

표재성 방광암 환자에 대한 BCG 방광내 주입요법; 장기적 추적관찰의 결과

계명대학교 의과대학 비뇨기과학교실

서원교 · 박철희 · 김천일 · 이성준

=Abstract=

Intravesical Bacillus Calmette-Guerin Therapy of Superficial Bladder Tumor: Result of Long-Term Follow-Up

Weon Kyo Seo, Choal Hee Park, Chun Il Kim and Sung Choon Lee

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

Purpose: Bacillus Calmette-Guerin (BCG) is the most effective intravesical agent for patients with superficial bladder cancer, but the long-term efficacy of BCG has not been established. We report our long-term experience of intravesical BCG therapy in the recurrence and progression for superficial bladder cancer.

Patients and Methods: Between 1985 and 1993, high risk patients with superficial bladder cancer were received complete TURB plus intravesical BCG (n=77). 120mg Tice-Chicago strain BCG was administered weekly for 6 weeks and then monthly for 3 months. Patients were considered treatment failure if either urinary cytology or biopsy results were positive for tumor on every 3 to 6 months followup examination. All patients reported have had a minimum 2-year followup, with the mean of 63 months.

Results: The 1st course of BCG was successful in 47 (66%) of 71 patients treated for prophylaxis and 3 (50%) of 6 treated for carcinoma in situ. Subsequent progression of disease occurred in 6 patients (8%) and cystectomy was performed in 2 patients (3%). The response rate for the total patients population treated with the 1st course was 65% (50 of 77). Of 27 patients who failed the 1st treatment course 21 patients were given the 2nd BCG treatment course. Of the 2nd BCG course, subsequent progression of disease occurred in 3 patients (14%), and cystectomy was performed in 2 patients (9%). Thirteen (68%) had complete response and 5 (26%) had new tumors, who had rendered free of disease after TURB plus intravesical therapy (mitomycin and/or BCG). Although serious BCG complications (hepatitis, miliary Tbc, sepsis) were observed in 2 patients, side-effects were self-limiting and well controlled in the majority of patients (fever, bladder irritability, and hematuria).

Conclusions: Intravesical BCG therapy seems to be effective to prevent recurrence and progression of superficial bladder cancer with long-term follow-up. However, we must note the possibility of fatal generalized complications in patients with grossly trauma of lower urinary tract.

Key Words: BCG, Superficial bladder tumor, Long-term efficacy.

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 알려져 있다^{1,2}. 따라서 재발과 진행을 막기 위해 여러가지 항암제 및 면역 요법제의 방광내 주입법이 연구되어 왔으며, 그중 BCG 방광내 주입요법은 재발성 및 상피내암 치료에 효과적이며 56~79%의 반응률을 나타낸다고 보고^{3,4}된 바 있다. 그러나 BCG의 표재성 방광암에 대한 초기의 높은 반응률에 비해 장기적 치료효과에 대해서는 60%전후로 떨어지는 것으로 보고⁵되고 있다.

이에 저자들은 표재성 방광암 환자를 중 재발의 위험성이 높은 군에 대해 BCG 방광내 주입요법 후 장기적 추적관찰의 결과에 대해 알아보고자 하였다.

대상 및 방법

1) 대상 환자

1985년 7월부터 1993년 12월까지 8년 6개월간 본원 비뇨기과에 입원하여 경요도적 방광암 절제술후 표재성 방광암으로 진단받은 환자들 중에서 재발의 위험성이 높은 것으로 판단되는 77례의 환자를 대상으로 장기간 추적관찰하였다. 성별 분포는 남자 62례, 여자 15례였고 연령은 38세부터 79세로 평균 57세였다. 모든 환자들은 24개월 이상 추적관찰되었으며 평균 추적관찰기간은 63개월이었다. 환자를 치료목적에 따라 재발 예방군 (71례), 상피내암군 (6례)로 구분하였으며, 재발예방군에 적용되는 기준은 Ta-T1으로서 과거력상 한번 이상의 재발력이 있거나, 고유층 (laminar propria) 암침윤 (stage T1), 고악성도 (grade III), 3개 이상의 종양수 (다발성), 3cm이상의 종양크기, 1년내 3회이상의 재발력, 상피내암 동반이 있는 경우 등에서 한가지 이상에 해당되는 환자를 대상으로 하였다. 그러나 동시에 발생하는 다른 악성 질환이 있거나, 상부요로계에 종양이 있는 경우는 대상에서 제외하였다 (Table 1).

