

腫瘍最前線レポート – 第 16 回

～筆者から一言～

今回は猫の扁平上皮癌についてです。猫の扁平上皮癌は発生頻度が高く、周辺組織へと浸潤しますが、転移率はさほど高くありません。転移先としてはリンパ節転移が一番多く、まれですが肺に転移することもあります。診断時には病期が進行しており、切除不可能な場合が多いです。外科手術が不可能な場合は主に緩和的療法となりますが、いくつかの治療法を組み合わせることにより、**QOL**の向上と延命効果が期待できます。筆者は、低分割放射線治療とチロシンキナーゼ阻害剤、そして**NSAID**（メロキシカム）の組み合わせを用いることが多いです。最もよく認められる副作用は消化管毒性ですが、メロキシカムの用量を調節することにより、副作用を減らすことができます。

35例の猫の口腔内扁平上皮癌に対してリン酸トセラニブ（パラディア）を他の治療法と併用した際の認容性：2009-2013

J Feline Med Surg. 2016 Mar 7. [Epub ahead of print]

Tolerability of toceranib phosphate (Palladia) when used in conjunction with other therapies in 35 cats with feline oral squamous cell carcinoma: 2009-2013.

Olmsted GA, Farrelly J, Post GS, Smith J.

目的：

扁平上皮癌(SCC)は猫で最も頻発する口腔内腫瘍であり、現在の治療オプションでは予後が不良である。この研究の目的は、口腔内SCCの猫において、リン酸トセラニブ（パラディア、ファイザー）と他の治療手段を併用した際の毒性を評価することである。

方法：

この研究では、トセラニブと他の治療手段を併用したネコ35例を回顧的に評価した。トセラニブは平均2.75 mg/kg (1.9-4.17 mg/kg)、週3回投与された。ネコはトセラニブに加え、外科的切除、放射線治療、化学療法および非ステロイド性抗炎症剤による治療を受けた。

結果：

6例で副作用が認められ、5例でグレード1および2の消化管毒性、1例でグレード4の代謝毒性が認められた。トセラニブは1例で中止され、2例で用量の減量を行った。副作用が原因で治療を延期する症例や、入院する症例はいなかった。トセラニブによる治療期間は平均で77日（7-741日）であった。

結論と臨床的意義：

多くの猫でトセラニブは良い認容性を示すことが明らかになり、5例で低グレードの消化管毒性と1例で代謝毒性が認められた。副作用があまり認められなかったことから、口腔内SCCに対するトセラニブの安全性と治療効果を検討する研究が必要であると考えられた。

OBJECTIVES:

Squamous cell carcinoma (SCC) is the most common oral tumor in cats and typically carries a poor prognosis with current treatment options. The objective of this study was to evaluate the toxicity of toceranib phosphate (Palladia; Pfizer) in cats with oral SCC in combination with other treatment modalities.

METHODS:

In this study, 35 cats were retrospectively evaluated to determine toxicity when treated with toceranib in combination with other treatment modalities. Cats received toceranib at a median dose of 2.75 mg/kg (range 1.9-4.17 mg/kg) 3 days a week. Cats also underwent additional therapies, including surgical excision, radiation therapy, chemotherapy and/or non-steroidal anti-inflammatory drugs.

RESULTS:

Toxicity was seen in six cats with five cases of grade 1 or 2 gastrointestinal (GI) toxicity and one grade 4 metabolic toxicity. Toceranib was discontinued in one cat and two cats received dose reductions. None of the cats required treatment delays or hospitalization due to toxicity. Median toceranib treatment duration was 77 days (range 7-741 days).

CONCLUSIONS AND RELEVANCE:

This study revealed that toceranib was well tolerated by the majority of cats with five cases of low-grade GI toxicity and one case of metabolic toxicity. Given the favorable toxicity profile, future studies further evaluating the safety and efficacy of toceranib for cats with oral SCC should be considered.

猫の口腔内扁平上皮癌に対する緩和的放射線治療法の治療効果(1999-2005)

Vet Radiol Ultrasound. 2014 Sep-Oct;55(5):565-70.

Palliative radiation therapy outcomes for cats with oral squamous cell carcinoma (1999-2005).

Sabhlok A, Ayl R.

扁平上皮癌(SCC)は猫の全腫瘍の10%を占める。この回顧的研究の目的は、口腔内SCCの猫に対して緩和的放射線治療を行った際の治療効果を検討することにある。54例の猫が、外科的切除不能な口腔内SCCに対して低分割のメガボルテージ(MeV)放射線治療を行うという基準を満たした。全ての猫に対して、6 MeVのリニアアクセレーターを用いて放射線治療を行った。トータル放射線量24-40Gyが、3-4回に分割して、週1回、4-5週かけて照射された。化学療法の併用は各症例により異なり、臨床医と飼い主の裁量で決定された。49例が低分割照射のプロトコルを完了した。放射線治療を完了した症例の生存期間の平均値と中央値はそれぞれ127日と92日であった(n=49)。放射線治療のみを行った症例の生存期間の平均値と中央値はそれぞれ157日と113日であった(n=12)。放射線治療と化学療法の両方を行った症例の生存期間の平均値と中央値はそれぞれ116日と80日であった(n=37)。舌下に腫瘍のある症例の中央値は80日であった(n=26)。計画した放射線治療のプロトコルを完了した症例の飼い主の多く(65%)は、主観的にQOLが向上したと報告した。今回の一般試験(対照群を設定しない試験)は、外科的切除が不可能なネコ口腔内扁平上皮癌に対する緩和的放射線治療の有効性を支持した。

