

표재성 방광암에서 반복 BCG 방광내 주입요법의 치료효과와 적응증 선택

계명대학교 의과대학 비뇨기과학교실

류동수 · 박철희 · 이성준

= Abstract =

Results and Indication of Patients with Superficial Bladder Cancer to a Second Course of Intravesical Bacillus Calmette-Guerin

Dong Soo Ryu, Choal Hee Park and Sung Choon Lee

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

Although initial and additional course of intravesical bacillus Calmette-Guerin (BCG) immunotherapy have proved effective in the treatment and prophylaxis of superficial bladder cancers, including carcinoma in situ, a significant minority of patients will fail such therapy and criteria for selection of patients who may benefit from an additional course of BCG have not yet been established. In an attempt to identify patients who are likely to respond, we analyzed our experience in patients with superficial bladder cancer treated with a subsequent course of BCG.

Of 86 patients who received an initial once a week for 6-week and once a month for 3-month of intravesical BCG for superficial transitional cell carcinoma of the bladder 18 (21 per cent) were treated with another course. First course of BCG was successful in 50 (66 per cent) of 76 patients treated for prophylaxis and 4 (40 per cent) of 10 treated for carcinoma in situ. The response rate for the total patients population treated with first course was 62.8 per cent (54 of 86). Of 32 patients who failed the initial treatment course 18 were given an additional BCG therapy, subsequent progression of disease occurred in 2 patients (11 per cent). Of the 16 patients (89 per cent) without progression 10 (56 per cent) had a complete response and 6 (33 per cent) had new tumors, and they were rendered free of disease after transurethral resection. The median interval between course 1 and 2 of intravesical BCG was 12 months (range, 4-40 months) and the median followup after course 2 was 22 months (range, 4-69 months). The median duration of response to course 1 of BCG was shorter for patients with disease progression or recurrence after course 2 than for those with no progression or recurrence (8 and 15 months).

The results suggest that initial and subsequent course of intravesical BCG are effective in the treatment and prophylaxis of superficial bladder cancer, including carcinoma in situ, and a subsequent treatment with BCG is most likely to be useful in patients who have a sustained response to the initial treatment.

Key Words: Superficial bladder cancer, BCG.

서 론

방광의 이행상피세포암은 표재성 방광암이

*본 논문은 1994년도 계명대학교 을종 연구비 및

동산의료원 조사연구비 일부 보조로 이루어졌음.

접수일자 1994년 5월 2일

70-80%를 차지하며 비교적 양호한 경과를 취하지만, 내시경적 절제술만으로 치료할 경우 60-85%의 종양 재발과 25-30%의 침윤성 암으로의 진행을 보인다¹⁻³. 따라서 이러한 재발과 침윤성 진행의 방지와 자연이 궁극적인 치료 목적이 되고 있다. 최근까지 연구된 방광내 주입요법제중 면역요법의 하나인 BCG

Table 1. Summary of the presentation for BCG instillation group*

	Prophylaxis	Ca in situ	Total
No. Pts.	76	10	86
Median age	60	56	59
Sex, M/F	63/13	9/1	72/14
Grade, I/II/III	14/56/6	0/3/7	14/59/13
Stage, Ta/T1/CIS	8/68/0	0/0/10	8/68/10

*1985.7-1993. 6.

방광내 주입요법은 다른 항암요법제보다 우월한 효과가 보고되고 있으며 현재 표재성 방광암의 치료에 가장 널리 쓰이는 보조요법이다⁴⁻⁷. 그러나, BCG 방광내 주입요법 후에도 10-50%의 재발율과 침윤성 진행이 있어 BCG 치료에 반응하지 않는 경우, 여러 종류의 치료 방법과 그 효과가 발표되고 있다. 이중 반복 BCG 주입요법의 우수한 효과가 보고되고 있으나, 투여 용량 및 치료 기간에 대해서는 의견이 있으며 반복 치료에 반응할 환자 선택에 대한 지표에 대해서는 잘 알려진 바가 없다.

이에 저자들은 지난 8년간 본원 비뇨기과에서 경요도적 방광종양 절제술후 표재성 방광암으로 진단받은 환자중 고위험군으로 판단되어 BCG 방광내 주입요법을 시행한 86례의 치료 효과를 파악하였다. 또한 1차 BCG 치료에 실패후 반복하여 BCG 치료를 받은 18례에 대한 치료 효과와 반응 기간을 조사하여 반복 BCG 치료시 환자 선택을 위한 예후 지표를 찾고자 하였다.

