 대규모 3상 무작위 연구가 있는 것에 반해 보조항암화학치료의 가치를 뒷받침할 만한 연구는 미미한 실정이다. 비록 다양한 여러 연구가 보조항암화학치료의 가치를 주장하였고 Claire에 의한 메타분석에서도 보조항암화학치료를 통해 근치적방광절제술만 시행하는 것에 비해 사망 위험률을 25% 감소 시킬 수 있다는 결과를 얻었지만 해당 메타분석의 제한 점으로 인해 신뢰성에 의문이 있고 추가적인 연구가 필요하다고 결론을 내렸다.<sup>37</sup>

**3. Cisplatin: eligible vs. ineligible**

요로상피암의 항암화학치료의 표준적인 요법에 기반이 되는 약제는 cisplatin이다. Cisplatin은 방광암 이외에도 난소암, 두경부암, 폐암, 식도암, 위암, 자궁경부암 등 다양한 종류의 암에 그 치료 효과가 인정되어 널리 사용되는 약제이다. 그러나 백혈구감소증, 혈소판감소증, 빈혈 등의 골수 기능 억제제를 비롯하여 청력 독성, 신장 독성 등의 다양한 약물 독성이 빈번히 발생한다. 또한 오심이나 구토를 유발하는 빈도가 높아 cisplatin을 투여 받는 환자는 식이 섭취를

**Table 1.** Chemotherapeutic treatment regimens according to cisplatin eligibility

Cisplatin eligible patients	
Gemcitabine/cisplatin (GC)	
Methotrexate/vinblastine/doxorubicin/cisplatin (MVAC)	
Paclitaxel/cisplatin/gemcitabine (PCG)	
High-dose density MVAC (HDMVA)	
Cisplatin ineligible patients	
Combination	Single agent
Carboplatin/gemcitabine (CG)	Gemcitabine
Ifosfamide/doxorubicin/gemcitabine (IAG)	Paclitaxel
Paclitaxel/gemcitabine (PG)	Pemetrexed
Methotrexate/carboplatin/vinblastine (MCV)	Docetaxel

크게 제한 받게 되어 전신 수행 상태가 안 좋은 환자는 투여 받기 어렵다. 일반적으로 잘 알려진 신장 독성의 감소를 위해 cisplatin 투여 전 많은 양의 수액을 투여 받게 되는 데 심부전 등 환자가 기존에 동반되어 있는 질환으로 인해 많은 양의 수액치료를 감당할 수 없다면 이 또한 cisplatin 투여의 제한점이 된다. 따라서 cisplatin 투여를 받을 수 없는 환자에게 사용할 수 있는 chemotherapeutic agent에 대한 정보를 가지고 있는 것이 진행성 요로상피암을 다루는 임상 의에게 꼭 필요하다. Cisplatin eligibility에 따른 regimen은 Table 1에 요약하였다.

Paclitaxel은 microtubule에 작용하는 taxane 계열 항암제이며, 단독 요법으로 진행성 요로상피암 환자의 1차 치료로서 42%의 response rate를 보였고, 27% 환자에서 complete response가 나타났다.<sup>8</sup> Paclitaxel과 gemcitabine의 병용요법은 여러 문헌에서 보고되었고 response rate는 40-69%, complete response rate는 7-42%까지 보고 된다.<sup>16-20</sup> Fabio 등은 gemcitabine과 paclitaxel의 병용 요법이 신기능이 저하된 치료받지 않은 전이성 요로 상피암에 유용하다고 보고하였다.<sup>38</sup> Cisplatin 항암 요법을 받지 못하는 환자를 대상으로 gemcitabine/carboplatin, methotrexate/carboplatin/vinblastine 병용 요법을 시행한 연구에서 두 regimen 모두 치료 효능은 입증되었으며, 부작용은 gemcitabine/carboplatin 군에서 낮게 나타났다.<sup>25</sup> 앞서 기술하였듯이 청력 손실이나 신경병증이 있는 환자에서는 ifosfamide/doxorubicin/gemcitabine 병용 요법을 사용할 수 있겠으며, gemcitabine, docetaxel, pemetrexed 등을 이용한 단독 요법 또한 cisplatin을 사용하기 어려운 진행성 요로 상피암 환자에서 사용될 수 있다.

**결 론**

요로상피암은 항암화학치료에 치료 반응이 좋고 여러 항암화학치료제와 요법이 다양한 목적으로 시행되고 있다. 환자의 전신 상태와 치료 계획에 따라 가장 적절한 항암화학치료제와 요법을 선택하고 근치적방광절제술을 계획하고 있는 요로상피 방광암에 대해 신보조항암화학치료를 적극적으로 시행하는 것이 최선의 치료 효과를 얻을 수 있겠다.

