

Review

PERAN BCG SEBAGAI STANDAR EMAS PADA NON-MUSCLE INVASIVE BLADDER CANCER: TINJAUAN PUSTAKA BERBASIS BUKTI

Daniel Goh^{1*}, Gracienne¹, Yulfitra Soni², Yohanes Firmansyah³, Ronald Winardi Kartika⁴, Darren Gosal⁵

¹Profesi Kedokteran, Fakultas Kedokteran, Universitas Tarumanagara

²Departemen Urologi, RSUD Dr. KH. Idham Chalid

³Departemen Fisiologi, Fakultas Kedokteran, Universitas Tarumanagara

⁴Departemen Bedah, Fakultas Kedokteran, Universitas Kristen Krida Wacana

⁵Departemen Ilmu Penyakit Dalam, Fakultas Kedokteran, Universitas Hasanuddin

Jl. Letjen S. Parman No.1, RT.6/RW.16, Tomang, Grogol petamburan, Jakarta Barat, Jakarta 11440

^{1*}Email: daniel.406242111@stu.untar.ac.id

Abstrak

Latar Belakang: Kanker kandung kemih *non-muscle invasive bladder cancer* (NMIBC) tetap menjadi masalah kesehatan global dengan angka rekurensi dan progresi yang tinggi. Terapi intravesikal *Bacillus Calmette–Guérin* (BCG) telah lama menjadi standar emas, namun respons klinis yang bervariasi, toksisitas, dan kelangkaan BCG menimbulkan tantangan dalam praktik klinis. **Tujuan:** Tinjauan ini merangkum bukti ilmiah mengenai efektivitas, prediktor respons, toksisitas, alternatif terapi, dan pendekatan molekuler terkini pada penggunaan BCG intravesikal untuk NMIBC. **Metode:** Pencarian sistematis dilakukan pada PubMed menggunakan kombinasi kata kunci dan MeSH terkait “BCG therapy” dan “NMIBC”. Kriteria inklusi mencakup RCT, kohort, meta-analisis, dan guideline dalam 20 tahun terakhir. Total 1.284 artikel disaring melalui evaluasi judul, abstrak, dan *full-text* hingga diperoleh 54 studi yang memenuhi syarat. **Hasil:** BCG menurunkan rekurensi hingga 40–60% dan progresi 27–48%, terutama dengan *maintenance* ≥ 1 tahun. Variasi respons dipengaruhi biomarker inflamasi (NLR, SII, MPVL), ekspresi PD-L1, dan aktivasi *trained immunity*. Terapi alternatif seperti gemcitabine–docetaxel, pembrolizumab, nadofaragene firadenovec, *oncolytic virus*, dan *device-assisted therapy* menunjukkan hasil menjanjikan pada pasien BCG-unresponsive. Efek samping muncul pada >60% pasien, namun umumnya ringan–sedang. **Kesimpulan:** BCG tetap merupakan terapi utama dari NMIBC, namun personalisasi berbasis biomarker, optimalisasi regimen *maintenance*, dan integrasi imunoterapi baru diperlukan untuk meningkatkan *outcome* jangka panjang.

Kata kunci: BCG, NMIBC, Imunoterapi, Rekurensi, *Trained immunity*.

Abstract

Background: *Non-muscle invasive bladder cancer* (NMIBC) remains a global health concern due to its high recurrence and progression rates. Intravesical *Bacillus Calmette–Guérin* (BCG) is the long-standing gold standard, yet variable clinical responses, toxicity, and persistent BCG shortages pose challenges. **Objective:** This review summarizes evidence on the efficacy, predictors of response, toxicity, therapeutic alternatives, and recent molecular approaches related to intravesical BCG for NMIBC. **Methods:** A systematic search was conducted in PubMed using keywords and MeSH terms related to “BCG therapy” and “NMIBC.” Inclusion criteria comprised RCTs, cohort studies, meta-analyses, and clinical guidelines from the past 20 years. Of 1,284 screened articles, 54 met eligibility criteria. **Results:** BCG reduces recurrence by 40–60% and progression by 27–48%, especially with ≥ 1 year of maintenance. Response variability is associated with inflammatory biomarkers (NLR, SII, MPVL), PD-L1 expression, and trained immunity activation. Alternative options—including gemcitabine–docetaxel, pembrolizumab, nadofaragene firadenovec, oncolytic viruses, and device-assisted therapy—show promise for BCG-unresponsive disease. Adverse events occur in over 60% of patients but are generally mild

to moderate. **Conclusion:** BCG remains the primary therapy for NMIBC; however, biomarker-guided personalization, optimized maintenance regimens, and incorporation of next-generation immunotherapies are essential to improve long-term outcomes.

Keywords: BCG, NMIBC, Immunotherapy, Recurrence, Trained immunity.

PENDAHULUAN

Kanker kandung kemih merupakan salah satu keganasan urologi terbanyak di dunia dan memberikan beban kesehatan masyarakat yang besar secara global. Setiap tahunnya, sekitar 600.000 kasus baru kanker kandung kemih didiagnosis dan lebih dari 200.000 kematian disebabkan oleh penyakit ini di seluruh dunia. Kanker kandung kemih menjadi sekitar 3% dari seluruh diagnosis kanker global dan cenderung lebih sering terjadi di negara-negara maju, dengan perbandingan insidensi empat kali lebih tinggi pada pria dibandingkan wanita. Walaupun prognosinya sangat berkaitan dengan stadium saat diagnosis, angka mortalitas kanker kandung kemih masih signifikan, sehingga penyakit ini tetap menjadi fokus utama dalam dunia onkologi urologi.(1–4)

Beban kanker kandung kemih di Asia juga tergolong tinggi meskipun terjadi variasi kejadian antar-negara berdasarkan faktor risiko dan akses layanan kesehatan. Faktor risiko yang berperan seperti merokok aktif, paparan bahan kimia industri, dan infeksi kronis sistem kemih lebih banyak ditemukan pada pria dan kelompok usia lanjut. Studi menunjukkan prevalensi tinggi kasus ditemukan di wilayah Asia Selatan dan Timur, namun angka kematian dan beban penyakit di Asia Tenggara masih dapat meningkat akibat keterlambatan diagnosis dan tantangan dalam tata laksana. Penanggulangan kanker kandung kemih di Asia menuntut upaya promotif dan preventif, serta intervensi terapeutic berdasarkan bukti.(5)

Kanker kandung kemih di Indonesia dianggap sebagai penyebab morbiditas dan mortalitas akibat penyakit neoplastik saluran kemih. Studi terbaru di salah satu rumah sakit rujukan tersier di Indonesia dalam periode 2019–2023 menunjukkan bahwa hampir setengah dari pasien kanker kandung kemih yang dirawat mengalami kematian di rumah sakit (45,2%). Faktor risiko seperti kunjungan tidak teratur, status metastasis, adanya diabetes melitus tipe 2, dan kebutuhan terapi radiasi dinyatakan sebagai prediktor utama peningkatan risiko kematian di populasi Indonesia. Hal ini menandai perlunya evaluasi dini, tata laksana kolaboratif, dan pemilihan terapi adjuvan yang tepat dalam meningkatkan angka harapan hidup pasien.(1)

