

표재성 방광암의 Bacillus Calmette-Guerin 방광 내 주입요법: 5년 이상 추적 결과

Superficial Bladder Carcinoma Treated with Bacillus Calmette-Guerin: Minimum 5-year Follow up Results

Jong Wook Park, Choal Hee Park, Chun Il Kim

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

Purpose: The long-term outcome of intravesical Bacillus Calmette-Guerin (BCG) therapy for superficial bladder cancer is not well known. We evaluated the results of minimum 5 year follow up of superficial bladder cancer patients who were treated with transurethral resection (TUR) combined with intravesical BCG therapy.

Materials and Methods: Between July 1985 and June 1997, 120 patients with superficial bladder cancer were treated with TUR and intravesical BCG, and were followed for at least 5 years. The mean follow-up duration was 87 months. Thirty-eight patients had Ta tumors, 60 T1 and 22 CIS. The tumor grades were I, II and III, by the WHO grading, in 24, 65 and 31 patients, respectively.

Results: Of the 120 patients, the tumor recurred in 44 and progressed in 19, at a median of 12 and 28 months, respectively. Thirty-one (70.5%) of the recurrences and 16 (85%) of the progressions were found within 5 years of the BCG. The complete responses after first and second courses of BCG were 92 and 100% in Ta, 60 and 33% in T1 and 52 and 55% in CIS, respectively. The 5 and 10 year progression free survival rates, and disease specific survival rates, were 89.8 and 70.3%, and 85.1 and 76%, respectively. Twenty-two died of bladder cancer.

Conclusions: TUR and intravesical BCG are successful in controlling the majority of superficial bladder cancers in long-term follow-up. Most of recurrences and progressions developed within 5 years of the BCG, but a significant numbers of recurrences occurred after 5 years. Therefore, close follow-up is still needed at over 5 years after BCG therapy. (Korean J Urol 2003;44:573-578)

Key Words: Bladder neoplasms, BCG vaccine, Recurrence, Disease progression

대한비뇨기과학회지
제 44 권 제 6 호 2003

계명대학교 의과대학 비뇨기과학교실

박종욱 · 박철희 · 김천일

접수일자 : 2003년 1월 13일
채택일자 : 2003년 5월 12일

교신저자 : 김천일
계명대학교 동산병원 비뇨기과
대구시 중구 동산동 194
☎ 700-712
Tel: 053-250-7646
Fax: 053-250-7643
E-mail: cikim@dsmc.or.kr

서 론

표재성 방광암은 방광암의 약 70-80%를 차지하며, 경요도절제술 후 48-70%에서 재발하고 10-48%에서 침윤성 암으로 진행된다.^{1,2} BCG 방광 내 주입요법은 표재성 방광암 환자에서 재발과 진행을 줄이기 위해 지난 20여 년간 사용되어 왔으며, 다른 방광 내 주입요법에 비해 효과가 우수한 것으로 알려져 있다.²⁻⁴ BCG 방광 내 주입요법 후 5년 이내의 성적에 대한 보고는 국내에 많으나, 5년 이상의 장기적인 치료 결과에 대한 보고는 드문 편이다. 이에 저자들은 표재성 방광암 환자들에서 BCG 방광 내 주입요법 후 5년 이상의 장기적인 추적 관찰 결과에 대해 알아보고자 하였다.

대상 및 방법

1985년 7월부터 1997년 6월 사이에 표재성 방광암으로 경요도절제술 후 BCG 방광 내 주입요법을 받고 5년 이상 추적 가능하였던 120례의 환자를 대상으로 하였다. BCG 방광 내 주입요법의 적응증은 1회 이상의 재발, 3개 이상의 다발성 종양, 고악성도 (grade III), 3cm 이상의 종양 크기, 상피내암이 동반된 경우 중에서 한가지 이상이 해당되는 환자로 선별하였다.

