

D. 考察 肺癌手術例を対象としてシスプラチンを中心とした術後補助化学療法の結果が数多く報告されているが、その有用性を証明した報告は少ない。術後化学療法が有効性を示せない理由の一つは術後症例の体力低下により十分な化学療法を受けられないことがある。これらに対して Wada らの西日本肺癌術後補助療法研究会からの報告では、CDDP, VDS に UFT を加えた群が無治療群に比し良好な成績であり、UFT 単独群が特に I 期腺癌症例において有効であると報告した。Kato らの報告 (N Engl J Med 2004;350:1713-21) でも I 期腺癌完全切除例 UFT 投与群の予後が良好であった。本研究でも I 期症例において UFT が予後の改善に寄与するという結果であった。

E. 結論 非小細胞肺癌、完全切除、I 期症例において UFT の投与は予後の改善に寄与する可能性がある。

F. 健康危険情報

総括研究報告書参照

G. 研究発表

1. 論文発表

Noriyoshi Sawabata, Mitsunori Ohta, Akihide Matsumura, Katsuhiko Nakagawa, Hiroshi Hirano, Hikaru Matsuda Optimal Distance of malignant negative margin in excision of nonsmall cell lung cancer: A multicenter prospective study Ann Thorac Surg 2004;77:415-20

福原謙二郎、中川勝裕、塩野裕之、門田嘉久、出口寛、安光 勉 同側肺内移転を伴った原発性非小細胞肺癌手術例の予後因子と再発形式に関する検討 日本呼吸器外科

学会雑誌 2004;18:88-92

福原謙二郎、中川勝裕、阪口全宏、岩崎輝夫、安光 勉 喫煙係数からみた肺癌手術予後、日本呼吸器外科学会雑誌 2004;18:98-101

Shinichiro Miyoshi, Keiji Iuchi, Kenji Nakamura, Katsuhiko Nakagawa, Hajime Maeda, Kiyoshi Ohno, Kazuya Nakahara, Noboru Nakano, Meinoshin Okumura, Mitsunori Ohta Induction concurrent chemoradiation therapy for invading apical non-small cell lung cancer Jpn J Thorac Cardiovasc Surg 2004;52:120-126

福原謙二郎、中川勝裕、安光 勉 c-N2 で縦隔鏡陰性であった原発性肺癌手術例の検討 日本呼吸器外科学会雑誌 2004;18:516-520

Masayoshi Inoue, Mitsunori Ohta, Kenji Iuchi, Akihide Matsumura, Kan Ideguchi, Tsutomu Yasumitsu, Katsuhiko Nakagawa, Kenjiro Fukuhara, Hajime Maeda, Shin-ichi Takeda, Masato Minami, Yuko Ohno, Hikaru Matsuda Benefits of surgery for patients with pulmonary metastases from colorectal carcinoma Ann Thorac Surg 2004;78:238-44

Yasushi Shintani, Mitsunori Ohta, Hirohisa Hirabayashi, Hisaich Tanaka, Kenji Iuchi, Katsuhiko Nakagawa, Hajime Maeda, Tesuo Kido, Shinichiro Miyoshi, Hikaru Matsuda Thymidylate synthetase and dihydrophymidine dehydrogenase mRNA levels in tumor tissues and the efficacy of 5-fluorouracil in patients with non-small-cell lung cancer Lung Cancer 2004;45:189-196

Katsuhiro Nakagawa Reply to Adenosquamous carcinoma of the lung and visceral pleural invasion by Marc Riquet Ann Thorac Surg 2004;78:1511-1512

安川元章、中川勝裕、阪口全宏、岩崎輝夫、佐々木尚子 肺癌による一側肺全摘後の予測呼吸機能に関する検討 肺癌 2004;44:683-687

2. 学会発表

Hirohito Tada, et al: Randomized Study of Adjuvant Chemotherapy for Completely Resected Non-Small Cell Lung Cancer (NSCLC). 2002 American Society of Clinical Oncology Annual Meeting. Abstract No: 1250. 中川勝裕、他：非小細胞肺癌の完全切除例に対するゲフィチン（イレッサ錠 250）術後補助療法：初期登録例の安全報告。（第 104 回日本外科学会総会、大阪、2004.4.7）、安川元章、他：肺癌術後肺内転移切除症例の予後検討。（第 104 回日本外科学会総会、大阪、2004.4.7）、中川勝裕、他：病理病期 IA 期、1 年未満再発確認例の検討。（第 21 回日本呼吸器外科学会総会、横浜、2004.5.27-28）、安川元章、他：1 秒量 1500ml 以下の肺癌切除例にお

ける術後呼吸機能改善因子に関する検討。

（第 21 回日本呼吸器外科学会総会、横浜、2004.5.27-28）、岩崎輝夫、他：非小細胞肺癌切除例における肝癌由来増殖因子 HDGF の発現とその予後因子としての意義について。（第 21 回日本呼吸器外科学会総会、横浜、2004.5.27-28）、岩崎輝夫、他：非小細胞肺癌切除例における肝癌由来増殖因子 HDGF の発現について。（第 57 回日本胸部外科学会総会、札幌、2004.10.20-22）、安川元章、他：非小細胞肺癌術後 1 年以内での再発症例の検討（第 57 回日本胸部外科学会総会、札幌、2004.10.20-22）、中川勝裕、他：縦隔鏡検査とリンパ節生検。（第 45 回日本肺癌学会総会、横浜、2004.5.27-28）、安川元章、他：特発性間質性肺炎合併肺癌の術後肺機能についての検討。（第 45 回日本肺癌学会総会、横浜、2004.5.27-28）、佐々木尚子、他：気胸を契機に発見された悪性胸膜中皮腫の 2 例。（第 45 回日本肺癌学会総会、横浜、2004.5.27-28）、岩崎輝夫：肺癌における肝癌由来増殖因子 HDGF の発現とその意義について。（第 8 回 Frontier Osaka Cancer Seminar、大阪、2004.11.26）

H. 知的財産権の出願・登録状況

特になし

厚生労働科学研究費補助金(がん臨床研究事業)
分担研究報告書

局所限局非小細胞肺がんの集学的治療の研究

分担研究者 光富徹哉 愛知県がんセンター胸部外科部長

研究要旨 臨床病期 IB-II 期の非小細胞肺癌の外科治療成績の改善をめざして、術前化学療法ランダム化 II 相試験(JCOG0204)に参加し 7 例を登録した。グループ全体としても 80 例の集積が終了しており、現在、経過観察中である。一方、われわれは当院における肺癌切除例においてリンパ節転移様式の解析をおこない、リンパ節郭清の省略がどのような場合に可能かを検討した。その結果、肺門や近位縦隔の転移がない症例では遠位の縦隔郭清をおこなっても、リンパ節転移が存在する可能性は低く、これらの条件を満たした時は遠位縦隔の郭清は省略可能であると考えられた。

A. 研究目的

現在肺癌は日本人のがん死亡の第一位であり、肺癌対策は国家的急務であると考えられる。

臨床病期 IB-II 期の非小細胞肺癌の外科治療成績の改善をめざして、術前化学療法ランダム化 II 相試験(JCOG0204)に参加し 7 例を登録した。グループ全体としても 80 例の集積が終了しており、現在、経過観察中である。現在次の臨床試験を計画中である。一方、われわれは当院における肺癌切除例において肺癌のリンパ節転移様式の解析をおこない、リンパ節郭清の省略がどのような場合に可能かを検討した。

B. 研究方法

1993-2002 年の肺癌手術施行 1046 例のうち、一肺葉以上の切除をおこないかつ ND2a 以上の郭清をおこなった 730 例中、pT4, M1 術前治療例を除いた 697 例を対照とした。リンパ節を肺内肺門(N1)、近位縦隔(上葉腫瘍の上縦隔、下葉腫瘍の下縦隔)、遠位縦隔(上葉腫瘍の分岐部(#7)、下葉腫瘍の上縦隔)に分類し、系統的に転移様式を検討した。さらに多変量解析によって遠位縦隔リンパ節の転移への寄与因子を解析した。

