

## BCG 방광내 주입요법으로 치료한 표재성 방광암 환자의 예후판정

계명대학교 의과대학 비뇨기과학교실

박 철 회 · 김 천 일 · 이 성 준

= Abstract =

### Prognostic Indexes in Patients Treated with Intravesical Bacillus Calmette-Guerin for Superficial Bladder Cancer

Choal Hee Park, M.D., Chun Il Kim, M.D. and Sung Choon Lee, M.D., F.A.C.S.

*Department of Urology, Keimyung University School of Medicine, Taegu, Korea*

Intravesical bacillus Calmette-Guerin(BCG) therapy is an effective treatment in patients with carcinoma in situ and recurrent superficial bladder cancer. In most studies response rates of 56 to 79 per cent have been achieved. A recent report suggested that a subpopulation of patients have tumors that are refractory to BCG therapy. Many of the patients had invasive tumors with time, which demonstrates the need to develop accurate prognostic indicators with sufficient specificity to identify nonresponders early so that alternative therapeutic regimens can be used before the development of invasive or metastatic disease.

Several factors were evaluated for prognostic significance in 64 patients with a history of high risk superficial bladder cancer treated with a 6-week course of intravesical Tice-Chicago strain BCG between July, 1985 and December, 1990. Purified protein derivative skin test reactivity, tumor stage, tumor grade, complications and number of previous tumor recurrences were evaluated in all patients. In addition, the prognostic value of a granulomatous response in the bladder was evaluated in 38 of the 64 patients.

A significant correlation between status free of tumor and the presence of either granulomatous or positive purified protein derivative skin test was observed for the total patients. But the level of statistical significance of BCG complications was borderline. Of 41 patients whose purified protein derivative test was converted from negative to positive 30(73.2%) remained free of tumor, while 3 of 6(50%) whose test did not convert to purified protein derivative positive remained free of tumor( $p$  equals 0.0028, chi-square). Similarly, 21 of 25 patients(84.0%) who did had a granulomatous response remained free of tumor, while only 5 of 13(36.5%) without a granulomatous response remained free of tumor( $p$  equals 0.0265, chi-square). But the correlation was not confirmed for each parameter when the total patient population was subdivided into patients treated for carcinoma in situ, residual tumor or prophylaxis because of a small number of sample in carcinoma in situ and residual tumor. Tumor stage, grade, size and number of previous tumor recurrence failed to show a significant correlation to status free of tumor.

These results show that there is a significant correlation between PPD responsiveness or the

presence of granulomas and response to BCG therapy, suggesting a possible link between immune responsiveness and BCG-mediated antitumor response. The predictive indexes of PPD and a granulomatous response, while suggestive of the therapeutic efficacy, lack sufficient accuracy for use as prognostic indicators in governing therapy for individual patient.

**Key Words:** Prognostic indexes, BCG, Superficial bladder cancer

## 서 론

대부분의 표재성 방광암은 경요도적 절제술로 효과적인 치료가 이루어지고 있으나 재발과 침윤성 진행이 항상 문제가 된다. 대체로 48~70%에서 재발하며 약 10%에서 침윤성으로 진행하는 것으로 보고된다<sup>1,2)</sup>. 따라서 재발과 진행을 막는 것이 궁극적인 목적으로써, 치료효과를 얻기 위해 여러가지 항암제 및 면역 요법제의 방광내 주입법이 연구되고 있다. 그중 BCG방광내 주입요법(이하 BCG치료)은 재발성 및 상피내암 치료에 효과적이며 56~79%의 반응률을 나타낸다<sup>3~5)</sup>고 보고하고 있다. 그러나 최근 보고에서 BCG치료에 저항하는 종양을 가진 예가 있으며, 후에 침윤성으로 진행하므로 얼마나 빨리 침윤성 및 전이성으로 발전하기 전에 다른 치료법으로 대처 할 수 있는가 하는 점이 중요한 관건이 되어 BCG치료의 예후지표(prognostic indicators)가 요구되고 있다<sup>6,7)</sup>.

