

## 別添 3

### I. 総括研究報告書

腹腔外発生デスモイド型線維腫症患者の診断基準、重症度分類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

腹腔外発生デスモイド型線維腫症の診療ガイドラインを策定するために、基盤となる診療アルゴリズムを確立した。本研究代表・分担者により診療アルゴリズム原案を作成し、日本整形外科学会骨軟部腫瘍委員会に提出し、内容の妥当性が検討され、承認された。引き続き本アルゴリズムは日本整形外科学会理事会で承認され、患者からもアクセス可能な日本整形外科学会のホームページに掲載された。腹腔外発生デスモイド型線維腫症の診療における重要臨床課題解決に向けた予想されるクリニカルクエスチョンの中で、診断におけるβカテニン免疫染色の意義、診断・予後予測における非リン酸化βカテニンに対する抗体を用いた新規免疫染色法の有用性を明らかにした。また、近年他家から報告されているCTNNB1変異型と手術治療成績との関連を解析し、有意な差を見いだせなかったことは他の臨床因子のほうが予後と強く関連することを示唆する結果となった。術後の高い再発率が特徴である本腫瘍は、術後再発時の治療法選択が重要となる。再発腫瘍の解析結果より、保存治療で局所制御が得られることが明らかとなった。特にメソトレキサート+ビンブラスチン低用量化学療法の有効性が示された。これらの結果を踏まえて、クリニカルクエスチョンを抽出・設定した。今後これらのクリニカルクエスチョンに対してシステマティックレビューを実施し、推奨文を作成し、診療ガイドライン策定を推進する。

#### 研究分担者

川井 章 国立がん研究センター中央病院希少がんセンター センター長  
戸口田淳也 京都大学ウイルス・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 特任教授  
國定俊之 岡山大学大学院医歯薬学総合研究科 准教授  
松本嘉寛 九州大学大学院医学研究院 准教授  
阿江啓介 公益財団法人がん研究会有明病院整形外科 部長  
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

吉田雅博 国際医療福祉大学臨床医学研究センター 教授  
日本医療機能評価機構医療情報サービス事業部 (M i n d s) 部長 兼任  
岡本 健 京都大学臨床研究総合センター 准教授  
五木田茶舞 がん研有明病院整形外科 副医長  
浜田俊介 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  
小池 宏 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

腹腔外発生デスマイド型線維腫症は、100万人に2-4人発症の稀な軟部腫瘍であり、WHO腫瘍分類では局所浸潤性は強いが遠隔転移をしない線維芽細胞増殖性の中間型軟部腫瘍に分類される。広範切除による手術が治療の第一選択と考えられてきたが、術後の極めて高い再発率（20-70%）から、慎重な経過観察（wait & see）や薬物治療（NSAID、抗女性ホルモン薬、抗がん剤、分子標的治療薬）や放射線治療など、手術以外の治療法の有効性が報告され、適宜選択されるようになってきている。患者の年齢・性別、腫瘍の発生部位・増大傾向にあるか、などの要因を患者ごとに総合的に評価して、ADL、QOLを最大限に維持、改善できる適切な治療法を選択すべきであるが、専門知識を持たない医師が多いため不適切な治療を受ける患者が多い。したがって、適切な診療ガイドラインを策定することが必要であるが、平成27年度までの本研究班において作成した診療ガイドライン原案は、クリニカルクエスチョン形式となっていなかった。まずは診療アルゴリズムを適切に作成し、その中でクリニカルクエスチョンを抽出した後、診療ガイドラインを策定することが必要と考えられた。本研究では、腹腔外発生デスマイド型線維腫症に対するクリニカルクエスチョン形式の診療ガイドラインを策定することを最終目的として、(1)腹腔外発生デスマイド型線維腫症に対する診療アルゴリズムの確立と医師・患者に向けての発信、(2)腹腔外発生デスマイド型線維腫症の病理診断において従来から実施されているβカテニン免疫染色法の有用性、およびCTNNB1変異解析の意義の解析、(3)病理診断および保存治療であるCOX-2阻害剤治療の効果判定予測における非リン酸化βカテニン免疫染色の有用性に関する解析、(4)デスマイド型線維腫症におけるCTNNB1変異型と臨床成績の関連解析、(5)術後再発を来した腹腔外発生デスマイド型線維腫症に対する治療成績調査、(6)腹腔外発生デスマイド型線維腫症診療ガイドライン作成にむけたクリニカルクエスチョン作成、を実施することを目的とした。

#### B. 研究方法

(1)腹腔外発生デスマイド型線維腫症に対する診療アルゴリズムの確立と医師・患者に向けての発信：

National Comprehensive Cancer Network (NCCN)、European Society for Medical Oncology (ESMO)、British Sarcoma Group (BSG)、Australian Sarcoma Study Group (ASSG)の策定したデスマイド型線維腫症に対する診療ガイドラインを検索し、その中での診療アルゴリズムを調査した。平成26年度に当研究班で実施したデスマイド型線維腫症の診療に関するアンケート調査結果と他国における診療ガイドラインとを比較検討した。研究代表者西田がデスマイド型線維腫症に対する診療アルゴリズム案を作成、研究分担者で検討・改正し、本研究班全体案を作成した。次に、日本整形外科学会の中で、腹腔外発生デスマイド型線維腫症を含む骨軟部腫瘍の教育、普及活動を含め、診療の取り決め等を担当している骨・軟部腫瘍委員会に診療アルゴリズム案の検討を依頼した。

(2) 腹腔外発生デスマイド型線維腫症診断における $\beta$ カテニン染色の有用性解析：

「腹腔外発生デスマイド型線維腫症患者の診断基準、重症度分類および診療ガイドライン確立に向けた研究」班への参加施設より、デスマイド型線維腫症と病理診断のついた症例を集積し、 $\beta$ カテニンに対する抗体を用いた免疫染色を実施した。抗体はBeta-Catenin Mouse Monoclonal Antibody (Novocastra™)を用いて、50倍希釈にて実施した。染色性は核内と細胞質に分けて実施し、陽性度によりStrong, Moderate, Weak, Negativeの4群に分類した。全例凍結腫瘍検体あるいはプレパラート検体を使用してCTNNB1変異解析を行った。

(3) 腹腔外発生デスマイド型線維腫症診断における非リン酸化 $\beta$ カテニン染色の有用性解析：

研究代表者施設において、腹腔外発生デスマイド型線維腫症と病理診断され、COX-2阻害剤治療を実施した40例（セレコックス2例、メロキシカム38例）を対象とした。家族性大腸腺腫症の患者は含まれなかった。COX-2阻害剤の治療効果はResponse Evaluation Criteria in Solid Tumors (RECIST)に従って評価した。免疫染色は $\beta$ カテニンおよび非リン酸化 $\beta$ カテニン抗ヒトモノクローナル抗体を用いて200倍希釈にて実施した。染色性は核内と細胞質に分けて実施し、陽性度によりStrong, Moderate, Weak, Negativeの4群に分類した。全例凍結腫瘍検体あるいはプレパラート検体を使用してCTNNB1変異解析を行った。

