

# 표재성 방광암의 방광내 주입요법: 최근 발전 동향과 미래 대책

■ 종 설 ■

## Intravesical Therapy for Superficial Bladder Cancer: Advances and Future

Sung Choon Lee

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

Superficial bladder tumor accounts for approximately 70% to 80% of all newly diagnosed bladder cancers. The primary treatment for superficial bladder cancer is transurethral resection (TUR) of the tumors. Many patients treated with endoscopic surgery alone have recurrence or tumor progression at some point in their follow-up, and, in these patients, the need for adjuvant treatment becomes a major concern. BCG immunotherapy not only reduces recurrences of superficial bladder tumor but also decreases stage progression, radical cystectomy rates, and disease-specific mortality. Controlled comparative studies have shown that BCG is superior to intravesical chemotherapy, especially in carcinoma in situ where a complete response is seen in more than 70% of patients and the 5-year disease-free interval averages 40%. I believe that BCG is superior to intravesical chemotherapy even in the treatment of patients with recurrent Stage Ta or T1 tumors. Until now, intravesical chemotherapy is appropriate for instillation at the time of surgery in an attempt to reduce recurrence or as a second-line therapy for patients in whom BCG immunotherapy has failed. Newer immunologic and chemotherapeutic agents, advances in photodynamic therapy, and other measures to boost the efficacy of intravesical therapy for superficial bladder cancer demonstrate potential, but much work remains to be done in these areas. (Korean J Urol 2000; 41: 467~79)

Key Words: Superficial bladder tumor, Intravesical therapy, BCG, Chemotherapy

대한비뇨기과학회지  
제41권 제4호 2000년

계명대학교 의과대학  
비뇨기과학교실

이 성 준

접수일자 : 2000년 3월 20일  
체택일자 : 2000년 3월 20일

교신저자 : 이 성 준  
계명대 동산의료원  
비뇨기과  
대구시 중구 동산동  
194번지 ☎ 700-7112  
전 화 : 053) 250-7641  
e-mail : scleemd@unitel.  
co.kr

## 서 론

방광 이행상피세포암은 비뇨기과 영역에서 가장 빈도가 높은 악성종양이며 그 중에서도 표재성 방광암이 전체의 약 70-80%를 차지한다. 이러한 표재성 방광암은 재발의 위험성이 높을 뿐만 아니라 상당수의 환자에서 침윤성 방광암으로 진행한다. 1999년 미국에서 약 54,200명의 방광암 환자가 새로이 진단되었으며, 12,100명이 방광암으로 사망하였다고 보고되었다. 따라서 종양의 병기, grade, 크기, 다발성 유무 및 상피내암의 동반유무 등과 같은 예후인자는 표재성 방광암의 경과를 예측하고 적절한 치료 방법을 결정하는데 중요하다. 최근 새로운 진단 방법 개발 등으로

인하여 방광암의 빈도는 최근 들어 더욱 증가하고 있으나, 사망률은 오히려 감소하고 있는 추세로 표재성 방광암 환자의 5년 생존율은 현재 약 95% 정도이다. 이러한 사망률 감소의 주요원인은 방광내 주입요법의 발전이라고 할 수 있다. 특히 표재성 방광 이행상피세포암의 치료와 예방에 가장 효과적이라고 알려져 있는 BCG 면역요법은 종양의 재발, 진행 및 사망률을 감소시키는 것으로 알려져 있다. 그러나 방광내 항암화학요법제 주입법 (intravesical chemotherapy)은 단기적으로 종양의 재발을 감소시킬 수는 있으나 종양의 재발을 억제하거나 생존율을 향상시키기는 못하는 것으로 알려져 있다. 최근에는 이러한 기존의 치료제 이외에 새로운 면역요법제와 항암화학요법제의 개발, 광역학치료 (photodynamic therapy)의 발전 및 방

방광내 주입요법의 효과를 증대시킬 수 있는 방법들이 소개되고 있다. 이에 저자는 방광 이행상피세포암의 방광내 주입요법의 최근 발전 동향에 대하여 알아보고자 한다.

### 방광내 면역요법 (Intravesical immunotherapy)

#### 1. BCG (bacillus Calmette-Guerin) 면역요법

BCG 방광내 주입요법은 1976년 Morales 등<sup>1</sup>이 처음 사용한 이후 현재 표재성 방광암에 가장 효과적인 치료제제로 활발히 사용되고 있다. BCG는 비특이적 면역체계를 자극하며, 치료 효과를 나타내기 위해서는 숙주가 적절한 면역반응을 보여야 한다. 특히 BCG는 macrophages, T 림프구, B 림프구 및 자연살세포 (NK cell)를 활성화시키고 lymphokine과 interferon의 생성을 자극하는 것으로 알려져 있다. 또한 Poppas 등<sup>2</sup>은 BCG가 선생혈관생성 억제과정 (antiangiogenic pathway)을 활성화할 것이라고 보고하였으며, Jansson 등<sup>3</sup>은 BCG 투여로 방광내 nitric oxide synthase가 활성화되어 nitric oxide 생성을 초래하며 이러한 nitric oxide는 방광의 종양세포에 대하여 세포독성작용 (cytotoxic effect)을 나타낸다고 보고하였다.

Table 1은 표재성 방광암에서 경요도적 방광종양절제술 단독요법과 경요도적 방광종양절제술 후 BCG 주

입요법을 추가로 실시한 경우 종양의 재발율을 비교한 연구 결과 및 국내에서 보고된 BCG 주입요법 후 종양의 재발율을 요약한 것으로 BCG 주입요법을 실시한 군에서 종양의 재발이 유의하게 감소함을 알 수 있다. Lamm<sup>4</sup>의 연구에 의하면 종양이 재발할 때까지의 기간은 경요도적 방광종양절제술만을 실시한 경우는 평균 24개월이었으며 경요도적 방광종양절제술 후 BCG 주입요법을 실시한 경우는 48개월로 유의한 차이를 보였다 ( $p<0.01$ ). Herr 등<sup>5</sup>은 BCG 주입요법을 사용하여 침윤성 종양이나 원격전이로 진행하는데 더 많은 시간이 소요되었으며 사망률도 32%에서 14%로 감소하였다고 보고하였다. 근치적 방광절제술 (radical cystectomy)은 경요도적 방광종양절제술만을 실시한 경우 42%에서 시행되었으나 경요도적 방광종양절제술 후 BCG를 사용한 경우에는 26%에서만 근치적 방광절제술을 실시하였으며, 경요도적 방광종양절제술 후 방광절제술을 실시하는 시기도 BCG 주입요법을 실시하지 않은 경우는 8개월인 반면 BCG 주입요법을 추가로 실시한 경우는 24개월로 유의한 차이를 나타낸다고 하였다.<sup>6</sup> 또한 사망률도 BCG 주입요법을 실시한 경우, 경요도적 방광종양절제술만을 실시한 경우와 유의한 차이를 보인다고 보고하였다 (37% Vs 12%,  $p<0.01$ ).<sup>7</sup> Pagano 등<sup>8</sup>은 133명의 환자에 대한 연구에서 BCG 주입요법을 실시한 경우 T2 이상의 병기로 진행되는 경우는 4%인 반면, 경요도적 방광종양절제술만을 시행한 경우에는

Table 1. Comparison of recurrence after TURB alone vs after BCG intravesical therapy

	TURB alone		BCG therapy		p-value
	No. of control	No. of recurrence (%)	No. of cases	No. of recurrence (%)	
Lamm <sup>4</sup>	27	14 ( 52)	30	6 (20)	<0.001
Herr et al <sup>5</sup>	43	41 ( 95)	43	18 (42)	<0.001
Herr et al <sup>7</sup>	26	26 (100)	23	8 (35)	<0.001
Pagano et al <sup>8</sup>	63	52 ( 83)	70	18 (26)	<0.001
Melekos et al <sup>18</sup>	32	19 ( 59)	62	20 (32)	<0.02
Krege et al <sup>19</sup>	122	56 ( 46)	102	26 (26)	<0.01
박문수 등 <sup>10</sup>	15	14 ( 93)	20	7 (35)	<0.01
최호철 등 <sup>11</sup>			30	6 (20)	
박순만 등 <sup>12</sup>			40	14 (35)	
류동수 등 <sup>13</sup>			86	32 (37)	
서원교 등 <sup>14</sup>			77	27 (35)	
박철희 등 <sup>15</sup>			26	6 (23)	
하혁수 등 <sup>16</sup>			109	37 (34)	
이경준 등 <sup>17</sup>			21	7 (33)	

