

リンパ管腫症の症例調査、ホームページ作成及び組織病理学的な検討

分担研究者 黒田達夫 慶應義塾大学医学部小児外科 教授

分担研究者 藤野明浩 慶應義塾大学医学部小児外科 講師

（国立成育医療研究センター外科）

研究要旨

リンパ管腫症(Lymphangiomatosis)は、希少難治性疾患で、中枢神経系を除く骨、肝臓、肺などにリンパ管組織が異常増殖する原因不明の疾患で、主に小児期に罹患し、胸水により半数以上が窒息死し、予後不良である。しかし、単報以外の国内にまとまった報告はなく、罹患率などの疫学データは皆無である。また発症原因などに関する基礎的研究もない。リンパ管腫(Lymphangioma)やリンパ脈管筋腫症(lymphangiomyomatosis)とは、病態は異なっているが、明確な区別がなされていない。診断困難で誤診や原因不明の胸水としてフォローされる症例も多く、治療法も確立されていない。したがって、これらの研究は急務である。

当分担研究では外科的観点から小児外科関連施設を中心として症例収集を行った。リンパ管腫症・Gorham-Stout 症候群に関する、患者向け、また医療者向けに情報を集めたホームページを作成し、広く患者・一般人への情報提供を行う場を設けた。分担研究者が当研究開始前より「リンパ管腫」研究において進めていたリンパ管腫の分子生物学的な検討に引き続き、当疾患についても病理学的な検討をおこなった。リンパ管腫において疾患発生と関連が強く疑われる遺伝子についての詳細な検討も開始されている(未公表)。临床上はリンパ管腫との鑑別も診断・治療選択・予後予測において問題となるためリンパ管腫と対比して解析を行っている。

共同研究者

高橋 正貴 国立成育医療研究センター・外科 医員

A. 研究目的

リンパ管腫症(Lymphangiomatosis)は、希少難治性疾患で、中枢神経系を除く骨、肝臓、肺などにリンパ管組織が異常増殖する原因不明の疾患で、主に小児期に罹患し、胸水により半数以上が窒息死し、予後不良である。しかし、単報以外の国内にまとまった報告はなく、罹患率などの疫学データは皆無である。また発症原因などに関する基礎的研究もない。リンパ管腫(Lymphangioma)やリンパ脈管筋腫症(lymphangiomyomatosis)とは、病態は異なっているが、明確な区別がなされていない。診断困難で誤診や原因不明の胸水としてフォローされる症例も多く、治療法も確立されていない。したがって、これらの研究は急務である。

B. 研究方法

1) リンパ管腫症・ゴーハム病患者の全国調査（小児外科専門施設、日本小児外科学会との連携）

「血管腫」・「日本におけるリンパ管腫患者の実態調査及び治療指針の作成」の研究のベースから、全国の主要な小児外科専門施設や日本小児外科学会と強い連携がある。小児外科を受診した「リンパ管腫症」患者について連結可能匿名化した症例リストアップが存在するため、速やかに2次調査を行うことができる。また、これらを利用した正確かつ豊富な情報収集だけでなく、関連学会での情報公開やホームページとのリンクを行う。

（倫理面への配慮）

本年度は新たな症例調査を行う前段階の準備のみが行われた。すでに倫理委員会にて承認を得た調査結果

の見直しを行ったのみであり、倫理問題には抵触する活動は行われていない。

2) ホームページ作成

リンパ管腫症に関するホームページを作成、疾患の一般的な情報を掲載し、社会的認知度の向上に努める。ホームページは専門の管理会社に依頼して管理する。

当調査研究により集計された患者背景や診断、各治療法の有効性、有害事象などについては当ホームページへ掲載する。

3) 疾患由来細胞培養による基礎研究、遺伝子解析

リンパ管腫症の診断及び治療目的で摘出された組織の余剰部よりリンパ管内皮細胞の初代培養を試みる。すでにリンパ管腫に対して手法が確立されており、これを応用する。

また疾患と関連が疑われる遺伝子の抽出と抽出された候補遺伝子の機能解析を進める。結果的には診断基準や治療法の開発につながると考えられる。

4) リンパ管腫症の組織病理学的検討

当研究班発足前より進めていた「リンパ管腫」の分子生物学的な検討に引き続き、当疾患についても分子マーカーの探索、細胞生存シグナルなどの検討を行う。リンパ管疾患における遺伝子発現の差異より、疾患特異的なマーカーを探索し、診断・治療への応用を目指す。

またリンパ管腫症とリンパ管腫の相違点、診断基準を設ける必要性からこれらにつき得られた症例にて検討を行う。

（倫理面への配慮）

リンパ管腫由来内皮細胞を用いた研究計画は倫理審査委員会にて承認された：慶應義塾大学医学部 6月25日承認）

5) リンパ管腫の診断基準の作成

リンパ管腫症の診断基準の作成のためには、対立する似た疾患であるリンパ管腫との明確な鑑別基準が必要となる。リンパ管腫症の診断基準とともにリンパ管腫の診断基準が確立され、それらが整合性を持つことが望ましい。分担研究者らはその点に配慮し、リンパ管腫の診断基準の作成を行った。

C、D. 研究結果及び考察

1) リンパ管腫症、ゴーハム病患者の全国調査

・先行する難治性肝血管腫・リンパ管腫の全国調査における経験を踏まえて、日本小児外科学会認定施設（133施設）を対象として調査準備を進めた。また小児外科専門施設を対象に行われた「日本におけるリンパ管腫患者の実態調査及び治療指針の作成」の研究のベースから、既に24例のリンパ管腫症患者、ゴーハム病患者が抽出されたが詳細な調査はまだ行っていない。平成25年に登録が終了していない残りの施設へ再度依頼することになっている。

また外科的治療の果たす役割については現在文献調査中であり、調査結果と合わせて報告することとなる。

・放射線診断科、病理診断科の方面からの症例収集につき、所属する国立成育医療研究センターの専門医に依頼し準備を進めている。国立成育医療研究センターには病理組織、画像検査結果の揃った症例が9例あり、すでに研究計画は倫理審査を経て承認されており、詳細な検討を可能とする準備が整った。

2) ホームページ作成

・本疾患の社会認知度向上を目指して、広報活動としてホームページ「リンパ管疾患情報ステーション」の改訂作業を進めている。患者・一般向けの疾患の説明、用語説明、Q&Aなどを中心としており、またWeb登録による調査の入り口となる研究用サイトも現在までのWeb調査に追加できるように設定されている。

厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患等克服研究事業（難治性疾患克服研究事業））
研究成果報告書

・昨年まで「リンパ管腫情報ステーション」という名称で「リンパ管腫」に特化して情報を提供していたが、新たに「リンパ管腫症」「その他のリンパ管疾患」とページを拡充し、名称も変更し、平成 25 年 3 月中旬にリンパ管腫症に関するページが開設された（図 1）。特に用語集や Q&A ページを設けてあり、一般の患者・家族等の疑問に答えることを考慮している。



図 1 リンパ管疾患情報ステーションHPの中に新たに「リンパ管腫症」ページを作成。当ページは平成 24 年中に「リンパ管腫情報ステーション」から「リンパ管疾患情報ステーション」に改編された。

・分担研究者の所属診療科のホームページ上で、「小児がん相談窓口」 <http://www.ped-surg.med.keio.ac.jp/patients/consultation.html> を設置し（図 2）、リンパ管腫症を含む小児悪性腫瘍の双方向性の相談サイトを運営した。同相談窓口にはこれまでに延べ 63 通の相談があり、そのうち 2 通がリンパ管腫に関する相談であった。

また新たに「リンパ管腫・リンパ管疾患相談窓口」 http://www.ped-surg.med.keio.ac.jp/patients/consultation_lymph.html を開設。今後相談の窓口として機能すると予想される（図 3）。

患者さんへ For Patients

小児がん相談窓口

小児がん相談窓口
～小児がんの子どもや家族のために～

私達は、インターネットを利用して小児がんの子供やその御家族の方を支援することができないかと考えました。インターネットでどんなことができるのか、どのようなことが求められているのかを、実際の活動を通して考えてゆくに、**「がんの子供を守る会」**の研究助成も頂いて、はじめに国立成育医療センターのホームページ上で相談窓口を開きました。これまで、小児がんの中でも固形腫瘍といわれる神経芽細胞腫、ウィルムス腫瘍、横紋筋肉腫、肝芽腫、奇形腫などを中心に、同センターの小児外科医の黒田がお返事を担当し、メールで相談ができる窓口を開いてまいりました。このたびは黒田の異動に伴い、あらたに慶應義塾大学小児外科のホームページ上へ変更して、窓口を続いて開いてゆくことに致しました。

分からないこと、心配なこと、もっと詳しく聞きたいことなど、このアドレスへメールを頂ければ、できるだけ早くにお返事を差し上げるようにしたいと思います。お気軽に御利用下さい。

