

## 表在性膀胱癌に対する Epirubicin 膀胱腔内 注入療法の投与方法別再発予防効果

瀬川 直樹, 西田 剛, 高原 健  
能見 勇人, 東 治人, 勝岡 洋治  
大阪医科大学応用外科学講座泌尿器科学教室

### INTRAVESICAL INSTILLATION WITH EPIRUBICIN AS A PROPHYLACTIC TREATMENT FOR SUPERFICIAL BLADDER CANCER —USING TWO DIFFERENT SCHEDULES—

Naoki SEGAWA, Takeshi NISHIDA, Kiyoshi TAKAHARA,  
Hayahito NOMI, Haruhito AZUMA and Yoji KATSUOKA  
*The Department of Urology, Osaka Medical College*

Intravesical chemotherapy is performed after transurethral resection of bladder tumor (TURBT) for superficial bladder cancer. We conducted a prospective randomized controlled study on the prophylactic effects of intravesical instillation of epirubicin (EPI) against recurrence to determine the effective administration schedule. Between April 1999 and March 2003, 54 patients with superficial bladder tumor (pTa or pT1, and G1 or G2 cancer) were assigned to two groups (25 in Group A, 29 in Group B) after TURBT. The schedule of instillation (intravesically 40 mg of EPI dissolved in 40 ml saline) was subsequently once every two weeks for 3 months (7 times) starting one week after TURBT (Group A, short period), and subsequently added every two weeks for 3 months starting 6 months after TURBT (Group B, long period). The patients were followed up by cystoscopy and urinary cytology. There was no significant difference in non-recurrence rates after either one year (A ; 62.5%, B ; 82.8%) or three years (A ; 53.6%, B ; 67.3%). A univariate analysis demonstrated that tumor grade and staging were significant predictors of high risk for recurrence. A multivariate analysis performed by using the Cox's proportional hazard model showed that the schedule of instillation was an independent prognostic factor for recurrence. In the present study, only 2 patients showed progression and one patient died of UC. There was no adverse event that forced discontinuation of the therapy. In conclusion, epirubicin instillation influenced the prevention of recurrence, but the benefit of long-term period was not confirmed.

(Hinyokika Kyo 54 : 711-716, 2008)

**Key words :** Superficial bladder cancer, Intravesical instillation, Epirubicin

### 緒 言

表在性膀胱癌に対し根治的切除を目的として経尿道的膀胱腫瘍切除術 (transurethral resection of the bladder tumor : TURBT) が標準的術式として行われている。しかし術後1年以内の再発率は50~70%と高率であり<sup>1)</sup>, 術後補助療法としての抗癌剤膀胱腔内注入療法 (以下, 膀注療法と略す) は表在性膀胱癌の再発率を低下させるとされているが, 確立した使用薬剤や投与方法はない。今回, われわれは数種ある抗癌剤のうち塩酸エピルビシン (epirubicin : EPI) を用いて異なる投与方法での再発予防効果について prospective randomized study を行い比較検討した (過去のメタアナリシスの結果から, 表在性膀胱癌は TURBT

後6カ月頃に再発リスクが高まると言われている仮説を検証するために, 術後3カ月までのEPI投与群と, 術後3カ月まで+術後6~8カ月の間のEPI投与群を設定し, 目的は「術後6~8カ月の間のEPI投与に再発予防効果が優れているかを検証すること」である。).

### 対象および方法

#### 1) 対象および症例選択基準

1999年4月から2003年3月までに大阪医科大学付属病院泌尿器科で施行した治癒的TURBT後に表在性膀胱癌 (Ta, T1/G1, G2) と判明した54例を対象とした。対象症例の適格条件は次の5項目とした。(1) 原発性表在性膀胱腫瘍と診断され, 尿路上皮癌

(urothelial carcinoma: UC) (病理組織学的に深達度が Ta, T1/異型度が G1, G2) と確認された症例.

(2) 術後, 膀胱鏡にて腫瘍再発診断を定期的に行うことが可能な症例. (3) 初発または再発例. 再発例の場合, 以前に膀胱療法をうけていてもよいが, 前回の治療から少なくとも 4 週間以上経過している症例. (4) TURBT にて治癒切除を実施した症例. (5) 年齢, 性別, performance status (PS) は問わない.

