

# 병리학적 T3군 신우 이행세포암에서 신실질 침윤 및 보조항암화학요법이 예후에 미치는 영향

## Prognostic Impact of Parenchymal Invasion Pattern and Adjuvant Chemotherapy in pT3 Transitional Cell Carcinoma of the Renal Pelvis

Woo Sup Sung, Tae Gyun Kwon, Bup Wan Kim

From the Department of Urology, College of Medicine, Kyungpook National University, Daegu, Korea

**Purpose:** This study was designed to assess the prognosis of pT3 transitional cell carcinoma of the renal pelvis (renal pelvic tumor) according to the parenchymal invasion pattern and adjuvant chemotherapy.

**Materials and Methods:** A total of 48 (34 males and 14 females) patients were surgically treated for a renal pelvic tumor. Of these 48 patients, the 27 pT3 renal pelvic tumor patients who had over one year follow-up period were enrolled. The patients were divided into two groups according to the invasion pattern (Group 1: renal parenchymal invasion, Group 2: peripelvic fat invasion). Among these 27 patients, 15 patients received adjuvant chemotherapy following surgery, whereas the other 12 patients did not. The prognostic factors, including age, gender, laterality, tumor grade, size, lympho-vascular invasion, lymph node involvement, the invasion pattern and adjuvant chemotherapy, were analyzed with respect to disease-free survival.

**Results:** There were seventeen patients in Group 1 and 10 patients in Group 2. The mean duration of follow up was 39.4 months. Age, gender, laterality, tumor grade, size, lympho-vascular invasion, invasion pattern and adjuvant chemotherapy had no significant impact on disease-free survival on both the univariate and multivariate analyses. Only lymph node involvement ( $p=0.028$ , hazard ratio=20.98) was a prognostic predictor in this study. However, the incidence of renal parenchymal invasion was higher for the high grade tumors than for the low grade tumors.

**Conclusions:** The renal parenchymal invasion pattern and adjuvant chemotherapy had no significant impact on disease-free survival on both univariate and multivariate analyses for the patients with pT3 renal pelvic tumor. Further studies are necessary to clarify this result. (**Korean J Urol** 2007;48:1224-1228)

**Key Words:** Carcinoma, transitional cell; Disease-free survival

대한비뇨기과학회지  
제 48 권 제 12 호 2007

경북대학교 의과대학 비뇨기과학교실

성우섭 · 권태균 · 김법완

접수일자 : 2007년 6월 1일  
채택일자 : 2007년 10월 18일

교신저자: 권태균  
경북대학교병원 비뇨기과  
대구광역시 중구 삼덕 2가  
50번지  
☎ 700-721  
TEL: 053-420-5841  
FAX: 053-421-9618  
E-mail: tgkwon@knu.ac.kr

### 서 론

상부요로의 이행세포암종(신우암과 요관암)은 모든 신 종양의 10%, 전체 요로이행세포암종의 5%를 차지하는 비교적 드문 질환으로,<sup>1</sup> 이러한 낮은 빈도로 인하여 종양의 자연경과나 예후와 관련하여 많은 수의 환자를 대상으로

한 연구는 많지 않은 실정이다. 신우암의 예후인자와 관련된 지금까지의 연구에서 종양의 병기는 매우 중요하여 병리학적 T3 및 T4군 신우암 환자는 T1, T2군에 비해 방광 재발, 국소 재발, 다발성 전이의 가능성 등으로 인해 예후가 나쁘다고 알려져 있으며, 그 외 종양의 악성도, 환자의 나이, 치료방법 등이 예후와 관계가 있는 것으로 보고되고 있다. 그러나 이러한 예후인자는 연구자에 따라 차이가 있으

며 특히 병리학적 T3 환자의 예후인자에 대해서는 아직 명확하게 규명되지 못하고 있다.<sup>2,4</sup>

본 연구는 신요관전적출술 후 병리학적 T3 병기 (pT3)의 신우암으로 판명된 환자를 대상으로 연령, 성별, 좌우비, 종양의 크기, 악성도, 림프관/혈관 침윤 및 림프절 전이 등의 임상인자에 따른 환자의 예후를 분석하고, 특히 신실질 침윤방식 및 보조항암화학요법 시행여부가 환자의 예후에 영향을 미치는지를 알아보고자 하였다.

