

REVIEW ARTICLE

근육 침습 방광암에서 근치적 방광절제술 시 진단 및 치료적 역할에 있어 골반 림프절 절제술의 적절한 범위

권휘안¹, 서호경²

¹한양대학교 의과대학 명지병원 비뇨의학과, ²국립암센터 비뇨기암센터 비뇨의학과

Update of the Diagnostic and Therapeutic Role of the Pelvic Lymph Node Dissection Boundaries During Radical Cystectomy in Muscle Invasive Bladder Cancer

Whi-An Kwon¹, Ho Kyung Seo²

¹Department of Urology, Myongji Hospital, Hanyang University College of Medicine, Goyang, Korea

²Department of Urology, Center for Urologic Cancer, Hospital/Division of Tumor Immunology, Research Institute, National Cancer Center, Goyang, Korea

Radical cystectomy (RC) is the gold standard treatment option for muscle invasive bladder cancer (MIBC). However, up to 25% of patients who undergo RC show metastatic lymph node deposits during the procedure. In such cases, the 5-year survival rate is reported to be 25%–30%. Pelvic lymph node dissection (PLND) can also provide useful prognostic information, including data regarding the disease burden, lymph node density, and extracapsular extension of metastatic lymph nodes. Accordingly, the National Comprehensive Cancer Network guidelines recommend that PLND that includes the common iliac lymph node should be performed at the time of RC to allow reliable staging of MIBC. In addition to its diagnostic role, many studies have reported the potential therapeutic role of PLND. Data from clinical trials indicate a substantial oncological advantage in PLND cohorts compared to non-PLND cohorts, regardless of pathological nodal status, as a result of removal of metastatic and micrometastatic tumor cells nested in lymph nodes. As such, despite the diagnostic and therapeutic role of PLND in MIBC, the optimal PLND template remains controversial. Currently, extended PLND (E-PLND) is recommended for diagnostic purposes, however, E-PLND did not show therapeutic effectiveness in some recent preliminary randomized controlled trials. In this review, we will discuss the appropriate range of PLND for RC in terms of its diagnostic and therapeutic importance, and propose an appropriate range of PLNDs based on the evidence and randomized trials so far.

Key Words: Bladder cancer, Lymph node dissection, Radical cystectomy

Received April 27, 2021
Revised June 18, 2021
Accepted June 24, 2021

Corresponding author:
Ho Kyung Seo
Email: seohk@ncc.re.kr
<https://orcid.org/0000-0003-2601-1093>

서론

방광암은 2018년을 기준으로 전세계적으로 11번째로 흔히 발생하는 암이며, 549,393건이 새로 발생했고 199,922명이 방광암으로 인해 사망하였다.¹ 또한, 미국,

한국의 경우 각각 81,190건, 4,379건의 방광암 환자가 발생하였고, 사망은 각각 17,240명, 1,438명이었다. 국가간 비교를 위해 조발생률을 살펴보면 미국의 경우 인구 100,000명당 남자에서 35.8명, 여자에서 8.8명이 발생하였으나 한국에서는 남자에서 13.8명, 여자에서 3.3명이



발생하여 미국에서 한국에 비해 높은 발생율을 보였다.^{2,3}

방광암은 병기에 따라 비근육 침습 방광암(nonmuscle invasive bladder cancer, NMIBC)과 근육 침습 방광암(muscle invasive bladder cancer, MIBC)으로 구분된다. 근육 침습 방광암은 고유근층 이상을 침범하였으나 원격전이가 없는 경우로 방광암 진단 시 약 25%가 근육 침습 방광암으로 진단되며,⁴ 치료를 받지 않을 경우 5년 생존율은 15% 미만이다.⁵

근육 침습 방광암의 표준 치료는 근치적 방광절제술(radical cystectomy)과 골반 림프절절제술(pelvic lymph node dissection, PLND)이며, cisplatin을 사용할 수 있는 환자의 경우 술 전 cisplatin 기반의 복합항암화학요법을 시행하는 것을 추천한다.⁶ 근육 침습 방광암에서 술 전 항암제를 사용하지 않고 근치적 방광절제술과 PLND만으로 치료한 경우 약 50%–60%가 pTis–T2, pN0로 진단되고 이 경우 5년 생존율은 75%–85%, 20%–30%는 pT3–T4a, pN0로 진단되고 이 경우 5년 생존율은 45%–55%, 20%–30%는 pTany, pN1–N3로 진단되고 이 경우 5년 생존율은 25%–35%로 보고되고 있다.^{7–9} 특히 근치적 방광절제술 및 PLND의 국소치료 효과가 뛰어나 수술 후 재발은 대부분이 미세전이로 인한 것으로 보고되고 있다.^{10,11}

근치적 방광절제술 시 골반 림프절 전이 여부는 환자의 예후를 예측하는 데 유용함이 밝혀졌고, 양측 PLND가 방광암의 골반 내 국소 재발을 억제하는 효과와 함께 수술만으로 일부 골반 림프절 전이 환자의 완치가 가능하다고 알려진 이후^{12,13} 근육 침습 방광암에서 근치적 방광절제술 시 양측 PLND가 필수적으로 시행되고 있으나 그 범위에 대해서는 이견이 있다. 확장 PLND (extended PLND, E-PLND)이 전통적인 PLND (classic PLND)에 비해 더욱 높은 민감도로 골반 림프절 전이를 진단함이 일반적으로 인정되고 있다.^{9,14} 그러나 E-PLND의 치료적 가치에 있어서는 여전히 논쟁의 여지가 있다.^{15–17}

최근 E-PLND의 치료적 효과를 알아보고자 진행된 전향적 무작위 임상 연구 German LEA trial에서 연구의 일차 목적인 무질병 생존(disease free survival) 결과의 우월성을 보여주지 못함으로 PLND의 최적 범위에 대한 논쟁이 가중되고 있다.¹⁸

이 종설에서는 근육 침습 방광암에서 근치적 방광절제술 시 PLND의 적절한 범위를 진단적 측면과 치료적 측면에서 그간의 연구 결과를 검토하고, 현재까지의 근거를 바탕으로 적절한 PLND의 범위를 제안하고자 한다.

