ドセタキセル + シスプラチン + 5-フルオロウラシル療法施行食道がん患者に対するペグフィルグラスチムによる発熱性好中球減少症の一次予防効果の検討

高橋克之*, 冢瀬 諒, 高橋正也, 永山勝也
大阪市立大学医学部附属病院薬剤部

Examination of Primary Prophylactic Effect of Pegfilgrastim for Preventing Febrile Neutropenia in Esophageal Cancer Patients Undergoing Docetaxel + Cisplatin + 5-Fluorouracil Therapy

Katsuyuki Takahashi*, Ryo Inose, Masaya Takahashi and Katsuya Nagayama
Department of Pharmacy, Osaka City University Hospital

〔 Received April 17, 2017 〕
〔 Accepted May 5, 2017 〕

Pegfilgrastim (PEG-G) is recommended as a primary prophylactic treatment agent to prevent febrile neutropenia (FN) in regimens with a known 20% FN occurrence rate. While the prevention of FN by PEG-G is evident in short-term chemotherapy regimens, the effect of PEG-G in long-term daily regimens such as docetaxel, cisplatin, and 5-fluorouracil (DCF) for esophageal cancer is unclear. Therefore, we examined retrospectively the effect of PEG-G (as primary prophylactic treatment) on FN occurrence in patients with DCF therapy. The results were 6 cases (40.0%) of FN occurrence in the PEG-G group and 10 cases (43.5%) in the Non-PEG-G group. Additionally, no significant difference was observed in the occurrence of Grade 4 neutropenia between the PEG-G (7 cases, 46.7%) and Non-PEG-G (15 cases, 65.2%) groups. Based on the above data, primary prophylactic treatment with PEG-G did not prevent FN occurrence in esophageal cancer patients with DCF therapy. It has been reported that the neutrophil nadir of docetaxel is Day 8, suggesting the possibility that the PEG-G administration period needs to be considered.

Key words — pegfilgrastim, febrile neutropenia, esophageal cancer, docetaxel, cisplatin, 5-fluorouracil

緒言

発熱性好中球減少症 (febrile neutropenia: FN) はがん化学療法による好中球減少を伴う発熱であり, 日本臨床腫瘍学会「発熱性好中球減少症診療ガイドライン」においては好中球数が 500/μL 未満, または 1,000/μL 未満で 48 時間以内に 500/μL 未満に減少すると予測される状態で, かつ腋窩温 37.5℃ 以上の発熱と定義されている.¹⁾ がん化学療法を受け FN を発現した患者は, FN を発現しなかった患者と比較して死亡リスクが 35% 増加したことが報告されている.²⁾ さらに, FN を併発して入院したがん患者では, 11% の患者が入院中に

死亡したことが示されており,³⁾ FN はがん化学療法において重篤な転帰をたどる有害反応である. そのため, 日本癌治療学会「granulocyte colony stimulating factor (G-CSF) 適正使用ガイドライン 2013 年版」において, FN 発生率 20% 以上のレジメンを使用する際は, G-CSF の一次予防的投与が推奨されている.⁴⁾ 本邦では永らく, 悪性リンパ腫, 小細胞肺癌, 胚細胞腫瘍, 神経芽細胞腫, 小児がん, 急性白血病に対しては, 既承認であったフィルグラスチムやレノグラスチムなどの G-CSF 製剤の予防投与が認められていたが, 乳がんや食道がんなど, その他のがん種に対しては認められていなかった. しかし, 日本人を含む

*〒545-8586 大阪市阿倍野区旭町1-5-7

アジア人は、がん化学療法に起因する骨髄抑制や FN が発現しやすいことが報告されており、⁵⁾ FN 発症の予防は本邦において重要な課題であった。加えて、強力な骨髄抑制を引き起こす薬剤やレジメンの開発が進み、投与量の増量や投与間隔の短縮により relative dose intensity (RDI) を高めることで生存の延長に寄与することが明らかとなってきた。^{6,7)} そのようななか、本邦では 2014 年 9 月に従来の G-CSF をポリエチレングリコール化させた持効型製剤であるペグフィルグラスチム (pegfilgrastim: PEG-G) が「がん化学療法による発熱性好中球減少症の発症抑制」に対する効能効果で承認された。ポリエチレングリコール化することにより、血中半減期が延長し、がん化学療法の 1 サイクルごとに 3.6 mg 1 回の投与で FN の発症が抑制できるとされている。

