



REVIEW ARTICLE

Bacillus Calmette–Guérin 무반응성 근육층 비침습성 방광암의 새로운 치료약제들

정재운¹, 이재백¹, 장인호²

¹중앙대학교 의과대학, ²중앙대학교병원 비뇨의학과

New Drugs for Bacillus Calmette Guérin–Unresponsive Nonmuscle Invasive Bladder Cancer

Jaewoon Jeong¹, Jae Baek Ha¹, In Ho Chang²

¹College of Medicine, Chung–Ang University, Seoul, Korea

²Department of Urology, Chung–Ang University Hospital, Seoul, Korea

For intermediate- and high-risk nonmuscle invasive bladder cancer (NMIBC), intravesical Bacillus Calmette–Guérin (BCG) therapy is the standard adjuvant treatment following transurethral resection of bladder tumor. Although intravesical BCG therapy improves disease progression and bladder preservation in most patients, there are still a considerable number of BCG-unresponsive cases, for whom radical cystectomy (RC) is the recommended salvage treatment option. However, RC is associated with high morbidity and mortality rates, and alternative treatment options are needed. New approaches, such as intravesical chemotherapy, device-assisted treatments, immune checkpoint inhibitors, viral gene therapy, antibody-drug conjugates, fibroblast growth factor receptor inhibitors, and other novel agents are being investigated. This review aims to provide an overview of the recent trials for BCG-unresponsive NMIBC.

Key Words: Antibody-drug conjugate, Bacillus Calmette–Guérin, Immune checkpoint inhibitors, Oncolytic virotherapy, Urinary bladder neoplasms

Received October 8, 2021
Revised November 26, 2021
Accepted December 2, 2021

Corresponding author:
In Ho Chang
Email: caucih@cau.ac.kr
<https://orcid.org/0000-0003-0240-1310>

서론

요로상피세포암(urothelial carcinoma, UC)은 전 세계에서 5번째로 흔한 암이다. 2018년에는 전 세계에서 549,393건이 발생하였고, 사망자 수는 199,922명이었다.¹ 미국국가암센터에 의하면, 미국에서만 2017년에 79,000명 이상의 환자가 새로이 진단되었으며, 이 중 16,000명 이상이 사망하였다. 우리나라의 국가암등록통계에 따르면 우리나라에서는 2017년에 4,379건이 새로 진단되었다.^{1,2}

방광의 요로상피세포암은 병기에 따라 근육층 비침습성 방광암(nonmuscle-invasive bladder cancer, NMIBC),

근육층 침습성 방광암(muscle invasive bladder cancer, MIBC), 그리고 전이성 방광암으로 구분할 수 있다. 처음 진단되는 경우의 75%는 NMIBC이고, 이 중에서 50%–70%는 재발하고 대략 10%–20%에서는 MIBC로 진행하며,³ 방광암 환자 중 20%는 진단 당시 MIBC로 분류되어 근치적 방광절제술(radical cystectomy)을 시행한다.^{4,5} European Association of Urology (EAU), American Urological Association (AUA) 및 National Comprehensive Cancer Network를 포함한 국제 진료 지침은 재발과 진행 위험도에 따라 NMIBC를 저위험군, 중위험군, 고위험군으로 나누고 치료법을 이에 기반해 권고한다(Table 1).^{6–8} 현재 중간 위험군과 고위험군 NMIBC



Table 1. Risk group stratification by the international guidelines and risk-based treatment strategies in NMIBC

Risk group	EAU	AUA	NCCN	Treatment recommendation
Low-risk	Primary, solitary, Ta, LG/G1, <3 cm, no CIS	Small volume, LG Ta	LG Ta	TURBT+single immediate instillation of intravesical chemotherapy
Intermediate-risk	All tumors not defined in the 2 adjacent categories (between the category of low and high risk)	Multifocal and/or large volume LG Ta (high risk of recurrence, low risk of progression)	HG Ta	TURBT+single immediate instillation of intravesical chemotherapy±either intravesical chemotherapy for a maximum of 1 year or 1-year full-dose BCG
High-risk	Any of the following - T1 tumor - HG/G3 tumor - CIS - Multiple and recurrent and large (≥3 cm) Ta, G1, G2 tumors	HG Ta, all T1, CIS	All T1 (CIS listed separately)	TURBT±restaging TURBT+intravesical full-dose BCG instillation for 1–3 years (induction and maintenance course) or cystectomy

NMIBC: nonmuscle invasive bladder cancer, EAU: European Association of Urology, AUA: American Urological Association, NCCN: National Comprehensive Cancer Network, LG: low grade, CIS: carcinoma *in situ*, TURBT: transurethral resection of bladder tumor, HG: high grade, BCG: bacillus Calmette–Guerin.

에 대한 표준치료는 경요도 방광암 절제술(transurethral resection of bladder tumor, TURBT) 후 방광 내 bacillus Calmette–Guérin (BCG) 주입이다. BCG는 약독화된 살아있는 *Mycobacterium. bovis*인데, 그 원리는 정확히 알려져 있지 않지만 방광 점막에서 비특이적 면역항암작용을 유도한다.⁹ TURBT 후 방광 내 BCG 주입은 5년 후 재발률을 약 20%에서 65% 사이 감소시키는 것으로 보고되었으며, BCG는 또한 질병의 진행을 감소시킬 수도 있다.^{10,11} 메타분석과 대규모 연구들에 따르면, TURBT 단독요법과 비교하였을 때 질병 진행 위험이 약 30%에서 50% 사이 감소한 것으로 나타났으며,¹⁰⁻¹² 방광의 보존, 그리고 근치적 방광절제술까지 걸리는 시간도 BCG 병합요법에서 더 개선되었다.¹³

상피내암(carcinoma *in situ*, CIS)은 NMIBC의 일종으로서 고등급의 특징을 나타내고 재발과 진행의 위험을 증가시키고, 일반적으로 치료를 받지 않은 CIS 환자들의 약 40%에서 60%에서 MIBC가 발생하며, 진단 후 5년이 지났을 때 진행할 평균 확률은 54%이다.^{14,15} 방광 내 BCG 주입 후 4년의 추적 기간 동안의 완전관해율은 60%–70%, 10년 완전관해율은 30%로 보고되어 있다.¹⁶

NMIBC 환자들의 약 20%에서 50%가 방광 내 BCG 주입 요법에도 불구하고 재발 또는 MIBC로의 진행을 경험하며, 이는 ‘BCG 실패’로 간주된다.^{17,18} BCG 실패가 근육층을 침범하는 병변으로 진행할 위험의 증가, 그리고 대

단히 높은 사망 위험과 연관되어 있다는 것을 감안하여, EAU와 AUA 모두 BCG 저항성 NMIBC 환자에게 대해 조기 근치적 방광절제술을 표준치료로 권고해 왔다.^{6,7} 그러나 근치적 방광절제술은 약 28%와 94%의 이환율, 그리고 각각 2%와 5%의 사망률과 연관되어 있으며 많은 환자들은 수술을 가로막는 동반질환을 갖거나, 감소될 삶의 질을 우려해 방광절제술을 거부한다.¹⁹

이 논문에서는 BCG 저항성 NMIBC의 개념을 명확히 하였으며, BCG 실패 NMIBC에 사용될 수 있는 최신 구조요법들을 요약하였다. 또한 BCG 저항성 NMIBC에서 면역관문억제제, GC0070 또는 나도파라젠(nadofaragene)와 같은 바이러스 유전자 요법, 그리고 오포르투주맙 모나톡스(oportuzumab monatox)와 같은 항체-약물 결합제제를 포함한 새로 떠오르는 약물들에 대한 개요를 제공한다.

