
Fibromatoses extra-abdominales primitives : certains patients peuvent-ils éviter la chirurgie ?

S. BONVALOT (1), H. ELDWENY (1), V. HADDAD (2), G. MISSEWARD (1), A. LE CESNE (3), D. VANDEL (4), P. TERRIER (5), M. GERMAIN (1), C. LE PÉCHOUX (6)

Départements de Chirurgie (1), Biostatistiques (2), Médecine (3), Radiologie (4), Anatomopathologie (5) et Radiothérapie (6).
Institut Gustave Roussy, Villejuif, France

Correspondance :

Sylvie Bonvalot, Département de chirurgie, Institut Gustave Roussy, 94805 Villejuif, France

Tel: (33) 1 42 11 43 83 Fax: (33) 1 42 11 52 56

E-mail: bonvalot@igr.fr

Résumé

L'objectif de notre étude rétrospective était d'évaluer l'impact de la chirurgie sur les fibromatoses.

Méthode : étude rétrospective portant sur cent douze patients (pts) dont le suivi était complet et qui ont été traités à l'IGR entre 1988 et 2003. Deux stratégies thérapeutiques ont été définies afin d'évaluer leur impact sur le contrôle local de la tumeur primitive: (1) chirurgie avec ou sans traitement adjuvant, (2) traitements non chirurgicaux (médicaux ou surveillance seule). Les courbes de survie sans événement ont été effectuées par la méthode de Kaplan Meier (l'évènement est la récurrence après chirurgie ou la progression après traitement non chirurgical ou surveillance).

Résultats: Sexe ratio 39hommes/73 femmes, âge médian 30 ans, taille moyenne de la tumeur initiale 6 cm. 80% des pts ont eu une stratégie « chirurgicale », 20% ont eu une stratégie non chirurgicale. Le recul moyen est de 80 mois. La survie sans événement à 3 ans est de 49% (IC 95%, 40 à 58%). Le sexe, l'âge, la taille tumorale, la date de traitement et la stratégie thérapeutique n'ont pas d'impact significatif sur le contrôle local. Une chirurgie R0 (marges saines) apporte la même survie sans événement que l'abstention chirurgicale, alors qu'une chirurgie R1 (exérèse marginale) est délétère. Dans l'analyse multivariée, Seul le site tumoral a un impact sur le contrôle local.

Conclusion : La moitié des patients ont une maladie non évolutive après une « poussée » initiale et peuvent donc éviter une chirurgie agressive. A l'avenir, les patients « progressifs » pourraient être dépistés dès le début sur des critères génomiques afin d'adapter d'emblée la thérapeutique.

Mots clés: Fibromatose agressive / tumeur desmoïde / tumeur des tissus mous / chirurgie

Abstract

Extra abdominal fibromatosis: should we change?

The objective of this study on patients with primary aggressive fibromatosis was to evaluate the impact of surgery as first-line treatment on event-free survival (EFS). 3-year EFS after non surgical strategies, including medical treatment or a watch and wait policy, was similar to that of R0 resection (68% and 65% respectively). In contrast, marginal resection had a statistically significant deleterious impact compared to non surgical strategies or R0 resection. In the multivariate analysis, the location remained the most important predictor of relapsing locally. There is however, a strong direct relationship between the location and the quality of surgery. These results suggest that a less aggressive local strategy may be considered first, and is an alternative in situations where surgery would result in major functional or cosmetic defects. When surgery is finally necessary, it should be performed with the aim of achieving negative margins. It might be possible that biological markers for aggressive tumors could be identified and patients with a poor outcome could be selected in the future through biological analysis. A prospective clinical trial with bio-clinical correlations is ongoing.

