

# 頭頸部がん患者の放射線顎骨壊死の予防と管理 ：ISOO-MASCC-ASCOガイドライン

Douglas E. Peterson, DMD, PhD, FDS RCSEd, FASCO<sup>1</sup> ; Shlomo A. Koyfman, MD<sup>2</sup>; Noam Yarom, DMD, MPH<sup>3,4</sup> ; Charlotte Duch Lynggaard, MD, PhD<sup>5</sup> ; Nofisat Ismaila, MD, MSc<sup>6</sup> ; Lone E. Forner, DDS, PhD<sup>7</sup>; Clifton David Fuller, MD, PhD<sup>8</sup> ; Yvonne M. Mowery, MD, PhD<sup>9,10</sup> ; Barbara A. Murphy, MD<sup>11</sup> ; Erin Watson, DMD, MHSc<sup>12</sup> ; David H. Yang, DDS, FRCD(C)<sup>13</sup> ; Ivan Alajbeg, DMD, MSc, PhD<sup>14</sup> ; Paolo Bossi, MD<sup>15,16</sup> ; Michael Fritz, MD<sup>2</sup>; Neal D. Futran, MD, DMD<sup>17</sup>; Daphna Y. Gelblum, MD<sup>18</sup>; Edward King, JD<sup>19</sup>; Salvatore Ruggiero, DMD, MD, FACS<sup>20</sup>; Derek K. Smith, DDS, PhD, MPH<sup>21</sup>; Alessandro Villa, DDS, MPH, PhD<sup>22</sup> ; Jonn S. Wu, BMSc, MD, FRCPC<sup>13</sup>; and Deborah Saunders, DMD<sup>23</sup>

DOI <https://doi.org/10.1200/JCO.23.02750>

## 抄録

ASCOガイドラインは、ASCOガイドライン方法論マニュアルのガイドライン作成プロセスに従い、各勧告について関連文献の包括的なレビューと分析を行って推奨を提供する。ASCOガイドラインは、ASCO診療ガイドラインの利益相反ポリシーに従う。

ASCOにより提供される臨床実践ガイドラインおよびその他のガイダンス（以下「ガイダンス」は、治療選択肢に関する包括的または決定的なガイドではない。これは医療提供者による自律的な使用を意図したものであり、独立した専門家の判断と併せて使用されるべきである。ガイダンスは、すべての患者、介入、疾患、病期に適用されるとは限らない。ガイダンスは、関連文献のレビューと分析に基づくものであり、標準治療のガイダンスとして意図されたものではない。ASCOは、第三者の医薬品、機器、サービス、または治療法を推奨するものではなく、本情報の使用に起因または関連するいかなる損害についても責任を負わないものとする。詳細は付録1および付録2（オンライン掲載のみ）の免責事項を参照のこと。

- 目的** がん患者における頭頸部放射線治療に続発する顎骨壊死（ORN）の予防および管理について、エビデンスに基づく推奨を提供する。
- 方法** International Society of Oral Oncology-Multinational Association for Supportive Care in Cancer (ISOO-MASCC) およびASCOは、エビデンスを評価し推奨を策定するために、多職種からなる専門家パネルを招集した。2009年1月1日から2023年12月1日までに発表されたランダム化比較試験および観察研究を対象に、PubMed、EMBASE、Cochrane Libraryのデータベースを検索した。本ガイドラインは、1990年1月1日から2008年12月31日までに発表された研究を対象としたISOO-MASCCによるシステマティックレビューの内容も組み込んだ。
- 結果** 合計1,539件の論文が最初に選定された。その結果、487件の論文が重複し、抄録のスクリーニングで1,052件の研究が選定され、全文を読むスクリーニングにて104件の研究論文（システマティックレビュー評価による80件の論文を含む）が得られた。
- 推奨** 入手可能なエビデンスには限界があるため、本ガイドラインでは一部の推奨について非公式のコンセンサスも考慮した。専門家パネルにより強いエビデンスに基づく判断された推奨は、ORNの予防および外科的管理における最良の実践（ベストプラクティス）に関するものであった。ORN予防のための白血球および血小板リッチフィブリンの使用、または光線療法については、推奨できなかった。ORNの予防および管理における高気圧酸素療法は、依然としてほとんど推奨されておらず、その実践を支持する証拠は限られていた。その他の情報については、[www.asco.org/head-neck-cancer-guidelines](http://www.asco.org/head-neck-cancer-guidelines)を参照のこと。

## 付随するコンテンツ

 Dr Petersonのポッドキャストを聞く  
<https://ascopubs.org/journal/jco/asco-guidelines-podcast>

 付録  
 補足データ

受理 2024年1月22日  
掲載 2024年5月1日

EBM委員会の許可：  
2023年12月15日  
ISOO-MASCC許可：  
2023年9月9日

J Clin Oncol 42:1975-1996  
© 2024 by American Society of  
Clinical Oncology



オンラインで  
論文を閲覧する

## 対象者および対象範囲

### 対象となる患者集団

頭頸部悪性腫瘍に対して 50 Gy 以上の頭頸部放射線治療を受ける予定、または受けたことのある成人患者。

### 対象となる読者

放射線腫瘍医、腫瘍内科医、頭頸部外科医、耳鼻咽喉科医、その他の医師、口腔外科医、口腔内科学・口腔病理学・歯科放射線学を専門とする歯科医師、一般歯科医師、がん専門看護師、上級看護師、リンクナースなど、ソーシャルワーカー、臨床研究者、および放射線治療を受けている頭頸部がん患者。

## 背景

本ガイドラインの目的は、頭頸部放射線治療（RT）の治療歴のある頭頸部がん（HNC）患者における下顎および上顎の放射線顎骨壊死（ORN）の予防、評価、グレーディング、および管理に関する最新の推奨事項を提供することである。ORN は、HNC 患者における頭頸部 RT の機序が複雑で、臨床的に重大な影響を及ぼすリスクである。ASCO のガイドライン作成手法に基づき、この病態を対象とした臨床ガイドラインを作成するために、専門家パネルが編成された。

ORN は歴史的に、HNC に対して RT を受けた患者の治療しない露出骨が特徴とされてきた<sup>1,2</sup>。Treister らは、2 年間の骨露出の発生率は 6.1% であり、確認された ORN の発生率は 3.1% であったと報告している<sup>3</sup>。リスクのある患者でも比較的にしか発生しないためかもしれないが、診断と管理のアプローチは様々である<sup>4</sup>。ORN は、病変に関連するもしくは病変に起因する一連の有害事象を含むため、これらを含めると罹患率が増加する可能性がある。Tasoulas らの報告によると、ORN を含む悪い口腔健康状態は、HNC 患者の長期生存に影響を及ぼす可能性があり、HNC 治療の長期的な影響は医療費を増加させる<sup>5</sup>。ORN の予防を含め、HNC 患者の口腔合併症を予防することで、医療資源に関連する費用を削減することができる<sup>6</sup>。しかし、腫瘍内科の専門家によるガイドラインには、解決すべき障壁がある<sup>7</sup>。HNC の世界的、地域的、国家的負担を考えると、これらの問題に対処することは、引き続き重要である。ASCO と Multinational Association of Supportive Care in Cancer-International Society of Oral Oncology (MASCC-ISO) の共同ガイドラインは、この包括的で広域なテーマを取り扱う<sup>8</sup>。

### ガイドラインのクエッション

この臨床実践ガイドラインは、6 つの包括的なクリニカルクエッションに対処する。(1) ORN はどのように特徴付けられ、評価され、報告されるべきか (2) 放射線治療前の頭頸部 ORN 予防のために推奨される実践は何か (3) 放射線治療後の ORN 予防のために推奨される最良の実践は何か (4) 非外科的に ORN をどのように管理すべきか (5) 外科的に ORN をどのよ

うに管理すべきか (6) ORN に関連および/または起因する有害事象として ORN と診断された患者はいつ、どのようにそして誰が、評価すべきか？

## 方法

### ガイドライン作成プロセス

MASCC-ISO と ASCO は、過去に報告されたエビデンスを検討し、推奨 (RECOMMENDATIONS) を策定するために専門家パネル（付表 A1、オンライン掲載のみ）を招集した。専門家パネルのメンバーは、実際の地域医療や実臨床に関わる医療者と学会に関わる医療者の両方から選出され、口腔医学および口腔顎顔面外科学を含む歯科医学、放射線腫瘍学、腫瘍外科学、腫瘍内科学、耳鼻咽喉科学、頭頸部外科学、および生物統計学の専門家を集結させた。研究班には、患者会の代表と、医学的方法論を専門とする ASCO ガイドラインスタッフの専門家も含まれた。研究班は、Web などの遠隔会議を通じて招集され、電子メールで連絡を取り合った。エビデンスを検討するにあたり、著者らはガイドラインの作成に貢献し、クリティカルレビューを行ったうえで、ガイドラインの推奨を最終決定することにした。

PubMed、EMBASE、および Cochrane library のデータベースを用いて、2009 年 1 月 1 日から 2023 年 12 月までに掲載されたランダム化比較試験 (RCT) または観察研究を検索した。このシステマティックレビューは、2010 年に発表された以前の MASCC-ISO レビューの更新の意味合いも包含された<sup>1</sup>。検索方法は付表（オンライン掲載のみ）において情報提供されている。抄録とタイトルのスクリーニング、全文のスクリーニングには、オンラインソフト「Covidence」<sup>9</sup>を使用した。

選定基準は、英語論文、査読付き学術誌、そしてがん治療を受けている成人患者の顎骨に対する頭頸部 RT の口腔症状を評価した文献とした。除外基準は (1) 前臨床試験、(2) 非頭頸部がん、(3) 頭頸部への放射線治療の既往なし、(4) 骨修飾薬による治療の既往あり、(5) 上下顎以外の顎骨壊死、(6) 小児患者の研究、(7) 学会抄録であり、かつ、その後に査読付き雑誌に掲載されなかった文献、(8) 総説、解説、レター、ニュースの記事、5 人未満の症例報告、およびナラティブレビュー、(9) 英語以外の文献、(10) サンプルサイズが 5 人未満とした。エビデンスのシステマティックレビューは、推奨の根拠となるエビデンスが乏しいことを明らかにした。

専門家パネルのメンバーは、ガイドラインの最終版のレビューと承認を担当した。このプロセスでは、専門家パネルのサブグループが臨床的な専門知識と利用可能なエビデンスを用いて推奨の草案を作成し、その後、専門家パネル全員で推奨案について議論し承認した。

## ガイドラインのレビューと承認

推奨の草案では、2023年9月6日から2023年9月20日の期間において、一般に公開され、パブリックコメントが募集された。回答方法の内訳は、「文言通り同意する」、「修正案を含めて同意する」、「同意しない。コメントを参照のこと。」とし、すべての推奨案に対して回答を求めた。その結果、107名の回答者と227件の意見が集計された。35の推奨案のうち、約98%の回答が推奨案に賛成、または若干の修正を加えて賛成であり、2%の回答が同意しないとの回答であった。研究班のメンバーは、すべてコメントを精査し、当初の推奨案を維持するか、文言を修正するか、あるいは推奨案の大幅な改訂を検討するかを決定した。

すべての変更は、ASCO、EBMC、ISOO、MASCCの理事会におけるガイドライン委員会のレビューと承認を得る前に、最終原稿で修正された。さらに、このガイドラインは公表前に、米国頭頸部学会、米国放射線腫瘍学会、米国口腔顎顔面外科学会、および米国口腔医学アカデミーの承認を得た。すべてのASCOガイドラインと同様に、本ガイドラインは最終的にASCO Evidence-Based Medicine Committee (EBMC)により審査・承認された後、Journal of Clinical Oncologyに投稿され、査読および掲載について検討された。本ガイドラインは、ISOO理事会およびMASCCガイドライン委員会においても査読の後に承認された。このプロジェクトの運営資金はすべてMASCC-ISOOとASCOから提供された。

## ガイドラインの更新

MASCC-ISOO-ASCOの専門家パネルおよびガイドラインメンバーは、各議長と協力して、ガイドラインの実質的な更新を常に把握することとする。新規文献に対する正当なレビューに基づいて、MASCC-ISOO-ASCOは今後の更新の必要性を決定することとする。ASCOガイドラインマニュアル ([www.asco.org/guideline-methodology](http://www.asco.org/guideline-methodology)で入手可能) には、ガイドライン更新プロセスに関する追加情報が掲載されている。これは掲載された日の最新情報である。

表1 文献検索で選定された研究の特徴

| トピック          | RCT | 前向き<br>(non-RCT) | 後向き | 合計 |
|---------------|-----|------------------|-----|----|
| グレーディング       |     |                  |     |    |
| グレード          | 0   | 0                | 2   | 2  |
| 予防            |     |                  |     |    |
| RT前           | 0   | 3                | 15  | 18 |
| RT後           | 0   | 3                | 5   | 8  |
| 両方            | 0   | 0                | 2   | 2  |
| 管理            |     |                  |     |    |
| 投薬            | 0   | 2                | 6   | 8  |
| HBO           | 6   | 1                | 4   | 11 |
| 外科療法          | 0   | 4                | 20  | 24 |
| 組み合わせ         | 0   | 0                | 6   | 6  |
| レーザー<br>(PBM) | 0   | 1                | 0   | 1  |
| 合計            | 6   | 14               | 60  | 80 |

略語: HBO: 高気圧酸素療法; PBM: 光線療法; RCT: ランダム化比較試験; RT: 放射線療法

## 結 果

### 文献検索で選定された研究の特徴

方法のセクションに記載された検索方法に基づいて80件の文献が選定された。そのうち、6件がランダム化比較試験 (RCT) <sup>10</sup>~<sup>15</sup>、前向き観察研究<sup>3,16~29</sup>、60件が後向き観察研究であった<sup>30-50, 51-89</sup>。これらの試験や研究では、顎骨壊死の予防的、外科的もしくは非外科的管理における様々な介入が比較された。アウトカムは、発生率、期間、ORNの治癒、生活の質 (QoL) を含んでいた。介入別の研究の特徴の要約を表1に示す。研究参加者の特徴およびシステマティックレビューの流れは付表に示した。

### エビデンスの質評価

エビデンスの質は、Risk of Biasに関する方法論とCovidenceのプラットフォームにより評価した。この評価には、研究のデザイン、結果の一貫性、エビデンスの直接性、精度、出版バイアス、効果の大きさなどの要素が含まれている。エビデンスの質の定義については付表A2を、詳細については方法論のマニュアルを参照のこと。

## 推 奨

系統的にレビューされた72の文献から得られたすべての推奨は表2に示した<sup>3,10-40,41-70,71-89</sup>。

### ORNの特徴、グレーディング、および報告

### ORNを特徴づけるために推奨される検査

#### 文献レビューと分析

文献レビューの結果、Watson ら<sup>83</sup>による単一研究が、上下顎骨のORNの検査と特徴を把握するための特異的なシステムであるClinRad 分類システムを支持するエビデンスを有することが明らかにされた。Shaw ら<sup>90</sup>は、ORNのステージングおよびグレーディングシステムの理想的な特性を概説しており、新しいClinRad システムはこれらの基準を満たしている。

#### 臨床的な解釈

ORNは临床上、以下のように特徴付けられる:

RTの治療線量をもとに、過去に照射された解剖学的部位に発生する顎骨の放射線学的な溶骨性変化または溶骨性病変と硬化性病変が混在する病変

および/または  
肉眼的な骨露出

および/または

歯周ポケットや瘻孔を介して触知できる骨がある状態（図1Aと1B）。

広範囲に関連する推奨の臨床実践をより容易にするために、専門家パネルはCliniRad システムを採用した。研究班は既存の文献調査を通してこの決定に至った。ORNは医学文献で述べられている様々な異なる定義、診断基準がある。現在の臨床的な定義は、大多数が放射線治療との時間的關係、顎骨内での発生、失活、血流喪失、または壊死の根拠を推測する限りにおいて、まとめて要約可能である。しかしながら、いくつかの診断定義では、異なる臨床的、放射線医学的、または治療の基準を用いていることから、治療の持続期間に関して相違が存在している。ClinRadシステムは、Shawら<sup>90</sup>らによって作成された推奨と対応しており、医療文献にある他のORN分類システムと比較分析したところ優れた統計学的結果を示した。

