

## 진행된 상부요로 이행상피세포암에 대한 술후 보조적 M-VAC. (Methotrexate, Vinblastine, Doxorubicin and Cisplatin) 병용 화학요법의 효과

계명대학교 의과대학 비뇨기과학교실

서병욱 · 하달봉 · 박철희 · 이성준

=Abstract=

The Effect of Adjuvant M-VAC (Methotrexate, Vinblastine, Doxorubicin and Cisplatin) Chemotherapy on Advanced Transitional Cell Carcinoma of the Upper Urinary Tract

Byung Wook Seo, Dal Bong Ha, Choal Hee Park and Sung Choon Lee

From the Department of Urology, Keimyung University School of Medicine, Taegu, Korea

We treated 11 patients with advanced transitional cell carcinoma of upper urinary tract with adjuvant M-VAC chemotherapy and their median survival time was compared with 9 patients without M-VAC chemotherapy as a historical group. The total number of cycles per each patient ranged from 1 to 5 with a mean of 3.4. Of these patients, 8 patients could be evaluated for response and 4 patients were responded (2 complete and 2 incomplete, response rate 50%). The median duration of response was 26 months for complete responders and 4.5 months for incomplete responders. The median duration of survival for all chemotherapy group, complete responders, progression and historical control group were 22, 23+, 14 and 21 months, respectively. Median survival was 22 months in all 11 patients, 23+ months in clinical responders, 14 months in progression and 21 months in historical control group. Although overall survival was not prolonged significantly in chemotherapy than the historical control group, M-VAC was effective in small proportion of patients (CR: 2/8). The duration of survival of the patients with complete remission was prolonged significantly.

Key Words: Advanced TCC, M-VAC chemotherapy.

### 서 론

진행된 이행상피세포암은 근치적 수술과 방사선 요법등의 치료에도 불구하고 5년 생존율은 50% 이하로 알려져 있으며, 그 원인으로서는 원격전이의 출현이라고 한다<sup>1)</sup>. 따라서 진행된 이행상피 세포암은 전신적인 병변이라고 생각하여 생존율의 개선을 위한 효과적인 항암요

법이 필요하다고 생각되며, 최근에는 보조 M-VAC화학요법으로 생존율의 증가를 보고<sup>2~4)</sup>하고 있다. 그러나 대조군과 비교한 효과판정이 어렵고 특히 진행된 (Stage C 이상) 상부요로 이행상피암에 대한 보고는 드문 실정이다. 저자들은 술후 병리 조직학적 검사로 확진된 진행된 상부요로 이행상피세포암 11례에서 M-VAC 병용요법을 하여 그 치료결과를 분석하고, 진행된 상부요로 이행상피세포암으로 진단 받았으나 술후 보조적 치료를 하지 않은 9례를 대조군 (historical control group)으로 하여 M-VAC 항암요법의 효과 및 유용성을 고찰하였다.

이 논문은 1992년도 계명대학교 융종연구비 및 동산의료원 조사연구비 일부 보조에 의하여 작성되었음.

## 대상 및 방법

1987년 4월부터 1990년 7월까지 3년 10개월 간 술후 병리조직학적 검사로 확진된 상부요로 이행상피세포암 25례중 진행된 (Stage C 이상) 상부요로 이행상피세포암으로 1회이상 완전한 주기의 M-VAC항암요법을 받은 11명의 환자를 대상으로 하였다.

환자의 특징은 Table 1과 같다. 평균 연령은 62세였고 전례에서 항암요법의 독성을 관찰하였다. 11례중 8례에서 항암요법에 대한 반응을 볼 수 있었고, 나머지 3례는 1-2회의 화학요법을 받은 환자로서 환자의 비협조로 추적검사를 할 수 없었다. 원발병소는 신우 2례, 요관 7례, 신우 및 요관에 동시에 발견된 경우가 2례였다. 전례에서 신장 및 요관 전적출출 및 방광 부분 cuff절제술을 시행하였으며, 병기 D인 7례는 술후 전이가 발견된 경우였다. 치료의 효과와 판정이 가능한 8례중 7례에서 전이 병변 (index lesion)이 있었고, 총 전이병변은 11개로 복강 및 꿀반내 임파절(5), 끌(4), 간(1), 표재성 임파절(1)의 순이었고, 1례는 요관주위 지방 (periureteral fat)의 침해가 있었다. M-VAC 병용화학요법의 생존기간에 대한 효과를 비교하기 위한 대조군(historical control group)은 1977년부터 1986년까지 10년간 진행된 상부요로 이행상피세포암으로 전단받았으나 수술외에 보조적 치료를 하지 않은 환자중 객관적 상태

