

# 표재성 방광암에 대한 Keyhole-Limpet Hemocyanin 방광 내 주입요법의 안전성 및 효과: 전향적 다기관 연구

## Safety and Efficacy of Intravesical Keyhole-Limpet Hemocyanin Therapy for Superficial Transitional Cell Carcinoma: A Prospective, Multicenter Study

Yong-Hyun Cho, Senug Ju Lee<sup>1</sup>, Choung Soo Kim<sup>2</sup>, Eun Sik Lee<sup>3</sup>, Sung Joon Hong<sup>4</sup>, Han Yong Choi<sup>5</sup>, Moon Soo Yoon

From the Department of Urology, College of Medicine, Catholic University of Korea, Seoul, <sup>1</sup>Sam Anyang Hospital, Anyang, <sup>2</sup>Asan Medical Center, University of Ulsan College of Medicine, <sup>3</sup>Seoul National University College of Medicine, <sup>4</sup>Yonsei University College of Medicine, <sup>5</sup>Samsung Medical Center, Sungkyunkwan University School of Medicine, Seoul, Korea

**Purpose:** We wanted to determine the safety and efficacy 1 year after intravesical keyhole-limpet hemocyanin (KLH) therapy for the patients suffering with superficial transitional cell carcinoma.

**Materials and Methods:** A total of 60 patients with bladder cancer who had undergone transurethral resection were treated with a one-year protocol (once a week for 6 weeks and 12 further treatments every 4 weeks) of KLH 20mg. The local and systemic safety and efficacy were evaluated.

**Results:** In terms of the safety of KLH, 4 patients (6.7%) reported dizziness and slight fever, and 2 (3.3%) experienced urgency. The remaining 54 patients (90.0%) did not report any local side effects during the treatment period. In terms of efficacy, recurrence developed in 32 patients (53.3%) at a mean of 4.5 months after transurethral resection; 28 patients (46.7%) were disease free after 14 months. The univariate analysis showed a greater level of efficacy in the patients suffering with bacille Calmette-Guérin (BCG)-refractory disease ( $p=0.0150$ ). No significant differences were found between the low, the intermediate-risk and the high-risk patients in terms of efficacy.

**Conclusions:** The results of this study have confirmed the good tolerability of intravesical KLH and better efficacy in the BCG-refractory patients. However, in terms of overall efficacy, intravesical KLH therapy had no superiority over that of other intravesical treatments in terms of the overall efficacy. (Korean J Urol 2006;47:824-828)

**Key Words:** Bladder cancer, Keyhole-limpet hemocyanin, Recurrence

대한비뇨기과학회지  
제 47 권 제 8 호 2006

가톨릭대학교 의과대학  
비뇨기과학교실,  
<sup>1</sup>샘안양병원 비뇨기과,  
<sup>2</sup>울산대학교 의과대학  
비뇨기과학교실, <sup>3</sup>서울대학교  
의과대학 비뇨기과학교실,  
<sup>4</sup>연세대학교 의과대학  
비뇨기과학교실, <sup>5</sup>성균관대학교  
의과대학 비뇨기과학교실

조용현 · 이승주<sup>1</sup> · 김청수<sup>2</sup> · 이은식<sup>3</sup>  
홍성준<sup>4</sup> · 최한용<sup>5</sup> · 윤문수

접수일자 : 2006년 4월 18일  
채택일자 : 2006년 6월 2일

교신저자: 윤문수  
가톨릭대학교 의과대학  
성모병원 비뇨기과  
서울시 영등포구 여의도동 62  
☎ 150-713  
TEL: 02-3779-1221  
FAX: 02-761-1626  
E-mail: yms4558@  
catholic.ac.kr

### 서 론

표재성 방광암의 치료는 대개 경요도절제술을 통하여 눈에 보이는 종양을 제거한 후 방광 내 약물주입요법을 시행하는 것이다. 이러한 방법은 현재까지 방광암의 재발과 침윤성 방광암으로의 진행을 막는 최선의 방법으로 여겨지고 있다.<sup>1</sup> 그 중 방광 내 약물주입요법은 약물에 대한 전신적

