

腫瘍最前線レポート - 第 63 回

～筆者から一言～

今回は可移植性性器肉腫 (TVT) に関してです。TVT は雄犬、雌犬いずれにもみられ、雄では尿道球腺に発生することが多く、メスでは膣および陰唇のあらゆる場所に発生します。時に口腔や鼻腔のような生殖器以外の部位にできることもあります。TVT は接触により新しい部位に移り、通常傷ついた粘膜や咬傷から体内に侵入し増殖しはじめます。自然発生症例においては、転移率は低く、成犬では治療せずとも自然寛解する症例も報告されています。TVT は化学療法や放射線に対する感受性が高く、ビンクリスチンが治療の第一選択肢として用いられることが多いです。通常 3-6 回のビンクリスチン投与で完全寛解に至り、治療終了となるのですが、近年ではビンクリスチンに耐性を示す TVT も認められており、そのような場合には放射線治療やビンクリスチン以外の抗癌剤が使用されます。ビンクリスチン数回投与しても、あまり効果が認められない場合には、別の治療法を模索する必要があると思います。

犬の可移植性性器肉腫に対するリコンビナントヒトインターフェロンアルファ 2a 腫瘍局所注入とビンクリスチン併用療法

Vet Med Sci. 2018 Nov;4(4):364-372. doi: 10.1002/vms3.119. Epub 2018 Aug 17.

Intratumoral recombinant human interferon alpha-2a and vincristine combination therapy in canine transmissible venereal tumour

Halit Kanca, Gizem Tez, Kazim Bal, Dogukan Ozen, Eray Alcigir, Sevil Atalay Vural

犬の可移植性性器肉腫 (CTVT) は自然発生の感染性の腫瘍で、オスメスいずれにおいても外部生殖器に主に発生する。ビンクリスチンによる抗癌剤治療が最も有効で実用的な治療法であるが、ホストの免疫状態により治療効果は異なる。この研究の目的はリコンビナントインターフェロンアルファ 2a (rhIFN α -2a) とビンクリスチンの CTVT に対する効果を検討することにある。21 例の雌犬がこの研究に含まれた。グループ 1 (n = 9) には、ビンクリスチン (0.025 mg/kg, IV) 週 1 回投与を行った。グループ 2 (n = 6) には、150 万 IU の rhIFN α -2a を週 1 回腫瘍内局所投与を行なった。グループ 3 (n = 6) には、ビンクリスチンと rhIFN α -2a 併用を行なった。グループ 2 の症例において、週 1 回の rhIFN α -2a を 3 週間続けても腫瘍縮小が認められなかったため、ビンクリスチンの週 1 回投与を開始した。腫瘍浸潤リンパ球 (TILs)、分裂指数、そしてアポトーシス細胞数が治療後の腫瘍切除生検より得られた。腫瘍の完全寛解を治療結果としたカプランメイヤー生存曲線が治療効果を評価するために用いられ、各群の生存曲線の比較にはブレスロー試験が用いられた。各群間の TILs、細胞増殖とアポトーシスの違いは、共分散を用いて検討した。すべての症例で完全寛解が認められた。完全寛解に至るまでのビンクリスチン投与回数はグループ 2 (3.5 週, 95% CI, 3.06-3.94, $P < 0.05$) とグループ 3 (3.17 週, 95% CI, 2.84-3.49, $P < 0.01$) でグループ 1 (5.11 週, 95% CI, 4.42-5.80) と比べ短かった。CTVT の生検結果によると、ビンクリスチンと rhIFN α -2a の組み合わせはビンクリスチン単独治療群 ($P = 0.017$) および rhIFN α -2a 投与後にビンクリスチンを投与した群 ($P = 0.049$) と比べ TILs 数が有意に高かった。rhIFN α -2a 投与後にビンクリスチンを投与群 (グループ 2、 $P < 0.001$) とビンクリスチンと rhIFN α -2a の併用療法群 (グループ 3、 $P < 0.001$) はアポトーシス細胞数の減少が認められた。今回の結果は、rhIFN α -2a 単独投与は CTVT に対して有効でないことが明らかとなった。しかし、ビンクリスチンと rhIFN α -2a の併用療法はビンクリスチン単独療法に比べ、治療回数の減少につながる。

