

## 腫瘍最前線レポート - 第 52 回

～筆者から一言～

今回は猫の乳腺癌についてです。猫の乳腺癌は悪性度が高く、リンパ節や肺に高率に転移しますが、全ての症例の予後が悪いわけではありません。予後に関する報告は、**HER2** やエストロゲンレセプター発現など数多くありますが、統一性がなく、予後との関連は明らかではありません。4年ほど前に過去の報告を再検討した研究が報告され（下記参照）、その報告によりもっとも信頼性のある予後因子は、リンパ節転移、リンパ管浸潤、および組織グレードのみです。最近、猫の乳腺癌の予後と急性期タンパク質（**acute phase protein**）との関連を示唆する報告が発表されました。今回の研究では症例数が限られているので、さらなる研究が必要ですが、乳腺癌の予後をより正確に予測できるツールの一つとして活用できるようになればいいと思っています。

猫の自然発生の悪性乳腺腫瘍における急性タンパク質と酸化状態のバイオマーカーの発現  
Vet Comp Oncol. 2019 Apr 26. doi: 10.1111/vco.12486. [Epub ahead of print]

### **Acute phase proteins and biomarkers of oxidative status in feline spontaneous malignant mammary tumours.**

Vilhena H, Tvarijonaviciute A, Cerón JJ, Figueira AC, Miranda S, Ribeiro A, Canadas A, Dias-Pereira P, Rubio CP, Franco L, Tecles F, Cabeças R, Pastor J, Silvestre-Ferreira AC.

急性タンパク質 (APP) と酸化ストレスマーカーはヒトと犬の乳腺腫瘍で変化が認められるが、猫の乳腺腫瘍では未だ検討されていない。この研究の目的は、猫の悪性乳腺腫瘍において、APP および抗酸化反応が腫瘍の特徴と関連があるかどうか、また予後因子として有効であるかを調べることにある。自然発生の乳腺癌を罹患するメス猫 50 例と健康なネス猫 12 例から得られた血清の、血清アミロイド A (SAA)、ハプトグロビン (Hp)、アルブミン、ブチリルコリンエステラーゼ (BChE)、インスリン様増加因子 (IGF1)、パラオキシナーゼ 1 (PON1)、全血清チオール (Thiol)、グルタチオンペルオキシダーゼ (GPox)、そして全抗酸化能力が 2 通りによって測定されたトロロックス等価抗酸化能 (TEAC1/2)、血漿鉄還元力測定試験 (FRAP)、銅還元抗酸化力測定試験 (CUPRAC) などの異なる検査法を用いて測定された。乳腺癌の猫はコントロールと比べ診断時の SAA と Hp が有意に高く、アルブミン、BChE、GPox、TEAC1、TEAC2 と CUPRAC が低かった。腫瘍の特徴の違いにより、APP と抗酸化マーカーの血中濃度に変化が認められた。血清中 Hp の増加、アルブミン、Thiol そして FRAP の減少は、腫瘍血管の血栓形成、局所リンパ節および遠隔臓器への転移と有意な相関が認められた。遠隔転移の進行は SAA と TEAC1 の増加と相関していた。多変量解析の結果、診断時のアルブミンの減少は生存期間の延長、BChE  $<1.15 \mu\text{mol/mL}\cdot\text{minute}$  は生存期間の減少と相関していることが明らかとなった。猫の悪性乳腺腫瘍は APP 反応と酸化ストレスを伴い、腫瘍の特徴の違いが炎症反応と酸化による損傷に影響を及ぼす。さらに、今回検討した因子のいくつかは予後因子として有効である。