노출을 최소화하면서 종양을 포함하고 있는 방광조직에 선택적으로 높은 농도의 약물을 전달시킬 수 있다는 점에서 매력적인 치료방법이다. 현재 사용되고 있는 약제로는 mitomycin C, doxorubicin, thiotepa 등과 같은 화학요법제와 Bacillus Calmette-Guérin (BCG)와 같은 면역요법제이다. Morales 등<sup>2</sup>이 소개한 BCG는 재발의 위험을 30-40% 정도까지 낮출 수 있지만 배뇨통과 빈뇨 같은 방광자극증상에서부터 패혈증까지의 다양한 부작용이 발생할 수 있다.<sup>3</sup>

Keyhole-limpet hemocyanin (KLH)는 해양 연체동물인 *Megathura crenulata*에서 추출한 당단백 색소물질이며, 강한 항원효과와 비특이적 면역자극효과 때문에 방광 내 주입요법의 약제로 연구되고 있다. KLH 방광 내 주입요법은 BCG 등에 비해 독성 및 부작용이 적다는 장점이 있어 중간위험군이나 저위험군 방광암 환자에게 이상적인 치료제가 될 수 있다.<sup>4</sup>

이에 저자들은 표재성 방광암으로 경요도 방광절제술을 시행받은 환자를 대상으로 우리나라에서는 아직 보고가 없는 방광 내 KLH 주입요법의 안전성 및 효과를 다기관 평가를 통해 알아보았다.

**대상 및 방법**

**1. 대상환자**

2003년 4월부터 2005년 2월까지 5개 대학병원에서 방광암이 의심되어 경요도 방광절제술 시행받고 병리조직학적으로 확진된 Ta, T1 표재성 방광 이행상피세포암 환자를 대상으로 하였다. 경요도 방광절제술 시행 3개월 전에 방광 내 주입요법이나 화학요법을 투여 받은 환자와 발열성 병이나 요로감염이 있는 경우, 상부요로에 동반된 이행상피세포암이 있거나 2차로 다른 종양이 있는 경우, 연령이 75세 이상이거나 진단 당시 면역억제 치료를 받고 있는 환자는 대상에서 제외하였다.

**2. 치료**

경요도 방광절제술은 방광종양에 대한 완전한 절제를 원칙으로 하였고, 종양 기저부의 절제를 통해 병기를 확인하였다. 경요도 방광절제술 1주일 후 KLH 20mg을 30ml 생리식염수에 섞어 방광 내에 주입하였고 이후 6주까지는 매주 한 번씩, 그 후 48주간은 4주에 한 번씩 주입하여 총 54주간 18회를 주입하였다. 방광 내 주입 후에는 2시간 동안 배뇨하지 못하도록 환자를 지도하였고, 나타나는 모든 증상을 기록하였다.

**3. 추적관찰 및 분석**

방광경 검사와 요세포 검사를 12주마다 시행하였고 이상 반응을 확인하였다. 방광경 검사 양성인 경우는 경요도 절제술을 시행한 후 재평가하였고, 방광경 검사에 음성이지만 요세포 검사 양성인 경우는 배설성 요로조영술 또는 무작위 조직검사 등 연구자가 필요한 검사를 시행하여 재평가하였다. 연구기간 동안 2번 이상의 재발을 보인 경우는 투여를 중단하였고, 최종 추적관찰은 마지막 KLH 투여 후 8주째 시행하였다.

