



## Pharmacists contribute to the improved efficiency of medical practices in the outpatient cancer chemotherapy clinic

Hirotoishi Iihara PhD,<sup>1</sup> Masashi Ishihara PhD,<sup>1</sup> Katsuhiko Matsuura PhD,<sup>1</sup> Sayoko Kurahashi RN,<sup>3</sup> Takao Takahashi MD PhD,<sup>4</sup> Yoshihiro Kawaguchi MD PhD<sup>4</sup>, Kazuhiro Yoshida MD PhD<sup>5</sup> and Yoshinori Itoh PhD<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Senior Lecturer, <sup>2</sup>Professor, Department of Pharmacy, Gifu University Hospital, Yanagido, Gifu, Japan

<sup>3</sup>Chief, Department of Nursing, Gifu University Hospital, Yanagido, Gifu, Japan

<sup>4</sup>Associate Professor, <sup>5</sup>Professor, Department of Surgical Oncology, Gifu University Graduate School of Medicine, Yanagido, Gifu, Japan

### Keywords

anti-emetics, cancer chemotherapy, outcome, pharmacists, supportive care

### Correspondence

Dr Yoshinori Itoh  
Department of Pharmacy  
Gifu University Hospital  
1-1 Yanagido  
Gifu 501-1194  
Japan  
E-mail: yositou@gifu-u.ac.jp

**Conflict of interest statement:** No author has any conflict of interest.

Accepted for publication: 28 January 2011

doi:10.1111/j.1365-2753.2011.01665.x

### Abstract

**Rationale, aims and objectives** Outpatient cancer chemotherapy is increasing with the development of anticancer agents, and roles of medical staff are becoming more and more important in cancer chemotherapy. We showed here roles of pharmacists with experience in oncology and evaluated outcomes of their activities in medical practices in cancer chemotherapy clinic.

**Methods** Two pharmacists were newly assigned to the outpatient cancer chemotherapy clinic, where they were in charge of verification of prescription orders, mixing of anticancer injections, monitoring adverse drug reactions, implementation of supportive care and provision of information about cancer chemotherapy to medical staff and patients. The number of patients, amounts of mixing of anticancer injections and hospital revenue were compared before and after assignment of pharmacists. Management of chemotherapy-induced nausea and vomiting in breast cancer patients receiving the combination chemotherapy with anthracycline and cyclophosphamide were also compared.

**Results** Pharmacists spent 75 hours per month in patient education and adverse drug reactions monitoring, which led to the reduction of the workload of physicians. As a consequence, the number of outpatients and the resultant hospital revenue markedly increased. In addition, facilitation of proper use of anti-emetic drugs led to the improved control of chemotherapy-induced nausea with reducing the cost for anti-emesis by 16%.

**Conclusions** Pharmacists contributed to the improved efficiency of medical practices.

### Introduction

As the increase in the morbidity and mortality associated with cancer all over the world, the number of patients who undertook cancer chemotherapy is increasing. Moreover, cancer chemotherapy has been shifted from inpatient setting to the outpatient setting because of advancements in supportive care measures for cancer. In addition, cancer therapy has become highly specialized and well advanced during recent years, thus the medical care in oncology should be carried out by oncology team consisting of physicians, pharmacists, nurses and other medical staff who have specialized knowledge and skills in oncology [1,2]. However, because of the shortage of physicians who work in the hospital, a

number of medical institutions in Japan face challenges in the establishment of such teams to meet the needs of an increasing number of cancer patients.

In Japan, board-certified oncology pharmacy specialist has been accredited in 2006 by the Japanese Society of Hospital Pharmacists [3]. Oncology pharmacy specialist is responsible for a wide variety of pharmaceutical practices in cancer chemotherapy, including review of cancer chemotherapy regimens, verification of prescription orders containing anticancer drugs, mixing anticancer injections in a biohazard safety cabinet, patients' education, monitoring efficacy and adverse drug reactions (ADRs), prevention or alleviation of ADRs, implementation of palliative care and provision of drug information to the medical staff. Several literatures

have shown that oncology pharmacists contribute to safe management and prevention of ADRs associated with cancer chemotherapy [4–6].

In our hospital, two pharmacists with experience in oncology, including an oncology pharmacy specialist, have been newly assigned to the outpatient cancer chemotherapy clinic as full-time staff since April 2008 to provide information about cancer chemotherapy to patients, to verify chemotherapy regimens and to monitor and prevent ADRs associated with anticancer drugs. In the present paper, we showed that such activities of pharmacists in the outpatient cancer chemotherapy clinic enhanced the efficiency of medical practices by reducing the workload of physicians and nurses. Moreover, the outcomes of pharmaceutical intervention to facilitate the use of adequate anti-emetic drugs on the control of chemotherapy-induced nausea and vomiting (CINV) were shown in breast cancer patients who received a combination chemotherapy with epirubicin and cyclophosphamide.

## Materials and methods

### Subjects

The present study was carried out in accordance with the guidelines for the care for human study adopted by the ethics committee of the Gifu Graduate School of Medicine, and notified by the Japanese government. Patients who undertook cancer chemotherapy in Gifu University Hospital outpatient cancer chemotherapy clinic during April 2007 and March 2009 were the subjects of the present study. The major cancers were colorectal cancer (35.4% and 39.1% during April 2007 and March 2008 and during April 2008 and March 2009 respectively), followed by breast cancer (27.3% and 23.8%), stomach cancer (20.8% and 19.5%), hepatic/pancreatic cancer (7.6% and 6.9%), urologic cancer (3.3% and 5.7%) and oesophageal cancer (4.5% and 2.2%).

### Pharmaceutical practices in outpatient chemotherapy and outcome measurement

Medical staff in the outpatient cancer chemotherapy clinic consisted of two physicians who worked concurrently with general medical practice, three nurses and two pharmacists, including one oncology pharmacy specialist, both of whom stayed full-time in the clinic. Since April 2008, pharmacists were involved in verification of prescription orders based on the cancer chemotherapy regimens, providing pharmaceutical care services to patients as shown in Fig. 1, monitoring ADRs, offering proposals of prescriptions to physicians regarding supportive care, in the outpatient cancer chemotherapy clinic. Pharmacists also provided drug information to other medical staff.

Before assignment of pharmacists to the cancer chemotherapy clinic (before April 2008), pharmaceutical practices were limited to the verification of prescription orders regarding cancer chemotherapy and the mixing of anticancer injections in the pharmacy division.

To evaluate outcomes of pharmaceutical practices, the number of anticancer injections, number of outpatients who received cancer chemotherapy and the amount of medical income in the cancer chemotherapy clinic were recorded. Data were compared before and after participation of pharmacists in the oncology team.

### Intervention to improve anti-emetic control and outcome measure

We focused on the effect of pharmaceutical intervention on the control of CINV in breast cancer patients who received, for the first time, a combination chemotherapy of anthracycline and cyclophosphamide (AC chemotherapy) such as epirubicin ( $75\text{--}100\text{ mg m}^{-2}$ ) + cyclophosphamide ( $500\text{ mg m}^{-2}$ ) + 5-fluorouracil ( $500\text{ mg m}^{-2}$ ; FEC) or epirubicin ( $90\text{ mg m}^{-2}$ ) + cyclophosphamide ( $600\text{ mg m}^{-2}$ ; EC). Several clinical practice guidelines for prevention of CINV were disclosed by the Multinational Association of Supportive Care in Cancer [7], the American Society of Clinical Oncology (ASCO) [8] and the National Comprehensive Cancer Network (NCCN) [9]. According to these guidelines, anticancer injections are classified into four categories based on the emetic risk, including high, moderate, low and minimal emetic risks. Thus, different anti-emetic regimens are recommended for cancer chemotherapy with different emetic risks. AC chemotherapy for breast cancer patients is regarded as the high-emetic chemotherapy. According to the ASCO guideline (2006), the combination of three agents, including the i.v. 5-HT<sub>3</sub> receptor antagonist, i.v. dexamethasone and oral ingestion of the neurokinin NK<sub>1</sub> receptor antagonist such as aprepitant, and the combination of oral dexamethasone and aprepitant are recommended for prevention of acute and delayed CINV, respectively, to patients receiving the high-emetic anticancer injection. In the present study, the incidence and the extent of CINV were checked from the electronic medical record and nursing record and compared before (31 patients) and after pharmaceutical intervention (27 patients). Pharmaceutical intervention included the facilitation of prophylactic treatment with anticancer agents according to the clinical practice guidelines for anti-emesis disclosed by the ASCO 2006, although aprepitant was not prescribed because of a lack of availability of this drug in Japan before December 2009. Therefore, patients were encouraged to receive i.v. injection of 5-HT<sub>3</sub> receptor antagonist such as granisetron (3 mg) in combination with dexamethasone sodium phosphate (19.8 mg) 30 minutes before chemotherapy on day 1, followed by an oral ingestion of dexamethasone (8 mg, once a day) in combination with an oral prochlorperazine (5 mg, three times a day) on days 2–4. The use of prochlorperazine for prevention of delayed CINV was based on the following finding: oral prochlorperazine, when treated on days 2 and 3, is reported to be more effective than 5-HT<sub>3</sub> receptor antagonists in reducing the incidence of delayed nausea in patients receiving doxorubicin-containing chemotherapy [10]. When the emetic control was incomplete in the first course, other anti-emetic agents such as antihistaminic drugs and benzodiazepines were added on the following courses. The rates of control of nausea, vomiting and complete response (no nausea, no vomiting without rescue treatment) during acute (within 24 hours), delayed (24–120 hours) and overall periods (0–120 hours) in the first course of the chemotherapy were determined. Characteristics of patients were shown in Table 1.

