



Bacillus Calmette-Guérin 부족 시 고위험 비근침윤성방광암의 치료 대안

¹고려대학교 의과대학 고려대학교 안산병원 비뇨의학과, ²대구파티마병원 비뇨의학과

유정완¹ · 김연주² · 태범식¹ · 박재영¹

Therapeutic Options in High-Risk Nonmuscle Invasive Bladder Cancer During the Shortage of Bacillus Calmette-Guérin

Jeongwan Yoo¹, Yeon Joo Kim², Bum Sik Tae¹, Jae Young Park¹

¹Department of Urology, Korea University Ansan Hospital, Korea University College of Medicine, Seoul, Korea

²Department of Urology, Daegu Fatima Hospital, Daegu, Korea

Bladder cancer is the second most common malignant tumor of the urinary tract and is the seventh most common cancer among men worldwide and 17th among women. Seventy to eighty percent of bladder cancers are nonmuscle invasive bladder cancer (NMIBC) at the first diagnosis, and about 20%–25% of patients progress to invasive bladder cancer. According to the EORTC (European Organisation for Research and Treatment of Cancer) risk classification study, patients with high-risk NMIBC (T1, high grade/G3, carcinoma *in situ*) have a 5-year recur risk of up to 80% and a 50% chance of advance. Treatment options for high-risk NMIBC recommend Bacillus Calmette-Guérin (BCG) intrabla dder infusion therapy after transurethral resection of bladder tumor, and intrathecal bladder chemotherapy such as mitomycin C or epirubicin, or early radical bladder resection may also be considered in recurrent high-risk patients. Among them, BCG intrathecal bladder infusion therapy has been demonstrated to reduce progression to myco invasive disease and has been used as a primary treatment for high risk NMIBC patients. BCG intrathecal infusion therapy reported that less than 10%–20% of patients in the responding group developed myo invasive disease, while 66% of the patients in the poor response group developed myo invasive disease. However, because BCG is made from *Mycobacterium bovis*, mass production is difficult due to a number of factors, such as the strength, quality, purity, and potency of BCG vaccines that pharmaceutical companies need to control. Most of all, BCG vaccines are prone to bacterial contamination due to long incubation periods and expensive specialized equipment. These factors eventually led to the closure of the Sanofi Institute for BCG vaccines in 2012, which continues the difficulties Merck has faced due to the lack of BCG supplies. Because BCG is a generic drug, the 2003 Medicare Modernization Act limited costs by up to 6% above the Medicare average selling price. Therefore, in 2016, Sanofi did not find any party to continue BCG's manufacturing technology and acquire the company, as a result, it announced that it will stop production in the United States, Canada, the United Kingdom, and France. In this article, we will discuss how to treat high-risk NMIBC patients under these BCG deficiencies, along with some of the treatment options that can be implemented in cases of drug shortage. (Korean J Urol Oncol 2020;18:73-77)

Key Words: BCG vaccine · Urinary bladder neoplasms · Intravesical administration

Received November 11, 2019, Revised December 31, 2019, Accepted January 2, 2020

Corresponding Author: Jae Young Park

Department of Urology, Korea University Ansan Hospital, Korea University College of Medicine, 123 Jeokgeum-ro, Danwon-gu, Ansan 15355, Korea

E-mail: jaeyoungpark@korea.ac.kr, Tel: +82-31-412-7622, Fax: +82-31-412-5802, ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6664-6846>

· This research was supported by Basic Science Research Program through the National Research Foundation of Korea (NRF) funded by the Ministry of Science, ICT & Future Planning (2017R1A2B4005876).



This is an Open Access article distributed under the terms of the Creative Commons Attribution Non-Commercial License (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc/4.0/>) which permits unrestricted non-commercial use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original work is properly cited.

2020 © Copyright The Korean Urological Oncology Society and The Korean Prostate Society. All Rights Reserved.

