방광이행세포암에서 방광 내 Bacillus Calmette-Guerin 주입: 6주요법과 변형 6+3 유지요법의 효과비교에 대한 초기 경험

Bacillus Calmette-Guerin Intravesical Therapy in Superficial Bladder Cancer: The Early Experience of Comparison of 6 Week Course and Modified 6+3 Maintenance Therapy

Sunghwan Jung, Se Il Jung[1], Jae-il Chung

From the Department of Urology, School of Medicine, Inje University, [1]Dong-A University College of Medicine, Busan, Korea

Purpose: Bacillus Calmette-Guerin (BCG) immunotherapy is the treatment of choice for adjuvant therapy of superficial bladder cancer. The outcomes of a 6 week course of BCG immunotherapy was compared with those of a modified 6+3 maintenance therapy.

Materials and Methods: Between January 2001 and June 2007, 123 patients with a superficial bladder cancer were treated with a transurethral resection of the bladder tumor (TURBT) and intravesical BCG. For the 93 patients, BCG was administered over a six week course. For the remaining 30 patients, BCG was administered for six weeks followed by three weekly instillations at 3, 6, 12, 18, 24 and 36 months. The recurrence rate, time to recurrence and progression rate were assessed and analyzed.

Results: In the six week therapy group, the overall recurrence rate, mean recurrence interval and median follow up was 31.2% (29/93), 15.9 months and 19.4 months, respectively. The recurrence rate according to stage and grade was 27.6% (8/29), 33.9% (21/62) and 0% (0/2) on Ta, T1 and carcinoma in situ (CIS), respectively, and 29.6% (21/71), 40% (8/20) in low grade and high grade, respectively. Five cases in the T1 high grade and 1 case in T1 low grade group progressed to T2. In maintenance therapy, the overall recurrence rate, mean recurrence interval and median follow up was 16.7% (5/30), 16.4 months and 24.8 months, respectively. The recurrence rate according to stage and grade was 14.3% (1/7), 14.3% (3/21) and 50% (1/2) on Ta, T1, CIS, respectively, and 15.0% (3/20), 12.5% (1/8) in low grade and high grade, respectively. One case in the CIS sub group progressed to T4a.

Conclusions: These results show a lower recurrence rate in the modified 6+3 maintenance therapy group than in the 6 week therapy group. Therefore, modified 6+3 maintenance therapy is more effective for preventing a recurrence in a superficial bladder cancer than 6 week therapy. **(Korean J Urol 2008;49:703-708)**

Key Words: Bladder cancer, Calmette-Guerin Bacillus, Maintenance

대한비뇨기과학회지
제 49 권 제 8 호 2008

인제대학교 의과대학
비뇨기과학교실, [1]동아대학교
의과대학 비뇨기과학교실

정성환 · 정세일[1] · 정재일

접수일자 : 2008년 1월 22일
채택일자 : 2008년 6월 18일

교신저자: 정재일
인제대학교 의과대학
부산백병원 비뇨기과
부산광역시 부산진구 개금 2동
633-165
㉾ 614-735
TEL: 051-890-6381
FAX: 051-892-9887
E-mail: prosdoc@
hanmail.net

본 연구는 인제대학교 학술연구 조성비의 지원에 의해 이루어졌음.

서 론

표재성 방광암은 방광암의 약 70-80%를 차지하며, 경요도절제술 후 48-70%에서 재발하고 10-48%에서 침윤성 암으로 진행된다.[1,2] 방광암의 빈도는 최근 들어 더욱 증가하는 추세로 표재성 방광암 환자에서 재발과 진행을 줄이기 위해 Bacillus Calmette-Guerin (BCG) 방광 내 주입요법이 지

난 20여년간 사용되어 왔으며, 다른 방광 내 주입요법에 비해 효과가 우수한 것으로 알려져 있다.[2-4] BCG 투여 방법에 대해 6주간 6회의 BCG 투여는 부족하다고 생각하고 있으나 유지요법에 대해서는 아직 논란의 대상이 되고 있다.[5] 국내 표재성 방광암의 BCG 치료에 대한 여러 보고가 있으나 유지요법의 효과 및 유용성에 대한 발표가 없는 상태이다. Lamm 등[6]은 유지요법의 방법으로 6+3 방법 (즉, 술 후 2-4주째부터 1주일 간격으로 6회 주입 후 3, 6개월째 3회, 그 이후 3년까지 6개월마다 3회씩 방광 내 주입하는 방법)을 소개하였고 재발방지와 진행억제에 효과적이라고 보고하였다.