### Statistical analysis

Data were all analysed using Statistics Program for Social Science for Windows (SPSS X, version 11, SPSS Incorporated, Chicago, IL, USA). Patients' characteristics before and after interventions

Record of pharmaceutical care practices	
Patient's ID No.: xxxxxx	Gender: male
Patient's name: xxxxxx	Date of birth: xx/xx/19xx
Ward or section: gastrointestinal surgery	
Name of pharmacist: xxxxx xxxx	
Date of patient's education: 16/6/2008	
Patient's drug adherence: good	
Cancer Diagnosis (Stage): Rectal cancer (stage IV)	
Chemotherapy: BV+XELOX (2nd course)	
Other prescriptions: granisetron (3 mg i.v., day 1), dexamethasone (12 mg i.v., day 1), dexamethasone (8 mg, days 2, 3), magnesium oxide (1 g oral, t.i.d.), senna	
<b>Comments</b>	
S: Appetite decreased after chemotherapy.	
O: Height 153.8 cm, Weight 47.7 kg, Body Surface Area 1.430 m <sup>2</sup>	
Bevacizumab (7.5 mg kg <sup>-1</sup> ): 360 mg per body (day 1 = 16 June)	
Oxaliplatin (130 mg m <sup>-2</sup> ): 185 mg per body (day 1 = 16 June)	
Capecitabine (2000 mg m <sup>-2</sup> ): 1500 mg b.i.d. (days 1–14 = 16 June–29 June)	
Interval: 21 days (16 June–5 July)	
HTN(-), DM (-)	
BP: 123 mmHg/86 mmHg; HR: 82 b minute <sup>-1</sup> ; Proteinuria (-); INR: 0.87;	
D-dimer <0.7; AST: 29; ALT: 22; Cr: 0.56; T-Bil: 0.7; Neut: 1870; WBC: 3440	
Hb: 12.1; Plt: 16.7; CCr: 93.6 mL minute <sup>-1</sup> (Cockcroft–Gault formula)	
A: Delayed nausea: grade 2 (days 3–5)	
There was delayed nausea possibly because of oxaliplatin	
Add Prochlorperazine 5 mg t.i.d.	
P: Check nausea and vomiting	

**Figure 1** Representative form of record of pharmaceutical care practices in the outpatient cancer chemotherapy clinic. Comments included subjective data (S), objective data (O), assessment (A) and plan to the subsequent intervention (P).

were statistically compared by Mann–Whitney *U*-test for non-parametric data or *t*-test for parametric data. Data on anti-emesis were statistically analysed by Fisher's exact probability test for anti-emesis.

## Results

### Pharmaceutical practices in the outpatient chemotherapy clinic

As shown in Fig. 2a, the number of patient education, including provision of drug information about cancer chemotherapy and supportive care and ADR monitoring, increased every month. The average time spent in patient education was 32.3 minutes per patient, and annual number of patient education was 1679 cases during 1 year before assignment of pharmacists, indicating that pharmacists carried out patient education for 75 hours in 1 month (31% of total hours) and 904 hours in 1 year. The numbers of proposals of prescriptions for supportive care (Fig. 2b) also gradually increased. The most frequently encountered supportive care

was anti-emesis, followed by prophylaxis of peripheral neuropathy, hand–foot syndrome, oral mucositis, pain relief, prevention of constipation, vascular pain, and so on (Fig. 2c). Before April 2008, most of these practices were carried out by physicians and nurses. Therefore, participation of two pharmacists in the oncology team led to a reduction in the workload of other medical staff.

As shown in Fig. 3, the number of patients (Fig. 3a) and the amount of mixing of anticancer injections (Fig. 3b) in the outpatient chemotherapy clinic gradually increased since April 2008. The average of monthly number of patients was significantly higher after involvement of pharmacists in the team than before ( $128 \pm 13$  vs.  $183 \pm 36$ , mean  $\pm$  SD,  $P < 0.001$ ), and annual number of patients increased from 1573 to 2193. Similarly, the amount of mixing of anticancer injections increased by 88% ( $259 \pm 20$  vs.  $487 \pm 109$ ,  $P < 0.001$ ) and ultimately monthly income in the outpatient cancer chemotherapy clinic was significantly ( $P < 0.001$ ) elevated from  $10.7 \pm 1.8$  million yen ( $\$111.0 \pm 18.9$  thousand) to  $21.1 \pm 5.8$  million yen ( $\$221.2 \pm 60.5$  thousand), and the total revenue increased from 128 to 255 million yen (from  $\$1.42$  to  $\$2.84$  million; Fig. 3c).

**Table 1** Demographics of patients with breast cancer who underwent for the first time the combination chemotherapy of epirubicin and cyclophosphamide (EC) without or with 5-fluorouracil (FEC)

	2007	2008	P-values
No. of patients	33	27	
Age	53.7 (26–69)	53.3 (30–75)	0.876*
Body surface area (m <sup>2</sup> )	1.53 ± 0.13	1.48 ± 0.14	0.181*
White blood cell (×10 <sup>3</sup> mm <sup>-3</sup> )	5.4 ± 1.8	5.7 ± 1.4	0.482†
Hg (g dL <sup>-1</sup> )	12.4 ± 1.5	12.8 ± 1.2	0.249†
Platelet (×10 <sup>3</sup> mm <sup>-3</sup> )	23.1 ± 6.9	23.2 ± 6.2	0.977†
AST (U L <sup>-1</sup> )	23.4 ± 11.5	24.8 ± 13.9	0.650†
ALT (U L <sup>-1</sup> )	25.5 ± 17.7	19.0 ± 12.2	0.082†
SCr (mg dL <sup>-1</sup> )	0.65 ± 0.24	0.57 ± 0.08	0.069†
Chemotherapy regimen (courses)			
FEC	11 (33.3%)	5 (18.5%)	0.248‡
EC	22 (66.7%)	22 (81.5%)	
Dose of anticancer agents (mg m <sup>-2</sup> day <sup>-1</sup> )			
Cyclophosphamide	509 ± 51	563 ± 51	<0.001†
Epirubicin	81 ± 9	82 ± 9	0.647†
5-Fluorouracil	499 ± 40	522 ± 34	0.048†

\*Mann–Whitney *U*-test.

†*t*-test.

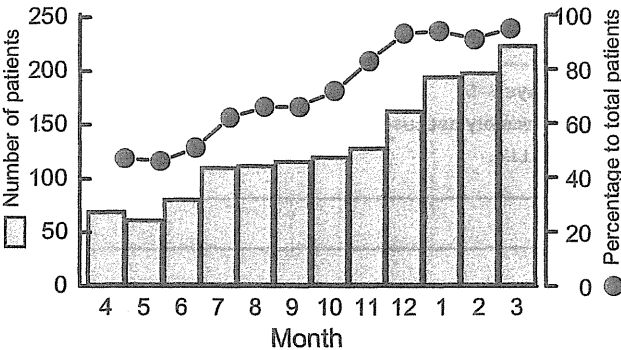
‡Fisher's exact probability test.

**Outcome of intervention by pharmacists to prevent CINV in breast cancer patients receiving anthracycline and cyclophosphamide**

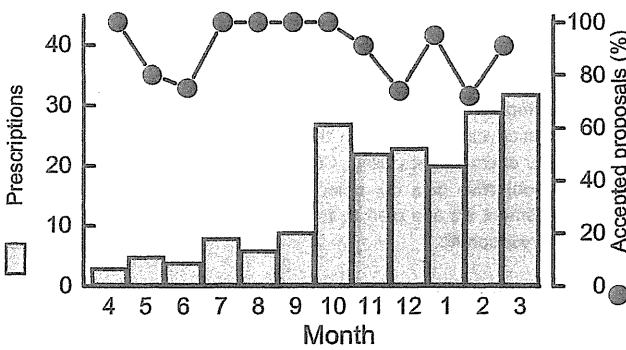
Pharmacists made proposals to physicians to facilitate the use of anti-emetic drugs for prophylaxis of CINV according to the clinical practice guideline for anti-emesis [8]. Although the pre-medication for the prophylaxis of acute CINV was carried out in all patients receiving AC chemotherapy before and after intervention (Fig. 4a), the prevalence of premedication for prevention of delayed CINV was lower before intervention than after intervention (43% vs. 96%,  $P < 0.01$ ). Before intervention, a combination of oral granisetron and a dopamine D<sub>2</sub> blocker metoclopramide (on days 2–4) was predominantly prescribed for the prevention of delayed CINV; however, after intervention, oral dexamethasone (4–8 mg on days 2–4) and prochlorperazine (5 mg on days 2–4) were almost exclusively prescribed for prevention of delayed events. In addition, granisetron was prescribed in 86% of patients on days 2–4, while the agent was given to 58% of patients on the same period after intervention ( $P < 0.01$ ). The compliance of overall anti-emetic premedication (5-HT<sub>3</sub> receptor blocker and dexamethasone on day 1, and

(a) Number of patients education

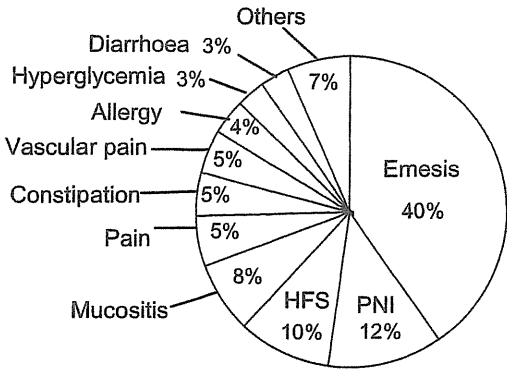
75 hour month<sup>-1</sup>, 904 hour year<sup>-1</sup>/two pharmacists



