

肺小細胞癌に対する CAV-PVP 交替化学療法の治療成績

小泉知展¹⁾ 堀江史郎¹⁾ 細川康雄¹⁾
森田正重¹⁾ 本田孝行¹⁾ 久保恵嗣¹⁾
小林俊夫¹⁾ 関口守衛¹⁾ 神林隆幸²⁾
望月一郎³⁾

- 1) 信州大学医学部第1内科学教室
2) 長野赤十字病院呼吸器内科
3) 信州大学医療技術短期大学部

Evaluation of CAV-PVP Alternating Chemotherapy for Small-Cell Lung Cancer

Tomonobu KOIZUMI¹⁾, Shiro HORIE¹⁾, Yasuo HOSOKAWA¹⁾
Masashige MORITA¹⁾, Takayuki HONDA¹⁾, Keishi KUBO¹⁾
Toshio KOBAYASHI¹⁾, Morie SEKIGUCHI¹⁾, Takayuki KANBAYASHI²⁾
and Ichiro MOCHIZUKI³⁾

- 1) *Department of Internal Medicine, Shinshu University School of Medicine*
2) *Pulmonary Division, Nagano Red Cross Hospital*
3) *School of Allied Medical Sciences, Shinshu University*

From April 1989 to March 1991, 20 patients with small-cell lung cancer (SCLC), who had not been treated, received alternating chemotherapy. This regimen consisted of CAV (cyclophosphamide 350mg/m², day 1,2, adriamycin 35mg/m², day 1,2, and vincristine 3mg/m², day 1), alternating with PVP (cisplatin 80mg/m², day 1 and VP-16 100mg/m², day 1-3) every 3 or 4 week intervals for four treatment cycles. The extent of disease in 14 of 20 patients was limited (LD), while 6 had extensive disease (ED). The response rate was 93% with LD, including 3 patients with complete response, and 63% with ED, including a patient with complete response. The overall median survival was 51.4 weeks. The survival times were longer in patients with LD than in those with ED (median survival time 66.6 weeks vs 36.8 weeks, $p < 0.01$). CAV-PVP alternating chemotherapy may produce a high response rate, but does not improve survival time in patients with small-cell lung cancer, compared with our previous study and other current reports. *Shinshu Med. J.*, 40 : 169—173, 1992

(Received for publication December 3, 1991)

Key words: small-cell lung cancer, CAV-PVP alternating chemotherapy
肺小細胞癌, CAV-PVP 交替化学療法

I はじめに

肺小細胞癌 (small-cell lung cancer: SCLC) は、

抗癌剤に対して高い感受性を示し、化学療法による奏効率は高い。しかし、再発率が高く、また再発時期が早期であることから化学療法による延命効果は低い¹⁾。

この原因は、主として癌細胞の薬剤に対する耐性の発現によるものと考えられている²³⁾。そこで、薬剤耐性の発現を抑制する目的で、互いに交叉耐性のない2つの治療法を交替して施行し、耐性クローンの増殖を防ぎ治癒に持ち込もうとする非交叉耐性交替化学療法が試みられている⁴⁾⁻⁹⁾。最近 SCLC に対して PVP 療法 (cisplatin, VP-16) が初期治療として確立されるに従い¹⁰⁾、この PVP 療法と今まで標準的に用いられてきた CAV 療法¹¹⁾¹²⁾(cyclophosphamide(CPA), adriamycin (ADM), vincristine (VCR)) との組合せによる交替化学療法の効果が期待されている。1990年、われわれは当教室における SCLC に対する CPA, ACNU, VCR 療法および PVP 療法の治療成績を報告したが¹³⁾、その後 CAV-PVP 療法の非交叉耐性交替化学療法を試み、その治療成績を検討したので報告する。

II 対象と方法

A 対象

平成1年4月から平成3年3月までの2年間に、信州大学第1内科および長野赤十字病院で入院加療を受けた24例のうち、評価可能症例20例を対象とした。対象症例は、全例組織学的に SCLC と診断が確定された未治療例で、performance status (PS) と年齢については制限を設けなかった。病期分類は、胸部X線写真、肺門断層写真、気管支鏡検査、頭部、胸部および腹部CT、骨シンチスキャン、腹部超音波検査、骨髓穿刺

