

**Weapons for pancreatic cancer:
now & future
RWE and Impact & Application**

賴香蘭醫師
高雄長庚醫院
2019/8/31

台灣胰臟癌發生率及死亡率, 1999-2012

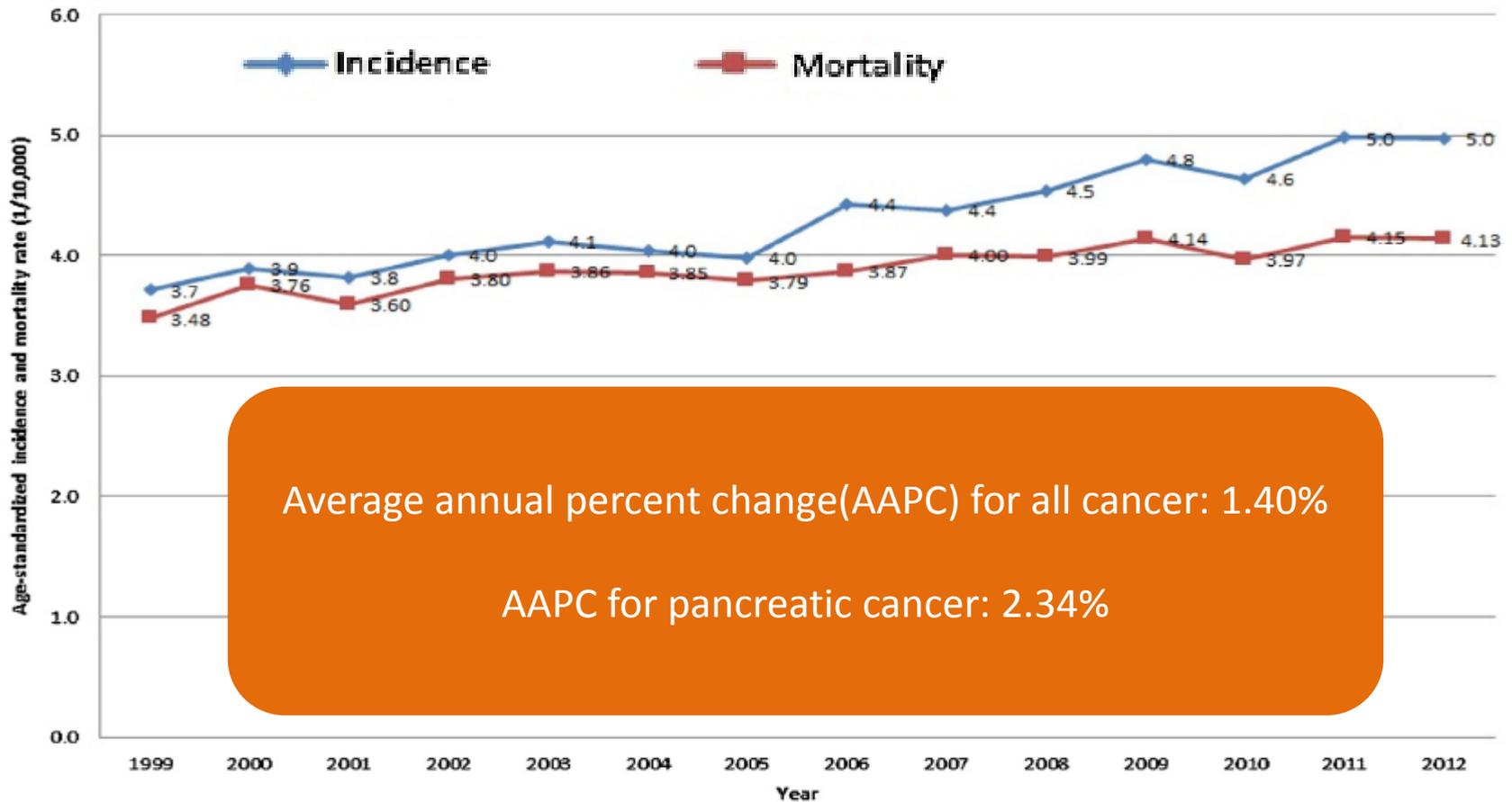
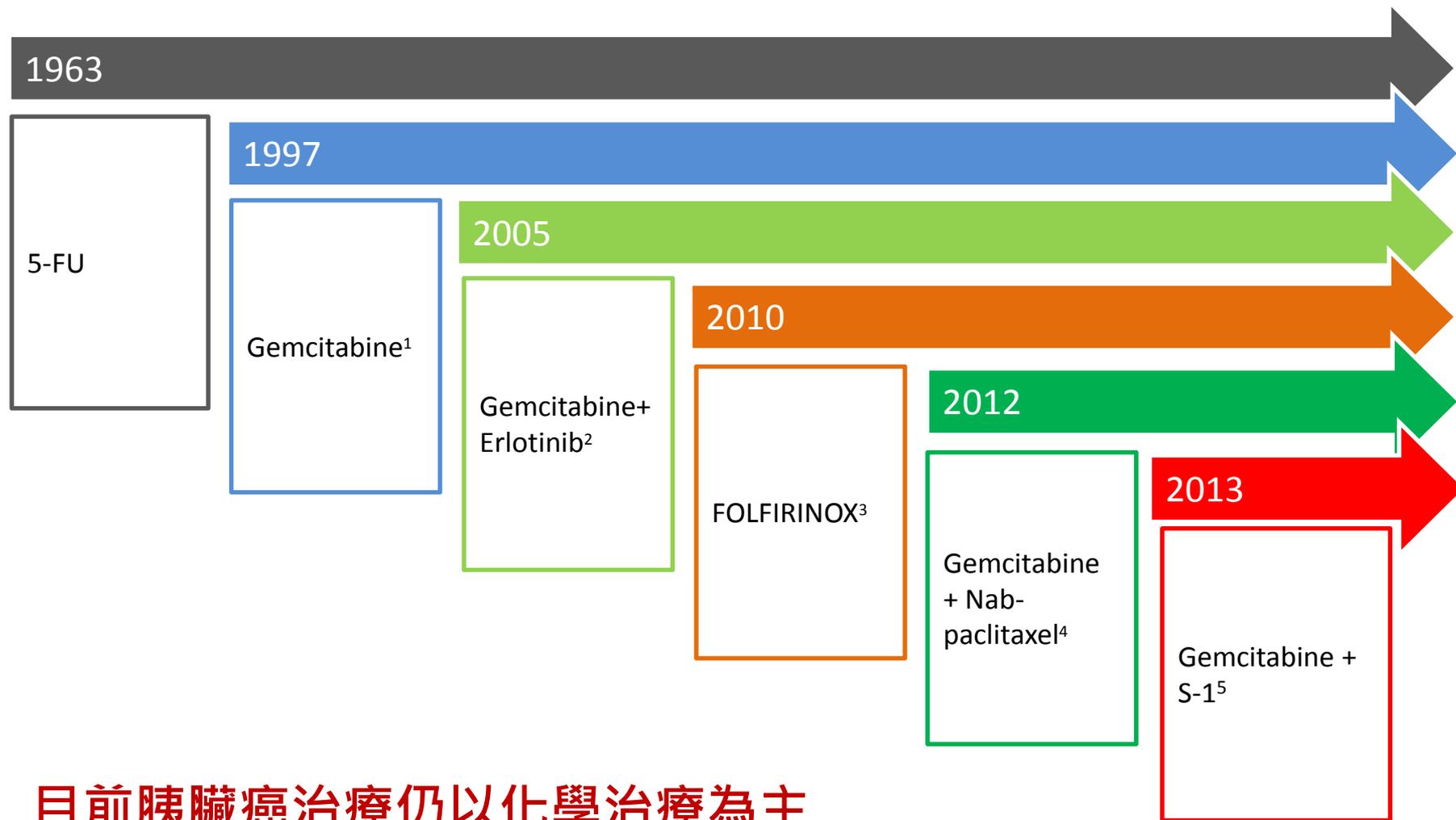


Fig. 1. Changes in the age-standardized incidence and mortality rate of pancreatic cancer over time.

癌王-胰臟癌 造成腹痛不適、惡病質



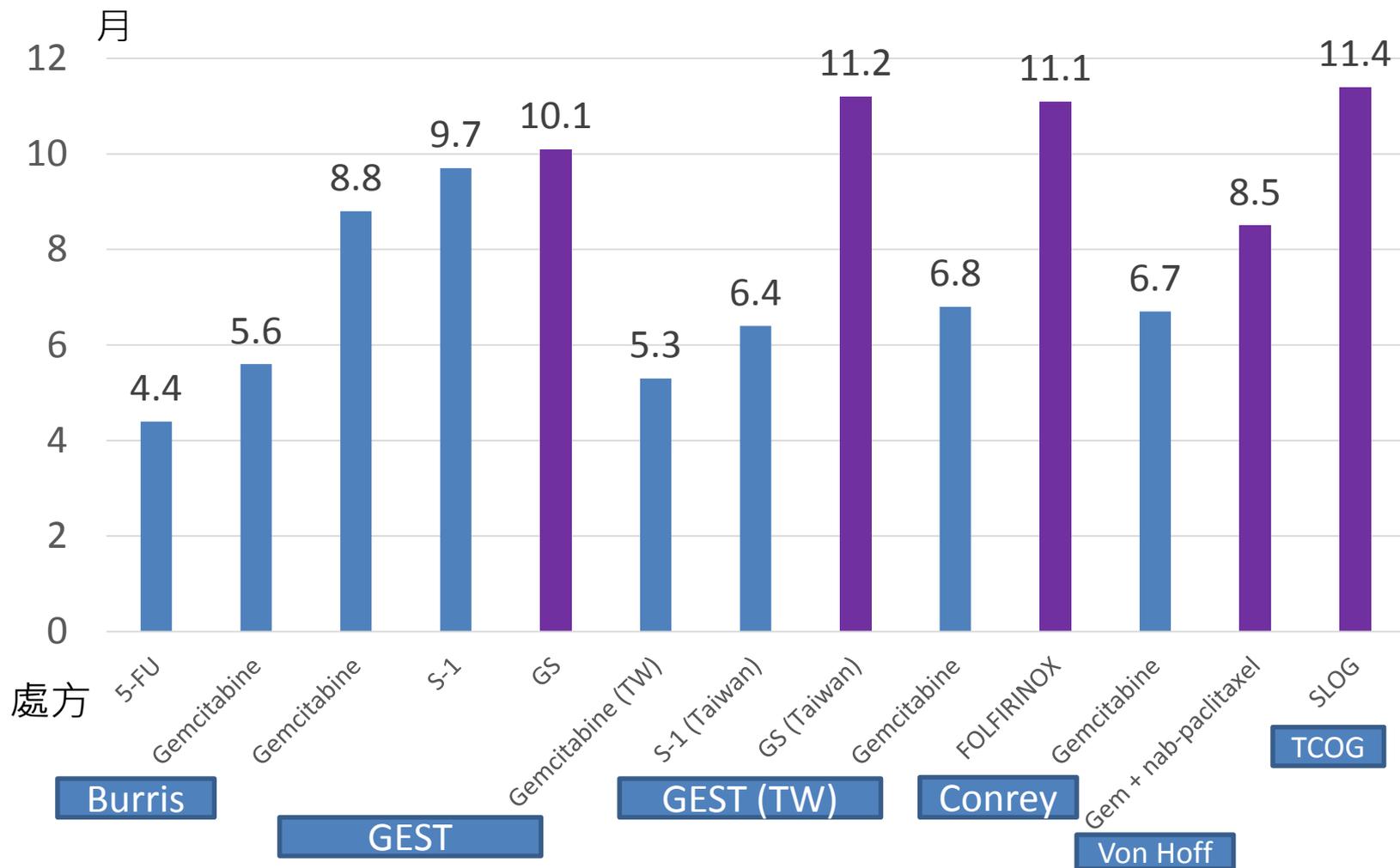
無法切除(局部晚期)及轉移性胰臟癌 藥品開發進展



目前胰臟癌治療仍以化學治療為主

1. Burris, JCO 1997; 2. Moore, JCO 2007
3. Conroy, NEJM 2011; 4. von Hoff, NEJM 2013; 5. Ueno H, JCO 2013

併用化療有更好的存活



Burris et al, JCO 1997; Ueno H et al, JCO 2013 Okusaka T et al, J Cancer Res Clin Oncol. 2017; 143(6): 1053–1059 ; Conroy et al, NEJM 2011; von Hoff et al, NEJM 2013; Chiang NJ ESMO 2018