성별분포는 남자 93례, 여자 27례였고, 나이는 평균 60세 (30-84세)였으며 추적기간은 평균 87개월 (60-136개월)이었다. 종양은 원발성 86례, 재발성 34례였으며, 병기는 Ta 38

레, T1 60례, CIS 22례였다. CIS 22례에는 Ta 또는 T1과 CIS가 동반된 8례가 포함되었다. 종양 분화도는 WHO grading system을 사용하였으며 grade 1, 2, 3가 각각 24례, 65례, 31례였다 (Table 1).

BCG는 1985년 7월부터 1995년 12월까지 Tice-Chicago 균주 120mg ($1-8 \times 10^8$ colony forming unit/mg)을, 1996년 1월부터 1997년 6월까지 Connaught 균주 81mg ($0.6-6.4 \times 10^8$ CFU/mg)을 사용하였다. BCG 방광 내주입요법은 경요도절제술 후 병리학적 조직검사에서 방광의 이행세포암이 확인된 뒤 시행하였다. 16Fr Foley 카테터를 방광 내 유지하여 방광을 비운 후에, BCG를 0.9% 생리식염수 50ml에 부유시킨 현탁액을 방광 내에 주입하여 2시간 동안 체위를 전환하면서 방광 내에 잔류하게 한 후 배뇨시켰다. 투여 간격은 주 1회씩 6주 후 월 1회씩 3개월로 총 투여 횟수는 9회를 원칙으로 하였다. 치료 종결 후 추적은 첫 2년간은 3개월마다, 그 다음 2년 간은 6개월마다, 그 후부터는 매년 1회씩 요세포검사 및 방광경검사를 하였으며 방광경에서 종양이 보이거나 양성 요세포검사가 나오면 방광조직생검을 추가 시행하였다. BCG 치료에 대한 완전반응은 방광경검사나 조직검사에서 새로운 종양의 발생이 없고 요세포검사서 음성인 경우로 정의하였다. 재발은 방광조직생검에서 Ta나 T1 방광암 또는 상피내암이 있을 때, 암의 진행은 방광근층 침범이나 림프절 침범, 원격전이가 나타난 경우로 정의하였다. 추적기간 중 상부 요로에 대한 검사는 모든 예에서 일률적으로 시행하지는 않았으며, 주로 재발한 경우 또는 요세포검사가 양성이지만 방광경검사에서 방광 내에 재발

의 증거가 관찰되지 않을 경우에 실시하였다.

무진행 기간은 일차 BCG 치료 종료일로부터 치료에 실패한 경우는 T2나 그 이상의 병기로 진행하거나 림프절 침범 또는 원격전이가 발견된 때까지로, 치료에 실패하지 않은 경우는 마지막 추적일까지로 계산하였다. 질병특수생존 기간은 BCG 치료 종료일로부터 치료에 실패한 경우는 사망한 날까지, 치료에 실패하지 않은 경우는 마지막 추적일까지 또는 방광암 이외의 원인으로 사망한 날까지로 계산하였다.

통계학적 분석은 SPSS 프로그램을 사용하였으며 Kaplan-Meier 방법을 이용하여 무진행 생존율과 질병특수생존율을 구하였다.

결 과

전체 120례 중 재발은 44례 (36.7%), 진행은 19례 (16.7%)였다. 이 중 BCG 치료종결 후 5년 이내에 재발 및 진행이 각각 31례 (70.5%), 16례 (85%)였으며, 5년 이후 각각 13례 (29.5%) 및 3례 (15%)가 발생하였다 (Table 2). 재발까지의 기간은 평균 12개월 (3-91개월)이었고, 진행까지의 기간은 평균 28개월 (3-116개월)이었다. 1차 BCG 치료 후 Ta 38례 중 35례, T1 60례 중 36례, CIS 22례 중 12례에서 완전반응을 보였으며, 1차 BCG 치료에 실패한 후 2차 BCG 치료를 시행한 경우에 완전반응은 Ta는 2례 모두, T1은 15례 중 5례, CIS는 9례 중 5례에서 관찰되었다 (Table 3). 진행된 19례 중 11례는 근치적 방광절제술, 3례는 M-VAC 항암화학요법, 2례는 방사선 단독치료, 1례는 cisplatin 및 방사선 병용요법으로 치료하였으며, 나머지 2례는 치료를 거부하였다 (Fig. 1). 추적기간 중 상부 요로 침범은 5례 (4.2%)에서 발생하였고 발견까지의 기간은 평균 32.6개월 (10-70개월)이

