

## 5. 進行非小細胞癌化学療法で，カルボプラチンはシスプラチンと同等の効果があるか

田村友秀

国立がんセンター中央病院内科

非小細胞肺癌に対する化学療法の発展において，プラチナ製剤，とくにシスプラチンが中心的な役割を占めてきた．近年，有効な新薬が次々と臨床導入されて非プラチナ併用療法も試みられているが，プラチナ製剤の位置付けはまだまだ変わらぬようである．近い将来，プラチナ製剤が特別扱いされなくなることを期待している．

今回のテーマ「進行非小細胞肺癌化学療法で，カルボプラチンはシスプラチンと同等の効果がある」について，2人の演者にそれぞれ pro, con の立場からご発表いただいた．会場の参加者に挙手で考えをたずねたところ，

- ・「カルボプラチンはシスプラチンと同等の効果」と「シスプラチンの効果が高い」は，拮抗したものの後者がやや多めであった．
- ・VI期症例の第一選択については，カルボプラチン併用療法との意見がシスプラチン併用療法より多かった．
- ・新たな有効抗がん剤を含む新併用療法を開発する臨床試験においては「シスプラチンと併用」が「カルボプラチンと併用」よりわずかではあるが上回っていた．

これまでに報告された比較試験のデータをどうとらえるか．演者は，これまでの比較試験のデータを違った角度から解析し，論理的にそれぞれの立場を主張した．しかしながら，結局のところ，2人の結論はかなり似たものになったように思える．比較試験にも目にみえない多くのエラーやバイアスがかかっており，一つの試験結果を絶対として段階的に論理を進めると矛盾を生じてしまう．最近の信頼できそうな大規模比較試験の結果からは，シスプラチンがわずかながら優勢といえるだろう．一方，毒性や患者負担についてはカルボプラチンが明らかに軽度といってよさそうである．IV期症例に対する実地医療ではカルボプラチンとの意見が会場の大勢を占めたようである．また，新治療の開発においてはシスプラチンとする声も多かった．妥当な結論と言って良いのではないか．

シスプラチンかカルボプラチンかは，臨床医として「興味ある」かつ「切実な」問題である．また一方で，臨床研究者として将来を眺める場合，これ以上「プラチナ製剤」の内でもほとんど白黒をつけること，突き詰めることは必要ないともいえる．近い将来「プラチナ製剤は不要か」の命題が現実となり，いずれプラチナ時代も終わるはずである（それにしても随分長い）．

真剣な討論は，自らの頭の中の知識と論理を整理し，確実に互いのレベルアップにつながる．自身の発展のため，激しい討論を存分にやっていただきたい．

## 進行非小細胞癌化学療法で，カルボプラチンは シスプラチンと同等の効果があるか

Pro：瀬戸貴司<sup>1</sup>

**要旨** 1995 年に出された meta-analysis の結果，Cisplatin (CDDP) を中心とした化学療法により，進行非小細胞肺癌患者の quality of life は向上，予後は改善することが示された．しかし，CDDP は強い毒性，輸液の必要性などから，Carboplatin (CBDCA) を化学療法の中心に位置付ける方向にある．今回，その妥当性を比較臨床試験に基づいて奏効率，1 年生存率を meta-analysis で解析した．CDDP と CBDCA に併用される薬剤が統一された 8 の比較試験での検討では，腫瘍縮小効果は統計学的な有意差をもって CDDP が良かったが，1 年生存率は CDDP 対 CBDCA が 38.9% 対 36.8% で差は認められなかった．併用薬剤を 90 年以降の新規抗癌剤に限定した 6 試験の検討では腫瘍縮小効果にも差は認められず，1 年生存率は CDDP 対 CBDCA が 37.7% 対 36.8% であった．新規抗癌剤を key drug とする治療では CDDP と CBDCA の生存に対する効果に差はなく，毒性の差を考慮すると CBDCA が好ましいと言ってもよい．(肺癌．2002; 42:789-795)

**索引用語** シスプラチン，カルボプラチン，癌化学療法，進行非小細胞肺癌

## Meta-analysis About Cisplatin Versus Carboplatin in Advanced Non-small Cell Lung Cancer

Pro: *Takashi Seto*<sup>1</sup>

**ABSTRACT** Cisplatin based chemotherapy prolog the survival of good performance status patients with advanced non-small cell lung cancer, and improve the quality of life. Recently, Key drug for non-small cell lung cancer is shifting to carboplatin, based on the difference of toxicities. In this study cisplatin based chemotherapy were compared to carboplatin based chemotherapy in meta-analysis about tumor response and 1 year survival rate, in the randomized trials for non-small cell lung cancer. In the analysis on 8 randomized trials comparing cisplatin to carboplatin with same combination drugs, response rate was statistically significantly better in cisplatin base therapy than carboplatin. One year survival rate of Cisplatin and Carboplatin based therapy was 38.9% and 36.8% respectively. In the analysis on 6 randomized studies comparing cisplatin to carboplatin with newer agents combination therapy, response rate and one year survival rate were no significantly differences. One year survival rate of cisplatin and carboplatin based therapy were 37.7% and 36.8% respectively. In the chemotherapy for advanced non-small cell lung cancer, it is reasonable to choose the carboplatin as a key drug for combination therapy with newer agents . ( *JJLC*. 2002;42:789-795 )

**KEY WORDS** Cisplatin, Carboplatin, Chemotherapy, Non-small cell lung cancer

### はじめに

1995 年に出された meta-analysis<sup>1</sup> の結果，進行非小細胞肺癌で performance status が良好な症例では cisplatin

(CDDP) を Key drug とした化学療法を施行することにより，best supportive care (BSC) で対症した症例に比べ，quality of life (QOL) は向上し，予後が改善されることが示された．しかし，シスプラチンは強い毒性，輸液の必

<sup>1</sup> 熊本地域医療センター呼吸器科．

<sup>1</sup> Kumamoto Regional Medical Center, Japan.

要性などから、避けられる傾向にあり、platinum based chemotherapy という概念の下に carboplatin (CBDCA) を化学療法の中心に位置付ける方向にある。今回、その妥当性を比較臨床試験に基づいて検証した。

## 対象と方法

Medline にて非小細胞肺癌の比較試験を検索し、奏効率、1年生存率、血液学的・非血液学的毒性の発現頻度を観察項目とした meta-analysis は Stat Mate III (株式会社アトムス、東京都) の Peto-method を用いて検討した。統合された odds 比の 95% 信頼区間が 1 を超えた場合を統計学的有意差と判断した。ただし、Peto-method meta-analysis は交絡因子の調節は出来ず、各試験の重み付け (標本サイズに比例、信頼区間の幅に反比例) の検討は行っていない。

## 結果

### 新規抗癌剤の果たす役割と現在の標準的治療法

#### 1. 新規抗癌剤単剤療法

1990 年以降、Vinorelbine (VNL), Taxan 系薬剤である Paclitaxel (PAC) と Docetaxel (DOC), Gemcitabine (GEM) そして Irinotecan (CPT-11) が臨床応用されるようになった。VNL<sup>2</sup>, PAC<sup>3</sup>, DOC<sup>4</sup> はそれぞれ単剤での治療で BSC と比較して有意に生存期間を延長することが示された。GEM<sup>5</sup> は生存期間の延長は認められないが、痛みを含め上記の 3 剤と同様に QOL が改善されることが示されている。VNL<sup>6</sup>, GEM<sup>7-9</sup>, CPT-11<sup>10</sup> はそれぞれ CDDP を Key drug とした standard 療法との比較試験が行われた。これらを meta-analysis した結果、奏効率・1年生存率ともに新規抗癌剤の単剤療法は CDDP を Key drug としたスタンダード療法と同等と判断される (Figure 1)。

