

Chapter2

頭頸部腫瘍に対する放射線治療

吉川 陽人

獣医師、博士（腫瘍生物学）

米国獣医放射線学会専門医（放射線腫瘍学）

レクチャーの学習目標

- 犬、猫で遭遇する頻度の高い頭部、頸部の腫瘍について学ぶ
 - 腫瘍の挙動
 - 治療選択肢とその一般的な予後
 - 副作用

放射線治療の適応疾患

- **頭頸部**

- 鼻腔内腫瘍
- 脳腫瘍、脊髄腫瘍
- 口腔内腫瘍
- 甲状腺腫瘍

- **胸腔内腫瘍**

- 肺腫瘍
- 化学受容体腫瘍
 - 心基底部腫瘍
 - 頸動脈小体腫瘍
- 前縦隔腫瘍
 - 異所性甲状腺腫瘍
 - 胸腺腫
 - リンパ腫
- 右心耳血管肉腫

- **腹腔内腫瘍**

- 肝臓腫瘍
- 副腎腫瘍
- 膵臓腫瘍
- 下部尿路（膀胱、尿道）腫瘍
- 前立腺腫瘍
- 生殖器腫瘍

- **骨、軟部組織**

- 骨腫瘍
- 間葉系腫瘍、軟部組織肉腫
- 肥満細胞腫、独立円形細胞腫瘍
- 悪性組織球腫
- リンパ腫（局所、全身）
- 形質細胞種etc…

放射線治療の適応疾患

- **良性腫瘍**

- 歯源性腫瘍（エプリス）
- 浸潤性脂肪腫

- **非腫瘍性疾患**

- 猫突発性膀胱炎（FIC）
- リンパ球プラズマ細胞性鼻腔炎
- 骨関節炎（疼痛緩和）
- 原因不明の脳脊髄炎（MUO）
- 舐性肉芽腫
- （肺動脈弁狭窄症（バルーン弁口開口術後の再閉塞予防））

頭蓋內腫瘍

頭蓋内病変に対する放射線治療の副作用の おさらい

放射線治療の副作用

- 亜急性（急性血管性浮腫）：脳腫瘍のRT直後
 - 急性（早期）：細胞分裂の盛んな組織
 - 早期晩発性（中枢神経系）：サイトカインによる一時的な脱髄？
 - 慢性（晩発性）：壊死や発がん
-
- 放射線宿酔
 - 頭部や腹部の照射でヒトにみられる
 - 一時的な倦怠感や吐き気

放射線治療の副作用：脳腫瘍の治療時

- **亜急性**

- 急性血管性浮腫
- 全身麻酔の影響でも
- 1回線量が高いほど起きやすい？

- **対症療法**

- 脳圧降下・脳細胞保護処置
 - マンニトール
 - イソソルビド??
 - 糖質コルチコイド
 - 抗けいれん薬

- **急性**

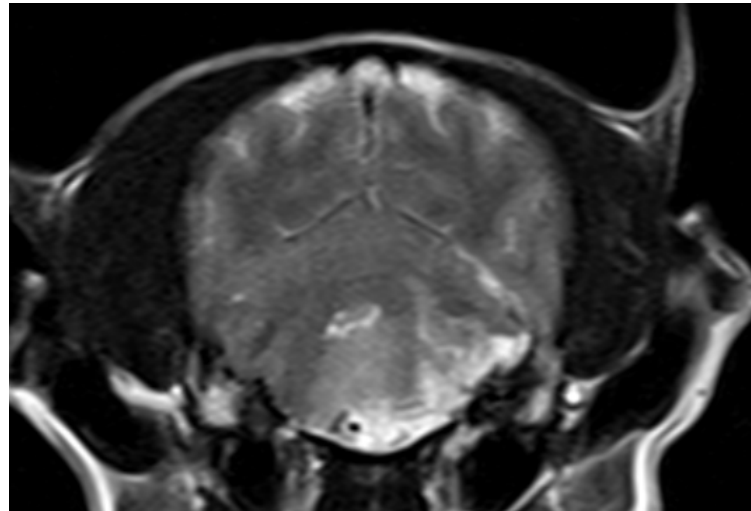
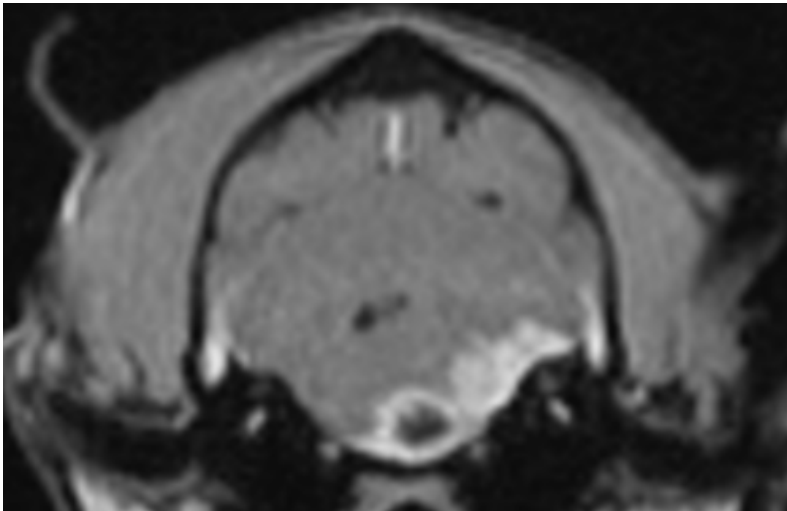
- 細胞分裂の盛んな組織



早期晩発性障害：CNS特有の障害

• 中枢神経系腫瘍へのRT終了1 - 6 か月後

- およそ35%の症例（SRT・SRS >> 古典的分割照射）
- 典型的な症状：治療前の症状の悪化
- 放射線による、広範囲にわたる神経細胞の一時的な脱髄？
- 通常は対症療法（抗痙攣薬、ステロイド、支持療法）に反応し、数週間で消失
 - ごく少数で致命的



早期晩発性障害：CNS特有の障害

- 早期晩発性障害 vs 晩発性障害 vs 腫瘍の進行
 - CTやMRIでの区別は困難なことも
 - タイミングによっては“偽進行”の可能性も
 - ヒトのグリオーマでしられる
 - 対症療法を行い、改善なければ晩発性障害か
 - 繰り返しのMRI検査が必要になるかも
- 治療を実施した放射線治療施設に必ず相談

放射線治療の副作用

- 慢性（晩発性）
 - 多くは非可逆性 +/- 進行性
 - 軽度：症状なく、美容上の変化のみ
 - 治療の必要なし
 - 重度
 - 脳脊髄壊死
 - その部位に関連した臨床症状
 - リスクはおよそ1-5%
 - 認知症様症状
- 放射線誘発性悪性腫瘍
 - 多くが照射後2年以上経過
 - 骨の肉腫が多い

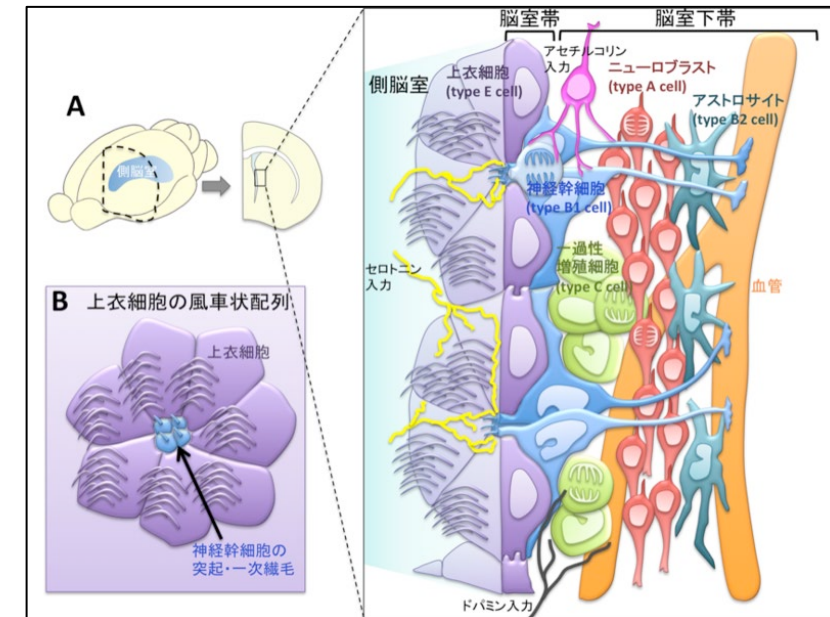
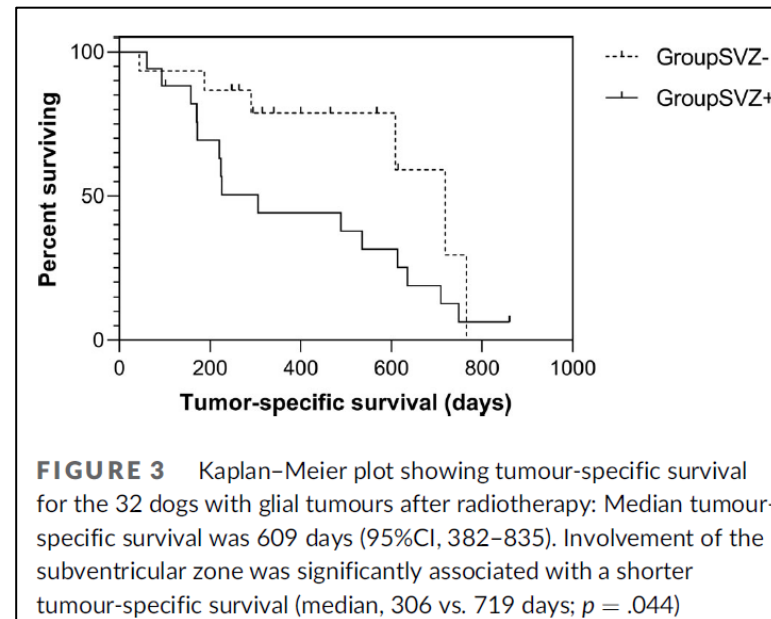
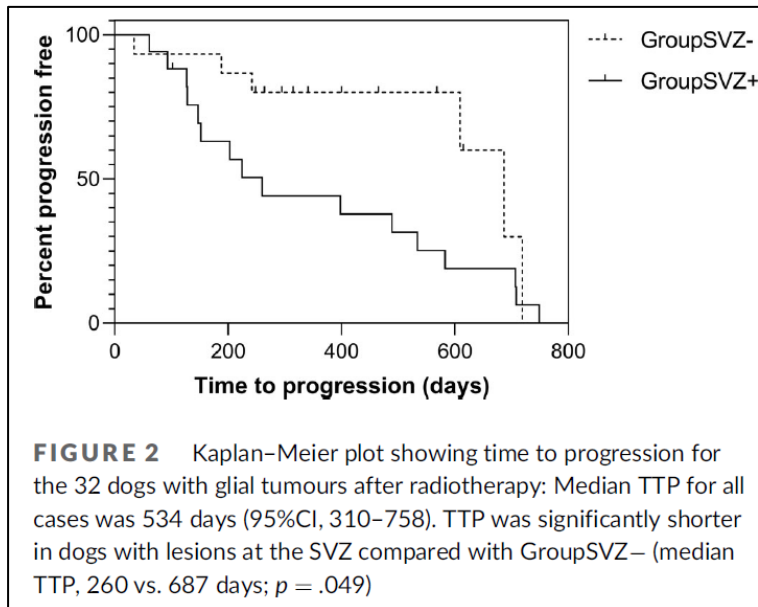


イヌのグリオーマ

- 短頭種、短頭種、短頭種！
- 中～高齢犬
- RT
 - 文献での生存期間はばらつきが大きかったが、、、
 - 7.4か月 (Schwarx et al 2018)
 - 12ー14か月 (Dolera et al 2016)
 - 21か月 (Moirano et al 2020)
 - 24か月 (Fukushima et al WVCC 2024)
- RT +/- Sxが治療のゴールドスタンダードであることは間違いなさそう
 - 予後判定のためにさらなる研究が望まれる

グリオーマ疑い病変に対するRT

- 分割照射 (Bley et al VCO 2022)
 - グリオーマ疑いのイヌ32頭
 - 全症例の生存期間中央値：16か月
 - 腫瘍特異的生存期間中央値：20か月
 - 腫瘍が脳室下帯を巻き込む場合、有意に短い 10か月vs 24か月
 - 同様に、腫瘍の進行までの期間 (TTP) も短い 8.5か月 vs 22.5か月

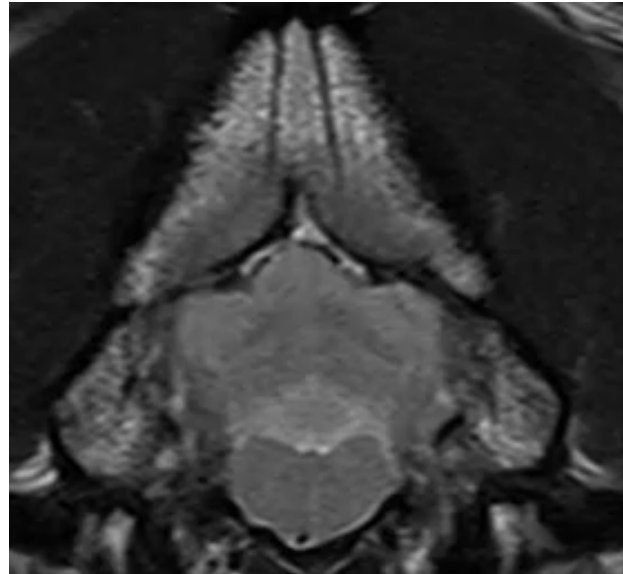
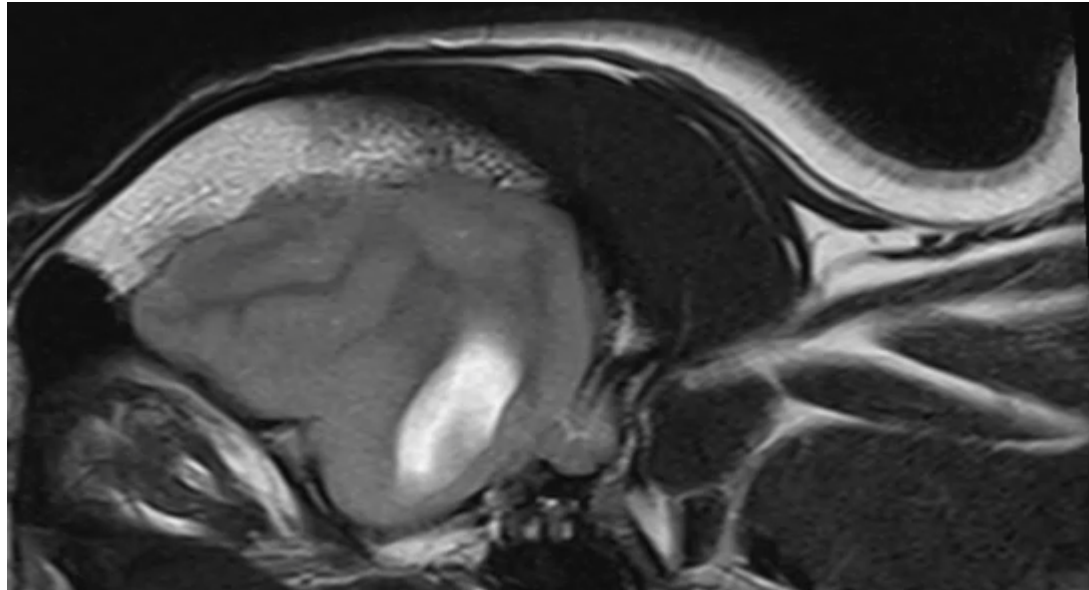


グリオーマ疑い病変に対するRT

- SRT (Dolera et al VCO 2016)
 - グリオーマ疑いのイヌ30頭
 - SRT +/- テモゾラミド
 - SRTプロトコルは画像上のグレード等を基に5ー10Fx
 - 内科療法のみ：3か月
 - SRTのみ：12.6か月
 - SRT+テモゾラミド：13.9か月 (SRTのみと比較して有意差なし)
 - 脳室内に腫瘍が浸潤している場合は負の予後因子

こてつ 5.5yo MC フレブル グリオーマ疑い

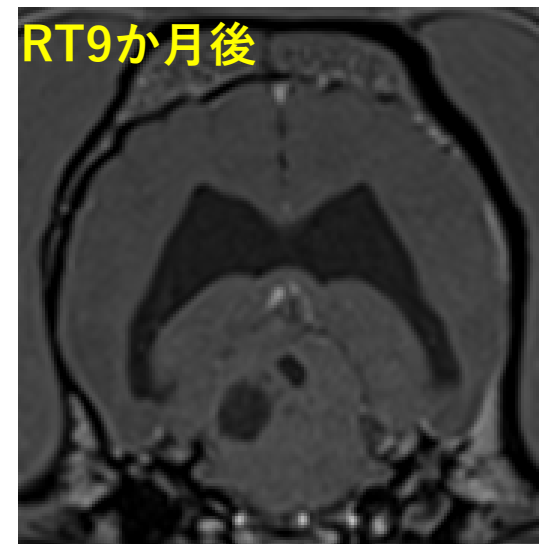
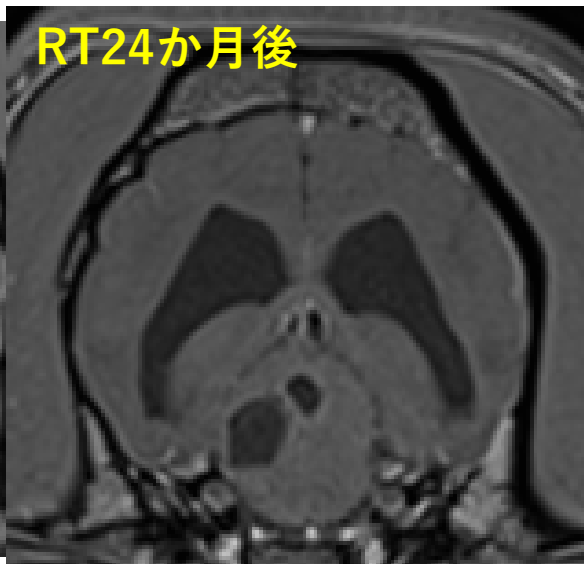
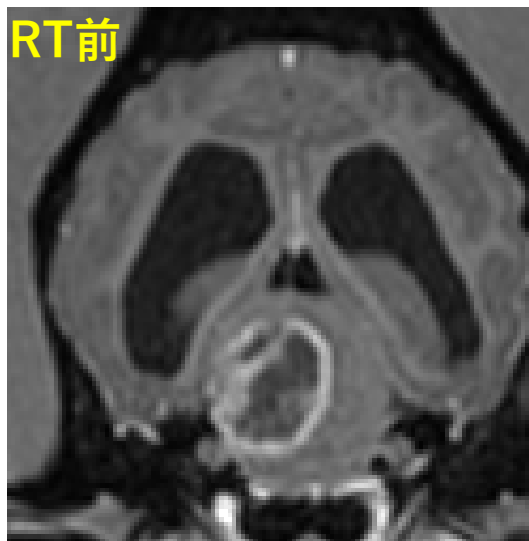
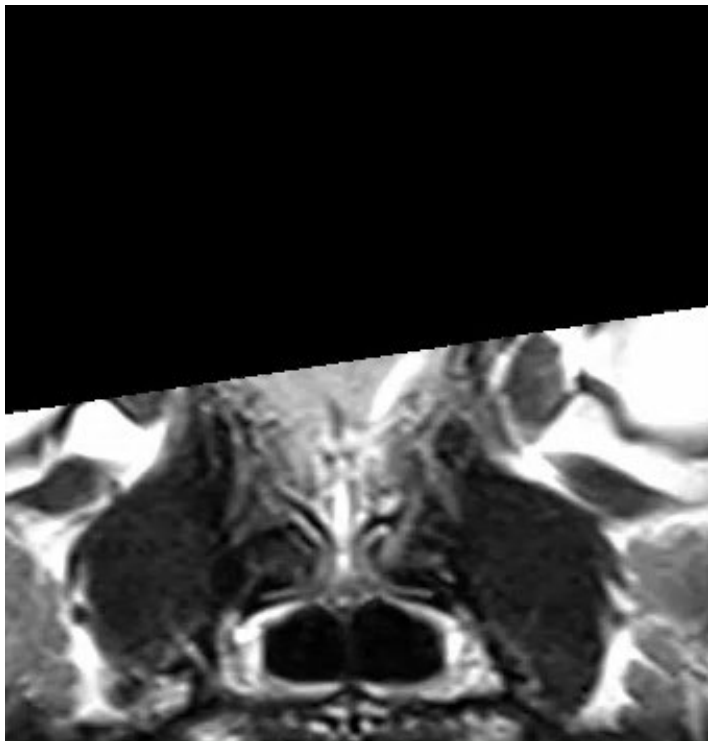
- けいれん発作、顔面の知覚過敏、意識障害（沈鬱）、食欲低下
 - 自力歩行可能も四肢のCP低下
 - 起立したまま動かない状態で、促されないと歩行し始めない



