

고위험 표재성 방광종양의 치료

연세대학교 의과대학 비뇨기과학교실

홍 성 준

일반적으로 전체 방광암의 70-75%는 진단 당시 표재성이며, 이 중 Ta는 70%, T1은 30%를 차지한다. T1 중에서 약 30%가 grade 3이므로 표재성 방광암 중에서 약 10%가 진단 당시 가장 위험하다고 생각되는 T1G3에 해당한다고 볼 수 있다. 본원의 경우를 보면 1989년부터 1997년까지 진단된 방광암 환자 787명 중 61.6%인 485명이 표재성 방광암이었고, 이 중 11.8%인 57명이 T1G3이었다. 또한 방광암에서 원발 종양 외에 위험요인으로 간주되는 CIS는 모든 방광암의 10%에서 발견되며 이 중 약 절반은 단독으로 발견되는 이차 병변이고 나머지 반은 표재성 또는 침윤성 암과 동반된 이차 병변으로 이차 병변의 치료가 더 어렵고 예후도 안 좋은 편이다.

표재성 방광암에서 고위험군의 범주는 명확히 정의하기가 곤란하나 임상적으로 대개 high grade, 광범위한 CIS의 동반, prostate mucosa나 ductal involvement, 여러번 재발을 하거나 다발성인 경우를 들 수 있다.^{1,2} 이외 lamina propria invasion depth는 중요한 pathologic predictor의 하나이다.^{3,4} 이들 고위험 표재성 방광종양으로 분류되는 환자들은 경요도 방광종양 절제술 (TURB) 후 재발이나 진행의 위험성이 매우 높다. 따라서 병의 재발이나 진행을 최소화하기 위해서는 물론 종양의 완전 절제가 가장 중요할 것으로 생각되며, 이후 보조적 치료를 적극적으로 병행해야 한다. 대표적인 보조적 치료로는 방광내 주입요법을 들 수 있는데 경우에 따라 조기 근치적 방광적출술이 이용된다.

경요도 방광종양 절제술

최초 절제 후 예후를 판단함에 있어 병기의 정확성이 가장 중요하다. 그리고 이는 완전 절제 상태인지 아닌지에 따라 좌우된다. 그러므로 반드시 절제된 종양의 기저부 조직

에 근육층이 포함되어 있어야 한다. 병리학적 병기의 정확성 여부는 경요도적 종양절제 상태에 달려 있다. 가능하면 완전절제를 하고 반드시 무작위/선택적 생검을 통해 CIS의 동반 여부를 확인해야 한다. 왜냐하면 재절제를 할 경우 잔여종양이 있거나 근침윤성 종양으로 재진단되는 경우가 10-20% 정도 되기 때문이다. 또한 병리학자 간에도 같은 조직에서 진단적으로 일치할 보이지 않는 경우가 30%가 넘는다. 따라서 병리의사의 역할이 최초 진단의 정확성에 절대적이다. 한 보고는 multicenter study를 통해서 TUR 후 T1G3로 진단되었던 1,400명의 환자 중 약 50%가 진단이 바뀌었고, 이 중 10%는 muscle invasion이 있었던 것으로 보고한 바 있다.⁵ 따라서 병리학적 진단의 정확성을 높이기 위해서도 절제 조직 내에 근조직이 보이지 않고 절제절편 경계부위에 침윤된 고유층만이 있는 경우 재절제까지도 고려해야 한다. 만일 T1G3에서 무작위/선택적 생검을 하지 않았다면 충분한 근조직이 포함된 경우라면 절제후 방광세척을 통한 세포검사에서 음성인 경우 CIS를 배제할 수는 있겠다. 일반적으로 종양의 절제는 방광을 50-70% 정도 채운 상태에서 진행을 하는 것이 방광의 천공을 예방하고, obturator nerve를 자극하지 않는데 중요하며, CIS의 진단에도 도움이 된다. 물론 cutting power를 최소한으로 줄여서 사용하면 보다 안전하고 정확한 절제가 가능하다. High grade 방광암으로 간주되는 경우, 특히 CIS가 동반된 경우는 prostatic urethra의 조직생검은 반드시 시행해야 하며, 정구 부근의 원위 전립선부요도에서 시행한다.^{6,7} 방광계실내 종양은 일반적으로 조직검사만 시행하고, roller ball로 소작을 시행하며, 최종적인 치료는 병기와 악성도에 따라 결정한다. 표재성 방광암에서 절제만 시행한 후 추적한 결과 Ta는 주위점막의 atypia 유무에 따라 3년내 재발 및 진행은 각각 11%와 4%로 비교적 낮으나 고위험 방광종양군에 속하는 환자들은 TURB만 시행한 경우 3-5년간의 추적에서 약 50-80%까지 재발을 보이며, 또한 29-50%에서는 진행을 나타낸다. 특히 T1의 경우 침윤성 암으로의 진행률이 CIS가 동반되지 않은 경우와 동반된 경우 각각 30% 및 80%로 차이를 보이