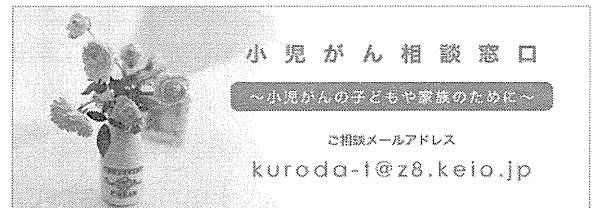


図 2 小児がん相談窓口

患者さんへ For Patients

リンパ管腫・リンパ管疾患相談窓口

小児リンパ管疾患相談窓口
～リンパ管腫・その他リンパ管疾患に関する最新の情報を提供します～

リンパ管疾患は多くは小児期に発症します。リンパ管疾患にはリンパ管腫（リンパ管奇形とも呼ばれる）、リンパ浮腫、リンパ管拡張症、リンパ管形成不全、リンパ管腫症、リンパ腫、乳癌（にゅうび）腹水、乳癌胸など様々なものがありますが、それらを区別して正確に診断することは非常に難しく、また多くの場合、治療も困難であるのが現状です。

リンパ管疾患に関する詳しい情報もなく不安を感じている患者さんは少なくないようです。慶應義塾大学小児外科では、厚生労働省の事業として平成21～23年度に行われたリンパ管腫の調査研究の主任研究者を務めた藤野明浩（元国立成育医療研究センター外称、現非常勤）を中心として、リンパ管疾患に関する臨床及び研究の情報を広く収集し治療と研究に取り組んでいます。治療が難しい疾患においても、臨床診療と基礎研究に関する最新の情報をお伝えして、納得いくまで話し合うことを実施しています。

リンパ管腫やその他のリンパ管疾患について心配なこと、詳しく知りたいことなどがありましたら、このアドレスへメールにてご相談ください。



図 3 小児リンパ管疾患相談窓口

3) 疾患由来細胞培養による基礎研究、遺伝子解析

リンパ管腫症患者の診断目的の生検時の余剰検体より疾患特異的リンパ管内皮細胞の初代培養を試みた。現時点で 3 例の組織を得る機会を得た。すでにリンパ管腫において確立されている手法を用いてリン

パ管内皮細胞の単離を試みたが、細胞の良好な増殖を得られず、いずれも失敗に終わっている。

当研究開始前に、リンパ管腫由来リンパ管内皮細胞株の確立により、正常リンパ管内皮細胞との遺伝子発現プロファイル比較が可能となり、15種類のリンパ管腫細胞株プロファイルと6種類の正常リンパ管内皮遺伝子プロファイルを比較する全90通りで共通した差異を認める遺伝子が列挙された。その中で特にリンパ管腫細胞に発現が強い転写因子(未公表)を選択し、リンパ管腫の病態との関連の検討を開始した。まず同遺伝子のマイクロアレイ結果は定量的RT-PCRにより validation が行われ確認された。現在リンパ管腫由来細胞株において shRNA による遺伝子ノックダウンモデルの作成を行っている。遺伝子の病態への関与が明らかにされる可能性が考えられる。同遺伝子の病変組織における発現については、高橋らが染色プロトコルを確立し、リンパ管腫、リンパ管腫症の病理組織における免疫染色を試みている（未発表）。

4) リンパ管腫症の組織病理学的検討

国立成育医療研究センター開設後の2002年から2013年3月までの11年間に、病理組織学的に不規則なリンパ管の拡張を認めた、リンパ管関連疾患73例について、後方視的に臨床経過および病理学的検討を行った。また、一部の症例についてリンパ管内皮細胞の増殖能の有無について検討した。

摘出検体は上肢13例、下肢4例、口腔15例、軀幹8例、顔面7例、骨4例、その他22例であった。

全例で免疫組織学的にD2-40陽性のリンパ管の増生よりなっており、部位による組織学的差異は明らかではなかった。また、Ki-67は全例で1%未満と陰性であった。

臨床経過分類ではリンパ管腫・リンパ管腫症・どちらにも属さない分類困難にわけた。

単発のリンパ管腫は63例で、ほとんどが出生時に認められていた。

リンパ管腫症は8例全例に症状の進行を認めた。また、症状出現時年齢は幅広く分布していた。治療法は確立されておらず、難治性であった。

分類困難は2例でいずれも難治性であった。

正常リンパ管内皮細胞とリンパ管腫由来リンパ管内皮細胞の遺伝子発現プロファイルの比較より挙げられたリンパ管疾患マーカーとなりうる遺伝子のうち一つにつき、組織における発現をリンパ管腫症、リンパ管腫、正常リンパ管内皮において検討を開始した。既に染色プロトコルを確立し、保存検体における検討を開始した。現時点では結果は公表できない。

	リンパ管腫	リンパ管腫症	分類困難
人数	63	8	2
初発年齢			
出生前	7	2	
新生児	25		2
乳児	7		
幼児	23	3	
学童	1	2	
平均年齢	1.18歳	5.63歳	0.04歳
性別			
男	32	3	1
女	31	5	1
病型			
嚢胞状	17		
海綿状	18		
混合	23		1
その他(不詳)	(5)	8	1
病変			
単発	62	0	1
多発	1	8	1
進行性	0	8	0
根治	41 (65%)	0	1

リンパ管関連疾患の臨床分類と背景

	リンパ管腫	リンパ管腫症
病変	限局性・連続性(+)	多発・Skip lesion
好発部位	頸部、四肢など	脾、肝、縦隔、骨、肺など
発症	先天的の可能性	?
病理所見	不規則なリンパ管の拡張	不規則なリンパ管の拡張
Ki-67	1%未満	1%未満

5) リンパ管腫の診断基準の作成

リンパ管腫の臨床上的扱いの問題点としては

- ・リンパ管腫の定義はあいまい。
 - ・異なる病態の疾患の混在
 - ・症候群のひとつの徴候としてのリンパ管腫が存在する
- などがあり、これらを克服した診断基準を設けることが必要であった。これに対し、

- ・現実の臨床診断に即して定める
 - ・異なる病態は可能な限り除外
 - ・症候群は除外
- という方針にて診断基準を作成した。

<リンパ管腫診断基準案>

リンパ管腫とは、「1～複数の嚢胞が病変内に集簇あ性もしくは散在性に存在する病変」であり、その「病変の分布域は様々だがひとつの連続病変（脾臓を除く）」であり、「病変の膨らみは増減することがあるが病変の範囲は拡大しない」ものであり、以下の3項目のひとつ以上を満たす。

- A, 嚢胞内にはリンパ液を含む。
- B, 嚢胞壁がリンパ管内皮で覆われている。
- C, 他の疾患が除外される。

鑑別疾患として以下の様な疾患が挙げられる。

<リンパ管疾患>

リンパ管腫症、リンパ管拡張症、腸管リンパ管拡張症、リンパ浮腫、リンパ管形成不全、リンパ管形成異常、胎児期の cystic hygroma

<症候群>

Klippel-Trenaunay 症候群、Gorham-Stout 症候群、プロテウス症候群、青色ゴム腫様母斑症候群、Maffucci's 症候群

<その他の腫瘍性疾患>

奇形腫、神経線維腫、血管腫症、静脈奇形、海綿状血管腫

E. 結論

小児外科を通じた症例についての2次調査はリンパ管腫症2次調査において同時に行われた。小児外科を通じた登録により我が国における小児症例の大部分が網羅されたと考えられる。疾患の傾向、実態調査、診断基準の作成に十分な数が集められたと考える。

今まで見られなかった日本語での疾患紹介ページを開設できた。稀少な難治性疾患として一般的認知度のきわめて低い疾患であり、ウェブサイトの開

設は今後スムーズな診療や医療の質を高めるためにも多いに役立つと期待される。情報の収集が進めばさらにページを充実させることが出来る。将来的には患者の会を發足し、サイト内で活動出来るように設定することを見込んでいる。

一般に対する双方向性の情報提供サイトは他には非常に珍しく、新たな医療サービスの在り方を考える上で重要と思われた。

診断・治療のレベルを上げるためには現行の基礎的研究の方向は必ずしも近道ではないのが現実である。症例を収集する事が出来る当研究では、疾患に寄り添って基礎研究を進めることが出来る点で有利である。真に有効な治療法を目指すために我々の行っている基礎的研究は必要であり、成果に期待される。リンパ管腫と関連が強く疑われる遺伝子（未公表）の解析には今後多いに期待される。これは診断補助に役立つと同時に、疾患の病態発生に関連すると考えられ、治療への応用を視野に入れる。

