



Klinische Problematik und Therapieentscheidung bei Desmoiden

Univ. Prof. Dr. Peter Hohenberger

Sektion Chirurgische Onkologie & Thoraxchirurgie

Sarkomzentrum Mannheim

Mitglied des Vorstandes der Deutschen Sarkom-Stiftung (DSS)



sarcoma
Sarkomzentrum Mannheim



Klinische Problematik und Therapieentscheidung bei Desmoiden

- Desmoide sind keine Sarkome !
- Desmoide metastasieren nicht.
- Aber: Desmoide brauchen ähnliche Behandlungskonzepte wie Sarkome.



1

Definition

2

Wie & warum entstehen Desmoide/aggressive Fibromatosen?

3

Wie werden Desmoide diagnostiziert

4

Allgemeine Behandlungsprinzipien

5

Therapieoptionen – lokal : OP (Kryo, Bestrahlung....nächstes Mal)

6

Therapiemöglichkeiten - medikamentöse

7

Zusammenfassung

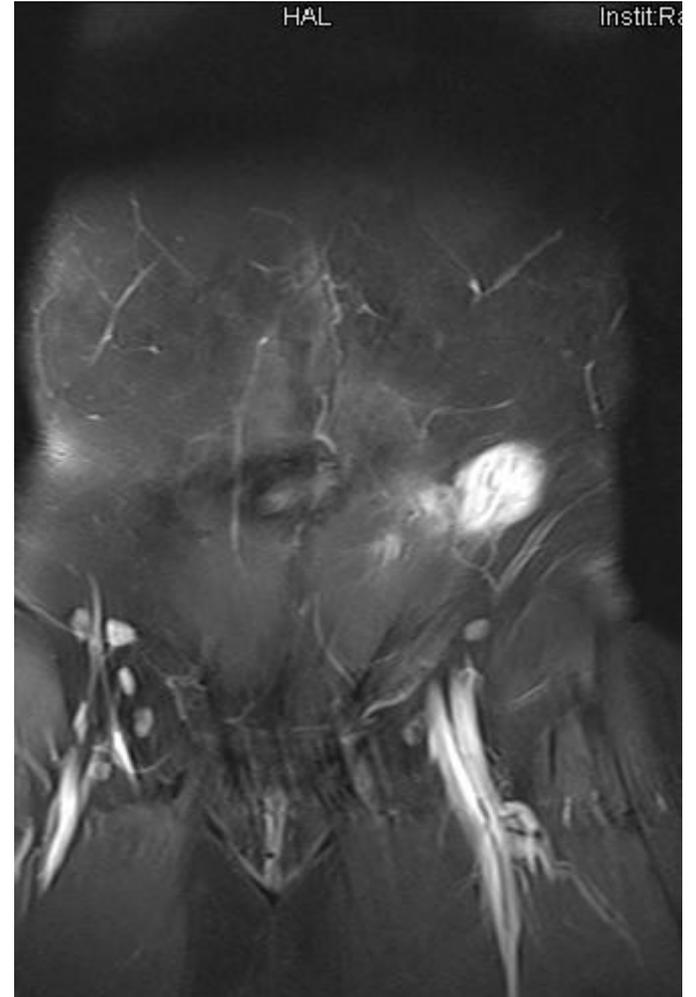
1

Definition

Definition Desmoid (aggressive Fibromatose) ICD: D 48.1

- Begriff aus dem Griechischen: „Bindung, Fesseln“
- monoklonale, fibroblastäre Proliferation
- Tumoren sind manchmal schlecht umschrieben
- Können lokal infiltrierend wachsend
- häufig rezidivierend (< 2 Jahre n. Resektion)
- klinischer Verlauf nicht vorhersagbar,
(Wechsel von Wachstum und Stillstand, auch Rückbildung möglich)

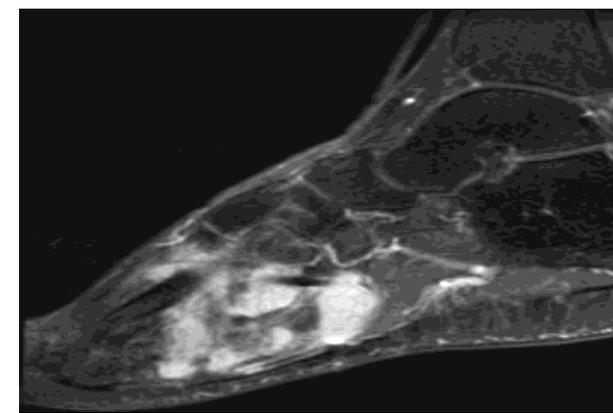
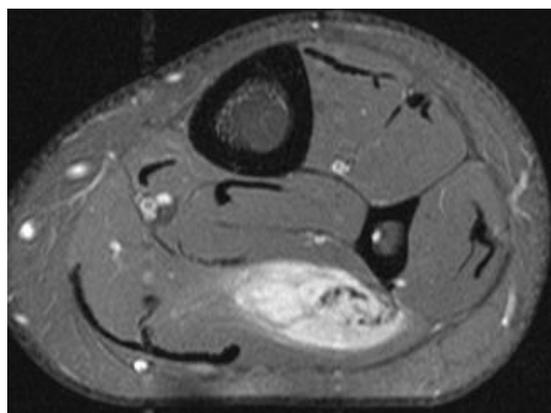
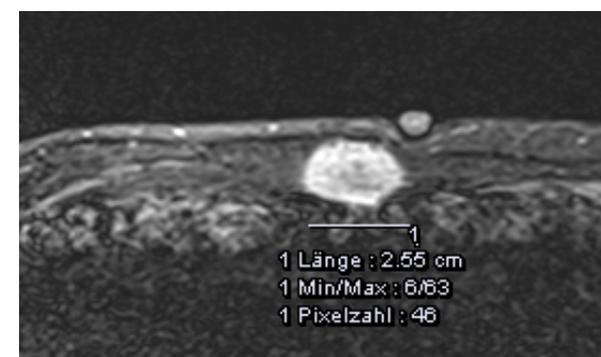
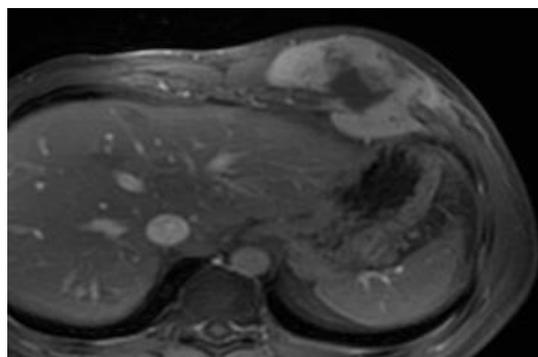
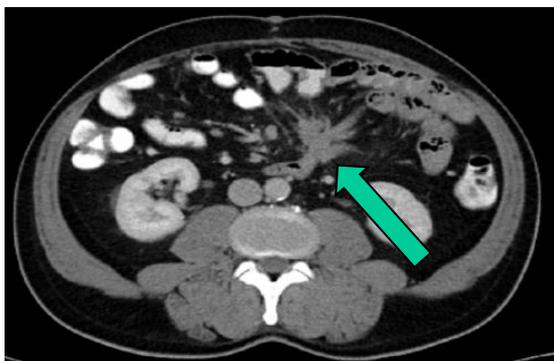
Sichtbar / tastbar





1

Definition - Lokalisationen



1

Definition

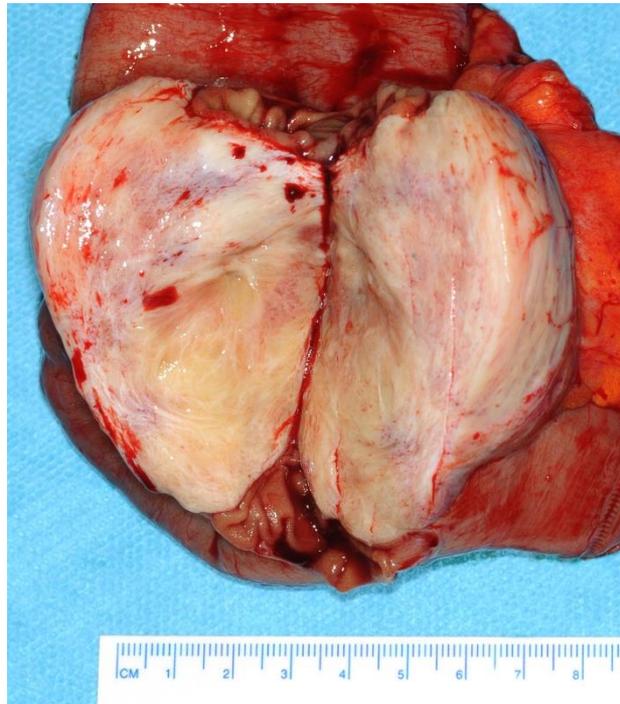
Epidemiologie:

- Vorkommen ubiquitär: Extremitäten, Stamm, Abdomen
- Alter 5–60 Jahre (infantile Fibromatose, in den ersten Lebensmonaten)
- Häufigkeitsgipfel ca. 35 Jahre
- weibliche Prädominanz (2-3 mal häufiger)
- Inzidenz: < als 3% aller Weichgewebesarkome

2-4 Fälle / Million pro Jahr in der Normalbevölkerung



1 Definition - Gewebeart

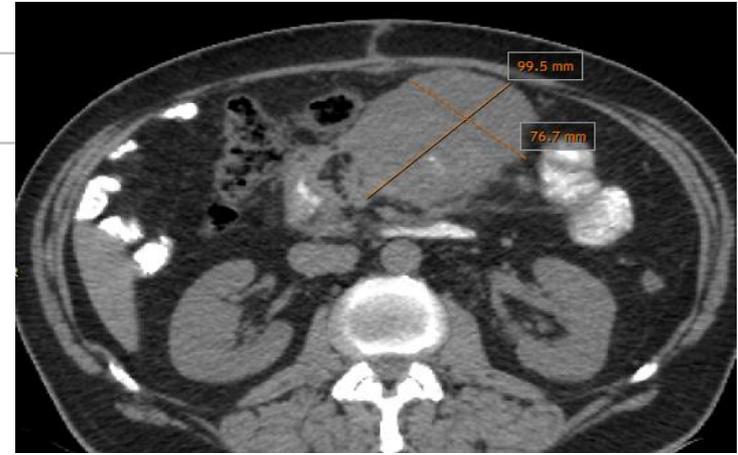


1

Definition

Desmoidarten:

- 1) sporadisch (85-90%)
- 2) FAP assoziiert (Gardner Syndrom) :
(familiäre adenomatöse Polyposis = Keimbahnmutation, autosomal dominant mit multiplen Colonpolypen, z.T. Desmoide und Osteome, retinale Pigmentflecken)
 - Auftreten bei 5-30% der FAP Patienten, abhängig von APC Gen Mutation
 - in der Regel mesenterial zwischen den Dünndarmschlingen
 - bei Patienten mit Proctocolektomie können Desmoide Todesursache sein



2

Wie & warum entstehen Desmoide/aggressive Fibromatosen?

