

201510011B

厚生労働科学研究費補助金

難治性疾患等政策研究事業（難治性疾患政策研究事業）

腹腔外発生デスマイド腫瘍患者の実態把握および
診療ガイドライン確立に向けた研究

平成26～27年度 総合研究報告書

研究代表者 西田 佳弘

平成28（2016）年 3月

目 次

I.	総合研究報告	1
	腹腔外発生デスマイド腫瘍患者の実態把握および診療ガイドライン確立に向けた研究	
	研究代表者 西田佳弘	
	(資料1) デスマイド型線維腫症の診療ガイドライン案	
	(資料2) 海外におけるデスマイド型線維腫症の診療ガイドライン (和訳)	
II.	研究成果の刊行に関する一覧表	17
III.	研究成果の刊行物・印刷	19

I. 総合研究報告

厚生労働科学研究費補助金 難治性疾患等政策研究事業（難治性疾患政策研究事業）
総合研究報告書

腹腔外発生デスマイド腫瘍患者の実態把握および診療ガイドライン確立に向けた研究

研究代表者 西田佳弘 名古屋大学大学院医学系研究科整形外科 准教授

研究要旨 本邦において腹腔外発生デスマイド型線維腫症の診断・治療方法に関するガイドラインはなく、出版されている軟部腫瘍診療ガイドライン内にもその記載はない。本疾患はWHO分類では中間型腫瘍に分類されるため悪性腫瘍と比較して研究が遅れている。また、手術による再発率が極めて高いにもかかわらず、適応を評価せずに広範切除による手術治療を選択され、術後の機能障害やQOLを低下させられている例が多い。本研究では、本邦における腹腔外発生デスマイド型線維腫症患者の発症様式、診断・治療、治療成績の実態を把握し、また診断・各種治療成績における β -カテニン遺伝子の変異の意義を明らかにし、稀少疾患であるデスマイド型線維腫症に対する全国共通の診断・治療のガイドラインを確立することを目的として、以下の研究を実施した。(i) 本邦におけるデスマイド型線維腫症患者の発症数、発症年齢、性別、発生部位を含めた疫学調査とともに、手術治療成績を明らかにした。(ii) デスマイド腫瘍の診療を担当する専門施設における診断方法、治療方法の実態をアンケート調査にて明らかにした。また、このアンケート調査にて明らかになった治療の中心となっている保存治療の効果を予測する各種因子の解析を行った。特にMRI評価、筋の構造力学的種類によって薬物治療成績が異なることを明らかにした。(iii) 様々な治療法の実施状況と成績を解析することで各種治療法の意義を明らかにするために、単一施設での長年にわたる診療成績を調査し、成績に影響を与える因子を明らかにした。また研究代表施設で実施している計画的単純切除の有効性を示した。(iv) CTNNB1変異型の異なる腫瘍細胞では、腫瘍の増殖度、薬物反応性に差異があることを明らかにした。(v) デスマイド腫瘍の診断・治療、特にCOX-2阻害剤であるメロキシカム治療における β -カテニンの免疫組織染色の意義、CTNNB1変異型の意義を解析した。(vi) 手術やCOX-2阻害剤に抵抗性デスマイド腫瘍に対する低用量抗がん剤治療（メソトレキセートとビンブラスチンの併用療法）の日本人における有効性と安全性を評価した。(vii) 海外のデスマイド型線維腫症の診療ガイドラインを検索し、日本における診療の実態と合わせて、本邦における診療ガイドライン案を作成した。

研究分担者

川井 章 国立がん研究センター中央病院骨軟部腫瘍・リハビリテーション科 医長
戸口田淳也 京都大学再生医科学研究所 教授
生越 章 新潟大学医歯学総合病院魚沼地域医療教育センター整形外科 特任教授
阿江啓介 がん研有明病院整形外科 副部長
國定俊之 岡山大学大学院医歯薬学総合研究科運動器医療材料開発講座 准教授
松延知哉 九州大学病院整形外科 助教
平川晃弘 名古屋大学医学部附属病院先端医療・臨床研究支援センター 講師

研究協力者

上田孝文 国立病院機構大阪医療センター整形外科 部長
岡本 健 京都大学臨床研究総合センター 准教授
松本嘉寛 九州大学整形外科 准教授
五木田茶舞 がん研有明病院整形外科 副医長
濱田俊介 名古屋大学医学部附属病院整形外科 医員
清水光樹 国立がん研究センター骨軟部腫瘍科 レジデント
酒井智久 名古屋大学大学院医学系研究科整形外科 大学院

A. 研究目的

本邦において腹腔外発生デスモイド型線維腫症に対する診断・治療指針は示されていない。本疾患は WHO 分類では中間型の腫瘍に分類され、古くから治療の中心となってきた手術治療では局所コントロールを得ることが困難であり、術後の機能障害が問題となることを報告してきた (Shido, Nishida et al, Arch Orthop Traum Surg 2009)。

我々は手術治療を第一選択とせず、保存治療である COX-2 阻害剤であるメロキシカム治療の有効性を報告してきた (Nishida et al, J Clin Oncol 2010) (Nishida et al, Cancers 2012)。しかし、COX-2 阻害剤を初めとした各種薬物治療の効果を予測する

因子の解析は進んでいない。一方、デスモイド腫瘍発症の原因とされる β -カテニン遺伝子 (CTNNB1) 変異の型により、手術治療成績に差を認めるとの報告があるが検証は進んでいない。また海外から手術治療以外の治療成績と CTNNB1 変異型との関連解析の報告はない。稀少疾患であるために施設によっては不適切な治療を受け、QOL を低下させられている例を多く認める。

これらのことを踏まえ、本研究では、本邦における腹腔外発生デスモイド型線維腫症患者の発症様式、診断・治療、特に手術の治療成績の実態を把握し、また診断・各種治療成績における β -カテニン遺伝子の変異の意義を明らかにし、稀少疾患であるデ

