

肺小細胞癌の化学療法に関する研究

—— 肺小細胞癌に対する CAV-PVP hybrid 療法と CAV-PVP sequential 療法の無作為化比較試験 ——

岡山大学医学部第二内科学教室 (指導: 木村郁郎教授)

亀 井 治 人

(平成6年1月28日受稿)

Key words : 肺小細胞癌, CAV-PVP hybrid 療法, CAV-PVP sequential 療法,
無作為化比較試験, dose-intensity

緒 言

肺小細胞癌は増殖速度が速く、しかも早期より広範な転移をきたすため、放射線療法、手術療法などの局所療法の適応となる症例はきわめて少なく、化学療法が治療の中心的役割を担うと考えられている。強力な多剤併用療法あるいは化学療法と放射線療法の併用により、肺小細胞癌の治療成績は次第に改善され、30~50%の著効(CR)例を含む90%以上の奏効率が得られ、生存期間中央値(MST)も limited disease (LD) で12~16ヶ月、extensive disease (ED) で7~12ヶ月と延命効果が認められている。しかしながら、依然としてCR例の多くは再発を免れ得ず、治癒と考えられる無再発長期生存例はLD例の15~20%、ED例では例外的という厳しい現実に直面している^{1),2)}。この主たる原因としては、腫瘍細胞における薬剤耐性の発現が想定されており、現状打破とさらなる治療成績の飛躍を意図して、Goldie-Coldmanにより提唱された非交叉耐性交替療法³⁾、NortonとSimonによる短期大量投与方法⁴⁾、あるいはHryniukにより提唱されたdose-intensity (DI)の理念⁵⁾などを理論的根拠として、耐性克服に向けて種々の試みが行われている。

著者らは交替療法の理念をさらに一歩進め、それぞれが肺小細胞癌に対し有効であり、互いに非交叉耐性と考えられる cyclophosphamide

(CPA), adriamycin (ADM), vincristine (VCR)併用療法(CAV)と、cisplatin(CDDP), etoposide (VP-16)併用療法(PVP)を同一治療サイクルの中に組み込み、短期間に繰り返し投与することにより、DIの増強とそれに伴う治療効果の改善を意図したCAV-PVP hybrid療法(hybrid療法)を考案し、臨床第II相試験の結果を既に報告している^{6),7)}。

今回、この hybrid 療法の有用性を確認する目的で、CAV と PVP とを sequential に投与するCAV-PVP sequential 療法(sequential療法)との比較試験を行った。

対象と方法

本試験の適格症例は以下の条件を満たすものと規定した。すなわち、1) 組織診あるいは細胞診により確定診断された肺小細胞癌であること、2) 計測可能あるいは評価可能病変を有すること、3) 年齢が75歳以下であること、4) performance status (PS) が0~3であること、5) 初回治療例であること、6) 十分な臓器機能を保持していること(白血球数>4,000/cmm, 血小板数>100,000/cmm, 総ビリルビン<1.5 mg/dl, GOT/GPT: 正常値の2倍以内, クレアチンクリアランス>60ml/min), 7) 活動性の重複癌を有しないこと、などである。臨床病期の決定および治療効果の判定は、CTを含む胸

部X線検査, 気管支内視鏡検査, 骨シンチグラム, 骨髄生検, 頭部, 腹部のCT検査などにより行い, 病変が原発巣と同側の肺門・縦隔, 対側縦隔および同側鎖骨上窩リンパ節までに限局している症例をLD, LDの範囲を越えて進展しているか細胞診により確認された癌性胸水貯留例をEDと判定した。

適格症例は, まずLDとEDに層別し, さらにそれぞれを年齢65歳以下, かつPS 0~1のgood risk症例, 年齢66歳以上, またはPS 2~3のpoor risk症例の2群に層別化し, 封筒法によりhybrid療法群とsequential療法群に無作為に割り付けた。

薬剤の標準投与量およびスケジュールを表1に示す。hybrid療法では, CAV (CPA 700mg/m², ADM 30mg/m², およびVCR 1.4mg/m²)をいずれもday 1に, PVP (CDDP 60mg/m², およびVP-16 100mg/m²)をday 8, day 9 (VP-16のみ)に投与し, これを4週間ごとに6コース施行した。sequential療法では, CAVをday 1とday 8に投与するスケジュールで4週間ごとに3コース施行した後, PVPをday 1, day 2 (VP-16のみ)とday 8, day 9 (VP-16のみ)に投与するスケジュールで4週間ごとにさらに3コース行った。また, sequential療法では, CAVが無効と判定した症例は, その時点でPVPに変更した。

投与薬剤のdose modificationのスケジュールを表2に示す。初回投与量は, good riskに層別された症例はdose level 0の標準投与量から, poor risk症例はdose level -1から投与を開始し, 2コース目以後は前治療コースの血

