

Stage III IVA IVB症例
5年全生存率比較

Stage	手術	CRT	p=
III	74% (n=47)	72% (n=55)	0.800
IVA	51% (n=151)	47% (n=141)	0.196
IVB	29% (n=7)	42% (n=29)	0.404

手術群とCRT群との間に有意差はない

30

分子標的薬剤を導入を踏まえた 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

分子標的薬剤を導入を踏まえた支持療法

- ◆ 本邦では頭頸部領域で初の分子標的薬剤Cetuximab (商品名:アビタックス)が保険収載される
- ◆ 分子標的薬剤の管理には内科的知識が必須であり導入にあたりその特殊性を理解する必要がある

対象	医師、看護師
重要度	☆☆☆☆☆
難度	☆☆☆☆☆

BY THE NEW ENGLAND JOURNAL OF MEDICINE

ORIGINAL ARTICLE

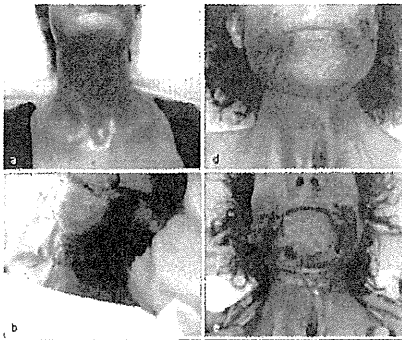
Radiotherapy plus Cetuximab for Squamous-Cell Carcinoma of the Head and Neck

James A. Bonner, M.D., Ph.D., Hani J. Jang, G. et al., M.D.

CONCLUSIONS:

Treatment of locoregionally advanced head and neck cancer with concomitant high-dose radiotherapy plus cetuximab improves locoregional control and reduces mortality without increasing the common toxic effects associated with radiotherapy to the head and neck.

Cetuximab+RTによる皮膚炎



The Oncologist

Symptom Management and Supportive Care

Epidermal Growth Factor Receptor Inhibitor-Associated Cutaneous Toxicities: An Evolving Paradigm in Clinical Management

THOMAS J. LYNCH, JR.,^a T. S. KOH,^b BETH EBY,^c JOEY GAREY,^b DENNIS P. WISE,^d MARIO E. LACORTURE^d

Cetuximabの皮膚症状に対してどのように対応するのか

皮疹の程度と対処法(照射野外)

Mild	Moderate	Severe
限局している 自覚症状が殆ど無い 生活に支障がない 感染を併発していない	全身に拡がっている 自覚症状が少しある (かゆみ、痛み) 生活に殆ど支障がない 感染を併発していない	全身に拡がっている 自覚症状がある 日常生活に支障がある 感染の可能性が高い
無治療経過観察 or ステロイド軟膏塗布 クリンダマイシン軟膏塗布	局所外用薬 + テトラサイクリン系 内服薬100mgx2	局所外用薬 + テトラサイクリン系 内服薬100mgx2 + ステロイド内服治療

Lynch et al. Oncologist 2007;12:610-21

Consensus guidelines for the management of radiation dermatitis and coexisting acne-like rash in patients receiving radiotherapy plus EGFR inhibitors for the treatment of squamous cell carcinoma of the head and neck

J. Bonni¹*, J. Bonnan¹, J. B. Vermorken¹, R. J. Benscrafen¹, R. Dummer¹, J. Galati¹, G. Konrek¹, A. Hartley¹, P. Masia¹, C. Robert^{1,2}, S. Siggart^{1,3} & K. K. Ang^{1,2}

Cetuximab+RTの皮膚炎に対してどのように対応するのか

Table 4 Management of radiation dermatitis and coexisting acne-like rash in patients receiving radiotherapy plus EGFR inhibitors for the treatment of squamous cell carcinoma of the head and neck

