

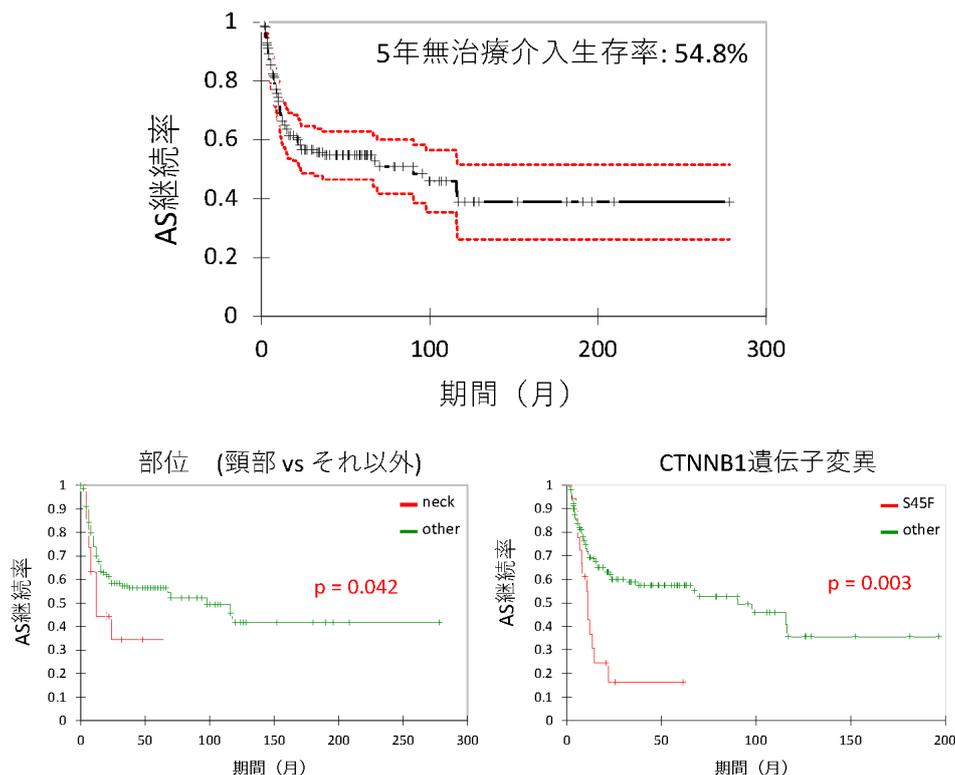
腹腔外発生デスモイド型線維腫症に対する監視療法について、 多数例での治療成績をアジアから初めて報告

名古屋大学医学部附属病院希少がんセンターの酒井智久（さかい ともひさ）病院助教、リハビリテーション科の西田佳弘（にしだ よしひろ）病院教授らの研究グループは、2000 年以降に当院で治療を行った腹腔外発生デスモイド型線維腫症^{※1}のうち 168 病変に対して、すぐには治療を開始しない active surveillance（監視療法、積極的経過観察）の治療成績を明らかにし、治療介入に至った危険因子を報告しました。

デスモイドは（筋）線維芽細胞様細胞の増殖性腫瘍であり、遠隔転移はしませんが、局所浸潤性が強く、部位によっては関節機能障害、麻痺、痛みなどで患者さんは苦しむこととなります。手術による再発率が高いと報告されている一方、経過観察のみで縮小する可能性もあるため、近年治療の第一選択肢は手術でなく監視療法となっています。しかしその治療成績の報告は少なく、特にアジア諸国からの大規模な研究報告はありませんでした。

本研究の結果、腹腔外発生デスモイド型線維腫症において、5 年間の監視療法継続率は 54.8% でした。単変量解析の結果、CTNNB1 遺伝子^{※2}S45F 変異^{※3}例（ $p=0.003$ ）および頸部発生例（ $p=0.043$ ）が監視療法を継続できず、積極的な治療介入へ至る危険因子であり、特に CTNNB1 S45F 変異例は多変量解析においても有意に積極的治療介入と関連していました（ハザード比 1.96、 $p=0.048$ ）。一方で若年例や四肢発症、腫瘍径が大きな例など手術成績において再発と関連が報告されている因子については、監視療法の治療成績と有意な関連を認めませんでした。