スモイド型線維腫症に対する全国共通の診断・治療のガイドラインを作成することを目的とする。(i), (ii), (iv), (v), (vi), (vii)は研究代表者と研究分担者・協力者の共同で実施し、(iii)は研究分担者である松延の研究施設、阿江の研究施設および代表者施設にて実施した。(i) 本邦におけるデスモイド型線維腫症患者の発症数、発症年齢、性別、発生部位を含めた臨床実態とともに、手術治療成績を明らかにする。(ii) デスモイド腫瘍の診療を担当する専門施設における診断方法、治療方法の実態をアンケート調査にて明らかにする。骨軟部腫瘍診療施設へのアンケート調査にて明らかになったデスモイド型線維腫症診療の中心となっている保存治療の効果を予測する各種因子の解析を行う。特にMRI評価、筋の構造力学的種類によって薬物治療成績が異なることを明らかにする。(iii) 様々な治療法の実施状況と、その成績を解析し、各種治療法の意義を明らかにするために、単一施設で30年にわたる診療成績を調査し、成績に影響を与える因子を明らかにする。また研究代表施設で実施している計画的単純切除の成績を明らかにする。(iv) CTNNB1変異型の異なる腫瘍細胞では、デスモイド型線維腫症腫瘍の増殖度、薬物反応性に差異があることを明らかにする。(v) デスモイド腫瘍の診断・治療、特にCOX-2阻害剤であるメロキシカム治療における β -カテニンの免疫組織染色の意義、CTNNB1変異型の意義を解析する。(vi) 手術やCOX-2阻害剤に抵抗性デスモイド腫瘍に対する低用量抗がん剤治療(メソトレキセートとビンブラスチンの併用療法)の日本人における有効性と安全性を評価する。(vii) 海外のデスモイド型線維腫症

の診療ガイドラインを検索し、日本における診療の実態と合わせて、本邦における診療ガイドライン案を作成する。

B. 研究方法

(i) 日本整形外科学会が主導し、国立がん研究センターに事務局を置いて実施している全国骨・軟部腫瘍登録のデータを使用し、日本整形外科学会骨軟部腫瘍委員会、日本整形外科学会倫理委員会、日本整形外科学会理事会において本研究内容の承認を得た上で、2006年から2012年までの7年間に登録された軟部腫瘍の中で、デスモイド型線維腫症と診断のついた症例を抽出し、発症数・年齢・性別・発生部位・年度別手術治療割合を調査した。次に手術治療成績が登録されている2006年から2010年までの5年間のデータを解析し、手術治療後の再発率、再発に関与する因子を調査した。(ii) 本邦におけるデスモイド腫瘍診療の実態を把握するためのアンケート調査実施について、NPO法人骨軟部肉腫治療研究会(JMOG)幹事会で承認を受け、JMOG参加67施設に対して、腹腔外デスモイド腫瘍診療に関するアンケートをe-mailにて送信した。アンケート内容は、生検方法、病理診断方法、腫瘍が切除可能な場合の治療方針、腫瘍が切除不能な場合の治療方針、治療抵抗性腫瘍に対する治療方針に関するものとした。アンケート結果により、手術以外の保存的治療法が選択されている実態が明らかとなった。この結果に基づいて保存的治療の1つであるメロキシカム治療の有効性を予測する各種因子の特定を試みた。治療前のMRIにおけるT1、T2強調画像の特徴と有効性との関連解析を行った。また

デスマイド型線維腫症は筋肉内発生がほとんどであり、筋肉の構造力学的特性により腫瘍の増殖度や薬物反応性が異なるかどうかを解析した。(iii) 1981年以降、九州大学整形外科で治療を受けた腹腔外発生デスマイド腫瘍患者を対象とし、手術群と非手術群を比較し、手術群では再発の危険因子を検討した。また、1978年から2008年までにがん研有明病院で治療を受けた腹腔外発生デスマイド型線維腫症患者を対象とし、手術治療を実施した87例の再発様式を検討することでwait & see policyの位置づけを評価した。さらに、2003年以降、研究代表施設で実施している計画的単純切除手術の成績を明らかにした。(iv) 散発性デスマイド型線維腫症の病因はCTNNB1変異によることが多い。数種類の変異型があり、この変異型によって腫瘍増殖度や手術治療成績および薬物治療への反応性が異なることが予想される。若年女性の腹壁に発生した3種の異なるCTNNB1変異型を有するデスマイド型線維腫症の組織から細胞を分離・培養し、 β -カテニンの核内集積、増殖度、Wnt/ β -catenin経路の下流遺伝子の発現、薬物への反応性の差異を検討した。(v) 2003年以降、腹腔外デスマイドと病理診断され、前向きにメロキシカムを投与された症例を対象とし、ホルマリン固定された生検病理標本を使用して、 β -カテニンの免疫組織染色を行った。また、凍結保存あるいはホルマリン固定後パラフィン包埋した標本からDNAを抽出し、CTNNB1のエクソン3の変異型を特定した。メロキシカムの治療成績については、定期的に撮像するMRIあるいはCTにてRECIST基準に従って評価(CR:腫瘍消失、PR:腫瘍縮小、SD:

腫瘍不変、PD:腫瘍増大)し、 β -カテニンの核内染色性およびCTNNB1遺伝子変異型との関連を解析した。同様に、性別、年齢、発生部位、腫瘍サイズとメロキシカム治療成績との関連について解析した。(vi) メロキシカム治療に抵抗性デスマイド腫瘍に対して、低用量MTX (30mg/M²) +VBL (6mg/M²)療法の有効性、安全性を評価した。CRとPRをresponder群、SDとPDをnonresponder群として、各種臨床因子(性別、年齢、初発・再発、腫瘍サイズ、治療期間、治療回数)およびCTNNB1遺伝子変異型とMTX+VBL療法に対する感受性との関連を解析した。副作用はNational Cancer Institute Common Terminology Criteria (NCI-CTCAE v4.0)の基準に従って評価した。(vii) 全米を代表とするがんセンターで結成されたガイドライン策定組織NCCN (National Comprehensive Cancer Network)が作成しているNCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology、欧州の臨床腫瘍学会(ESMO; European Society of Medical Oncology)がAnnals of Oncologyに発表しているガイドライン、英国のBritish Sarcoma Group (BSG)がSarcoma誌に載せているガイドライン、オーストラリアのAustralasian Sarcoma Study Group (ASSG)がホームページに掲載しているガイドラインを検索し、各地域でのデスマイド型線維腫症の診療ガイドラインを明らかにした。また全国でのアンケート調査で明らかとなった本邦におけるデスマイド型線維腫症の診療実態と合わせて、本邦における診療ガイドライン案を作成した。(倫理面への配慮)

