

ORIGINAL ARTICLE

肺癌完全切除例に対する術後化学療法
—診療ガイドライン改訂後の実態調査—

横井香平¹・光富徹哉¹・近藤晴彦¹・丹羽 宏¹・吉田和夫¹・
太田伸一郎¹・重光希公生¹・矢野智紀¹・田中 亨¹・高尾仁二¹

Adjuvant Chemotherapy in Patients with Completely Resected Lung Cancer:
Investigation of the Current Situation After Publication of the Second Edition
of Clinical Practice Guidelines for Lung Cancer

Kohei Yokoi¹; Tetsuya Mitsudomi¹; Haruhiko Kondo¹; Hiroshi Niwa¹; Kazuo Yoshida¹;
Shinichiro Ohta¹; Kikuo Shigemitsu¹; Motoki Yano¹; Toru Tanaka¹; Motoshi Takao¹

¹Chubu Lung Cancer Surgery Study Group, Japan.

ABSTRACT — **Objective.** In the Clinical Practice Guidelines for Lung Cancer, revised in 2005, adjuvant chemotherapy is recommended for patients with completely resected non-small cell lung cancer. We reviewed our routine practice of adjuvant chemotherapy after its publication. **Methods.** A questionnaire survey on adjuvant chemotherapy for the patients who had undergone complete resection for non-small cell lung cancer between 2006 and 2007 was carried out by the Chubu Lung Cancer Surgery Study Group. The following information was reviewed: patients' characteristics, administration of adjuvant chemotherapy, chemotherapy regimens, administered courses of chemotherapy, reasons for not administering chemotherapy, and the policy for adjuvant chemotherapy of each hospital. **Results.** Data on a total of 3,237 cases (1,636 stage IA, 664 stage IB, 418 stage II, 358 stage IIIA, and 161 stage IIIB) were collected from 30 institutions. Adjuvant chemotherapy was performed in 12% of stage IA patients, 48% of stage IB patients, 52% of stage II patients, 66% of stage IIIA patients, and 60% of stage IIIB patients. Chemotherapy regimens used were uracil-tegafur (UFT) in stage IA and IB patients, carboplatin (CBDCA) + paclitaxel (PTX) and cisplatin + vinorelbine in stage II and IIIA patients, and CBDCA + PTX or gemcitabine in stage IIIB patients. UFT was continued for more than one year in 72% of patients, and platinum-based chemotherapy was administered more than 3 courses in 55% of patients. The main reasons identified for not giving chemotherapy in stages II-III A patients were patient conditions such as comorbidity, complicated postoperative courses, advanced age, and refusal of treatment. **Conclusion.** Adequate adjuvant chemotherapy was performed in patients with completely resected non-small cell lung cancer according to the 2nd edition of the Clinical Practice Guidelines for Lung Cancer. Nevertheless, further investigations of indications for stage IA patients, chemotherapy selections, and treatment efficacy are considered necessary.

(JLCC. 2010;50:280-286)

KEY WORDS — Lung cancer, Non-small cell lung cancer, Surgical treatment, Adjuvant chemotherapy

Reprints: Kohei Yokoi, Division of Thoracic Surgery, Nagoya University Graduate School of Medicine, 65 Tsurumai-cho, Showa-ku, Nagoya 466-8550, Japan (e-mail: k-yokoi@med.nagoya-u.ac.jp).

Received February 15, 2010; accepted May 6, 2010.

要旨 — **目的.** 2005年の肺癌診療ガイドライン改訂で、IB～IIIA期非小細胞肺癌・完全切除例に対しては術後化学療法を行うよう勧められると変更された。その後術後化学療法の実態を知るため、今回中部肺癌手術研

究会で日常診療における術後化学療法の施行状況を調査した。**方法.** 2006～2007年の肺癌完全切除例について、患者背景、術後化学療法の有無、施行レジメン、施行回数、非施行例についてはその理由、および施設毎の術後

¹中部肺癌手術研究会。

別刷請求先：横井香平，名古屋大学大学院医学系研究科病態外科学講座呼吸器外科学，〒466-8550 名古屋市昭和区鶴舞町65 (e-

mail: k-yokoi@med.nagoya-u.ac.jp).