本研究成果は、国際科学誌『Cancer Medicine』に掲載されました。（米国東部標準時間 2022 年 10 月 9 日付の電子版）。



ポイント

- デスマイド型線維腫症に対する監視療法の多数例での治療成績を本邦で初めて報告した
- 本研究の結果、腹腔外発生デスマイド型線維腫症における5年間の監視療法継続率は54.8%であった
- CTNNB1 遺伝子 S45F 変異例、頸部発生例は積極的治療介入へ至るリスクが高かった

1. 背景

デスマイド型線維腫症 (DF) は、(筋) 線維芽細胞性様細胞の増殖性軟部腫瘍であり、WHO 分類では両悪性中間型腫瘍に分類されています。DF は局所侵襲性が強く、高い術後再発率が報告されますが、悪性腫瘍のような遠隔転移は起こしません。さらに、一部の症例では経過観察のみで縮小すると報告されています。手術以外の治療法としては化学療法を含む全身治療が報告されていますが、有害事象による ADL/QOL の障害が問題となります。このことから痛みや機能障害が軽度である DF に対しては active surveillance (監視療法) が治療の第一選択として用いられるようになりました。監視療法の治療成績は欧米から複数報告されていますがアジア諸国ではまだ報告されておらず、さらに積極的治療介入へ至る危険因子を報告したものはほとんどありません。

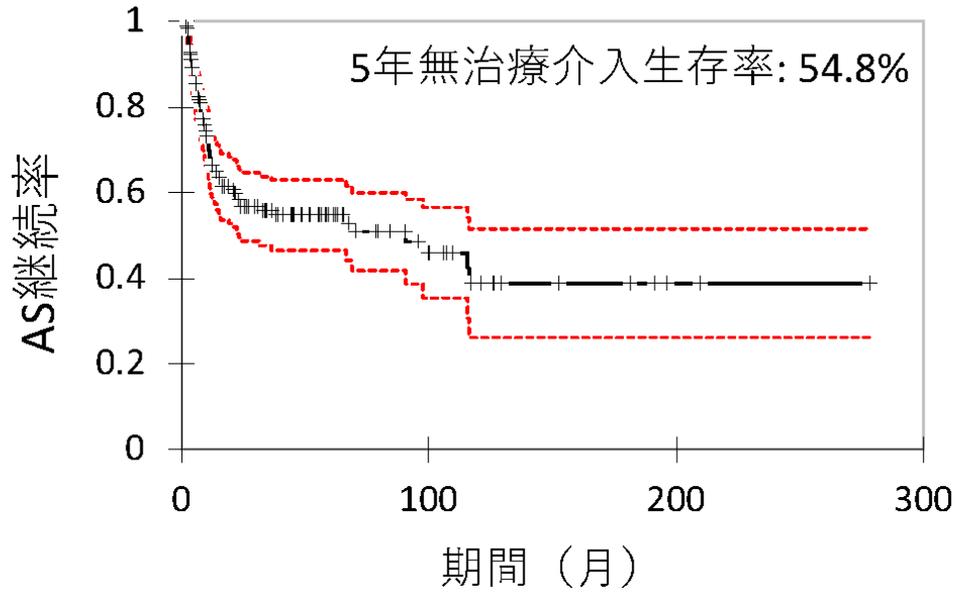
この研究の目的は、当院の DF に対する監視療法の治療成績を明らかにし、積極的治療介入へ至る危険因子を同定することです。さらに、積極的治療介入の治療法および治療成績についても調査しました。