교신저자 : 홍성준, 연세대학교 의과대학 비뇨기과학교실
서울시 서대문구 신촌동 134, ☎ 120-752
Tel: 02-361-5806, Fax: 02-312-2538
E-mail: sjhong346@yumc.yonsei.ac.kr

Table 1. Recurrence and progression of stage T1 bladder transitional cell carcinoma treated with transurethral resection alone

References	No. Pts.	% Recurrence	% Progression		Yrs. followup
			Overall	T1G3	
Henry et al ⁸	63	79	30	48	3
Jakes et al ⁹	77	80	18	33	5
Pauwels et al ¹⁰	20	48	30	35	2
Abel et al ¹¹	27	79	33	46	3
Sarkis et al ¹²	43*	Not assessed	-	51	10
Holmang et al ¹³	99	No assessed	40	45	20
Holmang et al ¹⁴	65 T1a, 48 T1b	68, 75	31, 53	36, 58	Greater than 5
Herr ¹⁵	23*	Not assessed	-	65	15

*: Stage T1G3 only

며, G3 병변의 경우 G1이나 G2에 비해 침윤성으로 잘 진행되고, 낮은 생존율을 보인다. 가장 위험한 군으로 간주되는 T1G3의 경우 종양의 진행은 거의 50%에 육박하고, 생존율 (survival rate)은 대략 50-60% 정도이다 (Table 1). 따라서 고위험군의 경우 TUR만 시행하는 것은 불충분한 치료라고 대부분의 보고에서 결론을 내리고 있다.

방광내 약물주입요법 (Intravesical therapy)

방광내 약물주입의 목적은 재발률을 줄이고, 궁극적으로 진행을 억제하는 데 있다. 악성도가 낮은 종양은 재발은 잘 하지만 침윤은 덜한데 비해 악성도가 높거나 lamina propria를 침윤한 경우는 매우 치명적인 결과를 보일 수 있다. 현재까지 이용되어 온 방광주입 방법은 thiotepa, doxorubicin, epirubicin, mitomycin C 등을 이용하는 화학요법과 BCG를 이용한 면역요법이 대표적이다.

1. 방광내 항암화학제 주입요법 (Intravesical chemotherapy)

경요도 절제술 후 방광내 항암요법은 일반적으로 재발 방지에는 어느 정도 효과가 있는 것으로 보이나 진행은 막지 못하는 것으로 알려져 있다.^{16,17} 장기간의 재발 억제에 대한 효과에 대해서도 서로 다른 견해를 보이고 있다. 따라서 방광내 항암제 주입요법은 중간 혹은 낮은 위험군에서 일차적으로 고려될 수 있을 것으로 보이며, 고위험군의 경우 합당하지 못한 것으로 생각된다.

방광내 chemotherapy의 각종 약제의 효과에 대한 대조군을 이용한 연구 결과는 Table 2에 정리하였다.

2. 방광내 BCG 주입요법

BCG는 많은 연구자들에 의해 CIS나 high grade stage T1 방광암에서 가장 효과적으로 예방을 하거나 재발을 늦추는 효과적인 약물로 생각되고 있다. T1G3 방광종양이나 CIS, 또는 두가지가 동반된 것으로 최종 진단된 경우 모두 BCG 투여가 우선이다. T1G3에서의 재발 방지나 CIS의 제거효과는 BCG가 타 약제보다 우수하기 때문에 BCG 투여 전에 다른 방광내 주입약제를 먼저 시도하는 것은 바람직하지 않다.

TUR 단독과 BCG를 병용한 군간의 비교에서 40%의 재발 감소를 보이고 있으나^{33,34} 대부분의 controlled study가 Ta, T1을 모두 포함한 결과이다 (Table 3).

그러나 일부에서 보고된 T1G3에서의 결과를 보면 hurle 등³⁵은 85개월의 median F/U에서 25%의 재발을 보였으며, 81명의 T1 환자에서 cookson과 sarosdy는 평균 59개월의 추적에서 44%의 재발률을 보고한 바 있다. Malmstrom의 경우 T2를 일부 포함하기는 하였으나 BCG가 mitomycin C에 비해 우수한 결과를 보였다고 발표하였으며,³⁶ 이러한 결과는 nonpapillary tumor와 CIS에서 더욱 두드러짐을 보였다.

T1G3 병변에 대한 BCG의 효과는 42개월 (median) 추적에서 재발이 없는 경우가 72%, 생존율은 94%로 보고된 바 있다. 그러나 단순 6주 주입은 거의 50%의 환자에서 실패한다는 것이 공통된 의견이며, 반복투여를 하면 최고 90%까지 재발이 억제된다는 보고가 있다. 이는 최근 SWOG trial에서 단순 6주 주입과 유지요법을 비교한 결과도 후자의 장점이 입증된 바 있다. BCG에 의해 매개된 면역반응은 약 6개월 간 지속되는 것으로 추정되는데 이러한 사실도 BCG에 반응을 보인 환자가 지속적으로 재발이 없는 상태를 유지하려면 6개월 간격의 반복적인 자극이 필요하리란 결론