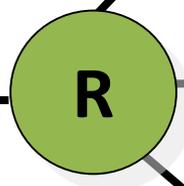
併用化療Response Rate

Selected grade 3/4 AEs, %	FOLFIRINOX		nab-Taxol/Gem		GOFL*	GS**	SLOG
	<i>Conroy et al</i>	<i>Okusaka et al</i>	<i>Von Hoff et al</i>	<i>Ueno et al</i>	<i>Ch'ang et al</i>	<i>Ueno et al</i>	<i>Chiang et al</i>
	(n=167)	(n=36)	(n=431)	(n=34)	(n=45)	(n=267)	(n=54)
Neutropenia	45.7	77.8	37.8	70.6	24.4	62.2	40.7
Febrile neutropenia	5.4	22.2	3.4	5.9	4.4	1.9	1.9
Thrombocytopenia	9.1	11.1	12.8	14.7	13.2	17.2	9.3
Anemia	7.8	11.1	13.1	14.7	0	17.2	5.6
Fatigue	23.6	NA	17.3	NA	NA	4.9	3.7
Vomiting	14.5	NA	NA	NA	13.3	4.5	7.4
Diarrhea	12.7	8.3	5.9	5.9	6.7	4.5	7.4
Elevated ALT	7.3	8.3	NA	2.9	2.2	10.9	3.7
Peripheral sensory neuropathy	9.0	5.6	17.3	11.8	15.6	NA	1.9
Efficacy							
ORR (%)	31.6	38.9	23	58.8	33.3	29.3	40.7
DCR (%)	70.2	69.4	50	94.1	68.9	71.4	75.9
PFS (months)	6.4	5.6	5.5	6.5	5.1	5.7	7.6
OS (months)	11.1	10.7	8.5	13.5	8.7	10.1	11.4

台灣日本完成第一個臨床三期試驗證實 S-1與Gemcitabine有相當的PFS, OS,更好的Response

- Country: Japan/Taiwan
- Period: 2007 July – 2009 Oct
- Patients: 834 patients
 - 66 patients from Taiwan
- **Primary endpoint: overall survival**
 - **Non-inferiority of S-1**
 - **Superiority of GS**

Unresectable
advanced PC



試驗組

針劑 Gemcitabine
1000 mg/m² d1, 8, 15
Repeated every 4 weeks (n=277)

OS: 8.8m
PFS: 4.1m
RR: 13%

Control組

口服 S-1
80, 100, 120mg*/body d1-28
Repeated every 6 weeks (n=280)

OS: 9.7m*
PFS: 3.8m*
RR: 21%**

試驗組

針劑Gemcitabine + 口服S-1
GEM: 1000mg/m² d1, 8
S-1: 60, 80, 100mg*/body d1-14
Repeated every 3 weeks (n = 275)

OS: 10.1m
PFS: 5.7m**
RR: 29%**

Stratification factors:

- Metastatic vs. Locally advanced
- Institution

*Initial dose according to body surface area(m²):

BSA < 1.25, 1.25 <BSA <1.5, BSA ≥1.5

Secondary endpoint: PFS, response rate, toxicity, QOL (EQ-5D)

***non-inferiority to Gem, **superiority to Gem**

GEST 研究次族群分析

GS 有更長的存活

	Treatment (n)	Median overall survival (mon)	1 year survival rate (%)
All (Taiwan and Japan)	GEM (277)	8.8	35.0
	S-1 (280)	9.7	38.4
	GS (275)	10.1	40.4
Taiwan	GEM (21)	5.3	23.8
	S-1 (23)	6.4	29
	GS (22)	11.2	45.5

S-1對日本胰臟癌治療的影響 – 分析S-1開始成為治療選項前後患者之預後

- ✓ Retrospective study between 2001 ~ 2007 in University of Tokyo hospital.
- ✓ Total 112 patients with advanced pancreatic cancer.
 - ✓ Introduction of **gemcitabine** in Japan in **2001**
 - ✓ Introduction of **S-1** in Tokyo hospital in February **2005**.
 - ✓ Pre S-1 group (2001~2005/01)
 - ✓ Post S-1 group (2005/02~2007)

S-1對日本胰臟癌治療的影響 – 沒有S-1之前，第一線復發後接受BSC為主

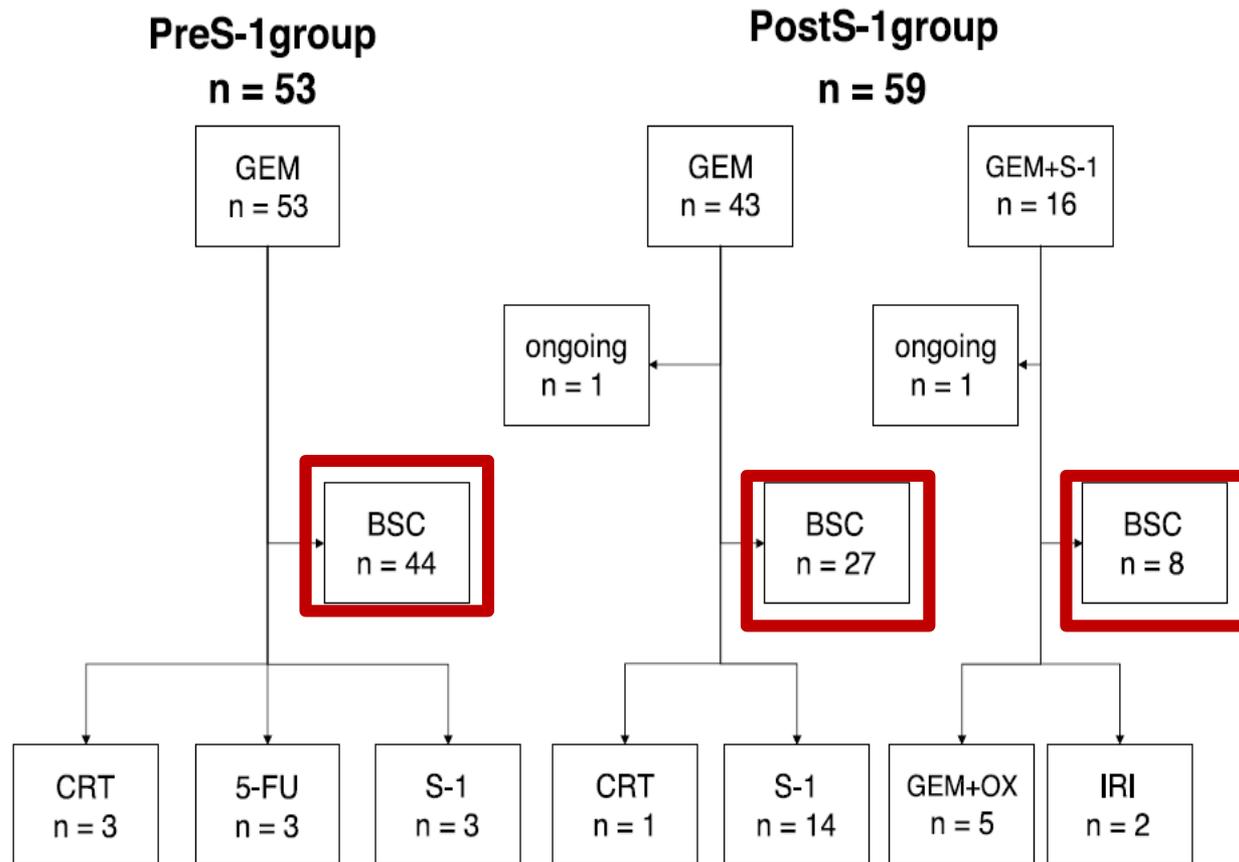


FIGURE 1. Treatment regimens for the PreS-1 and PostS-1 groups. CRT indicates chemoradiation therapy; IRI, irinotecan; OX, oxaliplatin.

S-1提高晚期胰臟癌存活

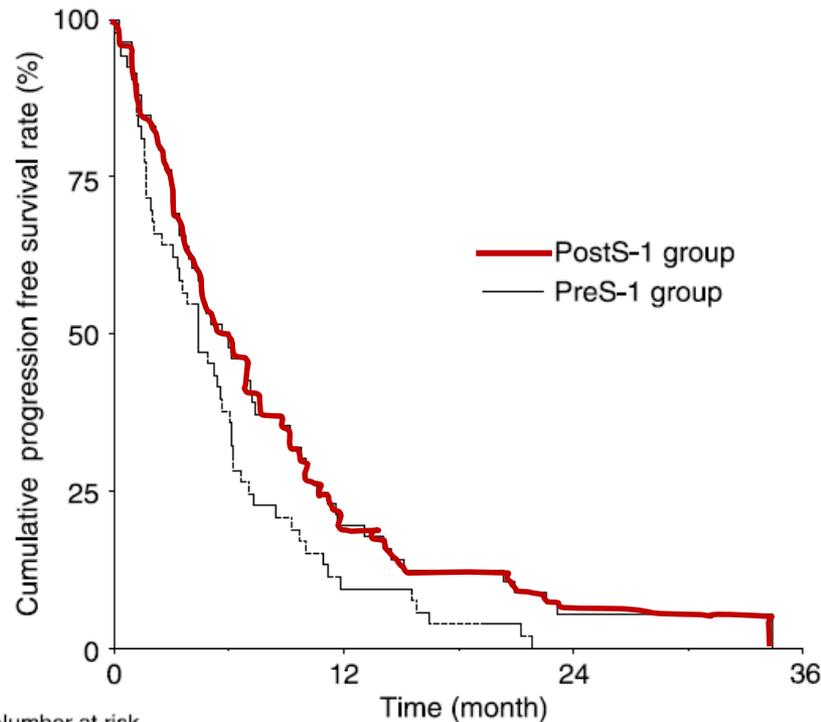


FIGURE 2. Kaplan-Meier curve of PFS. Progression-free survival was 4.4 months for the PreS-1 group and 5.3 months for the PostS-1 group ($P = 0.043$).

