

201119049A

厚生労働科学研究費補助金

がん臨床研究事業

高悪性度筋層非浸潤癌に対する経尿道的膀胱腫瘍切除後の  
治療方針の確立に関する研究

平成23年度 総括研究報告書

研究代表者 塚本 泰司

平成24(2012)年3月

# 目 次

I. 総括研究報告書	
高悪性度筋層非浸潤癌に対する経尿道的膀胱腫瘍切除後の 治療方針の確立に関する研究	1
塚本 泰司	
II. 研究成果の刊行に関する一覧表	9
III. 研究成果の刊行物・別刷	11

# I . 総括研究報告

厚生労働科学研究費補助金（がん臨床研究事業）  
総括研究報告書

高悪性度筋層非浸潤癌に対する経尿道的膀胱腫瘍切除後の  
治療方針の確立に関する研究

研究代表者 塚本 泰司 札幌医科大学医学部教授

研究要旨

組織学的悪性度が high grade (G3)で膀胱粘膜下まで浸潤する T1 (HG-T1) 癌に対しては、この癌の臨床経過が他の筋層非浸潤癌と比較して不良であることから、2nd TUR を行いその結果を評価して治療方針を決定するというのが現在の標準的な治療方針である。2nd TUR の結果、腫瘍が残存していた場合にはその所見によって治療法が決定される。しかし、T0 (癌細胞がない)であった場合のその後の治療方針は明らかではない。T0 癌の臨床経過は HG-T1 癌の中では良好であると考えられるので、副作用の比較的多い BCG 膀胱注療法を避けることができれば、その利点は大きい。本研究で計画した BCG 膀胱注療法と無治療経過観察とのランダム化比較試験は国内、国外とも実施されておらず、HG-T1 筋層非浸潤癌に対する 2nd TUR 後の治療に関して、唯一のランダム化比較試験によるエビデンスを発信することになる。今年度は(1)臨床試験プロトコルを完成させ、各施設での本試験を開始する、(2)HG-T1 癌の臨床経過を検討することとした。その結果、本研究の臨床試験プロトコルは JCOG 運営委員会で平成 23 年 7 月に最終的に承認された。この結果を受け各施設での倫理委員会への申請が行われ、現在 32 施設(全 38 施設)で承認が得られている。同時に適格症例の登録が開始され、現在一時登録 10 例、2 次登録 2 例の登録症例が得られている。さらに、HG-T1 癌の臨床経過に関する検討を行い、筋層非浸潤癌に対する BCG 膀胱内注入療法では、維持療法の有用性があったこと、MMC の膀胱注では尿の pH が再発に関与すること、TURBT 後の膀胱内再発などの臨床経過を予測する因子 (integrin、Eg-5) が同定されたこと、EUA guideline が推奨するリスク分類は本邦の症例には必ずしも当てはまらないこと、などを明らかにした。

研究分担者氏名・所属機関名及び所属機関  
における職名

北村 寛・札幌医科大学医学部講師、篠原  
信雄・北海道大学大学院医学研究科准教授  
羽瀨友則・秋田大学大学院医学研究科教授  
富田善彦・山形大学医学部教授、北村康男・  
新潟県立がんセンター新潟病院臨床部長、  
西沢 理・信州大学医学部教授、藤元博行・  
国立がん研究センター中央病院医長、川島

清隆・栃木県立がんセンター泌尿器科副部  
長、馬場志郎・北里大学医学部教授、武田  
正之・山梨大学大学院医学工学研究部教授  
庭川 要・静岡がんセンター部長、杉村芳  
樹・三重大学大学院医学研究科教授、後藤  
百万・名古屋大学大学院医学研究科教授、  
西村和郎・大阪府立成人病センター泌尿器  
科部長、小川 修・京都大学大学院医学研

究科教授、平尾佳彦・奈良医科大学教授、  
寛 善行・香川大学医学部教授、橋根勝義  
・四国がんセンター泌尿器科医長、荒井陽  
一・東北大学大学院医学系研究科教授、内  
藤誠二・九州大学大学院医学研究科教授、  
江藤正俊・熊本大学大学院生命科学部教授、  
松岡 啓・久留米大学医学部教授、中川昌  
之・鹿児島大学医歯学総合研究科教授、大  
家基嗣・慶応大学医学部教授、藤澤正人・  
神戸大学大学院医学研究科教授、井川幹  
夫・島根大学医学部教授、大園誠一郎・浜  
松医科大学医学部教授、穎川 晋・東京慈  
恵会医科大学教授、堀江重郎・帝京大学医  
学部教授、山口秋人・原三信病院泌尿器科  
副院長、市川智彦・千葉大学大学院医学研  
究科教授、谷川俊貴・新潟大学大学院医歯  
学総合研究科講師、栃木達夫・宮城県立が  
んセンター泌尿器科部長、大山 力・弘前  
大学大学院医学研究科教授、浅野友彦・防  
衛医科大学校教授、武中 篤・鳥取大学医  
学部教授、松山 豪・山口大学大学院医学  
研究科教授

## A. 研究目的

治療目的で実施された直近の TURBT で、  
High grade T1 と診断された膀胱癌のうち、  
2nd TUR を実施した結果、病理組織学的に  
腫瘍を認めず (T0)、直近の TURBT にて完  
全切除できていたことが組織学的に確認され  
た患者に対する標準的な補助療法は、何ら  
かの有害反応の発生が避けられない BCG 膀  
注療法である。JCOG1019 試験は補助療法と  
しての BCG 膀胱内注入(膀注)療法に対して  
無治療経過観察が無再発生存期間(ただし、  
Tis、Ta 膀胱内再発を除く)において非劣性  
であるかどうか、という clinical question に結  
論を出す臨床試験となる。

もし BCG 膀注療法に対し無治療経過観  
察が非劣性であることが検証されれば、将来  
の多くの膀胱癌患者にとって、少なくとも有

害反応を伴う BCG 膀注療法を受けずに済む  
ことになる。一方、無治療経過観察の非劣性  
が証明されなかった場合は、無治療経過観  
察は日常診療として推奨できる治療とはなり  
えない。2nd TUR 後に T0 であった患者に  
とっては、やはり BCG 膀注療法が標準治療と  
して推奨されることとなり、根拠なく無治療経  
過観察が行われつつある流れに歯止めをか  
けることができる。また、次のステップとして  
BCG 膀注療法よりさらに優れた補助療法を開  
発する展開につながる可能性が考えられる。  
いずれの結論となったとしても、High grade  
T1 膀胱癌患者に対する意義は大きい。

この考えに基づいて本年度は、(1)臨床  
試験プロトコールを完成させ、各施設での本  
試験を開始する(2)HG-T1 癌の臨床経過を  
検討することとした。

## B. 研究方法

研究 1 HG-T1 筋層非浸潤癌の 2nd TUR  
後の治療に関するランダム化比較臨床試  
験

本臨床研究は日本臨床腫瘍研究グルー  
プ (JCOG) のデータセンター/運営事務局  
と各種委員会の支援と管理を受け JCOG  
泌尿器科腫瘍グループが実施する。