**Table 1.** Classification of superficial bladder cancer according to the EAU guideline<sup>5</sup>

Classification	Tumors
Low risk group	Single, Ta, G1, ≤3cm diameter
High risk group	T1, G3, multifocal or highly recurrence, CIS
Intermediate risk group	All other tumors, Ta-1, G1-2, multifocal, >3cm diameter

EAU: European Association of Urology, T: tumor, G: grade, CIS: carcinoma in situ

무재발 생존 (recurrence-free survival)은 치료시작 시점에서 재발을 확인한 시점까지의 기간으로 정의하였다. 치료 효과에 영향을 주는 인자를 확인하기 위하여 각 환자를 2002년 제안된 European Association of Urology (EAU)의 지침에 따라 고위험군, 중간위험군, 저위험군 등 세 군으로 분류하였고 (Table 1),<sup>5</sup> 분류인자에 따라 무재발 생존을 분석하였다. 또한 이전에 BCG 방광 내 주입요법을 시행받은 환자 중 BCG 치료시작 후 6개월 이내에 재발하여 본 연구에 참여한 환자를 BCG 불응 (BCG-refractory disease) 방광암으로 정의하고,<sup>6</sup> 무재발 생존을 분석하였다.

**4. 통계**

무재발 생존은 Kaplan-Meier product-limit 방법을 이용하여 측정하였고, 그 측정치를 통해 95% 신뢰구간을 산출하였다. 각 인자에 대한 비교분석은 log-rank test를 이용하였고, p값이 0.05 미만일 때 통계학적으로 의미 있는 것으로 간주하였다. 통계프로그램은 윈도우용 SPSS 10.0판을 사용하였다.

**결 과**

총 60명의 환자가 본 연구에 참여하여 KLH를 투여받았다. 진단 당시 환자의 평균 나이는 65세 (32-74)였고, 남자가 52명 (86.7%), 여자가 8명 (13.3%)이었다. 환자의 임상적 특성과 조직학적 결과는 Table 2에 정리되어 있다.

**1. 안전성**

총 6명 (10.0%)의 환자가 KLH 주입 후 부작용을 호소하였다. 그 중 4명 (6.7%)은 경도의 어지럼증과 열감 (<38°C)을 호소하였고, 2명 (3.3%)은 절박뇨 등의 배뇨증상을 호소하였다. 대부분의 증상은 치료 초기에 나타나 대증요법으로 소실되었다. 다른 심각한 부작용은 나타나지 않았고, 부

**Table 2.** Patients' characteristics and their clinical and pathological data

Patient characteristics			
No. of patients	60		
Male (%)	52 (86.7)		
Female (%)	8 (13.3)		
Median age (years)	65±10		
Clinical data			
Presentation			
First occurrence (%)	8 (13.3)		
Recurrence (%)	52 (86.7)		
No. of previous TUR times*			
1 (%)	18 (34.6)		
2 (%)	15 (28.9)		
≥ 3 (%)	19 (36.5)		
Previous intravesical treatment*			
None (%)	24 (46.2)		
BCG (%)	24 (46.2)		
Other (%)	4 (7.7)		
No. of lesions			
1 (%)	25 (41.7)		
2 (%)	8 (13.3)		
3 (%)	9 (15.0)		
4 (%)	6 (10.0)		
≥ 5 (%)	12 (20.0)		
Diameter of largest lesion (cm)			
≤ 3 (%)	48 (80.0)		
> 3 (%)	12 (20.0)		
Pathologic data			
	pTa	pT1	Total
Stage and grade			
G1	13	2	15
G2	20	10	30
G3	6	9	15
Total	39	21	60
CIS	2		

BCG: bacille Calmette-Guérin, CIS: carcinoma in situ, \*: of 50 patients in recurrence

작용으로 인해 치료가 중단된 경우는 없었다. 나머지 54명 (90.0%)의 환자는 어떠한 부작용도 호소하지 않았다.

