

# BCG治疗失败的分类与治疗选择

姚璇, 丁叶\*

苏州大学附属第一医院泌尿外科, 江苏 苏州

Email: \*n8975789757@163.com

收稿日期: 2021年8月22日; 录用日期: 2021年9月12日; 发布日期: 2021年9月26日

## 摘要

经尿道膀胱肿瘤电切术(TURB)后辅助膀胱内卡介苗(BCG)灌注是治疗中-高危非肌肉浸润性膀胱癌(NMIBC)的金标准。然而, 仍然有相当一部分病人在卡介苗治疗后被诊断为疾病复发或进展, 统称为BCG治疗失败。BCG治疗失败是一个高异质性患者群体, 其中包括对卡介苗完全无反应的患者、最初有反应但后来复发的患者, 以及在某些情况下由于副作用而对卡介苗不耐受的患者。各大指南均尝试将其分类, 但目前仍然存在一定的争议, 同时国内也缺乏相关总结。膀胱癌根治术是BCG治疗失败后的最优选择, 然而在病人不适合或拒绝根治术时, 治疗方案的选择仍然存在争议。本综述回顾和总结了当前BCG治疗失败的定义与分类及其目前最佳治疗选择, 同时归纳了现有以及可能的膀胱癌根治术的替代选择, 以期后续的研究提供依据并指导临床。

## 关键词

非肌层浸润性膀胱癌, 卡介苗治疗失败, BCG-无反应性, 非手术治疗

# Classification and Treatment Options for BCG-Failure

Xuan Yao, Ye Ding\*

Department of Urology, The First Affiliated Hospital of Soochow University, Suzhou Jiangsu

Email: \*n8975789757@163.com

Received: Aug. 22<sup>nd</sup>, 2021; accepted: Sep. 12<sup>th</sup>, 2021; published: Sep. 26<sup>th</sup>, 2021

## Abstract

Transurethral resection of bladder (TURB) with adjuvant intravesical Bacillus Calmette-Guerin vac-

\*通讯作者。

cine (BCG) remains the gold standard therapy for intermediate- and high-risk non-muscle-invasive bladder cancer (NMIBC). However, there are still a considerable number of patients diagnosed with recurrence or progression of the disease after BCG treatment, which is collectively referred to as BCG-failure. BCG-failures include a heterogenous population of patients include patients with complete unresponsiveness to BCG, patients who respond initially but develop relapse and, in some cases, patients who are intolerant to BCG due to side effects. Several guidelines have tried to classify them, but there is still some controversy, and there is also a lack of relevant summary in China. Radical cystectomy (RC) should be considered as the preferred option in patients who experience a BCG-failure. However, the choice of treatment options remains controversial when patients are unsuitable for or refuse radical cystectomy. We reviewed and summarized the current definition and classification of BCG treatment failure and the current best treatment options, and summarized the current and potential alternative options, so as to provide the basis for future studies and guide clinical practice.

## Keywords

Non-Muscle-Invasive Bladder Cancer, BCG-Failure, BCG-Unresponsive, Nonsurgical Treatment

Copyright © 2021 by author(s) and Hans Publishers Inc.

This work is licensed under the Creative Commons Attribution International License (CC BY 4.0).

<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



Open Access

## 1. 引言

膀胱癌是第二常见的泌尿生殖系统恶性肿瘤, 预计 2018 年 81,190 位新诊病例[1]。在我国, 膀胱癌也是最常见的泌尿系肿瘤之一, 总发病率约为  $7.68/10^5$  [2]。约 75%~85% 的膀胱癌患者诊断为非肌肉浸润性膀胱癌(NMIBC) [3]。经尿道膀胱肿瘤切除术(TURBT)是诊断、分期和治疗 NMIBC 的标准手术方法。辅助治疗根据预后风险分层进行[4] [5], 为防止膀胱癌复发, 在低 - 中危 NMIBC 患者术后立即进行一次细胞毒性化疗的膀胱内灌注[6], 为进一步预防中 - 高危 NMIBC 的复发和进展, 以膀胱内卡介苗(BCG)辅助免疫治疗为金标准[3]。

尽管中 - 高危非肌层浸润性膀胱癌使用卡介苗灌注治疗后可以明显降低其复发与进展, 但研究发现 40% 的患者最终会经历复发, 至少有 20% 的 T1 期膀胱癌进展为肌层浸润性, 5 年内的疾病特异性死亡率为 11% [7]。总体来说, 在 BCG 治疗开始后出现的所有复发和进展以及因严重不良反应引起的 BCG 治疗终止均可以称为 BCG 治疗失败。但事实上 BCG 治疗失败是一个高异质性患者群体, 其中包括对卡介苗完全无反应的患者、最初有反应但后来复发的患者, 以及在某些情况下由于副作用而对卡介苗不耐受的患者。Herr 等[8]在 2003 年指出, BCG 失败缺乏标准分类。事实上, 在已发表的文献中, “卡介苗失败” 的分类非常混乱, 各大指南均尝试将其分类, 但目前仍然存在一定的争议[9] [10]。同时, BCG 治疗失败分类的确定与其后续的治疗方案的制定密切相关, 因此对 BCG 治疗失败的分类与定义进行总结具有重要意义[11]。

