

## 腫瘍最前線レポート - 第 39 回

～筆者から一言～

今回は、犬の肥満細胞腫に関してです。肥満細胞腫の治療方針は組織学的グレードや転移の有無などにより判断しますが、ハイグレードと診断された際には化学療法による治療が行われます。チロシンキナーゼ阻害剤は **c-kit** 遺伝子に変異のある肥満細胞腫に対し、変異のない肥満細胞腫と比べより効果があり、さらに変異がある肥満細胞腫の方が予後が悪いというのが一般的な認識でした。最近いくつか手術不能もしくは測定可能な肥満細胞腫の化学療法に対する反応に関する報告が発表されましたが、いずれの報告でも遺伝子変異の有無による治療に対する反応や予後に有意差は認められませんでした。つまり遺伝子変異の有無は、治療方針や予後に影響はないということです。私自身は、より多くの症例について検討するべきだと思うので、これらの報告で治療方針を変えるつもりはありませんが、変異が必ずしも予後につながらないというのは認識しておく必要があるのではないのでしょうか。

ハイリスク肥満細胞腫のチロシンキナーゼ阻害剤に対する（測定可能な）効果に影響を及ぼす臨床、組織学、免疫組織学および遺伝子学的因子の検討

*Oncol Lett.* 2018 Jan;15(1):129-136. doi: 10.3892/ol.2017.7323.

Clinical, histological, immunohistochemical and genetic factors associated with measurable response of high-risk canine mast cell tumours to tyrosine kinase inhibitors.

Horta RDS, Giuliano A, Lavalle GE, Costa MP, de Araújo RB, Constantino-Casas F, Dobson JM.

この前向き・回顧的研究（prospective-retrospective study）の目的は、ハイリスク肥満細胞腫（MCT）のチロシンキナーゼ阻害剤（TKIs）に対する治療効果、および治療効果と予後因子の関係を検討することにある。MCTによる死亡率が高くハイリスクとみなされる、ステージIIおよびIIIの測定可能な皮膚型MCTを有する犬24例が今回の研究に含まれ、マシチニブ（n=20）もしくはトセラニブ（n=4）で治療を行った。12/24例の犬が客観的な反応

（objective response）を示し、全生存期間（OS）は113日であった。治療に反応を示した症例の全生存期間は、反応を示さなかった症例と比べ有意に長かった（146.5日 vs 47日、

P=0.02）。6/24例でc-kit遺伝子のエクソン11においてITD（internal tandem duplication）変異が検出された。今回の症例においては、Ki-67、KITの免疫ラベリングおよびc-kitの変異と、予後との相関は認められず、またこれらはTKIsに対する反応を予測するのにも有用ではなかった。TKIsに対する治療反応が、生存期間を予測するもっとも信頼できる予後因子であった。

The aim of the present prospective-retrospective study was to evaluate the response of high-risk canine mast cell tumours (MCTs) to tyrosine kinase inhibitors (TKIs) and to correlate this with prognostic factors. A total of 24 dogs presented with macroscopic cutaneous MCTs at disease stage II or III, and therefore, at high-risk of associated mortality, were included in the study and treated with masitinib (n=20) or toceranib (n=4). A total of 12/24 dogs achieved an objective response and the overall survival (OS) for all subjects was 113 days. Dogs responding to treatment had a significant increase in OS compared to non-responders (146.5 days vs. 47 days, P=0.02). Internal tandem duplications in exon 11 of the c-kit gene were identified in 6/24 cases. Ki67, KIT immunolabelling and c-kit mutation did not provide information regarding prognosis or prediction of response to TKIs in this population. Initial response to TKIs appears to be the most reliable prognostic factor for survival duration.

犬の肥満細胞腫におけるプレドニゾンとトセラニブおよびビンブラスチンに対する治療反応の予測因子としてのc-Kit変異と細胞内局在

*J Vet Intern Med.* 2018 Jan;32(1):394-405. doi: 10.1111/jvim.14889.

c-Kit Mutation and Localization Status as Response Predictors in Mast Cell Tumors in Dogs Treated with Prednisone and Toceranib or Vinblastine.

