

## 6. 小細胞癌の CR 例に予防的脳照射は行うべきであるか

根 来 俊 一

大阪市立総合医療センター臨床腫瘍科

小細胞肺癌の治療成績向上に伴い、脳転移再発に対する対策がこの癌の治療上、重要なテーマの一つとなってきた。予防的脳照射 (PCI) は、以前から脳転移再発に対する有力な局所コントロール手段として知られていた。PCI により脳転移再発頻度が減少することは、多くの比較試験で証明されてきた。問題は、PCI 併用で全体の生存期間が向上するか否かである。CR 例に限れば、メタアナリシスで生存率の改善することが示された。これを受けた「小細胞肺癌の CR 例に予防的脳照射は行うべきである」とのテーマに対して、二人の演者にそれぞれ賛成・反対の立場に立って論を展開して頂いた。詳細は各演者がまとめた原稿をお読み頂きたい。それぞれの立場からエビデンスに基づいてよく検討され、過去の研究で何が証明されたのか、今後立証すべき課題とその解決の方向性についても言及されており、読者諸氏の知識の整理にお役に立つと考える。

## 小細胞癌の CR 例に予防的脳照射は行うべきであるか

Pro : 上岡 博<sup>1</sup>

**要旨** **目的と方法** . PCI に関するこれまでの報告を review することにより , 小細胞肺癌( SCLC )に対する予防的脳照射( PCI )の有用性を検証する . **結果** . 1970 年代より 1980 年代にかけて多くの比較試験が行われ , PCI による脳転移の抑制効果を示されたが , 生存への有意な寄与を証明した報告はなく , また PCI による遅発性の神経障害の可能性なども報告され , この時点では SCLC に対する PCI の意義は確立されたものではなかった . その後 Auperin らは , 7 つの比較試験のメタアナリシスを行うことにより , CR 例では PCI により脳転移の抑制のみならず , 生存率の有意な改善効果 ( 3 年生存率 : 20.7% vs 15.3% , P = 0.01 ) が得られることを証明した . 一方 , Arriagada , Gregor らの比較試験では , PCI 群と非 PCI 群との間に精神 , 神経症状 , CT scan における脳萎縮の発現頻度などに差を認めなかった . **結論** . 導入療法により CR が得られた SCLC 症例に対して PCI は行うべきであるが , 今後解決すべき課題として PCI の線量 , 分割用式 , タイミング , および遅発性の有害反応の検討などが残されている . ( 肺癌 . 2002;42:805-811 )

**索引用語** 小細胞肺癌 , 予防的脳照射 , CR 例

## Prophylactic Cranial Irradiation is a Standard Treatment in Patients With Small-Cell Lung Cancer Achieving Complete Response

Pro: Hiroshi Ueoka<sup>1</sup>

**ABSTRACT** **Objective and method.** A review of the literature was carried out to determine the usefulness of prophylactic cranial irradiation ( PCI ) in patients with small-cell lung cancer ( SCLC ) . **Results.** In the many comparative trials performed until the 1980s, PCI was shown to decrease the incidence of brain metastasis, however no reports revealed a survival advantage. Furthermore, since PCI seemed to be associated with a variety of types of neurological impairment, the role of PCI had not been established. Auperin et al then conducted a meta-analysis of seven randomized trials and reported that PCI significantly improved both incidence of brain metastasis and survival ( 3-year survival rate: 20.7% vs 15.3%, P = 0.01 ) among patients with SCLC in complete remission( CR ) . According to the two trials conducted by Arriagada et al and Gregor et al, the incidence of neither cognitive function impairment nor brain atrophy on CT scan was increased by PCI . **Conclusion.** PCI is considered to be a standard treatment in patients with SCLC achieving CR. Further research is needed to define optimal dose, fractionation and timing, and to clarify the possibility of delayed neurological toxicity. ( *JJLC*. 2002;42:805-811 )

**KEY WORDS** Small-cell lung cancer, PCI, CR

### はじめに

小細胞肺癌は化学療法 , 放射線療法に対する感受性が高く , irinotecan などの有効な新規抗癌剤の開発<sup>1</sup> および limited disease ( LD ) に対する胸部照射の併用などの

集学的治療法の導入<sup>2,3</sup> により , 小細胞肺癌の治療成績は著しく改善している . 一方 , 小細胞肺癌に脳転移の頻度が高いことがよく知られているが , これは診断時既に存在していた脳の微小転移巣が , 血液脳関門のため化学療法の制御を受けず , 生存期間の延長とともに次第に増大

<sup>1</sup> 岡山大学医学部附属病院第二内科 .

<sup>1</sup>Department of Internal Medicine II, Okayama University

Medical School, Japan.

© 2002 The Japan Lung Cancer Society

**Table 1.** Randomized trial of prophylactic cranial irradiation in small-cell lung cancer

Author	No. of patients	Stage	PCI		CNS relapse (%)		
			Dose/Fx	Timing	PCI (+)	PCI (-)	p value
Jackson	29	All	30/10	day 1	0	27	<0.05
Mauer	106	All	30/10	week 9	4	18	<0.01
Hansen	109	LD	40/20	week 12	9	13	NS
Beiler	54	All	24/8	week 3	0	16	<0.05
Cox	45	LD	20/10	day 1	17	24	NS
Seydel	219	LD	30/10	day 1	5	20	<0.05
Arony	32	All	30/10	at CR	0	27	NS
Eagan	30	LD	36/10	week 20	13	73	<0.05
Katensis	35	All	40/25	day 1	12	44	<0.05
Total	716				6	22	

PCI: prophylactic cranial irradiation, CNS: central nervous system, Fx: fraction, LD: limited disease, CR: complete remission, NS: not significant.

**Table 2.** Clinical trials of prophylactic cranial irradiation in complete responders

Author	No. of patients	Stage	CNS relapse (%)		2-year survival (%)	
			PCI (+)	PCI (-)	PCI (+)	PCI (-)
Rosen	123	All	25	52	38	16
Rosenstein	44	LD	23	50	42	13
Liengswangwong	43	LD	7	53	50	21
Shaw	457	LD	9	37	42	37
	200	ED	8	31	22	31
Ohnoshi	46	All	22	52	22	13

PCI: prophylactic cranial irradiation, CNS: central nervous system, LD: limited disease, ED: extensive disease.

