

REVIEW ARTICLE

방광암 환자에서 방광 내 치료의 현재와 미래

성신우¹, 신영재¹, 장인호², 김정훈³

¹중앙대학교 의과대학, ²중앙대학교병원 비뇨의학과, ³한일병원 비뇨의학과

The Present and Future of Intravesical Therapy in Bladder Cancer

Sin-Woo Seong¹, Youngjae Shin¹, In Ho Chang², Jung Hoon Kim³

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

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

³Department of Urology, Hanil General Hospital, Seoul, Korea

Intravesical therapy is the gold standard in the treatment of nonmuscle invasive bladder cancer (NMIBC). Despite the efficacy of intravesical therapies, the best treatment options are not determined yet. Development in research of bladder cancer shows several new intravesical drugs and its delivery systems. Additionally, the novel knowledge of bladder cancer immune reaction improves and provides ambitious treatment strategies. The future of NMIBC therapy will be changed by the development of immunotherapy and new technologies for device-assisted treatment. This review focuses on recent advances in the intravesical therapy of NMIBC, viral gene therapy, new technology of intravesical chemotherapy, and drug delivery system.

Received June 2, 2021
Accepted June 15, 2021

Corresponding author:
Jung Hoon Kim
Email: simbauro80@hanmail.net
<https://orcid.org/0000-0002-0947-876X>

Key Words: Intravesical treatment, Bladder cancer, Urothelial carcinoma

서론

방광암의 치료 방법은 최근 20여년에 걸쳐 다양한 발전을 거듭해 왔다. 그럼에도 불구하고, 새롭게 개발된 치료 방법이 방광암의 사망률을 의미 있게 감소시키지 못하였다는 한계가 존재한다.¹ 최근 미국에서 방광암의 발생률과 사망률이 소폭 감소하는 추세가 나타나고 있지만, 이 변화가 임상적으로 중요성을 가질 만한 정도는 아니었다. 방광암 환자의 5년 생존율 역시 증가한 듯 보이나, 연령 보정을 거치면 통계적 유의성은 낮아진다는 점에서 한계가 있다. 방광 내 치료(intravesical therapy)는 방광암 환자에서 비교적 흔하게 적용되는 치료 방법으로써 비침윤성 방광암(nonmuscle invasive bladder cancer, NMIBC)의 표준 치료로 잘 알려져 있다.² 우리가 NMIBC 환자를 치료할 때 고려하는 중요한 치료 목표 중 하나는 바로 방광암의 재발률과 진행률을 낮추는 것이다. 이는 방광암이 진

행하는 것을 지연시키거나 차단시킴으로써 방광암의 치료 과정에서 가장 힘든 수술이라고 할 수 있는 근치적방광절제술을 시행하는 단계로 이행하는 것을 막아주는 효과가 있다. 방광 내 치료를 시작하기 전 적절한 약제를 선정하는 기준은 방광암의 위험군 분류와 재발률, 치료실패율 등에 따라 결정된다.³ 유럽비뇨의학회 진료지침(European Association of Urology [EAU] guideline)에 따르면, 항암화학치료제를 이용한 방광 내 치료(intravesical chemotherapy)가 저위험군 방광암(low-risk NMIBC) 환자의 일차치료법으로 인정되고 있다. 이 때 사용되는 항암화학치료제에는 Mitomycin C (MMC), epirubicin, doxorubicin과 같은 약물들이 대표적이다. Harland 등⁴은 MMC와 epirubicin이 방광암 재발률을 비슷한 수준으로 감소시킨다고 보고한 반면, doxorubicin은 방광 내 치료에서 치료 효과가 비교적 낮다고 보고하였다.

Bacillus Calmette-Guérin (BCG)를 이용한 면역치료



법은 방광암의 진행을 억제하거나 감소시키는 것으로 알려져 있으며, 이는 2개의 메타분석을 통해 통계적 유의성이 확인되었다.⁵ EAU guideline는 이러한 분석 결과를 토대로 고위험군 NMIBC 환자에서 BCG 방광 내 면역치료법을 표준 치료로 추천하였다(Level of evidence 1A). 하지만, BCG를 이용한 면역치료법이 기존의 다양한 연구 결과에서 효능이 입증되었지만, 치료에 반응하지 않는 경우가 많고 부작용 빈도가 높다는 단점이 있다. 이에 방광 내 치료법의 반응률(response rate)을 개선시키고 부작용을 줄이고자 하는 노력은 현재까지 계속되고 있으며 이 과정에서 새로운 치료 전략을 개발하기 위한 연구가 꾸준히 진행되고 있다. 예를 들어, 새로운 약제의 투여, 다른 항암화학치료제와 병행, 고열요법(hyperthermia) 등이 방광암의 치료 효과를 개선시키는 대표적 방법들로 언급되었다.⁶ 저자들은 방광 내 치료 분야에서 새롭게 시도되는 약제나 치료 방법을 구체적으로 살펴보고 앞으로의 변화와 발전 방향에 대해 논의하고자 하였다.

BCG를 이용한 방광 내 면역치료

BCG (*Mycobacterium bovis*의 생백신)의 치료 효과는 유방암과 면역치료법의 관련성을 통해 처음으로 알려졌다. 하지만 BCG가 치료 효과를 내는 구체적인 작용 기전은 최근까지도 완전히 알려지지 않고 있다. 다만, BCG가 종양에 대한 염증반응을 유도하고 선천면역반응을 강화함으로써 잔존 방광암 세포를 제거하는 작용을 일으킨다는 점에는 큰 이견이 없다.⁷ Sapre와 Corcoran⁸에 따르면 BCG가 면역세포에 내재화(internalization)된 이후 인터페론과 인터루킨같은 사이토카인의 분비를 유도하며, 최종적으로 세포독성 T세포 매개반응을 일으켜 암세포를 사멸시키는 것으로 알려져 있다. BCG 약효에 대한 흥미로운 연구로, BCG가 특정 유전자의 발현을 조절하고 변화시키는 과정을 통해 방광암의 치료에 효과를 나타낸다는 연구 결과가 있다.⁹ 이 연구는 특정 유전자가 BCG 치료의 반응을 측정하고 예측할 수 있는 바이오마커(biomarker)가 될 수 있다는 결론도 함께 제시하였다. BCG는 앞에서 언급한 각종 연구 결과에 근거하여 고위험 NMIBC 환자의 표준 치료로 현재까지 널리 사용되고 있다.² 그러나 고위험 NMIBC 환자와 BCG에 반응이 떨어지는 환자군(nonresponder)의 경우는 BCG 단독 치료 시 치료 효과가 충분하지 않은 것을 단점으로 꼽을 수 있다.