本邦における PEG-G の有効性は、エトボシド (Day 1-3) + シクロホスファミド (Day 1) + シタラビン (Day 2-3) を投与する悪性リンパ腫患者を対象とした試験において好中球数減少抑制効果がフィルグラスチム連日投与と比して劣らないことが示されている。⁸⁾ また、ドセタキセル (Docetaxel: DTX) + シクロホスファミド (いずれも Day 1) を投与する乳がん患者を対象とした試験においてプラセボ群と比較し、有意に FN を抑制することが示されている。⁹⁾ 以上のように、これまでに PEG-G の有効性が示されているレジメンは短期間に抗がん剤投与が終了する治療のみである。しかしながら、臨床において実施される治療のなかには、抗がん剤を Day 1-5 連日投与するレジメンが存在する。

本邦の添付文書には「がん化学療法剤投与終了後の翌日以降、化学療法 1 サイクルあたり 1 回皮下投与する」との記載がされており、抗がん剤終了後 24 時間以後に施注されている。加えて、従来から使用されている G-CSF は化学療法終了後 72 時間以降の施注での FN 発症率はプラセボと差がないとされている報告もあり、¹⁰⁾ 抗がん剤投与期間が長期間であるレジメンに対する PEG-G の有効性は明らかではない。

食道がんに対する化学療法は、シスプラチン (cisplatin: CDDP) + 5-フルオロウラシル (5-fluorouracil:

5-FU) (以下、FP) 療法が標準治療とされている。FP 療法の奏効率は 35% 程度と十分とは言えず、さらに強力な化学療法レジメンの開発が切望されている。そのようななか、FP 療法に DTX を加えた DCF 療法の報告が散見され、その奏効率は 67~81% と FP 療法よりも高い奏効率を示しており、食道がんの新たな治療戦略として期待されている。¹¹⁻¹⁴⁾ 大阪市立大学医学部附属病院においても、食道がんの標準療法ではないが、胃がんや頭頸部がんの第 3 相試験の結果^{15,16)} を参考に、レジメン検討委員会にて承認され、主に全身状態が良く、臓器機能が保たれている食道がん患者にしばしば用いられている。一方、その毒性として好中球減少を中心とした血液毒性が問題となり、Grade 3 以上の好中球減少症が 42~90%、FN 発症率は 10~39% との報告がある。¹¹⁻¹⁴⁾ 高い抗腫瘍効果をもった DCF 療法を継続するためには、重篤な骨髄抑制の回避および FN 発症抑制が重要な位置を占めると考えられる。

そこで本研究では、FN 発生率が 20% 以上であり、1 コースあたりの抗がん剤投与期間が長期間である DCF 療法を施行する食道がん患者を対象として、PEG-G の FN に対する一次予防効果をレトロスペクティブに検討した。

方 法

1. 対象患者

対象は、2011 年 1 月~2016 年 3 月に、大阪市立大学医学部附属病院において、DCF 療法 (DTX 70 mg/m², 1 時間点滴静注, 1 日目 / CDDP 75 mg/m², 1 時間点滴静注, 1 日目 / 5-FU 700 mg/m², 24 時間持続注入, 1-5 日目; 1 サイクル 4 週間) が full dose で初回導入された食道がん患者とした。

2. 評価方法

調査は PEG-G 3.6 mg 投与群 (PEG-G 群)、PEG-G 非投与群 (Non-PEG-G 群) の 2 群に分け、患者背景、治療開始前の臨床検査値および治療開始後の血液毒性、FN 発現の有無、次コース投与量についての情報等を電子カルテからレトロスペクティブに収集した。なお、毒性評価は 1 コース目

期間内を評価対象とし、血液毒性は、Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE) ver 4.0 に従って grade 分類した。また、FN については好中球数が 500/ μ L 未満、または 1,000/ μ L 未満で 48 時間以内に 500/ μ L 未満に減少すると予測される状態で、かつ 37.5℃ 以上の発熱が確認された場合と定義した。

3. 統計解析

2 群間の比較は、Mann-Whitney *U* test および Fisher's exact test, Yate's Chi square test を行った。いずれの統計解析も IBM SPSS Statistics 22.0 を用いて行い、危険率 (*P*) 5% 未満を有意水準とした。