受付日：2010年2月15日，採択日：2010年5月6日。

化学療法の方針について調査した。結果、30施設から3237例(IA期1636例, IB期664例, II期418例, IIIA期358例, IIIB期161例)が集積された。術後化学療法はIA期12%, IB期48%, II期52%, IIIA期66%, IIIB期60%に施行され、用いられた主なレジメンは、I期UFT, II~IIIB期プラチナベース化学療法であった。UFT投与例の72%が1年以上継続され、プラチナベース化学療法は55%の患者に3コース以上施行されている。

はじめに

非小細胞肺癌の治療において、最も治癒が期待できる方法は外科切除である。¹しかし、完全切除後でも病期の進行とともに少なからず再発が認められ、その内の多くは遠隔転移である。これら原発巣切除時に画像診断などで捉えられない転移病巣を化学療法で除去できれば、理論的には治癒率は向上すると考えられる。このような観点から術後化学療法は考案され種々施行されてきた。

1995年に、それまでに行われた手術単独群と手術+術後化学療法群を比較した14の無作為比較試験のmeta-analysisの結果が発表され、術後にプラチナベース化学療法を受けた患者群の治療成績の向上が示唆された。²これを受け、世界的に術後化学療法の大規模な比較試験が行われ、2003年にThe International Adjuvant Lung Cancer Collaborative Group Trial (IALT)の結果が米国臨床腫瘍学会で公表された。³この研究ではIA期からIIIB期までの患者1867例を、手術単独群と、手術後にcisplatin (CDDP)とvindesine・vinblastine・vinorelbine (VNR)・etoposideの何れかの2剤を投与する群に分けて比較した。結果として、術後化学療法群に5年生存率(5生率)として4.1%の向上が認められ、前述のmeta-analysisの結果が確認されることになった。また同年にわが国からもuracil-tegafur (UFT)を用いたIA期およびIB期腺癌完全切除例における比較試験の結果も公表され、これでも同様に術後化学療法群の予後が改善されたことが報告された。⁴

わが国では2003年に「EBMの手法による肺癌診療ガイドライン」が発刊され、⁵日常診療における指針が示され、その後2005年に上記の術後化学療法の成果を盛り込んだ改訂版が作成された。⁶初版では非小細胞肺癌の術後化学療法について、「標準治療として行うよう勧めるだけの根拠が明確でない(グレードC)」とされていたが、⁵2005年の改訂版では「術後病期IB, II, IIIA期非小細胞肺癌・完全切除例に対しては術後化学療法を行うよう勧められる(グレードB)」と変更されている。⁶

た。IB~IIIA期非施行例の理由としては、全身状態不良が多く、患者の拒否も21~36%に認められた。結論、術後補助化学療法は肺癌診療ガイドライン通りに、比較的多くの患者に十分投与されていた。しかしIA期例への投与や、施行レジメンの選択、真の治療効果などについては、今後さらに検討していく必要があると思われた。

索引用語——肺癌, 非小細胞肺癌, 外科療法, 術後化学療法

この肺癌診療ガイドラインの変更により、日常診療における術後化学療法の実態も変化していると思われるが、現状はほとんど知られていない。そこで中部肺癌手術研究会では、術後化学療法への対応がどのように行われているかを検討するため、肺癌完全切除例における術後化学療法の実態調査を施行した。

対象と方法

中部肺癌手術研究会に所属する44施設に調査表を送付し、それに対する返答を郵送または電子メールで回収した。

各施設で2006年1月1日から2007年12月31日の間に完全切除された全原発性肺癌患者について、2009年1月1日以後の時点で回答を得た。調査項目は、病理病期別に、①患者数・性別・年齢構成・組織型、②術後化学療法の施行例数および非施行例数、③非施行理由(非適応・術前合併症・術後合併症・高齢・全身状態不良・早期再発・その他)、④使用化学療法レジメン、⑤化学療法施行回数または期間であり、各施設における病期毎の術後化学療法の基本的方針およびその担当医も合わせて尋ねた。なお、個人情報保護の観点から、個人を特定できる内容は一切含まないよう留意した。従って、集計された情報は個々の患者に一对一对応できる内容ではなく、施設毎の総和として算出された。