Key words: Aggressive fibromatosis / desmoid tumor / soft tissue tumor / surgery

Introduction

Les processus fibro-prolifératifs représentent un groupe de pathologies caractérisées par une prolifération excessive de cellules fusiformes qui ressemblent à des fibroblastes. Ils comprennent les cicatrices chéloïdes, mais également des tumeurs comme les fibromatoses agressives (1). Les fibromatoses sporadiques sont des proliférations monoclonales de cellules fusiformes localement invasives, mais qui ne métastasent pas (2). L'incidence est faible : 2,4 à 4,3 nouveaux cas par million d'habitants et par an (3), ce qui représente environ 180 nouveaux cas/

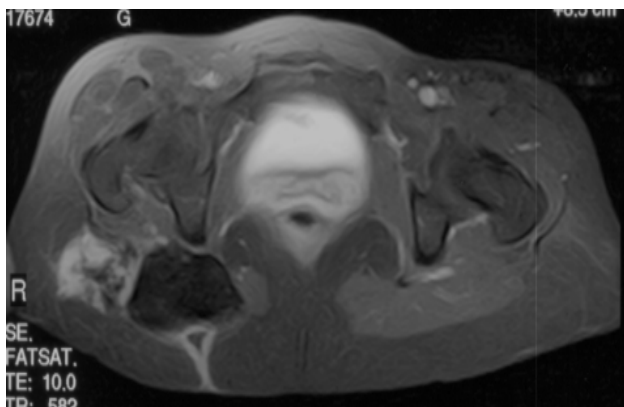
an en France. Ces tumeurs des tissus mous n'ont pas de capsule et envahissent les structures avoisinantes. Elles exposent à un risque élevé de récurrence locale, même après une chirurgie apparemment adéquate. En effet, ces taux s'échelonnent de 25 à 60 % à 5 ans dans des séries institutionnelles rétrospectives (4-11). Ceci traduit la grande variabilité des types de recrutements, des traitements effectués et de la durée et des modalités du suivi, dans une maladie tellement rare qu'elle n'a jamais été étudiée dans une étude randomisée contrôlée. De même, les séries rétrospectives de plus de 100 patients sont rares. Contrairement aux sarcomes des tissus mous, où des marges positives sont, de manière reproductible, un facteur prédictif de rechute locale (12), leur impact après excision des fibromatoses reste incertain, variant même dans certaines institutions en fonction de la période d'étude (5,6). Après une chirurgie marginale, la radiothérapie adjuvante pourrait améliorer le contrôle local d'après beaucoup d'études non contrôlées, en supprimant l'impact négatif de marges

positives (9, 10, 13-15). Les discordances sur l'impact de la qualité de la chirurgie suggèrent que des facteurs supplémentaires influencent l'histoire naturelle de ces maladies. Parmi eux, les caractéristiques biologiques intrinsèques des cellules tumorales et l'environnement de l'hôte pourraient être importants. Il y a, en effet, un contraste frappant entre le fait que des amputations sont rapportées exceptionnellement, alors que les patients sont parfois opérés de façons multiples pour des récurrences itératives dont les possibilités de chirurgie conservatrice et la qualité des marges diminuent à chaque reprise. Des publications préalables rapportent déjà que des patients ont eu des stabilisations prolongées (figure 1) sans exérèse alors qu'il s'agissait de récurrence (19). Par ailleurs, des régressions spontanées ont été rapportées dans 4 % des cas (4,16). Il est rapporté que ces tumeurs peuvent répondre à la chimiothérapie (20) ou à d'autres traitements systémiques (21), ce qui peut éviter les conséquences fonctionnelles de la chirurgie. L'expression des récepteurs bêta des oestrogènes est uniforme sur les tumeurs et correspond au mécanisme biologique qui explique l'action des anti-oestrogènes (22). Plus récemment l'Imatinib a été testé sur les fibromatoses évoluées (23). La chirurgie est historiquement la base du traitement initial, quelque soit la forme évolutive. Mais son implication, avec l'apport de facteurs de cicatrisation qui sont des également des facteurs de croissance, est ambigu, en particulier sur des reliquats microscopiques. Le traitement initial des patients présentant une fibromatose agressive reste débattu et pourrait être, à l'avenir, adapté à l'évolution clinique de la maladie. L'objectif de cette étude est d'évaluer l'impact de la chirurgie comme traitement initial sur la survie sans événement et de la comparer à des prises en charges "allégées".

