

## 腫瘍最前線レポート - 第 75 回

～筆者から一言～

今回は、**BRAF** 遺伝子に変異をもつ移行上皮癌（**TCC**）に対する **BRAF** 阻害剤の効果についてです。尿に遊離する **TCC** 細胞を用いた **BRAF** 遺伝子変異の検出が一般的になり、**BRAF** 変異をターゲットにした癌治療が効果があるかどうかは興味がありました。今回の報告での **TCC** のベムラフェニブに対する効果は、部分寛解が 4 割弱、無増悪期間の中央値が 181 日であり、従来の抗がん剤療法と比べても同等な効果が認められるということがわかりました。扁平上皮癌やパピローマ発生が認められたという点が気になりますが、**TCC** の治療法の選択肢が増えるということは望ましいことです。

自然発症の BRAF 変異をもつ尿路上皮癌に対してベムラフェニブを用いた第 1 相/第 2 相臨床試験

Mol Cancer Ther. 2021 Aug 25;molcanther.0893.2020. doi: 10.1158/1535-7163.MCT-20-0893.Online ahead of print.

## Phase I / II trial of vemurafenib in dogs with naturally-occurring, BRAF-mutated urothelial carcinoma

Paul Rossman, Tanja S Zabka, Audrey Ruple, Dietrich Tuerck, Jose A Ramos-Vara, Liling Liu, Rodrigo Mohallem, Mark Merchant, Jackeline Franco, Christopher M Fulkerson, Ketaki P Bhide, Matthew Breen, Uma K Aryal, Elaine R Murray, Noel Dybdal, Sagar M Utturkar, Lindsey M Fourez, Alexander W Enstrom, Deepika Dhawan, Deborah W Knapp

ベムラフェニブ (Zelboraf®) を含む BRAF 標的療法は劇的な腫瘍寛解を伴うが、薬剤耐性は頻繁に認められる。この研究の目的は、ヒトの癌の複雑な特徴を有する自然発症のイヌの癌モデルとしての特性を明らかにすることと、BRAF 標的療法の効果を高めるために有効な試験モデルとしての利用可能性を検討することにある。自然発症の浸潤性尿路上皮癌 (InvUC) と診断され、ヒトの BRAFV600E に相当する変異をもつ飼育犬を対象とし、ベムラフェニブを用いた第一相および第二相臨床試験を行なった。安全性、最大耐容量 (MTD)、薬物動態、そして抗腫瘍効果を検討した。RNA-seq と治療前後、および症状が進行した時点で膀胱鏡を用いて採取した生検によるリン酸化プロテオミクス分析により、シグナリングの変化と免疫遺伝子発現を解析した。ベムラフェニブの MTD は 37.5 mg/kg、1 日 2 回投与であった。最も頻繁に認められた副作用は食欲不振であった。MTD では、24 例中 9 例 (38%) で部分寛解が認められ、無増悪期間の中央値は 181 日 (53-608 日) であった。18% の症例で、ヒトでの合併症として知られる、新たな皮膚扁平上皮癌とパピローマの発現が認められた。古典的および非古典的 MAPK 関連のパスウェイの遺伝子の活性化が、癌の進行が認められた症例の一部で認められた。最も頻繁に認められた転写学的変化は、ベムラフェニブ投与開始後 1 ヶ月の間の T リンパ球浸潤パターンの増加とがんの進行に伴う免疫力低下であった。結論としては、安全性、抗腫瘍効果、ベムラフェニブの皮膚における薬力学的効果、そして犬で認められた薬剤耐性の発生は、ヒトにおけるベムラフェニブ使用時の臨床所見と類似する。今回の結果は、BRAF 遺伝子変異をもつ犬の InvUC は、ヒトでの BRAF 標的治療の向上に有効な動物モデルであることを示唆する。

BRAF-targeted therapies including vemurafenib (Zelboraf®) induce dramatic cancer remission, however, drug resistance commonly emerges. The purpose was to characterize a naturally-occurring canine cancer model harboring complex features of human cancer, to complement experimental models to improve BRAF-targeted therapy. A phase I/II clinical trial of vemurafenib was performed in pet dogs with naturally-occurring invasive urothelial carcinoma (InvUC) harboring the canine homologue of human BRAFV600E. The safety, maximum tolerated dose (MTD), pharmacokinetics, and antitumor activity were determined. Changes in signaling and immune gene expression were assessed by RNA-seq and phosphoproteomic analyses of cystoscopic biopsies obtained before and during treatment, and at progression. The vemurafenib MTD was 37.5 mg/kg BID. Anorexia was the most common adverse event. At the MTD, partial remission occurred in 9 of 24 dogs (38%), with a median progression free interval of 181 days (range 53-608 days). In 18% of the dogs, new cutaneous squamous cell carcinoma and papillomas occurred, a known pharmacodynamic effect of vemurafenib in humans. Upregulation of genes in the classical and alternative MAPK-related pathways occurred in subsets of dogs at cancer progression. The most

consistent transcriptomic changes were the increase in patterns of T lymphocyte infiltration during the first month of vemurafenib, and of immune failure accompanying cancer progression. In conclusion the safety, antitumor activity, and cutaneous pharmacodynamic effects of vemurafenib, and the development of drug resistance in dogs closely mimic those reported in humans. This suggests BRAF-mutated canine InvUC offers an important complementary animal model to improve BRAF-targeted therapies in humans.

