

## 腫瘍最前線レポート – 第 11 回 今回は骨肉腫についてです。

～筆者から一言～

四肢の骨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、手術や抗がん剤治療を行っても生存期間は通常1年以内です。グレートピレニーズやグレートデンなどの大型犬で多く見られ、跛行が主な主訴です。断脚と化学療法を組み合わせる治療アプローチがゴールドスタンダードであり、通常断脚後カルボプラチンもしくはドキソルビシンによる化学療法を行います。カルボおよびドキシソによる化学療法完了後は、メトロノミック療法もしくはチロシンキナーゼによる維持療法へと移行することが多いです。断脚は治療と疼痛緩和の両方の目的があり、断脚のみでは転移をコントロールすることができないため、生存期間の延長にはあまりつながりませんが、罹患犬を痛みから解放してあげることができます。ただ高齢の大型犬ですでに関節炎を患っている場合、断脚を行うことにより歩くことが不自由になる場合があります。断脚を行うことができない症例に対しては、放射線治療、ビスフォスフォネート、抗がん剤と鎮痛剤を組み合わせ、主に疼痛管理に重点を置いた治療を行います。大体数ヶ月から半年程度はQOLを維持することができます。

四肢の骨肉腫で断脚とカルボプラチン化学療法後にトセラニブ／ピロキシカム／シクロフォスファミドによる維持療法を行った症例の治療効果に対する影響：複数機関による臨床治験

PLoS One. 2015 Apr 29;10(4): e0124889.

**Impact of Toceranib/Piroxicam/Cyclophosphamide Maintenance Therapy on Outcome of Dogs with Appendicular Osteosarcoma following Amputation and Carboplatin Chemotherapy: A Multi-Institutional Study.**

London CA, Gardner HL, Mathie T, Stingle N, Portela R, Pennell ML, Clifford CA, Rosenberg MP, Vail DM, Williams LE, Cronin KL, Wilson-Robles H, Borgatti A, Henry CJ, Bailey DB, Locke J, Northrup NC, Crawford-Jakubiak M, Gill VL, Klein MK, Ruslander DM, Thamm DH, Phillips B, Post G.

背景：

シクロフォスファミドとピロキシカムによるメトロノミック療法にトセラニブを加えることによって、断脚とカルボプラチン化学療法を行った四肢の骨肉腫の症例の無病期間（DFI）と全生存期間（OS）を有意に延長することができるかと仮説を立てた。

材料と方法：

明らかな転移巣のなく、断脚後にカルボプラチン化学療法（4回）を受けたOSAの犬（n=126）による、ランダム化前向き試験。臨床試験開始にあたって、カルボプラチン化学療法終了後、ピロキシカムとシクロフォスファミドに加え、トセラニブを投与するかどうかランダムに選ばれた（各グループそれぞれn=63）。2つのグループ間で、人口統計学的属性に差はなかった。カルボプラチン化学療法直後もしくは治療中に、32例（13例＝トセラニブ、19例＝コントロール）で転移が認められ、13例が他の医学的理由もしくは飼い主の意向により臨床治験を中止した。カルボプラチン化学療法後、81例（46例＝トセラニブ、35例＝コントロール）でメトロノミック療法による維持療法が行われた。うち35例（20例＝トセラニブ、15例＝コントロール）で維持療法中に転移が認められ、26例が他の医学的理由もしくは飼い主の意向により臨床治験を中止した。トセラニブを投与された9例、コントロール11例が治験を完了し、断脚1年後転移は認められなかった。副作用は軽度で支持療法による改善したものの、トセラニブ治療群で下痢、好中球減少と体重減少が、より頻繁に認められた。副作用が原因で治験から外された症例はトセラニブ治療群の方が多く8例で、コントロール群では1例であった。DFIの中央値はトセラニブ群で215日、コントロール群で233日（ $p=0.274$ ）、OSの中央値はトセラニブ群で242日、コントロール群で318日（ $p=0.08$ ）であった。1年生存率はコントロール群で35%、トセラニブ群で38%であった。

結論：

断脚とカルボプラチン化学療法後、メトロノミック療法のピロキシカム／シクロフォスファミドにトセラニブを加えても、DFI、OS及び1年生存率の延長にはつながらなかった。

**BACKGROUND:**

We hypothesized that the addition of toceranib to metronomic cyclophosphamide/piroxicam therapy would significantly improve disease-free interval (DFI) and overall survival (OS) in dogs with appendicular osteosarcoma (OSA) following amputation and carboplatin chemotherapy.