Table 2. Efficacy of various intravesical chemotherapeutic agents in controlled series

References	% Recurrence			
	Transurethral resection	Transurethral resection + Intravesical chemotherapy	Difference	Mean difference
Thiotepa:				17
Koontz et al ¹⁸	66	39	27*	
Schulman et al ¹⁹	69	59	10	
Zincke et al ²⁰	71	30	41*	
Prout et al ²¹	76	64	12*	
Medical Research Council Working Party on Urological Ca ²²	37	40	-3	
Doxorubicin:				20
Zincke et al ²³	71	32	39*	
Akaza et al ²⁴	33	25	8	
Kurth et al ²⁵	71	52	19*	
Ali-El-Dein et al ²⁶	66	37	29*	
Rubben et al ²⁷	61	56	5	
Mitomycin C:				18
Huland and Otto ²⁸	50	7	43*	
Kim and Lee ²⁹	82	81	1	
Rubben et al ³⁰	42	35	7	
Krege et al ³¹	46	27	19*	
Tolly et al ³²	54	32	22*	

*: Statistically significant difference

Table 3. Efficacy of intravesical BCG treatment in controlled series

References	No. Pts.	% Recurrence		
		Transurethral resection	Transurethral resection + BCG	Difference
Lamm ³⁹	57	52	20	32*
Herr et al ⁴⁰	86	95	42	53*
Rubben et al ⁴¹	77	42	35	7
Pagano et al ⁴²	133	83	26	57*
Melekos et al ⁴³	94	59	32	27*
Shelley et al ⁴⁴	585 [†]			30*

*: Statistically significant difference, [†]: Review of 6 randomized trials

을 낳는다. 따라서 단순 6주 BCG요법의 효과에 대한 자료만을 토대로 조기 방광적출술을 주장하는 것은 일부 high grade 표재성 방광암 환자에 있어서 BCG에 의한 치료효과를 박탈하는 결과를 초래할 수 있다. 따라서 절제후 첫 방광경 검사에서 재발이 된 경우에도 추가적 BCG를 다시 쓸 수 있다. 유지요법은 여러 가지 방법이 있겠으나 최근

SWOG trial에서는 절제 3개월 및 6개월 후 연속 3주간 주 1회 투여하고 그 이후로는 같은 방법으로 6개월 간격으로 총 3년간 투여하고 있다. 그러나 이 방법은 BCG 독성이 나타날 가능성이 크기 때문에 예방적으로 INH 300mg을 3일간 연속으로 투여하면서 BCG를 제 2일째에 투여하는 것이 바람직하다고 권유하고 있다.

Single (6-wk) cycle:TUR vs TUR+BCG

TUR 후 방광내 BCG 치료를 하게 되면 TUR만 시행한 경우보다 종양의 진행이 감소하며, 그 예방효과는 약 20-42% 정도인 것으로 알려져 있다. 하지만 Cookson 등¹은 고위험군 방광암을 TUR과 BCG치료 후 5년과 10년까지는 BCG치료가 종양의 진행을 늦추며 사망률을 감소시켰지만 15년을 추적관찰했을 때 BCG 치료한 경우와 치료하지 않은 경우 모두 종양의 진행률은 53%이었으며 BCG가 사망률에 미치는 영향을 발견할 수 없었다고 하였다. 또한 상부요로 이행상피암이 21%에서 발생하였다고 보고하여 BCG에 반응이 있는 경우라도 평생 동안 추적관찰이 필요하다고

주장하였다. 또한 Herr는 T1G3 방광암을 15년간 추적관찰 하였을 때 종양의 진행률이 TUR만 시행한 경우에서 65%, BCG 치료를 같이 한 경우에서 40%로 보고하였으나,¹⁵ 환자 수가 48명으로 적어 명확한 결과로 보기는 어렵다 (Table 4).

1. 지속요법 (maintenance therapy): single cycle vs maintenance

SWOG에서는 다음과 같은 maintenance protocol을 보고한 바 있다. 끝까지 지속을 한 환자가 16%에 불과하나 효과는 있는 것으로 보고되고 있다. Protocol은 첫 주입으로부터 3, 6개월째에 3주간 BCG를 투여하고, 이후 6개월에 한 번씩 3년까지 반복투여를 하는 것이다. Lamm 등³⁶이 550명을 대상으로 연구에서 maintenance BCG 치료를 시행했을 때 종양의 재발 없이 생존한 기간이 maintenance BCG 치료를 하지 않은 경우에 비해 76.8개월로 35.7개월에 비해 길었다고 보고하였다. Hudson 등³⁷은 80명을 대상으로 연구에서 single cycle BCG 치료를 시행한 군과 maintenance BCG 치료를 시행한 군의 종양 재발이 있기까지 평균 interval은 각각 12.3개월과 14.6개월로 근소한 차이를 보였으나 빈뇨, 배뇨통, 급뇨 등의 국소적 부작용이나 전신적 부작용은 maintenance BCG 치료를 시행한 군에서도 높다고 보고하였다. 이렇듯 maintenance BCG 치료는 일부에서 치료효과가 증가한다고 알려져 있지만 부작용이 상당히 증가하는 것이 문제다.