Table 1. Characteristics of patients

| Variable | Overall |
|----------------------------------|-------------------|
| Median age (yrs.) | 60 |
| No. men/No. women (%) | 93/27 (77.5/22.5) |
| Primary/Recurrent (%) | 86/34 (71.7/28.3) |
| No. T stage (%) | |
| Ta | 38 (31.7) |
| T1 | 60 (50) |
| Tis (\pm Ta/T1) | 22 (18.3) |
| No. grade (%) | |
| 1 | 24 (20) |
| 2 | 65 (54.2) |
| 3 | 31 (25.8) |
| Upper tract involvement (%) | |
| -/+ | 115/5 (95.8/4.2) |
| Prostatic involvement in men (%) | |
| -/+ | 89/4 (95.7/4.3) |

Table 2. Superficial bladder tumors treated by transurethral resection (TUR) and Bacillus Calmette-Guerin (BCG)

| Status | No. pts. (%) | No. pts. (%) | | |
|------------------------|--------------|--------------|-----------|-----------------|
| | | 0-5 yrs. | 5-10 yrs. | Dead of disease |
| No recurrence | 67 (55.8) | - | - | 0 |
| Superficial recurrence | 44 (36.7) | 31 (70.5) | 13 (29.5) | 8 |
| Tumor progression | 19 (16.7) | 16 (84.2) | 3 (15.8) | 14 |
| Totals | 120 | 48 (75) | 16 (25) | 22 (18) |

Table 3. Complete response rates to Bacillus Calmette-Guerin (BCG)

| | No. pts./Total No. pts. (%) | | |
|--------------|-----------------------------|-------------|--------------|
| | Ta | T1 | CIS |
| BCG course 1 | 35/38 (92.1) | 36/60 (60) | 12/22 (54.5) |
| BCG course 2 | 2/2 (100) | 5/15 (33.3) | 5/9 (55.6) |

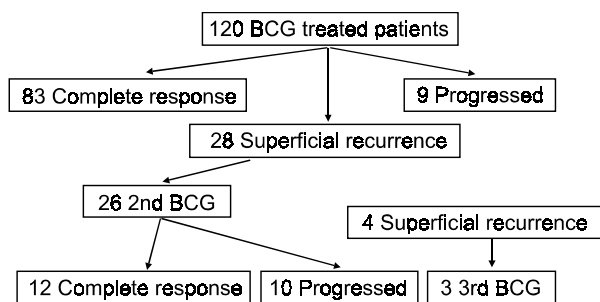


Fig. 1. Flow chart of treatment paths for patients treated with Bacillus Calmette-Guerin (BCG).

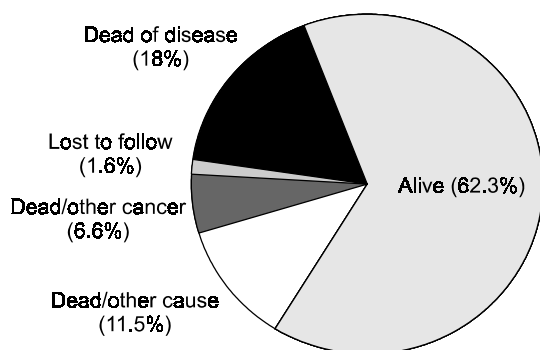


Fig. 2. Summary percentage of definitive outcomes for 120 patients treated with Bacillus Calmette-Guerin (BCG).