17%에서 침윤성 종양으로의 진행을 나타내었다고 보고하였다 ( $p<0.001$ ). 장기추적검사 결과를 보면 흔히 BCG 주입요법이 종양의 재발을 자연시키고 종양의 진행이나 사망률을 감소시킨다고 보고하고, 종양의 재발은 평균 40% 정도 감소시키며 암의 진행률은 BCG 주입요법을 실시한 경우는 14%이며 경묘도적 방광종양 절제술만을 실시한 경우는 28%로 유의한 차이를 나타내었다.<sup>9</sup>

BCG의 우수성은 방광의 상피내암 (carcinoma in situ, CIS)의 치료에서 더욱 저명하다. De Jager 등<sup>10</sup>은 여러 임상 결과를 종합 분석하여 BCG를 이용하여 방광상피내암을 치료한 경우 76%의 완전 판해율 (complete remission rate)을 보였으며, BCG에 반응을 나타낸 환자의 11%만이 근치적 방광전적출술이 필요한 반면 BCG에 반응을 보이지 않은 경우에는 55%에서 근치적 방광전적출술을 실시하였고 ( $p<0.0001$ ), 진단 후 수술 시까지의 기간도 BCG를 사용함으로써 평균 31개월에서 74개월로 연장되어 두 군 사이에 명백한 차이를 나타내었다고 보고하였다. Lamm 등<sup>11</sup>은 상피내암 환자에게 적절한 BCG 면역요법을 실시한 경우 완전 반응률 (complete response rate)은 87%까지 증가할 수 있다고 보고하였다. BCG 치료 후 3개월에 실시한 검사에서 상피내암이 잔존한다 하여도 이는 근치적 방광전적출술이나 치료 방법 변경의 적응증은 아니다. SouthWest Oncology Group 연구에 의하면 BCG 치료 후 3-6개월 사이에 추가적인 치료 없이도 완전 반응률이 58%에서 69%로 상승하였다. 그리고 6회의 BCG 치료 후 추가적인 3번의 BCG 요법을 실시한 경우, 치료 6개월 후 완전 반응률이 55%에서 84%로 증가하였다 ( $p<0.01$ ).<sup>12</sup> Hen 등<sup>6</sup>은 6주 과정의 BCG 치료 후 잔존암을 보였던 환자의 32%는 치료 후 6개월에서 잔존암의 완전 소실 (disease free state)을 보였다고 보고하였다. 또한 BCG는 전립선 기질 (prostatic stroma)로의 침범을 보이지 않으며 전립선요도 점막 (prostatic urethral mucosa)과 전립선 관 (prostatic duct)만을 침범한 상피내암의 치료에도 이용된다.

그러나 BCG 주입요법은 방광의 근육층을 침범한 방광암의 치료에는 사용하지 않는다. T2 이상의 병기를 보인 13명의 환자를 대상으로 BCG 치료를 실시한 경우 단지 한 명만이 무병상태 (disease free)를 보였으며 10명은 전신전이를 보였고 이 중 7명은 전이로 인하여 사망하였다.<sup>13</sup>

BCG의 투여 방법에 대해 6주간 6회의 BCG 투여는 다소 부족하다고 대부분 생각하고 있으나 유지요법 (maintenance therapy)에 대해서는 아직 논란의 대상이 되고 있다. 6주간 6회의 BCG를 투여하는 기본요법에 비하여 기본요법 후 추가로 매달 한차례 또는 3개월마다 한번씩 투여하는 BCG 유지요법은 치료 효과에

있어서 별다른 이점이 없는 것으로 알려지고 있다.<sup>14</sup> Kavoussi 등<sup>15</sup>은 BCG 투여를 6주씩 두 번 실시하는 방법 (6+6 regimen)을 이용하여 표재성 방광암에서 BCG의 치료 반응율을 37.5%에서 59.6%로 향상시켰다고 보고하였다. Lamm 등<sup>16</sup>은 6회의 BCG 투여 후 3개월, 6개월째 그리고 매 6개월마다 3년간 3주 동안 3회의 BCG를 추가로 주입하는 방법 (6+3 regimen)을 제안하였는데, 6회의 초기 BCG 주입요법 실시 6주 후 다시 3주에 걸친 세 번의 BCG를 투여한 경우 상피내암 환자의 87%에서 완전 반응을 보였으며 상피내암 또는 급속히 재발하는 Ta 및 T1 방광암 환자의 83%에서 종양의 혼적을 관찰할 수 없었다고 보고하였다. BCG에 노출된 적이 없는 대부분의 환자에서 요 중 cytokine의 농도는 초기에는 6회의 BCG 투여 후 최상에 도달하지만 이전에 BCG에 노출된 환자에서 반복해서 BCG를 주입하는 경우에는 투여 3주째에 요 중 cytokine의 도가 최상에 도달하며 이 후 자속적인 BCG의 투여는 오히려 체내의 면역반응을 억제하며 BCG의 독성을 증가시킨다.<sup>17</sup> 그러므로 6+6 regimen 치료에 실패한 환자 중 상당수는 너무 많은 양의 BCG를 투여하여 치료에 실패한 것으로 추정할 수 있을 것이다.

종양의 재발을 더욱 감소시키기 위하여 고용량의 vitamin A, B6, C, E를 투여하는 방법과 1일 권장량의 vitamin A, B6, C, E를 투여하는 방법을 비교하여 보았다. 고용량의 vitamin 투여는 유의하게 종양의 재발을 감소시켰는데, 5년 후 종양의 재발율은 1일 권장량의 vitamin을 투여한 군에서는 91%였으며 고용량의 vitamin을 투여한 군에서는 41%로 보고하였다.<sup>18</sup>

BCG 주입요법을 실시한 경우 많게는 환자의 90%에서 방광자극증상을 호소하나 일반적으로 대부분의 환자들은 치료에 잘 견디며, BCG의 부작용을 방지하기 위하여 필요하다면 BCG의 투여량을 줄여서 투여할 수도 있다. 부작용이 심한 경우에는 1일 isoniazid 300mg을 복용함으로서 방광자극증상을 줄일 수 있으나 예방목적으로 투여하는 것은 바람직하지 않다. De Boer 등<sup>19</sup>은 동물실험을 통하여 isoniazid가 BCG에 대한 체내 면역반응을 감소시킬 수 있다고 주장하였다. 또한 BCG에 의한 폐혈증도 환자의 약 0.4%에서 발생할 수 있으며 이 경우 prednisolone를 투여함으로서 생존율을 높일 수 있다.<sup>20</sup> BCG 주입요법이 방광요관역류 (vesicoureteral reflux) 환자에서는 금기사항이라는 명백한 증거는 없으며, 단지 면역기능이 저하된 환자와 도뇨관 삽입시 요도손상이 일어난 경우에만 투여하여서는 안 되는 것으로 알려져 있다.

## 2. Interferon

인터페론은 체내에서 생성되는 당단백질 (glycoprotein)로 체내 면역반응을 조절하는 것으로 알려져 있

Table 2. Results of thiotepa intravesical instillation in terms of tumor recurrence

	Recurrence in TURB alone (%)	Recurrence in TURB + thiotepa (%)
Burnand et al <sup>42</sup>	97	58
Byar and Blackar <sup>43</sup>	60	47
Nocks et al <sup>44</sup>	64	65
Asahi et al <sup>45</sup>	41	40
박정세 등 <sup>46</sup>		30
박순만 등 <sup>12</sup>		53
천 준 등 <sup>47</sup>	44	18

다. Torti 등<sup>29</sup>은 재발성 유두상 이행상피세포암 환자 16명에게 인터페론 방광 주입요법을 실시하여 25%의 완전 반응률을 보였으며, 치료에 반응하지 않는 상피내암 환자 19명에 사용하여 32%의 완전 반응률을 보고하였다. 인터페론-알파를 방광에 주입하는 경우 발생할 수 있는 부작용은 대개 경미하며 감기와 유사한 증상을 보인다. Belldegrun 등<sup>31</sup>은 재조합 인터페론-알파 (recombinant interferon-alpha)는 BCG 또는 항암화학제를 이용한 방광내 주입요법에 실패한 표재성 방광암의 치료에 중요한 역할을 하며, BCG 또는 항암화학제와 인터페론을 병용하면 상승 효과 (synergistic effect)를 나타낼 것으로 주장하였다.

또한 Den Otter 등<sup>32</sup>은 T1 방광암의 치료에 interleukin-2 (IL-2) 방광내 주입요법을 시도하여 치료 2개월 후 병소의 80%가 완전 소실되었으며, 치료한 환자의 50%에서 종양을 발견할 수 없었다고 보고하였다.

