

Mise à jour sur la prise en charge des tumeurs desmoides sporadiques.

Un consensus européen initiative entre le « Sarcoma PATients EuroNet » (SPAEN) et le groupe sarcomes osseux et des tissus mous de l'« European Organization for Research and Treatment of Cancer» (EORTC)

B. Kasper^{1*}, C. Baumgarten², J. Garcia², S. Bonvalot³, R. Haas^{4,5}, F. Haller⁶, P. Hohenberger¹, N. Penel⁷, C. Messiou⁸, W. T. van der Graaf⁹ & A. Gronchi^{10*},
au nom du "Desmoid Working Group"

¹Sarcoma Unit, Interdisciplinary Tumor Center, Mannheim University Medical Center, University of Heidelberg, Mannheim;

²SPAEN Sarcoma PATients EuroNet e.V, Wolfersheim, Germany;

³**Département de chirurgie oncologique, Institut Curie, PSL University, Paris, France;**

⁴Department of Radiotherapy, The Netherlands Cancer Institute-Antoni van Leeuwenhoek Hospital, Amsterdam;

⁵Department of Radiotherapy, Leiden University Medical Center, Leiden, The Netherlands; ⁶Institute of Pathology, Friedrich Alexander University Erlangen, Erlangen, Germany;

⁷**Département d'oncologie médicale, Centre Oscar Lambret, Lille, France;**

⁸Department of Radiology, The Royal Marsden Hospital, London;

⁹Division of Clinical Studies, The Institute of Cancer Research, London, UK;

¹⁰Department of Surgery, Fondazione IRCCS Istituto Nazionale dei Tumori, Milan, Italy

*Correspondants:

- Prof. Bernd Kasper, Sarcoma Unit, Interdisciplinary Tumor Center, Mannheim University Medical Center, University of Heidelberg, Theodor-Kutzer-Ufer 1-3, 68167 Mannheim, Germany. Tel: þ49-621-383-2580; E-mail: bernd.kasper@umm.de

- Dr Alessandro Gronchi, Department of Surgery, Sarcoma Service, Fondazione IRCCS Istituto Nazionale dei Tumori, Via Venezian 1, 20133 Milan, Italy. Tel: þ39-02-23-90-32-34; E-mail: alessandro.gronchi@istitutotumori.mi.it

La fibromatose de type desmoïde est une prolifération fibroblastique monoclonale rare et localement agressive caractérisée par une évolution souvent imprévisible. À l'heure actuelle, il n'existe pas d'approche de traitement établie ou fondée sur des preuves disponibles pour cette maladie.

Par conséquent, en 2015, le « Groupe de travail européen Desmoïde » a publié un document donnant des recommandations sur le traitement de cette maladie intrigante.

Ici, nous présentons une mise à jour de cette approche de consensus basée sur les professionnels et l'expertise des patients suite d'une table ronde réunissant des experts en sarcome de l'Organisation européenne pour Recherche et traitement des sarcomes osseux et des tissus mous, des patients et des défenseurs des patients du groupe de patients Sarcome EuroNet.

Dans cet article, nous nous concentrons sur de nouvelles découvertes concernant la valeur pronostique de l'analyse mutationnelle chez les patients atteints de fibromatose et les nouvelles options de traitement systémique.

Mots clés: desmoïde, fibromatose agressive, EORTC / STBSG, groupes de défense des patients, SPAEN, algorithme de traitement

Introduction

Questions générales et épidémiologie

La fibromatose de type desmoïde (TD) est une prolifération fibroblastique monoclonale rare et localement agressive caractérisée par une évolution souvent imprévisible

Dans la Classification Internationale des Maladies, elle est classée comme D48.1. Selon l'OMS, la TD est une prolifération fibroblastique clonale survenant dans les tissus mous profonds et qui se caractérise par une croissance infiltrant les tissus mous et une tendance à la récurrence locale. Elle est incapable de métastaser même si elle peut être multifocale dans le même membre ou une partie du corps [1].

La TD est une entité rare distincte (incidence cinq à six cas par 1 million de la population par an [2]) avec un pic de survenue entre 30 et 40 ans [2, 3]. Environ 5% -10% surviennent dans le contexte de la polypose adénomateuse familiale (FAP); cependant, ces formes ne seront pas abordées dans cet article.

Niveau de preuve

Compte tenu des présentations cliniques variables, des localisations anatomiques et des comportements biologiques, l'approche thérapeutique individualisée doit être conduite par des équipes d'experts

En raison de la rareté de la maladie, le niveau de preuve disponible pour les types courants de cancer est peu susceptible d'être disponible pour la TD. Il n'y a pas d'étude clinique randomisée de phase III publiée; seuls quelques essais de phase II et principalement des analyses rétrospectives sont disponibles.

Comme pour les cancers et les maladies rares, un niveau d'incertitude plus élevé doit être accepté pour les TD, tant pour la réglementation que pour la prise de décision clinique.

Méthodologie

Ce document de synthèse adhère à la politique 19 de l'Organisation européenne sur la recherche et le traitement du cancer (EORTC) sur les « recommandations, avis d'experts et l'utilisation des résultats de l'EORTC pour promouvoir la prise en charge du cancer (<http://www.eortc.org/app/uploads/03/POL019.pdf>). Il a l'approbation formelle du conseil d'administration de l'EORTC.

Le niveau de preuve disponible et le grade de recommandations sont classés selon les recommandations ESMO. En 2015, le groupe européen de travail Desmoïde a publié un premier document d'information donnant des recommandations sur le traitement des TD[4]. Ici, nous présentons une mise à jour de cette approche de consensus basée sur l'expertise des professionnels et des patients après un 2ème table ronde tenue le 23 février 2017 réunissant des experts des sarcomes osseux et des tissus mous (STBSG de l'EORTC), des patients et les défenseurs des patients du groupe Sarcoma Patients EuroNet (SPAEN).

Dans cet article, nous nous concentrons sur de nouveaux résultats concernant la valeur pronostique de la mutation analysée chez les patients TD et une mise à jour sur les options de traitements systémiques.

Pathologie / biologie moléculaire

Biopsie

La confirmation histopathologique d'une TD est obligatoire avant de commencer le traitement. Un diagnostic de TD peut être facilement établi sur une biopsie à l'aiguille utilisant des aiguilles 14G ou 16G, alors que ni une biopsie chirurgicale ni une exérèse biopsique ne sont recommandées pour le diagnostic initial.

Du fait de la rareté des TD et la multiplicité des diagnostics différentiels histologiques, certains centres de référence ont noté des taux de cas mal diagnostiqués allant jusqu'à 30% à 40% pendant le bilan initial [2, 5].

En particulier, l'accumulation nucléaire de beta-caténine en immunohistochimie a été observée dans des cancers de tissus mous non TD alors que la mutation activatrice du gène CTNNB1 codant pour la beta-caténine n'est retrouvé que dans les TD [6].

En conséquence, nous recommandons vivement que le diagnostic de TD soit confirmé par un expert pathologiste des tissus mous et idéalement il faut envisager une analyse mutationnelle en cas de diagnostic équivoque ou incertain [7].