BCG와 새로운 약제의 병합요법

BCG의 부족한 효능을 개선시킬 목적으로 BCG와 항암화학치료제를 함께 사용하는 병합요법이 방광암의 치료 효과를 높인다는 연구들이 다수 보고되었다.¹⁰⁻¹² BCG와 항암화학치료제의 병합요법이 효과적이라는 주장의 논리적 근거는 방광 내 피브로넥틴(fibronectin)에 기초하고 있다. 피브로넥틴은 세포 외 매트릭스(extracellular matrix)의 고분자량 당단백질로서 BCG가 방광 내에서 종양세포와 결합하는 분자물질 중 하나이다. Solsona 등¹³은 고위험/중간위험 NMIBC 환자들을 대상으로 한 대규모 코호트 연구를 통해 MMC+BCG 병합요법군과 BCG 단독치료군의 치료 효과를 비교하였다. 5년 무병기간(disease free interval)은 병합요법을 적용한 환자군(30.9%)이 BCG 단독치료군(20.6%)에 비해 유의하게 높았다($p=0.003$).

방광 내 BCG 주입요법은 방광벽에 호중구의 침윤을 유도하고, 이 때 침윤된 호중구가 항암 효과에 중요한 역할을 한다는 것을 널리 알려진 기전이다. 이와 관련된 연구 분야에서 가장 각광을 받는 물질로 인터루킨(interleukin, IL)을 들 수 있다. 대표적인 항암 물질로 인정받고 있는 IL-15은 염증 반응이 일어나는 과정에서 호중구를 활성화시키고 호중구가 방광벽으로 이동하도록 유도하는 역할을 한다고 알려져 있다.¹⁴ 이 연구 결과에 기초하여 특정한 인터루킨을 발현시키는 재조합 BCG를 사용한 연구가 진행되었고 관심을 끌 만한 결과가 도출되었다. Takeuchi 등¹⁵에 의해 IL-15 함유 재조합 BCG와 IL-15를 병합한 치료 방법(BCG+IL-15)이 동물실험 수준에서 시행되었다. 이 연구는 재조합 BCG를 사용한 군이 단독 BCG 투여군에 비해 종양의 성장을 억제하고 호중구의 침윤을 증가시킨다는 결과를 보여주었다. 유사한 연구로, 생쥐를 이용한 동물실험을 하였을 때 유전자 변이 IL-15 (ALT 803)을 함유한 재조합 BCG (BCG+ALT 803)가 방광암의 크기를 46% 감소시킨다는 보고가 있다. 이것은 ALT 단독으로 투여했을 때 종양이 35% 줄어들었고, BCG를 단독으로 투여했을 때 15% 감소한 결과에 비해 상당히 높은 감소율을 보이는 결과였다.¹⁶ 또한 BCG+ALT 803이 특정한 림프구의 침윤을 유도함과 더불어 자연살해(natural killer) 세포의 증가도 유도하였다고 보고하였다.

고위험군과 BCG 치료 실패군에서
방광 내 치료법

BCG 치료가 실패한 환자군에서 어떤 치료가 가장 효과적인지를 논하기에는 의학적 근거가 부족한 것이 사실이다. 그러나 최근 valrubicin이 BCG 치료에 실패한 환자에서 치료 효과를 인정받아 U.S. Food and Drug Administration (FDA) 승인을 획득함으로써 구제 치료를 목적으로 사용할 수 있는 약제가 되었다. Valrubicin는 doxorubicin의 반합성 유사체로 방광 내 주입 방식을 통해 방광암의 치료에 사용할 수 있는 약제이다. Valrubicin는 DNA 국소이성화효소 II (topoisomerase II)을 차단하는 대사물질의 분비를 거쳐 최종적으로 염색체의 손상과 세포사를 일으키는 기전을 갖고 있다.¹⁷ Dinney 등¹⁸은 A9903 연구에서 밝혀진 자료를 갱신하여 임상 2/3 상 연구 결과를 발표하였다. BCG 불응성 방광암 환자와 방광 상피내암(carcinoma in situ, CIS) 환자 78명을 대상으로 6주간 800 mg 이상의 valrubicin을 투여한 후 6개월간 추적 관찰한 결과, 18%의 환자가 완전관해를 획득하였고, 1년간 관찰한 시점에는 10%의 환자가 완전관해를 유지하였다. 이 연구는 결론에서 BCG 치료에 절대대기증인 환자나 BCG 치료에 실패한 경우와 방광전절제술을 거부하는 환자를 대상으로 valrubicin의 사용을 고려할 수 있다고 주장하였다.

Gemcitabine은 핵산 유사체(nucleoside analog)이며, DNA의 합성 과정을 방해함으로써 항암효과를 나타내는 물질로 알려져 있다. Gemcitabine의 방광암 치료 효능을 밝히기 위해 gemcitabine의 단독제제 또는 병합요법의 형태로 투여하는 연구가 여러 차례 진행되었다. Gemcitabine과 관련된 연구를 종합한 문헌에 따르면 중위험/고위험 NMIBC군에서 gemcitabine을 처방 받은 환자들은 방광암의 재발 없이 25%~87.5%의 생존율을 보였고, 전체 대상 환자의 0.8%~37.5% 정도에서만 방광암이 진행되는 결과를 보였다.¹⁹ 이 논문은 기존의 연구가 gemcitabine의 효능을 결론내기에는 질적인 면에서 부족함을 인정하지만, 방광 내 gemcitabine 치료가 방광암 치료의 한 영역으로 인정받을 수 있다고 결론을 맺고 있다. 한편, Gemcitabine+MMC나 gemcitabine+BCG와 같은 병합요법의 치료 결과를 비교하는 연구도 다수 존재한다. 2010년에 발표된 무작위 임상연구는 BCG 치료에 반응이 없는 환자를 대상으로 하여 gemcitabine과 MMC