## 대상 및 방법

1993년 1월부터 2006년 3월까지 본원에서 신우 이행세포암으로 신요관전적출술을 시행 받은 48명의 환자 중에서, 술 후 병리조직검사에서 T3 병기로 판명되고, 1년 이상 추적관찰이 가능하였던 27례를 대상으로 의무기록지를 중심으로 후향적으로 분석하였다.

종양의 병리학적 병기는 TNM pathologic staging (TNM pathologic staging system of the international Union Against Cancer)법에 근거하였으며, 종양의 악성도는 WHO classification에 따라 grade 1, grade 2를 저악성도, grade 3를 고악성도로 하여 두 군으로 나누었고, 침윤방식에 따라 신우주위 지방 침윤군 (peripelvic fat involvement: fat invasion), 신실질 직접 침윤군 (direct invasion into the renal parenchyma with degradation of basement membrane: parenchymal invasion)으로 분류하였다.

보조항암화학요법은 병리조직검사에서 저악성도 (Grade 1)이며, 림프관/혈관 침윤 및 림프절 전이가 없는 환자를 제외한 모든 환자에서 권유하는 것을 원칙으로 환자의 동의를 얻어 시행하였으며, methotrexate, vinblastine, doxorubicin and cisplatin (M-VAC), gemcitabine and cisplatin (G-C) 보조항암화학요법을 환자의 순응도, 전신상태, 약물의 반응정도 및 부작용에 따라 6주기까지 시행하는 것을 원칙으로 하였다.

환자의 연령, 성별, 좌우비, 종양의 크기, 악성도, 림프관/혈관 침윤, 림프절 전이, 신실질 침윤방식 및 보조항암화학요법 치료여부에 따른 환자의 생존율은 Kaplan-Meier 생존곡선을 이용하여 분석하였고, 통계학적 유의성 검정을 위해 단변량 분석은 log-rank 검정법을, 다변량 분석은 Cox regression model을 이용하여 시행하였고, p값이 0.05 미만인 경우를 유의한 것으로 판정하였다.

## 결 과

전체 27례 중 남자 19례, 여자 8례였으며, 좌우비는 좌측 18례, 우측 9례였다. 술 후 병리조직검사에서 24례는 순수

**Table 1.** Patient characteristics according to the invasion pattern with using Student's t-test

Variables	PI (n=17)	FI (n=10)	p-value
Age (years)	58.9 (14.71)*	63.3 (14.17)*	0.548
Tumor size (cm)	5.22 (2.65)*	4.56 (2.09)*	0.412
Location			
Right	7	2	0.385
Left	10	8	
WHO grade			
Grade 1 and 2	9	10	0.012
Grade 3	8	0	
Follow-up periods (months)	39.5 (30.05)*	39.1 (18.57)*	0.284

PI: parenchymal invasion, FI: fat invasion, \*: standard deviation

하게 이행세포암 성분 (transitional cell component)만으로 이루어져 있었고, 3례에서는 편평세포암 성분 (squamous cell component)이 혼재되어 있었다. 악성도에 따라서는 저악성도군 19례 (Grade 1; 7례, Grade 2; 12례), 고악성도군 8례 (Grade 3; 8례)였고, 림프관/혈관 침윤에 따라서는 5례에서 림프관/혈관 침윤이 있었으며, 22례에서는 림프관/혈관 침윤 소견이 보이지 않았다. 6례에서 림프절에 전이가 있었다. 신실질 침윤방식에 따라서는 신실질 침윤군 17례, 신우주위 지방 침윤군 10례였다. 술 후 보조항암화학요법을 시행한 경우는 15례 (M-VAC 6례 or G-C 9례)였으며, M-VAC은 평균 3 cycles (1-4 cycles)을 시행하였고 G-C는 평균 4.5 cycles (2-6 cycles)을 시행하였다. 술 후 평균 추적기간은 39.4개월 (6-121)이었고, 추적기간 중 5명의 환자가 사망하였는데, 4례는 암의 재발 및 전이에 의한 합병증으로, 1례는 술 후 68개월째 폐렴에 의한 합병증으로 사망하였다.

신실질 침윤군이 신우주위 지방 침윤군의 비교에서 연령 (58.9 vs 63.3세), 남녀비 (13:4 vs 6:4) 및 종양의 크기 (5.22 vs 4.56cm)는 두 군 간에 차이가 없었으나 ( $p>0.05$ ), 신실질 침윤군에서 악성도가 더 높았다 (Grade 3; 8례 vs 0례  $p=0.012$ ) (Table 1).