Patients et méthodes

Entre juin 1988 et décembre 2003, 112 patients présentant une fibromatose agressive primitive ont été suivis à l'Institut Gustave Roussy. Seuls les patients dont l'histoire de la maladie et tous les événements du suivi étaient complètement disponibles ont été retenus et forment la base de cette étude. Les données des patients concernent le sexe, l'âge, le site et la taille de la tumeur primitive, la

Figure 1 : Fibromatose primitive (diagnostic sur biopsie chirurgicale). Pas d'évolution après 6 ans. La chirurgie aurait été source de séquelles fonctionnelles, alors que le patient est peu symptomatique.



stratégie thérapeutique, la qualité de la chirurgie lorsqu'elle a été effectuée, et la période du traitement initial (avant ou après 1992). Les dates du traitement initial, des récurrences ou des progressions ont été enregistrées. Les approches thérapeutiques ont été divisées en 2 groupes : « stratégie chirurgicale » avec ou sans traitement adjuvant, « stratégie non chirurgicale » incluant les traitements systémiques seuls ou une surveillance simple. Les marges de résection chez les patients opérés ont été classées selon la "R" classification de l'UICC (24). Chez les patients qui avaient été opérés dans d'autres Institutions, les comptes rendus opératoires et les lames ont été revus pour confirmer le diagnostic et préciser la qualité des marges.

Après une chirurgie macroscopiquement complète, la récurrence a été définie par l'apparition d'une nouvelle lésion. Après une chirurgie macroscopiquement incomplète, la progression a été définie par une augmentation de 20 % de la taille du reliquat tumoral, ou l'apparition d'une nouvelle lésion. Après les « stratégies non chirurgicales », la progression a été définie comme l'apparence d'une nouvelle lésion ou l'augmentation de 20 % de taille de la lésion cible (25). Après perfusion de membre isolé ou CEC (26), une réponse radiologique complète a été définie par la disparition de la lésion ou sa nécrose complète sur l'IRM dynamique. Les patients qui ont reçu une perfusion de membre ou de l'Imatinib étaient inclus dans des protocoles nationaux ou internationaux.

Statistiques

Les résultats sont exprimés en pourcentage et médiane. La survie sans événement a été calculée à partir du premier jour de suivi. L'événement correspond à la date d'apparition d'une nouvelle lésion après chirurgie macroscopiquement complète ou à la date de la progression après une chirurgie macroscopiquement incomplète ou une stratégie non chirurgicale. Le suivi commence à la date du diagnostic pour l'ensemble des patients et à la date du premier traitement de la première rechute pour ceux qui ont eu une récurrence. La survie sans événement (EFS : Event Free Survival) a été calculée par la méthode de Kaplan-Meier (27) en utilisant des intervalles de confiance à 95 % de Rothman (28). Des analyses uni et multi variées ont été effectuées en utilisant le test du Logrank (29) et le modèle de Cox (30). Le suivi médian a été calculé par la méthode de Schemper (31).

Résultats

Caractéristiques des patients

Les dates de diagnostic initial s'échelonnent de juin 1971 à novembre 2003. Tous les patients ont été suivis jusqu'en janvier 2005. Il y avait 39 hommes et 73 femmes. L'âge médian au moment du diagnostic initial était de 30 ans (extrêmes : 3 mois – 67 ans). Vingt cinq patients (22 %) avaient moins de 15 ans. Les tumeurs étaient situées au niveau des sites suivants : paroi abdominale ou thoracique (n=46), membres inférieurs (n=25), membres supérieurs (n=8), tête et cou (n=16), région para vertébrale (n=15) et 2 sites différents : extrémité et paroi abdominale (n=2). La taille médiane du primitif était de 6 cm (extrêmes : 1-30 cm). Vingt six patients (4 hommes et 22

femmes) avaient un antécédent de cicatrice ou de choc au niveau du site tumoral (n=17), de post partum ou de début de prise de contraception orale (n=5), ou de cancer (n=4) (colon, estomac, Hodgkin, rhabdomyosarcome).

Tumeur primitive

Stratégie thérapeutique

Quatre vingt neuf patients (79 %) ont eu la résection chirurgicale de leur tumeur primitive et 23 patients (21 %) n'ont pas été opérés. Les groupes « stratégie chirurgicale » et « stratégie non chirurgicale » étaient bien équilibrés concernant le sexe, l'âge, la taille tumorale et le suivi (table 1). Les deux groupes différaient quant à la période de traitement et au site de la tumeur primitive. La chirurgie a été effectuée plus souvent avant 1992 et pour des tumeurs situées sur les parois ou les membres. Aucun patient n'a reçu de la radiothérapie seule.

