

進行および再発子宮頸部腺癌 に対するMEP療法の効果

婦人科がん化学療法共同研究会子宮頸がん委員会

*大阪市立大学

うめさき なおひこ 梅咲 直彦	いずみ りくいち 泉 陸一	う だ がわ やす ひろ 宇田川康博	おくだ ひろゆき 奥田 博之
こうの いちろう 河野 一郎	すぎもり はじめ 杉森 甫	たきざわ けん 滝澤 憲	にしだ まさと 西田 正人
はせ がわ かず お 長谷川和男	ふしき ひろし 伏木 弘	やまもと か いちろう 山本嘉一郎	の だ き いちろう 野田起一郎
たなか てつじ* 田中 哲二*			

はじめに

子宮頸部腺癌は扁平上皮癌に比較して予後が不良であることが広く知られている^{1),2)}。その理由として比較的早期においてもリンパ節転移が認められること、また放射線療法に対する感受性が低い事などがあげられる^{3),4),5),6)}。そこで予後改善をめざして化学療法が期待されている。原らは子宮頸部腺癌の細胞株を用いて in vitro で15の抗癌剤の有効性を検討して、etoposide と mitomycin C(MMC) が単剤および併用で最も有効であることを見出した⁷⁾。さらに頸部腺癌細胞を移植した nude mice に対する抗癌剤の効果の検討においても、この成績を支持する成績が得られた⁸⁾。一方で、cisplatin が in vitro の検討により、中程度の有効性を示したこと、また他の抗癌剤に比較し骨髄抑制が少ないこと、さらに GOG の成績で nonsquamous carcinoma of the cervix に対して20%の奏功率が得られていることから^{9),10)}、etoposide と MMC にさらに cisplatin を加えた MEP 療法を考案した。そして、それを pilot study として8例 (I b, 5例, II b, III b, IV b 各1例) に適応したところ奏功率が38%と高

表1 患者の適格条件

1. Histologically proved adenocarcinoma of the uterine cervix
2. Age : 15 to 75 years
3. Performance status of 0-3 on an ECOG scale
4. Measurable disease
5. No chemotherapy or radiotherapy for 4 weeks before entry
6. Adequate bone marrow functions
White blood cell (WBC) counts $\geq 3,000/\mu\text{l}$
Platelet counts $\geq 10,000/\mu\text{l}$
Hemoglobin $\geq 9\text{g/dl}$
7. Normal renal and liver functions
Serum creatinin ≤ 1.5 -fold of upper limit of normal value
GOT, GPT \leq two-fold of upper limit of normal value
Serum bilirubin $\leq 3.0\text{mg/dl}$
8. No serious complications
9. No active overlapping cancer
10. Informed consent

い有効性が認められた。そこで婦人科がん化学療法共同研究会 (JGOG : Japan Gynecologic Oncology Group) にて進行癌を対象として評価可能な症例を集積し有効性と有害事象につき検討した。

表 2 患者の背景因子のまとめ

Study population		No.	%
Age in years			
Median	51		
Range	31-72		
Performance status			
0~1	26	84	
2~3	5	16	
Condition of perchemotherapy		No.	%
FIGO IV B	6	19	
Recurrence	25	81	
local	9		
distant metastasis	15		
lung	4		
liver	2		
others	9		
local and distant metastasis	1		
Prior chemotherapy	16	52	
Total number of patients	31		

対象および方法

平成 4 年 3 月から平成 9 年 2 月までに婦人科がん化学療法共同研究会参加施設より症例を集積した。対象は子宮頸部腺癌の IVB 期、または再発症例である。eligible criteria は表 1 に示した。MEP 療法の投与スケジュールは 1 日目に cisplatin (日本化薬) 50mg/m² を 2 時間かけ点滴静注, および MMC (協和発酵) 10mg/m² を one shot 静注, 1, 3, 5 日に etoposide (日本化薬) 100mg/m² を one shot 静注する 1 コース 5 日間のスケジュールでこれを 4 週間おきに繰り返すものである。治療効果は日本癌治療学会の効果判定基準¹¹⁾ にのっとり Complete Response (CR), Partial Response (PR), No Change (NC), Progress Disease (PD) の 4 段階で評価した。有害事象も日本癌治療学会薬物有害反応判定基準により判定した。

