

종 설(Review)

진행성 방광암의 항암화학요법

가천대학교 길병원 혈액종양내과

심 선 진

Systemic Treatment for Metastatic Bladder Cancer

Sun Jin Sym

Division of Hematology and Oncology, Department of Internal Medicine, Gachon University Gil Hospital, Incheon, Korea

Metastatic bladder cancer is generally incurable, with a median survival of 14 to 15 months under a modern chemotherapy regimen. Cisplatin-based chemotherapy, including the combination regimens methotrexate-vinblastine-doxorubicin-cisplatin and gemcitabine-cisplatin, are the standard first-line therapy. Despite response rates of 40% to 60% achieved, most patients' cancers progress after about 8 months. Second-line single agents have only marginal efficacy after cisplatin-based treatment failure, with objective response rates of 5% to 20% and a median progression-free survival of only 3 to 4 months. Moreover, there is little evidence that second-line systemic treatment can substantially improve overall survival or quality of life. Agents targeting growth, survival, and proliferation pathways have been added to cytotoxic therapy with limited added benefits to date. Drugs that modulate the host immune response to cancer-associated antigens, including immunologic checkpoint blockade by antibodies against programmed cell death protein-1 or its ligands, appear promising, and multiple new therapeutic approaches are being pursued. In addition, the receptor tyrosine kinase/Ras pathway and the phosphatidylinositol 3-kinase/protein kinase B/mammalian target of the rapamycin pathway represent potential therapeutic targets for advanced disease, and novel agents are in development. (Korean J Med 2015;89:515-521)

Keywords: Urinary bladder cancer; Drug therapy; Metastasis

서 론

전이성 요로상피 방광암은 항암치료에 매우 감수성을 보이는 종양으로 알려져 있으며, 전신 항암화학요법이 가장 최적의 치료방법으로 간주되고 있다. 하지만 cisplatin을 근간으로 하는 일차 항암화학요법에 실패할 경우 이차 치료 약제의 선택은 매우 제한되어 있고, 5년 생존율이 불과 5% 정도로

보고되고 있다. 지난 십여 년 동안, 비뇨기 암종 중 신세포암 및 전립선암은 많은 연구가 진행되었고 이를 통해 괄목할 만한 치료 성적의 향상을 보인 반면, 진행성 방광암의 치료는 상대적으로 여전히 답보 상태에 놓여 있다. 수술 전 선행항암 화학요법은 근육층을 침범한 방광암(muscle-invasive bladder cancer, MIBC)의 표준 치료의 하나로 간주되고 있다. 수술 전 methotrexate-vinblastine-doxorubicin과 cisplatin 복합요법(MVAC)

Correspondence to Sun Jin Sym, M.D., Ph.D.

Division of Hematology and Oncology, Department of Internal Medicine, Gachon University Gil Hospital, 21 Namdong-daero 774 beon-gil, Namdong-gu, Incheon 21565, Korea

Tel: +1-507-271-8065, Fax: +1-507-284-1059, E-mail: Shim.SeonJin@mayo.edu

Copyright © 2015 The Korean Association of Internal Medicine

This is an Open Access article distributed under the terms of the Creative Commons Attribution Non-Commercial License (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc/3.0/>) which permits unrestricted noncommercial use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original work is properly cited.

을 이용한 선행항암화학요법은 선행항암화학요법 없이 수술 단독으로 치료한 환자군에 비해서 생존율 향상의 결과를 보여주었다[1]. 이러한 수술 전 선행항암화학요법은 최근 들어 다양한 종류의 항암제가 시도되고 있으며, 전이성 방광암의 치료에 있어 MVAC와 비교 시 동등한 생존율을 보이면서 부작용이 덜한 gemcitabine-cisplatin (GC) 복합요법이 최근 들어 수술 전 선행항암화학요법으로 많이 사용되고 있다[2,3]. 전이성 방광암의 경우, MVAC와 GC 요법의 경우 비슷한 생존율(15개월 vs. 14개월)을 보이며, 무진행 생존율에 있어서도 두 치료법 사이에 차이가 관찰되지 않는다[3,4]. 이러한 MVAC 요법의 치료 효과에도 불구하고 많은 환자가 항암치료와 관련된 부작용을 경험하게 된다. 이를 개선하기 위한 다양한 노력들이 있었고, 이 중 하나가 용량-강화(Dose-Intensified) MVAC 요법이다. 용량-강화 MVAC의 경우 표준 항암화학치료의 하나인 MVAC와 비교 시 부작용이 적었으며, 비록 의미 있는 생존율의 차이는 관찰하지 못했으나, 용량-강화 MVAC 요법 군에서 생존율이 더 우월한 경향을 보여 주었다[5]. GC 요법에 paclitaxel을 추가하는 요법의 경우 오히려 부작용의 증가만 초래하며, 생존율 향상은 보여 주지 못했다[6]. 현재까지 MVAC, dose-dense MVAC 그리고 GC 요법이 cisplatin 사용이 가능한(신기능이 좋은) 진행성 또는 전이성 방광암 환자의 표준항암화학요법이다.