Table 1 Patients and disease characteristics

| | |
|----------------------|---------|
| No. of patients | 20 |
| Sex (male/female) | 16/4 |
| Age (years) | |
| mean | 61.6 |
| range | (43-79) |
| Extent of disease | |
| Limited | 14 |
| Extensive | 6 |
| Extrathoracic organs | |
| brain | 1 |
| bone | 5 |
| liver | 1 |
| Performance status | |
| 0-1 | 16 |
| 2 | 3 |
| 3 | 1 |

Table 2 CAV-PVP alternating chemotherapy

| | | |
|-------------------------------|-----------------------|-------------|
| Arm A; CAV | | |
| CPA | 350 mg/m ² | day 1, 2 |
| ADM | 35 mg/m ² | day 1, 2 |
| VCR | 3 mg/m ² | day 1 |
| Arm B; PVP | | |
| Cisplatin | 80 mg/m ² | day 1 |
| VP-16 | 100 mg/m ² | day 1, 2, 3 |
| Protocol | | |
| Arm A - Arm B - Arm A - Arm B | | |

等にて病巣範囲を検索し、一側胸郭と領域リンパ節に限局した limited disease (LD) と、それ以上に広がった病巣を有する extensive disease (ED) に分類した。対象症例の概要を Table 1 に示した。対象から除外した評価不能の4例は、高度腎機能障害を有していたため他治療を施行した2例、手術療法を併用した1例、および他の悪性腫瘍(胃癌)を合併していた1例である。

B 治療方法

今回施行した交替化学療法の治療プロトコルを Table 2 に示す。CAV 療法(A)と PVP 療法(B)による交替化学療法を、3~4週ごとにA→B→A→Bの順に計4クール施行した。その後 LD 症例14例中11例に対しては、胸郭内に40~50Gyの放射線療法を追加した。放射線療法未施行の3例は、高齢であったためと、患者本人の追加治療拒否症例である。なお ED 症例中1例に、脳転移巣への放射線療法を同時併用した。PS、治療の効果判定および副作用は、日本肺癌学会の取扱い規約¹⁴⁾に基づいて行った。効果判定は、化学療法4クール終了後施行し、complete response (CR) は、画像および気管支鏡検査上、腫瘍所見の完全消失を示す例とした。Partial response (PR) は、腫瘍径の積が50%以上の縮小を認めた症例とし、奏効率はCR+PR 例の占める比率とした。生存期間は、治療開始日より計算し、Kaplan-Meier 法に基づき算出し、その有意差検定は generalized Wilcoxon test を用いて比較した。

III 結 果

A 奏効率 (Table 3)

LD14例中 CR が3例、PR が10例に認められた。奏効率は93%であった。ED6例中、CR1例、PR3例が得られ、奏効率は67%であった。20例全体ではCR率20

Table 3 Response rate and survival times according to extent of disease

| | LD | ED | Total |
|------------------------------|---------|--------|---------|
| No. of evaluable patients | 14 | 6 | 20 |
| Response | | | |
| CR | 3(21%) | 1(17%) | 4(20%) |
| PR | 10(71%) | 3(50%) | 13(65%) |
| CR+PR | 13(93%) | 4(67%) | 17(85%) |
| Median survival time (weeks) | 66.6 | 36.8 | 51.4 |

LD; limited disease, ED; extensive disease, CR; complete response, PR; partial response

%, 全体の奏効率は85%であった。

B 生存期間 (Fig. 1, 2)

20例全例の50%生存期間 (median survival time: MST) は, 51.4週 (12.8ヵ月) であり, 病期別では, LD 症例66.6週, ED 症例36.8週で有意差 (p<0.01) を認めた。

