방광암 환자의 개인 맞춤형 약물 개발의 접근법 제시

중앙대학교병원 비뇨의학과

설향숙 · 장인호

Approaches for Personalized Drug Development in Bladder Cancer Patients

Hyang Sook Seol, In Ho Chang

Department of Urology, Chung-Ang University Hospital, Chung-Ang University College of Medicine, Seoul, Korea

Bladder cancer, which affects the bladder mucosa, is the ninth most common disease worldwide. There are many types of cancerous tissue in the bladder. Most exhibit low malignancy, but their recurrence rate is higher in comparison to more malignant tissues. Only 10%–15% progress to invasive bladder cancer and metastasize to the lung, liver, and bone, which is significantly difficult to treat. The anticancer efficacy developed for the treatment of highly malignant bladder cancer does not equally apply to all patients, and the side effects vary. To solve this problem, studies have been conducted on various verification systems and patient-specific drug development. For example, an organ-on-a-chip model using patient cancer cells is being actively researched as an anticancer drug verification system. A study on screening anticancer drugs according to cancer biomarkers unique to individual patients is also in progress. In addition, studies have recently been conducted on immune anticancer drugs that exhibit excellent anticancer efficacy. This report discusses various validation systems and drug screening criteria for the development of patient-specific drugs. We propose that it is possible to evaluate the efficacy of anticancer drugs for each patient, understand drug mechanism patterns in humans, and develop treatment that prevents cancer metastasis. (Korean J Urol Oncol 2020;18:91-98)

Key Words: Urinary bladder neoplasms · Organoid · Organ-on-a-chip · Drug screening

서 론

방광암은 비뇨기에서 두 번째로 발생 빈도가 높은 암으로, 전 세계적으로 9번째로 발생 빈도가 높은 암 중 하나이다. 2018년 통계학적으로 81,190명에서 방광암이 발생하였

으며, 17,240명이 방광암으로 인하여 사망하였다.¹ 방광에서 발생한 암 조직 형태는 다양하지만 이행세포암이 전체의 90% 이상을 차지하고 있다. 방광암의 병기는 방광 내 및 방광 주위 장기 침범에 따른 국소(T)병기, 방광 주위 림프선 침범 범위에 따른 N병기, 다른 장기 전이 유무에 따른 M병기를 종합하여 결정되어진다. 방광암의 병기 중 비근침윤성방광암은 방광의 가장 표면에 있는 상피 세포에 암이 발생하는 상피내암과 국소(T)병기 내의 a, 1인 방광 점막까지 침범한 경우를 말하며, 환자의 약 75%가 여기에 해당된다. 상피내암을 제외하고는 대부분 악성도가 낮으나, 재발이 잘 되며, 이 중 10%–15%는 근침윤성방광암으로 진행되어, 폐, 간 및 뼈로 전이하게 된다. 이 단계는 진단 당시 상당히 진행된 상태로 발견되어, 치료에 어려움이 있다.^{2,3}

Received November 29, 2019, Revised December 23, 2019,
Accepted December 26, 2019

Corresponding Author: In Ho Chang

Department of Urology, Chung-Ang University Hospital, Chung-Ang University College of Medicine, 102 Heukseok-ro, Dongjak-gu, Seoul 06973, Korea

E-mail: caucih@cau.ac.kr

Tel: +82-2-6299-1785, Fax: +82-2-6294-1406

ORCID: <http://orcid.org/0000-0003-0240-1310>

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.

방광암의 치료는 해당 병기에 따라서 다르며, 일반적으로 방광내시경을 이용하여 요도를 통해 형성된 암을 절제하는 방법을 행한다. 표재성 방광암은 방광 내 근육조직에 침윤되지 않는 병기로 경요도 방광암 절제술로 제거 및 치료가 가능하나, 재발 및 진행 가능성이 높아, 방광 내 Bacillus Calmette-Guérin (BCG) 요법 또는 화학요법(mitomycin C, gemcitabine)을 병행한다.⁴⁻⁸ 전이된 방광암의 경우, cisplatin을 적용한 화학요법과 면역억제치료제의 병용요법으로 환자의 생존율 및 치료의 효능을 높인다. 그러나, 고위험 비근 침윤성방광암 환자 중 30%-50%는 방광 내 BCG 요법에도 불구하고 침윤성방광암으로 진행된다.⁹ 이런 방광암 환자에 국한되지 않고 암의 치료 목적으로 개발되어지는 항암제 적용의 제한점은 약물의 항암 효능이 모든 환자에 동일하게 적용되지 않아, 그에 따른 항암제의 반응도 상이하다. 다양한 환자 개개인의 암 발생의 환경적 요인의 차이점 및 유전적인 다양성에 의해 이러한 약물의 효능은 다르게 나타나며, 그에 따른 부작용 또한 다르다.