보조항암화학요법을 시행한 15례와 시행하지 않은 12례를 비교하였을 때, 보조항암화학요법은 비교적 젊은 연령 ( $\text{year}<60$ ), 고악성도, 림프관/혈관 침윤 및 림프절 전이가 있는 환자를 대상으로 시행하였으나, 연령 ( $p=0.046$ )을 제외하고는 통계학적 차이는 없었다 (Table 2).

### 1. 단변량 분석 (Table 3)

침윤 방식에 따른 3년 생존율을 비교하였을 때 신실질 침윤군과 신우주위 지방 침윤군 사이에 통계학적으로 유의한 차이는 없었다 (40.1% vs 56.2%  $p=0.8948$ ). 또한 보조항암화

**Table 2.** Patient characteristics according to the adjuvant chemotherapy with using Fisher's exact test

Variables	Chemotherapy (n=15)	No chemotherapy (n=12)	p-value
Gender			
Male	11	8	0.722
Female	4	4	
Age (years)			
< 60	8	2	0.046
≥ 60	7	10	
Invasion			
Parenchymal	11	6	0.236
Fat	4	6	
Tumor grade			
1 and 2	9	10	0.188
3	6	2	
Lymphovascular invasion			
Negative	11	11	0.217
Positive	4	1	
Lymph node status			
Negative	10	11	0.111
Positive	5	1	
Tumor size (cm)			
< 3	4	5	0.604
≥ 3	11	7	
ECOG performance status			
0 and 1	15	11	0.258
≥ 2	0	1	

ECOG: The Eastern Cooperative Oncology Group

항암화학요법 치료여부에 따른 생존율 분석에서 보조항암화학요법을 시행한 군의 3년 생존율이 55.3%로 항암화학요법을 시행하지 않은 군의 36.4%에 비해 더 높게 나타났으나 통계적 의미는 없었다 ( $p=0.2663$ ). 그 외 연령, 성별, 좌우비, 종양의 크기, 악성도, 림프관/혈관 침윤, 전신상태 및 림프절 전이 등에 따른 생존율의 차이는 없었다 ( $p>0.05$ ).

## 2. 다변량 분석 (Table 4)

Cox regression model을 이용한 다변량 분석에서는 단지 림프절 전이만이 생존율에 영향을 미치는 인자로 나타났으며 ( $p=0.028$ , hazard ratio=20.98), 연령, 림프관/혈관 침윤 등은 hazard ratio가 2.0 이상으로 나타났으나 통계학적 의미는 없었고, 좌우비, 성별, 악성도, 종양의 크기, 전신상태, 침윤 방식, 보조항암화학요법 등은 통계학적 의미가 없었고 ( $p>0.05$ ), hazard ratio가 2.0 이하로 나타났다.

**Table 3.** Association of various factors with overall survival on univariate analysis with using the log-rank test

	Cause specific survival rate (%)		p-value
	1 year	3 year	
Age			
< 60	90.0	56.5	0.0690
≥ 60	93.7	36.5	
Gender			
Male	88.5	47.2	0.6458
Female	87.5	43.8	
Laterality			
Right	87.5	62.5	0.2002
Left	82.6	38.4	
Perioperative chemotherapy			
Yes	93.3	55.3	0.2663
No	90.9	36.4	
Tumor grade			
1 and 2	89.4	50.5	0.8250
3	85.7	51.4	
Lymphovascular invasion			
Yes	75.0	37.5	0.6704
No	95.4	52.6	
Lymph node involvement			
Yes	75.0	25.0	0.6621
No	95.4	50.4	
Invasion			
Parenchyma	93.8	40.1	0.8948
Fat	90.0	56.2	
Tumor size			
< 3	88.9	50.4	0.5249
≥ 3	88.2	38.1	
ECOG performance status			
0 and 1	95.2	66.8	0.1420
≥ 2	80.0	45.2	

ECOG: The Eastern Cooperative Oncology Group

## 고 찰

상부요로의 이행세포암은 비교적 드문 질환으로 대부분 침윤성 종양이며 늦게 발견되는 경향이 있어 신요관전적출술 후에도 재발이나 전이가 발생하는 경우가 흔하여 예후가 불량한 것으로 알려져 있다.<sup>5,6</sup>