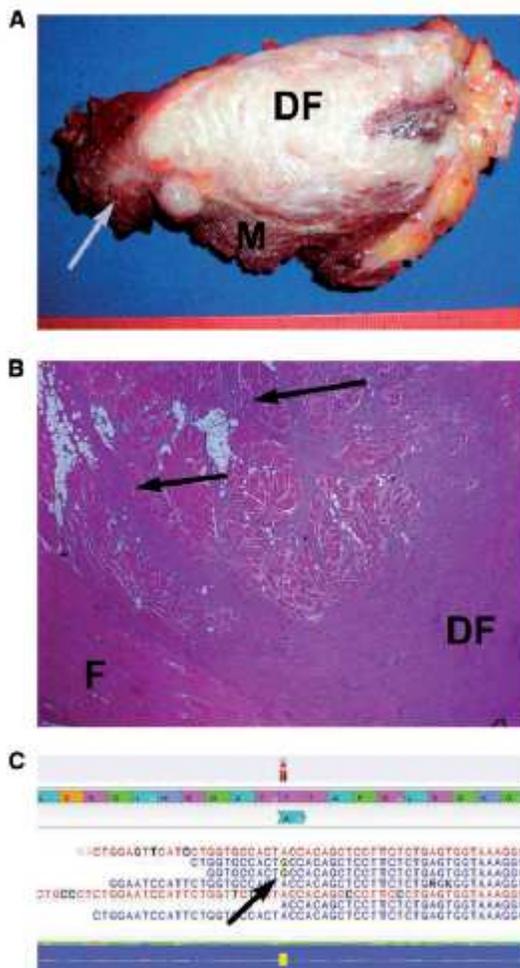


Figure 1.

(A) Image macroscopique de TD. Notez les extensions aux doigts (flèche) dans le muscle (M).

(B) Image microscopique de TD survenant dans le fascia profond (F). Notez l'infiltration dans les muscles (flèches).

(C) Résultat de l'analyse séquentielle de la mutation de la beta-caténine (méthode NGS) : mutation T41A, avec mutation faux sens A> G dans seulement un sous-ensemble des lectures.

Pièce de résection

Bien que l'apparence macroscopique de la TD soit typiquement nodulaire avec une apparence de masse volumineuse (figure 1A), des extensions spiculées et infiltrantes sont régulièrement trouvées (Figure 1B).

Par conséquent, les marges de résection devraient être évaluées après un échantillonnage extensif [8]. L'évaluation en peropératoire sur un fragment congelé des marges de résection n'est pas recommandée. Les aspects macroscopiques et microscopiques des TD ont été décrits en détail dans le premier document de consensus [4].

Biologie moléculaire

Environ 85% -90% des TD sont porteuses de mutations du gène codant pour la beta-caténine, entraînant une accumulation nucléaire de celle-ci (Figure 2).

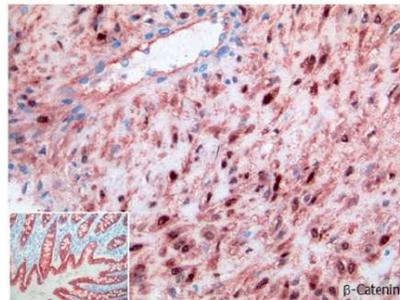


Figure 2. Immunohistochimie de la TD avec une coloration spécifique de la beta-catenin

Les mutations du gène de la beta-Catenine et du gène APC dans les TD sont mutuellement exclusives, ainsi, la détection somatique de la mutation beta-caténine peut aider à exclure un autre diagnostic [9]. A l'inverse, l'absence de mutation du gène de la beta-caténine dans une TD devrait faire soupçonner une PAF (polypose adénomateuse familiale), et faire réaliser des investigations plus approfondies comme une coloscopie.

L'analyse de la mutation de la beta-caténine a été proposée comme outil de diagnostic spécifique pour établir le diagnostic de TD, en particulier dans des cas difficiles ou ambigus [10]. Dans certains cas (par exemple avec une faible teneur en cellules tumorales), l'utilisation du séquençage de prochaine génération (NGS) est légèrement plus sensible que séquençage classique de Sanger car il détecte dans 93% à 95% des cas des fractions alléliques à faible mutation [11] (figure 1C).

Les mutations de la beta-catenine dans les TD se regroupent dans la région N-terminale du gène comprenant les codons 32-45 encodé par l'exon 3. Bien que T41A et S45F soient de loin les mutations les plus communes dans les TD (représentent environ 50% et 25%, respectivement, des cas) S45P est la troisième mutation la plus commune (environ 9% des cas). Ont également été observées des mutations et des suppressions faux-sens très rares affectant les codons 32-49 [11].

Ainsi, tous les codons 32 à 49 devraient être inclus dans une analyse de mutation, et la sensibilité de l'analyse devrait être adaptée au contenu en cellules tumorales estimé.

Pertinence pronostique des mutations de la beta-caténine.

Une corrélation significative entre la mutation de la beta-catenine S45F et un risque accru de récurrence après résection a été observé dans quatre études indépendantes

[12-15]. Les mutations S45F étaient aussi surreprésentées dans un essai clinique pour les TD progressives [16]. Dans cet essai, les TD avec mutation S45F ont montré un taux d'arrêt de progression de 85% lorsque elles étaient traitées par 2 ans d'imatinib 800 mg / jour, plus élevé que le taux d'arrêt de progression observé pour les TD non mutées pour la b-caténine (43%).

Ensemble, ces résultats encouragent fortement à l'analyse de mutation de la b-caténine dans la tumeur pour identifier les patients avec un risque d'évolution probablement plus agressif et pour estimer la réponse au traitement par l'imatinib. Cependant, à ce jour, il n'y a pas d'étude prospective sur la valeur pronostique de l'existence au premier diagnostic d'une mutation de la b-caténine (CTNNB1), mais les études portant sur ce point sont en cours.

Imagerie

Diagnostic

L'IRM est le pilier de l'imagerie dans la TD et peut être utilisée pour le diagnostic, le bilan local et le suivi [17,18]. Une fois le diagnostic établi, l'IRM de suivi est souvent effectuée sans produit de contraste intraveineux, minimisant le risque pour le patient [19], les aspects diagnostiques clés des bandes hypodenses sont identifiables sur les images en T2W [20].

Une association a été montrée entre la croissance tumorale et l'intensité du signal T2W [21], mais la prédiction du comportement de la maladie a été difficile [22].

Une augmentation des dépôts de collagène et la diminution de l'espace extracellulaire entraînent une diminution de l'intensité du signal T2W [23, 24]; comme on peut l'observer aussi sur des lésions répondant au traitement [25, 26]. Les lésions sont souvent intermusculaires, infiltrantes le long des fascias [27, 28] et peuvent être multifocales bien que généralement dans la même partie du corps.

Suivi et évaluation de la réponse

Le critère RECIST basé sur les dimensions des lésions est actuellement employé au sein des essais cliniques [29]. L'absence d'exposition aux rayonnements fait de l'IRM l'examen idéal pour le suivi. La surveillance par l'IRM a été utilisée pour évaluer la réponse au traitement avec une diminution du signal T2W et de la taille de la lésion [30] et la TEP/ CT au FDG peuvent donner une indication précoce de la réponse dans patients traités par imatinib [31]. Cependant, les futures applications devraient être sélectionnées pour que le bénéfice de l'imagerie l'emporte sur le risque de l'exposition aux rayonnements, en particulier lorsque des évaluations multiples pour cette pathologie non maligne réalisées chez de jeunes patients.

Indications thérapeutiques

La chirurgie d'emblée n'est plus le traitement standard des TD. Les séries rétrospectives ont montré des taux de survie sans progression de 50% à 5 ans pour les patients asymptomatiques pris en charge avec en première ligne une approche conservatrice de type « wait and see » (« attendre et voir ») [32-35]. Ces patients sont restés sous observation étroite, de sorte qu'aucun patient n'a été perdu de vue et les stratégies de traitement auraient pu être modifiées en cas de croissance tumorale.

