

국소 진행성 방광암에 대한 보조적 M-VAC (Methotrexate, Vinblastine, Doxorubicin and Cisplatin) 항암화학요법의 효과

개명대학교 의과대학 비뇨기과학교실

이병태 · 박철희 · 김천일

=Abstract=

Adjuvant M-VAC Chemotherapy in Locally Advanced Bladder Cancer

Byung Tae Lee, Choal Hee Park and Chun Il Kim

From the Department of Urology, Keimyung University, School of Medicine, Taegu, Korea

The efficacy of adjuvant chemotherapy in locally advanced bladder cancer is still debated. Between March 1986 and February 1995, we retrospectively reviewed 25 patients with invasive, pathological stage P3b, P4 or N1 and M0 transitional cell carcinoma of the bladder who were treated with radical cystectomy alone (control group), adjuvant M-VAC chemotherapy after the surgery.

The mean follow up period was 28 months. There were 13 patients in the control group and 12 in adjuvant chemotherapy group. The pathological stage distributions were P3b in 9 patients (5 in control group, 4 in chemotherapy group), P4 in 9 patients (5 in control group, 4 in chemotherapy group), N1 in 7 patients (3 in control group, 4 in chemotherapy group). Median survival times were 27 months in adjuvant chemotherapy group compared to 15 months in the control group, however they were not related statistically each other ($P>0.05$). The 2-year survival rates were 38% in control group, 70% in adjuvant chemotherapy group but they were not related statistically each other ($P>0.05$).

We are not able to confirm the efficacy of adjuvant M-VAC chemotherapy in locally advanced bladder cancer. However adjuvant chemotherapy seems to have some beneficial effect. Controlled prospective clinical trials with large number of patients would be needed to assess the real efficacy of adjuvant M-VAC chemotherapy.

Key Words: Adjuvant chemotherapy, Locally advanced bladder cancer.

서 론

최근 조기진단, 수술 숨기 및 수술 전후 치료 등의 개선으로 근육층에 국한된 침윤성 방광암 (P2, P3a)의 경우에는 생존율이 50% 이상으로 보고되고 있으나^{1,4} 국소 진행성 방광암 (P3b-PN1)의 예후는 여전히 불량하여 5년 생존율이 P3b의 경우 11-58%, P4의 경우 0-49%로 보고되고 있다^{2,5,9}. 더욱이 골반강내 방광 주위 림프절 침윤의 경우 5년 생존율이 0-36%로 보고되고 있다^{2,10,13}. 이

에 국소 진행성 방광암의 생존율을 높이기 위해 근치적 방광 적출술 전후에 선행화학요법이나 보조적 화학요법이 시행되고 있다. 저자들은 근치적 방광 적출술 또는 방광 부분 절제술 후 정확한 병기에 의한 국소 진행성 방광이행상피세포암에서 보조적 항암화학요법을 시행하여 수술 단독요법과의 생존율을 비교하여 보조적 항암화학요법의 유용성을 알아보려 하였다.

대상 및 방법

1986년 3월부터 1995년 2월까지 방광 이행상

피세포암으로 진단 받고 근치적 방광 적출술 또는 방광 부분 절제술을 시행 받은 환자 중 병리조직학적 검사로 확진되고 병력 확인 및 추적 관찰이 가능했던 국소 진행성 방광이행상피세포암(PT3b-PN1)환자 25명을 대상으로 하였다.

전체 25명 중 근치적 방광 적출술만을 시행 받은 환자는 13명이며 근치적 방광 적출술 또는 방광 부분 절제술 후 2주기 이상의 M-VAC 항암화학요법을 시행 받은 환자는 12명이었으며 전체 25명 중 방광 부분 절제술을 시행 받은 3명을 제외한 22명이 술전에 전신적 항암화학요법이나 방사선치료를 시행 받은 병력은 없었으며 방광 부분 절제술을 시행 받은 3명은 수술 도중 암세포의 이식을 예방하기 위한 목적으로 술전에 2,000 CGy의 방사선치료를 시행 받았으며 술후 모두 보조적 항암화학요법을 시행 받았다. 그리고 1주기 이하의 보조적 항암화학요법을 시행 받은 3명은 대상에서 제외하였다.

