

中高リスク筋層非浸潤性膀胱癌に対する抗癌剤術後 即時単回膀胱内注入療法の再発予防効果

杉浦 晋平, 能登 紀彰, 小泉 充之
高本 大路, 藤川 直也, 池田伊知郎
横浜南共済病院泌尿器科

POST-OPERATIVE IMMEDIATE SINGLE INSTILLATION OF CHEMOTHERAPY AS PREVENTION OF RECURRENCE AFTER TRANSURETHRAL RESECTION OF INTERMEDIATE- HIGH RISK NON-MUSCLE-INVASIVE BLADDER CANCER

Shimpei SUGIURA, Noriaki NOTO, Mitsuyuki KOIZUMI,
Daiji TAKAMOTO, Naoya FUJIKAWA and Ichiro IKEDA
The Department of Urology, Yokohama Minami-Kyosai Hospital

We retrospectively evaluated the efficacy of immediate single instillation (SI) of pirarubicine hydrochloride (THP) in the chemoprevention of intermediate and high risk patients with non-muscle-invasive bladder cancer (NMIBC). The study population consisted of 256 intermediate and high risk patients with NMIBC who underwent Bacillus Calmette-Guerin (BCG) induction therapy or delayed intravesical chemotherapy between 1999 and 2014. We introduced SI of 30 mg THP in 30 ml normal saline for all cases in 2010, and thus earlier cases could be considered as historical controls. As BCG induction therapy, patients received 80 mg of BCG Tokyo strain 2 weeks after transurethral resection of bladder tumor (TURBT), and the instillations were repeated weekly for 8 weeks. On the other hand, as delayed intravesical chemotherapy, patients received 30 mg THP in 30 ml normal saline over a period of 6 months starting 2 weeks after TURBT. The instillation schedule was once a week for 1 month, every other week for 1 month and once a month for 4 months. The patients were followed with cystoscopy and urine cytology every 3 months for the first 2 years and every 6 months thereafter. The 3-, and 5-year non-recurrence rates were 80.3 and 80.3%, respectively, in the single immediate instillation group and 69.7 and 64.5%, respectively, in the control group. Univariate analysis revealed a significant difference between the SI group and the control group ($P = 0.025$). Multivariate analysis showed that there was an independent and significant recurrence risk factor in selecting chemotherapy instead of BCG in additional intravesical instillation therapy and not to perform SI. Limitations of our study are its retrospective and nonrandomized nature with a limited number of patients.

(Hinyokika Kyo 64 : 297-301, 2018 DOI: 10.14989/ActaUrolJap_64_7_297)

Key words : Bladder cancer, Intravesical chemotherapy, Immediate single instillation

緒 言

抗癌剤術後即時単回膀胱内注入療法 immediate single instillation (SI) は、経尿道的膀胱腫瘍切除術 (TURBT) 直後の浮遊腫瘍細胞の破壊と、残存する微小腫瘍の化学的切除を目的として行われる。現在EAU, NCCN および JUA ガイドラインでは、すべての筋層非浸潤性膀胱癌 (NMIBC) で再発予防目的に SI を行うことが推奨されている。低リスク NMIBC においては、Sylvester らのメタ解析より SI 単独での再発予防効果が確認されている一方、TURBT 後に抗癌剤あるいは BCG の導入治療が行われる中高リスク NMIBC において、SI の再発予防効果は不明瞭である¹⁾。今回、われわれは TURBT 後追加治療を行った

中高リスク NMIBC における SI の再発予防効果について検討した。

対象と方法

1999年1月から2014年12月までに横浜南共済病院で NMIBC と診断された初発症例514例のうち、EAU ガイドラインで中高リスク群に分類された373例を対象とした。患者背景、治療効果につき retrospective に調査した。Primary CIS 症例、中高リスク群にもかかわらず術後追加膀胱内注入療法を行わなかった症例、データに不備のある症例を除外した256例について検討した。当院においてSIは2010年より導入されたため、原則的に1999年から2009年までの症例は SI 未施行群、2010年以降は施行群となった。抗癌剤は塩酸ピ

ラルピシン (THP) 30 mg を生食 30 ml に溶解し使用した。SI では、TURBT 直後に抗癌剤を膀胱内に注入し、15分間保持した。抗癌剤維持膀胱内注入療法は、原則的に TURBT 2 週間後より施行し、初めの 4 回は毎週、次の 2 回は隔週、その後の 4 回は 4 週ごとに施行した。膀胱内注入時間は 15 分間とした。BCG はイムノブラダー® 40 mg あるいは 80 mg を生食 40 ml に溶解し使用し、TURBT 2 週間後より週 1 回で原則的に 8 回施行した。追加膀胱内注入療法は、中リスク群には抗癌剤あるいは BCG、高リスク群には 2007 年以前は抗癌剤あるいは BCG、それ以降は原則的に BCG が選択された。SI 導入以降、手術手技あるいは手術器具に変更はなかった。セカンド TUR は 2007 年に導入され、以後原則的に T1 と診断された症例に対して施行された。術後の経過観察は、膀胱鏡と

