كلية الطب والصيدلة وطب الأسنان
FACULTÉ DE MÉDECINE, DE PHARMACIE ET DE MÉDECINE DENTAIRE

جامعة سيدي محمد بن عبد الله - فاس
UNIVERSITÉ SIDI MOHAMED BEN ABDELLAH DE FES

TUMEUR DESMOÏDE :

ANALYSE RÉTROSPECTIVE DES ASPECTS CLINIQUES, PATHOLOGIQUES ET ÉVOLUTIFS

(Expérience du service d'Oncologie Médicale du CHU Hassan II de Fès)

(à propos de 16 cas)

MEMOIRE PRESENTE PAR :

Docteur Vincent Wilfred LOKONGA KAZADI

Né le 09/02/1983

POUR L'OBTENTION DU DIPLOME DE SPECIALITE EN MEDECINE

OPTION : Oncologie médicale

Sous la direction de Professeur MELLAS NAWFEL

Professeur Nawfel MELLAS
Chef du Service d'Oncologie Médicale
CHU Hassan II - Fès

Session Septembre 2023

LISTE DES ABREVIATIONS

TD	: Tumeur desmoïde
PAF	: Polypose adénomateuse familiale
APC	: Adénomatose polyposis coli
HHIP	: Hedgehog interacting protein
NICD	: domaine intracellulaire du récepteur Notch
IHC	: Immunohistochimie
TDM	: Tomodensitométrie
IRM	: Imagerie par Résonance Magnétique
PET	: Tomographie par émission de positrons
Rq	: Remarque
Nb	: Notez bien
Nbr	: Nombre
MTX	: Méthotrexate
VBL	: Vinblastine
TNF	: Tumor Necrosis Factor
INF	: Interféron
TXF	: Tamoxifène
TOR	: Torémifène
ER	: Récepteur d'œstrogène
PDGF	: Platelet Derived Growth Factor18-
FDG	: 18-Fluorodésoxyglucose
EFS	: Event Free Survival
MMP1	: Matrix metalloproteine-1

VEGF : Vascular Endothelial Growth Factor

TGF : Transforming growth factor

FGF : Fibroblast growth factor

Kit : Tyrosine protein kinase

PTFE (plaque prothétique) : polytétrafluoroéthylène

SAMP : Ser-Ala-Met-Pro

RP : Réponse partielle

PC : Réponse complète

AINS : Anti inflammatoire non stéroïdien

TABLES DES MATIERES

LISTE DES ABREVIATIONS 1
TABLES DES MATIERES 4
INTRODUCTION 7
OBJECTIFS 10
1. Objectifs Primaires 11
2. Objectif secondaire 11
MATERIELS ET METHODES 12
I. Type de l'étude 13
II. Patients et méthodes 13
RESULTATS 18
III. Données épidémiologiques 19
1. Age 19
2. Sexe 19
3. La Forme et Formes génétiques 20
4. Antécédents 21
5. La localisation 21
IV. Présentations cliniques (à l'admission) 22
1. La symptomatologie 22
2. De Novo 22
3. Rechute 22
4. La caractéristique clinique inflammatoire 22
5. La Taille 22
V. Les Paracliniques 25
1. Imagerie 25
2. Les iconographies radiologiques (TDM et IRM) 25
3. Anatomopathologie et biologie moléculaire 33
5.1. Biopsies 33
5.2. Morphologie 34
5.3. Immunohistochimie 34
5.4. Biologie Moléculaire 34
VI. Traitement 34
1. Première ligne thérapeutique 34

1.1. Chirurgie 34
2. Surveillance active 34
3. Patients de Novo 35
4. Patients en Rechute 35
5. Le traitement Médical 35
5.1. Traitement de deuxième ligne. 36
VII. Évolution 37
DISCUSSION 38
I. Profil Épidémiologique 39
1. Population 39
2. Localisation 42
II. Facteurs de Risques 45
1. La Biologie et voies de signalisations impliquées dans l'oncogenèse des tumeurs desmoïdes 45
III. Étude Cliniques 70
1. Histoire Naturelle 70
2. Manifestations cliniques 72
3. Caractéristiques et particularités cliniques des tumeurs desmoïdes selon la localisation 74
IV. Examens Paracliniques 80
1. Bilans radiologiques 80
2. Les prélèvements biopsiques 83
3. Autres examens 84
V. DIAGNOSTIC DIFFERENTIEL 85
1. Clinique 85
2. Histologie 87
VI. LA PRISE EN CHARGE THERAPEUTIQUE 90
1.Objectifs du traitement 90
2. Moyens thérapeutiques 91
2.1. La surveillance active 91
2.2. La chirurgie 95
2.3. La radiothérapie 99
2.4. La radiologie interventionnelle : la cryothérapie 101
2.5. Traitement Médical 104

2.5.1 Association antihormonaux et anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS) 105
2.5.2. Les Inhibiteurs de tyrose Kinase 108
2.5.3 - Ostéodensitométrie de référence puis tous les 2/3 ans 126
a. chimiothérapie cytotoxique systémique 126
b. Chimiothérapie locale : 132
2.5. Nouvelles approches thérapeutiques : 134
3.Indication Thérapeutiques 134
VII. EVOLUTION 142
1. Régression tumorale spontanée 143
2. Récidive 143
3. Transformation maligne 146
4. Métastases 146
VIII. SUIVI ET PRONOSTIC 148
1. Surveillance post thérapeutique 148
2. Pronostic 148
IX. CONSEIL GENETIQUE ET DEPISTAGE PRECOCE 151
CONCLUSION 152
RESUME 155
REFERENCE 159

INTRODUCTION

Les tumeurs desmoïdes (TD), également appelées fibromatoses agressives (FA), sont des proliférations fibroblastiques monomorphes caractérisées par une évolution clinique variable et souvent imprévisible considérée comme bénigne. Selon l'Organisation mondiale de la santé (OMS), la TD est une « prolifération fibroblastique clonale qui se développe dans les tissus mous profonds et se caractérise par une croissance infiltrante et une tendance à la récurrence locale mais une incapacité à métastaser ». Elle est ainsi appelée tumeur à malignité intermédiaire (CMD et al.2020). Toutes les localisations sont possibles : paroi abdominale, membres et ceintures, tête et cou, sein, tumeurs pelviennes, rétro-péritonéales et mésentériques [1]. Les TD sont très rares, avec une incidence estimée à deux à cinq cas par million d'habitants dans les pays européens, environ 400 cas/an en France. Selon la littérature, elle touche préférentiellement l'adulte jeune entre 20 et 40 ans, l'âge médian au moment du diagnostic de TD est d'environ 35 à 44 ans (Extrêmes 6-90 ans) avec moins de 2% des cas diagnostiqués avant l'âge de 15 ans (Panel et al., 2016, Kasper et al.2011), et la majorité des patients sont des femmes [2-3]. Environ 15% des cas de tumeurs desmoïdes sont liés à la polypose adénomateuse familiale (PAF) où elles représentent des manifestations cliniques du syndrome de Gardner et du syndrome Turcot [4].

Différents facteurs ont été évoqués par plusieurs auteurs comme facteurs de risque favorisant l'apparition des tumeurs desmoïdes, on parle notamment des: Antécédents de traumatisme ou de chirurgie, facteurs génétiques et facteurs hormonaux.

Le diagnostic pathologique des tumeurs desmoïdes est difficile à établir. On distingue deux formes : sporadiques et la forme liée à la polypose

adénomateuse familiale (PAF). La forme sporadique est caractérisée l'accumulation nucléaire de Béta-caténine (CTNNB1) en immunohistochimie. Elle est liée à une mutation somatique dans 85% de cas liées à des variants génétiques pathogènes somatiques activateurs au niveau de l'exon 3 du gène CTNNB1 (T41A, S45F, S45P, essentiellement), pathognomonique dans un contexte de tumeur fibro-mésenchymateuse. Elle peut être encore lier à une mutation germinale d'APC (10 -15%) ou et de façon exceptionnellement à d'autres altérations de la voie wn/Béta-caténine. La mutation somatique de CTNNB1 dans les cas non liés à la PAF apparaît comme un marqueur diagnostique important [5- 6].

La prise en charge clinique de TD est très complexe et nécessite une approche multidisciplinaire en raison de l'évolution imprévisible de la maladie (c'est-à-dire de la régression spontanée à la progression tumorale mettant en jeu le pronostic vital), de la nature hétérogène de la maladie (c'est-à-dire la localisation mésentérique associée à la PAF, la TD de la paroi abdominale associé à la grossesse, les localisations des membres, et la localisation du cou ou des épaules), et des conséquences fonctionnelles de la maladie [7]. Les experts recommandent actuellement une politique d'attente et d'observation comme première approche thérapeutique plutôt qu'une chirurgie en bloc uniforme de première ligne [8-9].

Au Maroc, la prise en charge de TD n'est pas centralisée, c'est ainsi que nous avons mené une étude rétrospective s'étendant de Janvier 2010 jusqu'à Mars 2022. Cette étude a inclu au total 16 patients (3 dossiers ont été écartés), pris en charge pour tumeurs desmoïdes au sein du service d'Oncologie Médicale du CHU HASSAN II de FES.

OBJECTIFS

1. Objectifs Primaires

- Évaluer les aspects épidémiologiques, diagnostique, ainsi que le caractère évolutif des cas prise en charge au service d'oncologie médicale du CHU Hassan II de Fès.
- Décrire les diverses modalités thérapeutiques utilisés : séquence thérapeutique, efficacité et toxicité.
- Commenter et discuter nos résultats à la lumière des données disponibles de la littérature médicale.

2. Objectif secondaire

- Regrouper une iconographie clinique, radiologique, pathologique et moléculaire afin de constituer une bibliothèque de cas clinique.

MATERIELS ET METHODES

I. Type de l'étude

C'est une étude rétrospective réalisée entre Janvier 2010 et Mars 2022. Nous avons répertorié les dossiers électroniques de malades suivis pour fibromatose agressive au service d'Oncologie Médicale du CHU HASSAN II de Fès.

II. Patients et méthodes

a. Critères d'inclusion et d'exclusion

Nous avons inclus tout patient ayant une fibromatose agressive (FA) avec une preuve histologique et pris en charge au service d'oncologie médicale du CHU Hassan II de Fès.

Nous avons exclu : les cas sans preuve histologique, les dossiers cliniques incomplets et les perdus de vu.

b. Recueil de données

Nous avons commencé par créer une fiche d'exploitation contenant un questionnaire qui comporte un ensemble de renseignements : démographique, clinique, paraclinique, modalités thérapeutiques et suivi (Annexe A).

Et nous avons recueilli des iconographies : cliniques, radiologiques, pathologiques et moléculaires.`

c. Analyse et interprétation des résultats

Nous avons présenté les variables catégorielles sous forme de fréquence absolue (n) et relative (%). Les variables quantitatives ont été présentées par la médiane avec les valeurs extrêmes en cas d'asymétrie. Nous avons comparé

des caractéristiques démographiques et cliniques des patients en fonction du sexe.

Nous avons décrit l'évolution des lésions scanographiques par une analyse longitudinale des données collectées pendant les 4 temps d'évaluation, soit respectivement à 3, 6, 9 et 12 mois après l'initiation du traitement. Par la suite, nous avons analysé les facteurs déterminants de la progression des lésions dans le temps. A cet effet, la variable dépendante (évolution des lésions au scanner) était une variable binaire (progression vs. stabilité ou régression) variant dans le temps. Les variables indépendantes incluses étaient l'âge (années), le sexe (masculin vs. féminin), l'ATCD, la natureanatomopathologique, immunohistochimique et biologie moléculaire et les variables de traitements (Chirurgie, surveillance active, traitement médical). Les analyses ont été réalisées avec le logiciel STATA/IC version 14.2 (StataCorp, Texas, USA).

II. Fiche d'exploitation

Fiche N° : ……. N° du Dossier : ……..…… IP : ……

- **Identité :**

Nom : ……. Prénom : ……. Age : …….

Sexe : □ F □ M

- **Antécédents**

Forme : □ *Sporadique* □ *Associée au PAF*

Facteurs génétiques : □ *PAF* □ *Syndrome Gardner*

Traumatisme : □ *OUI* □ *NON*

Chirurgie : □ *OUI* □ *NON*

SI OUI type……

Grossesse : □ *OUI* □ *NON*

Contraception : □ *OUI* □ *NON*

Autres : ……..

- **Cliniques**

Localisation : □ *Intra abdominale.* □ *Paroi abdominale* □ *extra abdominale*

État général : □ *Bon (OMS 0-1)* □ *Altéré (OMS 2)*

Taille :

Syndrome tumorale : □ *Masse palpable* □ *Douleur* □ *Signes neurologiques*

□ Découvertes fortuites □ *Occlusion Intestinale* □ *Raideur de Membres* □ *Autres*

Signes liés à la PAF : □ *Diarrhée chronique* □ *Rectorragie*

□ Tumeur de Novo □ *Récidive* □ *Intervalle de Récidive* : …….

Iconographie Clinique: □ *OUI* □ *NON*

- **Imagerie**

□ *Échographie* □ *TDM* □ *IRM* □ *Endoscopie* □ *Coloscopie* □ *FOGD*

Iconographie Radiologique: □ *OUI* □ *NON*

- **Anatomopathologie**

Biopsie : □ *Percutanée* □ *Écho-guidée* □ *Scanno-guidée* □ *Exérèse chirurgicale*

- **Histologie :**

Aspect Macroscopique: ……..

Aspect Microscopique: …….

Iconographie Pathologique: □ *OUI* □ *NON*

- **Immunohistochimie:**

□ *Béta-caténine nucléaire* □ *Mutation de l'exon 3 de la béta caténine*

□ *Actine Muscle Lisse positif diffus*

□ *Gène APC* □ *Tumeurs desmoïdes Wild type*

- **Traitement**

1. Surveillance active 1ère ligne □ *OUI* □ *NON*

- Durée : □ *3 mois* □ *6 mois* □ *9 mois* □ *> 1 an*
- Évolution : □ *Réponse partielle* □ *Stabilité* □ *Progression*

2. Chirurgie : □ *OUI* □ *NON*

- *Indication :*
- *Modalités :*
- Complications post-opératoires : □ *Sepsis* □ *Infection du site opératoire*

3. Médical :

AINS : □ *OUI* □ *NON*

- Type :

- Durée : □ *3 mois* □ *6 mois* □ *9 mois* □ *> 1 an*
- Évolution : □ *Réponse partielle* □ *Stabilité* □ *Progression*

Hormonothérapie : □ *OUI* □ *NON*

- Type : □ *Tamoxifène* □ *Torémifène*
- Durée : □ *3 mois* □ *6 mois* □ *9 mois* □ *> 1 an*
- Évolution : □ *Réponse partielle* □ *Stabilité* □ *Progression*

Thérapie ciblée : □ *OUI* □ *NON*

- Type : □ *Imatinib* □ *Sorafénib* □ *Pazopanib*
- Durée : □ *3 mois* □ *6 mois* □ *9 mois* □ *> 1 an*
- Évolution : □ *Réponse partielle* □ *Stabilité* □ *Progression*

Chimiothérapie cytotoxique : □ *OUI* □ *NON*

- Protocole :
- Nombre de Cure :
- Évolution : □ *Réponse partielle* □ *Stabilité* □ *Progression*

Traitements locaux

□ Radiothérapie

- Nombre de Gy :
- Évolution : □ *Réponse partielle* □ *Stabilité* □ *Progression*

□ Cryothérapie : □ *OUI* □ *NON*

Soins de supports et d'accompagnement : □ *OUI* □ *NON*

Toxicité liée au traitement :……

- **Survie Globale :**

RESULTATS

III. Données épidémiologiques

A partir du registre électronique Hospitalier, nous avons collecté au total 364 cas de tumeur mésenchymateuse sur une période allant de janvier 2010 à Mars 2022 dont 19 cas de tumeur desmoïde. Nous avons exclu 3 cas ne répondant pas à nos critères d'inclusion. c'est qui représente 5% de tumeurs mésenchymateuses dans notre service.

1.Age

L'âge des patients diagnostiqués de FA et pris en charge dans notre service variait entre 13 et 67 ans avec une médiane de 29, 31 ans. Avec une prédominance à l'âge avant 40 ans soit 75%. (n=12) avaient moins de 40 ans lors du diagnostic.

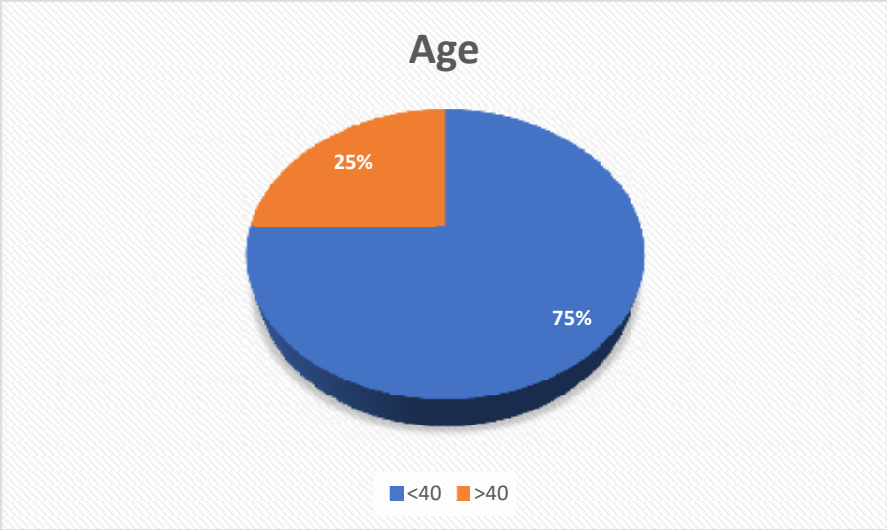


Diagramme 1. Pourcentage de cas selon la tranche d'Age :< 40 ans : 25% des cas (n=4) et > 40 :75% des cas (n=12).

2.Sexe

Selon la répartition de sexe, nous avons trouvé

- 10 cas de sexe masculin soit 62,5%
- 6 cas de sexe féminin soit 37,5%

Une prédominance du sexe masculin avec un sex ratio :1,6

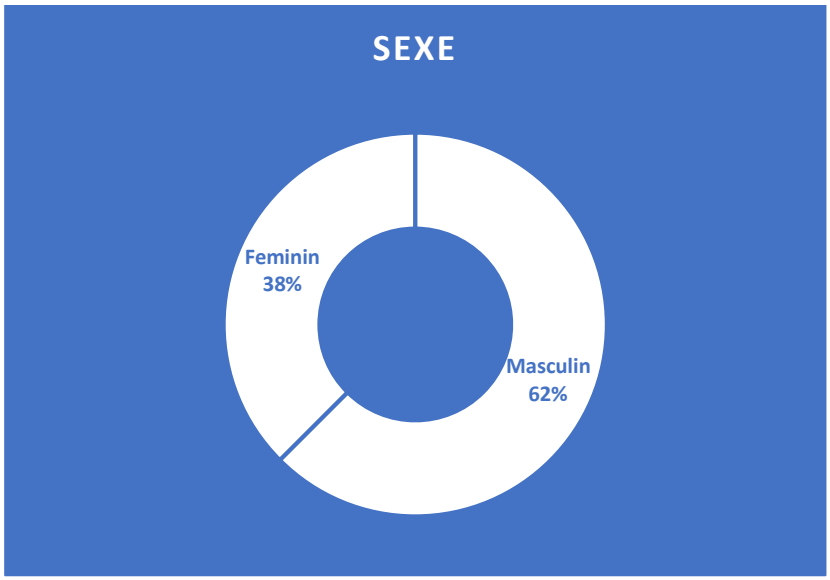


Diagramme 2. Répartition des cas selon le sexe

3. La Forme et Formes génétiques

Dans la majorité de cas, la TD était sporadique soit 87,5% (n=14) des cas et la Tumeur Desmoïde associée à la polypose adénomateuse familiale (PAF) soit 12,5% (n=2).

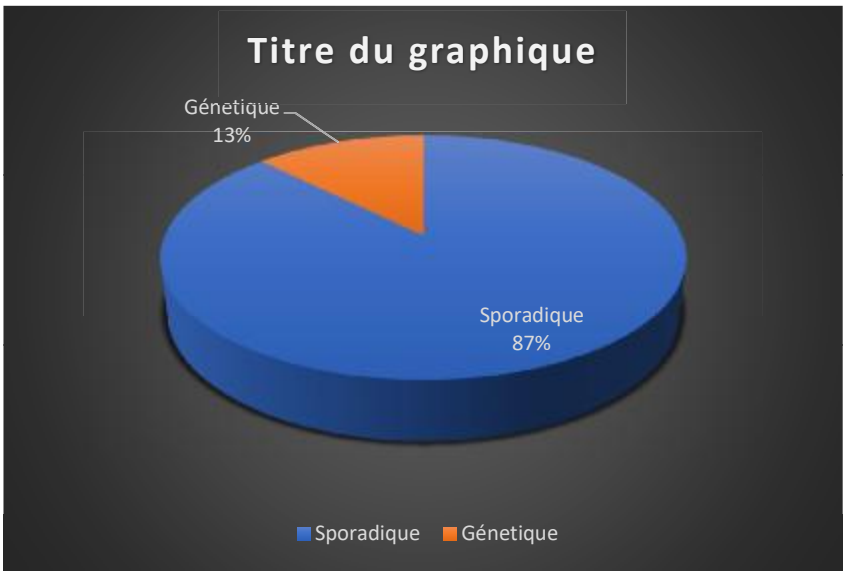


Diagramme 3. Répartition des cas selon la forme et les facteurs génétiques

4. Antécédents

Nous n'avons pas trouvé d'antécédents chez la majorité de patients soit 75% (n=12) et l'antécédent de la chirurgie a été retrouvé chez 3 patients soit 18,75% et un cas avec un antécédant familial PAF soit 6,25%

5. La localisation

La localisation chez les patients suivis dans notre service est :

- ✓ Extra abdominale dans 56, 25% (9 cas)
- ✓ Intra abdominale dans 25% (4 cas)
- ✓ Paroi abdominale dans 18,75% (3 cas)

Dans notre série on a constaté que :

- ✓ 9 cas présentent une localisation extra-abdominale (respectivement : cervico-thoracique, région scapulaire, sus-claviculaire, 2 cas au niveau de l'épaule, avant-bras, jambe, latéro-cervicale, 1 cas de neurofibromatose à localisations multiples).
- ✓ 3 cas présentent une localisation sur la paroi abdominale (respectivement : hypogastrique, para-ombilicale, flanc droit).

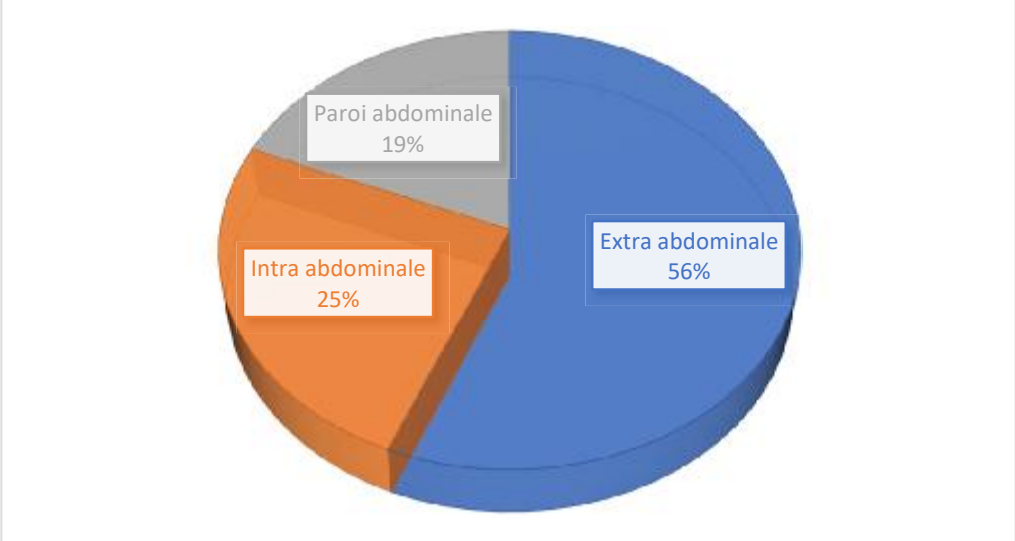


Diagramme 4. Répartition des cas selon la localisation.

IV. Présentations cliniques (à l'admission)

1. La symptomatologie

Nous avons classé les patients à deux catégories : de novo et en rechute De novo sont définis comme les nouveaux cas et en rechute, patient opéré et présentant une rechute après un intervalle de 3 mois.

2. De Novo :

11 patients soit 68,75% avaient présenté la tumeur de novo

11 patients ont présenté une masse palpable, soit 68.75% des cas, dont 4 associées à la douleur (soit 25% des cas) et 1 avec signes neurologiques (soit 6.25% des cas)

2 patients ont présenté une douleur soit 12.5% des cas

1 patient a présenté une raideur du membre soit 6.25% des cas

Pour 1 patient la découverte était fortuite soit 6.25% des cas

3. Rechute

5 patients soit 31,25% avaient présenté une récidive dont 2 patients avec récidives multiples après la chirurgie.

4. La caractéristique clinique inflammatoire

Aucun patient avait présenté la TD liée à un traumatisme

5. La Taille

La taille tumorale chez nos patients au moment de leur admission au service variait entre 3 et 20,5 cm de diamètre avec une médiane de 11,75 cm.

Image : TD extra-abdominale du sein en progression après AINS et Hormonothérapie

Image : TD extra abdominale de la jambe en récidive après chirurgie

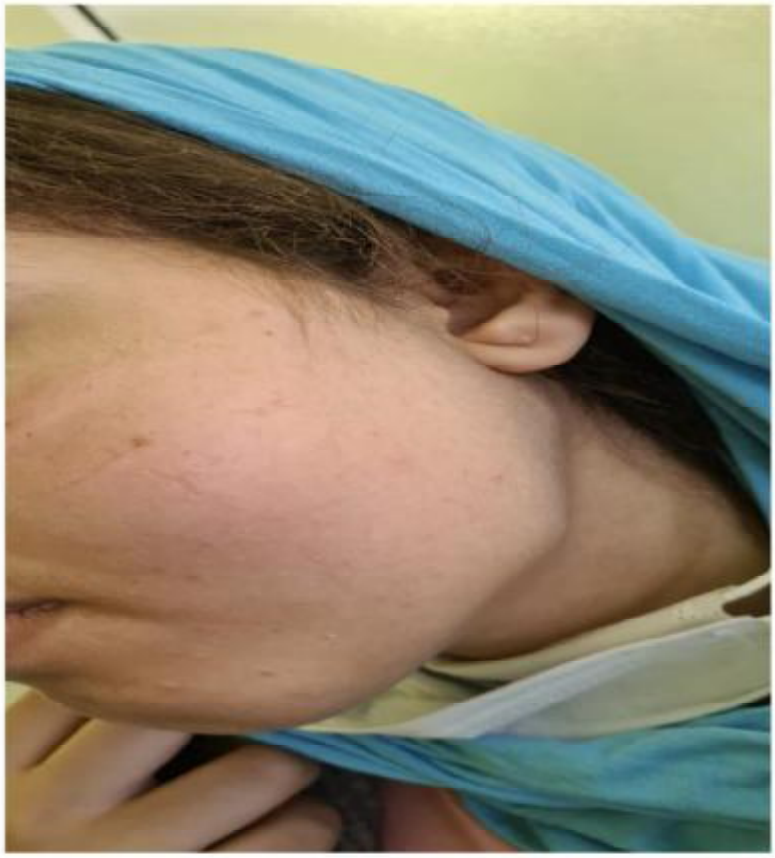


Image : TD extra abdominale de la joue : stable sous chimiothérapie par Navelbine

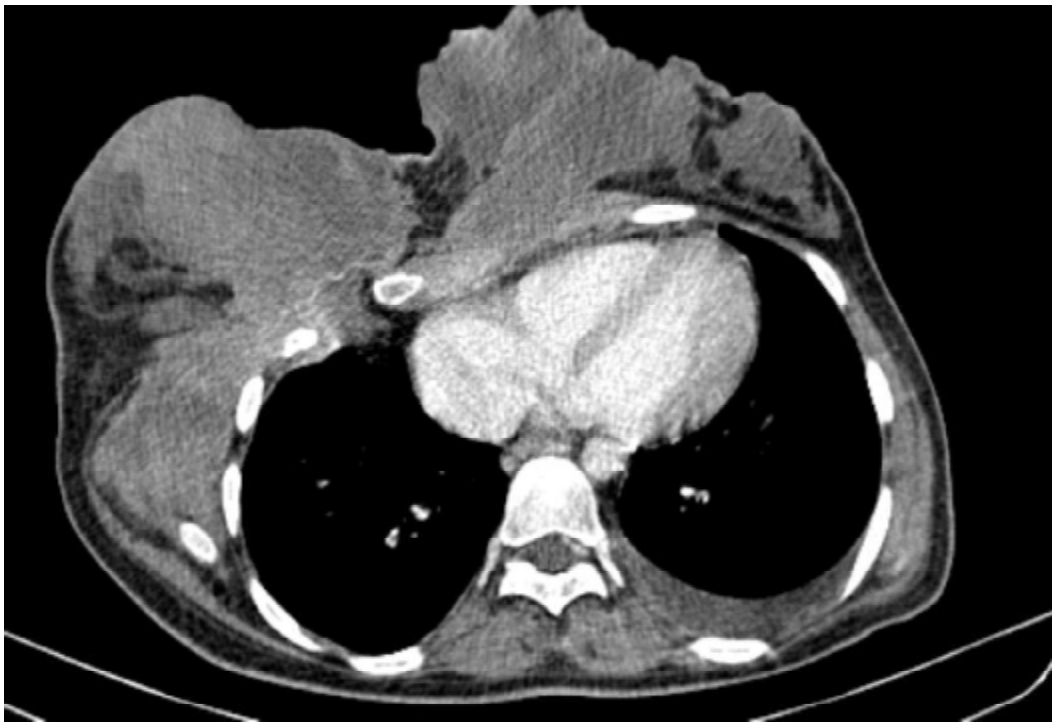
V. Les Paracliniques

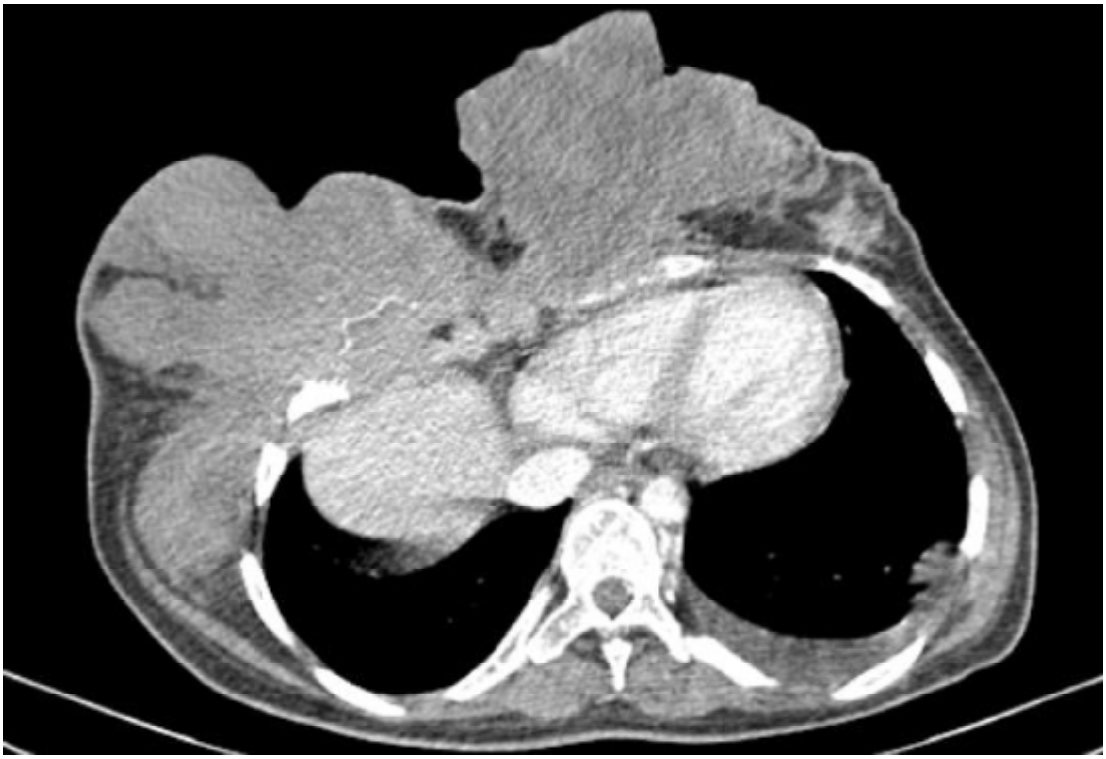
1. Imagerie

Les explorations demandées pour établir les diagnostics et l'extension loco-régionale ont été réalisée selon 3 modalités :

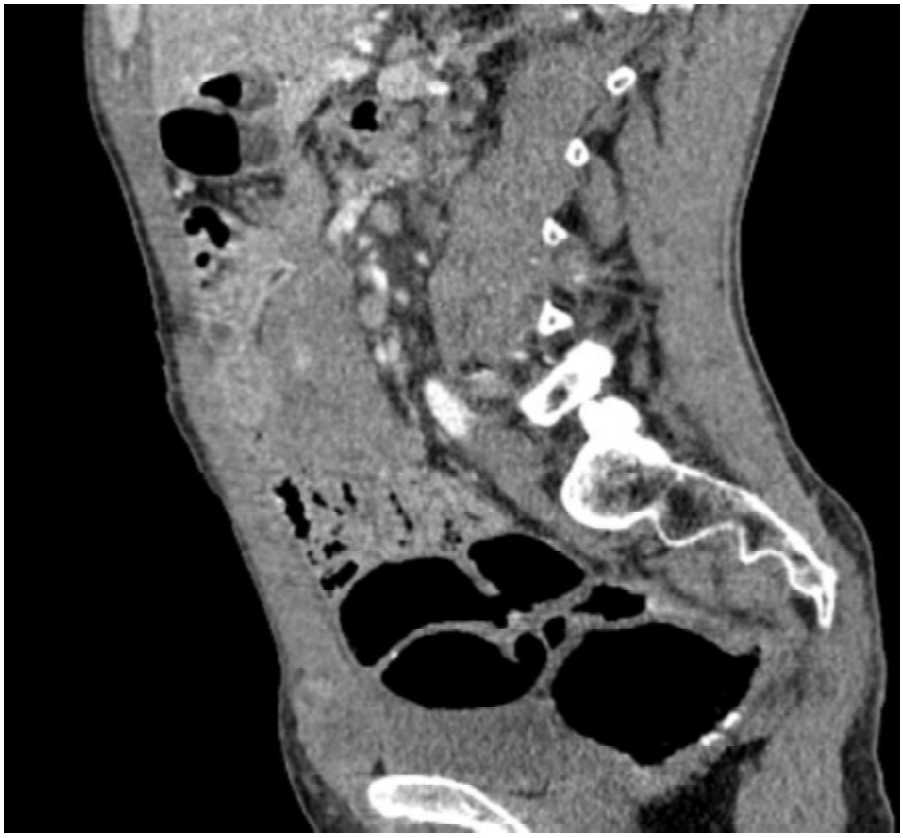
- L'Échographie : pour 9 patients soit donc 56,25% des cas.
- La TDM : Pour 9 patients soit donc 56,25% des cas.
- L'IRM : Pour 11 patients soit donc 68,75% des cas.
- La colonoscopie et la FOGD étaient réalisées chez 02 patients avec polypose adénomateuse familiale

2. Les iconographies radiologiques (TDM et IRM)

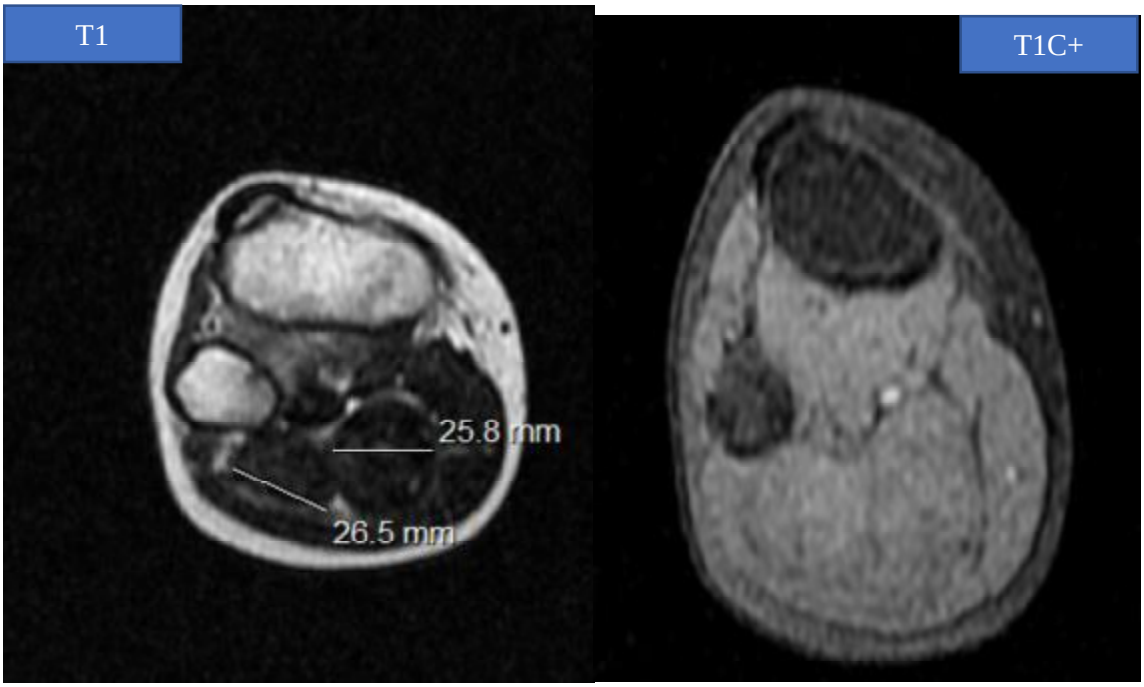




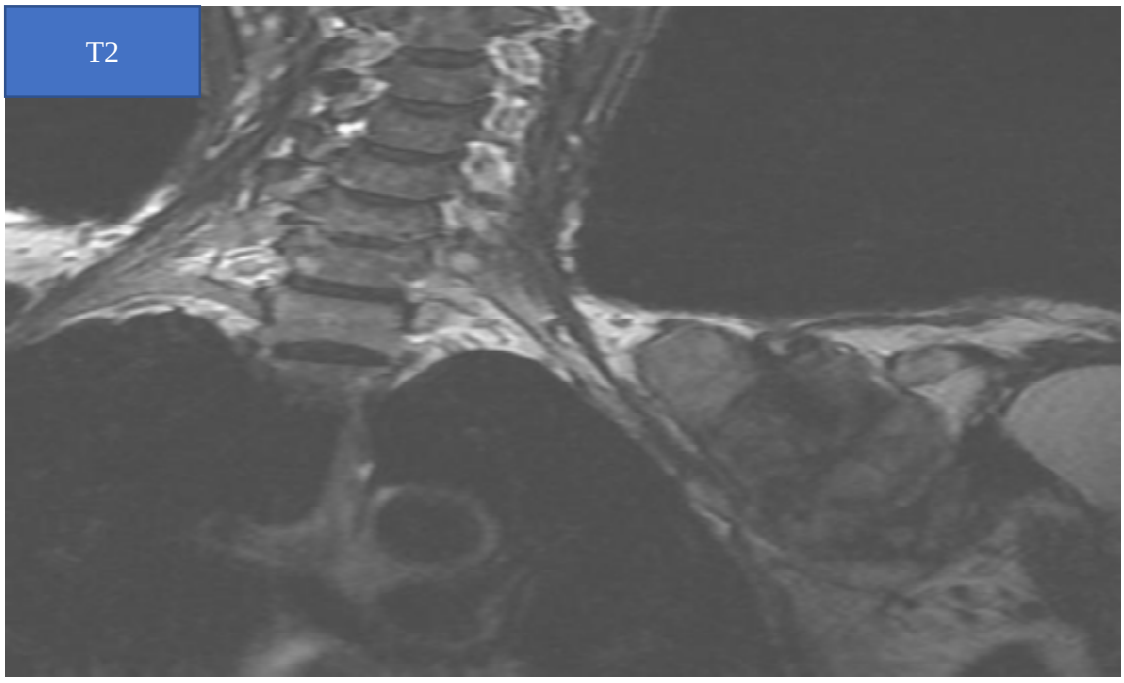
TDM thoracique avant et après contraste mettant en évidence une masse pariétale thoracique spontanément dense, réhaussée après contraste infiltrant les 02 seins.