Terapi intravesikal *Bacillus Calmette-Guérin* (BCG) merupakan standar emas pada manajemen kanker kandung kemih *non-muscle invasive* (NMIBC). Berbagai meta-analisis internasional telah membuktikan efektivitas BCG dalam mencegah rekurensi dan perkembangan penyakit, khususnya pada pasien dengan faktor risiko tinggi. Namun tantangan di tingkat praktik masih ditemukan, mulai dari keterbatasan akses, efek samping, serta respon terapi yang bervariasi.(1–4) Tinjauan pustaka mengenai manfaat, kendala, dan tren terkini penggunaan BCG sangat diperlukan untuk memperbaiki luaran pasien kanker kandung kemih dan menetapkan kebijakan kesehatan berdasarkan bukti.

METODE

Pencarian literatur dilakukan menggunakan basis data PubMed/MEDLINE sebagai sumber utama untuk memperoleh artikel ilmiah yang relevan, terkini, dan berbasis bukti mengenai terapi intravesikal *Bacillus Calmette-Guérin* (BCG) pada kanker kandung kemih *non-muscle invasive* (NMIBC). Strategi pencarian disusun secara sistematis menggunakan kombinasi Medical Subject Headings (MeSH) serta kata kunci bebas untuk menangkap variasi istilah yang digunakan dalam literatur klinis dan penelitian eksperimental.

Pencarian dilakukan menggunakan operator *Boolean AND*, *OR*, dan *NOT*. Rumusan kata kunci utama yang digunakan meliputi:

“bladder cancer”, “non-muscle invasive bladder cancer”, “BCG therapy”, “intravesical BCG”, “BCG unresponsive”, “maintenance BCG”, “BCG strain”, “hyperthermia intravesical chemotherapy”,

“gemcitabine docetaxel intravesical”, “immune checkpoint inhibitor”, “trained immunity”, “PD-L1”, dan “oncologic outcomes”.

Untuk pencarian berbasis MeSH digunakan istilah seperti:

“Urinary Bladder Neoplasms”[MeSH], “Bacillus Calmette-Guérin”[MeSH], “Immunotherapy”[MeSH], dan “Disease Progression”[MeSH].

Kriteria inklusi meliputi:

1. Artikel asli (RCT, kohort, *cross-sectional*), *systematic review*, *meta-analysis*, serta *clinical guidelines*.
2. Studi pada manusia mengenai NMIBC.
3. Artikel yang membahas efikasi BCG, *strain* BCG, efek samping, *maintenance therapy*, terapi alternatif, atau respon biomarker.
4. Publikasi dalam 20 tahun terakhir, namun studi seminal atau klasik yang esensial tetap disertakan tanpa batasan tahun.
5. Bahasa Inggris atau dapat diakses dalam versi terjemahan ilmiah.

Kriteria eksklusi mencakup:

1. Studi hewan atau penelitian murni *in vitro* yang tidak memiliki relevansi translasi klinis.
2. Artikel tanpa akses penuh (*no full text available*) atau tidak mencantumkan data primer yang dapat dievaluasi.
3. Studi *case report* tunggal kecuali memberikan informasi penting terkait toksisitas BCG atau fenomena klinis yang jarang.

HASIL

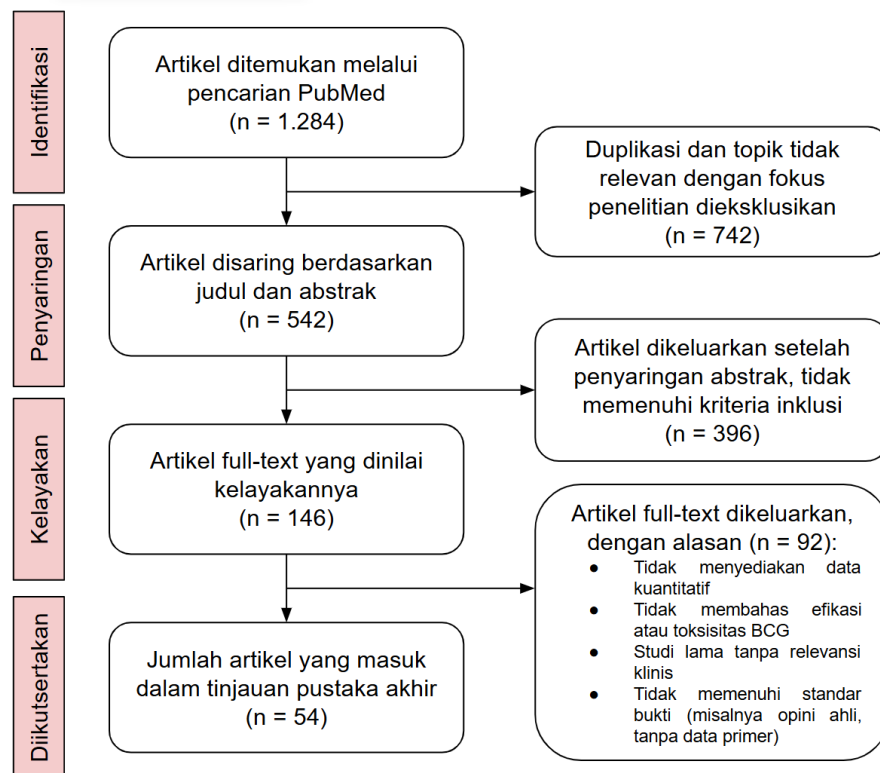
Pencarian literatur melalui PubMed menghasilkan 1.284 artikel pada tahap awal ($X = 1.284$) berdasarkan kombinasi kata kunci dan MeSH terkait *non-muscle invasive bladder cancer* (NMIBC) dan terapi intravesikal *Bacillus Calmette-Guérin* (BCG). Setelah dilakukan penyaringan awal berdasarkan kesesuaian judul, duplikasi, dan cakupan pembahasan, sebanyak 742 artikel dikeluarkan karena tidak relevan dengan fokus penelitian (misalnya studi hewan, penelitian *in vitro* murni, artikel dermatologi terkait BCG vaksinasi, dan publikasi tanpa data klinis). Pada tahap ini tersisa 542 artikel ($Y = 542$).

Tahap seleksi kedua dilakukan melalui penelaahan abstrak, menghilangkan artikel yang tidak memenuhi kriteria inklusi seperti laporan kasus tunggal, editorial tanpa data ilmiah, atau studi yang tidak melibatkan populasi NMIBC yang menerima terapi BCG. Sebanyak 396 artikel dieliminasi pada tahap ini karena tidak memenuhi elemen klinis yang diperlukan, sehingga tersisa 146 artikel.

