

BCG방광내주입요법에 완전반응을 보인 후 재발된 표재성방광암에서 반복 BCG요법의 결과

계명대학교 의과대학 비뇨기과학교실, 의과학연구소

하 혁 수 · 박 철 희 · 김 천 일

Results of Additional BCG Therapy for Recurrent Transitional Cell Carcinoma after Complete Response to Initial BCG Therapy

Hyug Soo Ha, M.D., Choal Hee Park, M.D. and Chun Il Kim, M.D.

Departments of Urology and Institute for Medical Science,
Keimyung University School of Medicine, Daegu, Korea

Purpose: The effect of repeated 6 week courses of intravesical BCG therapy after early failure of the first induction course is well known, but few studies have evaluated the effect of repeat BCG therapy for transitional cell carcinoma (TCC) achieving a complete response (CR) with initial BCG therapy. We evaluated the results of additional BCG therapy for TCC recurring after a CR to the initial treatment course of BCG.

Materials and Methods: All of 129 patients treated with BCG with minimum follow-up of 2 years were reviewed to identify complete responders who subsequently recurred and received additional BCG therapy. The duration of initial response and the incidence and duration of a secondary CR were recorded.

Results: Of 129 patients treated with BCG, 82 patients had a CR to the initial treatment of BCG. Sixteen of the 82 patients who had a CR to the initial treatment of BCG and had recurred were subsequently retreated with BCG. Ten of 16 patients receiving a second course of BCG achieved a second CR. Of 6 patients who had a second recurrence after second course of BCG, 2 received third course of BCG and 4 intravesical mitomycin-C therapy. One of 2 patients receiving a third course of BCG had a third CR and 1 proceeded to cystectomy for disease progression. Two of 4 patients receiving intravesical mitomycin-C therapy had a CR and 2 had a third recurrence. One of 2 patients who had a third recurrence received intravesical mitomycin-C therapy and 1 third course of BCG, then they achieved CR after therapy.

Conclusions: A repeat course of BCG is a reasonable option of therapy for transitional cell carcinoma that has recurred after a CR to a prior course of BCG. But careful monitoring by cytology, cystoscopy and biopsy is mandatory to continue disease free status after additional BCG.

Key Words: Transitional cell carcinoma, BCG therapy

책임저자 : 김천일, 대구시 중구 동산동 194, 동산의료원 비뇨기과, 700-310

Tel: 053-250-7646, Fax: 053-250-7643

접수일 : 1999년 8월 9일, 게재승인일 : 1999년 12월 15일

서 론

BCG방광내주입요법은 1976년 Morales등이 처음으로 임상에 이용한 이후(1), 재발의 위험성이 높은 표재성방광암의 치료에 가장 효과적인 것으로 보고되고 있다(2~4). 그러나 최적의 적응증, 투여 용량, 치료 기간 및 유지요법 등에 대해서는 아직까지 논란이 많다. 또한 연속적인 두 차례의 반복 BCG요법에도 완전반응을 보이지 않는 표재성방광암의 경우 더 이상의 부가적인 BCG 요법은 치료효과보다 침윤성 암으로 진행되거나 전이의 가능성이 높아 대체치료가 필요함도 비교적 잘 알려져 있으나(5~7), 최초 BCG요법에 완전반응을 보인 후 재발된 방광암에 부가적인 BCG요법이 계속 효과가 있는지에 대한 연구는 많지 않다. 이에 저자들은 계명의대 동산병원에서 표재성방광암으로 진단받고 최초 BCG요법에 6개월 이상 완전반응을 보인 후 재발되어 부가적인 BCG요법을 시행받은 환자 16예의 치료 결과, 재발양상 및 반응기간 등을 조사하여 그 효과 및 유용성을 알아 보았다.

대상 및 방법

1986년 2월부터 1996년 1월까지 본 원에서 경요도방광종양절제술후 Ta, T1 및 상피내암의 표재성방광암으로 진단 받고 BCG방광내주입요법을 시행받은 129예 중 최초 BCG요법에 6개월 이상 완전반응을 보인 후 재발되어 부가적인 BCG요법을 시행받은 16예를 대상으로 하였다. 성별 분포는 남자 12예, 여자 4예였고, 연령은 평균 59.2세 (40~70세)였으며 추적 기간은 평균 59.5개월(24~140개월)이었다.