### 3. Keyhole Limpet Hemocyanin (KLH)

KLH는 비특이적 면역 촉진제로 투여시 독성이 매우 적다는 장점이 있다. Lamm 등<sup>33</sup>은 6주간 KLH를 사용하여 환자의 45%에서 완전 반응을 나타내었고 21%에서 부분적 반응을 보였으며 특히 상피내암 환자에서는 58%의 완전 반응률을 나타내었다고 보고하였다. Jurincic 등<sup>34</sup>은 KLH는 표재성 방광암의 재발을 예방하는데 mitomycin보다 우수한 효과를 나타내었다고 하였으나, Flamm 등<sup>35</sup>은 KLH와 ethogluclid를 비교하여 유의한 차이를 발견할 수 없다고 하였다.

### 4. Bropirimine

Bropirimine은 저분자량의 면역조절제 (immunomodulator)로 경구투여가 가능하며 광범위한 면역 증강 작용과 항암작용을 나타내는 것으로 알려져 있다. Sarosdy 등<sup>36</sup>은 잔존암을 보인 환자에서 bropirimine을 사용하여 52%의 완전 반응을 보였으며 이전에 방광내 주입요법을 실시하지 않은 환자에서는 70%의 완

전 반응을 보였다고 하였다.

## 방광내 항암화학요법

전신적 항암화학요법과는 다르게 국소적 항암화학요법의 치료 효과는 약제의 투여용량보다는 약물의 농도와 약물에 노출되는 시간에 비례하는 것으로 알려져 있다. 그러므로 방광암 치료에서 방광내 주입요법은 방광용적에 의해 종양조직이 약물에 노출되는 데 한계를 보인다. 그러므로 가장 이상적인 치료제는 전신 흡수가 적으며 비용이 저렴하고 부작용이나 독성이 없으면서 효과적으로 종양의 재발 및 진행을 억제할 수 있는 약제라 하겠다. 이러한 방광암의 항암화학요법제 주입법은 1900년 Herring<sup>37</sup>이 silver nitrate를 이용하는 방법을 최초로 보고하였으며 그 후 thiotepa를 이용한 연구에서 급속히 분열하는 세포의 DNA에 주로 작용하는 항암화학제가 잔존하는 방광 종양조직을 제거하며 국소적인 종양의 재발을 줄일 수 있는 것으로 알려지게 되었다.<sup>38</sup> 오늘날 이러한 방광내 화학요법은 경요도적 방광암절제술 후 종양의 재발 또는 침윤성 암으로의 진행을 예방하며 잔존암의 제거를 목적으로 더욱 널리 이용되고 있다. 현재까지 표재성 방광암과 상피내암의 치료에 이용되는 항암화학제로는 thiotepa, doxorubicin (adriamycin), mitomycin C, epirubicin, ethogluclid 등이 있다. 물론 BCG가 방광암의 치료에 있어 다른 항암화학요법제에 비하여 치료효과가 우수한 것은 사실이다. 그러나 BCG는 상당한 부작용 및 독성을 가지고 있으며 일부 환자들은 BCG에 반응을 나타내지 않는 경우도 있다. 따라서 이러한 경우에 다른 화학요법제를 이용한 방광 주입요법이 효과적으로 사용되어질 수 있을 것으로 생각된다.

### 1. Thiotepa

표재성 방광암 치료에 비교적 만족할만한 성적을

Table 3. Results of doxorubicin intravesical instillation in terms of tumor recurrence

	Recurrence in TURB alone (%)	Recurrence in TURB + doxorubicin (%)
Niijima et al. <sup>49</sup>	62	45
Zincke et al. <sup>58</sup>	71	32
Rubben et al. <sup>51</sup>	61	56
Akaza et al. <sup>52</sup>	33	25
박우순 등 <sup>53</sup>		25

보인 가장 초기 약물로 이는 종양세포의 DNA, RNA, 단백질 및 혼산과 교차결합(cross linkage)을 하여 혼산 생성을 억제함으로서 세포독성작용(cytotoxic effect)을 나타내는 것으로 알려져 있다. 경요도적 종양절제술 후 예방목적으로 thiotepa를 이용한 여러 연구 결과를 보면 수술 단독요법에 비해서 다소 종양의 재발이 감소함을 알 수 있으나 이 중 일부에서는 통계적 유의성을 찾을 수 없었다(Table 2).

Thiotepa의 가장 중요한 부작용은 골수억제(myelosuppression)로 많게는 환자의 20%에서 발생하는 것으로 보고되고 있으며, 백혈구감소증(leukopenia)은 9-54%, 혈소판감소증(thrombocytopenia)은 3-31%의 빈도를 보인다.<sup>39,40</sup> 그리고 thiotepa는 비교적 분자량이 적기 때문에 방광내 주입 시 전신적 약물흡수를 보이는데 방광상피세포를 통하여 방광내로 투여한 용량의 약 1/3이 체내로 흡수된다고 알려져 있으며 특히 수술직후, 종양의 범위가 광범위한 경우, 방광염이 동반된 경우에 전신적 흡수가 더욱 많은 것으로 알려져 있다.<sup>41</sup>

## 2. Adriamycin

Adriamycin(doxorubicin)은 DNA 염기에 결합해서 DNA 복제를 차단하여 단백질생성을 억제함으로서 항암 효과를 나타내는 약제이며, 대부분의 독성작용은 세포분화과정 중 Sphase에서 나타난다. 이러한 adriamycin은 주로 경요도적 종양절제술 후 종양의 재발방지를 목적으로 이용되고 있으며 보통 1mg/ml의 농도로 30-100mg을 투여한다.<sup>42</sup>

경요도적 종양절제술 후 재발을 방지하기 위해 adriamycin을 주입한 경우 그 효과는 Table 3에서와 같이 다양하다. 비록 adriamycin이 종양의 재발을 줄인다는 것은 명백한 사실이나 장기추적 조사에서 종양의 진행이나 환자의 생존율에는 영향을 미치지 못함을 알 수 있었다.<sup>54</sup> Naito 등<sup>55</sup>은 adriamycin과 verapamil을 방광에 주입하여 평균 38.5개월 추적 관찰한 결과 adriamycin 단독요법보다 종양의 재발방지에 더 나

Table 4. Tumor recurrence in patients treated with mitomycin C

	Recurrence in TURB alone (%)	Recurrence in TURB + mitomycin C (%)
Huland and Otto <sup>56</sup>	50	7
Kijima et al. <sup>49</sup>	62	57
Kim and Lee <sup>60</sup>	82	81
Tolley et al. <sup>61</sup>	54	32
이정환 등 <sup>52</sup>		73
천준 등 <sup>47</sup>		18

은 효과가 있었다고 보고하였다. 또한 Kamat 등<sup>56</sup>은 adriamycin 주입요법과 동시에 quinolone계의 항생제를 경구투여하여 adriamycin의 치료 효과를 더욱 상승시킬 수 있었다고 보고하였다.

Adriamycin은 분자량이 크기 때문에 전신적인 부작용이나 독성은 흔하게 일어나지 않는데 전체 투여 환자의 1.2-5.1%에서 전신적인 부작용이 관찰된다.<sup>43</sup> 그러나 약물에 의한 방광염(chemical cystitis)으로 배뇨통과 빈뇨와 같은 국소적 부작용의 빈도는 4-56%로 비교적 흔히 관찰되며, 혈뇨도 환자의 14-41%에서 발견된다. 그리고 환자의 약 16%에서 방광용적의 감소를 보이는 것으로 알려져 있다. 이러한 adriamycin주입에 의한 여러 증상들은 약물을 투여를 중단함으로서 소실되며 이로 인한 후유증은 거의 관찰할 수 없다.

## 3. Mitomycin C

Mitomycin C는 분자량 334kd의 alkylating 제제로 그 작용기전은 아직 명백히 밝혀져 있지는 않으나 DNA에 결합하여 DNA 합성을 억제함으로서 종양세포를 파괴하는 것으로 알려져 있다.<sup>57</sup> 보통 0.5-2.0mg/ml의 농도로 방광에 주입하며 농도가 높을수록 반응율이 증가한다고 보고되고 매주 한번씩 8회 주입 후 유자요법으로 1년간 한 달 간격으로 투여한다.<sup>58</sup> 치료 효과에 대해서는 연구자들마다 다양한 치료 성적을 보고하고 있다(Table 4). Tolley 등<sup>63</sup>은 경요도적 종양절제술 직후 한번의 약물을 투여군과 1년간 5회의 약물을 투여한 군을 비교해 보았을 때 반복투여군에서 종양의 재발이 더욱 감소하였으며 무병기간(disease free interval)도 더욱 연장되었다고 보고하였다. Kim 등<sup>60</sup>은 경요도적 종양절제술만을 실시한 군과 경요도적 종양절제술 후 mitomycin C를 투여한 군을 2년간 추적 조사하여 종양 재발율에 있어 두군 사이에 의미있는 차이점을 발견할 수 없었다고 하였으며, Tolley 등<sup>61</sup>은 mitomycin C 투여군과 비투여군 사이에 종양의 진행

율에 차이가 없다고 보고하였다.