2) BCG 치료방법 (treatment protocol)⁶

사용한 BCG는 Tice-Chicago strain을 계대배양하여 냉동건조한 분말로 그 투여방법은 BCG 1 Vial [120 mg, 1~8×10⁸ 관집락형성단위 (colony forming unit)]을 생리식염수 50 ml에 부유시켜서 주 1회 6주후 월 1회 3개월로 모두 9회 요도카테타를 통해 방광내 주입을 원칙으로 하였고 상피내암인 경우는 한달간격으로 1년간 유지 치료(maintenance therapy)를 시행하였다. 환자는 2시간 동안 체위를 바꾸면서 BCG를 방광내 잔류케한 후 배뇨하였다. 첫 방광경검사는 BCG 6회 방광내 주입후 6주후에 하였다. 이때, 요세포검사와 방광점막 조직생검술도 동시에 시행하여 BCG치료효과를 판단하였다. 방광경검사 자체보다는 조직학적, 그리고 요세포학적 결과에 의해 둘다 음성이면 완전반응, 둘중 어느 하나가 양성이면 무반응으로 분류하였다.

3) 추적관찰

환자를 치료종결후 첫 2년간은 매 3개월마다 그 다음 2년간은 6개월마다 그후부터는 매년 1회씩 요세포 검사 및 방광경검사를 하도록 하였으며, 방광경검사상 이상이 보이거나 양성 요세포검사가 나오면 방광조직 생검을 추가 시행하였다. 치료에 실패한 경우 암진행이 없는 것으로 판단되면, 2차적으로 BCG치료를 재실시하였다.

결 과

전체 환자의 추적관찰기간은 24개월에서 125개월사이이며 평균 63개월이었다. 치료효과를 요약하면 일차 BCG방광내 주입한 총 77례중 50례 (65%)에서 완전반응을 보였으며 치료군에 따른 반응율은 예방적치료군 71례중 47례 (66%), 상피내암군은 6례중 3례 (50%)에서 각각 완전반응을 보였다. 일차 BCG 치료 후 재발한 환자 27례중 21례에서 2차 BCG 방광내주입요법을 시행하였으며 나머지 6례는 침윤성 방광암으로 인해 2례 (3%)에서 광범위 방광적출술을 시행하였으며, 꿀반내 임파선 전이로 인해 4례 (5%)에서 전신적 M-VAC 화학치료를 시행하였다. 이차 BCG 방광내 주입한 총 21례중 13례 (68%)에서 완전반응을 보였으며 치료군에 따른 반응율은 예방적치료군 19례중 11례 (58%), 상피내암은 모

Table 1. Patients characteristics

Prognostic factors	CIS (n=6)	Prophylaxis (n=71)	Total (n=77)
Mean age (years)	57	58	58
Sex (male/female)	6/0	56/15	61/15
Tumor stage			
Ta/T1/Tis	0/0/6	42/29/0	42/29/6
Tumor grade*			
I / II / III	0/0/6	2/43/13	2/43/19
Multiplicity (single/multiple)		36/35	36/35
Size (<3cm/≥3cm)		41/30	41/30
Prior intravesical chemotherapy		10	10

*Mostofi grade.

Table 2. Complications in 77 patients after BCG intravesical instillation

Complications	Clinically	
	Significant (3~4*)	Insignificant (1~2*)
Dysuria	1 (1%)	56 (73%)
Hematuria	3 (4%)	10 (13%)
Flu-like Sx		8 (10%)
Fever (>38.5°C)		4 (5%)
Arthralgia		4 (5%)
Skin rash		1 (1%)
Skin abscess		1 (1%)
Pruritus		1 (1%)
Epididymitis		1 (1%)
Lymphadenopathy	1 (1%)	
Pyelonephritis	1 (1%)	
Pneumonitis, interstitial	1 (1%)	
Hepatitis	2 (3%)	
BCG sepsis	2 (3%)	

*By WHO toxicity classification: 0=none, 1=mild/transient, 2=moderate 3=severe, 4=life-threatening. Patients may have had >1 complication.