BCG는 1986년 2월부터 1995년 12월까지는 120 mg의 Tice-Chicago strain ($1\sim8\times10^8$ colony forming unit/mg), 그 이후에는 81 mg의 Connaught strain ($0.6\sim6.4\times10^8$ CFU/mg)을 사용하였다. BCG방광내주입요법은 경요도방광종양절제술후 병리학적

조직검사상 방광의 이행상피세포암이 확인된 뒤 시행하였다. 16 Fr Foley 카테터를 방광내 유치하여 방광을 비운 후에, BCG를 0.9% 생리식염수 50 ml에 부유시켜 만든 혼탁액을 주입하고 2시간 동안 체위를 전환하면서 방광내에 잔류케한 후 배뇨하였다. 투여 간격은 주 1회 6주 후 월 1회 3개월로 총 투여 횟수는 9회를 원칙으로 하였다. 치료 종결후 첫 2년간은 3개월마다, 그 다음 2년간은 6개월마다, 그 이후부터는 매년 1회씩 방광경 검사와 요세포검사를 시행하였으며 방광경상에 종양이 보이거나 양성 요세포검사가 나오면 방광 조직생검술을 추가하였다. BCG요법에 완전반응은 치료후 첫 3개월과 6개월째 시행한 방광경이나 조직생검상 새로운 종양의 발생이 없고 요세포검사상 음성인 경우로 정의하였다.

최초 BCG요법에 완전반응을 보인 후 침윤성 진행이나 전이가 없이 재발된 고위험군의 경우 2차 BCG요법을 시행하였다. 2차 BCG요법후 다시 재발되었을 때 저병기 및 저악성도의 경우 mitomycin-C방광내주입요법을, 고위험군인 경우는 3차 BCG요법을 시행하였다. Mitomycin-C 방광내주입요법은 40 mg의 mitomycin-C를 주 1회 6주 후 월 1회 3개월이나, 필요한 경우 유지요법을 시행하였다. 2차 및 3차 BCG요법은 1차와 동일한 방법으로 시행하였고 암 분화도는 Mostofi grading system에 따라 분류하였다.

결 과

전체 표재성방광암환자 129예 중 최초 BCG요법에 완전반응을 보인 경우는 82예(63.5%)였다

Table 1. Overall complete response of BCG therapy

	No. of pts.	No. of CR*	%
First BCG [†]	129	82	63.5
Second BCG	16	10	62.5
Third BCG	3	2	66.6

*complete response, [†]Bacillus Calmette-Guerin

(Table 1). 이들 중 최초 BCG요법에 6개월 이상 완전반응을 보인 후 다시 재발되어 2차 BCG요법을 시행받은 경우는 16예였다. 이들 16예의 진단 당시 병기는 Ta 7예, T1 8예, 상피내암 1예였고, 분화도 1, 2, 3이 각각 1예, 9예, 6예였다. 16예 중 10예는 2차 BCG요법에 완전반응을 보이며 더 이상의 재발은 없었다. 16예 중 나머지 6예는 2차 BCG요법 후 다시 재발되었고 이들 중 2예는 3차

BCG요법, 4예는 mitomycin-C방광내주입요법을 시행받았다. 3차 BCG요법을 받은 2예 중 상피내암 1예는 치료에 완전반응을 보이며 더 이상의 재발은 없었으나 1예는 T3aNOM0로 진행되어 근치적방광절제술을 시행받았다. Mitomycin-C방광내주입요법으로 치료받은 4예 중 2예는 완전반응을 보이며 재발이 없었으나 2예는 3차 재발되어 1예는 다시 mitomycin-C방광내주입요법을, 상피내

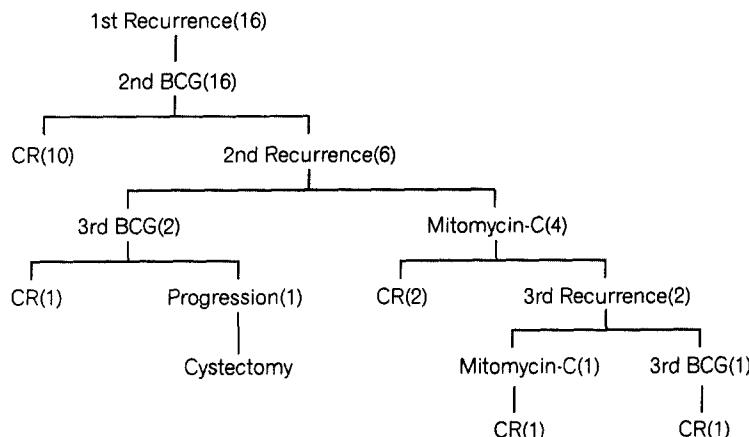


Fig. 1. Flowchart depicting outcome of 16 patients receiving a second course of BCG for recurrent tumor after initial complete response BCG: Bacillus Calmette-Guerin, CR: complete response.