専門家パネルはまた、以下の理由でClinRad システムの使用を支持した。異なる評価法（例：腫瘍内科医は歯周ポケットを検査することはなく、多くの歯科医師はRT後の経過観察で腫瘍内科医が使用するCTやMRIなどの断層画像検査を日常的に行うことはない）を用いるかもしれない専門家およびその提供者（例：歯科、外科、および腫瘍内科など）に関係なく十分かつ包括的に利用される様に評価方法がデザインされている。そして、ORNを認識可能な疾患として安定的かつ本質的な説明を伝えるに容易で十分な方法である（実際、過去の文献レビューでは従来の方法ではかなり困難であることが示されている）。ORNは通常、初期の原因となる事象（顎骨へのRT）を実施した上で定義されるため、評価は容易なことではない。他の組織における壊死状態とは異なり、直接的な生検や組織採取は、それら自体が病状の進行を引き起こす可能性があるため、通常の臨床実践において日常的に行われるものでなく、専門家パネルとしても推奨しない。さらに、明らかな臨床症状（例：皮質骨の非薄化、下顎骨骨折、または粘膜潰瘍）と特徴的な傷害（例：顎骨の失活または血流喪失）、そして代替基準（例：細菌感染、二次性がん）の有無との間の時間的關係または因果關係に関して一致が見られない現状にある。つまり、実際には臨床的に明らかなORNが現れる前の数か月または数年前の時点で、CTまたはMRIにおいて顎骨の骨髓変化と血流変化が生じている可能性がある。それゆえに、専門家パネルの目標は、病理学、生理学的な過程や特定の専門的な診断基準よりは、理路整然と容易に認識できる臨床項目として臨床家にORNを定義させる形式論を重視するに至った。特筆すべきは、ORNは薬剤関連顎骨壊死（MRONJ、国際疾病分類M87.180）とは異なり、最近まで国際疾病分類に正式名称がなかった。しかしながら、第11版<sup>91</sup>では2つの名称が併記されている（主症状の1つとして「放射線骨壊死」を含む、特定解剖コード XA51B7「下顎骨」；あるいは、非特異的コード DA06.0「顎骨の炎症性疾患」）。

今回のガイドラインを実装するために、より実践的かつ実用的な臨床実践の構成を提供するために、我々は以下の項目を前提条件として記載するに至った：

- 現在の臨床実践を考慮に入れた上で、臨床的に適切であること「Practical（実践的）」。
- 定量的測定要素の定性化（骨露出の長さやプローブを用いての深さなど）を用いず、基準的な用語（ステージングやグレーディングシステム）を使用しての実臨床において容易に理解可能であること「Semantic（意味の解釈しやすさ）」。
- 専門分野特有の装置や追加の検査（例：生検、病理学検査）を必要とせず、臨床的または放射線学的方法で、合理的、包括的、かつ拡張可能な特性の評価であること「Clinical（臨床的）」。
- 病態の罹患期間やそれ以前の症状の重症度に関する情報が不要で、診察時または評価時に単独で評価で可能であること「Time-independent（時間非依存的）」。
- 主観的または客観的な症状（例：疼痛）を含むのではなく、非症候性で直接観察可能な臨床所見または放射線学的特徴を含むこと「Objective（客観的）」。
- 専門家パネルが作成し独立した重症度の尺度と病期分類システムの両方が統合され広範囲に適応可能であること「Flexible（柔軟性）」。
- 人間および機械が解釈可能な用語および/または概念体系に基づいてORNとして合理的に起因できる病態を網羅できる記述が可能であること「Scalable and interoperable（拡張性と相互運用性）」。
- 除外診断（例：非感染性および重複悪性腫瘍と無関係）ではなく、列挙された基準の1つ以上に該当することに基づく包含的な診断であること「Affirmative（肯定的）」。

専門家パネルのディスカッションの結果、ORNを診断する際の実践的なアプローチとして、放射線学的所見と合わせて臨床的徴候および症状を重視することでコンセンサスが得られた。これは、病理組織検査や特殊な画像診断の重要性を過小評価しているわけではなく、より高度な医療環境で診療ができる場合には該当しない。実際、生検は組織欠損を引き起こす可能性があり、放射線治療後の骨変化に関する現在の画像評価のバイオマーカーは、研究施設以外ではほとんど利用されていない。その結果、時間的要素や持続罹患期間に関する情報を使用せずとも、もしくはよく見られる徴候（粘膜潰瘍、または下顎骨の明らかな骨折など）や頻繁に指摘される続発的な結果としての症状（関連する疼痛または開口障害の有無）の有無による「症候群的」定義も組み込まずに、潜在的な前駆傷害状態（RT後の組織変化、骨の血管変化、または線維化促進性骨髓および/または組織変化）から明確な臨床所見としてのORNへの移行の重要な構成要素として、骨および骨膜の完全性の観察可能な喪失を中心としたRT後の結果による傷害を特徴とすることが決定された。

## 頭頸部RT前のORNの予防

### 放射線量の測定

#### 文献レビューと分析

システマティックレビューではランダム化試験は確認できな

表2 推奨の要約

| クリニカルクエスチョン                                                                                      | 推奨文                                                                                                                                                                         | コンセンサス形式   | エビデンスの質 | 推奨の強さ |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------|---------|-------|
| 1. ORNはどのように特徴付けられ、グレーディングされ、報告されるべきか？<br>a. ORNのリスクが高いと考えられる患者は？<br>b. ORN を特徴づけるために推奨される精密検査は？ | 1.1. 顎骨壊死（下顎骨、上顎骨）は、頭頸部放射線療法の治療線量を過去に照射された解剖学的部位に発生する、放射線学的骨の溶解性病変または混合性硬化性病変、および／または、肉眼的に露出した骨、および／または、歯周ポケットや瘻孔を通して短針で探知される骨として特徴づけられるべきである。                              | インフォーマルな合意 | 低       | 強     |
|                                                                                                  | 1.2. 50 Gy以上の顎への線量を受けた患者は、ORN発症のリスクがあると考えられるべきである。口腔衛生不良、歯槽骨手術、および／または喫煙などの修正可能な危険因子は、この生涯リスクをさらに高めるとして考慮されるべきである。                                                          | エビデンスに基づく  | 高       | 強     |
|                                                                                                  | 1.3. ORNを評価する臨床医は、臨床試験と同様に、ORNのClinRad病期分類を利用すべきである。                                                                                                                        | エビデンスに基づく  | 中       | 強     |
|                                                                                                  | 1.4. ORN 評価は、臨床医療または医療提供者の専門領域のメンバー全体で使用可能な、それぞれの診察での疾患評価のために、正式な特徴づけが定義されるべきである。研究班は、Watsonらによって開発されたORNのClinRad分類システムを活用することを推奨する <sup>83</sup> 。                         | エビデンスに基づく  | 中       | 強     |
|                                                                                                  | 1.5. ORNの症例報告および診断は、勧告1.1.で言及された特徴と一致する正式な情報学（情報）、存在論（領域）、および用語基準（用語）を含むべきである。                                                                                              | インフォーマルな合意 | 低       | 強     |
|                                                                                                  | 1.6. ORNの推奨される初期評価には、以下のいずれか1つ以上を含むべきである：（1）臨床的口腔内検査（視診または内視鏡検査、および／または正式な歯周病評価を含む）、および／または（2）正式な放射線学的検査（すなわち、パノラマX線、CBCTまたはCT、MRI）。                                        | エビデンスに基づく  | 中       | 強     |
|                                                                                                  | 限定的（条件付き）声明：臨床所見またはX線所見のいずれかが最初に検出、疑い、陽性の場合、その後の確認検査または画像評価が推奨される。                                                                                                          |            |         |       |
|                                                                                                  | 1.7. 推奨されるORNの一連の特徴付けまたはサーベイランスには、臨床的口腔内検査（視診、内視鏡検査、および／または包括的歯周病評価を含む）および包括的放射線学的検査（すなわち、パノラマX線、CBCTまたはCT、MRI）を含むべきである。                                                    | エビデンスに基づく  | 中       | 強     |
|                                                                                                  | 2.1.骨への線量を避けるため、腫瘍の標的範囲を損なわないこと。                                                                                                                                            | エビデンスに基づく  | 中       | 強     |
|                                                                                                  | 2.2.高度な放射線治療計画技術（例えば、IMRT、IMPT）を用いて、リスクのある顎骨への線量を可能な限り意図的に減らすべきである。                                                                                                         | エビデンスに基づく  | 中       | 強     |
| 2. 放射線治療前の頭頸部顎骨壊死予防のために推奨される最良の臨床実践は何ですか？                                                        | 2.3.可能な限り、顎骨への平均線量および顎骨への線量が50Gyを超えないように極力努力する。                                                                                                                             | エビデンスに基づく  | 中       | 強     |
|                                                                                                  | 限定的（条件付き）声明：腫瘍の部位（例えば、中咽頭、口腔）や大きさは、各患者で到達可能な特定の線量パラメータに影響を与えるが、高い線量を受ける顎骨の体積をできるだけ減らすという全体的な目標は一律に適用される。                                                                    |            |         |       |
|                                                                                                  | 2.4.1. 治療目的の放射線治療を行う前に、歯科医師による歯科の評価（可能であれば専門医による）を行い、患者の生涯にわたる顎骨壊死のリスクとなる歯を特定し抜歯すること、および生涯にわたる顎骨壊死のリスクについて包括的に患者に教育することを強く推奨する。                                             | エビデンスに基づく  | 中       | 強     |
|                                                                                                  | 2.4.2. 臨床的に抜歯が必要な場合は、放射線治療開始の少なくとも2週間前に行う。腫瘍が急速に進行している場合は、抜歯を延期し、放射線療法を開始を遅らせるべきでない（デンタルクリアランスを確認のこと、付表A3参照）                                                                | エビデンスに基づく  | 中       | 強     |
|                                                                                                  | 2.5.1.（一般開業の歯科医師および専門医）放射線治療を計画する照射野内にある中等度から重度の歯周病を含む予後不良歯は、顎骨壊死のリスクを低減するために、放射線治療前に抜歯すべきである。さらに、歯周病、う蝕、部分的に萌出した智歯のある歯は、歯の位置、顎骨壊死のリスク因子、治癒可能な時期に応じて、治療を考慮すべきである。           | エビデンスに基づく  | 中       | 強     |
|                                                                                                  | 2.5.2（放射線腫瘍医）頭頸部放射線治療を開始する前に、可能な限り早期に、歯科医師または専門医による包括的な歯科、歯周病、エックス線検査を含む口腔評価を行うべきである。照射予定量、下顎骨および上顎骨の予定照射線量、放射線治療開始日に関する情報を歯科医師または専門医に提供すべきである。                             | エビデンスに基づく  | 中       | 強     |
|                                                                                                  | 2.6.抜歯から放射線治療開始までの治癒期間を2週間とすることは、放射線治療の開始が遅れ、腫瘍学的に病巣のコントロールが損なわれる可能性がない場合にのみ推奨される。抜歯によって咬合の垂直的位置関係が変化する場合は、放射線治療中に装着する固定マスクの作製前に抜歯を行う。                                      | エビデンスに基づく  | 中       | 強     |
|                                                                                                  | 2.7.放射線による唾液腺機能低下のリスクがある患者には、放射線治療後のう蝕のリスクを低減するために、処方を要する強度のフッ化物外用薬を毎日歯に塗布するように指導すべきである。                                                                                    | エビデンスに基づく  | 高       | 強     |
|                                                                                                  | 2.8.勧告1.2に列挙したような、患者に顎骨壊死のリスクをもたらす可変的なリスク因子は、放射線治療前、治療中、治療後に対処すべきである。                                                                                                       | エビデンスに基づく  | 高       | 強     |
|                                                                                                  | 3.1. 頭頸部放射線治療歴のある患者の歯科治療計画を最終決定する前に、特に上下顎骨の線量に注意して放射線治療計画を見直すべきである。                                                                                                         | エビデンスに基づく  | 中       | 強     |
| 3. 放射線治療後のORN予防のために推奨される最良の臨床実践は何ですか？                                                            | 3.2. ORNのリスクが高い部位の歯については、感染症の再発、難治性の痛み、抜歯しなければ緩和できないその他の症状がない限り、抜歯に代わる治療法（例えば、根管治療、クラウン等の歯科補綴治療）を提供すべきである。同様に、顎骨壊死のハイリスクゾーンにおける歯科インプラントは、口腔機能回復のための代替手段が不可能な場合を除き、避けるべきである。 | エビデンスに基づく  | 中       | 強     |

|                                                                                                                                                                                                             |                                                                                                                                                                |            |   |   |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------|---|---|
|                                                                                                                                                                                                             | 3.3. 歯科治療予定部位の下顎骨および/または上顎骨を含むRT歴があり、顎骨壊死のリスクが高いと考えられる患者には、抜歯および/または歯科インプラント埋入などの侵襲的な歯科治療の前後に、経口の抗生物質を投与することが推奨される                                             | インフォーマルな合意 | 低 | 弱 |
|                                                                                                                                                                                                             | 3.4. 抜歯後の治癒が遅れている顎骨壊死リスクのある患者には、消毒用洗口液を処方する。グルコン酸クロルヘキシジン（例えば、0.12%または0.2%）洗口またはポビドンヨード洗口は、治療を担当する歯科医師または口腔外科医による綿密な経過観察の評価に基づき、十分な治癒が得られるまで、少なくとも1日2回行うべきである。 | インフォーマルな合意 | 低 | 弱 |
|                                                                                                                                                                                                             | 3.5. がんのない患者では、侵襲的歯科処置の少なくとも1週間前と4週間後（できれば創部が治癒するまで）に、ベントキシフィリン（400mgを1日2回）とトコフェロール（1,000IUを1日1回）を処方することが推奨される。                                                | エビデンスに基づく  | 低 | 弱 |
|                                                                                                                                                                                                             | 限定的（条件付き）声明：上下顎骨に50 Gy以上の放射線療法線量を以前に受けたために歯科治療による顎骨壊死のリスクが高まっている患者の場合、出血リスクの増加などのベントキシフィリンおよび/またはトコフェロールの禁忌がない場合に限り、使用を考慮する必要がある。                              |            |   |   |
|                                                                                                                                                                                                             | 3.6. 頭頸部放射線治療を受けたことのある患者では、抜歯前に予防的高気圧酸素療法（HBO）を日常的に行うことは推奨されない。                                                                                                | エビデンスに基づく  | 低 | 弱 |
| 適格声明:上下顎骨相当部分に50Gyを超える放射線を受けた場合、侵襲的な歯科治療を受ける患者は予防的HBOが提供される場合があります。<br>推奨なし：入手可能なエビデンスが限られており、また文献の質が低いため、頭頸部放射線治療後に歯科治療を受ける患者に対する顎骨壊死の予防を目的としたLeukocyte-Platelet Rich Fibrinの使用、または光線療法を利用することについては推奨できない。 |                                                                                                                                                                |            |   |   |
| 4. ORNは非外科的にどのように管理されるべきか？                                                                                                                                                                                  | 4.1. ベントキシフィリンは、軽度、中等度、重度のORNを有する非がん患者に使用することが可能であり、トコフェロール、抗生物質、プレドニゾロンと併用した場合に最も効果が期待できる                                                                     | エビデンスに基づく  | 中 | 弱 |
|                                                                                                                                                                                                             | 4.2. 外科的介入と併用するHBOは、軽度、中等度、重度のORNに使用される可能性がある。効果が最も期待できるのは軽度のである。                                                                                              | インフォーマルな合意 | 低 | 弱 |
| 5. ORNは外科的にどのように管理されるべきか？                                                                                                                                                                                   | 5.1.1部分層ORN（ClinRadの病期IまたはII）の場合、外科的管理は経口腔の小手術から開始し、治癒に導くことができる。これにはデブリードマン・腐骨除去術・歯槽骨切除術・軟組織フラップ閉鎖術が含まれる。                                                      | エビデンスに基づく  | 高 | 強 |
|                                                                                                                                                                                                             | 限定的（条件付き）声明：部分層ORNはすべての腐骨を除去しても上顎では口腔鼻腔穿孔または口腔上顎洞穿孔を生じる可能性が低く、下顎では病的骨折を生じる可能性が低いような十分な構造的完全性を有する健全な顎骨が残る疾患範囲として定義される。                                          |            |   |   |
|                                                                                                                                                                                                             | 5.1.2. 長さ<2.5 cmの小さな欠損は、局所的な処置で自然治癒する可能性がある。より大きな欠損は血管柄付き組織で被覆することが推奨される。                                                                                      | エビデンスに基づく  | 中 | 強 |
|                                                                                                                                                                                                             | 5.2.全層ORN（ClinRadの一部の病期IIまたはすべての病期III）の場合、遊離皮弁再建を伴う上顎部分切除または下顎骨切除術が推奨される。                                                                                      | エビデンスに基づく  | 高 | 強 |
|                                                                                                                                                                                                             | 限定的（条件付き）声明：全層ORNはすべての腐骨を除去すると上顎では口腔鼻腔穿孔または口腔上顎洞穿孔を、下顎では病的骨折を生じる可能性が高い疾患範囲として定義される。                                                                            |            |   |   |
|                                                                                                                                                                                                             | 5.3.全層ORNまたは保存療法では適切にコントロールできなかった進行した部分層ORN（ClinRadの病期IIまたはIII）の場合、区域切除術が推奨される。                                                                                | エビデンスに基づく  | 高 | 強 |
|                                                                                                                                                                                                             | 5.4.1.副鼻腔内に及ぶ上顎骨切除欠損（ClinRadの病期III）は、筋皮弁または骨筋皮弁を用いて再建することができ、後者は望んだ部位に歯科インプラントを埋入できるという追加の利点がある。補綴装置による欠損部の閉鎖は、微小血管手術の適応とならない患者に対しても行うことができる。                  | エビデンスに基づく  | 高 | 強 |
|                                                                                                                                                                                                             | 5.4.2.骨筋皮遊離皮弁再建は、下顎連続欠損に推奨される。筋皮弁で被覆された区分欠損をまたぐ再建プレートは、患者の医学的状況が危険である場合、または治療施設が顎顔面再建の範囲を限定している場合には、特定の状況において代替手段となる可能性がある。                                    | エビデンスに基づく  | 高 | 強 |
|                                                                                                                                                                                                             | 5.5.遊離皮弁は有茎皮弁よりも推奨される。遊離皮弁は汎用性が高く、転帰も改善する。有茎皮弁は、特に救済手術で使用できるが、いくつかの制限がある。                                                                                      | インフォーマルな合意 | 低 | 強 |
|                                                                                                                                                                                                             | 5.6.骨の障害範囲の術前のX線学的解釈と、出血骨評価による術中確認は、切除の境界線の決定に利用されるべきである。切除断端を変更するような術中所見の可能性は、計画時に考慮すべきである。もし既製の カッティングガイドを使用する場合には、不測の事態に備えた計画が推奨される。                        | インフォーマルな合意 | 低 | 強 |
| 6. ORNと診断された患者は、いつ、どのように、誰が、ORNに関連する、および/またはORNによって引き起こされる有害事象を評価すべきか？（a）もし、ORNに関連した有害事象が特定された場合、それらはどのように管理されるべきか？                                                                                         | 5.7.1.患者が根治的外科的治療を行うのに適さない時は、管理は症状のコントロールに重点を置くべきである。                                                                                                          | インフォーマルな合意 | 中 | 強 |
|                                                                                                                                                                                                             | 5.7.2.表在性の腐骨の除去は、臨床医によってリスクが低いと判断された場合に行われるべきである。疾患の負担とバイオフィルム環境の軽減は、進行中の全身療法に相乗効果をもたらすことができる。                                                                 | インフォーマルな合意 | 中 | 強 |
|                                                                                                                                                                                                             | 6.1.患者は、ORN診断時に、有害事象の有無について医療提供者により評価されるべきであり、その後は、介入に対する反応を含む患者の状態に基づいて、治癒するまで定期的に評価されるべきである。                                                                 | インフォーマルな合意 | 低 | 強 |
|                                                                                                                                                                                                             | 6.2. ORNに関連する有害事象の管理に特化したデータが不足しているため、管理は類似の症状および/または病状のために開発された関連する利用可能なガイドラインによって情報提供されるべきである。                                                               | インフォーマルな合意 | 低 | 強 |