**2. 효과**

추적관찰 기간 동안 32명 (53.3%)의 환자에서 방광암이 재발하였고, 재발까지의 평균기간은 경요도 절제술 후 평균 4.5개월이었다. 나머지 28명 (46.7%)의 환자는 총 추적 14개월 동안 재발을 보이지 않았다. 방광암의 재발에 관여하는 여러 요인들에 대한 단변량 분석에서는 재발병력, 이전의 치료 여부, 다발성, 종양의 크기, 그리고 병기 및 분화

**Table 3.** Univariate analysis of the efficacy for the recurrence-free patients

Variable	Patients (n)	Recurrence-free at 14 months		Mean recurrence-free interval (months <sup>†</sup> )
		%	p-value*	
<b>Presentation</b>				
First occurrence	8	50.00	0.7169	9.13 (5.69-12.56)
Recurrence	52	46.15		8.49 (7.10-9.87)
<b>Previous treatment</b>				
Yes	28	46.43	0.6448	8.03 (6.14-9.93)
No	32	46.88		8.91 (7.16-10.66)
<b>Lesions</b>				
Single	24	45.83	0.9571	8.66 (6.68-10.63)
Multiple	36	47.22		8.52 (6.83-10.20)
<b>Lesion diameter (cm)</b>				
≤ 3	48	43.75	0.1810	8.04 (6.59-9.49)
> 3	12	58.33		10.58 (8.10-13.07)
<b>Stage</b>				
pTa	39	41.03	0.2944	8.13 (6.54-9.71)
pT1	21	57.14		9.41 (7.26-11.56)
<b>Grade</b>				
1	15	33.33	0.3054	7.12 (4.61-9.63)
2	30	46.67		8.80 (7.02-10.58)
3	15	60.00		9.62 (7.07-12.16)

\*, analysed by log-rank test, † : 95% confidence intervals, BCG: bacille Calmette-Guérin

도 모두 KLH의 치료효과에 영향을 미치지 않았다 (Table 3).

1) 고위험군 및 중간 또는 저위험군: EAU의 지침에 따라 환자를 분류하였을 때, 저위험군은 12명 (20.0%), 중간위험군은 33명 (55.0%), 고위험군은 15명 (25.0%)이었다. 저위험군에서는 8명 (66.7%)이 재발하여 33.3%의 무재발 생존율을 보였고, 중간위험군에서는 18명 (54.5%)이 재발하여 45.5%의 무재발 생존율을 보였다. 고위험군에서는 6명이 재발하여 40%의 재발률과 60%의 무재발 생존율을 보였다.

Kaplan-Meier 생존분석 결과 저 또는 중간위험군의 평균 무재발 생존기간은 8.2개월 (95% CI: 6.7, 9.7)이었고, median survival은 7.0개월이었다. 고위험군에서는 평균 무재발 생존기간이 9.6개월 (95% CI: 7.0, 12.1)로 나타났고, median survival은 산출할 수 없었다. 저 또는 중간위험군과 고위험군 간의 무재발 생존율에 대한 양 군 간의 생존분석 그래프는 양 군 간의 의미있는 차이가 없었다 (p=0.3188) (Fig. 1).

2) BCG 불응 방광암: 총 60명의 환자 중 24명 (40.0%)의 환자가 이전에 BCG 치료를 받았고, 이 중 10명 (41.7%)의 환자가 BCG 불응 방광암 환자였다. BCG 불응 방광암 환자

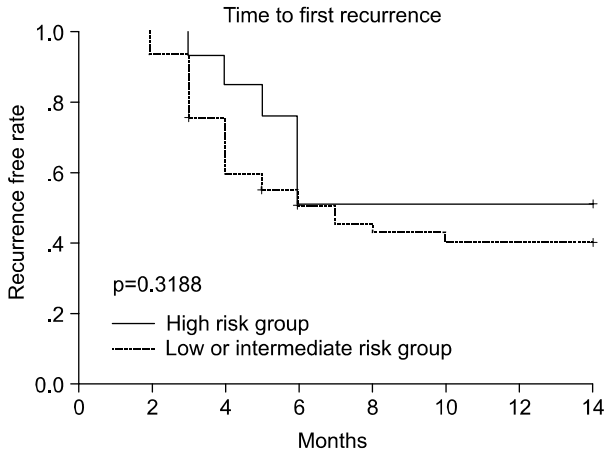


Fig. 1. Overall recurrence-free survival rates after intravesical keyhole-limpet hemocyanin therapy according to the risk group.

