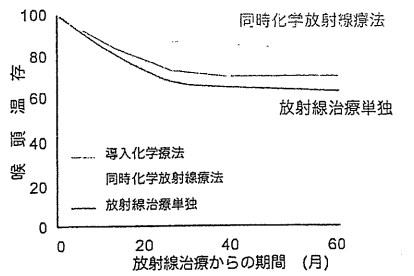
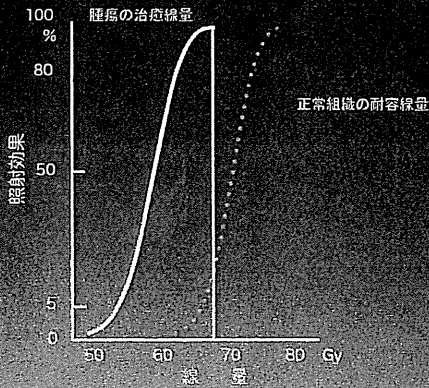


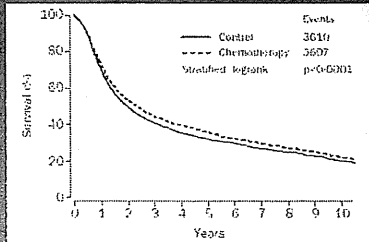
## 線量効果曲線



- 放射線治療単独に比較して、化学放射線療法で4% (2および5年)の生存率向上が得られる
- 化学療法の併用のタイミングで生存率向上の寄与に違いがある。
- 同時併用が最も効果が高く、5年で8%の生存率上昇

Forastiera AA, et al. N Engl J Med. 2003;349:2091-2098.

### メタアナリシス



Pignon et al. Radiother Oncol. 2009

## 化学療法併用の寄与 - 頭頸部癌 -

Kasibhatla et al. IJROBP 2007; 68: 1491-95

トライアル	放射線治療単独のBED	化学療法併用による局所制御率向上 (%)	化学放射線療法のBED	化学療法のBED	化学療法のBEDの相当する線量 (Gy)
GORTEC 94-01	62.3	23	75.6	13.3	14
Cleveland	62.3	32	80.8	18.5	20
RTOG 91-11	62.3	22	75.0	12.7	14
EORTC 22931	57.5	13	64.4	6.9	8
ORO 93-01	62.3	19	73.3	11.0	12
RTOG 95-01	57.5	10	62.8	5.3	6
ImClone	62.3	13	69.8	7.5	8
平均±SD	60.2±2.2	19.1±6.7	71.4±6.0	10.8±4.0	12.0±4.0