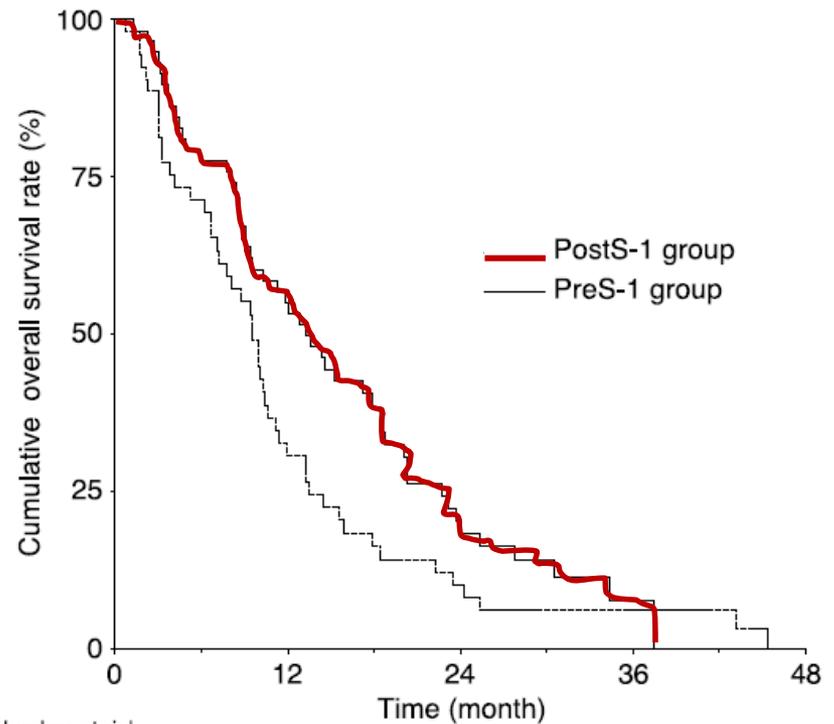


FIGURE 3. Kaplan-Meier curves for OS. Overall survival was 9.5 months in the PreS-1 group and 13.1 months in the PostS-1 group ($P = 0.048$).

S-1對台灣胰臟癌存活也有一樣的幫助?

Received: 19 December 2018 | Revised: 11 February 2019 | Accepted: 26 February 2019

DOI: 10.1002/cam4.2094

ORIGINAL RESEARCH

WILEY Cancer Medicine Open Access

Effect of S-1 on survival outcomes in 838 patients with advanced pancreatic cancer: A 7-year multicenter observational cohort study in Taiwan

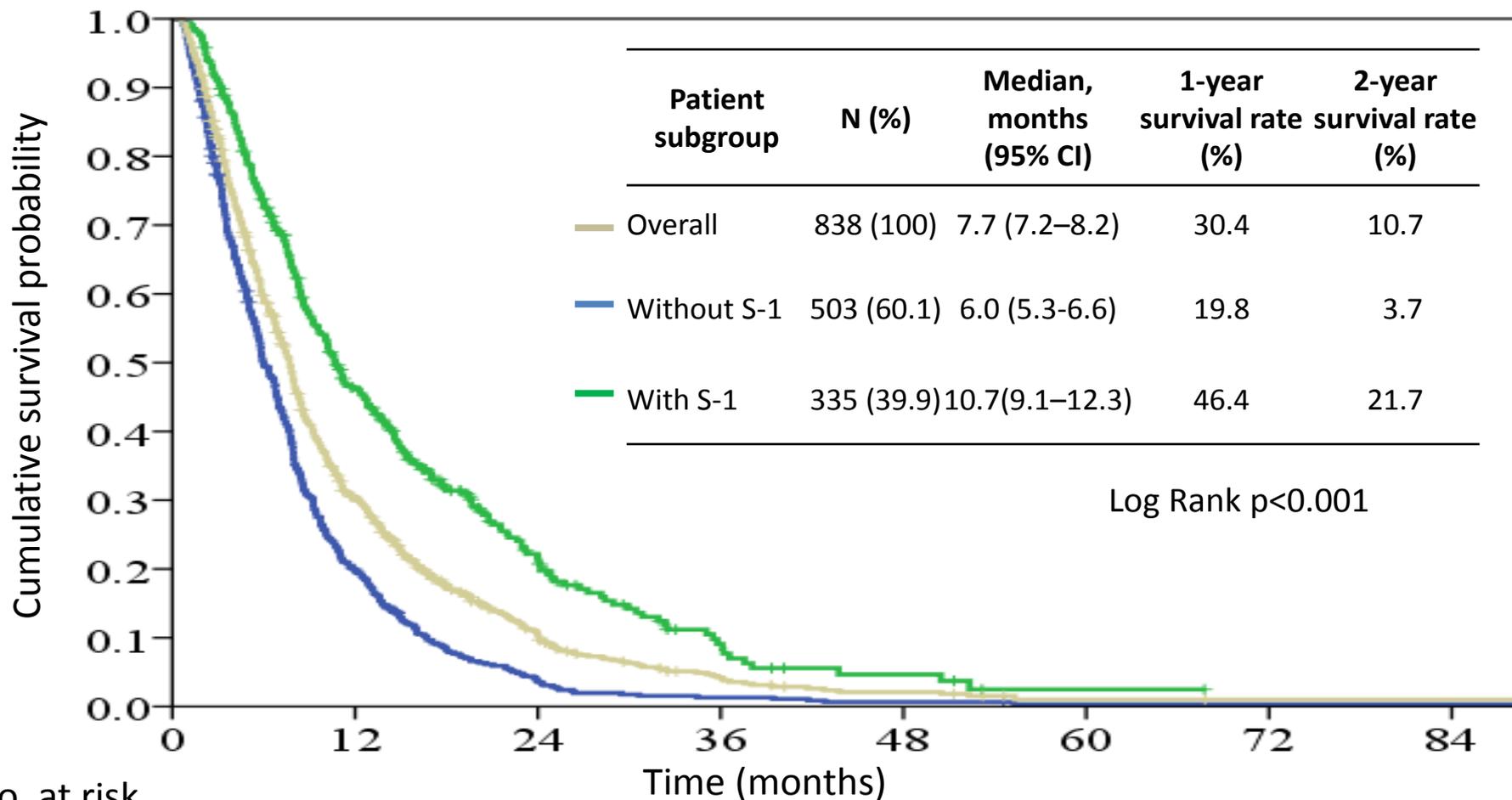
Hsiang-Lan Lai¹ | Yen-Yang Chen¹ | Chang-Hsien Lu² | Chia-Yen Hung^{3,4,5}  |
Yung-Chia Kuo^{3,4} | Jen-Shi Chen^{3,4} | Hung-Chih Hsu^{3,4}  | Ping-Tsung Chen² |
Pei-Hung Chang⁶ | Yu-Shin Hung⁷ | Wen-Chi Chou^{3,4}

基隆，林口，嘉義，高雄

Survival outcome of unresectable pancreatic cancer in CGMHs

- ✓ Patient selection
 - ✓ Total 838 patients with newly diagnosed of unresectable pancreatic cancer between 2010 to 2016 at four hospitals of CGMHs were retrospectively reviewed.
 - ✓ All patients received palliative chemotherapy at least longer than 2 weeks interval.
 - ✓ S-1於2014/6/1取得無法手術切除之胰臟癌健保給付
 - ✓ Patients who had recurrent tumor after radical surgery, concurrent active malignancy, histology other than carcinoma subtype if pathological proven, and less than 20 years old were excluded.

S-1提高整體存活(OS)至10.7個月 未曾接受過S-1患者OS 6.0個月 (+4.7月)



No. at risk

Without S-1	503	94	16	5	2	1	1	1
With S-1	335	141	44	12	4	1	0	0

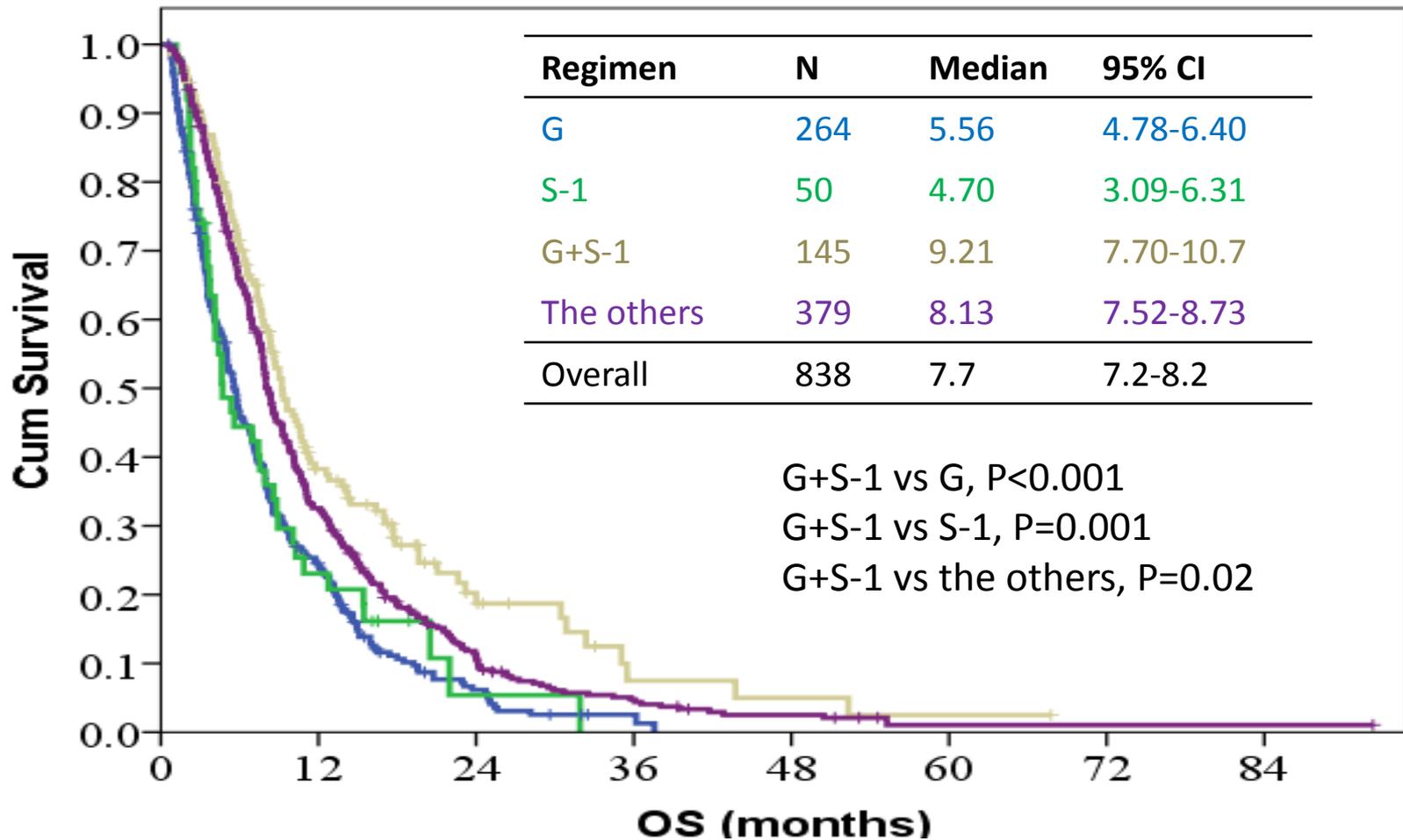
有給患者S-1跟沒有，對存活有絕對的影響
 Univariate and multivariate analysis for overall survival