Tahap akhir dilakukan melalui pembacaan full text untuk memastikan kualitas metodologi, ketersediaan data primer, dan kesesuaian dengan tujuan tinjauan. Pada tahap ini, 92 artikel dikeluarkan karena:

- tidak menyediakan data kuantitatif,
- tidak membahas efikasi atau toksisitas BCG,
- merupakan studi lama tanpa relevansi klinis terkini,
- atau tidak memenuhi standar bukti (misalnya panel opini).

Jumlah artikel yang masuk dalam tinjauan pustaka akhir adalah 54 artikel ($Z = 54$). Artikel-artikel ini mencakup *randomized controlled trials*, *systematic reviews*, *meta-analysis*, studi kohort jangka panjang, penelitian translational mengenai mekanisme imun BCG, serta uji klinis terapi alternatif pada pasien BCG-unresponsive.



Gambar 1. Diagram Alir PRISMA Proses Pencarian dan Seleksi Literatur mengenai Peran BCG pada Non-Muscle Invasive Bladder Cancer

DISKUSI

Efikasi BCG dalam Mencegah Rekurensi Kanker Kandung Kemih

Terapi BCG intravesikal merupakan standar emas untuk kanker kandung kemih *non-muscle invasive* (NMIBC) risiko tinggi sejak pertama kali diperkenalkan oleh Morales pada tahun 1976. Meta-analisis menunjukkan bahwa BCG secara konsisten mengurangi risiko rekurensi tumor hingga 40% dibandingkan dengan kemoterapi lainnya. Dalam studi prospektif jangka panjang oleh Thiel dan kawan-kawan dengan follow-up 15 tahun, pasien yang menerima BCG menunjukkan *hazard ratio* (HR) untuk rekurensi sebesar 0,40 (95% CI: 0,24–0,65; $p < 0,0001$) dibandingkan kelompok yang tidak menerima BCG, yang menunjukkan pengurangan risiko rekurensi sebesar 60%. Meta-analisis lain mengidentifikasi bahwa kombinasi BCG dengan *mitomycin C* menunjukkan *relative risk* (RR) rekurensi sebesar 0,66 (95% CI: 0,56–0,77; $p < 0,00001$), yang mengindikasikan pengurangan risiko rekurensi sebesar 34%. Studi prospektif *randomized Southwest Oncology Group* (SWOG-8507) melaporkan bahwa terapi pemeliharaan BCG meningkatkan *recurrence-free survival* (RFS) 5 tahun dari 41% (95% CI: 35–49%) menjadi 60%, menunjukkan peningkatan absolut sebesar 19%. Efek protektif ini bertahan hingga lebih dari satu dekade setelah terapi, menegaskan manfaat jangka panjang BCG dalam mencegah rekurensi NMIBC.(6–9)

Meta-analisis oleh Sylvester dan kawan-kawan yang melibatkan beberapa *randomized controlled trials* (RCTs) menunjukkan bahwa BCG memberikan pengurangan risiko progresi secara keseluruhan sebesar 27% (odds ratio: 0,73; $p = 0,001$). Namun, manfaat ini hanya signifikan pada kelompok pasien yang menerima terapi maintenance BCG, bukan hanya terapi induksi. Dalam studi kohort prospektif 15 tahun, BCG menunjukkan HR untuk progresi sebesar 0,52 (95% CI: 0,28–0,97; $p = 0,038$), mengindikasikan pengurangan risiko progresi sebesar 48%. Untuk pasien dengan tumor papiler tanpa *carcinoma in situ* (CIS) konkomitan, HR untuk progresi mencapai 0,41 (95% CI: 0,20–0,86; $p = 0,018$), menunjukkan pengurangan risiko progresi sebesar 59%. Namun, pada pasien dengan T1G3 disertai CIS konkomitan, efek BCG terhadap progresi menjadi tidak signifikan setelah adjustment untuk faktor usia dan stadium (HR: 0,58; $p = 0,075$), menunjukkan bahwa subgrup pasien

tertentu mungkin kurang responsif. Data dari 2.451 pasien dengan T1G3 NMIBC yang diobati dengan BCG menunjukkan bahwa tingkat progresi berkisar antara 20% hingga 26% dalam *follow-up* rata-rata 60 bulan, yang menunjukkan bahwa meskipun BCG efektif, masih terdapat sebagian pasien yang mengalami progresi.(3,7,10,11)

Meta-analisis dari sembilan RCT yang melibatkan 1.217 pasien membandingkan efikasi dan keamanan *low-dose* BCG dengan *standard-dose* BCG. Hasil menunjukkan bahwa kelompok *low-dose* BCG mengalami peningkatan risiko rekurensi (OR: 1,45; 95% CI: 1,09–1,94; $p=0,01$), yang berarti risiko rekurensi meningkat sebesar 45%. Namun, tidak terdapat perbedaan signifikan dalam progresi (OR: 1,11; 95% CI: 0,76–1,62; $p=0,59$), *cancer-specific survival* (OR: 1,02; 95% CI: 0,60–1,75; $p=0,93$), dan *overall survival* (OR: 1,09; 95% CI: 0,76–1,56; $p=0,65$). Keuntungan utama *low-dose* BCG adalah pengurangan efek samping yang signifikan (OR: 0,41; 95% CI: 0,28–0,62; $p<0,0001$), yang menunjukkan pengurangan risiko efek samping sebesar 59%. Tingkat *withdrawal* dari terapi juga berkurang pada kelompok *low-dose* (OR: 0,42; 95% CI: 0,25–0,71; $p=0,001$), menunjukkan pengurangan risiko penghentian terapi sebesar 58%. *Low-dose* BCG dapat menjadi alternatif yang masuk akal untuk memperluas akses terapi, terutama ketika dikombinasikan dengan teknologi peningkatan *delivery* seperti *nanocarrier* atau *device-assisted therapy*.(2)

Terapi maintenance BCG telah terbukti superior dibandingkan terapi induksi saja dalam mencegah rekurensi dan progresi. Meta-analisis *network* dari 19 studi dengan 3.957 pasien menggunakan *Bayesian Markov Chain Monte Carlo* (MCMC) modeling menunjukkan bahwa tidak terdapat perbedaan signifikan dalam tingkat rekurensi antara *maintenance* 1 tahun (M1) dan lebih dari 1 tahun (M2) (OR: 0,95; 95% CI: 0,73–1,2). Namun, baik M1 maupun M2 secara signifikan lebih baik dibandingkan terapi induksi saja (M0), dengan OR untuk rekurensi masing-masing 1,9 (95% CI: 1,5–2,5) dan 2,0 (95% CI: 1,7–2,4). Studi SWOG-8507 yang melakukan maintenance BCG selama 3 tahun menunjukkan peningkatan RFS 5 tahun dari 41% menjadi 60% dibandingkan induksi saja, menunjukkan pengurangan rekurensi absolut sebesar 19%. Penelitian lain pada pasien yang menerima maintenance BCG Tokyo strain dosis separuh menunjukkan RFS 3 tahun sebesar 89,5% dibandingkan 65,0% pada kelompok induksi saja (HR: 0,32; 95% CI: 0,12–0,89; $p=0,02$). Data ini mendukung rekomendasi *guideline* EAU dan AUA bahwa *maintenance therapy* selama minimal 1 tahun harus diberikan pada pasien risiko tinggi untuk memaksimalkan *outcome*.(8,12,13)

