

腫瘍最前線レポート - 第5回

今回は猫の消化管型リンパ腫に対する治療についてです。

～筆者から一言～

猫のリンパ腫は多くが消化管型であり、低グレード（小細胞リンパ腫）と高グレード（大細胞リンパ腫）に大きく分けることができます。低グレードと高グレードでは予後も、治療アプローチも異なるため、正確な病理診断が診断のかなめとなります。低グレードは進行がゆっくりであり、クロラムブシルとプレドニゾロンの併用が主な治療法です。多くの場合、これらの併用により長期間寛解および部分寛解を維持することができます。高グレードは進行が早く、CHOPやCOPなどの積極的な化学療法を行う必要があります。小細胞リンパ腫は炎症性腸疾患（IBD）との鑑別が難しく、通常の病理組織診断だけでは判別がつかないことも多いです。そのような場合には、クロナリティアッセイや免疫染色などを行う必要があります。また慢性の炎症（＝IBD）からリンパ腫へと進行する場合もあるので、IBD症例であっても、注意深い経過観察が必要です。IBDの症例で投薬や食餌により体重減少や症状改善が認められない場合は、小細胞リンパ腫を併発している可能性があります。

114例のリンパ腫の猫に対して週1回のシクロフォスファミド、ビンクリスチン、プレドニゾンベースのプロトコルを用いた治療効果 (1998-2008)

J Am Vet Med Assoc. 2013 Apr 15; 242(8): 1104-9.

Lymphoma in cats treated with a weekly cyclophosphamide-, vincristine-, and prednisone-based protocol: 114 cases (1998-2008).

Waite AH1, Jackson K, Gregor TP, Krick EL.

目的:

猫のリンパ腫に対してシクロフォスファミド、ビンクリスチン、プレドニゾンベースのプロトコル (COP) を用いた際の、臨床反応率、無増悪生存期間、全生存期間、そして可能であれば予後因子を検討すること。

研究デザイン:

回顧的研究

症例:

リンパ腫の猫 114例

方法:

ペンシルバニア大学のMatthew J. Ryan動物病院にて、1998年から2008年の間に週一のCOPベースの化学療法を受けた猫のシグナルメント、リンパ腫の解剖学的位置、細胞の形態、治療そして治療結果を調査した。レトロウィルス感染の有無、体重、サブステージ、解剖学的位置、治療の遅延、抗がん剤の用量の減少、そして治療に対する反応が予後因子として検討された。

結果:

多くの症例 (94例、82.4%) がサブステージbであり、解剖学的位置では消化器型が最も発生率が高かった。化学療法1サイクル後の臨床反応率は47.4%であった。治療に対する反応は、無増悪生存期間と全生存期間と有意な相関があり、サブステージは無増悪生存期間と有意な相関があった。無増悪生存期間と全生存期間はそれぞれ65.5日と108日であった。治療に反応した症例は、反応しなかった症例に対して無増悪生存期間 (364日対31日) と全生存期間 (591日対73日) が有意に長かった。

結論と臨床的意義:

COP療法1サイクル後の臨床反応から、リンパ腫の猫の無増悪生存期間と全生存期間を予測することができる。したがって、1サイクル後の反応が治療継続するかどうかの判断材料として用いることができる。また、新しい予後因子は見つからなかった。

OBJECTIVE:

To evaluate the clinical response rate, progression-free survival time, overall survival time, and possible prognostic factors associated with a cyclophosphamide-, vincristine-, and prednisone (COP)-based chemotherapy protocol in cats with lymphoma.

DESIGN:

Retrospective case series.

ANIMALS:

114 cats with lymphoma.

PROCEDURES:

Medical records of cats receiving a weekly COP-based chemotherapy protocol from 1998 to 2008 at the Matthew J. Ryan Veterinary Hospital of the University of Pennsylvania were evaluated for information regarding signalment, anatomic site of involvement, cell morphology, treatment, and outcome. Retroviral status, baseline weight, substage, anatomic location, dose delays, dose reductions, and response to treatment were evaluated for prognostic importance.

RESULTS:

The majority of cases (94 [82.4%]) were substage b, and the most common anatomic site was the gastrointestinal tract (57 [50%]). Clinical response rate after the first chemotherapy cycle was 47.4%. Response to treatment was significantly associated with progression-free survival time and overall survival time, whereas substage was significantly associated with progression-free survival time. The median progression-free survival time and overall survival time were 65.5 and 108 days, respectively. Compared with nonresponders, responders had significantly longer median progression-free survival time (364 vs 31 days) and median overall survival time (591 vs 73 days).

CONCLUSIONS AND CLINICAL RELEVANCE:

Clinical response after 1 cycle of COP-based chemotherapy was predictive for progression-free survival

time and overall survival time in cats with lymphoma; therefore, response after 1 cycle of chemotherapy could be used to guide decisions about further treatment. No new prognostic factors were identified.

猫の小腸バイオプシーのサンプルにおいてリンパ腫と炎症を区別する治療アルゴリズム

Vet Pathol. 2011 Jan; 48(1): 212-22.

Diagnostic algorithm to differentiate lymphoma from inflammation in feline small intestinal biopsy samples. Kiupel M1, Smedley RC, Pfent C, Xie Y, Xue Y, Wise AG, DeVaul JM, Maes RK.

