

腫瘍最前線レポート - 第49回

～筆者から一言～

今回は電気化学療法について、第2弾です。前回電気化学療法について述べた時点では、犬に対する報告はほとんどありませんでした。新たに軟部組織肉腫と悪性黒色腫に対する効果に関する研究が今年になって報告されました。症例数は少ないものの、比較的高率で治療に反応するようです。電気化学療法は以前にも述べましたが、大掛かりな設備も必要としないため、特に放射線治療施設が近くにない場合には重宝すると思います。ただ、治療条件によって組織の壊死や脱落などの副作用が起こることもあるようなので、放射線治療同様、飼い主さんには治療前に十分な説明を行う必要がありそうです。

犬の軟部組織肉腫に対する治療に関するレビューと電子化学療法を用いた新しい治療アプローチを行った症例の報告

Vet Comp Oncol. 2019 Jan 27. doi: 10.1111/vco.12462.

Soft tissue sarcoma in dogs: a treatment review and a novel approach using electrochemotherapy in a case series.

Torrighiani F, Pierini A, Lowe R, Simčič P, Lubas G.

犬の軟部組織肉腫（STs）は局所に浸潤する間葉系腫瘍である。電気化学療法（ECT）は電気パルスにより細胞内への細胞殺傷剤の取り込み効率を上げることにより抗腫瘍効果を示す局所治療である。この回顧的研究の目的は現在の STs の治療のレビューを行うことと、犬 STs に対してブレオマイシンを用いた ECT の効果と安全性を検討することである。52 症例の計 54 の STs が今回の研究に含まれた。症例は 3 つの治療グループに分類された：1) ECT のみ、2) 術中 ECT、3) 術後 ECT。シグナルメント、腫瘍サイズ、位置、組織学的グレードとマージン、ECT の治療条件に関する情報が集められた。再発率（RR）と無病期間（DFI）を算出した。治療の副作用は 6 段階のスケールを用いて評価した。STs の発生部位の多くは四肢であった（77.8%）。腫瘍サイズの中央値は 4.3 cm (0.4-17.0 cm) であった。ほとんどの STs はグレード I（47.7%）とグレード II（50.0%）であり、組織学的マージンは 94.5% の症例で不完全であった。グループ 1 の犬のうち 2 例が完全寛解、1 例が部分寛解、1 例が安定であった。腫瘍の位置、サイズ、グレード、組織学的マージン、治療の副作用、パルス周波数と電圧はグループ 2 と 3 で類似していた。加えて、RR と DFI はグループ 2 と 3 で類似していた（それぞれ 23% と 25%、81.5 日と 243 日）。ECT 後の局所の副作用は 66.7% でマイルド（スコア ≤2）であった。副作用スコアはパルス電圧の高さと相関していた（1200 V/cm vs. 1000 V/cm）（ $p=0.0473$ ）。ブレオマイシンを用いた ECT は安全で、腫瘍の局所コントロールに有効であり、犬の STs の治療オプションとして検討するべきである。

Canine soft tissue sarcomas (STs) are locally invasive mesenchymal neoplasms. Electrochemotherapy (ECT) is an antitumour local ablative treatment that uses electric pulses to enhance the intracellular delivery of cytotoxic drugs. The aim of this retrospective study was to review the current treatment for STs and to evaluate the efficacy and safety of ECT with bleomycin in canine STs. Fifty-two dogs with 54 STs were included. Three groups were arranged: (1) ECT alone, (2) intra-operative ECT, and (3) adjuvant ECT. Signalment, tumour size, location, histological grade and margins, and ECT parameters were collected. Recurrence rate (RR), and disease-free interval (DFI) were calculated. Treatment toxicity was assessed using a 6-point scale. STs were mostly located on limbs (77.8%). Median tumour size was 4.3 cm (range 0.4-17.0 cm). Most STs were grade I (47.7%) and II (50.0%) and histological margins were incomplete in 94.5% of cases. Two complete remissions, one partial remission and one stable disease were recorded in group 1. Group 2 and 3 were similar for tumour location, size and grade, histological margins, treatment toxicity, pulse frequency and voltage. Moreover, RR and DFI were similar between group 2 and 3 (23% and 25%, 81.5 and 243 days, respectively). Local toxicity post ECT was mild (score ≤2) in 66.7% of cases. Higher toxicity score was associated with higher pulse voltage (1200 V/cm vs. 1000 V/cm) ($p=0.0473$). ECT coupled with bleomycin resulted safe and efficient in tumour local control and should be considered as an option for treatment of canine STs. This article is protected by copyright. All rights reserved.