최근 들어 방광암 발병 기전에 대한 생리학적, 유전학적 연구의 발전에 의해 방광암에 대한 이해가 증가하고, 이를 통한 새로운 치료 방법들이 시도되고 있다. Receptor tyrosin kinase (RTK)/Ras pathway, phosphatidylinositol 3-hydroxy kinase (PI3K)/Protein kinase B (AKT)/mammalian target of rapamycin (mTOR) pathway 그리고 cell-cycle checkpoints pathway의 변형들이 방광암 발생 전 high-grade dysplasia 단계에서부터 관찰되고 있고 이러한 변형된 경로를 표적으로 하는 치료가 활발하게 연구되고 있다[7]. 또한 대부분의 MIBC에서 epigenetic pathway의 이상이 있는 것으로 알려지고 있으며, 다양한 chromatin remodeling genes의 유전적 변화가 관찰되고 있어, 이들을 표적으로 하는 치료법 또한 활발하게 연구되고 있다[8].

이번 고찰을 통해 진행성 방광암의 최적의 항암화학 치료 및 현재 연구되고 있는 표적 치료와 면역 치료에 대해 알아보고자 하며, 진행되고 있는 임상연구에 대해서도 살펴보고자 한다.

일차 및 이차 항암화학요법

선행항암화학요법은 MIBC의 표준 치료의 하나로 사용되고 있다. 국소 림프절 전이를 보이는 진행성 방광암의 경우도 최근 들어 항암화학요법 시행 후 좋은 반응을 보인 환자에서 근치적 목적의 수술을 시도하는 경우 좋은 치료 성적을 기대해 볼 수 있다.

Cisplatin은 진행성 또는 전이성 방광암의 치료에 있어 근간이 되는 항암제이다. 약 50-70%의 중양 반응률을 보이며 중양 생존값도 약 13개월 정도로 보고되고 있다. 400명의 절제 불가능한 방광암 환자를 대상으로 일차 치료로 MVAC와 GC 항암화학요법을 비교한 3상 연구에서, MVAC 복합요법이 GC 복합요법과 비교 시 장기 생존율 및 무진행 생존율에 있어 차이를 보이지 않았다(위험도 1.04, 95% 신뢰구간 0.82-1.32; $p = 0.75$). 하지만 부작용 면에서 GC 복합요법이 MVAC 요법보다 의미 있게 부작용이 낮아서, GC 복합요법이 진행성 또는 전이성 방광암의 일차 항암화학요법으로 더 선호되고 있다[3].

고전적인 MVAC 요법이 치료 효과는 우수하나 부작용에 대한 우려로, 이를 개선하기 위한 새로운 연구의 시도가 진행되었는데, 그중 하나가 용량-강화 MVAC 요법이다. 용량-강화 MVAC 요법은 매 2주 간격으로 G-CSF를 투여하는 방법으로, 용량-강화 MVAC 요법이 MVAC보다 더 우수한 완전 관해율을 보였으며, 중양 반응이 더 지속적으로 유지되었다. 부작용 면에서도 더 개선된 결과를 보였다[9]. 7년 장기 추적 관찰 후 발표된 연구에서 용량-강화 MVAC 요법이 기존의 MVAC 요법에 비해 질병 진행과 사망률도 낮추는 것으로 보고되었다[6]. 하지만 이러한 MVAC, 용량-강화 MVAC 그리고 GC 요법이 진행성 또는 전이성 방광암 치료에 매우 효과적이나, 실제 임상현장에서 고령, 전신 수행 능력의 불량, 신기능 저하(크레아티닌 청소율 $< 50 \text{ mL/min}$) 등으로 인해, 이러한 복합항암화학요법이 적합한지 않는 환자가 많은 경우 발생한다. 이러한 경우 cisplatin을 같은 백금 화합물 중 하나인 carboplatin으로 변경하는 치료를 고려해 볼 수 있다. Cisplatin을 사용하기 적합하지 않은 진행성 또는 전이성 방광암 환자의 일차 치료로 gemcitabine-carboplatin 2제 복합요법과 methotrexate-vinblastine-carboplatin 3제 복합요법을 비교하는 임상 연구에서 두 항암화학요법 사이에 중양 생존값이 9개월 정도로 비슷한 치료 효과를 보였으며, gemcitabine-carboplatin 2제 복합 요법이 3제 요법보다 부작용 면에서 더 개선된 결과를 보여주었다[10]. Cisplatin을 대신하여 carboplatin을 사용한