가 M-VAC치료군과 유사한 9례를 대상으로 하였고, 이들의 임상병기는 C가 3례 D가 6례였으며, 평균연령은 64세였다. 모든 항암화학요법의 운용은 Sternberg 등<sup>3)</sup>이 제시한 MSKCC (Memorial Sloan-Kettering Cancer Center)의 방법에 준하였다. 치료전 혈액검사로 백혈구치는  $3,500/\text{mm}^3$ 이상, 혈소판치  $150,000/\text{mm}^3$ 이상, BUN 30mg/dl이하, 혈청 creatinine 1.8mg/dl이하, 24시간 뇨 Ccr (creatinine clearance) 50mg/min이상이면서 울혈성 심부전등의 동반심장질환이 없는 환자를 대상으로 하였다. 환자는 항암제 투여전 이학적 검사, 복강 전산화 단순 활영술, 꿀 주사, 단순 흉부 활영술등으로 전이병변을 조사하였고 항암요법 4주기 시작전에 다시 검사하여 효과 판정하는 것을 원칙으로 하였으나 환자에 따라 약간의 차이가 있었다. 항암요법의 효과 판정은 Standard phase II response criteria<sup>5)</sup>에 따랐다. 생존기간 및 반응기간은 M-VAC병용 화학요법 시작시점을 기준으로 하였다. 생존곡선은 Kaplan-Meier Method<sup>6)</sup>를 이용하였고, 그 유의성은 Logrank test로 구하였다.

## 결 과

화학요법은 11명의 환자에서 총 38주기를 실시하여 환자당 평균 3.4주기였고 1주기에서 5주기까지 분포하였다. 추적검사가 가능했던 8례중 전이 병변이 없는 1례는 3주기를 실시하

Table 1. Characteristics of the patients (n=11)

Pts. No.	Age/ Sex	Primary site	Pathologic stage	Grade	Cycles of chemotherapy	Response	Duration of response (mos.)	Survival (mos.)
1	75/M	Pelvis	C	III/IV	1	-	-	8 Died
2	73/M	Pelvis Ureter	C	III/IV	4	-	-	19 Alive
3	53/F	Ureter	D	IV/IV	5	CR	32	32 Alive
4	60/F	Ureter	D	III/IV	4	CR	21	21 Alive
5	69/F	Ureter	D	IV/IV	4	PR	4	19 Alive
6	55/M	Ureter Pelvis	D	III/IV	3	PR	5	23 Died
7	68/M	Ureter	D	III/IV	5	PG	-	30 Died
8	62/F	Ureter	D	IV/IV	5	PG	-	10 Died
9	55/M	Ureter	C	IV/IV	3	PG	-	27 Died
10	57/M	Ureter	D	IV/IV	2	PG	-	14 Died
11	57/M	Pelvis	C	IV/IV	2	-	-	4 Alive

PG: progression, PR: partial response, CR: complete response.