根治性膀胱切除术(RC)被认为是 BCG 治疗失败患者的首选方案, 但治疗策略的制定应该根据患者的意愿, 生活质量和预期寿命进行调整[3]。无法否认的是, 作为一种侵入性的治疗方式, 有一部分病人不适合或不愿意进行根治性手术, 因此对于 BCG 治疗失败又拒绝进行根治性膀胱切除术的患者, 后续治疗方案的选择存在困境。

综上, 本综述回顾和总结了当前 BCG 治疗失败的定义与分类及其目前最佳治疗选择, 同时归纳了现

有以及可能的膀胱癌根治术的替代选择, 以期为后续的研究提供依据并指导临床。

## 2. BCG 治疗失败的定义与分类及治疗方案

卡介苗治疗失败一般可以定义为在 BCG 治疗开始后出现的所有复发和进展以及因严重不良反应引起的 BCG 治疗终止。国内最新的指南将其定义为: 1) 任何时候在随访过程中检测到肌层浸润性膀胱癌; 2) 在 BCG 治疗期间出现高级别肿瘤; 3) BCG 治疗后复发高级别肿瘤; 4) 出现严重不良反应, 终止 BCG 治疗; 有其中之一者即为 BCG 治疗失败[12]。BCG 治疗失败是一个高异质性患者群体, 其中包括对卡介苗完全无反应的患者、最初有反应但后来复发的患者, 以及在某些情况下由于副作用而对卡介苗不耐受的患者, 既往卡介苗灌注的情况以及患者对 BCG 治疗的反应性的差异会导致不同的复发和进展风险以及预后, 进而影响后续治疗方案的选择[11]。在 2005 年, Nieder 等[13]将 BCG 治疗失败分为 4 个主要类别, 以复发的持续时间和对 BCG 治疗的反应性来区分。目前多个国际指南包括 EAU [3], IBCG [14]均对其分类进行了描述并讨论了相应分类的推荐治疗方案, FDA [15]也在 2018 年对 BCG 治疗失败的分类进行了描述, 并重点定义了 BCG-无反应性 NMIBC, 目前的分类与定义虽然存在差别但已趋向一致(图 1)。

