

腫瘍最前線レポート - 第2回

今回は肥満細胞腫について述べたいと思います。

肥満細胞腫 (MCT)

肥満細胞腫はイヌの皮膚、皮下織に頻繁に発生する腫瘍である。局所に限局し良性腫瘍に近い挙動をとるものから、早期に遠隔転移を起こすものまで、臨床的悪性度の幅が広い。また肉眼的所見も様々である。

診断：臨床ステージングとして、血液検査、尿検査、局所リンパ節のFNAおよび腹部エコーが通常行われる。ハイリスクのMCTの場合には、肝臓と脾臓のFNAと胸部レントゲンも推奨される。

病理診断：組織学的分類には、Patnaik分類と最近提唱されたKiupel分類の2通りがある。また特殊染色 (Ki67やPCNA)、KITの免疫染色、そして*c-kit*の変異を組み合わせることにより、より正確な予後診断を行うことができる。

治療：グレードIおよびIIでリンパ節および遠隔転移のない症例は、局所治療(手術+/-放射線治療)で十分である。ただし多発性の低グレードMCTの症例に、手術を繰り返す代わりにクロラムブシルの隔日投与を行うこともある。高グレード・高ステージの症例に関しては、手術や放射線治療に加えて化学療法も行う。化学療法剤としては、ビンブラスチン、ロムスチンそしてチロシンキナーゼ阻害剤が用いられる。

予後：通常、病期分類と形態学的な分化程度を指標とした分類の2つを組み合わせる予後判定を行うが、低グレードのMCTでも悪性度の高い挙動を示すことがあったりして、予後の予測がしにくい場合がある。

～筆者から一言～

分子標的治療薬であるチロシンキナーゼ阻害剤の普及により、MCTの治療は新しい局面を迎えたと言ってもいいと思います。分子標的治療薬は、がん細胞特異的に過剰発現・機能亢進している特定の遺伝子へ作用することから、腫瘍細胞への特異性が高く副作用が少ないと考えられてきました。KIT分子がターゲットであるチロシンキナーゼ阻害剤は、*c-kit*遺伝子に変異のあるMCTに対して非常に有効であり、特にグレードIIIのMCTには、筆者もよく使用しています。しかし、アメリカで動物に認可されている分子標的治療薬のPalladiaとKinavet両方とも、場合によっては非可逆的、致死的になりうる副作用があります。他の抗がん剤と同様、頻繁な血液モニターを行い、早期の異常発見に努めなければならないと思います。*c-kit*遺伝子の変異は低グレードのMCTには認められないことが多く、低グレードのMCTに対する腫瘍抑制効果はあまりないため、安易に手術の代わりに分子標的治療薬を使用することはおすすめしません。

肥満細胞腫の組織学的グレード - 2は3よりも優れている？

Vet Pathol. 2015 Jan;52(1):70-3.

Histologic grading of canine mast cell tumor: is 2 better than 3?

Sabattini S, Scarpa F, Berlato D2, Bettini G.

肥満細胞腫(MCT)は発生率の高い皮膚腫瘍であり、様々な生物学的性状を示す。Patnaikシステムによる組織学的分類の大きな個人的な差異を減らすため、近年 Kiupelにより2段階の組織学的分類システムが提唱された。この研究は、肥満細胞腫の犬における2つの組織学的分類の予後との関連を比較した。ただし外科的マージンは不明で、新しいMCTもしくは転移性MCTの有無は検討されなかった。外科的に切除された137例の皮膚MCTが、2つのシステムにより分類された。組織学的グレードと予後との関連を調べた。Patnaikシステムによると、18例(13.1%)がグレードI、83例(60.6%)がグレードII、そして36例(26.3%)がグレードIIIだった。グレードIIIと予後に相関はあったが、グレードIやIIとの間に有意差は認められなかった。Patnaikシステムのグレードは3人の病理学者の意見の総意をもとにしており、各病理学者間の差異は考慮されなかった。Kiupelシステムでは、グレードIは全てローグレードで、グレードIIIは全てハイグレードだった。グレードIIは、71例(85.6%)がローグレードで、12例(14.4%)がハイグレードであり、1年生存率はそれぞれ94%と46%であった(P<.001)。Kiupelの2段階分類システムの方が、予後と関連しており、グレードIIの症例の中で予後が悪い症例をより正確に予想していた。今回のデータは、組織学的分類のみで生物学的動態を予想するのは難しく、特殊染色や分子学的診断を加えることにより、より正確な予後判定が可能になることを確認するものである。