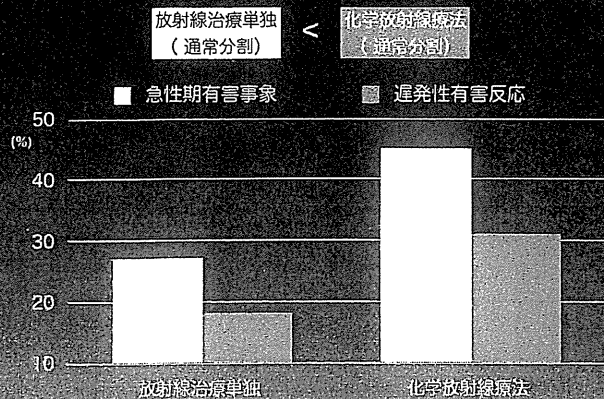
化学療法のBEDの相当する線量 (Gy)は2.0Gy/分換算

化学療法併用で得られる局所制御率向上を放射線治療単独で得ようとする12Gy程度の線量の上乗せが必要

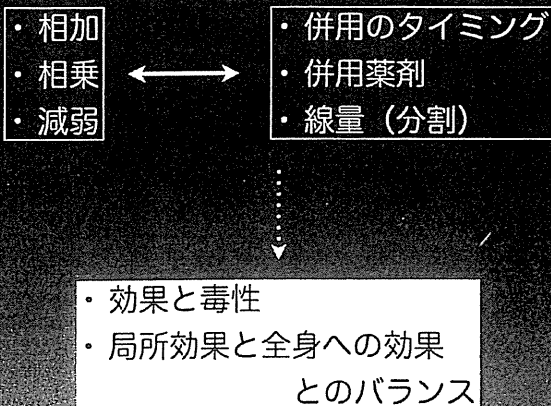
# 有害事象

- 頭頸部癌 -

Kasibhatla et al. IJROBP 2007; 68: 1491-95



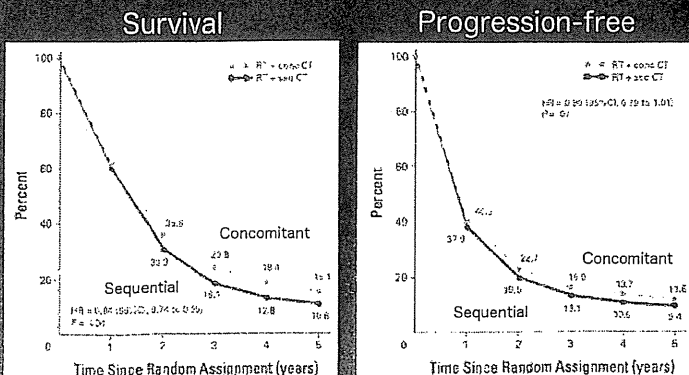
# 放射線と化学療法の相互作用



# 化学放射線治療：非小細胞肺癌

- 併用のタイミングと効果 -

Auperi et al. J Clin Oncol 2010

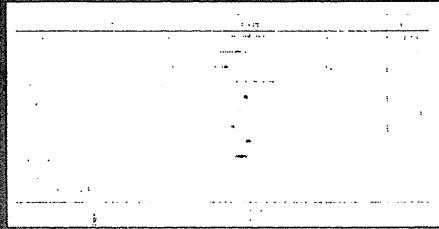


Concomitant radiochemotherapy significantly increased acute grade 3 to 4 esophageal toxicity as compared with sequential radiochemotherapy, from 4% to 18%

# 化学放射線療法：局所進行食道癌 - Cochrane review -

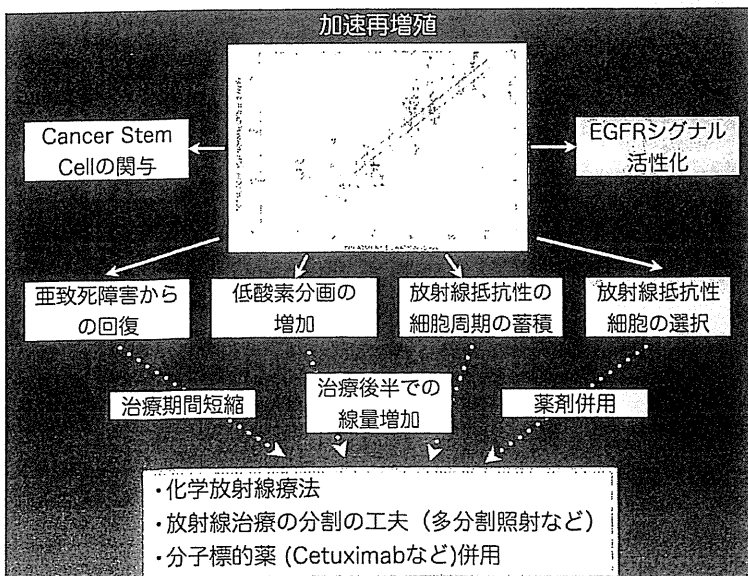
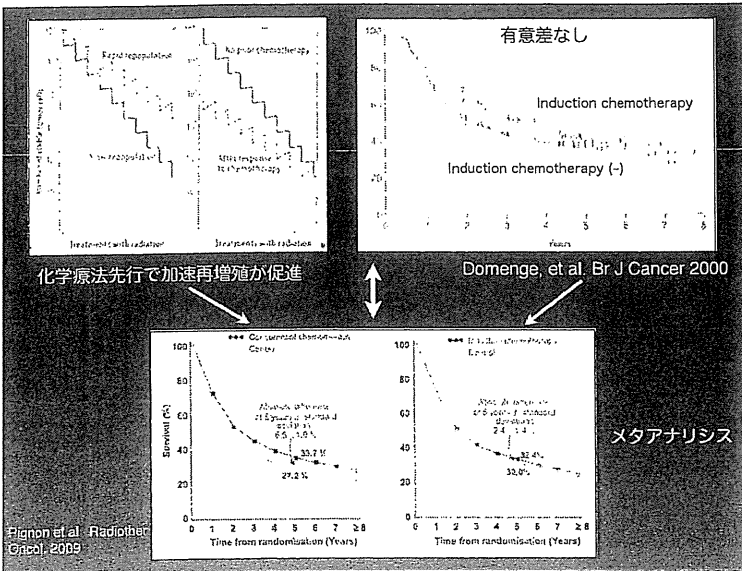
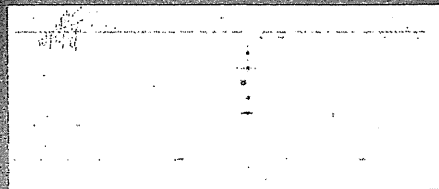
Wong et al. Cochrane Database systematic review

