腹腔外発生デスモイド型線維腫症診療ガイドライン草案

Version 4 (2018.12.21)

腹腔外発生デスモイド型線維腫症

診療ガイドライン

2018年版

厚生労働科学研究費補助金　難治性疾患等政策研究事業
「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」班

日本整形外科学会骨軟部腫瘍委員会

第1版

発行年月日：未定

目次

ガイドラインサマリー

診療アルゴリズム

重要用語の定義・略語一覧

(I)　作成組織・作成経過

(II)　スコープ

(III)　推奨

(IV)　公開後の取り組み

(V)付録
各 CQ における
データベース検索結果
文献検索フローチャート
二次スクリーニング後の一覧表
定性的システマティックレビュー
SR レポートのまとめ

ガイドラインサマリー

クリニカルクエスチョン	推奨	推奨の強さ	合意の%
1. デスモイドの診断にはβカテニン遺伝子変異解析が有用か	デスモイド型線維腫症の診断にCTNNB1変異解析を行うことを推奨する	行うことを弱く推奨する	89%
2. COX-2阻害剤治療は無治療と比較して有効か	デスモイド型線維腫症患者治療にCOX-2阻害剤の使用を推奨する	行うことを弱く推奨する	94%
3. 腫瘍が増大しない場合に薬物治療を中止してよいか	薬物治療により腫瘍がSDになった場合、各種治療によるSD継続期間を考慮した上で治療を中止することを推奨する	行うことを弱く推奨する	75%
4. 無症状の患者に対して手術治療は有用か	デスモイド型線維腫症の存在で困っている患者に手術治療を推奨する	行うことを弱く推奨する	81%
5. 手術では広範切除が辺縁切除と比較して推奨されるか	デスモイド型線維腫症の手術では辺縁切除が推奨される	行うことを弱く推奨する	88%
6. 放射線治療は有用か	デスモイド型線維腫症に対して無治療経過観察、手術や薬物治療実施が不適切な場合、放射線治療が推奨される	行うことを弱く推奨する	88%
7. 発生部位は手術の治療成績の予後規定因子となるか	手術を実施する場合、発生部位と再発率に関連があることを踏まえて実施することが推奨される	行うことを弱く推奨する	81%
8. 発生部位は薬物治療成績の予後規定因子となるか	薬物療法の効果に関して発生部位を考慮しなくてもよい(ということを弱く推奨する)	行うことを弱く推奨する	75%
9. 低用量MTX+VBL抗がん剤治療は有用か	症例を選べばMTX+VBL療法は推奨される	行うことを弱く推奨する	100%
10. DOXを中心とした抗がん剤治療は有用か	他の治療に抵抗性のデスモイド型線維腫症に対してDOXを中心とした化学療法が推奨される	行うことを弱く推奨する	100%
11. 分子標的薬の中でパゾパニブは他と比較して有用か	難治性デスモイド型線維腫症患者に分子標的治療薬を投与することを推奨する	行うことを弱く推奨する	81%

診療アルゴリズム

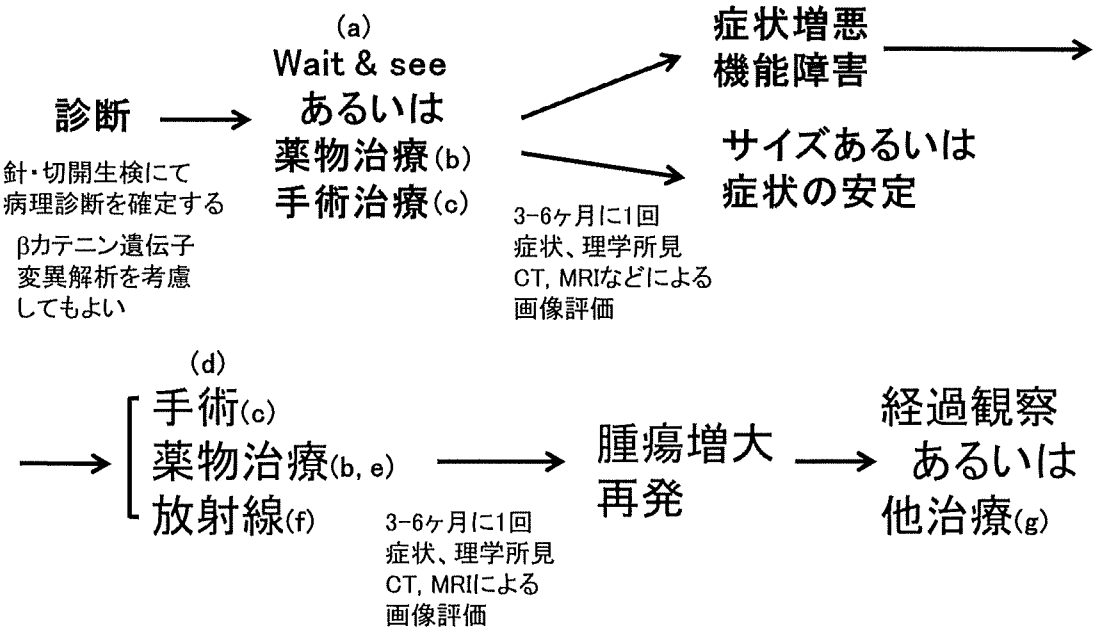
デスモイド型線維腫症は、WHO 腫瘍分類では局所浸潤性は強いが遠隔転移をしない線維芽細胞増殖性の軟部腫瘍で中間型に分類される。年間 100 万人中 2-4 人に発症する希少疾患であり(1)、腹腔内と腹腔外に発生し、腹腔外腫瘍の多くはβカテニン遺伝子の変異が発症原因とされ、腹壁、肩甲帯、臀部、四肢に好発する。
病理診断が必須であり、低悪性度軟部腫瘍との鑑別に注意を要するため、針生検で診断が不十分と考えられるときは切開生検を行うべきである。
広範切除による手術が治療の第一選択と考えられてきたが、術後の極めて高い再発率（20-70%）から、慎重な経過観察（wait & see）や薬物治療（NSAID、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、選択されるようになってきている(2)。
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る。
したがってデスモイド型線維腫症に対する診療は定式化して“正解”を得ることが困難な場合があり、厳密な意味での診療“アルゴリズム”にはなっていない 。換言すれば、本アルゴリズムに基づいて、専門的集学的医療チームにより患者と相談して適切な判断のもとで診療手順を決定する必要がある。

(1)Reitamo JJ Häyry P Nykyri E, et al. The desmoid tumor. I. Incidence, sex-, age-and anatomical distribution in the Finnish population. Am J Clin Pathol. 1982 Jun;77(6):665–73.
(2)Gronchi A, Colombo C, Le Péchoux C, et al. Sporadic desmoid-type fibromatosis: a stepwise approach to a non-metastasising neoplasm--a position paper from the Italian and the French Sarcoma Group. Ann Oncol. 2014 Mar;25(3):578-83.

腹腔外発生デスモイド型線維腫症診療アルゴリズム

「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[1,2]、タモキシフェンなどの抗女性ホルモン療法[3]、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: 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
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[4,5]

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[6,7]
ドキソルビシンをベースにした抗がん剤治療[8-10]

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[11]

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[12-14]

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.

重要用語の定義

用語	解説
wait and see, watchful waiting	デスモイドに対して手術や薬物の治療介入をしないで、注意深く経過観察を行うこと
Gardner 症候群	家族性大腸腺腫症に皮下腫瘍、骨腫、デスモイド型線維腫症などを伴うもの
メタアナリシス	研究を統合して評価を実施すること

略語一覧

略語	欧文	名称・語句・説明
ADL	activities of daily living	日常生活動作
APC	adenomatous polyposis coli	家族性大腸腺腫症の原因遺伝子
CT	computed tomography	コンピュータ断層撮影法
CTNNB1	b-catenin gene	βカテニンの遺伝子
CQ	clinical question	臨床疑問
EBM	evidence based medicine	エビデンスに基づいた医療
ESMO	European Society for Medical Oncology	欧州臨床腫瘍学会
FAP	familial adenomatous polyposis	家族性大腸腺腫症
GRADE	Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation	診療ガイドライン作成においてエビデンスの質と推奨の強さを系統的にアプローチする方法
MA	meta-analysis	メタ解析
MRI	magnetic resonance imaging	磁気共鳴画像診断法
NCCN	National Comprehensive Cancer Network	全米の主要ながん．センターが非営利目的で結成したガイドライン策定組織

NSAID	non-steroidal anti-inflammatory drug	非ステロイド性消炎鎮痛薬
OR	odds ratio	オッズ比
PD	progressive disease	腫瘍増大
PFS	progression free survival	無増悪生存期間
QOL	quality of life	生活の質
RCT	randomized controlled trial	ランダム化比較試験
RECIST	Response Evaluation Criterial In Solid Tumors	レシスト：固形癌に対する薬物効果の評価基準
RR	response rate	奏功率
SD	stable disease	腫瘍安定、腫瘍のサイズ著変なし
WHO	World Health Organization	世界保健機関

（Ｉ）作成組織・作成経過

作成組織

(1) ガイドライン作成主体

厚生労働科学研究費補助金難治性疾患政策研究事業

「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」班

日本整形外科学会骨軟部腫瘍委員会

(2) ガイドライン統括・策定委員会

西田　佳弘	名古屋大学医学部附属病院リハビリテーション科	教授
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	科長
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　運動器医療材料開発講座	准教授
松本　嘉寛	九州大学大学院医学研究院　整形外科学	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	東京大学大学院医学系研究科　生物統計学	特任准教授
岡本　健	京都大学臨床研究総合センター　疾患 iPS 細胞応用プロジェクト	准教授
五木田　茶舞	埼玉県立がんセンター　整形外科	副部長
小林英介	国立がん研究センター中央病院　骨軟部腫瘍	医長

(3) ガイドライン作成事務局

濵田　俊介	名古屋大学医学部附属病院　整形外科	医師
清水　光樹	名古屋大学大学院医学系研究科　整形外科学	医師
酒井　智久	名古屋大学大学院医学系研究科　整形外科学	医師
小池　宏	名古屋大学大学院医学系研究科　整形外科学	医師

(4) システマティックレビューチーム

川島寛之	新潟大学　整形外科学	講師
江森誠人	札幌医科大学　整形外科	講師
小林寛	東京大学　整形外科学	講師
松延知哉	九州労災病院　整形外科学	部長
濱田健一郎	大阪大学　整形外科	助教
遠藤誠	九州大学　整形外科学	助教
鬼頭宗久	信州大学　整形外科学	助教
藤原智洋	岡山大学　整形外科学	助教
濵田　俊介	愛知県がんセンター　整形外科	医長
酒井　智久	名古屋大学大学院医学系研究科　整形外科学	医師
小池　宏	名古屋大学大学院医学系研究科　整形外科学	医師
清水　光樹	名古屋大学大学院医学系研究科　整形外科学	医師

(5) 文献検索協力者

山口直比古　聖隷佐倉市民病院図書室　日本医学図書館協会

(6) 執筆協力者

吉田雅博　Minds 公益財団法人日本医療機能評価機構　客員研究主幹
国際医療福祉大学臨床医学研究センター教授

1.5.　外部評価委員会

日本整形外科学会
日本病理学会
日本臨床腫瘍学会
日本形成外科学会
日本外科学会
日本胸部外科学会
日本耳鼻咽喉科学会
日本小児科学会
日本放射線腫瘍学会
日本小児外科学会
日本小児血液・がん学会
患者会（現在名古屋大学開催の市民公開講座で１人立候補あり）

作成経過

(1) 作成方針

デスモイド型線維腫症（以下デスモイド）は骨軟部腫瘍の 2013 年新 WHO 分類では intermediate（中間型）の locally aggressive, non-metastasizing（局所浸潤性は強いが、転移はしない）腫瘍に分類されている。中間型に分類されている骨軟部腫瘍は数多くあるが、その中でデスモイドは術後再発率が以上に高い、自然退縮する症例がある、関節拘縮や痛みなどによって ADL、QOL を増悪させることが少なからずあるなど、特殊な性格を持っている。NCCN や ESMO の軟部肉腫診療ガイドライン、つまり悪性腫瘍のガイドラインの中に特別にデスモイドの項目を設けて記載されている。しかし、これらのガイドラインは GRADE システムによる診療ガイドラインの作成プロセスを経ていない。

本邦初となる腹腔外デスモイドに対する診療ガイドライン策定には GRADE システムを採用した。重要なアウトカムを設定し、システマティックレビューによりアウトカムごとのエビデンス総体を形成・提示することで、エビデンスの質を正当に評価し、益と害のバランス、患者の価値観・希望、コストなどを考慮し、パネルによる総意形成を経て、適切なクリニカルクエスチョン（CQ）に対する推奨、推奨の強さを決定した。

デスモイドを含む骨軟部腫瘍は発症率の低さからほぼすべてが希少疾患あるいは希少がんであり、遠隔転移をしないため難病希少疾患として平成 26 年度から厚生労働科学研究費補助金難治性疾患政策研究事業の助成を受け、診断基準、重症度分類、診療アルゴリズム、診療ガイドラインの確立に関して研究事業を進めてきた。希少疾患は患者数が少ないため、エビデンスレベルの高い RCT を組むことが困難であり、システマティックレビュー、メタアナリシスにおいて参考となる過去の論文が少ないことが特徴である。しかし、希少疾患であるが故に診療を担当する医療関係者および患者・家族が参考にするべき情報が少ないことが不適切な診断・治療につながっている。希少疾患こそエビデンスレベルが低くとも診療ガイドラインを確立することが罹患患者の診療レベルを上げるにはきわめて重要となる。今回のデスモイドの診療ガイドライン確立が、他の希少骨軟部腫瘍診療ガイドラインの参考になるはずである。

デスモイドは CTNNB1 変異を基に主に腹腔外に発生するデスモイドと、APC 変異に基づき、家族性に発症する家族性大腸腺腫症（FAP）に伴い主に腹腔内に発生するデスモイドに分類される（Gardner 症候群）。家族性がなく APC 変異を有する腹腔外デスモイドも散見されるが数は少ない。FAP 患者の APC 変異を基盤とする腹腔内デスモイドは 20-30%が致死性であると報告され、腹腔外発生デスモイドでは生命への危険性がほとんどないこととは明確に異なる性格を持っている。本診療ガイドラインは腹腔外発生デスモイド患者を対象としている。

家族性大腸腺腫症に伴って発症するデスモイドはGardner症候群と呼ばれ、腹腔内に発生することが多い。遺伝性大腸癌診療ガイドラインの中にこのデスモイドの診療ガイドラインが簡単に述べられている。

診療ガイドライン策定に先立ち、診療アルゴリズムの作成が必要であった。（筋）線維芽細胞性腫瘍であるデスモイドは身体のどの部分からでも発生する可能性があるため、整形外科だけではなく耳鼻科、胸部外科、腹部外科、形成外科など多くの科で診療されている。整形外科以外の科では現在もなお正常組織を含めた広範切除手術を第一選択にしていることがきわめて多い。早急に警鐘を鳴らす意味でも診療アルゴリズム作成は重要であった。平成28年度に日本整形外科学会骨軟部腫瘍委員会、理事会で承認され、「腹腔外発生デスモイド型線維腫症の診療アルゴリズム」として日本整形外科学会ホームページ（https://www.joa.or.jp/public/bone/algorithm.html）および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）に掲載された。

改訂第3版の作成が進行している軟部腫瘍診療ガイドライン策定委員会、悪性骨腫瘍診療ガイドライン策定委員会と足並みを揃え、Minds 公益財団法人日本医療機能評価機構の吉田雅博先生の支援を得て、GRADE に準じたガイドライン作成の手順を学んだ。その際には厚生労働科学研究費補助金（がん対策推進総合研究事業）「希少癌診療ガイドラインの作成を通した医療提供体制の質向上」研究班（小寺泰弘班長）の支援を受けて開催することができた。

一般的にガイドライン策定においては、システマティックレビューを行うSR委員がガイドラインを作成する策定委員と独立して文献の評価と統合を実施し、そのレポートを策定委員に提出するのが一般的である。しかし、本診療ガイドライン作成においては、デスモイドが希少疾患であることを考慮し、策定委員—SR委員間のコミュニケーションがいつでもとれるように配慮し、各CQに対してSR委員1-3人を新たに任命し、1-2人の策定委員が各CQを担当し、またSRにも携わることとした。整形外科以外でデスモイド診療に携わる可能性がある科に対しては診療ガイドライン草案作成後に外部コンサルトとして評価、検討していただくこととし、患者・家族に関しても草案に対する意見を出していいただくこととした。

(2) 使用上の注意

［対象患者］

腹腔外発生のデスモイド患者を対象とし、家族性大腸腺腫症に伴って発症する主に腹腔内に発生するデスモイド患者については、臨床経過が異なるため本ガイドラインでは対象としていない。

［稀少疾患のガイドライン］

稀少疾患に対してはエビデンスレベルの高いRCTによる報告はほとんどないため、推奨文は作成しているが弱い推奨となっている。また保険適用となっている薬剤がほとんどないため、使用には十分な注意を要する。つまり適応外使用の倫理委員会申請・承認や臨床研究・臨床試験としての使用が必要となることが多く、基本的に一般病院で抗癌剤など毒性の強い治療は実施すべきではない。デスモイドが増大し、機能障害を引き起こすなど患者のQOLを低下させるデスモイドに対しては、集学的治療のできる施設に患者を集約すべきである。

［効果の指標］

本ガイドラインにおいては、QOLを効果の指標とする。何がQOLを決定するかは、患者・家族の価値観によって異なるため、画一的には決定できない。診断の正確性、薬剤を使用した場合の奏功率、副作用の程度、術後再発率、術後合併症など、あらゆる因子が関連する。例えば再発率を下げようと機能を大きく低下させるような手術を実施することが患者にとって益するか、などを考えることが重要である。

［使用者］

対象患者を診療する各科の医師、薬剤師、看護師などを含む医療チーム、および稀少疾患であるため患者・家族も診療の情報を得るため使用対象者とする。

［個別性の尊重］

本ガイドラインは、ガイドラインに従った画一的なケアを勧めるものではない。ガイドラインは臨床的、科学的に満たすべき一般的な水準を示しているが、個々の患者への適用は、対象となる患者の個別性に十分配慮し、医療チームが責任をもって決定するべきものである。特にデスモイドは稀少疾患であるため、一般的な水準を示すこと自体が困難である。個々の症例の実態に即した診療を医療チームで決定することがcommon diseaseよりも一層求められる。

［定期的な再検討の必要性］

ガイドラインは、医療の進歩に遅れることなく一定期間で再検討する必要がある。本ガイドラインは2022年末までに内容の再検討をする。

［責任］

本ガイドラインの内容については日本整形外科学会で承認されたが、個々の患者への適用に関しては患者を直接担当する医師が責任をもつ。

［利害関係］

本ガイドラインの策定にかかる費用は主に厚生労働科学研究費補助金・難治性疾患政策研究事業より拠出された。またガイドライン勉強会においては厚生労働科学研究費補助金（がん対策推進総合研究事業）の支援を受けた。本ガイドライン作成のどの段階においても、ガイドラインで扱われている内容から利害関係を生じうる団体からの資金提供は受けていない。またガイドライン策定委員、

SR 委員の状況を確認したところ、一部の委員について企業間との研究・講演活動を通じた利益相反は存在していたが（各委員に日整会の COI 申請書を送付する）、本ガイドラインの推奨内容は適切な文献の評価と統合に基づいたものであり、特定の団体や製品・技術との利害関係により影響を受けたものではない。また、特定の委員の意向が反映しないよう、全員の投票による合意形成（75%以上）を経て完成された。

(3) 利益相反

日整会各種委員会の利益相反申請に従う

(4) 作成資金

厚生労働科学研究費補助金・難治性疾患政策研究事業

「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」班

「消化管良性多発腫瘍好発疾患の医療水準向上及び均てん化のための研究」班

厚生労働科学研究費補助金・がん対策推進総合研究事業

「希少癌診療ガイドラインの作成を通した医療提供体制の質向上」班

日本整形外科学会軟部腫瘍診療ガイドライン改訂第 3 版事業費

日本整形外科学会悪性骨腫瘍診療ガイドライン策定事業費

(5) 組織編成・作成工程

組織編成	ガイドライン統括・策定委員会
	平成 26 年度から始まった厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患政策研究事業）「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」班班員で統括・策定委員とした。
	システマティックレビューチーム
	デスモイド診療ガイドライン策定員会、改訂第 3 版軟部腫瘍診療ガイドライン委員会、悪性骨腫瘍診療ガイドライン委員会が合同で文献検索、評価、統合を実施するシステマティックレビュー委員を選出した。この SR 委員は日本整形外科学会所属の整形外科骨軟部腫瘍診療を専門とする医師とした。
作成工程	準備
	第 1 回班会議を平成 26 年 10 月 4 日に開催し、本邦におけるデスモイドの診療実態調査、アルゴリズムの確立について研究を進め、27 年度、28 年度において達成した。平成 28 年度第 2 回班会議において重要臨床課題の抽

出とクリニカルクエスチョン形式の診療ガイドライン策定について討議された。ネット上でクリニカルクエスチョンに関する討議を重ねて、11 項目の CQ を決定した。平成 29 年 2 月 19 日に軟部腫瘍診療ガイドライン委員会との共催で Minds 吉田雅博氏の診療ガイドライン策定のための講演会を開催、平成 29 年 5 月 6 日には悪性骨腫瘍診療ガイドライン委員会、軟部腫瘍診療ガイドライン改訂委員会との共催で講演会を開催した。

スコープ

重要臨床課題とクリニカルクエスチョンは平成 28 年度第 2 回班会議後にネット上で討議を重ねて決定した。平成 29 年 7 月 15 日に再度診療ガイドライン勉強会を Minds 吉田雅博氏を招聘して実施した。この内容を踏まえて、デスモイド診療ガイドライン策定委員長が最終のスコープ案を作成、平成 29 年 8 月 3 日に各委員に対して意見を求める文書を送付し、各委員の意見を踏まえて平成 29 年 8 月 21 日に決定した。

システマティックレビュー

ガイドライン策定委員および SR 委員により、平成 29 年 7 月 15 日にシステマティックレビューの勉強会を開催。特定非営利活動法人日本医学図書館協会に対して key words を提示し、平成 29 年 9 月に文献検索を依頼した。Pubmed、医中誌、Cochran Library、National Quality Measures Clearinghouse、National Institute for Health and Care Excellence で 1990 年 1 月 1 日から 2017 年 8 月 31 日までの期間で文献を抽出し、SR 委員と策定委員がそれぞれ文献の 1 次・2 次スクリーニングを平成 29 年 11 月 15 日に終了、ハンドサーチによる文献追加、最終的に両者の合議により評価する文献群を決定した。各 CQ において文献の評価と統合、エビデンス総体を作成、平成 29 年度第 1 回班会議(平成 30 年 1 月 19 日)の全体会議で 11 項目の CQ について担当委員からの説明、討議を実施した。

推奨作成

平成 29 年度第 1 回班会議の議論をもとに、各 CQ に対する推奨文、推奨の強さに関する全員投票を Google Forms を使用して実施し、最終的に全 CQ の推奨・推奨の強さに関して 75%以上の合意形成が得られた。

最終化

平成 30 年第 1 回班会議(平成 30 年 8 月 5 日開催)においてデスモイドガイドライン草案が提示され、修正箇所について討議した。その結果に基づいて日本整形外科学会骨軟部腫瘍委員会、また関連各学会、患者によって外部評価が行われ、そのコメントに基づいて適宜修正した。

公開

（Ⅱ）スコープ

疾患トピックの基本的特徴

(1) 臨床的特徴

デスモイド型線維腫症は家族性大腸腺腫症(FAP)に関連して発症する型と散発性に発症する型があり、局所浸潤性はあるが遠隔転移はしない。FAP に関連して発症するデスモイド腫瘍は腹腔内発症が多く、関連せず発症することの多い腹腔外デスモイド腫瘍とは診療を担当する科・治療方針が異なることが多い。腹腔外デスモイド腫瘍は身体のどの部位にも発症し、これまで広範切除による手術が治療の主とされてきたが、高い再発率と術後の機能低下から、経過観察のみ・各種薬物療法・放射線治療など施設によって治療方針が異なり、治療指針が確立されていないのが現状である。

(2) 疫学的特徴

日本整形外科学会軟部腫瘍登録データによると 2006 年から 2012 年までの 7 年間で 530 例が登録され、女性 323 例、男性 207 例と女性に多く、年々登録患者数が増加している。年齢の平均は 40 歳前半で、体幹・腹壁・下肢に多く発症する。

