

## BCG 抵抗性表在性膀胱癌の治療：膀胱温存の立場から

柑本 康夫, 射場 昭典, 新谷 寧世

上門 康成, 新家 俊明

和歌山県立医科大学泌尿器科学教室

TREATMENT OF BACILLUS CALMETTE-GUERIN REFRACTORY  
SUPERFICIAL BLADDER CANCER : FURTHER  
INTRAVESICAL THERAPY

Yasuo KOHJIMOTO, Akinori IBA, Yasuyo SHINTANI,

Yasunari UEKADO and Toshiaki SHINKA

*The Department of Urology, Wakayama Medical University*

We here report our clinical experience with salvage therapy for patients with bacillus Calmette-Guerin (BCG)-refractory superficial bladder cancer and discuss current approaches to the disease, especially focusing on bladder preservation. First, we evaluated the efficacy of an initial 6-week course of intravesical BCG in 93 patients with carcinoma in situ (CIS) of the bladder. Of these, 91% achieved a complete response (CR) at the evaluation at 3 months. The 2- and 5-year recurrence-free rates were 71 and 67%, respectively (mean follow-up 39 months). These results support the intravesical BCG as a first-line therapy for CIS. Next, we assessed the efficacy of a second course of intravesical BCG for 16 patients who failed the initial induction course for CIS. Of these, 94% achieved CR at the evaluation at 3-month, and the 2- and 5-year recurrence-free rates were 62 and 46%, respectively (mean follow-up 28 months). None of the patients who received a second course had disease progression. Thus, a second course of BCG therapy seems to be a reasonable option for CIS patients failing the initial course.

We also report our initial experience with intravesical gemcitabine therapy for 3 patients with BCG-refractory CIS of the bladder and 1 patient with recurrent multiple tumors. Gemcitabine (1,500mg in 100ml saline) was given in the bladder for 1 hour twice weekly for a total of 12 treatments. The treatment was associated with minimal bladder irritation and systemic absorption, and was well tolerated except in a 90-year-old man who discontinued therapy because of grade 2 toxicity. Two patients achieved CR and maintained a tumor-free status beyond 14 months, suggesting that the intravesical gemcitabine is a promising salvage therapy for BCG-refractory superficial bladder cancer.

(Hinyokika Kiyo 51 : 533-538, 2005)

**Key words :** Bladder cancer, Carcinoma in situ, BCG, Gemcitabine

## 緒 言

BCG 膀胱内注入療法は表在性膀胱癌に対する優れた治療法であるが、30~40%は初回注入療法に反応せず、また、初回治療により complete response (以下、CR) が達成されても、その30~40%は再発を来することが知られている<sup>1)</sup>。こうした BCG 抵抗性症例に対する標準的治療は膀胱全摘除術であるとされているが<sup>1,2)</sup>、疾患の生命予後に対するリスクが比較的低いことや、手術に伴う合併症や QOL の低下に対する懸念などから、患者のみならず泌尿器科医にとっても根治手術の選択は決して容易なものではない。実際、2回の BCG 膀胱内注入療法が無効であった患者に根治療法を選択する泌尿器科医はわずか19%に過ぎないという報告もみられる<sup>3)</sup>。そこで、われわれは BCG 抵

抗性表在性膀胱癌の治療戦略を膀胱温存の立場から考えてみた。今回のディベートでは、表在性膀胱癌のなかでも再発、進展のリスクが高い上皮内癌（以下、CIS）を中心に議論することとなった。ここでは、まず、膀胱 CIS に対する初回 BCG 注入療法および残存 再発例に対する再注入療法、いわゆるセカンドコース BCG 療法について、当教室における治療成績を述べる。また、最近、私たちは BCG 抵抗性表在性膀胱癌で膀胱全摘除術の適応とならない症例に対する救済療法としてゲムシタビン膀胱内注入療法を導入しており、その治療経験についても報告する。