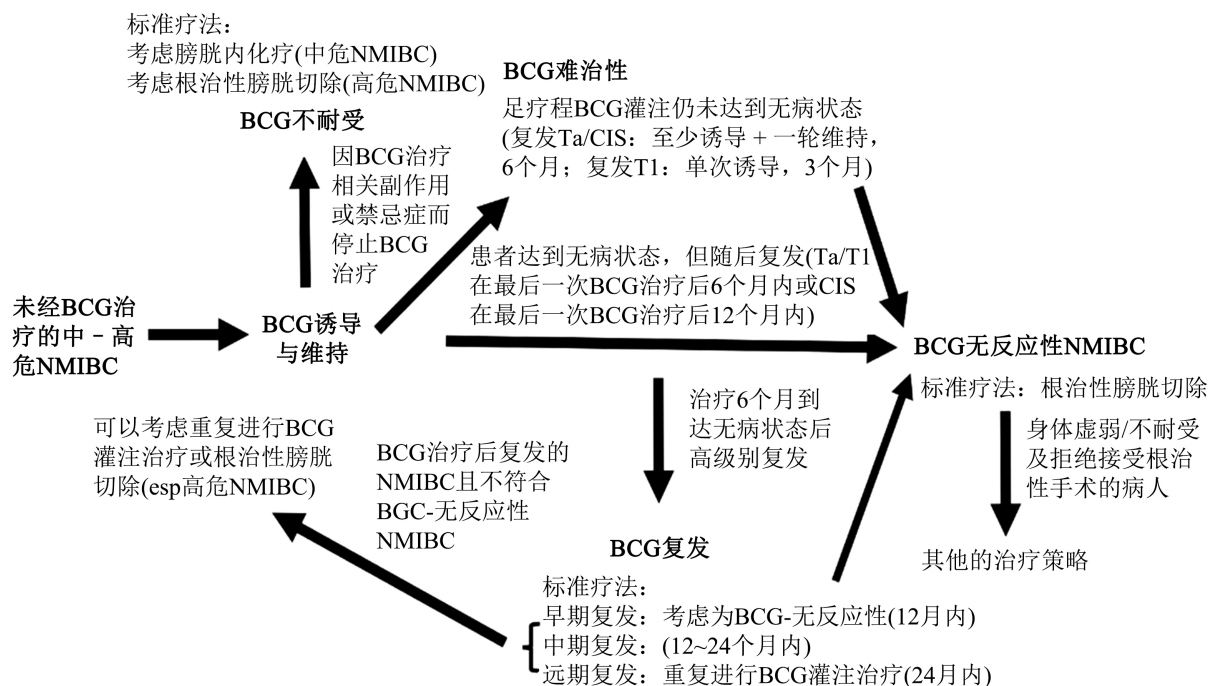


Figure 1. Classification of BCG failure and corresponding standard treatment

图 1. BCG 治疗失败的分类及相应标准治疗方案

### 2.1. BCG-不耐受 NMIBC

“BCG-不耐受”是指因严重不良事件或症状而导致无法足疗程完成膀胱内卡介苗(BCG)辅助免疫治疗。国际膀胱癌组织(IBC)指南[11]和 EAU 指南[3]将其定义为任何因严重不良事件而停止足疗程膀胱内卡介苗(BCG)辅助免疫治疗的情况。BCG 不耐受患者, 可以通过减少卧床时间, 增加间隔时间, 使用消炎药和抗生素来减轻症状[16]。中危 - 非肌层浸润性膀胱癌 BCG-不耐受患者可以选择膀胱内化疗; 高危 - 非肌层浸润性膀胱癌的 BCG-不耐受患者仍然推荐进行根治性膀胱切除术。对于不适合或者拒绝进行根治性膀胱切除术的患者可以选择替代根治性手术的其他治疗方式[11]。

## 2.2. BCG-难治性 NMIBC

“BCG-难治性”是指经 6 个月 BCG 治疗仍未到达无病状态。它还包括 BCG 治疗第一个疗程开始后三个月内出现的任何阶段, 分级或疾病程度的膀胱癌进展[3]。IBCG [11]将其定义为在诱导治疗开始后 6 个月仍可以发现高级别 NMIBC 或在诱导治疗开始后 3 个月已经发生进展。BCG-难治性 NMIBC 是 BCG-无反应性 NMIBC 的一部分, 预示着其不太可能再从 BCG 治疗中获益[15]。标准疗法是进行根治性膀胱切除术, 对于不适合或者拒绝进行根治性膀胱切除术的患者可以选择替代根治性手术的其他治疗方式[11]。

## 2.3. BCG-复发性 NMIBC

“BCG-复发”是指经 6 个月 BCG 治疗到达无病状态后出现的高级别复发。可以根据复发的时间分为早期复发(12 个月内), 中期复发(12~24 个月内)以及远期复发(>12 个月) [9]。最后一次 BCG 治疗后 6 个月内早期复发是 BCG-无反应性 NMIBC 的一部分, 预示着其不太可能再从 BCG 治疗中获益[16]。标准疗法是进行根治性膀胱切除术, 对于不适合或者拒绝进行根治性膀胱切除术的患者可以选择替代根治性手术的其他治疗方式。而中期以及远期复发可以尝试二次 BCG 膀胱灌注治疗[11]。

## 2.4. BCG-无反应性 NMIBC

“BCG 无反应”定义了一组复发的高级别 Ta/T1/CIS 肿瘤患者, 尽管有足疗程的 BCG 治疗, 但不能从 BCG 治疗中获益。足疗程的 BCG 定义为复发性 Ta/CIS 患者至少经历诱导 + 一轮维持(或第二次诱导疗程), 或复发性 T1 患者至少诱导一轮。最初对 BCG 有完全应答, 但随后在 6 个月内复发 Ta/T1 肿瘤或在最后一次 BCG 暴露后 12 个月内复发 CIS 的患者也被认为是 BCG-无反应性。BCG-无反应包括 BCG-难治以及 BCG-复发的早期(6 个月)复发组, BCG-无反应性 NMIBC 的定义将这两组不太可能继续从 BCG 治疗获益的成分组合在一起, 对正在进行的和未来的临床试验的设计与目标人群的选定有很大的益处。BCG-无反应性 NMIBC 的标准疗法是进行根治性膀胱切除术, 对于不适合或者拒绝进行根治性膀胱切除术的患者可以选择替代根治性手术的其他治疗策略(见二)。

