

진행성 요로상피암에서 Gemcitabine-Cisplatin 병합요법과 M-VAC 병합요법의 비교연구

김택상, 류현열

고신대학교 의과대학 비뇨기과학교실

THE COMPARATIVE STUDY OF GEMCITABINE AND CISPLATIN CHEMOTHERAPY VERSUS METHOTREXATE, VINBLASTINE, DOXORUBICIN AND CISPLATIN COMBINATION CHEMOTHERAPY IN ADVANCED UROTHELIAL CELL CARCINOMA

Taek Sang Kim, Hyun Yul Rhew

Department of Urology, Kosin University College of Medicine, Busan, Korea

Abstract

Background: To evaluate the response and toxicity of gemcitabine and cisplatin combination chemotherapy comparing to M-VAC chemotherapy in advanced urothelial cell carcinoma. **Methods:** We analyzed toxicity of forty nine patients with advanced urothelial cell carcinoma received gemcitabine and cisplatin combination chemotherapy at least 1 cycle, and fifty four patients with advanced urothelial cell carcinoma received M-VAC chemotherapy at least 1 cycle. We also analyzed response of twenty one patients received six cycle gemcitabine and cisplatin combination chemotherapy and thirty two patients received four cycle M-VAC chemotherapy. **Results:** In advanced urothelial cell carcinoma, gemcitabine and cisplatin combination chemotherapy shows almost same response comparing to M-VAC chemotherapy (61.8:56.25%). Furthermore, it has much less hematologic and systemic toxicity than M-VAC chemotherapy, which was marked reduced fatal leukocytopenia (8.2:48%), sepsis (0.4:6.4%), stomatitis (0:41.5%). In M-VAC chemotherapy, leukocytopenia and sepsis were predominant in the first and second cycle, but alopecia and mucositis increased with cycles. In gemcitabine and cisplatin combination chemotherapy, leukocytopenia and thrombocytopenia appeared in 2nd or 3rd cycle. After treatment with GM-CSF or transfusion, they were not predominant. Many patients who received M-VAC chemotherapy could not complete full four cycle because of severe toxicity. In gemcitabine and cisplatin combination chemotherapy, adverse effects appeared in 2nd or 3rd cycle. After correction, these adverse effects were reversible and tolerable. **Conclusion:** Gemcitabine and cisplatin combination chemotherapy showed almost same response and marked reduced toxicities comparing to M-VAC chemotherapy. We anticipate to improve of quality of life and replace of M-VAC chemotherapy.

Key words : Gemcitabine, Response, Toxicity, Urothelial cell carcinoma

서 론

교신저자 : 류 현 열

Tel: 051-990-5077, Fax: 051-990-3994

E-mail: rhewhy@kosinmed.or.kr

진행성 요로상피암은 전세계적으로 발생률이 증가하고 있는 흔한 암 중의 하나이다. 치료를 하지 않으면 국

소진행 또는 전이성 요로상피암으로 진행 되어 사망하게 된다. 효과적인 항암약물치료가 개발되기 전에는 평균 생존기간의 중앙값이 3-6개월을 넘지 못하였고 병합항암요법으로 평균 생존기간이 1년 정도로 늘었지만 장기 생존하는 경우는 드물다. 최근 20여 년간 여러 가지 치료방법의 연구와 임상적 시도가 행하여 졌으나 아직 뚜렷한 생존율의 개선이 없었으며 가장 흔히 사용되는 치료법은 cisplatin을 기본으로 하는 약물요법이다. 1985년 Sternberg 등¹⁾에 의해 M-VAC 항암약물요법 (이하 M-VAC 요법) 이 제시되었으며 Loehrer 등²⁾에 의하면 M-VAC 요법은 cisplatin 단독 요법에 비해서 생존기간을 연장시켜주는 것으로 알려져 있으며 (12.5:8.2month), M-VAC 요법은 최근까지 미국, 유럽, 캐나다, 일본 등지에서 전이성 요로상피암에서 표준적인 항암약물요법으로 평가받고 있다. 그러나 M-VAC 요법은 백혈구 감소증과 그에 따른 여러 감염증들, 그리고 경구 섭취에 장애를 주어 체중감소와 전신쇠약 등을 초래하는 구내염 등의 여러 독성이 있으며 오심과 구토, 신장, 심장, 신경독성 등도 보이고 있다.¹⁻³⁾ 이러한 부작용들은 요로상피암환자의 대부분을 차지하는 고령의 환자에서 더 문제가 된다. 그리고 M-VAC 요법은 그 독성으로 인한 사망률이 약 3-4%에 이르고³⁾ 초기엔 50%의 완전 관해를 포함한 71%의 높은 반응률을 보고하였으나¹⁾ 장기 간 사용 후의 최근 보고에 의하면 장기간의 생존율은 약 6년간 3.7%에 불과하다.⁴⁾ 이와 같이 방광암 환자들의 치료에 있어서 실질적인 개선의 여지가 많이 있으므로 M-VAC 요법보다 더 나은 생존율과 더 적은 독성의 새로운 항암요법개발의 필요성이 대두되었다.