(3) 疾患トピックの診療の全体的な流れ

デスモイド型線維腫症に対して、まずは的確な病理診断をくだすことが重要である。欧米では CTNNB1 の変異解析を実施する施設が多いが、本邦ではまだ実施されていないのが実情である。診断後の診療アルゴリズムは wait and see、手術、薬物治療と患者個々の状態、希望にあわせた方針決定が重要となる（診療アルゴリズム参照)。

診療ガイドラインがカバーする内容に関する事項

1. 診療ガイドラインがカバーする内容に関する事項	
(1) タイトル	腹腔外発生デスモイド型線維腫症の診療ガイドライン

(2) 目的	以下のアウトカムを改善することを目的とする ・診断の正確性 ・四肢を含む主として運動機能（手術の有無にかかわらず） ・治療による合併症	
(3) トピック	デスモイド型線維腫症	
(4) 想定される利用者、利用施設	デスモイド診療に携わる各診療科医師、看護師、薬剤師 患者・家族	
(5) 既存ガイドラインとの関係	NCCN ガイドラインは CQ 形式ではなくアルゴリズム形式であり、各所に推奨する診療方法が記載されている。ESMO ガイドラインも同様であるが、検索された文献数が少ないか明示されていない。また、GRADE システムによって作成されていない。今回作成するガイドラインは GRADE システムに従って、各 CQ に対してエビデンスの質と推奨の強さを系統的にグレーディングするアプローチで実施し、推奨文を作成する。	
(6) 重要臨床課題	重要臨床課題 1	組織診断における免疫染色、遺伝子診断の有用性
	重要臨床課題 2	Wait & see を含めた保存的治療オプション
	重要臨床課題 3	手術治療の適応
	重要臨床課題 4	放射線治療の適応
	重要臨床課題 5	腫瘍および治療による機能障害
	重要臨床課題 6	予後予測因子
(7) ガイドラインがカバーする範囲	腹腔外発生デスモイド型線維腫症	
(8) クリニカルクエスチョン（CQ）リスト	CQ1	デスモイドの診断にはβカテニン遺伝子変異解析が有用か

	CQ2	COX-2 阻害剤治療は無治療と比較して有効か
	CQ3	腫瘍が増大しない場合に薬物治療を中止してよいか
	CQ4	無症状の患者に対して手術治療は有用か
	CQ5	手術では広範切除が辺縁切除と比較して推奨されるか
	CQ6	放射線治療は有用か
	CQ7	発生部位は手術の治療成績の予後規定因子となるか
	CQ8	発生部位は薬物治療成績の予後規定因子となるか
	CQ9	低用量MTX+VBL抗がん剤治療は有用か
	CQ10	DOX を中心とした抗がん剤治療は有用か
	CQ11	分子標的薬の中でパゾパニブは他と比較して有用か
2. システマティックレビューに関する事項		

（1）実施スケジュール	文献検索に２ヶ月 文献の選出に２ヶ月 エビデンスの評価と推奨原案、解説文作成に３ヶ月
（2）エビデンスの検索	（１）エビデンスタイプ：既存の診療ガイドライン、SR/MA論文、個別研究論文を検索する。個別研究論文としては、ランダム化比較試験、非ランダム化比較試験、観察研究を検索の対象とする。 （２）データベース：個別研究論文についてはPubMed、医中誌Web、The Cochran Library（CENTRAL）。SR/MAについてはPubMed、The Cochran Library（CDSR）。既存の診療ガイドラインについてはNational Quality Measures Clearinghouse、National Institute for Health and Care Excellence。（３）検索の基本方針：日本医学図書館協会に依頼し、検索式を設定、検索を実施する。検索結果を元に、レビュー担当者が不足分を補った上で、優先順位・採用の可否を決定する。 （４）検索対象期間：2017年８月まで。
（3）文献の選択基準、除外基準	既存の診療ガイドライン・SR論文がある場合は、それを第一優先とする。SR論文がない場合には、採用条件を満たすRCTを優先して実施する。RCTがない場合には観察研究を対象とする。
（4）エビデンスの評価と統合の方法	エビデンスの評価と統合の方法 レビューは正・副２名の評価者が並行して行う。正の評価者は、エビデンスに基づき、１）推奨草案、２）エビデンスの強さ、３）解説文、４）採用文献、の４点を示す。副は独立して文献を吟味し、正と共に1)-4)の作成にあたる。エビデンスの強さの評価は、「Minds 作成の手引き 2014」の方針に基づく。
3. 推奨作成から最終化、公開までに関する事項	
（1）推奨作成の基本方針	推奨文の作成は全員投票による合議制とし、総意形成する。合意率が 75%を超えない場合は推奨なしとする。推奨文は「行うことを強く推奨する」「行うことを弱く推奨する」「行わないことを弱く推奨する」「行わないことを強く推奨する」の４項目のいずれかを使用することとする。

(2) 最終化	ガイドライン草案は、診療ガイドライン策定委員会会議にて討論され、外部評価に向けたドラフトとする。
(3) 外部評価の具体的方法	関連諸学会（日本整形外科学会、日本病理学会、日本臨床腫瘍学会、日本形成外科学会、日本外科学会、日本胸部外科学会、日本小児科学会、日本放射線治療学会）および選出された患者・家族から外部評価を受ける。また日本整形外科学会骨軟部腫瘍委員会においても評価を受けることとする。
(4) 公開の予定	平成31年3月までに公開する。日本整形外科学会ホームページ、NPO鶴舞骨軟部腫瘍研究会ホームページ、小冊子作成を通じて公開予定。

（Ⅲ）推奨

CQ 1 デスモイド型線維腫症の診断にはβカテニン遺伝子変異解析が有用か

推奨本文：デスモイド型線維腫症の診断にCTNNB1変異解析を行うことを推奨する

推奨の強さ：行うことを弱く推奨する

解説

推奨作成の経過

デスモイド型線維腫症はその特異的な挙動から、他の軟部腫瘍とは異なった治療戦略を要する。そのため正確な診断が必要であるが、病理組織学的診断に難渋する症例も多い。一方で、デスモイド型線維腫症ではβ-catenin遺伝子（CTNNB1）に変異を持つ例が多く報告されており、診断における変異解析の有用性が示唆されている。今回、デスモイド型線維腫症の診断におけるCTNNB1変異解析の有用性を検証した。Systematic reviewを行った二次スクリーニング後の文献7報は全てretrospectiveのcase series studyであり、うち6報は病理組織学的にデスモイド型線維腫症と診断された症例の集積であった。よって病理組織学的診断に対するCTNNB1変異解析の感度・正診率の優位性を検証することはできず、全ての症例に対しCTNNB1変異解析を行うべきという明確な推奨はできない。一方で、CTNNB1変異はデスモイド型線維腫症において非常に特異度が高く、類似病変に対しての解析も行っている4報では、類似病変においては全例でCTNNB1変異が検出されなかった。特に、病理組織学的診断が困難であった症例のみを対象とした報告では、37例中30例がCTNNB1変異解析によりデスモイド型線維腫症の診断が可能となっていた。その特異度を考慮すると、病理組織学的診断が困難な症例に対してのCTNNB1変異解析は有用な診断補助であると言えるが、現在の日常診療では一般に行われていない現状も考慮する必要がある。従って推奨文としては、デスモイド型線維腫症の診断におけるCTNNB1変異解析は弱く推奨されるとした。

一般向けサマリー

デスモイド型線維腫症は手術を行っても再発が多い一方で、他の臓器に転移をせず、自然と縮小・消失する事もあるなど他の腫瘍とは異なった経過が報告されている。そのためデスモイド型線維腫症には独自の治療方針が必要であり、正確に診断されなければならない。多くのデスモイド型線維腫症には、他の軟部腫瘍では観察されない CTNNB1 遺伝子の変異が見つかっており、この変異が見つかればデスモイド型線維腫症と診断することができる。遺伝子変異解析を行える施設は限られているため全ての症例に行うことは難しいが、一般的な病理検査で診断が難しい場合には CTNNB1 遺伝子変異解析が診断の補助として有用である。

参考文献

(1)Aitken, S. J., N. Presneau, et al. (2015). "Next-generation sequencing is highly sensitive for the detection of beta-catenin mutations in desmoid-type fibromatoses." Virchows Arch 467(2): 203-210.
(2)Amary, M. F., P. Pauwels, et al. (2007). "Detection of beta-catenin mutations in paraffin-embedded sporadic desmoid-type fibromatosis by mutation-specific restriction enzyme digestion (MSRED): an ancillary diagnostic tool." Am J Surg Pathol 31(9): 1299-1309.
(3)Colombo, C., S. Bolshakov, et al. (2011). "'Difficult to diagnose' desmoid tumours: a potential role for CTNNB1 mutational analysis." Histopathology 59(2): 336-340.
(4)Crago, A. M., J. Chmielecki, et al. (2015). "Near universal detection of alterations in CTNNB1 and Wnt pathway regulators in desmoid-type fibromatosis by whole-exome sequencing and genomic analysis." Genes Chromosomes Cancer 54(10): 606-615.
(5)Lazar, A. J., D. Tuvin, et al. (2008). "Specific mutations in the beta-catenin gene (CTNNB1) correlate with local recurrence in sporadic desmoid tumors." Am J Pathol 173(5): 1518-1527.
(6)Le Guellec, S., I. Soubeyran, et al. (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." Mod Pathol 25(12): 1551-1558.
(7)Salas, S., F. Chibon, et al. (2010). "Molecular characterization by array comparative genomic hybridization and DNA sequencing of 194 desmoid tumors." Genes Chromosomes Cancer 49(6): 560-568.

CQ 2 COX-2 阻害剤治療は無治療と比較して有効か

推奨本文：デスモイド型線維腫症患者治療に COX-2 阻害剤の使用を推奨する

推奨の強さ：行うことを弱く推奨する

解説

推奨作成の経過

デスモイド型線維腫症は、自然縮小する症例もあることから、無治療（wait and see）による慎重な経過観察を行うことがある。デスモイド型線維腫症に対して COX2 選択的阻害剤治療が、無治療よりも有効か検証した。一次スクリーニングとして、PubMed から “fibromatosis, aggressive ” と” watchful waiting” “wait and see” を key word として 35 論文を抽出し、二次スクリーニングで 7 論文に絞り、論文の評価を行ったが、いずれも不適切と判断した。一方“fibromatosis, aggressive ” と“Cyclooxygenase Inhibitors” を key word として 32 論文を抽出した。最終的に二次スクリーニングで 5 論文を採用した[1-5]。いずれの論文も COX2 選択的阻害剤治療群に対して、無治療群を対照として設定したランダム化比較論文はなかった。またすべて retrospective な症例集積研究であり、対象患者も初発例、再発例が混在し、一貫性に欠けていた。これらの論文における腫瘍縮小と有害事象を比較検討した。腫瘍縮小の奏効率（non-PD）の評価には RECIST による評価が用いられていた。初発例、再発例に対する COX2 選択的阻害剤治療による奏効率は 71.6%、15%と COX2 選択的阻害剤治療が有効である可能性が示唆された。また COX2 選択的阻害剤治療による有害事象の発生率は 4%と低値であった。COX2 選択的阻害剤治療は有害事象の発生率が低値であることから、無治療よりも COX2 選択的阻害剤投与を行う意義は少なからずあり、患者の希望に沿うものと考えられる。また COX2 選択的阻害剤治療は保険診療での治療が可能である。以上より、デスモイド型線維腫症に対して、無治療よりも COX2 選択的阻害剤治療を行うことを弱く推奨した。

一般向けサマリー

デスモイド型線維腫症は自然縮小することもあり、積極的な治療を行わず、慎重な経過観察を行うことがあります。無治療による経過観察よりも COX2 選択的阻害剤治療が、デスモイド型線維腫症に有効かどうかを検証しました。スクリーニングより選択された 5 編の研究は、いずれも無治療群、 COX2 選択的阻害剤治療群に無作為に割り付けられた研究ではなく、エビデンスは低いものでした。しかし COX2 選択的阻害剤治療は、腫瘍増大以外を有効とすれば、初発例、再発例における有効率は 71.6%、15%と抗腫瘍効果があることが判明しました。さらに COX2 選択的阻害剤治療による有害事象(副作用)の発生率は 4%と低値でした。COX2 選択的阻害剤治療は保険診療範囲内の治療でもあることから、デスモイド型線維腫症に対して、無治療よりも COX2 選択的阻害剤治療を行うことを弱く推奨する結果になりました。

参考文献

1. Wang YC, Wong JU. Complete remission of pancreatic head desmoid tumor treated
by COX-2 inhibitor-a case report. World J Surg Oncol. 2016; 14(1):190.
2. Nishida Y, Tsukushi S, Shido Y, Wasa J, Ishiguro N, Yamada Y. Successful treatment with meloxicam, a cyclooxygenase-2 inhibitor, of patients with extra-abdominal desmoid tumors: a pilot study. J Clin Oncol. 2010; 28(6):e107-9.
3. 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.
4. 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.
5. Yang S, Wang X, Jiang H, Wang Y, Li Z, Lu H. Effective treatment of aggressive fibromatosis with celecoxib guided by genetic testing. Cancer Biol Ther. 2017;

18(10):757-760.

CQ 3 腫瘍が増大しない場合に薬物治療を中止してよいか

推奨本文：薬物治療により腫瘍が SD になった場合、各種治療による SD 継続期間を考慮した上で治療を中止することを推奨する

推奨の強さ：行うことを弱く推奨する

解説

推奨作成の経過

デスモイド型線維腫症に対して様々な薬物療法が行われているが、薬物治療によって一旦腫瘍の増大抑制が見られても、薬剤投与中止後に再増大することがある。本 CQ のアウトカムを腫瘍増大、合併症の軽減とし、デスモイド型線維腫症に対して薬物治療を行い、SD 以上の効果が得られた患者で薬物中止後の再増大率および薬物治療による合併症率について、二次スクリーニングで１２本を抽出し、そのうち本邦で多く行われている MTX+VBL、SERM、DTIC+ADR に関する９本の症例集積研究を SR した。MTX+VBL に関する研究５本を SR した。MTX+VBL による治療は、1 年から 1 年半程度投与し SD 以上の効果が得られた症例の再増大率は 39.5%であった。再増大した場合、 MTX+VBL の再投与によって再度腫瘍増大を抑制できていた。また、PR の効果が得られると薬物治療中止後の再増大率が 10%と低かった。合併症率は 24.8%と高めであった。SERM に関する研究３本を SR した。SERM による治療は、合併症率に関する詳細な報告が少ないものの、合併症率が低く安全に行える治療であった。３～４年投与して SD 以上の効果が得られれば再増大率は 4.6%と低く、短期の投与では再増大率が高い傾向にあるため、エビデンスレベルは低いが、SD 以上の効果が得られれば、3～4 年の投与が推奨される。DTIC+ADR に関する研究１本を SR した。DTIC+ADR は 42.9%と合併症率が高いが、4~5 サイクルの投与で SD 以上の効果が得られた場合、投与中止後に再増大した症例はなかった。いずれの薬剤も本邦においては保険適応外であり、現状治療可能な施設が限定される。そのため、患者のコストや通院などの負担も考慮する必要がある。以上から、それぞれの報告の

エビデンスレベルは低いが、薬剤ごとに合併症率を勘案して SD 以上の効果が得られた場合の投与期間を決定することが弱く推奨される。

一般向けサマリー

腹腔外発生デスモイド型線維腫症に対して薬物治療を行って腫瘍が増大しない場合に薬物治療を中止してよいか否かの明確なエビデンスはありませんが、各薬剤で推奨される投与期間は異なっています。合併症率も異なることから合併症を勘案して治療期間を決めることが勧められます。メトトレキサートとビンブラスチン併用療法では、1 年から 1 年半投与して腫瘍が増大しない場合の再増大率は 39.5%程度ですが、腫瘍が 20%以上縮小した場合は、再増大率は 10%となります。また、投与中止後再増大しても再投与によって 83%の症例では腫瘍増大を再度抑制できます。合併症率は 24.8%と比較的高めです。タモキシフェンなどの選択的エストロゲン製剤は、詳細な合併症に関する報告は少ないのですが、合併症率は 0%と非常に低いです。3～4 年投与して腫瘍が増大しなければ、再増大率は 4.6%であり、合併症率が低いことから 3～4 年程度投与することが勧められます。ダカルバジンとドキソルビシンの併用療法は、エビデンスが少ない治療で、合併症率が 42.9%と高いのですが、4～5 コース投与して腫瘍が増大しない場合の再増大率は 0%であり、重篤な合併症が生じなければ、4～5 コースの投与が勧められます。なお、いずれの治療も保険診療の適応はないため、使用可能な施設は限られています。

参考文献

(1) Palassini E, Frezza AM, Mariani L, et al. Long-term Efficacy of Methotrexate Plus Vinblastine/Vinorelbine in a Large Series of Patients Affected by Desmoid-Type Fibromatosis. Cancer J 2017 23(2) 86-91
(2) 2. Fiore M, Colombo C, Radaelli S, et al. Hormonal manipulation with toremifene in sporadic desmoid-type fibromatosis. Eur J Cancer 2015 51(18) 2800-7
(3) Quast DR, Schneider R, Burdzik E, Hoppe S, Moslein Long-term outcome of sporadic and FAP-associated desmoid tumors treated with high-dose selective estrogen receptor modulators and sulindac: a single-center long-term observational study in 134 patients. Fam Cancer 2016 15(1) 31-40

(4) 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 28(6) e107-9
(5) 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 2007 25(5) 501-6
(6) 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 2006 24(1) 102-5
(7) Skapek SX, Hawk BJ, Hoffer FA, et al. Combination chemotherapy using vinblastine and methotrexate for the treatment of progressive desmoid tumor in children. J Clin Oncol 1998 16(9) 3021-7
(8) Garbay D, Le Cesne A, Penel N, et al. Chemotherapy in patients with desmoid tumors: a study from the French Sarcoma Group (FSG). Ann Oncol 2012 23(1) 182-6
(9) Constantinidou A, Jones RL, Scurr M, et al. Advanced aggressive fibromatosis: Effective palliation with chemotherapy. Acta Oncol 2011 50(3) 455-61
(10)Lackner H1, Urban C, Benesch M, et al. Multimodal treatment of children with unresectable or recurrent desmoid tumors: an 11-year longitudinal observational study. J Pediatr Hematol Oncol. 2004 26(8) 518-22.
(11)Montgomery C, Emory C, Adams S, et al. Treatment of extra - abdominal desmoid tumors with chemotherapy. Cancers (Basel) 2011 25;3(3) 3394-404
(12)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 20(6) 1211-7

CQ 4 無症状の患者に対して手術治療は有用か

推奨本文：デスモイド型線維腫症の存在で困っている患者に手術治療を推奨する

推奨の強さ：行うことを弱く推奨する

解説

推奨作成の経過

デスモイド型線維腫症に対する治療の主体は、以前は手術加療であったが、再発率の高さや術後機能障害が問題となり、近年では保存療法の有用性が注目されている。手術治療と保存療法の成績を比較することで無症状の患者に対して手術治療を推奨できるかを検討することは重要な臨床課題である。アウトカムを各々の治療を行った際の無腫瘍状態（手術治療群：再発なし、保存療法群：腫瘍の増大なし）、術後合併症と設定し、系統的文献検索を行った結果、それぞれ 10 論文、2 論文を採用した。無腫瘍状態に関して、5 つの報告で手術治療群と保存療法群を比較していたが、すべてコホート・症例対象研究であった。単一群の報告は、手術治療群・保存療法群でそれぞれ 3 報・2 報であった。比較対象研究であった 5 報のメタアナリシスでは、手術治療群にて再発なしの割合と比較して保存療法群で腫瘍の増大がない割合が高い傾向にあったが(OR 0.46 95%CI 0.21-1.01)、3 報で保存療法群は切除不能症例を選択しており、対照群の選択バイアスが大きいため解釈には注意を要する。単一群では、手術治療群で再発なしの割合は 74.6%、保存療法群で腫瘍の進行がない割合は 76.4%であったことを考慮すると両群間で大きな差はないと判断できる。しかし、発生部位によっては、手術治療を行うことで有意に再発率が高くなる部位もあることも考慮にいれなければならない【CQ7 参照】。術後合併症に関しては、合併症を定量的に測定した報告は 2 報あったが、手術を行うことで 17.2%、20.8%で合併症を生じていた。エビデンスレベルの高い報告はないが、無症状の患者に対して手術を行う際には、腫瘍の発生部位や手術治療を行った際の、機能障害を注意深く評価し、手術治療を選択することが重要である。

一般向けサマリー

デスモイド型線維腫症の治療は、大きく分けて手術治療・保存療法の２つに分類されます。以前は、手術治療が主な治療法でしたが、再発や手術後の機能障害が問題となり、近年では保存療法の有用性が注目されています。無症状のデスモイド型線維腫症の患者さんに対して、今まで行われてきた手術治療が勧められるかどうか検討しました。メタアナリシスでは、手術を行った時の再発がない割合より保存療法で腫瘍が増大しない割合の方が高い傾向にありましたが、患者背景に差がある報告が多いため解釈には注意を要します。対照群のない報告での比較では、どちらの治療も同様な結果となっています。また腫瘍が出来た部位によって手術を行った時の再発率が高くなることもあるため注意が必要です【CQ7 参照】。また手術を行っときは、腫瘍はなくなりますが、合併症（機能障害）が生じることがあることも忘れてはいけません。結論としては、無症状の患者さんに手術を行うときは、腫瘍の出来た部位・手術後の機能障害の出現を注意深く評価する必要があります。

参考文献

(1) Penel N, Le Cesne A, Bonvalot S, et al. Surgical versus non-surgical approach in primary desmoid-type fibromatosis patients: A nationwide prospective cohort from the French Sarcoma Group. Eur J Cancer. 2017 Sep;83:125-131.
(2) Park JS, Nakache YP, Katz J, Boutin RD, Steffner RJ, Monjazeb AM, Canter RJ. Conservative management of desmoid tumors is safe and effective. J Surg Res. 2016 Sep;205(1):115-20.
(3) Briand S, Barbier O, Biau D, et al. Wait-and-see policy as a first-line management for extra-abdominal desmoid tumors. J Bone Joint Surg Am. 2014 Apr 16;96(8):631-8.
(4) Zeng WG, Zhou ZX, Liang JW, et al. Prognostic factors for desmoid tumor: a surgical series of 233 patients at a single institution. Tumour Biol. 2014 Aug;35(8):7513-21.
(5) Huang K, Wang CM, Chen JG, et al. Prognostic factors influencing event-free survival and treatments in desmoid-type fibromatosis: analysis from a large institution. Am J Surg. 2014 Jun;207(6):847-54.

(6) 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.
(7) Peng PD, Hyder O, Mavros MN, et al. Management and recurrence patterns of desmoids tumors: a multi-institutional analysis of 211 patients. Ann Surg Oncol. 2012 Dec;19(13):4036-42.
(8) 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.
(9) Fiore M1, Rimareix F, Mariani L, et al. Desmoid-type fibromatosis: a front-line conservative approach to select patients for surgical treatment. Ann Surg Oncol. 2009Sep;16(9):2587-93.
(10) Bonvalot S, Eldweny H, Haddad V, et al. Extra-abdominal primary fibromatosis: Aggressive management could be avoided in a subgroup of patients. Eur J Surg Oncol. 2008 Apr;34(4):462-8.

