

腫瘍最前線レポート – 第8回

今回は肛門嚢アポクリン腺癌についてです。

～筆者から一言～

肛門嚢アポクリン腺癌は、初診時に腰下リンパ節に転移していたり、腫瘍随伴症候群である高カルシウム血症を伴っていたり、一見悪性度が高いように見えます。しかし、一般的には腫瘍細胞の増殖速度はあまり早くなく、リンパ節転移や高カルシウム血症が認められた症例であっても、きちんと治療を行えば1年～2年生存する症例も珍しくありません。原発もしくは局所リンパ節は手術可能であれば摘出し、その後化学療法／放射線治療を行うのが一般的ですが、リンパ節摘出に関しては賛否両論です。化学療法は、カルボプラチンが最も一般的に用いられていますが、最近ではチロシンキナーゼ阻害剤を用いる専門医も増えています。また、ミトキサントロンやメルファランなども有効であるという報告があります。肛門嚢アポクリン腺癌は放射線に対する感受性も比較的高く、局所コントロールと転移防止のために化学療法と放射線治療を組み合わせることも多いです。

肛門嚢アポクリン腺癌に対して外科的切除後に化学療法を行ったおよび行わなかった症例 4 2 例

J Am Vet Med Assoc. 2015 Apr 15;246(8):877-84.

Surgical excision of anal sac apocrine gland adenocarcinomas with and without adjunctive chemotherapy in dogs: 42 cases (2005-2011).

Potanas CP, Padgett S, Gamblin RM.

目的：外科的切除を行った後に化学療法を行うか行わなかった肛門嚢アポクリン腺癌 (ASACs) の予後に影響を与える因子を特定する

研究デザイン：回顧的研究

症例：ASACsの犬 4 2 例

方法：臨床症状、診断法、外科手術、補助療法、生存期間そして無病期間に関する情報をカルテより収集した

結果：生存期間は腰下リンパ節の有無と、リンパ節切除と有意に関連しており、生存期間の中央値はリンパ節腫大のある症例はない症例と比べ有意に短く (ハザード比2.31)、リンパ節切除を行った症例は行わなかったと比べ有意に短かった (ハザード比2.31)。無病期間は腰下リンパ節の腫大、リンパ節切除、そしてプラチナム系抗がん剤の投与と有意に関連しており、無病期間の中央値は腰下リンパ節腫大のある症例はない症例と比べ有意に短く (ハザード比2.47)、リンパ節切除を行った症例は行わなかった症例と比べ有意に短く (ハザード比2.47)、プラチナム系抗がん剤投与を行った症例で行わなかった症例と比べ有意に短かった (ハザード比2.69)。組織学的マージン (完全切除vs辺縁切除vs不完全切除) によりグループ分けした場合、生存期間と無病期間にグループ間の差異は認められなかった。

結論と臨床的意義：外科手術を行ったASACの症例では、腰下リンパ節腫大とリンパ節切除はともに負の予後因子であった。しかし、腫瘍の完全切除は生存期間と無病期間に影響を与えなかった。

Objective-To identify variables associated with prognosis in dogs undergoing surgical excision of anal sac apocrine gland adenocarcinomas (ASACs) with and without adjunctive chemotherapy. Design-Retrospective case series. Animals-42 dogs with ASACs. Procedures-Information on signalment, clinical signs, diagnostic procedures, surgical procedures, adjunctive therapies, survival time, and disease-free interval was obtained from the medical records. Results-Survival time was significantly associated with the presence of sublumbar lymphadenopathy and sublumbar lymph node extirpation, with median survival time significantly shorter for dogs with sublumbar lymphadenopathy (hazard ratio, 2.31) than for those without and for dogs that underwent lymph node extirpation (hazard ratio, 2.31) than for those that did not. Disease-free interval was significantly associated with the presence of sublumbar lymphadenopathy, lymph node extirpation, and administration of platinum-containing chemotherapeutic agents, with median disease-free interval significantly shorter for dogs with sublumbar lymphadenopathy (hazard ratio, 2.47) than for those without, for dogs that underwent lymph node extirpation (hazard ratio, 2.47) than for those that did not, and for dogs that received platinum-containing chemotherapeutic agents (hazard ratio, 2.69) than for those that did not. Survival time and disease-free interval did not differ among groups when dogs were grouped on the basis of histopathologic margins (complete vs marginal vs incomplete excision). Conclusions and Clinical Relevance-

Results suggested that in dogs with ASAC undergoing surgical excision, the presence of sublumbar lymphadenopathy and lymph node extirpation were both negative prognostic factors. However, completeness of surgical excision was not associated with survival time or disease-free interval.

犬の肛門嚢アポクリン腺癌と甲状腺癌における血管上皮増殖因子レセプター 2、血小板由来増殖因子レセプター α と β 、KITそしてRETの発現と機能

BMC Vet Res. 2012 May 25; 8:67

Evaluation of expression and function of vascular endothelial growth factor receptor 2, platelet derived growth factor receptors-alpha and -beta, KIT, and RET in canine apocrine gland anal sac adenocarcinoma and thyroid carcinoma.

Urie BK1, Russell DS, Kisseberth WC, London CA.