병력지를 통하여 치료방법, 병기에 따르는 생존율을 비교하였으며 병력지로 생존이 확인 안 된 환자는 우편 및 전화를 이용하여 생존여부를 확인하였다. 병기 분류는 TNM분류를 따랐으며 분화도 결정은 WHO분류를 따랐다.

화학요법 전 환자의 일반적인 전신상태는 병력 청취, 신체검사, 혈액검사, 혈액화학검사, BUN과 혈청 Creatinine, 24시간뇨 Ccr (creatinine clearance), 흉부방사선 촬영, 심전도 등을 통해 판단하였다.

혈액검사로 백혈구 치는 $3,500/\text{mm}^3$ 이상, 혈소판 치 $150,000/\text{mm}^3$ 이상, BUN 30mg/dl 이하, 혈청 Creatinine 1.8mg/dl 이하, 24시간뇨 Ccr (Creatinine clearance) 50mg/min/1.73m² 이상이면서 을 헐성 심부전 등의 동반 심장질환이 없는 환자를 대상으로 하였다.

약물의 투여 방법은 술후 8주 이내에 Sternberg 등¹⁴의 방법을 원칙으로 하여 28일 1주기로 반복하였고 1일째 Methotrexate (MTX) 30mg/m²를 정주하였으며 아울러 1-2 liter의 수액투여를 함께 하여 충분히 수화한 뒤 2일째 Cisplatin 70mg/m², Adriamycin 30mg/m², Vinblastine 3mg/m²의 순으로 정주 하였다. Cisplatin 투여 시에는 15% Mannitol 과 1/2 Saline을 혼합하여 정주하였고 투여 전후에 진통제로서 Ondansetron과 Dexamethasone를 정주하였다. Methotrexate와 Vinblastine을 15일과 22일에 다시 각각 동량을 투여하였다.

용량의 100%를 투여하는 것을 원칙으로 하였

으나 환자의 전신상태 및 신기능, 골수여계의 정도에 따라 감량하여 사용하였다. 한 주기의 14일 및 21일째에 일반 혈액검사를 시행하여 백혈구 치가 $2,500/\text{mm}^3$ 이상이거나 혈소판이 $100,000/\text{mm}^3$ 이상인 경우에 한하여 투약을 계속하였으며 감소된 경우에는 백혈구 치 $2,500/\text{mm}^3$ 이상으로, 또는 혈소판이 $100,000/\text{mm}^3$ 이상으로 증가된 후에 시행하였다.

결 과

전체 25명의 국소 진행성 방광이행상피세포암 환자 중 근치적 방광 적출술 후 보조적 항암화학요법을 받지 않은 대조군은 13명이며 평균 연령은 63세, 평균 추적 관찰기간은 29개월 이었고, 남녀 각각 12예, 1예 이었다. 12명이 근치적 방광 적출술 또는 방광 부분 절제술 후 보조적 M-VAC 항암화학요법을 받았으며 평균 연령은 60세, 평균 추적 관찰기간은 27개월이었고, 남녀 각각 12예, 0예로 대조군과 비슷하였다. 환자들의 병기별 분포는 대조군에서 PT3b 5명, PT4 5명, PN1 3명이었으며 보조적 항암화학요법군은 PT3b 4명, PT4 4명, PN1 4명이었다. 종양의 분화도에 따른 분포는 대조군에서 Grade II 6명, Grade III 7명이었으며, 보조적 항암화학요법군은 Grade II 5명, Grade III 7명으로 양군간의 차이는 없었다 (Table 1).

보조적 항암화학요법은 4회의 주기적 약물투여를 원칙으로 하였으나 대상환자의 경우 2주기

Table 1. Characteristics of 25 patients according to treatment groups

	Controls(%)	Chemotherapy(%)
No. Pts.	13	12
Age range(yr)	36-73	42-64
Median age(yr)	63	60
Sex:		
Women	1	0
Men	12	12
Tumor stage:		
pT3b	5(38.5)	4(33.3)
pT4	5(38.5)	4(33.3)
pN1	3(23)	4(33.3)
Tumor grade:		
II	6(46.1)	5(41.6)
III	7(53.8)	7(58.3)

Table 2. Overall outcome according to assigned treatment

	Control (%)	Chemotherapy (%)
2-year survival rate	5/13 (38)	7/10 (70)
Median survival times, months	15	27
	$p>0.05$	

2명, 3주기 2명, 4주기 8명으로 12명의 환자에서 총 42주기를 실시하여 환자당 평균 3.5주기였다.