**METHODS AND FINDINGS:**

This was a randomized, prospective clinical trial in which dogs with OSA free of gross metastatic disease (n = 126) received carboplatin chemotherapy (4 doses) following amputation. On study entry, dogs were randomized to receive piroxicam/cyclophosphamide with or without toceranib (n = 63 each) after completing chemotherapy. Patient demographics were not significantly different between both groups. During or immediately following carboplatin chemotherapy, 32 dogs (n = 13 toceranib; n = 19 control) developed metastatic disease, and 13 dogs left the study due to other medical conditions or owner preference. Following carboplatin chemotherapy, 81 dogs (n = 46 toceranib; n = 35 control) received the metronomic treatment; 35 dogs (n = 20 toceranib; n = 15 control) developed metastatic disease during the maintenance therapy, and 26 dogs left the study due to other medical conditions or owner preference. Nine toceranib-treated and 11 control dogs completed the study without evidence of metastatic disease 1-year following amputation. Toceranib-treated dogs experienced more episodes of diarrhea, neutropenia and weight loss than control dogs, although these toxicities were low-grade and typically resolved with supportive care. More toceranib-treated dogs (n = 8) were removed from the study for therapy-associated adverse events compared to control dogs (n = 1). The median DFI for control and toceranib treated dogs was 215 and 233 days, respectively ( $p = 0.274$ ); the median OS for control and toceranib treated dogs was 242 and 318 days, respectively ( $p = 0.08$ ). The one year survival rate for control dogs was 35%

compared to 38% for dogs receiving toceranib.

#### CONCLUSIONS:

The addition of toceranib to metronomic piroxicam/cyclophosphamide therapy following amputation and carboplatin chemotherapy did not improve median DFI, OS or the 1-year survival rate in dogs with OSA.

骨肉腫の犬に対する、メトロニック療法と最大許容量の化学療法の併用による副作用に関する検討  
J Small Anim Pract. 2014 Jul; 55(7): 369-74.

Evaluation of toxicities from combined metronomic and maximal-tolerated dose chemotherapy in dogs with osteosarcoma.

Bracha S1, Walshaw R, Danton T, Holland S, Ruaux C, Obradovich J.

目的:

ピロキシカムとシクロフォスファミドによるメトロニック療法と最大許容量のカルボプラチンおよびカルボプラチンとドキシソルビシンを組み合わせた際の耐用性を検討すること。

方法:

骨肉腫と診断された犬30例による回顧的研究。全ての症例は断脚を行った後、2つの最大許容量の抗がん剤プロトコールのうちのいずれかを行った。メトロニック療法はこれらの抗がん剤プロトコールと合わせて投与され、最大許容量の抗がん剤プロトコールが完了した後も継続された。プロトコールには、300mg/m<sup>2</sup>のカルボプラチンもしくは300mg/m<sup>2</sup>のカルボプラチンと30mg/m<sup>2</sup>ドキシソルビシンの交互投与に加え、ピロキシカム0.3mg/kgとシクロフォスファミド10-12mg/m<sup>2</sup>が含まれた。

結果:

14例がカルボプラチンとメトロニック療法、16例がドキシソルビシンとカルボプラチンの交互投与とメトロニック療法を行った。グレード3および4の副作用は、前者のグループで有意 (P=0.018) に多く発生した。カルボプラチンとメトロニック療法グループの無病期間は192日で、カルボプラチンとドキシソルビシン交互投与とメトロニック療法グループでは182日と、有意な差 (P=0.916) は認められなかった。生存期間の中央値はそれぞれ217日と189日であった。

臨床的意義:

ピロキシカムとシクロフォスファミドによるメトロニック療法は最大許容量の抗がん剤と安全に併用することができる。カルボプラチンとメトロニック療法を行った症例で、有意に高い確率で副作用が認められた。

#### OBJECTIVE:

To evaluate the tolerability of a piroxicam and cyclophosphamide metronomic treatment protocol combined with carboplatin alone or carboplatin and doxorubicin at maximal-tolerated doses.

#### METHODS:

Retrospective study of 30 dogs diagnosed with osteosarcoma. All dogs underwent amputation and chemotherapy treatment with one of the two maximal-tolerated dose protocols. Metronomic chemotherapy was administered in conjunction with these protocols, and continued subsequently. The protocols included 0.3 mg/kg piroxicam and 10 to 12 mg/M(2) cyclophosphamide with 300 mg/M(2) carboplatin alone, or 300 mg/M(2) carboplatin alternating with 30 mg/M(2) doxorubicin.

#### RESULTS:

Fourteen dogs were treated with the carboplatin and metronomic protocol and 16 were treated with the carboplatin alternating with doxorubicin and metronomic protocol. Grades 3 and 4 toxicities overall were significantly (P = 0.018) more common in the former group. The disease-free interval of the carboplatin and metronomic group was 192 days, which was not significantly different (P = 0.916) to the 182 days for the carboplatin alternating with doxorubicin and metronomic group. The median survival times of the two groups were 217 and 189 days, respectively.