Trauma: A history of trauma was indicated in the clinical history of 19 patients (63%). Twice the tumor occurred in the scar tissue of a previously performed operation. In one of these two patients, (case 9) the tumor occurred 2 years after a thoracoplasty was performed as treatment of tuberculosis; in the other (case 27) the tumor appeared 4 years following thoracotomy for chronic bronchiectasis. A history of other forms of trauma directed to the exact site at which the tumor developed was given for nine patients. Typical examples of this type of trauma were injuries to the involved shoulder by a fall from a tree (case 5), a kick of a gun (case 15), a fall from a ladder (case 17) and a thrust by a rifle butt (case 18).

**Wichtig, z.B bei
versicherungstechnischen
Aspekten der Ursache**

CANCER July 1967



2

Wie & warum entstehen Desmoide/aggressive Fibromatosen?

Am J Surg. 1957; 93(4): 682-8.

Trauma and Neoplasm

REPORT OF CASE OF DESMOID TUMOR FOLLOWING SIMPLE FRACTURE OF
THE RADIUS AND ULNA

MARSHALL R. URIST, M.D., *Los Angeles, California*

MUSCULO-APONEUROTIC FIBROMATOSIS OF THE SHOULDER GIRDLE (EXTRA-ABDOMINAL DESMOID)

Analysis of Thirty Cases Followed up for Ten or More Years

F. M. ENZINGER, MD, AND M. SHIRAKI, MD

2

Wie & warum entstehen Desmoide/aggressive Fibromatosen?

Entstehungsmechanismen der Desmoide:

- Unklar 35%
- Evtl. traumatisch ausgelöst 55-60%
(Operation, Anpralltrauma, Hämatom nach Unfall
Trauma **mit überschießendem bindegewebigem
Reparaturmechanismus**)
- Genetische Prädisposition (Mosaik)
- Hormonell ? (vermehrtes Auftreten bei Frauen, in der fertilen
Periode, nach Schwangerschaft, nach Hormonstimulation)

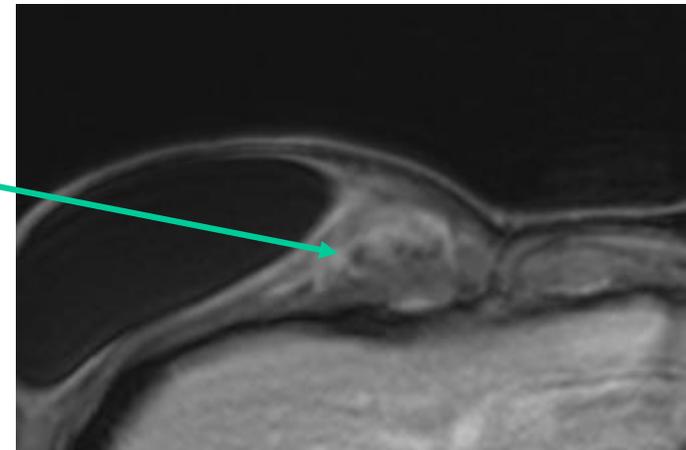
2

Wie & warum entstehen Desmoide/aggressive Fibromatosen?

Stumpfes Trauma (Auto, Fahrrad,...)	n=31 (18.9%)
Iatrogen/Medizinischer Eingriff (Injektion, laparoskopisches Trokar,...)	n=79 (48.1%)
Nach Excision eines Melanoms	n= 4
in-vitro Fertilisation	n=10
Akupunktur	n= 2

i.v. Port, Sport: Kickboxen, Narbe nach Sectio,
Gelenkersatz, Brustimplantat
ehemalige Frakturstelle,

Keine Assoziation mit Trauma bei n=54 (32.9%)

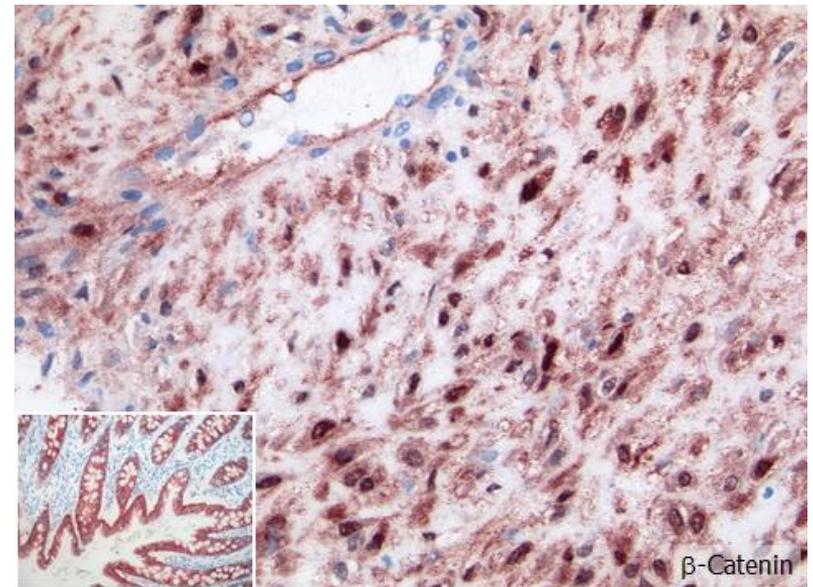


3

Wie werden Desmoide diagnostiziert ?

- Diagnose eines Desmoids sollte bestätigt werden durch einen erfahrenen Weichgewebe-Pathologen.
- **CTNNB1** Mutation und **APC** Mutation schliessen sich gegenseitig aus.
- Entdeckung der beta-Catenin Mutation hilft eine systemische Erkrankung (Polyposis, d.h. Coloskopie) auszuschliessen.
- Wir geben eine starke Empfehlung, **eine Mutationsanalyse vorzunehmen, um die Diagnose zu bestätigen.**

beta-Catenin Immunhistochemie
Anreicherung im Zellkern !

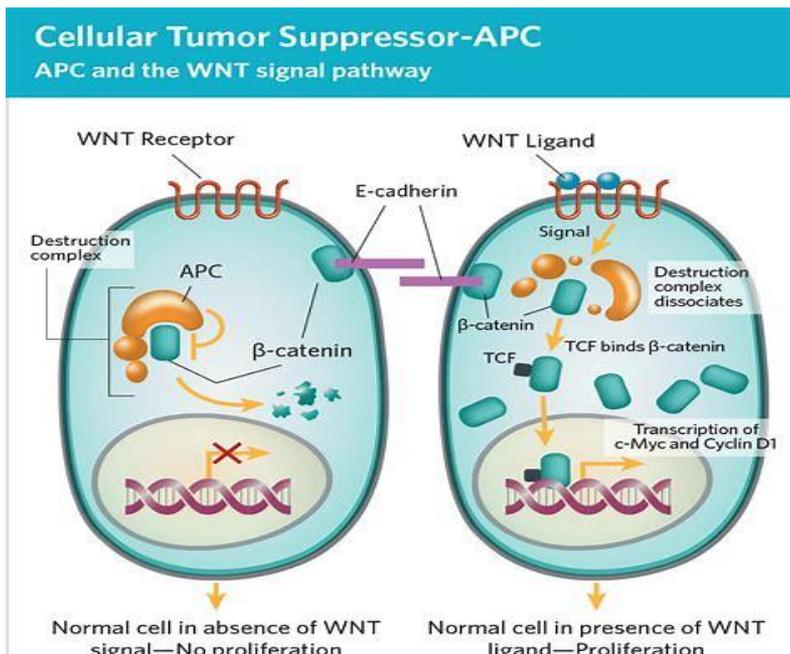


β-Catenin

3

Wie werden Desmoide diagnostiziert ?

Molekularbiologische Effekte:



β -Catenin = Transferfaktor

Zytoplasma > Zellkern

Intrazelluläre Anreicherung von β -Catenin:

Im Zytoplasma

Effekt: Zell/Zell Adhäsion

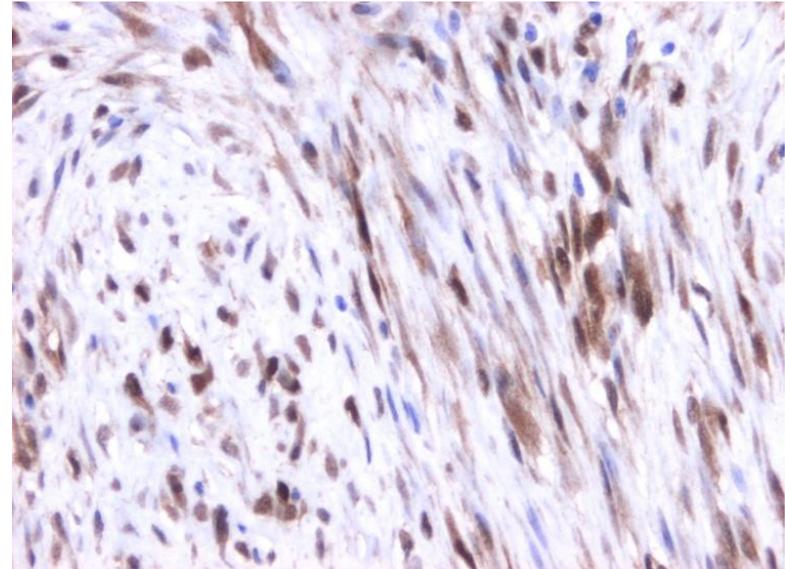
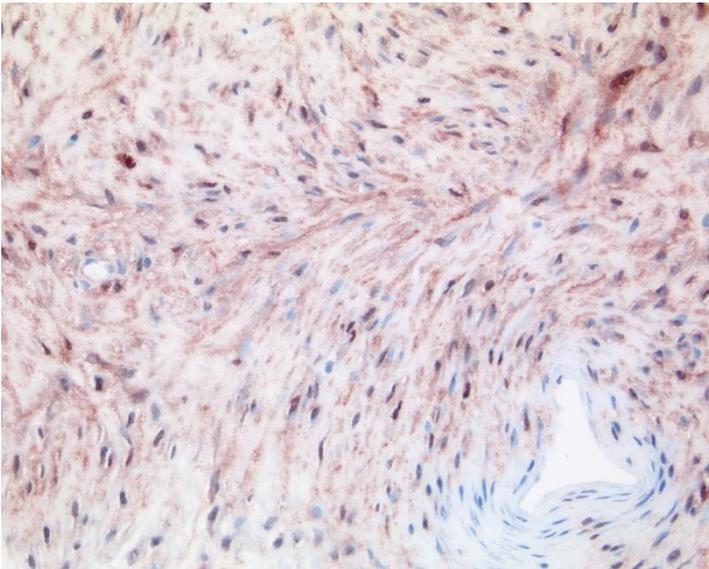
Im Zellkern

Effekt: gesteigerte Gentranskription
und Zellproliferation

3

Wie werden Desmoide diagnostiziert ?