Variable		Univariate analysis		Multivariate analysis*	
		HR (95% CI)	p	HR (95%CI)	P
S-1 treatment	no	1		1	
	yes	0.48 (0.41-0.56)	<0.001	0.52 (0.45-0.61)	<0.001

* Adjusted for gender, performance, comorbidity, and tumor stage

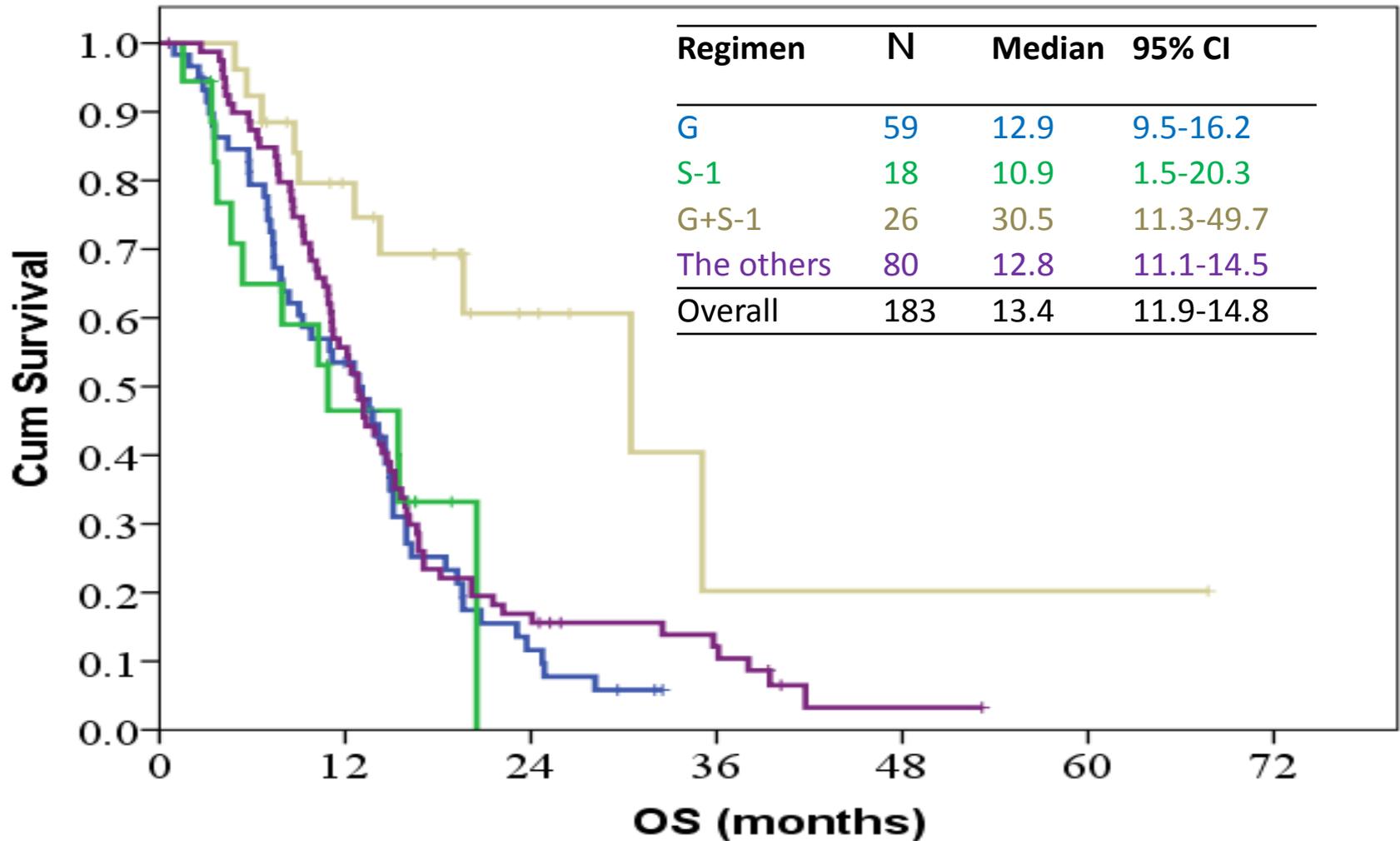
晚期第一線給予併用治療存活更長

OS according to 1st line regimens



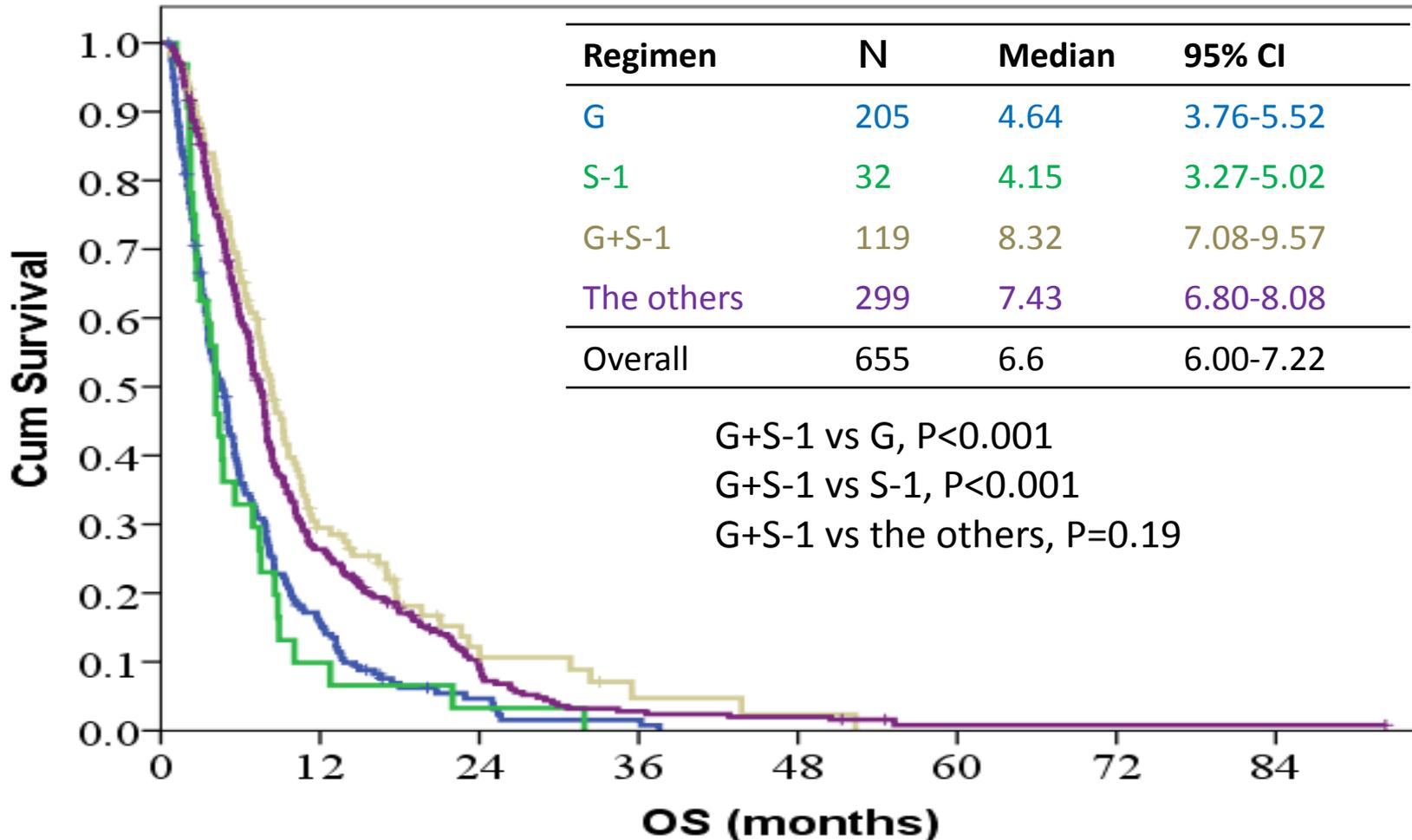
第三期第一線給予併用治療存活更長

OS according to 1st line regimens (stage III)