#### 2. 新規抗癌剤と CDDP 併用療法

新規抗癌剤単剤と新規抗癌剤に CDDP を追加した比較試験が 2 つ<sup>11,12</sup> 試験デザイン上 CDDP の追加効果が生存期間に与える影響を比較する計画ではないものが 2 つ<sup>6,10</sup> 行われている。それぞれの試験では生存期間の有意な向上は認められておらず、meta-analysis でも CDDP の追加による 1 年生存率の向上は証明されなかった (Figure 2)。しかし、梁等が新規抗癌剤と CDDP を併用した治療法と CDDP を Key drug とした standard 療法とを比較した臨床試験を meta-analysis した結果<sup>13</sup> では、1 年生存率において、新規抗癌剤と CDDP を併用した治療が有意に良好で、現在はこの治療法が進行非小細胞肺癌の標準的治療法と認識されるに至っている。しかし、化学療法が生存期間の延長に与える影響は CDDP を Key drug にすることよりはむしろ新規抗癌剤を用いることの方が大きいと考えられる。

### 3. 新規抗癌剤と CBDCA 併用療法

現在までに新規抗癌剤単剤と新規抗癌剤に CBDCA を追加併用した治療法を比較した臨床第 III 相試験は 2 つ報告されている。PAC<sup>14</sup> および GEM<sup>15</sup> のそれぞれの試験で CBDCA を併用した治療群が単剤群に比較して有意に生存期間が長いことが証明されており、CBDCA 追加併用療法の有効性が示唆されている (Figure 2)。

### CDDP 対 CBDCA の抗腫瘍効果の比較検討

#### 1. 単剤

CDDP と CBDCA 単剤を直接比較した臨床試験はない。比較試験に基づいた CDDP の単剤での奏効率は 11 ~ 17% で生存期間中央値 (MST) は 21 ~ 37 週と報告<sup>16-20</sup> されている。一方 CBDCA の奏効率は 9% で MST は 32 週と報告<sup>21</sup> されている。

#### 2. CDDP 併用療法対 CBDCA 併用療法

CDDP や CBDCA に併用される抗癌剤が同一で CDDP と CBDCA を比較する無作為化試験は現在までに 8 つの報告<sup>22-29</sup> (相が不明確な試験<sup>22</sup> CDDP と CBDCA を直接比較しない第 III 相試験<sup>27</sup> 毒性比較 III 相試験<sup>28</sup> 比較第 II 相試験<sup>29</sup> を 1 つずつ含む) がある。これらを meta-analysis すると奏効率は統計学的有意に CDDP 併用療法が高いが、1 年生存率は CDDP 37.1% と CBDCA 35.5% で有意差は認められない (Figure 3)。

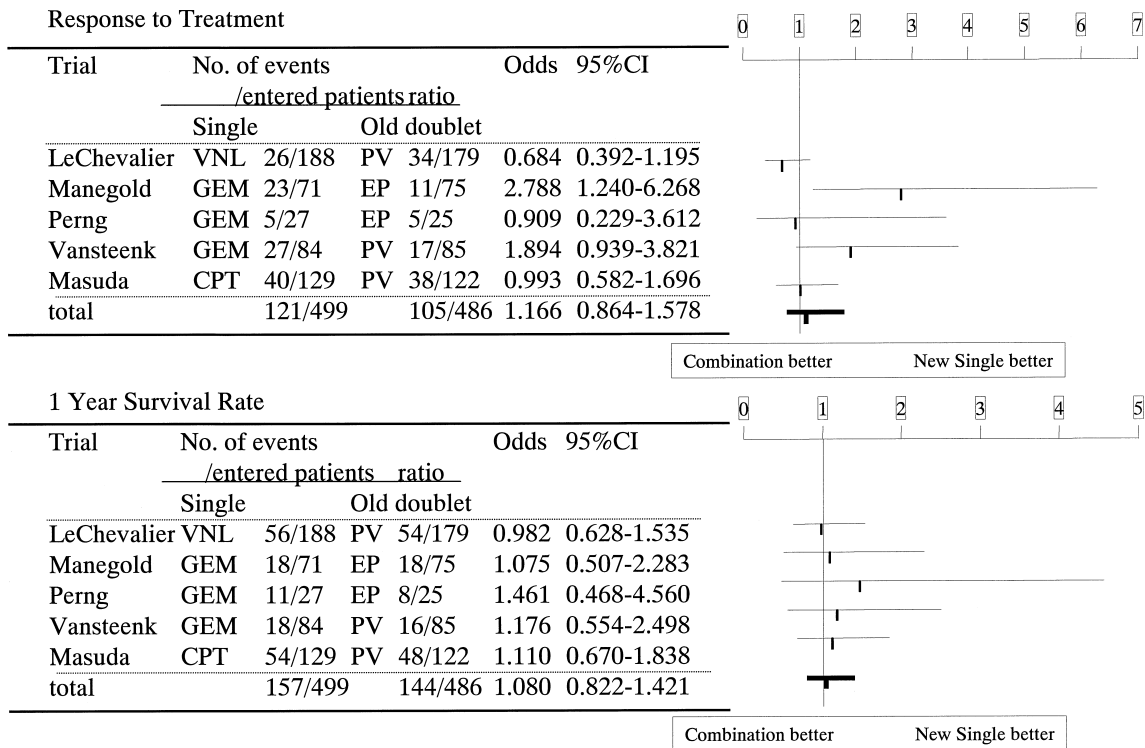
#### 3. 新規抗癌剤に CBDCA を併用した治療と CDDP に新規抗癌剤を併用した治療法

上記の第 III 相比較試験のうち新規抗癌剤を併用した試験<sup>24-28</sup> と、新規抗癌剤と platinum を併用した治療間での無作為化比較第 III 相試験<sup>30-31</sup> で報告された 1 年生存率を meta-analysis すると、CDDP, CBDCA 併用群のそれぞれの 1 年生存率は 37.7% 対 36.8% で差は認められない (Figure 4)。

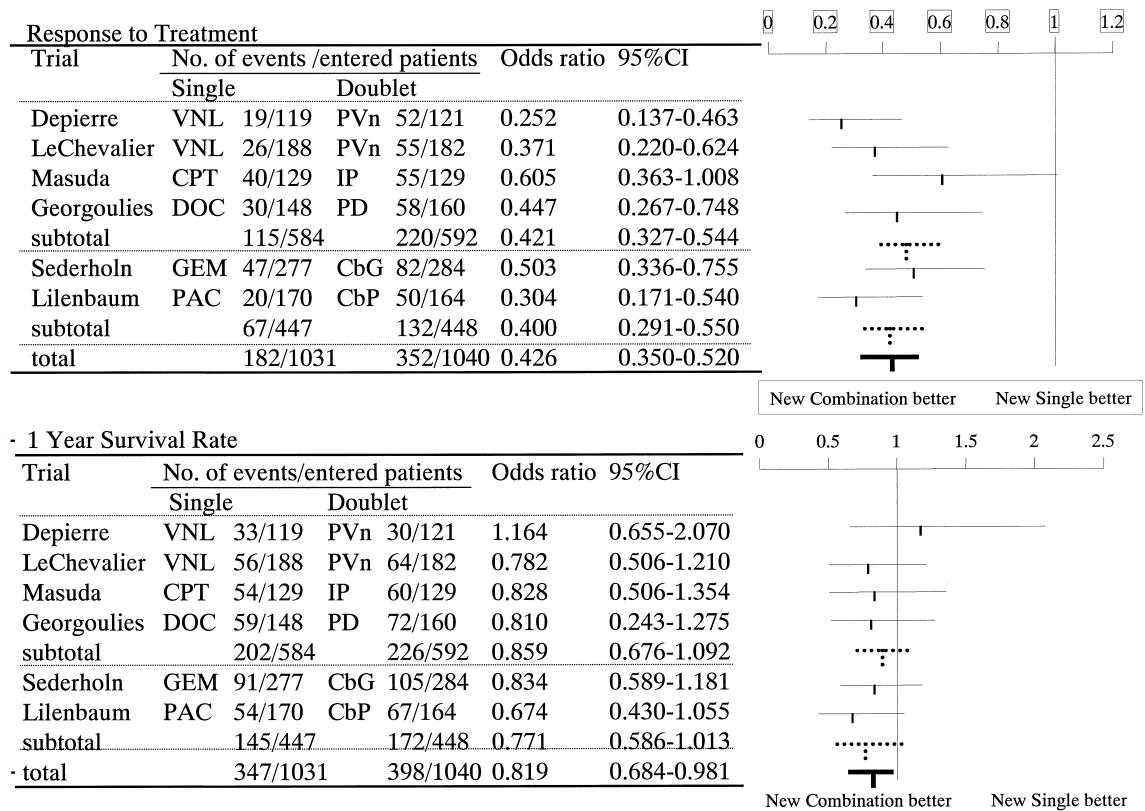
以上の検討から、新規抗癌剤に CBDCA を併用した治療法は CDDP を併用とした治療と同等の生存期間延長効果が得られると考えられる。