여러 연구에서도 비슷한 연구 결과를 보여 주고 있다[11,12]. Paclitaxel과 carboplatin 복합요법과 MVAC 복합요법을 비교하는 소규모 3상 임상연구에서는 paclitaxel과 carboplatin 복합요법에서 치료 성적이 더 낮은 결과를 보여주었다. 하지만 이 연구는 환자 모집 지연 문제 등으로 인해 조기 종료되었으며, 두 군 간의 통계적인 차이를 알아보기에는 연구 설계에 논란이 있다[13]. 일차 치료로 paclitaxel을 GC 요법에 추가하는 방법도 생존율 향상을 보여 주지 못했다. Paclitaxel-GC 요법에서의 종양 반응률이 55.5%로 GC 단독군의 43.6%보다 높게 관찰되었으나, 이러한 paclitaxel-GC 요법의 우월한 종양 반응률의 차이가 생존율의 향상으로는 이어지지 않았다[6]. 하지만 이 연구에서 요로상피 세포암의 원발 부위에 따라 생존율 차이를 다시 분석해 보았을 때 원발 부위가 방광인 환자군에서 GC 복합요법에 paclitaxel을 추가하는 경우 생존율이 더 우월하게 관찰되었다(11.5 months vs. 11.9 months; 위험도 0.80; 95% 신뢰구간 0.66-0.97; $p = 0.03$). 백금 화합물을 근간으로 일차 항암화학치료에 pemetrexed를 추가하는 소규모 2상 연구 결과에 따르면 pemetrexed와 cisplatin 복합요법의 종양 반응률이 66.7%로 기존의 치료 결과와 비교 시 매우 높게 관찰되었고, 이는 향후 일차 항암화학치료로 pemetrexed와 cisplatin 복합요법에 대한 대규모 임상연구가 필요하다 하겠다[14].

진행성 또는 전이성 방광암의 이차 항암화학치료로 pemetrexed 및 taxanes 계열의 약제(paclitaxel, docetaxel) 등 다양한 약제들에 대한 소규모 2상 임상연구가 진행되었으나, 대부분 백금에 저항성을 보이는 방광암 환자에서 반응률이 20% 이내로 매우 제한된 치료 효과만을 보이고 있다[15-17].

이차 항암화학요법으로 pemetrexed 단독 치료에 대한 소규모 2상 연구 결과, 종양 반응률은 27.7-8%로 보고되었으나, 대규모 후향적 연구에서는 pemetrexed 단독요법의 반응률이 7% 정도로 관찰되었다[18]. Paclitaxel 단독 치료는 약 10% 정도의 종양 반응률이 관찰되어 방광암에서 이차 항암화학요법으로 효과가 크지 않는 것으로 보고되었으나[16], albumin-bound paclitaxel의 경우 27.7%의 종양 반응률이 관찰되었다[19]. 기타 약제로는 gemcitabine, ifosfamide 그리고 oxaliplatin 등이 단독 치료로 연구되었으나, 매우 제한된 치료 효과를 보였다[20-22].

최근 새로운 microtubule 억제제인 vinflunine이 platinum에 저항을 보이는 진행성 또는 전이성 요로상피 세포암의 이차 항암화학치료제로 유럽에서 승인이 되었다. Vinflunine과 최적의 지지 치료를 비교하는 대규모 3상 연구에서 vinflunine