신우암의 예후에 관련된 일련의 연구에서 환자의 나이, 성별, 종양의 병기, 악성도, 치료방법 등이 예후인자로 거론되고 있으나, 대부분의 연구가 단변량 분석으로 많은 수의 환자를 대상으로 한 다변량 분석은 많지 않은 실정이며, 또한 보고자에 따라 상반된 결과를 보이는 경우도 있어 아직까지 명확한 예후인자는 규명되지 못하고 있다. 다만 상부

**Table 4.** Association of various factors with overall survival on multivariate analysis with using Cox regression

Variable	Hazard ratio	95% Confidence Interval	p-value
Age (<60 vs ≥60 years)	3.51	0.16-78.08	0.428
Gender (male vs female)	0.25	0.01-25.87	0.556
Laterality (right vs left)	0.11	0.00-31.39	0.439
Perioperative chemotherapy (yes vs no)	1.74	0.01-381.56	0.840
Tumor grade (low vs high)	0.22	0.01-82.29	0.617
Lymphovascular invasion (no vs yes)	11.68	0.04-3519.86	0.399
Lymph node involvement (no vs yes)	20.98	0.39-1138.23	0.028
Parenchymal invasion (FI vs PI)	0.10	0.01-29.87	0.450
Tumor size (<3 vs ≥3 cm)	1.43	0.04-51.71	0.596
ECOG performance status (<2 vs ≥2)	0.33	0.01-45.42	0.656

FI: fat invasion, PI: parenchymal invasion, ECOG: The Eastern Cooperative Oncology Group

요로 이행세포암에서 종양의 병기와 악성도는 중요한 예후 인자로 어느 정도 인정되고 있는데, 일례로 Batata 등<sup>7</sup>은 병기에 따른 5년 생존율을 T1 91%, T2 43%, T3 23%, T4 0%로 보고하여 병기가 높을수록 예후가 불량하다고 하였고, Huben 등<sup>8</sup>도 병기와 악성도가 예후와 관련이 있다고 하였다.

pT3 신우암은 침윤방식에 따라 신실질 침윤 (renal parenchymal invasion), 신우주위 지방침윤 (fat invasion), 집합관의 침윤 (ductal involvement) 등으로 나눌 수 있으며, 예후는 대체로 나쁜 것으로 알려져 있다. pT3 신우암의 예후인자로는 전체적인 상부요로의 이행세포암과 마찬가지로 보고자에 따라 환자의 나이, 성별, 종양의 악성도 등 다양한 인자들이 거론되고 있으나, 아직까지 명확하게 규명되지 못하고 있다. 저자들의 연구에서도 환자의 나이, 성별, 종양의 크기 및 악성도 등에 따른 예후적 차이는 없었다. pT3 신우암의 예후와 관련하여 최근 종양의 침윤방식에 따른 예후적 차이에 대한 연구가 진행되어 왔는데, 일례로 Fujimoto 등<sup>9</sup>은 신우주위 지방침윤군은 신우암은 낮은 병기 (T1, T2군) 신우암과 그 예후가 비슷하지만, 광범위 신실질 침윤이 있는 신우암은 병리학적 T4 신우암과 예후가 비슷하다고 보고하였고, Yoshimura 등<sup>10</sup>도 신실질의 침윤 정도에 따라 예후가 다르다고 보고하면서 광범위 신실질의 침윤은 림프절 전이 (pN status)만큼이나 중요한 예후인자라고 보고하였다. 국내에서도 Lee 등<sup>11</sup>과 Lee 등<sup>12</sup>이 각각 15례와 19례의 pT3 신우

암 환자를 대상으로 한 연구에서 신실질 침윤이 심할수록 예후가 나쁘다고 보고하였다. 그러나 저자들의 연구에서 집합관 침윤군은 한 예도 없어 따로 분류하지 않았으나 신우주위 지방 침윤군과 신실질 침윤군 사이에 생존율의 차이는 보이지 않았다. 다만 고악성도의 신우암 8례 전 예에서 신실질 침윤이 있어 악성도가 높을수록 신실질 침윤의 빈도가 증가하는 경향을 보였다.

