

腫瘍最前線レポート – 第 13 回  
今回は猫の肥満細胞腫についてです。

～筆者から一言～

猫の肥満細胞腫は、皮膚に発生した場合は多くの場合孤立性で、完全切除を行えば再発はまれです。内蔵型肥満細胞腫の場合でも脾臓に局限している場合には、脾臓摘出後は抗がん剤なしでも予後良好な症例も多いのですが、腸管に発生した場合や播種しているには、ステロイドに加え、ロムスチンやチロシンキナーゼなどの抗がん剤を使用します。また支持療法として抗ヒスタミン剤や制吐剤を組み合わせることも多いです。嘔吐や食欲不振、体重減少などの臨床症状を示している症例でも、上記の投薬治療により、長期生存は難しくても短期間 **QOL** を向上させることは可能です。

猫の腸管型肥満細胞腫について – 臨床病理学的特徴とc-kit変異解析

*J Feline Med Surg.* 2015 Apr 27.

Feline intestinal mast cell tumours: clinicopathological characterisation and KIT mutation analysis.

Sabattini S, Giantin M, Barbanera A, Zorro Shahidian L, Dacasto M, Zancanella V, Prata D, Trivigno E, Bettini G.

目的:

猫の腸管肥満細胞腫 (FIMCTs) はまれであり、未分化で生物学的に悪性度が高く、確実な治療法がない。これらの腫瘍に対する癌原遺伝子KITの活性化突然変異の研究は、まだ報告がない。この研究の目的は、17のFIMCTにおける臨床病理学および顕微鏡的な特徴について調べることである。

方法:

分化程度、増殖活性、KITタンパク質発現とkit遺伝子変異について調べ、予後との関連を調べるために生存期間との相関を検討した。

結果:

10例が小腸、2例が回盲結腸接合部、5例が大腸に腫瘍があった。生存期間は3-538日であった。15の腫瘍で組織学的検査が行われ、うち6例が高分化型、6例が中間型、3例が未分化型であった。組織学的に未分化と分類されたFIMCTsは中から高程度のコラーゲンの蓄積が認められ ( $P < 0.001$ )、より分化程度の高いFIMCTsと比べ有意に高い分裂指数とKi67値を示した ( $P = 0.011$ )。腫瘍の分化程度 ( $P < 0.001$ ) と分裂指数  $> 2$  ( $P = 0.022$ ) が生存期間と有意に相関した。12例でKITタンパク質の発現が認められた。KITの染色パターンは、膜上に発現が5例 (33.3%)、核の周囲が5例 (33.3%)、細胞質のびまん性発現が2例 (13.3%) であった。Kitの細胞質内の発現は、分化程度の低さと相関していた ( $P = 0.015$ )。原発腫瘍12例とリンパ節転移4例で変異解析の結果が得られたが、変異が認められなかった。

結果と臨床意義:

今までの報告と相反して、FIMCTsの生物学的挙動は多岐にわたった。我々は、腫瘍の分化程度と増殖活性をもとにした分類を提唱する。より大規模な研究により今回の結果を裏付けが必要であり、またFIMCTsの発生と進行におけるKITの役割を明らかにするためにさらなる遺伝子領域の探索が必要である。

**OBJECTIVES:**

Feline intestinal mast cell tumours (FIMCTs) are rare and reportedly characterised by poor differentiation, aggressive biological behaviour and lack of reliable therapeutic aids. KIT proto-oncogene-activating mutations have never been investigated in these tumours. This study describes the main clinicopathological and microscopic features observed in 17 FIMCTs.

**METHODS:**

Tumour degree of differentiation, proliferative activity, Kit protein expression and KIT mutations were evaluated and correlated with survival to assess their prognostic relevance.

**RESULTS:**

Ten tumours were located in the small intestine, two in the ileocaecocolic junction, and five in the large intestine. Survival times ranged from 3-538 days. Fifteen tumours were evaluated histologically, and there were six well-differentiated, six moderately differentiated and three poorly differentiated FIMCTs. The last showed a medium-to-large deposition of collagen tissue ( $P < 0.001$ ), and significantly higher mitotic and Ki67 indexes compared with more differentiated tumours ( $P = 0.011$ ). On survival analysis, tumour degree of differentiation ( $P < 0.001$ ) and a MI  $> 2$  ( $P = 0.022$ ) were significantly associated with decreased survival times. Twelve cases showed Kit protein immunoreactivity. The Kit pattern was membranous in five cases (33.3%), focal paranuclear in five (33.3%) and diffuse cytoplasmic in two (13.3%). Cytoplasmic Kit patterns were associated with a lesser differentiation ( $P = 0.015$ ). Mutation analysis was successfully performed on 12 primary tumours and four lymph node metastases; however, no encoding mutation was detected.

**CONCLUSIONS AND RELEVANCE:**

Contrary to reports in the literature, FIMCTs seem to have an extremely variable biological behaviour. We propose a classification based on tumour degree of differentiation and proliferative activity. These findings need to be confirmed in larger series, and exploration of further genomic regions of KIT is warranted to clarify its role in the development and progression of these neoplasms.

猫における肥満細胞腫 – 臨床アップデートと新たな治療法の可能性 (レビュー)

J Feline Med Surg. 2013 Jan;15(1):41-7.

Mast cell tumors in cats: clinical update and possible new treatment avenues.

Henry C, Herrera C.