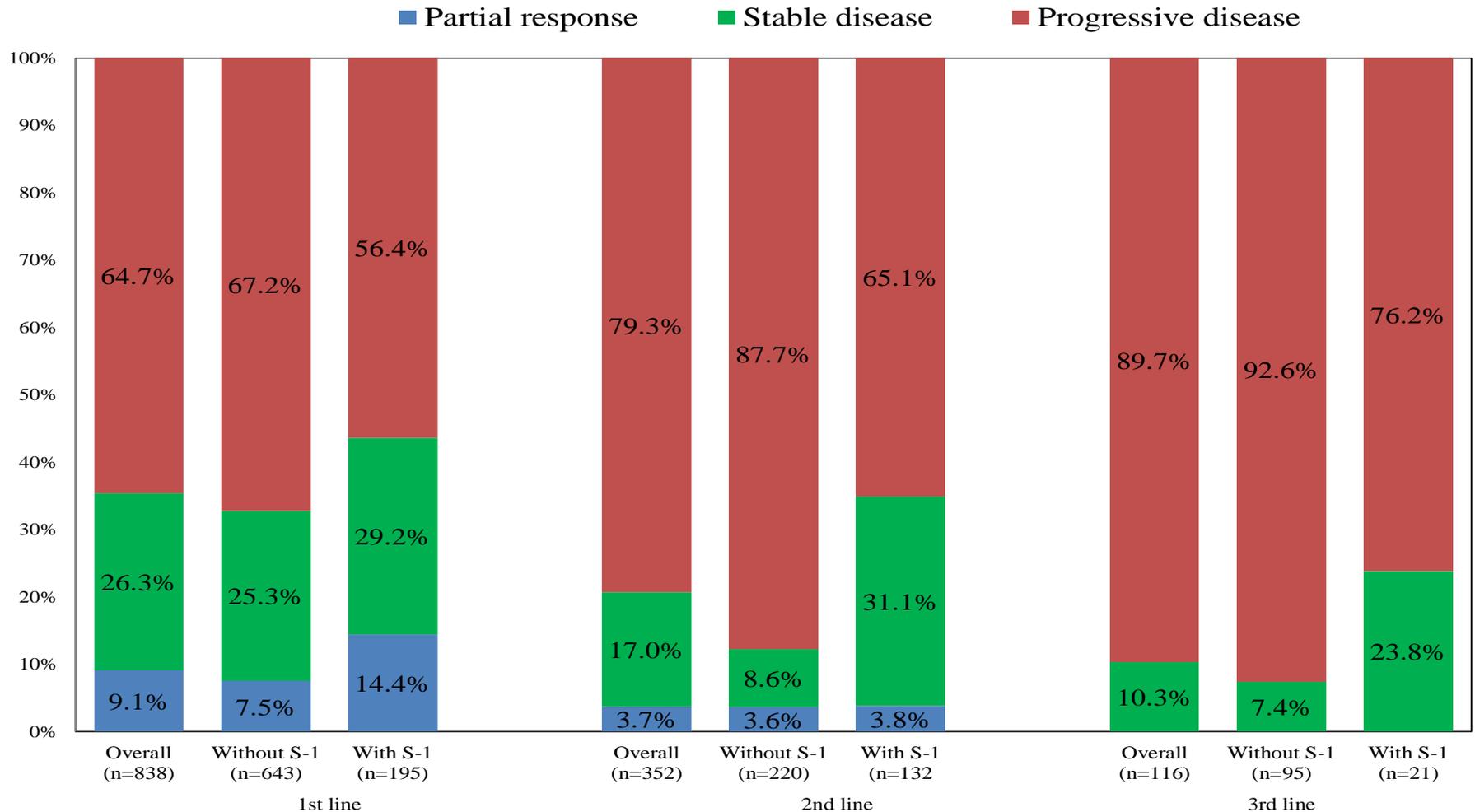


第四期第一線給予併用治療存活更長

OS according to 1st line regimens (stage IV)



S-1 治療可提供患者更好的腫瘤反應 (提高患者生活品質，降低疼痛/不適)



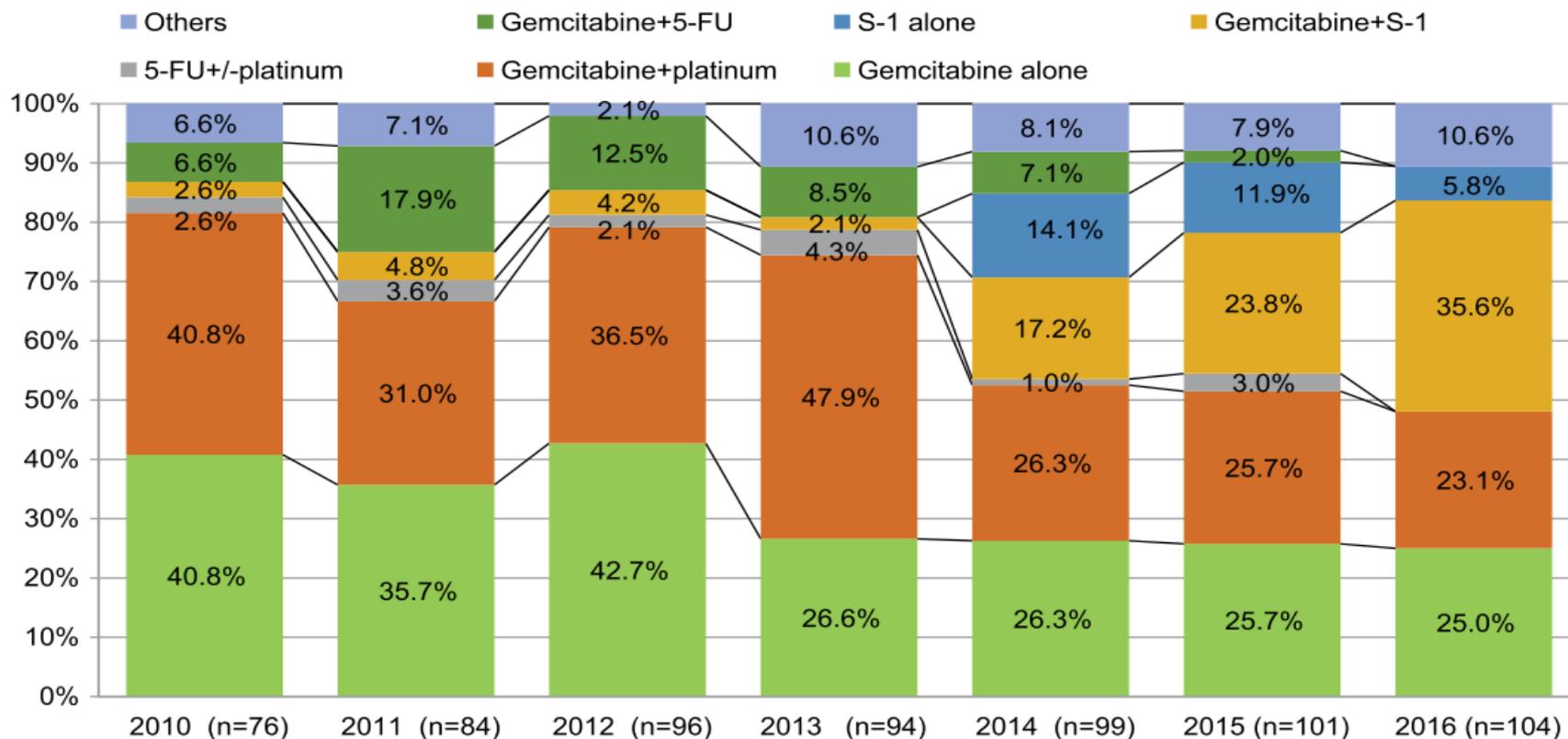
Impact of S-1 of pancreatic cancer in Taiwan

Our conclusion:

Patients treated with S-1 had better survival and tumor response rate than those without S-1 treated.

長庚醫院晚期胰臟癌第一線治療改變

Chemotherapy treatment change in CGMH



Chemotherapy regimens that patients received as first-line treatment in 2010–2016

Weapons for pancreatic cancer: now & future

Application: How to use it properly

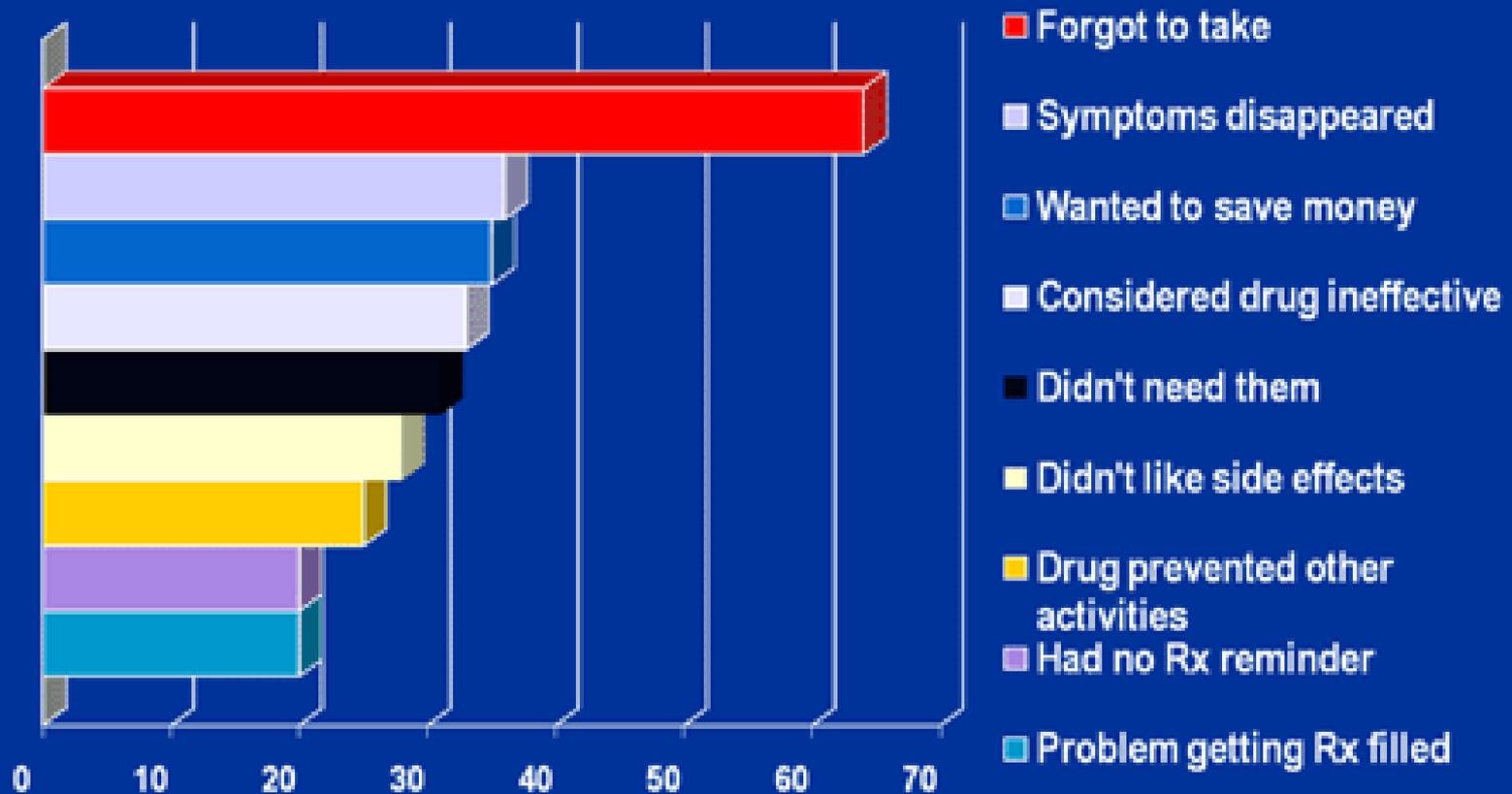
TS-1 (capsule)



認識的重要性 – 提高口服遵醫囑性

- 患者對藥物的了解程度與藥品遵醫囑性有正相關¹
 - 了解為什麼要用這個藥 (效果)
 - 清楚藥物會帶來哪些副作用
- 護理的重要性
- 德國研究²: 一般治療 vs 護理衛教組(一般+藥品衛教)
 - 結論: 未接受護理衛教組患者自行中斷率較高(25% vs 14%)
 - 護理衛教組提高患者對於藥品的認知及副作用預防
- 提升病人對預防感染的認知及正確措施可以確實改善病人自我照護能力，確保護理品質³。

