

腫瘍最前線レポート - 第4回

今回は犬のリンパ腫のレスキュー療法について述べたいと思います。

～筆者から一言～

約85%のハイグレードの犬リンパ腫は、CHOP(-L) プロトコール*により寛解に達します。しかし多くの症例が遅かれ早かれ再燃し、再度CHOPプロトコールによる寛解導入が行われます。CHOPによる寛解維持が難しくなった場合、レスキュー療法に移行します。レスキュー療法では、今までに使用したことのない抗がん剤を用いるのが原則です。一般的に多剤併用したほうが、単剤使用よりも有効であると考えられていますが、どのプロトコールでも長期寛解を望むことは難しく、大体寛解期間は数ヶ月ほどです。MOPP**やDMAC***などの多剤併用療法は治療が高額になるため、飼い主にレスキュー療法の利点と欠点を十分に説明した上で行う必要があります。

*CHOP(-L) : シクロフォスファミド、ビンクリスチン、ドキソルビシンとプレドニゾロン (L-アスパギナーゼをプロトコールに加える場合も) の4もしくは5種類の薬を組み合わせたプロトコールであり、リンパ腫に最も一般的に使用されるプロトコールです。

*MOPP : マスタジェン、ビンクリスチン、プロカルバジンとプレドニゾロンを組み合わせたプロトコール。ビンクリスチンの代わりにビンブラスチンを使用することが多いです。

*DMAC : ダクチノマイシン、メルファラン、シトシンアラビノシドとデキサメサゾンを組み合わせたプロトコール。

再燃した犬リンパ腫に対するL-アスパラギナーゼ、ロムスチン、プレドニゾン（LAP）の併用療法
J Vet Intern Med. 2009 Sep-Oct; 23 (5):1058-63.

Combination chemotherapy with continuous L-asparaginase, lomustine, and prednisone for relapsed canine lymphoma.

Saba CF1, Hafeman SD, Vail DM, Thamm DH.

バックグラウンド：

ロムスチン、L-アスパラギナーゼ、プレドニゾンの組み合わせは、犬リンパ腫に対して効果的なレスキュー療法である。以前に、我々は通常L-アスパラギナーゼが中止された頃に寛解が失われると報告した。

仮説：

L-アスパラギナーゼをロムスチン投与の度に使用する療法は、再燃した犬リンパ腫にとって有効であり、また良好な許容性を示す治療法である。

症例：

細胞学的に多中心型リンパ腫と診断され、CHOP療法により治療を行った後再燃した犬48例

方法：

ロムスチンは経口、L-アスパラギナーゼは皮下もしくは筋肉内に、どちらも3週間おきに計5回もしくは症状が増悪するまで投与された。プレドニゾロンは、用量の漸減を行いながら投与された。

結果：

このプロトコルで治療された犬の全体の反応率は77%で、65%が完全寛解に至った。症状増悪までの平均期間は70日だった。大まかに過去の報告と比べても、有意な差は認められなかった。ロムスチンの用量は反応率および寛解期間に影響しなかった。

結論／臨床的意義：

これらの結果は、LAPが犬リンパ腫のレスキュープロトコルとして有効な治療法であるという過去の報告を支持した。しかし、ロムスチン投与時にL-アスパラギナーゼを併用することは寛解期間に影響を与えないばかりか、毒性の増大にもつながることを示唆している。

BACKGROUND:

The combination of lomustine, L-asparaginase, and prednisone (LAP) is an effective rescue treatment for canine lymphoma (LSA). In a previous study, we reported that remission was typically lost around the time L-asparaginase was discontinued.

HYPOTHESIS:

Use of L-asparaginase with each lomustine treatment will be well tolerated and efficacious as a rescue therapy for canine LSA.

ANIMALS:

Forty-eight client-owned dogs with cytologically confirmed multicentric LSA whose disease had relapsed after a cyclophosphamide, doxorubicin, vincristine, and prednisone-based chemotherapy protocol were included.

METHODS:

Lomustine was administered orally at 3-week intervals, concurrently with subcutaneous or intramuscular L-asparaginase for a total of 5 doses or until disease progression. Prednisone was administered at a tapering dose for the duration of the protocol.

RESULTS:

The overall response rate (ORR) for dogs treated with this protocol was 77%, with 65% achieving a complete response (CR). The median time to progression (TTP) was 70 days. Based on loose comparison, these findings are not significantly different from our previously reported historical control. The actual CCNU dosage administered did not affect response rate or remission duration. **CONCLUSIONS/CLINICAL IMPORTANCE:** These findings support previous data concluding that the LAP protocol is a viable rescue treatment option for dogs with LSA. However, results from this study suggest that continued use of L-asparaginase with each lomustine treatment does not significantly increase remission duration and toxicity appears greater.