Aucun facteur pronostique significatif n'a pu identifier les patients qui n'ont pas besoin de traitement (en étant seulement surveillés) de ceux qui ont besoin d'un traitement dès le diagnostic. Cela est encore compliqué par le fait que la croissance tumorale mais aussi la situation et la taille de la tumeur peuvent être des facteurs de décision

thérapeutique. Des tumeurs de même taille peuvent rester asymptomatiques dans certains sites et menacer la vie dans d'autres.

Les régressions spontanées sont observées dans 20% à 30% des cas (figure 3) [36]. Il est possible que les régressions spontanées soient plus fréquentes dans certains sites (comme la paroi abdominale [37]), cependant, des régressions ont été observées dans tous les sites [38].

Il est raisonnable de considérer le « wait and see » comme une étape initiale lorsque des tumeurs asymptomatiques sont situées dans des sites critiques (c'est-à-dire le mésentère) avant d'entreprendre des traitements ultérieurs (IV, B); c'est aussi valable pour les TD intra-abdominales [39].

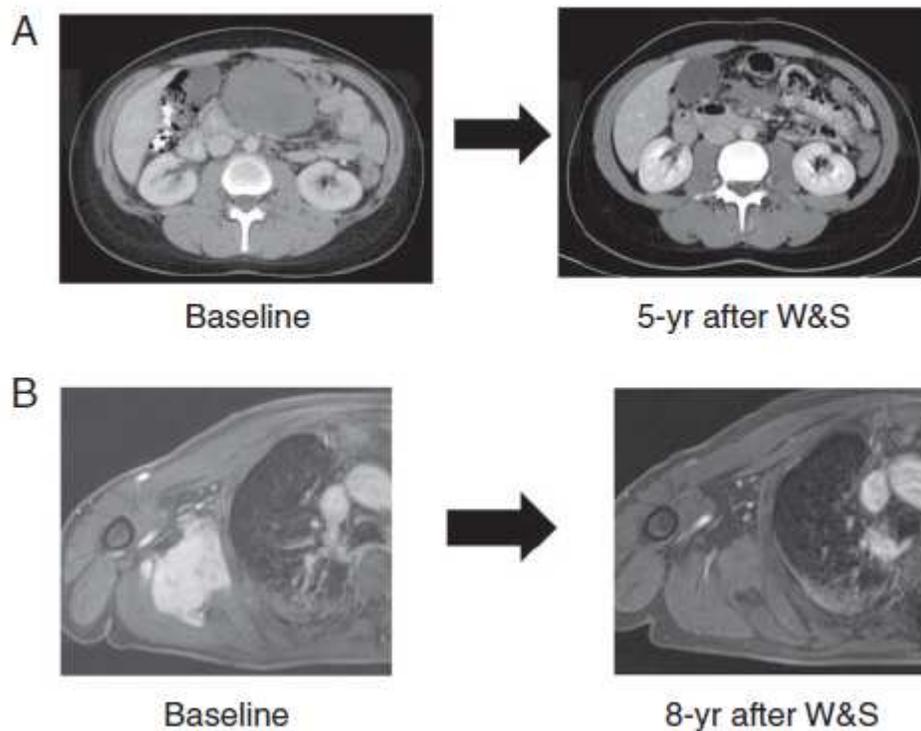


Figure 3. Exemples de régression spontanée de tumeur desmoïde à différents sites. (A) TD intra-abdominale : au départ (baseline) et après 5 ans de « wait and see ». (B) TD de l'épaule au départ (baseline) et après 8 ans de « wait and see » .

Chirurgie

Avant 2000, la prise en charge des TD sporadiques reflétait celle des sarcomes des tissus mous et la chirurgie était la norme.

Plusieurs séries rétrospectives monocentriques ont rapporté des taux de contrôle après chirurgie d'environ 80% 5 ans après la chirurgie. La localisation de la tumeur était un facteur de risque de récurrence, les TD de la paroi abdominale ayant le meilleur pronostic, suivis par les TD intra-abdominaux, puis les TD du tronc, les TD des extrémités ayant le pronostic le moins bon.

Une première récurrence s'est révélée être un facteur de risque pour une nouvelle récurrence.

Les marges chirurgicales n'étaient pas corrélées systématiquement à la récurrence [40], contrairement à l'état mutationnel de la bêta-caténine (tableaux 1 et 2).

Tableau 1: Facteurs pronostiques des TD sporadiques: marges chirurgicales et évolution

En bleu clair: les études montrant une association entre la qualité des marges chirurgicales et le risque de rechute locale.

En bleu foncé: les études ne montrant pas d'association entre la qualité des marges chirurgicales et le risque de rechute locale.

La définition des marges de résection n'est pas identique dans toutes les études: la définition de positif / négatif varie de <1 mm / > 1mm ou 0 mm / > 0 mm.

Le protocole d'examen de la pièce de résection (nombre de sections évaluées pour juger les marges chirurgicales) n'est rapporté dans aucune des séries, mais pour une étude, le nombre critique de sections semble être 7 [8].

	Period	No. of patient	Primary/ Recurrent	Median FU (months)	5-year DFS	5-year DFS (M+ /M-)	10-year DFS	10-year DFS (M+ /M-)	P
Merchant et al. [76]	1982–1997	105	All primary	49	75%	76%/74%	N/R	N/R	0.51
Gronchi et al. [77]	1966–2001	203	128 Primary 75 Recurrence	130 153	81% 59%	79%/82% 47%/65%	76% 59%	74%/77% 47%/65%	0.5 0.19
Lev et al. [78]	1995–2005	189	140/49	68	80%	80%/80%	79%	79%/79%	
Bonvalot et al. [33]	1988–2003	89	All primary	76	44%	35%/60%	N/R	N/R	0.09
Huang et al. [79]	1987–2007	151	113 Primary 38 Recurrence	102 102	87% 56%	64%/92% 35%/71%	85% 56%	64%/92% 35%/71%	0.0001 0.09
Salas et al. [40]	1965–2008	370	All primary	53	60%	60%/60%	50%	50%/50%	
Mullen et al. [80]	1970–2009	177	133/44	40	61%	52%/82%	60%	52%/77%	0.008
Crago et al. [41]	1982–2011	495	382/113	60	69%	69%/69%	65%	65%/65%	
Van Broekhoven et al. [81]	1989–2011	132	All primary	38	82.4%	80%/85%	N/R	N/R	0.7
Cates et al. [8]	1983–2011	92	All primary	38	N/R	58%/87%	N/R	50%/87%	0.02

Tableau 2 Facteurs de pronostiques du type de mutation de la bêta-caténine

En bleu clair: les études ne montrant aucune association entre le statut mutationnel de la bêta-caténine et le risque de rechute locale.

En bleu foncé: les études montrant une association entre le statut mutationnel de la bêta-caténine et le risque de rechute locale.

Commentaires: Il est à noter que les tumeurs mutées S45F sont plus fréquentes dans les TD des extrémités. Dans Colombo et al. [14], la plus grande série jusqu'à présent, l'administration de RT semblait compenser l'impact pronostique négatif de S45F.

Toutes les tumeurs mutées ont été considérées ensemble. Lorsque les 3 différentes tumeurs mutées ont été considérées séparément, seule une tendance à un résultat plus mauvais de la mutation S45F a pu être observée.

FU, suivi; DFS, survie sans maladie; Mp, marges positives; M-, marges négatives; N/R, non signalé.