## 対 象 と 方 法

## 1 膀胱 CIS に対する初回 BCG 注入療法

対象は、1990年1月から2004年4月までに和歌山県

立医科大学泌尿器科にて組織学的に膀胱 CIS と診断され、BCG 膀胱内注入療法が行われた93例である。再発症例も含まれているが、BCG 療法が過去に行われていた症例は除外した。BCG は TOKYO 172株 80 mg を生理食塩水 40 mg に懸濁したものを、尿道カテーテルより膀胱内に注入し、1時間保持させた。原則として週1回の注入を計6回行った。なお、内視鏡的に確認できた CIS 病変や随伴する隆起性病変に対しては TUR-Bt を行い、術後7日目以降で可能な限り早期に BCG 療法を開始した。

治療効果判定は、治療開始3カ月後の膀胱鏡検査および尿（あるいは膀胱洗浄液）細胞診により行った。全例にランダム生検は行っていないが、膀胱鏡で異常がみられず、尿細胞診が3回連続陰性となったものを CR とした。その後の経過観察についても膀胱鏡および尿細胞診により、最初の2年間は3カ月ごとに、その後は6カ月ごとに行った。

## 2. BCG 抵抗性膀胱 CIS に対する BCG 再注入療法

初回 BCG 注入療法を行った膀胱 CIS 93例のうち、3カ月後の判定において CR のえられなかった症例（残存群）や CR がえられた後に再発を来した症例（再発群）で、BCG 再注入療法が行われた16例を対象とした。BCG 膀胱内注入および治療効果判定は初回注入療法と同様の方法で行った。

## 3. BCG 抵抗性表在性膀胱癌に対するゲムシタビン膀胱内注入療法

当科では、2003年8月以降、BCG 抵抗性ハイリスク表在性膀胱癌（grade 3, T1, CIS, 頻回の再発など）のうち、合併症や患者の希望により膀胱全摘除術の適応とならなかった症例に対してゲムシタビン膀胱内注入療法を導入しており、これまでに治療効果判定が可能であった4例について検討した。ゲムシタビン膀胱内注入は、Dalbagni らの方法に準じて行った<sup>4)</sup>すなわち、ゲムシタビン 1,500 mg を生理食塩水 100 ml に溶解し、pH 7.0 に調整したものを膀胱内に注入し、1時間保持させた。治療スケジュールは、TUR-Bt 後2週目より開始し、週2回の注入を3週間、その後1週間の休薬期間をおいて、再び週2回の注入を3週間、計12回の注入を行うものである。治療効果判定および経過観察は、BCG 療法と同様に行った。有害事象については、National Cancer Institute common toxicity criteria Version 2.0 に従って評価した。また、症例1および症例2において、注入1時間後の血中ゲムシタビン濃度を高速液体クロマトグラフィー法にて測定した。

## 4. 統計学的分析

非再発率は Kaplan-Meier 法によって算出し、非再発曲線の比較は Log rank test によって行った。

## 結 果

### 1 膀胱 CIS に対する初回 BCG 注入療法

(1) 患者背景および腫瘍背景：膀胱 CIS に対し初回 BCG 注入療法を行ったのは93例である。性別は男性83例、女性10例で、平均年齢は70.5歳（40～91歳）であった。93例のうち、隆起性病変を伴わない原発性 CIS は32例で、一方、随伴性 CIS は61例であった。随伴性 CIS における隆起性病変の grade は G1：2例、G2：20例、G3：39例で、stage は Ta：18例、T1：42例、Tx：1例であった。また、膀胱腫瘍および上部尿路腫瘍の既往を有するものは、それぞれ9例、7例であった。観察期間は平均38.8カ月、中央値20.8カ月であった。

(2) 治療成績：3カ月時の治療効果判定では、93例中85例（91.4%）に CR がえられたが、8例（8.6%）に腫瘍の残存が認められた。また、CR を達成した85例のうち、17例（20.0%）が平均21.2カ月（中央値14.8カ月）後に再発をきたした。再発腫瘍は、CIS：9例、T1：3例、T2：1例、T4（前立腺浸潤）：4例であった。Kaplan-Meier 法による初回 BCG 注入療法後の非再発率は、2年で71.1%、5年で66.9%であった（Fig. 1）。