再燃した犬リンパ腫に対するデキサメサゾン、メルファラン、アクチノマイシンD、シトシンアラビノシド（DMAC）の効果と毒性の検討

Can Vet J. 2014 Feb;55 (2):175-80.

The efficacy and adverse event profile of dexamethasone, melphalan, actinomycin D, and cytosine arabinoside (DMAC) chemotherapy in relapsed canine lymphoma.

Parsons-Doherty M1, Poirier VJ1, Monteith G1.

この懐古的研究では、CHOP療法が行われた犬86例に対し、デキサメサゾン、メルファラン、アクチノマイシンD、シトシンアラビノシドを用いた化学療法の、レスキュー療法の第一選択肢としての効果と副作用について

て検討した。43例（43%）が治療に反応（完全寛解16%、部分寛解27%）し、57%が治療に反応しなかった。無増悪生存期間の中央値は24日だった。副作用は、血小板減少が41%、好中球減少が17%、消化管毒性が13%の症例で認められた。16%（13/79）の症例がグレード3もしくは4の血小板減少が、8%（6/74）の症例がグレード3もしくは4の好中球減少、1%（1/79）の症例がグレード3もしくは4の消化管毒性を示した。再燃したリンパ腫に対するDMACプロトコルの効果は他のレスキュー療法と同等だが、無増悪生存期間は短かった。主な毒性は血小板減少であり、治療を制限する因子になるかもしれない。

In this retrospective study, a chemotherapy protocol using dexamethasone, melphalan, actinomycin D, and cytosine arabinoside (DMAC) was evaluated for efficacy and adverse event profile as a first line rescue protocol in 86 client-owned dogs previously treated with a CHOP-based protocol. Forty-three dogs (43%) achieved remission (16% complete remission, 27% partial remission), and 57% were non-responders. The median overall progression-free survival (PFS) was 24 days. Adverse events included thrombocytopenia in 41% of dogs, neutropenia in 17% of dogs, and gastrointestinal toxicity in 13% of dogs. Overall, 16% (13/79) dogs experienced grade III to IV thrombocytopenia, 8% (6/74) dogs grade III to IV neutropenia and 1% (1/79) dogs grade III to IV gastrointestinal toxicity. The efficacy of the DMAC protocol is similar to that of other rescue protocols in dogs with relapsed lymphoma but is associated with shorter PFS. The main toxicity is thrombocytopenia, which may limit treatment.

薬剤耐性を示す犬リンパ腫に対するメクロレタミン、プロカルバジン、プレドニゾンの治療
Vet Comp Oncol. 2009 Mar;7(1):38-44.

Mechlorethamine, procarbazine and prednisone for the treatment of resistant lymphoma in dogs.

Northrup NC1, Gieger TL, Kosarek CE, Saba CF, LeRoy BE, Wall TM, Hume KR, Childress MO, Keys DA.

MOPP（メクロレタミン、ビンクリスチン、プロカルバジン、プレドニゾン）を改良したプロトコール（MPP: メクロレタミン、プロカルバジン、プレドニゾンを28日おきではなく21日おきに投与）を用いて、抗がん剤に耐性を示すリンパ腫の犬41例の治療を行った。MPPに対する全体の反応率は34%、反応期間は56日だった（CI 95% 30-238）。完全寛解は17%の症例で認められ、寛解期間の中央値は238日だった。部分寛解は17%の症例で認められ、中央値は56日、安定（stable disease, SD）は32%の症例で認められ、中央値は24日だった。組織学的もしくは細胞診での細胞学的形態は反応と相関があった。MPPによる毒性はほとんど認められず、薬剤投与量の増加もしくは別の抗がん剤の追加が可能であることが示唆された。

Forty-one dogs with resistant lymphoma were treated with a modified MOPP (mechlorethamine, vincristine, procarbazine and prednisone) protocol (MPP [mechlorethamine, procarbazine and prednisone] administered on a 21-day cycle, shortened from the 28-day MOPP cycle). The overall response rate to MPP was 34% for a median of 56 days (95% confidence interval 30-238). Seventeen percent of dogs had a complete response for a median duration of 238 days, 17% had a partial response for a median of 56 days and 32% had stable disease for a median of 24 days. Histological grade or cell morphology on cytology was associated with response. Minimal toxicity was observed with the MPP protocol, suggesting that further dose intensification or addition of another chemotherapeutic agent would be possible.