HG-T1 筋層非浸潤癌患者を一次登録後、  
2nd TUR を実施する。切除標本に癌が認め  
られなかった (T0) 患者を二次登録し補助  
治療として BCG 膀注を実施する群 (BCG  
膀注群) と、無治療経過観察群 (経過観察  
群) にランダム割付し、secondary endpoint  
は BCG 膀注群に対して経過観察群が有効  
性において非劣性であることを検証した。  
Primary endpoint は「T1 以上の膀胱内再  
発および遠隔転移がない生存期間」とし、  
Secondary endpoint は全生存期間、膀胱温  
存生存期間、無治療経過観察群の膀胱内  
非再発割合、無治療経過観察群の T2 膀  
胱癌非再発割合、および BCG 膀注療法の有  
害事象とする。

併せて、本邦においては 2nd TUR 後の  
経過そのものが十分に明らかでないため、

一次登録例全例について、二次登録ランダム化の有無にかかわらず、引き続いて実施された治療方法、生存期間、遠隔転移出現、膀胱全摘の有無、膀胱温存の場合の膀胱内再発と筋層浸潤出現を追跡調査する。

## 研究2 HG-T1 癌を含む筋層非浸潤癌の臨床経過の検討

以下の臨床研究を行った。

- 1) 筋層非浸潤癌に対するBCG膀胱内注入療法における維持療法の有用性の検討
- 2) TUR後の膀胱内再発などの臨床経過を予測する因子の検討
- 3) 膀胱薬剤の効果増強に関する検討
- 4) EUA guidelineの本邦症例への適応の妥当性の検討

## C. 研究結果

### 1) 研究1 臨床試験

実際の臨床試験計画は以下の通りである(図1)。初回TURでHG-T1であり、本試験に同意の得られた患者を一次登録し、初回TURから8週以内に2nd TURを実施する。2nd TURでT0と診断され、術後の2回の尿細胞診がいずれもclass II以下であった患者を二次登録し、BCG膀胱注群と経過観察群のいずれかにランダム割付を行う。BCG膀胱注群ではBCGの膀胱注を2nd TURから2週目以降8週以内に開始し、週1回で8回行う。経過観察群では経過観察のみを行う。両群とも登録後3年間は3か月ごとの膀胱鏡および尿細胞診検査を行う。膀胱鏡で明らかな再発がなく、尿細胞診でclass II以下の場合経過観察を継続する。上部尿路の検索は、試験期間中は1年に1回実施する。

膀胱内再発は以下のように定義する。

- ・膀胱鏡での再発が確認された場合。
- ・膀胱鏡では明らかな再発の所見はないが、自排尿の尿細胞診でclass III以上であり膀胱粘膜のランダム生検により病理組織学的に癌の再発(上皮内癌)が確認された場合。

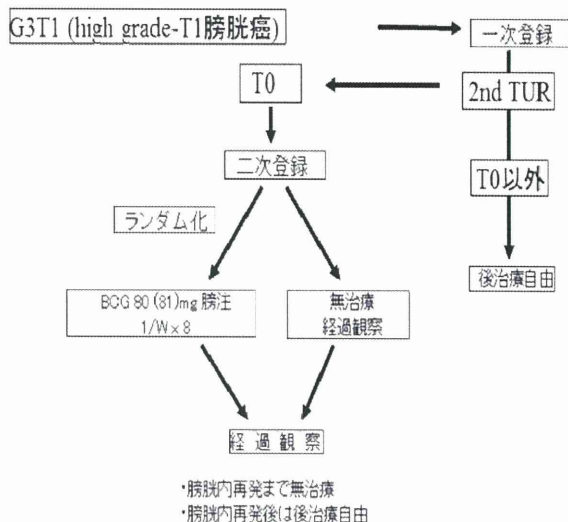


図1 臨床試験の治療プロトコール

### 【統計学的考察と症例集積見込み】

ランダム割付は、施設、初発あるいは再発、を調整因子とする最小化法にて行う。

Primary endpointである「T1以上の膀胱内再発および遠隔転移がない生存期間」の3年の割合を80%と仮定し、無治療経過観察群の非劣性の許容域を10%(ハザード比で1.6に相当)、 $\alpha$ 片側5%、検出力70%、登録期間5年間、追跡期間3年とすると、Shoenfeld and Richterの方法による二次登録ランダム化に必要な患者数は1群129例、両群計258例となる。参加38施設における年間適格患者数は260例と推測され、このうち半数で同意が得られるとすると一時登録患者数は年間130例となる。

2nd TURでT0となる患者の割合を50%と推測し、90%で二次登録可能とすると年間58例の二次登録患者が見込まれる。5年間では一時登録患者650例以上、二次登録患者290例の登録が見込まれることになり、試験計画上の登録数が得られると思われる。JCOG泌尿器腫瘍グループでの調査では31施設でHG-T1症例が年間計348例あり、年間60-70例以上の登録が見込まれ、5年間での集積が可能と思われる。

### (倫理面への配慮)

本臨床試験では以下のような倫理面へ

の配慮を行っている。

本試験はヘルシンキ宣言および「臨床研究に関する倫理指針」(平成20年厚生労働省告示第415号)に従って実施される。

患者登録に先立って、担当医は医療機関のIRBあるいは倫理審査委員会などによる承認が得られた説明文書を患者本人に渡し、内容を詳しく説明する。試験についての説明を行った後は、十分に考える時間を設け、患者が試験の内容をよく理解したことを確認した上で、試験への参加について依頼し、文書で同意を取得する。

個人情報の管理は厳重に行う。JCOGは、個人情報および診療情報などのプライバシーに関する情報は個人の人格尊重の理念の下、厳重に保護され慎重に取り扱われるべきものと認識し、「JCOG プライバシーポリシー」を定め、万全な管理対策を講じ、プライバシー保護に努めている。本研究でもこのプライバシーポリシーを遵守する他、個人情報の保護に関する法律(平成15年5月30日法律第57号、最終改正:平成15年7月16日法律第119号)・ヘルシンキ宣言(日本医師会訳)・臨床研究に関する倫理指針(平成15年7月30日制定、平成16年12月28日全部改正、平成20年7月31日全部改正、厚生労働省告示第415号)にも従う。

臨床試験のプロトコールがJCOG(日本臨床腫瘍研究グループ)運営委員会で平成23年7月に最終的に承認された。この承認を受け参加施設での倫理委員会などに試験実施の申請を行い、現時点で32施設(現在の参加施設数38施設)の承認を受けた。各施設での承認後、適格症例の登録を開始し、これまでに一時登録10例、二次登録2例が登録されている。

## 2) 研究2 HG-T1 癌の臨床研究

### 1) 筋層非浸潤癌に対するBCG膀胱注療法における維持療法の有用性の検討

(Hinotsu et al. BJU International, 2011; 102: 187)

BCG膀胱注療法における18か月間の維持

療法の臨床的な有用性を検討した。筋層非浸潤癌のTUR後に①BCG膀胱注+維持療法施行、②BCG膀胱注のみ(維持療法なし)、③epirubicin(EPI)膀胱注のみ、の3群に無作為化し、再発率を検討した。その結果、①+②のBCG膀胱注群と③のEPI注入群とでは前者の非再発率が明らかに高かった(図2の上段)。一方、BCG維持療法の有無による①と②の非再発率の比較では、明らかに維持療法群のそれが高かった(図2の下段)。