(4) 腹腔外発生デスマイド型線維腫症のCTNNB1変異と臨床成績の関連解析：

腹腔外発生デスマイド型線維腫症と病理診断された症例において、CTNNB1変異解析を実施し、変異保有率を明らかにした。また、腫瘍凍結検体あるいはパラフィン包埋腫瘍検体を用いてCTNNB1変異解析を実施した。手術例については再発の有無と各種臨床因子およびCTNNB1変異型との関連を解析した。統計学的手法はカイ二乗検定あるいはFisher's exact testを用いた。

(5) 術後再発を来した腹腔外発生デスマイド型線維腫症に対する治療成績調査：

2003年から2015年の期間に当施設を受診した腹腔外発生デスマイド症例を後方視的に調査した。6ヶ月以上治療経過を追跡しえた73例中、術後再発例は9例であった。9例中8例が他院にて手術が行われ、当院術後再発は1例だけであった。他院手術8例中、3例に複数回の手術が、3例に広範切除術が行われていた。男性4例、女性5例、初回手術時の年齢は平均31.1歳（3-67）、発生部位は体幹7例、下肢2例であった。CTNNB1の変異はT41A 3例、S45F 2例、

wild type 1例、3例は未解析であった。COX2阻害薬内服を含む保存的加療に対する反応をRECISTで評価し、再発群9例と非再発群64例の間で比較を行った。再発後PDであった症例はその後の治療経過を調査した。

(6) 腹腔外発生デスモイド型線維腫症診療ガイドライン作成にむけたクリニカルクエスション作成：

本研究班班員で重要臨床課題を考え、クリニカルクエスション (CQ) を抽出した。その中で、診断に関するCQ、手術治療に関するCQ、薬物治療に関するCQ等に分類した。重要臨床課題解決に関連するCQ、患者に益するCQの観点で10項目程度のCQに絞り込んだ。

(倫理面への配慮)

患者の各種臨床因子、 $\beta$  カテニン免疫染色解析については個人情報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、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。また、研究分担施設での倫理委員会の承認を得た上で行った。

### C. 研究結果

(1) 腹腔外発生デスモイド型線維腫症に対する診療アルゴリズムの確立と医師・患者向けの発信：

代表者の作成した診療アルゴリズム案に対して、各委員から種々の意見があった。これらの意見を参考にして改善案を作成、班員全体からの承認を得た後、日本整形外科学会骨・軟部腫瘍委員会に提出し、委員から種々の意見を得た。これらの意見を参考に修正したアルゴリズム案を作成し、骨・軟部腫瘍委員会に再度提出、承認され、引き続き日本整形外科学会理事会にて承認された。これを受け、骨・軟部腫瘍委員会委員長である河野博隆先生により日本整形外科学会広報室ニュース第109号 (平成29年4月15日発行) に掲載予定となった。また日本整形外科学会のホームページに掲載された。

(<https://www.joa.or.jp/public/bone/algorithm.html>)

(2) 研究代表施設、分担施設より計126例のデスモイド型線維腫症検体を集積した。内訳は名古屋大学 59例、新潟大学 17例、国立がん研究センター 23例、岡山大学 15例、九州大学 12例であり、京都大学についてはプレパラートの送付がなかったため解析症例から除外した。CTNNB1変異をコドン41あるいは45に有する症例は72例 (57%) であった。72例中、 $\beta$  カテニンの染色性について核内陽性は40.3% (strong:2.8%, moderate 7%, weak 30.5%)、細胞質陽性は50% (strong:2.1%, moderate 2.1%, weak 45.8%) であった。またwild typeを含めた126例全例の解析において核内陽性は66%、細胞質陽性は62%であった。

(3) 腹腔外発生デスモイド型線維腫症診断における非リン酸化 $\beta$  カテニン染色の有用性解析：

CTNNB1 変異をコドン 41 あるいは 45 に有する症例は 72 例 (57%) であった。40 例中、 $\beta$  カテニンの染色性について核内陽性評価は 12 例で strong、moderate 22 例、weak 6 例、

negative 0 例であった。非リン酸化  $\beta$  カテニンの核内陽性は、2 例で strong、 moderate 13 例、 weak 21 例、negative 4 例であった。 $\beta$  カテニン細胞質陽性は、21 例で strong、 moderate 19 例、 weak 0 例、negative 0 例であった。非リン酸化  $\beta$  カテニンの細胞質陽性は、6 例で strong、 moderate 13 例、 weak 21 例、negative 0 例であった。CTNNB1 変異解析結果と  $\beta$  カテニン免疫染色結果の間に有意な関連はなかったが ( $P=0.43$ )、非リン酸化  $\beta$  カテニン免疫染色との間には有意な関連を認めた ( $P=0.025$ )。染色性を 2 群に分けると (negative and weak vs moderate and strong)、非リン酸化  $\beta$  カテニンの核内染色性と COX-2 阻害剤の臨床成績との間に有意な関連を認め ( $P=0.022$ )、 $\beta$  カテニンの核内染色性との間には有意な関連を認めなかった ( $P=0.38$ )。細胞質染色性については非リン酸化  $\beta$  カテニン ( $P=0.51$ )、 $\beta$  カテニン ( $P=0.75$ ) とともに有意な関連を認めなかった。

#### (4) 腹腔外発生デスマイド型線維腫症の CTNNB1 変異と臨床成績の関連解析：

研究分担施設から集積された検体数は 105 例であり (新潟大学 18 例、国立がん研究センター 25 例、癌研有明病院 30 例、京都大学 4 例、岡山大学 16 例、九州大学 12 例)、その中で DNA 抽出不良症例 24 例、臨床データのない 1 例を除くと 80 例が解析対象になった。また研究代表施設症例の 91 例を合わせて、計 171 例を CTNNB1 解析対象とし、その中で手術実施症例 89 例を治療成績と CTNNB1 変異との関連解析対象とした。手術実施 89 例の内訳は男性 31 例、女性 58 例、発生部位では体幹発生が多く、CTNNB1 変異を 55 例 (62%) に認めた。切除縁評価では R0 42 例、R1 44 例、R2 3 例であった。再発を 31 例 (35%) に認め、再発と関連する因子として若年齢 ( $P=0.056$ )、下肢発生 ( $P=0.017$ ) が抽出された。CTNNB1 変異型と再発率との間に有意な関連がなかった。