CQ 5 手術では広範切除が辺縁切除と比較して推奨されるか？

推奨本文：デスモイド型線維腫症の手術では辺縁切除が推奨される

推奨の強さ：行うことを弱く推奨する

解説

推奨作成の経過

デスモイドは局所浸潤性の腫瘍であり、局所制御のためには広範切除が必要である。しかし、R0 切除後の高い再発率の報告があるため、機能損失を伴う広範切除が辺縁切除に勝るかは、重要な臨床課題である。1 次スクリーニングとして PubMed では Fibromatosis、Aggressive therapy、Margin を Key Word に 1990 年 1 月 1 日～2017 年 8 月 31 日までの期間で 2017 年 9 月 8 日に山口直比古が検索したところ 141 件の論文が、医中誌では線維腫症、外科的療法、広範切除あるいは辺縁切除をキーワードで 2017 年 9 月 8 日に山口直比古氏が検索した結果、3 件の論文が選択された。2 次スクリーニングでは 144 件から 7 件を選択した。今回採用した 7 報の論文では 3 報が切除辺縁は局所再発の有意な因子にはなっていないが他の 3 報では R0 切除が推奨されている。別の 1 報では初発症例は R1 切除でも許容されるが再発症例は R1 切除では再発率が高くなる傾向があると報告されている。また別の 1 報では 5cm より小さい腫瘍では R0 が有意に再発率が低いと報告している。つまり背景やアウトカムの効果指標がばらついている。デスモイドの切除縁と再発性について解析した論文はいずれも retrospective な研究であり解析した 7 報のうちメタアナリシスが 2 報あるもののそのエビデンスレベルは低い。また広範切除が再発率を下げると結論した論文は 7 報中 3 報であり、他に 2 報は条件付で、再発率を下げるまたはその傾向があることに言及し約半数は広範切除が局所性に勝る傾向を示唆しているものの、エビデンスレベルだけでなく、その結論総体においては広範切除が再発率を下げるとはいえない。デスモイド症例に対する外科的切除辺縁は広範切除が辺縁切除よりも局所再発率を低下させるというエビデンスは得られなかった。そのため患者にとっては機能を犠牲にした切除範囲の広範切除より辺縁切

除のほうが、術後機能障害が低い点において好ましい効果になる。術後の再発率が高くても、腫瘍を取りきることのできる可能性がある広範切除を患者が希望する場合がある。手術に関しては保険診療での治療となる。

一般向けサマリー

本 CQ は、術後再発率の高いデスモイドの手術において、正常組織を含めた広範囲の腫瘍切除(広範切除)が、腫瘍のみを切除する摘出手術（辺縁切除）よりも、より根拠をもって推奨されるかという課題である。検討した結果、広範切除が辺縁切除よりも再発率を下げるという明確な根拠を示すことができなかった。したがって、デスモイドの手術においては、機能損失を伴う広範切除よりも辺縁切除を弱く推奨する。しかし辺縁切除手術においても、機能の損失がないことを前提に腫瘍の遺残がないような切除を心がけることは重要である。

参考文献

(1) Huang K, Wang CM, Chen JG, et al Prognostic factors influencing event-free survival and treatments in desmoid-type fibromatosis: analysis from a large institution. Am J Surg. 2014 Jun;207(6):847-54.
(2) 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.
(3) Gronchi A, Casali PG, Mariani L, et al. Quality of surgery and outcome in extra-abdominal aggressive fibromatosis: a series of patients surgically treated at a single institution. J Clin Oncol. 2003 Apr 1;21(7):1390-7.
(4) Janssen ML, van Broekhoven DL, Cates JM, et al. Meta-analysis of the influence of surgical margin and adjuvant radiotherapy on local recurrence after resection of sporadic desmoid-type fibromatosis. Br J Surg. 2017 Mar;104(4):347-357.
(5) Cates JM, Stricker TP. Surgical resection margins in desmoid-type fibromatosis: a critical reassessment. Am J Surg Pathol. 2014 Dec;38(12):1707-14.
(6) Leithner A, Gapp M, Leithner K, et al. Margins in extra-abdominal desmoid tumors: a comparative analysis. J Surg Oncol. 2004 Jun 1;86(3):152-6.
(7) 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.

CQ6. 放射線治療は有効か

推奨：デスモイド型線維腫症に対して無治療経過観察、手術や薬物治療実施が不適切な場合、放射線治療が推奨される

推奨の強さ：行うことを弱く推奨する

解説

推奨作成の経過

本 CQ のアウトカムとして、局所制御率の向上、合併症が挙げられており、この推奨を作成するにあたり、腹壁外発生デスモイド型線維腫症患者に対する放射線治療について、システマティックレビューを行った。特に、切除が困難なデスモイドに対し、薬物療法など切除以外の局所治療の選択肢の一つとして、放射線治療の有効性と合併症について検討した。Pubmed から 175 論文、医中誌から 10 論文を検索し、二次スクリーニングで 17 論文を抽出し、最終的に 7 論文を採用した。システマティックレビューの結果、手術困難例に対する放射線治療については、比較対照を設定したランダム化比較を行った論文は無かった。1 論文で手術困難 44 例に対する多施設共同研究前向き第 2 相介入臨床試験が行われていた。また、1 論文で Meta-analysis による解析が行われていた。医療実態調査研究 Patterns of Care Study (PCS)を用いたデスモイド治療症例の解析が 1 論文で行われ、19 施設から 204 例に関するデータ提出があり、大規模調査となっていた。 他の 4 論文すべてが 13-41 例の後方視的コホート研究の症例集積研究であった。対照を切除術のみ、あるいは切除術と放射線治療併用としている報告が多く、無治療や薬物療法を対照としている報告は無かった。放射線治療による無再発率はすべての論文で評価されていた。しかし、合併症については 2 論文で評価されておらず、1 論文では合併症の詳細な内容が記載されていなかった。エビデンス総体としては、無再発率は 81%、合併症率は 28%であった。第 2 相臨床試験以外の論文は全て後方視的に症例を解析した論文で、対照として他の治療法と比較した論文がほとんどであり、ランダム試験がなくコホート研究の論文のみで、推奨の強さは弱い推奨と評価した。放射

線治療により 81%の症例で再発（再増大）を認めず、デスモイドに対する放射線治療はすべての論文で肯定的な結論であった。他の治療による再発率と比較しても、放射線治療は有効な治療である。合併症は報告されていない論文もあるが、重篤な合併症を報告した論文はなく、放射線治療による合併症については臨床的に問題無いレベルである。標準的な放射線治療は保険適応として認められており、デスモイド型線維腫症に対して無治療経過観察、手術や薬物治療実施が不適切な場合、放射線治療が推奨されるが、好発年齢が比較的若い本疾患においては、長期合併症に配慮が必要である。

一般向けサマリー

放射線治療により 82%のデスモイド型線維腫症が治療可能であることが報告され、他の治療法と比較して同程度の治療成績であった。治療せずに経過観察して増大した場合や、切除や薬物療法が困難な場合などには、デスモイド型線維腫症に対する放射線治療は弱く推奨される。

放射線治療は、他の悪性腫瘍で一般的に行われている治療法であり、重篤な合併症が生じる可能性は低い。しかし、放射線治療は皮膚炎などの治療早期の合併症の報告や、成長障害、骨折、二次がん発生など、治療後に遅れて発生する合併症の報告もあり、放射線治療実施には十分な検討が必要である。

参考文献

(1) Keus RB, Nout RA, Blay JY, et al. Results of a phase II pilot study of moderate dose radiotherapy for inoperable desmoid-type fibromatosis--an EORTC STBSG and ROG study (EORTC 62991-22998). Ann Oncol. 2013. 24(10):2672-6.
(2) Keus RB, Nout RA, Blay JY, et al. External-beam radiotherapy for pediatric and young adult desmoid tumors. Pediatr Blood Cancer. 2011. 57(3):435-42.
(3) Gluck I, Griffith KA, Biermann JS, et al. Role of radiotherapy in the management of desmoid tumors. Int J Radiat Oncol Biol Phys. 2011. 80(3):787-92.
(4) Micke O, Seegenschmiedt MH. Radiation therapy for aggressive fibromatosis (desmoid tumors): results of a national Patterns of Care Study. Int J Radiat Oncol Biol Phys. 2005. 61(3):882-91.

(5) 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. 2000. 88(7):1517-23.
(6) Spear MA, Jennings LC, Mankin HJ, et al. Individualizing management of aggressive fibromatoses. Int J Radiat Oncol Biol Phys. 1998. 40(3):637-45.
(7) Guadagnolo BA, Zagars GK, Ballo MT. Long-term outcomes for desmoid tumors treated with radiation therapy. Int J Radiat Oncol Biol Phys. 2008. 71(2):441-7.

CQ7. 発生部位は手術の治療成績の予後規定因子となるか

推奨：手術を実施する場合、発生部位と再発率に関連があることを踏まえて実施することが推奨される

推奨の強さ：行うことを弱く推奨する

解説

推奨作成の経過

デスモイド型線維腫症に対する手術療法後の予後は従来から発生部位により異なる報告が多い。発生部位と治療成績を比較することは、再発率に関連があることを踏まえて治療計画とたてることが可能になるため重要な臨床課題である。アウトカムは手術治療を行った場合の再発率と術後機能低下と設定して系統的文献検索を行った結果、10 論文を採用した。すべて観察研究で前向きコホート研究は一報のみであった。発生部位を四肢と　四肢以外に分類した場合　四肢が予後不良あることに見解が一致している。四肢のうち上肢と　下肢を比較した場合　上肢が成績不良とする研究、下肢が成績不良とする研究があり見解は一致していない。四肢以外の場合ほとんどの報告で腹壁は、頭頸部や胸壁に比較して予後良好とされている。術後機能について詳細に検討した研究はなかった。多くの研究で補助的放射線療法や補助的薬物療法を行った症例が混在し、手術治療後の成績としてエビデンスレベルの高い報告はないが、四肢は四肢以外に比して再発率が高い、腹壁は、他の四肢以外部位に比較して手術後も再発率が低い傾向があり、このことを考慮して手術を実施することが推奨される。

一般向けサマリー

デスモイド型線維腫症では発生部位によって手術後の再発率に差異がある研究報告が複数存在します。四肢は四肢以外（頭頸部、胸部、腹壁）に比較して手術後の再発率が高いといわれています。四肢以外の中では腹壁の再発率が低いという報告が多く存在します。手術を考えている場合腫瘍の発生部位によって手術後の再発率の差があることをふまえておくことが推奨されます。

参考文献

(1) Mankin HJ, Hornicek FJ, Springfield DS. Extra-Abdominal Desmoid Tumors: A Report of 234 Cases. J Surg Oncol 2010;102:380–384.

(2) Mullen JT, DeLaney TF, Kobayashi WK, et al. Desmoid Tumor: Analysis of Prognostic Factors and Outcomes in a Surgical Series. Ann Surg Oncol (2012) 19:4028–4035.

(3) Crago AM, Denton B, Salas S, et al. A prognostic nomogram for prediction of recurrence in desmoid fibromatosis. Ann Surg. 2013 August ; 258(2): 347–353.

(4) Van Broekhoven DLM, Verhoef C, Elias SG, et al. Local recurrence after surgery for primary extra-abdominal desmoid-type fibromatosis. BritishJournalofSurgery2013; 100:1214–1219.

(5) Huang K, Wang CM, Chen JG, et al. Prognostic factors influencing event-free survival and treatments in desmoid-type fibromatosis: analysis from a large institution. Am J Surg. 2014 Jun;207(6):847-54.

(6) Zeng W, Zhou Z, Liang J, et al. Prognostic factors for desmoid tumor: a surgical series of 233 patients at a single institution. Tumour Biol. 2014 Aug;35(8):7513-21.

(7) Houdek MT, Rose PS, Kakar S. Desmoid tumors of the upper extremity. J Hand Surg Am. 2014 Sep;39(9):1761-5.

(8) Colombo C, Miceli R, Le Péchoux C, et al. Sporadic extra abdominal wall desmoid-type fibromatosis: surgical resection can be safely limited to a minority of patients. Eur J Cancer. 2015 Jan;51(2):186-92.

(9) Outcome of surgery for primary and recurrent desmoid-type fibromatosis. A retrospective case series of 174 patients. Tsagozis P, Stevenson JD, Grimer R, et al. Ann Med Surg (Lond). 2017 Mar 22;17:14-19.

(10) Surgical versus non-surgical approach in primary desmoid-type fibromatosis patients: A nationwide prospective cohort from the French Sarcoma Group. Penel N, Le Cesne A, Bonvalot S, et al. Eur J Cancer. 2017 Sep;83:125-131.

CQ 8. 発生部位は薬物治療成績の予後規定因子となるか

推奨：薬物療法の効果に関して発生部位を考慮しなくてもよい（ということを弱く推奨する）

推奨の強さ：行うことを弱く推奨する

解説

推奨作成の経過

デスモイド型線維腫症（DF）における薬物治療成績と発生部位との相関性について systematic review を行った。薬物治療の症例集積研究に関する文献より部位の記載がないものなどを除外し、各種薬物治療の成績に関する 8 論文を systematic review の対象とした。各論文で用いられていた薬剤に一貫性はなく、Toremifene [1]、Sorafenib [2]、Imatinib [3]、Methotrexate and vinblastine [4] が各 1 報、様々な化学療法を含むものが 2 報 [5,6] 、Meloxicam が 2 報 [7,8] であった。治療効果判定は RECIST に基づいて治療効果判定を行い、CB (Clinical benefit, CR, PR, and SD を CB、PD を non-CB) とし、各薬物療法における四肢発生と四肢以外発生での CB 率の差を評価した。薬物治療成績と発生部位との相関性については、ないとする報告やあるとする報告でも一貫した傾向はみられず、各文献のエビデンスレベルの低さや非一貫性も考慮すると総合的には評価困難であった。従って推奨文としては、”薬物療法の効果に関して発生部位を考慮しなくてもよいということを弱く推奨する”となった。

一般向けサマリー

デスモイド型線維腫症における薬物の治療効果が発生部位に異なるかどうかを検討した。
8 論文を抽出し評価し、四肢発生と四肢以外発生の症例における、両者の治療効果の差を評価したが、各論文で用いられていた薬剤は様々で一貫性がなく、また薬物治療成績と発生部位との相関性については一貫した傾向はみられなかった。以上より、薬物療法の効果に関して発生部位を考慮しなくてもよいと考えられる。

参考文献

1. Fiore M et al. Hormonal manipulation with toremifene in sporadic desmoid-type fibromatosis. Eur J Cancer. 2015 Dec;51(18):2800-7.
2. Gounder MM et al. Activity of Sorafenib against desmoid tumor/deep fibromatosis. Clin Cancer Res. 2011 Jun 15;17(12):4082-90.
3. Heinrich MC et al. Clinical and molecular studies of the effect of imatinib on advanced aggressive fibromatosis (desmoid tumor). J Clin Oncol. 2006 Mar 1;24(7):1195-203.
4. Azzarelli A et al. Low-dose chemotherapy with methotrexate and vinblastine for patients with advanced aggressive fibromatosis. Cancer. 2001 Sep 1;92(5):1259-64.
5. de Camargo VP et al. Clinical outcomes of systemic therapy for patients with deep fibromatosis (desmoid tumor). Cancer. 2010 May 1;116(9):2258-65.
6. Garbay D et al. Chemotherapy in patients with desmoid tumors: a study from the French Sarcoma Group (FSG). Ann Oncol. 2012 Jan;23(1):182-6.
7. Nishida 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.
8. Hamada S et al. CTNNB1 S45F mutation predicts poor efficacy of meloxicam treatment for desmoid tumors: a pilot study. PLoS One. 2012;7(1):e30863.

CQ9. 低用量MTX+VBL抗がん剤治療は有用か？

推奨：症例を選べばMTX+VBL療法は推奨される

推奨の強さ：行うことを弱く推奨する

解説

推奨作成の経過

低用量MTX（Methotrexate）+VBL（Vinblastine）による抗がん剤治療は、デスモイド型線維腫症に対して効果のある治療として報告が散見されている治療法である[1-9]。難治性の症例に対して抗がん剤治療を選択する場合があるが、良性腫瘍であるため効果が高く、副作用が少ない治療が望ましいとされる。本治療は比較的毒性が少なく、長期投与が可能な薬剤として報告されており有用性につき評価した。低用量MTX+VBL抗がん剤治療に関してRCTの報告はないが、prospectiveな研究報告3報を含む9報の症例集積研究より腹腔外発生デスモイド型線維腫症患者に対して MTX 30mg/㎡＋VBL 5-6mg/㎡で治療した患者と無治療患者を比較した。腫瘍縮小や症状（痛み）の軽減による有益性と、合併症による有害性を検討した。腫瘍縮小に関してはRECISTによる評価を使用した。PR以上の縮小は平均36%（11-57%）と効果はあるが報告によりばらつきを認めた。SD以上をアウトカムとした場合、平均85%（69-100%）と一貫して高い効果が得られていた。痛みの軽減に関しては治療前の症状記載はあるが、治療後の症状の変化に関しては効果の改善を示唆しるものはあるが詳細不明なものが多かった。明確な記載は1報のみであるが87.5%（14/16例）で改善を認めている[5]。高いエビデンスは得られなかった。合併症に関してはCTCAEによるGrade評価を使用した。合併症の内容に関して詳細がないものが多かったが、G3以上の合併症は平均31%であった[1-3, 8,9]。合併症率は低くないが、長期間投与による合併症の増加も影響している可能性がある[8]。また、小児への使用経験も3報で報告されており有用性が示唆されている[7-9]。しかし、デスモイド型線維腫症に対する低用量MTX+VBLは使用に関しては保険診療適応外であり、また他の疾患に対しても適応がないため使用する施設が限定される。隔週での投

与が必要であり、頻繁に外来受診が必要であるため、患者側のコストや移動などの負担も考慮する必要がある。SR の結果より全体のエビデンスは高くないが、効果は十分に期待でき、有用性である可能性がある。長期間の患者の負担を考慮し難治性のデスモイド型線維腫症に対してはMTX+VBL 療法の実施を弱く推奨するとした。

一般向けサマリー

メソトレキセートとビンブラスチンによる抗がん剤治療は、デスモイド型線維腫症に対して長期投与が可能な抗がん剤として過去に報告されている。切除が困難な場合や再発、進行性の発育を示す場合に低用量で使用することで合併症を抑え、長期間の腫瘍縮小維持と痛みなどの症状の軽減を目的とした治療である。今回ガイドラインの作成において過去の 9 論文を比較し検証した結果によると、一貫して腫瘍の縮小や維持効果は高く、比較的副作用が少ないため長期間使用に耐えうることが示唆される。また小児に対しても長期間の使用報告がある。難治症例においても効果が期待されているが、デスモイド型線維腫症に対する本治療の使用に関しては保険診療の適応はなく、使用可能な施設も非常に少ない。長期間の使用に対して通院が可能かどうかや合併症への対応などに注意して使用されることが考慮される。低用量メソトレキセートとビンブラスチン治療が腹腔外発生デスモイド型線維腫症に対して有用かということについては、上記のような背景がありアルゴリズムに応じて難治症例に対しては使用することを弱く推奨している。今後は使用可能な施設を増やし利便性の向上が求められる。

参考文献

1. Palassini, E. *et al.* Long-term Efficacy of Methotrexate Plus Vinblastine/Vinorelbine in a Large Series of Patients Affected by Desmoid-Type Fibromatosis. *Cancer J* 23, 86-91 (2017).

2. Park, K.H. *et al.* Combination chemotherapy with methotrexate and vinblastine for surgically unresectable, aggressive fibromatosis. *Jpn J Clin Oncol* 46, 845-9 (2016).

3. Nishida, Y. *et al.* Low-dose chemotherapy with methotrexate and vinblastine for patients with desmoid tumors: relationship to CTNNB1 mutation status. *Int J Clin Oncol*

20, 1211-7 (2015).
4. Garbay, D. *et al.* Chemotherapy in patients with desmoid tumors: a study from the French Sarcoma Group (FSG). *Ann Oncol* 23, 182-6 (2012).
5. Montgomery, C. *et al.* Treatment of extra - abdominal desmoid tumors with chemotherapy. *Cancers (Basel)* 3, 3394-404 (2011).
6. Constantinidou, A., Jones, R.L., Scurr, M., Al-Muderis, O. & Judson, I. Advanced aggressive fibromatosis: Effective palliation with chemotherapy. *Acta Oncol* 50, 455-61 (2011).
7. Meazza, C. *et al.* Aggressive fibromatosis in children and adolescents: the Italian experience. *Cancer* 116, 233-40 (2010).
8. Skapek, S.X. *et al.* Vinblastine and methotrexate for desmoid fibromatosis in children: results of a Pediatric Oncology Group Phase II Trial. *J Clin Oncol* 25, 501-6 (2007).
9. Skapek, S.X. *et al.* Combination chemotherapy using vinblastine and methotrexate for the treatment of progressive desmoid tumor in children. *J Clin Oncol* 16, 3021-7 (1998).

CQ10. DOXを中心とした抗がん剤治療は有用か？

推奨：他の治療に抵抗性のデスモイド型線維腫症に対してDOXを中心とした化学療法が推奨される

推奨の強さ：行うことを弱く推奨する

解説

推奨作成の経過

DOX（Doxorubicin）は悪性骨軟部腫瘍に対して適応のある抗がん剤であるが、難治性のデスモイド型線維腫症に対して使用された報告が散見されている[1-5]。DOXは他剤と併用することで効果が増すことがあり、DOXを中心とした様々なレジメンが使用されている。効果が期待されているが抗がん剤としての毒性は少なくないこともあり、本治療がデスモイド型線維腫症の治療に有用であるかを評価した。DOXを中心とした抗がん剤治療に関してRCTによる報告はなく、5報の症例集積研究より腹腔外発生デスモイド型線維腫症患者に対してDOXを含む抗がん剤を投与された患者と無治療またはDOXを含まない抗がん剤を投与された患者（他薬剤治療患者）を比較した。奏効率の上昇による有益性と、合併症と治療によるQOLの低下を有害性として検討した。5報とも無治療患者との比較検討はされておらず、また無治療患者のみを対象として同じ状況の患者を観察した報告はなく比較は困難であり、他薬剤治療患者のみを比較対象としてシステマティックレビュー（SR）を行った。腫瘍の奏効率の評価に関してはRECISTによる評価を使用した。DOXを含むレジメンによる奏効率（CR+PR）は高く平均39%であった。他のレジメンとの比較が記載された2報ではDOXを含むレジメンと他のレジメンの奏効率は54%：12%、35%：11%と奏効率の上昇が見られた[2,3]。合併症に関してはCTCAEによるGradeを評価した。詳細不明例が多かったが、DOXによる一般的な合併症としての好中球減少や心機能障害に関してGrade3以上の報告も少なくなく、全体としてGrade3以上の合併症は23%であった。他レジメンとの比較が1報でされており31%：10%とDOXを含むレジメンでは合併症が多くみられた[2]。またQOLの低下に関しての5報と

も記載が見られなかった。他薬剤治療後も縮小効果が期待できる可能性があるが、合併症も増える可能性があり注意を要する。デスモイド型線維腫症に対するDOX使用に対しては保険診療外であり、使用する施設も限られる可能性がある。患者のコスト面での負担も考慮する必要がある。また晩期合併症にも十分注意が必要であり長期フォローを要する。SRの結果よりエビデンスは高くないが、他レジメンよりも奏効率は高い報告を認める。患者の負担を考慮して他の

アドリアマイシン（一般名：ドキソルビシン）は悪性骨軟部腫瘍に対して使用される抗がん剤であり、既存の抗がん剤の中ではもっとも効果が確立した薬剤である。単剤または他剤と併用して使用することで高い効果を示すことが知られている。デスモイド型線維腫症に対してのアドリアマイシンの使用に関しては保険診療の適応はないが、過去の文献によるとその効果を示す報告がある。今回のガイドラインの作成において5論文を抽出し比較した結果では切除困難例や他の治療法に対して抵抗性の症例においても治療効果が期待できる可能性がある。薬剤の副作用に関しては粘膜障害などの合併症に加えて、白血球減少などによる免疫力の低下とそれに続発する発熱の頻度はやや高い。また薬剤量により心機能障害を起こすリスクが高まることが知られており、使用には十分な説明と対応が求められる。アドリアマイシンを中心とした抗がん剤治療が腹腔外発生デスモイド型線維腫症に対して有用かということについては、上記のような背景がありアルゴリズム上では毒性の低い他の薬剤に対して治療抵抗性の場合や再発、切除困難例などの難治性症例には使用することを弱く推奨している。また近年では合併症の軽減のため改良されたリポソーマルドキソルビシンを使用した報告もあり、有用性の向上が期待されている。

治療に抵抗性のデスモイド型線維腫症に対してDOXを中心とした化学療法の実施を弱く推奨するとした。また近年では合併症の軽減のためLiposomal doxorubicinを使用した報告もあり[1,4]、有用性が従来の報告よりも高くなる可能性があると考えられる。

一般向けサマリー

アドリアマイシン（一般名：ドキソルビシン）は悪性骨軟部腫瘍に対して使用される抗がん剤であり、既存の抗がん剤の中ではもっとも効果が確立した薬剤である。単剤または他剤と併用して使用することで高い効果を示すことが知られている。デスモイド型線維腫症に対してのアドリアマイシンの使用に関しては保険診療の適応はないが、過去の文献によるとその効果を示す報告がある。今回のガイドラインの作成において5論文を抽出し比較した結果では切除困難例や他の治療法に対して抵抗性の症例においても治療効果が期待できる可能性がある。薬剤の副作用に関しては粘膜障害などの合併症に加えて、白血球減少などによる免疫力の低下とそれに続発する発熱の頻度はやや高い。また薬剤量により心機能障害を起こすリスクが高まることが知られており、使用には十分な説明と対応が求められる。

アドリアマイシンを中心とした抗がん剤治療が腹腔外発生デスモイド型線維腫症に対して有用かということについては、上記のような背景がありアルゴリズム上では毒性の低い他の薬剤に対して治療抵抗性の場合や再発、切除困難例などの難治性症例には使用することを弱く推奨している。

また近年では合併症の軽減のため改良されたリポソーマルドキソルビシンを使用した報告もあり、有用性の向上が期待されている。

参考文献

1. Ananth, P., Werger, A., Voss, S., Rodriguez-Galindo, C. & Janeway, K.A. Liposomal doxorubicin: Effective treatment for pediatric desmoid fibromatosis. *Pediatr Blood Cancer* **64**(2017).
2. Garbay, D. *et al.* Chemotherapy in patients with desmoid tumors: a study from the French Sarcoma Group (FSG). *Ann Oncol* **23**, 182-6 (2012).
3. Constantinidou, A., Jones, R.L., Scurr, M., Al-Muderis, O. & Judson, I. Advanced aggressive fibromatosis: Effective palliation with chemotherapy. *Acta Oncol* **50**, 455-61 (2011).
4. Wehl, G. *et al.* Response of progressive fibromatosis to therapy with liposomal doxorubicin. *Onkologie* **27**, 552-6 (2004).
5. Patel, S.R., Evans, H.L. & Benjamin, R.S. Combination chemotherapy in adult desmoid tumors. *Cancer* **72**, 3244-7 (1993).