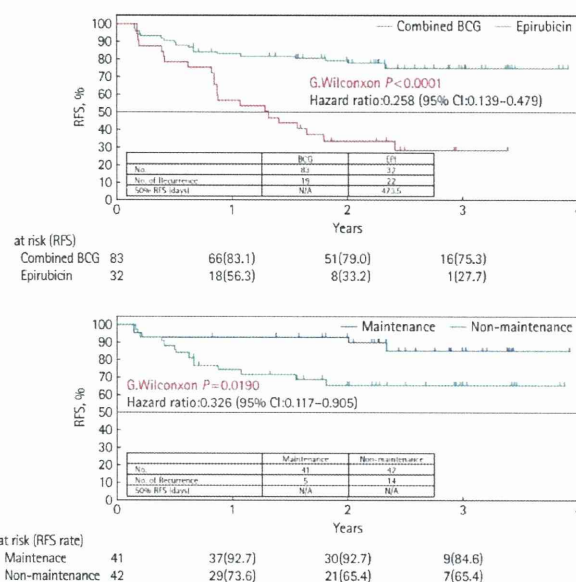


図2 BCG膀胱注+維持療法群、BCG膀胱注(維持療法なし)群、epirubicin膀胱注群における非再発率の比較

なお、18か月まで予定の注入を完遂できたのは41.7%であった。

### 2) TUR後の膀胱内再発などの臨床経過を予測する因子の検討

(Ding et al, Int J Urol, 2011;18:432)

細胞分裂とその機能維持に関与するEg5の発現と筋層非浸潤膀胱癌細胞の臨床経過との関連と検討した。163例の筋層非浸潤膀胱癌でEg5の免疫染色を検討したところ、全体の52.8%で強染色性が認められた。Eg5の免疫染色性と膀胱内再発との関連を見たところ、弱染色性の症例のほうが強染色性の症例より明らかに非再発率が

高いことが判明した (図3)。また、多変量解析においても、Eg5 の免疫染色性は異型度とともに膀胱内再発に關与する有意な因子として同定された。一方、筋層浸潤などへの進展に關しては Eg5 の免疫性は有意な因子とは同定されなかった。

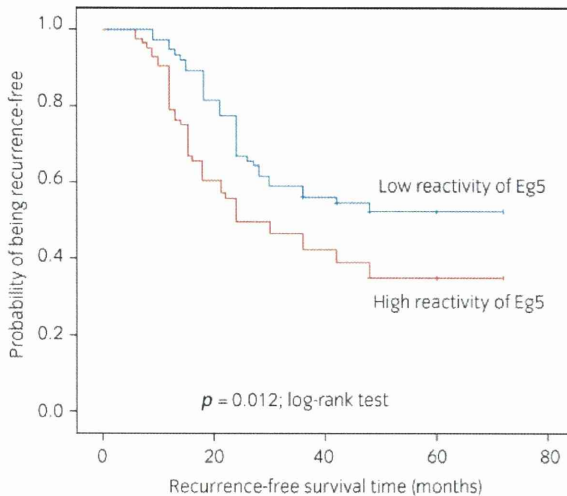


図3 Eg-5 の免疫染色性と膀胱内非再発率

### 3)膀胱内注入薬剤の効果増強に關する検討 (Maeda et al, J Urol, 2011;185:802)

膀胱内に注入した mitomycin C (MMC) の効果が尿の pH に左右されることから、最適な pH の検討を行った。

130 例の筋層非浸潤膀胱癌の MMC 膀胱注前の尿 pH を測定し、膀胱内再発との関連を検討した。尿の pH が 5.2-5.5 前後を基準にするとそれよりも高いあるいは低い pH が膀胱内再発に關与する結果が得られた (図4-1、-2)

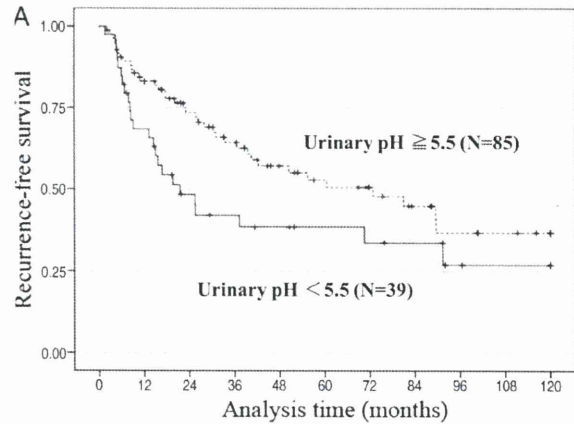


図4-1 尿 pH と膀胱内非再発率

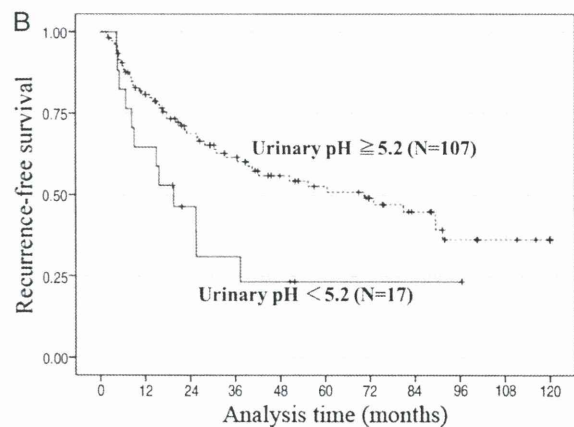


図4-2 尿 pH と膀胱内非再発率

各種因子を含めた多変量解析においても尿の pH は腫瘍数と並んで膀胱内再発に關連する有意な因子として同定された。

### 4) EAU guideline の本邦症例への適応の妥当性の検討

European Association of Urology (EAU) の筋層非浸潤膀胱癌の再発予測リスク分類が本邦の症例にも適応できるのかを検討した。592 例の筋層非浸潤膀胱癌症例に EAU のリスク分類を当てはめ、再発率との関連を見た。EAU のリスク分類は本邦の症例には直接的には適応し難い点があったが、intermediate risk 群を low risk と high risk とに分ける分類は妥当であった。



## D. 考案

### 1) 研究 1 臨床試験

筋層浸潤性膀胱癌に対しては膀胱全摘除術、上皮内癌以外の筋層非浸潤性膀胱癌に対しては内視鏡手術(経尿道的膀胱腫瘍切除術: TURBT)が標準治療であった。ただし、粘膜上皮結合織に浸潤する T1 に関しては注意が必要で、ほとんどが high grade で進展のリスクが高い腫瘍である。High grade T1 膀胱癌に対して初回 TURBT 後に経過観察を行った場合、再発および進展割合はともに 80%前後であるが、初回 TURBT 後に BCG 膀胱療法を施行した場合は、それぞれ 30-50%および 15-20%程度に抑えられるとされている。一方、high grade T1 膀胱癌に対して TURBT 後に初回病変部の周囲および癒痕底部を広く切除すると(2nd TUR)、30-60%に腫瘍が残存し、数%-10%に筋層浸潤を認めるとされ、現在では high grade T1 膀胱癌に対する 2nd TUR は標準治療となっている。2nd TUR で筋層非浸潤癌が認められた場合の BCG 膀胱注には異存のないところであるが、2nd TUR 後に残存腫瘍がない場合(T0)にも副作用の多い BCG 膀胱注が必要かについては異論のあるところである。そこで JCOG1019 では、BCG 膀胱注と比較して無治療経過観察で再発が増えないかどうかを検証することを計画した。