#### (5) 術後再発を来した腹腔外発生デスマイド型線維腫症に対する治療成績調査：

再発例では 9 例中 5 例 (55.6%) が、非再発例では 64 例中 22 例 (34.4%) が保存的加療に対し PD であり、再発例で抵抗性を示す症例が多い傾向となった ( $p=0.28$ )。再発後 PD であった 5 例には低用量 MTX+VBL による化学療法が施行され、全例 SD となったが 1 例に膝関節の伸展拘縮、1 例に尖足拘縮が残存した。

#### (6) 腹腔外発生デスマイド型線維腫症診療ガイドライン作成にむけたクリニカルクエスション作成：

重要臨床課題解決、患者に利する CQ の設定とする観点から

1. デスマイドの診断には  $\beta$  カテニン遺伝子変異解析が有用か
2. 低用量 MTX+VBL 抗がん剤治療は有用か
3. COX-2 阻害剤治療は有用か
4. DOX を中心とした抗がん剤治療は有用か
5. 腫瘍が増大しない場合に薬物治療を中止してよいか
6. 無症状の患者に対して手術治療は有用か
7. 広範切除は辺縁切除と比べて再発率を抑えられるか
8. 手術困難症例に対して放射線治療は有用か

9. 発生部位は手術の治療成績の予後規定因子となるか

10. 発生部位は薬物治療成績の予後規定因子となるか

11. パズパニブは有用か

に絞り込んだ。

#### D. 考察

デスモイド型線維腫症の診療ガイドライン策定に向けて必要な事項として、診療アルゴリズムの確立、クリニカルクエスチョンの設定が重要となる。本年度の本事業研究においては、まず、診療アルゴリズムを確立した。デスモイド型線維腫症診療の専門家である本研究班班員、日本整形外科学会骨・軟部腫瘍委員会委員で十分に検討した上で承認され、日本整形外科学会のホームページに掲載され、患者からもアクセスできる情報となった意義は大きい。次のステップとして重要臨床課題解決に向けてのクリニカルクエスチョン作成が必要となる。本研究事業では、クリニカルクエスチョンとなる診断におけるβカテニン免疫染色の意義、CTNNB1 変異解析の意義を解析し、研究結果より、従来の免疫染色だけでは不十分であり、将来的にCTNNB1 変異解析の導入が必要であることが示唆された。また腫瘍の性格や治療成績の効果予測において非リン酸化βカテニンの免疫染色の有用性を初めて明らかにできた。この研究結果はガイドラインに反映される可能性が大きいと考える。

CTNNB1 変異型と手術治療成績の関連についての論文を散見する。本研究事業においてもCTNNB1 変異型と手術治療成績との関連を解析したが有意ではなかった。症例数がまだ足りないとも考えられるが、発生部位（下肢）のほうがCTNNB1 変異型よりも治療成績に強く関連していることが示唆された。またCTNNB1 変異保有率が他家からの報告よりも低く、病理診断の的確さやSanger法による変異解析精度、採取検体の保存状態など再評価すべき点は多いと考える。

術後再発をきたした症例に対する治療の選択もクリニカルクエスチョンとして重要である。本研究において、術後再発を来した腫瘍の活動度は高いが、MTX+VBLを中心とした保存的治療による腫瘍制御が図れることが明らかとなった。この情報は再発患者にとって福音となる。

これらの研究結果や他の重要臨床課題を考慮して11のクリニカルクエスチョンを設定した。今後希少疾患である腹腔外発生デスモイド型線維腫症に対する推奨グレードを含んだ推奨文を作成するためにこれらのクリニカルクエスチョンに答えるための文献検索、システマティックレビューを推進する予定である。

#### E. 結論

腹腔外発生デスモイド型線維腫症に対する診療アルゴリズムを策定し、日本整形外科学会骨・軟部腫瘍委員会、日本整形外科学会理事会で承認を受け、日本整形外科学会ホームページ・日本整形外科学会広報室ニュースに掲載された。本アルゴリズム中にある重要臨

床課題解決に向けてのクリニカルクエスチョンを設定した。今後推奨文作成のためのシステマティックレビューを実施する予定である。

## 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. 論文発表

(1) Japanese Orthopaedic Association NEWS No.109 2017. 4. 15 掲載予定

日整会広報室ニュース第109号

「腹腔外発生デスモイド型線維腫症診療アルゴリズムについて」

骨・軟部腫瘍委員会アドバイザー 西田佳弘

(2) 日本整形外科学会ホームページ掲載

<https://www.joa.or.jp/public/bone/algorithm.html>

一般の方へ>骨・軟部腫瘍相談コーナー>腹腔外発生デスモイド型線維腫症診療アルゴリズムについて

(3) Oncol Lett. 12(2):1564-1568. 2016 Aug.

Simple resection of truncal desmoid tumors: A case series.

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

(4) 今日の整形外科治療指針 第7版、Page203、6. 骨・軟部腫瘍および腫瘍類似疾患 デスモイド型線維腫症、2016年5月、医学書院、西田佳弘.

(5) 今日の整形外科治療指針 第7版、Page204、トピックス：デスモイド型線維腫症に対する薬物療法、2016年5月、医学書院、西田佳弘.

### 2. 学会発表

(1) Nishida Y, et al. Planned

Simple Resection for Selected Patients with Desmoid-Type Fibromatosis in the Conservative Treatment Algorithm.

The 11th Meeting of The Asia Pacific Musculoskeletal Tumour Society, Singapore, 2016. 4. 21-23

(2) 酒井 智久, 濱田 俊介, 生田 国大, 大田 剛広, 浦川 浩, 小澤 英史, 石黒 直樹, 西田 佳弘.

デスモイド型線維腫症における非リン酸化 $\beta$ -catenin免疫染色の有用性

第31回日本整形外科学会基礎学術集会 2016. 10. 13-14 福岡

(3) 酒井 智久, 濱田 俊介, 浦川 浩, 小澤 英史, 生田 国大, 石黒 直樹, 西田 佳弘.

術後再発を来した腹腔外発生デスモイド線維腫症に対する治療成績

第 49 回日本整形外科学会骨・軟部腫瘍学術集会 2016. 7. 14-15 (Day2) 東京

(4) 西田 佳弘, 戸口田 淳也, 生越 章, 阿江 啓介, 国定 俊之, 松延 知哉, 濱田 俊介,  
酒井 智久, 川井 章.