Stratégie chirurgicale

Soixante patients (67 %) ont eu une exérèse macroscopiquement complète avec des marges négatives dans 17 cas. Sept patients ont eu une reprise d'exérèse élargie après une exérèse initialement R1, 4 avaient un reliquat microscopique et la chirurgie a été finalement R0 pour 2 d'entre eux. Au total, 19 patients (21 %) ont eu une chirurgie R0. Aucun patient n'avait été amputé en raison de la fibromatose. Le traitement initial a été la chirurgie seule pour 67 patients. Neuf patients (10 %) ont reçu des traitements adjuvants (traitement anti-hormonal ou anti-inflammatoire), pendant une période de 2 à 6 mois. Quatorze patients (13 %) ont reçu une radiothérapie post opératoire (médiane 50 Grays, extrême 45-60). Un patient qui avait traité avec de la radiothérapie pour une fibromatose du membre inférieur, a développé un angiosarcome en territoire irradié 11 ans plus tard. Il a du être amputé et il est finalement décédé du sarcome.

Stratégie non chirurgicale

Principalement depuis 1992, une surveillance médicale simple, ou des traitements médicaux ont été proposés aux patients, lorsqu'une chirurgie large aurait été potentiellement mutilante, compte tenu de la topographie de leur tumeur. Le choix entre traitement médical ou surveillance simple était essentiellement décidé en fonction du site de la lésion par rapport aux structures nobles (nerfs et vaisseaux). Ainsi, nous n'avons délibérément pas réséqué la tumeur primitive chez 23 patients (21 %), même quand elle était potentiellement résécable.

Douze patients ont un traitement médical : paroi abdominale ou thoracique (n=3), membres (n=2), tête et cou (n=2), dos (n=5). Les traitements médicaux correspondaient à des anti-inflammatoires (n=1), un traitement anti-hormonal (n=7), une chimiothérapie systémique (n=1), ou de l'Imatinib (n=3).

Onze patients ont été placés sous surveillance médicale seule : paroi thoracique ou abdominale (n=5), tête et cou (n=4), dos (n=1), 2 sites différents (n=1).

Rechutes locales

Description des rechutes locales de l'ensemble de la population.

Le suivi médian et de 76 mois (extrêmes : 8-198 mois),

sans différence entre le groupe chirurgical (76,1 mois) et le groupe non chirurgical (76,6 mois). Trois décès ont été observés. L'un en raison d'un autre cancer, un autre d'un sarcome radio induit, et le dernier d'une maladie intercurrente. Quarante six patients n'ont pas présenté de récurrence locale. Soixante six patients ont développé 125 récurrences locales au total (table 2). Trente et un patients ont présenté une récurrence, 21 patients en ont eu deux. Huit, 4, et 1 patients ont présenté 3, 4 et 5 récurrences respectivement. La proportion d'hommes/femmes et d'adultes/enfants qui ont rechuté au moins 1 fois était de 27/29 et 48/18 respectivement. Cinquante sept des 89 patients du groupe chirurgical ont eu au moins une récurrence locale et 9 des 23 patients non opérés ont présenté une progression.

Description des rechutes locales après « stratégie non chirurgicale » de la tumeur primitive

Après traitement médical simple, 6 patients ont développé une progression. Ils ont été traités ainsi : chirurgie R0 chez 3 patients. Un patient qui avait reçu des anti-inflammatoires a reçu un traitement anti-hormonal et 2 patients ont eu une perfusion de membre sous CEC. L'un des patients qui a eu une perfusion de membre a du être opéré secondairement. Au total, 4 des 12 patients sous traitement médical ont du être opérés secondairement.