結果

30施設から調査票が返送され、回答率は68%であった。

1. 患者背景 (Table 1)

全例で3237例の肺癌完全切除例が集計された。男女比はほぼ2:1で、年齢構成は60~70代が多く、80歳以上は7%であった。病期別にはIA期が1636例と最も多く、約半数を占めていた。組織型では、腺癌が68%で大半を占め、続いて扁平上皮癌22%、大細胞癌3%であり、大細胞神経内分泌癌および小細胞癌例が合わせて2%含まれていた。

Table 1. Patients' Characteristics

Characteristics	No. of patients
Gender (Male/Female)	2048/1189
Age (years)	
20-39	25
40-49	129
50-59	575
60-69	1063
70-79	1203
80-	216
Unknown	26
Pathologic stage	
IA	1636
IB	664
IIA	110
IIB	308
IIIA	358
IIIB	161
Histology	
Adenocarcinoma	2203
Squamous cell carcinoma	717
Large cell carcinoma	98
Adenosquamous carcinoma	57
Large cell neuroendocrine carcinoma	40
Small cell carcinoma	35
Others/Unknown	87

Table 2. Administration of Adjuvant Chemotherapy by Pathologic Stage

Pathologic stage	Adjuvant chemotherapy (%)	No adjuvant chemotherapy (%)
IA (n = 1636)	12.2	87.8
IB (n = 664)	48.2	50.9
II (n = 418)	52.4	47.6
IIIA (n = 358)	66.2	33.8
IIIB (n = 161)	60.2	39.8

2. 術後化学療法の施行状況 (Table 2)

3237 例中何らかの術後化学療法が施行された患者は 1072 例 (33%) であった。病期別には、IB・II 期ではおおよそ 50% の患者に、IIIA・IIIB 期では約 60% の患者に術後化学療法が施行されていた。一方 IA 期の患者でも 12% に化学療法が行われていた。

3. 術後化学療法の非施行理由 (Table 3)

術後化学療法を行わなかった理由を病期別に尋ねたところ、IA 期ではほとんどの症例 (91%) が非適応と考えられ、術後化学療法が行われていなかった。一方、肺癌診療ガイドラインで行うことが推奨されている IB 期から IIIA 期では、術前術後合併症・高齢・全身状態不良などの身体的理由で 37~48% の患者で化学療法が回避さ

Table 3. Main Reasons Identified for Not Administering Chemotherapy by Pathologic Stage

Pathologic stage	Reason (%)		
	Contra-indication	Patient condition*	Patient declined
IA (n = 1435)	91.0	3.4	5.6
IB (n = 339)	10.6	36.6	36.3
II (n = 189)	7.4	48.1	27.0
IIIA (n = 112)	13.4	39.3	20.5
IIIB (n = 60)	55.0	21.7	11.7

*Patient condition includes comorbid disease, complicated postoperative courses, poor performance status, and advanced age.

れていた。その内訳は、術前術後合併症による非施行例が各病期 (IB 期, II 期, IIIA 期) でそれぞれ 16%, 18%, 16%, 高齢が理由となったものが 18%, 19%, 13%, 全身状態不良例が 3%, 11%, 11% であった。なお IB 期 36%, II 期 27%, IIIA 期 21% の患者が、化学療法の有効性を説明されても治療を拒否または希望しなかった。また IIIB 期例では、55% の患者が化学療法の適応がないと判断されていた。

4. 使用された化学療法レジメン (Table 4)