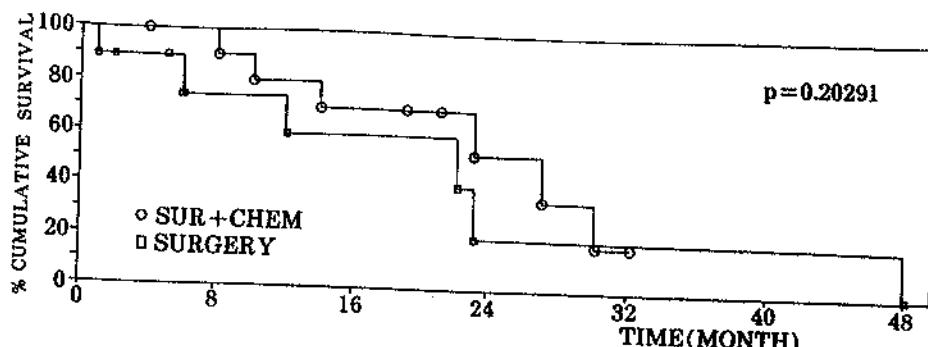


Fig. 1. Actual survival curve for M-VAC chemotherapy group ( $n = 11$ ) and historical control group ( $n = 9$ ).

Table 2. Response rate to M-VAC chemotherapy

Response	No. Pts. (%)	Median survival (mos.)	Median response (mos.)
Complete	2( 25%)	>23	26
Partial	2( 25%)		4.5
Progression	4( 50%)	14	
Overall	8(100%)		9.5

였으며 병변이 주위조직으로 전이되어 치료를 중단하였다. 전체 11명 환자의 치료후 생존곡선은 Fig. 1과 같다. 평균 생존기간은 22개월이고 대조군의 경우는 21개월로 양군의 생존곡선은 유의한 차이를 보이지 않았다( $p: 0.20291$ , Logrank test). 한편 치료후 효과 판정이 가능한 8례중 완전 판해가 2례(25%), 부분판해가 2례(25%)로 50%의 반응율을 보였으며, 4례(50%)에서는 병변의 진행을 보였다. 평균 반응기간은 완전판해의 경우 26개월, 부분판해가 4.5개월이었다(Table 2). 완전 및 부분 판해군의 평균 생존기간은 23개월이상이었고, 완전판해를 보인 2례는 각각 32, 21개월씩 재발의 증거없이 생존해 있어서, 전체 환자의 평균 생존기간인 22개월보다 높은 생존율을 보인 반면, 진행한 경우는 평균 14개월의 생존기간을 보였다(Table 2). 항암요법에 의한 독성은 Table 3과 같다. 전례에서 오심, 구토, 탈모 및 끌수 기능억제가 있었고 끌수 기능억제가 가장 중요한 부작용으로 1례에서 백혈구가  $1,000 \text{ cells/mm}^3$ 이 하였고 폐혈증이 동반되었다. 그외에 구내염(46%), 심장 독성(18%), 폐혈증(18%), 간 독성(9%)의 순이었으나 독성으로 치료를

Table 3. M-VAC toxicity

Toxicity	No. Pts.
Alopecia	11(100%)
Nausea/vomiting	11(100%)
Myelosuppression	11(100%)
Mucositis	5( 46%)
Cardiac toxicity	2( 18%)
Nadir sepsis	1( 9%)
Liver abnormality	1( 9%)
Total	11(100%)

증단한 경우는 없었고 사망한 예도 없었다.

## 고 칠

진행된 요로 상피 세포암은 국소적인 질환이 라기 보다는 전신적인 질환이라는 견지에서 수술만으로는 근치가 불가능하며 전신적인 항암화학요법으로 생존율의 증가를 기대할 수 있다<sup>2)</sup>. 1960년 Deren 및 Wilson<sup>3)</sup>이 전이성 이행상피세포암이 항암요법에 반응한다고 보고한 이래 많은 약제품이 단독 또는 병용요법으로 사용되어 왔다. 최근에는 Sternberg 등<sup>4)</sup>이 M-VAC병용 화학요법으로 69%의 반응율과 37%의 높은 완전 판해율을 보고하여 현재로는 가장 우수한 병용 화학요법으로 인정되고 있다. Igawa 등<sup>5)</sup>은 산우 및 요관의 진행된 이행 상피세포암에 M-VAC병용화학요법을 실시하여 각각 67%, 50%의 반응율을 보고하였으며, 저자들도 상부 요로 이행상피세포암에 M-VAC병용화학요법으로 50%의 반응율을 경험하였다.