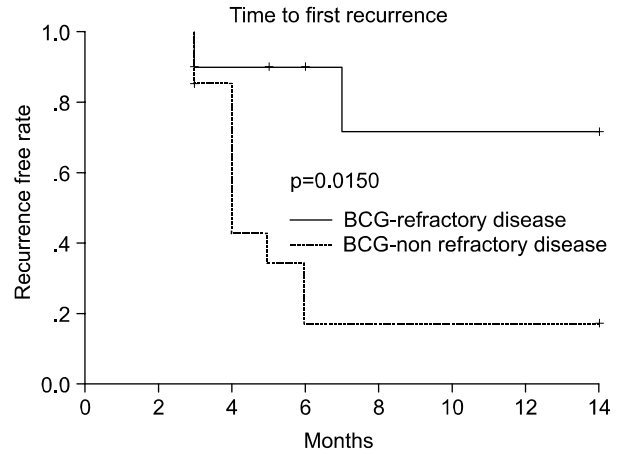


Fig. 2. Overall recurrence-free survival rates after intravesical keyhole-limpet hemocyanin therapy according to the BCG-refractory state. BCG: bacille Calmette-Guérin.

는 저위험군 1명, 중간위험군 6명, 고위험군 3명이였다.

BCG 불응 방광암 환자 중 2명 (20%)이 재발하였지만 BCG 비불응 방광암 환자는 14명 중 10명 (71.4%)이 재발하였다. Kaplan-Meier 생존분석 결과 BCG 불응 방광암 환자의 평균 무재발 생존기간은 11.6개월 (95% CI: 8.8, 14.4)이었고, median survival은 산출할 수 없었다. BCG 비불응 방광암 환자에서는 평균 무재발 생존기간이 6.0개월 (95% CI: 3.8, 8.1)로 나타났고, median survival은 4.0개월이었다. BCG 불응 방광암 환자와 BCG 비불응 방광암 환자 간의 무재발 생존율에 대한 양 군 간의 생존분석 그래프는 양 군 간의 의미있는 차이를 나타내어 KLH 치료가 BCG 불응 방광암에서 더 효과적이었다 (Fig. 2).

## 고 찰

표재성 방광암에서 경요도 방광절제술 후 방광 내 BCG 주입요법은 암의 재발을 억제하는 데 효과적이다. 특히 고위험군 환자에서는 다른 제제의 주입에 비해 더 효과적이다. 그러나 BCG 치료를 시작한 후 6개월 내에 재발한 경우나 BCG 방광 내 주입에 과민반응을 나타내는 경우와 같은 BCG 불응 방광암 환자에서 어떠한 치료가 더 효과적인지 대해서는 아직 논란이 있다.

KLH는 바다 연체동물에서 추출한 분자량 390-360kDa을 가지는 고분자의 단백질 항원 물질로 비특이적 세포매개성, 체액매개성 면역반응을 유발한다. Olsson 등<sup>7</sup>이 재발성 방광암 환자에서 처음 KLH의 효과를 보고한 이후 많은 임상연구가 발표되었다. Jurincic 등은 mitomycin C와의 비교연구에서 KLH의 방광암 예방효과가 mitomycin C보다 더 우

수하다고 보고하였고,<sup>8</sup> 또 다른 연구에서는 일부 CIS 환자에서의 장기 재발억제 효과를 보고하였다.<sup>9</sup> Lamm 등<sup>10</sup>은 KLH를 2, 10, 50mg으로 증량해가며 방광 내 주입요법을 6주간 시행하여 Tis에서는 50%, Ta와 T1 잔암에서는 20%, Tis와 Ta-T1이 모두 존재하는 잔암에서는 33%의 완전관해를 보였다고 보고하였다. 하지만 Flamm 등<sup>11</sup>은 KLH와 etoglucid와의 비교에서 표재성 방광암의 무재발 생존율과 무진행 생존율 등에 차이가 없다고 보고하였고, Kalble 등<sup>12</sup>도 KLH와 BCG의 비교 연구결과 BCG에 비해 KLH의 방광암 재발억제 효과가 미약하다고 보고하였다. KLH의 확실한 장점은 BCG에 비해 부작용이 적다는 것이다. BCG의 가장 큰 제한점인 부작용을 생각한다면 재발의 위험이 상대적으로 적은 저위험군과 중간위험군에서는 BCG를 대체하는 이상적인 면역제제로 여겨지고 있다.<sup>4</sup> 중요한 점은 BCG에 불응하거나 독성으로 인해 BCG 투여가 어려운 경우에는 BCG의 대체요법으로 사용될 수 있다는 것이다. 하지만 방광암의 진행에 대한 억제효과에 대해서는 아직 추가적인 연구가 필요한 상태이다.