저자들은 1985년 7월부터 1990년 12월까지 만 5년 5개월동안 동산의료원 비뇨기과에 입원하여 경요도적 방광암 절제술후 암재발의 예방적 효과를 위한 경우 47예와 상피내암(8예), 잔류암(9예)으로 치료목적인 경우 17예등 BCG치료를 시행한 총 64예를 대상으로 여러 예후지표를 분석하였다. BCG치료반응의 예후인자로서 PPD 피내반응, 침윤도(stage), 분화도(grade), BCG치료전 재발횟수, 결핵결정양 육아종형성 유무, 종양크기, 다발성, 합병증 정도 등을 평가하였다. 본 연구의 목적은 BCG치료를 받고 있는 고위험도 표재성방광암 환자에서 암진행에 대한 여러 예후인자를 파악하려는 노력과 함께 BCG 반응률 비교분석 함으로서 각군의 치료효과를 평가하여 향후 지침을 얻고자 함이다.

## 대상 및 방법

### 1) 대상 환자

성별 분포는 남자 52예, 여자 12예였고 연령은 31세에서 86세 사이였으며 평균 58.6세였다. 환자는 치료목적에 따라 재발예방군(46예), 상피내암군(8예), 잔류암군(9예)으로 구분하였다. 재발예방군에 적용되는 기준은 ① Ta-T<sub>1</sub>으로서 과거력상 한번 이상의 재발력이 있거나, ② 고유층(lamina propria) 암침윤(stage T<sub>1</sub>), ③ 고악성도(grade III), ④ 3개 이상의 종양수(다발성), ⑤ 3 cm 이상의 종양크기, ⑥ 1년내 3회 이상 재발력, ⑦ 상피내암 동반이 있는 경우 등에서 한가지 이상에 해당되는 환자를 대상으로 하였다. 그러나 동시에 발생하는 다른 악성질환이 있거나, 상부요로계에 종양이 있는 경우는 대상에서 제외하였다. BCG치료전의 침윤도, 분화도, 재발횟수등은 Table 1에 요약하였다.

### 2) BCG치료방법(treatment protocol)

사용한 BCG는 Tice-Chicago strain을 계대배양하여 냉동건조 처리된 분말로서 그 투여방법은 BCG I Vial(120 mg, 1~8×10<sup>8</sup> 군집락형성단위<colony forming unit>)을 생리식염수 50 ml에 부유시켜서 주 1회 6주후 월1회 3개월로 모두 9회 요도카테터를 통해 방광내 주입을 원칙으로 하였고 상피내암인 경우는 한달간격으로 1년간 유지 치료(maintenance therapy)를 시행하였다. 환자는 2시간동안 체위를 방향전환하면서 BCG를 방광내 잔류케한후 배뇨하였다. 첫 방광경 검사는 BCG 6회 방광내 주입후 6주후에 하였다. 이때, 요세포검사와 방광점막 조직생검술도 동시에 시행하여 BCG 치료효과를 판단하였다. 방광경검사 자체보다는 조직학적, 그리고 요세포학적 결과에 의해 둘다 음성이면 완전반응, 둘중 어느 하나가 양성이면 무반응으로 분류하였다.

**Table 1.** Distribution of stage, grade, number of previous tumor recurrences, size, number of tumor and complications with relationship to recurrence in total patient population