이에 저자들은 표재성 방광암 환자들 중 경요도절제술 후 BCG 6주요법을 시행 받은 군과 변형 6+3 유지요법 (기존의 6+3 방법과 동일하지만 2년까지 마친 후 마지막 1년째는 12개월 후 3회 방광 내 주입을 시행함)을 시행 받은 군에서 재발과 진행에 대한 추적관찰 결과에 대해 알아보고자 하였다.

대상 및 방법

2001년 1월부터 2007년 6월까지 본원 비뇨기과에 입원하여 경요도절제술 후 표재성 방광암으로 BCG 방광 내 주입요법을 시행 받은 환자 140례를 대상으로 하였다. BCG 방광 내 주입요법의 적응증은 T1, 3개 이상의 다발성 종양, 고악성도, 3cm 이상의 종양, 상피내암이 동반된 경우 중에서 한 가지 이상이 해당되는 환자로 선별하였다. 전체 140례 중 6주요법군은 104례였고 이전에 BCG 치료를 받은 적이 있는 2명과 종양의 불완전절제 2명, 6주간의 치료를 마치지 못한 7명 (BCG 투여 후 고열이 발생하여 항결핵제를 투여한 경우 2례 포함)을 포함해 총 11명의 환자를 제외한 93례를 대상으로 하였다 (제외율 10.6%). 유지요법군에서는 전체 36례 중 고열 등의 부작용으로 인해 항결핵제를 투여하였던 2명, 방광염 증상이 심해 환자가 BCG 치료를 거부하였던 경우 1명, 추적관찰이 안된 2명, 술 후 방광 내 epirubicin 투여를 한 1명의 환자를 포함해 6명의 환자를 제외한 30례를 대상으로 하였다 (제외율 16.7%).

6주요법군은 BCG 방광 내 주입을 6주까지만 시행한 경우로 하였으며, 유지요법군은 3년까지 BCG 방광 내 주입을 완료한 환자 뿐만 아니라 BCG를 6개월 이상 투여 중인 환자들도 대상으로 하였다. BCG 치료방법의 선정기준은 술 후 병리 결과에 따라 BCG 투여여부를 결정하였는데 무작위 배정은 하지 않았고 숙련된 3명의 술자에 따라 1명은 유지요법, 2명은 6주요법으로 BCG 치료법을 달리하여 결정하였다. 6주 요법군은 93례로 성별은 남자 75례, 여자 18례였으며 연령은 평균 64.8세 (35-86)였고, 유지요법군은 30례로 성별은 남자 26례, 여자 4례이고 연령은 평균 62.8세 (40- 78)였다 (Table 1).

Table 1. Patients' characteristics in the six week therapy and modified 6+3 maintenance therapy groups

	6 week therapy	Modified 6+3 maintenance therapy
No. of man/No. of women (total)	75/18 (93)	26/4 (30)
Age, median (years)	64.8	62.8
Range	35-86	40-78
No. of stage		
Ta (%)	29 (31.2)	7 (23.3)
T1 (%)	62 (66.7)	21 (70)
CIS (%)	2 (2.1)	2 (6.7)
No. of grade		
Low grade (%)	71 (76.3)	20 (66.7)
High grade (%)	20 (21.5)	8 (26.7)
Follow-up (months)	19.4	24.8

CIS: carcinoma in situ

방광 내 BCG 주입방법은 경요도절제술 후 2-4주째부터 투여하기 시작하여 6주 요법군은 주 1회씩 6주간 시행하였다. 유지요법군은 주 1회씩 6주간 투여 후, 3개월, 6개월째에 매주 한 번씩 3주간 투여 후 매 6개월마다 2년간 투여하고, 3년째에 3주간 투여하였다. 방광 내 주입 시 주의할 사항으로, 소변에 의한 희석으로 인해 약효가 떨어지는 것을 예방하기 위해 투여전 날 술, 카페인, 과일 등을 금하였고 오전부터 금식할 것을 권하였다. 16Fr 카테터를 조심스럽게 유치한 후 방광 내 소변을 완전히 비운 다음 생리식염수 50cc에 OncoTICE® (Organon Teknika, Netherlands) 1ample을 희석하여 중력에 의해 방광에 주입하였다. 주입 후 약 2시간이 경과한 후 소변을 보게 하였다.