전체 25명 환자의 생존곡선은 Figure와 같으며 2년 생존율은 대조군에서 38%, 보조적 항암화학요법군에서 70%이었으며, 평균 생존기간은 보조적 항암화학요법군이 27개월, 대조군이 15개월로 보조적 항암화학요법군이 높았으나 통계학적으로 유의한 차이는 없었다 ($P>0.05$) (Table 2).

M-VAC항암화학요법의 특성으로 거의 전례에서 일시적인 오심, 구토, 달모의 증세가 있었고, 신독성이나 간독성은 없었다. 가장 중요한 부작용인 골수기능의 억제는 5명 (42%)에서 총 42회중 13회 (31%)에서 백혈구 감소증 (WBC<2, 500/mm³)으로 치료를 연기하였으며 대개 1-2주 후에 정상화되었다. 1례에서는 3회 시행중 백혈구 감소로 인한 폐혈증이 발생하여 항암요법을 중단하였으며, 독성으로 사망한 예는 없었다.

고 안

최근 근육총에 국한된 방광암 (P2,P3a)의 경우 방광 적출술후 5년 생존율이 50%이상으로서 방광 적출술 단독만으로도 좋은 결과를 보이고 있다¹⁴. 그러나 국소 진행성 방광암 (P3b,P4)의 경우는 예후가 불량하여 방광 적출술후 5년 생존율이 P3b의 경우 11-58%, P4의 경우는 0-49%로 보고되고 있다^{3,9}. 최근에 보고된 것일수록 생존율이 높은데 이는 술전 진단방법의 발달로 대상환자의 선별이 용이해졌으며, 술전 및 술후의 관리가 향상되어 과거 10-20%에 이르던 수술사망률이 최근 5%이하로 감소되었기 때문이다³.

침윤성 방광이행상피세포암의 예후를 결정하는 인자중 가장 중요한 것은 종양의 병기이다. 그밖에 종양의 분화도, 종양의 형태, 종양의 크기, 종양의 수, 종양의 위치, 종양의 임파관이나 혈관의 침윤 등이 연구되었으나 뚜렷한 결론은 없다. Narayan등¹⁵은 종양의 병기, 분화도, 크기 등이 예후에 영향을 미치는 것으로 보고하였고,

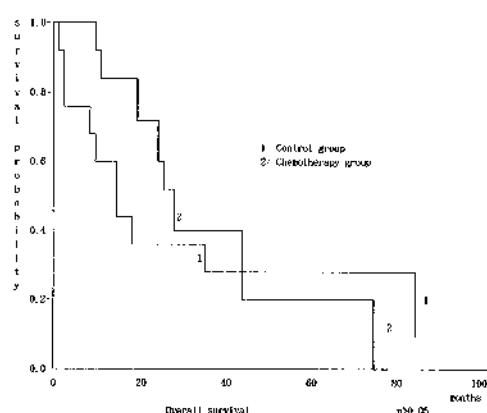


Figure. Overall survival of 12 patients from adjuvant chemotherapy group and 13 from control group.

Heney 등¹⁹은 유두형 종양과 적출된 표본 내에 임파관침범이 없는 경우 예후가 좋다고 하였다. Frazier 등²⁰은 P2이상의 병기, 림프절 전이, 전립선 또는 요관 침윤, 저분화도, 혼합성 이행상피 세포암 등의 소견이 있을 경우는 예후가 불량하며 이러한 소견이 있을 경우 종양 관련 생존율을 개선하기 위해 술후 추가적인 치료를 고려해야 한다고 하였다.

근육총에 국한된 침윤성 방광암에서 보다 국소 진행성 방광암에서의 생존율이 급격히 감소하는 이유는 아마도 림프절 전이의 빈도와도 관계가 있는 듯 하다. 근육총에 국한된 방광암 (P2/P3a)의 경우 6-30%의 림프절 전이가 보고되고 있다^{3,5,15,16}. 그러나 국소 진행성 방광암의 경우는 림프절 전이가 급격히 증가하여 P3b의 경우 27-59%의 림프절 전이가 있으며, P4의 경우 45-59%의 림프절 전이가 보고되고 있다^{3,5,15,17}.