었으며, 3례에서 신요관절제술과 동시에 부분방광절제술이, 1례에서 요관절제술 및 요관 사이 이음술이 시행되었고 1례는 치료를 거부하였다. 이들 중 치료를 받지 않은 1례 외에는 모두 추적기간 동안 생존하였다. 남자 93례 중 전립선 침범은 4례 (4.3%)로 진단까지의 기간은 평균 25개월 (8-124개월)이었으며, 전립선 요도에 침범되었던 1례는 방광전립선절제술 후 추적기간 동안 생존하였으며 3례는 침윤성 방광암으로 사망하였다. 전체적으로 방광암으로 인한 사망은 22례 (18%)였고 (Fig. 2), 사망까지의 기간은 평균 53개월 (19-179개월)로 BCG 치료종결 후 5년 이내에 16례, 5년 이후에 6례가 사망하였다. 5년과 10년 무진행생존율은

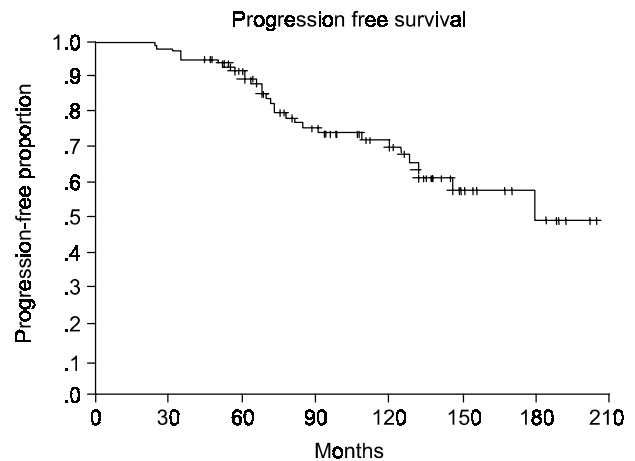


Fig. 3. Progression free survival for patients with superficial bladder cancer after transurethral resection (TUR) and Bacillus Calmette-Guerin (BCG) therapy.

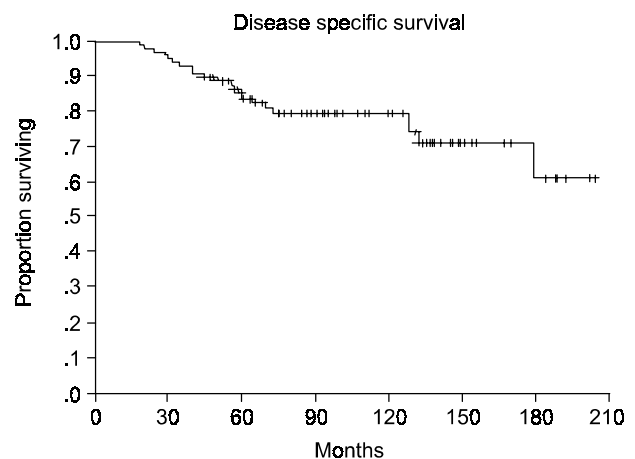


Fig. 4. Disease specific survival for patients with superficial bladder cancer after transurethral resection (TUR) and Bacillus Calmette-Guerin (BCG) therapy.

각각 89.8%, 70.3%였으며 (Fig. 3), 5년과 10년 질병특수생존율은 각각 85.1%, 76%였다 (Fig. 4).

고 찰

표재성 방광암은 자연경과와 예후가 매우 다양하여 일부는 표재성으로 반복하여 재발하며, 일부는 여러 가지 치료에도 불구하고 침윤성 또는 전이성 암으로 진행된다. Ta grade 1 종양의 경우 5년 추적결과 재발률은 33% 미만이고 진행률은 5% 미만이지만,⁵ T1 grade III 종양은 진행률이 50%까지 되는 것으로 보고되고 있다.⁶