尿細胞診を初めの 2 年間は 3 カ月ごと、2~5 年は 6 カ月ごと、5 年以降は 1 年ごとに施行した。SI の有無別の群間比較は χ^2 検定、t 検定および Mann-Whitney 検定を用いた。また非再発率は、起算日を TURBT 施行日とし Kaplan-Meier 法で算出した。有意差検定は Log-rank test で行い、 $p < 0.05$ で有意差ありと判定した。再発に関わる臨床病理学的因子の多変量解析は、Cox 比例ハザードモデルを用いて検討し、 $p < 0.05$ で有意差ありと判定した。

結 果

患者背景を表に示す (Table 1)。SI 施行群 ($n = 96$) および未施行群 ($n = 160$) において、観察期間中央値はそれぞれ 29.5 および 59.2 カ月で、有意に SI 未施行群で長く ($p = 0.003$)、年齢の中央値はそれぞれ

Table 1. Patient characteristics

	Single immediate instillation	No single immediate instillation	P value
No of patients	96	160	
Median age (years) (range)	72.8 (44-95)	69.2 (43-92)	0.006
Gender			0.777
Male	76 (79.2%)	129 (80.6%)	
Female	20 (20.8%)	31 (19.4%)	
Urinary cytology			0.923
I-III	48 (50.0%)	81 (50.6%)	
IV-V	48 (50.0%)	79 (49.4%)	
No of tumors			0.384
Single	20 (20.8%)	41 (25.6%)	
Multiple	76 (79.2%)	119 (74.4%)	
Tumor diameter			0.061
< 3 cm	82 (85.4%)	121 (75.6%)	
\geq 3 cm	14 (14.6%)	39 (24.4%)	
T-category			0.158
Ta	62 (64.6%)	89 (55.6%)	
T1	34 (35.4%)	71 (44.4%)	
Concurrent CIS			0.073
No	73 (76.0%)	136 (85.0%)	
Yes	23 (24.0%)	24 (15.0%)	
Tumor grade (2004 WHO)			0.698
Low grade	45 (46.9%)	79 (49.4%)	
High grade	51 (53.1%)	81 (50.6%)	
EAU risk group stratification			0.277
Intermediate	37 (38.5%)	51 (31.9%)	
High	59 (61.5%)	109 (68.1%)	
Additional delayed bladder instillation			0.066
Chemotherapy	42 (43.8%)	89 (55.6%)	
BCG	54 (56.3%)	71 (44.4%)	
Second TUR			0.056
No	66 (68.8%)	127 (79.4%)	
Yes	30 (31.3%)	33 (20.6%)	
No of patients with recurrence	16 (16.7%)	62 (38.8%)	<0.001
Median followup period (range) (months)	29.5 (4.2-66.6)	59.2 (3.0-187.4)	0.003

72.8および69.2歳で, 有意に SI 施行群で高かった ($p=0.006$). 腫瘍径 3 cm 以上の症例は SI 施行群で 14例 (14.6%), SI 未施行群で 39例 (24.4%) と, SI 未施行群で腫瘍径が大きい傾向がみられ ($p=0.061$), 術後追加膀胱内注入療法として BCG 施行例は SI 施行群で 54例 (56.3%), SI 未施行群で 71例 (44.4%), CIS 随伴例は SI 施行群で 23例 (24.0%), SI 未施行群で 24例 (15.0%), セカンド TUR 施行例は SI 施行群で 30例 (31.3%), SI 未施行群で 33例 (20.6%) と, SI 施行群で BCG 施行例, CIS 随伴例およびセカンド TUR 施行例が多い傾向がみられたが, 有意差は認めなかった ($p=0.066, 0.073, 0.056$). 他の背景因子でも両群に有意差は認めなかった. 再発は SI 施行群で 16例 (16.7%), SI 未施行群で 62例 (38.8%) 見られた. 3 および 5 年非再発率は

SI 施行群で 80.3 および 80.3%, SI 未施行群で 69.7 および 64.5% と, SI 施行群と未施行群の間に有意差を認めた ($p=0.025$) (Fig. 1).