4. 倫理的配慮

本研究は、人を対象とする医学系研究に関する倫理指針に基づき大阪市立大学医学部倫理委員会の承認を得て行った (承認番号: 3499)。

結 果

1. 患者背景

対象患者は 38 名で、PEG-G 群は 15 名、Non-PEG-G 群は 23 名であった。PEG-G の投与時期は抗がん剤投与が終了した Day 6 が 2 名 (13.3%)、Day 7 が 13 名 (86.7%) であった。両群の患者背景を表 1 に示す。両群間において、性別、年齢、performance status (PS), body mass index, DCF 療法開始時の骨髄機能、肝・腎機能に差はなかった。一方、食道がん手術歴がある患者 (6.7% vs 52.3%) および化学療法歴がある患者 (33.3% vs 73.9%) は Non-PEG-G 群で有意に多かった。

2. 血液毒性発現状況

1 コース目開始後から 1 コース終了 (day 28) までに発現した血液毒性を表 2 に示す。Grade 3 以上の白血球減少症は PEG-G 群 11 名 (73.3%)、

表 1 患者背景

		PEG-G 群 (n = 15)	Non-PEG-G 群 (n = 23)	<i>P</i> 値
年齢 (歳)	中央値 (範囲)	60 (49-73)	62 (48-76)	0.616 ^{a)}
性別	男性 / 女性	11/4	22/1	0.069 ^{b)}
PS	0/1/2/3/4	14/1/0/0/0	12/9/2/0/0	0.358 ^{c)}
食道がん手術歴	あり / なし	1/14	12/11	0.005 ^{b)}
放射線治療歴	あり / なし	3/12	9/14	0.294 ^{b)}
化学療法歴	あり / なし	5/10	17/6	0.020 ^{b)}
BSA (m^2)	中央値 (範囲)	1.63 (1.23-1.75)	1.62 (1.33-1.89)	0.595 ^{a)}
BMI (kg/m^2)	中央値 (範囲)	20.0 (15.3-25.4)	20.8 (16.5-25.7)	0.224 ^{a)}
血清クレアチニン (mg/dL)	中央値 (範囲)	0.71 (0.48-0.95)	0.75 (0.58-0.97)	0.095 ^{a)}
クレアチニンクリアランス (mL/min)	中央値 (範囲)	85.4 (58.7-103.3)	79.7 (62.8-125.7)	0.701 ^{a)}
AST 値 (IU/L)	中央値 (範囲)	19 (16-25)	21 (11-34)	0.836 ^{a)}
ALT 値 (IU/L)	中央値 (範囲)	13 (9-20)	15 (6-38)	0.235 ^{a)}
血清アルブミン値 (g/dL)	中央値 (範囲)	3.9 (2.9-4.7)	3.8 (2.9-4.4)	0.497 ^{a)}
開始前白血球数 ($/\mu L$)	中央値 (範囲)	5,800 (3,500-10,400)	5,400 (4,000-10,000)	0.408 ^{a)}
開始前好中球数 ($/\mu L$)	中央値 (範囲)	3,949 (2,471-6,968)	3,790 (2,283-8,090)	0.953 ^{a)}

a) Mann-Whitney *U* test, b) Fisher's exact test, c) Yate's Chi square test. PS: performance status, BSA: body surface area, BMI: body mass index, AST: aspartate aminotransferase, ALT: alanine aminotransferase.

表 2 骨髄抑制発現状況

		PEG-G 群 (n = 15)	Non-PEG-G 群 (n = 23)	<i>P</i> 値
白血球減少	All Grade	15 (100.0%)	23 (100.0%)	1.000
	≥ Grade 3	11 (73.3%)	21 (91.3%)	0.188
好中球減少	All Grade	14 (93.3%)	23 (100.0%)	0.395
	≥ Grade 3	12 (80.0%)	22 (95.7%)	0.280
貧血	All Grade	10 (66.7%)	18 (78.3%)	0.473
	≥ Grade 3	1 (6.7%)	3 (13.0%)	1.000
血小板減少	All Grade	13 (86.7%)	22 (95.7%)	0.500
	≥ Grade 3	0 (0%)	2 (8.7%)	0.509

Fisher's exact test

図1 治療期間中の好中球数の推移

横軸は、DCF療法開始日を day 1 とし投与後の経過日数を示している。n については、各経過日数で血算の測定が実施されなかった症例があり、検査が実施された症例の平均±標準偏差を示す。

