

MVAC 抵抗性尿路上皮癌に対する
Gemcitabine + carboplatin + docetaxel療法
秋田大学医学部泌尿器科

大山力、畠山真吾、沼倉一幸、堀川洋平、富樫寿文、
松浦忍、土谷順彦、佐藤滋、佐藤一成、加藤哲郎

MVAC抵抗進行性尿路上皮癌に対する Gemcitabine + Carboplatin + Docetaxel 療法

秋田大学医学部泌尿器科

大山 力、畠山真吾、沼倉一幸
堀川洋平、富樫寿文、松浦 忍
土谷順彦、佐藤 滋、佐藤一成

MVAC regimen

Phase II study

Overall response rate (CR)

Sternberg CN, et al: Cancer 1989

72 (18)

Sternberg CN, et al: J Urol 1988

Tannock I, et al: J Urol 1989

Igawa M, et al: J Urol 1990

}

50-70 (15~25)

Phase III Randomized study

Loehrer PJ, Einhorn LH, et al: J Clin Oncol 1992

39 (13)

MVAC vs cisplatin : median survival 12.5m vs 8.2m

Logothetis CJ, et al: J Clin Oncol 1990

MVAC vs CISCA : median survival 48wks vs 40wks

現在でもMVACは進行性尿路上皮癌治療の Gold Standard



進行性尿路上皮癌治療の問題点

- ・ 切除不能進行性移行上皮癌症例の予後は無治療で3-6ヶ月程度。
- ・ Cisplatin-based chemotherapy (MVAC, MEC, etc.) が選択されるが、最も有効とされるMVAC療法でも、有効率5割前後、生存期間も1年程度。
- ・ 副作用は高度：高齢者や腎機能障害を有する症例には施行不能。
- ・ Cisplatin-based chemotherapy 抵抗性 / 施行不能例に対する治療は？



Paclitaxel, Docetaxel などの taxan 系薬剤や Gemcitabine を用いた化学療法が注目されている。

いったいどの regimen がよいのか？

欧米のデータしかない



試行錯誤の始まり

ITP	Dose (mg/m ²)	N	ORR (CR%)	Median Survival
Bajorin et al, 2000	IFO, 1500, days 1-3 paclitaxel, 200, day 1 CDDP, 70, day 1	44	68% (23%)	20m

regimen : Gem + CDDP

GC	Dose (mg/m ²)	N	ORR (CR%)	Median Survival (m)
von der Maase et al, 1999	CDDP, 35, days 1, 8, 15 Gem, 1,000, days 1, 8, 15	49	42% (18%)	12.5
Kaufman et al, 2000	CDDP, 100/75, day 1 Gem, 1,000, days 1, 8, 15	46	41% (22%)	14.3
Moore et al, 1999	CDDP, 70, day 2 Gem, 1,000, days 1, 8, 15	28	57% (21%)	13.2
Lorusso et al, 2000	CDDP, 70, day 2 Gem, 1,000, days 1, 8, 15	54	48% (15%)	12.5
von der Maase et al, J Clin Oncol, 2000	CDDP, 70, day 2 Gem, 1,000, days 1, 8, 15	203	49% (12%)	13.8



regimen : GC + taxans

GC + taxans	Dose (mg/m ²)	N	ORR (CR%)	Median Survival
Hussain et al, 2001	Gem, 800, days 1, 8 paclitaxel, 200, day 1 CBDCA, AUC 5, day 1	38	68% (32%)	14.7
Pectasides et al, 2002	Gem, 800, days 1, 8 docetaxel, 35, day 1, 8 CDDP 35, day 1, 8	35	65.6% (28.5%)	15.5



von der Maase et al, J Clin Oncol, 2000

Prospective randomized study

T4b, N2, N3 or M1 TCC of the
urothelium w/o prior chemotherapy

405 cases

CDDP+Gem
203

MVAC
202

Overall survival	13.8 m	14.8m
Overall RR	49.4%	45.7%
Toxicity	mild	severe



Pilot study 1

【対象】

1. 従来の Cisplatin-based chemotherapy (M-VAC, MEC) が無効であった 7 例
2. PSが不良で化学療法不可能であった 1 例

以上の進行性尿路上皮癌 8 例 を対象.