으로 치료받은 환자군에서 최적의 지지 치료를 받는 환자군에 비해, 사망의 위험이 23% 감소되는 소견을 보였다($p = 0.04$) [23]. 또 다른 약제로 유방암에서 microtubule modulator로 승인받은 erlibulin이 있는데, erlibulin은 약물의 대사체가 신장을 통해 배설되지 않아 신기능 저하로 인해 cisplatin을 사용할 수 없는 방광암 환자에서 고려해 볼 수 있다. 이전의 치료 받지 않은 환자들을 포함한(72.5% 환자가 이전 치료로 보조항암화학치료나 선행항암화학치료를 시행 받음) 2상 임상연구에서 38%의 반응률을 관찰하였다. 이러한 고무적인 치료 성적으로 인해, 현재 방광암 일차 치료로 erlibulin과 GC 복합요법(NCT1126749)의 연구가 진행되고 있으며 일차 치료에 저항성을 보이는 환자들을 대상으로 erlibulin 단독 치료에 대한(NCT00355157) 연구가 진행 중이다.

표적 치료 및 면역 치료

상피세포 성장인자 수용체(EGFR), HER2/neu (ERBB2) 그리고 섬유아세포 성장인자 수용체 3 (FGFR-3) 등을 포함한 RTK/Ras 경로가 요로상피암의 발생과 질병의 진행에 관련되어 있음이 알려지고, 또한 PI3K/AKT/mTOR 경로의 변화가 요로상피암에서 흔히 관찰되는 등 이들 경로를 표적으로 하는 다양한 치료법들이 연구되고 있다.

혈관내피 성장인자(VEGF)를 통한 종양 내 신생혈관생성이 요로상피암 발생과 관련 있음이 알려져 있고, 종양 및 혈청 내 VEGF 상승이 진행성 요로상피암의 나쁜 예후와 관련됨이 보고되었다.

EGFR Family를 표적으로 하는 치료

EGFR의 과발현은 요로상피암의 나쁜 예후인자로 알려져 있다[24]. EGFR 을 표적으로 하는 여러 약제에 대한 연구가 있었으나, 환자의 치료 성적을 향상시키지는 못했다. 대표적인 EGFR 억제제인 gefitinib을 일차 항암화학치료로 GC 복합요법에 병합한 연구에서 종양 반응이나 생존율 향상의 결과를 보이지 못했다[25]. 또한 EGFR의 과발현 환자를 대상으로 한 gefitinib 단독 치료에 관한 연구에서도 치료 효과를 보여주지 못했다[26]. EGFR 단클론 항체인 cetuximab의 경우에도 GC 복합요법에 추가 시 오히려 부작용만 증가시키고, 예후의 향상은 관찰할 수 없었다[27].

요로상피암에서 HER2/neu의 과발현 및 증폭은 8-81%에서 관찰되고 있다. HER2/neu의 과발현은 공격적인 질병 진행

경과를 보이는 것으로 알려져 있다[28]. 또한 HER2/neu의 증폭은 원발 부위보다 전이 병소에서 더 흔히 관찰되는 것으로 알려져 있다[29]. HER2/neu와 EGFR을 동시에 억제하는 tyrosine kinase inhibitor인 lapatinib은 이차 항암화학치료를 받는 전이성 요로상피암 환자를 대상으로 한 연구에서 비록 의미 있는 치료 효과를 보여주지는 못하였지만 EGFR과 HER2/neu의 과발현을 보이는 일부 환자에서 치료 효과의 향상을 관찰할 수 있었다[30]. 이러한 연구 결과를 근거로 현재 EGFR과 HER2/neu가 과발현된 환자를 대상으로 이차 항암화학요법으로 lapatinib과 docetaxel 병합치료가 진행되고 있으며(NCT01382706), HER2/neu 또는 EGFR 과발현 환자들을 대상으로 일차 항암화학요법에 중양 반응을 보이거나 안정화 소견이 관찰될 때 lapatinib 유지요법에 대한 임상연구(NCT00949455)도 진행 중이다. HER2/neu 수용체에 대한 단클론 항체인 trastuzumab을 HER2/neu가 과발현된 환자를 대상으로 gemcitabine, carboplatin 그리고 paclitaxel 복합요법에 추가한 2상 연구에서, 17%의 환자가 임상적 이득을 얻을 수 있었으며(5명의 완전 관해, 26명의 부분 반응), 이는 HER2/neu가 과발현된 일부 특정 환자군에서 이를 표적으로 하는 치료가 치료 효과를 증대시킬 수 있음을 시사해 준다고 할 수 있다[31].