이에 저자들은 최근에 M-VAC 요법과 효과는 비슷하나 독성이 적다고 알려진 gemcitabine과 cisplatin 병합요법 (이하 GC 요법)을 시행한 진행성 요로상피암 환자들을 대상으로 그 효과와 독성을 연구하여 M-VAC 요법과 비교분석하였다.⁵⁾

대상 및 방법

1. 대상

1999년 1월부터 2003년 8월까지 고신대학교 복음병원

에 내원하여 요로상피암으로 진단받은 환자 중, 근육층을 침범한 T2 이상이거나 림프절 전이, 혹은 원격 전이가 있는 103명의 환자를 대상으로 (M-VAC 요법군: 54명, GC 요법군 :49명) 하였으며, 평균 나이는 61.2세 (45-77세)이며 남녀 구성은 남자가 86명 여자가 27명으로 M-VAC군과 GC군에서 유의한 차가 없었다 (Table 1). 독성 평가는 모든 환자에서 하였으며, 치료반응평가는 이들 중 M-VAC 4주기, GC 6주기까지 시행하여 반응을 평가 할 수 있었던 환자 53명 (M-VAC군: 32명, GC군: 21명)을 대상으로 하였다. 치료반응을 평가 할 수 있었던 환자 53명중 질환별로는 방광암 41례 (M-VAC군: 24례, GC군: 17례), 신우암 7례 (M-VAC군: 5례, GC군: 2례), 요관암 5례 (M-VAC군: 3례, GC군: 2례) 이었다 (Table 2). GC군에서 최소 6개월 이전 다른 약물 치료를 시행한 경우가 7례로 이는 모두 M-VAC 요법이었다. 항암제 투여 전 기본검사로써 일반혈액검사, 혈액화학 검사, 24시간 요의 크레아티닌 청소율, 단순 흉부촬영 및 심전도를 시행하였고 모든 레에서 Karnofsky performance status가 70이상, 백혈구 3,000/mm³이상, 혈소판 100,000/mm³이상, 혈색소 10mg/dl이상, 크레아티닌 청소율이 50ml/min이상이며 생존예상기간이 16주 이상인 환자를 대상으로 하였다.

Table 1. Patients characteristics

	M-VAC*	GC†
No. Pt. (%)	54 (52.4%)	49 (47.6%)
Mean age (range)	59.7 (45-77)	62.7 (37-77)
Sex (M:F)	47:7	39:10

*M-VAC : methotrexate, vinblastine, doxorubicin and cisplatin combination chemotherapy

†GC : gemcitabine and cisplatin combination chemotherapy

Table 2. The primary disease of patients

	M-VAC*	GC†	Total
Bladder ca.	24	17	41
Renal pelvis ca.	5	2	7
Ureter ca.	3	2	5
Total	32	21	53

*M-VAC: methotrexate, vinblastine, doxorubicin and cisplatin combination chemotherapy

