

# 非小細胞肺癌手術後輔助性化學治療

施穎銘<sup>1</sup> 陳育民<sup>2</sup>

<sup>1</sup>彰化基督教醫院 胸腔內科

<sup>2</sup>台北榮民總醫院 胸腔部

## 摘要

早期非小細胞肺癌的標準治療是手術切除，手術後化療主要目的是想降低開刀後常見的遠端轉移。傳統的化學治療第二代藥物組合副作用較大，病人通常無法完成預定的療程，又不能有效延長存活期，一度被認為是不必要的治療。第三代的肺癌化療藥物如vinorelbine搭配cisplatin為主的雙效療法(doublet)，不僅副作用減少，病人的耐受性增加，而且有效的延長病人的存活期五年達5%，建議作為第2期及第3A期非小細胞肺癌病人，手術後常規實行的輔助性治療。這些病人如果腫瘤細胞ERCC1(excision repair cross-complementation group 1)表現陰性，手術後接受cisplatin為主的化療才能延長生命；若腫瘤細胞ERCC1表現陽性，術後接受cisplatin為主的化療無效。而第1A期的病人手術後不需要接受化療，第1B期的病人有數篇日本人的研究支持肺腺癌每天口服UFT持續治療兩年有好處，但歐美國家同樣病人使用cisplatin為主的雙效療法則沒有正面效果，因此第1B期的病人還有爭議。

關鍵詞：非小細胞肺癌 (Non-small cell lung cancer)  
輔助性化學治療 (Adjuvant chemotherapy)

## 前言

肺癌是全世界癌症死亡率的第一名<sup>1</sup>。而在國內，最近幾年衛生署公佈的男女十大癌症死因排名，肺癌也一直名列前矛，其中非小細胞肺癌(non-small cell lung cancer)的病人佔了80%以上。大多數病人在確定診斷時都已經是末期，只能靠化學治療或合併放射治療來延長病人壽命。但仍有三分之一的病人確診時為早期非小細胞肺癌，可以接受手術切除治療<sup>2</sup>，而手術治療相較於化學治療，是肺癌可能治癒的機會。

不過儘管接受了完整的腫瘤切除手術，第1A期的病人仍有33%會在五年內死亡，第3A期的病人有77%會在五年內死亡<sup>3</sup>。遠端復發(distant recurrence)是手術後的病人常見的復發表現。因此在這些早期可以接受手術病人的術後，加作數個療程的輔助性化學治療(adjuvant chemotherapy)，合理相信可以減少病人的遠端復發<sup>4</sup>。而肺癌的化學藥物從一開始發展以來，已經過了三個世代的演進，甚至進入了標靶治療的第四代藥物<sup>5</sup>，結果各有不同。本文就針對

這些早期可以接受手術治療的非小細胞肺癌病人，輔助性的化學治療所扮演的角色加以探討。

## 早期的化療藥物

肺癌的化學藥物治療，從1970年開始的的第一代藥物，如Methotrexate、cyclophosphamide、vincristine和doxorubicin，他們的毒性較強，病人常無法忍受副作用，主要應用在小細胞肺癌的治療，非小細胞肺癌的療效有限。1980年代末期，第二代的藥物，如Cisplatin、ifosfamide、mitomycin、vindesine、vinblastine及etoposide進入市場，第一次有化療藥物在非小細胞肺癌的治療獲得客觀的療效，但對病人的毒性仍大<sup>5</sup>。非小細胞肺癌合作組織（Non-Small Cell Lung Cancer Collaborative Group, NSCLCCG）在1995年收集了非小細胞肺癌病人手術後接受化學治療，共14個臨床研究4357人的整合分析（meta-analysis）<sup>4</sup>；其中五個研究共2145個病人使用第一代烷化劑（alkylating agents）藥物，主要是cyclophosphamide和nitrourea。跟單純接受手術的病人比較起來，使用烷化劑藥物病人的風險比（hazard ratio）是1.15（ $p < 0.005$ ），增加了15%的死亡風險，因此手術後的病人不建議使用烷化劑藥物。另外八個研究共1394個病人使用以鉑製劑cisplatin為主的第二代化療藥物合併治療，它的風險比是0.87（ $p = 0.08$ ），減少了13%的死亡風險，儘管 $p$ 值沒有達到統計學的意義，但卻促成了後續許多大型研究探討非小細胞肺癌手術後化療的效益。還有三個研究共818個病人使用口服tegafur或UFT（tegafur加uracil、友復膠囊），它的風險比是0.89（ $p = 0.3$ ），減少了11%的死亡風險，但 $p$ 值沒有達到統計學的意義。