Grade of radiation dermatitis	Management	Medication	Side-effects/contraindications	Notes
Grade 1	General management	None	None	None
Grade 2	General management + Topical corticosteroids	Topical corticosteroids	Systemic corticosteroids should be avoided	None
Grade 3	General management + Topical corticosteroids + Topical antibiotics	Topical corticosteroids + Topical antibiotics	Systemic corticosteroids should be avoided	None
Grade 4	General management + Topical corticosteroids + Topical antibiotics + Systemic corticosteroids	Topical corticosteroids + Topical antibiotics + Systemic corticosteroids	Systemic corticosteroids should be avoided	None

Cetuximab+RTにおける放射線性皮膚炎の対処

	Gr.1	Gr.2	Gr.3	Gr.4
基本手技	衛生的、清潔を維持する 局所への軟膏、クリーム処置は、治療前は拭き取る General management参照			
毒性に応じた処置	保湿剤の使用	いろいろなことが許容されている ● 抗炎症作用のあるエマルジョン ● ヒアルロンクリーム ● 親水性のドレッシング剤 ● 亜鉛、銀 製剤など 感染兆候あり ● 臨床家による感染対策 ● ステロイド使用禁止		
主な管理者	看護師	看護師/放射線治療医/化学療法医/皮膚科医 週に一度は観察		

A Dermatitis Control Program (DeCoP) for head and neck cancer patients receiving radiotherapy: a prospective phase II study

Sadamoto Zenda · Shinshu Isii · Mitsuhiro Kawashima ·
 Satoko Arashira · Yuko Tsubura · Ryutshi Hayashi ·
 Seiji Kishimoto · Tomiko Ichihashi

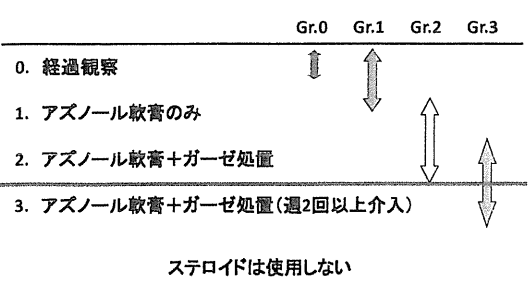
放射線性皮膚炎に対する対応(日本)

**Dermatitis Control Program
 皮膚炎管理プログラム**

	Dermatitis grade (CTCAE ver. 3.0)			
	0	1	2	3
Step 1: Gentle wash	○	○	○	○
Step 2: Moistened wound environment		Δ	○	○
Step 3: Infection prevention		Δ	Δ	○

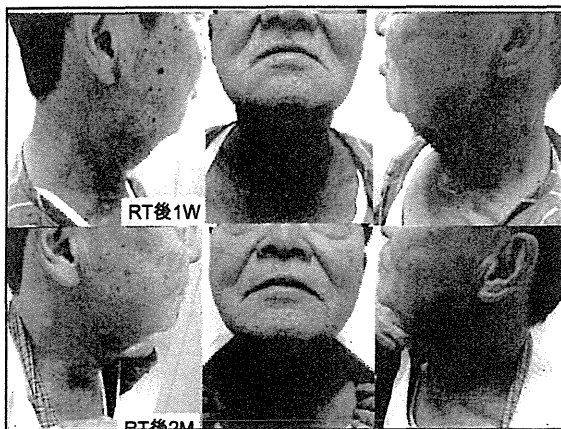
○: Treatment done unconditionally; Δ: treatment done if feasible

**Dermatitis Control Program
 皮膚炎管理プログラム**



	Cetuximabによる皮膚炎	放射線治療による皮膚炎
出現部位	顔面、前胸部	頸部、鎖骨上 (照射野内の前胸部)
原因	内因性	外因性
対処法	抗生剤/ステロイド 局所外用薬	保湿、保清

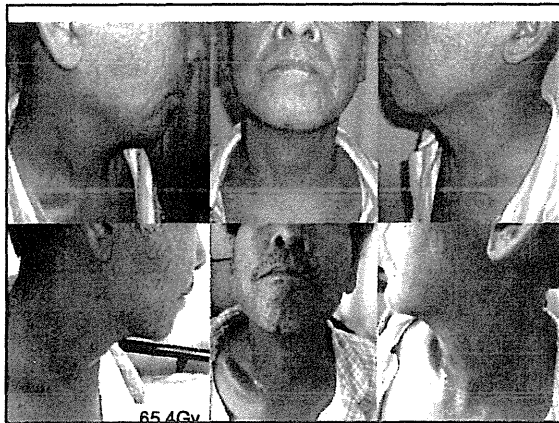
1. Skin-rush < Radiation dermatitis
2. Skin-rush > Radiation dermatitis
3. Skin-rush ⇒ Radiation dermatitis