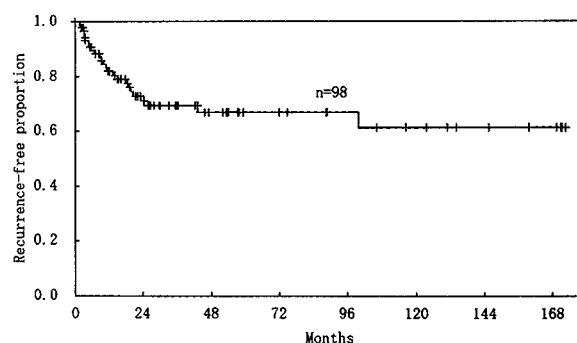


Fig. 1. Kaplan-Meier projected recurrence-free proportion of patients with CIS of the bladder after an initial course of intravesical BCG therapy.

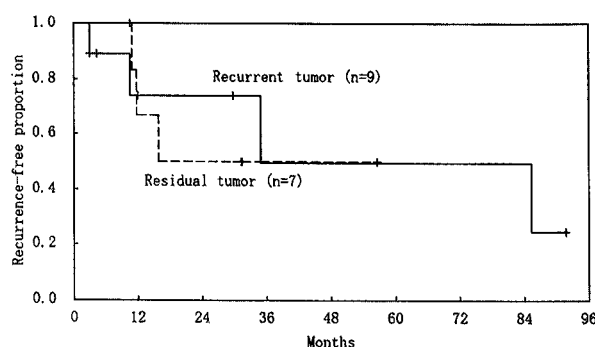


Fig. 2. Kaplan-Meier projected recurrence-free proportion of patients with CIS of the bladder after a second course of intravesical BCG therapy for residual tumor (n=7) versus recurrent tumor (n=9).

## 2. BCG 抵抗性膀胱 CIS に対する BCG 再注入療法

(1) 患者背景および腫瘍背景: 初回 BCG 注入療法に抵抗性であった16例に BCG 再注入療法を行った。性別は男性14例, 女性2例で, 平均年齢は73.9歳(63~86歳)であった。初回 BCG 療法後の残存腫瘍が7例(43.8%; 残存群), 再発腫瘍が9例(56.2%; 再発群)であった。初回から BCG 再注入療法までの期間は平均11.0カ月(2~24カ月)であった。また, 残存・再発腫瘍の病理組織学的診断は, CIS: 10例, Ta, G2: 2例, T1, G2: 1例, T1, G3: 3例であった。BCG 再注入療法後の観察期間は平均27.6カ月, 中央値13.9カ月であった。

(2) 治療成績: 3カ月時の治療効果判定では, 16例中再発群の1例を除いた15例(93.8%)にCRがえられた。このうち, 6例(40.0%)が平均28.2カ月(中央値13.8カ月)後に膀胱への再発を来したが, 腫瘍進展や上部尿路再発は認められなかった。BCG 再注入療法後の非再発率は, 2年で61.5%, 5年で46.1%であった。また, 残存群と再発群の非再発率を比較したが, 両群間に有意な差はみられなかった(Log rank test,  $p=0.82$ ; Fig. 2)。BCG 再注入療法が無効であった7例の詳細を Table 1 に示す。残存・再発腫瘍は, CIS: 5例, T1, G3: 2例であった。このうち3例に3コース目の BCG 療法が行われたが, CRがえられたのは1例のみであった。また, 2例には, 現在, ゲムシタビン膀胱内注入療法が行われている。一方, 膀胱全摘除術が2例に行われているが, いずれも

局所浸潤や転移は認められず, 93カ月, 74カ月と長期生存中である。

## 3. BCG 抵抗性表在性膀胱癌に対するゲムシタビン膀胱内注入療法

(1) 患者背景および腫瘍背景 (Table 2): 4例すべてが男性で, 平均年齢は78.3歳(66~85歳)であった。1例は原発性 CIS, 2例は CIS と T1 腫瘍の合併で, これら3例は BCG 療法2~4コース後の再発例である。残る1例は, 多発性 Ta 腫瘍の頻回再発例であるが, 直腸癌に対する化学療法中であったため, 免疫療法である BCG 療法の効果は期待できないと判断され, 本治療法が選択された。