두 (100%)에서 각각 완전반응을 보였다. 이차 BCG 치료후 재발한 환자 8례중 4례에서 3차 BCG 또는 Mitomycin 방광내주입요법을 시행하여 완전반응을 보였으며, 침윤성 방광암으로 인해 2례에서 광범위 방광적출술을 시행하였고, 입과선 전이로 인해 1례에서 전신적 M-VAC 화학치료를 시행하였다 (Fig. 1, 2).

BCG 방광내 주입요법으로 인한 부작용은

51례 (75%)에서 빈뇨와 배뇨통, 요도의 통증 등 방광의 자극증상을 호소하고 있었으나 대부분 7일내에 증상이 소실되었고 밸얼 등의 전신적인 증상을 호소하는 경우가 3례 (5%)에서 있었으며 이중 전신적인 결핵균의 감염으로 인하여 isoniazid 등의 항결핵제의 투여를 필요로 했던 경우는 2례 (3%)였다 (Table 2).

고 쳐 쟈

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 방광내 주입요법에 저항하는 경우, T1 병기, 전립선요도 침범인 경우를 문제의 표재성 방광암으로 정의 하여 집중 토의하였다⁷. 따라서, 이런 경우 치료 방향을 결정하는데 어려움을 유발시키기도 한다는 사실이 중요한 문제가 되었다. 방광은 특유의 해부학적 위치 및 모양으로 경요도카테터를 통한 방광내 약물주입으로 국소치료가 쉬워 비뇨기과 의사들에겐 수용이 잘되는 치료법으로 애용되었다. BCG의 방광내 주입요법은 1976년 Morales 등⁸이 최초로 9례의 환자를 대상으로 임의로 120mg의 Pasteur균주의 BCG를 사용하여 89%의 재발방지효과를 보고한 이래 활발히 사용되어 여러 저자들이 이의 우수한 효과들을 보고하고 있다. 그러나 어떤 환자에게 어떤 약을 써야하며 얼마동안 할 것인가에 대해서는 최근 15년간 수많은 문헌 보고가 되고 있으나 마지막

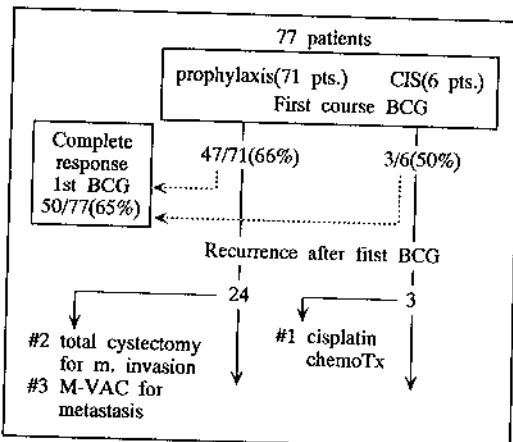


Fig. 1. Patient outcome after first course of BCG.

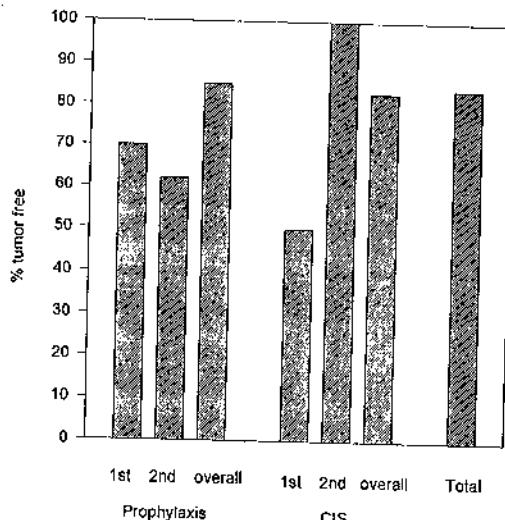


Fig. 3. Response to 1st or 2nd course of BCG.

