

desmoid-type fibromatosis. *Histopathology* 62 (2):294-304. doi:10.1111/j.1365-2559.2012.04355.x

22. Le Guellec S, Soubeyran I, Rochaix P, Filleron T, Neuville A, Hostein I, Coindre JM (2012) CTNNB1 mutation analysis is a useful tool for the diagnosis of desmoid tumors: a study of 260 desmoid tumors and 191 potential morphologic mimics. *Modern pathology : an official journal of the United States and Canadian Academy of Pathology, Inc* 25 (12):1551-1558. doi:10.1038/modpathol.2012.115

### Figure legends

Figure 1. Nineteen year-old female with a desmoid tumor arising in abdominal wall. T2-weighted axial image (a) of magnetic resonance indicated desmoid tumor (arrows). CTNNB1 genotyping showed this tumor was to be S45F mutation of exon 3 (b). Sagittal surface (c) and axial surface of resected tumor were subjected to histological examination. Surgical margin was microscopic positive (R1). Sixteen months after R1 resection, Recurrence of desmoid tumor (arrow heads) was confirmed with T2-weighted axial image (d).

Figure 2. Thirty year-old female with a desmoid tumor arising in the right abdominal wall. T2-weighted axial image (a) of magnetic resonance indicated desmoid tumor (arrows). CTNNB1 genotyping showed this tumor was to be wild type of exon 3 (b). Tumor with simple resection (c) and a sagittal surface (d) and axial surface of resected tumor were subjected to histological examination. Surgical margin was microscopic positive (R1).

Table 1. Demographic data of 13 patients prospectively treated with simple resection

Age	Gen- der	Tumor site	Tumor size	F/U duration	Antecedent treatment	Rec	Mutation
30	F	Abd.	18	63 Mo.	Meloxicam	—	WT
19	F	Abd.	13	54	Meloxicam	+	S45F
25	F	Back	5.0	48	No	—	T41A
45	M	Back	5.0	38	No	—	T41A
29	F	Neck	7.1	38	Meloxicam	—	WT
39	F	Abd.	8.4	45	Meloxicam	—	WT
70	F	Neck	8.7	26	Meloxicam, Chemo	—	T41A
36	F	Neck	4.5	26	No	—	WT
39	F	Back	17	14	Meloxicam, Chemo	—	T41A
35	F	Abd.	14	13	Meloxicam	—	T41A
40	F	Abd.	12	10	Meloxicam	—	WT
62	M	C.W.	12	9	Meloxicam	—	WT
36	F	Abd.	4.5	6	No	—	T41A

F; female, M; male, Abd; abdominal wall, C.W.; chest wall, F/U; follow up, Mo.; months, Chemo; MTX (methotrexate) + VBL (vinblastine), Rec; recurrence, WT; wild type

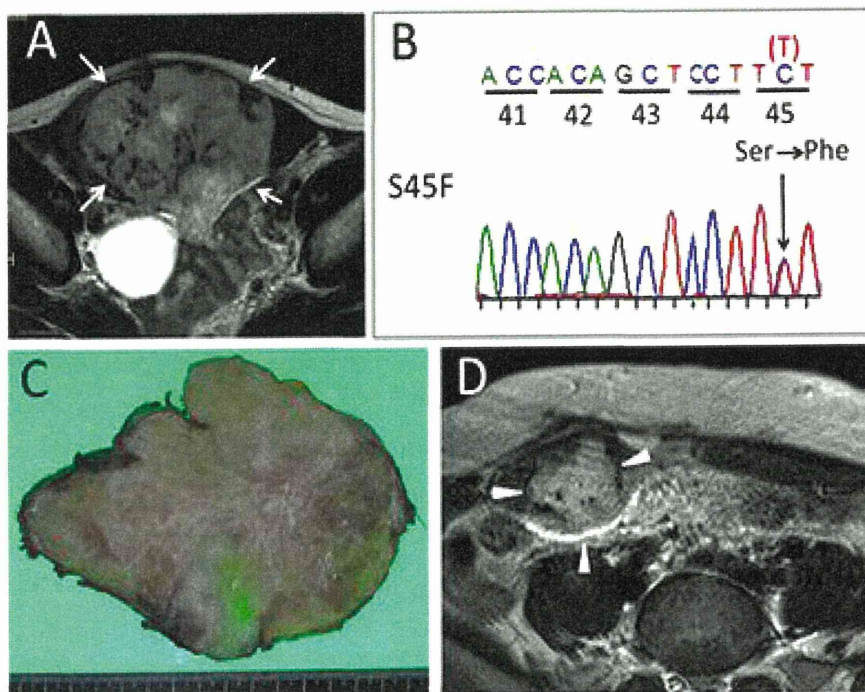


Figure 1.