본 연구는 국내에는 아직 보고된 바 없는 KLH 방광 내 주입요법에 대한 임상연구이다. 본 연구는 1년간 KLH 20mg의 18회 방광 내 주입요법을 통해 독성 및 재발억제 효과를 평가한 것이다. 연구결과 60명의 환자 중 54명 (90%)의 환자가 치료기간 중 국소 또는 전신 부작용을 전혀 보이지 않았다. 이는 다른 KLH 임상연구 결과와도 일치하는 소견으로서 KLH의 안전성을 확인하였다.<sup>8-12</sup> BCG 치료에서 자주 발생하는 방광자극증상은 3.3% 정도로 나타났고, 그 정도도 미약하였다. 총 14개월간의 추적관찰 기간 동안 46.7%의 무재발 생존율을 나타냈다. 이는 다른 KLH 임

상연구에 비해 다소 낮은 결과이다.<sup>8-12</sup> 아마도 본 연구에 참여한 환자 중 재발성 환자가 86.7%로 다른 임상연구에 비해 상대적으로 높았던 것에 기인한 결과라고 생각한다. 방광암의 재발에 관여하는 여러 인자들이 미치는 영향을 평가하기 위해 실시한 분석에서 통계학적으로 의미있는 인자를 찾을 수 없었으며, 저위험군, 중간위험군, 고위험군 모두에서 통계학적으로 동일한 효과를 나타냈다.

BCG 치료에 실패한 표재성 방광암의 경우 근치적 방광적출술을 고려할 수 있다. 하지만 수술 적응증이 되지 않거나 환자가 원하지 않을 경우는 보존적인 방법으로 BCG를 반복하여 방광내 재주입하거나 다른 화학약제를 통한 방광내 주입요법 등을 사용한다. BCG 반복치료나 mitomycin C 방광내 주입요법의 경우는 20% 이하의 낮은 반응을 보여 추천되지 않는다.<sup>13</sup> 최근 새롭게 시도되고 있는 치료로는 interferon- $\alpha$ 2B 방광내 주입요법과 gemcitabine 방광내 주입요법이 있다. Lam 등<sup>14</sup>은 BCG와 interferon의 복합 방광내 주입요법으로 22개월 추적관찰 동안 60%의 무재발 생존율을 보였다고 보고하였다. Gemcitabine 방광내 주입요법은 제1상 및 제2상 연구를 통해 BCG 불응 방광암에서 좋은 결과를 나타내고 있다.<sup>15,16</sup> 본 연구에서는 60명의 환자 중 10명의 환자가 최근 6개월 이내에 BCG 치료를 받았다가 재발한 BCG 불응 방광암 환자였다. 이 경우 KLH 치료 후 무재발 생존율이 80%에 이르러 전체 평균보다 높았고, BCG 비불응 방광암 환자의 28.6%보다 의미있게 높았다. 이는 BCG 불응 방광암에서 효과적인 방광내 주입요법의 대안으로 생각된다. 아직 BCG 불응 방광암에서의 효과적인 치료방법에 대한 연구가 부족하고, 본 연구 또한 타 제제와의 비교연구가 아니라는 점에서 결론 내리기에는 한계가 있지만 KLH 치료의 안전성이 확보된 이상 이러한 상황에서 좋은 치료선택이 될 수 있을 것이다.