대상 및 방법

1985년 7월부터 1993년 6월까지 본원 비뇨기과에서 경요도적 방광종양 절제술후 표재성 방광암으로 진단 받은 환자중 BCG 방광내 주입요법을 받은 86례를 대상으로 하였다 (Table. 1). 환자 선택의 기준은 1회 이상의 재발, 3개 이상의 나발성 종양, 고악성도 (grade III), 3cm 이상의 종양 크기, 상피 내 암이 동반된 경우중에서 한가지 이상이 해당되는 환자로 재발 가능성이 높을 것으로 판단되어 선별하였다. 그러나 적절한 치료용량이 주입되지 않았거나 최소 6개월이상 정기적인 추적 관찰이 되지 못한 환자, 동반된 다른 악성 질환 또는 상부 요로계에 종양이 있는 경우는 대상에서 제외하였다.

성별 분포는 남자 72례, 여자 14례였고, 연령은 평균 59세(31-86세)이며 추적 기간은 평균 34개월(6-92개월)이었다. 모든 환자에서 경요도 절제술전 방광경 검사, 배설성 요로조영술 또는 전산화 단층촬영, 일반 혈액검사, 요 검사, 간 기능검사 및 흉부 X-선 활영을 실시하여 종양의 종식 모양, 수, 크기, 발생부위, 조직형, 분화도(grade), 침윤도(stage)와 전이 유무를 판정하였다.

사용한 BCG는 Tice-Chicago strain을 계대 배양하여 냉동 건조한 분말로 1mg당 1-8×10⁸ 균집락 형성단위(colony forming unit)의 농도를 가진 것이다. BCG 방광내 주입요법은 경요도 방광종양 절제술후 병리학적 조직검사에서 방광의 이행상피세포암이 확인되고 10일 이내에 시작하였다. 16 Fr. Foley 카테터를 방광내 유치하여 방광을 비운 후에, 120mg의 BCG를 0.9% 생리 석염수 50ml에 부유시켜 만든 혼탁액을 주입하고 2시간동안 체위를 전환하면서 방광내에 잔류케한 후 배뇨하였다. 투여 간격은 주 1회 6주후 월 1회 3개월로 총 투여 횟수는 9회를 원칙으로 하였고 치료 기간중 부작용이 심한 경우는 BCG 투여량을 감량하거나 투여 간격을 연장하였다. 첫 방광경검사 및 요세포검사는 BCG 방광내 주입후 4내지 8주에 시행하여 이상소견이 보이면 방광점막조직 생검술을 시행하였다. 치료 종결 후 첫 2년간은 3개월마다, 그 다음 2년간은 6개월마다, 그 이후부터는 매년 1회씩 방광경검사와 요세포검사를 하였으며 방광내에 종양이 보이거나 양성 요세포검사가 나오면 방광조직 생검술을 추가하였다. 방광경검사 자체보다는 조직학적 및 요세포학적 결과중 어느 하나가 양성이면 무반응으로, 둘다 음성이면 완전 반응으로 분류하였다. 또한 BCG 방광내 주입요법후 추적 관찰에서 치료에 반응하지 않은 32례중 침윤성 진행이나 전이가 없는 것

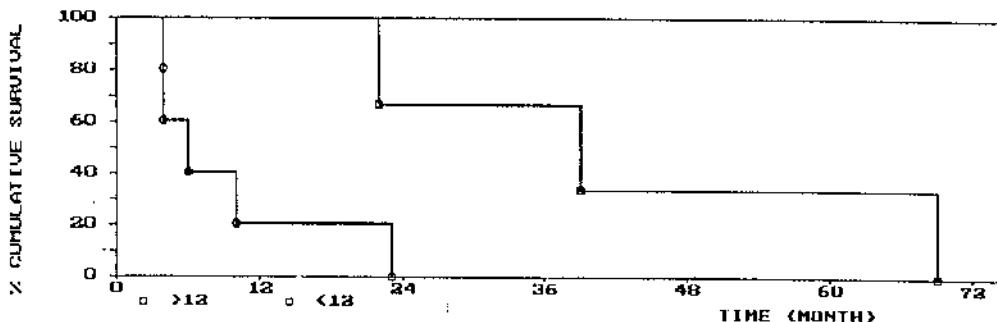


Fig. 1. Interval to disease recurrence or progression after course 2 of BCG for patients whose response to course 1 lasted greater than 12(□) or less than 12(○) months ($p < 0.05$).

