

중간 및 고위험군 표재성 방광암에서 Bacillus Calmette-Guerin (BCG)와 병합한 Gemcitabine 방광 내 주입요법의 초기 경험

Initial Experiences of Intravesical Gemcitabine Instillation Followed by Bacillus Calmette-Guerin (BCG) Therapy for Treating Intermediate or High Risk Patients with Superficial Bladder Cancer

Jong Wook Kim, Dae Yeon Cho, Jeong Kyun Yeo, Hong Seok Park, Duck Ki Yoon

From the Department of Urology, College of Medicine, Korea University, Seoul, Korea

Purpose: To investigate the safety and the efficacy of intravesical gemcitabine therapy, we prospectively studied intravesical gemcitabine instillation followed by Bacillus Calmette-Guerin (BCG) instillation for treating the patients who suffer from superficial bladder cancer, and the above method was then compared with conventional BCG instillation.

Materials and Methods: Between May 2005 and April 2007, a total of 84 patients were divided into Group I: the patients were treated with a 2-week course of gemcitabine (1,000mg/50ml, 2,000mg/50ml) followed by a conventional 6-week course of BCG, and Group II: the patients were treated by BCG instillation only. Gemcitabine was instilled immediately within 6 hours after complete trans-urethral resection of the bladder tumor (TURBT) and then this was repeated one week later. BCG instillation was started 2 weeks after TURBT. The complications, recurrence rates, progression rates and recurrence-free period (RFP) were analyzed in both groups.

Results: The treatment was well tolerated in all the patients. Most of the complications were self-limiting, and there was no significant difference between the two groups ($p=0.379$). The recurrence rates of the two groups were 25.6% and 26.7%, respectively ($p=0.899$). Yet the recurrence-free period (RFP) was significantly longer in Group I ($p=0.021$). The progression rates of the two groups were 2.6% and 6.7%, respectively ($p=0.620$).

Conclusions: Intravesical gemcitabine instillation showed the effect to prolong the recurrence-free period for patients with superficial bladder cancer. Further long-term study will be needed. (Korean J Urol 2008;49: 313-319)

Key Words: Gemcitabine, Bladder cancer, Intravesical instillation

대한비뇨기과학회지
제 49 권 제 4 호 2008

고려대학교 의과대학 비뇨기과학교실

김종욱 · 조대연 · 여정균
박홍석 · 윤덕기

접수일자 : 2007년 12월 18일
채택일자 : 2008년 3월 17일

교신저자: 윤덕기
고려대학교 구로병원 비뇨기과
서울시 구로구 구로동 80번지
☎ 152-703
TEL: 02-2626-3200
FAX: 02-2626-1321
E-mail: dkyoon@korea.ac.kr

서론

경요도 절제술을 시행한 후 추가적으로 방광 내 약물주입요법을 시행하는 것은 표재성 방광암의 높은 재발률을 낮추고 침윤성 방광암으로의 진행을 막는 목적으로 사용되어 왔다.^{1,2}

Bacillus Calmette-Guerin (BCG) 방광 내 주입법은 방광암의 재발을 방지하고 진행을 늦출 수 있는 가장 효과적인 방법으로 알려져 있다.^{1,2} 하지만, 배뇨통과 빈뇨 같은 방광 자극증상에서부터 혈뇨, 발열, 패혈증까지의 다양한 부작용이 발생할 수 있고³ 수술 후 10-14일간은 개방된 혈관을 통한 전신적인 흡수의 우려가 있다.¹ 반면에 mitomycin C (MMC)나 doxorubicin와 같은 항암제는 부작용은 적으나 재

발을 막는 효과는 BCG보다 낮으며 진행에 대해서는 거의 효과가 없는 것으로 알려지고 있다. 방광 내 주입법에 적절한 약물은 부작용이 적고 효과가 우수하며 투여가 간편하여야 하나 지금까지 이상적인 치료제는 없는 상황이며, BCG를 보완, 대체할 적절한 약제의 개발은 표재성 방광암의 치료에 있어 선택의 폭을 넓혀줄 수 있다는 점에서 연구의 여지가 있다.

