

# 肺小細胞癌の集学的治療に関する研究

## 第1編

### 肺小細胞癌 limited disease 症例における胸部照射併用の意義について：無作為化比較試験による検討

岡山大学医学部第2内科教室（主任：木村郁郎教授）

河 原 伸

（昭和62年4月27日受稿）

**Key word**：肺小細胞癌  
limited disease  
化学療法  
胸部照射

## 緒 言

肺小細胞癌は全肺癌の約15～20%を占めるが、他の組織型に比べて増殖速度が著しく速く<sup>1)～3)</sup>、しかも早期よりリンパ行性、血行性転移をきたしやすいため<sup>4)</sup>、局所療法である手術療法および放射線療法にはおのずから限界があるとされている<sup>5)6)</sup>。一方、この腫瘍は化学療法に対し高い感受性を示し、1970年代後半以降は多剤併用療法による強力な化学療法が導入され、それが治療の中心的役割を演じてきた<sup>6)～8)</sup>。すなわち、化学療法により20～50%の完全寛解率を含む70～80%の奏効率がもたらされ、無治療の場合には limited disease (LD) 症例で3.2ヶ月、extensive disease (ED) 症例で1.6ヶ月とされていた<sup>9)</sup>生存期間中央値が、LD 症例では10～14ヶ月、ED 症例では7～11ヶ月まで延長されるようになった<sup>6)・10)</sup>。特にLD症例においては、化学療法により約50%の症例に完全寛解が得られるようになった<sup>6)・10)</sup>が、その大多数は2年以内の再発を免れ得ない現状にある。

その再発部位をみると著者らの経験<sup>11)</sup>も含めて胸部内（原発巣）からの再発が大多数を占

め、Salazarも多数例の集計<sup>12)</sup>から、化学療法のみが行われた場合、再発の82%は胸部内から起こることを報告している。一方、放射線療法のみが行われた場合には、再発の大部分が胸部外の遠隔部位に起こり、胸部内への再発は33%にすぎなかったと報告している。従って、全身化傾向の強い本疾患の治療において全身療法である化学療法を行い、胸部内主病巣に対しては局所制御に優れた効果を有する放射線療法を併用することは、きわめて合目的な方法と思われる。

1970年代にすでにLD症例を対象に胸部照射と胸部照射・化学療法併用についての無作為化比較試験が行われ、胸部照射に化学療法を併用することの有用性はすでに明らかにされている<sup>13)～18)</sup>。しかしこの場合、併用された化学療法はいずれも比較的 mild なものであり、強力な多剤併用療法を基本とし、その上に胸部照射を加えることによりどれほどの治療成績の向上が得られるかは現時点において必ずしも明らかではない。このような状況を背景に、著者は強力な多剤併用交替療法を基盤とした肺小細胞癌LD症例の治療の中で、胸部照射併用がどのような意義を有するかを明確にするために、無

作為比較試験を立案、実施したので報告し、考察を加える。

### 対象と方法

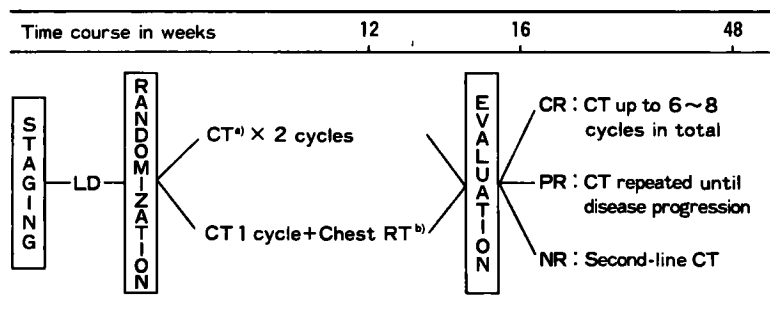
対象は1981年2月から1986年9月までに岡山大学第2内科を中心に関連6病院で取り扱った症例のうち、以下の条件を満たすものを適格とした。すなわち、1) 組織診あるいは細胞診により肺小細胞癌の診断がなされていること、2) 前治療のないこと、3) 評価可能病変を有すること、4) 年齢が80才以下であること、5) 活動性の重複癌のないこと、6) performance status (PS) が日本肺癌取り扱い規約 grade 0~3 であること、7) 病変の拡がりLD、すなわち、病変が一側胸郭内および同側鎖骨上窩に限局するものであること、8) 肝、腎および肺機能が比較的保たれていること、などの諸条件である。

病変の拡がりを評価するため、病歴、理学所見の上に、断層撮影を含む胸部X線検査、気管支内視鏡検査、頭部、胸部および腹部CT検査、骨シンチグラム、後腸骨陵からの骨髓穿刺および Jamshidi 針による骨髓生検、末梢血液検査、尿検査、血液生化学検査などを行った。

治療計画の概略は図1に示すが、各種 staging 検査により LD とされた症例を、PS、施設を層別因子とし無作為に化学療法単独群（以下 CT 群）と化学療法・胸部照射併用群（以