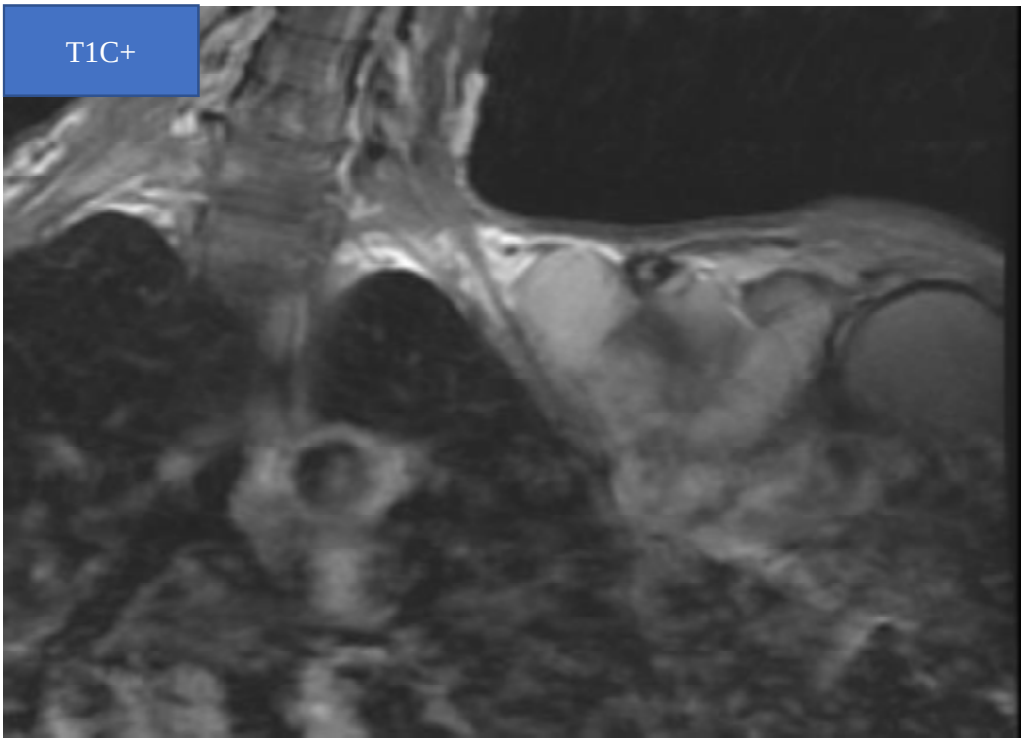


TDM abdominale injectée en coupes axiales et sagittales mettant en évidence la présence d'une masse pariétale antérieure de 38 mm infiltrant le muscle grand droit de l'abdomen

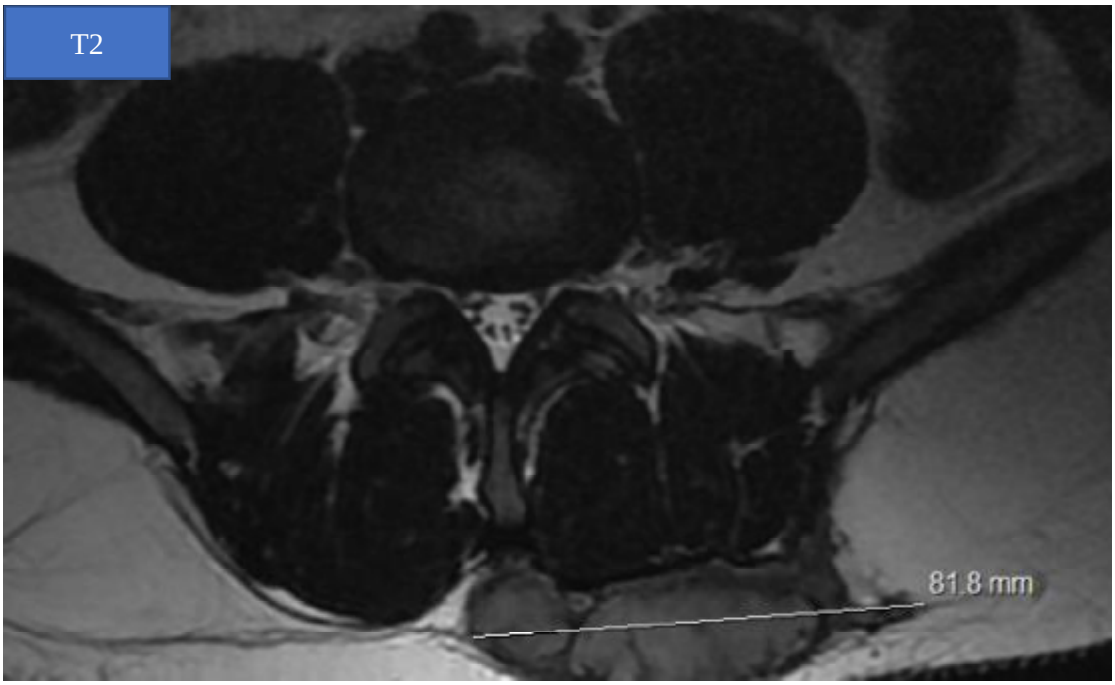


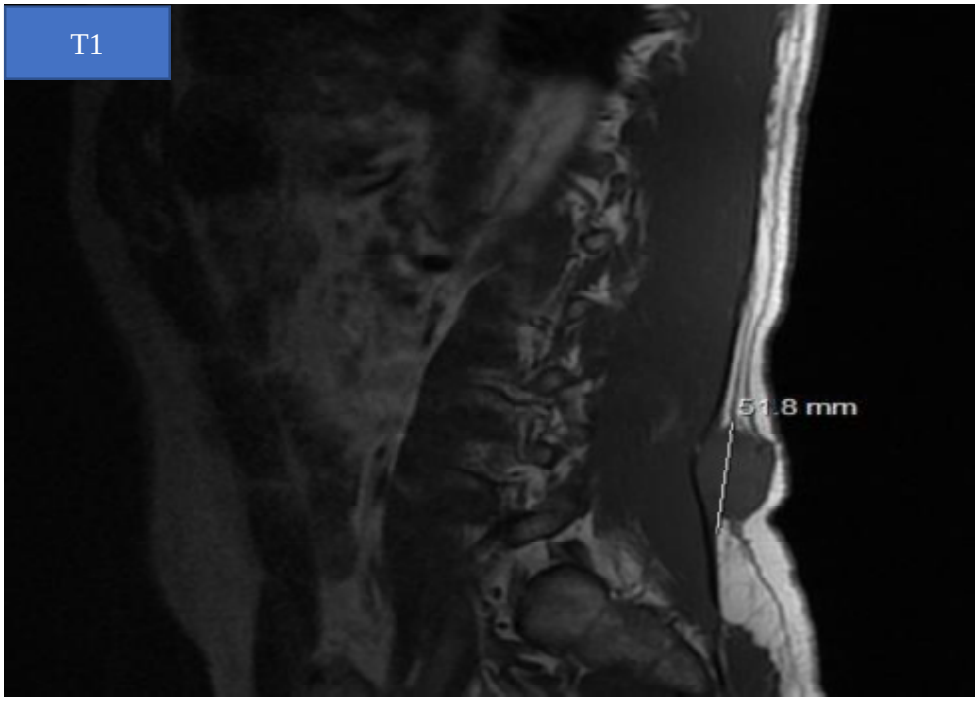
IRM de la jambe en séquence T1, T2 et T1C+ mettant en évidence 02 masses du compartiment postérieur en hyposignal T2, isosignal T1 faiblement réhaussé après contraste, respectant les éléments vasculaires de voisinage



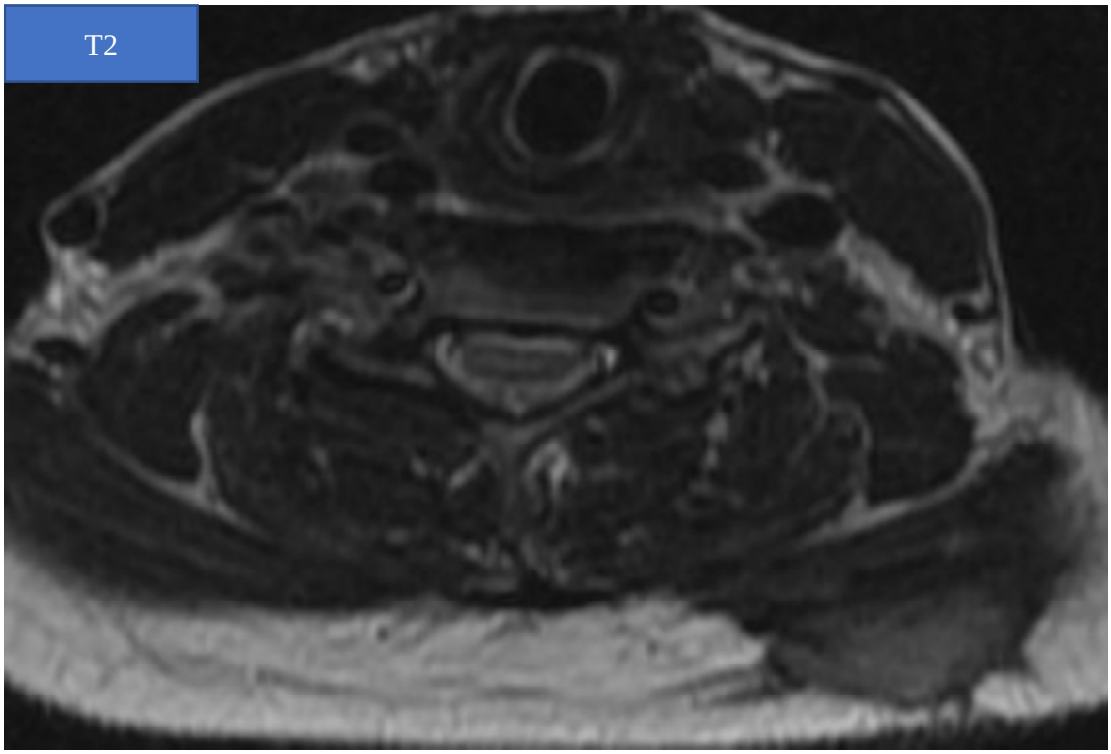


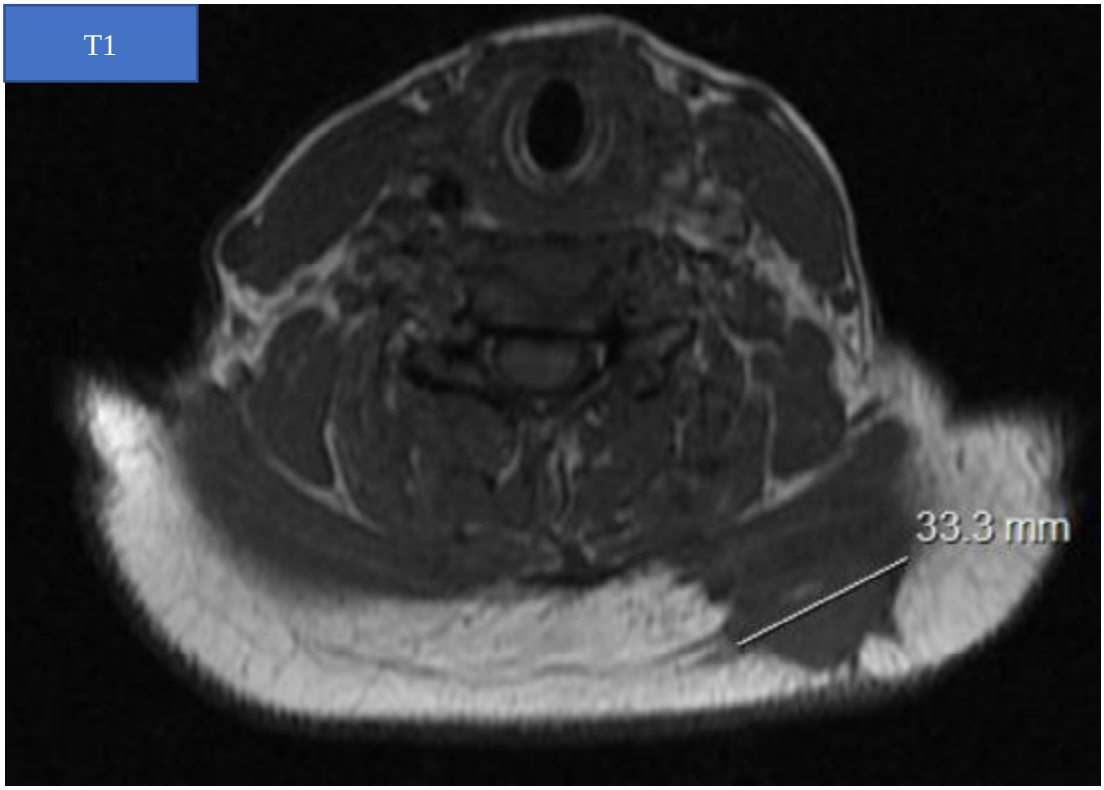
IRM du creux axillaire objectivant une masse sus claviculaire étendue au creux axillaire en hyposignal T2, faiblement réhaussée après contraste respectant le plexus brachial.

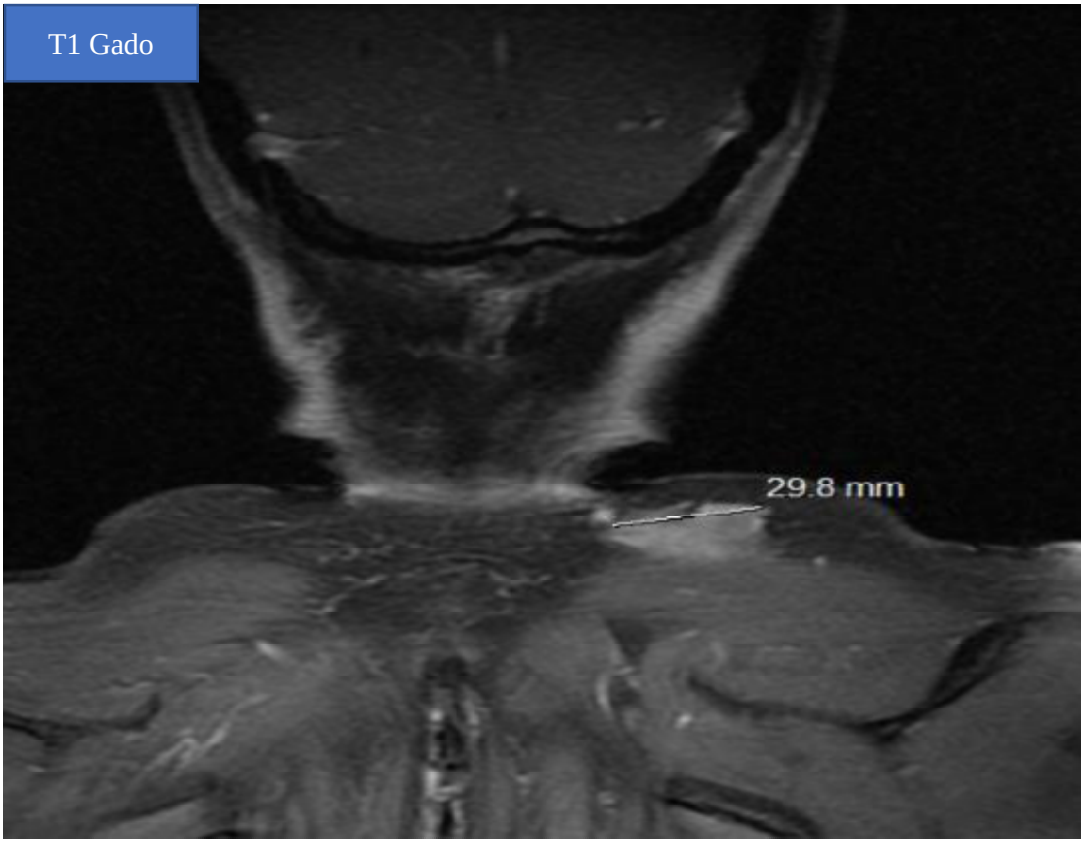




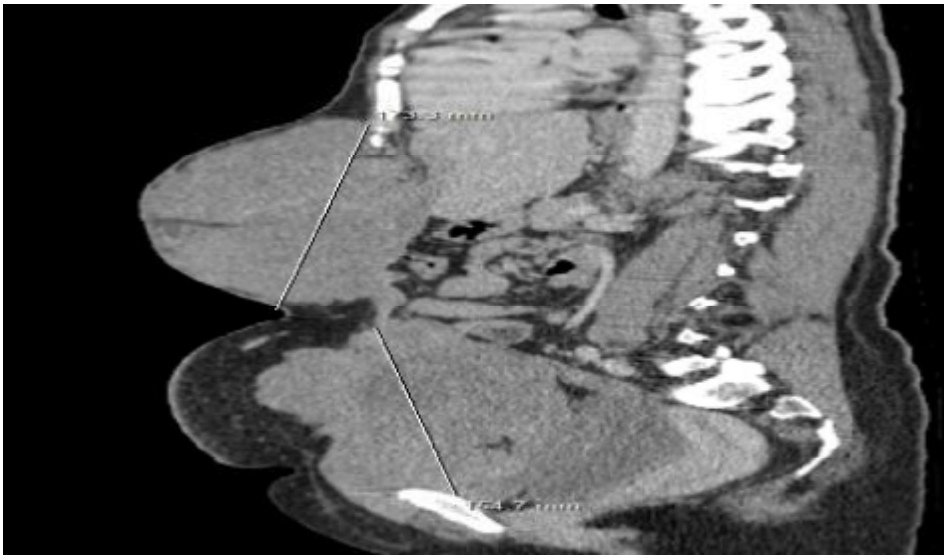
Masse lombaire sous aponévrotique en hyposignal T2 et T1, réhaussée après contraste, mesurant 85 mm.


T2


T1
33.3 mm



Masse sous aponévrotique en hypoT2, HypoT1, faiblement réhaussée après contraste.



TDM TAP objectivant la présence de 02 masses dont une supérieure sus et sous aponévrotique présentant une extension intra péritonéale et une deuxième pelvienne sous aponévrotique avec extension endo pelvienne.

3. Anatomopathologie et biologie moléculaire

3.1. Biopsies

Le prélèvement histopathologique était réalisé par échoguidée (n=10), scanno-guidée (n=2) et l'exérèse chirurgicale (n=4).

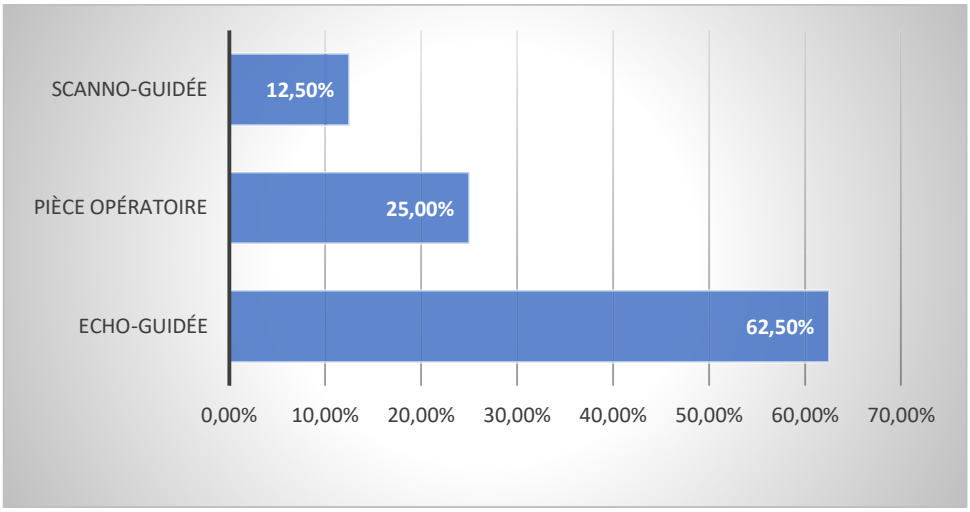


Diagramme 5. Répartition des cas selon la nature du prélèvement histologique

3.2. MORPHOLOGIE

La description morphologique la plus rencontrée est celle d'une prolifération fusiforme bénigne, pas de grade histo-pronostic, pas de différentiation.

3.3. IMMUNOHISTOCHIMIE

La Béta-caténine a été réalisé chez 9 patients, soit 56,25% de cas et elle était positive chez 4 patients.

3.4. BIOLOGIE MOLÉCULAIRE

La mutation de l'exon 3 a été recherchée chez 3 patients soit 18,75% de cas et chez 3 autres patients, elle n'a pas été réalisée.

VI. Traitement

1. Première ligne thérapeutique

1.1. CHIRURGIE

4 patients soit dans 25% de cas ont bénéficié de la chirurgie en premier avant de présenter la récidive et ceci concernait les patients avec la localisation extra abdominale et intra-abdominale.

La chirurgie a été faite sans preuve histologique.

Aucune chirurgie a été réalisée dans notre institution

La prise en charge dans notre institution et cela concernait les patients avec la localisation extra abdominale et intra-abdominale.

2. Surveillance active

La surveillance active a été indiquée chez 9 patients soit 56,25% de cas.

3. Patients de Novo

5 Patients ont bénéficié de la surveillance active dès le diagnostic. La localisation extra-abdominale (n=4).

Pente Évolutive des patients de Novo

4. Patients en Rechute

5 patients ont bénéficié de la surveillance active en rechute post la chirurgie : la localisation extra abdominale (n=3) et intra-abdominale (n=1) et de la paroi abdominale (n =1).

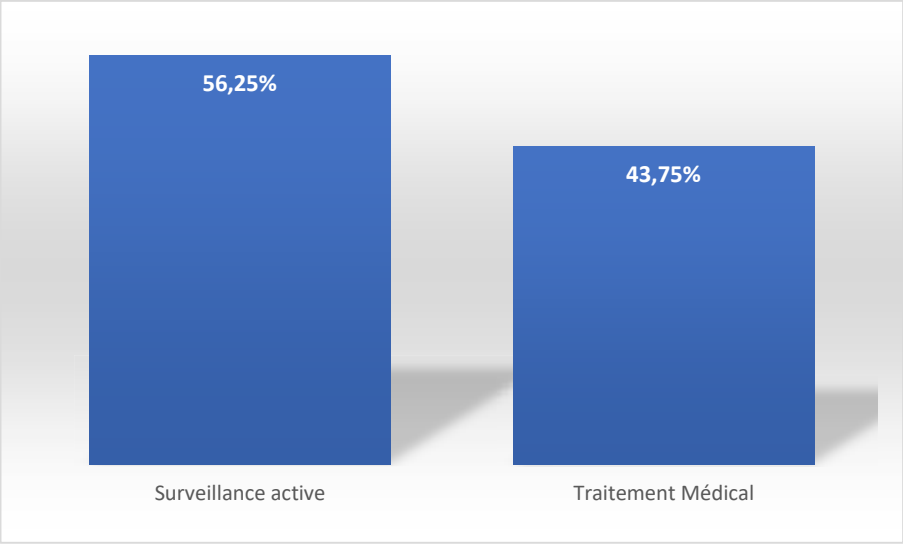


Diagramme 6. Répartition selon le choix thérapeutique de première intention

5. Le traitement Médical

7 patients ont bénéficié d'un traitement médical dès le diagnostic, soit 43,75% de cas.

- ✓ Soit l'association Hormonothérapie type Tamoxifène et AINS (Suldinac ou indomecide), 3 patients en première intention et, 2 patients après une chimiothérapie en maintenance après une réponse partielle.

- ✓ La chimiothérapie a été indiquée en première intention chez 4 patients (Navelbine à la dose de 90 mg, J1, J8 / 3 semaines) : 2 patients avec localisations extra-abdominales et 2 patients localisations intra-abdominales.
- ✓ Pas de complication notée avec la chimiothérapie, bonne tolérance clinique et biologique.

5.1. TRAITEMENT DE DEUXIÈME LIGNE.

La chimiothérapie par Navelbine et épirubicine a été indiquée à deuxième intension après une surveillance active ou le traitement initial par l'association hormonothérapie et AINS.

Nous avons objectivé une RP avec un RECIST de 23% après 3 mois de traitement pour le Navelbine et stabilité avec l'épirubicine pendant 3 mois.

On a noté une stabilité > 12 mois chez 2 patients sous hormonothérapie indiqué en 2e ligne après une surveillance active de 3 mois.

Ligne du traitement	AINS	hormonothérapie	chimiothérapie	évolution	
1ère	arcoxia				
1ère	indométacine			Stabilité(9mois	
1ère		tamoxifène		Progression 1mois	
2ème			Navelbine	régression 3mois (23%) Puis stabilisation les 6 mois suivant	
1ère		Tamoxifène +ains		progression	Puis perdu de vue pdt 1an et revient avec Tm énorme non
2ème			epirubicine	stabilité	

					résécable chimio résistante(Navelbine)
1ère		Tamoxifène +AINS		Stabilité 3mois	
1ère			chimiothérapie	Régression 9 mois 50%	
1ère	sulindac			Stabilité 6 mois	
2ème		tamoxifène		Stabilité >1an en cours	
1ère		tamoxifène			
1ère			Metho+vinorel bine	Progression 3mois	

VII. Évolution

Le recul était entre 3 et 36 mois avec un recul moyen de 21 mois.

Nous avons noté :

Stabilité de la maladie : 9 patients sous surveillance active dans l'intervalle de 3 – 6 mois et 2 patients sous chimiothérapie entre 3 – 12 mois du traitement et un patient n'a pas été évalué lors avant la collecté de nos données.

Une Réponse partielle objectivée chez 3 patients sous chimiothérapie 1 patients, la stabilité.

La réponse complète n'a pas été observée.

La progression était plus marquée chez les patients sous AINS (4 patients) avec introduction de la chimiothérapie après 3 mois du traitement.

DISCUSSION

STATE OF THE ART ET COMMENTAIRES

I. Profil Épidémiologique

1. Population

Les tumeurs desmoïdes (TD) sont des tumeurs mésenchymateuses rares, qui représentent environ 3 % des sarcomes des tissus mous et 0,03 % de tous les cancers [10]. Les tumeurs desmoïdes dans le cadre de la PAF ont été décrites pour la première fois par GADNER en 1951. Elles atteignent entre 10 et 20 % des patients présentant une PAF [11] avec un pic d'incidence entre la deuxième et la troisième décade de la vie.

Le risque de développer une tumeur desmoïde chez les patients atteints d'une PAF est de 850 fois celui de la population générale [12]. Une particularité des tumeurs desmoïdes associées à la PAF est qu'elles se localisent plus fréquemment au niveau du mésentère ou de la paroi abdominale. Des autres localisations sont aussi possibles mais moins fréquentes [10].

Après l'introduction de la colo-protectomie prophylactique qui a diminué la mortalité par cancer colorectal chez les personnes atteintes d'une PAF, les tumeurs desmoïdes sont devenues une cause très importante de morbidité chez ces patients. Même si l'évolution de ces tumeurs est locale, elles sont responsables jusqu'à 11 % de la mortalité chez les patients atteints d'une PAF [13].

Depuis 1997, il a été établi que ces tumeurs desmoïdes doivent être considérées comme un processus néoplasique (et non un processus uniquement réactionnel) puisqu'elles sont composées d'une prolifération cellulaire issue d'un clone unique (Alman et al. 1997), des progéniteurs des

cellules mésenchymateuses en l'occurrence (Wu et al. 2010). Elles sont classées par la « WHO Classification of Tumours of Soft Tissue and Bone » de 2013 comme étant de malignité intermédiaire. En effet, et comme quelques rares autres tumeurs, elles présentent cette particularité très intrigante de ne jamais donner de métastases à distance alors qu'elles sont responsables d'une agressivité locorégionale parfois très marquée et de récidives fréquentes après exérèse.

Concernant notre étude, 14 patients soit 87,5% de nos patients ont présenté une forme sporadique et 2 présentaient la forme liée à la PAF.

Leur apparition semble être variable en fonction de l'âge, Ces tumeurs touchent préférentiellement l'adulte jeune entre 20 et 40 ans, mais ils peuvent arriver à n'importe quel âge avec des extrêmes allant de 5 à 80 ans [14], et une légère prédominance féminine (Sex-ratio H/F de 0.5).

Dans la littérature, il a été noté que la tumeur desmoïde est plus agressive si elle survient chez le grand enfant ou l'adolescent [9]. La comparaison entre quelques études publiées et notre série pour les paramètres âge et sexe, nous la rapportons dans le tableau ci-dessous (tableau 1).

Série	Année	Nombre de patients	Age moyen	Sex ratio h/f
Baliski et al (200)	2002	13	18 – 55 (37)	03 H/10F = 0.3
Dalen et al (201)	2003	30	19 – 67 (39)	10 H / 20 F = 0.5
Sharma et al (202)	2006	42	10 – 72 (32)	14 H / 28 F = 0.5
Lev et al (203)	2007	189	04 – 88 (36)	74 H / 115 F = 0.65
Notre série	2022	16	15 – 67 (29)	9H/6F = 1,5

Dans notre série, on note une légère différence par rapport aux autres études concernant l'âge et le sexe comparativement aux autres données de la littérature et celle des autres séries. Une légère prédominance des hommes par rapport aux femmes avec un sex ratio H/F (1,5) alors que dans la littérature, il y a une prédominance des femmes.

Ainsi que de l'âge moyen qui est de 29 ans moins de 30 ans alors que dans la littérature et on note un âge moyen de plus de 30 ans.

Les tumeurs desmoïdes proviennent d'une prolifération tumorale au dépend des fibroblastes et myofibroblastes du tissu conjonctif. Elles se développent dans un contexte de mutation sporadique dans 80-85 % des cas, et dans un contexte de PAF dans 15-20 % des cas. Les cas sporadiques sont liés à une mutation de l'exon 3 du gène CTNNB1 et, dans la PAF, à une mutation germinale de la b-caténine (APC). Ces deux mutations sont mutuellement exclusives[15,16].

La mutation APC est autosomique dominante avec une pénétrance presque complète pour les manifestations digestives mais incomplète pour les manifestations extra-intestinales. La mutation germinale du gène APC aboutit à une perte de la fonction de la protéine APC, ce qui conduit à l'instabilité et

la dégradation du complexe Wnt/APC/b-caténine conduisant à la libération de la b-caténine (facteur de transcription), dont l'accumulation au niveau nucléaire stimule la division cellulaire. Les tumeurs desmoïdes associées à la mutation APC présentent les mêmes caractéristiques histologiques que les tumeurs sporadiques, même s'il doit exister quelques différences de la croissance fibroblastique entre les tumeurs sporadiques et les PAFs. Il existe un type de prolifération fibroblastique appelé fibrome de Gardner qui serait une lésion précurseur des tumeurs desmoïdes [17,18]. Dans le cadre du syndrome de Gardner, d'autres pathologies s'associent à la polypose et aux tumeurs desmoïdes, notamment des lésions cutanées, fibromateuses ou osseuses de type ostéomes. Il existe un autre syndrome qui associe les tumeurs desmoïdes et la polypose appelée le syndrome de TURCOT (polypose, tumeurs desmoïdes et tumeurs cérébrales).

2. Localisation

Les TD sont des tumeurs du tissu conjonctif qui peuvent survenir partout dans l'organisme, au niveau de tous les tissus de soutien. Leur localisation est habituellement organisée en 3 catégories :

- ✓ Extra-abdominale,
- ✓ Intra-abdominale
- ✓ Paroi abdominale.

A partir de ces 3 caractéristiques d'âge, de sexe du patient et de localisation de la tumeur, a été déterminée une classification clinique en 4 groupes (**Reitamo et al. 1986)** [10] :

1. Tumeurs juvéniles : de localisation essentiellement extra abdominale, qui représentent 43 % des localisations avec une prédilection pour les filles de moins de 16 ans.
2. Tumeurs des femmes en activité génitale : qui surviennent surtout dans la région abdominale (49 % sur la paroi, 8 % dans le mésentère)
3. Tumeurs d'âge moyen : plutôt abdominales chez les hommes autant que chez les femmes
4. Tumeurs du sujet âgé : sans localisation préférentielle, abdominale ou extra-abdominale et qui se répartissent de manière semblable entre les deux sexes.

Tableau 2. Comparaison entre le pourcentage des différentes localisations de tumeurs desmoïdes dans quelques séries et notre série.

Série	Année	Nombre	Localisation		
			Extra abdominale	Intra abdominale	Paroi abdominale
Baliski et al [200]	2002	13	9(69%)	0	4(31%)
Dalen et al [201]	2003	30	22 (74%)	1 (3%)	7 (23%)
Sharma et al [202]	2006	42	31 (74%)	0	1 (23%)
Lev et al [203]	2007	189	71 (38%)	47 (4%)	71 (38%)
Notre série	2022	13	9 (56,25%)	5 (31,25%)	2 (12,5%)

Les tumeurs desmoïdes caractérisées par la prédominance de la localisation extra-abdominale, le résultat de notre série concorde avec celui de la littérature mais nous avons obtenu en deuxième position la localisation intra-abdominale suivi enfin de la localisation de la paroi abdominale par

rapport à plusieurs auteurs qui ont obtenu la localisation de la paroi abdominale suivie d'intra abdominale.

La taille des tumeurs au moment du diagnostic est très variable, liée à la localisation et au caractère infiltrant de la tumeur et donc à ses conséquences fonctionnelles (symptomatologie). Une tumeur de 2 cm érodant la mandibule sera beaucoup plus rapidement symptomatique qu'une lésion de 20 cm intra-abdominale. Ce caractère infiltrant des tumeurs est représenté par leurs limites: si certaines tumeurs semblent radiologiquement et macroscopiquement encapsulées refoulant les organes de voisinage, d'autres ont des limites radiologiques imprécises à leur périphérie et envahissent les structures adjacentes.

Enfin, le caractère surement le plus représentatif de la variabilité des tumeurs est l'évolutivité des tumeurs desmoïdes observée en clinique. Il est impressionnant de constater que certaines TD puissent avoir une évolutivité indolente au point de demeurer stable en taille voire même de régresser spontanément alors que d'autres évoluent rapidement et récidivent de manière répétée après les traitements. Entre ces deux modalités évolutives, tous les modes d'évolution sont rencontrés et ont été schématisés par Gronchi et al. (Gronchi et al. 2014).

Cette grande variabilité observée au niveau de la présentation clinique, du contexte de survenue et de l'évolutivité des tumeurs sous-tend surement différentes caractéristiques moléculaires, non encore identifiées à ce jour.

II. Facteurs de Risques

1. La Biologie et voies de signalisations impliquées dans l'oncogenèse des tumeurs desmoïdes

Les mécanismes biologiques impliqués dans la transformation des cellules de TD ont été étudiés ces dernières années et de grands progrès ont été réalisés dans leur compréhension. D'une manière générale, la voie Wnt est altérée, par des mutations activatrices ou inhibitrices de deux gènes principaux, APC et β-caténine.

❖ **Nature néoplasique des TD**

Dans les années 90, suite à l'individualisation des TD comme entité ayant des caractéristiques morphologiques et une histoire naturelle bien définis, la pathogénie de ces tumeurs demeurait inconnue. La nature infiltrative des tumeurs et leur évolution parfois agressive les rapprochaient de processus néoplasiques mais les cas de régression spontanée faisaient plutôt penser qu'elles appartenaient au groupe des processus réactionnels (comme les cicatrices chéloïdes).

La nature néoplasique d'une prolifération tumorale est définie par sa clonalité. Deux publications ont démontré cette clonalité dans les années 1996-1997 en utilisant la même méthode, celle de l'inactivation du chromosome X. Cette méthode a été clairement établie comme capable de démontrer l'origine clonale des tumeurs humaines (Vogelstein et al. 1985) (Allen et al. 1992). Elle se base sur le fait qu'un seul chromosome X est actif chez la femme. Le second est inactivé précocement au cours de l'embryogenèse. Cette inactivation survient au hasard. Elle reste stable durant

toute la vie de la cellule et est transmise aux cellules filles après division cellulaire. Elle est également stable après culture in vitro ou lorsque la cellule devient néoplasique. L'inactivation de nombreux gènes sur le chromosome X s'accompagne de variations dans la méthylation des régions CpG en 5' des gènes. Cette méthylation permet de reconnaitre le chromosome X actif du chromosome X inactif en étudiant l'action différentielle d'enzymes de restriction sensibles à la méthylation. Quand le site est méthylé, l'enzyme ne coupe pas l'ADN. Par PCR, on étudie ainsi les sites de méthylation du gène humain du récepteur aux androgènes (HUMARA). Dans un processus polyclonal, on retrouvera une inactivation du chromosome X aléatoire dans les cellules (d'origine paternelle et maternelle) alors que dans un processus monoclonal, on retrouvera l'inactivation du même chromosome X dans toutes les cellules.