除外条件は次の 7 項目とした. (1) 上皮内癌 Tis を伴う症例. (2) G3 の症例. (3) 心機能異常またはその既往歴のある症例. (4) 腎, 肝, 造血機能などの高度障害を有する症例. (5) その他, 重篤な合併症を有する症例. (6) 活動性の重複癌を有する症例. (7) その他, 主治医が不適当と認めた症例.

インフォームド・コンセント (IC) は対象患者に事前に研究目的, 方法, 有害事象につき説明し, 同意文書の署名で同意を得た.

## 2) 試験方法

割付方法: 除外条件のいずれにも該当しないことを確認し, 乱数表にて無作為に 2 群 (A, B 群) いずれかに割り付けした.

投与方法: EPI 投与方法は 1 回量として EPI 40 mg を生理食塩水 40 ml に溶解し, 膀胱内注入を行った. 注入後は 1 時間保持させた後, 排尿させた.

A 群 (短期投与群): 週 1 回 × 2, 2 週 1 回 × 5, 計 7 回 (術後 3 カ月) EPI 総投与量 280 mg

B 群 (長期投与群): 週 1 回 × 2, 2 週 1 回 × 5 (術後 3 カ月間), 3 カ月休薬し, 術後 6 カ月 (24 週) より 2 週 1 回 × 6 (3 カ月間), 計 13 回 EPI 総投与量 520 mg (Fig. 1)

EPI 膀胱療法は TURBT 後 1 週間経過した時点で開始し (血尿が著しい場合は延期), 投与後は 3 カ月ごとの尿細胞診, 膀胱鏡検査下の観察で膀胱内再発の

有無を確認した. また適宜, 超音波検査, DIP, CT, MRI を施行し, 筋層浸潤, 上部尿路再発, リンパ節, 遠隔転移 (進展) の有無を確認した. 腫瘍の分類は膀胱癌取扱い規約 (第 3 版)<sup>2)</sup> に従った. 膀胱内再発が疑われる場合はその時点で TURBT または経尿道的生検 (TURBx) を行った.

## 3) 有害事象

NCI-CTC (National Cancer Institute-Common Toxicity Criteria) Version 3.0 の判定基準<sup>3)</sup>に基づいて評価した.

## 4) 解析方法

2 群間の治療成績は Kaplan-Meier 法によって得られた実測非再発率で比較した. 非再発曲線間の有意差検定には log rank 検定を用い, その他の項目 (患者背景, 観察期間) には chi-2, Mann-Whitney's U 検定を用いた. 相対リスクの算出には時間一定の Cox 比例ハザードモデルを用いて行い,  $p < 0.05$  で有意差ありと判定した. 解析ソフトには StatView ver 5.0 for Windows (SAS Institute Inc, CaryNc) を使用した.

両治療法に仮定される 3 年無再発生存率を 30% の差 (対照群 50%, 試験群 80%) を両側  $\alpha 0.05$  のログランク検定により 0.80 の検出力で検出するためには, 各群 43 例が必要となる. 解析除外例を考慮して各群 50 例 (計 100 例) を目標症例数とした.

## 結 果

登録症例すべて適格例であり, 除外症例はなかった. また, 途中脱落例, プロトコル逸脱例はなかった. 対象患者の経過観察期間は 3 ~ 91 カ月 (平均 37 カ月, 中央値 34 カ月) であった.

## 1) 患者背景因子

A, B 群それぞれ 25, 29 例の臨床病理学的背景を Table 1 に示す.