当研究ではリンパ管腫症とリンパ管腫と対比することにより、病理学的、生物学的また臨床所見を明確化することが出来た。リンパ管腫症に関しては明らかに異なる臨床像を呈し、発症年齢も高く、進行性の病変で、予後も一般的に不良であるが、病理所見や免疫染色はリンパ管腫と同じであった。リンパ管腫とリンパ管腫症を病理組織学的に鑑別することは現時点では困難といえる。リンパ管腫症は skip lesion を呈する多発病変であり、本来リンパ管組織の存在しない骨に病変を認めることもあるが、Ki-67は陰性であることから転移や新生物のような病変ではないことが示唆された。発生部位、広がり、病理組織学的所見など、病変の浸潤・増生を考慮した診断・治療法の確立を行う必要がある。また新たなマーカーの検索も急務である。

リンパ管腫症の診断基準と同時にリンパ管腫の診断基準が設けられ、整合性が取られるため、リンパ管腫症診断基準もより明確なものにすることが出来る。リンパ管腫診断基準は後に病理学的所見、画像診断所見を加えた後、関連各科、関連学会に承認を申請する。

F. 健康危険情報

特になし

G. 研究発表

1) 国内

口頭発表 9件
原著論文による発表 3件
それ以外（レビュー等）の発表 2件
そのうち主なもの

論文発表

1. 藤野明浩. リンパ管腫（リンパ管奇形）の診断・治療戦略. PEPARS 71, 血管腫・血管奇形治療マニュアル 11, 68-77, 2012
2. 藤野明浩. リンパ管腫. 小児科診療 75(2), 207-212, 2012
3. 藤野明浩. 頭頸部炎症疾患の画像診断と治療 5 「頸部瘻・嚢胞性疾患の炎症」. 小児科 54, 1221-1228, 2013
4. 芳賀大樹, 問田千晶, 六車崇, 藤野明浩. 集中治療管理を要した縦隔リンパ管腫症の1例. 日本小児科学雑誌 117, 1483-1488, 2013
5. 藤野明浩, 高橋信博, 石濱秀雄, 藤村匠, 加藤源俊, 富田紘史, 淵本康史, 星野健, 黒田達夫. 気道周囲を取り巻く頸部・縦隔リンパ管腫切除. 小児外科 46, 105-110 (2014).

学会発表

1. 藤野明浩, 齊藤真梨, 森川康英, 上野滋, 岩中督. リンパ管腫の重症・難治性度診断基準の作成-厚生労働省科研費難治性疾患克服研究事業研究結果報告-. 第49回日本小児外科学会学術集会（平成24年5月16日 横浜）
2. 藤野明浩, 小関道夫, 高橋正貴, 石濱秀雄, 山田耕嗣, 山田和歌, 武田憲子, 渡邊稔彦, 田中秀明, 金森豊: プロプラノロール療法を施行した難治性リンパ管腫症例の検討（シンポジウム） 第9

回血管腫・血管奇形研究会（平成24年7月14日 長崎）

3. Fujino A, Kitamura M, Tanaka H, Takeda N, Watanabe T, Kitano Y, Kuroda T: A Study of Lymphatic Flow in Lymphangioma. リンパ研究会（平成24年9月5日 東京）

4. 藤野明浩, 山田耕嗣, 石濱秀雄, 高橋正貴, 山田和歌, 大野通暢, 佐藤かおり, 渡邊稔彦, 田中秀明, 淵本康史, 金森豊, 黒田達夫: リンパ管腫術後のリンパ漏を持続する皮膚隆起病変（現局性リンパ管腫）に対するエタノール局注療法. 第32回日本小児内視鏡外科・手術手技研究会（平成24年11月2日 静岡）

5. 高橋 正貴, 松岡 健太郎, 大喜多 肇, 中澤 温子, 藤野 明浩. リンパ管関連疾患の臨床病理学的検討. 第102回日本病理学会総会（平成25年6月6～8日 札幌）

6. 和田友香, 藤野明浩, 兼重昌夫, 花井彩江, 高橋重裕, 藤永英志, 塚本桂子, 淵本康史, 金森豊, 中村知夫, 伊藤裕司. 当院における乳糜胸水に対する治療. 第49回日本周産期・新生児医学会学術集会（平成25年7月14～16日, 横浜）

7. 藤野明浩, 大庭真梨, 森川康英, 上野滋, 岩中督. 小児外科医によるリンパ管腫の重症・難治性の臨床診断基準. 第10回血管腫・血管奇形研究会（平成25年7月19～20日, 盛岡）

8. 藤野 明浩, 山田 耕嗣, 石濱 秀雄, 高橋 信博, 藤村 匠, 富田 紘史, 星野 健, 黒田 達夫, 淵本 康史, 金森 豊. リンパ漏を呈する限局性リンパ管腫に対する無水エタノール局注療法. 第24回日本小児外科QOL研究会（平成25年10月5日, 福岡）

2) 海外

口頭発表 5件
原著論文による発表 1件
それ以外（レビュー等）の発表 0件
そのうち主なもの

論文発表

1. Ozeki M, Kanda K, Kawamoto N, Ohnishi H, Fujino A, Hirayama M, Kato Z, Azuma E, Fukao T, Kondo N: Propranolol as an alternative treatment option for pediatric lymphatic malformation. *Tohoku J Exp Med* 229, 61-66 (2013).

学会発表

1. Fujino A, Ozeki M, Kanamori Y, Tanka H, Watanabe T, Takeda N, Yamada W, Takahashi M, Yamada K, Ishihama H: Propranolol for intractable lymphatic malformation (lymphangioma): a report of 4 cases. ISSVA 2012 (International Society of Studying Vascular Anomaly 国際血管奇形研究学会) (平成24年6月16-19日 マルメ・スウェーデン)

2. Fujino A, Kitamura M, Kuroda T, Kitano Y, Morikawa N, Tanaka H, Takayasu H, Takeda N, Suzuhigashi M, Matsuda S, Yamane Y, Masaki H: A Study of Lymphatic Flow in Lymphangioma. AAPS 2012 (Asian Association of Pediatric Surgeons アジア小児外科学会) (平成24年10月10日 ソウル・韓国)

3. Takahashi M, Fujino A, Suzuhigashi M, Tanaka H, Watanabe T, Satou K, Ohno M, Yamada W, Yamada K, Fuchimoto Y, Kanamori Y, Umezawa A. Direct effects of each drugs (especially OK-432) for human lymphangioma derived lymphatic Endothelial Cell. PAPS 2013 (Pacific Association of Paediatric Surgeons, Annual Meeting 太平洋小児外科学会議) (平成25年4月7-11日 シドニー・オーストラリア)

4. Fujino A, Ooba M, Morikawa Y, Ueno S, Iwanaka T. The clinical criteria for “intractable” lymphangioma led by decisions of Japanese pediatric surgeons. EUPSA 2013 (European Pediatric Surgical Association, Annual Meeting 欧州小児外科学会議) (平成25年6月5-8日、ライプツィヒ、ドイツ)

5. Fujino A, Ooba M, Morikawa Y, Ueno S, Iwanaka T. The clinical criteria for “intractable” lymphangioma led by decisions of Japanese pediatric surgeons. 4th World Congress of Pediatric Surgery (平成25年10月13-16日、ベルリン、ドイツ)

G. 知的財産権の出願・登録状況

1. 特許取得

該当なし

2. 実用新案登録

該当なし

VI. 研究成果の刊行に関する一覧表

別紙4

書籍

著者氏名	論文タイトル名	書籍全体の 編集者名	書籍名	出版社名	出版地	出版年	ページ
なし							

別紙4

雑誌

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻名	ページ	出版年
Ozeki M, Fukao T, Kondo N	Propranolol for intractable diffuse lymphangiomatosis.	N Engl J Med	364	1380-1382	2011
Fuchimoto Y, Morikawa N, Kuroda T, Hirobe S, Kamagata S, Kumagai M, Matsuoka K, Morikawa Y	Vincristine, actinomycin D, cyclophosphamide chemotherapy resolves Kasabach-Merritt syndrome resistant to conventional therapies.	Pediatrics International: Official Journal of the Japan Pediatric Society	54	285-287	2012
Funato M, Fukao T, Sasai H, Hori T, Terazawa D, Kanda K, Ozeki M, Mizuta K, Hirose Y, Kaneko H, Kondo N	Paclitaxel-based chemotherapy for aggressive kaposiform hemangioendothelioma of the temporomastoid region: Case report and review of the literature.	Head Neck.		doi: 10.1002/ hed.23107	2012
Ozeki M, Kanda K, Kawamoto N, Ohnishi H, Fujino A, Hirayama M, Kato Z, Azuma E, Fukao T, Kondo N	Propranolol as an alternative treatment option for pediatric lymphatic malformation.	Tohoku J Exp Med	229	61-66	2013
藤野明浩	リンパ管腫（リンパ管奇形）の診断・治療戦略.	PEPARS	11	68-77	2012
藤野明浩	リンパ管腫	小児科診療	75	207-212	2012

別紙4

<p>芳賀大樹, 問田千晶, 六車 崇, 藤野 明浩</p>	<p>集中治療管理を要した縦隔リンパ管腫症の2例.</p>	<p>日本小児科学会 雑誌</p>	<p>117</p>	<p>1483-1488</p>	<p>2013</p>
<p>藤野明浩</p>	<p>【頭頸部炎症疾患の画像診断と治療】 頸部瘻・嚢胞性疾患の炎症.</p>	<p>小児科</p>	<p>54</p>	<p>1221-1228</p>	<p>2013</p>
<p>藤野明浩, 高橋信博, 石濱秀雄, 藤村匠, 加藤源俊, 富田紘史, 淵本康史, 星野健, 黒田達夫</p>	<p>気道周囲を取り巻く頸部・縦隔リンパ管腫切除.</p>	<p>小児外科</p>	<p>46</p>	<p>105-110</p>	<p>2014</p>

Ⅶ. 研究成果の刊行物・別冊

No potential conflict of interest relevant to this letter was reported.