PLND의 역사

1887년 독일의 Bardenheuer에 의해 근치적 방광절제술이 시작된 이후,¹⁹ 1962년 Whitmore와 Marshall²⁰은 근치적 방광절제술 시 PLND의 범위를 근위부 경계는 총장골 혈관과 요관의 교차점(midportion of the common iliac arteries), 원위부 경계는 쿠퍼씨 인대(inguinal ligament of Cooper) 외측 경계는 장골 동맥의 외측 경계로 제안하였다. 이후 다양한 PLND의 범위(template)가 제안되었으며, Leissner 등²¹은 양측 폐쇄와로 제한된 범위를 절제하는 제한 PLND (limited PLND, L-PLND), 근위부 경계로 총장골 동맥의 원위부, 원위부 경계로 사타구니 인대, 밖으로 대퇴 생식기 신경, 그리고 내측으로 방광벽 사이의 림프절을 제거하는 표준 PLND (standard PLND, S-PLND), 근위부 경계로 대동맥 원위부, 밖으로 대퇴 생식기 신경, 원위부 경계로 circumflex iliac vein, 후방의 내부 장골 혈관 사이의 림프절을 제거하는 E-PLND와, 근위부 경계로 하장간막 동맥의 기시부까지 절제하는 거대 확장 PLND (superextended PLND, SE-PLND)를 제안하였다.

2012년 Roth 등²²은 일측성 방광암 환자에서 PLND 범위에 대한 연구 결과를 발표했다. 총 40명의 편측 방광암 환자를 대상으로 근치적 방광절제술을 시행하기 전 연성 방광 내시경을 이용하여 반대측 방광벽에 방사성 동위원소, 테크네튬을 주입하였다. 수술 중 γ probe로 방사성 림프절을 발견하고, 술 후에는 채취한 림프절을 γ camera 등을 통해 재검사하였다. 약 40%의 환자에서 반대측으로의 림프 배액이 발견되어 방광암에서 대측 림프 배액(crossover)은 흔한 현상이며 편측 PLND만을 시행할 경우 약 40% 환자의 방사성 림프절을 놓쳤을 것이라는 결론으로 양측 PLND의 근거를 제시하였다. Skinner²³는 골반 림프절 전이를 가진 일부 방광암 환자는 근치적 방광절제술과 PLND만으로 치료할 수 있음을 보고하고, 총장골 혈관과 원위 대동맥 및 대정맥을 포함하는 SE-PLND가 근치적 방광 절제술과 관련된 이환율이나 사망률을 증가시키지 않으면서 생존율을 향상시킬 수 있다고 보고하였다. NCCN 가이드라인(ver. 6.2020)⁶에 따르면, 근육 침습 방광암에서 근치적 방광절제술 시 총장골, 내외장골, 폐쇄림프절을 반드시 포함하여 양측 PLND를 시행할 것을 추천하며, PLND 후 림프절 전이가 확인되면 선행화학요법을 시행 받지 않은 경우에는 부가적인 방사선 치료(adjutant

radiotherapy) 또는 보조 항암화학요법(adjunct chemotherapy)을 고려할 것을 추천하고 있다.

근육 침습 방광암에서 근치적 방광절제술 시 진단적 목적을 위한 PLND의 적절한 범위

골반 림프절 전이 여부는 근육 침습 방광암 환자의 병기 결정과 치료 방침 결정에 있어 매우 중요하다. 국제 방광암 노모그램 컨소시엄(international bladder cancer nomogram consortium)에 따르면 근치적 방광절제술과 PLND만을 시행할 때 환자의 약 25%에서 림프절 전이가 발견되고 이 경우 생존 중앙값(median survival time)은 19개월로 보고하였다.²⁴ 2004년 Nishiyama 등²⁵은 1990년부터 2000년까지 일본 내 32개 병원에서 근치적 방광절제술을 시행 받은 1,131명의 환자들의 후향적 임상 연구 결과를 발표하였다. 총 1,013명의 환자에서 PLND가 시행되었고, 162명(16.0%)에서 림프절 전이가 확진되었다. 다변량 분석을 통해 림프절 침범과 PLND 시행은 성별, 임상 병기, 그리고 병리 병기와 함께 생존과 연관된 독립적 예후 인자로 보고되었고 림프절 양성 환자의 20%~30%만이 장기 생존을 보였다고 보고하였다.²⁵

근육 침습 방광암에서 골반 림프절 전이가 동반된 경우에는 국소 진행성 혹은 전이 방광암으로 판단하여 플라티늄 기반의 복합 항암화학요법을 시행하게 된다. 그러나 영상 검사를 이용한 골반 림프절 전이의 병기 결정에는 여전히 많은 한계가 있다. 흔히 사용하는 컴퓨터 단층촬영(computed tomography, CT) 및 자기공명영상(magnetic resonance imaging, MRI)을 이용한 검사는 림프절의 크기 혹은 모양을 이용하여 림프절 전이 여부를 판단하나 민감도는 CT: 30%~75%,^{26,27} MRI: 40.7%~86%,^{28,29} 특이도는 CT: 56%~100%,²⁶ MRI: 31%~94%^{28,29}로 다양하게 보고되고 있다. 과거 여러 연구 결과에 따르면 전통적으로 영상검사에서의 림프절 음성 근육 침습 방광암 환자에서 근치적 방광절제술과 PLND를 시행할 경우 약 20%~30%에서 수술 이후 림프절 전이가 발견되어 영상검사를 이용한 림프절 전이 병기 결정에 상당한 저평가(understaging)가 되고 있음이 보고되었다.³⁰ Positron emission tomography-CT (PET-CT)의 경우 2018년 발표된 체계적인 검토 및 메타 분석에 따르면, 비뇨의학 영역에서 일반적으로 쓰이는 fluorodeoxyglucose PET-CT는 민감도 57%, 특이도 92%의 결과를 보고하여 양성

골반 림프절 종대를 감별하는 데 주로 사용되고 있다.³¹

골반 림프절 전이를 보다 정확히 진단하기 위한 적절한 PLND의 범위를 알아보기 위하여 Leissner 등²¹은 방광암의 lymphatic drainage 패턴을 조사한 전향적 대기관 mapping study 결과를 2004년 발표하였다. 근치적 방광절제술을 시행 예정인 모든 환자에서 SE-PLND를 시행하였고, 방광암의 골반 림프절 전이 분포를 조사하였다. 이 연구에서 골반 림프절 전이의 44%가 common iliac bifurcation의 근위부 방향에서 발견되었다. 특히 림프절 전이의 6.9%는 common iliac bifurcation의 원위부 방향에서의 림프절 전이 없이 common iliac node 전이가 발견되었다. 단일 림프절 전이가 있는 29명의 환자에서 aortic bifurcation의 근위부에서는 림프절 전이가 관찰되지 않아 진단 목적의 PLND는 common iliac lymph node까지를 포함하는 것이 적절할 것으로 보고하였다.