Table 2. Complete response rate of 86 patients following first BCG course

Groups	No. Pts.	Mean follow-up
	Complete/	Total (%)
	respon-	Months(range)
Prophylaxis	50/76(66)	34.1(6-92)
Ca in situ	4/10(40)	32.9(7-63)
Total	54/86(63)	34.0(6-92)

으로 판단된 18례에서 같은 방법으로 반복 BCG 방광내 주입요법을 시행하였다.

통계학적 분석으로 반복 BCG 방광내 주입요법 후 반응 또는 실패(재발 또는 진행)군에서의 1차 BCG 주입요법 후 반응 기간과의 상관 관계는 Cox-Mantel test로 비교하였고, 반복 BCG 주입 후 실패군에서 재발 및 진행까지의 기간은 1차 BCG 주입요법 후 평균 반응 기간을 기준으로 Kaplan-Meier 생존곡선을 이용하여 비교하였다.

결 과

전체 환자의 추적관찰 기간은 6개월에서 92개월사이로 평균 34개월이며 BCG 방광내 주입요법을 받은 86례 중 54례(62.8%)에서 완전 반응을 보였다. 각 치료군에 따른 반응율은 예방적 치료군이 76례 중 50례(65.8%), 상피 내암군은 10례 중 4례(40.0%)에서 완전 반응을 보였다(Table 2). 나머지 32례는 BCG 치료에 실패한 경우로 4례는 경효도 절제술만으로 치료하였다. 10례(11.6%)에서 침윤성 진행 또는 전이되었으며 이 중 3례는 침윤성 암으로 진행되어 전방광 적출술 및 요로 전환술을 시행하였고, 2례에서 술후 원격 전이로 M

Table 3. Results of 18 patients following second BCG course

	No. Pts.	% of Over all
2 pts. with progression		
Muscle invasion	1	5.5
Metastasis	1	5.5
Total cystectomy	1	
Total cystectomy with M-VAC	1	
16 pts. without progression		
Complete response	10	55.6
Recurrence	6	33.4
TURB with surveillance	1	
TURB with Mitomycin-C	4	
TURB with BCG(3rd)	1	
Total	18	100.0

-VAC 항암화학요법을 추가하였다. 다른 7례는 추적 관찰중 전이 또는 침윤성 진행이 확인되어 M-VAC 항암화학요법 4례, 방사선 치료 2례, 방사선-항암화학 병용요법 1례로 치료하였다. 진행된 10례 중 1례는 방광적출술 후 40개월간 추적되지 않다가 간 및 폐전이로 M-VAC 항암화학요법 후 사망하였고 다른 1례는 BCG 치료 후 11개월에 침윤성 진행되어 M-VAC 항암화학요법 후 사망하였다.

1차 BCG 치료 후 18례에서 반복 BCG 치료를 시행하여 10례(55.6%)에서 완전 반응을 보였으나 6례(33.3%)가 재발되고 2례(11.1%)에서 진행되었다(Table 3). 반복 BCG 치료한 18례는 예방적 치료군 12례와 상피 내암

군 6례로, 평균 26개월(6-69개월)동안 추적 관찰한 각각의 반응율은 완전 반응 7례(58.3%) 및 3례(50.0%), 재발 4례(33.3%) 및 2례(33.3%), 진행 1례(8.3%) 및 1례(16.7%)의 결과를 보였다. 반복 BCG 치료후 재발된 6례는 경묘도적 방광종양 절제술을 시행후 4례에서는 Mitomycin-C 방광내 주입요법, 다른 1례는 3차로 BCG 주입요법을 추가하였다. 또한 침윤성 진행 및 전이된 2례는 M-VAC 항암화학 요법, 전방광 적출술후 보조화학요법으로 각각 치료후 추적 관찰중이다.

1차 BCG 치료의 평균 반응 기간은 12개월(4-40개월)로, 반복 BCG 치료에 반응한 10례에서의 1차 BCG 치료 반응기간은 15개월인 반면 실패군은 8개월로 차이를 보였으나 통계학적 유의성은 없었다. 또한 2차 BCG 치료에 실패한 8례의 재발 혹은 진행될 때까지의 기간은 1차 BCG 치료의 평균 반응기간(12개월)을 기준으로 했을때, 1차 BCG 치료후 재발까지의 기간과 유의한 통계학적 상관 관계가 있었다($p<0.05$). 치료반응 여부에 따른 재발 간격 및 생존률은 Kaplan-Meier 생존곡선으로 Fig. 1에 도시하였다.