6. Okuno SH1, Edmonson JH. Combination chemotherapy for desmoid tumors. Cancer. 2003 Feb 15;97(4):1134-5.

CQ11. 分子標的薬の中でパゾパニブは他と比較して有用か？

推奨：難治性デスモイド型線維腫症患者に分子標的治療薬を投与することを推奨する

推奨の強さ：行うことを弱く推奨する

解説

推奨作成の経過

デスモイド型線維腫症患者に対して分子標的治療薬を投与した臨床論文を検索し、10 報を抽出した。そのうち、imatinib に関する論文がもっとも多く 4 報あり、そのいずれもが prospective single-arm phase II 試験のものであった。その他、γ-secretase 阻害薬である PF-030840、sunitinib、sorafenib に関する論文がそれぞれ 1 報ずつ存在した。Pazopanib に関しては、症例数 8 例の case series と、計 3 例分の case report2 報が存在した。分子標的治療薬の中で悪性軟部腫瘍が適応症となっているのは、わが国では pazopanib のみであることを考慮し、case report を含む 3 報すべてを評価対象とすることとした。Pazopanib 以外の分子標的治療薬に関する case report は全て棄却した。上記論文のレビューでは、case report を除くと、分子標的薬の奏効率は、6～38%と報告されていた。Pazopanib の有効性と安全性は、数字上は他の分子標的治療薬より優れているようであったが、他の分子標的治療薬に関する論文は prospective phase II 試験のものが多いのに対して、pazopanib に関する論文はすべて retrospective study である上に case report 形式のものが多く、それに伴うバイアスリスクが高いことが強く示唆された。本ガイドライン推奨文の作成にあたっては、論文における奏効率を根拠とし、分子標的薬の有用性が示唆されることから、難治性デスモイド腫瘍に対して分子標的治療薬を投与することを弱く推奨する、とすることとした。また、pazopanib 以外の分子標的治療薬は、悪性軟部腫瘍が適応症となっていないことに注意を払う必要があることを併記することとした。デスモイド腫瘍に対する分子標的薬の効果に関し

ては、単アーム試験しか報告されておらず、有用性を判断するためのエビデンスに乏しいため、今後、ランダム化比較試験の実施が期待される。

一般向けサマリー

デスモイド型線維腫症に対して分子標的薬を使用した臨床論文では、イマチニブ、パゾパニブ、γ-secretase 阻害薬である PF-030840、スニチニブ、ソラフェニブが使用されており、その奏効率は、6～38%と報告されている。分子標的治療薬の中でデスモイド型線維腫症に対する有効性が最も検証されているのは、イマチニブである。イマチニブに関しては、複数の前向き臨床試験が行われており、デスモイド型線維腫症に対する一定の有効性が示されているものの、他剤との比較試験はなく、他剤と比較し優れているかどうかのエビデンスはない。イマチニブの我が国における適応症は慢性骨髄性白血病、KIT 陽性消化管間質腫瘍（GIST）、フィラデルフィア染色体陽性急性リンパ性白血病などであり、デスモイド型線維腫症を含む軟部腫瘍は適応症となっていない点に注意が必要である。パゾパニブに関しては、デスモイド型線維腫症に対する有効性を示唆する症例報告が複数存在するものの、いずれも少数例であり、有効性を検証するだけの十分なデータはない。臨床試験等による多数例での検証が望まれる。パゾパニブは我が国で悪性軟部腫瘍を適応症として承認されている唯一の分子標的治療薬である。その他、 γ-secretase 阻害薬である PF-030840、スニチニブ、ソラフェニブを用いた臨床試験結果が報告されているが、いずれも十分な検証が行われているとは言い難く、さらなる検証を要する。以上の状況に鑑み、難治性デスモイド型線維腫症患者に分子標的治療薬を投与することを弱く推奨する。

参考文献

(1) Szucs Z, Messiou C, Wong HH, et al. Pazopanib, a promising option for the treatment of aggressive fibromatosis. Anticancer Drugs. 2017. 28(4):421-426.
(2) Bulut G, Ozluk A, Erdogan AP, et al. Pazopanib: a novel treatment option for aggressive fibromatosis. Clin Sarcoma Res. 2016. 6:22.
(3) Martin-Liberal J, Benson C, McCarty H, et al. Pazopanib is an active treatment in desmoid tumour/aggressive fibromatosis. Clin Sarcoma Res. 2013. 3(1):13.
(4) Kasper B, Gruenwald V, Reichardt P, et al. Imatinib induces sustained progression arrest in RECIST progressive desmoid tumours: Final results of a phase II study of the German Interdisciplinary Sarcoma Group (GISG). Eur J Cancer. 2017. 76:60-67.
(5) 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. 16(19):4884-4891.
(6) 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. 22(2):452-457.
(7) 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. 2006. 24(7):1195-1203.
(8) Kummar S, O'Sullivan Coyne G, Do KT, et al. Clinical Activity of the gamma-Secretase Inhibitor PF-03084014 in Adults With Desmoid Tumors (Aggressive Fibromatosis). J Clin Oncol. 2017. 35(14):1561-1569.
(9) 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. 2014. 32(2):369-376.
(10) Gounder MM, Lefkowitz RA, Keohan M, et al. Activity of Sorafenib against desmoid tumor/deep fibromatosis. Clin Cancer Res. 2011. 17(12):4082-4090.

（Ⅳ）公開後の取り組み

診療ガイドラインの日常診療への導入と活用促進を図るための方策、改訂予定などを記載する。（追加）

1. 公開後の組織体制

組織名称	公開後の対応
ガイドライン統括委員会	厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患政策研究事業）「消化管良性多発腫瘍好発疾患の医療水準向上及び均てん化のための研究」班 日本整形外科学会骨軟部腫瘍委員会
ガイドライン作成グループ	厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患政策研究事業）「消化管良性多発腫瘍好発疾患の医療水準向上及び均てん化のための研究」班

2. 導入

要約版の作成	診療アルゴリズム、ガイドライン推奨文を中心とした要約版を作成する
多様な情報媒体の活用	日本整形外科学会ホームページ、NPO 鶴舞骨軟部腫瘍研究会ホームページを通じて発信 冊子の刊行

3. 有効性評価

評価方法	具体的方針
アンケート調査	日本整形外科学会骨軟部腫瘍相談コーナー、JMOG を通じてのアンケート調査、患者へのアンケート調査

4. 改訂

項目	方針
実施時期	2022 年

実施方法	今回は整形外科骨軟部腫瘍診療専門医で作成したが、改定時には診療に携わる外科系各科、臨床腫瘍科、放射線科、病理医師、薬剤師、患者および家族にも策定委員に入ってもらう
実施体制	厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患政策研究事業）研究班、日本整形外科学会軟部腫瘍診療ガイドライン改訂委員会

付録

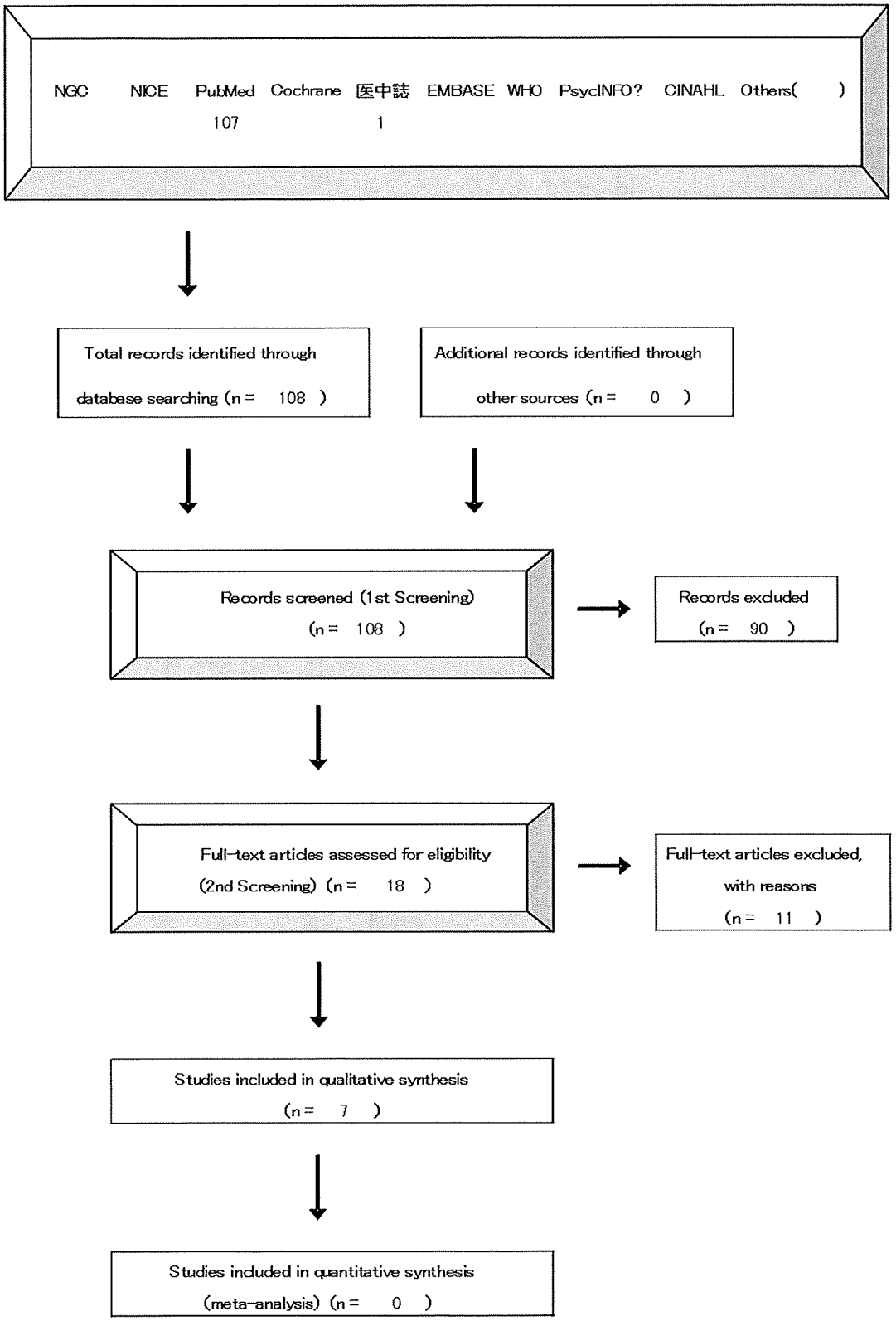
CQ1．デスモイド型線維腫症の診断にはβカテニン遺伝子変異解析が有用か

データベース検索結果

タイトル	デスモイド型線維腫症ガイドライン
CQ	CQ1　デスモンドの診断にはβカテニン遺伝子変異解析が有用か？
データベース	pubmed
日付	2017/9/6
検索者	山口直比古

#	検索式	文献数
1	("fibromatosis, aggressive" AND ("beta catenin" OR "CTNNB1 protein, human")) Filters: Publication date from 1990/01/01 to 2017/08/31; English; Japanese	107

文献検索フローチャート



二次スクリーニング後の一覧表

文献	研究デザイン	P	I	C	O	除外	コメント
Near universal detection of alterations in CTNNB1 and Wnt pathway regulators in desmoid-type fibromatosis by whole-exome sequencing and genomic analysis.	case series, retrospective	117 DF	CTNNB1変異	病理組織学的評価	CTNNB1変異 104/117		CTNNB1 サンガーでは 101/117 NGSは一部の症例で施行部位の記載なし(腹腔内含まれている？)
Next-generation sequencing is highly sensitive for the detection of beta-catenin mutations in desmoid-type fibromatoses.	case series, retrospective	144 sporadic DF 4 DF with FAP 11 mimics	CTNNB1変異	病理組織学的評価	CTNNB1変異 sDF 133/144 FAP DF 0/4 mimic 0/11		intra-abdominal 6 unknown site 5　を含む 全例でNGS実施
CTNNB1 mutation analysis is a useful tool for the diagnosis of desmoid tumors: a study of 260 desmoid tumors and 191 potential morphologic mimics.	case series, retrospective	254 DF 175 mimics	CTNNB1変異	病理組織学的評価	CTNNB1変異 DF 223/254 mimic 0/175		intra-abdominal 59を含む 除くと DF 169/195に CTNNB1変異
Difficult to diagnose' desmoid tumours: a potential role for CTNNB1 mutational analysis.	case series, retrospective	37 DF 10 mimics	CTNNB1変異	病理組織学的評価	CTNNB1変異 DF 30/37 mimic 0/10		intra-abdominal 22を含む
Specific mutations in the beta-catenin gene (CTNNB1) correlate with local recurrence in sporadic desmoid tumors.	case series, retrospective	138 DF	CTNNB1変異	病理組織学的評価	CTNNB1変異117/138		intra-abdominal 18例含む 除くと102/120
Molecular characterization by array comparative genomic hybridization and DNA sequencing of 194 desmoid tumors.	case series, retrospective	182 DF	CTNNB1変異	病理組織学的評価	CTNNB1変異 150/182		intra-abdominal 14例を含む
Detection of beta-catenin mutations in paraffin-embedded sporadic desmoid-type fibromatosis by mutation-specific restriction enzyme digestion (MSRED): an ancillary diagnostic tool.	case series, retrospective	76 DF 18 superficial fibromatosis 39 mimics	CTNNB1変異	病理組織学的評価	CTNNB1変異 DF 66/76 SF 0/18 mimics 0/39		intra-abdominal 1例を含む

定性的システマティックレビュー

CQ	1	デスモイドの診断にはβカテニン遺伝子変異解析が有用か
P	腹腔外発生デスモイド型線維腫症および臨床・病理学的に類似する疾患	
I	CTNNB1遺伝子診断	
C	病理組織学的診断	
臨床的文脈	デスモイドはその特異的な挙動から、他の軟部腫瘍とは異なった治療戦略が必要である。 正確な診断が必要であるが、診断に難渋する例もある。 一方で、デスモイドではβ-catenin遺伝子(CTNNB1)に変異を持つ例が多く報告されているが、類似疾患での変異は報告されていない。 デスモイドの診断におけるCTNNB1変異解析の有用性を検証する。	

O1	診断の正確性(感度、正診率)
非直接性のまとめ	7報中5報で腹腔内デスモイドが含まれていた。
バイアスリスクのまとめ	7報中6報がdirect sequencingによる変異解析であり、検出バイアスとなり得る。 また7報中1報は病理組織学的診断が困難であった症例に限定したコホートである。
非一貫性その他のまとめ	感度は7報全てで観察可能であったが、7報中3報でmimicsを設けておらず正診率は4報での観察となった。
コメント	今回のSRは病理組織学的にデスモイドと診断された症例の集積であるため、病理組織学的診断とCTNNB1変異解析の診断における有用性を比較することは困難である。 しかし病理組織学的診断が困難な症例に対しては、CTNNB1変異解析の有用性が示唆された。

SR レポートのまとめ

今回の SR は既に病理組織学的にデスモイドと診断された症例の集積であり、病理組織学的診断と CTNNB1 変異解析の有用性を比較することは困難である。しかし mimics において CTNNB1 変異が検出されない事を考慮すると、病理組織学的診断が困難な症例に対する CTNNB1 変異解析は有用な診断補助となり得る。

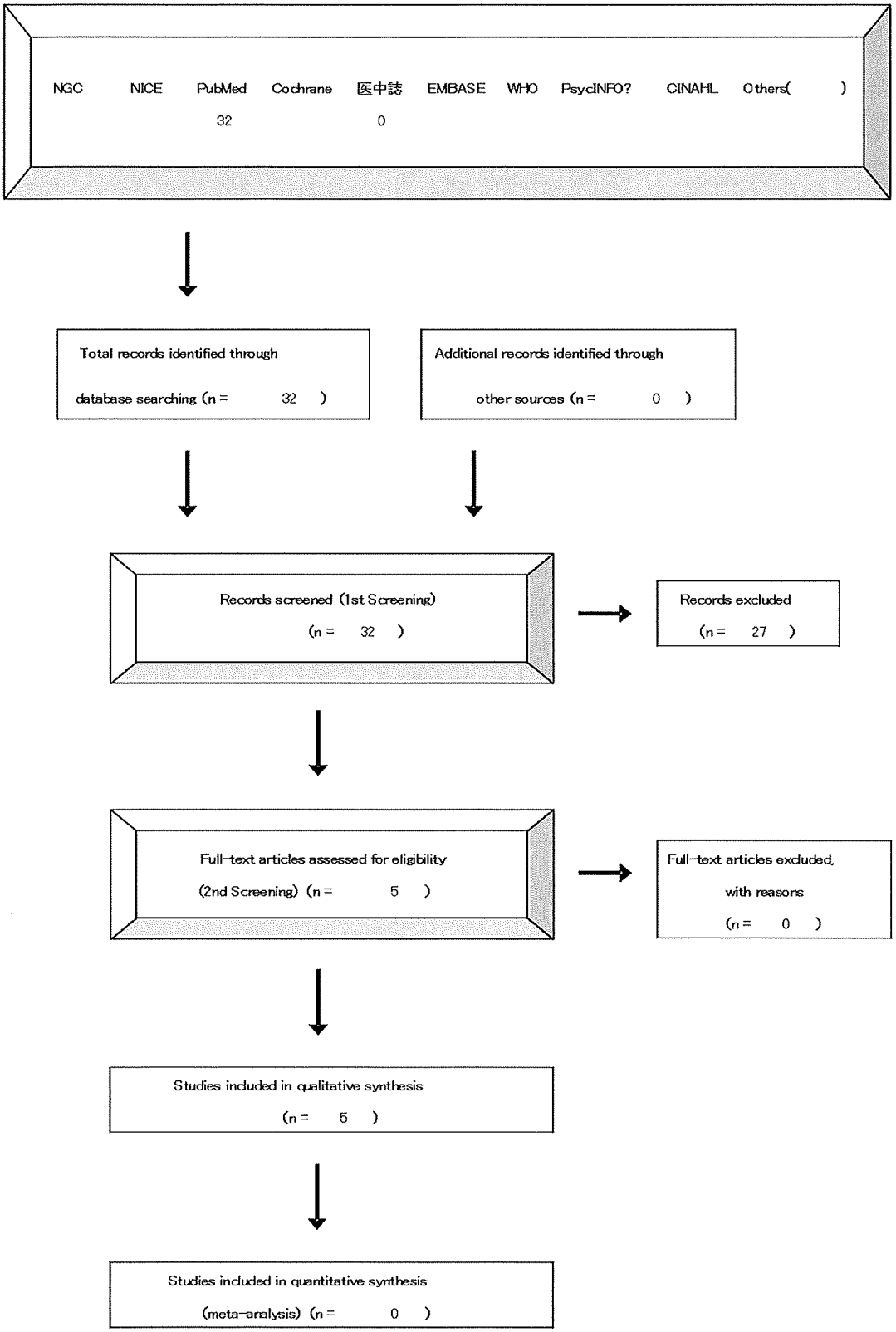
CQ2. COX-2 阻害剤治療は無治療と比較して有効か

データベース検索結果

タイトル	デスモイド型線維腫症ガイドライン
CQ	CQ2
データベース	PubMed
日付	#1 2017/09/06 #2 2017/12/10
検索者	山口直比古

#	検索式	文献数
1	"fibromatosis, aggressive" AND ("COX-2" OR "Cyclooxygenase Inhibitors" [Pharmacological Action]) Filters: Publication date from 1990/01/01 to 2017/08/31; English; Japanese	31
2	"fibromatosis, aggressive" AND ("Watchful Waiting"[mesh] OR watch*[tiab] OR wait*[tiab] OR "wait-and-see"[tiab]) Filters: Publication date from 1990/01/01 to 2017/12/31; Humans; English;	35

文献検索フローチャート



二次スクリーニング後の一覧表

文献	研究デザイン	P	I	C	O	除外	コメント
Complete remission of pancreatic head desmoid tumor treated by COX-2 inhibitor—a case report	case series, retrospective	切除困難	celecoxib 200mg/day	なし	CR 1/1		n=1
Successful Treatment With Meloxicam, a Cyclooxygenase-2 Inhibitor, of Patients With Extra-Abdominal Desmoid Tumors: A Pilot Study	Single arm, prospective	腹壁外デスモイド全例	Meloxicam 10mg/day	なし	CR 1, PR 7, SD 11, PD 1, AE 1		n=22
CTNNB1 S45F Mutation Predicts Poor Efficacy of Meloxicam Treatment for Desmoid Tumors: A Pilot Study	Single arm, prospective	腹壁外デスモイド全例	Meloxicam 10mg/day	なし	CR 1, PR 7, SD 12, PD 13		n=33
Nuclear expression of beta-catenin predicts the efficacy of meloxicam treatment for patients with sporadic demoid tumors	Single arm, prospective	腹壁外デスモイド全例	Meloxicam 10mg/day	なし	CR 1, PR 7, SD 12, PD 11		n=31
Effective treatment of aggressive fibromatosis with celecoxib guided by genetic testing	case series, retrospective	切除困難	celecoxib 200mg/day	なし	CR 1/1		n=1

定性的システマティックレビュー

CQ	2	CQ2 COX-2阻害剤治療は無治療と比較して有効か?
P	デスモイド腫瘍患者	
I	wait and see	
C	COX2選択的阻害剤投与群	
臨床的文脈	デスモイド型線維腫症は、自然縮小する症例もあることから、"wait and see"による慎重な経過観察を行うことがある。薬物治療としてCOX2選択的阻害剤が、"wait and see"よりもデスモイド型線維腫症に有用かどうかを検証する。	

O1	奏効率
非直接性のまとめ	7論文すべてが対照群(COX選択的阻害剤投与)を設定していない。
バイアスリスクのまとめ	すべてretrospective studyであり、バイアスリスクが高い。
非一貫性その他のまとめ	対象が初発症例と再発症例が含まれており、一貫性に乏しい。
コメント	wait and seeの報告はすべてretrospective studyであり、エビデンスレベルの低いものばかりである。

SR レポートのまとめ

Wait and see 群と COX2 選択的阻害剤投与群を比較検討した論文はなかった。Wait and see 群あるいは COX2 選択的阻害剤投与群による奏効率に関する報告は、すべて retrospective な症例集積研究であり、また対象患者も初発例、再発例と一貫性に欠け、エビデンスは極めて低いと言わざるを得ない。