上記症状は、中脳腫瘍
および閉塞性水頭症に
起因すると考えられる

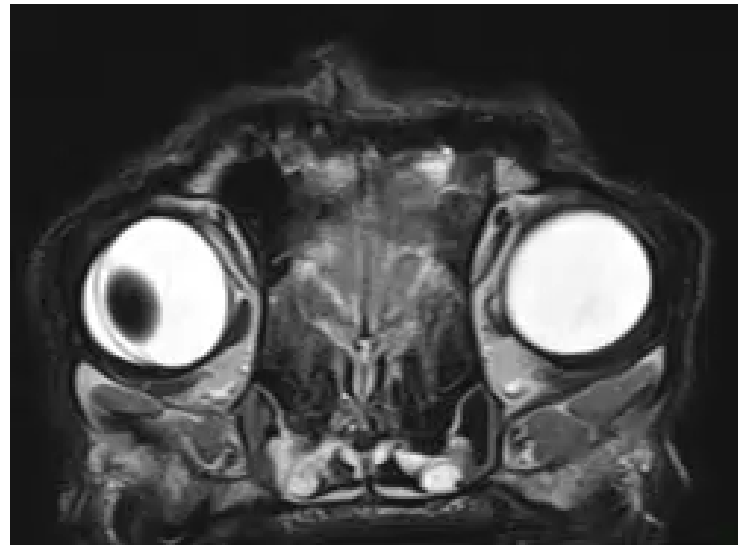
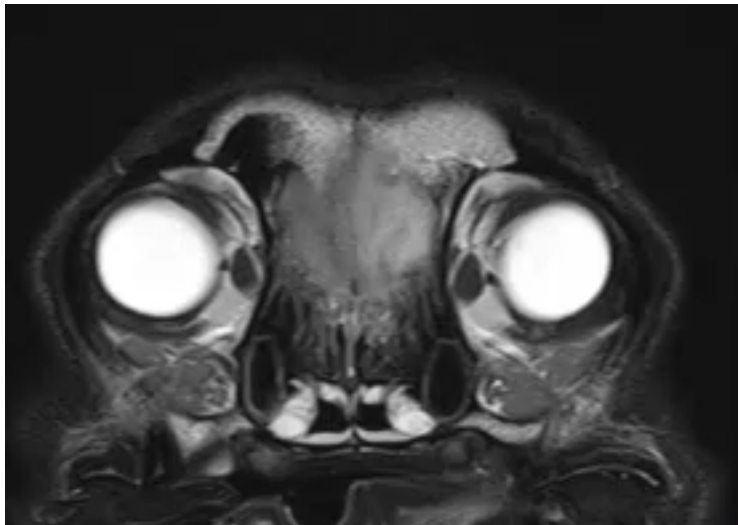
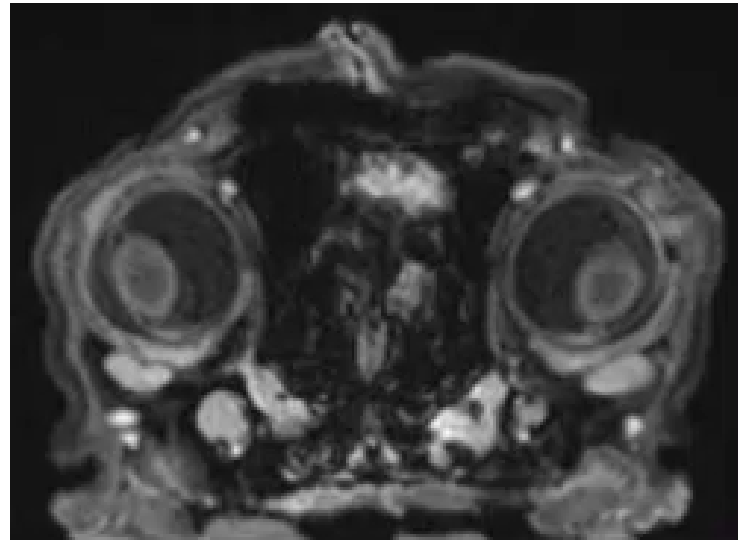
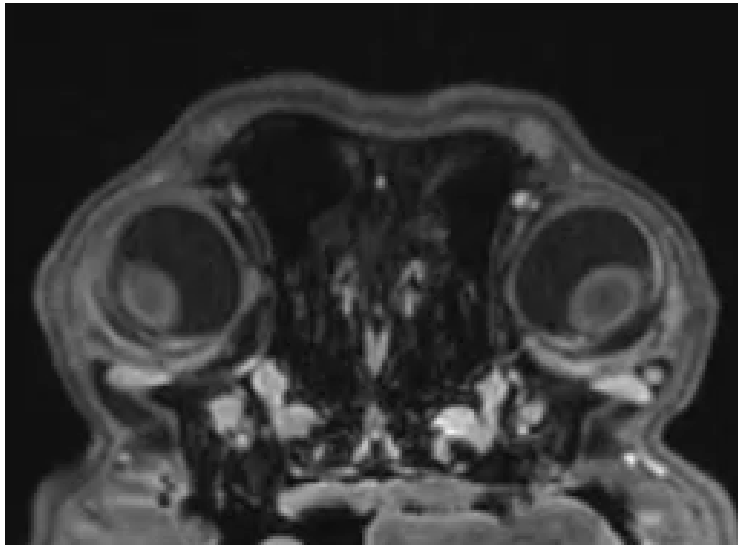
- VPシャント+RT?
- RT単独?

こてつ 5.5yo MC フレブル グリオーマ疑い

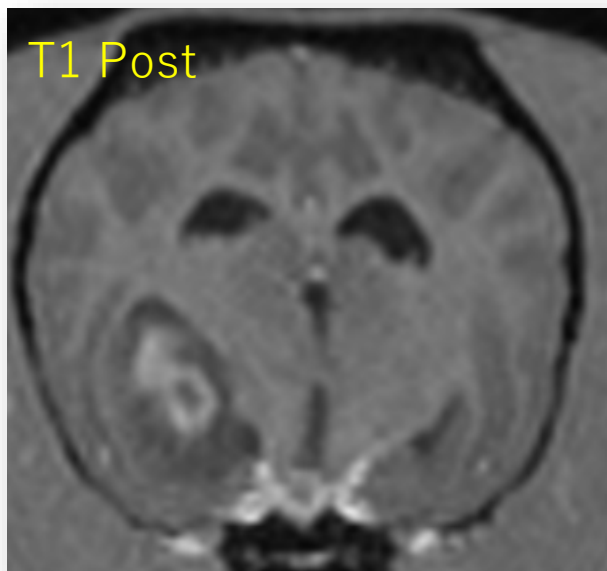


- RTコース中から徐々に活動性が改善
- 4か月後、9か月後の再診：一般状態良好、発作やふらつきも見られない
- 現在RT後24か月経過、状態良好

外科手術とRTの組み合わせ ポン太 8yo MC フレブル



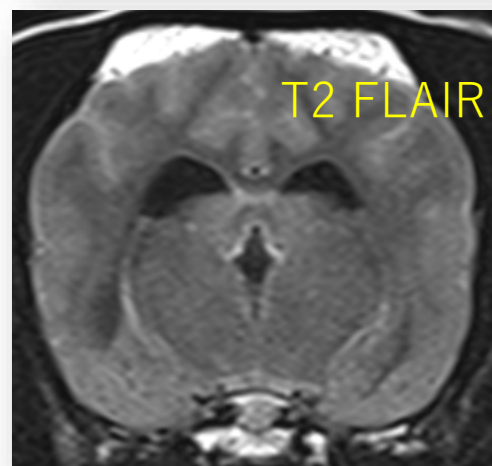
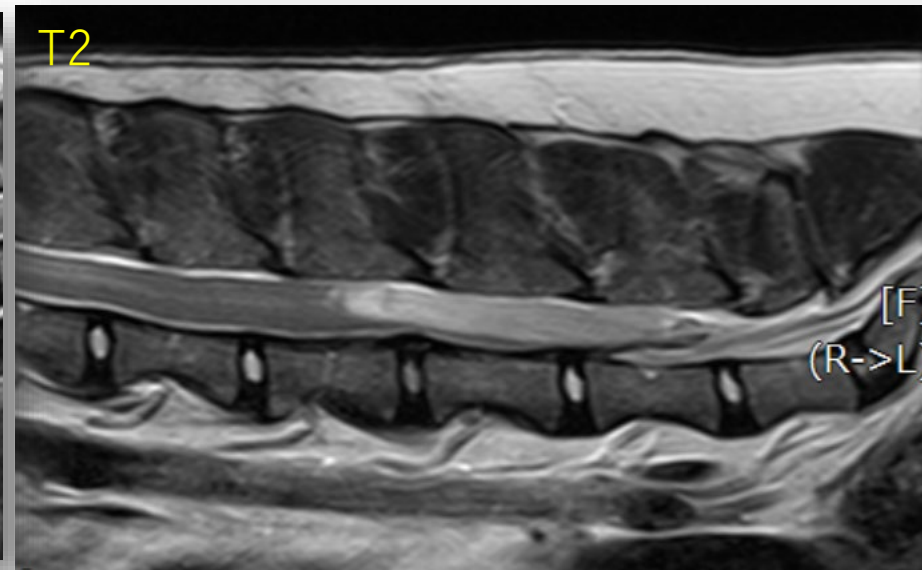
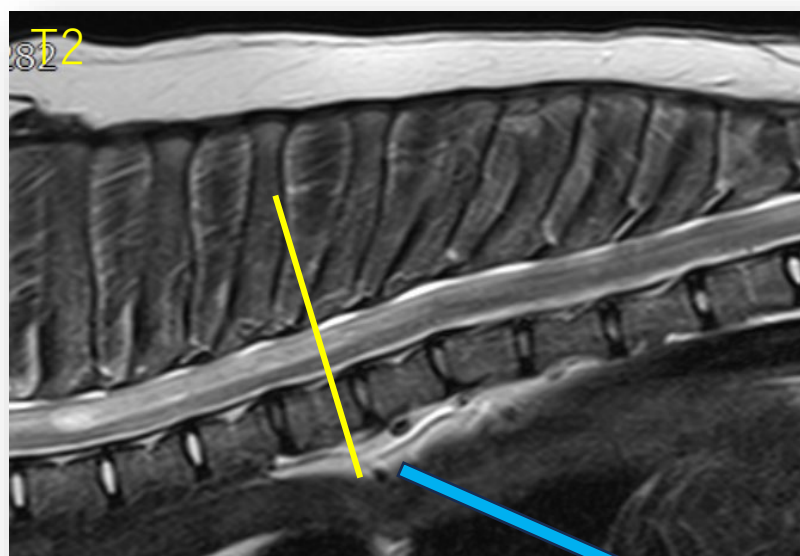
ユキ 6yo FS フレブル 発作 グリオーマ疑い



RT前

ACNU開始も効果なく、状態悪化

脳脊髄内転移の予測、
予防、治療の難しさ



RT4か月後



イヌの髄膜腫

- 多くの場合、画像診断を基にした推定診断になる
 - 年齢、犬種、他の検査所見などから総合的に診断
- 組織学的サブタイプ
 - Meningothelial, transitional, fibroblastic, angiomatous, psammomatous, microcystic, papillary, granular cell, myxoid, anaplastic
- 組織学的グレード
 - Benign (I), atypical(II), malignant(III) (Sturges et al JVIM 2008)
 - イヌ髄膜種の25%は“悪性”
 - ウィルヒョウ・ロビン腔に浸潤 (Sessums et al Compendium 2009)
- 通常、中～高齢犬 (> 5 歳)
- けいれん発作、運動失調、前庭症状、視覚異常、etc

イヌの髄膜腫：治療

- **RTの治療目標**

- 腫瘍サイズの維持、縮小
 - 頭蓋内圧を今以上に上昇しないようにする
- 症状の改善は治療の主目的ではない
 - 腫瘍が縮小すれば、結果的に症状が改善することも期待できる
 - 腫瘍の大幅な縮小・消失を確認するまで、抗痙攣薬の継続は必須

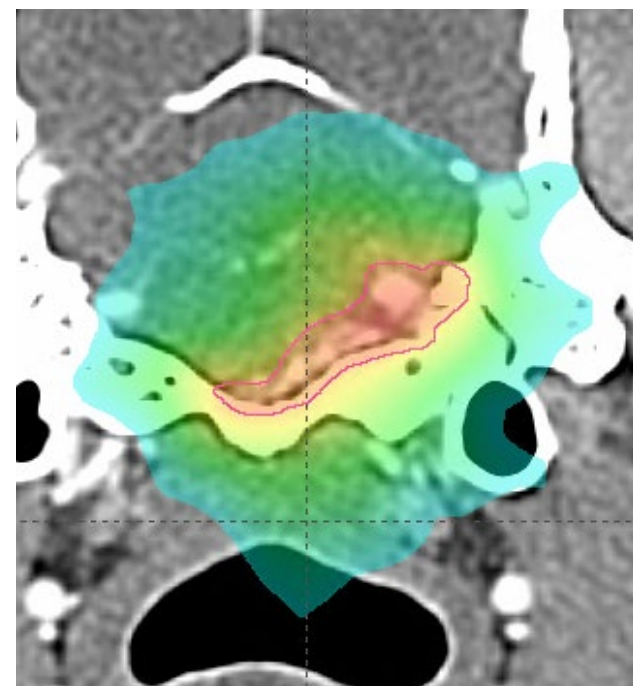
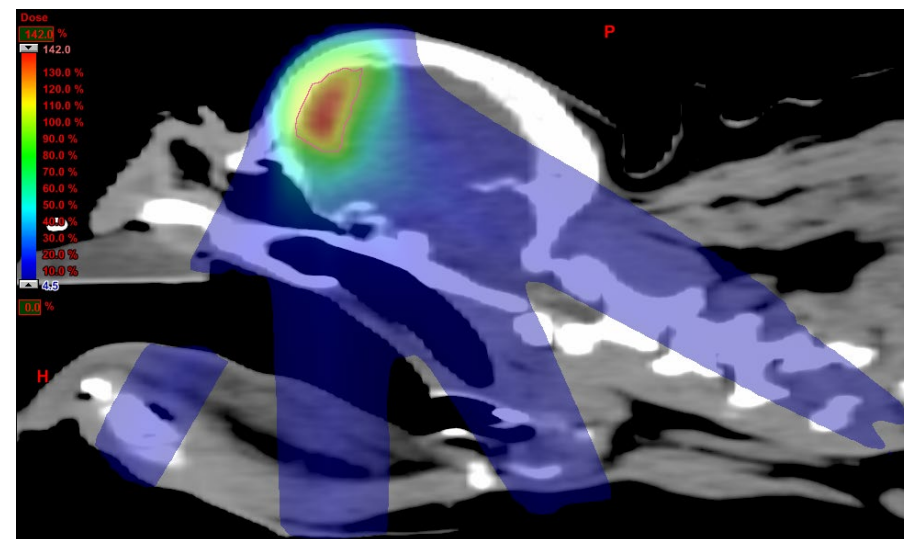
イヌの髄膜腫：治療

- 外科手術: (RTよりは) ハイリスク、ハイリターン??
 - 頭蓋内圧の改善
 - 症状の即時緩和が期待できる
 - 確定診断を得られるかも
 - mST: 手術 (+/- RT)
 - 41か月: 外科用吸引機を使用 (N=17) (Greco et al JAVMA 2006)
 - 17か月: 手術 + RT (中程度の線量、WHOグレードI, (Matiasek et al 2009)
 - 18か月: 手術 + RT (中程度の線量) (Uriarte et al CVJ 2011)
 - 14か月: 手術 + RT (中程度の線量) (Platt et al JVIM 2006)
 - VEGFのIHC少ない方が予後良好?? (N=17)
 - 30か月: 手術 + RT (中-高線量) (Theon et al JAVMA 2000)
 - PCNA陽性率少ない方が予後良好?? (N=20)
 - 7か月(手術のみ) vs 16.5か月 (手術 + RT) (中-高線量) (Axlund et al JAVMA 2002)
 - 術後 7 日間以上生存した症例のみ
 - RTは生存期間を有意に延長した?
 - Selection Bias??
 - 19か月(髄膜腫に起因する死亡のみに絞ると30か月)
 - 手術 + RT vs RT単独 (Keyerleber et al VCO 2013)
 - RTは高線量
 - 生存期間に有意差なし
- 解剖学的位置から可能なら手術を考慮

イヌの髄膜腫：治療

SRT

- 3Fx (Griffin et al VCO 2016)
 - 18.5か月
 - 1 & 2年生存率：61 & 33%
- 3FX (Dolera et al JAAHA 2018)
 - 2年生存率：74.3%
- 1Fx (Kelsey et al VRU 2018)
 - 17か月
- 早期晩発性障害のリスク：30-35%
 - 神経細胞の一時的な脱鞘？
 - 対症療法
 - 数週間で改善



