

腫瘍最前線レポート - 第25回

～筆者から一言～

今回は、犬の脾臓の血管肉腫に対する新しい治療法に関してです。

脾臓の血管肉腫は非常に悪性度の高い腫瘍であり、脾臓摘出と抗がん剤（ドキシソルビシンベースのプロトコール）を併用しても平均生存期間は6ヶ月です。メトロニック療法やチロシンキナーゼ阻害剤であるパラディアなども検討されてきましたが、6ヶ月の生存期間の壁を打ち破ることができていないのが現状です（第7回の腫瘍最前線レポート参照）。

そんな中、2つの新しい治療法が開発段階にあります。1つは血管新生に関与する VEGF（血管内皮細胞増殖因子）に対する抗体療法で、もう1つは EGFR（上皮成長因子受容体）と uPAR（ウロキナーゼ型プラスミノゲン活性化因子受容体）の両方をターゲットにした新薬、eBAT です。血管肉腫は血管内皮より発生するので、VEGF が腫瘍増殖に関与していると考えられています。VEGF 抗体療法は、VEGF を阻害することにより抗腫瘍効果を示すことが期待されています。VEGF 抗体による治療はまだ治験の段階で、効果のほどはわかりません。一方、eBAT は臨床治験の結果が先月 Molecular Cancer Therapy に電子出版され、治療に参加した23例の血管肉腫のうち70%以上が6ヶ月以上生存したと報告されています。特に目立った副作用も認められなかったことから、eBAT は血管肉腫に対する新しい治療法として注目されています。これらの治療法を既存の治療法と組み合わせることにより、悪性度の高い血管肉腫の生存期間を延長することができればと期待しています。

ヒトの肉腫に対するEGFRとuPARの2重特異的ターゲットによる治療の安全性と効果
Mol Cancer Ther. 2017 Feb 13. [Epub ahead of print]

Safe and Effective Sarcoma Therapy through Bispecific Targeting of EGFR and uPAR.
Borgatti A, Koopmeiners JS, Sarver AL, Winter AL, Stuebner K, Todhunter D, Rizzardi AE,
Henricksen JC, Schmechel S, Forster CL, Kim JH, Froelich J, Walz J, Henson MS, Breen M8,
Lindblad-Toh K, Oh F, Pilbeam K, Modiano JF, Vallera DA.

肉腫は癌とは異なり、間葉系腫瘍である。治療はあまり進歩しておらず、新しい薬とモデルが早急に必要である。この研究は腫瘍と腫瘍の血管新生を同時にターゲットにする、肉腫に対する新しい薬に関する報告である。eBATは短縮する (truncated) ことによる脱免疫原性化したシュードモナス菌の外毒素を内皮増殖因子 (EGF) とウロキナーゼのアミノ末端フラグメント (ATF) に結合することにより、2重特異性に血管に対し毒性を示す。eBATはイヌの血管肉腫細胞とヒトの肉腫細胞に対し抗腫瘍効果を示すことから、ペットのイヌに対して治験を行った。我々は、自然発生の肉腫がイヌで頻繁に見られることと、寿命が限られているため短期間に症例を集め、データを回収できるため、イヌのモデルは有用であると考えた。ステージIおよびIIの脾臓の血管肉腫の犬23例に対し、脾臓摘出後の微小残存病変にeBATを1サイクル投与し、その後ドキソルビシンを投与することにより、アダプティブ用量探索第I-II層試験を行った。比較グループの6ヶ月生存率<40%に対し、生物学的に活性のある用量 (50 µg/kg) のeBATを投与したグループで6ヶ月生存率が70%まで改善された。6例が長期生存し、>450日以上生存した。マウス実験の結果同様、eBATはEGFの受容体 (EGFR) をターゲットとすることから生ずる副作用を減らすことができた。ウロキナーゼプラスミノゲン活性化因子受容体 (uPAR) とEGFRはヒトの肉腫の治療ターゲットであるので、精査によりイヌのモデルで効果を証明することは、非常に重要である。我々は、212例のヒトの肉腫サンプルと97例のイヌの肉腫サンプルを用い、uPARとEGFRの発現を調べ、ターゲットとして用いることができることを確認した。これらの結果は、ヒトの肉腫症例に対するeBATの臨床応用の有効性を支持するものであり、またEGFRを発現するほかの腫瘍に対しても有効かもしれない。