BCG 방광 내 주입요법은 1976년 Morales 등⁷이 최초로 Pasteur 균주의 BCG를 사용하여 표재성 방광암의 재발 방

지 효과를 보고한 이래 널리 사용되고 있으며, BCG가 다른 방광 내 주입요법에 비해 우수함은 여러 연구에서 입증되었다.^{2,4} 국내에서 표재성 방광암의 경요도절제술 후 BCG 치료의 5년 이내 성적에 대한 연구는 많았으나 BCG 치료의 장기적인 효과에 대한 보고는 많지 않은 편이다. 외국의 장기 추적 결과를 보면 Nadler 등⁸은 104례의 BCG 치료를 받은 표재성 방광암 환자에서 11년 추적 결과 48례 (46%)가 재발하였으며, 이 중 65%가 BCG 치료 후 2년 이내에 나타났다. 진행은 5년 이내에 재발한 환자에서 주로 발생하였다고 하였다. 한편 Herr⁹는 221례의 표재성 방광암 환자의 BCG 치료 후 10년 추적 결과 108례 (49%)에서 표재성 방광암으로 재발하였고, 93례 (42%)에서 방광암이 진행하였으며, 대부분 (82%)의 재발과 진행은 5년 이내에 일어났다고 하였다. Davis 등¹⁰은 표재성 방광암 환자에서 경요도절제술과 BCG 치료 후 10년 이상 추적 결과 98례 중 27례 (28%)가 평균 30개월 (1.2-143.7개월)에 진행하였고, 10년 무진행 생존율은 67%였다고 하였다. 그러나 재발에 관하여는 언급하지 않았다. 본 연구에서는 5년 이상 추적 후 120례 중 44례 (36.7%)가 재발, 19례 (16.7%)가 진행하였으며, 재발 및 진행의 75%가 5년 이내에 발생하였으나 5년 이후에도 상당수가 발생하여 장기간의 추적 관찰이 필요함을 알 수 있었다.

Herr 등³은 고위험군 표재성 방광암에 대해 경요도절제술과 BCG로 치료한 43례와 경요도절제술만으로 치료를 받은 43례를 비교한 연구에서 10년간 추적 관찰 결과 무진행 생존율이 수술 후 BCG를 주입받은 군 (61.9%)에서 BCG를 주입받지 않거나 나중에 주입받은 군 (37%)에 비해 더 좋음을 보고하였다. 또한 Cookson 등¹¹은 86례의 고위험군 표재성 방광암에서 경요도절제술 및 BCG 치료 후 15년간 추적 관찰 결과 47%의 무진행 생존율과 63%의 질병특수 생존율을 보고하였다. 본 연구에서는 5년과 10년 무진행 생존율은 각각 89.8%, 70.3%였으며, 5년과 10년 질병특수 생존율은 각각 85.1%, 76%로 더 양호한 결과를 얻었으나 이는 이들의 연구에서는 상피내암, T1병기, 이전에 근층침범이 있었던 경우 등의 나쁜 예후인자를 가진 환자가 본 연구에 비해 더 많았기 때문으로 생각되었다.

표재성 방광암에 대한 경요도절제술과 BCG 방광 내 주입요법을 통한 적극적인 치료를 통해 본 연구에서는 85.1%의 5년 질병특수 생존율과 76%의 10년 질병특수 생존율을 얻었으며, 표재성 방광암을 근치적 방광절제술로 치료한 다른 보고들의 결과¹²⁻¹⁵를 보면 (Table 4), 이들과 본 연구 결과를 직접 비교하기는 어려우나 전체적으로 질병특수 생존율에는 큰 차이가 없으며 BCG 방광 내 주입요법이 방광절제술에 비해 생존율에 미치는 위험이 크지 않음을 알 수 있었다. Herr¹⁶는 BCG 치료에 실패한 경우 조기 방광절제술

Table 4. Actuarial cancer specific survival in patients with superficial bladder cancer treated with radical cystectomy

| References | Pathologic stage | No. Pts. | % Actuarial cancer specific survival | |
|--------------------------------|------------------|----------|--------------------------------------|---------|
| | | | 5 Yrs. | 10 Yrs. |
| Amling et al ¹² | | | | |
| | pTa | 11 | 88 | 75 |
| | pTis | 19 | 100 | 92 |
| | pT1 | 91 | 76 | 62 |
| Pagano et al ¹⁵ | | | | |
| | pTis | 11 | 70 | |
| | pT1 | 54 | 75 | |
| Malkowicz et al ¹³ | | | | |
| | pT0/Ta | 12 | 100 | |
| | pTis | 40 | 85 | |
| | pT1 | 14 | 80 | |
| | pT1/Tis | 41 | 78 | |
| Siref and Zincke ¹⁴ | | | | |
| | pT1 | 32 | 55 | 30 |