日整会骨・軟部腫瘍登録データに基づいたデスマイト型線維腫症の診療実態・治療成績調査

第 89 回日本整形外科学会学術総会 2016. 5. 12-15 (Day3) 横浜

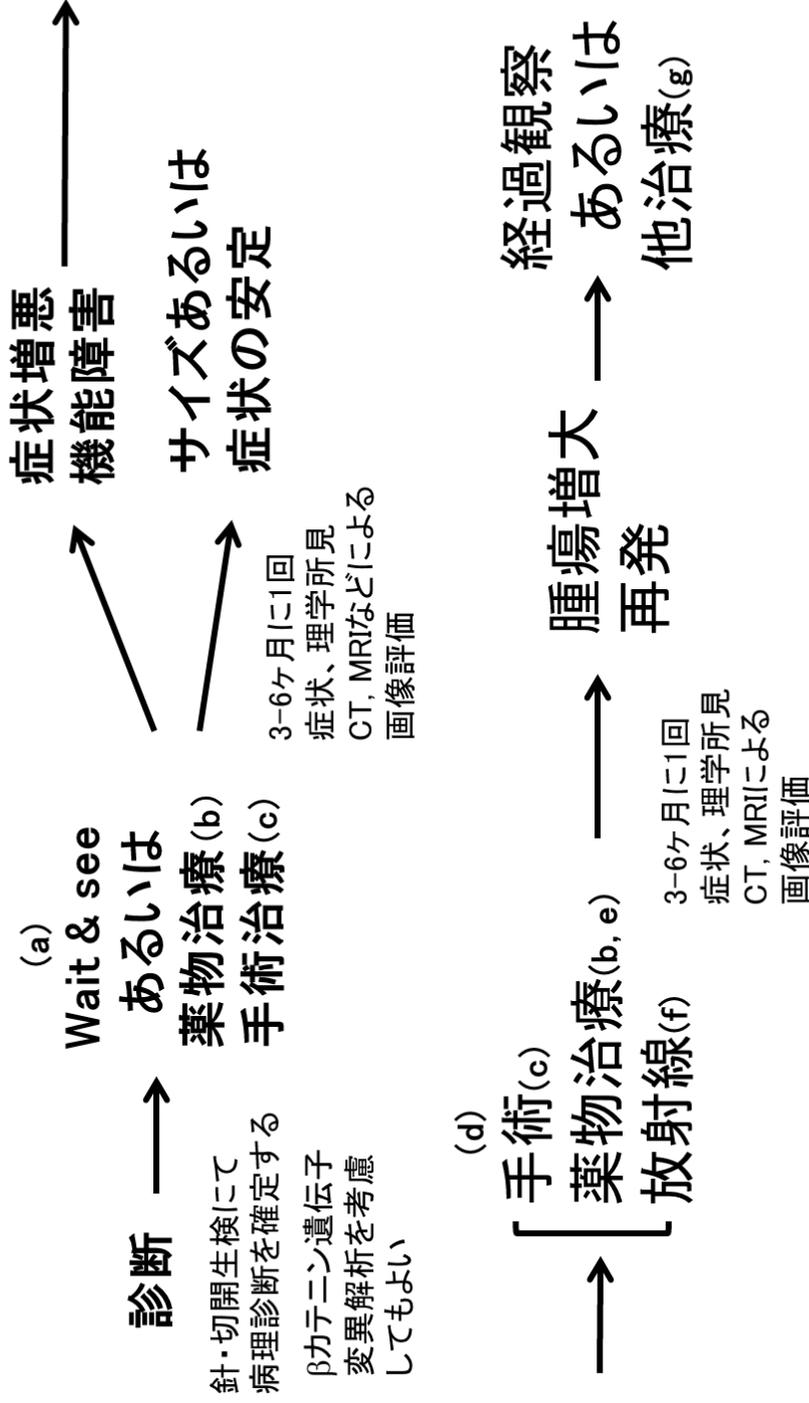
H. 知的財産権の出願・登録状況

なし

# 腹腔外発生デスマイト型線維腫症診療アルゴリズム

「腹腔外発生デスマイト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

(腹腔内発生は本アルゴリズムでは対象としない)



- a: 治療は肉腫の専門家による集学的診療チームで行う
- 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<sup>1,2</sup>、タモキシフェンなどの抗女性ホルモン療法<sup>3</sup>、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ないが海外からの報告はない
- c: 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る場合は、術後機能障害が少なくと想定される症例においては手術を考慮してもよい  
完全切除が望ましいが、手術により術後機能障害が予想される場合はR1切除（腫瘍断端陽性）が許容される<sup>4,5</sup>
- d: 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
- 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  
メソトレキサート+ビンブラスチンによる低用量抗がん剤治療<sup>6,7</sup>  
ドキシルビシンをベースにした抗がん剤治療<sup>8-10</sup>
- f: 放射線治療を手術非実施症例に行う場合は56-58Gy、手術の補助放射線療法として行う場合は50Gyが望ましい<sup>11</sup>
- g: 日本での使用は難しいが、海外では分子標的治療薬（イマチニブ、ソラフェニブ）の効果が示されている<sup>12-14</sup>

## 文献

1. 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*. 1992 Jan;35(1):29-33.
2. 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*. 2010 Feb 20;28(6):e107-9.
3. Hansmann A, Adolph C, Vogel T, et al. High-dose tamoxifen and sulindac as first-line treatment for desmoid tumors. *Cancer*. 2004 Feb 1;100(3):612-20.
4. Crago AM, Denton B, Salas S, et al. A prognostic nomogram for prediction of recurrence in desmoid fibromatosis. *Ann Surg*. 2013 Aug;258(2):347-53.
5. Salas S, Dufresne A, Bui B, et al. Prognostic factors influencing progression-free survival determined from a series of sporadic desmoid tumors: a wait-and-see policy according to tumor presentation. *J Clin Oncol*. 2011 Sep 10;29(26):3553-8
6. Azzarelli A, Gronchi A, Bertulli R, et al. Low-dose chemotherapy with methotrexate and vinblastine for patients with advanced aggressive fibromatosis. *Cancer*. 2001 Sep 1;92(5):1259-64.
7. Nishida Y, Tsukushi S, Urakawa H, et al. Low-dose chemotherapy with methotrexate and vinblastine for patients with desmoid tumors: relationship to CTNNB1 mutation status. *Int J Clin Oncol*. 2015 Dec;20(6):1211-7.