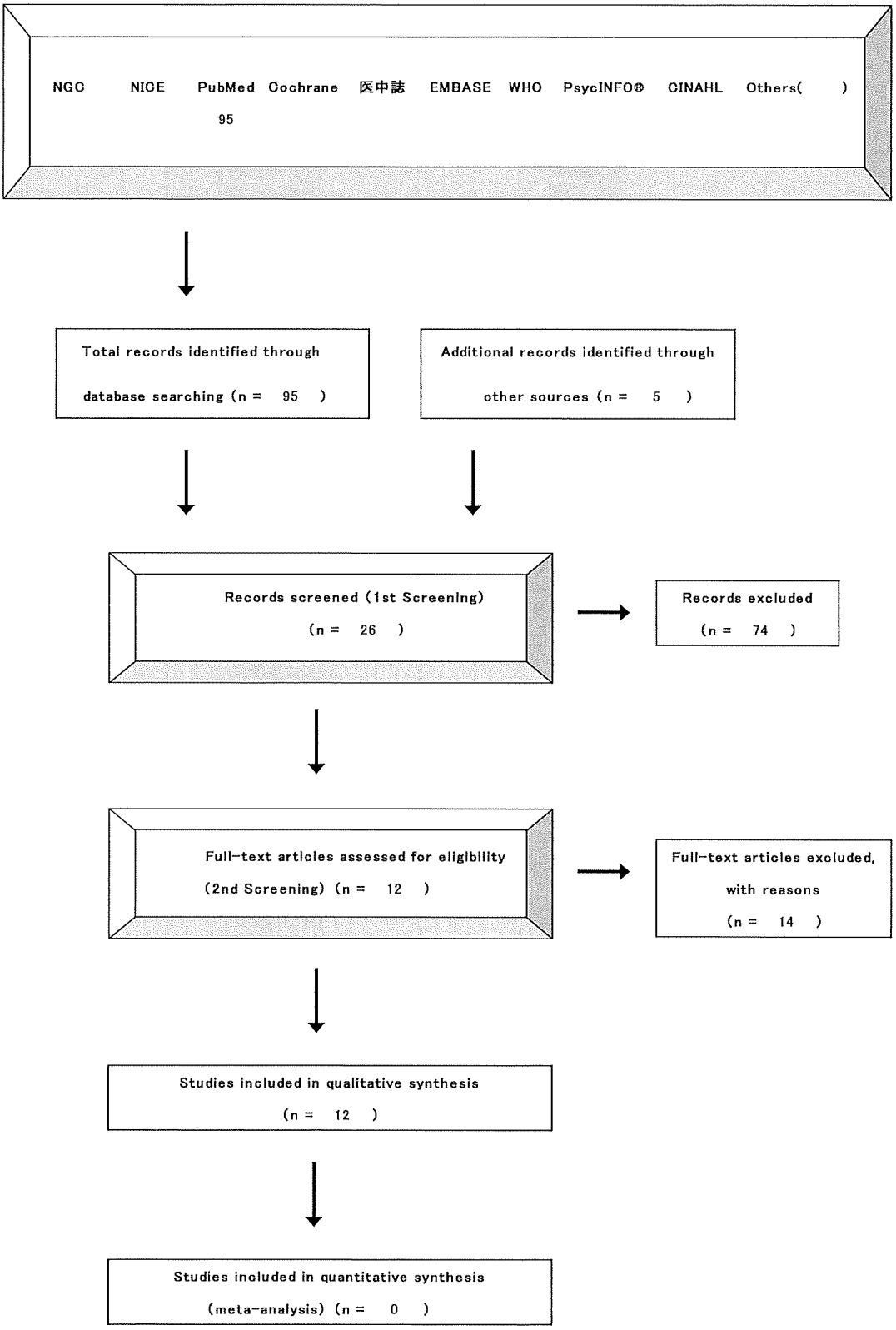
CQ3. 腫瘍が増大しない場合に薬物治療を中止してよいか

データベース検索結果

タイトル	デスモイド型線維腫症ガイドライン
CQ	CQ3　腫瘍が増大しない場合に薬物治療を中止してよいか？
データベース	Pubmed
日付	2017/10/3
検索者	山口直比古

#	検索式	文献数
2	Fibromatosis, Aggressive/drug therapy AND "administration and dosage"[sh] Filters: Publication date from 1990/01/01 to 2017/08/31; English; Japanese	39
1	desmoid AND "Fibromatosis, Aggressive/drug therapy"[majr] Filters: Publication date from 1990/01/01 to 2017/08/31; English; Japanese	95

文献検索フローチャート



二次スクリーニング後の一覧表

文献	研究デザイン	P	I	C	O	除外	コメント
Long-term Efficacy of Methotrexate Plus Vinblastine/Vinorelbine in a Large Series of Patients Affected by Desmoid-	case series, retrospective	MTX+VBL, MTX+VNR,VNR投与後PD以外で中止した71症例(理由が明確でない)。1例CR、35症例PR、38症例SD	投与中止	なし	全75症例の薬剤投与期間、コース数は平均13.9ヶ月、37.5サイクルで、71例がPD以外で薬剤を中止し、そのうち29/71例が平均27.5ヶ月でPD。G3/4の合併症は8例(10.7%)にみられた。		各薬剤ごとのアウトカムは不明
Hormonal manipulation with toremifene in sporadic desmoid-type fibromatosis.	case series, retrospective	toremifenを1時治療として投与した症例および2次治療以降として投与した症例でSD以上の効果が見られた症例、全44症例に投与し、SD以上が38例	投与中止	なし	全症例の投与期間は平均11ヶ月(SD以上となった症例のみのデータはなし)12/38が平均12ヶ月でPD。ただし、PRとなった11/44(25%)の症例では再増大は10%となる。G3以上のAEはなし		SDとなるまでの薬剤投与期間不明
Long-term outcome of sporadic and FAP-associated desmoid tumors treated with high-dose selective estrogen receptor modulators and sulindac: a single-center long-term observational study in 134 patients.	case series, retrospective	FAP関連のデスモイドに対してSERM+sulindac、1年以上沈静化しているまたはサイズが縮小し続けている症例で3ヶ月かけて投与量を漸減。全134例中、69例で漸減できた。	投与中止	なし	平均42.4ヶ月投与し、プロトコール通り漸減し、1/69で再発(腫瘍の再増大または新出病変としてるが、定義があいまい)		AEのグレードの記載なく、詳細不明
Successful treatment with meloxicam, a cyclooxygenase-2 inhibitor, of patients with extra-abdominal desmoid tumors: a pilot study.	case series, prospective	16才以上の腹壁外デスモイドの症例でmeloxicamを投与して副作用などの理由で投与中止した2症例、いずれもSDを保っていた。全体は22症例。	投与中止	なし	副作用、他の理由で2例中止しても再発なし。G3以上のAEは胃炎、下痢1例ずつ(後者は関係ないかも)。		2例以外は継続投与しており中止後のデータが少ない

文献	研究デザイン	P	I	C	O	除外	コメント
Vinblastine and methotrexate for desmoid fibromatosis in children: results of a Pediatric Oncology Group Phase II Trial.	case series prospective phase2	再発またはRT・手術が適応外の小児（平均120ヶ月）の症例、MTX+VBLを52週投与してSDであった症例。全28症例、治療効果評価可能な症例は26症例	投与中止	なし	8/16が平均15.9ヶ月でPD、18/27でG3以上のAE		
Successful chemotherapeutic modality of doxorubicin plus dacarbazine for the treatment of desmoid tumors in association with familial adenomatous polyposis.	case series prospective	FAPで切除不能かつホルモン治療に抵抗性であった症例, ADR+DTIC 4~5cycle投与した症例。全7症例がPR以上	投与中止しmeloxicamを継続投与	なし	再増大なし、3/7でAE		
Combination chemotherapy using vinblastine and methotrexate for the treatment of progressive desmoid tumor in children.	case series, retrospective	小児（18才以下）で初回治療または再発例、平均17.9ヶ月のMTX+VBLでSD以上となったもの。全10症例中8例で長期投与してSD以上に。	投与中止	なし	3/8で再増大（9、12、37ヶ月後）AEは不明		
Chemotherapy in patients with desmoid tumors: a study from the French Sarcoma Group (FSG).	case series, retrospective	何らかの治療後に再発、進行した症例、ADR含むレジメンかそれ以外（主にMTX含むもの）。全62症例。	投与中止	なし	アントラサイクリンを含むレジメンは13例、平均10週、アントラサイクリンを含まないレジメンは44例、平均18週投与し（SD以上になった症例のみの投与期間は不明）、投与終了後に平均36ヶ月の間にそれぞれ46%、55%で腫瘍が増大し、治療を要した。 G3以上の血液毒性は、ADR+だと31%、なしだと10%。		SD以上となった症例のみの各薬剤の投与期間は不明

文献	研究デザイン	P	I	C	O	除外	コメント
Advanced aggressive fibromatosis: Effective palliation with chemotherapy.	case series, retrospective	1つ以上のレジメンで進行または再発した症例、MTXやPLDなど投与、PLDは平均6サイクル。全体で39症例。	投与中止	なし	18症例に対し平均4.5ヶ月MTX/VBLを投与し、PRとなった2症例のTTPは、16年と16ヶ月、SDとなった11症例のTTPの平均は9ヶ月であった。14症例に対し平均6サイクルPLDを投与し、4例がPR、8例がSDとなり、そのうち3例が再増大した。これらのTTPは9～20ヶ月であった。MTX/VBLの副作用の詳細は不明、PLDのG3以上の副作用は2/14であった。		SD以上となった症例のみの各薬剤の投与期間は不明。TTP(治療開始から腫瘍ぞうだいまで)で評価している。
Multimodal treatment of children with unresectable or recurrent desmoid tumors: an 11-year longitudinal observational study.	case series, retrospective	平均2.6才の小児、再発進行した症例、tamoxifen+diclofenucを投与。全6例中4例がSD以上。	投与中止し、diclofenacは投与継続	なし	9.3y, 7.4y, 2.9y, 1.3y投与して、その後再増大なし		AEの記載なし
Treatment of extra - abdominal desmoid tumors with chemotherapy.	case series, retrospective	初回治療または再発症例に対してMTX+VBL投与しSD以上となった症例	投与中止	なし	平均16.7ヶ月投与し、16症例中14例でSD以上となり、そのうち4例に再発あり。16例に投与し、G3以上と考えられる副作用が7例にあり		AEのgradeの記載なし
Low-dose chemotherapy with methotrexate and vinblastine for patients with desmoid tumors: relationship to CTNNB1 mutation status.	case series, prospective	腹壁外デスモイド meloxicam抵抗性、切除不能な症例に対してMTX+VB投与し、SD以上の症例。平均16ヶ月、25サイクル投与	投与中止	なし	全体で15症例中14例でSD以上、そのうち5例で投与中止。投与中止した症例の投与期間は不明だが、投与中止した5症例中1例で再増大。AEは15例中3例		

定性的システマティックレビュー

CQ	3	CQ3: 腫瘍が増大しない場合に薬物治療を中止してよいか
P	腹腔外発生デスモイド型線維腫症で薬物治療を受けた患者	
I	薬剤投与中止	
C	なし	
臨床的文脈	切除不能または再発したデスモイド腫瘍に対して種々の薬物による治療が行われる。薬物治療が奏功し、腫瘍の増大を抑制できた場合に薬剤投与を中止した後の再発リスクについて、薬剤投与による合併症を考慮し、薬剤投与の至適期間について検討する。	

O1	腫瘍増大
非直接性のまとめ	全論文が対照群を設定していない。また、投与中止の理由が不明確なもの、投与中止までの期間が明確でないものが含まれる
バイアスリスクのまとめ	MTX+VBL, ADR+DTICで1報ずつprospective phase2 trialが含まれており、バイアスリスクが低いと考えられる
非一貫性その他のまとめ	各薬剤の報告において、投与中止後の再増大率にばらつきがあり、非一貫性に乏しいと考えられる。
コメント	

SR レポートのまとめ

MTX+VBL については 5 報あり、総症例数は 143 例であった。平均 15.3 ヶ月薬剤投与し、SD 以上の効果が得られた 114 例の再増大率は 39.5%であった。CTCAE grade3 以上の合併症率は 24.8%であった。また、投与中止後再増大した 12 症例に対して MTX または VBL の単剤または併用療法を行ったところ 10 例で SD 以上の効果が得られた。1 報の詳細な解析で、PR となった１１/４４（２５%）の症例では再増大率は１０%であった。これらの報告は 1 報が prospective study であったが、4 報は retrospective study であり、エビデンスレベルとしては非常に弱い。SERM については 10%程度腹腔内発生のものが含まれているが、3 報あり総症例数は 184 例であった。平均 39.8 ヶ月薬剤投与し、SD 以上の効果が得られた 109 例の再増大率は 4.6%であった。 平均投与期間が短い

報告で再増大率が高い傾向がみられた。CTCAE grade3 以上の合併症率は、詳細な報告が少ないが 0%であった。これら 3 報はいずれも retrospective study であり、エビデンスレベルとしては非常に弱い。他、ADR+DTIC について prospective study が 1 報あり、症例数は 7 例であった。平均 4〜5 サイクル薬剤投与し、再増大率は 0%であったが、合併症率は 42.9%であった。

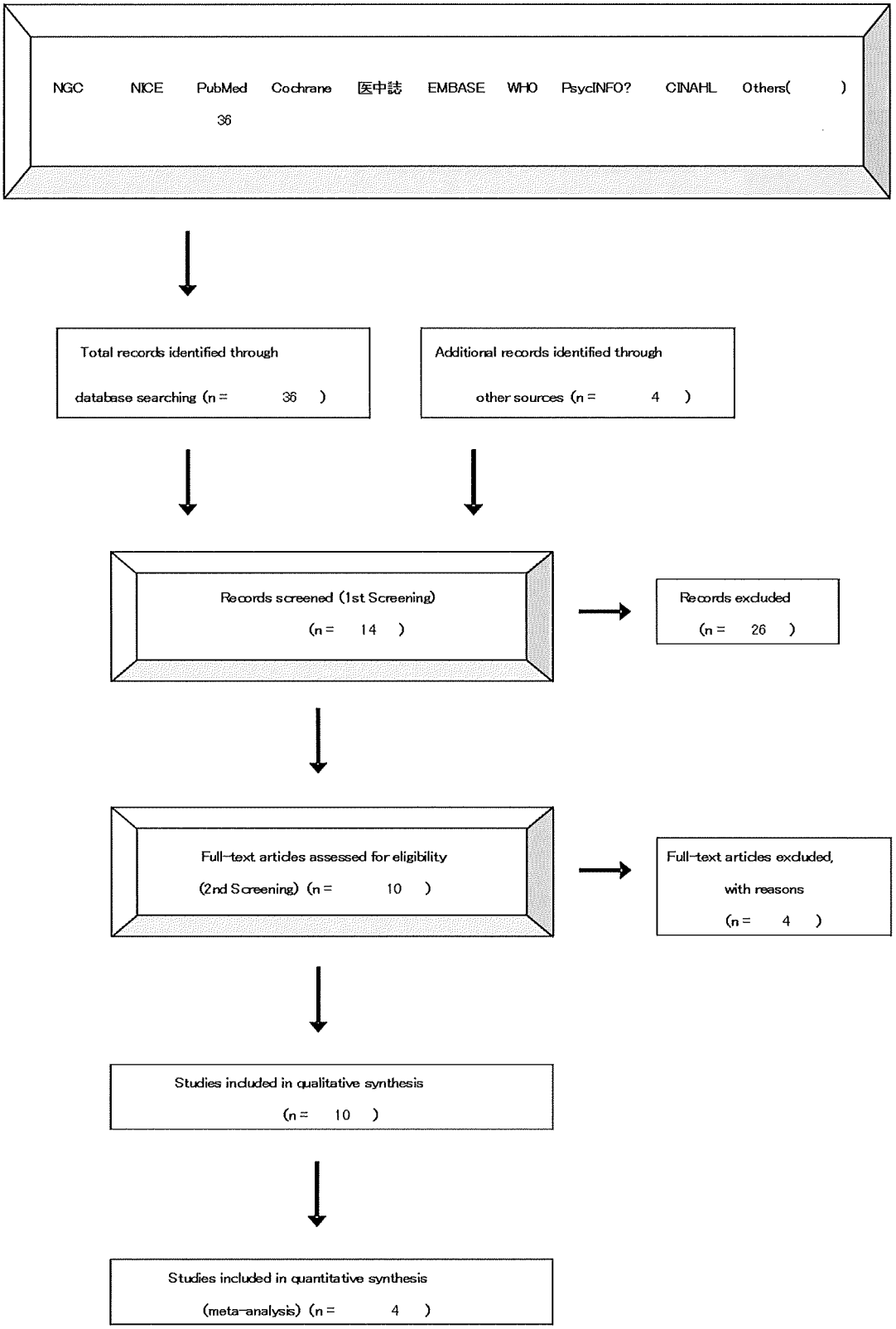
SERM は長期投与でも合併症率が低く、SD 以上の効果が得られれば、3〜4 年程度継続投与することが有益である可能性がある。MTX+VBL は合併症率が比較的高く、SD の効果のみでは再増大率が高いが、再投与によって再度腫瘍増大を抑制できる。また、PR が得られる症例では 1 年〜1 年 6 ヶ月程度の投与でも再増大率が低く、合併症の害を考慮しても有益である可能性がある。

CQ4. 無症状の患者に対して手術治療は有用か

データベース検索結果

タイトル	デスモイド型線維腫症ガイドライン
CQ	CQ4　無症状の患者に対して手術治療は有用か？
データベース	PubMed
日付	2017/9/15
検索者	山口直比古

文献検索フローチャート



二次スクリーニング後の一覧表

文献	研究デザイン	P	I	C	O	除外	コメント
Surgical versus non-surgical approach in primary desmoid-type fibromatosis patients: A nationwide prospective cohort from the French Sarcoma Group.	cohort (prospectve)	ネットワーク(フランス)管理されたデスモイド患者n=771(手術:359 非手術:393 不明:19)(腹壁内が78例)	手術治療	非手術治療(W&S, 全身療法、RT)	primary endpoint: EFS(手術症例:2-y EFS 53.3%, 非手術症例:2-y EFS 57.9%, Unfavourable location(胸壁・頭頸部・上肢)で手術群で不良なEFS)		再発:手術群 113人/359人、非手術群 117人/388人
Conservative management of desmoid tumors is safe and effective.	case control study	手術可能なデスモイド患者(1施設)n=47(手術:24 W&S:20 全身療法:3)(腹腔内 7人)	手術治療	非手術治療(W&S, 全身療法)	primary endpoint: ①EFS(手術:再発 13人,3-y PFS 60%, 非手術:増大 1人, 3-y PFS 92%) ②術後合併症(手術:Clavien-Dindo grede 3≦ 5人 20.8%)		再発:手術群 13人/24人、非手術群 1人/23人
Wait-and-see policy as a first-line management for extra-abdominal desmoid tumors.	case series	腹壁外デスモイド患者(2施設)n=55	非手術治療(W&S)	なし	primary endpoint: 脱落率 9.6%, secondary endpoint: 痛み・機能障害の割合(関連痛を48人(87%))		W&Sのみの調査で手術は症例の詳細の記載はなし(Tableには29人と記載あり)W&S failure 5人/55人
Prognostic factors for desmoid tumor: a surgical series of 233 patients at a single institution.	case series	手術可能なデスモイド患者(1施設)n=233(初発156, 再発77)(腹腔内が27例含む)	手術治療	なし	primary endpoint: 再発 62人(26.6%), 5-y RFS 74.2%, 10-y 70.7%		R2切除、皮下、homogeneous groupは除外。再発群は大きく・腹壁以外が多い。5cm以上・腹壁以外・R1が再発のrisk factor
Prognostic factors influencing event-free survival and treatments in desmoid-type fibromatosis: analysis from a large institution.	case control study	手術可能なデスモイド患者(1施設)n=234(手術:214 W&S:20)腹腔内 13例含む)	手術治療	非手術治療(W&S)	primary endpoint: EFS(手術症例:5-y EFS 78.8%, 10-y EFS 77.9%, 42人再発 W&S症例:5-y EFS 71.2% 4人がPD)		再発腫瘍・5cm以上の腫瘍が有意に再発
A prognostic nomogram for prediction of recurrence in desmoid fibromatosis.	case series	手術可能なデスモイド患者(1施設)n=495(腹腔内100例含む)	手術治療	なし	primary endpoint: EFS (再発 100人、5-y EFS 69%)		8例腫瘍死(すべてR2, 6例 腹腔内、3例 FAP), 25歳以下・10cm以上・四肢が再発のリスク因子

文献	研究デザイン	P	I	C	O	除外	コメント
Management and recurrence patterns of desmoids tumors: a multi-institutional analysis of 211 patients.	case series	手術可能なデスモイド患者(3施設) n=211 (腹腔内 48例を含む)、手術施行症例は197人	手術治療	なし	primary endpoint: ①再発 41人(R0, R1の141人中)、3-y EFS 57.0%、5-y EFS 52.8% ②合併症 34人の患者が合併症(Clavien-Dindo grede 1-2 21人、grade 3-4 13人)		再発のリスク因子は若年者・腹部外デスモイド、1人がデスモイド関連で死亡
Prognostic factors influencing progression-free survival determined from a series of sporadic desmoid tumors: a wait-and-see policy according to tumor presentation.	case control study	手術可能なデスモイド患者(24施設) n=426 (手術:376 W&S: 27 Medical treatment : 23)(腹腔内46例含む)	手術治療	非手術治療(W&S)	primary endpoint: EFS (W&S: PD 6人 手術:再発(腫瘍なし群) 44.3% (144人)、腫瘍増大(腫瘍あり群)66.6%(42人)全体:5-y PFS 35%, 10-y PFS 22.8%		進行リスク因子:若年者(37歳以上)・腫瘍径(7cm以上)・腹部外
Desmoid-type fibromatosis: a front-line conservative approach to select patients for surgical treatment.	case serie	手術を受けなかったデスモイド患者(2施設)n=142 (W&S:83 全身療法:59) (腹腔内15人を含む)	非手術治療(W&S, 全身療法)	なし	primary endpoint: PFS (全体: 3-y PFS 63.8%, 5-y PFS 53.4% (W&S 5-y PFS 49.9%, MT 5-y PFS 58.6%))		胸壁・体幹・10cm以上がリスク因子。15歳以下は研究より除外
Extra-abdominal primary fibromatosis: Aggressive management could be avoided in a subgroup of patients.	case control study	腹腔外デスモイド n=112 (手術: 89, 非手術: 23 手術困難症例が多い)	手術治療	非手術治療(W&S, 全身療法)	primary endpoint: EFS (全体: 3-y EFS 49%, 手術: 再発 57人 3-y EFS 44%, 非手術:3-y EFS 68% 9人)		進行リスク因子:腹部外・R1/2

定性的システマティックレビュー

CQ	4	CQ11　無症状の患者に対して手術治療は有用か
P	手術可能な腹腔外デスモイド型線維腫症	
I	手術治療	
C	保存的治療（薬物治療、wait & see）	
臨床的文脈	デスモイド型線維腫症に対する治療の主体は、以前は手術加療であったが、再発率・機能障害の発生が問題となり、近年保存的治療の有用性が報告されている。手術治療と保存的治療の成績を比較することで無症状の患者に対して、手術加療を推奨するかを検証する。	

O1	術後合併症
非直接性のまとめ	術後の合併症であり、対照が設定されていない。2つの報告は、対象に腹腔内デスモイドを含んでいる。
バイアスリスクのまとめ	単一群であるため背景因子の差は大きいと判断する。アウトカムは術後合併症の指標であるClavien-Dindo分類を用いており測定方法は妥当性あり。
非一貫性その他のまとめ	アウトカムの効果指標は一定と判断する。
コメント	術後合併症を定量的に測定した報告は少ない。また術後合併症がアウトカムであるため対照は設定できないことに注意する。

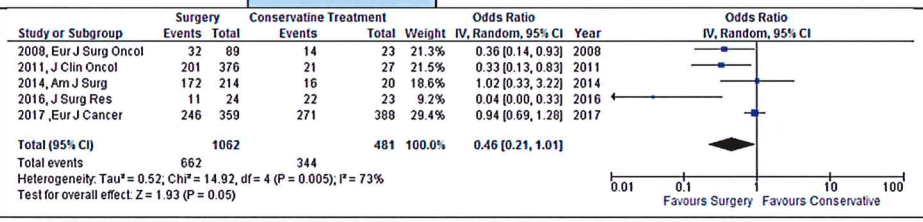
CQ	4	無症状の患者に対して手術治療は有用か
P	手術可能な腹腔外デスモイド型線維腫症	
I	手術治療	
C	保存的治療（薬物治療、wait & see）	
臨床的文脈	デスモイド型線維腫症に対する治療の主体は、以前は手術加療であったが、再発率・機能障害の発生が問題となり、近年保存的治療の有用性が報告されている。手術治療と保存的治療の成績を比較することで無症状の患者に対して、手術加療を推奨するかを検証する。	