(倫理面への配慮)

retrospective な観察研究であり倫理的問題は生じない。

C. 研究成果

右上葉:231 例中 N1 は 56 例、N1(-)は 175 例であった。N1(-)の 175 例中、遠位縦隔である #7 リンパ節へ転移していたのは 1 例のみであった。また、近位縦隔リンパ節転移のない 184 例(うち 27 例は N1(+))で #7 の転移は 2 例のみであった。

左上大区:143 例中 N1(-)102 例には #7 転移はなかった。また近位縦隔である #5, 6 リンパ節に

転移のない 108 例(うち 19 例は N1(+))でも #7 の転移はなかった。

右下葉:136 例中、N1(-)かつ近位縦隔に転移のない 90 例では遠位縦隔である上縦隔リンパ節転移のある症例はなかった。

左下葉:107 例中、N1(-)の 70 例では遠位縦隔リンパ節転移はなかった。また近位縦隔転移のない 87 例中、遠位縦隔である大動脈周囲のリンパ節へ転移したものは 1 例のみであった。

右中葉:56 例中、N1(-)の 46 例のうち 3 例は上縦隔に、3 例は #7 に転移していた。また、N1(+))の 10 例では上縦隔に 8 例、#7 に 5 例転移していた。

次に logistic regression model を用いて多変量解析をおこなったところ、遠位縦隔への独立寄与因子は原発部位(下葉)、N1(+), 近位縦隔転移あり、であった。とくに N1 と近位縦隔に両方転移がある場合は N0 に比べたオッズ比は 191 となった。一方、組織型や腫瘍径は有意な寄与因子ではなかった。

D. 考察

以前の検討でも同様なことは報告されており(坪田ら 1995、浅村ら 1999)、今回の検討はこれを確認する結果となった。すなわち、肺門や近位縦隔の転移がない症例では遠位の縦隔郭清をおこなっても、リンパ節転移が存在する可能性は低い。とくに、上葉の腫瘍における #7 の郭清は下葉腫瘍における上縦隔郭清よりさらに意義が少ない。

E. 結論

遠位の縦隔リンパ節転移は原発巣の存在する肺葉や肺門、近位縦隔リンパ節転移によって大

大きく影響される。従って、N1(-)でかつ近位縦隔リンパ節転移がなければ遠位縦隔転移は省略できる。今回の解析では検討していないが、そもそも遠位縦隔転移例の予後は不良であることを考えると、なおさら遠位縦隔の郭清の必要がある症例は限定されると思われる。

F.健康危険情報

総括研究報告書参照

G.研究発表

1.論文発表

- 1.Yatabe Y, Mitsudomi T., et al. EGFR Mutation is Specific for Terminal Respiratory Unit type Adenocarcinoma. *Am J Surg Pathol*, *submitted*, 2004.
- 2.Yatabe Y, Mitsudomi T, et al. CK20 expression, CDX2 expression, K-ras mutation, and goblet cell morphology in a subset of lung adenocarcinomas. *J Pathol*, *203*: 645-652, 2004.
- 3.Yatabe Y, Mitsudomi T, et al. Maspin expression in normal lung and non-small-cell lung cancers: cellular property-associated expression under the control of promoter DNA methylation. *Oncogene*, *23*: 4041-4049, 2004.
- 4.Tomida S, Mitsudomi, T, et al. Gene expression-based, individualized outcome prediction for surgically treated lung cancer patients. *Oncogene*, *23*: 5360-5370, 2004.
- 5.Takamizawa J, Mitsudomi, T., et al. Reduced expression of the let-7 microRNAs in human lung cancers in association with shortened postoperative survival. *Cancer Res*, *64*: 3753-3756, 2004.
- 6.Tajima K, Mitsudomi, T., et al. Identification of an epitope from the epithelial cell adhesion molecule eliciting HLA-A*2402-restricted cytotoxic T lymphocyte responses. *Tissue Antigen*, *64*:650-659, 2004.
- 7.Tajima K, Mitsudomi, T., et al. Interferon-gamma differentially regulates susceptibility of lung cancer cells to telomerase-specific cytotoxic T lymphocytes. *Int J Cancer*, *110*: 403-412, 2004.

8.Suzuki T, Mitsudomi T., et al. The impact of EGFR mutations on gefitinib sensitivity in non-small cell lung cancer. *Personalized Med*, *1*: 1-8, 2004.

9.Osada H, Mitsudomi T., et al. Reduced expression of class II histone deacetylase genes is associated with poor prognosis in lung cancer patients. *Int J Cancer*, *112*: 26-32, 2004.

10.Kosaka T, Mitsudomi, T., et al. Mutations of the Epidermal Growth Factor Receptor Gene in Lung Cancer: Biological and clinical implications. *Cancer Res*, *64*:8919-8923, 2004.

11.Koga T, Mitsudomi, T., et al. Identification of MGB1 as a marker in the differential diagnosis of lung tumors in patients with a history of breast cancer by analysis of publicly available SAGE data. *J Mol Diagn*, *6*: 90-95, 2004.

12.Ito H, Mitsudomi, T, et al. Gene-environment interactions between the smoking habit and polymorphisms in the DNA repair genes, APE1 Asp148Glu and XRCC1 Arg399Gln, in Japanese lung cancer risk. *Carcinogenesis*, *25*: 1395-1401, 2004.

13.Endoh H, Mitsudomi, T, et al. Prognostic model of pulmonary adenocarcinoma by expression profiling of eight genes as determined by quantitative real-time reverse transcriptase polymerase chain reaction. *J Clin Oncol*, *22*: 811-819, 2004.

2.学会発表

川口晃司、光富徹哉ら

肺癌手術におけるリンパ節郭清範囲の縮小についての検討 ワークショップ 1、肺癌手術におけるリンパ節郭清範囲の選択 第21回日本呼吸器外科外科学会総会、平成16年5月27-28日、横浜

H. 知的財産権の出願・登録状況
特になし。

局所限局非小細胞肺がんの集学的治療に関する研究

分担研究者 吉田 純司 国立がんセンター東病院外来部医長

研究要旨 高分解能CTですりガラス状陰影を呈する長径2cm以下の肺野末梢小型腺癌に対し、術中迅速病理検査で野口のAまたはB型と診断される場合に縮小手術に留めるプロトコール研究を行った。55例を集積し、45例が腺癌であり、そのうち29例が縮小手術対象例で、現在まで全集積例が無再発生存中である。次の段階として、CT所見のみに基づいて縮小手術の対象症例を選択するプロトコールを作成し、2003年11月から症例の集積を開始し、13例を集積した。

A. 研究目的

肺野末梢小型腺癌に対する縮小手術の妥当性について検討する。

B. 研究方法

胸部高分解能CT上、長径2cm以下のすりガラス状陰影で、強い胸膜陥入、血管収束像を認めない症例を対象とし、縮小手術を行う。術中迅速病理検査で野口のAまたはB型と診断される場合には縮小手術に留め、それ以外の原発性肺癌では標準的な肺葉切除、郭清を行う。

倫理面への配慮：プロトコールについて患者さんに十分に説明し、文書で同意を得ている。プライバシーの保護、自由意思による参加と拒否した場合に不利益を被らないこと、院内倫理審査委員会の承認を得ていることなどを説明している。

C. 研究結果

98年8月よりプロトコールを開始し、2002年3月までに55例を集積した。切除標本での病変の大きさは0.2~2.1cm（平均1.2cm）であった。病理診断は野口A型2例、B型26例、C型17例、AAH 5例、線維化巣4例、肉芽腫1例であった。AまたはB型には全例、楔状切除または区域切除の縮