	Period	No. of patients	Primary/recurrent	Median FU (months)	5-year DFS	5-year DFS WT/T41A/S45F	10-year DFS	10-year DFS (M+/M-)	P
Lazar et al. [12]	1985–2005	138	89/39	N/R	49%	65%/57%/23%	N/R	N/R	0.0001
Dômont et al. [13]	1987–2007	101	57/44	62	49%	75%/43% ^a	N/R	N/R	0.02
Colombo et al. [14]	1998–2011	179	All primary	50	70%	91%/66%/45%	N/R	N/R	0.05
Mullen et al. [82]	1984–2009	115	95/20	N/R	71%	74%/55%/60%	N/R	N/R	0.28
Van Broekhoven et al. [15]	1989–2013	101	All primary	41	77%	87%/88%/46%	N/R	N/R	0.001

Un nomogramme publié récemment intègre le site tumoral, la taille et l'âge du patient dans l'estimation le risque de récurrence locale; cependant, les marges chirurgicales ne sont pas incluses dans ce nomogramme [41].

Cette observation a conduit à revoir la prise en charge globale de la maladie et la préservation de la fonction est devenue une priorité. De fait, de nombreux chercheurs ont proposé de limiter davantage la morbidité en considérant une période d'observation initiale pour tous les patients, surtout lorsque la chirurgie entraînerait une perte de fonction [32-35]. En cas d'évolution pendant la période de surveillance, la chirurgie est encore option valide (IV, A). En cas de progression, un traitement médical ou une irradiation doivent également être discutés en fonction de la localisation et de l'âge. Lorsqu'elle est effectuée, la résection chirurgicale devrait viser à obtenir marges microscopiques saines, bien que la conservation de la fonction - surtout pour les tumeurs des extrémités et des ceintures - devrait toujours être un objectif important et d'autres alternatives, y compris la radiothérapie, peuvent être pris en compte le cas échéant.

De plus, un grande TD mésentérique sporadique ou rétropéritonéale peut être traitée par résection chirurgicale en fonction de la taille de la tumeur et des éventuels symptômes l'accompagnant.

Par conséquent, l'attitude « wait and see » est une approche raisonnable pour minimiser le sur-traitement et une morbidité inutile dans un sous-groupe de patients (IV, B). Des études observationnelles prospectives sont actuellement en cours pour valider ces résultats et peut-être éclairer le contexte biologique de cette maladie particulière (études NCT01801176, NCT02547831 et NTR4714) [42].

Les régressions spontanées de TD peuvent avoir un lien avec l'immunologie et plus généralement l'environnement de l'hôte. Des études sont en cours pour mieux comprendre le rôle de l'immunité au cours de la maladie.

Cependant, aucune étude portant sur des immunomodulateurs n'a été menée ou n'est prévue jusqu'à présent.

Dans des situations cliniques particulières telles que des complications (occlusion, perforation, etc., avec ou sans résection systématique de toute la masse) ou des problèmes cosmétiques majeurs, les patients peuvent être opérés d'emblée. D'autre part, la douleur et la grossesse ne devraient pas être considérées en elles-mêmes comme une indication formelle d'indication chirurgicale. En réalité, même si le risque de progression pendant la grossesse est supérieur à 40% -50%, ceci peut être géré en toute sécurité.

Un traitement actif est requis pour moins de la moitié des patients et seule une minorité nécessite une opération. En outre, la TD n'augmente pas le risque obstétrical et ne devrait pas constituer une contre-indication à une grossesse ultérieure. Il n'y a actuellement aucune donnée pour recommander un intervalle entre le démarrage d'une période « wait and see » et la grossesse, bien qu'il soit raisonnable d'attendre au moins un an ou deux pour savoir si la maladie est stable ou en progression et qu'aucune thérapie active n'est en fait réellement nécessaire [43].

Perfusion de membre isolé et cryoablation

Chez les patients atteints d'une TD d'une extrémité localement avancée et en progression et où la résection entraînerait un important sacrifice fonctionnel, une *perfusion de membre isolé* (ILP) avec TNF alpha (tumor necrosis factor) et melphalan semble être une option de traitement très efficace [44,45]. Avec un suivi médian de 7 ans, une réponse complète a été obtenue après 2 traitements par ILP chez un patient et une réponse partielle a été observée pour 16 patients. La maladie a été stabilisée chez 7 patients [45]. Cette modalité peut être suivie d'effets secondaires substantiels, bien que l'utilisation d'une faible dose de TNF (1 mg) et une température modérée (jamais supérieure à 39 ° C) ont rendu cette procédure plus sûre que par le passé. Par conséquent, elle peut être considérée comme une option même dans cette condition, tant qu'elle est réalisée selon le modèle ci-dessus.

La *cryoablation* a été rapportée comme traitement alternatif efficace dans plusieurs séries pour des TD extra-abdominales, de petite taille ou de taille modérée. Ses indications sont plus discutables pour des patients atteints de tumeurs plus grandes qui ne peuvent être traitées que partiellement en raison de l'englobement de structures vitales.

Il est nécessaire de poursuivre les recherches [46, 47] et une étude de phase II non-randomisée est en cours en France (NCT02476305).

Il est à noter que ces deux approches ne sont pas disponibles dans tous les centres et nécessitent une expertise particulière.

Radiothérapie

Il n'y a pas de changement concernant les recommandations antérieures pour les patients asymptomatiques, les patients opérables symptomatiques et/ou en progression et les patients non opérables symptomatiques et/ou en progression [48-51]. Une radiothérapie à la dose de 56 Gy, en 28 fractions de 2Gy, a montré son efficacité sur le contrôle local dans la majorité des patients en progression (III, A) [50].

Techniques de radiothérapie

Quelle que soit l'indication, la radiothérapie doit être administrée par les meilleures techniques disponibles telles que la radiothérapie avec modulation d'intensité (IMRT) et la radiothérapie guidée par l'image (IGRT). **La coregistration de séquences d'IRM avec injection de produit de contraste, de préférence en position de traitement est impérative.**

Il existe un débat et des recherches sur le fait que l'irradiation doit utiliser soit des photons conventionnels issus d'accélérateurs linéaires ou un faisceau de protons [52].

Étant donné la proximité d'organes sensibles aux radiations dans la cavité abdominale, la radiothérapie de la paroi abdominale en soi n'est pas contre-indiquée, mais doit être appliquée avec beaucoup de prudence en s'aidant de techniques modernes telles que l'IMRT et l'IGRT, en tenant compte du mouvement respiratoire.

Combiner la radiothérapie et la chirurgie

L'irradiation post-opératoire n'a pas montré de bénéfice net après une première chirurgie quel que soient les marges de résection.

Cependant, la radiothérapie adjuvante peut réduire le risque de récurrence après une résection chirurgicale incomplète, en particulier pour les tumeurs récidivantes [53]; des conclusions comparables ont été tirées par différentes méta-analyses [54-56].

Par conséquent, il est essentiel de discuter pour chaque cas individuel la morbidité de la chirurgie de sauvetage en cas de récurrence après chirurgie seule comparée à la morbidité tardive d'une irradiation adjuvante.

Traitement médical

Les options de traitement systémiques comprennent les thérapies antihormonales indépendamment de la positivité des marqueurs hormonaux ER / PR mais en fonction de leur disponibilité et de leur remboursement, les médicaments anti-inflammatoire non stéroïdiens (AINS), la chimiothérapie à faible dose, les inhibiteurs de tyrosine kinase et la chimiothérapie conventionnelle incluant la doxorubicine liposomale [57, 58]. Récemment, de nouvelles stratégies de traitement ont émergé tels que celles ciblant la voie de signalisation Notch [59].