†GC : gemcitabine and cisplatin combination chemotherapy

2. 투여방법

M-VAC군은 methotrexate 30mg/m²을 1, 15, 22일째, vinblastine 3mg/m²을 2, 15, 22일째, doxorubicin 30mg/m²을 2일째 각각 정맥주사하였고 cisplatin 70mg/m²을 2일째 약 1시간에 걸쳐 정맥투여하였다 (Table 3). GC군은 gemcitabine 1,000mg/m²을 1, 8, 15일째 생리식염수 50ml와 섞어 약 30-60분간 정맥주사하였고, cisplatin 70mg/m²을 2일째 1시간동안 정맥주사하였다 (Table 4). 두 군 모두에서 cisplatin 투여 전 0.45% 식염수 1L와 furosemide 20mg을 정맥주사하였고 투여 후에는 5% 포도당용액과 하트만 테스트로스 용액을 각각 1L씩 점적 투약하였다. 크레아티닌 청소율이 50이하일때는 cisplatin을 50% 감량하여 투여하였고 30이하인 경우는 투약하지 않았다. 두 군 모두 28일을 1주기로 하였으며 백혈구 3,000/mm³이상, 혈소판 100,000/mm³ 이상 되어야 새로운 주기를 시행하였고 8, 15, 22일째 일반혈액검사를 시행하여 백혈구 2,000/mm³, 혈소판 50,000/mm³ 이하일 때는 투약을 연기하였다.

Table 3. The schedule of M-VAC chemotherapy

	1st day	2nd day	15th day	22th day
Methotrexate (30gm/m ²)	○		○	○
Vinblastine (3mg/m ²)		○	○	○
Doxorubicin (30mg/m ²)		○		
Cisplatin (70mg/m ²)		○		

Table 4. The schedule of Gemcitabine and Cisplatin combination chemotherapy

	1st day	2nd day	8th day	15th day
Gemcitabine (1,000mg/m ²)	○		○	○
Cisplatin (70mg/m ²)		○		

3. 치료효과 판정

M-VAC 요법 4주기를 마친 환자 32명, GC 요법 6주기를 마친 환자 21명을 대상으로 치료효과를 판정하였으며 추적검사로 24시간 요세포 검사, 방광경 검사 및 조직 검사, 단순흉부촬영, 골주사 검사 그리고 전산화 단층촬영 등을 하였다. 효과 판정은 WHO 분류기준에 따라 완전 반응은 종양의 증거가 4주 이상 임상적으로 완전히 소실된 경우로, 부분 반응은 종양의 크기가 50%이상 감소된 상태가 4주 이상 계속되고 새로운 병변의 출현

이나 진행된 병변이 없는 경우로 하였고, 안정성 병변은 종양의 크기가 줄었으나 부분 반응에 이르지 못하거나 최근 4주간 새로운 병변이 나타나지 않는 경우, 진행성 병변은 종양의 크기가 25%이상 커졌거나 새로운 병변이 생긴 경우로 하였다.

4. 독성평가

독성 평가는 전체 103명 (M-VAC군: 54명, GC군: 49명)을 대상으로 하였고 모든 독성은 WHO 기준에 따라 1,2,3,4 등급으로 나누어 평가하였다.

결 과

1. 치료반응

치료 반응은 모든 환자에서 항암약물요법 주기가 다 끝난 후 4주후에 평가하였다. M-VAC군에서는 치료 반응을 평가 할 수 있었던 전체 32명의 환자 중 완전 반응은 6명 (18.75%), 부분 반응은 12명 (37.5%), 안정성 병변은 8명 (25%), 진행성 병변은 6명 (18.75%)으로 전체 치료 반응률은 완전 반응과 부분 반응을 합쳐 18명 (56.25%)이었고 GC군에서는 치료반응을 평가 할 수 있었던 전체 21명의 환자 중 완전 반응은 5명 (23.8%), 부분 반응은 8명 (38%), 안정성 병변은 5명 (23.8%), 진행성 병변은 3명 (14.2%)으로 전체 치료 반응률은 완전 반응과 부분반응을 합쳐 13명 (61.8%)이었다 (Table 5).

Table 5. Response rate of M-VAC and GC chemotherapy

	M-VAC (%)	GC (%)
CR*	6 (18.75)	5 (23.8)
PR†	12 (37.5)	8 (38)
SD‡	8 (25)	5 (23.8)
PD§	6 (18.75)	3 (14.2)
Total	32 (100)	21 (100)

