

## 腫瘍最前線レポート - 第22回

～筆者から一言～

今回は、犬の消化管腫瘍についてです。

犬の消化管腫瘍は、小腸に発生することが多いのですが、胃や大腸にも認められることがあります。腺癌の発生が多く、ついでリンパ腫です。腹部超音波で腫瘍が認められた場合、細胞診を行うことが大切です。というのも、閉塞を起こしていない限り、特に高グレードのリンパ腫の場合には外科的切除せず化学療法をすぐに開始する必要があるからです。腺癌および肉腫であった場合は転移がない限り外科的手術が治療の第一選択肢となります。ただし、広範囲に転移がある場合や肺転移を起こしている場合は、手術を行が生存期間延長にあまりつながらないため、手術による切除は慎重に検討する必要があります。腺癌と肉腫に対する術後化学療法に関する報告はほとんどありませんが、腺癌の場合にはカルボプラチンやゲムシタビン、高グレードの軟部組織肉腫である場合にはドキソルビシンを用いることがあります。リンパ腫以外の消化管腫瘍に関しては、抗がん剤はあくまで補助療法であり、抗がん剤単独による劇的な腫瘍縮小はあまり期待できません。近年では、特定の消化管腫瘍に対するチロシンキナーゼ阻害剤の効果も検討されています。免疫染色により横紋筋肉腫と間質細胞腫瘍の区別が可能になり、間質細胞種に対するチロシンキナーゼ阻害剤の効果が期待されています。

イマチニブによる治療に反応したc-kit遺伝子のエクソン11欠失変異のある、切除不能な消化管間質腫瘍の犬一例

Vet J. 2013 Oct;198(1):271-4.

Imatinib-associated tumour response in a dog with a non-resectable gastrointestinal stromal tumour harbouring a c-kit exon 11 deletion mutation.

Kobayashi M1, Kuroki S, Ito K, Yasuda A, Sawada H, Ono K, Washizu T, Bonkobara M.

切除不能な消化管間質腫瘍の10歳メスのダックスフントにイマチニブを用いて治療を行なった。腫瘍細胞は、c-kit遺伝子のエクソン11欠失変異により、KITタンパク質の膜近接領域に3つのアミノ酸の欠損と1つのアミノ酸の挿入 (p.Trp556\_Val558delinsPhe) が認められた。イマチニブによる治療を行なった結果、治療第21日目には部分寛解が認められ、治療第67日目まで腫瘍縮小が認められた。治療第67日目以後は腫瘍縮小は認められなかったが、治療第140日目を過ぎても腫瘍のサイズは変わらず安定していた。今回の腫瘍に認められたc-kit遺伝子の変異は、イマチニブに対して反応が認められたことから、がんの原因遺伝子であると予想される。

A 10-year-old female Miniature Dachshund with a non-resectable gastrointestinal stromal tumour was treated with imatinib. The neoplastic cells had a deletion mutation (c.1667\_1672del) within exon 11 of the c-kit gene, which resulted in deletion of three amino acids and insertion of one amino acid (p.Trp556\_Val558delinsPhe) in the juxtamembrane domain of KIT. Following treatment with imatinib, the dog achieved partial remission on Day 21 with a continuous decrease in tumour size until Day 67 of treatment. Although no additional decrease in size was observed after Day 67 of treatment, the tumour remained stable in size as of Day 140 of treatment. The c-kit mutation found in the tumour cells appears to be a mutation driving oncogenesis, as evidenced by the partial remission elicited by imatinib in this dog.

犬の癌に対するゲムシタビンとカルボプラチン平葉の効果

J Vet Intern Med. 2009 Jan-Feb;23(1):130-7.

Combined gemcitabine and carboplatin therapy for carcinomas in dogs.

Dominguez PA, Dervisis NG, Cadile CD, Sarbu L, Kitchell BE.

背景：

犬の上皮性悪性腫瘍（がん）に対するゲムシタビン（GEM）とカルボプラチン（CARBO）併用療法に対する反応と副作用は報告されていない

仮説：

GEMとCARBOはがんの犬に対して安全な治療法である

症例：

組織学および細胞学的にがんと診断された犬37例

方法：

前向き研究。各症例はGEM（2 mg/kg、20-30分かけてIV）を各サイクル第1日目と第8日目に、第1日目のGEM投与4時間後にCARBO（10 mg/kg IV）を投与。22日おきにこのサイクルを繰り返した。

結果：

37例の犬（測定可能な腫瘍のある症例29例）に対し、中央値2サイクル（0.5-6回）、計101サイクルが投与された。12例（32%）で好中球減少（グレード3が3例、グレード4が5例）が認められ、9例（24%）の血小板減少（グレード3が2例、グレード4が1例）が認められた。体重が20kgを超える犬で血小板減少が2倍の確率で認められた

（ $P=0.23$ ）。27例（73%）で消化管毒性が認められたが、多くの場合は軽度から中等度であり、自然治癒した。治療関連の副作用により1例が死亡した。全腫瘍反応率は13%であった。転移のある前立腺癌で完全寛解が、腸の腺癌および扁桃の扁平上皮癌で部分寛解が認めら

れた。12例で腫瘍の安定 (stable disease) が認められ、中央値は72日であった。

結論と臨床的意義：

GEMとCARBOの併用は、がんの犬に対し、軽度から中程度の血液学のおよび消化管毒性をもたらすことがわかった。GEMとCARBOの併用時はある程度の効果があるが、最適な用量の検討が必要である。

BACKGROUND:

Response and adverse reactions to combined gemcitabine (GEM) and carboplatin (CARBO) therapy in dogs with carcinomas are not documented.