## 3. BCG 治疗失败后根治术替代选择

BCG 治疗失败的患者中, BCG 治疗后复发的 NMIBC 且未达到 BCG-无反应性的可以尝试进行二次膀胱灌注治疗, 几项研究评估了第二次诱导治疗对不适合或拒绝手术的患者疗效, 报告的反应率为 43%~63% [17] [18] [19]。但 BCG-无反应性 NMIBC 患者包括不符合 BCG-无反应性但复发高危肿瘤的均推荐行膀胱根治性切除术[3]。不可否认的是, 作为一项侵入性的手术治疗, 有相当一部分病人不适合或者拒绝进行膀胱根治性手术。对于 BCG 治疗失败特别是 BCG-无反应 NMIBC 患者, 又拒绝膀胱根治性手术, 目前的治疗选择存在困境。但近年来越来越多的相关临床研究正在进行, 治疗选择也正趋向多样化。以下总结了目前已发表的或正在进行临床试验的其他可供选择的治疗策略。

### 3.1. 膀胱内灌注化疗

对于 BCG 治疗失败又不适合或拒绝进行根治性膀胱切除术的患者, 膀胱内灌注化疗是一种次优选择。现阶段, FDA 仅批准了戊柔比星(valrubicin)用于 BCG-难治性 CIS 的治疗, 单中心临床试验早期缓解率可达 50%, 治疗 1 年后有效率在 16%~40%之间, 两年完全反应率(CRR)为 8%左右[20]。吉西他滨、多西他赛和紫杉醇也被研究作为卡介苗难治性患者的挽救性膀胱内化疗方案。使用吉西他滨治疗 BCG-难治性的 I 期临床试验结果显示在 8 周的随访中, 完全反应率为 39% [21]。随后的 II 期临床研究显示, 既往两次以上 BCG 治疗失败的患者使用吉西他滨治疗, 12 个月无病率为 28%, 24 个月无病率为 21% [22]。在一



项研究中,对 18 例 BCG 治疗失败  $\geq 1$  次的患者进行了膀胱内多西他赛灌注治疗,1 年无病率约为 22% [23]。在吉西他滨联合多西他赛治疗 BCG-难治性 NMIBC 的研究中,1 年无高级别复发率可达 49%,两者联合灌注的副作用也小于单药[24]。膀胱灌注纳米包裹白蛋白紫杉醇早期完全反应率可达 36%,3 年后无复发率为 18% [25]。根据以上结果显示,膀胱内灌注化疗可以作为 BCG 治疗失败后的次优选择。

### 3.2. 设备辅助灌注化疗

离子导入法(EMDA)与热灌注化疗是 BCG 治疗失败患者的一项很好的选择。离子导入法是通过放置在膀胱内的电极和接地电极增强膀胱内化疗药物(特别是丝裂霉素 C)穿透膀胱壁的技术。但目前关于其在 BCG 治疗失败患者中应用的研究非常有限。最近的一项研究使用 EMDA/MMC 对 BCG-难治性 NMIBC 患者治疗的 3 年随访发现,根据 TNM 分级(TaG3、T1G3、CIS、TaT1G3 + CIS)对患者进行分层,无病率分别为 75、71.4、50、25% [26]。热灌注化疗是膀胱内灌注丝裂霉素 C 或阿霉素与热疗的结合,通过微波设备将膀胱壁加热到约 42°C。在一项 II 期临床试验中,使用 Unithermia ((R))热灌注化疗装置对 34 名 BCG 治疗失败患者进行治疗,在 41 个月的平均随访期中,复发和进展率分别为 35.3 和 23.5%,除 5 例外,毒性均未超过 2 级[27]。综上,EMDA/MMC 与热灌注化疗治疗 BCG 治疗失败患者的研究较少,但目前的数据显示两者可以作为 BCG 治疗失败后的二线治疗选择。

### 3.3 基因治疗

#### 3.3.1. 干扰素(IFN- $\alpha$ )基因治疗

IFN $\alpha$  是一种免疫增强剂,在一些癌症中具有抗肿瘤效应。在 2011 的 I 期临床试验 (rAdIFN $\alpha$ 2b/Syn3) 中,通过腺病毒将干扰素基因整合到尿路上皮并进行表达,产生干扰素  $\alpha$ -2b 具有抗肿瘤活性,14 例 BCG 治疗失败患者均证实了基因转移,两年无病生存率达到 28% [28]。随后在 2017 年的 II 期临床试验中,对 BCG-无反应性 NMIBC 患者,乳头状瘤与原位癌的一年无复发率分别为 50%和 35% [29]。与目前唯一经过批准的戊柔比星的一年无复发率为 10%相比,其在 BCG-无反应性 NMIBC 的治疗方面取得了显著的进展[20]。目前 III 期临床试验正在进行中[30]。

#### 3.3.2. 溶瘤免疫疗法

临床试验 CG00700 报告了一种正在研究溶瘤免疫疗法,其基础是一种改良的普通感冒腺病毒主干,其中包含一个癌症特异性启动子和一个 GM-CSF (粒细胞巨噬细胞刺激因子)转基因。它可能有两种作用机制:在肿瘤细胞内复制,导致细胞裂解和死亡;然后,癌细胞的破裂会释放出肿瘤来源的抗原,以及 GM-CSF,这可以刺激全身包括身体自身的白细胞的抗肿瘤免疫反应[31]。其多中心 II 期临床试验在 6 个月时复发率为 47%,长期疗效仍在观察中[30]。