球減少に従い, 白血球数最低値が1,000~2,000/cmm, 血小板数最低値が50,000~100,000/cmmとなるようdose levelを調節した。白血球数4,000/cmm, 血小板数100,000/cmm以上に回復した時点で次コースの治療を開始したが, 前治療より4週間経過した時点で白血球数3,500~4,000/cmm, または血小板数75,000~100,000/cmmの場合は1ランク下のdose levelに減量して治療を行い, それ以下の場合は血球数の回復するまで治療を延期した。また, 両治療ともLD症例には, 化学療法による最大効果確認後に, 原発巣, 同側肺門・縦隔, および対側縦隔リンパ節を含む照射野に, 1日1回2Gy, 週5回の割合で, 総線量50Gyの胸部照射を行ない, さらにCR例には同様のスケジュールで30Gyの予防的脳照射(PCI)を追加した。

治療効果, 副作用の判定は, 日本肺癌学会治療効果判定基準, 副作用記載様式⁹⁾に従い, 新病変の出現がなく, 確認できる全ての病変の消失が4週間以上継続した場合をCR, 病変の50%以上の縮小が4週間上継続した場合を有効(PR)と判定したが, CRの判定は, 原則としてCTなどの画像診断法のみならず, 気管支内視鏡検査により, 組織学的に腫瘍細胞の消失を確認することとした。生存期間の解析はKaplan-Meier法により行い, 生存率の差の検定はgeneralized Wilcoxon test, その他の検定はchi-square testあるいはunpaired t-testにより行った。

表1 標準投与スケジュール

Drug	Dose (mg/m ²)	Given on ;	
		Hybrid	Sequential
CAV : Cyclophosphamide	700	Day 1	Day 1, 8
Adriamycin	30	Day 1	Day 1, 8
Vincristine	1.4	Day 1	Day 1, 8
PVP : Cisplatin	60	Day 8	Day 1, 8
Etoposide	100	Day 8, 9	Day 1, 2 & 8, 9

Cycles were repeated at 4 week intervals up to 6 cycles.

表2 Dose modification のスケジュール

Drug	Level			
	- 2	- 1	0	+ 1
Cyclophosphamide	500 mg/m ²	600 mg/m ²	700 mg/m ²	800 mg/m ²
Adriamycin	20 mg/m ²	25 mg/m ²	30 mg/m ²	30 mg/m ²
Vincristine	1.4 mg/m ²	1.4 mg/m ²	1.4 mg/m ²	1.4 mg/m ²
Cisplatin	40 mg/m ²	50 mg/m ²	60 mg/m ²	60 mg/m ²
Etoposide	70 mg/m ²	80 mg/m ²	100 mg/m ²	110 mg/m ²

結 果

1987年10月から1992年10月までに143例が登録された。背景因子を表3に示す。hybrid 療法群には74例が割り付けられたが、治療の継続拒否により1コースのみで治療中止となった2例、治療奏効後に外科的切除の行われた2例、使用薬剤の変更（VCRをvindesineに変更）がなされた1例、初回治療で効果を認めたが効果不十分として以後治療法の変更がなされた1例の計6例が脱落例となり、割り付け後に急性心筋梗塞により治療開始前に死亡した1例と、stagingの不備によりLD例として登録され治療開始前に脳転移が判明したED例の1例が不適格と判定されたため、完全例は66例であった。一方、sequential 療法群では、割り付けられた69例のうち、治療の継続拒否により1コースのみで治療中止となった3例、1コース後に外科的切除の行われた1例の計4例が脱落例となり、割り付け後にPVP療法による前治療歴の判明した1例、非小細胞肺癌であることが判明した1例がそれぞれ不適格例と判定され、完全例は63例であった。背景因子の比較では、年齢、性別、病変の広がり、PSについて両群の間に有意な偏りは認められなかった。

治療別の奏効率を表4に示す。hybrid 療法では、LD 32例中19例（59%）、ED 34例中7例（21%）にCRが得られ、全奏効率はそれぞれ97%と94%、全66例ではCR率が39%、全奏効率は95%であった。一方、sequential 療法では、LD 31例中14例（45%）、ED 32例中5例（16%）にCRが得られ、全奏効率はそれぞれ100%と78%、全63例ではCR率が30%、全奏効率は89%

表3 対象症例の背景因子

	Hybrid	Sequential
No. of patients		
entered	74	69
drop out	6	4
ineligible	2	2
fully evaluated	66	63
Median age (range)	64(39-74)	64(29-75)
Sex		
Male	56	55
Female	10	8
Disease extent		
Limited disease (LD)	32	31
Extensive disease (ED)	34	32
Performance status		
0-1	53	53
2-3	13	10

