

進行尿路上皮癌に対する Modified M-VAC 療法 (21日周期) の治療成績

虎の門病院泌尿器科 (部長 : 小松秀樹)
中西 真一*, 松崎 理登, 森川 弘史
仲野 正博, 小松 秀樹

CLINICAL STUDY OF MODIFIED M-VAC THERAPY WITH ONE 21-DAY CYCLE FOR ADVANCED UROTHELIAL CANCER

Shinichi NAKANISHI, Masato MATSUZAKI, Hiroshi MORIKAWA,
MASAHIRO NAKANO and Hideki KOMATSU
From the Department of Urology, Toranomon Hospital

Although M-VAC therapy is a standard chemotherapy for advanced transitional cell carcinoma, the treatment schedule has to be delayed or cancelled in many patients because of the toxicity. To reduce the toxicity we modified the treatment schedule of M-VAC treatment. The dosages of this simplified M-VAC therapy were 30 mg/m² methotrexate (on day 1), 3 mg/m² vinblastine (on day 2), 30 mg/m² doxorubicin (on day 2) and 70 mg/m² cisplatin (on day 2), with courses repeated every 21 days for four cycles as a principle.

Seventeen patients with histologically proven advanced transitional cell carcinoma were treated with this simplified M-VAC therapy without dose modification or delay. The median number of cycles was 4. Neutropenia, anemia and thrombopenia (grade 4) was observed in 2, 1 and 2 patients respectively, but no drug-related deaths were observed. Complete response and partial response were achieved in 2 (12%) and 10 (59%) patients respectively. Of 2 complete responders one patient was alive without evidence of disease at 12 months and another patient died of the disease at 42 months. Of 10 partial responders 6 patients underwent the additional surgical resection of residual tumors. Of these 6 patients 3 patients are alive without evidence of disease at 6, 30 and 31 months. The remaining 3 developed recurrence and 2 died of the disease at 13 and 29 months. Five non-responders died of the disease at 5 months after the start of the therapy. Response rate of simplified M-VAC therapy was excellent and treatment duration was short. However, relapses were commonly observed as well as the original M-VAC treatment.

(Acta Urol. Jpn. 50: 667-671, 2004)

Key words: Modified M-VAC therapy, Urothelial cancer, Toxicity

緒 言

進行尿路上皮癌に対する標準的治療は、M-VAC 療法である。M-VAC 療法は1988年に Sternberg らによって報告されて以降数々の追試がなされ、その有用性が広く認められている¹⁾。しかし、M-VAC 療法は骨髄抑制、特に白血球減少のため、多くの症例で投薬の省略・減量を行う必要があり、投薬をスケジュールどおりに施行できない²⁻⁴⁾。

Sternberg らの報告した M-VAC 療法は、methotrexate を1日目に、vinblastine, doxorubicin, cisplatin を2日目に、さらに15日目と22日目に methotrexate と vinblastine を投与する、28日周期の治療

法である。

われわれは、M-VAC 療法で投薬を省略・減量する原因が、15日目と22日目の methotrexate と vinblastine の投与に起因するところが大いと考え、15日目と22日目の投与を省略した。つまり、1日目と2日目を M-VAC 療法と同様に施行した後、15日目と22日目を省略した21日周期の M-VAC 変法を考案し、modified M-VAC 療法と名付け施行した。

対象および方法

1999年1月から2002年6月までの間に、虎の門病院泌尿器科で、2方向測定可能な転移病巣があるか、外科的摘除が不可能な2方向測定可能な局所進展病巣がある、進行尿路上皮癌の患者17名を対象とした。原発巣または転移巣より CT ガイド下生検、胸腔鏡下肺