略語：HBO, 高気圧酸素療法：IMPT,強度変調粒子線治療：IMRT,強度変調放射線治療：ORN,放射線骨壊死：RT,放射線治療

A



B



図1 (A) 無歯顎の左下顎前部に存在する瘻孔 (矢印)。この病変は臨床症状としては軽微である。(B)左の写真 (A) と同じ瘻孔に対して、臨床的に見やすくするために歯科用プローブを用いて撮影したもの。

かったが、いくつかの後方視的観察研究がこの問いに対応していた。強度変調放射線療法(IMRT)については、リスク臓器への線量を減少させ、コンセンサスガイドラインに基づいて輪郭が描かれるべきである<sup>92</sup>。IMRTと三次元原体照射RTを比較したレビューでは、IMRTで治療した患者のORN発生率が有意に減少することが示されたものの、他のレビューでは統計学的に有意差を示すことができなかった<sup>84,85</sup>。しかし、全体的なリスクのある対象患者集団において、ORNの発生率は時代の変遷とともに減少しており、これはIMRTの使用が増加したことの一因があると考えられる<sup>3,28</sup>。頭頸部がんで化学放射線療法を受けた1,259患者において、顎骨への照射を避けた線量パラメータを検討した最も大規模な研究の報告ではORNの発生率が30%以下になることが示された。

前処置としてリスクのある歯の抜歯を行った患者に対しては、35 Gy以上照射される下顎骨体積を30%以上にしないことで、ORNの発生リスクは5%未満となることが報告されている<sup>29</sup>。一方、前処置として抜歯を行わない患者では、42 Gy以上照射される下顎骨の体積を30%以上にしないことで、ORNのリスクは5%未満となることも報告されている<sup>29</sup>。これらの研究や他の研究では、少なくとも50 Gyを受ける下顎骨の体積(V50Gy)がORNリスクと有意に関連することが示されている<sup>29,86,87,88,89</sup>。また、複数の研究でORNのリスク低下因子として特定されたもう一つの線量パラメータは、下顎骨の平均線量を下げることである。同様に、関連する最近のレビューでは、下顎骨のORNに対して、平均線量は37 Gy未満、V44Gyは42%未満、V58Gyは25%未満など、下顎骨ORNに関連する様々な線量パラメータが示されている<sup>93</sup>。

### 臨床的解釈

これらの推奨事項は、入手可能な最善のデータを組み込んで、専門家のコンセンサスを取り入れて策定された。顎骨の放射線量が50 Gyの患者は、ORNを発生するリスクが高い。

### 歯科の介入

#### 文献レビューと分析

頭頸部RT前の予防的な歯科介入または抜歯について検討した7件の研究がレビューされた。なお無作為化試験はなく、2件の前向き観察研究<sup>22,81</sup>と5つの後方視的観察研究<sup>37,40,50,63,82</sup>が含まれた。Lallaらによる前向き研究<sup>81</sup>で、572人の患者が2年間前向きに追跡され、RT後の歯の喪失と骨露出の歯の予測因子が検討された。RT後の歯の喪失のRT前の歯の予測因子は、RT前に抜歯していない保存不可能な歯 (ハザード比[HR]: 17.1)、未処置う蝕 (HR: 5.0)、6 mm以上の歯周ポケット (HR: 3.3) または5mm相当の歯周ポケット (HR: 2.2)、2 mm以上の歯肉退縮 (HR: 2.9)、根分岐部病変スコアが2 (HR: 3.3)、動揺のある歯 (HR: 2.2) であった。RT後の骨露出に関するRT前の歯の予測因子は、RT前に抜歯されなかった保存不可能な歯 (リスク比[RR]: 18.7)、6 mm以上の歯周ポケット (RR: 5.4) または5mmの歯周ポケット (RR: 4.7) であった。Murakiら<sup>22</sup>による前向き観察研究では、RT前に抜歯が行われた67患者のうち39患者(58%)のRT前後の口腔ケアのプロトコールと歯科介入が検討され、RT後2年以内に患者の7%に骨露出が生じたが、2年以内にすべての患者が治癒した。

Changらによる後方視的観察研究<sup>37</sup>は、17,290例の対照症例と941例のORN症例の国民保険データをレビューし、RT前スクーリング、クロルヘキシジンの使用と顎骨壊死との間に関連があることを報告した。この研究には、解釈を困難にするいくつかの問題点があり、スクーリングとクロルヘキシジンの使用が制御されていない歯周病の代替マーカー (surrogate marker) として作用している可能性が高い。Liaoら<sup>50</sup>は、Tsaiら<sup>86</sup>によって開発された病期分類を用いて、5,010の対照症例と52のORN症例において、RT前抜歯の時期と顎骨壊死のリスクを後方的に比較し、RT前抜歯は、RT開始後7日以内に行われた

場合でも ORN のリスクとは関連がなく、RT の 1～7 日前または 8～21 日前の抜歯グループ間でも ORN の発生率に差は認められなかった。むしろ、ORN リスクは、RT 前の腫瘍切除、下顎切除、および腫瘍部位と有意に関連していた。Shih ら<sup>63</sup>は、24,353 患者のコホートに対し国民保険データの後方視的分析を行った。彼らは抜歯と RT 開始の間の 2 週間の間隔は ORN の発生率を有意に低下せず、RT 開始後 2 週間以内に抜歯した患者と 2 週間後に抜歯した患者の間で顎骨壊死の発生率は有意差がないことを示した。Dumoulin ら<sup>40</sup>は、384 の対照症例と 31 の ORN 症例の RT 前介入を後視的に評価し、方法論上の問題はあるものの、RT 後抜歯は ORN のリスク増加と関連するというエビデンスを得た。頭頸部がん放射線治療前に抜歯を行った 879 患者の後方視的レビューを実施した Lee らの最新のレビューでは、3% が RT 前抜歯に関連する ORN を発生し、これらの症例は RT 開始から 7 日以内に抜歯されており ORN のリスクと強く関連していた<sup>6</sup>。

本ガイドラインのエビデンスを基に含まれる研究に加え、Watson ら<sup>94</sup>による正式なコンセンサスプロセスガイダンス文書は、部位（上顎 vs 下顎）、位置（前歯または小臼歯 vs 大臼歯）、患者のリスク因子（喫煙、歯の手入れ: デンタルケアのコンプライアンス不良）、歯レベルの因子（う蝕、根尖病巣、歯周病）に基づき、RT 前にどの歯を抜歯するかを提案し、歯周病ステージ III 以上のすべての歯は抜歯が推奨され、部分的に萌出している第三大臼歯は、抜歯から RT 開始日までの間に十分な治癒期間がある場合にのみ抜歯が推奨された。

一方、フッ化物ジェルが ORN のリスクに与える影響を評価した最近の研究は確認できなかった。El-Rabbany ら<sup>95</sup>によって行われた 2019 年のコクランレビューは、2 種類のフッ素塗布法の間のランダム化比較試験がレビューされ、ORN の発生率に差は認められなかった。唾液分泌機能低下症に関する ASCO ガイドラインは、RT 後のう蝕予防のためのフッ化物ジェルの推奨は行っていない<sup>96</sup>。

### 臨床的解釈

前向き観察研究<sup>81</sup>の結果は、正式なコンセンサスプロセスから推奨事項の多くを裏付けている<sup>94</sup>。RT 前に抜歯されなかった保存不可能な歯と歯周病に罹患した歯の両方は、ORN のリスクを大幅に増加させる。この知見は、抜歯しなければ RT 後の ORN のリスクが高まる歯を検出するために、適切な歯科専門医（病院に勤務する歯科腫瘍医を含む：歯科腫瘍医とは、がん口腔支持療法を行っている歯科医療者のこと）に紹介して、歯科、歯周病、放射線検査をすべて実施し、患者のリスク要因を慎重に検討することの重要性を支持している。患者には、ORN の生涯にわたるリスクとリスク軽減のための対策について、十分な教育が必要である。これには良好な口腔衛生状態の維持、特に歯周状態の維持、あらゆる歯の問題の早期発見のための定期的な臨床および放射線学的検査、および将来的に歯槽骨手術を避けることの重要性が含まれる。また、限られた予後の高齢の患者や、歯科治療を困難にする開口障害を有する患者など一部の患者では、より限定的な評価プロトコルが必要なこともある。レビューされた研究は、RT 前

の抜歯の時期と ORN のリスクとの間の有意な関連性について、相反するエビデンスを提供した。加えて、報告された RT 前の抜歯に関連する ORN の発生率は、2%～3% と低かった。専門家パネルは、ORN のリスクを減らすために、腫瘍学的に安全であれば、抜歯日と RT 開始の間に 2 週間の治癒期間を設けるべきであることを推奨する。しかし、専門家パネルは、RT 開始が遅れることで腫瘍制御を損なう場合は、抜歯のためだけに RT を遅らせるべきではないことに強く同意した。また、計画された照射野内に保存不可能な歯が存在し、患者が 1～2 週間の治癒期間を持っていない状況の場合、専門家パネルは抜歯を推奨する。

対照的に、ORN の発生を予防するために高濃度フッ化物ジェルまたは歯磨剤の使用を推奨するエビデンスは不十分である。しかし、専門家パネルは患者を顎骨壊死のリスクにさらす可能性のある将来の抜歯の必要性を減らすために、RT 後のう蝕予防のための高濃度フッ化物ジェルまたは歯磨剤の使用を強く推奨する。

### RT 後の ORN の予防

#### 歯科治療計画のための RT 計画のレビュー

##### 文献レビューと分析

システマティックレビューでは、関連するランダム化比較試験やコホート研究は特定されなかった。そのため、推奨は非公式のコンセンサスに基づいている。

##### 臨床的解釈

頭頸部 RT の既往がある患者における ORN 予防のための介入に関する推奨は、侵襲的歯科介入部位の上顎および/または下顎によって受ける線量と体積を基に個別化されたリスク評価が必要である。

放射線腫瘍医と歯科専門医との間のコミュニケーションは、線量分布と予定されている抜歯またはインプラント植立の部位に基づいて、特別な予防処置または代替治療計画が必要かどうかを判断するために必須である。50 Gy 以上を受けた下顎（移植骨、すなわち腓骨または肩甲骨による下顎再建を含む）または上顎の抜歯およびインプラント埋入は、他の治療選択肢が可能な場合、ORN のリスクを減らすために避けるべきである。再照射が行われた患者については、線量を合算し下顎および上顎の累積線量を可能な限り評価すべきである。高線量が下顎の後方のみに照射された場合でも、右左の下顎への血液供給は、単一の動脈からされているため、下顎前方部は ORN の発生のリスクがある可能性を認識すべきである。根管治療、歯冠補綴物の装着、または歯の充填処置は、ORN の高リスク部位の問題のある歯に対する抜歯に代わる非侵襲的な治療として考慮すべきである。抜歯なしでは緩和できない再発性感染、難治性疼痛、またはその他の症状のため、高リスク領域の抜歯を必とする患者は、抜歯部位を頻繁に洗浄し治癒を注意深く観察すべきである。

さらに、禁煙と口腔清掃に関する患者教育が推奨される。患者にインプラント以外の口腔機能回復の選択肢がない場合、インプラントの利点はQOLの改善のためにORNのリスクを上回る必要がある。

## 周術期の予防的抗生物質

### 文献レビューと分析

システマティックレビューではランダム化試験は特定されなかった。異なる抗生物質レジメンを用いた1件の前向きコホート研究<sup>17</sup>と1件の後ろ向きコホート研究<sup>58</sup>が特定された。Al-Bazieらによる前向き研究<sup>17</sup>では、頭頸部への線量が60 Gy以上の既往のある89患者が232歯(上顎78歯、下顎154歯)の抜歯が行われた。RTから抜歯までの期間は12~33ヵ月であった(平均15ヵ月)。患者は、抜歯10日前から抜歯7日後まで、アモキシシリン500 mg(ペニシリンアレルギーの場合はクリンダマイシン300 mg)を8時間ごとに1回投与された。患者は抜歯10日前から抜歯7日後まで、12時間ごとにグルコン酸クロルヘキシジン0.2%洗口液による含嗽も行った。患者は、抜歯後1ヵ月間は週1回、その後6ヵ月までは月1回、2年間は3ヵ月ごとに1回の通院という綿密な経過観察を受けた。63ヵ月の平均追跡期間で、ORN症例は報告されなかった。Palmaらによる後ろ向きコホート研究<sup>58</sup>では、3次元原体RTの既往のある49患者が、107歯の抜歯が行われ(上顎58歯、下顎49歯)。すべての患者は抜歯前3日間と抜歯後7日間8時間ごとにクリンダマイシン300 mgを投与された。49患者のうち2人の患者(4.1%)が、下顎抜歯部位にORNを発生した(抜歯による発生率3.7%)。

### 臨床的解釈

現在まで、ORNのリスクがある患者における周術期の抗生物質を評価したランダム化試験はない。前述した前向きおよび後ろ向きコホート研究には抗生物質を使用しない比較群が含まれていなかったため、ORN削減における抗生物質の利点を推定することはできない。さらに、これらの研究でのORNのリスク評価は、抜歯部位の線量に関する情報が不足しているため限界がある。特に、Al-Bazieら<sup>17</sup>の前向き観察研究の選択基準では、60 Gyを超える線量の頭頸部RTの既往が必要であったが、Palmaら<sup>58</sup>の後方視的研究では、最小線量は報告されていない。

周術期の抗生物質に関する推奨事項は、最良の入手可能なデータの推定と、このパネルの専門家による非公式なコンセンサスによって策定された。この専門家パネルは、患者に既存の感染の根拠があるかどうかに基づいて周術期の抗生物質の投与期間を調整することを推奨する。前述した2つの研究では、術前抗生物質の投与期間は3日間または10日間であったが、パネルの専門家は、手術の1時間前または1日前のどちらかで開始する、より短い術前抗生物質の投与期間を推奨している。手術部位感染が顎骨壊死のリスクを有意に増加させることから、専門家パネルのメンバーは、この比較的可能な患者集団においては、周術期の抗生物質内服による利点が、抗生物質の過剰使用による薬剤耐性を促進するリスクを上回るという

非公式なコンセンサスに達した。

## 消毒用洗口液

### 文献レビューと分析

システマティックレビューではRT後の周術期洗口液を評価したランダム化比較試験は特定されなかった。前述したAl-Bazieらによる前向きコホート研究<sup>17</sup>では、周術期の経口抗生物質に加えて、抜歯前10日から抜歯後7日まで12時間ごとに10mlのクロルヘキシジングルコン酸塩の含嗽が行われた。頭頸部線量が60 Gyを超える状況で合計232歯の抜歯を行った患者ら集団において、消毒用洗口液の追加がORNの発生の予防に寄与したかどうかは不明である。「放射線治療前のORNの予防」で述べたように、Changら<sup>37</sup>による後視的研究では、放射線治療前2週間以内のクロルヘキシジンの使用とORNリスクとの関連が示された。しかし、同様の関連は放射線治療後の状況では報告されておらず、Changら<sup>37</sup>は、クロルヘキシジンの使用は「口腔衛生不良の代替マーカー(surrogate marker)」であった可能性がある」と指摘している。