下 CT + RT 群）の2群に割り付けた。化学療法としては、表1に示す cyclophosphamide, vincristine, methotrexate, procarbazine 併用療法 (COMP) と、COMP に対して臨床的に交叉耐性を示さないと思われる薬剤からなる VP-16, adriamycin, nimustine 併用療法 (VAN) を交互に投与する COMP-VAN 交替療法<sup>19)</sup>を、原則として8週を1サイクルとして投与を繰り返した。化学療法は完全寛解症例では最低6サイクル、部分寛解症例では腫瘍病変の進行が認められるまで継続された。CT + RT 群に割り付けられた症例に対しては COMP-VAN 交替療法1サイクル後、原発巣、同側肺門、縦隔、同側鎖骨上窩を照射野に含め linac X-ray による総線量40 Gy (20回/4週分割照射) の胸部照射を行い、その後は COMP-VAN 交替療法を継続した。なお、照射野は治療開始前に胸部X線および胸部CTで認められた腫瘍病変を含めて設定し、高齢者や上部縦隔病変を有しない症例などでは同側鎖骨上窩領域を除外した。

1) 治療効果の判定は日本肺癌学会の効果判定基準<sup>20)</sup>に順じ、臨床的に観察し得るすべての病変が完全に消失し、かつ4週以上持続するものを完全寛解 complete response (CR)、腫瘍の直交する長径と短径の積が50%以上縮小するか、もしくは1方向計測で腫瘍径が30%以上縮小し、かつ新病変の出現がなくその状態が4週



a) An alternating chemotherapy of 4-drug combination of cyclophosphamide, vincristine, methotrexate, and procarbazine; and 3-drug combination of VP-16, adriamycin, and nimustine.

b) 40 Gy by linac X-ray, 20 fractions over 4 weeks.

図1 肺小細胞癌症例における胸部照射併用に関する無作為比較試験

表1 COMP-VAN 交替療法の薬剤投与スケジュール

Drug	Dose (mg/m <sup>2</sup> )	Route	Given on :
Cyclophosphamide	270	i.v. (p.o.) <sup>a)</sup>	Day 1 - 5
Vincristine	1.4	i.v.	Day 1
Methotrexate	6.5	i.m. (p.o.) <sup>a)</sup>	Day 1 - 5
Procarbazine	65	p.o.	Day 1 - 5
VP-16	140	p.o.	Day 29-32
Adriamycin	40	i.v.	Day 29
Nimustine	40	i.v.	Day 29

Cycles are repeated every 8 weeks.

<sup>a)</sup> Route for outpatients

i.v.: intravenous, p.o.: per os, i.m.: intramuscular

持続するものを部分寛解 partial response (PR) とし, PR に達しないものは一括して no response (NR) とした. 治療効果の判定のために, 化学療法各サイクル毎および胸部照射終了後に断層撮影を含む胸部X線撮影検査を行い胸郭内病変を評価するとともに, 鎖骨上窩リンパ節病変を有する場合は直接計測を行い, 他の部位への進展の有無については頭部および腹部CT, 骨シンチグラムなどの restaging を適宜行い, それらの結果を総合的に評価した. またCRを評価するためには, 気管支内視鏡所見の正常化と胸部CTの正常化を必須とした.

生存期間は治療開始日より起算し, 奏効期間は治療開始日より腫瘍病変の増悪所見が明らかになった日迄とした. 生存期間中央値, 奏効期間中央値は Kaplan-Meier 法によって求め, generalized Wilcoxon test により生存期間, 奏効期間の有意差検定を行った. 生存期間の分析の対象は適格症例全例としたが, 治療効果の判定に関しては評価前に放射線肺臓炎のために死亡した2例を除外した.

## 成 績

1981年2月から1986年9月までのLDとされた61例がこの無作為化比較試験に登録されたが, 再評価の結果EDであった3例が不適格とされ, また protocol から逸脱した治療がお

表2 対象症例の臨床的特徴: 化学療法 (CT) 群と化学療法・胸部照射併用 (CT+RT) 群との比較

	CT	CT+RT
No. of patients	28	28
Sex (male/female)	21/7	21/7
Median age (range)	68 (54-80)	66 (34-78)
UICC TNM stage		
II	9	9
III	17	19
IV <sup>a)</sup>	2	0
Performance status		
0-1	20	24
2-3	8	4
Histologic subtype		
Oat cell	14	9
Intermediate cell	9	11
Undefined	5	8

<sup>a)</sup> Extrathoracic disease is confined to ipsilateral supraclavicular lymph node(s) alone

こなわれた2例が脱落症例とされ, 最終的には56例が適格例とされた. 適格例の中ではCT群, CT+RT群にそれぞれ28例ずつが割り付けられたが, 表2に示すように2つの治療群間の年齢, 性, TNM stage, PS, 組織亜型などの背景因子には差はなかった. 両治療群にお

表3 奏効率：化学療法 (CT) 群と化学療法・胸部照射併用 (CT+RT) 群との比較

Treatment modality	No. of patients	No. (%) of		Total response rate (%)
		CR	PR	
CT	28	13 (46)	10 (36)	82
CT+RT	26 <sup>a)</sup>	16 (62)	9 (35)	96

<sup>a)</sup> Two patients were eliminated from the analysis of response because they died of radiation pneumonitis before evaluation of their tumor response.