1. Skin-rush < Radiation dermatitis

2. Skin-rush > Radiation dermatitis

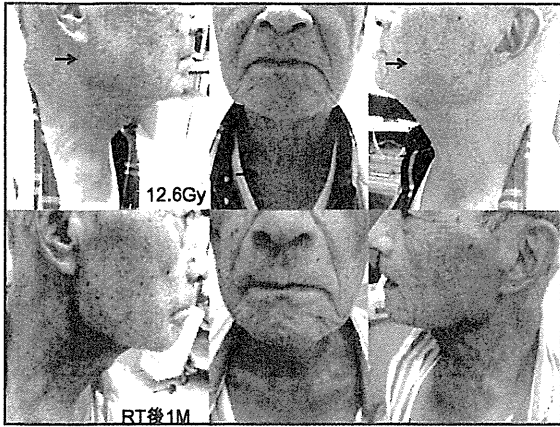
3. Skin-rush \Rightarrow Radiation dermatitis

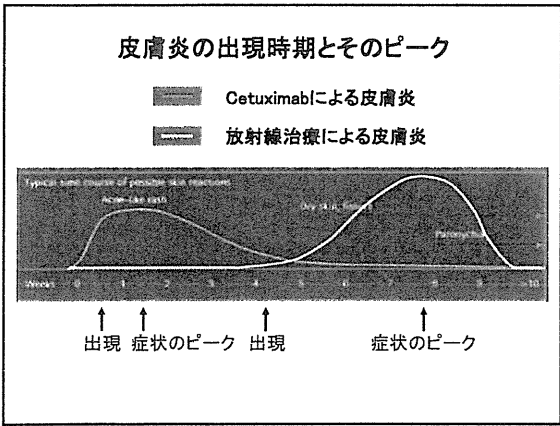


1. Skin-rush < Radiation dermatitis

2. Skin-rush > Radiation dermatitis

3. Skin-rush \Rightarrow Radiation dermatitis





Cetximab+RTによる皮膚炎

大腸癌と化学放射線療法で得たノウハウをうまく融合することが成功の秘訣

Skin-rush

軽度	中等	重度
風合している 赤みを帯びた 丘疹が出現し、 全身に広がっている	全身に広がっている 痒み、腫れ 全身に赤みを帯びた 腫れが出現している	全身に広がっている 腫れ、痒み 全身に赤みを帯びた 腫れが出現している
保湿剤塗布 ステロイド外用薬 カルシウム拮抗薬投与	保湿剤塗布 ステロイド外用薬 カルシウム拮抗薬投与	保湿剤塗布 ステロイド外用薬 カルシウム拮抗薬投与

Radiation Dermatitis

0. 健常状態
 1. アズノール塗布のみ
 2. アズノール塗布+ガーゼ貼付
 3. アズノール塗布+ガーゼ貼付(20-30分以上入れ)

丁寧な観察

CRT/BRT中の皮膚炎処置

- ◆ Cetuximabを併用した場合、皮膚炎処置の役割が大きくなる
- ◆ 処置の数は増えるが一つ一つは難しくない

分子標的薬等の出現により、ますます多職種連携医療は必須となってきた

他科連携はもちろんのこと、多職種による連携も病院レベルで取り入れていく必要がある

厚生労働科学研究(がん臨床研究)推進事業 シンポジウム
 進行頭頸部がんに対する集学的治療としての薬物治療と放射線療法
 —実臨床での実践に向けて—



進行癌治療における栄養管理

宮城県立がんセンター頭頸科 松浦一登
 東北大学耳鼻咽喉・頭頸部外科 加藤健吾

2012.11.16



腫瘍による栄養状態への影響

癌患者の40~80%に栄養不良状態があり、その多くは上部消化管並びに頭頸部癌患者である。

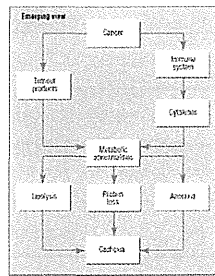
Less J. Eur J Cancer Care 8: 133-139, 1998.