### 臨床的解釈

これらの推奨事項は、パネルの専門家による非公式なコンセンサスによって策定された。抜歯部位は、定期的に消毒用洗口液(例えば、クロルヘキシジンまたはポビドンヨード洗口液)で定期的に洗浄し、清潔に保つべきであるという点でコンセンサスがあった。

## 周術期の予防的ペントキシフィリンとトコフェロール

※本項目には日本国内で未承認の内容が含まれる

### 文献レビューと分析

システマティックレビューでは、ORNの予防に対するペントキシフィリンとトコフェロールの有用性を評価するランダム化試験は特定されなかった。4件の後ろ向きコホート研究が特定された。<sup>16,23,52,62</sup> Lombardiら<sup>52</sup>による2023年の研究では、ORNは「顎顔面領域の露出した壊死骨の領域、臨床的に治癒の証拠がなく少なくとも3ヵ月間持続する、頭頸部のRTを受けた患者で局所再発または転移性疾患がないもの」と定義された。他の3件の研究は、ORNの定義やグレーディングシステムは含まれていなかった。Samaniら<sup>62</sup>による1件の研究だけがペントキシフィリンとトコフェロールを投与しない対照群を含んでおり、他の3件の研究ではすべての患者が周術期にペントキシフィリンとトコフェロールが投与されていた。Samaniらによる後ろ向きコホート研究<sup>62</sup>では、2009年から2020年の間に頭頸部RT(42%がIMRT)後の219患者が合計1,079の抜歯を受けた。禁忌のない患者(例えば、妊娠、授乳、脳出血の既往、急性心筋炎、重篤な不整脈、腎機能または肝機能の低下、アレルギー、過敏症)には、少なくとも抜歯の1週間前から術後1ヵ月間、ペントキシフィリン400 mgを1日2回、トコフェロール1,000 IUを1日1回投与し、有害事象がなければ術後3ヵ月間投与した。

患者はまた、術後1週間の抗生物質を投与された。患者は、ペントキシフィリンおよび/またはトコフェロールのレジメンのコンプライアンス（遵守）を基に分類され（148患者が完全遵守、19患者が部分遵守）、このレジメンが禁忌であるため、ペントキシフィリンおよび/またはトコフェロールを投与されなかった患者は対照群とみなされた（52患者）。ORNの発生率は、ペントキシフィリンとトコフェロールのレジメンを完全に遵守した患者では、対照群と比較して有意に低く（患者レベルでは3.4%vs11.5%,  $P<0.03$ ; 歯レベルで1.0%vs3.5%,  $P<0.01$ ）、部分遵守した患者では、患者レベルで5.3%の程度程度のORN発生率であった。これらのデータは、研究の後方視的性質および対照群における潜在的な交絡・バイアス（例：ORNリスクに影響を及ぼす可能性のある心血管系合併症の既往）によって制限されるが、少なくとも拔牙の前1週間および拔牙後1～3ヵ月の間、ペントキシフィリンまたはトコフェロールを投与することによりORNのリスクが低下することを示唆する。

Lombardiら<sup>52</sup>による後視方的研究では、歯科処置の少なくとも1週間前から処置後9週間、ペントキシフィリン400 mgを1日2回、トコフェロール1,000 IUを1日1回投与する同様のレジメンが用いられた。2011年から2018年の間に、合計29患者が、71の拔牙処置（1回の処置で最大6歯の152の拔牙、上顎が65歯、下顎が87歯）と4回の歯科インプラント処置を受けた。RTデータが入手可能な12患者の平均線量は59.5 Gyであった。経口抗生物質がインプラント処置の初日から行われたが、術後に抗生物質を投与された患者はわずか44.5%であった。全ての患者は処置後7～14日間、クロルヘキシジン0.2%洗口液および/または1%ゲルを使用した。ORNは、拔牙処置の5.6%とインプラント埋入の25%で発生し、ORNが発生した患者では、RTから手術までの期間が長い傾向がみられたが有意ではなかった。周術期のペントキシフィリンおよびトコフェロール治療が行われ、2009年から2014年の間に390の拔牙（232本が下顎、158本が上顎）が行われた頭頸部RT(7%がIMRT)の既往がある82患者のPatelら<sup>23</sup>の後方視的研究では、ORN発生率は1.2%（歯レベルで0.26%）と低かった。患者はペントキシフィリン400 mgを1日2回、トコフェロール1000 IUを1日1回、平均で術前11週間、術後13.6週間投与され、ほとんどの患者は周術期に抗生物質を投与されていた（術前27%、術後97%）。Aggarwalらの後方視的研究<sup>16</sup>では、平均で術前12週間、術後14週間、ペントキシフィリン400 mgを1日2回、トコフェロール1000 IUを1日1回投与する同様のレジメンが用いられた。頭頸部RTの既往がある計110患者（47.3%がIMRT）が、2010年から2015年の間に450の拔牙を受け、術前および術後の抗生物質は、それぞれ36.4%と63.6%に使用された。ORNの発生率は、RTと拔牙の間隔が長い患者で高く、RT後1年以内の場合は6%、2年以上の場合は12%、5年以上の場合は16%であった。注目すべき点として、この研究期間中にIMRTの使用が増加したことが、より最近のRTで拔牙を受けた患者のより低いORNリスクに寄与した可能性がある。

## 臨床的解釈

これら4件の後ろ向きコホート研究は、以前に頭頸部RTを受け、拔牙またはインプラント処置の前後にさまざまな期間の

ペントキシフィリンおよびトコフェロールを投与された患者が含まれた。これまでのところ、この患者集団でペントキシフィリンとトコフェロールを評価したRCTはない。すべての研究で適格基準として頭頸部RTの既往が含まれていたが、線量に関する詳細なデータは入手できず、IMRTの使用頻度は研究によって異なっていた。周術期のペントキシフィリンとトコフェロールを支持する弱い推奨は、主にレジメンを完全に遵守している患者においてORN発生率が低いことを示したSamaniらの研究<sup>62</sup>に基づいている。注目すべき点として、抗生物質の使用が交絡因子である可能性があり、術後の経口抗生物質をより一貫して使用した2件の研究ではORN発生率が低かった。ORNのリスクレベルの個別評価は、どの患者が術前および術後のペントキシフィリンとトコフェロールから最も恩恵を受けやすいか判断するために考慮すべきである。加えて、活動性のがんまたはペントキシフィリンの禁忌（出血リスクの増加、グレード4-5の慢性腎臓病、重度の冠動脈疾患、肝硬変など）ある患者では避けるべきである。

## 予防的高圧酸素療法

### 文献レビューと分析

システマティックレビューにより、1件の前向きRCT<sup>12</sup>と、非高気圧酸素療法（HBO）が行われない対照群のない2件の後ろ向きコホート研究<sup>49,73</sup>が特定された。RCTには、最新のRT技術で下顎に50 Gyを超える線量を以前に受けた状況で、拔牙またはインプラント埋入が行われた144患者が登録された<sup>12</sup>。ORNは、修正されたNotaniスコア<sup>97</sup>を用いて分類され、主要評価項目は口腔内写真およびエックス線画像の盲検下レビューに基づく術後6ヵ月時点のORNの有無であった。すべての患者に、周術期のクロルヘキシジン洗口液（処置前および術後5日間）とアモキシシリン（処置前1時間、術後5日間1日3回）が処方された。HBO群に割り付けられた患者は、術前に20回、術後に10回、1日1回、80～90分間、2.4気圧の酸素が投与された。主要評価項目として評価可能な100患者の間で、ORNの発生率は治療群と対照群で差がなかった（HBO群6.4% vs 対照群5.7%; オッズ比1.13 [95% CI: 0.14–8.92]）。Heyboerら<sup>73</sup>による後方視的研究<sup>73</sup>では、1995年から2005年の間に、40患者が拔牙前に20回、拔牙後に10回のHBO(2.5気圧、90分)を受けた。6ヵ月以上追跡された19患者のORNの発生率は15.8%であった。Kaurら<sup>49</sup>による後方視的研究では、2003年から2006年の間に同じプロトコルでHBOを受けた頭頸部RT(30～72 Gy)の既往のある26患者でORNを評価した。患者1例のみ（3.8%）にORNが発生したが、追跡期間に関する情報がないため、この研究の解釈には限界がある。2016年のコクランのシステマティックレビュー<sup>98</sup>では、HBOの使用は、以前にRTされた領域（いわゆる照射野）内の拔牙部位の治癒の改善と関連していた(RR, 1.4 [95% CI, 1.1–1.7];  $P=0.009$ )が、ORNのリスクは評価されていなかった。

## 臨床的解釈

拔牙を受ける頭頸部RT既往のある患者におけるORN予防のための周術期HBOの有益性は限定的であることを示唆している。

しかし、HBOは照射された領域の抜歯窩の治癒の確立を高め、ORNのリスクが高い少数の患者には有益かもしれない。

## 白血球および血小板リッチフィブリン (L-PRF)

### 臨床的解釈

入手可能なエビデンスは限られており、質も低いため、頭頸部RT後の歯科処置が行われた患者におけるL-PRF<sup>10,13</sup>または光線療法<sup>11</sup>の利用に関する推奨はできない。

## ORNの非外科的管理

### ペントキシフィリンとPENTOCLO

#### 文献レビューと分析

ペントキシフィリンとクロドロネート (PENTOCLO) の増強効果に関する9件の研究が確認された<sup>19,20,26,44,59,60,69,75,77</sup>。1件の症例対照研究では、ペントキシフィリンは手術およびドキシサイクリンと併用されているため、軽症、中等症、および重症のORN症例におけるペントキシフィリンの効果について、結論は出なかった<sup>69</sup>。軽症、中等症、重症のORN症例を対象としたペントキシフィリンに関する残りの2件の前向き研究<sup>19,26</sup>と6件の後方視的研究<sup>20,44,59,60,75,77</sup>は、60%~100%の治癒率を報告したが、クロドロネート、シプロフロキサシン、アモキシシリン、および/またはプレドニゾロンも投与していた。クロドロネート、抗生物質、プレドニゾロンのいずれも投与しなかった多くの研究は、より低い治癒率を報告していたが、2件の研究では同程度の治癒率を報告していた。しかし、これら8件の研究はいずれも対照群の設定がなく、症例数も少なかった。

### 臨床的解釈

ペントキシフィリンとPENTOCLOに関するエビデンスは依然として限定されている。軽度から中等度のORNに関しては、PENTOCLOは、手術をせずにORNを管理する有用なツールである可能性がある。しかしながら、研究結果に相当のばらつきがあるため、適切にデザインされたランダム化比較試験でさらに検討する必要がある。

## HBO (高気圧酸素療法)

#### 文献レビューと分析

HBO治療に関する2つのランダム化比較試験がシステマティックレビューで確認された<sup>14,15</sup>。そのうち1件は対照群において有意に良好な回復を示したが<sup>14</sup>、もう1件の文献ではHBOを支持する治癒を示した<sup>15</sup>。しかしながら、これは統計学的に有意ではなく、被験者募集が困難であったために症例数が不十分であった可能性がある。加えて、4件の後方視的研究は<sup>41,53,71,76</sup>、軽度、中等度、重度のORNに対して高い改善率を示すか、または中等度から重度のORNや遊離組織皮弁手術の症例では、手術への併用効果はないと報告した。これら4件の  
Journal of Clinical Oncology

研究のうち2件<sup>53,76</sup>だけが対照群を含んでいた。これらの研究はすべて、手術とHBOを併用していた。

手術を伴わないHBOに関する5件の後方視的研究は、HBO後の高い治癒率、特に軽度のORNにおける高い治癒率を報告した。しかしながら、これらの研究もいずれも対照群がなく、総じて患者数が少なかった。

### 臨床的解釈

現在の文献は、手術との併用または単独でのHBOの効果に関して結論が出ていない。エビデンスは依然として限られており、適切に計画されたランダム化比較試験でさらに検討する必要がある。また、軽症、中等症、重症のORNで同じ程度の治癒率かどうか不明である。

## ORNの外科的管理

### 部分的な厚みのある下顎ORNの管理

#### 文献レビューと分析

関連するランダム化試験やコホート研究は本システマティックレビューでは確認されなかった。従って、推奨は非公式のコンセンサスに基づいている。Lyonsら<sup>99</sup>は、粘膜に覆われた部分も含めて罹患した骨(骨壊死部)の長さが2.5 cmであった28患者を、ペントキシフィリンとビタミンE(トコフェロール)単独で治療した。28患者中17患者のORNは治癒し、残りの11患者は改善または安定した。より進行している患者は、外科的治療が行われた。Jinら<sup>47</sup>は、31患者を腐骨除去術、搔爬術、下顎骨辺縁切除術で治療し、そのうち24患者にORNの治癒または改善がみられた。Arianpourらは<sup>100</sup>、下顎ORNに前外側大腿皮弁を用いてのORNの進行停止を計画した53症例を報告した。多くの施設では、小さな病変に対しては低侵襲治療を行い、奏効しない場合にはより確実な外科的治療へと移行する方法を採用していた。

### 臨床的解釈

ORNの最も重篤なケースでは、再建を伴う区域切除が必要であることは、文献上は一般的に一致している。しかし、重症度の基準は、異なるステージングシステムを用いて定義されているか、または定義されていないケースがある。専門家パネルは、この重症度基準にふさわしい確立されたステージングシステムのコンセンサスを確認できなかった。したがって、最も直感的と思われる部分的な厚さと完全な厚さの記述を実施するにとどめた。

専門家パネルは、すべての壊死骨を除去しても、上顎では口腔-上顎洞欠損や口腔-鼻腔欠損の可能性が低く、下顎では病理学的骨折の可能性が低い、十分な構造的完全性を有する本来の顎骨が残る疾患の広がり、部分的な厚さのORNと定義している。この重症度において、様々な研究者が本論文の前のセクションで要約されているように、非外科的治療と局所創傷処置に

よる管理の成功について述べている。非外科的治療、外科的治療、またはそれらの組み合わせのうち、どの方法が優れているかについては明確なコンセンサスはないが、多くの方法が、ORNの解決、改善、安定化に全体的に成功している。

## 下顎ORNの全層（区域切除）の決定因子

### 文献レビューと分析

非手術的治療に奏効しなかった壊死骨の切除は、外科的文献で確固たるレベルで支持されている。長い追跡期間を有する多施設、大規模または単一施設による後方視的研究は、90%という一貫した成功率を示している。これは、遊離皮弁再建を伴う区域切除を必要とした症例を含む。

ORNの遊離皮弁再建を受けた260患者を対象とした多施設の後方視的研究において、Maylandら<sup>55</sup>は92%の遊離皮弁成功率を示した。O'Connellら<sup>57</sup>は、ORNに対する遊離皮弁再建術を受けた49患者について報告し、92%の皮弁成功率を示している。Contreraら<sup>38</sup>は、ORNに対して遊離皮弁再建術を受けた76患者について報告し、全層の皮弁欠損は患者の4%にしか観察されなかった。3件の研究すべてにおいて最も一般的な合併症は創部感染、プレート露出、瘻孔であり、その頻度は20%~47%であった。

### 臨床的解釈

ORNの最も進行したケースは、明確に区域切除術が必要であることは文献上でコンセンサスを得ている<sup>25,27,30,31,33-35,38,39,43,47,48,51,55-57,61,64,65,68,70,78,101</sup>。しかしながら、研究によって様々なORNのステージングシステムが使用されていることが、この分析を複雑にしている。

専門家パネルは、区域切除術の恩恵を受ける患者とそれを必要としない患者の間の線引きは、治療法において重大な逸脱をもたらすため、重要な問題であると感じた。専門家パネルは区分切除を必要とするこのグループを全層ORNと述べ、すべての壊死骨を除去すると上顎では口腔-上顎洞欠損や口腔-鼻腔欠損、下顎では病的骨折が生じる可能性が高い疾患の広がりとして定義した。

## 区域切除後の再建のための選択肢

### 文献レビューと分析

Liuら<sup>102</sup>は、HNC後の再建のための大胸筋による有茎皮弁244症例について報告し、皮弁の全欠損は9症例（3.6%）のみであった。区域欠損のある下顎骨後部では、筋皮有茎皮弁で覆われた区域欠損部を横断する金属プレートが含まれる。金属疲労（例えば、繰り返す周期的な負荷による磨耗や損傷）やプレート破損は、時間とともに発生する可能性がある。

### 臨床的解釈

全身状態が許せば、下顎骨および上顎骨の部分欠損の再建には骨格筋皮弁による血管柄付き皮弁が最も効果的である。血管柄付き顎骨再建の利点は脈管形成による顎骨再建の利点には、歯科インプラントの再建を可能にすることなどがある。医学的健康状態が悪化している患者や、施設の資源により遊離組織皮弁術が実施できない場合は、遊離組織皮弁術に代わる方法を検討する必要がある。非外科的治療が無効であった進行ORN病変の区域切除は、高い成功率を示す。