表3 好中球減少症発現の継続期間

		PEG-G 群 (n = 15)	Non-PEG-G 群 (n = 23)	P 値
好中球最低値までの期間	中央値 (範囲)	8 (6-9)	9 (7-11)	0.018
Grade 4 好中球減少症継続期間	中央値 (範囲)	2 (1-3)	3 (1-5)	0.160

Mann-Whitney U test

Non-PEG-G 群 21 名 (91.3%), Grade 3 以上の好中球減少症は PEG-G 群 12 名 (80.0%), Non-PEG-G 群 22 名 (95.7%) であり、両群間に差を認めなかった ($P = 0.188$, 0.280)。同様に、Grade 3 以上の貧血は PEG-G 群 1 名 (6.7%), Non-PEG-G 群 3 名 (13.0%), Grade 3 以上の血小板減少症は PEG-G 群 0 名 (0%), Non-PEG-G 群 2 名 (8.7%) であり、両群間に差を認めなかった ($P = 1.000$, 0.509)。さらに、DCF療法治療期間中の好中球数の推移を図1に、好中球数最低値までの期間および Grade4 好中球減少症の継続期間を表3に示す。好中球数が最低値になるまでの期間中央値は PEG-G 群および Non-PEG-G 群で、それぞれ 8 日 (範囲 6~9), 9 日 (範囲: 7~11) であり、PEG-G 群では好中球数最低値までの期間が有意に短かった ($P = 0.018$)。また、Grade 4 の好中球減少症が発現した患者の Grade 4 継続期間は PEG-G 群および Non-PEG-G 群で、それぞれ 2 日 (範囲 1~3),

3 日 (範囲: 1~5) であり、両群間に差を認めなかった ($P = 0.160$)。なお、Non-PEG-G 群において Grade 4 の好中球減少症を発現した患者は全例、連日投与 G-CSF 製剤の治療的投与が実施されており、その投与期間中央値は 5 日 (範囲: 3~8) であった。

3. PEG-G の FN に対する一次予防効果

Grade 4 の好中球減少症発現率および FN 発現率と次コースへの影響を図2に示す。Grade 4 の好中球減少症の発現は PEG-G 群 7 名 (46.7%), Non-PEG-G 群 15 名 (65.2%) であり、両群間に差を認めなかった ($P = 0.324$)。また、FN の発現においても PEG-G 群で 6 名 (40.0%), Non-PEG-G 群で 10 名 (43.5%) であり、両群間に差を認めなかった ($P = 1.000$)。さらに、2 コース目が施行された患者 27 名 (PEG-G 群 9 名, Non-PEG-G 群 18 名) の投与量について検討した結果、

図2 重篤な好中球減少およびFNの発現割合と次コースへの影響

A: Grade 4 好中球減少症の発現割合. B: 発熱性好中球減少症の発現割合. C: 次コース減量症例の割合. Fisher's exact test.

減量が必要と判断された患者は、PEG-G 群 6 名 (66.7%), Non-PEG-G 群 15 名 (83.3%) であり、統計学的有意差はなかった ($P=0.367$).

考 察

FN はがん化学療法において重篤な転帰をたどる可能性のある有害反応であり、FN 発生率 20% 以上のレジメンを使用する際は、G-CSF の一次予防的投与が推奨されている。しかしながら、長期間連日抗がん剤投与されるレジメンに対する G-CSF による一次予防効果に関する報告は限られており、不明である。そこで本研究では、食道がん DCF 療法に対する PEG-G の一次予防効果を検討した。

調査期間内で PEG-G 3.6 mg の予防投与が実施された PEG-G 群は 15 名、予防投与が実施されなかった Non-PEG-G 群は 23 名であり、患者背景として、食道がん手術歴および化学療法歴が Non-PEG-G 群で有意に多かった。化学療法歴が Non-PEG-G 群で多かったことから、前治療による骨髄疲弊により好中球減少症および FN の発症が Non-PEG-G 群で増加することが予想されるため、

本研究対象患者の FN 発現の要因解析を行った。その結果、食道がん手術歴および化学療法歴のいずれも FN 発現に及ぼす影響因子とはならなかった (data not shown)。以上のことから、本研究においては両群間の患者背景の差異は FN 発現に影響を及ぼしている可能性は低いと考えられた。