A partir, respectivement, de 4 cas et 20 cas de FA chez des femmes, Li et Alman ont démontré ainsi la clonalité de ces tumeurs (Li et al. 1996)(Alman et al. 1997). Non seulement, les caractéristiques d'inactivation sont identiques dans les cellules de TD mais elles sont aussi similaires entre la tumeur primitive et sa récidive, confirmant que la tumeur récidivante provient du même clone que la tumeur primitive. Cette clonalité a également été démontrée par des analyses cytogénétiques montrant que les trisomies 8 et 20 sont des anomalies stables dans les TD primitives et leurs récidives et non pas des anomalies aléatoires (Fletcher et al. 1995).

Toutefois, la clonalité démontrée par les 2 techniques précitées peut également se rencontrer dans des tumeurs bénignes et ne signe pas la malignité d'une tumeur (Bridge et al. 1999) (Kopp et al. 1997). Bridge et al.

ont retrouvé des trisomies 8 dans des dysplasies ostéofibreuses et Kopp et al. des inactivations non aléatoires du chromosome X dans des leucocytes sains. La question de la malignité ou de la bénignité des FA n'est pas résolue. Cliniquement, l'absence de métastases oriente vers un caractère bénin mais l'agressivité locorégionale plutôt vers un caractère malin. Il n'existe aucun critère biologique ou histologique signant de manière formelle la malignité d'une tumeur.

L'article référence de Hanahan et Weinberg (Hanahan and Weinberg 2011) retient 6 caractéristiques biologiques fondamentales du cancer, dont certaines ont été explorées dans les TD :

- **Le maintien de signaux de prolifération regroupe plusieurs mécanismes:**

Activation des voies de signalisation (e.g. mutations activatrices de BRAF ou PI3K), inhibition de rétrocontrôle négatif (e.g. mutation RAS ou PTEN), activation d'oncogènes (e.g. RAS MYC RAF).

La présence de ces mutations n'a pas été recherchée dans les TD. PTEN est exprimé en IHC dans 4/7 FA (Chugh et al. 2010), KRAS n'est pas muté dans 8 FA (Miyaki et al. 1993).

L'échappement aux inhibiteurs de croissance regroupe les mécanismes de perte d'inhibition de contact (e.g. NF2 ou LKB1), d'échappement aux effets anti-prolifératifs de TGFβ et d'inactivation des gènes suppresseurs de tumeur (e.g. Rb ou p53).

L'expression de Rb et p53 a été recherchée dans les TD et comparée à celle d'autres tumeurs d'origine fibroblastiques, certaines bénignes (Muller et al. 1996) et d'autres malignes (Hoos et al. 2001). Muller et al. concluent que

la perte d'expression de Rb puisse avoir un rôle dans la prolifération des TD. Hoos et al. retrouvent que l'expression de ces 2 gènes suppresseurs de tumeur est corrélée à l'agressivité biologique des tumeurs.

Tableau 3 : Expression des marqueurs de malignité en IHC (C. Gebert et al. 2007) (Stalinska et al. 2009)

Auteur, année	Tumeurs	pRb	Ki67	p53	Bcl 2
Muller *et al.* 1996	FA	0/13	-	0/13	-
	Fibromatose plantaire	6/6	-	0/6	-
Hoos *et al.* 2001	FA	24/24	24/24	23/24	0/24
	FS-BG	11/25	17/25	20/25	12/25
	FS-HG	1/14	2/14	10/14	8/14
Gebert *et al.* 2007	FA	-	36/37	12/37	-
Stalinska *et al.* 2009	FA	35/50	13/50	-	-

FS-BG/HG : Fibrosarcome de bas grade/haut grade

Tableau 4 Expression des « marqueurs de malignité » en IHC (C. Gebert *et al.* 2007) (Stalinska *et al.* 2009)

L'expression du récepteur de TGFβ et de SMAD 2/3 (reflétant l'activité de la voie de TGFβ) a été comparée en IHC entre 27 échantillons de TD, 14 de cicatrices et 6 de tissus fibreux normal. Elle est élevée dans les TD et les cicatrices et absente dans les tissus normaux. Ces résultats sont cohérents avec ceux de Bacac (Bacac et al. 2006) étudiant l'expression génique de TGFβ.

La résistance à la mort cellulaire regroupe les phénomènes d'augmentation de signaux de survie (e.g. IGF) et l'augmentation de signaux anti-apoptotiques (e.g. Bcl2).

L'étude de Hoos précitée confirme la surexpression de Bcl2 dans les cancers contrairement aux TD.

❖ **L'induction d'une angiogenèse est médiée positivement par le VEGFA et négativement par TSP-1.**

Plusieurs publications rapportent une augmentation des phénomènes d'angiogenèse dans les TD. Le taux de VEGF est plus élevé dans les prélèvements de FA que dans les prélèvements de cicatrice ou de peau (Mills et al. 2000) et la densité de micro vaisseaux est un facteur de récidive (Romero et al. 2012) et (Matono et al. 2011).

L'activation des phénomènes d'invasion et de métastases : c'est un élément clé de la description clinique des TD et une question majeure. Dans l'article de Hanahan comme dans les autres articles portant sur ce sujet, les phases d'invasion et de métastases sont traitées comme une seule entité sous tendue par les mêmes facteurs biologiques (perte de E cadhérine, transition épithélio-mésenchymateuse), l'invasion étant le premier stade avant les métastases (Talmadge and Fidler 2010). Or, dans le cas des TD, les tumeurs peuvent avoir des phénomènes d'invasion locale très importants sans jamais donner de métastases. Les mécanismes biologiques précis discriminants ces 2 phases sont inconnues. Les TD pourraient représenter un excellent modèle à étudier pour répondre à cette question.

La possibilité d'une immortalité réplicative par échappement aux mécanismes qui contrôlent la réplication infinie. Le rôle des télomères n'a jamais été exploré dans les TD.

Dans la même idée de typer la nature cancéreuse ou non des TD, une publication a rapporté des travaux portant sur la comparaison de profils d'expression génique de TD avec ceux de tumeurs bénignes : les fasciites nodulaires (Bacac et al. 2006). Les gènes surexprimés chez les FA

comparativement aux fasciites nodulaires peuvent se regrouper en 3 grands groupes :

- ✓ Les gènes impliqués dans la voie de signalisation Wnt : les protéines de cette voie (AXIN2, SFRP), les régulateurs de cette voie (MITF, PTPRF) et les gènes cibles de cette voie (EPHB3, PITX2, WISP-1).
- ✓ Les gènes impliqués dans la voie TGF-β (surexpression de TGF-β2 et sous- expression des inhibiteurs de TGF : BAMBI et SMAD7).
- ✓ Les gènes impliqués dans la différenciation : MDK, NRG1, NPTX2 et NEFH.

Une autre publication qui avait également rapporté les profils d'expression génique de TD (en les comparant à différents prélèvements de tissu sain cette fois), retrouvait des similitudes dans la surexpression de gènes dans les TD : EPHB3, NRG1, NPTX2, TGF-β3, WISP-1 (Skubitz and Skubitz 2004).

Il n'est pas possible de rattacher de manière formelle l'expression de ces protéines ou de ces gènes à un caractère bénin ou malin des TD.

En 2010, l'équipe d'Alman a approfondi les travaux pour caractériser le clone cellulaire formant les FA (Wu et al. 2010). Ils ont mené des expériences in vitro et in vivo leur permettant d'aboutir à un faisceau d'arguments montrant que ce clone était issu de cellules souches mésenchymateuses :

- ✓ Les cellules de TD expriment des gènes et des marqueurs de surface caractéristiques des cellules souches mésenchymateuses,
- ✓ Dans les modèles murins porteurs de mutation APC (Apcwt/1638N) et donc prédisposés au développement de TD, le nombre de tumeurs

développées est proportionnel au nombre de cellules souches mésenchymateuses,

- ✓ Ces mêmes souris Apcwt/1638N croisées avec des souris déficientes en progéniteurs mésenchymateux développent moins de TD comparées à celles ayant des taux standards de progéniteurs (et alors que le nombre de polypes intestinaux développés restait identique)
- ✓ L'injection de cellules souches mésenchymateuses porteuses d'une mutation oncogénique dans des souris immunodéficientes induit des proliférations cellulaires aberrantes.

Carothers (Carothers et al. 2012) est allé plus loin en montrant que les TD sont composées non seulement de cellules souches mésenchymateuses mais aussi de fibrocytes CD34+ qui stimulent l'angiogenèse pendant les phases de cicatrisation ou de progression tumorale. Il a également montré que les cellules souches mésenchymateuses des TD sont des cellules pluripotentes ayant la capacité de se différentier en chondrocytes, adipocytes et ostéocytes. Les TD sont donc des tumeurs monoclonales issues de cellules souches mésenchymateuses, présentant certaines mais pas toutes les caractéristiques biologiques de cellules cancéreuses.

- ❖ <u>La voie de signalisation Wnt/β-Caténine</u>

En 1982, Harold Varmus découvre que l'activation d'un gène, nommé initialement Int1 (intégration 1), induit la formation de tumeur dans la glande mammaire de souris (Nusse and Varmus 1982). Il est l'homologue, chez le mammifère, du gène dont la mutation induit la formation de drosophiles sans ailes: Wingles (gènes Int et Wing : gène Wnt). Cette découverte représente l'identification du premier élément de la voie Wnt. Dans les années 80 puis 90,

les différents éléments de cette voie sont identifiés et leur rôle se précise. Il est intéressant de noter que souvent, ces différents éléments sont découverts parallèlement, par différentes équipes, et que leur connexion avec la voie Wnt se fait dans un second temps. Telle qu'elle est connue aujourd'hui, cette voie peut se schématiser ainsi (Klaus and Birchmeier 2008; Reya and Clevers 2005):

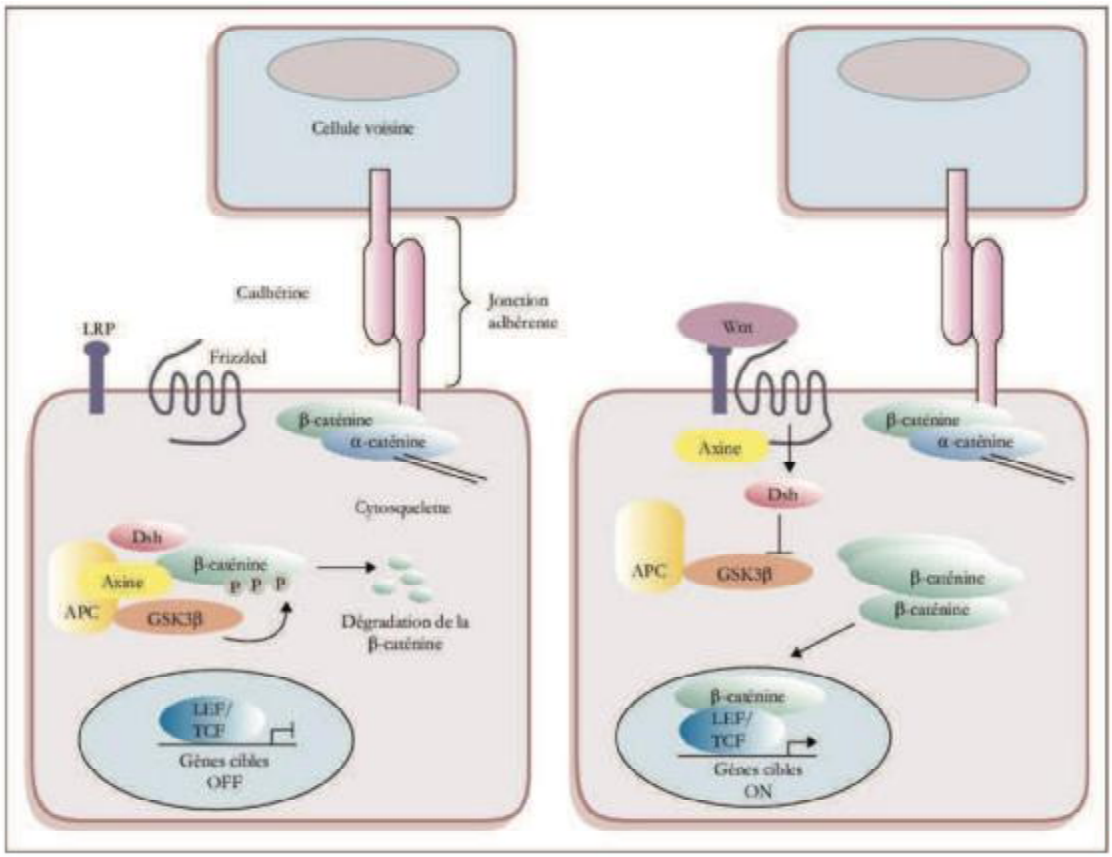


Figure 1: Schématisation de la voie Wnt/β caténine en conditions physiologique (à gauche) et pathologique (à droite) (d'après T. Reya & H. Clevers, Nature 2005).

Cette voie est cruciale dans la pathogenèse des tumeurs desmoïdes. La grande majorité (environ 85 %) des tumeurs desmoïdes présente une mutation dans l'exon 3 du gène CTNNB1 [19-20]. Moins fréquemment, des mutations APC perte de fonction sont observées, le plus souvent dans un contexte de

FAP [21]. Les mutations de ces deux gènes sont mutuellement exclusives et activent la même voie de signalisation Wnt/β-Caténine. La β-caténine régule l'adhésion cellulaire et la transcription cellulaire. Dans les tumeurs desmoïdes, il y a une stabilisation anormale et une accumulation nucléaire de la β-caténine. Dans le noyau, elle opère comme activateur transcriptionnel en étant liée aux membres de la famille des TCF/LEF et éventuellement à d'autres coactivateurs de la transcription des gènes cibles de la voie Wnt/APC/β-caténine, dont certains facteurs prolifératifs, tels que S100A4 ou CTHRC1 [9]. Trois mutations principales ont été décrites au niveau de l'exon 3 de CTNNB1, T41A, S45F et S45P [22,20]. Ces mutations affectent le site d'interaction APC /βCaténine et modifient la capacité de APC à entraîner la dégradation de la β-Caténine par le protéasome [19]. Cette accumulation nucléaire de la β-caténine peut alors être déterminée par immunohistochimie (IHC), et peut servir d'outil diagnostic permettant de différencier les tumeurs desmoïdes des autres tumeurs mésenchymateuses [23]. Les tumeurs desmoïdes n'ayant pas de mutation CTNNB1 dans l'exon 3, classées alors de type sauvage (WT), représentaient environ 15 % de toutes les tumeurs desmoïdes. Ce nombre a grandement diminué au cours des cinq dernières années depuis que les nouvelles générations de séquenceur permettent un séquençage du génome complet de la tumeur [20,24]. Nous savons maintenant que la proportion des tumeurs desmoïdes portant une mutation dans un des acteurs de la voie de signalisation Wnt/β-caténine est très proche des 100 %. Le nombre de récidive est plus élevé dans les tumeurs mutées S45F par rapport aux autres tumeurs mutées T41A et WT [25-26]. Ces résultats sont débattus et certaines études font état de résultats contradictoires [27,28] et aucune différence d'expression

de gènes cibles de la voie Wnt/ β-caténine n'a été cependant observée dans les tumeurs desmoïdes en fonction du type de mutation. D'autres études sont donc nécessaires pour confirmer ou infirmer ces données et identifier le potentiel mécanisme expliquant les différences d'évolutivité en fonction des différents types de mutation de CTNNB1 [29].

❖ APC

En comparant les taux d'incidence de carcinomes coliques se développant ou non sur des polypes en fonction de l'âge, Ashley évoque en 1969 et pour la première fois, que le gène de la polypose puisse diminuer le nombre d'évènements nécessaires à la muqueuse intestinale pour qu'elle devienne néoplasique (Ashley 1969), faisant écho à la théorie de Knudson, établie sur le rétinoblastome (Knudson 1971). Il suggère également que le développement d'un carcinome lieberkühnien sur un polype adénomateux dépende des mêmes facteurs externes que pour les cancers non précédés de polypose. La théorie de Knudson est aujourd'hui totalement validée par les découvertes qui ont été faites sur les mécanismes de carcinogénèse dans un contexte de polypose : pour survenir, un cancer nécessite 2 évènements mutationnels. Dans les cancers héréditaires, une mutation germinale est transmise et une seconde mutation, de type somatique, survient et enclenche le processus de carcinogénèse. Dans les cancers non héréditaires, 2 mutations somatiques sont nécessaires.

De plus, et contrairement à ce qu'avait initialement décrit Knudson qui pensait que ces 2 mutations étaient indépendantes l'une de l'autre, il a été démontré dans les PAF que la nature et la localisation de la mutation germinale

détermine la nature et la localisation de la mutation somatique et qu'à elles 2, elles influencent le phénotype de la maladie.

Vers 1990, plusieurs publications majeures (Leppert et al. 1987 ; Ashton-Rickardt et al. 1989 ; Kinzler et al. 1991 ; Groden et al. 1991) (Cottrell et al. 1992) établissent des mutations (de type délétion) du gène APC en 5q21-22 comme étant caractéristiques de la polypose adénomateuse familiale. Ces anomalies sont également décrites dans les TD développées dans le cadre d'un syndrome de Gardner (Okamoto et al. 1990 ; Miyaki et al. 1993). Ces mutations représentent la mutation germinale, premier évènement conduisant vers la carcinogénèse. Elles entrainent la formation d'un codon STOP qui aboutit à l'expression d'une protéine APC tronquée. Elles se situent principalement dans la moitié 5' du gène ; elles sont donc situées en amont des sites régulateurs de la β caténine qui sont de 2 sortes :

- ✓ 7 sites de répétition de 20 acides aminés qui correspondent aux sites de fixation et de « down régulation » de β caténine
- ✓ 3 sites de répétition d'environ 20 acides aminés contenant un motif Ser-Ala-Met-Pro, qui assurent la fixation avec l'Axine. Ces 3 « SAMP repeats » sont distribués au milieu des sites de « down régulation » de la β caténine. Ces sites de fixation à l'axine sont essentiels dans la régulation des taux intra cellulaires de β caténine. Un modèle murin de protéine APC tronquée mais conservant un seul « SAMP repeat » donne des souris viables et ne développant pas de tumeurs (Smits et al. 1999). Dans la même idée, un autre modèle murin se basant sur la transfection uniquement de la partie centrale d'APC, contenant tous les sites de

fixation à la β caténine et à l'axine, montre que ces sites sont suffisants pour éviter le développement de tumeur (Shih et al. 2000).

Il y a 2 sites de mutation germinale prédominants : au niveau des codons 1061 (a) et 1309 (b). Lorsque la mutation germinale survient sur le codon 1601, ou en amont de la MCR (Mutation Cluster Région), la seconde mutation, somatique, survient préférentiellement au sein de la MCR (hot-spots 1 à 5). La protéine tronquée conserve alors 1 voire 2 sites de « down régulation » de la β caténine (ΔAPC 1). Lorsque la mutation germinale survient au sein de la MCR (b ou c), il y a, le plus souvent, une perte de l'allèle sauvage (ΔAPC 2). (Lamlum et al. 1999).

Les mutations d'APC aboutissent ainsi à une protéine tronquée qui conserve 1 à 2 sites de « down regulation » de la β caténine. En effet, les cellules tumorales doivent conserver une « down regulation » basale de la β caténine car l'accumulation excessive de β caténine dans le noyau induit la mort cellulaire (Kim et al. 2000).

Les TD qui se développent dans le contexte d'un syndrome de Gardner sont génétiquement comparables aux carcinomes colo-rectaux auxquelles elles sont associées. Plusieurs études ont bien établi cette concordance entre mutations germinale, somatique, et le phénotype des FA. Lamlum et al. (Lamlum et al. 1999) ont recensé, dans les FA survenant dans un contexte de PAF, les concordances entre mutations germinale et somatiques. Ils en concluent que la région de la mutation germinale d'APC associée à la perte d'allèle dans les FA est plus distale que la région correspondante dans les adénomes. Ceci explique la différence observée dans la sélection de la mutation d'APC entre les 2 types de tumeurs.

De nombreuses publications ont étudié cette corrélation entre la localisation de la mutation germinale d'APC et le risque de survenue de FA dans un contexte de syndrome de Gardner.

Globalement, il semble que les TD se développent principalement lorsque cette mutation est située au-delà du codon 1444, et associé à une perte de l'allèle sauvage.

Bertario (Bertario et al. 2001) établit une corrélation statistique entre le site de la mutation germinale d'APC et le risque de développer une FA : pour une mutation d'APC située au- delà du codon 1444, le risque de développer une FA est augmentée de 12 fois, comparé aux patients pour lesquels la mutation est située en amont. Les mutations situées au-delà du codon 1309 sont associées à un risque 17 fois plus élevé de développer une FA que les mutations situées en amont du codon 452. Davies, Gebert et Caspari retrouvent eux aussi une incidence particulièrement élevée de FA chez les patients dont la mutation germinale se situe au niveau du codon 1444 (Davies et al. 1995 ; Gebert et al. 1999 ; Caspari et al. 1995). Wallis établit 3 groupes de patients en fonction de la localisation de la mutation APC : groupe 1 - codons 177 à 452 ; groupe 2 - codons 457 à 1309 ; groupe 3 - codons 1395 à 1493 (Wallis et al. 1999). C'est dans le groupe 3 que se développent le plus de FA. Dobbie retient lui le codon 1403 comme étant associé avec le plus de manifestations extra-coliques de PAF, dont les FA (Dobbie et al. 1996).

Plusieurs modèles murins ont été développés pour explorer ce mécanisme. Les mutations situées sur les codons 716 ou 850, du côté 5' du gène APC, aboutissent à l'expression d'une protéine tronquée, stable qui n'entraine pas le développement de TD. Lorsque la mutation Apc1638N est

présente, la protéine est indétectable et la pénétrance de TD est de 100%. Son équivalent Apc1638T aboutit lui à une protéine tronquée mais stable et active; aucune TD ne se développe.

Modèle	Mutation génétique	Produit du gène	Phénotype	Référence
APC $^{1638N/+}$	Mutation déphasante sur codon 1638	Protéine tronquée indétectable	Pénétrance 100% FA multifocales	Smits *et al.* 1998
APC $^{1638T/1638T}$	Mutation déphasante sur codon 1638	Protéine tronquée stable	Pas de FA	Smits *et al.* 1999
APC $^{Min/+}$	Mutation non-sens sur codon 850	Protéine tronquée stable	Pas de FA Tumeurs intest.	Su *et al.* 1992
APC $^{\Delta 716/+}$	Mutation tronquante sur codon 716	Protéine tronquée stable	Pas de FA Tumeurs intest.	Oshima *et al.* 1995

Figure 2 : Principales caractéristiques des modèles murins étudiant le rôle d'APC dans l'étiologie des FA. Adapté à partir de Fodde 2001 Nat Rev et Lips 2009.

Une méta-analyse publiée en 2011 et étudiant 4625 patients avec PAF, identifie 3 facteurs comme étant statistiquement associés au risque de survenue de TD : la mutation d'APC au- delà du codon 1399 (OR 4.37), une chirurgie abdominale (OR 3.35) mais surtout, avec un OR à 7.02, des antécédents familiaux de TD (Sinha et al. 2011). Les auteurs concluent qu'au-delà de cette corrélation génotype/phénotype lié à la mutation d'APC, d'autres gènes modifiés sous-tendent sûrement le développement de TD.

A côté des TD qui se développent dans un contexte de syndrome de Gardner, il existe un autre groupe de TD d'origine génétique : celles qui se développent dans le contexte d'une « fibromatose infiltrative familiale »,

également appelée « maladie des desmoïdes héréditaires ». Elles sont liées à des mutations germinales d'APC situées en 3' (codons 1924, 1962, 1987, 2643) associées à une perte de l'allèle sauvage (Eccles et al. 1996 ; Benoit et al. 2007 ; Couture et al. 2000). Le phénotype de ces maladies associe une pénétrance de 100% de FA multifocales et une polypose colique quasi inexistante.

❖ **Beta-caténine**

L'accumulation intra cellulaire de β-caténine est l'évènement clé de la carcinogenèse médiée par un dysfonctionnement de la voie Wnt. Les articles rapportant les résultats d'analyses immunohistochimiques de FA sporadiques montrent que l'expression de β-caténine est plus élevée dans les cellules tumorales que dans les cellules avoisinantes et que la β-caténine est alors localisée au niveau nucléaire plutôt que cytoplasmique (Alman *et al.* 1997; Tejpar *et al.* 1999; Saito *et al.* 2002; Gebert *et al.* 2007; Huss *et al.* 2013). Cette surexpression protéique a été caractérisée de plusieurs manières :

- elle a été identifiée comme facteur pronostique péjoratif de récidive locale des tumeurs (Gebert *et al.* 2007).

- son mécanisme est lié à une diminution de la dégradation protéique (i. e. stabilisation) pour les uns, puisque les taux d'ARNm relatifs à cette surexpression restent stables (Alman *et al.* 1997). D'autres retrouvent au contraire des taux d'ARNm supérieurs suggérant également une hyper expression par augmentation de la transcription du gène (Saito *et al.* 2002).

- dans les TD sporadiques, elle serait la conséquence de mutations du gène de la β-caténine (*CTNNB1*) ou d'*APC*. *CTNNB1* est situé sur le chromosome 3p22, une région qui est fréquemment le siège de mutations

dans les pathologies tumorales (Trent 1995). Trois mutations (T41A, S45F et S45P) et 1 délétion situées sur l'exon 3 de *CTNNB1* sont retrouvées dans environ 80% des FA sporadiques (Miyoshi *et al.* 1998) (Tejpar *et al.* 1999; Tsuyoshi Saito *et al.* 2002; Lazar *et al.* 2008; Le Guellec *et al.* 2012; Huss *et al.* 2013). Ces codons 41 et 45 sont situés au niveau des sites de phosphorylation de la protéine par le GSK-3β.

Ces mutations sont spécifiques puisque lorsqu'elles ont été recherchées parallèlement sur 260 TD et 191 autres tumeurs à cellules fusiformes (comprenant des sarcomes, des processus réactionnels et des tumeurs bénignes), aucune mutation n'a été détectée dans le groupe des tumeurs autres que les TD (Le Guellec *et al.* 2012). Leur intérêt diagnostique est donc maintenant bien établi.

L'impact pronostique de ces mutations sur les TD sporadiques a été étudié : la survie sans récidive est plus longue chez les patients présentant une tumeur *CTNNB1* sauvage que chez ceux présentant une tumeur *CTNNB1* mutée, d'autant plus lorsqu'il s'agit de la mutation S45F (Lazar *et al.* 2008; Colombo *et al.* 2013; Mullen *et al.* 2013).

Un seul modèle murin a été développé sur le sujet : la stabilisation de la β-caténine dans un modèle de souris transgénique aboutit à la formation de TD chez 18 souris sur 24 (75%) au bout de 3 mois (Cheon *et al.* 2002).

Le caractère mutuellement exclusif des mutations *APC* et *CTNNB1* n'est pas clairement établi. Chez les patients présentant des TD sporadiques, plusieurs études publiées ont recherché la présence de mutations d'*APC* parmi les tumeurs qui ne présentaient pas de mutation de *CTNNB1*.

Tableau 4: Étude du caractère mutuellement exclusif des mutations de CTNNB1 et APC dans les TD sporadiques (Alman et al. 1997; Giarola et al. 1998; Tejpar et al. 1999; Brueckl et al. 2005) (Miyoshi et al. 1998)

Auteur	Mutation CTNNB1	Mutation APC
Alman, 1997		3/6
Miyoshi, 1998	7/13	0/13
Giarola, 1998		0/16 mut. germinale 2/16 mut. somatique
Tejpar, 1999	22/42	9/42
Brueckl, 2005		0/8

La présence de mutations somatiques d'APC est possible dans les TD sporadiques dont le gène CTNNB1 est sauvage. Toutefois, aucune de ces études ne rapporte de résultats sur la recherche simultanée des 2 types de mutations sur une même tumeur.

La responsabilité des mutations d'APC et CTNNB1 en tant qu'altérations oncogéniques responsables de la transformation de cellules normales en cellules tumorales de TD reste inconnue.

❖ Cytogénétique

Plusieurs publications rapportent les résultats d'étude des anomalies chromosomiques des TD. Leur interprétation doit tenir compte du fait que certaines ont été réalisées sur des prélèvements de tumeurs inclues en paraffine et d'autres sur des prélèvements congelés et qu'il a été démontré que cela puisse induire des biais. Globalement, les anomalies chromosomiques clonales sont présentes dans 27 à 46% des cas de TD. La première conclusion

de ces études est de confirmer la nature clonale de la prolifération de FA. La seconde est d'identifier un certain nombre d'anomalies récurrentes :

- perte du chromosome 5 (Bridge et al. 1999 ; Larramendy et al. 1998; De Wever et al. 2000 ; Salas et al. 2010 ; Erben et al. 2012) : la région perdue du chromosome 5 contient le locus du gène APC. Elle est identifiée à la fois dans les TD survenant dans un contexte de syndrome de Gardner mais aussi dans des TD sporadiques. Cette donnée confirme l'importance des anomalies du gène APC dans la carcinogénèse des TD.

- gain des chromosomes 8 et 20 (Fletcher et al. 1995; Mertens et al. 1995 ; Qi et al. 1996 ; Larramendy et al. 1998; De Wever et al. 2000 ; Brandal et al. 2003; Mayer et al. 2007 ; Salas et al. 2010; Erben et al. 2012) : les trisomies 8 et 20 sont des anomalies fréquemment retrouvées dans les TD. Il a même été évoqué que la présence d'une trisomie 8 soit un facteur de mauvais pronostic (Fletcher et al. 1995). Toutefois, ces anomalies sont rares dans les 2 études les plus récentes menées par CGH (Salas et al. 2010 ; Brandal et al. 2003) et plus fréquentes dans les anciennes études qui utilisaient des caryotypes, et pour lesquelles la mise en culture cellulaire préalable au caryotype a pu sélectionner et surestimer la présence des clones porteurs de trisomies.

- perte du chromosome 6 (Salas et al. 2010 ; Brandal et al. 2003 ; Larramendy et al. 1998) : les régions délétées ne sont pas les mêmes dans les différentes études et leur interprétation est difficile.

L'interprétation et la signification de ces anomalies cytogénétiques dans la carcinogénèse des TD restent compliquées.

❖ Le rôle des œstrogènes

Le rôle des hormones sexuelles, en particulier des œstrogènes, est principalement basé sur des observations cliniques, et ce potentiel rôle a été à la base du traitement systémique des tumeurs desmoïdes par hormonothérapie. Les tumeurs desmoïdes surviennent parfois dans un contexte de grossesse [30]. Il a été également rapporté des cas d'accélération de la croissance tumorale pendant la grossesse ou pendant la prise de contraceptifs oraux et des cas de régression à la ménopause [31,32]. Les tumeurs desmoïdes expriment le récepteur des œstrogènes ER-ß et non le ER-a [33]. Le tamoxifène et le toremifène ont alors été considérés comme des traitements potentiels. Le toremifène n'a pas d'influence sur la prolifération cellulaire mais diminue l'expression de GAG, du TGFß1, du collagène et de la fibronectine et diminue l'affinité pour les récepteurs de type I pour TGFb1 et de type II pour 125I-TGF-ß1 [34,35]. Récemment, il a été montré par IHC que l'expression de ER-β et de la cycline D1 était associée à la prolifération et qu'une forte expression pouvait être corrélée à la récidive [36].

Les autres voies de signalisation impliquées dans le développement des tumeurs desmoïdes

❖ La voie de signalisation Notch

Durant le développement tissulaire, la voie Notch est impliquée dans la prolifération cellulaire, la différenciation, la survie cellulaire, la neurogenèse et l'homéostasie cellulaire [37]. Peu d'études se sont penchées sur le rôle de la voie Notch dans les tumeurs desmoïdes, cependant, il a été démontré que les tumeurs desmoïdes expriment NOTCH1 et une de ses cibles avale, HES1 [38]. Dans un essai de phase 1, cinq patients sur sept ont présenté une réponse

partielle après avoir été traités par un inhibiteur de γ-secrétase par voie orale (PF03084014), empêchant le clivage des récepteurs Notch à la surface cellulaire [39]. Cela a donné lieu à une étude in vitro réalisée par Shang et al. qui ont démontré, par IHC, que la surexpression de HES1 était nucléaire dans les tumeurs desmoïdes, spécifiquement par rapport aux tissus cicatriciels [40]. À noter que l'expression de NOTCH1 et HES1 est également retrouvée in vivo dans cette étude. L'inhibition de cette voie diminue, proportionnellement à la dose de PF-03084014 administrée, l'expression de NICD (domaine intracellulaire du récepteur Notch normalement transloqué dans le noyau où il agit comme facteur de transcription) et de HES1 dans des cellules de tumeurs desmoïdes. Ainsi, l'inhibition de la voie de signalisation Notch entraîne un arrêt du cycle cellulaire G1 en diminuant la prolifération, la migration et l'invasion [29].

❖ <u>La voie de signalisation Hedgehog</u>

L'activation de la voie de signalisation Hedgehog maintient les cellules progénitrices dans un état plus indifférencié avec des capacités de prolifération plus importante. Ghanbari et al. ont montré que les gènes cibles de cette voie comme GLI1, PTCH1, et Hedgehog interacting protein (HHIP) sont surexprimé dans des échantillons de tumeurs desmoïdes par rapport aux tissus environnants [41]. Il est alors envisagé que cette voie participe à la prolifération des cellules de tumeurs desmoïdes compte tenue de l'origine mésenchymateuses de ces cellules. De plus, il a été observé une surexpression de ces mêmes cibles, Gli1, Gli2 et Ptch1 dans les tumeurs desmoïdes de souris (Apc+/1638N) par rapport au tissu normal. Ainsi, in vivo, une modification post-traductionnelle de ces cibles induites par le Triparanol (inhibiteur

pharmacologique) conduit à une réduction du volume tumoral chez les souris Apc+/1638N. Dans des modèles murins Apc+/1638N et Gli2+/- le développement tumoral est également moins important [41,42].

❖ La voie de signalisation JAK/STAT

Les ligands notamment de la famille de l'IFN-β entraînent l'activation des tyrosines kinases JAK. Celle-ci passe alors par une transphosphorylation des récepteurs multiplexés et entraîne des phosphorylations avales en cascade. Les récepteurs ainsi phosphorylés peuvent alors servir de sites d'amarrage pour les facteurs de transcription localisé dans le cytoplasme (STAT). Ces STAT deviennent phosphorylés par les JAKs, dimérisent et sont alors transloqués dans les noyaux où ils activent ou répriment la transcription de gènes cibles. Dans les tumeurs desmoïdes humaines et dans des modèles murins de tumeurs desmoïdes (Apc/Apc1638N), il a été relevé une réponse accrue à l'IFN-β suggérant que la voie de signalisation JAK/STAT est activée [43]. En accord avec ces données précliniques, des cas de régression de tumeurs desmoïdes après traitement par IFN ont été rapportés [44-45] et une étude rétrospective a évalué l'effet chez 13 patients de l'IFN-alpha plus trétinoïne avec des résultats encourageants [46].

❖ La voie de signalisation PI3 Kinase/AKT et mTOR

La relation entre les tumeurs desmoïdes et cette voie a été peu étudiée. Si une surexpression de la ß-caténine et du PDGFR-ß a bien été retrouvée par IHC dans une série de 29 échantillons, l'absence d'expression de PDGFR-alpha et de phospho-Ser-473 AKT suggère que cette voie est inactivée [47]. Meazza et al. ont montré qu'une partie des tumeurs desmoïdes pédiatriques présentait une mutation E17K AKT1 (31 %) mais cette mutation n'est pas retrouvée chez

l'adulte [48]. La survie sans récidive est meilleure pour les patients présentant une mutation E17K AKT1. Récemment, Rosenberg et al. Ont mis en évidence un effet antitumoral du sorafenib, un inhibiteur multikinase (ex. VEGFR, c-Kit et PDGFR). Or, le sorafenib entraîne une diminution de la prolifération et de l'invasion de façon dose dépendante à travers les voix Ras/MEK/ERK et PI3 kinase/AKT/mTOR. Aucun effet synergique ou additif sur la prolifération cellulaire n'a été observé entre le sorafenib et l'évérolimus [49]. L'efficacité de l'imatinib, inhibiteur de KIT et de PDGFR, a été évaluée dans plusieurs études cliniques chez des patients atteints de tumeurs desmoïdes mais ces données doivent être interprétées avec prudence car en outre les cibles de l'imatinib restent difficiles à isoler dans les tumeurs desmoïdes [50-51]. Des essais cliniques ont également été menés pour évaluer l'effet du sunitinib et du sorafenib avec notamment récemment la publication d'une phase 3 versus placebo [52-53]. Les mécanismes biologiques sous-jacents à l'activité du sorafenib dans les tumeurs desmoïdes demeurent inconnus parce que le sorafenib cible de multiples tyrosine kinases, ce qui lui permet d'affecter de multiples voies de signalisation. Ces études ont mené également à évaluer l'utilisation d'un autre TKI, le pazopanib, qui devient alors une alternative de prise en charge ((DESMOPAZ). ClinicalTrial. gov : https://clinicaltrials).

❖ <u>Le rôle des métalloprotéases</u>

Les métalloprotéases (MMP-3, MMP-7 et MMP-9) sont exprimées dans les tumeurs desmoïdes et jouent un rôle dans l'« invasivité » de la tumeur desmoïde [54,55]. En effet, l'inhibition des MMP diminue l'invasion et la motilité cellulaire et MMP7, surexprimé dans les tumeurs desmoïdes mutées CTNNB1 par rapport au WT, pourrait être associée au pronostic des tumeurs

desmoïdes, comme cela a été montré dans le cancer du pancréas [56,57]. En accord avec ces données, l'ilomastat, un inhibiteur des MMP, entraîne une diminution de la migration des cellules de tumeurs desmoïdes humaines et murines [54,55].

- **Le rôle du TGF-ß dans les tumeurs desmoïdes et autres facteurs de croissance**

Le TGF-ß, en tant que facteur de croissance, stimule l'activité transcriptionnelle de la beta-caténine. La voie de signalisation du TGF-ß a alors été étudiée en comparant les tumeurs desmoïdes à du tissu cicatriciel hypertrophique et à du tissu fibreux d'échantillons humains. Non exprimé dans le tissu fibreux, elle est activée à des niveaux similaires dans les tumeurs desmoïdes et le tissu cicatriciel. SMAD2/3 phosphorylé, en aval du récepteur dans la voie de signalisation de TGF-ß, était exprimé dans la majorité des cas de tumeurs desmoïdes mais dans une minorité de tissus cicatriciels et pas du tout dans les tissus fibreux [58]. Diverses études ont porté sur l'effet de la stimulation des lignées cellulaires de tumeurs desmoïdes par du TFG-ß ou de l'EGF. Cela entraîne des régulations transcriptionnelles de divers gènes cibles comme SMAD4 et CTNNB1, et une augmentation des glycosaminoglycanes et du collagène. De plus, l'EGF accroît la motilité des cellules des tumeurs desmoïdes [34,58-59]. Récemment, il a été montré que TGF-β1 stimule la croissance cellulaire des cellules de tumeurs desmoïdes indépendamment de la présence d'une mutation de CTNNB1. Le TGF-β1 agit à travers la voie canonique SMAD. Ainsi, la phosphorylation de SMAD3 est cruciale pour la croissance cellulaire dépendante du TGF-β1. De plus, il a été montré que la confluence des cellules est un élément déterminant pour le TGF-β1 puisqu'elle

induit la différenciation du myofibroblaste. Ceci implique que les communications intercellulaires ont un rôle important sur le comportement du myofibroblaste des tumeurs desmoïdes [60]. Plusieurs études montrent également une surexpression du PDGF et de ses récepteurs (PDGFa, PDGFRa, PDGFß, et PDGFRß) dans les tumeurs fibreuses dont les tumeurs desmoïdes [61,62].