電気化学療法、犬 IL-2 をコードするプラスミドの遺伝子電子導入、および腫瘍縮小手術の組み合わせの犬口腔内悪性黒色腫に対する治療効果

Res Vet Sci. 2019 Feb;122:40-49. doi: 10.1016/j.rvsc.2018.11.001.

A combination of electrochemotherapy, gene electrotransfer of plasmid encoding canine IL-12 and cytoreductive surgery in the treatment of canine oral malignant melanoma.

Milevoj N, Tratar UL, Nemeč A, Brožič A, Žnidar K, Serša G, Čemažar M, Tozon N.

この研究の目的は、犬口腔内悪性黒色腫（OMM）に対し、ブレオマイシンを用いた電気化学療法（ECT）、犬 IL-2 をコードするプラスミドの遺伝子電子導入（GET）の組み合わせの安全性と治療効果を検討することにある。我々の研究の関心は、腫瘍の局所コントロールに対する治療の効果と抗腫瘍の免疫応答刺激を検討することにある。組織学的にステージ I から III の OMM と診断されたの症例 9 例が、この前向き、非ランダム化研究に含まれた。それぞれの犬は腫瘍縮小手術、ECT、そして IL-2 GET の組み合わせにより治療を受け、経過観察プロトコール（最後の治療後 7、14 と 28 日）をもとに治療に対する反応が評価され、治療に対する反応により最大 5 回まで繰り返された。治療 1 ヶ月後、客観的反応（objective response、OR）は 67%（6/9）であった。生存期間の中央値（MST）は 6 ヶ月であり、観察期間の終了（2-22 ヶ月）までに 9 例中 8 例で腫瘍の進行が認められたが、4 例が腫瘍とは無関係の理由で安楽死された。さらに、治療の過程で末梢血中の制御性 T 細胞（T_{reg}）の割合の低下が認められ、この変化が IL-12 GET に対する全身の抗腫瘍反応に繋がった可能性がある。今回の研究の結果は、特に腫瘍の進行程度（浸潤が激しく手術不能）やコストにより他の治療を行うことが難しい症例に対し、ECT と IL-2 GET の組み合わせは有用である可能性が示唆された。

The aim of this study was to evaluate the safety and efficacy of the combination of electrochemotherapy (ECT) with bleomycin and gene electrotransfer (GET) of plasmid encoding canine interleukin 12 (IL-12) for the treatment of canine oral malignant melanoma (OMM). Our focus was to determine the effect of the treatment on achieving local tumor control and stimulation of an antitumor immune response. Nine dogs with histologically confirmed OMM stage I to III were included in a prospective, non-randomized study. The dogs were treated with a combination of cytoreductive surgery, ECT and IL-12 GET, which was repeated up to five times, depending on the clinical response to the treatment, evaluated according to the follow-up protocol (7, 14 and 28 days after, the last treatment). One month after treatment, the objective response (OR) rate was 67% (6/9). Median survival time (MST) was 6 months and, even though the disease progressed in 8/9 patients at the end of the observation period (2 to 22 months), four animals were euthanized due to tumor-unrelated reasons. In addition, we observed a decline in the percentage of regulatory T cells (T_{reg}) in the peripheral blood in the course of the treatment, which could be attributed to a systemic antitumor response to IL-12 GET. The results of this study suggest that a combination of ECT and IL-12 GET may be beneficial for dogs with OMM, especially when other treatment approaches are not acceptable due to their invasiveness or cost.