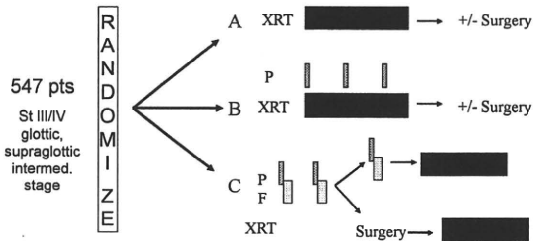


## 局所進行頭頸部扁平上皮癌に対する 導入化学療法 (IC) まとめ

- ICとしては、PF療法よりTPF療法が優れている。
- 標準治療である化学放射線療法にICを加えることで生存へのベネフィットがある十分なデータはない
- ICは局所進行頭頸部扁平上皮癌の標準治療とは言えない
- ICを臨床試験以外の日常臨床で行うべきではないと言われている
- 標準治療である化学放射線療法では根治が難しいと思われる症例には、ICを日常臨床でも行っている施設もある

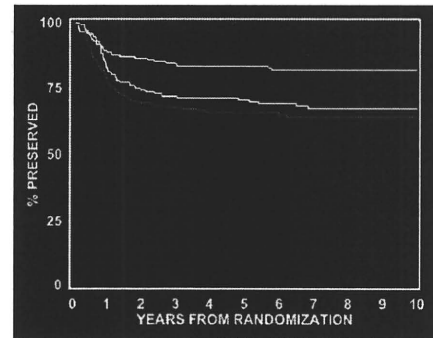
## 喉頭温存希望の局所進行頭頸部 扁平上皮癌に対する治療

### RTOG 91-11 Phase III Trial of Larynx Preservation

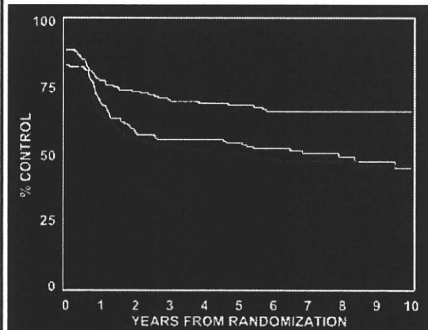


Forastiere, NEJM, 2003

### 喉頭温存



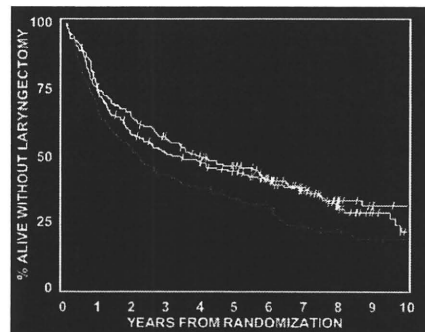
### 局所制御



5yr LRC  
PF: 54.9%  
CRT: 68.8%  
RT: 51%  
P<0.0018

ASCO2006

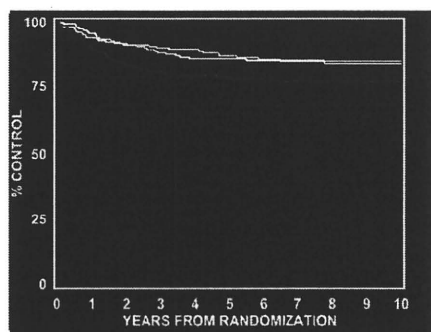
### Laryngectomy-Free Survival



5yr LFS  
PF: 44.6%  
CRT: 46.6%  
RT: 33.9%  
P<0.011

ASCO2006

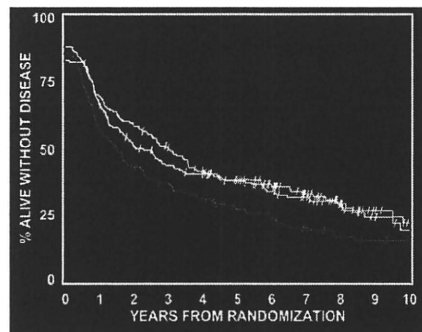
### 遠隔転移



5yr 遠隔転移  
PF: 14.3%  
CRT: 13.2%  
RT: 22.3%  
NS

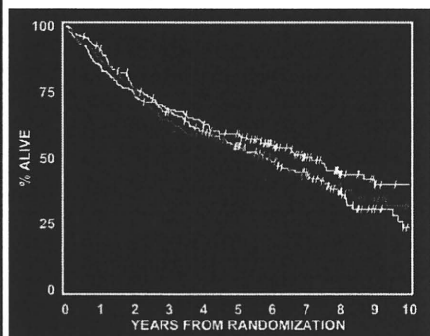
ASCO2006

### 無病生存



5yr 無病生存  
PF: 38.6%  
CRT: 39%  
RT: 27.3%  
P<0.016

### 全生存



5yr 生存  
PF: 59.2%  
CRT: 54.6%  
RT: 53.5%  
P<0.016

### 喉頭温存希望の頭頸部扁平上皮癌の治療まとめ

- ※ 喉頭温存希望の頭頸部扁平上皮癌に対する化学放射線療法は、Induction chemotherapy、放射線治療単独と比べて喉頭温存、局所制御において優れており、標準治療と認識されている。
- ※ しかし、生存においては各群とも相違ない。
- ※ 化学放射線治療後の嚥下、発声などの喉頭機能障害が問題となっている。
- ◆ 正常な機能の喉頭温存を目指した治療開発が今後の課題

### 頭頸部扁平上皮癌に対する術後補助療法

### 術後補助療法の対象

Low risk 群: 切除断端陰性、N0あるいはN1、節外進展を認めない  
High risk 群: 切除断端陽性、N2以上、節外進展を認める

◆ Low risk 群は、術後補助療法をしても少なくとも再発のリスクが低い

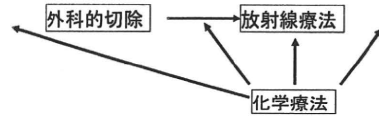


- ◆ Low risk 群に対して術後補助療法を施行するメリットはない
- ◆ High risk 群のみを術後補助療法の対象にすべき

### 術後補助放射線治療

- 外科手術単独との比較試験はないが、再発high risk患者に対する標準治療として認識されてきた
- 本邦においてもhigh risk患者に対して行われてきた

### 術後放射線療法に化学療法を加える意義?



### 術前・術後補助化学療法の上乗せ効果

Author	Stage	N	Regimen	5年局所制御	5年無病生存	5年生存
Licitra (JCO,2003)	Oral	198	FP→S±RT S±RT	-	57% 46%	55% 55%
Laramore (Intergroup 0034)	III/IV	442	S→FP→RT S→RT	74% 71%	46% 38% (4yr)	48% 44% (4yr)
Head & Neck Contracts Program	III/IV	462	S→BP→RT→P S→BP→RT S→RT	71% 68% 71%	55% 49% 55%	35% 42% 35%
Tsukuda	II-IV II+RT Naso	424 111 25	S→UFT S→No therapy	-	73.4% 66.2% (3yr)	77.9% 72.9% (3yr)

S:外科的切除, RT:放射線治療, FP: 5-FU+CDDP, BP: Bleomycin+CDDP

### 頭頸部扁平上皮癌に対する術後補助療法 化学放射線療法 vs. 放射線治療単独

Author (Year)	stage	N	Chemo	局所再発	遠隔転移	無病生存	生存
Bachaud (1996)	High risk	39 44	CDDP none	23% 41% (p=08)	38% 30%	45% 23% (p<.02)	36% 13% (p<.01)
Haffty (1993)	III/IV	55 58	MMC none	13% 33% (p<.02)	13% 15%	67% 47% (p<.03)	56% 41%
Haffty (1997)	I/IV	91 104	MMC* none	15% 35% (p=003)	12% 21%	74% 51% (p=005)	48% 42%
EORTC 22931 (2004)	High risk	167 167	CDDP none	18% 31% (p=007)	21% 25%	47% 36% (p=04)	53% 40% (p=02)
RTOG 9501 (2004)	High risk	206 210	CDDP none	18% 28% (p=01)	20% 23%	Hazard Ratio:0.78 (p=04)	Hazard Ratio:0.84 (p=.19)

\*MMC+Dicoumarol CDDP: CDDP 100mg/m<sup>2</sup> iv, day1,22,43

### EORTC 22931

#### Progression-Free Survival

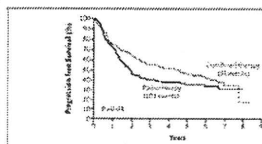


Figure 1. Kaplan-Meier Estimates of Progression-free Survival. Patients assigned to combined therapy had higher rates of progression-free survival than those assigned to radiotherapy (hazard ratio for progression, 0.75; p=0.02).