し顕在化するものと考えられており、生存期間の延長とともに遅発性脳転移の頻度はさらに増加するものと予想されている。<sup>4,5</sup> このような状況を打破する対策として、予防的脳照射 (PCI) が臨床に導入され、その有用性を検証する目的で、これまでに多くの臨床研究の結果が報告されている。本稿では、PCI に関してこれまでに報告された臨床試験の結果を概説することにより、小細胞肺癌の著効 (CR) 例における PCI の有用性を強調したいと考えている。

### 1980 年代までの検討

Table 1 には 1970 年代から 1980 年代にかけて実施された無作為化比較試験の成績を示す。症例数の少ない報告が多く、また病期、PCI の線量、タイミングなどが様々ではあるが、9 つの報告のうち 6 つの報告において脳転移の有意な抑制効果が認められ、全体でも PCI を受けていない症例の脳転移の発現率が 22% に対し、PCI を受けた症例では 6% にとどまっており、PCI による脳転移の抑制効果は確かなものと考えられていた。しかしながら、この時点では PCI により生存率の有意な改善を認めた比較試験の報告は皆無であった。

一方、Table 2 には同時期に実施された CR 例のみを対象とした臨床試験の結果を示している。retrospective な解析ではあるが、PCI により、脳転移の抑制のみならず、生存率の改善を示唆する報告がいくつか認められたが、<sup>6-8</sup> Shaw らによる多数例の解析では生存率の改善効果を確認できていない。<sup>9</sup> また私達が CR 例を対象に実施した比較試験でも、脳転移の有意な抑制効果のみならず、生存率の改善傾向が窺われたが、症例数が少なく有意な結果は得られなかった。<sup>10</sup> PCI の毒性に関しては、retrospective な解析ではあるが、PCI により、精神神経症状や CT scan による脳萎縮などの発現頻度が高くなるとの報告があり、<sup>11,12</sup> PCI の適応に関して注意が喚起された。

このような報告をもとに、1992 年に開催された International Association for the Study of Lung Cancer (IASLC) のワークショップにおいて、PCI の有用性に関するその当時のコンセンサスが示された。<sup>13</sup> すなわち、PCI は脳転移の発現を有意に抑制するが、PCI により生存率改善の可能性のあるのは CR 例に限定される。また、PCI は遅発性の神経毒性を発現する可能性があり、PCI の有用性を確立するために、さらなる比較試験が必要で

**Table 3.** Prophylactic cranial irradiation for patients with small-cell lung cancer in complete remission (PCI-85) 2-year cumulative incidence rates of events

	PCI ( + )	Control	p value
No. of patients	149	151	
First cause of failure			
Brain metastasis	19%	45%	< 10 <sup>-6</sup>
Other metastasis	30%	26%	0.42
Cumulative incidence			
Brain metastasis	40%	67%	< 10 <sup>-13</sup>
Other metastasis	38%	55%	0.06

PCI: prophylactic cranial irradiation.

あるというコンセンサスであった。

### CR 例のみを対象とした大規模な比較試験の成績

PCIによるCR例の生存率改善効果を検証する目的で、1990年代の半ばより、フランス<sup>13,14</sup> イギリス<sup>15</sup> および米国<sup>16</sup> より、CR例のみを対象とした大規模な比較試験の結果が相次いで報告された。

まず Gustave-Roussy Institute の Arriagada らは、組織診を有する小細胞肺癌で、導入療法によりCRとなった症例を対象としてPCI-85という臨床研究を実施した<sup>14</sup> この研究では、CRの判定は胸部レントゲンと気管支ファイバースコープ検査による内視鏡的および組織学的評価により行っており、PCIは1回3 Gyで総線量を24 Gyで実施した。またこの研究の目的は、PCIによる脳転移の抑制効果、生存率の改善効果を検討するとともに、遅発性の神経毒性を評価することであり、そのため neurologist による neuropsychological assessment と CT scan による脳萎縮などの評価をPCIの開始直前とPCI後6ヵ月、18ヵ月、30ヵ月、および48ヵ月後に実施した。1985年から1993年までの8年間に21の施設から300例が登録された。まず脳転移に関しては、2年の時点において初発再発部位としての脳転移の頻度は19% 対45%、累積発現率も40% 対67%と、いずれも脳転移の有意な抑制効果が認められたが、その他の部位への転移には、PCIは影響しなかった (Table 3)。しかしながら、生存率の検討では、2年生存率が29% 対21.5%とPCI群において良好な傾向が認められたが、有意差は得られず、生存率の改善におけるPCIの有用性は証明できなかった。次にこの研究のもう一つの目的である遅発性の神経毒性に関して、2年の時点における神経毒性の発現頻度が検討されたが、Table 4に示すように、いずれの所見においても両群間には有意差を認めず、またCT scanにおける異常所見の発現頻度にも差を認めなかった。

次に United Kingdom Coordinating Committee for Cancer Research (UKCCCR) および European Organiza-