悪液質はがん患者の20%~40%において直接の死因になると推定される。

Bruera E. BMJ 315: 1219-1222, 1997.

局所進行(T4)、CRP上昇、IL-6上昇、Hb減少、QOLの低下が頭頸部癌における癌性悪液質と関連する。

Richey LM. Clin Cancer Res. 13: 6501-6507, 2007.



Bruera E. BMJ 315: 1219-1222, 1997.

腫瘍切除による癌悪液質からの回復

Cancer Res Clin Oncol, November 1993

Parabolic Transfer of Cancer Anorexia/Cachexia in Male Rats

Jeffrey A. Horton, Jeffrey F. Moley, Michael W. Driscoll, Richard E. Cawson, and Estera D. Morrison

From the Department of Radiation Oncology, Cancer Biology, Surgery Branch, National Cancer Institute (J.A.H., J.F.M., M.W.D., R.E.C., E.D.M.), Department of Public Health, Cancer Control, NCI, Bethesda, MD, and the Department of Cancer Pharmacology and Toxicology, School of Cancer Therapy, and Department of Radiation Oncology, University of Colorado Health Sciences Center, Denver, Colorado (J.F.M.)

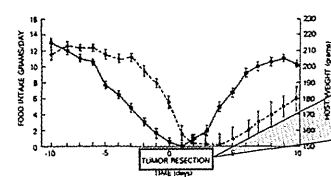


Chart 1. Food intake (●) and host weight (□) (host weight prior to tumor resection is calculated as total body weight less estimated tumor weight and following tumor resection is total body weight) plotted against time with tumor resection at day 0. Bars, SE in g for food intake and host weight.

悪性腫瘍移植後に引き起こされた体重変化や食欲低下は腫瘍切除で回復する。

まずは治療開始時の栄養状態に注意しよう

進行頭頸部癌患者によく生じていること

食欲の喪失

粘膜炎や口腔乾燥、味覚喪失、嚥下困難、嘔気・嘔吐など
摂食時痛(口内痛、嚥下時痛)

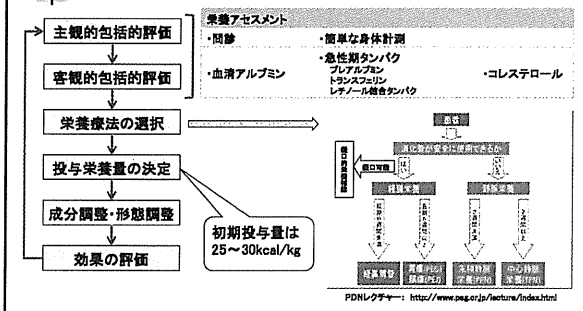
酒の摂取を優先



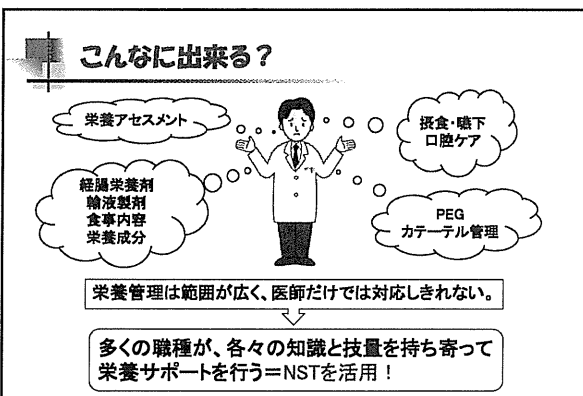
栄養摂取量の減少・偏り

こうしたことより治療開始時の栄養スクリーニングは極めて重要である。

癌患者の栄養アセスメント



こんなに出来る?