原発巣	
膀胱	4例
尿管	4例

原発巣病理組織	
TCC G2	3例
TCC G3	3例
adenocarcinoma	2例

治療対象病変	
肝	2例
肺	1例
原発巣	2例
リンパ節	3例
骨	2例



ITP療法

21 day cycle

ITP療法 (21-day cycle)

ifosfamide 1.5 g/m ²	Day 1~3
paclitaxel 200 mg/m ² (or docetaxel 60 mg/body)	Day1
cisplatin 70 mg/m ² (or carboplatin 300 mg/body)	Day1

※原法 : (Bajorin et al : Cancer Vol.88, p1671, 2000)

ifosfamide 1.5 g/m ²	Day 1~3
paclitaxel 200 mg/m ²	Day1
cisplatin 70 mg/m ²	Day1



GC療法

28day cycle

GC療法 (28-day cycle)

gemcitabine	1000 mg/m ²	Day 1, 8, 15
carboplatin	300 mg/m ²	Day2

※原法: (Maase et al :J Clin Oncol, Vol.17, p3068, 2000)

gemcitabine	1000 mg/m ²	day 1, 8, 15
cisplatin	70 mg/m ²	day 2



GCD療法

21 day cycle

GCD療法 (21-day cycle)

gemcitabine	800mg/m ²	Day 1, 8
docetaxel	80 mg/m ²	Day 1
carboplatin	300 mg/m ²	Day 1

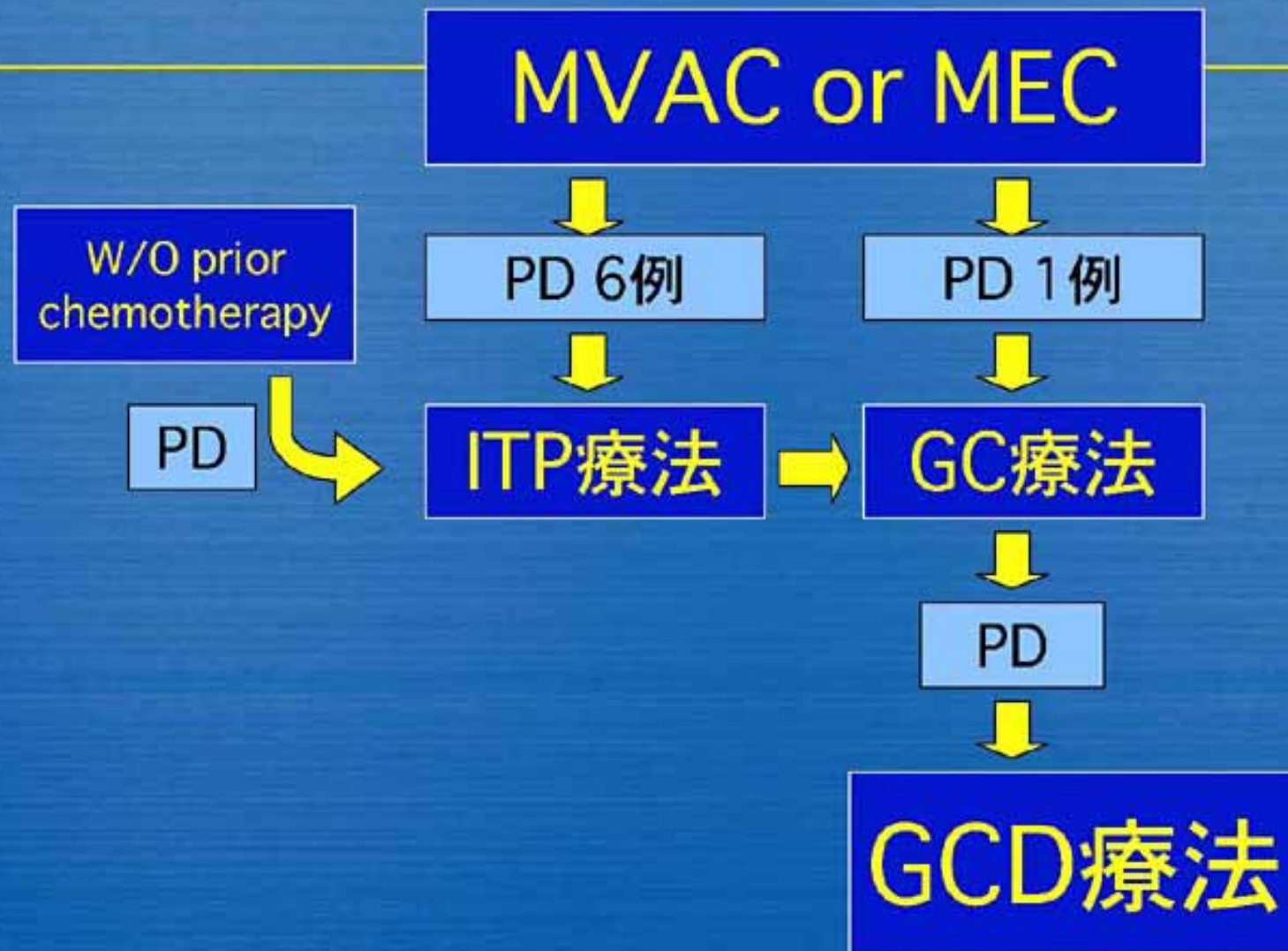
※原法 (Hussain et al :J Clin Oncol, Vol 19, p2527, 2001)