Des agents anti-hormonaux tels que le tamoxifène peuvent être utilisés seuls [60] ou en association avec des AINS [61] - comme premier traitement médical principalement en raison de leur toxicité limitée et de leur faible coût [62] (III, B). Cependant, les taux de réponse observés sont faibles et aucune relation claire n'a été établie entre la modification des symptômes, les changements de taille ou de signal d'IRM de la lésion [63]. Par conséquent, il est difficile d'en faire une recommandation générale.

Une chimiothérapie est indiquée lorsque le problème essentiel est le site anatomique critique de la lésion, en cas d'échec du traitement hormonal, en cas de progression rapide et symptomatique ou même en cas de TD potentiellement mortelle. Elle peut utiliser soit un schéma à faible dose avec du méthotrexate et / ou de la vinblastine / vinorelbine [64-67] (III, B), soit une chimiothérapie conventionnelle utilisant des traitements à base d'anthracyclines si une réponse plus rapide est souhaitée (par exemple pour une TD intra-abdominale ou de la tête et du cou) [65]. Il comporte habituellement six ou huit cycles, c'est-à-dire jusqu'à la dose maximale tolérée d'anthracycline; cependant, en utilisant des doses plus faibles, plus de cycles peuvent être donnés. Une doxorubicine liposomale pégylée a montré une activité significative et une toxicité acceptable dans des séries non contrôlées de patients et associée à une toxicité cardiaque moindre que la doxorubicine conventionnelle chez les patients les plus jeunes [68, 69].

Il existe des études prospectives et non contrôlées sur l'activité de l'inhibiteur de la tyrosine kinase (TKI) imatinib pour les TD progressives avec des taux élevés de stabilisation (60% -80%) malgré un faible taux de réponse (6% -16%) et avec un profil de toxicité bien connu [70-72] (III, B).

Dans la publication la plus récente du groupe sarcomes interdisciplinaire allemand (GISG) l'imatinib induit un arrêt prolongé de la progression chez des patients atteints de TD progressives selon les critères RECIST.

De plus, le nilotinib a le potentiel de stabiliser la croissance des TD même après échec de l'imatinib [73].

Dans une cohorte rétrospective, l'utilisation du sorafenib avait montré un taux de réponse plus élevé (25%) et une stabilisation de la maladie dans 70% des cas [25]; cependant, la mise à jour de l'étude a conclu à un taux de réponse de 18% de même ordre de grandeur que celui décrit pour imatinib [74]; aucune donnée prospective n'est encore disponible.

Actuellement, le sorafenib est en cours d'évaluation dans le cadre d'une phase III, randomisé contre un placebo (NCT02066181). Cette étude est actuellement fermée à l'inclusion de nouveaux patients.

Dans une cohorte de huit patients traités par pazopanib, des réponses partielles ont été rapportées chez trois patients et une stabilisation de la maladie chez les cinq autres patients sans aucun cas de progression radiologique de la maladie [75]. Le ciblage de la voie de signalisation Notch est une nouvelle stratégie de traitement systémique. Les gammasecretases scindent la protéine Notch, libérant ainsi la portion intracellulaire de Notch qui active alors les gènes de la voie de signalisation Notch.

Le PF-03084014 est un inhibiteur oral, réversible, de la gamma-sécrétase. Une étude de phase II de PF-03084014 a été réalisée chez 17 patients avec des TD (contrastant avec les 150 patients traités prospectivement par de l'imatinib) qui avaient progressé après au moins une ligne de traitement.

Cinq réponses partielles (29%) ont été observées et 12 sur 17 patients ont présenté une maladie stable; il n'y avait pas de progression de la maladie [59].

Malheureusement, le médicament n'est pas disponible à l'heure actuelle et aucun essai n'est actuellement en cours.

Les études européennes en cours

Un essai de phase II randomisé (DESMOPAZ) évaluant le pazopanib versus méthotrexate / vinblastine chez 94 patients est en cours en France (NCT01876082). En Italie, une étude de phase II évaluant le torémifène dans les TD est en cours d'inclusion (NCT02353429). En Espagne, il y a une étude en cours avec le nab-paclitaxel (paclitaxel lié à de l'albumine d'origine humaine) dans les sarcomes, TD et les Ewing.

Un autre essai évalue le sirolimus, inhibiteur de mTOR, chez les enfants et jeunes adultes atteints de fibromatose de type desmoïde (NCT01265030).

En général, il est raisonnable d'employer le traitement le moins toxique avant un traitement plus toxique, en avançant pas à pas. En raison du manque d'essais randomisés, nous ne sommes toujours pas en mesure de proposer une séquence des options de traitements systémiques existants.

En dehors de la variété des options possibles de traitement systémique, on peut choisir en tenant compte de la croissance dynamique de la tumeur, du degré d'urgence du traitement, du taux de réponse attendu, de la durée du traitement et de la toxicité du médicament administré.

Notez que souvent des périodes de traitement prolongées par certains inhibiteurs de tyrosine kinase sont nécessaires pour atteindre une réduction tumorale et contrôler la croissance de celle-ci.

Les études comparatives et randomisées portant sur les traitements médicaux sont fortement encouragées pour acquérir plus d'arguments fondés sur des faits (« evidence base data ») qui pourraient nous aider dans les stratégies thérapeutiques. Beaucoup de médicaments décrits ci-dessus ne sont pas autorisés pour les TD et, par conséquent, non disponibles ou remboursés dans la plupart des pays européens.

Des efforts sont nécessaires pour rendre accessibles les inhibiteurs de tyrosine kinase ou de la gammasecretase et il est essentiel d'impliquer les groupes de défense des patients tels que SPAEN pour faire avancer la question.

Principaux défis pour les patients atteints de TD – la perspective des patients

Le diagnostic de TD est souvent ralenti par un mauvais diagnostic induisant un long délai entre les premiers symptômes et le diagnostic correct.

Les patients sont souvent soulagés d'avoir un diagnostic de «maladie bénigne» sous-estimant le cours agressif possible de la TD.

L'incertitude diagnostique, le traitement et la rechute possible nécessitent souvent un soutien psychologique.

Considérant l'âge médian des patients aux alentours de 35 ans, les patients ont souvent l'impression de perdre leur indépendance juste au moment ils commencent à la gagner.

Des programmes complets spécialement pour les adolescents sont nécessaires y compris le soutien physique, psychologique et social. Le suivi ne suit pas les modèles de suivis des types de cancers plus communs, étant hautement individualisé selon les critères physiques, psychologiques et sociaux. Il y a de la place pour une stratégie de suivi axée sur les symptômes et il ne peut pas être donné de recommandations précises sur les procédures de suivi. Après 1 an de suivi d'une TD, il ne faut pas contraindre une grossesse. Il peut y avoir un risque de croissance tumorale pendant ou après la grossesse. Cependant, si la tumeur a été stable avant la grossesse, elle est plus susceptible de régresser après la grossesse [43].

Les experts peuvent recommander aux patients d'entrer en contact avec d'autres patients pour soulager leur sentiment d'isolement et les aider à restaurer le sentiment de normalité. Les associations de patients nationales et internationales telles que SPAEN peuvent être ici d'un soutien important ([http:// www.sarcoma-patients.eu/fr/](http://www.sarcoma-patients.eu/fr/)).