Sarcomas differ from carcinomas in their mesenchymal origin. Therapeutic advancements have come slowly so alternative drugs and models are urgently needed. These studies report a new drug for sarcomas that simultaneously targets both tumor and tumor neovasculature. eBAT is a bispecific angiotoxin consisting of truncated, deimmunized Pseudomonas exotoxin fused to epidermal growth factor (EGF) and the amino terminal fragment (ATF) of urokinase. Here, we study the drug in an in vivo "ontarget" companion dog trial since eBAT effectively kills canine hemangiosarcoma (HSA) and human sarcoma cells in vitro. We reasoned the model has value due to the common occurrence of spontaneous sarcomas in dogs and a limited lifespan allowing for rapid accrual and data collection. Splenectomized dogs with minimal residual disease were given one cycle of eBAT followed by adjuvant doxorubicin in an adaptive dose-finding, phase I-II study of 23 dogs with spontaneous, stage I-II, splenic HSA. eBAT improved 6-month survival from <40% in a comparison population to ~70% in dogs treated at a biologically active dose (50 µg/kg). Six dogs were long-term survivors, living >450 days. eBAT abated expected toxicity associated with EGFR-targeting, a finding supported by mouse studies. Urokinase plasminogen activator receptor (uPAR) and EGFR are targets for human sarcomas, so thorough evaluation is crucial for validation of the dog model. Thus, we validated these markers for human sarcoma targeting in the study of 212 human and 97 canine sarcoma samples. Our results support further translation of eBAT for human patients with sarcomas and perhaps other EGFR-expressing malignancies.

脾臓の血管肉腫に対するドキソルビシンベースの化学療法後のトセラニブによる維持療法

BMC Vet Res. 2015 Jun 11;11:131.

Maintenance therapy with toceranib following doxorubicin-based chemotherapy for canine

splenic hemangiosarcoma.

Gardner HL, London CA, Portela RA, Nguyen S, Rosenberg MP, Klein MK, Clifford C, Thamm DH, Vail DM, Bergman P, Crawford-Jakubiak M, Henry C, Locke J, Garrett LD.

背景：

犬の脾臓の血管肉腫（HSA）は手術のみでは生存期間が短く、ドキソルビシン（DOX）による化学療法を術後に行っても、生存期間は少ししか延長しない。この研究の目的は、脾臓摘出とドキソルビシン単独の化学療法を行ったステージIおよびIIの脾臓の血管肉腫の犬に対する、トセラニブ投与の無増悪生存率に対する影響を検討することである。我々は、脾臓の血管肉腫でDOXによる術後補助療法を行った後トセラニブを投与された犬は、過去のDOXによる術後補助療法のみを行った犬よりも無病期間（DFI）と全生存期間（OS）が延長するとの仮説を立てた。

結果：

ステージIおよびIIの脾臓の血管肉腫の犬に、手術後14日以内にDOX単独を2週間おきに計5サイクル投与した。5回のドキソルビシン投与が完了した2週間後にリステージングを行い、明らかな転移の認められない症例にトセラニブを隔日3.25mg/kgで投与した。43例がこの治験に登録された。うち7例がリステージングの際もしくはその前に転移が認められ、さらに3例がトセラニブ開始1週間以内に転移が認められた。したがって、計31例がドキソルビシン投与後にトセラニブの治療を受けた。トセラニブを投与された犬のうち25例で転移が認められた。この治験に登録されたすべての犬（n=43）の無病期間の中央値は138日であり、トセラニブを投与された犬（n=31）の無病期間の中央値は161日であった。この治験に登録されたすべての犬の生存期間の中央値は169日であり、トセラニブを投与された犬の生存期間の中央値は172日であった。

結論：

ドキソルビシンによる化学療法後のトセラニブ投与は、ステージIおよびIIの血管肉腫の症例の無病期間および生存期間を延長しない。

BACKGROUND:

Splenic hemangiosarcoma (HSA) in dogs treated with surgery alone is associated with short survival times, and the addition of doxorubicin (DOX) chemotherapy only modestly improves outcome. The purpose of this study was to evaluate the impact of toceranib administration on progression free survival in dogs with stage I or II HSA following splenectomy and single agent DOX chemotherapy. We hypothesized that dogs with splenic HSA treated with adjuvant DOX followed by toceranib would have prolonged disease-free interval (DFI) and overall survival time (OS) when compared to historical dogs treated with DOX-based chemotherapy alone.

RESULTS:

Dogs with stage I or II splenic HSA were administered 5 cycles of single-agent DOX every 2 weeks beginning within 14 days of splenectomy. Dogs were restaged 2 weeks after completing DOX, and those without evidence of metastatic disease began toceranib therapy at 3.25 mg/kg every other day. Forty-three dogs were enrolled in this clinical trial. Seven dogs had evidence of metastatic disease either before or at re-staging, and an additional 3 dogs were found to have metastatic disease within 1 week of toceranib administration. Therefore 31 dogs went on to receive toceranib following completion of doxorubicin treatment. Twenty-five dogs that received toceranib developed metastatic disease. The median disease free interval for all dogs enrolled in this study (n = 43) was 138 days, and the median disease free interval for those dogs that went on to receive toceranib (n = 31) was 161 days. The median survival time for all dogs enrolled in this study was 169 days, and the median survival time for those dogs that went on to receive toceranib was 172 days.

CONCLUSIONS:

The use of toceranib following DOX chemotherapy does not improve either disease free interval or overall survival in dogs with stage I or II HSA.