Squamous cell carcinoma (SCC) accounts for approximately 10% of all feline tumors. The purpose of this retrospective study was to describe outcomes for a group of cats with oral SCC that were treated with palliative radiation therapy. Fifty-four cats met the inclusion criteria of nonresectable, oral SCC treated with coarse fractionated megavoltage (MeV) radiation therapy. Radiation therapy for all cats was delivered with a 6 MeV linear accelerator. Total radiation doses of 24 Gray to 40 Gray were administered in three to four fractions, once-per-week over 4 to 5 weeks. Concurrent chemotherapy protocols varied and were administered at the discretion of the clinician and client. Forty-nine patients completed the planned treatment protocols. Overall mean and median survival times for cats completing the planned treatment protocols were 127 and 92 days (n = 49). Mean and median survival times of cats receiving palliative radiation therapy alone were 157 and 113 days (n = 12). Mean and median survival times of patients receiving both radiation therapy and chemotherapy were 116 and 80 days (n = 37). Patients with sublingual tumors had a median survival time of 135 days (n = 15), compared to mandibular tumors that had a median survival time of 80 days (n = 26). For the majority of patients that completed the planned treatment protocol (65%), owners reported a subjectively improved quality of life. Findings from this uncontrolled study supported the use of palliative radiation therapy for cats with nonresectable oral squamous cell carcinoma.

ゾレドロン酸とメロキシカムの併用は、骨浸潤性の口腔内扁平上皮癌の同所性マウスモデルにおいて骨量減少と腫瘍増殖を抑制する

Vet Comp Oncol. 2015 Sep;13(3):203-17.

Combined zoledronic acid and meloxicam reduced bone loss and tumour growth in an orthotopic mouse model of bone-invasive oral squamous cell carcinoma.

Martin CK, Dirksen WP, Carlton MM, Lanigan LG, Pillai SP, Werbeck JL, Simmons JK, Hildreth BE 3rd, London CA, Toribio RE, Rosol TJ.

口腔内扁平上皮癌(OSCC)は猫と人でよく見られ、骨浸潤を起こす。シクロオキシゲナーゼ(COX)2阻害剤であるメロキシカムとビスフォスフォネートであるゾレドロン酸(ZOL)の組み合わせがネコOSCCのマウス移植モデルにおいて腫瘍増殖、骨融解、および浸潤を抑制すると仮定した。人と猫OSCCの細胞株はCOX-1とCOX-2を発現し、SCCF2細胞の骨馴化培地での培養によるCOX-2のmRNA発現の増強が認められた。ルシフェラーゼを発現するネコSCCF2Luc細胞を上顎周辺の歯肉下に移植されたマウスに、0.1 mg/kgのZOLを週2回、0.3 mg/kgのメロキシカムを1日1回、ZOLとメロキシカム併用、および賦形剤(vehicle)を投与した。ZOLは破骨細胞の骨吸収を腫瘍と骨接触面で抑制した。メロキシカムはZOLよりも、腫瘍細胞の増殖を抑

制するのに効果的であったが、破骨細胞による骨吸収は抑制しなかった。ZOLとメロキシカムの相乗効果は認められなかったものの、併用療法はよい認容性を示し、骨浸潤性のネコOSCC症例に対して有効である可能性が示唆された。

Oral squamous cell carcinoma (OSCC) is common in cats and humans and invades oral bone. We hypothesized that the cyclooxygenase (COX)-2 inhibitor, meloxicam, with the bisphosphonate, zoledronic acid (ZOL), would inhibit tumour growth, osteolysis and invasion in feline OSCC xenografts in mice. Human and feline OSCC cell lines expressed COX-1 and COX-2 and the SCCF2 cells had increased COX-2 mRNA expression with bone conditioned medium. Luciferase-expressing feline SCCF2Luc cells were injected beneath the perimaxillary gingiva and mice were treated with 0.1 mg kg⁻¹ ZOL twice weekly, 0.3 mg kg⁻¹ meloxicam daily, combined ZOL and meloxicam, or vehicle. ZOL inhibited osteoclastic bone resorption at the tumour-bone interface. Meloxicam was more effective than ZOL at reducing xenograft growth but did not affect osteoclastic bone resorption. Although a synergistic effect of combined ZOL and meloxicam was not observed, combination therapy was well-tolerated and may be useful in the clinical management of bone-invasive feline OSCC.