

JAVMA. June. 2018

Association of surgical approach with complication rate, progression-free survival time, and disease-specific survival time in cats with mammary adenocarcinoma: 107 cases (1991-2014)

Gemignani F, Mayhew PD, Giuffrida MA, et al

〔猫の乳腺癌における外科手術と合併症、無症候期間、疾患特異的生存期間の相関：107例(1991-2014)〕

- 猫の乳腺腫瘍は80%以上が悪性であり、非常に攻撃的な挙動を特徴とするため、積極的な治療が必要。
- 猫の乳腺癌に対する外科的切除のエビデンス

JAVMA, MacEwen EG, 1984	局所乳腺摘出よりも乳腺全摘出の方が有意に無症候期間が長い ▶ 局所摘出よりも片側全摘出を推奨
JAAHA, Novosad CA, 2006	片側乳腺全摘出よりも両側乳腺全摘出の方が有意に無症候期間が長い ドキシソルピシンを評価する研究、単変量解析の結果 ▶ 片側全摘出よりも両側全摘出の推奨には？

- 本研究の目的
 - ① 乳腺癌の猫において外科手術(術式)と無症候期間／生存期間／合併症の発生率の相関
 - ② 乳腺癌の猫において外科手術実施後の補助的化学療法と予後を調査すること

Materials and Methods

- 回顧的研究、1991年-2014年、北米とヨーロッパの計9施設において乳腺癌と診断された猫が対象
- 組み入れ基準：片側乳腺全摘出(UMT)あるいは両側乳腺全摘出(BMT:1回/2回)が実施され、乳腺癌と診断された猫
- 臨床記録から抽出された項目は表1(裏面)を参照
- 抽出された変数と無症候期間／生存期間の相関(多変量解析)、各術式における合併症の有意差を解析

Results

- n=107、UMT 61頭(57%)、BMT(1回) 32頭(30%)、BMT(2回) 14頭(13%)、詳細は Table 1-3 を参照(裏面)

合併症の発生率 (Table 2)	UMT(21.3%)よりもBMT(39.1%)の方が有意に高い (p=0.027) UMT+BMT(2回)(24%)よりもBMT(1回)(40.6%)の方が発生率は高いが有意差なし (p=0.058)
無症候期間 (Table 3)	UMTよりもBMTの方が有意に長い(289日 vs 542日) (p=0.004) 疾患進行のリスク因子 ▶ UMT、腫瘍の潰瘍化、手術時にリンパ節転移(+)、第4乳腺部に発生 保護的に働く因子 ▶ 手術時にリンパ節転移(+)の場合のBMT
生存期間 (Fig 2,3)	UMTよりもBMTの方が有意に長い(473日 vs 1140日) (p=0.027) 死亡のリスク因子 ▶ 術後の転移(+), 手術時にリンパ節転移(+), 術後の転移(-)の場合のUMT 保護的に働く因子 ▶ 術後の補助的化学療法

Discussion

- これまで、猫の乳腺癌に対する治療としてUMTとBMTに関する議論がなされてきたが、本研究の結果は無症候期間と生存期間を改善させるためにBMTを支持する。
- 合併症に関してはUMT+BMT(2回)とBMT(1回)に有意差は無いが、発生率からBMT(2回)が推奨される。
- 術後の補助的化学療法は死亡リスクを下げるため推奨される。

批評

- 多変量解析に基づく今回の結果は、これまで以上に猫の乳腺癌の治療として、BMTを推奨する根拠となる。
- UMTの結果、所属リンパ節転移(+)の場合には、段階的なBMTを積極的に考えても良いのでは無いかと考える。
- UMTよりもBMTが有効という結果が出たものの、その背景となる科学的根拠に関しての有意義な考察があまりなく、猫の乳腺癌の生物学的特徴(組織学的サブタイプ、組織学的グレード、遺伝子変異 etc)に基づいた調査によりBMT/UMTの適応基準が確立されることを期待する。
- 術後の化学療法に関しては、複数のプロトコルを含んで解析されているため、参考程度の認識が良いと考える。