O1	無腫瘍状態
非直接性のまとめ	5つの報告で介入群と対照群を比較しているが、3つの報告では介入群のみ、2つの報告では対照群のみの報告である。また8つの報告で調査対象に腹腔内デスモイド含んでいる。
バイアスリスクのまとめ	5つのコホート・症例対象研究のうち、3つで対象群は切除不能症例を選択しているため背景因子の差は大きいが、残りの2つはバイアスが少ないと判断。
非一貫性その他のまとめ	対象群を切除不能症例にしている報告もあり、非一貫性があると判断する。

メタアナリシス

CQ	無症状の患者に対して手術治療は有用か				
P	手術可能な腹腔外デスモイド型線維腫症		I	手術治療	
C	保存的治療（薬物治療、wait & see）		O	無腫瘍状態	
研究デザイン	コホート・症例対象研究	文献数	5	コード	2017 ,Eur J Cancer・2016, J Surg Res・2014, Am J Surg・2011, J Clin Oncol・2008, Eur J Surg Oncol
モデル	ランダム効果	方法	Inverse Variance Methods (RevMan 5.3)		
効果指標	Odds Ratio	統合値	0.46 (0.21 - 1.01) P= 0.05		

Forest plot

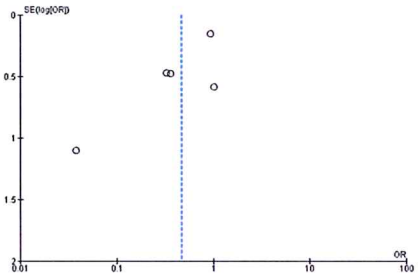


Study or Subgroup	Surgery Events	Surgery Total	Conservatine Treatment Events	Conservatine Treatment Total	Weight	Odds Ratio IV, Random, 95% CI	Year
2008, Eur J Surg Oncol	32	89	14	23	21.3%	0.36 [0.14, 0.93]	2008
2011, J Clin Oncol	201	376	21	27	21.5%	0.33 [0.13, 0.83]	2011
2014, Am J Surg	172	214	16	20	18.6%	1.02 [0.33, 3.22]	2014
2016, J Surg Res	11	24	22	23	9.2%	0.04 [0.00, 0.33]	2016
2017 ,Eur J Cancer	246	359	271	388	29.4%	0.94 [0.69, 1.28]	2017
Total (95% CI)		**1062**		**481**	**100.0%**	**0.46 [0.21, 1.01]**	
Total events	662		344				

Heterogeneity: Tau² = 0.52; Chi² = 14.92, df = 4 (P = 0.005); I² = 73%
Test for overall effect: Z = 1.93 (P = 0.05)

コメント:

Funnel plot



コメント:

その他の解析	施行せず。	コメント:
メタリグレッション		
感度分析		

SR レポートのまとめ

デスモイド型線維腫症に対する手術治療と保存的治療（薬物療法、wait & see）を比較した報告は、5 報あったが、すべてコホート・症例対象研究である。単一群の報告は、手術療法・保存療法でそれぞれ 3 報・2 報存在した。メタアナリシスでは手術群の無腫瘍状態の割合と比較して保存療法群で腫瘍の進

行がない割合が高い傾向にあったが、対照群の選択バイアスが大きいため解釈には注意を要する。単一群では、手術療法群で無腫瘍状態の割合は74.6%・保存療法群で腫瘍の進行がない割合は76.4%であったことも考慮すると両群間で大きな差はないと判断できる。術後合併症に関しては、合併症を定量的に測定した報告は2報あったが、手術を行うことで17.2%・20.8%で合併症を生じていた。エビデンスレベルの高い報告が少ないが、無症状の患者に対して手術加療を行うことは、患者の手術希望が強い場合を除いては、推奨しなくても良いと考えられる。

CQ5. 手術では広範切除が辺縁切除と比較して推奨されるか？

データベース検索結果

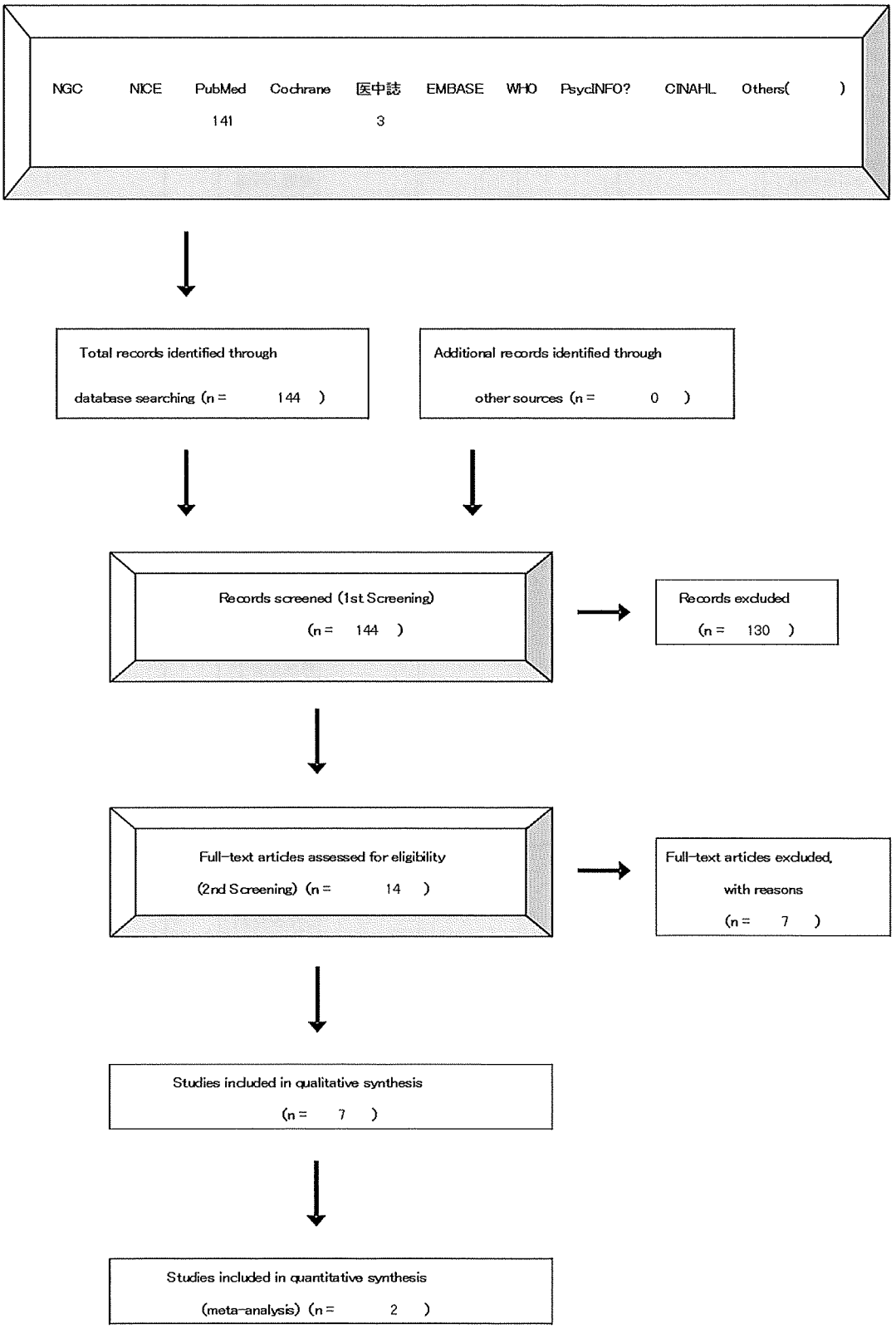
タイトル	デスモイド型線維腫症ガイドライン
CQ	CQ5 手術では広範切除が辺縁切除と比較して推奨されるか？
データベース	PubMed
日付	9/8/2017
検索者	山口直比古

#	検索式	文献数
1	Fibromatosis, Aggressive/therapy AND margin*[tw] Filters: Publication date from 1990/01/01 to 2017/08/31; English; Japanese	141

タイトル	デスモイド型線維腫症ガイドライン
CQ	CQ5 手術では広範切除が辺縁切除と比較して推奨されるか？
データベース	医中誌
日付	9/8/2017
検索者	山口直比古

#	検索式	文献数
1	((線維腫症-進行性/TH) and (PT=会議録除く and SH=外科的療法)) and (広範切除/AL or 辺縁切除/AL)	3

文献検索フローチャート



二次スクリーニング後の一覧表

文献	研究デザイン	P	I	C	O	除外	コメント
Prognostic factors influencing event-free survival and treatments in desmoid-type fibromatosis: analysis from a large institution.	case series, retrospective	切除可能症例	手術	なし	単変量では再発歴、部位、大きさ、R0が予後因子に上がったが多変量解析では再発歴と腫瘍の大きさで、マージンは挙がらなかった。		n=214
A prognostic nomogram for prediction of recurrence in desmoid fibromatosis.	case series, retrospective	手術症例	手術	なし	多変量解析、単変量解析で部位、年齢、大きさがあがったがマージンは予後因子でない。ただし5cmより小さい腫瘍ではR0が有意に再発率が低かった。		n=495
Quality of surgery and outcome in extra-abdominal aggressive fibromatosis: a series of patients surgically treated at a single institution.	case series, retrospective	切除可能症例	手術	なし	単変量解析では初発ではマージンは再発に影響なしだが再発症例ではマージンが関与する傾向あり。多変量解析では再発症例でもマージンは再発に影響しない		n=203
Meta-analysis of the influence of surgical margin and adjuvant radiotherapy on local recurrence after resection of sporadic desmoid-type fibromatosis.	Meta-analysis	手術症例	手術	なし	マージン陽性は再発率高い。マージン陽性症例に対するRTは初発再発症例にも有効		n=1295

文献	研究デザイン	P	I	C	O	除外	コメント
The prognostic value of surgical resection margins in predicting recurrence of desmoid-type fibromatosis remains inconclusive, and appropriate resection margins are not defined. We analyzed whether specific factors related to margin status, including the adequacy of pathologic assessment, affect the prognostic impact of surgical resection margins in a retrospective cohort study. The distance (clearance) and tissue composition of resection margins were recorded for primary desmoid resections with negative margins.	case series, retrospective	切除可能症例	手術	なし	多変量解析ではマージン確保(切除辺縁陽性、1㎜以下は再発しやすい)は局所再発の独立した予後因子		n=92
Margins in extra-abdominal desmoid tumors: a comparative analysis.	Meta-analysis	手術症例	手術	なし	肉眼的ワイドマージン(エネキン)は局所再発の予後因子		n=539
Prognostic factors influencing progression-free survival determined from a series of sporadic desmoid tumors: a wait-and-see policy according to tumor presentation.	case series, retrospective	治療症例	手術 RT	なし	単変量解析では年齢、サイズ、部位、マージン(肉眼的R2対Ro/R1)が局所制御予後因子。多変量では年齢、サイズ、部位が上がったがマージンは挙がらなかった。		n=426

定性的システマティックレビュー

CQ	5	手術では広範切除が辺縁切除と比較して推奨されるか
P	手術患者	
I	手術	
C	広範切除　辺縁切除	
臨床的文脈	切除可能な腹腔外デスモイド腫瘍に対する外科的切除に際し切除辺縁の設定及び術後再発について検証する。	

O1	再発率の改善
非直接性のまとめ	アウトカム分類(切除縁分類)による比較の方法がことなる。
バイアスリスクのまとめ	7 報すべてが Retrospective study であり、特に照射の適応においてバイアスリスクが高い。
非一貫性その他のまとめ	今回採用した 7 報の論文では 3 報が切除辺縁は局所再発の有意な因子にはなっていないが他の 3 報では R0切除が推奨されている。別の 1 報は初発症例は R1 切除でも許容されるが再発症例は R1 切除では再発率が高くなる傾向があると報告されている。また別の1報では 5cmより小さい腫瘍ではR0が有意に再発率が低いと報告している。つまり背景やアウトカムの効果指標がばらついている。
コメント	報告はすべて retrospective で5つが case series であり、エビデンスレベルの低いものばかりである。

O2	機能低下

SR レポートのまとめ

デスモイドの切除縁と再発性について解析した論文はいずれも retrospective な研究で解析した７報のうちメタアナリシスが２報あるもののそのエビデンスレベルは低い。また wide margin が再発率を下げると結論した論文は７報中３

報であり、他に２報は条件付で、再発率を下げるまたはその傾向があることに言及しているにすぎず、エビデンスレベルだけでなく、その結論総体においても広範切除が再発率を下げるとはいえない。

CQ6. 放射線治療は有効か

データベース検索結果

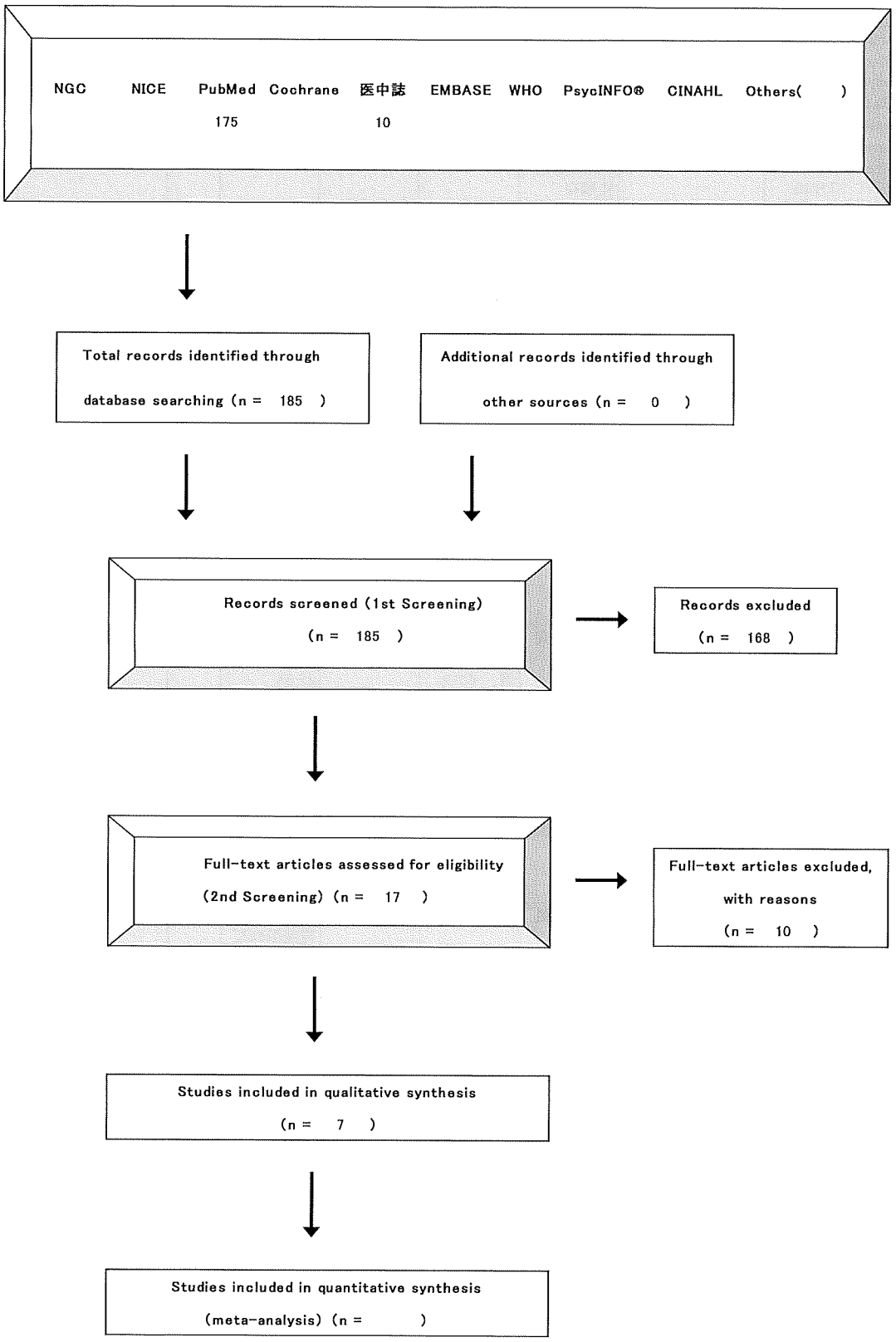
タイトル	デスモイド型線維腫症ガイドライン
CQ	CQ6 放射線治療は有効か？
データベース	PubMed
日付	9/12/2017
検索者	山口直比古

#	検索式	文献数
1	Fibromatosis, Aggressive/therapy AND radiotherapy[tw] Filters: Publication date from 1990/01/01 to 2017/08/31; English; Japanese	175

タイトル	デスモイド型線維腫症ガイドライン
CQ	CQ6 放射線治療は有効か？
データベース	医中誌
日付	9/12/2017
検索者	山口直比古

#	検索式	文献数
1	((線維腫症-進行性/TH or 線維腫症-進行性/AL)) and (PT=会議録除く and SH=放射線療法)	10

文献検索フローチャート



二次スクリーニング後の一覧表

文献	研究デザイン	P	I	C	O	除外	コメント
Results of a phase II pilot study of moderate dose radiotherapy for inoperable desmoid-type fibromatosis--an EORTC STBSG and ROG study (EORTC 62991-22998).	single-arm, prospective, phase II	初発、再発腫瘍で切除不可能、あるいは切除後に追加切除ができない大きな病変残存	56Gy/28Fr	なし	累積3年無再発率81.5%. Late adverse event 40%		n=44, EORTC 62991-22998
External-beam radiotherapy for pediatric and young adult desmoid tumors.	case series, retrospective	30歳未満、初発再発問わず	53.4 (once daily) 54.2 (Twice daily)	なし	累積5年無再発率73%（15年無再発率57%）. AE 33.3%		n=15
Role of radiotherapy in the management of desmoid tumors.	case series, retrospective	再発、初発問わず	mean 50Gy	なし	累積3年無再発率92.3%.		n=13
Radiation therapy for aggressive fibromatosis (desmoid tumors): results of a national Patterns of Care Study.	case series, retrospective	再発、初発問わず	36-65Gy (median 60)	なし	Local control rate 81.4% 合併症 27.8%		n=204 Patterns of Care Study
Surgery versus radiation therapy for patients with aggressive fibromatosis or desmoid tumors: A comparative review of 22 articles.	Comparative review	再発、初発問わず	<50Gy 5例、50-59Gy 24例、>60Gy 26例	なし	無再発率78%.合併症22.8%		n=102.論文メタアナリシス
Individualizing management of aggressive fibromatoses.	case series, retrospective	再発、初発問わず	10-72Gy	なし	累積5年無再発率93%。		n=15
Long-term outcomes for desmoid tumors treated with radiation therapy.	case series, retrospective	再発、初発問わず	56Gy	なし	累積10年無再発率68%. 合併症17%		n=41

定性的システマティックレビュー

CQ	6	放射線治療は有用か
P	初発、再発腫瘍で切除不可能、あるいは切除後に追加切除ができない大きな病変残存	
I	放射線治療	
C	無治療、各種薬物治療	
臨床的文脈	切除不能デスモイド型線維腫症に対して、放射線治療が有用かつ安全かどうかを検証する。	

O1	局所制御率向上(無再発率)
非直接性のまとめ	全論文が対照群を設定していない。
バイアスリスクのまとめ	EORTC 62991-22998は、第II相前向き臨床研究であり、バイアスリスクが低いことが予想された。
非一貫性その他のまとめ	観察研究の6報はretrospective studyであり、一貫性に乏しいと判断する。
コメント	ほとんどがretrospective seriesであるが、第2相臨床試験1報、meta-analysis1報など、エビデンスは低いが有効性を示唆するものもある

SR レポートのまとめ

対照は、切除あるいは切除＋放射線治療としている報告が多く、無治療や薬物療法を対照としている報告はなかった。放射線単独治療に関する Prospective study は、第２相介入臨床試験の報告が１報存在した。多施設共同研究であり、介入群の総数は 44 例と最多であった。Meta-analysis が１報あり、切除単独あるいは切除＋放射線治療を対照とし、放射線治療単独 102 例の解析が行われていた。また、医療実態調査研究 Patterns of Care Study (PCS)を用いたデスモイド治療症例の評価に関する報告が１報あり、19 施設から放射線単独治療 204 例に関するデータ提出があり、大規模調査となっていた。他の報告すべてが１３-４１例の retrospective なコホート研究であり、症例集積研究であり、そのエビデンスレベルは極めて低いと言わざるを得ないが、総合的には放射線治療の

有効性を示していると考えられた。合併症については短期合併症、晩期合併症で異なり、単純にひとまとめで扱うのは困難である。好発年齢が比較的若い本疾患においては、より長期合併症の追跡調査も必要である。

CQ7. 発生部位は手術の治療成績の予後規定因子となるか

データベース検索結果

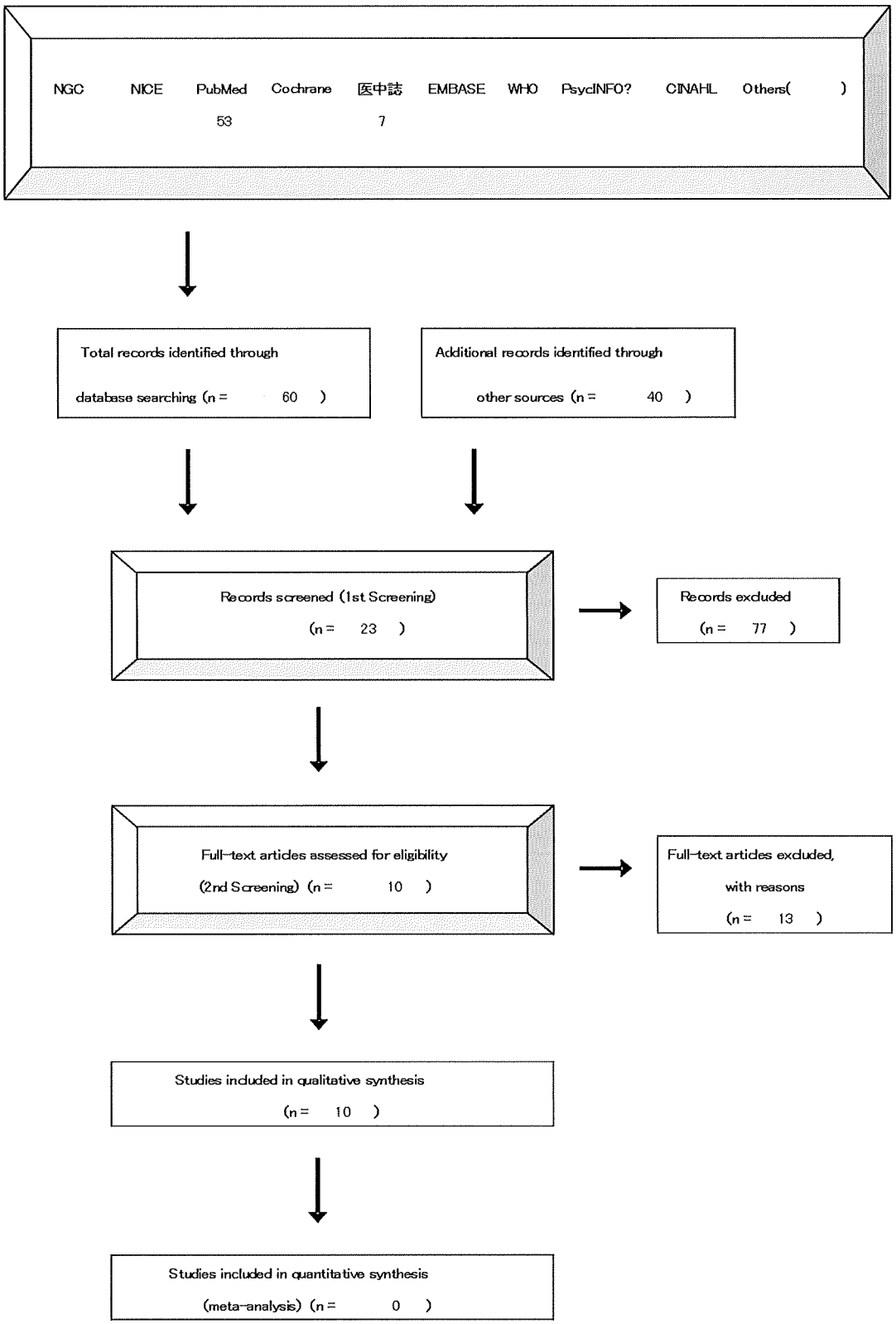
タイトル	デスモイド型線維腫症ガイドライン
CQ	CQ7　発生部位は手術の治療成績の予後規定因子となるか？
データベース	PubMed
日付	2017/9/12
検索者	山口直比古