FN 発症率は PEG-G 群 40.0%, Non-PEG-G 群 43.5% であり、両群間に差を認めず、本研究において、PEG-G の FN に対する一次予防効果は認めることができなかった ($P=1.000$)。また、好中球数の減少期間が長い程、FN の発現リスクが高まることが示されているため、¹⁷⁾ Grade 4 の好中球減少期間を検討した。その結果、Grade 4 継続期間は PEG-G 群 2 日 (範囲 1~3), Non-PEG-G 群 3 日 (範囲: 1~5) であり、FN 発症率と同様に両群間に差を認めなかった ($P=0.160$)。さらに、次コースの投与量に対する影響を検討したが、減量が必要と判断された患者は、PEG-G 群 66.7%, Non-PEG-G 群 83.3% であり、統計学的有意差はなかった ($P=0.367$)。

本研究において、食道がん DCF 療法に対する PEG-G の一次予防投与による FN 発生抑制効果は見出すことができなかった。この理由としては、

PEG-G の投与時期が起因していると考えられる。本研究における PEG-G の投与時期は抗がん剤投与が終了した Day 6 が 2 名 (13.3%), Day 7 が 13 名 (86.7%) であった。一方, FP 療法の Grade 3/4 好中球減少の発現は 5% と報告されており,¹⁸⁾ DTX が DCF 療法において, 最も骨髄抑制に寄与すると考えられる。DTX 単剤療法の好中球減少症の発症までの日数は, 国内前後期第 II 相臨床試験における 70 mg/m² 投与群において 8 日と報告されており (タキソテール® インタビューフォーム 2016 年 10 月, 第 13 版, サノフィ株式会社), 本研究においても同様に, PEG-G 群の好中球数が最低値になるまでの期間中央値は 8 日 (範囲 6~9) であった。以上のことから, DCF 療法において PEG-G の投与が, DTX の好中球数最低値までの日数と近く, 一次予防効果が認められない可能性が考えられた。効果的に PEG-G を使用するために, DCF 療法における PEG-G の投与時期を早める等の検討が必要であると推察される。併せて, 頭頸部がんに対する DCF 療法における PEG-G の一次予防効果に関する欧州からの報告では, PEG-G 6.0 mg を Day 7 に投与した患者群では Grade 3/4 の好中球減少発現率が 20%, FN 発現率が 12.9% であったとされており, 予防的抗菌薬投与に劣っていた。¹⁹⁾ 同報告において, Day 3-11 までフィルグラスチム 30 MU 連日投与による一次予防または Day 3 に PEG-G 6.0 mg 単回投与による一次予防を行った際には, Grade 3/4 の好中球減少発現率が 2.9%, FN 発現率が 1.4% であり, Day 7 投与群と比較し, 統計学的有意差をもって FN 発現率が低かったことが示されており, PEG-G の投与時期が不適切である可能性を示唆する本研究結果を支持する。しかしながら, 本邦の PEG-G 承認用量との違いやフィルグラスチムの適応差異, また, 日本人において DTX による忍容性は欧米と比較し低く, 承認用量が異なることなどを考慮すると, 今後, 本邦における検討が必要と考えられる。また, 米国の 2 つの民間医療費請求リポジトリのデータを用いた後方視的コホート研究調査において抗がん剤投与と同日の PEG-G 投与は FN の発症リスクを増加させるとの報告がされており,²⁰⁾ 5-FU が Day 5 まで連日投与

される DCF 療法において, PEG-G の投与時期を早めることは FN 発症のリスクが増加する可能性も考えられる。

食道がんに対する化学療法は, これまで様々な臨床試験が行われ, FP 療法が標準治療とされている。^{21, 22)} しかし, その効果は未だ十分とは言えず, 進行・再発食道がんは予後不良である。近年, FP 療法に DTX を上乗せした, DCF 療法の臨床試験が進行しており, 良好な結果が報告されている。²³⁾ しかし, DCF 療法は強力な抗腫瘍効果を示す一方, 毒性も強く, 特に血液毒性により重篤な転機をたどる例や投与量の減量や休薬期間の延長を必要とする例が散見される。高い抗腫瘍効果をもった DCF 療法の RDI を保ち, 継続することが食道がんの予後延長には必要不可欠であり, そのためには PEG-G による重篤な骨髄抑制の回避および FN 発症抑制が重要な位置を占めると考えられる。本研究においては食道がん DCF 療法に対する PEG-G の一次予防効果は認めなかったが, 後ろ向きの調査であること, また, 対象患者数が少ないため, 今後は前向きの試験を実施し, PEG-G の一次予防効果を検討することが必要である。さらに, PEG-G の投与時期についても検討の余地があると考えられる。

