

各委員会報告事項

子宮体がん化学療法第2次研究
の最終解析成績

子宮体がん委員会（委員長：矢嶋 聡）

同プロトコル委員会（委員長：野澤志朗）

佐藤 信二	矢嶋 聡	野澤 志朗
宇田川康博	寺島 芳輝	西谷 巖
小澤 満	工藤 隆一	蔵本 博行
岡田 弘二		

はじめに

本研究は子宮体癌に対する最適な治療法を確立するために、特にホルモン療法の意義を検討することを目的として、昭和62年11月から開始された。具体的には、補助化学療法で5-FUとMPA (medroxyprogesterone acetate) との比較を行い、寛解導入療法でCAPとCAP+MPAとの比較を行うことであったが、MPAの副作用を考慮して、中途から補助化学療法群への新規症例のエントリーを中止した。最終的には総数428例が登録され、平成元年10月に終了したのでその最終解析成績につき報告する。

I. 研究方法

1. 対象

以下のプロトコルに従って対象群を設定した。

a. 補助化学療法群

初回治療例は、進行度、治療法によって次の3群に分け、群別に配布された封筒の順番に開封し、内蔵された治療指示票に従い治療法を決定し

た。

- ① A群：筋層浸潤1/3以下のもの
 - A-a：完全手術例で術後照射非施行例
 - A-a-I群 手術+5-FU群
 - A-a-II群 手術+MPA群
 - A-b：完全手術例で術後照射施行例
 - A-b-I群 手術+術後照射+5-FU群
 - A-b-II群 手術+術後照射+MPA群
 - ② B群：筋層浸潤1/3以上のもの
 - B-a：完全手術例で術後照射非施行例
 - B-a-I群 手術+5-FU群
 - B-a-II群 手術+MPA群
 - B-b：完全手術例で術後照射施行例
 - B-b-I群 手術+術後照射+5-FU群
 - B-b-II群 手術+術後照射+MPA群
 - ③ C群：手術非施行例で照射施行例
 - C-I群 放射線治療+5-FU群
 - C-II群 放射線治療+MPA群
- ・5-FU群は、5-FU錠200mg/日または300mg/日を最低12カ月、原則として連日経口投与した。
- ・MPA群は、MPA錠400mg/日または600

mg/日を最低12カ月、原則として連日経口投与した。

b. 寛解導入療法群

手術例ならびに放射線治療例で残存腫瘍の明らかな症例、および手術ならびに放射線治療の対象とならない症例については以下の化学療法のうち一つを患者の状態、合併症などを考慮し、自由に選択した。

D-I群-a CAP療法+MPA療法

D-I群-b CAP療法

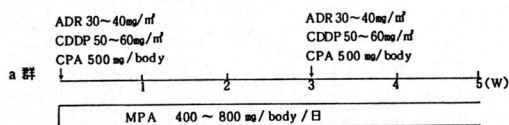
D-II群-a CAF療法+MPA療法

D-II群-b CAF療法

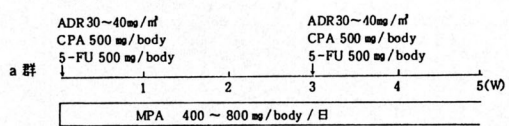
D-III群-a CPF療法+MPA療法

D-III群-b CPF療法

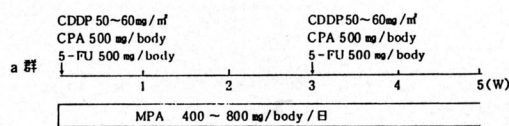
D-I群(CAP療法)



D-II群(CAF療法)



D-III群(CPF療法)



D-IV群(その他の療法)

図1 寛解導入療法における投与スケジュールおよび投与量

D-IV群 その他の療法

各化学療法における投与スケジュールおよび投与量については図1に示した。またCAP, CAF, CPF療法については、点滴静注にて、3~4週間毎に最低3クール以上は投与することとし、寛解導入療法後の維持療法については、原則としてa群はMPA錠400~800mg/日、b群は5-FU錠200mg/日または300mg/日を連日経口投与することとした。

c. 研究症例の解析

各症例の登録報告書はすべて中央の事務局に集められ、プロトコル委員が各データを検討した後、解析した。またD群における効果判定は、日本癌治療学会子宮頸癌および子宮体癌直接効果判定基準によった。