서 론

방광암은 비뇨기계 종양 중 두 번째로 흔하게 발생하는 악성 종양이며 전세계의 암 중 남성에게는 7번째로, 여성에게는 17번째로 흔한 발병률을 보이고 있다.¹ 방광암의 70%-80%는 첫 진단 시 비근침윤성방광암(nonmuscle invasive bladder cancer, NMIBC)이며 약 20%-25%의 환자들이 근침윤성방광암으로 진행한다.² European Organisation for Research and Treatment of Cancer (EORTC) risk classification 연구에 따르면 고위험 NMIBC (T1, high grade/G3, carcinoma *in situ*) 환자는 5년 재발 위험이 최대 80%, 병기 진행의 확률은 최대 50%까지 이르는 것으로 보고되고 있다.³

고위험 NMIBC에 대한 치료 옵션에는 경요도적 방광종양 절제술 (transurethral resection of bladder tumor, TURBT) 후 Bacillus Calmette-Guérin (BCG) 방광 내 주입 요법이 권장되며, mitomycin C 또는 epirubicin 등의 방광 내 항암제 주입 요법, 또는 재발성 고위험 환자군에서는 조기 근치적 방광절제술도 고려할 수 있다.⁴ 그 중 BCG 방광 내 주입 요법은 근침윤성질환으로의 진행을 감소시키는 것으로 입증되었으며, 고위험 NMIBC 환자들에게 1차 치료제로 사용되어졌다. BCG 방광 내 주입 요법은 반응이 좋은 그룹의 경우 10%-20% 미만의 환자들이 근침윤성질환으로 발전되는 반면에, 반응이 좋지 않은 그룹의 경우 66% 환자들이 근침윤성질환으로 발전되는 것으로 보고된 바 있다.⁵

하지만 BCG는 *Mycobacterium bovis*에서 만들기 때문에 제약회사가 제어해야 할 BCG 백신의 강도, 품질, 순도 및 효능 등의 여러가지 요소들로 인해 대량생산이 어렵다. 무엇보다도 BCG 백신은 인큐베이션 기간이 길고 전문 장비가 비싸 세균 오염이 발생되기 쉽다.⁶ 이러한 요소들은 결국 2012년 BCG 백신 Sanofi 연구소의 폐쇄로 이어졌으며, 이로 인한 BCG 공급의 부족으로 Merck 회사가 겪은 어려움이 지금까지 이어오고 있다. BCG는 제네릭 의약품이므로 2003년 Medicare Modernization Act는 메디케어 평균 판매 가격보다 최대 6%까지 비용을 제한하였다. 따라서 2016년에 Sanofi는 BCG의 제조 기술 지속 및 회사를 인수할 당사자를 찾지 못했으며, 이에 인해 미국, 캐나다, 영국 및 프랑스에서의 생산을 중단한다고 발표하였다.⁷ 이 원고에서는 이러한 BCG 부족 현상 하에서 어떻게 고위험 NMIBC 환자들을 치료할 것인지와 함께 약물 부족 시 시행할 수 있는 치료 대안들이 어떠한 것들이 있는지 정리하고자 한다.

BCG의 용량 및 투여 기간을 조정하는 방법

이전 메타분석에 따른 결과 및 Level 1 evidence에 따라 TURBT를 단독으로 시행하는 것에 비해 방광 내 주입 요법을 시행하는 것이 NMIBC 환자들의 재발을 줄이는 것으로 알려져 있다. 특히 BCG (유지요법 포함)를 다른 치료법 (TURBT 단독, TURBT 및 기타 면역 요법)과 비교하는 24개의 무작위대조군연구에서 4,800명 이상의 대상자에 대한 EORTC-GUCG 분석 결과, 방광 내 BCG 주입 유지요법은 NMIBC의 진행 확률을 27%로 낮추는 것으로 나타났다.⁸ 특히 고위험도 NMIBC 연구에서 BCG를 주입하는 것이 방광 내 mitomycin C 단독, 방광 내 epirubicin 단독 또는 epirubicin과 interferon의 병용 주입요법에 비해 재발률에 있어서 우월하다고 밝혀졌다.^{9,10} 따라서 재발 위험이 높은 NMIBC 환자에서 1년 이상 BCG 유지 요법을 시행하는 것이 재발 방지를 위한 다른 화학 요법보다 효과적임을 시사하였다. 아직까지 BCG 유지요법에 대한 정확한 스케줄은 정해져 있지는 않지만, BCG induction 시행 후 3, 6, 12 개월에 매주 3회 BCG 방광 내 주입을 시행하는 스케줄이 BCG 유지요법에 대한 임상 시험에서 흔하게 사용되는 방법이라고 할 수 있다.^{4,11}

하지만 최근 BCG가 제한적으로 공급되고 있으므로, 줄어들고 있는 예비품의 적절한 분배가 필요하다. 이미 치료 중인 환자의 경우 방광의 상피내암(carcinoma *in situ*, CIS)이 없는 환자에서 1년 후에 BCG 유지 치료를 중단하는 것을 고려할 수 있다. 또한 CIS가 있는 환자의 경우에는 유지요법을 용량을 1/3로 줄이고 3년까지 BCG 유지요법을 시행하는 것을 고려할 수 있다. 초고위험도 환자에서 재발 위험이 더 높을 수 있지만 이러한 용량 조절은 종양의 무진행 생존율에서는 큰 차이가 없는 것으로 알려졌다.¹²