#### 3.3.3. VB4-845 (Vicinium)

Vicinium 是由一种重组人源化抗 EpCAM 抗体与绿脓杆菌外毒素 A 偶联而成。在高级别 NMIBC 细胞中常见 EpCAM 高表达,该药物一旦结合癌细胞表达的 EpCAM 后将会被转运至细胞内,从而诱导细胞凋亡。III 期临床试验(NCT02449239)显示对于 BCG 无反应性复发 CIS 的患者,3 个月完全缓解率为 42%,目前 BCG 无反应性 NMIBC 患者的一年无病生存率正在随访中[30]。

#### 3.3.4. BC-819

BC-819 通过重组 dsDNA 质粒传递白喉毒素-A(DTA),它包含 H19 基因调控序列,驱动细胞内毒素的表达。在治疗 BCG 治疗失败的患者中,其完全缓解率为 22%,已完成的 II 期临床数据显示复发率为 33% [32]。

### 3.4. BCG 佐剂免疫治疗

添加 BCG 佐剂来增强免疫反应是比较常见的疗法。临床试验 S1602 通过在患者皮下注射 BCG 疫苗的方式这导致细胞毒 CD8<sup>+</sup>T 细胞浸润膀胱壁, 从而增加其对膀胱内 BCG 灌注治疗的反应[33]。PANVAC (包含 CEA 和 MCU-1 联合共刺激分子的病毒转基因)和 HS-410 (热休克蛋白)都有增强免疫反应的作用。经过基因修饰的新型卡介苗 VPM1002 显示了更强的免疫原性, 目前正处于 I/II 期临床试验阶段[30]。治疗伤寒的疫苗 Ty21a, 目前作为 BCG 的膀胱灌注替代品也正在进行临床试验(NCT0341236) [30]。

### 3.5. 其他免疫治疗

随着免疫检查点抑制剂治疗在肌层浸润性膀胱癌中应用的成功[34], 最近也有研究考虑采用 PD-1/PD-L1 治疗 BCG 无反应性 NMIBC。Keynote-057 试验[30]报道了帕博利珠单抗在 BCG 无反应性的 CIS 患者中, 103 例患者有 31% 的患者持久缓解, 中位随访 14 个月, 未见进展至 MIBC 或转移。在两项正在进行的临床试验中, 系统(NCT02625961)和膀胱内(NCT02808143)帕博利珠单抗的疗效正在分别对 BCG-无反应和 BCG-难治性 NMIBC 患者进行评估[30]。

ALT-801 与 ALT-803 是目前用于 NMIBC 治疗的非 PD-1 免疫药物。ALT-801 是一种包含 IL-2 的重组融合蛋白, IL-2 与针对细胞表面 p53 肿瘤抗原的 T 细胞受体连接发挥抗肿瘤作用[35]。IL-2 和免疫刺激物 IL-15 密切相关, 结合后可转化为 IL-15/L-15R 复合蛋白(ALT-803), ALT-803 作为内源性 CD8<sup>+</sup>T 细胞的激动剂, 可增强机体对 BCG 的免疫应答能力, 具有良好的安全性与有效性[36]。来那度胺也具有直接杀肿瘤, 抗肿瘤血管生成和免疫调节作用, 可作为 BCG 治疗的佐剂提高疗效[37]。

### 3.6. 三明治疗法

三明治疗法即经尿道电切联合同步放化疗, 已经在 T1, T2 期膀胱癌的治疗研究中验证了较好膀胱保留率和耐受性[38]。目前肿瘤放疗学会启动了 II 期临床研究希望验证其在 BCG-无反应性 NMIBC 患者中的作用, 或可成为 BCG 治疗失败后的一种选择。

## 4. 结论

BCG 治疗失败是一个高异质性患者群体, 他们经历不同类型的复发和进展, 明确 BCG 治疗后失败的分类与定义对标准治疗方案的选择有着重要的作用。目前膀胱根治性切除术仍是 BCG 治疗失败特别是 BCG 无反应性 NMIBC 患者的最优选择。但不适合或拒绝根治术的患者的选择也正趋向于多样化, 很多临床研究也正在进行, 未来将会有更多的治疗选择, 使患者得以保留膀胱, 获得更好的预后。