추적관찰은 첫 2년 동안은 3개월에 한 번씩, 다음 2년 동안은 6개월마다, 이후에는 매년 방광경 검사와 요세포 검사를 시행하였다. 재발이 의심되는 경우 방광경하 생검이나 경요도절제술을 시행하여 재발이나 병기의 진행여부를 확인하였다. 재발은 잔존종양의 가능성을 배제하기 위하여 술 후 3개월이 지난 후에 종양이 발생한 경우로 하였으며, 진행은 추적 기간 중 처음 재발했을 때 근육층을 침윤하는 경우나 방광인접장기 및 타 장기로의 전이가 있는 경우로 정의하였다. 또한 재발까지의 기간은 경요도절제술 후 추적기간 중 처음 재발하였을 때까지의 시간으로 하였다. 추적기간 중 상부 요로에 대한 검사는 모든 예에서 일률적으로 시행하지는 않았으며, 주로 재발한 경우 또는 요세포 검사가 양성이지만 방광경 검사에서 방광 내에 재발의 증거

Table 2. Recurrence rate according to stage and grade in the six week therapy and modified 6+3 maintenance therapy groups

	6 week therapy				Modified 6+3 maintenance therapy			
	Ta	T1	CIS	Total	Ta	T1	CIS	Total
Low grade (%)	8/28 (28.6)	13/43 (30.2)	−	21/71 (29.6)	1/7 (14.3)	2/13 (14.3)	−	3/20 (15.0)
High grade (%)	0/1 (0)	8/19 (42.1)	−	8/20 (40)	−	1/8 (12.5)	−	1/8 (12.5)
CIS (%)	−	−	0/2 (0)	0/2 (0)	−	−	1/2 (50)	1/2 (50)
Total (%)	8/29 (27.6)	21/62 (33.9)	0/2 (0)	29/93 (31.2)	1/7 (14.3)	3/21 (14.3)	1/2 (50)	5/30 (16.7)

CIS: carinoma in situ

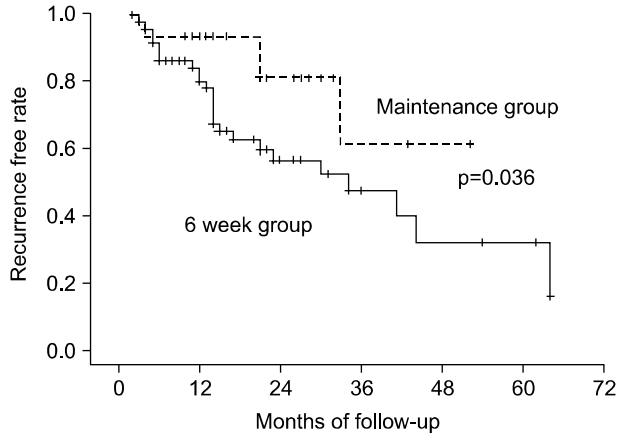

Fig. 1. Kaplan-Meier analysis of the accumulative recurrence between the 6 week therapy and modified 6+3 maintenance therapy groups.

가 관찰되지 않을 경우에 실시하였다.

통계학적 분석은 SPSS를 사용하였으며 양군 간 대상군의 특성은 chi-square test 및 Mann-Whitney test로, 재발률은 log-rank test를 이용한 Kaplan-Meier survival curve로 비교하였고 p값이 0.05 미만일 때 유의하다고 판정하였다.

결 과

6주 요법군은 93례 중 Ta, T1은 각각 29례, 62례 (carcinoma in situ (CIS)가 동반된 경우 4례), CIS 2례였다. 등급별로는 저등급 71례, 고등급 20례였다. 유지요법군은 30례 중 Ta, T1, CIS는 각각 7, 21, 2례였고 저등급 20례, 고등급 8례였다. 양군 간의 성별, 나이, 병기 및 조직학적 등급에서 통계학적 차이는 없었다. 평균 추적관찰 기간은 6주 요법군 19.4개월, 유지요법군 24.8개월이었다 (Table 1).

1. 재발률

6주 요법군에서 93례 중 29례 (재발률 31.2%)에서 재발하였고, 병기 및 조직학적 등급에 따른 재발을 분석하였을 때 Ta 8례 (27.6%), T1 21례 (33.9%), CIS 0례 (0/2), 저등급군 21례 (29.6%), 고등급군 8례 (40%)로 병기나 등급에 따른 재발률의 차이는 없었다 (p>0.05).