Concomitant



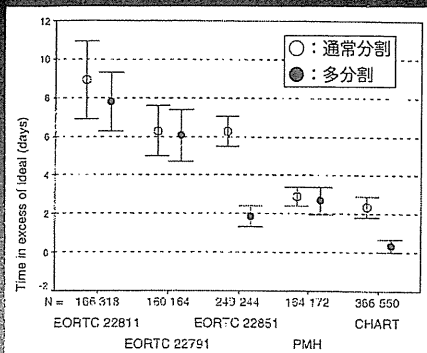
同時併用で治療後1年および2年の死亡率が7%の低下

Sequential



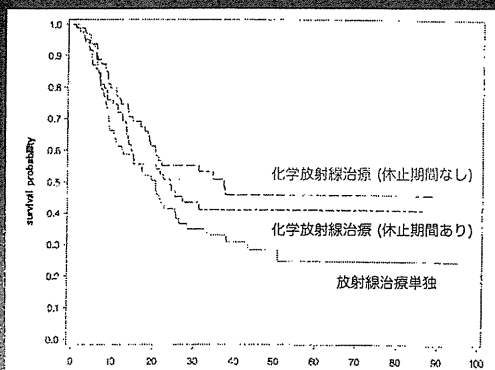
## 臨床試験における放射線治療の治療期間延長 - 頭頸部癌 -

2566例の解析 Khalil A, et al. IJROBP 2003  
 ・放射線治療期間の延長は平均で3.9日  
 ・25%の症例で6日以上延長が認められた



## 放射線治療の休止期間と治療成績 - 臨床試験の結果 -

Adelstein et al J Clin Oncol 2003  
 原病生存率



## 化学放射線療法の治療可能比向上

放射線治療単独に比較して

- 治療成績の維持・向上
  - ▶ 治療期間を許容範囲以上に延長しない
  - ▶ 予定線量 (薬剤量) を投与可能
  - ▶ 相加以上の相互作用が期待できる
- 有害事象の頻度や程度の維持・低減
  - ▶ 許容限度を超えた急性反応を惹起しない
  - ▶ 重篤な晩期有害事象を増強しない