BCG 저항성의 정의

최적의 BCG 요법을 받은 후에 방광암이 재발한 환자들의 예후는 최적이지 아니거나 부족한 BCG 요법을 받은 후에 재발한 환자들과 다르다. 따라서, BCG 면역요법 후 환자들에서 종양의 재발을 평가할 때는 BCG 실패의 엄밀한 정의가 필수적이다. 따라서, 재발성 NMIBC 환자들을 다룰 때는 몇 가지 원칙들을 고려해야 한다. 첫번째로, BCG 유

도요법 후 유지요법은, 특히 고위험군 NMIBC에서, 충분한 BCG 면역요법으로 간주될 수 있다. 연구 결과들에 따르면, 6주간의 BCG 유도 요법 후 BCG를 정기적으로 주입하는 유지 요법을 시행하는 것이 종양의 재발과 진행을 막는 데 중요하다.²⁰⁻²³ 일반적인 방광 내 BCG 요법은 1주일 간격으로 6회 시행되는 유도요법과, 3, 6, 12, 18, 24, 30, 36개월 시점에 1주일 간격으로 3회 시행되는 유지요법으로 이루어지는 Southwest Oncology Group (SWOG) 6+3 요법이다.²⁰⁻²⁴ 현 진료지침은 종양의 재발과 진행 위험도에 따라 1주일 간격으로 3회 주입하는 유지요법을 1년에서 3년간 유지하는 것을 권고한다.⁴⁻⁶

둘째로, BCG 실패를 정의하기 위해 다양한 용어들이 사용되었다(Table 2). “BCG 불내성(intolerant)”은 심각한 부작용(adverse events) 또는 증상적인 불내성으로 인해 환자가 BCG를 주입받지 못하는 상황을 의미한다.^{5,6} “BCG 저항성(refractory)”은 유도요법 개시 후 6개월이 지났는데도 고위험군 NMIBC가 잔류하는 경우, 또는 종양의 등급이나 병기가 유도 요법 개시 3개월 후에 높아지는 경우를 의미한다.^{5,6} “BCG 재발성(relapsing)”은 적절한 BCG 요법 시행 후, 요법 시작 6개월 후 시점에서 종양이 사라졌지만 그 후 다시 재발하는 상황을 의미한다.^{5,6} BCG 재발을 경험하는 환자들 중에서, 마지막 BCG 주입 후 6

개월 내에 고위험군 NMIBC가 재발하거나, 12개월 내에 CIS가 재발하는 경우에 예후가 나쁘며, 이는 BCG 저항성 환자들과 유사하다. 결과적으로, BCG 저항성과 BCG 재발성 환자들 모두, 마지막 BCG 주입 후 6개월 이내에 재발하거나 12개월 이내에 CIS가 재발하는 경우를 묶어서 “BCG 무반응성(unresponsive)”으로 분류할 수 있다.¹³ “BCG 무반응성”이라는 용어는 종양의 재발과 진행의 위험성이 높은 환자들, 방광 내 BCG 요법이 실패한 환자들, 그리고 추가적인 BCG 요법으로부터 더 이상의 도움을 받지 못할 환자들을 의미한다.

BCG 실패 NMIBC를 위한 구조요법

EAU, AUA 등의 전문가 위원회와 다양한 진료지침에서는 BCG 무반응성 NMIBC의 표준치료로 근치적 방광절제술을 권고한다.^{6,7} 한 후향적 연구에서는, BCG 요법 후 종양의 재발이나 진행을 경험하는 환자들에서 조기 근치적 방광절제술을 시행한 경우에 지연된 근치적 방광절제술을 시행한 경우보다 질병 특이 생존율이 향상된 것으로 나타났다.²⁵ BCG 요법 후 T1 재발이 발생한 환자들을 대상으로 한 다른 후향적 연구에서는, 근치적 방광절제술을 시행한 환자들 TURBT와 방광 내 BCG 요법을 반복적으로 시행한 환자들보다 암으로 인한 사망률이 감소하였다(31% 대 48%).²⁶ 또한, 처음에 NMIBC로 진단된 후 근육층을 침범하는 병변으로 종양이 진행한 환자들에서 처음부터 T2로 진단된 환자들보다 예후가 나았다.^{27,28} 그러나, 근치적 방광절제술의 이환율과 사망률이 각각 20%에서 94%와 2%에서 5%에 이른다는 사실과 이 수술이 환자의 삶의 질에 끼치는 악영향을 감안하였을 때, 근치적 방광절제술 시행 여부는 주의 깊게 결정되어야 한다.^{19,29,30} 더구나, 인구의 고령화와 더불어 많은 수의 환자들에서 동반질병과 약함으로 인해 근치적인 치료에 부적합하다. 이러한 요인들로 인해, 임상 의사들은 BCG 무반응성 NMIBC에 대해 덜 침습적이고 방광을 보존할 수 있는 치료법들을 찾게 된다.

1. 방광 내 항암화학요법

몇몇 방광 내 항암제들이 단독 또는 복합요법으로, BCG 실패 NMIBC를 대상으로 하여 평가되었다. 발루비신은 BCG가 실패한 환자들에서 근치적 방광절제술이 불가

Table 2. Types of BCG failure in NMIBC

Type	Definition
BCG intolerance	Tumor recurs after less than an adequate course of therapy due to a BCG related adverse event
BCG refractory	(1) Increase in tumor stage, grade, or disease extent at 3 months after iBCG (2) Persistent high-risk disease at 6 months (failure to achieve a disease-free status by 6 months) despite adequate BCG (iBCG+mBCG) treatment
BCG relapsing	Recurrence of high-risk disease after achieving a disease-free status by 6 months after adequate BCG (iBCG+mBCG) treatment (early <12 months, immediate 12–24 months, and late <24 months)
BCG unresponsive	BCG refractory or BCG relapse with high-risk tumor within 6 months or CIS development within 12 months from last BCG exposure

BCG: bacillus Calmette-Guerin, NMIBC: nonmuscle invasive bladder cancer, iBCG: induction BCG, mBCG: maintenance BCG, CIS: carcinoma *in situ*.

능할 때 방광 내 요법으로 사용하는 것을 미국식품의약국(U.S. Food and drug administration, FDA)이 허가한 유일한 약제이다. 90명의 BCG 실패 환자들을 대상으로 방광 내 발루비신 요법(800 mg을 70 mL 식염수와 혼합해 1주일 간격으로 6회 또는 9회 주입)을 수행한 한 단일군 연구에서는, 6개월 시점의 완전관해율이 23%인 것으로 보고되었다.³¹ 대부분의 부작용은 국소 방광 증상으로 분류되었고, 81명(90%)의 환자들 중 최소한 1회의 부작용을 경험하였으며, 이는 빈뇨(66%), 급박뇨(63%), 배뇨통(60%) 등이었다. 80명의 BCG 저항성/재발성 CIS 환자들을 대상으로 한 3상 임상시험(A9303 연구)에서는, 6개월 시점의 완전관해율이 18%로 보고되었다.³² BCG와 항암화학요법 등의 방광 내 치료가 실패한 113명의 NMIBC 환자들을 대상으로 실시한 한 다기관 후향적 연구에서는, 12개월 시점의 완전관해율이 16.4%로 이전의 연구보다 낮게 보고되었으며, 치료와 연관된 국소 방광 증상과 심각한 부작용은 각각 56명(49.6%)과 7명(6.2%)에서 관찰되었다.³³ 이 자료들은 방광 내 발루비신 주입 요법이 BCG 무반응성 환자들에서 구조요법으로서 효과적이지 못함을 시사한다.