利益相反

開示すべき利益相反はない。

引用文献

- 1) 日本臨床腫瘍学会編, “発熱性好中球減少症 (FN) 診療ガイドライン”, 南江堂, 東京, 2012, pp2-3.
- 2) Lyman GH, Michels SL, Reynolds MW, Barron R, Tomic KS, Yu J, Risk of mortality in patients with cancer who experience febrile neutropenia, *Cancer*, 2010, **116**, 5555-5563.
- 3) Kuderer NM, Dale DC, Crawford J, Cosler LE, Lyman GH, Mortality, morbidity, and cost associated with febrile neutropenia in adult cancer patients, *Cancer*, 2006, **106**, 2258-2266.
- 4) 一般社団法人日本癌治療学会編, “G-CSF適正使

- 用ガイドライン2013年版”, 金原出版, 東京, 2013, pp14-15.
- 5) Han HS, Reis IM, Zhao W, Kuroi K, Toi M, Suzuki E, Syme R, Chow L, Yip AY, Glück S, Racial differences in acute toxicities of neoadjuvant or adjuvant chemotherapy in patients with early-stage breast cancer, *Eur J Cancer*, 2011, **47**, 2537-2545.
 - 6) Bonnetterre J, Roché H, Kerbrat P, Brémond A, Fumoleau P, Namer M, Goudier MJ, Schraub S, Fargeot P, Chapelle-Marcillac I, Epirubicin increases long-term survival in adjuvant chemotherapy of patients with poor-prognosis, node-positive, early breast cancer: 10-year follow-up results of the French Adjuvant Study Group 05 randomized trial, *J Clin Oncol*, 2005, **23**, 2686-2693.
 - 7) Citron ML, Berry DA, Cirincione C, Hudis C, Winer EP, Gradishar WJ, Davidson NE, Martino S, Livingston R, Ingle JN, Perez EA, Carpenter J, Hurd D, Holland JF, Smith BL, Sartor CI, Leung EH, Abrams J, Schilsky RL, Muss HB, Norton L, Randomized trial of dose-dense versus conventionally scheduled and sequential versus concurrent combination chemotherapy as postoperative adjuvant treatment of node-positive primary breast cancer: first report of Intergroup Trial C9741/Cancer and Leukemia Group B Trial 9741, *J Clin Oncol*, 2003, **21**, 1431-1439.
 - 8) Kubo K, Miyazaki Y, Murayama T, Shimazaki R, Usui N, Urabe A, Hotta T, Tamura K, A randomized, double-blind trial of pegfilgrastim versus filgrastim for the management of neutropenia during CHASE (R) chemotherapy for malignant lymphoma, *Br J Haematol*, 2016, **174**, 563-570.
 - 9) Kosaka Y, Rai Y, Masuda N, Takano T, Saeki T, Nakamura S, Shimazaki R, Ito Y, Tokuda Y, Tamura K, Phase III placebo-controlled, double-blind, randomized trial of pegfilgrastim to reduce the risk of febrile neutropenia in breast cancer patients receiving docetaxel / cyclophosphamide chemotherapy, *Support Care Cancer*, 2015, **23**, 1137-1143.
 - 10) Koumakis G, Vassilomanolakis M, Barbounis V, Hatzichristou E, Demiri S, Plataniotis G, Pamouktoglou F, Efremidis AP, Optimal timing (Preemptive versus supportive) of granulocyte colony-stimulating factor administration following high-dose cyclophosphamide, *Oncology*, 1999, **56**, 28-35.
 - 11) Yamasaki M, Miyata H, Tanaka K, Shiraishi O, Motoori M, Peng YF, Yasuda T, Yano M, Shiozaki H, Mori M, Doki Y, Multicenter Phase I/II study of docetaxel, cisplatin and fluorouracil combination chemotherapy in patients with advanced or recurrent squamous cell carcinoma of the esophagus, *Oncology*, 2011, **80**, 307-313.
 - 12) Takahashi H, Arimura Y, Yamashita K, Okahara S, Tanuma T, Kodaira J, Hokari K, Tsukagoshi H, Shinomura Y, Hosokawa M, Phase I/II study of docetaxel/cisplatin/fluorouracil combination chemotherapy against metastatic esophageal squamous cell carcinoma, *J Thorac Oncol*, 2010, **5**, 122-128.
 - 13) Osaka Y, Shinohara M, Hoshino S, Ogata T, Takagi Y, Tsuchida A, Aoki T, Phase II study of combined chemotherapy with docetaxel, CDDP and 5-FU for highly advanced esophageal cancer, *Anticancer Res*, 2011, **31**, 633-638.
 - 14) Noronha V, Joshi A, Jandyal S, Jambhekar N, Prabhaskar K, High pathologic remission rate from induction docetaxel, platinum and fluorouracil (DCF) combination chemotherapy for locally advanced esophageal and junctional cancer, *Med Oncol*, 2014, **31**, 188.
 - 15) Van Cutsem E, Moiseyenko VM, Tjulandin S, Majlis A, Constenla M, Boni C, Rodrigues A, Fodor M, Chao Y, Voznyi E, Risse ML, Ajani JA, Phase III study of docetaxel and cisplatin plus fluorouracil compared with cisplatin and fluorouracil as first-line therapy for advanced gastric cancer: a report of the V325 Study Group, *J Clin Oncol*, 2006, **24**, 4991-4997.
 - 16) Vermorken JB, Remenar E, van Herpen C, Gorlia T, Mesia R, Degardin M, Stewart JS, Jelic S, Betka J, Preiss JH, van den Weyngaert D, Awada A, Cupissol D, Kienzer HR, Rey A, Desautels I, Bernier J, Lefebvre JL, Cisplatin, fluorouracil, and docetaxel in unresectable head and neck cancer, *N Engl J Med*, 2007, **357**, 1695-1704.
 - 17) Bodey GP, Buckley M, Sathe YS, Freireich EJ, Quantitative relationships between circulating leukocytes and infection in patients with acute leukemia, *Ann Intern Med*, 1966, **64**, 328-340.
 - 18) Ando N, Kato H, Igaki H, Shinoda M, Ozawa S, Shimizu H, Nakamura T, Yabusaki H, Aoyama N, Kurita A, Ikeda K, Kanda T, Tsujinaka T, Nakamura K, Fukuda H, A randomized trial comparing postoperative adjuvant chemotherapy with cisplatin and