猫において炎症性腸疾患 (IBD) と小腸リンパ腫の鑑別は、特に内視鏡によるサンプルしか得られない場合は、難しいことが多い。しかし、正確な診断が適切な治療と予後判断のためには不可欠である。慢性の下痢、嘔吐そして体重減少の病歴をもつ63例の猫の、外科および内視鏡により得た生検材料を用いて、回顧的研究を行った。リンパ腫および IBD の診断は、HE 染色標本の顕微鏡検査のみ、HE 染色標本と CD3e と CD79a による免疫組織染色、HE 染色標本と免疫組織染色と PCR アッセイによる B 細胞および/または T 細胞クロナリティ診断によって行われた。さらにリンパ腫と IBD の、さまざまな組織学的形態の差異も、フィッシャーの直接確率検定により検討された。リンパ腫診断に対する各パラメーターの感度と特異性も検討された。ベイズ統計分析の結果、免疫染色とクロナリティ分析を組織学的検査と組み合わせることにより、悪性腫瘍と炎症性のリンパ球細胞をより正確に鑑別することができた。腸管リンパ腫と IBD の鑑別に重要な組織学的特徴は、腸管粘膜を超えたリンパ球浸潤、上皮向性 (特に上皮内肉巢およびプラーク)、多様性、リンパ球の核の大きさであった。この研究により、腸管型リンパ腫と IBD を正確に区別するために、まずは組織学的診断、そして免疫染色、そして PCR によるクロナリティアッセイという段階的な診断アルゴリズムが開発された。

Differentiating between inflammatory bowel disease (IBD) and small intestinal lymphoma in cats is often difficult, especially when only endoscopic biopsy specimens are available for evaluation. However, a correct diagnosis is imperative for proper treatment and prognosis. A retrospective study was performed using surgical and endoscopic intestinal biopsy specimens from 63 cats with a history of chronic diarrhea or vomiting or weight loss. A diagnosis of lymphoma or inflammation was based on microscopic examination of hematoxylin and eosin (HE)-stained sections alone, HE-stained sections plus results of immunohistochemical labeling (IHC) for CD3e and CD79a, and HE staining, immunophenotyping, and polymerase chain reaction (PCR) results for B and/or T cell clonality. In addition, various histomorphologic parameters were evaluated for significant differences between lymphoma and IBD using Fisher's exact test. The sensitivity and specificity of each parameter in the diagnosis of lymphoma were also determined. Results of Bayesian statistical analysis demonstrated that combining histologic evaluation of small intestinal biopsy specimens with immunophenotyping and analysis of clonality of lymphoid infiltrates results in more accurate differentiation of neoplastic versus inflammatory lymphocytes. Important histologic features that differentiated intestinal lymphoma from IBD included lymphoid infiltration of the intestinal wall beyond the mucosa, epitheliotropism (especially intraepithelial nests and plaques), heterogeneity, and nuclear size of lymphocytes. Based on the results of this study, a stepwise diagnostic algorithm that first uses histologic assessment, followed by immunophenotyping and then PCR to determine clonality of the lymphocytes, was developed to more accurately differentiate between intestinal lymphoma and IBD.

猫の消化管型小細胞リンパ腫に対するクロラムブシルとグルココルチコイドによる治療

J Am Anim Hosp Assoc. 2010 Nov-Dec; 46(6): 413-7.

Treatment of feline gastrointestinal small-cell lymphoma with chlorambucil and glucocorticoids.

Stein TJ, Pellin M, Steinberg H, Chun R.

消化管型 (GI) リンパ腫は猫において最も高い頻度で診断されるリンパ腫であり、悪性のリンパ球のサイズによって2種類の異なったタイプに分類される。大細胞と小細胞のいずれの消化管型リンパ腫に対しても治療法はすでに報告されているが、化学療法のプロトコールが多様で、病理組織学的特徴は最小限しか記述がなく、ほとんどの診断は内視鏡生検により採取された材料により行われた。28例 (24例が全層バイオプシー) の猫が小細胞の消化管型リンパ腫と診断され、クロラムブシルとグルココルチコイドにより治療が行われた。ほとんどの症例はCD3に対して強陽性であり、多くが上皮向性を示した。全臨床反応率は96%であり、寛解期間の中央値は768日であった。追跡調査により再発が認められた7例に対し、シクロフォスファミ

ドとグルココルチコイドにより治療が行われ、反応率は100%であった。28例中4例で、新たな悪性腫瘍が認められた。

Gastrointestinal (GI) lymphoma is the most frequently diagnosed form of lymphoma in the cat and is categorized into two distinct forms based on the size of neoplastic lymphocytes. Treatments for both large- and small-cell GI lymphoma have been described previously; however, multiple chemotherapy protocols were used, a minimal amount of histopathological characterization was provided, and, in most studies, the majority of diagnoses were obtained via endoscopic pinch biopsies. Twenty-eight cats (24 with full-thickness intestinal biopsies) were diagnosed with small-cell GI lymphoma and treated with a combination of chlorambucil and glucocorticoids. The majority of cases were strongly CD3+, and many displayed epitheliotropism. The overall clinical response rate was 96%, with a median clinical remission duration of 786 days. Follow-up identified seven cats with relapsed disease-all of which were treated with a rescue protocol of cyclophosphamide and glucocorticoids; the response rate was 100%, and four of the 28 cats were diagnosed with a second malignancy.