전통적으로, MIBC의 신보조요법 또는 보조요법으로, 그리고 국소적으로 진행되었거나 전이요로상피암을 대상으로 한 항암요법으로 전신 젠시타빈(gemcitabine)이 사용되어왔으며, BCG 실패 NMIBC 환자들을 대상으로 구조요법으로 사용할 방광 내 약제로 연구되었다. BCG 실패 후 방광 내 젠시타빈 요법을 시행한 30명의 환자들로 이루어진 한 2상 임상시험에서, 중위 추적 관찰 기간은 19개월에 12개월 시점의 완전관해율은 21%였다.³⁴ 다기관 2상 임상시험(SWOG S0353 연구)에서는 58명의 환자들에게 최소 2회 이상의 BCG 요법 후 방광 내 젠시타빈 요법(2,000 mg/100 mL 식염수를 1주일마다 6회 주입 후 12개월 동안 매월 주입)을 시행했는데, 여기서는 12개월 시점과 24개월 시점의 완전관해율이 각각 28%와 21%였다.³⁵ 총 34명(64%)의 환자들 중 주로 배뇨통과 빈뇨 등 1-2 등급 부작용을 호소하였고, 3명이 3등급 부작용(배뇨통, 빈뇨, 호중구 감소증)을 나타냈으나 4등급 또는 5등급 부작용을 나타낸 환자는 없었다. 한 환자는 치료 개시 4주 후 개인적인 이유로 치료를 중단했으며, 다른 한명은 2등급 배뇨통으로 인해 5주 후 치료를 중단했다.³⁵ 몇몇 연구들은 BCG 요법이 1회 실패한 NMIBC 환자들에게 방광 내 젠시타빈 요법이 효능과 안전성 측면에서 BCG 반복요

법보다 우월하다고 보고했으며, BCG 요법 후 고등급의 재발이 발생한 환자들은 미토마이신(mitomycin, MMC)보다 젠시타빈으로 치료했을 때 무병 생존 기간이 향상되고, 독성이 더 낮았던 것으로 보고하였다.³⁶ 이러한 긍정적인 결과에도 불구하고, BCG 무반응성 NMIBC에서 질병 진행을 예방하기 위해 젠시타빈을 사용하는 것의 장기적인 효능은 아직 알려지지 않았다.³⁷

현재 건강보험심사평가원에서 저위험 또는 수술 후 방광 내 잔존암이 있는 NMIBC 환자에서 젠시타빈 2,000 mg을 TURBT 직후 24시간 이내에 방광 내 1회 주입, BCG 치료에 실패 또는 BCG 치료를 할 수 없고, 근치적 방광절제술도 부적합한 중위험 또는 고위험 NMIBC 환자에서 유도요법(젠시타빈 2,000 mg 주 1회 방광 내 주입을 6주간 투여), 및 유지요법(젠시타빈 2,000 mg 월 1회 방광 내 주입)으로, 총 1년 동안 16회 투여에 대하여 허가초과 항암요법 사용승인을 하였다.

택세인(Taxanes)도 BCG 실패 NMIBC에서 방광 내 요법으로서 연구되었는데, BCG 요법을 최소 1회 받은 후 재발을 경험한 18명의 NMIBC 환자들을 대상으로 방광 내 도세탁셀(docetaxel) 요법을 시행한 한 1상 임상시험에서는 1년 완전관해율이 약 50%였고, 4년 후에도 약 22%의 환자들 중 무병상태였던 것으로 보고되었다.³⁸ 코호트를 확장하여 54명을 대상으로 한 갱신된 결과에 따르면, 방광 내 도세탁셀 요법(최대 용량 75 mg/100 mL; 1주일마다 6회 주입, 최대 9회 시행될 때까지 유지요법으로 매달 주입)으로 치료받은 전체 코호트의 1년과 3년 무재발생율은 각각 40%와 25%였다.³⁹ 유사한 환자집단을 대상으로 하여, 28명의 BCG 실패 NMIBC 환자들에게 나노 입자 알부민에 결합된 파클리탁셀(paclitaxel)을 방광 내 화학요법제로 구조요법으로서 사용한 결과, 1년 시점에서 무병생존율이 36%였다.⁴⁰ 치료 관련 부작용은 9명(32.1%)에서 관찰되었으며, 전부 1등급(4명, 14%)과 2등급(5명, 18%)에 국한되었고, 3등급 이상의 부작용은 관찰되지 않았다.⁴⁰ 1등급과 2등급 부작용에는 피로, 빈뇨와 급박뇨, 혈뇨, 비뇨기계 감염이 해당되었으며, 치료 관련 이상반응을 이유로 치료를 중단한 경우는 없었다.⁴⁰

작용기전에 따라서, 방광 내 젠시타빈 요법 후 방광 내 도세탁셀 또는 미토마이신(MMC) 요법을 순차적으로 시행하는 것을 중심으로 복합 항암화학요법이 발전하였다. 한 후향적 연구에서, BCG 요법 후 NMIBC가 재발한 27명의 환자들은 방광 내 젠시타빈(6-8주에 걸쳐 매주 90분

동안 1 g/50 mL) 요법 후 방광 내 MMC 요법(6-8주에 걸쳐 매주 90분 동안 40 mg/20 mL)을 받았다.⁴¹ 이들의 중위 무병 생존 기간은 15.2개월(범위는 1.7-39.3개월)이었으며, 10명(37%)에서는 재발하지 않았고, 중위 추적 관찰 기간은 22개월이었다.⁴¹ 8명(29.6%)의 환자에서 부작용이 관찰되었으며, 그 중 가장 흔한 것은 6명(22%)에서 발생한 배뇨 시 불편감과 방광 경련이었다.⁴¹ 젬시타빈의 전신 흡수에 의한 부작용으로 생각되는 빈혈은 2명(7%)에서 관찰되었고, 1명(4%)은 치료 중 급성 신부전이 발생하였다.⁴¹ 최근에 수행된 다기관 후향적 연구에 따르면, BCG 요법 후 방광암이 재발한 276명의 NMIBC 환자들에게 순차적 방광 내 젬시타빈(6주에 걸쳐 매주 60분 동안 1 g/50 mL)과 도세탁셀(6주에 걸쳐 매주 60분 동안 37.5 mg/50 mL) 요법을 시행한 결과, 1년과 2년 무병생존율이 각각 60%와 46%였으며 환자들은 이 요법을 어느 정도 견딜 수 있는 것으로 나타났다.⁴² 이러한 예비적인 결과들을 검증하기 위해서는 앞으로 큰 규모의 전향적 연구들이 수행되어야 한다.

2. 기기 보조 치료

기기 보조 치료는 화학요법제의 방광 벽 투과성을 증가시키므로써 방광 내 항암화학요법의 효능을 향상시키기 위해 도입되었다. 이러한 접근 중에서 화학고체온증(chemohyperthermia, CHT), 전동약물투여(electromotive drug administration, EMDA), 그리고 광역학치료(photodynamic therapy, PDT)가 광범위하게 연구되었다.⁴³

CHT 요법은 MMC 용액이 순환하는 동안, 20분씩 최소 2회 이상 방광 벽의 온도를 41°C 이상으로 올리는 방법으로 MMC의 방광 안으로의 흡수를 높이는 효과를 보인다. NMIBC 환자들을 대상으로 CHT와 방광 내 MMC 병용요법이 광범위하게 연구되었는데, 111명의 BCG 실패 NMIBC 환자들을 대상으로 수행한 한 후향적 연구에서 CHT+MMC 요법을 시행한 결과 1년과 2년 무병생존율이 각각 85%와 56%였으며, 전체 환자에서 진행률은 3%였다.⁴⁴ 45%의 환자에서 부작용이 관찰되었으며, 이중 대부분은 경증(1등급 또는 2등급)이고 일시적이었다. 가장 흔한 부작용은 치료 중 발생하는 방광의 경련(30.6%)과 통증(27.0%)이었고, 혈뇨(18.9%), 배뇨통(16.2%), 그리고 일시적 요실금(9.9%)이 뒤를 이었다.⁴⁴ 190명의 중간위험군과

고위험군 NMIBC 환자들을 대상으로 CHT+MMC 요법과 BCG 요법을 비교한 한 무작위배정 임상시험에서, 24개월 무병생존율은 CHT+MMC군에서 78.1%였고, BCG군에서 64.8%였다.⁴⁵ CHT+MMC군에서 치료 중 발생한 가장 흔한 부작용은 방광 경련(14.4%)과 방광 통증(14.1%)이었으며, 치료 후 발생한 가장 흔한 부작용은 배뇨통(11.7%), 야간뇨(10.3%), 그리고 빈뇨(9.9%)였다.⁴⁵ 그러나 연구에 참여한 환자들 중 높은 비율이 저등급(low grade)이었으며, 95%의 환자들이 BCG 요법을 받은 적이 없었으므로 연구 결과가 긍정적이긴 하지만 이를 BCG 무반응성 환자들에게 적용하는 것은 조심스러워야 한다.⁴⁵