	Total	No. tumor No. recurrences pts. (%)	Chi- Square	Prophylaxis			Ca in Situ			Residual		
				Total No. tumor No. recurrences pts. (%)	No. tumor No. recurrences pts. (%)	Chi- Square pts. (%)	Total No. tumor No. recurrences pts. (%)	No. tumor No. recurrences pts. (%)	Chi- Square pts. (%)	Total No. tumor No. recurrences pts. (%)	No. tumor No. recurrences pts. (%)	Chi- Square pts. (%)
Stage:												
Ta	6	0( 0 )		5	0( 0 )		0( 0 )	0( 0 )		1	0( 0 )	
T1	50	13(26.0)	P=0.4837	42	7(16.6)	P=0.5140	0( 0 )	0( 0 )	P=1.0000	8	6(75.0)	P=0.9394
CIS	8	3(37.5)		0	0( 0 )		8	3(37.5)		0	0( 0 )	
Grade:												
I	11	3( 0.27 )		10	2(20)		0( 0 )	0( 0 )		1	1(100)	
II	38	10(26.3)	P=0.3697	28	5(17.8)	P=0.4959	3	1(33.3)	P=0.8007	7	4(57.1)	P=0.7238
III	15	3(20)		9	0( 0 )		5	2(40.0)		1	1(100)	
Previous No. Tm. recurrences:												
0	43	13(30.2)		30	6(20.0)		7	2(28.6)		6	5(83.3)	
1-2	18	2(11.1)	P=0.2866	17	1( 5.9 )	P=0.558	0	0( 0 )	P=1.4020	1	1(100)	P=0.2100
>3	3	1(33.3)		0	0( 0 )		1	1(100)		2	0( 0 )	
Size:												
<3 Cm	26	6(23.1)	P=0.8957	22	5(22.7)		—	—		4	1(25.0)	
>3 Cm	30	7(23.3)		25	2( 8.0 )	P=0.2096	—	—		5	5(100)	P=0.1229
Number of Tm.:												
Single	25	4(16.0)	P=0.9577	25	4(16.0)	P=0.9577	—	—		0	0( 0 )	
Multiple	31	13(29.0)		22	3(13.6)		—	—		9	6(66.7)	P=1.0000
Sex:												
Male	52	12(23.1)	P=0.4087	38	6(15.8)	P=0.7058	7	2(28.6)	P=0.4497	7	4(57.1)	P=0.1091
Female	12	4(33.3)		9	1(11.1)		1	1(100)		2	2(100)	
Complication:												
No	2	0( 0 )		2	0( 0 )		0( 0 )	0( 0 )		0	0(100)	
mild	47	8(17.0)	P=0.0584	37	2(54.1)	P=0.0003	3	1(33.3)	P=1.4493	7	5(71.4)	P=0.2930
Severe	15	8(53.3)		8	5(62.5)		5	2(40.0)		2	1(50.0)	

### 3) 방광점막 조직 검사

방광점막조직 생검은 64예중 38예에서 BCG치료 종료후 6주에 시행하여, 육아종 형성 유무를 무작위 후향성 방법으로 조사하였다.

### 4) PPD 피내반응검사

전례에서 BCG치료전후 PPD피내 반응검사(0.1 ml intermediate strength, 5TU)를 실시하였고 그 결과를 48시간 전후에 경화된 피부의 지름이 1 cm 이상인 경우를 양성으로 판정하였다.

### 5) 추적관찰 및 통계처리

환자를 치료종결후 첫 2년간은 매 3개월마다 그 다음 2년간은 6개월마다 그 후부터는 매년 1회씩 요세포 검사 및 방광경검사를 하도록 하였으며, 방광경검사상 이상이 보이거나 양성 요세포 검사가 나오면 방광조직 생검을 추가 시행하였다. 치료에 실패한 경우,

암진행이 없는 것으로 판단되면, 2차적으로 BCG치료를 재실시하였다. 통계학적 분석은 “Epilogue Plus” statistical software를 이용한 Kaplan-Meier 생존곡선에 의한 재발양상을 비교하였고, 검정은 chi-square 및 Wilcoxon test를 이용하였다.

