

## 腫瘍最前線レポート – 第 19 回

～筆者から一言～

今回は、メトロノミック化学療法についてです。メトロノミックとは、リズムを刻む「メトロノームの様な」という意味で、メトロノミック化学療法とは、通常最大の耐用量の化学療法とは異なり、低用量の抗がん剤を頻回投与する治療法のことを指します。低用量の抗がん剤は、腫瘍細胞に対して直接的な抗腫瘍効果を示すのではなく、血管新生を抑制したり、制御性 T 細胞の働きを阻害したりすることで、腫瘍の増殖をコントロールすると考えられています。また低用量の抗がん剤投与は、最大耐用量と比べ副作用が少なく、体に優しい抗がん剤治療とも言えます。

メトロノミック化学療法は、体に優しい治療法であると同時に、抗腫瘍効果は比較的マイルドであるため、劇的な腫瘍縮小効果は通常期待できません。そのため、手術後の補助療法や、最大耐用量の化学療法を行った後の維持療法などに使われることが多いです。使用される抗がん剤はアルキル化剤が多く、アメリカの腫瘍専門医のほとんどがシクロフォスファミドを使用しますが、クロラムブシルやロムスチンなどが使われることもあります。また、血管新生阻害作用のある NSAIDs と組み合わせることにより抗腫瘍効果が高められると考えられており、COX 阻害剤であるピロキシカムやメロキシカムとシクロフォスファミドを併用することが多いです。最大耐用量の抗がん剤投与に比べ副作用は少ないですが、NSAIDs による消化管毒性やシクロフォスファミドによる無菌性膀胱炎の可能性などは治療を始める前に十分説明しておく必要があります。

肉眼的(Macroscopic)軟部組織肉腫に対する低分割放射線治療 – 5 x 6 Gyプロトコール単独およびメトロノミック化学療法との併用を行った50例の回顧的研究

Vet Radiol Ultrasound. 2016 Jan;57(1):75-83.

Hypofractionated radiotherapy for macroscopic canine soft tissue sarcoma: a retrospective study of 50 cases treated with a 5 x 6 Gy protocol with or without metronomic chemotherapy.

Cancedda S, Marconato L, Meier V, Laganga P, Roos M, Leone VF, Rossi F, Bley CR.

広範囲および辺縁/不完全切除術と高分割放射線治療が、イヌの軟部組織肉腫に対するスタンダードの治療法である。この回顧的、分析的(descriptive)、そして2施設間の研究の目的は、5 x 6 Gyの低分割放射線治療を行った肉眼的軟部組織肉腫症例の無増悪期間(progression free interval, PFI)、全生存期間(overall survival, OS)と予後因子を検討することである。研究対象は、5 x 6 Gyの低分割放射線治療を行った肉眼的軟部組織肉腫症例である。PFIとOSは Kaplan-Meier法と多変量コックス回帰分析を用いて異なる腫瘍と症例の特徴について解析した。肉眼的腫瘍のある50症例が研究に加わった。すべての症例に対し同じプロトコールを用いて放射線治療を行い、一部の症例(20例)に対して放射線治療後にメトロノミック化学療法を行った。全症例のPFIの中央値は419日(95%信頼区間、CI: 287-551)であり、OSの中央値は513日(95% CI: 368-658)であった。四肢に腫瘍があった症例のPFIとOSは、頭部と体幹部に腫瘍のある症例と比べ有意に長かった。腫瘍サイズが大きいほどOSは短かった。メトロノミック化学療法を追加した症例(757日、95% CI: 570-944)で、化学療法を行わなかった症例(286日、95% CI: 0-518)と比べ有意(P=0.023)にOSが延長したが、PFIで有意な差は認められなかった。いずれの治療法においても、毒性は低かった。5 x 6 Gyの低分割放射線治療は、良好な耐用性を示し、肉眼的軟部組織肉腫に対して長いPFIとOSをもたらすことが示された。

