

筋層浸潤性膀胱癌に対する術前 dose-dense methotrexate, vinblastine, doxorubicin, cisplatin 療法の初期治療成績

東邦大学医学部泌尿器科学講座

千葉西総合病院泌尿器科

三 井 要 造*

千葉西総合病院泌尿器科

国立がん研究センター中央病院泌尿器科

上 谷 将 人

千葉西総合病院泌尿器科

新 井 貴 博・久 末 伸 一

抄録：

筋層浸潤性膀胱癌（MIBC）に対し、術前補助化学療法（NAC）として dose-dense methotrexate, vinblastine, doxorubicin, cisplatin（ddMVAC）療法を行ったため、初期治療成績を報告する。対象は 2018 年 4 月から 2019 年 2 月までの間に、膀胱全摘または部分切除前に ddMVAC 療法を施行した MIBC 11 例。ddMVAC 療法は methotrexate と vinblastine を 3 分の 1 に減量しながら doxorubicin と cisplatin を倍量とし、G-CSF 製剤の持続投与にて従来の 4 週間隔 MVAC 療法より 2 週間短縮した治療法であり、3～4 サイクルを施行目標とした。有害事象の発生率、画像的治療効果（50% 以上の腫瘍縮小）及び、病理学的治療効果（ypT1 以下の down-staging）について評価した。11 例の年齢の中央値は 71 歳、性別は男性 10 例、女性 1 例で、cT2 が 5 例、cT3 以上が 6 例であった。ddMVAC 施行中 grade 3 以上の有害事象を 6 例に経験し、その後、膀胱全摘術を 10 例、膀胱部分切除術を 1 例に行った。画像的治療効果を認めた症例は 5 例（45.5%）であったが、病理学的治療効果は 9 例（81.8%）であり、6 例（54.5%）が ypT0 であった。ddMVAC 療法は MIBC に対する有用な NAC と思われた。（西日泌尿. 82:264-271, 2020）

キーワード：筋層浸潤性膀胱癌，術前補助化学療法，ddMVAC 療法

緒 言

筋層浸潤性膀胱癌（muscle-invasive bladder cancer; MIBC）に対する根治治療の golden standard は依然として膀胱全摘除術であるが、白金製剤をベースとした術前補助化学療法（neoadjuvant chemotherapy; NAC）を併用した場合、手術単独と比較して生命予後が有意に改善されることが、近年の大規模な海外第Ⅲ相試験によって示されている¹⁾²⁾。白金製剤を含む多剤併用化学療法の中で、1980 年代に考案された methotrexate,

vinblastine, doxorubicin, cisplatin（MVAC）療法³⁾は尿路上皮癌に対する最も一般的なレジメンであり、NAC としての有用性も報告されてきた²⁾³⁾。一方、MVAC 療法では 7 割以上の患者が grade 3 以上の有害事象を経験し⁴⁾、治療の中断、遅延、未完遂によりしばしば十分な効果が得られないことがある。したがって、2000 年以降は治療効果が同等で有害事象が比較的少ない gemcitabine+cisplatin（GC）療法が、MIBC 患者に対する NAC の標準レジメンとして広く普及した⁵⁾⁶⁾。

抗癌剤の抗腫瘍効果は、単位時間当たりの薬剤投与量に依存することが知られている。投与量をもめる手段には投与間隔を狭める方法（dose-dense）があり、dose-dense によって腫瘍の再増殖の期間が短縮するだけでな

* 〒143-8541 東京都大田区大森西 6-11-1
TEL 03-3762-4151, FAX 03-3768-8817
E-mail : yozom321@gmail.com