#### 4. CDDP 併用療法と CBDCA 併用療法の毒性の比較

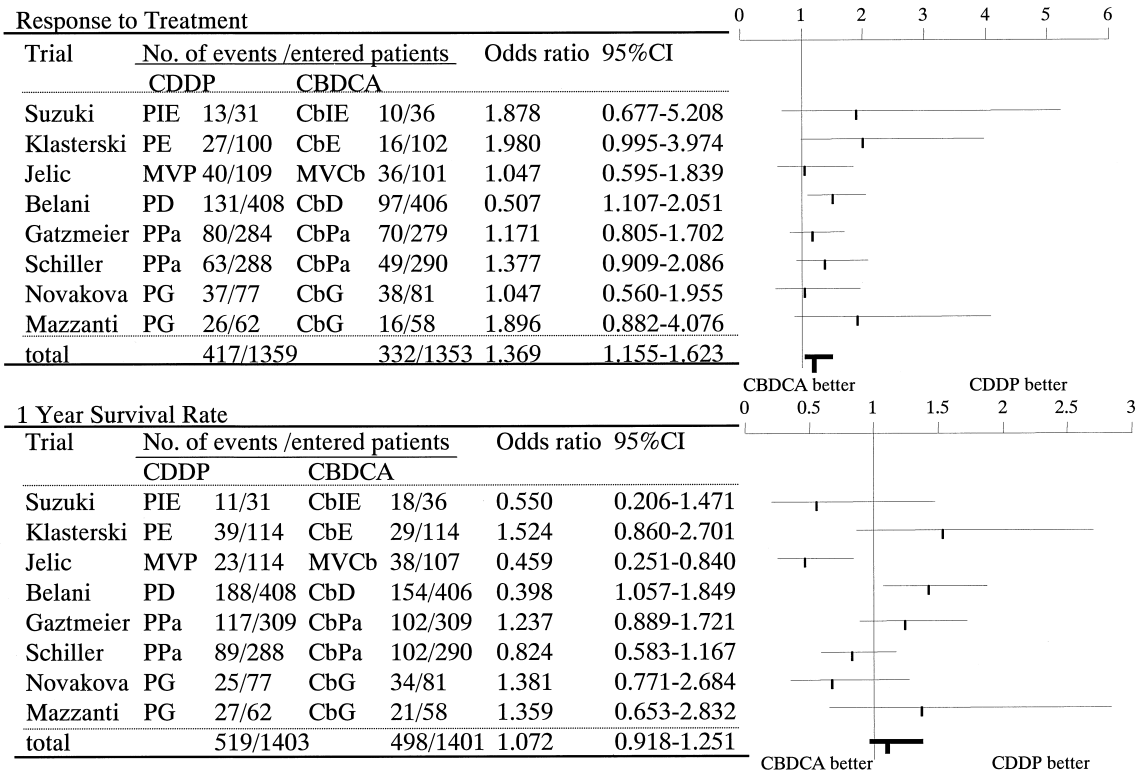
CDDP, CBDCA に新規抗癌剤を併用した無作為化比較試験を基に、各新規抗癌剤と platinum 併用療法に伴う有害事象の発生頻度を比較検討<sup>6,10-12,15,19-20,25-28,30-43</sup> した。結果、血液学的毒性では好中球減少の発現率は CDDP と CBDCA 療法群間で差は認められなかったが、grade 3 以上の血小板減少は PAC または DOC の併用で CBDCA 群が有意に高かった。しかし、昨今の CBDCA 投与量は腎機能に基づいて算定されるため、輸血を必要とするような grade 4 の血小板減少の出現率は低い。非血液学的毒性では、嘔気・嘔吐は統計学的有意に CDDP 群が悪く、GEM の併用療法では脱毛の発現頻度は CDDP 群が高かった (Table 1)。



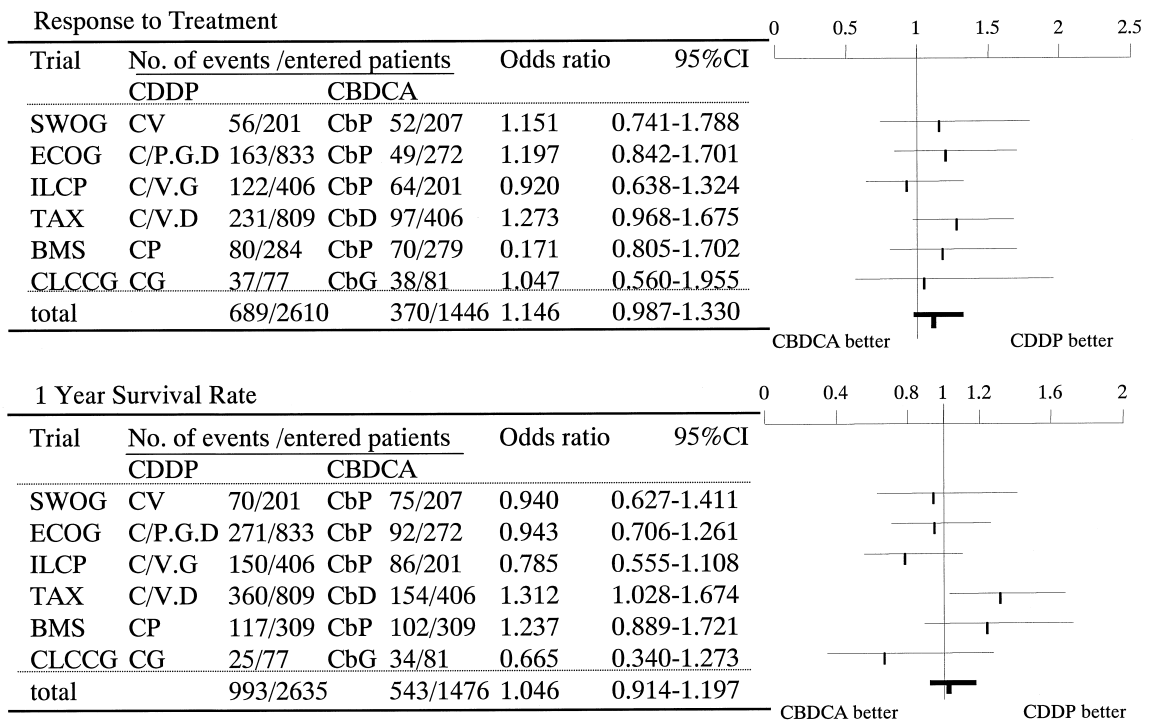
**Figure 1.** Meta-analysis ( peto methods ) randomized trial of new agent single versus standard cisplatin based doublet chemotherapy.



**Figure 2.** Meta-analysis ( peto methods ) randomized study of new agents single versus platinum based combination chemotherapy.



**Figure 3.** Meta-analysis ( peto methods ) randomized study of cisplatin based versus carbplatin based chemotherapy.



**Figure 4.** Meta-analysis ( peto methods ) randomized study of cisplatin versus carboplatin combination chemotherapy with new agents.

