

## 肺小細胞癌の化学療法に関する研究

### 第 2 編

#### 肺小細胞癌完全寛解例における再発様式の検討

岡山大学医学部第二内科学教室 (指導: 木村郁郎教授)

山 下 英 敏

(平成 3 年 9 月 12 日受稿)

**Key words:** Pattern of relapse, Small cell lung cancer, chest irradiation, prophylactic cranial irradiation

#### 緒 言

肺小細胞癌 (small cell lung cancer: SCLC) は全肺癌のおよそ 15~20% を占めるが、肺癌の中でも増殖速度が速やかで、早期より広範な転移をきたしやすく、診断確定時にはすでに手術不能の症例が大多数であるため、従来、他の組織型の肺癌に比し、著しく予後不良の疾患とされてきた<sup>1,2)</sup>。またその反面、固形癌の中では抗癌剤に高感受性であるのが特徴であり、白血病や悪性リンパ腫の治療法として確立された多剤併用化学療法が、肺小細胞癌の治療においても中心的役割を担うようになった<sup>3,4)</sup>。

近年の化学療法を主体とする集学的治療は約 40% の症例に完全寛解 (complete response: CR) をもたらし、さらに、一部の症例では 3 年以上の長期生存も経験できるようになった。しかしながら、CR 例の大多数は再発を免れず、一旦再発をきたした症例に対しては有効な治療法がないため、その予後は極めて不良である<sup>1)</sup>。

肺小細胞癌を治癒に導くためには、まず化学療法により CR に導入することが必須であるが、さらに、CR 症例に対して再発をいかに防止しうるかということが最大の key point であり、肺小細胞癌の再発様式を検討することは、その問題の解決に一つの指針を与えるものと思われる。今回、著者は 1976 年より 1987 年の間に非観血的治療により CR に導入された 74 例の肺小細胞癌

症例について再発の病態を解析するとともに、胸部への放射線療法併用の意義および予防的脳照射の意義についても検討を加えたので報告する。

#### 対象と方法

1976 年から 1987 年までの 12 年間に、SCLC を対象に岡山大学第 2 内科およびその関連施設において 3 つの臨床試験が行われたが、今回著者は、治療効果判定が可能であった 180 例のうち、CR を得た 74 例を対象にその再発様式について解析を加えた。

表. 1 に 3 つの臨床試験の概略を、表. 2 にその中で用いられた化学療法の用法・用量の詳細を示す。1976 年から 1981 年の間に行われた cyclophosphamide (CPA), vincristine (VCR), methotrexate, procarbazine の 4 剤併用からなる COMP 療法<sup>5)</sup> の臨床試験では、limited disease (LD: 病変が一側胸郭と、縦隔および鎖骨上窩リンパ節に限局し、癌性胸水、癌性心臓液貯留のないもの) 21 例, extensive disease (ED: 病変が LD の範囲を越えて進展したもの) 17 例、計 38 例についての評価が可能であった。この臨床試験においては胸部照射、予防的脳照射 (prophylactic cranial irradiation: PCI) は option とし、LD の CR 例の一部にのみに行われた。続いて 1981 年から 1986 年までは、COMP と、それに対して臨床的に非交叉耐性と考えられた VP

表1 1976年から1987年における肺小細胞癌に関する臨床試験の概略

| Era       | Chemotherapy | Extent of disease | NO. of patients evaluated | Chest irradiation | PCI <sup>1)</sup> |
|-----------|--------------|-------------------|---------------------------|-------------------|-------------------|
| 1976-1981 | COMP         | LD <sup>2)</sup>  | 21                        | Optional          | No                |
|           |              | ED <sup>3)</sup>  | 17                        | No                | No                |
| 1981-1986 | COMP-VAN     | LD                | 54                        | Randomized        |                   |
|           |              | alternating       | 56                        | No                | for CRs(LD/ED)    |
| 1986-1987 | CAV-PVP      | LD                | 16                        | Mandatory         | Mandatory for CRs |
|           |              | hybrid            | 16                        | No                | No                |

<sup>1)</sup>PCI: prophylactic cranial irradiation, <sup>2)</sup>LD: limited disease, <sup>3)</sup>ED: extensive disease

表2 3つの臨床試験における化学療法の用法・用量

## I. COMP

| Drug             | Dose (mg/m <sup>2</sup> ) | Route | Given on |
|------------------|---------------------------|-------|----------|
| Cyclophosphamide | 270                       | iv    | Day 1-5  |
| Vincristine      | 1.4                       | iv    | Day 1    |
| Methotrexate     | 6.5                       | im    | Day 1-5  |
| Procarbazine     | 65                        | po    | Day 1-5  |

Courses repeated every 3-4 weeks

## II. COMP-VAN

| Drug             | Dose (mg/m <sup>2</sup> ) | Route | Given on  |
|------------------|---------------------------|-------|-----------|
| Cyclophosphamide | 270                       | iv    | Day 1-5   |
| Vincristine      | 1.4                       | iv    | Day 1-5   |
| Methotrexate     | 6.5                       | im    | Day 1-5   |
| Procarbazine     | 65                        | po    | Day 1-5   |
| VP-16-213        | 140                       | po    | Day 29-32 |
| Adriamycin       | 40                        | iv    | Day 29    |
| ACNU             | 40                        | iv    | Day 29    |

