

膀胱全摘術施行症例の臨床的検討

旭川医科大学泌尿器科学教室（主任：八竹 直教授）

橋本 博，西原 正幸，藤井 敬三

金子 茂男，八竹 直

A CLINICAL STUDY OF TOTAL CYSTECTOMY FOR PATIENTS WITH BLADDER CANCER

Hiroshi Hashimoto, Masayuki Nishihara,

Hiromitsu Fujii, Shigeo Kaneko and Sunao Yachiku

From the Department of Urology, Asahikawa Medical College

We assessed the treatment outcome of total cystectomy for 67 patients with bladder cancer treated at Asahikawa Medical College Hospital between 1977 and 1991. The analyses of cause-specific 5-year survival rates by pathological stage (pT) and grade revealed a lower survival rate for higher stage, higher grade and non-transitional cell carcinomas. The condition of lymphnode metastases (pN) was also correlated to the survival rate. Significant differences were observed between the survival rates of the patients with $pT \leq 2$ and $pT \geq 3$, and the patients with pN0 and $pN \geq 2$. The cancer deaths were mainly caused by distant metastases.

Preoperative irradiation showed prognostic advantage in the patients who had acquired down-staging by this treatment, and postoperative systemic chemotherapy also improved the prognosis in the patients with $pT \geq 3$.

(Acta Urol. Jpn. 40: 669-675, 1994)

Key words: Clinical study, Total cystectomy, Bladder cancer

緒 言

浸潤性膀胱腫瘍に対しては通常、骨盤内リンパ郭清を含む根治的膀胱全摘除術（以下、膀胱全摘）が行われており、さらに種々の補助療法も試みられているが、その治療成績は必ずしも満足できるものではない。今回旭川医大泌尿器科で膀胱全摘を行った症例（多発、あるいは再発を繰返す表在癌、および上皮内癌を含む）の治療成績をまとめ、治療法にかかわるいくつかの問題点に関して検討したので報告する。

対 象

1977年から1991年までの15年間に、旭川医大泌尿器科において80例の膀胱癌（肉腫を除く）に対する膀胱全摘を行った。この内腎盂尿管腫瘍の同時発生病例や先行例（5例）、尿管管由来と考えられる症例（2例）、術後死の症例（4例）、予後不明例（2例）を除く67例について検討した。術後経過観察期間は2カ月から172カ月（平均52カ月、中央41カ月）であった。

67例の内訳は、男性54例、女性13例（男女比4.2:1）、手術時年齢は38歳から82歳（平均62.2歳）であった。手術術式は原則として、膀胱全摘に骨盤内リンパ郭清を加え、男性においては前部尿道摘除を追加した。何らかの理由でリンパ郭清の行われなかった症例は6例、前部尿道摘除の行われなかった男性例は13例であった。尿路変更は原則的に回腸導管術を用いたが11例には尿管皮膚瘻術を、2例には尿管S状結腸吻合術を行った。補助療法として、術前放射線照射（主として20 Gy、2週間、全骨盤腔）を40例に、内5例には術後も同量の照射を行った。また、何らかの化学療法を術前のみ3例、術前後2例、術後のみ25例にそれぞれ行った。

全摘標本の病理学的深達度は、pTis 2例、pTa 5例、pT0 4例、pT1a 4例、pT1b 12例、pT2 9例、pT3a 14例、pT3b 10例、pT4 7例であった。pT0の4例を除く63例の全摘標本における組織型および異型度は、移行上皮癌（以下、TCC）G1が4例、G2が12例、G3が34例、平上皮癌（以下、SCC）と腺

癌（以下、AC）および TCC にこれらの組織を混ざるものが合わせて13例であった。リンパ節転移に関しては、pN0 が47例、pN1 が3例、 $pN \geq 2$ が11例、p-NX が6例であった。以上の病理学的評価は膀胱病取扱い規約（第1版、1980年）によった。なお複数の異型度が混在している場合、最も高い異型度をその症例の異型度として示した（Table 1）。

予後の検討は、Kaplan-Meier 法により算出した cause-specific survival により比較解析した。生存率の有意差検定は generalized Wilcoxon test によった。

