

## 腫瘍最前線レポート

初回である今回はメラノーマに関して、DNA ワクチンを含めて述べたいと思います。

### 悪性黒色腫（メラノーマ）

メラノーマはメラニン細胞に由来する腫瘍である。口腔内（歯肉や舌）や粘膜に頻繁に発生するが、皮膚にも発生する。メラノーマは悪性度の高い腫瘍であり、局所リンパ節そして肺に頻繁に転移を起こす。腫瘍サイズ、発生部位そして臨床ステージにもよるが、転移率は概ね80%である。例外は皮膚のメラノーマであり、口腔内や粘膜に発生するものに比べて比較的良性の挙動を示す。

**診断：**臨床ステージングは、血液検査、尿検査、局所リンパ節のFNA および胸部レントゲンが通常行われる。腹部への転移は肺転移ほど高率には起こらないが、根治的手術（顎骨切除）を行う前には推奨される。

**病理診断：**組織診断は確定診断のためだけでなく、腫瘍の悪性度・予後判定にも有用である。細胞の核異形成や分裂像、Ki-67の値が腫瘍の悪性度と相関すると考えられており、治療方針を決める上で重要な因子となる。またメラノーマ、特に非顆粒性のメラノーマは軟部組織肉腫との区別が困難な場合もあり、通常の病理組織診断だけでは確定診断がつかないこともある。そのような場合には、メラニンAやS100、チロシナーゼやPNL2などの免疫染色や、フォンタナマッソンなどの特殊染色などを行う必要がある。

**治療：**手術による外科的切除、不完全切除もしくは手術不可能な場合は放射線治療による局所コントロールを行う。放射線治療も有効であり、約30%の症例が部分寛解、約60%の症例が完全寛解に至る。また高率に転移を起こすため全身補助療法が必要であり、化学療法と免疫療法が推奨される。アプローチは各施設や専門医で異なるが、DNA ワクチンを用いた免疫療法に加え、化学療法としてはプラチナ系抗がん剤であるカルボプラチン、チロシンキナーゼ阻害剤やメトロニック療法が通常用いられる。

**予後：**メラノーマの予後は厳しい。局所コントロールが可能な症例でも、転移（主に肺転移）により死亡する。外科手術のみの場合の平均生存期間は150-318日であり、1年生存率は35%以下である。治療を行わなかった症例の平均生存期間は65日である。

### ～筆者から一言～

メリアル社のワクチンはヒトのチロシナーゼをコードするDNA ワクチンであり、ヒトチロシナーゼに対する免疫応答により生成される抗体がメラノーマ細胞を攻撃します。手術による局所コントロールが可能で遠隔転移の認められないメラノーマ症例に対してワクチンを用いた場合の平均生存期間は1000日以上と言われ、アメリカではUSDAにより2009年に承認され、多くの症例に対して用いられてきました。筆者の施設でもステージIIおよびIIIの口腔内メラノーマに限らず、皮膚や指のメラノーマ症例に対しても使用しています。投与プロトコールは隔週でトータル4回投与後、6ヶ月毎のブースターを行います。副作用はほとんど認められず、私が経験したのは投与箇所の皮下出血1例のみです。しかし、最近ではワクチンの効果に疑問を抱く専門医もいます。最近発表された以下の3つの報告でも、残念ながら術後免疫療法を行った症例と行わなかった症例の間に有意差が認められませんでした。現在日本で治験が行われているようですので、その結果が気になるころですが、非常に高価なワクチンであるため、飼い主には十分に説明を行った上で投与する必要があると思います。

完全切除後の口腔悪性黒色腫の予後 70 例

*J Am Vet Med Assoc.* 2014 Dec 1;245(11):1266-73.

**Outcome following curative-intent surgery for oral melanoma in dogs: 70 cases (1998-2011).**

Tuohy JL1, Selmic LE, Worley DR, Ehrhart NP, Withrow SJ.