❖ Signature moléculaire et risque de rechute

Salas et al [63] ont identifié une signature moléculaire de 36 gènes capable de prédire la rechute avec une valeur prédictive positive de 78 %. Les deux top gènes surexprimés dans le groupe de patients qui ont récidivé sont FECH (ferrochelatase"), impliqué dans la biosynthèse de l'hème et STOML2 (stomatine Like protéine 2) impliqué dans l'activité mitochondriale. Le principal gène surexprimé dans le groupe de patient non récidivant était TRIP6 impliqué dans l'adhésion cellulaire.

❖ Immunité et tumeurs desmoïdes

Dans une étude rapportée par Colombo et al. les groupes de gènes « Inflammation-Réponse immunitaire humorale » et « Liaison à l'antigène » sont significativement représentatifs des tumeurs desmoïdes porteuses de la mutation de la β-caténine T41A. Il a été rapporté par ailleurs un faible nombre de lymphocytes T et de macrophages infiltrant, sur un faible nombre d'échantillons de tumeurs desmoïdes. Enfin l'expression de PD-1/PD-L1 est faible voire absente [64].

❖ Modèle préclinique

Une des difficultés majeures pour l'étude expérimentale des tumeurs desmoïdes est la quasi absence de modèle préclinique que ce soit in vitro ou

in vivo chez l'animal [65]. La mise en culture de cellules tumorales obtenues après chirurgie entraîne inévitablement une prolifération de fibroblastes normaux et la perte concomitante des cellules tumorales. Même lorsque l'on obtient une lignée cellulaire primaire, les cellules tumorales atteignent alors la sénescence après plusieurs passages. Les modèles cellulaires et animaux exprimant CTNNB1 muté sont difficiles à produire et le modèle de souris Apc+/Apc1638N bien qu'utile comme modèle est peut-être trop éloigné des tumeurs desmoïdes non lié à APC (90 % des tumeurs desmoïdes) pour être un modèle fiable [66]. Aucun modèle animal de tumeur desmoïde basé sur des mutations spécifiques de la β-Caténine n'est, à notre connaissance, publié mais un modèle Xenopus tropicalis APC muté a été récemment mis au point [67].

❖ <u>Les autres facteurs de risques</u>

• **Antécédents familiaux de tumeurs desmoïdes**

Dans une méta-analyse des potentiels facteurs de risque liés au développement de TD chez les patients atteints d'une PAF, l'histoire familiale de tumeurs desmoïdes sort comme un facteur de risque puissant.

• **La chirurgie**

Il existe des données suggérant que la colo-protectomie précoce dans l'enfance avant l'âge de 18 ans augmente le risque de développer une tumeur desmoïde [14].

• **La grossesse**

L'apparition des TD après la grossesse (surtout si accouchement par césarienne) a fait évoquer un possible rôle hormonal comme décrit ci- haut dans le rôle des œstrogènes dans le développement des TD, mais la relation

entre TD et grossesse reste incertaine. La survenue d'une TD ne contre-indique pas la grossesse mais exige un suivi très rapproché [15]. Devant le diagnostic d'une TD chez une femme qui n'a pas encore accompli son souhait de maternité, il faut l'adresser dans un service de reproduction pour un avis spécialisé.

Dans notre série, nous n'avons pas eu aucun cas d'antécédents du traumatisme.

2 patients soit 12,5% de cas, les TD étaient liés au facteur génétique (PAF) et dans 87,5%, elles étaient sporadiques.

2 Patients avec antécédents de chirurgie, soit 18,75% de cas (2 hommes et une femme).

III. Étude Cliniques

1. Histoire Naturelle

Les TD sont souvent d'origine multifactorielle, associant plusieurs facteurs de risque, notamment génétiques, hormonaux et traumatiques. Le comportement clinique et l'histoire naturelle de ces tumeurs restent le plus souvent imprévisibles et énigmatiques. Chez certains patients, le progrès de la maladie est rapide et agressif, alors que chez d'autres, la maladie est plus atténuée.

En règle générale, la plupart des TD sont des néoplasmes à croissance lente, qui ne donnent pas de métastases, mais qui envahissent les tissus adjacents de façon agressive, et peuvent même comprimer les structures environnantes.

La régression spontanée a été rapportée dans plusieurs cas, même en cas de tumeurs multicentriques [68].

Certaines lésions sont réfractaires au traitement même après plusieurs interventions chirurgicales et de la thérapie adjuvante. Elles récidivent souvent après la chirurgie, surtout si l'excision était marginale ou intra-lésionnelle.

Selon les études de Church. 10% des TD disparaissent spontanément, 30% subissent des cycles de progressions et d'évolution, 50% restent stable après le diagnostic, et 10% progressent rapidement [69].

Les sièges multicentriques, la récidive et l'activation des sites autres que l'emplacement primaire ont été rapportés dans plusieurs études [68, 70,71].

Par conséquent, en dépit de l'aspect histologique d'apparence bénigne des TD, leur comportement peut être assez agressif et elles peuvent même être létales.

En effet en cas de PAF, les tumeurs desmoïdes constituent la deuxième cause de mortalité après le cancer colorectal (mortalité évaluée entre 10 et 20% versus 58,7 % dans le cancer), le délai moyen entre le diagnostic d'une TD et le décès dans ce contexte est de 4 à 6 ans, et la survie à 10 ans est de 63 % [72]. De plus, au sein des PAF, le pronostic est plus sévère en cas de tumeurs desmoïdes intra- abdominale, le profil évolutif des formes extra-abdominales s'apparentant à celui des formes sporadiques [73].

Church et al. ont défini 4 stades de sévérité des tumeurs desmoïdes en fonction des paramètres suivants: taille ($\leq$ 10 cm, 11-20 cm, $>$ 20 cm), localisation, caractère symptomatique ou non, profil évolutif (stable, croissant, rapidement croissant, décroissant), et présence de complications associées (mettant en jeu le pronostic vital ou non) [74].

L'analyse du comportement d'une TD est capitale pour déterminer l'approche thérapeutique la plus adéquate et fournir un moyen d'évaluer l'efficacité du traitement. Ainsi Les tumeurs à croissance rapide sont gérées de façon plus agressive et la persistance d'une croissance rapide est une indication d'un traitement inefficace. [74]

2. Manifestations cliniques

Cliniquement, les TD sont habituellement découvertes par l'apparition d'une masse indolore qui peut être découverte par le patient lui-même ou à l'occasion d'un examen clinique par un médecin et rarement par l'apparition de signes de compression.

Elles peuvent se développer au niveau de toutes les structures musculo-aponévrotiques de l'organisme, mais se trouvent principalement dans la région abdominale [75, 76].

Elles mesurent généralement entre 5 et 10 cm mais peuvent atteindre 20 cm voir plus.

La taille des tumeurs au moment du diagnostic est très variable, liée à la localisation et au caractère infiltrant de la tumeur et donc à ses conséquences fonctionnelles (symptomatologie). Une tumeur de 2 cm érodant la mandibule sera beaucoup plus rapidement symptomatique qu'une lésion de 20 cm intra-abdominale. Ce caractère infiltrant des tumeurs est représenté par leurs limites: si certaines tumeurs semblent radiologiquement et macroscopiquement encapsulées refoulant les organes de voisinage, d'autres ont des limites radiologiques imprécises à leur périphérie et envahissent les structures adjacentes.

Enfin, le caractère surement le plus représentatif de la variabilité des tumeurs est l'évolutivité des FA observée en clinique. Il est impressionnant de constater que certaines FA puissent avoir une évolutivité indolente au point de demeurer stable en taille voire même de régresser spontanément alors que d'autres évoluent rapidement et récidivent de manière répétée après les traitements. Entre ces deux modalités évolutives, tous les modes d'évolution sont rencontrés et ont été schématisés par Gronchi et al. (Gronchi et al. 2014). Cette grande variabilité observée au niveau de la présentation clinique, du contexte de survenue et de l'évolutivité des tumeurs sous-tend surement différentes caractéristiques moléculaires, non encore identifiées à ce jour.

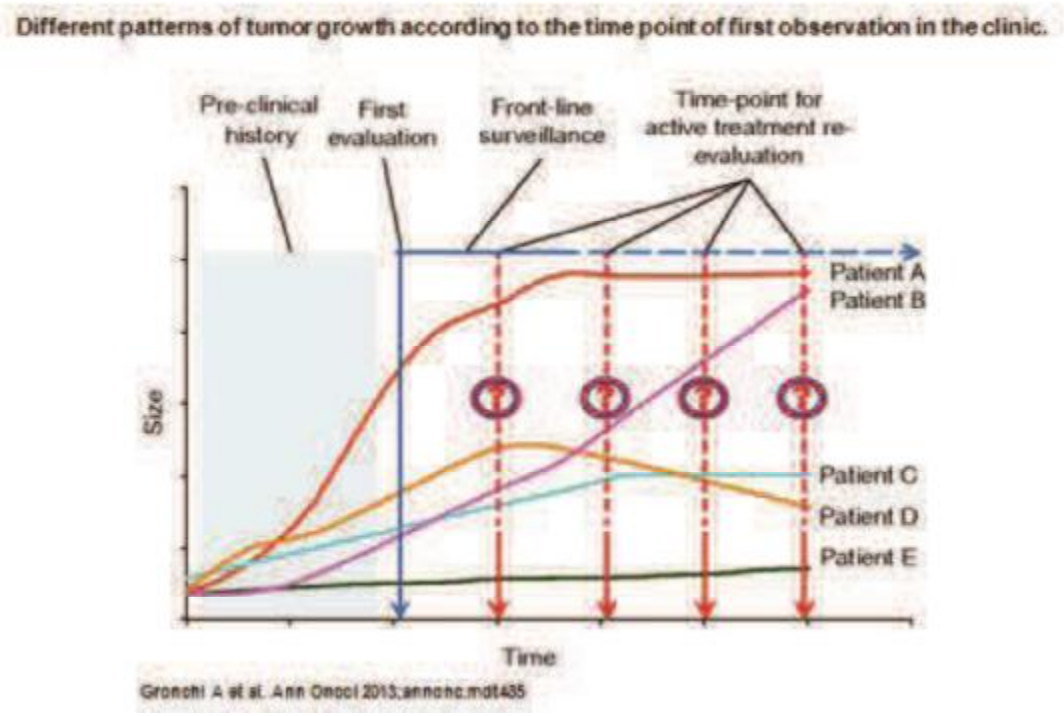


Figure 3 : Représentation schématique des modes évolutifs de FA (d'après Gronchi et al. 2013)

Dans notre série, la taille de la tumeur a été corrélée à la symptomatologie lors de diagnostic.

La taille tumorale chez nos patients au moment de leur prise en charge avec des extrêmes allant 3 et 20,5 cm de diamètre avec une moyenne de 11,15cm.

Les TD sont généralement uniques mais peuvent parfois être multifocales.

Les signes cliniques et les symptômes dépendent de la localisation et le spectre des tumeurs qui peut aller de petites lésions stables indolentes à d'énormes masses abdominales à croissance rapide, causant la mort en quelques années, voire quelques mois [77].

3. Caractéristiques et particularités cliniques des tumeurs desmoïdes selon la localisation

- **Les tumeurs desmoïdes extra-abdominales** :

Elles surviennent préférentiellement entre la puberté et l'âge de 40 ans avec un pic de fréquence entre 25 et 35 ans. Elles peuvent toucher les enfants en bas âge. Concernant le sex-ratio, les données de la littérature sont discordantes, certains auteurs précisent que cette tumeur est prédominante chez l'homme, d'autres affirment que les femmes sont deux fois plus souvent atteintes que les hommes [18].

Les tumeurs desmoïdes extra-abdominales peuvent atteindre de nombreux sites, les localisations les plus atteintes, par ordre de fréquence décroissant, sont : les épaules, la paroi thoracique et le dos, la région des cuisses et la région cervicale dont l'atteinte est très agressive [78].

Dans la région des ceintures et du cou, les muscles deltoïdes de la ceinture scapulaire et de la fosse supra-claviculaire sont les plus fréquemment atteints avec extension possible vers la région axillaire. La présence des structures vasculo- nerveuses explique la difficulté d'une exérèse complète.

Les fibromatoses des cuisses atteignent préférentiellement les quadriceps et la fosse poplitée. Les mains et les pieds sont rarement concernés.

Chez l'enfant plus d'un tiers des localisations extra-abdominales sont situées dans les régions cervicales et sont particulièrement agressives pouvant entrainer une destruction des os adjacents ou des complications fatales comme l'érosion de la base du crâne ou de la trachée [79, 80].

On a décrit également la localisation mammaire des tumeurs desmoïdes dans plusieurs séries, elles posent un problème de diagnostic différentiel avec les autres tumeurs du sein surtout malignes. Seuls la biopsie et l'examen histologique peuvent trancher [81, 82].

Sur le plan clinique, les tumeurs desmoïdes extra-abdominales se présentent sous forme d'une masse ferme, adhérente au plan profond mais jamais au plan superficiel, recouverte d'une peau normale, mal limitée, d'apparition sournoise, de croissance lente et généralement peu douloureuse [83]. Selon la localisation et l'extension, elles peuvent entrainer des complications comme une gêne à la mobilité ou des signes de compression nerveuse, vasculaire ou lymphatique.

❖ **Les tumeurs desmoïdes de la paroi abdominale :**

Elles se développent dans les structures musculo-aponévrotiques de la paroi abdominale et surviennent essentiellement chez les femmes jeunes enceintes ou plus fréquemment dans la première année qui suit la grossesse.

La moyenne d'âge se situe entre 20 et 30 ans. Cette localisation est rare chez l'enfant et l'homme adulte.

Quelques-unes surviennent dans le cadre de polypose colique, notamment sur le site d'une intervention chirurgicale antérieure.

Sur le plan clinique, elles se présentent comme des masses fermes, palpables, non douloureuses, le plus souvent au niveau des muscles grand droit et obliques de l'abdomen. A la différence des tumeurs intra-abdominales, elles ne se déplacent pas avec la respiration. Elles peuvent plus rarement se développer à partir de la paroi pelvienne mimant alors une tumeur de l'ovaire avec parfois un retentissement vaginal, vésical, urétéral ou rectal.

Leur taille varie de 3 à 10 cm de diamètre, elles sont d'évolution lente et progressive sans jamais traverser la ligne médiane.

Elles entrainent rarement des compressions graves, sauf en cas de masse tumorale importante. Par contre, elles posent des problèmes lors de la fermeture de la paroi en cas de tumeur volumineuse ou d'intervention itérative pour une tumeur récidivante [79].

❖ **Les tumeurs desmoïdes intra-abdominales**

Elles sont les moins fréquentes, la plupart des cas sont sporadiques mais 10% d'entre elles entrent dans le cadre du syndrome de Gardner. Quand celui-ci est absent, une intervention chirurgicale préalable est retrouvée dans 10%

des cas. Elles surviennent à un âge très variable, vers 35-40 ans en moyenne. Elles touchent aussi bien les hommes que les femmes.

Elles sont le plus souvent localisées dans le mésentère de l'intestin grêle mais des atteintes du mésentère iléo-colique, du grand épiploon voire du rétro péritoine ont été décrites [85, 86].

Cliniquement, les tumeurs desmoïdes intra-abdominales peuvent rester longtemps asymptomatiques tout en grandissant et en infiltrant les structures adjacentes. Elles peuvent se révéler par la suite soit :

- ✓ par une masse abdominale qui est le mode de révélation le plus fréquent. Cette masse, de taille souvent importante (> 15 cm), peut être parfois douloureuse.
- ✓ par une complication (un syndrome occlusif, une fistule digestive par nécrose tumorale, une hydronéphrose par compression urétérale, une ischémie intestinale par compression des vaisseaux mésentériques, une thrombose veineuse profonde, ou des déficits sensitivomoteurs par compression nerveuse). Une étude a rapporté que 27% des tumeurs desmoïdes intra- abdominales entrainaient des complications nécessitant une laparotomie [86] lors d'un bilan d'une augmentation de volume de l'abdomen.
- ✓ de façon fortuite, lors d'une laparotomie exploratrice pour une autre cause [86].

4. Classification clinique :

Ferenc et al [61] ont suggère l'usage d'une classification clinique ≪DESmoid classification≫ basée sur la taille (Diamètre), le temps de dédoublement en mois (Expansion) et la localisation (Siege) des tumeurs

desmoïdes et qui serait l'équivalent de la classification TNM pour les tumeurs malignes.

Elle permettrait l'interprétation des données cliniques, la considération des différentes options thérapeutiques ainsi que la standardisation des descriptions faites par les équipes de recherche pour ne parler qu'un seul langage, facilitant ainsi la communication et la transmission des données.

Tableau 5: Classification proposée pour les tumeurs desmoïdes (61)

Grade	D (Diamètre)	E (Expansion en mois)	S (siège)
0	Lésion Minime	Inconnue au moment du diagnostic	Inconnu
1	< 5	>24	Extra-abdominal
2	5 - 10	12 - 24	Paroi abdominal
3	10 - 20	6 - 12	Mésentérique sans obstruction
4	>20	< 6	Mésentérique avec obstruction

❖ **Tumeur desmoïde et PAF ou Syndrome de Gardner**

La PAF est caractérisée par le développement de multiples adénomes dans le colon et le rectum qui apparaissent le plus souvent à la puberté, et sont généralement asymptomatiques; leur transformation maligne est inéluctable au terme de plusieurs années d'évolution. La PAF est responsable d'environ 1 % de l'ensemble des cancers colorectaux.

La fréquence des tumeurs desmoïdes dans la PAF varie selon les auteurs entre 3.5 et 32% [87] et dans le syndrome de Gardner, entre 29 et 35% [14]. Le

risque d'apparition d'une TD chez un malade atteint d'une PAF est de 852 a 1000 fois plus important que dans la population générale. Dans 70 a 85 % des cas, les TD surviennent après le diagnostic de polypose adénomateuse familiale, dans un délai moyen de 2 ans après la colectomie. Plus rarement, le diagnostic de TD précède celui de la polypose digestive, ce qui souligne l'intérêt d'un contrôle coelioscopique systématique chez les patients porteurs de TD.

À côté de la polypose recto-colique et des tumeurs desmoïdes, d'autres lésions peuvent s'associer :

- ✓ Des lésions du tractus digestif supérieur : polypose fungique glandulokystique, polypes de l'antre gastrique, polypes duodénaux.
- ✓ Des lésions cutanées : des kystes épidermoïdes ou sébacés, qui siègent préférentiellement sur la face, le cuir chevelu et les extrémités.
- ✓ Des lésions osseuses et des anomalies dentaires : à type d'ostéomes localisés préférentiellement au niveau de l'angle ou de la branche horizontale mandibulaire, de l'os frontal, des fosses nasales ou des sinus et de dents incluses ou surnuméraires.
- ✓ Des lésions oculaires : une hypertrophie congénitale de l'épithélium pigmentaire de la rétine.
- ✓ Des néoplasies associées : des cancers papillaires de la thyroïde, des hépatoblastomes ou des tumeurs du système nerveux central (glioblastomes, gliomes ou médulloblastomes).

Ces différentes expressions phénotypiques ont été regroupées entre elles sous la dénomination de syndromes bien individualisés, le plus connu étant le syndrome de Gardner [87, 88].

IV. Examens Paracliniques

1. Bilans radiologiques

i. Échographie abdominale

C'est l'examen réalise souvent en première intention suite à la découverte d'une masse abdomino-pelvienne a la palpation clinique. C'est un examen indolore, de réalisation facile et de grande utilité dans l'évaluation des tumeurs des tissus mous.

Concernant les tumeurs desmoïdes, l'échographie ne permet pas de fournir des signes échographiques spécifiques pour poser le diagnostic, mais permet de : localiser la tumeur, apprécier ses dimensions et ses rapports avec les organes de voisinage, de rechercher d'autres localisations profondes, et de guider la ponction- biopsie percutanée.

La TD apparait généralement comme une masse solide hétérogène, hypoéchogène et bien limitée.

L'échographie est particulièrement utile pour le dépistage précoce de la récidive tumorale, et doit être réalisée lors des consultations de suivi des patients déjà opérés [89].

Dans notre série, l'échographie a été réalisée chez 10 patients, 4 échographies abdominales et 6 restants pour des localisations extra-abdominales.

ii. La Tomodensitométrie (TDM)

C'est l'examen de choix pour évoquer le diagnostic des TD intra-abdominales [1, 7, 40]. L'aspect des tumeurs desmoïdes varie selon leur composition : densité du collagène intra-tumoral et/ou richesse en capillaires.

La lésion peut ainsi apparaitre hypo-, iso- ou hyperdense par rapport au tissu musculaire. Il y a un rehaussement après injection du produit de contraste.

L'intérêt du scanner est de permettre de :

- ✓ mieux apprécier les limites de la tumeur et son extension en profondeur par rapport à l'échographie.
- ✓ apprécier les rapports tumoraux avec les gros vaisseaux, les nerfs et les organes de voisinage dans le bilan préopératoire.
- ✓ établir un diagnostic différentiel avec d'autres masses abdominales telles que les hématomes et les hémangiomes intramusculaires qui ont une densité liquidienne.
- ✓ rechercher des complications liées aux tumeurs desmoïdes.
- ✓ En se basant sur les résultats de la TDM, certains auteurs ont retenus comme éléments de mauvais pronostic :
- ✓ Un diamètre tumoral > 10 cm.
- ✓ Des localisations mésentériques multiples.
- ✓ Un enchâssement extensif de l'intestin grêle.
- ✓ Une hydronéphrose bilatérale.

Cependant, la performance du scanner est parfois limitée dans la surveillance, notamment pour différencier les remaniements intra-abdominaux postopératoires des tumeurs desmoïdes résiduelles ou récidivantes et dans le diagnostic différentiel avec les autres tumeurs des tissus mous. De ce fait, la TDM est détrônée par l'imagerie par résonance magnétique [90, 91].

Dans notre étude, la TDM a été réalisée chez 9 patients, soit 75% de cas selon la localisation de la tumeur avec une majoration à la localisation abdominale suivi extra abdominale.

iii. L'Imagerie par résonance magnétique (IRM)

C'est le meilleur examen pour l'exploration des tumeurs desmoïdes surtout celles de localisation extra-abdominale ou pariétale [92,93]. Sur l'IRM, les tumeurs desmoïdes apparaissent comme des images hétérogènes en hypo- ou souvent en iso-signal par rapport au muscle en T1, et de signal variable en T2 selon la composante prédominante (cellulaire ou fibreuse). Le rehaussement après injection de Gadolinium est intense.

L'IRM permet d'apprécier l'envahissement vasculaire et également la cellularité tumorale surtout en séquence T2. En effet, un hyper-signal en T2 est associé à une cellularité élevée, ceci pourrait donc permettre de prévoir la croissance tumorale.

L'IRM a une meilleure résolution que le scanner et permet de :

- ✓ donner des dimensions plus précises de la tumeur.
- ✓ savoir exactement l'origine de la tumeur et déterminer les structures qu'elle infiltre, et ainsi écarter certains diagnostics différentiels.
- ✓ différencier les tumeurs susceptibles d'avoir une croissance rapide grâce à la séquence T2.
- ✓ faire un bilan d'extension loco-régional précis
- ✓ apprécier les relations avec les paquets vasculo-nerveux.
- ✓ évaluer l'efficacité des traitements non chirurgicaux.
- ✓ détecter les récidives tumorales et les différencier d'une fibrose
- ✓ cicatricielle dans le cadre de la surveillance postopératoire.

Une étude a montré l'intérêt des nouvelles séquences telles que la STIR (Short T1 Inversion Recovery) avec laquelle les tumeurs desmoïdes apparaissent en hyper- signal franc. Ainsi, cette séquence effectuée en 1ére intention au cours d'un examen IRM permet de repérer les lésions et de guider les séquences suivantes (le centrage pour les lésions de petite taille, le champ de vue pour les lésions plus grandes). Elle est particulièrement utile pour détecter les récidives de petite taille.

Il est à noter que la séquence TSE T2 Fat Sat (Turbo T2 Spin Echo Fat Saturation) peut être tout aussi intéressante que la séquence STIR, le choix se porte vers celle qui offre le meilleur rapport signal/bruit, ce qui dépend du type d'appareil utilisé [92, 93].

L'IRM représente, dans notre série, l'examen radiologique le plus réalisé (chez 12 patients de fois couplée à la TDM.

Dans notre étude, l'IRM a été réalisée chez 12 patients, soit 75% de cas selon la localisation de la tumeur avec une majoration à la localisation abdominale.

2. Les prélèvements biopsiques

Pour certains, il est indispensable d'obtenir une preuve diagnostique anatomopathologique, mais ceci est largement controversé. D'une part, la biopsie chirurgicale permet de faire un diagnostic de certitude et d'éliminer le fibrosarcome, principal diagnostic différentiel.

D'autre part, elle peut être considérée comme un geste agressif et accélérant la croissance tumorale [40]. La ponction-biopsie percutanée écho-guidée peut également être utilisée, permettant ainsi une invasion minime.

Cette technique a été acceptée comme moyen de diagnostic histopathologique des tumeurs des tissus mous par plusieurs séries récentes [94, 95].

3. Autres examens

L'endoscopie : La découverte d'une TD sans contexte particulier impose la réalisation d'une coloscopie avec des biopsies à la recherche d'une polypose colorectale puisque environ 2% de ces tumeurs sont associées à une PAF [1, 7, 74]. Parfois, on peut avoir affaire à une TD associée à une PAF avec absence de polypes sur le colon. Il faut alors savoir les rechercher sur le haut appareil digestif en pratiquant une fibroscopie Oeso-Gastro-Duodénale (FOGD). À défaut d'endoscopie, un lavement baryté et/ou un Transit Oeso-Gastro-Duodénal (TOGD) peuvent être pratiqués à la recherche de polypose.

Une analyse génétique des membres de la famille d'un patient atteint de tumeurs desmoïdes associée à la PAF, permettrait de dépister ceux qui sont porteurs de mutations afin de dépister le plus tôt possible l'apparition d'une tumeur desmoïde.

Des radiographies du squelette et des panoramiques dentaires peuvent être réalisées à la recherche d'anomalies osseuses entrant dans le cadre du syndrome de Gardner.

V. DIAGNOSTIC DIFFERENTIEL

1. Clinique

Le diagnostic différentiel se pose surtout avec le fibrosarcome et les proliférations fibroblastiques, et les fasciites nodulaires [65].

Les fibromes desmoplastiques, les myxomes et les proliférations fibroblastiques réactionnelles à un traumatisme peuvent également être difficile à distinguer des tumeurs desmoïdes. Ils sont de taille plus variable, avec souvent des phénomènes hémorragiques focaux, et généralement situées près des structures vasculaires [8].

Les hernies aussi, en particulier la hernie de Spiegel ; ainsi que des hématomes de la gaine des grands droits, peuvent théoriquement se confondre avec une tumeur desmoïde de la paroi abdominale [96].

La tumeur desmoïde extra-abdominale ressemble de près à un fibrosarcome ou à une réaction fibreuse.

Pour les tumeurs desmoïdes mésentériques le diagnostic différentiel inclut la fibrose rétropéritonéale idiopathique, lymphome, la mésentérite sclérosante et le fibrosarcome inflammatoire du mésentère et du rétropéritoine [9].

On peut résumer les diagnostics différentiels selon leur nature [97] :

Tumeurs malignes	Tumeurs Bénignes	Maladies inflammatoires
Fibrosarcome Histiocytofibrome malin Sarcome synovial Leiomyosarcoma Liposarcome Dermato-fibrosarcome Leucémie et lymphome cutané Sarcome de Kaposi	Dermatofibrome Lipome Neurinome neurofibrome Cicatrices hypertrophiques	Sarcoïdose Granulome annulaire sous cutanée Maladie de systèmes (par exemple : lupus Granulomes à corps étrangers

2. Histologie

Histologiquement, le diagnostic différentiel le plus redouté est le fibrosarcome.

Dans la littérature on trouve parfois les tumeurs desmoïdes assimilées au fibrosarcome de bas grade. Il y a en fait peu de différence entre un sarcome bien différentié et une fibromatose. Pour cela, l'analyse de la micro-biopsie devra être prudente, car il existe des fibrosarcomes avec des zones d'hypocellularité, d'où l'importance d'une biopsie de bon volume, pour éviter au maximum le risque d'erreur. [8]

Mais contrairement aux sarcomes les tumeurs desmoïdes ont , une croissance uniforme, aucune pseudo-capsule n'est présente ,la cellularité est plus faible, le pouvoir mitotique est faible avec absence de mitoses anormales, les cellules tumorales sont matures, aucune réaction inflammatoire n'est notée.

Cependant, Le fibrosarcome est une néoplasie maligne infiltrante pléomorphe métastasant, il se différencie de la tumeur desmoïde par certains éléments : une taille beaucoup plus importante, de croissance rapide, Une pseudo capsule parfois visible, Une cellularité très élevée avec de nombreux fibroblastes et des cellules géantes, Une activité mitotique accrue au sein de toute la tumeur, un aspect homogène de couleur rose-saumonnée à la coupe, un modèle plus uniformément cellulaire avec un agencement plus fasciculaire et moins de contingent collagénique, un hyperchromatisme nucléaire avec des atypies, la fréquence des métastases.

Les proliférations fibroblastiques réactionnelles aux traumatismes, les fibromes desmoplastiques, les myxomes et les fasciites nodulaires sont aussi des diagnostics différentiels histologiques des tumeurs desmoïdes, mais la ressemblance est la plus forte avec les fibrosarcomes.

L'immunohistochimie peut-être particulièrement utile dans le diagnostic différentiel.

❖ **Le fibrosarcome de bas grade [68]**

C'est le premier diagnostic et le plus délicat à éliminer. Il se différencie de la TD par la présence de foyers nécrotiques et hémorragiques.

L'autre point de différence est la présence d'une pseudo-capsule qui en limite l'extension vers les organes de voisinages.

Par ailleurs, la présence d'un polymorphisme cellulaire, d'une activité mitotique ainsi que l'hyperchromatisme nucléaire plaident en faveur d'un sarcome.

❖ **Le fibrome desmoplastique ou tumeur desmoïde osseux**

Le fibrome desmoplastique de l'os est une lésion fibreuse bénigne rare qui augmente de volume lentement, il est localement invasif et il est composé de fibroblastes ondulants et d'un tissu collagène abondant ; ressemblant beaucoup à une tumeur desmoïde des tissus mous. [98,99]

Les résultats anatomopathologiques sont sensiblement identiques à la tumeur desmoïde des tissus mous. L'histologie se caractérise par des faisceaux de fibres collagène abondantes, formant souvent des stries hyalinisées, épaissies, séparées de manière égale par de rares fibroblastes fusiformes de petite taille, avec des noyaux allongés ou ovoïdes et sans évidence d'activité mitotique.

❖ **La fasciite nodulaire** :

Il s'agit d'une pseudo-tumeur qui se développe dans le tissu sous cutané ou plus rarement à partir d'une aponévrose ou en intramusculaire, sous forme d'un nodule douloureux, bien limité, mobile, sans adhérences à la peau, de taille comprise entre 0.5 et 4 cm et de croissance rapide (< 1 mois).

A la coupe, la surface est blanc-gris avec parfois des extensions longilignes marron-jaunâtre dans les tissus avoisinants.

Histologiquement, les fibroblastes sont de grande taille dispersés dans un stroma myxoïde lâche et non collagénique, avec présence de nombreuses cellules inflammatoires (histiocytes, lymphocytes...).

La récidive est peu fréquente après exérèse large.

❖ **La cicatrice chéloïde : [13]**

C'est une excroissance du tissu fibreux acellulaire due le plus souvent à un traumatisme cutané : une incision chirurgicale, une brûlure ou une plaie..., qui se développe dans le tissu cutané et dans le derme mais n'infiltre pas le muscle. Elle a tendance à croître pour atteindre une taille maximale en quelques mois.

❖ **Myxome**

La tumeur est d'aspect gélatineux, avec une friabilité importante. Des zones hémorragiques et calcifiées peuvent être observées. Le diagnostic repose sur l'observation de cellules lipidiques au sein d'un stroma myxoïde riche en glycosaminoglycanes. [101].

VI. LA PRISE EN CHARGE THERAPEUTIQUE

La gestion thérapeutique des patients atteints de tumeurs desmoïdes est difficile ; de nombreuses questions restent controversées, surtout en ce qui concerne le rôle, le type et le moment de la chirurgie, et la place des thérapies non-chirurgicales.

La principale difficulté dans le traitement des tumeurs desmoïdes est due au fait que ces tumeurs sont histologiquement bénignes, mais ils ont un grand risque à la récidive locale. Il n'y a pas de bons essais cliniques randomisés de traitement des tumeurs desmoïdes, et la plupart des études sont basées sur des petites séries de cas, le plus souvent rétrospectives, qui associent des tumeurs desmoïdes sporadiques et des tumeurs desmoïdes associées a la PAF, rendant difficile l'interprétation des résultats. [102].

En raison de la grande variété d'emplacements anatomiques et de facteurs liés au patient, il n'y a pas un traitement qui est approprié pour toutes les tumeurs desmoïdes. Le type de traitement dépend des caractéristiques et localisation tumorales, ainsi que les caractéristiques du patient et les préférences. Le tableau clinique global et le choix du patient doivent être pris en compte au moment de décision du plan de traitement.

Le traitement des tumeurs desmoïdes reste l'objet de controverses entre les partisans d'un traitement systématique au moment du diagnostic [86,103], et ceux d'un traitement réservé aux seules tumeurs symptomatiques [7,104].

1. Objectifs du traitement

- ✓ Résection complète de la tumeur avec des marges saines et éviter sa récidive.
- ✓ Préserver au maximum la fonctionnalité.

- ✓ Obtenir des résultats esthétiquement satisfaisants.

2. Moyens thérapeutiques

Les différentes approches thérapeutiques possibles face au tumeurs desmoïdes sont :

- ✓ La surveillance active (« wait-and-see »),
- ✓ La chirurgie,
- ✓ Traitements locorégionaux (radiothérapie/ cryothérapie)
- ✓ Les traitements systémiques : AINS, hormonothérapies, Chimiothérapie, Inhibiteurs de tyrosine kinase.

2.1. LA SURVEILLANCE ACTIVE

Une approche initiale de "surveillance active" ne semble pas influencer l'efficacité des traitements ultérieurs lorsqu'ils sont nécessaires. Ainsi, tout en restant prudente et en évitant les dommages potentiels dans des mains expérimentées, cette approche est maintenant considérée comme la première étape après le diagnostic chez la majorité des patients. Ni la chirurgie ni d'autres formes de traitements actifs ne sont proposées comme thérapie primaire au moment du diagnostic. Compte tenu de la biologie et de l'évolution imprévisible de la maladie, les traitements actifs ne doivent être envisagés qu'en cas de progression persistante. La progression lors d'une seule évaluation, en particulier en l'absence de symptômes spécifiques et dans des sites anatomiques non critiques, ne doit pas être considérée en soi comme une indication pour commencer immédiatement un traitement actif. La surveillance active signifie que les patients doivent être surveillés de manière continue avec une première IRM (ou alternativement un CT si l'IRM n'est pas possible) dans un délai de 1 à 2 mois, puis à intervalles de 3 à 6 mois. La décision d'un

traitement actif doit être reportée jusqu'à l'apparition d'une progression ultérieure ou d'une augmentation de la charge symptomatique, évaluée par au moins deux autres évaluations et éventuellement pas avant un an après le diagnostic en l'absence d'une maladie progressive conforme aux critères RECIST. En fait, cette politique permet d'éviter le surtraitement chez les patients qui pourraient régresser spontanément et décourage le traitement des patients stables et paucisymptomatiques. Cependant, lorsque la maladie est localisée près d'une structure critique qui peut poser des problèmes significatifs pour la vie du patient (comme la TD mésentérique ou la TD tête et cou), une décision plus précoce vers un traitement actif peut être prise simplement parce qu'il y a un risque potentiellement plus élevé de morbidité avant la stabilisation de la maladie. Comme le montre l'algorithme de traitement de la figure 3, le type de traitement ultérieur est généralement guidé en fonction du site anatomique et la décision doit être prise avec les patients selon une approche progressive : Pour les DT de la paroi abdominale, la chirurgie reste la première option en cas de progression. Pour la TD intra-abdominale/rétropéritonéale/pelvienne, la thérapie systémique doit être considérée comme la première option thérapeutique. Pour la TD des extrémités, des ceintures et de la paroi thoracique, la chirurgie ne doit pas non plus être la première option thérapeutique, sauf si la morbidité attendue est très faible (et seulement après discussion avec la PCT) ; une thérapie médicale doit être administrée de préférence. Outre la chirurgie, la radiothérapie et le traitement médical, la perfusion isolée des membres (ILP) peut faire partie de la stratégie de traitement dans cette localisation. Pour la TD tête et cou/intrathoracique, le traitement médical est généralement considéré comme

l'option de première ligne. Cependant, dans certaines conditions (âge avancé, intolérance/préférence du patient, comorbidités, lésion se développant rapidement et menaçant les organes vitaux, etc.), la radiothérapie est une alternative raisonnable et efficace de première ligne.

La TD associé au FAP (syndrome de Gardner) semble être plus agressif et multifocal et, par conséquent, tend à être traité de manière plus agressive en termes de gestion médicale. Il faut faire preuve de prudence en ce qui concerne la réalisation d'une biopsie ; toutefois, les données actuelles sont insuffisantes pour exclure totalement la réalisation d'une biopsie. Dans le cas d'une mutation APC confirmée, une masse mésentérique peut probablement être une TD, en particulier si le patient a subi une intervention chirurgicale antérieure. Les patients atteints de FAP doivent être pris en charge conjointement par des spécialistes des sarcomes et des experts du cancer gastro-intestinal. La chirurgie doit être pratiquée par un chirurgien expérimenté ; la transplantation de l'intestin grêle doit être découragée.

Il n'y a pas de preuve que les patients pédiatriques doivent être traités différemment des adultes. L'approche de la gestion est donc très similaire à celle des patients adultes et doit suivre le même algorithme de traitement.