(2) 血中ゲムシタビン濃度: 症例1, 2ともに, 1回目および3回目の注入1時間後の血中ゲムシタビン濃度は測定感度(30 ng/ml)以下であった。7回目および9回目の注入後には血中にゲムシタビンが検出されたが, 48~103 ng/ml ときわめて低値であり, 全身投与直後の一般的な血中濃度の1/100以下であった。

(3) 有害事象: 4例中3例には grade 1~2 の排尿痛, 頻尿, 尿路感染, 疲労感, 食欲不振がみられたのみで, 重篤な副作用は認められなかった。90歳の症例3では, 5回目の注入後に血小板が  $50,000/\mu\text{l}$  まで低下し, grade 2以下の全身症状や膀胱症状もみられたため, 高齢であることも考慮して治療を中止した。

(4) 治療成績 (Table 2): 3カ月時の治療効果判定では, 症例1, 2にCRがえられ, それぞれ15, 14カ月後の現在まで再発はみられていない。一方, 症例3, 4で乳頭状腫瘍の再発が認められたが, うち1例では副作用のため注入は6回で中止されていた。

**Table 1.** Summary of patients who failed second course of intravesical BCG therapy

| 症例 | 年齢  | 再発腫瘍 | 治療               | 予後          |
|----|-----|------|------------------|-------------|
| 1  | 77歳 | CIS  | TUR-Bt + BCG 膀胱注 | CR (3カ月)    |
| 2  | 80歳 | CIS  | TUR-Bt + BCG 膀胱注 | 頻回の再発(44カ月) |
| 3  | 63歳 | CIS  | BCG 膀胱注          | 他因死(1カ月)    |
| 4  | 74歳 | CIS  | ゲムシタビン膀胱注        | 治療中         |
| 5  | 71歳 | T1G3 | ゲムシタビン膀胱注        | 治療中         |
| 6  | 70歳 | CIS  | プロピリミン内服→膀胱全摘除術  | 癌なし生存(93カ月) |
| 7  | 74歳 | T1G3 | 膀胱全摘除術           | 癌なし生存(74カ月) |

## 考 察

膀胱 CIS は表在性膀胱癌に分類されるものの, 50%以上が筋層浸潤癌への進展をきたすことから<sup>5)</sup>, かつては膀胱全摘除術が治療の第一選択とされていた。1976年に BCG 膀胱内注入療法が表在性膀胱癌の治療に導入され, 以来, 本治療法は乳頭状腫瘍のみならず CIS にも有効であることが明らかにされたことから, 今日では膀胱 CIS に対する標準的初期治療となっている<sup>6,7)</sup>。膀胱 CIS に対する BCG 療法の近接効果は約70%とされているが<sup>5~7)</sup>, われわれの93例の

**Table 2.** Summary of patients with high-risk superficial bladder cancer treated with intravesical gemcitabine therapy

| 症例 | 年齢  | 腫瘍形態・数  | 病理組織     | 既往     |         | 治療効果(3カ月) |        | 予後         |
|----|-----|---------|----------|--------|---------|-----------|--------|------------|
|    |     |         |          | TUR-Bt | BCG 膀胱注 | 細胞診       | 膀胱鏡    |            |
| 1  | 85歳 | 発赤のみ    | T1G3+CIS | 5回     | 3コース    | 陰性        | 異常なし   | 再発なし(15カ月) |
| 2  | 66歳 | 発赤のみ    | CIS      | 4回     | 4コース    | 陰性        | 異常なし   | 再発なし(14カ月) |
| 3  | 90歳 | 乳頭状・8個  | T1G2+CIS | 3回     | 2コース    | 陰性        | 乳頭状・3個 | —          |
| 4  | 72歳 | 乳頭状・17個 | TaG2     | 2回     | なし      | 陰性        | 乳頭状・4個 | —          |