8. Seiter K, Kemeny N. Successful treatment of a desmoid tumor with doxorubicin. *Cancer*. 1993 Apr 1;71(7):2242-4.
9. Patel SR, Evans HL, Benjamin RS. Combination chemotherapy in adult desmoid tumors. *Cancer*. 1993 Dec 1;72(11):3244-7.
10. de Camargo VP, Keohan ML, D'Adamo DR, et al. Clinical outcomes of systemic therapy for patients with deep fibromatosis (desmoid tumor). *Cancer*. 2010 May 1;116(9):2258-65.
11. Ballo MT, Zagars GK, Pollack A. Radiation therapy in the management of desmoid tumors. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 1998 Dec 1;42(5):1007-14.
12. 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*. 2010 Oct 1;16(19):4884-91.
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*. 2011 Feb;22(2):452-7.
14. Gounder MM, Lefkowitz RA, Keohan ML, et al. Activity of Sorafenib against desmoid tumor/deep fibromatosis. *Clin Cancer Res*. 2011 Jun 15;17(12):4082-90.

# Simple resection of truncal desmoid tumors: A case series

YOSHIHIRO NISHIDA, SATOSHI TSUKUSHI, HIROSHI URAKAWA, SHUNSUKE HAMADA,  
EJI KOZAWA, KUNIHIRO IKUTA and NAOKI ISHIGURO

Department of Orthopedic Surgery, Nagoya University Graduate School of Medicine, Nagoya, Aichi 466-8550, Japan

Received March 9, 2015; Accepted June 7, 2016

DOI: 10.3892/ol.2016.4792

**Abstract.** Desmoid tumors of the extra-abdominal and abdominal wall have been associated with morbidity due to the aggressive nature of the surgery and high recurrence rates. Surgery that does not cause functional impairment is desired for patients with desmoid tumors. In the present study, among patients with desmoid tumors who were prospectively and consecutively treated with identical conservative treatment with meloxicam, a selected patients of patients were treated with less invasive surgery than wide-resection. Out of 60 patients pathologically diagnosed with desmoid tumors, 9 patients with tumors refractory to conservative treatment and 4 patients who refused to receive this type of treatment were treated with planned simple resection. Subsequently, the clinical outcome of the patients and the mutational status of the catenin  $\beta$ -1 (CTNNB1) gene in the tumors were analyzed. The mean age of the 13 patients that underwent planned simple resection was 39 years, and the tumors were located in the abdominal wall in 6 cases, the chest wall in 4 cases and the neck in 3 cases. All excised specimens were evaluated and positive microscopic margins were identified; however, during the mean follow-up period of 30 months, 12/13 cases, 7 of which had T41A mutations and 5 of which had no mutations (wild-type), did not develop recurrence. Only 1 initial case with an S45F mutation in the CTNNB1 gene developed recurrence. The results of the present prospectively treated with simple resection and retrospectively analyzed study suggest that planned simple resection could serve as a therapeutic modality for extraperitoneal desmoid tumors, particularly truncal ones with a wild-type or T41A mutational status.

## Introduction

Desmoid tumor, also known as aggressive fibromatosis, is a rare, deep-seated, mesenchymal fibroblastic tumor. This type

of tumor does not metastasize, but is highly locally invasive, and exhibits a propensity for recurrence, even following aggressive surgery with free surgical margin (1). Surgery has been the mainstay of treatment for desmoid tumors; however, there has been controversy about the association between the microscopic margin status and recurrence rates (2-9), and therefore, no definitive conclusion has been reached regarding the significance of the histological margin status.

A few studies have investigated the predictive value of catenin  $\beta$ -1 (CTNNB1) mutation, which is harbored by the majority of sporadic desmoid tumors, for the outcome of surgical treatment. The results of these studies, however, have been controversial, possibly due to the fact that they focused on retrospective cohorts with inhomogeneous treatment modalities (i.e. with or without radiotherapy) and different surgical margin statuses [microscopically negative (R0) or positive (R1) margins] (10-12). In previous studies by the present authors, patients with extraperitoneal desmoid tumors were prospectively and consecutively treated with meloxicam, a cyclooxygenase-2 (COX-2) inhibitor (13,14), and a significant predictive value of CTNNB1 for this conservative treatment was demonstrated (15).

The present authors hypothesized that simple resections with positive surgical margins could be applicable to patients with truncal desmoid tumors, and that the outcomes of surgical treatment would be correlated with the mutational status of CTNNB1. In the present study, the surgical outcome in patients with extraperitoneal desmoid tumors mainly treated with meloxicam followed by planned simple resection was analyzed, and the mutational status of these tumors was evaluated.

## Patients and methods

*Treatment strategies for patients with extraperitoneal desmoid tumors.* Until 2003, patients with extraperitoneal desmoid tumors were surgically treated with wide surgical margins; however, an unsatisfactory recurrence rate, even in cases with microscopically negative margins (9), prompted a treatment change to meloxicam, a COX-2 inhibitor, from 2003 onwards, based on the results of a study using genetically modified mice (16). Meloxicam treatment for patients with extraperitoneal desmoid tumors was approved by the Institutional Review Board of the Center for Advanced Medicine and Clinical Research of Nagoya University (Nagoya, Japan). Favorable short-term results were initially reported (14,17); however, several patients subsequently exhibited resistance to meloxicam treatment (18). Since 2009,

---

*Correspondence to:* Professor Yoshihiro Nishida, Department of Orthopaedic Surgery, Nagoya University Graduate School of Medicine, 65 Tsurumai, Showa, Nagoya, Aichi 466-8550, Japan  
E-mail: ynishida@med.nagoya-u.ac.jp

*Key words:* extraperitoneal desmoid, CTNNB1, simple resection, margin positive, meloxicam

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

Age, years	Gender	Tumor site	Tumor size, cm	Follow-up duration, months	Antecedent treatment	Rec	Mutation
30	F	Abd	18.0	63	Meloxicam	-	WT
19	F	Abd	13.0	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	17.0	14	Meloxicam, Chemo	-	T41A
35	F	Abd	14.0	13	Meloxicam	-	T41A
40	F	Abd	12.0	10	Meloxicam	-	WT
62	M	CW	12.0	9	Meloxicam	-	WT
36	F	Abd	4.5	6	No	-	T41A

Chemotherapy consisted of methotrexate plus vinblastine. F, female; M, male; Abd, abdominal wall; CW, chest wall; Chemo, chemotherapy; Rec, recurrence; WT, wild-type.

the treatment modality was formally organized with low-dose chemotherapy (methotrexate and vinblastine) or planned simple surgery for patients with desmoid tumors refractory to or stable to meloxicam treatment. In order to select patients for planned simple resection, functional impairment should not be anticipated. These selection criteria exhibited a tendency to include truncal desmoid tumors, and exclude extremity desmoid tumors. Since 2010, the mutational status has been considered as one of the selection criteria based on the reports describing poor surgical outcome of patients harboring a tumor with S45F mutation (10-12). Informed consent for simple resection and use of anonymized samples for research was obtained from all patients in the present cohort. The study protocol, which included the analysis of the mutational status of CTNNB1, was approved by the Institutional Review Board of Nagoya University.