1. Bolland MJ, Grey AB, Ames RW, et al. The effects of seasonal variation of 25-hydroxyvitamin D and fat mass on a diagnosis of vitamin D sufficiency. *Am J Clin Nutr* 2007;86:959-64.
2. de Boer IH, Ioannou GN, Kestenbaum B, Brunzell JD, Weiss NS. 25-Hydroxyvitamin D levels and albuminuria in the Third National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES III). *Am J Kidney Dis* 2007;50:69-77.
3. Bell NH, Greene A, Epstein S, Oexmann MJ, Shaw S, Shary J. Evidence for alteration of the vitamin D-endocrine system in blacks. *J Clin Invest* 1985;76:470-3.

THE AUTHOR REPLIES: García de Tena and colleagues point to cohort studies suggesting an inverse association between serum levels of 25-hydroxyvitamin D and hypertension and the potential positive effects of vitamin D supplementation on blood pressure which may be mediated through the renin-angiotensin-aldosterone system. I would agree there is biologic plausibility to their argument. However, the lack of evidence from randomized, controlled trials and the conflicting data from other prospective cohort studies measuring vitamin D intake and incident disease, rather than serum levels of 25-hydroxyvitamin D, make recommendations regarding vitamin D supplementation in patients with hypertension and below-target values of 25-hydroxyvitamin D somewhat tenuous.¹

Welsh and colleagues make an important point by suggesting that reverse causality and residual confounding could contribute to the observed associations between levels of serum 25-hydroxyvitamin D and incident disease. I agree completely and would reinforce their cautionary note about the limitations of existing data sets. With respect to the comments by Weiss and Litonjua regarding the putative role of vitamin D as an environmental factor that could influence genomic programming: I agree that this remains a testable hypothesis, and the results of the VDAART may be very valuable in that regard.

De Boer and colleagues raise a valid concern about racial or ethnic and seasonal influences on optimal concentrations of 25-hydroxyvitamin D. Several large studies confirm a seasonal varia-

tion of upward of 25% in serum levels of 25-hydroxyvitamin D at certain latitudes, and in the recent Institute of Medicine (IOM) report,¹ this effect was not only recognized but also discussed in regard to supplementation with both calcium and vitamin D.^{2,3} Indeed, the IOM committee was so concerned about the data on seasonal variation that they elected to define dietary requirements by examining studies involving persons residing in northern latitudes. Clinically, this could be translated to mean that the optimal time to measure levels of serum 25-hydroxyvitamin D in patients would be during the winter months, when the concentration of vitamin D would be at its nadir. However, it should be noted that the IOM report was focused on a "population" rather than a "medical" model. The authors make an important and clinically relevant point regarding nonwhite populations. Baseline levels of serum 25-hydroxyvitamin D are lower in dark-skinned persons, and their response to supplementation relative to clinical outcomes may differ dramatically from that of whites.⁴ The IOM report highlights the need, as stressed by de Boer et al., for much more research involving nonwhite persons who have low serum levels of 25-hydroxyvitamin D.¹

Clifford J. Rosen, M.D.

Maine Medical Center Research Institute
Scarborough, ME
rosenc@mmc.org

Since publication of his article, the author reports no further potential conflict of interest.

1. Dietary reference intakes for calcium and vitamin D. Washington, DC: Institute of Medicine, 2011. (<http://www.iom.edu/vitaminD>.)
2. Storm D, Eslin R, Porter ES, et al. Calcium supplementation prevents seasonal bone loss and changes in biochemical markers of bone turnover in elderly New England women: a randomized controlled trial. *J Clin Endocrinol Metab* 1998; 83:3817-25.
3. Meier C, Woitge HW, Witte K, Lemmer B, Seibel MJ. Supplementation with oral vitamin D3 and calcium during winter prevents seasonal bone loss: a randomized controlled open-label prospective trial. *J Bone Miner Res* 2004;19:1221-30.
4. Looker AC, Pfeiffer CM, Lacher DA, Schleicher RL, Picciano MF, Yetley EA. Serum 25-hydroxyvitamin D status of the US population: 1988-1994 compared with 2000-2004. *Am J Clin Nutr* 2008;88:1519-27.

Propranolol for Intractable Diffuse Lymphangiomatosis

TO THE EDITOR: Diffuse lymphangiomatosis is a rare congenital disease with a usually poor prognosis, especially for children with thoracic lesions.

Current therapies include surgery, interferon, radiotherapy, and glucocorticoids, but these therapies have side effects, and the treatment strategy

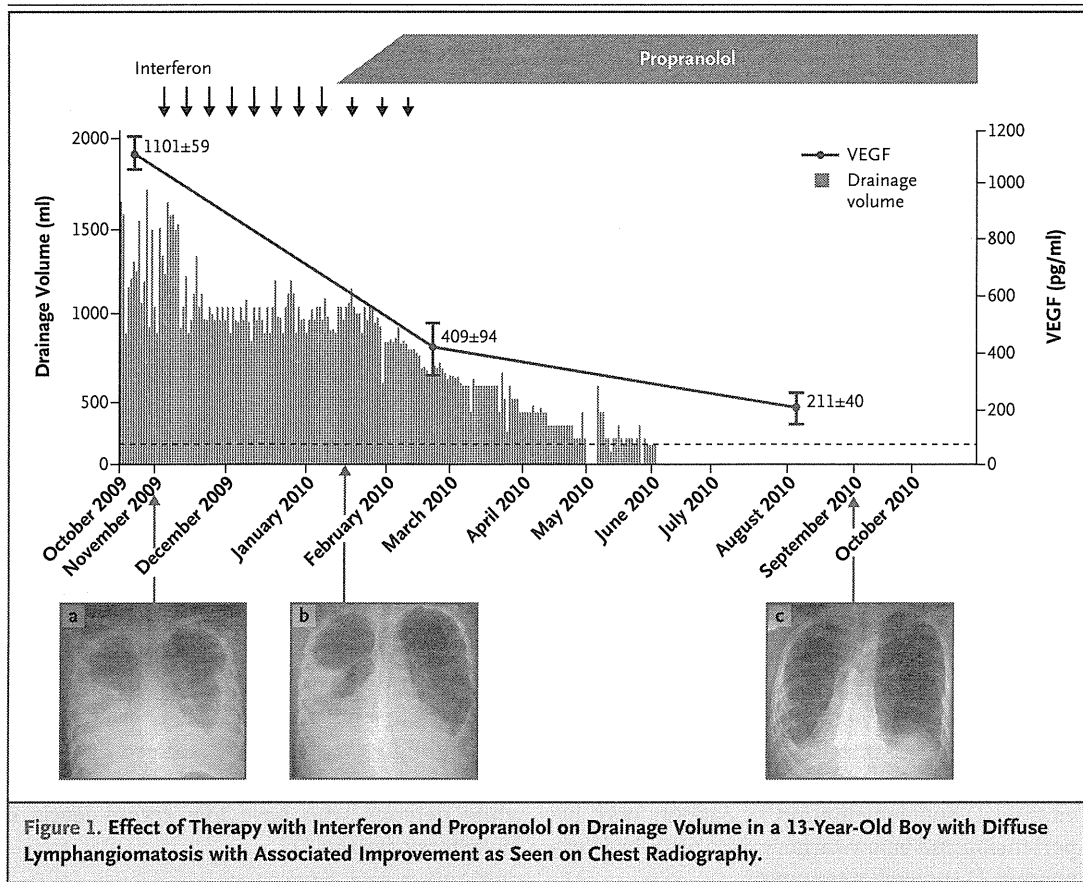


Figure 1. Effect of Therapy with Interferon and Propranolol on Drainage Volume in a 13-Year-Old Boy with Diffuse Lymphangiomatosis with Associated Improvement as Seen on Chest Radiography.

remains controversial.¹ In contrast, for another tumor of vascular origin, infantile hemangioma, propranolol is a new first-line therapy.² We report an excellent effect of propranolol in intractable diffuse lymphangiomatosis in a child.