Courses repeated every 7-8 weeks

## III. CAV-PVP hybrid

| Drug             | Dose (mg/m <sup>2</sup> ) | Route | Given on |
|------------------|---------------------------|-------|----------|
| Cyclophosphamide | 700                       | iv    | Day 1    |
| Adriamycin       | 30                        | iv    | Day 1    |
| Vincristine      | 1.4                       | iv    | Day 1    |
| Cisplatin        | 60                        | iv    | Day 8    |
| VP-16-213        | 100                       | iv    | Day 8,9  |

Courses repeated every 3-4 weeks

-16, adriamycin(ADM), nimustine よりなる VAN を交互に与える COMP-VAN 交替療法<sup>6)</sup>が行われ、LD 54例、ED 56例の計110例についての評価が可能であった。この臨床試験では LD 症例を無作為に割り付け、半数には COMP-VAN の1サイクルと2サイクルの間に40 Gy の

胸部照射を行うこととし、また、CR 症例の半数にも無作為割り付けにより40 Gy のPCIを与えることとした。1986年後半からは、CPA, ADM, VCR からなる CAV と、cisplatin, VP-16からなる PVP を1サイクルの中に組み入れて short interval で交替投与する CAV-PVP<sup>7)</sup>の予備試験が行われ、LD, ED 各16例、計32例についての評価がなされた。なお、この試験では、CAV-PVP が最大効果に達した時点（4ないし6コース）から LD 全例に対して50 Gy の胸部照射を行うこととし、LD の CR 症例には30 Gy の PCI を与えることとした。

表3に上記の臨床試験においてCRを得た症例の治療法別の臨床的背景因子を示す。74例の内訳をみると、男性59例、女性15例、年齢中央値65歳であり、PS は0-1と良好であったものが54例と大多数を占めたが、PS 2-3の症例も20例存在した。進展度別では、LD が47例、ED が27例であり、評価可能であった LD 91例の52%，ED 89例の30%にそれぞれ相当した。胸部照射を受けた31例はいずれも LD 症例であり、PCI を受けた39例の進展度別内訳は LD 27例、ED 12例であった。なお、治療前に脳転移が存在し、治療により CR を得た ED 症例が3例存在したが、これらは解析から除外した。

治療効果判定は日本肺癌学会の効果判定基準に従い、治療前に認められた腫瘍所見が完全に消失したものを CR とした。すなわち、確定診断時に実施された各種画像診断法にて腫瘍による異常所見を呈した部位を、同じ検査法を用いて restaging するとともに気管支内視鏡検査を

表3 各臨床試験において完全寛解を得た症例の臨床的背景

|                      | COMP       | COMP-VAN   | CAV-PVP    | Total      |
|----------------------|------------|------------|------------|------------|
| No. of CRs           | 9          | 48         | 17         | 74         |
| Sex : Male           | 9          | 36         | 14         | 59         |
| Female               | 0          | 12         | 3          | 15         |
| Median age (range)   | 64 (59-70) | 66 (34-80) | 65 (50-77) | 65 (34-80) |
| Performance status : |            |            |            |            |
| 0-1                  | 6          | 35         | 13         | 54         |
| 2-3                  | 3          | 13         | 4          | 20         |
| Extent of disease :  |            |            |            |            |
| LD                   | 7          | 30         | 10         | 47         |
| ED                   | 2          | 18         | 7          | 27         |
| Chest irradiation :  |            |            |            |            |
| Yes                  | 4          | 18         | 9          | 31         |
| No                   | 5          | 30         | 8          | 43         |
| PCI : Yes            | 2          | 16         | 9          | 39         |
| No                   | 7          | 32         | 8          | 32*        |

\*Three patients who had brain metastasis at diagnosis and achieved complete remission with chemotherapy and brain irradiation were eliminated from the analysis.

表4 完全寛解例進展度別の初発再発部位

| Extent of disease | No. of CRs | No. relapsed | No. (%) of initial relapse |        |       |      |      |    |        |
|-------------------|------------|--------------|----------------------------|--------|-------|------|------|----|--------|
|                   |            |              | primary complex            | CNS    | Liver | Bone | Node | BM | Others |
| LD                | 47         | 32*          | 20 (43)                    | 7 (15) | 2     | 2    | 1    | 0  | 2      |
| ED                | 27         | 23*          | 12 (44)                    | 5 (19) | 1     | 1    | 2    | 2  | 2      |

\* : One each of those simultaneously relapsed at 3 sites.