**감사의 글**

This work was supported by the National Research Foundation of Korea (NRF) grant funded by the Korea government (MSIP) (No. 2016R1C1B1011180).

**REFERENCES**

1. Oh CM, Won YJ, Jung KW, Kong HJ, Cho H, Lee JK, et al. Cancer Statistics in Korea: Incidence, Mortality, Survival, and Prevalence in 2013. *Cancer Res Treat* 2016;48:436-50
2. Saxman SB, Probert KJ, Einhorn LH, Crawford ED, Tannock I, Raghavan D, et al. Long-term follow-up of a phase III intergroup study of cisplatin alone or in combination with methotrexate, vinblastine, and doxorubicin in patients with metastatic urothelial carcinoma: a cooperative group study. *J Clin Oncol* 1997;15:2564-9
3. Park KK, Kim SD, Kim YJ, Kim HJ, Huh JS. Trends in Urogenital Cancer Incidence in Jeju (1999-2012). *Korean J Urol Oncol*. 2016;14:27-31
4. 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
5. Sternberg CN, Yagoda A, Scher HI, Watson RC, Ahmed T, Weisberg LR, et al. Preliminary results of M-VAC (methotrexate, vinblastine, doxorubicin and cisplatin) for transitional cell carcinoma of the urothelium. *J Urol* 1985;133:403-7
6. Sternberg CN, Yagoda A, Scher HI, Watson RC, Geller N, Herr HW, et al. Methotrexate, vinblastine, doxorubicin, and cisplatin for advanced transitional cell carcinoma of the urothelium. Efficacy and patterns of response and relapse. *Cancer* 1989;64:2448-58
7. Loehrer PJ, Sr., Einhorn LH, Elson PJ, Crawford ED, Kuebler P, Tannock I, et al. A randomized comparison of cisplatin alone or in combination with methotrexate, vinblastine, and doxorubicin in patients with metastatic urothelial carcinoma: a cooperative group study. *J Clin Oncol* 1992;10:1066-73
8. Roth BJ, Bajorin DF. Advanced bladder cancer: the need to identify new agents in the post-M-VAC (methotrexate, vinblastine, doxorubicin and cisplatin) world. *J Urol* 1995;153:894-900
9. Lorusso V, Pollera CF, Antimi M, Luporini G, Gridelli C, Frassinetti GL, et al. A phase II study of gemcitabine in patients with transitional cell carcinoma of the urinary tract previously treated with platinum. Italian Co-operative Group on Bladder Cancer. *Eur J Cancer* 1998;34:1208-12
10. Moore MJ, Tannock IF, Ernst DS, Huan S, Murray N. Gemcitabine: a promising new agent in the treatment of advanced urothelial cancer. *J Clin Oncol* 1997;15:3441-5
11. Pollera CF, Ceribelli A, Crecco M, Calabresi F. Weekly gemcitabine in advanced bladder cancer: a preliminary report from a phase I study. *Ann Oncol* 1994;5:182-4
12. Stadler WM, Kuzel T, Roth B, Raghavan D, Dorr FA. Phase