Sternberg 등<sup>3)</sup>은 뼈, 간, 임파선에 전이가 있

는 요로이행상피세포암에서 M-VAC병용화학요법으로 각각 75%, 60%, 71%의 반응율을 보였으며, 저자들은 완전판해를 보인 군(25%)에서 빠, 간, 임파선 전이가 모두 소실되었다.

Igawa 등<sup>6)</sup>은 M-VAC항암요법에 대한 평균 반응기간을 완전 및 부분판해군에서 각각 10.1, 6.2개월로 보고했고, Sternberg 등<sup>7)</sup>은 완전판해군에서 28개월로 보고하였으며, 저자들은 완전 및 부분판해군에서 각각 26개월, 4.5개월의 평균 반응기간을 보여 Sternberg등의 보고와 비슷하였다.

Yagoda<sup>8)</sup>는 전이성 요로상피 종양 환자에서 항암요법에 반응하지 않는 경우 1년이상 생존하는 경우는 드물며 평균 생존기간을 3.5개월로 보고하고 있다. Sternberg 등<sup>9)</sup>의 보고에 의하면 M-VAC화학요법으로 치료한 전이성 요로상피 종양에서 완전판해 및 부분판해군의 평균 생존기간은 각각 30개월, 11개월이었고, 진행군은 7개월로 완전판해군에서 월등한 생존기간의 연장을 보였다. 이등<sup>10)</sup>은 전이성 방광이행상피세포암에서 M-VAC화학요법으로 치료한 군의 평균 생존기간은 13개월이었고 대조군(historical control group)의 평균 생존기간은 10개월로 양군의 생존곡선은 유의한 차이를 보이지 않았으나 완전판해를 보인 2례는 뚜렷한 생존기간의 연장이 있었다. 저자들도 화학요법군 22개월, 대조군 21개월로 양군의 생존곡선은 유의한 차이가 없었으나 ( $p=0.20291$ ), 임상적인 반응을 보인 완전판해군에서는 생존기간이 연장되었다. 이등<sup>11)</sup>은 전이성 상부요로 종양의 평균 생존기간을 15개월로 보고했으며, 저자들은 병기C가 포함되어 생존기간이 연장된 것으로 생각된다. M-VAC병용화학요법의 가장 큰 문제는 심각한 독성이라 할 수 있다<sup>12)</sup>. 독성으로는 패혈증, 끌수억제, 신독성, 점막염, 탈모증, 구토등이 있으며, 특히 끌수억제현상이 문제가 되며 전례에서 생긴다. 저자들의 경우 전례에서 끌수억제, 패혈증 1례, AST/ALT의 일시적 증가가 1례에서 있었으나 항암요법독성에 의한 사망이나, 치료를 중단한 예는 없어서 독성이 심하기는 하나 비교적 견딜만 하였다.

항암치료의 궁극적 목적은 생존율을 증가시키는 것으로 현재까지 여러 문헌상 보고로 미루어 볼 때 항암제에 대한 반응율이 관찰되고, 계속적으로 암세포에 영향을 미치며 항암요법에 반응하는 예에서는 생존기간이 연장되는 것을 알 수 있다. 그러나, 대조군과의 반응율 및

생존기간을 비교한 연구가 드물고, 특히 상부요로 이행상피세포암에 대한 연구는 드물었다. 따라서 다른 병용화학요법이나 대조군과의 계획되고 조절된 임상연구가 뒤따라야 M-VAC병용화학요법의 효과에 대한 정확한 평가가 가능하리라 생각된다.

## 결 롬

저자들은 진행된 상부요로 이행상피세포암 11례에서 술후 보조적 M-VAC병용요법을 하여 그 치료결과를 분석하고, 진행된 상부요로이행상피세포암으로 진단받았으나 술후 보존적 치료를 하지 않은 대조군(historical control group) 9례와 비교하여 항암요법의 효과 및 유용성을 고찰하였다. 평균 생존기간은 화학요법군이 22개월, 대조군이 21개월로 양군의 생존곡선은 유의한 차이를 보이지 않았다( $p=0.20291$ , Logrank test).