의 치료 효과를 비교하였다.²⁰ Gemcitabine 환자군은 gemcitabine 2,000 mg을 50 mL 생리식염수에 혼합하여 한 시간 동안 방광 내 주입하는 방식으로 1주 간격으로 6주 동안 투약하였고, MMC 환자군은 경요도방광종양절제술을 시행한 지 2일 이내에 40 mg/50 mL로 섞은 용액을 한 시간 동안 주입한 다음 1주 간격으로 4주 동안 투여하였다. 추적 관찰한 기간의 중위값이 36개월에 도달한 시점에서 방광암 재발률은 MMC 환자군이 38%였고, gemcitabine 환자군은 29%로 MMC 환자군에 비해 낮은 결과값을 보였다(p-value는 제시되지 않음). 방광암의 진행률도 gemcitabine 환자군이 MMC로 치료한 환자군에 비해 더 낮은 결과를 보였다(11% vs 18%, p=0.14). 부작용 측면에서 살펴보았을 때도 gemcitabine이 MMC에 비해 부작용 발생 확률이 적고 환자의 순응도가 높았다. Lightfoot 등²¹은 gemcitabine과 MMC를 병합하는 치료 방법이 BCG 불응성 환자군에 유의한 효과가 있다고 보고하였다. 고위험도의 BCG 불응성 환자군에서 병합요법을 사용하여 68%의 완전관해를 보였고, 1년과 2년 동안의 추적 관찰 기간 중 무재발 생존율이 각각 48%, 38%에 달하는 결과를 보였다. 이 논문은 gemcitabine과 MMC를 병합하여 투여하는 치료 방법이 BCG 불응성 환자에서 상당한 치료 효과를 기대할 수 있다고 주장하였다.

Apaziquone은 MMC에 파생된 물질로 1987년에 암스테르담대학에서 처음으로 합성된 물질이다. Apaziquone은 효소 활성화를 거치면 유리기(free radical)를 생성하고 DNA에 손상을 입히는 세포독성 효과를 띄게 된다.²² Hendricksen 등²³은 고위험 방광암 환자를 대상으로 임상 2상 연구를 진행하여 Apaziquone의 효능을 평가하였다. 6주 동안 apaziquone 4 mg/40 mL을 투약한 결과, 재발률이 12개월 째에 34.7%, 18개월 째에 44.9%였다고 보고하였다. 연구 대상 환자들 중 오직 1명의 환자만이 근육침윤성방광암으로 진행되는 결과를 보였다. 부작용 발생률은 다른 방광 내 항암화학치료제와 유사한 수준이었으며 이는 면역치료제의 부작용 발생률보다 낮은 수준이었다. Apaziquone은 NMIBC의 치료에 탁월한 효과를 보이지만, 임상 3상 연구 자료가 아직 부족하여 정식 치료 약물로 승인을 받지 못하는 못하였다.²⁴ 또한, 경요도방광종양절제술 후 방광 내 apaziquone을 주입하였을 때 혈액으로 흡수된 약물이 어떻게 대사되고 배설되는지에 대한 기전을 밝히려는 노력이 추가로 필요하다.²⁵

Imiquimod는 면역조절제로서 Toll-like receptor

Table 1. Conservative treatment options currently available for BCG failure patients

	Drug(s)	Mechanism of action	Study design
Chemotherapy	Valrubicin	Semisynthetic analog of doxorubicin Interaction with DNA topoisomerase	Phase II/III trial
	Gemcitabine	Nucleoside that inhibits DNA synthesis	Phase II trial 47 BCG failure patients
	Docetaxel	Cytotoxic agent derived from the needles of <i>Taxus baccata</i> . Stabilizes microtubules against depolymerization, resulting in M-phase cell-cycle arrest and cell death	Phase I trial. 18 BCG failure patients; 6 weekly intravesical docetaxel instillations using a dose-escalation model terminated at 0.75 mg/ml
Immunotherapy	Pembrolizumab	PD-1 inhibitor	Phase II trial; 103 BCG unresponsive patients; Pembrolizumab 200 mg q3 week up to 24 months
	MCNA	Cell wall composition from <i>Mycobacterium phlei</i> ; the exact mechanism of action of MCWE is unknown	Phase I/II trial; 55 patients with CIS unresponsive to BCG
	Imiquimod/Vesimune	Toll-like receptor agonist; acts via agonism toward TLR7	Phase II trial; 12 patients with CIS (6 were BCG naive); 6 weekly intravesical administrations of 200 mg/50 mL TMX101 0.4%
Combination therapy	Gemcitabine+MMC		Phase I/II trial; 47 patients; 6 weekly treatments with sequential intravesical gemcitabine (1 g) and MMC (40 mg)
	Gemcitabine+Docetaxel		41 BCG failure patients (4 were BCG naive); 6 weekly instillations with 1 g of gemcitabine in 50 mL of sterile water followed immediately by docetaxel 37.5 mg of docetaxel in 50 mL of saline
VIRUS	CG0070	A replication-competent oncolytic adenovirus that targets bladder tumor cells through their defective retinoblastoma pathway	Phase I trial; 35 BCG refractory patients; single IVE infusion of CG0070 was administered at 1 of 4 dose levels (1 1012, 3 1012, 1 1013, or 3 1013 vp)
	CG0070		Phase II trial; 45 BCG refractory patients; intravesical CG0070 immediately following an intravesical rinse with 100-mL normal saline, pretreatment with 75 mL 0.1% dodecyl maltoside (DDM), and another saline rinse
	rAd-IFNa/Syn3	A replication-deficient recombinant adenovirus gene transfer vector	Phase II trial; 43 patients with HG BCG refractory or relapsed NMIBC: intravesical rAd-IFNa/Syn3 (randomly assigned 1 : 1 to 1 1011 viral particles (vp)/mL or 3 1011 vp/mL)
Device-assisted therapy	RITE	Chemo-hyperthermia	Phase II trial comparing 1-yr CHT (6 weekly treatments and six maintenance treatments) and 1-yr BCG immunotherapy (6 weekly treatments and 3 weekly maintenance treatments at months 3, 6, and 12); 190 patients with high-risk NMIBC
	EMDA	Electromotive drug administration	RCT; 212 T1 patients; 81-mg BCG infused over 120 min once a week for 6 weeks (n ¼ 105); or to 81-mg BCG infused over 120 min once a week for 2 weeks, followed by 40-mg electromotive mitomycin (intravesical electric current 20 mA for 30 min) once a week as 1 cycle for 3 cycles

BCG: bacillus Calmette-Guérin, PD-1: programmed cell death protein 1, CIS: carcinoma in situ, MCNA: *Mycobacterium Phlei* cell wall-nucleic acid complex, MCWE: *Mycobacterium cell wall extract*, TLR7: Toll-like receptor 7, MMC: mitomycin C, NMIBC: non-muscle invasive bladder cancer, RITE: radiofrequency-induced thermo-chemotherapeutic effect, CHT: chemo-hyperthermia, EMDA: electromotive drug administration, RCT: randomized controlled trial.