이와 같이, 환자 개개인에 적합한 항암제 효능 및 예측하지 못한 진행 패턴을 파악하고, 완벽한 암의 치료 및 전이억제를 위하여, 전임상단계에서 환자 개개인에 적합한 약물의 선별 및 최소한의 부작용을 위한 항암제의 검증시스템이 중요하다. 이 종설에서는 방광암 환자 개인 맞춤형 항암제 선별을 위한 보다 유용한 검증 시스템 및 방광암 환자에 적합한 약물 선별 기준을 제시하고자 한다.

항암제 선별 검증 시스템

1. 오가노이드배양

기존의 약물의 효능을 판단할 수 있는 실험기법으로 세포 실험과 동물 실험이 시행되어져 왔으나, 그에 따른 비용과 시간면에서 그 성과는 미흡하다. 또한, 인위적으로 사멸되지 않는 세포주 확립과 인간과 실험동물과의 차이점으로 인해, 기존의 검증기법으로 인한 약물이 인체에 미치는 항암 효과와 전체적인 반응기작은 예상되어지는 결과로 이어지지 않았다. 이런 문제점을 해결하기 위하여, 인위적으로 제작된 암세포주가 아닌 암 환자에서 직접 적출한 암조직을 이용하여 암세포주를 제작하고, 이를 이용하여 환자 개개인에 적합한 약물 선별을 위한 검증 기법이 적용되어지고 있다. 더불어, 배양된 환자 유래 암세포를 마우스에 이식, 이 종동물모델을 제작하여, 생체 내(*in vivo*)상에서의 약물 효능을 평가하는 연구가 진행되고 있다.¹⁰⁻¹²

그러나, 이 또한 해당 검증에 사용된 플라스틱의 배양접시 및 관련 제품(동물유래 혈청, 동물유래 성장인자) 등으로 인하여, 형성되어 성장하는 암 세포의 활성 및 작용은 인체

내에서 일어나는 현상에 비하여 그 기능이 상실되어져 있었다. 또한, 인체 내에서 약물이 미치는 영향을 파악하기 위한 기존의 생체 외(*in vitro*)실험과 동물실험에서 얻어지는 정보는 실제, 환자 내에서 야기되어지는 결과물(부작용 및 약물 효능)과는 상당한 거리감이 있다.¹³

위의 검증기법의 제한점을 극복하기 위하여, Sato 등¹⁴과 Dutta 등¹⁵은 Lgr5라는 특정 유전자를 지니고 있는 장내 줄기세포를 분리, 자기 스스로 증식 기능을 통하여 장내 상피 구조를 형성시키는 오가노이드(organoid)배양법을 개발하였다. 이런 오가노이드 배양법은 인체에서 분리한 세포를 이용하여, 인체 장기와 유사한 구조(세포의 구성 및 기능)를 보유한 3차원의 세포군집으로 정의되며, 다양한 종류의 세포들이 고유의 능력을 유지하고, 발달 과정에서 구조 및 생리학적 부분들을 재현하는 점에서는 기존의 검증기법과 비교하여 탁월하다. 이런 오가노이드 배양은 다양한 세포 즉, 일차 배양세포, 유도만능줄기세포(induced pluripotent stem cell)와 배아 전체 기관(embryonic whole organ)을 포함한 배아줄기세포를 기반으로 한다. 배아줄기세포 및 일차배양세포를 이용하여 만들어진 오가노이드는 생체 내(*in vivo*)환경과 유사하며, 자기 재생과 구조 형성기능을 가지고 있다.^{16,17}

비뇨기암에서 오가노이드기법을 이용한 개발 연구는 Gao 등¹⁸에 의한 방광암 조직과 순환 종양 세포(circulating tumor cells)를 이용한, 전립선암 오가노이드를 장기간 배양하는 기법이 개발되었다. 또한, 2016년, Matulay 등¹⁹은 방광암 오가노이드를 이용하여 방광암에서 발생하는 유전학변이를 분석하였다. 여러 연구 결과로, 전립선암 환자 유래 오가노이드에서 TMPRSS2-ERG fusion, SPOP 변이와 CDH1 loss와 같은 분자학적 다양성이 나타났다.

