

4. ディベート—あなたはどちらを支持しますか—

4) 卵巣癌の化学療法 —Paclitaxel・Platinum療法かCAP療法か？

鹿児島市立病院
産婦人科部長
波多江正紀

座長：愛知がんセンター部長
葛谷 和夫

Paclitaxel 以前の論争

卵巣癌の化学療法には、米国を中心として比較試験をより厳密に行うことで endpoint の quality 維持とよりすぐれたエビデンスとしての標準的レジメが順次提供されてきた。

1cm 以下の残存腫瘍径を有する進行期Ⅲ期の卵巣癌に対する CP 療法対 CAP 療法の第Ⅲ相比較試験 (GOG 52) において同等の奏効率、無病期間、生存率を示し¹⁾、一方 Conte et al. によってなされた同様の第Ⅲ相比較試験では中間生存期間で10カ月の延長が CAP 療法に認められた²⁾。dose intensity の相違や、骨髄毒性を同等とした研究でないため、最終的結論に至らないままの状態になった。

ミラノを中心とした GICOG、デンマークを中心とした DOCG を追加して4つの研究の AOCTG による metaanalysis で2年で5%、6年で7%の生存率の上昇が CAP 群に認められたと報告したが、GOG のみが equitoxic で残存腫瘍が1cm 以下であった。進行期もⅢのみ、ⅢおよびⅣ、IC からⅣまでなどまちまちで、しかも同時期になされたその他の equitoxic study は、奏効率が低いために検討から除外されている。抽出された研究のデザインのばらつきなど metaanalysis に対する信頼性に問題を残しているといえる³⁾。少なくとも米国では CP 療法は CAP 療法と同等のレジメとみなした。

一方興味ある成績が1998年 ICON2として発表された。イタリア、イギリス、スイス、オーストリア、ポーランド、アイルランド、ギリシャ、シンガポール、ブラジルの9カ国の共同研究である。イタリア64%、イギリス20%と片寄った症例登録で、CAP 療法 (CPA : 500mg/m², ADM : 50mg/m², CDDP : 50mg/m²) と carboplatin 単独療法 (AUC=5) の比較試験であった。stage I からⅣまでの症例で、残存腫瘍、年齢、分化度、組織、施設で層別化されており、結論として carboplatin 単剤は CAP 療法と生存率、無病生存率ともほとんど差を認めなかった。second line に paclitaxel が組み込まれる頻度は、CAP 療法群に21%、carboplatin 単剤には14%と比較的頻度が低く、予後には影響を与えていないと考えられている⁴⁾。

ICON2の結果が AOCTG の結論と相入れない原因は詳細に解明されているわけではない。ICON2の早期卵巣癌まで含まれたデザインのためか、また9カ国132施設に渡る共同

Would You Prefer Paclitaxel Plus Platinum or CAP for Epithelial Ovarian Carcinoma? Does It's Choice Have Academic Evidence?

Masanori HATAE

Department of Obstetrics Gynecology, Kagoshima City Hospital, Kagoshima

Key words : Paclitaxel・Platinum・CAP・Epithelial ovarian cancer・Second line chemotherapy

(表 1) CP 療法 vs TP 療法の前方視的比較試験の差異

	GOG 111	OV 10
対象患者	stage III, IV	stage II B-C, III, IV
症例数	386	680
残存腫瘍	suboptimal	35% optimal
Paclitaxel	135mg/m ² /24hr	175—200mg/m ² /3r
Cisplatin	75	75
投与回数	6	9 まで
IDS	no	optional
SLL	yes NED のすべての患者	optional
二次治療	PD が確認される前でも可	PD が確認されれば可
Paclitaxel へ変換	途中まで使用不可	使用可能

(表 2) Paclitaxel の有用性を検討する前方視的比較試験

研究組織	集積症例数
CP vs TP	
GOG111	386 Mcgure
OV-10 (European-Canada study)	680 Piccart
TP vs TJ	
AGO Ovarian Cancer Study Group	800 du Bois A
GOG158	700 Ozols
Dutch-Danish Study	200 Neijt

研究であり、しかもイタリア、イギリスに片寄ったためのバイアスがあるのかもしれない。現実にイギリスの卵巣癌の成績は先進国の中で悪く、保険制度が大きく関わって低いことが指摘されている。CAP 療法群は766例中90%解析可能であるのに対し、carboplatin 単剤群は1,760例中半分以下の解析によるなど検討の余地を残している。