#### CLINICAL SIGNIFICANCE:

Piroxicam and cyclophosphamide metronomic protocols can be safely administered in combination with maximal-tolerated dose chemotherapy protocols. A significantly higher frequency of toxicities was observed in dogs treated with the carboplatin and metronomic protocol.

四肢の骨肉腫の犬470例における断脚後のカルボプラチンとドキシソルビシンベースの化学療法の比較  
J Vet Intern Med. 2014 Mar-Apr; 28(2): 554-63.

Comparison of carboplatin and doxorubicin-based chemotherapy protocols in 470 dogs after amputation

for treatment of appendicular osteosarcoma.

Selmic LE1, Burton JH, Thamm DH, Withrow SJ, Lana SE.

背景：

四肢の骨肉腫に対する化学療法において、多くのプロトコルが報告されているが、同一集団内でのこれらのプロトコルの治療効果を比較した報告はない。

目的：

カルボプラチンとドキシソルビシンベースの化学療法プロトコルおよび用量強度（DI）の治療効果に及ぼす影響を検討すること。

症例：

四肢の骨肉腫の犬470例

方法：

1997年から2012年にかけて断脚後に以下の抗がん剤プロトコルのいずれかを行った犬の回顧的コホート研究。プロトコルは以下のとおり：カルボプラチン300mg/m<sup>2</sup> IVを3週毎に計4回もしくは6回投与（CARBO6）、ドキシソルビシン30mg/m<sup>2</sup> IVを2週もしくは3週毎に計5回投与、カルボプラチン300mg/m<sup>2</sup> IVとドキシソルビシン30mg/m<sup>2</sup> IVを3週毎に交互に計3回ずつ投与。副作用（AE）とDIを検討した。各プロトコルの無病期間（DFI）と生存期間（ST）の比較にカプランマイヤー生存曲線とコックス比例ハザード回帰を用いた。

結果：

DFIとSTの中央値はそれぞれ291日と284日であった。CARBO6の治療を行った症例で、他のプロトコルを行った症例と比べ、副作用を認めた症例の比率が低かった（48.4% vs 60.8-75.7%、 $p=0.01$ ）。用量強度と治療効果（転移/死）との関連は認められなかった。統計学的処理を行った結果、各プロトコルの間で治療効果に有意な差は認められなかった。

結論と臨床意義：

どのプロトコルもDFSやSTに有意な差が認められなかったものの、CARBO6のプロトコルで他のプロトコルを行った症例と比べ、副作用を認めた症例の比率が低かった。治療中のQOLを維持する上で、これは有利かもしれない。DIはこの研究では予後決定因子として認められなかった。

BACKGROUND:

Many chemotherapy protocols have been reported for treatment of canine appendicular osteosarcoma (OSA), but outcome comparisons in a single population are lacking.

OBJECTIVE:

To evaluate the effects of protocol and dose intensity (DI) on treatment outcomes for carboplatin and doxorubicin-based chemotherapy protocols.

ANIMALS:

Four hundred and seventy dogs with appendicular OSA.

METHODS:

A retrospective cohort study was performed comprising consecutive dogs treated (1997-2012) with amputation followed by 1 of 5 chemotherapy protocols: carboplatin 300 mg/m<sup>2</sup> IV q21d for 4 or 6 cycles (CARBO6), doxorubicin 30 mg/m<sup>2</sup> IV q14d or q21d for 5 cycles, and alternating carboplatin 300 mg/m<sup>2</sup> IV and doxorubicin 30 mg/m<sup>2</sup> IV q21d for 3 cycles. Adverse events (AE) and DI were evaluated. Kaplan-Meier survival curves and Cox proportional hazards regression were used to compare disease-free interval (DFI) and survival time (ST) among protocols.

RESULTS:

The overall median DFI and ST were 291 days and 284 days, respectively. A lower proportion of dogs prescribed CARBO6 experienced AEs compared to other protocols (48.4% versus 60.8-75.8%;  $P = .001$ ). DI was not associated with development of metastases or death. After adjustment for baseline characteristics and prognostic factors, none of the protocols provided a significant reduction in risk of development of metastases or death.

CONCLUSIONS AND CLINICAL IMPORTANCE:

Although choice of protocol did not result in significant differences in DFI or ST, the CARBO6 protocol resulted in a lower proportion of dogs experiencing AEs, which could be advantageous in maintaining high quality of life during treatment. DI was not a prognostic indicator in this study.