Table 3. Recurrence rate according to the follow-up period and the mean time to recurrence in 6 week therapy and modified 6+3 maintenance therapy groups

Follow-up period	6 week group	Modified 6+3 maintenance group
<6 months (%)	7/29 (24.1)	2/5 (40)
6 months-1 year (%)	7/29 (24.1)	0/5 (0)
1-3 years (%)	12/29 (41.4)	3/5 (60)
>3 years (%)	3/29 (10.3)	0/5 (0)
No. of total recurrence	29	5
Mean time to recurrence (months)	15.9	16.4

유지요법의 경우 30례 중 5례에서 재발하여 전체 재발률 16.7%로 6주요법에 비해 낮았으며, 병기 및 조직학적 등급에 따른 재발은 Ta 1례 (14.3%), T1 3례 (14.3%), CIS 1례 (50%), 저등급군 3례 (15%), 고등급군 1례 (12.5%)로 병기나 등급에 따른 재발률의 차이는 없었다 (p>0.05) (Table 2). 두 군에서의 재발률 결과를 바탕으로 누적 재발률을 비교해 보았을 때 유지요법군에서 의미 있게 재발률이 낮음을 알 수 있었다 (p=0.036) (Fig. 1).

2. 재발시기

6주요법군에서 재발 시기는 6개월 미만이 7례, 7개월에서 12개월까지 7례, 1년 이상이 15례였고 평균 재발 기간은 15.9개월이었다. 유지요법군에서는 6개월 미만이 2례, 7개월에서 12개월까지는 0례, 1년 이상이 3례였고 평균 재발 기간은 16.4개월이었다 (Table 3).

Table 4. Side effects in the 6 week therapy and modified 6+3 maintenance therapy groups

	6 week therapy	Modified 6+3 maintenance therapy
Cystitis (%)	18 (19.4)	14 (46.7)
Gross hematuria (%)	15 (16.1)	11 (36.7)
Fever (%)	2 (2.2)	1 (3.3)
Urethral stricture (%)	0	2 (6.7)
Tuberculous granuloma in prostate gland (%)	0	1 (3.3)

3. 진행

6주요법군에서 진행은 총 6례 (진행률 6.5%)로 T1, 고등급군 5례와 T1, 저등급군 1례에서 T2로 진행하였다. 유지요법군에서는 CIS 1례 (진행률 3.3%)에서 T4a로 진행하였고, 양군 간의 통계학적 차이는 없었다 ($p>0.05$).

4. 부작용

BCG 투여에 따른 부작용으로 6주요법군에서는 약 2, 3일간 지속되는 빈뇨, 배뇨통, 급박뇨 등의 방광염 증세가 18례 (19.4%), 그 중에서 육안적 혈뇨 증상이 15례에서 동반되었다. 그 외에도 발열이 있어 대증요법으로 치료받은 경우가 2례 (2.2%)있었다.

유지요법군은 방광염 증상이 14례 (46.7%)에서 나타났으며 육안적 혈뇨 증상이 동반되었던 경우가 11례였다. 요도협착 2례 (6.7%), 발열이 있어 대증요법으로 치료받은 경우 1례 (3.3%), 유지요법 시행 후 전립선 조직검사에서 전립선 내 결핵성 육아종 발생으로 인해 isoniazide 등의 항결핵제를 투여했던 경우가 1례 (3.3%) 관찰되었다 (Table 4).

고 찰

국내에서는 비뇨기 종양 중 방광암의 발생빈도가 가장 높다.[7] 이처럼 빈도가 높은 방광암은 다행히도 대다수가 표재성으로 비교적 간단한 수술인 경요도절제술로 제거가 된다. 그러나 방광종양의 임상특징은 재발이 잦고 드물게 근침윤암으로 진행을 한다는 것이다. 그러므로 재발과 진행을 막기 위한 여러 가지 방법이 시도되고 있다. 재발과 침윤의 기전은 아직 명확히 밝혀지지 않았지만 면역반응의 이상이 작용할 것이라는 근거 하에 면역증강을 이용한 치료법이 연구되었고 그 중 현재까지 알려진 가장 효과적인 약물은 BCG이며, 생리식염수에 희석하여 방광 내 주입하는 방법이 널리 임상에 이용되고 있다.[1-4]

BCG 방광 내 주입요법은 1976년 Morales 등[8]이 최초로 pasteur 균주의 BCG를 사용하여 표재성 방광암의 재발방지 효과를 보고한 이래 널리 사용되고 있으며 BCG가 다른 약물을 이용한 방광 내 주입요법에 비해 우수함은 여러 연구에서 입증되었다.[2-4] 투여방법, 용량, 투여경로, 투여시기, 치료기간 선택에는 아직도 의견이 분분하나 가장 널리 사용되고 있는 방법은 1주 간격으로 6회 방광 내 주입하는 것이다.