2. 예후인자 및 추적관찰

p53 tumor suppressor gene은 T1G3 방광암의 예후 추정에 있어서 효과적인 추정인자로 인정받지 못하고 있다. Pfister

등³⁸은 T1G3의 경우 약 66%의 p53 mutation을 보였으나, TaG1에서는 전혀 발현이 되지 않았다고 보고한 바 있다.

방광경은 첫 2년간은 3개월 간격으로 하고 다음 2년간은 6개월 간격으로, 그 이후로는 1년 간격으로 하는 표준화된 방법으로 시행한다. 일부에서 CIS가 동반되지 않은 T1G3인 경우 방광경과 함께 방광세척 세포검사를 최근에 이용되고 있는 간편한 BTA검사 등으로 대체하는 경우가 있으나 CIS에 대해서는 BTA검사 등보다 세포검사가 더 예민하기 때문에 반드시 세포검사를 시행해야 한다. 그러나 현재 어떤 검사방법도 방광경을 대체할 수는 없으므로 가급적 방광경 검사를 시행토록 한다.

상부요로에의 재발은 드물기 때문에 배설성 또는 역행성 요로조영술을 일반적으로 시행하지는 않는다. 단 방광에 재발이 없는 데도 세포검사나 BTA검사 등에 양성으로 나타나는 경우는 상부요로와 전립선부 요도에 대한 철저한 검사가 필요하다.

성공적인 BCG 요법 후 낮은 grade 또는 Ta로 재발하기도 하는데 이러한 경우 정해진 치료법은 없으며 환자별로 개별화하여 치료한다. 이 경우 대부분에서 경요도적 방광종양의 재절제와 방광내 주입요법으로 다음 재발까지의 기간을 연장시키거나 재발이 일어나지 않은 상태를 유지할 수 있다.

최초에 BCG에 반응을 보였다가 수년이 지난 후 재발하는 사례에 대해서 BCG요법의 실패로 간주할지 또는 BCG 추가요법을 고려할지에 대해서는 논란이 있다. 이에 대한 보고자료가 충분치는 않지만 이러한 환자에 있어서도 BCG를 재투여하여 성공한 사례가 있으므로 재투여를 고려할 수 있겠다.

Table 4. Recurrence and progression in patients with stage T1 disease treated with transurethral resection and BCG

References	No. Pts	% Recurrence	% Progression	% Survival	Mos. followup	Comments
Cookson and Sarosdy ⁴⁵	86	44	19	Not assessed	59	
Eure et al ⁴⁶	30	34	6	Not assessed	39	
Pansadaro et al ⁴⁷	50	28	12	94	42	T1G3
Serretta et al ⁴⁸	50	32	12	84	52	Adjuvant intravesical chemotherapy
Zhang et al ⁴⁹	23	74	35	78	45	T1G3
Herr ⁵⁰	48	Not assessed	25	69	180	T1G3
Lebret et al ⁵¹	35	26	17	Not assessed	45	T1G3
Gohji et al ⁵²	45	37	4	69 Recurrence-free	63	T1G3
Hurle et al ⁵³	51	24	18	86	85	T1G3
Brake et al ⁵⁴	44	27	16	89 Recurrence-free	28	T1G3
Soloway et al ⁵⁵	61	23	15	93	46	T1G3

6개월 이상의 BCG 투여 및 유지요법 후에도 T1G3로 재발하는 경우에는 방광전적출술을 심각히 고려해야 한다. 이 경우 다른 약제 주입을 재차 시도하여 어떻게 좋은 결과를 유도할 수 있지 않을까 기대하는 것은 바람직하지 않고, 오히려 적절한 방광적출술의 시기를 늦추는 결과를 초래할 수 있다. T1G3로 재발된 경우 항암제와 방사선을 병용하는 방광 보존요법은 아직 참고할 만한 자료가 없다. BCG 후에 단독 재발한 CIS는 비교적 침윤성 암으로의 진행이 느리기 때문에 아직 연구단계에 있는 몇 가지 약물을 시도해 볼 수 있다. BCG 이후 재발한 CIS 환자들 중 최고 50%에서 반응을 나타낸 약물들로는 alpha-interferon, keyhole limpet hemocyanin, bropiramine 등이 해당된다.

Radical cystectomy

고위험군의 진행을 예측할 수 있는 명확한 지표가 없으며 보존적 치료가 실패할 경우를 예측할 수 없으므로 일부에서는 조기에 근치적 방광적출술을 시행하는 것을 주장하였다. 조기 방광적출술을 주장하는 배경은 다음과 같다.
 ① 병리학적 병기상승: 여러 연구들에 의하면 방광적출술 후 병기상승은 대략 34-62%로 알려져 있으며 이는 방사선 검사의 한계와 TUR조직에 근육층이 포함되지 않은 경우가 적지 않다는 것이 그 이유가 될 수 있다.⁵⁴

- ② 방광내 치료의 불응성: 장기간 효과에 대한 한계점
- ③ 방광적출술 후의 우수한 장기 생존율
- ④ 동소성 방광대치술에 의한 환자의 삶의 질 향상: orthotopic lower urinary tract reconstruction, nerve-sparing technique
- ⑤ 종양의 정확한 병리학적인 병기결정을 할 수 있다는 점이 그 배경이다.