의 적응증으로 2차 BCG 치료 후에 재발한 T1 종양, BCG 치료 후 3개월 이내에 재발한 다발성 T1GIII 종양, 조기에 전립선에 재발한 T1 종양, BCG 치료 후에 재발한 다발성 TaG3 종양, BCG 치료 후 1년 뒤에도 지속되는 미만성 상피내암, 경요도절제술 및 BCG 치료에 반응하였으나 재발한 후에는 반응하지 않는 T1, Ta, 상피내암, 그리고 경요도절제술과 BCG 치료 후에 어느 때라도 근층이나 전립선으로 암 진행이 된 경우를 들고 이런 경우에는 조기 방광절제술이 정당화된다고 하였다. 최근에는 neobladder 재건술과 비실금형 요로전환술의 이용으로 방광절제술을 시행 받은 환자의 삶의 질이 현격히 향상되어 위와 같은 경우에 조기 방광절제술의 시행을 적극적으로 고려하고 이를 지연시키지 말아야 할 것으로 생각된다.

아직도 가장 적절한 BCG 투여방법은 확립되지 않고 있다. 즉 일부에서는 6주간 매주 투여하는 단기요법을 선호하는 반면, 일부는 유지요법을 시행하는 것을 선호하고 있다. 그러나 대개 6주간 면역유도 투여만으로는 최적의 반응을 얻기에 부족하다고 한다.¹⁷ 현재 Southwest Oncology Group이 권장하고 FDA가 인정하는 방법은 매주 한번씩 6주간 면역유도 후 3개월, 6개월째 매주 한번씩 3주간 투여 후 매 6개월마다 3년간 유지하는 것이다. 이 경우 완전관해가 73%에서 83%로, 재발률이 83%에서 50%로, 생존율 향상이 86%에서 92%로 호진된다고 보고되고 있다.¹⁸

1차 BCG 치료에 실패한 경우 2차 BCG 치료의 효과에

관하여는 여러 보고가 있었으며, 평균적으로 25-30%의 추가적인 반응을 얻을 수 있다. 그러나 암 진행의 위험이 따르며 매 추가적 BCG 치료마다 약 7%의 암 진행의 위험률이 존재한다.¹⁹ 그러므로, 1-2차의 BCG 치료에 실패한 환자에서는 근치적 방광절제술 등의 더욱 적극적인 치료가 고려되어야 한다.¹ 본 연구에서는 1차 BCG 치료 후 T1 병기에서는 60%, 상피내암에서는 54.5%의 완전반응률을 보여 이들에서는 1회의 BCG 치료는 재발이나 진행을 감소시키기에 충분하지 못한 것으로 생각되었다. 1차 BCG 치료에 실패하여 2차 BCG 치료를 받았던 26례 중 12례는 완전반응을 보였으며 10례는 진행하였다. 나머지 4례는 평균 10.8개월(9-13개월)간 완전반응을 보인 후 다시 표재성 재발을 하였으며 이 중 3례에서 3차 BCG 치료가 시행되어 상피내암 2례는 추적기간 동안 완전반응을 보였으나, 1례는 침윤성 암으로 진행하였다. 따라서 2차 BCG 치료에 일정기간 완전반응을 보인 후 재발된 경우 유지요법이나 다른 대체 치료 방법이 필요할 것으로 생각되며, 3차 BCG 치료를 시도하는 경우에는 보다 주의 깊은 추적관찰이 필요할 것으로 생각된다.

Luciani 등²⁰은 잘 선별된 표재성 방광암 환자들에서는 일차 BCG 치료 실패 후에도 암 진행의 위험 없이 계속적인 방광 내 주입요법으로 효과를 볼 수 있으나 환자 선별의 어려움과 병기결정의 부정확성으로 인해 조심스런 접근이 필요하다고 하였다. 또한 방광에서의 조기 재발과 상부 요로와 전립선 요도의 주의깊은 감시를 요한다고 하였다.