BCG의 투여방법에 대해 6주간 6회의 BCG 투여는 다소 부족하다고 대부분 생각하고 있으나 유지요법의 방법이나 기간은 아직 논란의 대상이 되고 있다. 6주간 6회의 BCG를 투여하는 기본요법에 비하여 기본요법 후 추가로 매달 한차례 또는 3개월마다 한 번씩 투여하는 BCG 유지요법은 치료효과에 있어서 별다른 이점이 없는 것으로 알려져 있다.[9] 국내에서 Park 등[10]은 6주 기본요법에 매월 1회씩 3회 추가요법을 시행한 환자에서 5년 이상 장기 추적관찰한 결과 재발률과 진행률이 36.7%, 16.7%로 보고하여 시간이 지날수록 재발률과 진행률이 높으므로 BCG의 효과에 의문을 제시하였다. Kavoussi 등[5]은 BCG 투여를 6주씩 두 번 실시하는 방법 (6+6 regimen)을 이용하여 표재성 방광암에서 BCG의 치료 반응률을 37.5%에서 59.6%로 향상시켰다고 보고하였다. 그러나 Lamm 등[6]은 6회의 BCG 투여 후 3개월, 6개월째 그리고 매 6개월마다 3년간 3주 동안 3회의 BCG를 추가로 주입하는 방법 (6+3 regimen)을 제안하였다. 그 이유는 BCG에 노출된 적이 없는 대부분의 환자에서 요 중 cytokine의 농도가 초기에는 6회의 BCG 투여 후 최상에 도달하지만 이전에 BCG에 노출된 환자에서는 반복해서 BCG를 주입하는 경우 투여 3주째에 요 중 cytokine의 수치가 최상에 도달하며 이후 지속적인 BCG의 투여는 오히려 체내의 면역반응을 억제하며 BCG의 독성을 증가시키기 때문이라고 하였다. 그러므로 6+6 regimen을 사용하면 너무 많은 양을 초기에 투여함으로써 그 효과가 반감되어 치료에 실패했을 것이라고 추정할 수 있다. Lamm 등[6]은 6+3 regimen을 사용할 것을 권유하였고 BCG가 면역체계에 작용하여 항암효과를 보이며 이것을 근거로 BCG의 유지요법이 필수적이며 BCG 유지요법을 시행함으로써 장기적인 항암효과를 보일 수 있다고 보고하였다. 이들은 이 방법으로 완전관해가 73%에서 83%로, 재발률이 83%에서 50%로 생존율 향상이 86%에서 92%라고 보고하였다.

본 연구에서는 Lamm 등[6]의 주장에 근거하여 변형 6+3 방법을 사용하였다. 그 이유는 한국 사람은 출생 후 거의 다 결핵 예방의 목적으로 BCG 예방접종을 한다. 그러므로 결핵균에 노출된 적이 없는 외국인에 비해 BCG 투여 시 면역부스터효과로 인한 면역반응의 정도가 강하고 오래 지속될 가능성이 있다고 생각하였다. 즉 2년 뒤에도 재발이

없는 경우는 면역반응이 지속되는 기간이 길 것이라는 가정 하에 1년 뒤에 1주일 간격으로 3회 투여하기로 하였다. 비교적 짧은 추적관찰이지만 6주 단일요법과 유지요법을 비교한 결과 평균 19.4개월 추적관찰한 6주 요법에서는 병기나 분화도에 상관없이 31.2%의 재발률을 나타냈다. 유지요법에서는 2년 이상 추적관찰한 경우가 13/30 (43.3%)이었으며, 전체 평균 24.8개월의 추적기간동안 30례 중 5례(16.7%)에서 재발이 관찰되었다. 본 연구는 후향적 연구로서 BCG 치료방법의 선정 시 무작위 배정이 되지 못하고 술자에 따라 치료방법을 선정하였고 추적관찰 기간이 짧다는 것이 연구결과의 객관성 측면에서 한계점으로 작용될 수 있다. 하지만 경요도절제술을 7년 이상 시행한 숙달된 전문의에 의해 시술되었으며 술자가 다른 것을 제외한 나머지 임상 및 병리학적 특성 상 통계학적 차이가 없는 두 집단을 비교분석하였다.