골반강내 림프절 전이가 있을 경우 예후는 매우 불량하여 5년 생존율이 0-36%로 보고되고 있으며^{2,10-13} Smith 등¹³은 골반강내 하나의 림프절 전이가 있을 경우 17%의 5년 생존율을, 골반강내 하나 이상의 림프절 전이가 있을 경우 5%의 5년 생존율을 보고하고 있다. Lerner 등¹⁰은 5개 이하의 림프절 전이가 있을 경우 61%의 2년 생존율, 35%의 5년 생존율을, 그리고 6개 이상일 경우 44%의 2년 생존율, 17%의 5년 생존율을 보고하고 있으며 그리고 P3b 미만의 병기에서 림프절 전이가 있을 경우 5년 생존율이 50%, P3b 이상의 병기에서 림프절 전이가 있을 경우 18%의 5년 생존율을 보고하고 있다. 그러므로 국소 진행성

방광암의 경우 방광 적출술 단독만으로는 국소 진행성 방광암의 치료로서는 불충분한 것으로 알려져 있고² 수술 전후에 병합 항암화학요법을 시행하고 있다. 그리고 1970년대 후반과 1980년대 초의 술전 방사선 치료는 생존율의 개선을 보이지 못함으로서 요즈음은 시행되지 않고 있다.

항암화학요법의 경우 1960년 Deren 등²¹이 방광암에서 항암화학요법의 가능성을 보고한 이후 1980년까지 단일 약제의 항암치료를 시행하였으나 반응율이 낮았고, Sarnueles 등²²의 병합 항암화학요법 (CISCA - cytotoxin, cisplatin, adriamycin)의 치료성적 보고 이후 cisplatin을 중심으로 하는 두 가지 또는 세 가지 약제의 병합화학요법으로 비교적 높은 반응율이 보고되었다. 1985년 Harker 등²³에 의해 CMV (cisplatin, methotrexate, vinblastine) 병합화학요법으로 63%의 반응율을 보고하였으나 완전 판해는 21%에 불과하였다. 이후 Sternberg 등²⁴은 M-VAC (methotrexate, vinblastine, adriamycin, cisplatin) 병합화학요법으로 69%의 반응율과 37% 이상의 완전 판해율을 보고한 이후로 여러 기관에서 M-VAC 병합화학요법이 활발히 사용되어 왔다.

술전 및 술후 항암화학요법은 미세전이를 근절하자는 네 일차적인 목표가 있다. 그러나 술전의 신보조적 항암화학요법의 경우 치료의 반응을 임상적 병기에 의존해야 하며 치료의 반응을 평가하기 위해 기다려야하거나 치료반응에 대한 잘못된 판단이 있을 경우 방광 적출술이 연기될 수 있다는 단점이 있다. 그러나 술후의 보조적 항암화학요법의 경우는 병소가 술후에 제거됨으로서 치료의 효과를 판정하기 어렵다는 단점이 있으나 다음과 같은 잇점이 있다. 첫째 치료가 병리조직학적 검사로 확진된 정확한 병기에 기초하여 이루어지므로 재발 또는 미세전이 등의 예후 요소들을 알 수 있다는 점과, 둘째 병소가 제거된 후 최소한의 잔여 병소가 남은 상태에서 치료가 행해지며, 셋째 이 치료가 방광 적출술을 연기시키지 않는다는 점이다.