Perbandingan Strain BCG yang Berbeda dan Prediktor Respons terhadap Terapi BCG

Meta-analisis *network* yang komprehensif mengevaluasi efikasi berbagai strain BCG (TICE, RIVM, Tokyo 172, Connaught, Moreau) dalam mencegah rekurensi kanker kandung kemih. Hasil menunjukkan bahwa strain RIVM, TICE, dan Tokyo 172 menunjukkan probabilitas prediksi terbaik untuk efikasi, namun tidak ada strain tunggal yang secara signifikan superior dibandingkan yang lain dalam menurunkan risiko rekurensi. Studi prospektif yang membandingkan strain *Connaught* dan TICE dengan *mitomycin C* sebagai referensi menemukan tingkat rekurensi *Connaught* 10,5%, TICE 28,9%, dan MDP 22,8–23,0%, namun perbedaan ini tidak mencapai signifikansi statistik (*Connaught* vs. MDP, $p=0,876$; TICE vs. MDP, $p=0,556$). Studi lain membandingkan BCG TICE dan RIVM dengan *propensity score matching* pada pasien yang mengikuti protokol EAU/NCCN lengkap menemukan bahwa BCG TICE menunjukkan RFS 5 tahun yang lebih panjang dibandingkan RIVM (68% vs 43%, $p=0,008$; HR: 0,45; 95% CI: 0,25–0,81). Namun, secara keseluruhan, perbedaan antar-strain lebih mungkin disebabkan oleh variasi protokol administrasi dan karakteristik pasien daripada perbedaan intrinsik dalam potensi imunoterapeutik.(14–17)

Identifikasi biomarker prediktif respons BCG sangat penting untuk personalisasi terapi dan mengidentifikasi pasien yang memerlukan terapi alternatif. Meta-analisis dari tujuh studi dengan 4.187 pasien menunjukkan bahwa *elevated preoperative NLR* secara signifikan berhubungan dengan rekurensi (HR: 2,67; 95% CI: 1,34–5,32; $p<0,001$) dan progresi (HR: 1,72; 95% CI: 1,13–2,60; $p=0,004$) pada pasien NMIBC yang menerima BCG *immunotherapy*. *Systemic immune-inflammation index* (SII) yang meningkat juga berhubungan dengan *progression-free survival* (PFS) yang lebih

buruk (HR: 3,72; 95% CI: 1,74–7,98; $p < 0,001$) dan RFS yang lebih buruk (HR: 3,72; 95% CI: 1,42–9,77; $p = 0,007$). *Mean platelet volume to lymphocyte ratio* (MPVL) yang tinggi juga terbukti sebagai prediktor independen untuk *high-grade RFS* (HR: 1,7; $p = 0,047$) dan PFS (HR: 2,37; $p = 0,026$) pada pasien NMIBC yang diobati dengan BCG. Ekspresi PD-L1 pada tumor menunjukkan korelasi dengan respons BCG, dengan pasien PD-L1 positif menunjukkan tingkat BCG tidak berespon dan relapse yang lebih tinggi. Studi menunjukkan bahwa 30,0% tumor pT1 dan hanya 5,9% tumor pTa mengekspresikan PD-L1, mengindikasikan bahwa tumor yang lebih invasif memiliki mekanisme immune evasion yang lebih kuat. *Trained immunity*, yang diukur melalui produksi TNF- α dan IL-1 β monosit ex vivo setelah stimulasi heterolog, juga memprediksi respons BCG yang lebih baik. (4,18–22)

Mekanisme aksi BCG dalam terapi kanker kandung kemih melibatkan aktivasi sistem imun *innate* dan *adaptive* melalui berbagai jalur. BCG berinteraksi langsung dengan sel kanker, menginduksinya untuk bertindak sebagai *antigen-presenting cells* (APCs) dan melepaskan sitokin pro-inflamasi. Studi in vivo menunjukkan bahwa BCG mengaktifkan jalur STING (*Stimulator of Interferon Genes*), yang berperan kunci dalam respons imun anti-tumor yang efektif. Pasien yang merespons BCG menunjukkan ekspresi protein STING yang lebih tinggi pada baseline dan peningkatan lebih lanjut setelah terapi BCG. BCG juga menginduksi *trained immunity* pada monosit sirkulasi, yang ditandai dengan peningkatan produksi TNF dan IL-1 β hingga 6–12 minggu setelah instilasi BCG. *Trained immunity* ini berhubungan dengan penurunan risiko infeksi saluran pernapasan sebesar 37% (OR: 0,63). Selain itu, BCG memodulasi *tumor microenvironment* dengan meningkatkan infiltrasi CD8+ T cells, CD4+ T cells, dan makrofag M1. Namun, BCG juga dapat menginduksi upregulasi PD-L1 pada sel kanker dan sel inflamasi, yang dapat menjelaskan resistensi terapi pada beberapa pasien dan memberikan rasional untuk kombinasi BCG dengan *immune checkpoint inhibitors*. (18,23–26)

Efek Samping dan Manajemen Toksisitas BCG

Efek samping BCG merupakan salah satu alasan utama penghentian terapi dan ketidakpatuhan pasien terhadap protokol *maintenance*. Meta-analisis menunjukkan bahwa sekitar 63% pasien mengalami gejala lokal seperti sistitis, frekuensi berkemih, dan hematuria, sementara efek samping sistemik seperti malaise, ruam, demam, dan sepsis terjadi pada sekitar 31% pasien. Studi prospektif pada BCG Russia strain menunjukkan bahwa efek samping terjadi pada 72,3% pasien, namun efek samping berat (>kelas II) hanya terjadi pada 8,9% pasien, dan tidak ada kematian terkait BCG. *Early cessation* akibat efek samping terjadi pada 3% pasien selama induksi dan 1% selama *maintenance*. Studi tentang *low-dose* BCG menunjukkan bahwa pengurangan dosis secara signifikan menurunkan tingkat efek samping (OR: 0,41; $p < 0,0001$) dan *withdrawal* (OR: 0,42; $p = 0,001$) tanpa meningkatkan risiko progresi atau kematian spesifik kanker. Manajemen efek samping dapat dilakukan dengan pemberian antikolinergik, antibiotik profilaksis, atau anti-inflamasi seperti celecoxib dan prulifloxacin yang terbukti efektif mengurangi *lower urinary tract symptoms* (LUTS) setelah instilasi BCG. Phenazopyridine menunjukkan performa terbaik dalam mengurangi nyeri pelvis. (2,9,27,28)