## 결 과

전체 환자의 추적관찰 기간은 6개월에서 65개월사이이며 평균 36.0개월이었다. 치료효과를 요약하면 총 64예중 48예(75.0%)에서 완전반응을 보였으며 치료군에 따른 반응률은 예방적치료군 47예중 40예(85.1%), 상피내암은 8예중 5예(62.5%), 잔류암은 9예중 3예(33.3%)에서 각각 완전반응을 보였다(Table 2). 위의 결과를 Kaplan과 Meier 곡선에 의한 재발간격 및 생존률을 치료군에 따라 Fig. 1에 도시하였다. 그리고 전체환자의 치료과정을 Fig. 2에 요약하였다.

BCG치료 전후의 PPD 피내반응은 통계학적 유의

Table 2. Complete response rate according to treatment groups

Groups	Complete responders/Total No. pts.(%)	Mos. mean follow-up from BCG (Range)
Prophylaxis	40/47(85.1)	45.3(6-65)
CIS	5/ 8(62.5)	30.3(6-62)
Residual tumor	3/ 9(33.3)	32.5(7-60)
Total	48/64(75.0)	36.0(6-65)

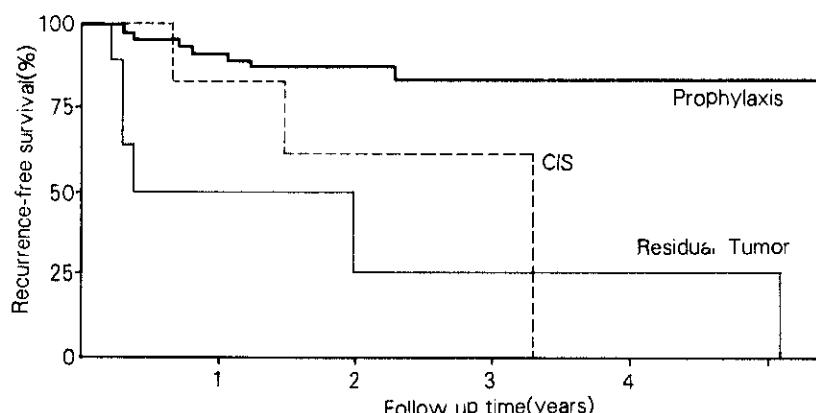


Fig. 1. Kaplan-Meier curve for interval to recurrence according to treatment groups after BCG.

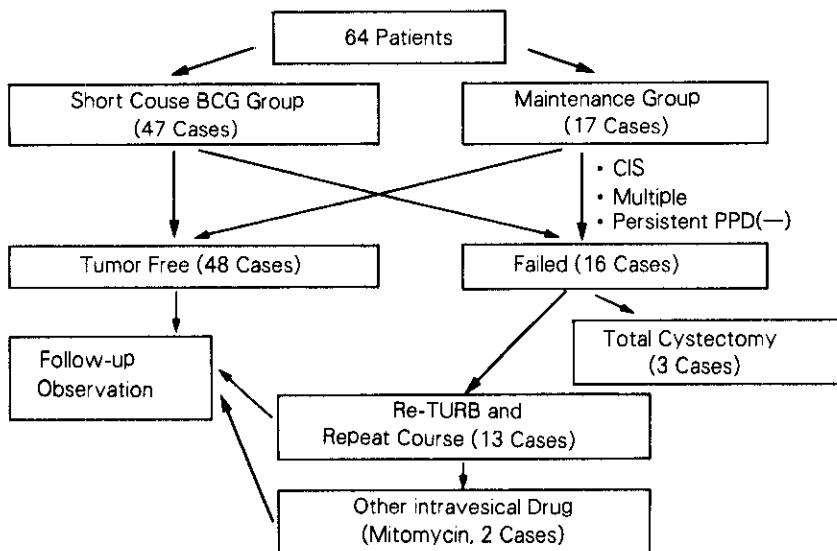


Fig. 2. 64 patients who entered protocol.