A 13-year-old boy presented in severe respiratory distress on September 5, 2009. Radiography of the chest showed bilateral massive pleural effusions. He had been treated for diffuse lymphangiomatosis associated with chylothorax with regular injections of pegylated interferon alfa-2b.³ However, because of moderate side effects, including high fever, headache, and depression, the dose of interferon had been reduced and the treatment interval was prolonged in May 2009. Then respiratory distress recurred. Despite restarting pegylated interferon therapy on September 23, 2009, the volume of chylous fluid that was drained remained more than 1000 ml per day from September 2009 through January 2010 (Fig. 1, insets a and b).

Studies have suggested that vascular endothelial

growth factor (VEGF) is not only an angiogenic factor but also a lymphangiogenic factor.⁴ Propranolol is thought to cause down-regulation of the RAF mitogen-activated protein kinase signaling pathway with reduced expression of VEGF and direct induction of apoptosis in capillary endothelial cells.⁵ Since the plasma VEGF level in this patient was very high (normal value, 38.3 pg per milliliter), we hypothesized that propranolol might inhibit lymphangiogenesis and reduce tumor growth.

The protocol of propranolol therapy was approved by the institutional review board at Gifu University, and appropriate written informed consent was obtained. Treatment with propranolol was initiated on January 15, 2010, at a dose of 5 mg every 8 hours (0.5 mg per kilogram of body weight per day) and then gradually increased to 40 mg every 8 hours (4 mg per kilogram per day). The drainage volume decreased gradually, and treatment with pegylated interferon was discontinued. The patient subsequent-

ly returned to school and has received daily oral propranolol for 10 months (Fig. 1, inset c). The blood VEGF level decreased remarkably after the administration of propranolol. However, it is premature to conclude that the reduction in VEGF defines its role in the mechanism of action.

The prognosis for patients with diffuse lymphangiomas is poor if the condition is resistant to standard therapies. Propranolol treatment is safe in children and may be an important alternative in the treatment of this disease in infants and children.

Michio Ozeki, M.D.

Toshiyuki Fukao, M.D., Ph.D.

Naomi Kondo, M.D., Ph.D.

Gifu University

Gifu, Japan

mi_ti_ti_1227@yahoo.co.jp

Disclosure forms provided by the authors are available with the full text of this letter at NEJM.org.

1. Alvarez OA, Kjellin I, Zuppan CW. Thoracic lymphangiomas in a child. *J Pediatr Hematol Oncol* 2004;26:136-41.
2. Léauté-Labrèze C, Dumas de la Roque E, Hubiche T, Boralevi F, Thambo JB, Taïeb A. Propranolol for severe hemangiomas of infancy. *N Engl J Med* 2008;358:2649-51.
3. Ozeki M, Funato M, Kanda K, et al. Clinical improvement of diffuse lymphangiomas with pegylated interferon alfa-2b therapy: case report and review of the literature. *Pediatr Hematol Oncol* 2007;24:513-24.
4. Ferrara N. Vascular endothelial growth factor: basic science and clinical progress. *Endocr Rev* 2004;25:581-611.
5. D'Angelo G, Lee H, Weiner RI. cAMP-dependent protein kinase inhibits the mitogenic action of vascular endothelial growth factor and fibroblast growth factor in capillary endothelial cells by blocking Raf activation. *J Cell Biochem* 1997;67:353-66.

Correspondence Copyright © 2011 Massachusetts Medical Society.

INSTRUCTIONS FOR LETTERS TO THE EDITOR

Letters to the Editor are considered for publication, subject to editing and abridgment, provided they do not contain material that has been submitted or published elsewhere. Please note the following:

- Letters in reference to a *Journal* article must not exceed 175 words (excluding references) and must be received within 3 weeks after publication of the article.
- Letters not related to a *Journal* article must not exceed 400 words.
- A letter can have no more than five references and one figure or table.
- A letter can be signed by no more than three authors.
- Financial associations or other possible conflicts of interest must be disclosed. Disclosures will be published with the letters. (For authors of *Journal* articles who are responding to letters, we will only publish new relevant relationships that have developed since publication of the article.)
- Include your full mailing address, telephone number, fax number, and e-mail address with your letter.
- All letters must be submitted at authors.NEJM.org.

Letters that do not adhere to these instructions will not be considered. We will notify you when we have made a decision about possible publication. Letters regarding a recent *Journal* article may be shared with the authors of that article. We are unable to provide prepublication proofs. Submission of a letter constitutes permission for the Massachusetts Medical Society, its licensees, and its assignees to use it in the *Journal's* various print and electronic publications and in collections, revisions, and any other form or medium.

CORRECTIONS

Variability in the Measurement of Hospital-wide Mortality Rates (December 23, 2010;363:2530-9). In the final sentence of the third paragraph (page 2531), "commercial" should have been omitted. In the first paragraph of the Study Design subsection of Methods (page 2531), the second sentence should have read, "Five commercial vendors responded and produced four methods. The joint method submitted by Premier and UHC is experimental and not currently available commercially," rather than "Five commercial vendors responded, and two elected to develop a joint method, resulting in four methods for inclusion in this study." Finally, in the Discussion (page 2534), the second paragraph should have begun, "Three of the four methods for assessing hospital-wide mortality that we studied are currently marketed to hospitals to support internal quality-improvement activities. The fourth method was jointly developed by two commercial vendors who currently market their individual products to hospitals," rather than "The four commercially available methods for assessing hospital-wide mortality that we studied are marketed to hospitals to support internal quality-improvement activities." The article is correct at NEJM.org.

Cerebrospinal Fluid Leak (October 1, 2009;361:e26). In the second paragraph (page e26), the second sentence should have read, "Magnetic resonance imaging revealed a pituitary macroadenoma measuring 17 by 12 mm, with an enlarged adenohypophysis (Panel C, arrow) with a cystic component (Panel C, arrowhead) and a normal neurohypophysis, which . . .," rather than ". . . measuring 17 by 12 mm, with an enlarged adenohypophysis (Panel C, arrow) and a normal neurohypophysis (Panel C, arrowhead), which" The article is correct at NEJM.org.

Progress and Deficiencies in the Registration of Clinical Trials (February 19, 2009;360:824-30). In the reference list (page 830), the last reference should have been "Lenzer J, Brownlee S. Antidepressants: an untold story? *BMJ* 2008;336:532-4," rather than "Lenzer J. FDA warns about using antipsychotic drugs for dementia. *BMJ* 2005;330:992." The article is correct at NEJM.org.

THE JOURNAL'S WEB AND E-MAIL ADDRESSES:

For letters to the Editor: authors.NEJM.org

For information about the status of a submitted manuscript: authors.NEJM.org

To submit a meeting notice: meetingnotices@NEJM.org

The Journal's Web pages: NEJM.org



accurate information on prognosis is often difficult to obtain in this condition.

Conclusions

In general, CBT are associated with poor prognosis and only limited information is available at present due to a lack of sufficient cases. Diagnosis during fetal life is difficult. It is important to extensively evaluate the tumor on imaging (location, size and features) and clinical features (gestational age at diagnosis, complications) and select the most appropriate management of pregnancy and the perinatal treatment based on consultation with various specialists. Accumulation of further data is important to clarify the entire clinical picture and establish a management system for this condition.

References

- 1 Isaacs H. Perinatal brain tumors: A review of 250 cases. *Pediatr. Neurol.* 2002; **27**: 249–61.
- 2 Buetow PC, Smirniotopoulos JG, Done S. Congenital brain tumors: A review of 45 cases. *Am. J. Roentgenol.* 1990; **155**: 587–93.
- 3 Cassart M, Bosson N, Garel C, Eurin D, Avni F. Fetal intracranial tumors: A review of 27 cases. *Eur. Radiol.* 2008; **18**: 2060–66.
- 4 Im SH, Wang KC, Kim SK, Lee YH, Chi JG, Cho BK. Congenital intracranial teratoma: Prenatal diagnosis and postnatal successful resection. *Med. Pediatr. Oncol.* 2003; **40**: 57–61.
- 5 Carstensen H, Juhler M, Bøgeskov L, Laursen H. A report of nine newborns with congenital brain tumors. *Childs Nerv. Syst.* 2006; **22**: 1427–31.
- 6 Morita K, Fukuoka U, Kubota M *et al.* [A case of congenital brain tumor.] *Shounika Rinsho.* 2004; **57**: 1153–7. (in Japanese).
- 7 Cavalheiro S, Moron AF, Hisaba W, Dastoli P, Silva NS. Fetal brain tumor. *Childs Nerv. Syst.* 2003; **19**: 529–36.
- 8 Tamura M. Guidelines for healthcare provider and parents to follow in determining the medical care of newborns with severe diseases. *Saitama* 2004; **7**: 14–18.
- 9 ten Broeke ED, Verdonk GW, Roumen FJ. Prenatal ultrasound diagnosis of an intracranial teratoma influencing management: Case report and review of the literature. *Eur. J. Obstet. Gynecol. Reprod. Biol.* 1992; **45**: 210–14.