実施し、すべての腫瘍所見の消失が確認されたものとした。CR症例は原則として4週ごとに外来にて経過を観察し、治療前の腫瘍占拠部位の画像診断、頭部CT検査、腫瘍マーカーなどを適宜実施した。再発が疑われた場合には、気管支内視鏡検査を含むさらに詳細な検査を行い再発部位の確認を行った。

生存期間の解析はKaplan-Meier法を用い、2群間の有意差検定には $\chi^2$ 検定および一般化wilcoxon検定を用いた。

### 成 績

#### 1. 初発再発部位

進展度別にCR症例の初発再発部位を検討した結果を表4に示す。LD症例においては47例

中2例が経過観察中に原疾患と無関連な疾患のために死亡した。32例が再発したが、初発再発部位は原発巣が20例(43%)と最も多く、次いで脳7例(15%)であり、少数例に肝、骨などへの再発が認められた。また、再発例のうちCOMP症例の1例は原発巣、脳、リンパ節の3カ所に同時再発した。一方、ED症例27例のうち2例が経過観察中に他疾患にて死亡し、25例中の23例において再発が確認された。23例の内訳はLD症例と同様に、原発巣12例(44%)、脳5例(19%)の順に多く、進展度にかかわらず、原発巣が初発再発部位の過半数を占めていた。なお、COMP症例の1例は原発巣、脳、骨髄の3カ所に同時再発した。

2. LD 症例における初発再発部位：胸部照射併用群と化学療法単独群の比較

LD の CR 症例について胸部照射併用群と化学療法単独群に分け、再発様式を検討した(表. 5)。化学療法単独群16例中14例が再発し、そのうち11例 (69%) の初発再発部位が胸郭内であり、3例 (19%) のそれが脳であった。一方、胸部照射併用群における再発は31例中18例と少なく、うち9例 (29%) が胸郭内に再発したが、その頻度は化学療法単独群に比べ有意に低率であった ( $p < 0.05$ )。また、胸郭内に再発した9

例中2例は照射野辺縁からの再発であった。胸郭内からの再発のほかには、3例 (13%) において脳が初発再発部位であったが、少數例においては肝、骨、リンパ節などが初発再発部位となっていた。その再発部位は化学療法単独例に比べて多彩であった。

両群について胸郭内再発累積発現確率を比較した成績を図. 1 に示す。化学療法開始より12カ月の時点の累積発現確率は胸部照射併用群21%，化学療法単独群62%，また、24カ月以後の再発は両群ともなく、24カ月の時点ではそれ

表 5 LD 症例に対する胸部照射の有無による再発部位の比較

| Treatment modality | No. of CRs | No. relapsed | No. (%) of initial relapse |        |       |      |      |        |
|--------------------|------------|--------------|----------------------------|--------|-------|------|------|--------|
|                    |            |              | primary complex            | CNS    | Liver | Bone | Node | Others |
| CT only            | 16         | 14           | 11 (69)                    | 3 (19) | 0     | 0    | 0    | 0      |
| CT+RT              | 31         | 18*          | 9 (29) **                  | 4 (13) | 2     | 2    | 1    | 2      |

\* : One patient simultaneously relapsed at 3 sites.

\*\* : Two patients had relapse at the margin of irradiated field.

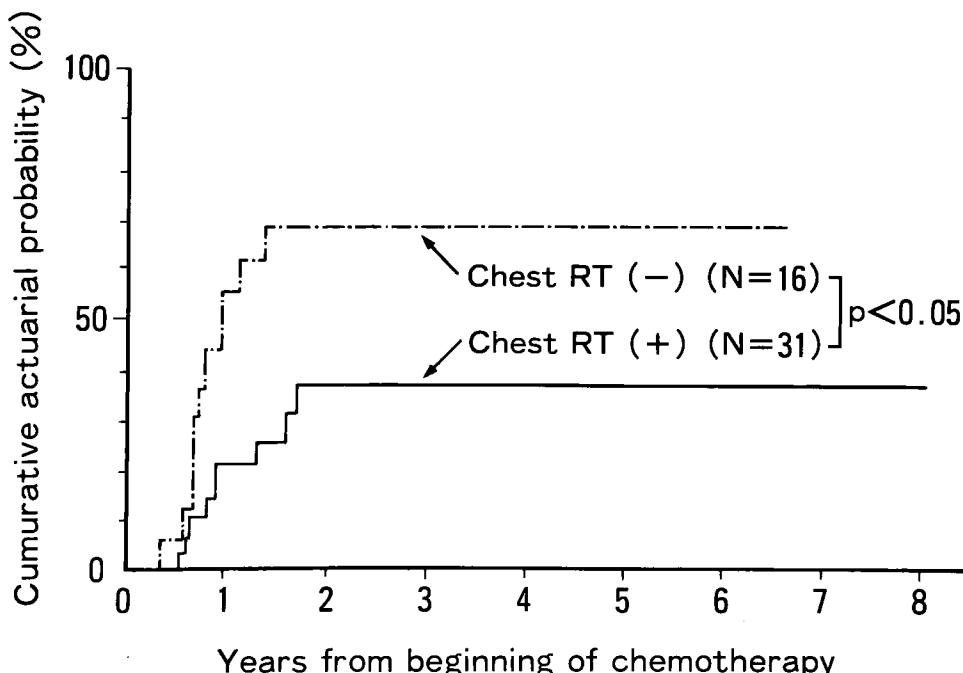


図 1 LD 症例における原発巣再発累積発現確率：化学療法単独群と胸部照射併用群の比較

ぞれ37%と69%であり、胸部照射は胸郭内からの再発を有意に減少せしめる ( $p < 0.05$ ) という結果が示された。

つぎに、胸部照射併用の有無による LD 症例の生存期間について検討を加えた。胸部照射併用例、非併用例の臨床的背景は表 6 のごとくであった。予測生存期間中央値は、胸部照射併用群23.1ヵ月、化学療法単独群18.9ヵ月であり、統計学的に有意差は認められなかったが(図. 2)、2年以上の長期生存例は胸部照射併用群7例に