## 加速過分割照射法と化学療法併用

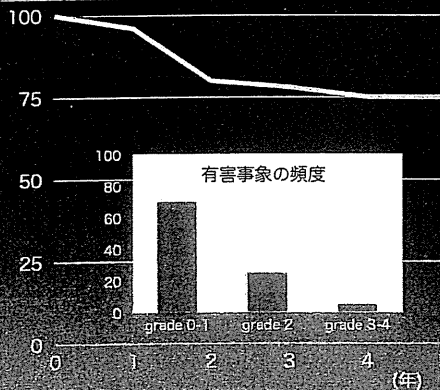
- 頭頸部癌 -

- Bourhis J, Sire C, Lapeyre M, et al. Accelerated versus conventional radiotherapy with concomitant chemotherapy in locally advanced head and neck carcinomas: results of a phase III randomized trial. ASTRO Annual Meeting, Abstract - 67, 2008.
- Ang K, Pajak T, Wheeler R, et al. A phase III trial to test accelerated versus standard fractionation in combination with concurrent cisplatin for head and neck carcinomas (RTOG 0129): report of efficacy and toxicity. ASTRO Annual Meeting, Abstract - LB 2,

両試験とも通常分割がCDDP 3 cycle、加速分割はCDDP 2 cycleの比較

両試験とも加速分割+化学療法併用の優位性を証明できていない

## 臨床試験の結果とその解釈



同じ治療をしても症例により有害事象の程度に差がある

その理由は?

臨床的仮説

統計学的裏付け

結果に対する  
Why

生物学的な根拠

基礎研究

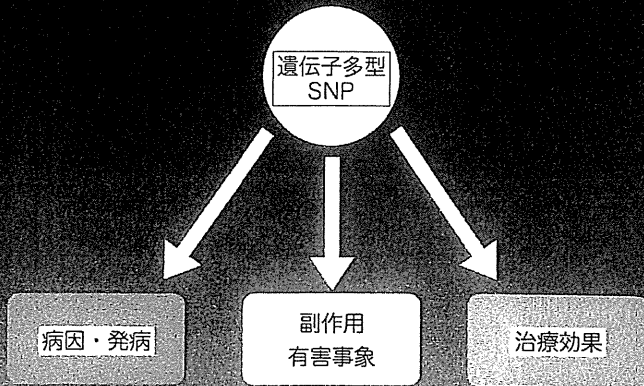
プロトタイプ  
開発

前臨床試験

臨床試験

トランスレーショナルリサーチ

## SNPs解析



### 急性反応(粘膜炎) および晩期反応(音声機能の変化) を エンドポイントとしたSNPs解析

目的：声門がんに対する放射線治療による急性粘膜炎および音声機能の変化をエンドポイントとして、その発生に関与する遺伝子多型のうちSNPsを解析する検証的・探索的研究

- 検体：血液（同意取得後に採血を行い採取する）
- 対象：T1およびT2声門がん
- 治療：標準分割照射群と加速照射群
- エンドポイント：急性粘膜炎および放射線治療後の音声機能の変化
  - 放射線治療後の急性粘膜炎をNCI-CTC (ver.3.0)にてgradingする  
解析結果と放射線治療後の有害事象（SNPsとGrade 0-1 vs. Grade 2以上およびGrade 0-2/Grade 3以上の2カテゴリー、SNPsとGrade 0、1、2、3、4それぞれのグレードとの相関など）との関連解析を行う
  - 放射線治療後の音声機能の変化をNCI-CTC (ver.3.0)にてgradingする  
解析結果と放射線治療後の有害事象（SNPsとGrade 0-1 vs. Grade 2以上およびGrade 0-2/Grade 3以上の2カテゴリー、SNPsとGrade 0、1、2、3、4それぞれのグレードとの相関など）との関連解析を行う

## 報告されたSNPs

### 検証的

これまで報告のあったSNPsに関しては検証的なvalidationを行う

### 探索的

本研究で新たに放射線治療の有害事象との関連が示唆されたSNPsについては探索的な位置づけ

全乳房短期照射臨床試験など

放射線治療の有害事象に関連するSNPs（一般化）

## まとめ

---

頭頸部癌に対する多分割照射法ならびに  
化学放射線療法は標準治療として確立し  
ているが、確実な効果を得るためには両  
者の至適な併用と治療効果を損なわない  
毒性の軽減・支持療法が必要である