背景：リン酸トセラニブ（パラディア）は肛門嚢アポクリン腺癌（AGASACA）と甲状腺癌（TC）に対して25%の奏功率を示し、さらに50-60%の症例で現状を維持（stable disease）することができる。トセラニブのこれらの腫瘍に対する効果の機序は明らかではない。この研究は、AGASACAとTC症例のサンプルを用い、血管上皮増殖因子レセプター 2（VEGFR2）、血小板由来増殖因子レセプター α と β （PDGFR α/β ）、KITそしてRETの発現と活性化を調べ、これらのチロシンキナーゼ受容体（RTK）の調節異常がトセラニブの有効性に寄与しているかどうかを検討することである。

結果：VEGFR2、PDGFR α/β 、KITそしてRETのmRNAはいずれも全てのAGASACAサンプルで検出された。VEGFR2、PDGFR α/β そしてKITのmRNAはいずれも全てのTCサンプルで検出され、RETのmRNAはTCサンプル15例中10例で検出された。

VEGFR2、PDGFR α/β およびKITのリン酸化は認められなかったが、RETのリン酸化は原発AGASACAサンプルの54%で、TCサンプルの20%で認められた。VEGFR2は原発AGASACAサンプル24例中19例で、転移AGASACAサンプル10例中6例で、ATCサンプル15例中6例で発現が認められた。KITは原発AGASACAサンプル24例中8例で、転移AGASACAサンプル10例中3例で、ATCサンプル15例中9例で発現が認められた。PDGFR α は全てのサンプルで発現が認められた一方、PDGFR β はほんの数サンプルでしか検出されなかったが、全てのサンプルの間質で発現が認められた。

結論：トセラニブのターゲットとして知られている因子は、AGASACAとTCいずれにおいても発現が認められた。VEGFRとPDGFR α/β の発現およびRETのリン酸化が認められたことから、これらのRTKについてさらなる研究を行うことは、AGASACAとTCにおける役割およびトセラニブの有効性を示すのに役立つであろう。

BACKGROUND:

Toceranib phosphate (Palladia) has a reported objective response rate of 25% in both canine apocrine gland anal sac adenocarcinoma (AGASACA) and thyroid carcinoma (TC), with stable disease occurring in an additional 50-60% of dogs. The basis for the observed responses to toceranib is not known. The purpose of this study was to evaluate AGASACA and TC samples for the expression and activation of VEGFR2, PDGFR α , PDGFR β , KIT and RET to assess whether dysregulation of these receptor tyrosine kinases (RTKs) may contribute to the biologic activity of toceranib.

RESULTS:

mRNA for VEGFR2, PDGFR α/β , KIT and RET was detected in all AGASACA samples. mRNA for VEGFR2, PDGFR α/β , and KIT was detected in all TC samples, while mRNA for RET was amplified in 10/15 samples. No phosphorylation of VEGFR2, PDGFR α/β , or KIT was observed on the arrays. However, phosphorylation of RET was detected in 54% of the primary AGASACA and 20% of TC. VEGFR2 was expressed in 19/24 primary and 6/10 metastatic AGASACA and 6/15 TC samples. KIT was present in 8/24 primary and 3/10 metastatic AGASACA and 9/15 TC samples. PDGFR α expression was noted in all tumor samples. In contrast PDGFR β expression was found in only a few tumor samples but was evident in the stroma of all tumor specimens.

CONCLUSIONS:

Known targets of toceranib are expressed in both AGASAC and TC. Given the observed expression of VEGFR and PDGFR α/β and phosphorylation of RET, these RTKs merit investigation as to their roles in the biology of AGSACA and TC and their contribution to toceranib's activity.

犬の肛門囊腺癌：臨床所見と治療への反応

J Vet Intern Med. 2002 Jan-Feb;16(1):100-4.

Canine anal sac adenocarcinomas: clinical presentation and response to therapy.

Bennett PF, DeNicola DB, Bonney P, Glickman NW, Knapp DW.

肛門囊腺癌 (ASAC) の犬 43 例の臨床所見と治療への反応が回顧的に検討された。

初診時の臨床所見は多種多様で、腰下リンパ節の腫大に伴うしぶりや便秘、および高カルシウム血症に伴う多飲多尿と食欲不振が最もよく認められる症状であった。初診時、23例 (53%) が高カルシウム血症を示し、34例 (79%) で転移が認められ局所リンパ節への転移が最も高率に認められた。様々な抗がん剤が用いられ、部分寛解がシスプラチンで13例中4例 (31%)、カルボプラチンで3例中1例 (33%) 認められた。全症例の生存期間の中央値は6ヶ月 (2日-41ヶ月) であった。高カルシウム血症と生存期間との間に統計学的に有意な相関はなかったが、この研究により生存期間3ヶ月延長を検出する統計学的パワーは低かった (0.33)。我々は、プラチナム系抗がん剤は犬のASACに対して抗腫瘍効果を示すと結論付ける。またこれらの抗がん剤についてさらなる研究を行う必要がある。

Abstract

A retrospective study of 43 dogs with anal sac adenocarcinoma (ASAC) was performed to characterize the clinical presentation and response to treatment. Clinical signs at presentation varied considerably, with signs related either to sublumbar nodal metastasis (tenesmus or constipation) or hypercalcemia (polyuria-polydipsia and anorexia) being the most frequent findings. At the time of presentation, 23 (53%) dogs had hypercalcemia and 34 (79%) had metastases, with the regional lymph nodes (31 dogs, 72%) being the most common site of metastasis. A variety of chemotherapeutic agents were administered, with partial remission (PR) recorded in 4 of 13 (31%) dogs treated with cisplatin and in 1 of 3 (33%) dogs treated with carboplatin. The median survival for all dogs was 6 months (range, 2 days-41 months). There was no statistical association between the presence of hypercalcemia and survival, although the power of the study to detect an increase in survival of 3 months was low (.33). We conclude that platinum chemotherapy has antitumor activity in canine apocrine gland carcinoma and that further study of these agents is warranted.