

표재성 방광암의 BCG방광내 주입요법

체명대학교 의과대학 비뇨기과학교실

박 철 희 · 이 성 준

=Abstract=

BCG(Bacillus Calmette-Guerin) for Superficial Transitional Cell Carcinoma of the Bladder

Choal Hee Park and Sung Choon Lee

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

Intravesical bacillus Calmette-Guerin(BCG) has been shown to be effective therapy and prophylaxis against recurrent tumor in patients with superficial bladder cancer (stages 0 and A), including carcinoma in situ. Tice-Chicago strain bacillus Calmette-Guerin was used to treat superficial transitional cell carcinoma of the bladder in 26 patients between July, 1985 and March, 1988.

A variety of different BCG treatment regimens have been used that vary in intensity. In general, treatment results have been more favorable with intensive regimens. However, the toxicity also has been substantially greater with intensive regimens. The optimal regimen has yet to be determined. Our treatment regimen of 120 mg. Tice-Chicago strain BCG weekly for 6 weeks and then monthly for 3 months was well tolerated. 20 patients had a complete response and 6 patients had a tumor recurrence at 21 months mean follow-up, resulting in 77% of response rate. Side effects during or shortly after treatment were minor and self-limiting in the majority of patients(fever, bladder irritability and hematuria).

This experience supports the efficacy of bacillus Calmette-Guerin as a cost-effective, well-tolerated treatment modality for patients with superficial transitional cell carcinoma of the bladder.

서 론

표재성 방광종양의 경요도적 절제술후 재발율은 48~70%로 높고, 또 종양의 발생부위에 따라서는 경요도적 절제가 곤란한 경우도 있다¹⁾. 경요도적 절제술후의 재발예방과 잔존종양 및 상피내암의 치료를 목적으로 항암제의 방광내주입요법 등이 시행되어 왔지만, 1976년 Morales

* 본 논문은 1987년도. 체명대학교 동산의료원 조사연구비 일부 보조에 의하여 작성되었음. 본 논문의 요지는 1987년도 추계학술대회에서 구연되었음.

접수일자 1988년 3월 31일

등²⁾이 BCG의 방광내 주입요법을 보고한 이래 본 요법의 평가는 급속히 높아지고 있다^{3~8)}.

저자는 1985년 7월부터 1988년 3월까지 본원 비뇨기과에 입원하여 표재성 방광암으로 조직학적 진단을 받은 원발성 13례, 재발성 13례 등 총 26례에 대한 경험을 요약, 문헌고찰과 함께 보고하는 바이다.

대상 및 방법

1985년 7월이래 만 33개월간 표재성 방광암으로 본원 비뇨기과에 입원하여 경요도적 방광암 절제술후 재발예방 20례, 잔류암 및 상피내암 각 3례의 치료를 위해 BCG방광내 주입요법을 시행

Table 1. Clinical history

Pt. No. Age-Sex	Prior adriamycin	No. Previous recurrence	Highest Grade*/Stage	PPD response		Mos. followup
				Before Tx.	After Tx.	
1-63-M	Yes	1	II/T ₁	-	++	33
2-72-M	No	0	II/T ₁	-	+	30
3-55-M	No	0	II/T ₂	-	+	29
4-55-M	No	0	I/T ₁	-	+++	28
5-36-F	Yes	1	II/T ₁	+	++	24
6-69-M	No	0	II/T ₁	-	++	23
7-65-M	Yes	1	II/T ₁	+	++	21
8-46-M	Yes	1	II/T ₁	-	+	22
9-51-M	Yes	2	III/T ₁	+	+	Recur at 12 mos.
10-68-M	No	0	I/T ₂	-	?	17
11-57-M	Yes	3	II/T ₁	++	++	33
12-35-M	No	0	I/T ₂	-	+++	32
13-44-M	No	0	II, T ₁	-	+	23
14-33-M	Yes	1	II/T ₁	-	++	Recur at 18 mos.
15-77-F	Yes	1	I/T	+	+	15
16-71-F	Yes	1	II/T	-	+	Recur at 10 mos.
17-51-M	No	0	I/T ₁	-	+	Persist at 3 mos.
18-55-M	No	0	II/T ₁	+	++	9
19-42-M	No	0	I/T ₁	±	+	7
20-70-M	No	1	II/T ^a	-	+	7
21-69-M	Yes	3	II/T ₁	-	+	27
22-60-M	No	0	I/T ₁	+	+	Recur at 13 mos.
23-81-M	Yes	3	I/T ₂	-	+	9
24-31-M	Yes	3	II/T ₁ , T ₂	-	+	Recur at 18 mos.
25-60-M	No	0	III/T ₁	-	?	17
26-63-M	No	0	III/T ₁ , T ₂	++	++	9

*Mostofi grade.