Gemcitabine (2',2'-difluorodeoxycytidine (dFdC); Gemzar, Eli Lilly and Co.)은 pyrimidine 유사체로 침윤성 방광암 등 고형암에서의 우수한 항암효과와 적은 부작용이 입증되어 널리 사용되고 있다. Gemcitabine은 기존 항암제에 비해 분자량이 낮아 방광점막을 쉽게 통과하여 작용할 수 있고, 전신적으로 흡수되기에는 분자량이 충분히 크며, 혈관으로 흡수되었을 경우 신속히 대사되어 불활성화되는 등 방광 내 주입요법에 적합한 특징을 지니고 있다.⁴

이에 저자들은 표재성 방광암으로 경요도 절제술을 시행 받은 환자를 대상으로 방광 내 gemcitabine 및 BCG 병합 주입요법의 초기 경험에 대해 보고하고자 하였다.

대상 및 방법

1. 대상 환자

2005년 5월부터 2007년 3월까지 표재성 방광암으로 경요도 절제술을 시행 받은 환자 중 BCG 주입요법의 적응증에 해당하는 중간위험군, 고위험군 환자 84명을 대상으로 하여 환자의 동의 (informed consent)를 얻은 뒤 무작위로 두 군으로 나누어 시행하였다. 치료군 (Group I, 39명)은 경요도 절제술 후 gemcitabine과 BCG 병용치료 요법을 시행하였고 대조군 (Group II, 45명)은 기존의 BCG 주입요법을 시행하였다. 기존에 신우 혹은 요관의 이행세포암으로 치료를 받은 경우, 다른 장기의 악성 종양으로 항암치료를 받은 경우, 방사선치료를 받은 경우, 추적관찰이 6개월 이하인 경우는 제외하였다.

2. 약제 및 투여방법

치료군에서는 경요도 절제술 시행 후 6시간 이내에 생리 식염수 50ml에 gemcitabine 1,000mg을 섞어 방광 내에 투여하고 수술 후 7일째에 생리 식염수 50mg에 gemcitabine 2,000mg을 섞어 방광 내에 투여하였으며 주입 후 1시간 뒤에 배뇨하도록 하였다. Gemcitabine 주입 후 1주일 뒤부터 매주 1회씩 6주 동안 BCG 방광 내 주입요법 (5×10^8 colony forming unit/50ml)을 시행하였다. 대조군의 경우 경요도 절제술을 시행 후 2주 후부터 매주 1회씩 6주 동안 동일한 BCG 방광 내 주입요법을 시행하였다.

3. 추적관찰

경요도 절제술 후 8주간은 1주일 간격으로, 그 후로는 3개월 간격으로 부작용 유무를 확인하며 추적관찰하였으며 3개월 마다 방광경 검사, 요세포 검사를 시행하였다. 혈액 검사는 방광 내 주입술이 완료되는 시점과 방광 내 주입술 중 부작용을 호소한 경우에 시행하였다. 방광경 검사에 음성이지만 요세포 검사 양성인 경우는 배설성 요로조영술 등 적절한 영상검사를 시행하였고 필요할 경우 방광벽 생검을 시행하였다.

4. 분석

일차적으로 gemcitabine 방광 내 주입요법의 안전성 및 부작용, 합병증을 조사하였으며 효과를 판별하기 위해 재발 및 진행, 무재발 생존율, 무진행 생존율, 무재발 생존기간, 무진행 생존기간 등을 분석하였다. 무재발 생존기간 (recurrence-free period; RFP)과 무진행 생존기간 (progression-free period; PFP)은 경요도 절제술 시점부터 재발 혹은 진행을 확인한 시점까지의 기간으로 정의하였다. 환자를 2002년 제안된 European Association of Urology (EAU)의 지침에 따라 분류⁵하여 각 위험군별로 재발 및 진행을 분석하였고 방광암에 처음 이환된 환자 및 재발 환자를 대상으로 같은 분석을 진행하였다.

5. 통계

양 군 간의 비교를 위해서 Student's t-test 및 chi-square test를 이용하였고, 재발과 진행에 대한 분석을 위해서는 Kaplan-Meier 방법을 통해 추정된 생존함수를 log-rank test를 이용하여 비교하였으며, p값이 0.05 미만일 때 통계학적으로 의미 있는 것으로 간주하였으며 통계 프로그램은 윈도우용 SPSS 12판을 사용하였다.