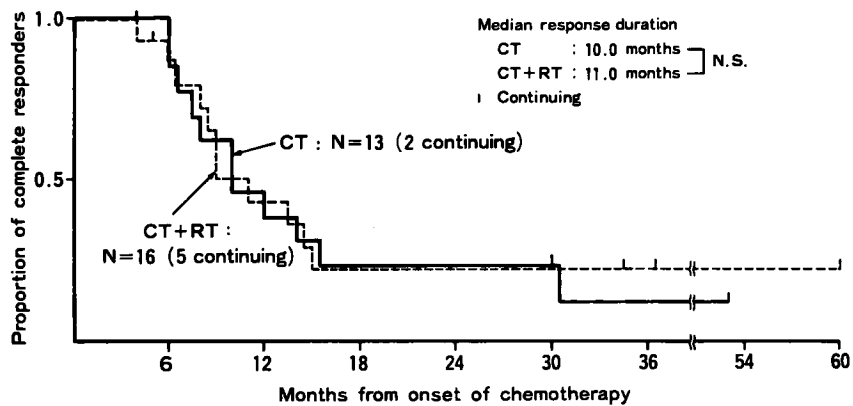


図2 完全寛解症例における全奏効期間：化学療法 (CT) 群と化学療法・胸部照射併用 (CT+RT) 群との比較

表4 完全寛解症例における初発再発部位：化学療法 (CT) 群と化学療法・胸部照射併用 (CT+RT) 群との比較

	CT	CT+RT
No. of complete responders	13	16
No. with relapse	11	11
Initial relapse site :		
Chest	8	7 <sup>a)</sup>
CNS	3	1
Liver	0	2
Bone	0	1

<sup>a)</sup> In those, three had relapse at the margin of irradiated field and one had relapse separately from irradiated field.

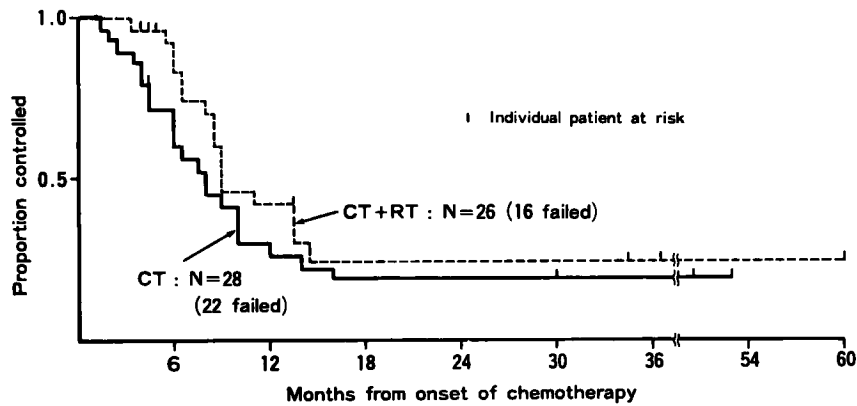


図3 胸郭内病変の制御期間：化学療法 (CT) 群と化学療法・胸部照射併用 (CT+RT) 群との比較

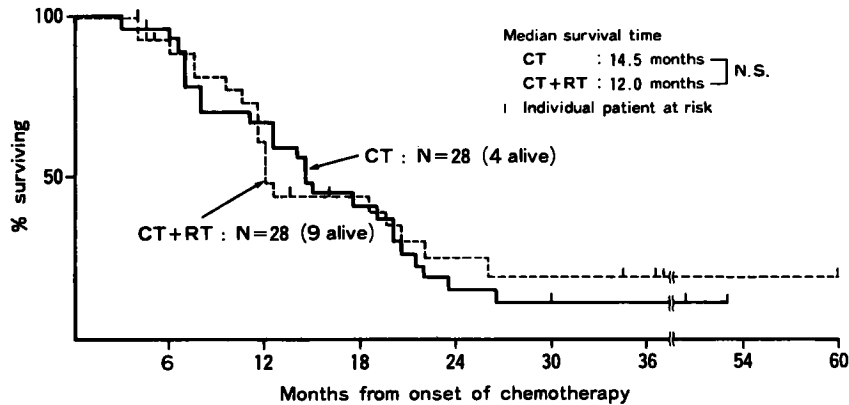


図4 生存期間：化学療法 (CT) 群と化学療法・胸部照射併用 (CT+RT) 群との比較  
\*CT群の2例, CT+RT群の3例は他部位に再発し, 死に至るまで胸郭内病変はよく制御されていた。

る化学療法の平均治療サイクル数はCT群4.6サイクル, CT+RT群3.9サイクルであった。

腫瘍縮小効果を表3に示すが, CT群28例ではCR 13例 (46%), PR 10例 (36%) でPR以上の奏効率は82%であった。一方, CT+RT群28例では, 放射線肺臓炎のために死亡した2例を除く26例の評価が可能であったが, 胸部照射前PRであった17例のうち9例がCRに, NRであった3例のうち2例がPRとなり, 最終的にはCR 16例 (62%), PR 9例 (35%) で, PR以上の奏効率96%であった。2つの治療群間に有意差は認められなかった。

