

## 限局型小細胞肺癌に対する化学放射線治療成績と 加速過分割法による予防的全脳照射の治療成績

松本康男<sup>1</sup>・斎藤真理<sup>1</sup>・横山 晶<sup>2</sup>・塚田裕子<sup>2</sup>

**要旨** **目的**．限局型小細胞肺癌の治療成績の解析と 24 Gy /16 分割/1.6 週の加速過分割法による予防的全脳照射 (accelerated hyperfractionated prophylactic cranial irradiation: AHF-PCI) の有効性について検討した．**対象と方法**．1985 年から 2000 年に小細胞肺癌で胸部照射を行った 149 例のうち、非限局型(25 例)、手術例(3 例)、活動性重複癌症例(1 例)の 29 例を除いた 120 例を解析対象とした．生存率の有意差の検定には log-rank test, 2 群間比較はカイ 2 乗検定を用いた．**結果**．年齢は 38~88 歳(平均 65 歳)、男女比は 104:16 であった．化学療法は全例に施行された．胸部照射の線量は 10.5 Gy から 70 Gy であった．全体の 2, 3, 5 年粗生存率はそれぞれ 33, 21, 18% であった．背景因子や化学療法別では生存率に差はなかった．CDDP + VP-16 (PE) 併用の加速過分割法を用いた胸部照射 (accelerated hyperfractionated thoracic radiation therapy: AHF-TRT) は他の治療法と比較して良好な生存率を示した．45 Gy の AHF-TRT 及び PE 4 コースの完遂例で完全寛解 (CR) に導入できた 47 例のうち 23 例に AHF-PCI が施行された．PCI 施行例では初発脳転移が 23 例中 2 例 (8.7%) であるのに対し、未施行例では 24 例中 10 例 (41.6%) と施行例の脳転移率が有意に低かった ( $p = 0.0096$ )．**結論**．限局型小細胞肺癌に対する PE 併用 AHF-TRT は有用な治療法であり、24 Gy という比較的少線量の AHF-PCI が脳転移を有意に抑制することが判明した．(肺癌．2004;44:1-9)

**索引用語** 限局型小細胞肺癌, 化学療法, 胸部放射線療法, 加速過分割法, 予防的全脳照射

## Chemoradiotherapy and Accelerated Hyperfractionated Prophylactic Cranial Irradiation for Limited-Stage Small Cell Lung Cancer

Yasuo Matsumoto<sup>1</sup>; Mari Saito<sup>1</sup>; Akira Yokoyama<sup>2</sup>; Hiroko Tsukada<sup>2</sup>

**ABSTRACT** **Object.** This study evaluated the results of chemoradiotherapy and the effectiveness of accelerated hyperfractionated prophylactic cranial irradiation (AHF-PCI) of 24 Gy/16 fractions/1.6 weeks for limited-stage small cell lung cancer (SCLC). **Methods and Materials.** Of 149 patients with SCLC who underwent thoracic irradiation between 1985 and 2000, 29 patients were excluded from this analysis because of extended disease (25), surgery (3) and synchronous double cancer (1) and the remaining 120 cases were analyzed retrospectively. Chemotherapy was performed for all patients. Thoracic radiation therapy (TRT) dose ranged from 10.5 Gy to 70 Gy. Survival differences were evaluated using the log-rank test and comparisons were made between the case and control populations using  $\chi^2$  analysis. **Results.** Patient ages ranged from 38 to 88 years, with a mean of 65 years. The female-to-male ratio was 106:14. There were no significant differences in outcome by patient characteristics or chemotherapy regimens. The overall survival rates at 2, 3, 5 years were 33%, 21%, 18%, respectively. AHF-TRT with Cisplatin + Etoposide (PE) yielded better survival

新潟県立がんセンター新潟病院 <sup>1</sup>放射線科, <sup>2</sup>内科.

別刷請求先: 松本康男, 新潟県立がんセンター新潟病院放射線科, 〒951-8566 新潟市川岸町 2-15-3 (e-mail: ymatsu@niigata-cc.jp).

Department of <sup>1</sup>Radiology, <sup>2</sup>Internal Medicine, Niigata Cancer Center Hospital, Japan.

Reprints: Yasuo Matsumoto, Department of Radiology, Niigata Cancer Center Hospital, 2-15-3 Kawagishi-cho, Niigata, 951-8566, Japan (e-mail: ymatsu@niigata-cc.jp)

Received July 2, 2003; accepted September 19, 2003.