患者の各種臨床因子、治療成績に関わる後ろ向き調査については、個人情報の取り扱いに十分注意し、臨床研究に関する倫理指針（平成20年7月31日全部改正）に準じ、また、遺伝子変異型解析についてはヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針（平成20年12月1日一部改正）に準じ、名古屋大学医学系研究科倫理委員会の承認および研究参加者の書面での同意を得た上で行った。JMOG参加施設に対する診療方針に関するアンケート調査はJMOG幹事会での承認を得た上で実施し、全国軟部腫瘍登録データを使用した調査は、個人情報の取り扱いに十分注意し、臨床研究に関する倫理指針（平成20年7月31日全部改正）に準じ、日本整形外科学会骨軟部腫瘍委員会、日本整形外科学会倫理委員会、日本整形外科学会理事会の承認を得た上で行った。

C. 研究結果

(i) 2006年には37例であったデスマイド腫瘍登録数が、2012年には107例にまで増加していた。7年間で計530例、男性207例（39%）、女性323例（61%）と女性が多く、平均年齢は44歳（1-86歳）であった。発生部位では下肢135例（25%）、体幹134例（25%）が多かった。経年的に手術治療が減少していることが示された。

実施された手術治療成績については2006年-2010年のデータにより解析した。根治を目的に実施された手術症例は103例であり、男性49例、女性54例であり、平均年齢は43歳（1-79）、腹壁発生17例、腹壁外発生84例、後腹膜1例、胸腔1例であった。腫瘍サイズの平均は8cmであり、手術の切除縁評価はwide 49例、marginal 40

例、intralesional 14例であった。3年無再発生存率は77.7%、年齢、性別では再発率に有意差を認めなかったが、発生部位では四肢発生が成績不良である傾向があり（ $p=0.11$ ）、腫瘍サイズ8cm以上も不良である傾向を認めた（ $p=0.091$ ）。切除縁についてはintralesionalがwideおよびmarginalに比較して有意に不良であったが（それぞれ $p<0.001$, $p=0.014$ ）、wideとmarginal間には有意差を認めなかった（ $p=0.34$ ）。多変量解析では、発生部位で四肢（ $p=0.15$ ）、腫瘍サイズ（ $p=0.051$ ）、切除縁（ $p=0.015$ ）が予後規定因子として抽出された。

(ii) JMOG参加67施設中、44施設（66%）より回答があり、生検方法は、針生検が多く、デスマイド腫瘍の病理診断には有用とされる β -カテニンの免疫染色による核内蓄積の評価は28施設（64%）で実施され、CTNNB1変異の検出を実施している施設は1施設だけであった。切除可能な腫瘍に対する治療方針は、薬物治療が最も多く、経過観察10施設（23%）と合わせると3分の2の施設で手術を考慮されていない。薬物治療として選択される薬剤はCOX-2阻害剤が18施設（41%）、トラニラスト17施設（39%）であった。抗がん剤治療としてメソトレキセートとビンブラスチンの併用療法を13施設で実施されていた。

アンケート調査にて選択された治療として最も多かった薬物治療の効果を推測する因子の解析を行った。MRIのT1、T2強調画像とメロキシカム治療への反応性との関連を調査したところ、治療開始時のT1における低信号エリアの割合、T2における低信号エリアの割合は有意に治療反応群で高か

った。また治療後の MRI 評価において T1, T2 共に治療反応群で有意に低信号エリアの増加がみられた。腫瘍の発生する筋肉の構造力学的特性とメロキシカム治療反応性との関連解析では、平行筋と比較し、羽状筋においては有意に治療反応例を多く認めた。作用関節で分類すると治療不良群は体幹筋が有意に多かった。

(iii) 九州大学での解析では、初回手術後の再発率は 55.0%であった。初回手術後再発の危険因子を検討すると、四肢発生例における再発率は 75%であり、体幹発生例における術後再発率 25%と比較して有意に再発率が高かった。非手術群の内訳は経過観察が 6 例、トラニラスト内服が 3 例、COX2 阻害薬とトラニラスト内服が 3 例であった。2004 年以前の 15 名は全例手術が施行されており、2005 年以降は手術群 6 名、非手術群 12 名と、近年では初回治療として手術が行われる症例が減少している傾向がみられた。

がん研有明病院の解析では、腫瘍の再発を有症再発とし、手術・放射線・薬物化学療法いずれかの追加治療を要したものと定義すると、再発率は 23% (20/87) であった。再発と初診時の腫瘍サイズをみると、5cm 未満で再発はなかった (0/9)。5cm 以上では、サイズと再発率との間に相関はなかった。再発率と部位には傾向があり下肢後面 (54%)、頸部 (33%)、上肢 (31%) で高く、腹壁・腰背部では 0%であった。再発後の追加手術で 70% (14/20) が病勢コントロールされた。初診時臨床情報では、治療前の疼痛 45 例、関節拘縮 13 例、神経症状 (放散痛、麻痺) 5 例で、初診時に増大傾向を示すもの 57 例、サイズ不変は 30

例であった。患者の腫瘍自覚から初診までの期間は平均 24.8 ヶ月であった。

研究代表施設において、計画的単純切除を実施したのは 15 例であり、切除腫瘍の組織学的断端評価はすべて断端腫瘍陽性であった。術後経過観察期間は平均 36 ヶ月 (14-74) であり、15 例中再発は 2 例でのみ認め、5 年無再発生存率は 84%であった。再発に関連する傾向があった因子は CTNNB1 の変異型と発生部位であった。15 例全例に術後 ADL 障害を認めていない。