IA 期・IB 期ではほとんどの患者に UFT が投与されていた。II 期から IIIB 期では carboplatin (CBDCA) + paclitaxel (PTX) が最も頻用され、続いて II 期・IIIA 期では CDDP + VNR が、IIIB 期では CBDCA + gemcitabine が用いられていた。一方 II 期・III 期例では、上記以外にも多様な化学療法が 20% 以上の患者に行われていたが、その多くは CDDP か CBDCA を含むプラチナベース化学療法であった。しかし、一部の施設では外来治療で可能という理由で単剤の非プラチナ製剤が経静脈的に投与されていた。

5. 化学療法の投与期間および施行回数

UFT の投与期間 (Table 5)

UFT 投与例の 70% 以上が 1 年以上服用していたが、短期間で中止した患者も 4 分の 1 程度認められた。プラチナベースおよび他の経静脈的薬物の施行コース数 (Table 6)

プラチナベースを主体とした経静脈的薬物施行例の 55% 以上が 3 コース以上の投与を受け、1 コース以内で終了した患者は 10% 以下であった。しかし、化学療法剤の投与量は調査していないため、どの程度の dose intensity かは不明である。

6. 各施設における術後化学療法に対する基本方針 (Table 7)

IA 期では 73% の施設が、術後化学療法は行わないとしている。一方、腫瘍径や組織型、さらには脈管浸潤

Table 4. Type of Chemotherapy Regimens by Pathologic Stage

Pathologic stage	Type of regimen (%)				
	UFT	CBDCA + PTX	CDDP + VNR	CBDCA + GEM	Others
IA (n = 199)	86.9	4.0	0	0.5	8.6
IB (n = 320)	85.6	9.1	1.3	0.9	3.1
II (n = 219)	17.2	32.1	21.4	7.9	21.4
IIIA (n = 237)	9.4	41.3	21.3	4.3	23.7
IIIB (n = 97)	7.2	45.4	7.2	12.4	27.8

UFT, uracil-tegafur; CBDCA, carboplatin; PTX, paclitaxel; CDDP, cisplatin; VNR, vinorelbine; GEM, gemcitabine.

Table 5. Administration Periods of Uracil-tegafur (n = 519)

Administration period (years)	Percentage of patients
<1	26.8
1<<2	63.6
≥2	8.8
Unknown	0.8

Table 6. Administered Courses of Platinum-based and Other Intravenous Chemotherapy (n = 556)

No. of courses administered	Percentage of patients
1	9.4
2	25.5
3	9.0
4	42.4
≥5	3.7
Unknown	10.0

の有無を参考に UFT の投与を考慮する施設も 27% あった。IB 期では、全例に UFT 投与を行うとした施設が 73%、腺癌のみが 10%、他は組織型、腫瘍径および年齢でプラチナベース化学療法を行うとしていた。II 期・IIIA 期では 23 施設 (77%) がプラチナベース化学療法を行うとしているが、その内でも CBDCA ベースの方がやや多数を占めていた。IIIB 期では原則施行しない施設が 2 施設 (7%) あったが、多くはプラチナベース化学療法を施行するとしていた。

7. 各施設における術後化学療法の担当医 (Table 8)

術後化学療法を行う担当医および担当科は、UFT は呼吸器外科・他は呼吸器内科および腫瘍内科としている施設が最も多かったが、呼吸器外科がすべて行う施設、呼吸器内科・腫瘍内科が担当する施設も相半ばし、それぞれの病院の実状を反映していた。

考 察

2003 年の IALT,³ Japan Lung Cancer Research Group (JLCRG),⁴ 2004 年の Cancer and Leukemia Group B 9633,⁷ JBR-10⁸ などの結果を受け、わが国の「肺癌診療ガイドライン」の内容が変更され、IB~IIIA 期非小細胞肺癌完全切除例に対して術後化学療法を行うことが推奨されるようになった。その後も Adjuvant Navelbine International Trialist Association⁹ などのデータも報告され、術後化学療法の有効性が追認され現在に至っている。今回の調査は、そのような術後化学療法の有効性に対するエビデンスが積み重ねられている状況の中で、わが国