**Table 1.** Toxicity analysis from phase III trials

Treatment	P-III	n	ANC G3-4	G4	PLT G3-4	G4	Neuro G3-	Alop G2-	Nau/V G2-
CDDP + PAC	5	1322	58	62	3	2	13	-	14.8
CBDCA + PAC	6	1249	42	37	8*	1	14	43	5.3*
CDDP + DOC	5	1232	60	36	3	1	5	-	12.7
CBDCA + DOC	1	401	74	-	7*	-	5	-	6*
CDDP + GEM	7	1068	50	36	43*	26	7	11	26.2
CBDCA + GEM	4	556	17	-	29	24	4	4.5**	6.5*
CDDP + VNL	8	1436	78	50	5	0.2	8	24	27.7
CBDCA + VNL	0								
CDDP + CPT-11	2	227	67	28	5	2	0	16	26.4
CBDCA + CPT-11	0								

\*p &lt; 0.001

\*\*p &lt; 0.05

## まとめ

以上の検討から、新規抗癌剤が出現し、今までのCDDPを中心とした治療から新規抗癌剤を中心とした治療へと変遷がみられる。新規抗癌剤を中心とした治療ではCDDPとCBDCAの1年生存率の向上に果たす役割には差がないと考えられた。CBDCAは大量の補液を必要とせず、患者の嫌う副作用の嘔気・嘔吐が少ないため、外来治療を中心に臨床に定着しつつある。しかし、Gatzmeierらが報告したCBDCA + PAC対CDDP + PACの比較第III相試験ではCBDCA群の27%の症例に計画されたCBDCA量が投与されず、統計学的有意差を持ってCBDCA群の予後が不良であった。外来で十分なCBDCAが投与できない治療法を行ってもCDDPを中心とした治療法と同等の効果が得られるかは疑問である。また、日本におけるCBDCAのCDDP併用療法に対する非劣勢を検証する比較第III相試験を行うことも大切である。

## REFERENCES

1. Non-small Cell Lung Cancer Collaborative Group. Chemotherapy in non-small cell lung cancer: a meta-analysis using updated data on individual patients from 52 randomised clinical trials. *BMJ*. 1995;311:899-909.
2. The Elderly Lung Cancer Vinorelbine Italian Study Group. Effectes of vinorelbine on quality of life and survival of elderly patients with advanced non-small-cell lung cancer. *J Natl Cancer Inst*. 1999;91:66-72.
3. Ranson M, Davidson N, Nicolson M, et al. Randomized trial of paclitaxel plus supportive care versus supportive care for patients with advanced non-small-cell lung cancer. *J Natl Cancer Inst*. 2000;92:1074-1080.
4. Roszkowski K, Pluzanska A, Krzakowski M, et al. A multicenter, randomized, phase III study of docetaxel plus best supportive care versus best supportive care in chemotherapy-naive patients with metastatic or non-resectable localized non-small cell lung cancer. *Lung Cancer*. 2000;27:145-157.
5. Anderson H, Cottier B, Nicolson M, et al. Phase III study of gemcitabine versus best supportive care in advanced non-small cell lung cancer. *Lung Cancer*. 2000;8(suppl 1):9a.
6. Le Chevalier T, Brisgand D, Douillard JY, et al. Randomized study of vinorelbine and cisplatin versus vindesine and cisplatin versus vinorelbine alone in advanced non-small-cell lung cancer: results of a European multicenter trial including 612 patients. *J Clin Oncol*. 1994;12:360-367.
7. Manegold CH, Stahel R, Mattson K, et al. Randomized phase II study of gemcitabine monotherapy versus cisplatin plus etoposide in patients with locally advanced or metastatic non-small cell lung cancer. *Proc ASCO*. 1997;16:1651.
8. Vansteenkiste JF, Vandebroek JE, Nackaerts KL, et al. Clinical-benefit response in advanced non-small cell lung cancer: a multicenter prospective randomized phase III study of single agent gemcitabine versus cisplatin-vindesine. *Ann Oncol*. 2001;12:1221-1230.
9. Perng RP, Chen YM, Ming-Liu J, et al. Gemcitabine versus combination of cisplatin and etoposide in patients with inoperable non-small cell lung cancer in a phase II randomized study. *J Clin Oncol*. 1997;15:2097-2102.
10. Masuda N, Fukuoka M, Negoro S, et al. Randomized trial comparing cisplatin and irinotecan versus cisplatin and-vindesine versus irinotecan alone in advanced non-small cell lung cancer, a multicenter phase III study. *Proc ASCO*. 1999;18(abstr 1774):459a.
11. Depierre A, Chastang CI, Quoix E, et al. Vinorelbine versus vinorelbine plus cisplatin in advanced non-small cell lung cancer: a randomized trial. *Ann Oncology*. 1994;5:37-42.
12. Georgoulas V, Ardavanis A, Agelidou M, et al. Preliminary analysis of a multicenter phase III trial comparing docetaxel versus docetaxel/cisplatin in patients with inoperable advanced and metastatic non-small cell lung cancer. *Proc ASCO*. 2002(abstr 1163)
13. Yana T, Takada M, Origasa H, et al. New chemotherapy

- agent plus platinum for advanced non-small cell lung cancer: a meta-analysis. *Proc ASCO*. 2002.
- 14 . Lilenbaum RC, Herndon J, List M, et al. Single-agent versus combination chemotherapy in advanced non-small cell lung cancer: a CALGB randomized trial of efficacy, quality of life, and cost-effectiveness. *Proc ASCO*. 2002 ( abstr 2 )
  - 15 . Sederholm C. Gemcitabine compared with gemcitabine plus carboplatin in advanced non-small cell lung cancer: a phase III study by the Swedish Lung Cancer Study Group. *Proc ASCO*. 2002( abstr 1162 )
  - 16 . Kawahara M, Furuse K, Kodama N, et al. A randomized study of cisplatin versus cisplatin plus vindesine for non-small cell lung cancer. *Cancer*. 1991;68:714-719.
  - 17 . Gandara DR, Crowley J, Livingston RB, et al. Evaluation of cisplatin intensity in metastatic non-small cell lung cancer: a phase III study of the Southwest Oncology Group. *J Clin Oncol*. 1993;11:873-878.
  - 18 . Sandler AB, Nemunaitis J, Denham J, et al. Phase III trial of gemcitabine plus cisplatin versus cisplatin alone in patients with locally advanced or metastatic non-small cell lung cancer. *J Clin Oncol*. 2000;18:122-130.
  - 19 . Wozniak AJ, Crowley JJ, Balcerzak SP, et al. Randomized trial comparing cisplatin with cisplatin plus vinorelbine in the treatment of advanced non-small-cell lung cancer: a Southwest Oncology Group study. *J Clin Oncol*. 1998;16: 2459-2465.
  - 20 . Gatzmeier U, von Pawel J, Gottfried M, et al. Phase III comparative study of high-dose cisplatin versus combination of paclitaxel and cisplatin in patients with advanced non-small-cell lung cancer. *J Clin Oncol*. 2000;18:3390-3399.
  - 21 . Bonomi PD, Finkelstein DM, Ruckedeschel JC, et al. Combination chemotherapy versus single agents for advanced non-small cell lung cancer: a study of the Eastern Cooperative Oncology Group. *J Clin Oncol*. 1989;17: 1602-1613.
  - 22 . Suzuki R, Takagi K, Hara M, et al. A randomized trial of combination chemotherapies consisting of cisplatin plus ifosfamide plus etoposide versus carboplatin plus ifosfamide plus etoposide in non-small cell lung cancer. *Hai-gan ( Japanese )* 1993;33:383-390.
  - 23 . Jelic S, Mitrovic L, Radosavljevic D, et al. Survival advantage for carboplatin substituting cisplatin in combination with vindesine and mitomycin C for IIIB and IV squamous-cell bronchogenic carcinoma: a randomized phase III study. *Lung Cancer*. 2001;34:1-13.
  - 24 . Klasterski J, Sculier JP, Lacroix H, et al. A randomized study comparing cisplatin or carboplatin with etoposide in patients with advanced non-small-cell lung cancer: European Organization for Research and Treatment of Cancer Protocol 07861. *J Clin Oncol*. 1990;18:1556-1562.
  - 25 . Gatzmeier U, Rossell R, Betticher D, et al. Randomized pan-european trial comparing paclitaxel/carboplatin versus paclitaxel/cisplatin in advanced non-small cell lung cancer. *Eur J Cancer*. 1999;32( abstr 2 )S246.
  - 26 . Schiller JH, Harrington D, Chandra D, et al. Comparison of four chemotherapy regimens for advanced non-small cell lung cancer. *N Engl J Med*. 2002;346:92-98.
  - 27 . Berani C, for the TAX 326 Study Group. Phase III randomized trial of docetaxel in combination with cisplatin or carboplatin or vinorelbine plus cisplatin in advanced non-small cell lung cancer: interim analysis. *Semin Oncol*. 2001;28:10-14.
  - 28 . Novakova L, Petruzelka L, Zemanova M, et al. Gemcitabine plus cisplatin versus gemcitabine plus carboplatin in patients with stage IIIB and IV non-small cell lung cancer: final results of Czech Lung Cancer Cooperative Group phase III randomized trial. *Proc ASCO*. 2002( abstr 1225 )
  - 29 . Mazzanti P, Massacesi C, Mattioli R, et al. Gemcitabine-cisplatin versus gemcitabine-carboplatin in advanced non-small cell lung cancer: a multicenter phase II randomized trial. *Proc ECCO*. 2001;S5( abstr 172 )
  - 30 . Kelly K, Crowley J, Bunn PA Jr, et al. Randomized phase III trial of paclitaxel plus carboplatin versus vinorelbine plus cisplatin in the treatment of patients with advanced non-small-cell lung cancer: a Southwest Oncology Group trial. *J Clin Oncol*. 2001;19:3210-3218.
  - 31 . Scagliotti GV, De Marinis F, Rinaldi M, et al. Phase III randomized trial comparing three platinum-based doublets in advanced non-small cell lung cancer. *Proc ASCO*. 2001; 308a ( abstr 1227 )
  - 32 . Bonomi P, Kim K, Fairclough D, et al. Comparison of survival and quality of life in advanced non-small-cell lung cancer patients with two dose levels of paclitaxel combined with cisplatin versus etoposide with cisplatin: results of Eastern Cooperative Oncology Group trial. *J Clin Oncol*. 2000;18:623-631.
  - 33 . Giaccone G, Splinter TAW, Debruyne C, et al. Randomized study of paclitaxel-cisplatin versus cisplatin-etoposide in patients with advanced non-small cell lung cancer. *J Clin Oncol*. 1998;16:2133-2141.
  - 34 . Belani CP, Natale RB, Lee JS, et al. Randomized phase III trial comparing cisplatin/etoposide versus carboplatin/paclitaxel in advanced non-small cell lung cancer. *Proc ASCO*. 1998;445a ( abstr 1751 )
  - 35 . Comella P, Frasci G, Panza N, et al. Randomized trial comparing cisplatin, gemcitabine, and vinorelbine with either cisplatin and gemcitabine or cisplatin and vinorelbine in advanced non-small cell lung cancer: interim analysis of a phase III trial of the Southern Italy Cooperative Oncology Group. *J Clin Oncol*. 2000;18:1451-1457.
  - 36 . Comella P. Phase III trial of cisplatin/gemcitabine with or without vinorelbine or paclitaxel in advanced non-small cell lung cancer. *Semin Oncol*. 2001;28( suppl 7 )7-10.
  - 37 . Sandler AB, Nemunaitis J, Denham C, et al. Phase III trial of gemcitabine plus cisplatin versus cisplatin alone in patients with locally advanced or metastatic non-small cell lung cancer. *J Clin Oncol*. 2000;18:122-130.
  - 38 . Cardenal F, Lopez-Cabrerizo MP, Anton A, et al. Randomized phase III study of gemcitabine-cisplatin versus etoposide-cisplatin in the treatment of locally advanced or metastatic non-small-cell lung cancer. *J Clin Oncol*. 1999;17:12-18.
  - 39 . Rudd RM, Gower NH, James LE, et al. Phase III randomized comparison of gemcitabine and carboplatin ( GC ) with mitomycin, ifosfamide and cisplatin ( MIP ) in ad-