Wide surgical resection or a marginal/incomplete resection followed by full-course radiation therapy is the current standard of care for canine soft tissue sarcoma. The purpose of this retrospective, descriptive, bi-institutional study was to determine the effectiveness and toxicity of a hypofractionated 5 x 6 Gy protocol on macroscopic canine soft tissue sarcoma in terms of progression-free interval (PFI) and overall survival (OS), and to identify prognostic factors for patient outcome. Dogs with macroscopic soft tissue sarcoma irradiated with 5 x 6 Gy were eligible for the study. Progression-free interval and OS were compared with respect to different tumor and patient characteristics by the Kaplan-Meier method and multivariable Cox regression analysis. Fifty dogs with macroscopic disease were included. All dogs received the same radiation therapy protocol; part of the group (n = 20) received postradiation metronomic chemotherapy. Median PFI for all cases was 419 days (95% confidence interval (CI): 287-551) and median OS was 513 days (95% CI: 368-658). Dogs with tumors on the limbs had significantly longer PFI and OS, compared with head or trunk. Increasing tumor burden decreased OS. The addition of metronomic chemotherapy yielded a significantly longer OS (757 days (95% CI: 570-944) compared with dogs that did not receive systemic treatment (286 days (95% CI: 0-518), (P = 0.023)), but did not influence progression-free interval. Toxicity was low throughout all treatments. The 5 x 6 Gy radiation therapy protocol was well tolerated and provided long PFI and OS in dogs with macroscopic soft tissue sarcoma.

脾臓摘出単独および術後化学療法を行った脾臓の血管肉腫のイヌの生存期間の検討：208症例(2001-2012年)

J Am Vet Med Assoc. 2015 Aug 15;247(4):393-403.

Survival time of dogs with splenic hemangiosarcoma treated by splenectomy with or without adjuvant chemotherapy: 208 cases (2001-2012).

Wendelburg KM, Price LL, Burgess KE, Lyons JA, Lew FH, Berg J.

目的：

この研究の目的は脾臓の血管肉腫のイヌにおいて、脾臓摘出のみを行った症例の生存期間、予

後決定因子の特定、そして術後化学療法の効果について検討をすることである。

デザイン：

回顧的研究

症例：

208例

方法：

医療記録を回顧することにより、長期的な追跡調査情報を得、生存情報を統計学的に解析した。

結果：

154例で脾臓摘出のみ、54例で脾臓摘出と化学療法を行った。28例が従来の抗がん剤治療を受け、13例がシクロフォスファミドベースのメトロノミック化学療法を受け、13例が従来の抗がん剤治療とメトロノミック化学療法の併用療法を受けた。脾臓摘出のみの症例の生存期間の中央値は1.6ヶ月であった。臨床ステージが生存期間と相関する唯一の予後因子であった。すべての症例の追跡調査情報を合わせた場合には脾臓摘出のみの症例と術後化学療法を行った症例との生存期間に有意な差は認められなかった。しかし最初の4ヶ月に追跡期間を限った場合、臨床ステージの影響を調整すると、いずれかの化学療法を行った症例(ハザード比、0.6)および従来の抗がん剤治療とメトロノミック化学療法の併用療法(ハザード比、0.4)を受けた症例の生存期間は有意に延長した。

結論と臨床的意義：

臨床ステージは脾臓の血管肉腫のイヌの予後と強く相関していた。化学療法は、早期の追跡期間において、生存期間の延長に効果的であった。ドキソルビシンベースの従来の化学療法とシクロフォスファミドベースのメトロノミック化学療法を併用することは、いずれかの化学療法単独よりも効果があるようにみえたが、生存期間の延長はそれほど長くなかった。

**OBJECTIVE:**

To determine survival time for dogs with splenic hemangiosarcoma treated with splenectomy alone, identify potential prognostic factors, and evaluate the efficacy of adjuvant chemotherapy.

**DESIGN:**

Retrospective case series.

**ANIMALS:**

208 dogs.

**PROCEDURES:**

Medical records were reviewed, long-term follow-up information was obtained, and survival data were analyzed statistically.

**RESULTS:**

154 dogs were treated with surgery alone, and 54 were treated with surgery and chemotherapy. Twenty-eight dogs received conventional chemotherapy, 13 received cyclophosphamide-based metronomic chemotherapy, and 13 received both conventional and metronomic chemotherapy. Median survival time of dogs treated with splenectomy alone was 1.6 months. Clinical stage was the only prognostic factor significantly associated with survival time. When the entire follow-up period was considered, there was no significant difference in survival time between dogs treated with surgery alone and dogs treated with surgery and chemotherapy. However, during the first 4 months of follow-up, after adjusting for the effects of clinical stage, survival time was significantly prolonged among dogs receiving any type of chemotherapy (hazard ratio, 0.6) and among dogs receiving both conventional and metronomic chemotherapy (hazard ratio, 0.4).