Une étude faite au Mémorial Sloan-Kettering Cancer Center, à propos d'une série de 93 patients âgés de moins de 21ans, qui ont été mis sous simple observation, la moitié de ces patients n'ont pas progressé [105], ces résultats peuvent montrer que les patients subissant une période d'observation n'ont pas d'EFS (Event Free Survival : évolution sans progression) significativement différent de ceux qui subissent la résection chirurgicale ou reçoivent une chimiothérapie. Elles suggèrent que la simple observation ne place pas les

patients à un risque accru de progression comparée aux patients qui subissent l'intervention thérapeutique immédiate [37, 106,107]. (Figure 4)

Bien que rares, des cas de régression spontanée des tumeurs desmoïdes (par exemple, chez les femmes après la ménopause ou ovariectomie) ont aussi été rapportés dans certaines séries adultes [60].

Cependant, même si qu'aucun traitement ne semble être recommandé en première intention pour la prise en charge des tumeurs desmoïdes et l'attitude de «wait-and-see» est préférable, beaucoup de cliniciens n'adoptent pas cette politique expectante à cause de la potentielle agressivité de ces tumeurs.

Dans notre série, la surveillance active a été indiquée chez 9 patients soit 56,25% de cas avec la stabilité de la maladie chez 4 patients et une réponse partiale chez 1 patient après 6 mois. La progression a été noté chez 4 patients.

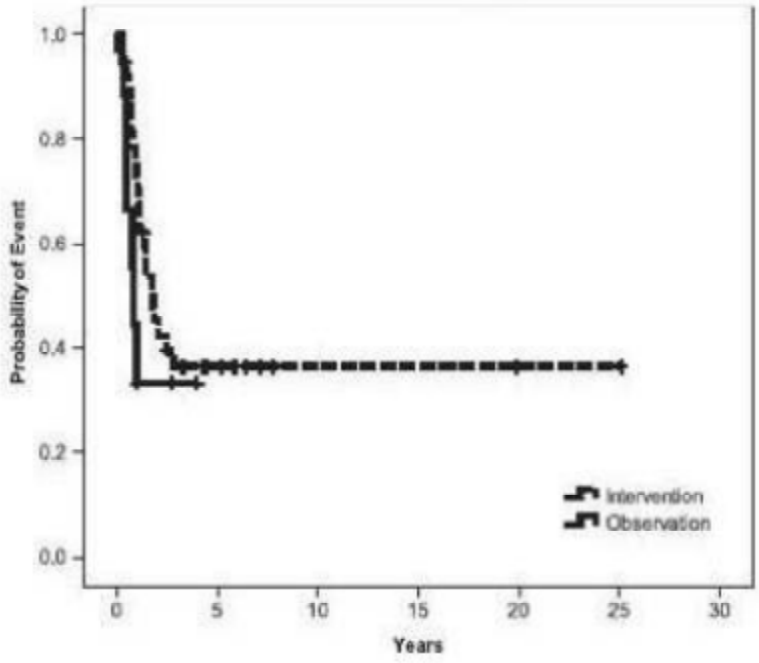


Figure 4. Comparaison de l'EFS (évolution sans progression) entre les patients laissés sous simple observation et ceux traités.

En cas de la croissance rapide de la tumeur ou la présence de symptômes de compression d'organes l'intervention thérapeutique devient obligatoire.

2.2. LA CHIRURGIE

La résection complète de la tumeur avec des marges macroscopiquement et histologiquement saines est le principal but de cette intervention [108]

Cependant ; ce but n'est pas toujours facile à atteindre en raison des limites anatomiques. La résection macroscopique est possible dans 2/3 des cas mais il est difficile pour le chirurgien d'être sûr d'avoir fait une résection complète, car la tumeur n'est pas encapsulée et l'extension musculaire est impalpable [109]. Même avec une chirurgie complète (berges chirurgicales histologiquement saines) une éventuelle récidive est toujours possible [108]. Raison pour laquelle l'importance d'une marge chirurgicale histologiquement saine est débattue [110] ; si pour certains auteurs, elle n'influence pas le taux de récidive [7] ; d'autres ont souligné sa nécessité [110]. Néanmoins le risque reste plus élevé pour les résections incomplètes [50]. Il faut ainsi tenter de concilier deux impératifs contradictoires :

- D'une part, la tumeur desmoïde est une tumeur infiltrante à malignité locale : l'exérèse doit, si elle veut prévenir la récidive, avoir la rigueur et la précision carcinologique. Elle sera donc délabrant par nécessité.
- D'autre part, la tumeur desmoïde est, avant tout, une tumeur bénigne touchant des individus jeunes et il faut donc conserver les éléments fonctionnels indispensables.

- Une simple résection partielle qui ont pour objectifs de réduire la taille de la tumeur est à proscrire car selon certains auteurs, elle conduirait à une accélération du processus de croissance tumorale [1, 112]. Pour éviter au maximum le risque de rechute, il est conseillé dans la littérature de faire soit une résection large de la tumeur consistant en la résection totale de la masse en passant par des marges de 2 à 3cm de muscle macroscopiquement sain, soit une résection radicale emportant tout le muscle concerné [113].

Certains auteurs rapportent que chaque reprise chirurgicale pour récidive, apporte un taux de guérison supplémentaire de 20 à 43% et un taux de récidive inférieur ou égal au taux après la 1ére résection chirurgicale [10, 114].

❖ **Chirurgie comparée à l'observation**

L'une des séries les plus récentes et les plus importantes comparant la chirurgie initiale à l'observation initiale a été rapportée par Penel et al [115] ; "très faible" selon GRADE. Les résultats n'ont pas montré de différence en termes de survie sans événement (EFS, 53 % contre 58 % ; p Z 0,415) et de contrôle de la maladie à long terme entre les patients opérés et ceux pris en charge par une approche conservatrice. En outre, la localisation anatomique semble influencer l'évolution de la maladie. Parmi les patients présentant des localisations favorables, définies comme étant la paroi abdominale (AW), l'intra-abdominale (IA), le sein, les viscères digestifs et les membres inférieurs, l'EFS à 2 ans était similaire chez les patients traités par chirurgie (70 %) et non chirurgicalement (63 %; p Z 0,41). Parmi les patients présentant des localisations infréquentables, définies comme la paroi thoracique, la tête et le

cou et les membres supérieurs, la SSP à 2 ans était significativement meilleure chez les patients traités par voie non chirurgicale (52 %) que chez ceux ayant subi une première intervention chirurgicale (25 % ; p Z 0,001). De même, Salas et al. ont montré un bénéfice d'une approche de surveillance bien qu'ils n'aient pas effectué une véritable comparaison entre les groupes [116] ; "très faible" selon GRADE. D'autres rapports se sont concentrés sur des sites anatomiques spécifiques: mésentérique (patients FAP et sporadiques [117] ; "très faible" selon GRADE), AW [118] ; "très faible" selon GRADE, extra-abdominal (EA incluant les extrémités/les bras, la tête et le cou, et le tronc [119] ; "très faible" selon GRADE) et abdominal (incluant à la fois IA et AW [120] ; "très faible" selon GRADE). Dans les sites AW et EA, une approche initiale non chirurgicale s'est avérée sûre, bien que la chirurgie ait été proposée comme option dans quelques cas sélectionnés. En fait, pour l'AW, le passage à la chirurgie ou au traitement médical à 3 ans était de 16% et 25%, respectivement. Après un suivi médian de 97 mois, seul 1 patient sur 41 a récidivé après une résection R1 [10]. De même pour l'EA, le taux de survie à 5 ans était de 80 % avec un passage à la chirurgie dans 5 % des cas, à un traitement médical dans 51 % des cas et une régression spontanée dans 20 % des cas [119].

Comme pour les adultes, la SSP à 5 ans pour les patients pédiatriques était de 27% dans le groupe d'observation et de 41% dans le groupe de chirurgie (p Z 0,12 [121] ; "très faible" selon GRADE). Park et al. ont observé une SSP statistiquement supérieure dans le groupe de surveillance (p Z 0,005) par rapport au groupe de chirurgie [122] ; "très faible" selon GRADE.

Des stratégies non chirurgicales ont également été proposées aux patients atteints de FAP, montrant une PFS comparable à 10 ans par rapport à

la chirurgie (33% et 49%, respectivement ; pZ 0.16). En outre, aucun de ces DT n'a pu être supprimé entièrement. Pour les lésions EA et AW, la PFS à 10 ans après chirurgie était de 63% [123,124] ; "très faible" selon GRADE.

En résumé, la prise en charge des patients asymptomatiques par une observation initiale, indépendamment du site et de la taille de la tumeur, peut être proposée mais uniquement sous la supervision d'une équipe expérimentée dans les tumeurs du tissu conjonctif d'un centre de référence. Afin de mieux refléter ce que nous faisons réellement, nous introduisons le terme de "surveillance active".

Surveillance active" et nous l'utiliserons dorénavant. Cependant, le risque de progression peut être plus élevé pour les tumeurs de grande taille. La chirurgie peut encore être envisagée comme traitement de seconde ligne pour les tumeurs AW, car la morbidité et le risque de récidive sont limités, tandis que d'autres modalités doivent être privilégiées pour les DT situés dans d'autres sites. Il est clair que les patients doivent être orientés vers des centres ayant une expérience du DT afin de minimiser le risque de surveillance active et d'éviter une chirurgie non nécessairement débilitante ou mutilante lorsqu'elle est éventuellement nécessaire. Il est fortement déconseillé de faire appel à des chirurgiens n'ayant pas une expérience significative de la prise en charge du DT. De même, il est recommandé de s'adresser à des équipes multidisciplinaires expérimentées au moment du diagnostic initial, pour obtenir des conseils optimaux sur la sécurité d'une stratégie d'observation initiale.

2.3. LA RADIOTHÉRAPIE

La radiothérapie fait partie des options thérapeutiques envisageables dans la prise en charge des tumeurs desmoïdes, mais la littérature est peu abondante et hétérogène, tant par les modalités de l'irradiation (adjuvante vs récurrence) que par les techniques employées. Des articles plus récents ont montré son utilité en cas de tumeurs résiduelles après chirurgie ou à marges envahies [125, 126], en cas de récidives tumorales [41], ou de tumeurs inopérables [125, 127], ou bien comme une alternative à une chirurgie mutilante ou invalidante.

Des séries auraient montré que la radiothérapie combinée à la chirurgie réduit la récidive des tumeurs desmoïdes extra-abdominales et celles de la paroi abdominale à 20-40% comparé à 40-70% en cas de chirurgie seule.

En cas de marges envahies, la radiothérapie externe adjuvante permet d'améliorer le contrôle local (75% avec contre 41% sans). En cas de marges saines, le contrôle local était de 72% avec la chirurgie seule contre 94% avec chirurgie et radiothérapie [126].

Dans la série de Bishop et al. [128], les auteurs analysaient séparément les patients irradiés pour une tumeur en place et rapportaient un taux de contrôle à 5 et 10 ans d'environ 60 %. Les comparaisons entre les séries publiées, toutes rétrospectives, sont difficiles, du fait d'une très grande hétérogénéité des patients. Les auteurs rapportaient un taux de complications plus élevé en cas d'irradiation à une dose supérieure ou égale à 56 Gy.

Dans une série rétrospective récente de 50 patients, la dose moyenne d'irradiation était de 56 Gy, avec un taux de contrôle de la maladie de 78 %, mais on notait la survenue d'un cancer en territoire irradié [129].

Il n'existe dans la littérature qu'un seul essai prospectif de phase II, mené par l'EORTC chez des patients en progression [130]. 42 patients sur les 44 traités avaient reçu la dose prévue de 56 Gy, en 28 fractions de 2 Gy, 5 jours sur 7. Le taux de contrôe de la maladie à 3 ans était de 81 % (RC 13,6 % ; RP 36,4 % ; MS 40,9 %), mais on notait l'existence de rechutes dans la zone irradiée. Il n'y avait malheureusement dans cette étude aucune évaluation des symptômes rapportés par les patients, ni d'analyse de qualité de vie.

Au total, les données de la littérature montrent que la radiothérapie est une option envisageable en cas de tumeur desmoïde progressant sous traitement médical, mais que cette option thérapeutique doit être discutée en prenant en compte des risques à long terme [131].

❖ **Chirurgie plus radiothérapie comparée à la chirurgie seule**

Des études rétrospectives [132-133] ; "très faibles" selon GRADE ont été publiées sur l'association chirurgie plus radiothérapie comparée à la chirurgie seule. Bien qu'une certaine réduction du risque absolu anticipé de récidive après la chirurgie ait été observée avec l'ajout de la radiothérapie (37% contre 25%), cette réduction n'est pas statistiquement significative (RR 0,69, 95% CI 0,41e1,17). Comme la chirurgie est moins fréquemment entreprise pour le DT, la combinaison de la chirurgie et de la radiothérapie est actuellement rarement employée. Cependant, elle peut toujours être envisagée lorsque la chirurgie est proposée aux patients présentant une maladie récurrente, en particulier si une nouvelle récurrence est difficile à traiter. Le niveau de preuve de la radiothérapie adjuvante est faible et cette stratégie n'est pas dénuée de risques dans cette population de jeunes patients (sarcome radio-induit).

❖ **Radiothérapie comparée à la radiothérapie et à la chirurgie**

Des données rétrospectives comparant la radiothérapie seule à l'association radiothérapie et chirurgie [134-135] ; "très faible" selon GRADE ont été principalement rapportées dans le passé. Sur la base de ces études, le risque absolu anticipé de maladie progressive après radiothérapie seule est similaire au taux de récidive après chirurgie plus radiothérapie (23% contre 22%). Plus récemment, la radiothérapie définitive à dose modérée a été utilisée comme alternative à la chirurgie pour les tumeurs symptomatiques/en croissance situées dans des sites critiques tels que la tête et le cou, la ceinture scapulaire, etc. Cette modalité peut être une alternative valable à la chirurgie et peut être utilisée si les traitements médicaux ne sont pas disponibles ou pas actifs.

2.4. LA RADIOLOGIE INTERVENTIONNELLE : LA CRYOTHÉRAPIE

Parmi les techniques de radiologie interventionnelle, la cryothérapie est celle dont le développement récent dans les tumeurs desmoïdes est la plus prometteuse. Elle consiste à détruire la tumeur par le froid, via l'implantation transitoire de sondes de cryoablation, dans lesquelles circule un gaz (argon) dont la décompression brutale (passage de l'état liquide à l'état gazeux) entraîne une chute de température par l'effet Thompson-Joule. Au niveau tumoral, la transition entre l'eau intracellulaire (liquide) vers la glace, entraîne une brutale augmentation de volume et une lyse membranaire conduisant à la mort cellulaire. Il n'existe, pour quelque cellule que ce soit, aucun moyen de résistance à une telle agression.

Initialement proposée dans les tumeurs du rein localisées, la cryothérapie se développe dans les tumeurs desmoïdes depuis la première

publication par l'équipe de Kujak en 2009 [136]. Depuis cette date, plusieurs séries rétrospectives sur des effectifs limités et dans des situations hétérogènes ont été rapportées dans la littérature, supportant le développement de la technique dans cette indication [137- 138]. la première série prospective (CRYODESMO-01) a été présentée à l'ESMO 2019, apportant un nouvel éclairage sur cette modalité de traitement.

La procédure est réalisée sous anesthésie générale, sous contrôle radiologique permanent (scanner ou idéalement IRM). Elle nécessite une planification du volume à traiter, et une identification soigneuse des organes à risque de complications liées au froid, notamment les structures nerveuses, et la peau. Le volume à traiter doit comprendre la tumeur elle-même, mais également une marge de sécurité, afin de ne pas négliger de petites extensions tumorales difficilement visibles. Après mise en place des sondes de cryoablation (figure 5), on réalise deux cycles de congélation de dix minutes, séparées par un cycle de réchauffement passif, puis un cycle de réchauffement actif afin d'extraire les sondes de cryoablation. En fonction du volume tumoral, la totalité de la procédure peut prendre plusieurs heures, au terme desquelles les patients doivent être hospitalises quelques jours pour la prise en charge des effets indésirables précoces.

Les effets secondaires de la cryothérapie des tumeurs desmoïdes sont bien connus, et dominés par l'œdème locorégional (conséquence de la fuite de l'eau intracellulaire), la douleur liée à l'inflammation post-procédure, la Rhabdomyolyse, et le risque de brûlure cutanée et d'atteinte des nerfs périphériques.

L'ensemble de ces effets secondaires est généralement d'évolution favorable dans les mains d'équipes multidisciplinaires entrainées (radiologues interventionnels et oncologues médicaux). Le suivi IRM des patients permet d'objectiver l'effet de la destruction tumorale, par la dévascularisation complète de la zone traitée, se transformant en un tissu nécrotique de consistance molle à la clinique, qui va se résorber très progressivement (figure 6).

Dans le cadre de tumeurs desmoïdes progressant après deux lignes de traitement, la cryothérapie permet ainsi d'obtenir un taux de contrôle de la maladie à un an de 85 %, concomitant avec une amélioration de la qualité de vie et une diminution pérenne des douleurs [139]. Ces résultats obtenus de manière prospective, illustrent donc le potentiel de la cryothérapie dans les tumeurs desmoïdes.

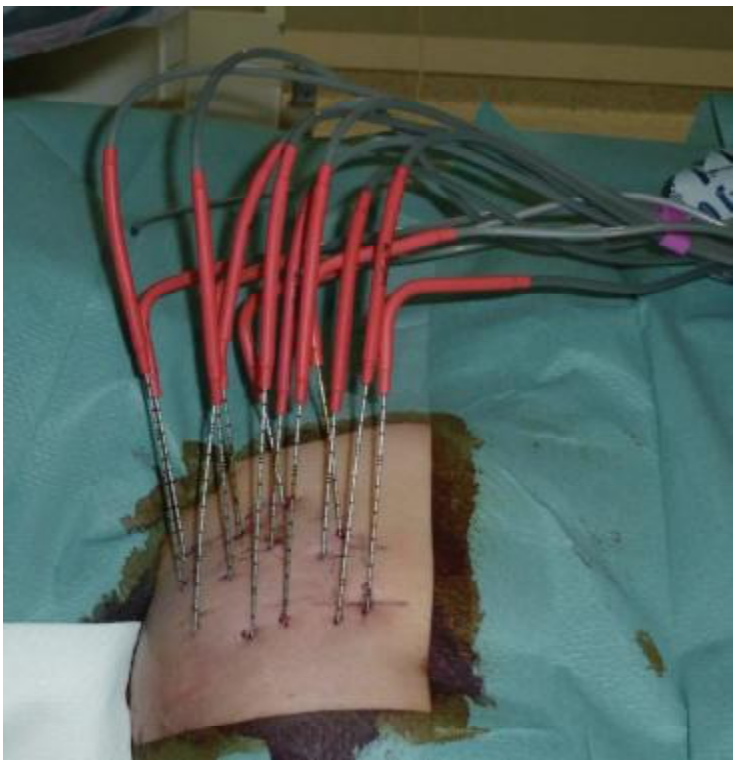


Figure 5: Positionnement des sondes de cryoablation

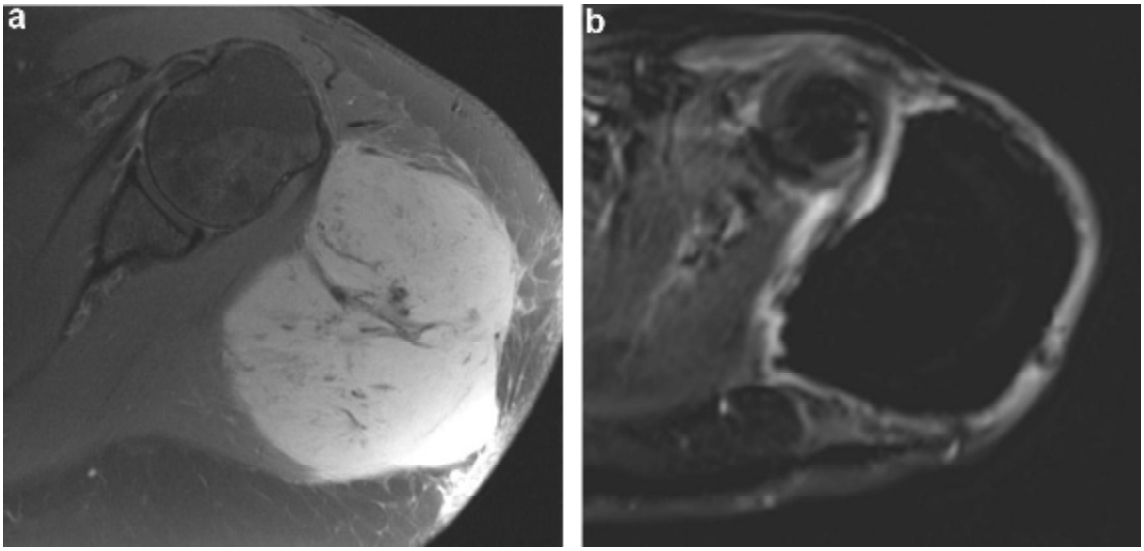


Figure 6 : Aspect de la tumeur desmoïde avant (2a) et après (2b) cryoablation

2.5. TRAITEMENT MÉDICAL

Les traitements systémiques ne peuvent être discutés qu'en cas de tumeur desmoïde évolutive ou symptomatique [140], en effet L'attitude thérapeutique actuelle repose essentiellement sur la surveillance active en première intention, et un traitement systémique ne doit donc être mis en œuvre qu'en cas d'évolutivité avérée de la tumeur desmoïde.

De nombreuses molécules ont été utilisées seules ou en association. Néanmoins deux classes thérapeutiques semblent avoir démontré une certaine efficacité et sont plus largement utilisées. Il s'agit des anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS) et des anti-œstrogènes.

Ce type de traitement constitue une alternative en cas de contre-indication à la chirurgie, de récidives multiples ou pour éviter une résection trop mutilante, cependant il représente généralement le traitement de première intention des formes intra-abdominales évolutives des TD, et il comprend :

- Association antihormonaux et anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS)
- Les inhibiteurs de tyrosine Kinase
- La chimiothérapie

❖ **Traitement médical initial comparé à l'observation**

Des résultats similaires ont été observés en comparant l'observation initiale au traitement médical initial [119]. Les patients qui n'ont pas été soumis à une observation initiale ne se sont pas portés plus mal que ceux qui ont été traités initialement par un traitement médical, que ce soit par hormones ou par chimiothérapie [141] ; "très faible" selon GRADE. Il convient de noter que les patients dont l'état n'a pas progressé pendant deux ans n'ont probablement pas besoin d'un autre traitement actif [142].

Des résultats similaires ont été obtenus chez les patients pédiatriques. L'European paediatric Soft tissue sarcoma Study Group (EpSSG) a montré une différence dans la SSP à 5 ans entre le groupe d'observation (n Z 54) et le groupe de chimiothérapie (n Z 53) (27% et 43%, respectivement) mais sans signification statistique (p Z 0.13) [121] ; "faible" selon GRADE. Une stratégie d'observation initiale n'a pas compromis les résultats par rapport à une approche plus agressive. Notamment, avec cette stratégie conservatrice, plus de la moitié des patients ont évité la chirurgie (et ses séquelles) et la radiothérapie.

2.5.1 ASSOCIATION ANTIHORMONAUX ET ANTI-INFLAMMATOIRES NON STÉROÏDIENS (AINS)

Les agents antihormonaux tels que le tamoxifène ou le torémifène ont été fréquemment utilisés seuls ou en association avec des AINS. L'analyse

rétrospective de Fiore et al. (3 crédits) comprenait 44 patients (âge médian 41 ans) présentant une maladie radiologiquement progressive (pas de progression RECIST requise) et/ou une détérioration symptomatique traités par torémifène 180 mg par jour (20 pour la progression radiologique, 16 pour la douleur et 8 pour les deux). Chez 28 patientes, le torémifène a été proposé comme traitement de première intention et chez 11 patientes après échec du tamoxifène. La survie sans progression (SSP) était de 90% à 12 et 24 mois. Selon RECIST, une réponse partielle (PR), une maladie stable (SD) et une progression de la maladie (PD) ont été observées chez 25%, 65% et 10% des patientes, respectivement. Un soulagement des symptômes a été obtenu chez 75 % de tous les patients. Des effets indésirables (EI) de grade 2 ont été observés chez dix patients (23%), dont quatre patients souffrant d'aménorrhée/dysménorrhée, trois de pertes vaginales et un de vertiges, de palpitations et de fatigue ; aucun EI de grade 3 ou plus n'a été observé [142]. Quast et al. (1 crédit) ont rapporté les résultats d'une cohorte de 134 patientes (64 avec un DT associé à la FAP et 70 sporadiques) traitées par une combinaison de sulindac et de modulateurs d'œstrogènes sélectifs à haute dose, soit tamoxifène, raloxifène ou torémifène, dans une seule institution. Les patients ont été scannés tous les six mois pendant les deux premières années de traitement, puis tous les 12 mois jusqu'à ce que la maladie reste stable ou jusqu'au décès. La réponse a été définie comme une stabilisation dimensionnelle ou une régression du TD entre deux scanners CT ou IRM ; aucun critère de réponse formel n'a été appliqué. Bien que 114 (85%) patients aient présenté un DT régressif ou stable, la définition de l'initiation du traitement reste peu claire [142,143]. Les seuls Les données prospectives

évaluant l'association de tamoxifène à forte dose et de sulindac proviennent d'une étude de phase II dans la population des patients pédiatriques. Sur une période de 5 ans, Skapek et al. (5 crédits) ont recruté 59 patients évaluables âgés de moins de 19 ans qui présentaient un DT mesurable, récurrent ou ne pouvant être traité par chirurgie ou radiothérapie. Vingt-deux (37 %) des patients étaient naïve de traitement; 37 (63 %) des patients avaient une maladie récurrente. Six de ces 37 patients avaient reçu une chimiothérapie systémique antérieure et 15 une radiothérapie antérieure. Le tamoxifène et le sulindac ont tous deux été dosés à 3 mg/kg deux fois par jour (dose quotidienne maximale de 300 mg). Aucune toxicité menaçant le pronostic vital n'a été signalée ; cependant, 12 des 30 (40 %) femmes ont développé des kystes ovariens, dont onze étaient asymptomatiques. Seuls dix patients (17 %) ont terminé l'année de traitement prévue sans que la maladie ne progresse ou que le traitement ne soit interrompu. Les réponses tumorales, définies selon les critères de l'OMS, comprenaient quatre patients avec une RP et un avec une réponse complète (RC) pour un taux de réponse global (ORR) de 8 %. Les taux de survie sans progression et de survie globale à deux ans ont été estimés à 36 % et 96 %, respectivement. Il y a eu trois décès dus à une maladie évolutive dans les localisations mésentériques [144]. Outre les séries de cas rétrospectives montrant une certaine activité, certaines avec des taux de réponse de 25 % et un contrôle prolongé de la maladie chez 90 % des patients, la seule étude prospective de phase II évaluant un traitement antihormonal associé à un AINS a montré une activité limitée, mesurée par les critères de réponse de l'OMS et les taux de survie sans progression. De plus, un article récemment publié n'a pas trouvé de relation claire entre la taille, les changements de signal IRM et

les changements de symptômes avec le traitement au tamoxifène [145]. Par conséquent, il n'y a pas de preuves pour envisager des thérapies antihormonales et des AINS chez les patients atteints de TD.

2.5.2. LES INHIBITEURS DE TYROSE KINASE

❖ **Sorafenib**

Le sorafénib a été le premier TKI à cibles multiples dont l'activité a été activité rapportée chez les patients atteints de tumeurs desmoïdes.

L'essai de phase 3 randomisé fournit des données sur l'efficacité du sorafenib chez les patients atteints de tumeurs desmoïdes progressives ou symptomatiques. Sur la base du profil d'effets toxiques prévisibles et de l'avantage substantiel en termes de survie sans progression que confère le sorafénib, ce médicament a une activité antitumorale en tant que traitement de première intention ou en tant que traitement ultérieur des tumeurs desmoïdes.

Dans le cas d'une tumeur localement infiltrée, la prévention d'une aggravation ou d'une atteinte des structures vitales est un critère d'évaluation cliniquement significatif. Dans ce contexte, parmi les patients atteints de tumeurs desmoïdes progressives, symptomatiques ou récurrentes, le taux de survie sans progression avec le sorafénib à 1 an était de 89 %. Les patients traités par sorafenib présentaient un risque de progression de la maladie ou de décès inférieur de 87 % à celui des patients ayant reçu un placebo. Afin d'équilibrer l'efficacité du médicament et les effets toxiques à long terme liés au médicament, la dose initiale de sorafénib (un comprimé de 400 mg par jour) inférieure à la dose utilisée pour d'autres types de cancer et autorisé les interruptions et les réductions de dose. Conformément à la littérature

antérieure, les taux d'événements indésirables basés sur les déclarations des cliniciens étaient sensiblement inférieurs à ceux basés sur les déclarations des patients.28 Bon nombre de ces différences étaient dues à la capacité de détecter un plus grand nombre d'effets secondaires légers à modérés de moindre grade grâce à l'utilisation du PRO-CTCAE déclaré par les patients. Par conséquent, le taux élevé d'abandon de l'essai en raison d'effets indésirables (20 %) suggère qu'une flexibilité encore plus grande de la dose pourrait être nécessaire pour équilibrer la toxicité et les avantages.

Cet essai souligne l'importance de la randomisation dans la conduite des essais cliniques. La régression spontanée était autrefois considérée comme anecdotique et rare (survenant chez <5% des patients), mais des études rétrospectives non randomisées plus récentes ont montré des taux plus élevés de rémission spontanée.8,9 Cet essai prospectif, dans lequel les tumeurs desmoïdes chez les patients qui prenaient un placebo ont été évaluées, fournit des preuves en faveur d'une période d'observation initiale chez les patients avec des tumeurs desmoïdes nouvellement diagnostiquées, étant donné que 20% des patients du groupe placebo ont eu une régression de la maladie. Dans cet essai, des réponses tardives ont été observées dans le groupe sorafénib, et les taux de réponse pourraient augmenter avec la poursuite de la maturation des données.

La capacité d'utiliser les réponses définies par RECIST pour établir une corrélation avec l'effet du traitement et la survie chez les patients atteints de tumeurs solides est débattue. Les données de notre analyse exploratoire suggèrent qu'il existe une discordance anatomique et mathématique entre les évaluations basées sur la mesure unidimensionnelle (RECIST), le volume

tumoral et l'intensité du signal pondéré en T2 ; par conséquent, RECIST - la métrique réglementaire actuelle - peut sous-estimer les effets du traitement. Ce phénomène est observé dans d'autres sarcomes, tels que les tumeurs à cellules géantes ténosynoviales et les tumeurs stromales gastro-intestinales, dans lesquels le volume et la densité tumoraux sont de meilleurs prédicteurs de l'effet du traitement que les mesures RECIST33,34. De même, des données ont suggéré que le volume de la tumeur ou l'intensité du signal pondéré en T2 à l'IRM - à savoir le passage d'une masse cellulaire à une cicatrice collagénique pourraient être des biomarqueurs d'imagerie supplémentaires susceptibles d'être utilisés pour évaluer les effets du traitement sur les tumeurs desmoïdes. La durée appropriée du traitement par sorafénib ainsi que son coût et ses avantages par rapport à ceux des thérapies existantes restent inconnus. Enfin, le mécanisme d'action du sorafénib dans les tumeurs desmoïdes36 n'est pas connu. Des enquêtes sur les changements dans l'expression génétique et la phosphorylation des protéines des récepteurs à tyrosine kinase (par exemple, le récepteur du facteur de croissance dérivé des plaquettes, le récepteur du facteur de croissance des fibroblastes et le récepteur du facteur de croissance transformant bêta) et la voie de signalisation Wnt sont en cours dans les 25 ensembles de spécimens de biopsies appariées et obtenus.

En conclusion, dans cet essai, le traitement par sorafenib a semblé efficace pour ralentir la progression de la maladie chez les patients atteints de tumeurs desmoïdes. [146]

❖ **Imatinib**

Le premier TKI étudié chez les patients atteints de tumeurs desmoïdes était l'imatinib, qui a montré une faible activité clinique, avec une diminution de la tumeur chez moins de 10 % des patients dans deux essais cliniques.

Plusieurs publications rapportant une efficacité de l'imatinib dans les TD apparaissent dans la littérature. Ici, nous décrivons pour la première fois un variant V530I de l'exon 10 de KIT qui est associé à une réponse majeure à l'imatinib dans une TD extra abdominale. La substitution V530I précédemment découverte a été caractérisée dans les leucémies myéloïdes aigües, mais n'a jamais été décrites dans d'autres pathologies, jusqu'ici. Les mutations ou polymorphismes de l'exon 10 de KIT qui ont été décrits dans plusieurs situations liées à KIT, dont la leucémie myéloïde aiguë, la mastocytose et la fibromatose agressive.

L'imatinib mésylate est un inhibiteur de récepteurs tyrosine-kinase pour lequel les cibles clairement identifiées sont aujourd'hui au nombre de 4 : ABL, KIT, CSF-1R et PDGFR α et β. Logiquement, la recherche de facteurs prédictifs dans l'essai Desminib a commencé par la recherche de l'expression des cibles connues de l'imatinib pour tenter de corréler leur présence à la réponse au traitement.

Deux autres publications ont abordé ce sujet sous le même angle : celle de Heinrich (Heinrich *et al.* 2006) qui a étudié l'expression de KIT, PDGFR α et β et PDGF-AA et -BB ainsi que la présence de mutations de KIT, PDGFRA et PDGFRB et celle de Chugh (Chugh *et al.* 2010) qui a recherché l'expression et les mutations des mêmes cibles chez respectivement 19 et 51 patients atteints de TD et traités par imatinib dans 2 essais de phase II.

Tableau 6 : Étude IHC des cibles connues de l'imatinib des patients inclus dans les essais de phase II évaluant l'imatinib dans les FA (nombre cas positifs/nombre de cas étudiés) (Heinrich et al. 2006; Chugh et al. 2010)

	Heinrich et al.	Chugh et al.	Dufresne et al
KIT	3/19	1/7	0/29
PDGFR α	0/19	7/7	0/29
PDGFR β	19/19	7/7	29/29
PDGF-AA	14/14	ND	ND
PDGF-BB	14/14	ND	ND

L'expression d'aucune de ces cibles n'a pu être corrélée à la réponse tumorale à l'imatinib.

Des mutations ont également été recherchées au niveau de ces cibles. Dans l'étude de Heinrich, le séquençage des exons 9, 11, 13 et 17 de KIT, des exons 12, 14 et 18 de PDGFR α et des exons 11 et 17 de PDGFR β n'a retrouvé aucune mutation. Les mêmes exons étaient séquencés dans l'étude de Chugh et on retrouvait une délétion sur l'exon 12 de PDGFR α et deux délétions sur l'exon 12 de PDGFR β.

Deux patients sur 19 étaient porteurs du variant M541L sur l'exon 10 de KIT. Aucune de ces anomalies n'était corrélée à la réponse à l'imatinib.

La démarche « officielle » pour identifier une thérapie ciblée efficace consiste à :

- ✓ identifier une cible moléculaire exprimée et/ou activée dans une pathologie tumorale pour ;
- ✓ déterminer l'efficacité d'une thérapie ciblant cette molécule anormale.

Si cette démarche semble surtout motivée par le fait qu'elle permette au praticien de faire bénéficier le plus rapidement possible à ses patients d'une nouvelle molécule, l'absence des étapes de « preuve du mécanisme » et « preuve du concept » peut freiner voire stopper le développement d'une thérapie ciblée dans une pathologie (e.g. gefitinib dans les cancers bronchiques non à petites cellules). Lorsque l'imatinib a été administré pour la première fois à une patiente atteinte de GIST en 2001 (Joensuu *et al.* 2001), on savait juste depuis 2-3 ans que les GISTs exprimaient KIT qui semblait activé par des mutations spécifiques (Sarlomo-Rikala *et al.* 1998; Hirota *et al.* 1998; Lux *et al.* 2000). Ces mutations n'avaient pas encore été identifiées comme puissants biomarqueurs de l'efficacité de l'imatinib. Dans le modèle idéal, une cible thérapeutique est une protéine exprimée, modifiée par une mutation génétique et dont le mécanisme d'action est impliqué dans la carcinogénèse du modèle tumoral étudié. Si en plus il existe un médicament capable d'inhiber cette protéine, on a toutes les chances d'avoir identifié une cible prometteuse (Fletcher, Blay). Mais la conjonction de tous ces critères est rarement obtenue et, en pratique, l'identification d'une cible doit se concevoir à différents niveaux.

Elle peut se rechercher au niveau génomique : c'est dans ce cadre qu'Heinrich et Chugh ont recherché les mutations des exons 9, 11, 13 et 17 de *KIT*, des exons 12, 14 et 18 de *PDGFR* α et des exons 11 et 17 de *PDGFR* β. Ces mutations ont été identifiées comme activatrices du récepteur c-kit et biomarqueurs de l'efficacité de l'imatinib dans les GISTs ou les leucémies myéloïdes chroniques (Apperley *et al.* 2002; Heinrich, Corless, Duensing, *et al.* 2003; Heinrich, Corless, Demetri, *et al.* 2003). Ces mutations juxta-

membranaires entrainent une activation constitutionnelles du récepteur qui active plusieurs voies de signalisation jouant un rôle crucial dans la prolifération ou la survie cellulaire telles que les voies Ras/Raf/MAP kinases, Janus/Stat, PI3K/Akt/mTOR et SRC. Aucune de ces mutations n'a été retrouvée dans les TD. Dans la même idée, la présence du variant M541L de l'exon 10 de KIT pour évaluer l'éventuelle corrélation de sa présence à l'efficacité de l'imatinib. 2 « case report », l'un portant sur une patiente (Gonçalves *et al.* 2006) et l'autre sur 4 (Seinfeld *et al.* 2006) rapportaient une réponse intéressante à l'imatinib chez des patients porteurs de TD et chez qui la présence de ce variant était retrouvée. La première analyse portant sur les patients inclus dans l'essai Desminib était motivante puisque, parmi les 10 patients pour lesquels l'ADN avait pu être amplifié et séquencé, le variant était présent dans 3 cas, dont la seule patiente de l'étude présentant une réponse complète à l'imatinib (et 2 stabilisations). Devant la difficulté technique et le faible rendement du séquençage chez ces patients, l'étude s'est poursuivie par une technique de PCR quantitative : la « Competitive-Allele Specific Taqman® PCR ». En effet, les TD sont des tumeurs peu cellulaires, très fibrotiques, dont l'ADN est altéré au cours du temps par les méthodes de fixation et conservation. La fixation en formol et à fortiori en Bouin, l'inclusion en paraffine et les méthodes d'extraction entrainent la dégradation et la fragmentation des acides nucléiques. Le rendement du séquençage classique (dit de Sanger) est très mauvais pour ces tumeurs. L'utilisation de la CAST PCR semble avoir contourné en partie ces problèmes. Dans cette technique, l'amplification de seul l'allèle muté (après blocage spécifique de l'allèle « wild type ») permet d'augmenter la sensibilité de détection d'une mutation. Cette

méthode a permis de déterminer le statut de l'exon 10 de KIT pour 27 patients (variant M541L détecté dans 5 cas). Si aucun patient porteur du variant n'a progressé sous imatinib, les analyses statistiques de taux de réponse et de survie n'ont pu identifier la présence de ce variant comme facteurs prédictif de réponse au traitement. Dans l'étude de Chugh, 2 patients sur 19 étaient porteurs du variant et ne répondaient pas mieux à l'imatinib que les autres.