Vincristine, actinomycin D, cyclophosphamide chemotherapy resolves Kasabach–Merritt syndrome resistant to conventional therapies

Yasushi Fuchimoto,¹ Nobuyuki Morikawa,³ Tatsuo Kuroda,³ Seiichi Hirobe,² Shouichiro Kamagata,² Masaaki Kumagai,⁴ Kentaro Matsuoka⁵ and Yasuhide Morikawa¹

¹Department of Surgery, Keio University School of Medicine, ²Department of Surgery, Tokyo Metropolitan Children's Medical Center and Departments of ³Surgery, ⁴Hematology and ⁵Pathology, National Center for Child Health and Development, Tokyo, Japan

Key words infant, kaposiform hemangioendothelioma, Kasabach–Merritt syndrome, vincristine, actinomycin D and cyclophosphamide therapy.

When kaposiform hemangioendothelioma (KHE) is accompanied by Kasabach–Merritt syndrome (KMS), it may result in considerable morbidity and mortality.^{1,2} The usual treatment for KHE associated with KMS of the extremities includes the use of steroids, coil embolization, radiation therapy and interferon- α . Recently, vincristine (VCR) has also been reported to be effective to control the coagulopathy in KMS.^{2–5} In the present case, KMS was resistant to conventional therapies, and so we elected to use VCR monotherapy. Several courses of VCR monotherapy were insufficiently and transiently effective, and the consumptive coagulopathy recurred. Therefore, we decided to treat this patient using combined vincristine, actinomycin D and cyclophosphamide (VAC) therapy. After four cycles of VAC, KMS caused by

the left arm hemangioma finally resolved and there has been no recurrence for 6 years. In this case, VAC therapy was effective after failure of repeated VCR monotherapy.

Case report

A male infant, born at full term by spontaneous vaginal delivery, was noted to have a large hemangioma of the left arm. He presented with anemia and thrombocytopenia at 1 month of age, and was diagnosed with KMS. The patient was referred to National Center for Child Health and Development for treatment of KMS at 2 months of age. First-line systemic therapy with corticosteroids was initiated (prednisolone 2 mg/kg per day) with simultaneous irradiation (10 Gy in five fractions), but it did not affect the tumor size or platelet counts. Subcutaneous injections of 1–3 \times 10⁶ (U/m² body surface area) of interferon- α for 1 month and mega-dose methylprednisolone therapy were then attempted, which also failed to improve KMS. At this stage the patient required 2 mg/kg per day of corticosteroids, and also needed frequent platelet transfusions to control bleeding. Transcatheter

Correspondence: Yasushi Fuchimoto, MD, Department of Surgery, Keio University School of Medicine, 35 Shinanomachi, Shinjuku, Tokyo 160-8582, Japan. Email: yfuchimo@sc.itc.keio.ac.jp

Received 7 October 2010; revised 27 March 2011; accepted 13 May 2011.

doi: 10.1111/j.1442-200X.2011.03414.x

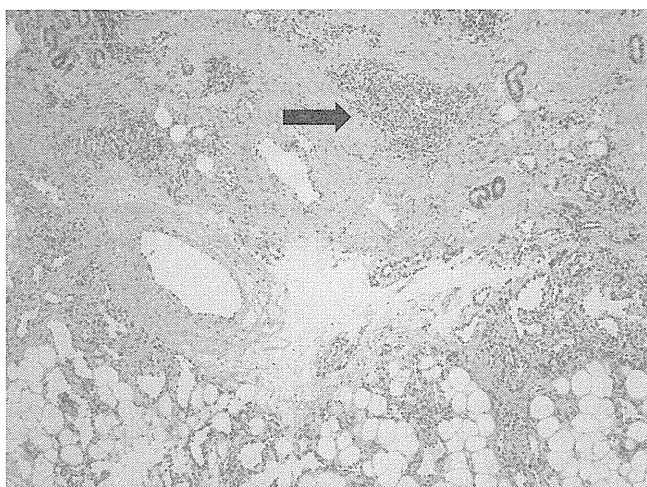


Fig. 1 Histopathology showing kaposiform hemangioendothelioma. The capillary vessels are diffusely proliferating in the fat tissues, and there is evidence of dense hyperplasia of the spindle shape cells (arrow).

embolization of the feeding artery under general anesthesia was attempted three times. This resulted in a transient increase in the platelet counts. KMS relapsed within 2 weeks after the embolization. A biopsy showed that capillary vessels were diffusely proliferating in the fat tissues, and there was evidence of dense hyperplasia of spindle-shaped cells consistent with KHE, which frequently causes KMS (Fig. 1).^{1,6-8}

Considering that the therapeutic effects of steroids, interferon- α , radiation, and embolization therapy were limited in the present case, we decided to start VCR. VCR was given weekly at a dose of 1.5 mg/m² (body surface area). After 8 weeks of VCR injections, the rate of platelet consumption gradually decreased, and platelet transfusions were no longer required (Fig. 2). After 11 cycles of VCR therapy, platelet counts increased up to 200 000/ μ L and were maintained at that level for

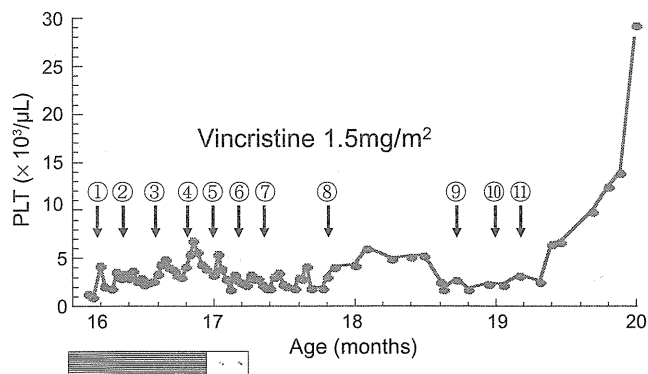


Fig. 2 Platelet (PLT) counts after vincristine (VCR) therapy. PLT infusions were required every day until the fifth VCR injection. After eight courses of VCR the patient did not require PLT infusions, and the PLT count increased from 40 000 to 250 000/ μ L.

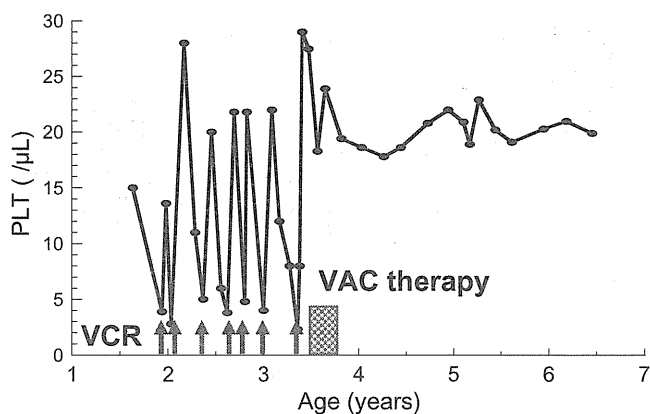


Fig. 3 Platelet counts after vincristine (VCR) or vincristine, actinomycin D and cyclophosphamide (VAC) therapy. VCR was dramatically effective for Kasabach–Merritt syndrome (KMS) but the effect was transient; the tumor showed regrowth and platelet counts repeatedly decreased. After eight courses of VCR monotherapy, the patient was treated with five courses of VAC. Remission of KMS was achieved for >4 years.

a few months without any treatments. The tumor showed regrowth, however, and platelet counts decreased again 4 months after cessation of VCR therapy (Fig. 3). VCR monotherapy was again applied for recurrent KMS. In this situation, the platelet counts transiently increased after several episodes of VCR, but they gradually decreased after cessation of VCR therapy. After repeating seven doses of VCR monotherapy, at the age of 3 years it was decided to convert to a combination therapy of vincristine, actinomycin D, and cyclophosphamide (VAC). The VAC regimen included vincristine at 1.5 mg/m² on day 1, actinomycin D at 0.015 mg/kg on days 1–5 and cyclophosphamide at 10 mg/kg on days 1–3. During VAC therapy there were no serious side-effects. After four cycles of VAC therapy, KMS caused by the left arm hemangioma was finally resolved and there has been no recurrence for 6 years (Figs 3,4).