#	検索式	文献数
1	(((((線維腫症-進行性/TH or 線維腫症-進行性/AL)) and (SH=外科的療法)) and ((治療成績/TH or 治療成績/AL)))) and (PT=会議録除く)	7

タイトル	デスモイド型線維腫症ガイドライン
CQ	CQ11　分子標的薬の中でパゾパニブは他と比較して有用か？
データベース	医中誌
日付	2017/9/12
検索者	山口直比古

#	検索式	文献数
1	(((線維腫症-進行性/TH or 線維腫症-進行性/AL)) and ((Pazopanib/TH or pazopanib/AL))) and (PT=会議録除く)	7

文献検索フローチャート



二次スクリーニング後の一覧表

文献	研究デザイン	P	I	C	O	除外	コメント
19877160	case series, retrospective	腹腔外デスモイド患者。手術治療患者224例。補助化学療法、補助放射線治療の症例も含まれている	四肢・四肢以外に対する手術治療	なし	再発率：上腕・肘 50%、前腕・手 33%、肩・肩甲骨 16%、骨盤・腹腔 16%、足 14%、大腿・股関節 14%、肘・下腿 14%、胸郭・脊椎 13%		放射線治療が17%、化学療法が4%に行われており、どの症例にどのように施行されているかは不明。機能に関する記述なし。
22965569	case series, retrospective	全患者177例のうち、腹腔外デスモイド155例。手術治療患者。補助化学療法、補助放射線治療の症例も含まれている。	四肢・四肢以外に対する手術治療	なし	四肢・骨盤発生は、単変量解析で再発における予後不良因子（HR 1.86）だが、多変量解析では否定されている。		四肢の範囲内での部位別の検討はされていない。放射線治療、化学療法がどの症例に行われているかの記載なし。機能についての記載なし。
23532110	case series, retrospective	腹腔内外デスモイド症例。手術症例495例が対象。補助放射線治療・補助化学療法患者も含まれている。	四肢・四肢以外に対する手術治療	なし	四肢、胸壁、腹腔内、その他、腹壁の順に予後不良（四肢が最不良）。四肢・胸壁は多変量解析により再発における予後不良因子となっている（腹壁外と比べて、それぞれHR: 5.02 (2.14, 8.42) <0.001、3.12 (1.20, 8.42) 0.02。		統計解析には再発例も含まれている。放射線治療、化学療法がどの症例に行われているかの記載なし。機能についての記載なし。
23804156	case series, retrospective	腹腔外デスモイド症例。手術症例132例が対象。補助放射線治療を行った患者も含まれている。	四肢・四肢以外に対する手術治療	なし	5年無再発生存率は、体幹4%、四肢29%、頭頸部・胸部25%、その他20%。多変量解析では、体幹に比べ四肢が有意に再発予後不良（6·69 (1·42, 31·54)）。		放射線治療例を除いた統計解析はなし。機能についてのデータなし。

文献	研究デザイン	P	I	C	O	除外	コメント
25042539	case series, retrospective	上肢発生デスモイドの53例が対象。一部補助治療併用あり。	四肢に対する手術治療	なし	5年無再発生存率は、上腕が最も良好で、続いて手、肩、前腕の順。しかし各群のnは少なく、有意差はなし。		手術前の疼痛は有意に減少。機能についてのデータはなし。
24119719	case series, retrospective	腹腔内外デスモイドの214例が対象。うち20例は経過観察のみ。	四肢・四肢以外に対する手術治療	なし	5年EFSは腹壁92.5%、胸壁・背部79%、頭頸部69.2%、腹腔内69.2%、四肢・骨盤61.0%と、四肢・骨盤が最も不良(有意差あるがHRの算出なし)。		部位別治療成績の解析には経過観察例・補助放射線治療例・補助化学療法例が含まれており selection biasあり。手術治療例の機能についてのデータなし。
24789435	case series, retrospective	腹壁内外デスモイド233例が対象。補助照射線治療例43例(18.5.%)を含む。	四肢・四肢以外に対する手術治療	なし	腹壁が最も予後良好で、腹壁と比べて腹壁外が再発予後不良HR: 3.373 (1.425-7.984)。腹壁外の範囲での部位別治療成績は示されていない。		補助放射線治療例が含まれるが、予後因子ではなかった。機能についての記載はなし。
25500145	case series, retrospective	腹腔外デスモイド216例が対象。手術治療例は94例。	四肢・四肢以外に対する手術治療	なし	頭頸部、四肢、体幹、腹腔内の順にCCI (crude cumulative incidence)は高いが、部位別の手術成績に有意差はない。		機能の記載なし。
28386395	case series, retrospective	腹腔外デスモイド(四肢・体幹)174例が対象。	四肢・四肢以外に対する手術治療	なし	下肢、上肢、骨盤、体幹の順に予後不良(下肢が最不良)と示されている。また、四肢発生は体幹・骨盤と比べて有意に予後不良HR1.270-5.888。		機能についての記載はなし。

文献	研究デザイン	P	I	C	O	除外	コメント
28735069	prospective cohort	腹腔内外デスモイド771例が対象。うち手術症例は359例。	四肢・四肢以外に対する手術治療。経過観察も含む。	なし	手術vs経過観察で2年EFSに有意差なし。統計解析は経過観察例も含まれており、selection biasあり。胸壁、頭頸部、上肢は成績不良部位で、この部位では経過観察の方がEFSは良好だった。逆に腹壁、腹腔内、乳腺、消化管、下肢は成績良好部位だった。成績良好部位のHRは不良部位と比べて0.51 [0.38-0.68]。		機能についてのデータはなし。

定性的システマティックレビュー

CQ	7	CQ7　発生部位は手術の治療成績の予後規定因子となるか？
P	手術治療患者、腹腔外デスモイド型線維腫症患者	
I	四肢以外に対する手術治療 / 四肢に対する手術治療	
C	なし	
臨床的文脈	腹腔外デスモイド腫瘍に対してはこれまで広範切除による手術が第一選択とされてきたが、再発率は悪性軟部腫瘍に対する手術治療よりも高いことが明らかになってきており、その意義は疑問視されつつある。また、発生部位によっては術後の機能低下が著しいことから、治療の主軸として経過観察・薬物療法・放射線治療など外科的切除以外の方法にシフトしつつある。ここでは発生部位別の再発率、機能低下のリスクを検証し、治療方針を決定する礎とする。	

O1	再発率減少
非直接性のまとめ	全ての論文において、発生部位毎の手術による治療成績が示されており、設定されたPICOとの差異はない。
バイアスリスクのまとめ	全ての報告において手術治療による再発率ならびにEvent-free survivalが検討されているが、補助放射線治療、補助化学療法を施行した症例も併せて検討されている。また、文献23532110のように初発例だけでなく再発例も含めて解析されているものや、文献28735069のように経過観察例も含めて解析されているものも存在し、純粋に手術のみの治療成績を解析した報告はない。
非一貫性その他のまとめ	アウトカムは再発率、無再発生存率、Event-free survivalにより評価されているが、エンドポイントのタイミングは2年あるいは5年など報告により様々である。
コメント	全ての報告で補助放射線治療、補助化学療法を施行した症例も併せて統計解析がなされているが、いずれの補助療法も有意差をもって有効と示されているものはない。

O2	機能低下
コメント	再発率と共にMSTSスコア等の具体的な指標を用いて機能低下を評価した報告はない。

SR レポートのまとめ

介入研究の報告はなく、全て観察研究であった。前向きコホート研究は１報のみで、その他は後向き症例集積であり、エビデンスの強さは弱いと判断せざるを得ない。いずれの報告においても、手術治療による発生部位別の再発率は異なることが述べられている。統計学的な有意差をもって予後因子であることを

述べている報告は限られているが、300 例以上の手術症例数をもとにした報告ではいずれも発生部位は有意な予後因子であることが示されている。

発生部位を四肢・四肢以外に分類した場合、上肢のみを検討したもの以外全ての報告で、四肢が予後不良であることに見解が一致している。四肢をさらに細分化すると、下肢と比べ上肢が成績不良であるとする報告が多いが、逆の成績を報告するものもあり、見解は一致していない。下肢の部位別手術治療成績の違いを報告するものはなく、上肢では上腕が予後不良とするものや前腕が予後不良とする報告がみられるが、いずれも統計学的な有意差はなく見解は一致していない。四肢以外では頭頸部、胸壁が比較的予後不良であるとされ、前者がより不良と述べる報告もある。一方、ほとんどの報告で腹壁は比較的予後良好とされている。

全ての報告で補助放射線治療や補助化学療法を行った症例を含めて解析されているが、いずれの補助療法も有意差をもって有効と示されているものはない。

また、機能低下を具体的なスコアを用いて評価した報告はなく、本項目を指標にした手術治療の意義の検討は困難である。

CQ 8. 発生部位は薬物治療成績の予後規定因子となるか

データベース検索結果

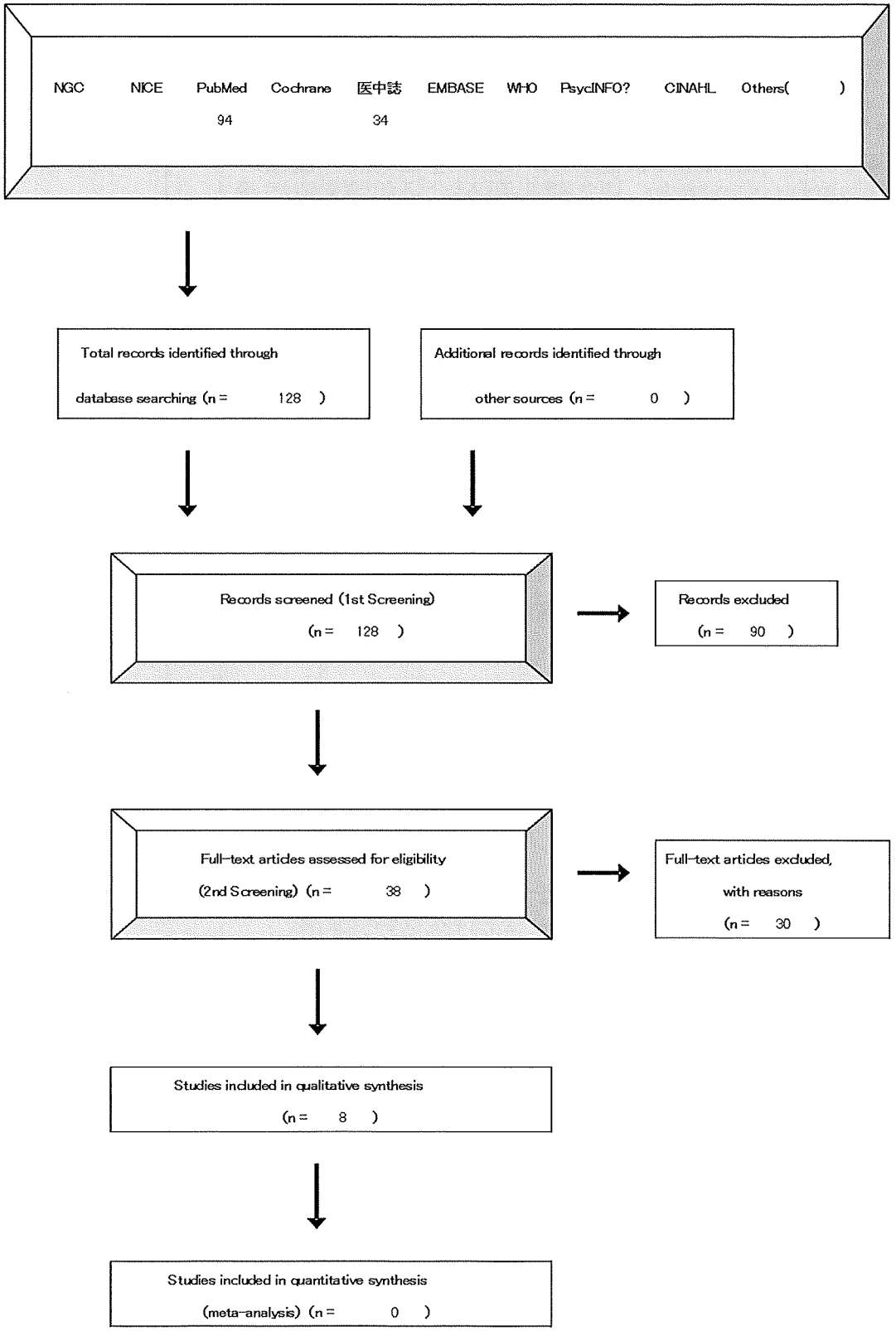
タイトル	デスモイド型線維腫症ガイドライン
CQ	CQ8　発生部位は薬物治療成績の予後規定因子となるか？
データベース	Pubmed
日付	2017/09/12
検索者	山口直比古

#	検索式	文献数
1	Fibromatosis, Aggressive/drug therapy[majr] Filters: Publication date from 1990/01/01 to 2017/08/31; English; Japanese	94

タイトル	デスモイド型線維腫症ガイドライン
CQ	CQ8　発生部位は薬物治療成績の予後規定因子となるか？
データベース	医中誌
日付	2017/09/12
検索者	山口直比古

#	検索式	文献数
1	((線維腫症-進行性/TH or 線維腫症-進行性/AL)) and (PT=会議録除く and SH=薬物療法)	34

文献検索フローチャート



二次スクリーニング後の一覧表

文献	研究デザイン	P	I	C	O	除外	コメント
Hormonal manipulation with toremifene in sporadic desmoid-type fibromatosis.	case series, retrospective	toremifene 投与 progressive, active diseaseに対して	四肢以外発生デスモイド型線維腫症	四肢発生デスモイド型線維腫症	四肢以外: CB:84%、四肢: CB71%		
CTNNB1 S45F mutation predicts poor efficacy of meloxicam treatment for desmoid tumors: a pilot study.	case series, single arm prospective	腹腔外デスモイド腫瘍患者 prospective	四肢以外発生デスモイド型線維腫症	四肢発生デスモイド型線維腫症	四肢以外: CB:47%、四肢: CB: 83%		
Activity of Sorafenib against desmoid tumor/deep fibromatosis.	case series, retrospective	sorafenib投与歴	四肢以外発生デスモイド型線維腫症	四肢発生デスモイド型線維腫症	四肢以外: CB:100%、四肢: CB: 100%		
Chemotherapy in patients with desmoid tumors: a study from the French Sarcoma Group (FSG).	case series retrospective	recurrent, progressive diseaseに対し、cytotoxic chemotherapy 施行された患者	四肢以外発生デスモイド型線維腫症	四肢発生デスモイド型線維腫症			
Clinical outcomes of systemic therapy for patients with deep fibromatosis (desmoid tumor).	case series retrospective	systemic therapy 投与された	四肢以外発生デスモイド型線維腫症	四肢発生デスモイド型線維腫症			
Successful treatment with meloxicam, a cyclooxygenase-2 inhibitor, of patients with extra-abdominal desmoid tumors: a pilot study.	case series, single arm prospective	腹腔外デスモイド腫瘍患者 prospective	四肢以外発生デスモイド型線維腫症	四肢発生デスモイド型線維腫症	四肢以外: CB: 92%、四肢: CB: 100%		
Clinical and molecular studies of the effect of imatinib on advanced aggressive fibromatosis (desmoid tumor).	single-arm, prospective, phase II	primary of metastatic AF	四肢以外発生デスモイド型線維腫症	四肢発生デスモイド型線維腫症	四肢: CB: 85%		
Low-dose chemotherapy with methotrexate and vinblastine for patients with advanced aggressive fibromatosis.	single-arm, prospective, phase II	primary or recurrent, advanced, inoperable AF	四肢以外発生デスモイド型線維腫症	四肢発生デスモイド型線維腫症	四肢以外: CB:100%、四肢: CB: 100%		

定性的システマティックレビュー

CQ	8	CQ8: 発生部位は薬物治療成績の予後規定因子となるか
P	薬物治療を行った腹腔外発生デスモイド型線維腫症	
I	四肢以外発生腫瘍に対する各種薬物治療	
C	四肢発生腫瘍に対する各種薬物治療	
臨床的文脈	腹腔外発生デスモイド型線維腫症に対して、さまざまな薬物療法が行われている。一般に手術治療においては四肢発生腫瘍が四肢以外発生腫瘍と比較し、治療成績は悪いとされている。薬物治療を行った四肢発生腫瘍と四肢以外発生腫瘍の間に治療成績の差があるかを検証する。	

O1	部位別の薬物治療効果の予測
非直接性のまとめ	Systemic therapy, Chemotherapyの有効性、Imatinibの有効性に関する論文は文中から介入(四肢以外発生), と対照(四肢発生) の比較データを抽出することができない。
バイアスリスクのまとめ	全ての論文で介入と対照の背景因子を詳細に記載し、まとめられていない。
非一貫性その他のまとめ	Meloxicam以外の論文に関しては1文献であり、非一貫性を評価できない。Meloxicamに関しては治療効果が2つの論文で一貫していた。
コメント	すべてretrospectiveなcase seriesであり、エビデンスレベルの低いものばかりである。

SR レポートのまとめ

腹腔外デスモイド型線維腫症の薬物治療における部位別の治療成績を直接比較している論文は Meloxicam 以外には存在しなかった。薬物治療を行ったまとまった報告は Merocicam が 2 文献、そのほかはそれぞれ 1 文献しか存在しなかった。いずれの報告も症例集積研究であり、そのエビデンスレベルは低い。各報告の解析結果からは Meloxicam は四肢以外発生より四肢発生が、Toremifene は四肢発生よりも四肢以外発生に治療効果がみられたが、エビデンスレベルに問題があるため、その解釈には慎重であるべきである。

CQ9. 低用量 MTX+VBL 抗がん剤治療は有用か？

データベース検索結果

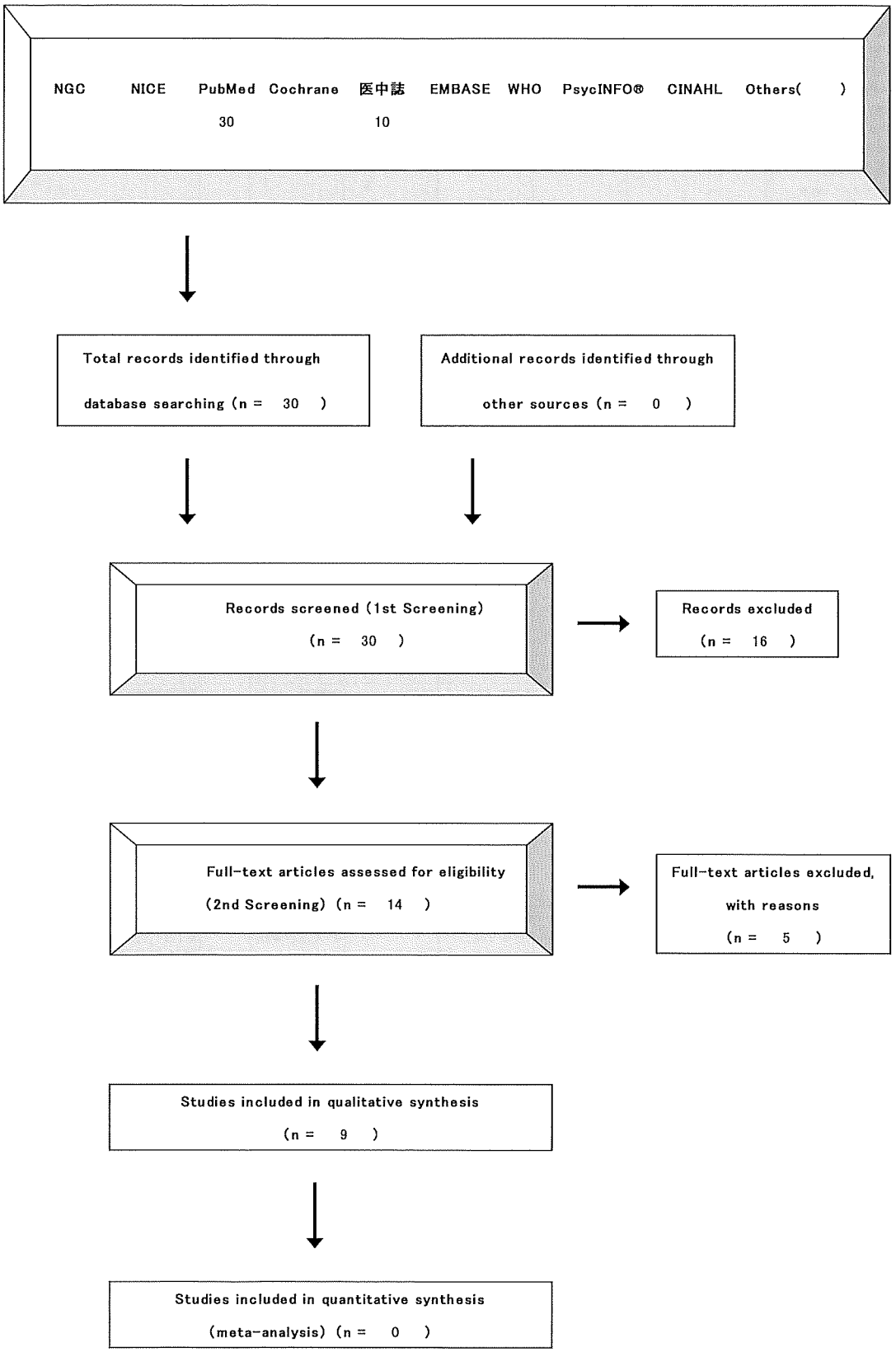
タイトル	デスモイド型線維腫症ガイドライン
CQ	9. 低用量MTX+VBL抗がん剤治療は有用か
データベース	PubMed
日付	2017/9/12
検索者	山口直比古

#	検索式	文献数
1	fibromatosis AND methotrexate AND vinblastine Filters: Publication date from 1990/01/01 to 2017/08/31; English; Japanese	30

タイトル	デスモイド型線維腫症ガイドライン
CQ	9. 低用量MTX+VBL抗がん剤治療は有用か
データベース	医中誌
日付	2017/9/12
検索者	山口直比古

#	検索式	文献数
1	(((線維腫症-進行性/TH or 線維腫症-進行性/AL)) and ((Methotrexate/TH or methotrexate/AL)) and ((Vinblastine/TH or vinblastin/AL))) and (PT=会議録除く)	10

文献検索フローチャート



二次スクリーニング後の一覧表

文献	研究デザイン	P	I	C	O	除外	コメント
Long-term Efficacy of Methotrexate Plus Vinblastine/Vinorelbine in a Large Series of Patients Affected by Desmoid-Type Fibromatosis.	case series, retrospective	n=30 progressive	MTX 30mg/㎡+VBL 6mg/㎡	なし	PR50%, SD46.7 %, G3 or G4 13.3% 80.4%(45/56)で症状軽減		全体でn=75のうち腹腔内が10例 個々のレジメンでの症状の軽減の記載なし
Combination chemotherapy with methotrexate and vinblastine for surgically unresectable, aggressive fibromatosis.	case series, retrospective	n=22(腹腔内3) recurrent or unresectable	MTX 30mg/㎡+VBL 5mg/㎡	なし	PR52%, SD48%, neutropenia G3 23.8%, G4 9.5% 症状軽減の詳細なし		解析は21例 PR群は痛みの軽減ありとの記載
Low-dose chemotherapy with methotrexate and vinblastine for patients with desmoid tumors: relationship to CTNNB1 mutation status.	case series, retrospective	n=15 treated meloxicam, progressive	MTX 30mg/㎡+VBL 6mg/㎡	なし	PR40%, SD53%, G3 or G4 7% 症状記載なし		
Chemotherapy in patients with desmoid tumors: a study from the French Sarcoma Group (FSG).	case series, retrospective	n=27 recurrent or progressive	MTX 30mg/㎡+VBL 6mg/㎡	なし	PR15%, SD52 %, G3以上不明 症状記載なし		全体の62例中20例はinternal trunk RRはADR baseの方が高いが有害事象は低い
Treatment of extra - abdominal desmoid tumors with chemotherapy.	case series, retrospective	n=16 failed previous treatments	MTX 50mg/㎡+VBL 10mg/㎡	なし	PR57%, SD28.5 %, 症状の改善 87.5%		画像評価は14例 有害事象あるがGrade評価なし
Advanced aggressive fibromatosis: Effective palliation with chemotherapy.	case series, prospective	n=18 progressive or reccurrent	MTX 50mg/㎡+VBL 10mg/㎡	なし	PR11%, SD60 %, 症状軽減 50%		腹腔2例 有害事象あるがGrade評価なし 症状の詳細なし
Aggressive fibromatosis in children and adolescents: the Italian experience.	case series, retrospective	n=19 ≦21 years, recurrent	MTX 30mg/㎡+VBL 6mg/㎡	なし	CR 5%, PR 47%, SD 47%		全体94例中7例は腹腔内 MTX+ VBL or VNR 有害事象報告なし
Vinblastine and methotrexate for desmoid fibromatosis in children: results of a Pediatric Oncology Group Phase II Trial.	case series, phase II trial	n=26 recurrent or unresectable children	MTX 30mg/㎡+VBL 5mg/㎡	なし	CR 3.8%, PR 15.4%, SD 50%, G3 48% G4 18%		腹腔内2例 症状の変化記載なし
Combination chemotherapy using vinblastine and methotrexate for the treatment of progressive desmoid tumor in children.	case series, retrospective	children n=10	MTX20-30mg/㎡+VBL 3-6mg/㎡	なし	CR 30%, PR 20%, SD 30% G3以上なし 症状の変化記載なし		