결 과

1. 환자 특성

6개월 이상 추적 관찰이 가능했던 84명의 환자 중 치료군은 39명, 대조군은 45명이었다. 대상 환자의 평균 나이는 63.7 ± 12.3 세였고 남자 환자 72명, 여자 환자는 12명이었다. 치료군과 대조군 사이에 대상 환자의 병기와 분화도, 상피내암 유무, 위험군, 방광 종양의 모양, 크기, 다발성, 재발 여부 등에서 통계적으로 유의한 차이는 없었다 (Table 1).

2. 안전성 및 부작용

치료군 중 11명의 환자에서 배뇨통, 혈뇨, 급박뇨 등의 부

Table 1. Baseline characteristics

	Group I	Group II	p-value
No. of patients	39	45	
Male/Female (%)	33 (84.6)/6 (15.4)	39 (86.7)/6 (13.3)	0.789 [†]
Age (years)	64.0±13.6	63.4±16.4	0.838 [‡]
First occurrence/Recurrence (%)	21 (53.8)/18 (46.2)	27 (60.0)/18 (40.0)	0.300 [†]
Papillary/Sessile (%)	36 (92.3)/3 (7.7)	35 (77.8)/10 (22.2)	0.078 [§]
Single/Multiple (%)	21 (53.8)/18 (46.2)	32 (71.1)/13 (28.9)	0.102 [†]
Small/Large (%)	26 (66.7)/13 (33.3)	29 (64.4)/16 (35.6)	0.831 [†]
Follow up (months)	16.3±7.0	16.4±9.5	0.919 [‡]
Previous BCG instillation* (%)	12 (66.7)	6 (33.3)	0.094 [†]
No. of previous TUR*			0.559 [§]
1 (%)	11 (61.1)	13 (72.2)	
2 (%)	4 (22.2)	4 (22.2)	
≥ 3 (%)	3 (16.7)	1 (5.6)	
Stage			0.783 [†]
Ta (%)	15 (38.5)	16 (35.6)	
T1 (%)	24 (61.5)	29 (64.4)	
Grade			0.759 [§]
G1 (%)	2 (5.1)	2 (4.4)	
G2 (%)	23 (59.0)	23 (51.1)	
G3 (%)	14 (35.9)	20 (44.4)	
Carcinoma in situ (%)	5 (12.8)	7 (15.6)	0.721 [†]
Risk group			0.269 [†]
Intermediate risk (%)	23 (59.0)	23 (51.1)	
High risk (%)	16 (41.0)	22 (48.9)	

*: of patients in recurrence, [†]: statistical analysis by chi-square equation, [‡]: statistical analysis by Student's t-test, [§]: statistical analysis by Fisher's exact test, BCG: Bacillus Calmette-Guerin, TUR: transurethral resection

작용이 나타났으나 대부분 경미하였고 처치를 연기하거나 중단한 경우는 없었다. 심한 증상 또는 발열 등으로 입원 치료한 경우는 없었다. 부작용은 육안적 혈뇨 7례, 배뇨통 4례, 피로감 2례, 급박뇨 2례, 빈뇨 1례 등이었으며 이 중 gemcitabine 투여 중 증상이 발현한 경우는 5명, gemcitabine 투여 후 BCG 투여 중 증상이 발현한 경우는 6명이었다. 대조군 중에서는 9명에서 육안적 혈뇨, 배뇨통, 급박뇨 등이 관찰되었으며 두 군 사이에 유의한 차이는 발견되지 않았다 ($p=0.379$). 치료군과 대조군의 혈액검사상에서 호중구 감소증이나 혈소판 감소증 등 의미 있는 이상소견은 관찰되지 않았다.