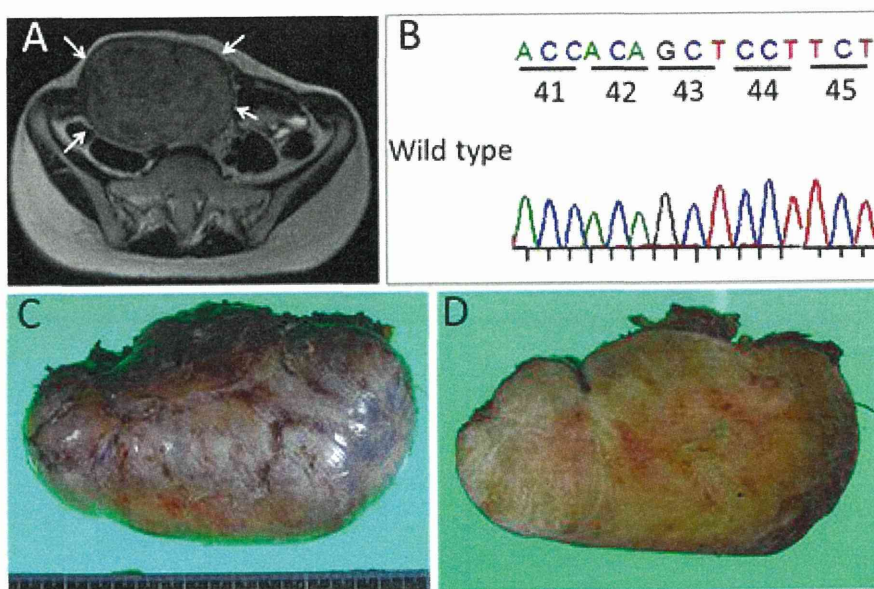


Figure 2.

# 6

## デスマイド desmoid

### デスマイドに対する薬物療法・補助療法

#### 1. デスマイドに対する各種治療法の位置づけ

- デスマイドは、線維芽細胞の増殖を特徴とする、局所浸潤性は強いが遠隔転移を起さない腫瘍で WHO 分類において intermediate に分類される。断端陰性の適切な切除を実施しても術後再発がたかいため、手術を治療の中心とするのか否かは現在意見の分かれるところである。
- ① 初回治療として、wait & see (経過観察)、各種薬物治療、手術治療、放射線治療の中からどれを選択するのか、② 難治例 (手術後の再発例、切除困難例) に対してどの治療法を選択するのか、で対応が異なる。
- 最近では、wait & see や非細胞毒性薬剤を使用した治療を初回治療として選択する施設が増えている。初回治療に抵抗性の症例に対して、抗がん剤、放射線治療、将来的には分子標的治療薬の使用を考慮することになる (図 6-1)。

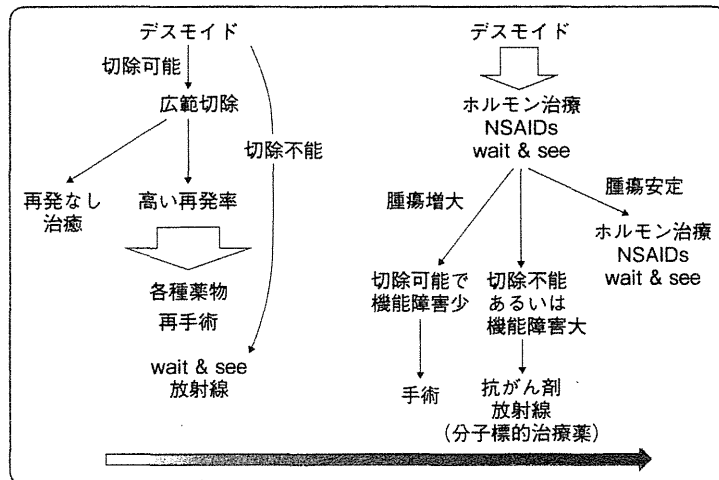


図6-1 デスマイド治療の変遷

- デスマイドはまれな腫瘍，いわゆる orphan disease であるため，各種薬物治療は保険適用となっていない．各種薬物の使用には保険適用のハードルがある．