Hazard ratio: 0.75, p=0.02

#### Overall Survival

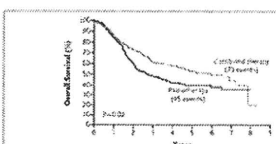


Figure 2. Kaplan-Meier Estimates of Overall Survival. Patients assigned to combined therapy had higher survival rates than those assigned to radiotherapy (hazard ratio for death, 0.70; p=0.04).

Hazard ratio: 0.70, p=0.04

Bernier J, NEJM 2004

### RTOG 9501

#### Disease-Free Survival

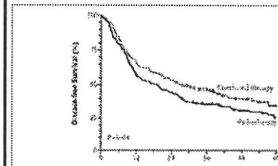


Figure 2. Kaplan-Meier Estimates of Disease-free Survival. Patients assigned to receive radiotherapy and enucleated chemotherapy had a higher rate of disease-free survival than patients assigned to receive radiotherapy alone (p=0.04 by the log-rank test). Tick marks indicate censored data.

Hazard ratio: 0.78, p=0.04  
→primary endpoint

#### Overall Survival

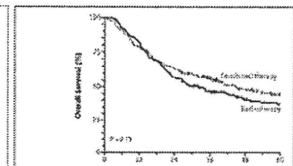
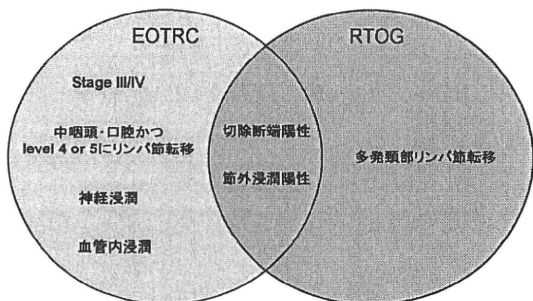


Figure 3. Kaplan-Meier Estimates of Overall Survival. Overall survival did not differ significantly between groups (p=0.19 by the log-rank test). Tick marks indicate censored data.

Hazard ratio: 0.84, p=0.19

Cooper JS, NEJM 2004

### 試験適格規準の違い: EORTC vs. RTOG



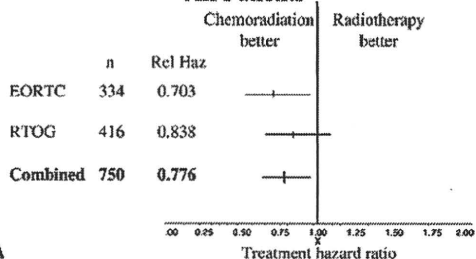
Bernier J et.al Head and Neck 2005

### 統合解析: EORTC+RTOG

Treatment Hazard Ratios :

Overall Survival

All Patients



A

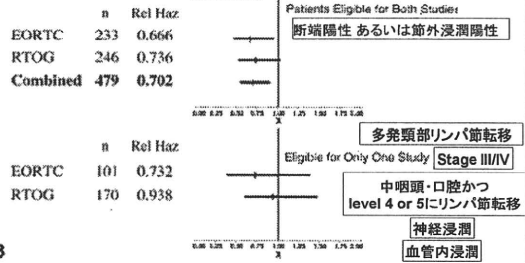
Bernier J et.al Head and Neck 2005

### 断端陽性/節外浸潤陽性 vs. その他の適格規準

Treatment Hazard Ratios :

Overall Survival

Subsets



Bernier J et.al Head and Neck 2005

### 頭頸部扁平上皮癌に対する術後補助治療まとめ

- ⊆ Low risk 群に対する術後補助療法のリットはない
- ⊆ 術後補助化学療法は、生存への上乗せ効果はない
- ⊆ High risk 群に対する術後補助化学放射線療法は、
  - 局所制御率、無病生存率を向上
  - 節外浸潤、切除断端陽性には生存率向上
  - 標準治療である

### 頭頸部がん化学放射線療法の

メリット・デメリット

-放射線療法単独と比較-

		メリット	デメリット
局所進行がん	根治切除不能	局所制御↑ 無再発↑ 生存↑	毒性↑
	喉頭温存希望	喉頭温存割合↑	毒性↑
	術後再発high risk	無再発↑ 生存↑	毒性↑

### 頭頸部癌の化学放射線療法における

放射線照射の休止

- ⊆ 重篤な粘膜炎、嚥下障害の頻度が高い
  - 放射線照射の休止の設定が汎用
- ⊆ 放射線照射の休止は局所制御率を低下
  - 生存率も低下
- ⊆ 放射線照射の休止のない化学放射線療法が推奨

### 頭頸部がんにおける放射線休止

● 予期せぬ治療休止が治療成績に影響を及ぼしたもの

筆頭著者	対象	治療	結果
Herrmann (1994)	頭頸部癌	RT単独 (n=192)	RT休止にて5年生存率 ↓ (61% vs 18-25% p<0.01)
Robertson (1998)	喉頭癌	RT単独 (n=352)	3日以上RT休止にて局所制御 ↓ (HR:1.75 1.20-2.55)
Groome (2006)	喉頭癌	RT単独 (n=704)	T1N0: 4日以上のRT休止にて局所制御 ↓ (RR:2.43 1.00-5.91) T2N0: 後半の休止にて局所制御 ↓ (RR:2.19 1.09-4.41)

### 頭頸部がんにおける放射線休止

● 総治療期間が治療成績に影響を及ぼしたもの

筆頭著者	デザイン	結果
Barton (1992)	喉頭癌 RT単独 (n=1012)	総治療期間は局所制御と相関 (p=0.02) 1日休止すると局所再発率 4.8% ↑ 完遂困難な場合、局所制御が1日毎に1.4% ↓
Fowler (1992)	喉頭癌 RT単独 (n=3834) Review	12論文中10論文で総治療期間と局所制御が相関 (p<0.05) 1週間休止すると局所制御が14% ↓ (3-25%)

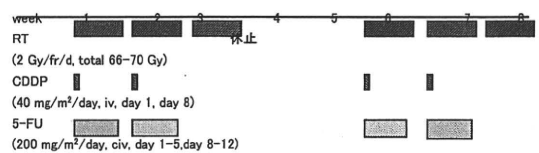
### 頭頸部がんにおける放射線休止

● 全部の治療期間 (Package time) と治療成績

筆頭著者	デザイン	結果
Parsons (1997)	口腔内がん 術後補助RT (n=134)	High risk群ではPackage timeが100日を越えると局所制御率 ↓ (60% vs 14% p=0.04)
Ang K (2001)	無作為化比較試験 頭頸部がん術後補助RT 術後5W vs 術後7W	Package time 局所制御 生存 <11W 76% 48% 11-13W 62% 27% >13W 38% 25%