Roth 등³²은 방광의 1차 림프 배액 위치를 알아보기 위해 근치적 방광절제술 시행 예정인 60명의 환자에서 수술 하루 전 방광 내 종양이 없는 6 부위에 radiolabeled tracer를 주사하였다. 방광의 림프 배액은 single photon emission computed tomography/CT, 수술 중 γ probe 및 술 후 backup E-PLND조직을 γ camera를 이용하여 조사하였다. Radioactive node의 19%가 common iliac bifurcation의 근위부에서 발견되었으며 폐쇄와(obturator fossa)만을 포함하는 L-PLND를 할 경우 radioactive node의 50%만 제거되는 것으로 보고하였다. 이 연구를 통해 저자들은 첫째, 림프절의 수가 환자마다 다르기 때문에 절제된 림프절 수로 PLND의 질을 판단하기가 어렵다. 둘째, 방광의 1차 림프 배액은 골반에 넓게 분포하여 양측 PLND를 시행해야 한다. 그러나 ureteroiliac junction의 근위부에서 radioactive node가 발견된 경우는 8%에 불과하였고, 이 경우 그 하방에서도 radioactive node가 관찰되어 ureteroiliac junction 상방의 림프절 절제는 진단적 유용성 없이 불필요한 위험만을 동반할 수 있으므로 필요하지 않다. 셋째, 내장골 혈관 내측의 꼼꼼한 절제가 필요하다는 것들을 알려주었다.

그러나 Tarin 등³³의 연구에 의하면 방광암 환자의 7%가 common iliac bifurcation 근위부에 고립된 림프절 전이(흔히 skip metastases라고 불림)를 보인다고 보고하였다. 또한 전향적 대기관 mapping study²¹에 따르면 약 600개의 림프절 전이 중 6%가 skip metastases를 보인 것으로 보고되었다.

근치적 방광절제술 후 림프절 전이 환자의 예후 인자로는 iliac bifurcation 근위부에 림프절 전이 유무, 제거된 림프절 수 혹은 PLND 범위, 림프절 전이의 총 수 (tumor burden), 림프절 전이 종양의 부피, 림프절 전이 밀도(전이된 림프절 수/제거된 림프절 수), 그리고 extranodal growth가 있고 그 중 extranodal growth가 다변량 분석에서 가장 강력한 예측 인자였다고 보고하였다.³⁴

근육 침습 방광암에서 근치적 방광절제술 시 치료적 목적을 위한 PLND의 적절한 범위

많은 연구자들이 후향적 연구를 통해 PLND가 예후에 영향을 미친다고 보고하였다.³⁵⁻³⁸ Herr³⁹는 근치적 방광절제술과 PLND를 시행 받은 637명의 MIBC 환자 데이터를 분석하여 수술 관련 및 병리학적 변수와 5년 질병 특이 생존율 및 국소 재발 간의 연관성을 조사하였다. 그 결과 종양의 병리학적 병기와 림프절 전이 여부는 종양 특이 생존에 중요한 변수였다. 특히 림프절 음성 환자에서도 림프절 양성 환자와 마찬가지로 절제연 음성과 함께 더 많은 수의 림프절이 제거될 경우 종양 특이 생존율의 개선(continuous: $p=0.001$, $RR=0.87$; categorical: $p=0.01$, $RR=0.51$)과 함께 국소 재발이 감소(continuous: $p=0.000$, $RR=0.89$)되었다. 이후 메타 분석 연구에서도 림프절 음성 환자에서도 E-PLND를 시행할 경우 무재발 생존기간이 개선되는 효과가 입증되었다.⁴⁰ 이러한 결과는 병리학적으로 림프절 전이가 관찰되지 않은 환자에서도 reverse transcription-polymerase chain reaction을 시행할 경우 10%–35%는 미세 전이를 가질 수 있다는 연구 결과⁴¹로 설명할 수 있다.

PLND가 예후에 미치는 영향을 분석하기 위하여 가장 효과적인 방법은 전향적 다기관 연구이나 이러한 연구 결과가 없다면 차선택으로 기존의 전향적 다기관 연구 결과를 이차 분석하여 보다 높은 수준의 근거를 제시할 수 있다. 2004년 Herr 등⁴¹은 근육 침습 방광암에서 methotrexate, vinblastine, doxorubicin, and cisplatin (MVAC)을 이용한 선행화학요법의 효과를 입증한 Southwest Oncology Group (SWOG) 8710 Randomized Neoadjuvant MVAC Chemotherapy Trial을 사후 분석하였다. 이 연구에 포함된 환자의 16%는 L-PLND를 시행 받거나 PLND를 시행 받지 않았다. 사후 분석에서 S-PLND를 시행 받은 환자는 선행화학요법

의 유무에 관계없이 L-PLND를 시행 받은 환자에 비해 림프절 전이 양성 및 음성 환자 모두에서 유의한 국소 재발 감소와 5년 생존율 향상을 보고하였다($p=0.01$, $p<0.001$, 각각). 또한, 이 연구에서 생존 및 국소 재발의 중요한 예측 인자는 negative surgical margin, 10개 이상의 림프절 제거 및 선행 화학 요법 유무였다.⁴¹

근치적 방광절제술 시 적절한 PLND의 범위는 여러 연구자들에 의해 다양하게 제시되었고 여전히 논쟁이 되어왔다. 이에 제거된 림프절의 수로 적절한 PLND의 대리 지표(surrogate marker)로 이용하고자 하는 연구 결과가 보고되었다. 많은 후향적 연구에서 제거된 림프절수가 무재발생존기간 및 종양특이생존기간(cancer-specific survival, CSS) 개선과 관련이 있다고 보고되었고,^{35,36,38,42} 몇몇 저자는 적절한 PLND를 위해 제거해야 할 최소 림프절 수를 제안하였다.^{35,36,43} 하지만 제거된 림프절의 총 수는 PLND의 범위와 함께, 술자의 술기, 병리학자의 노력, 환자 개개인의 다양성 및 LN revealing solution 사용과 같은 여러 요인의 영향을 받기 때문에,^{34,44} PLND의 해부학적 정의는 여전히 중요한 의미를 갖는다.