因此義大利及歐洲的研究人員從1994年到1999年，收集1209個早期接受完整開刀治療的非小細胞肺癌病人，其中包含39%第一期、33%第二期、28%第三A期的病人，手術後隨機分配成兩組：治療組接受化學治療MVP：mitomycin C（8 mg/m<sup>2</sup>，第一天），vindesine（3 mg/m<sup>2</sup>，第一天及第八天），cisplatin（100 mg/m<sup>2</sup>，

第一天），每三個星期一個循環共三個循環有606個病人，控制組的病人有603個，沒有接受任何治療，簡稱ALPI<sup>6</sup>（the Adjuvant Lung Project Italy trial）。這是第一個大規模前瞻性臨床研究，評估早期非小細胞肺癌病人術後化療的效益。經過64.5個月的追蹤，結果兩組病人在整體存活率（overall survival）（風險比是0.96，信賴區間0.81-1.13； $P = 0.589$ ）或無惡化存活率（progression-free survival）（風險比是0.89，信賴區間0.76-1.03； $P = 0.128$ ）並無不同。這些第二代的藥物毒性仍大，只有69%的病人可以完成三個循環的化學治療，其中又有近一半的病人需要調低劑量或延後治療的時間，有16%及12%的病人產生第三級及第四級的嗜中性白血球減少症（neutropenia）。因此這個臨床研究告訴我們，手術切除的早期非小細胞肺癌病人，接受術後化學治療沒有好處；這可能和化療的毒性太強，病人化療順從度（compliance）不高有關。

另外從1995年到2001年，英國也收集了381個接受完整手術的第一期（27%）、第二期（38%）、第三A期（26%）病人，然後隨機分配；189個病人沒有接受後續化學治療，192個病人接受術後化學治療。化學治療有四種英國常用的選擇，主要以cisplatin（50-80 mg/m<sup>2</sup>，第一天）為主再加上：

- 一、mitomycin（6 mg/m<sup>2</sup>），ifosfamide（3 g/m<sup>2</sup>）簡稱MIC，占33%。
- 二、mitomycin（6 mg/m<sup>2</sup>），vinblastine（6 mg/m<sup>2</sup>）簡稱MVP，占42%。
- 三、vindesine（3 mg/m<sup>2</sup>），第一天及第八天，簡稱CV，占3%。
- 四、vinorelbine（30 mg/m<sup>2</sup>），第一天及第八天，簡稱NP，占22%。

每三個星期為一個循環，共打三個循環，簡稱BLT<sup>7</sup>（Big Lung Trial）。結果34.6個月追蹤下來，兩組病人在整體存活率（風險比是1.02，信賴區間0.77-1.35； $P = 0.9$ ）或無惡化存活率（風險比是0.97，信賴區間0.74-1.26； $P = 0.81$ ）並無不同。化學治療這一組因藥物毒性的關係，只有64%的病人可以耐受完成三個循環的治療，有30%的病人有第三級或第四級的藥物不適，主

要是噁心、嘔吐、血液的併發症及嗜中性白血球減少引起的發燒（neutropenic fever），有六個病人因化療而造成死亡。因此，以cisplatin為主，主要合併其他兩項第二代化療藥物的三合一治療，對手術後的肺癌病人沒有好處。