### 根治切除不能局所進行頭頸部癌に対する化学放射線療法 1992-2002

#### 治療スケジュール



NCCHE, Kashiwa

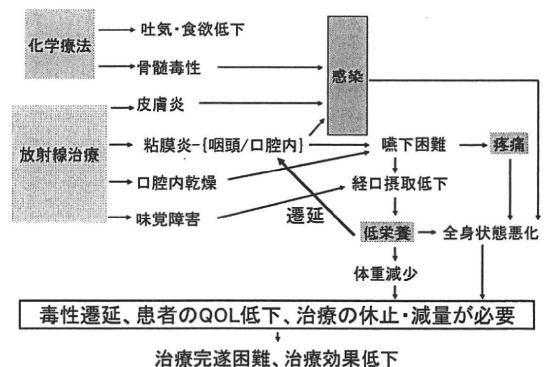
### 根治切除不能局所進行頭頸部癌のさらなる治療成績向上を目指して

◎ 予定放射線照射休止の廃止

→ 粘膜炎症、嚥下障害増強

→ 治療完遂が困難

### 頭頸部癌化学放射線療法における副作用



### 頭頸部癌化学放射線療法における 毒性のマネージメント(支持療法)

- ◆ 感染(骨髄毒性、粘膜炎も含む)の管理
- ◆ 疼痛コントロール(麻薬の積極的使用)
- ◆ 栄養管理

### 根治切除不能局所進行頭頸部癌に対する化学放射線療法 2002-2006

#### 治療スケジュール

	1	2	3	4	5	6	7
RT	↓↓↓↓	↓↓↓↓	↓↓↓↓	↓↓↓↓	↓↓↓↓	↓↓↓↓	↓↓↓↓
5-FU	↓↓↓				↓↓↓		
CDDP	■				■		

RT : 2 Gy / Fr x 33 or 35 Fr (total 66 ~ 70 Gy)  
 CDDP : 20 mg / m<sup>2</sup> / day x 4 days, div  
 5-FU : 400 mg / m<sup>2</sup> / day x 5 days, civ

- ・ 治療前に胃瘻造設
- ・ 化学放射線療法後に追加化学療法を2コース施行  
 ( 5-FU 800 mg / m<sup>2</sup> day1-5, CDDP 80 mg / m<sup>2</sup> day1, 4週毎 )

### 当院における頭頸部がんの化学放射線療法 治療成績の比較

	予定放射線休止あり (N=52)	予定放射線休止なし (N=32)
化学療法の レジメン	5FU 200mg/m <sup>2</sup> , day1-5, 8-12 CDDP 40mg/m <sup>2</sup> , day1, 8	5FU 400mg/m <sup>2</sup> , day1-5 CDDP 20mg/m <sup>2</sup> , day1-4
N2cの割合	33	28
N3の割合	31	25
CR割合	44%	69%
3年生存割合	40%	65%

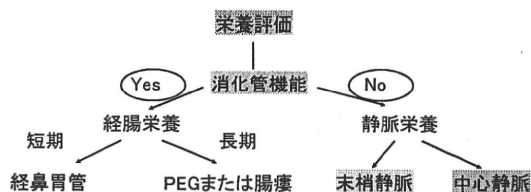
### 根治切除不能局所進行頭頸部扁平上皮癌に対する 化学放射線療法 当院での経験から

- ◆ 予定放射線休止をなくすことで治療成績向上が示唆
- ◆ 予定放射線休止なく治療完遂するには、十分な支持療法が必須

### 根治切除不能局所進行頭頸部癌の さらなる治療成績向上を目指して

- ★ 予定放射線照射休止の廃止
- ★ 毒性増強に伴う十分な支持療法
  - 栄養管理: 予防的胃瘻造設
  - 疼痛管理: 麻薬
  - 感染予防: 口腔ケア

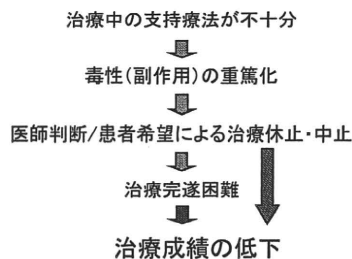
### アメリカ静脈経腸栄養学(ASPEN) のガイドライン



### 頭頸部癌に対する予防的胃瘻(PEG)

- ◆ 頭頸部癌にて7%以上体重減少している場合は経口摂取のみでは栄養の改善は期待できない
  - 経管栄養必要
- ◆ 化学放射線療法は、重篤な粘膜炎、嚥下困難、さらには低栄養をもたらす頻度が高い
- ◆ 化学放射線療法を予定している局所進行頭頸部癌、特に切除不能例には、治療前にPEG造設を推奨

### 支持療法の重要性



### 本邦の頭頸部がん治療の課題

- ④ 多職種によるチーム医療の基盤整備
- ④ 倫理的に問題な治療の横行
- ④ 頭頸部癌薬物療法に精通した医師の育成

### 頭頸部がん集学的治療のために Multidisciplinary team

- ④ 外科医
  - ④ 放射線治療医
  - ④ 腫瘍内科医
  - ④ 歯科医
  - ④ 看護師
  - ④ 薬剤師
  - ④ 歯科衛生士
  - ④ 言語聴覚士 (ST: Speech-Language-Hearing Therapist)
  - ④ 栄養サポートチーム (NST: Nutrition Support Team)
  - ④ ソーシャルワーカー
- 患者のためにそれぞれの役割を果たすことが必要

### 頭頸部癌化学放射線療法における役割分担

- ④ 治療方針の決定: 合同カンファレンス (外科・内科・放射線治療科・放射線診断科)
- ④ 疼痛管理: 医師・看護師
- ④ 栄養管理: 医師・看護師・NSTチーム
- ④ 口腔感染管理: 歯科医・歯科衛生士・看護師
- ④ 皮膚炎管理: 医師・看護師
- ④ 副作用に対する薬剤管理: 医師・薬剤師
- ④ 嚥下障害の管理: ST/嚥下リハビリ可能な病院へ依頼

### 本邦で横行してる倫理的に問題な治療

- ④ 術前に化学療法1コース(手術待ち時間を理由に)
  - ↳ メリット証明されていない
  - ↳ 毒性で手術困難になった場合の補償は?
- ④ Stageが不明な時期からS-1
  - ↳ 遠隔転移が消失したらstage・治療方針も変わる
- ④ 舌がんに動注化学療法
  - ↳ 標準治療との比較試験なし
  - ↳ 外科的切除で十分根治可能な症例に実施

## 試験的治療の患者への利益・不利益

- ④ 標準(一般的)治療と比較して
  - ✓ 患者への利益
  - ✓ 患者への不利益
- ④ 患者への治療選択の時間
- ④ 十分な説明なければ倫理的に問題

## 治療適応の決定

- ④ 患者に対する標準治療の有無
  - ④ PS: 0~1 or 2以上
  - ④ 臓器機能(骨髄機能、肝機能、腎機能など)
  - ④ 合併症(糖尿病、心疾患、脳血管障害)
  - ④ 患者・家族の理解度
- 標準治療(臨床試験で行われた治療)が  
目の前の患者に適切とは限らない

## 倫理的に問題な治療を減らすには

- ④ 単科で治療方針を決めない
- ④ 合同カンファレンスで治療方針決定
  - ✦ 外科、腫瘍内科、放射線治療科、放射線診断科
- ④ レジメン登録する
  - ✦ レジメン登録の是非を第三者(委員会など)で検討

## 頭頸部癌薬物療法に精通した 医師の育成

- ④ 腫瘍内科医は増加
- ④ 消化器がん、乳がん、呼吸器がんなど頻度の高い癌腫のみ担当
- ④ 耳鼻咽喉科医も薬物療法の精通を目指す医師が増加
- ④ 腫瘍内科医のみならず、耳鼻咽喉科医の育成も必要