고 안

표재성 방광암은 경묘도 절제술만으로도 30%에서는 완치되지만, 40-85%는 재발 또는 침윤성 암으로 진행되는 다양한 위험도를 가지고 있다¹⁻³. 이러한 표재성 방광암의 예방적 치료 및 상피 내암의 치료로서 사용된 BCG 방광내 주입요법은 장기 추적 관찰에서 약 60% 정도의 재발 방지효과가 보고되어 지속적인 항암효과는 인정되고 있지만 그것만으로는 방광암의 높은 재발율을 극복하는데 한계가 있다⁴⁻⁷. 최근 BCG의 항암효과를 BCG의 국소적 염증반응에 의한 탈상피화작용과 면역반응 과정중 세포독성 단계에서 cytokine과 다른 세포독성 세포에 의한 효과로 이해하고 있으며, 이와 같은 면역 항진제 단독, 혹은 BCG 와의 병합 투여로 방광암의 재발율을 줄이고 항암 효과를 증진시키려는 새로운 항암면역요법에 대한 연구가 진행되고 있다⁸⁻¹¹. 저자들은 Tice-Chicago strain BCG를 고위험군 86례에 대해 주1회 6주와 월 1회 3개월의 간격으로 총 9회 방광내 주입요법으로 치료하여, 평균 34개월 추적기간동안 예방적 치료군은 66

%, 상피 내암군 40%의 치료 반응율을 보였다. 이러한 결과는 다른 여러 보고자들과 비교할 만한 좋은 결과라고 판단되었다.

표재성 방광암의 치료에서 방광내 BCG 주입요법후에도 10-50%는 치료에 반응하지 않으므로 다른 적극적인 보조 치료나 대체 치료가 필요하다. Klein 등¹²의 주장과 같이 BCG 치료후 재발된 환자에서 적극적인 보존적 치료 후의 방광 적출술이 초기 방광 적출술과 생존율에 차이가 없다는 점을 고려 한다면 방광을 보존하는 치료법이 선택된다. 또한 Brosman 등⁵과 deKernion 등⁶은 주 1회 6주후 3개월간, 월 2회 18개월간 BCG 방광내 주입요법을 실시하는 지속요법으로 부작용의 빈도는 높았지만 우수한 치료효과를 발표하였다. Coplen 등¹³과 Kavoussi 등¹⁴은 6주와 12주 BCG 치료군의 비교에서 반응율이 6주 치료시 34%, 38%에 비해 12주 치료시 53%, 60%로 의미있는 반복치료의 효과를 발표한 한편, 상피 내암의 경우는 침윤성 진행의 위험도가 높아 적절한 시기에 대체 치료법의 필요성을 강조하였다. Bretton 등¹⁵도 반복 BCG 방광내 주입요법으로 54%가 진행없이 치료에 성공하였다. 그러나 Hudson 등^{16,17}은 단일요법과 지속요법의 비교에서 지속요법이 재발율 감소에는 효과가 없고 부작용만 증가시키므로, BCG 치료 6개월 째 성과를 판단하여 적극적인 방광적출술을 하자는 상반된 주장도 있다. 또한 Catalona 등¹⁸은 2회 이상 BCG 치료에 실패한 환자에서의 반복적인 BCG 주입요법은 치료 효과보다 침윤성 진행과 전이의 가능성이 높아, 대체 치료가 필요함을 강조하였다. 저자들의 경우, 반복 BCG 방광내 주입요법후 평균 26개월 추적 관찰에서 56%의 완전반응을 보여 BCG 치료후 재발된 표재성 방광암의 예방적 치료와 상피 내암의 치료에 효과적임을 확인할 수 있었다.

한편 BCG 치료에 있어 재발 혹은 진행의 위험성이 높은 환자를 파악하고 그 예후를 예측하기 위해 PPD 피내 반응검사, 방광점막 생검상 육아종 형성, flow cytometry 등의 결과가 예후 인자로 고려되고 있으나 그 자체만으로는 예후를 판정하기 어렵고 위양성율이나 위음성율이 높아 예후 지표로 사용하기에는 미흡하다¹⁹. 또한 고유층 침윤, 저세포 분화도 (high grade), 상피 내암의 동반, 종양의 크기 및 재발 횟수 같은 임상에서 쉽게 얻을 수 있

는 정보보다 더 정확한 암진행의 위험인자와 반복 BCG치료에 반응할 환자를 예견할 수 있는 예후인자는 별로 알려진 바가 없다. 저자들은 반복 BCG치료에 반응 여부를 예측할 수 있는 인자로서 반복 BCG치료 후 재발 혹은 진행될 때까지의 기간과 1차 BCG치료의 반응기간사이의 상관 관계를 비교하였다. 반복 BCG치료후 반응군에서의 1차 BCG치료 반응기간은 실패군에 비해 통계학적 의의는 없었으나 산술적 차이를 보여 1차 BCG치료의 반응기간이 길수록 2차 BCG치료에도 효과가 있으리라는 가정을 할 수 있었다. 또한, 2차 BCG치료에 실패한 군에서 재발 혹은 진행될 때까지의 기간이 각 환자의 1차 BCG치료후의 반응기간과 유의한 통계학적 상관 관계가 있어 1차 BCG치료반응 기간이 12개월 이상인 경우 반복 BCG 치료후에도 재발이나 침윤성 진행의 가능성이 적고 지연될 수 있을 것으로 판단되었다.