조기 방광적출술의 적절한 대상을 살펴보면 크게 고위험군 환자들이 모두 포함될 수 있지만 특히 T1이 재발하거나 새로이 발생할 경우, 새로이 발견되거나 지속되는 CIS, 방광경부와 같이 TUR이 용이하지 않은 부위의 종양, prostatic ducts 또는 stroma에 있는 TCC, 근육층을 침범한 경우 등이 일반적인 적응증이 되고 있다.⁵⁵

Herr 등⁵⁶은 307명의 고위험 표재성 방광암 환자에서 전향적 연구로 치료에 반응하지 않는 표재성 방광암의 경우 조기(TUR 후 2년 이전)에 방광적출술을 시행하였을 때는 92%가 생존하였지만 2년 이후에 방광적출술을 시행할 경우에는 56%만이 생존하였다고 보고하였으며 조기에 방광적출술을 시행할 것을 주장하였다.

사실 표재성 방광암에서 방광적출술과 요로전환술을 시행해야 한다는 것은 의사나 환자 모두에게 매우 부담스러운 일이다. 또한 방광적출술을 시행한다고 해서 요로내 어는 부위이건 생길 수 있는 요로상피암의 발생을 막을 수 없고, 또한 이미 방광 밖으로 확산되어 있을지 모르는 subclin-

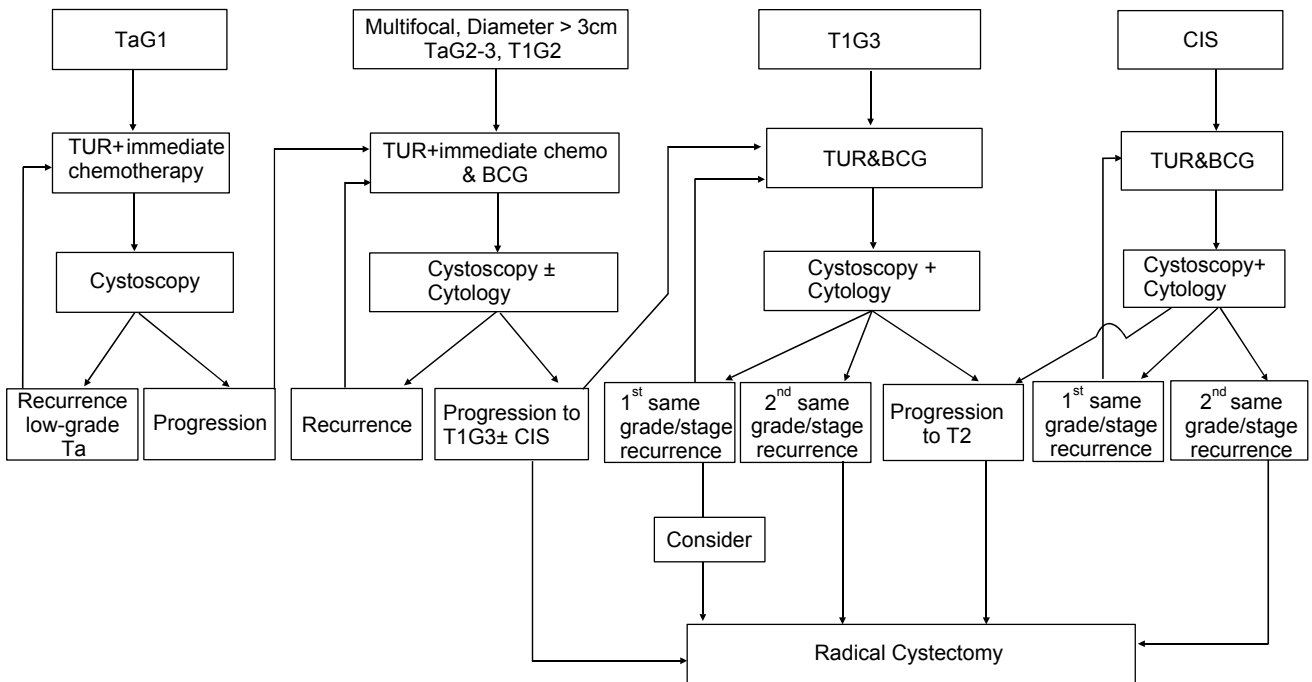


Fig. 1. Followup and therapeutic flow chart of transitional cell carcinoma in stages Ta, T1 and carcinoma in situ (J Urol 2002 April; 167(4):1573-1583)

ical metastasis를 제거해 줄 수도 없는 것이다. 더구나 현재로서는 적절한 대상을 조기에 선별해 치료할 수 있는 쓸만한 표식자도 개발되어 있지 않다. 그러나 방광적출술을 피해 방광보존을 시도한다 하더라도 아직까지 참고할 만한 마땅한 자료도 없는 실정이며 또한 현실적으로 T1G3의 경우 BCG를 주입한다 하더라도 25% 이상에서 조절이 안 된다는 점도 적절한 적응증이 된다면 조기에 방광적출술을 시행하는 것도 고려해 보아야 할 점으로 생각된다. 각자의 견해에 따라 차이는 있으나 아래는 T1G3에서 방광적출술의 적응증이 될 수 있다고 생각되는 경우들을 정리한 것이다.