Table 2. Grade of tumor before BCG

Stage	Grade*			Total
	I	II	III	
T _a	4	1	0	5
T ₁	5	12	1	18
Ca in situ	0	1	2	3
Total	9	14	3	26

*Mostofi grade.

한 총 26례를 대상으로 하였다(Table 1).

성별분포는 남자 22례, 여자 4례였고, 연령은 31세에서 81세 사이였으며 평균 57세였다. 전례에서 방광암 취급기준에 따른 검사를 시행하고, 종양의 중식모양, 수, 크기, 발생부위, 조직형,

분화도(grade), 침윤도(stage) 그리고 전이의 유무를 판정하였다. 단발성 17례, 다발성 9례이고, 조직형은 전례가 이행상피암이며 분화도는 Mostofi grade I ~ II, 침윤도는 T_a~T₁으로 판정되었다(Table 2). 12례는 경요도적 절제술후 항암제의 예방적 방광내 주입요법에 의한 재발을 가져온 중례들이다.

사용한 BCG는 냉동건조 처리된 분말의 Tice-Chicago strain이며 BCG 1 vial에(120 mg, 1~8×10⁸ CFU(colony forming unit)) 50 cc의 생리식염수를 섞어서 만든 혼탁액을 16 Fr Foley 카테터를 방광내 유치하여 방광을 비운후 주입하고, 2시간동안 체위를 방향전환하면서 배뇨하지 않도록 지시하였다. 저자의 경우 BCG피부접

종은 하지 않았다. 투여간격은 주1회 6주후, 월1회 3개월로 총 투여 횟수는 9회로 했다. 상피내암을 동반한 경우는 주1회 8주후 월1회 1년간하여 총 투여 횟수는 20회로 했다(Table 3). 이상의 투여방법을 원칙으로 했지만 부작용이 심한 경우에는 BCG투여량의 감소 또는 투여간격의 연장을 시행하였다. BCG 면역요법의 시작은 경요도적 방광암절제술후 10일이내에 하며 손상된 요로상피가 결핵균 항원과 잘 접촉할 수 있도록 하였다.

첫 방광경검사는 6회 치료경과 4내지 8주후에 하였다. 이때, 요세포검사와 방광절막조직 생검술도 동시에 시행하여 BCG치료효과를 판단하였다. 방광경검사 자체보다는 조직학적 그리고 세포학적 결과에 의하여 둘다 음성이면 완전반응, 둘중 어느 하나가 양성이면 무반응으로 분류했다. 추적 요세포 및 방광경검사는 첫 2년간은 3개월마다 그다음 2년간은 6개월마다, 이후 매년 1회씩은 하도록 하였으며, 방광경검사상 이상소견이 보이거나 양성 요세포검사가 나오면 방광조직 생검을 추가 시행하였다.

환자의 전례에서 치료전후에 PPD피내반응(0.1 ml intermediate strength 5TU)과 T 및 B세포계수측정(T and B cell count)를 시행하였다. 또 각 연령에 따른 정상인 30명에서 무작위 대조군으로써 PPD피내반응을 실시하였다.

결 과

추적관찰 기간은 7개월에서 33개월 사이이며 평균 21개월이었다. BCG방광내 주입요법의 결과는 Table 1에 요약했다. 중례 1에서 20까지는

BCG면역요법에 의한 재발예방효과에 대한 결과이다. 1례에서 추적관찰이 불가능하였고, 3례에서 치료후 평균 13개월에 재발하였다. 중례 11부터는 치료후의 방광점막 생검에서 종양병변의 소실을 확인하였으나, 중례 17에서는 추적 생검에서 양성으로 나왔다.

중례 21부터 23까지는 잔류암의 치료결과이다. 1례에서 치료후 13개월째 재발하였다.

중례 24에서 26까지는 상피내암인 경우이다. 중례25는 추적 관찰되지 않았고, 중례24는 추적 관찰 18개월만에 재발되었다.