イヌの髄膜腫の治療：手術 vs RT

手術

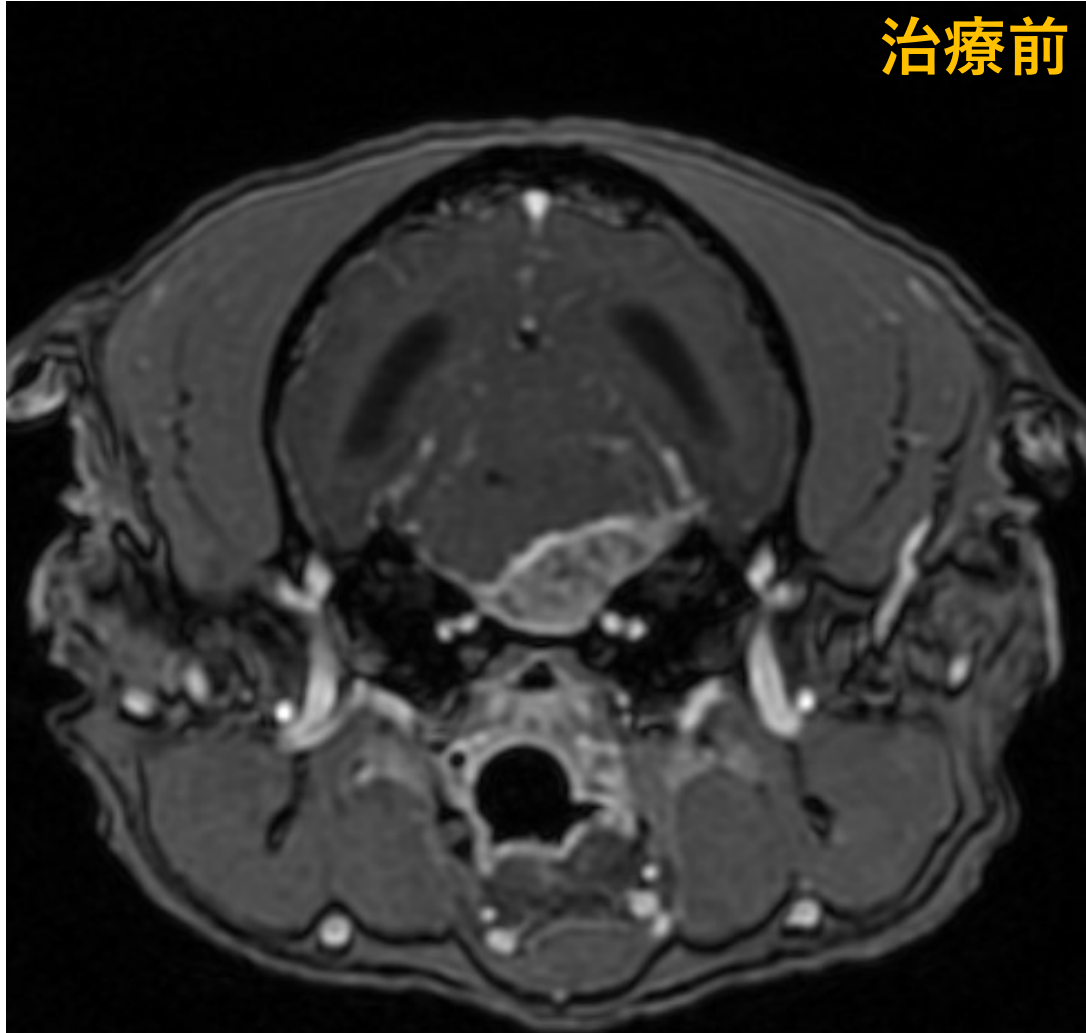
- 常に選択可能ではない
 - 解剖学的にアプローチ不可
- 1回の麻酔
 - 麻酔深度は深い
- 出血等のリスク
 - 周術期死亡のリスク
- 完全切除はほとんど不可能
- 可能な限り切除
 - 頭蓋内圧の迅速な減圧可能
- 組織診断が得られるかも

RT

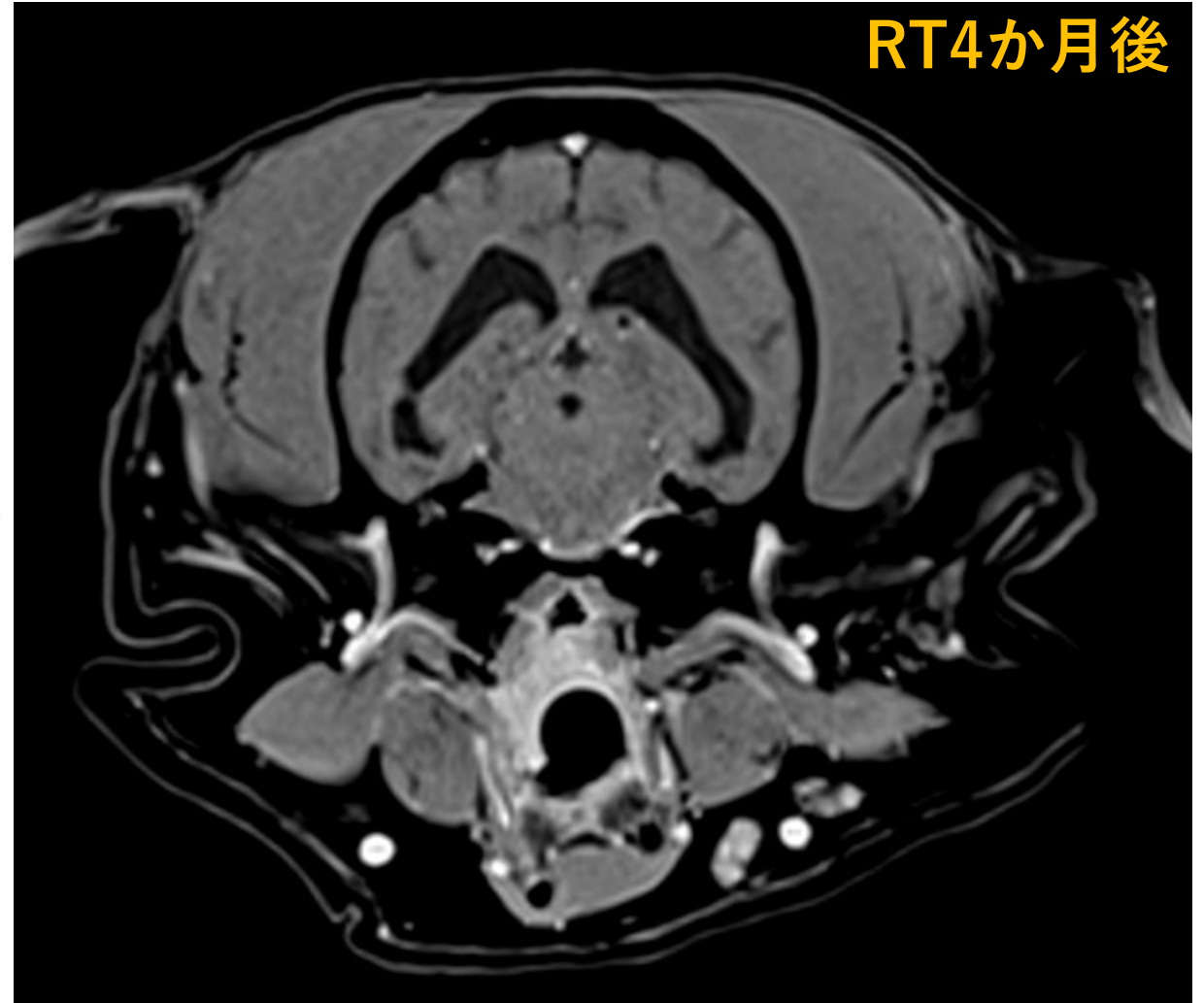
- 麻酔さえ可能であればほとんどの場合に選択可能
- 多くが複数回の麻酔必要
 - 麻酔深度は浅い
- RTに関連した重度な合併症のリスクは小さい
- 頭蓋内圧は手術ほど迅速に下げられない
 - RTの目標は、腫瘍サイズの維持ー縮小

ふー助 13y MC プール 斜頸 髄膜腫疑い

治療前



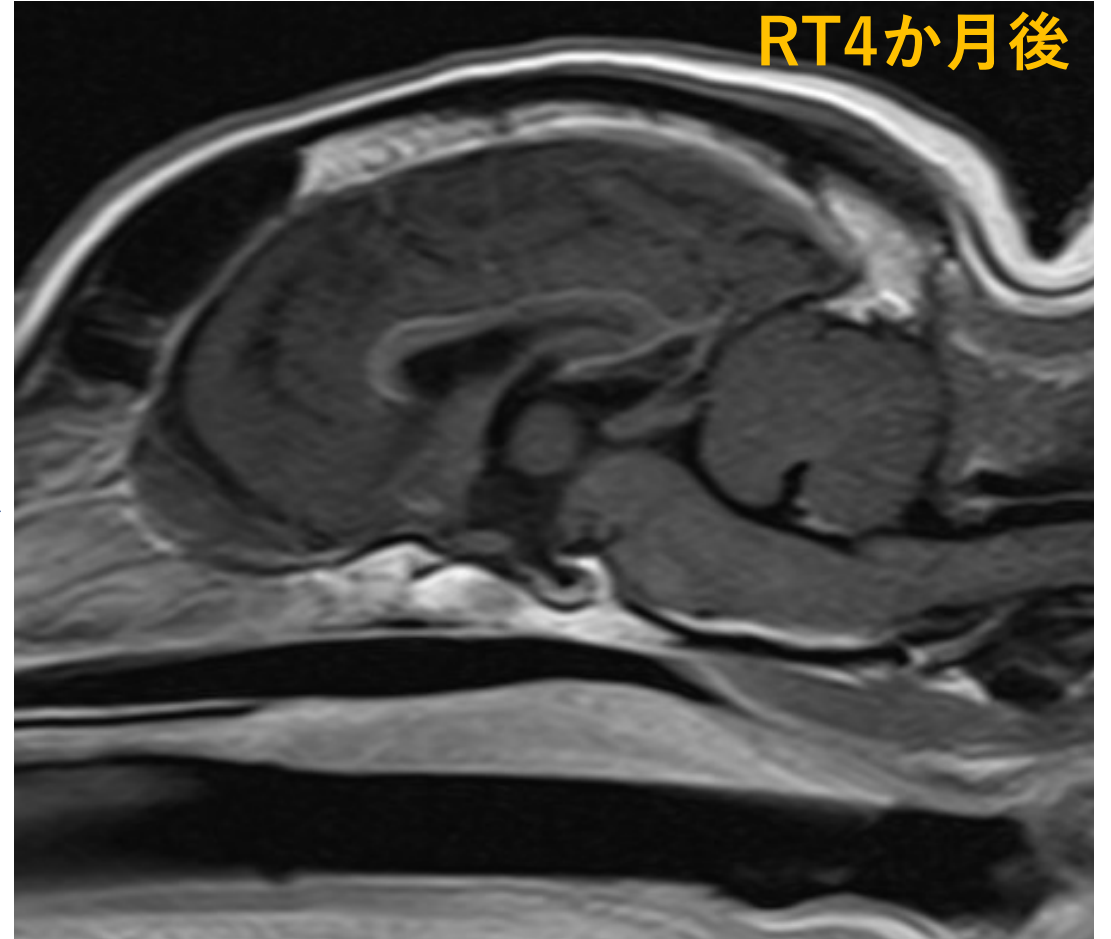
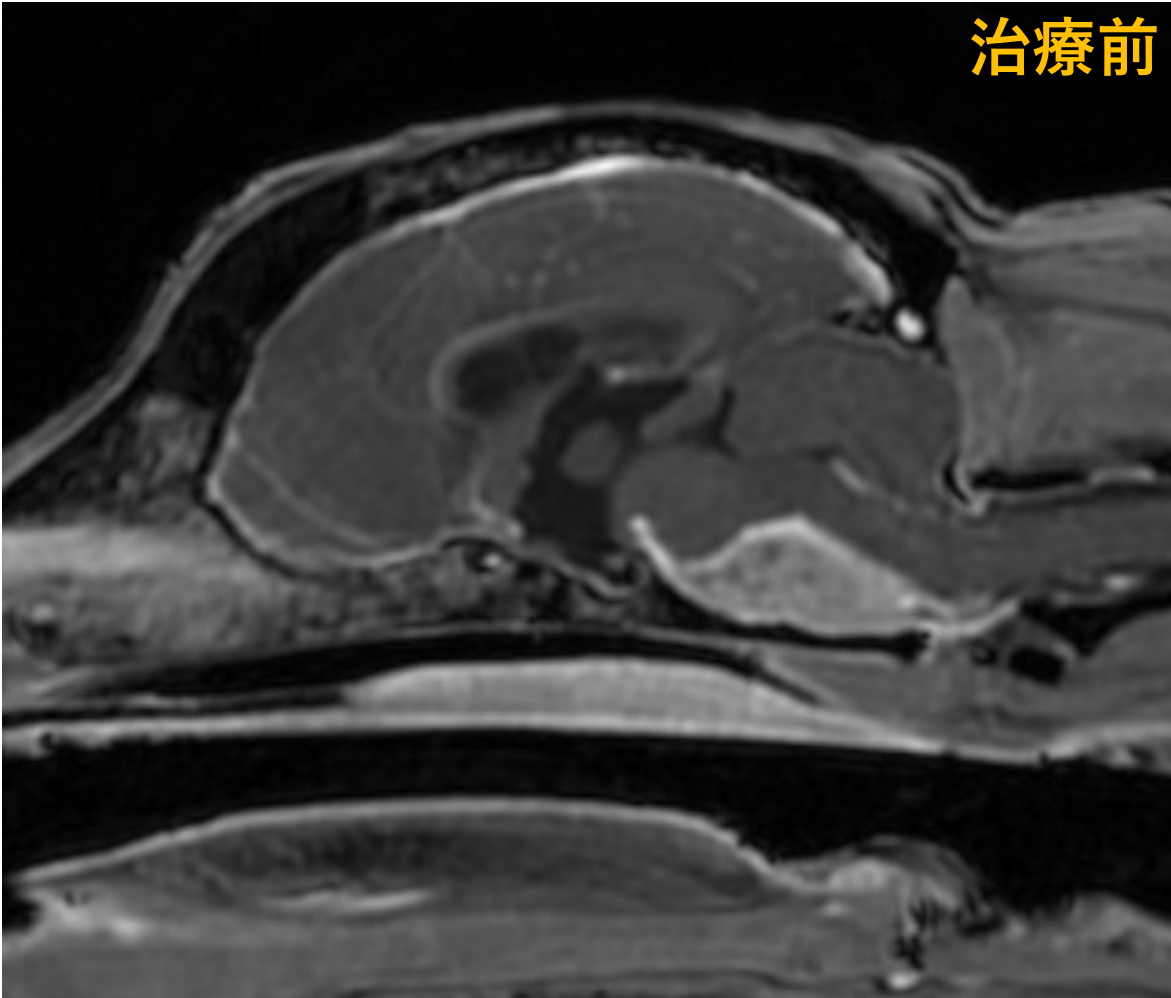
RT4か月後



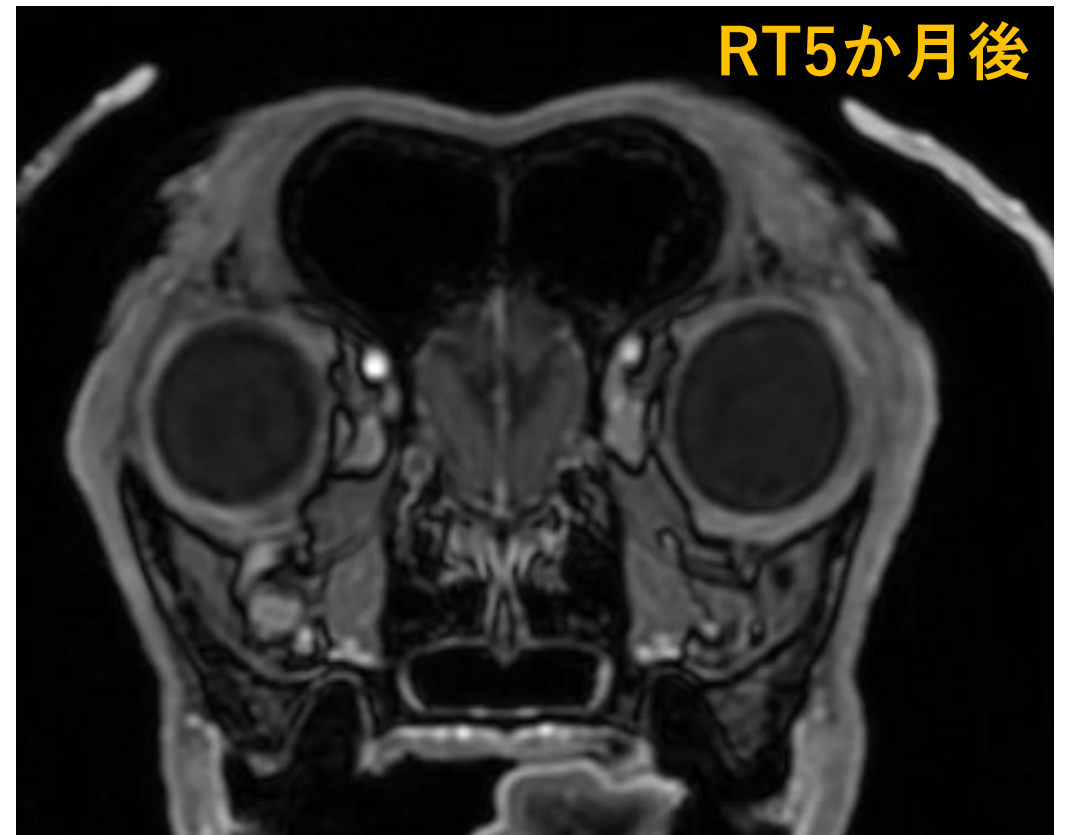
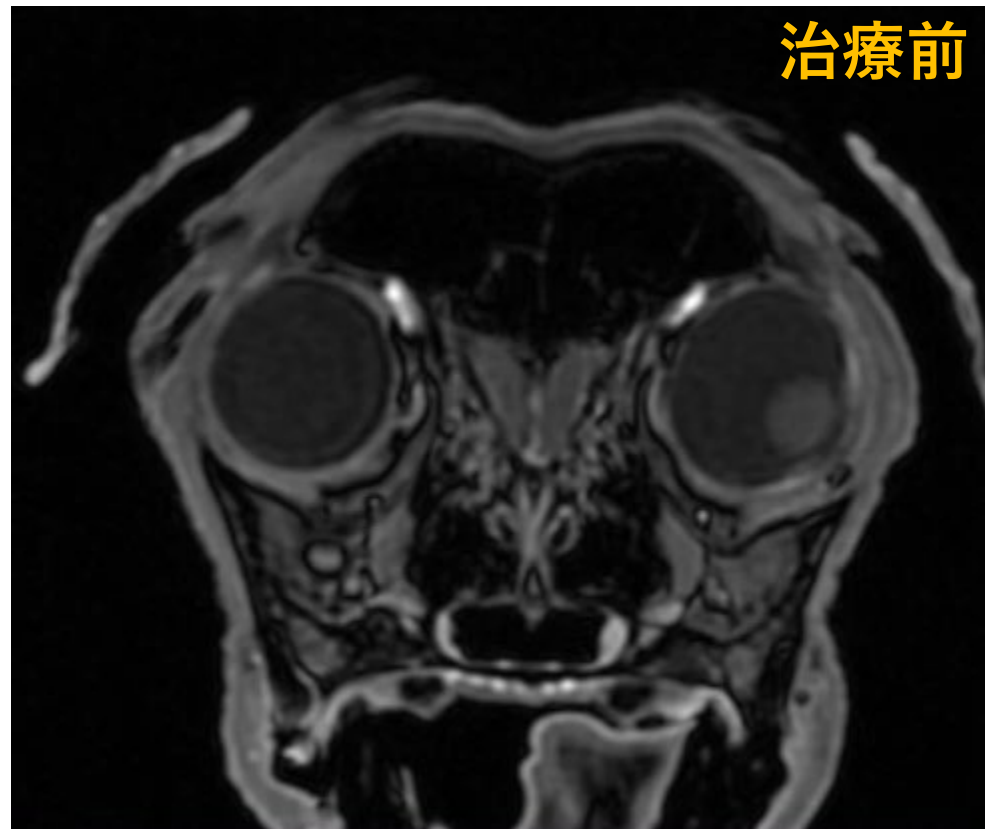
ふー助 13y MC プール 斜頸 髄膜腫疑い