II. 研究成績

a. 補助化学療法群

1. 解析対象症例

登録期間内に開始報告を受けた症例は379例で、報告書回収率は378例(99.7%)であった。この中で浸潤度違反48例、不完全治療12例、非初回治療5例など、80例(21.2%)がプロトコルの条件を満たさない不適格例と判定された。さらに他剤投与、arm間違いなどの42例(11.1%)が不完全例として除外され、残りの256例(67.7%)が解析対象とされた(表1)。

2. 背景因子

A, B, Cの各群それぞれについて、I・II群間の背景因子が均一であるか否かを検討した。年齢、身長、体重、月経状況、閉経理由、既往妊娠・分娩歴、組織型、組織分化度、浸潤度、臨床進行期、ホルモンレセプター、手術術式、放射線照射法、手術・放射線による合併症について検討したところ、B-b群における分娩回数(p=0.035)、A-a群における臨床進行期(p=0.0254)において若干の有意差が認められたが、総合的に封筒法による無作為割付けの均一性は良好に保たれていると判断された。

3. 薬剤投与状況(表2)

5-FU 1日投与量は、1例を除くすべての症例で

表1 集計結果(補助化学療法)

群別症例分布・症例内訳

登録報告書回収例数: 378例

群	A-a		A-b		B-a		B-b		C		計
	I	II	I	II	I	II	I	II	I	II	
症例数											
報告書回収例数	98	103	10	12	35	44	33	38	3	2	378

不適格例: 80例 (21.2%)

群	A-a		A-b		B-a		B-b		C		計
	I	II	I	II	I	II	I	II	I	II	
不適格理由											
浸潤度違反	8	13	1	1	5	8	5	7	0	0	48
非初回治療	2	1	0	0	1	0	1	1	0	0	6
不完全手術	1	0	0	0	1	3	5	2	0	0	12
年齢76才以上	0	1	0	0	0	1	0	0	0	0	2
手術・放射線違反	1	1	0	0	0	0	0	1	1	1	5
術前化学療法	0	0	0	0	0	0	0	1	0	1	2
その他	1	0	0	1	1	0	1	1	0	0	5
計	13	16	1	2	8	12	12	13	1	2	80

適格例: 298例 (78.8%)

不完全例: 42例 (11.1%)

群	A-a		A-b		B-a		B-b		C		計
	I	II	I	II	I	II	I	II	I	II	
不完全理由											
他剤投与	5	10	2	2	1	5	0	9	1	0	35
Arm 間違い	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	1
その他	1	1	0	0	1	3	0	0	0	0	6
計	6	11	2	2	2	9	0	9	1	0	42

完全例: 256例 (67.7%)

群	A-a		A-b		B-a		B-b		C		計
	I	II	I	II	I	II	I	II	I	II	
症例数											
完全例	79	76	7	8	25	23	21	16	1	0	256

200mg 以上投与されていた。また 5-FU 累積投与量は、72g 以上 (1日200mg 投与で12カ月以上持続投与された症例) が、92例と69.2% を占めていた。さらに MPA 投与量も1例を除くすべての症例で400mg 以上投与されていた。そして MPA 累積投与量は、144g 以上 (1日400mg 投与で12カ月以上持続投与された症例) が80例と65.0% を占めていた。次に薬剤中止理由をみると、両群間で若

干の差がみられたが解析に支障をきたすほどではなかった。

4. 5年生存率と無病率

5年生存率は、A-a-I 群96.0%、A-a-II 群94.6%、A-b-I 群100%、A-b-II 群100%、B-a-I 群100%、B-a-II 群95.6%、B-b-I 群70.8%、B-b-II 群92.9% で、B-b-I 群とII 群で後者が高い生存率を示したが有意ではなかった。