(iv) 野生型(WT)、T41A 変異、S45F 変異の 3 種の細胞培養に成功した。β-カテニンの核内染色は 3 種の細胞すべてで認められ、特に S45F 変異細胞では強い染色性を示した。3 種の細胞株すべてでメロキシカムによる増殖抑制効果は 25μM 以上の濃度で有意に認めた。対象とした線維芽細胞と比較し、S45F 変異株では Axin2, c-Myc, Cyclin D1 全ての発現亢進を認め、WT 株、T41A 変異株でもそれぞれ 2 遺伝子の発現亢進を認めた。Wnt/β-catenin 経路の阻害剤投与により、Axin2, c-Myc, Cyclin D1 発現が有意に抑制された。

(v) β-カテニンの核における染色性は、中等度陽性が 14 例、強陽性が 17 例であり、弱陽性・陰性例を認めなかった。強陽性症例は有意にメロキシカム治療に対する反応性が不良であった (P=0.017)。CTNNB1 変異型と性 (P=0.67)、年齢 (P=0.57)、腫瘍サイズ (P=0.47)、発生部位 (P=0.23) の間に関連を認めなかった。CTNNB1 変異型とメロキシカムへの反応性との間には関連を認め (P=0.053)、特に S45F 変異を有する 4 例はすべてメロキシカムへの反応性が PD であった (P=0.017)。

(vi) MTX+VBL の治療成績は、RECIST による評価で PR6 例、SD8 例、PD1 例であった。年齢、性、初発・再発、腫瘍サイズ、治療期間、治療回数、CTNNB1 変異型のいずれも治療効果と有意な関連を認めなかった。1 例で間質性肺炎を生じ、毎週投与した患者については grade 4 の好中球減少を 1 例に認め、grade 3 の GOT あるいは GPT 上昇を 3 例に認めた。2 週間間隔の投与では多くは grade 1 の副作用であった。

(vii) NCCN ガイドラインは 2016 年の version 2 を、ESMO ガイドラインは Ann Oncol 誌 2014 年版に掲載された内容を、BSG の作成したガイドラインは 2010 年に Sarcoma 誌に掲載された内容を、ASSG は 2015 年 11 月 25 日に改訂した内容をもとにデスマイド型線維腫症の項目を検索した。すべてにデスマイド型線維腫症の項目が存在した。NCCN と ESMO の診療ガイドラインについては癌腫によっては和訳されているものもあるがデスマイド型線維腫症の和訳版はなかった。多くのガイドラインで経過観察や毒性の少ない薬物治療を勧める傾向にあり、手術治療についても実施に際しては機能障害の少ない症例に限るべきとの記載がされていた。

これらのガイドラインの内容と日本で実施したデスマイド型線維腫症に対するアンケート調査結果をもとに研究代表者が診療ガイドライン案を作成、班内で吟味し、校正し、日本整形外科学会へ提出する最終版とした。

D. 考察

本研究において、日本における腹腔外デスマイド腫瘍患者の実態と手術治療成績、

および診療担当施設の診断・治療方針を明らかにした。CTNNB1 の変異型を特定している施設はほとんどなく、また診療に应用している施設は本研究代表施設のみであり、海外からの報告では CTNNB1 の変異解析を多くの症例で実施している実態とは乖離しており、今後変異解析の普及が必要と考えられた。研究代表施設のデスマイド腫瘍症例においては、CTNNB1 変異型と保存治療である COX-2 阻害剤に対する効果との関連が認められ、また低用量抗がん剤治療であるメソトレキセートとビンブラスチンに対する効果と CTNNB1 遺伝子変異型との関連は認めなかった。これらの結果は症例を増やせば、診療ガイドライン作成の際に情報として載せることが必要となることが推測される。骨軟部腫瘍登録データによる解析と九州大学、がん研有明病院による 30 年におよぶデータの解析することができた。成績不良因子が抽出されたことで、手術治療を選択する際に有用な情報となるとともにガイドラインでの予後推測因子、重症度分類に寄与する可能性がある。

各種治療法の中で手術治療は第一選択とされなくなっている実態が判明した。これは海外の診療ガイドラインの内容とも合致している実態であり、本研究班が作成する診療ガイドライン案に反映させた。また治療の中心となりつつある保存的治療法の効果予測の因子として MRI 所見および発生筋肉の構造力学的分類が有用である可能性が示され、保存治療選択の際に有用な情報となる。

デスマイド型線維腫症に対する手術治療による問題点は術後の高い再発率と機能障害である。単純切除（組織学的断端陽性）

であっても症例を選択すれば良好な成績が得られることを示した。あらたな手術治療の選択肢を提供できる可能性がある。

E. 結論

本邦におけるデスマイド型線維腫症患者の発生数を含む特徴を明らかにするとともに、治療実態、手術治療成績、新たな切除法の提案、薬物治療成績に関連する因子を明らかにした。海外の診療ガイドラインを参考に、日本における診療実態と合わせてデスマイド型線維腫症の診療ガイドライン案を作成した。現在 CTNNB1 変異情報と臨床情報の収集を進めている。この情報を含めることでより洗練された診療ガイドラインになることが期待される。

F. 健康危険情報

研究代表者の施設においても、研究分担者の施設においても、特記事項はなかった。

G. 研究発表

1. 論文・著書発表

Hamada S, Urakawa H, Kozawa E, Futamura N, Ikuta K, Shimoyama Y, Nakamura S, Ishiguro N, Nishida Y.

Nuclear expression of β -catenin predicts the efficacy of meloxicam treatment for patients with sporadic desmoid tumors.

Tumour Biol. 2014;35(5):4561-6.

Hamada S, Futamura N, Ikuta K, Urakawa H, Kozawa E, Ishiguro N, Nishida Y.