Trois des 11 patients sous surveillance simple ont eu une progression documentée. Un traitement médical a été décidé en premier (traitement anti-hormonal suivi de Glivec). Secondairement, 2 de ces patients ont du être opérés en raison d'une progression continue sous traitement médical. Dans les deux cas, une reconstruction par lambeau musculo-cutané a été nécessaire. Au total, 2 des 11 patients surveillés ont du être opérés

Traitement des rechutes locales

Au total, 76/125 récurrences ont été réséquées. La première récurrence a été réséquée chez 45/66 patients (68 %) (table 2). Trente patients (67 %) ont eu une résection macroscopiquement complète avec des marges négatives dans 5 cas. Trente cinq patients ont développé une deuxième récurrence, réséquée dans 16 cas (46 %). Comme dans le cas des tumeurs primitives, nos indications chirurgicales pour les récurrences ont diminué. Par ailleurs, la qualité de la chirurgie semble moins bonne pour les récurrences que pour les tumeurs primitives. Dix neuf des 66 patients présentant une première récurrence (29 %) ont reçu une radiothérapie post opératoire. La radiothérapie a été proposée plus fréquemment pour les récurrences que pour les tumeurs primitives (table 3). Quand toutes les récurrences sont prises en compte, seulement 39 % des patients ont reçu de la radiothérapie.

Survie sans événement après la tumeur primitive

Toutes les récurrences étaient locales. La survie sans événement à 3 ans est de 49 % (IC 95 %, 40 à 58 %). La médiane de survie sans événement est de 35 mois (tableau 2, figure 2 a). Dans l'analyse uni-variée, les courbes de survie sans événement ne sont pas différentes en fonction du sexe, de l'âge (moins ou plus de 15 ans), de la taille tumorale, et de la période du traitement (avant ou après

Caractéristiques initiales	Traitement de la tumeur primitive		p
	Chirurgie (n=89)	Pas de chirurgie (n=23)	
Sexe			NS
Homme (n=39)	32 (36%)	7 (30%)	
Femme (n=73)	57 (64%)	16 (70%)	
Age (années) au diagnostique*	30 (0-65)	30 (0-67)	NS
Taille (mm)*	60 (10-300)	68 (20-130)	NS
Localisation			0.03
Pari abdominale /thoracique (n=46)	38 (43%)	8 (36%)	
Membres (n=33)	31 (35%)	2 (9%)	
Tête et cou (n=16)	10 (11%)	6 (27%)	
Dos (n=15)	9 (10%)	6 (27%)	
Date du traitement initial			0.01
< 1992 (n=26)	25 (28%)	1 (4%)	
≥ 1992 (n=86)	64 (72%)	22 (96%)	
Suivi médian [extrêmes]	76.1 mois [8.2;197.8]	75.6 mois [14.5;174]	NS

* médiane (extrêmes)

Tableau 1: Caractéristiques initiales en fonction du type de prise en charge

Tableau 2: Survie sans progression: (* : Event-Free Survival : EFS) de tous les patients et des opérés

	Tous les patients			Groupe « chirurgie »			
	Nombre de patients	EFS*		Nombre de patients	Nombre de récidives	EFS*	
		Médiane (mois)	Taux à 3 ans (95%CI)			Médiane (mois)	Taux à 3 ans (95%CI)
Tumeur primitive	112	35	49% (40%-58%)	89 (80%)	57	25	44% (34%-55%)
1^{ère} récidive	66	40	51% (39%-64%)	45 (68%)	29	25	47% (33%-61%)
2^{nde} récidive	35	50	67% (47%-82%)	16 (45.7%)	9	-	56% (33%-77%)
3^{ème} récidive	14	55	77% (50%-92%)	8 (57%)	5	-	-

	Nombre de patients	Nombre de patients irradiés	%
Tumeur primitive	112	14	13
1 ^{ère} récidive	66	19	29
2 ^{nde} récidive	35	6	17
3 ^{ème} récidive	14	4	29
4 ^{ème} récidive	6	1	17
Total	112	44	39

Tableau 3: Radiothérapie après exérèse de la tumeur primitive et des récidives.

1992) (table 4). La stratégie thérapeutique (chirurgie versus pas de chirurgie) n'est pas significativement différente (p=0.07), en terme de survenue de récidives ou de progressions, bien qu'il y ait une tendance pour de meilleurs résultats (moins d'évènements) pour le groupe non chirurgical. Quand la qualité de la chirurgie (R) et les patients non opérés sont considérés (R0 versus R1/R2/R non évalué versus pas de chirurgie), la qualité de la chirurgie est un facteur pronostique déterminant et les patients qui ont eu une exérèse R0 ont le même contrôle local que les patients qui n'ont pas été opérés (p=0.01). Au contraire, les patients qui ont eu une exérèse R1 ou R2 ont significativement plus de rechutes. Les courbes

correspondantes sont présentées figure 3.