結 果

1. 病理所見別予後の検討

1) 深達度による検討

pTis, pTa, pT1a（計11例）では、4カ月から130カ月の観察期間中癌死は認められなかった。それに比し pT0 の4例では術後2年までに2例の、pT1b、

Table 1. Pathological stage (pT), grade (G) and lymphnode status (pN) of 67 patients.

pT	number of cases	pure TCC				pN			
		G1	G2	G3	mixed	0	1	2-4	X
Tis	2	0	1	1	0	2	0	0	0
Ta	5	3	0	1	1	4	0	0	1
T0	4					4	0	0	0
T1a	4	1	3	0	0	4	0	0	0
T1b	12	0	3	9	0	11	1	0	0
T2	9	0	2	6	1	8	0	1	0
T3a	14	0	2	7	5	9	2	2	1
T3b	10	0	0	8	2	4	0	4	2
T4	7	0	1	2	4	1	0	4	2
total	67	4	12	34	13	47	3	11	6

'Mixed' means TCC with AC or SCC, and pure SCC

Table 2. The outcome of patients according to pathological stage.

pT	number of cases	cancer death (period by month : range, median)	other outcomes (period by month : range, median)	5 year-survival rate (cause specific, %)
Tis	2	0	2 (20-130)	100
Ta	5	0	5 (4-127, 62)	100
T0	4	2 (14-21)	2 (23-79)	50
T1a	4	0	4 (56-116, 58)	100
T1b	12	2 (13-18)	10 (24-108, 58)	83
T2	9	2 (9-51)	7 (11-172, 107)	76
T3a	14	4 (2-20, 15)	10 (6-115, 75)	70
T3b	10	4 (5-24, 9)	6 (7-78, 37)	57
T4	7	5 (3-24, 6)	2 (36-80)	29
total	67	19 (2-51, 11)	48 (4-172, 63)	69

Table 3. The outcome of patients according to pathological grade.

grade	number of cases	cancer death (period by month : range, median)	other outcomes (period by month : range, median)	5 year-survival rate (cause specific, %)
T0	4	2 (14-21)	2 (23-79)	50
G1	4	0	4 (18-127, 59)	100
G2	12	3 (13-18, 13)	9 (20-116, 58)	75
G3	34	8 (5-24, 9)	26 (4-172, 64)	74
mixed	13	6 (2-51, 20)	7 (31-101, 71)	49
total	67	19 (2-51, 11)	48 (4-172, 63)	69

'Mixed' means TCC with AC or SCC, and pure SCC

Table 4. The outcome of patients according to lymphnode status.

pN	number of cases	cancer death (period by month : range, median)	other outcomes (period by month : range, median)	5 year-survival rate (cause specific, %)
NX	6	1 (6)	5 (7-101, 41)	83
N0	47	6 (11-51, 19)	41 (4-172, 63)	85
N1	3	1 (13)	2 (82-115)	67
N2-4	11	11 (2-24, 8)	0	0
total	67	19 (2-51, 11)	48 (4-172, 63)	69

pT2, pT3a, pT3b, pT4 ではそれぞれ, 2/12, 2/9, 4/14, 4/10, 5/7 の症例に癌死を認めていた. pT0 で癌死した2例はそれぞれ肺転移, 骨転移をきたした症例であった. これらの癌死は術後2年以内に集中していた. pT0症例を除いては深達度の上昇に従って生存率(非癌死亡率)の低下する傾向を認め, 各深達度間における生存率の有意差は pT4 と pTa, pT1a, pT1b, pT2 との間にそれぞれ見られた(それぞれ, $P=0.041, 0.039, 0.011, 0.020$). また, pT2 以下の36例と pT3 以上の31例を比較すると, 前者の1年, 3年, 5年生存率はそれぞれ97%, 85%, 81%, 後者ではそれぞれ70%, 56%, 56%であり, 両群間には統計学的有意差を認めた($P=0.008$) (Table 2).