Si le rationnel de ces études génomiques est discutable, l'interprétation des résultats négatifs doit se faire au regard des limites statistiques liées à la faible taille globale des cohortes de cette maladie rare et au faible nombre d'évènements (grande majorité de stabilisations).

Depuis, ce variant a été identifié comme étant un polymorphisme (Grabellus *et al.* 2011). En effet, sa fréquence est de 7/42 soit 16.7% des TD ce qui n'est pas statistiquement différent de sa fréquence chez des donneurs sains (26/166 soit 15.7%). De plus, comme on peut l'attendre d'un polymorphisme, le variant est présent dans les tissus sains adjacents à 4 échantillons de tumeur porteurs du variant. Des travaux menés ensuite dans notre équipe ont concluent dans le même sens en retrouvant la présence du variant dans des couples de blocs FFPE de GIST et de PBMC correspondant, pour 5 patients. Ces données ne sont pas en faveur d'un potentiel rôle du variant dans la carcinogénèse des tumeurs. Toutefois, ceci n'excluait pas à priori son rôle dans l'efficacité d'un traitement.

La significativité de ce variant demeure inexpliquée et s'ils ne sont pas publiés, des travaux ont depuis été menés sur ce sujet.

Parmi les 426 patients de la base de données nationale de TD (mentionnée ci-dessus), l'exon 10 a été séquencé pour 167 d'entre eux permettant d'identifier la présence du variant chez 34 patients (soit 19%). La présence du variant a été analysée par rapport à de nombreux critères cliniques et biologiques : sexe du patient, contexte d'hormonodépendante ou de syndrome de Gardner, présence d'une mutation du gène *APC*, localisation et taille tumorales, meilleure réponse observé à un traitement, récidive, délai à récidive. L'analyse de la survie globale a été abandonnée car le nombre trop faible d'évènements ne la rend pas fiable.

Aucun de ces critères n'était corrélé à la présence du variant M541L sauf le contexte d'hormonodépendante, celui-ci étant défini comme une TD se développant au cours d'une grossesse ou dans les 6 mois suivant l'accouchement. Le taux de corrélation était hautement significatif avec une p-value du test chi-deux à 0.006.

Tableau 7 : Répartition de la présence du variant M541L de l'exon 10 de KIT en fonction du caractère hormonodépendant des TD

		Kit exon 10 mutation		Number (%)
Hormonal dependency	Yes	Wild type 130 (84)	M541-L 24 (16)	Total 154
	No	7 (54)	6 (46)	13
Number (%)	Total	137(82)	30(18)	167

Le variant est présent dans plus de la moitié des TD qui se développent dans un contexte d'hormonodépendante. L'hypothèse émise est que le variant M541L puisse sensibiliser les cellules à la stimulation hormonale.

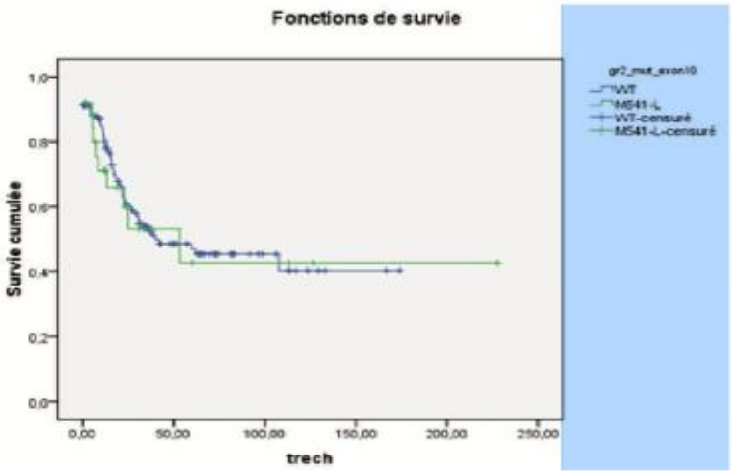


Figure 7 : Survie sans récidive de 167 patients atteints de TD en fonction du statut du variant M541L de l'exon 10 de KIT.

De même que l'intérêt pour le variant M541L est né d'un cas rapporté, l'équipe de JE Kurtz s'est intéressée à la mutation V503I de ce même exon 10 de KIT, décrivant le cas d'une patiente atteinte de TD et présentant une réponse objective de très bonne qualité sous imatinib.

Le rationnel biologique de l'implication, sur l'efficacité de l'imatinib, d'une mutation située au niveau de l'exon 10 de KIT peut se discuter. L'exon 10 de KIT code pour la portion trans membranaire du récepteur. Les mutations situées au niveau des exons 9 et 11 (les plus fréquentes dans les GISTs) codent pour les domaines juxta membranaires (extra cellulaire pour l'exon 9 et intra cellulaire pour l'exon 11) dont la fonction est d'inhiber la dimérisation du récepteur en l'absence de son ligand (le stem cell factor). Les mutations au niveau des exons 9 ou 11 sont activatrices car elles entrainent la dimérisation constante du récepteur avec activation des voies de signalisation en aval. Les conséquences fonctionnelles d'une mutation de l'exon codant pour la portion transmembranaire du récepteur sont inconnues. De plus, la majorité des publications ne rapportent pas d'expression de c-kit en IHC (Chugh *et al.*

2010; Heinrich *et al.* 2006; A Leithner *et al.* 2005; Lucas *et al.* 2003) : au total, une expression faible de c-kit a été détectée sur 6 FA parmi 154 testées. On peut se demander quelle est la valeur fonctionnelle du variant d'un gène codant pour une protéine qui n'est pas exprimée. On ne trouve pas, dans la littérature, de cas rapporté de tumeur n'exprimant ni KIT ni PDGFR α et L'identification d'une cible thérapeutique peut également se rechercher au niveau protéique.

Les protéines sont les effecteurs des processus cellulaires dont les modifications de nombre ou de fonction peuvent être caractéristiques de tumeurs et représenter ainsi des cibles thérapeutiques. Dans notre étude comme dans celles de Chugh et Heinrich, les récepteurs Kit, PDGFR α et M-CSF R, cibles connues de l'imatinib, ne sont pas exprimés à la surface des cellules de FA. Ils ne semblent donc pas pouvoir médier la réponse à l'imatinib dans ces tumeurs. PDGFR β, par contre, détecté par IHC dans notre étude et celle de Chugh et par immunoblot dans celle d'Heinrich, est exprimé chez tous les patients, à différents niveaux. Il n'a pas été possible de corréler le niveau d'expression à la réponse à l'imatinib.

En aval de ces récepteurs, différentes voies de signalisation peuvent être activées et ont été également analysées dans les 3 études. Les récepteurs tyrosine-kinase activent les voies Ras/Raf/MEK/ERK, PI3K/AKT/PTEN et JAK/STAT3. L'expression des formes phosphorylées d'AKT, MAPK, STAT3, ERK et MEK et non phosphorylées AKT, MAPK, STAT3, PTEN et PI3K ne sont pas corrélées à la réponse à l'imatinib. De plus, les niveaux de phosphorylation ne changent pas lorsqu'on les compare avant et après traitement par imatinib. Les jonctions adhérentes intercellulaires incluent E-cadhérine et β-caténine ;

E-cadhérine n'est exprimée dans aucun cas et β-caténine dans tous les cas. Plus que l'expression globale de β-caténine, on sait que c'est sa localisation intra cellulaire qui est informative: sous membranaire en conditions physiologiques elle est transloquée en intra nucléaire en conditions pathologiques. Ce facteur n'a pas été étudié.

La dose utilisée dans ces études est de 400 à 800 mg/j. A ce jour, le traitement par Imatinib mesylate étant expérimental, il ne semble pas exister de consensus quant aux doses à utiliser.

Dans les effets indésirables les plus fréquents, on trouve :

- ✓ Des troubles digestifs à type de vomissements et diarrhées
- ✓ Des cytolyses hépatiques
- ✓ Des œdèmes,
- ✓ Des rashs cutanés prurigineux
- ✓ Des myalgies, arthralgies et douleurs osseuses, des céphalées
- ✓ Des troubles hématologiques à type de neutropénie, thrombopénie et anémie.

Une étude a essayé d'évaluer l'action combinée de l'Imatinib avec une chimiothérapie de type Gemcitabine et Doxorubicine. Cette étude a montré une toxicité cliniquement inacceptable interdisant tout emploi de cette combinaison [116].

En l'absence de recul suffisant concernant surtout les effets secondaires à long terme, l'Imitanib mesylate, malgré quelques résultats prometteurs, est à utiliser pour l'instant uniquement dans les situations de sauvetage lorsque les traitements chirurgicaux et médicaux habituels ont échoué.

Dans notre série, aucun patient a bénéficié de thérapie ciblée.

❖ **Pazopanib**

A notre connaissance, l'essai DESMOPAZ est le premier essai randomisé non comparatif dans les tumeurs desmoïdes progressives confirmées. Les patients inclus dans cette étude présentaient des tumeurs desmoïdes agressives : les trois quarts des patients avaient déjà reçu un traitement systémique et tous présentaient et tous avaient une maladie progressive selon RECIST dans les 6 mois précédant l'inclusion dans l'étude, et le constant était que 83-7% (IC 95 % 69-3-93-2) des patients traités par pazopanib n'avaient pas n'avaient pas progressé au bout de 6 mois.

En raison de l'absence d'un essai randomisé sur les tumeurs desmoïdes, le choix du médecin d'un traitement systémique pour les patients atteints de TD est souvent déterminé par l'expérience empirique.

Le pazopanib est le seul inhibiteur de la transcriptase inverse (ITC) à cibles multiples approuvé pour la prise en charge des sarcomes des tissus mous [147].

L'étude DESMOPAZ confirme que le pazopanib a une activité clinique significative dans les tumeurs desmoïdes tumeurs desmoïdes, la proportion de patients n'ayant pas n'ont pas progressé à 6 mois de plus de 80 % dans une population de patients au pronostic très défavorable.

De plus, la plupart des réponses dans le groupe pazopanib étaient précoces, avec des améliorations cliniquement significatives des symptômes cliniques tels que la douleur et le fonctionnement émotionnel, comme le montrent les évaluations EORTC QLQ-C30.

Notamment, l'incidence de la mucosité, un événement indésirable associé à la douleur, n'était pas plus élevée dans le groupe pazopanib. associé

à la douleur, n'était pas plus élevée dans le groupe méthotrexate-vinblastine que dans le groupe pazopanib. Dans tumeurs desmoïdes, l'activité médicamenteuse est fréquemment associée à une augmentation précoce de l'hétérogénéité tumorale à l'IRM à l'apparition de processus nécrotiques et fibrotiques ainsi qu'une diminution du composant cellulaire actif, bien que le diamètre le plus long soit considéré comme stable selon la méthode conventionnelle RECIST. À cet égard, l'utilisation de l'utilisation de RECIST pour établir la réponse radiologique a certainement sous-estimé l'activité antitumorale réelle du pazopanib.

Des critères dédiés à l'évaluation radiologique des tumeurs desmoïdes devraient certainement être concevoir des critères spécifiques pour l'évaluation radiologique des tumeurs desmoïdes, en tenant compte des modifications de la texture et de la forme, les caractéristiques quantitatives (c'est-à-dire la radiomique delta) sur des protocoles d'IRM standardisés, y compris les protocoles T2 et de contraste, protocoles d'IRM normalisés, y compris l'imagerie pondérée en T2 et en l'imagerie pondérée en T1 [148].

La proportion de patients qui n'avaient pas progressé à 6 mois après le traitement par méthotrexate-vinblastine était de 45-0% (IC 95% 23-1-68-5). Bien que limitée par de petits nombres, la survie sans progression à 1 an et 2 ans dans le groupe méthotrexate-vinblastine était de 79-0%, indiquant une activité potentielle, activité soutenue chez certains patients. Une légère diminution entre la survie sans progression à 1 an et à 2 ans dans le groupe pazopanib suggère qu'un traitement plus long pourrait être proposé à certains patients, tels que ceux ayant des résidus tumoraux encore actifs à l'IRM. Cela reste à tester dans un futur essai avec des critères dédiés à la radiomique.

Dans l'ensemble, les résultats de l'essai DESMOPAZ sont conformes à ceux de l'essai ALLIANCE A091105 qui a inclus 87 patients atteints de tumeurs desmoïdes non résécables [149].

Trois autres différences importantes peuvent être entre l'essai DESMOPAZ et l'essai ALLIANCE A091105 : dans l'étude DESMOPAZ, le diagnostic de tumeur desmoïde a été revu de manière centralisée par des médecins de l'hôpital, par un groupe de pathologistes experts, ce qui est crucial compte tenu du taux élevé d'erreurs de diagnostic (jusqu'à 33%) dans la communauté; [150] l'imagerie a été revue de manière centralisée par des radiologues indépendants en aveugle au début de l'étude pour confirmer la progression de la maladie, et pendant le traitement pour évaluer les résultats de l'activité afin de contrôler le biais dû aux erreurs d'évaluation de la progression ; et trois quarts des patients avaient déjà été traités avec un par un traitement systémique, 21% d'entre eux ayant reçu au moins deux lignes précédentes ou plus dans le groupe méthotrexate-vinblastine et 42% ayant reçu au moins deux lignes de traitement antérieures dans le groupe pazopanib. À l'inverse, dans l'étude l'essai ALLIANCE A091105, seul un tiers des patients avaient déjà reçu un traitement systémique (41% dans le groupe placebo et 36% dans le groupe sorafenib) et plus de la moitié des patients avaient été diagnostiqués récemment (51 % dans le groupe placebo et 54 % dans le groupe sorafénib).

Dans l'ensemble, la toxicité du pazopanib était gérable et le profil de toxicité du méthotrexate est comparable à celui du sorafénib et le profil de toxicité de la méthotrexate-vinblastine était conforme aux études précédentes7,15, avec moins de neutropénie et d'anémie de grade 3-4. et

d'anémie. Cependant, les réductions de dose ont été fréquentes et similaires dans les deux groupes (73 % dans le groupe pazopanib et 77 % dans le groupe méthotrexate-vinblastine) et 77 % dans le groupe méthotrexate-vinblastine).

Cependant, malgré ces résultats, le pazopanib a entraîné une activité clinique significative. Il convient de noter que dans l'essai ALLIANCE A091105, le sorafénib a été administré à la dose de 400 mg par jour, ce qui représente 50 % de la dose recommandée par le fabricant par jour, ce qui correspond à 50 % de la dose quotidienne recommandée par l'organisme.

Malgré la dose plus faible utilisée, des interruptions de dose sont survenues chez 65 % des patients. Dans l'ensemble, ces données plaident pour une utilisation initiale d'une dose adaptée de pazopanib dans cette population spécifique.

Le mécanisme d'action des inhibiteurs de kinases multityrosine kinase tels que le pazopanib ou le sorafenib dans les tumeurs desmoïdes n'est pas connu n'est pas connu. Une analyse protéomique post-hoc de échantillons de prétraitement a permis l'identification de plusieurs significativement surexprimées chez les patients ayant une réponse une réponse objective au pazopanib par rapport aux patients sans réponse objective. Les protéines différentiellement exprimées chez les patients avec une réponse objective impliquées dans la régulation de l'angiogenèse et dans différents processus divers processus tels que les interactions cellule-cellule et cellule-matrice, la prolifération, la migration, l'adhésion et l'attachement cellulaires, l'inflammation vasculaire, dont notamment la thrombospondine-4 et la protéine semblable au récepteur du facteur de croissance dérivé des plaquettes. Il est important de noter que parmi les protéines les plus

différentiellement les plus exprimées dans le groupe de patients ayant répondu à l'étude sont la protéine analogue au récepteur du PDGF et la thrombospondine-4.

L'expression et la phosphorylation soutenues du PDGFR alpha et du PDGFR bêta en immunohistochimie ont été ont été signalés dans des tumeurs desmoïdes agressives, et on pense que cela et on pense que cela se produit dans une boucle autocrine ou paracrine médiée par la surexpression de la cyclo-oxygénase-2 et la dérégulation de l'APC dérégulation de la voie de signalisation APC-β-caténine. [151]

La thrombospondine-4 est un facteur pro angiogénique important qui contribue à la croissance tumorale via l'activation de la voie TGF-β l'activation de la voie TGF-β, qui médiatise la signalisation Wnt/β-caténine dans les tumeurs desmoïdes. [152, 153]

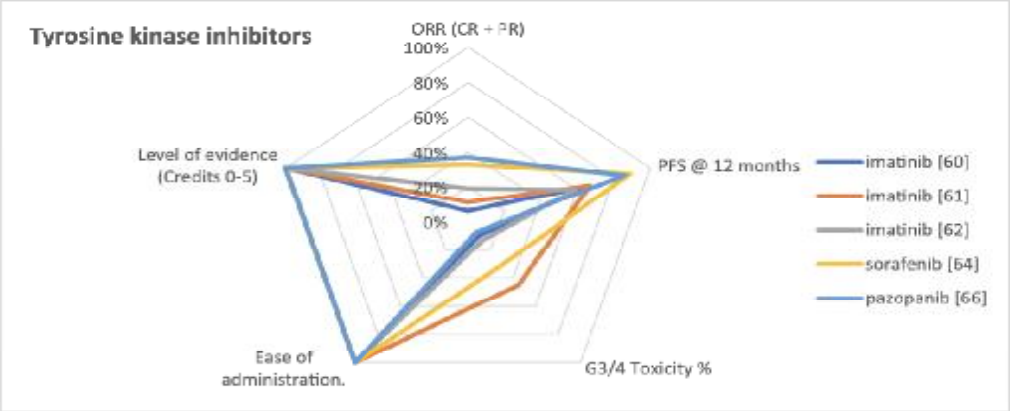
Cette étude présente des limites. Il s'agissait d'un essai randomisé non comparatif, ce qui exclut toute comparaison directe du régime de chimiothérapie avec le pazopanib. Les biopsies tumorales de base étaient facultatives, et seul un petit nombre d'échantillons étaient disponibles pour une analyse protéomique exploratoire dont les résultats restent des hypothèses. Il n'y avait pas non plus de données pharmacocinétiques sur le pazopanib. De telles données pourraient aider à adapter la dosage du pazopanib et améliorer le profil de sécurité.

Les essais cliniques randomisés dans les maladies très rares telles que les tumeurs desmoïdes sont généralement considérés comme difficiles.

L'étude DESMOPAZ s'est concentrée sur une maladie très rare et a terminé les inscriptions dans les délais prévus.

Cela a été rendu possible grâce à l'implication des groupes de groupes de défense des patients dans la conception de l'étude et la nature unique du Réseau français pour le diagnostic et la gestion des patients atteints de tumeurs mésenchymateuses.

La conclusion de l'essai DESMOPAZ : l'objectif principal a été atteint. Le pazopanib a une activité clinique chez les patients atteints de tumeurs desmoïdes progressives et peut être considéré comme une option thérapeutique valable dans cette maladie rare et invalidante.



Treatment class	Tyrosine kinase inhibitors				
Drugs	Imatinib	Imatinib	Imatinib	Sorafenib	Pazopanib
ORR (CR + PR) [%]	6	11	19	33	37
PFS @ 12 months [%]	66	67	59	89	86
G3/4 toxicity [%]	10	45	13	31	8
Ease of administration	Oral				
Level of evidence / credits (0-5)	5				
Reference	Chugh [60]	Penel [61]	Kasper [62]	Gounder [64]	Toulmonde [66]

Abbreviations: ORR, overall response rate; CR, complete response; PR, partial response; PFS @ 12 months, progression-free survival rate at 12 months; G3/4 toxicity, grade 3/4 toxicity; level of evidence/credits (0-5): 0 = 0 %, 1 = 20 %, 2 = 40 %, 3 = 60 %, 4 = 80 %, 5 = 100 %; ease of administration: inpatient chemotherapy = 0 %, IV weekly = 30 %, IV monthly = 50 %, oral = 100 %.

Figure 8 : Modèle 5-dimensionnel proposé pour la sélection parmi les inhibiteurs de tyrosines kinases disponibles dans TD.

2.5.3 – OSTÉODENSITOMÉTRIE DE RÉFÉRENCE PUIS TOUS LES 2/3 ANS

- ✓ Supplémentation en calcium et vitamine D
- ✓ Trt par biphosphonates si besoin (pour les AA systématique mais il est recommandé en cas de T score de – 2
- ✓ En cas d'ostéoporose avérée (T score – 2,5): Bilan spécialisé, consultation de rhumato
- ✓ En cas de douleurs ostéo-articulaires: Antalgiques et/ou AINS
- ✓ Activité physique recommandée

❖ **La Chimiothérapie**

a. chimiothérapie cytotoxique systémique

Le faible index mitotique et la lente évolution des tumeurs desmoïdes ne laissent pas augurer d'une grande chimio sensibilité ; ce traitement a été cependant proposé pour les tumeurs desmoïdes agressives, inextirpables et dans des situations de rechutes inopérables avec certains résultats significatifs [154].

La chimiothérapie était utilisé au début chez l'adulte dans des situations où le traitement par la chirurgie ou par la radiothérapie était irréalisable ou en cas d'échec du Protocol thérapeutique choisi, Plus tard, elle a été utilisée chez l'enfant surtout dans des localisations maxillo-faciales et cervicales inopérables.

Dans la littérature, il y a toujours peu de clarté quant aux agents chimiothérapiques cytotoxiques les plus efficaces ou quelle combinaison choisir [44]. Toutefois, les résultats présumes de la chimiothérapie sont prometteurs, une régression de la maladie parfois durable ou diminution de la

taille tumorale avec soulagement symptomatique sont obtenues chez quelques cas traités par mono où poly-chimiothérapie [155].

Bien que la chimiothérapie semble être potentiellement utile, elle ne doit être envisagée que pour des indications très spécifiques, généralement après échec d'un traitement non-cytotoxique, ou chez les patients présentant de grandes tumeurs inopérables ou non résécables (par exemple, les grandes tumeurs mésentériques ou rétro péritonéales enfermant les structures vitales, comme les grands vaisseaux, les nerfs ou les uretères) ou chez les patients atteints de la maladie résiduelle. Sans oublier la forme néoadjuvante qui peut être préconisée avant l'intervention chirurgicale dans un but de réduire la taille d'une grande tumeur afin de faciliter son exérèse avec des marges saines et par conséquent diminuer le taux de récidive.

Différents protocoles de chimiothérapie ont été testés. Ils peuvent être à base de vinblastine et de méthotrexate (dite chimiothérapie douce) ou bien à base d'anthracycline (dite chimiothérapie type sarcome) avec un taux global de réponse positive qui semble être prometteur. Ceci dit, une vraie évaluation des résultats reste toujours difficile, vu que les séries sont en nombre très limité. La durée de chaque régime thérapeutique est fondée sur la tolérance et la preuve d'un bénéfice clinique continue tout en tenant compte de la toxicité secondaire à court et à long terme (surtout hématologique, sur la fertilité ou le risque de développer une tumeur secondaire) que l'ensemble de ces molécules utilisés peut avoir.

Voici les schémas de chimiothérapie les plus utilisés :

❖ **Vinblastine et Méthotrexate :**

L'association Méthotrexate-Vinblastine constitue un traitement efficace dans 70% des cas avec peu d'effets indésirables [156]. C'est le schéma hebdomadaire le plus fréquemment utilisé fait des posologies suivantes :

❖ **Vinblastine : 3 à 6 mg/m2 par semaine ; Méthotrexate : 20 à 30 mg/m2 par semaine. [157]**

Weiss et Lackman [158] ont rapporté une série de patients adultes porteurs de TD inopérables ou récidivantes après chirurgie, ils ont obtenu une réponse dans sept cas sur huit ; la réponse était complète dans deux cas sur huit. Tous les patients ont eu une amélioration de leurs symptômes. Ces résultats ont encouragé le groupe d'oncologie pédiatrique Américain (POG) à initier une étude prospective de traitement par chimiothérapie hebdomadaire par VBL 3 à 6 mg/m2 et MTX 20 à 30 mg/m2. Cette étude qui a concernée dix enfants âgés de 6 à 18 ans sur une période s'étalant entre 1989 et 1993 a pu confirmer l'efficacité de ce protocole vu qu'aucune progression tumorale n'a été notée, trois patients ont eu une réponse complète, deux ont eu une réponse partielle et cinq ont gardé une maladie stable.

La durée du traitement a été variable de deux mois à trois ans, trois patients ont eu une progression de la maladie 9, 12 et 37 mois après l'arrêt du traitement [159].

Une étude prospective sous forme d'essai thérapeutique de phase II, menée par Azarelli et al. [164]. Sur une période de dix ans, a inclus 30 patients pour le traitement d'une tumeur desmoïde très avancée primitive ou récidivante (80%), inopérable ou nécessitant une chirurgie très mutilante. Tous les patients ont été traités par un protocole uniforme associant MTX 30

mg/m2, VBL 6 mg/m2, continue une fois tous les sept à dix jours pendant une durée moyenne de un an. Le suivi des patients a été réalisé sur une période prolongée variant entre 16 et 127 mois. Vingt patients (60%) avaient une maladie stable ou une régression mineure et 40% des patients avaient une réponse partielle. Aucune réponse complète n'a été obtenue et il n'y a eu aucune progression tumorale. L'évolution actuarielle sans récidive était de 67 % .en conclusion cette étude a trouvé une corrélation entre le nombre de cures et la durée de rémission.

Dans une série de dix enfants atteints de TD [160], une chimiothérapie à faible dose (MTX :16 mg/m2, et VBL : 3 mg/m2) toutes les deux semaines pour 2 à 35 mois a été associée à un taux de réponse de 50 %, et aucun malade n'a montré des signes de progression de la maladie. Sur la base de ces études et les données actuelles, l'avantage est apparent de ce régime ambulatoire avec un risque moindre de toxicité aiguë et à long terme [161]. En effet, le profil de toxicité et la qualité de vie associée à ce traitement, en particulier chez les enfants et les jeunes adultes semblent acceptables ce qui fait que la tendance actuelle va de plus en plus vers un schéma thérapeutique de chimiothérapie continue de faible dose très peu toxique à base de cette association MTX et VBL étant donné que l'effet recherché est l'arrêt de la progression locale de la maladie.

- **Vinorelbine et Méthotrexate** :

Lackman et Weiss ont décrit des modifications du schéma VBL / MTX, en substituant la Vinblastine par Vinorelbine. , ce dernier est plus efficace que la Vinblastine dans le traitement de beaucoup de néoplasmes, et il est généralement bien toléré [162] avec une posologie standard de :

- **Vinorelbine : 20 mg/m2, par semaine/Méthotrexate : 50 mg par voie parentérale, une fois par semaine [157].**

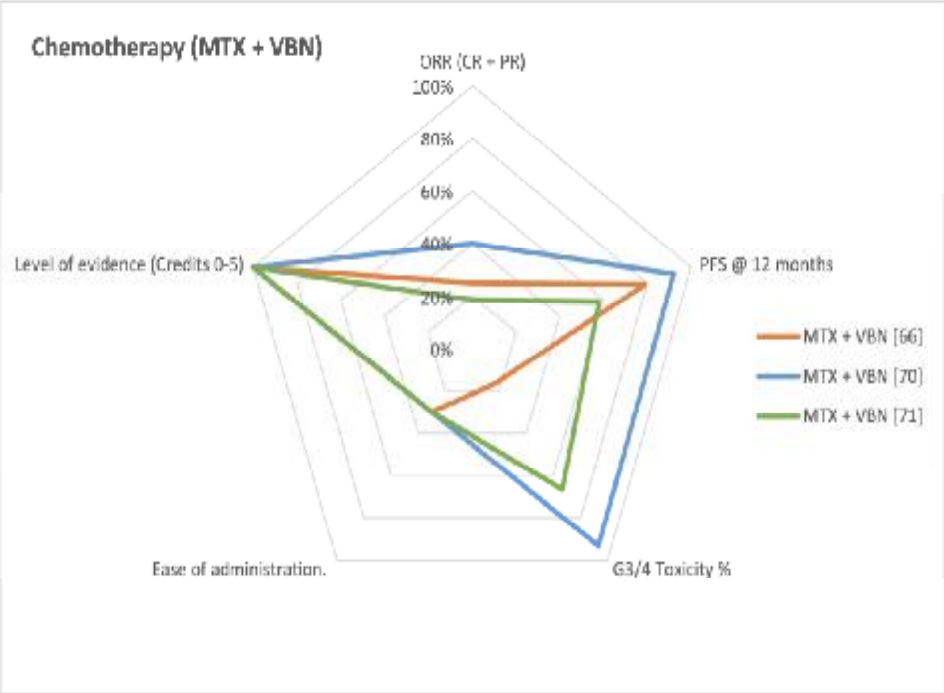
Un rapport d'une étude [164], d'une série de 13 patients traités avec ce schéma, indique que 60 % avaient une réponse complète ou partielle.

- **Doxorubicine et Dacarbazine :**

Les posologies standard de ces deux molécules sont :

Doxorubicine : 60 à 90 mg/m2, / Dacarbazine : 750 à 1000 mg/m2. [157] En partant du principe que la tumeur desmoïde est une tumeur fibroblastique, des enquêteurs au Centre de Cancer Anderson [164], ont utilisé un régime conventionnel de la chimiothérapie de sarcome et vu que La combinaison de Doxorubicine et la Dacarbazine était une des options standard pour le traitement des fibrosarcomes chez l'adulte, ces auteurs ont donc traité 11 patients ayant des tumeurs desmoïdes par cette association avec une toxicité acceptable. Six de neuf patients traités ont éprouvé des réponses objectives, tandis que les trois autres avaient une réponse minime ou une maladie stable. Aucun des neuf patients n'a progressé, et des réponses positives étaient observées aussi bien pour les tumeurs desmoïdes des extrémités que pour celles intra- abdominales.

De même, Hamilton et al. ont proposé, en cas de tumeur desmoïde inopérable associée à une PAF, un protocole associant la Doxorubicine à la Dacarbazine avec de bons résultats [165]. Dans une étude prospective, chez 7 patients atteints d'PAF et souffrant d'une tumeur desmoïde, l'association de Doxorubicine et de Dacarbazine suivies d'un anti-COX2 a permis une réponse objective chez tous les patients avec une médiane de survie sans progression de 74 mois [166].



Treatment class	Chemotherapy		
Drugs	MTX + VBN	MTX + VBN	MTX + VBN
ORR (CR + PR) [%]	25	40	19
PFS @ 12 months [%]	79	92	58
G3/4 toxicity [%]	17	93	67
Ease of administration	IV weekly		
Level of evidence / credits (0-5)	5		
Reference	Toulmonde [66]	Azzarelli [70]	Skapek [71]

Abbreviations: MTX, methotrexate; VBN, vinblastine; ORR, overall response rate; CR, complete response; PR, partial response; PFS @ 12 months, progression-free survival rate at 12 months; G3/4 toxicity, grade 3/4 toxicity; level of evidence/credits (0-5): 0 – 0 %, 1 – 20 %, 2 – 40 %, 3 – 60 %, 4 – 80 %, 5 – 100 %; ease of administration: inpatient chemotherapy = 0 %, IV weekly = 30 %, IV monthly = 50 %, oral = 100 %.

Figure 9 : Modèle 5-dimensionnel proposé pour la sélection parmi les chimiothérapies disponibles dans DT.

❖ **Nouvelles options pour traitement médicamenteux cytotoxique**

Il est peu probable que la Vinblastine, le Méthotrexate, la Dacarbazine et la Doxorubicine sont les seuls agents de chimiothérapie utiles dans le traitement des tumeurs desmoïdes. En fait, beaucoup d'autres drogues récentes de chimiothérapie avec significativement moins de toxicité, semblent avoir un effet prometteur sur les TD.

- **La Gemcitabine** a récemment fait preuve de son efficacité dans le traitement des patients porteurs de sarcomes des tissus mous, cette substance est généralement bien toléré et peut être administrée pour des périodes prolongées sans toxicité cumulative, particulièrement si la dose est ajustée pour minimiser la myélosuppression. La Gemcitabine a ainsi les caractéristiques qui semblent idéales pour la tester afin qu'elle fasse partie de l'arsenal de chimiothérapie contre les TD.

- **La Doxorubicine liposomale** encapsulée est active dans la thérapie de sarcomes des tissus mous [167,168]. Elle aussi a donc été testée vu qu'elle a un profil de toxicité différent de la même molécule en solution aqueuse. En fait, si la dose et la durée de traitement sont convenablement calculées, la Doxorubicine liposomale, administrée en perfusion brève tous les 5 à 6 semaines, a un profil pharmacologique semblable à une perfusion intraveineuse continue à faible dose sur la même période, avec moins de myélosuppression et de cardiotoxicité.

b. Chimiothérapie locale :

Dans le but d'éviter la toxicité systémique de la chimiothérapie et pour obtenir une cytotoxicité antitumorale locale maximale, la perfusion locale d'agents comme le facteur de nécrose tumorale TNF-α et le Melphalan avec

circulation extracorporelle sur membre exclu a été utilisée, ce traitement a permis d'éviter une chirurgie d'amputation dans des cas de TD récidivantes ou largement envahissantes [169]. Mais son utilisation pour des tumeurs desmoïdes pédiatriques n'est pas bien définie [170].

Cette modalité a été utilisé pour les tumeurs desmoïdes des extrémités en rechute ou inopérables avec une posologie de :

- TNF : de 3 à 4 mg, /Melphalan : 1 à 1.5 milligramme/ kg à livrer pendant une période de 90 minutes [169].

Quelques observations démontrent l'intérêt potentiel de cette approche chez des malades bien sélectionnés, avec un taux de réponse qui était de 83 % (33 % avaient la réponse complète et 50 % avaient une réponse partielle) [169].

Dans notre série, la chimiothérapie était choisi comme traitement chez 4 patient (44.4% des cas).

Elle était utilisée comme seule traitement dans un seul cas (11.1 %). La Doxorubicine était l'agent choisi, avec une dose de 75 mg/ m2/ 3 semaines pendant 6 cycles, cela concerne 1 malade avec une localisation tumorale intra abdominale. Une alopécie a été noté au cours du traitement, et l'évolution était favorable avec une réduction de la taille tumorale et un bon control a 3 ans.

Elle était utilisée en néoadjuvante à la chirurgie dans 3 cas, dont 1 malade présentant une localisation tumorale sur la paroi abdominale (flanc droit) traité par du Doxorubicine 75 mg/ m2/ 3 semaines pendant 6 cycles, et les 2 autres ayant des localisation extra-abdominale (respectivement : en sus claviculaire et coude) traités par du Vinorelbine (Navelbine) 40 mg/m2 /3semaines sur 9 cycles.

Une anémie était observé chez l'un des deux cas traité par Vinorelbine (Navelbine), par ailleurs l'évolution était favorable pour les 3 cas avec une réponse partielle à la chimiothérapie, et une rémission complète après chirurgie pour eux tous (100% des cas traités par association chimiothérapie+ chirurgie) .

2.5. Nouvelles approches thérapeutiques :

De nombreux modalités du traitement sont en cours d'études nous citons :

- Ablation par radiofréquence (destruction in situ de la tumeur) : son rôle dans le traitement des tumeurs desmoïdes est actuellement à l'étude. Cette modalité de traitement peut être envisagée chez des patients sélectionnés et seulement lorsque d'autres modalités thérapeutiques ont échoué [179].
- Ablation chimique : ablation percutanée avec de l'acide acétique sous contrôle radiologique est une autre option thérapeutique [180].
- Le transfert de gène thérapeutique : Le fondement théorique de cette modalité de traitement est basé sur la présence de mutations génétiques et des aberrations chromosomiques des allèles APC. Cette méthode constitue une voie de recherche prometteuse dans le traitement des TD.

3.Indication Thérapeutiques

Le traitement des tumeurs desmoïdes reste l'objet de controverses entre les partisans d'un traitement systématique au moment du diagnostic, et ceux d'un traitement réservé aux tumeurs symptomatiques seulement. Dans tous

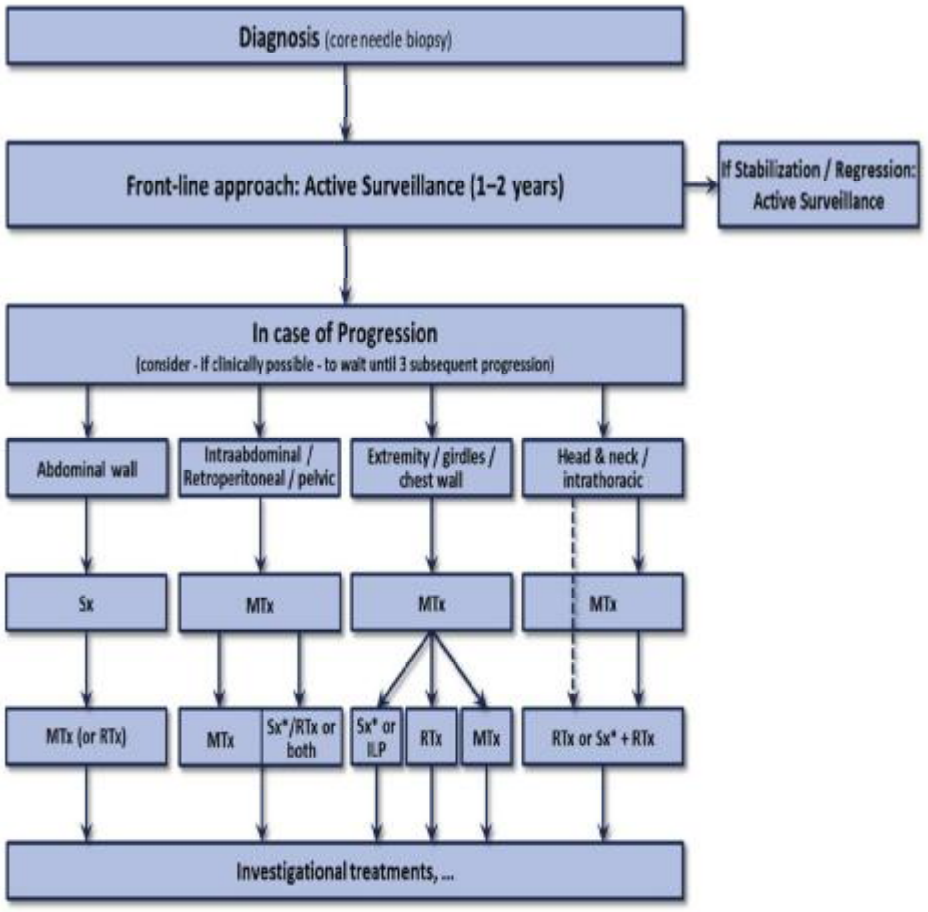
les cas la gestion thérapeutique actuelle des patients porteurs de tumeurs desmoïdes doit impliquer une approche multidisciplinaire.