症例登録が開始された現在、本試験における問題点を解決するために、速やかな症例集積を図る必要がある。

### 2) 研究 2 HG-T1 癌の臨床研究

#### 1) 筋層非浸潤癌に対する BCG 膀胱内注入療法における維持療法の有用性の検討

BCG 膀胱療法では長期にわたる維持療法を行った方が再発を抑制できることが海外の報告で示されてきた。今回の検討はこの点に関するわが国で初めての報告である。今回の結果はこれまでの海外での結果と符合すると思われる。予定された維持療法の回数が完遂できた症例の割合は必ずしも高くなかったが、これはこれまでの海外での報告も指摘されているところである。維持療法にお

ける最適な BCG の投与量、回数、期間についてはさらに検討が必要であろう。

#### 2) TUR 後の膀胱内再発などの臨床経過を予測する因子の検討

TUR 後の膀胱内再発を予測する因子の検討はこれまでも行われてきている。われわれのグループからも昨年は膀胱癌細胞における integrin の発現、尿剥離細胞における FGFR3 の変異が膀胱癌の再発を予測あるいは診断する指標になることを明らかにした。今回検討した Eg5 は細胞分裂の初期の 2 極性紡錘体形成あるいはその維持に関与している。したがって、細胞増殖のマーカーとして理解されている。しかし、これまで膀胱癌における検討は乏しかったが、今回の検討ではこの染色性が、膀胱癌の膀胱内再発を予測する因子となる可能性が示された。

#### 3) 膀胱内注入薬剤の効果増強に関する検討

MMC は長年にわたり TUR 後の再発予防の膀胱抗癌剤として用いられてきた。また、その臨床効果も明らかになっている。最近、この薬剤の効果が尿の pH によって左右される可能性が示唆されるに至り、今回の検討が企画された。今回の結果からは、MMC 膀胱注の効果を最大限に引き出すためには、少なくとも尿の pH は 5.5 以上にする必要性が示された。

#### 4) EAU guideline の本邦症例への適応の妥当性の検討

筋層非浸潤膀胱癌の再発あるいは進展を予測するリスク分類は、これまでもいくつか提唱されている。EAU guideline によるリスク分類はその中でも多数例の検討結果に基づいた妥当性のあるリスク分類であるされている。ただし、医療環境の異なるわが国の膀胱癌患者に適応できるかは定かではなかった。本検討では、本邦の患者をこのリスク分類で分類するには多少問題があることが示された。この分類で low risk あるいは high risk とされる割合が極端に少なく、大多数が intermediate risk に分類されるという大きな

欠点があった。この intermediate risk をさらに low risk と high risk に細分化し分類するとそれぞれ妥当な再発率になることが示され、この細分化が適切なものであることが判明した。

#### E. 結論

- 1) HG-T1 筋層非浸潤癌の 2nd TUR 後の治療に関するランダム化比較臨床試験のプロトコールを作成し、JCOG 運営委員会からの承認を得た。各施設での倫理委員会で本試験開始の承認を得た後に症例登録が開始されている。
- 2) HG-T1 癌の臨床研究を行い以下の結果を得た。
  - ① 筋層非浸潤癌に対する BCG 膀胱内注入療法では、維持療法の有用性が示された。
  - ② TURBT 後の膀胱内再発などの臨床経過を予測する因子 (Eg-5) が同定された。
  - ③ MMC 膀胱注の効果を最大限に引き出すためには、少なくとも尿の pH は 5.5 以上にする必要性が示された。
  - ④ EAU のリスク分類は本邦の症例には直接的には適応し難い点があったが、intermediate risk 群を low risk と high risk に分ける分類は妥当であった。

#### F. 健康危険情報

なし

#### G. 研究発表

##### 1. 論文発表

- 1) Hinotsu S, Akaza H, Naito S, Ozono S, Sumiyoshi Y, Noguchi S, Yamaguchi A, Nagamori S, Terai A, Nasu Y, Kume H, Tomita Y, et al. Maintenance therapy with bacillus Calmette-Guerin Connaught strain clearly prolongs recurrence-free survival following

transurethral resection of bladder tumor for non-muscle-invasive bladder cancer. *BJU International*, 2011; 108: 187-193.

- 2) Ding S, Xing N, Lu J, Nishizawa K, Liu S, Yuan X, Qin Y, Liu Y, Ogawa O, Nishiyama H. Overexpression of Eg5 predicts unfavorable prognosis in non- muscle invasive bladder urothelial carcinoma. *Int J Urol*, 2011; 18: 432-438.
- 3) Maeda T, Kikuchi E, Matsumoto K, Miyajima A, Oya M. Urinary pH is highly associated with tumor recurrence during intravesical mitomycin C therapy for nonmuscle invasive bladder tumor. *J Urol*, 2011; 185: 802-806.
- 4) Sakano S, Matsuyama H, et al. Risk group stratification to predict recurrence after transurethral resection in Japanese patients with stage Ta and T1 bladder tumours: validation study on the European Association of Urology guidelines. *BJU International*, 2011; 107: 1598-1604.
- 5) Yuge K, Kikuchi E, Matsumoto K, Takada T, Miyajima A, Oya M. Could patient age influence tumor recurrence rate in non-muscle-invasive bladder cancer patients treated with BCG immunotherapy. *Jpn J Clin Oncol*, 2011; 41: 565-570.
- 6) Nishiyama N, Arai E, Nagashio R, Fujimoto H, Hosoda F, Shibata T, Tsukamoto T, Yokoi S, Imoto I, Inazawa J, Kanai Y. Copy number alterations in urothelial carcinomas: their clinicopathological significance and correlation with DNA methylation alterations. *Carcinogenesis*,

- 2011; 32: 462-469.
- 7) Kitamura H, Taguchi K, Kunishima Y, Yanase M, Takahashi A, shigyo M, Tanaka t, Mutoh M, Fukuta F, Masumori N, Tsukamoto T. Paclitaxel, ifosmide, and nedaplatin as second-line treatment for patients with metastatic urothelial carcinoma: A phse II study of the SUOC group. *Cancer Sci*, 2011; 102: 1171-1175.
- 8) Tsuruta H, Inoue T, Narita S, Horikawa Y, Saito M, Obara T, Numakura K, Maita S, Satoh S, Tsuchiya N, Habuchi T. Combination therapy consisting of gemcitabine, carboplatin, and docetaxel as an active treatment for advanced urothelial carcinoma. *Int J Clin Oncol*, 2011; 16: 533-538.
- 9) Ikeda M, Matsumoto K, Tabata K, Minamida S, Fujita T, Satoh T, Iwamura M, Baba S. Combination of gemcitabine and paclitaxel is a favorable option for patients with advanced or metastatic urothelial carcinoma previously treated with cisplatin-based chemotherapy. *Jpn J Clin Oncol*, 2011; 41: 1214-1220.
- 10) Mitsui Y, Yasumoto H, Arichi N, Honda S, Shiina H, Igawa M. Current chemotherapeutic stratigies against bladder cancer. In *Urol Nephrol*, 2011; in press. DOI 10.1007/s11255-011-0009-8.
- 11) Yamamoto H, Sutoh M, Hatakeyama S, Hashimoto Y, Yoneyama T, Koike T, Saitoh H, Yamaya K, Funyuu T, Nakamura T, Ohyama C, Tsuboi S. Requirement for FBP17 in invadopodia formation by invasive bladder tumor cells. *J Urol*, 2011; 185: 1930-1938.
- 12) 坂本佑子、西岡淳二、野間 桂、安田和成、中谷 中、木瀬英明、杉村芳樹、

登 勉. 尿中剥離細胞 survivin mRNA 測定による膀胱癌の診断. *臨床病理*, 2011; 59: 446-451.