## 参考文献

- [1] Siegel, R.L., Miller, K.D. and Jemal, A. (2018) Cancer Statistics, 2018. *CA: A Cancer Journal for Clinicians*, **68**, 7-30. <https://doi.org/10.3322/caac.21442>
- [2] Chen, W., Zheng, R., Zeng, H., Zhang, S. and He, J. (2015) Annual Report on Status of Cancer in China, 2011. *Chinese Journal of Cancer Research*, **27**, 2-12.
- [3] Babjuk, M., Bohle, A., Burger, M., Capoun, O., Cohen, D., Compérat, E.M., *et al.* (2017) EAU Guidelines on Non-Muscle-Invasive Urothelial Carcinoma of the Bladder: Update 2016. *European Urology*, **71**, 447-461. <https://doi.org/10.1016/j.eururo.2016.05.041>
- [4] Sylvester, R.J., van der Meijden, A.P., Oosterlinck, W., Alfred Witjes, J., Bouffieux, C., Denis, L., *et al.* (2006) 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. *European Urology*, **49**, 466-477. <https://doi.org/10.1016/j.eururo.2005.12.031>
- [5] Fernandez-Gomez, J., Madero, R., Solsona, E., Unda, M., Martinez-Piñeiro, L., Ojea, A., *et al.* (2011) The EORTC

- Tables Overestimate the Risk of Recurrence and Progression in Patients with Non-Muscle-Invasive Bladder Cancer Treated with Bacillus Calmette-Guerin: External Validation of the EORTC Risk Tables. *European Urology*, **60**, 423-430. <https://doi.org/10.1016/j.eururo.2011.05.033>
- [6] Kang, M., Jeong, C.W., Kwak, C., Kim, H.H. and Ku, J.H. (2016) Single, Immediate Postoperative Instillation of Chemotherapy in Non-Muscle Invasive Bladder Cancer: A Systematic Review and Network Meta-Analysis of Randomized Clinical Trials Using Different Drugs. *Oncotarget*, **7**, 45479-45488. <https://doi.org/10.18632/oncotarget.9991>
- [7] Cambier, S., Sylvester, R.J., Collette, L., Gontero, P., Brausi, M.A., van Andel, G., *et al.* (2016) EORTC Nomograms and Risk Groups for Predicting Recurrence, Progression, and Disease-Specific and Overall Survival in Non-Muscle-Invasive Stage Ta-T1 Urothelial Bladder Cancer Patients Treated with 1-3 Years of Maintenance Bacillus Calmette-Guerin. *European Urology*, **69**, 60-69. <https://doi.org/10.1016/j.eururo.2015.06.045>
- [8] Herr, H.W. and Dalbagni, G. (2003) Defining Bacillus Calmette-Guerin Refractory Superficial Bladder Tumors. *Journal of Urology*, **169**, 1706-1708. <https://doi.org/10.1097/01.ju.0000062605.92268.c6>
- [9] Kassouf, W., Traboulsi, S.L., Kulkarni, G.S., Breau, R.H., Zlotta, A., Fairey, A., *et al.* (2015) CUA Guidelines on the Management of Non-Muscle Invasive Bladder Cancer. *Canadian Urological Association Journal*, **9**, E690-E704.
- [10] Chang, S.S., Boorjian, S.A., Chou, R., Clark, P.E., Daneshmand, S., Konety, B.R., *et al.* (2016) Diagnosis and Treatment of Non-Muscle Invasive Bladder Cancer: AUA/SUO Guideline. *Journal of Urology*, **196**, 1021-1029. <https://doi.org/10.1016/j.juro.2016.06.049>
- [11] Kamat, A.M., Colombel, M., Sundi, D., Lamm, D., Boehle, A., Brausi, M., *et al.* (2017) BCG-Unresponsive Non-Muscle-Invasive Bladder Cancer: Recommendations from the IBCG. *Nature Reviews Urology*, **14**, 244-255. <https://doi.org/10.1038/nrurol.2017.16>
- [12] 靳英辉, 曾宪涛. 中国非肌层浸润性膀胱癌治疗与监测循证临床实践指南(2018 简化版) [J]. 中国循证医学杂志, 2018, 18(12): 1267-1272.