이에 대해 National Comprehensive Cancer Network (NCCN) 패널에서는 BCG 공급이 부족할 때에는 1/3 혹은 1/2 용량으로 BCG Induction 하는 것을 고려할 수 있으며, BCG 유지요법도 1/3 혹은 1/2 용량으로 시행할 수 있다고 하였다.¹³

MITOMYCIN C

Mitomycin C (MMC)의 방광 내 주입 유지요법은 중간 및 고위험 NMIBC에서 재발 위험을 감소시키는 것으로 나타났다지만 BCG만큼 효과적이지는 않는 것으로 알려져 있다. 방광 내 MMC 요법과 BCG 요법의 비교 임상시험은 환자군들이 동일하지 않다는 점과 각기 다른 방광 내 약물주

입 스케줄로 인해서 그 우열 여부를 정확히 파악하기가 힘들다는 한계점이 있다. 그 중 대표적인 연구 중 하나로서 Rintala는 재발성 Ta/T1G1-3 방광암 또는 CIS 환자 109명을 대상으로 4주 동안 BCG를 매주 주입 후 2달에 1번씩 1년까지 주입하는 일정을 사용한 무작위대조군연구에서 2년 추적 결과 97%의 완전 관해율을 보였다고 보고한 바 있다. 동일한 일정을 사용한 MMC 유지요법은 완전 관해율이 70%였다.¹⁴ 469명의 고위험 NMIBC 환자들을 대상으로 한 SWOG (Southwest Oncology Group) 연구에서는 무재발 생존율이 BCG 그룹에게 유의하게 높았으나, 무진행생존율에서는 양 군 간에 큰 차이가 없었다.¹⁵ Malmström 등¹⁶의 다른 연구에서는 다발성 또는 재발성 Ta/T1G1-2 또는 CIS 또는 T1G3 환자 126명을 BCG 유지군 또는 MMC 유지군으로 무작위 배정하였다. 이 연구에서는 5년간 무재발생존율이 BCG 군은 47%, MMC군 34%로 두 군 간 유의한 차이를 보였으나, 무진행생존율에서는 차이가 없었다.

이러한 9개의 무작위대조군연구를 대상으로 총 2,800여 명의 NMIBC 환자들을 메타분석하였을 때 BCG 유지요법은 MMC 유지요법에 비해 32%의 재발위험도를 낮추는 것으로 나타났으나, BCG 유지요법을 시행하지 않는 경우에는 MMC 유지군에 비해 재발 위험도가 28% 높은 것으로 나타났다. 하지만 전반적 생존율, 무진행생존율, 암특이 생존율에는 차이가 없었다.⁴ 이는 결국 BCG 유지요법이 MMC에 비해 우월한 효과를 보이지만, MMC 유지요법 또한 고위험 NMIBC 환자들에게 재발을 막는 효과가 있음을 나타낸다. 이러한 이유로 MMC의 induction에 이은 유지요법은 BCG가 부족한 시기에 고위험군 NMIBC 환자들에게 BCG 방광 내 주입요법의 대안이 될 수 있다.

GEMCITABINE

Gemcitabine 방광 내 주입요법의 효능에 대한 코크란 리뷰는 700명이 넘는 환자를 대상으로 한 6건의 임상 시험을 대상으로 분석하였으나, 환자들의 heterogeneity로 인해 직접적인 비교는 불가능 하였다.¹⁷ CIS가 없는 Ta-T1 환자들을 대상으로 하였을 때, gemcitabine은 BCG에 비해 비슷한 30%와 25%의 재발률을 보였으며, 전반적인 무진행생존율은 비슷하였다. 다른 고위험 환자들을 대상으로 분석하였을 때에는 gemcitabine은 53.1%로 28.1%의 BCG에 비해 재발률이 높은 것으로 나타났으며, 재발 기간 또한 25.5개월 대 39.4개월로 유의하게 짧았다. 마지막으로 BCG 초기 치료에 실패한 고위험군 환자들을 대상으로 분석하였을 때에는 52.5% 대 87.5%로 낮은 재발률을 보였으며 3.9개월 대 3.1개월의 재발 기간을 보였다. BCG와 비교하였을 때 gemci-

tabine은 중등도 환자들에게는 비슷한 재발률을 보였으나, 고위험 환자들에게는 효과가 적었으며, BCG 불응성 환자들에게는 좋은 효과를 보였다.