결론은 회의적이거나 요원하며, 생존을 연장시키고 침윤성 진행에 영향을 미친다는 사실도 믿을 만한 자료가 없다는데 의견을 일치하고 있는 실정이라 표재성 방광암의 예방 및 치료에 커다란 딜레마를 던져주고 있다.^{8,9}

BCG 균주는 Tice, Pasteur, Connaught, Moreau, Tokyo, Glaxo 등의 균주가 사용되어 왔는데 Glaxo균주가 효과가 없다는 것이 밝혀진 것을 제외하면¹⁰ 균주에 따른 치료효과에 있어서는 대동소이한 결과를 보이고 있는 것으로 생각되고 있다. 또한 방광내 주입과 아울러 피내주사를 병용하는 방법이 시도되어 왔는데 이는 방광에만 주입하는 방법에 비해 큰 차이를 보이지 못하는 것으로 생각되어 최근에는 시도되고 있지 않다.¹¹

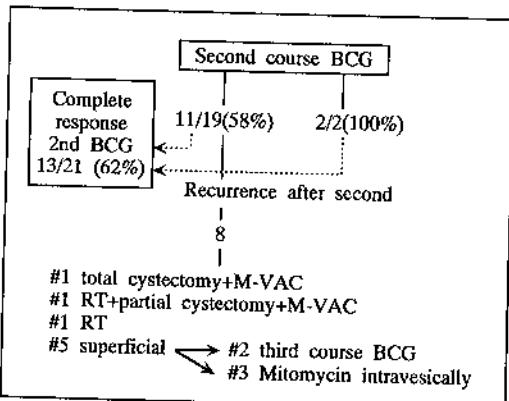


Fig. 2. Patient outcome after second course of BCG.

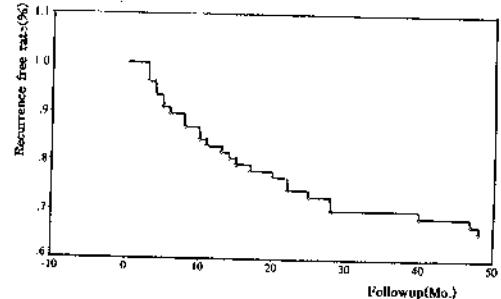


Fig. 4. Recurrence free rate after TURB in 1st course of BCG.

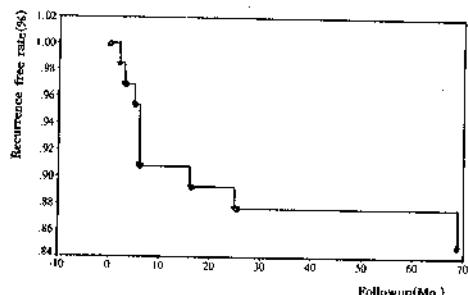


Fig. 5. Recurrence free rate after TURB in 2nd course of BCG.

BCG 투여방법에 있어서의 가장 큰 논란은 BCG의 투여기간에 대한 것이다. 대부분의 저자들이 BCG의 초기 치료로서 6회간 방광내에 주입하는데는 의견의 일치를 보고 있으나 그 후 지속적으로 BCG의 유지요법을 시행하는 데는 여러가지 상반된 견해가 있다. Hudson 등¹²은 초기 BCG요법을 시행한 후 유지요법을 시행하는 것이 BCG의 재발방지효과를 항진시키지 못하고 부작용만을 증가시킨다고 보고한 바 있다. 그러나 Lamm 등¹³은 BCG가 면역체계에 작용하여 항암효과를

보인다는 것을 근거로 하여 BCG의 유지요법이 필수적이며 BCG 유지요법을 시행함으로써 장기적인 항암효과를 보일 수 있다고 보고하였다. BCG 유지요법의 의미 및 효과에 대해서는 보다 많은 연구가 필요할 것으로 생각되는데 본 연구에서 BCG가 재발의 위험성이 높은 환자들에 있어서 장기추적에서 좋은 재발방지 효과를 보이고 있으나 그 이유가 본 연구에서 BCG 유지요법을 시행하였기 때문인지 또는 장기적인 BCG 자체의 효과때문인지는 불명확하며 이에 대한 지속적인 연구가 필요하리라 생각된다 (Fig 3,4,5).