- [13] Nieder, A.M., Brausi, M., Lamm, D., O'Donnell, M., Tomita, K., Woo, H., *et al.* (2005) Management of Stage T1 Tumors of the Bladder: International Consensus Panel. *Urology*, **66**, 108-125. <https://doi.org/10.1016/j.urology.2005.08.066>
- [14] Kamat, A.M., Sylvester, R.J., Bohle, A., Palou, J., Lamm, D.L., Brausi, M., *et al.* (2016) Definitions, End Points, and Clinical Trial Designs for Non-Muscle-Invasive Bladder Cancer: Recommendations from the International Bladder Cancer Group. *Journal of Clinical Oncology*, **34**, 1935-1944. <https://doi.org/10.1200/jco.2015.64.4070>
- [15] U.S. Department of Health and Human Services, Food and Drug Administration, Center for Drug Evaluation and Research (CDER) and Center for Biologics Evaluation and Research (CBER) (2018) BCG-Unresponsive Nonmuscle Invasive Bladder Cancer: Developing Drugs and Biologics for Treatment Guidance for Industry. Food and Drug Administration, Rockville. <https://www.fda.gov/downloads/Drugs/GuidanceComplianceRegulatoryInformation/Guidances/UCM529600.pdf>
- [16] Jung, A., Nielsen, M.E., Crandell, J.L., Palmer, M.H., Bryant, A.L., Smith, S.K., *et al.* (2018) Quality of Life in Non-Muscle-Invasive Bladder Cancer Survivors: A Systematic Review. *Cancer Nursing*, **42**, E21-E33. <https://doi.org/10.1097/ncc.0000000000000606>
- [17] Bui, T.T. and Schellhammer, P.F. (1997) Additional Bacillus Calmette-Guerin Therapy for Recurrent Transitional Cell Carcinoma after an Initial Complete Response. *Urology*, **49**, 687-691. [https://doi.org/10.1016/S0090-4295\(97\)00067-8](https://doi.org/10.1016/S0090-4295(97)00067-8)
- [18] Dalbagni, G. and Herr, H.W. (2000) Current Use and Questions Concerning Intravesical Bladder Cancer Group for Superficial Bladder Cancer. *Urologic Clinics of North America*, **27**, 137-146. [https://doi.org/10.1016/S0094-0143\(05\)70241-X](https://doi.org/10.1016/S0094-0143(05)70241-X)
- [19] Catalona, W.J., Hudson, M.A., Gillen, D.P., Andriole, G.L. and Ratliff, T.L. (1987) Risks and Benefits of Repeated Courses of Intravesical Bacillus Calmette-Guerin Therapy for Superficial Bladder Cancer. *Journal of Urology*, **137**, 220-224. [https://doi.org/10.1016/S0022-5347\(17\)43959-0](https://doi.org/10.1016/S0022-5347(17)43959-0)
- [20] Dinney, C.P., Greenberg, R.E. and Steinberg, G.D. (2013) Intravesical Valrubicin in Patients with Bladder Carcinoma *in Situ* and Contraindication to or Failure after Bacillus Calmette-Guerin. *Urologic Oncology*, **31**, 1635-1642. <https://doi.org/10.1016/j.urolonc.2012.04.010>
- [21] Dalbagni, G., Russo, P., Sheinfeld, J., Mazumdar, M., Tong, W., Rabbani, F., *et al.* (2002) Phase I Trial of Intravesical Gemcitabine in Bacillus Calmette-Guerin-Refractory Transitional-Cell Carcinoma of the Bladder. *Journal of Clinical Oncology*, **20**, 3193-3198. <https://doi.org/10.1200/jco.2002.02.066>
- [22] Skinner, E.C., Goldman, B., Sakr, W.A., Petrylak, D.P., Lenz, H.J., Lee, C.T., *et al.* (2013) 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-Guerin. *Journal of Urology*, **190**, 1200-1204. <https://doi.org/10.1016/j.juro.2013.04.031>
- [23] McKiernan, J.M., Masson, P., Murphy, A.M., Goetzl, M., Olsson, C.A., Petrylak, D.P., *et al.* (2006) Phase I Trial of