3. 효과

1) 전체 환자: 평균 추적 관찰 기간은 16.4 ± 8.4 개월이었으며 전체 환자 중 21명 (25.0%)의 환자에서 방광암이 재발하였으며 이 중 4명 (4.8%)의 환자에서 침윤성 방광암으로의 진행을 보였다. 치료군은 39명의 환자 중 10명 (25.6%)의 환자에서 재발하였고 평균 무재발 생존기간은 10.1 ± 4.7 개월이었다. 재발한 환자 중 병기의 진행을 보인 환자는 1명 (2.6%)이었다. 대조군에서는 45명의 환자 중 11명 (24.4%)의 환자에서 재발이 관찰되었으며 이 중 진행을 보인 환자는 3

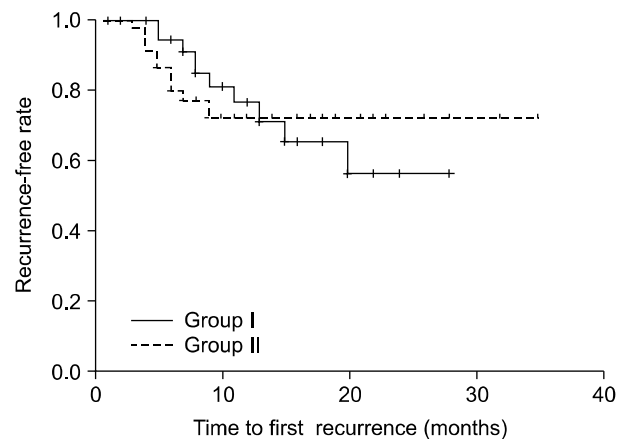


Fig. 1. Kaplan-Meier curves show the recurrence-free survival according to the gemcitabine intravesical instillation followed by Bacillus Calmette-Guerin (BCG) (group I) versus BCG only (group II). No difference was observed between the two groups ($p=0.952$).

명 (6.7%)이었다. 대조군의 평균 무재발 생존기간은 5.8 ± 1.9 개월로 치료군에 비해 유의하게 짧았다 ($p=0.021$). 연구 종료 시점에서 치료군과 대조군의 재발률과 진행률을 비교하

Table 2. Comparison of the results between group I and group II

	Group I	Group II	p-value
Progression (%)	1 (2.6)	3 (6.7)	0.620 [†]
Recurrence (%)	10 (25.6)	11 (26.7)	0.899 [†]
Recurrence-free period (months)	10.1±4.7	5.8±1.9	0.021* [§]
Complications			0.379 [†]
Dysuria (%)	4 (10.3)	5 (11.1)	
Frequency (%)	1 (2.6)	0	
Urgency/Urge incontinence (%)	2 (5.1)	2 (4.4)	
Gross hematuria (%)	7 (17.9)	3 (6.6)	
Malaise (%)	2 (5.1)	0	
Chill (%)	0	1 (2.2)	
Fever (temperature > 38.3)	0	0	
Neutropenia (ANC < 2,000)	0	0	
Thrombocytopenia (platelet < 100,000)	0	0	

*, p-value < 0.05, [†]: statistical analysis by Fisher's exact test, [‡]: statistical analysis by chi-square equation, [§]: statistical analysis by Student's t-test, ANC: absolute neutrophil count

였을 때 p-value는 0.899, 0.620으로 유의한 차이는 없었다 (Table 2). 두 군 간의 무재발 생존율의 차이를 알아보기 위해 Kaplan-Meier 방법을 통해 추정된 생존함수를 log-rank test를 이용하여 비교하였을 때 두 군 간의 유의한 차이는 없었으며 (p=0.952) (Fig. 1), 무진행 생존율 곡선을 비교하였을 때 두 군 간의 차이는 없었다 (p=0.364).

2) 중간위험군 및 고위험군 환자: European Association of Urology (EAU)의 지침에 따라 분류하였을 때 치료군은 중간위험군 23명, 고위험군 16명이었고 대조군은 각각 23, 22명이었다. 중간위험군, 고위험군 환자를 대상으로 각각 무재발 생존율 곡선을 비교하였을 때 두 군 간의 유의한 차이는 없었다 (각각 p=0.184, 0.601).

3) 초발 및 재발 환자: 방광암이 처음으로 발견되어 transurethral resection of bladder tumor (TURBT)를 시행한 환자를 대상으로 치료군, 대조군의 무재발 생존율 곡선을 비교하였을 때 p-value는 0.650으로 유의한 차이는 없었다. 1번 이상 재발한 환자를 대상으로 하였을 때도 유의한 차이는 없었다 (p=0.373).