治療前

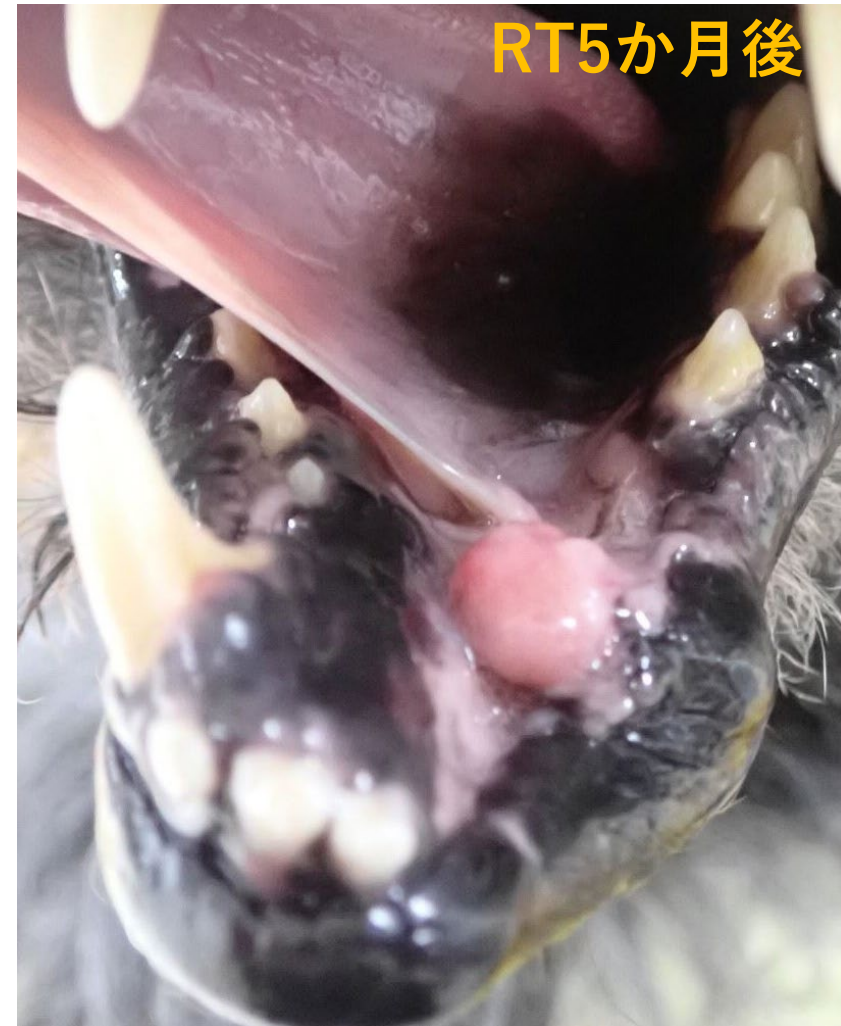
RT4か月後



JALAN 15y FS スコティッシュテリア
けいれん発作 髄膜腫疑い+下顎の歯原性腫瘍



JALAN 15y FS スコティッシュテリア けいれん発作 髄膜腫疑い+下顎の歯原性腫瘍



ネコの下垂体腫瘍

- 中～高齢ネコにみられる
- 腺腫 > > > 腺癌
- 成長ホルモンの過剰分泌
 - 骨、軟部組織（筋肉）、内臓の肥大
 - 下顎の伸長
 - 顔面の肥大
 - 四肢端の肥大
 - 多飲多尿、多食、体重増加
 - インスリン抵抗性糖尿病



ネコの下垂体腫瘍

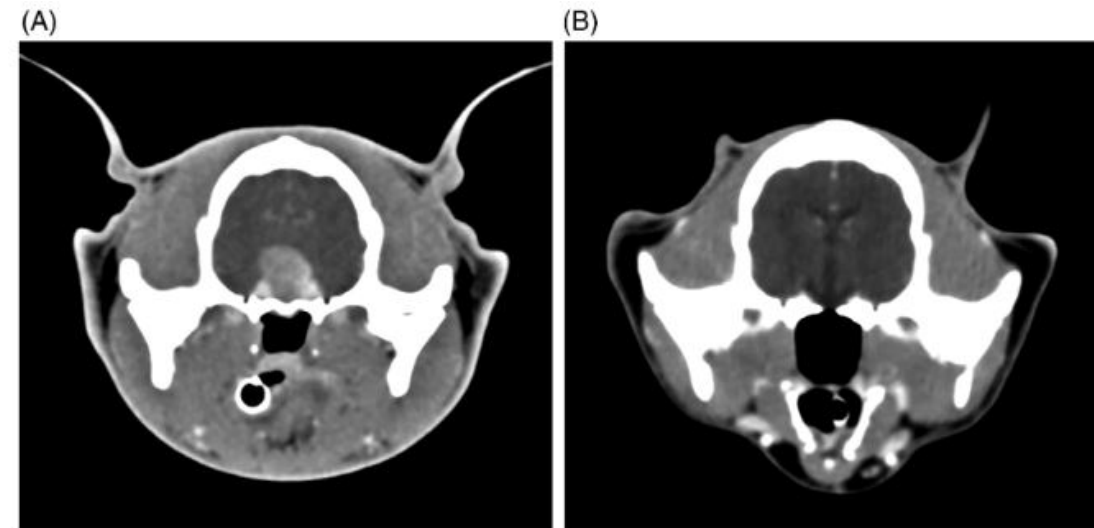
- 診断：総合診断、暫定診断に終わることも
 - 身体検査
 - インスリン抵抗性DMを起こす他の疾患の除外
 - IGF-1・GH測定
 - CT/MRI
 - 下垂体が正常範囲内でも、治療（RT）を行う事も多々



ネコの下垂体腫瘍：治療

- 外科手術

- Transsphenoidal hypophysectomy
- 経蝶形骨下垂体切除術
- 25例 (van Bokhorst et al 2020 JVIM)
 - 1例が術後4週間以内に死亡
 - 術後5時間でGHの中央値が大幅に低下
 - IGF-1濃度の正常化が24頭中23頭で確認
 - DMの寛解は22頭で確認
 - 残り2頭ではインスリン必要量低下
 - 生存期間中央値：1347日 (95% CI: 900-1794日)
 - 病理組織：25頭中24頭で下垂体腺腫、1頭で診断つかず
 - 一時的な涙腺機能低下
 - 口蓋の術創離開



ネコの下垂体腫瘍：治療

- 内科治療
 - ソマトスタチンアナログ
 - オクトレオチド
 - パシレオチド
 - \$ \$ \$
 - 効果？？

ネコの下垂体腫瘍：治療

- RT：分割照射 (Mayer et al JVIM 2006, Goossens et al JAVMA 1998, Kaser-Hotz et al JSAP 2002)
 - 生存期間中央値：17.4か月 (N=8) (Mayer et al)
 - 生存期間のレンジ：5.5-20.5か月 (Others)
 - 神経症状の改善はかなり高率に認められた
 - インスリン反応性の改善はまちまち
 - 急性副作用はまれ、軽微

ネコの下垂体腫瘍：治療

- RT：SRS (Watson et al AJVR 2021, Wormhoudt et al JVIM 2018, Sellow JVIM 2009)
 - インスリン必要量の低下：72-95%
 - インスリン必要量の最低値までの期間中央値：9.5-13か月
(レンジ1.5 - 29か月)
 - DMの寛解は30-32%で (永続 = 20%、一時的 = 10-12%)
 - 神経症状の改善は、DMの改善よりも先に見られた
 - mST: 25-35か月
 - 副作用
 - 急性：7-18% で抑うつ、脱毛
 - 晩発性：7-14% で神経症状、甲状腺機能低下症
- 一般的に、RTの目的は空間占拠病変の管理 (腫瘍サイズの維持/縮小) (= 神経症状が悪化するのを防ぐ)
- 症状再発時に2回目のRTも考慮

Jake 13yo MN DSH ネコの下垂体腫瘍

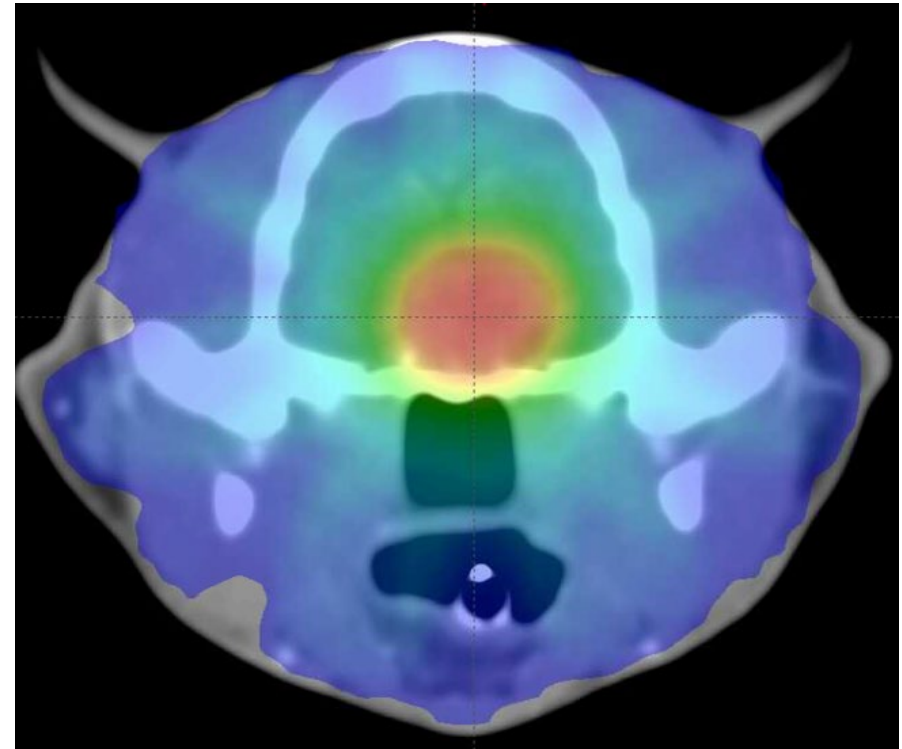
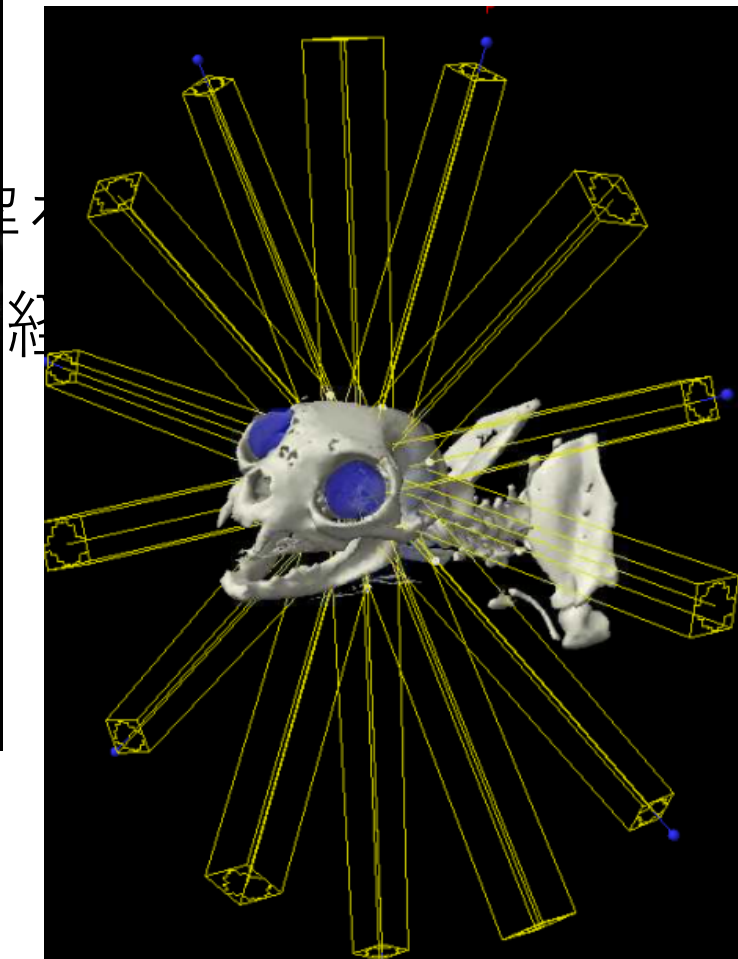
- 体重減少、嗜眠
- DMと診断、インスリン開始
- せき行（飛節の下降）、後肢の筋委縮
- 頭部肥大、両目間の距離の増加、II/VI左傍胸骨付近での心雑音
- Glu 375 (70-182mg/dL).
- IGF- 1 : 131nmol/L (中程度増加)



Jake 13yo MN DSH ネコの下垂体腫瘍

- RT600日後にDMの完全寛解

最終の再発の改善



猫の鼻腔内リンパ腫

- 好発は中、高齢で、FIV/FeLV陰性の猫
 - 好発年齢の中央値は9-10歳
 - B細胞大細胞性が多い
 - 危険因子：慢性炎症？

猫の鼻腔内腫瘍：治療

- 外科手術

- 根治目的で、単独で使用されることはまれ
- 症状を迅速に改善できるかもしれない
 - しかし、外科的マージンはほとんどの場合で不完全
 - 術後にほかの治療が必要になる
 - 術後に放射線治療を行った場合、合併症のリスクが上がる可能性
 - 骨壊死、鼻炎、骨髓炎
 - 術創の離開



猫の鼻腔内リンパ腫：治療

化学療法

- COP/CHOPで完全寛解した場合、生存期間中央値= 25 か月

(Taylor et al, JSAP 2009)

- mST (Haney et al JVIM 2009)
 - 化学療法のみ= 11か月
 - RTのみ= 47か月（プロトコルは様々）
 - $RT > 32\text{Gy}$ = 13か月、 $RT < 32\text{Gy}$ = 5.6か月（Selection bias?）
 - RT+化学療法= 16か月

猫の鼻腔内リンパ腫：治療

RT

- 根治的照射
 - 急性障害
 - 皮膚炎、粘膜炎
 - 角結膜炎, ドライアイ
 - 晩発性障害
 - 脱毛、色素沈着、白毛症
 - 角膜浮腫、白内障
 - mST: 30-31 か月 (Sfiligoi et al VRU 2007, Meier et al VCO 2019)
- 緩和目的照射
 - mST: 6-14 か月 (Haney et al JVIM 2009, Igarashi et al Vet J 2014)



猫の鼻腔内リンパ腫：治療

RT

- 定位放射線治療(SRT)
 - 1(-3) 回照射
 - mST=12か月 (Reczynska et al ACVR annual meeting 2020)
 - N=32, 1-5 fx(s) SRT



猫の鼻腔内リンパ腫：治療

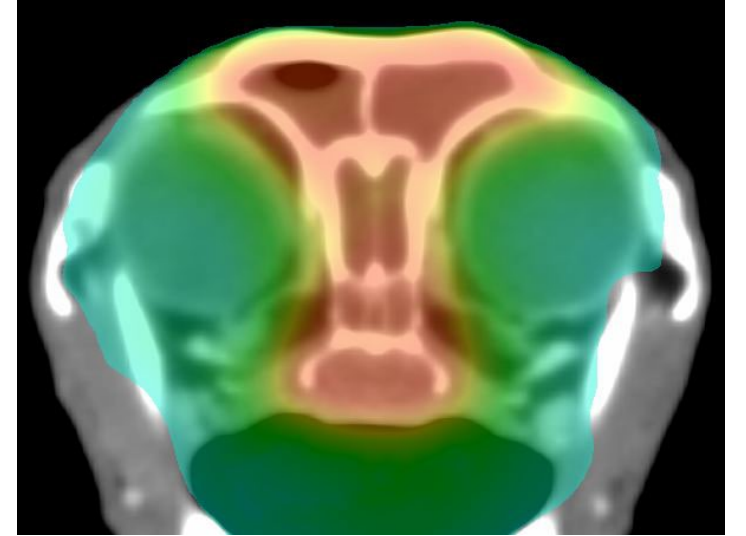
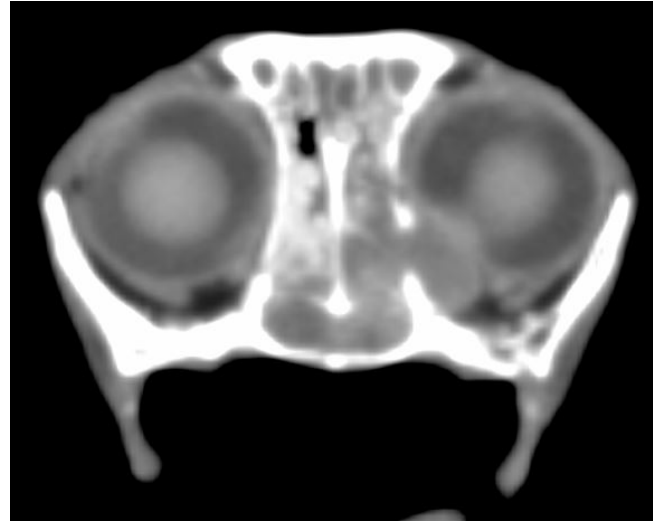
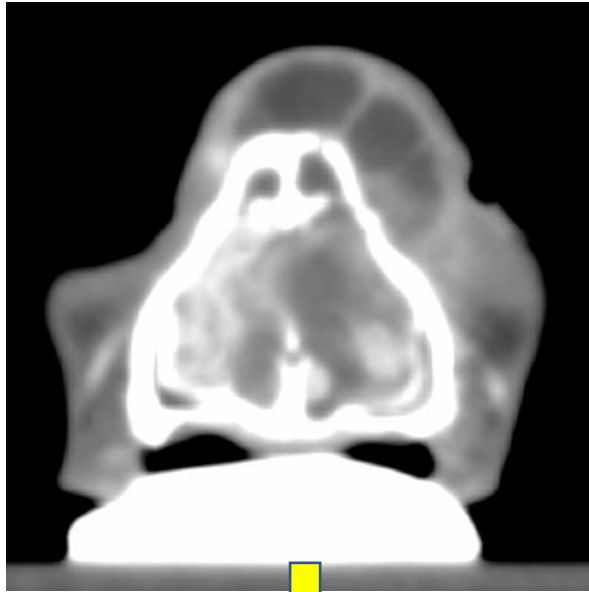
RTと化学療法

- RT後に化学療法を行うべきか？ (Meier et al VCO 2019, Sfiligoi et al VRU 2007, Reczynska et al ACVR conference 2020)
 - 1つの研究では、RTのみでは、40% の猫で領域または遠隔での腫瘍の進行が見られた
 - RTプロトコルは緩和的～根治的までいろいろ
 - RTのみでの2年無進行率は53%
 - 腫瘍の進行により死亡した猫の半数は、RT後6か月以内に死亡している
 - 1/3の猫では、RT後すぐに全身性のリンパ腫を発症した
 - RT後に全身性リンパ腫を発症した15頭の内13頭では、RTの1.5-7か月後に起こっている
 - 別の研究では、RT+COP（6か月）
 - 18%で遠隔で腫瘍の進行
 - 23%で局所再発
 - mST = 31か月