両群のCR症例における奏効期間を図2

に示すが, 奏効期間中央値はCT群10.0ヶ月, CT+RT群11.0ヶ月で, 両群間に有意差は認められなかった。再発の多くは15ないし16ヶ月までに起こり, それ以降の再発は30.5ヶ月の時点でCT群の1例に認められたのみであり, いずれの群にも長期無再発例が得られつつある。CR症例の初発再発部位をみると (表4), 胸郭内への再発はCT群では13例中8例, CT+RT群では16例中8例に認められており, 両群のCR症例の再発パターンに明らかな差は認められなかった。しかし詳細に検討すると, CT+RT群の胸郭内再発例8例のうち, 3例は照射野辺縁より, 1例は照射野外より再発し

表5 COMP-VAN 交替療法の血液毒性<sup>a)</sup>

	Nadir	COMP	VAN
Leucocytopenia ( $/\mu\text{l}$ )			
< 3,000		40 (74) <sup>b)</sup>	51 (94)
< 2,000		22 (41)	36 (67)
< 1,000		2 (4)	13 (24)
Thrombocytopenia ( $/\mu\text{l}$ )			
< 100,000		7 (13)	28 (52)
< 50,000		3 (6)	8 (15)

a) Hematologic toxicity was evaluable in 54 patients.

b) No. of patients encountered (%)

表6 COMP-VAN 交替療法の血液毒性以外の副作用

Symptoms	No. of patients (%)	
	CT	CT + RT
Alopecia	56 (100)	
Upper G.I toxicity	26 (46)	
Grade I	25 (45)	
Grade II	1 (2)	
Grade III	35 (66)	
Liver dysfunction <sup>a)</sup>	10 <sup>b)</sup> (18)	
Oral mucositis	10 (18)	
Fever episode	7 (25)	5 (18)
Bleeding tendency	2 (7)	2 (7)
Radiation esophagitis	13 (46)	
Radiation pneumonitis/fibrosis	18 (64)	

a) Transient elevation of s-GOT and GPT.

b) Liver function was examined in 53 patients.

ており、照射野内の再発は14例中4例にとどまった。

つぎに、胸郭内病変の制御期間を両群全症例について比較した(図3)。その結果、制御期間中央値はCT群8.0ヶ月、CT+RT群9.0ヶ月で差はなく、3年の時点における局所制御もそれぞれ19%、24%と明らかな差は認められなかった。

両群の生存期間をみると(図4)、予測生存期間中央値はCT群14.5ヶ月、CT+RT群

12.0ヶ月でむしろCT群の生存期間が長い傾向が示されたが、統計学的有意差は認められなかった。予測2年および3年生存率を比較すると、2年生存率ではCT群15%に対しCT+RT群25%、3年生存率はCT群11%に対しCT+RT群19%と後者にやや高い傾向が示されたが、有意差は認められなかった。

COMP-VAN 交替療法の主たる副作用は血液毒性で、COMPに比しVANの血液毒性が強く出現する傾向がみられた(表5)。CT群、CT+RT群全体として、3000/ $\mu\text{l}$ 未満の白血球減少がCOMPにおいて74%、VANにおいて94%の症例に出現し、1000/ $\mu\text{l}$ 未満の白血球減少はそれぞれ4%、24%の症例に認められた。また、血小板減少は比較的軽微で50,000/ $\mu\text{l}$ の血小板減少はCOMPで6%、VANで15%の症例に出現した。血液毒性以外の副作用としては(表6)、全例に脱毛が認められ、食欲不振、嘔気、嘔吐などの上部消化器症状が大部分の症例に出現した。また、COMP投与後、66%の症例にmethotrexateによると思われる一過性の肝機能障害が、18%の症例に口内炎が認められたが、いずれも治療中止の原因となるものではなかった。血液毒性による合併症として白血球減少の時期に一致して一過性の発熱が12例(21%)に、血小板減少による出血傾向が4例(7%)に認められたが、重篤なものはなく抗生物質、血小板輸注などにより臨床上管理可能であった。胸部照射の照射

表7 化学療法 (CT) 群と化学療法・胸部照射併用 (CT+RT) 群の血液毒性の比較: 2 サイクル目の COMP における比較

Toxicity	CT	CT+RT	P value
<b>Leucocytopenia</b>			
nadir ( $/\mu\text{l}$ )	1964 $\pm$ 587 <sup>a)</sup>	1444 $\pm$ 1070	< 0.05
day to nadir	14.0 $\pm$ 4.6	13.4 $\pm$ 2.4	N. S.
day to recover	24.7 $\pm$ 4.7	27.8 $\pm$ 7.0	N. S.
<b>Thrombocytopenia</b>			
nadir ( $\times 10^4/\mu\text{l}$ )	13.9 $\pm$ 5.7	11.7 $\pm$ 7.9	N. S.
day to nadir	10.0 $\pm$ 2.5	11.3 $\pm$ 2.7	N. S.
day to recover	15.4 $\pm$ 3.0	17.2 $\pm$ 4.5	N. S.
Fever episode	3 (11) <sup>b)</sup>	6 (21)	N. S.
Bleeding tendency	1 (4)	1 (4)	N. S.