BCG *unresponsive* didefinisikan sebagai *persistent* atau *recurrent high-grade disease* dalam 6 bulan setelah terapi BCG yang adekuat (satu siklus induksi dan *maintenance* atau dua siklus induksi) untuk pT1, atau dalam 12 bulan untuk CIS, atau presence of pT1 pada 3 bulan setelah induksi. Sekitar 40–50% pasien dengan NMIBC risiko tinggi mengalami BCG failure, memerlukan opsi terapi *salvage*. Pembrolizumab, immune checkpoint inhibitor anti-PD-1 yang diberikan secara intravena, telah disetujui FDA untuk BCG-unresponsive NMIBC dengan CIS, menunjukkan complete response rate sebesar 40,6% pada 3 bulan dan median duration of CR 16,2 bulan. Nadofaragene firadenovec (NF), terapi gen berbasis adenoviral vector yang mengekspresikan interferon alfa-2b, menunjukkan CR rate 53,4% dan durability yang baik. Sequential gemcitabine-docetaxel (Gem-doce) intravesical menunjukkan hasil promising sebagai alternatif BCG, dengan studi komparatif menunjukkan cystectomy-free survival yang lebih baik pada 24 bulan dibandingkan BCG. Meta-analisis

menunjukkan bahwa Gem-doce berhubungan dengan peningkatan signifikan pada CFS dibandingkan BCG pada pasien *treatment-naïve* NMIBC. Terapi *oncolytic viral* lain seperti CG0070 juga menunjukkan efikasi yang menjanjikan dengan profil keamanan yang baik.(29–35)

Kombinasi BCG dengan Terapi Lain untuk Meningkatkan Efikasi

Beberapa strategi telah dieksplorasi untuk meningkatkan efikasi BCG, termasuk kombinasi dengan kemoterapi intravesikal atau *immune checkpoint inhibitors*. Meta-analisis dari 11 RCT dengan 1.349 pasien menunjukkan bahwa kombinasi BCG dengan *mitomycin C* (MMC) berhubungan dengan penurunan disease recurrence rate (RR: 0,66; 95% CI: 0,56–0,77; $p < 0,00001$), *disease progression rate* (RR: 0,61; 95% CI: 0,44–0,84; $p = 0,003$), dan *disease-specific mortality* (RR: 0,46; 95% CI: 0,26–0,78; $p = 0,004$). Namun, kombinasi ini meningkatkan insidensi efek samping sistemik (RR: 1,57; 95% CI: 1,22–2,02; $p = 0,0004$), meskipun tidak terdapat perbedaan signifikan dalam efek samping lokal (RR: 1,07; 95% CI: 0,95–1,20; $p = 0,26$). Studi fase 3 CREST menunjukkan bahwa kombinasi sasanlimab (anti-PD-1) dengan BCG induction dan maintenance secara signifikan memperpanjang *event-free survival* dibandingkan BCG tunggal (HR: 0,68; 95% CI: 0,49–0,94; $p = 0,0095$), dengan *estimated 36-month EFS rate* 82,1% vs 74,8%. *Intravesical delivery* pembrolizumab dikombinasikan dengan BCG juga menunjukkan hasil awal yang menjanjikan dengan aktivasi imun lokal yang kuat dan profil keamanan yang baik. *Device-assisted therapies* seperti *electromotive drug administration* (EMDA) dan *hyperthermia intravesical chemotherapy* (HIVEC) dengan MMC juga menunjukkan efikasi yang sebanding dengan BCG dengan profil keamanan yang lebih baik.(6,36–41)

Kelangkaan Global BCG dan Implikasinya terhadap Praktik Klinis

Kelangkaan global BCG yang dimulai sejak Sanofi Pasteur menghentikan produksi *strain Connaught* telah menjadi tantangan besar dalam manajemen NMIBC. Studi *real-world* menunjukkan bahwa meskipun mayoritas pasien menerima *adequate BCG induction*, kurang dari setengahnya menerima *adequate BCG maintenance*. Di antara pasien NMIBC risiko tinggi yang diobati dengan *first-line intravesical BCG*, hanya 8,5% yang menerima *adequate BCG therapy*, dan untuk pasien dengan CIS, hanya setengahnya menerima *adequate BCG maintenance*. Kelangkaan BCG ini telah menyebabkan variasi besar dalam pola pengobatan antar-negara bagian dan institusi, dengan beberapa wilayah mengalami penurunan tingkat penggunaan BCG hingga signifikan selama periode kelangkaan. Sebagai tanggapan, beberapa strategi telah diusulkan, termasuk penggunaan BCG dosis rendah, jadwal pemeliharaan frekuensi rendah, prioritas pemberian BCG untuk pasien berisiko tinggi, dan penggunaan terapi alternatif seperti kemoterapi sekuensial atau imunoterapi baru. *American Urological Association* merekomendasikan penggunaan kemoterapi alternatif pada pasien risiko menengah atau kemoterapi dosis rendah pada pasien risiko tinggi dalam pengaturan kelangkaan BCG. Pengembangan strain BCG rekombinan seperti VPM1002BC juga sedang dieksplorasi sebagai alternatif potensial yang dapat mengatasi masalah *supply chain*.(2,33,42–46)

Masa depan terapi BCG untuk NMIBC terletak pada pendekatan pengobatan yang dipersonalisasi yang memanfaatkan profil molekuler, immune signatures, dan prediktif biomarker untuk mengoptimalkan seleksi pasien dan strategi terapi. Urutan keseluruhan exome, profil ekspresi, dan urutan repertoar imun dari tumor NMIBC sebelum dan sesudah pengobatan BCG telah mengidentifikasi fitur molekuler berbeda yang berhubungan dengan respons terapi. *Trained immunity assay* yang mengukur respons ex vivo monosit dapat memprediksi RFS yang lebih baik pada pasien dengan respons memori imun bawaan yang lebih tinggi. BCG yang direkayasa ulang yang overekspresikan siklik di-AMP menunjukkan peningkatan imunitas terlatih dan peningkatan kemanjuran antitumor dibandingkan BCG konvensional dalam model praklinis. Terapi *oncolytic viral* seperti detalimogene voraplasmid (EG-70) yang mengekspresikan *innate immunity regulator* (RIG-I agonist) dan *adaptive immunity regulator* (IL-12) menunjukkan *remodeling tumor microenvironment* yang kuat dan merekrut sel imun dengan efikasi yang menjanjikan. Kombinasi imunoterapi baru seperti ALT-803 (IL-15 superagonist) dengan BCG, atau ICT01 (antibodi anti-

butyrolin 3A yang mengaktifasi sel T $\gamma\delta$ 2) dengan checkpoint inhibitor, sedang dieksplorasi dalam uji klinis yang sedang berlangsung. Menargetkan disregulasi imun yang disebabkan oleh virus dan kelebihan antigen pada pasien dengan infeksi kronis juga dapat meningkatkan efikasi BCG melalui strategi yang dipersonalisasi yang mengatasi immunosenescence dan kelelahan imun. Pendekatan multidimensi ini diharapkan dapat meningkatkan tingkat kesembuhan NMIBC dari sekitar 50–60% saat ini menjadi >70% dalam dekade mendatang, sekaligus mengurangi morbiditas dan kebutuhan sistektomi.(19,34,47–54)