gemcitabine	800mg / m ²	Day 1, 8
paclitaxel	200 mg/m ²	Day1
carboplatin	target AUC =5	Day1



Pilot study 1

東北大泌尿器科での試行錯誤





症例

症例	年	性	原発巣	対象病変・前治療&結果
1	71	男	膀胱 TCC G3 T2bN2M1	原発巣・転移リンパ節 →動注（CDDP+MTX+THP）×2 PD
2	72	男	膀胱 TCC G3 pT4N0M0	リンパ節（膀胱全摘後再発） →M-VAC×3 PRながら副作用で中断
3	66	男	膀胱 adenocarcinoma pT2aN0M1	多発肝転移 →M-VAC×3 PD
4	53	男	尿管 TCC G2 pT2N0M0	肺・リンパ節（腎尿管全摘後再発） →照射60Gy・動注（CDDP+MTX+THP）×3 : PD
5	68	男	膀胱 adenocarcinoma pT2bN0M0	骨（膀胱部分切除後再発） →照射60Gy・動注（CDDP+MTX+THP）×8 : PD
6	66	男	尿管 TCC G2 pT3N0M0	リンパ節（腎尿管全摘後再発） →照射50Gy・動注（CDDP+MTX+THP）×5 : NC
7	43	男	膀胱 TCC G3 pT1N0M0	肺・リンパ節（膀胱全摘拒否） →動注×1・照射40Gy・M-VAC×2 : PD
8	61	男	尿管（左） TCC G2 T2N0M0	・多発肝転移・骨転移 PS 3、M-VAC不可と判断



Pilot study 1

結果

n=8 観察期間 4.7~28.7 m (中央値11.8 m)