* 現 : 高槻日赤病院泌尿器科

生検、開腹生検あるいは経尿道的生検で検体を採取し、病理組織学的診断を得た。クレアチニンクリアランス 50 ml/min 以下、GOT, GPT が正常値の2倍以上、白血球が $3,000/\text{mm}^3$ 以下、血小板が $10\text{万}/\text{mm}^3$ 以下のいずれかがあれば対象から除外した。その他、高度な臓器障害がある場合、performance status が3以上の場合も対象から除外した。平均観察期間は14.8カ月（2～42カ月）だった。性別は男性13例、女性4例、平均年齢は64.7歳（47～82歳）、performance status は全例 grade 0 だった。原発巣は、腎盂または尿管が9例、膀胱が8例、移行上皮癌の組織学的異型度は G1:1例、G2:5例、G3:5例、Gx:6例だった。転移巣は、リンパ節が10例、肺が7例、肝が3例、骨が2例、副腎が1例、転移臓器数は1臓器が8例、2臓器が3例、3臓器が3例だった。3例では転移はなかった。前治療として2例でCDDPを含んだ全身化学療法を、1例で放射線治療を受けていた。化学療法（CAP療法、CMV療法）を受けた2例はいずれもCDDP-resistantで、放射線治療は術前治療として施行された。3例は全摘後転移巣出現したため modified M-VAC 療法を施行し、残り14例は転移巣または局所進展のため外科的摘除不可能であり modified M-VAC 療法を施行した（Table 1）。

薬剤は第1日目に methotrexate ($30\text{ mg}/\text{m}^2$) を、第2日目に vinblastine ($3\text{ mg}/\text{m}^2$)、doxorubicin ($30\text{ mg}/\text{m}^2$) と cisplatin ($70\text{ mg}/\text{m}^2$) を投与し、21日間を1サイクルとした。CDDP 投与前後で、十分な輸液を行い尿量を確保した。嘔気、嘔吐に対して、セロトニン受容体拮抗薬を予防投与した。2サイクル終了時に治療効果判定を行い、無効例では以後の治療を中止した。原発巣については Computed tomography (CT) 検査、Magnetic resonance imaging (MRI) 検査、経尿道的生検を、肺転移巣についてはX線単純撮影、CT 検査、CT 下針肺生検、リンパ節転移巣につ

いては CT 検査、骨転移巣については MRI 検査、骨シンチグラフィーで治療効果の判定を行った。最大6サイクルまで施行した。治療効果判定は、第3版膀胱癌取り扱い規約、第1版腎盂尿管癌取り扱い規約に従った^{5,6)} 奏効率を完全寛解 (CR) と部分寛解 (PR) の症例を奏効症例とし記録した。部分寛解症例のうち、手術で残存腫瘍を摘除し、癌病巣を完全に摘除できたと判断した症例を CRs とした。完全寛解と CRs の症例を NED (no evidence of disease) 症例とした。効果持続期間は、治療開始日より起算し、完全寛解症例では新病変が出現するまで、部分寛解症例では新病変が出現するまたは測定可能病変の最大断面の最大径と直交する径の積の和が最小の時よりも25%以上増大するまでとした。生存期間は治療開始日より起算し、生存月数を記録した。副作用は WHO の副作用分類に従った⁷⁾

結 果

化学療法施行前の病理組織学的診断は全例移行上皮癌で、2例で扁平上皮癌を、1例で腺癌を一部に認めた。期間中にクレアチニンクリアランス 50 ml/min 以下などの基準により除外された症例はなかった。施行サイクル数は、中央値4サイクル（1～6サイクル）で、1例は1サイクル終了時の評価で腫瘍の増大を認めたため治療を中止し、2例は6サイクルまで施行した。延べ施行サイクル数は54サイクルで、薬物投与を延期 省略した症例は1例もなかった。治療期間は中央値12週（3～18週）だった。

効果判定は、完全寛解が2例（12%）、部分寛解が10例（59%）、不変が2例（12%）、進行が3例（18%）で、奏効症例は17例中12例、奏効率は71%だった。部分寛解症例10例中6例は手術で CRs となり、NED 症例は17例中8例（47%）だった。完全寛解症例の施行サイクル数は2症例とも4サイクル、部分寛解症例のそれは6サイクルが2例、4サイクルが8例だった（Table 2）。

転移巣別治療効果は、リンパ節で奏効率80%（8/10例）、肺で58%（4/7例）だったが、肝臓（3例）・骨（2例）副腎（1例）への転移では1例も奏効症例はなかった（Table 3）。

完全寛解症例では、1例が化学療法開始後12カ月で再発なく生存し、1例が化学療法開始後30カ月でリンパ節に再発を認め、42カ月で癌死した。

部分寛解症例のうち手術を施行し癌病巣を完全に摘除できた症例（CRs 症例）は10例中6例で、そのうち3例は、化学療法開始後6、30、31カ月で癌なく生存している。残り3例は化学療法開始後平均11カ月で再発し、平均21カ月で癌死した。部分寛解症例のうち NED が得られなかった残り4例は、化学療法開始後

Table 1. Patient characteristics: characteristics of patients receiving modified M-VAC therapy