## 頭頸部がん化学放射線療法 まとめ

- ④ 十分な支持療法(感染管理、疼痛管理、栄養管理)が必須
- ④ 多職種によるチーム医療が必要
- ④ チーム医療のための基盤整備
- ④ 治療方針は合同カンファレンスで検討し、倫理的に問題な治療をなくす
- ④ 頭頸部癌薬物療法に精通した医師の育成が必要



頭頸部がんに対する化学放射線療法の適応と実践

**頭頸部がんに対する  
化学放射線療法(CRT)の実践的管理**

神戸大学医学部附属病院 腫瘍・血液内科  
清田 尚臣

**頭頸部がんのCRT:管理のポイント**

- Cisplatin based CRT
  - 抗がん薬による嘔気・嘔吐(CINV)の管理
  - 腎障害の予防・輸液管理
- CRT中の感染症対策
- 放射線性粘膜炎・皮膚炎の管理
  - 全田先生
- 口腔ケア
  - 大田先生
- 栄養管理
  - 松浦先生

**頭頸部がんのCRT:管理のポイント**

- Cisplatin-based CRT
  - 抗がん薬による嘔気・嘔吐(CINV)の管理
  - 腎障害の予防・輸液管理
- CRT中の感染症対策
- 放射線性粘膜炎・皮膚炎の管理
  - 全田先生
- 口腔ケア
  - 大田先生
- 栄養管理
  - 松浦先生

**頭頸部がんのCRT:管理のポイント**

- Cisplatin-based CRT
  - 抗がん薬による嘔気・嘔吐(CINV)の管理
  - 腎障害の予防・輸液管理
- CRT中の感染症対策

**頭頸部がんのCRT:管理のポイント**

- Cisplatin-based CRT
  - 抗がん薬による嘔気・嘔吐(CINV)の管理
  - 腎障害の予防・輸液管理
- CRT中の感染症対策

**標準治療:シスプラチンによる化学放射線療法**

	week 1	2	3	4	5	6	7
CDDP 100mg/m <sup>2</sup>	●			●			●
Radiation 2Gy/day							

- > 標準的にはCDDPが100mg/m<sup>2</sup>
- > CDDPが3週に1回投与で放射線治療中に3回入る
- > 80mg/m<sup>2</sup>程度で使用されていることも多い。

## 抗がん薬による悪心・嘔吐の種類

抗がん薬による悪心・嘔吐は、発現時期などによって以下の3種類に分類される。

### ■急性嘔吐: Acute Emesis

抗がん薬の投与から24時間以内に生じる。  
主にセロトニンの関与。

### ■遅発性嘔吐: Delayed Emesis

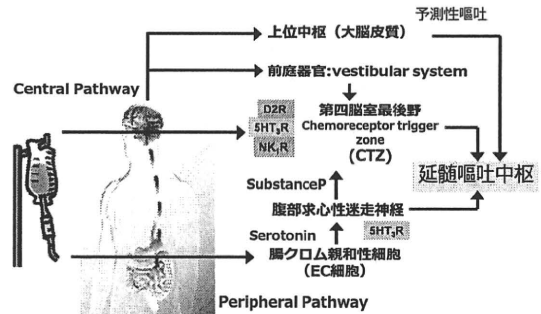
抗がん薬の投与から24-48時間後以降に発現し、2-5日間程度持続する。  
主にサブスタンスPの関与。

### ■予期嘔吐: Anticipatory Emesis

精神的な要因の影響。  
前治療での嘔気・嘔吐の程度や乗り物酔いの経験なども関係しているとされる。



## 抗がん薬による悪心・嘔吐のメカニズム



## がん患者における悪心・嘔吐の原因

### ■ がん薬物療法を行っている患者の場合

- 抗がん薬に伴う悪心・嘔吐
  - > 最も多い原因であり可能な限り管理することが大切。

### ■ ただし、他にも原因があることに注意!!

- 部分的または完全な腸閉塞
- 前庭の機能不全
- 脳転移
- 電解質平衡異常: 高Ca血症、低Na血症、高血糖
- 尿毒症
- 麻薬鎮痛剤を主とする併用薬物治療
- 胃不全麻痺: 腫瘍や化学療法(Vincristinなど)によって誘発
- 精神生理学的な原因: 不安、予測性悪心・嘔吐



## 悪心・嘔吐の発現に影響するリスク因子

- 若年者(50歳未満)
- 女性
- アルコール常用なし
- 乗り物酔い
- 妊娠に伴う嘔吐経験(つわり)
- 前治療にて悪心・嘔吐あり
- 副作用への不安

Roila F et al. Ann Oncol, 17: 20-28, 2006  
Navari RM. J Support Oncol, 1: 89-103, 2003



## 頭頸部がんで使用する 代表的な抗がん薬と催吐リスク

催吐リスク	抗がん薬
High (>90%)	Cisplatin
Moderate (30-90%)	Carboplatin CPA<1500mg/m <sup>2</sup> Doxorubicin
Low (10-30%)	5-FU Paclitaxel Docetaxel
Minimal (<10%)	Molecular targeting agents



## 悪心・嘔吐予防の基本的組み合わせ

- 高度催吐性抗がん薬の場合 -

- 5-HT3拮抗薬
- ステロイド薬
- NK1受容体拮抗薬



### 悪心・嘔吐予防の基本的組み合わせ

- 高度催吐性抗がん薬の場合 -

- 5-HT3 拮抗薬
  - 基本はどの薬剤を選択しても同じ
  - 効果が出る最少用量を使用する
  - 遅発期の効果はMetoclopramideと変わらない
  - 意外と知らない副作用
    - 発熱、頭痛、便秘
  - Palonosetron (アロキン®) は他とちよつと違う
    - 強くて長持ち？
    - 遅発期にも効果を示す。
    - $0.25\text{mg} \leq 0.75\text{mg}$

Navari et al. JCO 1994 Auro et al. Cancer. 2000 Italian Group. JCO. 1997; 15: 124  
Saito.M. et al. Lancet Oncology. 2009

### 悪心・嘔吐予防の基本的組み合わせ:

- 高度催吐性抗がん薬の場合 -

- ステロイド薬: Dexamethasone (DEX)
  - 急性も遅発性も有意に抑える。
  - 5HT3拮抗薬への有意な上乘せ効果
  - Aprepitant なし: 20mgが推奨用量
  - Aprepitant あり: 12mgが推奨用量
- ▷ AprepitantのCYP3A4 阻害作用でDEXのAUCは約2倍に

Ioannidis et al. JCO 2000 Grunberg et al. Ann Onc 2007 Italian Group. JCO 1998

### 悪心・嘔吐予防の基本的組み合わせ:

- 高度催吐性抗がん薬の場合 -

- NK1受容体拮抗薬: Aprepitant
  - 急性も遅発性も有意に抑える。
  - 特に遅発性嘔吐に効果を発揮
  - 薬物相互作用には注意
    - CYP3A4 阻害作用 → DEXのAUCは約2倍
    - CYP2C9 誘導作用 → Warfarin効果低下

薬剤	Day 1	Day 2-3
5-HT3 拮抗薬	グラニセトロン 1mg	-
NK1受容体拮抗薬	アプレピタント 125mg	アプレピタント 80mg
ステロイド薬	DEX 12mg	DEX 8mg

Hesketh et al. JCO 2003; 21: 4112 Warr et al. JCO 2005; 23: 2822  
Poli-Bigelli et al. Cancer 2003; 97: 3090 Schmoll et al. Ann oncol 2006; 17: 1000

### 予期嘔吐について

- 最も重要な予期嘔吐に対する対処法は、『適切な悪心・嘔吐管理を行うこと』
- 精神・心理学的サポートも効果的
- 抗不安薬: ロラゼパム (ワイパックス®)
  - 0.5-1mg/回
  - 治療開始前日から内服開始。



