

## 腫瘍最前線レポート - 第 28 回

～筆者から一言～

今回は、犬のハイリスクの肥満細胞腫についてです。

肥満細胞腫は、犬に最も高率に発生する皮膚の悪性腫瘍です。多くの場合2 cm以上の外科的水平マージンと筋膜一枚の垂直マージンによる完全切除で治療可能で、追加治療は必要ありません。ただ、Patnaikの組織学的分類のグレードIIIに分類される肥満細胞腫のように、悪性度が高く予後の悪い肥満細胞腫も存在します。組織学的検査によりある程度肥満細胞腫の生物学的挙動を予測することが可能ですが、まれに組織学的には悪性度が低いものの、かなりアグレッシブな挙動を示すこともあります。今回は、ハイグレードの肥満細胞腫に対する治療アプローチや生物学的挙動などに関する論文を集めてみました。

ハイリスクの犬肥満細胞腫に対する治療と反応 - 回顧的研究

Vet Comp Oncol. 2016 Dec;14(4):361-370.

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

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

この回顧的研究は、転移リスクの高い肥満細胞腫(MCT)の犬94例の生存転帰を評価することである。肉眼的病変に対する治療もしくは原発巣の外科的切除後の補助療法として、細胞毒性化学療法もしくはチロシンキナーゼ阻害剤であるマシチニブにて治療を行った。初診時に転移が認められた症例に対し、原発巣の外科的切除後に細胞毒性化学療法もしくはマシチニブいずれかによる補助治療を行なった症例が、原発巣の外科的切除を行わずに内科治療のみを行った症例に対して有意に生存期間の中央値が長かった(278日 vs 91日、 $P < 0.0001$ )。Patnaik 分類のグレード2でKi-67値が高く、転移が認められない症例は、原発巣の外科的切除後にビンブラスチンとプレドニゾロンの投与を行なった症例が、術後にマシチニブの投与を行なった症例と比べ有意に生存期間の中央値が高かった(1946日 vs 369日、 $P = 0.0037$ )。各症例に対しエビデンスに基づいた治療判断を行うため、ハイリスクの肥満細胞腫に対する、前向き症例対照研究による治験が必要である。

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.

2段階および3段階の組織学的グレードシステムを用いて皮膚肥満細胞腫の犬における初診時の転移の有無が予測できる可能性 - 386例(2009-2014)

J Am Vet Med Assoc. 2015 Apr 1;246(7):765-9.

Comparison of 2- and 3-category histologic grading systems for predicting the presence of metastasis at the time of initial evaluation in dogs with cutaneous mast cell tumors: 386 cases (2009-2014).

Stefanello D, Buracco P, Sabbatini S, Finotello R, Giudice C, Grieco V, Iussich S, Tursi M, Scase T, Di Palma S, Bettini G, Ferrari R, Martano M, Gattino F, Murrington M, Mazzola M, Elisabetta Vasconi M, Annoni M, Marconato L.

目的:

Kiupel (2段階) および Patnaik (3段階) の組織学的グレードシステムが皮膚肥満細胞腫 (MCTs) の犬において初診時に転移の有無を予測できるかどうかを検討すること

デザイン:

回顧的研究

症例:

皮膚 MCT の飼い犬 386 例

方法:

組織学的に皮膚の MCT と診断され、臨床ステージングが行われた犬の臨床および組織学的データを医療記録から調べた。

結果:

Patnaik グレード 1 の MCT (n = 52) は Kiupel 低グレードと分類され、Patnaik グレード 3 (n = 43) の MCT は Kiupel 高グレードと分類された。Patnaik グレード 2 と診断された 291 例の犬のうち、243 例 (83.5%) は Kiupel 低グレードと分類され、48 例 (16.5%) は Kiupel 高グレードと分類された。Patnaik グレード 3 の MCT と診断された犬は、初診時に転移が認められる確率はグレード 1 および 2 の MCT と診断された犬に対して有意に高く (OR, 5.46)、Kiupel 高グレードの MCT と診断された犬は、初診時に転移が認められる確率は Kiupel 低グレードの MCT と診断された犬に対して有意に高かった (OR, 2.54)。しかし、Patnaik グレード 1 と診断された犬 52 例中 3 例 (5.8%)、Patnaik グレード 2 と診断された 291 例中 48 例 (16.5%) と、Kiupel 低グレード 295 例中 44 例 (14.8%) で、転移が認められた。

**結論と臨床意義：**

今回の結果から、犬の皮膚 MCT の予後は組織学的分類のみに頼るのではなく、組織学的グレード分類に関わらず、臨床ステージの結果も合わせて検討する必要があることが示唆された。

**OBJECTIVE:**

To compare the Kiupel (2 categories) and Patnaik (3 categories) histologic grading systems for predicting the presence of metastasis at the time of initial examination in dogs with cutaneous mast cell tumors (MCTs).