## 2. 各種薬物治療 (表6-1)

### a) ホルモン治療

- 女性患者で女性ホルモン分泌期にデスマイド腫瘍が増大することの経験やデスマイド腫瘍にエストロゲン受容体が発現しているとの報告から抗エストロゲン治療が実施されている．最も多く使用されてきたのはタモキシフェン (tamoxifen ; TAM) であるが，多くが症例報告であり，確実な結論には至っていない．
- トレミフェン (toremifene) を単剤 200 mg/day で使用した 20 例の報告がある<sup>1)</sup>．初回治療として実施した 12 例中 1 例が CR，5 例が PR，5 例が SD を示し，20 例全体では CR 1 例，10 例 PR，6 例 SD であった．最近は後述する非ステロイド抗炎症薬 (NSAIDs) との併用療法に関する報告が多い．

### b) NSAIDs

- デスマイドに対するインドメタシン (indometacin) の著効例に関する報告や動物実験でのインドメタシンの示す抗腫瘍効果から，インドメタシン，スリンダク (sulindac) の使用例が報告されている．
- 家族性大腸腺腫症 (FAP) に合併するデスマイド 14 例に対するスリンダク 300 mg/day の使用成績は，CR 1 例，PR 7 例，SD 4 例であった<sup>2)</sup>．
- TAM とスリンダクを併用した報告がある．25 例に対して TAM 120 mg/day とスリンダク 300 mg/day を使用し，FAP 関連発症デスマイドに対する初回治療として実施した 13 例中 10 例が PR または CR を示し，再発例に対して使用するよりも良好な成績であったと報告している<sup>3)</sup>．
- 本併用治療を 19 歳未満の小児 59 例に使用した報告では奏効率が 8 % (CR 1 例，PR 4 例)，2 年の progression-free survival (PFS) が 36 % であり，小児への有効性は低いと思われる<sup>4)</sup>．
- 最近では COX-2 阻害薬の有効性も報告されている．メロキシカム (meloxicam) 10 mg/day 単独使用での有効性を筆者らが報告している．当初 20 例の報告では，1 例が CR，7 例

表6-1 デスマイドに対する有効性が報告されている主な薬剤

ホルモン療法	タモキシフェン トレミフェン プロゲステロン
NSAIDs	インドメタシン スリンダク メロキシカム セレコキシブ
抗がん剤	MTX+VBL MTX+VNR ADR+DTIC VAC
分子標的治療薬	イマチニブ ソラフェニブ スニチニブ

NSAIDs : non-steroidal anti-inflammatory drugs, MTX : methotrexate, VBL : vinblastine, VNR : vinorelbine, ADR : doxorubicin, DTIC : dacarbazine, VAC : vincristine+actinomycin-D+cyclophosphamide

が<sup>s</sup> PR, 11 例が<sup>s</sup> SD, 1 例が<sup>s</sup> PD であった<sup>5)</sup>。最近の 33 例の報告では 1 例が<sup>s</sup> CR, 7 例が<sup>s</sup> PR, 12 例が<sup>s</sup> SD, 13 例が<sup>s</sup> PD であった<sup>6)</sup>。副作用が少なく、忍容性の高い治療法といえる。

### c) 抗がん剤治療

メトトレキサート (methotrexate ; MTX) + ビンブラスチン (vinblastine ; VBL) 治療とアントラサイクリン系抗がん剤を含めた治療に分けられる。

●MTX+VBL：手術困難な 30 例に MTX (30 mg/m<sup>2</sup>), VBL (6 mg/m<sup>2</sup>) を 7~10 日に 1 回投与し, 28 人に grade 3 の白血球減少, grade 1 の脱毛が 6 人 (20 %) にみられた。12 人が PR, 18 人が SD, 5 年の PFS が 67 % であった<sup>7)</sup>。

再発あるいは手術・放射線治療に適さない 28 人の小児例に対して MTX (30 mg/m<sup>2</sup>) + VBL (5 mg/m<sup>2</sup>) を初めの 26 週は毎週, 後半の 26 週は 2 週に 1 回投与した試験では, 26 人が評価可能であり, best response として, CR 1 人, PR 4 人, MR (minor response) 3 人, SD 10 人, PD 8 人であり<sup>8)</sup>, 成人例と比較すると有効性が低いと考えられる。

イタリアからの 21 歳以下のデスマイド患者 94 例の報告では MTX+VBL 治療を実施した 19 人中 11 人で有効性が認められている<sup>9)</sup>。