En résumé, en raison du manque d'études comparatives, nous ne sommes toujours pas en mesure de proposer une séquence définitive des options de traitement systémique existantes. Des données randomisées n'existent que pour le sorafenib, le pazopanib et le méthotrexate plus vinblastine. Des études prospectives de phase II existent pour l'administration d'une chimiothérapie à faible dose avec le méthotrexate et la vinblastine et pour l'utilisation de l'imatinib. En général, il est raisonnable d'employer un traitement moins toxique au départ, suivi d'agents plus toxiques de manière progressive. Parmi les différentes options de traitement systémique possibles, on peut en choisir une en tenant compte (1) du niveau de preuve, (2) du taux de réponse global, (3) du taux de survie sans progression, (4) de la facilité d'administration et (5) de la toxicité attendue du médicament administré selon un modèle quinquennal (Fig. 4). À titre d'exemple, dans le pire des scénarios avec un DT mésentérique, potentiellement mortel, il existe un consensus pour administrer des thérapies plus agressives.

❖ **Stratégie clinique**

Aujourd'hui, il semble licite de proposer l'algorithme suivant dans la stratégie de prise en charge des TD :

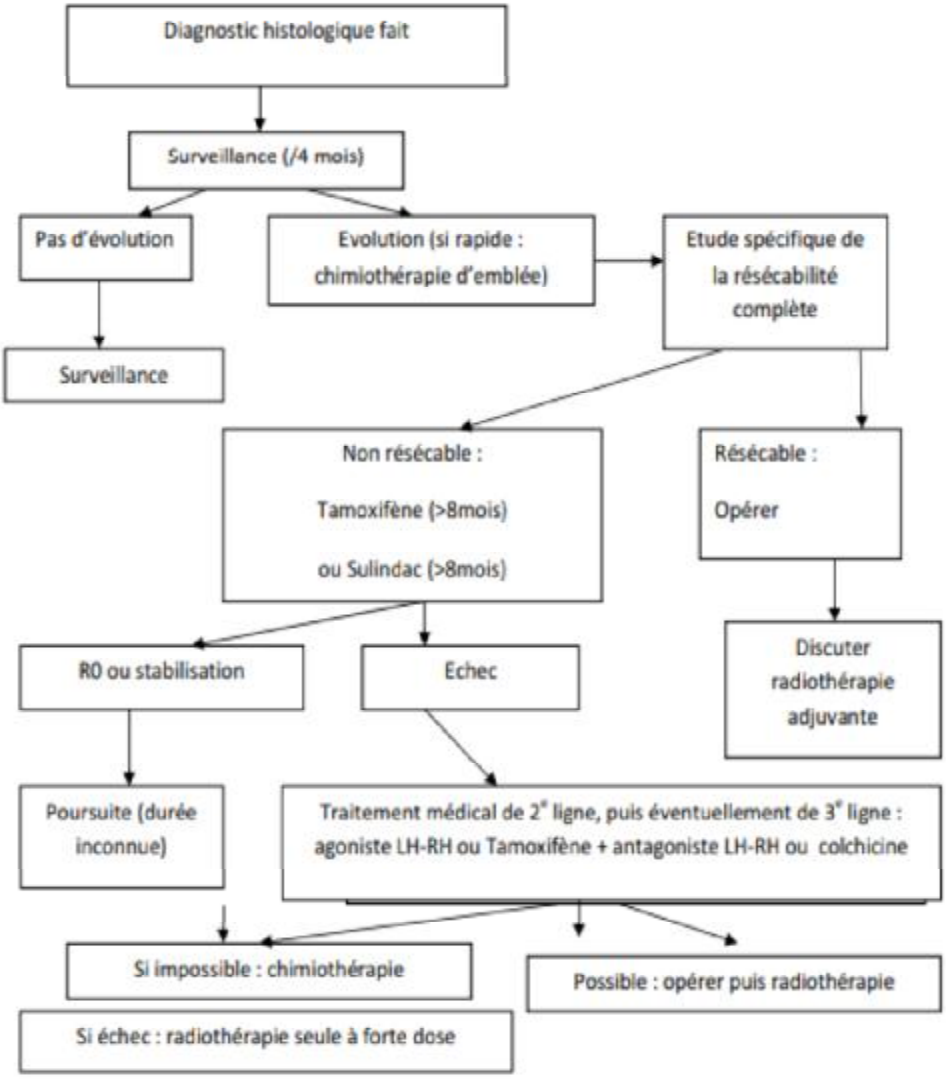
Tableau 8 : Algorithme du traitement en général



Abbreviations: Sx: Surgery; Sx*: Surgery is an option if morbidity is limited; MTx: Medical treatment; RTx: Radiotherapy; ILP: Isolated limb perfusion

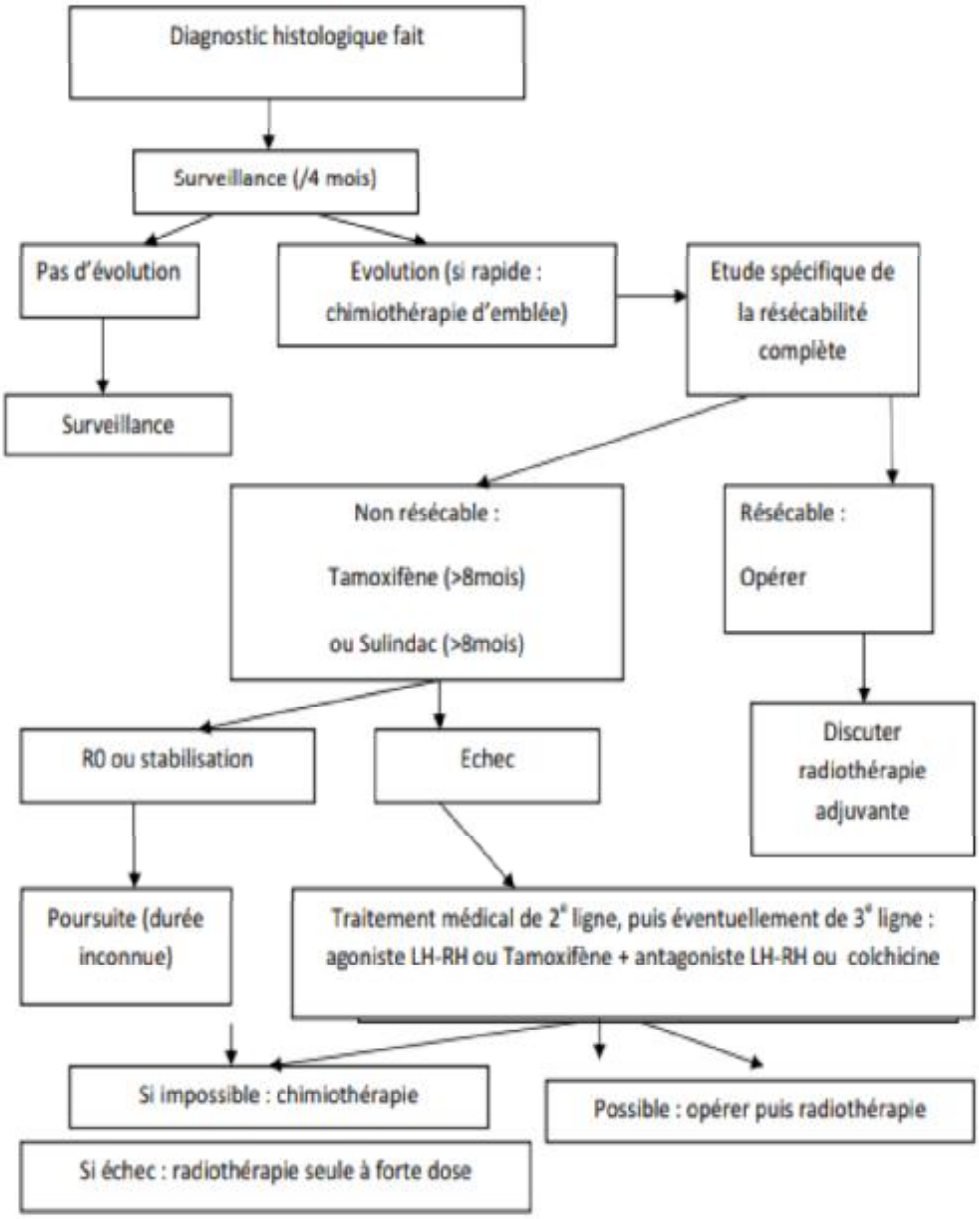
Lachford et d'autres chercheurs de l'Hôpital de Saint-Marc ont proposé un algorithme de prise en charge de tumeurs desmoïdes qui est aussi valable aussi pour les TD associées à la PAF [181] :

Tableau 9 : Algorithme de prise en charge des TD associés à la PAF.



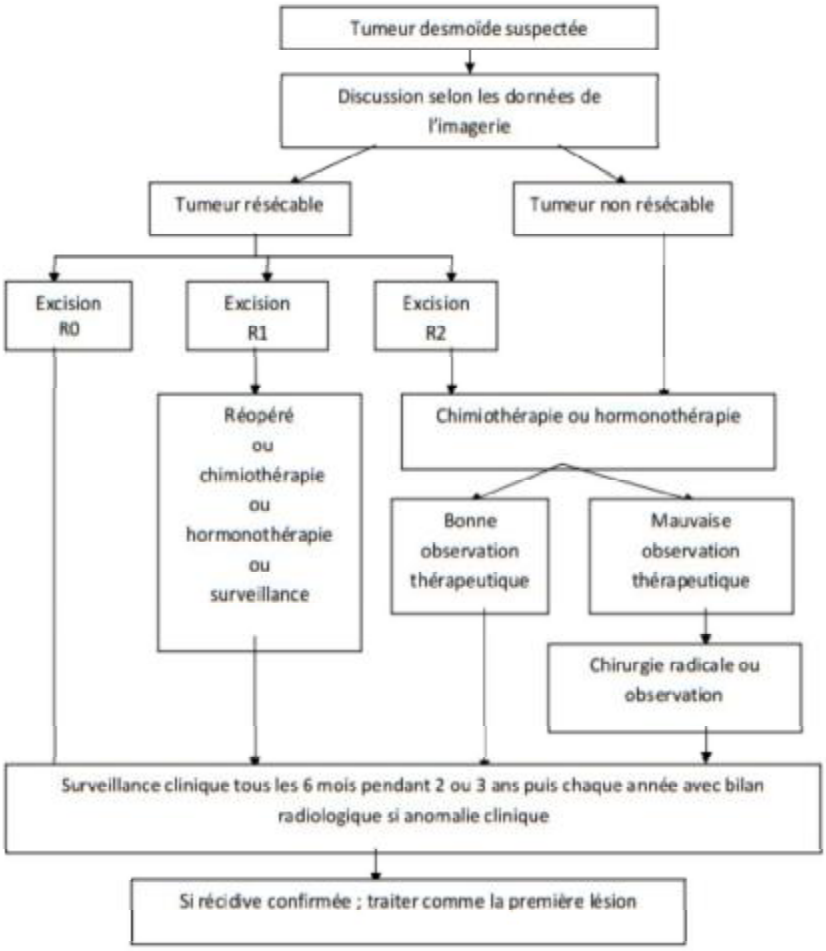
Elias et al, ont proposé un arbre décisionnel de traitement des tumeurs desmoïdes de la racine du mésentère qui doit être validé par l'observatoire national des maladies rares en France [182] :

Tableau 10. Arbre décisionnel de traitement des tumeurs desmoïdes de la racine du mésentère.



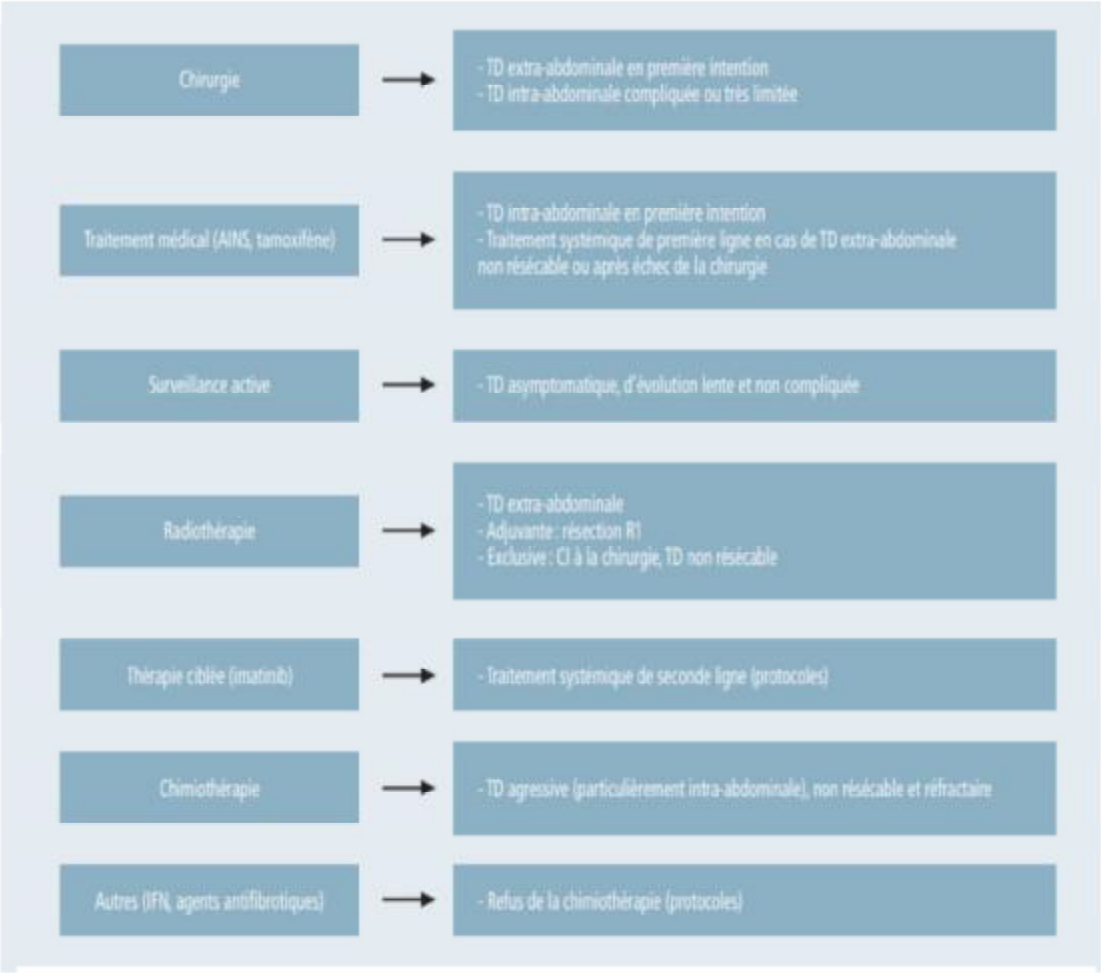
Un algorithme a été aussi proposé pour le traitement des tumeurs desmoïdes infantiles [171] :

Tableau 11. Arbre décisionnel de traitement de tumeur desmoïde infantile.



N.B :
R0 : absence d'envahissement tumoral microscopique
R1 : présence d'envahissement tumoral microscopique
R2 : présence d'envahissement tumoral macroscopique

Les différentes options thérapeutiques contre les tumeurs desmoïdes et leur indication sont résumées de façon globale ci-dessous (Annexe N°1)



Annexe.N°1 : Prise en charge des tumeurs desmoïdes. NB : AINS : anti-inflammatoires non stéroïdiens; CI : contre-indication ; IFN: interféron ; R1 : résection incomplète microscopique ;TD : tumeur desmoïde[183].

Dans notre série :

- L'abstention était employée chez 9 cas, 4 avait une localisation extra abdominale et 3 avait une localisation sur la paroi abdominale et 2 localisation intra-abdominale.
- L'association Hormonothérapie type Tamoxifène et AINS (suldinac ou indomécine) a été indiquée chez 3 patients et chez 2 patients en maintenance après une réponse partiale à la chimiothérapie ayant tous les 3 une localisation tumorale extra-abdominale.

- La chirurgie a été proposée chez 3 patients, qui avaient une localisation tumorale extra abdominale (avant-bras gauche, Jambe droite et cutanée) et 1 patient avec localisation intraabdominale avant la récidive.
- La chimiothérapie a été utilisée en première intention chez 4 patients 2 avec localisation extra-abdominale et 2 autres ayant une TD intra-abdominale.

VII. EVOLUTION

L'évaluation des effets du traitement du DT reste un problème non résolu et aucun critère de réponse standard validé n'est disponible à ce jour.

RECIST n'identifie pas de manière robuste toutes les réponses cliniquement pertinentes, bien que la majorité des essais prospectifs rapportent l'efficacité en utilisant RECIST.

L'intégration de la "réponse tissulaire" est probablement nécessaire, principalement sur la base des modifications du signal IRM.

L'IRM avec renforcement des contrastes ou la tomodensitométrie sont les modalités privilégiées pour le suivi du TD. Le rôle du fluorodésoxyglucose (18F) FDG-PET dans l'évaluation des patients atteints de TD n'a pas été démontré.

L'ADN tumoral circulant est actuellement en cours d'évaluation et pourrait devenir un biomarqueur valable de la réponse/progression.

L'évaluation de la qualité de vie devrait être incluse dans toute évaluation du bénéfice clinique ; la validation d'un outil spécifique pour les patients atteints de TD est actuellement en cours.

Une définition consensuelle complète du bénéfice clinique du traitement des patients atteints de TD doit être élaborée. Ainsi, la validation de critères de réponse spécifiques au TD devrait être incluse dans la conception des futures études cliniques.

Sur base de certaines données de la littérature, nous pouvons noté :

1. Régression tumorale spontanée

L'évolution des tumeurs desmoïdes est imprévisible, Un arrêt de progression ou une involution spontanée ont été décrits survenant à la fin de croissance chez l'enfant [184] ou après la ménopause chez la femme [183].

Pour les tumeurs desmoïdes abdominales, une étude a montré qu'en l'absence de traitement :10 % disparaissent spontanément, 30 % alternent progression et régression et 50 % restent stables [184]. Une petite étude de 6 patients du Mémorial Sloan-Kettering Cancer Center qui ont refusé une amputation a montré qu'aucun n'a progressé et trois ont vu leur tumeur régresser spontanément.

Une étude française confirme cette observation avec deux tiers des patients non opérés qui ne progressent pas [178]. Jenkins [185] présenta le cas d'une jeune fille âgée de 15 ans n'ayant pas été traité et dont la tumeur desmoïde a complètement régressé. Rock et al. [148] ont rapporté 60 stabilisations tumorales spontanées parmi 68 sujets présentant des récidives après de nombreuses thérapeutiques infructueuses. Aussi, Bonvalot et al. [173] rapportaient chez 11 patients surveillés huit cas de stabilisation de tumeur.

C'est qui fait de la surveillance active(« wait-and-see »), la première attitude dans la prise en charge de TD asymptomatique avant d'entamer n'importe quel protocole thérapeutique.

2. Récidive

Bien que les tumeurs desmoïdes ne métastasent jamais elles récidivent fréquemment. Entre 1/3 et 3/4 des TD récidivent dans les 5 ans qui suivent la chirurgie notamment chez la femme de plus de 30 ans et quand les berges de

l'exérèse sont envahies [186], car l'infiltration microscopique peut aller jusqu'à 2 ou 3 cm au-delà de la tumeur palpable. La récidive pourrait être causée par la difficulté d'évaluer les marges saines par le chirurgien et des foies le traumatisme chirurgical lui-même peut être un facteur responsable.

La majorité des récidives a lieu dans les 3 ans et aucune récidive ne semble été décrite au-delà de 6 ans [189]. Cependant selon d'autres, la progression de la maladie peut se produire, même plusieurs années après le traitement primaire.

Dans une série pédiatrique rétrospective faite au Mémorial Sloan-Kettering cancer center à New- York (63 cas), elle a été effectué chez tous les patients une exérèse partielle ou complète, associée à une chimiothérapie ou une radiothérapie, Le taux de récidive à 6 ans était de 75 % et le risque de rechute à 10 ans était de 27 % en cas de résection R0 et de 54 % en cas de résection R1/R2[154].

Le taux de récidive des tumeurs desmoïdes localisées à la paroi est d'environ 30% au prix d'un délabrement pariétal important, qui nécessite une prise en charge multidisciplinaire. Pour les tumeurs intra-abdominales, le taux de récidive est plus élevé, de l'ordre de 57 à 86 % avec plus de complications voire des décès du fait de la localisation [187]. Si la tumeur desmoïde est associée à une PAF, le taux de récidive est encore plus élevé et en cas de présence de syndrome de Gardner le taux de rechute après chirurgie peut atteindre les 90%. Ainsi en cas de PAF, il peut être licite de repousser le plus longtemps possible la colectomie prophylactique pour éviter une apparition potentielle de tumeurs desmoïdes.

Plusieurs études ont rapporté que l'âge jeune du patient a été associé à un taux de récidive plus élevé, cependant, d'autres n'ont pas trouvé d'association entre l'âge et le taux de récidive [188, 189, 190]. Il est aussi possible que le taux de récidive soit en relation avec le siège tumoral, en effet Les tumeurs extra-abdominales avaient un risque de récidive plus élevé chez les jeunes patients [9] et spécialement la localisation de la tête et du cou, qui a un risque encore plus élevée de récidive et Les patients avec des tumeurs d'extrémité/ceinture avaient un taux de survie sans maladie à 5 ans de 72 % ans et 62 % le taux de survie sans maladie à 10 ans, tandis que les patients avec des tumeurs de la paroi abdominale avaient 88 % Taux de survie à 5 ans sans maladie, inchangés à 10 ans [191].

Cependant cette liaison entre le taux élevé de récidive et les tumeurs desmoïdes extra-abdominales n'est pas encore élucidée et peut être en rapport avec des différences génétiques sous-jacentes inconnues [191], mais ceci peut suggérer tout de même que la localisation de la tumeur à la paroi abdominale a un pronostique favorable concernant la récidive.

La Multiplicité des lésions, l'existence d'un antécédent de récidive, l'exérèse partielle, la résection avec une marge positive, l'envahissement des marges de sécurité, et l'absence de radiothérapie en cas de gros résidus tumoral semblent tous être des facteurs favorisant la récidive, même Le sexe semble influencer ce risque, en fait quelques auteurs dont Pritchard et al. [192], avaient rapporté un taux significativement plus élevé de récidive chez les femmes.

3. Transformation maligne

La transformation sarcomateuse des tumeurs desmoïdes est rare et discutée. Certains auteurs ont décrit la possibilité d'une transformation maligne en fibrosarcome de bas grade de malignité et quelques rares observations sont rapportées dans la littérature avec des délais de transformation de 10 à 28 ans. mais il semble qu'il s'agit uniquement d'une erreur diagnostic de départ correspondant initialement à des fibrosarcomes de bas grades de malignité et non aux tumeurs desmoïdes[193].

4. Métastases

En dépit de leur agressivité locale et leur grand potentiel de récidive, les tumeurs desmoïdes ne métastasent pas. Dischino a eu le cas d'une tumeur desmoïde avec des métastases pulmonaires [193] mais ceci a mis en question le diagnostic de départ de tumeur desmoïde et le sarcome de faible grade de malignité est devenu le diagnostic le plus probable.

Dans notre série l'évolution des patients était globalement bonne chez 6 patients (66.6%) avec : Une stabilisation de la maladie chez 2 patients (22%), une rémission complète avec disparition de la tumeur chez 3 patients (33.3%) et une réduction de la taille tumorale chez 1 patients (11.1%),.

Cependant Sur les 16 cas de tumeurs desmoïdes étudié dans notre série :

Tableau 12 : Distribution de réponse objective obtenu dans les 6 et 12 mois avec la surveillance active

Surveillance Active		
	6 mois	12 mois
CR/PR	1	0
SD	4	0
PD	4	0

Tableau 12 : Distribution de réponse objective obtenu dans les 6 et 12 mois avec l'association HT et AINS

Association AINS et Hormonothérapie		
	6 mois	12 mois
CR/PR	0	0
SD	0	0
PD	3	0
Maintenance	2	2

Tableau 12 : Distribution de réponse objective obtenu dans les 6 et 12 mois avec la chimiothérapie

himiothérapie		
	6 mois	12 mois
CR/PR	3	0
SD	1	2
PD	0	0

VIII. SUIVI ET PRONOSTIC

1. Surveillance post thérapeutique :

A cause du haut risque de récidive des tumeurs desmoïdes et leur évolution imprévisible même après traitement, la surveillance post-thérapeutique de ces tumeurs doit être rigoureuse et sur de longues années. Elle doit s'appuyer sur les constatations cliniques complétées par des techniques d'imagerie (habituellement une TDM) à la moindre suspicion de récidive [194,195], Mais actuellement l'IRM est considérée comme la référence pour la surveillance de ces tumeurs [196].

Un schéma de suivi a été proposé : un contrôle chaque 3 mois pendant les 6 premiers mois, puis une fois chaque 6mois pendant les 2 ans suivants, et ensuite un contrôle annuel jusqu'à la stabilisation de la maladie.

2. Pronostic :

Les tumeurs desmoïdes sont la 2ème cause de mortalité dans les PAF (elles se développent chez 10 à 25% des patients atteints de PAF). Elles sont la 1ère cause de décès après la colectomie prophylactique. Plusieurs séries ont rapporté jusqu'à 50% de décès à ces tumeurs par péritoine, fistule digestive, infarctus mésentérique ou occlusion [13].cependant les évolutions fatales restent exceptionnelles et concernent surtout les lésions cervicales et intra-abdominales [197].

Le taux de guérison, parfois après multiples traitements, est élevé, atteignant jusqu'à 65% des cas [121]. En cas de tumeurs desmoïdes abdominales, 2/3 des malades atteints seraient toujours vivants dix ans après

quoique ce siège reste de moins bon pronostic par rapport aux tumeurs desmoïdes de la paroi qui ont un plus faible taux de complications.

Salas et Al- [188]. Ont fait un rapport des éléments de pronostic qui impactent la survie sans progression de maladie dans une série de 426 patients Les facteurs pronostic comportent : l'âge jeune (< 37 ans), la taille > 70 millimètres, la maladie résiduelle macroscopique après la chirurgie (R2) et la localisation extra-abdominale ,L'âge comme facteur pronostique de récidive locale a été étudié dans plusieurs publications. Dans deux séries, l'âge jeune a été un facteur de mauvais pronostique : âge inférieur à 18 ans dans une étude faite par Spear et coll. [60] ; et moins de 32 ans dans une étude de Sorensen et al. [29]. Cependant, en une série, l'âge (plus de 30 ans) était un facteur de mauvais pronostic [148]. Dans la plupart des autres séries, l'âge n'avait pas une valeur pronostique. [189,190,198,199].

Au total parmi les facteurs de mauvais pronostic des tumeurs desmoïdes on peut retenir :

- L'Age jeune du patient,
- La taille de la tumeur >10 centimètres,
- Siège intra-abdominal de la tumeur surtout si atteinte extensive de l'intestin ou la présence d'une hydronéphrose bilatérale localisation extra-abdominale
- Les formes multicentriques
- Antécédent de récidives multiples
- L'exérèse incomplète ou la présence à l'analyse microscopique d'une limite ne passant pas par une zone saine l'absence d'efficacité d'une irradiation complémentaire.

RECOMMANDATION

- ✓ Identifier les facteurs prédictifs de l'échec de la stratégie de surveillance active.
- ✓ Fournir des données plus solides sur le risque de TD chez les patients FAP traités par chirurgie prophylactique.
- ✓ Mieux évaluer la charge symptomatique et le besoin de soins de soutien dans le cas du TD.
- ✓ Stimuler la recherche spécifique sur la prise en charge symptomatique du TD.
- ✓ Mieux décrire les changements d'imagerie observés pendant la surveillance active et pendant le traitement et mieux définir la réponse ou l'échec au traitement.
- ✓ Développer et valider des outils spécifiques de qualités de vie.
- ✓ Fournir des données plus importantes sur la grossesse, le contrôle des naissances et la fertilité chez les patients atteints de TD.
- ✓ Fournir des données plus complètes sur la spécificité des patients pédiatriques.

IX. CONSEIL GENETIQUE ET DEPISTAGE PRECOCE

Nous avons souligné l'existence d'une prédisposition génétique avec corrélation génotype-phénotype des tumeurs desmoïdes dans le cas d'une association a la polypose adénomateuse familiale et qui est très documentée dans la littérature. Donc un dépistage précoce, avant l'expression phénotypique, est possible par analyse génétique.

Le dépistage des tumeurs desmoïdes peut se faire également dans le cadre du suivi :

- ✓ des sujets atteint de la PAF par un examen clinique systématique.
- ✓ des patients déjà opérés par un examen minutieux complété par une échographie pour détecter les récidives. Mais c'est surtout l'IRM qui reste la plus performante dans la détection des récidives infracliniques

Cette surveillance radio-clinique doit être accentuée au cours des trois premières années suivant l'intervention.

CONCLUSION

Les tumeurs desmoïdes sont des tumeurs rares, qui surviennent à tout âge avec une prédominance féminine et dans notre série la prédominance a été masculine et dont l'Etiopathogénie exacte reste mal connue mais trois facteurs semblent influencer leur développement : le facteur génétique, traumatique et hormonal.

La forme sporadique des tumeurs est la plus fréquente ainsi que leur localisation extra-abdominale.

Elles se manifestent le plus souvent par une masse indolore, augmentant progressivement de volume, parfois par des signes de compression des structures de voisinage.

Les examens complémentaires radiologiques permettent de suspecter le diagnostic. La confirmation est apportée par l'examen anatomopathologique qui met en évidence une prolifération de fibroblastes d'aspect bénin qui est approfondi par la recherche de mutation de l'exon 3 de la béta caténine.

La gravité de ces tumeurs est liée à son caractère récidivant et localement invasif.

Plusieurs méthodes thérapeutiques semblent être utiles contre les tumeurs desmoïdes

La chirurgie reste un moyen thérapeutique qui permet un traitement radical de ces tumeurs, mais elle présente un risque élevé de récidive surtout si elle est utilisée seule, c'était d'ailleurs le cas dans notre série où la récidive enregistrée, était chez les patients traités par chirurgie isolée.

La surveillance active est maintenant considérée comme la première étape du traitement après le diagnostic chez la majorité des patients. Ni la

chirurgie ni d'autres formes de traitements actifs ne sont proposées comme thérapie primaire au moment du diagnostic.

Les thérapies ciblées : Sorafenib, Pazopanib et Imatinib prennent de plus en plus de place avant la chimiothérapie vu la biologie de cette tumeur qui commence de plus en plus être détaillé.

L'utilisation de la chimiothérapie seule parait aussi avoir une efficacité contre la maladie, vue que le patient traité par cette méthode a présenté une réduction de la taille tumoral.

D'autre part l'utilisation d'AINS (suldinac et indomecine dans notre étude) était sans intérêt vue que les 2 cas traités par cette substance ont présenté une progression de leur maladie. D'autres moyens thérapeutiques ont aussi été mentionnés dans la littérature comme utiles contre cette fibromatose, notamment, l'hormonothérapie, la radiothérapie, la cryothérapie.

La surveillance radio-clinique doit être accentuée durant les trois premières années suivant l'intervention, mais devra se poursuivre devant le risque de récidive locale même après dix ans d'évolution.

RESUME

Titre : Fibromatose desmoïde : analyse rétrospective des aspects cliniques, pathologiques et évolutifs

Mots clés : Tumeur desmoïde – Fibromateuse agressive – Polypose adénomateuse familiale – chirurgie – AINS – chimiothérapie

I. Introduction

Les tumeurs desmoïdes ou fibromatoses agressives sont des proliférations de tissus fibroblastiques. Ce sont des tumeurs infiltrantes qui ne métastasent pas mais qui ont une malignité locale et une grande tendance à récidiver.

La fibromatose desmoïde est une tumeur rare, avec une incidence rapportée de 2 à 4 par million d'habitants et représente 0,03% de tous les néoplasmes.

Le diagnostic de tumeurs desmoïde est souvent délicat. La présentation clinique est très variable et peut être influencé par l'emplacement de la tumeur. Son évolution est imprévisible ; des formes régressent spontanément, d'autres évoluent par poussées entrecoupées de phase de stabilité prolongées.

II. Objectifs

Analyser les aspects épidémiologiques, le caractère évolutif, ainsi que les modalités de prise en charge des cas colligés au CHU Hassan II.

III. Matériels et Méthodes

Dans ce travail nous rapportons de manière rétrospective l'expérience du département d'oncologie médicale en matière de prise en charge des tumeurs desmoïdes. Au total 13 cas colligés sur une période de 10 ans de janvier 2010 à Mars 2022. Le recueil des données a été réalisé à partir des

dossiers médicaux des patients et des registres du service d'oncologie médicale du CHU de Fès.

Ce travail s'intéressera aussi à regrouper une iconographie radiologique et pathologique. Celle- ci sera sélectionnée et présentée accompagnée d'une description détaillée sous forme de fascicule pédagogique.

IV. Résultat

Nous avons collecté 16 cas de patients atteints de fibromatose agressive dont L'anonymat sera respecté. L'âge de nos patients variait entre 13 et 67 ans avec une médiane de 29,31 ans. L'étude de la répartition par sexe a retrouvé une prédominance du sexe masculin avec un sexe ratio de 1,6.

14 patients soit 87,5% de cas ont présenté la forme sporadique et seulement 2 patients soit 12,5% ont présenté la forme associée à la polypose adénomateuse familiale (PAF).

Comme symptomatologie, 11 patients ont présenté une masse palpable, soit 68.75% des cas, dont 4 associées à la douleur (soit 25% des cas) et 1 avec signes neurologiques (soit 6.25% des cas)

2 patients ont présenté une douleur soit 12.5% des cas

1 patient a présenté une raideur du membre soit 6.25% des cas

Pour 1 patient la découverte était fortuite soit 6.25% des cas

La taille tumorale dans notre série variait entre 03 et 20,5 cm avec une médiane de 11,17 cm. La répartition des cas selon la localisation tumorale a trouvé : 56,25% (n=9) des cas avec une localisation extra-abdominale, 25% (n=4) des cas avec une localisation intra abdominale, et 18,75% (n=3) des cas avec une localisation paroi abdominale.

Concernant la prise en charge thérapeutique : 56,25% (n=9) de cas ont bénéficié de surveillance active dès le diagnostic avec une stabilité de maladie dans 6 mois et 43,75% ont bénéficié de traitement d'emblée.

4 patients soit dans 25% de cas ont bénéficié de la chirurgie en premier avant de présenter la récidive et ceci concernait les patients avec la localisation extra abdominale et intra-abdominale.

Stabilité de la maladie : 9 patients sous surveillance active dans l'intervalle de 3 – 6 mois et 2 patients sous chimiothérapie entre 3 – 12 mois du traitement et un patient n'a pas été évalué lors avant la collecté de nos données.

Une Réponse partielle objectivée chez 3 patients sous chimiothérapie 1 patients, la stabilité

La réponse complète n'a pas été observée.

La progression était plus marquée chez les patients sous AINS (4 patients) avec introduction de la chimiothérapie après 3 mois du traitement.

V. Conclusion

Les Fibromatoses desmoïdes sont des tumeurs bénignes de potentiel évolutif incertain. Leur diagnostic est difficile même auprès de pathologiste expert. Leur prise en charge nécessite une prise en charge pluridisciplinaire dans ces centre experts. La mise en place d'une cohorte nationale prospective est fortement recommandée pour une meilleure caractérisation de ces tumeurs.

REFERENCE

[1]. Fletcher CDM, Bridge JA, Hogendoorn P, Mertens F. WHO classification of tumours of soft tissue and Bone (IARC WHO classification of tumours). 4th ed. 2013.

[2]. van Broekhoven DL, Grünhagen DJ, den Bakker MA, van Dalen T, Verhoef C. Time trends in the incidence and treatment of extra-abdominal and abdominal aggressive fibromatosis: a population-based study. Ann Surg Oncol 2015; 22:2817e23.

[3]. https://www.snfge.org/sites/default/files/SNFGE/TNCD/tncd_chap_18-tumeurs-desmoides_2021-06-07.pd

[4]. Kasper B, Stroebel P, Hohenberger P. Desmoid tumors - clinical features and treatment options for advanced disease. The Oncologist 2011; 16:682e93.

[5]. S. Salas, A. Dufresne, B. Bui, J.Y. Blay, P. Terrier, D. Ranchere-Vince, et al.

[6]. Prognostic factors influencing progression-free survival determined from a series of sporadic desmoid tumors: a wait-and-see policy according to tumor presentation J Clin Oncol, 29 (2011), pp. 3553-3558

[7]. S. LeGuellec, I. Soubeyran, P. Rochaix, T. Filleron, A. Neuville, I. Hosein, 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

[8]. Mod Pathol, 25 (2012), pp. 1551-1558

[9]. P. Rigaux, D. Lefebvre-Kuntz, N. Penel, “SOS Desmoïde”

[10]. Pain burden in desmoid tumor patients: a survey of the French Advocacy Group SOS Desmoid

[11]. Bull Cancer, 102 (2015), pp. 213-216

[12]. C. Colombo, R. Miceli, C. LePéchoux, E. Palassini, C. Honoré, S. Stacchi ott, et al.Sporadic extra abdominal wall desmoid-type fibromatosis: surgical resection can be safely limited to a minority of patients Eur J Cancer, 51 (2015), pp. 186-192

[13]. B. Kasper, C. Baumgarten, S. Bonvalot, R. Haas, F. Haller, P. Hohenberg er, et al.Management of sporadic desmoid-type fibromatosis: a European consensus approach based on patients' and professionals' expertise - a sarcoma patients EuroNet and European Organisation for Research and Treatment of Cancer/Soft Tissue and Bone Sarcoma Group initiative

[14]. Eur J Cancer, 51 (2015), pp. 127-136

[15]. Reitamo JJ, Häyry P, Nykyri E, Saxén E. The desmoid tumor. I. Incidenc, sex, age-and ana- tomical distribution in the finnish population. Am J Clin Pathol 1982; 77:665.

[16]. Nieuwenhuis MH, Lefevre JH, Bülow S, Järvinen H, Bertario L, Kernéis S, et al. Family history, surgery, and APC mutation are risk factors for desmoid tumors in familial adeno- matous polyposis: an international cohort study. Dis Colon Rectum 2011; 54:1229.

[17]. Gurbuz AK, Giardiello FM, Petersen GM, Krush AJ, Offerhaus GJ, Booker SV, et al. Desmoids tumeurs in familial adenomatous polyposis. Gut 1994; 35:377.

[18]. Quintini C, Ward G, Shatnawei A, Xhaja X, Hashimoto K, Steiger E, et al. Mortality of intra-abdominal desmoids tumours in patients with familial

adenomatous polyposis: a single center review of 154 patients. Ann Surg 2012; 255:511.

[19]. Cotte E, Glehen O, Monneuse O, Cotton F, Vignal J. Tumeurs desmoïdes associées à la polypose adénomateuse familiale. Gastroenterol Clin Biol 2004;28: 574-581.