く、抗癌剤への感受性の高い時期に集中して薬剤の投与が可能となる。以上の点を考慮し、methotrexate と vinblastine を 3 分の 1 に減量しながら doxorubicin と cisplatin を倍量として、従来の 4 週間隔 MVAC 療法より 2 週間短縮した dose-dense MVAC (ddMVAC) 療法が考案された。ddMVAC 療法は進行性尿路上皮癌患者において標準 MVAC 療法より優れた治療効果を示し、顆粒球コロニー刺激因子 (G-CSF) 製剤を併用することで有害事象を大幅に低減することに成功した^{7)~9)}。我々もこれまでに、転移性膀胱癌に対する ddMVAC 療法の有用性と安全性を報告してきた¹⁰⁾。興味深いことに、近年術前 ddMVAC 療法の GC 療法に対する優位性が MIBC 症例において確証されつつあり^{4) 11)~13)}、将来本邦でも本治療が広く普及する可能性がある。当院では 2018 年より MIBC に対する NAC として ddMVAC 療法を導入しており、今回有害事象を含めた初期治療成績を報告する。

対 象 と 方 法

対象患者の選択

2018 年 4 月から 2019 年 2 月までの間に、臨床病期 T2-T4a (cN1 症例も含む) であった MIBC で、膀胱全摘除術または部分切除術を計画した症例を対象とした。治療前のステージングは、画像検査 (CT と MRI) と TUR バイオプシー結果に基づいて行い、組織タイプが尿路上皮癌以外の症例は除外した。これらに加え、性別、病歴、身体所見、末梢血、一般生化学を治療前に評価し、原則として十分な腎、骨髄、肝機能を有すること、また Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) Performance Status (PS) が 1 以下であることを参加条件とした。本研究は当院の倫理委員会で承認されており、治療と研究に参加したすべての患者からインフォームドコンセント後に同意と署名を取得した (承認番号 TGE01165-025)。

治療レジメン

ddMVAC 療法のレジメンとスケジュールを Table 1 に示す。治療は 1 サイクル 2 週間とし、day 1 に methotrexate を 30 mg/m²、day 2 に vinblastine を 3 mg/m²、doxorubicin を 30 mg/m²、cisplatin を 70 mg/m² 投与して、day 3 に hydration を行った。当院では day 3 までを入院で行い、day 4 の早朝採血で異常が無ければ G-CSF 製剤投与後に退院とした。以後 day 10 まで外来通院にて G-CSF 製剤の投与を連日行い (計 7 日)、その間重篤な有害事象が発生した場合は入院加療とした。3 サイクルと 4 サイクルで治療成績がほぼ同等¹⁴⁾であることから 3 サイクル以上を施行目標とし、手術までの待機期間を考慮した上で 3 または 4 サイクルを選択した。治療前採血で腎機能低下 (eGFR < 65 mL/min/1.73 m²) がみられた場合、原則として methotrexate と cisplatin を 50 ~ 75% 量にして投与した。また治療経過中に高度の有害事象が発生した場合、次のサイクルから各薬剤を適宜減量して投与した。各有害事象の重症度は Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE) version 4.0 を用いて grade 化した。

治療効果判定

画像による治療効果判定は造影 CT 検査 (範囲は胸部から骨盤部) で行い、治療前と ddMVAC 完遂後 2 週間以内に撮影したものとを比較した。抗癌剤治療により最大腫瘍径が 50% 以上縮小し、造影効果が低下した場合を画像的治療効果ありと判断した⁴⁾。手術は NAC 終了後 4 週間内に計画し、膀胱部分切除術は下腹部正中切開の開腹手技で、膀胱全摘除術は全例ロボット支援下に行った。リンパ節郭清の範囲は総腸骨、外腸骨、内腸骨、閉鎖リンパ節とした。摘出膀胱腫瘍の病理組織学的評価は病理専門医が行い、pT1pN0 以下への down-staging が得られた場合を病理学的治療効果ありと定義した⁴⁾。Kaplan-Meier 法を用いて術後の無増悪期間と癌特異生存期間を算出した。

Table 1 Treatment administration schedule: Dose-dense MVAC (every 14 days for 3-4 cycles)