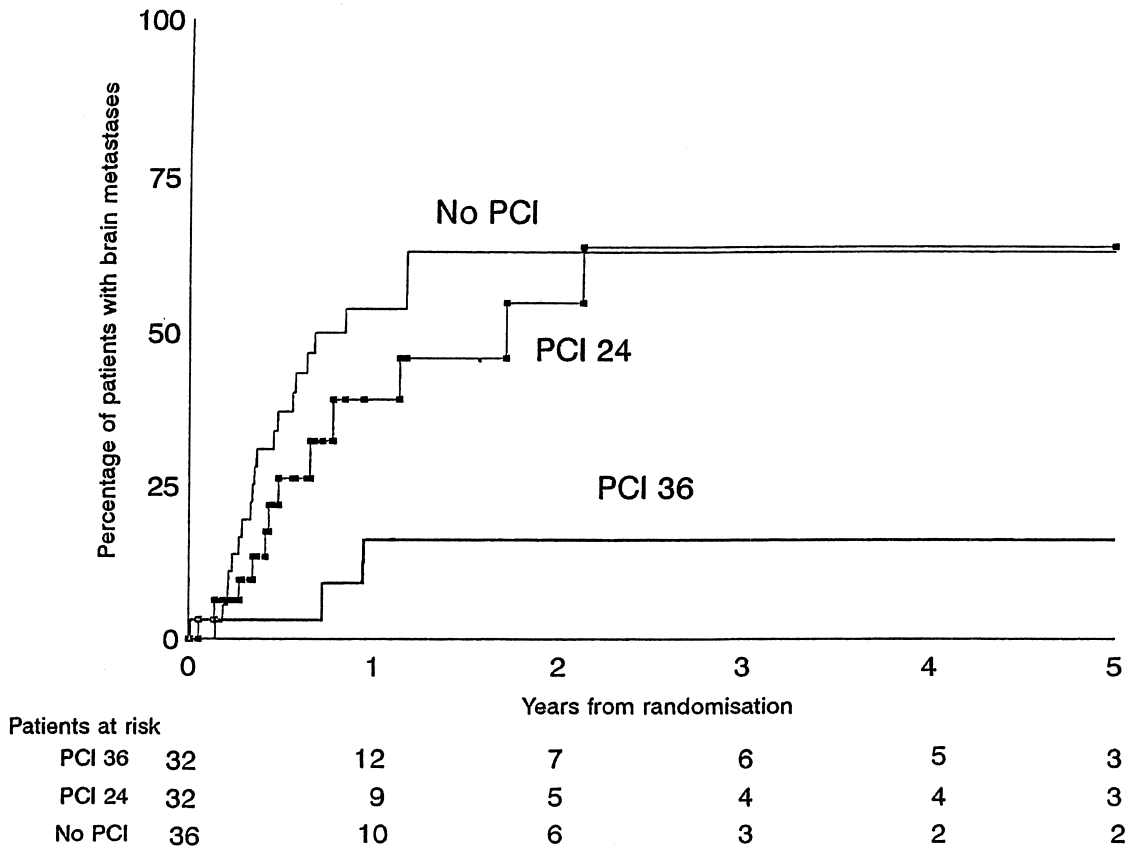
**Table 4.** Prophylactic cranial irradiation for patients with small-cell lung cancer in complete remission (PCI-85) 2-year cumulative incidence of neuropsychological change

	PCI ( + )	Control	p value
Higher functions	36%	30%	0.58
Mood	28%	19%	0.55
Walking	11%	8%	0.72
Cerebellar function	13%	15%	0.61
Tendon reflexes	39%	48%	0.83
Sensibility	8%	16%	0.97
Cranial nerves	42%	54%	0.19

PCI: prophylactic cranial irradiation.

tion for Research and Treatment of Cancer (EORTC) では、PCIの線量と脳転移の抑制効果、生存率の改善効果、および神経毒性の評価を目的として比較試験が実施された<sup>16</sup> 対象は、組織診を有するLDの小細胞肺癌で、導入療法にてCRとなった症例であるが、この報告では、CRの判定に必要な検査などは特に規定されていない。PCIの線量に関しては、当初は1回2 Gyで総線量36 Gyの群、24 Gyの群と対照群の3群に分けて、各群150例、全体で450例の症例集積が予定されたが、4年間で100例しか登録されなかったため、その後はPCIの線量は各施設に任せて、PCIを行う群と行わない群の2群に振り分けて研究を継続し、さらに214例が登録された。PCIの有無による脳転移の累積発現率は、3年の時点においてPCI群38%、対照群54%とPCIによる有意な抑制効果が示され、当初計画されたPCIの線量と効果との検討では、24 Gyではほとんど脳転移の抑制効果が認められなかったが、36 Gyでは非常に強い抑制効果が認められ、効果と線量との関連が示唆された (Figure 1)。しかしながら、この研究においても、生存率の検討では、3年生存率がPCI群21%、対照群11%と長期生存率の改善傾向が認められたが、有意差は得られなかった。また毒性に関しても6ヵ月、1年の時点における評価では、PCI群と対照群の間に差は認められなかった。

フランスでは、PCIの生存率に及ぼす効果を絞る、新たな臨床研究PCI-88が計画された<sup>15</sup> 対象は組織診を有し、導入療法によりCRとなった小細胞肺癌で、CRの判定は胸部レントゲン、気管支ファイバースコープ検査、およびCT scanにて行われた。PCI群と対照群のそれぞれに550例、全体で1100例という非常に多数の症例集積が計画され、これを可能にするために、この研究では毒性の評価は行わず、PCIの方法として1回3 Gy、総線量24 Gyを推奨したが、実際は1回3 Gy以下、総線量24-30 Gyの範囲内で、各施設の放射線科医に任せるという非常にシンプルなプロトコルを採用して、1988年から



**Figure 1.** Cumulative incidence of brain metastasis in patients with small-cell lung cancer according to dose of PCI. (By Gregor A, et al, 1997<sup>16</sup>)

登録を開始した。しかしながら、1994年にPCI-85の結果が明らかとなった時点で、ほとんどの研究者がPCIは全例に実施すべきであると考え始めたため、この研究は214例、予定症例数の6分の1の症例を集積した時点で中止となった。この研究の結果では、脳転移の累積発現率は、4年の時点でPCI群44%、対照群51%と有意差はなく、生存率の検討でも両群間にはほとんど差が認められず、PCIの有効性はほとんど認められなかった。