a) mean  $\pm$  SD

b) No. of patients encountered (%)

野面積は平均183.8cm<sup>2</sup> (91~282cm<sup>2</sup>)であったが、副作用としての放射線肺臓炎もしくは線維症が軽微なものも含め28例中18例 (64%) に照射終了後20~94日 (中央値30日) に出現し、うち2例においては致死性であった。放射線食道炎は13例 (46%) に出現したが、1例を除きいずれの症例も軽度であった。

胸部照射の骨髄抑制に及ぼす影響を COMP 後の血液毒性で検討した。すなわち、CT 群と CT + RT 群について2サイクル後の COMP の白血球減少、血小板減少、感染症、出血傾向の有無を比較した (表7)。その結果、CT + RT 群では2サイクル目の COMP における cyclophosphamide の投与量を CT 群に比し平均15%減量したにもかかわらず白血球減少は有意に強く出現したが (P < 0.05)、化学療法開始日から白血球数が最低値を示すまでの日数、白血球数が4000/ $\mu\text{l}$  以上に回復するまでの日数には有意差は認められなかった。また、白血球減少に伴う発熱は CT 群では11%であったのに対し CT + RT 群では21%と高率であった。しかし、血小板減少に関しては、その程度、最低値を示すまでの日数、10万/ $\mu\text{l}$  以上に回復するまでの日数、出血傾向の頻度において有意差を認めなかった。

## 考 察

salazar は retrospective に治療法別の胸郭内再発を分析した結果<sup>12)</sup>、CT 群213例のうち82% に胸郭内再発が認められたのに対し、CT + RT 群では1047例のうち28% にしか認められなかったと報告し胸部照射併用による局所制御の可能性を示唆した。また、Bunn らの retrospective な集計<sup>21)</sup>では LD 738例において2つの治療法を比較してみると奏効率、生存期間中央値に関しては差はないものの長期生存 (2-year disease-free survival rate) は CT 群では7%であるのに対し CT + RT 群では17%と高い傾向にあったという結果が示されている。さらには、最近の二、三の非無作為化比較試験<sup>22)~24)</sup>で CR 率65~76%、生存期間中央値19~21ヶ月、予測2年生存率35~46%ときわめて優れた成績が示されている。このような成績は LD 症例の治療において強力な多剤併用化学療法に胸部照射を併用することが有用であることを強く示唆しているものであるが、このような治療法はある意味では苛酷な治療法であり、それに耐え得るような症例、たとえば年齢も若く、PS、肺機能も比較的良好な症例のみが対象として選択され、ために優れた成績が得られた可能性が高い。しかし、胸部照射の併用が副作用・合併症 (肺臓炎、肺線維症、食道炎、

骨髄抑制)を増加させるとする反論<sup>25)</sup>もあり、retrospectiveな検討、非無作為化比較試験では胸部照射併用が化学療法単独より優れているとは結論し得ない。

そこで著者はこの点を明確にするため無作為化比較試験を行い検討を加えた。その結果、CR率を含む奏効率、効果持続期間、再発パターン、胸郭内病変制御期間、生存期間中央値、2年および3年生存率には統計学的有意差はなく、胸部照射を併用することによる治療効果の明らかな改善所見を得ることはできなかった。この理由として、今回の検討では胸部照射が化学療法のコースの間に挿入された様式、いわゆる sandwich technique で行われたため化学療法と照射の相乗的效果を得ることができなかったこと、さらには胸部照射による血管障害のためにその後投与された薬剤が照射野内に十分分布し得えなかった可能性などがあげられる。また、放射線肺臓炎のため2例が比較的早期に死亡したことにより生存曲線が変化を受けた可能性も考慮する必要がある。しかし、それにもかかわらず生存曲線に示されるように、CT + RT群に長期無再発例および長期生存例が多く得られる可能性がうかがわれ、胸部照射の意義を全く否定することはできなかった。

また、さらに詳細な検討を行うといろいろな問題が提起された。まず、照射野辺縁および照射野外の局所再発を考慮し<sup>27)</sup>化学療法前に胸部X線および胸部CTで認められた腫瘍病変を十分含めて照射野を設定したにもかかわらず照射野辺縁に3例、照射野外に1例再発を認め、照射野の設定の難しさが示唆された。また、放射線療法には明確な doseresponse relationship が存在することが知られているが<sup>27)~29)</sup>、今回の40Gyの胸部照射では照射野内からの再発を完全に防止するに至らなかった。しかも、放射線肺臓炎のため2例が死亡し、照射後の骨髄抑制も有意に強く認められたことから、強力な化学療法に胸部照射を併用する場合、至適線量の設定にも十分な配慮が必要と思われた。また、今回の対象症例には70才以上の高齢者やPS不良の症例も含まれており、胸部照射併用症例の選択基準にも留意が必要であろうと思われた。