表 3 MEP 療法の抗腫瘍効果

	No. of patients	Response rate (CR+PR/Assessable)					
		CR	PR	NC	PD	No. of Total	%
All cases	31	4	1	9	17	5	17.2
FIGO IVb	6	0	0	2	4	0	0
Recurrent	25	4	1	7	13	5	21.7
Prior chemotherapy							
No	15	4	0	5	6	4	26.7
Yes	16	0	1	4	11	1	6.3

表 4 有効症例の背景と予後

Patiens	Types of Response	Age (years)	Condition of Prechemotherapy	Location of diseases	Prio chemotherapy	MEP course	Outcome (days)
1	Complete	44	recurrence	Lung	none	4	1079, DOD
2	Complete	33	recurrence	Supraclavicular lymph node, PAL	none	4	1219, AWOD
3	Complete	51	recurrence	PAL, Liver	none	5	431, DOD
4	Complete	61	recurrence	Vaginal cut-edge	none	5	1800, AWD
5	Partial	71	recurrence	Pelvis	none	5	806, DOD

PAL : para-aortic lymph node, DOD : died of disease,
AWOD : alive without disease, AWD : alive with disease

表5 MEP療法の血液毒性

Grade	WBC			PLT			Hb		
	Grade 3	Grade 4	>Grade 3	Grade 3	Grade 4	>Grade 3	Grade 3	Grade 4	>Grade 3
Cases	8	6	14	3	2	5	4	0	4
Incidence(%)	26	19	45	10	6	16	13	0	13

結果

31名が登録された。その内訳はIV期、6例、再発、25例である。再発部位は局所再発9例、遠隔再発、15例である。患者の年齢は平均51歳 (range, 31~72歳) である。MEPの平均投与クール数は2.8クール (range, 1~5クール) であった。患者背景の詳細は表2に示した。

MEP療法の抗腫瘍効果は表3にまとめた。CR, 4例 (12.9%, 95% confidence intervals (CIs), 3.6%~29.8%), PR, 1例 (3.2%, 95% CIs, 0.1%~16.7%) で奏率は16.1% (CIs, 5.5%~33.7%) であった。一方NC, 9例 (29%), PD, 17例 (68%) であった。

これらの有効例はいずれもが再発例であった。前化学療法の有無別の検討では、前化学療法無しでは4例がCRで奏率は26.7% (26.7%, 95% CIs, 7.8%~55.1%) であった。奏功例の詳細は表4に示した。

全症例の生存カーブは図1に示した。50%生存

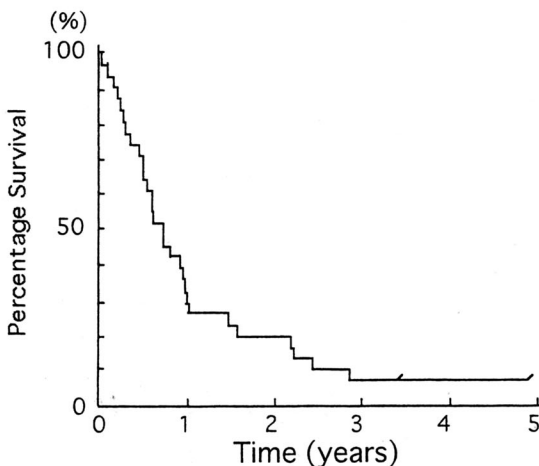


図1 進行、再発子宮頸部腺癌でMEP療法を受けた患者の生存率

期間は8.7カ月 (range, 0.4カ月~59.2カ月) で、前化学療法のない症例に限れば50%生存期間は10.8カ月 (range, 0.4カ月~59.2カ月) であった。