© 2004 The Japan Lung Cancer Society

than any other chemotherapy regimen. Of 47 patients showing complete response after completion of AHF-TRT ( 45 Gy/ 30 fractions ) combined with 4 courses of PE, 23 patients received AHF-PCI of 24 Gy/16 fractions. Initial failure in the brain was 8.7% ( 2/23 ) in patients with the PCI, but 41.6% ( 10/24 ) in those without PCI, which was significantly different(  $p = 0.0096$  ). **Conclusions.** In limited-stage SCLC, AHF-TRT with PE was considered to be an effective chemoradiotherapy regimen. Relatively low dose ( 24 Gy ) AHF-PCI seemed to be effective in preventing brain metastases. ( *JJLC*. 2004;44:1-9 )

**KEY WORDS** Limited-stage small cell lung cancer, Chemotherapy, Thoracic radiotherapy, Accelerated hyperfractionation, Prophylactic cranial irradiation

## はじめに

小細胞肺癌 ( small cell lung cancer: SCLC ) は肺癌全体の 15 ~ 20% を占め、腫瘍細胞の増殖速度が速く、早期から全身への転移をきたし、診断時には 6 割以上の症例が遠隔転移を認める進展型 ( extended disease: ED ) とされている。限局型 ( limited disease: LD ) も潜在的に微小転移を伴っていると考えられているが、抗癌剤が奏効する腫瘍として、肺癌の中では特殊な位置を占めている。放射線感受性も高く、全身療法として化学療法、局所療法として放射線療法が併用される。近年、小細胞肺癌の化学放射線治療成績は飛躍的に改善してきており、当院における治療成績について解析を行った。また、当院では総線量 24 Gy/16 分割の加速過分割法による予防的全脳照射 ( accelerated hyperfractionated prophylactic cranial irradiation: AHF-PCI ) を行っており、その有効性について検討したので報告する。

## 対象と方法

対象は 1985 年から 2000 年までに当科にて胸部放射線治療 ( thoracic radiation therapy: TRT ) を行った小細胞肺癌症例 149 例中、遠隔転移例 ( 25 例 )、活動性重複癌症例 ( 1 例 )、手術例 3 例を除いた 120 例を解析対象とした。

症例の背景及び治療因子を年代別に Table 1 に示した。性別では男性 : 女性 = 106 : 14、診断時年齢は 38 ~ 88 歳 ( 平均 65 歳 )、化学療法は CDDP + VP-16 ( PE ) 群で行われた症例が 73 例、CDDP + ADM + VP-16 ( PAE ) 群が 19 例、CBDCA + VP-16 ( CE ) 群が 14 例、残る 14 例は多様な regimen で施行された。加速過分割法 ( accelerated hyperfractionation: AHF 法 ) による胸部照射 ( accelerated hyperfractionated thoracic radiation therapy: AHF-TRT ) を行った症例は 68 例、通常分割法 ( conventional fractionation: CF 法 ) は 51 例、AHF 法と CF 法を組み合わせた方法で行った症例は 1 例であった。照射法と化学療法との組み合わせは Table 2 に示す。TRT の総線量は 10.5 Gy から 70 Gy であった。胸部照射の時期と照射方法の組み合わせは Table 3 に示した。予防的全脳照射 ( prophylactic cranial irradiation: PCI ) を行った症例は 29 例あり、1 回 1.5 Gy を 1 日 2 回行う AHF-PCI 法で 24 Gy/16 分割照射した症例が 24 例、1 日 1 回法で 25 Gy/10 分割と 30 Gy/10 分割施行した症例はそれぞれ 4 例と 1 例であった。生存率の解析には Kaplan-Meier 法を用いた。2 群間の有意差検定にはカイ 2 乗検定を、生存率の有意差検定には log-rank 検定を用い、危険率 5% 未満を有意差ありとした。

**Table 1.** Characteristics of patients and treatment

Years	1985-1991	1992-2000
No. of Cases	27	93
Mean Age ( yrs )	65 ( 38-80 )	67 ( 38-88 )
Gender	Male: Female	83 : 14
Stage	I : II : III	0 : 0 : 27
Chemotherapy	PE: PAE: CE: mixed	4 : 9 : 80
TRT timing	Concurrent: Sequential	7 : 15 : 2 : 3
TRT methods	AHF: CF: mixed	12 : 14
PCI	yes: no	66 : 4 : 12 : 11
		50 : 43
		6 : 21 : 0
		62 : 30 : 1
		1 : 26
		28 : 65

PE: CDDP + VP-16; PAE: CDDP + ADM + VP-16; CE: CBDCA + VP-16; TRT: thoracic radiation therapy; AHF: accelerated hyperfractionation; CF: conventional fractionation; PCI: prophylactic cranial irradiation.

**Table 2.** Chemotherapy and TRT method

	(No. of patients)	
	AHF	CF
PE	60	12
PAE	3	16
CE	2	12
Others	3	11

PE: CDDP + VP-16; PAE: CDDP + ADM + VP-16; CE: CBDCA + VP-16; TRT: thoracic radiation therapy; AHF: accelerated hyperfractionation; CF: conventional fractionation.

**Table 3.** TRT timing and TRT method

	(No. of patients)	
	AHF	CF
Concurrent	49	3
Sequential	19	38

TRT: thoracic radiation therapy; AHF: accelerated hyperfractionation; CF: conventional fractionation.