HYPOTHESIS:

GEM and CARBO are safe for the treatment of dogs with carcinomas.

ANIMALS:

Thirty-seven dogs with histologically or cytologically confirmed carcinomas.

METHODS:

Prospective clinical trial. Dogs were treated with GEM (2 mg/kg, 20-30-minute infusion IV) on Days 1 and 8 and 4 hours later, CARBO (10 mg/kg IV) on Day 1. The cycle was repeated on Day 22.

RESULTS:

Thirty-seven dogs (29 with measurable tumor) received a median of 2 cycles (range 0.5-6) for a total of 101 cycles administered. Twelve dogs (32%) developed neutropenia (3 Grade 3, and 5 Grade 4) and 9 (24%) thrombocytopenia (2 Grade 3, and 1 Grade 4). Dogs >20 kg were twice as likely to develop thrombocytopenia ( $P = .023$ ). Twenty-seven dogs (73%) had evidence of gastrointestinal (GI) toxicosis, but most signs were of mild to moderate severity and self-limiting. One dog died of treatment-related complications. Overall tumor response rate was 13%. One dog with metastatic prostatic carcinoma achieved a complete remission and 1 dog with intestinal adenocarcinoma and 1 with tonsillar squamous cell carcinoma achieved partial remission. Twelve dogs achieved stable disease for a median of 72 days.

CONCLUSION AND CLINICAL IMPORTANCE:

GEM and CARBO combination causes mild to moderate hematologic and GI toxicosis in dogs with carcinoma. Response rate in this study was modest, and optimization of dosing of this combination is required.

消化管リンパ腫の犬に対する多剤化学療法の効果

J Vet Intern Med. 2009 Mar-Apr;23(2):317-22. doi: 10.1111/j.1939-1676.2008.0270.x. Epub 2009 Feb 2.

Efficacy of combination chemotherapy for treatment of gastrointestinal lymphoma in dogs.

Rassnick KM1, Moore AS, Collister KE, Northrup NC, Kristal O, Chretien JD, Bailey DB.

背景：

犬のリンパ腫は多剤化学療法を用いることによって良好な予後を得ることができる。消化管 (GI) リンパ腫はもっとも頻繁に発生するリンパ節外のリンパ腫であるが、化学療法の効果を検討する前向き研究は今までにない。

仮説：

消化管リンパ腫は多剤化学療法を用いても予後不良である。

症例：

組織学的に消化管リンパ腫と診断された犬18例

結果：

13例が消化管原発のリンパ腫、5例が消化管に病変のある多中心性リンパ腫であった。多くの症例 (63%) がT細胞由来のリンパ腫であった。全寛解率は56%であり、9例が完全寛解にいたり、寛解期間の中央値は86日間 (22-420日) であった。1例が部分寛解にいた

り、寛解期間は26日であった。全生存期間の中央値は77日（6-700日）であった。寛解に至らなかった症例（10 vs 117日、 $P=0.002$ ）および初診時に下痢が認められた症例（70 vs 700日、 $P<0.001$ ）は生存期間が短かった。

結論および臨床的意義

多剤化学療法を行なった消化管リンパ腫の治療に対する反応と予後は不良であるが、長期生存する可能性もある。

**BACKGROUND:**

Chemotherapy for multicentric canine lymphoma has favorable results. The gastrointestinal (GI) tract is the most common extranodal site of canine lymphoma, but there have been no prospective studies to determine outcome when dogs with GI lymphoma are treated with chemotherapy.

**HYPOTHESIS:**

Treatment with a multiagent chemotherapy protocol is associated with a poor outcome in dogs with GI lymphoma.

**ANIMALS:**

Eighteen dogs with histologically confirmed GI lymphoma.

**METHODS:**

Prospective clinical trial in which dogs with GI lymphoma were treated with a 20-week combination chemotherapy protocol consisting of induction and consolidation phases.

**RESULTS:**

Thirteen dogs had primary GI lymphoma and 5 had multicentric lymphoma with GI involvement. The majority of the lymphomas (63%) were of T-cell origin. Overall remission rate was 56%; 9 dogs achieved a complete remission for a median of 86 days (range, 22-420 days) and 1 dog achieved a partial remission for 26 days. Overall median survival time was 77 days (range, 6-700 days). Dogs that failed to achieve a remission (10 versus 117 days;  $P= .002$ ) or had diarrhea at initial presentation (70 versus 700 days;  $P < .001$ ) had shorter survival times.

**CONCLUSION AND CLINICAL IMPORTANCE:**

The response and survival of dogs with GI lymphoma treated with multiagent chemotherapy is poor but long-term survival is possible.