Algorithme de consensus

Une discussion dans une réunion de concertation multidisciplinaire des groupes sarcomes / tumeurs desmoides est nécessaire pour proposer une prise en charge personnalisée; en outre, une discussion avec le patient est également nécessaire pour adapter cette proposition à ses objectifs compte tenu de l'évolution naturelle de la maladie.

Les associations de patients sont utiles pour renforcer les explications données par les professionnels de la santé et éviter certains malentendus surtout sur la politique de « wait and see ». Un deuxième avis d'un expert pathologiste ainsi que la prise en charge par une équipe d'experts sont fortement recommandés (Figure 4).

Il y a un consensus clair qu'une stratégie de surveillance et d'attente (wait and see) devrait être l'approche de première ligne pour les patients nouvellement diagnostiqués, indépendamment de la douleur ou d'autres symptômes cliniques existants, offrant une façon d'observer le comportement de la maladie et d'adapter le traitement suivant. L'intervalle de surveillance dans le cadre d'une approche de « wait and see » pourrait être de 1 à 2 ans pendant lesquels les patients doivent être suivis de près, de préférence en utilisant l'IRM avec produit de contraste. La première réévaluation clinique et / ou radiologique devrait être faite dans les 8-12 semaines, puis tous les 3 mois la première année, puis tous les 6 mois jusqu'à la cinquième année, et être annuelle par la suite.

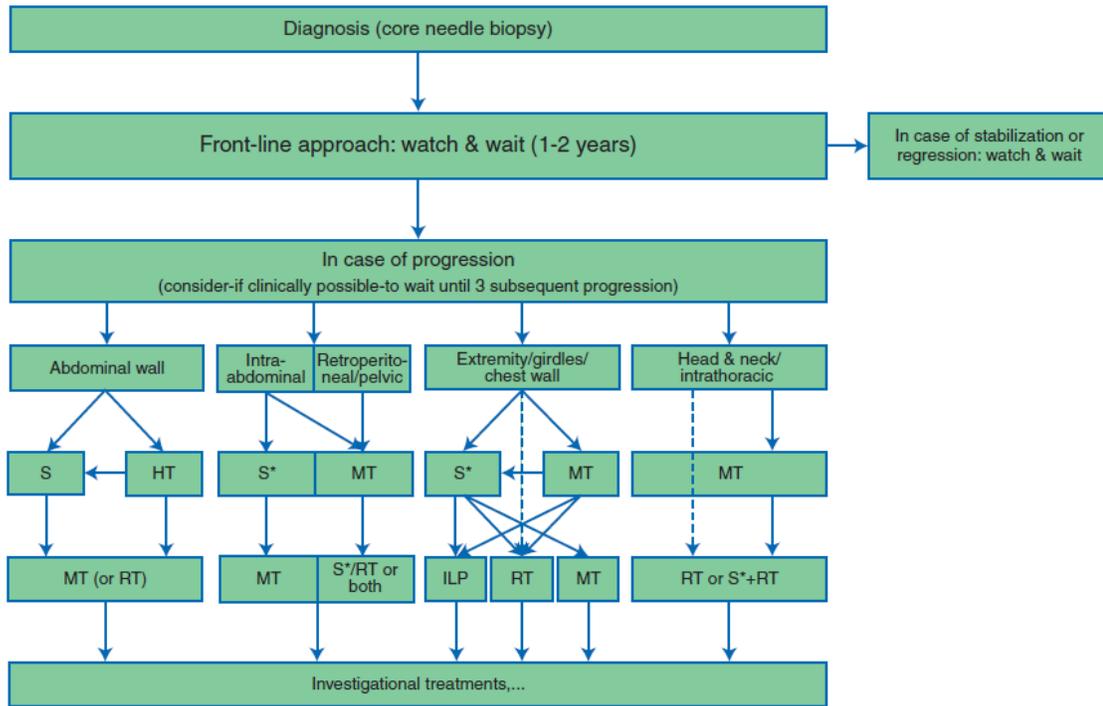
En cas de progression, les options de traitement alternatif doivent être discutées. Pour décider de ce traitement, différents facteurs doivent être pris en compte tels que la taille initiale de la tumeur, la vitesse de croissance, la localisation anatomique, le risque pour les organes / nerfs etc. de voisinage de compression ou d'altération de leur fonction.

Dans la plupart des cas, le seuil de décision d'un traitement actif est la progression objective de la taille de la tumeur sur des examens d'imagerie consécutifs (par

exemple trois) et les étapes thérapeutiques doivent être adaptées de celles décrites dans l'algorithme représenté figure 4.

Figure 4. Consensus algorithm.

Abbreviations: HT: hormonal therapy; S: surgery; S*: surgery is an option if morbidity is limited; MT: medical therapy; RT: radiotherapy; ILP: isolated limb perfusion



En cas de TD progressive de la paroi abdominale une hormonothérapie pourrait être une option. Une stratégie plus définitive, évidemment, serait une résection chirurgicale ou une radiothérapie.

Pour les TD intraabdominales, il existe un consensus clair sur le fait que la chirurgie reste le traitement essentiel en cas de progression, si la tumeur est opérable. Pour les TD rétropéritonéales ou pelviennes, le traitement médical devrait être la première option thérapeutique. Dans le cas de progression ou de rechute ultérieure, un traitement médical, la chirurgie ou la radiothérapie sont des options avec une préférence pour la chirurgie si la tumeur est résécable avec préservation de la fonction.

Pour les TD des extrémités, des ceintures ou de la paroi thoracique, la décision du type de traitement initial doit être guidée par les troubles fonctionnels postopératoires ou la morbidité attendus. Comme cela peut être bien sûr hautement subjectif, les conséquences postopératoires doivent être clairement discutées avec le patient. Si la lésion n'implique pas de vaisseaux importants ou de nerfs, une stratégie d'observation doit être poursuivie.

Si la lésion menace des vaisseaux ou des nerfs importants, la résection ne doit pas nécessairement être considérée comme la première option; l'alternative étant un traitement médical ou une radiothérapie seule.

D'autres approches des TD des membres incluent les perfusions isolées des membres qui peuvent être discutées en particulier pour les tumeurs multifocales et les tumeurs de la main ou du pied. La résection chirurgicale de la tumeur résiduelle

après ILP n'est habituellement pas indiquée. Dans le cas de poursuite de la progression ou de rechute, une chirurgie radicale pourrait être proposée. Dans le cas de marges chirurgicales positives et de situations critiques, la radiothérapie adjuvante peut être envisagée.

Pour les localisations anatomiques critiques telles que celles de la tête et du cou et les localisations intrathoraciques le traitement médical est généralement considéré comme l'option de première ligne.

Cependant, dans certaines conditions (âge avancé, intolérance ou préférence du patient, comorbidités, lésion en croissance rapide et menaçant les organes vitaux, etc.) la radiothérapie est une alternative de première ligne raisonnable et efficace. Dans le cas d'autres progressions ou rechutes, la radiothérapie doit être discutée dans ces structures très radiosensibles. Si la chirurgie est envisagée, une radiothérapie complémentaire doit toujours être discutée pour minimiser le risque de rechute locale.

Avertissement

Ces recommandations reflètent l'état des connaissances au moment de la publication, basées sur des données validées ainsi que des consensus cliniques en cas de manque de connaissances. Les changements inévitables de l'état des informations scientifiques exigent des mises à jour et révisions régulières.

Les utilisateurs d'avis d'experts sont toujours invités à rechercher des informations plus récentes qui pourraient avoir un impact sur les recommandations de diagnostic et de traitement préconisées dans la revue présente.