表4 治療別奏効率

Hybrid 療法			
	No. of patients	No. (%) of	
		CR	CR+PR
LD	32	19(59)	31(97)
ED	34	7(21)	32(94)
ALL	66	26(39)	63(95)
Sequential 療法			
	No. of patients	No. (%) of	
		CR	CR+PR
LD	31	14(45)	31(100)
ED	32	5(16)	25(78)
ALL	63	19(30)	56(89)

であり、CR 率、全奏効率のいずれにも hybrid 療法にやや良好な成績が示されたが、両治療法の間には統計学的有意差は認められなかった。

各治療群の生存曲線を病変の広がり別に図 1, 2 に示す。観察期間は 7 ヶ月～67 ヶ月、その中

中央値は 38 ヶ月であった。LD 例の MST は、hybrid 療法群 17.9 ヶ月、sequential 療法群 20.9 ヶ月、3 年生存率は、hybrid 療法群 21.9%、sequential 療法群 18.0% であり、3 年生存率は hybrid 療法群でやや良好な成績であったが、MST、3 年

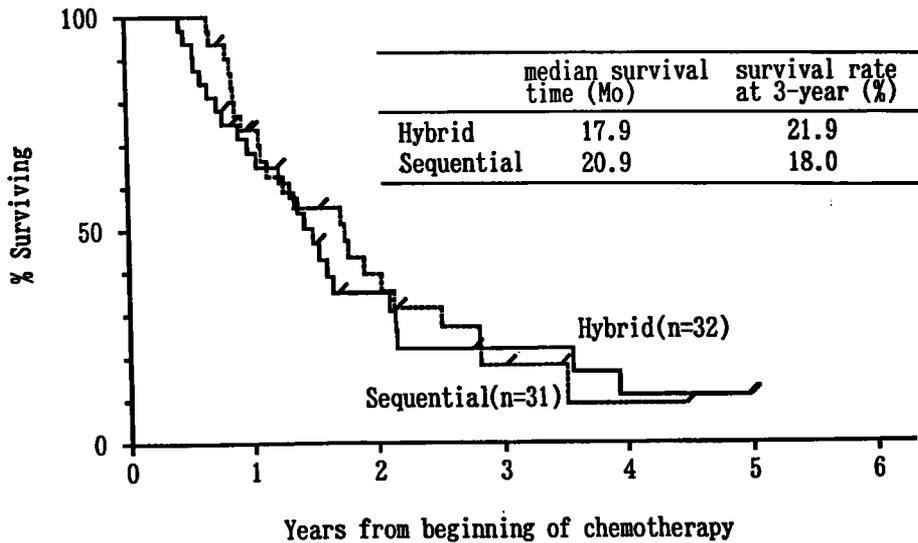


図 1 LD 症例における生存曲線

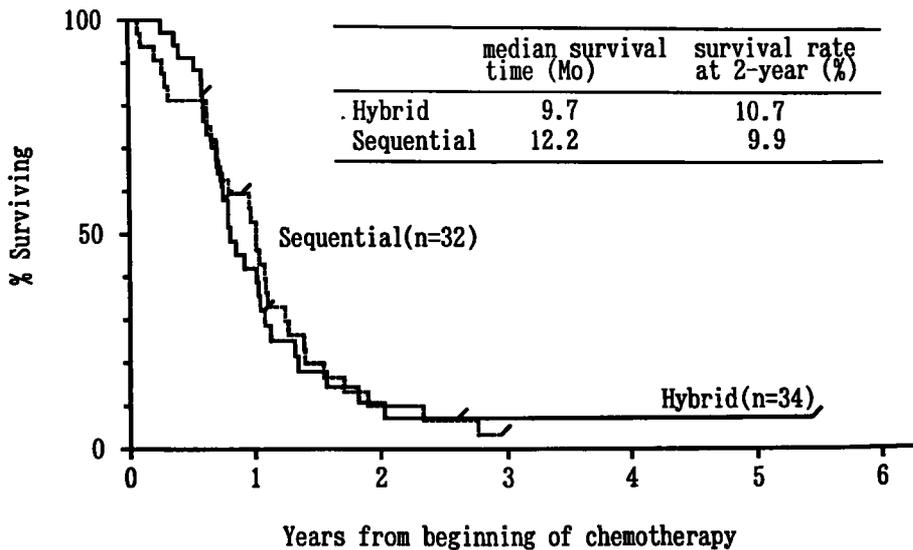


図 2 ED 症例における生存曲線

生存率のいずれも両治療の間に計学的有意差は認められなかった。ED 例の MST は、hybrid 療法群9.7ヵ月、sequential 療法群12.2ヵ月、2年生存率は、hybrid 療法群10.7%、sequential 療法群9.9%であり、やはり両治療の間に統計学的有意差は認められなかった。