**Nukleäre beta-Catenin Anreicherung in der Immunhistochemie =
Mindestanforderung für die Diagnose**



3

Wie werden Desmoide diagnostiziert ?

- Meistens suchen die Patienten zuerst ihren Hausarzt auf
- Ein wachsender 'Tumor' wird entfernt/excidiert – dann meist das Desmoid diagnostiziert
- Nach Diagnosestellung > Internet
- Manchmal Referenzpathologie
- Selten: Stanzbiopsie vor der Operation!

3

Wie werden Desmoide diagnostiziert ?

Genetische Veränderungen nur im Tumor:

sporadische Desmoide:

ca. 88% Mutation im β - Catenin Gen (CTNNB 1)

3 Mutationen T41A (ca. 55%)
 S45F (ca. 35%) eher peripher, aggressiver
 S45P/N (ca. 10%)

FAP assoziiert: Keimbahnmutation im APC Gen

Gemeinsame Folge: Alteration des intrazellulären WNT / β -Catenin
Signalweges



4

Allgemeine Behandlungsprinzipien?

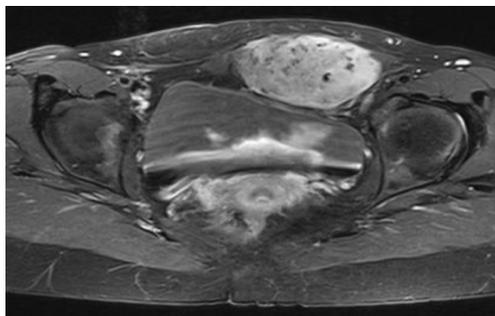
Spontanremission von Desmoiden:



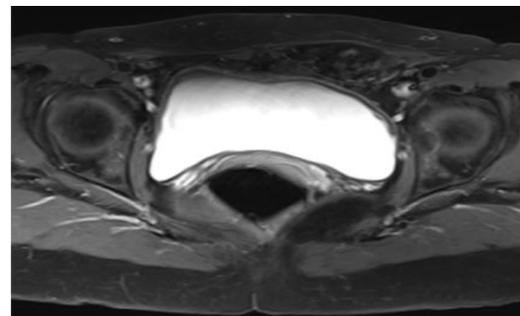
Baseline



5-yr after W&S



Baseline



6-yr after W&S

Wie sicher ist es,
dass keine Therapie
stattgefunden hat ?

4

Allgemeine Behandlungsprinzipien

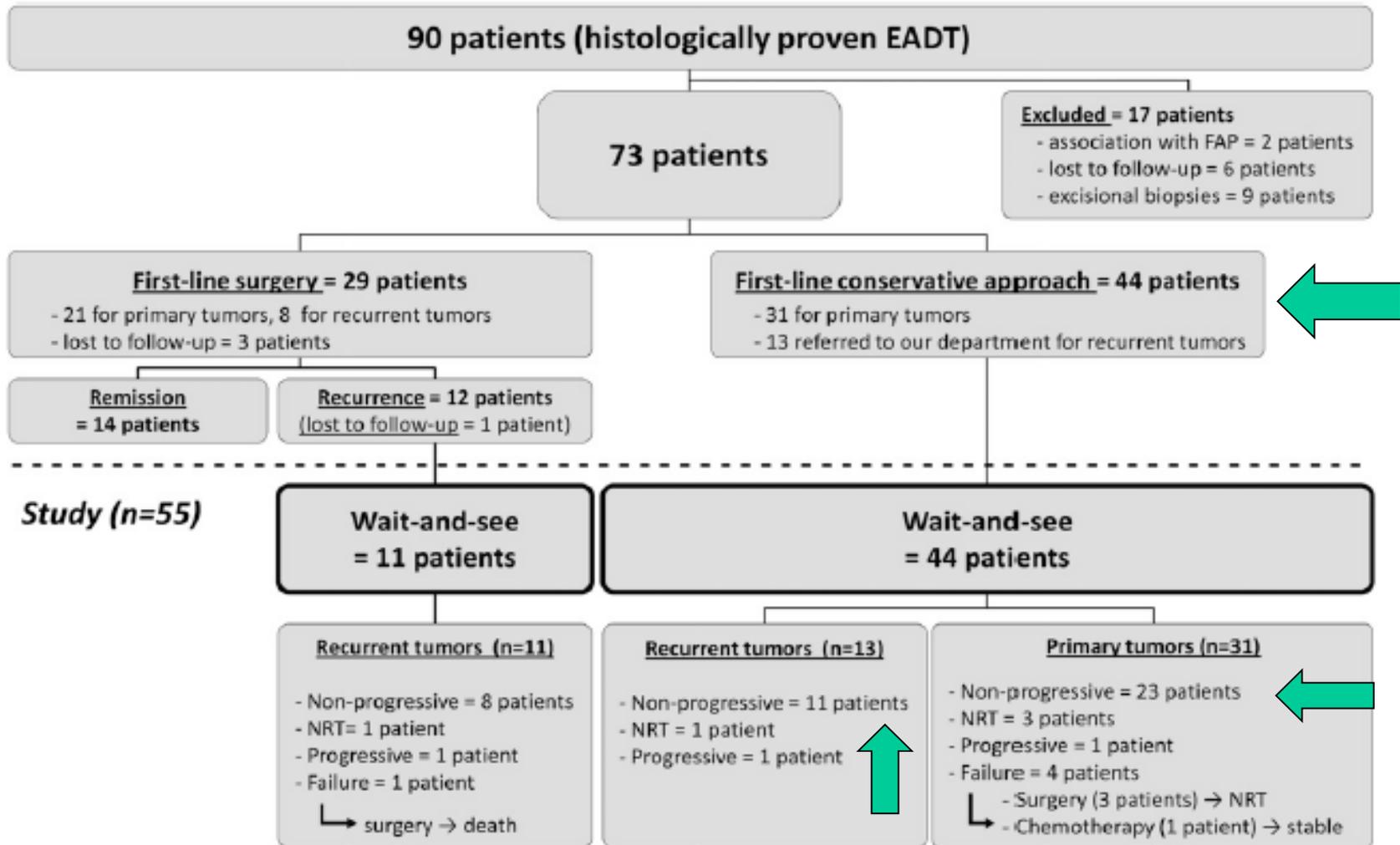
- Verlauf ist nicht vorhersehbar
- Wachstumsstillstand – Wachstum - Größenremission
- Keine sofortige Therapie, wenn neu entdeckt
- Gefordert: 3 aufeinanderfolgende MRT Befunde im Abstand von je 3 Monaten
- Gefordert: Progression nach RECIST, d.h. Summe der Tumordurchmesser hat ein Plus von >25%

4 Allgemeine Behandlungsprinzipien

Wait-and-See Policy as a First-Line Management for Extra-Abdominal Desmoid Tumors

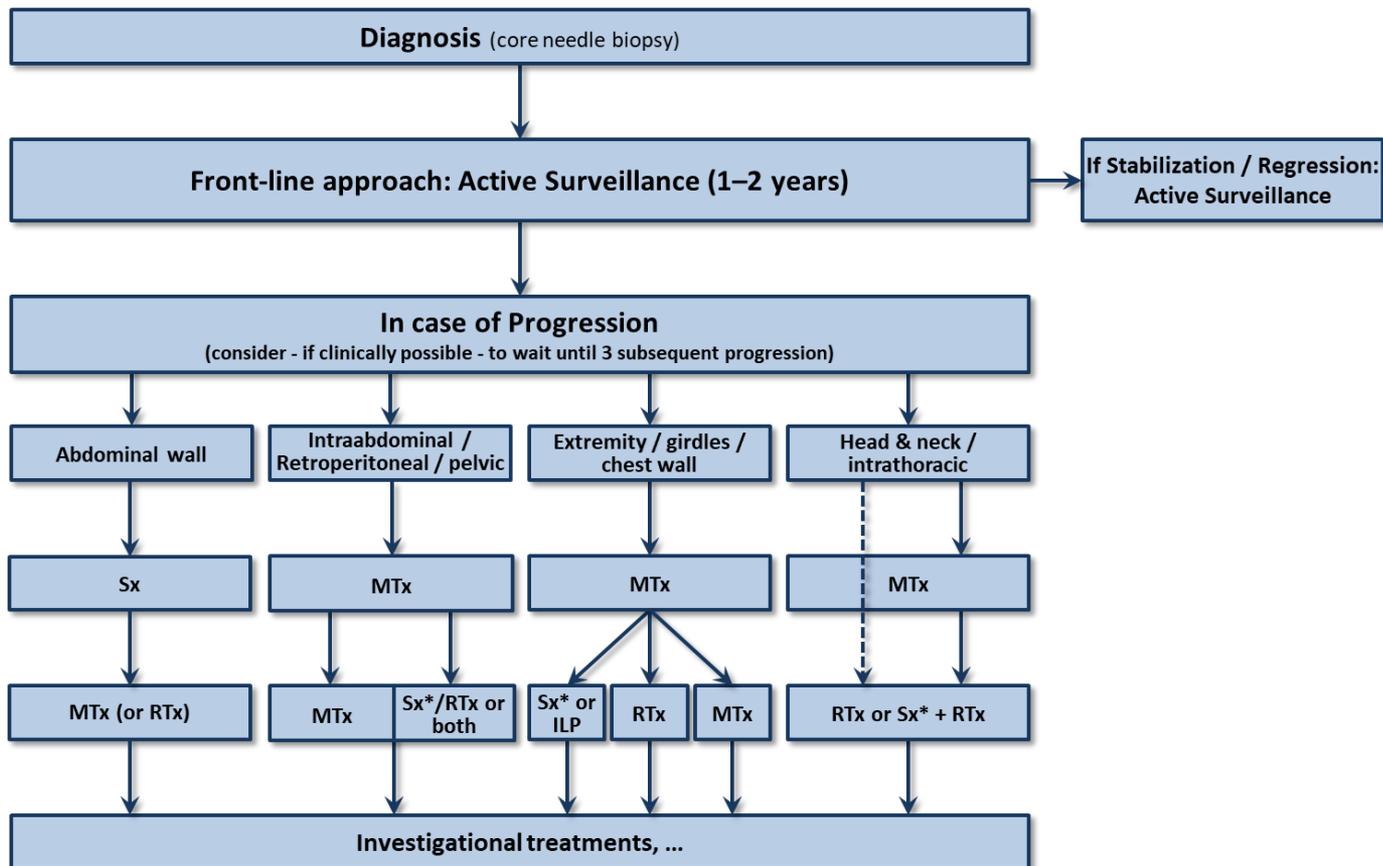
Sylvain Briand, MD, Olivier Barbier, MD, David Biau, MD, PhD, Axelle Bertrand-Vasseur, MD, Frédérique Larousserie, MD, PhD, Philippe Anract, MD, PhD, and François Gouin, MD, PhD

