

試験相	奏効率(%)	無増悪生存期間(月)	全生存期間(月)	文献
CDDP 50mg/m ² 100mg/m ² 20mg/m ² ×5days	21 31 25 } p=0.015 } ns	3.7 { ns 4.6	6.1 { ns 7.1	Bonomi P, et al. J Clin Oncol 1985; 3: 1079-85.
CDDP単剤 vs IFM/CDDP (IP療法)	18 vs 31 p=0.004	3.2 vs 4.6 p=0.003	8.0 vs 8.3 ns	Omura GA, et al. J Clin Oncol 1997; 15: 165-71.
IP±BLM	32 vs 31 ns	ns	ns	Bloss JD, et al. J Clin Oncol 2002; 20: 1832-7.
PTX単剤	17% (9/52)			McGuire WP, et al. J Clin Oncol 1996; 14: 792-5.
TP療法 (GOG)	46.3% (19/41)	5.4+ (0.3 ~22+)	10.0+ (0.9 ~22.2)	Rose PG, et al. J Clin Oncol 1999; 17: 2676-80.
TP療法	47% (16/34) 95%CI 30~65%	5	9	Papadimitriou CA, et al: J Clin Oncol 1999; 17: 761-6.
CDDP (n=134) vs TP (n=130) (GOG 169 trial)	19 vs 36 p=0.002	2.8 vs 4.8 p<0.001	8.8 vs 9.7 ns	本論文

表1 進行・再発子宮頸部扁平上皮癌に対する化学療法の臨床試験

CDDP用量増加は毒性増強だけで予後は改善せず、分割投与でも毒性は軽減されず、CDDPの50mg/m²の3週1回投与が標準となった。CDDPに次ぎ奏効率(22%)のIFM追加はPFSを向上させたが、白血球減少や腎毒性、上部消化管症状、神経毒性といった毒性も増強し、総合的な患者のメリットが疑問視された。BLMの追加も予後改善には結びつかなかった。そこで、PTXに期待が持たれたが、CDDP 75mg/m²と併用された2つの臨床第Ⅱ相試験では、血液毒性が強くG-CSF併用頻度が高くなった。そこで本研究では、CDDPの投与量として単剤群との比較可能性向上も含め、50mg/m²を用いることで安全性向上が図られた。
CDDP：シスプラチン、IFM：イフォスファミド、BLM：プレオマイシン、PTX：パクリタキセル、TP：PTX/CDDP併用療法。

		奏効率(%)		無増悪生存期間(月)		全生存期間(月)	
		P群	TP群	P群	TP群	P群	TP群
cCRTの既往	(+)	5 (2/40)	32 (10/31)				
	(-)	26 (24/94)	37 (37/99)	3.0	4.9	8.9	9.9
				p<0.02		有意差なし	
病巣部位	骨盤内限局	21 (14/66)	33 (17/52)				
	遠隔転移を有する	18 (12/68)	38 (30/78)				
合計		19 (26/134)	36 (47/130)	2.8	4.8	8.8	9.7
				p<0.001		有意差なし	

表2 本研究結果のサブグループ解析

本試験のなかで、各治療群別の奏効率を、cCRTの既往の有無、病巣が骨盤内に限局するかどうかでサブグループに分け、解析された。特に、cCRTの既往がないものでは無増悪生存期間と全生存期間に関しても解析された。cCRTにCDDPを含む化学療法を用いることが多いことから、cCRTの既往がある患者ではCDDP単剤の奏効率が低い傾向が伺えた。しかし、それを差し引いても生存期間に及ぼす影響はほとんどないようであった。また、従来より放射線照射の既往を有する病巣は薬剤の血流移行の悪さなどから奏効率が低下するといわれており、骨盤内に限局する病巣のほとんどがそれにあたるはずだが、本研究結果からはその差がみられなかった。

P群：CDDP単剤治療群、TP群：PTX/CDDP併用療法群、cCRT：放射線同時併用化学療法。

シスプラチン(CDDP)は20~30%という比較的高く安定した奏効率を示し¹⁾、20年以上にわたりKey-drugと

して用いられてきた。表1のように、CDDP単剤投与における投与量と投与スケジュールの検討から50mg/m²の3

週1回投与が標準とされた²⁾が、奏効期間は短く、全生存期間の中央値は6ヵ月ほどであり、多剤併用療法に打開策を求めた臨床試験が行われてきた。表1のようにIP療法(IFM + CDDP)は有効であったが毒性が強く、プレオマイシン(BLM)追加効果も否定され、パクリタキセル(PTX)が着目され本研究に至った。PTXは175mg/m²の3時間投与と135mg/m²の24時間投与で効果が変わらず、神経毒性は後者で軽減する³⁾。CDDPも神経毒性を有し、PTXと併用するTP療法での神経毒性増強と患者のQOL低下を最小限とするため、PTX投与方法には臨床第Ⅱ相試験から24時間投与が用いられている(Papadimitriouらの第Ⅱ相試験では3時間投与を用い、grade 2以上の神経障害が21%以上も認められたことが問題となった)。