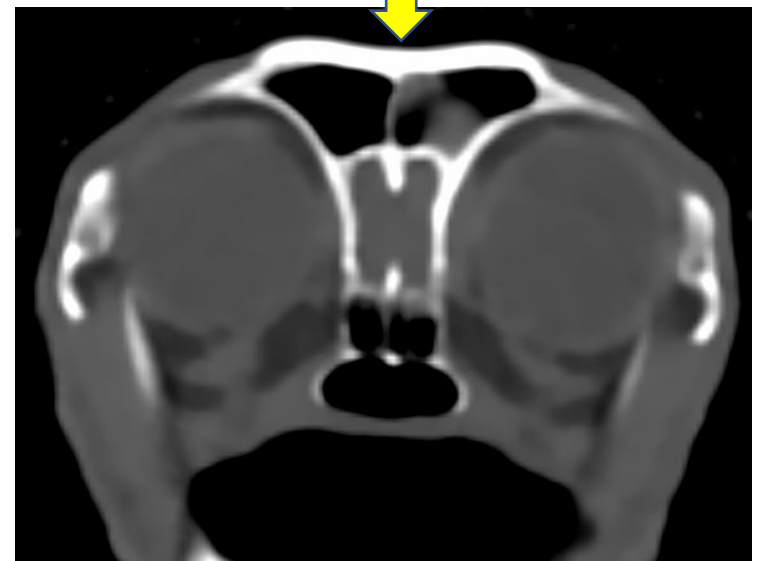
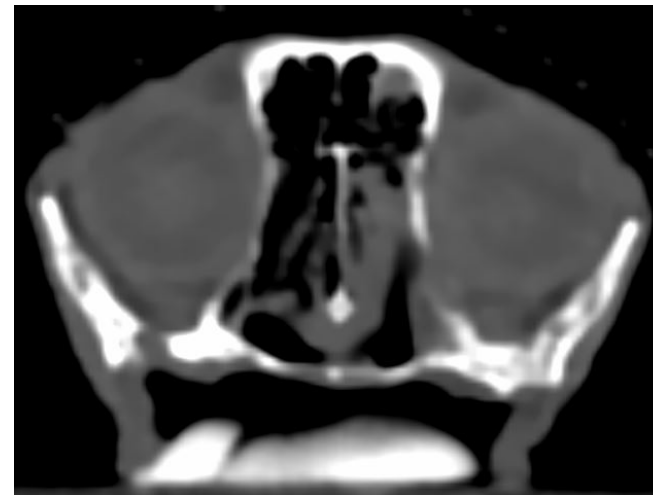
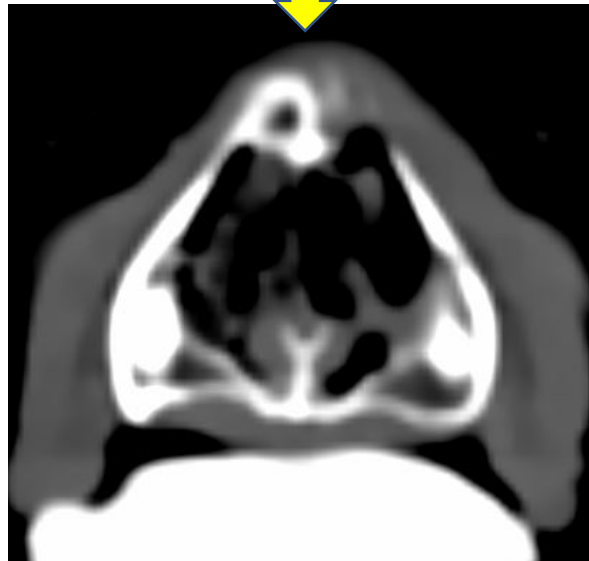
猫の鼻腔内リンパ腫



RT前



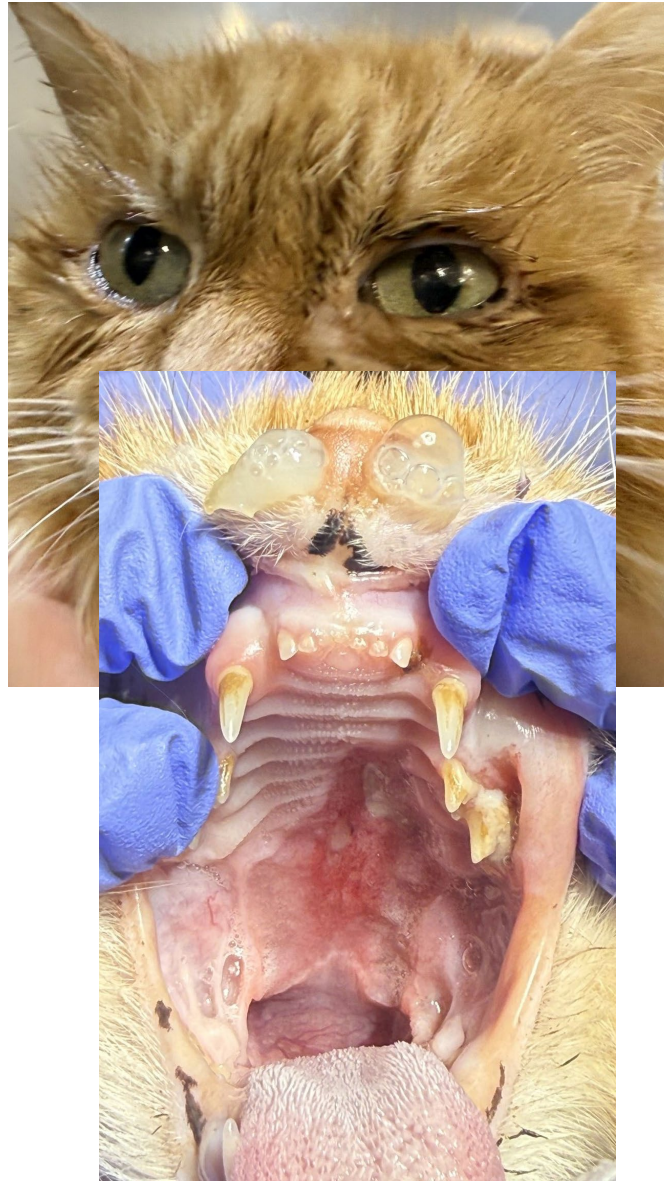
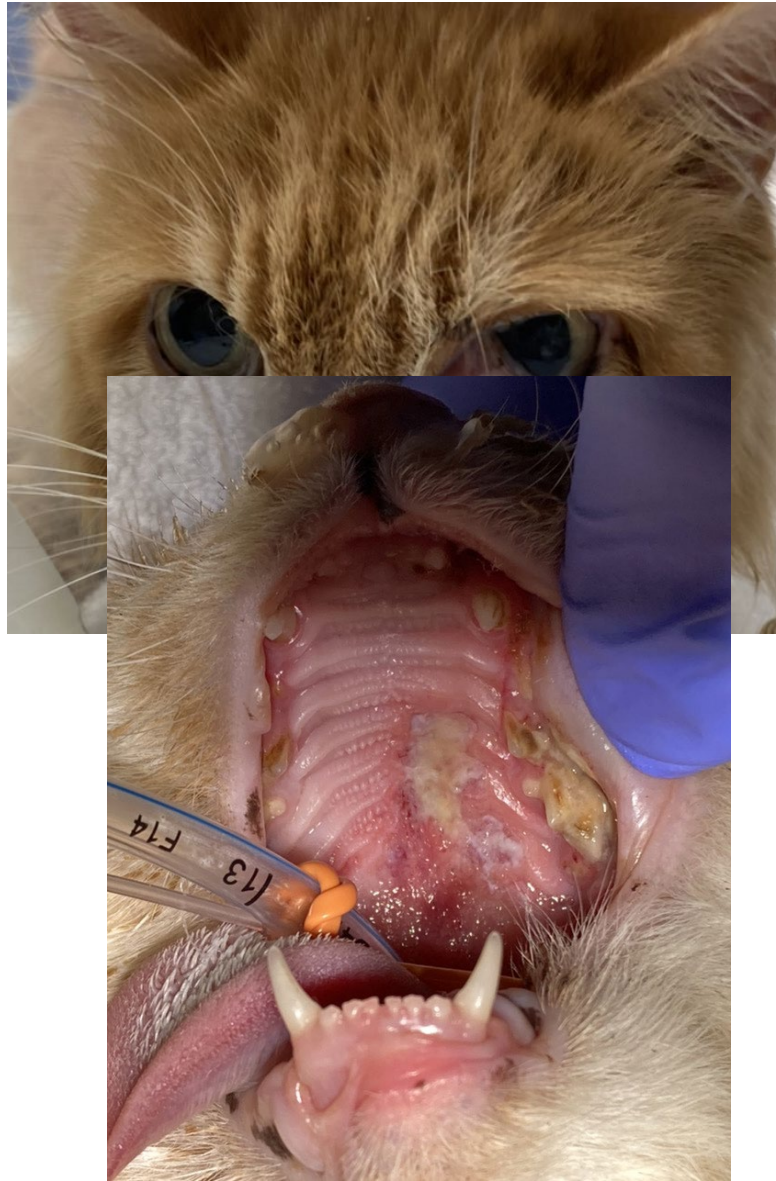
RT最終日
(CBCT)

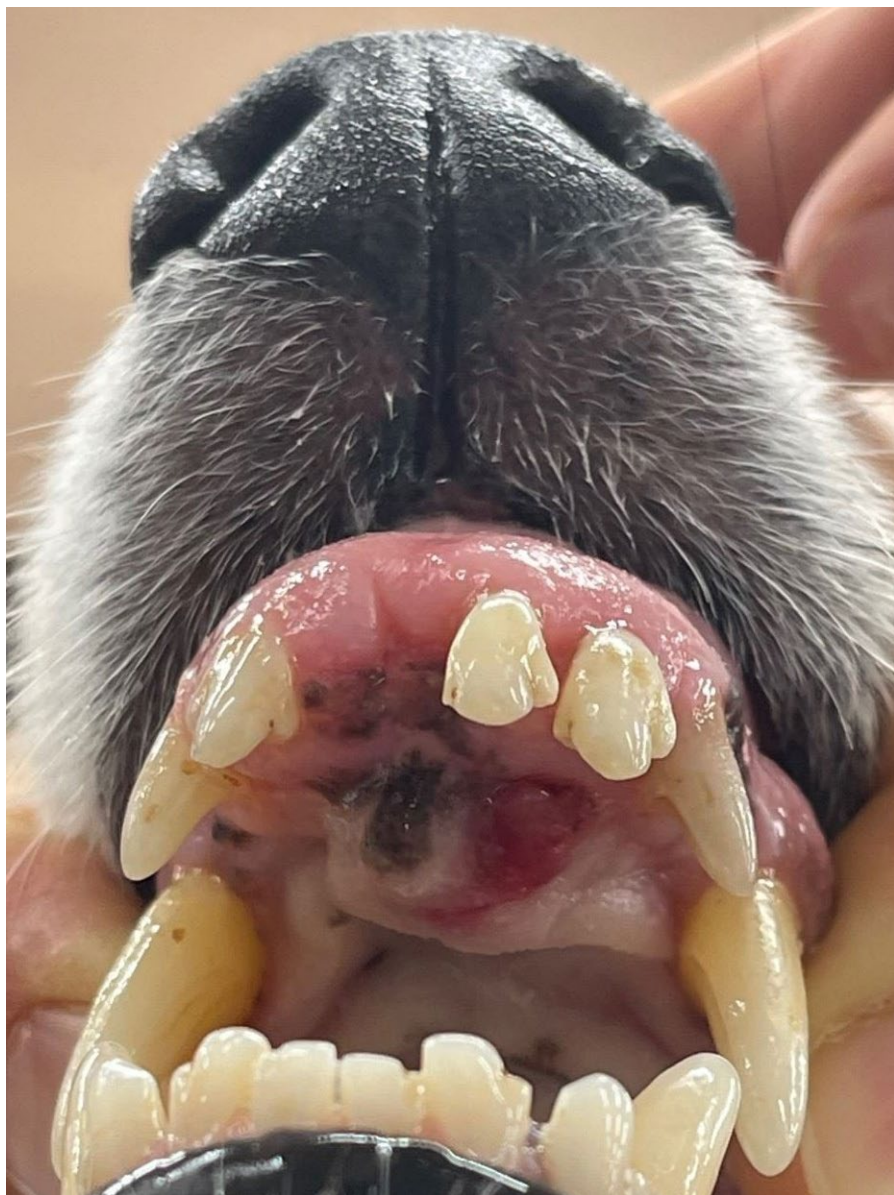


猫鼻腔内リンパ腫：緩和的RTも効果的！



猫鼻腔内腫瘍 瘻孔形成の懸念





猫の鼻腔内癌・肉腫：治療

放射線治療

- 非リンパ腫の鼻腔内腫瘍患者（N=24）

(Theon et al JAVMA 1994, Mellanby et al JFMS 2002, Stiborova et al VCO 2020, Giuliano et al JFMS 2020)

- 根治的RT（総線量 32-48 Gy）or 緩和的RT
- mST: 11.5-14.9か月
- 予後因子は一貫性のあるものは認められない

猫の鼻腔内癌：治療

鼻腔内癌に対するRT (Yoshikawa et al, JVIM 2021)

- 多施設懐古的研究(N=42)
- 根治的RT (DRT)
 - 分割照射 (FRT): N=8
 - 総線量40 Gy 以上、 ≥ 10 分割
 - 定位放射線 (SRT): N=18
 - 一回線量 ≥ 8 Gy
 - 照射間隔が2営業日を超えないもの
 - 定位放射線照射技術を用いたもののみを含む
- 緩和的 RT (PRT)
 - FRTでもSRTでもないもの: N=16



猫の鼻腔内癌：治療

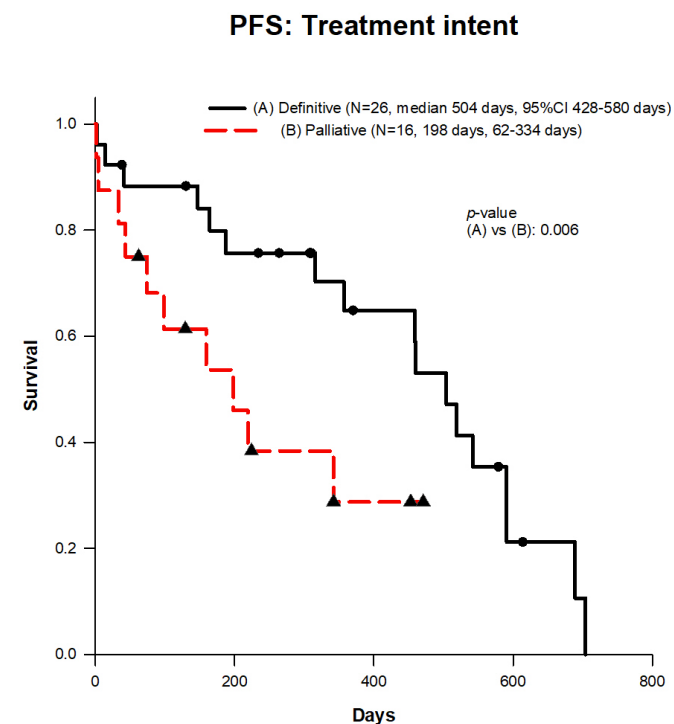
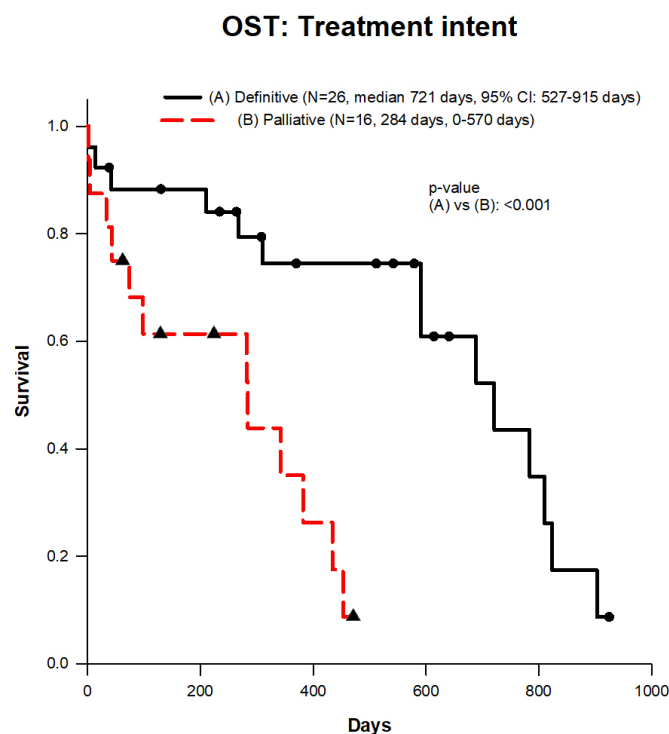
鼻腔内癌に対するRT (Yoshikawa et al, JVIM 2021)

- mOST
 - 全頭 (N=42)
 - 591 日 (95% CI: 315-867 日)
 - 1 and 2-年生存率： 60.1% および 29.0%
 - RTコース1回のみ (N=35)
 - 591 日 (95% CI: 384-798 日)
- mPFS
 - 全頭 (N=42)
 - 459 日 (95% CI: 292-626 日)
 - 1 and 2 年無進行率： 52 および 0%
 - RTコース1回のみ (N=35)
 - 504 日 (95% CI: 287-721 日)

猫の鼻腔内癌：治療

鼻腔内癌に対するRT (Yoshikawa et al, JVIM 2021)

- 根治的RTは、緩和的RTよりも有意に良い予後
- FRT vs SRT：有意差はみられず

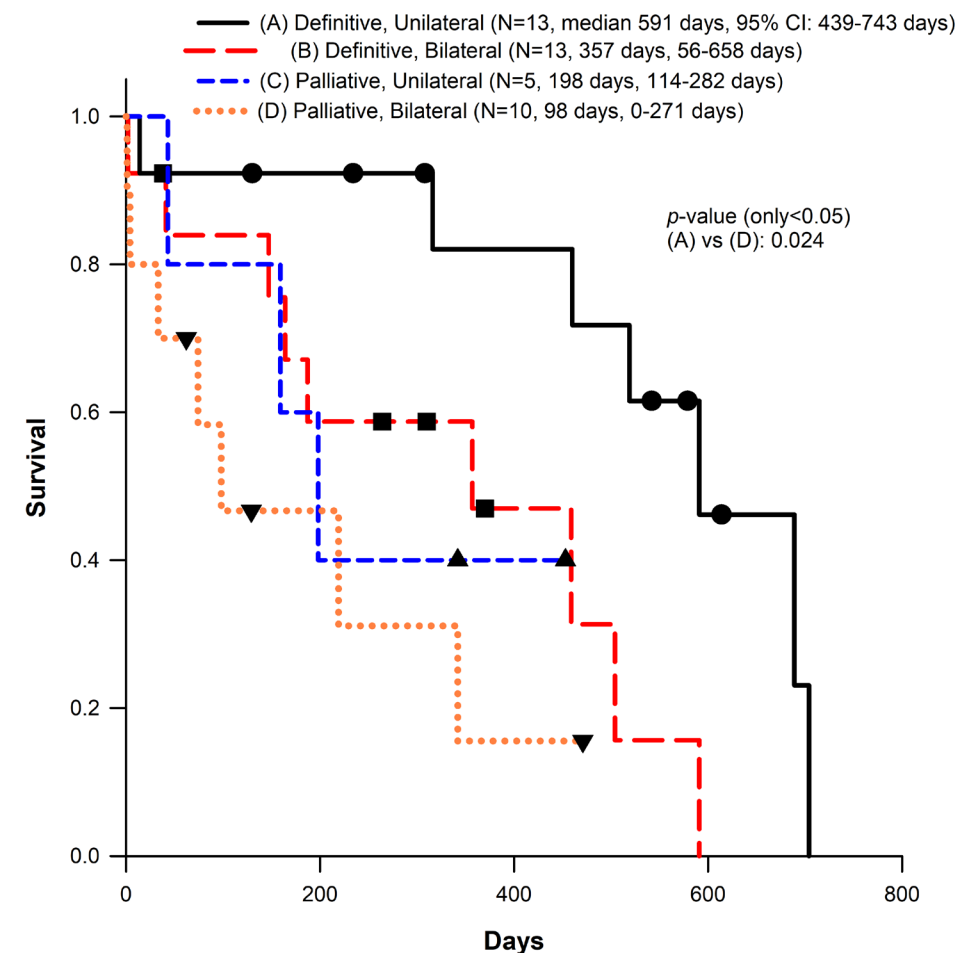


猫の鼻腔内癌：治療

鼻腔内癌に対するRT (Yoshikawa et al, JVIM 2021)

- 早期診断し、根治的RTを行った場合、最良の治療成績

PFS: Treatment intent and disease laterality





猫の鼻腔内癌：治療

鼻腔内癌に対するRT (Yoshikawa et al, JVIM 2021)