## ORNの再建における有茎皮弁と遊離皮弁の比較

### 文献レビューと分析

体系的レビューでは、関連するランダム化試験やコホート研究は特定されなかった。したがって、推奨事項は非公式のコンセンサスに基づいている。

### 臨床的解釈

遊離組織皮弁は汎用性が高く、治療成績も向上するため、可能な場合は推奨される。有茎皮弁も使用できるが、いくつかの制限がある。大きな有茎皮弁（例：大胸筋皮弁）は、顔面の非対称性や不正咬合を引き起こす可能性がある。小さな有茎皮弁（例：胸鎖乳突筋皮弁、顔面動脈皮弁など）は適応範囲が限られている。これらの有茎皮弁は、遊離皮弁の選択肢がない場合、病状が悪化している患者、あるいは根治的治療が失敗し、医学的健康状態から遊離組織皮弁を挿入することができない場合の救済手術の一部として使用される可能性がある。

## 切除範囲を決定するため放射線学的・臨床的指標

### 文献レビューと分析

体系的レビューでは、関連するランダム化試験やコホート研究は特定されなかった。したがって、推奨事項は非公式のコンセンサスに基づいている。

### 臨床的解釈

術前に放射線学的解釈で顎骨の障害部位を確認し、術中に骨の出血端を確認することは、切除断端の決定における絶対的基準であり、術中の所見により切除断端が変化する可能性は、計画を立てる際に考慮すべきである。また、あらかじめ製作されたカッティングガイドを使用する場合は、不測の事態に備えた計画を立てることを推奨する。

医学的な問題のため大規模な遊離組織皮弁術が適応とならない患者の重度ORNにおける手術の役割

## 文献レビューと分析

体系的レビューでは、関連するランダム化試験やコホート研究は特定されなかった。したがって、推奨事項は非公式のコンセンサスに基づいている。

## 臨床的解釈

局所麻酔下での壊死骨の亜全摘出術は、ほとんどの患者は耐えることができる。切除や再建の適応とならない患者に対しては、壊死骨量の減少が局所感染や疼痛の症状緩和に有効である可能性がある。

これらの患者は、しばしば、持続的な炎症と偶発的な急性感染症に対処するために、長期にわたる抗生物質投与に依存することになる。壊死骨の表面の細菌性バイオフィルムの存在は、抗生物質の浸透を減少させ、直接的に不活性化することが示されている。壊死骨の量を最大限に減らすことは、感染源対策の重要なステップであり、付随する抗生物質投与の効果をより高めることにつながる<sup>103</sup>。

## ORNに関連または起因する有害事象の評価と管理

### ORNに関連する有害事象の管理

## 文献レビューと分析

ORNに関連した症状と支持療法の必要性は以下が含まれるが、これらに限定されない痛み、咀嚼障害、嚥下障害、体重減少、開口障害、構音障害、味覚の変化、口腔衛生状態の悪化、顎骨の健康状態の悪化、および精神社会的障害<sup>3,15,95</sup>が含まれる。

表3はそれらの症状と支持療法の必要性に対応する関連ガイドラインの要約である。

## 臨床的解釈

ORNに関連する症状や支持療法の必要性を記述したデータは極めて少ない。HNCサバイバーにおけるORNの報告の大部分は、様々な治療レジメンによる疾患の転帰を述べている後方視的研究である。後方視的な診療録レビューでは、有用かつ/または解釈可能な結果を提供するような方法で支持療法の転帰を捉えることは稀である。これは、症状や有害事象に関する日常的な体系的かつ包括的な報告が欠如しているためである。ORNを治療するための介入的アプローチを評価する限られた数の前向き臨床試験は、副次的な目的として支持療法の転帰を含んでいる。これらの試験の大部分は、臨床医が報

告する毒性評価尺度（Late Effects Normal Tissue Task Force [LENT]-Subjective, Objective, Management, Analytic [SOMA]）を使用している<sup>122</sup>。これらの研究の少数が、ORNの治療による症状の全般的な改善を報告しているが、ORNに関連する特定の有害事象の種類、重症度、経過に関する詳細な記述はなかった。前向き臨床試験において支持療法の転帰を報告する際に潜在的な障壁となるものには、データの欠落、患者報告アウトカム（PRO）や毒性報告の分析に伴う課題、支持療法の転帰の優先順位付けの欠如などがある。今後の研究において、思春期や若年成人を含め、これらに関連する問題に直接取り組むことが必須である<sup>123</sup>。

ORN患者の症状や有害事象評価の障壁の例としては、多くのPRO指標がHNC患者のために開発されているが、開発時に患者の意見をしっかりと取り入れたものは限られている点あげられる<sup>124</sup>。したがって、HNC患者におけるORNから生じる支持療法の問題は、明確に説明されていない。ORNに関連する症状や支持ケアの必要性を説明する方法論的に妥当な研究がなければ、ORNに適したPRO指標を開発し、検証することは不可能である。一般的なHNC患者を対象としたPRO指標は入手可能であるが、その多くはORN患者には直接関係のない項目を含んでいる。さらに、ORNに関連する重要な症状や有害事象を捉える項目が欠けている場合もある。ORNとその治療が症状や有害事象に及ぼす影響を理解するためには、適合し適切なアウトカム指標が必要である。

現時点では、ORNに関連する症状の負担や有害事象に対する管理戦略を評価している臨床試験の報告はない。ORNに関連した症状は、全般的ながん患者集団と同様の方法で介入に反応する可能性があるが、これを前提とすることはできない。ORN関連症状は、特有の管理上の課題をもたらし可能性があるため、前向き臨床試験で調査する価値がある。

## 研究の限界と今後の研究

ORN 関連の症状や機能障害の臨床所見、経過、治療効果を評価するためには、前向き研究が必要である。加えて、健康、生活の質、心理社会的影響の社会的決定要因については、HNC生存者に対してさらなる調査が必要である。その前向きデータに基づき、ORN関連症状をスクリーニングするためのPRO指標を開発する必要がある。その後、ORN関連支持療法の問題に対する管理方策（戦略・計画・方策）を検討する臨床試験を計画し、実施することが可能になる。可能な方策の一つは、ORNに関連する有害事象に関する特定のPRO共通用語基準を作成し、ORN患者の訴えの中で頻度の高い症状を活用した記入用紙（文書・フォーム・ひな形）を作成することである。リハビリテーションの観点からは、照射顎骨への歯科インプラントの使用は、適切にデザインされた研究によってさらに

表3. ORNに関連する症状および支持療法のニーズに対応するガイドラインの要約

| ORNによって引き起こされるまたは関連する有害事象 | 組織                                       | タイトル                                              |
|---------------------------|------------------------------------------|---------------------------------------------------|
| 疼痛                        | ASCO                                     | がんまたはがん治療による疼痛を有する成人に対するオピオイドの使用 <sup>104</sup>   |
|                           | ASCO-SIO                                 | 腫瘍学における疼痛管理のための統合医療 <sup>105</sup>                |
|                           | MASCC                                    | がん関連疼痛に対する大麻と有害事象および有害事象のリスク <sup>106</sup>       |
|                           |                                          | 不眠症、不安、鬱を含む精神症状に対する大麻 <sup>107</sup>              |
|                           | ESMO                                     | 成人がん患者におけるがん性疼痛の管理 <sup>108</sup>                 |
|                           | NCCN                                     | 成人がん性疼痛 <sup>109</sup>                            |
| 嚥下障害                      | AAO-HNS                                  | 専門家の合意声明：頭頸部がん患者における嚥下障害の管理 <sup>110</sup>        |
|                           | ESSD                                     | 欧州白書 頭頸部がんにおける口腔咽頭嚥下障害 <sup>111</sup>             |
| 口腔ケア                      | MASCC-ISOO                               | 進行がんを有する患者における口腔の問題の管理 <sup>112</sup>             |
|                           | ISOO-MASCC-ASCO                          | 非外科的がん治療により誘発される唾液腺機能低下および/または口腔乾燥症 <sup>96</sup> |
| 栄養不良と体重減少                 | ESPEN                                    | がんにおける臨床栄養 <sup>113</sup>                         |
| 構音障害                      | UK National Multidisciplinary Guidelines | 頭頸部がんにおける言語・嚥下リハビリテーション <sup>114</sup>            |
|                           |                                          |                                                   |
| サバイバーシップ（生存者）に対する心理社会的影響  | ASCO                                     | がんの成人生存者における不安と抑うつ管理 <sup>116</sup>               |
|                           |                                          | 頭頸部がサバイバーシップ（生存者）ケア                               |
|                           | ASCO-ASO                                 | がんを有する成人における不安と抑うつ症状の統合腫瘍学ケア <sup>118</sup>       |
|                           | MASACC                                   | 不眠症、不安、鬱を含む精神症状に対する大麻 <sup>107</sup>              |
|                           | NCCN                                     | サバイバーシップ（生存者） <sup>119</sup>                      |
|                           | ESMO                                     | 成人がん患者における不安と抑うつ： ESMO臨床診療ガイドライン <sup>121</sup>   |

略語：AAO-HNS, American Academy of Otolaryngology-Head and Neck Surgery; ESMO, European Society for Medical Oncology; ESPEN, European Society for Clinical Nutrition and Metabolism; ESSD, European Society for Swallowing Disorders; ISOO, International Society of Oral Oncology; MASCC, Multinational Association of Supportive Care in Cancer; NCCN, National Comprehensive Cancer Network; ORN, osteoradionecrosis; SIO, Society for Integrative Oncology; UK, United Kingdom.

調査する必要がある。ORN患者の最適な予防と治療は、研究においてまだ確立されていない。薬物療法などの全身的治療および外科的治療に関するRCTや前向き多機関研究などの新たな研究が必要である。HBOは、ORNの管理において長年にわたり標準治療法であったが、それを支持する研究のデザインは不十分であった。専門家による専門家パネルは、骨代謝マーカーや遺伝子マーカーなど、ORNの発生、グレード分類、病期分類のための予測ツールの開発を奨励している。

### 患者と臨床医のコミュニケーション

時間の経過とともにさまざまな臨床上の問題が発生する可能性があるため、臨床医と患者とのコミュニケーションは非常に重要である。よく組織化され、まとまりのある多職種連携の実践アプローチは、この問題に対しさらなる戦略的価値をもたらす。患者は通常、長年にわたってさまざまな医療関係者と関わることになる。がん治療チームは、患者およびその介護者に対し、一貫した長期的な関わりを実現するための指導を行うべきである。小さな段階を踏むことは、確かにより理解しやすく、個人にとってもより理解しやすい。しかしながら、患者が何らかの支援グループに参加することを望む場合でも、担当者だけに頼る場合でも、短期的にも長期的にも利用できる支援があるという保証が必要である。彼らの生活を改善するために絶え間なく取り入れられている重要な技術進歩を学ぶことは、現実的な楽観論を示す希望を与えることにもなる。自分が経験している状況に希望はないと考え、治療や3～5年の経過観察を中断する多くの患者がいる。科学における絶え間ない進化と研究の臨床応用の情報提供を患者に続けることは、将来に向けて勇気づける明るい見通しを提供することができる。

### 健康格差に関する考慮

口腔癌の発生率は、米国をはじめ各国によって異なり、主にタバコ、アルコール、ビンロウジュ (betel-quid) 咀嚼などの生活習慣の違いに起因する<sup>125</sup>。これに対し、米国ではヒトパピローマウイルス (HPV) 関連の中咽頭癌における集団レベルでの罹患率および生存率の増加が認められている<sup>126</sup>。これら2つの動態の特徴は、患者の生活習慣、悪性腫瘍の予防および早期発見を目的とした医療へのアクセス、医療費と関連している。特定の他のがんと同様に、ほとんどの口腔癌および中咽頭癌は予防可能であるが、そのためには患者がそれぞれの健康格差に関する分野で健康リテラシーを獲得する機会が必要となる。健康リテラシーはこの点で重要な要素である。

所得と口腔の健康との関連性は十分に確立されたエビデンスがあり、個人または世帯の収入が低いことは口腔癌の発生と関連している<sup>127</sup>。同様に、非白人人種および無保険者は、HPV陽性の中咽頭扁平上皮癌において癌特異的死亡率が高いことが報告されている。対照的に、この関連性はHPV陰性または中咽頭外の扁平上皮癌では認められていない<sup>128</sup>。HPV陽性癌の治療は有効であることが多いが、HPV陽性癌の非白人患者は白人患者と比較して臨床転帰が不良である。

したがって、健康の社会的決定要因は口腔癌および中咽頭癌の発症を左右する主要な要因である。最適ながん治療の実現を目指した基礎研究、トランスレーショナルリサーチ、臨床研究を継続することに加え、健康格差、健康リテラシー、医療へのアクセスを改善するためのさらなる研究が必要である。放射線性顎骨壊死 (ORN) の予防はこのモデルの重要な構成要素ではあるが、唯一の要素ではない。

## 複数の慢性疾患

複数の慢性疾患（MCC；2つ以上の慢性疾患を有する状態）を有する患者は、肺、心臓、腎臓、神経系および他の臓器機能の障害に関連するものを含め、臨床医が治療およびフォローアップ計画を策定する際に、さらなる複雑なニーズを呈する可能性がある。MCCによって生じる複雑性と不確実性は、推奨ガイドラインの実施において共同での意思決定の重要性を強調している<sup>129</sup>。

追加として、慢性疾患を有する患者に対して治療情報を踏まえた判断を行うためのエビデンスに基づく推奨を作成することは困難である。MCCを有する患者は複雑かつ異質性の高い集団であり、特定の推奨を策定するために考慮すべきあらゆる組み合わせを網羅することは困難である。さらに、がんなどの主要疾患の治療に関する最良のエビデンスは、多くの場合、MCCに関連した相互作用効果や結果の交絡を回避するために、これらの患者を除外する臨床試験から得られている。このため、これらの研究から得られる転帰データの信頼性には制限があり、研究班がこの異質な患者集団に対する推奨を行う際に制約を生じさせている。

頭頸部癌（HNC）患者においては、MCCを有する患者に通常認められる修正可能もしくは非修正可能なリスク因子の存在により、放射線性顎骨壊死（ORN）の発症リスクが増加する。表4は、KubotaらおよびWatsonらによる研究に基づいたこれらのリスク因子の概要を示している<sup>130, 83</sup>。

臨床医は、患者に存在するすべての慢性疾患を確認し、それらを治療およびフォローアップ計画を策定する際に考慮する必要がある。これにより、推奨されるケアの一部またはすべてが、MCCに基づく最善の実践に従って修正または適用不能となる場合がある。この領域は、将来的なこの患者集団向けの推奨診療ガイドラインの開発を含め、さらなるエビデンスに基づいた発展が必要とされる。

表4. 放射線骨壊死の発生の危険因子

| 変更不可能な危険因子                   | 変更可能な危険因子                                            |
|------------------------------|------------------------------------------------------|
| 年齢                           | コントロール不良の糖尿病                                         |
| 出生時の性別                       | パフォーマンスステータス（全身状態）                                   |
| 飲酒歴                          | RT前歯科評価                                              |
| 喫煙歴                          | RT前抜歯                                                |
| 腫瘍関連因子（原発部位、Tステージ、リンパ節転移の有無） | 治療関連因子（RT前手術、RT前下顎手術、導入化学療法、併用化学療法、RT技術、顎骨のDVHパラメータ） |
|                              | IMRT線量                                               |
|                              | 現在の喫煙                                                |
|                              | 病期II-IVの歯周病                                          |

略語：DVH, 線量-体積ヒストグラム；IMRT, 強度変調放射線治療；RT, 放射線治療

## 費用に関する影響

放射線性顎骨壊死（ORN）は、長期にわたる疾患および生活の質（QoL）の低下を引き起こすだけでなく、その予防および治療に関連する費用により、患者にさらなる経済的負担を課すことになる。

大規模研究により、がん治療、口腔健康の悪化、ならびにORNの発生率との間には直接的な関連性が証明されている<sup>6</sup>。この明確な因果関係にもかかわらず、がん関連合併症の予防および治療に対する責任は、しばしば患者自身が負うことになる。驚くべきことに、がん治療と歯科的問題との間の否定

しがたい関連性にもかかわらず、米国においては、これらの予防および治療に対する補償は標準的な医療保険にはほとんど含まれていない。

さらに、歯科保険を有する患者であっても、年間支払上限は必要なケアに要する実際の費用を大幅に下回ることが多い。加えて、これらの患者は複数の歯がリスクにさらされていることが多く、経済的負担をさらに悪化させている。リスクを軽減するための予防的プロトコルは存在するものの、残念ながらこれらも医療保険による補償の対象外である。その結果、頭頸部癌（HNC）の生存者は深刻な経済的困難に直面するリスクを抱えているため、その重要性は過小評価されるべきではない。破産するリスクにさらされた患者の割合は驚異的であり、悲劇的なことに、生存者の間での自殺も珍しくない現状にある。ORNの保存的管理には、抗生物質およびデブリードマンを含めると4,000米ドル（USD）から35,000米ドル（場合によっては74,000米ドルに達することもある）の費用がかかる。さらに、高気圧酸素療法（HBO）を追加すると、これらの費用は10,000米ドルから50,000米ドル増加する可能性がある<sup>131</sup>。