이와 같이 환자 유래 암세포를 이용한 오가노이드는 환자 고유의 분자학적 및 형태학적 양상을 지녔으며, 암 생물학 연구의 진보와 개별 환자 맞춤 치료의 효율성을 높일 수 있는 전임상단계에 적합한 검증시료이다(Fig. 1).

그러나, 오가노이드 내에는 신경세포, 혈관 및 면역세포가 존재하지 않아, 완벽한 항암 효능 평가에는 다소 한계점이 있다. 이는 암 자체 내부 또는 외부의 미세환경(주변 혈관, 면역 및 신경세포)에 존재하는 복잡한 세포환경은 항암제의 작용에 큰 영향을 미친다. 또한, 세포 배양 플라스틱 제품에서 만들어진 3차 구조의 오가노이드는 크기와 모양이 다양하며, 그에 따른 정확한 약물 효능 검증이 어렵다. 오가노이드 형성 기반구조체인 매트릭젤의 경우, 제작일 및 보관에 따라, 그 성분으로 상이하며, 이로 인한 외부적인 환경의 불균일성이 나타날 수 있다.²⁰⁻²²

Fig. 1. Organoids as an *in vitro* model of human diseases. EGF: epidermal growth factor, WNT3A: Wnt family member 3A, FGF10: fibroblast growth factor10, HGF: hepatocyte growth factor, GSK: glycogen synthase kinase, HDAC: histone deacetylases, ESC: embryonic stem cell, iPSC: induced pluripotent stem cell.

Fig. 2. Lung-on-a-chip.

2. 장기 칩(Organ-on-a-Chip)

위에서 제시된 오가노이드 배양의 문제점을 해결하기 위하여, 3차원(3-dimensional) printing 세포 구조 기반 실험 기법이 연구되어지고 있다. 마이크로 통합 분석 시스템(Micro Total Analysis Systems)라고 일컫지는 연구 분야에서 미세 유체 기반(micro fluid device)기술을 응용한 세포 평가 기술로 장기칩이라는 개념이 제창되어져, 관련 연구가 세계적으로 활발히 진행되어지고 있다.^{23,24} 미세 유체 기반기술을 활용하여 세포를 둘러싼 생체 내의 미세환경 또는 혈관 등의 동적환경을 모사하여 배양 세포의 기능 유지 및 장기/조직 간의 상호작용의 관찰을 실현하고 생체 내 반응의 재현을 목표로 하고 있다.

미세 유체 플랫폼의 주요 특징은 3차원으로 세포를 배양한 환경에서 유체의 흐름을 더한 개념이다. 세포 구조화 과정에서 세포외기질과 세포 구획을 분리, 공배양 하는 동시에 성장 인자와 같은 수용성 인자들의 농도 변화 조절 등 섬세한 조직 형성이 가능하다. 예를 들면, 염증유발물질이 조직의 위치에 따라 다른 농도 패턴을 가진 모습을 구현할 때, 유체 흐름 상태에서 염증유발물질을 흘려 보내주면 비슷한 농도 환경을 구현할 수 있다. 나아가, 이를 응용하여, 면역세포가 농도 패턴에 반응해서 이동하는 모습을 구현할 수 있다. 이런 3차 프린팅 기술 및 미세공정을 이용하여 장기 조직의 미세환경을 구현하고, 세포 또는 조직의 구조 특징을 개선하려는 기술을 장기칩 기술이라고 한다.²⁵ 장기칩 기술로서, 대표적으로 폐와 간 조직을 이용한 장기칩을 들 수 있다. 하버드대학의 Huh 등²⁶에 의해 개발된 폐 모사 장기칩은 호흡하는 폐의 허파꽂리기관을 모사한 칩으로, 수축 가능한 실리콘고무(polydimethylsiloxane)에 여러 구멍으로 만들어진 중간막으로 위와 아랫부분이 구분되어져 있는 통로 구조로 되어있다.