- vanced non-small cell lung cancer. *Proc ASCO*. 2002 ( abstr 1164 )
- 40 . Georgoulas V, Papadakis E, Alexopoulos A, et al. Platinum-based and non-platinum-based chemotherapy in advanced non-small cell lung cancer: a randomised multi-center trial. *Lancet*. 2001;357:1478-1484.
- 41 . Kubota K, Watanabe K, Kunitoh H, et al. Final results of a randomized phase III trial of docetaxel and cisplatin versus vindesine and cisplatin in stage IV non-small cell lung cancer. *Proc ASCO*. 2002 ( abstr 1180 )
- 42 . Niho S, Nagao K, Nishiwaki Y, et al. Randomized multi-center phase III trial of irinotecan and cisplatin versus cisplatin and vindesine in patients with advanced non-small cell lung cancer. *Proc ASCO*. 1999( abstr 1897 )
- 43 . Grigorescu AC, Draghici IN, Nitipir C, et al. Gemcitabine ( GEM ) and carboplatin ( CBDCA ) versus cisplatin ( CDDP ) and vinblastine ( VLB ) in advanced non-small cell lung cancer ( NSCLC ) stage III and IV: a phase III randomized trial. *Lung Cancer*. 2002;37:9-14.



## 進行非小細胞癌化学療法で，カルボプラチンは シスプラチンと同等の効果があるか

Con : 塚田裕子<sup>1</sup>

**要旨** **目的** . シスプラチン( CDDP )の腎毒性・神経毒性・催吐作用を軽減した誘導体として開発されたカルボプラチン( CBDCA )が，進行非小細胞肺癌化学療法において CDDP と同等の効果があるか否かを検討する . **研究方法** . 対象が進行非小細胞肺癌で，併用化学療法における CDDP と CBDCA の比較がなされている無作為化比較試験のうち，併用薬が共通である 7 つの試験をとりあげ，両者の奏効率・生存期間・毒性について検討した . **結果** . 毒性の面では悪心・嘔吐が CDDP 群で多かったが神経毒性・重篤な腎毒性では差がなく血小板減少は CBDCA 群の方で発現頻度が高かった . 奏効率はすべての試験で CDDP 群が上回っており，生存期間では同等または有意差はないものの CDDP 群が長い傾向がみられた . **結論** . 進行非小細胞肺癌の化学療法において CBDCA が CDDP と同等であるとはいえない . 今後のより有効な治療法の開発をめざす臨床試験においては現時点では CDDP を含む併用療法を基本としていくことが望ましいであろう . しかし実地診療においては患者の腎機能・心機能，簡便性などを考慮して選択するのが適切と考えられる . ( 肺癌 . 2002;42:796-801 )

**索引用語** シスプラチン，カルボプラチン，非小細胞肺癌，化学療法

## Carboplatin Has Equivalent Efficacy to Cisplatin in the Treatment of Advanced Non-small-cell Lung Cancer?

Con: Hiroko Tsukada<sup>1</sup>

**ABSTRACT** **Objective.** To review relative clinical activities of cisplatin and carboplatin, an analog of cisplatin, which was introduced into cancer chemotherapy to help circumvent renal, neurologic, and emetogenic effects of cisplatin, in the treatment of advanced non-small-cell lung cancer. **Methods.** We identified seven prospective randomized clinical trials comparing cisplatin and carboplatin combined with the same drugs, published in the English language medical literature. We compare the toxicology and clinical activity of these two platinum agents. **Results.** Nausea and vomiting is much more severe and frequent in cisplatin arm. There seems to be no significant difference in neurotoxicity and severe renal toxicity. Thrombocytopenia is usually frequent in carboplatin arm than cisplatin arm. Cisplatin-based regimen produced superior response rates in all seven trials. Four of 7 trials showed a trend toward better survival in favor of cisplatin. In other 3 trials survival was equivalent. **Conclusion.** Carboplatin does not possess equivalent activity to cisplatin in advanced non-small-cell lung cancer. Cisplatin-based chemotherapy should still be used as platform in the context of clinical trials seeking for future better strategy. However, in general practice it is appropriate to choose between these two agents on the basis of patients, renal or heart function and convenience. ( *JJLC*. 2002;42:796-801 )

**KEY WORDS** Cisplatin, Carboplatin, Non-small-cell lung cancer, Chemotherapy

<sup>1</sup> 新潟県立がんセンター新潟病院内科 .

<sup>1</sup>Department of Internal Medicine, Niigata Cancer Center Hos-

pital, Japan.