결 론

표재성 방광암의 다양성에 비해 제한된 환자의 치료 결과로 BCG 방광내 주입요법의 효과를 판단하기는 어렵지만, 1차와 반복 BCG 방광내 주입요법 모두 상피 내암을 포함한 표재성 방광암의 치료에 효과적이며, 특히 1차 BCG치료의 반응 기간이 12개월 이상 지속된 경우 반복 BCG치료도 안전하고 효과적으로 사용할 수 있을 것으로 판단되었다.

또한 표재성 방광암의 치료효과를 예측할 임상적 표준이나 종양 지표가 없는 상태에서, 치료 반응의 결과 및 반응 기간을 가장 중요한 예후인자라고 가정한다면, 초기 BCG치료에 대한 반응기간은 반복 BCG치료의 성패에 유의한 연관성이 있으므로 반복 BCG치료에 대한 중요한 임상적 지표가 될 수 있다고 생각되었다.

REFERENCES

- Malmstrom PU, Busch C, Norlen BJ. Recurrence, progression and survival in bladder cancer: A retrospective analysis of 232 patients with >5-year follow-up. Scand J Urol Nephrol 1987;21:185-95.
- Althausen AF, Prout GR, Daly JJ. Non-invasive papillary carcinoma of the bladder associated with carcinoma in situ. J Urol 1976;116:576-80.
- Lutzeyer W, Rubben H, Dahm H. Prognostic parameters in superficial bladder cancer: An analysis of 315 cases. J Urol 1982;127:250-2.
- Lamm DL. Long-term results of intravesical therapy of superficial bladder cancer. Urol Clin North Am 1992;19:573-30.
- Brosman SA. The use of bacillus Calmette-Guerin in the therapy of bladder carcinoma in situ. J Urol 1985;134:36-9.
- deKernion JB, Huang MY, Lindner 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.
- 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;135:265-7.
- Patard JJ, Chopin DK, Boccon-Gibod L. Mechanisms of action of bacillus Calmette-Guerin in the treatment of superficial bladder cancer. World J Urol 1993;11:165-8.
- Ratliff TL. Mechanisms of action of BCG in superficial bladder cancer. Prog Clin Biol Res 1992;378:103-9.
- Ratliff TL, Kavoussi LR, Catalona WJ. Role of fibronectin in intravesical BCG therapy for superficial bladder cancer. J Urol 1988;139:410-4.
- 김현희, 이은식, 이종욱, 이식원 생쥐 방광암에 대한 BCG와 Polyinosinic: Polycytidylic acid의 예방적 효과. 대한비뇨기회지 1993;34:569-80.
- Klein EA, Rogatko A, Herr HW. Management of local bacillus Calmette-Guerin failures in superficial bladder cancer. J Urol 1992;147:601-5.
- Coplen DE, Marcus MD, Myers JA, Ratliff TL, Catalona WJ. Long-term followup of patients treated with 1 or 2, 6-week cours-

- es of intravesical bacillus Calmette-Guerin: Analysis of possible predictors of response free of tumor. *J Urol* 1990;144:652-7.
14. Kavoussi LR, Torrence RJ, Gillen DP, Hudson MA, Haaff EO, Dresner SM, et al. Results of 6 weekly intravesical bacillus Calmette-Guerin instillations on the treatment of superficial bladder tumors. *J Urol* 1988;139:935-40.
15. Bretton PR, Herr HW, Kimmel M, Whitmore WF, Laudone V, Oettgen HF, et al. The response of patients with superficial bladder cancer to a second course of intravesical bacillus Calmette-Guerin. *J Urol* 1990;143:710-3.
16. 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.
17. Hudson MA. When intravesical measures fail: Indications for cystectomy in superficial disease. *Urol Clin North Am* 1992;19:601-9.
18. 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;137:220-4.
19. 박철희, 김천일, 이성준. BCG 방광내 주입요법으로 치료한 표재성 방광암 환자의 예후판정. *대한암학회지* 1991;23:835-42.