同様の無作為化比較試験が現在までに7つ報告されている<sup>30)~36)</sup>。CR率はPerezら<sup>30)</sup>、Perryら<sup>31)</sup>、Lichterら<sup>32)</sup>の化学療法との同時照射が行われた3報告において、生存期間中央値は、Perezら<sup>30)</sup>、Lichterら<sup>32)</sup>、および sandwich technique 併用が行われたFoxら<sup>33)</sup>の3報告においてCT + RT群が優れている。一方、sandwich technique による併用が行われた Dombernowskiら<sup>34)</sup>の報告では生存期間中央値はCT群の方が優れており、2年生存率についても Dombernowskiら<sup>34)</sup>、Harperら (sandwich technique による併用)<sup>35)</sup>の2報告でCT群が優れている。しかし、統計学的にCT + RT群が優れたと結論し得るのはPerezらの報告が唯一である。このように、胸部照射の意義については議論の余地を残すが、一、二の結論を導き出すことは可能のように思われる。まず、今回行った sandwich technique による併用では効果に乏しいこと、化学療法との同時照射が行われた場合にのみ効果が認められ、2年生存率が10~15%高くなる可能性があることなどである。しかし、著者の sandwich technique でさえ28例中2例、Lichterらの同時照射では37例中6例に胸部照射関連死が認められており、Perezの報告で示されているように主病巣と潜在性の遠隔転移を同時に攻撃し得る同時照射がたとえCR率、局所制御、生存期間において有用性が認められるとしても、その致死的な合併症を考慮すると、同時胸部照射の意義をいまだ疑問視せざるを得ない。

全身化傾向の強い本疾患においては化学療法が基本的治療であり、化学療法が強力になればなるほど胸部照射を併用することによる合併症が増加する可能性が高い。従って、両治療様式の full dose の投与を意図するならば胸部照射の timing について十分な配慮が必要と思われる。たとえば、十分量の導入化学療法が終了した時点において、それによく反応した症例のみを対象とし地固め療法として照射を行うとすれば副作用・合併症も軽微で、さらに高線量の照射(50~60 Gy)も可能となろう。LD症例であっても、その大多数には潜在性の遠隔転移が存在しており、このことは胸部照射のみが行わ



れた症例の大多数が胸郭外に再発するという事実を示されている。従って、LD 症例の治療は、化学療法により潜在性遠隔転移および主病巣が消失した完全寛解症例の一部にもたらされ、十分な地固め胸部照射によりその可能性が高くなることが予測される。Kies ら<sup>37)</sup>、Byhard ら<sup>38)</sup>はすでにこのような方法で非無作為化比較試験ではあるが優れた成績を得ており、今後比較試験によりその効果を確かめる必要があると思われる。このように、化学療法と胸部照射の併用に関しては、その至適線量、timing、照射野、薬剤の選択、患者選択など現時点では明確にされていない点が多く、その至適計画の確立は今後に残された大きな問題であるが、肺小細胞癌の治療においてもっとも必要なものは全身療法としての化学療法のより一層の進歩であり、それにより胸部照射の意義がさらに明確にされるものと思われる。

#### ま と め

肺小細胞癌LD症例において強力な多剤併用療法に加えて sandwich technique による胸部照射を併用することにより治療成績が向上するか否かを適正に評価する目的で56例のLD症例について無作為化比較試験を行った結果、以下の結論を得た。

1. CR率はCT群46%、CT+RT群62%で両群間に差はなく、CR症例の奏効期間も中央値でそれぞれ10.0ヶ月、11.0ヶ月で、統計

学的に有意差は認められなかった。

2. CR症例の再発パターンをみると両群とも原発巣が多く、また全症例において、胸郭内再発の頻度、胸郭内再発までの期間を比較してみても両群間に明らかな差はなく、胸部照射による局所制御の意義は認め難かった。
3. 生存期間を比較してみると中央値で、CT群14.5ヶ月、CT+RT群12.0ヶ月でむしろCT群の生存期間に長い傾向が示されたが、統計学的に有意差は認められなかった。しかし、長期生存例はCT+RT群に多く認められる傾向が示された。
4. 以上の諸点は肺小細胞癌の治療における化学療法と胸部照射の併用の意義を完全に否定するものではなく、化学療法がさらに進歩し、対象症例、照射線量、timingなどについての至適条件が設定された場合には、両治療様式の併用はおそらくは効果的な治療法と思われる。

本論文の要旨は第27回日本肺癌学会総会（昭和61年）にて発表した。

#### 謝 辞

本論文を撰筆するにあたり、御指導ならびに御校閲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斐泰亮助教授、平木俊吉講師に深謝します。

#### 文 献

1. Chahinian P: Relationship between tumor doubling time and anatomoclinical features in 50 measurable pulmonary cancers. *Chest* (1972) 61, 340-345.
2. Meyer JA: Growth rate versus prognosis in resected primary bronchogenic carcinomas. *Cancer* (1973) 31, 1468-1472.
3. Muggia FM, Krezoski SK and Hansen HH: Cell kinetic studies in patients with small cell carcinoma of the lung. *Cancer* (1974) 34, 1863-1690.
4. Broder LE, Cohen MH and Selawry OS: Treatment of bronchogenic carcinoma II. *Cancer Treat Rev* (1977) 4, 219-260.
5. Fox W and Scandling JG: Medical Research Council comparative trial of surgery and radiotherapy of primary treatment of small-celled or oat-celled carcinoma of the bronchus: Ten-year follow-up. *Lancet* (1973) 2, 63-65.