Paclitaxel 導入後の比較試験

GOG111は suboptimal stage III および stage IV の卵巣癌に対し、paclitaxel + CDDP (TP) 対 CPA + CDDP (CP) の前方視的比較試験を行った。奏効率 $p=0.025$, 病理学的 CR は $p=0.008$, 中間無病生存期間は $p=0.002$, 中間生存期間は37.5カ月対24.4カ月 $p=0.0001$ と TP 療法に圧倒的優位性が示された⁵⁾。OV10 (35%が optimal debulking) も paclitaxel を3時間投与することで、研究デザインは必ずしも同じではないが GOG111の成果の再現性を補償し⁶⁾、現在の欧米での標準的レジメとなった(表1)。

TP 療法は両薬剤がともに末梢神経毒性があり、AGO, GOG158, Dutch-Danish の研究がどれも carboplatin と paclitaxel の併用が神経毒性の軽減という面から優れていることを証明した^{7)~9)}(表2)。現在では神経毒性を回避し、好中球減少症を中心とする骨髓毒性には G-CSF をもって支持し、QOL を確保するよう paclitaxel 180mg/m² 3時間投与と carboplatin AUC5-6 (TJ 療法) の併用3週ごと6コースが推奨されている。1997の NCI consensus report において進行卵巣癌における第一選択の併用療法は paclitaxel + platinum とした¹⁰⁾。

TJ療法の問題点

1. 抵抗性 subgroup の存在と意義

患者およびその腫瘍は多様性 heterogeneity を二重に保有するところに生物の基本的性質を包含しているために、治療の難しさとともに前方視的比較試験による検討が重要性をもつ。明細胞癌とムチン性囊胞腺癌の化学療法抵抗性が広く認められている¹¹⁾。paclitaxel 併用療法がこのグループに対して有効な薬剤であるかの詳細な検討はなされていない。明細胞癌が明らかに本邦が欧米よりも高い頻度であるとした場合でも、比較試験の両群に均等に分散されたこれらの腫瘍は、全体の成績に影響することはなく、症例数の中で極端な比重を占めないかぎり、卵巣癌の治療においてはTP療法の優位性を示すことになる。TP療法がこれらの抵抗性腫瘍にもやはり良好な成績が出せないのであれば、良好に反応するようになった subgroup が存在することになる。

2. 個別的レジメの可能性と限界

漿液性囊胞腺癌という単一グループの中にも初回治療から化学療法に抵抗性を示す症例もあるように、これらの組織亜群も多様な表現型の集団であるといえる。これらに組織別 histology oriented, 個別的 patient oriented に奏効率の高いレジメを導入できるかは長い論議が重ねられてきた。コストベネフィットからも実効性からも、十分臨床に導入できるほどの個別的レジメは現時点では確立されているとはいえない。

明細胞癌に対するCPT-11+MMC 併用療法が優れた奏効率(80%, CR: 40%)を示すと報告されているが¹²⁾, large scale での検討が期待される。われわれの経験を含む全国15施設の集計では、評価可能病変を持つ53例に対しCR 1例, PR 1例であった。個々に実施される治療で negative な成績は報告されることなく埋没する publication bias はないのか, selection bias 等も含め慎重に検討をすべきであろう。CPT-11+platinum 併用療法も first line および明細胞癌, ムチン性囊胞腺癌での有用性の検討結果が待たれる。これら予後不良の組織型に対する化学療法の確立は卵巣癌治療の最大の課題である。

3. second line の問題点

cisplatin 100mg/m² 対 taxol 200mg/m²/24hr 対 taxol + cisplatin の3アームのGOG 132 phase III study の最終成績が発表された。奏効率はそれぞれ67% (CR: 42%) vs 42% (CR: 21%) vs 66% (CR: 43%) であった。中間無病生存期間, 中間生存期間からは, TP療法はP単独療法よりも優位性を認めることができなかった¹³⁾。

GOG132の結果は以下のような重要な問題点を含んでいる可能性がある。

- (a) cisplatin 単剤治療と second line の選択余地
- (b) 非交差耐性の薬剤群を順次的 sequential 投与の影響
- (c) cisplatin 単独の投与量が多すぎるための影響
cisplatin 単独でも十分な投与が可能ならば良好な成績が期待できる
- (d) 薬剤の相互干渉
- (e) paclitaxel の血管新生抑制作用と collateral sensitivity 感受性の回復
- (f) 病変の遺残, 再発への手術の介入

これらの予後に影響しうる推測因子を考えると, 比較試験における結果は, 二次, 三次に選択された薬剤/治療も考慮した評価をすることが求められるといえる。

1999年ICON3はpaclitaxel (175mg/m² 3hr) + carboplatin (AUC $\geq$ 5) 対 carboplatin 単剤 (AUC $\geq$ 5) および paclitaxel (175mg/m² 3hr) + carboplatin (AUC $\geq$ 5) 対 CAP療法 (500+50+50mg/m²) の二つのアームを前者に1,422症例, 後者に653

