

腫瘍最前線レポート – 第7回

今回は犬の血管肉腫（脾臓の血管肉腫）に対する治療についてです。

～筆者から一言～

犬の脾臓の血管肉腫は非常に悪性度の高い腫瘍であり、脾臓摘出と抗がん剤（ドキソルビシンベースのプロトコール）を併用しても平均生存期間は6ヶ月です。近年、漢方で用いられるキノコの1種ユンジーが血管肉腫に対して有効であるという報告がペンシルバニア大学から発表されました。いろいろな理由でドキソルビシンが投与できないおよび投与困難な犬に対しては、シクロフォスファミドと NSAIDs を組み合わせたメトロニック療法とユンジーを含有するサプリメント **I'm Yunnity** を私は用いています。また他臓器への転移が認められる場合などには、腫瘍からの出血を極力避けるために、三七人參を主成分とする雲南白朮を処方することも多いです。雲南白朮の犬の血管肉腫に対する止血効果を示す報告はありませんが、副作用が少ないため、抗がん剤使用に抵抗を示す飼い主には **I'm Yunnity** と雲南白朮の使用をすすめています。

犬血管肉腫に対する、ドキソルビシンーシクロフォスファミドおよびドキソルビシンーダカルバジンによる補助療法の効果の比較

Vet Comp Oncol. 2015 Jan 26.

Comparison of doxorubicin-cyclophosphamide with doxorubicin-dacarbazine for the adjuvant treatment of canine hemangiosarcoma.

Finotello R, Stefanello D, Zini E, Marconato L.

犬の血管肉腫（HSA）は血管内皮より発生し、悪性度が高く診断12ヶ月後の生存率は10%以下である。通常、外科手術とドキソルビシンによる術後補助療法が行われる。我々は、ドキソルビシンとダカルバジン（ADTIC）による補助療法を、トラディショナルな補助療法であるドキソルビシンとシクロフォスファミド（AC）による補助療法と比較し、安全性と、生存期間および転移までの期間（TTM）を延長するかどうかを前向きに検討した。27頭の犬が登録され、ステージングが終わった後、18頭はAC治療を、9頭はADTIC治療を受けた。TTMと生存期間の中央値は、ADTICの治療を受けた犬の方がACの治療を受けた犬と比べ長かった（それぞれ>550日 vs 112日、 $P=0.021$ と>550日 vs 142日、 $P=0.011$ ）。どちらのプロトコールも良好な耐容性を示し、薬用量の減量や投与期間の延長を行う必要はなかった。ドキソルビシンとダカルバジンの併用療法は安全であり、血管肉腫の犬のTTMと生存期間を延長する。

Canine hemangiosarcoma (HSA) is a neoplasm of vascular endothelial origin that has an aggressive biological behaviour, with less than 10% of dogs alive at 12-months postdiagnosis. Treatment of choice consists of surgery followed by adjuvant doxorubicin-based chemotherapy. We prospectively compared adjuvant doxorubicin and dacarbazine (ADTIC) to a traditional doxorubicin and cyclophosphamide (AC) treatment, aiming at determining safety and assessing whether this regimen prolongs survival and time to metastasis (TTM). Twenty-seven dogs were enrolled; following staging work-up, 18 were treated with AC and 9 with ADTIC. Median TTM and survival time were longer for dogs treated with ADTIC compared with those receiving AC (>550 versus 112 days, $P = 0.021$ and >550 versus 142 days, $P = 0.011$, respectively). Both protocols were well tolerated, without need for dose reduction or increased interval between treatments. A protocol consisting of combined doxorubicin and dacarbazine is safe in dogs with HSA and prolongs TTM and survival time.

脾臓の血管肉腫に対するドキソルビシンベースの化学療法後のトセラニブによる維持療法

BMC Vet Res. 2015 Jun 11;11:131.

Maintenance therapy with toceranib following doxorubicin-based chemotherapy for canine splenic hemangiosarcoma.