- Wahrscheinlichkeit aus dem wait&see Programm zu fallen: 9.6%
- Spontaner Wachstumsstillstand bei 47 pts. (85%)
- Die Hälfte der Tumoren waren stabil nach 1 Jahr



5

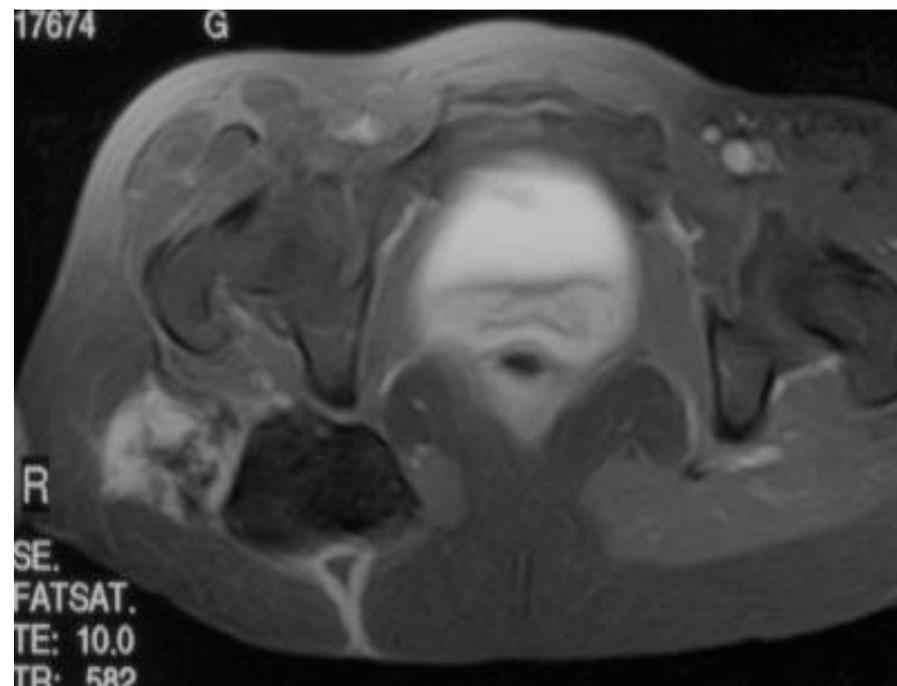
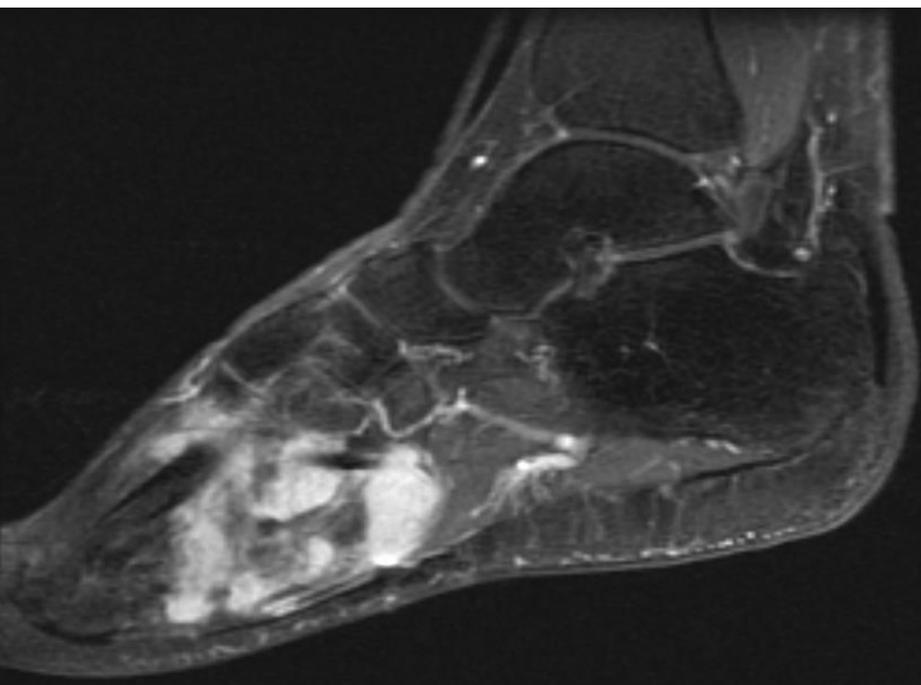
Therapiemöglichkeiten – lokal : OP, (Kryo, Bestrahlung,....)





5 Therapiemöglichkeiten – lokal : Operation

Macht Operation wirklich Sinn ? Funktionseinbusse !



5

Therapieoptionen: (OP) >> Bestrahlung, Medikament, Kryo...

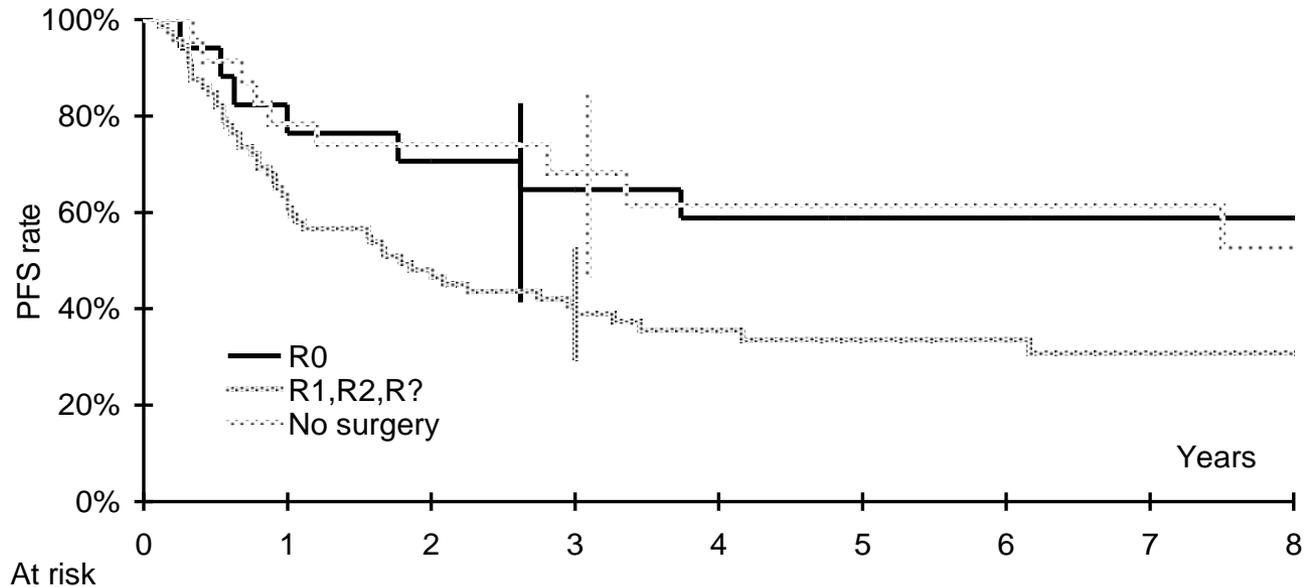
Macht Operation wirklich Sinn ?