(TLR)처럼 작용하는데, 이는 수지상 세포가 T세포에게 항원을 전달할 때 작용하는 여러 가지 전염증성 사이토카인의 발현에 관여한다. TMX-101 (Vesimune)은 방광 내 주입이 가능한 액체 형태의 imiquimod이다. 최근에 Donin 등²⁶은 임상 2상 연구를 진행하여 결과를 발표하였는데, BCG 또는 방광 내 화학치료요법을 받은 12명의 CIS 환자가 연구에 참여하였고, 이들을 대상으로 6주간 TMX-101 0.4% (200 mg/50 mL)를 투여하였다. 흥미로운 점은 치료 이후에 소변에서 다양한 사이토카인(IL-6, IL-8, IL-1B)이 증가하였다는 점이며, 두 명의 환자는 치료가 끝난 시점에 무질병 상태에 도달하였다. 가장 흔한 부작용은 급박뇨(50%)와 배뇨통(33%)이었다.²⁷ 쥐를 이용한 동물 실험 결과도 보고되었다. Camargo 등²⁸이 시행한 동물 실험에 따르면 BCG와 imiquimod의 병합요법이 방광암세포 생성을 감소시키고 BCG의 치료 효과 개선시켰다고 한다. 이들은 이 같은 효과를 낸 imiquimod의 작용 기전으로 TLR7/4의 상향 규제(upregulation)와 P70S6K1 단백질의 하향 규제(downregulation)를 제시하였다.

Taxane 계열 약물은 고위험 NMIBC 환자에 있어 훌륭한 대체 치료제로 활용될 가능성이 상당히 높은 물질이다. 이 약물은 세포분열을 억제함으로써 항암 효과를 발휘하며 최종적으로 암세포를 사멸시키는 작용을 한다. Robins 등²⁹은 BCG 투여 후 방광암이 재발한 NMIBC 환자 28명을 대상으로 paclitaxel의 임상 2상 연구를 진행하였다. Paclitaxel을 방광 내 주입(500 mg/100 mg of nab-paclitaxel)한 환자들을 41개월간 추적한 결과, 18%의 환자가 무질병 상태에 도달하였고 36%의 환자가 완전관해를 획득했다. 방광절제술을 시행하지 않고 생존한 경우가 61%였고, 5년 암특이 생존율은 91%에 달했다.

BCG에 반응하지 않는 환자에서 선택 가능한 치료법은 Table 1에 요약되어 있다.

바이러스를 이용한 유전자치료법과 암 백신

BCG 치료에 반응하지 않는 환자를 위한 대체 치료법을 개발하기 위해 새로운 분야에서 다양한 연구가 진행 중이다. 이들 치료법 중 유전자 치료는 미래가 유망하고 상당히 매력적인 치료 전략의 하나이며, 이미 몇몇 연구는 방광 내 onco-virus 주입법의 항암 효과를 언급하고 있다. 2012년에 최초의 인체 대상 방광 내 바이러스 치료법이 시행되었다.²⁸ 이 임상 1상 연구에는 변이된 종양세포붕괴

성(oncolytic) 아데노바이러스가 사용되었다(GC0070). 유독 이 바이러스가 관심을 끄는 이유는 방광암을 억제하는 과정이 망막모세포종의 기전과 상호작용한다는 점 때문이다. BCG 불응성 방광암 환자 35명에게 단일성 혹은 다회성으로 아데노바이러스를 방광 내에 투여하였다. 전체 관해율(조직학적 검사와 무관하게 방광내시경에서 재발이 없는 경우)은 48.6%에 달했고, 특히 최저 용량을 투여한 환자에서 더 좋은 결과를 보이는 특징이 있었다.³⁰ 최근 또다른 CG0070의 임상 2상 연구가 그 효과를 보고하였다.³¹ 45명의 BCG 불응성 고위험 NMIBC 환자들을 대상으로 CG0070의 방광 내 주입요법을 시행하였고, 투여 후 6개월째 재발률은 47%를 보였다. 그 중 CIS 환자군에서 방광암 재발률은 50% 정도였다.

IFN 아데노바이러스 벡터(rAD-IFN α /Syn3)는 NMIBC 치료 연구에서 상당히 유망한 임상 결과를 나타냈다. Instiladrin이라고 알려져 있는 이 약물은 재조합 인터페론 알파 단백질의 일종으로 방광암 환자의 방광 내 주입 요법의 치료 효과에 대한 연구가 활발히 진행 중인 물질이다. 최근 발표된 무작위 임상 2상 연구에 따르면, BCG 치료에 실패한 방광암 환자에서 이 벡터를 이용한 치료가 근치적방광절제술을 대체할 정도의 가치가 있다고 보고하였다.²⁷ 43명의 고등급(high-grade, HG) BCG 불응성 환자와 재발성 NMIBC 환자를 대상으로 rAD-IFN α /Syn3 벡터를 함유한 75 mL 용량을 방광 내로 주입하였다. 12개월 동안 추적 관찰하는 과정에서 무재발 생존율은 35% 정도였고, 고위험 암이 재발하거나 사망하기까지 걸린 시간의 중앙값은 6.5개월이었다(90% CI, 3.52-12.78개월). 전체 시험 기간 동안 하나 이상의 부작용을 호소한 환자는 39명으로 다소 높았으나, 단 22% (전체 환자의 19%)에서 grade 3의 중등도 합병증이 나타났다. 저자들은 rAD-IFN α /Syn3가 HG NMIBC 환자에서 BCG 치료 후 사용하였을 때 치료 효율과 순응도가 높아 미래 치료 약제로 각광받을 것이라고 주장하였다.