小手術を行った。現在までのところ、経過観察期間12から66ヶ月（中央値48ヶ月）で、全例無再発生存中である。術中迅速検査でB型と診断された1症例のみが、術後検査でC型と訂正された。状況は当該患者に詳細に説明し、患者は追加治療を受けないと決断した。

D. 考察

CT検診の普及により、胸部単純写真では認められないような小さな淡い陰影を呈する肺がんが発見されるようになってきた。特に、高分解能CTではほぼ全体がすりガラス状を示す陰影は、野口分類のAまたはB型に相当する極めて早い段階の、浸潤を示していない肺腺癌であることが示されつつある。このような肺がんは現在の標準手術（肺葉切除＋リンパ節郭清）を行わなくとも、部分楔状切除、区域切除と言った縮小手術により十分に根治が可能と予想される。このことを証明するために、すりガラス状陰影を示す肺野末梢小型肺腺癌に対して縮小手術のプロトコール研究を開始した。このような肺腺癌の進行は極めて緩徐であることが多く、この縮小手術の妥当性の検証には更なる経過観察期間を要する。しかし、現時点ではわれわれの方

針は妥当なものと思われ、症例数も目標を達した。次の段階として、CT所見のみに基づいて縮小手術の対象症例を選択するプロトコルを作成し、2003年11月から症例の集積を開始し、現在までに13症例を集積した。症例集積ペースが遅いため、神奈川県立がんセンターとの共同研究とする予定である。

E. 結論

方針の妥当性の検証にはなお時間を要するが、現在までのところ再発症例はなく、妥当と思われる。術中病理検査の信頼性は高かった。CT所見のみに基づいて縮小手術の対象症例を選択する新たなプロトコル研究を行っている。

F. 健康危険情報

特になし。

G. 研究発表

1. 論文発表

1. Kakinuma R, Ohmatsu H, Kaneko M, Kusumoto M, Yoshida J, Nagai K, Nishiwaki Y, Kobayashi T, Tsuchiya R, Nishiyama H, Matsui E, Eguchi K, Moriyama N.: Progression of focal pure ground-glass opacity detected by low-dose helical computed tomography screening for lung cancer. *J Comput Assist Tomogr.* 2004 Jan-Feb;28(1):17-23.
2. Takamochi K, Yoshida J, Nishimura M, Yokose T, Sasaki S, Nishiwaki Y, Suzuki K, Nagai K.: Prognosis and histologic features of small pulmonary adenocarcinoma based on serum carcinoembryonic antigen level and computed tomographic findings. *Eur J Cardiothoracic Surg.* 2004 May;25(5):877-83.
3. Shimizu K, Yoshida J, Nagai K,

Nishimura M, Yokose T, Ishii G, Nishiwaki Y.: Visceral pleural invasion classification in non-small cell lung cancer: a proposal on the basis of outcome assessment. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2004 Jun.;127(6):1574-8.

4. Shiono S, Yoshida J, Nishimura M, Nitadori J, Ishii G, Nishiwaki Y, Nagai K: Late pulmonary metastasis of renal cell carcinoma resected 25 years after nephrectomy. *Jpn J Clin Oncol.* 2004 Jan.;34(1):46-49.
5. 船井和仁、吉田純司、塩野知志、高持一矢、西村光世、永井完治：呼吸器外科手術における予防的抗菌薬投与の意義。日本呼吸器外科学会誌。2004 Sept.;18(6):700-704.

2. 学会発表

1. 塩野知志、永井完治、西村光世、吉田純司、萩原 優、菱田智之、似鳥純一、石井源一郎、西脇 裕：大腸癌肺転移に対する術式の選択 2004年4月7日-9日 第104回日本外科学会総会。
2. Junji Yoshida: New limited resection trial: Patient selection based solely on HRCT findings. 10th International Conference on Screening for Lung Cancer, April 23-25, 2004, NYC, NY, USA.
3. Junji Yoshida: Limited resection as alternative to lobectomy. 11th International Conference on Screening for Lung Cancer, October 15-17, 2004, Rome, Italy.
4. 塩野知志、吉田純司、西村光世、萩原 優、似鳥純一、豊岡伸一、西條天基、菱田智之、永井完治：呼吸器外科術後感染症-術後喀痰培養からの検討- 2004年10月20日-22日 第57回日本胸部外科学会総会。

5. 萩原 優、永井完治、吉田純司、西條天基、似鳥純一、菱田智之、石井源一郎、西村光世：cIA, pN2 非小細胞肺癌の臨床病理学的特徴 2004 年 10 月 20 日-22 日 第 57 回日本胸部外科学会総会。

6. 吉田純司、村上康二、仁保誠治、高持一矢、西村光世、永井完治、葉 清隆、後藤功一、大松広伸、久保田馨、西脇 裕、西條長宏：非小細胞肺癌の術前リンパ節転移における FDG-PET の有用性とその限界。2004 年 10 月 25-26 日 第 45 回日本肺癌学会総会。

7. 似鳥純一、石井源一郎、蔦 幸治、吉田純司、西村光世、永井完治：肺神経内分泌

腫瘍の免疫組織学的特徴 2004 年 10 月 25-26 日 第 45 回日本肺癌学会総会。

8. 塩野知志、永井完治、西村光世、吉田純司、萩原 優、菱田智之、似鳥純一、石井源一郎、西脇 裕：大腸癌肺転移巣における免疫組織学的予後因子の解析 2004 年 10 月 25-26 日 第 45 回日本肺癌学会総会。

H. 知的財産権の出願・登録状況（予定を含む。）

1. 特許取得 : なし
2. 実用新案登録 : なし
3. その他 : なし

厚生労働科学研究費補助金（がん臨床研究事業）
 分担研究報告書
 局所限局非小細胞肺癌の集学的治療に関する研究

分担研究者 国頭英夫

研究要旨

臨床病期(c-Stage) IB-II 非小細胞肺癌(NSCLC)に対する術前化学療法として最適と思われるレジメンの選択の為の臨床研究(比較試験)を行い、プラチナベースの化学療法が適していると結論した。

A. 研究目的

比較臨床試験によって、臨床病期 (c-Stage) IB-II 非小細胞肺癌 (NSCLC) に対する術前化学療法として最適と思われる化学療法レジメンの選択を行う。
 目標 (期待される成果) : 最終的には当該病期の 5 年生存率を現状の 40%より 55%へ向上させる。

B. 研究方法

c-Stage IB-II NSCLC 80 例をランダム化して 2 群に分け、Cisplatin-docetaxel による併用化学療法 (DP) 2 コース(4 週ごと)または Docetaxel による単剤化学療法 (D) 3 コース(3 週ごと) の後に外科的切除を行う。Primary endpoint は 1 年無再発生存期間とするが、術前化学療法の奏効率、毒性、切除率、術後合併症なども参考にして至適術前化学療法を選択する。
 (倫理面での配慮)
 臨床試験登録にあたっては、患者本人からの書面での同意を必須とする。また、グループ臨床試験審査委員会、各施設 IRB の承認を得る。

C. 研究結果

2002 年 10 月から 2003 年 11 月までの間に 80 例が登録され、プロトコールにのって加療された。2004 年 12 月に主解析が行われた。化学療法の奏効率は DP で 45%、D で 15%であり、これを反映して術前療法の完遂率は DP で 95%に対し D では 62%であった。治療関連死亡は 2 例で起こり、いずれも DP 群であった (1 例は術中出血、1 例は術後合併症)。
 完全切除率は DP 群で 95%に対し D 群で 85%、DP 群で 2 例に切除後病理所見で腫瘍の消失を認めた。
 1 年無再発生存率は DP 群で 77%に対し D 群で 59%であった。1 年生存率は 90%程度で、両群に差はなかった。