성이 높았다( $p=0.0028$ )(Table 3). 양전된 경우 41예 중 11예(26.8%)가 치료실패한 반면, 음전인 경우 6예 중 3예(50%)에서, BCG치료전 양성반응인 15예중 1예(6.6%)에서 각각 치료실패하였다. 육아종형성은 BCG 치료후 방광점막 조직생검을 시행한 총 38예중 25예였으며, 이중 4예(16%)가 치료실패한 반면 육아종이 형성되지 않은 13예중 8예(61.5%)가 실패하여 통계학적 유의성이 있었다( $p=0.0265$ )(Table 3). 합병증은 통계학적 유의성이 경계부에 있었다( $p=0.0584$ )(Table 1). 그러나 침윤도, 분화도, 종양크기, 다발성, 성별 및 BCG치료전 재발횟수 등은 통계학적 유의성이 없었다( $p>0.05$ )(Table 1).

## 고 찰

표재성 방광암은 환자들에게 다양한 위험도를 가지고 있다. 대부분은 경요도적 절제술로 효과적인 치료가 이루어지고 있으나 재발과 침윤성 진행이 항상 문제가 되고 있다. 1990년 미국 SUO(Society of Urologic Oncology)에서는 ① 방광내주입요법에 저항하는 경우, ② T<sub>1</sub> 병기, ③ 전립선요도 침범인 경우를 문제의 표재성 방광암으로 정의하여 집중 토의하였다<sup>8)</sup> 따라서, 치료방향을 결정하는데 어려움을 유발시키기

도 한다는 사실이 중요한 문제가 된다.

방광은 특유의 해부학적 위치 및 모양으로 경요도 카테터를 통한 방광내 약물주입으로 국소치료가 쉬워 비뇨기과 의사들에겐 수용이 잘되는 치료법으로 애용되었다. 그러나 어떤 환자에게 어떠한 약을 써야하며 얼마동안 할 것인가에 대해서는 최근 15여년간 수많은 문헌 보고가 되고 있으나 일치되는 결론은 없다. 비록 재발률을 감소시킨다거나 재발간격을 연장한다는 보고는 있으나 마지막 결론은 회의적이거나 요원하며, 생존율을 연장시키고 침윤성 진행에 영향을 미친다는 사실도 믿을 만한 자료가 없다는 데 의견을 일치하고 있는 실정이라 최근에는 표재성 방광암의 예방 및 치료에 커다란 딜레마를 던져주고 있다<sup>9,10)</sup>. 그러므로 치료 실패자를 조기에 발견하여 침윤 및 전이로 발전하기 전에 더 적극적인 치료법으로 대처시킬 수 있도록 정확한 예후지표의 필요성이 요구되었다. 이런 연구는 BCG를 사용한 경우에서 주로 행하여져 왔으며 PPD 피내반응검사, 방광점막생검상 육아종형성, flow cytometry 등이 예후인자로서 중요검사에 포함되었다<sup>11,12)</sup>. BCG치료의 예후인자를 파악하여 환자의 예후를 예측하고 그에 따라서 환자를 치료하려는 노력이 여러방법으로 행하여져 왔으나 확실한 방법은 없어 예전부터 임상적으로 쉽게 얻을 수 있는 정보 즉, 고유

Table 3. Purified protein derivative skin test responsiveness and granuloma formation after BCG therapy in 64 patient subgroups

	Total No. tumor		Prophylaxis		Ca in Situ		Residual	
	No. recurrences pts.	Chi-Square (%)	Total No. tumor	No. recurrences pts.	Total No. tumor	Chi-Square pts. (%)	Total No. tumor	Chi-Square pts. (%)
PPD Conversion (pos. PPD)	41	11(26.8)	32	5(15.6)	3	2(66.7)	6	4(66.7)
PPD Nonconversion (neg. PPD)	6	3(50.0)	P=0.0028	4	2(50.0)	P=0.0158	1	0(0)
Previously PPD sensitized	15	1(6.7)		11	0(0)		2	0(0)
Granuloma present	25	4(16.0)	P=0.0265	17	2(40.0)	P=1.0000	5	2(40.0)
Granuloma absent	13	8(61.5)		11	0(0)		0(0)	2(100)