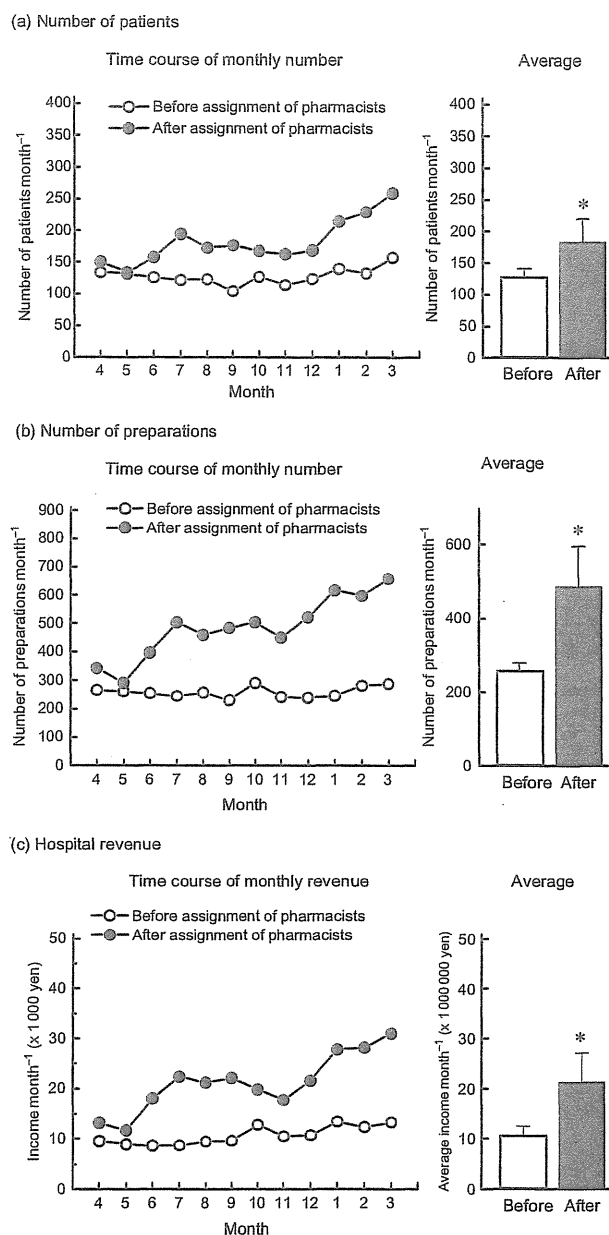
(b) Number of proposals on prescription for supportive care



(c) Adverse drug events that medication is required



**Figure 2** Time course of changes in the performance of pharmaceutical practice in the outpatient cancer chemotherapy clinic (a,b) and the items of supportive care that pharmacists were involved (c). Monthly number of patient education (a), interventions to supportive care (b), and cases that ADRs were prevented (c) were shown. PNI, peripheral neuropathy; HFS, hand-and-foot syndrome.



**Figure 3** Changes in the number of patients (a), amount of mixing of anticancer injections (b) and hospital incomes (c) in the outpatient cancer chemotherapy clinic after assignment of pharmacists to the cancer chemotherapy clinic. Two pharmacists were involved in the team of outpatient cancer chemotherapy since April 2008. Circles represent the average of monthly data. \* $P < 0.01$  by Mann-Whitney  $U$ -test (a, b) or  $t$ -test (c).

dexamethasone on days 2–4) was elevated from 43% to 96% ( $P < 0.01$ ). As a consequence, the cost for anti-emesis significantly ( $P < 0.01$ ) decreased by 15.7% from  $13\,288 \pm 2890$  yen ( $\$147.7 \pm 32.1$ ) to  $11\,198 \pm 3617$  yen ( $\$124.5 \pm 40.2$ ) after intervention.

The complete response (no nausea and no vomiting) during acute, delayed and overall periods increased, although not significantly, by 13%, 12% and 12%, respectively, after intervention, although the rates of control of vomiting during acute, delayed and overall periods were not different before and after intervention (Fig. 4b).

## Discussion

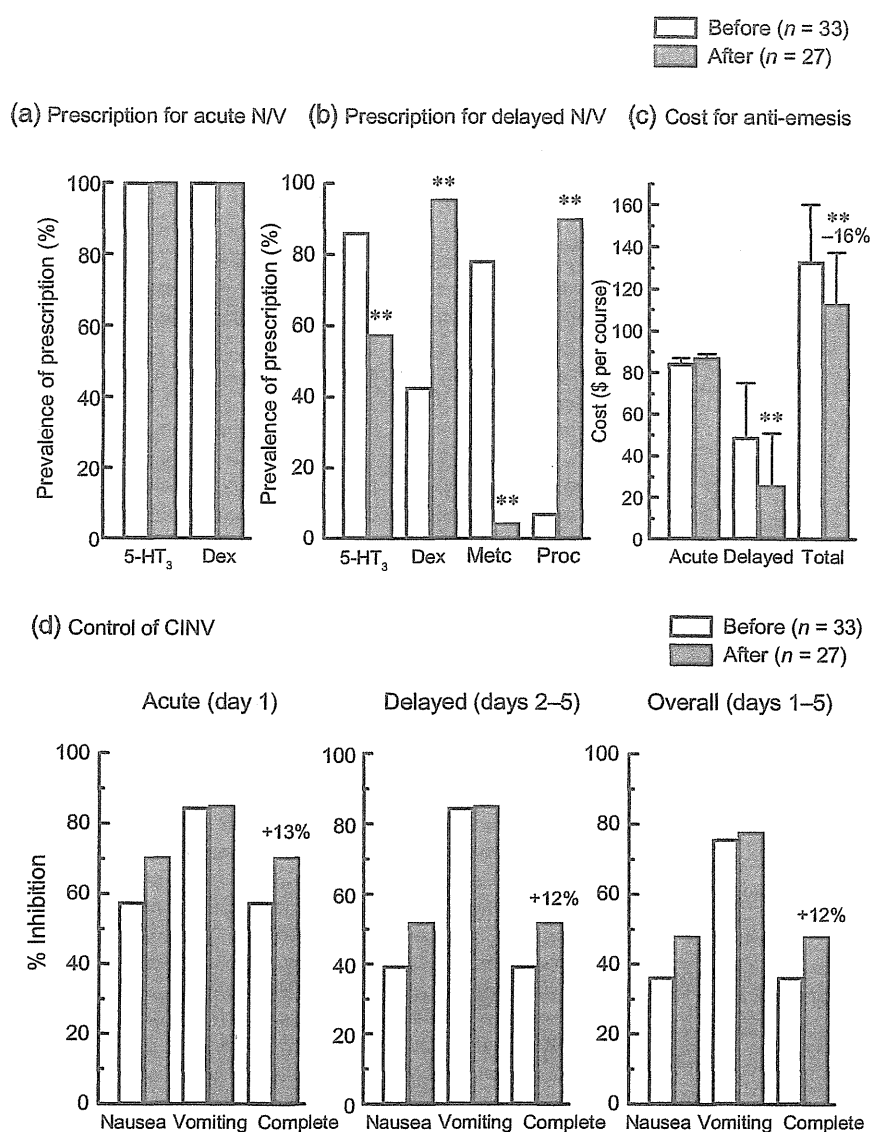
We reported here that pharmacists with experience in oncology shared the workload with physicians and nurses in the outpatient cancer chemotherapy clinic, which led to the increases in the number of patients and hospital revenue, and improvement of supportive care.

The roles of pharmacists in the outpatient cancer chemotherapy clinic were to prepare mixing of anticancer injections, to provide information to patients about cancer chemotherapy and ADRs associated with anticancer drugs, to offer proposals on the prescriptions for supportive care and to provide medical information to physicians and nurses. Instruction to patients by pharmacists was carried out after discussing with physicians and nurses about treatment policy. The average time spent in the instruction to patients was 75 hours month<sup>-1</sup> and 904 hours in 1 year, most of them were spent by physicians or nurses before assignment of pharmacists, which enabled physicians to treat more patients than before. As a consequence, the number of patients increased every month and the annual number was elevated 1.4-fold as that before assignment of pharmacists, and the annual hospital revenue was almost doubled.

On the other hand, mixing of anticancer injections was carried out by pharmacists using a computer-assisted biohazard safety cabinet developed recently in our hospital [11]. This safety cabinet was fitted with a computer system that works in conjunction with an electronic medical record system, in which the names and amounts (volumes) of anticancer injections that were taken by the pharmacist were checked by the computer system. There have been no mixing errors since introduction (April 2007), indicating that the system contributed largely to the safe management in cancer chemotherapy.

One of important roles of pharmacists in cancer chemotherapy is to prevent or relieve ADRs associated with anticancer drugs. Cancer chemotherapy is often accompanied by a variety of ADRs, including nausea, vomiting, myelosuppression, infectious diseases, oral mucositis, peripheral neuropathy, diarrhoea, dermatitis, acute renal or hepatic failure, congestive heart failure, alopecia, and so on. In our outpatient cancer chemotherapy clinic, the most common item of ADRs that pharmacists were involved was CINV.

According to the clinical practice guidelines for prevention of CINV [7–9], the recommended anti-emetic regimen for AC chemotherapy are a combination of the 5-HT<sub>3</sub> receptor antagonist, dexamethasone and the NK<sub>1</sub> receptor antagonist for the prophylaxis of acute CINV and a concomitant use of dexamethasone and the NK<sub>1</sub> receptor antagonist for the prophylaxis of delayed CINV. In the present survey, most of patients were pretreated with granisetron injection (3 mg) in combination with dexamethasone for prevention of acute events. However, for the prophylaxis of delayed events, granisetron tablet (2 mg) in combination with metoclopramide was predominantly prescribed before intervention by pharmacists. It has been demonstrated that dexamethasone is effective in preventing delayed events of CINV [12,13].



**Figure 4** Comparison of prevalence of anti-emetic treatment for prophylaxis of acute (a) and delayed (b) chemotherapy-induced nausea and vomiting (CINV), cost for anti-emetic treatment (c) and control of CINV during acute, delayed and overall periods (d) in breast cancer patients who undertook chemotherapy containing anthracycline and cyclophosphamide before and after assignment of pharmacists. \*\* $P < 0.01$  by Fisher's exact probability test (b), Mann-Whitney *U*-test (c). N/V, nausea and vomiting; Dex, dexamethasone; Metc, metoclopramide; Proc, prochlorperazine.