米国のEastern Cooperative Oncology Group (ECOG) と Radiation Therapy Oncology Group (RTOG) の共同研究として実施された試験<sup>17</sup> は、165例の症例集積を目標に試験が開始されたが、症例集積が悪く、3年間で32例(評価可能症例31例: PCI群16例、非PCI群15例)の登録がなされた時点で、中止となった。脳転移発現までの期間(PCI群6.5ヵ月、非PCI群3.9ヵ月、 $p=0.082$ )、生存期間中央値(PCI群15.3ヵ月、非PCI群8.8ヵ月、 $p=0.249$ )はいずれもPCI群が良好であったが、症例数が少なく、PCIの有用性を証明することは出来なかった。

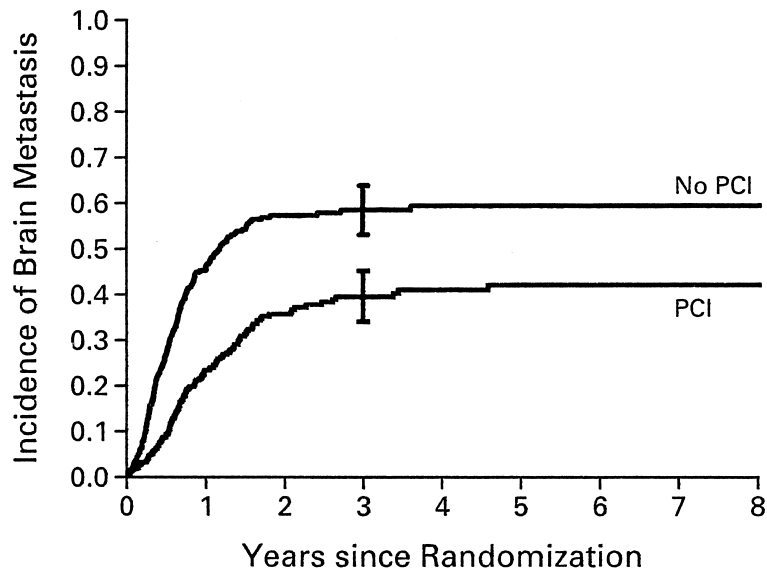
**メタアナリシスの結果<sup>18</sup>**

このように症例数が300例を超えるような大規模な比

**Table 5.** Characteristics of the seven trials included in the meta-analysis

Trial	Median follow-up (year)	Total dose/fraction	No. of patients	Patients alive
UMCC	18.5	30 Gy/10	29	2
Okayama	11.7	40 Gy/20	46	4
PCI-85	8.4	24 Gy/8	300	32
Danish/NCI	8.8	24 Gy/8	55	7
UKCCR/EORTC	3.5	24 Gy/12 36 Gy/18	314	54
PCI-88	5.1	24 Gy/8	211	37
ECOG/RTOG	3.9	25 Gy/10	32	5

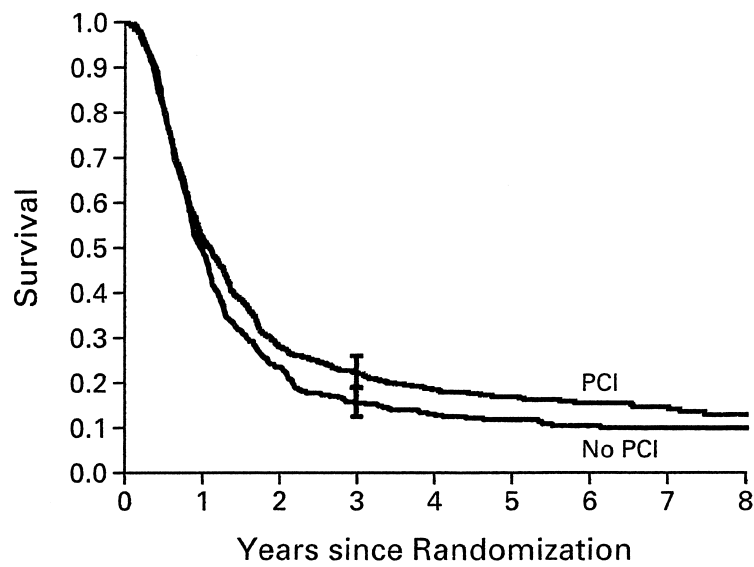
較試験でも、残念ながらPCIによる生存率の改善効果は証明出来なかったため、フランスのArriagadaらにより、メタアナリシスが計画され、組織診を有し、導入療法にてCRとなり、脳転移がないことを確認した後にrandomizeした比較試験という条件で、7つの比較試験が採用された。Table 5に7つの比較試験を示す。照射方法は様々であるが、1回3Gyで総線量24Gyが最もよく行われていた。



No. AT RISK

No PCI	457	171	88	57	41	32	21	18	14
PCI	524	248	133	96	66	52	40	29	17

**Figure 2.** Cumulative incidence of brain metastasis in patients with small-cell lung cancer, according to whether they were assigned to treatment with PCI. ( By Auperin A, et al, 1999<sup>18</sup> )



No. AT RISK

No PCI	461	224	103	61	44	34	23	19	15
PCI	526	276	139	101	66	52	40	29	17

**Figure 3.** Overall survival in patients with small-cell lung cancer, according to whether they were assigned to treatment with PCI. ( By Auperin A, et al, 1999<sup>18</sup> )

**Table 6.** Results of meta-analysis of prophylactic cranial irradiation in patients with small-cell lung cancer in complete remission

	Patients PCI/Control	Hazard ratio ( 95% CI )	P-value	Absolute benefit at 3 years
Overall survival	526/461	0.84 ( 0.73-0.97 )	0.01	+5.4%
Disease-free survival	526/461	0.75 ( 0.65-0.86 )	<0.0001	+8.8%
Brain metastasis	524/457	0.46 ( 0.38-0.57 )	<0.0001	- 25.3%
Other metastasis	325/332	0.89 ( 0.69-1.15 )	0.37	- 3.8%
Loco-regional recurrence	323/334	0.97 ( 0.75-1.26 )	0.84	- 1.0%

PCI: prophylactic cranial irradiation, CI: confidence interval.