고 찰

표재성 방광암의 경요도 절제술 후 재발 및 진행에 영향을 주는 요인으로 종양의 병기와 분화도, 크기, 수, 모양, 상피내암의 유무, 재발에 걸린 시간 등이 보고되어 있으며 나쁜 예후인자가 있을 경우 재발 및 진행의 위험성이 높으며

로 보조적 치료를 적극적으로 고려하여야 한다.⁶ 그 중 방광 내 약물주입요법은 약물에 대한 전신 노출을 최소화하면서 방광종양 조직에 선택적으로 고농도의 약물을 전달할 수 있다는 점에서 효율적이다.⁷

방광 내 주입법에 적절한 약물은 부작용이 적고 효과가 우수하며, 투여가 간편하고 비용이 저렴하여야 하나 지금까지 이상적인 치료제는 없는 상황이다. BCG 방광 내 주입은 고위험군 및 중간위험군에서 방광암의 재발을 방지하는 가장 효과적인 방법으로 알려져 있으나 배뇨통과 빈뇨 같은 방광 자극증상에서부터 혈뇨, 발열, 패혈증까지의 다양한 부작용이 발생할 수 있으며 면역결핍환자에서 사용할 수 없고 종종 전신적인 결핵균의 감염을 보이는 등 단점을 가지고 있다.³ 또한 생균을 주입하기 때문에 수술 중 개방된 혈관으로 전신적인 흡수의 우려가 있어 수술 후 즉각적으로는 사용할 수 없는 단점도 있다.¹

Gemcitabine은 여러 이유로 표재성 방광암의 방광 내 주입 치료에 적합하다 할 수 있겠다. 첫째, 침윤성 방광암에서 전신적으로 사용되었을 경우 27-38%의 반응률을 보이며 cisplatin과 병합하였을 경우 더 높은 반응률을 보인다.⁴ Gemcitabine을 방광 내 주입하였을 때도 침윤성 방광암과 같은 항암효과를 갖는지를 알아보기 위해 표지 병변을 이용한 연구들이 시행되었는데 Gontero 등⁸과 Serretta 등⁹은 1주일에 한 번 40mg/ml의 농도로 6주간 주입하였을 경우 표지 병변이 23.1-56%까지 완전 소실되는 것을 보고하였다.

둘째, 방광 내에서 항암제의 흡수율은 분자량이 300Da 이하인 경우 높아지는데, gemcitabine의 분자량은 299.66Da로써 기존에 사용되던 mitomycin C (389Da), doxorubicin (589Da)에 비해 방광 점막을 통해 작용하는 데 유리하다.² 이로 인해 침윤성으로 진행할 가능성이 있는 T1 병기의 방광암에도 유의한 효과가 있을 것으로 생각한다.¹⁰

반면에 gemcitabine의 분자량은 정맥을 통해 흡수되기에 충분히 크며,¹⁰ 일부가 흡수되었을 경우 불활성 대사물인 2',2'-difluorodeoxyuridine (dFdU)으로 급속히 대사되어 쉽게 인체에서 배출될 수 있어 국소적인 치료에 이상적인 약제로 사용될 수 있다.²

Gazzaniga 등¹¹은 gemcitabine이 표재성 방광암에 작용하는 기전을 파악하기 위해 고위험도 표재성 방광암과 같은 성질을 갖는 방광암 세포주 5,637번을 통해 연구하였다. 이들은 DNA fragmentation과 flow cytometry, caspase 활성화를 통해 세포고사를 확인하였고, bcl-2, bax, survivin, bcl-X 및 fas 유전자의 발현은 reverse transcriptase-polymerase chain reaction (RT-PCR)을 통해 조사하였다. 이 결과 gemcitabine은 시간-의존적으로 세포주 5,637번의 고사를 유도하였으며 caspase-3, -8, -9번의 활성화를 보였다. bcl-2, bax,

survivin, bcl-X 등은 활성화가 관찰되지 않았으며 치료 24시간 이후 fas가 강하게 증가되었고 NF- κ B (nuclear factor-kappa B)는 기존의 doxorubicin, mitomycin C 등에서는 활성화가 증가되지만 gemcitabine 처리군에서는 활성화를 관찰할 수 없었다.¹¹ 즉 gemcitabine은 세포고사 유도체인 fas의 upregulation 과정을 통해 세포고사를 유도한다고 보고하였으며 고위험도 표재성 방광암에서 방광 내 gemcitabine 요법의 기틀을 마련하였다.