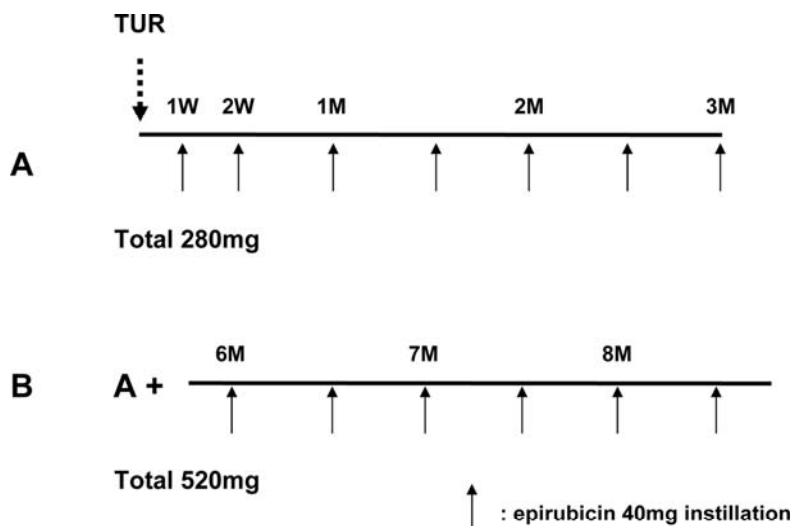


Fig. 1. The protocols for epirubicin instillations in 2 treatment groups, A and B.

**Table 1.** Clinical and pathological characteristics

	初 発			再 発		
	A群	B群	p-value	A群	B群	p-value
Grade						
G1	12	11	0.9617	3	9	0.4687
G2	9	8		1	1	
深達度						
Ta	14	11	0.5671	3	8	0.8368
T1	7	8		1	2	
腫瘍数						
単 発	14	10	0.3656	2	4	0.7327
多 発	7	9		2	6	
性 状						
乳頭状	20	19	0.3354	4	10	—
非乳頭状	1	0		0	0	
発 育						
有茎性	13	13	0.6661	2	5	0.9999
広基性	8	6		2	5	
性 別						
男 性	15	18	0.0527	3	7	0.8516
女 性	6	1		1	3	
腫瘍径						
1 cm 未満	7	6	0.9058	4	5	0.0778
1 cm 以上	14	13		0	5	

患者の背景因子は病理組織学的因子を含めすべてにおいて両群間に有意な差は認めず, 良好に無作為割付されていた.

2) 非再発率

再発した症例と再発までの期間はA群12例, 3~37カ月, 平均10.6カ月で, B群10例, 3~34カ月, 平均13.1カ月であった. 両群間に有意差は認められなかった ( $p=0.5529$ ). Kaplan-Meier 法にて得られた非再発率はA, B群でそれぞれ1年62.5, 82.8%, 3年53.6, 67.3%であった. 両群間の非再発率に関して両群間に統計学的な有意差を認めなかった (logrank test:  $p=0.229$ ) (Fig. 2).

その他, 再発因子の単変量統計学的解析では腫瘍深達度と悪性度で有意差が認められた (Table 2). Cox

の比例ハザードモデルによる多変量解析の結果再発に有意に関与していた因子は, 投与方法であり ( $p=0.0319$ ), B群がA群に比較して再発予防効果が有意に高い結果であった. 相対リスク2.815であった (Table 3).

3) 有害事象 (副作用)

有害事象発症率は14例 (A群: 6例, B群: 8例) (25.9%) で, 程度は grade 3 以上の症例はなかった. また, 有害事象による治療中止例はなかった.

その内訳は排尿痛がA群は軽度3例, 中等度1例, B群は軽度4例であった. 頻尿はA群は軽度1例, B群軽度4例, 膀胱刺激症状がA群は軽度1例であった.

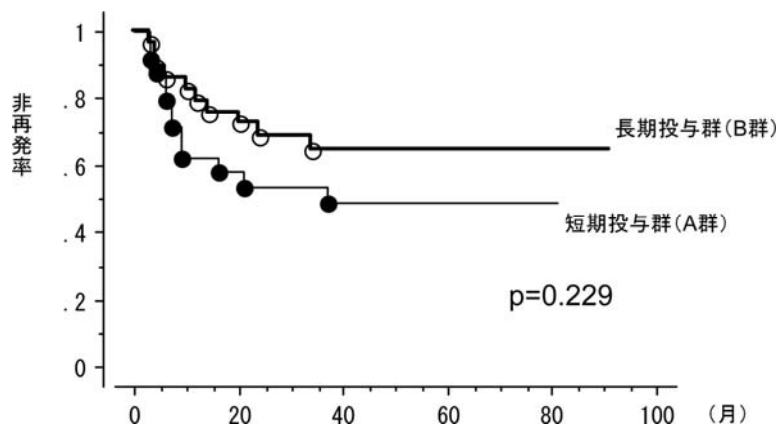
4) 転 帰

A, B群あわせて再発した症例は22例で, そのうちTURBT 後の治療は無治療3例, 再度EPI 膀注8例, mytomycin C 膀注3例, BCG 膀注8例であった. A, B群で1例ずつ stage-up (局所浸潤) がみられた. 1例は膀胱全摘術後, 89カ月生存している. 他方は高齢のため根治療法は拒否し, シスプラチン (CDDP) およびテガフル・ウラシル配合剤の投与 (biochemical modulation) を行った. その後, 多発性転移が出現し24カ月後に癌死した.

