

## Ta/T1 방광암에서 Thiotepa 및 BCG의 효과와 추적율

이화여자대학교 의과대학 비뇨기과학교실, 의과학연구소 암연구부  
최 학 룡

= Abstract =

### Effect of Thiotepa and BCG on Ta/T1 Bladder Tumors and Follow-up Rates

Hak-Ryong Choi

Department of Urology, Ewha Medical Research Center, College of Medicine,  
Ewha Womans University

**Objectives** : The efficacy and follow-up rate of intravesical therapy after transurethral resection with thiotepa or bacillus Calmette-Guerin(BCG) for Ta/T1 transitional cell carcinoma of bladder was evaluated in 67 patients.

**Methods** : After transurethral resection, thiotepa(60mg) or BCG(120mg,  $5 \times 10^8$ CFU/mg) was instilled into bladder every week. After 6 consecutive cycles were completed, treatment results were evaluated with cystoscopy, urine cytology and biopsy of bladder mucosa. Disease free and follow-up rates were expressed with Kaplan-Meier curve and the treatment results were compared.

**Results** : The effects of treatments were similar in both thiotepa and BCG groups. Overall, disease free rates at 1, 2, 3, 4 and 5 years were 84, 72, 69, 65 and 42% respectively. Follow-up rates of the patients at the same periods were 55, 34, 28, 19 and 14% respectively. Mean time to progression to invasive cancer was significantly shorter than that of simple recurrence( $p < 0.05$ ).

**Conclusion** : Intravesical therapy seems to be effective on the prevention of recurrence, regardless of the regimen of Ta/T1 bladder cancer. But the long-term effect and the preventive role on progression of superficial bladder tumor should be established. In reality, the main limiting factor in the management of superficial bladder tumor is extremely high rate of follow-up loss.

**KEY WORDS** : Bladder tumor · Thiotepa · BCG.

## 서 론

표재성방광암은 경요도절제술 만으로도 치료가 가능하며 비교적 예후가 양호하다. 그러나 비록 원발부위의 중앙

을 완전히 제거하였다 하더라도 다른 부위에서의 잦은 재발과 침윤성으로의 전환으로 인하여 치료에 어려움이 있다. 이를 보완하기 위한 방편으로 방광내로 thiotepa, doxorubicin 및 mitomycin<sup>등1,2)</sup>의 항암물질을 직접 주입하는 보조치료가 시행되었고 최근에는 Bacillus Calm-

ette-Guerin(BCG)<sup>46</sup>를 이용한 면역요법이 표재성방광암의 유력한 보조치료법으로 인정되고 있다. 특히 경요도절제술로 종양의 완전제거가 어려울 뿐만 아니라 악성도가 높고 침윤성으로 이행할 가능성이 많은 상피내암에서 방광내요법은 뚜렷한 가치를 지닌다<sup>78</sup>. 그러나 어느 약제의 효과가 가장 우수한지, 상피내암 이외의 모든 표재성방광암에서도 유효한지, 그리고 BCG의 경우 정확한 작용기전은 무엇이며 어느 균종을 어떻게 사용하는 것이 가장 효과적인지에 대해서는 논란의 여지가 있다. 이에 본 연구는 상피내암 이외의 표재성방광암, T1/Ta에서 thiotepa와 BCG의 효과를 분석하고 아울러 장기적인 환자관리에 가장 기본적인 요소인 추적관찰율을 알아보고자 하였다.

### 대상 및 방법

1987년 6월부터 1995년 3월까지 경요도절제술과 조직검사로 Ta/T1 방광이행상피암으로 진단된 후 방광내요법을 시행한 67명의 환자(평균 58.1 ± 13.6세; 남자 57명, 여자 10명)를 대상으로 하였으며 이들의 분화도는 Grade 1, 2, 3이 각각 31, 29 및 7명 이었다. 육안적으로 관찰되는 모든 종물을 절제한 후 3~7일 사이에 방광을 비운 상태에서 thiotepa(31명) 60mg 또는 BCG(36명)(Pasteur strain, 5 × 10<sup>8</sup> CFU/ml) 120mg을(36명) 50ml의 증류수에 용해하여 방광내로 주입하였다. 전후 그리고 좌우로 환자의 체위를 변화시켜 방광 전 표면에 약제가 고르게 접하게 한 다음 2시간 이후 배뇨하게 하였다. 방광내 약제주입은 1주간격으로 1회씩 모두 6주간 시행하는 것을 원칙으로 하였고 최소 4회 이상의 약제를 주입하였던 경우를 분석대상으로 하였다. 처음 2년간은 3개월마다 그 다음부터는 4~6개월마다 내시경 및 요세포검사로 재발 여부를 확인하였다. 내시경과 요세포검사 그리고 점막생검에서 종양의 재발조건이 발견되지 않았을 때 이를 무병생존으로 정의하였다. 시기별 무병율과 추적율은 소실을 감안하여 Kaplan 및 Meier의 곡선<sup>9</sup>으로 나타냈고 시기별 두 군 사이의 무병율 비교는 Mann-Whitney test로, 무병군과 재발군 그리고 진행군 사이의 기간별 비교는 Kruskal-Wallis test로 검정하였으며 p값이 0.05 이하인 경우를 유의한 것으로 판정하였다.