구조적 특징으로, 여러 구멍으로 만들어진 막의 윗부분에는 폐포상피세포를, 아랫부분에는 혈관내피세포를 배양하여 상층통로와 하층통로에 각각 공기와 배양액을 흘려 보내, 폐포상피 모사 기관을 구축하였다. 나아가, 양측 통로에 내부 압력을 특정 주기로 변화시켜, 막을 늘어나게 또는 줄어든게 하는 방법을 통하여 호흡과 같은 폐포의 생리적인 수축운동을 재현하게 되었다(Fig. 2).

폐 장기칩의 경우 폐포조직의 운동기능을 모사한 기술이

나, 간 장기칩은 조직의 구조에 기반을 둔 기술이다. 간은 약물의 대사에 주요한 기관이며, 약물의 대사와 독성을 정확하게 예측하는 것이 중요하다. 2016년 Nakao 등²⁷에 의해 간세포의 작은 구조를 인공적으로 재현한 간세포 모델 구조 기반 장치를 개발되었다. 이를 이용하여, 약물 효능 평가를 시행하여, 간 조직의 형상 및 극성을 유지한 생체내기능을 재현할 수 있는 방안을 제시하였다. 한 장기를 기반으로 하는 장기칩과 더불어 여러 장기로 구성된 다중 장기칩 (multi-organ-on-a-chip) 기반 연구 또한 활발히 진행되고 있다(Fig. 3). 인체를 포함한 다양한 동물개체군은 복수의 서로 다른 역할을 지닌 장기 또는 조직을 구성하고 있으며, 일종의 복잡한 작업군으로 형성되어져 있어, 다중 장기칩의 필요성 및 중요성이 제시되어지고 있다.²⁸

이 장치는 여러 약물투여 경로에 있어서, 흡수, 분포, 대사 및 배설(absorption, distribution, metabolism, and excretion)을 대표하는 연속적/연쇄적인 약물운동과정을 장치 위에서 관찰 가능하며, 얻어진 결과를 통하여, 인체 전반적인 약물 효능을 평가할 수 있는 약물동태학모델로 이용 가능하다.²⁹ 현재, 이 다중 장기칩 장치를 통한, 여러 항암제 효능평가로, 실제로 소장, 간, 지방세포 및 심장 등 다양한 장기 칩을 이용하여, 생체 내에서 일어나는 약물의 효능 및 대사과정의 재현에 성공했다.

방광암 환자 개인별 맞춤 항암제 선별을 위하여, 위에서 제시한 오가노이드 배양시스템과 이를 이용한 장기칩 기법을 이용하여, 환자에 적합한 항암제 선별이 가능할 것이다. 나아가, 여러 기관의 배양세포(폐, 간, 장 등)로 형성된 다중 장기칩을 기반으로 약물의 효능을 암 발생기관만이 아닌 여러 장기 내에서 미치는 영향을 파악하여, 환자 개개인에 맞는 높은 항암작용과 낮은 부작용을 가진 효율적인 항암제의 선별이 가능할 것이다.

방광암 환자의 약물 선정

1. 표적항암제

표적항암제는 암세포에서 발암유전자를 억제시켜, 다양한 암종에서 환자의 생존율을 향상시키며 발전되어져 왔다. 비침윤성방광암과 침윤성방광암의 대표적인 유전 변형으로 FGFR3와 EGFR/ERBB family을 들 수 있으며, 이에 따른 항암제가 적용되어지고 있다. FGFR 저해제인 BGJ398와 eradfitinib는 임상실험에서 FGFR3 변이와 융합을 지닌 전이된 암 환자에서 탁월한 효능을 나타내, 2019년 4월에 미국 식품의약국 승인을 얻었다(Table 1).^{30,31}

방광암에서, 두드러진 표적항암제로는 mTOR 저해제인 everolimus가 있으며, 더불어, 발암 인자로서 작용하는 변형 유전자로 *EGFR*, *ERBB2*, *ERBB3*, *PIK3CA*와 *RAS* 등이 보고되었다.³²

최근, 차세대 염기서열의 분석법의 대중화로 유전체, 전사체, 후성유전체, 대사체 등 환자의 유전 정보의 해석 및 활용이 용이하다.³³⁻³⁵ 이러한 유전자 분석 기법을 이용하여, 환자 개개인의 유전자 변이를 분석하여, 이에 맞는 표적 항암제 활용을 통하여, 항암치료의 효능을 극대화시킬 수 있다. 나아가, 다양한 환자 유전체 정보를 기반으로 기존의 바이오마커 이외의 다른 바이오마커의 개발을 통하여, 환자 개개인에 맞는 분자학적인 표적 항암제의 개발이 가능하다.