CTNNB1 S45F mutation predicts poor efficacy of meloxicam treatment for

desmoid tumors: a pilot study.

PLoS One. 2014;9(5):e96391.

Nishida Y, Tsukushi S, Urakawa H, Hamada S, Kozawa E, Ikuta K, Ando Y, Ishiguro N.

Low-dose chemotherapy with methotrexate and vinblastine for patients with desmoid tumors: relationship to CTNNB1 mutation status.

Int J Clin Oncol, 2015;20(6):1211-1217.

Hamada S, Urakawa H, Kozawa E, Arai E, Ikuta K, Ishiguro N, Nishida Y.

Characteristics of cultured desmoids cells with different CTNNB1 mutation status
Cancer Med, 2016; 5(2): 352-360

Nishida Y, Tsukushi S, Urakawa H, Hamada S, Kozawa E, Ikuta K, Ishiguro N

Simple resection for truncal desmoid tumors: a case series

Oncol Lett, in press

西田佳弘

Lesson 5. 肉腫化学療法 of 組織別治療戦略を理解する 6. デスマイド

書名：肉腫化学療法マスタートークラス

編集：川井章、出版社：南山堂（東京）

Page245-249(2015.6)

2. 学会発表

Nishida Y, Hamada S, Tsukushi S, Urakawa H, Ishiguro N, Ando Y.

MTX and VBL treatment for patients

with desmoid tumors resistant to meloxicam treatment: Relationship between efficacy and CTNNB1 mutation status.

American Society of Clinical Oncology Annual '14 Meeting
Chicago (USA) 2014.5.30-6.3

(Invited lecture) Nishida Y.

Treatment algorithm for patients with desmoid tumors: Key to an "enigma" tumor

Catholic University International Symposium of Musculoskeletal Oncology and Case Conferrence of KBJTS,
Seoul (Korea) 2014. 6.12

Nishida Y, Hamada S, Urakawa H, Ikuta K, Tsukushi S, Kozawa E, Ota T, Ishiguro N

CTNNB1 mutational status directed treatment modality for patients with extra-peritoneal desmoids tumors

19th Annual meeting Connective Tissue Oncology Society
Berlin (Germany) 2014.10.15-18

Nishida Y, Tsukushi S, Hamada S, Urakawa H, Kozawa E, Ikuta K, Ishiguro N.

Treatment Algorithm for Sporadic Desmoid Tumors Based on CTNNB1 Mutational Status

2015 Annual Meeting of American Academy of Orthopaedic surgeons
Las Vegas (USA) 2015. 3. 24-28

Nishida Y, Tsukushi S, Urakawa H, Hamada S, Kozawa E, Ikuta K, ,Ando Y Ishiguro N.

Low-dose chemotherapy with methotrexate and vinblastine for Japanese patients with desmoid tumors: Relationship to CTNNB1 mutational status.

American Society of Clinical Oncology Annual '15 Meeting
Chicago (USA) 2015.5.29-6.2

Nishida Y.

Planned simple resection for selected patients with extra-peritoneal desmoid tumors.

The Desmoid Tumor Research Foundation, Second International Desmoid Tumor Research Workshop,
Philadelphia (USA) 2015. 10.18

西田佳弘、筑紫聡、浦川浩、小澤英史、新井英介、二村尚久、浜田俊介、生田国大、石黒直樹

デスマイド治療のアルゴリズム メロキシカム抵抗性デスマイド腫瘍

第 87 回日本整形外科学会学術総会
2014.5.22-25 神戸

西田佳弘、筑紫聡、浦川浩、小澤英史、新井英介、二村尚久、浜田俊介、生田国大、石黒直樹

腫瘍径の大きなデスマイド腫瘍に対する治療アルゴリズム

第 47 回日本整形外科学会骨・軟部腫瘍学術集会 2014.7.17-18 大阪

浜田俊介、浦川浩、新井英介、小澤英史、
二村尚久、生田国大、筑紫聡、石黒直樹、
西田佳弘
デスマイド腫瘍に対するメロキシカム治療
の効果予測 CTNNB1(β -catenin)遺伝子
変異による
第 47 回日本整形外科学会骨・軟部腫瘍学術
集会 2014.7.17-18 大阪

浜田俊介、浦川浩、小澤英史、筑紫聡、石
黒直樹、西田佳弘
CTNNB1(β -catenin)遺伝子変異によるデ
スマイド腫瘍に対するメロキシカム治療の
効果予測
第 123 回中部日本整形外科災害外科学会・
学術集会 2014.10.3-4 名古屋

福島俊、松延知哉、岩本幸英、他：
当科におけるデスマイド型線維腫症の治療
成績と今後の展望
第 47 回日本整形外科学会 骨・軟部腫瘍学
術集会 2014.7.17-18 大阪

浜田俊介、西田佳弘、筑紫聡、浦川浩、小
澤英史、生田国大、石黒直樹
孤発性デスマイド腫瘍の運動力学的環境と
メロキシカムの治療効果との相関性
第 88 回日本整形外科学会学術集会
2015.5.21-24 神戸

西田佳弘、筑紫聡、浦川浩、浜田俊介、小
澤英史、生田国大、石黒直樹
メロキシカム治療抵抗性デスマイド腫瘍患
者に対するメソトレキサートとビンブラス
チン低用量化学療法
第 48 回日本整形外科学会 骨・軟部腫瘍学

術集会 2015.7.9-10 高松

浜田俊介、筑紫聡、浦川浩、小澤英史、生
田国大、石黒直樹、西田佳弘
デスマイド腫瘍における MRI の信号強度
とメロキシカム治療反応性の相関
第 48 回日本整形外科学会骨・軟部腫瘍学術
集会 2015.7.9-10 高松

五木田茶舞、阿江啓介、松本誠一、他：
デスマイド腫瘍に対する Wait and See
Policy の位置づけ
第 48 回日本整形外科学会骨・軟部腫瘍学術
集会 2015.7.9-10 高松