標準治療を安全に遂行するための支持療法

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

---

---

---

---

---

---

---

---

Supportive care

Palliative care

目的	根治治療を予定通り行うこと	現症を和らげること
介入	根治治療を完遂するために十分な介入	日常生活に不具合のある事象を取り除くに最低限の介入
成果	生存率の向上	QOLの向上

Supportive careはdefinitive CRTの一環です  
手術における麻酔です

---

---

---

---

---

---

---

---

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】

放射線による口内炎/粘膜炎

痛みと不快感

- 食事摂取量が低下
- 治療意欲が低下
- 全身状態不良

治療の継続が困難に

---

---

---

---

---

---

---

### 【口内炎/粘膜炎】

- 頭頸部の患者は口腔/咽頭が悪い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

---

---

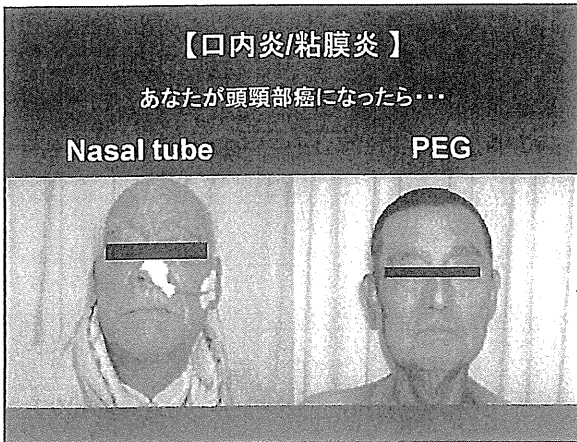
---

---

---

---

---



---

---

---

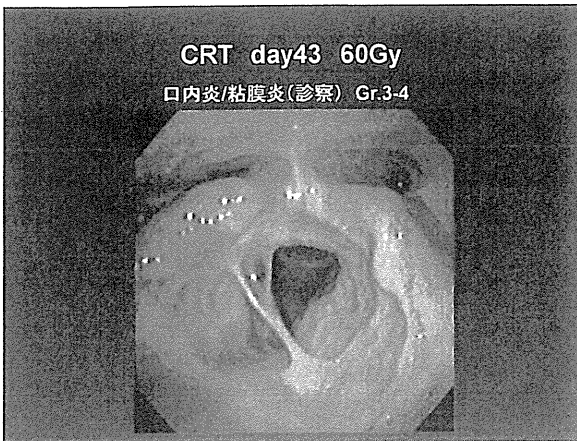
---

---

---

---

---



---

---

---

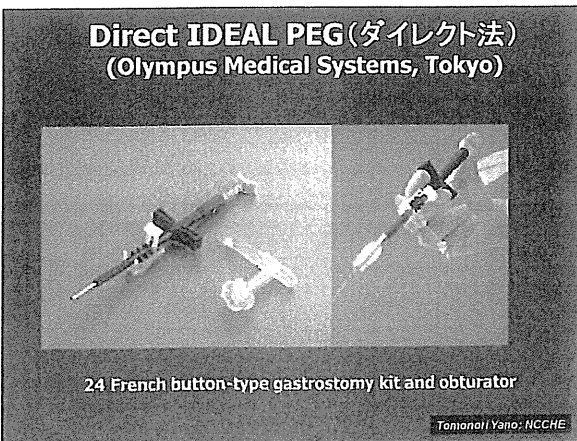
---

---

---

---

---



---

---

---

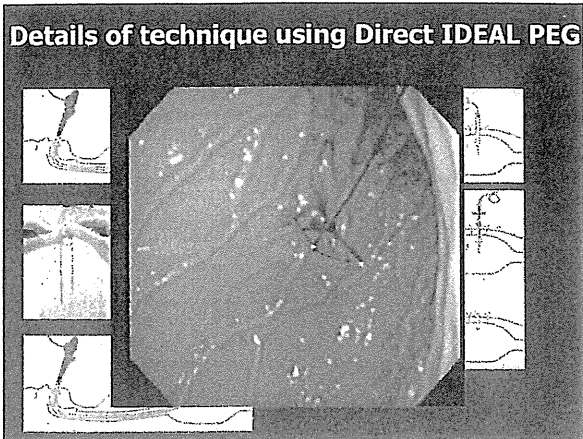
---

---

---

---

---




---

---

---

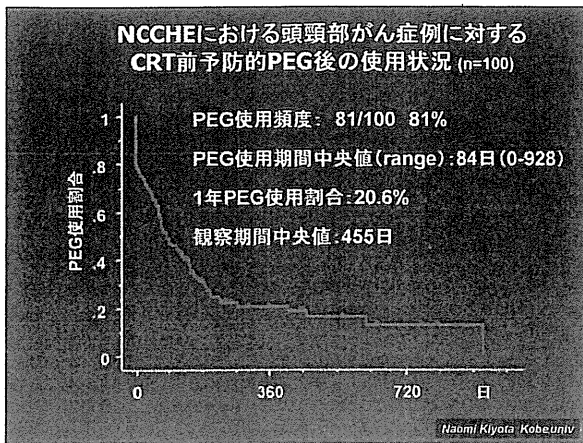
---

---

---

---

---




---

---

---

---

---

---

---

---

**Opioid Based Pain Control Program P-II (n=101)**

胃瘻 造設割合	98/101(97%)
胃瘻 関連感染割合	4/ 98 (4.1%)
胃瘻教育達成割合	84 (85.7%)
自立	5
補助必要	3
不能	9
1年後胃瘻 依存割合	7/ 83 (8.4%)

Zenda S et al. Radiother Oncol. 2011 in press

---

---

---

---

---

---

---

---

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

私が医師になってから発売された薬剤

オプソ/オキノーム/オキシコンチン  
デュロテップ/ハッチ・・・

---

---

---

---

---

---

---

---

【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

---

---

---

---

---

---

---

---