検討でも、初回 BCG 注入療法により91%に CR がえられており、本治療法が CIS に対してきわめて有効であることが確認された。また、2年および5年非再発率はそれぞれ71, 67%と諸家の報告に一致するものであった<sup>2, 7)</sup> さらに長期の成績をみると、10年非再発率は約40%と報告されている<sup>2)</sup>

このように膀胱 CIS に対する BCG 療法は長期にわたる持続的な有効性が確認されている一方で、約半数では初回治療が失敗に終わることも事実である。進展を来した症例に根治手術を選択するのは当然であるが、表在性腫瘍の残存あるいは再発をきたした症例に対する治療方針は未だ確立されていない われわれは膀胱 CIS に対する初回 BCG 療法後に残存あるいは再発腫瘍の認められた16例に対して BCG 再注入療法を行ったところ、94%ときわめて高い近接効果がえられ、2年および5年非再発率もそれぞれ62, 46%と比較的良好なものであった。Catalona らのグループによる BCG 再注入療法に関するシリーズでも、24~74カ月の平均観察期間において41~58%に CR がえられており、初回治療に抵抗性の症例に対してはセカンドコース BCG 療法が有用であるとされている<sup>8-10)</sup>

一方、Herr らは BCG 療法の3カ月後に腫瘍の残存が認められても、6カ月後には32~72%で腫瘍の消失がみられたことから、3カ月時の治療効果判定は時期尚早であり、BCG再注入療法や他の救済療法の成績を見かけ上改善させる可能性を指摘している<sup>11, 12)</sup>。われわれも初回 BCG 療法の3カ月後に効果判定を行っているため、残存腫瘍に対する再注入療法の優れた成績には初回治療の効果が加味されている可能性も否定できない。しかしながら、6回の注入に加え BCG 維持療法を行うことの有用性を示唆する報告がみられることから<sup>13)</sup>、初回 BCG 療法後に残存腫瘍のみられた症例に対してセカンドコース BCG 療法を試みるのは適切な選択肢であると思われる。

一方、初回 BCG 療法にて一旦 CR がえられた後に再発を来した症例に対する再注入療法については、Bui らは11例中9例に CR を達成し、うち5例に中央値87カ月の無病期間を維持できたとしている<sup>14)</sup> また、Bretton らは初回 BCG 療法後の無病期間の長いもののほど再注入療法が有効であると述べている<sup>15)</sup> われわれの検討では、BCG 再注入療法は再発群においても残存群と同様に良好な成績がえられており、初回 BCG 療法後の残存腫瘍、再発腫瘍のいずれに対してもセカンドコース BCG 療法を選択するのは妥当であることが示唆された。ただし、セカンドコース BCG 療法後の再発に対してさらなる BCG 療法を繰り返すことはほとんど効果が期待できないのみならず、腫瘍進展および転移の危険性が高いことから、他の治療法に変更すべきであるとされている<sup>8)</sup>