이상의 치료효과를 요약하면 총 26례중 20례(77%)에서 완전반응을 보였으며 실패한 6례모두 경요도적 절제술후 BCG반복치료를 시행하였다. 이를 stage별로 관찰하면, T_1 에서는 100%, T_2 에서는 72%, CIS 67%의 반응율을 나타내었다(Table 4).

PPD피내반응은 치료전 18례(69%)에서 음성반응이고, 8례(31%)가 양성반응이었으며 이중 2례는 과거력상 폐결핵으로 인해 강한 양성반응을 보였다(Table 5). 치료후 추적관찰되지 않은 2례를 제외한 전원 16례(100%)에서 양성을 보았다(Table 6). 따라서 PPD피내반응의 양전과 음전에 따른 치료효과 통계치는 별 수 없으나 양전시에도 6례(38%)에서 재발하였다. 치료군과 비슷한 연령의 대조군에 있어서의 PPD피내반응은 30명중 23명(77%)이 양성, 7명(23%)이 음성으로 각각 나타났으며 각 연령에 따른 차이는 Table 7과 같다.

12례에서 BCG방광내 주입요법후 방광점막 생검을 시행하였으며 이중 4례(33%)에서 결핵결절양 육아종 형성을 보였다(Fig. 1).

Table 3. BCG immunotherapy technique

Dose and strain	Frequency
120 mg of Tice-Chicago Strain diluted into 50 ml saline for 2 hrs. intravesically	1) Weekly $\times 6$, then monthly $\times 3$ 2) Weekly $\times 8$, then monthly $\times 12$ in CIS

Table 4. Complete response rate by stage

Stage	Complete responders/Total No. Pts(%)	Mos. Follow up from BCG (range)
T_1	5/ 5(100)	19(7~32)
T_2	13/18(72)	24(7~32)
Ca in situ	2/ 3(67)	13(9~17)
Total	20/26(77)	21(7~33)

Table 5. PPD skin test responsiveness between control group and superficial bladder tumor group before BCG

Response Group	Positive No. Pts.(%)	Negative No. Pts.(%)	Total(%)
Control group	23(77)	7(23)	30(100)
Before BCG	8(31)	18(69)	26(100)

Table 6. PPD skin test responsiveness after BCG therapy

	No. Pts.	No. Tumor recurrence(%)
PPD conversion(pos.)	16	6(38)
PPD nonconversion(neg.)	0	0(0)
Previously sensitized(pos.)	8	0(0)
Not follow-up	2	0(0)
Total	26	6(23)

Table 7. PPD skin test of normal control group

Age	No. Pts.	Positive (%)	Negative (%)
40~49	5	0	
50~59	8	1	
60~69	9	2	
70~79	1	2	
80~89		2	
Total	11(77)	7(23)	

Table 8. Toxic effects of BCG

	No. Pts.(%)
Dysuria/cystitis	22(85)
Gross hematuria	4(15)
Frequency/urgency	2(8)
Fever/inguinal lymphadenopathy	1(4)
Malaise/lethargy	1(4)
Influenza-like syndrome	2(8)
Skin rash	0(0)
Bladder irritability for more than 1 week	1(4)
Pneumonitis/hepatitis	0(0)

BCG방광내 주입요법의 부작용은 Table 8에 요약하였으며 빈뇨, 잔뇨감, 배뇨통 등의 방광자극증상과 이에 따른 혈뇨, 즉 방광염이 22례(85%)로 대부분이었다.

방광자극증상의 강도 그리고 지속기간은 중례에 따라 굉장히 다르지만 많은 중례에서 증상은

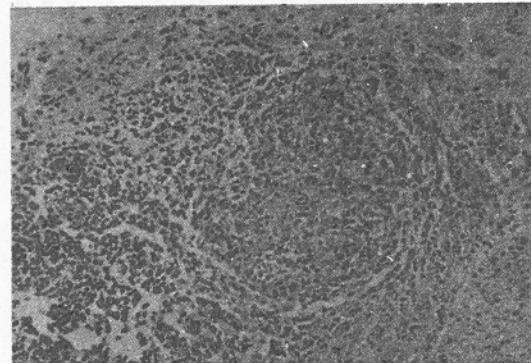


Fig. 1. Histologic section of cold cup bladder biopsy after 6 weeks of BCG therapy. Note presence of granulomatous inflammatory response in submucosa. H and E, reduced from $\times 100$.