2008년 Dhar 등⁴⁵은 Cleveland clinic에서 주로 시행하는 L-PLND (boundaries: Table 1)과 Bern 대학에서 주로 시행하는 확장 PLND (boundaries: Table 1)의 임상 결과를 후향적으로 분석하여 보고하였다. 저자들은 림프절 전이 비율은 E-PLND 그룹에서 L-PLND를 시행한 경우보다 2배 더 높게 보고하였다. 골반림프절 전이가 동반된 환자의 5년 무재발생존기간은 E-PLND를 시행한 경우 35%로 L-PLND를 시행한 7%보다 우수한 결과를 보고하였다. 저자들은 L-PLND가 병기 결정에 충분하지 못함과 함께 림프절 전이가 있는 환자뿐만 아니라 없는 환자에서도 더 높은 국소 진행률과 함께 더 나쁜 예후와 관련이 있음을 보고하여, E-PLND를 통해 국소진행 방광암 및 골반림프절 전이가 동반된 방광암 환자에서보다 정확한 병기 결정 및 생존율 향상이 가능하다고 보고하였다. 2011년 Zehnder 등⁴⁶은 Bern 대학에서 주로 시행하는 E-PLND (boundaries: Table 1)과 USC 대학에서 주로 시행하는 SE-PLND (boundaries: Table 1)의 임상 결과를 비교하였다. E-PLND와 SE-PLND의 5년 무재발생존기간(40% vs. 42%, $p=0.55$)와 전체생존기간(overall survival) (OS: 34% vs. 38%, $p=0.44$)에는 유의한 차이가 없었다. 저자들은 골반 외부의 림프절 전이가 동반된 환자는 일반적으로 예후가 좋지 않기 때문에 골반을 벗어난 림

Table 1. Pelvic lymph node dissection boundaries of each study

Study	Type of PLND	Boundaries
Whitmore and Marshal ²⁰		Prox.: midportion of the common iliac arteries Distal: inguinal ligament Lateral: lateral margin of external iliac arteries *Including the nodes in the obturator region and the fossa of Marceille
Leissner et al. ²¹	SE-PLND	Prox.: inferior mesenteric artery Distal: pelvic floor Medial: bladder wall Lateral: genitofemoral nerve Post.: pelvis and rectum nerve
	E-PLND	Prox.: distal aorta Distal: circumflex iliac vein Medial: bladder wall Lateral: genitofemoral nerve Post.: pelvis and rectum nerve
	S-PLND	Prox.: common iliac artery Distal: inguinal ligament Medial: bladder wall Lateral: genitofemoral nerve
	L-PLND	Obturator nerve
SWOG 8710 ⁴¹	L-PLND	*Included only nodes sampled medial to the external iliac vein and obturator nodes
	S-PLND	*Included the distal common iliac, external iliac, obturator, and hypogastric nodes
Cleveland clinic ⁴⁵	L-PLND	Prox.: bifurcation of the iliac vessels Distal: circumflex iliac vein Medial: obturator nerve Lateral: genitofemoral nerve
Bern university ⁴⁵	S-PLND	Prox.: crossing of the ureters with the common iliac arteries Distal: inguinal ligament Medial: bladder wall Lateral: genitofemoral nerve
USC university ⁴⁶	SE-PLND	Prox.: inferior mesenteric artery Distal: circumflex iliac vein and Cloquet's node Lateral: genitofemoral nerve and the pelvic side wall Post.: obturator fossa with full exposure of the intrapelvic course of the obturator nerve (Marceille's triangle) and the internal iliac vessels *Also included removal of lymphatic tissue along the common iliac vessels, the distal vena cava/aorta to the IMA take off and complete dissection of the presacral space from the bifurcation of the aorta into the sacral fossa
LEA trial ¹⁸	E-PLND	Prox.: inferior mesenteric artery Distal: pelvic floor Medial: bladder wall Lateral: genitofemoral nerve Post.: pelvis and rectum nerve
	L-PLND	Prox.: bifurcation of internal and external iliac artery Distal: pelvic floor Medial: bladder wall Lateral: genitofemoral nerve Post.: obturator nerve *Excluded the deep obturator nodes
SWOG S1011 trial ⁵²	E-PLND	Prox.: aorta bifurcation up to inferior mesenteric artery Distal: pelvic floor Medial: bladder wall Lateral: genitofemoral nerve Post.: pelvis and rectum nerve

(continued)

Table 1. Pelvic lymph node dissection boundaries of each study (continued)

Study	Type of PLND	Boundaries
Bern university ⁴⁶	S-PLND	Prox.: bifurcation of internal and external iliac artery Distal: pelvic floor Medial: bladder wall Lateral: genitofemoral nerve Post.: obturator nerve
	E-PLND	Prox.: up to level between mid and upper third of common iliac vessels Distal: circumflex iliac vein and Cloquet's node Medial: tissue medial to internal iliac vessels Lateral: genitofemoral nerve and the pelvic side wall Post.: obturator fossa with full exposure of the intrapelvic course of the obturator nerve (Marcille's triangle) and the internal iliac vessels

Prox.: proximal, Post.: posterior, PLND: pelvic lymph node dissection, SE-PLND: superextended PLND, E-PLND: extended PLND, S-PLND: standard PLND, L-PLND: limited PLND, SWOG: Southwest Oncology Group.