총 침윤, 저세포분화도(high grade), 상피내암동반여부, 크기(5 cm 이상) 등을 암진행의 위험인자로 제시되었다. Lamm은 고유종 침윤만이 유일한 BCG치료의 예후에 나쁜 영향을 미친다고 하였으나, 고유종 침윤이 있더라도 BCG치료방법을 부정하지는 않았다. 왜냐하면, 대부분에서 성공적으로 치료될 수 있었기 때문이다. 그리고 나이, 성별, 인종, PPD 피내반응, 다발성, 요세포학적 검사, flow cytometry, 방광내 항암제 치료과거력 등은 암진행을 예측할 수 없다<sup>[13]</sup>고 하였다. 또한 추적관찰에서 BCG치료후 3개월째 보다는 6개월째 평가함으로써 더 정확한 결정을 할 수 있다고 하였으며, 고유종 침윤 종양이 BCG치료후에 실패한다는 사실 자체가 향후 암진행의 위험인자로써 최고의 지표가 된다고 하였다. Bretton 등<sup>[14]</sup>은 BCG치료 반응기간이 짧은 종양일수록 재발후 1~2년내 침윤 및 전이성으로 진행되므로 적극적인 대처요법이 필요하다고 하였다. Catalona 등<sup>[15]</sup>은 2번이상 시도한 BCG치료에서 침윤 및 전이성 진행이 각각 30%, 50%였다고 보고하였으며, 다른 연구자에서도 BCG치료 중이거나 치료직후에 진행이 계속된다<sup>[16,17]</sup>고 보고하고 있다. BCG치료전수가 증가함에 따라 치료에 반응하지 않는 수가 증가할 것으로 기대하여 이러한 환자들이 요주의 대상으로 더욱 부각될 것이다<sup>[18]</sup>.

Lamm 등<sup>[19,20]</sup>이 처음으로 BCG치료후 PPD 피내반응검사가 양전화된다는 것을 보고하였고 후에 치료결과와 유의한 상관관계가 있음을 보여주었다. 최근에 Lamm<sup>[21]</sup>은 60명의 BCG치료 환자중 치료후 양전화된 경우, 96%가 재발이 없었으며 양전화 안된 경우에는 67%에서 재발이 없었다고 보고하였다. 저자들의 경우 BCG 치료 전후 PPD 피내반응 양전화된 경우 41예중 11예(26.8%)가 치료 실패한 반면, 음전인 경우 6예중 3예(50%)에서, 치료실패하여 통계학적 유의성이 높았다. 육아종형성도 전체환자에서 BCG치료 효과와 통계학적 유의한 상관관계가 있음을 보여주었지만, 둘다 개개인의 치료반응의 예후지표로서 적용하기에는 충분치 않았다. Schellhammer 등<sup>[17]</sup>은 28예의 BCG치료경험에서 반응자중 60%에서, 비반응자중 38%에서 각각 육아종 형성을 보여 평균 10.2개월 추적관찰의 치료반응 결과, 유의한 차이가 있음을 보고하였다. Herr 등<sup>[4]</sup>도 초기경험에서 30예의 BCG반응자중 17예(57%)에서 육아종 형성을 보이면서 18개