KESIMPULAN

Terapi intravesikal *Bacillus Calmette–Guérin* (BCG) tetap menjadi standar emas penatalaksanaan kanker kandung kemih *non-muscle invasive* (NMIBC) risiko tinggi, dengan bukti kuat menunjukkan kemampuan BCG dalam menurunkan angka rekurensi dan progresi penyakit secara signifikan, terutama bila diberikan dengan regimen pemeliharaan yang adekuat. Variasi respons antar-pasien dipengaruhi oleh karakteristik biologis tumor, biomarker inflamasi sistemik, serta dinamika tumor microenvironment, sehingga pendekatan yang lebih terpersonalisasi menjadi kebutuhan mendesak dalam praktik klinis. Tantangan berupa efek samping, ketidakpatuhan regimen, dan kelangkaan global BCG mendorong pengembangan strategi alternatif seperti kombinasi BCG dengan kemoterapi intravesikal, immune checkpoint inhibitors, terapi gen, serta agen intravesikal baru dengan profil imunomodulator yang lebih kuat.

DAFTAR PUSTAKA

- Djatisoesanto W, Azmi YA, Yatindra IBGTY, Mudjanarko SW, Umijati S. Observational study of in-hospital mortality risk from bladder cancer: Five years of experience at a tertiary referral hospital in Indonesia. *Medicine* (Baltimore) 2024;103:e39412. <https://doi.org/10.1097/MD.00000000000039412>.
- Choi SY, Ha MS, Kim JH, Chi BH, Kim JW, Chang IH, et al. Low-dose versus standard-dose bacille Calmette–Guérin for non-muscle-invasive bladder cancer: Systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Investig Clin Urol* 2022;63:140. <https://doi.org/10.4111/icu.20210340>.
- Aghamir SMK, Khatami F, Farrokhpour H, Oliveira Reis L, Ahmadi Pishkuhi M, Mohammadi A. Oncologic outcomes of Bacillus Calmette–Guérin therapy in elderly patients with non-muscle-invasive bladder cancer: A meta-analysis. *PLoS One* 2022;17:e0267934. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0267934>.
- Huang J, Lin L, Mao D, Hua R, Guan F. Prognostic value of neutrophil-to-lymphocyte ratio in patients with non-muscle-invasive bladder cancer with intravesical Bacillus Calmette–Guérin immunotherapy: a systematic review and meta-analysis. *Front Immunol* 2024;15. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2024.1464635>.
- Su X, Tao Y, Chen F, Han X, Xue L. Trends in the global, regional, and national burden of bladder cancer from 1990 to 2021: an observational study from the global burden of disease study 2021. *Sci Rep* 2025;15:7655. <https://doi.org/10.1038/s41598-025-92033-5>.
- Liu J, Zhou W, Zhang W, Chang C, Zhang P, Fu G. The safety and efficacy of BCG combined with mitomycin C compared with BCG monotherapy in patients with non-muscle-invasive bladder cancer: A systematic review and meta-analysis. *Open Med* 2025;20. <https://doi.org/10.1515/med-2024-1134>.
- Thiel T, Ryk C, Renström-Koskela L, Steineck G, Schumacher MC, Wiklund NP, et al. Intravesical BCG treatment causes a long-lasting reduction of recurrence and progression in patients with high-risk non-muscle-invasive bladder cancer. *World J Urol* 2019;37:155–63. <https://doi.org/10.1007/s00345-018-2375-7>.
- Tempo J, Bolton D, O’Callaghan M. Seminal papers in urology: maintenance Bacillus Calmette–Guerin (BCG) immunotherapy for recurrent Ta, T1 and carcinoma in situ transitional cell

- carcinoma of the bladder: a randomized southwest oncology group study (SWOG-8507). *BMC Urol* 2023;23:194. <https://doi.org/10.1186/s12894-023-01352-0>.
- Kapoor R, Vijjan V, Singh P. Bacillus Calmette-Guerin in the management of superficial bladder cancer. *Indian J Urol* 2008;24:72. <https://doi.org/10.4103/0970-1591.38608>.
- Kamat AM, Porten S. Myths and Mysteries Surrounding Bacillus Calmette-Guérin Therapy for Bladder Cancer. *Eur Urol* 2014;65:267–9. <https://doi.org/10.1016/j.eururo.2013.10.016>.
- Sylvester RJ, van de MEIJDEN APM, 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. [https://doi.org/10.1016/S0022-5347\(05\)64273-5](https://doi.org/10.1016/S0022-5347(05)64273-5).
- Moon YJ, Cho KS, Jeong JY, Chung DY, Kang DH, Jung H Do, et al. Effects of intravesical BCG maintenance therapy duration on recurrence rate in high-risk non-muscle invasive bladder cancer (NMIBC): Systematic review and network meta-analysis according to EAU COVID-19 recommendations. *PLoS One* 2022;17:e0273733. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0273733>.
- Koguchi D, Matsumoto K, Hirayama T, Moroo S, Kobayashi M, Katsumata H, et al. Impact of maintenance therapy using a half dose of the bacillus Calmette–Guérin Tokyo strain on recurrence of intermediate and high-risk nonmuscle invasive bladder cancer: a retrospective single-center study. *BMC Urol* 2020;20:194. <https://doi.org/10.1186/s12894-020-00766-4>.
- Del Giudice F, Flammia RS, Chung BI, Moschini M, Pradere B, Mari A, et al. Compared Efficacy of Adjuvant Intravesical BCG-TICE vs. BCG-RIVM for High-Risk Non-Muscle Invasive Bladder Cancer (NMIBC): A Propensity Score Matched Analysis. *Cancers (Basel)* 2022;14:887. <https://doi.org/10.3390/cancers14040887>.
- Del Giudice F, Asero V, Bologna E, Scornajenghi CM, Carino D, Dolci V, et al. Efficacy of Different Bacillus of Calmette-Guérin (BCG) Strains on Recurrence Rates among Intermediate/High-Risk Non-Muscle Invasive Bladder Cancers (NMIBCs): Single-Arm Study Systematic Review, Cumulative and Network Meta-Analysis. *Cancers (Basel)* 2023;15:1937. <https://doi.org/10.3390/cancers15071937>.
- D’Andrea D, Gontero P, Shariat SF, Soria F. Intravesical bacillus Calmette-Guérin for bladder cancer: are all the strains equal? *Transl Androl Urol* 2019;8:85–93. <https://doi.org/10.21037/tau.2018.08.19>.
- Kuo C-C, Chiang B-J, Yu J-Y, Hsieh Y-T, Chen C-H, Pu Y-S. The Comparison of Efficacy between the Connaught and Tice Strains of Bacillus Calmette-guérin in Patients with Non-muscle-invasive Bladder Cancer in Taiwan. *Urol Sci* 2022;33:86–92. https://doi.org/10.4103/UROS.UROS_141_21.
- van Puffelen JH, Novakovic B, van Emst L, Kooper D, Zuiverloon TCM, Oldenhof UTH, et al. Intravesical BCG in patients with non-muscle invasive bladder cancer induces trained immunity and decreases respiratory infections. *J Immunother Cancer* 2023;11:e005518. <https://doi.org/10.1136/jitc-2022-005518>.
- Jiang S, Redelman-Sidi G, Pietzak EJ, Bochner BH, Glickman M. LBA02-05 DEFINING INNATE IMMUNE MEMORY IN THE MECHANISM OF BCG IMMUNOTHERAPY FOR BLADDER CANCER. *J Urol* 2023;209. <https://doi.org/10.1097/JU.0000000000003361.05>.
- Woldu SL, Gerald T, Margulis V, Halstuch D, Ber Y, Lifshitz K, et al. PD-L1 expression and BCG response in nonmuscle invasive bladder cancer. *J Clin Oncol* 2022;40:545–545. https://doi.org/10.1200/JCO.2022.40.6_suppl.545.
- Ślusarczyk A. Mean platelet volume to lymphocyte ratio as an inflammatory marker associated with high-grade recurrence and progression of non-muscle-invasive bladder cancer treated with Bacillus Calmette-Guérin. *Cent Eur J Urol* 2024;77:599–611. <https://doi.org/10.5173/ceju.2024.0118>.
- Nabavizadeh SA, Safari F, Seghatoleslam A, Sadeghi E, Ghasemi H. Systemic Immune-Inflammation Index (SII) as Prognostic Indicator for BCG Therapy in Bladder Cancer: A Systematic Review