表2 薬剤投与状況

① 薬剤一日投与量 [5-FU錠]							② 薬剤累積投与量 [5-FU錠]						
群 一日投与量	A-a	A-b	B-a	B-b	C	計	群 累積投与量	A-a	A-b	B-a	B-b	C	計
200mg未満	0	0	1	0	0	1	18g未満	2	0	1	1	0	4
200~300mg	69	5	17	16	1	108	18~36g	1	1	1	0	1	4
300mg~	10	2	7	5	0	24	36~72g	23	0	5	5	0	33
計	79	7	25	21	1	133	72g~	53	6	18	15	0	92
計	79	7	25	21	1	133	計	79	7	25	21	1	133

[MPA錠]							[MPA錠]						
群 一日投与量	A-a	A-b	B-a	B-b	C	計	群 累積投与量	A-a	A-b	B-a	B-b	C	計
400mg未満	1	0	0	0	-	1	36g未満	4	1	0	1	-	6
400~600mg	44	5	16	8	-	73	36~72g	5	1	3	2	-	11
600mg~	31	3	7	8	-	49	72~144g	17	1	4	4	-	26
計	76	8	23	16	0	123	144g~	50	5	16	9	-	80
計	76	8	23	16	0	123	計	76	8	23	16	-	123

③ 薬剤減量・中断・中止												
群 投与経過	A-a		A-b		B-a		B-b		C		計	
	I	II	I	II	I	II	I	II	I	II		
減量	2	0	0	0	1	2	0	1	0	-	6	
中断	13	11	0	0	1	5	5	2	0	-	37	
中止	16	21	1	3	5	3	4	7	1	-	61	

④ 薬剤中止理由												
群 中止理由	A-a*		A-b		B-a		B-b		C		計	
	I	II	I	II	I	II	I	II	I	II		
副作用	4	1	0	0	1	1	2	1	1	-	11	
来院せず	10	8	1	1	4	1	1	3	0	-	29	
再発	0	2	0	0	0	0	1	0	0	-	3	
その他	2	10	0	2	0	1	0	3	0	-	18	
計	16	21	1	3	5	3	4	7	1	-	61	

*A-a群

I vs II : p=0.0315 (χ^2 -test)

また5年無病率は、A-a-I群90.5%、A-a-II群94.7%、A-b-I群100%、A-b-II群100%、B-a-I群95.9%、B-a-II群94.3%、B-b-I群64.9%、B-b-II群92.3%で、B-b-I群とII群間に有意差が認められた(図2-5)。

5. 副作用(表3)

臨床検査値については、日本癌治療学会の固形がん化学療法効果増強の判定基準に示されているGrade 2以上の異常値のものを抽出した。AB各群におけるI・II群間で差を認めなかったが、全

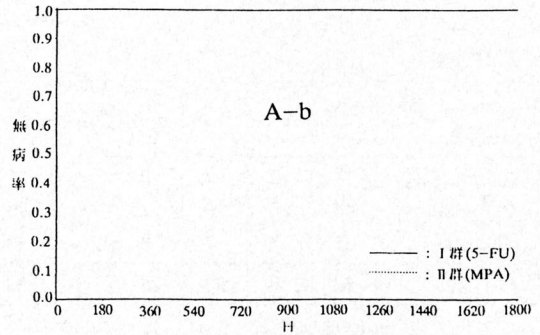
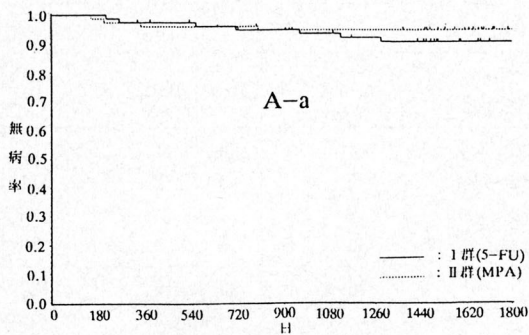
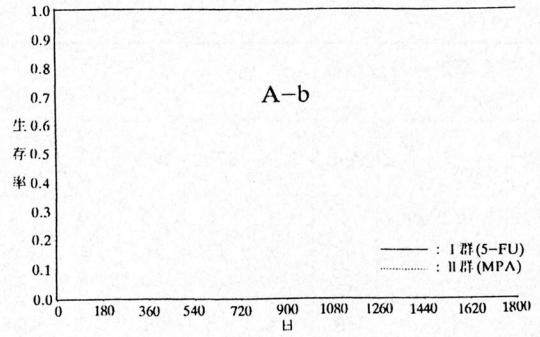
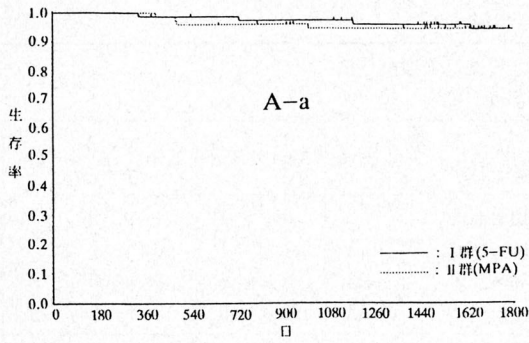