化学療法による副作用を表5に示す。両治療法とも、主たる副作用は血液毒性であり、grade 4の白血球減少を hybrid 療法群の41%、sequential 療法群の44%に認めた。38℃以上の発熱エピソードはそれぞれ26%、35%の症例に経験され、hybrid 療法群では ED 例の1例に肺感染症の合併による治療関連死が認められた。貧血、血小板減少は比較的軽度であり、血小板輸血などを必要とする症例はほとんど認められなかった。悪心、嘔吐などの上部消化器症状も高率であったが、一般的な制吐療法により十分制御可能であった。肝臓、腎臓などの主要臓器の機能障害や末梢神経障害にも重篤なものは認められなかった。

LD 例に施行された胸部照射による副作用を表6に示す。治療を必要とした放射線食道炎は

hybrid 療法群の22%、sequential 療法群の19%に認められたが、いずれも可逆性であり、食道狭窄などの後遺症を残した症例はなかった。放射線肺臓炎は、軽微なものを含めて、hybrid 療法群の31%、sequential 療法群の29%に認められた。ステロイド剤の投与などの治療を必要とした症例は hybrid 療法群で2例、sequential 療法群で1例にとどまったが、hybrid 療法群の1例が放射線肺臓炎による急性呼吸不全で死亡した。

両治療法における各投与薬剤の計画された DI (Intended dose-intensity : IDI) に対する実際

表5 副作用発現頻度

	No. (%) of patients	
	Hybrid	Sequential
No. of patients evaluated	66	63
Hemoglobin :		
Grade 1-2	28(42)	34(54)
Grade 3	24(44)	24(38)
Grade 4	5(8)	2(3)
Leukopenia :		
Grade 1-2	4(6)	6(10)
Grade 3	33(50)	27(43)
Grade 4	27(41)	28(44)
Thrombocytopenia :		
Grade 1-2	14(21)	26(41)
Grade 3	12(18)	9(14)
Grade 4	4(6)	5(8)
Upper GI toxicity :		
Grade 1-2	52(79)	49(78)
Grade 3	9(14)	9(14)
Alopecia	65(98)	58(92)
Peripheral neuropathy	21(32)	29(46)
Fever episode		
(>38℃ for more than 2 days)	17(26)	22(35)
Renal dysfunction	9(14)	5(8)
Hepatic dysfunction	10(15)	14(22)

表6 放射線療法による副作用発現頻度

	No. (%) of patients	
	Hybrid	Sequential
No. of patients evaluated	32	31
Radiation esophagitis	7(22)	6(19)
Radiation pneumonitis		
moderate*	10(31)	9(29)
severe**	2(6)	1(3)
fatal	1(3)	0

* radiographic changes with symptomatic deterioration
** pneumonitis which required therapy with glucocorticoid

表7 Intended DI に対する Actual DI の比率

Hybrid 療法	Course					
	#1	#2	#3	#4	#5	#6
	(66)*	(66)	(64)	(54)	(37)	(20)
	%					
CPA	100	93	89	85	80	82
ADM	100	93	90	85	79	82
VCR	100	93	89	83	78	83
CDDP	100	92	89	82	78	80
VP-16	100	92	89	85	79	81
Sequential 療法	Course					
	#1	#2	#3	#4	#5	#6
	(63)*	(59)	(57)	(60)	(46)	(28)
	%					
CPA	100	101	92			
ADM	100	100	89			
VCR	100	97	86			
CDDP				88	79	77
VP-16				88	78	78

()* : No. of patients evaluate

に行われた治療の DI (Actual dose-intensity : ADI) の比率を表 7 に示す。hybrid 療法は最低 2 コース, 最大 6 コース, 平均 4.7 コースの治療が行われているが, 治療回数を重ねることにより各薬剤の ADI は次第に低下し, 最終的に投与された各薬剤の ADI の平均は IDI の 88% であった。一方, sequential 療法では, CAV は平均 2.8 コース, PVP は平均 2.2 コースが行われている。やはり治療回数が進むにつれて ADI の低下傾向が認められ, 特に PVP は CAV 終了後に投与が開始されることもあり, 初回投与時より ADI はやや低値となっていた。しかしながら, sequential 療法全体として最終的に投与された薬剤の ADI の平均は IDI の 90% であり, hybrid 療法との間に差は認められなかった。