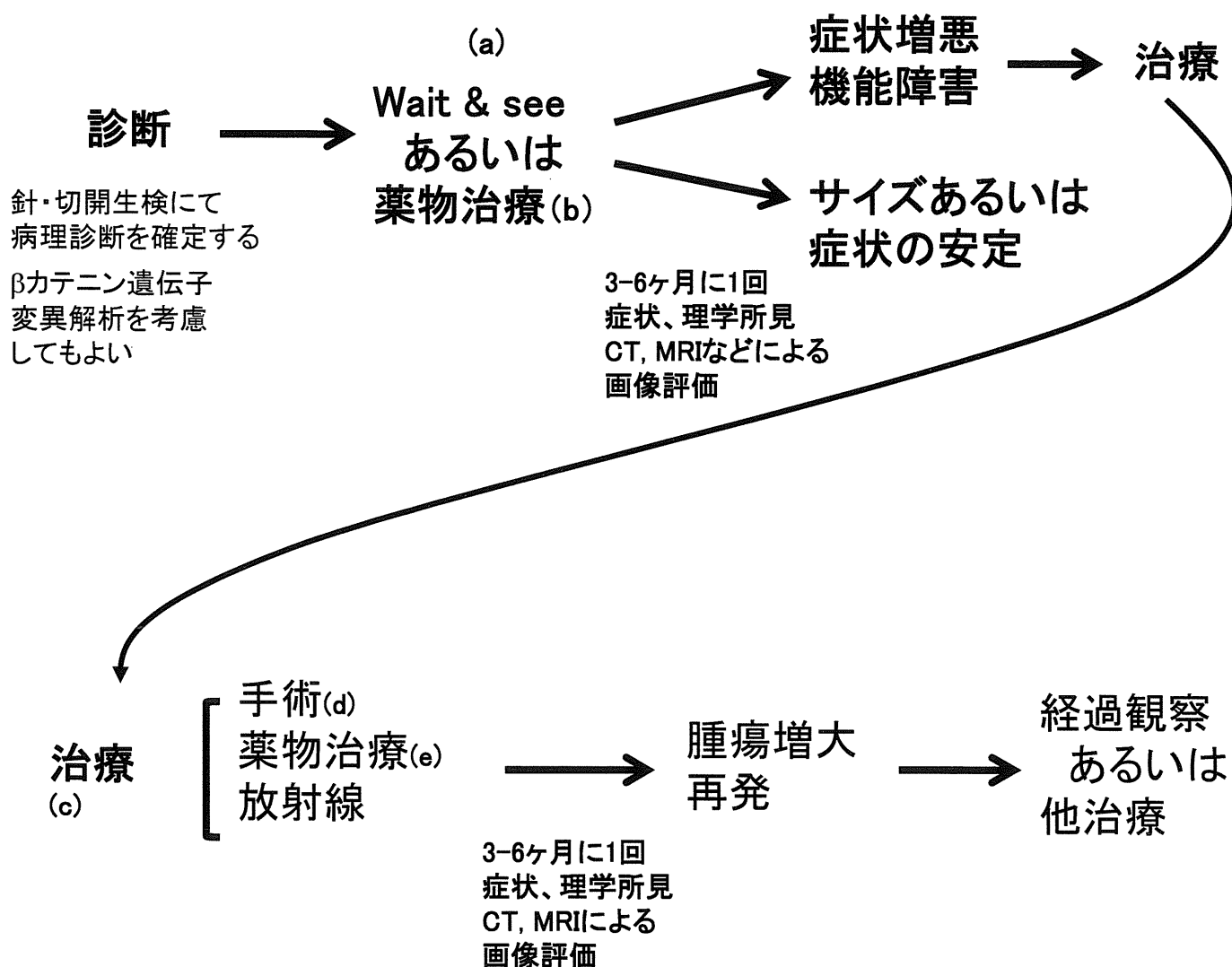
H. 知的財産権の出願・登録状況
なし

(資料1)

本邦における 腹腔外発生デスモイド型線維腫症診療ガイドライン案

「腹腔外発生デスモイド腫瘍患者の実態把握および
診療ガイドライン確立に向けた研究」班

腹腔内発生は本ガイドラインでは対象としない



- a: 治療は肉腫の専門家による集学的診療チームで行う
診断時において症状が強い、あるいは腫瘍の増大が明らかな場合は、術後機能障害が少ないと想定される症例においては手術を考慮してもよい
- b: 毒性の少ない薬物治療を選択するのが望ましい、COX-2阻害剤などのNSAID、タモキシフェンなどの抗女性ホルモン療法、トラニラストなどが使用される
しかし、トラニラストは本邦では使用されているが海外からの報告はない
- c: 治療法は腫瘍の発生部位、治療により予測される機能障害、患者の希望などを考慮して個々の症例によって決定する
- d: 手術により術後機能障害が残らないよう配慮する完全切除が望ましいが、切除縁と再発には関連がないとする
報告があることに留意する
- e: 薬物治療は毒性の少ない治療から強い治療へ段階的に実施する
メトレキサート+ビンブラスチンによる低用量抗がん剤治療
ドキソルビシンをベースにした抗がん剤治療

(資料2)