表 6 LD 症例：胸部照射併用群と非併用群の臨床的特徴

| chest RT             | (+)       | (-)       |
|----------------------|-----------|-----------|
| No. of patients      | 31        | 16        |
| Sex (male/female)    | 23/8      | 12/4      |
| Median age (range)   | 62(34-75) | 66(54-75) |
| Performance status : |           |           |
| 0-1                  | 28        | 13        |
| 2-3                  | 3         | 3         |
| Chemotherapy :       |           |           |
| COMP                 | 4         | 3         |
| COMP-VAN             | 18        | 12        |
| CAV-PVP              | 9         | 1         |

対し、化学療法単独群では 2 例に過ぎず、胸部照射による長期生存率の向上が示唆された。

### 3. CR 例における PCI についての検討：PCI 群と非 PCI 群の比較

PCI の有無による再発様式の違いを表. 7 に示す。この際、ED 例のうち治療前にすでに脳転移が存在していた 3 例を除いたものを解析の対象とした。脳が初発再発部位であった症例は、非 PCI 群が LD 20 例中 5 例 (25%)、ED 12 例中 3 例 (25%) であったのに対し、PCI 群では LD 27 例中 2 例 (7%)、ED 12 例中 2 例 (17%) であり、PCI 群において低い傾向が示されたが、有意差は認められなかった。また、初発再発部位の分布においても両群間で大きな差はみられず、PCI 群、非 PCI 群とも胸郭内からの再発が圧倒的に多く認められた。脳転移のうち、癌性髄膜症の発症が 2 例に認められたが、これらはいずれも非 PCI 群からのものであった。

PCI 群、非 PCI 群の脳転移の累積発現確率を比較した成績を図. 3 に示す。PCI 群では治療開始後 12 カ月の時点で 7%，24 カ月以後は脳への再発例がなく、19% で平坦化した。一方、非 PCI 群においては 12 カ月 20%，24 カ月 30%，36 カ月 47%，48 カ月 65% と時間の経過とともに累

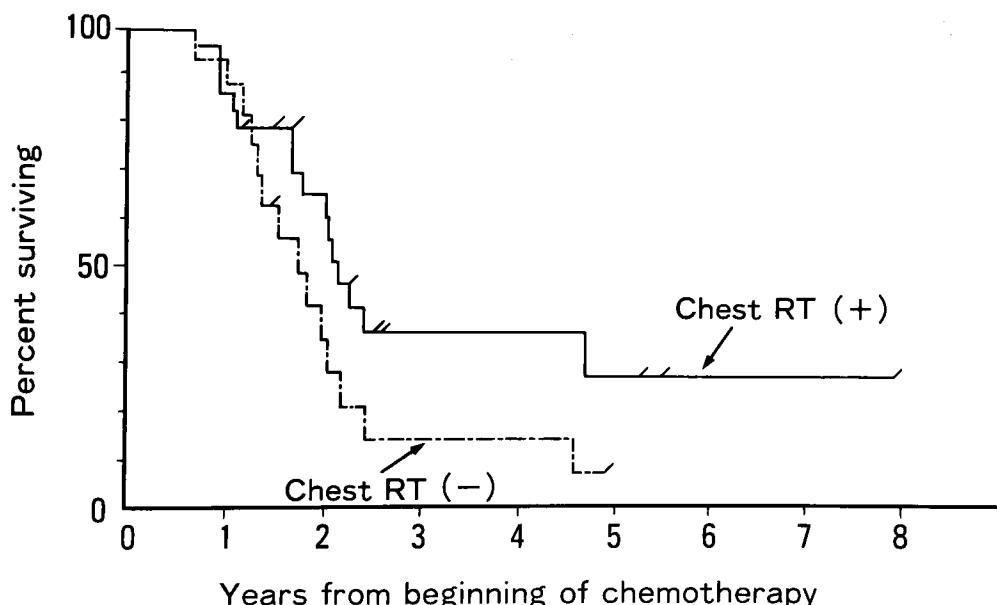


図 2 LD 症例における 2 群間の生存曲線：化学療法単独群と胸部照射併用群の比較

表7 完全寛解例に対するPCIの有無による再発部位の比較

| PCI | Extent of disease | No. of CRs | No. relapsed | Primary complex | No. (%) of initial relapse |       |      |      |    |        |
|-----|-------------------|------------|--------------|-----------------|----------------------------|-------|------|------|----|--------|
|     |                   |            |              |                 | CNS                        | Liver | Bone | Node | BM | Others |
| Yes | LD                | 27         | 16           | 9 (33)          | 2 (7)                      | 1     | 2    | 0    | 0  | 2      |
|     | ED                | 12         | 8            | 4 (33)          | 2 (17)**                   | 1     | 1    | 0    | 0  | 0      |
| No  | LD                | 20         | 16*          | 11 (55)         | 5 (25)                     | 1     | 0    | 1    | 0  | 0      |
|     | ED                | 12         | 12*          | 7 (58)          | 3 (25)**                   | 0     | 0    | 1    | 2  | 1      |

\* : One each of those simultaneously relapsed at 3 sites.