三合一藥物的副作用使病人無法忍受，那第二代藥物二合一的效果又如何？另一組的研究人員從1995年到2000年，收集了1867個接受完整手術的第一期（36.5%）、第二期（24.2%）、第三期（39.3%）病人，然後隨機分配，一組觀察一組接受化學治療；化療的組合有四種，以cisplatin（80-120 mg/m<sup>2</sup>，第一天）為主的二合一療法，21天或28天為一循環：

- 一、vindesine (3 mg/m<sup>2</sup>，第1到29天每週打，之後每兩週打一次)，占5.7%。
- 二、vinblastine (4 mg/m<sup>2</sup>，第1到29天每週打，之後每兩週打一次)，占11%。
- 三、vinorelbine (30 mg/m<sup>2</sup>，每週打)，占26.7%。
- 四、etoposide (100 mg/m<sup>2</sup>，每一循環的第1到第3天)，占56.4%。

總共打三到四個循環，簡稱IALT<sup>8</sup> (International Adjuvant Lung Cancer Collaborative Group trial)。56個月追蹤下來，治療組及控制組病人五年存活率是44.5%比40.4%（風險比是0.86，信賴區間0.76-0.98;  $P < 0.03$ ），五年無惡化存活率是39.4%比34.3%（風險比是0.83，信賴區間0.74-0.94;  $P < 0.003$ ）。73.8%的病人接受了cisplatin，至少每體表面積240 mg的劑量，七個病人（0.8%）因化療的副作用死亡。在IALT發表以前，過去的認知是早期非小細胞肺癌病人，手術後不需要接受輔助性化學治療，因為不僅沒有好處還增加病人的痛苦。IALT推翻了傳統的觀念，這是第一篇發現早期非小細胞肺癌病人手術後，輔助性化療有正面療效的文章。

病人在接受肺葉切除的大手術後，又要接受化療帶來的身心不適，到底有什麼因素可以在化療前就告訴我們，手術後輔助性化療會有好處呢？cisplatin的抗癌作用是和去氧核糖核酸（DNA）形成加合物（adducts），然後抑制去氧核糖核酸複製。去氧核糖核酸的修復機轉（DNA repair mechanisms）是cisplatin產生抗藥性的重要

關鍵，而核苷酸切除修復（nucleotide excision repair）扮演其中重要的角色<sup>9</sup>，ERCC1 (excision repair cross-complementation group 1) 這個酵素是核苷酸切除修復的速率決定（rate-limiting）酵素<sup>10</sup>。研究人員將IALT中可獲得檢體的761人拿來檢測ERCC1；ERCC1表現陰性的病人，手術後接受輔助性化療比手術後觀察的控制組明顯延長生命（風險比是0.65，信賴區間0.5-0.86;  $P = 0.002$ ），但ERCC1表現陽性的病人，手術後接受輔助性化療和手術後觀察比較起來，並不能延長生命。甚至在沒有接受化療的控制組，ERCC1表現陽性的病人比ERCC1表現陰性的病人活的久<sup>11</sup>。因此，早期接受完整手術切除的非小細胞肺癌病人，如果他的腫瘤細胞ERCC1表現陰性，手術後接受cisplatin為主的化療是有好處；但ERCC1表現陽性的病人，不適合接受術後cisplatin為主的化療。

### 第三代化療藥物

1995年之後，第三代的化療藥物如健擇（gemcitabine）或太平洋紫杉醇（paclitaxel）或歐洲紫杉醇（docetaxel）或滅癌平（vinorelbine）搭配cisplatin的雙效療法（doublets），已經成為晚期或遠端轉移的非小細胞肺癌病人的標準療法<sup>12</sup>。它們的毒性較低，病人耐受度高，治療的效果比前一代的藥物相同或更好，新的非小細胞肺癌手術後化療研究也都以新一代的藥物為主。National Cancer Institute of Canada Clinical Trials Group br.10 trial（簡稱BR10）<sup>13</sup>收集了482個接受完整手術的第1B期（45%）、第二期（55%）非小細胞肺癌病人，其中第二期排除了T3N0的病人，隨機分配一組觀察一組化療。術後化療病人接受四個循環的：