Mitomycin C는 분자량이 크기 때문에 전신적 흡수는 흔히 일어나지 않는다. 약물에 대한 과민반응이 3-12%에서 발생하며 접촉성 피부염도 12%정도 발생하는 것으로 알려지고 있으며, 가장 흔한 부작용은 배뇨통과 빈뇨로서 환자의 약 41%에서 발생한다.<sup>40</sup>

#### 4. Epirubicin

Epirubicin은 doxorubicin의 anthracycline 유도체로 작용기전은 doxanubicin과 유사하다. 투여량은 50-80 mg/ml 정도이며 보통 경요도적 종양절제술 1-2주 후부터 매주 한번씩 8회 투여한 다음 매달 한 차례씩 1년간 투여 한다.<sup>64</sup> Kurth 등<sup>65</sup>은 환자의 59%에서 완전 반응을 보였으며, 평균 35개월 추적 조사하였을 때 초기에 완전 반응을 보인 환자의 62%는 종양의 재발을 보이지 않으며 생존하였다고 보고하였다. 최근 연구 결과를 보면 경요도적 종양절제술 후 즉시 epirubicin을 한차례 주입한 경우 종양의 재발율이 34%였으나 경요도적 종양절제술만 실시한 경우는 60%로 유의한 차이를 나타내었으며 약물주입에 따른 별다른 부작용도 관찰되지 않았다고 보고하고 있다.<sup>66</sup> 부작용은 doxorubicin을 사용하는 경우보다 적게 발생하며 이중 가장 흔한 증상은 경미한 방광자극증상으로 알려져 있다. 전신적인 부작용은 거의 없으며 단지 약물에 대한 과민반응이 주입 환자의 1% 정도에서 관찰되었다.<sup>67</sup>

#### 5. Ethoglucid

Ethoglucid는 분자량 262KD의 podophyllin 유도체로 작용기전은 mitomycin C와 같은 alkylating 제제와 유사하다.<sup>57</sup> 투여농도는 대개 1% 용액을 만들어 사용하며, 대개 경요도적 종양절제술 후 1-2주에 약물을 투여하며 매주 한번씩 4-10회 투여하며 이후 유지요법으로 매달 한차례 1년 동안 투여 한다.<sup>58</sup> 최근 연구 결과를 보면 ethoglucid는 경요도적 종양절제술 단독요법에 비하여 종양의 재발을 줄이며 종양재발 시까지의 기간을 연장시키는 효과는 있으나 종양의 진행이나 환자의 생존율에는 별다른 영향을 미치지 않는다고 보고하고 있다.<sup>59</sup>

Ethoglucid는 분자량이 크기 때문에 전신적인 부작용의 발생은 아주 드물지만 절박뇨와 빈뇨같은 국소적 부작용의 빈도는 3-59%로 보고되고 있다.<sup>60</sup>

#### 6. Valrubicin

BCG에 반응하지 않는 방광의 상피내암의 치료에 최근 valrubicin이 사용되고 있다. 비록 valrubicin은 DNA와 강하게 결합하지는 않지만 valrubicin 대사를 질이 DNA topoisomerase II의 작용을 억제하여 항암작

용을 나타내는 것으로 알려져 있다. Steinberg 등<sup>68</sup>은 BCG에 반응하지 않는 방광의 상피내암 환자 90명에게 매주 한번씩 6회의 valrubicin 800mg을 주입하여 평균 18개월 추적 조사한 결과 방광의 조직검사와 요 세포검사에서 종양의 혼적을 발견할 수 없었던 완전 반응을 보인 경우가 21%였다고 보고하였다. 그러나 BCG에 반응하지 않는 방광암 환자에게 valrubicin을 사용할 경우 반드시 환자에게 치료를 받는 환자 중 약 1/5만이 완전 반응을 나타내며 근치적 방광적출술을 연기함으로 전이성 방광암으로의 진행을 보일 수 있다는 것을 설명하여야 한다. 특히 BCG에 반응하지 않는 상피내암은 일반적으로 근치적 방광적출술을 실시함으로서 완치될 수 있으나 환자가 근치적 수술을 받기에 적절하지 못한 조건을 가지고 있는 경우에 valrubicin 주입요법이 적절한 치료법이 될 수 있을 것이다.

#### 7. 복합 항암화학제 주입요법 (combined intravesical chemotherapy)

종양의 재발을 완전히 방지하며 잔존암을 100% 제거할 수 있는 약제는 아직 없을 뿐만 아니라 이러한 항암제 주입요법을 사용한다 하여도 종양의 진행을 방지할 수 없기 때문에 두가지 이상의 약제를 병용투여하는 방법에 대한 연구가 진행되고 있다.

Isaka 등<sup>69</sup>은 표재성 방광암 환자 40명에 대하여 mitomycin 20mg과 doxorubicin 30mg을 5주간 병용투여하였다. 대상 환자를 평균 14개월 추적 조사한 결과, 반복적인 종양재발을 보였던 환자의 45%에서 완전 반응을 보였으며, 다발성 종양이나 high grade를 보인 환자들 중에서는 66%에서 종양의 재발을 관찰할 수 없었다고 보고하였다. Fukui 등<sup>70</sup>은 101명의 표재성 방광암 환자에게 mitomycin 20mg과 doxorubicin 40mg을 병용하여 51명에서 완전 반응을 나타냈다고 보고하였으며, Sekine 등<sup>71</sup>은 43명의 상피내암 환자에게 mitomycin과 doxorubicin을 사용하여 초기치료 후 74%의 완전 반응을 보였으나 5년 추적 관찰에서 치료에 반응을 보인 환자 중 41%는 국소적 종양재발을 보였다고 보고하였다.

#### 8. Photodynamic therapy

Photodynamic therapy는 photofrin과 같은 photosensitizer를 정맥주사한 후 레이저를 인체에 비추게 되면 photosensitizer가 활성화되고 이렇게 활성화된 photosensitizer는 superoxide radical에 의한 세포독성, 혈관상피세포 손상 및 국소적 염증반응을 유발하여 종양을 치료하는 방법이다. 일부 연구 결과에 의하면 재발성 표재성 방광암 환자에게 photodynamic therapy를 실시하여 완전 반응률이 41%, 부분 반응률이 39%

였다고 보고하였다.<sup>72</sup> Nseyo 등<sup>72</sup>은 다른 치료에 잘 반응하지 않는 유두상 표재성 방광암 및 상피내암 환자 58명에 대해 photodynamic therapy를 실시하여 유두상 잔존암을 보인 환자의 84%, 상피내암 환자의 75%에서 완전 반응을 보였으며 종양의 재발방지를 위해 photodynamic therapy를 실시한 경우 90%에서 치료 후 3개월까지 종양의 재발이 없었다고 하였다.

Photodynamic therapy의 가장 심각한 부작용은 영구적인 방광의 수축으로 환자의 약 10%에서 발생한다고 알려져 있다. 그리고 피부의 광파민반응 (photosensitivity)을 피하기 위해 photofrin 주사 후 6주 정도는 태양광선 차단이 필요하다. 새로운 photosensitizer의 개발과 레이저 투사 방법이 더욱 발전된다면 향후 photodynamic therapy의 적용범위는 더욱 확대될 것으로 기대한다.