However, the effect of a 5-HT<sub>3</sub> receptor antagonist on delayed CINV is controversial: Kaizer *et al.* [14] showed in a multi-centre randomized double-blind study consisting of 302 patients that treatment of oral ondansetron after 24 hours is significantly more effective than placebo in prophylaxis of delayed nausea and vomiting. In contrast, Olver *et al.* [15] reported in a multi-centre randomized double-blind study consisting of 640 patients who received cisplatin-containing chemotherapy that oral ondansetron treatment after 24 hours shows only a slight and not significant protective effect against delayed nausea and vomiting compared to placebo (complete inhibition of delayed nausea and vomiting: 54% with ondansetron versus 49% with placebo). On the other hand, the protective effect of a 5-HT<sub>3</sub> receptor antagonist against delayed emesis was not observed in patients who received dexamethasone after 24 hours [16]. A meta-analysis has shown that a 5-HT<sub>3</sub> receptor antagonist is significantly effective in preventing delayed CINV, when compared to placebo, but has no additive

effect on delayed CINV, when treated in combination with dexamethasone [17,18]. We also reported that the treatment with granisetron on days 2-4 does not enhance the anti-emetic effect but significantly increases the incidence of constipation in breast cancer patients who took dexamethasone before and after treatment with highly emetogenic chemotherapy [19]. Taken together, pharmacists recommended prescribing dexamethasone tablet (8 mg) instead of granisetron for prevention of delayed events, thus dexamethasone was prescribed on days 2-4 in almost all patients after pharmaceutical intervention. Moreover, it has been demonstrated in patients receiving doxorubicin-containing chemotherapy that oral prochlorperazine (10 mg every 8 hours on days 2 and 3) is more effective in reducing the incidence of delayed nausea than 5-HT<sub>3</sub> receptor antagonists [10]. Therefore, pharmacists recommended the use of prochlorperazine instead of metoclopramide on days 2-4. These changes in prescriptions resulted in saving the medical cost by 16%. The rate of overall complete

response (no nausea and no emesis with no rescue) was elevated from 36% before intervention to 48% after intervention. The rate of overall complete response in patients receiving AC chemotherapy after intervention was generally consistent with those reported earlier: the complete response during 5 days (0–120 hours) following AC chemotherapy is reported to be 42% [20] and 47% [21], in patients receiving ondansetron (8 mg, p.o., on days 1–3) and dexamethasone (20 mg, p.o., on day 1) for anti-emetic treatment. Saito *et al.* [22] reported in Japanese patients receiving AC chemotherapy that the complete response during 0–120 hours is 50%, when granisetron (40 µg kg<sup>-1</sup>, i.v., on day 1) and dexamethasone (16 mg, i.v., on day 1 and 4 mg, p.o., on days 2 and 3) are treated. By replacing delayed granisetron plus metoclopramide with dexamethasone plus prochlorperazine, the overall complete response increased slightly and not significantly to 48%. Taken together, it is suggested that cost-effective anti-emetic treatment was attained by pharmaceutical intervention.

Although clinical practice guidelines for anti-emesis recommend using neurokinin NK<sub>1</sub> receptor antagonists such as aprepitant for prevention of CINV associated with AC chemotherapy, aprepitant was not used in the present study because of the lack of availability of the compound during the study period. This drug has been introduced in Japanese market in December 2009. Aprepitant used in addition to the conventional anti-emetic regimen (125 mg, p.o., on day 1 and 80 mg, p.o., on days 2 and 3) is reported to increase the rate of complete response by 9–16% [20,21]. Therefore, the present anti-emetic regimen should be upgraded by addition of aprepitant to improve complete response.

In conclusion, two pharmacists including an oncology pharmacy specialist were assigned to the outpatient cancer chemotherapy clinic to contribute to the improvement and enhancement of the quality of medical practices. Pharmacists were in charge of patient education, verification of cancer chemotherapy regimens, monitoring ADRs, proposal of prescriptions for supportive care and provision of medical information to other medical staff. Their activities resulted in an enhancement of therapeutic efficiency in respect of the number of patients and the amount of hospital income. In addition, cost-effective anti-emetic treatment was attained.

## Acknowledgements

The authors thank Dr Naoto T. Ueno, Dr Jeffrey C. Bryan and Dr Hillary A. Prescott of University of Texas M. D. Anderson Cancer Center for their careful reading and advice to prepare this manuscript.

## References

- Chewning, B. & Wiederholt, J. B. (2003) Concordance in cancer medication management. *Patient Education and Counseling*, 50, 75–78.
- Strasser, F., Sweeney, C., Willey, J., Benisch-Tolley, S., Palmer, J. L. & Bruera, E. (2004) Impact of a half-day multidisciplinary symptom control and palliative care outpatient clinic in a comprehensive cancer center on recommendations, symptom intensity, and patient satisfaction: a retrospective descriptive study. *Journal of Pain and Symptom Management*, 27, 481–491.
- Ikesue, H. & Oishi, R. (2008) Oncology pharmacy specialists in oncology. *Gan To Kagaku Ryoho. Cancer & Chemotherapy*, 35, 578–582.
- Gandhi, T. K., Bartel, S. B., Shulman, L. N., Verrier, D., Burdick, E., Cleary, A., Rothschild, J. M., Leape L. L. & Bates D. W. (2005) Medication safety in the ambulatory chemotherapy setting. *Cancer*, 104, 2477–2483.
- Shah, S., Dowell, J. & Greene, S. (2006) Evaluation of clinical pharmacy services in a hematology/oncology outpatient setting. *Annals of Pharmacotherapy*, 40, 1527–1533.
- Gilreath, J. A., Sageser, D. S., Jorgenson, J. A. & Rodgers, G. M. (2008) Establishing an anemia clinic for optimal erythropoietic-stimulating agent use in hematology-oncology patients. *Journal of the National Comprehensive Cancer Network*, 6, 577–584.
- Roila, F., Hesketh, P. J. & Herrstedt, J. (2006) Antiemetic Subcommittee of the Multinational Association of Supportive Care in Cancer. Prevention of chemotherapy- and radiotherapy-induced emesis: results of the 2004 Perugia International Antiemetic Consensus Conference. *Annals of Oncology*, 17, 20–28.
- Kris, M. G., Hesketh, P. J., Somerfield, M. R., *et al.* (2006) American society of clinical oncology guideline for antiemetics in oncology: update 2006. *Journal of Clinical Oncology*, 24, 2932–2947.
- Navari, R. M. (2007) Prevention of emesis from multiple-day and high-dose chemotherapy regimens. *Journal of the National Comprehensive Cancer Network*, 5, 51–59.
- Hickok, J. T., Roscoe, J. A., Morrow, G. R., Bole, C. W., Zhao, H., Hoelzer, K. L., Dakhil, S. R., Moore, T. & Fitch, T. R. (2005) 5-hydroxytryptamine-receptor antagonists versus prochlorperazine for control of delayed nausea caused by doxorubicin: a URCC CCOP randomized controlled trial. *Lancet Oncology*, 6, 765–772.
- Okayasu, S., Nakamura, M., Chigusa, K., Sakurai, K., Matsuura, K., Yamamoto, M., Kinoshita, Y. & Itoh, Y. (2009) Development of computer-assisted biohazard safety cabinet for preparation and verification of injectable anticancer agents. *Chemotherapy*, 55, 234–240.
- Ioannidis, J. P., Hesketh, P. J. & Lau, J. (2000) Contribution of dexamethasone to control of chemotherapy-induced nausea and vomiting: a meta-analysis of randomized evidence. *Journal of Clinical Oncology*, 18, 3409–3422.
- Grunberg, S. M. (2007) Antiemetic activity of corticosteroids in patients receiving cancer chemotherapy: dosing, efficacy, and tolerability analysis. *Annals of Oncology*, 18, 233–240.
- Kaizer, L., Warr, D., Hoskins, P., Latreille, J., Lofters, W., Yau, J., Palmer, M., Zee, B., Levy, M. & Pater, J. (1994) Effect of schedule and maintenance on the antiemetic efficacy of ondansetron combined with dexamethasone in acute and delayed nausea and emesis in patients receiving moderately emetogenic chemotherapy: a phase III trial by the National Cancer Institute of Canada Clinical Trials Group. *Journal of Clinical Oncology*, 12, 1050–1057.
- Olver, I., Paska, W., Depierre, A., Seitz, J. F., Stewart, D. J., Goedhals, L., McQuade, B., McRae, J. & Wilkinson, J. R. (1996) A multicentre, double-blind study comparing placebo, ondansetron and ondansetron plus dexamethasone for the control of cisplatin-induced delayed emesis. Ondansetron Delayed Emesis Study Group. *Annals of Oncology*, 7, 945–952.
- Goedhals, L., Heron, J. F., Kleisbauer, J. P., Pagani, O. & Sessa, C. (1998) Control of delayed nausea and vomiting with granisetron plus dexamethasone or dexamethasone alone in patients receiving highly emetogenic chemotherapy: a double-blind, placebo-controlled, comparative study. *Annals of Oncology*, 9, 661–666.
- Geling, O. & Eichler, H. G. (2005) Should 5-hydroxytryptamine-3 receptor antagonists be administered beyond 24 hours after chemotherapy to prevent delayed emesis? Systematic re-evaluation of clinical evidence and drug cost implications. *Journal of Clinical Oncology*, 23, 1289–1294.
- The Italian Group for Antiemetic Research (2000) Dexamethasone alone or in combination with ondansetron for the prevention of

- delayed nausea and vomiting induced by chemotherapy. *The New England Journal of Medicine*, 342, 1554–1559.
19. Taguchi, K., Iihara, H., Ishihara, M., Komori, Y., Tanizawa, K., Matsuura, K. & Itoh, Y. (2009) Comparison of antiemetic efficacy between single and repeated treatments with a 5-HT<sub>3</sub> receptor antagonist in breast cancer patients with high-risk emetogenic chemotherapy. *Anticancer Research*, 29, 1721–1725.
  20. Rapoport, B. L., Jordan, K., Boice, J. A., Taylor, A., Brown, C., Hardwick, J. S., Carides, A., Webb, T. & Schmoll, H. J. (2010) Aprepitant for the prevention of chemotherapy-induced nausea and vomiting associated with a broad range of moderately emetogenic chemotherapies and tumor types: a randomized, double-blind study. *Supportive Care in Cancer*, 18, 423–431.
  21. Warr, D. G., Hesketh, P. J., Gralla, R. J., *et al.* (2005) Efficacy and tolerability of aprepitant for the prevention of chemotherapy-induced nausea and vomiting in patients with breast cancer after moderately emetogenic chemotherapy. *Journal of Clinical Oncology*, 23, 2822–2830.
  22. Saito, M., Aogi, K., Sekine, I., Yoshizawa, H., Yanagita, Y., Sakai, H., Inoue, K., Kitagawa, C., Ogura, T. & Mitsuhashi, S. (2009) Palonosetron plus dexamethasone versus granisetron plus dexamethasone for prevention of nausea and vomiting during chemotherapy: a double-blind, double-dummy, randomised, comparative phase III trial. *Lancet Oncology*, 10, 115–124.