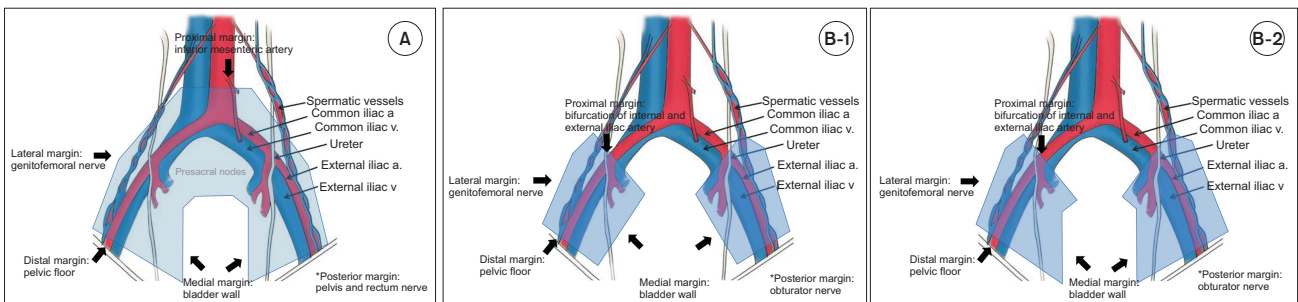


Fig. 1. (A) Boundaries of extended pelvic lymph node dissection for LEA and SWAG S-1011 trials, (B-1) boundaries of limited pelvic lymph node dissection for LEA trials, and (B-2) boundaries of standard pelvic lymph node dissection SWAG S-1011 trials. LEA: Eingeschränkte vs Ausgedehnte Lymphadenektomie, SWOG: Southwest Oncology Group.

프절의 제거는 종양학적 결과에 영향을 주지 않다고 결론 내렸다.

2018년까지 여러 메타 분석들^{40,47,48}에 따르면 E-PLND가 정확한 병기 결정 및 생존율 향상에 있어 S-PLND보다 더 나은 것으로 보였다. 그러나 이 연구 결과는 비 무작위 후향적 연구 데이터를 기반으로 한 메타 분석으로 기존의 연구의 한계를 고려해야 하므로, E-PLND의 치료 효과를 확인하고 E-PLND에서 이득을 받을 수 있는 환자를 명확히 하기 위해서는 전향적 무작위 임상 연구가 필요하다.

근치적 방광절제술 시 E-PLND와 L-PLND¹⁸의 치료 효과를 평가하기 위한 전향적, 다기관, 무작위, 3상 시험 German LEA trial¹⁸의 결과가 처음으로 보고되었다. 국소 절제 가능한 T1G3 또는 T2-T4aM0 환자들을 대상으로 한 군은 E-PLND (boundaries: Fig 1A, Table 1)을, 다른 군은 L-PLND (boundaries: Fig. 1B-1, Table 1)를 시행받았다. 1차 목표 변수는 무재발생존기간, 2차 목표 변수에는 CSS, OS 및 합병증이 포함되었다. 2006년 2월

부터 2010년 8월까지 총 401명의 환자가 무작위 배정되었다(E-PLND: 198명, L-PLND: 203명). 대상 환자 수는 E-PLND가 L-PLND에 비해 5년 무재발생존기간이 15% 이상 개선될 것이라는 가정하에 설정되었다. 제거된 림프절 개수의 중앙값은 E-PLND군에서 31개, L-PLND군에서 19개였다. E-PLND는 L-PLND보다 종양학적 결과에서 우월함을 보여주지 못했다(5-yr RFS: 65% vs. 59%; hazard ratio [HR]=0.84; 95% confidence interval, 0.58–1.22; p=0.36), 중앙특이생존기간(5-yr CSS: 76% vs. 65%; HR, 0.70; p=0.10), 전체생존기간(5-yr OS: 59% vs. 50%; HR, 0.78; p=0.12).

합병증의 경우, 오직 수술 후 90일 이내의 Clavien 3 등급 이상의 림프부종에서만 E-PLND군에서 더 자주 보고되었고 이 외의 비교 항목들(30일 및 90일 사망률, Clavien 3등급 이상의 주요 합병증)에서는 양군 간의 차이를 보이지 않았다. 또한 림프절 전이의 비율은 L-PLND군(28% vs. 22%)에서 더 높게 나와, E-PLND군에서 림

프절 전이가 더 많이 진단될 것이라는 예상과 달랐다. 그러나 이 전향적 무작위 연구 결과를 임상에 적용하기에는 몇 가지 고려 사항이 있다. 첫째, 환자 코호트에는 14%의 T1G3 환자가 포함되어 있다. T1G3 환자에는 림프절 전이가 비교적 드물고 재발률이 일반적으로 MIBC 환자보다 낮기 때문에 E-PLND 효과를 희석시킬 수 있다. 둘째, L-PLND군이 실제로는 S-PLND를 시행 받았다고 보는 것이 타당하다. 이 군에서 외부 및 내부 장골 결절과 폐쇄 신경 앞쪽의 폐쇄 결절이 포함되어 제거되었고, 제거된 림프절 개수는 19개의 중앙값을 나타내어 기존의 알려진 S-PLND의 중앙값과 유사하다.^{49,50} 셋째, 통계적으로 E-PLND군에서 L-PLND군에 비해 5년 무재발생기간이 15% 이상 개선될 것이라는 너무 높은 기준을 설정하여 대상 환자 수가 너무 적게 설정되었고, 따라서 검정력이 감소되었다. 여러 메타분석에서 E-PLND와 S-PLND의 5년 무재발생존율의 차이를 7%로 보고하고 있어, 80%의 검정력(power)으로 통계적 유의성을 입증하기 위해서는 2,000명 이상의 표본 크기(각 군당 환자 1,225명, 총 환자 2,250명)가 필요하다.⁵¹ 넷째, 연구 집단을 보다 균질하게 만들기 위해 선행 화학 요법을 받지 않은 환자들만 임상 시험에 포함시켰다. 그러나 선행 화학 요법은 근육 침습 방광암의 표준 치료로 사용되고 있어 이러한 환자의 배제는 실제 임상과는 심각한 차이가 있어 연구 결과를 실제 임상에 그대로 적용하기 어렵다. 이러한 잠재적인 한계에도 불구하고 LEA trial은 방광암에서 E-PLND 대 L-PLND를 비교한 유일한 전향적 무작위 3상 연구로서 유사한 연구를 계획할 때 보다 정확한 환자 선택 및 대상 환자 수 산정의 중요성을 일깨워준다.