### 방광내 주입요법의 적용증

방광암은 전단시 대부분은 표재성암으로 초기치료는 경요도적 종양절제술을 통한 종양의 완전한 제거라고 할 수 있다. 이후 모든 환자에게 방광내 주입요법이 필요한 것은 아니다. Low grade Ta 종양은 7년 동안 약 7% 정도만이 종양의 진행을 보이므로 다른 위험인자가 없는 경우에는 경요도적 종양절제술만으로도 충분한 치료가 되었다고 할 수 있다. 반면에 European Organization for Research and Treatment of Cancer (EORTC)의 연구 결과에 의하면 이러한 low grade Ta 종양 환자에서 경요도적 종양절제술 직후 epirubicin을 한차례 주입함으로서 종양의 재발률을 12% 감소시킬 수 있다고 하였다.<sup>73</sup> 그러나 다발성 (multifocal) Ta 종양은 방광내 주입요법의 적용증이 된다.<sup>74</sup> 또한 low grade Ta 종양의 재발이 아주 드물게 발생한다면 이는 반복적인 경요도적 종양절제술로 치료할 수 있으나 종양의 재발이 2년 이내에 발생하는 경우에는 방광내 주입요법을 고려하여야 한다. Low grade 종양은 생명에 영향을 미치지 않는다고 생각하는 것은 잘못된 것으로 침윤성 방광암으로의 진행을 보이는 종양 중 25%는 초기에 grade 1의 Ta 또는 T1 종양이었다.<sup>75</sup>

새롭게 진단되는 방광암 중 약 45%는 high grade 종양으로 이는 동일한 병기의 low grade 종양에 비해 훨씬 높은 재발율과 진행율을 나타낸다. 국소적 치료를 실시한 T1 G3 종양을 장기간 추적 조사한 결과 침윤성 종양으로의 진행율은 52%였으며 진행을 보이지 않으며 생존하는 평균 기간 (median progression-free survival)은 12.7년이었다. 이런 환자의 25%는 5년 이내에 방광암으로 인해 사망할 것이며, 10%는 5-15년

사이에 사망할 것으로 알려지고 있다.<sup>76</sup> 병기에 관계 없이 grade 3 종양 환자의 70%는 종양의 재발을 보이며 45%는 3년 이내에 종양의 진행을 보인다. 그러므로 grade 3 종양 환자는 병기에 관계없이 반드시 경요도적 종양절제술 후 방광내 주입요법을 실시하여야 한다.

병기 T1 환자에서 종양세포의 grade는 종양의 진행을 예측하는 중요한 인자이지만 전체적으로 T1 종양의 29%는 침윤성암으로의 진행을 보이므로 T1 종양은 grade에 무관하게 방광내 주입요법을 실시하는 것이 타당하다고 하겠다. 이외에도 방광내 주입요법을 실시해야 하는 경우로는 경요도적 종양절제술 후 요세포검사에서 양성반응을 보이는 경우, 종양의 재발이 반복되는 경우, 방광이외의 부위에 요로상피암이 존재하는 경우, 그리고 요로상피세포의 이형성 (urothelial dysplasia)을 보이는 경우이다.

방광의 상피내암은 침윤성암으로의 진행과 전신전이의 위험성이 매우 높은 것으로 알려져 있다. 그러므로 아무리 범위가 작은 상피내암이라 할지라도 반드시 방광내 주입요법을 실시하여야 한다. 광범위한 상피내암의 일차적 치료로 방광내 면역요법 (intravesical immunotherapy)이 사용되고 있으며 약 84%의 완전 판해율을 보이고 있다. 방광암이 전립선요도 (prostatic urethra)를 침범하고 동시에 상피내암이 존재하는 경우에는 침윤성 종양으로 진행할 가능성이 매우 높기 때문에 반드시 적극적인 치료가 필요하다.

방광내 주입요법을 실시할 경우 하부 요관 (low ureter) 및 전립선요도는 약물에 노출될 가능성이 방광에 비해 멀어지므로 high grade를 보이는 종양을 추적 관찰할 때 반드시 정기적인 상부요로의 방사선학적 검사와 전립선요도의 조직검사가 포함되어야 한다.

#### 1. 약물의 선택과 주입시기

약물의 선택은 국가마다 다소 차이를 보이는데 미국에서는 대부분의 표재성 방광암에 BCG를 사용하는 반면 유럽에서는 BCG는 고위험군 환자에서만 사용하고 대부분의 환자에서는 일차적으로 항암화학제를 사용하는 것으로 알려지고 있다.<sup>77</sup> BCG는 표재성 방광암과 상피내암의 치료에 가장 우수한 치료약제이며, 방광내 항암화학제 주입요법은 단기간 종양의 재발을 어느 정도 감소시킬 수는 있으나, 장기적으로 종양의 재발을 감소시키거나 침윤성 암으로의 진행을 억제하고 환자의 생존율을 향상시키기는 못하는 것으로 알려져 있다. Prout 등<sup>78</sup>은 경요도적 종양절제술 후 thiotepa를 사용한 군과 경요도적 종양절제술만을 실시한 군 사이에 5년 후 종양재발률에 차이가 없음을 보고하였다. 그러나 Pawinski 등<sup>79</sup>은 여섯 개의 임상 실험을 종합하여 분석한 결과 병기 Ta 및 T1 종양 환

자에서 항암화학제 주입요법이 경요도적 종양절제술 단독요법에 비하여 장기적으로도 종양의 재발을 6% 감소시킬 수 있다고 하였다. 그러나 이러한 항암화학제 주입법이 침윤성 암으로의 진행, 전신전이가 나타날 때까지의 기간, 그리고 환자의 생존률에 어떠한 도움을 준다는 것을 입증할 수는 없었다. Lamm 등<sup>30</sup>은 22개의 연구에 등록된 3899명의 환자를 대상으로 침윤성 암으로의 진행율을 조사하였는데 항암화학제 주입법을 실시한 환자군에서는 7.5%, 경요도적 종양절제술만을 실시한 환자군에서는 6.9%의 진행율을 보여 두 군사이에 유의한 차이점을 발견할 수 없었다.

이러한 항암화학제 주입법의 한계점을 극복하기 위하여 현재 여러 가지 방법들이 연구 개발되고 있는데 그 중 첫 번째는 경요도적 종양절제술 직후에 바로 항암제를 방광에 주입하는 방법이다. 경요도적 종양절제술 직후 한차례의 항암제 주입법은 안전하며 종양의 재발을 의미있게 감소시킨다. 이는 항암제가 수술 후 잔존하는 종양세포에 대해 작용할 뿐만 아니라 수술시 방광점막에서 떨어져 방광내부를 떠나니는 종양세포가 방광점막에 다시 착상하지 못하게 하는 작용 때문이라고 추정한다.<sup>31</sup> Okamura 등<sup>32</sup>은 148명의 환자에 대해 epirubicin 단기 주입요법과 장기 주입요법을 비교하여 종양재발율에 있어 두 군사이에 유의한 차이점을 발견할 수 없었다고 보고하여 항암제를 경요도적 종양절제술 직후에 바로 주입하면 더 이상의 유지요법은 큰 의미가 없을 것이라고 주장하였다. 두 번째 방법은 현재 사용되는 항암제의 구조를 변화시켜 그 효능을 증가시키는 것이다. Rohde 등<sup>33</sup>은 mitomycin C 유도체인 KW-2149를 이용한 연구에서 KW-2149가 항암제 주입요법에 저항성을 보이는 종양세포에 대하여 mitomycin C보다 더 나은 효과를 나타낸다고 보고하였다. 세 번째는 항암제를 종양세포에만 작용하게 하는 drug-targeting 방법이다. Munns 등<sup>34</sup>은 transferrin 수용체를 가진 종양세포에만 선택적으로 작용하는 transferrin-adriamycin 복합체를 사용하여 종양세포를 치료하는 실험을 실시하여 그 결과가 기대한 것만큼 만족할 수준은 아니라고 하였으나 이론적으로 이러한 방법은 매우 흥미있는 것으로 앞으로 이에 대한 더 많은 연구가 진행되어야 할 것으로 생각된다. 마지막 방법은 항암제를 종양세포나 방광점막에 더욱 효과적으로 전달하는 방법을 개발하는 것이다. Riedl 등<sup>35</sup>은 22명의 표재성 방광암 환자에게 mitomycin을 electromotive drug administration (EMDA) 방법을 이용하여 방광내에 주입하여 56%에서 종양의 완전판해를 보였으며 이러한 방법을 이용함으로서 약물의 부작용 빈도가 증가하지는 않았다고 보고하였다. 그리고 Colombo 등<sup>36</sup>은 수술적 방법으로 절제가 불가능한 방광암에 대해서 microwave를 이용한 은열요법

(hyperthermia)을 시도하였다. 이러한 항암제 주입법의 효과를 향상시키기 위한 여러 가지 방법의 효과에 대해서는 향후 더 많은 비교 연구가 필요할 것으로 생각된다.