**Table 7.** Results of meta-analysis of prophylactic cranial irradiation in patients with small-cell lung cancer in complete remission: subset analysis

	Relative risk of brain mets. ( 95% confidence interval )	P-value	
		Inter-action	Trend
Total dose ( Gy ) of PCI			
8	0.76 ( 0.28-2.10 )	0.11	0.02
24-25	0.52 ( 0.41-0.67 )		
30	0.34 ( 0.19-0.59 )		
36-40	0.27 ( 0.14-0.51 )		
Sex male	0.45 ( 0.36-0.58 )	0.87	
female	0.47 ( 0.31-0.74 )		
Age < 55	0.55 ( 0.39-0.77 )	0.41	0.20
55-64	0.49 ( 0.35-0.68 )		
> 64	0.37 ( 0.24-0.59 )		
Stage LD	0.48 ( 0.38-0.60 )	0.42	
ED	0.38 ( 0.23-0.64 )		
Time between induction and randomization			
< 4 mo	0.27 ( 0.66-1.29 )	0.03	0.01
4-6 mo	0.50 ( 0.35-0.72 )		
> 6 mo	0.69 ( 0.44-1.08 )		

PCI: prophylactic cranial irradiation, LD: limited disease, ED: extensive disease.

メタアナリシスにより各アーム約 500 例を解析した結果, 脳転移の抑制 ( Figure 2,  $p < 0.0001$  )のみならず, 無病生存率 (  $p < 0.0001$  ), 全生存率 ( Figure 3, 3 年生存率: 20.7% vs 15.3%,  $p = 0.01$  )のいずれも PCI を行うことにより, 有意に改善することが示されたが, PCI は局所再発率, 他の部位への転移の発現率などには影響しなかった ( Table 6 ) .

subset analysis ( Table 7 ) では, 生存率に有意な影響を及ぼす因子はなかったが, 脳転移の抑制効果に関しては, PCI の線量及び導入療法から randomization までの期間との間に関連が認められ, PCI の線量が多いほど, また導入療法から PCI 開始までの期間が短いほど効果が良好である可能性が示唆された .

## メタアナリシスの後に報告された論文

カナダからは, 導入療法で CR になった症例には PCI の実施が推奨されるが, PCI の線量, タイミングなどの recommendation を行うには evidence が不足しているというガイドラインが示された<sup>19</sup> またベルギーの Meert らは独自のメタアナリシスを行ったが, PCI による脳転移の有意な抑制効果は, 全症例を対象とした解析でも, CR 例に限っても確認できたが, 生存率に関しては対象を CR 例に限定した場合のみ有意な改善効果が確認された. また PCI による神経精神障害や脳の画像診断上の変化に関する systematic な評価はなされておらず, 遅発性の神経毒性の prospective な評価もできていないと結論した<sup>20</sup> 最後に Arriagada らは, 彼らが実施した 2 つの大規模比較試験 PCI-85 と PCI-88 に登録された 505 例を解析して, CR 例に対する PCI の効果を以下のように結論した. すなわち, PCI により, 脳転移の頻度は初発再発率あるいは累積発現率のいずれにおいても有意に改善されたが, 他の部位への転移などには影響なく, 生存率の改善効果は moderate であった<sup>21</sup>

## 考察的事項

このように最近の報告では結論はほとんど一致しており, 小細胞肺癌の CR 例では, PCI により脳転移の抑制のみならず, 生存率, 無病生存率のいずれも有意に改善するので, 現時点では, PCI は小細胞肺癌 CR 例に対して実施すべき治療法であると結論できる. PCI の対象に関しては, メタアナリシスでは extensive disease ( ED ) 症例も含まれていたが, ED 症例は長期生存の可能性が低く, CR 例であっても PCI を実施すべきか否かは研究者により議論の分かれるところであり, 今後の検討が必要である. 残された大きな問題は PCI による長期毒性の検討がなされていないことであるが, 現在多くの臨床試験において, CR 例に対しては PCI が採用されており, 多数例の検討が進行中であると考えられるので, 近い将来長期毒性に関するデータが得られると期待される. PCI の方法に関しては, Gregor らにより, 1 回線量が 2 Gy の場合, 総線量 24 Gy では効果が不十分であることが示されてい

るが<sup>16</sup> 至適線量,分割用式,およびタイミングなどは確立されていない。また,PCIは,脳転移が発現した症例では治癒が困難であるという前提に立っているが,脳転移症例に対する治療法などの進歩により,適応の再検討が必要となる可能性がある。すなわち,これまでの検討では脳転移の有無の判定はCT scanにより行われてきたが,MRIなどの画像診断法の進歩により,これまでのCT scanでは発見できず,全脳照射などにより治癒が期待できるような微小転移巣の発見が可能になった場合,あるいは radiosurgery などの進歩により,現時点では治癒困難と考えられている脳転移症例の治癒が可能になった場合には,PCIの有用性は非常に低下すると考えられる。すなわち,PCIの適応は時代とともに変化するものであり,その時点における医療レベルに応じて,適応を判定する必要があると考える。