2) 異型度による検討

G1 (4例) には癌死は認められなかった. G2 (12例) では術後18カ月までに3例の, G3 (34例) では術後24カ月までに8例の癌死を認めた. TCC に AC や SCC を混じたもの, あるいは pure SCC (計13例) では6例に癌死を見, G2, G3 症例に比し予後不良の傾向は認めたが, 統計学的有意差はなかった (Table 3).

3) リンパ節所見による検討

pN0 (47例) では6例の癌死が見られていた. pN1 (3例) では内1例が13カ月で癌死していたが他の2例はそれぞれ82カ月, 115カ月の生存をえていた. pN $\geq$ 2 (11例) では術後1年までに8例が, 2年までに全例が癌死していた. pN0 と pN $\geq$ 2 の生存率の間には統計学的有意差を認めた($P=0.000$) (Table 4).

2. 術前照射の効果の検討

術前照射は67例中40例に行っており, その有無による予後の差の検討は困難であると考えられたため, 術前照射施行例の中で, いわゆる downstage の有無による予後の差についての検討を行った.

術前照射施行40例の中で, 臨床的深達度(以下, cT)が2以上(筋層浸潤あり)と判定されていたものは35例で, この内 downstage (+) の症例は12

例, (−) の症例は23例であった. downstage (+) の内訳は, cT3 からが pTa 1例, pT1b 3例, pT2 1例, cT2 からが pTa 1例, pT0 2例, pT1a 3例, pT1b 1例であった. なお cT の決定は, 1983年までは内視鏡, 双手診, CT により行い, 1984年以降はこれに経尿道的超音波断層法の所見を加えて行った.

downstage (+) の12例では術後14カ月で1例の癌死を見たのみで, 3年生存率, 5年生存率はともに92%であった. downstage (−) の23例では術後2年までに8例の癌死を見ており, 3年生存率, 5年生存率はともに61%であった. downstage (+) 群は (−) 群に比し予後良好の傾向は認めたが, 統計学的有意差はえられなかった (Fig. 1).

3. 化学療法の効果の検討

先に述べたように, 何らかの化学療法を術前のみ3例, 術前後2例, 術後のみ25例にそれぞれ施行した. 化学療法の効果の検討は, 最も施行例数の多かった術後投与症例について行った. 術後化学療法の内容は, テガフル製剤の内服(転移出現まで, あるいは術後2年間)が最も多く15例で行われていた. 他の10例では多剤併用療法が1〜3コース行われており, シスプラチンを含むものと含まないものがそれぞれ5例ずつであった.

全症例の中で術後のみに化学療法を行った25例と, 術前後ともにそれを行っていない37例の予後を検討すると, 3年, 5年生存率は前者で78%, 72%, 後者で75%, 75%と, 2者間でほぼ同様の生存率であった.

深達度が pT3 以上の症例にかぎって検討すると, 術後のみに化学療法を行ったものは15例, 術前後ともにそれを行っていないものは13例であり, 前者の3年, 5年生存率はともに70%, 後者の3年, 5年生存率はともに46%であった. 先の pT2 以下の症例も加えた検討と比較すると, 術後化学療法の効果が見られる傾向はあったが, やはり統計学的有意差はえられな

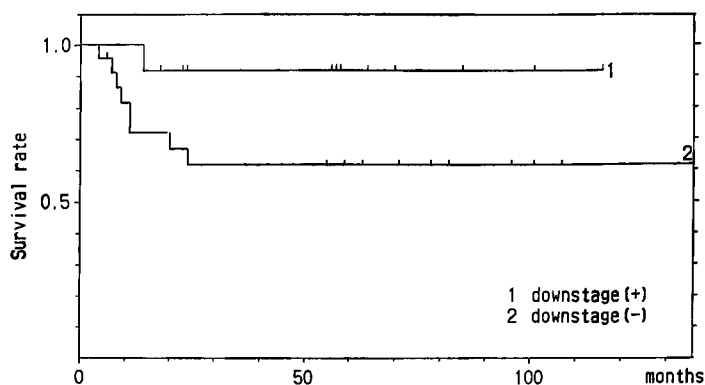


Fig. 1. Survival rate in patients who had acquired downstaging (n=12) by preoperative irradiation, and those who did not (n=23).