**CONCLUSIONS AND CLINICAL RELEVANCE:**

Clinical stage was strongly associated with prognosis for dogs with splenic hemangiosarcoma. Chemotherapy was effective in prolonging survival time during the early portion of the follow-up period. Combinations of doxorubicin-based conventional protocols and cyclophosphamide-

based metronomic protocols appeared to be more effective than either type of chemotherapy alone, but prolongations in survival time resulting from current protocols were modest.

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は、不完全切除の軟部組織肉腫のイヌの腫瘍再発を遅らせるのに有効である

J Vet Intern Med. 2008 Nov-Dec;22(6):1373-9.

Metronomic therapy with cyclophosphamide and piroxicam effectively delays tumor recurrence in dogs with incompletely resected soft tissue sarcomas.

Elmslie RE, Glawe P, Dow SW.

背景：

低用量のシクロフォスファミドの通常用量のCOX阻害剤の連続投与は、腫瘍モデルにおいて腫瘍の血管新生を抑制し、免疫抑制を逆転させ、制御性T細胞を減らすことが証明されている。

仮説：

我々は、低用量のシクロフォスファミドの通常用量のピロキシカムの連続投与は軟部組織肉腫（STS）の再発を遅らせると仮説を立てた。

動物：

不完全切除のSTS85例、うち30例が治療を行い、55例が従来の治療（無治療のコントロール群）を行った。

方法：

85例の不完全切除のSTS症例による回顧的研究を行った。治療グループの症例は、低用量シクロフォスファミド(10 mg/m<sup>2</sup>)と通常用量のピロキシカム(0.3 mg/kg)の連続的投与による治療を受けた。腫瘍の局所再発までの時間(無病期間、disease-free interval; DFI)が、30例の治療群と年齢、腫瘍部位、および組織学的グレードが一致した55例の無治療群との間で比較された。

結果：

いずれの部位（体幹部と四肢）のSTSにおいても治療群で有意(P<0.0001)にDFIが延長した。部位毎（体幹部と四肢）に比較しても、治療群で有意にDFIが延長した。治療群の12例(40%)で、治療中ある時点で軽度な（グレード1および2）毒性が認められ、1例でグレード4の膀胱炎が認められた。連日投与に比べ、隔日投与の方が、高い耐用性を示した。

結論：

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は、不完全切除のSTS症例の局所再発までの期間を延長するのに非常に効果的であった。今回の結果は、高率に転移する骨肉腫や悪性黒色腫などの腫瘍に対して、メトロノミック療法が効果的であるかどうかを検討する価値があることを示唆する。

**BACKGROUND:**

Continuous administration of low doses of cyclophosphamide and standard doses of cyclooxygenase-inhibiting drugs has been shown to suppress tumor angiogenesis, reverse immunosuppression, and deplete regulatory T cells in cancer models.

**HYPOTHESIS:**

We hypothesized that continuous treatment with low-dose cyclophosphamide and full-dose piroxicam would delay tumor recurrence in dogs with soft tissue sarcomas (STS).

**ANIMALS:**

Eighty-five dogs with incompletely resected STS, 30 treated dogs, and 55 contemporary control dogs.

**METHODS:**

Treatment outcomes in 85 dogs with incompletely resected STS were evaluated in a retrospective study. Dogs in the treatment group received continuously administered low-dose cyclophosphamide (10 mg/m<sup>2</sup>) and standard dose piroxicam (0.3 mg/kg) therapy. Time to local

tumor recurrence (disease-free interval; DFI) was compared between the 30 treated dogs and 55 untreated control dogs matched for age and tumor site and grade.

**RESULTS:**

DFI was significantly ( $P < .0001$ ) prolonged for STS of all sites (trunk and extremity) in treated dogs compared with untreated control dogs. The DFI also was significantly longer in treated dogs when tumor site (trunk and extremity) was compared. Twelve treated dogs (40%) experienced mild toxicity (grade 1 and 2) at some point during treatment and 1 dog developed grade 4 cystitis. Every other day dosing was tolerated better than daily dosing.

**CONCLUSIONS:**

Metronomic therapy with cyclophosphamide and piroxicam was very effective in preventing tumor recurrence in dogs with incompletely resected STS. These findings suggest that further evaluation of this approach is warranted as adjuvant therapy in dogs with highly metastatic tumors such as osteosarcoma and melanoma.