\*\* : One each of those relapsed as leptomeningitis.

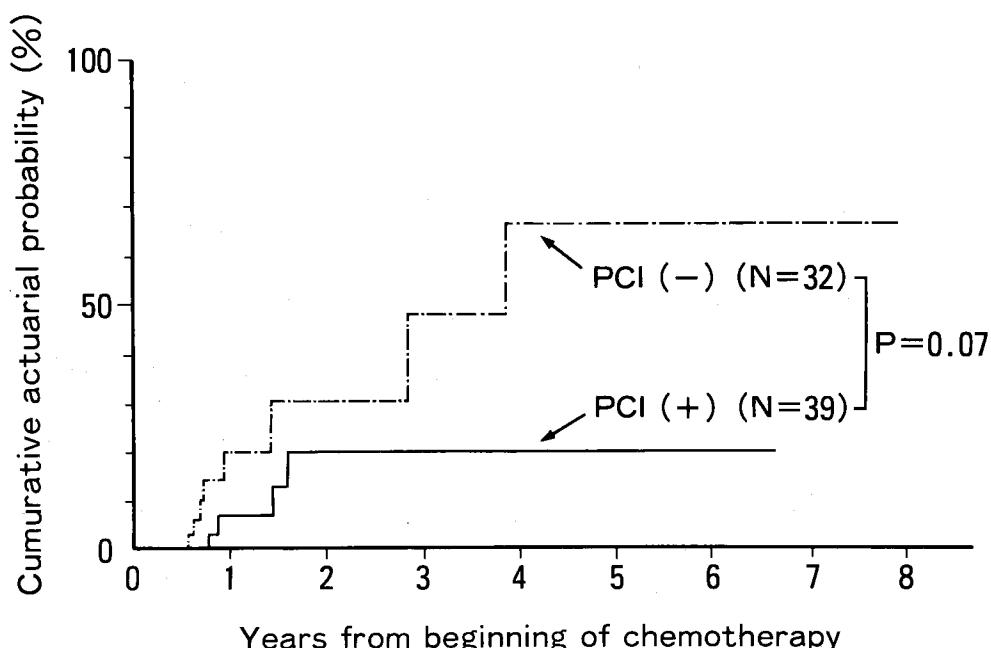


図3 CR例における脳転移累積発現確率：PCI群と非PCI群の比較

積発現確率が増大したが、現時点では統計学的有意差は認められなかった ( $P=0.07$ )。

PCI併用の有無による生存期間の差をLD症例に限って検討した。表8に両群の臨床的背景を示すが、予測生存期間中央値はPCI群23.1ヵ月、非PCI群19.7ヵ月であり(図4)，現在のところ、PCIが患者の延命に寄与する所見は認められなかった。

表8 LD症例：PCI群と非PCI群の臨床的背景

|                      | PCI (+)   | PCI (-)   |
|----------------------|-----------|-----------|
| No. of patients      | 27        | 20        |
| Sex (male/female)    | 21/6      | 14/6      |
| Median age (range)   | 66(52-77) | 60(34-74) |
| Performance status : |           |           |
| 0-1                  | 24        | 17        |
| 2-4                  | 3         | 3         |
| Chemotherapy :       |           |           |
| COMP                 | 2         | 5         |
| COMP-VAN             | 16        | 14        |
| CAV-PVP              | 9         | 1         |