## 結 果

2, 3, 5 年粗生存率(括弧内は原病生存率)はそれぞれ 33(33)%, 21(22)%, 18(20)%であり, 中間生存期間(括弧内は原病中間生存期間)は 15.5(16.2)ヵ月であった。背景因子別にみた生存率比較は Figure 1 に示した通りである。Performance status(PS)は大変重要な予後因子であるが, 全症例の PS が把握できず今回は比較検討を行わなかった。性別, 年齢別(年齢中央値(66歳)で2分割した群での比較), 病期別では生存率に有意差を認めていない。

現在も LD-SCLC の治療で最も有効な治療と考えられている PE と AHF-TRT を組み合わせた臨床試験が開始されたのが 1992 年である。そこで 1992 年以前とそれ以降とで年代別の生存率比較を行ってみたところ, 1992 年以降の治療成績が有意 ( $p = 0.0365$ ) に良好であった (Figure 2)。また, PE と AHF-TRT を施行された群 (60 例) はそれ以外の群 (60 例) と比較して有意に良好な生存率であった (Figure 3)。化学療法の種類による生存率比較では有意差を認めなかった (Figure 4)。AHF 群と CF 群との比較では, AHF 群の方が有意に良好な生存率であった (Figure 5)。PE を 4 コースと TRT を行った症例は合計 58 例あり, TRT の併用時期 (同時併用法と逐次法) での生存率比較を行ったところ, 同時併用法の方が有意に良好であった (Figure 6)。

初発再発について, 遠隔転移で再発した症例は, 脳:

26, 骨: 14, 肝: 7, 肺: 3, 副腎: 3, その他: 2 例の合計 55 例であった。胸腔内または頸部・縦隔・原発巣の再発症例は 28 例で, そのうち照射野内再発は 14 例であった。照射法別 (AHF 法と CF 法) による局所領域再発頻度について Table 4-1 に示す。両者に有意差は認めない。AHF-TRT 群内にはプロトコールにより, 脊髄線量を抑える目的で前後対向 2 門照射に脊髄ブロックを使用するという方法が用いられた時期があった。縦隔の線量低下が問題となるため, 斜入対向で脊髄の過線量を避ける方法が現在では一般的となっているが, 前者と後者の方法で局所領域再発頻度について比較を行った (Table 4-2)。照射野内, 頸部・胸郭内 (照射野外) いずれにおいても再発頻度に有意差は認めなかった。

当院では限局型小細胞肺癌に対する化学放射線治療を行って CR に導入できた場合, インフォームド・コンセントが得られた症例には PCI を施行している。PCI を施行した症例は 29 例であった。PE 療法を 4 コース完遂で TRT を併用して CR に導入できた症例は 47 例であり, そのうち総線量 24 Gy/16f の AHF-PCI を施行した症例は 23 例, 同意が得られず PCI 未施行例は 24 例であった。PCI 施行群で初発転移が脳転移であった症例は 2 例 (8.7%) であったのに対して, PCI 未施行群では 10 例 (42%) に上り, この 2 群間には有意差 ( $p = 0.0096$ ) を認めた。しかし, 生存率には同 2 群間に有意差はなかった (Figure 7)。PCI 施行より最終観察日までの観察中央値は 557 日 (117 ~ 3177 日) であり, 精神神経障害の程度について定量的評価は行っていないが, 主治医の観察及び家族の訴えなどから PCI 施行例において痴呆等の精神神経症状を呈した症例は現在まで認めていない。