1. 내시경적 절제시 완전절제가 불가능한 경우
2. 1차 절제 후 6개월 이상 적절한 BCG 치료에도 불구하고 T1G3로 재발된 경우
3. 충분한 BCG 치료 후에도 CIS가 재발된 경우
4. Prostatic urethra, prostate duct나 stroma에 지속적인 CIS나 종양재발을 보이는 경우
5. Non functioning bladder에 지속적인 종양이 보일 때
6. BCG에 심한 부작용을 보여 더 이상 지속할 수 없는 경우

이를 정리하면 T1G3와 같은 고위험의 표재성 방광암은 영상검사에서 수신증이나 주위조직 침범의 소견이 보이는 경우에는 TUR을 다시 시행하지 않고 조기에 근치적 방광적출술을 시행해야 할 것으로 판단된다. 근육층이 절제된 조직 내에 포함되지 않았을 경우에는 반복 TUR을 시행하고 그 결과에 따라 잔존종양이 없는 경우나 표재성 종양이 있는 경우에는 방광내 BCG 치료를 시행하고, 반면에 병기상승이 있는 경우에는 근치적 방광적출술을 시행하여야 한다(Fig. 1)

예후 추정을 위한 생물학적 표식자의 적용

Ploidy status가 tumor grade에 비해 tumor behavior에 대한 예측을 하는데 추가적인 정보를 제공하거나 grade를 대신 하지는 못한다. 가용한 종양지표로서 표재성 방광암에 있어서 p53의 존재 여부는 BCG에 대한 반응의 예측인자가 되지 못하지만 BCG 투여 후에 p53 양성인 CIS 또는 Ta/T1 tumor는 p53 음성인 종양보다 예후가 좋지 않다는 보고는 있다. 그러나 전향적인 연구가 시행되지 않은 상황에서 이를 이용한 임상적인 결정은 이른 감이 있다.

결 론

고위험 방광종양군에 속하는 환자들은 TURB만 시행한 경우 3-5년 간의 추적에서 약 40-70%까지 재발을 보이며, 또한 20-40%에서는 진행을 나타낸다. 특히 가장 위험한 군

으로 간주되는 T1G3의 경우 종양의 진행이 거의 50%에 육박함을 볼 수 있다. 따라서 이를 효과적으로 치료하기 위해서는 보다 체계적인 환자 관리가 필요하다고 생각된다. 현재로서는 BCG 주입 등 가용한 방법을 이용한 재발 및 진행의 방지가 고위험 표재성 방광종양의 관리에 절대적으로 필요하며, 보다 향상된 결과를 얻기 위한 더욱 많은 연구가 요구된다고 하겠다.

REFERENCES

1. Cookson MS, Herr HW, Zhang ZF, Soloway S, Sogani PC, Fair WR. The treated history of high risk superficial bladder cancer: 15-yr outcome. J Urol 1997;158:62-7
2. Solsona E, Iborra I, Dumont R, Rubio-Briones J, Casanova J, Almenar S. The 3-month clinical response to intravesical therapy as a predictive factor for progression in patients with high risk superficial bladder cancer. J Urol 2000;164:685-9
3. Hasui Y, Osada Y, Kitada S, Nishi S. Significance of invasion to the muscularis mucosae on the progression of superficial bladder cancer. Urology 1994;43:782-6
4. Holmang S, Hedelin H, Anderstrom C, Hoimberg E, Johansson SL. the importance of the depth of invasion in stage T1 bladder carcinoma: a prospective cohort study. J Urol 1997;157:800-3
5. Van Der Meijden A, Sylvester R, Collette L, Bono A, Ten Kate F. The role and impact of pathology review on stage and grade assessment of stages Ta and T1 bladder tumors; a combined analysis of 5 European Organization for Research and Treatment of Cancer trials. J Urol 2000;164:1533-7
6. Chevillet JC, Dundore PA, Bostwick DG, Inder MM, Batts KP, Sebo TJ, et al. Transitional cell carcinoma of the prostate: clinicopathologic study of 50 cases. Cancer 1998;82:703-7
7. Johnson DE, Hogan JM, Ayala AG. Transitional cell carcinoma of the prostate. A clinical morphological study. Cancer 1972; 29:287-93
8. Heney NM, Ahmed S, Flanagan MJ, Frable W, Corder MP, Hafemann MD, et al. Superficial bladder cancer: progression and recurrence. J Urol 1983;130:1083-6
9. Jakse G, Loidl W, Seeber G, Hofstadter F. Stage T1, grade 3 transitional cell carcinoma of the bladder: an unfavorable tumor? J Urol 1987;137:39-43
10. Pauwels RP, Schapers RF, Smeets AW, Debruyne FM, Geraedts JP. Grading in superficial bladder cancer: (1). Morphological criteria. Br J Urol 1988;61:129-34
11. Abel PD, Hall RR, Williams G. Should pT1 transitional cell cancers of the bladder be classified as superficial? Br J Urol 1988;62:235-9
12. Sarkis AS, Dalbagni G, Cordon-Cardo C, Zhang ZF, Sheinfeld J, Fair WR, et al. Nuclear overexpression of p53 protein in transitional cell bladder carcinoma: a marker for disease progression. J Natl Cancer Inst 1993;85:53-9