患者数	17例
男性/女性	13例/4例
平均年齢	64.7歳
原発巣	腎盂または尿管 9例
	膀胱 8例
転移巣	リンパ節 10例
	肺 7例
	肝 3例
	骨 2例
	副腎 1例
転移臓器数	1臓器 8例
	2臓器 3例
	3臓器 3例

Table 2. Presentation of 17 cases treated with modified M-VAC therapy

No.	性別	年齢	原発巣	転移巣	効果判定	奏効期間	転帰
1	M	56	膀胱	リンパ節	CR	12+	12 (癌なし)
2	M	76	尿管	リンパ節	CR	30	42 (癌死)
3	M	49	尿管	なし	CRs	31+	31 (癌なし)
4	F	47	膀胱	リンパ節	CRs	30+	30 (癌なし)
5	M	70	膀胱	リンパ節, 肺	CRs	15	29 (癌死)
6	M	65	膀胱	肺	CRs	11	13 (癌死)
7	F	67	腎盂	リンパ節	CRs	6	14 (癌有り生存)
8	M	66	膀胱	なし	CRs	6+	6 (癌なし)
9	F	54	膀胱	リンパ節	PR	9	14 (癌死)
10	M	72	膀胱	肺	PR	7	9 (癌死)
11	M	72	尿管	リンパ節, 肺	PR	5	16 (癌死)
12	M	66	腎盂	リンパ節, 肺, 肝	PR	5	8 (癌死)
13	F	58	尿管	肺	NC	(-)	12 (癌死)
14	M	82	尿管	リンパ節, 骨, 肝	NC	(-)	7 (癌死)
15	M	53	尿管	なし	PR	(-)	3 (癌死)
16	M	71	尿管	骨, 副腎	PR	(-)	2 (癌死)
17	M	74	膀胱	肺, 肝	PR	(-)	2 (癌死)

CRs: surgical removal of all residual disease resulting in CR status.

Table 3. Response of metastatic lesions: response rate in 23 metastatic tumor sites in 17 patients treated with modified M-VAC therapy

効果判定	転移巣				
	リンパ節	肺	肝臓	骨	副腎
完全寛解	2 (20%)	2 (29%)			
部分寛解	6 (60%)	2 (29%)			
不変	1 (10%)	2 (29%)	2 (67%)	1 (50%)	
進行	1 (10%)	1 (14%)	1 (33%)	1 (50%)	1 (100%)

平均7カ月で再発し, 平均12カ月で癌死した (Table 2).

不変症例は化学療法開始後7, 12カ月で癌死し, 進行症例は化学療法開始後2, 2, 3カ月で癌死した.

CRs 症例6例の化学療法後摘除検体の病理組織学的診断は, pTa が1例, pT3 が5例, リンパ節転移ありが4例, なしが2例だった. そのうち癌なし生存症例3例の病理組織学的診断は pTapN2, pT3pN0, pT3pN0 だった. 死亡症例または癌あり生存症例のそれは pT3pN1 または pT3pN2 だった.

前治療を受けた3症例の効果判定は, 化学療法を受けた2例で CR (奏効期間: 42カ月), NC (6カ月), 放射線治療を受けた1例で PR (9カ月) だった.

副作用は grade 3 (1,000~2,000) の白血球減少が12例, grade 4 (<1,000) が2例, 血小板減少は grade 3 (25,000~50,000) が2例, grade 4 (<25,000) が2例, 貧血は grade 3 (6.5~8) が9例, grade 4 (<6.5) が1例だった. 化学療法の副作用で死亡した症例は1例もなかった.

G-CSF を1コースあたり中央値3日間 (0~5日間) 投与した. 濃厚赤血球輸血を5名の患者に2単位から5単位, 血小板輸血を4名の患者に10単位から60

単位を施行した. 嘔気・嘔吐は, 抗癌剤投与後1週間以内に全例で認められたが, セロトニン受容体拮抗薬を投与し, 重篤な症例はなかった. 脱毛も全例で認められたが, 全例回復した.

考 察

M-VAC 療法は進行尿路上皮癌の標準的治療法であるが, 骨髄抑制特に白血球減少のために多くの M-VAC 療法症例で投薬量を減量したり, 省略または延期しなければならない. M-VAC 療法の白血球減少は, grade 3 が19~25%, grade 4 が4~65%と多くの症例で認められ⁸⁻¹⁰⁾, 薬物投与をスケジュール通りに施行できた症例は20~48%のみだった²⁻⁴⁾ また, 白血球減少に対して G-CSF の投与が19%の症例で行われた.