2. 면역항암제

항암제는 1세대 화학항암제, 2세대 표적항암제 및 3세대 면역항암제로 구분된다(Table 2). 1세대 화학항암제는 암세포뿐만 아니라 정상세포까지 손상을 주며, 그에 따른 부작용도 크다. 2세대 표적항암제는 유전자 변이를 가진 환자에

Fig. 3. Human-on-a-chip.

Table 1. FDA approvals of anticancer therapies for solid malignancies

Drug	MOA/class	Indication	Approval data
Atezolizumab (Tecentriq)	PD-L1 inhibitor	For the treatment of patients with locally advanced or metastatic urothelial carcinoma who have disease progression during or following platinum-containing chemotherapy or have disease progression within 12 months or neoadjuvant or adjuvant treatment with platinum-containing chemotherapy.	5/8/16
Olaratumab (Lartruvo)	PDGFR- α antibody	For the treatment of patients with STS not amenable to curative treatment with radiotherapy or surgery and with a histologic subtype for which an anthracycline-containing regimen is appropriate.	10/19/16
Rucaparib (Rubraca)	Poly (ADP-ribose) polymerase inhibitor	For the treatment of patients with deleterious <i>BRCA</i> mutation (germline and/or somatic)-associated advanced ovarian cancer who have been treated with 2 or more chemotherapies.	12/19/16
Eribulin (Ibrance)	Nontaxane microtubule inhibitor	For the treatment of patients with unresectable or metastatic liposarcoma who have received a prior anthracycline-containing regimen.	1/28/16
Palbocicllb	CDK4/6 inhibitor	For use in combination with fulvestrant for the treatment of women with HR-positive advanced or metastatic breast cancer with disease progression following endocrine therapy	2/19/16
Everolimus (Afinitor)	mTOR inhibitor	For the treatment of progressive, well-differentiated, non-functional NETs of gastrointestinal or lung origin with unresectable, locally advanced or metastatic disease.	2/26/16
Crizotinib (Xalkori)	ALK inhibitor	For the treatment of patients with metastatic NSCLC whose tumors are ROS1-positive.	3/11/16
Cabozantinib (cabometyx)	Multitargeted tyrosine kinase inhibitor	For the treatment of advanced renal cell carcinoma in patients who have received prior antiangiogenic therapy.	4/25/16
Lenvatinib (Lenvima)	VEGFR inhibitor	For use in combination with everolimus for the treatment of advanced renal cell carcinoma following one prior antiangiogenic therapy	5/13/16

FDA: U.S. Food and Drug Administration, MOA: mechanism of action, PD-L1: programmed death-ligand 1, PDGFR: platelet-derived growth factor receptors, mTOR: mammalian target of rapamycin, ALK: anaplastic lymphoma kinase, VEGFR: vascular endothelial growth factor receptor, STS: soft-tissue sarcoma, HR: hormone receptor, NET: neuroendocrine tumors, NSCLC: non-small-cell lung carcinoma, ROS1: proto-oncogene tyrosine-protein kinase 1.

만 적용이 되며, 내성이 생긴 후에는 사용할 수 없다.

3세대 항암제인 면역항암제는 암 자체를 공격하는 기존의 항암제와는 달리 인공면역 단백질을 체내에 주입하여 면역체계를 자극, 면역세포가 선택적으로 암세포만을 공격하도록 하는 치료제이다. 즉, 인체의 면역시스템을 이용하여 정확하게 암세포만을 공격해 부작용이 적고 면역시스템의 기억능력과 적응력을 이용하기 때문에 면역항암제에 효과가 나타나는 환자의 경우 지속적인 항암 효과를 얻을 수 있다.³⁶