【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 (ヒリナジン®) 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 (ヒリナジ<sup>®</sup>) 1200-1500mg 3x

塩酸モルヒネ (オプ<sup>®</sup>) 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

アセトアミノフェン (ヒリナジ<sup>®</sup>) 1200-1500mg 3x

硫酸モルヒネ (モルベス<sup>®</sup>) 20-120mg 2-3x

プロクロルペラミジン (ノバミン<sup>®</sup>粉砕) 15mg 3x

センナ (アローゼン<sup>®</sup>) 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PEG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制御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

---

---

---

---

---

---

---

---

**Opioid Based Pain Control Program P-II (n=101)**

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
● 胃痙 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)

Zenda S et al. Radiother Oncol. 2011 in press

---

---

---

---

---

---

---

---

---

---

**Opioid Based Pain Control Program P-II (n=101)**

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%)

Zenda S et al. Radiother Oncol. 2011 in press

---

---

---

---

---

---

---

---

---

---

**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

---

---

---

---

---

---

---

---

---

---

【皮膚炎の管理】

---

---

---

---

---

---

---

---

【背景】

- 頭頸部放射線治療において皮膚炎は口内炎/粘膜炎と同様に必発する急性有害事象のひとつである
- しかし、その管理方法にGold Standardは存在しない
- 海外の論文においてさまざまな治療法の臨床試験が行われているものの、有用性を明確に示せたものは少ない

---

---

---

---

---

---

---

---

Gold Standardがない...

- 傷は乾燥させたほうが良いのですか？  
それとも保湿したほうが良いのですか？
- 軟膏はRT前に全部に落とす必要があるのですか？
- ステロイドは創傷治癒促進に有効ですか？
- 創部への消毒は必要ですか？

---

---

---

---

---

---

---

---

Gold Standardがない...