Table 2. 10 Patients with CR after second BCG treatment

Pts.	Before BCG*		Months to recurrence	After first BCG CR [†]			Duration of follow-up (months)
	Stage	Grade		Stage	Recurrence	Grade	
1	T _a	3	9	T _a		2	36
2	T ₁	1	31	T _a		1	60
3	T ₁	3	15	T ₁		2	87
4	T ₁	2	14	T _a		2	24
5	T ₁	2	12	T _a		2	72
6	T _a	3	9	T _a		3	25
7	T _a	3	24	T _a		2	34
8	T ₁	3	28	T _a		2	75
9	T _a	2	132	T ₁		2	140
10	T ₁	2	11	T ₁		2	28
Mean			28.5				58.1

*Bacillus Calmette-Guerin, [†]complete response

암 1예는 다시 3차 BCG요법을 시행받았고 이들 2예는 각각 치료에 완전반응을 보인 후 추적관찰 기간동안 재발되지 않았다(Fig. 1).

2차 BCG요법에 평균 58.1개월(24~140개월)의 추적관찰 기간에 완전반응을 보인 환자 10예를 분석해보면, 최초 BCG요법을 시행하기 전 병기와 분화도는 Ta grade 2 1예, Ta grade 3 3예, T1 grade 1 1예, T1 grade 2 3예, T1 grade 3가 2예였다. 이들이 최초 BCG요법에 완전반응을 보인 후

재발되기까지의 기간은 9개월에서 132개월까지 평균 28.5개월이었고, 재발된 병기와 분화도는 Ta grade 1 1예, Ta grade 2 5예, Ta grade 3 1예, T1 grade 2 3예였다(Table 2).

2차 BCG요법 후 평균 62개월(27~108개월)의 추적관찰기간동안 다시 재발된 6예를 분석해보면, 최초 BCG요법 전 병기와 분화도는 Ta grade 2 가 3예, T1 grade 2가 2예, 상피내암 grade 3가 1예였다. 이들은 최초 BCG요법 후 12개월에서 48개

Table 3. 6 patients with recurrence after second BCG treatment (1)

Pts.	Before BCG*		Months to first recurrence	After first BCG CR [†]		Duration of follow-up (months)
	Stage	Grade		Stage	Grade	
11	T _a	2	12	T _a	2	72
12	T _a	2	12	T _a	2	27
13	CIS	3	35	CIS	3	44
14	T ₁	2	48	T _a	2	61
15	T ₁	2	14	T ₁	2	108
16	T _a	2	15	T _a	3	60
Mean			22.6			62.0

*Bacillus Calmette-Guerin, [†]complete response

Table 4. 6 patients with recurrence after second BCG treatment (2)

Pts.	After second BCG*			Additional Tx.	After additional Tx			Status
	Months to second recurrence	Second recurrence Stage	Grade		Months to third recurrence	Third recurrence Stage	Grade	
11	12	T _a	1	Mitomycin-C [†]	—	—	—	CR [†]
12	13	T _a	2	Mitomycin-C [§]	—	—	—	CR
13	9	CIS	2	Third BCG	—	—	—	CR
14	10	T _a	2	Third BCG	10	T _{3a}	—	Progression
15	12	T _a	2	Mitomycin-C	10	T _a	1	CR after mitomycin-C
16	9	T _a	2	Mitomycin-C	36	CIS	2	CR after third BCG
Mean	10.8				23.0			

*Bacillus Calmette-Guerin, [†]Intravesical mitomycin-C 40 mg instillation, [†]complete response, weekly 6, then monthly for 2 years, [§]Intravesical mitomycin-C 40 mg instillation, weekly 6, then monthly 3