Gemcitabine의 방광 내 주입요법은 아직까지 널리 받아들여지는 프로토콜이 없는 상태로 적절한 용량과 기간을 정하기 위한 여러 1상 및 2상 연구들이 시행되었으며 각 연구자마다 다른 주입 계획을 사용하였다. Wijes 등¹²은 1상 연구를 통해 6주간 40mg/ml (2,000mg/50ml)의 농도로 방광 내 약물을 주입하고 1시간 동안 유지한 경우에도 혈액검사에서 gemcitabine이 검출되지 않아 전신적인 부작용 없이 안전하게 사용할 수 있는 용량을 정의하였으며 De Berardinis 등¹³ 다른 연구자들의 1상 연구에서는 2시간 동안 유지한 경우에도 비슷한 결과를 보였다. Gardmark 등¹⁴은 표지 병변을 통한 2상 연구에서 2,000mg/100ml의 용량으로 단회, 주 2회씩 6회, 주 1회씩 6회 등 다양한 프로토콜을 시험하기도 하였다. Dalbagni 등¹⁵은 100ml당 500mg, 1,000mg, 1,500mg, 2,000mg 등의 용량으로 연구를 진행하였으며 2,000mg의 용량으로 주 2회 사용하는 것을 주장하였다. 하지만 1,000mg 용량을 투여한 6명 중 1명에서 grade 3의 수족증후군이 발견되었으며 2,000mg 용량을 투여한 6명 중 1명에서 grade 3의 호중구 감소증 및 혈소판 감소증이 발견되기도 하였다. Bassi 등¹⁶은 BCG 치료에 반응하지 않는 상피내암 환자를 대상으로 50ml당 1,000mg, 1,250mg, 1,500mg의 용량을 사용하여 전신적인 흡수나 독성이 나타나지 않음을 보고하였다.

경요도 절제술 후 즉각적인 방광 내 약물주입요법은 이론적으로 잔존 암세포를 제거하여 부유 세포들이 방광 점막에 재이식되는 것을 방지하는 데 효과적일 것이라는 근거로 사용되었다. 1993년 European Organization for Research and Treatment of Cancer (EORTC)가 431명의 Ta/T1 환자에서 epirubicin 80mg을 수술 직후에 투여한 결과 재발률을 약 50% 감소시켰다고 보고한¹⁷ 이후 여러 임상 연구가 이루어졌으며 Sylvester 등¹⁸은 7개의 임상연구에 대한 메타분석에서 경요도 절제술 후 mitomycin C 주입술을 통해 재발률이 40% 정도 감소하였다고 보고하였다. 경요도 절제술 직후 mitomycin C 주입술은 수술 후 6시간 이내에 시행하는 것이 적절하고 24시간을 넘지 않는 것이 추천되고 있다.^{19,20} 경요도 절제술 후 즉각적으로 gemcitabine을 주입하는 요법은 Palou 등²¹에 의해 연구되었는데 100ml 식염수에 1,500mg, 2,000mg의 용량으로 단회 주입하는 방법을 사용하여 부작용

없이 사용할 수 있음을 보고하였다.

본 연구에서는 경요도 절제술 시행 후 6시간 내에 20mg/ml (1,000mg/50ml)의 농도로 약물을 주입하고 1시간 동안 유지하였으며 수술 7일째에 40mg/ml (2,000mg/50ml)의 농도로 역시 1시간 동안 유지 후 통상적인 BCG 주입요법을 시행하였는데, 국내 환자를 대상으로 한 대규모 1상 연구가 없는 상태에서 수술 후 즉각적으로 높은 용량을 주입할 경우 생길 수 있는 부작용을 우려하여 수술 직후에는 20mg/ml의 농도로 시행하였다.