ガイドライン通り予防しても、うまくいかないこともある  
→ 追加投与の工夫が実は一番大事？

要因	コメント	対策
予期性	女性、若年など 「むかむか感」	ベンゾジアゼピン系抗不安薬 ロラゼパム (ワイパックス®) 0.5-2mg アルプラゾラム (コンスタン®, ソラナックス®) 0.4-0.8mg
遅発性	費用対効果で 1st choice !! 女性、若年、 吐き気で眠れない	D2受容体拮抗薬 メトクロプラミド (プリンペラン®) 10-40mg) 抗精神病薬 ハロペリドール (セレネース®) 1-2mg PO オランザピン (ジブレキサ®) 2.5-5mg
前庭機能	動くと吐き気がする 「乗り酔いみたい」	抗ヒスタミン薬 ヒドロキシジン (アタラックスP®) 25mg IV ジフェンヒドラミン・ジプロピリン (トラベルミン®)
亜急性性?	24時間前後で嘔気・ 嘔吐が強い場合	5HT3拮抗薬の追加投与

躊躇せずに追加投与を検討!!  
でも、鯉体街頭症状: アカシヅアには注意して下さい。

### 頭頸部がんのCRT: 管理のポイント

- Cisplatin based CRT
  - 抗がん薬による嘔気・嘔吐 (CINV) の管理
  - 腎障害の予防・輸液管理
- CRT中の感染症対策



## 腎障害の予防・輸液管理

- Cisplatinによる腎障害の機序
  - 尿細管障害
    - 尿細管への取り込み
    - 尿細管での濃度は血中の5倍にも達する
    - 炎症性サイトカインや虚血の影響で尿細管細胞死を生じる
    - 電解質や水の再吸収が低下
  - 炎症性サイトカインの放出による腎組織損傷
  - 微小血管障害による虚血性障害
- Cisplatinによる腎障害の病態
  - 尿細管障害により生じるもの
    - 電解質異常:低Na, K, Ca, Mg血症
    - 尿濃縮障害、多尿
  - 結果としてのGFRの低下



## 腎障害の予防・輸液管理

頭頸部がん患者は潜在的脱水多く、前日から輸液開始も考慮

- Cisplatinによる腎障害の予防
  - Cisplatin投与当日の尿量を十分に確保
    - 特に投与前2時間から投与中は尿量100ml/hを確保
    - マンニトール、フロセミドを適宜使用する。
    - Day 1の輸液: Cisplatin投与前に1liter, 総輸液量は3-3.5 liter程度
    - 生食主体の輸液:
      - 低Na血症を生じやすいため
      - 低Cl濃度や、乳酸・アミノ酸が含まれるとCisplatin活性低下
    - 輸液量が多くなるので、In-Out balanceに気をつける
      - 朝タ2回の尿量・体重チェック
  - 腎障害を助長する薬剤を避ける: NSAIDs, アミノグリコシドは併用しない
  - 尿管障害に対して?
    - 電解質異常: 低Mg血症による低Ca血症や腎障害の助長が注目
      - MgSO4 2gを混注することも行われる。



## CDDP 100mg/m<sup>2</sup> 投与例

Day1		Day2-3	
9:00	イメンド® 125mg内服	9:00	イメンド® 80mg内服
8:00-11:00	生食1000ml	8:00-11:00	ソルラクト® 500ml
10:30-11:00	生食100ml アロキシ® (0.75mg) 1A デキサート® (6.6mg) 2A	10:30-11:00	生食100ml デキサート® (6.6mg) 1A
11:00-13:00	生食500ml シスプラチン( )mg	11:00-14:00	ソルデム®3A 500ml
13:00-17:00	生食1000ml	14:00-17:00	ソルラクト® 500ml
13:00-14:30	20%マンニトール 300ml	17:00-20:00	ソルデム®3A 500ml
17:00-19:00	ソルデム® 3A 500ml		

※D4-5: 輸液継続が無難。DEXの継続は状況を見て判断。  
※D4に一度採血チェックして、D6以降の輸液継続の適否を考慮する。



## CDDP 40mg/m<sup>2</sup> 投与例

Day1		Day2-3	
9:00	イメンド® 125mg内服	9:00	イメンド® 80mg内服
9:30-11:00	生食500ml	10:00-14:00	生食1000ml
10:30-11:00	生食100ml アロキシ® (0.75mg) 1A デキサート® (6.6mg) 2A	14:00-16:00	ソルデム®3A 500ml
11:00-13:00	生食500ml シスプラチン( )mg		
13:00-17:00	生食1000ml		

※最低3日間輸液が無難。  
※D4に一度採血チェックして、D4以降の輸液継続の適否を考慮する。



## 尿量、体重指示例

パラメーター	条件	利尿指示
尿量	1000ml未満	ラシックス(20mg) 1/2A iv
	朝6時から16時 一日尿量	1500ml未満 ラシックス(20mg) 1/2A iv
基準体重	化学療法初日朝( )kg	
16時体重	基準体重 +2.5kg-3kg	ラシックス(20mg) 1/2A iv
朝体重	基準体重 +2.5kg-3kg	ラシックス(20mg) 1/2A iv

※体重増加が<1kgで尿量指示を満たさない場合: 輸液追加を考慮する。



## 頭頸部がんのCRT: 管理のポイント

- Cisplatin based CRT
  - 抗がん薬による嘔気・嘔吐 (CINV) の管理
  - 腎障害の予防・輸液管理
- CRT中の感染症対策



### 頭頸部がんのCRT中の感染症(1)

- 原因
  - 放射線性粘膜炎・皮膚炎に起因
  - Surgical Site Infection (SSI)
    - 術後30日以内 or 人工物を挿入して1年以内
  - 発熱性好中球減少
- 頻度
  - Grade 3以上: 約10-25% (すべて含めて)



### 頭頸部がんのCRT中の感染症(2)

- 特徴
  - 放射線性粘膜炎・皮膚炎やSSIが背景にある
    - 口腔咽頭常在菌が原因菌となる
    - 黄色ブドウ球菌、連鎖球菌、口腔内嫌気性菌
  - 誤嚥の要素も多い
    - 口腔内嫌気性菌
  - 治療の性質上、院内発症が多い
    - MRSA, 緑膿菌の関与が否定できない



### 頭頸部がんのCRT中の感染症(3)

- 初期対応
  - 頭頸部以外の診察も必ず
    - 胸部部、泌尿器領域の診察も忘れずに!
  - 血液培養 2セット
  - 痰培養、尿培養も必ず(簡単なので)
  - 膿瘍があれば穿刺培養
  - SSIの場合: 人工物は抜去も考慮せざるを得ない
    - 非常に難渋する→感染症専門医コンサルトがベター



### 頭頸部がんのCRT中の感染症(4)

- 治療法の例 (参考: サンフォード感染症治療ガイド)
  - 口腔内常在菌(嫌気性菌含)が原因菌
    - 全身状態余裕あり。緑膿菌(-)
      - ABPC/SBT(ユナシンS®) 1.5-3g x4
  - 口腔内常在菌(嫌気性菌含)+緑膿菌の混合感染
    - MRSA (-)
      - PIPC/TAZ (ゾシン®) 4.5g x 3-4
      - CFPM (マキシピーム®) 2g x 2
        - 嫌気性菌(Bacteroidesなど)の混合感染なし
      - MEPM (メロベン®) 0.5-1g x 3
    - MRSA (+) : 以下を追加投与する
      - VCM (バンコマイシン®) 15mg/kg x2

ABPC/SBTは  
緑膿菌感受性なし!!

PIPC/TAZ, CFPM,  
MEPMは  
発熱性好中球減少  
にも有効!!

