

腫瘍最前線レポート - 第30回

～筆者から一言～

今回は、犬の移行上皮癌についてです。移行上皮癌は尿路系に最も頻繁に発生する腫瘍であり、血尿、排尿困難、頻尿などの下部尿路疾患と同様の症状を示します。治療としては、外科的治療、放射線治療、そして化学療法が行われますが、膀胱の移行上皮癌の多くは、外科的切除が困難な場合が多いです。近年様々な化学療法や放射線治療、およびそれらの組み合わせが試みられてきましたが、生存期間の延長にあまりつながっていないが現状です。現在免疫療法などの新しい治療法が試みられており、それらの結果が待たれるところです。

犬の膀胱の移行上皮癌における膀胱部分切除後の予後の検討

Vet Comp Oncol. 2017 Feb 20. [Epub ahead of print]

Clinical outcome of partial cystectomy for transitional cell carcinoma of the canine bladder.

Marvel SJ, Séguin B, Dailey DD, Thamm DH.

犬の膀胱の移行上皮癌 (TCC) は、従来化学療法、COX 阻害剤と放射線療法の組み合わせにより治療が行われてきた。外科的切除も行われてきたが、その効果についてはまだ検討されていない。今回の研究では、非外科的治療の有無に関係なく、膀胱部分切除をおこなった移行上皮癌の 37 例の飼い犬による、回顧的研究を行った。全無増悪生存期間 (PFI) の中央値は 235 日であり、生存期間 (ST) の中央値は 348 日であった。単変量解析により明らかになった ST に影響を及ぼす予後因子は、年齢、腫瘍の位置、膀胱全層切除の有無とピロキシカム投与頻度であった。PFI に有意に影響を及ぼす予後因子は、膀胱全層切除の有無とピロキシカム投与頻度であった。膀胱部分切除とピロキシカム連日投与をした症例の ST の中央値は、化学療法の有無に関わらず 772 日であった。膀胱三角以外に腫瘍がある症例で膀胱の全層部分切除とピロキシカム連日投与 (+/- 化学療法) を行った症例は、内科的療法のみの症例よりも予後がよいかも示れない。

Canine transitional cell carcinoma (TCC) of the bladder has historically been treated with a combination of chemotherapy, cyclooxygenase inhibitors and radiation therapy. While surgery has been used to treat TCC of the bladder, its efficacy has yet to be established. Thirty-seven client owned dogs that underwent partial cystectomy +/- various nonsurgical treatments for TCC were retrospectively evaluated. The overall median progression-free interval (PFI) was 235 days and the median survival time (ST) was 348 days. Prognostic factors identified on univariate analysis significant for ST were age, tumor location, full thickness excision and frequency of piroxicam administration. Prognostic factors significant for PFI were full thickness excision and frequency of piroxicam administration. The median ST with partial cystectomy and daily piroxicam therapy, with or without chemotherapy, was 772 days. Dogs with non-trigonal bladder TCC treated with full thickness partial cystectomy and daily piroxicam (+/- chemotherapy) may have improved outcome compared to dogs treated with medical therapy.

非選択的COX阻害剤は自然発祥の浸潤性尿路上皮癌の犬モデルにおいてビンブラスチンの抗腫瘍効果を高める

Bladder Cancer. 2016 Apr 27;2(2):241-250.

A Nonselective Cyclooxygenase Inhibitor Enhances the Activity of Vinblastine in a Naturally-Occurring Canine Model of Invasive Urothelial Carcinoma.

Knapp DW, Ruple-Czerniak A, Ramos-Vara JA, Naughton JF, Fulkerson CM, Honkisz SI.

背景:

化学療法は尿路上皮癌 (UC) の治療において、重要な位置を占めるため、化学療法の効果を高めるための方法を模索する必要がある。

目的: 自然発祥の浸潤性 UC の犬モデルを用い、非選択的 COX 阻害剤のビンブラスチンの抗腫瘍効果増強効果を検討すること。

方法: IACUC の承認のもと、組織学的に浸潤性 UC と診断され、生存期間が 6 週以上と判断された飼い犬を用いた。飼い主の承認を得た上で、ビンブラスチン (2.5mg/m² IV、隔週) とピロキシカム (0.3 mg/kg po、連日) の併用およびビンブラスチン単独 (2.5mg/m² IV、隔週) の 2 つのグループにランダムに割り当てた。ビンブラスチン単独のグループは、腫瘍進行が認められた時点でピロキシカム単独への移行が認められた。評価項目として、身体検査、標準の臨床検査、胸部レントゲン、腹部エコー、そして統一した UC の腫瘍サイズの測定が含まれた。

結果: ビンブラスチン単独群 (n=27) とビンブラスチンとピロキシカム併用群 (n=24) の間で、年齢、性別、犬種、腫瘍ステージ、そして組織学的グレードは類似していた。ビンブラス

チンとピロキシカム併用群 (58.3%) において、ビンブラスチン単独群 (22.2%) よりも寛解率が高かった ($P < 0.02$)。無増悪生存期間の中央値はビンブラスチン単独群で 143 日であり、併用群で 199 日であった。興味深いことに、ビンブラスチン単独群でピロキシカム単独に移行した症例の全生存期間中央値 ($n=20$, 531 日) が、併用群の生存期間中央値 (299 日) と比べ有意に長かった ($P < 0.03$)。治療の耐容性は、いずれの群においても高かった。結論：ピロキシカムは、人の UC と類似する犬の UC に対するビンブラスチンの効果を有意に高めた。これは、さらなる研究を行う十分な根拠となりうる。また、COX 阻害剤は治療効果に影響を及ぼす可能性があるため、臨床試験に加わる症例が COX 阻害剤を使用しているかどうかはきちんと調べる必要があることが示唆された。