血液毒性は表5に示したが白血球の減少が著明であった。そのほか5%に食欲低下、また4%に全身倦怠感が認められた。

考察

進行および再発の子宮頸部腺癌に対する化学療法について相当数の症例を集め検討した成績を報告しているのはKavanagh et alの報告のみである¹²⁾。彼等は作用機序の異なるcisplatin, doxorubicin (DOX), そして5-FUの3剤を組み合わせ、新たなレジメ (CAF療法) を考案し、その有効性を検討した。これらの薬剤による悪心、嘔吐、また心毒性を軽減する目的で、cisplatinを除いて、5-FUおよびDOXは中心静脈カテーテルを通じて持続投与された。なお投与時間は5-FUは24時間、DOXは48時間であった。対象は進行、再発癌24例で3例を除いて前化学療法のない症例である。その効果はCR4例、PR4例で42%の高い奏率が得られている。しかし、その後、彼等のレジメを追試した報告は全くない。今回我々はさらなる治療効果の向上と投与法の簡略化をめざし、in vitro, およびin vivoでの基礎的検討により確立されたMEP療法の有効性を検討した。なおMEP療法を構成する2剤であるMMCとcisplatinの併用療法の効果については、一例の症例報告であるがCRが得られ、その後再発するも59カ月長期生存例が報告され、有効性が示唆されている¹³⁾。

今回の対象は子宮頸部腺癌のIVb期、および再発症例である。我々のMEP療法の成績は31例を対象としCR4例を含む奏率17.2%が得られた。これらの中にはすでに他の化学療法が行われ

ている症例もあるため、前化学療法のない症例のみに限れば26.7%と比較的高い奏功率が得られた。奏功部位は主として転移部位であったことから、MEP療法は特に転移、再発症例により有効なレジメと考えられる。奏功した5例はいずれもが再度再発病変が見られた。そのうち2例は1219日と1800日と長期生存率が得られ現在も生存中である。頸部腺癌にたいする単剤投与の成績で最も有効性の高いのは cisplatin で、その奏功率は20%であることから、その成績に比較すると MEP 療法は有効と推察される。しかし Kavanagh らの CAF 療法¹²⁾と比較すると、その効果が認められる部位は両者とも主として転移部位であることから同様であるが、奏功率の検討では MEP 療法の方が低い。なお両者の副作用の程度を白血球数(好中球数)の減少で比較すると grade 3 以上が両者とも約45%でほぼ同様で有ることから、副作用を同一にしても、MEP療法はCAF療法に比較して効果は低いと言わざるを得ない。しかし両療法とも少数例の検討であることから、背景因子も異なり、その有効性は奏功率のみで比較できず、また MEP 療法は投与法が簡易であることから、MEP療法も子宮頸部腺癌のレジメとして使用する意義があるものと考えられる。

最近 MEP を neoadjuvant として用いた成績が報告されている⁸⁾。16名を対象として検討されているが CR 3 例、PR 5 例で奏功率50%の成績である。この成績は67%の奏功率を示した Zenetta の報告¹⁴⁾を除くと最も高い。また症例の進行度をそろえるとほぼ同様の奏功率が予想されることから有効な化学療法と報告されている。この成績からは MEP 療法は再発症例の化学療法として期待がもたれているが、neoadjuvant 療法としてもすぐれた治療法の一つと考えられる。

以上 MEP 療法は前化学療法のない子宮頸部腺癌に対して中程度の有効性を示し、また CR 例の中に長期生存例がみとめられること、また有害事象も重篤なものがないこと、投与が全身投与で簡易なことから今後頸部腺癌の化学療法剤としてひとつの有効な regimen となりうる。

