

各委員会報告事項

子宮頸がん委員会

進行・再発子宮頸癌に対するBOMP療法の効果 (子宮頸がん第5次特定研究DS-1)

婦人科がん化学療法共同研究会
子宮頸がんプロトコル委員

梅咲 直彦 野口 浩 伏木 弘 西田 正人
奥田 博之 滝澤 憲 宇田川康博 山本嘉一郎
長谷川和男 泉 陸一

はじめに

子宮頸癌に対する化学療法は cis-diammine-dichloroplatinum (CDDP) の開発以前には本邦で開発された bleomycin (BLM) + mitomycin C (MMC) (BM) 療法が最も有効なレジメンと考えられていた¹⁾。しかしCDDPの開発以降、CDDPが単剤として44%と最も高い奏効率が得られるようになり²⁾その興味の中心はCDDPと併用する薬剤に移った。最初に試みられたtrialはmethotrexate(MTX)およびBLMとの併用(MBP療法)で9例中8例89%と高い奏効率が得られたが、この併用療法は薬剤の有害事象の発現頻度が高く諦めざるを得なかった³⁾。次いで開発されたのがCDDPにMMC, vincristine (VCR: O), およびBLMを組み合わせたBOMP療法で、そのpilot studyは進行、または再発癌を対象にVogl et al.⁴⁾によりなされた。そしてその奏効率は77% (13例中10例)であった。また有害事象もコントロール可能であり有効なレジメンと考えられた。その後本レジメン追試され奏効率は23%から50%まで種々の成績が報告された⁵⁻⁹⁾。

そこで今回、進行および再発子宮頸癌に対する

BOMP療法の有効性を日本婦人科がん化学療法研究会で評価することにした。

対象および方法

本研究は婦人科がん化学療法共同研究会参加施設による多施設共同研究として以下のeligible criteriaを満たす症例を対象として施行された。

- 1) 病理組織学的に子宮頸癌(扁平上皮癌)であることが確認されたIVb期、再発例、または放射線残存例で、測定可能または評価可能病変を有する症例
- 2) 75歳以下の十分な肝・腎・骨髄機能を有し、活動性の重複癌を持たない症例

BOMP療法		1	2	3	4	5(日)
BLM	7mg/m ² × 5	↑	↑	↑	↑	↑
VCR	0.7mg/m ²					↑
MMC	7mg/m ²					↑
CDDP	50mg/m ²					↑

図1 BOMP療法における各薬剤の投与量と投与方法
(BLMをPEP 3.5mg/m²に変更も可とした)
BOMP療法を3~4週毎に3コース以上施行する

表1 登録症例の内容および不適格・不完全例の内訳

【症例内容】							
集積症例数	登録報告書 回収数 (回収率)	適格 完全例数	不適格 例数	不完全例 例数	再調査 未回収	未チェック	適格率
93	90 (97%)	65	16	9	0	0	72%

【不適格・不完全例 内訳】

不適格 16例:

測定不能・評価可能病変なし	9例	組織型違い	3例
stage違反	2例	wash out不足	1例
治療法違反 (照射併用)	1例		

不完全 9例:

来院せず	3例	他剤使用	2例
薬物有害反応のため中止	2例	同意撤回・患者拒否	2例

表2 奏効度

	症例数	CR	PR	MR	NC	PD	奏効率
全例	65	5	9	4	13	34	21.5

表3 患者背景別奏効度

		症例数	CR	PR	MR	NC	PD	奏効率
全例		65	5	9	4	13	34	21.5%
内訳	再発	46	4	6	2	10	24	21.7%
	IVb期	7	1	3	2	1		57.1%
	放後残存	12				2	10	0.0%
前化学療法	無	45	4	6	1	9	23	22.2%
	有	20	1	3	3	4	11	20.0%

表4 CR例一覧

イニシャル	年齢	対象	病巣部位	前化学療法	クール数	生存期間	転帰
M.O.	51	IVb	肺	無	2	579日	無再発生存
M.Y.	63	再発	肺	無	4	141日	他病死
K.K.	39	再発	Virchowリンパ節	無	3	1,175日	無再発生存
M.I.	68	再発	傍大動脈リンパ節	有*	3	1,385日	無再発生存
H.I.	47	再発	膣断端	無	3	1,405日	無再発生存

* CDDP+PEP

3) PS 0-3

4) 心・肝・腎・肺に重篤な既往歴がなく、かつ感染症などの重篤な合併症のない症例

5) 前治療 (放射線療法・化学療法) から少なくとも4週以上経過した症例

なお登録期間は1927年3月より1996年2月までの4年間である。

化学療法剤としてはBOMP療法を選択したがその投与法の詳細は図1に示した。すなわちBLM 7mg/m²またはPEP 3.5mg/m² day 1-5, VCR 0.7mg/m² day 5, MMC 7mg/m² day 5, CDDP 50mg/m² day 5を3-4週毎に3コース以上実施す