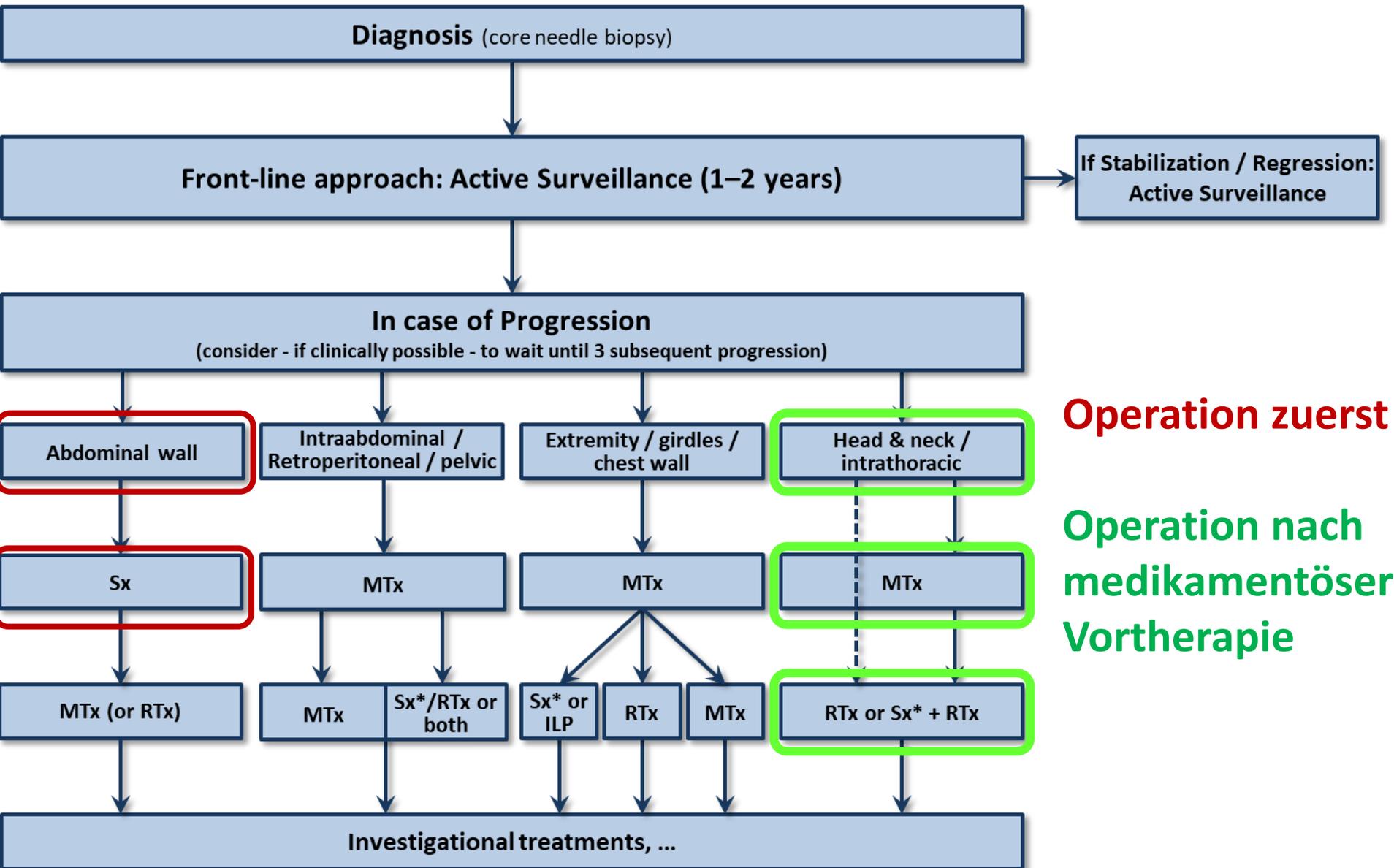


5

Therapiemöglichkeiten – lokal : Operation

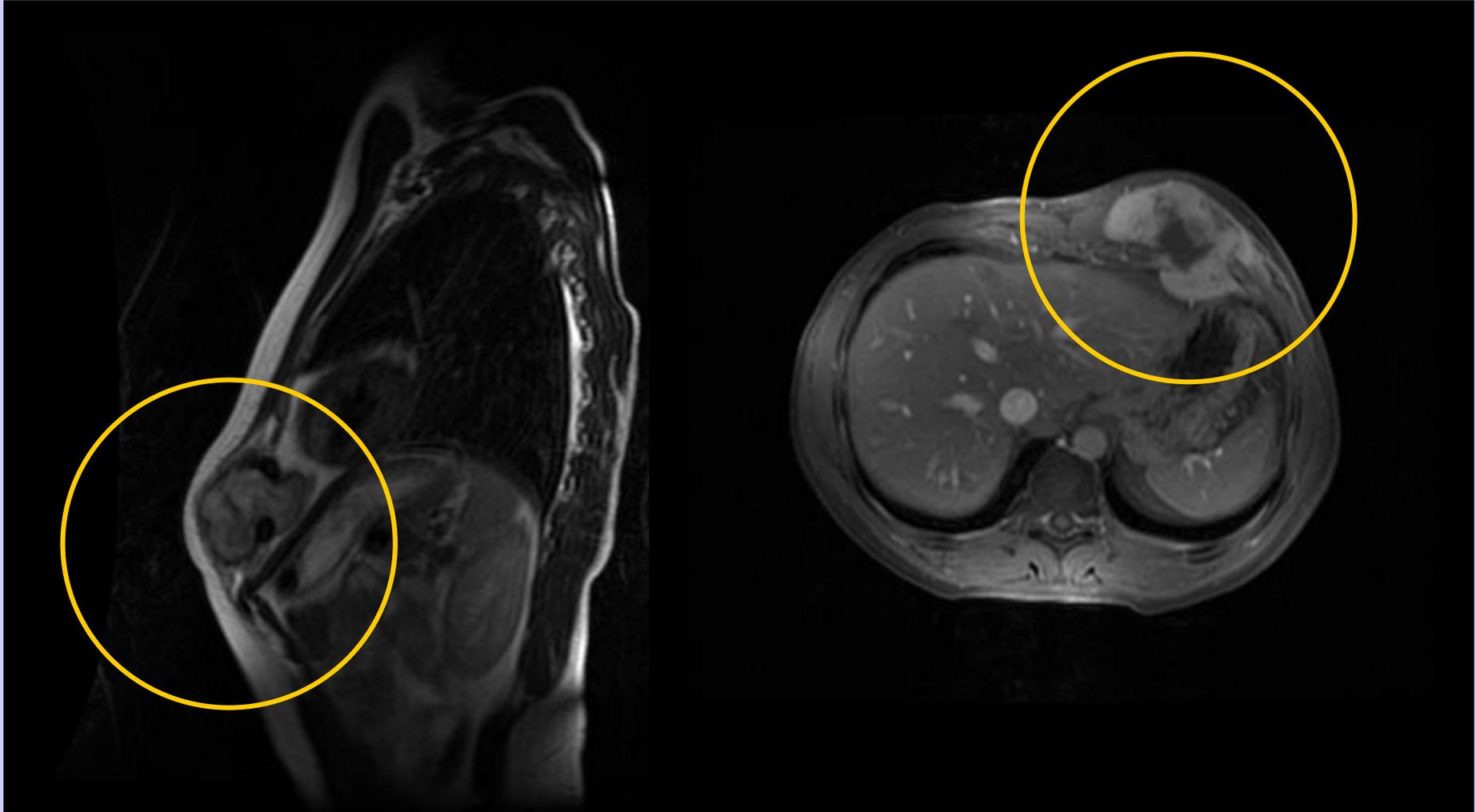
Rezidivfreies Überleben vs. Qualität der Operation



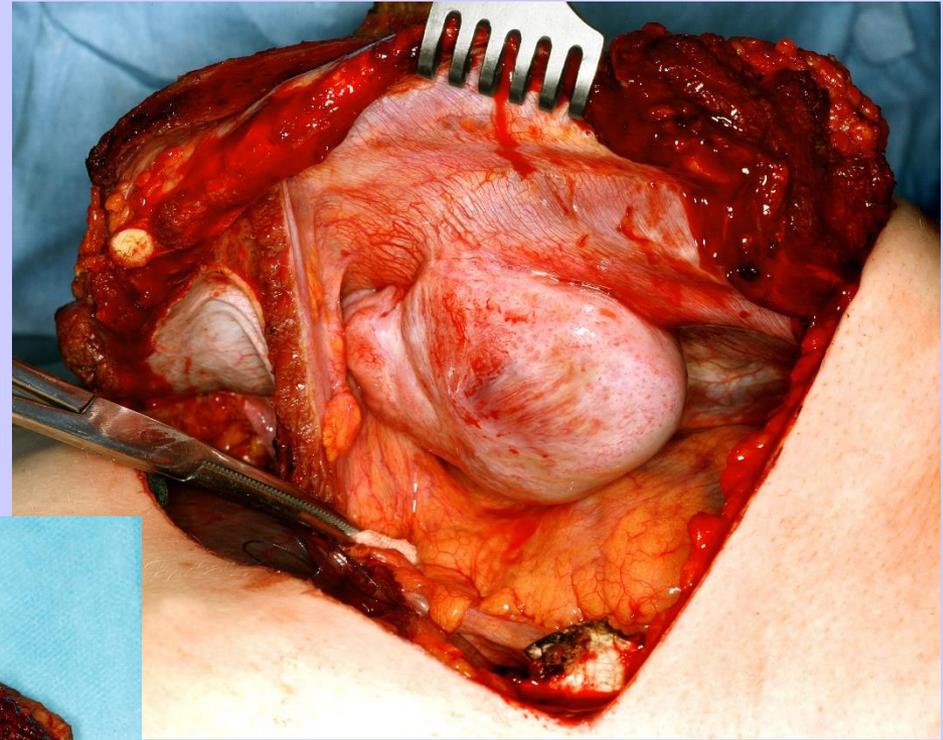
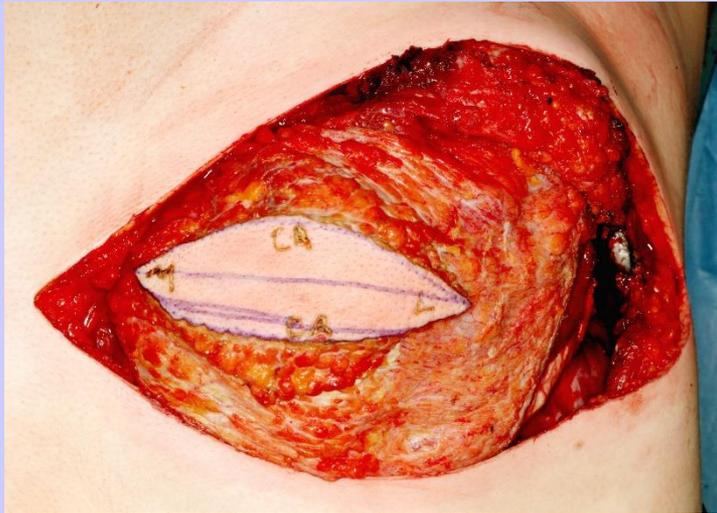


Abbreviations: Sx: Surgery; Sx*: Surgery is an option if morbidity is limited; MTx: Medical treatment; RTx: Radiotherapy; ILP: Isolated limb perfusion.