CR*: complete remission

PR†: partial remission

SD‡: stable disease

PD§: partial disease

2. 독성평가

M-VAC군은 총 171주기를 시행하였으며 GC군은 총

242주기를 시행하였다. 용량감량 또는 투약을 연기한 경우는 M-VAC군에서 71%, GC군에서 32%이었고, 용량감량 또는 투약연기의 원인으로는 M-VAC군에서는 백혈구 감소증 (21례), 구내염과 이에 따른 전신쇠약 (12례), 혈소판 감소증 (8례), GC 군에서는 혈소판 감소증 (15례), 빈혈 (9례), 백혈구 감소 (5례) 등의 순이었다. 치료 경과에 영향을 미칠 수 있는 WHO 분류 3,4등급의 주요 독성으로 빈혈은 M-VAC군에서 14.6%, GC군에서 17.3%, 혈소판 감소증은 M-VAC군에서 15.8%, GC군에서 24.4%, 백혈구 감소증은 M-VAC군에서 48%, GC군에서 8.2%, 구내염은 M-VAC군에서 60%, GC군에서 0%이었다 (Table 6,7). 특히 환자에게 치명적인 영향을 미칠 수 있는 WHO 분류 4등급의 혈액학적 독성으로는 백혈구 감소증은 M-VAC군에서 총 171주기 시행 중 27례로 약 15.8%였으며 GC군에서는 총 242주기 시행 중 4례로 1.6%에 불과하였고 혈소판 감소증은 M-VAC군에서 3례로 1.7%, GC군에서는 2례로 0.8%이었다. 그 외에 구토로

인해 항구토제 투여가 필요하였던 경우는 M-VAC군은 약 76%이었고 GC군은 약 13.2%이었다. 두 군 모두에서 WHO 분류 3,4등급의 신독성 및 간독성은 나타나지 않았다. 치료로 인한 사망의 경우는 두 군 모두 각각 1례로 모두 백혈구 감소증에 이은 폐렴이 원인이었다.

3. 평균 생존기간 및 재발

치료 반응기간은 M-VAC군 중 완전관해군의 경우 평균 8.1개월이었고 GC 군에서는 아직 장기간의 추적검사 결과가 없으나 6주기까지 시행한 환자 21명중 완전 반응이 있었던 5명에서 3명이 11개월, 7개월, 3개월째 재발하였다. 11개월째 재발된 1례는 근치적방광적출술 및 회장방광요로전환술을 시행하여 10개월째 추적 관찰하고 있으며, 3개월째 재발된 1례는 경요도방광종양절제술 및 방광내 BCG 투약요법후 1년째 추적관찰중이고 7개월째 재발된 나머지 1례는 현재 GC 요법 재시행중이다. M-VAC군의 경우 3년 생존율이 약 38%이었으며 GC

Table 6. WHO grade 3,4 toxicity in GC chemotherapy (%)

Cycle	1	2	3	4	5	6	Total (%)
No. of Patients	49	45	38	38	37	35	242(100)
Hemoglobin	3 (6.1)	7 (15.6)	6 (15.8)	9 (23.7)	7 (18.9)	10 (28.6)	42 (17.3)
Leukocyte	0	4 (8.9)	5 (13.1)	4 (10.5)	4 (10.8)	3 (8.6)	20 (8.2)
Platelet	0	16 (35.6)	13 (34.2)	7 (18.4)	9 (24.3)	14 (40)	59 (24.4)
Creatinine	0	0	0	0	0	0	0
Nausea and vomiting	3 (6.1)	5 (1.1)	7 (18.4)	5 (13.1)	6 (16.2)	6 (17.1)	32 (13.2)
Infection	0	0	0	0	0	1 (2.9)	1 (0.4)
Alopecia	0	1 (2.2)	1 (2.6)	1 (2.6)	1 (2.7)	1 (2.9)	5 (2)
Neurotoxicity	0	0	0	1 (2.6)	2 (5.4)	2 (5.7)	5 (2)
Stomatitis	0	0	0	0	0	0	0

Table 7. WHO grade 3,4 toxicity of M-VAC chemotherapy (%)

Cycle	1	2	3	4	Total (%)
No. of Patients	54	48	37	32	171(100)
Hemoglobin	6 (11.1)	9 (18.6)	4 (10.8)	6 (18.8)	25 (14.6)
Leukocyte	34 (63)	32 (66.7)	9 (24.3)	7 (21.9)	82 (48)
Platelet	13 (24)	6 (12.5)	5 (13.5)	3 (9.4)	27 (15.8)
Creatinine	0	0	0	0	0
Nausea and vomiting	41 (76)	34 (71)	30 (81)	25 (78.1)	130 (76)
Infection	6 (11.1)	2 (4.2)	2 (5.4)	1 (3.1)	11 (6.4)
Alopecia	0	31 (64.6)	28 (75.7)	26 (81)	86 (49.7)
Neurotoxicity	0	0	0	0	0
Stomatitis	8 (14.9)	22 (45.8)	20 (54)	21 (65)	71 (41.5)

군의 경우 6개월 추적 검사 시 6주기를 시행한 21명중 4명이 사망했으며 이중 3명이 진행성 병변이고 1명은 안정성 병변이었다.