局所進行が認められたら、再RTはアリか？

7頭が局所進行後に2回目のRTをうけた

- DRT (N=5)
 - 2 x SRT (N=3)
 - FRT後にSRT (N=2)
- PRT (N=2)
 - 2 x PRT (N=2)
- 1回目と2回目のRTの間隔の中央値: 316 日 (range, 159-519 日)
 - DRT: 357 日 (range 187-519 日)
 - PRT: 159 and 198 日
- 2回目のRTから死亡までの期間の中央値: 364 日 (range, 84-637 日)
 - DRT: 465 日 (range 122-637 日)
 - PRT: 84 & 125 日
- 2コースの根治的 R T を受けた5頭の猫のmST(824 日) は、以下のものよりも有意に長かった
 - DRTまたはPRTを1コースのみ (DRT:591 日, PRT:342 日) ($p<0.045$)
 - 2 コースのPRT (N=2, 282 日) ($p=0.041$)

• 局所再発後に、2回目の根治的 R T を行うことで、生存期間の有意な延長が見込める



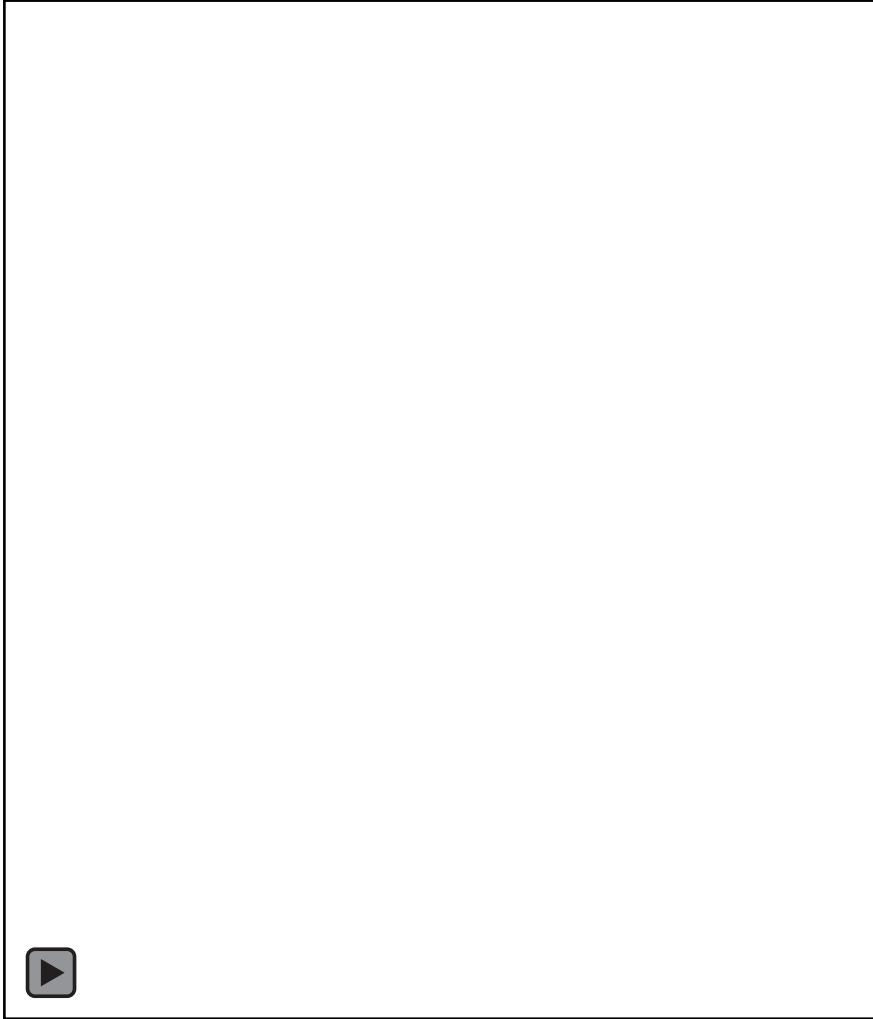
猫の鼻腔内腫瘍：治療

鼻腔内癌に対するRT (Yoshikawa et al, JVIM 2021)

治療への反応と、合併症

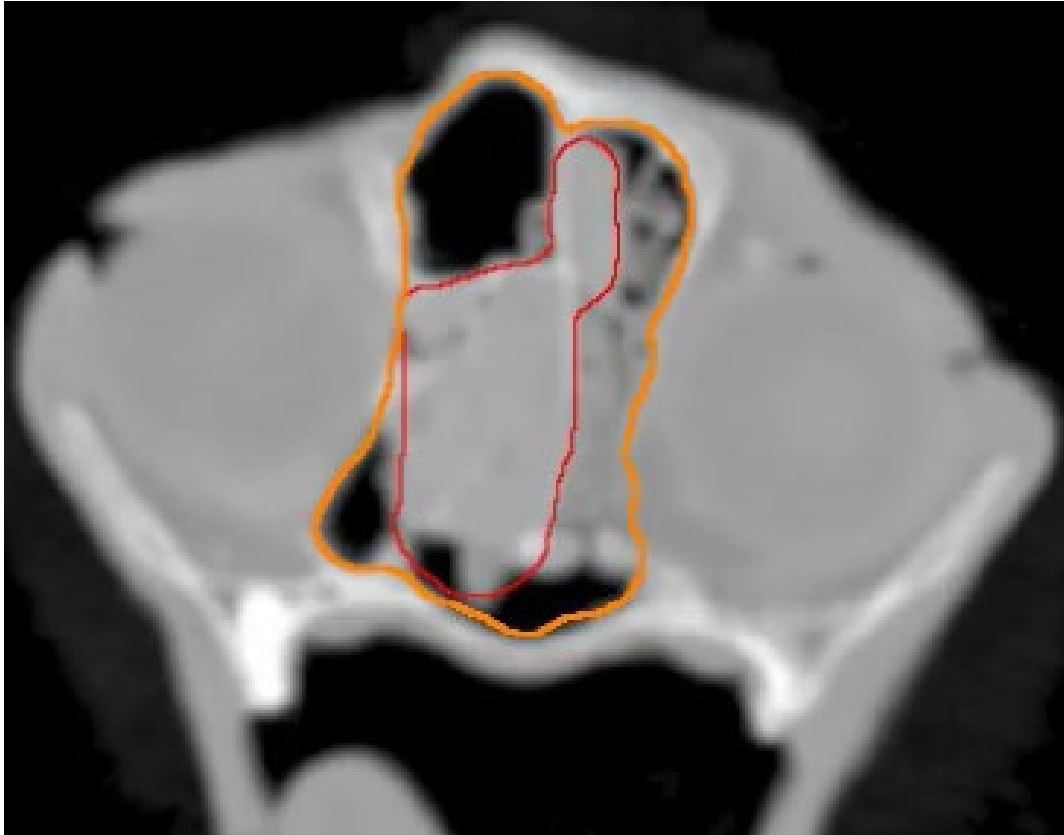
- RTコースを終了した42頭中、37頭の治療に対する反応のデータ
 - 臨床的な改善は、34頭で報告された (91.8%)
- 急性障害: 9 頭 (全てVRTOG グレード 1 or 2)
 - 脱毛、一過性の咳、口腔内の粘膜炎、角結膜炎
- 晩発性障害：2頭 (全てVRTOG グレード1)
 - 皮膚、眼
- **ほとんどの猫がR Tを耐容**

猫の鼻腔内がん

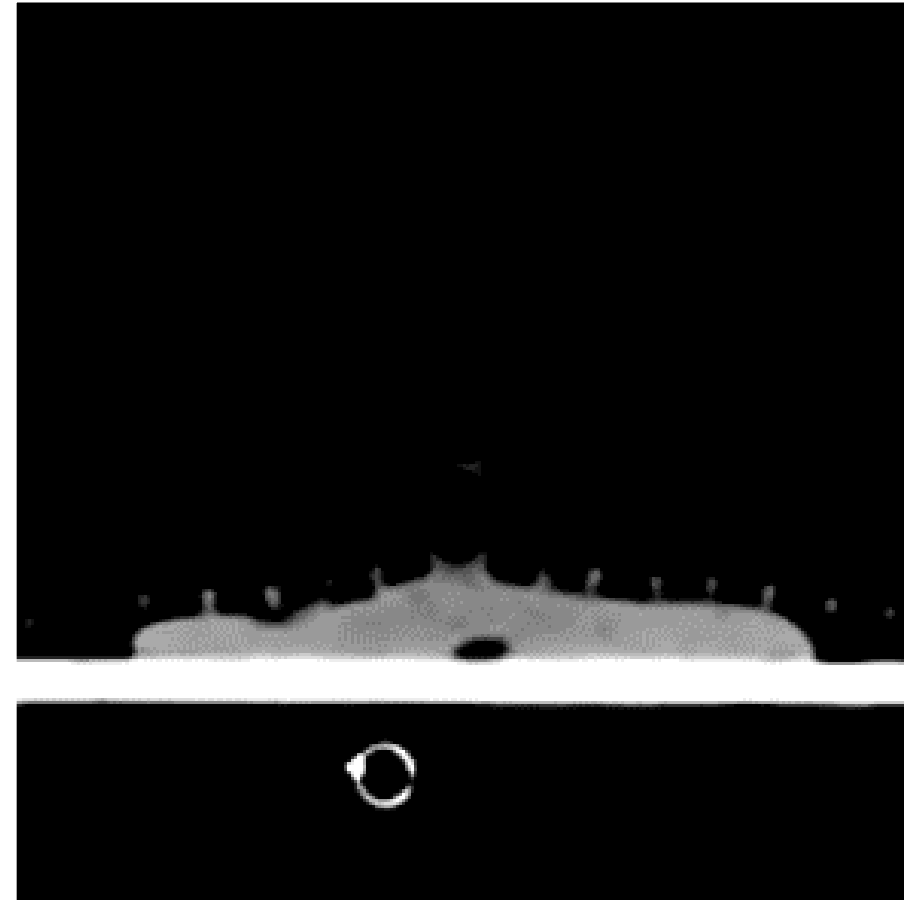


猫の鼻腔内がん

SRT前



SRT 6ヵ月後



犬の鼻腔内腫瘍：治療

メガボルテージRTのプロトコルと予後に相関関係はある？

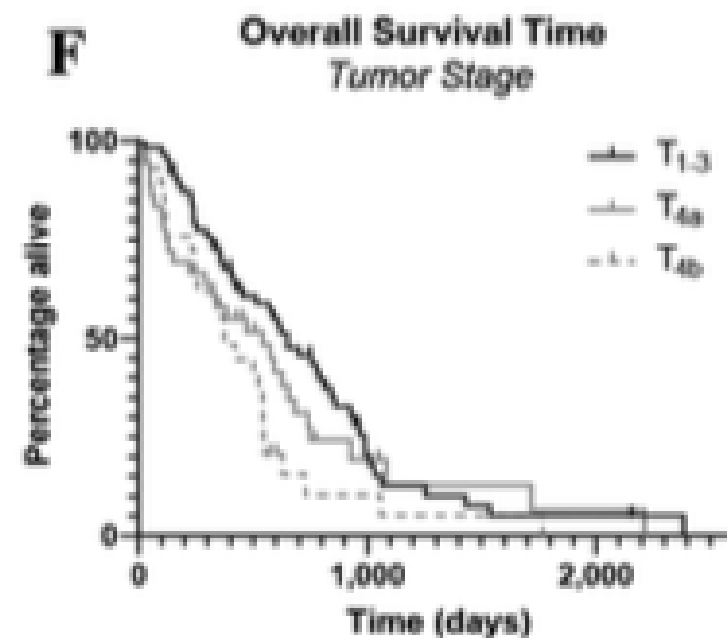
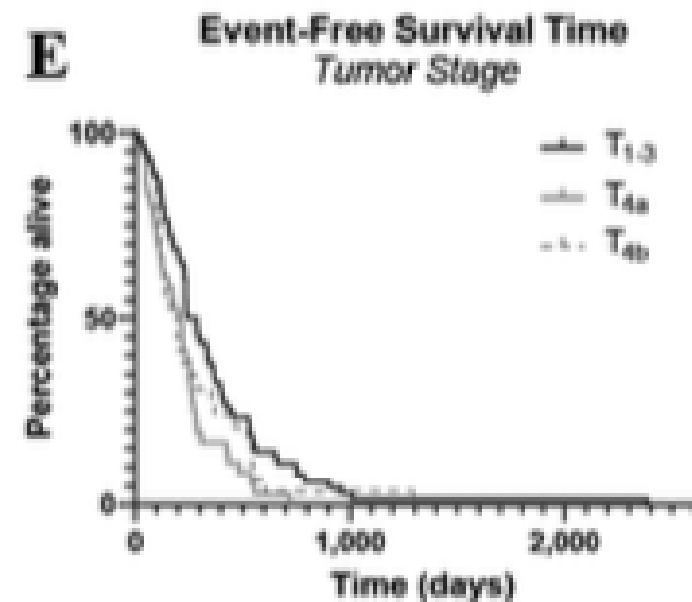
- 86頭の鼻腔内肉腫の犬
 - 連日の分割照射
 - MWF
 - 緩和的照射
- 全頭のST：14.7か月
 - 連日：21か月
 - MWF：11.5か月
 - 緩和的照射：10か月
 - 根治的（連日＋MWF）＝17か月 vs 緩和的＝10か月
- 根治的RTは緩和的RTよりも腫瘍のコントロール期間が長い

犬の鼻腔内腫瘍：治療

- 手術のみ = 4か月
- メガボルテージRT + 外科手術は、RT単独より優れているのか？
- 27頭の犬、癌および肉腫
- 根治的RT (Co60)
- 手術 (6) はRT前に減容積手術 (詳細は記載なし)
- mST :
 - 手術 + RT : 15か月
 - RTのみ : 12か月
- 統計学的な有意差は認められず

犬の鼻腔内腫瘍 (Nolan et al, JAVMA 2022)

- 129頭のイヌ (NCSU) (2013-2020)
- 鼻腔内腫瘍 (リンパ腫を除く)
- SRT (10 Gy x 3 fx)
- 無進行生存期間中央値：237日
- 全生存期間中央値：542日
- 少なくとも89%が症状の改善を報告
- フォローアップCTでは、85%がCRまたはPR



犬の鼻腔内腫瘍 (Nolan et al, JAVMA 2022)

- 晩発性傷害
 - 眼：G1 = 6%、G2 = 2%
 - 皮膚：G1 = 52%、G 3 = 3 %（皮膚鼻腔ろう、発生までの中央値はSRT後475日）
 - CNS：G 1 = 4 %、G 2 = 4 %、G 3 = 9 %

TABLE 2. VRTOG Late Radiation Morbidity Scoring Scheme

Organ/Tissue	0	1	2	3
Skin/hair	none	alopecia, hyperpigmentation, leukotrichia	asymptomatic induration (fibrosis)	severe induration causing physical impairment, necrosis
CNS	none	mild neurologic signs not necessitating more than prednisone therapy	neurologic signs necessitating more than prednisone therapy	seizures, paralysis, coma
Eye	none	asymptomatic cataracts, KCS	symptomatic cataracts, keratitis, corneal ulceration, minor retinopathy, mild to moderate glaucoma	panophthalmitis, blindness, severe glaucoma, retinal detachment
Bone	none	pain on palpation	radiographic changes	necrosis
Lung	none	patchy radiographic infiltrates	dense radiographic infiltrates	symptomatic fibrosis, pneumonitis
Heart	none	ECG changes	pericardial effusion	pericardial tamponade, congestive heart failure
Joint	none	stiffness	decreased range of motion	complete fixation
Bladder	none	microscopic hematuria	pollakiuria, dysuria, hematuria	contracted bladder



犬の鼻腔内腫瘍 (Nolan et al, JAVMA 2022)

- CNS : G 3 = 9 % (評価可能な108頭のうち)
 - 腫瘍ステージや他の対腫瘍治療が、CNS症状の発症に関与している様子はなかった
 - 10頭に見られ、うち5頭が成犬一老犬、残り5頭が終末期の犬
 - 成犬のイヌ(47頭)のうち4頭(8.5%)で
 - 老犬のイヌ(41頭)のうち1頭(2.4%)で
 - 成犬と老犬合わせると5%
 - 終末期のイヌ(20頭)のうち5頭(25%)で見られた
 - 年齢が上がるほど痙攣の閾値が下がり、外的要因(ie. 電離放射線)が引き金となって痙攣を発症しやすくなる??
 - 頭蓋内への腫瘍浸潤も合わさり、炎症が起こりやすくなっている?

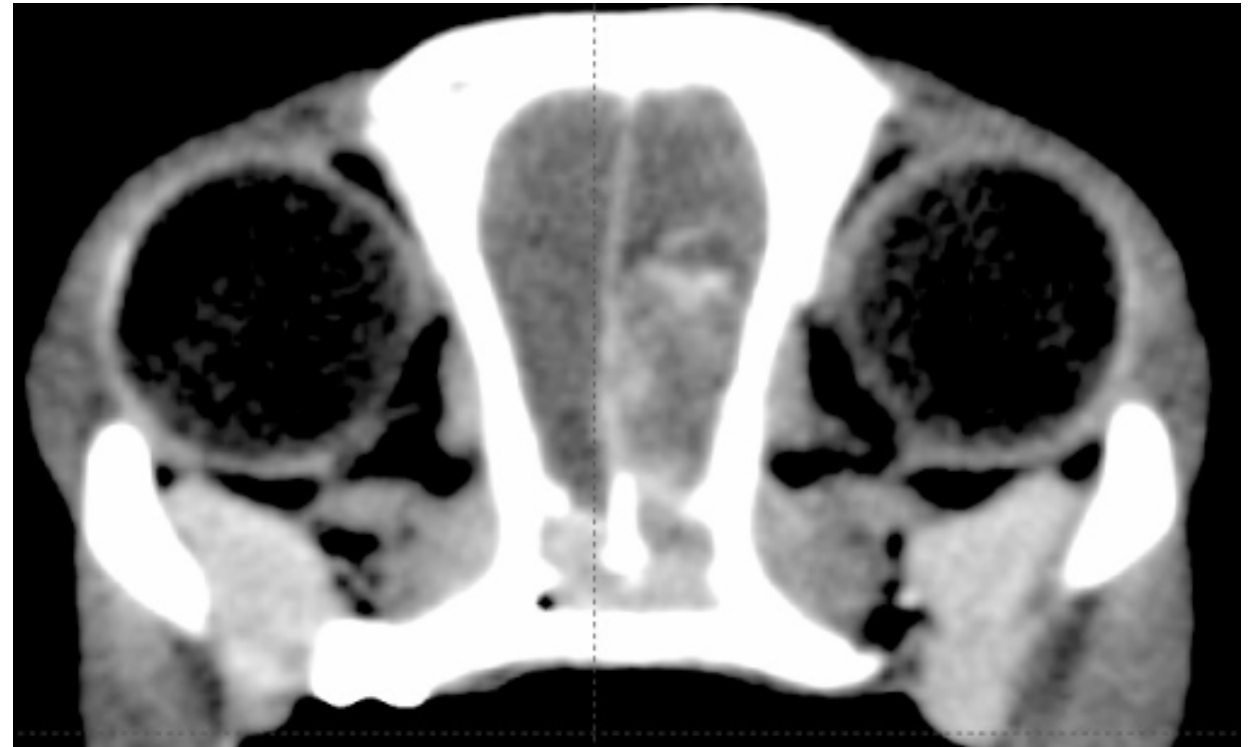
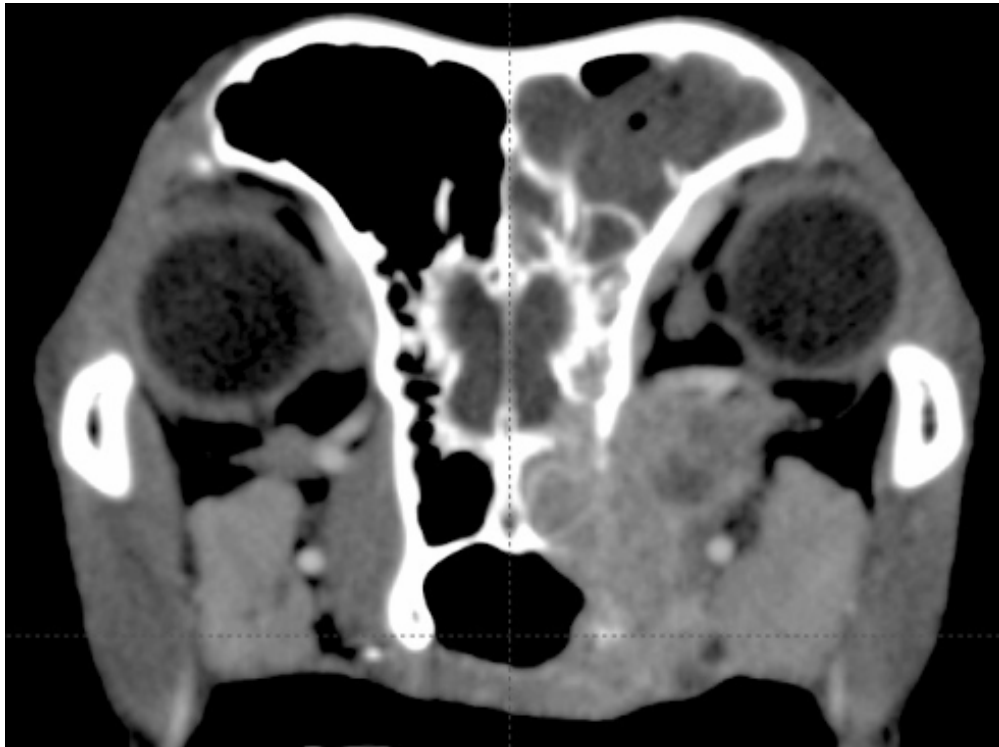