주입후 수시간에 가장 강하게 되고 그후는 차차 경감하면서 수일내에는 소실됐다. 그러나 이 방광자극증상은 비 스테로이드계 소염진통제의 투여, BCG주입량의 감소 또는 주입간격의 연장에 의해서 경감하는 것이 많았고, 이 부작용때문에 BCG요법을 중지한 증례는 없었다.

그외 4례에서는 육안적 혈뇨가 2~3일간 지속되었고, 중례 6에서는 심한 혈뇨로 인한 요폐증으로 입원하였다. 중례 13에서는 2회째 치료 후 2일간의 고열과 좌측 서혜부 림프절비대 등으로 해열제 및 INH를 투여하였고, 4회째 다시 육안적 혈뇨, 흉통, 열 등으로 2주간 연기한 후 치료를 계속하였다. 그리고 흉부 X-선사진, 배설성 요로조영, 말초혈액상, 간기능, 신기능에 이상을 가져온 증례는 없었다.

고찰

방광종양 전단시 표재성은 약 80%를 차지한다. 그리고 경요도적 절제술 후 48~70%가 재발되며, 재발에 관련되는 중요인사들로는 종양크기, 다발성, 분화도, 특히 상피내암의 존재 등이다. 이런 빈번한 재발문제 이외에도 약 10%에서 침윤도가 증가된다는 사실이며, 침윤도 증가는 또한 다발성 재발의 환자에서 그 가능성이 높아진다. 그외 세포표면항원의 상실, 종양세포의 염색체이상 및 해부학적 위치 등이 재발과 침윤도 예측에 중요한 지표가 된다고^{6,9)} 한다. 따라서 다발성 및 재발성 그리고 이형성요로점막(dysplasia)를 가진 방광종양에서 방광내주입요법은 확고한 억제역할을 담당하고 있으며, 이상적인 약제들로써는 안전하고, 효과적이며 염가로써 부작용이 적어야 할 것이다. Thiotepa가 처음으로 효과적인 약제로 인정되었으나 골수세포억제의 부작용이 심하여 단점이 되었고 그후 mitomycin-C, adriamycin이 더욱 효과적인 약제로 소개되고 있으나 가격이 비싼 점이 흠이라 할 수 있다⁶⁾.

Morales등²⁾이 BCG방광내 주입요법 및 피부접종으로 방광종양의 국소적, 전신적 면역요법을 제창한 이래 Lamm¹⁰⁾, Brosman¹¹⁾등 보고자들에 의하여 면역치료법으로 확인되었다. 그러나 치료성적은 보고자에 따라 많은 차이가 보인다. 그 원인으로서 중례선택 기준의 차이, 치료용량의 차이, 사용했던 BCG의 strain의 차이와 viability의 차이 등이 생각되지만 어떠한 중례에 어떤 strain을 어떤 용량으로 투여해야되는 것인가에 대해서는 현재 일치된 견해가 없고 앞으로 더욱 더 검토해야되는 중요한 문제이다. 저자는 26례 중 6례에서 실패하여 77%의 반응율을 얻고 있다. 그러나 중례선택에서 12례가 원발성 표재성 방광암으로서 재발위험도가 비교적 낮은 군에 속하고, Morales⁵⁾가 정의하는 추적관찰 기간이 24개월 미만으로 짧아기 때문에 효과를 판정하기에는 아직 이르다고 할 수 있겠다.

Bast등¹²⁾은 동물실험에서 얻었던 지견을 바탕으로 BCG면역요법의 항종양효과 발현의 제1조건으로써 종양양이 적은것(small tumor load)을 열거하였다. Kojima등¹³⁾은 적경 3cm이상의 방광종양에 대한 BCG요법은 무효였다고 보고하고 있다. 저자는 종양의 직경이 2cm이상인 6

례에서 경요도적 절제술을 하고나니 2cm미만의 중례군과 비교해서 차이가 없었다. 그러나 종양양이 치료효과를 좌우하는 중요한 인자라는 사실은 BCG방광내 주입요법의 효과를 상피내암과 그 이외의 표재성 방광종양과 비교하면 알 수 있다. 전자에 있어서 훨씬 높은 종양소실 효과가 얻어졌고, 이것은 상피내암에 있어서의 종양양이 적음을 반영하고 있다고 해석할 수 있다.

