

臺動癌訊 2016. 11

第 006 期

犬 T 細胞淋巴瘤

VETCO
臺灣動藥

犬 T 細胞淋巴瘤

淋巴瘤是人與動物的常見腫瘤之一，以犬來說，淋巴瘤佔所有造血系統腫瘤之中的 85%。犬淋巴瘤好發於中老年犬，中位數發病年齡約 6 到 9 歲。

犬淋巴瘤對化學治療的反應好，雖然很少有犬淋巴瘤病例被化療治癒，但是化療通常可以讓腫瘤達到消退及增加動物生活品質的效果，而且大多時候不會帶來太多不適的副作用。淋巴瘤細胞依照免疫抗原來分類，可分為 T 細胞以及 B 細胞兩大類，其中 T 細胞對於治療反應較差而且存活時間較 B 細胞來的短。以最有名的 CHOP protocol 治療犬 High-grade T cell lymphoma (TCL) 的結果，和以同一個 protocol 治療相似臨床分級 High-grade B cell lymphoma (BCL) 的結果做比較後，會發現 TCL 病例有較低的消退率，而且即使發生消退後，也會比較快速發生復發，並得到比較短的存活期。所以，本期電子報將會整理 Moore (2016) 的犬 T 細胞淋巴瘤 Review 報告的重點，讓各位醫師了解犬 T 細胞淋巴瘤的分類與治療方案。

流行病學資訊與相關腫瘤旁症候群

大部份被報告的犬淋巴瘤病例都是 B 細胞淋巴瘤，以 T 細胞研究為主的報告約只佔 17-28 %。容易發生 T 細胞淋巴瘤的品種有哈士奇犬 (Husky)、沙皮犬 (Shar Pei)、萬能獒 (Airedale Terrier)、約克夏獒 (Yorkshire Terrier)、澳大利亞牧羊犬 (Australian Shepherd)、拳師犬 (Boxer)、騎士查理斯王小獵犬 (Cavalier king charles spaniel)、愛爾蘭獵狼犬 (Irish Wolfhound)、黃金獵犬 (Golden Retriever) 與西施犬 (Shih Tzu)。小於三歲的犬隻罹患淋巴瘤有較高比例為 T 細胞分型。

犬 T 細胞淋巴瘤常和高血鈣這個腫瘤旁症候群聯想在一起，主要的原因是 T 細胞淋巴瘤會調控副甲狀腺賀爾蒙相關蛋白質 (PTHrP) 產生，也可能透過其它細胞動素像是 TNF- α 讓破骨細胞 (Osteoclast) 的活性增加，來讓血鈣增加。另外，具有縱隔淋巴病變的 T 型淋巴瘤病例更常出現高血鈣，而且中位數存活時間為 3.4 個月，但無縱隔淋巴病變的 T 型淋巴瘤病例中位數存活時間則為 6.4 個月。

犬 T 型淋巴瘤的各種分型

即使都是犬 T 細胞型淋巴瘤，也會因為不同分型的臨床表現不同而影響到治療的結果。依照臨床表現與細胞型態，T 細胞型淋巴瘤主要會分成 T zone lymphoma (TZL) 和 High-grade T cell lymphoma (HGTCL) lymphoma、T cell lymphoblastic lymphoma、Hepatosplenic lymphoma、Enteric T cell lymphoma 及 Cutaneous T cell lymphoma。

TZL 是一種和緩性淋巴瘤，發生在淋巴結，組織下特徵會見到淋巴結副皮質部 T 細胞族群擴張壓迫到生發中心，導致生發中心萎縮，也會觀察到壓迫髓質部的現象。型態學下會發現腫瘤細胞為小到中間型的淋巴細胞，而且少見有絲分裂現象。TZL 是第三常見的犬淋巴瘤類型，而最常出現的犬淋巴瘤類型是 BCL，第二名是 HGTCL。除了型態與組織學上的差異外，罹患 TZL 的犬隻的預後也比 HGTCL 好。容易罹患 TZL 的品種是黃金獵犬與西施犬。細胞學診斷並不容易診斷出 TZL，需要病理學檢查與流氏細胞儀 (Flow cytometric)。犬 TZL 病患容易出現淋巴球增多現象。