FGFR3를 표적으로 하는 치료

FGFR3의 유전적 변이는 low-grade non-MIBC에서 흔히 관찰되는 소견이고, 일부 진행성 요로상피암 환자에서도 관찰되고 있다[32]. 이러한 소견은 FGFR3 유전적 변이를 표적으로 하는 치료제가 진행성 방광암 치료에 효과적일 수 있음을 시사한다. 하지만 최근 VEGF 수용체와 FGFR 수용체를 모두 억제하는 dovitinib에 대한 2상 연구에서 FGFR3 유전자 변이가 있는 환자군에서도 의미 있는 치료 효과의 상승을 보여주지 못했다[33]. 최근 요로상피암에서 FGFR 활성화에 대한 새로운 기전이 알려졌는데, 염색체 재조합으로 인한 융합 유전자가 발생되고 이로 인한 FGFR kinase 활성이 지속되는 것으로 밝혀졌다[34]. 이러한 융합 유전자는 FGFR3 억제제에 매우 효과적으로 억제가 되는 것으로 알려져 있어, 염색체 재조합으로 인한 융합 유전자가 있는 환자들을 대상으로 한 연구의 진행이 필요하겠다.

신생혈관을 표적으로 하는 치료-VEGF

VEGF 및 VEGF 수용체의 과발현은 더 나쁜 임상경과를

보이며 질병 진행과 관련있음이 알려져 있다[35]. VEGF를 포함한 다양한 tyrosine kinase 억제제인 sunitinib과 sorafenib이 진행성 또는 전이성 방광암에서 연구되었다[36-38]. Cisplatin 사용에 적합하지 않는 전이성 요로상피암 환자의 일차 항암화학치료로 sunitinib 50 mg/d를 4주 복용 후, 2주 휴약하는 일정으로 진행된 2상 연구에서 58%의 환자에서 임상적 이득이 관찰되었고, 중앙 생존값은 8.1개월이었다[36]. Sunitinib 37.5 mg/d를 휴약기 없이 지속 복용하는 또 다른 용법의 2상 연구에서도 비슷한 치료 결과를 보여주었다[37]. 하지만 두 연구 모두 sunitinib의 효과를 보기 위한 초기 연구 가설을 만족시키지는 못했다. 또 다른 다양한 tyrosine kinase을 억제하는 (VEGF receptor, PDGFR, and c-KIT) pazopanib을 재발성 또는 저항성 요로상피암 단독 치료에 관한 2상 연구에서 17%의 중양 반응을 관찰할 수 있었다[39]. 혈관생성 억제제에 대해 소규모 임상결과들을 종합해 볼 때, 일부 진행성 방광암 환자에서 이들 약제의 단독 치료가 특정 환자에서 치료 효과를 보일 수 있음을 시사해 준다. 기존의 표준 일차 항암화학치료에 이들 신생혈관 억제제를 추가한 복합요법에 대한 치료 효과는 아직까지 명확하게 밝혀지지 않았다.

Cisplatin을 사용하기 부적합한 환자를 대상으로 bevacizumab과 gemcitabine-carboplatin 복합요법에 대한 2상 연구 결과, 49%의 중양 반응 및 13.9개월의 중앙 생존값을 보고하였고[40], 이러한 결과는 기존 보고된 gemcitabine-carboplatin 치료의 중앙 생존값 10.3개월보다 생존율이 더 향상된 결과이다. 비슷한 연구로 gemcitabine-cisplatin 복합요법에 bevacizumab을 추가했을 때 중앙 생존값이 19.1개월로 이는 gemcitabine-cisplatin 복합요법의 기존 14개월의 중앙 생존값보다 의미 있게 향상된 결과이다[41]. 진행성 또는 전이성 요로상피암에서 bevacizumab의 고무적인 연구 결과를 바탕으로 현재 bevacizumab과 GC 복합요법에 대한 다기관 3상 임상연구가 진행 중이다(NCT00942331).

c-MET proto-oncogen은 방광암 발암 과정에 관련되어 있음이 알려져 있고, 활성화된 MET은 VEGF를 활성화하여 신생혈관 생성과 종양의 성장을 촉진시킨다. 또한 소변과 혈청에서 MET의 증가는 종양의 나쁜 임상진행과 관련됨이 알려져 있다. VEGFR 2와 MET 경로를 억제하는 cabozantinib에 대한 재발성 또는 전이성 요로상피암 환자를 대상으로 진행된 2상 연구의 초기 결과를 보면, 48%의 환자에서 임상적 이득(37% 안정화 반응, 11% 부분 반응)이 관찰됨을 보고하였다. MET 억제제인 cabozantinib 임상연구의 최종 결과가 기다려진다.