월까지 평균 22.6개월에 1차 재발되었고, 이때의 병기와 분화도는 Ta grade 2 3예, Ta grade 3 1예, T1 grade 2 1예, 상피내암 grade 3 1예였다(Table 3). 2차 BCG요법 후 9개월에서 13개월까지 평균 10.8개월 후 다시 2차 재발되었는데, 이때의 병기와 분화도는 Ta, grade 1 1예, Ta, grade 2 4예, 상피내암, grade 2 1예였다. 2차 재발된 6예 중 mitomycin-C방광내주입요법을 시행받은 2예와 3차 BCG요법을 시행받은 상피내암 1예는 각각 치료에 완전반응을 보이며 재발되지 않았다. 2차 재발시 Ta grade 2였던 1예는 3차 BCG요법을 시행받고 10개월 뒤 T3aNOM0로 진행되어 방광절제술을 시행받았다. 나머지 2차 재발된 2예는 mitomycin-C방광내주입요법으로 치료하였으나 3차 재발되었다. 3차 재발시 Ta grade 1였던 1예는 다시 mitomycin-C방광내주입요법으로 치료된 후 완전반응을 보였고, Ta grade 2에서 상피내암, grade 2로 3차 재발된 1예는 3차 BCG요법을 시행받은 후 완전반응을 보였다(Table 4).

고 찰

BCG방광내주입요법은 표재성방광암의 재발을 예방하고 경요도절제술로 완전제거하기 어려운 잔류종양과 상피내암의 치료에 현재 가장 널리 쓰이는 보조요법이다(8~11). 그러나 BCG요법 후에도 환자의 10~40% 정도는 치료에 반응하지 않거나 재발하므로 이런 경우 다른 보조치료나 대체치료가 필요하다(12,13). 따라서 1차 BCG요법에 완전반응을 보이지 않거나 재발된 환자들에 대해 2차 BCG요법을 시행할 것인지를 결정하는 것은 표재성방광암의 치료에 주요 관심사가 되어 왔고, 첫번째 6주 과정의 BCG요법에 완전반응을 보이지 않는 경우 연속적으로 두번째 6주 과정의 BCG요법을 시행하거나 유지요법을 시행한 경우의 효과에 대해서는 많은 보고가 되어 있다(3~7). Catalona 등은 최초 6주간의 BCG요법에 반응이 없을 때 2차로 6주간의 BCG요법을 시행해 58%의 완전반응률을 보고했다(4). 또, 2차 BCG요법에 완

전반응을 보이지 않은 환자들에게 시행된 부가적인 BCG요법은 단지 20%의 완전반응률과 30%의 암진행 및 50%의 전이를 보이므로 이는 바람직하지 않다고 보고하였다. Coplen 등과 Kavoussi 등은 6주 및 12주 BCG요법군의 비교 연구에서 치료반응률이 6주 치료시는 34%, 38%이나 12주 치료시는 53%, 60%로 의미있는 반복치료의 효과를 발표한 반면, 상피내암의 경우는 침윤성 진행의 위험도가 높아 적절한 시기에 대체치료법의 필요성을 강조하였다(6,7). Bretton 등은 6주 BCG요법을 시행받은 표재성방광암 347예 중 28예가 재발되어 2차 6주 BCG요법을 시행받았고, 28예 중 10예(36%)가 2차 요법에 완전반응을 보였고, 13예(46%)가 진행되었다고 보고하였다(3). 이들은 2차 BCG요법 후 암진행의 가능성을 예측할 수 있는 인자로 1차 BCG요법에 대한 완전반응의 기간이 통계학적으로 의미가 있었다고 보고했다.

최초 BCG요법에 일정 기간의 완전반응을 보인 후 저위험군으로 재발된 경우는 mitomycin-C 등의 항암제방광내주입요법만으로도 충분한 효과를 기대할 수 있으나, 고위험군으로 재발된 경우의 치료에는 항암제방광내주입요법, interferon, oral bropirimine 등의 보조요법이 보고되거나 그 효과나 비용적인 문제에 대해서 논란이 되고 있다(14,15). 따라서 최초 BCG요법 후 일정 기간이 지나 고위험군으로 재발된 경우는 부가적인 BCG요법이 시행되고 있으나 그 효과에 대한 보고는 드물다. Bassi 등은 최초 BCG요법에 평균 31개월의 완전반응후 재발된 19예에서 2차 BCG요법을 시행해 84%의 완전반응을 보고하였으나 완전반응의 기간이나 치료 후 질환의 상태에 대해서는 기술하지 않았다. Bui와 Schellhammer는 최초 BCG요법에 6개월간의 완전반응을 보인 후 재발되어 부가적인 2차 BCG요법을 시행받은 11예 중 9예(82%)가 다시 완전반응을 보여 최초 BCG요법에 완전반응을 보인 후 재발된 이행상피암의 경우 부가적인 BCG요법이 적합했다고 보고했다(16). 저자들의 경우 1차 BCG요법에 완전반응을 보인 후 재발되어 2차 BCG요법을 시행받은 16예 중 10예

(62.5%)가 평균 58.1개월의 추적관찰 기간동안 다시 완전반응을 보여 비슷한 결과를 보였다.