화학요법 치료군 11례 중 8례에서 효과판정이 가능하여 완전판해 2례(25%), 부분판해 2례(25%)로 반응율은 50%이었고, 4례(50%)는 진행되었다. 평균 반응기간은 완전판해군 26개월, 부분판해군 4.5개월이었다. 완전판해 및 부분판해군의 평균 생존기간은 23개월이었고, 진행한 군은 14개월이었으며, 완전판해를 보인 2례는 각각 32, 21개월간 재발의 증거없이 생존하였다.

이상으로 향후 더 많은 대상과 추적기간 그리고 대조군과의 비교가 필요하지만, 진행된 상부요로 이행상피세포암에서 술후 보조적 M-VAC병용화학요법은 비록 대조군과의 생존곡선에는 차이가 없었으나, 완전판해군을 보인 25%에서는 효과적이었으며 뚜렷한 생존기간의 연장이었다.

## REFERENCES

- 1) Soloway, M.S.: *Cis-diamminedichloro platinum(II) in locally advanced and metastatic urothelial cancer*. *Cancer*, 47: 476-481, 1981.
- 2) Scher, H.I., Yagoda, A., Herr, H.W., Sternberg, C.N., Morse, M.J., Sogani, P.C., Watson, R.C., Reuter, V., Whitmore, W.F. Jr. and Fair, W.R.: *Neoadjuvant M-VAC(Methotrexate, Vinblastine, Doxorubicin and Cisplatin)*.

- tin) for extravesical urinary tract tumors. *J. Urol.*, 139: 475-477, 1988.
- 3) Sternberg, C.N., Yagoda, A., Scher, H.I., Watson, R.C., Ahmed, T., Weiselberg, L.R., Geller, N., Hollander, P.S., Herr, H.W., Sogani, P.C., Morse, M.J. and Whitmore, W.F.: Preliminary results of M-VAC(Methotrexate, Vinblastine, Doxorubicin and Cisplatin) for transitional cell carcinoma of the urothelium. *J. Urol.*, 133: 403-407, 1985.
  - 4) Sternberg, C.N., Yagoda, A., Scher, H.I., Watson, R.C., Herr, H.W., Morse, M.J., Sogani, P.C., Vaughan, E.D. Jr., Bander, N., Weiselberg, L.R., Geller, N., Hollander, P.S., Lipperman, R., Fair, W.R. and Whitmore, W.F. Jr.: M-VAC for advanced transitional cell carcinoma of the urothelium. *J. Urol.*, 139: 461-469, 1988.
  - 5) Yagoda, A.: Chemotherapy of urothelial tract tumors. *Cancer*, 60: 574-585, 1987.
  - 6) Kaplan, E.L. and Meier, P.: Nonparametric estimation from incomplete observations. *J. Amer. Stat. Ass.*, 53: 457-481, 1958.
  - 7) Deren, T.L. and Wilson, W.L.: Use of 5 fluorouracil in treatment of bladder carcinomas. *J. Urol.*, 83: 390-393, 1960.
  - 8) Igawa, M., Ohkuchi, T., Ueki, T., Ueda, M., Okada, K. and Usui, T.: Usefulness and limitations of methotrexate, vinblastine, doxorubicin and cisplatin for the treatment of advanced urothelial cancer. *J. Urol.*, 144: 662-665, 1990.
  - 9) Yagoda, A.: Progress in treatment of advanced urothelial tract tumors. *J. Clin. Oncol.*, 3: 1448-1450, 1985.
  - 10) 이규성, 백재승, 이종욱, 김시황: 전이성 방광 이행상피세포암에 대한 M-VAC 병합 화학요법의 효과: 예보. *대한비뇨기학회지*, 31: 648-654, 1990.
  - 11) 이은식, 김현희, 민경준, 박문수, 이종욱: 상부요로의 요로상피종양. *대한암학회지*, 23: 828-834, 1991.
  - 12) Tannock, I., Gospodarowicz, M., Connolly, J. and Jewett, M.: M-VAC chemotherapy for transitional cell carcinoma. The Princess Margaret Hospital experience. *J. Urol.*, 142: 289-292, 1989.