EMDA 요법은 화학요법제가 방광의 요로상피와 결합 조직을 투과하는 것을 이온이동법을 이용해 향상시킨다.⁴⁶ T1 방광암 환자들을 대상으로 BCG 단독요법과 순차적 BCG+EDMA MMC 요법을 비교한 한 무작위 임상시험에 따르면, 무재발기간은 순차적 BCG+EDMA MMC 요법을 사용한 군(69개월)에서 BCG 단독요법을 사용한 군(21개월)에서보다 길었다. 재발률(41.9% vs 57.9%), 진행률(9.3% vs 21.9%), 총 사망률(21.5% vs 32.4%), 질병특이 사망률(5.6% vs 16.2%)도 순차적 BCG+EDMA MMC 요법을 사용한 군에서 더 효과적이었으며, 부작용의 발생 빈도나 중증도는 두 군 사이에 차이가 없었다. 하나의 연구만이 BCG 실패 환자들을 대상으로 EMDA의 효능을 평가하였는데, 전향적 2상 임상시험으로 이전에 BCG 요법을 받은 26명의 재발성 고등급 NMIBC 환자들을 대상으로 하였다. 중위 추적 관찰 기간은 36개월에 고등급 무재발생존율은 61.5%였으며, 10명의 환자들이 고등급 종양의 재발(6명, 23.1%) 또는 MIBC로의 진행(4명, 15.4%)으로 근치적 방광절제술을 받았다.⁴⁷ 3명(11.5%)의 환자들은 MMC에 대해 수족 반응(hand foot reaction)을 동반한 심각한 전신적 과민반응을 보여 치료를 중단하였으며, 6명(23.1%)에게서 배뇨통(15.4%), 통증(11.5%), 방광 경련(11.5%), 빈뇨/급박뇨(11.5%) 등의 국소적 부작용이 발생했다.⁴⁷ 이러한 결과들은 EMDA가 NMIBC 치료에 유용할 수 있음을 시사하지만, BCG 무반응의 상황에서 어떠한 역할을 할 수 있을지는 추가적인 잘 설계된 전향적 연구를 통해 명확히 밝혀져야 한다.

PDT는 방광 내 특정 파장의 빛을 비추면 암세포에 선택적으로 흡수되는 광민감화 약물(photosensitizer agent)의 활성화를 통해 작용한다. 지금까지 몇몇 연구가 적은 수의 NMIBC 환자들을 대상으로 진행되었는데, PDT가

BCG 저항성 NMIBC에 효과적임에도 불구하고, 높은 독성(배뇨근 흥터 형성, 피부의 과민반응, 방광 용적의 감소, 그리고 빈뇨와 급박뇨 등의 저장성 하부 요로증상)으로 인해 방광암을 대상으로 이를 광범위하게 사용하는 것에는 한계가 있다.⁴⁸

BCG 무반응성 NMIBC의 떠오르는 치료법들

BCG 무반응성 NMIBC 환자들에게 효과적이고 방광을 보존하는 접근법들을 찾는 과정은 현재 계속되고 있으며, 이는 비뇨기계 종양학에서 중요한 미해결과제들 중 하나이다. 면역관문억제제(immune checkpoint inhibitors, ICI), 종양 용해 아테노바이러스, 재조합 인터페론- α 2b 단백질, 그리고 항체-약물 결합 제제(antibody-drug conjugates, ADC) 등의 약물이 긍정적인 효과와 감내할 수 있는 독성을 나타내며, 이들이 BCG 무반응성 NMIBC를 대상으로 잠재적으로 구조요법으로 사용될 수 있을 것으로 여겨지고, 이에 관한 임상시험이 수행되고 있다.⁴⁹

1. 면역관문억제제

면역관문억제제는 세포예정사 1 단백질(programmed cell death 1 protein, PD-1)과 세포예정사 1 단백질 리간드(programmed cell death 1 protein ligand, PD-L1)가 매개하는 경로들을 차단하며, 주로 전이성 요로상피암에서 그 효과가 평가되었다. 현 시점까지, PD-1을 차단(펨브롤리주맵 pembrolizumab, 니볼루맵 nivolumab)하거나 PD-L1을 차단(아테졸리주맵 atezolizumab, 두르발루맵 durvalumab, 아벨루맵 avelumab)하는 5가지의 면역관문억제제가 전이성 요로상피암의 1차 또는 2차 치료약제로서 FDA에 의해 승인되었다.⁵⁰ NMIBC 환자들을 대상으로 수행한 한 소규모 연구에서, 적어도 30%의 환자들에서 PD-1이 발현되었으며, PD-1의 발현은 과거 BCG 요법을 받은 이력과 연관성이 있었다.⁵¹ 다른 연구에 따르면, PD-L1의 발현이 BCG 요법 후 요로상피세포암이 재발한 환자들의 69%에서 뚜렷하게 발현된 반면, BCG 요법을 받은 적이 없는 환자들의 19%에서만 발현되었다.⁵² 이들 연구의 결과는 PD-1/PD-L1 경로가 NMIBC에서 BCG 요법에 대한 저항성의 주요 기전임을 시사한다.

최근 PD-1 억제제인 펨브롤리주맵을 CIS를 동반한 BCG 무반응성 고위험군 NMIBC 환자들 중 근치적 방광

절제술을 거부하거나 수술이 불가능한 환자들에게 사용하는 것을 FDA가 승인하였다. 이 승인은 KEYNOTE-057 (NCT02625961) 2상 임상시험의 예비적 결과에 근거한 것으로, CIS를 동반한 BCG 무반응성 고위험군 NMIBC 환자 96명을 대상으로, 연구를 지속하기 어려울 정도의 독성 또는 고위험군 NMIBC가 발생하거나 종양이 진행될 때까지 펨브롤리주맵 200 mg 정맥주사를 3주마다 투여했다. 1차 목표는 고등급 NMIBC가 재발하지 않는 완전관해율이었으며, 2차 목표는 반응의 지속 기간이었다. 중위 추적 관찰기간이 28개월이었으며, 이때 완전관해율은 41.2%였다. 완전관해에 도달한 39명 중에서, 반응이 지속된 기간의 중위값은 16.2개월이었으며, 39명 중 46%에서는 완전관해가 12개월 이상 지속되었다(Table 3).⁵³ 완전관해에 도달한 39명의 환자들 중 22명에서 종양이 재발하였으며, 이 중 40%가 근치적 방광절제술을 시행받았고, 57명의 환자들은 완전관해에 도달하는 데 실패하였으며, 이 중에서는 47%가 방광절제술을 시행받았다. 펨브롤리주맵 치료 후 방광절제술을 받은 36명의 환자들 중, 펨브롤리주맵 치료 후 완전관해에 도달하지 않았던 3명에서만 MIBC로 진행되었다. 환자들의 66%가 치료 관련 부작용을 경험하였으나, 환자들의 13%에서만 3등급 이상의 부작용이 발생하였는데, 9%의 환자들이 치료 관련 부작용으로 인해 치료를 중단하였다. 면역 관련 부작용은 총 21명의 환자들에서 발생하였고, 3명에서 3-4 등급의 부작용이 발생하였다. 가장 흔한 부작용은 13명에서 발생한 갑상선 관련 부작용이었다. 펨브롤리주맵의 영구적 중단으로 이어진 심각한 부작용 중에서는 간질성 폐렴이 가장 많았다.

2020년 8월 27일 식품의약품안전처는 고위험 비근침습성 방광암 환자 중 방광절제술이 불가능하거나 시행을 선택하지 않았으며, 유두종 유무에 상관없이 상피내암을 동반한 BCG-무반응성 고위험 비근침습성 방광암에서 펨브롤리주맵의 적응증을 확대 승인했다.