		Hospitalization			Outpatient							
Agent	Dose	Day 1	Day 2	Day 3	Day 4	Day 5	Day 6	Day 7	Day 8	Day 9	Day 10	
Methotrexate	30 mg/m ²	●										
Doxorubicin	30 mg/m ²		●									
Vinblastine	3 mg/m ²		●									
Cisplatin	70 mg/m ²		●									
Filgrastim	75 µg				●	●	●	●	●	●	●	

結 果

患者背景

研究期間中、選択基準を満たした 11 名の MIBC 患者に対し術前 ddMVAC を施行した。Table 2 に患者の特徴を示す。年齢の平均値(範囲)は 71 歳(63～81 歳)で、性別は女性が 1 例、男性が 10 例であった。BMI の平均値(範囲)は 21 kg/m² (18.5～24.5 kg/m²)、ECOG PS は 8 例(72.7%) が 0 で 3 例(27.3%) が 1 であった。

Table 2 Patient characteristics

Age, years	71 (63-83)
Gender	
Female	1 (9.1)
Male	10 (90.9)
Body mass index	21 (18.5-24.5)
ECOG performance status	
0	8 (72.7)
1	3 (27.3)
Laboratory data at baseline	
WBC, /μL	5,870 (4,090-9,920)
Neutrophils, /μL	3,380 (2,120-5,780)
CRP, mg/L	0.17 (0.03-0.61)
Albumin, g/dL	3.8 (3.3-4.0)
Creatinine, mg/dL	0.85 (0.52-1.66)
Clinical stage	
T2	5 (45.5)
T3	5 (45.5)
T4	1 (9.1)
N0	9 (81.8)
N1	2 (18.2)
Tumor grade	
2	8 (72.7)
3	3 (27.3)
Prior therapy	
Gemcitabine and cisplatin	1 (9.1)
None	10 (90.9)
Cycle of dose-dense MVAC	
3	6 (54.6)
4	5 (45.4)
Surgical technique	
Partial cystectomy	1 (9.1)
Total cystectomy	10 (90.9)
Iliac neobladder	2 (20.0)
Iliac conduit	8 (80.0)

Data are presented as mean (range) or counts (percent of total)
ECOG, Eastern Cooperative Oncology Group; CRP, C-reactive protein;
MVAC, methotrexate+vinblastine+doxorubicin+cisplatin

平均白血球数, 好中球数, CRP, アルブミン, クレアチニン値は, それぞれ 5,870 /μL, 3,380 /μL, 0.17 mg/dL, 3.8 g/dL, 0.85 mg/dL であり, 臨床病期は T2 が 5 例 (45.5%), T3 以上が 6 例 (54.5%) で, 2 例 (18.2%) が画像上 N1 であった。TUR バイオプシーによる病理学的評価では, 全例が high grade の尿路上皮癌であり, Grade 3 を 3 例 (27.3%) に認めた。また, 先行治療として GC 療法 2 サイクルが 1 例に施行されていた。ddMVAC の施行回数は 3 サイクルが 6 例 (54.5%), 4 サイクルが 5 例 (45.5%) であり, 引き続いて膀胱温存希望のあった 1 例に膀胱部分切除術を, 残りの 10 例には膀胱全摘除術を施行した。尿路変向として 2 例に回腸新膀胱を, 8 例に回腸導管造設術を行った。

臨床成績

術前 ddMVAC の治療成績を Table 3 に示す。ddMVAC 終了後に撮影した造影 CT 画像を基に, 11 例中 5 例 (45.5%) を画像的治療効果ありと判断した。摘出検体の病理組織学的評価では, cT2 の 5 例, cT3 の 3 例, cT4 の 1 例の計 9 例 (81.8%) が ypT1pN0 以下となり, 病理学的治療効果ありと判断した。さらに, 効果ありと判断した 9 例中, cT2 の 4 例, cT3 の 1 例, cT4 の 1 例の計 6 例 (54.5%) は ypT0 であった。治療効果が得られた代表的 2 症例を Fig. 1 に示す。病理学的治療効果が得られなかった 2 例は, 共に cT3, 腫瘍 Grade 3, TUR 検体でリンパ管侵襲を認めた症例であり, pT3a かつ摘出したリンパ節に転移を認めたため (治療前評価では N0) 術後補助化学療法として再度 ddMVAC を行った。Fig. 2 に術後無増悪生存期間と癌特異的生存期間の Kaplan-Meier 曲線を示す。観察期間の中央値 (範囲) は 19.3 カ月 (7.8～24 カ月) で, 観察期間中 pN1 であった 2 例と ypT0 の 1 例の計 3 例で再発がみられ, pN1 症例の 1 例が癌死した。なお, 全例手術操作を制約する NAC の影響はみられず, 術後麻痺性イレウスを 1 例で経験したが, その他に大きな周術期合併症を認めなかった。