る。

結果

登録された症例は93例で、そのうち登録書が回収出来たのは90例である。その内訳は表1に示した。すなわち不適格例は16例で、その内訳は測定不能・評価可能病変なし9例、組織型違い3例、stage違反2例、wash out不足1例、治療法違反 (照射併用) 1例であった。

適格例74例のうち不完全例は9例で、その内訳は来院せず3例、他剤使用2例、薬物有害反応のため中止2例、同意撤回・患者拒否2例であった。

表5 薬物有害反応（重篤と考えられるもの）

登録 報告書	対象 症例	除外例	発現例 (%)	内 容						
				WBC G3以上	PLT G3以上	Hb G3以上	全身倦怠 ++以上	食欲不振 ++以上	悪心・嘔吐 3以上	その他
90	86	2*1	15 (17.4%)	11 (12.8%)	—	1 (1.2%)	4 (4.7%)	7 (8.1%)	—	1*2

*1 CBDCA例 2例
*2 クレアチニンクレアランス 25.2mg/min

奏効度は適格・完全例65例を対象に検討されたがその結果は表2に示した。CR 5例, PR 9例で奏効率は21.5%であった。その内訳は表3に示したが初回治療であるIVb期では57.1%と高く、放射線治療後残存では奏功したものはなかった。前治療としての化学療法の有無別では奏効度に差は認めなかった。

CR症例を表4に示したが1例を除き再発症例であった。またこれらは1例の他病死を除き全例が無再発生存であった。奏効度別に見た50%生存日数はCR例, 1,175日, PR例430日, NC・PD例224日であった。

薬物有害反応のうち重篤なものを表5に挙げたがWBCのgrade III以上は12.8%に過ぎず血液毒性は軽度であった。また全身倦怠2+以上, 4.7%, 食欲不振2+以上8.1%であった。

考 察

BOMP療法は子宮頸癌に対して単剤で最も奏効率の高いCDDPにBLM, VCR, MMC (MOB)を組み合わせたものである。MOBが選択されたのは、この三剤の併用は互いに相乗効果があり、この併用療法のみで45%の高い奏効率が報告されているためである¹⁰⁾。pilot studyはVolg et al.⁴⁾により行われたが、奏効率は77%と非常に高く期待を持たせるものであった。そこでその後多くの追試がなされてきた。54例と比較的多数例で検討されたA Southwest Oncology Group (SWOG)での成績では奏効率が22%と低かった。これは有害事象が高頻度に発症した為2コース以上の投与が出来なかった為と推察された⁸⁾。Giannone et al.⁹⁾も同様のレジメで検討したが、奏効率は50%と高いものの、肺繊維症、骨髄抑制

などの有害事象の発症頻度が高く、2コース以上の投与では、BLMやVCRを除かなければならないほどであった。これらのレジメではBLMが30mg/day 4日間, total 120mgの多量が投与されていた。これらの成績の反省のもとBLMを10mg/day, weekly 5回, また15mg/m² daily 3日間なども試みられたがやはり肺線維症の発症頻度が高かった。この様にBOMP療法の開発の歴史はその副作用、特にBLMによる肺線維症克服の歴史であった。一方Dottino et al.¹¹⁾によりなされたneoadjuvant chemotherapyとしてのBOMP療法ではBLM 10mg/day, weekly 4回 (total 40mg)が投与され100%の奏効率が得られたにもかかわらず肺線維症としての有害事象が全く認められなかったこと、またBuxton et al.¹²⁾により開発され、69%という高い奏効率が得られているBIP(BLM, ifosfamide, CDDP)療法においてBLMの投与が30mgであり、この投与量では重篤な肺線維症が認められなかったこと、またMiyamoto et al.¹³⁾により報告されたBM療法でも5mg/day × 5-7day (total 25-35mg)であったことからBLMの1コースでの投与量は30mg~50mgが適当と推察された。またin vitroの検討でBLMは持続的な投与の方が有効性が高いことが報告されている¹³⁾。そこで今回の我々のレジメではBLMを7mg/m², 5day投与することにした。なおBLMの代わりにBLMの誘導体であり肺線維症の発現頻度が低いと考えられているpeplomycin (PEP)の使用も可とした。PEPの場合の投与量は3.5mg/m²である。

我々の65例の奏効率は21.5%と残念ながら高いものではなかった。背景因子などにより奏効率は大きく異なる可能性があることから単純には比較できないが、この奏効率は従来報告されている