고 찰

진행성 요로상피암은 전신적 질환으로 간주하여 수술 요법만으로는 생존율의 개선을 기대할 수 없어 전신적인 항암요법을 시행하게 되었으나 전통적으로 항암제에 민감하지 않은 암으로 알려져 왔다. 그러나 1980년대부터 cisplatin을 근간으로 하는 여러 병합약물요법의 등장으로 인해 전이성 요로상피암이나 수술이 불가능한 요로상피암에서도 생존율의 증가를 기대할 수 있게 되었다. 1985년 Sternberg 등¹⁾에 의해 M-VAC 요법이 소개되었고 24명의 전이성 요로상피암 환자 중 12명 (50%)에서 임상적 완전관해를 보였고 5례 (12%)에서 부분관해를 보였다고 보고한 이래 M-VAC 요법은 Tannock 등⁵⁾이 보고한 심각한 독성에도 불구하고 방광암의 표준적 항암약물요법으로 사용되어져 왔다. 그러나 전이성 요로상피암에서 M-VAC 요법으로 치료를 하여도 평균 생존기간이 1년 미만이며 escalated 또는 intensified M-VAC 요법을 하여도 독성만 증가할 뿐 더 높은 반응률은 얻지 못하였다.⁷⁻⁹⁾ 최근예의 일련의 연구에 의하면 새로운 항암제와 이들의 조합은 요로상피암에서 의미 있는 효과를 나타내는 것으로 보고하고 있다. Paclitaxel 단독요법¹⁰⁾ 또는 vinblastine, ifosfamide, gallium nitrate 등의 병합요법¹¹⁾ 등 여러 병합요법이 제시되었고 의미 있는 반응을 보고하였으나 기존의 M-VAC 요법보다 반응률이 떨어지거나 더욱 치명적인 독성이 있어 M-VAC 요법을 대체하지는 못하고 있는 실정이다.

최근 국내외 여러 기관에서 gemcitabine의 방광암에서의 효과를 조사하고 있고 유의할 만한 결과를 발표하고 있다.¹²⁾ Gemcitabine [2',2'-difluorodeoxytidine]은 핵장암, 난소암, 유방암, 방광암, 폐암 등 다양한 고형암에 대해 항암효과를 가지는 새로운 pyrimidine analogue로 세포내에서 deoxycytidine kinase에 의해 인산화되어 활성형인 gemcitabine diphosphate, gemcitabine triphosphate로 전환되어 DNA합성과 복구과정에서 억제작용을 나

타낸다. 또한 세포내 활동성 대사산물의 대사를 지연시키고 농도를 증가시킴으로써 약효를 증가시키며 (self-potentiating effect), 이러한 약동학적 차이에 의해 gemcitabine은 구조적으로 유사한 Ara-C에 비해 다양한 고형암에 대하여 항암효과를 나타낸다.¹³⁾ Moore 등¹⁴⁾과 Stadler 등¹⁵⁾의 2상 임상연구에 의하면 gemcitabine 단독요법이 약 28%를 상회하는 반응률을 보고하고 있으며 특히 M-VAC 요법에서 반응이 나뉘었던 간이나 골전이 환자에서도 반응을 하는 것으로 보고하고 있다. 그리고 M-VAC 요법에 비해서 독성이 적어 환자들의 순응도도 높았다. 특히 WHO 독성분류 4등급에 해당하는 치명적인 백혈구 감소증과 혈소판 감소증이 거의 없었고 비혈액학적 독성으로는 대부분 WHO 독성분류 1,2등급에 해당하였다. 저자들의 연구에서도 WHO 독성분류 4등급에 해당하는 백혈구 감소증과 혈소판 감소증은 각각 1.6%와 0.8%로 아주 드물었으며 대부분 WHO 독성분류 1,2,3등급으로 수혈 또는 GM-CSF투여로 회복 가능하였다. 또 Maase 등¹⁶⁾의 제 3상 임상연구에 의하면 M-VAC군은 완전관해 11.9%, 부분반응 33.8%로 총 45.7%의 반응률을 나타냈으며 GC 군은 완전관해 12.2%, 부분관해 37.2%로 총 49.4%의 반응률을 보여 두 군 간에는 큰 차이가 없는 것으로 보고하였다. 역시 저자들의 연구에서도 M-VAC군은 완전관해 18.75%, 부분반응 37.5%로 총 56.25%의 반응률을 나타냈으며 GC군은 완전관해 23.8%, 부분관해 38%로 총 61.8%의 반응률을 보여 두 군 간에 큰 차이가 없으며 Maase 등¹⁶⁾의 연구보다는 반응률이 다소 좋았다.