特集 わが国における消化器外科の現況と今後

## 消化管がんの術前・術後補助化学療法の新展開

吉田 和弘    山口 和也    高橋 孝夫

別 刷

日 本 医 師 会 雑 誌

第 140 巻・第 8 号

平 成 23 (2011) 年 11 月

# 消化管がんの術前・術後補助化学療法の新展開

吉田和弘<sup>\*1</sup> 山口和也<sup>\*2</sup> 高橋孝夫<sup>\*3</sup>

キーワード ● 補助化学療法, 術前補助化学療法, 周術期補助化学療法

## ■はじめに

近年のわが国の消化管がん診断および治療の進歩により, 早期がんは比較的満足できる治療成績となった。一方, わが国の外科治療は世界のトップクラスであるにもかかわらず, 高度進行再発がんではまだまだ満足できるものではない。すなわち 21 世紀の surgical oncologist に課せられた課題は, いかに早期がんの患者に, QOL を念頭に置いた低侵襲手術, 患者に優しい手術を行うかと, 進行がんや切除不能がん患者に対する治療成績を化学療法, 分子標的薬を含めた新たな治療戦略と外科手術を組み合わせるかに向上させるかにあると考えられる。さらに, 切除可能ながんの治療成績をより向上させるには, 補助化学療法が重要になってくる。本稿では胃がん, 大腸がん, 食道がんを中心に, 術前・術後補助化学療法の最新知見を概説する。

## Ⅰ 補助療法に関する諸外国との考え方の違い

補助化学療法は外科的に完全切除されたがんに対して, ミクロのレベルで遺残あるいは血中に存在するがんを, 抗がん剤などで再発を予防することで治療成績をさらに向上するための手段である。わが国では補助療法に関しては古く

から術後補助化学療法としてフッ化ピリミジン系の経口抗がん剤を中心に数々の試みがなされてきたが, 科学的に有効性が証明された報告は少ない。また手術単独群を対照にした研究が少なく, 臨床試験の精度が低く, 科学的根拠をもって補助化学療法が有効とする結論は導き出せず, 現在まで確実な延命効果を証明したエビデンスは乏しかった。しかしながら近年, わが国および海外で大規模な補助療法に対するエビデンスの報告が相次いだ。

胃がんを例にとると, 米国では SWOG 9008/Intergroup 0116 による, 5-FU/LV+放射線の術後療法である<sup>1)</sup>。これは手術単独群と, 術後化学療法として 5-FU/LV さらには放射線を 45Gy 施行した補助療法群の比較を行ったもので, 手術単独群の 5 年生存率は約 20% であるのに対して, 補助療法群は 42% であり, 米国ではステージ IB~IV 胃あるいは胃食道腺がんには術後放射線化学療法が標準とされている。

一方, ヨーロッパでは周術期補助化学療法が MAGIC trial として報告された。すなわち, 手術単独群と術前 ECF [エピルビシン, シスプラチン (CDDP), 5-FU] 療法を 3 サイクル行い, 手術後同様に ECF 療法を 3 サイクル行った補助療法群での 5 年生存率は, それぞれ 23% と 36% で有意差が認められ, ヨーロッパでは術前

Perioperative Chemotherapy for Gastrointestinal Cancer

<sup>\*1</sup>Kazuhiro Yoshida, <sup>\*2</sup>Kazuya Yamaguchi, <sup>\*3</sup>Takao Takahashi : Department of Surgical Oncology, Graduate School of Medicine Gifu University

<sup>\*1</sup> 岐阜大学大学院医学系研究科教授 (腫瘍外科学), <sup>\*2</sup> 臨床准教授, <sup>\*3</sup> 講師

ECF が切除可能胃癌手術の標準補助療法とされた<sup>2)</sup>。

しかしながら、わが国の標準的 D2 リンパ節郭清後の 5 年生存率は、上記と同等の病期症例でも 71.4% であり、欧米の標準治療と比べて明らかに良好であることが分かった<sup>3)</sup>。大腸がんについても同様に、わが国の外科手術療法の成績は海外に比べてはるかに良好であり、わが国独自の補助化学療法の確立が必要である。

## II 術前化学療法の概念と適応

胃がんを例にとって考察してみる。2010 年 10 月に『胃癌治療ガイドライン』が改訂された<sup>4)</sup>。このなかで、「術前化学療法 (Neoadjuvant Chemotherapy ; NAC) とは再発の一要因となる微小転移の消滅を図り、その後遺残した原発巣や転移巣を切除する集学的治療である」と定義され、「奏効例の生存率向上が指摘されているが、明らかな全生存率の改善効果を認めたというエビデンスがないため、日常診療としては未だ奨励されていない」と記されている。

術前化学療法の適応は、大きく 2 種類に分けられる。1 つは R0 手術が可能と判断されているが再発リスクが高いと考えられる場合 (狭義の術前化学療法)。もう 1 つは、ステージ IV と診断され化学療法が行われた後、その結果として手術が可能と判断された場合 (広義の術前化学療法) である。前者は真の術前化学療法といえ、予定された期間・コース数が設定されていることが多く、後者は化学療法が奏効した場合で当初手術は予定されていないのが通常である。

手術可能症例に対する成績は MAGIC trial で術前・術後の ECF 療法の有用性が示された<sup>2)</sup>。一方、わが国でも、JCOG (Japan Clinical Oncology Group ; 日本臨床腫瘍研究グループ) を中心に術前化学療法の臨床試験が展開されてきた。JCOG0001 は、BulkyN2/(+) を対象に CPT-11 + CDDP 投与後に D3 郭清を行った。しかしながら、治療関連死も認められたため中止となった。

JCOG0002 は 4 型胃がん に S-1 投与後 D2~3 郭清を施行したが、有意差は認められなかった。さらに 8cm 以上の大型 3 型/4 型胃がんを対象に TS-1 + シスプラチン投与後に D2 以上のリンパ節郭清を行う臨床第 III 相試験が展開中である (JCOG0501)。

近年注目されるのがステージ IV 胃がんに対する治療戦略である。抗がん剤治療は耐性の獲得や長期投与による有害事象が不可避であり、結腸がんのように 2 年以上の中間生存期間 (median survival time ; MST) が得られることもなく、薬物治療のみの予後に限界がみえてきた。新たな治療戦略として挙げられるのが、奏効例に対する 2 次治療としての手術療法である。このような手術を当科では、adjuvant surgery と呼んでいる<sup>5~7)</sup>。この場合、1 次治療奏効中の手術療法であり、手術を行うタイミングを計ることは非常に困難であるが、増悪する前に切除することが肝要である。

術前化学療法の要件として、ことに切除可能症例で down staging の目的で行われる場合、腫瘍縮小効果にすぐれ (切れ味が良い)、重篤な副作用を認めないレジメンが望まれる。選択基準としては 40~50% 以上の奏効率が望まれるが長い奏効期間は必須条件ではない。しかしながら、用いられるレジメンはその時点で最も効果があるもの、すなわちその時点の標準治療が選ばれるべきであろう。わが国では、S-1 + CDDP 療法<sup>8)</sup>、S-1 + ドセタキセル療法<sup>9)</sup> や S-1 + CDDP + ドセタキセル療法<sup>10)</sup> の報告がみられる。

## III 術前・術後補助化学療法の実際

### 1. 胃がん

1996 年、N-SAS (National Surgical Adjuvant Study) が発足し、T2/N1~2 を対象として、手術単独群と UFT 投与群との比較が行われた。その結果が 2005 年、ASCO で報告された。UFT による補助化学療法は無再発生存期間 (relapse-free survival ; RFS) や、生存期間 (OS) を延長する

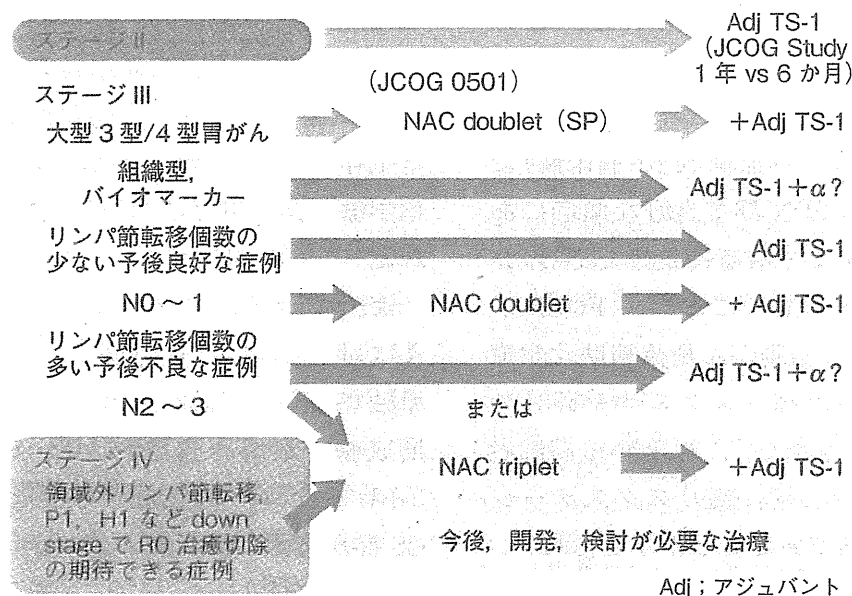


図1 当科における胃癌周術期治療のアルゴリズム

ことが示された。しかしながら予定症例数にはるかに及ばず、胃癌補助化学療法が真に有効かは大規模臨床試験を待たざるをえない結果となった。

そこで2001年から、ACTS-GCとしてステージII/III症例に対して、手術単独と1年間のTS-1補助療法との大規模試験が展開された。ACTS-GC試験ではTS-1を1年間投与することで3年OS、RFSが有意に改善することが2007年に報告されてから<sup>11)</sup>、特に新しい知見は得られていなかったが、ESMO2010（第35回欧州臨床腫瘍学会）にてACTS-GCの5年間追跡結果が報告された。5年OS、RFSはそれぞれTS-1群で71.7%、65.4%、手術単独群で61.1%、53.1%と有意にTS-1群でOSを延長させた。ACTS-GC登録後5年間の追跡結果にて、D2リンパ節郭清を伴う胃切除後のステージII/III胃癌患者に対するTS-1の1年間投与は標準レジメンとなりうることを再確認した。