考 察

表在性膀胱癌の治療における問題点は TURBT 後の再発と進展であり, それぞれ60~70, 20~30%に認めると報告されている. TUR 後の再発を予防することを目的に種々の抗癌剤, BCG, mytomycin C (MMC) などが膀胱内注入薬剤として用いられ, 抗癌剤としてはおもにアントラサイクリン (anthracycline) 系薬剤が広く用いられている. Anthracycline 系抗癌剤には epirubicin (EPI), Doxorubicin (DXR), pirarubicinがあるが, 投与方法について prospective randomized study での報告は少ない.

表在性膀胱癌に対する DXR と EPI の膀胱内注入



**Fig. 2.** Recurrence-free survival curves of group A and B.

**Table 2.** Univariate analysis of prognostic factors

因子		ハザード比	p 値	95% CI
膀胱療法	A群/B群	1.658	0.239	0.715- 3.847
腫瘍径	1 cm 未満/以上	1.99	0.1086	0.858- 4.614
腫瘍数	単発/多発	0.524	0.1364	0.223- 1.227
発育	有茎性/広基性	0.912	0.8313	0.389- 2.137
Grade	G2/G1	3.015	0.0411	1.047- 9.207
深達度	T1/Ta	3.51	0.0434	1.038-11.872
発症	初発/再発	0.564	0.1963	0.236- 1.345
性別	男性/女性	1.261	0.6751	0.426- 3.729

\* 因子内の右項目に対する左項目のハザード比 CI: confidence interval

**Table 3.** Multivariate analysis using Cox's comparison hazard model

因子		ハザード比	p 値	95% CI
膀胱療法	A群/B群	2.815	0.0319	1.093- 7.247
腫瘍径	1 cm 未満/以上	1.209	0.7028	0.455- 3.211
腫瘍数	単発/多発	0.428	0.0734	0.169- 1.084
発育	有茎性/広基性	1.293	0.588	0.510- 3.281
Grade	G2/G1	3.055	0.0692	0.916-10.192
深達度	T1/Ta	3.319	0.0628	0.938-11.744
発症	初発/再発	0.796	0.6726	0.277- 2.289
性別	男性/女性	1.942	0.2482	0.629- 5.993

\* 因子内の右項目に対する左項目のハザード比 CI: confidence interval

療法による術後再発予防効果を検討するランダム化比較試験では両剤とも無投与群に比べ同程度の術後再発予防効果を認めたことを報告している<sup>4)</sup>。DXR は EPI と同程度の術後再発予防効果があり、また副作用も同程度とされている。Pirarubicin, EPI, MMC に関しても同様である。

表在性膀胱癌の TUR 後の膀胱腔内再発様式は 1 年以内にみられるものは、①他部位への腫瘍細胞の移植、②前癌状態や顕微鏡レベルでの腫瘍病変からの発生、③微細な残存腫瘍が考えられる<sup>5)</sup>。TUR 後の膀胱内注入療法に関して投与方法を検討することは表在性膀胱癌の再発予防に有益となる。

EPI による有効性に関する検討はいくつかあるが、注入期間、時期、間隔などの設定は経験的になされている。TUR 実施後、薬剤投与群、無投与群とも 180 日（6 カ月）前後が最も hazard function estimate が高く現れるという報告がある<sup>6)</sup>。今回われわれはこのことを念頭におき、prospective に短期投与群とこの時期に EPI を再投与する長期投与群の 2 群に分けて検討した。われわれの検討では n 数は少ないとはいえ両群とも前向き試験であり、再発予防に関しては投与方法別では単変量解析では差はなかったが、因子を標準化、重みを加味した Cox ハザードでは投与方法での