Lorusso 등¹⁷⁾의 연구에서 WHO 분류 3,4등급의 독성 중 백혈구 감소증은 약 39%, 빈혈은 약 40%, 혈소판 감소증은 약 20%, 탈모는 약 22%, 구내염은 약 2%로 본 연구보다는 다소 높은 빈도를 보였으나 일반적으로 알려진 M-VAC 요법의 WHO 분류 3,4등급의 독성빈도보다는 낮았다. Maase 등¹⁶⁾의 M-VAC 요법과의 비교연구에서도 GC군이 M-VAC군에 비해 현저히 낮은 독성을 나타내었다. 저자들의 연구에서는 양 군에서 WHO 분류 3,4등급의 독성 중 M-VAC군에서 많았던 주요 독성으로 구토, 백혈구 감소증, 탈모, 구내염, 감염 등이었고, GC군에서 많았던 독성은 혈소판 감소증이었다.

또한 본 연구에서 독성이 나타나는 시기를 주기별로

보면 M-VAC군에서 백혈구 감소증은 1주기부터 나타나서 주기를 더할수록 치료 탈락하는 환자들이 많았으며 GM-CSF 투여 후 회복이 되어 비교적 일정 수치를 잘 유지하는 환자들도 있었으나 약 21%의 환자들에서는 독성이 4주기까지 지속되어 감량 및 지연 투약하는 경우가 많았다. 또한 M-VAC군에서 탈모와 구내염은 2주기부터 급격히 증가하여 4주기 때는 WHO 분류 3,4등급의 탈모는 81%, 구내염은 65%의 환자들에서 나타났다. 그 외 혈소판 감소증과 빈혈 등의 독성은 주기의 증가와 상관관계없이 나타났으며 수혈 등으로 잘 교정되었다. GC군에서는 대부분 투약 주기와 상관관계없이 독성이 나타났으나 말초신경염이 2레에서 5,6 주기 때 나타났으며 근전도 검사에서도 이상이 있는 것으로 나타났다. GC군에서 가장 빈도가 높았던 혈소판 감소증은 투약 주기 진행과 상관없이 18-40%정도로 나타났으며 대부분 수혈로 교정되었다.

이상의 결과에서 gemcitabine과 cisplatin의 병합 항암요법은 기존의 M-VAC 요법과 비슷한 반응을 보이면서도 현저히 적은 독성을 보여 약물 독성과 관계된 삶의 질의 측면에서 M-VAC 요법에 비해 장점이 있을 것으로 생각된다.

결 론

항암요법의 독성의 감소로 인한 이차적인 삶의 질 향상은 모든 암환자에서 아주 중요한 요소이다. 요로상피암에서 기존의 M-VAC 요법은 백혈구 감소증과 패혈증, 구내염 등의 심각한 합병증으로 항암약물치료 이후의 삶의 질을 크게 저하시켰고 약물치료 중 탈락하는 환자들도 많았다. Gemcitabine과 cisplatin의 병합 항암요법은 기존의 M-VAC 요법과 반응을 면에서는 거의 비슷하면서 심각한 독성은 현저히 줄어 약물치료시작이후 환자들의 삶의 질 향상에 있어서 기존의 M-VAC 요법보다 우수하여 향후 M-VAC 요법을 대체할 수 있을 것으로 생각된다.