#### H. 知的財産権の出願・登録状況

1. 特許取得  
な し
2. 実用新案登録  
な し
3. その他  
な し

## Ⅱ. 研究成果の刊行に関する一覧表

## 研究成果の刊行に関する一覧表

### 書籍

著者氏名	論文タイトル名	書籍全体の編集者名	書籍名	出版社名	出版地	出版年	ページ
		な			し		

### 雑誌

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻名	ページ	出版年
Hinotsu S, Akaza H, <u>Naito S</u> , <u>Ozono S</u> , Sumiyoshi Y, Noguchi S, <u>Yamaguchi A</u> , Nagamori S, Yeraï A, Nasu Y, Kume H, <u>Tomita Y</u> , et al.	Maintenance therapy with bacillus Calmette-Guerin Connaught strain clearly prolongs recurrence-free survival following transurethral resection of bladder tumour for non-muscle-invasive bladder cancer	BJU Int	108	187-195	2010
Ding S, ing N, Lu J, Zhang H, Nishizawa K, Liu S, Yuan X, Qin Y, Liu Y, <u>Ogawa S</u> and Nishiyama H	Overexpression of Eg5 predicts unfavorable prognosis in non-muscle invasive bladder urothelial carcinoma	Int J Urol	18	432-438	2011
Maeda T, Kikuchi E, Matsumoto K, Miyajima A and <u>Oya M</u>	Urinary pH is highly associated with tumor recurrence during intravesical mitomycin C therapy for nonmuscle invasive bladder tumor	J Urol	185	802-806	2011
<u>Takai K</u> , et al.	Risk group stratification to predict recurrence after transurethral resection in Japanese patients with stage Ta and T1 bladder tumours: validation study on the European Association of Urology Guidelines	BJU Int	107	1598-1604	2010
Yuge K, Kikuchi E, Matsumoto K, Takeda T, Miyajima A and <u>Oya M</u>	Could patient age influence tumor recurrence rate in non-muscle-invasive bladder cancer patients treated with BCG immunotherapy?	Jpn J Clin Oncol	41	565-570	2011

Nishiyama N, Arai E, Nagashio R, <u>Fujimoto H</u> , Hosoda F, Shibata T, <u>Tsukamoto T</u> , et al.	Copy number alterations in urothelial carcinomas: their clinicopathological significance and correlation with DNA methylation alterations	Carcinogenesis	32	462-469	2011
<u>Kitamura H</u> , Taguchi K, Kunishima Y, Yanase M, Takahashi A, Shigyo M, Tanaka T, Mutoh M, Fukuta F, Masumori N, <u>Tsukamoto T</u>	Paclitaxel, ifosfamide, and nedaplatin as second-line treatment for patients with metastatic urothelial carcinoma: A phase II study of the SUOC group	Cancer Sci	102	1171-1175	2011
Tsuruta H, Inoue T, Narita S, Horikawa Y, Saito M, Obara T, Numakura K, Maita S, Saito S, Tsuchiya N, <u>Habuchi T</u>					
Ikeda M, Matusmoto K, Tabata K, Minamida S, Fujita T, Satoh T, Iwamura M, <u>Baba S</u>	Combination of gemcitabine and paclitaxel is a favorable option for patients with advanced or metastatic urothelial carcinoma previously treated with cisplatin-based chemotherapy	Jpn J Clin Oncol	41	1214-1220	2011
Mitsui Y, Yasumoto H, Arichi N, Honda S, Shiina H, <u>Igawa M</u>	Current chemotherapeutic strategies against bladder cancer	Int Urol Nephrol	In press	DOI 10.1007/s11255-011-0009-8	2011
Yamamoto H, Sutoh M, Hatakeyama S, Hashimoto Y, Yoneyama T, Koie T, Saitoh H, Yamaya K, Funiyu T, Nakamura T, <u>Oyama C</u> , et al	Requirement for FBP17 in invadopodia formation by invasive bladder tumor cells	J Urol	185	1930-1938	2011
坂本佑子、西岡淳二、野間桂、安田一成、中谷中、木瀬英明、 <u>杉村芳樹</u> 他	尿中剥離細胞 survivin mRNA 測定による膀胱癌の診断	臨床病理	59	446-451	2011

### Ⅲ. 研究成果の刊行物・別刷

# Maintenance therapy with bacillus Calmette-Guérin Connaught strain clearly prolongs recurrence-free survival following transurethral resection of bladder tumour for non-muscle-invasive bladder cancer

Shiro Hinotsu<sup>1</sup>, Hideyuki Akaza<sup>2</sup>, Seiji Naito<sup>3</sup>, Seiichiro Ozono<sup>4</sup>, Yoshiteru Sumiyoshi<sup>5</sup>, Sumio Noguchi<sup>6</sup>, Akito Yamaguchi<sup>7</sup>, Satoshi Nagamori<sup>8</sup>, Akito Terai<sup>9</sup>, Yasutomo Nasu<sup>10</sup>, Haruki Kume<sup>11</sup>, Yoshihiko Tomita<sup>12</sup>, Yoshinori Tanaka<sup>13</sup>, Shoji Samma<sup>14</sup>, Hirotsugu Uemura<sup>15</sup>, Hirofumi Koga<sup>7</sup> and Tomoyasu Tsushima<sup>16</sup>

<sup>1</sup>Kyoto University, Kyoto, <sup>2</sup>Research Centre for Advanced Science and Technology The University of Tokyo, Tokyo, <sup>3</sup>Kyushu University Hospital, Fukuoka, <sup>4</sup>Hamamatsu University School of Medicine, University Hospital, Hamamatsu, <sup>5</sup>National Hospital Organization Shikoku Cancer Centre, Matsuyama, <sup>6</sup>Yokosuka Kyouzai Hospital, Yokosuka, <sup>7</sup>Harasanshin Hospital, Fukuoka, <sup>8</sup>National Hospital Organization Hokkaido Cancer Centre, Sapporo, <sup>9</sup>Kurashiki Central Hospital, Kurashiki, <sup>10</sup>Okayama University Hospital, Okayama, <sup>11</sup>The University of Tokyo Hospital, Tokyo, <sup>12</sup>Yamagata University Hospital, Yamagata, <sup>13</sup>Japan Red Cross Musashino Hospital, Musashino, <sup>14</sup>Nara Prefectural Nara Hospital, Nara, <sup>15</sup>Kinki University Hospital, Osaka, and <sup>16</sup>Okayama Medical Centre, Okayama, Japan

Accepted for publication 21 July 2010

Study Type – Therapy (RCT)  
 Level of Evidence 1b

## OBJECTIVE

- To confirm the recurrence-preventing efficacy and safety of 18-month bacillus Calmette-Guérin (BCG) maintenance therapy for non-muscle-invasive bladder cancer.