結 論

婦人科がん化学療法共同研究会では進行、再発子宮頸部腺癌31例を対象として MEP 療法の有効性につき検討した。その結果 CR 4 例、PR 1 例で奏功率は16.1%であった。しかし前化学療法のない症例にのみ限ると26.7%の奏功率が得られ、有害事象も重篤なものがないことから頸部腺癌の化学療法剤として有効な regimen となりうる。

謝 辞

この研究に参加していただいた登録施設、及びデーターの集積、およびまともに協力いただいた婦人科がん化学療法共同研究会事務局の皆様へ深謝いたします。

文 献

- 1) Shingleton HM, Gore H, Bradley DH, Soong HJ. Adenocarcinoma of the cervix: I. Clinical evaluation and pathologic features, *Am. J. Obstet. Gynecol.* **139**: 799-814, 1981.
- 2) Fu YS, Reagan JW, Hsui JG, Storaasli JP, Wemtz WB. Adenocarcinoma and mixed carcinoma of the uterine cervix: A clinicopathologic study, *Cancer* **49**: 2560-2570 (1982).
- 3) Tamimi HK, Figue DC. Adenocarcinoma of the uterine cervix, *Gynecol. Oncol.* **13**: 335-344, 1982.
- 4) Berek JS, Hacker NF, Fu Y, Sokale JR, Leuchter RC, Lagasse LD. Adenocarcinoma of the uterine cervix: histologic variables associated with lymph node metastasis and survival, *Obstet. Gynecol.* **65**: 46-52, 1985.
- 5) Moberg PJ, Einhorn N, Siverward C, Soderberg G. Adenocarcinoma of uterine cervix, *Cancer* **57**: 407-410, 1986.
- 6) Sigo PE, Cain JM, Kim WS, Gaynor JJ, Johnson K, Lewis JL Jr. Prognostic factors in adenocarcinoma of the uterine cervix, *Cancer* **57**: 1584-1593, 1986.
- 7) Hara K, Iwasaka T, Matsuo N, Nakao Y, Yokoyama M, Yamasaki F, Mvula M, Sugimori H. Effects of single and combined application of anti-cancer drugs on cervical adenocarcinoma. I. Antitumor activity in vitro, *Acta. Obstet.*

- Gynecol. Scand. **74** : 330—335, 1995.
- 8) Iwasaka T, Fukuda K, Hara K, Yokoyama M, Nakao Y, Uchiyama M, Sugimori H. Neoadjuvant chemotherapy with mitomycin c, etoposide, and cisplatin for adenocarcinoma of the cervix, Gynecol. Oncol. **70** : 236—240, 1998.
 - 9) Park RC, Thigpen JT. Chemotherapy in advanced and recurrent cervical cancer. a review, Cancer **71** : 1446—1450, 1993.
 - 10) Sugimori H. Chemotherapy for adenocarcinoma of the cervix, Oncol. Chemo. **9** : 99—102, 1993.
 - 11) Japan Society For Cancer Therapy. Criteria for the evaluation of the clinical effects of solid cancer chemotherapy. J. Jpn. Soc. Cancer. Ther. **28** : 101—130, 1993.
 - 12) Kavanagh JJ, Gershenson D, Copeland L, Robert WS. Combination chemotherapy for metastatic or recurrent adenocarcinoma of the cervix, J. Clin. Oncol. **5** : 1621—1623, 1987.
 - 13) Bates R, Deppe G, Malone Jr JM, Budev H, Christensen CW, Malvia VK. Combination chemotherapy for advanced adenocarcinoma of the cervix, Cancer **68** : 747—750, 1991.
 - 14) Zanetta G, Lissoni A, Gabriele A, Landoni F, Colombo A, Perego P, Mangioni C. Intense neoadjuvant chemotherapy with cisplatin and epirubicin for advanced or bulky cervical and vaginal adenocarcinoma, Gynecol. Oncol. **64** : 431—435, 1997.

*

*

*