考 察

強力な化学療法の導入により肺小細胞癌の治療成績は次第に改善され, 1981年に開催された International Association for the Study of Lung Cancer (IASLC) 主催の肺小細胞癌に関するシンポジウムにおいて“State of the Art”が呈示された (表 8)⁹⁾。これはその当時の肺小細胞癌治療成績の到達点を示したものであるが, その後 10 年以上経過した今日においても, それを大きく凌駕した治療成績は報告されておらず, 肺小細胞癌の治療の進歩は近年停滞していると言わざるを得ない。この主たる原因として薬剤耐性の発現が想定されており¹⁰⁾, 耐性発現の回避あるいは打破を目的として種々の試みが行われている。

Goldie-Coldman らは, 薬剤耐性細胞の出現を阻止するためには, それぞれの治療法が単独で有効で, しかも互いに交叉耐性のない 2 種類の

治療法を, 短期間に交替投与することが最も有効であるという数理仮説を提唱し⁹⁾, 1980年代には, 肺小細胞癌においてもこの仮説を理論的根拠として種々の多剤併用交替化学療法が検討された^{9), 11)}。なかでも CAV-PVP 交替療法はその代表的 regimen として, 肺小細胞癌に対して高い有効性が期待され, National Cancer Institute (NCI)-Canada^{12), 13)}, Japan Clinical Oncology Group (JCOG)¹⁴⁾, Southeastern Cancer Study Group (SECSG)¹⁵⁾により大規模な比較試験が実施された。NCI-Canada の報告では, ED 例を対象として行った CAV-PVP 交替療法と CAV との比較試験において, 交替療法が奏効率, 奏効期間, 生存期間のいずれにおいても有意に優れていることが示されたが¹²⁾, LD 例を対象とした CAV-PVP 交替療法と, CAV と PVP の sequential な投与方法との比較では差は認められなかった¹³⁾。また, 本邦の JCOG は, LD 例と ED 例の両者を対象に CAV, PVP, CAV-PVP 交替療法の 3 種類の治療法の比較試験を行い, 奏効率は, 交替療法と PVP が CAV よりも有意に高率であり, 生存期間は交替療法が CAV, PVP のいずれよりも優れていると報告した¹⁴⁾。一方, SECSG は ED 例を対象に JCOG と全く同じプロトコールで比較試験を行い, 奏効率, 生存期間の何れにも全く差を認めなかったと報告している¹⁵⁾。結局, これらの比較試験では, 交替療法による治療成績の改善は当初期待されたほど顕著なものではなく, Goldie-Coldman の仮説を立証することは出来なかった。この原因は CAV は PVP 耐性例に対してはほとんど無効であり, CAV と PVP が真の非交叉耐性でないためと考えられる。Goldie-Coldman の仮説を現実のものとするためには, 非交叉耐性でかつ有効性の高い薬剤, 治療法の開発が必須と思われる。

Norton と Simon は, CR 導入後に行われる治療の intensity が, わずかに残存する腫瘍の消退に相関することから, CR 例に対しては, 薬剤の長期少量投与より短期大量投与が再発減少に有用であるという理念を提唱した⁴⁾。肺小細胞癌においても, SECSG の Einhorn らは¹⁶⁾, CAV に奏効した LD 例を対象として, PVP による

表 8 肺小細胞癌治療における “State of the Art”

	LD	ED	Total
CR+PR (%)	80	75	75
CR (%)	50	25	35
Median Survival (mo)	14	7	12
3-Year Survival (%)	15-20	0	5-10

地固め療法を行い、奏効期間、生存期間のいずれも有意に延長したと報告したが、自家骨髄移植を併用した超大量化学療法による地固め療法の試み^{17),18)}では、奏効率の改善は得られるものの毒性も大きく、生存期間の延長には結びついていない。

今回検討した hybrid 療法は、現時点で最も非交叉耐性に近いと考えられる CAV と PVP を用いて、Goldie-Coldman らの交替療法の理念をさらに一歩進め、CAV を day 1 に PVP を day 8 に投与して、短期間に繰り返すことにより、DI の向上を試みた。また、sequential 療法は、CAV または PVP のいずれかを day 1 と day 8 に投与して、hybrid 療法と同等の DI を維持するとともに、CAV 3 コース後に PVP 3 コースを投与することにより、Norton と Simon により提唱され、Einhorn らにより有効性が示された地固め療法の効果を期待したものである。有効性の検討では、CR 率、全奏効率のいずれにおいても、hybrid 療法がやや良好であったが、統計学的有意差は認められなかった。生存期間の検討でも、両治療法の間には、統計学的有意差は認められず、両治療法は肺小細胞癌に対して、ほぼ同程度の有効性を示すと考えられた。また今回の検討では、CR の判定を気管支内視鏡検査を含めて厳密に規定したため、CR 率はやや低値にとどまったが、全奏効率および MST、3 年生存率は、“State of the Art”を十分に満足するものであり、両治療法とも肺小細胞癌に対して有効な治療法であると考えられた。

