

## 腫瘍最前線レポート - 第 37 回

～筆者から一言～

今回は、転移巣を有する骨肉腫症例に対して治療をおこなった報告を集めてみました。過去にステージⅢの骨肉腫に対し化学療法を用いた報告はいくつかありますが、どのプロトコールも有効性はイマイチです。獣医療においても、転移巣切除術の報告はいくつかありますが、結果は統一性を欠けています。36例の骨肉腫に対して、肺転移巣切除術が行われた過去の報告

(1993年、Vet Surg)では、手術のみ(化学療法なし)で肺転移巣切除術後の生存期間中央値は176日で手術は有効であると結論づけられています。しかし2006年に発表された、ステージⅢの骨肉腫90例に関する報告では、外科切除は生存期間の延長にはつながらず、化学療法と放射線治療を行った症例の方が外科的切除および外科的切除と化学療法をおこなった症例と比べ生存期間が長いという結果になりました。一般的に、肺転移巣切除術が適用となるのは、肺以外に転移巣が認められず、肺転移巣はレントゲンで1箇所か2箇所のみである症例で、肺転移が見つかるまでの無増悪期間が300日以上であることと、ダブリングタイムが30日以上であることが望ましいと考えられています。

四肢の骨肉腫症例で遠隔転移が認められた場合、筆者は積極的な治療はおすすめしません。以下に述べる報告では、外科的手術がステージⅢの骨肉腫症例の生存期間延長につながったと結論づけています。化学療法が有効ではないため、有効な治療法があることはいいことではありますが、さらなる研究が必要な領域であると筆者は感じています。手術のリスクや費用を考えると、外科的治療をすすめる前に飼い主と十分に相談する必要があると思います。

遠隔転移を有する犬骨肉腫に対するトセラニブリン酸の効果に関する前向き研究  
*Vet Comp Oncol.* 2018 Mar;16(1):E23-E29. doi: 10.1111/vco.12328.

### **Prospective evaluation of toceranib phosphate in metastatic canine osteosarcoma.**

Laver T, London CA, Vail DM, Biller BJ, Coy J, Thamm DH.

測定可能な転移病巣を有する犬の骨肉腫 (OSA) に対する有効な治療法は多くの場合、欠けている。予備的な回顧的研究において、測定可能な転移病巣を有する OSA のおよそ 50% に対してトセラニブ (TOC) が臨床的に有効 (腫瘍縮小および臨床的に有意義な病状の安定) であることが示唆された。この臨床治験の目的は、測定可能な転移病巣を有する犬の OSA に対し、TOC 治療後の臨床結果を前向きに検討することである。この研究の2つ目の目的は、血清中の血管内皮細胞増殖因子 (VEGF) と末梢血中の制御性 T 細胞 (Treg) 濃度の変化を測定することにより、臨床反応に関連したバイオマーカーを特定することである。肺転移を有する四肢の OSA で、断脚を受けた犬 2 例を対象に、TOC の前向き投与が行われた。副作用は頻繁に認められたが、多くが低グレードであった。8 週目の治療反応の評価を行う以前に、9 例が治験から外れた。外れた理由は、腫瘍の進行 (PD)、QOL の低下、および受け入れられない副作用が認められたことであった。8 週目 (およびそれ以前) に治療反応の評価を行うことができた症例では、3/17 (17.6%) が安定 (stable disease)、残りの症例では腫瘍の進行

(progressive disease) が認められた。全ての症例での腫瘍の無増悪期間の中央値は 57 日 (7-176 日) であり、全生存期間の中央値は 89 日 (7-574 日) であった。血清中の VEGF 濃度は TOC 治療 4 週間後に有意に増加したが末梢血中の Treg の割合に変化は認められなかった。今回の臨床治験の結果から、犬の転移性 OSA に対する TOC 単剤投与は推奨できないという結論に至った。