**Mutation analysis for the CTNNB1 gene.** In all patients enrolled in the present study since August 2008, desmoid tumors were histologically diagnosed using specimens obtained by incisional biopsy at the time of referral and treated at Nagoya University Hospital. Part of the obtained specimens were snap-frozen and stored at -80°C for mutation analysis as previously described (15). Briefly, DNA was extracted from the frozen tissue or 5- $\mu$ m-thick formalin-fixed, paraffin-embedded tissue using the High Pure PCR Template Preparation kit (Roche Diagnostics GmbH, Mannheim, Germany), according to the manufacturer's protocol. The extracted DNA was subjected to polymerase chain reaction (PCR) analysis in order to determine the existence of point mutations in codons 41 or 45 of CTNNB1 exon 3 using two pairs of primers spanning these mutation sites, as previously described (15). Amplified PCR products were subjected to direct sequencing. All sequencing results were compared with  $\beta$ -catenin sequences in the National Center for Biotechnology Information databases using The Basic Local Alignment Search Tool to evaluate the mutational status of the CTNNB1 gene.

**Planned simple resection.** Simple resection was planned to minimize the extent of resection of surrounding normal tissue, including muscles, fascia and other connective tissues, which reduced the rate of soft tissue reconstruction. No major nerve injury occurred as a result of simple resection in the present study. Desmoid tumors were excised without the cuff of surrounding tissues. Muscles were partially excised along with the tumors when detachment proved challenging. Excised specimens were all subjected to pathological evaluation. Two-directional surfaces through the midline of the excised specimens were examined for microscopic margin status by experienced pathologists. Patients with planned simple resection were routinely evaluated for local recurrence with computed tomography (CT) and/or magnetic resonance imaging (MRI) every 3 months until 1 year after surgery, and every 6 months thereafter.

**Statistical analysis.** Data were analyzed using the Fisher's exact test for dichotomous variables to determine correlations between the mutational status of CTNNB1 and clinicopathological characteristics. Continuous variables of age and tumor size were compared between the two groups using the Student's *t* test. All statistical analyses were performed using SPSS version 20 (IBM SPSS, Armonk, NY, USA). *P*<0.05 was considered to indicate a statistically significant difference.

## Results

**Patient demographics.** Since 2003, there were 60 consecutive cases with desmoid tumors of the abdominal or extra-abdominal wall histologically diagnosed at Nagoya University Hospital, Nagoya Memorial Hospital, and Konan Kosei Hospital. Patients treated with meloxicam (10 mg/body daily) received MRI and/or CT follow-ups at the outpatient unit of the Department of Orthopedic Surgery of Nagoya University Graduate School of Medicine (Nagoya,

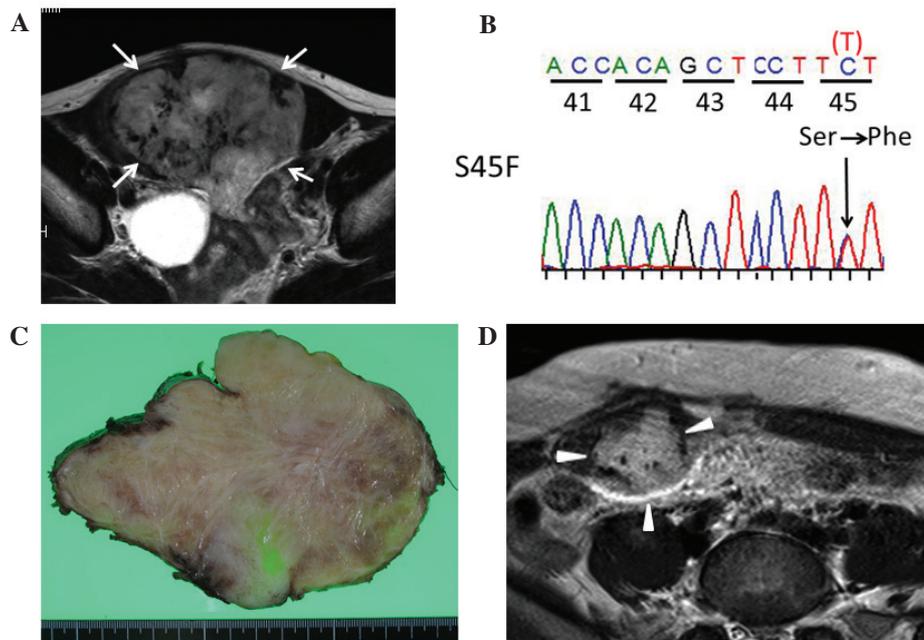


Figure 1. A 19-year-old female patient presented with a desmoid tumor in the abdominal wall. (A) A T2-weighted axial magnetic resonance image indicated the presence of a desmoid tumor (arrows). (B) CTNNB1 genotyping revealed that the tumor had an S45F mutation in exon 3. (C) The sagittal and axial surfaces of the resected tumor were subjected to histological examination. The surgical margin was R1. (D) Desmoid tumor recurrence (arrow heads) was confirmed using T2-weighted axial magnetic resonance image 16 months after R1 resection. R1, microscopically positive.

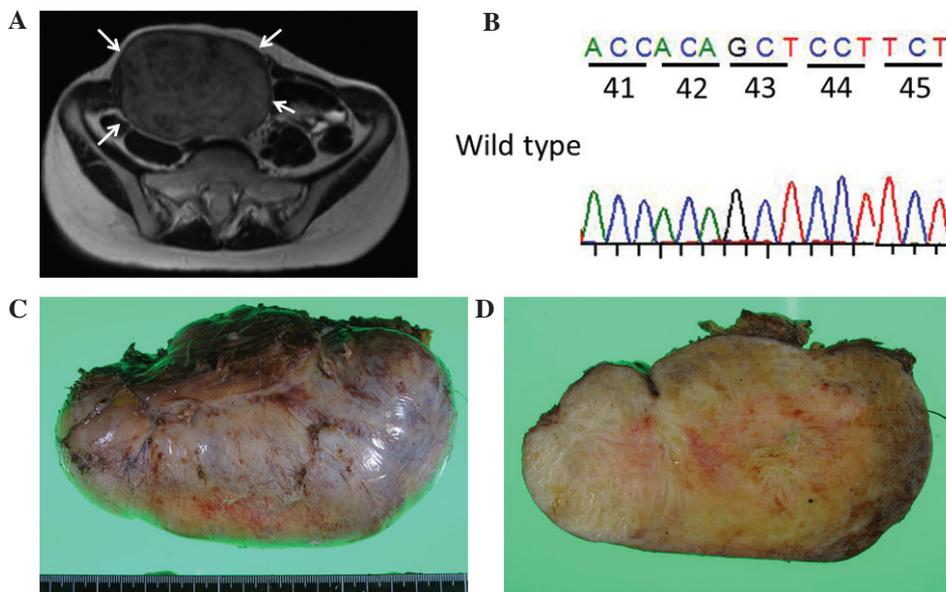


Figure 2. A 30-year-old female patient presented with a desmoid tumor in the right abdominal wall. (A) A T2-weighted axial magnetic resonance image indicated the presence of a desmoid tumor (arrows). (B) CTNNB1 genotyping revealed that the tumor was wild-type in exon 3. (C) Resected desmoid tumor. (D) The sagittal and axial surfaces of the resected tumor were subjected to histological examination.