D. 考察

進行肺癌での標準的化学療法であるプラチナベースの併用化学療法が、やや毒性は高いものの完遂率、切除率、無再発率に優れ、比較的早期の症例を対象とした術前化学療法としても適していると考えられる。短期的生存率は米国での同様の試験 (Carboplatin-paclitaxel) に比べ同等ないしやや勝っていた。

E. 結論

比較的早期の、切除可能 NSCLC に対しての術前治療は、プラチナベースの併用化学療法を用いるべきである。有望な切除率および短期的生存率が示されたが、重篤な合併症に留意して今後の研究を進める必要がある。

F. 健康危険情報

総括研究報告書参照

G. 研究発表

1. 論文発表 なし

2. 学会発表

H.Kunitoh, H.Kato, M.Tsuboi, H.Asamura, H.Tada, K.Nagai, T.Mitsudomi, T.Koike, N.Ishizuka, N.Saijo ;JCOG Lung Cancer Surgical Study Group, Tokyo, Japan. A randomized phase II trial of pre-operative docetaxel and cisplatin (DP) or docetaxel alone(D) in clinical (c-) stage IB/II nonsmall cell lung cancer (NSCLC): initial report of Japan Clinical Oncology Group trial (JCOG 0204). Presented at American Society of Clinical Oncology, Orlando, FL, May 2005

H. 知的財産権の出願・登録状況

なし

研究成果の刊行に関する一覧表

書籍

著者氏名	論文タイトル名	書籍全体の 編集者名	書 籍 名	出版社名	出版地	出版年	ページ
安光 勉、 中川勝裕	縦隔鏡検査の手技と秘 訣	藤村重文	肺癌診療二頁の 秘訣	金原出版	東京	2004	42-43

雑誌

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	ページ	出版年
Kato, H., Ichinose, Y., Ohta, M., Hata, E., Tsubota, N., Tada, H., Watanabe, Y., Wada, H., Tsuboi, M., Hamajima, N., Ohta, M., for the Japan Lung Cancer Research Group on Postsurgical Adjuvant Chemotherapy	A Randomized Trial of Adjuvant Chemotherapy with Uracil-Tegafur for Adenocarcinoma of the Lung	New England J. of Medicine	350(17)	1713-1721	2004
Kato, H., Nakamura, H., Tsuboi, M., Ikeda, N., Tsuchida, T., Kato, Y., Hirano, T.	Treatment of Peripheral Early Stage Lung Cancer	Ann. of Thoracic and Cardiovascular Surgery	10(1)	1-3	2004
Nakamura, H., Idiris, A., Kato, Y., Kato, H.	An increase in the percentage of HLA-DR-positive peripheral leukocytes predicts a poor prognosis in patients with squamous cell carcinoma of the lung	Oncology Reports	11	0-00	2004
Tada, H., Tsuchiya, R., Ichinose, Y., Koike, T., Nishizawa, N., Nagai, K., Kato, H., Japan Clinical Oncology Group	A randomized trial comparing adjuvant chemotherapy versus surgery alone for completely resected pN2 non-small cell lung cancer (JCOG9304)	Lung Cancer	43(2)	167-173	2004
Nakamura, H., Saji, H., Ogata, A., Saijo, T., Okada, S., Kato, H.	Lung cancer patients showing pure ground-glass opacity on computed tomography are good candidates for wedge resection	Lung Cancer	44(1)	61-68	2004
Ikeda, N., Maeda, J., Yashima, K., Tsuboi, M., Kato, H., Akada, S., Okada, S.	A clinicopathological study of resected adenocarcinoma 2 cm or less in diameter	Ann Thorac Surg	78(3)	1011-1016	2004
Nakamura, H., Kato, Y., Kato, H.	Outcome of surgery for small lung cancer-response to induction chemotherapy predicts survival	Thorac Cardiovasc Surg	52	206-210	2004
Ichinose, Y., et al.	UFT plus cisplatin with concurrent radiotherapy for locally advanced non-small-cell lung cancer (NSCLC): A multiinstitutional phase II trial.	Clin. Cancer. Res.	10	4369-4373	2004

Ichinose, Y., et al.	S-1 plus cisplatin combination chemotherapy in patients with advanced non-small cell lung cancer. A multiinstitutional phase II trial.	Clin. Cancer. Res	10	7860-7864	2004
Kubota K., Ichinose, Y., et al.	Phase III randomized trial of docetaxel plus cisplatin versus vindesine plus cisplatin in patients with stage IV non-small-cell lung cancer: the Japanese Taxotere Lung Cancer Study Group.	J. Clin. Oncol.	22	254-260	2004
Maruyama, R., Ichinose, Y., et al.	Prognostic value of visceral pleural invasion in resected non-small cell lung cancer diagnosed by using a jet stream of saline solution.	J. Thorac. Cardiovasc. Surg.	127	1587-1592	2004
Yoshino, I., Ichinose, Y., et al.	Multimodal treatment for resectable epithelial type malignant pleural mesothelioma.	World J. Surg. Oncol.	2	11-15	2004
Okamoto, T., Ichinose, Y., et al.	Clinical patterns and treatment outcome of elderly patients in clinical stage IB/II non-small cell lung cancer.	J. Surg. Oncol.	87	134-138	2004
Yohena, T., Ichinose, Y., et al.	Necessity of preoperative screening for brain metastasis in non-small cell lung cancer patients without lymph node metastasis.	Ann. Thorac. Cardiovasc. Surg.	10	347-349	2004
Okada, M., Nishio, W., et al.	Correlation between computed tomographic findings, bronchioloalveolar carcinoma component and the biologic behavior of small-sized lung adenocarcinomas	J Thorac Cardiovasc Surg	127	857-861	2004
Okada, M., Nishio, W., et al.	Sleeve segmentectomy for non-small cell lung carcinoma	J Thorac Cardiovasc Surg	128	420-424	2004
Okada, M., Nishio, W., et al.	Evolution of surgical outcomes for non-small cell lung cancer: Time trends in 1465 consecutive patients subjected to a complete resection	Ann Thorac Surg	77	1962-1930	2004
Okada, M., Nishio, W., et al.	Prognostic significance of perioperative serum carcinoembryonic antigen in non-small cell lung cancer: Analysis of 1,000 consecutive resections for clinical stage I disease	Ann Thorac Surg	78	216-221	2004
Okada, M., Nishio, W., et al.	The effect of histologic type and smoking status on the interpretation of serum carcinoembryonic antigen value in non-small cell lung carcinoma	Ann Thorac Surg	78	1004-1009	2004
Yamanaka S., Kondo T., et al.	A rare case of hemangioma arising from the azygos vein: Informative procedure with endobronchial ultrasonography	The Journal of Thoracic and Cardiovascular Surgery	127	294-295	2004