Background: Chemotherapy is expected to remain an important part of invasive urothelial carcinoma (UC) treatment. Strategies to enhance chemotherapy efficacy are needed. **Objective:** To determine the chemotherapy-enhancing effects of a nonselective cyclooxygenase (COX) inhibitor on vinblastine in a naturally-occurring canine model of invasive UC. **Methods:** With IACUC approval, privately-owned dogs with naturally-occurring histologically-diagnosed invasive UC, expected survival ≥ 6 weeks, and informed owner consent were randomly allocated to receive vinblastine (2.5mg/m² intravenously every 2 weeks) plus piroxicam (0.3mg/kg daily per os) or vinblastine alone (same dose) with the option to receive piroxicam alone when vinblastine failed. Scheduled evaluations included physical exam, standard laboratory analyses, thoracic radiography, abdominal ultrasonography, and standardized measurement of urinary tract tumors. **Results:** Dogs receiving vinblastine alone ($n=27$) and vinblastine-piroxicam ($n=24$) were similar in age, sex, breed, tumor stage, and grade. Remission occurred more frequently ($P < 0.02$) with vinblastine-piroxicam (58.3%) than with vinblastine alone (22.2%). The median progression free interval was 143 days with vinblastine alone and 199 days with the combination. Interestingly, the overall median survival time was significantly longer ($P < 0.03$) in dogs receiving vinblastine alone followed by piroxicam alone ($n=20$, 531 days) than in dogs receiving the combination (299 days). Treatment was well tolerated in both arms. **Conclusions:** Piroxicam significantly enhanced the activity of vinblastine in dogs with UC where the cancer closely mimics the human condition, clearly justifying further study. The study suggest the potential importance of tracking COX inhibitor use in patients in clinical trials as COX inhibitors could affect treatment response.

尿路系移行上皮癌の犬に対する治療第一選択肢としてピロキシカムとミトキサントロンおよびカルボプラチンを併用したランダム化第3相試験

J Vet Intern Med. 2015 Jan;29(1):261-7.

Randomized phase III trial of piroxicam in combination with mitoxantrone or carboplatin for first-line treatment of urogenital tract transitional cell carcinoma in dogs.

Allstadt SD, Rodriguez CO Jr, Boostrom B, Rebhun RB, Skorupski KA.

背景：移行上皮癌 (TCC) の犬の、ピロキシカムとミトキサントロンおよびカルボプラチンに対する治療反応率は同様である。しかし、奏功期間に対してどちらの組み合わせがより優れているかは明らかではない。

仮説：TCC の犬に対してミトキサントロンとピロキシカムを併用したときの無増悪生存期間 (PFI) は、カルボプラチンとピロキシカムを併用したときのそれと同様である。

症例：高窒素血症を示していない TCC の犬 50 例

方法：前向きオープンラベルランダム化第3相試験。ミトキサントロンおよびカルボプラチンは、3週おきに、ピロキシカムは同時平行で投与された。ステージングは6週おきに行われた。カルボプラチン投与群が 24 例、ミトキサントロン投与群が 26 例であった。

結果：治療に対する反応はいずれの群でも差は認められなかった ($P = 0.56$)。完全寛解はいずれの群でも認められず、ミトキサントロン群では部分寛解 (PR) が 2 例 (8%)、安定

(stable disease, SD) が 18 例 (69%) であった。カルボプラチン群では PR が 3 例 (13%)、SD が 13 例 (54%) であった。PFI はいずれの群でも有意差はなかった (ミトキサントロン群 106 日、カルボプラチン群 73.5 日、 $P = 0.62$, ハザード比 0.86、95% CI 0.47-1.56)。前立腺に腫瘍浸潤が認められる症例 (中央値 109 日) は、尿道、膀胱三角および膀胱先端部に腫瘍が位置する症例 (それぞれ中央値 300、190 と 645 日) と比べ、生存期間が有意 ($P = 0.005$) に短かった。

結論と臨床的意義：今回の研究では TCC の犬において、ミトキサントロン群とカルボプラチン群でピロキシカムと併用した際の治療効果に差は認められなかった。

BACKGROUND:

Reported response rates of transitional cell carcinoma (TCC) in dogs to piroxicam in combination with either mitoxantrone or carboplatin are similar; however, it is unknown whether either drug might provide superior duration of response.

HYPOTHESIS/OBJECTIVES:

To determine if the progression-free interval (PFI) of dogs with TCC treated with mitoxantrone and piroxicam was different than that of dogs receiving carboplatin and piroxicam. The hypothesis was that the efficacy of mitoxantrone is no different from carboplatin.

ANIMALS:

Fifty dogs with TCC without azotemia.

METHODS:

Prospective open-label phase III randomized study. Either mitoxantrone or carboplatin was administered every 3 weeks concurrently with piroxicam with restaging at 6-week intervals. Twenty-four dogs received carboplatin and 26 received mitoxantrone.

RESULTS:

Response was not different between groups ($P = .56$). None of the dogs showed complete response. In the mitoxantrone group, there were 2 (8%) partial responses (PR) and 18 (69%) dogs with stable disease (SD). In the carboplatin group, there were 3 PR (13%) and 13 (54%) dogs with SD. The PFI was not significantly different between groups (mitoxantrone = 106 days; carboplatin = 73.5 days; $P = .62$; hazard ratio 0.86; 95% confidence interval 0.47-1.56). Dogs with prostatic involvement experienced a shorter survival (median, 109 days) compared to dogs with urethral, trigonal, or apically located tumors; this difference was significant (median 300, 190, and 645 days, respectively; $P = .005$).

CONCLUSIONS AND CLINICAL IMPORTANCE:

This study did not detect a difference in outcome in dogs with TCC treated with either mitoxantrone or carboplatin in combination with piroxicam.