

がん腫 泌尿器癌 膀胱癌 / 尿路上皮癌

レジメン dd-MVAC 療法 (dose-dense MTX + VLB + ADM + CDDP 療法)

レジメン内容	用量	点滴時間	Day1	2	4	14
MTX	30mg/m ²	15分	↓			
VLB	3mg/m ²	30分		↓		
ADM	30mg/m ²	30分		↓		
CDDP	70mg/m ²	2時間		↓		
Peg G-CSF	3.6mg	皮下注				↓

1 クールの期間 2 週間

Day 1

- 《新規》注射 未実施 泌尿器 医師名なし
- Rp01 2021/08/12 ~ 2021/08/12 毎日-(1)
 - メイン点滴 末梢①
 - 点滴(メイン、自然滴下)
 - メインルートキープ
 - 生食 250ml 1 本
- Rp02 2021/08/12 ~ 2021/08/12 毎日-(1)
 - 側管点滴 末梢①
 - 点滴(側管、自然滴下)
 - 30分かけて注入
 - メトレキセート50mg[注射用] ★ 1 mg
 - 生食 100ml 1 本

Day 2

- 《新規》注射 未実施 泌尿器 医師名なし
- Rp01 2021/08/13 ~ 2021/08/13 毎日-(1)
 - メイン点滴 末梢①
 - 点滴(メイン、自然滴下)
 - 60分かけて注入
 - 生食 500ml 1 本
- Rp02 2021/08/13 ~ 2021/08/13 毎日-(1)
 - メイン点滴 末梢①
 - 点滴(メイン、自然滴下)
 - 60分かけて注入
 - 生食 500ml 1 本
 - 硫酸Mg補正液1mEq/mL 20mL 1 A
- Rp03 2021/08/13 ~ 2021/08/13 毎日-(1)
 - アプレビタント内服あり
 - メイン点滴 末梢①
 - 点滴(メイン、自然滴下)
 - 15分かけて注入
 - アロキシ静注0.75mg/5ml 1 瓶
 - デキサート注射液6.6mg 2mL 9.9 mg
 - 生食 50ml 1 本
- Rp04 2021/08/13 ~ 2021/08/13 毎日-(1)
 - メイン点滴 末梢①
 - 点滴(メイン、自然滴下)
 - 30分かけて注入
 - エクザール10mg ★(必要時)(臨) 1 mg
 - 生食 50ml 1 本
- Rp05 2021/08/13 ~ 2021/08/13 毎日-(1)
 - メイン点滴 末梢①
 - 点滴(メイン、自然滴下)
 - 10分かけて注入
 - ドキルビシン塩酸塩注射用[50mg]「NK」★ 1 mg
 - ドキルビシン塩酸塩注射用10mg「NK」★ 1 mg
 - 生食 50ml 1 本
- Rp06 2021/08/13 ~ 2021/08/13 毎日-(1)
 - メイン点滴 末梢①
 - 点滴(メイン、自然滴下)
 - 30分かけて注入
 - マンニトールS注射液300ml 1 本
- Rp07 2021/08/13 ~ 2021/08/13 毎日-(1)
 - CDDP 原法 70mg/m²
 - メイン点滴 末梢①
 - 点滴(メイン、自然滴下)
 - 120分かけて注入
 - シスプラチン注50mg「日医工」100ml♪★ 1 mg
 - シスプラチン注10mg「日医工」20ml♪★ 1 mg
 - 生食(テルモ)1L 1 本
- Rp08 2021/08/13 ~ 2021/08/13 毎日-(1)
 - メイン点滴 末梢①
 - 点滴(メイン、自然滴下)
 - 60分かけて注入
 - フィジオ140輸液 500ml 1 本
- Rp09 2021/08/13 ~ 2021/08/13 毎日-(1)
 - メイン点滴 末梢①
 - 点滴(メイン、自然滴下)
 - 60分かけて注入
 - フィジオ140輸液 500ml 1 本