6. Morstyn G, Ihde DC, Lichter AS, Bunn PA, Carney DN, Glastein E and Minna JD: Small cell lung cancer 1973-1983: Early progress and recent obstacles. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* (1984) 10, 515-539.
7. Comis RL: Small cell carcinoma of the lung. *Cancer Treat Rev* (1982) 9, 237-258.
8. 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 Study of Lung Cancer Workshop. *Cancer Treat Rep* (1983) 67, 37-43.
9. Zelen M: Keynote address on biostatistics and data retrieval. *Cancer Chemother Rep* (1973) 4, 31-42.
10. Ihde DC: Current status of therapy for small cell carcinoma of the lung. *Cancer* (1984) 54, 2722-2728.
11. 平木俊吉, 大髯泰亮, 小沢志朗, 河原 伸, 田村 亮, 木村郁郎: 肺小細胞癌再発の病態. *肺癌* (1985) 25, 335-340.
12. Salazar OM and Creech RH: "The State of Art" toward defining the role of the radiation therapy in the management of small cell bronchogenic carcinoma. *Int J Radiat Biol, Phys* (1980) 6, 1103-1117.
13. Tucker RD, Sealy R, Wyk C, Roux PLM and Soscolne CL: A Clinical trial of cyclophosphamide (NSC-26271) and radiotherapy for oat cell carcinoma of the lung. *Cancer Chemother Rep* (1973) 4, 1-10.
14. Høst H: Cyclophosphamide (NSC-26271) as adjuvant to radiotherapy in the treatment of unresectable bronchogenic carcinoma. *Cancer Chemother Rep* (1973) 4, 161-164.
15. Petrovich Z, Mietrowski W, Ohanian M and Cox J: Clinical report on the treatment of locally advanced lung cancer. *Cancer* (1977) 40, 72-77.
16. Medical Research Council Lung Cancer Working Party: Radiation therapy alone or with chemotherapy in the treatment of small-cell carcinoma of the lung. *Br J Cancer* (1979) 40, 1-10.
17. Matthiessen W: Controlled clinical trial of radiotherapy alone, against radiotherapy plus chemotherapy in small-cell carcinoma of the lung: Comparison of radiation damage (preliminary results) *Scand J Respir Dis* (1978) 59, 209-211.
18. Byhard RW and Cox J: Is chest radiotherapy necessary in any or all patients with small cell carcinoma of the lung? Yes. *Cancer Treat Rep* (1983) 67, 209-215.
19. 木村郁郎, 大髯泰亮, 平木俊吉, 三宅賢一, 小沢志朗, 瀬戸 匠, 田村哲生, 宮井正博, 河原 伸, 沼田健之, 影山 浩, 上田暢男, 瀨本武文, 町田健一, 中田康則, 原田淳一, 渡辺洋一: 肺小細胞癌に対する多剤併用交替療法に関する検討. *肺癌* (1984) 24, 51-58.
20. 日本肺癌学会: 原発性ならびに転移性肺腫瘍の肺所見に対する化学療法および放射線療法の腫瘍効果判定基準, 臨床・病理, 肺癌取り扱い規約. 金原出版(東京, 大阪, 京都) (1982) pp 101-108.
21. Bunn PA Jr and Ihde DC: Small cell bronchogenic carcinoma: A review of therapeutic results. In Livingston ed *Lung Cancer I*, Martinus Nijhoff Publishers, The Hague/Boston/London, (1981) pp 169-208.
22. Goodman GE, Miller TP, Manning MM, Davis SD and McMahan LJ: Treatment of small cell lung cancer with VP-16, vincristine, doxorubicin (adriamycin), Cyclophosphamide (EVAC), and high-dose radiotherapy. *J Clin Oncol* (1983) 1, 483-488.
23. Murray N, Hadzic H, Shah A, Band P, Voss N, Hoek JV, Murphy K, Sparling T and Noble M: Alternating chemotherapy and thoracic radiotherapy with concurrent cisplatin for limited stage small cell carcinoma of the lung. *Proc Am Soc Clin Oncol* (1984) 3, 314.
24. Shank B, Scher H, Hilaris BS, Pinski C, Martin M and Wittes RE: Increased survival with high-dose multifield radiotherapy and intensive chemotherapy in limited small cell carcinoma of the lung. *Cancer*