犬の鼻腔内腫瘍 (Nolan et al, JAVMA 2022)

- 症状の悪化（イベント）が、良化ののちに見られた 9 5 症例のうち、検査が行われたのは 3 2 頭、その内訳は
 - 口腔鼻腔ろう = 6 %（1 0 頭）
 - 皮膚鼻腔ろう = 3 %（3 頭）
 - 真菌性鼻炎 = 1 9 %（！）
 - 細菌性鼻炎 = 2 2 %
 - 腫瘍の進行 = 4 7 %
 - これらが、SRTの 2 3 7 日後（中央値）に見られた
- 症状の進行が見られたイヌの多くが内科的に管理可能だった（STが長いことから）
 - 鼻炎の占める割合が大きいことが考えられる

犬の鼻腔内腫瘍 (Nolan et al, JAVMA 2022)

- SRT時に老犬（542日）または終末期（354日）だったイヌの生存期間は、成犬（741日）より有意に短かった
- 篩板の融解は予後因子ではなかった
 - が、老犬において頭蓋内にマスエフェクトがある場合、STは短かった
 - この場合、異なるRTプロトコルを使用すれば予後改善できる可能性も



犬の鼻腔内腫瘍: CSUでの治療成績 (N=182) (2010-2015)

- 非リンパ腫の鼻腔内腫瘍のイヌ (N=182)
- SRT 10 Gy x 3fx
- 全生存期間中央値: 441日
- 疾病特異的生存期間中央値 (DSST): 482日



犬の鼻腔内腫瘍: CSUでの治療成績 (N=182) (2010-2015)

- 篩板の融解の有無で予後に差はなし
- 慢性鼻炎：61%
 - 真菌性 = 1 頭
- 急性障害：グレード0-2がほとんど
 - グレード3（目及び口腔内粘膜）：各1%
- 口腔鼻腔ろうまたは皮膚鼻腔ろう：13頭（7.1%）
 - 発生までの時間の中央値：425日（平均532日）
 - 2頭（口腔鼻腔ろう）：SRT前に口蓋骨の重度融解
 - 6頭：SRT前に腫瘍の皮下浸潤あり
 - ろう孔の発生は生存期間に影響与えず[あり(13頭)=592日 vs なし(162頭)=453日]

Organ/Tissue	0	1	2	3
Skin/hair	no change over baseline	erythema, dry desquamation, alopecia/epilation	patchy moist desquamation without edema	confluent moist desquamation with edema and/or ulceration, necrosis, hemorrhage
Mucous membranes/oral cavity	no change over baseline	injection without mucositis	patchy mucositis with patient seemingly painfree	confluent fibrinous mucositis necessitating analgesia, ulceration, hemorrhage, necrosis
Eye	no change over baseline	mild conjunctivitis and/or scleral injection	KCS requiring artificial tears, moderate conjunctivitis or iritis necessitating therapy	severe keratitis with corneal ulceration and/or loss of vision, glaucoma
Ear	no change over baseline	mild external otitis with erythema, pruritis 2° to dry desquamation not requiring therapy	moderate external otitis requiring topical medication	severe external otitis with discharge and moist desquamation
Lower GI	no change over baseline	change in quality of bowel habits not requiring medication, rectal discomfort	diarrhea requiring parasympatholytic medications, rectal discomfort requiring analgesia	diarrhea requiring parenteral support, bloody discharge necessitating medical attention, fistula, perforation
Genitourinary	no change over baseline	change in frequency of urination not requiring medication	change in frequency of urination necessitating medication	gross hematuria or bladder obstruction
CNS	no change over baseline	minor neurologic findings not necessitating more than prednisone therapy	neurologic findings necessitating more than prednisone therapy	serious neurologic impairment such as paralysis, coma, obtunded
Lung	no change over baseline	alveolar infiltrate; cough requiring no treatment	dense alveolar infiltrate; cough requiring treatment	dyspnea

犬の鼻腔内腫瘍: CSUでの治療成績 (N=182) (2010-2015)

- SRT 後の神経症状
 - 11%でSRT後になんらかの神経症状
 - RT時のModified Adamsステージ1,2,3,4= 1,1,5,13(うち1頭はSRT前に発作の症状あり),
 - 9.9%は痙攣発作
- これらの犬では、神経症状を起こさなかった犬に比べ
 - 脳への平均線量は高く
 - 腫瘍への最低（および最低値付近）線量は低かった
 - 腫瘍のコントロールに失敗したために腫瘍進行して発作？

犬の鼻腔内腫瘍: 再治療は可能か？

- Gieger et al JAAHA 2013
 - 1 コース目も 2 コース目も低分割緩和的照射
 - 症状の改善率：1 コース目 = 100%、2 コース目 = 70% （どちらも中央値7日で改善見られ始めた）
 - 改善した症状の持続期間：1 コース目 = 114日 2 コース目 = 80日
- Nolan et al JAVMA 2022
 - 18頭が再RT
 - 再RTまでの期間の中央値は311日 (149-1,316日)
 - 1 コース目：SRT. 2 コース目のプロトコルは様々
 - 再RTから死亡までの期間の中央値は210日 (29-1,868日)
- Yoshikawa et al JVIM 2023
 - 7頭の犬が再RT (2 コース目のSRT時：ステージ3 = 1、ステージ4 = 6)
 - 2 コースともSRT
 - OST (1回目のSRTから) = 498日
 - 1回目と2回目のSRTの間隔 = 401日
 - 2回目SRTから死亡まで = 139日 (12.5-76%)

犬の鼻腔内腫瘍：扁平上皮癌は悪なのか？

- 過去の論文では、扁平上皮癌と未分化癌は予後が悪いとも（腺癌＝12か月vs SCC/未分化癌＝7か月vs ）（Adams et al 2009）
- 異常なまでの骨浸潤を伴う場合、RTでのコントロールは非常に困難な可能性
 - 未分化癌も同様の生物学的挙動をとる可能性



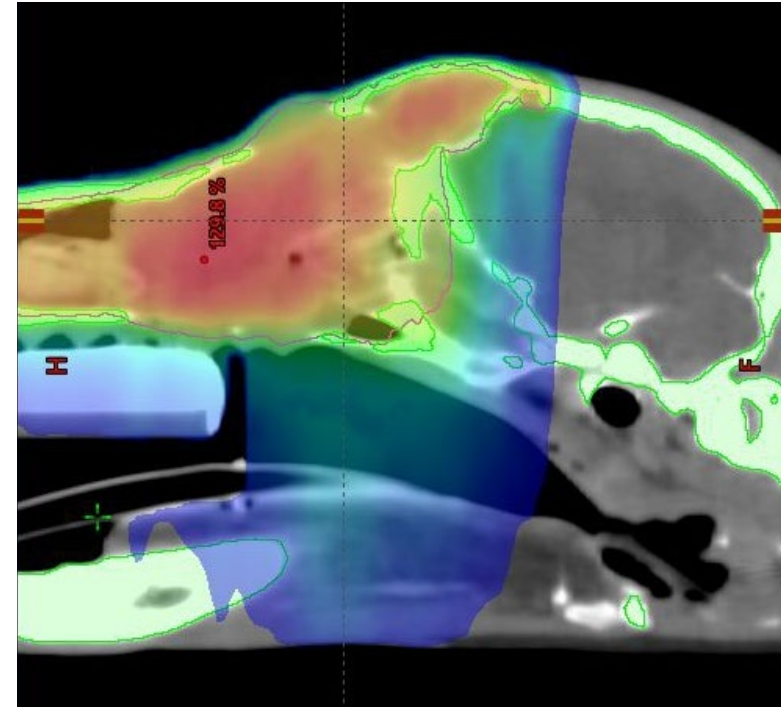
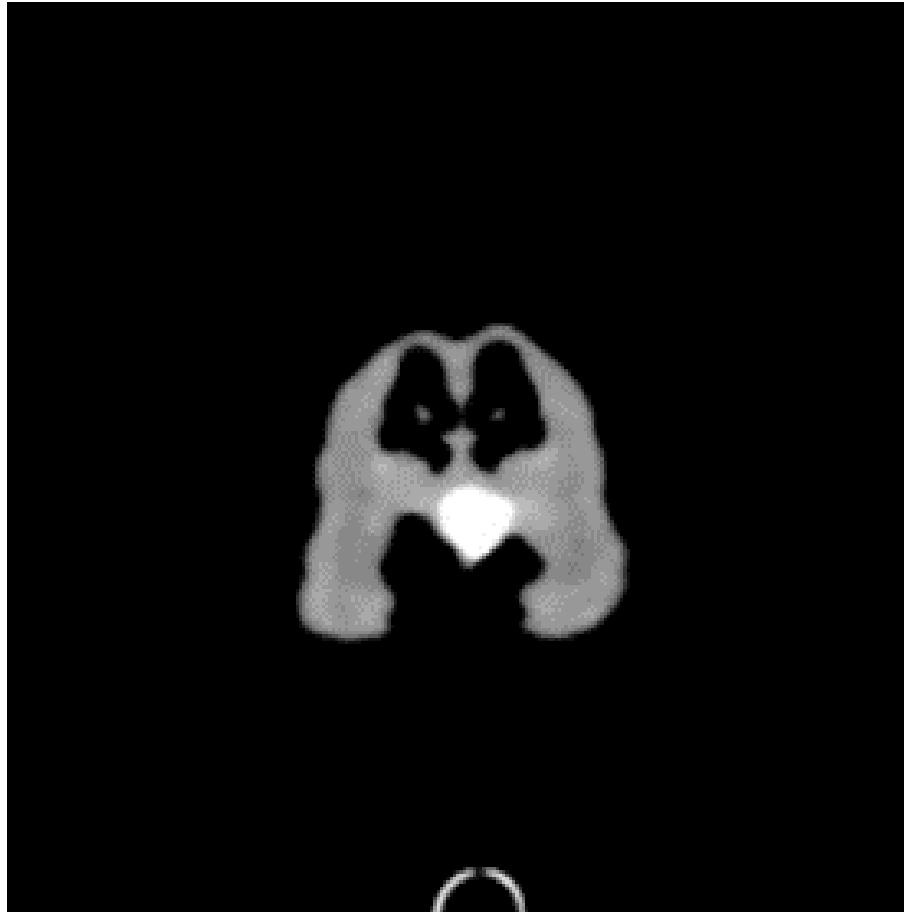


そら 14y10mo MC m. ダックス イヌ鼻腔内腺癌

- 2か月前から左内眼角の腫れ
 - 歯石多いから根尖膿瘍か
- 3日後、くしゃみ、鼻出血
- 1週間後、くしゃみ、鼻出血、腫脹の悪化
- 3週間後、東京大学動物医療センター受診
 - 鼻腔内腺癌疑い、RT推奨され当院に紹介

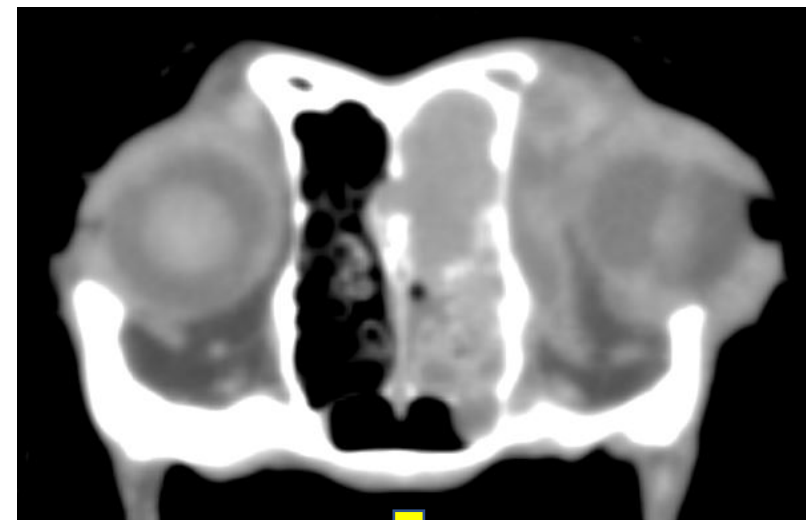
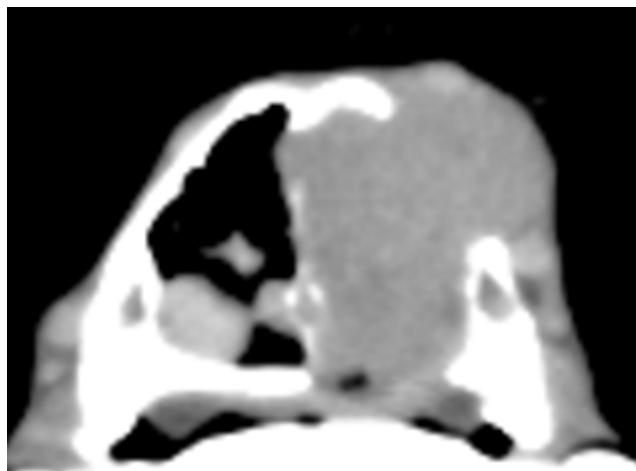
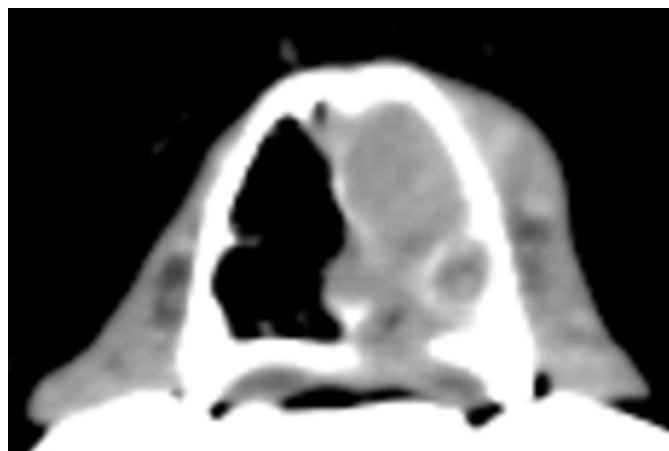
そら 14y10mo MC m. ダックス イヌ鼻腔内腺癌

初診時

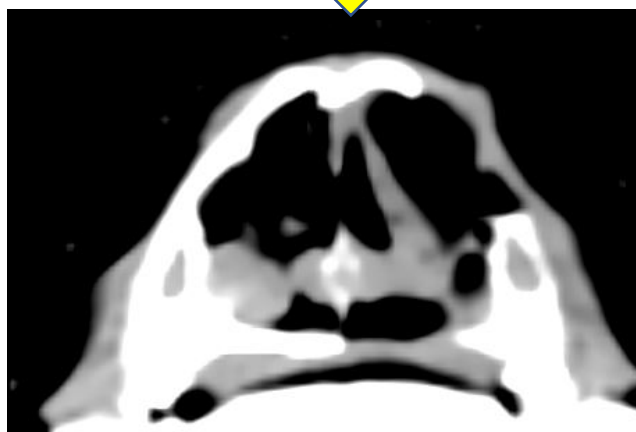
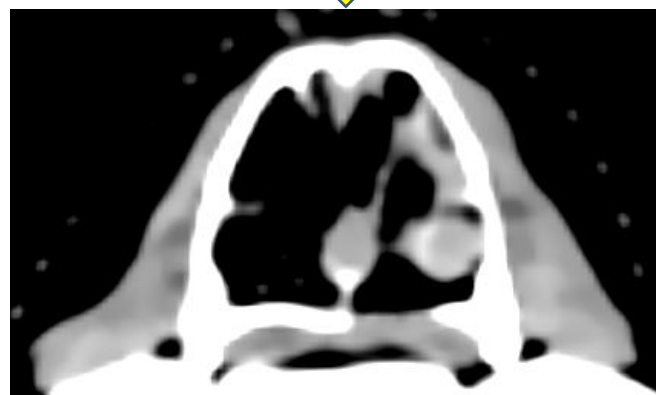


そら 14y10mo MC m. ダックス イヌ鼻腔内腺癌

RT前



SRT最終日
(CBCT)



そら 14y10mo MC m. ダックス イヌ鼻腔内腺癌

RT前

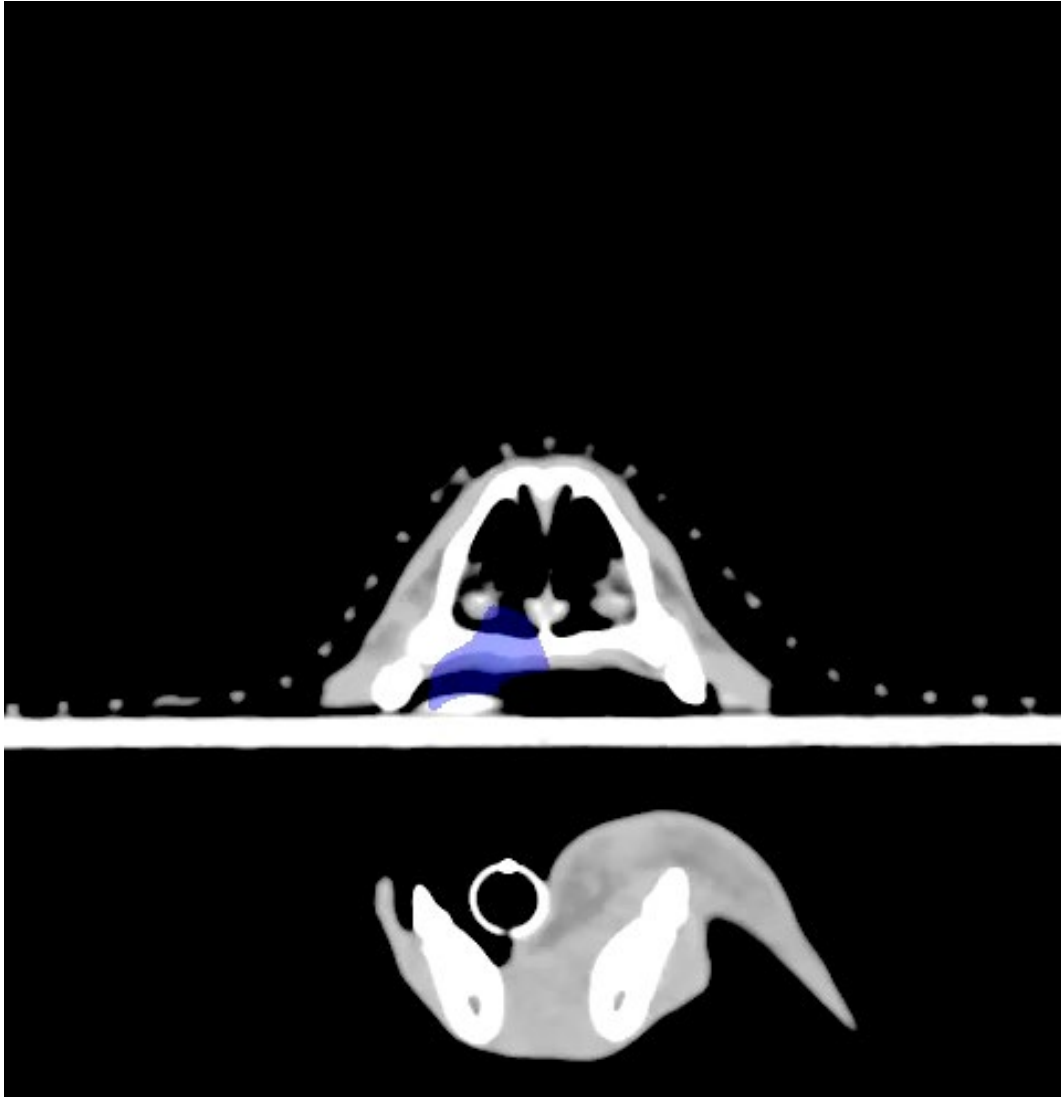


SRT最終日
(CBCT)