- 5-fluorouracil versus preoperative chemotherapy for localized advanced squamous cell carcinoma of the thoracic esophagus (JCOG9907), *Ann Surg Oncol*, 2012, **19**, 68-74.
- 19) Linot B, Augereau P, Breheret R, Laccourreye L, Capitain O, Efficacy and safety of early G-CSF administration in patients with head and neck cancer treated by docetaxel-cisplatin and 5-fluorouracil (DCF protocol) : a retrospective study, *Support Care Cancer*, 2014, **22**, 2831-2837.
 - 20) Weycker D, Li X, Figueredo J, Barron R, Tzivelekis S, Hagiwara M, Risk of chemotherapy-induced febrile neutropenia in cancer patients receiving peg-filgrastim prophylaxis: does timing of administration matter?, *Support Care Cancer*, 2016, **24**, 2309-2316.
 - 21) Iizuka T, Kakegawa T, Ide H, Ando N, Watanabe H, Tanaka O, Takagi I, Isono K, Ishida K, Arimori M, Phase II evaluation of cisplatin and 5-fluorouracil in advanced squamous cell carcinoma of the esophagus: a Japanese Esophageal Oncology Group Trial, *Jpn J Clin Oncol*, 1992, **22**, 172-176.
 - 22) Levard H, Pouliquen X, Hay JM, Fingerhut A, Langlois-Zantain O, Huguier M, Lozach P, Testart J, 5-Fluorouracil and cisplatin as palliative treatment of advanced oesophageal squamous cell carcinoma. A multicentre randomised controlled trial. The French Associations for Surgical Research, *Eur J Surg*, 1998, **164**, 849-857.
 - 23) Miyazaki T, Sohda M, Tanaka N, Suzuki S, Ieta K, Sakai M, Sano A, Yokobori T, Inose T, Nakajima M, Fukuchi M, Ojima H, Kato H, Kuwano H, Phase I/II study of docetaxel, cisplatin, and 5-fluorouracil combination chemoradiotherapy in patients with advanced esophageal cancer, *Cancer Chemother Pharmacol*, 2015, **75**, 449-455.