최근 vicinium이 NMIBC 환자에서 새로운 보존적 치료제로 주목받고 있다. Vinicium은 단일사슬 항-상피세포 부착(epithelial cell adhesion molecule, EpCAM) 항체로써, *Pseudomonas*의 외독소(exotoxin) A의 절단 부위와 융합한 형태의 물질이다.³² Vinicium은 특히 EpCAM 양성인 종양을 표적으로 하여 단백질 합성으로 억제함으로써 세포자연사(apoptosis)를 유발한다고 알려져 있다. BCG 치료에 반응하지 않거나 BCG 치료를 할 수 없는

CIS 환자 23명을 대상으로 vinicium을 1주 단위로 6주간 투여하였더니 3개월 후 23명 중 9명(40%)의 환자가 완전 관해에 도달하였다.³³ 이 연구를 세부적으로 들여다보면, 고위험보다 저위험 NMIBC 환자군에서 방광 내 아테노바이러스 혹은 레트로바이러스 매개 유전자 치료가 더 좋은 효과와 더 높은 순응도를 보인다는 것을 알 수 있다. 따라서 이 약물은 저위험 NMIBC 환자의 치료에 적용할 때 더 높은 치료 성공율을 기대할 수 있는 장점이 있다.

방광 내 항암화학요법: 신기술

기전력을 활용한 약물주입 방법(electromotive drug administration, EMDA)과 고열 화학요법(chemo-hyperthermia, C-HT)은 최소침습적 장비를 사용하여 방광 내로 주입되는 약제의 치료 효과를 높이는 방법이다. EMDA와 C-HT는 MMC의 방광 조직 흡수율을 증가시킬 목적으로 고안된 기술이다. EMDA는 배터리를 기반으로 생산된 0-30 mA/0-55V의 직류전류를 이용하여 실질적 약물 흡수율을 증가시켰다. 이 전류는 일련의 전기-분자적 상호작용(전기도입법, 전기삼투, 전기천공법)을 유발하여 세포막과 하층 조직으로 약물이 잘 전달되도록 도와주는 기능을 한다. EMDA는 방광 내 약물 주입을 시행할 때 전류를 흘려 줌으로써 상피세포 투과율을 향상시키는 치료 방법이다. 최근의 Cochrane review에 따르면,³⁴ 672명의 NMIBC 환자를 대상으로 하는 3개의 무작위대조군 연구가 EMDA의 효능을 평가하기 위해 시행되었다. 이들 연구의 결과를 살펴보면 경요도방광중양절제술 시행 전에 전류를 활용한 MMC주입법을 시행한 환자군과 BCG 면역 요법을 시행하기 전에 EMDA 기반으로 MMC를 주입한 환자군에서 방광암 재발까지 걸리는 시간이 늘어나는 것을 확인할 수 있었다(hazard ratio [HR], 0.47; 95% confidence interval [CI], 0.32-0.69 and HR, 0.40; 95% CI, 0.28-0.57). 하지만 이러한 연구 결과는 몇 가지 제한점을 갖고 있다. 무작위 대조군 시험에 포함된 전체 환자들의 질병 진행까지의 시간에 대한 이점이 불명확하고, 각 연구의 제한과 부정확함으로 인해 심각한 부작용에 대한 평가가 투명하게 알려지지 않은 한계를 갖는다.

고열 치료법은 중앙세포와 중앙 주변 혈관들을 직접적으로 공격하는 세포독성 치료이며, 이와 동시에 면역 세포를 유인하여 면역 반응을 유발하기도 한다. 또한, 중앙 주위 온도를 상승시켜 혈관의 확장을 야기하고, 이를 통

해 MMC의 전달능을 향상시키는 시너지 효과를 불러일으킨다. 이 치료법은 표준치료에 반응하지 않는 환자들에게 적용할 수 있는 대체치료법으로 연구되고 있다.³⁵ C-HT는 마이크로파 생성기를 사용해서 방광벽에 직접적인 열을 전달하는 작동 방식으로 치료 약물의 흡수능을 높이는 효과를 낸다. Synergo SB-TS 101 system (Medical Enterprises, Amsterdam, the Netherlands)은 FDA의 승인을 받은 장치로써, C-HT 치료에 가장 널리 이용되는 치료 장치이다.³⁶ Synergo는 safety-cooling system을 갖춘 경요도 카테터를 이용해 915-MHz의 고주파를 발생시켜 C-HT 치료를 수행한다. 고주파를 이용한 C-HT 치료의 체계적 문헌 고찰에 따르면 방광암 재발률은 59%로 MMC 단독 화학요법에 비해 낮았으며, C-HT 이후 방광의 보존율은 87.6%였다.³⁷ 한 다기관 비교연구에 따르면, C-HT가 효과면에서 BCG와 비견할 정도로 뛰어났지만, 추적 관찰 기간이 짧았던 탓에 재발까지의 시간과 질병 진행률에 대한 의미 있는 결과를 도출하지는 못하였다.³⁵ 반면에 CIS 하위 그룹(원발성 혹은 공존성)에서는 C-HT 치료가 BCG 재투여와 비교했을 때 더 낮은 무질병 생존율을 보였다. 이러한 결과를 바탕으로, 저자들은 C-HT를 BCG가 실패한 후에 non-CIS 재발 환자에서 2차 치료법으로 제시하였다.³⁸ 그외 여러 다른 장치를 활용한 C-HT와 MMC 병합 투여법의 환자 순응도 및 안전성 연구를 살펴보면, 이 치료 방법은 환자 순응도가 양호한 기술이며 대부분의 부작용이 1-2 단계(통증, 방광경련, 혈뇨)에 머물렀다고 보고하였다.³⁹ 부작용에 관한 보고는 사용한 장치(Synergo, Combat BRS, or UniThermia)에 따라 편차가 큰 특징을 보였다. C-HT 치료법은 MMC 단독 주입법과 비교했을 때 부작용의 증가가 없었으며, BCG 단독요법과 비교했을 때 독성도 낮았다.⁴⁰

방광암 치료의 신기술 영역: 약물 전달 체계, 나노기술, 히드로겔

방광의 '소변 저장' 기능 관점에서 보면, 방광 벽면은 소변 내 노폐물의 흡수를 막기 위해 뛰어난 방수 능력을 지닌 조직으로 구성되어 있다. 이 불투수성은 치료 약물의 흡수를 최소화하고, 결과적으로 약물의 치료 효과와 부작용을 모두 감소시키는 역할을 한다. 이러한 생리학적 제약을 극복하고, 약물의 노출 시간을 늘리고 조직 내 흡수율을 올리기 위해 새로운 기술들이 계속 연구되고 있다.