犬 T 細胞淋巴瘤，如果不是 TZL 的話，就會被歸類為 HGTCL 或是稱為非和緩型的 T 細胞淋巴瘤，有另一個同義詞叫做 peripheral T cell lymphoma (PTCL)。HGTCL 其中一個亞型是 peripheral T cell lymphoma, non-otherwise specified (PTCL-NOS) 的特色為出現高的有絲分裂比例，細胞大小通常是大的，一般來說都會侵犯到周邊淋巴結。另一個常見的亞型為 T cell lymphoblastic lymphoma (T-LBL)，組織學下的特徵為分散的核染質與相當高比例的有絲分裂相，臨床上可觀察到動物狀況快速惡化並且進展到骨髓。其它不那麼常見，主要侵犯非淋巴結的 HGTCL 亞型有 Hepatosplenic lymphoma、Enteric T cell lymphoma 及 Cutaneous T cell lymphoma，所以這些類型又稱為 Extranodal T cell lymphoma。

Hepatosplenic lymphoma 主要是 $\gamma\delta$ T 腫瘤細胞在犬的脾臟與肝臟浸潤造成的，又被稱做 Hepatosplenic lymphoma。7 個被報導的病例中，有 6 個病例出現低白蛋白血症。所有病例都呈現貧血與血小板減少，而 7 個病例中有 6 個病例出現骨髓浸潤。未接受治療的存活時間中位數為 3 週，以人醫的資料而言，這種腫瘤對 CHOP protocol 無反應，不過有 1 隻接受 Alkylating 類藥物治療的患犬存活期達到 6.4 個月。這些結果暗示的此類型淋巴瘤的預後非常差。

多數犬隻得到胃腸道淋巴瘤都會見到主要的消化道淋巴瘤浸潤，也會觀察到少部份的消化道浸潤但卻有大範圍的淋巴腺病 (lymphadenopathy)。會出現的常見症狀包括有嘔吐、下痢及厭食，幾乎有一半的犬隻會出現體重減輕。不單單僅會侵犯某段胃腸道，而可能是侵犯數個不同區段的胃腸道，更可能造成胃腸道穿孔。低白蛋白血症是常見的檢驗異常項目。有些報告發現，胃腸道淋巴瘤如合併有周邊淋巴結浸潤的病例比起沒有周邊淋巴結浸潤的病例，其治療後達到 CR 反應的機率較低。T 細胞胃腸道淋巴瘤的中位數存活時間為 3 個星期，儘管約有 50 % 的病例於治療後會出現 CR 和 PR 的反應，不過如果沒有出現下痢的症狀就可以得到比較久的存活時間。

治療

最近的研究指出 75 隻罹患和緩性淋巴瘤的犬隻，其中 61 % 為 TZL，而且這些患犬中有半數會出現淋巴球增多症。大量的淋巴球增多症是一個預後指標，當淋巴球數目超過 9.2 時，中位數存活期為 15.4 個月，但若是淋巴球數目低於 9.2 時，中位數存活期則無法得知 (因為大於 50 % 的犬隻仍活著)。在同一個試驗中，發現臨床分級與次分級、出現淋巴球增多症 (非大量出現) 和化學治療的種類皆不影響存活期。TZL 病例的中位數存活期為 33.5 個月，比 HGTCL 的存活期來的好。以 CHOP protocol 治療 TZL 的中位數活時間為 15.4 個月，但是以 Chlorambucil 和 Prednisolone 治療 TZL 則是沒有觀察到中位數存活時間，因為大於 50 % 的病例皆存活。

另一篇報告的 TZL 中位數存活時間為 14 個月。這告訴我們有些 TZL 可能會沒有症狀，就不一定要進行化學治療。有一篇報告發現沒有接受治療的 TZL 中位數存活時間為 22.6 個月，但是以含有 Doxorubicin 的治療方式所達到的中位數存活時間為 13.4 個月，而以不含有 Doxorubicin 的治療方式所達到的中位數存活時間為 10.3 個月。

根據 Dr. Moore 的經驗治療 TZL 應該要先觀察有無症狀出現，若無就只需要密切監控，直到疾病出現，開始有臨床症狀再以化療介入。判斷的標準如下：

- 臨床症狀 (Substage b)
- 腫瘤快速變大 (達到雙倍體積的速率小於 6 個月)
- 循環淋巴球數大於 9.2
- 多個大的腫塊 (每個大於 3 公分) 或是單一巨大腫塊 (大於 7 公分)
- 出現骨髓抑制
- 因為腫瘤浸潤造成器官功能失調