現在、SRT後26か月経過
症状の再発なく経過良好

犬の多小葉性骨軟骨肉腫



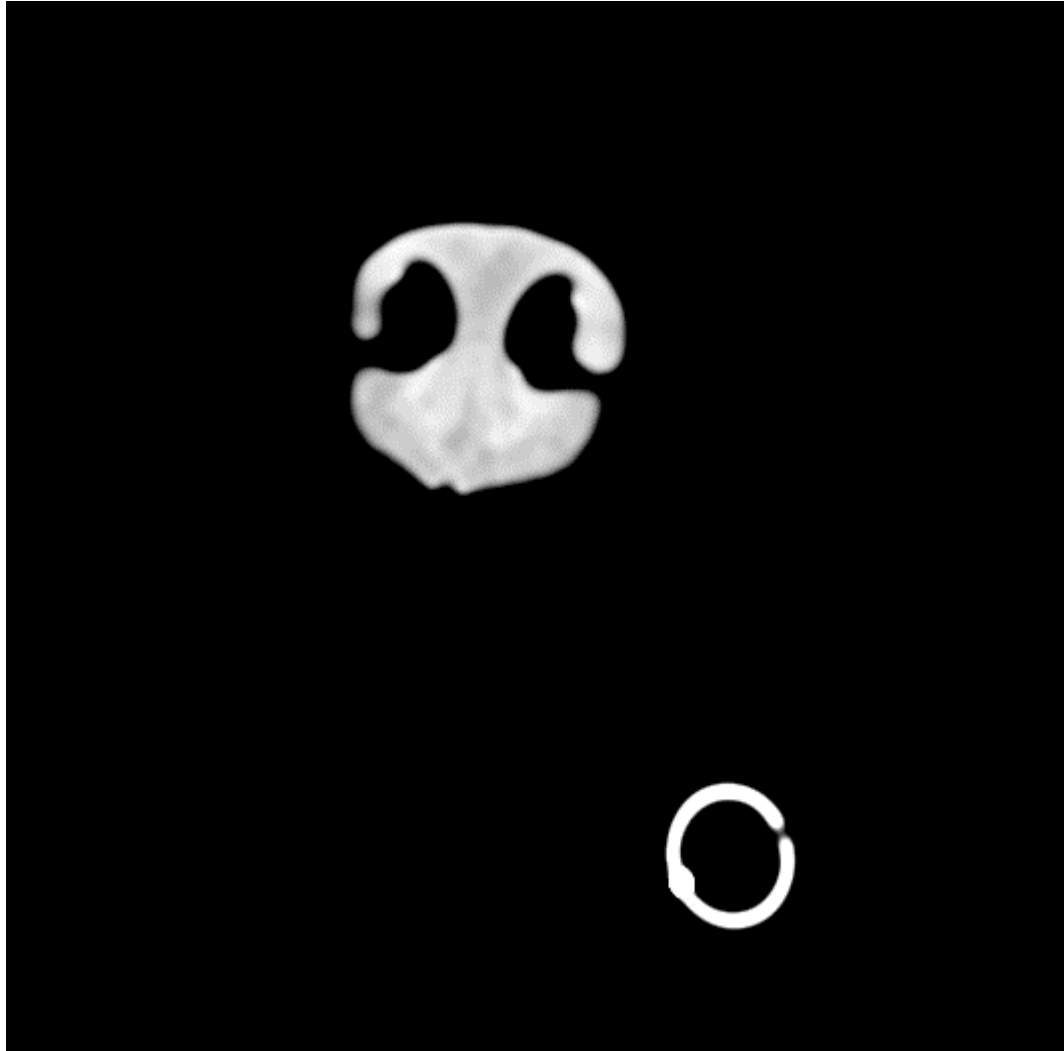
口腔内腫瘍

Blue 5 yo FS ビーグル イヌ口腔内SCC

- 歯肉の腫れを主訴にかかりつけ医受診
 - ウェッジ生検にて扁平上皮癌
- 元気食欲問題なし（無症状）
- さあ、どうする？



Blue 5 yo FS ビーグル イヌ口腔内SCC



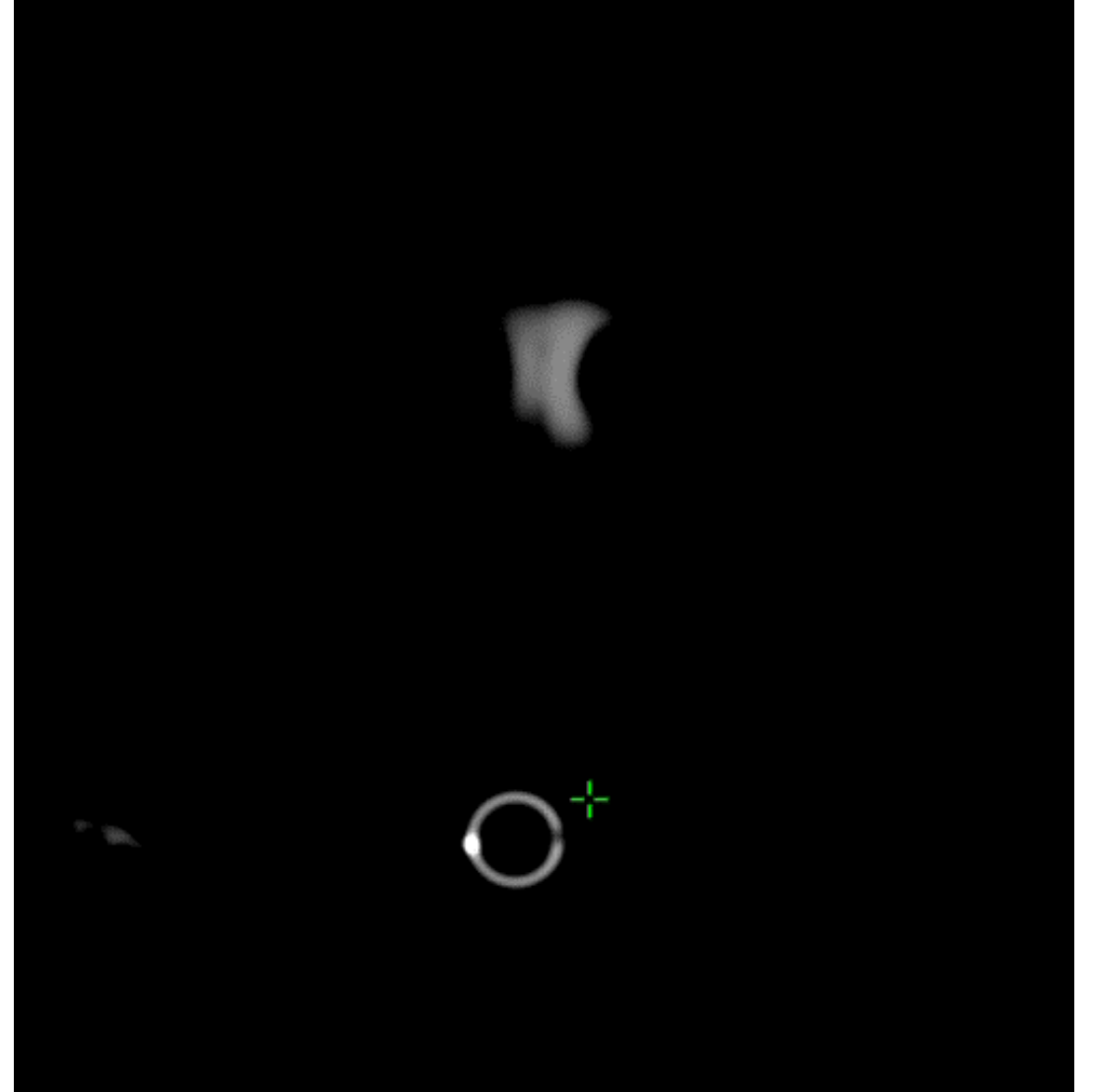
- CT画像を基に、治療計画
- RT単独
- 手術単独
- RT+手術
- 手術+RT
- 他院で外科専門医による上顎部分切除
 - 術後RTを前提とした手術
 - 各専門分野の担当同士の密なコミュニケーション

Blue 5 yo FS ビーグル イヌ口腔内SCC

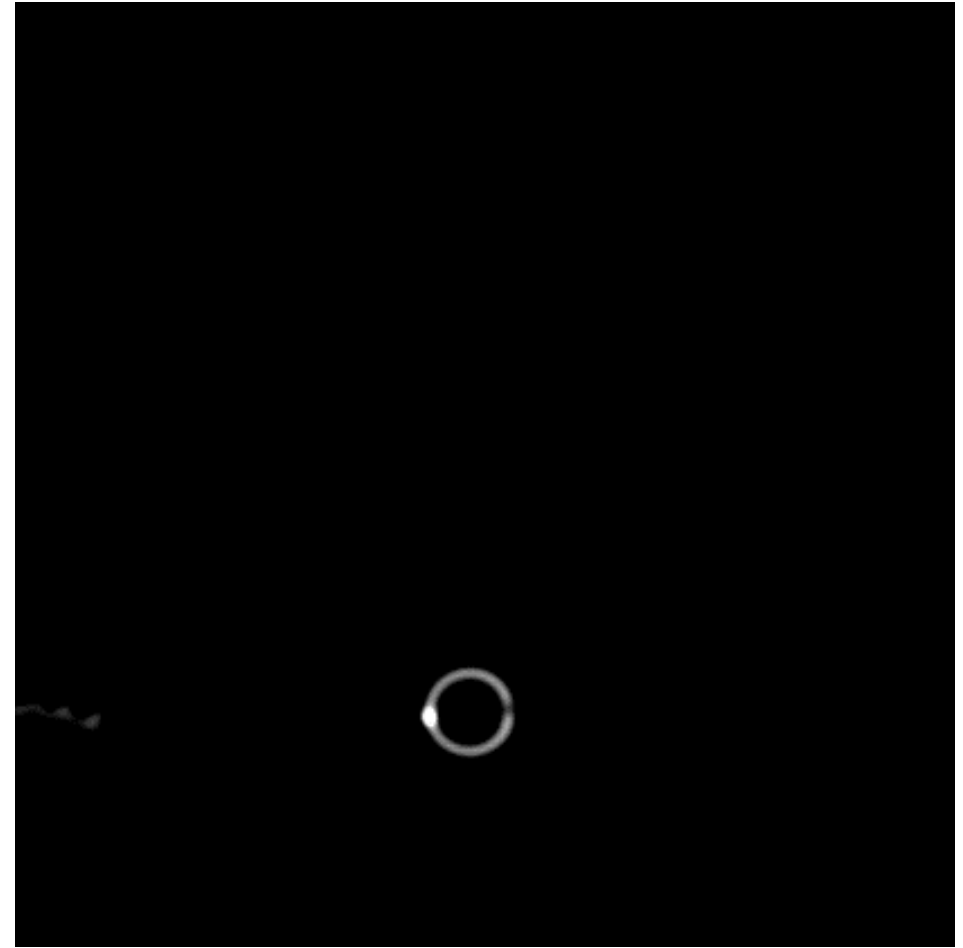
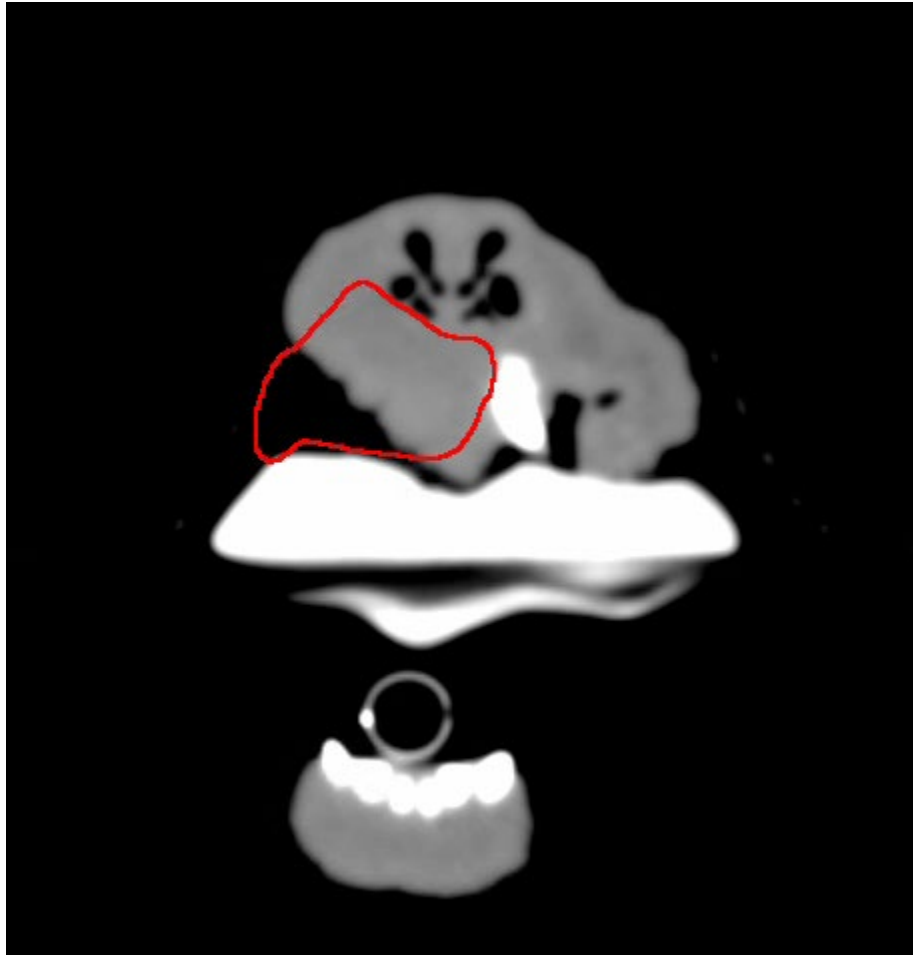


- 他院外科専門医による
上顎部分切除
- 鼻腔内病変のマージン
不完全
 - 計画通り
- 術後RTのため再度来院

Blue 5 yo FS ビーグル イヌ口腔内SCC



Blue 5 yo FS ビーグル イヌ口腔内SCC



Blue 5 yo FS ビーグル イヌ口腔内SCC



- 急性障害（予想可能）
 - 湿性皮膚炎（落屑）
 - 口腔内粘膜炎
- 現在RT終了後3か月経過
 - 生活に支障なく元気になっている
- ご家族様は大変満足されている
- 基本は外科的切除、再発の恐れあるなら根治的放射線治療
- 早期発見、積極治療により、長期間（>2年）の腫瘍コントロールも望める

ディキシー 11yo FS ヨーキー イヌ口腔内メラノーマ

- 飼い主が口臭の悪化に気づく
- かかりつけ医で左下顎の腫瘍を認める
 - 外科的切除実施
 - 悪性メラノーマ
 - マージン不完全
 - MI: 22/10 HPF
- 7か月後に再発を認める
- 3方向胸部レントゲンは異常なし
- 心雑音を認める
- ALP 1999, ALT 200
- 放射線腫瘍科を受診



ディキシー 11yo FS ヨーキー イヌ口腔内メラノーマ

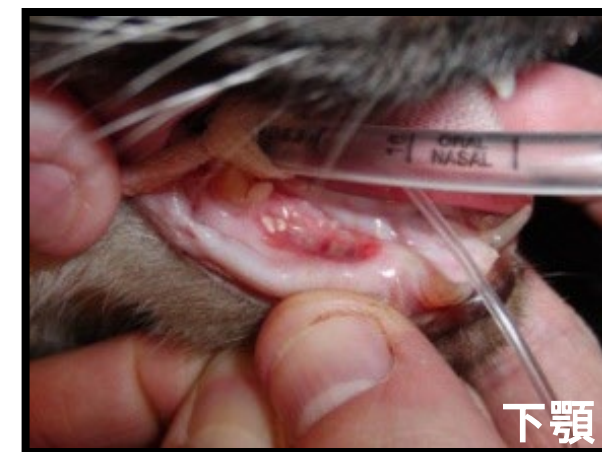


口腔内メラノーマ 減容積手術後にRT



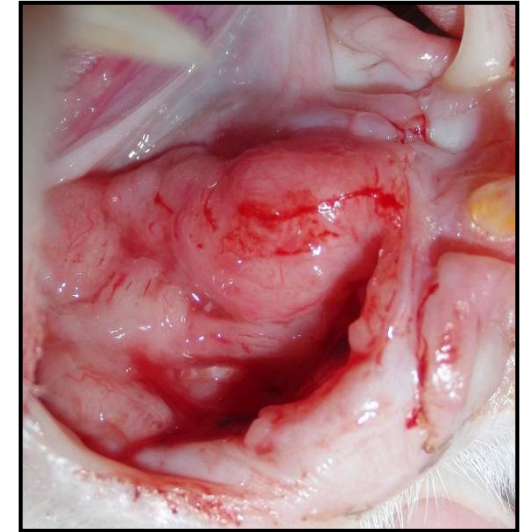
猫の口腔内扁平上皮癌

- 局所浸潤性が非常に強く、遠隔転移は比較的まれ
- ギャギング、口臭、 流涎過多、口腔内出血, etc
 - 診断時には腫瘍がかなり大きいことが多い
 - 十分な摂食ができていないことが多く、強制給餌を早期に考慮すべき
 - 骨への浸潤は頻繁に認められる



猫の口腔内扁平上皮癌

- 加速RT+カルボ：MST=163日 (N=31) (Fidel et al 2011)
- 8Gy x 3 fx (0,7,21days): MST=60日 (Bregazzi et al. 2001)
- 4Gy x 5fx (連日): MST=3日 (McDonald et al. 2012)
- リポソーム包埋シスプラチン: MST=2か月 (Fox et al 2000)
- ブレオマイシン+ピロキシカム+サリドマイド±RT (N=51) (Marconato et al 2019)
 - MST: RTあり=4.5ヶ月、RTなし=1ヶ月
 - RT: 4.8 Gy x 10 (1日2回照射)
 - グレード3急性障害が約3割の猫に見られた
 - 23%が急性障害のために死亡



お疲れ様でした！

ご質問、ご意見をお願いします