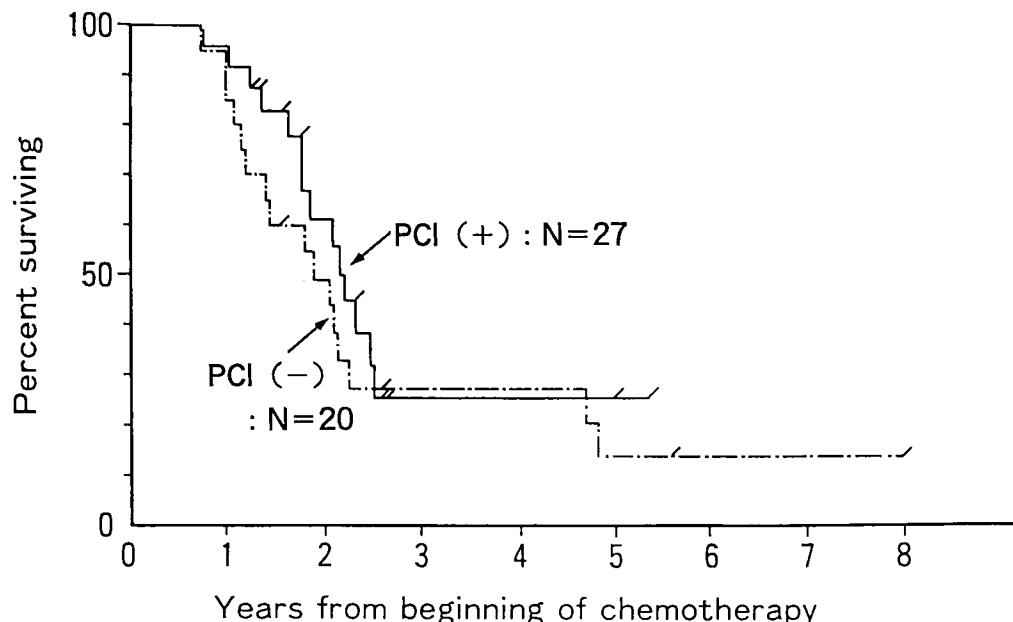


図4 LD症例における2群間の生存曲線：PCI群と非PCI群の比較

## 考 察

肺小細胞癌は増殖速度が速やかで、早期より広範な転移をきたす一方、多くの抗癌剤に高い感受性を示すことが知られ、その治療成績は多剤併用化学療法の導入によって、1970年代後半より1980年代初頭にかけて著しい進歩を遂げた<sup>112)</sup>。1981年、アイルランドで開かれた第1回肺小細胞癌のワークショップにおいて示された肺小細胞癌に対する化学療法の“State of the Art”<sup>3)</sup>によると、LD例でCR率45%，生存期間中央値14ヵ月、3年生存率15-20%，ED例でCR率25%，生存期間中央値8ヵ月、3年生存率0%となっている。以来、この“State of the Art”を越える成績を得るために種々の研究がなされてきたが、その後VP-16, cisplatinが肺小細胞癌の化学療法に取り入れられたことで生存期間の延長、CR率の改善という意味では明らかな成績の向上が認められ、今回の成績でもCOMP療法、COMP-VAN交替療法、CAV-PVP hybrid療法とdose intensityが増強するとともに、CR率の改善が得られている。しかしながら、CRを得た症例の大多数は再発を免れ得ず、“治癒”が

期待される長期無再発例は、LDにおいて15-20%，EDにおいてはほぼ皆無というべき状態<sup>4)8)</sup>であり、肺小細胞癌を治癒せしめるという最終的な目標とは程遠い現状にある。

肺小細胞癌が一旦CRに導入されても再発を回避できない最大の要因は、肺小細胞癌の生物学的不均一性<sup>9)</sup>と化学療法による clonal selection の結果耐性細胞が残存すること、あるいは化学療法を繰り返しているうちに腫瘍細胞が抗癌剤に対して多剤耐性 (multi-drug resistance)<sup>10)</sup>を獲得することの2点であり、この耐性クローンが増殖し、やがて臨床的に再発をきたすと想定されている。したがって、再発を防止するためにはその好発部位を解明し、なんらかの対策をたてることが必要であろう。

今回の検討において肺小細胞癌の再発病態を解析した結果、進展度のいかんにかかわらず原発巣が最も多いことが見いだされ、Chak<sup>11)</sup>、Souhami<sup>12)</sup>らの成績とほぼ類似したものであった。この所見は、一般に原発巣が最大の tumor volume を有しており、また時間的にも最も長く癌細胞が存在している部位であることから、最も生物学的不均一性が高く、耐性クローンが出

現しやすい環境にあるためであろうと推定された。次いで、中枢神経系に再発が多く認められ、これは中枢神経系が薬剤の到達しない、いわゆる薬理学的“聖域”であることに起因していると考えられる。

初発再発部位が原発巣あるいは脳であったものが再発例55例中44例（80%）と大多数を占めていたことより、再発を未然に防ぐためには化学療法のみではコントロールが困難であるこれら2つの部位に対して、再発防止策を講じることがもっとも重要な課題と思われる。放射線療法は、多剤併用化学療法の発展とともに肺小細胞癌に対する治療の主座を化学療法に譲ったが、局所制御効果は化学療法に比べて明らかに優れていること、抗癌剤に多剤耐性となったアドリアマイシン耐性ヒト肺小細胞癌細胞株が放射線療法に対し高い感受性を残していたこと<sup>13)</sup>などを考慮すれば、これら2つの部位に対して放射線療法を付加することは極めて合目的と考えられる。

Souhami<sup>12)</sup>、ten Velde<sup>14)</sup>らは、胸部照射は原発巣の局所再発を抑制しないという否定的な意見を述べているが、これらはCR例のみでなくnon-responder、partial responderも加えた検討であった。しかし、CR例のみを検討した今回の成績では、胸部照射により原発巣の再発が有意に抑制されることが示された。また、胸部照射併用群のうち、胸郭内に初発再発部位をもった9例中2例が照射野辺縁からの再発であったことは、照射野をより綿密に設定することによって同部位からの再発防止をさらに効果的ならしめる可能性を示唆していると思われる。生存期間については、Johnson<sup>15)</sup>らのように胸部照射を併用することで生存期間中央値に差はないが、長期生存例は胸部照射を施した群に多いとする報告が一般的であるが、最近の比較試験の成績では、胸部照射が生存期間の延長に寄与するという報告も散見されるようになった<sup>16)17)</sup>。今回の検討では、症例数が少ないため長期生存例の増加傾向を示すにとどまったが、胸部照射は肺小細胞癌の予後を改善する可能性があると思われた。