CRT時の栄養管理はどうなっている？

日常回診時でのチーム内の会話

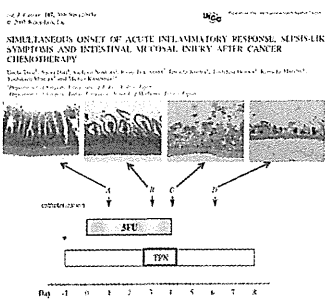
- A.「この患者さんはCRTを行っていますが、経口摂取が減ったためCV管理中です。」
- B.「大体、CRTを行うと、10Kg位は痩せるんだよね。」
- A.「そうですか。やっぱりメニューもきついですしね。」
- C.「しょうがないですね。まあ、もともとちょっと太めだからいいか。」

CRT時の栄養療法の選択

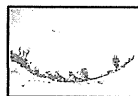
A.「この患者さんはENを行っていますが、経口摂取が減ったためCV管理中です。」



化学療法時の腸管粘膜の変化



TPN



TPN1週間後のラットの空腸。
絨毛は萎縮し、絨毛間隙の粘液はない。

経腸栄養 (EN)



経口摂取しているラットの空腸。
絨毛間隙は粘液で満たされている。

経腸栄養時にみられる腸粘膜の形態学的変化
JJPEN.vol17.No6.1995

ESPEN(ヨーロッパ臨床栄養代謝学会)ガイドラインでは

頭頸部のがん化学療法、放射線療法、化学放射線療法において経腸栄養(EN)と静脈栄養(PN)は適応か？

→ENは適応である。

- ①摂取量を増加させるために、積極的に栄養評価を行い補助栄養食品での介入を行う。
- ②治療による体重減少を予防し、放射線治療の中断を予防できる。
- ③咽頭や食道への放射線治療、化学放射線治療時の重篤な口内炎併発が予測される場合には、経管栄養を行う。
- ④経管栄養は経鼻ルートか経皮ルートで行われ、PEGが推奨される。
- ⑤他部位への放射線治療時にはENは適応でない。

→PNを常に用いることは有効でなく、推奨されない。

<http://www.espen.org/espenguidelines.html>

CRT時の投与栄養量の決定

- B、「大体、CRTを行うと1kg位は痩せるんだよね。」
A、「そうですか。やっぱりニューもきついですしね。」
C、「しょうがないですもんね。まあ、もともとちょっと太めだからいいか。」

CRTでの体重減少

治療中、高頻度に高度の咽頭粘膜炎を生じる。

* Grade2:50%、Grade3:45%

Zenda S. Jpn J Clin Oncol 37, 745-8, 2007.



約半数で10%以上の体重減少を生じる。

Newman LA et al. Arch Otolaryngol Head Neck Surg 124, 589-592, 1998.

CRT中の20%以上の体重減少は治療休止、感染発症、生存率低下に影響する。

Cepurno G et al. Head and Neck 30, 503-508, 2008.

基本的には全例が栄養障害の高リスク群と考える！！

体重減少の意味すること

N=40

評価項目	体重減少 >20% (17)	体重減少 <20% (23)	P値
感染発症率	47%	4%	0.02
再入院率	53%	13%	0.003
治療休止率 (5日以上)	53%	4%	0.01
死亡率 (治療終了後30日以内)	35%	4%	0.029

Capuano G et al: Head and Neck 30, 503-508, 2008

体重減少の意味すること

Overall survival Model (E1393 and E1395) Cox Proportional Hazards Model

	MST (M)	HR of death (95% CI)	P-value
体重減少 >5% vs. <5%	5.4 vs. 9.1	1.48 (1.19-1.85)	0.0004
ECOG PS 1 vs. 0	6.2 vs. 10.9	1.45 (1.15-1.83)	0.0016
分化度 Poor vs. well/mod	8.6 vs. 7.7	0.77 (0.61-0.97)	0.028
部位 口腔・下咽頭 vs 他部位	6.2 vs. 8.4	1.32 (1.06-1.64)	0.011
照射歴 Yes vs. No	6.6 vs. 12.6	2.1 (1.55-2.80)	<0.0001

* Eastern Oncology Cooperative Group Argiris et al. Cancer 2004;101:2222-9

体重減少の意味すること

放射線治療を受ける患者のQOL function score決定因子

がんの部位	30%
栄養摂取量	20%
体重減少	30%
化学療法	10%
手術	6%
病期期間	3%
がんの病期	1%

Ravasco P et al: Support Care Cancer 12, 246-252, 2004.