표재성 방광암의 치료 후 상부 요로에서의 재발은 2-4%로 보고되며,^{21,22} 대부분은 첫 3년 이내에 발생한다.²³ 또한 고위험군 표재성 방광암 환자들은 BCG로 성공적으로 치료되었더라도 매년 또는 요세포검사 결과 양성일 때, 그리고 저위험군에서도 3-4년마다 배설성 요로조영술을 이용한 일생동안의 긴밀한 상부 요로의 감시가 필요하다.¹ Herr 등²⁴은 10년 추적 결과 61례 중 11례(18%)에서 BCG 치료 후 1년 6개월에서 9년 사이에 상부 요로 종양이 발생하였다고 보고하였으며, Davis 등¹¹은 10년 추적관찰 결과 13%, Cookson 등⁸은 15년 추적결과 21%의 상부 요로 침범을 보고하였다. 그러나 Holmäng 등²⁵은 176례의 Ta/T1 병기 환자에서 20년 이상 추적 결과 단지 3례의 상부 요로 종양이 발견되었으며, 추적 배설성 요로조영술에서 발견된 경우는 1례밖에 없어 표재성 방광암에서 상부 요로 추적검사는 비용 효과적이지 못하여 불필요하다고 하였다. 본 연구에서는 5례(4.2%)의 상부 요로 침범이 발견되었으며 BCG 치료 후 5년 이내에 3례, 5년 이후에 2례가 발생하였다. 이 중 치료를 거부하고 사망한 1례를 제외한 나머지는 모두 신요관절제술 또는 요관절제술 후 암 재발 또는 진행 없이 추적기간 동안

생존하여 앞의 보고와 차이를 보였다. 그러나 모든 예에서 상부 요로의 조사가 시행된 것은 아니므로 실제로는 상부 요로 침범이 더 많을 가능성도 배제할 수는 없다. 향후 더 오랜 기간의 추적을 통해 더 많은 환자에 대한 상부 요로의 감시가 필요할 것으로 생각된다.

결론

표재성 방광암 환자에서 BCG 방광 내 주입요법은 5년 이상의 장기 추적관찰 결과 재발률이 36.7%, 진행률이 16.7%였으며, 5년과 10년 무진행생존율은 각각 89.8%, 70.3%로 비교적 좋은 성적을 나타내었다. BCG 치료종결 후 5년 이내에 대부분의 재발 및 진행이 발생하였지만, 5년 이후에도 재발의 29.5%가 발생하며 일부에서는 암 진행의 위험이 상존하므로 BCG 방광 내 주입요법을 받은 표재성 방광암 환자는 일생동안 주의 깊은 추적관찰이 필요할 것으로 생각된다.

REFERENCES

1. Malkowicz SB. Management of superficial bladder cancer. In: Walsh PC, Retik AB, Vaughan ED Jr, Wein AJ, editors. Campbell's urology. 8th ed. Philadelphia: Saunders; 2002; 2785-97
2. Martinez-Pineiro JA, Jimenez Leon J, Martinez-Pineiro L Jr, Fiter L, Mosteiro JA, Navarro J, et al. Bacillus Calmette-Guerin versus doxorubicin versus thiotepa: a randomized prospective study in 202 patients with superficial bladder cancer. J Urol 1990;143:502-6
3. Lamm DL, Blumenstein BA, Crawford ED, Montie JE, Scardino P, Grossman HB, et al. A randomized trial of intravesical doxorubicin and immunotherapy with Bacille Calmette-Guerin for transitional cell carcinoma of the bladder. N Engl J Med 1991;325:1205-9
4. Lundholm C, Norlen BJ, Ekman P, Jahnson S, Lagerkvist M, Lindeborg T, et al. A randomized prospective study comparing long-term intravesical instillation of mitomycin C and Bacillus Calmette-Guerin in patients with superficial bladder carcinoma. J Urol 1996;156:372-6
5. Holmäng S, Hedelin H, Anderström C, Holmberg E, Busch C, Johansson SL. Recurrence and progression in low grade papillary urothelial tumors. J Urol 1999;162:702-7
6. Cheng L, Weaver AL, Neumann RM, Scherer BG, Bostwick DG. Substaging of T1 bladder carcinoma based on the depth of invasion as measured by micrometer: a new proposal. Cancer 1999;86:1035-43
7. Morales A, Eidinger D, Bruce AW. Intracavitary Bacillus Calmette-Guerin in the treatment of superficial bladder tumors.