Response	Case	%
CR	2	25
PR	3	37.5
NC	1	12.5
PD	2	25

Overall Response

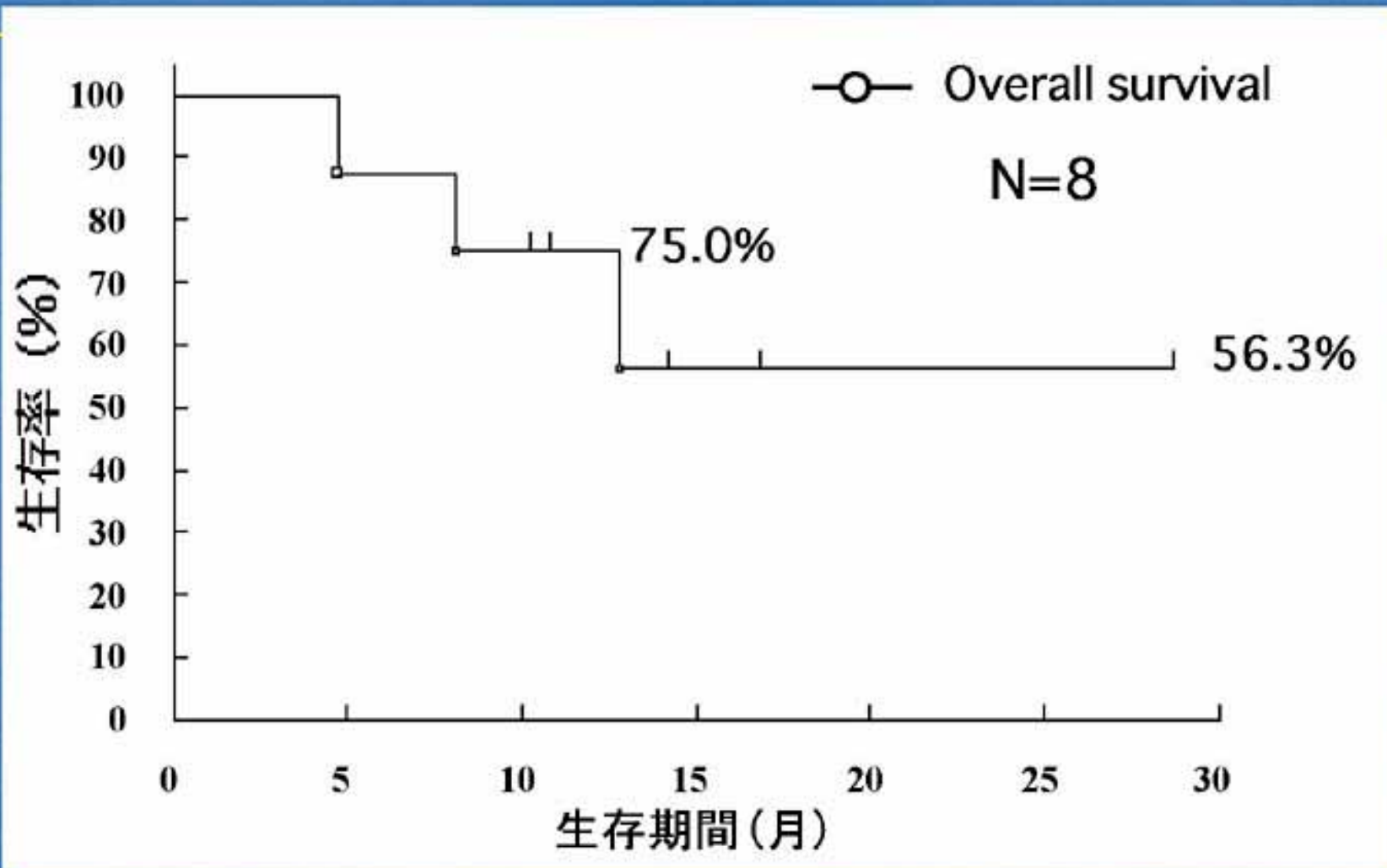


62.5%



Pilot study-1

生存曲線



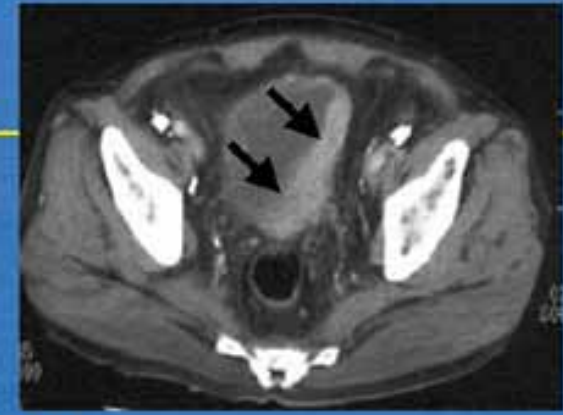


副作用

	Grade 日本癌治療学会判定基準	ITP (n=7)	GC (n=7)	GCD (n=1)
白血球	2: 2900 – 2000/ul 3: 1900 – 1000/ul 4: 1000/ul >	- 5 (71.4%) 2 (28.6%)	1 (14.3%) 6 (85.7%) -	1
血小板	0: ≥ 10 万/ul 1: 9.9 – 7.5万/ul 2: 7.4 – 5.0万/ul 3: 4.9 – 2.5万/ul 4: 2.5万/ul >	1 (14.3%) - 2 (28.6%) 2 (28.6%) 2 (28.6%)	- - 1 (14.3%) 1 (14.3%) 5 (71.4%)	1
血清Cr	0: 正常範圍	7 (100%)	7 (100%)	1