- and Meta-analysis. *Avicenna J Med Biochem* 2024;12:47–55. <https://doi.org/10.34172/ajmb.2499>.
- Abou Chakra M, Luo Y, Duquesne I, A O'Donnell M. Update on the Mechanism of Action of Intravesical BCG Therapy to Treat Non-Muscle-Invasive Bladder Cancer. *Front Biosci* 2024;29. <https://doi.org/10.31083/j.fbl2908295>.
- Ibrahim OM, Kalinski P. Breaking Barriers: Modulation of Tumor Microenvironment to Enhance Bacillus Calmette–Guérin Immunotherapy of Bladder Cancer. *Cells* 2024;13:699. <https://doi.org/10.3390/cells13080699>.
- Zhang W, Yu L, Chang Z, Xiong H. BCG immunotherapy promotes tumor-derived T-cell activation through the FLT3/FLT3LG pathway in bladder cancer. *J Cancer* 2024;15:623–31. <https://doi.org/10.7150/jca.90085>.
- Lombardo KA, Obradovic A, Singh AK, Liu JL, Joice G, Kates M, et al. BCG invokes superior STING-mediated innate immune response over radiotherapy in a carcinogen murine model of urothelial cancer. *J Pathol* 2022;256:223–34. <https://doi.org/10.1002/path.5830>.
- Flury-Sutter S, Heuzeroth F, Arbelaez E, Bubendorf L, Püschel H, Hayoz S, et al. Efficacy and tolerability of bacillus Calmette–Guérin strain Russia for the treatment of non-muscle-invasive bladder cancer. *Can Urol Assoc J* 2024;18. <https://doi.org/10.5489/cuaj.8552>.
- Chen Z, Chen X, Li D, Jian J, Yao C, Wei X, et al. Comparison of treatments for preventing lower urinary tract symptoms after BCG immunotherapy of bladder tumors : a systematic review and network meta-analysis. *BMC Urol* 2025;25:19. <https://doi.org/10.1186/s12894-024-01675-6>.
- Kamaraj B, Shahid F, Fatima F, Jha A, Javaid H, Saher A, et al. Comparison of sequential intravesical gemcitabine and docetaxel versus bacillus Calmette–Guérin in the treatment of non-muscle invasive bladder cancer: A meta-analysis. *J Clin Oncol* 2025;43. https://doi.org/10.1200/JCO.2025.43.16_suppl.e16603.
- McElree IM, Steinberg RL, Mott SL, O'Donnell MA, Packiam VT. Comparison of Sequential Intravesical Gemcitabine and Docetaxel vs Bacillus Calmette–Guérin for the Treatment of Patients With High-Risk Non–Muscle-Invasive Bladder Cancer. *JAMA Netw Open* 2023;6:e230849. <https://doi.org/10.1001/jamanetworkopen.2023.0849>.
- Lerner SP, Tangen CM, Sucharew H, Wood D, Crawford ED. Failure to achieve a complete response to induction BCG therapy is associated with increased risk of disease worsening and death in patients with high risk non-muscle invasive bladder cancer. *Urol Oncol Semin Orig Investig* 2009;27:155–9. <https://doi.org/10.1016/j.urolonc.2007.11.033>.
- Gupta A, Verma S, Gupta S. Treatment Strategies for BCG Unresponsive Non-muscle Invasive Bladder Cancer. *Ann Urol Oncol* 2024. <https://doi.org/10.32948/auo.2024.08.25>.
- Lidagoster S, Ben-David R, De Leon B, Sfakianos JP. BCG and Alternative Therapies to BCG Therapy for Non-Muscle-Invasive Bladder Cancer. *Curr Oncol* 2024;31:1063–78. <https://doi.org/10.3390/curroncol31020079>.
- Asimakopoulos AD, Kochergin M, Colalillo G, Fahmy O, Hassan F, Renninger M, et al. New Intravesical Agents for BCG-Unresponsive High-Risk Non-Muscle Invasive Bladder Cancer. *Bl Cancer* 2023;9:237–51. <https://doi.org/10.3233/BLC-230043>.
- Sagar Ahammed. Comparative efficacy and safety of treatment options for BCG unresponsive bladder cancer: A systematic review. *World J Biol Pharm Heal Sci* 2025;22:095-105. <https://doi.org/10.30574/wjbphs.2025.22.1.0296>.
- Meghani K, Cooley LF, Choy B, Kocherginsky M, Swaminathan S, Munir SS, et al. First-in-human Intravesical Delivery of Pembrolizumab Identifies Immune Activation in Bladder Cancer Unresponsive to Bacillus Calmette–Guérin. *Eur Urol* 2022;82:602–10. <https://doi.org/10.1016/j.eururo.2022.08.004>.
- Zeng N, Xu M-Y, Sun J-X, Liu C-Q, Xu J-Z, An Y, et al. Hyperthermia intravesical chemotherapy acts as a promising alternative to bacillus Calmette–Guérin instillation in non-muscle-invasive bladder cancer: a network meta-analysis. *Front Oncol* 2023;13. <https://doi.org/10.3389/fonc.2023.1164932>.