- J Urol 1976;116:180-3
8. Nadler RB, Catalona WJ, Hudson MA, Ratliff TL. Durability of the tumor-free response for intravesical Bacillus Calmette-Guerin therapy. J Urol 1994;152:367-73
9. Herr HW. Natural history of superficial bladder tumors: 10- to 20-year follow-up of treated patients. World J Urol 1997; 15:84-8
10. Davis JW, Sheth SI, Doviak MJ, Schellhammer PF. Superficial bladder carcinoma treated with Bacillus Calmette-Guerin: progression-free and disease specific survival with minimum 10-year followup. J Urol 2002;167:494-501
11. Cookson MS, Herr HW, Zhang ZF, Soloway S, Sogani PC, Fair WR. The treated natural history of high risk superficial bladder cancer: 15-year outcome. J Urol 1997;158:62-7
12. Amling CL, Thrasher JB, Frazier HA, Dodge RK, Robertson JE, Paulson DF. Radical cystectomy for stages Ta, Tis and T1 transitional cell carcinoma of the bladder. J Urol 1994;151: 31-6
13. Malkowicz SB, Nichols P, Lieskovsky G, Boyd SD, Huffman J, Skinner DG. The role of radical cystectomy in the management of high grade superficial bladder cancer (PA, P1, PIS and P2). J Urol 1990;144:641-5
14. Siref LE, Zincke H. Radical cystectomy for historical and pathologic T1, N0, M0 (stage A) transitional cell cancer. Need for adjuvant systemic chemotherapy? Urology 1988;31:309-11
15. Pagano F, Bassi P, Galetti TP, Meneghini A, Milani C, Artibani W, et al. Results of contemporary radical cystectomy for invasive bladder cancer: a clinicopathological study with an emphasis on the inadequacy of the tumor, nodes and metastases classification. J Urol 1991;145:45-50
16. Herr HW. Timing of cystectomy for superficial bladder tumors. Urol Oncol 2000;5:162-5
17. 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
18. Lamm DL, Sarosdy MF, Grossman ED. Maintenance vs. non-maintenance BCG immunotherapy of superficial bladder cancer: a Southwest Oncology Group study. J Urol Suppl 1990; 143:341A, abstract 610
19. 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
20. Luciani LG, Neulander E, Murphy WM, Wajzman Z. Risk of continued intravesical therapy and delayed cystectomy in BCG-refractory superficial bladder cancer: an investigational approach. Urology 2001;58:376-9
21. Shinka T, Uekado Y, Aoshi H, Hirano A, Ohkawa T. Occurrence of uroepithelial tumors of the upper urinary tract after the initial diagnosis of bladder cancer. J Urol 1988;140:745-8
22. Schwartz CB, Bekirov H, Melman A. Urothelial tumors of upper tract following treatment of primary bladder transitional cell carcinoma. Urology 1992;40:509-11
23. Oldbring J, Glifberg I, Mikulowski P, Hellsten S. Carcinoma of the renal pelvis and ureter following bladder carcinoma: frequency, risk factors and clinicopathological findings. J Urol 1989;141:1311-3
24. Herr HW, Wartinger DD, Fair WR, Oettgen HF. Bacillus Calmette-Guerin therapy for superficial bladder cancer: a 10-year followup. J Urol 1992;147:1020-3
25. Holmäng S, Hedelin H, Anderström C, Johansson SL. The relationship among multiple recurrences, progression and prognosis of patients with stages Ta and T1 transitional cell cancer of the bladder followed for at least 20 years. J Urol 1995;153: 1823-7