症例 1



2001/1/12 : 治療前



2001/8/1 : CR (膀胱生検・no-malignancy)



症例 3



治療前(2001/5/2)



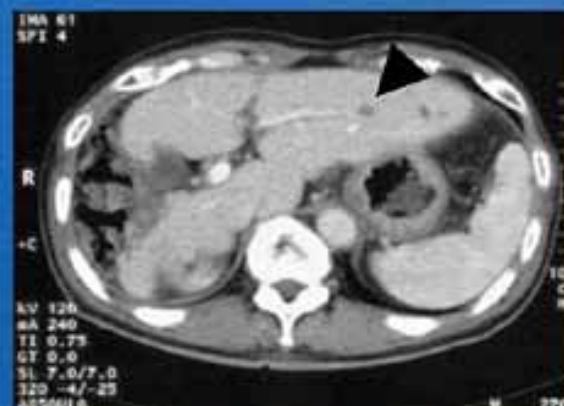
GC療法 2ヶ月後
(2001/7/18)



GC療法 6ヶ月後
(2001/10/26)



9ヶ月後 : PD
(2002/1/7)

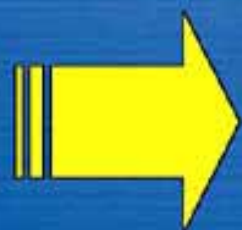


11ヶ月後 GCD療法にてPR
(2002/3/11)



Pilot study 1の結論

- GCとGCDが有望。
- GC後PDになっても、GCDに反応する。
- 副作用はMVACに比べて軽微。
- PS不良例にも安全に投与できる。
- 外来投与もできる。
- 効果持続期間はまだ短い。



【Pilot study 2】として

Cisplatin-based chemo.抵抗性尿路上皮癌

1. First line : GC

2. Second line : GCD



進行性尿路上皮癌症例（膀胱癌、腎盂尿管癌） に対する化学療法。どんなときにGC・GCD?