図2 A-a群における生存率および無病率

図3 A-b群における生存率および無病率

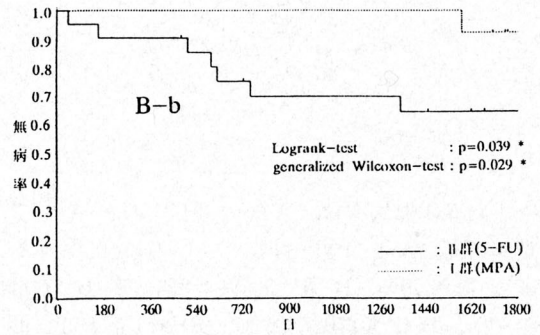
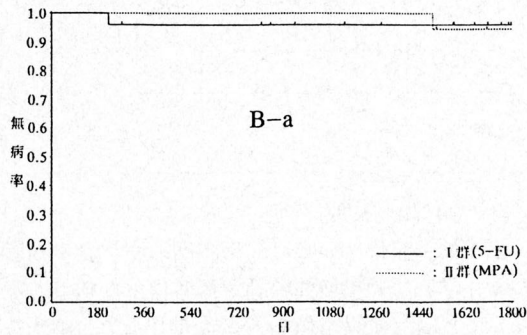
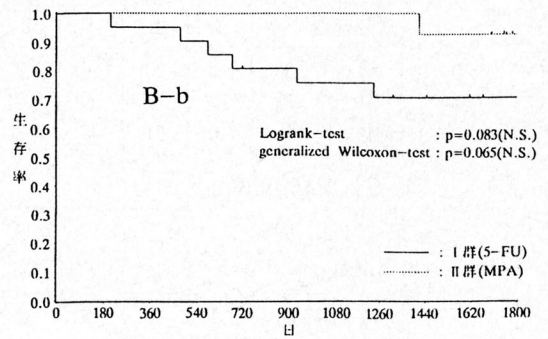
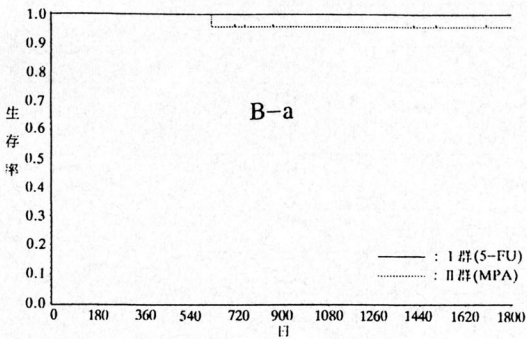