Hryniuk は化学療法の効果は薬剤の総投与量、治療期間に依存するのではなく、治療強度、すなわち単位時間あたりの薬剤投与量に依存するという DI の概念を提唱し⁵⁾、肺小細胞癌においても、DI を高める化学療法として超大量化学療法^{19),20)}や、weekly chemotherapy²¹⁾が検討され、治療成績の改善が期待されているが、現時点では結論を得るに至っていない^{22),23)}。

今回我々の考案した治療法は、いずれも高い DI を指向して計画されたが、各治療コース毎の実投与量および投与間隔より求めた ADI の IDI に対する比率の検討により、両者とも十分に高い DI を実際に保持できることが示された。し

かし、いずれの治療法においても投与回数を重ねるにつれて、遷延する白血球数減少のため、軽度ながら ADI が低下する傾向が認められた。最近、ヒト顆粒球刺激因子 (hG-CSF) の併用により、化学療法後の白血球数減少期間が有意に短縮され、DI の増強が可能であることが示され、さらに、ADI の増強が生存期間の延長に結びついたとする結果も報告されており²⁴⁾、今後検討する価値があると思われる。

両治療法の副作用発現頻度には有意の差は認められなかった。主たる副作用は、いずれの治療法においても血液毒性で、白血球減少が dose limiting toxicity となった。感染症の合併によると思われる発熱のエピソードは hybrid 療法群の 26%、sequential 療法群の 36% に経験され、hybrid 療法群では ED 例の 1 例に肺感染症の合併による治療関連死が認められたが、その他消化器毒性、主要臓器における副作用はすべて軽度であり、副作用のため脱落した症例はなく、両治療法とも十分に認容可能な治療法と考えられた。

また、今回の検討では、LD 症例には化学療法終了後に sequential に 50Gy の胸部照射を併用したが、胸部照射による毒性は、1 例に放射線肺臓炎による治療関連死を認めたものの、他の症例では十分認容可能であり、今回のスケジュールはきわめて安全性の高い治療法と考えられた。化学療法と胸部照射の併用のタイミングとしては、化学療法と胸部照射の同時併用が最も有効性が高いと考えられていたが、毒性も大きく、治療関連死が多いことが報告されており²⁵⁾、著者らは安全性を考慮して、sequential な併用を行った。しかしながら、最近 PVP 療法と多分割胸部照射の同時併用により、毒性が少なく、きわめて奏効率の高い成績が相次いで報告されており^{26)–28)}、今後検討すべき治療法と考えられた。

結 論

肺小細胞癌未治療例に対して、CAV-PVP hybrid 療法と CAV-PVP sequential 療法の無作為化比較試験を行い以下の結論を得た。有効

率の検討では全奏効率, CR率, また LD 例における 3 年生存率においては, 何れも hybrid 療法にやや良好な結果であったが, 統計学的には両治療法に間に差は認められなかった. 両治療法はいずれも State of the Art を十分に満足し, また毒性も軽度で認容性の高い治療法であり, 肺小細胞癌に対して試みる価値のある治療法と考えられた.

本論文の要旨は, 第31回日本癌治療学会総会(平成5年, 大阪)にて発表した.

本論文を撰筆するにあたり, 御指導並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. また終始懇親なる御指導を賜った大熨泰亮助教授に深謝いたします.

文 献

- 1) 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.
- 2) 新田 隆, 福岡正博 : 癌治療の進歩, 小川一誠編, 篠原出版, 東京 (1993) pp 173—184.
- 3) Goldie JH, Coldman AJ and Gudauskas GA : Rationale for the use of alternating non-cross-resistant chemotherapy. *Cancer Treat Rep* (1982) **66**, 439—449.
- 4) Norton L and Simon R : Tumor size, sensitivity to therapy, and design of treatment schedules. *Cancer* (1977) **61**, 1307—1317.
- 5) Hryniuk W and Bush H : The importance of dose intensity in chemotherapy of metastatic breast cancer. *J Clin Oncol* (1984) **2**, 1281—1288.
- 6) 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, 木村郁郎 : 肺小細胞癌に対する CAV-PVP Hybrid 療法の第II相試験. *癌と化学療法* (1989) **16**, 2251—2255.
- 7) Ohnoshi T, Hiraki S, Ueoka H, Kiura K, Kamei H, Horiguchi T, Kodani T, Maeda T, Tabata M, Shibayama T, Segawa Y, Miyatake K, Takigawa N and Kimura I : Pilot study of cyclophosphamide-doxorubicin-vincristine-cisplatin-etoposide hybrid chemotherapy in small cell lung cancer. *Cancer* (1993) **72**, 1597—1601.
- 8) 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 : 肺癌取扱い規約, 日本肺癌学会編, 金原出版, 東京 (1987) pp 119—132.
- 9) Aisner J, Alberto P, Bitran J, Comis R, Daniels J, Hansen H, Ikegami H and Symth 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.
- 10) Goldie JH and Coldman AJ : Genetic origin of drug resistance in neoplasms. *Cancer Res* (1984) **44**, 3643—3653.
- 11) Elliot JA, Osterlind K and Hansen HH : Cyclic alternating non-cross-resistant chemotherapy in the management of small cell anaplastic carcinoma of the lung. *Cancer Treat Rev* (1984) **11**, 103—113.
- 12) Evans WK, Feld R, Murray N, Willian A, Coy P, Osoba D, Shepherd FA, Crark PA, MacDonald A, Wilson K, Shelley W and Pater J : Superiority of alternating non-cross resistant chemotherapy in extensive small cell lung cancer. A multicenter, randomized trial by the Natinal Cancer Institute of Canada. *Ann Intern Med* (1987) **107**, 451—458.
- 13) Feld R, Evans WK, Coy P, Hodson I, MacDonald AS, Osoba A, Payne D, Shelly W and Pater JL : Canadian multicenter randomized trial comparing sequential and alternating admisintration of two non-cross-resistant chemothermopy combination in patients with limited small cell carcinoma of