短期と長期投与群間に有意差が認められた。症例数が少ないこと以外、投与方法別の群内でも登録症例の偏りはなく問題はないと考えた。多変量解析では病理組織学的因子も有意差に近い値であり、投与方法は病理組織学的因子を凌駕して寄与していると考えられた。症例数に関しては当初 50 症例ずつを目標としたが、集積がふるわず登録予定期間で打ち切った。したがって、当試験は至適症例数は両群合わせて 100 例と設定したが、実質的に症例数の不足により探索的な試験（いわば phase II）となった。長期投与群の 3 年無再発生存率を 80% に設定したが実際は 67.3% にとどまったことも検出力の不足につながり明らかな結果がでなかったと推測された。さらに単変量と多変量解析による投与方法での長期投与群の有用性の結果が一致せず、長期投与群の有用性は確認されなかったと結論づけた。

しかし、われわれは EPI の長期投与には臨床的意義があると判断しており、将来的に phase III を行うための重要な情報と考えている。

また、膀胱療法後の進展については再発予防注入療法中の stage up は 2 例のみで諸家の報告と比較して低率であった。

有害事象については THP と EPI の膀胱内注入療法の第 II 相試験において頻尿、排尿時痛が両群ともに約 50% に認められたと報告がある<sup>7)</sup>。頻尿・排尿痛が 10% とされているが、A 群と B 群で発生率は 25% 程度で程度にも差はなかった。頻尿および排尿時痛を主体とする膀胱刺激症状が大部分で、全身的に重篤な副作用の報告はなかった。B 群の長期投与においても副作用の頻度、程度に違いはなく、長期通院による肉体的・経済的負担という点では B 群程度が妥当と思われる。

現在まで EPI に関しては種々の投与スケジュールの報告がある<sup>8-10)</sup>。2000 年以降のものを集計した (Table 4)<sup>11-17)</sup>。

前田らは総投与量より連日投与の有用性を報告している。TUR 直後の連日投与と投与期間を長くした群では前者が有意に再発率が低かったことから、術後早期の連日投与を提唱している<sup>16)</sup>。

一方、再発のハザードを減少させている時期については術後 500 日程度とされている<sup>18)</sup>ことから術後 1 年にわたり EPI を使用しているものから、5 年間の長期間にわたり注入を行った報告はあるが、有用性は認めていない。

現在は TURBT 周術期の播種予防に術後早期に対策を講じる必要性から、早期膀胱注を支持する報告が多い<sup>19,20)</sup>。この点については欧米においては欧州での取り組みが盛んであるが、米国では一般的ではない<sup>21)</sup>。EAU (European Association of Urology) のガイ

**Table 4.** Results of various EPI instillation therapy

報告者	年度	薬剤	用量	投与開始時	投与方法	総投与量	対象症例	成績 (抜粋)
柳瀬ら	2000	EPI	20 mg	術後 1-2 w	1/w×4, 1/m×11	300 mg	Ta, T1, G1, G2 51例	RFR: 1年71.9%, 2年60.5%, 3年60.5%
Kogaら	2004	EPI	30 mg	術後 24 h 以内	×19 vs ×9		全例初発 77例 vs 73例	×19*
Kurodaら	2004	EPI		術後 1 w	①20 mg×17 ②30 mg×12 ③40 mg×9		初発:再発 ①111:94 ②111:93 ③112:93	③* 50%再発期間 22 m:33 m:38 m
Mitsumoriら	2004	EPI	30 mg	術後 1 w	1/2 w×6	180 mg	Ta, T1 69例 再発 33:17	初発: 50% 1年 RFR
				術後 1 w 以内	×3, 1-2 w×3	180 mg		65%
				術後 1 w	1/2 w×12	360 mg		55.50%
				術後 1 w 以内	×3, 1/2 w×9	360 mg		87.5%*
Chengら	2005	EPI	50 mg	術後 2 w	1/w×4, 1/m×5, 1/3 m×2	550 mg	Ta, T1 107例	32% 10年 RFR
前田ら	2006	EPI	30 mg	術直後	×5 連日, 1/w×5	300 mg	全例初発, Ta, T1, G1, G2 29例	RFR: 1年91.7%, 2年81.5%*
				術直後	×1, 1/2 w×19	600 mg		RFR: 1年52.3%, 2年36.6%
Liuら	2006	EPI		術後 6 h 以内	80 mg×1		初発:再発 36:11	35.7% 5年再発率 NS
			40 mg		1/w×6-8, 1/m×10			33.30%