●アントラサイクリン系を含めた抗がん剤治療：ドキシソルビシン (doxorubicin ; ADR) + ダカルバジン (dacarbazine ; DTIC) の併用療法の有効性が報告されている。12 人の患者 (年齢中央値が 29 歳) に対して ADR (60~90 mg/m<sup>2</sup>) + DTIC (750~1,000 mg/m<sup>2</sup>) を投与し, 効果判定可能であった 9 人中, 2 人が CR, 4 人 PR, 1 人 MR, 2 人 SD を示した<sup>10)</sup>。

また FAP 患者に発生したデスマイド 7 例に 4~5 cycle の ADR 80 mg/m<sup>2</sup>, DTIC 600 mg/m<sup>2</sup> 投与し, 効果判定では 3 人が<sup>s</sup> CR, 4 人が<sup>s</sup> PR と非常に良好な結果が報告されている<sup>11)</sup>。

62 例の再発あるいは切除不能例に対する各種薬物治療の効果を比較した研究では, アントラサイクリン系抗がん剤を含んだ治療の奏効率 (54 %) が他治療 (12 %) と比較して有意に良好であり ( $p=0.0011$ ), また PFS 中央値は 40.8 ヶ月であったと報告している。

Memorial Sloan Kettering Cancer Center からの NSAIDs を除いた薬物治療成績の報告がある。68 人について検討し, アントラサイクリン系抗がん剤の有効性を報告している<sup>12)</sup>。

### d) 分子標的治療薬

イマチニブ (imatinib, 商品名グリベック<sup>®</sup>), ソラフェニブ (sorafenib, 商品名ネクサパール<sup>®</sup>), スニチニブ (sunitinib, 商品名スーテント<sup>®</sup>) の報告がある。

●イマチニブ：切除不能 40 例に対する第 II 相試験で, イマチニブを 400 mg/day で 1 年間投与, 平均年齢 41 歳, 経過観察期間中央値が 34 ヶ月において, 評価可能 35 例中, CR 1 人, PR 3 人, PFS は 3 ヶ月で 91 %, 6 ヶ月で 80 %, 12 ヶ月で 67 %, 2 年で 55 %, 247

## Lesson 5. 肉腫化学療法の組織別治療戦略を理解する

grade 3 の副作用として発疹、腹痛、嘔気・嘔吐、下痢、筋痛が報告されている<sup>13)</sup>。

19 人の患者に対する第Ⅱ相試験でイマチニブを 800 mg/day 投与し、3 人 (15.7 %) が PR、4 人が SD、1-year control rate が 36.8 % (7/19 人) であったと報告している<sup>14)</sup>。

切除不能あるいは手術を実施すると機能障害が予想される 10 歳以上の 51 例に対してイマチニブの投与量を体表面積に合わせて 600 mg/day、400 mg/day、200 mg/day とした試験では、PFS は 2 ヶ月で 94 %、4 ヶ月で 88 %、1 年で 66 %、客観的奏効率は 6 % (3/51 人) であった<sup>15)</sup>。

- ソラフェニブ：26 人が対象、年齢の中央値が 31 歳であり、中央値 6 ヶ月の投与で、評価可能 24 例中、best response の評価で PR 6 例、SD 17 例であった。イマチニブと比較して、臨床症状の改善がみられたことが特徴的であった。副作用として手足症候群、皮疹、高血圧、軽度の脱毛、下痢がみられた<sup>16)</sup>。
- スニチニブ：多施設前向き第Ⅱ相試験で、進行デスマイド 19 例に対して 37.5 mg/day のスニチニブを投与。年齢の中央値は 30 歳、FAP 関連デスマイドが 10 例。効果は PR 5 人 (26.3 %)、SD 8 人 (42.1 %) であり、overall response rate は 26.3 %、2 年の PFS は 74.7 % であった。有害事象としては好中球減少、下痢、手足症候群があった<sup>17)</sup>。

### 3. 放射線治療

- 放射線治療は初回治療として単独で実施、手術と併用して実施、再発例に対して実施、など多様な場面で使用できる。しかし、デスマイドが良性であること、少なからず合併症が生ずることから、特に日本では放射線治療は慎重に検討してから使用される。
- 手術単独、手術＋放射線治療、放射線治療単独の 3 群の治療成績を比較すると、手術単独と比較して、放射線単独、手術＋放射線はいずれも無局所再発率が有意に低かった<sup>18)</sup>。

[西田佳弘]