Discussion

When KHE is accompanied by KMS, it may result in considerable morbidity and mortality. In the present case KMS was treated with steroids, coil embolization, radiation therapy and interferon- α , but these therapies were totally ineffective. Biopsy indicated KHE, which often causes life-threatening KMS.⁹ Several reports have recently shown VCR to be effective for controlling the decreased platelet counts and potential mortality associated with KMS.^{3-6,9-11} In addition, Haisley-Royster *et al.* reported that all four patients in whom KMS relapsed after a first course of VCR therapy, were successfully treated with second courses of VCR.⁹ In contrast, the present patient had a relapse of KMS after several doses of VCR monotherapy.

Hu *et al.* reported that combined VAC therapy was effective for intractable KHE associated with KMS, which was resistant to corticosteroid therapy.⁷ Because of toxicity considerations, such as veno-occlusive disease, hemorrhagic cystitis, pancytopenia

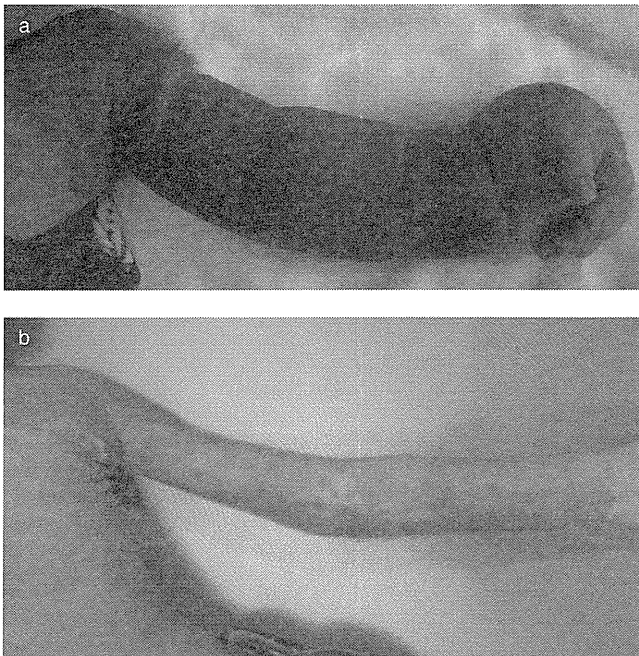


Fig. 4 (a) After six courses of vincristine there was a large, dark-red lesion covering the left arm and upper thorax. (b) After vincristine, actinomycin D and cyclophosphamide therapy, the dark-red lesion of the left arm had largely resolved.

and secondary malignancy, we were initially hesitant to use actinomycin D or cyclophosphamide. Only one case of KHE associated with KMS treated with VAC combination therapy after VCR monotherapy has been reported, but combination VAC chemotherapy was not effective in that report.¹² In addition, no comparative study of VAC combination therapy and VCR monotherapy for KHE associated with KMS has been reported. We decided to treat the present patient with VAC combination therapy because of the persistence of refractory coagulopathy and life-threatening condition.

Gottschling *et al.* reported that cyclophosphamide monotherapy was a safe and effective treatment for patients suffering from life-threatening diffuse hemangiomatosis unresponsive to corticosteroid therapy.¹³ Cyclophosphamide monotherapy might have been effective in the present case but the previously reported cases all involved multiple cutaneous and liver hemangiomas, with complications that included high-output failure, and hepatic failure, and did not include KMS.

The present patient was treated with radiation therapy after steroid and interferon therapy. Due to problems with radiation therapy in infants, however, such as cancer or growth disorder, it might be better to treat pediatric patients with VCR or VAC chemotherapy prior to radiation therapy.

Vincristine, actinomycin D and cyclophosphamide therapy resulted in a significant decrease of tumor size, correction of the thrombocytopenia and a complete remission for 6 years in the present patient. The combined therapies of steroids, interferon- α , radiation and embolization were not effective for KHE in this patient. Thus, VAC therapy may provide an alternative therapeutic approach to intractable KMS resistant to conventional combination therapies, even when VCR monotherapy is not effective.

References

- 1 Enjolras O, Wassef M, Dosquet C *et al.* [Kasabach-Merritt syndrome on a congenital tufted angioma]. *Ann. Dermatol. Venerol.* 1998; **125**: 257–60.
- 2 Hall GW. Kasabach-Merritt syndrome: Pathogenesis and management. *Br. J. Haematol.* 2001; **112**: 851–62.
- 3 Moore J, Lee M, Garzon M *et al.* Effective therapy of a vascular tumor of infancy with vincristine. *J. Pediatr. Surg.* 2001; **36**: 1273–6.
- 4 Taki M, Ohi C, Yamashita A *et al.* Successful treatment with vincristine of an infant with intractable Kasabach-Merritt syndrome. *Pediatr. Int.* 2006; **48**: 82–4.
- 5 Thomson K, Pinnock R, Teague L, Johnson R, Manikkam N, Drake R. Vincristine for the treatment of Kasabach-Merritt syndrome: Recent New Zealand case experience. *N. Z. Med. J.* 2007; **120**(1249): U2418.
- 6 Yesudian PD, Klafkowski J, Parslew R, Gould D, Lloyd D, Pizer B. Tufted angioma-associated Kasabach-Merritt syndrome treated with embolization and vincristine. *Plast. Reconstr. Surg.* 2007; **119**: 1392–3.
- 7 Hu B, Lachman R, Phillips J, Peng SK, Sieger L. Kasabach-Merritt syndrome-associated kaposiform hemangioendothelioma successfully treated with cyclophosphamide, vincristine, and actinomycin D. *J. Pediatr. Hematol. Oncol.* 1998; **20**: 567–9.
- 8 Vin-Christian K, McCalmont TH, Frieden IJ. Kaposiform hemangioendothelioma. An aggressive, locally invasive vascular tumor that can mimic hemangioma of infancy. *Arch. Dermatol.* 1997; **133**: 1573–8.
- 9 Haisley-Royster C, Enjolras O, Frieden IJ *et al.* Kasabach-Merritt phenomenon: A retrospective study of treatment with vincristine. *J. Pediatr. Hematol. Oncol.* 2002; **24**: 459–62.
- 10 Fawcett SL, Grant I, Hall PN, Kelsall AW, Nicholson JC. Vincristine as a treatment for a large haemangioma threatening vital functions. *Br. J. Plast. Surg.* 2004; **57**: 168–71.
- 11 Perez J, Pardo J, Gomez C. Vincristine: An effective treatment of corticoid-resistant life-threatening infantile hemangiomas. *Acta Oncol.* 2002; **41**: 197–9.
- 12 Saito M, Gunji Y, Kashii Y *et al.* Refractory kaposiform hemangioendothelioma that expressed vascular endothelial growth factor receptor (VEGFR)-2 and VEGFR-3: A case report [Case Reports]. *J. Pediatr. Hematol. Oncol.* 2009; **31**: 194–7.
- 13 Gottschling S, Schneider G, Meyer S, Reinhard H, Dill-Mueller D, Graf N. Two infants with life-threatening diffuse neonatal hemangiomatosis treated with cyclophosphamide. *Pediatr. Blood Cancer* 2006; **46**: 239–42.

Paclitaxel-based chemotherapy for aggressive kaposiform hemangioendothelioma of the temporomastoid region: Case report and review of the literature

Michinori Funato, MD, PhD,¹ Toshiyuki Fukao, MD, PhD,¹ Hideo Sasai, MD,¹ Tomohiro Hori, MD,¹ Daisuke Terazawa, MD,¹ Kaori Kanda, MD,¹ Michio Ozeki, MD,¹ Keisuke Mizuta, MD, PhD,² Yoshinobu Hirose, MD, PhD,³ Hideo Kaneko, MD, PhD,⁴ Naomi Kondo, MD, PhD¹

¹Department of Pediatrics, Gifu University, Gifu, Japan, ²Department of Otorhinolaryngology, Gifu University, Gifu, Japan, ³Department of Pathology, Graduate School of Medicine, Gifu University, Gifu, Japan, ⁴Department of Clinical Research, National Hospital Organization, Nagara Medical Center, Gifu, Japan.

Accepted 28 May 2012

Published online 21 August 2012 in Wiley Online Library (wileyonlinelibrary.com). DOI 10.1002/hed.23107

ABSTRACT: *Background.* Kaposiform hemangioendothelioma (KHE) is a rare vascular tumor of infancy and childhood. This tumor results in poor prognosis, and therefore, development of a more effective treatment is needed.

Methods and Results. We describe an 11-year-old boy presenting with left facial palsy caused by aggressive KHE of the left temporomastoid region. He was treated with paclitaxel-based chemotherapy, because of the difficulty with complete surgical resection for anatomic factor, multiple lung metastases on diagnosis, and no response to conventional treatments. This

treatment reduced the volume of primary tumor and lung metastatic lesions, but the efficacy was transitory.