- 一、cisplatin (50 mg/m<sup>2</sup>，第一天及第八天，每四個星期一個循環) 加上；
- 二、vinorelbine (25 mg/m<sup>2</sup>，每週打共16週)。

主要的副作用是嗜中性白血球減少症，佔了88%，因而發燒的病人佔了7%，兩個病人因化療的副作用死亡（0.8%），85%的病人可以接受至少三個循環以上的化學治療，第三級以上嚴重的非血液的副作用，如噁心、嘔吐、疲

倦、食慾不振等少於10%。化療病人的平均存活期是94個月，比術後觀察的病人73個月（風險比是0.69， $P = 0.04$ ）明顯延長，五年整體存活率是69%比54%（ $P = 0.009$ ），有15%的改善，五年無惡化存活率是61%比49%（ $P = 0.08$ ），有12%的改善，都是顯示術後化療對病人有好處。進一步的次族群分析（subgroup analysis）發現，化療對第二期的非小細胞肺癌病人才有好處，第1B期的病人並沒有這樣的好處。另外，傳統上認為肺癌細胞若有ras基因的突變，手術後的預後比沒有ras基因突變的病人不好<sup>14,15</sup>，BR10的研究中有450個病人（93%）可以檢測ras基因的突變，結果發現在化療的這組病人，有無ras基因的突變，存活期沒有差別。以生物標記來預測那些病人適合在手術後接受化療，許多研究仍在進行中，表一<sup>8,13,16,17</sup>整理目前已經有發表的結果。

另一個大型的前瞻性研究，Adjuvant Navelbine International Trialist Association trial(簡稱ANITA)<sup>18</sup>收集了840個來自14個國家101所不同醫院的非小細胞肺癌病人，其中腫瘤分期包括第1B期（36%）、第二期（24%）、第三A期（39%），病人在接受完整手術切除後隨機分配一組觀察，另一組接受四個循環的化學治療，化療的組合如下：

- 一、cisplatin（100 mg/m<sup>2</sup>，第一天，每四個星期一個循環）加上；
- 二、vinorelbine（30 mg/m<sup>2</sup>，每週打共16週）。

化療的病人有92%發生嗜中性白血球減少症，7%的病人因此而發燒，七個病人（2%）因藥物的毒性死亡。經過76個月的追蹤，化療病人的平均存活期是65.7個月，比術後觀察的病人43.7個月（風險比是0.8，信賴區間0.66-0.96， $P = 0.017$ ）明顯延長；化療病人的五年整體存活率改善了8.6%，甚至七年的整體存活率仍有8.4%的改善。平均疾病無惡化存活期是36.3個月比20.7個月（ $P = 0.002$ ），也是化療這一組病人較好。進一步的次族群分析發現，手術後輔助性化療只能對第二期及第三A期的非小細胞肺癌病人延長生命，第1B期的病人手術後輔助性化療並不能延長生命。

表一：生物標記預測病人接受手術後化療的效益

研究簡稱	生物標記	術後化療效益
IALT	(-) ERCC1	有好處
	(-) p27	有好處
Br 10	Ras	無差別
	(+) class III $\beta$ -tubulin (bTubIII)	有好處