참고문헌

1. Sternberg CN, Yagoda A, Scher HI, Watson RC, Ahmed T, Wesislberg LR, et al. Preliminary results of M-VAC (methotrexate, vinblastine, doxorubicin, and cisplatin) for transitional cell carcinoma of the urothelium. *J Urol* 133:403-407, 1985
2. Loehrer PJ, Einhorn LH, Elson PJ, Crawford ED, Kuebler P, Tannock I, et al. A randomized comparison of cisplatin alone or in combination with methotrexate, vinblastine, and doxorubicin in patients with metastatic urothelial carcinoma: a cooperative group study. *J Clin Oncol* 10:1066-1073, 1992
3. Sternberg CN, Yagoda A, Scher HI, Watson RC, Geller N, Herr HW, et al. Methotrexate, vinblastine, doxorubicin, and cisplatin for advance transitional cell carcinoma of the urothelium: efficacy and patterns of response and relapse. *Cancer* 64:2448-2458, 1989
4. Saxman SB, Propert KJ, Einhorn LH, Crawford ED, Tannock I, Raghuvaran D, et al. Long-term follow-up of a phase III intergroup study of cisplatin alone or in combination with methotrexate, vinblastine, and doxorubicin in patients with metastatic urothelial carcinoma: a cooperative group study. *J Clin Oncol* 15:2564-2569, 1997
5. Moore MJ, Winquist EW, Murray N, Tannock IF, Huan E, Bennett K, et al. Gemcitabine plus cisplatin, an active regimen in advanced urothelial cancer: a phase II trial of the national cancer institute of Canada clinical trials group. *J Clin Oncol* 17:2876-2881, 1999
6. Tannock I, Gospodarowicz M, Connolly J, Jewett M. M-VAC (methotrexate, vinblastine, doxorubicin, and cisplatin) chemotherapy for transitional cell carcinoma: the princess Margaret Hospital experience. *J Urol* 142:289-292, 1989
7. Seidman AD, Scher HJ, Gabrilove JL, Bajorin DF, Motzer RJ, O'Dell M, et al. Dose-intensification of MVAC with recombinant granulocyte colony-stimulating factor as initial therapy in advanced urothelial cancer. *J Clin Oncol* 11:408-414, 1993
8. Loehrer PJ, Elson P, Dreijer R, Hahn R, Nicholson CR, Williams R, et al. Escalated dosages of methotrexate, vinblastine, doxorubicin, and cisplatin plus recombinant human granulocyte colony-stimulating factors in advanced urothelial carcinoma: an Eastern Cooperative Oncology Group trial. *J Clin Oncol* 12:483-488, 1994
9. Logothetis CJ, Finn LD, Smith T, Killbourn RG, Ellerhorst JA, Zukiwski AA, et al. Escalated MVAC with or without recombinant human granulocyte-macrophage colony-stimulating factor for the initial treatment of advanced malignant, urothelial tumors: results of a randomized trial. *J Clin Oncol* 13:2272-7, 1995
10. Roth BJ, Dreicer R, Einhorn LH, Neuberg D, Johnson DH, Smith JL, et al. Significant activity of paclitaxel in advanced transitional cell carcinoma of the urothelium: a phase II trial

- of the Eastern Cooperative Oncology Group. *J Clin Oncol* 12:2264-70, 1994
11. Einhorn LH, Roth BJ, Ansari R, Dreicer R, Gonin R, Loehrer PJ. Phase II trial of vinblastine, ifosfamide, and gallium combination chemotherapy in metastatic urothelial carcinoma. *J Clin Oncol* 12:2271-6, 1994
 12. 윤동진, 장성구. 진행성 요로상피암에서 Gemcitabine을 기초로 한 항암요법의 효과와 독성. *대한비뇨회지* 43:7-13, 2002
 13. Stuart N, Karen LG. Gemcitabine, a review of its pharmacology and clinical potential in non-small cell lung cancer and pancreatic cancer. *Drugs* 4:447-472, 1997
 14. Moore MJ, Tannock IF, Ernst DS, Huan S, Murray N. Gemcitabine: a promising new agent in the treatment of advanced urothelial cancer. *J Clin Oncol* 15:3441-3445, 1997
 15. Stadler WM, Kuzel T, Roth B, Raghavan D, Dorr FA. Phase II study of single-agent gemcitabine in previously untreated patients with metastatic urothelial cancer. *J Clin Oncol* 15:3394-3398, 1997
 16. Masse H, Hansen SW, Roberts JT, Dogliotti L, Oliver T, Moore MJ, 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* 17:3068-3077, 2000
 17. Lorusso V, Manzione L, Vita FD, Antimi M, Selvaggi FP, Lena MD. Gemcitabine plus cisplatin for advanced transitional cell carcinoma of the urinary tract: a phase II multicenter trial. *J Urol* 164:53-56, 2000