- II study of single-agent gemcitabine in previously untreated patients with metastatic urothelial cancer. *J Clin Oncol* 1997; 15:3394-8
13. 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. *J Clin Oncol* 2005;23:4602-8
  14. Moore MJ, Iscoe N, Tannock IF. A phase II study of methotrexate, vinblastine, doxorubicin and cisplatin plus recombinant human granulocyte-macrophage colony stimulating factors in patients with advanced transitional cell carcinoma. *J Urol* 1993;150:1131-4
  15. Sternberg CN, de Mulder P, Schormagel JH, Theodore C, Fossa SD, van Oosterom AT, 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. *Eur J Cancer* 2006;42:50-4
  16. Sternberg CN, Calabro F, Pizzocaro G, Marini L, Schnetzer S, Sella A. Chemotherapy with an every-2-week regimen of gemcitabine and paclitaxel in patients with transitional cell carcinoma who have received prior cisplatin-based therapy. *Cancer* 2001;92:2993-8
  17. Fechner G, Siener R, Reimann M, Kobalz L, Albers P, German Association Of Urologic Oncology Bladder Cancer Study G. Randomised phase II trial of gemcitabine and paclitaxel second-line chemotherapy in patients with transitional cell carcinoma (AUO Trial AB 20/99). *Int J Clin Pract* 2006; 60:27-31
  18. Kaufman DS, Carducci MA, Kuzel TM, Todd MB, Oh WK, Smith MR, et al. A multi-institutional phase II trial of gemcitabine plus paclitaxel in patients with locally advanced or metastatic urothelial cancer. *Urol Oncol* 2004;22:393-7
  19. Meluch AA, Greco FA, Burris HA, 3rd, 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. *J Clin Oncol* 2001;19:3018-24
  20. Li J, Juliar B, Yiannoutsos C, Ansari R, Fox E, Fisch MJ, et al. Weekly paclitaxel and gemcitabine in advanced transitional-cell carcinoma of the urothelium: a phase II Hoosier Oncology Group study. *J Clin Oncol* 2005;23:1185-91
  21. Dreicer R, Gustin DM, See WA, Williams RD. Paclitaxel in advanced urothelial carcinoma: its role in patients with renal insufficiency and as salvage therapy. *J Urol* 1996;156:1606-8
  22. Bellmunt J, Guillem V, Paz-Ares L, Gonzalez-Larriba JL, Carles J, Batiste-Alentorn E, et al. Phase I-II study of paclitaxel, cisplatin, and gemcitabine in advanced transitional-cell carcinoma of the urothelium. Spanish Oncology Genitourinary Group. *J Clin Oncol* 2000;18:3247-55
  23. Bellmunt J, Albanell J, Paz-Ares L, Climent MA, Gonzalez-Larriba JL, Carles J, et al. Pretreatment prognostic factors for survival in patients with advanced urothelial tumors treated in a phase I/II trial with paclitaxel, cisplatin, and gemcitabine. *Cancer* 2002;95:751-7
  24. 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. *J Clin Oncol* 2012;30:1107-13
  25. 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. *J Clin Oncol* 2012;30:191-9
  26. 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
  27. Vogelzang NJ, Rusthoven JJ, Symanowski J, Denham C, Kaukel E, Ruffie P, et al. Phase III study of pemetrexed in combination with cisplatin versus cisplatin alone in patients with malignant pleural mesothelioma. *J Clin Oncol* 2003;21: 2636-44
  28. Hanna N, Shepherd FA, Fossella FV, Pereira JR, De Marinis F, von Pawel J, et al. Randomized phase III trial of pemetrexed versus docetaxel in patients with non-small-cell lung cancer previously treated with chemotherapy. *J Clin Oncol* 2004;22:1589-97
  29. Paz-Ares L, Bezares S, Tabernero JM, Castellanos D, Cortes-Funes H. Review of a promising new agent--pemetrexed disodium. *Cancer* 2003;97:2056-63
  30. Sweeney CJ, Roth BJ, Kabbinnar FF, Vaughn DJ, Arning M, Curiel RE, et al. Phase II study of pemetrexed for second-line treatment of transitional cell cancer of the urothelium. *J Clin Oncol* 2006;24:3451-7
  31. Bambury RM, Benjamin DJ, Chaim JL, Zabor EC, Sullivan J, Garcia-Grossman IR, et al. The safety and efficacy of single-agent pemetrexed in platinum-resistant advanced urothelial carcinoma: a large single-institution experience. *Oncologist* 2015;20:508-15
  32. Choi YJ, Lee SH, Lee JL, Ahn JH, Lee KH, You D, et al. Phase II study of pemetrexed in combination with cisplatin in patients with advanced urothelial cancer: the PECULIAR study (KCSG 10-17). *Br J Cancer* 2015;112:260-5
  33. Albany C, Sonpavde G. Docetaxel for the treatment of bladder cancer. *Expert Opin Investig Drugs* 2015;24:1657-64
  34. Kim YS, Lee SI, Park SH, Park S, Hwang IG, Lee SC, et al. A Phase II Study of Weekly Docetaxel as Second-Line Chemotherapy in Patients With Metastatic Urothelial

- Carcinoma. Clin Genitourin Cancer 2016;14:76-81
35. 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
  36. International Collaboration of T, Medical Research Council Advanced Bladder Cancer Working P, European Organisation for R, Treatment of Cancer Genito-Urinary Tract Cancer G, Australian Bladder Cancer Study G, National Cancer Institute of Canada Clinical Trials G, et al. International phase III trial assessing neoadjuvant cisplatin, methotrexate, and vinblastine chemotherapy for muscle-invasive bladder cancer: long-term results of the BA06 30894 trial. J Clin Oncol 2011;29:2171-7
  37. Advanced Bladder Cancer Meta-analysis C. Adjuvant chemotherapy in invasive bladder cancer: a systematic review and meta-analysis of individual patient data Advanced Bladder Cancer (ABC) Meta-analysis Collaboration. Eur Urol 2005; 48:189-99; discussion 99-201
  38. Calabro F, Lorusso V, Rosati G, Manzione L, Frassinetti L, Sava T, et al. Gemcitabine and paclitaxel every 2 weeks in patients with previously untreated urothelial carcinoma. Cancer 2009;115:2652-9