Ces opinions d'experts ne s'appliquent pas à tous les patients, et doivent être adaptées et ajustées à chaque patient.

L'utilisation correcte, l'adaptation ou les décisions de ne pas tenir compte de ces recommandations ou d'autres recommandations, en tout ou en partie, sont entièrement de la responsabilité du clinicien qui utilise les avis d'experts. En fin de compte, les professionnels de la santé doivent prendre leurs propres décisions de traitement au cas par cas, après discussion avec les patients, en utilisant leur jugement clinique, leurs connaissances et leur expertise.

Un avis d'expert n'est pas destiné à remplacer le jugement du médecin ou du chercheur dans le diagnostic et le traitement des patients ou dans la conduite d'activités de recherche spécifiques.

Les opinions d'experts peuvent ne pas être complètes ou exactes. L'EORTC et les membres de ses comités, dirigeants et employés déclinent toute responsabilité quant à l'exactitude ou l'exhaustivité d'une opinion d'expert, et rejettent toute responsabilité, explicite ou implicite, en cas d'utilisation incorrecte.

REMERCIEMENTS

Desmoid Working Group

S. Bauer, Sarcoma Center, West German Cancer Center, Essen, Germany; J. Y. Blay, Department of Medicine, Centre Léon Bérard, University Claude Bernard, Lyon, France; F. van Coevorden, Department of Surgical Oncology, The Netherlands Cancer Institute, Amsterdam, The Netherlands; P. Dileo, Sarcoma Unit, University College Hospital, UCLH NHS Trust, London, UK; H. R. Dürr, Department of Orthopaedic Surgery, Campus Grosshadern, Ludwig-Maximilians-University Munich, Munich, Germany; M. Fiore, Department of Surgery, Fondazione IRCCS Istituto Nazionale dei Tumori, Milan, Italy; V. Grünwald, Department of Hematology, Hemostasis, Oncology, and Stem Cell Transplantation, Hannover Medical School, Hannover, Germany; R. Jones, Medical Oncology, Royal Marsden Hospital London, London, UK; I. Judson, Medical Oncology, Royal Marsden Hospital London, London, UK; C. Kettelhack, Department of General Surgery, University Hospital Basel, Basel, Switzerland; K. Kopeckova, University Hospital Motol, Charles University, Prague, Czech Republic; A. Lazar, Pathology, The University of Texas MD Anderson Cancer Center, Houston, Texas, USA; L. H. Lindner, Department of Internal Medicine III, University Hospital Munich, Munich, Germany; J. Martin-Broto, MUSculoSkeletal Tumor Board of Excellence Sevilla, Virgen del Rocío University Hospital, Sevilla, Spain; P. Rutkowski, Department of Soft Tissue/Bone Sarcoma and Melanoma, Maria Skłodowska-Curie Memorial Cancer Center and Institute of Oncology, Warsaw, Poland; S. Stacchiotti, Medical Oncology, Fondazione IRCCS Istituto Nazionale dei Tumori, Milan, Italy; E. Stoeckle, Department of Surgery, Institut Bergonié, Bordeaux Cedex, France; C. Valverde, Oncology Department, Hospital Universitari Vall d'Hebron, Barcelona, Spain; K. Verhoef, Department of Surgical Oncology and Gastrointestinal Surgery, Erasmus MC Cancer Institute, Rotterdam, The Netherlands; E. Wardelmann, Gerhard-Domagk-Institute of Pathology, University Hospital Muenster, Muenster, Germany; M. Wartenberg, SPAEN Sarcoma Patients EuroNet, Wolfersheim, Germany.

Financement
Rien à déclarer.

Les auteurs n'ont aucun conflit d'intérêt

References

1. Fletcher CDM, Bridge JA, Hogendoorn P, Mertens F, WHO Classification of Tumours of Soft Tissue and Bone; 2013; 4th edition, Lyon: IARC.
2. Penel N, Coindre JM, Bonvalot S et al. Management of desmoid tumours: a nationwide survey of labelled reference centre networks in France. *Eur J Cancer* 2016; 58: 90–96.
3. Kasper B, Stroebe P, Hohenberger P. Desmoid tumors - clinical features and treatment options for advanced disease. *Oncologist* 2011; 16: 682–693.
4. Kasper B, Baumgarten C, Bonvalot S et al. on behalf of the Desmoid Working Group. Management of sporadic desmoid-type fibromatosis: a European consensus approach based on patients' and professionals' expertise – a Sarcoma Patients EuroNet (SPAEN) and European Organisation For Research and Treatment of Cancer (EORTC)/Soft Tissue and Bone Sarcoma Group (STBSG) initiative. *Eur J Cancer* 2015; 51: 127–136.

5. Huss S, Nehles J, Binot E et al. b-catenin (CTNNB1) mutations and clinicopathological features of mesenteric desmoid-type fibromatosis. *Histopathology* 2013; 62: 294–304.
6. Le Guellec S, Soubeyran I, Rochaix P et al. 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* 2012; 25: 1551–1558.
7. Andritsch E, Beishon M, Bielack S et al. ECCC essential requirements for quality cancer care: soft tissue sarcoma in adults and bone sarcoma. A critical review. *Crit Rev Oncol Hematol* 2017; 110: 94–105.
8. Cates JM, Stricker TP. Surgical resection margins in desmoid-type fibromatosis: a critical reassessment. *Am J Surg Pathol* 2014; 38: 1707–1714.
9. Wang WL, Nero C, Pappo A et al. CTNNB1 genotyping and APC screening in pediatric desmoid tumors: a proposed algorithm. *Pediatr. Dev Pathol.* 2012; 15: 361–367.
10. Colombo C, Bolshakov S, Hajibashi S et al. 0Difficult to diagnose0 desmoid tumours: a potential role for CTNNB1 mutational analysis. *Histopathology* 2011; 59: 336–340.
11. Crago AM, Chmielecki J, Rosenberg M et al. 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* 2015; 54: 606–615.
12. Lazar AJ, Tuvin D, Hajibashi S et al. Specific mutations in the betacatenin gene (CTNNB1) correlate with local recurrence in sporadic desmoid tumors. *Am J Pathol* 2008; 173: 1518–1527.
13. Domont J, Salas S, Lacroix L et al. High frequency of beta-catenin heterozygous mutations in extra-abdominal fibromatosis: a potential molecular tool for disease management. *Br J Cancer* 2010; 102: 1032–1036
14. Colombo C, Miceli R, Lazar AJ et al. CTNNB145F mutation is a molecular prognosticator of increased postoperative primary desmoid tumor recurrence: an independent, multicenter validation study. *Cancer* 2013; 119: 3696–3702.
15. Van Broekhoven DL, Verhoef C, Gruñhagen DJ et al. Prognostic value of CTNNB1 gene mutation in primary sporadic aggressive fibromatosis. *Ann Surg Oncol* 2015; 22: 1464–1470.
16. Kasper B, Gruenwald V, Reichardt P et al. Correlation of CTNNB1 mutation status with progression arrest rate in RECIST progressive desmoidtype fibromatosis treated with imatinib: translational research results from a phase 2 Study of the German Interdisciplinary Sarcoma Group (GISG-01). *Ann Surg Oncol* 2016; 23: 1924–1927.