**DESIGN:**

Retrospective case series.

**ANIMALS:**

386 client-owned dogs with cutaneous MCTs.

**PROCEDURES:**

Medical records of dogs with newly diagnosed, histologically confirmed cutaneous MCTs that had undergone complete clinical staging were reviewed for clinical and histopathologic data.

**RESULTS:**

All Patnaik grade 1 MCTs (n = 52) were classified as Kiupel low-grade MCTs, and all Patnaik grade 3 MCTs (43) were classified as Kiupel high-grade MCTs. Of the 291 Patnaik grade 2 MCTs, 243 (83.5%) were classified as Kiupel low-grade tumors, and 48 (16.5%) were classified as Kiupel high-grade MCTs. Dogs with Patnaik grade 3 MCTs were significantly more likely to have metastases at the time of initial examination than were dogs with grade 1 or 2 MCTs (OR, 5.46), and dogs with Kiupel high-grade MCTs were significantly more likely to have metastases than were dogs with Kiupel low-grade MCTs (OR, 2.54). However, 3 of 52 (5.8%) dogs with Patnaik grade 1 tumors, 48 of 291 (16.5%) dogs with Patnaik grade 2 tumors, and 44 of 295 (14.9%) dogs with Kiupel low-grade tumors had metastatic disease.

**CONCLUSIONS AND CLINICAL RELEVANCE:**

Findings indicated that in dogs with cutaneous MCTs, prognostication should not rely on histologic grade alone, regardless of grading system used, but should take into account results of clinical staging.

完全切除を行なった犬肥満細胞腫における組織学的分類と組織学的腫瘍フリーマージン（断端陰性）が局所再発を予測できる可能性の検討

Vet Comp Oncol. 2015 Mar;13(1):70-6.

Evaluation of histological grade and histologically tumour-free margins as predictors of local recurrence in completely excised canine mast cell tumours.

Donnelly L, Mullin C, Balko J, Goldschmidt M, Krick E, Hume C, Brown DC, Sorenmo K.

肥満細胞腫（MCT）の切除が完全であるかどうかは、組織学的腫瘍フリーマージン（HTFM）を評価することにより行う。局所再発を防ぐための HTFM の長さは人医の腫瘍学において組織学的安全マージン（HSM）と呼ばれるが、MCT においては明らかではない。我々は、HTFM の長さ と MCT の局所再発には相関があり、HTFM が高グレードでは長く、低グレードでは短

いと仮説を立てた。完全切除が行われた肥満細胞腫の犬のシグナルメント、2段階の組織学的グレード、腫瘍サイズ、HTFMの長さ、局所再発と治療データが集められた。高グレード (n = 39) は低グレード (n = 51) の MCT と比べ局所再発率が高く (35.9% vs 3.9%,  $P < 0.0001$ )、HTFMの長さと局所再発との間に関連性はなかった。低グレード MCT の 29%で HTFM が 3 mm 未満であったが、どの症例においても再発は認められなかった。低グレード MCT では、狭い組織学的マージン (3 mm 未満) でも局所再発を防ぐのに十分であった。一方高グレード MCT では、HTFM の長さに関わらず、局所再発のリスクは有意に高かった。

Completeness of mast cell tumour (MCT) excision is determined by assessment of histologically tumour-free margins (HTFM). The HTFM width necessary to prevent local recurrence (LR), recognized as histologic safety margin (HSM) in human oncology, has not been defined. We hypothesized that HTFM width would correlate with risk for LR and high-grade tumours would require wider HTFM than low-grade tumours. Records of dogs with completely excised MCTs were included. Signalment, two-tier tumour grade, tumour size, HTFM width, recurrence and therapy data was collected. High-grade (n = 39) tumours were more likely to recur than low-grade (n = 51) tumours (35.9% versus 3.9%),  $P < 0.0001$ , with no association between HTFM width and LR. Twenty-nine percent of low-grade tumours had HTFM less than 3 mm; none recurred. Narrow ( $\leq 3$  mm) histologic margins are likely adequate to prevent LR of low-grade tumours. High-grade tumours have significant risk of LR regardless of HTFM width.