면역항암제는 면역관문억제제(CTLA4 억제제, PD-1 억제제, PD-L1 억제제), 면역세포치료제, 면역바이러스치료제 등이 있다. 면역 체크포인트 억제제는 요로암에 탁월한 효능이 나타내고 있으며, 나아가, 전이성방광암 치료, 고위험 BCG-refractory 비근육침윤방광암(nonmuscle invasive

bladder cancer), 근육침윤방광암(muscle invasive bladder cancer)의 경우 방광절제술 전 치료에 적용되고 있으나, 전체적인 효능은 10%~20%로 비교적 낮다.³⁷ 또한, atezolizumab과 nivolumab의 반응은 luminal cluster II와 basal cluster III에서 각 34%와 30%로 효능이 다소 낮다. 면역항암제의 제한점으로, 암세포는 지속적으로 성장 및 변화하며, 그에 따른 면역 체계도 다양하기 때문에 그에 따른 면역항암제의 적용 및 개발에 어려움이 있으며, 분류된 군에 따른 항암 반응에 따른 결과 예측의 정확성이 낮다.^{38,39}

개발되어진 항암제의 여러 제한점을 보완하기 위하여, 면역항암제와 더불어 기존의 표적항암제를 병용하거나 또는, 환자의 여러 유전정보를 통하여, 얻어진 새로운 바이오마커 선별을 통하여 면역항암제의 효능을 증진시키기 위한 노력이 필요하다.

Table 2. Anti-PD-1/PD-L1 antibodies that have been approved by the FDA or are under investigation

Target	Agent	Sponsor	Class	Clinical testing phase
PD-1	Nivolumab	Bristol-Myers Squibb	Human IgG4	FDA-approved for treatment of re-fractory unresectable melanoma and for metastatic NSCLC
	Pembrolizumab	Merck	Humanized IgG4	FDA-approved for treatment of re-fractory unresectable melanoma and for metastatic NSCLC that express PD-1
	CT-011	CureTech	Humanized IgG1k	Phase 1-2
	MEDI0680 (AMP-514)	Amplimmune	PD-L2 fusion protein	Phase 1-2
	REGN 2810	Regeneron	Human IgG4	Phase 1
	PDR001	Novartis	Information not available	Phase 1-2
PD-L1	BMS-936559	Bristol-Myers Squibb	Human IgG4	Phase 1-2
	MEDI4736	Medimmune/AstraZeneca	Humanized IgG1k	Phase 1-3
	MPDL3280A	Roche	Human IgG1k	Phase 1-3

FDA: U.S. Food and Drug Administration, PD-1: programmed cell death protein 1, PD-L1: programmed death-ligand 1, NSCLC: non-small-cell lung carcinoma.

결론

기존의 항암 치료법 개발을 위한 검증시스템은 환자별 치료 반응의 다양성, 항암 효능 결과 예측의 어려움, 약물 평가에 소요되는 시간, 노력 및 비용 등의 문제로 실제 의료 현장에서 적용하기에 어려움이 있다. 이런 문제점 극복 및 그의 활용도를 높이기 위하여, 약물 효능 검증시료로서 환자 조직 유래 오가노이드를 기반으로 한 장기칩을 활용한 검증 시스템이 다양한 면에서 개발 및 적용되어지고 있다. 오가노이드를 이용한 장기칩 검증 시스템은 기존의 검증시스템의 제한점을 극복하여, 좀 더 환자 개개인에 적합한 약물 선별을 위한 시스템이다. 또한, 암 자체의 항암 효능 평가뿐만 아니라, 인체 전반적인 항암제가 미치는 영향(약물 동태학, 독성학등)을 평가할 수 있다. 이런 검증시스템과 더불어 환자 개개인에 맞는 항암제의 선별이 중요시되어진다. 방광암에서 다양한 표적항암제가 제시되어지고 있으나, 그에 따른 항암 효능은 다소 낮다. 최근, 활발히 연구되어지고 있는 면역반응기작을 이용한 면역항암제의 개발이 진행되어지고 있으나, 그 효능 또한 미흡하여, 보다 효율 높은 항암제 선별이 중요시되어지고 있다.

그러므로, 방광암 환자 개개인에 맞는 보다 효율적인 항암제 선별을 위해서는, 환자 개개인의 유전정보 분석을 통한 항암제의 선별 및 환자 자체 암조직을 이용하거나 기관을 모사한 장기칩 기반 검증시스템이 요구된다. 나아가, 기존의 단독 항암제 적용이 아닌 표적항암제와 면역항암제와의 병합을 통하여 항암 효능을 높일 수 있을 것이다.