次に中高リスク NMIBC の再発危険因子の検討を行った. 単変量解析では, SI の有無の他, 術後追加膀胱内注入療法として BCG 施行群で有意に非再発率が高かった ($p=0.007$). 多変量解析でも, SI の有無 (hazard ratio 1.760, CI 1.002~3.093, $p=0.049$) と術後追加膀胱内注入療法の使用薬剤 (hazard ratio 0.552, CI 0.342~0.891, $p=0.015$) は共に独立した再発予測因子であった (Table 2).

続いて SI の有無と術後追加膀胱内注入療法の使用薬剤で 4 つの治療群にわけ, 再発率を比較した. SI+BCG 群, BCG 単独群, SI+抗癌剤維持膀胱内注入療法群および抗癌剤維持膀胱内注入療法単独群の 3 年非

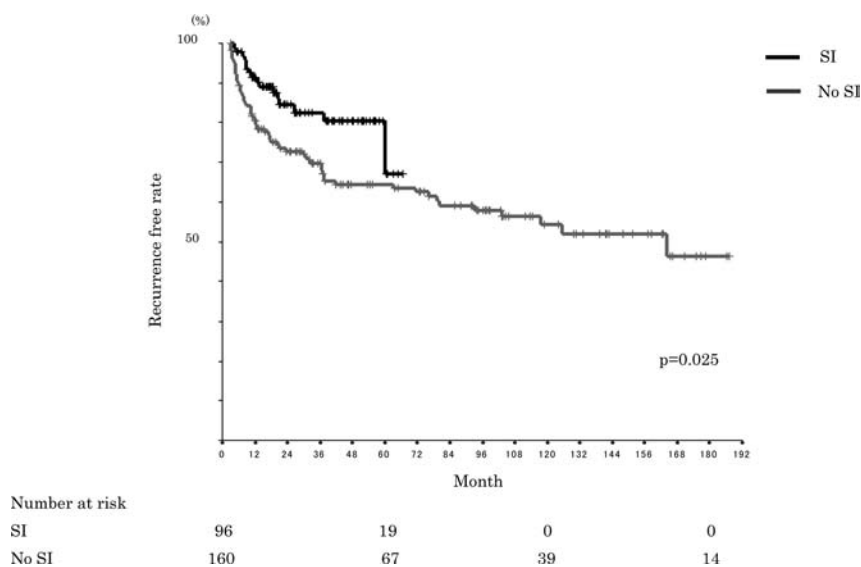


Fig. 1. Recurrence-free survival rate after transurethral resection. Kaplan-Meier curves for recurrence-free survival according to immediate single instillation groups.

Table 2. Univariate and multivariate analysis of risk factors for recurrence after transurethral resection

	Univariate analysis	Multivariate analysis	
	p-value	HR (95% CI)	p-value
Age (≥ 70 vs <70)	0.086		
Gender (Male vs Female)	0.436		
Urinary cytology (I, II, III vs IV, V)	0.154		
No of tumors (Solitary vs Multiple)	0.158		
Tumor diameter (≥ 3 cm vs <3 cm)	0.763		
T-category (Ta vs T1)	0.795		
Concurrent CIS (Yes vs No)	0.642		
Tumor grade (2004 WHO) (Low grade vs High grade)	0.264		
EAU risk group stratification (Intermediate vs High)	0.518		
Additional delayed bladder instillation (Chemotherapy vs BCG)	0.007	0.552 (0.342-0.891)	0.015
Second TUR (Yes vs No)	0.107		
Immediate single instillation (Yes vs No)	0.025	1.760 (1.002-3.093)	0.049