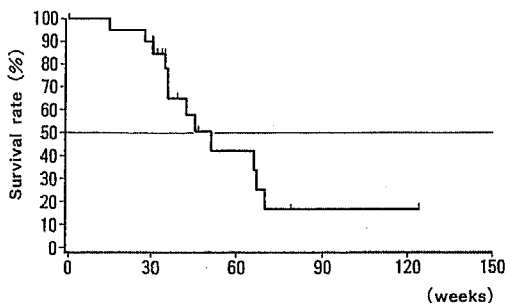


Fig.1 Survival times of all patients with small-cell lung cancer(n=20)

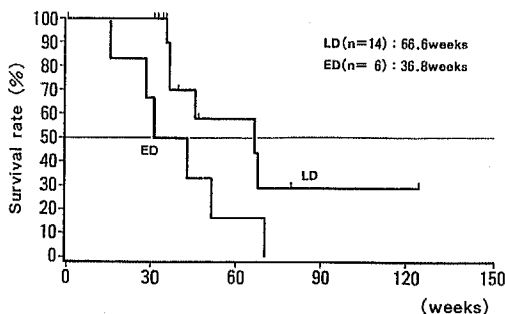


Fig.2 Survival times of patients with small-cell lung cancer according to extent of disease

C 副作用

PVP 療法では治療の必要性を有する Grade 3 の消化器症状を半数に認めた。血液毒性は, 両治療法とも Grade 2 (最低白血球数<2,900/ μ l) 以上の白血球減少を全例に認め, 1例は白血球減少時に敗血症を併発した。この症例では, 抗生物質投与等の治療により敗血症は回復したが, この間に原疾患の増悪により死亡した。なお, この1例を除き全例計画した化学療法が可能であった。

IV 考 案

最近, SCLC に対する無作為化比較対照法による CAV-PVP 交替化学療法の成績がいくつか報告されてきている。Evans ら⁷⁾は, ED 症例を対象とし, CAV 療法のみを継続施行した群と, CAV 療法と PVP 療法とを交替治療した群との randomized study を行った。その結果, 奏効率および CR 率が, CAV 単独治療群で63.2%, 27.1%に対して, 交替化学療法群では80.0%, 38.6%と有意に高く, また有意な生存期間の延長が認められている。しかし, LD を対象とした Feld ら⁸⁾の報告では, CAV 療法 3 クール施行後 PVP 療法を 3 クール施行した群と, 両者の 1 クールごとの交替化学療法群の比較にて奏効率および生存期間に有意な差を認めていない。本邦でも厚生省癌研究助成金研究班肺癌内科グループによる CAV 療法, PVP 療法および CAV-PVP 交替化学療法の randomized study⁹⁾が行われ, 交替化学療法と PVP 療法の奏効率は, CAV 療法より有意に高く, また LD 症例では他の 2 つの治療法に比し交替化学療法に生存期間の延長が認められたと報告している。今回のわれわれの CAV-PVP 交替療法の治療成績は, 奏効率および生

存期間ともに他施設での報告⁹⁾⁻¹¹⁾とほぼ同等であった。今回得られた成績は、non-randomized studyであり、また症例数も少なく、本治療法の有用性について結論を導くのは困難である。しかし、以前当教室で得られたCPA, ACNU, VCR療法およびPVP療法の奏効率が、60%, 71%¹³⁾であるのに対して、今回のCAV-PVP交替化学療法のそれは85%と高い結果が得られた。特に以前の報告ではCR症例を認めなかったのに対して、交替化学療法の導入によりCR症例を20%に認めたことより、本治療法は奏効率の改善傾向を有するものと考えられた。しかし、CPA, ACNU, VCR療法およびPVP療法のMSTは、それぞれ12.8カ月、8.0カ月に対して、交替化学療法は12.8カ月であり有意な延長を認めなかった。