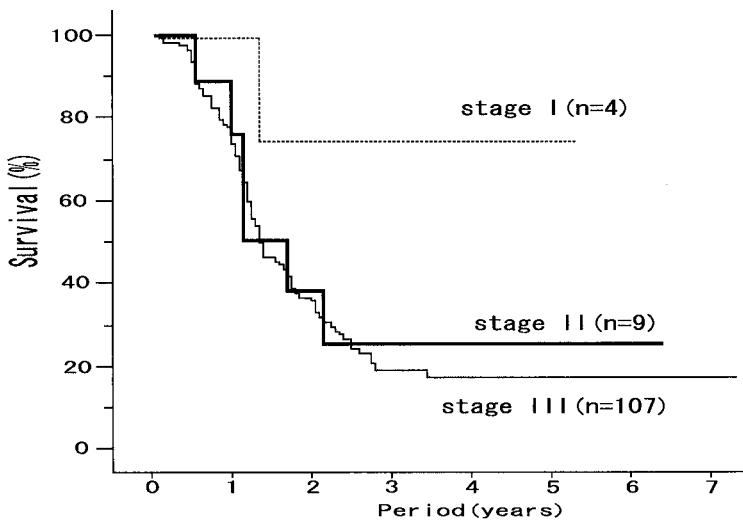
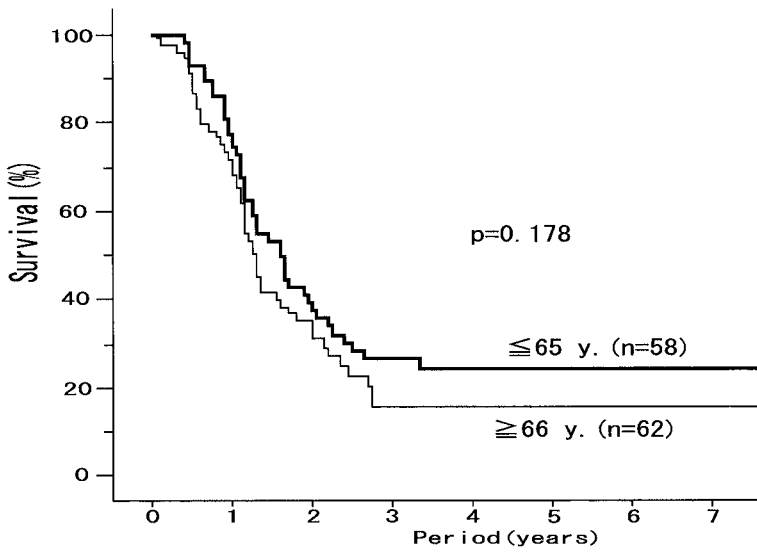
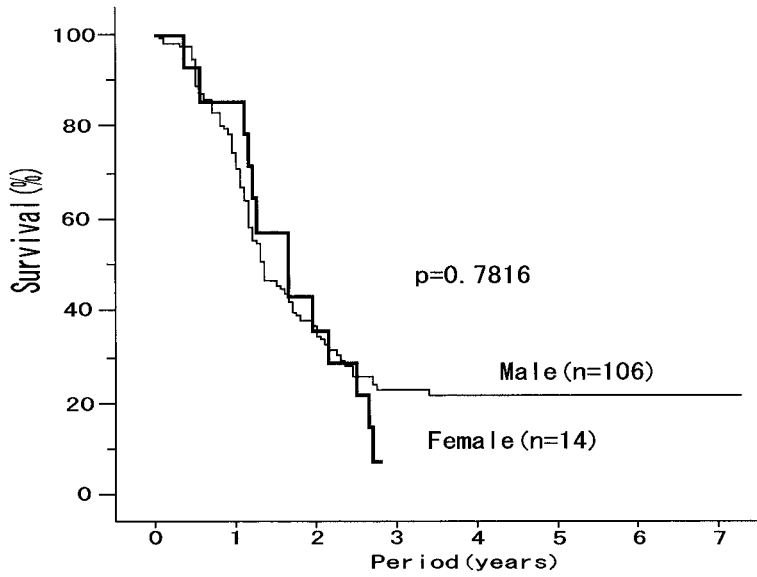
## 考 察

当院における小細胞肺癌の化学放射線治療の生存率比較において, 病期別, 性別, 年齢別での比較では有意差は認めなかったが, 文献的には性別では女性の方が, また年齢は低い方が予後良好という報告<sup>1</sup>がある。

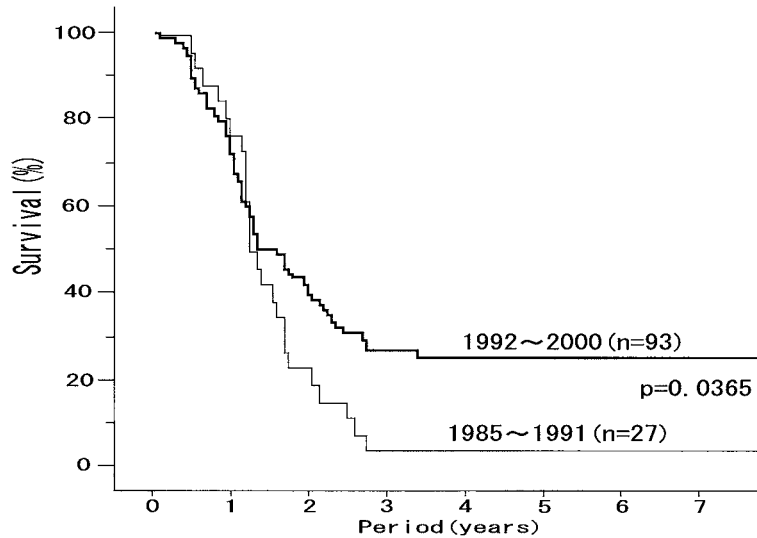
### 1) 化学放射線治療について

限局型 (LD) 小細胞肺癌においては局所治療として胸部照射を併用することによって, 直接の死因となる局所再発を制御することと遠隔転移の源泉としての局所を制御することで, 生存率に寄与することが期待され, 70 年代から 80 年代にかけて化学療法単独群と, 化学療法に胸部照射を併用する群との比較試験が多く行われた。1992 年の Pignon ら<sup>2</sup> や Warde ら<sup>3</sup> の meta-analysis により現在では化学療法に胸部放射線治療を併用することの有効性については既にコンセンサスが得られている。