결 론

표재성 방광암에서 KLH 방광내 주입요법은 국소 및 전신 부작용이 적어 안전하며, 환자 순응도가 좋을 것으로 생각한다. 전체 무재발 생존율은 BCG 등의 다른 제제에 비해 큰 우수성은 없었으며, 위험군과 위험인자에 따른 의미있는 차이도 발견할 수 없었다. 그러나 BCG 치료에 실패한 BCG 불응 환자에서는 의미있는 무재발 생존율 상승을 보여 선별 주입에 대한 추가적인 연구가 필요할 것으로 보인다.

REFERENCES

1. Duque JL, Loughlin KR. An overview of the treatment of

superficial bladder cancer. Intravesical chemotherapy. Urol Clin North Am 2000;27:125-35

2. Morales A, Eidinger D, Bruce AW. Intracavitary Bacillus Calmette-Guérin in the treatment of superficial bladder tumors. J Urol 1976;116:180-3

3. Lamm DL, van der Meijden PM, Morales A, Brosman SA, Catalona WJ, Herr HW, et al. Incidence and treatment of complications of bacillus Calmette-Guérin intravesical therapy in superficial bladder cancer. J Urol 1992;147:596-600

4. Perabo FG, Muller SC. Current and new strategies in immunotherapy for superficial bladder cancer. Urology 2004;64:409-21

5. Oosterlinck W, Lobel B, Jakse G, Malmstrom PU, Stockle M, Sternberg C, et al. Guidelines on bladder cancer. Eur Urol 2002;41:105-12

6. Herr HW, Dalbagni G. Defining bacillus Calmette-Guérin refractory superficial bladder tumors. J Urol 2003;169:1706-8

7. Olsson CA, Chute R, Rao CN. Immunologic reduction of bladder cancer recurrence rate. J Urol 1974;111:173-6

8. 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

9. Jurincic-Winkler CD, Metz KA, Beuth J, Klippel KF. Keyhole limpet hemocyanin for carcinoma in situ of the bladder: a long-term follow-up study. Eur Urol 2000;37(Suppl 3):45-9

10. Lamm DL, Dehaven JI, Riggs DR. Keyhole limpet hemocyanin immunotherapy of bladder cancer: laboratory and clinical studies. Eur Urol 2000;37(Suppl 3):41-4

11. Flamm J, Donner G, Bucher A, Holtl W, Albrecht W, Havelec L. Topical immunotherapy (KLH) vs. chemotherapy (Ethoglucid) in prevention of recurrence of superficial bladder cancer. A prospective randomized study. Urologe A 1994;33:138-43

12. Kalble T, Mohring K, Ikinger U, Riedasch G, Staehler G. Intravesical prevention of recurrence of superficial urinary bladder cancer with BCG and KLH. A prospective randomized study. Urologe A 1991;30:118-21

13. Joudi FN, O'Donnell MA. Second-line intravesical therapy versus cystectomy for bacille Calmette-Guérin (BCG) failures. Curr Opin Urol 2004;14:271-5

14. Lam JS, Benson MC, O'Donnell MA, Sawczuk A, Gavazzi A, Wechsler MH, et al. Bacillus Calmette-Guérin plus interferon-alpha2B intravesical therapy maintains an extended treatment plan for superficial bladder cancer with minimal toxicity. Urol Oncol 2003;21:354-60

15. Dalbagni G, Russo P, Sheinfeld J, Mazumdar M, Tong W, Rabbani F, et al. Phase I trial of intravesical gemcitabine in bacillus Calmette-Guérin-refractory transitional-cell carcinoma of the bladder. J Clin Oncol 2002;20:3193-8

16. Dalbagni G, Mazumdar M, Russo P, Sheinfeld J, Donat SM, Bochner BH, et al. Phase II trial of intravesical gemcitabine in BCG-refractory transitional cell carcinoma of the bladder. J Urol 2004;171(Suppl):72, abstract 274