Table 3 Clinical outcome

Tumor reduction effect	Effective no. pts/total no. pts (%)
CT imaging evaluation	
50% or greater	5/11 (45.5)
Histopathological evaluation	
ypT1pN0 or less	9/11 (81.8)
ypT0pN0	6/11 (54.5)

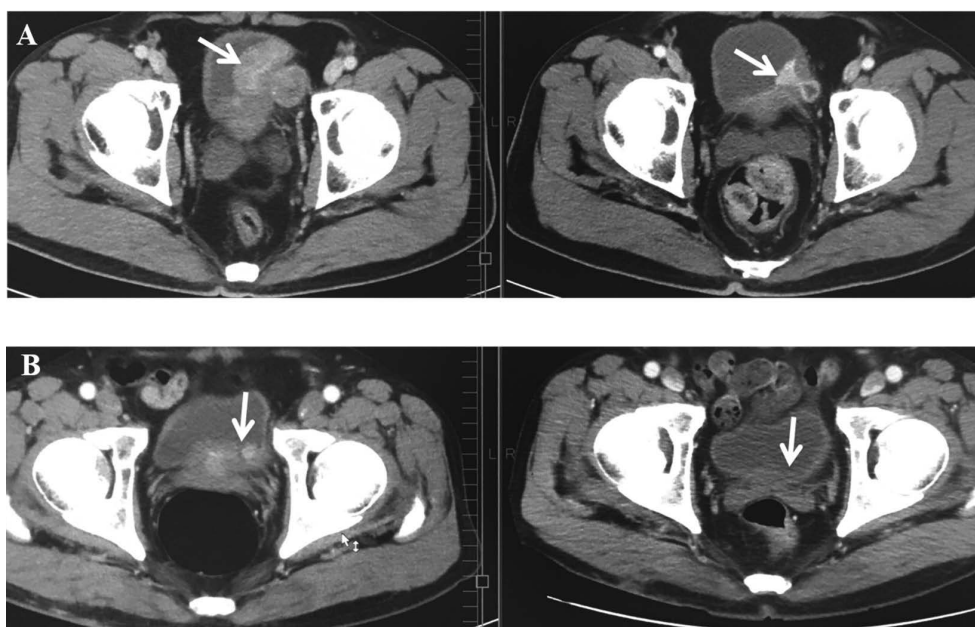


Fig. 1 Representative 2 cases with therapeutic effect of ddMVAC

(A) Significant radiologic response after neoadjuvant ddMVAC in a 71-year-old man with muscle-invasive bladder cancer (MIBC). Enhanced CT imaging at baseline (left) and after ddMVAC (right) demonstrated a remarkable reduction in volume of the tumor arising from the left diverticulum (arrows). Histological evaluation using total cystectomy specimens showed ypT1pN0.

(B) Significant radiologic response after ddMVAC in an 81-year-old man with MIBC

Enhanced CT scan revealed MIBC in the left trigone lesion of the bladder (arrow in left panel). After ddMVAC treatment, no residual tumor was observed (arrow in right panel). At the time of cystectomy, complete pathologic response was observed.