肺小細胞癌は診断時すでに10%の症例に脳転

移が存在するが、2年以上の長期生存例における脳転移の累積発現確率は50-80%に達するといわれている<sup>8)</sup>。無作為化比較試験を含むこれまでの報告では、PCIは脳転移の発現を抑制はするが生存期間の延長には寄与しないとするものが一般的と思われる<sup>18)19)</sup>。CR例のみについての今回の検討では、非PCI群における脳転移の累積発現確率は時間の経過とともに増加の一途をたどった。一方、PCI群では2年以降の累積発現確率は平坦化し、統計学的有意差こそ得られなかつたものの、脳転移の発現を抑制する所見が認められた。また今回、比較的均質な背景因子を持つLD症例についてPCIの生存期間に及ぼす影響について検討を加えたが、PCIが延命に寄与するとする所見は得られなかった。PCIは治療開始時すでに存在し、脳血流閥門のため化学療法の影響を受けず、長期生存とともに顕性化すると考えられる微小脳転移巣に対する効果を期待するものであるが、脳転移の発現（脳からの再発）を抑制しても、原発巣をはじめとする脳以外からの再発が多数を占め、それが死因に大きく関与していることを示すものであろうと思われる。今後有力な抗癌剤の開発導入により化学療法の効果が増強され、それを基盤により効果的なcombined modality treatmentが確立された結果、胸郭内病変が十分に制御されるようになれば、LD症例におけるPCIの意義はさらに明らかになるようと思われる。

PCIに対しては、遅発性の神経毒性、あるいは脳転移出現後に治療的照射を行なってもかなりの効果が得られることなどより、疑問視する意見も少なくないが<sup>20)21)</sup>、脳転移出現後の治療的脳照射ではPCIより多量の線量が必要であるのに加え、脳転移の完全消失は約40%の症例にしか得られない現状では<sup>20)</sup>、少なくともCR例についてはPCIは試みる価値のある治療法と考えられる。

## 結 語

多剤併用化学療法を受けた肺小細胞癌のCR例について再発様式を検討した結果、

1) 進展度にかかわらず、初発再発部位として原発巣が最も多く、次いで脳の順であった。

2) 胸部照射は原発巣への再発を有意に抑制し、長期生存例も胸部照射群に多く認められた。

3) PCI は脳への再発に抑制的に作用したが、現時点においてはそれが延命に寄与する所見は認められなかった。

を賜った恩師木村郁郎教授に深甚の謝意を表します。また、終始御懇篤なる御指導を賜った大熨泰亮助教授、平木俊吉元講師に深謝します。

本論文の要旨は、第29回日本胸部疾患学会総会(平成元年4月)にて発表した。

### 謝 詞

本論文を擇筆するにあたり、御指導ならびに御校閲

### 文 献

- 1) Carney DN and Minna JD : Small cell cancer of the lung. *Clin Chest Med* (1982) **3**, 389-398.
- 2) Comis RL : Small cell carcinoma of the lung. *Cancer Treat Rev* (1982) **9**, 237-258.
- 3) Aisner J, Alberto P, Bitran J, Comis R, Daniels J, Hansen H, Ikegami H, and Smyth J : Role of chemotherapy in small cell lung cancer : A consensus report of the international association for the study of lung cancer workshop. *Cancer Treat Rep* (1983) **67**, 37-43.
- 4) 木村郁郎、大熨泰亮：肺小細胞癌の化学療法、診断と治療 (1987) **75**, 961-967.
- 5) 木村郁郎、守谷欣明、大熨泰亮、中田安成、岡 瞭、豊田勝士、高杉健太、藤井昌史、町田健一、村上直樹、中田康則、林 恭一、金川修身、宮田 明：肺癌に対する多剤併用療法、cyclophosphamide, vincristine, methotrexate, procarbazine 併用 COMP 療法の臨床治験。肺癌 (1978) **18**, 149-155.
- 6) Ohnoshi T, Hiraki S, Kawahara S, Yamashita H, Yonei T, Ishii J, Egawa T, Kozuka A, (Hiraki Y) and Kimura I : Randomized trial comparing chemotherapy alone and chemotherapy plus chest irradiation in limited stage small cell lung cancer : A preliminary report. *Jpn J Clin Oncol* (1986) **16**, 271-277.
- 7) 木村郁郎、上岡 博、大熨泰亮、平木俊吉、河原 伸、沼田健之、西井研治、米井敏郎、山下英敏、森高智典、木浦勝行、宇治秀樹、小塚 彰、美馬祐一、亀井治人、小谷剛士、堀口 隆：肺小細胞癌に対するCAV-PVP Hybrid 療法第II相試験。癌と化学療法 (1989) **16**, 2251-2255.
- 8) Seifter EJ and Ihde DC : Therapy of small cell lung cancer : A perspective on two decades of clinical research. *Semin Oncol* (1988) **15**, 278-299.
- 9) Carney DN, Gazdar AF, Nau M, and Minna JD : Biological heterogeneity of small cell lung cancer. *Semin Oncol* (1985) **12**, 289-303.
- 10) Riordan JR, and Ling V : Genetic and biochemical characterization of multidrug resistance. *Pharmacol & Ther* (1985) **28**, 51-75.
- 11) Chak LY, Deniels JR, Sikic BI, Torti FM, Lockbaum P, and Carter SK : Patterns of failure in small cell carcinoma of the lung. *Cancer* (1982) **50**, 1857-1863.
- 12) Souhami RL, Geddes DM, Spiro SG, Harper PG, Tobias JS, Mantell BS, Fearon F, and Bradbury I : Radiotherapy in small cell cancer of the lung treated with combination chemotherapy. a controlled trial. *Br Med J* (June 1984) 288.
- 13) Miyamoto H : In vitro chemosensitivity and radiosensitivity of an adriamycin-resistant subline of human small cell lung cancer cells. *Acta Med Okayama* (1986) **40**, 75-81.
- 14) ten Velde GPM, Wouters EFM, Greve LH, Vermeulen A, Keijser AH, and Blijham GH : Alternating chemotherapy, prophylactic cranial irradiation and late local thoracic irradiation for small-cell lung cancer. *Respiration* (1986) **49**, 216-221.