### 결 과

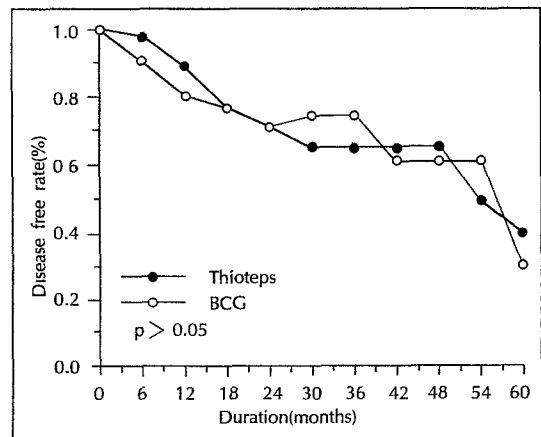
Thiotepa 또는 BCG 치료군의 평균 추적관찰기간은 각각 29.6 ± 29.4개월 및 18.0 ± 16.8개월이었으며 이때의 무병율은 각각 66% 및 77%였다(Table 1). Thiotepa 또는 BCG 치료후 1, 2, 3, 4, 5년 무병율은 각각 87, 72, 66, 66, 44% 및 82, 72, 72, 63, 32%였고 두 군간에 유의한 차이는 없었다(p > 0.05) (Fig. 1). 두 군을 합한 표재성방광암에서 방광내요법후 추적율은 1, 2, 3, 4, 5년에서 각각 55, 34, 28, 19, 14%였으며(Fig. 2), 이때의 무병율은 각각 84, 72, 69, 65, 42%였다(Fig. 3). 무병율과 추적율을 동시에 감안할 때 종양의 재발을

**Table 1.** Tumor characteristics and treatment results of patients with Ta/Ta transitional cell carcinoma of bladder

	Thiotepa(31)	BCG(36)	Total(67)
Grade 1	16	15	31
Grade 2	12	17	29
Grade 3	3	4	7
Age(years)			
Mean ± SD	57.6 ± 3.8	58.6 ± 3.6	58.1 ± 3.6
Follow-up(months)**			
Mean ± SD	29.6 ± 9.4	18.0 ± 6.8	23.3 ± 4.0
Disease free rate(%)*	66	77	72

\*at the time of mean follow-up period

\*\*p < 0.05, Mann-Whitney test



**Fig. 1.** Kaplan-Meier plots of disease free rates of patients with Ta/T1 transitional cell carcinoma of bladder after transurethral resection and treatment with thiotepa or BCG. Mann-Whitney test

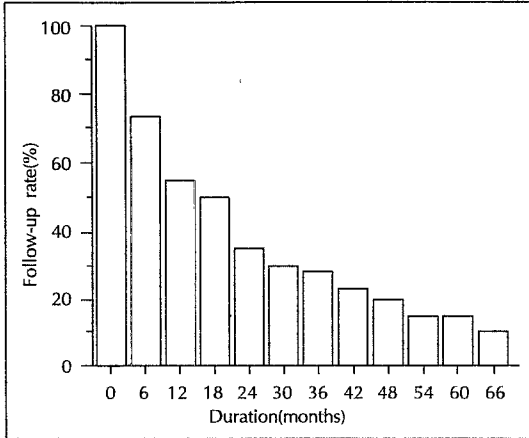


Fig. 2. Plots of follow-up rates of patients with Ta/T1 transitional cell carcinoma of bladder after transurethral resection and treatment with thiotepa or BCG.