定性的システマティックレビュー

CQ	9	低用量MTX+VBL抗がん剤治療は有用か
P	腹腔外発生デスモイド型線維腫症	
I	MTX+VBL治療	
C	無治療患者	
臨床的文脈		切除不能、進行性デスモイド腫瘍に対して様々な化学療法の有用性が報告されている。低用量MTX+VBL治療は症例報告が多数あり有用な化学療法の一つと考えられている。MTX+VBLによる腫瘍の縮小、安全性、症状の改善に効果があるかを検証する。

O1	腫瘍縮小（CR+PR+SD or CR+PR）
非直接性のまとめ	腹腔内腫瘍を少数含む。 全て対照群の設定なし。
バイアスリスクのまとめ	背景因子の差は若干あるが全体としてのバイアスリスクは低いと判断した。
非一貫性その他のまとめ	研究デザインの差や効果に大きな差はなく非一貫性は低いと判断した。
コメント	観察研究のみであるがprospectiveなstudyも含んでいる。効果はSDが比較的多いが、効果は比較的高くエビデンスレベルとしては中と判断。

O2	合併症
非直接性のまとめ	腹腔内腫瘍を少数含む。 全て対照群の設定なし。 アウトカムに詳細ないものが多い
バイアスリスクのまとめ	背景因子の差は若干あるが全体としてのバイアスリスクあり。
非一貫性その他のまとめ	研究デザインの差はないがや効果にばらつきあり。
コメント	観察研究のみであるがprospectiveなstudyも含んであり、効果は一貫性に乏しくエビデンスレベルとしては弱と判断。

O3	症状（痛み）の軽減
非直接性のまとめ	腹腔内腫瘍を少数含む。 全て対照群の設定なし。 アウトカムはほぼ未記載。
バイアスリスクのまとめ	背景因子の差は若干あり、アウトカム不適切が多くが全体としてのバイアスリスクは高い。
非一貫性その他のまとめ	研究デザインの差や効果に差があり一貫性は低い。
コメント	アウトカムは未記載もしくは詳細がなく評価不能が多いためエビデンスレベルは非常に弱いと判断。

SR レポートのまとめ

症例蓄積の 9 報より低用量 MTX+VBL 治療の腫瘍縮小、合併症、症状（痛み）の軽減につき評価した。化学療法の効果として RECIST による画像での腫瘍縮小効果と CTCAE 合併症を評価した。腫瘍縮小は PR 以上ではばらつきがあるが平均で 36%、SD 以上では一貫して高く平均で 85%であり、蓄積症例数が多く高い奏効率が得られている。合併症は報告にばらつきがあり。長期使用できるメリットはあるがその分最終的な合併症率は全体としては 30%ほどである。また合併症の内容については詳細が不明なもの多く、安全性に関しての評価は不明確であり高いエビデンスはえられなかった。

症状の変化を評価している報告は少ない。全体的に効果を示唆する表現はあるが詳細不明な文献が多く、高いエビデンスはえられなかった。

CQ10. DOXを中心とした抗がん剤治療は有用か？

データベース検索結果

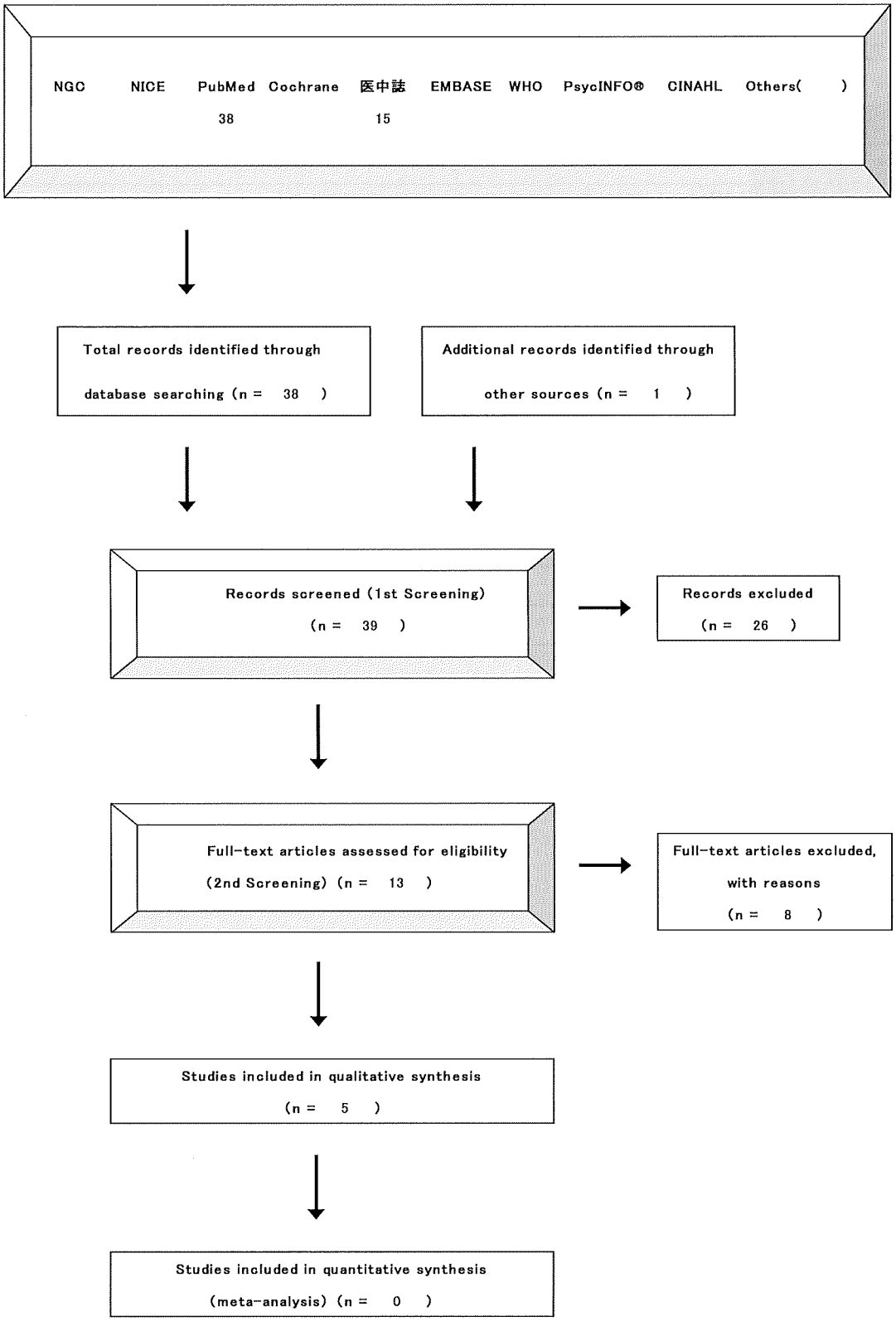
タイトル	デスモイド型線維腫症ガイドライン
CQ	CQ10 DOXを中心とした抗がん剤治療は有用か？
データベース	PubMed
日付	2017/9/12
検索者	山口直比古

#	検索式	文献数
1	fibromatosis AND doxorubicin Filters: Publication date from 1990/01/01 to 2017/08/31; English; Japanese	38

タイトル	デスモイド型線維腫症ガイドライン
CQ	CQ10 DOXを中心とした抗がん剤治療は有用か？
データベース	医中誌
日付	2017/9/12
検索者	山口直比古

#	検索式	文献数
1	(((線維腫症-進行性/TH or 線維腫症-進行性/AL)) and ((Doxorubicin/TH or doxorubicin/AL))) and (PT=会議録除く)	15

文献検索フローチャート



二次スクリーニング後の一覧表

文献	研究デザイン	P	I	C	O	除外	コメント
Liposomal doxorubicin: Effective treatment for pediatric desmoid fibromatosis.	case series, retrospective	n=5 ＜21years	liposomal doxorubicin(LD) 40mg/㎡	なし	SD 100% G3 cardiotoxity 1例		FAP関連の体幹病変1例 平均縮小は4.5% QOL記載なし
Chemotherapy in patients with desmoid tumors: a study from the French Sarcoma Group (FSG).	case series, retrospective	n=13 recurrent or progressive	ADR containing	n=49 nonADR	ADR containing vs nonADR =PR 54% vs CR+PR 12% G3+4 31% vs 10%		全体の62例中20例は internal trunk QOL記載なし
Advanced aggressive fibromatosis: Effective palliation with chemotherapy.	case series, prospective	n=12+5 progressive or reccurrent	LD 40-50mg/㎡ 12例 or DTIC/ADR 5例	n=18 MTX 50mg/㎡＋VBL 10mg/㎡	LD vs DTIC/ADR vs MTX/VBL= PR 33% vs PR 40% PR 11% G3 14% vs 20% vs 未記載		P,Cとも腹腔2例ずつ C群の有害事象Grade評価なし QOL記載なし
Response of progressive fibromatosis to therapy with liposomal doxorubicin.	case series, retrospective	n=4 progressive	LD 20-50mg/㎡	なし	PR 75% G4はなし 他はgrade不明		QOL記載なし
Combination chemotherapy for desmoid tumors.	case series, retrospective	n=1	IFO/VP+MAP	なし	不明	ほとんど腹腔内でアウトカムも詳細不明であり除外とした	
Combination chemotherapy in adult desmoid tumors.	case series, retrospective	n=7 unresectable or recurrent	DTIC/ADR	なし	PR 28.6% ADR 1000mg/㎡使用で1例死亡		QOL記載なし

定性的システマティックレビュー

CQ	10	DOXを中心とした抗がん剤治療は有用か
P	腹腔外発生デスモイド型線維腫症	
I	DOXを中心とした抗がん剤治療患者	
C	無治療、他薬物治療患者	
臨床的文脈	切除不能、進行性デスモイド腫瘍に対して様々な化学療法の有用性が報告されている。DOXを中心とした化学療法は肉腫全般に使用されており、進行性デスモイド腫瘍に対しても高い効果を示す症例報告が散見される。有用な化学療法の一つと考えられているDOXを中心とした抗癌剤が無治療または他の薬物と比して奏効率の上昇があるか、合併症や治療によるQOL低下などの有害事象を検証する。	

O1	奏効率(CR+PR)の上昇
非直接性のまとめ	対象に腹腔内腫瘍を含むものあり。 対照群は腹腔内腫瘍含むものや対照ないもののどちらか。
バイアスリスクのまとめ	背景因子の差はやretrospectiveで交絡因子の調整できないものもあるが全体としてのバイアスリスクは低いと判断した。
非一貫性その他のまとめ	研究デザインの差や効果に大きな差はなく非一貫性は低いと判断した。
コメント	観察研究のみであるがprospectiveなstudyも含んであり、効果は比較的高くエビデンスレベルとしては中と判断。

O2	合併症(G3以上)
非直接性のまとめ	対象に腹腔内腫瘍を含むものあり。 対照群は腹腔内腫瘍含むものや対照ないもののどちらか。 アウトカムも詳細不明なものあり。
バイアスリスクのまとめ	背景因子の差や交絡因子、アウトカム測定にバイアスあり全体としてのリスクありと判断した。
非一貫性その他のまとめ	研究デザインの差はないがやアウトカム設定と効果にばらつきあり。
コメント	アウトカムは未記載もしくは詳細がなく評価不能が多いためエビデンスレベルは非常に弱いと判断。

O3	治療によるQOL低下
非直接性のまとめ	対象に腹腔内腫瘍を含むものあり。 対照群は腹腔内腫瘍含むものや対照ないもののどちらか。 アウトカムは全て記載なし。
バイアスリスクのまとめ	背景因子の差や交絡因子、アウトカム測定にバイアスあり全体としてのリスクありと判断した。
非一貫性その他のまとめ	アウトカム記載なく一貫性も低い。
コメント	アウトカムは未記載のものしかなく、エビデンスレベルは非常に弱いと判断。

SR レポートのまとめ

症例蓄積の 5 報より DOX を中心とした抗癌剤治療の奏効率の上昇、合併症、治療による QOL の低下につき無治療患者または他薬剤治療患者と比較し検討した。化学療法の効果として RECIST による画像での腫瘍縮小効果と CTCAE で合併症を評価した。QOL に関する記載はなかった。腫瘍縮小は無治療患者との比較はなく、DOX を含まないレジメンとの比較は 2 報で可能であり、DOX を含むレジメンに奏効率の上昇を認めた。

合併症は報告にばらつきがあるが DOX による心機能障害などの記載や好中球減少などの記載あり、grade 評価は未記載が多く評価困難なものが多かった。

治療後の QOL は記載なく評価不能であった。

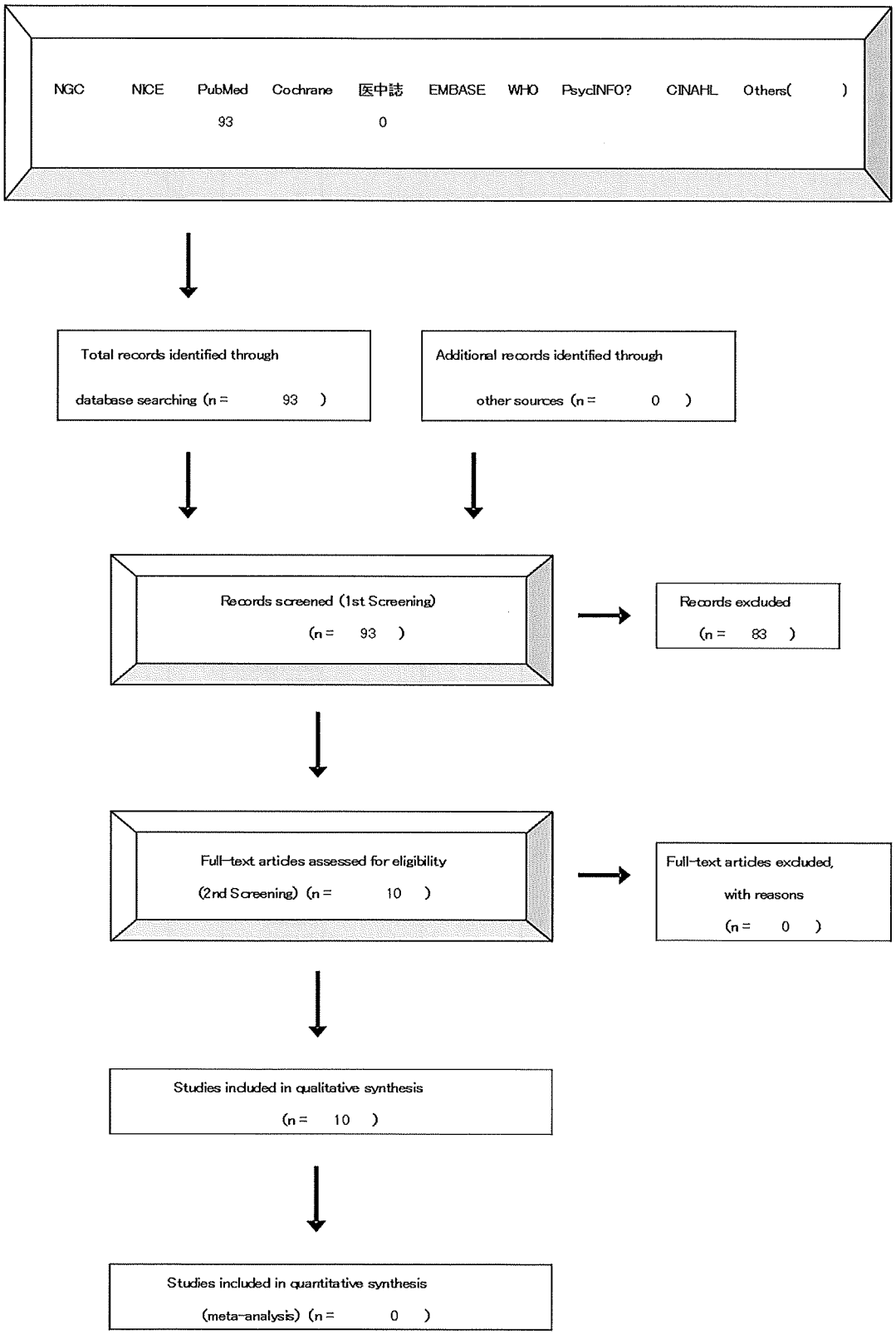
CQ11. 分子標的薬の中でパゾパニブは他と比較して有用か？

データベース検索結果

タイトル	デスモイド型線維腫症ガイドライン
CQ	CQ11　分子標的薬の中でパゾパニブは他と比較して有用か？
データベース	PubMed
日付	2017/9/12
検索者	山口直比古

#	検索式	文献数
2	fibromatosis AND pazopanib Filters: Publication date from 1990/01/01 to 2017/08/31; English; Japanese	3
1	fibromatosis, aggressive AND (pazopanib OR imatinib OR sorafenib OR inhibitor OR inhibitors) Filters: Publication date from 1990/01/01 to	93

文献検索フローチャート



二次スクリーニング後の一覧表

文献	研究デザイン	P	I	C	O	除外	コメント
Pazopanib, a promising option for the treatment of aggressive fibromatosis.	case series, retrospective	pazopanib投与歴あり	pazopanib 60-800mg/day	なし	PR 38%, SD 62%, G3 HT 25%, G2 fatigue 25%		n=8
Pazopanib: a novel treatment option for aggressive fibromatosis.	case series, retrospective	pazopanib投与歴あり	pazopanib 800mg/day	なし	CR 1/1, G1 diarrhea		n=1
Pazopanib is an active treatment in desmoid tumour/aggressive fibromatosis.	case series, retrospective	pazopanib投与歴あり	pazopanib 400-800mg/day	なし	SD 2/2, AE np		n=2
Imatinib induces sustained progression arrest in RECIST progressive desmoid tumours: Final results of a phase II study of the German Interdisciplinary Sarcoma Group (GISG).	single-arm, prospective, phase II	6ヶ月以内にPD	imatinib 800mg/day	なし	PAR6mo 65%, RR19%, G3 AE 13%(neutropenia, nausia/vomitting), G2 AE 34%		n=38, GISG
Efficacy of imatinib in aggressive fibromatosis: Results of a phase II multicenter Sarcoma Alliance for Research through Collaboration (SARC) trial.	single-arm, prospective, phase II	切除困難	imatinib 200-600mg/day	なし	RR6%, PAR6mo 84%, PAR1y 66%, G3/4 neutropenia 10%, G3/4 rash 10%, G3/4 fatigue 8%		n=51, SARC
Imatinib for progressive and recurrent aggressive fibromatosis (desmoid tumors): an FNCLCC/French Sarcoma Group phase II trial with a long-term follow-up.	single-arm, prospective, phase II	切除困難、progresive	imatinib 400mg/day	なし	PAR6mo 80%, RR12%, G3 AE 45% (rash, abd pain, vomitting, nausea, diarrhea, myalgia, rhabdomyolysis)		n=40, FSG
Clinical and molecular studies of the effect of imatinib on advanced aggressive fibromatosis (desmoid tumor).	single-arm, prospective, phase II	進行例	imatinib 800mg/day	なし	PR16%, PAR1y 37%, G3/4 GI 47%, G3/4 dermatol 16%, G3/4 hematol 11%		n=19

文献	研究デザイン	P	I	C	O	除外	コメント
Clinical Activity of the gamma-Secretase Inhibitor PF-03084014 in Adults With Desmoid Tumors (Aggressive Fibromatosis).	single-arm, prospective, phase Ⅱ	切除困難、二次治療以降、前治療後PD	PF-03084014, 300mg/day	なし	PR 29%, SD 65%, NE 6%, PAR1y 100%, G3 hypophosphatemia 47%, G2 diarrhea 18%, G2 hypophosphatemia 29%, G2 rash 24%		n=17, NCI
A prospective multicenter phase Ⅱ study of sunitinib in patients with advanced aggressive fibromatosis.	single-arm, prospective, phase Ⅱ	進行例	sunitinib 25-37.5mg/day	なし	PR26%, SD42%, PAR2y 75%, G3/4 neutropenia 31.6%, FN 5%, G3 diarrhea 5%, G3 rash 5%, G3 bleeding 5%, G3 perforation formation 5%		n=19
Activity of Sorafenib against desmoid tumor/deep fibromatosis.	case series, retrospective	sorafenib投与歴あり	sorafenib 200-400mg/day	なし	PR25%, SD70%, G3fatigue4%, G3HFsynd4%, G3rash4%, G3HT4%		n=26

定性的システマティックレビュー

CQ	11	CQ11　分子標的薬は有用か？
P	切除不能、進行性デスモイド腫瘍患者	
I	分子標的薬	
C	なし	
臨床的文脈	難治性デスモイド腫瘍に対して、さまざまな分子標的薬が使用されるようになってきている。わが国で軟部肉腫を対象に承認されているパゾパニブを含め、分子標的薬がデスモイド型線維腫症に有用かつ安全かどうかを検証する。	

O1	奏効率
非直接性のまとめ	全論文が対照群を設定していない。
バイアスリスクのまとめ	PF03084014の1報、imatinibの4報、sunitinibの1報はprospective studyであり、バイアスリスクが低いことが予想された。
非一貫性その他のまとめ	pazopanibの3報、sorafenibの1報はretrospective studyであり、一貫性に乏しいと判断する。
コメント	Pazopanibの報告はすべてretrospectiveなcase seriesであり、エビデンスレベルの低いものばかりである。

O2	有害事象

O3	

SR レポートのまとめ

デスモイド腫瘍に対する分子標的薬の効果に関する論文として、10 報を抽出した。

もっとも報告が多いのは、imatinib である。Imatinib には prospective study の報告が 4 報存在した。いずれも多施設共同研究であり、介入群の総数は 148 例と最多であった。しかし、imatinib は、わが国で軟部肉腫、デスモイド型線維腫症のいずれに対しても保険承認されていない。

Pazopanib に関しては、3 報の報告があったが、介入群の総数はわずか 11 例であった。いずれの報告も retrospective な症例集積研究であり、そのエビデンス

レベルは極めて低いと言わざるを得ない。そのほか、γ-secretase 阻害薬である PF-030840、sunitinib、sorafenib に関する論文がそれぞれ 1 報ずつ存在した。

いずれの薬剤に関する報告もランダム化比較されていないなど、エビデンスレベルに重大な問題があるため、その解釈には慎重であるべきである。

（V）付録

1. 参考資料
2. 作業資料

・ クリニカルクエスチョン設定表
【3-4 クリニカルクエスチョンの設定】
・ すべての文献検索データベースごとの検索式とフローチャート
【4-1 データベース検索結果】
【4-2 文献検索フローチャート】
※「1.2.1.エビデンスの収集と選定」と重複
・ エビデンスの評価シート アウトカム毎の STEP 1 シート
【4-5 評価シート 介入研究】
【4-6 評価シート 観察研究】
・ エビデンスの統合シート CQ 毎の STEP2 シート
【4-7 評価シート エビデンス総体】
・ 外部評価まとめ
【6-6 外部評価まとめ】