현재 진행 중인 전향적 연구로 SWOG group이 주도하여 근치적 방광절제술 시 S-PLND와 E-PLND의 치료 효과를 비교하기 위한 전향적, 다기관, 무작위 3상 연구인 SWOG S1011⁵² trial이 있다. T2-4a 환자들을 대상으로 술 전 항암화학요법을 받은 환자를 포함하였다. 술기에 따른 교란변수를 통제하기 위하여 지난 3년간 50건, 매년 30건 이상의 근치적 방광절제술을 시행한 술자로 제한하였다. 근치적 방광절제술 시 한 군은 E-PLND, 다른 한 군은 S-PLND를 시행하여 비교하였고(boundaries: Fig. 1A, B-2, Table 1), 술 중 무작위 배정을 시행하였다. 1차 목표 변수는 무질병생존(disease-free survival rate), 2차 목표 변수는 OS 및 이환율(morbidity)이었다. 연구는 대상 환자 수가 E-PLND가 S-PLND에 비해 5년 무재발생

존기간이 10% 이상 개선될 것이라는 가정하에 85%의 검정력으로 통계적 유의성을 입증하기 위하여 설계되었다. 2011년 8월부터 2022년 8월까지 총 658명의 환자가 무작위 배정되었고, 예상보다 조기에 2017년 4월에 환자 모집이 충족되었고 현재 추적 관찰 중으로 최종 결과를 기다리고 있다.

이전의 LEA trial과 SWOG S1011 trial의 차이점(Table 2)을 살펴보면 첫째 연구 대상에서 LEA trial은 T1 방광암이 포함된(T1-4a) 반면 SWOG S1011 trial은 배제되었다(T2-4a). 둘째 LEA trial은 술 전 항암화학요법을 받은 환자들은 포함되지 않은 반면 SWOG S1011 trial은 56%의 술 전 항암화학요법을 받은 환자들이 포함되었다. 이는 SWOG S1011 trial 결과 해석 시 술 전 항암화학요법을 받은 군에서는 림프절 전이가 낮을 가능성이 있다는 점을 고려해야 한다. 셋째 실험군(E-PLND)의 근위부 범위(proximal boundaries)가 LEA trial은 inferior mesenteric artery (IMA)이고 SWOG S1011 trial은 Aorta bifurcation up to IMA로 차이가 있고, 대조군이 LEA trial은 L-PLND (proximally by the bifurcation of internal and external iliac artery, distally by the pelvic floor, laterally by the genitofemoral nerve, and dorsally by the obturator nerve/excluded the

Table 2. Comparison of LEA and SWAG S-1011 trials

	LEA	SWOG S1011
Start date	Feb. 2006	Aug. 2011
Completion date	Aug. 2015	Aug. 2022 (estimated)
Eligibility	T1-4a	T2-4a
Neoadjuvant chemotherapy	Not allowed	Allowed (56%)
Planned randomization	400	564
Randomization timing	Before surgery	Intraoperative
Randomized (n)	433	620
Intent to treat	362	Estimate 576
LND control arm	Limited	Standard
E-PLND	IMA	Aorta bifurcation up to IMA
Primary endpoint	Recurrence-free survival at 5 yr	Recurrence-free survival
Effect size	15% (from 50% to 65%)	10% improvement (from 55% to 65%) at 3 yr
Power	90%	85%
Hazard ratio	0.80	0.72

LEA: Eingeschränkte vs Ausgedehnte Lymphadenektomie, SWOG: Southwest Oncology Group, LND: lymph node dissection, E-PLND: extended pelvic lymph node dissection, IMA: inferior mesenteric artery.

deep obturator nodes)를 시행 받았고 SWOG S1011 trial은 S-PLND (proximally by the bifurcation of internal and external iliac artery, distally by the pelvic floor, laterally by the genitofemoral nerve, and dorsally by the obturator nerve)를 시행 받았다.

결론

근육 침습 방광암에서 림프절 전이 여부는 술 후 보조요법의 결정, 예후 예측 및 추적 조사 간격 결정 등에 중요하며, 근치적 방광절제술 시 양측 PLND는 진단 및 병기 결정 목적으로 시행되어야 한다. 진단 목적의 PLND의 범위는 common iliac lymph node을 포함하는 E-PLND를 시행하여야 하며, 골반을 벗어난 림프절 절제술은 진단적 유용성 없이 불필요한 위험만을 동반할 수 있다.

많은 후향적 연구를 통해 PLND가 림프절 전이가 동반된 환자뿐 아니라 림프절 전이가 동반되지 않은 환자에서도 예후에 영향을 미친다고 보고되었다. 그러나 아직까지는 E-PLND의 치료적 역할을 뒷받침하는 근거는 부족하며 PLND의 최적 범위에 대해서도 논란이 있다. 향후 E-PLND의 치료적 역할 및 술 전 항암화학요법 후 PLND의 역할은 현재 진행 중인 전향적 연구인 SWOG S1011 trial 결과를 기다려 봐야 할 것이다.

NOTES

• Conflicts of interest: 저자들은 이 논문과 관련하여 이해관계의 충돌이 없음을 명시합니다.

• Funding: 이 종설은 국립암센터의 도움을 받아 작성되었습니다(NCC 1810866-4).

• ORCID

Whi-An Kwon: <https://orcid.org/0000-0002-7833-5981>

Ho Kyung Seo: <https://orcid.org/0000-0003-2601-1093>

REFERENCES

1. Teoh JY, Huang J, Ko WY, Lok V, Choi P, Ng CF, et al. Global trends of bladder cancer incidence and mortality, and their associations with tobacco use and gross domestic product per capita. *Eur Urol* 2020;78:893-906.