Reasons For Not Taking Medications



美國 Oncology Nursing Society

Oral Adherence Toolkit

- Tool 1. Patient Assessment Checklist
- Tool 2. **Patient Education**
- Tool 3. Oral Chemotherapy Ordering Standards
- Tool 4. Pharmacy Descriptions, Benefits, and Concerns
- Tool 5. Reimbursement and Patient Assistance Resources
- Tool 6. Food, Drug and Pathway Interactions and Effects
- Tool 7. Sample Treatment Calendars
- Tool 8. Factors Influencing Adherence
- Tool 9. **Methods Used to Encourage Patient Adherence**
- Tool 10. Traditional Counseling Versus Motivational Interviewing
- Tool 11. Medication Reconciliation
- Tool 12. Developing a Process of Medication Tracking
- Tool 13. Readiness to Change Scale
- Patient and Provider Resource List



https://www.ons.org/sites/default/files/ONS_Toolkit_ONLINE.pdf

定義 – compliance and adherence

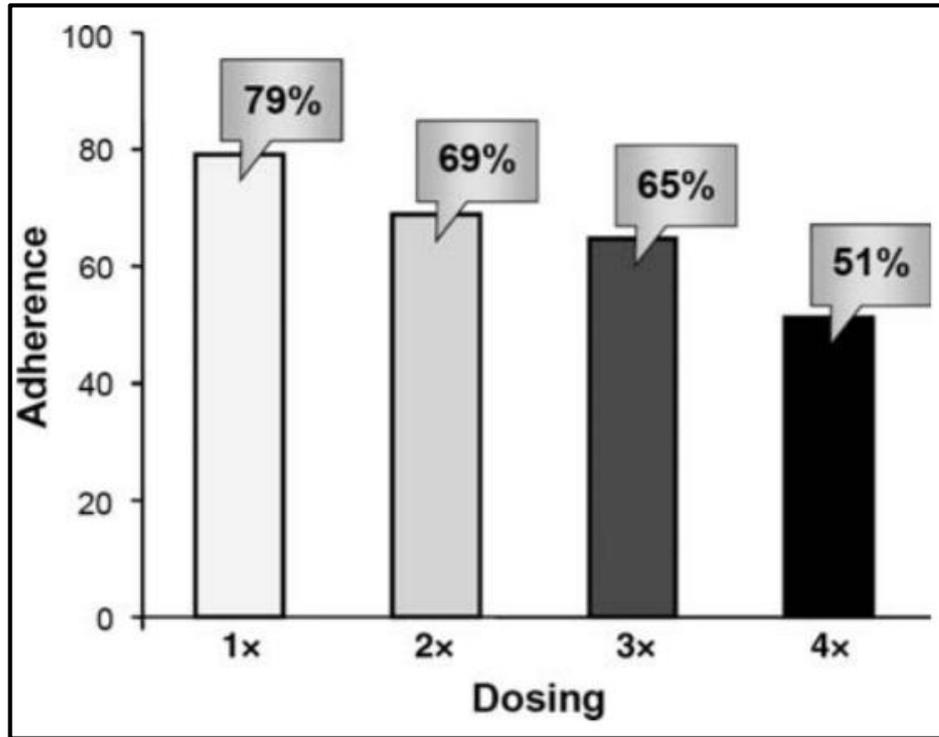
- Compliance: 意味著病人必須遵從醫療人員的醫囑，是**被動的**
- Adherence: 整個治療情境裡，**病人被充分告知且主動參予與醫護人員達成治療計畫的一致共識**，因此強調病人的自我知覺也顯示**醫護人員與病人與醫療處置的溝通重要**

影響 Adherence

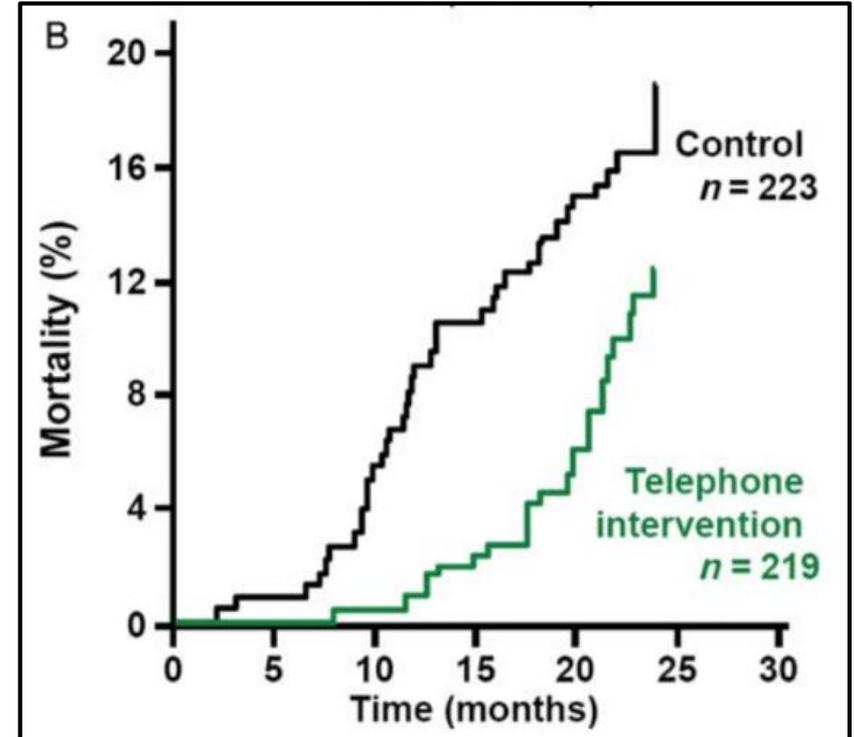
Dimension	Barriers
Personal and Patient Factors	<ul style="list-style-type: none">• Emotional and mental status• Physical status and comorbid conditions• Social supports• Feelings about disease, self-efficacy and outcome expectation• Socioeconomic status
Treatment-Related Factors	<ul style="list-style-type: none">• Goal of therapy• Complexity of treatment regimen• Immediacy and evidence of benefit• Short- and long-term side effects• Cost of medication and copay
Healthcare System	<ul style="list-style-type: none">• Relationship with providers• Communication with providers• Education of patient and caregivers• Satisfaction with care• Insurance coverage• Access to convenient and efficient clinic

衛教 ≠ 知道
說 ≠ 聽懂

提升服藥順從性之介入方法



簡化服藥複雜度能夠提升順從性



電話訪問能夠減少死亡率

服藥日記/APP

< 服藥記錄 >

(預計)服藥期間

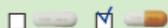
2月1日~2月28日

(預計)停藥期間

3月1日~3月14日

服用藥物

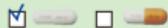
膠囊種類



1次(25)膠囊×2次

如有變更時
(2月16日)

膠囊種類



1次(25)膠囊×2次

	日		一		二		三		四		五		六	
	早	晚	早	晚	早	晚	早	晚	早	晚	早	晚	早	晚
日期			2/1		2		3		4		5		6	
服藥數			X	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2
症狀														
日期	7		8		9		10		11		12		13	
服藥數	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2
症狀														
日期	14		15		16		17		18		19		20	

填寫方法

- 請於服藥數欄位中，填寫日期和服用量。若因身體不舒服而未服用本藥物或忘記服用時，請於服藥數欄位中打X。(忘記服用時，請勿1次服用2倍的劑量)
- 停藥期間請畫斜線，回診日則請打○。

本藥物以外的其他治療藥物

_____	月	日	~	_____	月	日
_____	月	日	~	_____	月	日
_____	月	日	~	_____	月	日

備忘錄

若出現上述以外的症狀、或有其他在意的事項等，請一併填寫於備忘錄。

2/13 發現口內炎

2/14 早上忘記服藥

2/15 回診。因為口內炎更改藥物劑量

2/20 午後腹痛一次

2/24 肚子有一點脹脹的 3/1 早上開始服用

症狀

若出現以下症狀，請依據症狀編號填寫於症狀欄位！

- 喉嚨痛、發燒
- 出血(皮下腫脹：紫色、紅色)
- 暈眩、起身頭暈
- 全身無力
- 麻痺、舌頭不聽使喚、走路時會顫抖、嚴重的健
- 呼吸困難、咳嗽、發燒或類似感冒症狀
- 噁心、無食慾
- 腹瀉、腹痛、血便
- 口內炎
- 口腔或眼睛黏膜潰爛
- 眼睛充血、疼痛
- 流淚、眼睛模糊、眼睛癢
- 眼睛或皮膚偏黃
- 臉部、手腳等浮腫
- 尿量減少、血尿
- 味道分辨困難
- 出疹、發癢、色素沈著、手腳皮膚炎
- 手腳無法施力、肌肉疼痛

69% 11:59

服藥情報

王小明

行事曆
用藥查詢

2016年12月

週日	週一	週二	週三	週四	週五	週六
27	28	29	30	1	2	3
4	5	6	7	8	9	10 3
11	12	13	14	15	16	17
18	19	20	21	22	23	24
25	26	27	28	29	30	31
1	2	3	4	5	6	7

本月副作用

本日服藥

服藥情報

用藥管理

個人資料

設定功能

Chances of getting the common side effects from TS-1

- The chart below shows the number who experiences side effects out of 10 patients.

		(): Chances of getting the severe symptoms				
		Gastric cancer, Colorectal cancer, Head and neck cancer, Non-small cell lung cancer	Inoperable or recurrent breast cancer	Pancreatic cancer	Biliary tract cancer	Non-small-cell lung cancer patients treated with cisplatin
Physically Unrecognizable side effect	Loss of white blood cells 	4~5 (less than 1)	7 (less than 1)	3	5 (less than 1)	5~6 (less than 1)
	Anemia (Loss of hemoglobin) 	4 (less than 1)	4~5 (less than 1)	5 (less than 1)	5 (less than 1)	9 (2)
	Loss of platelets 	1 (less than 1)	4 (less than 1)	3~4 (less than 1)	2~3	6 (less than 1)
Physically Recognizable side effect	Loss of appetite 	3~4 (less than 1)	5~6 (less than 1)	6 (1~2)	3~4 (less than 1)	8 (1~2)
	Nausea 	2	4~5	5~6 (1)	3 (less than 1)	6~7 (1)
	Diarrhea 	2 (less than 1)	4 (less than 1)	3~4 (less than 1)	2 (less than 1)	3~4 (less than 1)
	Mouth sore 	1~2 (less than 1)	4	2~3	2~3 (less than 1)	2~3
	Hyperpigmentation 	2	4~5	4	4	2~3
	Rashes 	1	1~2 (less than 1)	2	2	less than 1

Type and severity of side effects may vary for each patient.