화학요법과 BCG의 병합요법은 서로 다른 작용기전을 가진 약제들의 상승작용을 기대하는 것으로, Soloway 등²²은 경요도 절제술 직후 24시간 내에 mitomycin C 치료를 시행하여 이어서 6주간의 BCG 요법이 효과적이었다고 보고하였다. Mitomycin C와 BCG 및 epirubicin과 BCG의 병합요법도 시도되었는데 단독요법에 비하여 이득이 없었으며 mitomycin과 epirubicin의 병합요법에서는 단독요법보다 재발률이 낮았으나 진행률은 차이가 없었다.¹⁸ Kaasinen 등^{23,24}은 BCG와 mitomycin C를 같이 투여한 군과 mitomycin C 단독 투여군을 비교하였을 때 재발방지, 진행억제, 부작용면에서 유의한 차이를 보이지 못하였으나 CIS가 있는 군에서는 병합요법이 더 나은 것으로 보고하였다. Gemcitabine과 BCG 병합요법에 대한 연구는 아직까지 보고된 바 없다.

저자들은 기존에 광범위하게 사용되는 BCG 방광 내 주입요법을 받은 환자를 대조군으로 하여 gemcitabine과 BCG 병합요법의 효과를 알아보려 하였다. 방광암의 재발률과 진행률은 gemcitabine과 BCG 병합요법에서 약간 낮았으나 통계적으로 유의하지는 않았고 ($p=0.899$, 0.620), 재발까지 걸린 기간은 병합요법군에서 유의하게 증가되어 ($p=0.021$) gemcitabine이 방광암의 재발을 늦추는 효과가 있음을 알 수 있었다. 방광암이 진행된 경우는 병합요법군에서 1례, 단독요법군에서 3례만이 발견되어 추가적인 연구가 필요할 것으로 생각한다. 합병증 면에서는 병합요법군에서 대체로 높은 발생률을 보였으나 통계적으로 유의한 차이는 없었으며 연구를 중단해야 할 정도의 심각한 합병증은 발생하지 않았다.

본 연구는 국내에서 확실하게 정해진 프로토콜이 없는 상태에서 외국 환자를 대상으로 한 1상, 2상 연구를 토대로 할 수 밖에 없었다는 점과 타 약제와의 비교연구가 아니며 추적관찰기간이 충분하지 못한 한계가 있다. 하지만 본 연구는 국내에는 아직 보고된 바 없는 방광내 gemcitabine 주입요법에 대한 연구이며, 방광 내 주입요법에 이상적인 약제가 아직 없는 상태에서 gemcitabine은 새로운 치료선택이 될 수 있을 것이다.

결론

표재성 방광암에서 gemcitabine과 BCG 병합요법을 받은 군은 BCG 방광 내 주입요법만을 시행 받은 군과 비교했을 때 부작용, 순응도 및 재발률에서 차이를 보이지 않았으나 재발까지의 기간은 통계적으로 유의하게 길었다. 본 연구는 방광 내 gemcitabine 주입요법의 초기 경험으로 향후 보다 많은 환자에서 장기적인 추적 관찰이 필요할 것으로 생각한다.