또한 1차 BCG요법에 완전반응을 보인 후 재발되어 2차 BCG요법을 시행받아 다시 완전반응을 보인 뒤 암의 진행없이 3차 재발된 암의 치료는 논란이 되고 있다. Catalona등은 2차 BCG요법에 반응이 없는 경우는 부가적인 BCG요법보단 방광 절제술 등의 대체요법이 필요하다고 하였으나(4), 실제 임상에서 2차 BCG요법에 일정기간 완전반응을 보인 뒤 재발된 경우 3차 BCG요법이나 다른 항암제의 방광내주입요법을 시행하지 않고 근치적 방광절제술을 과감하게 시행하기란 쉽지않다. 저자들의 경우 2차 BCG요법에 평균 10.8개월 (9~13개월)간 완전반응을 보인 후 2차 재발된 6 예 중 4예는 저병기나 저악성도의 저위험군으로 재발되어 mitomycin-C방광내주입요법을 시행받았고 이들 4예 중 3예는 완전반응을 보였으나, 1예는 36개월 뒤 상피내암이 재발되어 3차 BCG요법을 시행받은 후 완전반응을 보였다. 2차 재발된 6 예 중 상피내암으로 재발된 다른 1예는 3차 BCG 요법 후 44개월간의 추적관찰기간동안 완전반응을 보이며 더 이상의 재발은 없었으며 현재 주의 깊게 추적관찰중이다. 2차 재발된 6예 중 나머지 1예는 2차 재발되어 3차 BCG요법을 시행받았으나 10개월 뒤 진행되어 방광절제술을 시행받았다. 이 환자의 경우 3차 BCG요법에 반응이 없어 침윤성암으로 진행되었을 가능성이 있으나, 진행되기 전 마지막으로 시행된 경요도방광종양절제술시 종양이 방광의 전벽과 천정부에 위치하여 완전절제가 이루어지지 않아 침윤성암이 표재성암으로 오진되었을 가능성도 배제할 수 없다. Klan등은 T1병기 방광암 46예에게 최초 경요도방광종양절제술을 시행한 후 2주 이내에 2차 경요도방광종양절제술을 시행한 결과 종양이 완전 절제되었던 40예 중 20예에서 잔류종양이 발견되었고, 이들 20예 중 10예는 조직학적으로도 종양으로 확인되어 이러한 잔류종양이 조기 재발과 진행의 중요한 원인이 될 수 있다고 하였다(17). Grigor와 Bollina는 최초 T1병기로 진단된 199예의 방광암

을 6명의 병리학자들이 다시 확인했을 때, 분화도와 병기가 최초 진단과 일치된 경우는 전예중 5%였고, 전예 중 66%에서는 의견의 일치가 되지 않았다고 보고하며 최초 병리조직보고서의 정확성을 의심하며 최종 진단에는 비뇨병리에 숙달된 병리학자의 주의깊은 결정이 필요하다고 주장하였다(18).

3차 BCG요법은 총 3예에 시행되어 이 중 상피내암 2예는 추적기간동안 완전반응을 보였으나, 1 예는 침윤성암으로 진행하였다. 따라서 2차 BCG 요법에 일정기간 완전반응을 보인 후 3차 재발된 경우는 증례수가 적고 추적관찰기간이 짧아 결론을 내리기는 어렵나, 3예 중 1예에서 침윤성암으로 진행된 것으로 보아 유지요법이나 다른 대체치료방법이 필요할 것으로 사료되며, 3차 BCG요법을 시도하는 경우에는 보다 주의깊은 추적관찰이 필요할 것으로 사료된다.