豆知識  
CAZ: GPC ×  
CFPM: 嫌気性菌 △ ×  
キノロン: GPC ×  
嫌気性菌 ×



### 発熱性好中球減少

有害事象	Grade				
	1	2	3	4	5
白血球減少	LLN-3000	3000-2000	2000-1000	<1000	死亡
好中球減少	LLN-1500	1500-1000	1000-500	<500	死亡
発熱性好中球減少症	-	-	あり	生命を脅かす	死亡

#### 発熱性好中球減少の定義

- 体温
  - 口腔温  $\geq 38.3^{\circ}\text{C}$
  - 体温  $\geq 38^{\circ}\text{C}$  が1時間以上持続
- 好中球数
  - 末梢血好中球数  $< 500/\text{mm}^3$
  - 末梢血好中球数  $< 1000/\text{mm}^3$  で  $< 500/\text{mm}^3$  への減少が予想される



IDSA Guidelines, 2002

### 発熱性好中球減少 ~適切なリスク評価を~

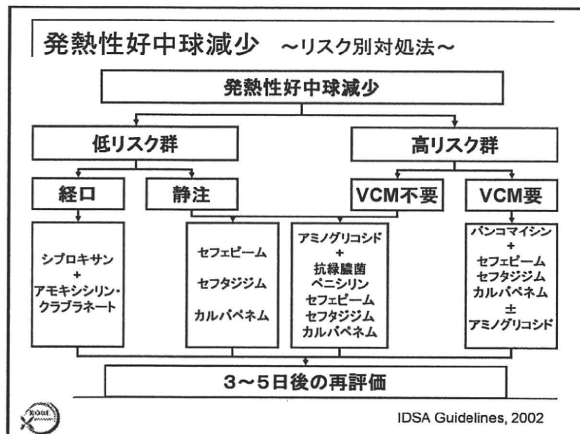
項目	スコア
臨床症状の経過が良好	
無症状	5
軽度の症状	5
中等度の症状	3
低血圧がない	5
COPDがない	4
固形癌である、真菌感染がない	4
脱水がない	3
発熱時は外来通院中であった	3
年齢 < 60歳	2
最高26点、21点以上で低リスク	

#### ■ バンコマイシンが必要な状況

- 全身状態が不安定
- 血液培養でグラム陽性菌が検出 (同定前)
- $\beta$ ラクタムアレルギー
- 重症口腔粘膜障害
- カテーテル感染
- キノロンの予防投与歴
- MRSA感染の多い施設



IDSA Guidelines, 2002



### CSF使用に関するASCOのガイドライン

- 治療的投与
  - 無熱患者
    - 好中球減少はあるが、発熱はない場合
    - 原則としてG-CSFの投与は行わない。
  - 有熱患者
    - 好中球減少もあり、発熱もある場合(発熱性好中球減少)
    - 先述のリスク評価を行い抗生剤投与を開始する。
      - ルーチンにG-CSFを投与すべきではない
      - 重篤化が予想(次項)される場合はG-CSFとの併用を考慮。
- 日本のG-CSFの添付文書記載と大きく異なる点

ASCO Guideline

### 感染の重篤化が予測される患者リスク

- 敗血症
- 65歳以上
- 好中球数<100/ $\mu$ l
- 好中球減少が10日以上継続することが予想される
- 腫瘍の骨髄浸潤がある
- 肺炎など顕性感染症
- 真菌感染症
- 発熱時に入院している
- 以前に発熱性好中球減少を起こしている

National Comprehensive Cancer Network

### おわりに

- 局所進行頭頸部がんの非外科的標準治療
  - Cisplatin-based CRT
    - エビデンスに基づいたCINVの管理が重要
    - Cisplatinによる腎障害を理解した輸液管理
    - 頭頸部がんのCRT中の感染症について
      - 頭頸部がんに生じやすい原因菌の理解
      - 適切な対応(診察や培養検査など)
      - 適切な抗生剤の選択

ご静聴有り難うございました。

## エビデンスに基づいた毒性管理 粘膜炎/皮膚炎

国立がん研究センター東病院 粒子線医学開発部

全田 貞幹

## 頭頸部がんの治療

- ▶ 近年、頭頸部がんに対する化学放射線療法は広く行われるようになった
- ▶ 国内外では化学放射線療法の開発が進んでおり、治療内容はますます毒性の強いものとなってきている
- ▶ 本邦では時に毒性をうまく管理できず、結果的に治療の強度を下げて行っている施設を散見する

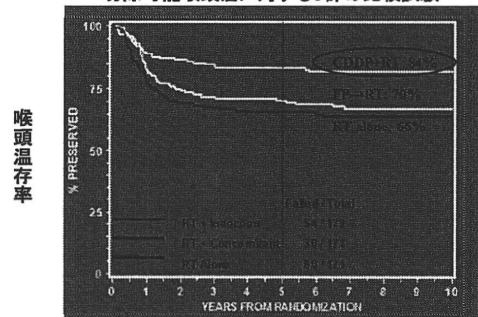
### 【手術以外の治療を要する場面】

- 手術可能だが患者が喉頭温存を希望している  
→ 切除可能頭頸部癌
- 切除ができない進行癌、もしくは手術をすることによって機能/形態が多く損なわれる可能性が高い場合  
→ 根治切除不能頭頸部癌
- 手術したが、再発のリスクが高いと考えられる場合  
→ 術後ハイリスク症例

### 【喉頭温存としての化学放射線療法】

RTOG 91-11

切除可能喉頭癌に対する3群の比較試験

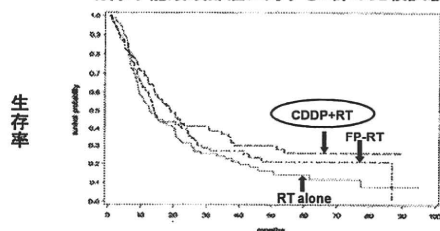


Forastiere AA et al. NEJM: 349: 2091-8 2003

### 【根治治療としての化学放射線療法】

INT0126

切除不能頭頸部癌に対する3群の比較試験



	CRrate	MST	3YSR
RT alone	27.4%	12.6M	27%
CDDP+RT	40.2% ( $p=0.07$ )	19.1M	37% ( $p=0.014$ )
FP-RT	49.4% ( $p=0.002$ )	13.8M	27%

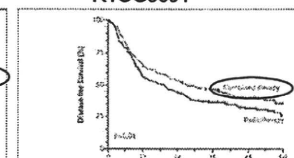
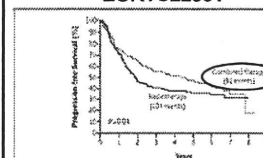
Adelstein, D. J. et al. JCO: 21:92-98 2003

### 【術後補助療法としての化学放射線療法】

術後再発高危険群に対するRTとCRTの比較試験  
(無増悪生存期間の比較)

EORTC22931

RTOG9501

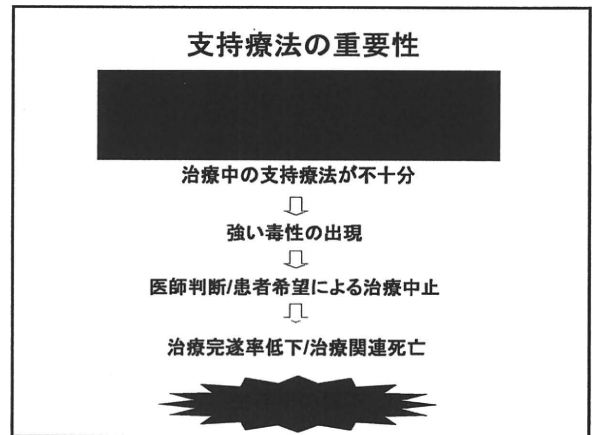
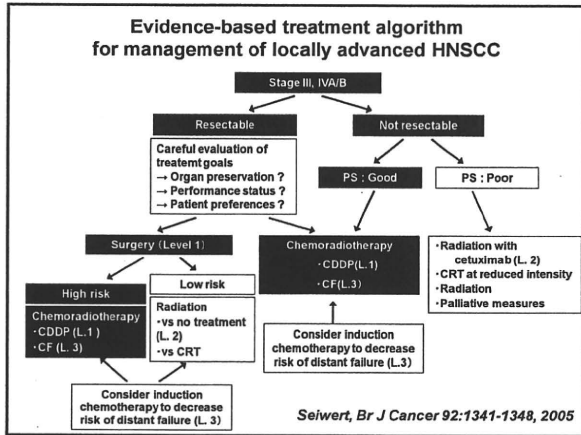


No. at Risk  
Radiotherapy  
Combined therapy

No. at Risk  
Radiotherapy  
Combined therapy

Figure 1. Kaplan-Meier Estimates of Progression-free Survival. Patients assigned to combined therapy had higher rates of progression-free survival than those assigned to radiotherapy (visualized for progression, 0.75,  $P < 0.01$ ).