PI3K/AKT/mTOR 경로를 표적으로 하는 치료

PI3K/AKT/mTOR 경로가 비침습성 및 침습성 방광암 모든 진행 단계에서 발암성 변화를 보인다고 잘 알려져 있다. mTOR 억제제인 everolimus에 대한 2개의 2상 임상연구의 결과가 발표되었는데 27%의 종양 반응률을 보고하였다[42,43]. GC 복합요법에 everolimus를 추가한 연구(NCT01182168)와 cisplatin에 사용이 부적합한 환자를 대상으로 everolimus-paclitaxel 복합요법과 everolimus 단독 치료를 비교하는 3상 연구(NCT01215136)가 현재 진행 중이다.

면역 반응 조절 치료

Non-MIBC에서 bacillus Calmette-Guerin을 이용한 면역치료는 표준 치료 중 하나이다. 하지만 MIBC와 전이성 방광암에서 면역치료에 대한 연구는 이제 초기 단계라 할 수 있다. 면역 관용에 관여하는 T-cell 경로의 변형은 다양한 암종에서 관찰되고 있으며, cytotoxic T-lymphocyte antigen-4 (CTLA-4)와 programmed cell death protein-1 (PD-1) 또는 관련된 리간드 (PD-1/L1)을 차단하는 치료는 여러 암종에서 고무적인 치료 결과를 보이고 있고, 종양 면역치료의 패러다임을 바꾸고 있다. 이는 기존의 종양 백신 및 재조합 싸이토카인에 의한 면역 반응의 증가와는 달리, 암세포에 대한 기존 면역 반응의 억제를 풀어 암세포에 대한 면역 반응을 활성화하는 것을 목표로 하고 있다. 요로상피암의 선행항암화학요법에 관한 anti-cytotoxic T lymphocyte antigen 4 (CTLA4) antibody인 ipilimumab에 대한 pilot 연구에서 일부 놀랄 만한 항 종양 효과를 관찰할 수 있었다. 이 연구에서 CTLA4 차단을 통해 종양 조직내 CD4⁺ICOS^{hi} T-cell을 증가 소견을 관찰할 수 있었고, 이러한 소견이 생존율 향상의 지표가 될 수 있음을 보여 주었다[44]. 이전 항암화학 치료에 실패한 PD-L1 양성 방광암 환자에서 PD-L1 억제제에 초기 임상연구 결과에 의하면 20명 중 10명에서 종양 반응이 관찰됨을 보고하였다.

결 론

전이성 방광암 환자의 생존율은 매우 불량하다. 백금 화합물 근간의 항암화학 치료가 표준 치료이다. 최근 유럽에서 이차 항암화학요법으로 vinflunine이 최근 허가를 받고 사용 중이나, 일차 항암화학요법에 저항을 보이거나, 질병 진행 시 이차 항암치료에 대한 치료 성적은 아직 기대에 미치지

못하며, 이차 항암화학치료가 생존율을 향상시킨다는 증거는 아직 없다. 다양한 표적을 대상으로 하는 표적 치료제와 항암화학요법을 병합하는 치료는 많은 연구가 진행 중이나 아직까지 이들 치료가 효과적이라는 임상적인 근거는 미약하다. 표적 치료의 성공을 위해서는 특정 대상에 대한 표적의 발굴이 치료 성패에 매우 중요하다. 초기 면역 반응 조절제의 임상 연구 결과들은 진행성 방광암에서도 면역 반응 조절 치료의 역할이 매우 중요해질 것으로 생각된다.

중심 단어: 방광암; 약물치료; 전이

REFERENCES

1. Grossman HB, Natale RB, Tangen CM, et al. Neoadjuvant chemotherapy plus cystectomy compared with cystectomy alone for locally advanced bladder cancer. *N Engl J Med* 2003;349:859-866.
2. Dash A, Pettus JA 4th, Herr HW, et al. A role for neoadjuvant gemcitabine plus cisplatin in muscle-invasive urothelial carcinoma of the bladder: a retrospective experience. *Cancer* 2008;113:2471-2477.
3. von der Maase H, Hansen SW, Roberts JT, 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;18:3068-3077.
4. von der Maase H, Sengelov L, Roberts JT, 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;23:4602-4608.
5. Sternberg CN, de Mulder P, Schornagel JH, 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;42:50-54.
6. Bellmunt J, von der Maase H, Mead GM, 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;30:1107-1113.
7. Iyer G, Al-Ahmadie H, Schultz N, et al. Prevalence and co-occurrence of actionable genomic alterations in high-grade bladder cancer. *J Clin Oncol* 2013;31:3133-3140.
8. Gui Y, Guo G, Huang Y, et al. Frequent mutations of chromatin remodeling genes in transitional cell carcinoma of the bladder. *Nat Genet* 2011;43:875-878.