국소 진행성 방광암에서 보조적 항암화학요법의 유용성에 대한 여러 보고가 있다. Skinner 등²⁵은 국소 진행성 방광암 (P3, P4, N+, M0)에서 근치적 방광 적출술 후 보조적 CISCA 항암화학요법을 실시한 군과 보조적 항암화학요법을 시행치 않은 91명의 환자를 비교하였다. 3년 완전 판해율이 보조적 항암화학요법군이 70%, 대조군이

46%였으며 평균 생존기간이 보조적 항암화학요법군에서 4.3년, 대조군에서 2.4년으로 보고하였고 전이된 럼프절의 숫자가 가장 중요한 단독 예후 인자였으며 2개 이상의 럼프절 전이가 있었던 경우는 보조적 항암화학요법이 유용성이 없었음을 보고하였다. Stokle 등^{25, 26}도 국소 진행성 방광암 (P3b, P4, N+, M0) 환자 49명에서 근치적 방광 적출술 후 3주기의 M-VAC/M-VEC 항암화학요법을 시행한 26명과 근치적 방광 적출술 만을 시행한 23명을 비교하여, 재발율이 화학요법군에서 17% 대조군에서 78%로 보조적 항암화학요법이 종양 재발의 위험을 감소시키며 전이된 럼프절의 숫자가 중요한 예후 인자임을 보고하였다. Freiha 등²⁷도 국소 진행성 방광암에서 보조적 CMV 항암화학요법을 시행하여 평균 생존기간이 보조적 항암화학요법군이 63개월, 대조군이 36개월로서 보조적 항암화학요법이 유용함을 보고하였다. Studer 등²⁸은 국소 진행성 방광암에서 근치적 방광 적출술 후 보조적 항암화학요법으로 cisplatin 단독요법을 시행한 37명과 근치적 방광 적출술 만을 시행한 40명을 비교하여 5년 생존율이 보조적 항암화학요법군이 57%, 대조군이 54%로 보고하여 보조적 항암화학요법으로 cisplatin 단독요법의 경우가 병합화학요법과 비교하여 나쁜 결과를 나타내었음을 보고하였다. 본 교실에서도 국소 진행성 방광암에서 근치적 방광 적출술 후 보조적 M-VAC 항암화학요법을 시행하여 동계학적 유의성이 없기는 하였으나 2년 생존율에서 보조적 항암화학요법을 시행한 군이 70%로서 대조군의 38%보다 높았으며 평균 생존기간에서도 보조적 항암화학요법군이 27개월, 대조군이 15개월로 보조적 항암화학요법군이 길었다. 그리고 대상환자의 수가 적어 각 병기간의 생존율과 생존기간은 비교할 수 없었다.

M-VAC 항암화학요법은 치료효과 못지 않게 그 부작용이 문제시 되고 있다. 독성반응으로는 탈모, 오심, 구토 등이 대부분의 환자에서 발생하지만 크게 문제시 되지 않고 골수 기능저하에 의한 백혈구 감소증의 출현은 폐혈증의 가능성 혹은 항암치료의 지인과 약용량의 감소 등을 초래하여 항암효과에 영향을 주게 된다^{24, 29}. 20-40% 정도의 폐혈증이 보고되고 있으며, 독성으로 인한 사망도 2-4%로 보고되고 있다. Chello 등³⁰이 보고한 바에 의하면 cisplatin의 가장 큰 독성 반응은 신 손상인데 cisplatin과 methotrexate는 신장

을 통하여 배설되기 때문에 cisplatin과 methotrexate를 동시에 주입하는 것은 피해야하며 대부분의 병합화학요법에서 cisplatin과 methotrexate는 대개 1-3일의 간격을 두고 투여함으로써 강한 독성반응을 감소 시킬 수 있으며 cisplatin을 투여하기 전에 수액요법과 mannitol 사용으로 요량을 증가시켜 줌으로서 cisplatin이 신 세뇨관의 단백질과 결합하여 발생하는 신 독성을 예방할 수 있다고 하였다³¹. 저자들의 경우에서도 모든 환자에서 오심, 구토, 탈모가 있었고 1례에서는 3회 시행 중 폐혈증이 발생하여 치료를 중단하였으나 신 독성이나 간 독성은 없었으며 항암요법의 독성에 의한 사망한 예도 없어 술후의 보조적 항암화학요법은 대부분의 환자에서 견딜만하였다.

결 론

저자들은 1986년 3월부터 1995년 2월까지 25명의 국소 진행성 방광이행상피세포암 환자중 12명에서 술후 보조적 M-VAC항암화학요법을 시행하여 국소 진행성 방광이행상피세포암으로 진단 받았으나 술후 보조적 치료를 하지 않은 대조군 13례와 비교하여 술후 보조적 M-VAC항암화학요법의 효과 및 유용성을 관찰하였다. 비록 종례의 수가 부족하여 비교가 어렵기는 하나 평균 생존기간이 보조적 항암화학요법군이 27개월, 대조군이 15개월로 보조적 항암화학요법군이 길었으며 2년 생존율에서 항암화학요법군이 70%, 대조군이 38%로서 역시 길었다.