NCCN

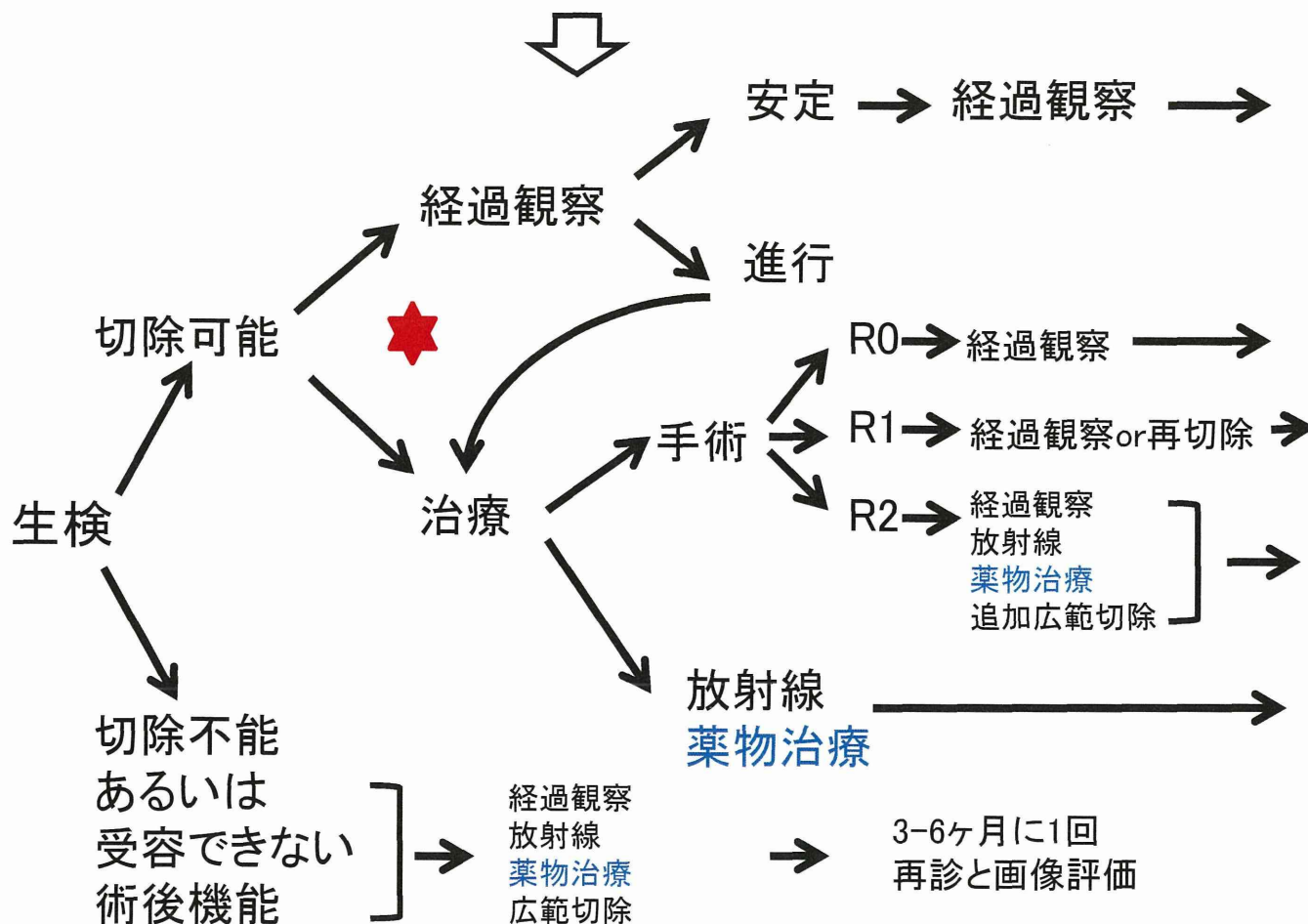
(National Comprehensive Cancer Network)

Version 2, 2016

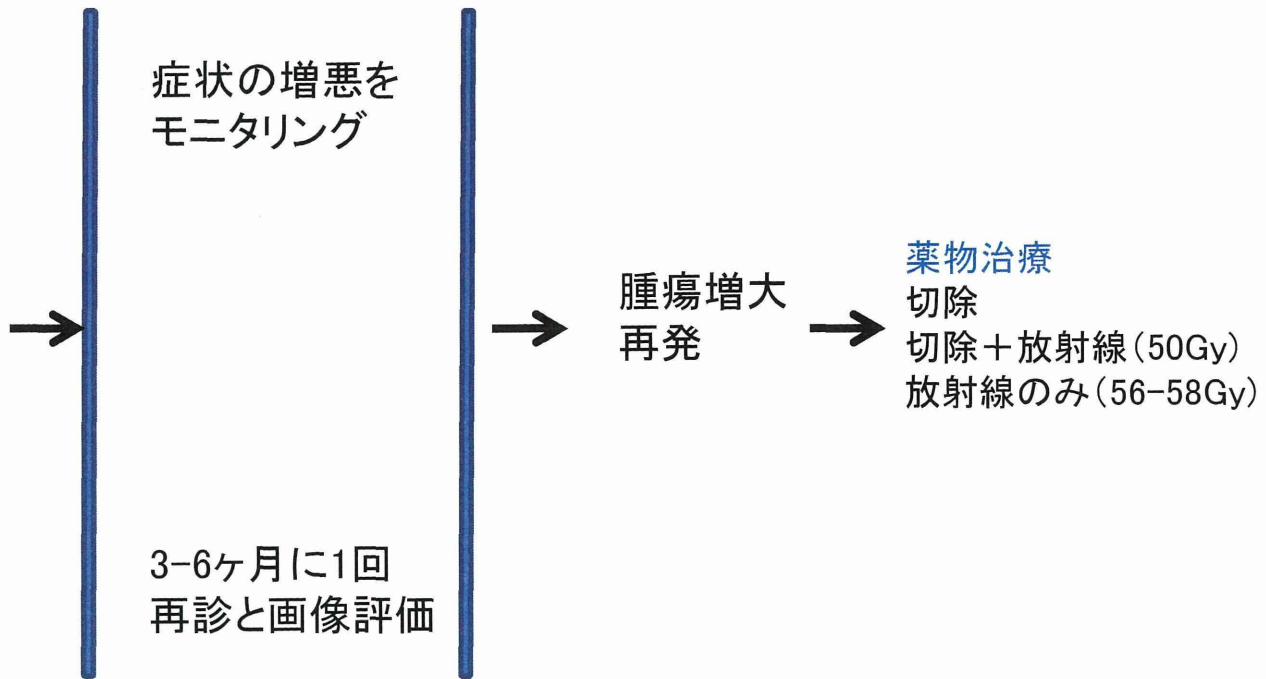
治療開始前に肉腫治療を専門とする集学的診療
チームによって評価、管理されるべきである