결 론

최초 BCG요법 후 6개월 이상 완전 반응을 보인 후 재발된 표재성방광암에 대한 반복 BCG요법은 1차 BCG요법과 마찬가지로 효과적인 치료방법이나 치료 후에도 요세포검사, 방광경검사 및 필요한 경우 방광조직생검술 등으로 보다 주의 깊게 추적관찰해야 할 것으로 생각된다. 3차 BCG요법은 침윤성 암으로 진행될 수 있어 유지요법이나 다른 대체치료가 필요할 것으로 생각되나 보다 많은 증례수와 긴 추적기간이 필요하리라 생각된다.

참 고 문 헌

- Morales A, Eidingen D, Bruce AW. Intracavitory bacillus Calmette-Guerin in the treatment of superficial bladder tumors. J Urol 1976;116:180-183.
- Cookson MS, Sarosdy MF. Management of stage T1 superficial bladder cancer with intravesical bacillus Calmette-Guerin therapy. J Urol 1992;148:797-801.
- Bretton PR, Herr HW, Kimmel M, Whitmore WF Jr,

- Landone V, Oettgen F, Fair WR. The response of patients with superficial bladder cancer to a second course of intravesical bacillus Calmette-Guerin. *J Urol* 1990;143:710-713.
4. Catalona WJ, Hudson MA, Gillen DP, Andriole GL, Ratliff TL. Risks and benefits of repeated courses of intravesical bacillus Calmette-Guerin therapy for superficial bladder cancer. *J Urol* 1987;137:220-224.
 5. Klein EA, Rogatko A, Herr HW. Management of local bacillus Calmette-Guerin failures in superficial bladder cancer. *J Urol* 1992;147:601-605.
 6. Coplen DE, Marcus MD, Myers JA, Ratliff TL, Catalona WJ. Long-term followup of patients treated with 1 or 2, 6-week course of intravesical bacillus Calmette-Guerin: Analysis of possible predictors of response free of tumor. *J Urol* 1990;144:652-657.
 7. Kavoussi LR, Torrence RJ, Gillen DP, Hudson MA, Haaff EO, Dresner SM, Ratliff TL, Catalona WJ. Results of 6 weekly intravesical bacillus Calmette-Guerin instillations on the treatment of superficial bladder tumors. *J Urol* 1988;139:935-940.
 8. Brosman SA. The use of bacillus Calmette-Guerin in the therapy of bladder carcinoma in situ. *J Urol* 1985;134:36-39.
 9. Shapiro A, Kadman D, Catalona WJ, Ratliff TL. Immunotherapy of superficial bladder cancer. *J Urol* 1982;128:891-894.
 10. Lamm DL. Long-term results of intravesical therapy of superficial bladder cancer. *Urol Clin North Am* 1992;19:573-580.
 11. Kim HK, Kim YS, Kim IS. Usefulness of MIB1 expression as a prognostic factor in transitional cell carcinoma of urinary bladder. *J Korean Cancer Assoc* 1995;27(3):459-467.
 12. Martinez-Pineiro JA, Leon JJ, Martinez-Pineiro L Jr, Fiter L, Mosteiro JA, Navarro J, Matres MJG, Carrasco P. Bacillus Calmette-Guerin versus doxorubicin versus thioplepa:a randomized prospective study in 202 patients with superficial bladder cancer. *J Urol* 1990;143:502-506.
 13. Herr HW, Wartinger DD, Fair WR, Oettgen HF. Bacillus Calmette-Guerin therapy for superficial bladder cancer: a 10-year followup. *J Urol* 1992;147:1020-1023.
 14. Glashan RW. A randomized control study of intravesical alpha-2b-interferon in carcinoma in situ of the bladder. *J Urol* 1990;144:658-661.
 15. Sarosdy MF, Lowe BA, Schellhammer PF, Lamm DL, Graham SD, Grossman HB, See WA, Peabody JO, Moon TD, Flanigan RC, Crawford ED, Morganroth J. Oral bropirimine immunotherapy of in carcinoma in situ of the bladder: results of a phase II trial. *Urology* 1996;48:21-27.
 16. Bui TT, Schellhammer PF. Additional bacillus Calmette-Guerin therapy for recurrent transitional cell carcinoma after an initial complete response. *Urology* 1997;49:687-691.
 17. Klan R, Loy V, Huland H. Residual tumor discovered in routine second transurethral resection in patients with stage T1 transitional cell carcinoma of the bladder. *J Urol* 1991;146:316-318.
 18. Grigor KM, Bollina PR. Interpathologist variation in the assessment of G3PT1 bladder carcinoma. *Eur Urol* 1996;30:229-234.