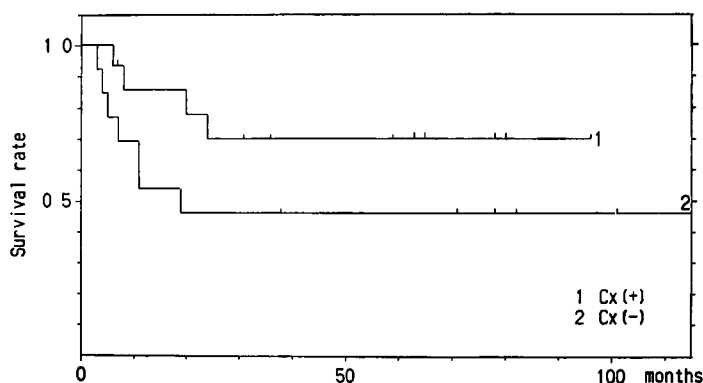


Fig. 2. Survival rate in patients of pT3 and pT4 with (n=15) or without (n=13) postoperative chemotherapy.

かった (Fig. 2).

4. 転移再発例, 癌死例の検討

術後に67例中23例 (34%)で遠隔転移や局所病変 (不完全切除を含む),あるいは上部尿路腫瘍の発生を生じ,その内19例は癌死していた。癌死以外の4例の経過は,腎盂腫瘍,尿道再発が手術でコントロールできたものが各1例ずつ,局所再発が放射線照射でコントロールできたものが1例 (照射後50カ月生存中),肺転移をきたすも高齢のため経過観察のみとしているものが1例 (術後41カ月生存中)であった。

癌死19例の死亡時期は,術後1年以内が10例,その後2年までに8例,それ以後が1例であった。それぞれの症例で死亡に最も影響したと思われる病変部位 (経過中最初に現れた病変)を検討すると,原発巣の明らかな不完全切除が2例,当初より見られた骨盤腔外へおよぶリンパ節転移が4例,局所再発が2例,鼠径リンパ節転移が1例,遠隔臓器転移が10例 (肺: 5

例,骨: 3例,腹膜: 1例,脳: 1例)であった。遠隔臓器転移をきたした10例の内2例は術前照射によりpT0となっていた症例であった。

考 察

膀胱全摘は浸潤性膀胱腫瘍の治療手段の中で,最も標準的な方法として確立されているといえるが,それのみでは十分な治療効果のえられない場合も少なくない。予後を左右する因子として,深達度 (T),異型度 (G),リンパ節転移 (N)や,浸潤増殖様式 (INF),などが指摘されており^{1,2)},これらの因子の検討により悪性度が高いと判断された時には,何らかの補助療法が必要であると考えられている。

われわれの検討においても深達度が高度になるに従い,生存率の低下を認め,pT2以下 (36例)とpT3以上 (31例)との間には生存率の有意な差を認めた。また異型度の点でもG1症例よりもG2,G3症例の予

後が悪く, さらに AC や SCC の要素を持つものの予後はより不良である傾向を認めた. 最も顕著であったのはリンパ節転移の有無, 程度による予後の差であり, 特に複数のリンパ節転移を有していた症例 ($pN \geq 2$) の予後はきわめて不良であった. 深達度とリンパ節転移との関係を見ると (Table 1), $pT1a$ 以下の症例にはリンパ節転移は見られず, $pT1$ で 1/12 (8%), $pT2$ で 1/9 (11%), $pT3a$ で 4/13 (31%), $pT3b$ で 4/8 (50%), $pT4$ で 4/5 (80%) の症例にそれぞれリンパ節転移を認めていた (各群の母数は pNX を除いたもの). 複数のリンパ節転移 ($pN \geq 2$) にかぎって見ると, $pT1b$ 以下の症例には認められず, $pT2$ で 1/9 (11%), $pT3a$ で 2/13 (15%), $pT3b$ で 4/8 (50%), $pT4$ で 4/5 (80%) の症例にそれぞれ認められた. 以上のわれわれの検討結果からも, リンパ節転移 (特に複数の転移) を有する症例や深達度が $pT3$ 以上の症例には予後を改善する何らかの方策が必要であると考えられる.