Acute phase proteins (APP) and biomarkers of oxidative status change in human and canine mammary tumours, however, they have not been studied in feline mammary tumours. The aims of this study were to investigate the APP and antioxidant responses in feline malignant mammary tumours, to evaluate their relation with tumour features, and to assess their prognostic value. Serum amyloid A (SAA), haptoglobin (Hp), albumin, butyrylcholinesterase (BChE), insulin-like growth factor1 (IGF1), paraoxonase1 (PON1), total serum thiols (Thiol), glutathione peroxidase (GPox) and total antioxidant capacity determined by different assays, including trolox equivalent antioxidant capacity assessed by two

different methodologies (TEAC1/2), ferric reducing ability of plasma (FRAP), and cupric reducing antioxidant capacity (CUPRAC), were determined in serum of 50 queens with spontaneous mammary carcinomas and of 12 healthy female cats. At diagnosis, diseased queens presented significantly higher SAA and Hp, and lower albumin, BChE, GPox, TEAC1, TEAC2 and CUPRAC than controls. Different tumour features influenced concentrations of APP and antioxidants. Increases in serum Hp, and decreases in albumin, Thiol and FRAP were significantly associated with neoplastic vascular emboli, metastasis in regional lymph nodes and/or in distant organs. Distant metastasis development during the course of the disease was associated with increases in SAA and TEAC1. At diagnosis, decreased albumin was associated with a longer survival, and BChE <1.15  $\mu\text{mol/mL}\cdot\text{minute}$  was associated with a shorter survival time on multivariate analysis. Feline malignant mammary tumours are associated with an APP response and oxidative stress, and different tumour features influence the inflammatory response and the oxidative damage. Furthermore, some of these analytes proved to have prognostic value.

猫の乳腺癌の予後の検討：文献のレビュー

Vet Pathol. 2015 Jan;52(1):46-60. doi: 10.1177/0300985814528221.

### **Prognostic evaluation of feline mammary carcinomas: a review of the literature.**

Zappulli V, Rasotto R, Caliarì D, Mainenti M, Peña L, Goldschmidt MH, Kiupel M.

猫の乳腺腫瘍の予後因子を見出し、人の乳癌との比較を目的とした数多くの研究が今までに発表されてきた。にも関わらず、回顧的研究であることや、研究の方法やデザインの統一性がかけていることから、研究結果に脆弱性を生じ、人の乳癌との比較を困難にしている。我々は、猫の乳腺腫瘍の論文を調べ、最近発表された「獣医腫瘍学における予後に関する研究の実施と評価の方法に関する推奨されるガイドライン」をもとに想定された予後パラメーターの評価をおこなった。これらの基準をもとに、猫の乳腺腫瘍における統計学的に有意で信頼のできる予後因子は腫瘍のグレードとリンパ節転移、およびリンパ管血管浸潤であると我々は結論づけた。さらに、腫瘍のサブタイプ、サイズ、そしてステージングは標準化された研究によるさらなる検討の価値があると結論づけた。我々は、検討した各々のパラメータの統計学的有意差およびがんの進行と生存との関連を調べた。今回の研究は、マーカーの発現（Ki67、HER2、ER）は特定の治療効果に関する情報を提供するかもしれないが、コンセンサス努力とプロトコルの標準化が必要である。サンプルの保存法と選別、免疫組織学的染色プロトコルの標準化、そして結果の評価などの今回指摘され検討された重要な留意事項は、今後信頼できる研究をサポートするものとなるであろう。

A large number of studies have investigated feline mammary tumors in an attempt to identify prognostic markers and generate comparative analyses with human breast cancer. Nevertheless, a retrospective base of assessments and the lack of standardization in methodology and study design have caused weakness in study results, making comparison difficult. We examined feline mammary tumor publications and evaluated postulated prognostic parameters according to the recently published "Recommended Guidelines for the Conduct and Evaluation of Prognostic Studies in Veterinary Oncology." Using these criteria, we determined with statistically significant reliability that prognostic parameters for feline mammary tumors are tumor grading and lymph node/lymphovascular invasion. Furthermore, tumor subtype, size, and staging are worthy of further standardized investigation. We present statistical significance for each studied parameter as well as its relevance to disease progression and survival. Our evaluation suggests that marker expression (ie, Ki67, HER2, ER) may provide relevant information applicable for therapeutic predictions; however, consensus efforts and protocol standardization are needed. We identify and discuss major points of concern--such as sample preservation and selection, standardization of immunohistochemical protocols, and evaluation of results--to provide support for subsequent reliable analyses.