PD-L1 억제제인 아테졸리주맵 또한 BCG 무반응성 NMIBC를 대상으로 연구되고 있다. 최근에 SWOG S1605 2상 임상시험(NCT02844816)의 결과가 2020 미국임상종양학회 연례 화상회의(2020 American Society of Clinical Oncology Virtual Annual Meeting)에서 발표되었다.⁵⁴ 이 연구는 BCG 무반응성 CIS 환자들 75명을 대상으로 1년간 3주마다 아테졸리주맵 1,200 mg 정맥주사를 투여하였다. 3개월 시점에 30명(41.1%)의 환자들에서, 그리고 6개월 시점에 19명(26.0%)의 환자들에서 완전

Table 3. Comparison of emerging novel drugs in BCG unresponsive NMIBC (with CIS)

Drug	Pembrolizumab	Atezolizumab	CG0070	Instiladrin (nadofaragene firadenovec)	Vicinium (oportuzumab monatox)
Relevant clinical trial	KEYNOTE-057 (NCT02625901) phase II, single-arm ⁵³	SWOG S1605 (NCT02844816) phase II, single-arm ⁵⁴	BOND2 (NCT02365818), phase II, single-arm ⁶²	NCT02773849 phase III, single-arm ^{65,66}	VISTA (NCT02449239) phase III, single-arm ⁶⁹
Mode of administration	Intravenous	Intravenous	Intravesical	Intravesical	Intravesical
Treatment dose & interval	200 mg every 3 wk for up to 24 mo	1,200 mg every 3 wk for 1 yr	Induction: weekly×6 (1×10 ¹² vp/mL) Second induction: weekly×6 at month 3 (1×10 ¹² vp/mL) Maintenance: weekly×6 at mo 6 (1×10 ¹² vp/mL), every 6 mo	3×10 ¹¹ vp/mL (75 mL) once every 3 mo (for up to 4 doses in the initial 12 mo)	Induction: 30 mg in 50-mL saline twice weekly for 6 wk followed by once weekly for 6 wk, for a total of 12 wk Maintenance: 30 mg in 50-mL saline once weekly every other week for up to 104 wk
No. of enrolled patients	96	75	45	103	89
Primary end point	CR rate (up to 3 yr)	CR rate (at 6 mo)	CR rate (at 6 mo)	CR rate (at 3 mo)	CR rate (up to 24 mo)
CR rate (%)					
At 3 months	40.6	41.1	-	53.4	40.0
At 6 months	-	26.0	50.0	40.8	28.0
At 9 months	-	-	-	35.0	-
At 12 months	23.6	-	29.0	24.3	17.0
At 15 months	20.9	-	-	-	-
At 18 months	17.0	-	-	-	11.0
Duration of CR (mo)	16.2	Not reported	Not reported	Not reported	9.4
Treatment related grade 3–5 adverse effects (%)	12.7	12.3	No	3.8	4.0

BCG: bacillus Calmette-Guerin, NMIBC: nonmuscle invasive bladder cancer, CIS: carcinoma *in situ*, CR: complete remission.

관해가 관찰되었다.

면역관문억제제에 대한 요로상피세포암의 반응은 분자 아형의 분류와 면역표지자를 이용해 예측될 수 있다. 여러 연구들은 룬드 아형 분류법에 따른 “유전체적으로 불안정한” 아형(“genomically unstable” Lund subtype classification)이 아테졸리주맵에 대한 최적의 반응과 연관되어 있음을 보여주었다.⁵⁵ 추가적으로, 암유전체 아틀라스 코호트의 신경 아형(neuronal subtype)은 전환성장인자-베타(transforming growth factor-beta) 발현이 낮고 돌연변이/신항원 부하가 높는데, 이 아형은 진행성 요로상피세포암에서 면역관문억제제에 대한 반응이 좋은 것으로 보고되었다.^{55,56} 높은 수준의 CD3과 PD-L1의 발현 등의 면역표지자들은 UC에서 ICI에 대해 좋은 반응을 예측할 수 있다.⁵⁷ 따라서, BCG 무반응성 NMIBC에서 ICI가 사용되는 상황에서, 이들 분자 아형과 면역표지자들은

치료지침을 제공할 수 있다.

2. 바이러스 유전자 요법

방광 내 바이러스 유전자 요법은 BCG 무반응성 NMIBC를 대상으로 한 면역치료의 또다른 가능성을 제공한다. 종양 용해 면역요법은 암세포에서 선택적으로 증식하고 암세포를 선택적으로 파괴하며 이 과정에서 항암 면역반응을 유도하기 위해 특별히 고안된 바이러스들을 이용하는 데, 20여년 전에 암세포에서 선택적으로 증식하기 위해 설계된 바이러스가 처음으로 묘사된 이후, 종양 용해 면역요법 분야는 크게 확장되었다.⁴⁹

CG0070은 인간 과립구-대식세포 콜로니 자극 인자(human granulocyte-macrophage colony stimulating factor, GM-CSF) 유전자를 포함하도록 변형

된 종양 용해 아데노바이러스로 망막모세포종 유전자 (Retinoblastoma, Rb)가 소실된 세포에서 선택적으로 증식하며, 종양세포의 용해와 종양특이항원의 방출을 촉진하고, 국소적 GM-CSF 발현을 촉진한다. 이는 항원제시 세포를 활성화함으로써 장기간 지속되는 항암 면역반응을 유도하며, 결과적으로 백신으로서 작용한다. 35명의 BCG 무반응성 질환을 가진 환자들을 대상으로 수행한 한 1상 임상시험에서, CG0070은 48.6%의 반응률과 10.4개월의 무재발 지속 기간을 보였으며, Rb가 소실된 종양을 가진 환자들에서 더 높은 반응률을 보였다.⁵⁸ BOND2 2상 임상시험(NCT02365818)은 고등급 BCG 무반응성 NMIBC를 가지면서 근치적 방광절제술을 거부한 45명의 환자들을 대상으로 했는데, 방광 내 CG0070 요법은 CIS 포함 NMIBC 환자에서 50% (CIS만 있는 NMIBC 환자에서는 58%)의 완전관해율을 6개월 시점에 보였다.⁵⁹ 현재 진행되고 있는 BOND3 3상 임상시험(NCT04452591)은 BCG 무반응성 NMIBC 환자에서 방광 내 CG0070 단독요법의 효능과 안전성을 평가하는 것을 목표로 한다.

또 하나의 바이러스 유전자 요법은 인스틸라드린(rAd-IFN α /Syn3, nadofaragene firadenovec)으로, 이는 종양억제 기능을 갖는 IFN α -2b 유전자를 포함하는 재조합 아데노바이러스 벡터이다. 인스틸라드린은 17명의 BCG 무반응성 NMIBC 환자들을 대상으로 수행한 한 1상 임상시험에서 방광 내 인스틸라드린 요법 후 12개월 시점의 완전관해율이 36%였다.⁶⁰ 40명의 BCG 무반응성 NMIBC 환자들을 대상으로 수행된 다른 다기관 2상 임상시험(NCT01687244)에서는 3개월 시점의 완전관해율이 약 57%였으며, 35%의 환자들이 12개월에 이르기까지 무재발상태를 유지했다.⁶¹ 한 단일군 3상 임상시험(NCT02773849)의 결과의 중간 분석이 2019년 12월에 비뇨기계 종양학회(Society of Urologic Oncology)에서 발표되었다.^{62,63} 103명의 CIS 환자들과 48명의 유두상 종양(papillary disease) NMIBC 환자들로 이루어진, 총 151명의 환자들이 해당 연구에 참여하였으며, 방광 내 인스틸라드린 요법 후 CIS 환자들의 53%가 3개월 시점에 완전관해를 나타냈고, 24.3%의 환자들이 12개월 시점에 무병상태를 유지했다(Table 3).^{62,63} 유두상 종양 NMIBC 환자들에서는 12개월 시점에 완전관해율이 43.8%로 더 좋은 결과를 보였다.