표재성 방광암에 대한 BCG의 항암효과가 임상적으로 비록 충분한 정도는 아니지만 어느정도 효과를 보이고 있다고 생각되는데, 그 작용기전은 아직 확실치는 않지만 면역학적 기전을 통하여 나타나리라는 여의가지 증거가 축적되어 있다. 방광내 주입요법후 PPD에 대한 항체 및 인터페론이 형진된다는 보고¹⁴와 요증 interleukin-2가 형진된다는 관찰결과¹⁵가 있으며 BCG치료후 방광점막에 주로 T임파구를 주축으로 한 단핵세포의 침착이 관찰되며¹⁶ 흥선이 없는 누드생쥐에서는 BCG 방광내주입요법이 효과가 없으나 BCG에 감작된 정상 생쥐로부터 비장세포를 입양이식함으로써 BCG의 항암효과가 나타난다는 Ratliff 등의 관찰결과^{17,18}를 비롯하여 여러가지 실험적 및 임상적 결과들이 이를 뒷받침하고 있다. 저자들의 경우는 Tice-Chicago strain BCG를 고위험군 77례를 대상으로 주 1회 6주와 월 1회 3개월 간의 간격으로 총 9회 방광요법으로 치료하여 평균 63개월 추적기간동안 예방적 치료군은 66%, 상피내암군은 50%의 치료반응률을 얻었다. 이러

한 결과는 다른 여러 보고자들과 비교할 만한 좋은 결과라고 판단되었다.

일차 BCG 방광내 주입요법을 시행한 후에 재발한 환자들에 대하여 2차 BCG요법을 시행할 것인가의 여부도 논란거리의 하나이다. Kelly 등¹⁹이나 Coplen 등²⁰은 처음 6주간의 BCG방광요법이 실패한 경우 다시 6주간 방광주입요법을 시행하여 탁월한 치료효과를 보였음을 보고한 바 있으나 Catalona 등²¹은 일차 BCG요법이 실패한 환자에 대하여 재차 BCG를 시도할 경우 치료효과는 감소하는데 반해 침윤성 종양이나 원격전으로 이행할 가능성이 증가하기 때문에 2차 BCG 방광내주입요법후에도 치료효과가 없는 환자에서는 다른 치료방법을 고려하는 것이 합당하리라고 주장한 바 있다. 저자들은 일차 BCG요법에 실패한 27례의 환자중 21례에서 2차 BCG요법을 시도하여 68%에서 재발방지효과를 관찰하였는데 이는 초기 BCG요법후에 재발한 경우 2차 BCG를 시도할 것인가에 대하여는 연구자들간에 아직 의견이 일치된 바는 없지만 저자들의 관찰결과로 볼 때 최소한 2차적인 BCG의 시도는 시행해 볼 만한 가치는 있다고 생각되며 향후 이에 대한 보다 광범위한 연구가 기대된다.

Harry 등²²은 고위험군의 표재성 방광암 환자 86례를 방광내 BCG주입을 한 군과 하지 않은 군으로 나누어 최소 10년간 추적관찰하였다. BCG를 투여한 군에서 초기 반응률이 80%였던 것에 비해 10년간 추적관찰시 반응률은 61.9%로 떨어졌다. 그러나 방광내 BCG를 주입하지 않은 군이 37%로 BCG를 주입한 군에 비해 상당히 낮은 장기간의 반응률을 나타냈다. 저자들의 경우도 최

Table 3. Schematic presentation of BCG sepsis in 2 cases

Protocol	Case 1	Case 2
Sex/Age	M/48	M/44
Grade/Stage	III/T1	II/T1
No. previous BCG treatment	6	6
Hours between BCG therapy and onset of sepsis	Ureteral orifice injury due to mucosal biopsy 24	Traumatic urethral catheter before BCG therapy 48
Clinical finding	Acute pyelonephritis Intersitial pneumonitis Acute renal failure	Leukopenia Hepatitis
Treatment of sepsis	INH, RIF, EMB, Cycloserine, Prednison (Good response)	INH, RIF, Cycloserine (Good response)

소한 2년간 추적 관찰하여 65%의 반응률을 보였으나, 대조군의 결핍으로 인해 정확한 결론은 내릴 수는 없었다.