この問題に対処するには多面的なアプローチが必要であるが、その根本には、HNC治療に関連する歯科疾患のようなベースとなる疾患に直接関連する歯科治療に対する医療保険の補償方針を再評価し、再構築する必要がある<sup>131</sup>。

## ガイドラインの実施

ASCOのガイドラインは、医療現場での実施を目的として作成されている。各ASCOガイドラインには、ASCOの診療ガイドライン実施ネットワーク（PGIN）のメンバーが専門家パネルに含まれている。ガイドラインパネルにおけるこのPGINの代表の追加の役割は、社会環境での実施に対する推奨事項の適合性を評価するだけでなく、読者が注意すべきその他のあらゆる実施上の障壁を特定することである。実施への障壁には、最前線の医療従事者、がんサバイバーおよび介護者の間でガイドラインの推奨事項に対する認識を高める必要性や、限られた資源の中で適切なサービスを提供する必要性が含まれる。実施への障壁には、最前線の医療従事者、がんサバイバーおよび介護者の間でガイドラインの推奨事項に対する認識を高める必要性や、限られた支援の中で適切なサービスを提供する必要性が含まれる。本ガイドラインの推奨表および付随ツール（[www.asco.org/head-neck-cancer-guidelines](http://www.asco.org/head-neck-cancer-guidelines)）は、推奨事項の実施を容易にするために作成された。本ガイドラインはASCO PGINを通じて広く配布（周知）される予定である。ASCOのガイドラインはASCOのウェブサイトに掲載され、多くの場合 *Journal of Clinical Oncology* に掲載される。

ASCOは、がん臨床試験は医学的決定の情報提供とがん医療の改善に不可欠であり、すべての患者に参加の機会が与えられるべきであると考えている。

## 追加のリソース

厳選された最新情報、補足資料、スライドセット、臨床ツールやリソースを含む最新情報については、<http://www.asco.org/head-neck-cancer-guidelines>を参照された

い。本ガイドラインのデータ補足には、追加のエビデンス表が含まれている。ガイドラインの推奨事項およびアルゴリズムは、無料のASCOガイドラインアプリ（[Apple App Store](#)および[Google Play Store](#)でダウンロード可能）でも入手可能である。[ASCOガイドラインのポッドキャスト](#)で、重要な推奨事項やパネルメンバーの考察を聞くことができる。方法論マニュアル（[www.asco.org/guideline-methodology](http://www.asco.org/guideline-methodology)）は、本ガイドラインの策定に使用方法に関する追加情報が記載されている。患者情報は[www.cancer.net](http://www.cancer.net)。[ASCO Survivorship Care Plan](#)と ONCOllab アプリも臨床医に提供されています。ASCOは、実施上の課題、新しいエビデンス、本ガイドラインのあり方など、本ガイドラインに関するご意見を待っている。フィードバックを提供するには、[guidelines@asco.org](mailto:guidelines@asco.org) まで連絡すること。コメントは、今後のガイドライン更新に反映される可能性がある。新しいエビデンスを提出したり、ガイドライン作成のトピックを提案したりするには、オンラインフォームに記入すること。

### Related ASCO guidelines

- 標準的な抗がん薬治療に緩和ケアを融合させる<sup>132</sup>(<http://ascopubs.org/doi/10.1200/JCO.2016.70.1474>)
- 患者と臨床医とのコミュニケーション<sup>133</sup>(<http://ascopubs.org/doi/10.1200/JCO.2017.75.2311>)
- 口腔・中咽頭扁平上皮癌の頸部のマネジメント<sup>134</sup>(<http://ascopubs.org/doi/10.1200/JCO.18.01921>)
- 頭頸部癌におけるヒトパピローマウイルスのテスト<sup>135</sup>(<http://ascopubs.org/doi/10.1200/JCO.18.00684>)
- 頭頸部の原発不明がんの診断と治療<sup>136</sup>(<http://ascopubs.org/doi/10.1200/JCO.20.00275>)
- ステージII-IVの上咽頭癌の根治的化学放射線療法<sup>137</sup>(<http://ascopubs.org/doi/10.1200/JCO.20.03237>)
- 唾液腺悪性腫瘍の管理<sup>138</sup>(<http://ascopubs.org/doi/10.1200/JCO.21.00449>)

### 性差に配慮した用語

ASCOは、性的指向や性自認に関係なく、個人の健康と幸福を促進することにコミットしている<sup>139</sup>。特にトランスジェンダーやノンバイナリージェンダーである人々は、差別化、不可視化、排他性など、がん治療を受ける際に、複数の障壁に直面する可能性がある。排他性やアクセスしやすさの欠如が伝わる 1 つの方法は、性別と解剖学を推定的に結びつけるジェンダー化された言語である<sup>140-143</sup>。ASCOのガイドラインが臨床および研究の場で影響を与える可能性があることを認識した上で、ASCOはジェンダーを包括したガイドラインの作成に取り組んでいる。このため、ガイドライン作成者は、ガイドライン全体を通して可能な限りジェンダーを包括した言語を使用している。ガイドラインが性別に基づくジェンダー化された研究（例：卵巣癌の女性に関する研究）のデータを引用する場合、ガイドラインの著者は報告された研究の特徴と結果を記述する。

### Affiliations

- <sup>1</sup>School of Dental Medicine, UConn Health, Farmington, CT
- <sup>2</sup>Cleveland Clinic, Cleveland, OH
- <sup>3</sup>Sheba Medical Center, Tel Hashomer, Israel
- <sup>4</sup>Tel Aviv University, Tel Aviv, Israel
- <sup>5</sup>Department of Otolaryngology, Head and Neck Surgery and Audiology, Rigshospitalet, Copenhagen University Hospital, Copenhagen, Denmark
- <sup>6</sup>American Society of Clinical Oncology, Alexandria, VA
- <sup>7</sup>Department of Oral and Maxillofacial Surgery, Zealand University Hospital, Køge, Denmark
- <sup>8</sup>MD Anderson Cancer Center, Houston, TX
- <sup>9</sup>UPMC Hillman Cancer Center, Pittsburgh, PA
- <sup>10</sup>University of Pittsburgh, Pittsburgh, PA
- <sup>11</sup>Ingram Cancer Center, Vanderbilt University, Nashville, TN
- <sup>12</sup>Department of Dental Oncology, Princess Margaret Cancer Center/Faculty of Dentistry, University of Toronto, Toronto, Canada
- <sup>13</sup>BC Cancer/University of British Columbia, Vancouver, Canada
- <sup>14</sup>University of Zagreb School of Dental Medicine, Zagreb, Croatia
- <sup>15</sup>Department of Biomedical Sciences, Humanitas University, Milan, Italy
- <sup>16</sup>IRCCS Humanitas Research Hospital, Milan, Italy
- <sup>17</sup>University of Washington School of Medicine, Seattle, WA
- <sup>18</sup>Memorial Sloan Kettering Cancer Center, New York, NY
- <sup>19</sup>Northern Colorado Head and Neck Cancer Support Group, Windsor, CO
- <sup>20</sup>New York Center for Orthognathic and Maxillofacial Surgery, New York, NY
- <sup>21</sup>Vanderbilt University Medical Center, Nashville, TN
- <sup>22</sup>Miami Cancer Institute/Baptist Health South Florida, Miami, FL
- <sup>23</sup>Health Sciences North Research Institute, Northern Ontario School of Medicine, Health Sciences North, Sudbury, Ontario, Canada

### Corresponding Author

責任著者

米国臨床腫瘍学会; e-mail: [guidelines@asco.org](mailto:guidelines@asco.org).

### Equal Contribution

D.E.P.、S.A.K.、D.S.は専門家パネルの共同議長を務めた。

### 編集者注記

このASCO診療ガイドラインは、各推奨事項に関連する文献の包括的なレビューと解析に基づく推奨事項を提供する。追加情報として、補足資料にエビデンス表、スライドセット、臨床ツールおよびリソース、ならびに患者向け情報が含まれており、「[www.asco.org/head-neck-cancer-guidelines](http://www.asco.org/head-neck-cancer-guidelines)」にて利用可能である。

### 著者による潜在的利益相反の開示

本記事に関連する著者による利益相反の開示は、以下のDOIリンクにて確認できる：<https://doi.org/10.1200/JCO.23.02750>

## 著者の貢献

構想およびデザイン：全著者

データ収集および整理：全著者

データ解析および解釈：全著者

原稿執筆：全著者

最終承認：全著者

作業の全側面に対する責任：全著者

## 謝辞

エキスパートパネルは、本ガイドラインに対する洞察に富んだコメントおよび慎重なレビューを行ったRobert Haddad博士およびRichard Zellers博士、EBM委員会、ISOO理事、MASCCガイドライン委員会に深く感謝の意を表する。

また、著者らは、現在のエキスパートパネルに名を連ねる著者に加え、2009年1月1日から2023年2月1日までに発表された文献の査読者として参加した以下のISOO オーラルケアスタディグループのメンバーの専門的な貢献に対しても、心より感謝の意を表する：K. Bektas Kayhan, B. Brokstad Herlofson, O. Giulia, L. Levi, M. Michelet, O. Nicolatou-Galatis, O. Morag, A. Pinto, T. Rouleau, Y. Soga, J. Toro, N. Treister。またこの期間中、S. Beier Jensen博士がD. Saunders博士と共にISOO オーラルケアスタディグループの共同議長を務め、N. Yarom博士がセクションヘッドとして従事した。

## 引用文献

- Peterson DE, Doerr W, Hovan A, et al: Osteoradionecrosis in cancer patients: The evidence base for treatment-dependent frequency, current management strategies, and future studies. *Support Care Cancer* 18:1089-1098, 2010
- Spijkervet FKL, Brennan MT, Peterson DE, et al: Research frontiers in oral toxicities of cancer therapies: Osteoradionecrosis of the jaws. *J Natl Cancer Inst Monogr* 2019:lgz006, 2019
- Treister NS, Brennan MT, Sollecito TP, et al: Exposed bone in patients with head and neck cancer treated with radiation therapy: An analysis of the Observational Study of Dental Outcomes in Head and Neck Cancer Patients (OraRad). *Cancer* 128:487-496, 2022
- Frankart AJ, Frankart MJ, Cervenka B, et al: Osteoradionecrosis: Exposing the evidence not the bone. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 109:1206-1218, 2021
- Tasoulas J, Farquhar DR, Sheth S, et al: Poor oral health influences head and neck cancer patient survival: An International Head and Neck Cancer Epidemiology Consortium pooled analysis. *J Natl Cancer Inst* 116:105-114, 2024
- Massa ST, Chidambaram S, Luong P, et al: Quantifying total and out-of-pocket costs associated with head and neck cancer survivorship. *JAMA Otolaryngol Head Neck Surg* 148:1111-1119, 2022
- Ward MC, Carpenter MD, Noll J, et al: Oncologists' perspective on dental care around the treatment of head and neck cancer: A pattern of practice survey. *JCO Oncol Pract* 18:e28-e35, 2022
- GBD 2019 Lip, Oral, and Pharyngeal Cancer Collaborators; Cunha ARD, Compton K, et al: The global, regional, and national burden of adult lip, oral, and pharyngeal cancer in 204 countries and territories: A systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2019. *JAMA Oncol* 9:1401, 2023
- Covidence systematic review software. Veritas Health Innovation, Melbourne, Australia. [www.covidence.org](http://www.covidence.org)
- Batstone MD, Cosson J, Marquart L, et al: Platelet rich plasma for the prevention of osteoradionecrosis. A double blinded randomized cross over controlled trial. *Int J Oral Maxillofac Surg* 41:2-4, 2012
- da Silva TMV, Melo TS, de Alencar RC, et al: Photobiomodulation for mucosal repair in patients submitted to dental extraction after head and neck radiation therapy: A double-blind randomized pilot study. *Support Care Cancer* 29:1347-1354, 2021
- Shaw RJ, Butterworth CJ, Silcocks P, et al: HOPON (Hyperbaric Oxygen for the Prevention of Osteoradionecrosis): A randomized controlled trial of hyperbaric oxygen to prevent osteoradionecrosis of the irradiated mandible after dentoalveolar surgery. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 104:530-539, 2019
- Palma LF, Marcucci M, Remondes CM, et al: Leukocyte- and platelet-rich fibrin does not provide any additional benefit for tooth extraction in head and neck cancer patients post-radiotherapy: A randomized clinical trial. *Med Oral Patol Oral Cir Bucal* 25:e799-e804, 2020
- Annan D, Depondt J, Aubert P, et al: Hyperbaric oxygen therapy for radionecrosis of the jaw: A randomized, placebo-controlled, double-blind trial from the ORN96 study group. *J Clin Oncol* 22:4893-4900, 2004
- Fomer LE, Dieleman FJ, Shaw RJ, et al: Hyperbaric oxygen treatment of mandibular osteoradionecrosis: Combined data from the two randomized clinical trials DAHANCA-21 and NWHHT2009-1. *Radiother Oncol* 166:137-144, 2022
- Aggarwal K, Goutam M, Singh M, et al: Prophylactic use of pentoxifylline and tocopherol in patients undergoing dental extractions following radiotherapy for head and neck cancer. *Niger J Surg* 23:130-133, 2017
- Al-Bazie SA, Bahatqeh M, Al-Ghazi M, et al: Antibiotic protocol for the prevention of osteoradionecrosis following dental extractions in irradiated head and neck cancer patients: A 10 years prospective study. *J Cancer Res Ther* 12:565-570, 2016
- Dieleman FJ, Phan TTT, van den Hoogen FJA, et al: The efficacy of hyperbaric oxygen therapy related to the clinical stage of osteoradionecrosis of the mandible. *Int J Oral Maxillofac Surg* 46: 428-433, 2017
- Dissard A, P Dang N, Barthelemy I, et al: Efficacy of pentoxifylline-tocopherol-clodronate in mandibular osteoradionecrosis. *Laryngoscope* 130:E559-E566, 2020
- Dos Anjos RS, de Padua Walfrido GN, de Hollanda Valente RO, et al: Pentoxifylline, tocopherol, and sequestrectomy are effective for the management of advanced osteoradionecrosis of the jaws- a case series. *Support Care Cancer* 29:3311-3317, 2021
- Hampson NB, Holm JR, Wreford-Brown CE, et al: Prospective assessment of outcomes in 411 patients treated with hyperbaric oxygen for chronic radiation tissue injury. *Cancer* 118:3860-3868, 2012
- Muraki Y, Akashi M, Ejima Y, et al: Dental intervention against osteoradionecrosis of the jaws in irradiated patients with head and neck malignancy: A single-arm prospective study. *Oral Maxillofac Surg* 23:297-305, 2019
- Patel V, Gadiwalla Y, Sassoon I, et al: Prophylactic use of pentoxifylline and tocopherol in patients who require dental extractions after radiotherapy for cancer of the head and neck. *Br J Oral Maxillofac Surg* 54:547-550, 2016
- Ribeiro GH, Minamisako MC, Rath I, et al: Osteoradionecrosis of the jaws: Case series treated with adjuvant low-level laser therapy and antimicrobial photodynamic therapy. *J Appl Oral Sci* 26: e20170172, 2018
- Alam DS, Nuara M, Christian J: Analysis of outcomes of vascularized flap reconstruction in patients with advanced mandibular osteoradionecrosis. *Otolaryngol Head Neck Surg* 141:196-201, 2009
- Delanian S, Chatel C, Porcher R, et al: Complete restoration of refractory mandibular osteoradionecrosis by prolonged treatment with a pentoxifylline-tocopherol-clodronate combination (PENTOCLO): A phase II trial. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 80:832-839, 2011
- Fan S, Wang YY, Lin ZY, et al: Synchronous reconstruction of bilateral osteoradionecrosis of the mandible using a single fibular osteocutaneous flap in patients with nasopharyngeal carcinoma. *Head Neck* 38:E607-E612, 2016 (suppl 1)
- Wu SS, Hong H, Fritz M, et al: Rates of osteoradionecrosis in resected oral cavity cancer reconstructed with free tissue transfer in the intensity-modulated radiotherapy era. *Head Neck* 45: 890-899, 2023
- van Dijk LV, Abusaif AA, Rigert J, et al: Normal tissue complication probability (NTCP) prediction model for osteoradionecrosis of the mandible in patients with head and neck cancer after radiation therapy: Large-scale observational cohort. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 111:549-558, 2021
- Baron S, Salvan D, Cloutier L, et al: Fibula free flap in the treatment of mandibular osteoradionecrosis. *Eur Ann Otorhinolaryngol Head Neck Dis* 133:7-11, 2016
- Baumann DP, Yu P, Hanasono MM, et al: Free flap reconstruction of osteoradionecrosis of the mandible: A 10-year review and defect classification. *Head Neck* 33:800-807, 2011
- Beech NM, Porceddu S, Batstone MD: Radiotherapy-associated dental extractions and osteoradionecrosis. *Head Neck* 39:128-132, 2017
- Bettoni J, Olivetto M, Duisit J, et al: Treatment of mandibular osteoradionecrosis by periosteal free flaps. *Br J Oral Maxillofac Surg* 57:550-556, 2019
- Bettoni J, Olivetto M, Duisit J, et al: The value of reconstructive surgery in the management of refractory jaw osteoradionecrosis: A single-center 10-year experience. *Int J Oral Maxillofac Surg* 48:1398-1404, 2019
- Chandarana SP, Chanowski EJ, Casper KA, et al: Osteocutaneous free tissue transplantation for mandibular osteoradionecrosis. *J Reconstr Microsurg* 29:5-14, 2013
- Chang CT, Liu SP, Muo CH, et al: The impact of dental therapy timelines and irradiation dosages on osteoradionecrosis in oral cancer patients: A population-based cohort study. *Oral Oncol* 128:105827, 2022
- Chang CT, Liu SP, Muo CH, et al: Dental prophylaxis and osteoradionecrosis: A population-based study. *J Dent Res* 96:531-538, 2017
- Contrera KJ, Chinn SB, Weber RS, et al: Outcomes after definitive surgery for mandibular osteoradionecrosis. *Head Neck* 44:1313-1323, 2022
- Danielsson D, Gahm C, Haghdoust S, et al: Osteoradionecrosis, an increasing indication for microvascular head and neck reconstruction. *Int J Oral Maxillofac Surg* 49:1-6, 2020
- Dumoulin S, van Maanen A, Magremanne M: Dental prevention of maxillo-mandibular osteoradionecrosis: A ten-year retrospective study. *J Stomatol Oral Maxillofac Surg* 122:127-134, 2021
- Freiberger JJ, Yoo DS, de Lisle Dear G, et al: Multimodality surgical and hyperbaric management of mandibular osteoradionecrosis. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 75:717-724, 2009
- Gavriel H, Eviatar E, Abu Eta R: Hyperbaric oxygen therapy for maxillary bone radiation-induced injury: A 15-year single-center experience. *Head Neck* 39:275-278, 2017
- Haffey T, Winters R, Kerr R, et al: Mandibular rescue: Application of the ALT fascia free flap to arrest osteoradionecrosis of the mandible. *Am J Otolaryngol* 40:102262, 2019
- Hayashi M, Pellecer M, Chung E, et al: The efficacy of pentoxifylline/tocopherol combination in the treatment of osteoradionecrosis. *Spec Care Dentist* 35:268-271, 2015
- He Y, Liu Z, Tian Z, et al: Retrospective analysis of osteoradionecrosis of the mandible: Proposing a novel clinical classification and staging system. *Int J Oral Maxillofac Surg* 44:1547-1557, 2015
- Huang YF, Liu SP, Muo CH, et al: The association between dental therapy timelines and osteoradionecrosis: A nationwide population-based cohort study. *Clin Oral Invest* 24:455-463, 2020
- Jin T, Zhou M, Li S, et al: Preoperative status and treatment of osteoradionecrosis of the jaw: A retrospective study of 252 cases. *Br J Oral Maxillofac Surg* 58:e276-e282, 2020
- Kim JW, Hwang JH, Ahn KM: Fibular flap for mandible reconstruction in osteoradionecrosis of the jaw: Selection criteria of fibula flap. *Maxillofac Plast Reconstr Surg* 38:46, 2016
- Kaur J, Hay KD, Macdonald H, et al: Retrospective audit of the use of the Marx Protocol for prophylactic hyperbaric oxygen therapy in managing patients requiring dental extractions following radiotherapy to the head and neck. *N Z Dent J* 105:47-50, 2009
- Liao PH, Chu CH, Tang PL, et al: Preradiation tooth extraction and jaw osteoradionecrosis: Nationwide population-based retrospective study in Taiwan. *Clin Otolaryngol* 45:896-903, 2020
- Li Z, Liu S, Xie S, et al: Advanced osteoradionecrosis of the maxilla: A 15-year, single-institution experience of surgical management. *Acta Otolaryngol* 140:1049-1055, 2020
- Lombardi N, Varoni E, Villa G, et al: Pentoxifylline and tocopherol for prevention of osteoradionecrosis in patients who underwent oral surgery: A clinical audit. *Spec Care Dentist* 43:136-143, 2023
- Jenwitheesuk K, Mahakkanukrauh A, Punjaruk W, et al: Is adjunctive hyperbaric oxygen treatment alone or with surgery the proper management for active and persistent osteoradionecrosis? *Adv Skin Wound Care* 34:1-4, 2021
- Mahdian N, Onderkova A, Brizman E, et al: External fixation greatly improves outcomes in the surgical treatment of osteoradionecrosis of the jaws without affecting quality of life: A five-year retrospective study. *Br J Oral Maxillofac Surg* 58:e45-e50, 2020
- Mayland E, Curry JM, Wax MK, et al: Impact of preoperative and intraoperative management on outcomes in osteoradionecrosis requiring free flap reconstruction. *Head Neck* 44:698-709, 2022
- Mucke T, Koschinski J, Rau A, et al: Surgical outcome and prognostic factors after treatment of osteoradionecrosis of the jaws. *J Cancer Res Clin Oncol* 139:389-394, 2013
- O'Connell JE, Brown JS, Rogers SN, et al: Outcomes of microvascular composite reconstruction for mandibular osteoradionecrosis. *Br J Oral Maxillofac Surg* 59:1031-1035, 2021
- Palma LF, Marcucci M, Remondes CM, et al: Antibiotic therapy for the prevention of osteoradionecrosis following tooth extraction in head-and-neck cancer patients postradiotherapy: An 11-year retrospective study. *Natl J Maxillofac Surg* 12:333-338, 2021
- Patel S, Patel N, Sassoon I, et al: The use of pentoxifylline, tocopherol and clodronate in the management of osteoradionecrosis of the jaws. *Radiother Oncol* 156:209-216, 2021
- Patel V, Gadiwalla Y, Sassoon I, et al: Use of pentoxifylline and tocopherol in the management of osteoradionecrosis. *Br J Oral Maxillofac Surg* 54:342-345, 2016
- Pinto C, Coelho J, Guedes T, et al: Microsurgical reconstruction in mandible osteoradionecrosis: A clinical experience from Portugal. *Eur J Plast Surg* 40:277-288, 2017
- Samani M, Beheshti S, Cheng H, et al: Prophylactic pentoxifylline and vitamin E use for dental extractions in irradiated patients with head and neck cancer. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol* 133:e63-e71, 2022
- Shih YJ, Huang JY, Lai YC, et al: Tooth extraction within 2 weeks before radiotherapy and osteoradionecrosis: A nationwide cohort study. *Oral Dis* 10.1111/odi.14349 (epub ahead of print on August 11, 2022)
- Shum J, Manon V, Huang A: A combined transoral and contralateral submandibular approach in the surgical management of osteoradionecrosis of the mandible with free flap reconstruction. *J Oral Maxillofac Surg* 80:1544-1549, 2022