반면 BCG 주입요법은 장기적인 종양의 재발과 침윤성 암으로의 진행을 감소시킬뿐 아니라 표재성 방광암으로 인한 사망률도 감소시키는 것으로 알려져 있다. BCG 주입법은 평균 40% 정도 종양의 재발을 감소시키는 반면 항암화학제 주입법은 약 14% 정도 종양의 재발을 감소시키는 것으로 알려져 있다. SouthWest Oncology Group은 상피내암을 동반하지 않은 표재성 방광암 환자에서 5년 후 무병상태 (disease free)일 가능성이 doxorubicin을 사용한 경우는 17%인 반면 BCG를 이용한 경우에는 37%로 유의한 차이를 보이며 ( $p=0.015$ ). 치료실패시 까지의 기간도 doxorubicin을 사용한 경우는 5.1개월인 반면 BCG를 사용한 경우는 39개월이었다고 보고하였다.<sup>26</sup> 상피내암 환자에서 5년 무병율을 비교해 보았을 때 doxorubicin을 사용한 경우는 18%인 반면 BCG를 이용한 경우에는 45%로 유의한 차이를 나타내었다.<sup>21</sup> BCG는 병기 T1과 high grade 종양의 치료에서 더욱 그 진가를 나타낸다. Cookson 등<sup>37</sup>은 T1 병기의 방광암 환자에게 BCG 주입요법을 시행한 후 평균 59개월 추적 관찰하여 91%의 무병율을 보고하였다. 또한 BCG 투여 후 재발한 종양의 일부에서만 방광근으로의 침윤이나 전신전이를 보였으며, 나머지 환자는 경요도적 종양절제술이나 방광내 주입요법으로 안전하게 치료가 가능하였고 근치적 방광적출술을 종양의 진행이 명백할 때까지 연기할 수 있었다. Witjes 등<sup>38</sup>은 BCG와 mitomycin을 이용한 방광내 주입요법의 장기적 치료 효과를 알아보기 위하여 평균 7.2년의 장기추적 조사료를 실시하였는데 치료에 따른 독성이나 부작용의 빈도에서는 BCG 치료군과 mitomycin 치료군 사이에 유의한 차이를 보이지 않았으며, 중등도의 위험성을 보이는 환자들에서 종양의 재발율도 두 군에서 유사하다고 보고하였다. 또한 상피내암을 동반하지 않은 환자들만을 비교해 보았을 때, 종양의 진행을 억제하는 면에서 mitomycin이 BCG보다 더 효과적이라고 보고하였다. 그러나 BCG 치료군에서는 11명이 BCG 치료 중 (경요도적 절제술 후 6주 이내)에 종양의 진행이 발생하였고 mitomycin 치료군에서는 3명이 치료 중에 종양진행이 발생하였기 때문에 치료 후 종양의 진행이라기 보다는 방광암 진단 당시 BCG 치료군의 병기가 다소 낮게 결정 (understaging)되었다고 추정할 수 있다. 뿐만 아니라 BCG를 이용한 면역요법에서 유지요법 (maintenance therapy)은 방광암의 치료에서 매우 중요한 부분인데 Witjes 등<sup>39</sup>의 연구에서는 이러한 BCG 유지요법을 실시하지 않았기 때문에 그 결과를 해석하는데 좀 더 신

중을 기해야 할 것이다. 종양의 재발 및 진행을 억제하는데 BCG가 다른 항암화학제보다 우수한 성적을 보이는 이유에 대해서는 몇 가지 가설이 있다. BCG는 수개 월 지속되는 방광점막의 감염을 유발시키며 BCG균은 지속적으로 복제되기 때문에 다른 항암화학요법제에 비하여 훨씬 장시간의 작용기간을 나타낼 수 있다. 또한 BCG는 방광근육의 심층부까지 들어갈 수 있으며 때로는 BCG 주입 후 골반립프절에서도 BCG가 관찰되었다.

## 결 론

표재성 방광암의 치료와 병태생리에 있어 지난 10여 년 사이 많은 발전이 이루어졌다. BCG를 이용한 면역요법은 방광의 표재성 이행상피세포암의 재발을 감소시킬 뿐만 아니라 침윤성암으로의 진행을 억제하며 근치적 방광적출술의 빈도 및 방광암으로 인한 사망률을 감소시킨다. 여러 연구 결과를 통하여 BCG는 다른 항암제 주입요법에 비하여 그 치료 효과가 우수한 것이 입증되었는데 특히 상피내암의 경우 환자의 70% 이상에서 완전 반응을 나타낸다. 그리고 BCG는 재발한 Ta 및 T1 종양에 대해서도 항암제 주입요법보다 우수한 치료 효과를 나타내는 것으로 알려져 있다. 그러므로 항암화학제 주입요법은 수술 당시 종양의 재발을 방지할 목적으로 사용하거나 BCG 주입법에 실패한 경우에 2차 치료법으로 사용하는 것이 바람직하다고 생각한다. 현재 새로운 면역제제와 항암요법제, photodynamic therapy의 발전, 그리고 방광내 주입요법의 효능을 더욱 증가시킬 수 있는 여러 방법들이 소개되고 있으나 이러한 방법들에 대해서는 향후 더 많은 연구와 실험이 필요할 것으로 사료된다.

## REFERENCES

- Morales A, Eidinger D, Bruce A. Intracavitary bacillus Calmette-Guerin in the treatment of superficial bladder tumors. *J Urol* 1976; 116: 180-3.
- Poppas DP, Pavlovich CP, Folkman J, Vost EE, Chen X, Luster AD, et al. Intravesical bacillus Calmette-Guerin induces the antiangiogenic chemokine interferon-inducible protein 10. *Urology* 1998; 52: 268-75.
- Jansson OT, Morcos E, Brundin L, Lundberg JO, Adolfsson J, Soderhall M, et al. The role of nitric oxide in bacillus Calmette-Guerin mediated anti-tumor effects in human bladder cancer. *Br J Cancer* 1998; 78: 588-92.
- Lamm DL. Bacillus Calmette-Guerin immunotherapy for bladder cancer. *J Urol* 1985; 134: 40-7.
- Herr HW, Pinsky CM, Whitmore WF Jr, Sogani PC, Oettgen HF, Melamed MR. Experience with intravesical bacillus Calmette-Guerin therapy of superficial bladder tumors. *Urology* 1985; 25: 119-23.
- Herr HW, Laudone VP, Bedalament RA, Oettgen HF, Sogani PC, Freedman BD, et al. Bacillus Calmette-Guerin therapy alters the progression of superficial bladder cancer. *J Clin Oncol* 1988; 6: 1450-5.
- Herr HW. Transurethral resection and intravesical bacillus Calmette-Guerin therapy of superficial bladder tumors. *Urol Clin North Am* 1991; 18: 525-8.
- Pagano F, Bassi P, Milani C, Meneghini A, Maruzzi D, Garbeglio A. Low dose BCG regimen in superficial bladder cancer therapy: is it effective? *J Urol* 1991; 146: 32-5.
- Lamm DL. Long term results of intravesical therapy for superficial bladder cancer. *Urol Clin North Am* 1992; 19: 573-80.
- 박문수, 이종욱. 표재성 방광암에서 BCG의 예방적 효과. 대한비뇨회지 1990; 31: 52-8.
- 최호철, 박철희, 이성준. 표재성 방광암에서 BCG 방광내 주입요법의 예방적 효과. 대한비뇨회지 1991; 32: 886-93.
- 박순만, 박광성, 박양일. 표재성 방광암에서 방광내 BCG와 Thiotepa 주입요법의 예방적 효과. 대한비뇨회지 1994; 35: 1333-8.
- 류동수, 박철희, 이성준. 표재성 방광암에서 반복 BCG 방광내 주입요법의 치료 효과와 적응증 선택. 대한비뇨회지 1994; 35: 492-7.
- 서원교, 박철희, 김천일, 이성준. 표재성 방광암 환자에 대한 BCG 방광내 주입요법; 장기적 추적 관찰의 결과. 대한비뇨회지 1996; 37: 1117-23.
- 박철희, 이성준. 표재성 방광암의 BCG 방광내 주입요법. 대한비뇨회지 1988; 29: 387-93.
- 하혁수, 박철희, 김천일. T1병기 표재성 방광암에서 BCG 방광내 주입요법 후 재발 및 진행. 대한비뇨회지 1999; 40: 1279-82.
- 이경준, 조용현, 윤문수. T1병기 표재성 방광암에서 BCG 주입요법의 임상적 효과. 대한비뇨회지 1995; 36: 1057-61.
- Melekos MD, Chionis H, Pantazakos A, Fokaefs E, Paranychianakis G, Dauaher H. Intravesical bacillus Calmette-Guerin immunoprophylaxis of superficial bladder cancer: results of a controlled prospective trial with modified treatment schedule. *J Urol* 1993; 149:

- 744-8.
19. Krege S, Giani G, Meyer R, Otto T, Rubben H. A Randomized multicenter trial of adjuvant therapy in superficial bladder cancer: transurethral resection only versus transurethral resection plus mitomycin C versus transurethral resection plus bacillus Calmette-Guerin. *J Urol* 1996; 156: 962-6.
  20. De Jager R, Guinan P, Lamm DL, Khanna O, Brosman S, De Kernion J, et al. Long term complete remission in bladder carcinoma in situ with intravesical Tice bacillus Calmette Guerin - overview analysis of six phase II clinical trials. *Urology* 1991; 38: 507-14.
  21. Lamm DL, Blumenstein BA, Crawford ED, Montie JE, Scardino P, Grossman HB. A randomized trial of intravesical doxorubicin and immunotherapy with bacillus Calmette-Guerin for transitional cell carcinoma of the bladder. *N Engl J Med* 1991; 325: 1205-9.
  22. Lamm DL. BCG immunotherapy for transitional cell carcinoma in situ of the bladder. *Oncology* 1995; 9: 947-52.
  23. Rosenbaum RS, Park MC, Fleischmann J. Intravesical bacillus Calmette-Guerin therapy for muscle invasive bladder cancer. *Urology* 1996; 47: 208-11.
  24. Badalament RA, Herr HW, Wong GY, Gnecco C, Pinsky CM, Whitmore WF Jr. A prospective randomized trial of maintenance versus nonmaintenance intravesical bacillus Calmette-Guerin therapy of superficial bladder cancer. *J Clin Oncol* 1987; 5: 441-7.
  25. 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.
  26. Lamm DL, Crawford ED, Blumenstein B, Crisman JD, Montie J, Gottesman J. Maintenance BCG immunotherapy of superficial bladder cancer: a randomized prospective Southwest Oncology Group Study. *J Urol* 1992; 147: 274A (abstract 242).
  27. Lamm DL, Riggs DR, Shriver JS, vanGilder PF, Rach JF, DeHaven JL. Megadose vitamins in bladder cancer: a double-blind clinical trial. *J Urol* 1994; 151: 21-6.
  28. De Boer EC, Steerenberg PA, van der Meijden PM, van Klingerden B, De Jong WH, Elgersma A, et al. Impaired immune response by isoniazid treatment during intravesical BCG administration in the guinea pig. *J Urol* 1992; 148: 1577-82.
  29. De Haven JL, Traynelis C, Riggs DR, Ting E, Lamm DL. Antibiotic and steroid therapy of massive systemic bacillus Calmette-Guerin toxicity. *J Urol* 1992; 147: 738-42.
  30. Torti FM, Shortliffe LD, Williams RD, Pitts WC, Kempson RL, Ross JC, et al. Alpha-interferon in superficial bladder cancer: a northern California oncology group study. *J Clin Oncol* 1988; 6: 476-83.
  31. Beldegrun AS, Franklin JR, O'Donnell MA, Gomella LG, Klein E, Neri R, et al. Superficial bladder cancer: the role of interferon-alpha. *J Urol* 1998; 159: 1793-801.
  32. Den Otter W, Dobrowolski Z, Bugajski A, Papla B, van der Meijden APM, Koten JW, et al. Intravesical interleukin-2 in T1 papillary bladder carcinoma: regression of marker lesion in 8 of 10 patients. *J Urol* 1998; 159: 1183-6.
  33. Lamm DL, Morales A, Grossman HB. Keyhole limpet hemocyanin (KLH) immunotherapy of papillary and in situ transitional cell carcinoma of the bladder. A multicenter phase I-II clinical trial. *J Urol* 1996; 155: A 1405.
  34. Jurincic CD, Engelmann U, Gasch J, Klippel KF. Immunotherapy in bladder cancer with keyhole limpet hemocyanin: a randomized study. *J Urol* 1988; 139: 723-6.
  35. Flamm J, Bucher A, Holtl W, Albrecht W. Recurrent superficial transitional cell carcinoma of the bladder: adjuvant topical chemotherapy versus immunotherapy: a prospective randomized trial. *J Urol* 1990; 144: 260-3.
  36. Sarosdy MF, Lowe BA, Schellhammer PF, Lamm DL, Graham SD Jr, Grossman HB, et al. Bropirimine immunotherapy of carcinoma in situ of the bladder: results of a phase II trial. *Urology* 1996; 48: 21-7.
  37. Herring HT. The treatment of vesical papilloma by injections. *BMJ* 1903; 2: 1398-41.
  38. Veenema RJ, Dean AL Jr, Roberts M, Fingerhut B, Chowdhury BK, Tarassoly H. Bladder carcinoma treated by direct instillation of thiotepa. *J Urol* 1962; 80: 60-3.
  39. Soloway MS, Ford KS. Thiotepa induced myelosuppression: a review of 670 bladder instillations. *J Urol* 1983; 130: 889-91.
  40. Thrasher JB, Crawford ED. Complications of intravesical chemotherapy. *Urol Clin North Am* 1992; 19: 529-39.
  41. Jones HC, Swinney J. Thiotepa in the treatment of tumors of the bladder. *Lancet* 1961; 2: 615-9.
  42. Burnand KG, Boyd PJR, Mayo ME, Shuttleworth KE, Lloyd-Davies RW. Single dose intravesical thiotepa as an adjuvant to cystodiathermy in the treatment of transitional cell bladder carcinoma. *Br J Urol* 1976; 48: 55-9.

43. Byar D, Blackard C. Comparisons of placebo, pyridoxine, and topical thioplepa in preventing recurrence of stage I bladder cancer. *Urology* 1977; 10: 556-61.
44. Nocks BN, Nieh PT, Prout GR Jr. A longitudinal study of patients with superficial bladder carcinoma successfully treated with weekly intravesical thioplepa. *J Urol* 1979; 122: 27-9.
45. Asahi T, Matsumura Y, Tanahashi T, Yoshimoto J, Kaneshige T, Fujita Y, et al. The effects of intravesical instillation of thioplepa on the recurrence rate of bladder tumors. *Acta Med Okayama* 1980; 34: 43-9.
46. 박정세, 이성준. Thioplepa 주입법에 의한 방광종양의 예방적 치료 (1). *대한비뇨기학회지* 1980; 21: 433-9.
47. 천준, 조재홍. 표재성 방광암의 경요도적 절제술 후 방광내 투여한 Thioplepa 및 Mitomycin-C의 예방적 치료 효과에 관한 임상적 비교. *대한비뇨기학회지* 1988; 29: 23-8.
48. Bouffoux CH, Kurth KH, Bono A, the members of the European Organization for Research and Treatment of Cancer Genitourinary Group. Intravesical adjuvant chemotherapy for superficial transitional cell bladder carcinoma: results of 2 European Organization for Research and Treatment of Cancer randomized trials with mitomycin C and doxorubicin comparing early versus delayed instillations and short-term versus long-term treatment. *J Urol* 1995; 153: 934-41.
49. Niijima T, Koiso K, Akaza H. Randomized clinical trial on chemoprophylaxis of recurrence in case of superficial bladder cancer. *Cancer Chemother Pharmacol* 1983; 11 (suppl): 579-82.
50. Zincke H, Utz DC, Taylor WF, Meyers RP, Leary FJ. Influence of thioplepa and doxorubicin instillation at time of transurethral surgical treatment of bladder cancer on tumor recurrence: a prospective, randomized, double blind, controlled trial. *J Urol* 1983; 129: 505-9.
51. Rubben H, Lutzeyer W, Fischer N, Deutz F, Lagrange W, Giani G. Members of the Registry for Urinary Tract Tumors. Natural history and treatment of low and high risk superficial bladder tumors. *J Urol* 1988; 139: 283-5.
52. Akaza H, Isaka S, Koiso K, Kotake T, Machida T, Maru A, et al. Comparative analysis of short-term and long-term prophylactic intravesical chemotherapy of superficial bladder cancer: prospective, randomized, controlled studies of the Japanese Urological Cancer Research Group. *Cancer Chemother Pharmacol* 1987; 20 (suppl): 91-6.
53. 박우순, 이성준. 표재성 방광암의 예방적 치료: Dox-
- onubicin과 Thioplepa의 성적비교. *대한비뇨기학회지* 1984; 25: 149-53.
54. Kurth K, Tunn U, Ay R, Schroder FH, Pavone-Macaluso M, Debruyne F, et al. Adjuvant chemotherapy for superficial transitional cell bladder carcinoma: long-term results of a European Organization for Research and Treatment of Cancer randomized trial comparing doxorubicin, ethogluacid and transurethral resection alone. *J Urol* 1997; 158: 378-84.
55. Naito S, Kotoh S, Omoto T, Osada Y, Sagiyama K, Iguchi A, et al. Prophylactic intravesical instillation chemotherapy against recurrence after a transurethral resection of superficial bladder cancer: a randomized controlled trial of doxorubicin plus verapamil versus doxorubicin alone. The Kyushu University Urological Oncology Group. *Cancer Chemother Pharmacol* 1998; 42: 367-72.
56. Kamat AM, DeHaven JL, Lamm DL. Quinolone antibiotics: a potential adjunct to intravesical chemotherapy for bladder cancer. *Urology* 1999; 54: 56-61.
57. Badalament RA, Farah RN. Treatment of superficial bladder cancer with intravesical chemotherapy. *Semin Surg Oncol* 1997; 13: 335-41.
58. Huben RP. Intravesical chemotherapy versus immunotherapy for superficial bladder cancer. *Semin Urol Oncol* 1998; 14: 17-22.
59. Huland H, Otto U. Mitomycin instillation to prevent recurrence of superficial bladder carcinoma: results of a controlled prospective study in 58 patients. *Eur Urol* 1983; 9: 84-6.
60. Kim HH, Lee C. Intravesical mitomycin C instillation as a prophylactic treatment of superficial bladder tumor. *J Urol* 1989; 141: 1337-9.
61. Tolley DA, Parmar MK, Grigor KM, Lallemand G, Benyon LL, Fellows J, et al. The effect of intravesical mitomycin on recurrence of newly diagnosed superficial bladder cancer: a further report with 7 years of follow-up. *J Urol* 1996; 155: 1233-8.
62. 이정환, 이영구. 표재성 방광암에서 방광내 Mitomycin-C 및 Pasteur 균주 BCG, Tice 균주 BCG 주입의 효과 비교. *대한비뇨기학회지* 1997; 38: 945-50.
63. Tolley DA, Hargreave TB, Smith PH, Williams JL, Grigor KM, Parmar MK, et al. Effect of intravesical mitomycin C on recurrence on newly diagnosed superficial bladder cancer: interim report from the Medical Research Council Subgroup on Superficial Cancer (Urological Cancer Working Party). *BMJ* 1988; 296: 1759-61.