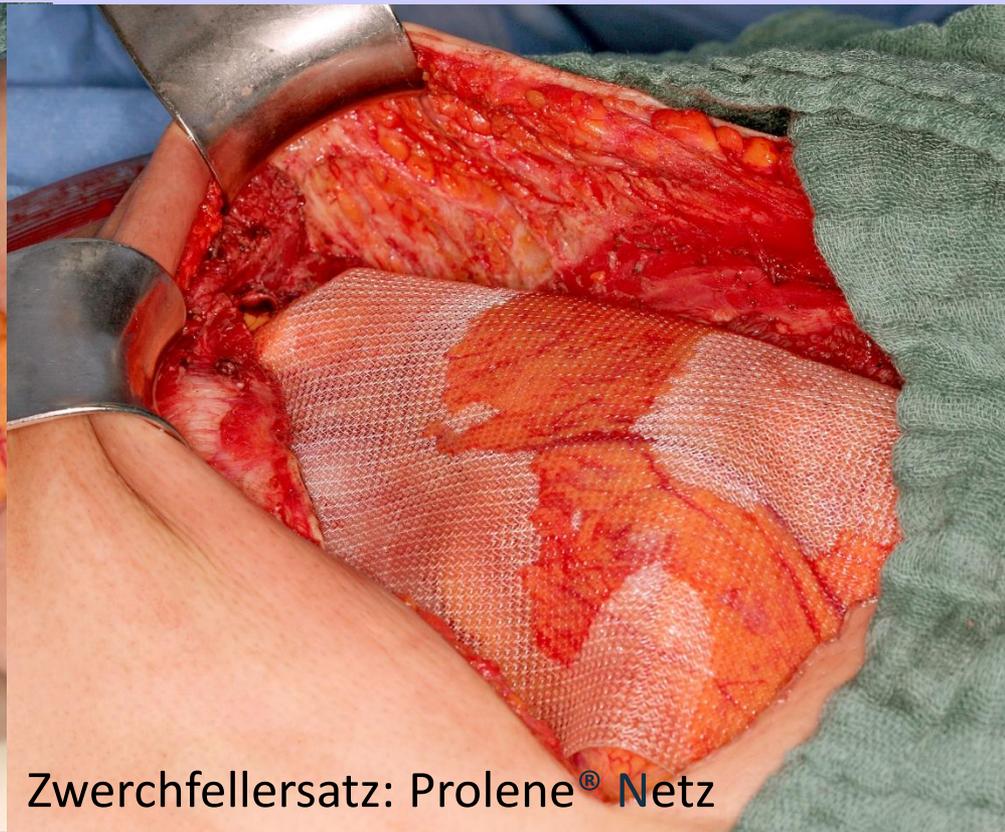
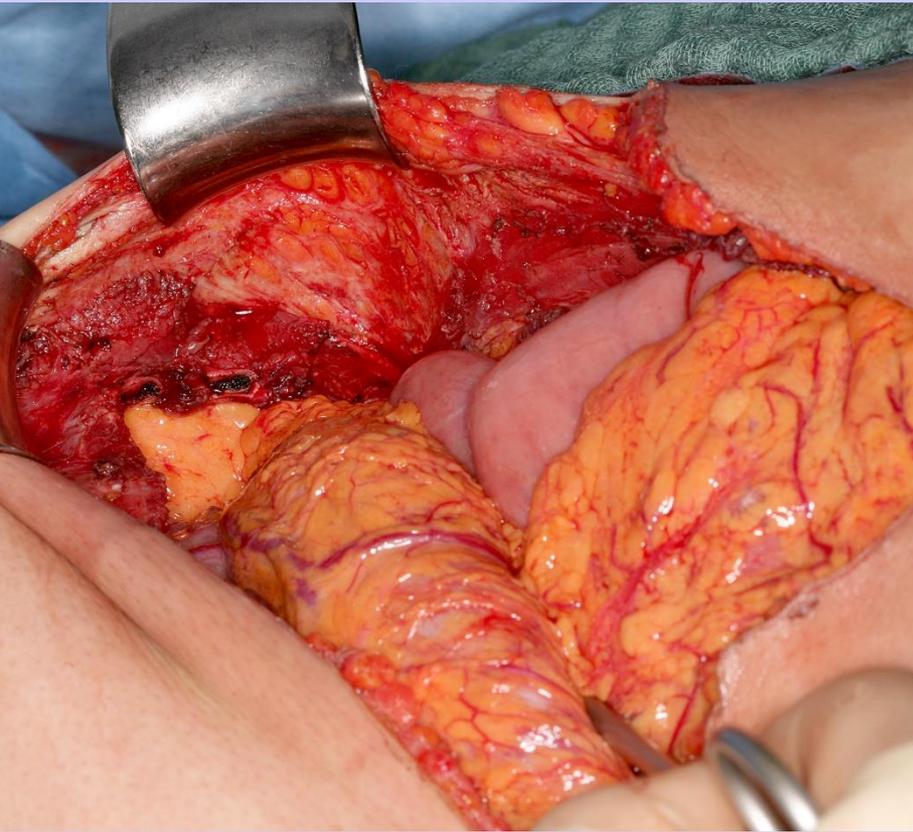
Desmoid Brustwand: Tumorrückbildung unter Glivec über 11 Monate, dann OP mit komplexer Rekonstruktion



Desmoid Brustwand: komplexe Rekonstruktion

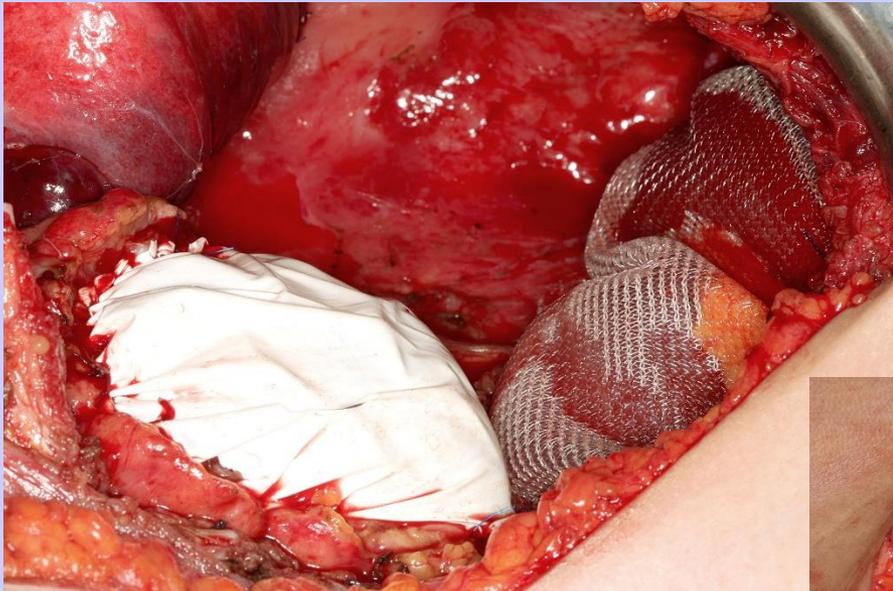


Desmoid Brustwand: komplexe Rekonstruktion



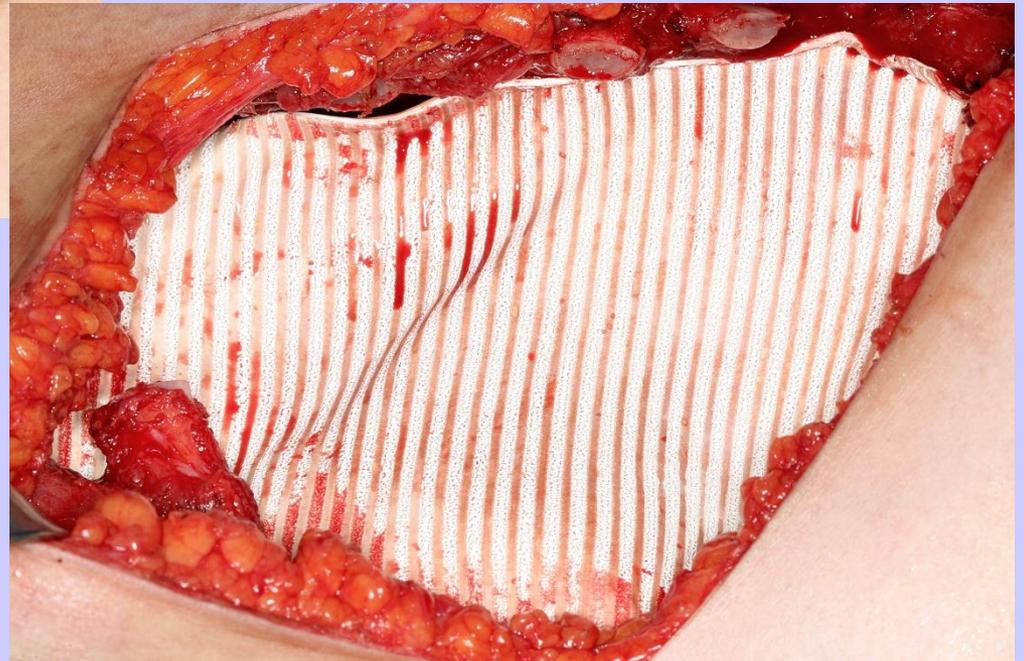
Zwerchfellersatz: Prolene® Netz

Desmoid Brustwand: komplexe Rekonstruktion



Perikard: Goretex™

Brustwand: Goretex™ Dualmesh®



6

Therapie – medikamentöse Optionen



Mailand, Juni 2018

6

Therapiemöglichkeiten - medikamentöse

- Tamoxifen (+ Sulindac)
- Methotrexat + Vinblastin/Vinorelbin
- Imatinib (Glivec®)
- Sorafenib (Nexavar®)
- Liposomales Doxorubicin (Caelyx®)
- Pazopanib (Votrient®, zugelassen zur Sarkomtherapie)
- Nirogacestat (derzeit in DeFi Studie)

6

Therapiemöglichkeiten - medikamentöse

- Tamoxifen (+ Sulindac)

**Keines der Medikamente
ist direkt für Desmoide zugelassen!**

- Liposomales Doxorubicin (Caelyx®)
- Pazopanib (Votrient®, zugelassen zur Sarkomtherapie)
- Nirogacestat (derzeit in DeFi Studie)

6 Therapiemöglichkeiten - medikamentöse

- Tamoxifen (+ Sulindac)

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

Stephen X. Skapek, MD,^{1*} James R. Anderson, PhD,² D. Ashley Hill, MD,³ David Henry, MS,⁴ Sheri L. Spunt, MD,⁵ William Meyer, MD,⁶ Simon Kao, MD,⁷ Fredric A. Hoffer, MD,^{8,9} Holcombe E. Grier, MD,¹⁰ Douglas S. Hawkins, MD,¹¹ and R. Beverly Raney, MD¹²

4 Skapek et al.

TABLE IV. Response Rates and Survival in Two Prospective Phase II Protocols for Children With Desmoid Tumor

	COG ARST0321	POG 9650
Evaluable (#)	59	26
Complete response (CR; #)	1	1
Partial response (PR; #)	4	4
CR + PR [#(%)]	5/59 (8%)	5/26 (19%)
2 year PFS (95% CI)	36% (23–48)	46% (25–65)
Follow-up [median (range)]	3.3 years (0–6.1 years)	3.6 years (1–5.9 years)
2 year survival (%)	56 (96)	26 (100)

COG, Children's Oncology Group; POG, Pediatric Oncology Group; PFS, progression-free survival; #, number; %, percentage.