Cancer and leukemia group b 9633 trial（簡稱CALGB 9633）<sup>19</sup>以第1B期的非小細胞肺癌病人術後化療為主的研究，收集了接受完整手術切除的第1B期（T2N0）344個病人，術後四到八個禮拜內，隨機分配一組觀察，一組接受四個循環的化學治療，化療藥物是以腎毒性較少的carboplatin（AUC = 6）加上paclitaxel（200 mg/m<sup>2</sup>），三個禮拜打一次為一個循環。平均追蹤的時間是74個月，最大的副作用是第三級或第四級的嗜中性白血球減少症，約佔化療病人的35%，沒有病人因化療的副作用而死亡。最後的結果是兩組的存活期沒有差別（風險比是0.83，信賴區間0.64-1.08， $P = 0.12$ ），次族群的分析發現腫瘤直徑大於或等於四公分的病人，接受化療後才有延長存活期。（風險比是0.69，信賴區間0.48-0.99， $P = 0.043$ ）。幾個大型的研究下來發現，第1B期的非小細胞肺癌病人，手術後接受cisplatin為主的輔助性化療似乎不能延長生命。我們將前面這幾個大型臨床研究的結果整理如表二。

自從1995年NSCLCCG發表肺癌術後化療的整合性分析以來，又過了一個十年，化療的用藥和十年前已經完全不同。整合ALPI、Big Lung、IALT、Br 10及ANITA共五個以cisplatin為主的大型臨床研究的新整合性分析，Lung Adjuvant Cisplatin Evaluation(簡稱LACE)<sup>20</sup>有了更明確的看法。這五個大型的研究共有4584個病人，平均5.2年追蹤下來，化療病人的整體存活率明顯有意義的增加（風險比是0.89，信賴區間0.82-0.96， $P = 0.005$ ），死亡的風險降低了11%，對應下來病人五年多了5.4%的好處。疾病無惡化存活率也是化療病人有意義的增加。再根據病人的癌症分期來細看，第1A期及第1B期的病人術後化療並不能延長存活期，第2期及

表二：早期非小細胞肺癌手術後化療大型隨機研究

研究簡稱	病人數	癌症分期	化療藥物	存活率風險比 (95%信賴區間)	p 值
ALPI	1209	I-III A	Mitomycin C + vindesine + cisplatin(MVP)	0.96 (0.86-1.13)	0.589
BLT	381	I-III	Cisplatin為主加上第二代化療藥物	1.02 (0.77-1.35)	0.98
IALT	1867	I-III A	Cisplatin+ vindesine/vinblastine/vinorelbine /etoposide	0.86 (0.76-0.98)	<0.03
Br 10	482	IB-II	Cisplatin + vinorelbine	0.69 (0.52-0.91)	0.012
ANITA	840	I-III A	Cisplatin + vinorelbine	0.8 (0.66-0.96)	0.0131
CALGB 9633	344	IB	Carboplatin + paclitaxel	0.8 (0.6-1.07)	0.32

第3A期的病人術後化療才能延長生命。因此，美國臨床腫瘤學會（American Society of Clinical Oncology）建議，第2A、2B期及第3A期非小細胞肺癌病人，手術後要常規實行（routine use）輔助性以cisplatin為主的化學治療<sup>21</sup>。至於國內健保局對非小細胞肺癌病人的術後輔助性化療尚未開放給付，要自費使用。

## 其他化療藥物

除了以cisplatin為主的化療藥物外，1995年NSCLCCG的整合性分析也發現，術後使用UFT的病人，減少了11%的死亡風險，但p值沒有達到統計學的意義。Tegafur是fluorouracil(5-FU)的前驅藥，它會在肝臟經P-450酵素代謝成5-FU。而UFT是uracil和tegafur以四比一的比例製造而成的口服藥，uracil可以抑制代謝5-FU的酵素，使得5-FU的血中濃度提高增加抗癌效果。日本的研究者收集了979個第一期（T1N0M0或T2N0M0）的肺腺癌病人，手術後隨機分配一組觀察，一組接受口服UFT藥物(250mg/m<sup>2</sup>/day)持續兩年<sup>22</sup>。結果平均73個月追蹤下來，口服UFT病人的整體存活率比只有觀察的病人來的高(p = 0.04)。再詳細分析發現只有第1B期(T2N0M0)的病人，口服UFT才有延長生命。這是目前唯一一篇非小細胞肺癌第1B期的病人，手術後化療有正面療效的大規模研究，其他研究都沒有證據支持第1B期的病人術後需要接受化療。因為正面的療效有限，因此美國臨床腫瘤學會建