支持療法を重視しても体重減少は生じる！

厚生労働省がん研究助成金：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」

- ・治療前PEGの造設
- ・モルヒネ剤を用いた系統的な疼痛管理

高い治療完遂率 (99%)



体重減少率：平均 -6.89% (+8.61~-19.84%)
101例中92例が体重減少



頭頸部癌CRTはどれだけ大変な
治療なのか・・・
なんとかならないものか・・・

絵：山中伸弥先生



頭頸部癌CRTのストレスは？

総エネルギー消費量(TEE)
=基礎代謝量(BEE)×ストレス係数×活動係数
=安静時消費エネルギー量(REE)×活動係数
より
ストレス係数=REE/BEE となる。

BEEはHarris-Benedictの式
から算定可能

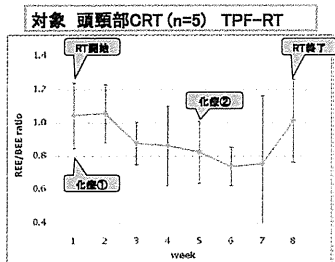
男性=66.5+13.8×体重(kg)+5×身長(cm)-6.8×年齢
女性=655.1+9.6×体重(kg)+1.8×身長(cm)-4.7×年齢

安静時消費エネルギー量(REE)測定

- CRT開始前からCRT終了後まで、週1回、朝食前に測定
- 起床時より絶食、測定前30分以上ベット上安静
- VO2000 (Medical Graphics Corp, USA)を用いて分時O₂摂取量、分時CO₂排泄量を測定し、安静時消費エネルギー量(REE)を算出



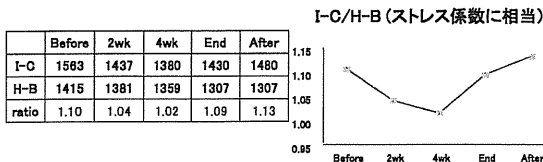
REE/BEE比(ストレス係数に相当)の推移



REE/BEEは当初1を超えているが、その後減少、終盤で再び増加する

間接熱量計を用いた測定結果 ～他の施設からの報告～

対象 頭頸部CRT (n=18) weekly CDDP: 14, weekly iaCDDP: 4



I-C: 間接熱量計で測定した安静時代謝量
H-B: Harris Benedictで算出した基礎代謝量

P. Garofalo-Peris et al. : Nutrition 21, 1107-1112 2005.

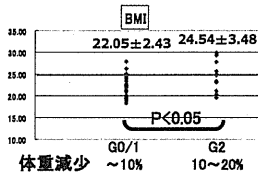
分かったこと

- ①REEから推定されるCCRT中のストレス係数は0.8-1.1程度と考えられる。
- ②化学療法に伴う嘔気による摂食障害を考慮すると、頭頸部癌CCRT中のストレス係数は1.0-1.2程度に設定できそうである。

教科書的なストレス係数		
軽度手術	胆嚢・総胆管切除、乳房切除	1.1
中等度手術	胃垂全摘、大腸切除	1.2
高度手術	胃全摘、胆管切除	1.8
臓器移植		1.2
腹膜炎		1.1~1.3