## PATIENTS AND METHODS

- The enrolled patients had been diagnosed with recurrent or multiple non-muscle-invasive bladder cancer (stage Ta or T1) after complete transurethral resection of bladder tumours (TURBT).
- The patients were randomized into three treatment groups: a maintenance group (BCG, 81 mg, intravesically instilled once

weekly for 6 weeks as induction therapy, followed by three once-weekly instillations at 3, 6, 12 and 18 months after initiation of the induction therapy), a non-maintenance group (BCG, 81 mg, intravesically instilled once weekly for 6 weeks) and an epirubicin group (epirubicin, 40 mg, intravesically instilled nine times). The primary endpoint was recurrence-free survival (RFS).

## RESULTS

- Efficacy analysis was performed for 115 of the full-analysis-set population of 116 eligible patients, including 41 maintenance group patients, 42 non-maintenance group patients and 32 epirubicin group patients.
- At the 2-year median point of the overall actual follow-up period, the final cumulative RFS rates in the maintenance, non-

maintenance and epirubicin groups were 84.6%, 65.4% and 27.7%, respectively.

- The RFS following TURBT was significantly prolonged in the maintenance group compared with the non-maintenance group (generalized Wilcoxon test,  $P = 0.0190$ ).

## CONCLUSION

- BCG maintenance therapy significantly prolonged the post-TURBT RFS compared with BCG induction therapy alone or epirubicin intravesical therapy.

## KEYWORDS

bacillus Calmette-Guérin, maintenance therapy, non-muscle-invasive bladder cancer, intravesical therapy, transurethral resection, prevention of recurrence

## INTRODUCTION

BCG intravesical instillation is the most effective immunotherapy for intermediate and high-risk non-muscle-invasive bladder cancer (NMIBC) [1–7]. Lamm *et al.* [1] reported

in the Southwest Oncology Group (SWOG) 8507 study that 3-year BCG maintenance therapy markedly prolonged the recurrence-free survival (RFS) and time to disease progression in comparison with the conventional 6-week induction therapy. Since

that report, other randomized, comparative clinical studies have been carried out, but they used different treatment regimens and were unable to verify the efficacy of BCG maintenance therapy [8–10]. To date, the SWOG 8507 study has been the only report to



clearly demonstrate the efficacy of BCG maintenance therapy by means of a randomized comparative clinical trial. In consideration of the present situation, Herr [11] recently argued that we have not yet generated sufficient evidence to support the efficacy of BCG maintenance therapy for bladder cancer.

In the SWOG 8507 study, stratified analysis of the efficacy of BCG maintenance therapy in preventing disease recurrence in the study, which enrolled patients with recurrent or multiple stage Ta or T1 NMIBC and patients with carcinoma *in situ*, showed that the efficacy was most striking in patients with stage Ta and T1 disease [1]. However, that study was not controlled by inclusion of either a transurethral resection of bladder tumour (TURBT) monotherapy group or an anti-cancer drug instillation group. In addition, it was reported that the maintenance therapy had to be discontinued in many patients because of exacerbation of drug-related adverse events (AEs) and that only 16% of the patients were able to complete the full treatment schedule covering 36 months [1]. With regard to clinical research performed in Japan, the Japanese Urological Cancer Research Group carried out a combined analysis and reported that recurrence manifested within 500 days of surgery in most patients with stage Ta or T1 bladder cancer [12].

The present clinical trial was designed to compare and confirm the recurrence-preventing efficacy of BCG Connaught strain maintenance therapy in patients with stage Ta or T1 bladder cancer. A randomized, comparative clinical study was designed that included three treatment groups: a BCG maintenance group, a non-maintenance group and an epirubicin (EPI) group as an active control. The duration of the BCG maintenance therapy was set at 18 months because that period was thought to present the greatest risk of disease recurrence [12] and would also make it possible to achieve a certain level of treatment compliance.

## PATIENTS AND METHODS

The protocol for this clinical trial was approved by the Institutional Review Board of each participating institution. In addition, the trial was initiated only after having obtained written informed consent from each of the

FIG. 1. Study design. \*Patients who received three or fewer intravesical instillations during the induction therapy were not to be advanced to the maintenance therapy. \*\*Even in the case that each instillation cycle in the induction or maintenance therapy could not be completed because of local bladder symptoms or systemic symptoms following an instillation, it was considered acceptable to carry out the maintenance therapy provided that the symptoms resolved before starting the next cycle of maintenance therapy.



enrolled patients, and it was conducted in accordance with good clinical practice [13].

Patients who had been diagnosed with recurrent or multiple tumours of bladder cancer, had undergone excision of all of their tumours by TURBT, and were confirmed to have stage Ta or T1 transitional cell carcinoma of the bladder by histopathological analyses were included in this trial if they fell into any of the following three categories: (a) the presence of at least three bladder tumours at the time of TURBT (b) the present recurrence is at least the third such event or (c) the present recurrence was diagnosed within 12 months from the date of previous TURBT for the NMIBC.

The patients satisfied all of the following inclusion criteria: age between 20 and 79 years; no history of intravesical instillation of BCG or an anthracycline anti-tumour drug within the 12-month period following the day on which TURBT was performed; one course of BCG treatment that had been performed more than 12 months earlier was permitted; for patients who had been intravesically administered an anti-cancer drug such as mitomycin C or cytarabine or had received an oral antimetabolite, a washout period of at least 4 weeks was required, but administration of other anti-cancer treatments after the present TURBT was not permitted; white blood cell count  $3300/\text{mm}^3$  to  $10\,000/\text{mm}^3$ ; platelet count  $\geq 10 \times 10^4/\text{mm}^3$ ; haemoglobin:  $\geq 9.5$  g/dL; aspartate and alanine aminotransferases

no more than double the upper limit of normal for the performing institution; serum total bilirubin  $\leq 2$  mg/dL; serum creatinine  $\leq 1.5$  mg/dL; and Eastern Cooperative Oncology Group performance status 0–2.

In addition, patients were excluded from this trial if they met any of the following exclusion criteria: presence of carcinoma *in situ* lesion in the bladder; stage T2 or higher muscle-invasive bladder cancer, or a history thereof; presence of a malignant tumour of the upper urinary tract or the urethra as a complication, or a history thereof; a history of intravenous administration of an anti-cancer agent or intra-arterial chemotherapy for bladder cancer, or a history of radiation therapy; currently being administered such drug therapies as an immunosuppressive dose of a steroid; congenital or acquired immunodeficiency; active double cancers; showing a strongly positive tuberculin reaction; active tuberculosis or currently undergoing treatment with anti-tubercular drugs; serious bacterial infections of the urinary tract or, in the 4 weeks before registration for this trial, a serious viral or bacterial infection; a history of serious hypersensitivity or having some other serious complication; presence of a contracted bladder; female patients who are lactating or may be pregnant; or other patients whom the investigator considers to be inappropriate for inclusion in the study.

Figure 1 shows the study design. Patients who had undergone excision of all of their bladder

tumours by TURBT were registered with the Central Registration Centre. The centre then randomly allocated them to three treatment groups: a BCG maintenance group (hereinafter, 'maintenance group'), a BCG induction monotherapy group (hereinafter, 'non-maintenance group') and an EPI group.