多剤化学療法で治療中の多中心性リンパ腫の犬における消化器症状に対するプロバイオティクスの効果を検討する予備試験：ランダム化プラセボ対照試験

Vet Rec Open. 2021 Mar 29;8(1):e2. doi: 10.1002/vro2.2. eCollection 2021 Dec.

## **Preliminary evaluation of probiotic effects on gastrointestinal signs in dogs with multicentric lymphoma undergoing multi-agent chemotherapy: A randomised, placebo-controlled study**

Maria C Jugan, Raelene M Wouda, Mary Lynn Higginbotham

背景：消化器（GI）毒性は抗がん剤投与を受けている犬の主な投与量規制の原因である。GI 毒性の原因と考えられているのが、抗がん剤により誘導される腸内毒素症である。この研究は、多剤化学療法で治療中の犬における、プロバイオティクス投与の GI 毒性に及ぼす効果を検討することにある。

方法：10 例の多中心性リンパ腫と診断された飼い犬が、この前向きランダム化プラセボ対照単盲検試験に参加した。シクロフォスファミド、ドキシソルビシン、ビンクリスチン、プレドニゾン

（CHOP）ベースの化学療法による治療第 1 日目に、プロバイオティクスを毎日  $200 \times 10^9$  cfu/10 kg 投与する群とプラセボ群に、症例をランダムに分けた。全血球検査、糞便スコア（FS）、糞便マイクロバイーム分析（qPCR）と副作用スコアが治療開始前、化学療法治療当日とドキシソルビシン治療 3 日後に記録された（治療第 0 日、7 日、14 日、21 日、24 日と 28 日）。

結果：全体的に、40%の犬で治療開始前に異常な GI マイクロバイームが認められ、特に糞便中の *C. hiranonis* と *Fusobacterium* の減少が認められた。プロバイオティクス投与を行なった症例では糞便中の *Streptococcus* と *E. coli* の増加が認められた（ $p = 0.02$ ）。プロバイオティクス投与を行なった症例では下痢は認められなかったが（ $FS \geq 3.5$ ）、プラセボ群では 5 例中 4 例で下痢が認められた（ $F 2.895$ ;  $p = 0.13$ ）。

結論：GI 腸管毒素症は、今回調査を行なった多中心性リンパ腫の症例で頻繁に認められた。プロバイオティクスの耐容性は高く、副作用は認められなかった。今後、より広範囲なマイクロバイームとメタボロームの変化およびプロバイオティクスの臨床的効果を検討する必要がある。

**Background:** Gastrointestinal (GI) toxicity is a major dose-limiting factor in dogs undergoing chemotherapy. A proposed mechanism of GI toxicity includes chemotherapy-driven GI dysbiosis. This study was designed to determine the effects of probiotic administration on GI side-effects in dogs receiving multi-agent chemotherapy.

**Methods:** Ten client-owned dogs with multicentric lymphoma were enrolled in a prospective, randomised, placebo-controlled single-blinded study. On the first day of the cyclophosphamide doxorubicin vincristine prednisone (CHOP)-based chemotherapy protocol, dogs were randomised to receive either daily oral probiotic at a dose of  $200 \times 10^9$  cfu/10 kg (n = 5) or daily oral placebo (n = 5). Complete blood count, faecal score (FS), faecal microbiome analysis (qPCR) and adverse events scores were performed at baseline and on the day of each subsequent chemotherapy dose, as well as 3 days after doxorubicin (days 0, 7, 14, 21, 24 and 28).

**Results:** Overall, 40% of dogs had an abnormal GI microbiome at baseline, specifically decreased faecal *C. hiranonis* and *Fusobacterium* abundances. Dogs receiving probiotics had increased faecal *Streptococcus* (p = 0.02) and *E. coli*. (p = 0.01). No dogs receiving probiotics experienced diarrhoea (FS  $\geq$  3.5) compared to four of five receiving placebo. (F 2.895; p = 0.13).

**Conclusion:** GI microbiome dysbiosis was common in this group of dogs with multicentric lymphoma. Probiotics were well-tolerated, with no negative side effects. Further studies are needed to explore broader microbiome and metabolome changes, as well as clinical benefit.