更に・・・CRTでの体重減少と体型の関係

太っている患者は、
体重減少が
大きい。



厚生労働省がん研究助成金：浅井班付随研究

インピーダンス法による体組成測定

REE測定と同時期に測定

Inbody S20 (Biospace Inc., Korea) を使用

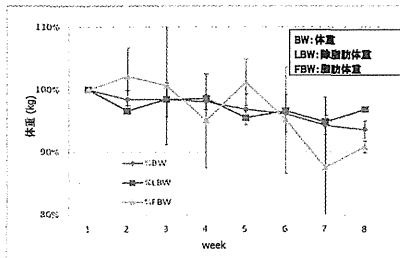
生体電気インピーダンス法(BIA法: bioelectrical impedance analysis) で

体脂肪率、体脂肪量、除脂肪体重等を測定

8点の電極と多周波数を用いて部位別の
インピーダンスを測定



結果：体組成の推移



LBW、FBW共に減少するが、FBWの減少幅が大きい

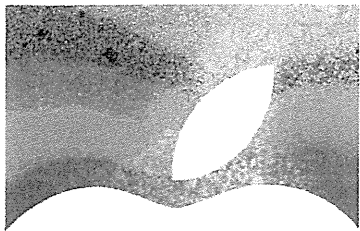
さて、この謎解きは？

- ① ストレス係数は当初1を超えているが、その後減少、終盤で再び増加する。
- ② 治療前BMI高値の患者は体重減少率が大きい。
- ③ CRT終盤で脂肪体重の減少が高度であった。

ストレス係数の変化は、当初は担癌状態による代謝亢進を表し、治療効果に伴い減少し、終盤はCRTに伴う咽頭/頸部の炎症を反映している。

治療中は刻々と栄養状況が変化するため、繰り返し評価することが大事である。

もう少し、伝えたいこと..



We've got a little more to show you.

% Incidence of Moderate to Severe Problems

Liet MA, Bilir P. *Semin Radiat Oncol* 14:178-189, 2004.

	Surgery		Radiotherapy	
1	Disfigurement	~50	Dry Mouth	>66
2	Voice Loss /Disturbance	~50	Eating/Chewing /Swallowing	35~68
3	Eating/Chewing /Swallowing	30~40	Sticky Saliva	~33
4	Decreased Activity	~33	Taste	25~50
5	Pain	25~50	Dental Problems	33
6			Pain	15~30
7			Appearance	20~25

CRT後の嚥下障害！⇒長期の栄養障害

粘膜炎による疼痛、味覚障害や口腔乾燥症

・味覚異常(甘味、酸味、苦味および塩味の鋭敏さが低下する。)
⇒化学放射線治療後の78%の患者に生じる。多くは、放射線療法終了後2~3カ月で回復。
Hoveri AJ: Support Care Cancer 16: 1081-1087, 2010

・口腔乾燥症
⇒治療後2年を経過しても85%の患者が症状を訴えている。
Jensen SB: Support Care Cancer 16: 1039-1080, 2010.

・嚥下障害
⇒CRTを受けた進行頭頸部癌患者の約40%に生じる。
・照射部位の血流障害による筋組織の線硬化や照射後の浮腫による。
⇒狭窄防止策として、早期からの嚥下訓練による介入や無経口摂取期間をつくらない。
Caudell JJ: Int J Radiat Oncol Biol Phys. 73: 410-415, 2009.

頭頸部領域における栄養管理の意義

栄養はすべての治療の基盤である。

↓
今までは癌そのものの治療で精一杯
やっと癌患者の栄養管理に目が向くようになってきた。

↓
頭頸部CRTについての侵襲は十分に検討されていない。
しかし、著明な体重減少を来す症例が少ない事より、
栄養管理は重要な支持療法と考えられる。

治療中のQOLを高めることは、治療後のQOLに繋がる。



Take home message

- ☑患者入院時に栄養評価を行おう！
- ☑NSTを十分に活用しよう！
- ☑頭頸部癌ORTでは経口不可の場合、経腸栄養(EN)が適応である！
- ☑PEGの使用を考えよう！一方で可能な限り経口摂取も続けよう！
- ☑CRT患者に対して、初期投与量を設定してみよう！
(①25~30kcal/kg または②活動係数1.2・ストレス係数1.1)
- ☑栄養評価は定期的に繰り返そう！
- ☑治療後の障害について、あらかじめ患者さんに伝えておこう！