13. Holmang S, Hedelin H, Anderstrom C, Jihansson SL. The relationship among multiple recurrences, progression and prognosis of patients with stages Ta and T1 transitional cell cancer of the bladder followed for at least 20 years. *J Urol* 1995;153:1823-6
14. Holmang S, Hedelin H, Anderstrom C, holmberg E, Johansson SL. The importance of the depth of invasion in stage T1 bladder carcinoma: a prospective cohort study. *J Urol* 1997;157:800-3
15. Herr HW. Tumor progression and survival in patients with T1G3 bladder tumours: 15-year outcome. *Br J Urol* 1997;80:762-5.
16. Smith JA Jr, Labasky RF, Cockett AT, Fracchia JA, Montie JE, Rowland RG. Bladder cancer clinical guidelines panel summary report on the management of nonmuscle invasive bladder cancer (stages Ta, T1 and Tis). American Urological Association. *J urol* 1999;162:697-701
17. Duque JL, Loughlin KR. An overview of the treatment of superficial bladder cancer. Intravesical chemotherapy. *Urol clin North Am* 2000;27:125-35
18. Koontz WW Jr, Prout GR Jr, Smith W, Frable WJ, Minnis JE. The use of intravesical thio-tepa in the management of non-invasive carcinoma of the bladder. *J Urol* 1981;125:307-12
19. Schulman CC, Robinson M, Denis L, Smith P, Viggiano G, de Pauw M, et al. prophylactic chemotherapy of superficial transitional cell bladder carcinoma: an EORTC randomized trial comparing thiotepa, and epipodophyllotoxin (VM 26) and transurethral resection alone. *Eur Urol* 1982;8:207-12
20. Zincke 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;129:505-9
21. 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
22. The effect of intravesical thiotepa on the recurrence rate of newly diagnosed superficial bladder cancer: an MRC study. medical Research Council Working Party on Urological Cancer. *Br J Urol* 1985;57:680-5
23. Zincke H, Utz DC, Taylor WF, 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; 129:505-9
24. 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:S91-6
25. Kurth K, Tunn U, Ay R, Schroder FH, Pavone-Macaluso M, Debruyne F, et al. Adjuvant chemotherapy of superficial transitional cell carcinoma: long-term results of a European Organization for Research and Treatment of Cancer randomized trial comparing doxorubicin, ethoglucid and transurethral resection alone. *J Urol* 1997;158:378-84
26. Ali-El-Dein B, el-Baz M, Aly AN, Shamaa S, Ashamalla A. Intravesical epirubicin versus doxorubicin for superficial bladder tumors (stages pTa and pT1): a randomized prospective study. *J Urol* 1997;158:68-73
27. Rubben H, Lutzeyer W, Fischer N, Deutz F, Lagrange W, Giani G. Natural history and treatment of low and high risk superficial bladder tumors. *J Urol* 1988;139:283-5
28. 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
29. Kim HH, Lee CW. Intravesical mitomycin C instillation as a prophylactic treatment of superficial bladder tumor. *J Urol* 1989;141:1337-40
30. Rubben H, Graf-Dobberstein C, Ostwald R. Prospective randomized study of adjuvant therapy after complete resection of superficial bladder cancer: mitomycin C vs BCG Connaught vs TUR alone. In: Immunotherapy of Urological Tumors. Edited by J. B. deKernion and E. mazema. New York: Churchill Livingstone; 1990;27
31. Krege S, Giani G, Meyer R, Otto T and Participating clinics. 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. *Participating Clinics. J Urol* 1996; 156:962-6
32. Tolley DA, Parmar MKB, Grigor KM. The medical research council superficial bladder cancer working party. The effect of intravesical mitomycin on recurrence of newly diagnosed superficial bladder cancer. a further report with 7 years of followup. *J Urol* 1996;155:1233-8
33. Cookson MS, Sarosdy MF. Management of stage T1 superficial bladder cancer with intravesical bacillus calmette-Guerin therapy. *J Urol* 1992;148:797-801
34. Hurle R, Losa A, Manzetti A, Lembo A. Intravesical bacille Calmette-Guerin in stage T1 grade 3 bladder cancer therapy: a 7-year follow-up. *Urol* 1999;54:258-63
35. Malmström PU, Wijkström H, Lundholm C, Wester K, Busch C, Norlen BJ, et al. 5-year follow-up of a randomized prospective study comparing mitomycin C and bacillus Calmette-Guerin in patients with superficial bladder carcinoma. Swedish-Norwegian Bladder Cancer Study Group. *J Urol* 1999;161: 1124-7
36. Lamm DL, Blumenstein BA, Crissman JD, Montie JE, Goteesman JE, Lowe BA, et al. Maintenance BCG therapy for recurrent Ta, T1 and CIS TCCa of the bladder: a randomized southwest oncology group study. *J Urol* 2000;163:1124-9
37. Husdon MA, Ratliff TL, Gillen DP, Haaff EO, Dresner SM, Catalona WJ. single course vs maintenance BCG for super-