## 結 論

現時点では,PCIは小細胞肺癌CR例に対して標準的治療法として実施すべきである。

## REFERENCES

- 1 . Noda K, Nishiwaki Y, Kawahara M, et al. Irinotecan plus cisplatin compared with etoposide plus cisplatin for extensive small-cell lung cancer. *N Engl J Med*. 2002;346:85-91.
- 2 . Turrisi AT 3rd, Kim K, Blum R, et al. Twice-daily compared with once-daily thoracic radiotherapy in limited small-cell lung cancer treated concurrently with cisplatin and etoposide. *N Engl J Med*. 1999;340:265-271.
- 3 . Takada M, Fukuoka M, Kawahara M, et al. Phase III study of concurrent versus sequential thoracic radiotherapy in combination with cisplatin and etoposide for limited-stage small-cell lung cancer: results of the Japan Clinical Oncology Group Study 9104. *J Clin Oncol*. 2002;20:3054-3060.
- 4 . Eagan RT, Maurer LH, Forcier RJ, et al. Small cell carcinoma of the lung: staging, paraneoplastic syndromes, treatment, and survival. *Cancer*. 1974;33:527-532.
- 5 . Nugent JL, Bunn PA Jr, Matthews MJ, et al. CNS metastases in small cell bronchogenic carcinoma: increasing frequency and changing pattern with lengthening survival. *Cancer*. 1979;44:1885-1893.
- 6 . Rosen ST, Makuch RW, Lichter AS, et al. Role of prophylactic cranial irradiation in prevention of central nervous system metastases in small cell lung cancer. Potential benefit restricted to patients with complete response. *Am J Med*. 1983;74:615-624.
- 7 . Rosenstein M, Armstrong J, Kris M, et al. A reappraisal of the role of prophylactic cranial irradiation in limited small cell lung cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 1992;24:43-48.
- 8 . Liengswangwong V, Bonner JA, Shaw EG, et al. Prophylactic cranial irradiation in limited-stage small cell lung cancer. *Cancer*. 1995;15:1302-1309.
- 9 . Shaw EG, Su JQ, Eagan RT, et al. Prophylactic cranial irradiation in complete responders with small-cell lung cancer: analysis of the Mayo Clinic and North Central Cancer Treatment Group data bases. *J Clin Oncol*. 1994; 12:2327-2332.
- 10 . Ohonoshi T, Ueoka H, Kawahara S, et al. Comparative study of prophylactic cranial irradiation in patients with small cell lung cancer achieving a complete response: a long-term follow-up result. *Lung Cancer*. 1993;10:47-54.
- 11 . Laukkanen E, Klonooff H, Allan B, et al. The role of prophylactic brain irradiation in limited stage small cell lung cancer: clinical, neuropsychologic, and CT sequelae. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 1988;14:1109-1117.
- 12 . Fleck JF, Einhorn LH, Lauer RC, et al. Is prophylactic cranial irradiation indicated in small-cell lung cancer? *J Clin Oncol*. 1990;8:209-214.
- 13 . Bunn P, Arriagada R, Choi N, et al. Combined modality therapy in small cell lung cancer. *Lung Cancer*. 1994;10 (Suppl 1) S25-S28.
- 14 . Arriagada R, Le Chevalier T, Borie F, et al. Prophylactic cranial irradiation for patients with small-cell lung cancer in complete remission. *J Natl Cancer Inst*. 1995;87:183-190.
- 15 . Laplanche A, Monnet I, Santos-Miranda JA, et al. Controlled clinical trial of prophylactic cranial irradiation for patients with small-cell lung cancer in complete remission. *Lung Cancer*. 1998;21:193-201.
- 16 . Gregor A, Cull A, Stephens RJ, et al. Prophylactic cranial irradiation is indicated following complete response to induction therapy in small cell lung cancer: results of a multicentre randomised trial. *Eur J Cancer*. 1997;33: 1752-1758.
- 17 . Wagner H, Kim K, Turrisi A, et al. A randomized phase III study of prophylactic cranial irradiation vs observations in patients with small cell lung cancer achieving a complete response; Final report of an incomplete trial by the Eastern Cooperative Oncology Group and Radiation Therapy Oncology Group ( E3589/R92-01 ). *Proc ASCO*. 1996;15:376.
- 18 . Auperin A, Arriagada R, Pignon JP, et al. Prophylactic cranial irradiation for patients with small-cell lung cancer in complete remission. Prophylactic Cranial Irradiation Overview Collaborative Group. *N Engl J Med*. 1999;341: 476-484.
- 19 . Kotalik J, Yu E, Markman BR, et al. Practice guideline on prophylactic cranial irradiation in small-cell lung cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2001;50:309-316.
- 20 . Meert AP, Paesmans M, Berghmans T, et al. Prophylactic cranial irradiation in small cell lung cancer: a systematic review of the literature with meta-analysis. *BMC Cancer*. 2001;1:5.
- 21 . Arriagada R, Le Chevalier T, Riviere A, et al. Patterns of failure after prophylactic cranial irradiation in small-cell lung cancer: analysis of 505 randomized patients. *Ann Oncol*. 2002;13:748-754.



## 小細胞癌の CR 例に予防的脳照射は行うべきであるか

Con : 石倉 聡<sup>1</sup>

**要旨** 小細胞肺癌は限局期 ( LD-SCLC ) であればシスプラチンを含む化学療法と放射線治療の組み合わせで 20 ~ 25 % の 5 年生存率が期待できる . 近年の治療成績の向上および局所制御の改善により脳転移が再発形式の多くを占めるようになり , 予防的脳照射 ( PCI ) の適応が検討されてきた . PCI が臨床的に有用である条件は , 再発形式として脳転移のみが問題となっていること , PCI が微視的転移の制御に有効であること , PCI による毒性が軽微であること , PCI により生存率が向上することである . 1999 年に報告されたメタアナリシスにより CR が得られた症例においては PCI を追加することが標準的治療とされたが , CR 判定に用いるモダリティ , PCI の至適線量および施行時期 , 遅発性神経毒性の評価など未解決の点も残されている . ここでは上記 PCI が成り立つための条件を吟味し , 未解決の課題および今後の方向性について述べる . ( 肺癌 . 2002;42:812-814 )

**索引用語** 小細胞肺癌 , 予防的脳照射 , 完全奏効

### PCI in CR Patients With SCLC

Con: *Satoshi Ishikura*<sup>1</sup>

**ABSTRACT** Patients with limited-disease small cell lung cancer ( LD-SCLC ) are treated with cisplatin-containing chemotherapy combined with radiotherapy and the 5-year survival is expected to be 20-25%. As the outcome of treatment and local control have been improved, brain metastasis has become a major site of first failure and prophylactic cranial irradiation ( PCI ) has been investigated to prevent brain metastasis. The conditions for PCI to be clinically useful are that brain metastasis is the only site of recurrence in most patients, that PCI is effective to eradicate microscopic metastasis, that the toxicity of PCI is not severe, and that PCI prolongs the survival. The metaanalysis of PCI trials reported in 1999 concluded that PCI should be considered for patients who obtain complete response ( CR ) after first-line treatment. However, issues such as the diagnostic modality used in response evaluation, optimal dose and timing, and precise evaluation of late toxicity remain unsolved. Here these issues are reviewed and future directions are indicated. ( *JJLC*. 2002;42:812-814 )