[20]. Sinha A, Tekkis PP, Gibbons DC, Phillips RK, Clark SK. Risk factors predicting desmoid occurrence in patients with familialadenoma- tous polyposis: a meta-analysis. Colorectal Dis 2011;13(11):1222-9.

[21]. SchiesslingS,KihmM,GanschowP,Kadmon G, Buchler MW, Kadmon M. Desmoid tumour

[22]. Coffin CM, Hornick JL, Zhou, Fletcher CD. Gardner fibroma: a clinico pathologic and inmunohistochemical analysis of 45 patients with 57 fibromas. Am J Surg Pathol 2007;31 (3):410-6.

[23]. Nieuwenhuis MH, Vasen HF. Correlations between mutation site in APC and phenotype of familial adenomatous polyposis (FAP): a review of the literature. Crit Rev Oncol Hema- tol 2007;61(2):153-61

[24]. Li J, Wang CY. TBL1-TBLR1 and beta-catenin recruit each other to Wnt target-gene promoter for transcription activation and oncogenesis. Nat Cell Biol 2008;10: 160-9

[25]. Crago AM, Chmielecki J, Rosenberg M, O'Connor R, Byrne C, et al. Near universal detection of alterations in CTNNB1 and Wnt pathway regulators in desmoid-type fibromatosis by wholeexome sequencing and genomic analysis. Genes Chromosomes Cancer 2015;54: 606-15.

[26]. Lips DJ, Barker N, Clevers H, Hennipman A. The role of APC and beta-catenin in the aetiology of aggressive fibromatosis (desmoid tumors). Eur J Surg Oncol 2009 ;35: 3-10.

[27]. Salas S, Chibon F, Noguchi T, Terrier P, Ranchere-Vince D, et al. Molecular characterization by array comparative genomic hybridization and DNA sequencing of 194 desmoid tumors. Genes Chromosomes Cancer 2010;49: 560-8.

[28]. Ng TL, Gown AM, Barry TS, Cheang MCU, Chan AKW, et al. nuclear beta-catenin in mesenchymal tumors. Mod Pathol 2005 ;18 : 68-74.

[29]. Colombo C, Urbini M, Astolfi A, Collini P, Indio V, et al. Novel intra-genic large deletions of CTNNB1 gene identified in WT desmoid-type fibromatosis. Genes Chromosomes Cancer 2018; 57:495-503.

[30]. Lazar AJF, Tuvin D, Hajibashi S, Habeeb S, Bolshakov S, et al. Specific mutations in the betacatenin gene (CTNNB1) correlate with local recurrence in sporadic desmoid tumors. Am J Pathol 2008;173: 1518-27.

[31]. van Broekhoven DLM, Verhoef C, Grünhagen DJ, van Gorp JMHH, den Bakker MA, et al. Prognostic value of CTNNB1 gene mutation in primary sporadic aggressive fibromatosis. Ann Surg Oncol 2015;22: 1464-70.

[32]. Dômont J, Salas S, Lacroix L, Brouste V, Saulnier P, 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: 1032-6.

[33]. Mullen JT, DeLaney TF, Rosenberg AE, Le L, Iafrate AJ, et al. β-Catenin mutation status and outcomes in sporadic desmoid tumors. Oncologist 2013;18: 1043-9.

[34]. Timbergen MJM, Janssen ML, Verhoef C, Grünhagen DJ, Chibon F, et al. Wnt targets genes are not differentially expressed in desmoid tumors bearing different activating β-catenin mutations. Eur J Surg Oncol 2019;45: 691-8.

[35]. Penel N, Le Cesne A, Bonvalot S, Giraud A, Bompas E, 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;83: 125-31.

[36]. Reitamo JJ, Scheinin TM, Häyry P. The desmoid syndrome. New aspects in the cause, pathogenesis and treatment of the desmoid tumor. Am J Surg 1986;151: 230-7.

[37]. Häyry P, Reitamo JJ, Tötterman S, Hopfner-Hallikainen D, Sivula A. The desmoid tumor. II. Analysis of factors possibly contributing to the etiology and growth behavior. Am J Clin Pathol 1982;77: 674-80.

[38]. Deyrup AT, Tretiakova M, Montag AG. Estrogen receptor-beta expression in extraabdominal fibromatoses: an analysis of 40 cases. Cancer 2006 ;106 : 208-13.

[39]. Locci P, Balducci C, Lilli C, Marinucci L, Becchetti E, et al. Desmoid and fibroma tumors differently respond to TGFbeta(1) stimulus and ECM macromolecule accumulation. Biomed Pharmacother 2007;61: 131-6.

[40]. Stabellini G, Balducci C, Lilli C, Marinucci L, Becchetti E, et al. Toremifene decreases type I, type II and increases type III receptors in desmoid and

fibroma and inhibits TGFbeta1 binding in desmoid fibroblasts. Biomed Pharmacother 2008;62: 436-42.

[41]. Santti K, Ihalainen H, Rönty M, Karlsson C, Haglund C, et al. Estrogen receptor beta expression correlates with proliferation in desmoid tumors. J Surg Oncol 2019;119: 873-9.

[42]. Artavanis-Tsakonas S, Rand MD, Lake RJ. Notch signaling: cell fate control and signal integration in development. Science 1999;284: 770-6.

[43]. Carothers AM, Rizvi H, Hasson RM, Heit YI, Davids JS, et al. Mesenchymal stromal cell mutations and wound healing contribute to the etiology of desmoid tumors. Cancer Res 2012;72: 346-55.

[44]. Messersmith WA, Shapiro GI, Cleary JM, Jimeno A, Dasari A, et al. A Phase I, dose-finding study in patients with advanced solid malignancies of the oral γ-secretase inhibitor PF-03084014. Clin Cancer Res 2015;21: 60-7.

[45]. Shang H, Braggio D, Lee YJ, Al Sannaa GA, Creighton CJ, et al. Targeting the Notch pathway: A potential therapeutic approach for desmoid tumors. Cancer 2015;121: 4088-96.

[46]. Ghanbari-Azarnier R, Sato S, Wei Q, Al-Jazrawe M, Alman BA. Targeting stem cell behavior in desmoid tumors (aggressive fibromatosis) by inhibiting hedgehog signaling. Neoplasia 2013;15: 712-9.

[47]. Bi X, Han X, Zhang F, He M, Zhang Y, et al. Triparanol suppresses human tumor growth in vitro and in vivo. Biochem Biophys Res Commun 2012;425: 613-8.

[48]. Tjandra SS, Hsu C, Goh YI, Goh I, Gurung A, et al. IFN-{beta} signaling positively regulates tumorigenesis in aggressive fibromatosis, potentially by modulating mesenchymal progenitors. Cancer Res 2007;67: 7124-31.

[49]. Fernberg JO, Brosjö O, Larsson O, Söderlund V, Strander H. Interferon-induced remission in aggressive fibromatosis of the lower extremity. Acta Oncol 1999;38: 971-2.

[50]. Raguse JD, Gath HJ, Oettle H, Bier J. Interferon-induced remission of rapidly growing aggressive fibromatosis in the temporal fossa. Int J Oral Maxillofac Surg 2004;33: 606-9.

[51]. Leithner A, Schnack B, Katterschafka T, Wiltschke C, Amann G, et al. Treatment of extraabdominal desmoid tumors with interferon-alpha with or without tretinoin. J Surg Oncol 2000;73: 21-5.

[52]. Dufresne A, Bertucci F, Penel N, Le Cesne A, Bui B, et al. Identification of biological factors predictive of response to imatinib mesylate in aggressive fibromatosis. Br J Cancer 2010;103: 482-5.

[53]. Meazza C, Belfiore A, Busico A, Settanni G, Paielli N, et al. AKT1 and BRAF mutations in pediatric aggressive fibromatosis. Cancer Med 2016;5: 1204-13.

[54]. Rosenberg L, Yoon CH, Sharma G, Bertagnolli MM, Cho NL. Sorafenib inhibits proliferation and invasion in desmoid-derived cells by targeting Ras/MEK/ERK and PI3K/Akt/mTOR pathways. Carcinogenesis 2018 ;39: 681-8

[55]. Penel N, Le Cesne A, Bui BN, Perol D, Brain EG, 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: 452-7.

[56]. George S, Desai J, Paul Eder J, Manola J, Ryan DP, et al. Selective kinase inhibition with daily imatinib intensifies toxicity of chemotherapy in patients with solid tumours. Eur J Cancer 2006;42: 864-70.

[57]. George S, Merriam P, Maki RG, Van den Abbeele AD, Yap JT, et al. Multicenter phase II trial of sunitinib in the treatment of nongastrointestinal stromal tumor sarcomas. J Clin Oncol 2009;27: 3154-60.

[58]. Gounder MM, Mahoney MR, Van Tine BA, Ravi V, Attia S, et al. Sorafenib for Advanced and Refractory Desmoid Tumors. N Engl J Med 2018;379: 2417-28.

[59]. Kong Y, Poon R, Nadesan P, Di Muccio T, Fodde R, et al. Matrix metalloproteinase activity modulates tumor size, cell motility, and cell invasiveness in murine aggressive fibromatosis. Cancer Res 2004;64: 5795-803.

[60]. Denys H, De Wever O, Nusgens B, Kong Y, Sciot R, et al. Invasion and MMP expression profile in desmoid tumours. Br J Cancer 2004;90: 1443-9.

[61]. Matono H, Oda Y, Nakamori M, Tamiya S, Yamamoto H, et al. Correlation between beta-catenin widespread nuclear expression and matrix metalloproteinase-7 overexpression in sporadic desmoid tumors. Hum Pathol 2008;39: 1802-8.

[62]. Jones LE, Humphreys MJ, Campbell F, Neoptolemos JP, Boyd MT. Comprehensive analysis of matrix metalloproteinase and tissue inhibitor

expression in pancreatic cancer: increased expression of matrix metalloproteinase-7 predicts poor survival. Clin Cancer Res 2004;10: 2832-45.

[63]. Amini Nik S, Ebrahim RP, Van Dam K, Cassiman JJ, Tejpar S. TGF-beta modulates beta-Catenin stability and signaling in mesenchymal proliferations. Exp Cell Res 2007;313: 2887-95.

[64]. Joyner DE, Trang SH, Damron TA, Aboulafia AJ, Cummings JE, et al. Desmoid cell motility is induced in vitro by rhEGF. J Orthop Res 2009;27: 1258-62.

[65]. Enzo MV, Cattelan P, Rastrelli M, Tosi A, Rossi CR, et al. Growth rate and myofibroblast differentiation of desmoid fibroblast-like cells are modulated by TGF-β signaling. Histochem Cell Biol 2019;151: 145-60.

[66]. Liegl B, Leithner A, Bauernhofer T, Windhager R, Guelly C, et al. Immunohistochemical and mutational analysis of PDGF and PDGFR in desmoid tumours: is there a role for tyrosine kinase inhibitors in c-kit-negative desmoid tumours? Histopathology 2006;49: 576-81.

[67]. Gibson S, Sebire NJ, Anderson J. Platelet-derived growth factor receptors and ligands are upregulated in paediatric fibromatoses. Histopathology 2007;51: 752-7.

[68]. Salas S, Brulard C, Terrier P, Ranchere-Vince D, Neuville A, et al. Gene Expression Profiling of Desmoid Tumors by cDNA Microarrays and Correlation with Progression-Free Survival. Clin Cancer Res 2015;21: 4194-200.

[69]. Colombo C, Belfiore A, Paielli N, De Cecco L, Canevari S, et al. β-Catenin in desmoid-type fibromatosis: deep insights into the role of T41A and

S45F mutations on protein structure and gene expression. Mol Oncol 2017;11: 1495-507.

[70]. Van Broekhoven DLM, Grünhagen DJ, den Bakker MA, van Dalen T, Verhoef C. Time trends in the incidence and treatment of extra-abdominal and abdominal aggressive fibromatosis: a population-based study. Ann Surg Oncol 2015;22: 2817-23.

[71]. Smits R, van der Houven van Oordt W, Luz A, Zurcher C, Jagmohan-Changur S, et al. Apc1638N: a mouse model for familial adenomatous polyposis-associated desmoid tumors and cutaneous cysts. Gastroenterology 1998;114: 275-83.

[72]. Naert T, Van Nieuwenhuysen T, Vleminckx K. TALENs and CRISPR/Cas9 fuel genetically engineered clinically relevant Xenopus tropicalis tumor models. Genesis 2017; 55.

[73]. ANTHONYT, RODRIGUEZ-BIGASMA, WEBERT, ETAL. Desmoidtumors. Journal

[74]. of the American College of Surgeo

[75]. CHURCHJM.Desmoidtumorsinpatientswithfamilialadenomatouspolyposis. Seminars in Colon and Rectal Surgery 1995; 6:29-32. ns 1996; 182:369-77.

[76]. EASTER DW, HALASZ NA. Recent trends in the management of desmoid tumours. Summary of 19 cases and review of the literature. Annals of Surgery 1989; 210:765-9.

[77]. SPIEGEL DA, DORMANS JP, MEYER JS, ET AL. Aggressive fibromatosis from infancy to adolescence. Journal of Pediatrics Orthopaedics 1999;19:776-84. Traitements des Tumeurs Desmoïdes chez l'enfant 108

[78]. SPIEGEL DA, DORMANS JP, MEYER JS, ET AL. Aggressive fibromatosis from infancy to adolescence. Journal of Pediatrics Orthopaedics 1999;19:776-84. Traitements des Tumeurs Desmoïdes chez l'enfant 108

[79]. Melis M, Zager JS, Sondak VK. Multimodality management of desmoid tumors: how important is a negative surgical margin? J Surg Oncol 2008;98(8):594- 602.

[80]. CHURCH J, BERK T, BOMAN BM, ET AL. Staging intra-abdominal desmoid tumors in familial adenomatous polyposis: a search for a uniform approach to a troubling disease. Diseases of the Colon and Rectum 2005; 48:1528-34.

[81]. BERNARD J, LE BRETON C, PIRIOU PH, ET AL. Apport de l'IRM dans l'étude des fibromatoses desmoïdes extra abdominales. J Radiol 2002 ;83 :711-6.

[82]. AYADI K, TRIGUI M, ZRIBI M, ET AL. Tumeurs desmoïdes extra abdominales: résultats du traitement chirurgical. Rev Chir Orthop Reparatrice 2003; 89:385- 92.

[83]. STURT J.N.H, CLARK S.K. Current ideas in desmoid tumors. Familial Cancer, 5 (2006), pp. 275-285.

[84]. HOSALKAR H.S, FOX E.J., DELANEY T., TORBERT J. T et al. Desmoid tumors and current statut of management. Orthop. Clin. North Am., 2006, 37 (1), pp. 53-63

[85]. ENZINGER F.M., WEISS S.W. Fibromatoses, In. Soft tissue tumors. St Louis, Mosby, 1988 (second edition), pp. 136-163

[86]. BANIN E., GOULLET DE RUGY M., MOREAU S. et al Tumeur desmoïde cervico-faciale de l'enfant. Ann. Oto-laryngol. Chir. Cervico- faciale, 2000, 117 (2), pp. 118-125.

[87]. SMARRITO S., SALMON R. Tumeur desmoïde du sein chez l'homme dans le cadre d'un syndrome de Gardner. Ann. Chir., 2005, 130 (1), pp. 40-43

[88]. ROMAN H., CARON P., VERSPYCK E., VERCOUSTRE L. et al. Fibromatose primitive du sein. Ann. Chir., 2001, 126 (6), pp. 561-564

[89]. AYADI K., TRIGUI M., ZRIBI M., KESKES H. Tumeurs desmoïdes extra-abdominales : Résultats du traitement chirurgical, 12 cas avec un recul moyen de 7 ans. Revue Chir. Orthop. Rép. App. Moteur, 2003, 89 (5), pp. 385-392

[90]. RICCI A., D'AGOSTINO G., GARAVOGLIA M. Fibromatose abdominale (tumeur desmoïde). J. Chir., 2001, 138, p. 103

[91]. CLARK S.K., PHILLIPS R.K.S. Desmoids in familial adenomatous polyposis Br. J. Surg., 1996, 83 (11), pp. 1494-1504

[92]. COTTE E, GLEHEN O, MONNEUSE O, et Al. Tumeurs desmoïdes associées à la polypose adénomateuse familiale. Gastroentérologie Clinique et Biologique 2004 ; 28 : 574-581.

[93]. GOUIN F., TESSON A., VASSEUR A.B., CASSAGNAU E. et al. Etude de la croissance tumorale des tumeurs desmoïdes extra-abdominales primitives ou récidivées non opérées. Revue de chirurgie orthopédique, 2007, 93, pp. 546-554

[94]. OLSCHWANG S. Polypose adénomateuse familiale : Épidémiologie, génétique et surveillance clinique. EMC, Gastro-entérologie [9-068-M-10]

[95]. WANG Y, TANG J., LUO Y. Sonographic diagnosis of fibromatosis. J. Clin. Ultrasound, 2008, 36 (6), pp. 330- 334

[96]. COTTE E, GLEHEN O, MONNEUSE O, et Al. Tumeurs desmoïdes associées à la polypose adénomateuse familiale. Gastroentérologie Clinique et Biologique 2004 ; 28 : 574-581.

[97]. CLARK S.K., PHILLIPS R.K.S. Desmoids in familial adenomatous polyposis Br. J. Surg., 1996, 83 (11), pp. 1494-1504

[98]. MBH Amor, L Ploton, L Ceugnart, et all Imagerie par résonance magnétique des tumeurs desmoïdes: critères d'évaluations actuels. Bulletin du Cancer 2020;107(3): 359-363.

[99]. BERNARD J., LE BRETON C., PIRIOU P., KHALIL A. et al Apport de l'IRM dans l'étude des fibromatoses desmoïdes extra-abdominales. J. Radiol., 2002, 83 (6), pp. 711-716

[100]. RAY-COQUARD I., RANCHERE-VINCE D., THIESSE P. et al Evaluation of core needle biopsy as a substitute to open biopsy in the diagnosis of soft-tissue masses Eur. J. Cancer, 2003, 39 (14), pp. 2021-2025

[101]. [96]. DALÉN B.P.M, MEIS-KINDBLOM J.M., SUMATHI V.P., et al Fine-needle aspiration cytology and core needle biopsy in the preoperative diagnosis of desmoid tumors Acta Orthop., 2006, 77 (6), pp. 926-931

[102]. Reitamo JJ, Scheinin TM, Hayry P. The desmoid syndrome. New aspects in the cause, pathogenesis and treatment of the desmoid tumor. Am J Surg 1986; 151: 230 – 237.

[103]. NEVILLE G,PEREYO, ET Al. Extraabdominal desmoid tumor. Journal of the American Academy of Dennatology February 1996.

[104]. SAID-AL-NAEIF N, FERNANDES R, Louis P, et Al. Desmoplastic fibroma of the jaw: a case report. Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod 2006, 101:82-94.

[105]. BOHM P, KROBER S, GRESCHNIOK A, ET Al. Desmoplastic fibroma of the bone. a report of two patients,and therapeutic implications. Cancer 1996; 78:1011-23.

[106]. TC Tayeb, Y Parc, T Andre, et AL Polypose adénomateuse familiale, tumeurs desmoïdes et syndrome de Gardner. Bulletin du Cancer 2020;107(3): 352-358.

[107]. CHURCH J.M. Desmoid tumors in patients with familial adenomatous polyposis. Seminars in Colon and Rectal Surgery, 6 (1995), pp. 29-32.

[108]. BERNARD J., LE BRETON C., PIRIOU P., KHALIL A. et al Apport de l'IRM dans l'étude des fibromatoses desmoïdes extra-abdominales. J. Radiol., 2002, 83 (6), pp. 711-716

[109]. LEITHNER A, SCHNACK B, KATTERSCHAFKA T, ET AL. Treatment of extra-abdominal DT with interferon-alpha with or without tretinoin. J Surg Oncol 2000; 73:21-5.

[110]. J. N. HONEYMAN, T.M THEILEN, M. A. KNOWLES, ET AL. Desmoid fibromatosis in children and adolescents: A conservative approach to management. Journal of Pediatric Surgery (2013) 48, 62-66.

[111]. ELIAS D,PREZIOSO GP,GOHORIN A,CAVALCANTI F. Traitement des TD de la racine du mésentère. Press Méd, 2000.

[112]. 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(9):2587-93.

[113]. C. Escobar,R. munker, et AL. Update on desmoid tumors. Annals of oncology 2012; 23: 562-569.

[114]. ELIAS D, PREZIOSO GP, GOHORIN A, CAVALCANTI F. Traitement des TD de la racine du mésentère. Press Med2000 ; 29 :408 – 412 .

[115]. S.bonvalot, A.Desai, S.coppola,et Al. The treatment of desmoid tumors: a stepwise clinical approach. Annals of oncology 2012; 10:158- 166.

[116]. GURBUZ A.K., GIARDIELLO F.M., PETERSEN G.M. et al Desmoid tumors in familial adenomatous polyposis. Gut, 1994, 35 (3), pp. 377- 381

[117]. REITAMO J.J. The desmoid tumor IV: Choice of treatment, results and complications. Arch. Surg., 1983, 118 (11), pp. 1318-1322

[118]. SCHLEMMER M. Desmoid tumors and deep fibromatoses Hematol. Oncol. Clin. North Am., 2005, 19 (3), pp. 565-571

[119]. MICKE O. SEEGENSCHMIEDT M.H. Radiation therapy for aggressive fibromatosis (desmoid tumors): Results of a national patterns of care study

[120]. Penel N, Le Cesne A, Bonvalot S, et al. Surgical versus non- surgical approach in primary desmoid-type fibromatosis pa- tients: a nationwide prospective cohort from the French Sarcoma Group. Eur J Cancer 2017;83:125e31.

[121]. 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 pre- sentation. J Clin Oncol 2011;29:3553e8.

[122]. Bertagnolli MM, Morgan JA, Fletcher CD, et al. Multimodality treatment of mesenteric desmoid tumours. Eur J Cancer 2008;44: 2404e10.

[123]. Bonvalot S, Ternes N, Fiore M, et al. Spontaneous regression of primary abdominal wall desmoid tumors: more common than previously thought. Ann Surg Oncol 2013;20:4096e102.

[124]. Colombo C, Miceli R, Le Pechoux C, et al. Sporadic extra abdom- inal wall desmoid-type fibromatosis: surgical resection can be safely limited to a minority of patients. Eur J Cancer 2015;51:186e92.

[125]. Burtenshaw SM, Cannell AJ, McAlister ED, et al. Toward observation as first-line management in abdominal desmoid tu- mors. Ann Surg Oncol 2016;23:2212e9.

[126]. Orbach D, Brennan B, Bisogno G, et al. The EpSSG NRSTS 2005 treatment protocol for desmoid-type fibromatosis in children: an international prospective case series. The Lancet Child and Adolescent Health 2017;1:284e92.

[127]. Park JS, Nakache YP, Katz J, et al. Conservative management of desmoid tumors is safe and effective. J Surg Res 2016;205:115e20.

[128]. Nieuwenhuis MH, Mathus-Vliegen EM, Baeten CG, et al. Eval- uation of management of desmoid tumours associated with fa- milial adenomatous polyposis in Dutch patients. Br J Canc 2011;

[129]. Cates JM. Prognostic factors for second recurrence after surgical resection of recurrent desmoid-type fibromatosis. Pathol Oncol Res 2015;21:1085e90.

[130]. Bishop AJ, Zarzour MA, Ratan R, et al. Long-term outcomes for patients with desmoid fibromatosis treated with radiation therapy: a 10-year update and re-evaluation of the role of radiation therapy for younger patients. Int J Radiat Oncol Biol Phys 2019;103(5):1167-74.

[131]. Hong AM, Jones D, Boyle R, Stalley P. Radiation therapy as an alternative treatment for desmoid fibromatosis. Clin Oncol (R Coll Radiol) 2018;30(9):589-92.

[132]. 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.

[133]. Kurtz JE, Gantzer J, Garnon J, Gangi A. Traitements loco-régionaux des tumeurs desmoïdes : quelles perspectives ?. Bulletin du Cancer 2020;107(3):371-374.

[134]. Kujak JL, Liu PT, Johnson GB, Callstrom MR. Early experience with percutaneous cryoablation of extra-abdominal desmoid tumors. Skeletal Radiol 2010;39(2):175-82.

[135]. Havez M, Lippa N, Al-Ammari S, Kind M, Stoeckle E, et al. Percutaneous image-guided cryoablation in inoperable extra-abdominal desmoid tumors: a study of tolerability and efficacy. Cardiovasc Intervent Radiol 2014;37(6):1500-6.

[136]. Redifer Tremblay K, Lea WB, Neilson JC, King DM, Tutton SM. Percutaneous cryoablation for the treatment of extra-abdominal desmoid tumors. J Surg Oncol 2019;120 (3):366-75.

[137]. Baumert BG, Spahr MO, Von Hochstetter A, et al. The impact of

[138]. radiotherapy in the treatment of desmoid tumours. An interna- tional survey of 110 patients. A study of the Rare Cancer Network. Radiat Oncol 2007;2:12.

[139]. Miralbell R, Suit HD, Mankin HJ, Zuckerberg LR, Stracher MA, Rosenberg AE. Fibromatoses: from postsurgical surveillance to combined surgery and radiation therapy. Int J Radiat Oncol Biol Phys 1990; 18:535e40.

[140]. Ballo MT, Zagars GK, Pollack A, Pisters PW, Pollack RA. Desmoid tumor: prognostic factors and outcome after surgery, radiation therapy, or combined surgery and radiation therapy. J Clin Oncol 1999; 17:158e67.

[141]. Rudiger HA, Ngan SY, Ng M, Powell GJ, Choong PF. Radiation therapy in the treatment of desmoid tumours reduces surgical indications. Eur J Surg Oncol 2010;36:84e8

[142]. Kurtz JE, Buy X, Sauleau EA, Toulmonde M, Deschamps F, et al. CRYODESMO-O1: a prospective, open phase II study exploring cryoablation in desmoid tumor patients

[143]. PETER D. PENG, MD, OMAR HYDER ET AL. Management and Recurrence Patterns of Desmoids Tumors: A Multiinstitutional Analysis of 211 Patients. Ann Surg Oncol. 2012 December ; 19(13): 4036-4042

[144]. NINKOVIC M, KRONBERGER P, HARPF C, RUMER A, ANDERL H. Free innervated latissimus dorsi muscle flap reconstruction of full-thickness abdominal wall defects. Plast Reconstr Surg 1998; 101:971—8.

[145]. ZIEREN J, MENENAKOS C, TAYMOORIAN K, MULLER JM. Flank hernia and bulging after open nephrectomy: mesh repair by flank ormedian approach, Report of a novel technique. Int Urol Nephrol. 2007;39:989–93

[146]. Nicolas Penel, Thomas Ryckewaert, Daniel Orbach, Traitements systémiques des fibromatoses agressives chez l'adulte et l'enfant : niveau de preuve et questions en suspens, Bulletin du Cancer, Volume 107, Issue 3,2020

[147]. Fiore M, Rimareix F, Mariani L, et al. Desmoid-type fibroma- tosis: a front-line conservative approach to select patients for surgical treatment. Ann Surg Oncol 2009;16:2587e93.

[148]. Fiore M, Colombo C, Radaelli S, et al. Hormonal manipulation with toremifene in sporadic desmoid-type fibromatosis. Eur J Cancer 2015; 51:2800e7.

[149]. Hansmann A, Adolph C, Vogel T, Unger A, Moeslein G. High- dose tamoxifen and sulindac as first-line treatment for desmoid tumors. Cancer 2004; 100:612e20.

[150]. Quast DR, Schneider R, Burdzik E, et al. 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;15:31e40.

[151]. Skapek SX, Anderson JR, Hill DA, et al. Safety and efficacy of high-dose tamoxifen and sulindac for desmoid tumor in children: results of a children's oncology group (COG) phase II study. Pediatr Blood Cancer 2013; 60:1108e12.

[152]. Libertini M, Mitra I, van der Graaf, et al. Aggressive fibromatosis response to tamoxifen: lack of correlation between MRI and symptomatic response. Clin Sarcoma Res 2018; 8:13.

[153]. Sorafenib for Advanced and Refractory Desmoid Tumors Mrinal M. Gounder et al. N Engl J Med 2018; 379:2417-2428 DOI: 10.1056/NEJMoa1805052

[154]. van der Graaf WT, Blay JY, Chawla SP, et al. Pazopanib for metastatic soft-tissue sarcoma (PALETTE): a randomised, double-blind, placebo-controlled phase 3 trial. Lancet 2012; 379: 1879–86.

[155]. Lambin P, Leijenaar RTH, Deist TM, et al. Radiomics: the bridge between medical imaging and personalized medicine. Nat Rev Clin Oncol 2017; 14: 749–62.

[156]. Gounder MM, Mahoney MR, Van Tine BA, et al. Sorafenib for advanced and refractory desmoid tumors. N Engl J Med. 2018; 25: 2417–28.

[157]. 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.

[158]. Signoroni S, Frattini M, Negri T, et al. Cyclooxygenase-2 and platelet-derived growth factor receptors as potential targets in treating aggressive fibromatosis. Clin Cancer Res 2007; 13: 5034–40.

[159]. Varghese S, Braggio DA, Gillespie J, et al. TGF-beta and CTGF are mitogenic output mediators of Wnt/beta-catenin signaling in desmoid fibromatosis. Appl Immunohistochem Mol Morphol 2017; 25: 559–65.

[160]. Muppala S, Xiao R, Krukovets I, et al. Thrombospondin-4 mediates TGF-beta-induced angiogenesis. Oncogene 2017; 36: 5189-98.

[161]. Mignot L. Les tumeurs desmoïdes. Orphanet encyclopédie, janvier 2002.

[162]. PORITZ LS, BLACKSTEIN M, BERK T, ET AL. Extended follow-up of patients with cytotoxic chemotherapy for intra-abdominal desmoid tumor. Dis ColonRectum 2001;44(9):1268-73.

[163]. HOSALKAR HS, FOX EJ, DELANEY T, TORBERT JT, OGILVIE CM, LACKMAN RD. Desmoid tumors and current status of management. Orthop Clin North Am 2006;37:53-63.

[164]. J. SYBIL BIERMANN. Desmoid Tumors 262-266.

[165]. WEISS AJ, LACKMAN RD. Low dose chemotherapy of desmoids tumors. Cancer 1989; 64:1192-4.

[166]. 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, 16:3021-3027.

[167]. AZARELLI A, GRANCHI A, BERTULLI R, TESORO TESS JD, ET AL. Low dose chemotherapy with methotrexate and vinblastine for patients advanced agressive fibrimatosis. Cancer 2001; 92(5):1259-64.

[168]. T. KONO, M.D, PH.D. Successful Low-Dose Chemotherapy Using Vinblastine and Methotrexate for the Treatment of an Ileoanal Pouch Mesenteric Desmoid Tumor: Report of a Case. Dis Colon Rectum, 2004, 47,246-249.

[169]. SORENSON A, KELLER J, NIELSEN O, JENSEN O. Treatment of aggressive fibromatosis. A retrospective study of 72 patients followed for 1e27 years. Acta Orthop Scand 2002; 73:213-9.

[170]. WEISS AJ, HOROWITZ S, LACKMAN RD, ET AL. Therapy of desmoid tumors and fibromatosis using vinorelbine. Am J Clin Oncol (1999) 22:193-5.

[171]. PATEL SR, EVANS HL, BENJAMIN RS. Combination chemotherapy in adult desmoid tumors. Cancer 1993, 72:3244-3247.

[172]. OKUNO S. The enigma of desmoid tumors. Curr Treat Options Oncol 2006; 7:438-443.

[173]. GEGA M, YANAGI H, YOSHIKAWA R, ET AL. Successful chemotherapeutic

[174]. modality of doxorubicin plus dacarbazine for the treatment of desmoid tumors in association with familial adenomatous polyposis. J Clin Oncol (2006) 24:102-5).

[175]. JUDSON I, RADFORD J, BLAY J-Y, VAN HOESEL Q, LE CESNE A, ET AL. A Randomised Phase II Trial of Caelyxt/Doxilt versus doxorubicin in advanced or metastatic soft tissue sarcomas * an EORTC soft tissue and bone sarcoma group (STBSG). Proceedings of the American Society of Clinical Oncology 1999; 18:2089.

[176]. SKUBITZ KM. A phase II trial of pegylated liposomal doxorubicin (DOXILTM) demonstrates activity in refractory sarcoma, mesothelioma, and head and neck cancer. Proceedings of the American Society of Clinical Oncology 1999; 18: 2090.

[177]. LEV-CHELOUCHE D, ABU-ABEID S, NAKACHE R, ET AL. Limb desmoid tumors: a possible role for isolated limb perfusion with tumor necrosis factor-alpha and melphalan. Surgery 1999, 126:963-967.

[178]. ATAHAN IL, AKYOL F, ZORLU F, GURKAYNAK M. Radiotherapy in the management of aggressive fibromatosis. Br J Radiol 1989; 62:854-6.

[179]. HARDELL L, BREIVALD M, HENNERDAL S, FERNBERG JO, STRANDER H. Shrinkage of desmoid tumor with interferon alfa treatment: a case report. Cytokines Cell Molecular Theraphy 2000; 6:155-6.

[180]. GOEPFERT H, CANGIR A, AYALA A.G AND ETTEKHARI F. Chemotherapy of locally aggressive head and neck tumors in the pediatric age group. Am. J. Surg., 144 (1982) 437-444.

[181]. WEDDEL WR, GERNER RE, REICH MP. Non steroid inflamatory drugs and tamoxifen for DT and carcinoma of the stromach. J Surg Oncol 1983, 22,197- 211.

[182]. PITTS FN. Colchicine therapy for palmar fibromatosis New England. Journal of Medicine 1995; 333(6):393.

[183]. DOMINGUEZ-MALAGON HR, ALFEIRAN-RUIZ A, CHAVARRIA-XICOTENCATL P, DURAN- HERNANDEZ MS. Clinical and cellular e!ects of colchicine in fibromatosis. Cancer 1992;69(10):2478}83.

[184]. BALAMUTH NJ, WOMER RB. successful treatment of fibromatosis with hydroxyuera: analysis of 20 pediatric cases. Connective Tissu Oncology Society (CTOS). Annual Meeting, 2008, London, abs « 34852.

[185]. MEAZZA C, BISOGNO G, GRONCHI A, ET AL. Aggressive fibromatosis in children and adolescents: the Italian experience. Cancer 2010; 116(1):233-40.

[186]. STROUSE JJ, LANZKRON S, BEACH MC, ET AL. Hydroxyurea for sickle disease, a systematic review for efficacy and toxicity in children Pediatric 2008, 122: 1332-1342

[187]. BONVALOT S, ELDWENY H, HADDAD V, ET AL. Fibromatoses extraabdominales primitives: certains patients peuvent-ils éviter la chirurgie? Mémoire de l'Académie nationale de chirurgie (2007) 6:72-80.

[188]. St.JudeChildren'sResearchHospital./http://www.stjude.org/search/0,2616,582_3161_10435,00.htmlS)

[189]. CLARK TW. Percutaneous chemical ablation of desmoid tumors. Journal of Vascular and Interventional Radiology 2003; 14:629-34.

[190]. TAIEBA S, CEUGNARTA L, PENELA N, PICHONA F, VANSEYMORTIERA L. Imagerie des tumeurs desmoïdes extra-abdominales. J Radiol 2005; 86:1340.

[191]. Mignot L. Les tumeurs desmoïdes. Orphanet encyclopédie, janvier 2002

[192]. Prise en charge des tumeurs desmoïdes Management of desmoid tumors L. Beyer-Berjot*, S. Berdah* -La Lettre de l'Hépato-gastroentérologue • Vol. XVI - n°5 - septembre-octobre 2013

[193]. Melis M, Zager JS, Sondak VK. Multimodality management of desmoid tumors: how important is a negative surgical margin? J Surg Oncol 2008;98(8):594- 602.

[194]. JEUKIN NM,FREEDMAN LS,MACKIBBIN B. Spontaneous of desmoid tumor. J Bone joint Surg, 1959,68(B) :780-781.

[195]. D'alteroche L, Benchellal ZA, Salem N, Regimbeau JM, Picon L, Metman EH. Régression complète d'une fibromatose mésentérique après prise de sulindac. Gastroenterol Clin Biol. 1998;22:1098- 1101

[196]. ELIAS D,PREZIOSO GP,GOHORIN A,CAVALCANTI F. Traitement des TD de la racine du mésentère. Press Méd, 2000.

[197]. SALAS S, DUFRESNE A, BUI B, ET AL. Prognostic factors influencing progression-free survival determined from a series of sporadic desmoids tumors: a wait-and-see policy according to tumor presentation. J Clin Oncol 2011; 29(26):3553-8.

[198]. BALLO MT, ZAGARS GK, POLLACK A, ET AL. Desmoid tumor: prognostic factors and outcome after surgery, radiation therapy, or combined surgery and radiation therapy. J Clin Oncol (1999) 17: 158-67.

[199]. LYNCH HT, FITZGIBBONS R, CHONG S, CAVALIERI J, LYNCH J, WALLACE F, PATEL S. Use of doxorubicin and dacarbazine for the management of unresectable intraabdominal desmoid tumors in Gardner 's syndrome. Diseases of the Colon and Rectum 1994;37(3):260}7.

[200]. ROMERO JA, KIM EE, CHUNG C-G, ET AL. Different biologic features of desmoid tumors in adult and juvenile patients: MR demonstration. J Comput Assist Tomogr 1995; 19:782-78.

[201]. PRITCHARD DJ, NASEIMENTO AG, PETERSON IA. Local control of extra-abdominal desmoid tumors. J Bone Joint Surg Am 1996; 78A:848-54.

[202]. THENE M, VENOT J,MONROZIES X. Tumeurs desmoïdes de la paroi abdominale antérieure. Ann Chir 1989, 435(4): 295-298.

[203]. EL MAZGHI SA, ZAGHBA N, KANOUNI L, HASSOUNI K, KEBDANI T, ET AL. Aspects cliniques et évolutifs des tumeurs desmoïdes : à propos de 11 cas. Cancer Radiother 2008; 12:753.

[204]. MPOYI KAYEMBE, VANGU VANGU MJ, VEYI TADULU D. Les tumeurs desmoïdes, à propos de quatre observations à Kinshasa. Med Afr Noire 1993; 40:38-41.

[205]. JENKINS NH, FREEDMAN LS, MCKIBBIN B. Spontaneous regression of a desmoids tumour. J Bone Joint Surg (Br) (1986) 68:780-1.

[206]. Kasper B, Ströbel P, Hohenberger P. Desmoid tumors: clinical features and treatment options for advanced disease. Oncologist 2011;16(5):682-93.

[207]. HUANG K, FU H, SHI YQ, ET AL: Prognostic factors for extra-abdominal and abdominal wall desmoids: A 20-year experience at a single institution. J Surg Oncol 100:563-569, 2009.