WGA-PGA-Doxo는 혁신적인 약물전달시스템의 하나로, 소맥배아응집소(wheat germ agglutinin, WGA)를 표적자(targeter)로 하고 폴리글루탐산(poly-glutamic acid, PGA)를 주형(backbone)으로 하며 Doxorubicin을 유효성분(active pharmaceutical ingredient)으로 하여 만들어졌다. 이는 Apfelthaler 등⁴¹에 의해 개발되었으며, 이들은 *in vitro* 연구에서 WGA-PGA-Doxo가 요로상피세포에 내재화될 수 있으며, 종양세포의 생존 능력을 99%까지 제한할 수 있었다고 주장하였다. 게다가, 이 약물 전달 체계는 정상 요로상피세포에 비해 종양세포에 더 높은 친화력을 보였으며, 세포독성 효과를 유발하여 방광 내 화학요법의 효능을 높일 수 있었다. 생체결합성 미소구체(Bioadhesive microspheres)는 약물 전달 체계의 한 형태로 다양한 연구가 진행 중인 분야이다. 최근에 gemcitabine의 약물 전달 체계로 연구되고 있으며, 주로 약물이 방광에 체류하는 시간을 늘리고 그 효과를 증대시키는 방향으로 연구되었다. 방광암 모형의 쥐를 이용한 동물실험에 의하면, 이 미소구체가 NMIBC 방광 내 치료에 상당히 효과적이고 앞으로 유망한 대체 치료가 될 수 있는 결과를 보여주었다.⁴²

나노기술은 방광암의 치료 효능을 높일 수 있다는 점에 있어 매력적인 분야 중 하나이다. 나노기술 분야에서 금속, 단백질, 지방, 중합체와 같은 다양한 수송체(transporter)가 개발되었다. 리포솜(liposome)은 물을 포함하는 인지질로 만들어진 구형의 소낭(vesicle)으로 대표적인 수송체의 한 형태이다. 리포솜은 소변이 항상 존재하는 방광이라는 특수한 환경에서 치료 약물의 안정성과 용해성을 증가시키는 방향으로 연구가 진행되었다. GuhaSarkar 등⁴³은 겔과 리포솜을 병합하는 시스템(LP-Gel System)에 대한 결과를 발표했다. 겔 형태는 요로상피에 부착하는 능력을 증가시키고 리포솜은 약물의 세포 내 용해에 도움을 준다. 이 겔을 이용하여 paclitaxel을 방광 내에 주입하면 약물이 최소 7일 동안 방광 내에 잔존하게 된다. 이는 보통의 약물 주입 방법에 비해 상당히 높은 잔존 기간이다. 또한 약물 주입 후에도 혈액 내 약물 농도가 증가하지 않는 현상을 보여 약물 안정성을 확보할 수 있었다. Hu 등⁴⁴은 새로운 paclitaxel의 수송체로써 lumbrokinas/paclitaxel 나노수송체를 개발했으며, 방광암 동물 모델에서 유망한 결과를 도출했다. 이들이 합성한 나노수송체는 방광암의 성장을 억제하는 효과를 보였고, 치료 약물의 효과를 강화하기 위한 수단이 될 수 있는 가능성을 보였다.

또다른 흥미로운 연구 영역으로는 점막부착 분자모형(mucoadhesive molecules)과 나노겔(nanogel)이 있다. 점막부착 중합체(mucoadhesive polymer)는 혁신적인 나노 수준의 약물 전달 체계로 광범위하게 연구 개발되고 있는 물질로, 점막부착체계는 기존의 약물 전달 체계와 비교했을 때 많은 이점을 가진다.⁴⁵ 특히 약물 투여를 원하는 인체 특정 부위에 국소적으로 약물 흡수를 촉진시킬 수 있고, 점막 표면에서 약물 투과성을 개선시킴과 동시에 목표 부위에서 약물이 잔존하는 시간을 늘려 투여 빈도를 줄이고 환자 순응도를 높이는 장점이 있다.⁴⁶⁻⁴⁸ Guo 등⁴⁹은 10-hydroxycamptothecin 전달시스템으로 이황결합 poly(L-lysine)-poly(L-phenylalanine-co-L-cystine) 나노겔 중합체를 개발했다. 이 나노겔은 방광암 세포 내로 약물을 빠르게 전달할 수 있는 물질로, *in vitro* 실험에서 인간 방광암세포의 증식을 억제하는 결과를 보였다. 또한, 방광암 모델에 나노겔을 주입 시 조직점막의 부착이 촉진되고, 방광벽 통과율이 증가한다는 결과를 보고하였다.

결론

BCG와 MMC는 NMIBC의 치료에 있어 여전히 표준 치료 약물로 인정받고 있다. Gemcitabine과 taxane 계열 약물은 BCG와 MMC를 이용한 표준 치료에 실패한 환자들에게 효과적인 치료제로 투여를 고려해 볼 수 있다. 새로운 기술의 개발은 NMIBC 환자에서 방광 내에 투여하는 치료제의 생체 이용률을 개선시키고 항암 효과를 향상시키는데 있어 매우 중요한 역할을 할 것으로 기대를 받고 있다. 최근에는 유전자 치료와 항암 백신 개발이 방광암 연구에서 가장 큰 도전 과제로 떠오르고 있지만, 실제 임상에 적용하기까지는 충분한 시간과 노력이 필요할 것이다.