2. Siegel RL, Miller KD, Jemal A. Cancer statistics, 2018. *CA Cancer J Clin* 2018;68:7-30.
3. Hong S, Won YJ, Park YR, Jung KW, Kong HJ, Lee ES. Cancer statistics in Korea: incidence, mortality, survival, and prevalence in 2017. *Cancer Res Treat* 2020;52:335-50.
4. Kaufman DS, Shipley WU, Feldman AS. Bladder cancer. *Lancet* 2009;374:239-49.
5. Prout GR, Marshall VF. The prognosis with untreated bladder tumors. *Cancer* 1956;9:551-8.
6. National Comprehensive Cancer Network. NCCN Guidelines Bladder Cancer Version 6.2020 [Internet]. Fort Wathington (PA): National Comprehensive Cancer Network; [cited 2021 Mar 16]. Available from: https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/bladder.pdf.
7. Stein JP, Lieskovsky G, Cote R, Groshen S, Feng AC, Boyd S, et al. Radical cystectomy in the treatment of invasive bladder cancer: long-term results in 1,054 patients. *J Clin Oncol* 2001;19:666-75.
8. Stein JP, Skinner DG. Radical cystectomy for invasive bladder cancer: long-term results of a standard procedure. *World J Urol* 2006;24:296-304.
9. Ghoneim MA, el-Mekresh MM, el-Baz MA, el-Attar IA, Ashamallah A. Radical cystectomy for carcinoma of the bladder: critical evaluation of the results in 1,026 cases. *J Urol* 1997;158:393-9.
10. van der Horst G, van Asten JJ, Figdor A, van den Hoogen C, Cheung H, Bevers RFM, et al. Real-time cancer cell tracking by bioluminescence in a preclinical model of human bladder cancer growth and metastasis. *Eur Urol* 2011;60:337-43.
11. Kurahashi T, Hara I, Oka N, Kamidono S, Eto H, Miyake H. Detection of micrometastases in pelvic lymph nodes in patients undergoing radical cystectomy for locally invasive bladder cancer by real-time reverse transcriptase-PCR for cytokeratin 19 and uroplakin II. *Clin Cancer Res* 2005;11:3773-7.
12. Bandini M, Briganti A, Plimack ER, Niegisch G, Yu EY, Bamias A, et al. Modeling 1-year relapse-free survival after neoadjuvant chemotherapy and radi-

- cal cystectomy in patients with clinical T2-4N0M0 urothelial bladder carcinoma: endpoints for phase 2 trials. *Eur Urol Oncol* 2019;2:248-56.
13. Pederzoli F, Bandini M, Briganti A, Plimack ER, Niegisch G, Yu EY, et al. Incremental utility of adjuvant chemotherapy in muscle-invasive bladder cancer: quantifying the relapse risk associated with therapeutic effect. *Eur Urol* 2019;76:425-9.
 14. Dalbagni G, Genega E, Hashibe M, Zhang ZF, Russo P, Herr H, et al. Cystectomy for bladder cancer: a contemporary series. *J Urol* 2001;165:1111-6.
 15. Chang SS, Bochner BH, Chou R, Dreicer R, Kamat AM, Lerner SP, et al. Treatment of non-metastatic muscle-invasive bladder cancer: AUA/ASCO/ASTRO/SUO guideline. *J Urol* 2017;198:552-9.
 16. European Association of Urology. Oncology Guidelines: Muscle-invasive and metastatic bladder cancer [Internet]. Arnhem (Netherlands): European Association of Urology; [cited 2020 Jan 6]. Available from: <https://uroweb.org/guideline/bladder-cancer-muscle-invasive-and-metastatic/>.
 17. National Comprehensive Cancer Network. NCCN clinical practice guidelines in oncology. Bladder cancer. version 4. 2020 [Internet]. Fort Wathington (PA): National Comprehensive Cancer Network; [cited 2020 Jan 6]. Available from: https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/bladder.pdf.
 18. Gschwend JE, Heck MM, Lehmann J, Rübber H, Albers P, Wolff JM, et al. Extended versus limited lymph node dissection in bladder cancer patients undergoing radical cystectomy: survival results from a prospective, randomized trial. *Eur Urol* 2019;75:604-11.
 19. Studer UE, Ackermann D, Casanova GA, Zingg EJ. A newer form of bladder substitute based on historical perspectives. *Semin Urol* 1988;6:57-65.
 20. Whitmore WF Jr, Marshall VF. Radical total cystectomy for cancer of the bladder: 230 consecutive cases five years later. *J Urol* 1962;87:853-68.
 21. Leissner J, Ghoneim MA, Abol-Enein H, Thüroff JW, Franzaring L, Fisch M, et al. Extended radical lymphadenectomy in patients with urothelial bladder cancer: results of a prospective multicenter study. *J Urol* 2004;171:139-44.
 22. Roth B, Zehnder P, Birkhäuser FD, Burkhard FC, Thalmann GN, Studer UE. Is bilateral extended pelvic lymphadenectomy necessary for strictly unilateral invasive bladder cancer? *J Urol* 2012;187:1577-82.
 23. Skinner DG. Management of invasive bladder cancer: a meticulous pelvic node dissection can make a difference. *J Urol* 1982;128:34-6.
 24. Herr HW, Donat SM. Outcome of patients with grossly node positive bladder cancer after pelvic lymph node dissection and radical cystectomy. *J Urol* 2001;165:62-4; discussion 4.
 25. Nishiyama H, Habuchi T, Watanabe J, Teramukai S, Tada H, Ono Y, et al. Clinical outcome of a large-scale multi-institutional retrospective study for locally advanced bladder cancer: a survey including 1131 patients treated during 1990-2000 in Japan. *Eur Urol* 2004;45:176-81.
 26. Horn T, Zahel T, Adt N, Schmid SC, Heck MM, Thalgott MK, et al. Evaluation of computed tomography for lymph node staging in bladder cancer prior to radical cystectomy. *Urol Int* 2016;96:51-6.
 27. Maurer T, Souvatzoglou M, Kübler H, Opercan K, Schmidt S, Herrmann K, et al. Diagnostic efficacy of [11C]choline positron emission tomography/computed tomography compared with conventional computed tomography in lymph node staging of patients with bladder cancer prior to radical cystectomy. *Eur Urol* 2012;61:1031-8.
 28. Woo S, Suh CH, Kim SY, Cho JY, Kim SH. The diagnostic performance of MRI for detection of lymph node metastasis in bladder and prostate cancer: an updated systematic review and diagnostic meta-analysis. *AJR Am J Roentgenol* 2018;210:W95-109.
 29. Salminen AP, Jambor I, Syvanen KT, Bostrom PJ. Update on novel imaging techniques for the detec-