국소 진행성 방광이행상피세포암 환자에서 보조적 M-VAC항암화학요법은 비록 대조군과의 생존곡선에는 유의한 차이가 없었으나 생존기간의 연장을 보이고 있고 부작용은 비교적 견딜만하였다. 향후 더 많은 대상과 추적기간 그리고 대조군 및 다른 병합화학요법과의 비교가 뒤따라야 국소 진행성 방광이행상피세포암에서 술후 보조적 M-VAC항암화학요법의 효과에 대한 정확한 평가가 가능하다고 사료된다.

REFERENCES

- Wishnow KI, Levinson AK, Johnson DE, Tenney DM, Grignon DJ, Ro JY, et al. Stage B (P2/3a/N0) transitional cell carcinoma of bladder highly curable by radical cystectomy. *Urology* 1992; 39: 12-6.
- Pagano F, Bassi P, Galetti TP, Meneghini A, Milani C, Artibani W, et al. Results of contemporary radical cystectomy for invasive bladder cancer: A clinicopathological study with an emphasis on the inadequacy of the tumor, nodes, and metastasis classification. *J Urol* 1991; 145: 45-50.
- Skinner DG, Lieskovsky G. Contemporary cystectomy with pelvic node dissection compared to preoperative radiation therapy plus cystectomy in the management of invasive bladder cancer. *J Urol* 1984; 131: 1069-77.
- Hall MC, Dinney CPN. Radical cystectomy for stage T3b bladder cancer. *Semin Urol Oncol* 1996; 14: 73-80.
- Giuliani L, Giberti G, Martorana G, Bonamini A, Natta GD. Result of radical cystectomy for primary bladder cancer: Retrospective study of more than 200 cases. *Urology* 1985; 26: 243-8.
- Wishnow KI, Tenny DM. Will Rogers and the results of radical cystectomy for invasive bladder cancer. *Urol Clin North Am* 1991; 18: 529-37.
- Bredael JJ, Croker BP, Glenn JF. The curability of invasive bladder cancer treated by radical cystoprostatectomy. *Eur Urol* 1980; 6: 206-12.
- Pearse HD, Reed RR, Hodges CV. Radical cystectomy for bladder cancer. *J Urol* 1978; 119: 216-8.
- Lerner SP, Skinner E, Skinner DG. Radical cystectomy in regionally advanced bladder cancer. *Urol Clin North Am* 1992; 19: 713-24.
- Lerner SP, Skinner DG, Lieskovsky G, Boyd SD, Groshen SL, Ziogas A, et al. The rationale for en bloc pelvic lymph node dissection for bladder cancer patients with nodal metastasis: Long-term results. *J Urol* 1993; 149: 758-65.
- LaPlante M, Brice M III. The upper limits of hopeful application of radical cystectomy for vesical carcinoma: Does nodal metastasis always indicate incurability? *J Urol* 1973; 109: 261-7.
- Dretler SP, Ragsdale BD, Leadbetter WF. The value of pelvic lymphadenectomy in the