Gardner HL, London CA, Portela RA, Nguyen S, Rosenberg MP, Klein MK, Clifford C, Thamm DH, Vail DM, Bergman P, Crawford-Jakubiak M, Henry C, Locke J, Garrett LD.

背景：

犬の脾臓の血管肉腫（HSA）は手術のみでは生存期間が短く、ドキソルビシン（DOX）による化学療法を術後に行っても、生存期間は少ししか延長しない。この研究の目的は、脾臓摘出とドキソルビシン単独の化学療法を行ったステージIおよびIIの脾臓の血管肉腫の犬に対する、トセラニブ投与の無増悪生存率に対する影響を検討することである。我々は、脾臓の血管肉腫でDOXによる術後補助療法を行った後トセラニブを投与された犬は、過去のDOXによる術後補助療法のみを行った犬よりも無病期間（DFI）と全生存期間（OS）が延長するとの仮説を立てた。結果：

ステージIおよびIIの脾臓の血管肉腫の犬に、手術後14日以内にDOX単独を2週間おきに計5サイクル投与した。5回のドキソルビシン投与が完了した2週間後にリステージングを行い、明らかな転移の認められない症例にトセラニブを隔日3.25mg/kgで投与した。43例がこの治療に登録された。うち7例がリステージングの際もしくはその前に転移が認められ、さらに3例がトセラニブ開始1週間以内に転移が認められた。したがって、計31例がドキソルビシン

投与後にトセラニブの治療を受けた。トセラニブを投与された犬のうち25例で転移が認められた。この治験に登録されたすべての犬 (n=43) の無病期間の中央値は138日であり、トセラニブを投与された犬 (n=31) の無病期間の中央値は161日であった。この治験に登録されたすべての犬の生存期間の中央値は169日であり、トセラニブを投与された犬の生存期間の中央値は172日であった。

結論：

ドキシソルビシンによる化学療法後のトセラニブ投与は、ステージIおよびIIの血管肉腫の症例の無病期間および生存期間を延長しない。

BACKGROUND:

Splenic hemangiosarcoma (HSA) in dogs treated with surgery alone is associated with short survival times, and the addition of doxorubicin (DOX) chemotherapy only modestly improves outcome. The purpose of this study was to evaluate the impact of toceranib administration on progression free survival in dogs with stage I or II HSA following splenectomy and single agent DOX chemotherapy. We hypothesized that dogs with splenic HSA treated with adjuvant DOX followed by toceranib would have prolonged disease-free interval (DFI) and overall survival time (OS) when compared to historical dogs treated with DOX-based chemotherapy alone.

RESULTS:

Dogs with stage I or II splenic HSA were administered 5 cycles of single-agent DOX every 2 weeks beginning within 14 days of splenectomy. Dogs were restaged 2 weeks after completing DOX, and those without evidence of metastatic disease began toceranib therapy at 3.25 mg/kg every other day. Forty-three dogs were enrolled in this clinical trial. Seven dogs had evidence of metastatic disease either before or at re-staging, and an additional 3 dogs were found to have metastatic disease within 1 week of toceranib administration. Therefore 31 dogs went on to receive toceranib following completion of doxorubicin treatment. Twenty-five dogs that received toceranib developed metastatic disease. The median disease free interval for all dogs enrolled in this study (n = 43) was 138 days, and the median disease free interval for those dogs that went on to receive toceranib (n = 31) was 161 days. The median survival time for all dogs enrolled in this study was 169 days, and the median survival time for those dogs that went on to receive toceranib was 172 days.

CONCLUSIONS:

The use of toceranib following DOX chemotherapy does not improve either disease free interval or overall survival in dogs with stage I or II HSA.

脾臓の血管肉腫に対する連続的な低用量経口化学療法による術後補助療法の効果

J Vet Intern Med. 2007 Jul-Aug;21(4):764-9.