이에 NCCN 가이드라인에서는 BCG 공급이 부족할 시 gemcitabine 방광 내 주입요법을 고려할 수 있다고 권고한 바 있다. 한국에서는 최근 건강보험심사평가원이 NMIBC 환자들에게 gemcitabine 방광 내 주입요법에 대한 허가초과 항암요법 사용을 승인하였다. 2018년도 7월에 개정된 허가초과항암요법의 사용 기준에 따라 한 기관에서 승인을 받은 경우, 타 기관에서는 다학제적 위원회를 거쳐 건강보험심사평가원에 신청한 후부터 항암제 사용이 환자부담 100%로 가능하다. Gemcitabine 방광 내 주입요법은 2019년도 5월 15일부터 사용이 가능하게 되었으며 기관 내 다학제 위원회 승인 결정을 받은 후 기인정요법 서식과 가이드라인 및 근거자료를 건강보험심사평가원에 제출하여 신고한 후 사용할 수 있다.

OTHER INTRAVESICAL CHEMOTHERAPIES

NMIBC에서 재발을 막기 위한 여러가지 약제를 대상으로 하는 임상시험들이 이루어지고 있다. 이 중 대표적인 약제들은 epirubicin, docetaxel, interferon alpha, thiotepa, Immune checkpoint inhibitor 등이 있다. Chou 등¹⁸이 시행한 메타분석에서는 TURBT 단독 요법에 비해 BCG, MMC, doxorubicin, epirubicin은 방광암 재발 위험을 20%-44% 감소시키는 것으로 나타났다. 하지만 타 약제 및 BCG 등은 암특이 생존율을 낮추지는 못했다. 먼저 epirubicin은 BCG와 비교한 무작위대조군연구에서 BCG가 T1 및 CIS 모두에서 방광암 재발의 위험을 낮추지만 진행의 위험도를 낮추지는 못하였다.^{19,20} 또한 doxorubicin과 pirarubicin과 같은 안트라사이클린 계열 약제 또한 주로 단기 추적 관찰에서 질병 재발을 줄이기 위해 사용될 수 있음을 보고하였다. 이 중에서는 epirubicin이 doxorubicin과의 비교 연구에서 방광암 재발의 위험도를 낮추었으나 방광암 진행의 위험도를 낮추지는 못하였다.²¹ 또한, Alkylating agent인 thiotepa의 방광 주입요법은 TURBT만 시행하는 것에 비해 방광암의 재발과 진행의 위험도를 낮추지 못하였다. 하지만 메타분석은 각 약제에 대한 regimen이 통일되지 않았다는 점과 더불어 질병군의 heterogeneity로 인해 유의한 결과를 도출하지 못하다고 분석하였다.^{22,23} 이와 더불어, 최근에 immune checkpoint inhibitor인 PD-1 과 PL-L1의 보조적 치료로서의 유용성에 대한 연구가 진행되고 있으나, 아직 효용 가능한 결과는 도출되지 않았다.^{24,25} 여전히 BCG 방광 내 주입요법은 질병 재발의 위험을 낮추는 데에 있어서 여러 다른 항암제

주입 요법보다 효과가 있는 것으로 나타났지만, 최적의 보조 치료가 아직 명확하지 않기 때문에 질병 재발의 위험성을 낮추기 위한 보조 치료법으로서 BCG 공급 부족 기간에 고려해 볼 수 있는 방법으로 생각한다.