- ficial bladder tumors: a prospective, randomized trial. *J Urol* 1987;138:295-8
38. Pfister C, Flaman JM, Dunet F, Grise P, Frebourg T. p53 mutation in bladder tumors inactivate the transactivation of the p21 and Bax genes, and have a predictive value for the clinical outcome after bacillus Calmette-Guerin therapy. *J Urol* 1999; 162:69-73
 39. Lamm DL. Bacillus Calmette-Guerin immunotherapy for bladder cancer. *J urol* 1985;134:40-3
 40. Herr HW, Pinsky CM, Whitmore WF Jr, Sogani PG, Oettgen HF, Melamed MR. Experience with intravesical bacillus Calmette-Guerin therapy of superficial bladder tumors. *Urology* 1985;25:119-23
 41. Rubben H, Lutzeyer W, Fischer N, Deutz F, Lagrange W, Giani G. Natural history and treatment of low and high risk superficial bladder tumors. *J Urol* 1988;139:283-5
 42. Pagano F, Bassi P, Milani C, Meneghini A, Maruzzi D, Garboglio Al. A low dose bacillus Calmette-Guerin regimen in superficial bladder cancer therapy: is it effective? *J Urol* 1991;146:32-5
 43. Melekos MD, Chionis H, Pantazakos A, 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
 44. Shelley MD, Court JB, Kynaston H, Wilt TJ, Fish RG, Mason M. intravesical bacillus Calmette-Guerin in Ta and T1 bladder cancer (Cochrane Review). *Cochrane Database Syst Rev* 2000; 4: CD001986
 45. Cookson MS, Sarosdy MF. Management of stage T1 superficial bladder cancer with intravesical bacillus Calmette-Guerin therapy. *J Urol* 1992;148:797-801
 46. Eure GR, Cundiff MR, Schellhammer PF. Bacillus Calmette-Guerin therapy for high risk stage T1 superficial bladder cancer. *J Urol* 1992;147:376-9
 47. Pansadaro V, Emiliozzi P, Defidio L, Donadio D, Florio, A, Maurelli S, et al. Bacillus Calmette-Guerin in the treatment of stage T1 grade 3 transitional cell carcinoma of the bladder: long-term results. *J Urol* 1995;154:2054-8
 48. Serretta V, Piazza S, Pavone C, Piazza B, Pavone-macaluso M. Results of conservative treatment (transurethral resection plus adjuvant intravesical chemotherapy) in patients with primary T1, G3 transitional cell carcinoma of the bladder. *Urology* 1996;47:647-51
 49. Zhang GK, Uke ET, Sharer WC, Borkon WD, Bernstein SM. Reassessment of conservative management for stage T1N0M0 transitional cell carcinoma of the bladder. *J Urol* 1996;155: 1907-9
 50. Herr HW. Tumor progression and survival in patients with T1G3 bladder tumours: 15-year outcome. *Br J Urol* 1997;80: 762-5
 51. Leuret T, Becette V, Barbagelatta M, Jean-marie H, Gaudez F, Bare P, et al. Correlation between p53 over expression and reponse to Bacillus Calmette-Guerin therapy in a high risk select population of patients with T1G3 bladder cancer. *J Urol* 1998;159:788-91
 52. Gohji K, Nomi M, Okamoto M, Takenaka A, Hara I, Okada H, et al. Conservative therapy for stage T1b, grade 3 transitional cell carcinoma of the bladder. *Urology* 1999;53:308-13
 53. Hurler R, Losa A, Manzetti A, Lembo A. Intravesical bacille Calmette-Guerin in stage T1 grade 3 bladder cancer therapy: a 7-year follow-up. *Urology* 1999;54:258-63
 54. Freeman JA, Esrig D, Stein JP, Simoneau AR, Skinner EC, Chen SC, et al. Radical cystectomy for high risk patients with superficial bladder cancer in the era of orthotopic urinary reconstruction. *Cancer* 1995;76:833-9
 55. Soloway MS, Sofer M, Vaidya Al. Contemporary management of stage T1 TCCa of the bladder. *J Urol* 2002;167:1573-83
 56. Herr HW, Sogany PC. Does early cystectomy improve the survival of patients with high risk superficial bladder tumors? *J Urol* 2001;166:1296-9