3. 항체-약물 결합 제제

항체-약물 결합 제제는 특이성이 높은 단일클론항체와 활성성이 높은 세포독성 약제를 합친 새로운 약제들로, 요로상피세포암은 이들 약물의 이상적인 표적이 될 수 있는데, 이는 암세포가 특징적인 세포 표면 항원을 발현하여 특이적으로 목표로 삼을 수 있기 때문이다. 넥틴-4-유도 항체(Nectin-4-directed antibody)와 미세소관 억제제로 이루어진 ADC인 엔포르투탐 베도틴(enfortumab vedotin)은, 단일군 2상 임상시험인 EV-201 임상시험의 결과에 근거하여 전이성 요로상피세포암의 치료 목적으로 FDA의 승인을 받은 첫 ADC이다.⁶⁴

비시니움(Vicinium, oportuzumab monatox)는 인간화 항-EpCAM (epithelial cell adhesion molecule, 상피세포 부착 분자) 단일 사슬 항체와 녹농균(*Pseudomonas*) 외독소 A를 연결한 재조합 단백질이다. 비시니움의 효과는 45명의 BCG 무반응성 CIS 환자들을 대상으로 수행된 한 2상 임상시험(NCT00462488)에서 보고되었는데, 참여한 환자의 40% (18/45)가 비시니움 주입 3개월 후 완전관해에 도달하였으며, 12개월 완전관해율은 15.6%였고, 치료 관련 부작용은 미미했다.⁶⁵ 현재 3상 VISTA 임상시험(NCT02449239)이 더 많은 수의 유사한 BCG 무반응성 NMIBC 환자들을 대상으로 방광 내 비시니움 요법의 효능과 임상적용 가능성을 확인하기 위해 진행되고 있으며, 2020년 AUA 연간 모임에서 그 중간 분석 결과가 발표되었다.⁶⁶ 마지막 BCG 치료 후 12개월 이내에 재발한 CIS 환자들(n=89)에서, 방광 내 비시니움 요법은 3, 6, 12, 24개월 시점의 완전관해율이 각각 40%, 28%, 17%, 11%였으며, 순수한 유두상 NMIBC 환자들(n=38)에서 더 긍정적인 결과가 관찰되었는데, 3, 6, 12, 24개월의 무재발률이 각각 71%, 58%, 50%, 37%였다.⁶⁶ 추가적으로, 비시니움은 환자들에게 높은 순응도를 보였는데, 52%의 환자들이 치료 관련 부작용을 경험하였으나 이 중 대다수가 1-2 등급으로 경미하였다.⁶⁶

Table 3은 BCG 무반응성 NMIBC 환자들을 대상으로 최근에 연구된 바 있는 5가지의 대표적인 새로운 치료제들(펩블롤리주맙, 아테졸리주맙, CG0070, 인스틸라드린, 비시니움)을 요약한다. 긍정적인 결과가 보고되었지만, 적은 표본 수가 연구의 한계로 작용하므로 다기관 대단위의 잘 설계된 연구결과가 추가된다면 머지않아 실제 진료 환경에서 BCG 무반응성 NMIBC 환자들을 대상으로 방광을

보존하는 구조요법으로서 이러한 약제들이 사용될 것으로 생각한다.

4. 섬유아세포 성장인자 수용체 억제제

에르다피티닙은 범섬유아세포 성장인자 수용체(pan-firboblast growth factor receptor, FGFR) 인산화효소 억제제이며, BLC2001 2상 임상시험의 결과를 근거로, 감수성이 있는 FGFR3/2의 돌연변이를 가지는 전이성 요로상피암 환자들을 대상으로 2차 이상의 치료약제로서 FDA의 승인을 받았다.⁶⁷ 해당 연구에서, 등록된 환자 전원(n=99)을 대상으로 확인된 에르다피티닙의 반응률은 40%였으며, 과거에 면역관문억제제 치료를 받은 적이 있는 환자들(n=22)을 대상으로 확인된 반응률은 59%였다.⁶⁷ FGFR3의 돌연변이가 낮은 등급과 병기의 NMIBC, 그리고 더 좋은 예후와 연관되어 있음에도 불구하고, 일반적으로 FGFR3의 돌연변이를 가지는 환자들은 면역관문억제제에 대해 더 낮은 반응률을 보이므로, FGFR3 돌연변이는 항암면역반응을 보이는 BCG 요법에 대한 불응성을 예측하는 인자로 추정된다. 관련된 연구 결과가 2019년 12월 Society of Urologic Oncology 모임에서 발표되었는데, 방광 내 BCG 치료를 받은 119명의 고등급 NMIBC 환자들 중에서 FGFR3 돌연변이는 51명에서 관찰되었다. 중위 추적 관찰 기간 60개월 동안 FGFR3 돌연변이군에서 보다 낮은 무재발율을 보였는데(39% vs. 65%, $p < 0.05$), 이러한 결과들은 FGFR3 돌연변이가 BCG 치료 후 재발의 예측인자임을 암시하며, FGFR3 돌연변이를 가진 NMIBC 환자들은 FGFR3 인산화효소 억제제를 이용하는 대체 요법을 적용할 수 있다. 이 가설에 기반하여, BCG 무반응성 NMIBC 환자들을 대상으로 에르다피티닙의 사용을 연구하는 한 2상 임상시험(NCT04172675)이 현재 진행되고 있다.⁶⁸

결론

BCG 무반응성 비근침윤성 방광암은 최종 BCG 요법으로부터 6개월 이내에 재발한 고위험 비근침윤성 방광암이나 12개월 이내에 재발한 상피내암으로 정의되며, 이는 종양의 진행율과 심지어 사망율을 증가시킨다. 현재 근치적 방광절제술이 BCG 무반응성 비근침윤성 방광암의 구조요법으로 권고되지만, 근치적 방광절제술과 관련된 높은 이

환률과 사망률을 감안하였을 때, 비수술적이고 방광 보존적인 치료법이 필요하다. 현 시점까지 다양한 방광 내 요법과 전신요법들에 대한 많은 연구가 수행되었으며, 전신 면역관문억제제(펨브롤리주맙과 아테졸리주맙), 방광 내 바이러스 유전자 요법(CG0070과 인스틸라드린), 그리고 방광 내 비시니움 요법이, CIS를 동반한 BCG 무반응성 고위험군 비근침윤성 방광암 환자들 중 근치적 방광절제술이 불가능한 이들을 대상으로 하는 새로운 비수술적 치료이 될 가능성이 높다.

NOTES

- Conflict of interest: 저자들은 이 논문과 관련하여 이해관계의 충돌이 없음을 명시합니다.

- Funding: This research was supported by the Basic Science Research Program through the National Research Foundation of Korea (NRF) funded by the Ministry of Education, Science and Technology, Republic of Korea (NRF-2021R1A2C1004307, and NRF-2021M3E5E6037643).

- ORCID

Jaewoon Jeong: <https://orcid.org/0000-0002-1231-3704>

Jae Baek Ha: <https://orcid.org/0000-0002-1104-6106>

In Ho Chang: <https://orcid.org/0000-0003-0240-1310>

REFERENCES

1. Miranda-Filho A, Bray F, Charvat H, Rajaraman S, Soerjomataram I. The world cancer patient population (WCPP): an updated standard for international comparisons of population-based survival. *Cancer Epidemiol* 2020;69:101802.
2. Jung KW, Won YJ, Kong HJ, Lee ES. Cancer statistics in Korea: incidence, mortality, survival, and prevalence in 2016. *Cancer Res Treat* 2019;51:417-30.
3. Fernandez-Gomez J, Madero R, Solsona E, Unda M, Martinez-Piñeiro L, Gonzalez M, et al. Predicting nonmuscle invasive bladder cancer recurrence and progression in patients treated with bacillus Calmette-Guerin: the CUETO scoring model. *J Urol*