表 1 臨床記録のレビュー

年齢、体重、性別、品種、プレジステロン使用の有無、避妊手術の有無、臨床兆候、身体検査初見、発症から獣医師の診察までの期間、術前の胸部レントゲン検査/腹部エコー検査の異常、乳腺腫瘍の数、乳腺腫瘍の位置(右、左、両側)、影響を受けた乳腺(1-4)、乳腺腫瘍の最大径、潰瘍の有無、TNM ステージ

外科的変数：外科的手技(片側乳腺全摘出、1 度に両側乳腺全摘出、段階的両側乳腺全摘出)手術時間、郭清したリンパ節の部位、術中/術後合併症の記録

病理組織学的評価：乳腺組織、リンパ節の病理組織学的評価、マージン評価、組織学的グレード

補助的化学療法：所定の化学療法を完了したかどうか、薬用量、化学療法のタイプ

Table 1—Characteristics of 107 cats that underwent unilateral (n = 61) or bilateral (46) mastectomy for treatment of mammary adenocarcinoma.

Variable	Unilateral mastectomy	Bilateral mastectomy	P value
Institution			0.001
University of Pennsylvania	17 (27.9)	11 (23.9)	
University of California-Davis	16 (26.2)	4 (8.7)	
Colorado State University	11 (18.0)	7 (15.2)	
Ontario Veterinary College	3 (4.9)	5 (10.9)	
Alta Vista Animal Hospital	0 (0.0)	9 (19.6)	
Clinica Veterinaria Nerviano	7 (11.5)	1 (2.2)	
University of Turin	3 (4.9)	3 (6.5)	
University of Florida	3 (4.9)	3 (6.5)	
University of Tennessee	1 (1.6)	3 (6.5)	
Year treated			0.003
1991–2006	26 (42.6)	7 (15.2)	
2007–2014	35 (57.4)	39 (84.8)	
Age (y)	10.7 (2.8)	10.3 (3.5)	0.543
Weight (kg)	4.3 (2.3–7.0)	4.0 (2.7–7.8)	0.150
Sex			0.851
Castrated male	1 (1.6)	1 (2.2)	
Sexually intact female	4 (6.6)	2 (4.3)	
Spayed female	56 (91.8)	43 (93.5)	
Breed			0.176
Domestic shorthair	33 (54.1)	25 (54.3)	
Domestic longhair	17 (27.9)	8 (17.4)	
Siamese	5 (8.2)	2 (4.3)	
Other pure breed	6 (9.8)	11 (23.9)	
Duration of clinical signs (d)*	30 (0–700)	21 (0–730)	0.750
Number of tumors			0.016
1	40 (65.6)	19 (41.3)	
2–5	18 (38.3)	18 (39.1)	
> 5	3 (4.9)	9 (19.6)	
Location of tumors†			1.000
Right chain	34 (55.7)	17 (54.8)	
Left chain	27 (44.3)	14 (45.2)	
Largest tumor diameter (cm)‡	2 (0.2–10.0)	2 (0.3–10.0)	0.365
Ulcerated tumor	6 (9.8)	6 (13)	0.759
TNM stages§			0.384
Stage 1 (T1, N0, M0)	19 (31.7)	14 (31.8)	
Stage 2 (T2, N0, M0)	16 (26.7)	7 (15.9)	
Stage 3 (T1–2, N1, M0 or T3, any N, M0)	25 (41.7)	23 (52.3)	
Lymph node metastasis ¶	20 (33.3)	21 (44.7)	0.401
Lymphatic or vascular invasion	26 (42.6)	20 (42.6)	1.000
Surgical margin‡‡			0.226
Clean (> 2 mm)	41 (75.9)	37 (90.2)	
Narrow (0–2 mm)	8 (14.8)	3 (7.3)	
Incomplete	5 (9.3)	1 (2.4)	

Categorical data are given as number (%); continuous data are given as mean (SD) or as median (range). *Data were missing for 19 cats. †Fifteen cats treated with bilateral mastectomy had masses located in both the right and left chains. ‡Data were missing for 8 cats. §Data were missing for 3 cats. ¶Data were missing for 1 cat. ||Data were missing for 15 cats. ‡‡Data were missing for 12 cats.