9. Sternberg CN, de Mulder PH, Schornagel JH, 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. *J Clin Oncol* 2001;19:2638-2646.
10. De Santis M, Bellmunt J, Mead G, 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;30:191-199.
11. Galsky MD, Iasonos A, Mironov S, Scattergood J, Boyle MG, Bajorin DF. Phase II trial of dose-dense doxorubicin plus gemcitabine followed by paclitaxel plus carboplatin in patients with advanced urothelial carcinoma and impaired renal function. *Cancer* 2007;109:549-555.
12. Hussain M, Vaishampayan U, Du W, Redman B, Smith DC. Combination paclitaxel, carboplatin, and gemcitabine is an active treatment for advanced urothelial cancer. *J Clin Oncol* 2001;19:2527-2533.
13. Dreicer R, Manola J, Roth BJ, et al. Phase III trial of methotrexate, vinblastine, doxorubicin, and cisplatin versus carboplatin and paclitaxel in patients with advanced carcinoma of the urothelium. *Cancer* 2004;100:1639-1645.
14. Choi YJ, Lee SH, Lee JL, 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;112:260-265.
15. Sweeney CJ, Roth BJ, Kabbavar FF, et al. Phase II study of pemetrexed for second-line treatment of transitional cell cancer of the urothelium. *J Clin Oncol* 2006;24:3451-3457.
16. Vaughn DJ, Broome CM, Hussain M, Gutheil JC, Markowitz AB. Phase II trial of weekly paclitaxel in patients with previously treated advanced urothelial cancer. *J Clin Oncol* 2002;20:937-940.
17. McCaffrey JA, Hilton S, Mazumdar M, et al. Phase II trial of docetaxel in patients with advanced or metastatic transitional-cell carcinoma. *J Clin Oncol* 1997;15:1853-1857.
18. Bambury RM, Benjamin DJ, Chaim JL, et al. The safety and efficacy of single-agent pemetrexed in platinum-resistant advanced urothelial carcinoma: a large single-institution experience. *Oncologist* 2015;20:508-515.
19. Ko YJ, Canil CM, Mukherjee SD, et al. Nanoparticle albumin-bound paclitaxel for second-line treatment of metastatic urothelial carcinoma: a single group, multicentre, phase 2 study. *Lancet Oncol* 2013;14:769-776.
20. Lorusso V, Pollera CF, Antimi M, 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;34:1208-1212.
21. Witte RS, Elson P, Bono B, et al. Eastern Cooperative Oncology Group phase II trial of ifosfamide in the treatment of previously treated advanced urothelial carcinoma. *J Clin Oncol* 1997;15:589-593.
22. Winquist E, Vokes E, Moore MJ, Schumm LP, Hoving K, Stadler WM. A Phase II study of oxaliplatin in urothelial cancer. *Urol Oncol* 2005;23:150-154.
23. Bellmunt J, Fougerey R, Rosenberg JE, et al. Long-term survival results of a randomized phase III trial of vinflunine plus best supportive care versus best supportive care alone in advanced urothelial carcinoma patients after failure of platinum-based chemotherapy. *Ann Oncol* 2013;24:1466-1472.
24. Nguyen PL, Swanson PE, Jaszcz W, et al. Expression of epidermal growth factor receptor in invasive transitional cell carcinoma of the urinary bladder. A multivariate survival analysis. *Am J Clin Pathol* 1994;101:166-176.
25. Philips GK, Halabi S, Sanford BL, Bajorin D, Small EJ; Cancer and Leukaemia Group B. A phase II trial of cisplatin, fixed dose-rate gemcitabine and gefitinib for advanced urothelial tract carcinoma: results of the Cancer and Leukaemia Group B 90102. *BJU Int* 2008;101:20-25.
26. Petrylak DP, Tangen CM, Van Veldhuizen PJ Jr, et al. Results of the Southwest Oncology Group phase II evaluation (study S0031) of ZD1839 for advanced transitional cell carcinoma of the urothelium. *BJU Int* 2010;105:317-321.
27. Hussain M, Daignault S, Agarwal N, et al. A randomized phase 2 trial of gemcitabine/cisplatin with or without cetuximab in patients with advanced urothelial carcinoma. *Cancer* 2014;120:2684-2693.
28. Wester K, Sjöström A, de la Torre M, Carlsson J, Malmström PU. HER-2--a possible target for therapy of metastatic urinary bladder carcinoma. *Acta Oncol* 2002;41:282-288.
29. Fleischmann A, Rotzer D, Seiler R, Studer UE, Thalmann GN. Her2 amplification is significantly more frequent in lymph node metastases from urothelial bladder cancer than in the primary tumours. *Eur Urol* 2011;60: 50-57.
30. Wulfing C, Machiels JP, Richel DJ, et al. A single-arm, multicenter, open-label phase 2 study of lapatinib as the second-line treatment of patients with locally advanced or metastatic transitional cell carcinoma. *Cancer* 2009;115:2881-2890.
31. Hussain MH, MacVicar GR, Petrylak DP, et al. Trastuzumab, paclitaxel, carboplatin, and gemcitabine in advanced human epidermal growth factor receptor-2/neu-positive urothelial carcinoma: results of a multicenter phase II National Cancer Institute trial. *J Clin Oncol* 2007;25:2218-2224.
32. Cancer Genome Atlas Research Network. Comprehensive