RFR: recurrence-free rate, NS: not significant, \*: significant

ドラインでは表在性膀胱癌に対して TUR 後 6 時間以内の膀胱内注入療法を全例に行うことを推奨している<sup>22)</sup>。最近のメタアナリシスでは TURBT 後, 単回投与により再発リスクは39%減少すると報告されている<sup>20, 23)</sup>。

一方, BCG 膀胱療法は一般により悪性度の高い高リスク群 (T1G3 症例) に用いられ, 腫瘍の high stage への進展を抑えることもメタアナリシスにて報告されている。BCG 膀胱療法のもう 1 つの側面は副作用である。頻尿, 排尿痛など膀胱炎様症状が約半数の患者で生じ, 肉眼的血尿 (発熱も含まれる), 全身性 BCG 感染や BCG 過敏症, 間質性肺炎など約 5% に生じ, さらに膀胱萎縮などがみられ注意深い観察が重要である。今回の検討には含めていないが, 表在性膀胱癌のうち高リスク癌 (T1G3 膀胱癌) に対しても TURBT 後の補助療法として抗癌剤注入療法も選択可能である。しかし, BCG 注入療法に比較して再発率が高いため BCG 注入療法を選択すべきという報告や限定された症例 (T1G3 膀胱癌の既往がない, CIS の既往, 合併がない, 腫瘍径が 3 cm 以下, 病変数 2 個まで) のみ選択可能との報告がある<sup>24)</sup>。高リスク群は基本的には BCG 注入療法を選択すべきである。

深達度や悪性度の病理組織診断の影響も無視できないが, 実際, 抗癌剤膀胱療法は再発症例においても効果はあり, T1G3 腫瘍以外の低・中リスク群<sup>22)</sup>において試みるべき方法と思われる。われわれは他の報告では有用性が論じられている術後早期の膀胱療法は現在

行っていないが, 術後早期 (直後) の投与方法, 投与量も緊急の検討課題であろう。今後, 術後早期の膀胱療法を組み合わせるにより, より高い再発予防効果が期待できるものと思われる。

## 結 語

EPI 膀胱療法として術後途中 3 カ月の休薬を含む 9 カ月に及ぶ長期投与群と術後短期投与群を比較したが, 再発予防効果として長期投与群の明らかな有用性は認められなかった。低・中リスク群において少なからず進展例がみられ嚴重な経過観察とより効果的で安全な膀胱療法の検討, 確立が必要である。

## 文 献

- 1) Heney NM, Ahmed S, Flanagan MJ, et al.: Superficial bladder cancer: progression and recurrence. *J Urol* **130**: 1083-1086, 1983
- 2) 日本泌尿器科学会・日本病理学会編. 泌尿器科・病理 膀胱癌取扱い規約 (第 3 版), 東京: 金原出版, 2001
- 3) Common Terminology Criteria for Adverse Events v 3.0 (CTCAE v 3.0). *Int J Clin Oncol* **9** Sup III, 2004
- 4) Cersosimo RJ and Hong WK: Epirubicin: a review of the pharmacology, clinical activity, and adverse effects of an adriamycin analogue. *J Clin Oncol* **4**: 425-439, 1986
- 5) 赤座英之: 表在性膀胱癌に対する膀胱内注入療法の現況と問題点. *臨泌* **42**: 951-961, 1988
- 6) 樋之津史郎, 赤座英之, 井坂茂夫: 表在性膀胱癌