における日常診療において術後化学療法がどのように考えられ、どのように行われているかを知るとともに、同様な調査が行われたカナダ¹⁰とフランス¹¹の結果も参考に、本治療の問題点や今後の課題を探索するために行った。

術後化学療法は全例の 33% にしか行われていなかったが、これは全症例における IA 期例の割合が多いためと考えられ、IA 期の比率が低かったカナダ (46%),¹⁰ フランス (44%)¹¹ の結果に比し、施行率はほぼ同程度と思われた。病期別にはガイドラインで推奨されている IB~IIIA 期では、病期の進行とともに施行率が 48% から 66% まで上昇し、病期が担当医の術後化学療法を行う上での動機付けになっていると考えられた。

一方、化学療法を行わなかった主な理由は、病期 (IA 期と IIIB 期)、年齢も含めての患者の全身状態、および患者の拒否であった。IA 期を適応としないとする施設が 73% あった一方、腫瘍径 2 cm 以上の腺癌や脈管浸潤がある症例には UFT を投与するとした施設もあり、これは JLCRG のサブセット解析の結果⁴である腫瘍径 2 cm 以上の腺癌例にも UFT が有効であったという結果が影響していると思われた。また IIIB 期例を適応としないのは、この対象群に化学療法の有効性を示したエビデンスがないためと思われる。全身状態により化学療法が行われなかった症例が 40% ほど見られたが、これらは臨床試験では除外基準に該当し登録されない症例群と考えられ、適切に症例選択がなされているものと思われた。さ

Table 7. Indications of Adjuvant Chemotherapy in Each Hospital (n=30) by Pathologic Stage

Pathologic stage	Indications of chemotherapy	Regimen	No. of hospitals
IA	None		22
	Cases of AD and ≥ 2 cm	UFT	3
	Others*	UFT	5
IB	All cases	UFT	22
	Cases of AD	UFT	3
	All cases	UFT or TS-1	1
	Others†	Platinum-based CT	4
II	All cases	Platinum-based CT	10
	All cases	CBDCA-based CT	8
	All cases	CDDP-based CT	5
	All cases	Various	7
IIIA	All cases	Platinum-based CT	11
	All cases	CBDCA-based CT	7
	All cases	CDDP-based CT	5
	All cases	Various	7
IIIB	All cases	Platinum-based CT	9
	All cases	CBDCA-based CT	6
	All cases	CDDP-based CT	4
	All cases	Various	8
	None		2

AD, adenocarcinoma; TS-1, tegafur-gimeracil-oteracil; CT, chemotherapy.

*Cases of AD, ≥ 2 cm, and vessel invasion or histologic type C-F, AD with histologic type C-F, etc.

†Cases of AD/large cell carcinoma and ≥ 5 cm or ≤ 70 years old, etc.

Table 8. Attending Physicians for Adjuvant Chemotherapy (n=29)

Attending physician	No. of hospitals
UFT- Thoracic surgeon /Other regimens- Medical oncologist /Pulmonologist	9
Thoracic surgeon	8
Medical oncologist/Pulmonologist	7
Medical oncologist/Pulmonologist /Thoracic surgeon	5

らに、患者の拒否がIB期で36%、II期・IIIA期でも20%以上あったが、同様の傾向はカナダの調査¹⁰でも認められ、世界共通に一定の割合で存在するものと受容してよいと考える。

施行された化学療法は、ガイドライン⁶に示された通り、IB期にはUFTが、II期・IIIA期にはプラチナベース化学療法が施行されていた。しかし用いられたプラチナベース化学療法レジメンとしてはCBDCA+PTXが

最も頻度が高く、CDDP+VNRがそれに続いていた。これはレジメンの使い勝手の良さや担当医の慣れを反映しているものと思われた。一方、ガイドラインの記載を「術後化学療法はすべて有効」と自己流に解釈し、エビデンスの示されていない非プラチナ製抗腫瘍剤の経静脈的投与が一部の施設で行われていたが、抗腫瘍剤が毒性を有する薬剤であることから、このような診療行為は慎重に検討されなければならないと思われた。