40% der Frauen entwickeln Ovarialcysten

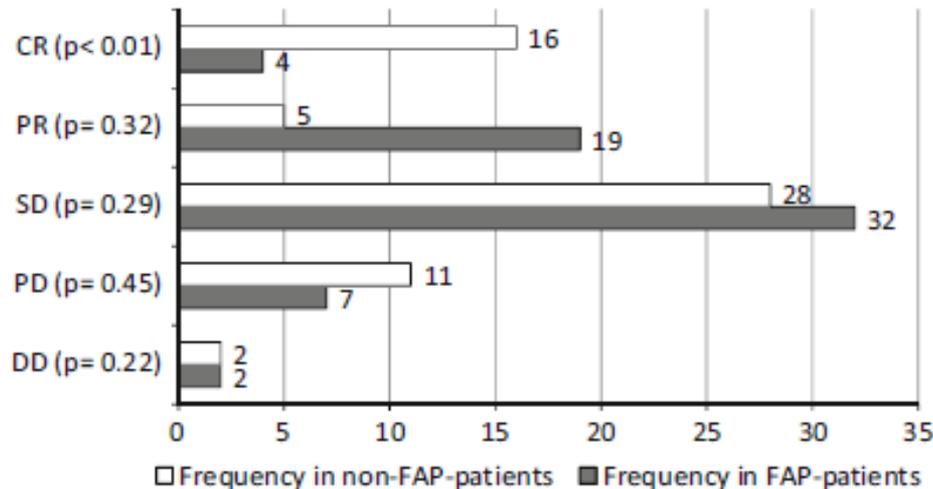
6 Therapiemöglichkeiten - medikamentöse

- Tamoxifen (+ Sulindac)
- Deutsche Erfahrung

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

Daniel Robert Quast¹ · Ralph Schneider² · Emanuel Burdzik³ ·
Steffen Hoppe⁴ · Gabriela Möselein²

134 Patienten
64 (47.8 %) mit FAP
69 (51.5 %) sporadisch
114 (85.1 %) regressiv oder stabil



„Response was defined as stable size or regression of desmoid size between two CT or MRI scans.“



6

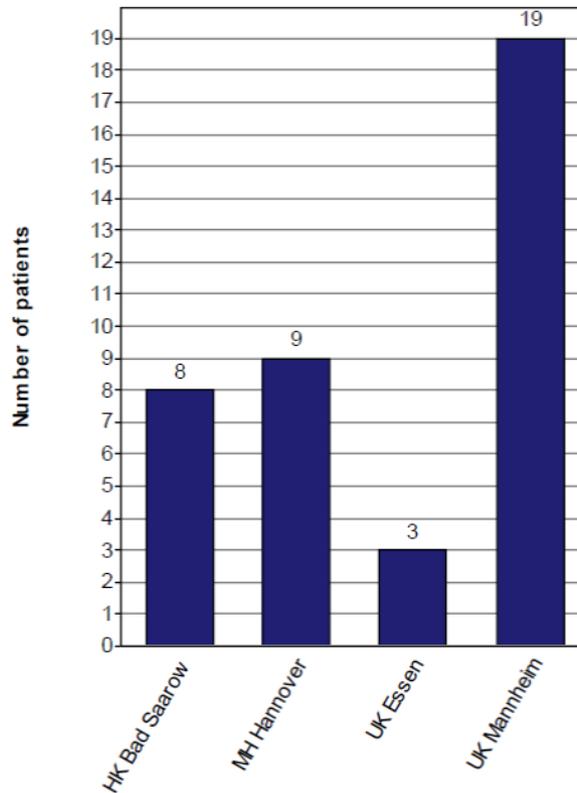
Therapiemöglichkeiten - medikamentöse

- Imatinib (Glivec®)

6 Therapiemöglichkeiten - medikamentöse

Studie GISG-01

■ 39 Pat. von 7/2010 - 9/2013 behandelt

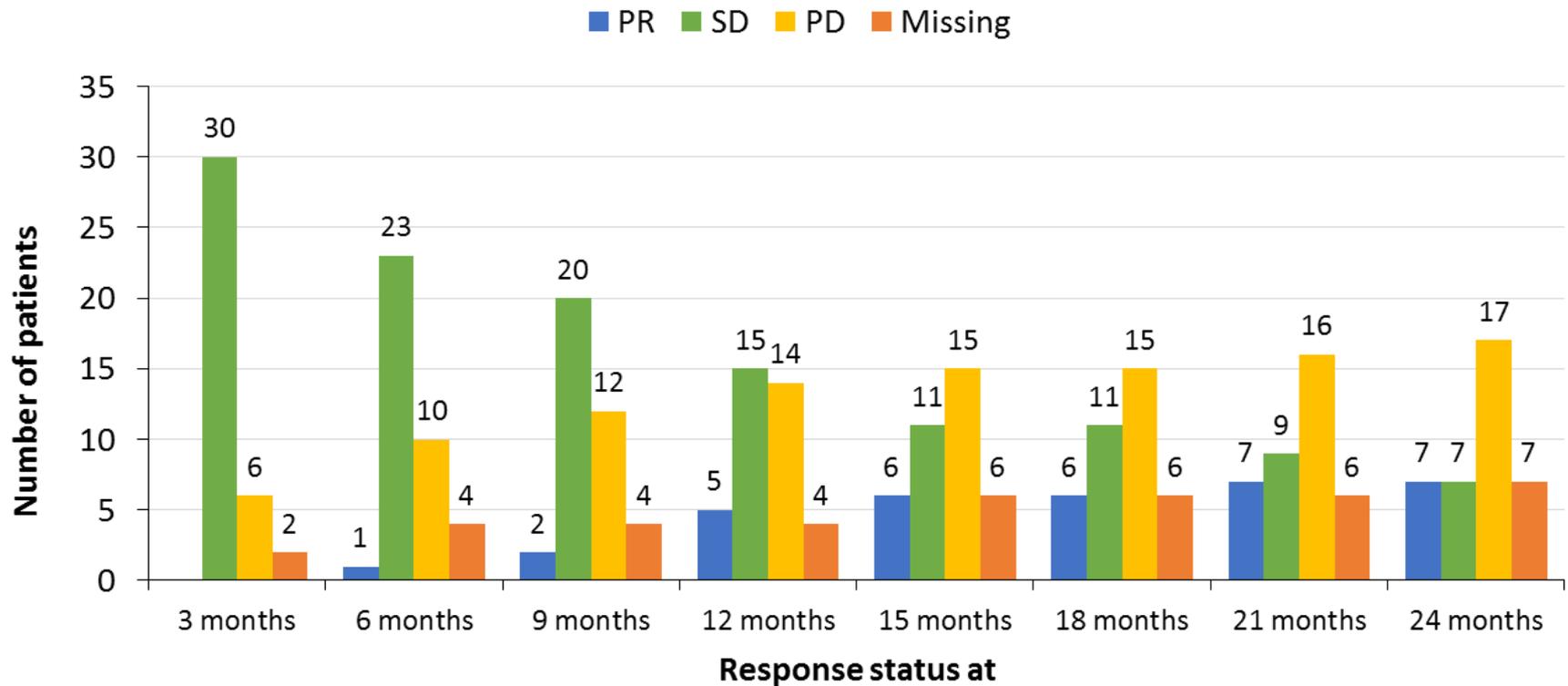


Imatinib induces sustained progression arrest in RECIST progressive desmoid tumours: Final results of a phase II study of the German Interdisciplinary Sarcoma Group (GISG)

Bernd Kasper ^{a,*}, Viktor Gruenwald ^b, Peter Reichardt ^c,
Sebastian Bauer ^d, Geraldine Rauch ^e, Ronald Limprecht ^e,
Michaela Sommer ^a, Antonia Dimitrakopoulou-Strauss ^f, Lothar Pilz ^g,
Florian Haller ^h, Peter Hohenberger ^{a,i}

European Journal of Cancer 76 (2017) 60–67

6 Therapiemöglichkeiten - medikamentöse



6 Therapiemöglichkeiten - medikamentöse

Prospektive Studien mit Imatinib (Gesamt 141 Patienten)

	n	Inclusion criteria	Treatment dose [mg]	Treatment duration	Response rate [%]	6-month-PFS [%]	12-month-PFS [%]
Heinrich et al. <i>J Clin Oncol 2006</i>	19	No PD required "heavily pretreated patients"	800	325 days	16	53	36.8
Penel et al. <i>Ann Oncol 2010</i>	35	No RECIST PD "radiological evidence for PD"	400	1 year	11	80	67
Chugh et al. <i>Clin Cancer Res 2010</i>	49	No PD required "locally advanced disease"	200-600 BSA adjusted	until PD 9 pts. > 3 years	6	84	66
Kasper et al. <i>Eur. J.Cancer 2017</i>	38	RECIST PD required	800	2 years	18	65	59

6 Therapiemöglichkeiten - medikamentöse

- Methotrexat + Vinblastin/Vinorelbin
- Vs. Pazopanib



DESMOPAZ

Pazopanib versus IV methotrexate/vinblastine
in adult patients with progressive desmoid
tumors

A randomized phase II study from the French
Sarcoma Group

Maud TOULMONDE, Isabelle RAY-COQUARD, Marina PULIDO, Thierry ANDRE, Christine CHEVREAU, Nicolas PENEL, Emmanuelle BOMPAS, Antoine THYSS, François BERTUCCI, Celeste LEBBE, Axel LE CESNE, Patrick SOULIE, Sophie PIPERNO-NEUMANN, Fabiola CECCHI, Todd HEMBROUGH, Florent PETITPREZ, Carine BELLERA, Julien ADAM, Jean-Yves BLAY, Antoine ITALIANO



6 Therapiemöglichkeiten - medikamentöse

- Methotrexat + Vinblastin vs. Pazopanib

Efficacy - Primary Endpoint - 6-month non-PD

- PZ arm, 43 first pts assessable
6-month non-PD rate = 81.4% (95%CI : 66.6-91.6)
- MV arm, 20 pts assessable
6-month non-PD rate = 45% (95%CI: 23.1-68.5)

6 Therapiemöglichkeiten - medikamentöse

- Sorafenib (Nexavar®)

Alliance A091105: A phase III, double blind, randomized, placebo-controlled trial of sorafenib in desmoid tumors or aggressive fibromatosis (DT/DF)

Mrinal M. Gounder¹, Michelle R. Mahoney², Brian Andrew Van Tine³, Vinod Ravi⁴, Steven Attia⁵, Hari Anant Deshpande⁶, Abha A. Gupta⁷, Mohammed M. Milhem⁸, Robert Martin Conry⁹, Sujana Movva¹⁰, Michael J. Pishvaian¹¹, Richard F. Riedel¹², Tarek Sabagh¹³, William D. Tap¹, Natally De Souza Horvat¹, Ethan Basch¹⁴, Lawrence Schwartz¹⁵, Robert G. Maki¹⁶, Narasimhan P Agaram¹, Robert A Lefkowitz¹, Yousef Mazaheri¹, Rikiya Yamashita¹, John Joseph Wright¹⁷, Amylou C. Dueck¹⁸, Gary K. Schwartz¹⁵

1) Memorial Sloan Kettering Cancer Center and Weill Cornell Medical Center, New York, NY, 2) Alliance Statistics and Data Center, Mayo Clinic, Rochester, MN, 3) Washington University in Saint Louis School of Medicine, St. Louis, MO, 4) MD Anderson Cancer Center, University of Texas, Houston, TX, 5) Mayo Clinic in Florida, Jacksonville, FL, 6) Yale University, New Haven, CT, 7) University Health Network Princess Margaret Cancer Center, Toronto, ON, 8) University of Iowa / Holden Comprehensive Cancer Center, Iowa City, IA, 9) University of Alabama at Birmingham Cancer Center, Birmingham, AL, 10) Fox Chase Cancer Center, Philadelphia, PA, 11) MedStar Georgetown University Hospital, Washington, DC, 12) Duke Cancer Institute, Duke University Medical Center, Durham, NC, 13) Dayton NCI Community Oncology Research Program, Dayton, OH, 14) University of North Carolina, Chapel Hill, North Carolina, 15) Columbia