一方 modified M-VAC 療法では, grade 3 の白血球減少が71%, grade 4 のそれが14%認められ, G-CSF が87%の症例で投与された. しかし, 延べ54サイクル施行し1サイクルも投薬量を減量したり, 省略せずに施行可能であった.

Modified M-VAC 療法で白血球減少が M-VAC 療法より強く出現した原因は, 投与間隔を21日周期と短

くしたためと思われる。しかし、白血球減少に起因する発熱は、M-VAC 療法で11~14%に認められるのに対して^{3,9)}、われわれの症例においては1例も認められず、化学療法死も M-VAC 療法では3~4%に認められるのに対して、われわれの症例では17例と経験症例は少ないながら1例も認められなかった。Modified M-VAC 療法において白血球減少は、M-VAC 療法より強く出現するものの、G-CSF の投与により十分対応可能であると思われた。

他の cisplatin を中心とした多剤併用療法や単剤療法と比較しても、M-VAC 療法の近接効果は、奏効率57~62%、完全寛解率16~36%と良好な結果が報告されている^{3,11,12)}。われわれの施行した modified M-VAC 療法の成績は17例中完全寛解症例2例(12%)、部分寛解症例10例(59%)、奏効率71%と M-VAC 療法と比較しても遜色ないものだった。15日目と22日目の抗癌剤投与を省略しても、modified M-VAC 療法で M-VAC 原法と同様の効果を得られた理由としては、投与間隔を短くすることで中心的薬剤であるシスプラチンを短期間に投与できたため、省略した薬剤の効果を補えたと考えられる。

部分寛解の状態ですぐ手術により病巣を完全に摘除し、NED が得られたと判断した症例(CRs 症例)6例中3例は化学療法開始後6, 30, 31カ月再発なく生存している。一方部分寛解症例のうち NED が得られなかった4例は平均12カ月全例癌死した。化学療法後の効果判定が部分寛解でも、手術により癌病巣を完全摘除し、NED が得られれば長期生存の可能性があるとされた。Sternberg らによる報告でも、CRs 症例の平均生存期間は27カ月と良好だった¹⁾。

また、CRs 症例6例のうち、癌なし生存症例3例の組織学的病期は pTaN2 (30カ月生存)、pT3pN0 (31カ月生存)、pT3pN0 (6カ月生存)だった。死亡症例または癌あり生存症例3例のそれは pT3pN1~2 だった。CRs 症例で長期生存を得るためには、リンパ節転移がないか、リンパ節転移があっても壁外浸潤が軽度であることが重要かもしれない。リンパ節廓清の施行にあたっては、Leissnerらが膀胱全摘時のリンパ節廓清の範囲を広げることで腫瘍の完全摘除の可能性があると報告しているように、廓清範囲の拡張も今後考慮しなければいけない点である¹³⁾。

CRs 症例のうち手術後再発した3例中2例は、化学療法施行前肺に転移巣を認めた。化学療法施行後の効果判定で、1例は病理組織学的に悪性所見を認めず、1例は画像上肺病変が消失していた。しかし、手術施行後7, 8カ月目に肺に再発を認めた。CRs 症例で長期生存しているのは、局所進展症例か転移巣がリンパ節転移のみの症例だった。

Sternberg らの報告では CRs 症例は11% (10/92

人)であったのに対して、われわれの報告では38% (6/17人)と高値だった。これは、われわれが、NED を得るため手術可能症例に関しては積極的に手術を施行したためと考えられる。転移巣別の治療効果においては、Sternberg らが肝臓で64%、骨で55%の奏効率を報告しているが、われわれの報告では肝臓(3例)、骨(2例)において奏効症例はなかった。他の報告においては肝臓・骨は治療効果の低い転移巣であるとの報告もあり、この点においてはさらなる症例経験が必要と思われた。

最近、G-CSF を併用し21日周期の modified M-VAC 療法よりもさらに投与間隔の短い14日周期の M-VAC 変法(HD-MAC 療法)が報告された¹⁰⁾。HD-MAC 療法では、6サイクル施行するのに要する期間は12週間と短く、治療成績は M-VAC 療法と比較し生存期間に有意差はないものの、完全寛解率・奏効率では有意差をもって良好だった。Modified M-VAC 療法では、1サイクル当たり G-CSF を平均3.1日投与することで投薬量を減量しなければならない症例はなかった。一方、HD-MAC 療法では G-CSF を4日目から10日目までの7日間連続投与しても、約10%の症例で投薬量を減量しなかった。