口服5-FU比較

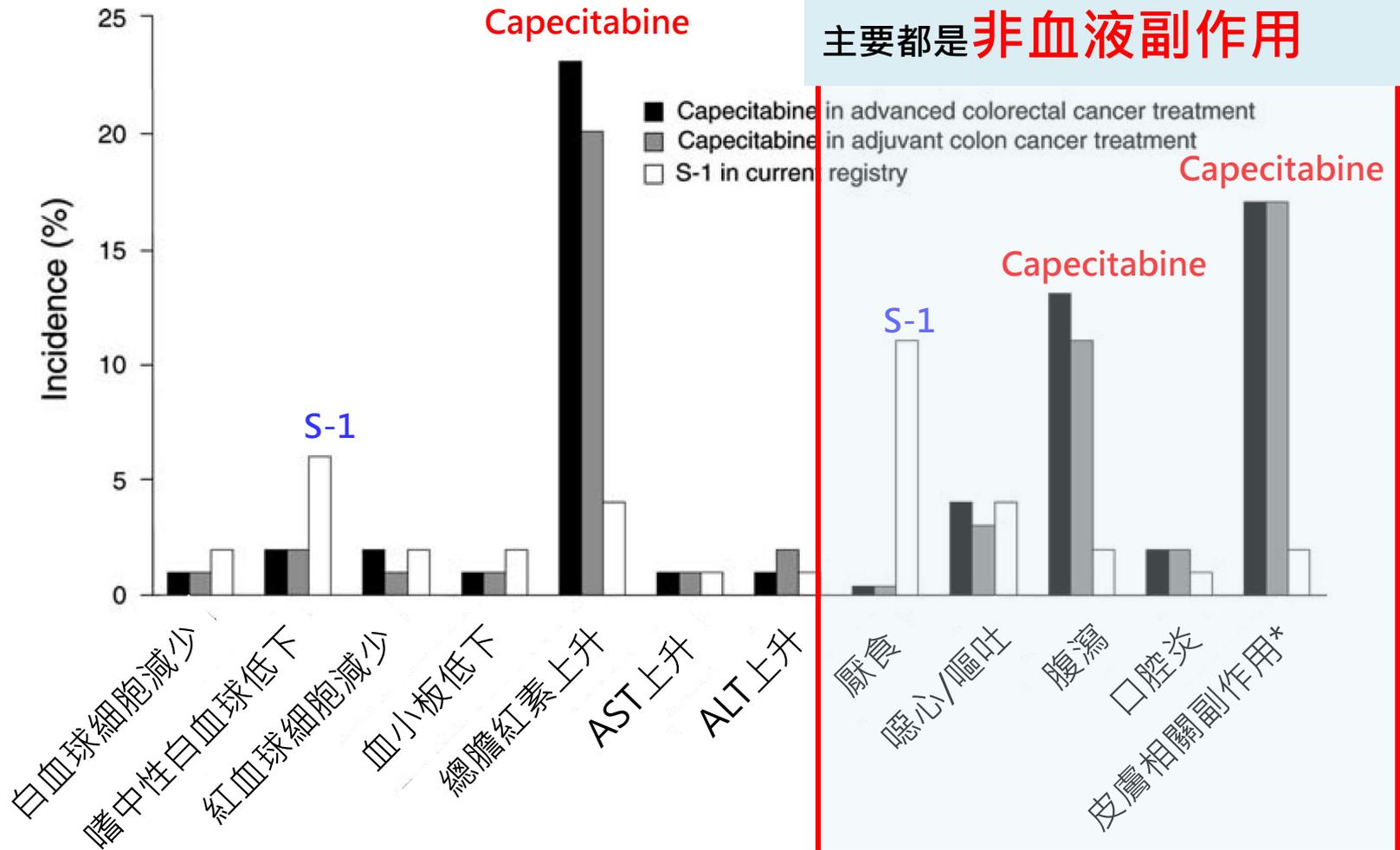
藥品	5-FU Prodrug	DPD 抑制	優勢	臨床使用疾病 (前三常使用)
TS-1	Yes	Yes (CDHP/ gimerical)	<ol style="list-style-type: none"> 1. 提高5-FU半衰期(CDHP*) 2. 提高腫瘤選擇性 3. 降低毒性 (OXO**會降低5-FU腸胃道副作用) 	胰臟癌 胃癌 膽道癌 (無適應症)
Xeloda	No	No	<ol style="list-style-type: none"> 1. 腫瘤選擇性 (在癌細胞內才會轉化成有抗癌效果的成分) 	乳癌 大腸直腸癌 胃癌
UFT UFUR	Yes	Yes (uracil)	<ol style="list-style-type: none"> 1. 提高5-FU半衰期 (Uracil*抑制DPD) 3. 提高腫瘤選擇性 (在癌細胞的濃度比正常細胞高) 	大腸直腸癌 頭頸癌 非小細胞肺癌

*CDHP, uracil: 抑制DPD，維持體內5-FU的血中濃度

**OXO: 抑制5-FU在腸胃道磷酸化，降低腸胃道副作用

口服5-FU副作用比較

造成**患者自主停藥**的副作用
 主要都是**非血液副作用**



*紅疹,色素沉著,手足症候群

肝功能異常 (AST/ALT升高)

定期為患者追蹤肝功能

常用化療藥物中相當多的藥物在長期和大劑量應用時對肝功能有損害。
病人可出現食慾不振、口苦乏力、皮膚黃染、肝區疼痛等症狀。

自我照護

- 在化療期間預防性服用保肝劑,維生素C, 維生素B群等, 以保護肝臟
- 若肝功能出現異常, 先給予保肝劑, 並停藥一周, 待肝功能恢復降低劑量使用。
- 嚴重者停止化療, 並多休息。
- 進食高蛋白、高維生素和高熱量的清淡、易消化的食物
- 少食多餐。
- 停止服用健康食品, 中藥等其他對肝功能造成負擔之藥物。
- 停藥可恢復

白血球減少 –

定期為患者做血液檢查 (必要時會給予G-CSF製劑)

白血球具有抵抗感染的功能，白血球減少抵抗力也會跟著降低

自我觀察

- 發燒超過37.8°C
- 有發冷現象
- 咳嗽、流鼻水、喉嚨痛
- 小便有灼熱感
- 排稀便兩次以上

作息

- 養成洗手的習慣
- 每日應沐浴、指甲減短、保持清潔
- 如廁後保持會陰、肛門等處的清潔及乾燥
- 預防口角/膜炎：每次進食後，以漱口水或鹽水漱口
- 限制訪客，避免接觸患有感冒、麻疹、水痘等病人，且暫時盡量不要到公共場所
- 戴口罩
- 保持對流空氣，勿緊閉門窗
- 家中保持整潔，室內暫不放鮮花、盆栽、垃圾加蓋

飲食

- 高蛋白及富維生素A、C、E、礦物質等食物

避免

- 吃生食如：生菜沙拉、水果、醬菜、生魚片、生雞蛋
- 剛打過預防針的兒童

嗜中性白血球低下-

定期為病人做血液檢查，預防嗜中性白血球低下之合併發燒 (有發生發燒的死亡率增加 15%)

提高患者對嗜中性白血球低下症的預防及認知

- 化學治療後導致嗜中性白血球低下時
間約7-10天
- 避免與傳染病者接觸
- 不喝優酪乳或養樂多
- 床單每星期更換
- 高熱量高蛋白及維生素C飲食能修復細胞增加免疫力
- 導管處有紅、腫、熱、痛表示感染
- 指甲與腳趾每月修剪
- 口腔黏膜受損時每4小時漱口
- 每日觀察口腔粘膜有無破損
- 每日淋浴
- 自我觀察分泌物及尿液情形
- 自我觀察痰液情形
- 每日飲用2000-2500ml水
- 避免食用不剝皮水果及未煮熟食物
- 每日觀察皮膚有無傷口
- 屋內禁擺花瓶盆栽或接觸動物
- 適當睡眠至少6小時
- 戴口罩
- 減少到公共場所
- 進食前或如廁前後需洗手

紅血球減少可能會感到倦怠、頭暈

貧血



自我觀察

- 平時可多攝取含鐵質及深色的蔬果
- 魚貝類、內臟類、紅肉
- 菠菜、青江菜、紅鳳菜、甘藷葉
- 葡萄、櫻桃、龍眼乾、黑紅棗、桃子、李子等
- 注意保暖，以促進血液循環
- 姿勢改變時動作要放慢，以免頭暈而跌倒
- 充分的休息、適當的睡眠以提供較好的體力
- 必要時給予輸血治療

多數患者是沒有症狀，一旦出現症狀血小板數值大多已經<5萬

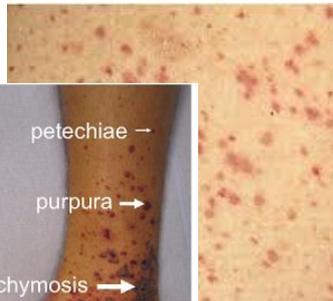
血小板 低下

症狀集中在皮膚

1. Petechiae(瘀斑)：皮膚出現的小出血點，大小 < 3 mm，按壓不會消失。
2. Purpura(紫斑)：大小 1 公分到 3 mm 的出血點。
3. Ecchymosis(瘀血)：> 1 公分的出血點

預防

- 避免外傷，劇烈運動
- 擤鼻涕時動作要輕柔，避免用指頭挖鼻孔
- 避免用力解便，用力咳嗽
- 刷牙時要輕柔或使用軟毛牙刷皮膚避免碰撞，割傷，重壓，穿著寬鬆衣物
- 不喝任何酒精性飲料，避免腸胃道出血
- 服用任何藥物前都要先諮詢醫師意見。
- 避免服用含Aspirin藥物及抗凝血劑



噁心&嘔吐 - 化療最常見的副作用

方法	飲食建議
避免易引起噁心的食物與環境	<ul style="list-style-type: none">• 避免太甜的食物如糖果、西點與蛋糕。• 避免太油膩、油炸、含濃烈辛香料或辣味食物。• 吃大餐時，勿喝大量液體，以免因飽脹感造成的噁心。• 不要冷熱食物同時吃。• 避免在不通風、較高溫或有油煙味之房間進食。• 避免接觸使病患易噁心的食物。
可選擇冷與溫的食物 (因熱食易引起噁心)	點心類食物可包括水果、果凍、冰棒、冰淇淋。 正餐類食物：糖醋里肌、檸檬魚、番茄炒蛋。
水果類	盡量每天都有攝取，食慾不佳時，可改果汁。
選擇較舒服的食物	<ul style="list-style-type: none">• 可用生薑或薄荷糖、檸檬糖改善噁心感或口腔異味。• 選擇清淡食物如土司、蘇打餅乾、海綿蛋糕、軟質蔬菜與水果。• 若有晨嘔，可在早上起床前，先吃一些乾土司或蘇打餅乾。



噁心&嘔吐護理

- 穿較寬鬆的衣服。
- 如果感到噁心的時候多做深呼吸，並且放慢呼吸的節奏。
- 您分散注意力 (聊天、看看電視，或者是聆聽音樂)