化学療法の完遂率は、その有効性に大きく関わり、ある一定以上の投与量が維持される必要がある。報告された臨床試験での化学療法完遂率は、JLCRGではUFT投与を1年以上継続できた患者は全体の74%、⁴プラチナベース化学療法を3コース以上投与できたのは58~86%^{3,7-9}であった。今回の調査ではUFTの1年以上の継続率は72%、プラチナベース化学療法3コース以上の施行率はおよそ50%であり、臨床試験が選ばれた症例群からなっていることを考慮すると、わが国の日常臨床ではかなり熱心に術後化学療法が行われていると判断できる。

術後化学療法の今後の課題としては、IA期例に対する

化学療法の是非が挙げられる。UFTに関する meta-analysis の結果では、T1 例全体¹² および腫瘍径 2~3 cm の腺癌例¹³において有効性が示されたものの、非腺癌例や再発の危険因子とされる血清 CEA 高値や脈管浸潤陽性を示した症例などへの投与の是非については、未だその適応は不明瞭である。また TNM 分類の改訂¹⁴により新たに T 因子や病期が変更される患者群への対応も、新病期別に検討される必要がある。施行する化学療法レジメンについては、ガイドラインで示された範囲内で選択される必要があり、また患者の全身状態を慎重に検討してその適応を判断すべきと思われる。肺癌完全切除例は術後無治療でも相応の治癒率を示す患者群であり、そのことをしっかり念頭において対応することが肝要であろう。最近 IALT と JBR-10 の長期追跡結果が報告された。^{15,16} IALT では 5 年以上の経過例で肺癌以外の原因での死亡が増え、全生存率で化学療法群と手術単独群の差が消失していた。¹⁵ 著者らはその原因を化学療法の長期間にわたる非顕性の悪影響ではないかと推測している。一方、JBR-10 では 5 年以後も化学療法群の生存率の優位性が維持され、取り分け II 期例では顕著に示された。¹⁶ この結果が使用された化学療法レジメンの差によるとすれば、プラチナベース化学療法と一括して推奨されている術後化学療法において、レジメンの選択が必要になってくるといふ危惧が生まれることになる。今後これらの問題をどのように解決していくべきか、また日常診療における術後化学療法を安心して患者に勧め施行するために、どのようなエビデンスが形成されるべきかなどについて、わが国での検討が必要である。

本研究の参加施設および研究代表者

愛知医科大学（羽生田正行）、愛知県がんセンター中央病院（光富徹哉）、大垣市民病院（重光希公生）、岐阜県総合医療センター（松本真介）、岐阜県立多治見病院（伊藤正夫）、岐阜大学（岩田尚）、県西部浜松医療センター（船井和仁）、国立病院機構長良医療センター（田中亨）、国立病院機構名古屋医療センター（坂英雄）、国立病院機構まつもと医療センター中信松本病院（矢満田健）、国立病院機構三重中央医療センター（金田正徳）、小牧市民病院（内山美佳）、静岡県立静岡がんセンター（近藤晴彦）、静岡県立総合病院（太田伸一郎）、市立四日市病院（新美隆男）、信州大学（吉田和夫）、鈴鹿中央総合病院（深井一郎）、聖隷三方原病院（丹羽宏）、大同病院（松山孝昭）、トヨタ記念病院（山川洋右）、豊田厚生病院（平松義規）、豊橋市民病院（成田久仁夫）、長野市民病院（西村秀紀）、名古屋市立大学（矢野智紀）、名古屋大学（横井香平）、名古屋第二赤十字病院（吉岡洋）、藤田保健衛生大学（服部良信）、北信総合病院（橋都正洋）、三重大学（高尾仁二）、焼津市立総合病院（小林亮）