Day2 処方オーダー

- 処方 泌尿器 医師名なし 外来
- Rp01
 - アプレビタントCapset「NK」(125mg*1C,80mg*2C)▲ 1 セット
 - シスプラチン投与開始の1時間前に内服
 - .. 1日1回医師の指示通り3日分
 - .. 2日目以降は午前中に内服
 - .. 月 日から服用
- Rp02
 - デカドロン錠4mg 2 錠
 - シスプラチン施行翌日より3日間内服
 - .. 1日1回朝食後 3日
 - .. 月 日から

Day 4

✂ 《新規》注射 未実施 泌尿器 医師名なし

☐ Rp01 2021/08/11 ~ 2021/08/11 毎日- (1)

└─ 皮下注射

└─ 皮下注射

└─ ジーラス皮下注3.6mg

1 筒

レジメンについて

1992年7月 Loehrerらが、遠隔転移を有する尿路上皮癌患者を対象に、CDDP単剤療法と M-VAC 療法を比較した第Ⅲ相試験を報告した。OS、奏功率ともに M-VAC 療法が良好な結果を示した。MSTは M-VAC 療法群が 12.5 ヶ月、CDDP 単剤療法群が 8.2 ヶ月 ($p=0.002$)、奏功率は M-VAC 療法群が 39%、CDDP 単剤療法群が 12%であった ($p<0.0001$)。

M-VAC 療法は、1980年代中期に米国の Memorial Sloan Kettering Cancer Center で開発された多剤併用化学療法である。M-VAC 療法は、CDDP 単剤療法に比べて約 4 ヶ月の MST 延長を示した。また、局所進行膀胱癌患者 (cT2-4aN0M0) に対し、術前補助化学療法として M-VAC 3 コースの効果を確認した第Ⅲ相試験では、実施しない群と比較して 5 年 OS が 14%改善し (57% vs. 43%, $p=0.06$)、MST も 31 ヶ月 (46 ヶ月 vs. 77 ヶ月) 延長した。本邦でも術前に M-VAC を 2 コース投与し、OS の改善効果をみる第Ⅲ相試験が実施されたが、患者登録が完遂しないまま終了し、統計学的な有意差は得られなかったが、同様な治療効果を示した (Kitamura H, et al. *Annals of Oncology*. 2014 ; 25 : 1192-8)。5 年 OS は 62.4%と 72.3%、MST は 82 ヶ月と 102 ヶ月、OS に対する HR は 0.65 ($p=0.07$) であり、M-VAC 2 コース + 膀胱全摘群が、膀胱全摘単剤群と比較していずれも改善する傾向を認めた。

転移病変に対する M-VAC 療法の奏功率は 40~60%で、近接効果は優れているが奏効期間は短い。遠隔転移を有する尿路上皮癌の MST は、現在も約 14 ヶ月である。M-VAC の治療効果を高める目的で、4 週間隔投与と G-CSF を併用した 2 週間隔の投与 (High-dose(HD) M-VAC) について比較検討した第Ⅲ相試験があるが、Primary end point である OS で有意差を認めず、MST も近似していた (14.1 ヶ月 vs. 15.5 ヶ月、 $p=0.12$, HR 0.8)。治療関連死は HD-M-VAC が 3%で M-VAC が 4%であった。HD-M-VAC の優越性は示されなかったものの、2 週間隔投与でも G-CSF を併用することにより投与可能であったことが報告された (Sternberg CN, et al. *J Clin Oncol*. 2001 ; 19 : 2638-46.)。

また 2014 年には、筋層浸潤性膀胱癌に対する術前 dose-dense M-VAC 療法 (dd-MVAC 療法)を、ペグフィルグラスチムを併用し行うことで、忍容性を保ちながら明らかなダウンスレージングが可能、との報告がなされた (TK Choueiri, et al. *J Clin Oncol* 2014 ; 32 : 1889-1894.)。

更に 2020 年の ASCO GU では、筋層浸潤性膀胱癌に対して dd-MVAC 療法が GC 療法よりも局所制御に優れるとの報告がなされた。本試験の主要評価項目