1.根治手術後MVAC施行後の再発

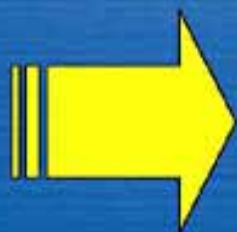
→ 現在 3 例治療中

2.根治手術後の再発（chemotherapy naive）

MVAC施行不能（PS不良1例、腎機能障害1例）

→ 現在 2 例治療中

現時点では上記の症例に



1st line: GC
2nd line: GCD

という方針で施行中！



【Pilot study 2】

秋田大学 泌尿器科でGC or GCD施行中の5例

症例	年齢	性別	原発巣	対象病変	前治療・結果	GC or GCD療法・結果
1	47	男	膀胱癌 Adeno+TCC G3 pT3b pN0 M0	多発肝転移	MVAC×3 →PDのためGC療法施行	GC×2で一時的にPR しかし休薬とともにPD!! GCD×2→PR
2	55	男	左尿管癌 TCC G3 pT3 pN1 M0 with CIS	傍大動脈リンパ節 多発肝転移	MVAC×3 →PDのためGC療法施行	GC×3→PR、GCD×3 外科で残存腫瘍摘出→瘢痕のみ GCD×3→CR
3	71	男	膀胱癌 (CIS) TCC G2 pTis N0 M0	傍大動脈リンパ節 右腎盂再発	MVAC×1→20~30%縮小 しかし副作用のため中断	GC×2→PR
4	73	女	左尿管癌 TCC G3 pT3 pN2 M0	傍大動脈リンパ節 多発肝転移 局所再発	24hrCcr=24ml/minのため MVAC断念し5'DFUR内服	GC×2→PR
5	63	男	膀胱癌 TCC G2 pT1b N0 Mo	腹壁転移 多発骨転移	MVAC×3+照射36Gy×2 腹壁再発・骨転移増悪しGCへ	GC×3→PD GCD×2→PD



症例1

- H14.4月 膀胱癌 で膀胱全摘
TCC + Adenocarcinoma G3 pT3b N0 M0
- H14.5月 MVAC×3コース施行.
- H15.2月 CTで多発肝転移を指摘（術後10ヶ月）
- H15.3月 GC療法×2 → Tumor size縮小し PR !
一時休薬したところ、すぐに PD !
- H15.5月 GCD療法×2 → PR ! 現在3コース目



症例1



多発性肝転移 (治療前)



GC療法×2 (2ヶ月後)



症例1



GC療法（2.5ヶ月後）→GCD療法へ



GCD療法×2（1.5ヶ月後）現在3コース目



症例2

H14.6月	左尿管腫瘍で腎尿管全摘+膀胱部分切除 TCC G3 pT3 <u>pN1</u> M0 尿管全体 CIS (+)
H14.7月	MVAC ×3
H14.9月	CTで多発性肝転移 (+)
H14.10月	GC動注療法×3 → <u>PR</u> !
H15.1月	GCD療法×3. しかし、病巣消失しないため
H15.3月	外科で肝の残存腫瘍生検 → <u>No Tumor</u> !
H15.4月	CEA高値で推移していることから、 GCD療法×3 (計6コース) →画像上 <u>CR</u> !



症例2



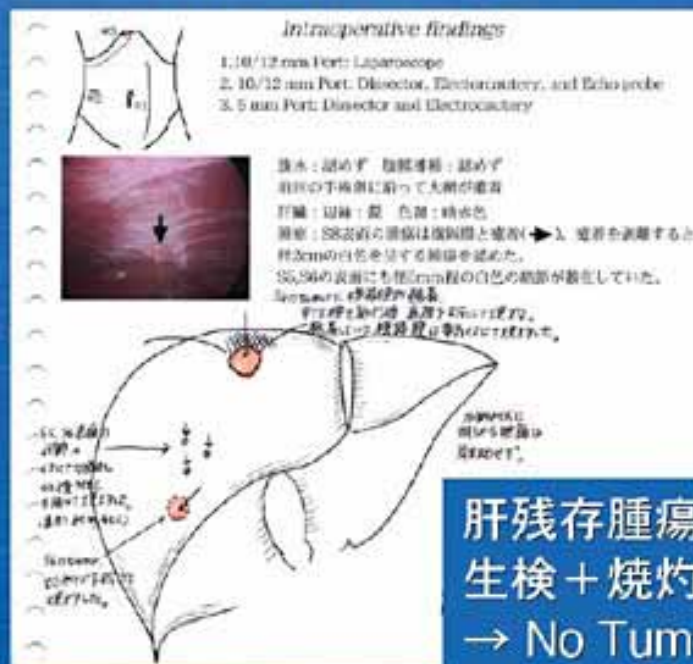
2002.10月
MVAC×3 → PD



2002.12月
GC×3 → PR



2003.3月
GCD×3 → PR



焼灼による瘢痕組織



2003.5月
GCD×3 → 画像上もCR

肝残存腫瘍
生検+焼灼術施行
→ No Tumor !!→CR!