6

Therapiemöglichkeiten - medikamentöse

Phase III, double blind, randomized, placebo-controlled trial with crossover



*RECIST 1.1

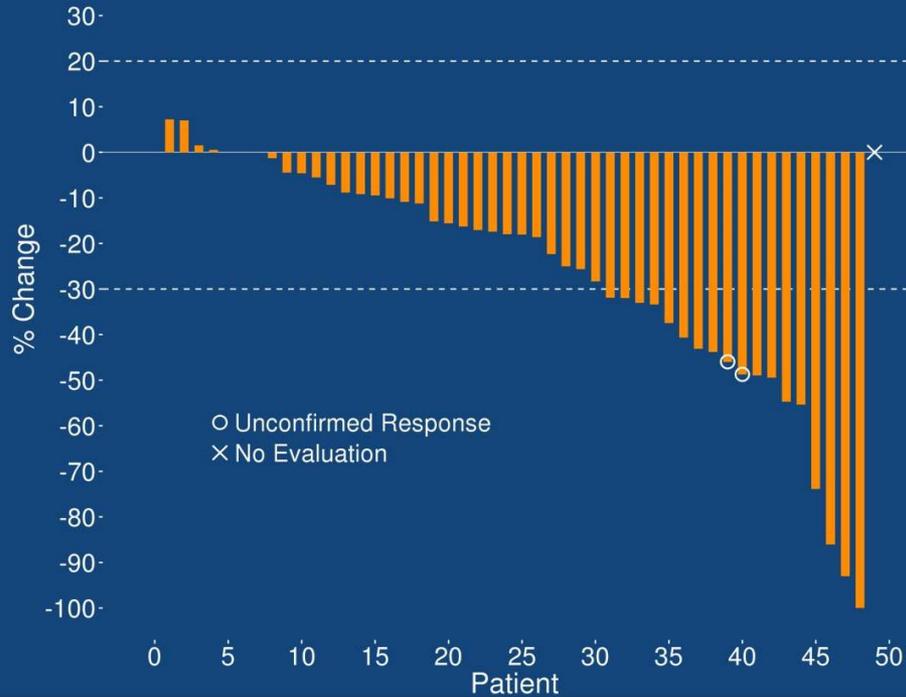
Patient Characteristics (N=87)

	Placebo N=37	Sorafenib N=50
Age (Mean, Range)	39 (21-67)	39 (18- 72)
Female	26 (70%)	34 (68%)
ECOG PS 0	22 (59%)	35 (70%)
Baseline pain score		
Score 0-2 – None-Mild	14 (38)	17 (34)
Score 3-6 - Moderate	14 (38)	21 (42)
Score 7-10 - High	9 (24)	12 (24)
Disease status		
Newly diagnosed	19 (51)	26 (54)
Recurrent	18 (49)	22 (46)
Missing	0	2
Median Tumor Size (cm, IQR)	7.6 (6.0-10.2)	8.4 (6.1-12.4)

Reasons for Discontinuation (N=85)

	Placebo N=36 (%)	Sorafenib N=49 (%)
Continuing in Treatment	0	19 (39)
Adverse Events	0	10 (20%)
Alternative Therapy	0	1 (2)
Disease Progression	23 (66%)	5 (10%)
Other Complicating Disease	1 (3)	0
Withdrawal/ Refusal	1 (3)	11 (22%)
Unblinded, per DSMB	10 (29)	0
Other	1 (3)	3 (6)

Objective Response – RECIST 1.1 – Sorafenib (N = 49)



ORR: CR/PR: **33%** 95% CI 20 – 48%

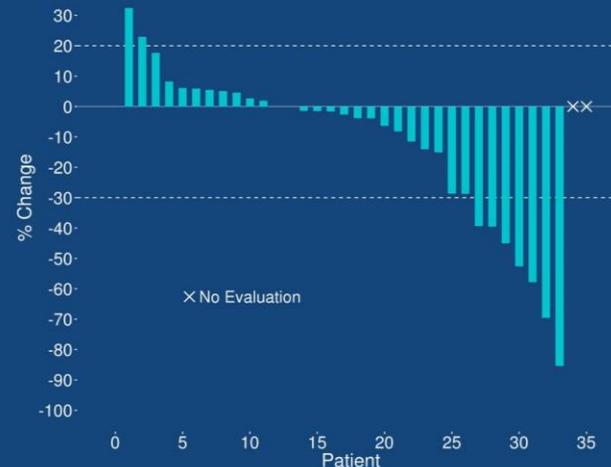
Median time to response:

9.6 months, IQR (6.6 – 16.7)

Average best % change: **-26%**
(-100, +7%)

All patients with CR/PR
continue to respond

Objective Response – RECIST 1.1 – Placebo (N = 35)



ORR: CR/PR: **20%** 95% CI 8 – 38%

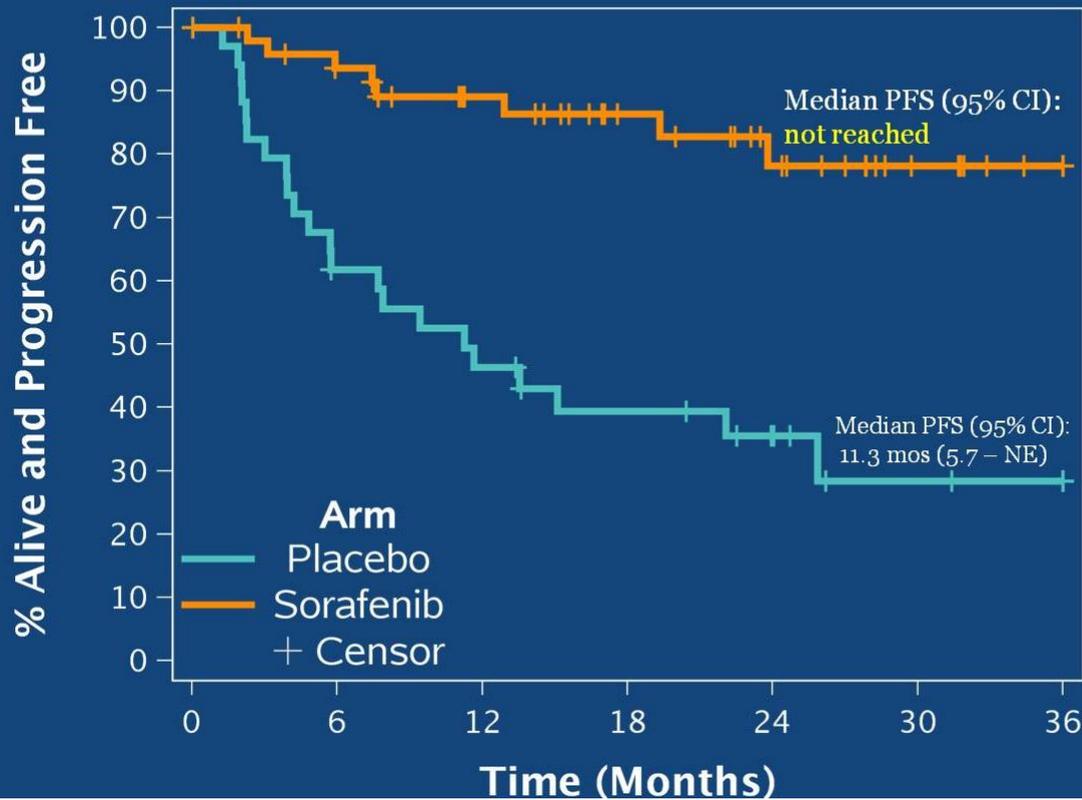
Median time to response:

13.3 months, IQR (11.2 – 31.1)

Average best % change: **-12%**
(-85%, +32%)

All patients with PR continue to respond

Sorafenib improved median progression free survival over placebo Phase III study met its primary endpoint



HAZARD RATIO: 0.14
95% CI 0.06 – 0.33
p-value < 0.0001



6

Nebenwirkungen Sorafenib



7

Zusammenfassung

Desmoid Globaler Consensus zur Therapie

Wie aus dem **Behandlungs-Algorithmus zu ersehen**, wird die Art der Behandlung stark durch die **anatomische Lokalisation des Tumors** bedingt und der Prozess zur Therapie sollte mit den Patienten schrittweise angegangen werden:

- Für **Bauchwand-Desmoide**, ist die **Operation** die erste Option bei Tumorprogression.
- Für **intraabdominale / retroperitoneale / Desmoide im kleinen Becken**, sollte eine **systemische Therapy** als erste Behandlungs-Option angestrebt werden.
- Bei Desmoiden der **Extremität/Stamm/Brustwand**, sollte eine **Operation nicht die sofortige Option sein**, es sei denn die erwartete Morbidität ist sehr gering. Eine medikamentöse Therapie sollte bevorzugt angewendet werden. Neben einer Operation können Radiotherapie oder eine isolierte Extremitätenperfusion (ILP) Teil der weiteren Behandlungsstrategie sein, je nach Lokalisation.
- Für **Kopf & Hals / intrathorakale Desmoide**, ist eine **medikamentöse Therapie generell zu bevorzugen als Erstlinienbehandlung**. Jedoch kann unter besonderen Bedingungen (höheres Alter, Intoleranz gegenüber Medikament bzw. Präferenz, Komorbidität, langsam wachsender Tumor mit Bedrohung vitaler Strukturen, eine Strahlentherapie eine effektive Erstlinien-Therapie darstellen.

7

Zusammenfassung



THE DESMOID TUMOR
RESEARCH FOUNDATION



Sarcoma
Patients
EuroNet

sos desmoid



European
Reference
Network

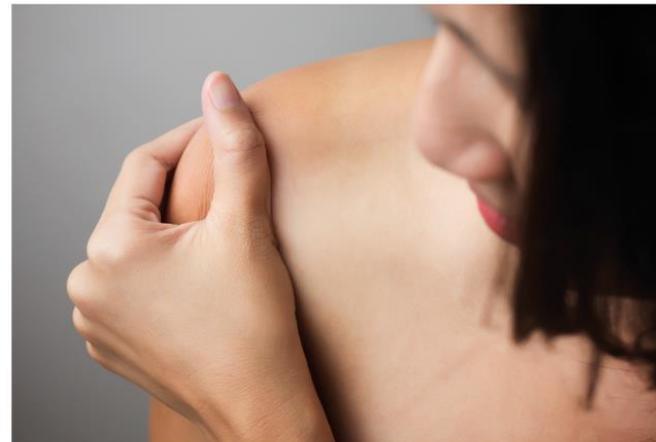
for rare or low prevalence
complex diseases

Network
Adult Cancers
(ERN EURACAN)



EORTC
European Organization for Research
and Treatment of Cancer

The Management of Desmoid Tumors:
A joint global evidence-based consensus guideline
approach for adult and pediatric patients



The Desmoid Tumor Working Group

36 Seiten incl.
Abbildungen und Tabellen