- (1985) 56, 2771-2778.
25. Cohen MH: Is thoracic radiation necessary for patients with limited-stage small cell lung cancer? No. *Cancer Treat Rep* (1983) 67, 217-221.
  26. Mira JG and Livingston RB: Evaluation and radiotherapy implications of chest relapse patterns in small cell lung carcinoma treated with radiotherapy-chemotherapy: Study of 34 cases and review of the literature. *Cancer* (1980) 46, 2557-2565.
  27. Choi CH and Carey RW: Small cell anaplastic carcinoma of the lung. Reappraisal of current management. *Cancer* (1976) 37, 2651-2657.
  28. White JE, Chen T, McCracken J, Kennedy P, Seydel HG, Hartman G, Mira J, Khan M, Durrence FD and Skinner O: The influence of radiation therapy quality control on survival, response and sites of relapse in oat cell carcinoma of the lung: Preliminary Report of a Southwest Oncology Group Study. *Cancer* (1982) 50, 1084-1090.
  29. Catane R, Lichiter A, Lee YJ, Brereton HD, Schwade JG and Glatstein: Small cell lung cancer: Analysis of treatment factors contributing to prolonged survival. *Cancer* (1981) 48, 1936-1943.
  30. Perez CA, Einhorn L, Oldham RK, Greco FA, Cohen HJ, Silberman H, Krauss S, Hornbach N, Comas F, Omura G, Salter M, Keller JW, McLaren J, Kellermeyer R, Storaasli J, Birch R and Dandy M: Randomized trial of radiotherapy to thorax in limited small-cell carcinoma of the lung treated with multiagent chemotherapy and elective brain irradiation: A preliminary report. *J Clin Oncol* (1984) 2, 1200-1208.
  31. Perry MC, Eaton WL, Ware J, Zimmer B, Comis R, Chahinian AP, Skarin A, Carey R and Hirsh V: Chemotherapy (CT) with or without radiation therapy (RT) in limited small cell cancer of the lung (SCCL). *Proc Am Soc Clin Oncol* (1984) 3, 230.
  32. Lichiter AS, Bunn PA, Ihde DC, Cohen MH, Makuch RW, Carney DN, Johnston-Early A, Minna JD and Gratstein AE: The role of radiation therapy in the treatment of small cell lung cancer. *Cancer* (1985) 55, 2163-2175.
  33. Fox RM, Tattersail MHN and Woods RL: Radiation therapy as an adjuvant in small cell lung cancer treated by combination chemotherapy: A randomized study. *Proc Am Soc Clin Oncol* (1981) 22, 502.
  34. Dombernowski P, Hansen HH and Hansen M: Treatment of small cell anaplastic bronchogenic carcinoma: Results from 2 randomized trials II World Conference on lung Cancer, Copenhagen, Amsterdam: *Excerpta Medica* 149, (1980).
  35. Harper PG, Souhami RL, Spiro SG, Geddes DM and Tobias JS: Chemotherapy with or without radiotherapy in small cell lung cancer (SCCL). *Proc Am Soc Clin Oncol* (1983) 24, 151.
  36. Stevens E, Einhorn L and Rohn R: Treatment of limited small cell lung cancer. *Proc Am Soc Clin Oncol* (1979) 20, 435.
  37. Kies MS, Mira J, Cohen T and Livingston RB: Value of chest radiation (RT) in limited small cell lung cancer after chemotherapy (CT)-induced complete disease remission. *Proc Am Soc Clin Oncol* (1982) 1, 141.
  38. Byhard RW, Cox JD, Holoye PY and Libnoch LA: The role of consolidation irradiation in combined modality therapy of small cell carcinoma of the lung. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* (1982) 8, 1271-1276.

**Studies on multidisciplinary treatment of  
small cell lung cancer**

**Part I. A randomized trial comparing chemotherapy alone  
with chemotherapy plus chest irradiation**

**Shin KAWAHARA**

**Second Department of Internal Medicine**

**Okayama University Medical School**

**(Director: Professor I. Kimura)**

In order to assess the effectiveness of chest irradiation in addition to intensive chemotherapy in the treatment of limited stage small cell lung cancer, 56 patients were randomized to receive either chemotherapy alone or chemotherapy plus chest irradiation, between April 1981 and September 1986. The chemotherapy regimen consisted of a four-drug combination of cyclophosphamide, vincristine, methotrexate and procarbazine, and a three-drug combination of VP-16, adriamycin and nimustine, given alternately every 8 weeks. One group of 28 patients received chemotherapy alone, and another group of 28 patients received chest irradiation of 40Gy, in 20 fractions over 4 weeks, between cycles 1 and 2 of the chemotherapy. Complete response rate were similar in the two groups; 46% for those receiving chemotherapy alone, and 62% for those receiving chemotherapy plus chest irradiation. There was no significant difference in the median survival time (14.5 months for chemotherapy alone versus 12.0 months for chemotherapy plus chest irradiation). The combined modality treatment was more toxic than chemotherapy alone; two patients receiving such treatment died of radiation pneumonitis. However, as far as the 3-year survival rate, there was a trend favoring patients receiving the combined modality treatment (11% versus 19%). Although additional studies are required to determine the optimal dose and schedule, timing, and selection of patients as for chest irradiation, the major need for the treatment of small cell lung cancer is better systemic chemotherapy. It seems likely that the role of chest irradiation will become more important as improved chemotherapy is developed.