- tion of lymph node metastases in bladder cancer. *Minerva Urol Nefrol* 2016;68:138-49.
30. Moschini M, Arbelaez E, Cornelius J, Mattei A, Shariat SF, Dell Oglia P, et al. Pattern of node metastases in patients treated with radical cystectomy and extended or superextended pelvic lymph node dissection due to bladder cancer. *Urol Oncol* 2018;36:307.e9-14.
 31. Ha HK, Koo PJ, Kim SJ. Diagnostic accuracy of F-18 FDG PET/CT for preoperative lymph node staging in newly diagnosed bladder cancer patients: a systematic review and meta-analysis. *Oncology* 2018;95:31-8.
 32. Roth B, Wissmeyer MP, Zehnder P, Birkhäuser FD, Thalmann GN, Krause TM, et al. A new multimodality technique accurately maps the primary lymphatic landing sites of the bladder. *Eur Urol* 2010;57:205-11.
 33. Tarin TV, Power NE, Ehdaie B, Sfakianos JP, Silberstein JL, Savage CJ, et al. Lymph node-positive bladder cancer treated with radical cystectomy and lymphadenectomy: effect of the level of node positivity. *Eur Urol* 2012;61:1025-30.
 34. Fleischmann A, Thalmann GN, Markwalder R, Studer UE. Extracapsular extension of pelvic lymph node metastases from urothelial carcinoma of the bladder is an independent prognostic factor. *J Clin Oncol* 2005;23:2358-65.
 35. Leissner J, Hohenfellner R, Thüroff JW, Wolf HK. Lymphadenectomy in patients with transitional cell carcinoma of the urinary bladder; significance for staging and prognosis. *BJU Int* 2000;85:817-23.
 36. Herr HW, Bochner BH, Dalbagni G, Donat SM, Reuter VE, Bajorin DF. Impact of the number of lymph nodes retrieved on outcome in patients with muscle invasive bladder cancer. *J Urol* 2002;167:1295-8.
 37. Vazina A, Dugi D, Shariat SF, Evans J, Link R, Lerner SP. Stage specific lymph node metastasis mapping in radical cystectomy specimens. *J Urol* 2004;171:1830-4.
 38. May M, Herrmann E, Bolenz C, Brookman-May S, Tiemann A, Moritz R, et al. Association between the number of dissected lymph nodes during pelvic lymphadenectomy and cancer-specific survival in patients with lymph node-negative urothelial carcinoma of the bladder undergoing radical cystectomy. *Ann Surg Oncol* 2011;18:2018-25.
 39. Herr HW. Extent of surgery and pathology evaluation has an impact on bladder cancer outcomes after radical cystectomy. *Urology* 2003;61:105-8.
 40. Bi L, Huang H, Fan X, Li K, Xu K, Jiang C, et al. Extended vs non-extended pelvic lymph node dissection and their influence on recurrence-free survival in patients undergoing radical cystectomy for bladder cancer: a systematic review and meta-analysis of comparative studies. *BJU Int* 2014;113:E39-48.
 41. Herr HW, Faulkner JR, Grossman HB, Natale RB, deVere White R, Sarosdy MF, et al. Surgical factors influence bladder cancer outcomes: a cooperative group report. *J Clin Oncol* 2004;22:2781-9.
 42. Herr H, Lee C, Chang S, Lerner S. Standardization of radical cystectomy and pelvic lymph node dissection for bladder cancer: a collaborative group report. *J Urol* 2004;171:1823-8; discussion 7-8.
 43. Kurtz GA, McKinney JL, Law CH, Jewett MAS, Sharir S. Toward quality measures in bladder cancer surgery: a population-based assessment of radical cystectomy in Ontario. *J Urol* 2008;179:581.
 44. Stein JP, Penson DF, Cai J, Miranda G, Skinner EC, Dunn MA, et al. Radical cystectomy with extended lymphadenectomy: evaluating separate package versus en bloc submission for node positive bladder cancer. *J Urol* 2007;177:876-82.
 45. Dhar NB, Klein EA, Reuther AM, Thalmann GN, Madersbacher S, Studer UE. Outcome after radical cystectomy with limited or extended pelvic lymph node dissection. *J Urol* 2008;179:873-8; discussion 8.
 46. Zehnder P, Studer UE, Skinner EC, Dorin RP, Cai J, Roth B, et al. Super extended versus extended pelvic lymph node dissection in patients undergoing

- radical cystectomy for bladder cancer: a comparative study. *J Urol* 2011;186:1261-8.
47. Bruins HM, Veskimae E, Hernandez V, Imamura M, Neuberger MM, Dahm P, et al. The impact of the extent of lymphadenectomy on oncologic outcomes in patients undergoing radical cystectomy for bladder cancer: a systematic review. *Eur Urol* 2014;66:1065-77.
 48. Mandel P, Tilki D, Eslick GD. Extent of lymph node dissection and recurrence-free survival after radical cystectomy: a meta-analysis. *Urol Oncol* 2014;32:1184-90.
 49. Lerner SP, Svatek RS. What is the standard of care for pelvic lymphadenectomy performed at the time of radical cystectomy? *Eur Urol* 2019;75:612-4.
 50. Clinton TN, Huang C, Goh AC. Is there an oncological benefit to extended lymphadenectomy for muscle-invasive bladder cancer? *Transl Androl Urol* 2020;9:2956-64.
 51. Heck MM, Gschwend JE. Extended lymph node dissection for bladder cancer: do clinical trials rule out a benefit? *Eur Urol Focus* 2020;6:617-9.
 52. S1011 Standard or extended pelvic lymphadenectomy in treating patients undergoing surgery for invasive bladder cancer [Internet]. Bethesda (MD): ClinicalTrials.gov; [cited 2020 Jan 6]. Available from: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01224665>.