© 2002 The Japan Lung Cancer Society

## はじめに

シスプラチン(以下 CDDP)をベースとした併用化学療法を best supportive care(BSC)と比較した臨床試験のメタアナリシスにおいて、前者で生存の有意な延長が示されたことが、現時点で進行非小細胞肺癌症例に対して化学療法を行うことを正当化する最も重要な根拠のひとつとなっている (Figure 1)。<sup>1</sup>

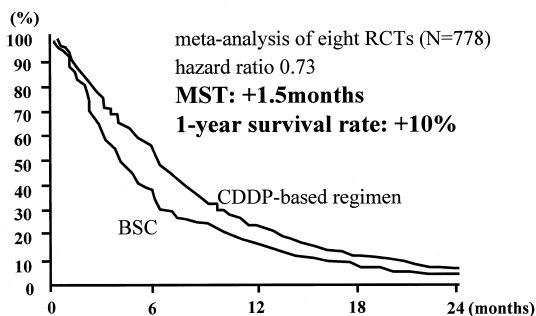
しかし CDDP は腎毒性・神経毒性・催吐作用が強いため PS が良好で腎機能の保持された症例以外では使い難い。また、腎毒性軽減のため長時間の点滴による水分負荷が必要であることから投与方法が煩雑である。また、前述のメタアナリシスで示された延命効果は 1 年生存率で 10% の改善、生存期間中央値で 1.5 ヶ月とわずかなものであり、治癒の可能性のほとんどない疾患において、わずかな延命のために副作用の強い治療を行うことが割に合うか、ということが問題となる。

## カルボプラチンの特徴

カルボプラチン(以下 CBDCA)は CDDP より腎毒性・神経毒性・催吐作用が軽減された誘導体として開発された。

単剤での奏効率は 2% ~ 9%<sup>3</sup> と低いものの、腎毒性が軽度で水分負荷も不要のため投与方法が簡便であり、催吐性が低く忍容性が高いことから外来治療も行いやすい。

また、CBDCA はほとんどが未変化体で尿中に排泄され、CDDP と異なり尿管での有意な分泌がないことから、そのクリアランスは糸球体濾過率 (GFR) に近似する。<sup>4</sup> このため毒性や効果と密接に関係する AUC (area under the curve) と GFR の相関が高く、Calvert 式<sup>5</sup> などにより個々の腎機能に応じた適切な投与量の設定が可能である。



Non-small Cell Lung Cancer Collaborative Group. BMJ.1995;311:899.

**Figure 1.** Modest improvement in survival with CDDP-based regimens for advanced non-small-cell lung cancer. RCT: randomized controlled trial, MST: median survival time.

## プラチナ感受性腫瘍における有用性

ただし、CDDP の誘導体である CBDCA は、CDDP の有効な全ての癌種において同等の有効性が示されているわけではない。<sup>4</sup> 胚細胞腫瘍・頭頸部癌・食道癌での CBDCA の効果は CDDP に劣るとされている。卵巣癌、進展型小細胞肺癌などで同等とする報告はあるが CBDCA が CDDP を上回る成績の得られている癌種は今のところ存在しない。

## 進行非小細胞肺癌化学療法における CDDP と CBDCA の比較

進行非小細胞肺癌の併用療法において、CBDCA と CDDP の比較が複数の臨床試験によって行われた。ここでは、併用する薬剤が同一であって CBDCA と CDDP の直接の比較がしやすい試験を取りあげる (Table 1, 2)。

1990 年に Klastersky らによって報告された EORTC (European Organization for Research and Treatment of Cancer) 07861 では、<sup>6</sup> CDDP (120 mg/m<sup>2</sup>, day 1) とエトポシド (100 mg/m<sup>2</sup>, day 1-3) の併用療法と CBDCA (325 mg/m<sup>2</sup>, day 1) と同一用量のエトポシドとの併用療法の比較が行われた。対象は切除不能かつ根治的放射線療法の対象とならない進行非小細胞肺癌症例 228 例である。有意差はなかったものの奏効率 (CDDP 群; 27%, CBDCA 群; 16%), 生存期間中央値 (CDDP 群; 30 週, CBDCA 群; 27 週) とともに CDDP 群が上回っており、CDDP 群が “more active” と結論されている。

ユーゴスラビアの Jelic らは、ビンデシン (3 mg/m<sup>2</sup>, day 1) ・マイトマイシン C (8 mg/m<sup>2</sup>, day 1) との併用で、CBDCA (500 mg/m<sup>2</sup>, day 1) 群が CDDP (120 mg/m<sup>2</sup>, day 1) 群と奏効率は同等であったが、無増悪生存期間 ( $P = 0.005$ ) および全生存期間 ( $P = 0.008$ ) は CBDCA 群が有意に良好であったと報告している。<sup>7</sup> しかし、この試験では対象が IIIB・IV 期の症例のうち扁平上皮癌に限定されていることに留意する必要がある。

1999 年の ECCO 10 (10th European Cancer Conference) で IIIB/IV 期の進行非小細胞肺癌症例に対する CDDP (80 mg/m<sup>2</sup>, day 1) + パクリタキセル (以下 TAX) (200 mg/m<sup>2</sup>, 3 時間点滴静注, day 1) 併用療法と CBDCA (AUC = 6 mg/ml · min., day 1) + TAX (同上) 併用療法とを比較する第 III 相試験 (Pan-European randomized study) の結果が報告された。奏効率は CDDP 群が 28%, CBDCA 群が 25% と有意差がなかったものの、生存期間中央値は前者が 9.8 ヶ月で、後者の 8.5 ヶ月を有意に ( $P < 0.05$ ) 上回っており、1 年生存割合も各々 38%, 33% で CDDP 群の方が優れていた (有意差なし)。<sup>8</sup>

1207 例の進行非小細胞肺癌症例を対象とした大規模

**Table 1.** Randomized trials of cisplatin versus carboplatin in advanced non-small-cell lung cancer: Response and survival data

Study	Arms	N	Response Rates	Median Survival	One-Year Survival
EORTC 07861 (Klastersky 1990)	P + VP16	114	27%	30wk	NR
	Cb + VP16	114	16%	27wk	NR
Yugoslavia (Jelic 1997)	P + MMC + VDS	114	37	NR	NR
	Cb + MMC + VDS	107	36	NR	NR
Pan-Europe (Gatzemeier 1999)	P + TAX	302	28	9.8mo	38%
	Cb + TAX	306	25	8.5mo	33%
ECOG 1594 (Schiller 1999)	P + TAX	288	21	7.8	31
	Cb + TAX	290	17	8.1	34
TAX 326 (Rodriguez 2001)	P + DOC	408	32	10.9	47
	Cb + DOC	406	24	9.1	38
Italia (Mazzanti 2001)	P + GEM	62	42	10	43
	Cb + GEM	58	27	10	37
Czech study (Novakova 2002)	P + GEM	77	48	8.1	NR
	Cb + GEM	81	47	8.1	NR

P: cisplatin, Cb: carboplatin, NR: not referred.

**Table 2.** Randomized trials of cisplatin versus carboplatin in advanced non-small-cell lung cancer: Grade 3/4 hematological and non-hematological toxicities

Study	Arms	N	Neutropenia	Thrombocytopenia	Neuropathy	Renal	Nausea
EORTC 07861 <sup>1</sup> (Klastersky 1990)	P + VP16	114	65% <sup>2</sup>	15%	2%	10%	77%
	Cb + VP16	114	45% <sup>2</sup>	14%	0%	0%	63%
Yugoslavia (Jelic 1997)	P + MMC + VDS	114	8	13	0	0	1
	Cb + MMC + VDS	107	19	16	0	0	1
Pan-Europe (Gatzemeier 1999)	P + TAX	302	NR	NR	NR	NR	NR
	Cb + TAX	306	NR	NR	NR	NR	NR
ECOG 1594 (Schiller 1999)	P + TAX	300	75	6	5	3	25
	Cb + TAX	293	63	10	10	1	9
TAX 326 (Rodriguez 2001)	P + DOC	406	75	3	4	NR	10
	Cb + DOC	401	74	7	1	NR	6
Italia <sup>3</sup> (Mazzanti 2001)	P + GEM	62	1.8 <sup>2</sup>	5.6	0.7	0.3	3.7
	Cb + GEM	58	1.5 <sup>2</sup>	2.7	0	0	1.0
Czech study (Novakova 2002)	P + GEM	77	18.9	13.5	0	0	16.2
	Cb + GEM	81	31.2	36.4	3.8	0	3.8

P: cisplatin, Cb: carboplatin, <sup>1</sup>: Grade 2-4 toxicities, <sup>2</sup>: Leukopenia, <sup>3</sup>: % per courses.