이해관계(Conflict of Interest)

저자들은 이 논문과 관련하여 이해관계의 충돌이 없음을 명시합니다.

REFERENCES

1. Siegel RL, Miller KD, Jemal A. Cancer statistics, 2018. *CA Cancer J Clin* 2018;68:7-30.
2. Kamat AM, Hahn NM, Efstathiou JA, Lerner SP, Malmström PU, Choi W, et al. Bladder cancer. *Lancet* 2016;388:2796-810.
3. Sievert KD, Amend B, Nagele U, Schilling D, Bedke J, Horstmann M, et al. Economic aspects of bladder cancer: what are the benefits and costs? *World J Urol* 2009;27: 295-300.
4. Lamm DL. Bacillus Calmette-Guerin immunotherapy for bladder cancer. *J Urol* 1985;134:40-7.
5. Yamamoto T, Hagiwara M, Nakazono M, Yamamoto H. Intravesical bacillus Calmette-Guerin (BCG) in the treatment of superficial bladder cancer. Prospective randomized study for prophylactic effect. *Nihon Hinyokika Gakkai Zasshi* 1990;81:997-1001.
6. Pagano F, Bassi P, Milani C, Meneghini A, Maruzzi D, Garbeglio A. A low dose bacillus Calmette-Guerin regimen in superficial bladder cancer therapy: is it effective? *J Urol* 1991;146:32-5.
7. Lamm DL, Blumenstein BA, Crawford ED, Montie JE, Scardino P, Grossman HB, et al. A randomized trial of in-