그 외 수술 후 보조항암화학요법의 시행 여부에 따른 생존율은 상반된 결과가 보고되었는데, Kwak 등<sup>13</sup>은 수술 후 pT2 병기 이상의 상부요로 이행세포암으로 진단된 43례에 대한 연구에서 32례에서 보조항암화학요법을 시행한 결과 보조항암화학요법 시행군의 5년 생존율이 78.1%로 보조항암화학요법을 시행하지 않은 군의 36.4%에 비해 높았다고 하였다. 그러나 Lee 등<sup>14</sup>은 상부요로 이행세포암으로 수술 후 pT3 병기 (pT3N0M0)로 판정을 받은 27명의 환자를 대상으로 한 연구에서 보조항암화학요법이 기대만큼의 생존율을 높이지 못한다고 하였다. 저자들의 연구에서도 수술 후 보조항암화학요법은 생존율에 영향을 미치지 않았다 ( $p=0.2663$ ). 이러한 현상은 본 연구가 후향적 분석을 통한 연구였으며, 추적 기간이 충분히 길지 않았고, 충분한 모집단이 없었기 때문으로 생각된다. 또한 보조항암화학요법을 시행한 군이 비록 통계학적으로 의미는 없으나 ( $p=0.258$ ), 상대적으로 젊은 연령에 따른 환자의 전신상태 (performance status)가 양호하였을 것이라고 추측되어, 모집단의 선택에서 선택편향 (selection bias)의 영향이 존재하였을 것으로 생각된다.

최근 이행세포암의 보조항암화학요법에 대한 연구에 의하면 부작용이나 약물의 반응도에 따라 6-8주기까지 시행할 수 있다고 알려져 있다. Lorusso 등<sup>15</sup>은 진행성 신요로 이행세포암의 G-C 및 M-VAC 보조항암화학요법에 대한 비교연구에서 항암화학요법의 약물반응도는 비슷하며 독성은 상대적으로 G-C 보조항암화학요법이 낮게 나타난다고 보고하였으며, 환자의 전신상태, 약물에 의한 부작용, 질병의 진행상태와 반응 정도에 따라 8주기까지 시행하였으며, 평균 4주기 (2-8)를 시행하였다고 보고하였다. von der Maase 등<sup>16,17</sup>의 방광암에 대한 G-C와 M-VAC 보조항암화학요법에 대한 비교연구를 보면 두 요법 (regimen) 간의 생존율은 비슷하다고 보고하였으며, 환자의 질병의 진행 정도, 심각한 독성 등에 따라 최대 6주기까지 시행하였다고 보고하였다. 그러나 항암요법에 대한 효능 및 생존율에 대한 분석에서 시행주기는 인자는 포함시키지 않았다. 항암화학요법의 시행주기와 약물의 반응 정도 및 독성 간에 연관성이 있으리라 생각되며, 본 연구에서 특히 1주기와 6주기 간은 약리학적으로 차이가 있을 것으로 생각한다. 본 연구에서 M-VAC 1주기만을 시행한 1례는, 1주기 시행 후 약 4 개월

간 환자의 추적관찰이 되지 않았으며, 이후 항암화학요법을 재시행하지 않고 54개월간의 추적관찰만을 시행하였고, 현재 재발 및 병의 진행이 없는 상태로 생존하여 있어 논란의 여지는 있지만 치료의 반응이 있는 것으로 가정하였다. 6주기를 시행한 G-C 요법 2례는 환자의 높은 순응도 및 전신상태가 양호하며, 약물의 독성을 포함한 부작용 발생 시에 대한 보존적 치료에 잘 반응하여 6주기까지 시행하였다. 하지만 모집단이 충분하지 못한 점으로 인해 시행주기에 따른 비교분석은 어려운 상태이며, 향후 충분한 모집단을 통해 더 연구가 필요할 것으로 생각한다.

항후 pT3 신우암에서 침윤방식에 따른 보다 많은 환자를 대상으로 한 연구와 충분한 추적 관찰기간을 통해, 예후인자로서의 신실질 침윤여부를 확인할 수 있을 것으로 생각되며, 보조항암화학요법에 대해 보다 많은 환자를 대상으로 충분한 추적 관찰이 필요할 것으로 생각한다.

## 결 론

pT3 신우암의 예후인자에 대한 다변량 분석에서는 림프절 전이만이 생존율에 영향을 미치는 인자로 나타났으며, 환자의 나이, 성별, 좌우비, 종양의 크기, 악성도, 림프관/혈관 침윤 등에 따른 생존율의 차이는 없었고, 신실질 침윤여부 및 보조항암화학요법은 중요한 예후인자가 되지 않았다. 다만 신실질 침윤이 있었던 경우는 신우주위 지방침윤군에 비해 종양의 악성도가 높게 나타났으며, 보조항암화학요법을 시행한 경우 생존율이 다소 증가하는 경향을 보였다.