BCG면역요법의 항종양효과 발현의 제2의 조건으로써 Bast등¹²⁾은 숙주가 결핵균에 대한 면역반응능력을 갖고 있어야 하는 것을 열거하였다. 이를 알기위해 치료전후 PPD피내반응검사는 값이 싸고 사용하기에 간편하기 때문에 BCG 면역요법의 protocol을 개별화하는데 유용하게 이용되고 있다. Catalona⁸⁾는 BCG면역요법을 포기할 때까지 PPD피내반응을 양전시킬려고 하였으며 6회 혹은 12회 치료에서 양전되지 않으면 계속 반복치료를 고려해야 한다고 하였다. 저자의 경우, PPD피내반응의 양전율이 높고, 치료효과라도 좋으므로 더 많은 용량이 필요없을 정도이며, 더 장기적 치료법이나 유지요법을 결정할 단계는 아니라고 생각한다. 대조군을 이용한 PPD 피내반응은 77%에서 양성이 반면, BCG치료군은 8례(31%)에서만 양성을 보여 서로 큰 대조를 나타내었다.

Heiss등¹⁴⁾은 고령자나 자연적인 연령에 따른 변화 등에서 PPD의 과민반응이 억제되는 수가 많다고 하였다. 그리고 접종시 피설도 한가지 요인으로 생각할 수 있어서 PPD피내반응검사는 동일인에 의해 접종하고 판독하도록 하였다¹⁵⁾.

BCG strain도 치료효과에 영향을 미쳐서 Bast 등¹²⁾은 BCG면역요법의 항종양 효과 발현의 제3의 조건으로 유효한 strain의 생균을 적량투여하는 것을 들고 있다.

끝으로, BCG 면역요법의 제4의 조건으로써 Bast등¹²⁾은 BCG가 암세포에 접근해서 투여되는 것을 열거하고 있다. 그러나 Netto등¹⁶⁾은 BCG의 경구투여만으로 침윤성 방광종양에 대한 항종양효과가 얻어졌다고 보고하고 있고, 따라서 Bast 등¹²⁾의 제4의 조건이 방광종양의 면역요법에 맞는 것인지 아닌지는 겸토의 여지가 있다고 하겠다. Brendler¹⁷⁾은 BCG가 방광내 심한 염증성 반응을 일으키지만, PPD피내반응 양전과 육아종 형성이 치료효과와 관련이 없다고 보고함으로써 BCG치료기전에 대해 이의를 제기하고 있다.

BCG면역요법의 주된 부작용^{3~8)}으로 대부분의 환자에서 경미한 방광자극 증상을 가졌으며 BCG 방광내 주입후 1~2일간 지속되었다.

간혹 쇠약감, 육안적 혈뇨, 고열 및 요실금이 나타났다. 일반적으로 BCG방광내 주입요법에 수반되는 방광염은 치료효과를 높이기 위해서 오히려 필요한 부작용이라 생각하고 있다.

중요한 것은 BCG면역요법이 유지요법없이 종양재발을 억제하는데 아주 효과적이며 또 가격이 저렴하고, 환자들이 잘 견딜 수 있는 치료법이라는 사실이다¹⁸⁾. 또, thiotepa등 항암제방광내 주입요법에 실패한 후 사용시에도 BCG의 효과는 감소되지 않으며, BCG 첫시도(1st course)에서 실패하더라도 종양진행만 없으면 한두번 더 시도(repeated course)해 불만하다는 유리한 점이 보고되고 있다^{19,20)}.

결 론

BCG방광내주입요법은 타항암제주입요법보다 표재성 방광종양에 탁월한 효과를 나타내고 있으나, 아직 BCG의 strain, viability, 투여량, 기간, 간격 등에 일치된 견해가 없어 앞으로 검토해야 될 문제가 많으며, 더 오랜기간의 추적관찰이 필요할 것으로 간주된다.