- molecular characterization of urothelial bladder carcinoma. *Nature* 2014;507:315-322.
33. Milowsky MI, Dittrich C, Durán I, et al. Phase 2 trial of dovitinib in patients with progressive FGFR3-mutated or FGFR3 wild-type advanced urothelial carcinoma. *Eur J Cancer* 2014; 50:3145-3152.
 34. Williams SV, Hurst CD, Knowles MA. Oncogenic FGFR3 gene fusions in bladder cancer. *Hum Mol Genet* 2013;22: 795-803.
 35. Koppapu PK, Boorjian SA, Robinson BD, et al. Expression of VEGF and its receptors VEGFR1/VEGFR2 is associated with invasiveness of bladder cancer. *Anticancer Res* 2013; 33:2381-2390.
 36. Bellmunt J, González-Larriba JL, Prior C, et al. Phase II study of sunitinib as first-line treatment of urothelial cancer patients ineligible to receive cisplatin-based chemotherapy: baseline interleukin-8 and tumor contrast enhancement as potential predictive factors of activity. *Ann Oncol* 2011;22:2646-2653.
 37. Gallagher DJ, Milowsky MI, Gerst SR, et al. Phase II study of sunitinib in patients with metastatic urothelial cancer. *J Clin Oncol* 2010;28:1373-1379.
 38. Sridhar SS, Winquist E, Eisen A, et al. A phase II trial of sorafenib in first-line metastatic urothelial cancer: a study of the PMH Phase II Consortium. *Invest New Drugs* 2011;29: 1045-1049.
 39. Necchi A, Mariani L, Zaffaroni N, et al. Pazopanib in advanced and platinum-resistant urothelial cancer: an open-label, single group, phase 2 trial. *Lancet Oncol* 2012;13:810-816.
 40. Balar AV, Apolo AB, Ostrovnaya I, et al. Phase II study of gemcitabine, carboplatin, and bevacizumab in patients with advanced unresectable or metastatic urothelial cancer. *J Clin Oncol* 2013;31:724-730.
 41. Hahn NM, Stadler WM, Zon RT, et al. Phase II trial of cisplatin, gemcitabine, and bevacizumab as first-line therapy for metastatic urothelial carcinoma: Hoosier Oncology Group GU 04-75. *J Clin Oncol* 2011;29:1525-1530.
 42. Seront E, Rottey S, Sautois B, et al. Phase II study of everolimus in patients with locally advanced or metastatic transitional cell carcinoma of the urothelial tract: clinical activity, molecular response, and biomarkers. *Ann Oncol* 2012; 23:2663-2670.
 43. Milowsky MI, Iyer G, Regazzi AM, et al. Phase II study of everolimus in metastatic urothelial cancer. *BJU Int* 2013; 112:462-470.
 44. Carthon BC, Wolchok JD, Yuan J, et al. Preoperative CTLA-4 blockade: tolerability and immune monitoring in the setting of a presurgical clinical trial. *Clin Cancer Res* 2010;16: 2861-2871.