- 2009;182:2195-203.
4. Kamat AM, Hegarty PK, Gee JR, Clark PE, Svatek RS, Hegarty N, et al. ICUD-EAU International Consultation on Bladder Cancer 2012: screening, diagnosis, and molecular markers. *Eur Urol* 2013;63:4-15.
 5. Kamat AM, Hahn NM, Efstathiou JA, Lerner SP, Malmström PU, Choi W, et al. Bladder cancer. *Lancet* 2016;388:2796-810.
 6. Babjuk M, Burger M, Compérat EM, Gontero P, Mostafid AH, Palou J, et al. European Association of Urology Guidelines on non-muscle-invasive bladder cancer (TaT1 and carcinoma in situ) - 2019 update. *Eur Urol* 2019;76:639-57.
 7. Chang SS, Boorjian SA, Chou R, Clark PE, Daneshmand S, Konety BR, et al. Diagnosis and treatment of non-muscle invasive bladder cancer: AUA/SUO guideline. *J Urol* 2016;196:1021-9.
 8. Flaig TW, Spiess PE, Agarwal N, Bangs R, Boorjian SA, Buyyounouski MK, et al. Bladder cancer, version 3.2020, NCCN clinical practice guidelines in oncology. *J Natl Compr Canc Netw* 2020;18:329-54.
 9. Angelidou A, Conti MG, Diray-Arce J, Benn CS, Shann F, Netea MG, et al. Licensed bacille Calmette-Guérin (BCG) formulations differ markedly in bacterial viability, RNA content and innate immune activation. *Vaccine* 2020;38:2229-40.
 10. 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 clinical trials. *J Urol* 2002;168:1964-70.
 11. Hemdan T, Johansson R, Jahnsen S, Hellström P, Tasdemir I, Malmström PU, et al. 5-Year outcome of a randomized prospective study comparing bacillus Calmette-Guérin with epirubicin and interferon- α 2b in patients with T1 bladder cancer. *J Urol* 2014;191:1244-9.
 12. Quhal F, D'Andrea D, Soria F, Moschini M, Abufaraj M, Rouprêt M, et al. Primary Ta high grade bladder tumors: determination of the risk of progression. *Urol Oncol* 2021;39:132.e7-132.e11.
 13. Kamat AM, Colombel M, Sundi D, Lamm D, Boehle A, Brausi M, et al. BCG-unresponsive non-muscle-invasive bladder cancer: recommendations from the IBCG. *Nat Rev Urol* 2017;14:244-55.
 14. Shariat SF, Palapattu GS, Amiel GE, Karakiewicz PI, Rogers CG, Vazina A, et al. Characteristics and outcomes of patients with carcinoma in situ only at radical cystectomy. *Urology* 2006;68:538-42.
 15. Subiela JD, Rodríguez Faba O, Guerrero Ramos F, Vila Reyes H, Pisano F, Breda A, et al. Carcinoma in situ of the urinary bladder: a systematic review of current knowledge regarding detection, treatment, and outcomes. *Eur Urol Focus* 2020;6:674-82.
 16. Tang DH, Chang SS. Management of carcinoma in situ of the bladder: best practice and recent developments. *Ther Adv Urol* 2015;7:351-64.
 17. Sarosdy MF, Lamm DL. Long-term results of intravesical bacillus Calmette-Guerin therapy for superficial bladder cancer. *J Urol* 1989;142:719-22.
 18. Weizer AZ, Tallman C, Montgomery JS. Long-term outcomes of intravesical therapy for non-muscle invasive bladder cancer. *World J Urol* 2011;29:59-71.
 19. Stein JP, Lieskovsky G, Cote R, Groshen S, Feng AC, Boyd S, et al. Radical cystectomy in the treatment of invasive bladder cancer: long-term results in 1,054 patients. *J Clin Oncol* 2001;19:666-75.
 20. Lamm DL, Blumenstein BA, Crissman JD, Montie JE, Gottesman JE, Lowe BA, et al. Maintenance bacillus Calmette-Guerin immunotherapy for recurrent TA, T1 and carcinoma in situ transitional cell carcinoma of the bladder: a randomized Southwest Oncology Group Study. *J Urol* 2000;163:1124-9.
 21. Hinotsu S, Akaza H, Naito S, Ozono S, Sumiyoshi Y, Noguchi S, et al. Maintenance therapy with bacillus Calmette-Guérin Connaught strain clearly prolongs recurrence-free survival following transurethral resection of bladder tumour for non-muscle-invasive

- bladder cancer. *BJU Int* 2011;108:187-95.
22. Zhu S, Tang Y, Li K, Shang Z, Jiang N, Nian X, et al. Optimal schedule of bacillus calmette-guerin for non-muscle-invasive bladder cancer: a meta-analysis of comparative studies. *BMC Cancer* 2013;13:332.
 23. Guallar-Garrido S, Julián E. Bacillus Calmette-Guérin (BCG) therapy for bladder cancer: an update. *Immunotargets Ther* 2020;9:1-11.
 24. 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.
 25. Herr HW, Sogani PC. Does early cystectomy improve the survival of patients with high risk superficial bladder tumors? *J Urol* 2001;166:1296-9.
 26. Raj GV, Herr H, Serio AM, Donat SM, Bochner BH, Vickers AJ, et al. Treatment paradigm shift may improve survival of patients with high risk superficial bladder cancer. *J Urol* 2007;177:1283-6; discussion 1286.
 27. Schrier BP, Hollander MP, van Rhijn BW, Kiemeneys LA, Witjes JA. Prognosis of muscle-invasive bladder cancer: difference between primary and progressive tumours and implications for therapy. *Eur Urol* 2004;45:292-6.
 28. Breau RH, Karnes RJ, Farmer SA, Thapa P, Cagiannos I, Morash C, et al. Progression to detrusor muscle invasion during urothelial carcinoma surveillance is associated with poor prognosis. *BJU Int* 2014;113:900-6.
 29. Stimson CJ, Chang SS, Barocas DA, Humphrey JE, Patel SG, Clark PE, et al. Early and late perioperative outcomes following radical cystectomy: 90-day readmissions, morbidity and mortality in a contemporary series. *J Urol* 2010;184:1296-300.
 30. Hounsoms LS, Verne J, McGrath JS, Gillatt DA. Trends in operative caseload and mortality rates after radical cystectomy for bladder cancer in England for 1998-2010. *Eur Urol* 2015;67:1056-62.
 31. Steinberg G, Bahnson R, Brosman S, Middleton R, Wajzman Z, Wehle M. Efficacy and safety of valrubicin for the treatment of bacillus Calmette-Guerin refractory carcinoma in situ of the bladder. The Valrubicin Study Group. *J Urol* 2000;163:761-7.
 32. Dinney CP, Greenberg RE, Steinberg GD. Intravesical valrubicin in patients with bladder carcinoma in situ and contraindication to or failure after bacillus Calmette-Guérin. *Urol Oncol* 2013;31:1635-42.
 33. Cookson MS, Chang SS, Lihou C, Li T, Harper SQ, Lang Z, et al. Use of intravesical valrubicin in clinical practice for treatment of nonmuscle-invasive bladder cancer, including carcinoma in situ of the bladder. *Ther Adv Urol* 2014;6:181-91.
 34. Dalbagni G, Russo P, Bochner B, Ben-Porat L, Sheinfeld J, Sogani P, et al. Phase II trial of intravesical gemcitabine in bacille Calmette-Guérin-refractory transitional cell carcinoma of the bladder. *J Clin Oncol* 2006;24:2729-34.
 35. Skinner EC, Goldman B, Sakr WA, Petrylak DP, Lenz HJ, Lee CT, et al. SWOG S0353: phase II trial of intravesical gemcitabine in patients with nonmuscle invasive bladder cancer and recurrence after 2 prior courses of intravesical bacillus Calmette-Guérin. *J Urol* 2013;190:1200-4.
 36. Addeo R, Caraglia M, Bellini S, Abbruzzese A, Vincenzi B, Montella L, et al. Randomized phase III trial on gemcitabine versus mitomycin in recurrent superficial bladder cancer: evaluation of efficacy and tolerance. *J Clin Oncol* 2010;28:543-8.
 37. Di Lorenzo G, Perdonà S, Damiano R, Faiella A, Cantiello F, Pignata S, et al. Gemcitabine versus bacille Calmette-Guérin after initial bacille Calmette-Guérin failure in non-muscle-invasive bladder cancer: a multicenter prospective randomized trial. *Cancer* 2010;116:1893-900.
 38. Laudano MA, Barlow LJ, Murphy AM, Petrylak DP,