さらに、UFT投与群を対照として、S-1およびパクリタキセルの有用性についてのSAMIT trialが現在進行中である。この結果でS-1あるいはUFTとの効果やコンプライアンスの比較、さらにはパクリタキセルの上乗せ効果、投与期

間の検証も行える予定である。

しかしながら、ACTS-GCにおいてS-1の内服ができた症例は約65%であり、術後にこれ以上強力な抗がん剤治療を行うことは困難と考えられる。わが国においては術後成績をさらに向上させるには、術前に何らかの抗がん剤治療を行うことが注目を浴びている。胃癌における周術期治療のアルゴリズムを図1に示す。

## 2. 大腸がん

わが国の『大腸癌治療ガイドライン』によると、R0切除が行われたステージIII大腸がん（結腸がん・直腸がん）および一部のステージIIが補助化学療法の適応で、5-FU/LV、UFT/LV療法、カペシタビン療法などが推奨され、投与期間6か月を原則とするとされている<sup>12)</sup>。

海外ではステージIII結腸がんに対する術後補助化学療法として、MOSAIC試験<sup>13)</sup>、NSABP C-07試験<sup>14)</sup>、NO16968試験<sup>15)</sup>の結果から、オキサリプラチンベースの化学療法が標準とされてきている。

MOSAIC試験の2つのサブグループ解析がASCO2010で報告された。1つは70歳以上の高齢者を対象としてDFS(disease free survival)やRFSなどの生存期間、合併症、重篤な有害事

象を解析し、70歳以上であってもFOLFOXはDFS、RFSの改善をもたらし、安全に施行可能という報告であった<sup>16)</sup>。もう1つは高リスクステージII(T4, 検索リンパ節個数12個未満)においてもDFSはFOLFOX群で良好な傾向にあり、RFSはFOLFOX群で有意に良好であった。低リスク群ではDFS、RFSにおいてFOLFOX群の優越性は示せず、結腸がん術後補助化学療法としてのFOLFOXは高リスクステージIIの治療選択肢の1つとされた<sup>17)</sup>。以上から高齢者やステージIIIのみならず、高リスクステージIIにFOLFOXが有効であることが示された。

さらなる成績向上を目指して分子標的薬の併用が検討されていたが、mFOLFOX6±BV(ベバシズマブ)療法を検討した第III相試験(NSABP C-08)では、BV併用による3年DFSは有意な改善は認められなかった<sup>18)</sup>。

術後補助化学療法としてmFOLFOX6へのセツキシマブ併用の有用性について検討された第III相試験(NO147試験)の結果が報告された。対象はステージIII結腸がん治癒切除例で、mFOLFOX6(Cmab非併用群)とmFOLFOX6+Cmab(Cmab併用群)に無作為に割り付けられた。しかし、CmabはKRAS変異型には効果が認められないという報告を受けてKRAS野生型のみを無作為に割り付ける試験デザインに変更された。3年DFSはCmab非併用群で75.8%、Cmab併用群で72.3%とCmab併用の上乗せ効果を示さなかった。むしろCmab併用群がPFSは悪く、KRAS野生型ステージIII結腸がんに対する術後補助化学療法としてmFOLFOX6へのCmabの上乗せは認めなかったとのことであった<sup>19)</sup>。これらの結果から、現時点では大腸がん術後補助化学療法として分子標的薬は有効ではないと考えられている。

### 3. 食道がん

わが国ではJCOG9907試験でステージII/III食道がんを対象に、術前にCDDP+5-FU療法(FP療法)2コースを実施してから手術を施行

する術前化学療法群と、術後にPF療法を2コース行う術後化学療法群の予後を比較する第III相試験の中間解析の結果が報告された<sup>20)</sup>。5年生存率はそれぞれ58%、36%と有意に術前化学療法群で生存期間を延長したと以前報告された。

海外ではイギリスでのOEO2試験で食道がんに対する術前化学療法+手術(CS群)と手術単独(S群)を比較し、追跡期間中央値6年の長期成績が最終報告された<sup>21)</sup>。CS群はCDDP+5-FUを2コース実施後手術施行した。OSはCS群が有意に優れており( $p=0.03$ )、5年OSはCS群で23.0%、S群で17.1%であった。組織型別の5年OSでは扁平上皮がんはそれぞれ22.6%、17.6%、腺がんは25.5%、17.0%で、CS群が良好であった。DFSもCS群で有意にすぐれていた( $p=0.003$ )。これらの結果から術前化学療法後手術が標準と考えられるに至った。

一方、CALGB 9781試験は、食道がんに対し手術単独群と、FP療法に50.4Gyの放射線治療を施行後根治術を行う術前放射線化学療法群の第III相比較試験であるが、その結果が論文報告された<sup>22)</sup>。MSTはそれぞれ1.79年と4.48年、5年生存率は16%と39%と術前放射線化学療法群に生存期間延長を認めた。また、Stahlらは局所進行食道がん(T3-4NXM0)を対象に、15週の術前化学療法施行群(A群)と12週の化学療法+3週の放射線化学療法施行後手術群(B群)で第III相比較試験の結果を論文報告した<sup>23)</sup>。A群とB群において病理学的CR(pCR)はそれぞれ2.0%と15.6%、リンパ節転移陰性率はそれぞれ37.7%と64.4%とB群がすぐれていた。放射線治療を加えることにより、3年生存率は27.7%から47.4%に増加した。B群でも術後合併症が有意に増加しなかった。よって術前化学療法より術前放射線化学療法が生存期間延長に寄与すると結論付けている。

これら最近の知見より、進行食道がんに対しては術前化学療法施行後の根治術がすぐれてい

ると考えられ、このときの化学療法はFP療法が基本である。術前放射線化学療法がさらに良い可能性が示唆されている。

また切除可能な食道および食道胃接合部がん(T2~3, N0~1, M0)に対し、放射線化学療法(化学療法はパクリタキセル50mg/m<sup>2</sup>+カルボプラチンAUC=2/週を5サイクル)を行った後、6週間以内に手術vs手術単独群に分けて比較された第II相試験の結果がASCO2010で報告された<sup>24)</sup>。R0手術はCRT+手術群で92.3%, 手術単独群は67%, CRT後の原発巣のpCR率は32%であった。MST, 1年生存率, 2年生存率, 3年生存率はCRT+手術群と手術単独群でそれぞれ, 49か月:26か月, 82%:70%, 67%:52%, 59%:48%であり, CRT+手術群が有意に良好であった。術後合併症や死亡率は変わらず, CRTの有害事象も忍容性があった。

## ■ おわりに

以上、消化管がんに対する補助化学療法に対するわが国と海外での最新データについて概説した。わが国と海外との手術成績の違いを考慮すると、術前・術後の補助化学療法もわが国独自の開発が必要と推察される。

..... 文 献 .....

- 1) Macdonald JS, et al : *N Engl J Med* 2001 ; 345 : 725-730.
- 2) Cunningham D, et al : *N Engl J Med* 2006 ; 355 : 11-20.
- 3) Sano T, et al : *J Clin Oncol* 2004 ; 22 : 2767-2773.
- 4) 日本胃癌学会編：胃癌治療ガイドライン 医師用 2010年10月改訂。第3版, 金原出版, 東京, 2010.
- 5) 吉田和弘他：日外科系連会誌 2008 ; 33 : 923-924.
- 6) 吉田和弘他：消外 2008 ; 31 : 820-826.
- 7) Suzuki T, et al : *Oncol Lett* 2010 ; 1 : 743-747.
- 8) Koizumi W, et al : *Lancet Oncol* 2008 ; 9 : 215-221.
- 9) Yoshida K, et al : *Clin Cancer Res* 2006 ; 12(11 Pt1) : 3402-3407.
- 10) Sato Y, et al : *Cancer Chemother Pharmacol* 2010 ; 66 : 721-728.
- 11) Sakuramoto S, et al : *N Engl J Med* 2007 ; 357 : 1810-1820.
- 12) 大腸癌研究会編：大腸癌治療ガイドライン 医師用 2010年版, 金原出版, 東京, 2010.
- 13) André T, et al : *J Clin Oncol* 2009 ; 27 : 3109-3116.
- 14) Kuebler JP, et al : *J Clin Oncol* 2007 ; 25 : 2198-2204.
- 15) Haller D, et al : *Euro J Cancer* 2009 ; 7(3 suppl) : Abstr 5LBA.
- 16) Tournigand C, et al : *J Clin Oncol* 2010 ; 28(15 Suppl) : Abstr 3522.
- 17) Teixeira L, et al : *J Clin Oncol* 2010 ; 28(15 Suppl) : Abstr 3524.
- 18) Wolmark N, et al : *J Clin Oncol* 2009 ; 27(18 Suppl) : Abstr LBA4.
- 19) Alberts SR, et al : *J Clin Oncol* 2010 ; 28(18 Suppl) : Abstr CRA 3507.
- 20) Igaki H, et al : *J Clin Oncol* 2008 ; 26(15 Suppl) : Abstr 4510.
- 21) Allum WH, et al : *J Clin Oncol* 2009 ; 27 : 5062-5067.
- 22) Tepper J, et al : *J Clin Oncol* 2008 ; 26 : 1086-1092.
- 23) Stahl M, et al : *J Clin Oncol* 2009 ; 27 : 851-856.
- 24) Gaast AV, et al : *J Clin Oncol* 2010 ; 28(15 Suppl) : Abstr 4004.