な無作為化比較試験である ECOG (Eastern Cooperative Group) 1594 では, CDDP (75 mg/m<sup>2</sup>, day 2) + TAX (135 mg/m<sup>2</sup>, 24 時間点滴静注, day 1) 併用療法を対照群として, 3 種類の新規抗癌剤とプラチナ製剤の併用療法の有用性が検討された<sup>9</sup>。このうちの 1 つが CBDCA (AUC = 6 mg/ml · min., day 1) + TAX (225 mg/m<sup>2</sup>, 3 時間点滴静注, day 1) 併用療法である。奏効率は CDDP + TAX 群が 21%, CBDCA + TAX 群が 17% と前者が上回ったが有意差はなかった。生存期間中央値 (CDDP + TAX; 7.8 ヶ月, CBDCA + TAX; 8.1 ヶ月), 1 年生存割合 (CDDP + TAX; 31%, CBDCA + TAX; 34%) とともに対照群と比較して CBDCA + TAX 群がわずかに上回っていたものやはり有意差はなかった。ただし, 両群においてパクリタキセルの用量, 点滴方法 (24 時間点滴 vs 3 時間点滴) が

異なることから, この試験では CDDP と CBDCA の直接の比較は困難と考えられる。

2001 年および 2002 年の ASCO で, CDDP (100 mg/m<sup>2</sup>, day 1) + ビノレルピン (以下 VNR) (25 mg/m<sup>2</sup>, day 1, 8, 15, 22) 併用療法を対照群として CDDP (75 mg/m<sup>2</sup>, day 1) + docetaxel (以下 TXT) (75 mg/m<sup>2</sup>, day 1) 併用療法および CBDCA (AUC = 6 mg/ml · min., day 1) + TXT (75 mg/m<sup>2</sup>, day 1) 併用療法を比較した TAX326 の成績が報告された<sup>10,11</sup>。対象は切除不能の局所進行例, 術後再発例, 遠隔転移を有する進行非小細胞肺癌 1220 例である。奏効率は CDDP + TXT 群が 32%, CBDCA + TXT 群が 24% であった。また, 生存期間では CDDP + TXT 群が CDDP + VNR 群より有意に ( $P = 0.044$ ) 良好であったが, CBDCA + TXT 群と CDDP + VNR

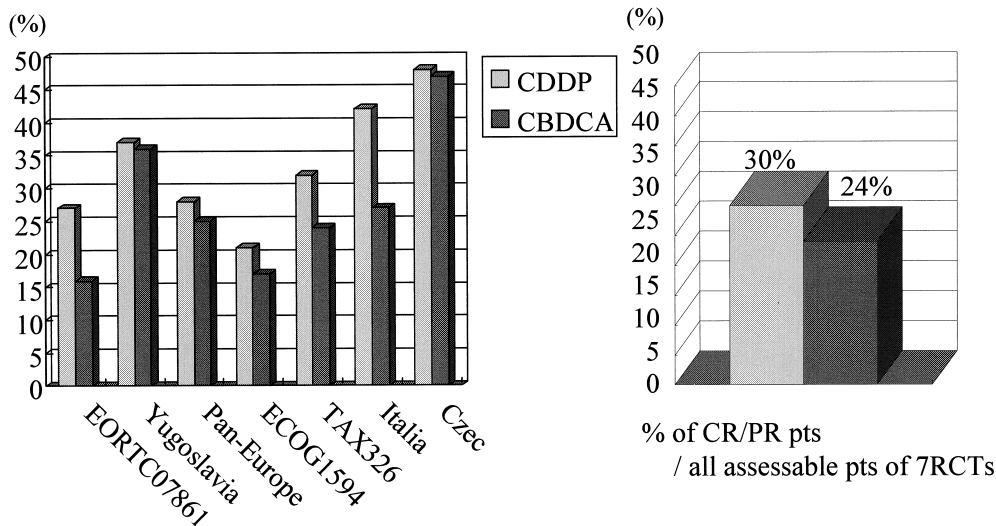


Figure 2. Overall response rates of randomized trials of cisplatin versus carboplatin.

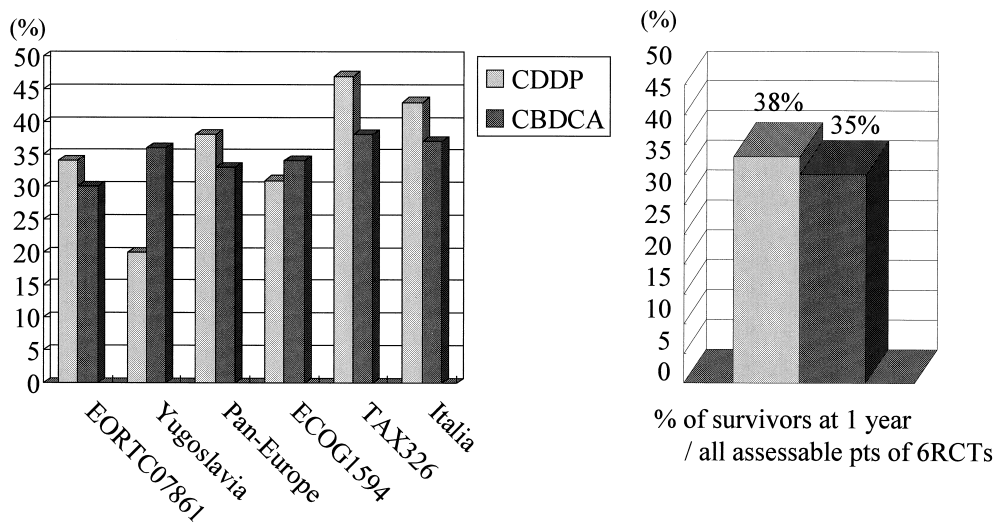


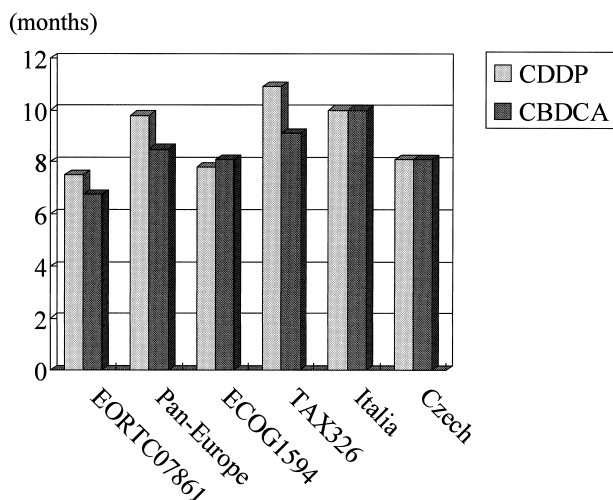
Figure 3. One-year survival rates of randomized trials of cisplatin versus carboplatin.

