

腫瘍最前線レポート – 第9回 今回は組織球性肉腫についてです。

～筆者から一言～

組織球性肉腫は非常に悪性度の高い腫瘍であり、進行が早く、高率に転移します。予後は悪く、手術や放射線、抗がん剤治療を行っても生存期間は6-8ヶ月です。フラットコーテッドレトリバーとバーニーズマウンテンドッグで多く見られ、遺伝的な素因が示唆されています。抗がん剤としては、ロムスチンおよびドキシソルビシンが通常第一選択薬として用いられますが、チロシンキナーゼ阻害剤である **Palladia** やメトロノミック療法の使用を用いることもあります。

イヌ組織球性肉腫に対するロムスチンとドキソルビシン併用療法の効果

J Small Anim Pract. 2015 Jul;56(7):425-9.

Evaluation of a combination chemotherapy protocol including lomustine and doxorubicin in canine histiocytic sarcoma.

Cannon C, Borgatti A, Henson M, Husbands B.

目的：

イヌ組織球性肉腫に対するロムスチンとドキソルビシン併用の効果と毒性を検討すること

材料と方法：

ロムスチンとドキソルビシン（およびシクロフォスファミド）を2週間おきに投与した組織球性肉腫のイヌのカルテを懐古的に調べる。集められたデータは、シグナルメント、臨床症状、臨床病理学的異常、病気の範囲、治療に対する反応、毒性、腫瘍進行までの期間と生存期間。

結果：

17例中15例は播種性および転移性病変を伴っていた。治療回数は平均で3サイクル（各抗がん剤1回ずつ）であり、ほとんどの症例で病気の進行により治療を中止した。薬容量の減少や遅延が18%のサイクルで起こった。全反応率は58%であり、腫瘍進行までの期間の中央値は治療に反応した症例で185日（59から269日）であった。全生存期間の中央値は185日（18-402日）であった。有意な予後因子は見つからなかった。

臨床意義：

今回検討したプロトコールは良好な耐用性を示し、イヌ組織球性肉腫の症例に対しある程度の効果を示した。単剤療法に変わる治療法として有効かもしれないが、前向き研究による比較が必要である。

OBJECTIVES:

To describe a chemotherapy protocol combining lomustine and doxorubicin in canine histiocytic sarcoma, including outcomes and toxicity.

MATERIALS AND METHODS:

Retrospective review of case records for dogs with histiocytic sarcoma treated with lomustine and doxorubicin (\pm cyclophosphamide) alternating every 2 weeks. Data collected included signalment, clinical signs, clinicopathological abnormalities, extent of disease, response, toxicity, time to tumour progression and survival time.

RESULTS:

Of 17 dogs, 15 had disseminated or metastatic disease. The median number of chemotherapy cycles (one dose of each drug) received was three; most dogs discontinued therapy due to progressive disease. Dose reductions or delays occurred in 18% of cycles. The overall response rate was 58%, with a median time to tumour progression of 185 (range, 59 to 268) days for responders. The overall median survival time was 185 (18 to 402) days. No significant prognostic factors were identified.

CLINICAL SIGNIFICANCE:

The protocol appeared well-tolerated, had some efficacy against canine histiocytic sarcoma in the study population and could be considered as an alternative to single-agent protocols; prospective comparison may be warranted.

未治療の組織球性肉腫に対するCCNU単独療法の第2相非盲検試験

J Vet Intern Med. 2010 Nov-Dec;24(6):1528-31.

Phase II, open-label trial of single-agent CCNU in dogs with previously untreated histiocytic sarcoma.

Rassnick KM, Moore AS, Russell DS, Northrup NC, Kristal O, Bailey DB, Flory AB, Kiselow MA, Intile JL.