#### 参考文献

- 1) Brooks MD, Ebbs SR, Colletta AA, et al. : Desmoid tumours treated with triphenylethylenes. *Eur J Cancer*, 28A (6-7) : 1014-1018, 1992.
- 2) Tsukada K, Church JM, Jagelman DG, et al. : Noncytotoxic drug therapy for intra-abdominal desmoid tumor in patients with familial adenomatous polyposis. *Dis Colon Rectum*, 35 (1) : 29-33, 1992.
- 3) Hansmann A, Adolph C, Vogel T, et al. : High-dose tamoxifen and sulindac as first-line treatment for desmoid tumors. *Cancer*, 100 (3) : 612-620, 2004.
- 4) Skapek SX, Anderson JR, Hill DA, et al. : Safety and efficacy of high-dose tamoxifen and sulindac for desmoid tumor in children : results of a Children's Oncology Group (COG) phase II study. *Pediatr Blood Cancer*, 60 (7) : 1108-1112, 2013.
- 5) Nishida Y, Tsukushi S, Shido Y, et al. : Successful treatment with meloxicam, a cyclooxygenase-2 inhibitor, of

- patients with extra-abdominal desmoid tumors : a pilot study. *J Clin Oncol*, 28 (6) : e107-109, 2010.
- 6) Hamada S, Futamura N, Ikuta K, et al. : CTNNB1 S45F mutation predicts poor efficacy of meloxicam treatment for desmoid tumors : a pilot study. *PLoS One*, 9 (5) : e96391, 2014.
  - 7) Azzarelli A, Gronchi A, Bertulli R, et al. : Low-dose chemotherapy with methotrexate and vinblastine for patients with advanced aggressive fibromatosis. *Cancer*, 92 (5) : 1259-1264, 2001.
  - 8) Skapek SX, Ferguson WS, Granowetter L, et al. : Vinblastine and methotrexate for desmoid fibromatosis in children : results of a Pediatric Oncology Group Phase II Trial. *J Clin Oncol*, 25 (5) : 501-506, 2007.
  - 9) Meazza C, Bisogno G, Gronchi A, et al. : Aggressive fibromatosis in children and adolescents : the Italian experience. *Cancer*, 116 (1) : 233-240, 2010.
  - 10) Patel SR, Evans HL, Benjamin RS : Combination chemotherapy in adult desmoid tumors. *Cancer*, 72 (11) : 3244-3247, 1993.
  - 11) Gega M, Yanagi H, Yoshikawa R, et al. : Successful chemotherapeutic modality of doxorubicin plus dacarbazine for the treatment of desmoid tumors in association with familial adenomatous polyposis. *J Clin Oncol*, 24 (1) : 102-105, 2006.
  - 12) de Camargo VP, Keohan ML, D'Adamo DR, et al. : Clinical outcomes of systemic therapy for patients with deep fibromatosis (desmoid tumor). *Cancer*, 116 (9) : 2258-2265, 2010.
  - 13) Penel N, Le Cesne A, Bui BN, et al. : Imatinib for progressive and recurrent aggressive fibromatosis (desmoid tumors) : an FNCLCC/French Sarcoma Group phase II trial with a long-term follow-up. *Ann Oncol*, 22 (2) : 452-457, 2011.
  - 14) Heinrich MC, McArthur GA, Demetri GD, et al. : Clinical and molecular studies of the effect of imatinib on advanced aggressive fibromatosis (desmoid tumor). *J Clin Oncol*, 24 (7) : 1195-1203, 2006.
  - 15) Chugh R, Wathen JK, Patel SR, et al. : Efficacy of imatinib in aggressive fibromatosis : Results of a phase II multicenter Sarcoma Alliance for Research through Collaboration (SARC) trial. *Clin Cancer Res*, 16 (19) : 4884-4891, 2010.
  - 16) Gounder MM, Lefkowitz RA, Keohan ML, et al. : Activity of Sorafenib against desmoid tumor/deep fibromatosis. *Clin Cancer Res*, 17 (12) : 4082-4090, 2011.
  - 17) Jo JC, Hong YS, Kim KP, et al. : A prospective multicenter phase II study of sunitinib in patients with advanced aggressive fibromatosis. *Invest New Drugs*, 32 (2) : 369-376, 2014.
  - 18) Nuyttens JJ, Rust PF, Thomas CR Jr, et al. : Surgery versus radiation therapy for patients with aggressive fibromatosis or desmoid tumors : A comparative review of 22 articles. *Cancer*, 88 (7) : 1517-1523, 2000.