図4 B-a群における生存率および無病率

図5 B-b群における生存率および無病率

表3 副 作 用

① 臨床検査異常値発現率 (固形がん化学療法効果増強の判定基準 Grade 2 以上)													
臨床検査値	群	A-a		A-b		B-a		B-b		C		合 計	
		I	II	I	II	I	II	I	II	I	II	I	II
WBC	<3000	5/76	1/73	1/7	2/7	2/22	0/22	6/20	1/16	0/1	-	14/126*(11.1%)	4/118*(3.4%)
RBC	<300万	1/77	2/72	0/7	2/8	2/22	0/22	3/21	0/15	0/1	-	6/128(4.7%)	4/117(3.4%)
PLT	<7万	2/74	2/73	0/7	0/8	0/22	0/21	0/21	0/16	0/1	-	2/125(1.6%)	2/118(1.7%)
Hb	<9.5	0/76	2/69	1/6	0/7	1/23	0/21	1/21	0/15	0/1	-	3/127(2.4%)	2/112(1.8%)
T. P.	<5.0	3/76	3/73	0/7	0/8	1/23	0/22	0/20	0/16	1/1	-	5/127(3.9%)	3/119(2.5%)
GOT	>100	6/76	1/73	1/7	0/8	0/21	1/22	2/21	0/16	1/1	-	10/126**(7.9%)	2/119**(1.7%)
GPT	>100	7/76	4/71	1/7	1/8	0/21	0/21	2/21	1/16	0/1	-	10/126(7.9%)	6/116(5.2%)
クレアチニン	>3.0	1/69	1/66	0/7	0/7	0/21	0/21	0/19	0/16	0/1	-	1/117(0.9%)	1/110(0.9%)
BUN	>40	0/69	3/67	1/7	1/7	0/22	1/22	0/20	1/16	1/1	-	2/119(1.7%)	6/112(5.4%)
尿蛋白	(++)	2/63	3/54	0/7	1/8	1/18	2/17	1/15	1/12	1/1	-	5/104(4.8%)	7/91(7.7%)
尿糖	(++)	1/62	1/55	0/7	0/8	0/16	0/18	1/15	0/12	0/1	-	2/101(2.0%)	1/93(1.1%)

*WBC (I vs II : 合計) p=0.018 (χ^2 -test)**GOT (I vs II : 合計) p=0.022 (χ^2 -test)

② 自他覚症状

症 状	群	A-a		A-b		B-a		B-b		C		合 計	
		I	II	I	II	I	II	I	II	I	II	I	II
全 身 倦 怠		8/69	6/59	2/6	0/7	3/22	1/20	3/16	3/15	1/1	-	17/114(14.9%)	10/101(9.9%)
食 欲 不 振		10/65	3/60	1/6	1/7	4/22	1/20	2/15	2/15	1/1	-	18/109(16.5%)	7/102(6.9%)
悪 心・嘔 吐		2/68	3/65	1/6	1/8	4/23	0/20	1/15	1/15	0/1	-	8/113(7.1%)	5/108(4.6%)
下 痢		2/68	1/65	0/6	0/8	2/23	0/21	1/16	2/15	0/1	-	5/114(4.4%)	3/109(2.8%)
頭 痛・め まい		0/61	2/55	2/6	1/8	1/22	2/20	1/15	0/15	0/1	-	4/105(3.8%)	5/98(5.1%)
下 肢 腫 脹・疼 痛		2/79	0/76	0/7	0/8	0/25	0/23	0/21	0/16	0/1	-	2/133(1.5%)	0/123(0.0%)
胸 痛・下 腹 部 痛		1/58	2/53	1/6	1/8	0/21	2/20	1/12	0/13	0/1	-	3/98(3.1%)	5/94(5.3%)

注) 副作用発現例/症状記入例

投薬前に異常を示した症例は集計から除外

症例をI・II群に分けた場合、I群(5-FU使用例)がII群(MPA使用例)に比べ、白血球減少とGOT上昇の2項目で有意に高い値を示した。

また自他覚症状として全身倦怠、食欲不振、悪心・嘔吐、下痢などの項目について検討したが、AB各群ともI、II群間に有意差は認めなかった。

b. 寛解導入療法群

1. 解析対象症例(表4)