- the lung. *J Clin Oncol* (1987) **5**, 1401—1409.
- 14) Fukuoka M, Furuse K, Saijo N, Nishiwaki Y, Ikegami H, Tamur T, Shinoyama M and Suemasu K : Randomized trial of cyclophosphamide, doxorubicin and vincristine versus cisplatin and etoposide versus alternation of these regimens in small-cell lung cancer. *J Natl Cancer Inst* (1991) **83**, 855—861.
 - 15) Roth BJ, Johnson DH, Einhorn LH, Schacter LP, Cherng NC, Choen HJ, Crawford J, Randolph A, Goodlow JL, Brown GO, Omura G and Greco FA : Randomized study of cyclophosphamide, doxorubicin, and vincristine versus etoposide and cisplatin versus alternation of these two regimens in extensive small-cell lung cancer : A phase III trial of the southeastern cancer study group. *J Clin Oncol* (1992) **10**, 282—291.
 - 16) Einhorn LH, Crawford J, Brich R, Omura G, Johnson DH and Greco A : Cisplatin plus etoposide consolidation in following cyclophosphamide, doxorubicin, and vincristine in limited small cell lung cancer. *J Clin Oncol* (1988) **6**, 451—456.
 - 17) Klastetsky J, Nicaise C, Longeval E and Stryckmans P : Cisplatin adriamycin and etoposide (CAV) for remission induction of small-cell bronchogenic carcinoma. Evaluation of efficacy and toxicity and autologous bone-marrow rescue. *Cancer* (1982) **50**, 652—658.
 - 18) Ihde DC, Deisseroth AB, Lichuter AS, Bunn PA, Carney DN, Cohen MH, Veach SR, Mukuch RW, Johnston-Early A, Abrams RA, Messerschmidt G, Matthews MJ and Minna JD : Late intensive combined modality therapy followed by autologous bone marrow infusion in extensive stage small cell lung cancer. *J Clin Oncol* (1986) **4**, 1443—1454.
 - 19) Johnson DH, DeLeo MJ, Hande KR, Wolff SN, Hainsworth JD and Greco A : High-dose induction chemotherapy with cyclophosphamide, etoposide, and cisplatin for extensive-stage small-cell lung cancer. *J Clin Oncol* (1987) **5**, 703—709.
 - 20) Johnson DH, Einhorn LH, Brich R, Vollmer R, Perez C, Krass S, Omura G and Greco FA : A randomized comparison of high-dose versus conventional-dose cyclophosphamide, doxorubicin and vincristine for extensive-stage small-cell lung cancer : A phase III trial of the Southeastern Cancer Study Group. *J Clin Oncol* (1987) **5**, 1731—1738.
 - 21) Murray N, Shah A, Osoba D, Page R, Karsai H, Crafton C, Gooddark K, Fairey R and Voss N : Intensive weekly chemotherapy for the treatment of extensive-stage small-cell lung cancer. *J Clin Oncol* (1991) **9**, 1632—1638.
 - 22) Ihde DC, Mulshine JL, Karmar BS, Steinberg SM, Edison M, Phelps R, Lesar M, Phares JC, Minna JD and Johnson BE : Randomized trial of high vs. standard dose etoposide (VP-16) and cisplatin in extensive stage small cell lung cancer. *Proc Am Soc Clin Oncol Annu Meet* (1991) **10**, 240.
 - 23) Miles DW, Souhami RH, Spiro SG, Rudd RM, Ash CM, Trask CW, James L and Harper PG : A randomized comparing standard 3 weekly with weekly chemotherapy in patients with small cell lung cancer. *Proc Am Soc Clin Oncol Annu Meet* (1992) **11**, 289.
 - 24) Fukuoka M, Takada M, Masuda N, Negero S, Kodama N, Uawahara M and Furuse K : Dose intensive weekly chemotherapy (CT) with or without recombinant human granulocyte colony stimulating factor (G-CSF) in extensive-stage (ES) small-cell lung cancer (SCLC). *Proc Am Soc Clin Oncol Annu Meet* (1992) **11**, 290.
 - 25) Bunn PA, Lichiter AS, Makuch RW, Choen M, Veach SR, Matthew MJ, Johnston Anderson A, Edison M, Glatstein E, Minna JD and Ihde DC : Chemotherapy alone or chemotherapy with chest