Canine transmissible venereal tumour (CTVT) is a naturally occurring contagious neoplasm of dogs located mainly on the external genitalia of both sexes. The course of vincristine chemotherapy, the most effective and practical therapy, is affected by the immune status of the host. The aim was to investigate recombinant human interferon alpha-2a (rhIFN α -2a) and vincristine for treatment of CTVT. A total of 21 female dogs were included. In group I (n = 9), vincristine (0.025 mg/kg, IV) was administered weekly. In group II (n = 6), dogs were injected intratumorally weekly with 1.5 million IU rhIFN α -2a. In group III (n = 6), rhIFN α -2a and vincristine were combined. No tumour regression was observed after three injections of rhIFN α -2a in group II and weekly vincristine was administered. The number of tumour infiltrating lymphocytes (TILs), mitotic figures and apoptotic cells were counted in subsequent incisional tumour biopsies. The Kaplan-Meier Method was used to analyse

survival using complete tumour regression as the outcome and Breslow Test was used for comparison of survival curves. Differences in TILs, cell proliferation and apoptosis between groups were assessed by analysis of covariance. Complete regression was observed in all animals included. Mean duration of vincristine treatment for complete regression was shorter in group II (3.50 weeks, 95% CI, 3.06-3.94, $P < 0.05$) and group III (3.17 weeks, 95% CI, 2.84-3.49, $P < 0.01$) compared to group I (5.11 weeks, 95% CI, 4.42-5.80). Vincristine and rhIFN α -2a combination increased TILs in CTVT biopsies compared to vincristine treatment ($P = 0.017$) and vincristine treatment after rhIFN α -2a ($P = 0.049$). Vincristine treatment after rhIFN α -2a (Group II; $P < 0.001$) and rhIFN α -2a and vincristine combination (Group III; $P < 0.001$) decreased apoptosis. The results indicate that intratumoral rhIFN α -2a treatment alone is not effective in CTVT. However, combination of rhIFN α -2a and vincristine shortens the duration of treatment compared to vincristine therapy.

ビンクリスチン療法中の犬の可移植性性器肉腫における腫瘍寛解の予測因子
Vet J. 2010 Mar;183(3):362-3. doi: 10.1016/j.tvjl.2008.11.009. Epub 2008 Dec 23.

Predictive factors for the regression of canine transmissible venereal tumor during vincristine therapy

Karime C Scarpelli, Maria L Valladão, Konradin Metzke

犬の可移植性性器肉腫 (CTVT) は移植により伝染する。ビンクリスチン単独化学療法は有効であると考えられているが、完全寛解に至るまでの治療期間は異なる。この研究の目的は、CTVT と診断が下った時点で得られる臨床データが、ビンクリスチン療法に対する各症例の感受性を予想することができるかどうかを検討することにある。100 例の CTVT が今回の前向き研究に含まれた。各症例は肉眼的に腫瘍が認められなくなるまでビンクリスチン (0.025 mg/kg) を週一回投与され、完全寛解までの期間が記録された。多変量コックス回帰分析によると、大きい腫瘍サイズ、高齢、そして高温で雨の多い気候が完全寛解に負の影響を及ぼす独立した因子であった。一方、性別、体重、飼い主の有無および犬種は治療効果となんら関連が認められなかった。今回の結果が症例の免疫監視機構の衰えによる免疫学的応答メカニズムの変化が腫瘍の縮小の遅延をもたらしたかどうか、さらなる研究が必要である。

Canine transmissible venereal tumor (CTVT) is a neoplasm transmitted by transplantation. Monochemotherapy with vincristine is considered to be effective, but treatment time until complete clinical remission may vary. The aim of this study was to determine which clinical data at diagnosis could predict the responsiveness of CTVT to vincristine chemotherapy. One hundred dogs with CTVT entered this prospective study. The animals were treated with vincristine sulfate (0.025 mg/kg) at weekly intervals until the tumor had macroscopically disappeared. The time to complete remission was recorded. A multivariate Cox regression model indicated that larger tumor mass, increased age and therapy during hot and rainy months were independent significant unfavorable predictive factors retarding remission, whereas sex, weight, status as owned dog or breed were of no predictive relevance. Further studies are necessary to investigate whether these results are due to changes in

immunological response mechanisms in animals with a diminished immune surveillance, resulting in delays in tumor regression.