登録期間内に開始報告を受けた症例は49例であり、すべて報告書を回収できた。この中で全身不良15例などの24例(55.1%)が不適格例、他剤投与4例を含む5例(10.2%)が不完全例として除

外され、17例が完全例として解析対象となった。

2. 背景因子

D群それぞれについて、補助化学療法群と同様の項目につき検討したが、いずれにおいても有意差は認められなかった。

3. 薬剤投与状況

クール数についてみると、3クールが7例と最も多く、以下4クール4例の順だった。また投与経過をみると減量が1例、中断が6例となっていた。

4. 臨床効果判定(表5)

各群とも症例数が少ないため有意差検定はでき

表4 集計結果 (寛解導入療法)

群別症例分布・症例内訳

登録報告書回収例数：49例

群 症例数	D-I		D-II		D-III		D-IV	計
	a	b	a	b	a	b		
	報告書回収例数	16	18	1	0	0		

不適格例：27例 (55.1%)

群 不適格理由	D-I		D-II		D-III		D-IV	計
	a	b	a	b	a	b		
	年齢76才以上	1	0	0	0	0		
全身不良	6	8	0	0	0	1	0	15
評価病変なし	2	3	0	0	0	0	2	7
その他	2	0	0	0	0	0	1	3
計	11	11	0	0	0	1	4	27

適格例：22例 (44.9%)

不完全例：5例 (10.2%)

群 不完全理由	D-I		D-II		D-III		D-IV	計
	a	b	a	b	a	b		
	他剤投与	1	2	0	0	0		
放射線併用	0	0	0	0	0	0	1	1
計	1	2	0	0	0	0	2	5

完全例：17例 (34.7%)

群 症例数	D-I		D-II		D-III		D-IV	計
	a	b	a	b	a	b		
	完全例	4	5	1	0	0		

なかったが、判定可能10例中6例、60%が奏効例 (CP+PR) と判定され、部位別でも骨と皮膚を除くすべての部位に奏効例が存在した。

5. 副作用

補助化学療法群と同様に、自他覚所見、臨床検査値について検討したが、特記すべき事項は認められなかった。

以上、子宮体がん化学療法第二次研究の最終解析成績につき報告した。

表5 臨床効果判定 (完全例のみ)

① 総合効果判定

群 効果	D-I		D-II		D-III		D-IV	計
	a	b	a	b	a	b		
症例数	4	5	1	-	-	1	6	17
効果判定不能例	2	2	1	-	-	0	2	7
判定可能例	2	3	0	-	-	1	4	10
CR	2	2	0	-	-	0	0	4
PR	0	0	0	-	-	0	2	2
NC	0	0	0	-	-	1	1	2
PD	0	1	0	-	-	0	1	2
奏効率	2/2 (100%)	2/3 (67%)	-	-	-	0/1 (0%)	2/4 (50%)	6/10 (60%)

② 病巣部位別奏効率 (PR以上)

群 部位	D-I		D-II		D-III		D-IV	計
	a	b	a	b	a	b		
対象症例数	2	3	-	-	-	1	4	10
原発巣		1/1 (100%)	-	-	-		1/1 (100%)	2/2 (100%)
小骨盤腔		2/3 (67%)	-	-	-	0/1 (0%)	1/2 (50%)	3/6 (50%)
腹腔		2/3 (67%)	-	-	-		2/3 (67%)	4/6 (67%)
肺	2/2 (100%)	0/1 (100%)	-	-	-		0/1 (0%)	2/4 (50%)
肝		0/1 (0%)	-	-	-		1/2 (50%)	1/3 (33%)
リンパ節		2/3 (67%)	-	-	-		0/1 (0%)	2/4 (50%)
骨		0/1 (0%)	-	-	-		0/1 (0%)	0/2 (0%)
皮膚		0/1 (0%)	-	-	-			0/1 (0%)
その他			-	-	-		1/1 (100%)	1/1 (100%)

文 献

- 1) 岡田弘二, 矢嶋 聡: 報告事項・子宮体がん委員会, *Oncology & Chemotherapy*. 8 : 212, 1992.

*

*

*