は PFS で、副次的評価項目は毒性、病理学的効果、全生存期間（OS）であった。今回は副次評価項目の毒性、病理学的効果についてのみが報告されたが、病理学的な効果は完全奏効（ypT0N0）が GC 群は 36%、dd-MVAC 群は 42% に認められた（ $p=0.02$ ）。筋層非浸潤性（ypT2 未満 pN0）が 49%と 63%（ $p=0.007$ ）で、臓器限局性（ypT3 未満 pN0）は 63%と 77%であり（ $p=0.002$ ）、PFS、OS の情報については未公開であるものの有効性が示唆される結果であった。CTCAE Grade3 以上の血液毒性は、貧血が GC 群 8%に対して dd-MVAC 群は 22%で（ $p=0.00002$ ）、発熱性好中球減少症が 2%と 7%であった（ $p=0.05$ ）。Grade3 以上の非血液毒性は、悪心・嘔吐が GC 群 3%に対して dd-MVAC 群は 10%（ $p=0.003$ ）、無力症が 4%と 14%であった（ $p=0.0002$ ）。化学療法中の死亡は 4 人で、dd-MVAC 群が 3 人であった。これらの結果より、dd-MVAC 療法は局所制御に優れているが、一方で Grade3 以上の貧血や発熱性好中球減少症、悪心・嘔吐、無力症が多かったと結論づけられている。PFS や OS の結果は 2021 年に発表予定とのこと。

ただしそれぞれの dd-MVAC 療法は微妙にレジメン内容が異なるため、結果の解釈には注意を要すると考えられる。

主なエビデンス

TK Choueiri, et al. Neoadjuvant dose-dense methotrexate, vinblastine, doxorubicin, and cisplatin with pegfilgrastim support in muscle-invasive urothelial cancer : pathologic, radiologic, and biomarker correlates. J Clin Oncol 32 : 1889-1894 (2014).

開始基準

- ✓ ステージ T2-T4a かつ N1 以下
- ✓ Cockcroft-Gault 式で算出した Ccr > 50ml/min
- ✓ 骨髄機能、肝機能が適切な状態であること
(各薬剤の開始・減量基準を参照)

減量基準

各薬剤の一般的な減量基準に該当する場合は減量、休薬を考慮する

主な副作用（%）

上記文献（J Clin Oncol 32 : 1889-1894 (2014)）においては、39 名中 37 名中の患者が治療を完遂し、2 名が 3 サイクル施行後副作用により中止となった。Grade3 以上の副作用が認められた患者は 4 名（10.8%）であり、その症状は手足症候群、口内炎、低カリウム血症、好中球減少であった。発熱性好中球減少症、治療関連死は認められなかった。

当院レジメンについて

- ✓ 高度催吐性化学療法である GC 療法と比較し、悪心・嘔吐の発現頻度が高いとの報告があるため、必要に応じて制吐剤としてオランザピンの使用を考慮する。
- ✓ dd-MVAC 療法は血液毒性が強いため、peg-filgrastim を投与する。day2 は点滴時間が長くなることが予想されるため、確実に化学療法より 24 時間以上空くように day4 投与とした。
- ✓ ドキソルビシンが血管外漏出した場合は、薬剤部へ連絡。解毒剤のサビーン®を発注することが可能。

- ✓ ドキソルビシンは、500mg/m²以上で重篤な心毒性が出現しうる。
- ✓ 各抗がん剤の点滴時間については申請された内容に従ったが、ドキソルビシンの点滴時間については血管外漏出のリスク等を考慮し短時間（10分）とした。

患者への注意事項

- ✓ アプレピタント、デカドロンの内服日に注意する。アプレピタントは、シスプラチン点滴日（day2）より内服、デカドロンは、シスプラチン点滴当日はデキサメタゾンの点滴があるため、その翌日（day3）からの内服となる。
- ✓ 制吐療法は十分に行っているが、悪心・嘔吐発現時は我慢することなく伝えるよう指導する。
- ✓ ドキソルビシンにより尿が赤くなることがあることを指導。

参考資料

- ✓ エビデンスに基づいた癌化学療法ハンドブック 2017
編集 国立がん研究センター東病院 病院長 大津 敦（メディカルビュー社）
- ✓ 上記引用文献
- ✓ 筋層浸潤性膀胱癌に術前 dose-dense MVAC 療法はGC療法よりも局所制御に優れる【ASCO GU2020】（がんナビ）