# 胃がん perspective

別刷



# START試験

進行胃癌に対してS-1単剤とドセタキセル+S-1併用療法を比較した  
ランダム化第Ⅲ相比較試験

### 試験の注目点

2011年のASCO-GIでのKim氏の報告では、全生存期間に有意差は示されなかった。しかしドセタキセル+S-1併用療法は、TTPおよび奏効率を有意に改善した。なお、前層別化されていた測定不能病変については、ドセタキセル+S-1併用療法により、OSが有意に延長したことが認められた。

教授

吉田和弘

Kazuhiro YOSHIDA

岐阜大学大学院腫瘍制御学講座腫瘍外科学

### はじめに

高度進行・再発胃癌における一次治療の一つとして、わが国ではS-1+シスプラチン療法があげられる。START試験は、プラチナ製剤を含まないドセタキセル+S-1併用療法が、外来治療において進行胃癌に対する標準治療になり得るのかどうかを明らかにすることを目的にした試験である。また、本試験はアジア地区で初めての日本と韓国のinternational studyとして展開され、2011年のASCO-GIにてKim氏（韓国）が報告した。本稿では、その発表結果を概説し、考察を加えた<sup>1)</sup>。

### 背景

欧米においては、進行胃癌においてドセタキセル+シスプラチン+5-FU（DCF療法）とシスプラチン+5-FU

（CF療法）を比較した第Ⅲ相試験の結果にて、主要評価項目の無増悪生存期間（time to progression：TTP）はDCF療法群で有意に延長し（5.6ヵ月 vs. 3.7ヵ月，32%リスク低下，Log-rank  $p < 0.001$ ），生存期間中央値（Median Survival Time：MST）もDCF療法群で有意な延長（9.2ヵ月 vs. 8.6ヵ月，23%リスク低下，Log-rank  $p = 0.02$ ）が認められたことにより、ドセタキセルの上乗せ効果が明らかとなった<sup>2)</sup>。

わが国では高度進行・再発胃癌の一次治療として、かつて5-FU単剤が使用されていたが、国内で実施されたJCOG 9912試験<sup>3)</sup>とSPIRITS試験<sup>4)</sup>の成績から、当面の標準治療としてS-1+シスプラチン療法が推奨されている。

そこでわが国では、進行胃癌においてドセタキセル（40mg/m<sup>2</sup>，day 1）+S-1（80mg/m<sup>2</sup>，day 1-14）の3





週毎投与による併用療法を評価する第Ⅱ相試験が行われた<sup>5)</sup>。奏効率は56.3%，病勢コントロールは93%であった。またMSTは14.3ヵ月であった。重篤な有害事象として好中球減少(58.3%)，白血球減少(41.7%)，口内炎(8.3%)，嘔気(6.3%)が発現したが，忍容性は良好であった。両薬剤の併用を行うことでbiochemical modulationにより効果増強が認められることが，*in vitro*および*in vivo*でも示された<sup>6)</sup>。

一方，韓国ではドセタキセルの忍容性が高く，韓国独自でKim氏らが用量決定試験を行ったところ<sup>7)</sup>，用量決定試験の推奨用量はドセタキセル50mg/m<sup>2</sup>，day 1 + S-1 80mg/m<sup>2</sup> day 1-14の3週毎投与であった。ドセタキセル40mg/m<sup>2</sup>でも奏効率(RR)は十分に期待されたため，日本における同レジメンの推奨用量は，韓国においても受け入れ可能であることが示された。

進行胃癌の標準治療は，NCCNガイドラインにおいてDCF療法<sup>2)</sup>またはエピルビシン+シスプラチン+5-FU(ECF療法)<sup>8)</sup>とされている。韓国における進行胃癌の標準治療は，S-1+シスプラチン療法や，カペシタビン+シスプラチン療法<sup>9)</sup>である。シスプラチンによる血液毒性や腎毒性，蓄積性の神経毒性を鑑み，プラチナ製剤を含まない治療法の開発が求められている。そこで，ドセタキセル+S-1併用療法はプラチナ製剤を含まないことから，進行胃癌に対する外来治療における標準治療になりうるかを明らかにするための試験として，アジア地区で初めての日本と韓国のinternational studyとして展開された。

## 対象と方法

2005年9月から2008年9月までに639例が登録された。適格基準は以下の通りである。

- ①年齢：20～79歳の症例
- ②組織学的に腺癌で切除不能な進行胃癌あるいは再発胃癌(胃食道接合部癌を含む)
- ③薬剤の経口摂取が可能
- ④ECOG PS ≤ 1
- ⑤明らかな病変(測定可能病変または測定不能病変

のいずれか)を有する症例

- ⑥血色素量 > 8g/dL，白血球 4,000-12,000/mm<sup>3</sup>，血小板 > 100,000/mm<sup>3</sup>の症例
- ⑦血清クレアチニン < 正常域上限 の症例
- ⑧総ビリルビン < 1.5 × 正常域上限 の症例
- ⑨AST/SGOT < 2.5 × 正常域上限 かつ ALT/SGPT < 2.5 × 正常域上限 の症例
- ⑩アルカリフォスファターゼ < 2.5 × 正常域上限 の症例
- ⑪手術の影響が持ち越されていない症例
- ⑫前治療として化学療法が施行されていない症例。ただし，術前または術後化学療法の治療終了日から再発まで6ヵ月以上経過しており，本試験の登録日に前治療による副作用が持ち越されていない症例
- ⑬3ヵ月以上の生存が期待できる症例
- ⑭文書による同意が得られている症例

なお，多重癌，消化管出血，ドレナージを要する腹水貯留，脳転移，Grade 2以上の末梢神経障害の認められる患者は除外された。

## Primary endpoint および症例設定根拠

対象症例を施設および測定可能病変の有無で層別化し，ドセタキセル(40mg/m<sup>2</sup>，day 1) + S-1(80mg/m<sup>2</sup>，day 1-14)の3週毎投与(ドセタキセル+S-1群)，あるいはS-1単剤(80mg/m<sup>2</sup>，day 1-28)の6週毎投与(S-1群)に無作為化して割付けた(図1)。主要評価項目は全生存期間(OS)で，二次評価項目はTTP，RR，安全性である。

ドセタキセル+S-1群およびS-1群のMSTをそれぞれ400日，300日と仮定し， $\alpha$ エラー5% (両側検定)，検出力90%と設定し，ドロップアウト10%を見込み，628例(各群314例)が必要と算定された。

## 発表結果

登録症例639例をドセタキセル+S-1群316例，S-1群323例に割付けられ，解析数は623例(ドセタキセル+S-1群310例，S-1群313例)であった。治療コー

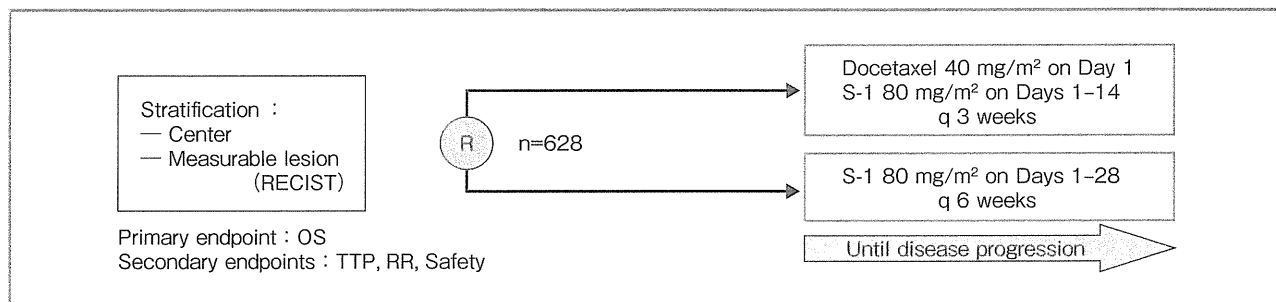


図1 Study design

(Kim, ASCO-GI 2011)

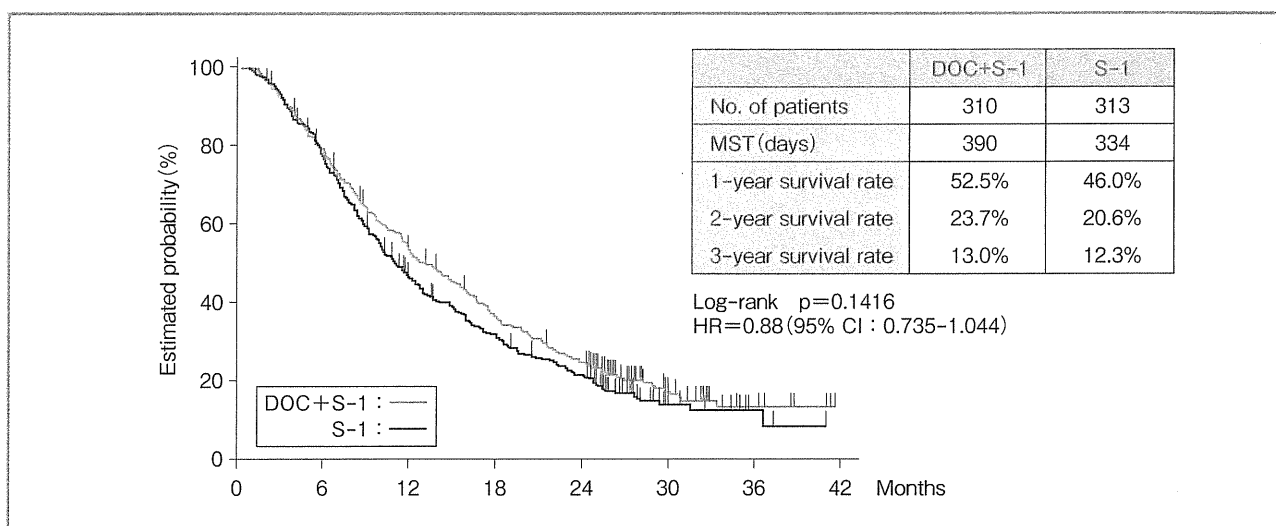


図2 Overall survival

(Kim, ASCO-GI 2011)

ス数の中央値は、ドセタキセル+S-1群では3週毎投与にて5コース(15週)、S-1群では6週毎投与にて2コース(12週)であった。患者背景は、両群間に偏りはなかった。

全症例に対するOSは、ドセタキセル+S-1群のMSTは390日で、S-1群のMSTは334日であった。ドセタキセル+S-1群でOSが延長する傾向が認められたが、有意差はなかった(ハザード比0.88, 95%CI : 0.735-1.044, Log-rank  $p=0.1416$ ) (図2)。

TTPは、ドセタキセル+S-1群で有意な延長が示され(ハザード比0.74, Log-rank  $p=0.0004$ ) (図3)、ドセタキセル+S-1群のTTP中央値は161日で、S-1群のTTP中央値は126日であった。

測定可能病変を有する472例におけるRRは、ドセタキセル+S-1群の方が、S-1群に比べ有意に良好であった( $p=0.004$ ) (表1)。ドセタキセル+S-1群のRRは30.3% (95%CI : 24.4-36.7) で、S-1群のRRは18.4% (95%CI : 13.8-23.9) であった。