Japan) every 3-6 months. Since 2009, 9 patients with progressive disease (PD) who received meloxicam treatment and 4 who refused to receive meloxicam treatment were subjected to planned simple resection, according to the Response Evaluation Criteria in Solid Tumors. In total, 2 out of the 9 patients with PD were initially treated with methotrexate and vinblastine, followed by planned simple resection. Of the 13 patients, 11 were female and 2 were male, with a mean age of 39 years (age range, 19-70 years). A total of 6 tumors occurred in the

abdominal wall, 4 in the chest wall, 2 in the posterior and 1 in the anterior neck region. The mean diameter of the tumors was 9.9 cm (range, 4.5-18.0 cm). The mean and median follow-up periods after planned simple resection was 30 and 26 months, respectively (range, 6-63 months; Table I).

*Mutational status of the CTNNB1 gene.* Point mutations of CTNNB1 exon 3 were confirmed in 7/13 cases (54%), and 2 patterns of mutations were identified. Replacement

of threonine by alanine (T41A) in codon 41 was detected in 6 cases, and replacement of serine by phenylalanine (S45F) in codon 45 was detected in 1 case (Table I). No mutation (wild-type) was detected in exon 3 in 3/6 desmoid tumors arising in the abdominal wall, while codon 41 mutation (T41A) was detected in 2 tumors and codon 45 mutation (S45F) in 1 tumor. No significant differences were observed in the tumor site ( $P=0.9100$ ), size ( $P=0.7600$ ), gender ( $P=1.000$ ) or age ( $P=0.9700$ ) between the wild-type and mutation groups.

**Outcome of surgical treatment and mutational status.** All 13 patients underwent simple desmoid tumor excision. Soft tissue reconstruction following resection was required in 2/13 cases. The desmoid tumor site in both cases was the abdominal wall, and a small portion of an iliotibial band was used to patch a rectus sheath defect. No patients had surgery-related complications. Histological examination of the excised specimens revealed the surgical margin to be microscopically positive in all 13 cases. Only 1/13 cases (8%) presented with recurrence 16 months after surgery, and this case was characterized by an S45F mutation (Fig. 1). The other 12 cases, which did not present with recurrence, had a T41A mutation or had no mutation (wild-type) (Fig. 2). There was a trend of recurrence in patients with S45F mutation ( $P=0.077$ ).

## Discussion

The present study demonstrated the feasibility of simple resection in a cohort of truncal desmoid tumors prospectively treated with meloxicam. Of note, although tumor sites of the present cohort were limited in the trunk region (abdominal wall, chest wall and neck), 12 tumors with either T41A or no mutations (wild-type) did not recur with microscopic positive margins. Several recent studies investigated the association between CTNNB1 mutational status and clinical outcome of surgery (10-12,19-21). Lazar *et al* revealed with a single institution-based study that desmoid tumors with an S45F mutation had a worse recurrence-free survival following surgical treatment than patients with other mutations (11). Subsequently, Colombo *et al* reported their multicenter retrospective study (10), including Lazar's study cohort. The results of that study, which was based on 179 cases that received surgical treatment, indicated that tumors with an S45F mutation had a significantly higher recurrence rate compared with those with other mutations or wild-type tumors; however, of the 166 patients with a margin status that could be evaluated, 98 (59%) had microscopically negative (R0) resection and 68 (41%) had microscopically positive (R1) resection, indicating that the margin status was not identical in their cohort, making it difficult to draw any definitive conclusions regarding the association between recurrence and mutational status and/or margin status. Contrary to the results of the above studies, Mullen *et al* reported a slightly worse 5-year recurrence-free survival for patients with CTNNB1 mutated tumors (58%) than for those with wild-type tumors in 115 cases treated with curative-intent surgical resection (12). In that study, radiation therapy was delivered in an adjuvant manner at the discretion of the surgeon and radiation oncologist when a high risk of recurrence was predicted on clinical grounds, which may have masked the correlation of the mutational

status of CTNNB1 with local recurrence. Dômont *et al* (20) demonstrated a significant correlation ( $P=0.02$ ) between higher risk of recurrence and CTNNB1-mutated tumors; however, no significant differences were observed among mutation types. Of note, after analyzing patients with R0 resection, it was observed that the recurrence rate was significantly higher in patients with mutated tumors than in those with wild-type tumors ( $P=0.02$ ) (20). Considering that R0 resection appears to be more associated with functional impairment in patients with desmoid tumors, the significance of a specific genotype, including wild-type, in patients with R1 resection should be investigated. The present study could suggest the possible favorable prognostic value of wild-type and T41A mutation in patients with R1 resection.

The present study, however, had certain limitations. Thus, although prospectively treated patients with identical cohort (microscopic positive margins and no radiotherapy) were included in the study, only a small number of cases could be enrolled. Desmoid tumors arising in the extremities were not included in the present study, since a previous study had indicated a significantly higher incidence of the S45F mutation in desmoid tumors of the extremities ( $P=0.005$ ) than in tumors of other sites (22), and simple microscopic positive resection could not be applied for the majority of patients with desmoid tumors of the extremities.

In conclusion, the present study reported a case series of successful planned simple resection even in cases with microscopic positive margins, which aimed at reducing functional impairment in patients with truncal desmoid tumors with wild-type or T41A-mutated tumors. Accumulating larger numbers of patients will help to clarify the significance of the results of the present study more precisely with prospectively treated cohorts.

## Acknowledgements

The authors would like to thank Ms. Eri Ishihara for handling the study grant and purchasing experimental reagents, and Dr Eisuke Arai for supporting the study by storing tumor specimens in our department at Nagoya University Hospital. The present study was partly funded by the Ministry of Education, Culture, Sports, Science and Technology of Japan [Tokyo, Japan; grant-in-aid no. 262933341 for Scientific Research (B)] and Health Labour Sciences Research Grant of Japan (grant no. H26-014).