Continuous low-dose oral chemotherapy for adjuvant therapy of splenic hemangiosarcoma in dogs.

Lana S, U'ren L, Plaza S, Elmslie R, Gustafson D, Morley P, Dow S.

背景：

血管肉腫 (HSA) は高率で転移し、しばしば速やかに死に至る。従来の術後化学療法は、少ししか生存期間を延長しない。低用量の抗がん剤 (LDC) の継続的な経口投与が、従来の化学療法のプロトコールに代わる方法として提唱された。したがって、我々はシクロフォスファミド、エトポシドそしてピロキシカムの組み合わせを用い、ステージIIの血管肉腫に対する安全性と効果を検討した。

仮説：

LDCを用いた経口補助療法は血管肉腫の犬に対し安全に投与可能で、生存期間は従来のドキシソルビシンを用いた化学療法と同等である。

症例：

ステージIIの血管肉腫の犬9頭がLDC治験に登録された。ドキソルビシンによる補助療法を行った、同じくステージIIの血管肉腫24頭の治療結果が、回顧的に検討された。

方法：

9頭のステージIIの血管肉腫に対しLDCの治療を6ヶ月間行い、副作用と治療効果が検討された。経口で投与したエトポシドの薬物動態が、3頭で測定された。全生存期間と無病期間を、それぞれ9頭のLDC治療を受けた犬と、24頭のドキソルビシン治療を受けた犬とで比較した。

結果：

LDCの治療を行った症例は、著しい副作用は認められず、また6ヶ月以上の長期治療に対して良好な耐用性を示した。エトポシドは経口投与により血漿濃度が測定可能であり、投与後30—60分後に血漿濃度がピークに達した。LDCの治療を行った症例の全生存期間と無病期間の中央値は、178日であった。これに対し、ドキソルビシンの投与を行った症例の全生存期間と無病期間の中央値は、それぞれ133日と126日であった。

結論：

LDCの継続的な経口投与は血管肉腫の犬に対し、高用量抗がん剤による補助療法に代わる治療として有効かもしれない。

BACKGROUND:

Hemangiosarcoma (HSA) is a highly metastatic and often rapidly fatal tumor in dogs. At present, conventional adjuvant chemotherapy provides only a modest survival benefit for treated dogs. Continuous oral administration of low-dose chemotherapy (LDC) has been suggested as an alternative to conventional chemotherapy protocols. Therefore, we evaluated the safety and effectiveness of LDC using a combination of cyclophosphamide, etoposide, and piroxicam as adjuvant therapy for dogs with stage II HSA.

HYPOTHESIS:

We hypothesized that oral adjuvant therapy with LDC could be safely administered to dogs with HSA and that survival times would be comparable to those attained with conventional doxorubicin (DOX) chemotherapy.

ANIMALS:

Nine dogs with stage II splenic HSA were enrolled in the LDC study. Treatment outcomes were also evaluated retrospectively for 24 dogs with stage II splenic HSA treated with DOX chemotherapy.

METHODS:

Nine dogs with stage II splenic HSA were treated with LDC over a 6-month period. Adverse effects and treatment outcomes were determined. The pharmacokinetics of orally administered etoposide were determined in 3 dogs. Overall survival times and disease-free intervals were compared between the 9 LDC-treated dogs and 24 DOX-treated dogs.

RESULTS:

Dogs treated with LDC did not develop severe adverse effects, and long-term treatment over 6 months was well-tolerated. Oral administration of etoposide resulted in detectable plasma concentrations that peaked between 30 and 60 minutes after dosing. Both the median overall survival time and the median disease-free interval in dogs treated with LDC were 178 days. By comparison, the overall survival time and disease-free interval in dogs treated with DOX were 133 and 126 days, respectively.

CONCLUSIONS:

Continuous orally administered LDC may be an effective alternative to conventional high-dose chemotherapy for adjuvant therapy of dogs with HSA.