Conclusions. Paclitaxel-based chemotherapy for aggressive KHE may be effective, therefore the multimodality therapy including paclitaxel of aggressive KHE, particularly in the head and neck, needs to be investigated in further studies. © 2012 Wiley Periodicals, Inc. *Head Neck* 35: E258–E261, 2013

KEY WORDS: Kaposiform hemangioendothelioma, angiosarcoma, head and neck, paclitaxel, chemotherapy

INTRODUCTION

Hemangioendothelioma is a vascular tumor composed of endothelial cells. This tumor presents histologic features and clinical behavior intermediate between benign well-differentiated hemangioma and anaplastic angiosarcoma.¹ The most common and the most well-known variant of hemangioendothelioma is Kaposiform hemangioendothelioma (KHE), first described in 1993 by Zukerberg et al.² KHE usually occurs in infancy and early childhood, but rarely in adolescents and adults.^{1,3} The most common location is in superficial or deep soft tissue on the extremities, trunk, and retroperitoneum, but they can also be seen in the head and neck, mediastinum, thymus, thyroid, pancreas, and female external genitalia.¹ In addition, it is known for its association with Kasabach-Merritt syndrome (KMS), characterized by profound thrombocytopenia and life-threatening hemorrhage, or lymphangiomatosis characterized by a disorder of abnormal smooth muscle cell proliferation, although not always.^{1,4}

The details of incidence and prognosis of KHE have not been available in past English-language literature because analysis of KHE has been limited by a lack of knowledge because of the relative rarity of this tumor. Recently, O'Regan et al⁵ suggested that the mortality rate

is high and ranges from 10% to 24% for all KHE lesions, and the prognosis is related to the anatomic site, size of the lesion, depth of invasion, and degree of compromise caused by coagulopathy. At present, development of a more effective treatment for this tumor with poor prognosis is desirable.

In this report, we describe an extremely uncommon case of aggressive KHE of the left temporomastoid region in an 11-year-old boy. His treatment of chemotherapy plus paclitaxel effectively reduced the volume of primary lesions and lung metastatic lesions.

CASE REPORT

An 11-year-old boy was referred to us with a 3-month history of left facial palsy. He had no history of local trauma or systemic disease. He was initially diagnosed at a neighboring hospital as having left facial palsy because of chronic otitis media and was treated with antibiotics and steroids. However, the left facial palsy did not improve, and a tender swelling of the retroauricular region was found 3 months after the onset. The patient was then referred to our hospital for management. On admission day, physical examination showed normal vital signs, and laboratory findings also showed normal data, but contrast-enhanced CT showed a 52- × 45-mm hyperdense mass of the temporomastoid region with lysis of the left temporal bone. Only a biopsy for diagnosis was performed because of the difficulty of performing a complete surgical resection for anatomic factor, and histopathologic examination showed proliferation and irregular

*Corresponding author: M. Funato, MD, PhD, Department of Pediatrics, Graduate School of Medicine, Gifu University, 1-1 Yanagido, Gifu 501-1194, Japan. E-mail: mfunato@me.com

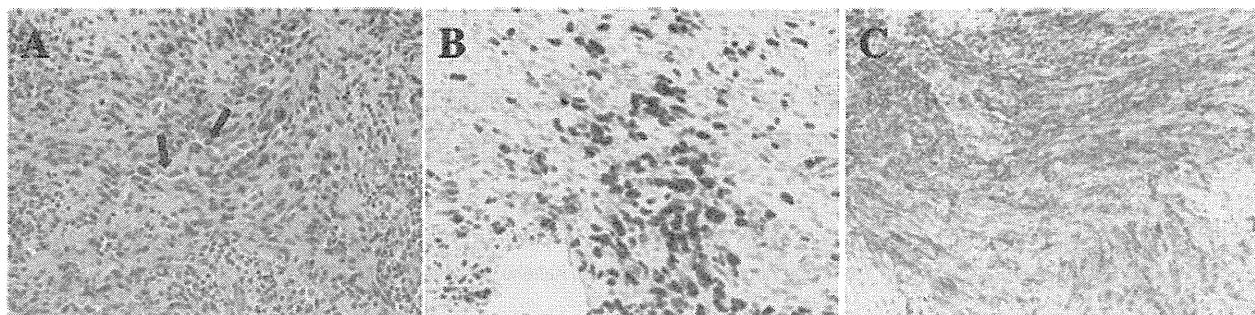


FIGURE 1. (A) Histologic examination shows spindle cell proliferation and slitlike irregular arrangement of vascular endothelial cells (arrow) (hematoxylin and eosin stain; original magnification $\times 200$). Immunohistochemistry for Ki-67 (B) and CD34 (C) shows positivity in most malignant cells (original magnification $\times 200$). [Color figure can be viewed in the online issue, which is available at wileyonlinelibrary.com.]

arrangement of the vascular endothelial cells with atypical mitotic figures (Figure 1A and B). In addition, immunohistochemical examination in the vascular endothelial cells showed positive for CD34, CD31, and vimentin, but negative for S100 protein, cytokeratin, desmin, and alpha smooth muscle actin (Figure 1C). We diagnosed the patient as having KHE. The primary lesion was hyperintense on T₂-weighted MRI, and thoracic CT revealed the presence of multiple metastases to the lung (Figure 2A and D). No other lesions were revealed by CT scanning.

Initially, we began administration of recombinant interleukin-2 (rIL-2), which is one of the standard treatments covered by health insurance for unresectable lesions of malignant vascular tumors in Japan, at a dose of 350,000 U/day during the first month, and 525,000 U/day during the following month for increased lesions. Two months after the initiation of rIL-2, further progression of the disease was noted by MRI and CT (Figure 2B and E). Then we decided that refractory KHE in our patient needed

aggressive treatment such as for conventional angiosarcoma, and he was given chemotherapy with paclitaxel at a dose of 100 mg/m² once per week for 3 weeks of every 4 weeks with his and his family's consent. The tender swelling decreased during 1 cycle of treatment, and, during 5 cycles of this treatment, the mass lesion of the temporomastoid region gradually decreased, as monitored by MRI, and lung metastases disappeared radiologically, as observed by thoracic CT (Figure 2C and F). The patient subsequently underwent chemotherapy consisting of 20 mg/m² of doxorubicin infused on day 1, followed by 100 mg/m² of paclitaxel on day 2 and 30 mg/m² of cisplatin on day 2, two days a week for 3 weeks of every 4 weeks, as the goal of complete remission.

However, progressive disease was noted again after 3 cycles of these treatments, including doxorubicin, paclitaxel, and cisplatin. Further radiation therapy was prepared but not used, and the patient died of disease progression 11 months after diagnosis.

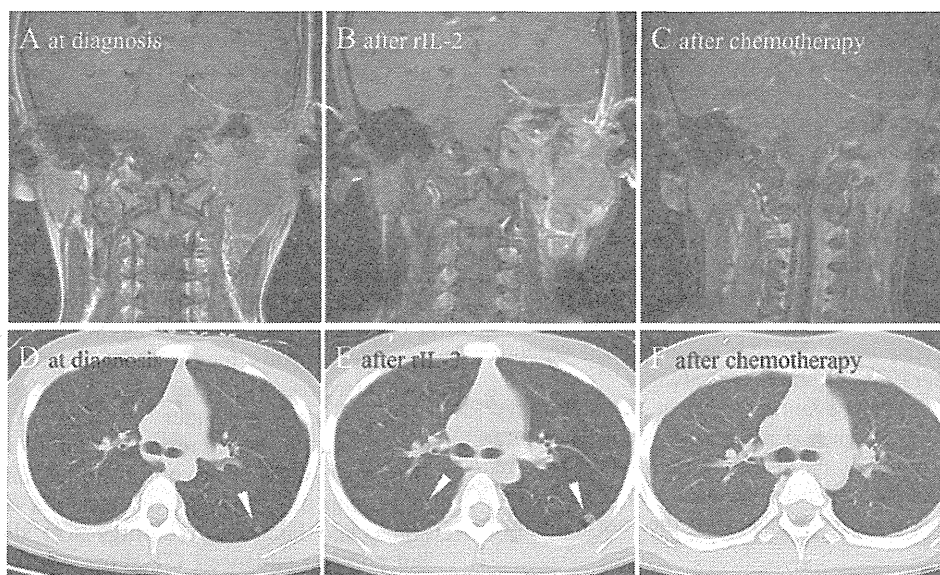


FIGURE 2. Coronal T₂-weighted MR image shows the mass involving the temporomastoid region. These images reveal that this tumor was enlarged after rIL-2 treatment and reduced by paclitaxel. (A) At diagnosis; (B) at posttreatment with rIL-2; (C) at posttreatment with paclitaxel. Chest CT scan shows multiple lesions that indicate metastases of KHE (arrowhead). These images reveal that metastatic lesions were reduced by paclitaxel. (D) At diagnosis; (E) at posttreatment with rIL-2; (F) at posttreatment with paclitaxel.