- surgical treatment of bladder cancer. *J Urol* 1973; 109: 414-6.
13. Smith JA Jr, Whitmore WF Jr. Regional lymph node metastasis from bladder cancer. *J Urol* 1981; 126: 591-3.
 14. Sternberg CN, Yagoda A, Scher HI, Watson RC, Ahmed T, Weiselberg LR, et al. M-VAC (methotrexate, vinblastine, doxorubicin and cisplatin) for advanced transitional cell carcinoma of the urothelium. *J Urol* 1988; 139: 461-9.
 15. Wishnow KI, Johnson DE, Ro JY, Swanson DA, Babaian RJ, Eschenbach AC, et al. Incidence, extent and location of unsuspected pelvic lymph node metastasis in patients undergoing radical cystectomy for bladder cancer. *J Urol* 1987; 137: 408-10.
 16. Prout GR Jr, Griffin PP, Shipley WU. Bladder carcinoma as a systemic disease. *Cancer* 1979; 34: 2532-8.
 17. Droller MJ. Treatment of regionally advanced bladder cancer : An overview. *Urol Clin North Am* 1992; 19: 685-93.
 18. Narayana AS, Loening SA, Slyman DJ, Culp DA. Bladder cancer: Factor affecting survival. *J Urol* 1983; 130: 56-60.
 19. Heney NM, Proppe K, Prout GR Jr, Griffin PP, Shipley WU. Invasive bladder cancer : Tumor configuration, lymphatic invasion and survival. *J Urol* 1983; 130: 895-7.
 20. Frazier HA, Ribertson JE, Dodge RK, Paulson DF. The value of pathologic factors in predicting cancer-specific survival among patients treated with radical cystectomy for transitional cell carcinoma of the bladder and prostate. *Cancer* 1993; 71: 3993-4001.
 21. Deren TL, Wilson WL. Use of 5-fluorouracil in treatment of bladder carcinomas. *J Urol* 1960; 83: 390-3.
 22. Samuels ML, Logothetis C, Trindade A. Cytoxan, adriamycin and cisplatin (CISCA) in metastatic bladder cancer. *Proc Am Assoc Cancer Res* 1980; 21: 137-41.
 23. Sternberg CN, Yagoda A, Scher HI, Watson RC, Ahmed T, Weiselberg LR, et al. Preliminary result of M-VAC (methotrexate, vinblastin, doxorubicin and cisplatin) for transitional cell carcinoma of the urothelium. *J Urol* 1985; 133: 403-7.
 24. Skinner DG, Daniels JR, Russel CA, Lieskovsky G, Boyd SD, Nichols P, et al. The role of adjuvant chemotherapy following cystectomy for invasive bladder cancer: A prospective comparative trial. *J Urol* 1991; 145: 459-67.
 25. Stockle M, Meyenburg W, Wellek S, Voges G, Gertenbach U, Thuroff JW, et al. Advanced bladder cancer (stage pT3b, pT4a, pN1 and pN2): Improved survival after radical cystectomy and 3 adjuvant cycles of chemotherapy. Results of a controlled prospective study. *J Urol* 1992; 148: 302-7.
 26. Stockle M, Meyenburg W, Wellek S, Voges G, Gertenbach U, Rossmann M, et al. Adjuvant polychemotherapy of nonorgan confined bladder cancer after radical cystectomy revisited: Long term results of a controlled prospective study and future clinical experience. *J Urol* 1995; 153: 47-52.
 27. Freiha F, Reese J, Torti FM. A randomized trial of radical cystectomy versus radical cystectomy plus cisplatin, vinblastine and methotrexate chemotherapy for muscle invasive bladder cancer. *J Urol* 1996; 155: 495-500.
 28. Studer UE, Bacchi M, Biedermann C, Jaeger P, Kraft R, Mazzucchelli L, et al. Adjuvant cisplatin chemotherapy following cystectomy for bladder cancer: Results of a prospective randomized trial. *J Urol* 1994; 152: 81-4.
 29. Tannock I, Gospodarowicz M, Conolly J, Jewett M. M-VAC (methotrexate, vinblastine, doxorubicin, and cisplatin) chemotherapy for transitional cell carcinoma. The Princess Margaret Hospital Experience. *J Urol* 1989; 142: 289-92.
 30. Chello PL, Sirotnak FM. Increased schedule dependent synergism of vindesine versus vincristine in combination with methotrexate against L 1210 leukemia. *Cancer Treat Rep* 1981; 65: 1049-51.
 31. Hayes DM, Cvitkovic E, Golbey RB, Schiner E,

- Helson L, Krakoff IH. High dose cisplatin diamine dichloride: Amelioration of renal toxicity by mannitol diuresis. *Cancer* 1977; 39: 1372-81.
32. Harker MI, Meyers FJ, Freiha FS, Palmer JM, Shortliffe LD, Hannigan JF, et al. Cisplatin regimen for metastatic transitional cell carcinoma of the urinary tract: A Northern California Oncology Group Study. *J Clin Oncol* 1985; 3: 1463-70.