- Shore ND, Powles TB, Bedke J, Galsky MD, Palou Redorta J, Ku JH, et al. Sasanlimab plus BCG in BCG-naïve, high-risk non-muscle invasive bladder cancer: the randomized phase 3 CREST trial. *Nat Med* 2025;31:2806–14. <https://doi.org/10.1038/s41591-025-03738-z>.
- Cui J, Wang W, Chen S, Chen P, Yang Y, Guo Y, et al. Combination of Intravesical Chemotherapy and Bacillus Calmette–Guerin Versus Bacillus Calmette–Guerin Monotherapy in Intermediate- and High-risk Nonmuscle Invasive Bladder Cancer. *Medicine (Baltimore)* 2016;95:e2572. <https://doi.org/10.1097/MD.0000000000002572>.
- Cui J, Chen S, Yang Y, Zhu Y, Chen F, Shi B. AB152. Combination of intravesical chemotherapy and Bacillus Calmette-Guerin versus Bacillus Calmette-Guerin monotherapy in intermediate- and high-risk non-muscle invasive bladder cancer: a systematic review and meta-analysis. *Transl Androl Urol* 2016;5:AB152-AB152. <https://doi.org/10.21037/tau.2016.s152>.
- Duan H, Deng Z, Zou J, Zhang G, Zou X, Xie T. The Efficacy and Safety of Hyperthermia Intravesical Chemotherapy in the Treatment of Non-Muscle-Invasive Bladder Cancer: A Meta-Analysis. *Urol Int* 2024;108:322–33. <https://doi.org/10.1159/000538373>.
- Gaylis FD, Emond B, Manceur AM, Tardif-Samson A, Morrison L, Pilon D, et al. Adherence to First-Line Intravesical Bacillus Calmette-Guérin Therapy in the Context of Guideline Recommendations for US Patients With High-Risk Non-muscle Invasive Bladder Cancer. *J Heal Econ Outcomes Res* 2024;11. <https://doi.org/10.36469/001c.124208>.
- Bedke J, Eccleston A, Brinkmann J, Chang J, Koshy A, Milloy N, et al. Global real-world patients characteristics, treatment patterns, and impact of BCG shortage in patients with high-risk non-muscle invasive bladder cancer. *J Clin Oncol* 2025;43:717–717. https://doi.org/10.1200/JCO.2025.43.5_suppl.717.
- Chun B, He M, Jones C, Vasan R, Gabriel N, Jacobs BL, et al. Variation in Statewide Intravesical Treatment Rates for Non-Muscle Invasive Bladder Cancer During the Bacillus Calmette-Guerin Drug Shortage. *Urology* 2023;177:74–80. <https://doi.org/10.1016/j.urology.2023.02.044>.
- Veeratterapillay R, Heer R, Johnson MI, Persad R, Bach C. High-Risk Non-Muscle-Invasive Bladder Cancer—Therapy Options During Intravesical BCG Shortage. *Curr Urol Rep* 2016;17:68. <https://doi.org/10.1007/s11934-016-0625-z>.
- Deininger S, Törzsök P, Mitterberger M, Pallauf M, Oswald D, Deininger C, et al. From Interferon to Checkpoint Inhibition Therapy—A Systematic Review of New Immune-Modulating Agents in Bacillus Calmette–Guérin (BCG) Refractory Non-Muscle-Invasive Bladder Cancer (NMIBC). *Cancers (Basel)* 2022;14:694. <https://doi.org/10.3390/cancers14030694>.
- Goulet M-L, Dauphinee SM, Veilleux D, Louis KS, Lazure D, Stevenson S, et al. Abstract PR006: EG-70 (detalimogene voraplasmid), a novel, non-viral intravesical gene therapy for BCG-unresponsive non-muscle-invasive bladder cancer: Preclinical characterization and translation into the clinic. *Clin Cancer Res* 2024;30:PR006-PR006. <https://doi.org/10.1158/1557-3265.BLADDER24-PR006>.
- Narayan VM, Lotan Y, Goulet M-L, Dauphinee S, Veilleux D, Louis KS, et al. Mechanism of action and translation to the clinic of detalimogene voraplasmid (EG-70): A novel, investigational, non-viral immunotherapy for non-muscle-invasive bladder cancer (NMIBC). *J Clin Oncol* 2025;43:826–826. https://doi.org/10.1200/JCO.2025.43.5_suppl.826.
- Singh AK, Praharaj M, Lombardo KA, Yoshida T, Matoso A, Baras AS, et al. Re-engineered BCG overexpressing cyclic di-AMP augments trained immunity and exhibits improved efficacy against bladder cancer. *Nat Commun* 2022;13:878. <https://doi.org/10.1038/s41467-022-28509-z>.
- Champiat S, Wermke M, de Bono J, Marabelle A, Jungels C, Vicier C, et al. Abstract CT188: ICT01, an anti-butyrophilin 3A targeted mAb activating g9d2 T cells, induces immune remodeling of the tumor microenvironment and clinical responses in combination with pembrolizumab in patients with advanced solid tumors who failed prior c. *Cancer Res* 2022;82:CT188-CT188. <https://doi.org/10.1158/1538-7445.AM2022-CT188>.

- Arulraj K, Ghorai RP, Nayak B. Alternative Therapy to Intravesical Bacillus Calmette–Guerin in Nonmuscle Invasive Bladder Cancer. *UroCancer Clin India* 2024;2:79–84. https://doi.org/10.4103/UCCI.UCCI_11_24.
- Pascoal LB, Jalalizadeh M, Barbosa G, da Silva ANMR, Queiroz MAF, Laukhtina E, et al. Viral infections and immune modulation in bladder cancer: implications for immunotherapy. *Explor Target Anti-Tumor Ther* 2025;6. <https://doi.org/10.37349/etat.2025.1002311>.
- Su F, Liu M, Zhang W, Tang M, Zhang J, Li H, et al. Bacillus Calmette–Guérin Treatment Changes the Tumor Microenvironment of Non-Muscle-Invasive Bladder Cancer. *Front Oncol* 2022;12. <https://doi.org/10.3389/fonc.2022.842182>.
- Chu C, Pietzak E. Immune mechanisms and molecular therapeutic strategies to enhance immunotherapy in non–muscle invasive bladder cancer. *Urol Oncol Semin Orig Investig* 2023;41:398–409. <https://doi.org/10.1016/j.urolonc.2022.05.013>.