今回のわれわれの結果や諸家の報告を検討すると、CAV-PVP交替化学療法では奏効率の改善は認められても、生存期間の延長という点では満足する結果が得られず、従来の治療法による成績を凌駕していないものと考えられる。この背景には、ある種の癌細胞に対して実験的にVP-16とVCRの間に部分的交叉耐性が示されていること¹⁴⁾、PVP療法耐性例に対するCAV療法の治療成績が低いこと¹⁵⁾などが指摘されており、両治療法が真の意味で非交叉耐性を確立していないことによると推定される。また、CAV-PVP以外のregimenによる交替化学療法のrandomizedな治療成績もいくつか報告¹⁶⁾されているが、奏効率の上昇は認められても生存期間に及ぼす効果は乏しいとの報告が多い。以上より、現在のところSCLCに対して既存薬剤を用いての交替化学療法には限界があると考えられる。

最近 recombinant human granulocyte colony stimulating factor (rhG-CSF) が開発され、その使用により、SCLCに対する化学療法に伴う好中球減少を軽減し得ることが報告されている¹⁷⁾¹⁸⁾。このrhG-CSFの応用として、抗癌剤使用量の増加および治療間隔の短縮に期待が寄せられている。Nataleら¹⁹⁾がSCLCに対してCAV-PVP療法を2週間間隔の短期間交替化学療法を施行したところ、症例数が少ないものの、CR率が、LD, EDそれぞれ67%, 65%との治療成績を報告している。よって、今後rhG-CSFを用いた抗癌剤使用量の増加および治療間隔の短縮を目指した交替化学療法が、治療効果向上に結び付くと考えられ、今後検討する価値があると思われる。

V 結 語

平成1年4月から平成3年3月までの2年間に信州大学第1内科および長野赤十字病院において入院加療を受けた肺小細胞癌20例に対して、CAV-PVP交替化学療法を施行し、以下の治療成績を得た。

- 1) 奏効率および50%生存期間は、85%, 51.4週で、病期別ではLD症例は、93%, 66.6週、ED症例では63%, 36.8週であった。
- 2) 以前報告した当教室の成績に比し、奏効率の向上は認められたが、生存期間に有意な延長は得られなかった。
- 3) CAV-PVP交替化学療法は、現時点ではその有用性、特に生存期間延長への効果は低く、従来の治療法を凌駕し得る治療法には成り得ないものと推定された。

文 献

- 1) Seifter, E. J. and Ihde, D. C.: Therapy of small cell lung cancer: a perspective on two decades of clinical research. *Semin Oncol*, 15: 278-299, 1988
- 2) 上岡 博, 大塚泰亮: 肺癌化学療法における薬剤耐性の発現とその克服の試み. *呼吸*, 9: 1493-1497, 1990
- 3) Vindelov, L. L., Hansen, H. H., Christensen, J., Spang-Thomsen, M., Hirsch, F. R., Hansen, M. and Nissen, I.: Clonal heterogeneity of small-cell carcinoma of the lung demonstrated by flow-cytometric DNA analysis. *Cancer Res*, 40: 4295-4300, 1980
- 4) Aisner, J., Whitacre, M., Van Echo, D. A. and Wiernik, P. H.: Combination chemotherapy for small cell carcinoma of the lung: continuous versus alternating non-cross-resistant combinations. *Cancer Treat Rep*, 66: 221-230, 1982
- 5) Fukuoka, M., Takada, M., Negoro, S., Kusunoki, Y., Matsui, K., Ryu, S., Sakai, N., Takifuji, N., Kudoh, S. and Tamai, S.: Alternating non-cross resistant chemotherapy for small cell lung cancer. *Jpn J Clin Oncol*, 16: 261-270, 1986