- radition therapy in limited stage small cell lung cancer. A prospective, randomized trial. *Ann Intern Med* (1987) **106**, 655—662.
- 26) Turrisi AT, Glover DJ and Masson BA : A preliminary report : concurrent twice daily radiotherapy plus platinum-etoposide chemotherapy for limited small cell lung cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* (1988) **15**, 183—187.
- 27) Turrisi AT, Wanner H, Glover DJ, Masson BA, Oken M and Bonomi P : Limited small cell lung cancer : concurrent BDI thoracic radiotherapy with platinum-etoposide : an ECOG study. *Proc Am Soc Clin Oncol Annu Meet* (1990) **9**, 230.
- 28) Jonson BE, Salem C, Nesbitt J, Gazar AF, Lesar M, Phelps R, Edison M, Linnoila RI, Phares J, Pass H, Mulshine J, Minn JD, Glatstein E and Ihde DC : Limited stage small cell lung cancer treated with concurrent BID chest radiotherapy and etoposide/cisplatin followed by chemotherapy selected by in vitro drug sensitivity testing. *Proc Am Soc Clin Oncol Annu Meet* (1991) **10**, 240.

**Chemotherapy of small cell lung cancer :
Comparative phase II study of CAV-PVP hybrid regimen
and CAV-PVP sequential regimen in patients
with small cell lung cancer (SCLC)**

Haruhito KAMEI

Second Department of Internal Medicine,

Okayama University Medical School,

Okayama 700, Japan

(Director : Prof. I. Kimura)

One hundred and forty three patients with previously untreated SCLC were randomly allocated to receive either the CAV-PVP hybrid (Hyb) regimen or CAV-PVP sequential (Seq) regimen between November 1987 and October 1992. The Hyb regimen consisted of CAV (cyclophosphamide 700mg/m², iv, day1 ; adriamycin 30mg/m², iv, day1 ; and vincristine 1.4mg/m², iv, day1) and PVP (cisplatin 60mg/m², iv, day8 ; and etoposide 100mg/m², iv, days 8 and 9), and was repeated up to 6 cycles at 4-week intervals. The Seq regimen consisted of an initial 3 cycles of CAV (cyclophosphamide 700mg/m², iv, days 1 and 8 ; adriamycin 30mg/m², iv, days 1 and 8 ; and vincristine 1.4mg/m², iv, days 1 and 8) followed by 3 cycles of PVP (cisplatin 60mg/m², iv, days 1 and 8 ; and etoposide 100mg/m², iv, days 1, 2, 8 and 9) at 4-week intervals. For patients with limited disease (LD), thoracic irradiation at a dose of 50 Gy was given after a maximal response with chemotherapy, and LD patients achieving a complete response (CR) received prophylactic cranial irradiation at a dose of 30 Gy. For the LD patients, the overall response rate was 97% for the Hyb regimen with a CR rate of 59% and 100% for the Seq regimen with a CR rate of 45%. For the patients with extensive disease (ED), the overall response rate was 94% for the Hyb regimen with a CR rate of 21% and 78% for the Seq regimen with a CR rate of 16%. The median survival time (MST) for the LD patients was 17.9 months for the Hyb group and 20.9 months for the Seq group, and the MST for the ED patients was 9.7 months for the Hyb group and 12.2 months for the Seq group. The 3-year survival rate for the LD patients was 21.9% for the Hyb group and 18.8% for the Seq group. There was a trend favoring the Hyb regimen in terms of overall response rate, CR rate, and 3-year survival rate for the LD patients as well, but there was no significant difference in survival between the two treatment groups. Hematologic toxicity was the major dose-limiting toxicity, but it was generally well-tolerated in both treatment groups. These findings indicate that both Hyb and Seq regimens are equally effective for the prolongation of life in patients with SCLC.