한편, BCG의 독성은 하부요로의 손상 정도와 환자의 면역상태에 관련되어 있으며 BCG stain, 용량, BCG 주입기간이 길수록, 횟수가 많을수록 합병증의 빈도는 증가한다고 한다^{22,23}. 방광내 BCG주입에 따른 부작용은 크게 국소증상과 전신적 감염으로 나눌 수 있으며 보고된 국소증상들로는 배뇨통, 빈뇨 등의 방광자극증상, 혈뇨, 무력감과 감기증상, 관절통, 퍼부발진 및 농양, 가려움증, 고환/부고환염, 방광위축 등이 있다²⁴. 이러한 국소증상들은 BCG주입 후 수시간에서 수일 이내에 발생하며 대개는 저절로 좋아지거나 INH를 3~10일 정도 투여함으로서 예방될 수 있다^{24,25}. Lamm 등²³은 항결핵제 재 투여를 필요로 하는 심한 국소증상은 6%에서 발생하였다고 보고하였으며 저자들의 경우도 8% (6례)에서 발생하였다. 이러한 국소부작용에 비해 전신적 BCG감염은 드물게 발생하는데 몇몇 보고들에 따르면 대개 그 빈도는 2% 이하인 것으로 보고되고 있다. 저자들의 경우는 오직 3% (2례)에서 전신적 BCG감염을 관찰할 수 있었다. 그러나 전신적 BCG감염은 치명적이며 때로는 사망에 이르기 때문에 예방이 가장 중요한 치료일 것이다. 전신적 BCG감염 환자의 약 67%에서 요도 카테터 삽입에 따른 손상, 광범위한 방광종양 절제, 방광조직 점막 검사, 심한 방광염 증상이 있었던 것으로 알려져 있으며²⁶, 골반 방사선 치료나 prednisolone 치료로 인한 면역이 억제된 환자에서 방광내 BCG주입에 따른 전신적 BCG감염이 보고되고 있다²⁷. 이러한 위험 요소가 있는 환자들은 방광내 BCG주입을 연기하거나 예방목적의 항결핵약제 (INH, 300mg 3일간 투여) 투여 후 방광내 BCG주입을 고려해야 하겠다. 저자들의 경우는 요도 카테터로 인한 손상과 방광점막 조직검사로 인한 점막 손상으로 인해 2례에서 전신적 BCG감염이 있었으나 INH와 Cycloserin 투여 후 2례 모두에서 치료되었다 (Table 3).

결 론

대조군의 결핍으로 인해 BCG 방광내 주입요법의 장기간 효과를 판단하기는 어렵지만, 재발의 위험성이 높은 표재성 방광암의 BCG방광내

주입요법은 재발을 감소시키고 재발기간을 연장시키며, 재발된 경우에 있어서도 재발된 종양의 고유충 침범여부와 세포분화도, 숫자, 크기 등을 개선시키는 효과를 관찰할 수 있었다. 향후 BCG의 좀더 나은 항암효과를 위한 BCG의 용량, 투여방법, 치료기간, 유지요법의 여부 및 다른 약물과의 병합 등에 대한 보다 광범위하고 지속적인 연구가 필요하리라 생각된다.

REFERENCES

1. Soloway MS. Rationale for intensive chemotherapy for superficial bladder cancer. *J Urol* 1980; 123: 461-6.
2. Dekemion JB, Huany MY, Linda A, Smith RB, Kaufman JJ. The management of superficial bladder tumors and carcinoma in situ with intravesical bacillus Calmette-Guerin. *J Urol* 1985; 133: 598-601.
3. Morales A, Eidinger D, Bruce AW. Intracavitory bacillus Calmette-Guerin in the treatment of superficial bladder tumors. *J Urol* 1976; 116: 180-3.
4. Herr HW, Pinsky CM, Whitmore WF, Sogani PG, Oettgen HI, Melamed MR. Experience with intravesical bacillus Calmette-Guerin therapy of superficial bladder tumors. *Urology* 1985; 25: 119-23.
5. Brosman SA. Experience with bacillus Calmette-Guerin in patients with superficial bladder cancer. *J Urol* 1982; 27: 128-31.
6. 박철희, 김천일, 이성준. BCG 방광내 주입요법으로 치료한 표재성 방광암 환자의 예후 판정. *대한암학회지* 1991; 23: 835-42.
7. Montie JE. Problematic superficial carcinoma of the bladder: introduction. *Semin Urol* 1990; 8: 247-50.
8. Vogeli T, Ackerman R. When does superficial bladder cancer resist intravesical therapy. *Semin Urol* 1990; 8: 248-53.
9. Herr HW, Jakes G, Sheinfeld J. The T1 bladder tumor. *Semin Urol* 1990; 8: 254-61.
10. Kelly DR, Ratliff TL, Catalona WJ, Shapiro A, Lage JM, Bauer WC, et al. Intravesical bacillus Calmette-Guerin therapy for superficial bladder