Mast cell tumor (MCT) is a common canine cutaneous neoplasm with variable biological behavior. A 2-tier histologic grading system was recently proposed by Kiupel et al to reduce interobserver variation and eliminate prognostic uncertainty of the Patnaik system. This study compared the ability of these 2 grading systems to predict survival in a cohort of dogs with MCTs. However, surgical margins were unknown, and the risk of developing new/metastatic MCTs was not studied. Histologic grade was assessed according to both systems for 137 surgically resected cutaneous MCTs. The relationship between grade and survival was evaluated. According to the Patnaik system, 18 MCTs (13.1%) were classified as grade I, 83 (60.6%) as grade II, and 36 (26.3%) as grade III. Grade III was associated with a poorer prognosis (P < .001), but no significant difference between grades I and II was detected. Grading according to the Patnaik system was based on consensus grading among 3 pathologists, and interobserver variability was not considered. All grade I MCTs were low grade in the Kiupel system, and all grade III were high grade. Among grade II, 71 (85.6%) were low grade, and 12 (14.4%) were high grade, with a 1-year survival probability of 94% and 46%, respectively (P < .001). The 2-tier system had a high prognostic value and was able to correctly predict the negative outcomes of some grade II MCTs. Data also confirm that histologic grading cannot predict biological behavior of each MCT and should be supplemented with molecular methods for more accurate prognostication.

グレードIIの肥満細胞腫の、リンパ節転移が予後に及ぼす影響

J Am Anim Hosp Assoc. 2014 Mar-Apr;50(2):89-95.

The prognostic value of lymph node metastasis with grade 2 MCTs in dogs: 55 cases (2001-2010).

Baginski H1, Davis G, Bastian RP.

この研究は、グレードIIの皮膚型肥満細胞腫(MCTs)でリンパ節に転移があると診断された犬についての研究である。全ての犬で、原発巣の外科的切除が行われた。リンパ節の転移は組織学的(n=35)もしくは細胞学的(n=20)に確認された。リンパ節転移のある症例とない症例との間の生存期間(STs)に有意差は認められなかった。平均生存期間(MST)はまだ到達しておらず、65.9ヶ月であった。リンパ節の触診は、リンパ節転移の診断には十分ではなかった(感度0.71、特異度0.54)。腫瘍の発生部位のみが唯一予後に影響を及ぼす因子であった。リンパ節の外科的切除を行った症例の方が、生存期間が長かった。グレードIIのMCTでは、リンパ節転移の有無は予後に影響を及ぼさないが、外科的切除することにより生存期間を延長することができるかもしれない。

This study evaluates a series of dogs diagnosed with grade 2 cutaneous mast cell tumors (MCTs) with concurrent lymph node (LN) metastasis. All dogs had surgical excision of the primary tumor. The presence of metastasis was confirmed with either histopathology (n = 35) or cytology (n = 20). There was no significant difference in survival times (STs) between dogs with and without LN metastasis. Median survival time (MST) was not reached at 65.9 mo. LN palpation was a poor predictor of metastasis (sensitivity, .71; specificity, .54). Tumor location was the only prognostic factor for survival in this series of dogs. ST was greater for dogs that had removal of their metastatic LN. This study suggests that in dogs with grade 2 MCTs, outcome may not be affected by the presence of LN metastasis; however, removal of the metastatic LN may prolong survival.

犬のハイリスク肥満細胞腫の治療と反応に対する回顧的研究

Vet Comp Oncol. 2014 Sep 15.

A retrospective review of treatment and response of high-risk mast cell tumours in dogs.

Miller RL1, Van Lelyveld S, Warland J, Dobson JM, Foale RD.

この回顧的研究は、転移のリスクの高い肥満細胞腫（MCT）94例の生存結果を検討することにある。各症例は細胞障害性抗がん剤のプロトコールかチロシンキナーゼ阻害剤（マシチニブ）により、原発巣摘出後の補助療法もしくは化学療法単独療法として行われた。転移巣がある場合、原発巣除去なしに化学療法を行った症例（中央生存期間 91 日）と比べ、原発巣の除去後に補助療法として化学療法を行うことで有意（ $P < 0.0001$ ）に生存期間を延長させた（中央生存期間 278 日）。外科的切除を行った Patnaik グレード II で Ki-67 が高い MCT で、転移が認められない場合、ビンブラスチンとプレドニゾロンの投与を行った症例（中央生存期間 1946 日）の方がマシチニブを投与された症例（中央生存期間 369 日）よりも生存期間が有意（ $P < 0.0037$ ）に長かった。ハイリスクの MCT 症例に対して、正しいエビデンスに基づく適切な治療を行うためには、さらなる前向き研究による臨床治験が必要である。

This retrospective case series evaluates survival outcome of 94 dogs with high metastatic risk mast cell tumours (MCT). Patients were treated with a cytotoxic chemotherapy protocol or the tyrosine kinase inhibitor masitinib, in the presence of gross disease or as an adjunct to surgical resection of the primary tumour. In patients presenting with metastatic disease, surgical resection of the primary tumour with adjunctive therapy with any chemotherapy incurred a significant survival advantage [median survival time (MST): 278 days] compared to patients receiving chemotherapy without surgical excision of the primary tumour (MST: 91 days, $P < 0.0001$). Patients with a surgically excised Patnaik grade II tumour and high Ki-67 in the absence of metastatic disease treated with vinblastine and prednisolone showed a significantly longer survival (MST: 1946 days) than those treated with masitinib (MST: 369 days, $P = 0.0037$). Further prospective case-controlled clinical trials of high-risk MCTs are required to make precise evidence-based treatment decisions for individual patients.