Nakamura Y., <u>Kondo T.</u> , et al.	A New Technique for Endobronchial Ultrasonography and Comparison of Two Ultrasonic Probes	Chest	126	192-197	2004
桜田 晃、 <u>近藤 丘</u> 、他	ガイドラインからみた肺癌外科の構築—中心型早期肺癌のガイドライン	日本外科学会雑誌	105(7)	388-391	2004
Watanabe S., <u>Suzuki K.</u> , et al	Recent results of postoperative morality for surgical resections in lung cancer	Ann Thorac Surg	78	999-1002	2004
<u>Suzuki K.</u> , et al	Combined resection of carcinoma: prognostic significance of patterns of superior vena cava invasion	Ann Thorac Surg	78	1184-1189	2004
Sakurai H., <u>Suzuki K.</u> , et al	Management of primary malignant germ cell tumor of the mediastinum	Jpn J Clin Oncol	34	386-392	2004
Sakurai H., <u>Suzuki K.</u> , et al	Inflammatory myofiblastic tumor of the lung	Eur J Cardiothorac Surg	25	155-159	2004
Sakurai H., <u>Suzuki K.</u> , et al	Grade of stromal invasion in small adenocarcinoma of the lung: histopathological minimal invasion and prognosis	Am J Surg Pathol	28	198-206	2004
Sakurai H., <u>Suzuki K.</u> , et al	Clinicopathologic features of peripheral squamous cell carcinoma of the lung	Ann Thorac Surg	78	222-227	2004
多田弘人	気道狭窄に対する治療	気管支学	26(7)	667-670	2004
Noriyoshi Sawabata, Mitsunori Ohta, Akihide Matsumura, <u>Katsuhiro Nakagawa</u> , Hiroshi Hirano, Hikaru Matsuda	Optimal Distance of malignant negative margin in excision of nonsmall cell lung cancer:A multicenter prospective study	Ann Thorac Surg	77	415-420	2004
福原謙二郎、 <u>中川勝裕</u> 、塩野裕之、門田嘉久、出口寛、安光 勉	同側肺内移転を伴った原発性非小細胞肺癌手術例の予後因子と再発形式に関する検討	日本呼吸器外科学会雑誌	18	88-92	2004
福原謙二郎、 <u>中川勝裕</u> 、阪口全宏、岩崎輝夫、安光 勉	喫煙係数からみた肺癌手術予後	日本呼吸器外科学会雑誌	18	98-101	2004

Shinichiro Miyoshi, Keiji Iuchi, Kenji Nakamura, <u>Katsuhiro Nakagawa</u> , Hajime Maeda, Kiyoshi Ohno, Kazuya Nakahara, Noboru Nakano, Meinoshin Okumura, Mitsunori Ohta	Induction concurrent chemoradiation therapy for invading apical non-small cell lung cancer	Jpn J Thorac Cardiovasc Surg	52	120-126	2004
福原謙二郎、 <u>中川勝裕</u> 、安光 勉	c-N2 で縦隔鏡陰性であった原発性肺癌手術例の検討	日本呼吸器外科学会雑誌	18	516-520	2004
Masayoshi Inoue, Mitsunori Ohta, Kenji Iuchi, Akihide Matsumura, Kan Ideguchi, Tsutomu Yasumitsu, <u>Katsuhiro Nakagawa</u> , Kenjiro Fukuhara, Hajime Maeda, Shin-ichi Takeda, Masato Minami, Yuko Ohno, Hikaru Matsuda	Benefits of surgery for patients with pulmonary metastases from colorectal carcinoma	Ann Thorac Surg	78	238-244	2004
Yasushi Shintani, Mitsunori Ohta, Hirohisa Hirabayashi, Hisaich Tanaka, Kenji Iuchi, <u>Katsuhiro Nakagawa</u> , Hajime Maeda, Tesuo Kido, Shinichiro Miyoshi, Hikaru Matsuda	Thymidylate synthetase and dihydrophyrimidine dehydrogenase mRNA levels in tumor tissues and the efficacy of 5-fluorouracil in patients with non-small-cell lung cancer	Lung Cancer	45	189-196	2004
<u>Katsuhiro Nakagawa</u>	Reply to Adenosquamous carcinoma of the lung and visceral pleural invasion by Marc Riquet	Ann Thorac Surg	78	1511-1512	2004
安川元章、 <u>中川勝裕</u> 、阪口全宏、岩崎輝夫、佐々木尚子	肺癌による一側肺全摘後の予測呼吸機能に関する検討	肺癌	44	683-687	2004
Endoh, H., Tomida, S., Yatabe, Y., Konishi, H., Osada, H., Tajima, K., Kuwano, H., Takahashi, T., <u>Mitsudomi, T.</u>	Prognostic model of pulmonary adenocarcinoma by expression profiling of eight genes as determined by quantitative real-time reverse transcriptase polymerase chain reaction	J Clin Oncol	22	811-819	2004
Yatabe, Y., Koga, T., <u>Mitsudomi, T.</u> , Takahashi, T.	CK20 expression, CDX2 expression, K-ras mutation, and goblet cell morphology in a subset of lung adenocarcinomas	J Pathol	203	645-652	2004
Yatabe, Y., <u>Mitsudomi, T.</u> , Takahashi, T.	Maspin expression in normal lung and non-small-cell lung cancers: cellular property-associated expression under the control of promoter DNA methylation	Oncogene	23	4041-4049	2004

Tomida, S., Koshikawa, K., Yatabe, Y., Harano, T., Ogura, N., Mitsudomi, T., Some, M., Yanagisawa, K., Takahashi, T., Osada, H.	Gene expression-based, individualized outcome prediction for surgically treated lung cancer patients	Oncogene	23	5360-5370	2004
Takamizawa, J., Konishi, H., Yanagisawa, K., Tomida, S., Osada, H., Endoh, H., Harano, T., Yatabe, Y., Nagino, M., Nimura, Y., Mitsudomi, T., Takahashi, T.	Reduced expression of the let-7 microRNAs in human lung cancers in association with shortened postoperative survival	Cancer Res	64	3753-3756	2004
Tajima, K., Demachi, A., Ito, Y., Nishida, K., Akatsuka, Y., Tsujimura, K., Kuwano, H., Mitsudomi, T., Takahashi, T., Kuzushima, K.	Identification of an epitope from the epithelial cell adhesion molecule eliciting HLA-A*2402-restricted cytotoxic T-lymphocyte responses	Tissue Antigens	64	650-659	2004
Tajima, K., Ito, Y., Demachi, A., Nishida, K., Akatsuka, Y., Tsujimura, K., Hida, T., Morishima, Y., Kuwano, H., Mitsudomi, T., Takahashi, T., Kuzushima, K.	Interferon-gamma differentially regulates susceptibility of lung cancer cells to telomerase-specific cytotoxic T lymphocytes	Int J Cancer	110	403-412	2004
Suzuki, T., Mitsudomi, T., Hida, T.	The impact of EGFR mutations on gefitinib sensitivity in non-small cell lung cancer	Personalized Med	1	1-8	2004
Osada, H., Tatematsu, Y., Saito, H., Yatabe, Y., Mitsudomi, T., Takahashi, T.	Reduced expression of class II histone deacetylase genes is associated with poor prognosis in lung cancer patients	Int J Cancer	112	26-32	2004
Kosaka, T., Yatabe, Y., Endoh, H., Kuwano, H., Takahashi, T., Mitsudomi, T.	Mutations of the epidermal growth factor receptor gene in lung cancer: biological and clinical implications	Cancer Res	64	8919-8923	2004
Koga, T., Horio, Y., Mitsudomi, T., Takahashi, T., Yatabe, Y.	Identification of MGB1 as a marker in the differential diagnosis of lung tumors in patients with a history of breast cancer by analysis of publicly available SAGE data	J Mol Diagn	6	90-95	2004
Ito, H., Matsuo, K., Hamajima, N., Mitsudomi, T., Sugiura, T., Saito, T., Yasue, T., Lee, K. M., Kang, D., Yoo, K. Y., Sato, S., Ueda, R., Tajima, K.	Gene-environment interactions between the smoking habit and polymorphisms in the DNA repair genes, APE1 Asp148Glu and XRCC1 Arg399Gln, in Japanese lung cancer risk	Carcinogenesis	25	1395-1401	2004