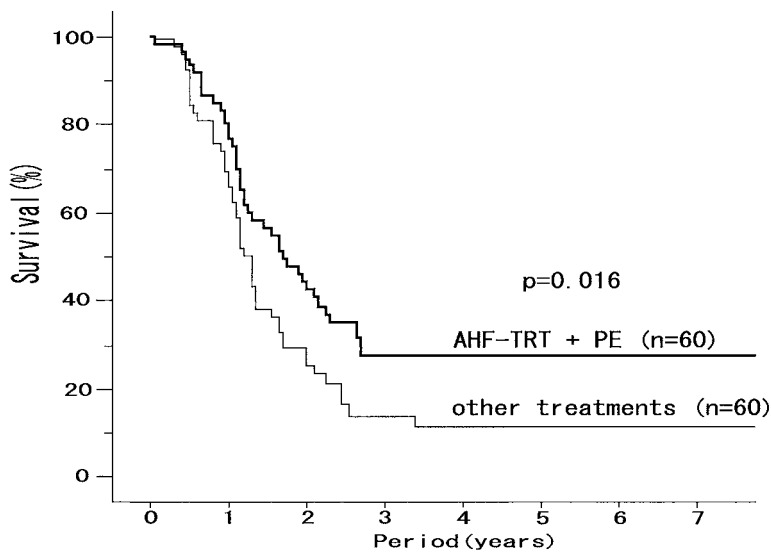
放射線治療においては, 分割回数の増加や治療期間の延長で生物学的効果が減少する反面, 分割回数を減らし



**Figure 1.** Cause-specific survival curves in relation to patient characteristics. There was no significant difference in outcome, respectively.



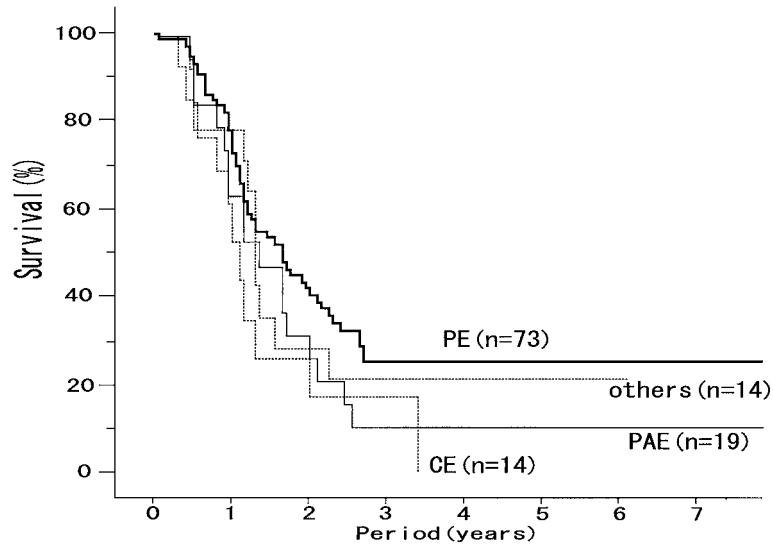
**Figure 2.** Cause-specific survival curves in relation to chronological periods. Patients treated in the late period showed a significantly better survival.



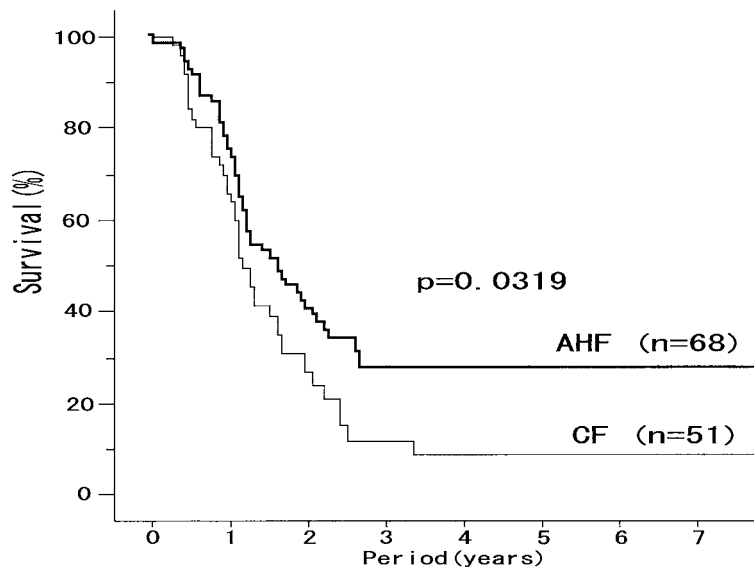
**Figure 3.** Cause-specific survival curves in relation to chemoradiation regimens. Patients treated with AHF-TRT + PE showed a significantly better survival than other treatments.

て1回線量を多くすると正常組織の晩期障害が増加する。小細胞肺癌細胞の場合、正常細胞や多くの腫瘍細胞にみられるような線量生存曲線のいわゆる肩がないことが示され、<sup>4</sup> 1回線量を少なくしても殺細胞効果が期待できる。この性質を利用して1回線量を1.5 Gy 前後として1日に2回の照射を行うことにより正常組織の晩期障害を少なくすると同時に放射線治療期間の短縮効果により放射線耐性細胞の出現を少なくすることが期待され

る。これらの細胞の性質を利用して、45 Gy/30 分割のAHF-TRT と PE との同時併用の pilot study の結果が1988年に発表された。CR率93%、2年生存率57%という当時非常にインパクトのある成績<sup>5</sup> が出され、さらにこの化学放射線治療の有効性は無作為比較試験でも検証され、<sup>6,7</sup> 現在の標準治療となっている。当院において1991年までは化学療法はPAEが中心であり、PEを使用したTRTとの同時併用療法はトライアルとして施行さ



**Figure 4.** Cause-specific survival rates of patients according to chemotherapy regimens. There were no significant differences in outcome.