REFERENCES

- Jones JS, Campbell SC. Non-muscle-invasive bladder cancer (Ta, T1, and CIS). In: Wein AJ, Kavoussi LR, Novick AC, Partin AW, Peters CA, editors. Campbell-Walsh urology. 9th ed. Philadelphia: Saunders; 2007;2447-67
- Hendricksen K, Witjes JA. Intravesical gemcitabine: an update of clinical results. *Curr Opin Urol* 2006;16:361-6
- Lamm DL, van der Meijden PM, Morales A, Brosman SA, Catalona WJ, Herr HW, et al. Incidence and treatment of complications of bacillus Calmette-Guerin intravesical therapy in superficial bladder cancer. *J Urol* 1992;147:596-600
- Gontero P, Marini L, Frea B. Intravesical gemcitabine for superficial bladder cancer: rationale for a new treatment option. *BJU Int* 2005;96:970-6
- Oosterlinck W, Lobel B, Jakse G, Malmstrom PU, Stockle M, Sternberg C, et al. Guidelines on bladder cancer. *Eur Urol* 2002;41:105-12
- Cho YH, Lee SJ, Kim CS, Lee ES, Hong SJ, Choi HY, et al. Safety and efficacy of intravesical Keyhole-Limpet Hemocyanin therapy for superficial transitional cell carcinoma: a prospective, multicenter study. *Korean J Urol* 2006;47:824-8
- Hong SJ, Choi HY, Ahn HJ, Kim CS, Yang WJ. Effect of intravesical high dose epirubicin versus Bacillus Calmette-Guerin instillation on the recurrence and progression of superficial bladder cancer: a prospective, multicenter study. *Korean J Urol* 2005;46:677-82
- Gontero P, Casetta G, Maso G, Sogni F, Pretti G, Zitella A, et al. Phase II study to investigate the ablative efficacy of intravesical administration of gemcitabine in intermediate-risk superficial bladder cancer (SBC). *Eur Urol* 2004;46:339-43
- Serretta V, Galuffo A, Pavone C, Allegro R, Pavone-MacAluso M. Gemcitabine in intravesical treatment of Ta-T1 transitional cell carcinoma of bladder: Phase I-II study on marker lesions. *Urology* 2005;65:65-9
- Gontero P, Frea B. Actual experience and future development of gemcitabine in superficial bladder cancer. *Ann Oncol* 2006; 17 (Suppl 5):123-8
- Gazzaniga P, Silvestri I, Gradilone A, Scarpa S, Morrone S, Gandini O, et al. Gemcitabine-induced apoptosis in 5637 cell line: an in-vitro model for high-risk superficial bladder cancer. *Anticancer Drugs* 2007;18:179-85
- Witjes JA, van der Heijden AG, Vriesema JL, Peters GJ, Laan A, Schalken JA. Intravesical gemcitabine: a phase I and pharmacokinetic study. *Eur Urol* 2004;45:182-6
- De Berardinis E, Antonini G, Peters GJ, Loves WJ, Van der Born K, Codacci-Pisanelli G, et al. Intravesical administration of gemcitabine in superficial bladder cancer: a phase I study with pharmacodynamic evaluation. *BJU Int* 2004;93:491-4
- Gardmark T, Carringer M, Beckman E, Malmstrom PU. Randomized phase II marker lesion study evaluating effect of scheduling on response to intravesical gemcitabine in recurrent Stage Ta urothelial cell carcinoma of the bladder. *Urology* 2005;66:527-30
- Dalbagni G, Russo P, Sheinfeld J, Mazumdar M, Tong W, Rabbani F, et al. Phase I trial of intravesical gemcitabine in bacillus Calmette-Guerin-refractory transitional-cell carcinoma of the bladder. *J Clin Oncol* 2002;20:3193-8
- Bassi P, De Marco V, Tavolini IM, Longo F, Pinto F, Zucchetti M, et al. Pharmacokinetic study of intravesical gemcitabine in carcinoma in situ of the bladder refractory to bacillus Calmette-Guerin therapy. *Urol Int* 2005;75:309-13
- 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
- Sylvester RJ, Oosterlinck W, van der Meijden AP. A single immediate postoperative instillation of chemotherapy decreases the risk of recurrence in patients with stage Ta T1 bladder cancer: a meta-analysis of published results of randomized clinical trials. *J Urol* 2004;171:2186-90
- Metwalli AR, Kamat AM. Controversial issues and optimal management of stage T1G3 bladder cancer. *Expert Rev Anticancer Ther* 2006;6:1283-94
- Manoharan M, Soloway MS. Optimal management of the T1G3 bladder cancer. *Urol Clin North Am* 2005;32:133-45
- Palou J, Carcas A, Segarra J, Duque B, Salvador J, Garcia-Ribas I, et al. Phase I pharmacokinetic study of a single intravesical instillation of gemcitabine administered immediately after transurethral resection plus multiple random biopsies in patients with superficial bladder cancer. *J Urol* 2004;172:485-8
- Soloway MS, Sofer M, Vaidya A. Contemporary management of stage T1 transitional cell carcinoma of the bladder. *J Urol* 2002;167:1573-83
- Kaasinen E, Rintala E, Pere AK, Kallio J, Puolakka VM, Liukkonen T, et al. Weekly mitomycin C followed by monthly bacillus calmette-guerin or alternating monthly interferon-alpha2B and bacillus Calmette-Guerin for prophylaxis of recurrent papillary superficial bladder carcinoma. *J Urol* 2000;

164:47-52

24. Kaasinen E, Wijkstrom H, Malmstrom PU, Hellsten S, Duchek M, Mestad O, et al. Alternating mitomycin C and BCG

instillations versus BCG alone in treatment of carcinoma in situ of the urinary bladder: a nordic study. Eur Urol 2003;43: 637-45