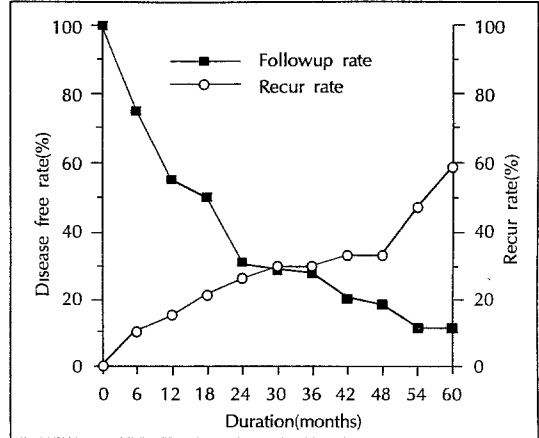


Fig. 4. Combined plots of disease free and follow-up rates of patients with Ta/T1 transitional cell carcinoma of bladder after transurethral resection and treatment with thiotepa or BCG.

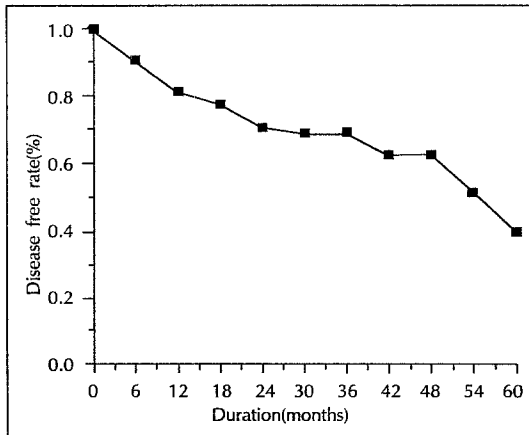


Fig. 3. Kaplan-Meier plots of overall disease free rates of patients with Ta/T1 transitional cell carcinoma of bladder after transurethral resection and treatment with thiotepa or BCG.

Table 2. Treatment results of 67 Ta/T1 bladder tumor patients

Results	Number of patients (%)	Followup period (months) (mean $\pm$ SD)
Initial loss	12 (17.9)	
Recur	22 (32.8)	32.0 $\pm$ 6.2
Progress	5 (7.5)	8.4 $\pm$ 1.6*
Free	28 (41.8)	29.1 $\pm$ 3.6

\*p < 0.05, Kruskal-Wallis test

## 고 안

은 서서히 증가하다가 4년 이후부터 급격한 증가 소견을 보이는 데에 비하여 추적율은 처음부터 급격히 감소하며 30개월에서 예상되는 재발율은 31%인 데에 비하여 이 때까지 실제로 추적관찰된 환자는 전체 환자의 30% (20/64)에 지나지 않는 소견을 보였다(Fig. 4). 전체 67명중 5명에서 침윤성으로의 진행이 관찰되었는데 이 때까지의 기간은 8.4  $\pm$  1.6 개월로 단순재발의 32.0  $\pm$  6.2 개월보다 유의하게 짧았다(p < 0.05)(Table 2). 대다수의 환자에서 방광자극증상은 있었으나 그 이외의 중한 합병증은 발생하지 않았다.

표재성방광암은 경요도절제술 만으로도 치료가 가능 하지만 70~80%에 이르는 높은 재발율과 20~30%에서 침윤성으로 진행된다는 점에서<sup>10)11)</sup> 암의 진행과 재발을 예측 또는 방지하기 위한 여러 방법들이 모색되어 왔다. 이에 재발과 진행을 방지하기위한 방편으로 1961년 Jones와 Swinney가<sup>1)</sup> thiotepa를 이용한 방광내요법을 시도한 이후 doxorubicin이나 mitomycin등의 항암물질이 사용되어 많은 결과가 보고되었으나 효과면에서 일관성을 찾기는 어렵다<sup>12-14)</sup>. BCG는 1976년 Morales등이<sup>4)</sup> 처음으로 표재성방광암의 치료에 사용한 이후, 재발율이 20~42%로 줄어들며 이는 경요도절제만을 시행했을 때에 비하여 32~53%의 재발방지 효과가 있으며 현재 가장 우수한 효과를 나타내는 것으로 보고되고 있다.<sup>15)16)</sup> 그러나 표재성방광암의 특징상 장기간의 관찰이 필요하다는 점, 이들 방광내요법들의 작용기전이

아직 불명확하다는 사실, 그리고 현재까지 보고된 대부분의 결과는 적절한 대조군을 설정한 전향적인 방법들이 아니었다는 점을 고려할 때 어느 약제가 가장 효과적인지를 결정하는 것은 아직 이르다. 더구나 아직까지 방광내요법으로 표재성 종양이 침윤성으로 진행되는 것을 뚜렷하게 억제한다는 보고는 찾기 어렵다. 표재성종양이 침윤성으로 진행되었을 때 대부분 전이가 발생한다는 방광이행상피암의 큰 흐름을 고려하면 이는 방광내요법의 장기효과에 대한 한계를 시사하는 것일지도 모른다.