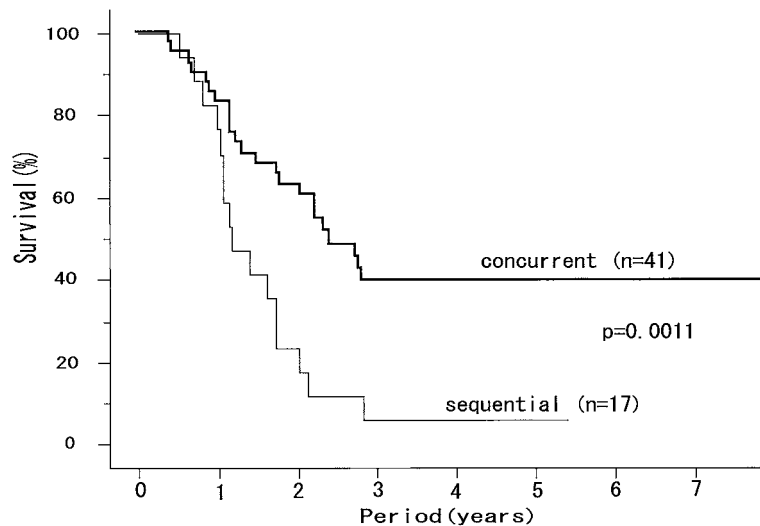


**Figure 5.** Cause-specific survival curves in relation to fractionation methods. Patients treated with AHF-TRT showed a significantly better survival.

れた。1992年以降はJapan Clinical Oncology Group (JCOG)プロトコールがPEとAHF-TRTを組み合わせた方法で開始され、基本的にこの組み合わせで治療できないと判断された(年齢,呼吸機能,腎機能,全身状態などで)症例がその他の方法で行われている。化学療法別比較においてPE群とその他の化学療法群とでは生存率に差を認めない。化学療法のregimenはほとんどCDDPまたはVP-16(あるいは両者)を含んでおり,化学療法群

別では有意な差が出なかったものと思われる。

胸部照射の時期について, Murrayらは過去の第II/III相試験の治療成績を解析して胸部放射線治療の開始時期と3年無病生存率とに相関を認め,同時併用群で優れていることを示している<sup>8</sup>。同時併用と逐次併用との比較(Figure 6)で明らかのように,1992年以降の治療の中心となるPEとAHF-TRTとの同時併用が治療成績の改善に大きく貢献しているものと考えられる。同時併用の場合は



**Figure 6.** Cause-specific survival curves according to timing of TRT. Survival was significantly reduced with sequential TRT.

**Table 4-1.** In- and outfield loco-regional recurrence rate and TRT method

	AHF	CF
In-field	6/68	8/51
Out-field	8/68	6/51

AHF: accelerated hyperfractionation; CF: conventional fractionation.

**Table 4-2.** In- and outfield loco-regional recurrence rate and the methods of spinal blockage

	Spine block	Oblique field
In-field	4/25	2/33
Out-field	5/25	3/33

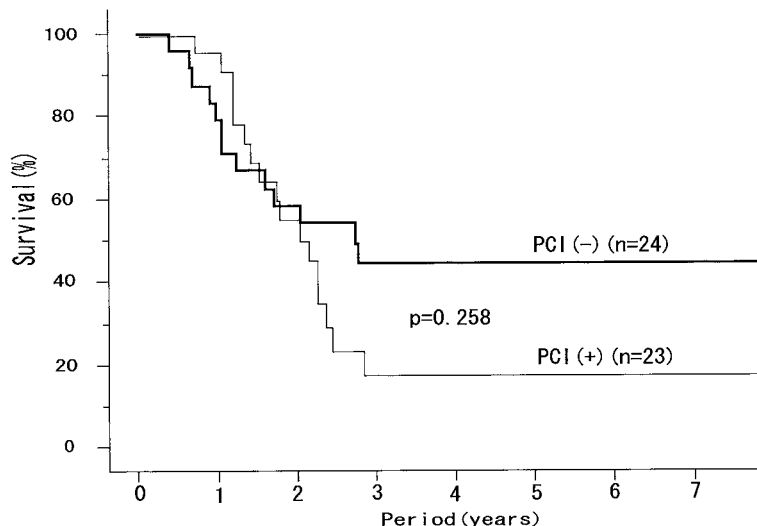
AHF: accelerated hyperfractionation; CF: conventional fractionation.