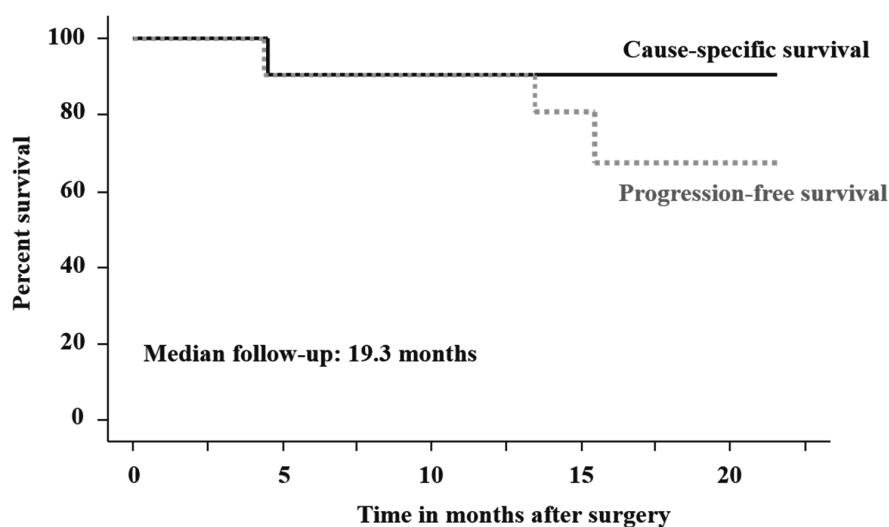


Fig. 2 Progression-free survival (broken line) and cause-specific survival (solid line) of muscle-invasive bladder cancer patients who underwent ddMVAC prior to radical treatment, as determined by the Kaplan-Meier method.

有害事象と薬剤投与量の調整

術前の ddMVAC 治療中に経験した代表的な有害事象を Table 4 に示す。Grade 3 以上の好中球減少症を 3 例 (27.3%), 血小板減少を 3 例 (27.3%) で経験したが, 有害事象の多くは中等度で対症療法によって管理可能で

あった。治療前採血で腎機能低下がみられた 4 例は, 1 サイクル目より methotrexate と cisplatin を 50 ~ 75% 量に減量し投与した。Grade 4 の好中球減少症がみられた 2 例は全量投与のスケジュールであったが, 以後全薬剤の投与量を 50 ~ 80% へ減量することで, 全例が施行

Table 4 Percentage of major toxicities

Toxicity, n (%)	Grade 1	Grade 2	Grade 3	Grade 4
Neutropenia	0	0	1 (9.1)	2 (18.2)
Anemia	2 (18.2)	4 (36.4)	0	0
Thrombocytopenia	0	1 (9.1)	3 (27.3)	0
Renal insufficiency	1 (9.1)	0	0	0
Gastrointestinal effects (nausea, vomiting, diarrhea, or constipation)	1 (9.1)	6 (54.6)	0	0
Mucositis	1 (9.1)	2 (18.2)	0	0
Fatigue or malaise	2 (18.2)	0	0	0

目標サイクルを達成できた。ddMVAC 開始から手術までの平均（範囲）日数は75日（56～98日）で、有害事象により手術の予定が遅延した症例はなかった。

考 察

膀胱癌は泌尿器癌において第2位の罹患率・死亡率を有する癌腫であり、全世界では年間43万人が新たに膀胱癌と診断され、16.5万人が同疾患により死亡すると推定される¹⁵⁾。新規膀胱癌症例の4分の1はMIBCであり、進行が早く転移を来しやすいため、速やかに積極的治療を行う必要がある。両側骨盤部リンパ節郭清を含む膀胱全摘除術はMIBCに対する最も一般的な根治治療であるが、MIBCの手術単独での10年癌特異生存率はpT2pN0で67%、pT4pN0では37%と不良であり、リンパ節転移を有する場合は原発巣のstageによらず17%まで低下する¹⁶⁾。この様な背景からMIBCに対するNACが検討・開発され、白金製剤をベースとしたNACが根治手術を受けるMIBC患者の予後を改善させることが示された^{1) 2)}。近年、ddMVAC療法はGC療法を凌駕するNACレジメンとして大きく注目されているが^{4) 11) ~ 13)}、本邦では未だ十分に普及しておらず、治療実施施設は少数と思われる。本研究は我々が調べ得た限り、MIBCに対する術前ddMACの本邦初の治療成績である。今回我々が治療経過中に経験した有害事象は許容範囲内で、海外報告と同様に高い治療効果が得られており、本治療のNACとしての有用性が示唆される結果であった。