- 15) Johnson BE, Ihde DC, Bunn PA, Becker B, Walsh T, Weinstein ZR, Matthews MJ, Whang-Peng J, Makuch RW, Johnston-Early A, Lichter AS, Carney DN, Cohen MH, Glatstein E, and Minna JD : Patients with small-cell lung cancer treated with combination chemotherapy with or without irradiation. *Ann Intern Med* (1985) **103**, 430—438.
- 16) Bunn PA, Lichter AS, Makuch RW, Cohen MH, Veach SR, Matthews MJ, Anderson AJ, Edison M, Glatstein E, Minna JD, and Ihde DC : Chemotherapy alone or chemotherapy with chest radiation therapy in limited stage small cell lung cancer. A prospective, randomized trial. *Ann Intern Med* (1987) **106**, 655—662.
- 17) Perry MC, Eaton WL, and Propert KJ : Chemotherapy with or without radiation therapy in limited small-cell carcinoma of the lung. *New Engl J Med* (1987) **316**, 912—918.
- 18) Seydel HG, Creech R, Pagano M, Salazar O, Rubin P, Concannon J, Carbone P, Mohuiddin M, Perez C, and Matthews M : Prophylactic versus no brain irradiation in regional small cell lung carcinoma. *Am J Clin Oncol* (1985) **8**, 218—223.
- 19) Aroney RS, Aisner J, Wesley MN, Whitacre MY, Van Echo DA, Slawson RG, and Wiernik PH : Value of prophylactic cranial irradiation given at complete remission in small cell lung carcinoma. *Cancer Treat Rep* (1983) **67**, 675—682.
- 20) Predersen AG, Kristjansen PEG, and Hansen HH : Prophylactic cranial irradiation and small cell lung cancer. *Cancer Treat Rev* (1988) **15**, 85—103.
- 21) Hansen HH, Dombernowsky P, Hirsch FR, Hansen M, and Rygard J : Prophylactic irradiation in bronchogenic small cell anaplastic carcinoma. A comparative trial of localized versus extensive radiotherapy including prophylactic brain irradiation in patients receiving combination chemotherapy. *Cancer* (1980) **46**, 279—284.

## Studies on chemotherapy for small cell lung cancer

### Part 2. Patterns of relapse in patients with small cell lung cancer receiving chemotherapy with or without Radiotherapy

Hidetoshi YAMASHITA

Second Department of Internal Medicine,

Okayama University Medical School,

Okayama 700, Japan

(Director: Prof. I. Kimura)

Between 1976 and 1987, a total of 180 patients with small cell lung cancer who were entered into three protocol studies of an intensive chemotherapy with or without radiotherapy was fully evaluated for tumor response and survival. Of them, 74 patients achieved a complete response (CR) : 47 out of 91 patients with limited disease (LD) and 27 out of 89 patients with extensive disease (ED). The author analysed the pattern of relapse among the 74 patients in an attempt to clarify the role of chest irradiation and/or prophylactic cranial irradiation. Of 47 patients with LD achieving a CR, 20 patients (43%) developed initial relapse in the chest and seven (15%) developed it in the brain. Of the 27 patients with extensive disease, the chest was also the most frequent site of initial relapse (44%) followed by the brain (19%). In patients with LD receiving chemotherapy plus chest irradiation, the rate of initial relapse in the chest and the cumulative actuarial probability for initial chest relapse 2 years later were 29% and 37%, respectively. These figures were significantly lower than the rate of 69% and the probability of 69% for patients receiving chemotherapy alone ( $p < 0.05$ ). The patient survival was improved by the addition of chest irradiation substantially, but not significantly. However, long-term disease-free survivors predominated in the group of patients receiving chemotherapy plus chest irradiation. Prophylactic cranial irradiation exerted no significant advantage for prolonging survival. However, it showed a trend for reducing the brain relapse in complete responders. These findings indicate that chest irradiation concomitant with intensive chemotherapy may be effective for prolonging survival in patients with LD through preventing relapse from the chest.