- Intravesical Docetaxel in the Management of Superficial Bladder Cancer Refractory to Standard Intravesical Therapy. *Journal of Clinical Oncology*, **24**, 3075-3080. <https://doi.org/10.1200/jco.2005.03.1161>
- [24] Milbar, N., Kates, M., Chappidi, M.R., Pederzoli, F., Yoshida, T., Sankin, A., *et al.* (2017) Oncological Outcomes of Sequential Intravesical Gemcitabine and Docetaxel in Patients with Non-Muscle Invasive Bladder Cancer. *Bladder Cancer*, **3**, 293-303. <https://doi.org/10.3233/BLC-170126>
- [25] Barlow, L.J., McKiernan, J.M. and Benson, M.C. (2013) Long-Term Survival Outcomes with Intravesical Docetaxel for Recurrent Nonmuscle Invasive Bladder Cancer after Previous Bacillus Calmette-Guerin Therapy. *Journal of Urology*, **189**, 834-839. <https://doi.org/10.1016/j.juro.2012.10.068>
- [26] Racioppi, M., Di Gianfrancesco, L., Ragonese, M., Palermo, G., Sacco, E. and Bassi, P.F. (2018) 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*, **18**, Article No. 1224. <https://doi.org/10.1186/s12885-018-5134-7>
- [27] Soria, F., Milla, P., Fiorito, C., Pisano, F., Sogni, F., Di Marco, M., *et al.* (2016) Efficacy and Safety of a New Device for Intravesical Thermochemotherapy in Non-Grade 3 BCG Recurrent NMIBC: A Phase I-II Study. *World Journal of Urology*, **34**, 189-195. <https://doi.org/10.1007/s00345-015-1595-3>
- [28] Dinney, C.P., Fisher, M.B., Navai, N., O'Donnell, M.A., Cutler, D., Abraham, A., *et al.* (2013) Phase I Trial of Intravesical Recombinant Adenovirus Mediated Interferon-Alpha2b Formulated in Syn3 for Bacillus Calmette-Guerin Failures in Nonmuscle Invasive Bladder Cancer. *Journal of Urology*, **190**, 850-856. <https://doi.org/10.1016/j.juro.2013.03.030>
- [29] Shore, N.D., Boorjian, S.A., Canter, D.J., Ogan, K., Karsh, L.I., Downs, T.M., *et al.* (2017) 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. *Journal of Clinical Oncology*, **35**, 3410-3416. <https://doi.org/10.1200/jco.2017.72.3064>
- [30] Nykopp, T.K., Batista da Costa, J., Mannas, M. and Black, P.C. (2018) Current Clinical Trials in Non-Muscle Invasive Bladder Cancer. *Current Urology Reports*, **19**, Article No. 101. <https://doi.org/10.1007/s11934-018-0852-6>
- [31] Burke, J.M., Lamm, D.L., Meng, M.V., Nemunaitis, J.J., Stephenson, J.J., Arseneau, J.C., *et al.* (2012) A First in Human Phase I Study of CG0070, a GM-CSF Expressing Oncolytic Adenovirus, for the Treatment of Nonmuscle Invasive Bladder Cancer. *Journal of Urology*, **188**, 2391-2397. <https://doi.org/10.1016/j.juro.2012.07.097>
- [32] Sidi, A.A., Ohana, P., Benjamin, S., Shalev, M., Ransom, J.H. and Lamm, D., *et al.* (2008) Phase I/II Marker Lesion Study of Intravesical BC-819 DNA Plasmid in H19 Over Expressing Superficial Bladder Cancer Refractory to Bacillus Calmette-Guerin. *Journal of Urology*, **180**, 2379-2383. <https://doi.org/10.1016/j.juro.2008.08.006>
- [33] Biot, C., Rentsch, C.A., Gsponer, J.R., Birkhäuser, F.D., Jusforgues-Saklani, H., Lemaître, F., *et al.* (2012) Preexisting BCG-Specific T Cells Improve Intravesical Immunotherapy for Bladder Cancer. *Science Translational Medicine*, **4**, 137ra172. <https://doi.org/10.1126/scitranslmed.3003586>
- [34] Gourd, E. (2018) Neoadjuvant Pembrolizumab in Bladder Cancer. *Lancet Oncology*, **19**, Article No. e669. [https://doi.org/10.1016/S1470-2045\(18\)30814-3](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(18)30814-3)
- [35] Fishman, M.N., Thompson, J.A., Pennock, G.K., Gonzalez, R., Diez, L.M., Daud, A.I., *et al.* (2011) Phase I trial of ALT-801, an Interleukin-2/T-Cell Receptor Fusion Protein Targeting p53 (aa264-272)/HLA-A\*0201 Complex, in Patients with Advanced Malignancies. *Clinical Cancer Research*, **17**, 7765-7775. <https://doi.org/10.1158/1078-0432.ccr-11-1817>
- [36] Wrangle, J.M., Velcheti, V., Patel, M.R., Garrett-Mayer, E., Hill, E.G., Ravenel, J.G., *et al.* (2018) ALT-803, an IL-15 Superagonist, in Combination with Nivolumab in Patients with Metastatic Non-Small Cell Lung Cancer: A Non-Randomised, Open-Label, Phase 1b Trial. *Lancet Oncology*, **19**, 694-704. [https://doi.org/10.1016/S1470-2045\(18\)30148-7](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(18)30148-7)
- [37] Jinesh, G.G., Lee, E.K., Tran, J. and Kamat, A.M. (2013) Lenalidomide Augments the Efficacy of Bacillus Calmette-Guerin (BCG) Immunotherapy *in Vivo*. *Urologic Oncology*, **31**, 1676-1682. <https://doi.org/10.1016/j.urolonc.2012.05.007>
- [38] Wittlinger, M., Rodel, C.M., Weiss, C., Krause, S.F., Kühn, R., Fietkau, R., *et al.* (2009) Quadrimodal Treatment of High-Risk T1 and T2 Bladder Cancer: Transurethral Tumor Resection Followed by Concurrent Radiochemotherapy and Regional Deep Hyperthermia. *Radiotherapy and Oncology*, **93**, 358-363. <https://doi.org/10.1016/j.radonc.2009.09.018>