Dose-dense 化学療法は、投与間隔を短縮することで癌に再増殖の期間を与えず治療に導く治療法であり、Gompertz モデルに基づくNorton & Simonの仮説に由来する¹⁷⁾。すでに進行性膀胱癌に対して有用性が立証されているMVAC療法をdose-dense療法へ変更することで、標準MVAC療法よりも毒性を抑えながら、高い奏効率が得られることが確認された^{7) ~ 9)}。MIBCに対

するNACとしてのddMVAC療法の最初の報告は2014年のChoueiriら⁴⁾による臨床第Ⅱ相試験であり、この試験によって術前ddMVAC療法によって病理学的治療効果が得られた症例は、無増悪生存期間が有意に延長されることが示された。さらに、NACにおけるGC療法との比較において、ddMVAC療法はGC療法より有意にMIBC患者の全生存期間を延長させることが報告された^{12) 13)}。NACによるMIBCの予後の改善には原発巣のdown-stagingが大きく関与するが、これまでの報告におけるypT1pN0以下とypT0pN0の平均達成率（範囲）は、ddMVAC療法がそれぞれ47.4%（41～52.2%）、32%（28～41.3%）、GC療法が35.7%（30.1～41.3%）、19.6%（14.6～24.5%）であり、ddMVAC療法はGC療法と比較しより高い治療効果を示していた^{4) 11) ~ 13)}。本検討では術前ddMVAC療法によりypT1pN0以下が81.9%、ypT0pN0が54.6%の症例で達成された。さらに、病理学的治療効果のなかった2症例は観察期間中に再発を来したが、効果が得られた症例での再発例は1例のみであった。

ddMVAC療法ではday3以降にG-CSF製剤を併用することで白血球減少を未然に防止しており、当院ではday4から7日間のG-CSF製剤投与を標準としている。Choueiriら⁴⁾は、術前ddMVAC療法によるGrade3以上の有害事象の発生率は10%程度で、発熱性好中球減少症や治療関連死はみられず、全ての患者が治療完遂後に手術を受けられたと報告している。他の報告においても術前ddMVAC療法による死亡例は無く、有害事象の多くはGrade2以下であり、ddMVAC療法後8週以内にほぼ全例で手術が施行されていた¹⁴⁾。本検討ではGrade3以上の白血球減少と血小板減少をそれぞれ3例に認めたが、G-CSF製剤の追加投与や薬剤減量によって対応し、全例で施行目標サイクルの達成が可能であった。さらに、有害事象による手術の遅延や手術操作への影響はみられず、周術期も大きな合併症を経験しなかつ

た。MIBC における NAC の実施率は、2012 年の報告ではヨーロッパが 12%¹⁸⁾、2014 年のものではアメリカ合衆国が 16%¹⁹⁾ となっており、未だ臨床の場での普及は十分とはいえない。その理由として、有害事象の発生やそれに伴う根治術の遅延、周術期合併症の増加、治療効果が得られない可能性等が考えられる。ddMVAC 療法はこれらの問題点を克服しうる治療であり、今後大規模な検討によって有用性が認められれば、将来 MIBC に対する標準 NAC レジメンとなる可能性があると思われる。