CDDP単剤での成績を越えるものではなかった。投与症例の内訳からみるとIVB期では奏効率が57.1%と高かった。一方放射線後残存症例では全く反応しなかった。これは放射線には無効なものは化学療法も効果がないのか、または放射線による組織の障害に伴う血流の低下に起因するののかのいずれかの理由が考えられた。化学療法の有無別の検討では、両者には差が認められなかった。今回の検討症例の中で5例のCR例があったが、対象病変が1例を除いて遠隔病変であった。また1例の他病死を除いて全例が無再発生存であった。この様にCRに持ち込めれば、その効果の持続期間は長いものと考えられた。薬物有害反応は軽度で、重篤な肺機能障害は認められなかった。

最近Shimizu et al.¹⁴⁾は同様の対象にBOMP療法を行っているが76%の高い奏効率を報告している。彼らは投与法の工夫としてCDDPを分割投与していることから、投与法の工夫により有効性が増すことも推察され、BOMP療法の意義を確認すべく今後新たな投与法で検討していく必要があるものと考えられた。

まとめ

多施設共同研究にてBOMP療法の進行・再発・放射線治療後残存病変を持つ子宮頸癌患者に対する効果、および薬物有害反応を検討した。評価した症例は65例の適格・完全例である。奏効率は約22%にとどまった。しかしIVB期などの初回治療例では57%の高い奏効率が得られたことから、前治療のない症例には有効と考えられた。また肺転移、リンパ節転移症例にはCR例も認められており、これらの遠隔転移症例にも有望な治療法の一つと考えられた。またCR例では1例の他病死を除いて無病生存中であり長期生存が期待された。

薬物有害反応は軽度であり、容易に使用可能なレジメンと考えられた。

文 献

1) Miyamoto T et al. : Effectiveness of a sequential

combination of bleomycin and mitomycin-c on an advanced cervical cancer. *Cancer* **41** : 403-414, 1978

- 2) Thigpen T et al. : cis-Dichloro-diammineplatinum (II) in the treatment of gynecologic malignancies : Phase II trials by the gynecologic oncology group. *Cancer Treat Rep* **63** : 1549-1555, 1979
- 3) Vogl SE et al. : Chemotherapy of advanced cervical cancer with methotrexate, bleomycin and cis-dichlorodiammineplatinum (II). *Cancer Treat Rep* **63** : 1005-1006, 1979
- 4) Vogl SE et al. : Chemotherapy for advanced cervical cancer with bleomycin, vincristine, mitomycin c, and cis-diammine-dichloroplatinum (II) (BOMP) . *Cancer Treat Rep* **64** : 1005-1007, 1980
- 5) Alberts DS et al. : Mitomycin-c, bleomycin, vincristine, and cis-platinum in the treatment of advanced, recurrent squamous cell carcinoma of the cervix. *Cancer Clin Trials* **4** : 313-316, 1981
- 6) Belinson JL et al. : Bleomycin, vincristine, mitomycin-c, and cisplatin in the management of gynecological squamous cell carcinoma. *Gynecol Oncol* **20** : 387-397, 1985
- 7) Chamber SK et al. : Bleomycin, vincristine, mitomycin-c, and cis-platinum in gynecologic squamous cell carcinomas : A high incidence of pulmonary toxicity. *Gynecol Oncol* **32** : 303-309, 1989
- 8) Baker LH et al. : Combination chemotherapy for patients with disseminated carcinoma of the uterine cervix. *Proc. Amer Soc Clin Oncol* **4** : 120, 1985
- 9) Giannone L et al. : Combination chemotherapy for patients with advanced carcinoma of the cervix : Trial of mitomycin-C, vincristine, bleomycin, and cisplatin. *Gynecol Oncol* **26** : 178-182, 1987
- 10) Baker LH, et al. : Mitomycin C, vincristine, and bleomycin therapy for advanced cervical cancer. *Obstet Gynecol* **52** : 146-150, 1978
- 11) Dottino PR et al. : Induction chemotherapy followed by radical surgery in cervical cancer. *Gynecol Oncol* **40** : 7-11, 1991
- 12) Buxton EJ et al. : Combination bleomycin, ifosfamide and cisplatin chemotherapy in cervical cancer. *J Natl Cancer Inst* **81** : 359-361, 1989
- 13) Shimoyama M : The cytotoxic action of alkylating agents and anticancer antibiotics against in vitro cultured Yoshida ascites sarcoma cells. *Jpn Soc Cancer Ther* **10** : 63-78, 1978

14) Shimizu Y et al. : Combination of consecutive low-dose cisplatin with bleomycin, vincristine, and mito-

mycin for recurrent cervical carcinoma. J Clin Oncol
16 : 1869 - 1878, 1998

*

*

*