目的：口腔悪性黒色腫の根治的外科切除後無病期間と生存期間の検討

研究デザイン：回顧的研究

症例：飼い犬 70 例

方法：1998年5月1日から2011年12月31日までの間に根治目的の外科的切除を行った悪性黒色腫の症例。犬種、年齢、性別、腫瘍部位、腫瘍ステージ、外科手術のタイプ、病理診断、術後療法そして生存期間に関する情報を調査した。

結果：36例(51.4%)、16例(22.9%)、13例(18.6%)、1例(1.4%)がそれぞれ臨床ステージI、II、IIIおよびIVに分類された。4例で腫瘍サイズが不明なため、ステージ分類が行われなかった。51例(72.9%)で腫瘍の完全切除が行われた。29例(41.4%)で術後補助療法を行った。平均無病期間と生存期間はそれぞれ508日と723日であった。32例(45.7%)で癌の進行が認められた。無病期間と生存期間に有意な差が認められたのは、術後補助療法の有無、転移の有無、臨床ステージ、腫瘍サイズ(>3cm)、未避妊メスであった。術後補助療法と病気の進行には有意な相関が認められ、診断の時点での転移は死と有意な相関があった。

結論と臨床意義：これらの結果は、悪性黒色腫が広いマージンを得ることができれば長い無病期間と生存期間が得られることを示唆している。

口腔悪性黒色腫151例の外科的切除後の化学療法の効果について (2001-2012)

*J Am Vet Med Assoc.* 2014 Aug 15;245(4):401-7. doi: 10.2460/javma.245.4.401.

**Efficacy of systemic adjuvant therapies administered to dogs after excision of oral malignant melanomas: 151 cases (2001-2012).**

Boston SE1, Lu X, Culp WT, Montinaro V, Romanelli G, Dudley RM, Liptak JM, Mestrinho LA, Buracco P.

目的：外科的切除を行った悪性黒色腫の犬に対して、術後化学療法を行った場合と行わなかった場合の予後因子と効果を検討する

研究デザイン：懐古的研究

症例：2001年から2012年にかけて外科手術もしくは手術と術後化学療法を行った、口腔悪性黒色腫の症例151例

方法：症例はVeterinary Society of Surgical Oncologyに加盟するメンバーから症例を集めた。犬種、年齢、性別、腫瘍ステージ、腫瘍の性質、外科手術のタイプ、病理診断、術後療法そして生存期間に関する情報を調査した。

結果：平均生存期間は346日だった。多変量解析の結果、予後因子は腫瘍サイズ、年齢、そして腫瘍内切除(マージンなし、マージンあり)だった。他の因子は、生存期間に影響しなかった。各治療グループの症例数が少なかったものの、術後の補助療法はワクチンと化学療法を含め、生存率に影響はなかった。98例が術後なら補助療法も受けなかったが、補助療法を受けた犬(335日)と受けなかった犬(352日)との間の生存期間に差はなかった。

考察と臨床的意義：口腔悪性黒色腫の犬に対して、年齢と腫瘍サイズは予後因子だった。外科的完全切除は生存期間を延長した。外科的切除のみで長期生存は可能だった。術後補助療法が生存期間の延長にはつながらなかったが、これは第2種過誤(偽陰性)が原因かもしれない。

口腔悪性黒色腫に対するオンセプトワクチン効果の回顧的研究

*Vet Comp Oncol.* 2013 Sep;11(3):219-29. doi: 10.1111/vco.12057.

**A retrospective analysis of the efficacy of Oncept vaccine for the adjunct treatment of canine oral malignant melanoma.**

Ottnod JM1, Smedley RC, Walshaw R, Hauptman JG, Kiupel M, Obradovich JE.

口腔悪性黒色腫(OMM)はしばしば局所浸潤が激しく、また転移も高率に起こるが、予後を左右するほど効果的な治療オプションはほとんどない。この研究の目的は局所コントロールが可能だった症例に対してオンセプトワクチンの予後に対する影響を検討することである。Animal Cancer and Imaging Centerに来院した45例(ステージIとIIの犬30例を含む)のカルテの調査を行った。ワクチンを投与された犬とされなかった犬との間の無増悪生存期間や無病期間、平均生存期間に差は認められなかった。