65. van den Heuvel SCM, van den Dungen TRI, Schulten EAJM, et al: Free vascularized flap reconstruction for osteoradionecrosis of the mandible: A 25-year retrospective cohort study. *Eur J Plast Surg* 46:59-65, 2022
66. Willaert R, Nevens D, Laenen A, et al: Does intensity-modulated radiation therapy lower the risk of osteoradionecrosis of the jaw? A long-term comparative analysis. *Int J Oral Maxillofac Surg* 48:1387-1393, 2019
67. Yang Y, Muller OM, Shiraishi S, et al: Empirical relative biological Effectiveness (RBE) for mandible osteoradionecrosis (ORN) in head and neck cancer patients treated with pencil-beam-scanning proton therapy (PBSPT): A retrospective, case-matched cohort study. *Front Oncol* 12:843173, 2022
68. Cannady SB, Dean N, Kroeker A, et al: Free flap reconstruction for osteoradionecrosis of the jaws--outcomes and predictive factors for success. *Head Neck* 33:424-428, 2011
69. D'Souza J, Lowe D, Rogers SN: Changing trends and the role of medical management on the outcome of patients treated for osteoradionecrosis of the mandible: Experience from a regional head and neck unit. *Br J Oral Maxillofac Surg* 52:356-362, 2014
70. Dai T, Tian Z, Wang Z, et al: Surgical management of osteoradionecrosis of the jaws. *J Craniofac Surg* 26:e175-e179, 2015
71. Gevorgyan A, Wong K, Poon I, et al: Osteoradionecrosis of the mandible: A case series at a single institution. *J Otolaryngol Head Neck Surg* 42:46, 2013
72. Gupta P, Sahni T, Jadhav GK, et al: A retrospective study of outcomes in subjects of head and neck cancer treated with hyperbaric oxygen therapy for radiation induced osteoradionecrosis of mandible at a tertiary care centre: An Indian experience. *Indian J Otolaryngol Head Neck Surg* 65:140-143, 2013 (suppl 1)
73. Heyboer M III, Wojcik SM, McCabe JB, et al: Hyperbaric oxygen and dental extractions in irradiated patients: Short- and long-term outcomes. *Undersea Hyperb Med* 40:283-288, 2013
74. Kobayashi W, Teh BG, Kimura H, et al: Comparison of osteoradionecrosis of the jaw after superselective intra-arterial chemoradiotherapy versus conventional concurrent chemoradiotherapy of oral cancer. *J Oral Maxillofac Surg* 73:994-1002, 2015
75. McLeod NM, Pratt CA, Mellor TK, et al: Pentoxifylline and tocopherol in the management of patients with osteoradionecrosis, the Portsmouth experience. *Br J Oral Maxillofac Surg* 50:41-44, 2012
76. Nolen D, Cannady SB, Wax MK, et al: Comparison of complications in free flap reconstruction for osteoradionecrosis in patients with or without hyperbaric oxygen therapy. *Head Neck* 36: 1701-1704, 2014
77. Robard L, Louis MY, Blanchard D, et al: Medical treatment of osteoradionecrosis of the mandible by PENTOCLO: Preliminary results. *Eur Ann Otorhinolaryngol Head Neck Dis* 131:333-338, 2014
78. Suh JD, Blackwell KE, Sercarz JA, et al: Disease relapse after segmental resection and free flap reconstruction for mandibular osteoradionecrosis. *Otolaryngol Head Neck Surg* 142:586-591, 2010
79. Sweeny L, Lancaster WP, Dean NR, et al: Use of recombinant bone morphogenetic protein 2 in free flap reconstruction for osteonecrosis of the mandible. *J Oral Maxillofac Surg* 70:1991-1996, 2012
80. Tahir AR, Westhuyzen J, Dass J, et al: Hyperbaric oxygen therapy for chronic radiation-induced tissue injuries: Australasia's largest study. *Asia Pac J Clin Oncol* 11:68-77, 2015
81. Lalla RV, Hodges JS, Treister NS, et al: Tooth-level predictors of tooth loss and exposed bone after radiation therapy for head and neck cancer. *J Am Dent Assoc* 154:519-528.e4, 2023
82. Lee J, Hueniken K, Cuddy K, et al: Dental extractions before radiation therapy and the risk of osteoradionecrosis in patients with head and neck cancer. *JAMA Otolaryngol Head Neck Surg* 149:1130-1139, 2023
83. Watson EE, Hueniken K, Lee J, et al: Development and standardization of an osteoradionecrosis classification system in head and neck cancer: implementation of a risk-based model. *J Clin Oncol* 42:1922-1933, 2024
84. Duarte VM, Liu YF, Rafizadeh S, et al: Comparison of dental health of patients with head and neck cancer receiving IMRT vs conventional radiation. *Otolaryngol Head Neck Surg* 150:81-86, 2014
85. Maesschalck T, Dulguerov N, Caparrotti F, et al: Comparison of the incidence of osteoradionecrosis with conventional radiotherapy and intensity-modulated radiotherapy. *Head Neck* 38: 1695-1702, 2016
86. Tsal CJ, Hofstede TM, Sturgis EM, et al: Osteoradionecrosis and radiation dose to the mandible in patients with oropharyngeal cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 85:415-420, 2013
87. DeLuke D, Carrico C, Ray C, et al: Is dose volume a better predictor of osteoradionecrosis risk than total dose for patients who have received head and neck radiation? *J Oral Maxillofac Surg* 80: 1557-1563, 2022
88. Zhang W, Zhang X, Yang P, et al: Intensity-modulated proton therapy and osteoradionecrosis in oropharyngeal cancer. *Radiother Oncol* 123:401-405, 2017
89. Caparrotti F, Huang SH, Lu L, et al: Osteoradionecrosis of the mandible in patients with oropharyngeal carcinoma treated with intensity-modulated radiotherapy. *Cancer* 123:3691-3700, 2017
90. Shaw R, Tesfaye B, Bickerstaff M, et al: Refining the definition of mandibular osteoradionecrosis in clinical trials: The cancer research UK HOPON trial (Hyperbaric Oxygen for the Prevention of Osteoradionecrosis). *Oral Oncol* 64:73-77, 2017
91. WHO: ICD-11 revision. <https://icd.who.int/en>
92. Brouwer CL, Steenhakkers RJ, Bourhis J, et al: CT-based delineation of organs at risk in the head and neck region: DAHANCA, EORTC, GORTEC, HKNPCSG, NCIC CTG, NCRI, NRG Oncology and TROG consensus guidelines. *Radiother Oncol* 117:83-90, 2015
93. Topkan E, Kucuk A, Somay E, et al: Review of osteoradionecrosis of the jaw: Radiotherapy modality, technique, and dose as risk factors. *J Clin Med* 12:3025, 2023
94. Watson E, Dorna Mojdami Z, Oladega A, et al: Clinical practice guidelines for dental management prior to radiation for head and neck cancer. *Oral Oncol* 123:105604, 2021
95. El-Rabbany M, Duchnay M, Raziee HR, et al: Interventions for preventing osteoradionecrosis of the jaws in adults receiving head and neck radiotherapy. *Cochrane Database Syst Rev* 2019: CD011559, 2019
96. Mercadante V, Jensen SB, Smith DK, et al: Salivary gland hypofunction and/or xerostomia induced by nonsurgical cancer therapies: ISOO/MASCC/ASCO guideline. *J Clin Oncol* 39:2825-2843, 2021
97. Notani K, Yamazaki Y, Kitada H, et al: Management of mandibular osteoradionecrosis corresponding to the severity of osteoradionecrosis and the method of radiotherapy. *Head Neck* 25:181-186, 2003
98. Bennett MH, Feldmeier J, Hampson NB, et al: Hyperbaric oxygen therapy for late radiation tissue injury. *Cochrane Database Syst Rev* 4:CD005005, 2016
99. Lyons A, Osher J, Warner E, et al: Osteoradionecrosis—A review of current concepts in defining the extent of the disease and a new classification proposal. *Br J Oral Maxillofac Surg* 52:392-395, 2014
100. Arianpour K, Meleca JB, Liu SW, et al: Evaluation of anterolateral thigh fascia lata rescue flap for mandibular osteoradionecrosis. *JAMA Otolaryngol Head Neck Surg* 149:621-627, 2023
101. Kim MG, Lee ST, Park JY, et al: Reconstruction with fibular osteocutaneous free flap in patients with mandibular osteoradionecrosis. *Maxillofac Plast Reconstr Surg* 37:7, 2015
102. Liu R, Guillane P, Brown D, et al: Pectoralis major myocutaneous pedicled flap in head and neck reconstruction: Retrospective review of indications and results in 244 consecutive cases at the Toronto General Hospital. *J Otolaryngol* 30:34-40, 2001
103. Huang K, Lin B, Liu Y, et al: Correlation analysis between chronic osteomyelitis and bacterial biofilm. *Stem Cell Int* 2022:9433847, 2022
104. Paice JA, Bohlik K, Barton D, et al: Use of opioids for adults with pain from cancer or cancer treatment: ASCO guideline. *J Clin Oncol* 41:914-930, 2023
105. Mao JJ, Ismaila N, Bao T, et al: Integrative medicine for pain management in oncology: Society for Integrative Oncology-ASCO guideline. *J Clin Oncol* 40:3998-4024, 2022
106. To J, Davis M, Sbrana A, et al: MASCC guideline: Cannabis for cancer-related pain and risk of harms and adverse events. *Support Care Cancer* 31:202, 2023
107. De Feo G, Case AA, Crawford GB, et al: Multinational Association of Supportive Care in Cancer (MASCC) guidelines: Cannabis for psychological symptoms including insomnia, anxiety, and depression. *Support Care Cancer* 31:176, 2023
108. Fallon M, Giusti R, Aielli F, et al: Management of cancer pain in adult patients: ESMO clinical practice guidelines. *Ann Oncol* 29:iv166-iv191, 2018
109. Swam RA, Paice JA, Angheluescu DL, et al: Adult cancer pain, version 3.2019, NCCN clinical practice guidelines in oncology. *J Natl Compr Canc Netw* 17:977-1007, 2019
110. Kuhn MA, Gillespie MB, Ishman SL, et al: Expert consensus statement: Management of dysphagia in head and neck cancer patients. *Otolaryngol Head Neck Surg* 168:571-592, 2023
111. Baijens LWJ, Walshe M, Aaltonen LM, et al: European white paper: Oropharyngeal dysphagia in head and neck cancer. *Eur Arch Otorhinolaryngol* 278:577-616, 2021
112. Jones JA, Chavarri-Guerra Y, Corre'a LBC, et al: MASCC/ISOO expert opinion on the management of oral problems in patients with advanced cancer. *Support Care Cancer* 30:8761-8773, 2022
113. Muscaritoli M, Arends J, Bachmann P, et al: ESPEN practical guideline: Clinical Nutrition in cancer. *Clin Nutr* 40:2898-2913, 2021
114. Clarke P, Radford K, Coffey M, et al: Speech and swallow rehabilitation in head and neck cancer: United Kingdom National Multidisciplinary Guidelines. *J Laryngol Otol* 130:S176-S180, 2016
115. Reference deleted
116. Piri W, Nekhlyudov L, Rowland JH, et al: Management of anxiety and depression in adult survivors of cancer: ASCO guideline update Q&A. *JCO Oncol Pract* 19:714-717, 2023
117. Nekhlyudov L, Lachetti C, Davis NB, et al: Head and neck cancer survivorship care guideline: American Society of Clinical Oncology clinical practice guideline endorsement of the American Cancer Society guideline. *J Clin Oncol* 35:1606-1621, 2017
118. Carlson LE, Ismaila N, Addington EL, et al: Integrative oncology care of symptoms of anxiety and depression in adults with cancer: Society for Integrative Oncology-ASCO guideline. *J Clin Oncol* 41:4562-4591, 2023
119. Sanft T, Day A, Ansbach S, et al: NCCN Guidelines® Insights: Survivorship, version 1.2023. *J Natl Compr Canc Netw* 21:792-803, 2023
120. Di Maio M, Basch E, Denis F, et al: The role of patient-reported outcome measures in the continuum of cancer clinical care: ESMO clinical practice guideline. *Ann Oncol* 33:878-892, 2022
121. Grassi L, Caruso R, Riba MB, et al: Anxiety and depression in adult cancer patients: ESMO clinical practice guideline. *ESMO Open* 8:101155, 2023
122. Baudalet M, Van den Steen L, Tomassen P, et al: Very late xerostomia, dysphagia, and neck fibrosis after head and neck radiotherapy. *Head Neck* 41:3594-3603, 2019
123. Corrigan KL, Reeve BB, Salsman JM, et al: Association of patient-reported health-related quality of life with physician-reported toxicities in adolescents and young adults receiving radiation therapy for cancer. *JCO Oncol Pract* 19:610-619, 2023
124. Mendez AI, Wihlidal JGJ, Earich DT, et al: Validity of functional patient-reported outcomes in head and neck oncology: A systematic review. *Oral Oncol* 125:105701, 2022
125. PDQ Screening and Prevention Editorial Board: Oral Cavity, Oropharyngeal, Hypopharyngeal, and Laryngeal Cancers Prevention (PDQ®): Health Professional Version, in PDQ Cancer Information Summaries. Bethesda, MD, National Cancer Institute (US), 2002
126. Chaturvedi AK, Engels EA, Pfeiffer RM, et al: Human papillomavirus and rising oropharyngeal cancer incidence in the United States. *J Clin Oncol* 41:3081-3088, 2023
127. Singh A, Peres MA, Watt RG: The relationship between income and oral health: A critical review. *J Dent Res* 98:853-860, 2019
128. Pike LRG, Royce TJ, Mahal AR, et al: Outcomes of HPV-associated squamous cell carcinoma of the head and neck: Impact of race and socioeconomic status. *J Natl Compr Canc Netw* 18: 177-184, 2020
129. Hanna NH, Robinson AG, Temin S, et al: Therapy for stage IV non-small-cell lung cancer with driver alterations: ASCO and OH (CCO) joint guideline update. *J Clin Oncol* 39:1040-1091, 2021
130. Kubota H, Miyawaki D, Mukumoto N, et al: Risk factors for osteoradionecrosis of the jaw in patients with head and neck squamous cell carcinoma. *Radiat Oncol* 16:1, 2021
131. Elting LS, Chang YC: Costs of oral complications of cancer therapies: Estimates and a blueprint for future study. *J Natl Cancer Inst Monogr* 2019:lgz010, 2019
132. Ferrell BR, Temel JS, Temin S, et al: Integration of palliative care into standard oncology care: American Society of Clinical Oncology clinical practice guideline update. *J Clin Oncol* 35:96-112, 2017