EARLY RADICAL CYSTECTOMY

고위험 NMIBC는 TURBT와 BCG 방광 내 주입요법으로 적절한 치료를 받았음에도 불구하고 약 20%에서 근침윤성 방광암으로 발전한다. 조기 근치적방광절제술(early radical cystectomy)은 좋은 종양학적 성적을 보이고 있으나 모든 고위험 환자가 근치적방광절제술을 받는다면 50%의 환자들이 과잉치료를 받게 된다는 연구 결과가 있다.²⁶ 여러 무작위대조군연구를 바탕으로 한 메타 분석에 따르면 BCG는 다른 화학 요법 제제와 비교하여 단기 및 장기 치료 실패 및 질병 진행 위험을 감소시킨다고 알려져 있다.⁹ 하지만 BCG가 없는 경우 즉각적인 근치적방광절제술이 환자들에게는 가장 효과적인 옵션 중 하나이다. 만일 열등한 효능을 가진 다른 방광 주입요법을 사용한다면 환자의 질병 진행 위험도가 증가할 것이다. 또한 이러한 환자들은 첫 TURBT 시 T2 환자와 비교하여 oncologic outcome이 더 나쁜 것으로 판명되었다.²⁷ 하지만 근치적방광절제술은 환자의 삶의 질에 상당한 영향을 주기 때문에 그 시행 여부를 결정하기가 쉽지는 않다. 그럼에도 불구하고 BCG가 부족할 때는 근치적 방광절제술을 고려해야 하며, BCG가 부족하지 않은 경우에서도 lymphovascular invasion, variant pathology 등의 질병 진행의 위험이 높은 환자는 근치적방광절제술을 고려해야 한다. NCCN 패널들은 이 같은 evidence들을 바탕으로 BCG 부족 시 고위험 NMIBC의 경우에는 조기 근치적방광절제술을 고려할 것을 권유하고 있다.

결 론

경제적인, 산업적인, 법규적인 이유들로 인해 전세계적으로 BCG 공급 부족 사태가 발생하였다. 고위험 NMIBC의 치료에서 TURBT 후 BCG 방광 내 주입요법을 시행하는 것이 필수적인데, BCG 공급이 부족한 상황에서 이를 극복할 수 있는 방법으로는 (1) BCG의 용량을 1/3-1/2으로 줄이고 유지요법의 기간도 1년으로 줄이는 방법, (2) 방광 내 mitomycin C 주입, (3) 방광 내 gemcitabine 주입, (4) 그 외 다른 약제의 방광 내 주입, (5) 조기 근치적방광절제술 등이 가능할 것이다. 하지만, 여러 고위험 NMIBC의 연구에서 BCG 방광 내 주입요법의 효과가 가장 우수한 것으로 보고되고 있는 만큼, 현재의 BCG 공급 부족을 해결할 수

있는 규제 개혁 업체에 대한 정책적, 재정적 지원, 약품의 적정 수가 보장이 속히 시행되어야 할 것으로 생각한다.

이해관계(Conflict of Interest)

저자들은 이 논문과 관련하여 이해관계의 충돌이 없음을 명시합니다.

REFERENCES

1. Burger M, Catto JW, Dalbagni G, Grossman HB, Herr H, Karakiewicz P, et al. Epidemiology and risk factors of urothelial bladder cancer. *Eur Urol* 2013;63:234-41.
2. Chavan S, Bray F, Lortet-Tieulent J, Goodman M, Jemal A. International variations in bladder cancer incidence and mortality. *Eur Urol* 2014;66:59-73.
3. Sylvester RJ, van der Meijden AP, Oosterlinck W, Witjes JA, Bouffouix C, Denis L, et al. Predicting recurrence and progression in individual patients with stage Ta T1 bladder cancer using EORTC risk tables: a combined analysis of 2596 patients from seven EORTC trials. *Eur Urol* 2006;49:466-5; discussion 475-7.
4. Malmström PU, Sylvester RJ, Crawford DE, Friedrich M, Krege S, Rintala E, et al. An individual patient data meta-analysis of the long-term outcome of randomised studies comparing intravesical mitomycin C versus bacillus Calmette-Guérin for non-muscle-invasive bladder cancer. *Eur Urol* 2009;56:247-56.
5. 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.
6. Baylor NW. The regulatory evaluation of vaccines for human use. In: Thomas S, editor. *Vaccine design: methods and protocols*. Volume 2: vaccines for veterinary diseases. New York: Springer New York; 2016. p. 773-87.
7. Messing EM. The BCG Shortage. *Bladder Cancer* 2017;3:227-8.
8. Järvinen R, Kaasinen E, Sankila A, Rintala E; FinnBladder Group. Long-term efficacy of maintenance bacillus Calmette-Guérin versus maintenance mitomycin C instillation therapy in frequently recurrent TaT1 tumours without carcinoma in situ: a subgroup analysis of the prospective, randomised FinnBladder I study with a 20-year follow-up. *Eur Urol* 2009;56:260-5.
9. 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 clin-