Table 2—Postoperative complications in 107 cats that underwent unilateral mastectomy (n = 61), staged bilateral mastectomy (14), or single-session bilateral mastectomy (32) for treatment of mammary adenocarcinoma.

Complication	Unilateral mastectomy	Staged bilateral mastectomy	Single-session bilateral mastectomy	All cats
Infection or dehiscence	9 (14.8)	2 (14.3)	8 (25)	19 (17.6)
Seroma	1 (1.6)	1 (7.1)	3 (9.4)	5 (4.6)
Abdominal hernia	1 (1.6)	0 (0.0)	1 (3.1)	2 (1.9)
Respiratory distress	1 (1.6)	0 (0.0)	1 (3.1)	2 (1.9)
Other	1 (1.6)*	2 (14.3)†	0 (0.0)	3 (2.8)

Table 3—Reported disease progression in 107 cats that underwent unilateral (n = 61) or bilateral (46) mastectomy for treatment of mammary adenocarcinoma.

Variable	Unilateral mastectomy	Bilateral mastectomy	P value
No progression	17 (27.9)	26 (56.5)	0.003
Local recurrence*	28 (46.7)	9 (20.0)	0.005
Near surgical site	10 (16.7)	5 (11.1)	
Distant from surgical site	15 (25.0)	2 (4.4)	
Regional or distant metastasis†	33 (55.0)	16 (35.6)	0.048
Lymph node	15 (25.0)	2 (4.4)	
Lungs	20 (33.3)	13 (28.9)	
Other distant site	3 (5.0)	2 (4.4)	

Data are given as number (%). Twenty-two cats developed both local recurrence and metastatic disease. *Site of recurrence was not reported for 3 cats that underwent unilateral mastectomy and 2 cats that underwent bilateral mastectomy. †Site of metastasis was not reported for 1 cat that underwent unilateral mastectomy and 1 cat that underwent bilateral mastectomy; multiple sites of metastasis were reported for 4 cats that underwent unilateral mastectomy and 2 cats that underwent bilateral mastectomy.

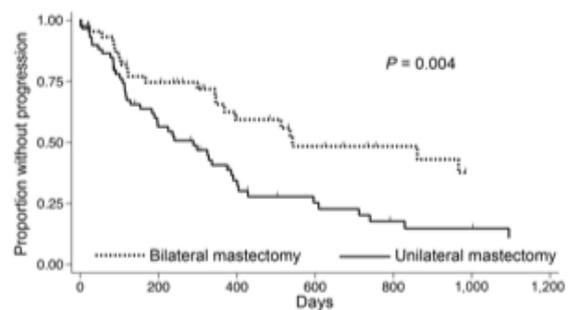


Figure 1—Kaplan-Meier curves of progression-free survival time for 107 cats that underwent unilateral or bilateral mastectomy for treatment of mammary adenocarcinoma. Calculated functions were based on data for all cats, but the portion displayed ends at 1,200 days; estimates beyond this time reflected data for only 4 cats and were not stable. Hashmarks indicate censored observations.

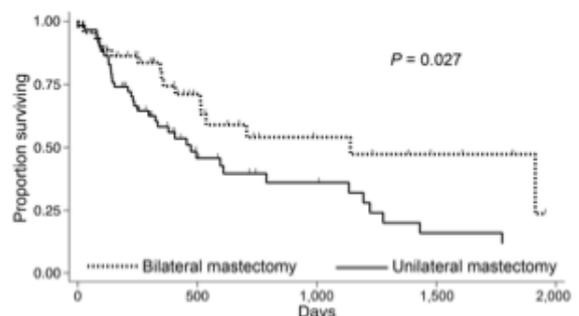


Figure 2—Kaplan-Meier curves of disease-specific survival time for 107 cats that underwent unilateral or bilateral mastectomy for treatment of mammary adenocarcinoma. Calculated functions were based on data for all cats, but the portion displayed ends at 2,000 days; estimates beyond this point reflected data for only 4 cats and were not stable. Hashmarks indicate censored observations.