The allocation was performed by a minimization method [14] that employed the main background factors (primary and multiple tumours, recurrent and solitary tumours, and recurrent and multiple tumours; whether or not BCG intravesical instillation had been performed previously; whether or not anthracycline anti-tumour drug intravesical instillation had been performed previously; the institution) as allocation factors.

Treatment of each patient was to be started no later than within 1 month following TURBT. For the patients in the non-maintenance group, 81 mg of the BCG Connaught strain (ImmuCyst®; manufactured by Sanofi Pasteur Ltd., Toronto, Canada) was first suspended in 3 mL diluent, followed by dilution with 40 mL physiological saline. That suspension was then instilled into the bladder via a urethral catheter, and the patient was instructed to endeavour to retain it for 2 h, and only then to urinate. This intravesical instillation procedure was to be performed once weekly, for a total of six treatments. For the maintenance group, the 6-week induction therapy (i.e. the above BCG instillation protocol) was performed first, and then maintenance therapy was carried out by performing additional BCG intravesical instillations according to a schedule of once weekly for 3 weeks, at each of 3, 6, 12 and 18 months from the date when the induction therapy had been started. EPI (Farmorubicin®; Pfizer Japan, Tokyo, Japan), 40 mg, was dissolved in 40 mL physiological saline and instilled into the bladder. The patient was to retain that solution for 1–2 h and then urinate. This EPI intravesical instillation was performed twice at a 1-week interval and then seven times at 2-week intervals. This administration regimen was adopted from that reported by the Japanese Urological Cancer Research Group for a series of clinical studies [15–17] and which had yielded good results [17].

Efficacy of the treatment regimens was assessed on the basis of cystoscopy and urinary cytology findings. Patient follow up

was performed at 3-month intervals for the first 3 years, and then at 6-month intervals beginning from the 4th year. When tumour recurrence was suspected on the basis of the findings of cystoscopy and urinary cytology, confirmation was carried out by performing TURBT. The date of confirmation of recurrence or progression was defined as the earliest date on which the diagnosis had been made based on the findings of cystoscopy, urinary cytology or some other diagnostic imaging technique.

Progression at the time of recurrence was defined as progression in the disease stage (i.e. progression to stage T2 or higher, metastasis, or appearance of tumours in the upper urinary tract or the urethra) or as exacerbation of the tumour grade.

For assessment of the safety of each of the treatment regimens, the severity of AEs was judged in accordance with the criteria stipulated in NCINational Cancer Institute-Common Toxicity Criteria, Version-2.0 [18].

The primary endpoint was the RFS from randomization and the secondary assessment endpoints were the progression rate at the time of first recurrence and the safety. The RFS was estimated by the Kaplan-Meier method. As the primary analyses, the study protocol called for two comparisons regarding the RFS. The first-step comparison was of the combined BCG group (the maintenance group plus the non-maintenance group) with the EPI group. Only if the result for the RFS was statistically superior for the combined BCG group compared with the EPI group was the second-step comparison performed, comprising a comparison of the maintenance group with the non-maintenance group. The treatment groups were compared using the generalized Wilcoxon test. The necessary number of patients in each treatment group was calculated for each comparison on the basis of assuming a registration period of 2.5 years, a study period of 4.5 years, an 80% power of the test and a 5% type one error. The expected 2-year recurrence-free rates for each group were estimated to be 85% for the maintenance group, 60% for the non-maintenance group and 45% for the EPI group, based on the earlier reported results [1,15–17]. Accordingly, the necessary numbers of patients were estimated to be 52 patients in the combined BCG group and 26 patients in the EPI group for the first-step

comparison, and 36 patients in each of the treatment groups for the second-step comparison. When consideration was given to the possibility of dropouts, the total target number of patients was set at 110, consisting of 40 patients in each of the maintenance and non-maintenance groups and 30 patients in the EPI group. For unequal treatment allocation, the biased-coin minimization method [19] was used in the allocation programme. Smoothed hazards analysis [7,12,20] was applied to estimate the hazard of recurrence in each of the treatment groups.

There had initially been no plan to perform an interim test for significant differences during the course of this trial. However, as the trial progressed, it became evident that there were more recurrent cases in the EPI group than had been expected at the start. This raised the question of whether, from an ethical standpoint, the trial should be terminated earlier than scheduled. To address this issue, the Independent Efficacy and Safety Assessment Committee for this trial recommended revising the analytical plans of the study. As a result, new conditions for termination of the trial were established, and it was decided to perform interim data analyses to determine the advisability of early termination. The date of cut-off for interim data analyses was set as the last day of August 2008, which was 4 years from the date of registration of the first patient in the trial instead of the initially planned 4.5 years. The main statistical test was the generalized Wilcoxon test, with a *P* value of 0.035 indicating statistical significance, which was calculated using an  $\alpha$  consumption function that permitted adjustment for the type one error for the study as a whole.

## RESULTS

Figure 2 explains the grouping of the patients in this clinical trial. A total of 120 patients were enrolled in the trial at 37 participating institutions between August 2004 and the end of December 2006. Following registration and before the start of treatment, four patients were excluded. The enrolled patients were randomly allocated to the three treatment groups after registration, and a total of 116 patients were started on their respective treatments. One of the patients in the maintenance group retracted consent and was excluded from the efficacy analysis.

Hence, the 'full analysis set' analytical population numbered 115 patients in total.

Analysis of the per protocol set analytical population was carried out as a secondary endpoint of analysis. The study protocol stipulated that, for a maintenance group patient to be included in the per protocol set analysis, it was necessary for the patient to have been administered at least one BCG intravesical instillation as maintenance therapy.

Table 1 presents the data on the background characteristics of the FAS population.

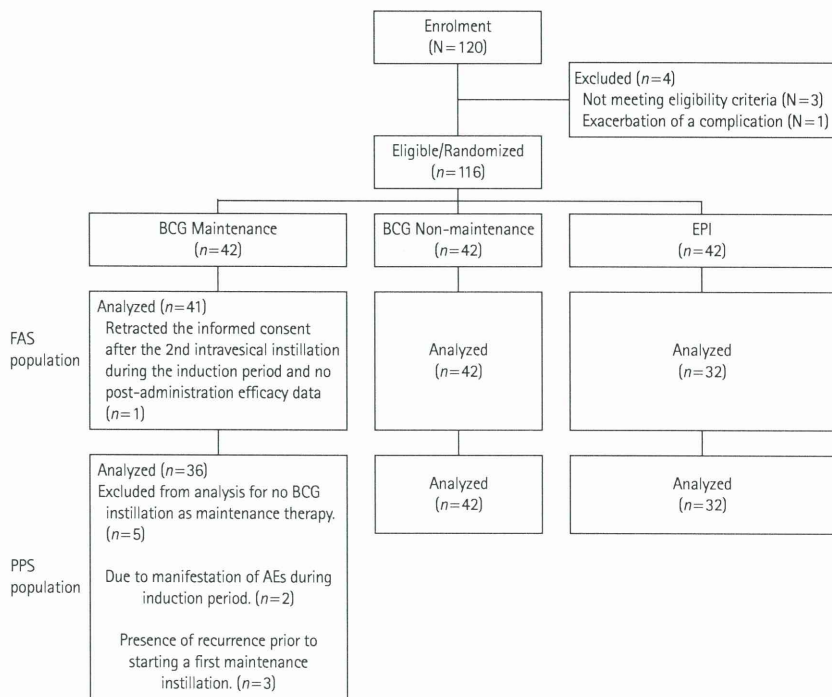
Figure 3 shows, the respective RFS plots for the combined BCG group and the EPI group, and for the maintenance group and the non-maintenance group.