월이상 재발이 없었다고 하였다. 그러나, PPD 피내반응검사와 육아종 형성이 치료반응과 상관관계를 볼 수 없다는 보고도 있다. Pinsky 등<sup>16)</sup>은 61%에서 PPD 피내반응이 양전화되었으나 치료반응과는 상관관계를 볼 수 없다고 하였다. Badalament 등<sup>21)</sup>은 다변수분석에서 PPD 피내반응이 예후지표로서 중요하다고 하였으나, 그자체만으로서는 개개인에 대해 예후를 예측할 수 없고 치료반응의 정보는 제공한다고 하였다. Kelley 등<sup>11)</sup>은 62예에서 PPD 피내반응 양전인 경우 77%, 음전인 경우 34%에서 암재발이 없어 통계학적 유의성( $p=0.0006$ )을 보고하였고, 육아종 형성인 경우 77%, 없는 경우 32%에서 각각 암재발이 없어 통계학적 유의성( $p<0.003$ )을 보여 BCG치료 반응에서 면역학적 연관이 있음을 시사하였다. 그러나 위양성을과 위음성을이 각각 23%, 32%가 관찰되었으며, BCG의 충분한 면역학적 특이성의 결핍으로 정확한 예후지표로 사용하기에는 미흡하다고 하였다. 후에, Torrence 등<sup>23)</sup>은 Kelley등의 보고에다 42예를 추가한 총 104예의 추적관찰에서 육아종형성은 치료반응과 상관관계가 없다고 하였다. 또한 종양침윤도, 세포분화도, BCG치료전 재발횟수 등도 치료반응과 비교조사한 결과 유의한 상관관계가 관찰되지 않았음을 보고하였다. 저자들의 경우에서도 BCG합병증 유무가 통계학적 유의성이 경계부에 있었을 뿐 침윤도, 분화도, 종양크기, 다발성, 재발횟수 등은 통계학적 유의성이 없었다. 최근의 flow cytometry 연구에서 BCG치료한 방광세척액중 aneuploid나 hyperdiploid가 증가한다<sup>16)</sup>는 사실이 예후와 관계있을 것이라는 희망을 주고 있으나, 염증세포때문에 기술적으로 위양성을 증가시킨다는 단점이 있다. Bretton 등<sup>24)</sup>은 BCG치료후 6개월째 실시한 flow cytometry에서 음성인 경우, BCG 치료반응 및 암진행 여부에 중요한 예후지표가 된다고 보고하였다. 이상 현재까지 BCG치료반응을 정확히 예측하는 예후지표는 없다고 생각되며, 항후 침윤 및 전이성으로 진행되기 전에 조기에 다른 치료법으로 대처할 수 있도록 충분한 특이성을 지닌 새로운 예후지표들이 개발되어야 할 것이다.

## 결 론

BCG방광내 주입요법을 시행한 환자에서 정확한 치

료반응의 예후지표는 문현상 논란중이며, PPD 피내반응 양전화, 육아종형성 및 합병증 즉, 방광자극증상이 전체적으로 통계학적 유의성이 있는 것으로 보였다. 그러나 정확한 예후지표로서 환자 개개인에 적용하기에는 이들 지표가 면역학적 특이성 결핍등의 원인으로 충분치 않을 것으로 생각되며, 단지 치료적 효율성을 시사할 수 있을 것으로 간주하였다.

## REFERENCES

- 1) Soloway MS: Rationale for intensive chemotherapy for superficial bladder cancer. *J Urol* **123**: 461, 1980
- 2) DeKernion JB, Huany MY, Linder A, Smith RB, Kaufman JJ: The management of superficial bladder tumors and carcinoma in situ with intravesical bacillus Calmette-Guerin. *J Urol* **133**: 598, 1985
- 3) Morales A, Eidinger D, Bruce AW: Intracavitary bacillus Calmette-Guerin in the treatment of superficial bladder tumors. *J Urol* **116**: 180, 1976
- 4) Herr HW, Pinsky CM, Whitmore WF, Sogani PG, Oettgen HF, Melamed MR: Experience with intravesical bacillus Calmette-Guerin therapy of superficial bladder tumors. *Urology* **25**: 119, 1985
- 5) Brosman SA: Experience with bacillus Calmette-Guerin in patients with superficial bladder cancer. *J Urol* **128**: 27, 1982
- 6) Herr HW, Badalament RA, Amato DA, Laudone VP, Fair WR, Whitmore WF: Superficial bladder cancer treated with bacillus Calmette-Guerin: a multivariate analysis of factors affecting tumor progression. *J Urol* **141**: 22, 1989
- 7) Herr HW: Progression of stage T<sub>1</sub> bladder tumors after intravesical bacillus Calmette-Guerin. *J Urol* **145**: 40, 1991
- 8) Montie JE: Problematic superficial carcinoma of the bladder: introduction. *Semin Urol* **8**: 247, 1990
- 9) Vogeli T, Ackerman R: When does superficial bladder cancer resist intravesical therapy. *Semin Urol* **8**: 248, 1990
- 10) Herr HW, Jakes G, Sheinfeld J: The T<sub>1</sub> bladder tumor. *Semin Urol* **8**: 254, 1990
- 11) Kelley DR, Haaff EO, Becich M, Lage J, Bauer WC, Dressner SM, Catalona WJ, Ratliff TL: Prognostic value of purified protein derivative