- ical trials. *J Urol* 2002;168:1964-70.
10. Shang PF, Kwong J, Wang ZP, Tian J, Jiang L, Yang K, et al. Intravesical Bacillus Calmette-Guérin versus epirubicin for Ta and T1 bladder cancer. *Cochrane Database Syst Rev* 2011;(5):CD006885.
 11. Böhle A, Jocham D, Bock PR. Intravesical bacillus Calmette-Guerin versus mitomycin C for superficial bladder cancer: a formal meta-analysis of comparative studies on recurrence and toxicity. *J Urol* 2003;169:90-5.
 12. Oddens J, Brausi M, Sylvester R, Bono A, van de Beek C, van Andel G, et al. Final results of an EORTC-GU cancers group randomized study of maintenance bacillus Calmette-Guérin in intermediate- and high-risk Ta, T1 papillary carcinoma of the urinary bladder: one-third dose versus full dose and 1 year versus 3 years of maintenance. *Eur Urol* 2013;63:462-72.
 13. Spiess PE, Agarwal N, Bangs R, Boorjian SA, Buyyounouski MK, Clark PE, et al. Bladder Cancer, Version 5.2017, NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. *J Natl Compr Canc Netw* 2017;15:1240-67.
 14. Rintala E, Jauhiainen K, Alfthan O, Hansson E, Juusela H, Kanerva K, et al. Intravesical chemotherapy (mitomycin C) versus immunotherapy (bacillus Calmette-Guérin) in superficial bladder cancer. *Eur Urol* 1991;20:19-25.
 15. Lamm DL, Blumenstein BA, David Crawford E, Crissman JD, Lowe BA, Smith JA Jr, et al. Randomized intergroup comparison of bacillus calmette-guerin immunotherapy and mitomycin C chemotherapy prophylaxis in superficial transitional cell carcinoma of the bladder a southwest oncology group study. *Urol Oncol* 1995;1:119-26.
 16. Malmström PU, Wijkström H, Lundholm C, Wester K, Busch C, Norlén BJ. 5-year followup 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.
 17. Jones G, Cleves A, Wilt TJ, Mason M, Kynaston HG, Shelley M. Intravesical gemcitabine for non-muscle invasive bladder cancer. *Cochrane Database Syst Rev* 2012;1:CD009294.
 18. Chou R, Selph S, Buckley DI, Fu R, Griffin JC, Grusing S, et al. Intravesical therapy for the treatment of non-muscle invasive bladder cancer: a systematic review and meta-analysis. *J Urol* 2017;197:1189-99.
 19. Martínez-Piñeiro JA, Jiménez León J, Martínez-Piñeiro 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.
 20. 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-Guérin for transitional-cell carcinoma of the bladder. *N Engl J Med* 1991;325:1205-9.
 21. Hinotsu S, Akaza H, Ohashi Y, Kotake T. Intravesical chemotherapy for maximum prophylaxis of new early phase superficial bladder carcinoma treated by transurethral resection: a combined analysis of trials by the Japanese Urological Cancer Research Group using smoothed hazard function. *Cancer* 1999;86:1818-26.
 22. Shepherd AR, Shepherd E, Brook NR. Intravesical Bacillus Calmette-Guérin with interferon-alpha versus intravesical Bacillus Calmette-Guérin for treating non-muscle-invasive bladder cancer. *Cochrane Database Syst Rev* 2017;3:CD012112.
 23. Marttila T, Järvinen R, Liukkonen T, Rintala E, Boström P, Seppänen M, et al. Intravesical Bacillus Calmette-Guérin versus combination of epirubicin and interferon- α 2a in reducing recurrence of non-muscle-invasive bladder carcinoma: Finnbladder-6 Study. *Eur Urol* 2016;70:341-7.
 24. ClinicalTrials.gov. Study of pembrolizumab (MK-3475) in participants with high risk non-muscle invasive bladder cancer (MK-3475-057/KEYNOTE-057) [Internet]. Bethesda (MD): US National Library of Medicine; 2020 [updated 2020 Apr 17; cited 2018 Jun 7]. Available from: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02625961>.
 25. ClinicalTrials.gov. Atezolizumab in treating patients with recurrent BCG-unresponsive non-muscle invasive bladder cancer [Internet]. Bethesda (MD): US National Library of Medicine; 2020 [updated 2020 Apr 17; cited 2018 Jun 7]. Available from: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02844816>.
 26. D Andrea D, Abufaraj M, Susani M, Ristl R, Foerster B, Kimura S, et al. Accurate prediction of progression to muscle-invasive disease in patients with pT1G3 bladder cancer: a clinical decision-making tool. *Urol Oncol* 2018; 36:239.e1-7.
 27. Moschini M, Sharma V, Dell'oglio P, Cucchiara V, Gandaglia G, Cantiello F, et al. Comparing long-term outcomes of primary and progressive carcinoma invading bladder muscle after radical cystectomy. *BJU Int* 2016; 117:604-10.