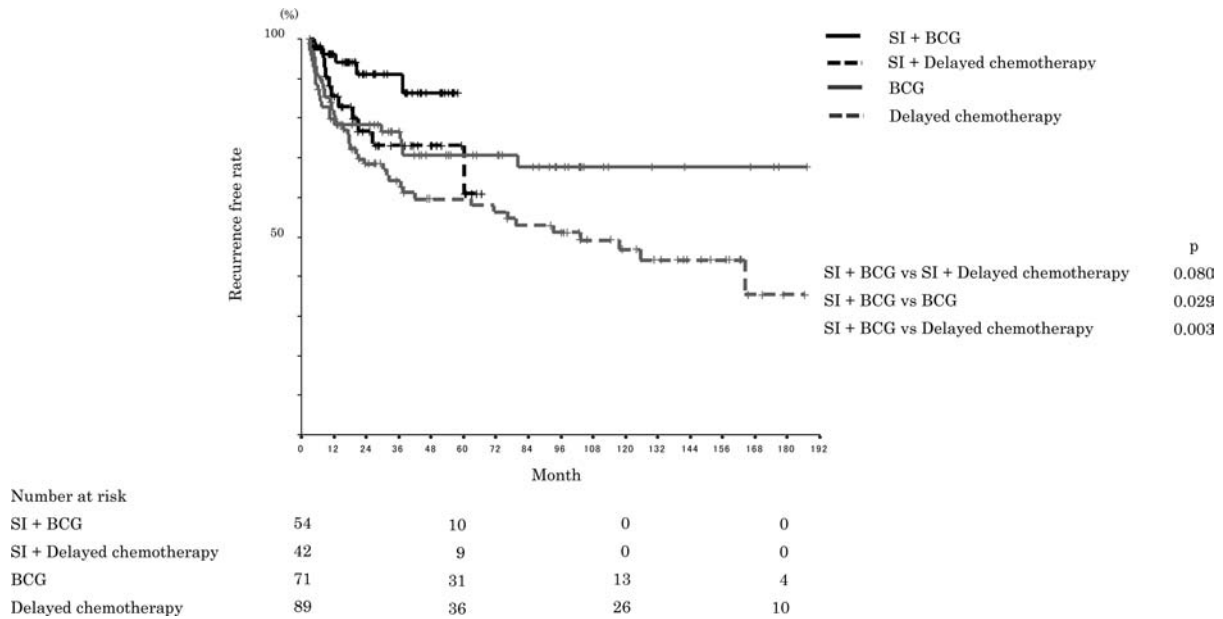


Fig. 2. Recurrence-free survival rate after transurethral resection. Kaplan-Meier curves for recurrence-free survival according to adjuvant treatment.

再発率は91.0, 76.7, 73.0および64.1%で, SI + BCG 膀胱内注入療法は非再発率が最も高く, BCG 単独群および抗癌剤維持膀胱内注入療法単独群と比較し有意差を認めたが ($p=0.029, 0.003$), SI+抗癌剤維持療法群との比較では有意差を認めなかった ($p=0.08$). また, SI+抗癌剤維持膀胱内注入療法群と抗癌剤維持膀胱内注入療法単独群では非再発率に有意差を認めなかった ($p=0.36$) (Fig. 2).

考 察

現在 EAU, NCCN および JUA ガイドラインではすべての NMIBC において SI を施行することが推奨されているが, 中高リスク群での再発予防効果は不明瞭である. SI は稀に抗癌剤の膀胱外溢流に伴う重篤な合併症を引き起こすため, 不要な治療であれば避けるべきである. そのため中高リスク群における有用性の検討は重要であると思われる.

中高リスク群での SI 単独の再発予防効果について, Sylvester らは SI 施行群と TUR 単独群のメタ解析を行い, 1 年以内に 2 回以上再発した症例あるいは EORTC 再発スコア ≥ 5 の症例は再発予防効果がなかったと報告している²⁾. しかし, 中高リスク群のほとんどは抗癌剤維持膀胱内注入療法あるいは BCG による追加治療が行われるため, SI の有効性の評価には追加治療を施行した症例での検討が必要である. 本検討は追加膀胱内注入療法を施行した中高リスク NMIBC で行われたが, SI の再発予防効果を認める結果となった.

抗癌剤維持膀胱内療法を行う症例に対する SI の再発予防効果について, Sylvester らは追加治療の期間が

12カ月未満であれば SI は有効であるが, 12カ月以上であれば, SI は不要だろうと報告した³⁾. 一方, Bosschieter らは, 中リスク群に対しては6カ月で9回, 高リスク群に対しては12カ月で15回の MMC の維持膀胱内注入療法を施行した症例における SI 施行群と未施行群での再発予防効果を検討した結果, リスク群にかかわらず SI の再発予防効果を認めたとし, 12カ月の抗癌剤維持膀胱内注入治療を受けても SI の有用性は認められることを報告している⁴⁾. 本検討で抗癌剤維持膀胱内注入療法は6カ月間行われたが, SI + 抗癌剤維持膀胱内注入療法群と抗癌剤維持膀胱内注入療法単独群の比較では非再発率に有意差を認めず, 抗癌剤維持膀胱内注入療法施行群における SI の上乘せ効果に否定的な結果となった.