予後の改善を図る場合, 局所病変と遠隔転移の双方をいかにコントロールするかを検討する必要がある. Thrasher らは浸潤性膀胱腫瘍に関する最近の review の中で, 膀胱全摘のみでの局所再発率は 5 ないし 10% であるが, 症例の 50% が遠隔転移により死亡していると述べている³¹. Lerner, Skinner らの膀胱全摘 + 骨盤リンパ郭清を行った多数例の報告によれば, リンパ節転移陽性の場合でもその局所再発率は 11% (15/132) で, 再発の大部分は遠隔臓器に生じていた⁹. われわれの癌死 19 例の検討でも, 死亡に最も影響したと思われる病変部位 (経過中最初に現れた病変) が肺などの遠隔臓器であったものが 10 例, 当初よりあるいは経過中に遠隔リンパ節転移を見たものが 5 例と, 癌死の大半は遠隔病変に起因していた. 以上の事実より, 膀胱全摘あるいはこれに骨盤リンパ郭清を加えることにより局所のコントロールに関してはほぼ良好な結果がえられるが, その後に出現する遠隔転移が予後を決定的に作り出す問題であるといえる. われわれの検討からは特に $pT \geq 3$ $pN \geq 2$ の症例の場合, 病変の全身化への対策が必要であると思われた.

このような病変の全身化に対抗する手段として, 術前照射や術後化学療法があり, 最近では術前化学療法も広く行われつつある. 術前照射は当初局所再発を防ぐ意味で Whitmore により導入されたものであるが³², 術中の腫瘍細胞播種を抑制し遠隔転移を防ぐ効果なども示唆され, 病変の全身化への対抗手段のひとつとしても普及して来た. Parsons らは多施設の成績を検討し, T3 膀胱癌における膀胱全摘単独の 5 年生存率

は 13~40%, 術前 40 Gy 照射群のそれは 34~56% であり, 術前照射の効果が認められると述べている³³. しかし本療法の効果については近年否定的な報告も多く, Skinner らは術前照射群と手術単独群との比較で, 局所再発率も生存率も同等であったと報告している⁷. われわれはいわゆる downstage の有無による予後の差異を検討し, downstage (+) 群の予後が (-) 群に比し良好である傾向を認めた. 丸も downstage (+) 症例の予後は良好であると述べており³⁴, 少なくとも放射線に感受性のある腫瘍においては予後を改善する可能性が考えられる. しかしわれわれの検討では術前照射により $pT0$ となっていた 4 例中 2 例で肺あるいは骨転移を生じていた. このような症例においてはかなり早期から (手術前あるいは照射前から) 病変は全身化していたと考えられ, あくまでも局所療法である放射線照射の限界を示すものであると思われる. また downstage の有無に基づく検討においては臨床的深達度評価が誤っている可能性を常に念頭に置く必要があり, さらに downstage を狙って照射をするにしても施行前に感受性を知る良い方法がないという問題も存在する. 現在一般的には, 術前照射が予後を改善するという確かなデータは存在しないと考えられるようである³⁵.

以上述べたように浸潤性膀胱癌の治療に際しては病変の全身化への対抗手段が必要と考えられ, その意味で最も期待される方策は化学療法ということになる. 化学療法の内容は CDDP を基本とした組合わせが主流であり, その代表的なものは CISCA (CDDP, CPM, ADM) と MVAC (MTX, VLB, ADM, CDDP) であろう. 特に MVAC 療法は Sternberg らの報告に見る高い奏効率 (CR 37%, PR 32%)³⁶ と, Logothetis らの比較試験における CISCA を上回る成績¹⁰ などから現在最も信頼性の高い方法と考えられる. これら化学療法の術後あるいは術前の施行が浸潤性膀胱腫瘍の予後にどのような影響を与えるかが最近多くの施設で検討されている.