病歴の採取と身体診察

CTやMRIによる局所の評価



★ 症候性、機能障害を来す腫瘍については治療を考慮
部位や治療による機能障害を考慮して決定



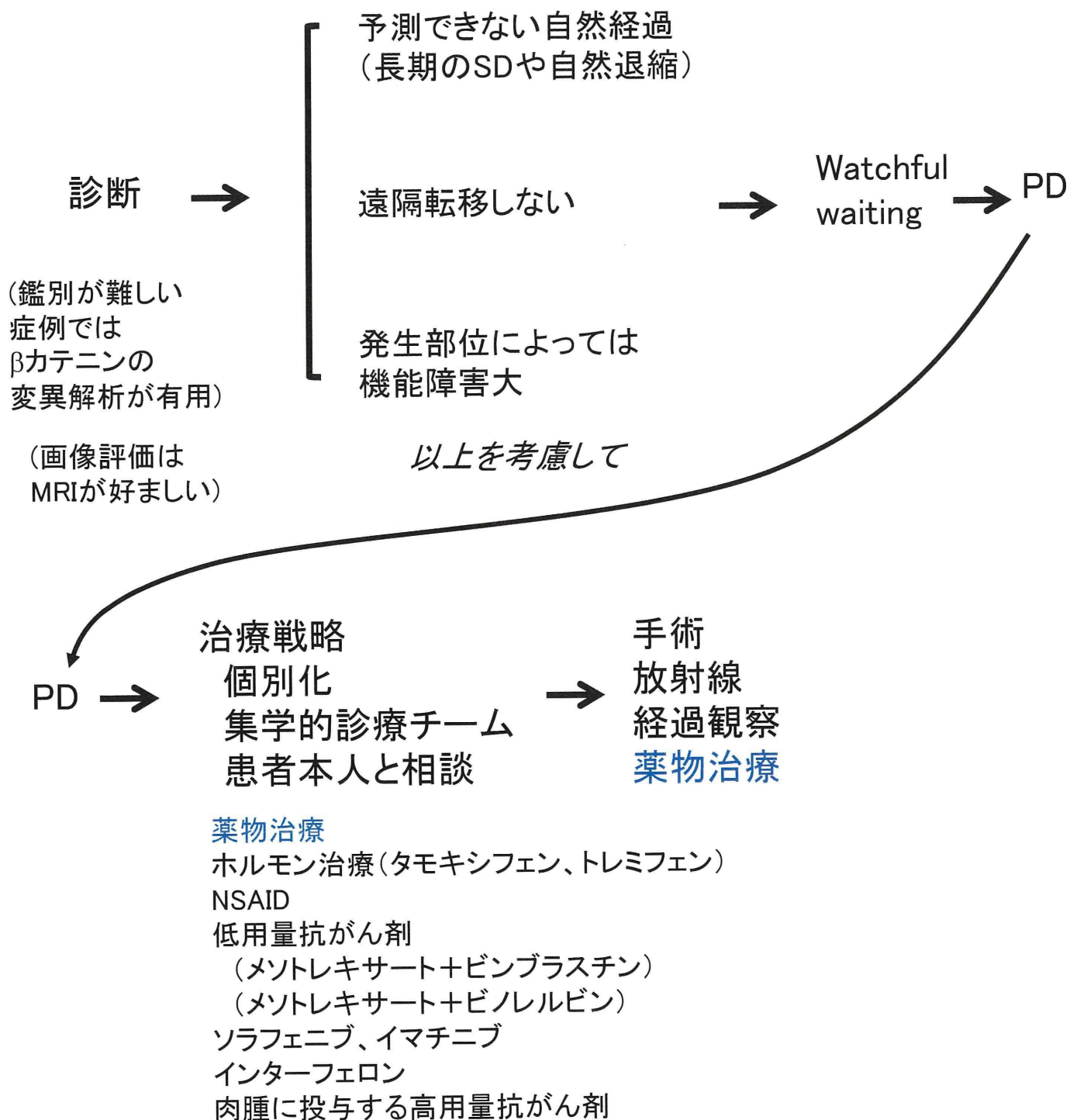
薬物治療

スリンダク(クリノリル)やセレコックスなどの他のNSAID
タモキシフェン±スリンダク、トレミフェン
メトレキサート+ビンブラスチン(ビノレルビン)
ドキシソルビシンを基盤としたレジメン
イマチニブ、ソラフェニブ
低用量インターフェロン、リポゾームドキシソルビシン

ESMO

(European Society of Medical Oncology)

Ann Oncol 25: 102-112, 2014



毒性の低い治療から高い治療へ段階的に移行

Ⅱ. 研究成果の刊行に関する一覧表

研究成果の刊行に関する一覧表

雑誌

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	ページ	出版年
Hamada S, Nishida Y, et al.	Nuclear expression of β -catenin predicts the efficacy of meloxicam treatment for patients with sporadic desmoid tumors.	Tumour Biol.	35(5)	4561-6.	2014
Hamada S, Nishida Y, et al.	CTNNB1 S45F mutation predicts poor efficacy of meloxicam treatment for desmoid tumors: a pilot study.	PLoS One.	9(5)	e96391.	2014
Nishida Y, Hamada S, et al.	Low-dose chemotherapy with methotrexate and vinblastine for patients with desmoid tumors: relationship to CTNNB1 mutation status.	Int J Clin Oncol.	20(6)	1211-1217	2015
Hamada S, Nishida Y, et al.	Characteristics of cultured desmoids cells with different CTNNB1 mutation status.	Cancer Med.	5(2)	352-360	2016
Nishida Y, Hamada S, et al.	Simple resection for truncal desmoid tumors: a case series.	Oncol Lett.			印刷中

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
西田佳弘	Lesson 5. 肉腫化学療法の組織別治療戦略を理解する 6. デスモイド	川井章	肉腫化学療法マスタートークラス	南山堂	東京	2015	245-249