BCG 導入療法を行う症例に対する SI の再発予防効果については, 否定的な報告も散見されるが^{5,6)}, Abd El Morsen らは, MMC の即時膀胱内注入を施行後引き続き MMC を週1回ずつ4回, その後 BCG を月1回1年間施行した群と BCG を週1回ずつ6回と, その後月1回1年間施行群を前向きに比較し, BCG 単独群で再発率が高いことを報告した⁷⁾. また Matsumoto らのシステマティックレビューでは BCG に先行する SI が再発予防に有用であることを報告している⁸⁾. さらに最近では, BCG と抗癌剤を併用した膀胱内注入療法の有用性が報告されている. Solsona らはランダム化試験で, 中高リスク NMIBC において BCG+MMC 群と BCG 単独群を比較し, 局所の有害事象は多いものの, BCG+MMC 群で有意に再発率が低下したことを報告した⁹⁾. Sylvester らは, SIを行わなかった場合に少なくとも1年間の抗癌

剤維持療法が必要と述べていることから³⁾, SIには少なくとも1年程度の抗癌剤維持療法と同等の効果を持つとすれば, SI+BCGはBCGと抗癌剤の併用の側面があるとも考えられ, BCG施行例に対するSIの再発予防効果が推測されると言える. 本検討ではBCGに先行するSIは有意に再発率を低下させたことより, SIはBCG治療の上乗せ効果があることを示唆する結果となった.

今回の研究はいくつかのlimitationがある. 少数例の無作為ではない後ろ向き研究であり, SI未施行群で観察期間が有意に長い. また, 有意差はないもののSI未施行群では3cm以上の腫瘍径症例が多く, SI施行群ではBCG施行例, CIS随伴例およびセカンドTUR施行例が多い. これらの点が結果に影響している可能性は否定できない. 今回得られた結果について, 無作為前向き試験による検証が必要であると考えられた.

結 語

追加膀胱内注入療法が施行された中高リスクNMIBCにおいて, SIは有意な再発予防効果が認められた. 追加膀胱内注入療法別の検討では, 抗癌剤施行例では有意な再発予防効果はみられなかったが, BCG施行例では有意に再発予防効果が認められた.

文 献

- 1) Sylvester RJ, Oosterlinck W and van der Meijden APM: A single immediate postoperative instillation of chemotherapy decreases the risk of recurrence in patients with stage Ta T1 bladder cancer: a meta-analysis of published results of randomized clinical trials. *J Urol* **171**: 2186-2190, 2004
- 2) Sylvester RJ, Oosterlinck W, Holmang S, et al.: Systematic review and individual patient data meta-analysis of randomized trials comparing a single immediate instillation of chemotherapy after transurethral resection with transurethral resection alone in patients with stage pTa-pT1 urothelial carcinoma of the bladder: which patients benefit from the instillation? *Eur Urol* **69**: 231-244, 2016
- 3) Sylvester RJ, Oosterlinck W and Witjes JA: The schedule and duration of intravesical chemotherapy in patients with non-muscle-invasive bladder cancer: a systematic review of the published results of randomized clinical trials. *Eur Urol* **53**: 709-719, 2008
- 4) Bosschieter J, Nieuwenhuijzen JA, van Ginkel T, et al.: Value of an immediate intravesical instillation of mitomycin C in patients with non-muscle-invasive bladder cancer: a prospective multicentre randomised study in 2,243 patients. *Eur Urol* In press, 2017
- 5) Cai T, Nesi G, Tinacci G, et al.: Can early single dose instillation of epirubicin improve Bacillus Calmette-Guérin efficacy in patients with nonmuscle invasive high risk bladder cancer?: results from a prospective, randomized, double-blind controlled study. *J Urol* **180**: 110-115, 2008
- 6) Cho DY, Bae JH, Moon DG, et al.: The effects of intravesical chemoimmunotherapy with gemcitabine and Bacillus Calmette-Guérin in superficial bladder cancer: a preliminary study. *J Int Med Res* **37**: 182330, 2009
- 7) Abd El Mohsen M, Shelbaia A, El Ghobashy S, et al.: Sequential chemoimmunotherapy using mitomycin followed by Bacillus Calmette-Guérin (MMC + BCG) versus single-agent immunotherapy (BCG) for recurrent superficial bladder tumors. *Uro Today Int J* 2010; 3. <http://dx.doi.org/10.3834/uij.19445784>. 2010.06.06
- 8) Matsumoto K, Gondo T, Hayakawa N, et al.: The role of single instillation chemotherapy in patients who receive subsequent Bacillus Calmette-Guérin: a retrospective single centre study, and systematic review of the literature. *Can Urol Assoc J* **9**: E411-416, 2015
- 9) Solsona E, Madero R, Chantada V, et al.: Sequential combination of mitomycin C plus Bacillus Calmette-Guérin (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* **67**: 508-516, 2015

(Received on December 12, 2017)
(Accepted on April 17, 2018)