NOTES

- Conflicts of Interest: 저자들은 이 논문과 관련하여 이해관계의 충돌이 없음을 명시합니다.
 - Funding: 없음.
 - ORCID
- Sin-Woo Seong: <https://orcid.org/0000-0003-3209-3371>
 Youngjae Shin: <https://orcid.org/0000-0003-2511-703X>
 In Ho Chang: <https://orcid.org/0000-0003-0240-1310>
 Jung Hoon Kim: <https://orcid.org/0000-0002-0947-876X>

REFERENCES

1. Abdollah F, Gandaglia G, Thuret R, Schmitges J, Tian Z, Jeldres C, et al. Incidence, survival and mortality rates of stage-specific bladder cancer in United States: a trend analysis. *Cancer Epidemiol* 2013;37:219-25.
2. Babjuk M, Bohle A, Burger M, Capoun O, Cohen D, Comperat EM, et al. EAU guidelines on non-muscle-invasive urothelial carcinoma of the bladder: update 2016. *Eur Urol* 2017;71:447-61.
3. Kamat AM, Sylvester RJ, Bohle A, Palou J, Lamm DL, Brausi M, et al. Definitions, end points, and clinical trial designs for non-muscle-invasive bladder cancer: recommendations from the international bladder cancer group. *J Clin Oncol* 2016;34:1935-44.
4. Harland SJ, Kynaston H, Grigor K, Wallace DM, Beacock C, Kockelbergh R, et al. A randomized trial of radical radiotherapy for the management of pT1G3 NXM0 transitional cell carcinoma of the bladder. *J Urol* 2007;178:807-13; discussion 13.
5. Bohle A, Bock PR. Intravesical bacille Calmette-Guerin versus mitomycin C in superficial bladder cancer: formal meta-analysis of comparative studies on tumor progression. *Urology* 2004;63:682-6; discussion 6-7.
6. Guallar-Garrido S, Julian E. Bacillus Calmette-Guerin (BCG) therapy for bladder cancer: an update. *Immunotargets Ther* 2020;9:1-11.
7. Lockyer CR, Gillatt DA. BCG immunotherapy for superficial bladder cancer. *J R Soc Med* 2001;94:119-23.
8. Sapre N, Corcoran NM. Modulating the immune response to bacillus Calmette-Guerin (BCG): a novel way to increase the immunotherapeutic effect of BCG for treatment of bladder cancer? *BJU Int* 2013;112:852-3.
9. Rahmat JN, Esuvaranathan K, Mahendran R. Bacillus Calmette-Guerin induces rapid gene expression changes in human bladder cancer cell lines that may modulate its survival. *Oncol Lett* 2018;15:9231-41.
10. Wang TW, Yuan H, Diao WL, Yang R, Zhao XZ, Guo HQ. Comparison of gemcitabine and anthracycline antibiotics in prevention of superficial bladder cancer recurrence. *BMC Urol* 2019;19:90.
11. Steinberg RL, Thomas LJ, O'Donnell MA. Combination intravesical chemotherapy for non-muscle-invasive bladder cancer. *Eur Urol Focus* 2018;4:503-5.
12. Milbar N, Kates M, Chappidi MR, Pederzoli F, Yoshida T, Sankin A, et al. Oncological outcomes of sequential intravesical gemcitabine and docetaxel in patients with non-muscle invasive bladder cancer. *Bladder Cancer* 2017;3:293-303.
13. Solsona E, Madero R, Chantada V, Fernandez JM, Zabala JA, Portillo JA, et al. Sequential combination of mitomycin C plus bacillus Calmette-Guerin (BCG) is more effective but more toxic than BCG alone in patients with non-muscle-invasive bladder cancer in intermediate- and high-risk patients: final outcome of CUETO 93009, a randomized prospective trial. *Eur Urol* 2015;67:508-16.
14. Waldmann TA. The shared and contrasting roles of IL2 and IL15 in the life and death of normal and neoplastic lymphocytes: implications for cancer therapy. *Cancer Immunol Res* 2015;3:219-27.
15. Takeuchi A, Eto M, Tatsugami K, Shiota M, Yamada H, Kamiryo Y, et al. Antitumor activity of recombinant Bacille Calmette-Guerin secreting interleukin-15-Ag85B fusion protein against bladder cancer. *Int Immunopharmacol* 2016;35:327-31.
16. Gomes-Giacoia E, Miyake M, Goodison S, Sriharan A, Zhang G, You L, et al. Intravesical ALT-803 and BCG treatment reduces tumor burden in a carcinogen induced bladder cancer rat model; a role for cytokine production and NK cell expansion. *PLoS One* 2014;9:e96705.
17. Onrust SV, Lamb HM. Valrubicin. *Drugs Aging* 1999;15:69-75; discussion 6.
18. Dinney CP, Greenberg RE, Steinberg GD. Intravesi-