これまで述べたように、ddMVAC 療法は MIBC に対して高い治療効果が期待できる治療である。一方、cT3 以上、cN1、治療前の水腎症の存在、または TUR 検体でリンパ管侵襲や sarcomatoid, micropapillary feature を有する症例では、病理学的治療効果が低下することが指摘されている¹¹⁾。近年、分子生物学的アプローチにより MIBC に対する抗癌化学療法の感受性に関連したいくつかの候補遺伝子が同定されている²⁰⁾。1つの例として、ヌクレオチド除去修復に関連する ERCC (excision repair cross complementation) 1 と ERCC2 の過剰発現または mutation は、尿路上皮癌のシスプラチンへの感受性の変化を介し、癌の転移や予後に影響を与えることが示されている^{21) 22)}。今後 MIBC の分子生物学的メカニズムの解明が進み、NAC の選択において臨床病理学的因子の補完的な役割を担う、新たな分子生物学的バイオマーカーが確立されることを期待する。

結 語

当院で経験した MIBC に対する術前 ddMVAC 療法の初期治療成績を報告した。NAC としての ddMVAC 療法は比較的安全に施行可能で、8 割以上の MIBC 症例で病理学的治療効果が得られた。今回の検討は症例が少なく観察期間も短いため、今後症例を蓄積し長期観察を行うとともに他のレジメンとの成績比較を行い、本治療の安全性と有用性を確証する予定である。

参 考 文 献

- 1) Grossman, H. B. et al.: Neoadjuvant chemotherapy plus cystectomy compared with cystectomy alone for locally advanced bladder cancer. *N. Engl. J. Med.* **349**: 859-866, 2003.
- 2) Griffiths, G. et al.: International phase III trial assessing neoadjuvant cisplatin, methotrexate, and vinblastine chemotherapy for muscle-invasive bladder cancer: long-term results of the

- BA06 30894 trial. *J. Clin. Oncol.* **29**: 2171-2177, 2011.
- 3) Sternberg, C. N. et al.: M-VAC (methotrexate, vinblastine, doxorubicin and cisplatin) for advanced transitional cell carcinoma of the urothelium. *J. Urol.* **139**: 461-469, 1988.
- 4) Choueiri, T. K. 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.
- 5) Loehrer, P. J. Sr. 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.
- 6) von der Maase, H. et al.: Long-term survival results of a randomized trial comparing gemcitabine plus cisplatin, with methotrexate, vinblastine, doxorubicin, plus cisplatin in patients with bladder cancer. *J. Clin. Oncol.* **23**: 4602-4608, 2005.
- 7) Sternberg, C. N. 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.
- 8) Sternberg, C. N. et al.: Seven year update of an EORTC phase III trial of high-dose intensity M-VAC chemotherapy and G-CSF versus classic M-VAC in advanced urothelial tract tumours. *Eur. J. Cancer.* **42**: 50-54, 2006.
- 9) Dreicer, R. et al.: Phase II study of cisplatin and paclitaxel in advanced carcinoma of the urothelium: an Eastern Cooperative Oncology Group Study. *J. Clin. Oncol.* **18**: 1058-1061, 2000.
- 10) 中島耕一・他：再発性膀胱癌に対する High-Dose-Intensity MVAC 療法の使用経験. 東邦医学会雑誌. **57**: 385-391, 2010.