乾燥か保湿か

---

---

---

---

---

---

---

---

皮膚の構造

角質は死んだ表皮です。  
通常は死んだ角質が生きている表皮や真皮を守っている

---

---

---

---

---

---

---

---

傷は守ってくれる角質がないので  
乾燥すると死んでしまう

表皮  
真皮  
皮下脂肪  
白血球

滲出液には傷を治すための物質（サイトカイン）が含まれます

---

---

---

---

---

---

---

---



**傷は治ったら乾燥する  
 のであって…  
 乾燥させると治りません**

---

---

---

---

---

---

---

---

**Gold Standardがない…  
 軟膏はRT前に全部に落とす。。。  
 必要は有りませんよ  
 ステロイド軟膏塗布は皮膚炎の軽減に  
 寄与するというエビデンスはないです**

---

---

---

---

---

---

---

---

**通常軟膏でBolus効果は起こらない  
 ステロイド軟膏のステロイド以外が99%**

*Burch SE et al. Measurement of 6-MV X-ray surface dose when topical agents are applied prior to external beam irradiation. Int J Radiat Oncol Biol Phys. 1997;38:447-51.*

Burchらがionizing chamberと15種類の塗布薬を用いて実際のbolus効果を検証したところ、bolus効果は通常の5倍以上の厚さで塗布しないと発生せず、さらに成分内に金属イオンが含まれているかどうかは皮膚炎に相関しないという結果であった。著者はこの論文でクリーム塗布による皮膚炎の増悪があるとすれば、それは含有された化学物質の刺激によるものかもと述べている

---

---

---

---

---

---

---

---

Gold Standardがない...

創部に対する消毒

---

---

---

---

---

---

---

---

消毒薬の効果

1. 消毒薬は「細胞の破壊」により細菌を破壊する  
正常組織も簡単に破壊されるので創傷治癒が遅れます
2. 消毒薬の効果時間は？  
皮膚、粘膜では3時間で細菌数が元に戻ります

---

---

---

---

---

---

---

---

傷は消毒しないと化膿する？

傷に細菌がいる⇒化膿



傷に細菌がいても 悪さをしなければ  
別に問題ありません。

---

---

---

---

---

---

---

---

じゃあ、どんなときに化膿するの？

感染が成立するのは

組織1gに10万個の細菌がいる場合

または

組織にゴミ(異物)が混じっていて

組織1gに200個の細菌がいる場合

**異物のほうが 大問題！**

---

---

---

---

---

---

---

---

ゴミ(異物)にはどんなものが？

1. ガーゼや糸(特に絹糸)
2. 死んだ組織や血液(血腫)
3. 外から入った異物  
(木片、砂、木の葉、さび)

**だから傷は良く洗わなければならない**

---

---

---

---

---

---

---

---

Gold Standardがない...

- 傷は乾燥させたほうが良いのですか？ 保湿  
それとも保湿したほうが良いのですか？
- 軟膏はRT前に全部に落とす必要があるのですか？ 不要
- ステロイドは創傷治癒促進に有効ですか？ 不明
- 創部への消毒は必要ですか？ 洗淨は必要  
消毒は不要

---

---

---

---

---

---

---

---

本日のまとめ

- 目標とすべき予定治療完遂割合はどれぐらいですか？  
一般患者 休止なし 80% 完遂90% Cancer Athlete 95%以上
- 胃癌 というのはどういう点で優れているのですか  
社会性 確実な転移経路 栄養経路
- なぜ放射線治療に伴う疼痛にモルヒネが必要なのですか  
根治治療の妨げにならない最大限の支持療法だから
- 放射線性皮膚炎に対するアプローチは具体的に  
どうすればよいですか？  
保湿を基本とした看護 / 表技については J-Scarph参照

---

---

---

---

---

---

---

---

ご静聴ありがとうございました

支持療法に関するご質問は  
szenda@east.ncc.go.jp

---

---

---

---

---

---

---

---