背景：

組織球性肉腫（HS）は悪性度の高い腫瘍であり、多くの場合腫瘍は限局しているが外科的切除適応ではないか、播種性である。組織球肉腫を罹患した症例は通常6ヶ月以内に死亡する。HSに対して、化学療法単剤による治療効果を検討する前向き研究は今までにない。

仮説：

CCNU単剤はHSの犬に対して抗腫瘍を示す。

症例：

外科的切除困難だが限局もしくは播種性の、組織学的にHSと診断されたイヌ21例

方法：

前向き、第2相非盲検試験。未治療のHS症例に対し、90 mg/m²のCCNU単独療法を4週間ごとに投与された。治療効果は腫瘍サイズの縮小により検討された。

結果：

14例の播種性HSと7例の局所性HSが1999年から2008年の間に治験に登録された。全反応率は29%（95%CI, 14–50%）で、中央値は96日（95%CI, 55–137日）であった。3例（播種性1例、局所性2例）で完全寛解が54–269日持続し、3例（播種性2例、局所性1例）で部分寛解が78–112日持続した。

結論および臨床的意義：

CCNU単独療法は、HSに対して有効である。外科的切除可能な限局性HSに対する術後化学療法としてのCCNUの使用と、外科手術困難および播種性のHSに対する併用療法の効果の検討が必要である。

BACKGROUND:

Histiocytic sarcoma (HS) is an aggressive neoplasm in dogs, and in most instances, the disease is localized, but not amenable to surgical removal, or is disseminated. Affected patients usually die within 6 months. There have been no prospective studies to determine efficacy of single-agent chemotherapy in dogs with HS.

HYPOTHESIS:

Single-agent CCNU [1-(2-chloroethyl)3-cyclohexyl-1-nitrosourea; lomustine] has antitumor activity against HS in dogs.

ANIMALS:

Twenty-one dogs with histologically confirmed, nonresectable localized or disseminated HS.

METHODS:

Prospective, open-label phase II clinical trial in which dogs with previously untreated HS were uniformly treated with CCNU as a single oral dosage of 90 mg/m² every 4 weeks. The primary outcome measure was reduction in tumor size.

RESULTS:

Fourteen dogs with disseminated HS and 7 with localized HS were enrolled between 1999 and 2008. Overall response rate was 29% (95% confidence interval [CI], 14–50%) for a median of 96 days (95% CI, 55–137 days). Three dogs (1 disseminated, 2 localized) had complete responses lasting for 54–269 days and 3 dogs (2 disseminated, 1 localized) had partial responses lasting for 78–112 days.

CONCLUSIONS AND CLINICAL IMPORTANCE:

CCNU, when used as a single agent, has activity against HS in dogs. Evaluation of CCNU postoperatively for dogs with resectable localized HS and as part of combination therapy for tumors that are nonresectable or disseminated should be considered.

イヌ自然発生悪性腫瘍に対してクロラムブシルを用いたメトロニック療法の前向き研究
Vet Comp Oncol. 2012 Jun;10(2):102-12.

Prospective trial of metronomic chlorambucil chemotherapy in dogs with naturally occurring

cancer.

Leach TN, Childress MO, Greene SN, Mohamed AS, Moore GE, Schrempp DR, Lahrman SR, Knapp DW.

この研究の目的は、クロラムブシル 4 mg/m² 連日投与によるメトロニック療法の毒性と抗腫瘍効果を検討することにある。36例の犬がこの治験に参加した。このプロトコールは良好な耐用性を示し、グレード3もしくは4の毒性は認められなかった。3例（肥満細胞腫、軟部組織肉腫および甲状腺癌）で完全寛解が認められ、35週以上継続した。組織球性肉腫1例で部分寛解が認められ（39週継続）、全寛解率は11%（36例中4例）であった。その他17例（47%）の様々な腫瘍タイプで病勢の安定（**stable disease**）が認められた。無増悪期間の中央値は61日であり、生存期間の中央値は153日であった。クロラムブシルによるメトロニックプロトコールは様々な自然発生の腫瘍に対して抗腫瘍効果を示した。

The purpose of this study was to assess the toxicoses and antitumor activity of metronomic chlorambucil at a dosage of 4 mg m⁻² daily in dogs with naturally occurring cancer. Thirty-six dogs were enrolled in the study. The protocol was well tolerated with no grade 3 or 4 toxicoses noted. Complete remission was achieved, and lasted over 35 weeks in three dogs (mast cell tumour, soft tissue sarcoma and thyroid carcinoma). Partial remission was noted in 1 dog with histiocytic sarcoma (39 weeks duration) for an overall remission rate of 11% (4 of 36). Stable disease was noted in 17 dogs (47%) with various other cancers. The median progression-free interval was 61 days, and the median survival time was 153 days. Chlorambucil given in a metronomic protocol showed antitumor activity in dogs with a variety of naturally occurring cancers.