Kakinuma R, Ohmatsu H, Kaneko M, Kusumoto M, <u>Yoshida J</u> , Nagai K, Nishiwaki Y, Kobayashi T, Tsuchiya R, Nishiyama H, Matsui E, Eguchi K, Moriyama N	Progression of focal pure ground-glass opacity detected by low-dose helical computed tomography screening for lung cancer	J Comput Assist Tomogr	28(1)	17-23	2004
Takamochi K, <u>Yoshida J</u> , Nishimura M, Yokose T, Sasaki S, Nishiwaki Y, Suzuki K, Nagai K	Prognosis and histologic features of small pulmonary adenocarcinoma based on serum carcinoembryonic antigen level and computed tomographic findings	Eur J Cardiothoracic Surg	25(5)	877-883	2004
Shimizu K, <u>Yoshida J</u> , Nagai K, Nishimura M, Yokose T, Ishii G, Nishiwaki Y	Visceral pleural invasion classification in non-small cell lung cancer: a proposal on the basis of outcome assessment	J Thorac Cardiovasc Surg	127(6)	1574-1578	2004
Shiono S, <u>Yoshida J</u> , Nishimura M, Nitadori J, Ishii G, Nishiwaki Y, Nagai K	Late pulmonary metastasis of renal cell carcinoma resected 25 years after nephrectomy	Jpn J Clin Oncol	34(1)	46-49	2004
船井和仁、吉田純司、塩野知志、高持一矢、西村光世、永井完治	呼吸器外科手術における予防的抗菌薬投与の意義	日本呼吸器外科学会誌	18(6)	700-704	2004

縦隔鏡検査の手技と秘訣

安光 勉*・中川 勝裕

医誠会病院呼吸器病センター所長*
大阪府立呼吸器アレルギーセンター呼吸器外科部長

縦隔解剖の理解

縦隔鏡検査を施行するうえで役立つ解剖は Sarrazin¹⁾らによって研究された(図1)。最も重要な点は気管の前にある気管固有鞘の認識である。この鞘と気管の間に鏡を正確に入れることが以後の操作を容易にし得るコツである。

器具の選定

縦隔鏡, 吸引兼用剥離子, 生検鉗子が主要なものである(図2)。縦隔鏡は分岐部下方付近まで到達する長さが本来必要である。鏡の種類では側面が先まで割れているものより, 先が筒型になっているほうが決まった視野が確保できるので使いやすい。最近ではビデオ縦隔鏡が進歩したが, なお拡大が強すぎ“木を見て森を見ず”の欠点もある。またビデオ縦隔鏡を含め市販の鏡はいずれも短く, 長い細い縦隔鏡の市販化が望まれる。吸引兼用剥離子は電気を含ま使用可能であることが必須であり, 持ち方は横からつかむと周囲の非消毒部位と接触せず不潔になり難い。生検鉗子は先が種々の大きさのものとあり, 少し組織を採取するときと大きく採取する場合で使い分け得る。

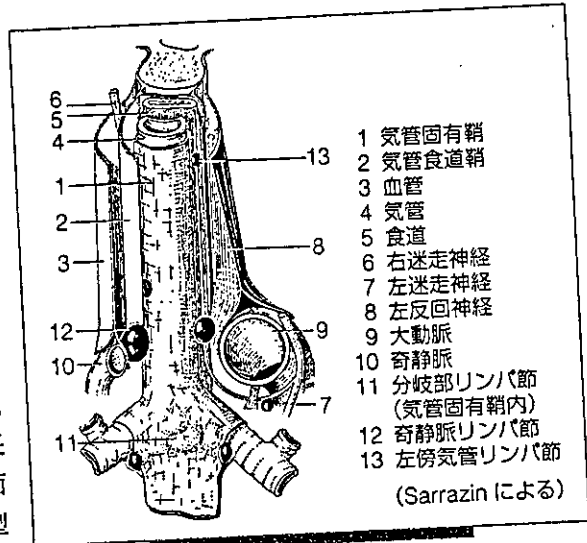


図1 Sarrazinによる縦隔解剖

- 1 気管固有鞘
- 2 気管食道鞘
- 3 血管
- 4 気管
- 5 食道
- 6 右迷走神経
- 7 左迷走神経
- 8 左反回神経
- 9 大動脈
- 10 奇静脈
- 11 分岐部リンパ節 (気管固有鞘内)
- 12 奇静脈リンパ節
- 13 左傍気管リンパ節 (Sarrazinによる)

器具の配置と体位(図3)

術者は患者の頭部に立つので, 鏡は術者の左側に置き, その他の手術器具は右側に設置する。助手は患者の右側に立つ。看護師はその間に位置する。全身麻酔下スパイラル気管チューブを使用した挿管を行い, 麻酔医, 麻酔装置は挿管後患者の左側に移動してもらう。仰臥位からまず頭部のみを低くし頭部を伸展させる。さらに頭部が低くなるように全身を下げる。胸骨上窩の皮切予定部と顎が平行になるくらい下げられると最も良い。鏡を挿入すると術者は椅子に腰掛けて操作するので自由に上下できる椅子を用意し清潔覆布をかける。

手技とコツ

胸骨柄上に指を当て手前に引き。(出血予防と手術創をかなり下にする目的) その指先で約3cmの皮切を行う。広頸筋を切開, 胸骨舌骨筋, 胸骨甲状筋を順次正中にて鋭的に切離剥離, 気管固有鞘を切開し気管に達する。鏡を少し入れ疎な気管前面の組織を確認する。この疎な結合織を吸引兼用剥離子で剥離しながら, 気管または気管支の前面を見失わぬように注意し剥離を進め分岐部, 左右主気管支などに達し, 病変部位あるいはリンパ節を検索する。この際操作順序として, ①自然に真っ直ぐ気管前面を進み, やや右寄りで右主気管支を見

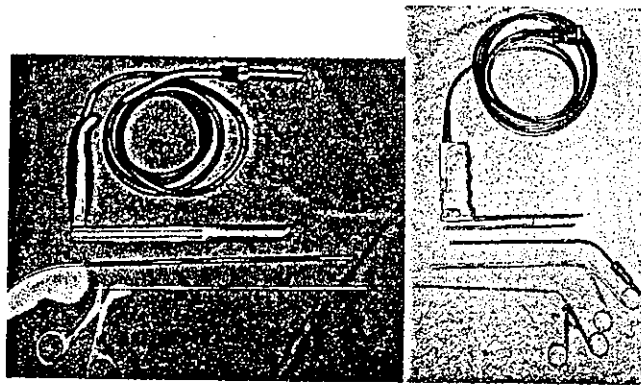


図2 縦隔鏡, ビデオ縦隔鏡



図3 縦隔鏡検査全景

つけ、分岐部次いで少し手前に引いて左主気管支を見出す。②気管前面をやや左寄りに進め、まず最初に分岐する左主気管支を見つける。その後分岐部、右主気管支を見出す。この二つの方法があるが、はじめのうちは分岐部の位置確認が意外と難しく、右主気管支を見出すほうが容易である。リンパ節は一般に炭粉沈着があるのでその黒色を目標に剥離、遊離する。ただし左側リンパ節は炭粉沈着がないことも多く注意を要する。前気管の結合織、脂肪織の中に隠れたリンパ節は気管固有鞘を再び破り、見つける必要がある。リンパ節はでき得る限り吸引剥離子で周囲組織から遊離した後生検するのが安全である。奇静脈は右気管気管支後方に存在し、リンパ節と一見類似しているので誤って生検し大量出血することがある。また薄いリンパ節の後方に奇静脈がある場合リンパ節を引っ張って生検すると奇静脈を損傷することもある。リンパ節か？血管か？を見極めるために細い針にて試験穿刺を行い血液の逆流の有無を確認する。穿刺針を抜去する際にその穿刺の深さを確認しておくといよい。出血対策は電気メス凝固、ガーゼ片による圧迫、酸化セルロースガーゼ挿入（癒着防止にも有用）などにより対処する。なお出血したとき慌てて縦隔鏡を抜去せず、挿入したままで前記処置にて対処する。助手は術者が操作していないときは常に鏡内を吸引しておく術時間短縮に役立つ。検査終了、止血確認後縦隔鏡抜去、前頸筋の縫合、広頸筋の縫合次いで皮内皮膚縫合を行う。