術後化学療法の効果については否定的な報告も少なくないが, 術後 CISCA 療法の有用性を示した Skinner らの報告は, 数少ない無作為試験による検討結果として注目に値するものである¹¹. 彼らは $pT3$, $pT4$ あるいは $N+$ の症例の中で, 4 コースの術後 CISCA 療法の施行群と非施行群とを比較し, 3 年癌なし生存率が前者で 70%, 後者で 46% と施行群で有意に生存率が良好であったと報告している. ただし複数のリンパ節転移を有する症例については有用性は認められておらず, 術後化学療法の限界を示すものとも思われ

る。本邦でも術後化学療法の有用性を示す報告が散見され、福井らは CDDP を含む化学療法を3コース以上施行したものの予後が良好であったと述べている¹²⁾。山下らは MVAC 療法を平均2.8回施行し historical control に比し予後が改善したと報告している¹³⁾。今回われわれの検討においてはテガフル製剤の投与例が多く、術後に CDDP を含む化学療法を施行していた症例は5例のみであったが、深達度が pT3 以上の症例において施行群の5年生存率が70%、非施行群のそれは46%と、有意差はえられなかったものの術後化学療法の有用性を示唆する結果であった。しかし先の Skinner らの報告¹¹⁾と同様に、複数のリンパ節転移を有する症例においては化学療法施行の有無にかかわらずその予後はきわめて不良であった。この点も含め、術後化学療法については今後、多数例における無作為比較試験により真の評価をして行く必要があると思われる。

化学療法のもうひとつの方向として、術前にこれを行ういわゆる neoadjuvant chemotherapy がある。今回のわれわれの症例の中で術前化学療法を行ったものは5例のみであり、具体的な検討は行なわなかったが、最近ではむしろこれに関する研究が盛んに行われるようになってきている。Scher らは術前に MVAC 療法を行い、臨床的評価で CR 22%、PR 42%、手術標本に癌細胞の認められなかったものは31%と報告している¹⁴⁾。その後も MVAC や CMV (CDDP, MTX, VLB) を用いて同様の報告が続いており¹⁵⁻¹⁷⁾、これらの多剤併用療法が膀胱原発巣に対しても有効であり、浸潤癌においても場合によっては膀胱を温存できる可能性を示していると考えられる。この neoadjuvant chemotherapy に関してはいくつかの大規模な無作為比較試験が進行中であり³⁾、数年後にはある程度の結論が出るものと思われる。理論的には化学療法の施行時期はできるだけ早い方が良いと思われ、これら無作為試験の結果が良好なものであった場合、neoadjuvant chemotherapy は浸潤性膀胱腫瘍の治療において中心的な役割を果たすようになると考えられる。

結 語

膀胱全摘を施行した67例について検討し以下の結果をえた。

1) 病理学的深達度別に予後を検討すると、pTis, pTa, pT1a では癌死は認めなかったが、pT0, pT1b, pT2, pT3a, pT3b, pT4 ではそれぞれ、2/4, 2/12, 2/9, 4/14, 5/7 の症例に癌死を認めていた。こ

れらの癌死は術後2年以内に集中していた。pT2 以下の36例と pT3 以上の31例を比較すると、前者の5年生存率は81%、後者のそれは56%であり、両群間には統計学的有意差を認めた。

2) 異型度別には、G1 では癌死を認めず、G2, G3 ではそれぞれ3/12, 8/34の症例が癌死していた。TCC 以外の組織をもつものでは6/13の症例が癌死しており生存率が最も不良であったが、各異型度間での統計学的有意差は見られなかった。

3) リンパ節転移の所見別には、pN0, pN1 ではそれぞれ6/47, 1/3の癌死を認め、pN $\geq$ 2 の症例は11例すべてが術後2年までに癌死していた。pN0 と pN $\geq$ 2 の間には生存率の有意差を認めた。

4) 癌死の多くは遠隔転移に起因していると考えられた。

5) 術前照射は放射線に感受性のある腫瘍においては予後を改善する可能性が考えられた。しかし術前照射により pT0 となっていた4例中2例が肺あるいは骨転移により癌死していた。