- travesical doxorubicin and immunotherapy with bacille Calmette-Guérin for transitional-cell carcinoma of the bladder. *N Engl J Med* 1991;325:1205-9.
8. Bassi P. BCG (Bacillus of Calmette Guérin) therapy of high-risk superficial bladder cancer. *Surg Oncol* 2002; 11:77-83.
9. Zuiverloon TC, Nieuweboer AJ, Vékony H, Kirkels WJ, Bangma CH, Zwarthoff EC. Markers predicting response to bacillus Calmette-Guérin immunotherapy in high-risk bladder cancer patients: a systematic review. *Eur Urol* 2012;61:128-45.
10. Siolas D, Hannon GJ. Patient-derived tumor xenografts: transforming clinical samples into mouse models. *Cancer Res* 2013;73:5315-9.
11. Cassidy JW, Caldas C, Bruna A. Maintaining tumor heterogeneity in patient-derived tumor xenografts. *Cancer Res* 2015;75:2963-8.
12. Rosfjord E, Lucas J, Li G, Gerber HP. Advances in patient-derived tumor xenografts: from target identification to predicting clinical response rates in oncology. *Biochem Pharmacol* 2014;91:135-43.
13. Cekanova M, Rathore K. Animal models and therapeutic molecular targets of cancer: utility and limitations. *Drug Des Devel Ther* 2014;8:1911-21.
14. Sato T, Vries RG, Snippert HJ, van de Wetering M, Barker N, Stange DE, et al. Single Lgr5 stem cells build crypt-villus structures in vitro without a mesenchymal niche. *Nature* 2009;459:262-5.
15. Dutta D, Heo I, Clevers H. Disease modeling in stem cell-derived 3D organoid systems. *Trends Mol Med* 2017;23:393-410.
16. Shamir ER, Ewald AJ. Three-dimensional organotypic culture: experimental models of mammalian biology and disease. *Nat Rev Mol Cell Biol* 2014;15:647-64.
17. Rookmaaker MB, Schutgens F, Verhaar MC, Clevers H. Development and application of human adult stem or progenitor cell organoids. *Nat Rev Nephrol* 2015;11:546-54.
18. Gao D, Vela I, Sboner A, Iaquina PJ, Karthaus WR, Gopalan A, et al. Organoid cultures derived from patients with advanced prostate cancer. *Cell* 2014;159:176-87.
19. Matulay JT, Barlow LJ, Silva MV, Chua CW, Benson MC, McKiernan JM, et al. PD38-07 Genetic mutations in patient-derived bladder tumor organoids mimic parental tumor samples. *J Urol* 2016;195(4 Suppl):e926.
20. Osborn SL, Thangappan R, Luria A, Lee JH, Nolte J, Kurzrock EA. Induction of human embryonic and induced pluripotent stem cells into urothelium. *Stem Cells Transl Med* 2014;3:610-9.
21. Kang M, Kim HH, Han YM. Generation of bladder urothelium from human pluripotent stem cells under chemically defined serum- and feeder-free system. *Int J Mol Sci* 2014;15:7139-57.
22. O'Driscoll L, Gammell P, McKiernan E, Ryan E, Jeppesen PB, Rani S, et al. Phenotypic and global gene expression profile changes between low passage and high passage MIN-6 cells. *J Endocrinol* 2006;191:665-76.
23. Vilkner T, Janasek D, Manz A. Micro total analysis systems. Recent developments. *Anal Chem* 2004;76:3373-85.
24. Kovarik ML, Gach PC, Orloff DM, Wang Y, Balowski J, Farrag L, et al. Micro total analysis systems for cell biology and biochemical assays. *Anal Chem* 2012;84:516-40.
25. Zhang B, Korolj A, Lai BFL, Radisic M. Advances in organ-on-a-chip engineering. *Nat Rev Mater* 2018;3:257-8.
26. Huh D, Matthews BD, Mammoto A, Montoya-Zavala M, Hsin HY, Ingber DE. Reconstituting organ-level lung functions on a chip. *Science* 2010;328:1662-8.
27. Nakao Y, Kimura H, Sakai Y, Fujii T. Bile canaliculi formation by aligning rat primary hepatocytes in a microfluidic device. *Biomicrofluidics* 2011;5:22212.
28. Kimura H, Ikeda T, Nakayama H, Sakai Y, Fujii T. An on-chip small intestine-liver model for pharmacokinetic studies. *J Lab Autom* 2015;20:265-73.
29. Abaci HE, Shuler ML. Human-on-a-chip design strategies and principles for physiologically based pharmacokinetics/pharmacodynamics modeling. *Integr Biol (Camb)* 2015;7:383-91.
30. Groenendijk FH, de Jong J, Fransen van de Putte EE, Michaut M, Schlicker A, Peters D, et al. ERBB2 mutations characterize a subgroup of muscle-invasive bladder cancers with excellent response to neoadjuvant chemotherapy. *Eur Urol* 2016;69:384-8.
31. Yang Z, Zhang R, Ge Y, Qin X, Kang X, Wang Y, et al. Somatic FGFR3 mutations distinguish a subgroup of muscle-invasive bladder cancers with response to neoadjuvant chemotherapy. *EBioMedicine* 2018;35:198-203.
32. Iyer G, Hanrahan AJ, Milowsky MI, Al-Ahmadie H, Scott SN, Janakiraman M, et al. Genome sequencing identifies a basis for everolimus sensitivity. *Science* 2012;338:221.
33. Fatehullah A, Tan SH, Barker N. Organoids as an in vitro model of human development and disease. *Nat Cell Biol* 2016;18:246-54.
34. Weeber F, Ooft SN, Dijkstra KK, Voest EE. Tumor organoids as a pre-clinical cancer model for drug discovery. *Cell Chem Biol* 2017;24:1092-100.
35. Pauli C, Hopkins BD, Prandi D, Shaw R, Fedrizzi T, Sboner A, et al. Personalized in vitro and in vivo cancer models to guide precision medicine. *Cancer Discov* 2017; 7:462-77.
36. Choi BC. Cancer Immunotherapy. Seoul (Korea): Korea Pharmaceutical Information Center; 2000.
37. Bellmunt J, Powles T, Vogelzang NJ. A review on the evolution of PD-1/PD-L1 immunotherapy for bladder can-

- cer: the future is now. *Cancer Treat Rev* 2017;54:58-67.
38. Sharma P, Retz M, Siefker-Radtke A, Baron A, Necchi A, Bedke J, et al. Nivolumab in metastatic urothelial carcinoma after platinum therapy (CheckMate 275): a multicentre, single-arm, phase 2 trial. *Lancet Oncol* 2017;18:312-22.
39. Rosenberg JE, Hoffman-Censits J, Powles T, van der

Heijden MS, Balar AV, Necchi A, et al. Atezolizumab in patients with locally advanced and metastatic urothelial carcinoma who have progressed following treatment with platinum-based chemotherapy: a single-arm, multicentre, phase 2 trial. *Lancet* 2016;387:1909-20.