症例3

H3年

～H7年 膀胱癌でTUR-Bt×3 (TCC G2 pT1)

H7.10月 膀胱癌再発 (CIS) で膀胱全摘＋回腸導管
(TCC G2 pTis N0 M0)

H15.2月 Grosshematuriaあり、CTで
右腎盂・傍大動脈LNに転移巣を指摘.

3月 MVAC 1コース→ NC (20～30%の縮小) !
side effect 強く患者が拒否し継続困難.

4月 GC療法×2 → PR ! 現在3コース目



症例3



多発リンパ節転移・腎盂再発（治療前）



MVAC×1 + GC療法×2（4ヶ月後）



症例4

H14年7月 腎尿管全摘 (TCC G3 pT3 pN2 M0)
術後の化学療法を検討したが腎機能悪く
(Ccr=24ml/min) MVACは施行せず、
5' DFUR経口でfollow up.

H15年2月 CTで多発肝転移、傍大動脈LN転移、
局所再発を指摘.

4月 GC療法×2

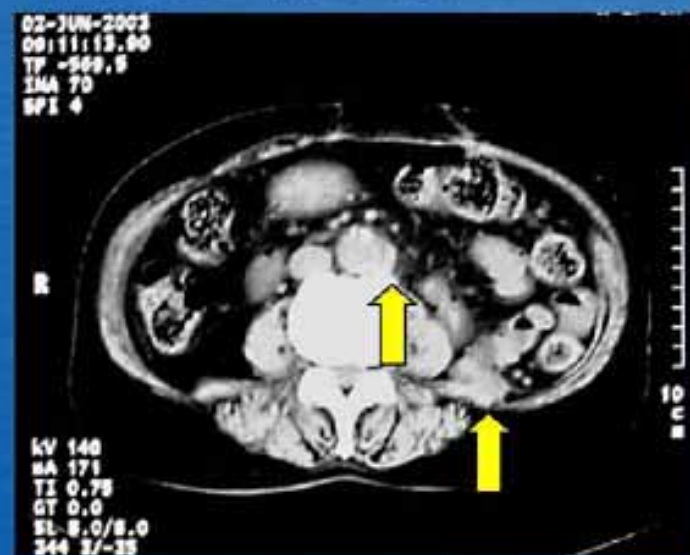
6月 2コース終了し、PR！ 現在3コース目



症例4



肝転移・リンパ節転移・局所再発（治療前）



GC療法×2（2ヶ月後）現在3コース目



結果

n=5 観察期間 2～8ヶ月 (中央値4.4)

Response	Case	%
CR	1	20
PR	3	60
NC	0	0
PD	1	20

Response

80%



問題点

1. ジェムザール使用に際する保険の問題

- ・ ジェムザールの適応：膀胱癌、非小細胞肺癌
- ・ 日・米以外の世界74カ国：膀胱癌は保険適応



対策

1.まずは校費で負担

ジェムザール (Gemcitabine) 1000mg 28,846円

パラプラチン (carboplatin) 300mg 46,040円

タキソテル (docetaxel) 80mg 77,386円

→ GC の場合、1コース：13万2578円×体表面積＝約22万円

→ GCDの場合、1コース：18万1118円×体表面積＝約30万円

参考：MTX 30mg 2484円、CDDP 70mg 26192円、VBL 3mg 3843円、DXR 30mg 5630円

MVAC 1コース：4万9903円×体表面積＝約8万円

2.保険適応に向けて、県単位での対策はありませんか？



秋田から新規 regimen を発信しよう！