Weishaar KM, Ehrhart EJ, Avery AC, Charles JB, Elmslie RE, Vail DM, London CA, Clifford CA, Eickhoff JC, Thamm DH.

背景：

トセラニブ（TOC）のようなKIT阻害剤とビンブラスチン（VBL）の、測定可能な肥満細胞腫（MCTs）に対する治療効果を比較した前向き研究はいまだない。また、c-kitの変異がないMCTに対してTOCおよびVBLいずれがより有効であるかは明らかではない。

仮説／目的：

この研究の目的は、KITのジェノタイピング（遺伝子型診断）と細胞内局在が測定可能なMCTの治療方針を決める上で有用であるかどうかを見極めることである。我々は、c-kit変異があるMCTはVBよりTOCにより反応を示すと仮説した。

症例：

測定可能なMCTを有する飼い犬88例。

方法：

前向きランダム化試験。症例は KIT の細胞内局在と c-kit 変異の結果をもとに、adaptive randomization scheme を用いてランダムに TOC (2.75 mg/kg、隔日) および VBL (2.5 mg/m<sup>2</sup>、週一回 x4、その後は隔週) に割り当てられた。

結果：

60 例が TOC に、28 例が VBL に割り当てられた。TOC 投与群の犬の c-kit 遺伝子変異を有するの割合は 20% であり、VBL 投与群では 30% であった (P = 0.74)。全反応率は 46% (TOC) と 30% (VBL) (オッズ率 = 1.56 [0.62-3.92]; P = 0.28) であった。無病生存期間 (PFS) の中央値は VBL 投与群では 78 (7-1,521) 日、TOC 投与群では 95.5 (14-990) 日であった (hazard ratio (HR) = 1.34 [0.72-2.50])。生存期間 (OS) の中央値は 241.5 (10-1,521) 日であり、VBL 投与群では 241.5 (10-1,521) 日、TOC 投与群では 159 (20-990) 日であった (HR = 0.80 ([0.45-1.41]; P = 0.44)。

結果と臨床的意義：

PFS と OS いずれにおいても、VBL と TOC 投与群の間で有意差は認められなかった。c-kit 変異を有する犬の割合が、いずれの治療群でも差はなかったため、c-kit 遺伝子の変異は治療反応の予測因子としては認められなかった。

**BACKGROUND:**

KIT inhibitors, such as toceranib (TOC), and vinblastine (VBL) have not been prospectively compared in the treatment of macroscopic mast cell tumors (MCTs). Also, it is unknown whether VBL or TOC is superior for treating MCT without c-kit mutations.

**HYPOTHESIS/OBJECTIVES:**

To determine the value of KIT genotyping and localization in treatment decisions for dogs with macroscopic MCT. We hypothesized that c-kit mutated MCT would have a better response to TOC than VBL.

**ANIMALS:**

Eighty-eight client-owned dogs with macroscopic MCT.

**METHODS:**

Prospective, randomized trial. Dogs were randomized to TOC (2.75 mg/kg EOD) or VBL (2.5 mg/m<sup>2</sup> weekly x 4 then EOW) by KIT localization and c-kit mutation status using an adaptive randomization scheme.

**RESULTS:**

Sixty dogs were allocated to TOC and 28 to VBL. Of the dogs receiving TOC, 20% had c-kit mutations, compared to 30% receiving VBL (P = 0.74). Overall response rates were 46% (TOC) and 30% (VBL) (odds ratio = 1.56 [0.62-3.92]; P = 0.28). Median progression-free survival (PFS) for dogs receiving VBL was 78 days (7-1,521) and for TOC 95.5 (14-990); hazard ratio (HR) = 1.34 [0.72-2.50]; P = 0.36. Median overall survival (OS) was 241.5 days (10-1,521) for the VBL group and 159 (20-990) for the TOC group; HR = 0.80 ([0.45-1.41]; P = 0.44).

**CONCLUSIONS AND CLINICAL IMPORTANCE:**

Neither PFS nor OS was significantly different between treatment groups. As the proportion of dogs with c-kit mutations was not different between treatment groups in this population of dogs, c-kit mutation status did not predict treatment response.