例振り分け比較検討した。結果はすべての治療法で、観察期間が短いため、無病生存率、生存率において差を認めなかったと報告した¹⁴⁾。再発の定義が曖昧なために、時間経過と共に現在の見解が変化する可能性があり、しかも非 paclitaxel 群に再発が早期に発生し、paclitaxel が結果的に多くしかも早く second line に使用される可能性がある。suboptimal 群での検討すべき、中間生存期間が出せないような時期での検討は危険であるなど多くの批判が集中している。今後の最終結果と分析を待つ必要がある。

まとめ

世界の卵巣癌に対する標準的治療は TJ 療法であることは現時点で容認されるべきであろうと思われる。primary resistance の組織に対する有効な治療が新たに開発される必要がある。GOG132の成績に象徴される first line と second line との兼ね合いという新たな問題が検討される必要がある。そのことは first line の在り方に差し戻すべき問題が新たに発生する可能性がある。一つの研究成果にも背景のバイアスなど慎重な洞察が求められる。

《参考文献》

- 1) Omura GA, Bundy BN, Berek JS, et al. Randomized trial of cyclophosphamide plus cisplatin with or without doxorubicin in ovarian carcinoma. Gynecologic Oncology Group Study. J Clin Oncol 1989 ; 7 : 457—465
- 2) Conte PF, Bruzzone M, Chiara S, et al. A randomized trial comparing cisplatin, doxorubicin and cyclophosphamide in advanced ovarian cancer. J Clin Oncol 1986 ; 4 : 965—971
- 3) Advanced Ovarian Cancer Trialists Group. Chemotherapy in advanced ovarian cancer : an overview of randomised clinical trials. Br Med J 1991 ; 303 : 884—893
- 4) ICON2. randomised trial of single-agent carboplatin against three-drug combination of CAP (cyclophosphamide, doxorubicin, and cisplatin) in with ovarian cancer. Lancet 1998 ; 352 : 1571—1576
- 5) McGuire WP, Hoskins WJ, Brady MF, et al. Taxol and cisplatin (TP) improves outcome in advanced ovarian cancer as compared to cyclophosphamide and cisplatin. Gynecologic Oncology Group. Proceeding of Am Soc Clin Oncol 1995 ; 14 : 274
- 6) Stuart G, Bertelsen C, Mangioni C, et al. Updated analysis shows a highly significant improved overall survival for cisplatin-paclitaxel as first line treatment of advanced ovarian cancer : mature results of the EORTC-GCCG, NOCOVA, NCIC CTG and Scottish Intergroup trial. Proceeding of Am Soc Clin Oncol 1998 ; 17 : 361a (abstr1394)
- 7) du Bois A, Nitz U, Schroder W, et al. Cisplatin/paclitaxel versus carboplatin/paclitaxel as first-line chemotherapy in ovarian cancer : Interim analysis of an AGO Study Group trial. Proc Am Soc Clin Oncol 1997 ; 16 : 357a (abstr 1272)
- 8) Ozols RF, Bundy BN, Fowler J, et al. Randomized phase III study of cisplatin/paclitaxel versus carboplatin/paclitaxel in optimal stage III epithelial ovarian cancer : A Gynecologic Oncology Group Trial (GOG 158). Proc Am Soc Clin Oncol 1999 ; 18 : 18a (abstr 18a)

- Soc Clin Oncol 1999 ; 18 : 356a (abstr 1373)
- 9) Neijt JP, Lund B. Paclitaxel with carboplatin for the treatment of ovarian cancer. *Semin Oncol* 1996 ; 23 : 2—4 (suppl 15)
 - 10) NIH Consensus Statement, Ovarian cancer. Screening, treatment and follow up. National Institute of Health 1994 ; 12 : 1—30
 - 11) Omura GA, Brady MF, Homesley HD, et al. Long-term follow-up and prognostic factor analysis in advanced ovarian carcinoma : The Gynecologic Oncology Group Experience. *J Clin Oncology* 1991 ; 9 : 1138—1150
 - 12) Shimizu Y, Umezawa S, Hasumi K. Successful treatment of clear cell adenocarcinoma of the ovary (OCCA) with a combination of CPT-11 and Mitomycin C. *Jpn J Cancer Chemother* 1996 ; 23 : 587—593
 - 13) Muggia FM, Brally PS, Brady MF, et al. Phase III randomized study of cisplatin versus paclitaxel versus cisplatin and paclitaxel in patients with suboptimal stage III or IV ovarian cancer : A Gynecologic Oncology Group Study. *J Clin Oncol* 2000 ; 18 : 106—115
 - 14) Harper Peter. A randomized comparison of paclitaxel and carboplatin versus a control arm of single agent carboplatin or CAP : 2075 patients randomized into the 3rd International Collaborative Ovarian Neoplasm Study (ICON3). *Proceeding of Am Soc Clin Oncol* 1999 ; 1375