17. Otero S, Moskovic EC, Strauss DC et al. Desmoid-type fibromatosis. *Clin Radiol* 2015; 70: 1038–1045.
18. Bashir U, Moskovic E, Strauss D et al. Soft-tissue masses in the abdominal wall. *Clin Radiol* 2014; 69: e422–e431.
19. Lee JC, Thomas JM, Phillips S et al. Aggressive fibromatosis: MRI features with pathologic correlation. *AJR Am J Roentgenol* 2006; 186: 247–254.
20. Hartman TE, Berquist TH, Fetsch JF. MR imaging of extraabdominal desmoids: differentiation from other neoplasms. *AJR Am J Roentgenol* 1992; 158: 581–585.
21. Healy JC, Reznick RH, Clark SK et al. MR appearances of desmoid tumors in familial adenomatous polyposis. *AJR Am J Roentgenol* 1997; 169: 465–472.
22. Castellazzi G, Vanel D, Le Cesne A et al. Can the MRI signal of aggressive fibromatosis be used to predict its behaviour? *Eur J Radiol* 2009; 69: 222–229.
23. Walker EA, Petscavage JM, Brian PL et al. Imaging features of superficial and deep fibromatoses in the adult population. *Sarcoma* 2012; 2012: 215810.
24. Sundaram M, McGuire MH, Schajowicz F. Soft-tissue masses: histologic basis for decreased signal (short T2) on T2-weighted MR images. *AJR Am J Roentgenol* 1987; 148: 1247–1250.
25. Gounder MM, Lefkowitz RA, Keohan ML et al. Activity of sorafenib against desmoid tumor / deep fibromatosis. *Clin Cancer Res* 2011; 17:4082–4090.
26. Maruzzo M, Martin-Liberal J, Messiou C et al. Pazopanib as first line treatment for solitary fibrous tumours: the Royal Marsden Hospital experience. *Clin Sarcoma Res* 2015; 2: 5.
27. Dinauer PA, Brixey CJ, Moncur JT et al. Pathologic and MR imaging features of benign fibrous soft-tissue tumors in adults. *Radiographics* 2007; 27: 173–187.
28. Rhim JH, Kim JH, Moon KC et al. Desmoid-type fibromatosis in the head and neck: CT and MR imaging characteristics. *Neuroradiology* 2013; 55: 351–359.
29. Eisenhauer EA, Therasse P, Bogaerts J et al. New response evaluation criteria in solid tumors: re-revised RECIST guideline (version 1.1). *Eur J Cancer* 2009; 45: 228–247.
30. Murphey MD, Ruble CM, Tyszko SM et al. From the archives of the AFIP: musculoskeletal fibromatoses-radiologic-pathologic correlation. *Radiographics* 2009; 29: 2143–2173.

31. Kasper B, Dimitrakopoulou-Strauss A, Pilz LR et al. Positron emission tomography as a surrogate marker for evaluation of treatment response in patients with desmoid tumors under therapy with imatinib. *Biomed Res Int* 2013; 2013: 389672.
32. Lewis JJ, Boland PJ, Leung DH et al. The enigma of desmoid tumors. *Ann Surg* 1999; 229: 866–872.
33. 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; 34: 462–468.
34. Fiore M, Rimareix F, Mariani L et al. Desmoid-type fibromatosis: a front-line conservative approach to select patients for surgical treatment. *Ann Surg Oncol* 2009; 16: 2587–2593.
35. 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; 96: 631–638.
36. Colombo C, Miceli R, Le Pe´choux 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; 51: 186–192.
37. Bonvalot S, Ternes N, Fiore M et al. Spontaneous regression of primary abdominal wall desmoids: more common than previously thought. *Ann Surg Oncol* 2013; 20: 4096–4102.
38. Roussin S, Mazouni C, Rimareix F et al. Toward a new strategy in desmoid of the breast? *Eur J Surg Oncol* 2015; 41: 571–576.
39. Burtenshaw SM, Cannell AJ, McAlister ED et al. Toward observation as first-line management in abdominal desmoid tumors. *Ann Surg Oncol* 2016; 23: 2212–2219.
40. 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; 29: 3553–3558.
41. Crago AM, Denton B, Salas S et al. A prognostic nomogram for prediction of recurrence in desmoid fibromatosis. *Ann Surg* 2013; 258: 347–353.
42. Van Broekhoven DL, Gru¨nhagen DJ, van Dalen T et al. Tailored betacatenin mutational approach in extra-abdominal sporadic desmoid tumor patients without therapeutic intervention. *BMC Cancer* 2016; 16: 686.
43. Fiore M, Coppola S, Cannell AJ et al. Desmoid-type fibromatosis and pregnancy: a multi-institutional analysis of recurrence and obstetric risk. *Ann Surg* 2014; 259: 973–978.
44. Bonvalot S, Rimareix F, Causeret S et al. Hyperthermic isolated limb perfusion

in locally advanced soft tissue sarcoma and progressive desmoidtype fibromatosis with TNF 1mg and melphalan (T1-M HILP) is safe and efficient. *Ann Surg Oncol* 2009; 16: 3350–3357.

45. Van Broekhoven DL, Deroose JP, Bonvalot S et al. Isolated limb perfusion using tumour necrosis factor a and melphalan in patients with advanced aggressive fibromatosis. *Br J Surg* 2014; 101: 1674–1680.

46. Kujak JL, Liu PT, Johnson GB, Callstrom MR. Early experience with percutaneous cryoablation of extra-abdominal desmoid tumors. *Skeletal Radiol* 2010; 39: 175–182.

47. Schmitz JJ, Schmit GD, Atwell TD et al. Percutaneous cryoablation of extraabdominal desmoid tumors: a 10-year experience. *AJR Am J Roentgenol* 2016; 207: 190–195.

48. http://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/sarcoma.pdf Version, 2.2017; (8 February 2017, date last accessed).

49. ESMO/European Sarcoma Network Working Group. Soft tissue and visceral sarcomas: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol* 2014; 25(supp 3): iii102–iii112.

50. 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: 2672–2676.

51. Kriz J, Eich HT, Haverkamp U et al. Radiotherapy is effective for desmoid tumors (aggressive fibromatosis)—long-term results of a German multicenter study. *Oncol Res Treat* 2014; 37: 255–260.

52. DeLaney TF, Haas RLM. Innovative radiotherapy of sarcoma: proton beam radiation. *Eur J Cancer* 2016; 62: 112–123.

53. 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; 104: 347–357.

54. Wood TJ, Quinn KM, Farrokhyar F et al. Local control of extraabdominal desmoid tumors: systematic review and meta-analysis. *Rare Tumors* 2013; 5: e2.

55. Yao X, Corbett T, Gupta AA et al. A systematic review of active treatment options in patients with desmoid tumours. *Curr Oncol* 2014; 21: e613–e629.

56. Nuyttens JJ, Rust PF, Thomas CR Jr, Turrisi AT III. Surgery versus radiation therapy for patients with aggressive fibromatosis or desmoid tumors: a comparative review of 22 articles. *Cancer* 2000; 88: 1517–1523.

57. Janinis J, Patriki M, Vini L et al. The pharmacological treatment of aggressive fibromatosis: a systematic review. *Ann Oncol* 2003; 14: 181–190.
58. Al-Jazrawe M, Au M, Alman B. Optimal therapy for desmoid tumors: current options and challenges for the future. *Expert Rev Anticancer Ther* 2015; 15: 1443–1458.
59. Kummar S, O'Sullivan Coyne G, Do KT et al. Clinical Activity of the c-Secretase Inhibitor PF-03084014 in Adults With Desmoid Tumors (Aggressive Fibromatosis). *J Clin Oncol*. 2017; 35(14): 1561–1569.