본 연구에서 thiotepa군은 대부분 1984년과 1988년 사이에 표재성방광암으로 진단되었고 BCG군은 모두 1989년 이후에 내원한 환자들이었으므로 평균 추적관찰 기간은 thiotepa군이 길었다. 상피내암을 포함한 표재성방광암에서 다른 연구자들의 결과는 BCG가 thiotepa보다 우수한 것으로 보고되고 있으나<sup>17)18)</sup> 본 연구에서 thiotepa군과 BCG 사이에 시기별 무병율의 차이는 없었다. 이는 BCG의 균종이나 양에 따라 효과가 달라질 수 있다는 점을 감안하여 본 연구에서 사용한 BCG가 부적절 하였기 때문이라고 추측할 수도 있으나 2~4년 사이의 무병율이 다른 연구자들의 결과에 비하여 결코 낮지 않다는 결과를 고려하면 상피내암을 제외한 Ta/T1 방광암에서 thiotepa와 BCG의 효과는 동일하다는 결론을 내릴 수 있었다. 이상적이라면 경요도절제술만을 시행한 군과의 비교도 연구에 포함되어야 하지만 방광내요법이 일반화 되어 있는 상황에서 윤리적으로 이를 피하기는 쉽지 않다. 그러나 이전의 보고들을 참고할 때 통계수치면에서 적어도 처음 수년간에는 재발감소 효과가 있다고 판정할 수 있을 것이다. 표재성방광암에서 원발부위의 절제 이후에 다시 재발하는 과정은 잔존암의 증식과 진행 또는 이와는 별개로 지속적인 암유발 인자에 의한 새로운 발생으로 추정할 수 있다. 그러므로 직접적인 암세포 살상효과가 있는 어떤 방광내요법도 잔존암에 의한 재발방지 효과는 기대할수 있을 것으로 보인다. 그러나 표재성방광암의 위험요인은 재발 자체보다는 침윤성으로의 진행에 있으며 방광내요법이 이를 억제하는 효과는 불확실하고 대다수의 재발암은 원발병소 이외에서 발생한다는 것으로부터 암의 진행이나 발암 자체를 억제하는 효과에는 여전히 의문이 남는다.

본 연구에서 알고자 하였던 또 다른 내용의 하나는 환자에 대한 추적율이었다. 모든 질환이 그러하지만 특히 표재성방광암은 잦은 재발과 진행이 특징이므로 계획된

관찰을 면밀히 수행하는 것이 필수적이다. 그러나 본 연구에서 나타났듯이 국내의 경우 18개월이 지나면 환자의 50%가 소실되며 30개월 이후부터는 추적율이 예상되는 재발율에도 미치지 못하게 되며 5년 이상 추적되는 환자는 15%에 지나지 않았다. 이는 비단 의학적 자료의 부실을 초래한다는 측면 뿐만 아니라 효과적인 환자의 치료와 관리면에서 신중히 재고되어야 한다. 재발하거나 진행한 암환자가 의료기관을 찾지 않았다고 생각하는 것은 어렵다는 점을 감안할 때, 병원간의 자료교환이나 특정 질환의 등록제 등 자료의 공공화에 대한 체계 마련이 하나의 해결책이 될 수 있을 것으로 생각된다. 아울러 보다 적극적인 치료가 필요한 침윤성으로 진행되는 경우 조기에 발견되므로 이 시기의 추적관찰에 더욱 세심한 주의가 필요하다고 판단된다.

## 요 약

### 목 적 :

반복적인 재발과 진행을 특징으로 하는 Ta/T1 방광이행상피암에서 경요도절제후 thiotepa 또는 BCG를 이용한 방광내요법의 효과와 환자관리의 중요한 요소인 추적율을 알아보고자 하였다.

### 대상 및 방법 :

경요도절제후 Ta/T1으로 진단된 67명의 환자에게 술 후 3~7일 사이에 Thiotepa(31명) 60mg 또는 BCG(37명) 120mg( $5 \times 10^6$ CFU/mg)을 주 1회, 6주간 방광내로 주입하였다. 3개월 간격으로 방광내시경, 요세포검사 및 점막생검으로 재발여부를 판정하였다. 두 군간의 치료결과를 비교하고 아울러 추적관찰율을 평가하였다.