病勢コントロール(CR+PR+SDの割合)は、ドセタキセル+S-1群の方が、S-1群に比べ有意に高かった( $p=0.010$ )。ドセタキセル+S-1群は60.5% (95%CI : 53.9-66.9) で、S-1群は48.4% (95%CI : 41.9-54.8) であった。

Grade 3以上の有害事象の発生頻度は、白血球減少、好中球減少、発熱性好中球減少、ヘモグロビン減少といった血液毒性の頻度が、ドセタキセル+S-1

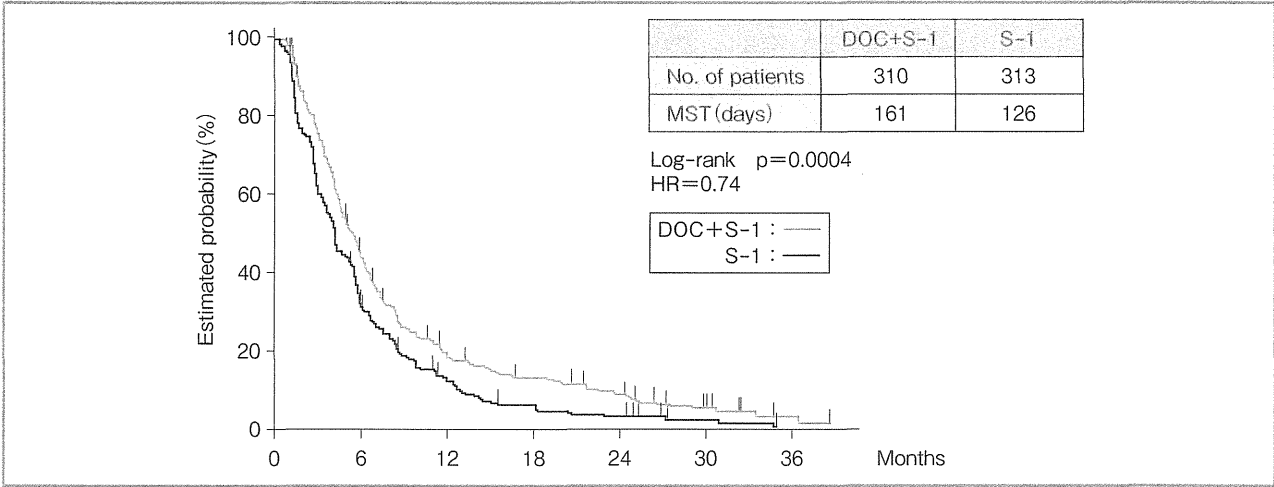


図3 Time to Progression

(Kim, ASCO-GI 2011)

表1 Response Rate measurable (n=472)

Criteria : RECIST ver. 1.0

	No. of patients	Response					Response Rate (95% CI)
		CR	PR	SD	PD	NE	
DOC+S-1	228	1	68	69	60	30	30.3% (24.4-36.7)
S-1	244	4	41	73	95	31	18.4% (13.8-23.9)

Non-PD Rate (95% CI)  
DOC+S-1 : 60.5% (53.9-66.9)  
S-1 : 48.4% (41.9-54.8)  $p=0.010$   $p=0.004$   
(Kim, ASCO-GI 2011)

群の方がS-1群に比べて高かった。しかし、忍容性は良好であった。なお、ドセタキセル+S-1群で、治療関連死が1例(0.3%)認められた。

OSについてサブセット解析(図4)を行ったところ、複数のサブセットにおいてドセタキセル+S-1群の方が良好であった。測定不能病変、リンパ節転移なし、二次治療については、タキサン系薬剤を用いたサブセットにおいて、ドセタキセル+S-1群が良好であった。その他の特徴として、高齢者に対する効果が期待された。

測定不能病変グループのサブセットは、ドセタキセル+S-1群のMSTは524日、S-1群のMSTは350日であり、ドセタキセル+S-1群でOSの有意な延長が認められた(Log-rank  $p=0.0389$ )(図5)。しかし測定可能病変グループのサブセットでは、有意差は認められなかった(ドセタキセル+S-1群のMSTは358日、

S-1群のMSTは328日、 $p=0.7435$ )。また、TTPはドセタキセル+S-1群が良好であった(Log-rank 測定可能病変 $p=0.0450$ 、測定不能病変 $p=0.0045$ )。

START試験の結果を詳細に検討すると、進行胃癌の外来治療での一次治療として、ドセタキセル+S-1療法は効果的なレジメンになる可能性があると考えられた。

考 察

本試験の中間報告での結果の特徴として、①ドセタキセル+S-1併用療法は主要評価項目であるOSの有意差を達成できなかったが、二次評価項目であるTTPやRRを有意に改善したこと、②さらにあらかじめ前層別された評価病変のない症例に関して、ドセタキセル+S-1併用療法はOSおよびTTPを有意に改善したこと、③65歳以上の高齢者にも効果が認められ

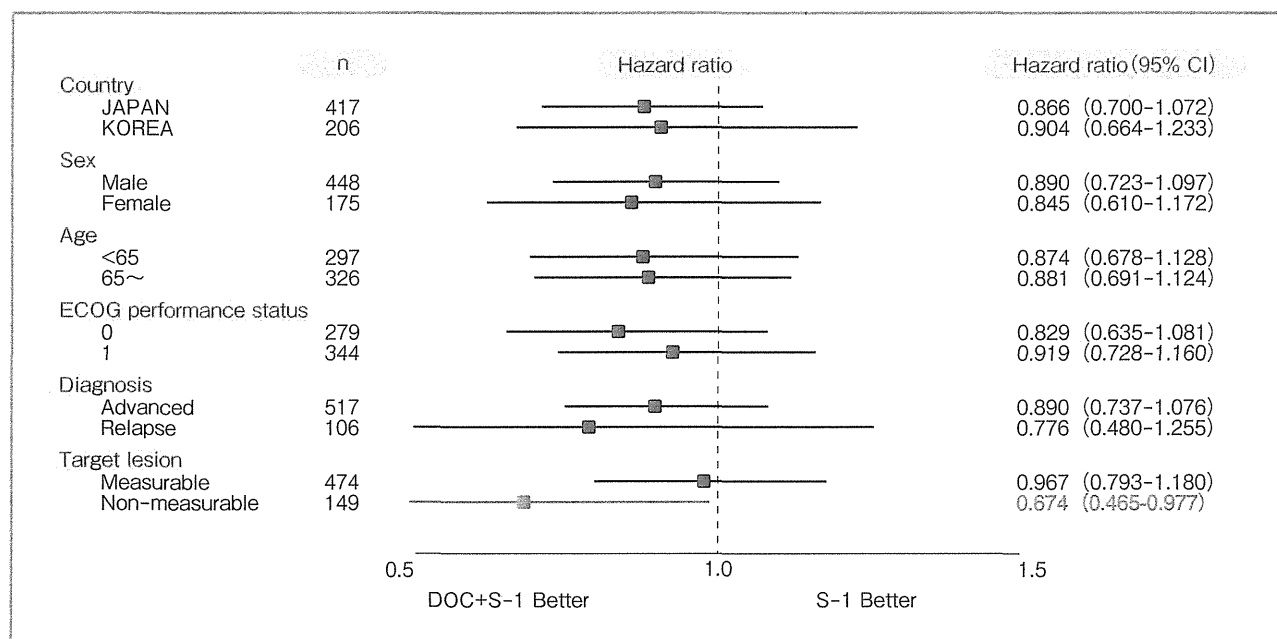


図4 Subset analysis (OS)

(Kim, ASCO-GI 2011)

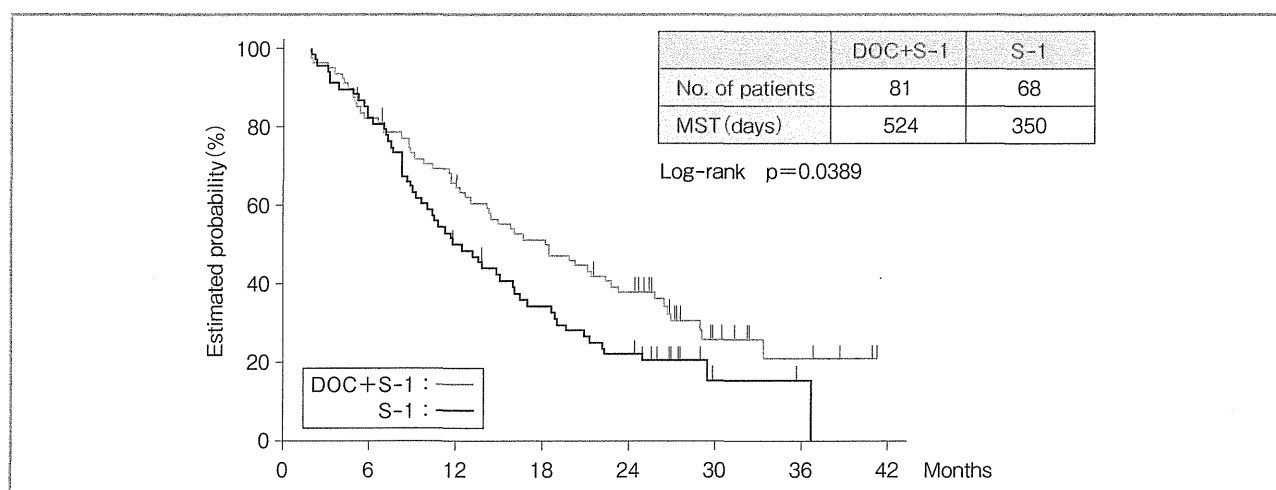


図5 評価病変のない症例での予後

(Kim, ASCO-GI 2011)

たことなどが挙げられる。

全症例でのOSとTTPの結果の差については、ドセタキセル+S-1併用療法は効果の持続期間は長いものの、それに続くそれぞれの群で二次治療以降の治療成績の改善により生存が延長され全体のOSでは差がなかった可能性が考えられる。したがって、今後胃癌に

おける一次治療に関する臨床試験では主要評価項目としてOSが妥当であるのか、TTPあるいはPFSでもよいのか検討する必要があるものと思われる。

一方、前層別された評価病変がない症例について効果が認められたことは、本療法が腹膜播種症例や術後補助化学療法として有用であることを示唆しているもの