- skin test and granuloma formation in patients treated with intravesical bacillus Calmette-Guerin.* *J Urol* **135**: 268, 1986
- 12) Staiano-Coico L, Huffman J, Wolf R, Pinsky CM, Herr HW, Whitmore WF, Oettgen HF, Darzykiewicz Z, Melamed MR: *Monitoring intravesical bacillus Calmette-Guerin treatment of bladder carcinoma with flow cytometry.* *J Urol* **133**: 786, 1985
- 13) Herr HW, Badalament RA, Amato DA, Laudone VP, Fair WR, Whitmore WF: *Superficial bladder cancer treated with bacillus Calmette-Guerin: a multivariate analysis of factors affecting tumor progression.* *J Urol* **141**: 22, 1989(editorial comment)
- 14) Bretton PR, Herr HW, Kimmel M, Whitmore WF, Laudone V, Oettgen HF, Fair WR: *The response of patients with superficial bladder cancer to a second course of intravesical bacillus Calmette-Guerin.* *J Urol* **143**: 710, 1990
- 15) 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* **137**: 220, 1987
- 16) Pinsky CM, Camacho FJ, Kerr D, Geller NL, Klein FA, Herr HW, Whitmore WF, Oettgen HF: *Intravesical administration of bacillus Calmette-Guerin in patients with recurrent superficial carcinoma of the urinary bladder: report of a prospective, randomized trial.* *Cancer Treat Rep* **69** : 47, 1985
- 17) Scheilhammer PF, Ladage LE, Fillion MB: *Bacillus Calmette-Guerin for superficial transitional cell carcinoma of the bladder.* *J Urol* **135**: 261, 1986
- 18) 박철희, 이성준: 표재성방광암의 BCG방광내 주입요법. 대한비뇨기학회지 **29**: 387, 1988
- 19) Lamm DL, Thor DE, Harris SC, Reyna JA, Stogdill VD, Radwin HM: *Bacillus Calmette-Guerin immunotherapy of superficial bladder cancer.* *J Urol* **124**: 38, 1980
- 20) Lamm DL, Thor DE, Stogdill VD, Radwin HM: *Bladder cancer immunotherapy.* *J Urol* **128**: 931, 1982
- 21) Lamm DL: *Bacillus Calmette-Guerin immunotherapy for bladder cancer.* *J Urol* **134**: 40, 1985
- 22) Badalament RA, Herr HW, Wong GY, Gnecco C, Pinsky CM, Whitmore WF, Fair WR, Oettgen HF: *A prospective randomized trial of maintenance versus nonmaintenance intravesical bacillus Calmette-Guerin therapy of superficial bladder cancer.* *J Clin Oncol* **5**: 441, 1987
- 23) Torrence RJ, Kavoussi LR, Catalona WJ, Ratliff TL: *Prognostic factors in patients treated with intravesical bacillus Calmette-Guerin for superficial bladder cancer.* *J Urol* **139**: 941, 1988
- 24) Bretton PR, Herr HW, Kimmel M, Fair WR, Whitmore WF, Melamed MR: *Flow cytometry as a predictor of response and progression in patients with superficial bladder cancer treated with bacillus Calmette-Guerin.* *J Urol* **141**: 1332, 1989