- に対する Doxorubicin, Epirubicin 膀胱内注入療法術後再発予防効果の検討. 癌と化療 **29** : 73-80, 2002
- 7) 新島端夫, 小柳知彦, 小磯謙吉, ほか : 共同研究によるエピルピシン (epirubicin, EPI) の膀胱癌, 腎盂・尿管癌に対する第2相臨床試験成績. 泌尿紀要 **32** : 1359-1369, 1986
  - 8) Melekos MD, Dauaher H, Fokaets E, et al. : Intravesical instillations of 4-epi-doxorubicin (epirubicin) in the prophylactic treatment of superficial bladder cancer: results of a controlled prospective study. J Urol **147** : 371-375, 1992
  - 9) Okamura K, Murase T, Obata K, et al. : A randomized trial of early intravesical instillation of epirubicin in superficial bladder cancer. Cancer Chemother Pharmacol **35** : S31-35, 1994
  - 10) Watanabe N, Miyagawa I, Higashibori Y, et al. : Phase II study of intravesical chemoprophylaxis of epirubicin after transurethral resection of bladder tumor. Cancer Chemother Pharmacol **35** : S31-35, 1994
  - 11) 柳瀬雅裕, 宮尾則臣, 塚本泰司, ほか : 表在性膀胱腫瘍に対する Pirarubicin (THP), Epirubicin (EPI) 膀胱内注入療法による再発予防効果の検討. 泌尿器外科 **13** : 1233-1238, 2000
  - 12) Koga H, Kuroiwa K, Yamaguchi A, et al. : A randomized controlled trial of short-term versus long-term prophylactic intravesical instillation chemotherapy for recurrence after transurethral resection of Ta/T1 transitional cell carcinoma of the bladder. J Urol **171** : 153-157, 2004
  - 13) Kuroda M, Nijima T, Kotake T, et al. : Effect of prophylactic treatment with intravesical epirubicin on recurrence of superficial bladder cancer—The 6<sup>th</sup> trial of the Japanese Urological Cancer Research Group (JUCRG) : a randomized trial of intravesical epirubicin at dose of 20 mg/40 ml, 30 mg/40 ml, 40 mg/40 ml. Eur Urol **45** : 600-605, 2004
  - 14) Mitsumori K, Tsuchiya N, Habuchi T, et al. : Early and large-dose intravesical instillation of epirubicin to prevent superficial bladder carcinoma recurrence after transurethral resection. BJU Int **94** : 317-321, 2004
  - 15) Cheng CW, Chan SFP, Chan LW, et al. : Twelve-year follow up of a randomized prospective trial comparing bacillus Calmette-Guerin and epirubicin as adjuvant therapy in superficial bladder cancer. Int J Urol **12** : 449-455, 2005
  - 16) 前田佳子, 中澤速和, 東間 紘, ほか : 表在性膀胱癌に対する経尿道的切除後の塩酸エピルピシン膀胱内注入療法による再発予防効果の検討. 東京女医大誌 **76** : 31-34, 2006
  - 17) Liu B, Wang Z, Chen B, et al. : Randomized study of single instillation of epirubicin for superficial bladder carcinoma: long-term clinical outcomes. Cancer Invest **24** : 160-163, 2006
  - 18) Hinotsu S, Akaza H, Ohashi Y, et al. : Intravesical chemotherapy for maximum prophylaxis of new early phase superficial bladder carcinoma treated by transurethral resection: a combined analysis of trials by the Japanese Urological Cancer Research Group using smoothed hazard function. Cancer **86** : 1818-1826, 1999
  - 19) Bouffieux CH, Kurth KH, Bono A, et al. : Intravesical adjuvant chemotherapy for superficial transitional cell carcinoma: results of 2 European Organization for Research and Treatment of Cancer randomized trials with mitomycin C and doxorubicin comparing early versus delayed instillations and short-term versus long-term treatment. J Urol **153** : 934, 1995
  - 20) Sylvester RJ, Oosterlinck W and 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
  - 21) Smith JA Jr, Labasky RF, Cockett AT, et al. : Bladder cancer clinical guidelines panel summary report on the management of nonmuscle invasion bladder cancer. J Urol **162** : 1697-1701, 1999
  - 22) Oosterlink W, Lobel B, Jakes G, et al. : European Association of Urology (EAU) Working Group on Oncologic Urology: guidelines on bladder cancer. Eur Urol **41** : 105-112, 2002
  - 23) Okamura K, Ono Y, Kinukawa T, et al. : Randomized study of single early instillation of (2''R)-4'-O-tetrahydropyranyl-doxorubicin for a single superficial bladder carcinoma. Cancer **94** : 2363-2368, 2002
  - 24) Serretta V, Pavone C, Ingargiola GB, et al. : TUR and adjuvant intravesical chemotherapy in T1G3 survival in 137 selected patients followed up to 20 years. Eur Urol **45** : 730-735, 2004

(Received on February 5, 2008)

(Accepted on July 14, 2008)