In the first step analysis, the generalized Wilcoxon test showed that the RFS was significantly prolonged in the combined BCG group compared with the EPI group ( $P < 0.0001$ ). Accordingly, comparison of the RFS between the maintenance group and the non-maintenance group was carried out as the second step analysis. That analysis showed the RFS to be significantly prolonged in the maintenance group compared with the non-maintenance group (generalized Wilcoxon test:  $P = 0.0190$ ). This result for the main analyses satisfies the criterion for statistical significance that was stipulated for the interim analyses. For that reason, this result was considered to represent the final analysis, and the clinical trial was terminated early.

In the comparison of the per protocol set analytical population, only two of the 36 patients in the maintenance group experienced recurrence. That analysis also showed the RFS to be significantly prolonged in the maintenance group compared with the non-maintenance group (generalized Wilcoxon test:  $P = 0.0007$ ).

Figure 4 presents the results of smoothed hazards analysis of the recurrence in each of the treatment groups. In the EPI group, a high recurrence hazard continued for 2 years after TURBT, whereas in the non-maintenance group the recurrence hazard decreased from the half-year point onward. On the other hand, in the maintenance group, in addition to suppressing the initial hazard to about half of that in the non-

FIG. 2. Accounting of the patients; CONSORT diagram.



maintenance group, a low hazard was maintained for up to approximately 2 years after TURBT.

Table 2 presents the data on the numbers of patients in each of the treatment groups who showed progression at the time of first recurrence. The progression rates were compared between the combined BCG group and the EPI group and between the maintenance group and the EPI group. Fisher's exact test showed statistically significant differences in those comparisons ( $P = 0.0047$  and  $P = 0.0021$ , respectively). When the maintenance group and the non-maintenance group were then compared, no statistically significant difference was found (Fisher's exact test:  $P = 0.2410$ ). However, there were no cases of progression in the maintenance arm.

The incidence of treatment-related AEs was higher in the maintenance group than in the non-maintenance group (Table 3). However, all of these symptoms could be controlled by suspending the treatment or administering therapy such as an anti-inflammatory or analgesic. Even for the maintenance treatment cycle, at the

18-month point approximately 70% of the patients were able to be given at least one of the three planned instillations (Table 4).

The incidence of treatment-related AEs was clearly lower in the EPI group patients compared with in the BCG groups. Grade 3 or more severe treatment-related AEs consisted of gross haematuria (3.1%) and malaise (3.1%).

## DISCUSSION

The SWOG 8507 study did not include either a TURBT-only group or a chemotherapeutic drug instillation group. Our present study included an EPI group as an active control group. The design made it possible to clearly show the difference in efficacy among the three treatment groups. The 2-year RFS rate for the BCG maintenance group was 92.7%, which was markedly better than the rates of 65.4% for the non-maintenance group and 33.2% for the EPI group. Two-year RFS rates of approximately 80% and 60% were estimated for the maintenance group and the non-maintenance group in the SWOG 8507

study, respectively [1]. In addition, Saint *et al.* [21] carried out a clinical study that administered the BCG Connaught strain according to a 3-year maintenance schedule,

and they reported a 2-year RFS rate of 84.9%. Furthermore, van der Meijden *et al.* [22] reported an estimated 2-year RFS rate of 70% with maintenance therapy that employed the

BCG Tice strain. It is clear that the 92.7% 2-year RFS rate was reported in our study is significant and similar to the results in those earlier studies.

The SWOG 8507 study found that maintenance therapy significantly prolonged the period until disease progression (log rank test,  $P = 0.04$ ) [1]. In addition, Bohle and Bock [23] performed a meta-analysis of 2410 patients to compare the efficacy of BCG and mitomycin C in suppressing disease progression. They reported that administration of BCG maintenance therapy for at least 1 year resulted in significantly superior suppression of the risk of disease progression that was 34% greater than that with mitomycin C (OR = 0.66; 95% CI 0.47–0.94;  $P = 0.02$ ). Moreover, Sylvester *et al.* [24] carried out a meta-analysis of 4863 patients in which they compared the therapeutic results in a BCG group, a TURBT-only group and an anti-cancer drug group. They reported that the BCG group showed statistically significant suppression of disease progression (OR = 0.73; 95% CI 0.60–0.89;  $P = 0.001$ ). Also, when the analysis was performed for patients who received some form of BCG maintenance therapy for at least 1 year, striking efficacy was demonstrated (OR = 0.63; 95% CI 0.51–0.79;  $P = 0.00004$ ). In addition, a recent systematic review [25] by the Cochrane group concluded that BCG maintenance significantly reduced recurrence in patients with non-muscle-invasive bladder cancer. On the basis of these and other reports, the guidelines for treatment of bladder cancer all recommend that BCG maintenance therapy be continued for at least 1 year [26–31].

On the other hand, Herr [11] recently argued that there is insufficient evidence indicating that BCG maintenance therapy shows

TABLE 1 Patient background characteristics (full analysis set population)

Characteristic	BCG*	EPI	P value	M	Non-M	P value†
Stage						
pTa	58	24	0.6515	29	29	1.0000
pT1	25	8		12	13	
Age						
≤64	39	11	0.2944	17	22	0.3817
≥65	44	21		24	20	
Sex						
Male	73	31	0.2861	33	40	0.0485
Female	10	1		8	2	
Previous Anthracycline‡						
No	69	26	0.7895	33	36	0.5700
Yes	14	6		8	6	
Previous BCG‡						
No	77	29	0.7072	38	39	1.0000
Yes	6	3		3	3	
Grade						
G1	15	4	0.7541	5	10	0.3966
G2	53	21		29	24	
G3	15	7		7	8	
History/Multiplicity‡						
Recurrent/Multiple	41	15	0.7023	20	21	1.0000
Primary/Multiple	36	13		18	18	
Recurrent/Solitary	6	4		3	3	
EORTC Recurrence score						
Intermediate risk (1–9)	72	25	0.2637	36	36	1.0000
High risk (≥10)	11	7		5	6	

M, maintenance group; Non-M, non-maintenance group; EORTC, European Organization for the Research and Treatment of Cancer. \*Combination of the maintenance group and non-maintenance group; †Fisher's exact test; ‡Allocation factors: primary and multiple tumours, recurrent and solitary tumours, and recurrent and multiple tumours; previous history of BCG intravesical instillation; previous history of anthracycline intravesical; the institution.

TABLE 2 Numbers of patients showing progression at time of first recurrence (full analysis set)

	No. of patients	Patients with recurrence, n (%)	Patients with progression, n (%)	Nature of progression		
				Stage progression to ≥T2	Extracystic progression*	Exacerbation of tumour grade
Maintenance group	41	5 (12.2)	0 (0)	0	0	0
Non-maintenance group	42	14 (33.3)	3 (7.1)	0	2†	2†
Epirubicin group	32	22 (68.8)	7 (21.9)	1	2	4

\*Metastasis or tumour expression into upper urinary tract or urethra; †one of these patients is the same.