## References

1. Reitamo JJ, Scheinin TM and Häyry P: The desmoid syndrome. New aspects in the cause, pathogenesis and treatment of the desmoid tumor. *Am J Surg* 151: 230-237, 1986.
2. Ballo MT, Zagars GK, Pollack A, Pisters PW and Pollack RA: Desmoid tumor: Prognostic factors and outcome after surgery, radiation therapy, or combined surgery and radiation therapy. *J Clin Oncol* 17: 158-167, 1999.
3. Gronchi A, Casali PG, Mariani L, Lo Vullo S, Colecchia M, Lozza L, Bertulli R, Fiore M, Olmi P, Santinami M and Rosai J: Quality of surgery and outcome in extra-abdominal aggressive fibromatosis: A series of patients surgically treated at a single institution. *J Clin Oncol* 21: 1390-1397, 2003.
4. Huang K, Fu H, Shi YQ, Zhou Y and Du CY: Prognostic factors for extra-abdominal and abdominal wall desmoids: A 20-year experience at a single institution. *J Surg Oncol* 100: 563-569, 2009.

5. Lev D, Kotilingam D, Wei C, Ballo MT, Zagars GK, Pisters PW, Lazar AA, Patel SR, Benjamin RS and Pollock RE: Optimizing treatment of desmoid tumors. *J Clin Oncol* 25: 1785-1791, 2007.
6. Merchant NB, Lewis JJ, Woodruff JM, Leung DH and Brennan MF: Extremity and trunk desmoid tumors: A multifactorial analysis of outcome. *Cancer* 86: 2045-2052, 1999.
7. Nuyttens JJ, Rust PF, Thomas CR Jr and Turrisi AT III: Surgery versus radiation therapy for patients with aggressive fibromatosis or desmoid tumors: A comparative review of 22 articles. *Cancer* 88: 1517-1523, 2000.
8. Salas S, Dufresne A, Bui B, Blay JY, Terrier P, Ranchere-Vince D, Bonvalot S, Stoeckle E, Guillou L, Le Cesne A, *et al*: Prognostic factors influencing progression-free survival determined from a series of sporadic desmoid tumors: A wait-and-see policy according to tumor presentation. *J Clin Oncol* 29: 3553-3558, 2011.
9. Shido Y, Nishida Y, Nakashima H, Katagiri H, Sugiura H, Yamada Y and Ishiguro N: Surgical treatment for local control of extremity and trunk desmoid tumors. *Arch Orthop Trauma Surg* 129: 929-933, 2009.
10. Colombo C, Miceli R, Lazar AJ, Perrone F, Pollock RE, Le Cesne A, Hartgrink HH, Cleton-Jansen AM, Domont J, Bovée JV, *et al*: CTNNB1 45F mutation is a molecular prognosticator of increased postoperative primary desmoid tumor recurrence: An independent, multicenter validation study. *Cancer* 119: 3696-3702, 2013.
11. Lazar AJ, Tuvin D, Hajibashi S, Habeeb S, Bolshakov S, Mayordomo-Aranda E, Warneke CL, Lopez-Terrada D, Pollock RE and Lev D: Specific mutations in the beta-catenin gene (CTNNB1) correlate with local recurrence in sporadic desmoid tumors. *Am J Pathol* 173: 1518-1527, 2008.
12. Mullen JT, DeLaney TF, Rosenberg AE, Le L, Iafrate AJ, Kobayashi W, Szymonifka J, Yeap BY, Chen YL, Harmon DC, *et al*:  $\beta$ -Catenin mutation status and outcomes in sporadic desmoid tumors. *Oncologist* 18: 1043-1049, 2013.
13. Nishida Y, Tsukushi S, Shido Y, Urakawa H, Arai E and Ishiguro N: Transition of treatment for patients with extra-abdominal desmoid tumors: Nagoya university modality. *Cancers (Basel)* 4: 88-99, 2012.
14. Nishida Y, Tsukushi S, Shido Y, Wasa J, Ishiguro N and Yamada Y: Successful treatment with meloxicam, a cyclooxygenase-2 inhibitor, of patients with extra-abdominal desmoid tumors: A pilot study. *J Clin Oncol* 28: e107-e109, 2010.
15. Hamada S, Futamura N, Ikuta K, Urakawa H, Kozawa E, Ishiguro N and Nishida Y: CTNNB1 S45F mutation predicts poor efficacy of meloxicam treatment for desmoid tumors: A pilot study. *PLoS One* 9: e96391, 2014.
16. Poon R, Smits R, Li C, Jagmohan-Changur S, Kong M, Cheon S, Yu C, Fodde R and Alman BA: Cyclooxygenase-two (COX-2) modulates proliferation in aggressive fibromatosis (desmoid tumor). *Oncogene* 20: 451-460, 2001.
17. Nishida Y, Tsukushi S, Urakawa H, Arai E and Ishiguro N: Is it possible to identify clinically useful prognostic groups for patients with desmoid tumors? *J Clin Oncol* 30: 1390; author reply 1391, 2012.
18. Hamada S, Urakawa H, Kozawa E, Futamura N, Ikuta K, Shimoyama Y, Nakamura S, Ishiguro N and Nishida Y: Nuclear expression of  $\beta$ -catenin predicts the efficacy of meloxicam treatment for patients with sporadic desmoid tumors. *Tumour Biol* 35: 4561-4566, 2014.
19. Bo N, Wang D, Wu B, Chen L and Ruixue Ma: Analysis of  $\beta$ -catenin expression and exon 3 mutations in pediatric sporadic aggressive fibromatosis. *Pediatr Dev Pathol* 15: 173-178, 2012.
20. Dômont J, Salas S, Lacroix L, Brouste V, Saulnier P, Terrier P, Ranchère D, Neuville A, Leroux A, Guillou L, *et al*: High frequency of beta-catenin heterozygous mutations in extra-abdominal fibromatosis: A potential molecular tool for disease management. *Br J Cancer* 102: 1032-1036, 2010.
21. Huss S, Nehles J, Binot E, Wardelmann E, Mittler J, Kleine MA, Künstlinger H, Hartmann W, Hohenberger P, Merkelbach-Bruse S, *et al*:  $\beta$ -catenin (CTNNB1) mutations and clinicopathological features of mesenteric desmoid-type fibromatosis. *Histopathology* 62: 294-304, 2013.
22. Le Guellec S, Soubeyran I, Rochaix P, Filleron T, Neuville A, Hostein I and Coindre JM: CTNNB1 mutation analysis is a useful tool for the diagnosis of desmoid tumors: A study of 260 desmoid tumors and 191 potential morphologic mimics. *Mod Pathol* 25: 1551-1558, 2012.