2. 研究成果

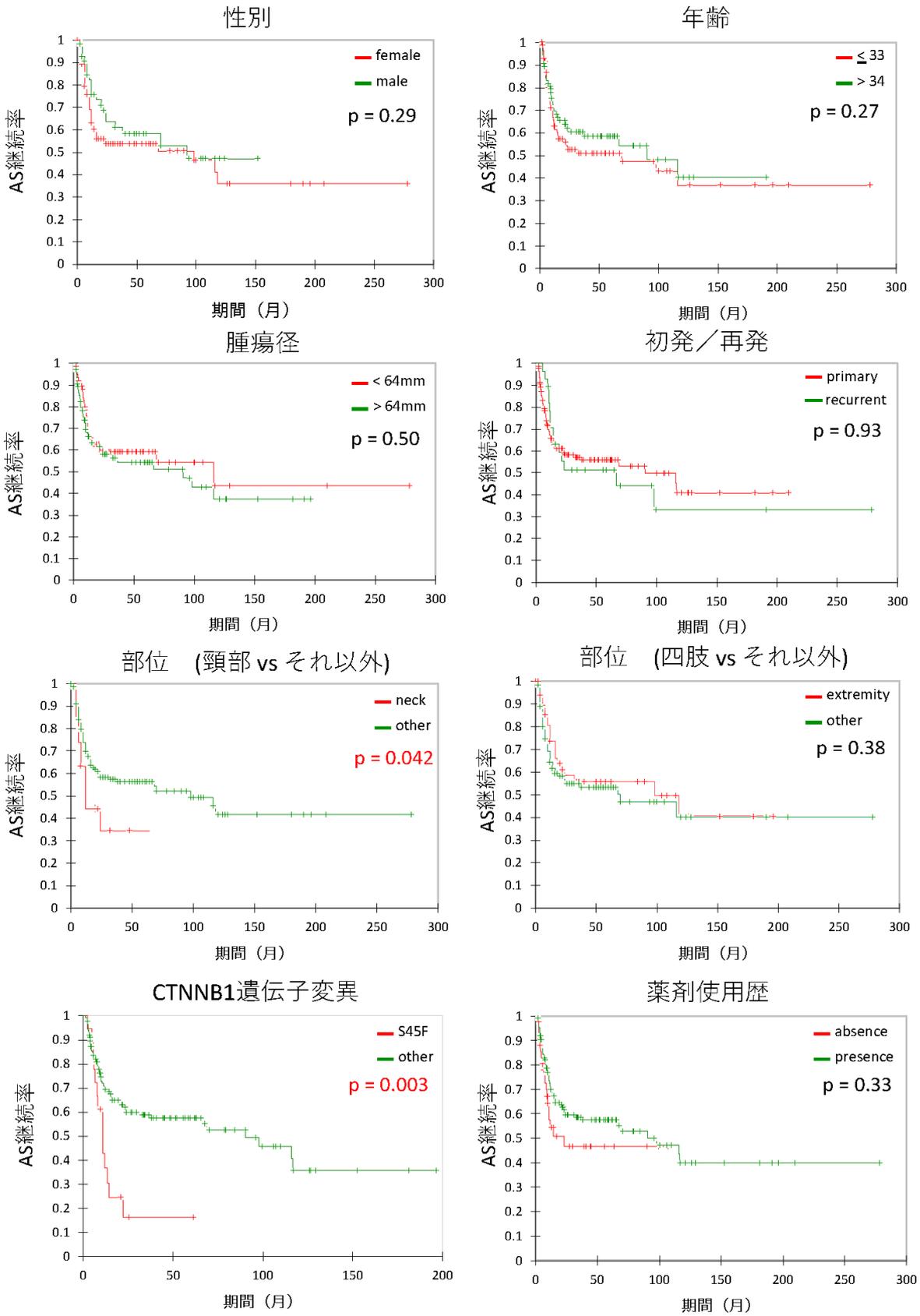
本研究では、2000 年以降に当院で診療を行った腹腔外発生 DF のうち監視療法の経過を評価し得た 168 病変を対象としました。診断時平均年齢は 34.8 歳 (1-88 歳)、平均最大腫瘍径は 74.7mm (13.2-255.8mm) でした。監視療法での最終診察時または治療介入時の RECIST による画像評価は 157 例で可能であり、CR6 例、PR18 例、SD61 例、PD72 例でした。168 例中 94 例 (56%) は監視療法継続可能であり (図 1)、うち 20 例は画像評価が PD でも監視療法継続可能でした。74 例は積極的治療介入を要しており、介入までの平均期間は 15.3 ヶ月、治療の内訳はメトトレキサートとビンブラスチンによる低用量化学療法 46 例、手術 24 例、パゾパニブ 3 例、メトトレキサート内服 1 例であつた。腹壁発生 DF に対する治療介入は 22 例中 14 例が手術であり、他の部位と比べ有意に手術が多い結果となりました ($p=0.05$)。治療介入の結果は 65 例で追跡可能であり、75%にあたる 49 例で 2nd line 以降の治療介入を必要としませんでした。