신실질 침윤이 있는 pT3 신우암 환자는 아직 생존율 증가에 대한 확실한 근거는 없으나, 보조항암화학요법 등 좀 더 적극적인 치료와 추적 관찰이 필요하리라 생각한다.

## REFERENCES

- Munoz JJ, Ellison LM. Upper tract urothelial neoplasms: incidence and survival during the last 2 decades. *J Urol* 2000; 164:1523-5
- Ozsahin M, Zouhair A, Villa S, Storme G, Chauvet B, Taussky D, et al. Prognostic factors in urothelial renal pelvis and ureter tumours: a multicentre Rare Cancer Network study. *Eur J Cancer* 1999;35:738-43
- Hall MC, Womack S, Sagalowsky AI, Carmody T, Erickstad MD, Roehrborn CG. Prognostic factors, recurrence, and survival in transitional cell carcinoma of the upper urinary tract: a 30-year experience in 252 patients. *Urology* 1998;52: 594-601
- Park DC, Woo YN. Statistical analysis of prognostic factors on renal pelvis tumors. *Korean J Urol* 1990;31:641-7
- Messing EM, Catalona W. Urothelial tumors of the urinary tract. In: Walsh PC, Retik AD, Vaughan ED, editors. *Campbell's urology*. 9th ed. Philadelphia: WB Saunders; 2007; 1641-3
- Johnson DE, Babaian RJ. Conservative surgical management for noninvasive distal ureteral carcinoma. *Urology* 1979;13: 365-7
- Batata MA, Whitmore WF, Hilaris BS, Tokita N, Grabstald H. Primary carcinoma of the ureter: a prognostic study. *Cancer* 1975;35:1626-32
- Huben RP, Mounzer AM, Murphy GP. Tumor grade and stage as prognostic variables in upper tract urothelial tumors. *Cancer* 1988;62:2016-20
- Fujimoto H, Tobisu K, Sakamoto M, Kamiya M, Kakizoe T. Intraductal tumor involvement and renal parenchymal invasion of transitional cell carcinoma in the renal pelvis. *J Urol* 1995; 153:57-60
- Yoshimura K, Arai Y, Fujimoto H, Nishiyama H, Ogura K, Okino T, et al. Prognostic impact of extensive parenchymal invasion pattern in pT3 renal pelvic transitional cell carcinoma. *Cancer* 2002;94:3150-6
- Lee CS, Lee NK, Park YH. Pathologic classification by intraductal involvement and parenchymal invasion of transitional cell carcinoma in the renal pelvis. *Korean J Urol* 1997; 38:609-14
- Lee HC, Park HY, Lee TY. Prognosis of pT3 renal pelvis tumor according to extent of renal parenchymal invasion. *Korean J Urol* 2000;41:1190-4
- Kwak C, Lee SE, Jeong IG, Ku JH. Adjuvant systemic chemotherapy in the management of patients with invasive transitional cell carcinoma of the upper urinary tract. *Urology* 2006;68:53-7
- Lee SE, Byun SS, Park YH, Chang IH, Kim YJ, Hong SK. Adjuvant chemotherapy in the management of pT3N0M0 transitional cell carcinoma of the upper urinary tract. *Urol Int* 2006;77:22-6
- Lorusso V, Manzione L, Vita F, Antimi M, Selvaggi FP, De Lena M. Gemcitabine plus cisplatin for advanced transitional cell carcinoma of the urinary tract: a phase II multicenter trial. *J Urol* 2000;164:53-6
- von der Maase H, Sengelov L, Roberts JT, Ricci S, Dogliotti L, Oliver T, et al. Long-term survival results of a randomized trial comparing gemcitabine plus cisplatin, with methotrexate, vinblastine, doxorubicin, plus cisplatin in patients with bladder cancer. *J Clin Oncol* 2005;23:4602-8
- von der Maase H, Hansen SW, Roberts JT, Dogliotti L, Oliver T, Moore MJ, et al. Gemcitabine and cisplatin versus methotrexate, vinblastine, doxorubicin, and cisplatin in advanced bladder cancer: results of a large, randomized, multinational, multicenter, phase III study. *J Clin Oncol* 2000;18:3068-77