64. Ali-el-Dein B, el-Baz M, Aly AN, Shamaa S, Ashamallah A. Intravesical epirubicin versus doxorubicin for superficial bladder tumors (stage pTa and pT1): a randomized prospective study. *J Urol* 1997; 158: 68-73.
65. Kurth KH, Vijgh WJ, ten Kate F, Bogdanowicz JF, Carpentier PJ, Van Reyswoude I. Phase 1/2 study of intravesical epirubicin in patients with carcinoma in situ of the bladder. *J Urol* 1991; 146: 1508-12.
66. Rajala P, Liukkonen T, Raitanen M, Rintala E, Kaa-sinen E, Helle M, et al. Transurethral resection with perioperative instillation on interferon-alpha or epirubicin for the prophylaxis of recurrent primary superficial bladder cancer: a prospective randomized multicenter study Finnbladder III. *J Urol* 1999; 161: 1133-5.
67. Oosterlinck W, Kurth KH, Schroeder F. TUR only versus epirubicin in single primary or recurrent Ta, T1 bladder tumors: EORTC study 30863. In Programs and abstracts of the 22nd congress, Society International Urology. Sevilia, Spain, 1991, p127.
68. Steinberg G, Bahnsen R, Brosman S, Niddleton R, Wajzman Z, Wehle M. Efficacy and safety of valrubicin for the treatment of *Bacillus Calmette-Guerin* refractory carcinoma in situ of the bladder. The Valrubicin Study Group. *J Urol* 2000; 163: 761-7.
69. Isaka S, Okano T, Abe K, Shimezaki J. Sequential instillation therapy with mitomycin C and adriamycin for superficial bladder cancer. *Cancer Chemother Pharmacol* 1992; 30 (suppl): 41-4.
70. Fukui I, Kihara K, Sekine H, Tachibana Y, Kawai T, Ishiwata D, et al. Intravesical combination chemotherapy with mitomycin C and doxorubicin for superficial bladder cancer: a randomized trial of maintenance following a complete response. *Cancer Chemother Pharmacol* 1992; 30 (suppl): 37-40.
71. Sekine H, Fukui I, Yamada T, Ohwada F, Yokoikawa M, Ohshima H. Intravesical mitomycin C and doxorubicin sequential therapy for carcinoma in situ of the bladder: a longer follow-up result. *J Urol* 1994; 151: 27-30.
72. Nseyo UO. Photodynamic therapy. *Urol Clin North Am* 1992; 19: 591-9.
73. Oosterlinck W, Kurth KH, Schroder F, Bultinck J, Hammond B, Sylvester R. A prospective European organization for research and treatment of cancer genitourinary group randomized trial comparing transurethral resection followed by a single intravesical instillation of epirubicin or water in single stage Ta, T1 papillary carcinoma of the bladder. *J Urol* 1993; 149: 749-52.
74. Abel PD. Follow-up of patients with "superficial" transitional cell carcinoma of the bladder: the case for a change in policy. *Br J Urol* 1993; 72: 135-42.
75. Bostwick DG. Natural history of bladder cancer. *J Cell Biochem* 1991; 161: 31-8.
76. Herr HW. Tumor progression and survival in patients with T1G3 bladder tumors: 15-year outcome. *Br J Urol* 1997; 80: 762-5.
77. Obek C, Shelfo SW, Korman HJ, Soloway MS. Intravesical therapy for transitional cell carcinoma of the bladder: the community practice. *Urology* 1993; 53: 82-7.
78. Prout GR Jr, Koontz WW Jr, Coombs LJ, Hawkins IR, Friedell GH. Long-term fate of 90 patients with superficial bladder cancer randomly assigned to receive or not to receive thiotepa. *J Urol* 1983; 130: 677-80.
79. Pawinski A, Sylvester R, Kurth KH, Bouffoux C, van der Meijden A, et al. A combined analysis of EORTC/MRC randomized clinical trials for the prophylactic treatment of stage TaT1 bladder cancer. *J Urol* 1996; 156: 1934-40.
80. Lamm DL, Riggs DR, Traynelis CL, Nseyo UO. Apparent failure of current intravesical chemotherapy prophylaxis to influence the long-term course of superficial transitional cell carcinoma of the bladder. *J Urol* 1995; 153: 1444-50.
81. Okuno H, Kakehi Y, Ozdemir E, Terachi T, Okada Y, Yoshida O. Association of in vitro growth potential of urinary exfoliated cells with tumor localization and intraluminal recurrence rates of urothelial cancers. *J Urol* 1997; 158: 1996-9.
82. Okamura K, Kinukawa T, Tsumura Y, Oshima S. A randomized study of short versus long-term intravesical epirubicin instillation for superficial bladder cancer. *Eur Urol* 1998; 33: 285-8.
83. Rohde D, Raffenberg G, Kaviani S, Wolff J, Jakse G. T-N-(2-( $\gamma$ -glutamylamino)-ethyl)-dithio)-ethyl)-mitomycin C (KW-2149) is more active than mitomycin C on chemonaive and drug-resistant urothelial carcinoma cells. *Urol Res* 1998; 26: 243-7.
84. Munns J, Yaxley J, Coomer J, Lavin MF, Gardiner RA, Watters D. Evaluation of the potential of transferrin-adriamycin conjugates in the treatment of bladder cancer. *Br J Cancer* 1998; 82: 284-9.
85. Riedl CR, Knoll M, Plas E, Pfluger H. Intravesical electromotive drug administration technique: preliminary results and side effects. *J Urol* 1998; 159: 1851-6.

86. Colombo R, Dapozzo LF, Lev A, Salonia A, Pavonemacaluso M. Local microwave hyperthermia and intravesical chemotherapy as bladder sparing treatment for select multifocal and unresectable superficial bladder tumors. *J Urol* 1998; 159: 783-7.
87. Cookson MS, Sarosdy MF. Management of stage T<sub>1</sub> superficial bladder cancer with intravesical bacillus Calmette-Guerin therapy. *J Urol* 1992; 148: 797-801.
88. Witjes JA, van der Meijden APM, Sylvester CR, Debruyne FMJ, van Aubel A, Witjes WPJ. Long-term follow-up of an EORTC randomized prospective trial comparing intravesical bacillus Calmette-Guerin-RIVM and mitomycin C in superficial bladder cancer. *Urology* 1998; 52: 403-10.