Figure 2. Kaplan-Meier Estimates of Disease-free Survival. Patients assigned to receive radiotherapy and concurrent chemotherapy had a higher rate of disease-free survival than patients assigned to receive radiotherapy alone ( $P < 0.01$  by the log-rank test). Tickmarks indicate censored data.



### 生物学的な観点からの知見

### 【生物学的知見】

腫瘍加速再増殖はRT開始後4±1W頃から開始される

Tumor doubling time	
加速前	60 days
加速後	4 days

Withers HR, et al. The hazard of accelerated tumor clonogen repopulation during radiotherapy  
Acta Oncol 1988;27:131-146

Tarnawski R, et al. How fast is repopulation of tumor cells during the treatment gap?  
Int J Radat Oncol Bio Phys 2002;54:229-236

Schmidt-Ullrich RK, et al. Molecular mechanisms of radiation-induced accelerated repopulation  
Radiat Oncol Investig 1999;7:321-330

### 【臨床的知見】

● 予期せぬ治療休止が治療成績に影響を及ぼしたもの

筆頭著者	年代	デザイン	結果
Herrmann	1994	Retro: HNC RT alone n=192	RTを休止すると5年生存率が下がる (61% vs 18-25% p<0.01)
Robertson	1998	Retro: Larynx RT alone n=352	3日以上RTを休止すると局所制御に影響する (HR:1.75 1.20-2.55) 休止の時期は関係ない
Groome	2006	Retro: Larynx RT alone n=704	T1N0では4日以上以上の休止が局所制御に影響する (RR:2.43 1.00-5.91) T2N0では後半の休止がより局所制御に影響する (RR2.19 1.09-4.41)

### 【臨床的知見】

● 総治療期間(OTT)が治療成績に影響を及ぼしたもの

筆頭著者	年代	デザイン	結果
Barton	1992	Retro: Larynx RT alone n=1012	OTTはLCと相関する (p=0.02) 1日休止すると局所再発率4.8%up 完遂できなかった場合LCが1日毎に1.4%down
Fowler	1992	Review: Larynx RT alone n=3834	12論文中10論文でOTTとLCが相関(p<0.05) 1週間休止するとLCが14%down(3-25%)



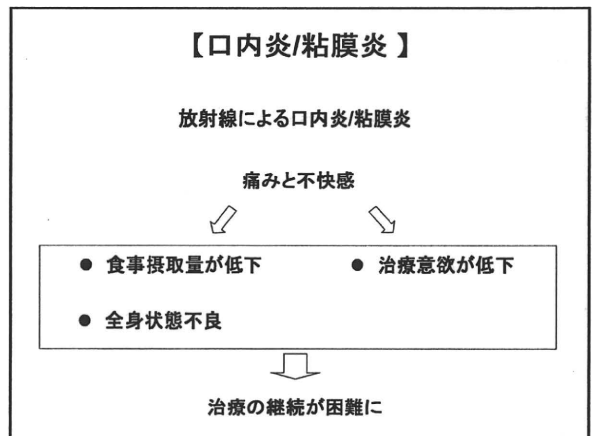
**RTOG 0129: Secondary Analyses**  
Multivariate Analysis with Therapy Variables

Parameters	Hazard Ratio (95% Confidence Interval)			
	Overall Survival	P-F Survival	L-R Relapse	Distant Metastasis
HPV (ISH- vs ISH+)	2.7 (1.90-3.92)	2.3 (1.68-3.08)	2.6 (1.72-3.84)	2.0 (1.19-3.49)
Smoking (>10 vs ≤10 PY)	1.8 (1.28-2.65)	2.0 (1.43-2.74)	2.0 (1.34-3.08)	1.6 (0.94-2.85)
T-Stage (T4 vs T2-3)	1.6 (1.23-2.08)	1.3 (1.00-1.62)	1.4 (1.07-1.95)	1.0 (0.60-1.56)
N-Stage (N2b-3 vs N0-2a)	1.6 (1.20-2.02)	1.5 (1.20-1.92)	1.3 (0.98-1.77)	2.2 (1.37-3.46)
Zubrod PS (1 vs 0)	1.6 (1.21-2.03)	1.6 (1.25-1.99)	1.6 (1.20-2.17)	1.4 (0.92-2.19)
Cisplatin Cycles (1 vs 3)	2.1 (1.35-3.32)	1.8 (1.19-2.82)	1.9 (1.07-3.34)	1.5 (0.67-3.41)
Cisplatin Cycles (2 vs 3)	1.2 (0.84-1.59)	1.3 (0.98-1.76)	1.7 (1.20-2.54)	1.0 (0.57-1.66)
RTを6wに短縮しても効果は変わらないけど8-9wに伸びるとためです				
RT Weeks (7 vs 6)	1.4 (0.88-2.15)	0.9 (0.64-1.32)	0.9 (0.55-1.35)	1.3 (0.59-2.62)
RT Weeks (8-9 vs 6-7)	2.2 (1.33-3.46)	1.4 (0.94-2.06)	1.5 (0.89-2.34)	1.7 (0.76-3.76)

**化学放射線治療の急性毒性**

- 粘膜炎/口内炎
- 皮膚炎
- 口内乾燥
- 味覚障害

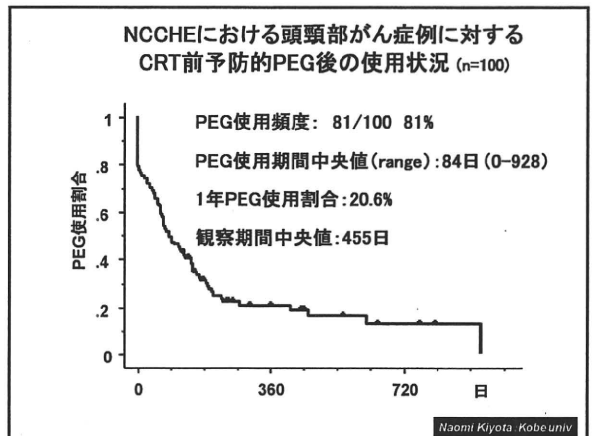
**【口内炎/粘膜炎の管理】**



**【口内炎/粘膜炎】**

- 頭頸部の患者は口腔/咽頭が悪くだけで消化吸収に問題はない
- 咽頭を通過せずに栄養を腸管吸収できたら...