- 6) Roth, B. J., Johnson, D. H., Greco, F. A., Einhorn, L. H., Goodlow, J. L., Cherng, N., Randolph, J. A. and Schacter, L. P.: A phase III trial of etoposide (E) and cisplatin (P) versus cyclophosphamide (C) doxorubicin (A) and vincristine (V) versus alternation of the two therapies for patients (PTS) with extensive small cell lung cancer (SCLC). *Proc Am Soc Clin Oncol*, 8: 875, 1989
- 7) Evans, W. K., Feld, R., Murray, N., Willan, A., Coy, P., Osoba, D., Shepherd, F. A., Clark, D. A., Levitt, M., MacDonald, A., Wilson, K., Shelley, W. and Pater, J.: Superiority of alternating non-cross resistant chemotherapy in extensive small cell lung cancer. *Ann Intern Med*, 107: 451-458, 1987
- 8) Feld, R., Evans, W. K., Coy, P., Hodson, I., MacDonald, A. S., Osoba, D., Payne, D., Shelley, W. and Pater, J. L.: Canadian multicenter randomized trial comparing sequential and alternating administration of two non-cross-resistant chemotherapy combinations in patients with limited small-cell carcinoma of the lung. *J Clin Oncol*, 5: 1401-1409, 1987
- 9) Tamura, T., Fukuoka, M., Furuse, K., Nishiwaki, Y., Ikegami, H., Saijo, N. and Suomasu, K.: Cyclophosphamide/adriamycin/vincristine (CAV) versus cisplatin/etoposide (PVP) versus CAV alternating with PVP (CAV-PVP) in patients with small cell lung cancer. *Proc Am Soc Clin Oncol*, 8: 856, 1989
- 10) Evans, W. K., Shepherd, F. A., Feld, R., Osoba, D., Dang, P. and Deboer, G.: VP-16 and cisplatin as first-line therapy for small-cell lung cancer. *J Clin Oncol*, 3: 1471-1477, 1985
- 11) Livingston, R. B., Moore, T. N., Heilbrun, L., Bottomley, R., Lehane, D., Rivkin, S. E. and Thigpen, T.: Small-cell carcinoma of the lung: combined chemotherapy and radiation. A southwest oncology group study. *Ann Intern Med*, 88: 194-199, 1978
- 12) Feld, R., Pringle, J. F., Evans, W. K., Keen, C. W., Quirt, I. C., Curtis, J. E., Barker, M. A., Yeoh, J. L., Deboer, G. and Brown, T. C.: Combined modality treatment of small cell carcinoma of the lung. *Arch Intern Med*, 141: 469-473, 1981
- 13) 小泉知展, 細川康雄, 森田正重, 堀江史郎, 河野由起, 八木ひかる, 太田輝夫, 平井一也, 本田孝行, 五味英一, 広瀬芳樹, 福島雅夫, 久保恵嗣, 小林俊夫, 関口守衛, 望月一郎: 当科における肺小細胞癌の治療成績. *信州医誌*, 38: 257-264, 1990
- 14) 日本肺癌学会編: 臨床・病理 肺癌取扱い規約 (改訂第3版), 金原出版, 東京, 1987
- 15) Wilkoff, L. J. and Elizabeth, A.: Sensitivity and resistance of cultured leukemia P388 cells to vincristine (VCR) and 4'-demethyl podophyllotoxin (VP-16-213). *Proc Am Assoc Cancer Res*, 19: 37, 1978
- 16) MacCormick, R., Shepherd, F. A., Evans, W. K., Feld, R. and Yau, J.: Cyclophosphamide, adriamycin, and vincristine (CAV) for relapse in small cell lung cancer (SCLC) in patients treated initially with VP-16 and cisplatin (VPP). *Clin Invest Med*, 9: 3, 1986
- 17) 木村郁郎, 大塚泰亮, 岡部哲朗, 高久史麿, 西脇 裕, 西條長宏, 池上晴通, 福岡正博, 古瀬清行: 肺癌化学療法に伴う好中球減少に対する KRN8601 の臨床試験成績—皮下注射による検討—. *癌と化学療法*, 17: 999-1003, 1990
- 18) Bronchud, M. H., Scarffe, J. H., Thatcher, N., Crowther, D., Souza, L. M., Alton, N. K., Testa, N. G. and Dexter, T. M.: Phase I/II study of recombinant human granulocyte colony stimulating factor in patients receiving intensive chemotherapy for small cell lung cancer. *Br J Cancer*, 56: 809-813, 1987
- 19) Natale, R. B., Shank, B., Hilaris, B. S. and Wittes, R. E.: Combination cyclophosphamide, adriamycin, and vincristine rapidly alternating with combination cisplatin and VP-16 in treatment of small cell lung cancer. *Am J Med*, 79: 303-309, 1985

(3. 12. 3 受稿)