- 11) Zargar, H. et al.: Dose dense MVAC prior to radical cystectomy: a real-world experience. *World J. Urol.* **35**: 1729–1736, 2017.
- 12) Peyton, C. C. et al.: Downstaging and survival outcomes associated with neoadjuvant chemotherapy regimens among patients treated with cystectomy for muscle-invasive bladder cancer. *JAMA Oncol.* **4**: 1535–1542, 2018.
- 13) Zargar, H. et al.: Neoadjuvant dose dense MVAC versus gemcitabine and cisplatin in patients with cT3–4aN0M0 bladder cancer treated with radical cystectomy. *J. Urol.* **199**: 1452–1458, 2018.
- 14) Plimack, E. R. et al.: Accelerated methotrexate, vinblastine, doxorubicin, and cisplatin is safe, effective, and efficient neoadjuvant treatment for muscle-invasive bladder cancer: results of a multicenter phase II study with molecular correlates of response and toxicity. *J. Clin. Oncol.* **32**: 1895–1901, 2014.
- 15) Antoni, S. et al.: Bladder cancer incidence and mortality: a global overview and recent trends. *Eur. Urol.* **71**: 96–108, 2017.
- 16) Hautmann, R. E. et al.: Radical cystectomy for urothelial carcinoma of the bladder without neoadjuvant or adjuvant therapy: long-term results in 1100 patients. *Eur. Urol.* **61**: 1039–1047, 2012.
- 17) Norton, L. and Simon, R.: Tumor size, sensitivity to therapy, and design of treatment schedules. *Cancer Treat. Rep.* **61**: 1307–1317, 1977.
- 18) Burger, M. et al.: Use of neoadjuvant chemotherapy for muscle-invasive bladder cancer is low among major European centres: results of a feasibility questionnaire. *Eur. Urol.* **61**: 1070–1071, 2012.
- 19) Zaid, H. B. et al.: Trends in the utilization of neoadjuvant chemotherapy in muscle-invasive bladder cancer: results from the National Cancer Database. *Urology.* **83**: 75–80, 2014.
- 20) Miyamoto, D. T. et al.: Molecular biomarkers in bladder preservation therapy for muscle-invasive bladder cancer. *Lancet Oncol.* **19**: e683–e695, 2018.
- 21) Sakano, S. et al.: ERCC1 and XRCC1 expression predicts survival in bladder cancer patients receiving combined trimodality therapy. *Mol. Clin. Oncol.* **1**: 403–410, 2013.
- 22) Desai, N. B. et al. Genomic characterization of response to chemoradiation in urothelial bladder cancer. *Cancer.* **122**: 3715–3723, 2016.

(2020 年 3 月 23 日受理)

INITIAL EXPERIENCE OF PREOPERATIVE DOSE-DENSE METHOTREXATE, VINBLASTINE, DOXORUBICIN, AND CISPLATIN THERAPY FOR MUSCLE-INVASIVE BLADDER CANCER

YOZO MITSUI

Department of Urology, Toho University Faculty of Medicine, Tokyo, Japan
Department of Urology, Chiba-Nishi General Hospital, Chiba, Japan

MASATO UETANI

Department of Urology, Chiba-Nishi General Hospital, Chiba, Japan
Department of Urology, National Cancer Center Hospital, Tokyo, Japan

TAKAHIRO ARAI AND SHINICHI HISASUE

Department of Urology, Chiba-Nishi General Hospital, Chiba, Japan

Abstract:

We report here our initial experience of neoadjuvant dose-dense methotrexate, vinblastine, doxorubicin, and cisplatin (ddMVAC) for patients with muscle-invasive bladder cancer (MIBC). Eleven MIBC patients who underwent neoadjuvant ddMVAC followed by radical treatment were enrolled in this study. The regimen of ddMVAC therapy was methotrexate 30 mg/m² on day 1, followed by vinblastine 3 mg/m², doxorubicin 30 mg/m², and cisplatin 70 mg/m² on day 2. G-CSF drug was administrated from day 4 to day 10, and the target cycle number was 3-4. Toxicity was graded according to the CTCAE ver 4.0. Radiologic response was defined as tumor shrinkage of over 50%, and pathological response was defined as an absence of residual muscle-invasive cancer in the surgical specimen. The median age of the 11 patients was 71 years old and 10 of them were male. Clinical stage was cT2 in 5 patients but over cT3 in the remaining 6. Six patients had grade 3 or 4 adverse effects during ddMVAC treatment. Subsequently, total cystectomy or partial cystectomy was performed in 10 and 1 cases, respectively. Five cases (45.5%) showed a radiological response, while 9 (81.8%) had a pathological response and 6 (54.5%) achieved ypT0. We conclude that ddMVAC can be a useful neoadjuvant chemotherapy regimen for MIBC.

(Nishinoh J. Urol. **82** : 264-271, 2020)

key words : muscle-invasive bladder cancer, neoadjuvant chemotherapy, ddMVAC therapy