### 결 과 :

방광내요법의 재발억제 효과는 두 군에서 동일하였으며 1, 2, 3, 4, 5년에서 무병율은 각각 84, 72, 69, 65, 42%로 일반적으로 알려져 있는 경요도절제술의 단독효과보다 우수하였다. 추적율은 관찰시작 직후부터 급격히 감소하여 1, 2, 3, 4, 5년에서 각각 55, 34, 28, 19, 14%였다. 침윤성 암으로 진행된 경우 그 기간은 단순재발보다 유의하게 짧았다( $p < 0.05$ ).

### 결 론 :

Ta/T1 방광암에서 경요도절제 후에 시행하는 방광내요법은 단기재발 억제에 유용하다는 사실을 알 수 있었으나 장기효과나 침윤성으로의 진행을 방지하는 역할에

대해서는 의문의 여지가 있다. 현 시점에서 표재성방광암 환자의 추적율을 높이기 위한 대책마련이 시급한 과제라고 생각된다.

## References

- 1) Jones HC, Swinney J : *Thiotepa in the treatment of tumors of the bladder. Lancet* 1961 ; 2 : 615-618
- 2) Zicke H, Utz DC, Taylor WF, Myers RP, Leary FJ : *Influence of thiotepa 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 : 505-509
- 3) Hunland 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 : 84-87
- 4) Morales A, Edinger D, Bruce AW : *Intracavitary bacillus Calmette-Guerin in the treatment of superficial bladder tumors. J Urol* 1976 ; 116 : 180-183
- 5) Lamm DL : *Long-term results of intravesical therapy of superficial bladder cancer. Urol Clin North Am* 1992 ; 19 : 573-580
- 6) Coplen DE, Marcus MD, Myers JA, Ratliff TL, Catalona WJ : *Long-term follow-up of patients treated with 1 or 2, 6-week courses of intravesical bacillus Calmette-Guerin : Analysis of possible predictors of response free of tumor. J Urol* 1990 ; 144 : 652-657
- 7) Brosman SA : *The use of bacillus Calmette-Guerin in the therapy of bladder carcinoma in situ. J Urol* 1985 ; 134 : 36-39
- 8) Herr HW, Pinsky CM, Whitmore WF, Sogani PC, Oettingen HF, Melamed MR : *Long-term effect of intravesical bacillus Calmette-Guerin on flat carcinoma in situ of the bladder. J Urol* 1986 ; 135 : 265-267
- 9) Kaplan EL, Meier P : *Nonparametric estimation from incomplete observations. J Am Statist Asso* 1953 : 457-481
- 10) Lutzeyer W, Rubben H, Daham H : *Prognostic parameters in superficial bladder cancer : An analysis of 315 cases. J Urol* 1982 ; 127 : 250-252
- 11) Malmstrom PU, Busch C, Norlen BJ : *Recurrence, progression and survival in bladder cancer : A retrospective analysis of 232 patients with > 5 year follow-up. Scand J Urol Nephrol* 1987 ; 21 : 185-195
- 12) Nocks BN, Nieh PT, Prout GR Jr : *A longitudinal study of patients with superficial bladder carcinoma successfully treated with weekly intravesical thio-tepa. J Urol* 1979 ; 122 : 27-29
- 13) Kim HH, Lee C : *Intravesical mitomycin C instillation as a prophylactic treatment of superficial bladder tumors. J Urol* 1989 ; 141 : 1337-1440
- 14) Rubben H, Lutzeyer W, Fischer N, Deutz F, Lagrange W, Giani G and Members of the Registry for Urinary Tract Tumors : *Natural history and treatment of low and high risk superficial bladder tumors. J Urol* 1988 ; 139 : 283-285
- 15) Lamm DL : *Bacillus Calmette-Guerin immunotherapy for bladder cancer. J Urol* 1985 ; 134 : 40-47
- 16) Pagano F, Bassi P, Milani C, Meneghini A, Maruzzi D, Garbeglio A : *A low dose bacillus Calmette-Guerin regimen in superficial bladder cancer : Is it effective? J Urol* 1991 ; 146 : 32-35
- 17) Brosman SA : *Experience with bacillus Calmette-Guerin in patients with superficial bladder carcinoma. J Urol* 1982 ; 128 : 27-30
- 18) Netto RR Jr, Lemos CG : *A comparison of treatment methods for the prophylaxis of recurrent superficial bladder tumors. J Urol* 1983 ; 129 : 33-34