BCG 抵抗性表在性膀胱癌に対する他の救済療法としては、いくつかの実験的な試みが報告されている。O'Donnell らは BCG が無効であった表在性膀胱癌に対しインターフェロン  $\alpha 2b$  と低用量 BCG を投与し、単施設の40例で53%、多施設の231例では42%という良好な2年無病率を報告している<sup>16, 17)</sup> また、5-aminolevulinic acid の膀胱内注入後に膀胱壁に励起光を照射する光線力学療法についての報告もみられる<sup>18)</sup> 一方、BCG 抵抗性症例に対するアドリアマイシンなどの化学療法剤については、これまでほとんど効果がないとされてきた<sup>1)</sup> 実際、BCG 抵抗性膀胱 CIS に対して米国で認可されているバルルピシンですら、CR 率はわずか21%で2年無病率は8%と決して満足のいくものではなかった<sup>19)</sup> しかしながら、最近、Dalbagni らは BCG 抵抗性表在性膀胱癌の18例(うち14例は CIS)に対して新規抗癌剤であるゲムシタビンの膀胱内注入療法を行い、7例に CR をえたと報告している<sup>4)</sup> ゲムシタビンは進行性尿路上皮癌において全身投与での有効性が確認されており<sup>20)</sup>、とりわけ、シスプラチンとの併用療法は M-VAC 療法にも匹敵することがランダム化試験で明らかにされている<sup>21)</sup> さらに、本剤はその薬物動態から局所療法である膀胱内注入により適しているとも言われている<sup>22)</sup>。われわれもハイリスク表在性膀胱癌の4例に対してゲムシタビン膀胱内注入療法を試みたところ、2例に CR がえられ、15カ月および14カ月まで無病状態が維持されている。これまで報告されている第1相試験によると、ゲムシタビン膀胱内注入療法の近接効果は39~78%とされており<sup>4, 22-24)</sup>、対象の多くが BCG 抵抗性症例であることを考えると、有望な治療法であると思われる。また、ゲムシタビン注入による膀胱症状は軽微であったが、本剤は分子量が300と小さいために当初から血中への吸収が危惧されていた。しかし、われわれの経験や諸家の報告でも膀胱内注入後の血中ゲムシタビン濃度はきわめて低く全身毒性も軽微であることが確認されている<sup>4, 22-24)</sup> 本治療法の有用性については、より大規模な臨床試験の結果を待たなくてはならないが、BCG 抵抗性表在性膀胱癌に対する新たな治療オプションとして今後の発展が期待される。

最後に、BCG 抵抗性表在性膀胱癌に対してさらなる膀胱温存療法を選択する際に忘れてならないのは、根治療法すなわち膀胱全摘除術に踏み切る時期を失することによって生存率を増悪させる危険性が指摘されていることである<sup>25)</sup> したがって、個々の患者についてその臨床病理学的特徴から再発および腫瘍進展のリスクを検討しつつ治療方針を決定していくことが肝要であろう。例えば、T1, G3 腫瘍に随伴する diffuse CIS 症例は後に進展をきたす危険性がきわめて高い

ことが指摘されており<sup>7, 16)</sup>, 根治療法を逡巡すべきではないだろう。一方, G1~G2 の Ta 腫瘍や CIS でも focal type のものでは生存に対するリスクは低く, さらなる膀胱温存療法を試みることに問題はないようである<sup>7)</sup>

## 結 語

膀胱 CIS に対する初回 BCG 注入療法後の残存腫瘍および再発腫瘍に対して BCG 再注入療法を試みるのは妥当な選択肢である。一方, ゲムシタビン膀胱内注入療法は耐容性に問題はなく, BCG 抵抗性表在性膀胱癌に対する救済療法として有望な治療法である。