文 献

- 1) Sarrazin R, Voog R : La Mediastinosc-opie, Masson & Cie, pp6-10, 1968

ORIGINAL ARTICLE

A Randomized Trial of Adjuvant Chemotherapy with Uracil–Tegafur for Adenocarcinoma of the Lung

Harubumi Kato, M.D., Yukito Ichinose, M.D., Morio Ohta, M.D., Enjo Hata, M.D., Noriaki Tsubota, M.D., Hirohito Tada, M.D., Yoh Watanabe, M.D., Hiromi Wada, M.D., Masahiro Tsuboi, M.D., Nobuyuki Hamajima, M.D., and Mitsuo Ohta, M.D., for the Japan Lung Cancer Research Group on Postsurgical Adjuvant Chemotherapy*

ABSTRACT

BACKGROUND

In a previous phase 3 trial of adjuvant chemotherapy after resection of non–small-cell lung cancer, a combination of uracil and tegafur (often referred to as UFT) taken orally was shown to prolong survival. A subgroup analysis disclosed that most patients who benefited had pathological stage I adenocarcinoma.

METHODS

We randomly assigned patients with completely resected pathological stage I adenocarcinoma of the lung to receive either oral uracil–tegafur (250 mg of tegafur per square meter of body-surface area per day) for two years or no treatment. Randomization was performed with stratification according to the pathological tumor category (T1 vs. T2), sex, and age. The primary end point was overall survival.

RESULTS

From January 1994 through March 1997, 999 patients were enrolled. Twenty patients were found to be ineligible and were excluded from the analysis after randomization; 491 patients were assigned to receive uracil–tegafur and 488 were assigned to observation. The median duration of follow-up for surviving patients was 73 months. The difference in overall survival between the two groups was statistically significant in favor of the uracil–tegafur group ($P=0.04$ by a stratified log-rank test). Grade 3 toxic effects occurred in 10 of the 482 patients (2 percent) who actually received uracil–tegafur.

CONCLUSIONS

Adjuvant chemotherapy with uracil–tegafur improves survival among patients with completely resected pathological stage I adenocarcinoma of the lung.

From the Department of Surgery, Tokyo Medical University, Tokyo (H.K., M.T.); the Department of Thoracic Oncology, National Kyushu Cancer Center, Fukuoka (Y.I., Mitsuo Ohta); the Department of Surgery, National Okinawa Hospital, Okinawa (Morio Ohta); the Department of Surgery, Respiratory Disease Center, Mitsui Memorial Hospital, Tokyo (E.H.); the Department of Thoracic Surgery, Hyogo Medical Center for Adults, Akashi (N.T.); the Department of Pulmonary Surgery, Osaka City General Hospital, Osaka (H.T.); the First Department of Surgery, Kanazawa University, Kanazawa (Y.W.); the Department of Thoracic Surgery, Kyoto University, Kyoto (H.W.); and the Department of Preventive Medicine/Biostatistics and Medical Decision Making, Nagoya University, Nagoya (N.H.) — all in Japan. Address reprint requests to Dr. Ichinose at the National Kyushu Cancer Center, Department of Thoracic Oncology, 3-1-1, Notame, Minami-ku, Fukuoka 811-1395, Japan, or at yichinos@nk-cc.go.jp.

*The investigators and institutions participating in the Japan Lung Cancer Research Group on Postsurgical Adjuvant Chemotherapy are listed in the Appendix.

N Engl J Med 2004;350:1713-21.

Copyright © 2004 Massachusetts Medical Society.

THE COMBINATION OF URACIL AND tegafur (also referred to as UFT) at a molar ratio of 4:1 is an oral anticancer agent with good absorption in the small intestine.¹ Tegafur is a prodrug that is gradually converted to fluorouracil in the liver by the cytochrome P-450 enzyme. Uracil enhances the serum concentration of fluorouracil by competitive inhibition of dihydropyrimidine dehydrogenase, the enzyme responsible for fluorouracil catabolism.² Oral uracil-tegafur generates a higher maximal plasma level of fluorouracil than the protracted intravenous injection of fluorouracil given in a dose that is equimolar to the amount of tegafur in uracil-tegafur.³

In patients with advanced non-small-cell lung cancer, the rate of response to treatment with uracil-tegafur ranges from 6 percent to 8 percent,^{4,5} and a regimen of daily uracil-tegafur for 2 or 3 weeks plus a bolus injection of cisplatin yields a response rate of 29 to 38 percent and a median survival of 8 to 13 months.⁶⁻⁸ In two trials of uracil-tegafur plus cisplatin with concurrent radiotherapy in patients with locally advanced non-small-cell lung cancer, the response rates were 80 percent⁹ and 94 percent,¹⁰ with a median survival of 16.5 months.⁹ The results with uracil-tegafur plus cisplatin are similar to the results of other regimens of cisplatin-based combination chemotherapy.^{11,12}

The West Japan Study Group for Lung Cancer Surgery reported that survival was significantly longer in patients assigned to adjuvant treatment with uracil-tegafur than in patients assigned to observation alone after complete resection of stage I, II, or III non-small-cell lung cancer.¹³ The five-year survival rate was 64 percent in the uracil-tegafur group and 49 percent in the control group ($P=0.02$). In a subgroup analysis, there was no significant difference in overall survival between the uracil-tegafur group and the control group among patients with squamous-cell carcinoma ($P=0.24$). In contrast, patients with adenocarcinoma in the uracil-tegafur group had a significantly better survival than those in the control group ($P=0.009$).¹⁴ In addition, most patients with adenocarcinoma had stage I disease. These results prompted us to conduct a randomized trial of uracil-tegafur as a postoperative adjuvant treatment for patients with completely resected stage I adenocarcinoma.

METHODS

PATIENTS

Enrollment began in January 1994. Eligible patients had undergone a complete surgical resection of a pathologically documented stage I (T1N0M0 or T2N0M0) adenocarcinoma of the lung (according to the 1986 classification of the American Joint Committee on Cancer).¹⁵ Visceral pleural involvement was classified according to the rules of the Japan Lung Cancer Society,¹⁶ and a tumor that was larger than 3 cm in diameter or a tumor of any size that was exposed on the visceral pleural surface was classified as a pathological T2 tumor. Other inclusion criteria were an age of 45 to 75 years; the absence of preoperative anticancer treatment, previous cancer, and synchronous multiple cancers; an Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) performance status¹⁷ of 0, 1, or 2; a leukocyte count of at least 4000 per cubic millimeter; a platelet count of at least 100,000 per cubic millimeter; a hemoglobin level of at least 100 g per liter; serum aspartate aminotransferase and alanine aminotransferase levels that were no more than twice the upper limit of the normal range; and an absence of severe postoperative complications, such as pneumonia or empyema. Written or oral informed consent was obtained from all patients or their representatives, and the study was approved by the institutional review board of each participating center.

Confirmation of eligibility and randomization were performed by telephone or fax at a central site within 28 days after each patient's operation. All eligible patients were stratified according to age (less than 65 years vs. 65 years or older), sex, and pathological tumor category (T1 vs. T2).¹⁸

TREATMENT

Patients assigned to the control group were observed, with no treatment after surgery. In the treatment group, uracil-tegafur (250 mg of tegafur per square meter of body-surface area per day) in the form of 100-mg capsules (100 mg of tegafur plus 224 mg of uracil) was given orally before meals twice daily for two years, starting four weeks postoperatively. The dose was rounded up or down to the nearest 100 mg. Most patients received two capsules of uracil-tegafur (200 mg of tegafur and 448 mg of uracil) twice daily. The patients were asked at each follow-up visit whether they had taken the capsules as prescribed.