以相同化療藥物治療時，HGTCL 治療後出現 CR 的比例為 50-67 %，比起 HGBCL (CR 比例為 81-84 %) 來得低，而且達成消退的時間與存活期也都比較短。一篇病理方面的研究報告指出，HGTCL 的中位數存活期為 5.3 個月，比起 TZL 跟 BCL 都來得短。

HGTCL 病例用 Doxorubicin 為主的治療方式效果並不好，大約只 50 % 的病例單用 Doxorubicin 會出現反應，而 BCL 的病例則是 100 % 會出現反應。HGTCL 病例用 L-CHOP 治療時有 88 % 的病例會出現 CR 反應，但是中位數無疾病存活期卻是很短，只有 3.4 個月。另一篇近期研究卻指出以 CHOP 為主的治療方式治療 HGTCL 病例時，只有 39 % 的病例會出現 CR 反應，但是 HGBCL 以同一個 protocol 治療時的 CR 比率卻是 84.7 %。比較這兩篇研究的差異性，會發現有 L-asparaginase 的治療方式對 HGTCL 效果會比較好，因為 L-asparaginase 和其它治療並不會發生交叉抗藥性，可以提高 70 % 的犬淋巴瘤治療反應率，所以可以將 L-asparaginase 放入第一線的治療方式中會是一個提高治療反應率選擇。

HGTCL 對 CHOP 反應率不高的可能原因是多重藥物抗藥性的發生，因為 T 細胞比起 B 細胞更能表現 P-glycoprotein (MDR-1)，約大於 40 倍。犬淋巴瘤容易表現 MDR-1，而有文獻指出胃腸道型淋巴瘤比一般的淋巴瘤更容易表現 MDR-1。單獨使用 Alkylating 類藥物治療 HGTCL 是有效的，因為 Alkylating 類藥物是不會受到 MDR-1 的影響，也比較沒有交叉抗藥性。在化療密集治療期中，加入額外的 Alkylating 類藥物，像是 Lomustine、Mechlorethamine 與 Procarbarzine，可以讓 TCL 的治療效果不差於 BCL，詳細效果如 Dr. Moore 於參考資料中所整理的表格。

TABLE 2: Comparison of outcomes for three combination protocols used to treat T cell lymphoma

	VELCAP-TSC protocol*	L-MOPP protocol**	CHOP protocol***
Number of dogs	70	50	24
Complete remission rate (percentage)	64	78 56 CR ¹ + 22 CR ²	88
Median survival (days)	237	278	234
One year survival (percentage)	31.0		14
Two year survival (percentage)	20.2	>25	5
Idolent identified	No	Yes	No

* Goodman and others (2016)
 ** Brodsky and others (2009)
 *** Rebhun and others (2011)
 CR Complete remission
¹Rate 1
²Rate 2

現在治療犬 HGTCL 的標準治療方案尚未產生，不過以過往經驗來看，單純以 CHOP 為主的治療方式所達成的治療效果都不好，都需要再進行 Lomustine、L-asparaginase、Mechlorethamine 與 Procarbarzine 等藥物組合而成的 Rescue protocol，所以未來考慮的方向就是要把這些藥物加入到犬 HGTCL 的第一線治療方案中，來加強治療效果。

參考資料：

1. Moore AS. Treatment of T cell lymphoma in dogs. Vet Rec. 2016 Sep 17;179 (11):277.

臺灣動藥

病理診斷中心

VETCO
Pharmaceuticals Inc.

請依中心收件程序辦理檢體送驗

事前作業 檢體固定及包裝	檢體寄送 特約黑貓宅 急便收件專線 412-8888	診斷及報告 3個工作日 出報告	報告寄送 E-mail寄送
------------------------	--	------------------------------	-------------------------



- 精準 Accurate ✦ 實驗室設備比照台大病理研究所規格
- 快速 Prompt ✦ 最快三天出報告，增加毛小孩黃金治療時間
- 專業 Professional ✦ 採雙病理醫師確認(初步診斷如為惡性腫瘤)

臺灣動藥 病理診斷中心

病理報告收發負責人：江家瑋醫師/曹文恬醫師
(24892)新北市新莊區五權一路5號2樓219室
T：(02) 2299-5767 F：(02) 2299-5750
M：vetcopath@vetcogroup.com

開幕限時特惠!!!!

即日起 ~ 2016/12/31 止

預繳 12 個病例，原價 18000 元，現在特惠 9900 元!!!!

若已送檢過一例 1200 元，可再補 8700 元，仍可享此優惠

於特惠期間預繳者，無使用期限

轉帳資訊歡迎來電詢問

VETCO
臺灣動藥