本研究はCDDP単剤療法に対する

TP療法の優越性を検証する前向き臨床第Ⅲ相試験であり、ITT解析されたRCTである。この生存期間と毒性に関する結果は、すでに2001年のASCO annual meetingにおいて報告された。やはり骨髄抑制はTP群に多くみられたが、感染症を含め生命に危険を及ぼす毒性はほとんどなく、嘔気・嘔吐は両群では差がなかった。軽度の神経毒性はTP群に若干多かったものの、重篤なものはみられなかった。表1のように全生存期間(OS)こそ有意差を認めなかったが、CDDP単剤群を上回る奏効率(RR)・無増悪生存期間(PFS)における有用性に加え、同じ併用療法でもIP療法と異なる毒性の低さから非常にインパクトが強く、子宮頸癌の新たな標準化学療法として認識されるに至っている。さらに本文献ではQOLデータの解析がなされたうえで報告されたが、完全集積率が高いとはいえず、後述の疑問点が残る。

本試験結果の特徴と注目すべき点

子宮頸癌の治療体系にcCRTが加わり、前治療歴を有する症例が多くなっていることから、本研究では表2のようなサブグループ解析も行われたが、生存期間の結果はcCRTの既往がなくても

変わらなかった。また、放射線治療の既往を有することが多い骨盤内病巣は化学療法の感受性が悪いというのが通説であるが、本研究結果からは両治療群ともに差がみられなかった。しかし、これらの結果に関する考察は本文中にみられない。

また、化学療法により本試験対象の生存期間が多少延長しても予後が厳しいことには変わりはないため、治療によりQOLが損なわれてはならない。本研究では患者の主観による毒性と効果のバランスをQOLスコアにより包括的に評価しようとした点が、今までの試験にはみられず意義深い。QOL調査票は患者自身により、治療前と治療開始3・6・9週後の計4回集積された。しかし、そのすべてに答えた患者(完遂者)は60%にすぎず、完遂者のQOLスコアは両群で差がなかった。この完遂者は治療が奏効し治療継続できている患者に多かったことから、TP療法の無増悪生存期間延長はQOLを著しく損ねて得られたものではない、という結論であった。しかし、QOL評価において欠損データの意味するものは大きく、その解釈にバイアスが入ることは避けられず、解析を困難にする。今後も本研究対象のような予後不良患者からQOLデータ

を集積することには疑問点が残る。

今後の世界の方向性と日本での動き

最近では、トポテカン・ビノレルビン・ゲムシタビンといった新規抗癌剤が目ざされ、それらとCDDPの併用療法による有効性も高く評価された。よって、現在GOGはそれら3つのCDDP併用療法と、標準治療としてのTP療法を比較する、計4群間でのRCTを行っている(GOG 0204 trial)。また、それと同時に分子標的療法薬の有効性も評価されつつある。一方、日本では毒性が全般に軽いカルボプラチンに着目し、それとパクリタキセルとの併用療法(TJ療法)による臨床第Ⅱ相試験を行って58.6% (95%CI = 40.7~74.5%)の奏効率に加え、無増悪生存期間の中央値が5.9ヵ月以上、と良好な有効性を証明した⁴⁾。この成績を基に、TP療法とTJ療法を比較するRCTをJCOG (Japan Clinical Oncology Group)において2005年春より開始する計画を進めている。この試験は、子宮頸癌に対しシスプラチンとカルボプラチンを比較する世界初のRCTとなり、大きな意義を有すると期待される。

文献

- 1) Thigpen JT, Vance R, Puneky L, Khansur T. Chemotherapy as a palliative treatment in carcinoma of the uterine cervix. *Semin Oncol* 1995; 22 (2 Suppl 3): 16-24.
- 2) Bonomi P, Blessing JA, Stehman FB, DiSaia PJ, Walton L, Major FJ. Randomized trial of three cisplatin dose schedules in squamous-cell carcinoma of the cervix: a Gynecologic Oncology Group study. *J Clin Oncol* 1985; 3: 1079-85.
- 3) Eisenhauer EA, ten Bokkel Huinink WW, Swenerton KD, Gianni L, Myles J, Van der Burg ME, et al. European-Canadian randomized trial of paclitaxel in relapsed ovarian cancer: High-dose versus low-dose and long versus short infusion. *J Clin Oncol* 1994; 12: 2654-66.
- 4) Kitagawa R, Katsumata N, Watanabe T, et al. Phase II trial of paclitaxel and carboplatin in patients with recurrent or metastatic cervical carcinoma. *Proc Am Soc Clin Oncol* 2004; 23: 5048.