議，第1A、1B期非小細胞肺癌病人，手術後不建議常規接受化學治療。

2000年之後標靶藥物的出現，提供了肺癌患者的另一線希望，但目前並沒有臨床隨機證據顯示，早期非小細胞肺癌的病人，手術後服用標靶藥物可以延長生命<sup>23</sup>，這部分的疑問仍待未來大型的臨床研究告訴我們答案。

## 結論

早期非小細胞肺癌的治療以手術切除為主，但一半以上的病人開刀後五年內會復發。手術後接受化學治療是為了降低復發的機會並延長生命。早期的化學治療因藥物的毒性較大，病人常因藥物的副作用影響，無法完成整個療程，造成治療效果不彰。新一代藥物如vinorelbine搭配cisplatin的雙效療法，病人的副作用降低，平均在五年內可以增加5%的存活率，有效延長病人的生命。研究並發現，如果腫瘤細胞ERCC1表現陰性，手術後接受cisplatin為主的化療才有幫助；而ERCC1表現陽性的病人，不適合術後接受cisplatin為主的化療。另外，在這些接受手術切除的早期非小細胞肺癌病人，只有第2A、2B期及第3A期病人，有足夠的臨床證據證實手術後要常規實行輔助性以cisplatin為主的化學治療。第1期的病人術後接受化療不能延長生命；唯有日本人第1B期肺腺癌手術後接受UFR兩年可以延長生命的文章，但因只侷限在日本肺腺癌病人，其他國家沒有類似的經驗，因此需要