## 文 献

- Joudi FN and O'Donnell MA: Second-line intravesical therapy versus cystectomy for bacille Calmette-Guerin (BCG) failures. *Curr Opin Urol* **14**: 271-275, 2004
- Donat SM: Evaluation and follow-up strategies for superficial bladder cancer. *Urol Clin North Am* **30**: 765-776, 2003
- Joudi FN, Smith BJ, O'Donnell MA, et al.: Contemporary management of superficial bladder cancer in the United States: a pattern of care analysis. *Urology* **62**: 1083-1088, 2003
- Dalbagni G, Russo P, Sheinfeld J, et al.: Phase I trial of intravesical gemcitabine in bacillus Calmette-Guerin-refractory transitional-cell carcinoma of the bladder. *J Clin Oncol* **20**: 3193-3198, 2002
- Lamm DL: Carcinoma in situ. *Urol Clin North Am* **19**: 499-508, 1992
- Kim JC and Steinberg GD: The limits of bacillus Calmette-Guerin for carcinoma in situ of the bladder. *J Urol* **165**: 745-756, 2001
- Hudson MA and Herr HW: Carcinoma in situ of the bladder. *J Urol* **153**: 564-572, 1995
- Catalona WJ, Hudson MA, Gillen DP, et al.: Risks and benefits of repeated courses of intravesical bacillus Calmette-Guerin therapy for superficial bladder cancer. *J Urol* **137**: 220-224, 1987
- Coplen DE, Marcus MD, Myers JA, et al.: Long-term followup of patients treated with 1 or 2, 6-week courses of intravesical bacillus Calmette-Guerin: analysis of possible predictors of response free of tumor. *J Urol* **144**: 652-657, 1990
- Nadler RB, Catalona WJ, Hudson MA, et al.: Durability of the tumor-free response for intravesical bacillus Calmette-Guerin therapy. *J Urol* **152**: 367-373, 1994
- Herr HW, Badalament RA, Amato DA, et al.: Superficial bladder cancer treated with bacillus Calmette-Guerin: a multivariate analysis of factors affecting tumor progression. *J Urol* **141**: 22-29, 1989
- Herr HW and Dalbagni G: Defining bacillus Calmette-Guerin refractory superficial bladder tumors. *J Urol* **169**: 1706-1708, 2003
- Lamm DL, Blumenstein BA, Crissman JD, et al.: Maintenance bacillus Calmette-Guerin immunotherapy in recurrent TA, T1 and carcinoma in situ transitional cell carcinoma of the bladder: a randomized Southwest Oncology Group Study. *J Urol* **163**: 1124-1129, 2000
- Bui TT and Schellhammer PF: Additional bacillus Calmette-Guerin therapy for recurrent transitional cell carcinoma after an initial complete response. *Urology* **49**: 687-691, 1997
- Bretton PR, Herr HW, Kimmel M, et al.: The response of patients with superficial bladder cancer to a second course of intravesical bacillus Calmette-Guerin. *J Urol* **143**: 710-713, 1990
- O'Donnell MA, Krohn J and DeWolf WC: Salvage intravesical therapy with interferon- $\alpha$ 2b plus low dose bacillus Calmette-Guerin is effective in patients with superficial bladder cancer in whom bacillus Calmette-Guerin alone previously failed. *J Urol* **166**: 1300-1305, 2001
- O'Donnell MA, Lilli K, Leopold C, et al.: Interim results from a national multicenter phase II trial of combination bacillus Calmette-Guerin plus interferon alfa-2b for superficial bladder cancer. *J Urol* **172**: 888-893, 2004
- Berger AP, Steiner H, Stenzl A, et al.: Photodynamic therapy with intravesical instillation of 5-aminolevulinic acid for patients with recurrent superficial bladder cancer: a single-center study. *Urology* **61**: 338-341, 2003
- Steinberg G, Bahnson R, Brosman S, et al.: Efficacy and safety of valrubicin for the treatment of bacillus Calmette-Guerin refractory carcinoma in situ of the bladder. *J Urol* **163**: 761-767, 2000
- Sternberg CN: Gemcitabine in bladder cancer. *Semin Oncol* **27**: 31-39, 2000
- von der Maase H, Hansen SW, Roberts JT, et al.: Gemcitabine and cisplatin versus methotrexate, vinblastine, doxorubicin, and cisplatin in advanced or metastatic bladder cancer: results of a large, randomized, multinational, multicenter, phase III study. *J Clin Oncol* **18**: 3068-3077, 2000
- Laufer M, Ramalingam S, Schoenberg MP, et al.: Intravesical gemcitabine therapy for superficial transitional cell carcinoma of the bladder: a phase I and pharmacokinetic study. *J Clin Oncol* **21**: 697-703, 2003
- Witjes JA, van der Heijden AG, Vriesema JLJ, et al.: Intravesical gemcitabine: a phase I and pharmacokinetic study. *Eur Urol* **45**: 182-186, 2004
- Palou J, Carcas A, Segarra J, et al.: Phase I pharmacokinetic study of a single intravesical

instillation of gemcitabine administered immediately after transurethral resection plus multiple random biopsies in patients with superficial bladder cancer. J Urol **172**: 485-488, 2004

25) Herr HW and Sogani PC: Does early cystectomy

improve the survival of patients with high risk superficial bladder tumors? J Urol **166**: 1296-1299, 2001

(Received on May 13, 2005)  
(Accepted on May 26, 2005)