6) 術後化学療法は深達度が pT3 以上の症例においてその予後を改善する傾向を認めたが、非施行群との間に生存率の有意差はなかった。

7) 今後病変の全身化に対するより強力な方法の確立が望まれる。

文 献

- 1) 林祐太郎, 多和田俊保, 安藤 裕, ほか: 膀胱全摘術 69症例の臨床病理学的検討. 日泌尿会誌 82: 1452-1460, 1991
- 2) 金丸洋史, 白波瀬敏明, 諸井誠司, ほか: 膀胱全摘除術をおこなった膀胱癌症例の治療成績. 泌尿紀要 39: 433-438, 1993
- 3) Thrasher JB and Crawford ED: Current management of invasive and metastatic transitional cell carcinoma of the bladder. J Urol :149 957-972, 1993
- 4) Lerner SP, Skinner DG, Lieskovsky G, et al.: The rationale for en bloc pelvic lymph node dissection for bladder cancer patients with nodal metastases: long-term results. J Urol 149: 758-765, 1993
- 5) Whitmore WF Jr, Grabstald H, Mackenzie AR, et al.: Preoperative irradiation with cystectomy in the management of bladder cancer. AJR 102: 570-576, 1968
- 6) Parsons JT and Million RR: Planned preoperative irradiation in the management of clinical stage B2-C (T3) bladder carcinoma. Int J Radiat Oncol Biol Phys 14: 797-810, 1988

- 7) Skinner DG and Lieskovsky G: Contemporary cystectomy with pelvic node dissection compared to preoperative radiation therapy plus cystectomy in management of invasive bladder cancer. *J Urol* **131**: 1069-1072, 1984
- 8) 丸 彰夫, 南谷正水, 信野祐一郎, ほか: 浸潤性膀胱癌における放射線治療の成績—術前照射と根治的照射の比較—. *臨泌* **40**: 299-304, 1986
- 9) Sternberg CN, Yagoda A, Scher HI, et al.: M-VAC (methotrexate, vinblastine, doxorubicin and cisplatin) for advanced transitional cell carcinoma of the urothelium. *J Urol* **139**: 461-469, 1988
- 10) Logothetis CJ, Dexeus FH, Fin L, et al.: A prospective randomized trial comparing M-VAC and CISCA chemotherapy for patients with metastatic urothelial tumors. *J Clin Oncol* **8**: 1050-1055, 1990
- 11) Skinner DG, Daniels JR, Russell CA, et al.: The role of adjuvant chemotherapy following cystectomy for invasive bladder cancer: a prospective comparative trial. *J Urol* **145**: 459-467, 1991
- 12) 福井 巖, 後藤修一, 木原和徳, ほか: 浸潤性膀胱癌に対する術後補助化学療法: 多施設共同研究による治療成績の検討. *日泌尿会誌* **83**: 1633-1639, 1992
- 13) 山下修史, 谷口啓軸, 森光 浩, ほか: 浸潤性膀胱癌に対する膀胱全摘術後補助化学療法としてのM-VAC療法. *泌尿紀要* **38**: 519-524, 1992
- 14) Scher HI, Yagoda A, Herr HW, et al.: Neoadjuvant M-VAC (methotrexate, vinblastine, doxorubicin and cisplatin) effect on the primary bladder lesion. *J Urol* **139**: 470-474, 1988
- 15) Vogelzang NJ, Moormeier JA, Awan AM, et al.: Methotrexate, vinblastine, doxorubicin and cisplatin followed by radiotherapy or surgery for muscle invasive bladder cancer: The University of Chicago experience. *J Urol* **149**: 753-757, 1993
- 16) Miller RS, Freiha FS, Reese JH et al.: Cisplatin, methotrexate and vinblastine plus surgical restaging for patients with advanced transitional cell carcinoma of the urothelium. *J Urol* **150**: 65-69, 1993
- 17) Dreicer R, Kollmorgen TA, Smith RF, et al.: Neoadjuvant cisplatin, methotrexate and vinblastine for muscle-invasive bladder cancer: long-term followup. *J Urol* **150**: 849-852, 1993

(Received on January 24, 1994)
(Accepted on April 16, 1994)