臨床意義:

猫の肥満細胞腫 (MCTs) にはしばしば臨床で遭遇する。MCTsは最も一般的な脾臓の腫瘍であり、2番目に多い皮膚腫瘍であり、3番目に多い消化管腫瘍である。治療と予後は、腫瘍の発生部位と組織学的分類により大幅に異なる。

臨床におけるチャレンジ:

細胞学および組織学的診断は簡単に得られるが、組織学的分類が多岐にわたり、また確立したグレード分類がなく、解剖学的部位による生物学的挙動の差が、猫のMCTsの予後診断を困難にする。これはグレード分類による予後とグレード毎のスタンダードの治療が確立している犬のMCTsと大きく異なる。

読者:

発生頻度が高いため、一般の獣医師は猫のMCTsによく遭遇する。多くの場合、診断と治療のための2次診療施設への紹介は必要ない。

エビデンス:

従来、猫のMCTsに対する最適な治療に関する臨床エビデンスは限られている。多くの文献は限られた症例報告もしくは懐古的研究に基づいている。獣医療におけるレセプターチロシンキナーゼ阻害剤の導入により、猫におけるこれらの薬剤の効果を調べる研究が行われており、猫のMCTsに対する新しい治療オプションが期待される。

**PRACTICAL RELEVANCE:**

Feline mast cell tumors (MCTs) are frequently encountered in general practice. MCTs are the most common splenic tumor, second most common skin tumor and third most common intestinal tumor in cats. Treatment and prognosis can vary dramatically with location and histologic classification.

**CLINICAL CHALLENGES:**

While a cytologic or histologic diagnosis is often easy to obtain, the various histologic classifications, lack of a relevant grading scheme, and disparity in behavior depending on anatomic location make prognostication for cases of feline MCTs confusing. This is quite different from canine MCTs, where there is an established grading system which correlates clinically with prognosis and an accepted standard of care.

**AUDIENCE:**

Due to its prevalence, general practitioners encounter MCTs regularly. In many instances, referral for diagnosis and treatment is not necessary.

**EVIDENCE BASE:**

Historically, there has been limited clinical evidence upon which to determine optimal treatment of MCTs in cats. Most recommendations are based on limited case reports or retrospective studies. With the recent introduction of receptor tyrosine kinase inhibitors to the veterinary market, there has been new research on the use of these drugs in cats, and new treatment options are on the horizon.

\* 著名な腫瘍内科医であるDr Henryによる、猫の肥満細胞腫に関する良いレビューだと思います。

猫の肥満細胞腫に対するロムスチンの治療効果 – 38例 (1999-2005)

J Am Vet Med Assoc. 2008 Apr 15;232(8):1200-5.

Lomustine for treatment of mast cell tumors in cats: 38 cases (1999-2005).

Rassnick KM, Williams LE, Kristal O, Al-Sarraf R, Baez JL, Zwahlen CH, Dank G.

目的:

猫の肥満細胞腫に対してロムスチンを使用した際の治療効果と副作用を検討すること

研究デザイン:

回顧的研究

症例:

計測が可能な、組織学および細胞学的に肥満細胞腫と診断され、50 mg/m<sup>2</sup>以上のロムスチンによる治療を受けた猫38例

方法：

治療に対する反応と薬の副作用を調べるために、医療記録のレビューを行った。寛解期間を推定するために、カプランメイヤー生存曲線が用いられた。

結果：

26例が皮膚、7例が腸間膜リンパ節、2例が腸管、2例が肝臓、そして1例が多臓器の肥満細胞腫であった。ロムスチン用量は22例で50mg/m<sup>2</sup>、16例で60mg/m<sup>2</sup>で計算された。実際のロムスチンの用量の平均は56mg/m<sup>2</sup> (48-65 mg/m<sup>2</sup>) あり、平均投与回数は2回であった (1-12回)。7例で完全寛解、12例で部分寛解が認められ、全反応率は50%であった。反応期間の中央値は、168日 (25-727日) であった。好中球減少と血小板減少が、副作用としてもっとも高い頻度で認められた。

結論と臨床的意義：

今回の結果から、猫の肥満細胞腫に対してロムスチンが有効であり、良好な耐用性を示した。また局所治療を行うことができない症例で、ロムスチンも治療の選択肢に加えるべきであることが示された。

**OBJECTIVE:**

To determine clinical activity and toxic effects of lomustine when used to treat cats with mast cell tumors (MCTs).

**DESIGN:**

Retrospective case series.

**ANIMALS:**

38 cats with measurable, histologically or cytologically confirmed MCTs treated with lomustine at a dosage  $\geq$  50 mg/m<sup>2</sup>.

**PROCEDURES:**

Medical records were reviewed to determine response to treatment and evidence of drug toxicoses. The Kaplan-Meier method was used to estimate remission duration.

**RESULTS:**

26 cats had cutaneous MCTs, 7 had MCTs of the mesenteric lymph nodes, 2 had gastrointestinal tract MCTs, 2 had hepatic MCTs, and 1 had MCTs involving multiple organs. Targeted lomustine dosage was 50 mg/m<sup>2</sup> in 22 cats and 60 mg/m<sup>2</sup> in 16 cats. Median administered dosage of lomustine was 56 mg/m<sup>2</sup> (range, 48 to 65 mg/m<sup>2</sup>), and median number of doses administered was 2 (range, 1 to 12). Seven cats had a complete response and 12 had a partial response, for an overall response rate of 50%. Median response duration was 168 days (range, 25 to 727 days). The most common toxicoses were neutropenia and thrombocytopenia.

**CONCLUSIONS AND CLINICAL RELEVANCE:**

Results suggested that lomustine had activity against MCTs in cats and was well tolerated. Further, findings suggested that treatment with lomustine should be considered for cats with MCTs for which local treatment is not an option.