- cancer: Effect of BCG viability on treatment results. *J Urol* 1985; 134: 48-53.
11. Herr HW, Pinsky CM, Whitmore WF, Sogani PC, Oettgen HF, Melamed MR. Long term effect of intravesical bacillus Calmette-Guerin on flat carcinoma in situ of the bladder. *J Urol* 1986; 135: 265-70.
 12. Hudson MA, Ratliff TL, Gillen DP, Haaff EO, Dresner SM, Catalona WJ. Single course versus maintenance bacillus Calmette-Guerin therapy for superficial bladder tumors. A prospective randomized trial. *J Urol* 1987; 138: 295-8.
 13. Lamm DL, Crawford ED, Blumenstein BA. Maintenance bacillus Calmette-Guerin immunotherapy of superficial bladder cancer: A randomized prospective Southwest Oncology Group study. *J Urol* 1992; 147: 274A.
 14. Winters WD, Lamm DL. Antibody response to bacillus Calmette-Guerin immunotherapy in bladder cancer patients. *Cancer Res* 1981; 41: 2672-6.
 15. Haaff EO, Catalona WJ, Ratliff TL. Detection of interleukin-2 in the urine of patients with superficial bladder tumor after treatment with intravesical BCG. *J Urol* 1986; 136: 970-4.
 16. Prescott S, James K, Busuttil A, Hargreave TB. HLA-DR expression by high grade superficial bladder cancer treated with BCG. *Br J Urol* 1989; 63: 264-9.
 17. Ratliff TL, Gillen D, Catalona WJ. Requirement of a thymus dependent immune response for BCG-mediated antitumor activity. *J Urol* 1987; 137: 155-8.
 18. Ratliff TL, Kavoussi LR, Catalona WJ. Role of fibronectin in intravesical BCG therapy for superficial bladder cancer. *J Urol* 1988; 139: 410-4.
 19. Coplen DE, Marcus MD, Myers JA, Ratliff TL, Catalona WJ. Long-term followup of patients treated with 1 or 2, 6-week courses of intravesical bacillus Bacillus-Guerin: Analysis possible predictors of response free of tumor. *J Urol* 1990; 144: 652-7.
 20. Catalona WJ, Hudson MA, Gillen DP, Andriole GL, Ratliff TL. Risk and benefits of repeated course of intravesical bacillus Calmette-Guerin therapy for superficial bladder cancer. *J Urol* 1987; 137: 220-4.
 21. Harry WH, David MS, Pramod CS, William RF, Willet FW Jr, Herbert FO. Intravesical Bacillus Calmette-Guerin therapy prevents tumor progression and death from superficial bladder cancer: Ten-year follow-up of a prospective randomized trial. *J Clin Onc* 1995; 13: 1404-8.
 22. Lotte A, Wasz-Hockert O, Poisson N, Dumitrescu N, Veron M, Couvet E. A bibliography of the complications of BCG vaccination. A comprehensive list of the world literature since the introduction of BCG up to July 1992, supplemented by over 100 personal communications. *Adv Tuberc Res* 1984; 21: 194-200.
 23. Deresiewicz RL, Stone RM, Aster JC. Fatal disseminated mycobacterial infection following intravesical bacillus Calmette-Guerin. *J Urol* 1990; 144: 1331-4.
 24. Lamm DL, Stogdill VD, Stogdill BJ, Crispen RG. Complications of bacillus Calmette-Guerin immunotherapy in 1278 patients with bladder cancer. *J Urol* 1986; 135: 272-4.
 25. Morales A. Long-term results and complications of intravesical bacillus Calmette-Guerin therapy for bladder cancer. *J Urol* 1984; 132: 457-9.
 26. Lamm DL, Steg A, Boccon-Gibod L, Morales A, Hanna MG, Pagano F, et al. Complications of bacillus Calmette-Guerin immunotherapy: Review of 2602 patients and comparison of chemotherapy complaints. In: Debruyne FMG, Denis L, Van der Meijden APM, editors. BCG in superficial bladder cancer. EORTC GU Gruop Monography 6, New York: Alan R. Liss, 1989; 335-55.
 27. Joseph KI, William B, Chrisine BT. Corticosteroid-associated fatal mycobacterial sepsis occurring 3 years after instillation of intravesical bacillus Calmette-Guerin. *J Urol* 1993; 150: 1498-500.