Efficacious therapies for measurable metastatic canine osteosarcoma (OSA) are generally lacking. Preliminary retrospective studies suggested that approximately 50% of dogs with measurable metastatic OSA experienced clinical benefit (objective response or clinically meaningful disease stabilisation) following toceranib (TOC) treatment. The purpose of this clinical trial was to prospectively evaluate the clinical outcome following TOC treatment in dogs with measurable pulmonary metastatic OSA. A secondary goal was to identify potential biomarkers of clinical benefit by measuring changes in plasma vascular endothelial growth factor (VEGF) and circulating regulatory T-cell (Treg) percentage. Twenty-two dogs with pulmonary metastasis from appendicular OSA having undergone previous amputation were treated prospectively with TOC. Adverse events (AEs) were common but predominantly low grade. Nine patients were withdrawn from the study prior to the week 8 assessment of response either due to progressive disease (PD), decreased quality of life or owner perceived unacceptable AEs. Of the patients evaluable for disease progression at week 8 (or earlier), 3/17 (17.6 %) had stable disease with the remainder having PD. The median progression-free survival time for all patients was 57 days (range 7-176 days) with a median overall survival time of 89 days (range 7-574 days). Plasma VEGF concentrations were significantly elevated in patients after 4 weeks of TOC treatment, but no changes were observed in percentage of Treg in peripheral blood. Overall, the results of this clinical trial do not support the use of TOC as single agent therapy for canine metastatic OSA.

断脚と化学療法の治療後のステージ3の骨肉腫における転移巣切除術の有無と予後の関係  
J Am Vet Med Assoc. 2017 Dec 1;251(11):1293-1305. doi: 10.2460/javma.251.11.1293.

**Prognosis for dogs with stage III osteosarcoma following treatment with amputation and chemotherapy with and without metastasectomy.**

Turner H, Séguin B, Worley DR, Ehrhart NP, Lafferty MH, Withrow SJ, Selmic LE.

目的：転移を有する骨肉腫（ステージ III）の犬において、無増悪期間（DFI）がステージ III の診断の後の生存期間（ステージ III 生存期間）と相関があるかどうか、および転移巣切除術が生存期間延長につながるかどうかの検討をおこなうこと。症例：1997年から2009年の間に四肢の骨肉腫と診断された194例の飼い犬。方法：初診時にステージ I および II の骨肉腫と診断され、患肢の断脚後に一回以上化学療法を受けた症例で、追跡期間中および死亡する前に転移が見つかった症例が含まれた。医療記録から回収されたデータは、シグナルメント、原発巣の位置、臨床および検査所見、転移巣切除術の有無、そして転帰が含まれた。転帰に關与するさまざまな因子が検討された。結果：転移巣に対してなんの治療も行わなかった症例は、ステージ III の診断後の生存期間中央値は49日から57日であった。ステージ III 診断前の DFI と生存期間の相関はなかった。転移巣切除術を行った犬のステージ III 生存期間の中央値は、DFI の長さに関わらず、転移巣切除術なし（49日）と比べ長かった（232日）。レントゲンで認められる肺転移巣<3 および DFI >275 日で、転移巣切除術を受けるのに適していると診断された犬21例においても、肺転移巣切除術を受けた犬6例で延命効果が認められた。結論と臨床的意義：ステージ III の骨肉腫の犬において、ステージ III 診断前の DFI と生存期間に相関は認められなかった。肺転移巣切除術は生存期間延長につながった。

**OBJECTIVE** To determine survival times of selected dogs with metastatic (stage III) osteosarcoma, whether disease-free interval (DFI) was associated with survival time after diagnosis of stage III disease (ie, stage III survival time), and whether a survival benefit of metastasectomy existed. **DESIGN** Retrospective case series with nested cohort study. **ANIMALS** 194 client-owned dogs treated for histologically confirmed appendicular osteosarcoma from 1997 through 2009. **PROCEDURES** Dogs were included if they had stage I or II osteosarcoma at the time of initial evaluation, had amputation of the affected appendage and  $\geq 1$  dose of chemotherapy afterward, and developed metastasis within the follow-up period or prior to death. Data collected from the medical records included signalment, primary tumor location, clinical and laboratory findings, whether metastasectomy was performed, and outcome. Various factors were examined for associations with outcome. **RESULTS** Dogs that received no treatment for the metastasis had a median survival time between 49 and 57 days after diagnosis of stage III osteosarcoma. Duration of the preceding DFI had no association with this period. Metastasectomy alone was associated with a longer median stage III survival time (232 days) than no metastasectomy (49 days). Among all dogs identified as qualifying for pulmonary metastasectomy on the basis of < 3 pulmonary nodules visible on thoracic radiographs and a DFI > 275 days (n = 21), a survival advantage was also identified for those that actually received pulmonary metastasectomy (6). **CONCLUSIONS AND CLINICAL RELEVANCE** Preceding DFI had no influence on survival time of dogs with stage III osteosarcoma. Metastasectomy was associated with an increase in survival time for selected dogs.