5 年間の無治療介入生存率は 54.8%であり、頸部発生例 ($p=0.042$) と CTNNB1 S45F 変異例 ($p=0.003$) は積極的治療介入と有意に関連しており、特に CTNNB1 S45F 変異例は多変量解析においても積極的治療介入と有意に関連していました (ハザード比 1.96、 $p=0.048$)。年齢、性別、再発例、腫瘍径、投薬の有無は積極的治療介入と有意な関連を示しませんでした (log-rank 検定) (図 2)。

(図 1)



(図 2)



3. 今後の展開

DFにおいて、手術成績不良と報告される若年例や再発例、四肢発生に対しても監視療法は有用な治療アプローチであることが示唆されました。また、DFに対して治療の第1選択肢として監視療法を考慮せず、手術を実施している施設、科が少なくありません。監視療法の治療成績を発信し、適切な治療法を浸透させる必要があります。アジア諸国でも手術治療が第1選択となっている現状があることから、EAMOG（アジア骨軟部腫瘍共同研究グループ）を通じて監視療法の重要性を発信する必要があります。また、多施設共同研究、前向き登録研究により監視療法の治療成績を、患者立脚型アウトカム^{※4}を用いて評価することで、積極的治療介入の時期を含めて監視療法の意義が明確になると考えます。

4. 用語説明

- ※1 デスモイド型線維腫症：身体を支える組織である結合組織の中でも筋や筋膜から発生するとされている腫瘍で、（筋）線維芽細胞（細長い細胞）様細胞が増殖します。肺や骨などに遠隔転移はしませんが、発生した部位から周囲に浸潤する能力が非常に高い腫瘍です。
- ※2 CTNNB1 遺伝子：細胞の増殖や分化などに関与する Wnt シグナル伝達経路の腫瘍な調節因子である β -catenin タンパクをコードする遺伝子です。デスモイド型線維腫症のおよそ90%に CTNNB1 遺伝子の変異を認めると報告されています。
- ※3 S45F 変異：上記 CTNNB1 遺伝子のコドン 45 におけるスレオニンがフェニルアラニンへ点変異を来す変異です。
- ※4 患者立脚型アウトカム：生活の質、主観的な健康状況、治療に対する満足度など、患者さん自身が行う主観的評価です。

5. 発表雑誌

掲雑誌名：Cancer Medicine

論文タイトル：Clinical results of active surveillance for extra-abdominal desmoid-type fibromatosis

著者：Tomohisa Sakai^{1,2}, Yoshihiro Nishida^{1,2,3}, Kan Ito¹, Kunihiro Ikuta¹, Hiroshi Urakawa¹, Hiroshi Koike¹, Shiro Imagama¹

所属：

1 Department of Orthopedic Surgery, Nagoya University Graduate School of Medicine, Nagoya, Japan.

2 Rare Cancer Center, Nagoya University Hospital, Nagoya, Japan.

3 Department of Rehabilitation, Nagoya University Hospital, Nagoya, Japan.

DOI：10.1002/cam4.5329

English ver.

https://www.med.nagoya-u.ac.jp/medical_E/research/pdf/Can_221118en.pdf