- Desai M, Benson MC, et al. Long-term clinical outcomes of a phase I trial of intravesical docetaxel in the management of non-muscle-invasive bladder cancer refractory to standard intravesical therapy. *Urology* 2010;75:134-7.
39. Barlow LJ, McKiernan JM, Benson MC. Long-term survival outcomes with intravesical docetaxel for recurrent nonmuscle invasive bladder cancer after previous bacillus Calmette-Guérin therapy. *J Urol* 2013;189:834-9.
40. McKiernan JM, Holder DD, Ghandour RA, Barlow LJ, Ahn JJ, Kates M, et al. Phase II trial of intravesical nanoparticle albumin bound paclitaxel for the treatment of nonmuscle invasive urothelial carcinoma of the bladder after bacillus Calmette-Guérin treatment failure. *J Urol* 2014;192:1633-8.
41. Cockerill PA, Knoedler JJ, Frank I, Tarrell R, Karnes RJ. Intravesical gemcitabine in combination with mitomycin C as salvage treatment in recurrent non-muscle-invasive bladder cancer. *BJU Int* 2016;117:456-62.
42. Steinberg RL, Thomas LJ, Brooks N, Mott SL, Vitale A, Crump T, et al. Multi-institution evaluation of sequential gemcitabine and docetaxel as rescue therapy for nonmuscle invasive bladder cancer. *J Urol* 2020;203:902-9.
43. Hendricksen K. Device-assisted intravesical therapy for non-muscle invasive bladder cancer. *Transl Androl Urol* 2019;8:94-100.
44. Nativ O, Witjes JA, Hendricksen K, Cohen M, Kedar D, Sidi A, et al. Combined thermo-chemotherapy for recurrent bladder cancer after bacillus Calmette-Guérin. *J Urol* 2009;182:1313-7.
45. Arends TJ, Nativ O, Maffezzini M, de Cobelli O, Canepa G, Verweij F, et al. Results of a randomised controlled trial comparing intravesical chemohyperthermia with mitomycin C versus bacillus Calmette-Guérin for adjuvant treatment of patients with intermediate- and high-risk non-muscle-invasive bladder cancer. *Eur Urol* 2016;69:1046-52.
46. Chien YW, Banga AK. Iontophoretic (transdermal) delivery of drugs: overview of historical development. *J Pharm Sci* 1989;78:353-4.
47. Racioppi M, Di Gianfrancesco L, Ragonese M, Palermo G, Sacco E, Bassi PF. ElectroMotive drug administration (EMDA) of Mitomycin C as first-line salvage therapy in high risk "BCG failure" non muscle invasive bladder cancer: 3 years follow-up outcomes. *BMC Cancer* 2018;18:1224.
48. Railkar R, Agarwal PK. Photodynamic therapy in the treatment of bladder cancer: past challenges and current innovations. *Eur Urol Focus* 2018;4:509-11.
49. Sathianathen NJ, Regmi S, Gupta S, Konety BR. Immuno-oncology approaches to salvage treatment for non-muscle invasive bladder cancer. *Urol Clin North Am* 2020;47:103-10.
50. Kim HS, Seo HK. Immune checkpoint inhibitors for urothelial carcinoma. *Investig Clin Urol* 2018;59:285-96.
51. Fukumoto K, Kikuchi E, Mikami S, Hayakawa N, Matsumoto K, Niwa N, et al. Clinical role of programmed cell death-1 expression in patients with non-muscle-invasive bladder cancer recurring after initial bacillus Calmette-Guérin therapy. *Ann Surg Oncol* 2018;25:2484-91.
52. Kates M, Matoso A, Choi W, Baras AS, Daniels MJ, Lombardo K, et al. Adaptive Immune resistance to intravesical BCG in non-muscle invasive bladder cancer: implications for prospective BCG-unresponsive trials. *Clin Cancer Res* 2020;26:882-91.
53. Balar AV, Kulkarni GS, Uchio EM, Boormans J, Mourey L, Krieger LEM, et al. Keynote 057: phase II trial of pembrolizumab (pembro) for patients (pts) with high-risk (HR) nonmuscle invasive bladder cancer (NMIBC) unresponsive to bacillus calmette-guérin (BCG). *J Clin Oncol* 2019;37(7_suppl):350.
54. Black PC, Tangen C, Singh P, McConkey DJ, Lucia S, Lowrance WT, et al. Phase II trial of atezolizumab in BCG-unresponsive non-muscle invasive bladder cancer: SWOG S1605 (NCT #02844816). *J Clin Oncol* 2020;38(15_suppl):5022.

55. Kim J, Kwiatkowski D, McConkey DJ, Meeks JJ, Freeman SS, Bellmunt J, et al. The cancer genome atlas expression subtypes stratify response to checkpoint inhibition in advanced urothelial cancer and identify a subset of patients with high survival probability. *Eur Urol* 2019;75:961-4.
56. Song BN, Kim SK, Mun JY, Choi YD, Leem SH, Chu IS. Identification of an immunotherapy-responsive molecular subtype of bladder cancer. *EBioMedicine* 2019;50:238-45.
57. Li H, Zhang Q, Shuman L, Kaag M, Raman JD, Merrill S, et al. Evaluation of PD-L1 and other immune markers in bladder urothelial carcinoma stratified by histologic variants and molecular subtypes. *Sci Rep* 2020;10:1439.
58. Burke JM, Lamm DL, Meng MV, Nemunaitis JJ, Stephenson JJ, Arseneau JC, et al. A first in human phase 1 study of CG0070, a GM-CSF expressing oncolytic adenovirus, for the treatment of nonmuscle invasive bladder cancer. *J Urol* 2012;188:2391-7.
59. Packiam VT, Lamm DL, Barocas DA, Trainer A, Fand B, Davis RL 3rd, et al. An open label, single-arm, phase II multicenter study of the safety and efficacy of CG0070 oncolytic vector regimen in patients with BCG-unresponsive non-muscle-invasive bladder cancer: interim results. *Urol Oncol* 2018;36:440-7.
60. Dinney CP, Fisher MB, Navai N, O'Donnell MA, Cutler D, Abraham A, et al. Phase I trial of intravesical recombinant adenovirus mediated interferon- α 2b formulated in Syn3 for Bacillus Calmette-Guérin failures in nonmuscle invasive bladder cancer. *J Urol* 2013;190:850-6.
61. Shore ND, Boorjian SA, Canter DJ, Ogan K, Karsh LI, Downs TM, et al. Intravesical rAd-IFN α /Syn3 for patients with high-grade, bacillus Calmette-Guerin-refractory or relapsed non-muscle-invasive bladder cancer: a phase II randomized study. *J Clin Oncol* 2017;35:3410-6.
62. Boorjian SA, Dinney CPN. Safety and efficacy of intravesical nadofaragene firadenovec for patients with high-grade, BCG unresponsive nonmuscle invasive bladder cancer (NMIBC): results from a phase III trial. *J Clin Oncol* 2020;38(6_suppl):442.
63. Boorjian SA, Alemozaffar M, Konety BR, Shore ND, Gomella LG, Kamat AM, et al. Intravesical nadofaragene firadenovec gene therapy for BCG-unresponsive non-muscle-invasive bladder cancer: a single-arm, open-label, repeat-dose clinical trial. *Lancet Oncol* 2021;22:107-17.
64. Rosenberg JE, O'Donnell PH, Balar AV, McGregor BA, Heath EI, Yu EY, et al. Pivotal trial of enfortumab vedotin in urothelial carcinoma after platinum and anti-programmed death 1/programmed death ligand 1 therapy. *J Clin Oncol* 2019;37:2592-600.
65. Kowalski M, Guindon J, Brazas L, Moore C, Entwistle J, Cizeau J, et al. A phase II study of oportuzumab monatox: an immunotoxin therapy for patients with noninvasive urothelial carcinoma in situ previously treated with bacillus Calmette-Guérin. *J Urol* 2012;188:1712-8.
66. Shore N, O'Donnell M, Keane T, Jewett MAS, Kulkarni GS, Dickstein R, et al. PD03-02 phase 3 results of vicinium in BCG-unresponsive non-muscle invasive bladder cancer. *J Urol* 2020;203(Suppl 4):e72.
67. Loriot Y, Necchi A, Park SH, Garcia-Donas J, Huddart R, Burgess E, et al. Erdafitinib in locally advanced or metastatic urothelial carcinoma. *N Engl J Med* 2019;381:338-48.
68. Steinberg GD, Palou-Redorta J, Gschwend JE, Tran B, Loriot Y, Daneshmand S, et al. A randomized phase II study of erdafitinib (ERDA) versus intravesical chemotherapy (IC) in patients with high-risk nonmuscle invasive bladder cancer (HR-NMIBC) with FGFR mutations or fusions, who recurred after Bacillus Calmette-Guérin (BCG) therapy. *J Clin Oncol* 2020;38(6_suppl):TPS603.