133. Gilligan T, Coyle N, Frankel RM, et al: Patient-clinician communication: American Society of Clinical Oncology consensus guideline. *J Clin Oncol* 35:3618-3632, 2017
134. Koyfman SA, Ismaila N, Crook D, et al: Management of the neck in squamous cell carcinoma of the oral cavity and Oropharynx: ASCO clinical practice guideline. *J Clin Oncol* 37:1753-1774, 2019
135. Fakhry C, Lacchetti C, Rooper LM, et al: Human papillomavirus testing in head and neck carcinomas: ASCO clinical practice guideline endorsement of the College of American Pathologists guideline. *J Clin Oncol* 36:3152-3161, 2018
136. Maghami E, Ismaila N, Alvarez A, et al: Diagnosis and management of squamous cell carcinoma of unknown primary in the head and neck: ASCO guideline. *J Clin Oncol* 38:2570-2596, 2020
137. Chen YP, Ismaila N, Chua MLK, et al: Chemotherapy in combination with radiotherapy for definitive-intent treatment of stage II-IVA nasopharyngeal carcinoma: CSCO and ASCO guideline. *J Clin Oncol* 39:840-859, 2021
138. Geiger JL, Ismaila N, Beadle B, et al: Management of salivary gland malignancy: ASCO guideline. *J Clin Oncol* 39:1909-1941, 2021
139. Griggs J, Maingi S, Blinder V, et al: American Society of Clinical Oncology position statement: Strategies for reducing cancer health disparities among sexual and gender minority populations. *J Clin Oncol* 35:2203-2208, 2017
140. Alpert A, Manzano C, Ruddick R: Degendering Oncologic Care and Other Recommendations to Eliminate Barriers to Care for Transgender People with Cancer. *ASCO Daily News*, 2021
141. National Center for Transgender Equality: Understanding Transgender People: The Basics. <https://transequality.org/issues/resources/understanding-transgender-people-the-basics>
142. UCSF Transgender Care & Treatment Guidelines. Terminology & Definitions. <https://transcare.ucsf.edu/guidelines/terminology>
143. Alpert AB, Gampa V, Lytle MC, et al: I'm not putting on that floral gown: Enforcement and resistance of gender expectations for transgender people with cancer. *Patient Educ Couns* 104: 2552-2558, 2021
144. Schünemann H, Brozek J, Guyatt G, et al (eds): GRADE handbook for grading quality of evidence and strength of recommendations. The GRADE Working Group, 2013. [guidelinedevelopment.org/handbook](http://guidelinedevelopment.org/handbook)

# 付表1 ガイドラインの免責事項

本論文に掲載されている臨床実践ガイドラインおよびその他のガイダンスは、医療者の臨床的な意思決定を支援するためにASCOが提供するものである。ここに記載された情報は、完全または正確であるとして依拠されるべきではなく、また、すべての適切な治療法またはケアを包含するもの、あるいは標準的なケアとみなすべきではない。それは急速な科学的知識の発展にともない、情報が掲載されて読者の手に渡るまでの間に、新たなエビデンスが報告されることがあるためである。したがって、情報は継続的に更新されていくため、本論文のエビデンスが最新とは限らない可能性に留意する必要がある。本論文は特定のトピックのみを扱っており、他の介入や疾患、または異なる病期のすべてに適用できるわけではない。また、本論文は特定の医療指針を強制するものでもない。加えて、本論文は患者間の個人差を考慮していないため、医療者による独断的な専門的判断に代わるものではない。つまり、推奨とは特定の行動指針の効果を反映する確信の度合いを示すものである。「must、must not、should、should not」といった用語が使われているのは、ある治療指針がほとんどの患者または多くの患者にとって推奨されるか推奨されないかを示しているが、個々の症例では医療者が他の治療方針を選択する余地があることを意味している。すべての場合において、選択された行動は、個々の患者を治療するという意味合いの中で、医療者によってエビデンスを考慮した結果といえる。したがって、本論文に掲載された情報の使用はあくまで任意である。ASCOは、健康状態の診断、治療、監視、管理、または緩和に使用される第三者の医薬品、機器、サービス、または療法を推奨しない。ブランド名または商品名の使用は、識別のみを目的としたものである。ASCOは、本情報を「現状有姿」で提供し、明示または黙示を問わず、本情報に関していかなる保証も行わない。ASCOは、特定の用途または目的に対する商品性または適合性の保証を明確に否認する。ASCOは、本情報の使用に起因または関連する人または物への傷害または損害、あるいは誤謬または脱落について、いかなる責任も負わないものとする。

# 付表2 ガイドラインと利益相反

専門家パネルは、ASCOの「臨床診療ガイドラインのための利益相反ポリシー実施要領」（「<http://www.asco.org/guideline-methodology>」にある「ポリシー」）に従って招集された。専門家パネルの全メンバーはASCOの利益相反開示フォームを提出した。この利益相反開示フォームでは、ガイドラインの公布の結果、規制上または商業上の直接的な影響を受ける可能性が合理的に高い営利団体との関係を含め、金銭上およびその他の利害関係のすべての開示を義務付けている。開示の対象となるカテゴリーには、雇用、リーダーシップ、株式その他の所有権、謝礼、コンサルティング、顧問、講演会、研究資金、特許、ロイヤルティ、その他の知的財産、専門家による証言、出張、収入、経費、その他の関係が含まれる。本ポリシーに従い、専門家パネルのメンバーの大半は、本ポリシーに基づく対立を構成するいかなる関係も開示しなかった。

表A1. 放射線治療を受けた頭頸部癌患者における骨頭壊死症の予防と管理 ガイドライン専門家パネルメンバー

| 氏名                                                       | 所属                                              | 役割もしくは専門分野         |
|----------------------------------------------------------|-------------------------------------------------|--------------------|
| Shlomo A. Koefman, MD, cochair                           | クリーブランドクリニック、オハイオ州クリーブランド、米国                    | 放射線腫瘍学             |
| Douglas E. Peterson, DMD, PhD, FDS RCSEd, FASCO, cochair | コネチカット大学ヘルスセンター歯学部、コネチカット州ファーマーントン、米国           | 口腔内科学              |
| Deborah Saunders, DMD, cochair                           | ヘルスサイエンス・ノース研究所、北オンタリオ医科大学、オンタリオ州サドベリー、カナダ      | 口腔内科学              |
| Ivan Alajbeg, DMD, MSc, PhD                              | ザグレブ大学歯学部、ザグレブ、クロアチア                            | 口腔内科学              |
| Paolo Bossi, MD                                          | ヒューマンタス大学生物医学部門、ミラノ・イタリア                        | 腫瘍内科学              |
| Lone E. Forner, DDS, PhD                                 | シーランド大学病院口腔顎顔面外科、コーエ・デンマーク                      | 口腔内科学              |
| Michael Fritz, MD                                        | クリーブランドクリニック、オハイオ州クリーブランド・米国                    | 頭頸部外科学 (AHNS代表)    |
| Clifton David Fuller, MD, PhD                            | MDアンダーソンがんセンター、テキサス州ヒューストン・米国                   | 放射線腫瘍学             |
| Neal D. Futran, MD, DMD                                  | ワシントン大学医学部、ワシントン州シアトル・米国                        | 頭頸部外科学 (AHNS代表)    |
| Daphna Y. Gelblum, MD                                    | メモリアル・スローン・ケタリングがんセンター、ニューヨーク州ニューヨーク・米国         | 放射線腫瘍学 (ASTRO代表)   |
| Edward King, JD                                          | ノーザン・コロラド頭頸部がん支援グループ、コロラド州ウィンザー・米国              | 患者代表               |
| Charlotte Duch Lynggaard, MD, PhD                        | コペンハーゲン大学病院リーシュホスピタレット耳鼻咽喉科・頭頸部外科・言語聴覚学科、デンマーク  | 耳鼻咽喉科学             |
| Yvonne Mowery, MD, PhD                                   | UPMCヒルマンがんセンター、ピッツバーグ大学、ペンシルベニア州ピッツバーグ・米国       | 放射線腫瘍学 (ASTRO代表)   |
| Barbara A. Murphy, MD                                    | ヴァンダービルト大学イングラムがんセンター、テネシー州ナッシュビル・米国            | 腫瘍内科学              |
| Salvatore L. Ruggiero, DMD, MD, FACS                     | ニューヨーク顎矯正・顎顔面外科センター、ニューヨーク州ニューヨーク・米国            | 口腔顎顔面外科学 (AAOMS代表) |
| Derek K. Smith, DDS, PhD, MPH                            | ヴァンダービルト大学医療センター、テネシー州ナッシュビル・米国                 | 生物統計学 (ADA代表)      |
| Alessandro Villa, DDS, MPH, PhD                          | マイアミがん研究所、バプティスト・ヘルス・サウス・フロリダ、フロリダ州マイアミ・米国      | 口腔内科学              |
| Erin Watson, DMD, MHSc                                   | プリンセス・マーガレット病院歯科腫瘍科、トロント・カナダ/トロント大学歯学部、トロント・カナダ | 口腔内科学              |
| Jonn S. Wu, BMSc, MD, FRCPC                              | BCがんセンター/ブリティッシュ・コロンビア大学、バンクーバー・カナダ             | 放射線腫瘍学             |
| David H. Yang, DDS, FRCD(C)                              | BCがんセンター/ブリティッシュ・コロンビア大学、バンクーバー・カナダ             | 口腔顎顔面外科学           |
| Noam Yarom, DMD, MPH                                     | シェバ医療センター、テル・ハショメル・イスラエル<br>テルアビブ大学、テルアビブ・イスラエル | 口腔内科学              |
| Nofisat Ismaila, MD, MSc                                 | 米国臨床腫瘍学会、バージニア州アレクサンドリア・米国                      | ASCOガイドラインスタッフ     |

表A2. 推奨に関する格付けの定義

| 用語      | 定義                                                                                           |
|---------|----------------------------------------------------------------------------------------------|
| エビデンスの質 |                                                                                              |
| 高       | エビデンスの質は高い                                                                                   |
| 中       | エビデンスの質は中等度だが、大幅に異なることもある                                                                    |
| 低       | エビデンスの質は低く、信頼性は限定的                                                                           |
| とても低い   | エビデンスの信頼性はとても低い                                                                              |
| 推奨の強さ   |                                                                                              |
| 強い      | 介入を推奨する場合、望ましい効果は望ましくない効果を上回る。介入に反対する推奨である場合、望ましくない効果は望ましい効果を上回る。                            |
| 弱い      | 介入を推奨する場合、望ましい効果は望ましくない効果を上回る可能性が高く、介入に反対する推奨の場合、望ましくない効果は望ましい効果を上回る可能性が高いものの、かなりの不確実性が存在する。 |

注) GRADE Handbook<sup>144</sup>

表A3. 歯および/または歯周病理の種類に基づく完全、部分、および最小の歯科評価プロトコルの説明<sup>81,94</sup>

| 歯科疾患            | 十分な時間的余裕                            | 部分的な時間的余裕                           | 限定的な時間的余裕  |
|-----------------|-------------------------------------|-------------------------------------|------------|
| う蝕              | すべてのう蝕処置                            | 深いう蝕の処置もしくは時間がある場合は軽度う蝕の処置          | 症状がある時のみ介入 |
| 重度のう蝕/歯髄感染/根尖膿瘍 | 抜歯                                  | 抜歯                                  | 症状のある歯の抜歯  |
| 根尖性歯周炎-歯内療法歴あり  | 5mm以上のポケットがあり、症状のある部位の抜歯            | 症状がある5mm以上の歯周ポケットがある歯の抜歯            | 症状のある歯の抜歯  |
|                 | 5mm以上のポケットがある無症状部位の精査               | 5mm以上のポケットがある無症状部位の精査               | 症状のある歯の抜歯  |
| 根尖性歯周炎-歯内療法歴なし  | 抜歯もしくは歯周病の兆候のある歯に対して保存修復を目的とした歯根管治療 | 抜歯もしくは歯周病の兆候のある歯に対して保存修復を目的とした歯根管治療 | 症状のある歯の抜歯  |
| 進行した歯周病         | 下記の条件があれば抜歯                         | 下記の条件があれば抜歯                         | 症状のある歯の抜歯  |
|                 | ブローピングデプス 5 mm以上                    | ブローピングデプス 5 mm以上                    |            |
|                 | 根分岐部病変 II, III、動揺度 II, III          | 根分岐部病変 II, III、動揺度 II, III          |            |
|                 | 激しい炎症                               | 激しい炎症                               |            |
| 一部が萌出した智歯       | 抜歯                                  | 症状のある歯の抜歯：放射線治療依頼を考慮す               | 症状があれば介入   |

注意：患者の病状に応じて、腫瘍医と歯科医が適切なプロトコルを選択すべきである。限定的な解決は、非治療目的の患者に適応される。部分のおよび完全な時間的余裕のプロトコルは、根治を目的とした放射線治療を受け、適切な治療を受けられることを前提としている。一般に、放射線治療前に少なくとも2週間の治療期間のある患者は十分な時間的余裕治療でき、2週間未満の患者は部分的な時間的余裕で治療することができ、治療線量を受ける歯に適用されるべきである。治療線量を下回る歯には、最小限の時間的余裕のプロトコルを適用することができる。