**KEY WORDS** Small cell lung cancer, Prophylactic cranial irradiation, Complete response

小細胞肺癌は肺癌症例の約 20% を占め , 早期に血行性転移を来しやすいこと , 一方で放射線治療および化学療法に感受性が高い特徴を持つ . 限局性の病期 ( LD-SCLC ) であればシスプラチンを含む化学療法と放射線治療の組み合わせで 20 ~ 25% の 5 年生存率が期待できるが , 未だ治療成績は良好とはいえない . 近年の治療成績の向上および局所制御の改善により脳転移が再発形式の多くを占めるようになり , 予防的脳照射 ( PCI ) の適応が検討されてきた . PCI が臨床的に有用であるためにはいくつかの

条件が存在する . すなわち , 1) 再発形式として脳転移のみが問題となっていること , 2) PCI が微視的転移の制御に有効であること , 3) 全身化療のみでは微視的転移の制御に有効でないこと , 4) PCI による毒性が軽微であること , 5) PCI により生存率が向上することである .

1999 年に報告されたメタアナリシス<sup>1</sup> では , CR が得られた症例に対して PCI を行うことにより 3 年脳再発の割合が 58.6% から 33.3% へと低下し , 3 年生存率も 5.4% 上昇することが示された . これは LD-SCLC の治療

<sup>1</sup> 国立がんセンター東病院放射線部 .

<sup>1</sup>Radiation Oncology Division, National Cancer Center Hospital

East, Japan.

© 2002 The Japan Lung Cancer Society

**Table 1.** Randomized Trials Evaluating PCI in SCLC pts

Study	#of pts	Dose (Gy/fx)	Brain mets (%)	
			PCI (+)	PCI (-)
Beiler	54	24/8	0	16
Cox	45	20/10	17	24
Eagan	30	36/10	13	73
Hansen	110	40/20	9	13
Jackson	29	30/10	0	27
Katsenis	35	40/25	12	44
Maurer	163	30/10	4	18
Niiranen	51	40/20	0	26
Seydel	217	30/10	5	21

において全身化学療法のみと比べ放射線治療を併用することにより得られる生存率の上昇に匹敵する。

これにより CR が得られた症例においては PCI を追加することが標準的治療として認知されたが、CR 判定に用いるモダリティ、PCI の至適線量および施行時期、遅発性神経毒性の評価など未解決の点も残されている。

今回は上記 PCI が成り立つための条件を吟味しつつ、未解決の課題および今後の方向性について述べる。

### 1) 再発形式として脳転移のみが問題か

再発形式として脳転移のみの頻度は、再発時に全身評価を行うか否かにより異なる。全身評価を行う場合が多いほど脳転移のみの頻度は低下するが、一般臨床では再発時に全身評価を行うことは必ずしも要求されない。そのため脳転移のみの頻度を正確に把握することは困難である。Ball らは PCI を行わなかった 17 トライアル、1202 名からデータの利用できる 655 名を対象に検討を行い脳再発の頻度は 25% であったが、脳のみへの再発は 14% であったと報告している<sup>2</sup>。この報告をもとにすると、PCI により恩恵を受ける患者は多くても 15% であり、その他の患者にとって PCI を受けるメリットはないともいえる。

### 2) PCI は微視的転移の制御に有効か

PCI により脳再発の頻度は低下するという報告は現在まで多数なされてきた。主な第 III 相試験の結果を示す。対象を CR 例に限らないものを Table 1<sup>3-10</sup> に、CR 例のみを対象としたものを Table 2<sup>11-15</sup> にまとめた。いずれにおいても脳転移の頻度は低下しており、PCI は完全ではないが微視的脳転移の制御に有効である。

### 3) 全身化療のみでは微視的転移の制御に有効ではないか

Nugent<sup>16</sup> は脂溶性で血液脳関門を通過する薬剤であ

**Table 2.** Randomized Trials Evaluating PCI in SCLC CR pts

Study	#of pts	Dose (Gy/fx)	Brain mets (%)	
			PCI (+)	PCI (-)
Arriagada	300	24/8	40	67
Gregor	314	various	30	54
Laplanche	211	24/8-30/10	44	51
Ohnoshi	46	40/20	22	52
Wagner	31	25/10	20	50

る CCNU、VP-16 等を用いて治療を行った 129 例をレトロスペクティブに解析しているが、48% で脳転移を来たしこれらの薬剤による脳転移抑制効果は低いと報告している。同時に長期生存例ほど脳転移の頻度は増加し、2 年生存例では 80% にも上ったとも報告している。また Neijstrom<sup>17</sup> は MTX の高用量と低容量の比較試験を行い、MTX も有効ではないと報告している。一方、脳転移が出現してから治療すればよいとの主張もあるが、Hardy ら<sup>18</sup> は無症状のうちに脳転移を発見し治療することがよいとの仮説のもと 127 例に脳 CT を 2 年間 3 ヶ月毎に行った結果を報告している。脳転移は 56 例で認められ、そのうち 20 例は CT ではなく有症状で発見され、また早期の治療的脳照射にも関わらず 60% は脳転移を制御できずに死亡したため、再発してから治療するという方針は受け入れられていない。

### 4) PCI による毒性は許容範囲か

脳照射後の遅発性神経毒性は、脳腫瘍など高線量投与後には脳壊死という重篤な障害が問題となるが、PCI では相対的に低線量を用いるため可能性のある毒性として記憶障害、認知力低下、人格変化、軽度の運動能力の低下などが挙げられる。これらの毒性は他の器質的疾患との区別が困難なことも多い。また PCI の毒性に関する報告の多くはレトロスペクティブなものであり、PCI の真の毒性が明らかになっていないとは言い難い。Arriagada<sup>11</sup>、Gregor<sup>12</sup> らの前向き比較試験においては PCI 前後の神経症状の詳細な評価が行われ、それぞれ 2 年および 1 年までは PCI による有意な毒性の増加はないとされているが、遅発性神経毒性の観察期間としてはあまりに短く、長期経過観察の結果を待つ必要がある。