後續更多研究來釐清其效果。

## 參考文獻

1. Jemal A, Siegel R, Ward E, et al. Cancer statistics, 2008. *CA Cancer J Clin* 2008; 58: 71-96.
2. Spira A, Ettinger DS. Multidisciplinary management of lung cancer. *N Engl J Med* 2004; 350: 379-92.
3. Mountain CF. Revisions in the international system for staging lung cancer. *Chest* 1997; 111: 1710-7.
4. Non-small-Cell Lung Cancer Collaborative Group. Chemotherapy in non-small cell lung cancer: a meta-analysis using updated data on individual patients from 52 randomised clinical trials. *BMJ* 1995; 311: 899-909.
5. M Cullen. Lung cancer: Chemotherapy for non-small cell lung cancer: the end of the beginning. *Thorax* 2003; 58: 352-6.
6. Scagliotti GV, Fossati R, Torri V, et al. Randomized study of adjuvant chemotherapy for completely resected stage I, II, or IIIA non-small-cell lung cancer. *J Natl Cancer Inst* 2003; 95: 1453-61.
7. Waller D, Peake MD, Stephens RJ, et al. Chemotherapy for patients with non-small cell lung cancer. The surgical setting of the Big Lung Trial. *Eur J CardioThorac Surg* 2004; 26: 173-82.
8. The International Adjuvant Lung Cancer Trial Collaborative Group. Cisplatin based adjuvant chemotherapy in patients with completely resected non-small cell lung cancer. *N Engl J Med* 2004; 350: 351-60.
9. Reed E. Platinum-DNA adduct, nucleotide excision repair and platinum based anti-cancer chemotherapy. *Cancer Treat Rev* 1998; 24: 331-44.
10. Sancar A. Mechanisms of DNA excision repair. *Science* 1994; 266: 1954-6.
11. Olausson K, Dunant A, Fouret P, et al. DNA repair by ERCC1 in non-small cell lung cancer and cisplatin based adjuvant chemotherapy. *N Engl J Med* 2006; 355: 983-91.
12. Bunn PA Jr. Chemotherapy for advanced non-small cell lung cancer: Who, what, when, why? *J Clin Oncol* 2002; 20: 23s-33s.
13. Winton TL, Livingston R, Johnson D, et al. Vinorelbine plus cisplatin vs. observation in resected non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med* 2005; 352: 2589-97.
14. Sugio K, Ishida T, Yokoyama H, Inoue T, Sugimachi K, Sasazuki T. Ras gene mutations as a prognostic marker in adenocarcinoma of the human lung without lymph node metastasis. *Cancer Res* 1992; 52: 2903-6.
15. Rosell R, Li S, Skacel Z, et al. Prognostic impact of mutated K-ras gene in surgically resected non-small cell lung cancer patients. *Oncogene* 1993; 8: 2407-12.
16. Sève P, Lai R, Ding K, et al. Class III beta-tubulin expression and benefit from adjuvant cisplatin/vinorelbine chemotherapy in operable non-small cell lung cancer: Analysis of NCIC JBR. 10. *Clin Cancer Res* 2007; 13: 994-9.
17. Pirker R, Filipits M, Dunant A, et al. IALT-Bio: a challenging research to improve adjuvant chemotherapy of completely resected NSCLC. *J Thorac Oncol* 2007; 2: S397-8.
18. Douillard JY, Rosell R, De Lena M, et al. Adjuvant vinorelbine plus cisplatin versus observation in patients with completely resected stage IB-IIIa non-small-cell lung cancer. *Lancet Oncol* 2006; 7: 719-27.
19. Strauss GM, Herndon JE II, Maddaus MA, 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: 5043-51.
20. Pignon JP, Tribodet H, Scagliotti GV, et al. Lung adjuvant cisplatin evaluation: a pooled analysis by the LACE Collaborative Group. *J Clin Oncol* 2008; 26: 3552-9.
21. Pisters KM, Evans WK, Azzoli CG, et al. Cancer Care Ontario and American Society of Clinical Oncology adjuvant chemotherapy and adjuvant radiation therapy for stages I-IIIa respectable non-small-cell lung cancer guideline. *J Clin Oncol* 2007; 25: 5506-18.
22. Kato H, Ichinose Y, Ohta M, et al. A randomized trial of adjuvant chemotherapy with uracil-tegafur for adenocarcinoma of the lung. *N Engl J Med* 2004; 350: 1713-21.
23. Tsuboi M, Kato H, Nagai K, et al. Gefitinib in the adjuvant setting: safety results from a phase III study in patients with completely resected non-small cell lung cancer. *Anti-Cancer Drugs* 2005; 16: 1123-8.

# Adjuvant Chemotherapy in Non-Small-Cell Lung Cancer

Ying-Ming Shih<sup>1</sup>, and Yuh-Min Chen<sup>2</sup>

*<sup>1</sup>Division of Chest Department, Department of Internal Medicine,  
Changhua Christian Hospital;*

*<sup>2</sup>Chest Department, Taipei Veterans General Hospital*

Surgery is the standard treatment of choice for patients with early stage non-small cell lung cancer (NSCLC). Adjuvant chemotherapy is thought to be rational for these patients because distant metastasis is the most common form of recurrences despite complete surgical resection. However, there are high toxicities and low compliance by former chemotherapeutic regimens. They fail to provide survival benefit compared with observation. Cisplatin combined with vinorelbine is well tolerated third generation chemotherapeutic agents. They demonstrates 5% improved survival over 5 years and is recommended for routine use in post-operative NSCLC patients with stages IIA, IIB, IIIA diseases. Furthermore, adjuvant cisplatin-based chemotherapy prolongs survival significantly in patients with ERCC1-negative tumors, but not in those with ERCC1-positive tumors. Adjuvant chemotherapy is not recommended for patients with stage IA NSCLC but controversial among stage IB. Oral UFT has been reported to obtain survival benefit among Japanese patients with stage IB disease but these results have not been confirmed outside Japan. (J Intern Med Taiwan 2009; 20 490-496)