早期に胸部放射線治療を併用した方が良好な成績が得られるとする報告が多い<sup>7,9,10</sup>

至適な放射線治療方法はAHF法なのかあるいはCF法なのかという問題について、Turrisiらが45 Gy/30分割のAHF群と45 Gy/25分割のCF群との臨床比較試験を行った。中間生存期間(MST)はAHF群で23カ月、CF群で19カ月、5年生存率はAHF群で26%、CF群で16%と有意にAHF群の遠隔成績が良好であったと報告した<sup>6</sup>。AHF法で行う場合とCF法で行う場合とでは必要な(許容できる)線量は異なってくる。この比較試験はCF群とAHF法とが同じ線量(45 Gy)で、CF法での投与線量としては十分でない点に問題がある。Choiらは

CF法で、2年半の局所再発率について30 Gyで84%、40 Gyで49%、50 Gyで37%と、照射線量が少ない群では局所再発が多いことを報告し、少なくとも通常分割照射では50 Gyは必要であろうと述べている<sup>11</sup>。また彼らはAHF法とCF法とでmaximum tolerated dose(MTD)を決定するための第I相試験を行い、grade 4以上の急性食道炎またはgrade 3以上の肺毒性でMTDを求めているが、AHF群では45 Gy、CF群では70 Gy以上であったと報告している<sup>12</sup>。これらのことからAHF法との比較にはCF法におけるMTDあるいはMTDに近い線量での比較が必要であり、Choiらの比較では、AHF群のMST、3年生存率は23カ月、25%であり、CF群(中央値63 Gy)のそれは26カ月、35%で差異を認めなかった<sup>12</sup>。またBonnerらは、PE3コース後の逐次法でAHF法・CF法の比較試験を行っているが、生存率に有意差を認めていない<sup>13</sup>。これらのことから、照射時期や化学療法との組み合わせによっては、必ずしもCF法が劣るということはないように思われる。当科ではCF法による場合はTRT総線量を60 Gy/30分割を目標に行っているが、AHF群とCF群との比較ではAHF群が有意に良好な治療成績を示した。その大きな理由として、AHF群にはより積極的な治療をした全身状態の良好な群がその大部分を占め、CF群は身体的な問題でPEとAHF-TRTの組み合わせた治療ができなかった症例が多いためと思われる。

局所再発について、AHF群とCF群とでは差はみられなかったことから、CF法による60 Gy/30分割は妥当なTRTの線量と思われる。また脊髄の線量を抑えるための脊髄ブロックを用いた方法では縦隔再発が多くなる可能



**Figure 7.** Cause-specific survival curves of patients with or without PCI. The patients without PCI seemed to show a better, but not significant, survival rate.

性を予測したが、縦隔及びその近傍再発の頻度に有意差は認めなかった。脊髄ブロックによる縦隔の線量低下は、実際には周囲組織からの散乱線や日々のセットアップ・エラーなどにより縦隔病変の制御においては許容できる範囲内であったのではないかとと思われる。

## 2) PCI について

PCIの照射方法(総線量, 分割方法)については、依然として確立した方法はなく、脳転移を抑えるのに有効な最小線量は確定していない。Komakiらは20 Gy/2週間の全脳照射では脳転移率を下げないが、25 Gy/2週間であれば十分効果的であると報告した<sup>14</sup>。またArriagadaらは24 Gy/8分割で2年における脳転移率(PCI(-): PCI(+)=67%:40%)に有意差がみられたと報告した<sup>15</sup>。しかしGregorらは24 Gy/12分割ではPCI(-)群と有意差がなく、36 Gy/18分割では脳転移率は有意に低下したと報告した<sup>16</sup>。さらに25 Gy/11分割と33 Gy/11分割とでは脳転移率に差はなく脳転移率の有意な低下を認めたとWorkらは報告している<sup>17</sup>。これらの報告からPCIは最低24 Gy/8分割から25 Gy/11分割程度が必要で、1回2 Gyの場合には24 Gy程度の線量では不十分といえる。加速過分割法によるPCIではWolfsonらの線量30~36 Gyで有効でしかも有意な有害事象は認められなかったとの報告<sup>18</sup>があるが、今回我々が採用した24 Gy/16分割という低い線量でも脳転移が抑制できることが判明した。過分割照射法を採用することによって24 Gy/8分割よりは正常脳組織に対する晩期有害事象は抑制されることが期待される。

脳転移が臨床的にはっきりすると、一般的には放射線

治療や手術療法が行われるが、脳以外に病巣を認めない症例でもMST=4.7カ月と予後は非常に不良である<sup>19</sup>。そのため、脳転移が顕在化する前に予防的治療が必要になってくる。しかしPCIにより脳転移は抑制されるが、生存率の改善には結びつかず、また晩期有害事象である精神神経症状の出現の可能性のために、長い間その是非については論争的となっていた。予後因子の良好な群に限るとPCIが有意に生存率に寄与したとの報告<sup>17</sup>があったが、1999年にAuperinらのmeta-analysisによって初めてPCIの生存率への寄与が確認された<sup>20</sup>。さらにMeertらが12の臨床試験のsystematic reviewによって同様の結果を報告した<sup>21</sup>。これらの報告以外にPCIが生存率に寄与したという報告はなく、単独施設における解析では有意差が出ないのは止むを得ないと思える。

PCIの有害事象については、prospectiveな3つの臨床試験から晩期有害事象については問題ないとの結果が得られている<sup>15,16,22</sup>。しかし経過観察期間が短く、長期生存例の神経毒性について結論は出せない<sup>21</sup>。浅井らは30 Gy/15分割以下の全脳照射でも脳萎縮が起こりうることを指摘し、さらに高齢者ほどその頻度は増加し、年齢増加に伴った脳の耐容線量の低下が認められることを報告している<sup>23</sup>。現在まで当院でのPCI施行例に有害事象(痴呆等の精神・神経症状)の出現は認められておらず、許容できる治療になる可能性が高いと考えているが、観察期間中央値が2年に満たないため、今後更なる観察を要すると思われる。