Toxic effects of uracil-tegafur were graded according to the criteria of the Japan Society of Clinical Oncology, which consist of the World Health Organization criteria with minor modifications.¹⁹ If a grade 2 adverse reaction occurred, the dose of uracil-tegafur was reduced to 200 mg per square meter. Treatment was stopped if there was a grade 3 or higher adverse reaction, a leukocyte count of less than 3000 per cubic millimeter, a platelet count of less than 70,000 per cubic millimeter, a hemoglobin level of less than 9.5 g per deciliter, or an aspartate aminotransferase or alanine aminotransferase level that was more than three times the upper limit of the normal range.

FOLLOW-UP

A follow-up evaluation was performed every three months for the first two years after the operation and every six months thereafter. The evaluation included a physical examination, a complete blood count, blood chemical tests, screening for serum tumor markers, and chest radiography. A computed tomographic (CT) scan of the thorax and brain and either a CT scan or a sonogram of the upper abdomen were obtained every six months for the first two years after the operation and at least twice during the subsequent three years. Whenever possible, a biopsy of any new lesion suspected of being a recurrence or a second primary cancer was performed. A final diagnosis of such lesions was made by the physician in charge.

STATISTICAL ANALYSIS

The primary end point was overall survival; secondary end points were cancer-free survival and safety. All eligible patients were included in the analysis of overall survival and cancer-free survival, and all patients who were given uracil-tegafur were included in the safety assessment.

The sample size was calculated by the method of Schoenfeld and Richter²⁰ according to the following assumptions: a five-year survival rate of 70 percent in the no-treatment group, a hazard ratio for death of 0.67 in the uracil-tegafur group, a two-year accrual period, a five-year follow-up, a one-sided significance level of 0.05, and a statistical power of 80 percent. Since these calculations resulted in a sample size of 518 patients, the sample size was determined to be 600, with an allowance of about 15 percent for ineligible patients or patients who were lost to follow-up. In May 1995, the sample size was expanded to 984 patients after it became clear that the

five-year survival rate for those in the control group was better than expected. The newly adopted five-year survival rate was 83 percent, and the accrual period was extended to three years. A committee for efficacy and safety provided independent monitoring of the study. Haybittle-Peto horizontal boundaries,²¹ with a criterion of $P < 0.001$, were used in the interim analyses conducted to determine whether the study should be terminated early.

Overall survival was defined as the time from surgery until death from any cause, and cancer-free survival was defined as the time from surgery until the appearance of the first recurrence of cancer, a second cancer, or death from any cause. Survival was estimated by the Kaplan-Meier method, and any differences in survival were evaluated with a stratified log-rank test. Multivariable analyses with the Cox proportional-hazards model were used to estimate the simultaneous effects of prognostic factors on survival.²² Interactions with prognostic factors were also examined with the Cox proportional-hazards model. The SAS statistical software package (version 6.09, SAS Institute) was used for all calculations. Differences were considered to be statistically significant when the P value was 0.05 or less. All statistical tests were two-sided.

The protocol committee of the Japan Lung Cancer Research Group designed the study. Taiho Pharmaceutical Company collected and analyzed the data, and the authors interpreted the data and wrote the report. The authors had access to the primary data.

RESULTS

CHARACTERISTICS OF THE PATIENTS

From January 1994 through March 1997, 999 patients were enrolled and randomly assigned to receive uracil-tegafur (498 patients) or no treatment (501 patients). Seven patients in the uracil-tegafur group and 13 patients in the control group were ineligible for the following reasons: pathological N1 or M1 disease in 7 patients, histologic findings other than adenocarcinoma in 6, no laboratory data at registration in 2, and miscellaneous reasons in 5. Therefore, there were 491 eligible patients in the uracil-tegafur group and 488 in the control group. Table 1 lists the base-line clinical characteristics of the two groups, which did not differ significantly. All but one patient in each group underwent lobectomy.

Table 1. Base-Line Characteristics of the Patients.

Characteristic	Uracil-Tegafur Group (N=491)	Control Group (N=488)
Age		
Mean (yr)	62	62
Range (yr)	45-75	45-75
<65 yr (no.)	274	275
≥65 yr (no.)	217	213
Female sex (no.)	253	249
ECOG performance status (no.)*		
0	376	369
1	105	113
2	10	6
Pathological tumor stage (no.)		
T1	362	354
T2	129	134
Invasion of pleura (no.)†		
0	340	346
1	120	114
2	29	28
Unknown	2	0
Tumor size (no.)		
≤2 cm	208	204
>2 to ≤3 cm	174	170
>3 cm	109	114
Location of the tumor (no.)		
Right upper lobe	182	189
Right middle lobe	41	34
Right lower lobe	102	87
Right lobes	2	2
Left upper lobe	107	114
Left lower lobe	54	60
Left lobes	3	2
Type of surgery (no.)		
Lobectomy	490	487
Pneumonectomy	1	1

* ECOG denotes Eastern Cooperative Oncology Group. Higher performance-status numbers indicate greater impairment.

† 0 indicates a tumor with no pleural involvement or a tumor that reaches the visceral pleura but does not extend beyond the elastic layer, 1 a tumor that extends beyond the elastic layer of the visceral pleura but is not exposed on the pleural surface, and 2 a tumor that is exposed on the pleural surface but does not involve the parietal pleura.

ADVERSE REACTIONS AND COMPLIANCE

Of the 498 patients originally assigned to the uracil-tegafur group, 482 actually received uracil-tegafur. Few severe adverse reactions were associated with

uracil-tegafur. A grade 3 adverse reaction developed in 10 of 482 patients (2 percent), and no grade 4 adverse reactions occurred (Table 2).

Compliance with instructions to take uracil-tegafur was calculated on the basis of the number of patients who actually took uracil-tegafur and the number of patients who were assigned to it, excluding those with a recurrence or second cancer and those who died. The rate of compliance was 80 percent (95 percent confidence interval, 77 to 84 percent) at 6 months, 74 percent (95 percent confidence interval, 70 to 78 percent) at 12 months, 69 percent (95 percent confidence interval, 65 to 73 percent) at 18 months, and 61 percent (95 percent confidence interval, 57 to 66 percent) at 24 months. The main reasons for discontinuation of uracil-tegafur were an adverse reaction (in 123 patients), the patient's decision (52 patients), and the doctor's judgment (34 patients).

OVERALL SURVIVAL

The median follow-up among surviving patients was 72 months in the uracil-tegafur group and 73 months in the control group. Data were censored for 426 patients in the uracil-tegafur group and 399 in the control group. At the last follow-up visit, 65 patients in the uracil-tegafur group and 89 in the control group had died, and the overall survival rates in the two groups differed significantly on the basis of the stratified log-rank test (Fig. 1A). The five-year overall survival rate was 88 percent (95 percent confidence interval, 85 to 91 percent) in the uracil-tegafur group and 85 percent (95 percent confidence interval, 82 to 89 percent) in the control group. When the survival analysis was performed with the inclusion of all 999 randomized patients, the result did not change ($P=0.047$).

The predetermined covariates were age (<65 years vs. ≥65 years), sex, ECOG performance status (0 vs. 1 or 2), pathological T status (T1 vs. T2), and the assigned treatment. The covariates were selected according to multivariate analysis with the use of a stepwise procedure. All P values were less than 0.05. The selected covariates were as follows: age (hazard ratio for patients ≥65 years, 2.02; 95 percent confidence interval, 1.46 to 2.80; $P<0.001$), sex (hazard ratio for women, 0.66; 95 percent confidence interval, 0.48 to 0.91; $P=0.01$), T category (hazard ratio for T2, 1.95; 95 percent confidence interval, 1.41 to 2.69; $P<0.001$), and treatment group (hazard ratio for the uracil-tegafur group, 0.72; 95 percent confidence interval, 0.53 to 1.00; $P=0.05$).