### 5) CR 判定における問題

Auperin らのメタアナリシス<sup>1</sup> に含まれた臨床試験の CR 判定は胸部単純 X 線を用いたものと胸部 CT を用いたものが混在しており、胸部 CT の評価では PR になるような症例も含まれている。そもそも長期生存が期待できる群として CR が用いられたが最近の治療成績の向

上によりPRであっても長期生存する場合が存在する。従来の形態診断の限界ともいえるが、PETなど新たな画像モダリティを用いた、より正確な効果判定規準の確立も必要と思われる。

## 6) CR 症例に予防的脳照射を行うべきか

メタアナリシスの結果より、PCIの生存への寄与は明らかといえる。その程度は20人に1人と必ずしも大きいわけではなく、またPCIにより確実に脳転移が予防できるわけでもない。しかしながらPCIが寄与する群を予知できず、脳転移を来してからでは制御できる可能性が低い状況ではPCIを標準治療として行うのが賢明であると考えられる。

## 7) 未解決の課題

現在までにPCIの有用性が明らかになったとはいえ、PCIの至適線量、分割法、施行時期は明らかとはいえない。総線量が多いほど効果も高い可能性が示唆されているが遅発性の神経毒性も増加する危惧もあり慎重な対応が必要である。現在ヨーロッパでPCIの高線量と低線量の比較試験が行われており、その結果が待たれるところである。施行時期については可及的早期がよいかもしれないが化学療法施行の時期とからみ、同時併用により毒性が増加することのないよう配慮が必要である。またEDのCR症例に対しては未だ結論が出ていないが現在RTOGで臨床試験が行われており、その結果を待つ必要がある。

最後にもっとも重要な神経毒性に関しては長期観察データを集積することが重要である。現時点ではPCIを行うことが標準的治療であると考えられるが、十分なデータ集積が得られた後にPCIの適応の再評価を行うことが重要であると考えられる。

## REFERENCES

1. Auperin A, Arriagada R, Pignon JP, et al. Prophylactic cranial irradiation for patients with small-cell lung cancer in complete remission. *N Engl J Med*. 1999;341:476-484.
2. Ball DL, Matthews JP. Prophylactic cranial irradiation: more questions than answers. *Semin Radiat Oncol*. 1995; 5:61-68.
3. Beiler DD, Kane RC, Bernath AM, et al. Low dose elective brain irradiation in small cell carcinoma of the lung. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 1979;5:941-945.
4. Cox JD, Petrovich Z, Paig C, et al. Prophylactic cranial irradiation in patients with inoperable carcinoma of the lung. Preliminary report of a cooperative trial. *Cancer*. 1978;42:1135-1140.
5. Eagan RT, Frytak S, Lee RE, et al. A case for preplanned thoracic and prophylactic whole brain radiation therapy in limited small cell lung cancer. *Cancer Clin Trials*. 1981;4:261-266.
6. Hansen HH, Dombrowsky P, Hirsch FR, et al. 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.
7. Jackson DV, Richards F, Cooper MR, et al. Prophylactic cranial irradiation in small cell carcinoma of the lung. A randomized study. *JAMA*. 1983;237:2730-2733.
8. Katsenis AT, Karpasitis N, Giannakakis D, et al. Elective brain irradiation in patients with small cell carcinoma of the lung: a preliminary report. *Lung Cancer Int Congress Series*. 558. Amsterdam: *Excerpta Medica*. 1982:277-284.
9. Niiranen A, Holsti P, Salmo M. Treatment of small cell lung cancer. Two-drug vs four-drug chemotherapy and loco-regional irradiation with or without prophylactic cranial irradiation. *Acta Oncol*. 1989;28:501-505.
10. Seydel HG, Creech R, Pagano M, et al. Prophylactic versus no brain irradiation in regional small cell lung carcinoma. *Am J Clin Oncol*. 1985;8:218-223.
11. Arriagada R, Le Chevalier T, Borie F, et al. Prophylactic cranial irradiation for patients with small cell lung cancer in complete remission. *J Natl Cancer Inst*. 1995;87:183-190.
12. Gregor A, Cull A, Stephens RJ, et al. Prophylactic cranial irradiation is indicated following complete response to induction therapy in small cell lung cancer: results of a multicentre randomised trial. *Eur J Cancer*. 1997;33: 1752-1758.
13. Laplanche A, Monnet I, Santos-Miranda JA, et al. Controlled clinical trial of prophylactic cranial irradiation for patients with small-cell lung cancer in complete remission. *Lung Cancer*. 1998;21:193-201.
14. Ohnoshi T, Ueoka H, Kawahara S, et al. Comparative study of prophylactic cranial irradiation in patients with small cell lung cancer achieving a complete response: a long-term follow-up result. *Lung Cancer*. 1993;10:47-54.
15. Wagner HJ, Kim K, Turrisi A, et al. A randomized phase III study of prophylactic cranial irradiation vs observation in patients with small cell lung cancer achieving a complete response: final report of an incomplete trial by the ECOG and RTOG. *Proc Am Soc Clin Oncol*. 1996;15: 376.
16. Nugent J, Bunn P, Matthews M, et al. CNS metastasis in small cell bronchogenic carcinoma. Increasing frequency and changing pattern with lengthening of survival. *Cancer*. 1979;44:1885-1893.
17. Neijstrom ES, Capizzi RI, Rudnick SA. High-dose methotrexate in small cell lung cancer: lack of efficacy in preventing CNS relapse. *Cancer*. 1981;51:1056-1061.
18. Hardy J, Smith I, Cherryman G, et al. The value of computed tomographic (CT) scan surveillance in the detection and management of brain metastases in patients with small cell cancer. *Br J Cancer*. 1990;62:684-686.