M-VAC 療法では6年以上の癌なし生存は3.7%しか得られていない³⁾。長期生存を期待し投薬量を増量した M-VAC 変法も行われたが、満足のいく結果は得られていない¹⁴⁾。われわれの報告を含めその他の M-VAC 変法でも長期生存に関して満足のいく結果は得られていない。有効な化学療法の開発が急務であると思われた。

進行尿路上皮癌に対して、全身化学療法を施行するに当たり、十分な治療効果を得ることがまず第一であるが、治療期間を短くし、入院期間を短縮することも重要な要件である。M-VAC 療法では、4サイクル施行するのに平均21週を要すると報告されている¹⁾。一方 modified M-VAC 療法では、4サイクル施行するのに要した期間は12週のみだった。今回報告した modified M-VAC 療法の成績は、奏効率は72%、NED を47%に得られ、M-VAC 療法の成績と比較しても遜色ない結果を得ている。つまり、modified M-VAC 療法は、短い治療期間で、M-VAC 療法と同等の治療成績を得ることができた。

結 語

Modified M-VAC 療法は、M-VAC 原法と同等の治療効果を得ながら、薬物投与の延期・省略することなく治療を行い、治療期間を短縮することが可能だった。しかし、長期生存に関しては満足のいくものではなかった。

文 献

- 1) 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
- 2) 井川幹夫, 嘉手納一志, 大口泰助, ほか : 進行性尿路上皮癌に対する methotrexate, adriamycin, vinblastine, cisplatin (M-VAC) 療法. *日泌尿会誌* **82** : 1627-1636, 1991
- 3) Loehrer PJ Sr, Einhorn LH, Elson PJ, 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
- 4) 橋 政昭, 飯ヶ谷知彦, 柴山太郎, ほか : 進行尿路上皮癌に対する M-VAC 療法の長期成績. *日泌尿会誌* **80** : 1644-1650, 1986
- 5) 日本泌尿器科学会・日本病理学会編 : 第 3 版, 膀胱癌取り扱い規約, 金原出版, 2001
- 6) 日本泌尿器科学会・日本病理学会編 : 第 1 版, 腎盂尿管癌取り扱い規約, 金原出版, 1990
- 7) WHO handbook for reporting results of cancer treatment. WHO office publication, No 48, Geneva, 1979
- 8) Witjes JA, Wullink M, Oosterhof GON, et al. : Toxicity and results of M-VAC (methotrexate, vinblastine, adriamycin and cisplatin) chemotherapy in advanced urothelial carcinoma. *Eur Urol* **31** : 414-419, 1997
- 9) von der Maase H, Hansen SW, Roberts JT, 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
- 10) Sternberg CN, deMulder PHM, Schornagel JH, et al. : Randomized phase III trial of high dose-intensity methotrexate, vinblastine, doxorubicin and cisplatin (MVAC) chemotherapy and recombinant human granulocyte colony-stimulating factor versus classic MVAC in advanced urothelial tract tumors: European organization for research and treatment of cancer protocol No 30924. *J Clin Oncol* **19** : 2638-2646, 2001
- 11) Scott SB, Probert KJ, Einhorn LH, 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
- 12) 井川幹夫, 嘉手納一夫, 大口泰助, ほか : 進行尿路上皮癌に対する methotrexate, vinblastine, adriamycin, cisplatin (M-VAC) 療法—治療効果および副作用の解析—. *日泌尿会誌* **82** : 1627-1636, 1991
- 13) Leissner J, Ghoneim MA, Abol-enein H, et al. : Extended radical lymphadenectomy in patients with urothelial bladder cancer: results of a prospective multicenter study. *J Urol* **171** : 139-144, 2004
- 14) Loehrer PJ Sr, Elson P, Dreicer R, et al. : Escalated dosages of methotrexate, vinblastine, doxorubicin and cisplatin plus recombinant human granulocyte colony-stimulating factor in advanced urothelial carcinoma: an eastern cooperative oncology group trial. *J Clin Oncol* **12** : 483-488, 1994

(Received on December 16, 2003)
(Accepted on May 10, 2004)