本論文の要旨は、第 50 回日本肺癌学会総会ワークショップで発表した。

REFERENCES

1. Asamura H, Goya T, Koshiishi Y, Sohara Y, Eguchi K, Mori M, et al. A Japanese Lung Cancer Registry study: prognosis of 13,010 resected lung cancers. *J Thorac Oncol*. 2008;3:46-52.
2. Chemotherapy in non-small cell lung cancer: a meta-analysis using updated data on individual patients from 52 randomised clinical trials. Non-small Cell Lung Cancer Collaborative Group. *BMJ*. 1995;311:899-909.
3. Arriagada R, Bergman B, Dunant A, Le Chevalier T, Pignon JP, Vansteenkiste J. Cisplatin-based adjuvant chemotherapy in patients with completely resected non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med*. 2004;350:351-360.
4. Kato H, Ichinose Y, Ohta M, Hata E, Tsubota N, Tada H, et al. A randomized trial of adjuvant chemotherapy with uracil-tegafur for adenocarcinoma of the lung. *N Engl J Med*. 2004;350:1713-1721.
5. EBM の手法による肺癌診療ガイドライン。日本肺癌学会、編集。2003 年版。東京：金原出版；2003:88-89.
6. EBM の手法による肺癌診療ガイドライン。日本肺癌学会、編集。2005 年版。東京：金原出版；2005:100-101.
7. Strauss GM, Herndon JE 2nd, Maddaus MA, Johnstone DW, Johnson EA, Harpole DH, et al. Adjuvant paclitaxel plus carboplatin compared with observation in stage IB non-small-cell lung cancer: CALGB 9633 with the Cancer and Leukemia Group B, Radiation Therapy Oncology Group, and North Central Cancer Treatment Group Study Groups. *J Clin Oncol*. 2008;26:5043-5051.
8. Winton T, Livingston R, Johnson D, Rigas J, Johnston M, Butts C, et al. Vinorelbine plus cisplatin vs. observation in resected non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med*. 2005;352:2589-2597.
9. Douillard JY, Rosell R, De Lena M, Carpagnano F, Ramlau R, González-Larriba JL, et al. Adjuvant vinorelbine plus cisplatin versus observation in patients with completely resected stage IB-III A non-small-cell lung cancer (Adjuvant Navelbine International Trialist Association [ANITA]): a randomised controlled trial. *Lancet Oncol*. 2006;7:719-727.
10. Kassam F, Shepherd FA, Johnston M, Visbal A, Feld R, Darling G, et al. Referral patterns for adjuvant chemotherapy in patients with completely resected non-small cell lung cancer. *J Thorac Oncol*. 2007;2:39-43.
11. Massard C, Tran Ba Loc P, Haddad V, Pignon JP, Girard P, Monnet I, et al. Use of adjuvant chemotherapy in non-small cell lung cancer in routine practice. *J Thorac Oncol*. 2009;4:1504-1510.
12. Hamada C, Tanaka F, Ohta M, Fujimura S, Kodama K, Imaizumi M, et al. Meta-analysis of postoperative adjuvant chemotherapy with tegafur-uracil in non-small-cell lung cancer. *J Clin Oncol*. 2005;23:4999-5006.
13. Hamada C, Tsuboi M, Ohta M, Fujimura S, Kodama K, Imaizumi M, et al. Effect of postoperative adjuvant chemotherapy with tegafur-uracil on survival in patients with stage IA non-small cell lung cancer: an exploratory analysis from a meta-analysis of six randomized controlled trials. *J Thorac Oncol*. 2009;4:1511-1516.
14. International Association for the Study of Lung Cancer. *Staging Manual in Thoracic Oncology*. Goldstraw P, ed. Orange Park: Editorial Rx Press; 2009.
15. Arriagada R, Dunant A, Pignon JP, Bergman B,

- Chabowski M, Grunenwald D, et al. Long-term results of the international adjuvant lung cancer trial evaluating adjuvant Cisplatin-based chemotherapy in resected lung cancer. *J Clin Oncol.* 2010;28:35-42.
16. Butts CA, Ding K, Seymour L, Twumasi-Ankrah P, Graham B, Gandara D, et al. Randomized phase III trial of vinorelbine plus cisplatin compared with observation in completely resected stage IB and II non-small-cell lung cancer: updated survival analysis of JBR-10. *J Clin Oncol.* 2010;28:29-34.