- cal valrubicin in patients with bladder carcinoma in situ and contraindication to or failure after bacillus Calmette-Guerin. *Urol Oncol* 2013;31:1635-42.
19. Shelley MD, Jones G, Cleves A, Wilt TJ, Mason MD, Kynaston HG. Intravesical gemcitabine therapy for non-muscle invasive bladder cancer (NMIBC): a systematic review. *BJU Int* 2012;109:496-505.
 20. 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.
 21. Lightfoot AJ, Breyer BN, Rosevear HM, Erickson BA, Konety BR, O'Donnell MA. Multi-institutional analysis of sequential intravesical gemcitabine and mitomycin C chemotherapy for non-muscle invasive bladder cancer. *Urol Oncol* 2014;32:35.e15-9.
 22. Carames Masana F, de Reijke TM. The efficacy of Apaziquone in the treatment of bladder cancer. *Expert Opin Pharmacother* 2017;18:1781-8.
 23. Hendricksen K, Cornel EB, de Reijke TM, Arentsen HC, Chawla S, Witjes JA. Phase 2 study of adjuvant intravesical instillations of apaziquone for high risk nonmuscle invasive bladder cancer. *J Urol* 2012;187:1195-9.
 24. Phillips RM, Hendriks HR, Sweeney JB, Reddy G, Peters GJ. Efficacy, pharmacokinetic and pharmacodynamic evaluation of apaziquone in the treatment of non-muscle invasive bladder cancer. *Expert Opin Drug Metab Toxicol* 2017;13:783-91.
 25. Loadman PM, Bibby MC, Phillips RM. Pharmacological approach towards the development of indolequinone bioreductive drugs based on the clinically inactive agent EO9. *Br J Pharmacol* 2002;137:701-9.
 26. Donin NM, Chamie K, Lenis AT, Pantuck AJ, Reddy M, Kivlin D, et al. A phase 2 study of TMX-101, intravesical imiquimod, for the treatment of carcinoma in situ bladder cancer. *Urol Oncol* 2017;35:39.e1-7.
 27. Shore ND, Boorjian SA, Canter DJ, Ogan K, Karsh LI, Downs TM, et al. Intravesical rAd-IFNalpha/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.
 28. Camargo JA, Passos GR, Ferrari KL, Billis A, Saad MJA, Reis LO. Intravesical immunomodulatory imiquimod enhances bacillus Calmette-Guerin down-regulation of nonmuscle-invasive bladder cancer. *Clin Genitourin Cancer* 2018;16:e587-93.
 29. Robins DJ, Sui W, Matulay JT, Ghandour R, Anderson CB, DeCastro GJ, et al. Long-term survival outcomes with intravesical nanoparticle albumin-bound paclitaxel for recurrent non-muscle-invasive bladder cancer after previous bacillus Calmette-Guerin therapy. *Urology* 2017;103:149-53.
 30. 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.
 31. 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.
 32. Bree KK, Brooks NA, Kamat AM. Current therapy and emerging intravesical agents to treat non-muscle invasive bladder cancer. *Hematol Oncol Clin North Am* 2021;35:513-29.
 33. Kowalski M, Jones N, Jewett M, Cuthbert W. POD-07.03: Treatment with intravesical Vicinium™; results in durable responses in patients with carcinoma in situ (CIS) previously treated with bacille Calmette-Guérin (BCG). *Urology* 2009;74:S21.
 34. Jung JH, Gudeloglu A, Kiziloz H, Kuntz GM, Miller A, Konety BR, et al. Intravesical electromo-

- tive drug administration for non-muscle invasive bladder cancer. *Cochrane Database Syst Rev* 2017;9:CD011864.
35. Soria F, Milla P, Fiorito C, Pisano F, Sogni F, Di Marco M, et al. Efficacy and safety of a new device for intravesical thermochemotherapy in non-grade 3 BCG recurrent NMIBC: a phase I-II study. *World J Urol* 2016;34:189-95.
 36. Coenen J, van Valenberg FJP, Arends TJH, Witjes JA. Chemohyperthermia using MMC in non-muscle-invasive bladder cancer: current status and future perspectives. *Arch Esp Urol* 2018;71:400-8.
 37. Lammers RJ, Witjes JA, Inman BA, Leibovitch I, Laufer M, Nativ O, et al. The role of a combined regimen with intravesical chemotherapy and hyperthermia in the management of non-muscle-invasive bladder cancer: a systematic review. *Eur Urol* 2011;60:81-93.
 38. Tan WS, Panchal A, Buckley L, Devall AJ, Loubiere LS, Pope AM, et al. Radiofrequency-induced thermo-chemotherapy effect versus a second course of bacillus Calmette-Guerin or institutional standard in patients with recurrence of non-muscle-invasive bladder cancer following induction or maintenance bacillus Calmette-Guerin Therapy (HYMN): a phase III, open-label, randomised controlled trial. *Eur Urol* 2019;75:63-71.
 39. Leon-Mata J, Dominguez JL, Redorta JP, Sousa Gonzalez D, Alvarez Casal M, Sousa Escandon A, et al. Analysis of tolerance and security of chemo hyperthermia with Mitomycin C for the treatment of non-muscle invasive bladder cancer. *Arch Esp Urol* 2018;71:426-37.
 40. Gonzalez-Padilla DA, Gonzalez-Diaz A, Guerrero-Ramos F, Rodriguez-Serrano A, Garcia-Jarabo E, Corona-laPuerta M, et al. Quality of life and adverse events in patients with nonmuscle invasive bladder cancer receiving adjuvant treatment with BCG, MMC, or chemohyperthermia. *Urol Oncol* 2021;39:76.e9-14.
 41. Apfelthaler C, Skoll K, Ciola R, Gabor F, Wirth M. A doxorubicin loaded colloidal delivery system for the intravesical therapy of non-muscle invasive bladder cancer using wheat germ agglutinin as targeter. *Eur J Pharm Biopharm* 2018;130:177-84.
 42. Karavana SY, Senyigit ZA, Caliskan C, Sevin G, Ozdemir DI, Erzurumlu Y, et al. Gemcitabine hydrochloride microspheres used for intravesical treatment of superficial bladder cancer: a comprehensive in vitro/ex vivo/in vivo evaluation. *Drug Des Devel Ther* 2018;12:1959-75.
 43. GuhaSarkar S, More P, Banerjee R. Urothelium-adherent, ion-triggered liposome-in-gel system as a platform for intravesical drug delivery. *J Control Release* 2017;245:147-56.
 44. Hu B, Yan Y, Tong F, Xu L, Zhu J, Xu G, et al. Lumbrakinase/paclitaxel nanoparticle complex: potential therapeutic applications in bladder cancer. *Int J Nanomedicine* 2018;13:3625-40.
 45. Mugabe C, Matsui Y, So AI, Gleave ME, Baker JH, Minchinton AI, et al. In vivo evaluation of mucoadhesive nanoparticulate docetaxel for intravesical treatment of non-muscle-invasive bladder cancer. *Clin Cancer Res* 2011;17:2788-98.
 46. Singla AK, Chawla M, Singh A. Potential applications of carbomer in oral mucoadhesive controlled drug delivery system: a review. *Drug Dev Ind Pharm* 2000;26:913-24.
 47. Edsman K, Hagerstrom H. Pharmaceutical applications of mucoadhesion for the non-oral routes. *J Pharm Pharmacol* 2005;57:3-22.
 48. Smart JD. The basics and underlying mechanisms of mucoadhesion. *Adv Drug Deliv Rev* 2005;57:1556-68.
 49. Guo H, Li F, Xu W, Chen J, Hou Y, Wang C, et al. Mucoadhesive cationic polypeptide nanogel with enhanced penetration for efficient intravesical chemotherapy of bladder cancer. *Adv Sci (Weinh)* 2018;5:1800004.