Nasal tube                      PEG



### 口内炎/粘膜炎に対する管理の大原則

- ▶ platinumを使用する場合にはNSAIDは使用しない
- ▶ モルヒネを鎮痛薬のメインとして使用する

20世紀と比べると現在汎用されているモルヒネ製剤は性能が格段に向上している



「がん治療による口腔内合併症の予防法  
及び治療法の確立に関する研究班（浅井班）」

化学放射線療法を行う頭頸部がん患者を対象とする  
クリニカルパスを用いた疼痛管理法

有効性/安全性評価試験

研究代表者: 国立がんセンター中央 頭頸科 浅井 昌大

研究事務局: 国立がんセンター東 放射線治療部 全田 貞幹

### 【目的】

化学放射線治療中の粘膜炎/口内炎に対してオピオイド製剤を主軸とした疼痛管理クリニカルパスを導入することにより、毒性による治療休止を抑制できるかを評価することにある

主要評価項目 口内炎/粘膜炎(症状)による治療休止

副次的評価項目 放射線治療完遂割合  
毒性  
モルヒネ1日最大使用量/積算量

クリニカルパス 有効性/安全性評価試験

### 【対象】

多施設共同試験 臨床第II相試験

適格規準 頭頸部がん患者のうち次の規準を満たす者

1. 年齢:20-75歳
2. PS:0-1
3. 根治的放射線治療(>50Gy)  
もしくは  
術後放射線治療を予定している  
(Platinum based regimen同時併用)
4. 疼痛に対してモルヒネを使用していない

クリニカルパス 有効性/安全性評価試験

### 【対象】

2008.2-2009.5  
11施設:110例

9例除外

- ✓ 登録前治療開始:3
- ✓ 登録時モルヒネ使用:1
- ✓ 治療方針変更:4
- ✓ 患者拒否:1

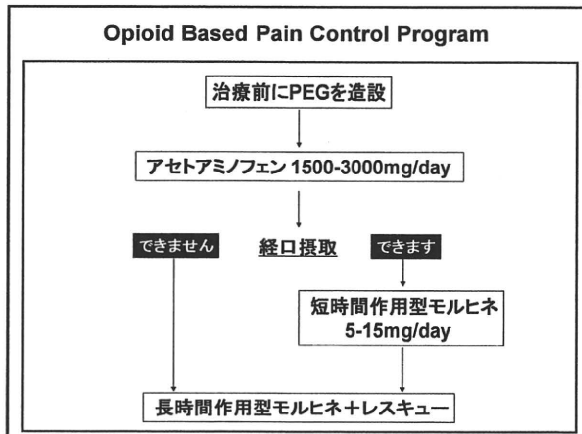
解析対象:101例

クリニカルパス 有効性/安全性評価試験

### 【患者背景】

集積患者数		101
年齢	中央値(範囲)	60 (23-75)
性別	男/女	89/12
Performance Status	0-1/2	101/0
原発巣	上咽頭	24
	中咽頭	26
	下咽頭	27
	喉頭	6
	舌・口腔底	13
	その他	5

クリニカルパス 有効性/安全性評価試験



- 【疼痛レベル】**
- のどの違和感/ 口の中のざらざらした感じ
  - 飲み込むと痛い/ 口の中がひりひりする
  - 食事はできるが痛い/ 口の中が痛い
  - 食事が痛くて難しい/ 口の中が痛くて食べにくい
- 
- ずっと痛い/ 口が痛くて話せない

- 【処方例】 ①**
- のどの違和感/ 口の中のざらざらした感じ
- アセトアミノフェン (ピリナジン®) 1200-1500mg 3x
- 
- 疼痛に変化がないもしくは増強する場合は処方②を移行

- 【処方例】 ②**
- 飲み込むと痛い/ 口の中がひりひりする
  - 食事はできるが痛い/ 口の中が痛い
- アセトアミノフェン (ピリナジン®) 1200-1500mg 3x
- 塩酸モルヒネ (オプソ®) 15mg 3x
- 
- レスキュー:モルヒネ頓用 (使用したら次のレベルの疼痛管理を考慮)

- 【処方例】 ③**
- 食事は無理 (経口摂取不可)
- アセトアミノフェン (ピリナジン®) 1200-1500mg 3x
- 硫酸モルヒネ (モルベス®) 20-40mg 2x
- プロクロルペラミジン (ノバミン®粉砕) 15mg 3x
- センナ (アローゼン®) 1.0g 2x
- 
- レスキュー:モルヒネ頓用 (1日3回使用にて④へ移行)
- 上記無効時酸化マグネシウム2.0g相当を必ず投与

- 【処方例】 ④**
- ずっと痛い/ 口が痛くて話せない (経口摂取不可)
- アセトアミノフェン (ピリナジン®) 1200-1500mg 3x
- 硫酸モルヒネ (モルベス®) 40-120mg 2x
- プロクロルペラミジン (ノバミン®粉砕) 15mg 3x
- センナ (アローゼン®) 1.0g 2x
- 
- レスキュー:モルヒネ1/6日量程度、1日3回以上使用でモルベス増量
- 上記無効時酸化マグネシウム2.0g相当を必ず投与
  - 週1回咽頭培養採取
  - アセトアミノフェンは省略可

### 疼痛管理における注意点

- 鎮痛処方通常2日以内に変更はしないこと
- オピオイド製剤を使用する場合、悪心、便秘などの副作用対策は各施設で決まったものがあるのであればそれを処方してよい(約束処方など)
- 経口摂取は可能だがPEGIによる栄養補助が必要な場合、オピオイド製剤はPEG投与を基本とする
- オピオイド製剤の過剰投与で副作用が出現したと判断した場合は処方ステップを後退させてよい
- 治療開始から治療終了後1週間までは疼痛が自製内であっても処方ステップは後退させない
- 処方④において十分な副作用対策にもかかわらず、治療継続が困難となるような副作用が出現した場合、相応の処置を施行する

### 【血液毒性】

	Grade (CTCAE ver.3.0)				
	1	2	3	4	% 3 and 4
白血球	18	45	20	0	19.6
好中球	21	41	11	1	11.8
貧血	35	33	13	1	13.7
血小板	29	14	5	0	4.9

クリニカルパス 有効性/安全性評価試験

### 【非血液毒性】

	Grade (CTCAE ver.3.0)				
	1	2	3	4	% 3 and 4
悪心	32	33	10	0	9.8
粘膜炎/口内炎(診察)	13	33	54	0	52.9
粘膜炎/口内炎(症状)	8	32	61	0	59.8
神経障害(感覚)	1	2	0	0	0
(運動)	0	0	0	0	0
口内乾燥	46	39	3	0	2.9
放射線性皮膚炎	25	52	24	0	23.5
発熱性好中球減少	-	-	1	0	1.0
体重減少	19	22	0	0	0

クリニカルパス 有効性/安全性評価試験

### 【評価項目】

放射線治療休止 13/101 (12.7%, 95%CI:7.0-21.0%)

- 施設事情 2
- 消化管出血 1
- 毒性によらない患者事由 3
- 毒性による患者拒否 2
- 胃瘻造設 2
- 気管切開 1
- 照射体位困難 2

休止期間中央値(範囲)日 1(1-4)

放射線治療中止割合 (50Gy以下での中止) 0/101 (0%)

クリニカルパス 有効性/安全性評価試験

### 【評価項目】

モルヒネ使用割合 84/101 (83%)

RT後1ヶ月時点でのモルヒネ使用割合 33/101 (33%)

1日最大使用量中央値(範囲) 35mg (0-150)

モルヒネ使用に伴う副作用 (増減後7日以内に出現)

悪心/嘔吐	22 (26%)
眠気	10 (12%)
排尿障害	0 (0%)
便秘	27 (32%)
呼吸抑制	0 (0%)

クリニカルパス 有効性/安全性評価試験

### 【評価項目】

胃瘻造設割合 98/101 (97%)

胃瘻造設方法

Introducer/Direct	91
Pull	4
Push	3
Others	0

胃瘻関連感染割合 4/98 (4.1%)

胃瘻教育達成割合

自立	84 (85.7%)
補助必要	5
不能	3
抜去済み	9

クリニカルパス 有効性/安全性評価試験