Southwest oncology group (SWOG) 연구에서 Lamm 등[11]은 고위험군 표재성 방광암과 상피내암을 대상으로 6주요법 278례와 유지요법 243례를 비교하여 무진행 생존기간은 각각 35.7개월과 76.8개월이었고 5년 생존율은 각각 78%와 83%를 보고하여 6주요법군에 비하여 유지요법군에서 양호한 결과를 나타냈다. 이러한 결과의 근거를 높이기 위해 무작위 임상연구들을 모아서 메타분석을 한 결과 유지요법을 시행한 경우에만 암의 진행률을 낮춘다고 하였다.[12]

유지요법의 단점은 장기간 BCG를 투여함으로써 BCG에 의한 부작용이 생긴다는 것이다. BCG는 방광 내 강력한 염증반응을 일으켜 경미한 방광염에서부터 결핵 패혈증까지 이르는 매우 다양하고 때로는 치명적인 부작용이 발생할 수 있다. 그러므로 투여 시 항상 조심하고 지속적인 육안적 혈뇨가 있거나 면역저하 환자 등에서는 투여를 하면 안 된다. Hudson 등[9]과 Badalament 등[13]은 6주요법과 유지요법을 비교하여 초기 BCG 주입요법을 시행한 후 유지요법을 시행하는 것은 BCG의 재발방지 효과를 항진시키지 못하고 부작용만을 증가시킨다고 보고하였다. 본 연구에서는 BCG 6주요법과 유지요법의 부작용을 비교하였을 때 유지요법군에서 빈뇨, 배뇨통, 급박뇨 등의 방광염 증세가 46.7%로 6주요법군의 19.4%에 비해 높게 나타났으며 BCG 투여 후 일시적으로 발생한 육안적 혈뇨도 유지요법군에서 36.7%로 6주요법군의 16.1%에 비해 높게 관찰되었다. 그러나 유지요법군에서 치료를 중단할 정도로 심각한 합병증의 발생은 드물었으며 대부분의 합병증들은 대증요법에 잘 반응하여 안정성 및 환자의 순응도 측면에서 6주 요법과 큰 차이를 보이지 않았다.

결 론

저자들은 경요도방광종양절제술 시행 후 BCG 방광 내 주입요법을 시행한 123례에서 6주 단일요법군과 유지요법군에서의 재발 및 진행, 부작용에 대해 알아보았다. 유지요법군에서는 재발률이 16.7%로 6주요법군의 31.2%에 비해 의미 있게 낮았고, 부작용을 비교하였을 시에도 심각한 합병증은 드물고 대부분 대증요법에 반응을 잘하여 안정성 및 환자 순응도 측면에서 6주요법군과 큰 차이를 보이지 않았다. 따라서 BCG 변형 6+3 유지요법은 고위험군의 표재성 방광암에서 재발 방지를 위해 기존의 6주요법을 대체할 만한 치료법으로 생각한다.

REFERENCES

1. 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
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. 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
6. Lamm DL, Sarosdy MF, Grossman ED. Maintenance vs. non-maintenance BCG immunotherapy of superficial bladder cancer: a Southwest Oncology Group study. J Urol 1990; 143(Suppl):341A, abstract 610
7. Kim WJ, Chung JI, Hong JH, Kim CS, Jung SI, Yoon DK. Epidemiological study for urologic cancer in Korea (1998-2002). Korean J Urol 2004;45:1081-8
8. Morales A, Eidinger D, Bruce AW. Intracavitary bacillus Calmette-Guerin in the treatment of superficail bladder tumors. J Urol 1976;116:180-3

9. 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
10. Park JW, Park CH, Kim CI. Superficial bladder carcinoma treated with Bacillus Calmette-Guerin: minimum 5-year follow up results. Korean J Urol 2003;44:573-8
11. Lamm DL, Blumenstein BA, Crissman JD, Montie JE, Gottesman JE, Lowe BA, et al. Maintenance Bacillus Calmette-Guerin immunotherapy for recurrent Ta, T1 and carcinoma in situ transitional cell carcinoma of the bladder: a randomized Southwest Oncology Group Study. J Urol 2000;163:1124-9
12. Sylvester RJ, Van der Meijden AP, Lamm DL. Intravesical Bacillus Calmette-Guerin reduces the risk of progression in patients with superficial bladder cancer: a meta-analysis of the published results of randomized clinical trials. J Urol 2002; 168:1964-70
13. Badalament RA, Herr HW, Wong GY, Gnecco C, Pinsky CM, Whitmore WF Jr, et al. A prospective randomized trial of maintenance versus nonmaintenance intravesical Bacillus Calmette-Guerin therapy of superficial bladder cancer. J Clin Oncol 1987;5:441-9