## まとめ

1. 1985年から2000年までの全体の2, 3, 5年粗生存率及び中間生存期間はそれぞれ33%, 21%, 18%, 15.5カ月であった。

2. 1992年以降の生存率は, 2, 3, 5年粗生存率及び中間生存期間でそれぞれ40%, 27%, 25%, 16.3カ月と, 1991年以前と比較して有意に改善傾向を示した。CDDP + VP-16の全身化学療法と胸部照射の組み合わせは他の治療法と比較して有意に生存率は良好であった。

3. CDDP + VP-16の化学療法の場合, 胸部放射線治療は逐次法ではなく同時併用法で併用することにより生存率が改善した。

4. 24 Gy/16分割という比較的low線量の加速過分割によるPCIが, 脳転移を有意に抑制することが判明した。

本論文の要旨は2002年9月7日, 第67回新潟県立病院医学会総会において発表した。

## REFERENCES

1. Wolf M, Holle R, Hans K, et al. Analysis of prognostic factors in 766 patients with small cell lung cancer (SCLC) the role of sex as a predictor for survival. *Br J Cancer*. 1991;63:986-992.
2. Pignon JP, Arriagada R, Ihde DC, et al. A meta-analysis of thoracic radiotherapy for small-cell lung cancer. *N Engl J Med*. 1992;327:1618-1624.
3. Warde P, Payne D. Does thoracic irradiation improve survival and local control in limited-stage small-cell carcinoma of the lung? A meta-analysis. *J Clin Oncol*. 1992; 10:890-895.
4. Carney DN, Michell JB, Kinsella TJ. In vitro radiation and chemotherapy sensitivity of established cell lines of human small cell lung cancer and its large cell morphological variants. *Cancer Res*. 1983;43:2806-2811.
5. Turrisi AT, Glover DJ, Mason 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.
6. Turrisi AT, 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.
7. 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.
8. Murray N, Payne DG, Coldman AJ. Multimodality therapy for limited stage small cell lung cancer. Combining chemotherapy and thoracic irradiation. In: Pass HI, Mitchell JB, Johnson DH, et al, eds. *Lung Cancer: Principles and Practice*. Philadelphia: Lippincott-Raven; 1985:881.
9. Jeremic B, Shibamoto Y, Acimovic L, et al. Initial versus delayed accelerated hyperfractionated radiation therapy and concurrent chemotherapy in limited small-cell lung cancer: a randomized study. *J Clin Oncol*. 1997;15:893-900.
10. Murray N, Coy P, Pater JL, et al. Importance of timing for thoracic irradiation in the combined modality treatment of limited-stage small-cell lung cancer. *J Clin Oncol*. 1993;11:336-334.
11. Choi NC, Carey RW. Importance of radiation dose in achieving improved loco-regional tumor control in limited stage small-cell lung carcinoma: an update. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 1989;17:307-310.
12. Choi NC, Herndon JE, Rosenman J, et al. Phase I study to determine the maximum-tolerated dose of radiation in standard daily and hyperfractionated-accelerated twice-daily radiation schedules with concurrent chemotherapy for limited-stage small-cell lung cancer. *J Clin Oncol*. 1998;16:3528-3536.
13. Bonner JA, Sloan JA, Shanahan TG, et al. Phase III comparison of twice-daily split course irradiation versus once-daily irradiation for patients with limited stage small-cell lung carcinoma. *J Clin Oncol*. 1999;17:2681-2691.
14. Komaki R, Cox JD, Whitson W. Risk of brain metastasis from small cell carcinoma of the lung related to length of survival and prophylactic irradiation. *Cancer Treat Rep*. 1981;65:811-814.
15. 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.
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. Work E, Bentzen SM, Nielsen OS, et al. Prophylactic cranial irradiation in limited stage small cell lung cancer: survival benefit in patients with favourable characteristics. *Eur J Cancer*. 1996;32A:772-778.
18. Wolfson AH, Bains Y, Lu J, et al. Twice-daily prophylactic cranial irradiation for patients with limited disease small-cell lung cancer with complete response to chemotherapy and consolidative radiotherapy: report of a single institutional phase II trial. *Am J Clin Oncol*. 2001;24:290-295.
19. Postmus PE, Haaxma-Reiche H, Gregor A, et al. Brain-only metastases of small cell lung cancer; efficacy of whole brain radiotherapy. An EORTC phase II study. *Radiat Oncol*. 1998;46:29-32.
20. 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.
21. 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.
22. Komaki R, Meyers CA, Shin DM, et al. Evaluation of cognitive function in patients with limited small cell lung cancer prior to and shortly following prophylactic cranial irradiation. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 1995;33:179-182.
23. 浅井昭雄, 松谷雅生, 高倉公朋. 脳腫瘍放射線治療後の亜急性障害としての脳萎縮と痴呆. *癌の臨床*. 1987;33:753-761.