REFERENCES

- 1) Soloway, M.S. : *Rationale for intensive chemotherapy for superficial bladder cancer*. *J. Urol.*, 123 : 461, 1980.
- 2) Morales, A., Eidinger, D. and Bruce, A. W. : *Intracavitary bacillus Calmette-Guerin in the treatment of superficial bladder tumors*. *J. Urol.*, 116 : 180, 1979.
- 3) Lamm, D.L. : *Bacillus Calmette-Guerin immunotherapy for bladder Cancer*. *J. Urol.*, 134 : 40, 1985.
- 4) Herr, W.H., Pinsky, C.M., Whitmore, W.F. Jr., Sogani, P.C., Oettgen, H.F. and Melamed, M.R. : *Long-term effect of intravesical bacillus Calmette-Guerin on flat carcinoma in situ of the bladder*. *J. Urol.*, 135 : 265, 1986.
- 5) Morales, A. : *Long-term results and complications of intracavitary bacillus Calmette-Guerin therapy for bladder cancer*. *J. Urol.*, 132 : 457, 1984.
- 6) DeKernion, J.B., Huang, M.Y., Lindner, A., Smith, R.B. and Kaufman, J.J. : *The management of superficial bladder tumors and carcinoma in situ with intravesical bacillus Calmette-Guerin*. *J. Urol.*, 133 : 598, 1985.
- 7) Kelley, D.R., Ratliff, T.L., Catalona, W.J., Shapiro, A., Lage, J.M., Bauer, W.C., Haaff, E.O. and Dresner, S.M. : *Intravesical bacillus Calmette-Guerin therapy for superficial bladder cancer : effect of bacillus Calmette-Guerin viability on treatment results*. *J. Urol.*, 134 : 48, 1985.
- 8) Brosman, S.A. : *The use of bacillus Calmette-Guerin in the therapy of bladder carcinoma in situ*. *J. Urol.*, 134 : 36, 1985.
- 9) Pagano, F., Garbeglio, A., Milani, C., Bassi, P. and Pegoraro, V. : *Prognosis of bladder cancer*. *Eur. Urol.*, 13 : 145, 1987.
- 10) Lamm, D.L., Thor, K.E., Harris, S.C., Reyna, J.A., Stogdill, V.D. and Radwin, H.M. : *Bacillus Calmette-Guerin immunotherapy of superficial bladder cancer*. *J. Urol.*, 124 : 38, 1980.
- 11) Brosman, S.A. : *Experience with bacillus Calmette-Guerin in patients with superficial bladder carcinoma*. *J. Urol.*, 128 : 27, 1982.
- 12) Bast, R.C. Jr., Zbar, B., Borsos, T. and Rapp, H.J. : *BCG and cancer*. *New Engl. J. Med.*, 290 : 413, 1974.
- 13) Kojima, H., Ishida, Y. and Mori, C. : *Eradication of superficial transitional cell carcinoma of the bladder by intravesical instillation of bacillus Calmette-Guerin*. *J. Urol.*, 133 : 211-A, 1985.
- 14) Heiss, S.I. and Palmer, K.L. : *Anergy in patients with leukocytosis*. *Am. J. Med.*, 56 : 323, 1974.
- 15) Hale, K.A. : *Tuberculin test : proper technique and interpretation*. *Postgrad. Med.*, 77 : 252, 1985.
- 16) Netto, N.R., Jr. and Lemos, G.C. : *Bacillus Calmette-Guerin immunotherapy of infiltrating bladder carcinoma*. *J. Urol.*, 133 : 592, 1985.

- trating bladder cancer. *J. Urol.*, 132 : 675, 1984.
- 17) Brendler, C.B. : Furthey experience with intravesical BCG : some disturbing observations. *J. Urol.*, 137 : 179A, 1987.
- 18) Schellhammer, P.F., Ladaga, L.E. and Fillion, M.B. : *Bacillus Calmette-Guerin for superficial transitional cell carcinoma of the bladder*. *J. Urol.*, 135 : 261, 1986.
- 19) Solway, M.S. and Perry, A. : *Bacillus Calmette-Guerin for treatment of superficial transitional cell carcinoma of the bladder in patients who have failed thiopleo and /or mitomycin-c*. *J. Urol.*, 137 : 871, 1987.
- 20) Catalona, W.J., Hudson, M.A., Gillen, D.P., Andriole, G.L. and Ratliff, T.L. : *Risks and Benefits of repeated courses of intravesical bacillus Calmette-Guerin therapy for superficial bladder cancer*. *J. Urol.*, 137 : 220, 1987.
-