群の比較では有意差がなかった。生存期間中央値・1年生存割合ともに CDDP+TXT 群 (10.9 ヶ月, 47%) が CBDCA+TXT 群 (9.1 ヶ月, 38%) を上回っていたが, 本試験では CDDP+TXT 群と CBDCA+TXT 群を直接比較する試験デザインにはなっていない。

2001 年の ECCO11 でイタリアの Adria Medica Study Group が, IIIB/IV 期非小細胞肺癌未治療例を対象として行った CDDP (80 mg/m<sup>2</sup>, day 2) + ゲムシタピン (以下 GEM) (1200 mg/m<sup>2</sup>, day 1, 8) と CBDCA (AUC = 5 mg/ml . min., day 1) + GEM (1200 mg/m<sup>2</sup>, day 1, 8) を比較したランダム化第 II 相試験の成績を報告した<sup>12</sup>。奏効率は CDDP 群が 42%, CBDCA 群が 27% と上回ってお

り, 生存期間中央値は両群で 10 ヶ月と同じであったが 1 年生存割合は CDDP 群の方が良好であった (CDDP; 43%, CBDCA; 37%)。

2002 年の ASCO で発表されたチェコスロバキアの無作為化比較試験は, 第 III 相試験であるにもかかわらず症例数は 2 群合わせて 176 例と小規模な試験である<sup>13</sup>。試験アームは CDDP (80 mg/m<sup>2</sup>, day 1) + GEM (1200 mg/m<sup>2</sup>, day 1, 8) 併用療法と CBDCA (AUC = 5 mg/ml . min., day 1) + GEM (1200 mg/m<sup>2</sup>, day 1, 8) 併用療法の比較であり, 前述のイタリアの試験<sup>12</sup> と同じである。奏効率 (CDDP 群; 48%, CBDCA 群; 47%) と生存期間中央値 (CDDP 群; 8.1 ヶ月, CBDCA 群; 8.1 ヶ月) にお



**Figure 4.** Median survival time of randomized trials of cisplatin versus carboplatin.

いて両群間に差はみられなかったと報告している。

毒性に関しては、腎毒性および悪心・嘔吐の発現頻度はCDDP群が一般に高い (Table 2)。ただし、高張食塩水・浸透圧利尿剤を併用した腎毒性軽減のための投与方法が確立しているため、重篤な腎毒性の頻度は高くない。神経毒性についてもCDDP群がCBDCA群より一定して多いということはないようである。血液毒性は、併用する薬剤やCBDCAの投与量の設定方法 (体表面積あたり vs AUC-based) によって異なると考えられるが、好中球減少の発現頻度では差が少なく、CBDCAの用量制限毒性である血小板減少に関してはここにあげた比較試験では過半数がCBDCA群のほうで発現頻度が高くなっている。

効果について、7つの比較試験の成績を図に示した (Figure 2~4)。奏効率についてはすべての試験で有意差はないもののCDDP群が上回っていた (Figure 2)。7つの比較試験全体の評価可能症例における全奏効例の割合を右の棒グラフで示した。

1年生存割合は、6つの試験 (チェコスロバキアの試験<sup>13</sup> についてはデータなし) のうち4つでCDDP群が上回っていたが、2つではCBDCA群の方が良好であった (Figure 3)。7つの比較試験の全登録例における1年生存割合は奏効率よりは差が少ないもののCDDP群が上回っていた。なお Figure 2, 3 の右のグラフは各試験の重み付けをしていない単純な合計である。

生存期間中央値は、CDDP群とCBDCA群で有意差があったのは未だ論文発表がなされていないPan-European study<sup>8</sup> のみであるが、CDDP群とCBDCA群では、同等または前者が長い傾向がみられる。ユーゴスラビアの研究<sup>7</sup> は生存期間中央値が論文で記載されて

いないのでグラフ化していない。この試験ではCBDCA群の生存がCDDP群より有意に生存が延長したと報告されているが対象は前述のように扁平上皮癌のみであり、進行非小細胞肺癌全体に一般化できる結論とはいえない。

以上のように、奏効率はCDDPの方が一般に高く、延命効果でもその差はわずかであるが再現性をもってCDDPの方に優勢な傾向があり、進行非小細胞肺癌の化学療法においてCBDCAがCDDPと同等とはいえないと考えられる。しかし、毒性面では重篤な毒性の発現頻度では大きな差はないものの、患者のQOLと治療に対するコンプライアンスに大きく影響する悪心・嘔吐についてはCBDCA群の方が明らかに軽度である。

## まとめ

実地臨床において、生命には直接影響しない消化器毒性の増強に耐えてわずかな延命効果の差の可能性にかけCBDCAよりもCDDPを選択するかどうかは、患者の腎機能・心機能ならびに患者サイドの希望を考慮して決めるのが適切であろう。

ちなみに、Slevinらが1990年にBritish Journal of Medicineに報告した化学療法に関するアンケート調査では、「かなり高度の副作用があり3ないし4日の入院を要する強力な化学療法が、仮に治る確率が1%でも治療を受けますか?」という設問に対し、一般内科医師の12%、癌専門看護師の14%のみがYESと回答したのに対し、がん患者の53%がYESと回答している<sup>14</sup>。ただし、患者が適切な、自身の信条にあった選択をするためには予後も含めた正確なinformed consentが前提となる。

今後、より有効な治療法の開発という臨床試験の面では、Pan-European studyおよびTAX326の最終的な論文発表の段階でもCDDPの有意な生存の延長が示されれば、CDDP-basedの化学療法を柱として進めていくことが望ましいと思われる。

## REFERENCES

1. Non-small Cell Lung Cancer Collaborative Group. Chemotherapy in non-small cell lung cancer: a meta-analysis using updated data on individual patients from 52 randomized clinical trials. *Brit Med J.* 1995;311:899-909.
2. Olver IN, Donehower RC, Van Echo DA, et al. Phase II trial of carboplatin in non-small cell lung cancer. *Cancer Treat Rep.* 1986;70:421-422.
3. Bonomi PD, Finkelstein DM, Ruckdeschel JC, et al. Combination chemotherapy versus single agents followed by combination chemotherapy in stage IV non-small-cell lung cancer: a study of the Eastern Cooperative Oncology Group. *J Clin Oncol.* 1989;7:1602-1613.
4. Go RS, Adjei AA. Review of the comparative pharmacology and clinical activity of cisplatin and carboplatin. *J*

- Clin Oncol.* 1999;17:409-422.
- 5 . Calvert AH, Newell DR, Gumbrell LA, et al. Carboplatin dosage: prospective evaluation of a simple formula based on renal function. *J Clin Oncol.* 1989;7:1748-1756.
  - 6 . Klastersky J, Sculier JP, Lacroix H, et al. A randomized study comparing cisplatin or carboplatin with etoposide in patients with advanced non-small-cell lung cancer: European Organization for Research and Treatment of Cancer Protocol 07861. *J Clin Oncol.* 1990;8:1556-1562.
  - 7 . Jelic S, Mitrovic L, Radosavljevic D, et al. Survival advantage for carboplatin substituting cisplatin in combination with vindesine and mitomycin C for stage IIIB and IV squamous-cell bronchogenic carcinoma: a randomized phase III study. *Lung Cancer.* 2001;34:1-13.
  - 8 . Gatzemeier U, Rosell R, Betticher D, et al. Randomized Pan-European trial comparing paclitaxel/carboplatin versus paclitaxel/cisplatin in advanced non-small cell lung cancer. Abstracts and proceedings of ECCO 10. 1999.
  - 9 . Schiller JH, Harrington D, Belani CP, et al. Comparison of four chemotherapy regimens for advanced non-small cell lung cancer. *N Engl J Med.* 2002;346:92-98.
  - 10 . Rodriguez J, Pawel A, Pluzanska V, et al. A multicenter phase III study of docetaxel + cisplatin and docetaxel + carboplatin vs. vinorelbine + cisplatin in chemotherapy-naïve patients with advanced and metastatic non-small cell lung cancer. *Proc Am Soc Clin Oncol.* 2001;20:314a.
  - 11 . Gralla RJ, Rodriguez J, Pawel A, et al. Prospective analysis of quality of life in a randomized multinational phase III study comparing docetaxel plus either cisplatin or carboplatin with vinorelbine plus cisplatin in patients with advanced non-small cell lung cancer. *Proc Am Soc Clin Oncol.* 2002;21:300a.
  - 12 . Mazzanti P, Massacesi C, Mattioli R, et al. Gemcitabine-cisplatin vs gemcitabine-carboplatin in advanced non-small cell lung cancer: a multicenter phase II randomized trial. Abstracts and proceedings of ECCO 11. 2001.
  - 13 . Novakova L, Petruzelka L, Zemanova M, et al. Gemcitabine plus cisplatin versus gemcitabine plus carboplatin in patients with stage IIIB and IV non-small cell lung cancer: final results of Czech Lung Cancer Cooperative Group phase III randomized trial. *Proc Am Soc Clin Oncol.* 2002;21:307a.
  - 14 . Slevin ML, Stubbs L, Plant HJ, et al. Attitudes to chemotherapy: comparing views of patients with cancer with those of doctors, nurses, and general public. *Brit Med J.* 1990;300:1458-1460.