腹瀉 - 1/4 的患者會發生輕至中度腹瀉

化學藥物會對腸道粘膜細胞造成損傷，或刺激腸道蠕動過快

自我觀察 及
自我照護

- 觀察大小便顏色、次數、量
- 保持肛門外清潔、乾燥，使用清水或熱水坐浴

症狀

- **連續2天每天排便6次以上**
- 持續發燒
- 自從腹瀉後，體重已減輕2.5公斤以上
- 排便時，腹部絞痛

飲食

- 清淡，採少量多餐方式
- 低纖維食物，如米飯、土司、香蕉等
- 多吃含高鉀及水溶性維他命的食物如：柳丁汁、葡萄汁、蘋果汁、香菇、木瓜、馬鈴薯

- 多喝水或運動飲料，每天喝取 8~10 杯
- 維持水份平衡，防止脫水

避免的食物

- 牛奶製品是禁忌，因它會導致腹瀉更嚴重
- 避免油膩、高纖維的食物，如花生、蔬菜等
- 避免咖啡因飲料，因為咖啡因會讓人體失去更多水分

必要時給予止瀉劑 (Loperamide等)

腹瀉比平常增加4-6次/天就停止治療

	Grade 1	Grade 2	Grade 3	Grade 4
Diarrhea 腹瀉	排便次數較平常增加 < 4次/day ; 造口滲出物略增	排便次數較平常增加 4-6次/day ; 造口滲出物中度增加	排便次數較平常增加 ≥ 7次/day ; 失禁 ; 造口滲出物大增 ; 影響日常自我照護能力	危及性命 ; 急需介入處置

腹瀉會讓體內的鉀流失可補充如香蕉、橘子、馬鈴薯、桃子等含高鉀的食物



腹部絞痛，如果腹瀉持續超過24小時，請馬上與醫師聯絡。

腹瀉:服用S-1約第一個療程內 (4週內)出現,
 \geq Grade2須先停藥。停藥後改善期間: 約9天

CTCAE 4.0	Grade	Grade	Grade	Grade
Adverse Event	1	2	3	4
Diarrhea (腹瀉)	Increase of <4 stools per day over baseline; mild increase in ostomy output compared to baseline	Increase of 4 - 6 stools per day over baseline; moderate increase in ostomy output compared to baseline	Increase of \geq stools per day over baseline; incontinence; hospitalization indicated; severe increase in ostomy output compared to baseline; limiting self care ADL	Life-threatening consequences; urgent intervention indicated

因出現副作用而停藥的時間	再度開始投予的建議
TS-1開始投予2週內就停藥	優先調整降低1個幅度的劑量後，再開始投予藥物。此外，如預估用藥2週以上會導致副作用惡化時，除了降低一個幅度的劑量之外，亦考慮縮短用藥期間(從吃4周休兩周改成吃兩周休一周)
TS-1開始投予藥物2週後停藥	優先考慮縮短療程內投予期間(從吃4周休兩周改成吃兩周休一周)後，再開始投予藥物

口腔炎 — 口腔細胞成長速度很 很容易受化學藥物的影響



化學治療前應做好**口腔衛生**，以預防口腔潰爛、疼痛不適等

- | | |
|-----------|--|
| 化療前 | ● 請牙醫師徹底 清潔 ，並把蛀牙、牙齦疾病或是未裝好的假牙先行處理 |
| 化療期間 | ● 每餐飯後使用軟毛牙刷刷牙，或使用無酒精性漱口水用力漱口以形成泡沫，鬆動牙縫間殘餘物來取代刷牙 |
| | ● 補充綜合維生素B群或多食富有維生素B群食物 |
| | ● 建議多以 冰水預防 ，避免熱食，以免刺激潰瘍處 |
| | ● 多食高熱量、高蛋白，選擇柔軟好入口食物如：冰淇淋、奶昔、香蕉 |
| | ● 利用果汁機把煮過的食物加以打碎處理，方便食用 |
| 症狀 | ● 可含 碎冰 緩解疼痛。 |
| | ● 若發炎情形令病人十分不適時，可請醫師開藥幫助治療或緩解症狀 |
| <u>避免</u> | ● 碳酸類飲料、酸味強、味道太濃、醃製、溫度過高或粗糙生硬的食物，以降低口腔灼熱感或疼痛感，如：番茄、檸檬及太鹹、粗糙、乾燥的食物如：生菜、吐司等，以免刺激到潰瘍的口腔黏膜 |

當病患出現口腔感染症狀時，應給予抗生素或其他藥物治療

口腔炎:服用S-1約1-3週內出現, \geq Grade2須先停藥;
 停藥後改善期間: 約2週
 (呈現點狀潰瘍,有疼痛感,仍可攝取易吞嚥食物)

CTCAE 4.0	Grade	Grade	Grade	Grade
Adverse Event	1	2	3	4
Mucositis oral (黏膜發炎 (mucositis) / 口腔炎(stomatitis))	Asymptomatic or mild symptoms; intervention not indicated 無痛之潰瘍 紅斑·輕微 疼痛	Moderate pain; not interfering with oral intake; modified diet Indicated 中度疼痛·可進食· 但需調整飲食配方	Severe pain; interfering with oral intake 嚴重疼痛·干擾進食。	Life-threatening consequences; urgent intervention indicated

因出現副作用而停藥的時間	再度開始投予的建議
TS-1開始投予2週內就停藥	優先調整降低1個幅度的劑量後, 再開始投予藥物。 此外, 如預估用藥2週以上會導致副作用惡化時, 除了降低一個幅度的劑量之外, 亦考慮縮短用藥期間 (從吃4周休兩周改成吃兩周休一周)
TS-1開始投予藥物2週後停藥	優先考慮縮短療程內投予期間(從吃4周休兩周改成吃兩周休一周)後, 再開始投予藥物

藥品說明小卡

AE

AE發生
及恢復時間

常見副作用

根據日本上市後晚期胃癌治療共計3,808個病例的副作用分析。

腹瀉 (NCI-CTC 2.0)				
	Grade 1	Grade 2	Grade 3	Grade 4
	排便次數較平常增加<4次/天； 造口滲出物略增	排便次數較平常增加 4-6次/天； 造口滲出物中度增加	排便次數較平常增加≥7次/天； 失禁；造口滲出物大增；影響日常自我照護能力	危及生命； 需介入處置
建議TS-1處置方式	暫時停止給予TS-1 症狀恢復後再給予			
發生率	16.5%	8.4%	6.1%	1.6%

口腔炎 (NCI-CTC 2.0)				
	Grade 1	Grade 2	Grade 3	Grade 4
	無痛之潰瘍，紅斑，輕微疼痛	疼痛的紅斑，水腫，或潰瘍，但可進食或吞嚥	疼痛的紅斑，水腫，或潰瘍，且需要靜脈補水	嚴重潰瘍或需要腸胃外或腸內營養支持或預防插管法
建議TS-1處置方式	暫時停止給予TS-1 症狀恢復後再給予			
發生率	12.5%	7.6%	3.7%	1.1%

皮疹 (NCI-CTC 2.0)				
	Grade 1	Grade 2	Grade 3	Grade 4
	出現斑但沒有症狀	出現斑且瘙癢或其他相關症狀，斑覆蓋<50%的身體表面	出現斑且瘙癢或其他相關症狀，斑覆蓋≥50%的身體表面	剝脫性皮炎潰瘍
建議TS-1處置方式	暫時停止給予TS-1 症狀恢復後再給予			
發生率	8.4%	3.8%	3.8%	0.9%

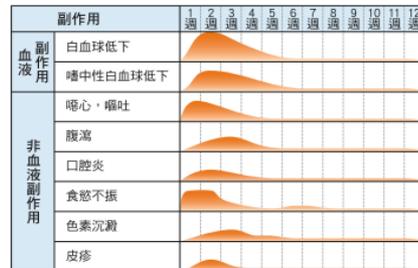
主要副作用發生的時間點跟預計恢復時間(吃四週休兩週療程)
針對TS-1單用於胃癌、結腸直腸癌、頭頸部癌、非小細胞型肺癌、無法手術或再復發之乳癌、胰臟癌、膽管癌之後期臨床第2期試驗中453個病例的分析。

血液副作用	發生個案	最低值中位數	到最低值的時間*	恢復個案	恢復時間*
白血球低下	92	2,560/mm ³ (300~2,990)	27天 (4~43)	85	7天 (1~93)
血紅素低下	29	7.3 g/dL (3.5~7.9)	25天 (5~43)	24	5.5天 (1~21)
血小板低下	28	6.7x10 ⁴ /mm ³ (1.0~7.4x10 ⁴)	24天 (9~51)	25	6天 (1~46)

非血液副作用	發生個案	初次發生的時間*	恢復個案	恢復時間*
腹瀉	100	24.5天 (2~189)	95	9天 (1~62)
皮疹	67	21天 (2~248)	63	14天 (2~254)
口腔炎	100	24天 (3~262)	94	13.5天 (2~99)

*中位數 (median)

根據TS-1日本上市後晚期胃癌治療副作用分析



每個療程開始前與服藥期間至少每2週做一次血液學檢查

TS-1單獨用於晚期癌症			
檢查項目	適用標準劑量	謹慎給藥	禁止給藥
Performance Status	0-2	3	
Performance Status Karnofsky performance status (胰臟癌，膽道癌)	PS 0 KPS 90~100%	PS 1~3 KPS 30~80%	
血紅素	≥9.0 g/dL	8.0~<9.0 g/dL	<8.0 g/dL
嗜中性球	≥2,000/mm ³	1,000~<2,000/mm ³	<1,000/mm ³
白血球	3,500~ 12,000/mm ³	2,000~<3,500/mm ³ ≥12,000/mm ³	<2,000/mm ³
血小板	≥100,000/ mm ³	75,000~ <100,000/mm ³	<75,000/ mm ³
總膽色素	≤1.5 mg/dL	1.5~<3 mg/dL	≥3 mg/dL
AST, ALT	≤ULN x 2.5	ULN>2.5~<150 IU/L	≥150 IU/L
肌酸酐廓清率	≥80 mL/min	60~<80 mL/min	30~<60 mL/min
腎功能 TS-1 投與劑量	依初始劑量建議	初始劑量 (必要時 降低 1 個 幅度的劑量)	降低 1 個幅度的劑量 (必要時， Ccr 30~40 降低 2 個幅度的劑量)
			<30 mL/min 不可給 TS-1

結論：

- S-1提高無法手術的胰臟癌病患存活，患者若可接受口服藥品，建議提供S-1
- 併用其他化學藥物可以達到更好的預後
- 患者自主中斷口服藥品主要是因為“有症狀”的副作用 (手足症候群，腹瀉，噁心，厭食)
- 透過衛教及預先告知藥品相關的副作用可以降低患者自行中斷治療，提高藥品遵醫囑性