Le site tumoral est également un facteur pronostique, la localisation la plus péjorative étant les membres (table 4). Une corrélation significative a été trouvée entre la localisation tumorale et la qualité de la chirurgie (p=0,0002). Seul le site tumoral est retrouvé comme facteur indépendant dans l'analyse multivariée (table 4).

Survie sans événement après les récidives

Les figures 2b, 2c et 2d présentent les courbes de survie sans événement pour les soixante six, 35 et 14 patients qui ont développé 1, 2 et 3 récidives, respectivement. Les médianes de survie correspondantes (40,50 et 55 mois) et les taux de survie sans événement à 3 ans (51 %, 67 % et 77%) sont montrés table 2. Pour le sous-groupe de patients dont la récidive a été réséquée, la médiane de survie sans progression est de 25 mois pour les premières et deuxièmes récidives et les survies sans événement à 3 ans sont de 44 et 47 % (table 2). Ces figures suggèrent que les récidives ne sont pas plus agressives que la tumeur primitive.

Discussion

Dans cette étude, nous avons voulu soulever la question de la chirurgie systématique dans le traitement des fibro-

Caractéristiques initiales	Univarié			Multivarié		R? = R non évalué
	EFS Taux à 3 ans	Hazard ratio (95%CI)	p	Hazard ratio (95%CI)	p	
Sexe			0.22			
Homme (n=39)	43%	1				
Femme (n=73)	52%	0.74 (0.45-1.21)				
Age			0.26			
< 15 ans (n=25)	43%	1				
≥ 15 ans (n=87)	51%	0.73 (0.43-1.26)				
Taille (mm)			0.96			
≤ 60 mm (n=46)	53%	1				
> 60 mm (n=47)	54%	1.01 (0.58-1.78)				
Localisation tumorale			0.005		0.04	
Paroi abd/thorax (n=46)	64%	1		1		
Membres (n=33)	29%	2.86 (1.57-5.21)		2.45 (1.32-4.56)		
Tête et cou (n=16)	43%	2.00 (0.92-4.33)		2.21 (0.96-5.05)		
Dos (n=15)	47%	1.67 (0.77-3.61)		1.63 (0.73-3.65)		
Stratégie thérapeutique			0.38			
Radiothérapie (n=14)	64%	0.72 (0.34-1.51)				
Pas de radiothérapie (n=98)	46%	1				
Stratégie chirurgicale			0.07			
Chirurgie (n=89)	44%	1.91 (0.95-3.87)				
Pas de chirurgie (n=23)	68%	1				
Qualité de la chirurgie/pas de chirurgie			0.01		0.09	
R0 (n=19)	65%	0.97 (0.36-2.60)		1.16 (0.38-3.55)		
R1/2/? (n=70)	39%	2.23 (1.09-4.53)		2.07 (0.97-4.43)		
Pas de chirurgie (n=23)	68%	1		1		
Période du traitement initial			0.49			
< 1992 (n=26)	42%	1.21 (0.70-2.10)				
≥ 1992 (n=86)	51%	1				

Tableau 4: Survie sans progression (EFS) en fonction des caractéristiques initiales: analyses uni et multivariées.

matoses primitives extra abdominales. Dans notre analyse uni-variée, la stratégie chirurgicale n'apporte pas de bénéfice en terme de contrôle local par rapport aux stratégies non chirurgicales. La survie sans événement à 3 ans après les stratégies non chirurgicales, comprenant les traitements médicaux ou la surveillance simple, est la même que les patients qui ont eu une chirurgie R0 (68% et 65 % respectivement). Au contraire, les résections marginales ont significativement un impact délétère, comparées aux stratégies non chirurgicales ou aux exérèses R0. De plus, les médianes de survie sans événement sont de plus en plus longues de récurrence en récurrence, alors que de moins en moins de patients peuvent être opérés de façon fonctionnelle et carcinologique. Le sous-groupe de patients progressifs après traitement médical ou présentant une récurrence après chirurgie pourrait présenter les mêmes caractéristiques biologiques d'agressivité indépendamment du traitement. Ces résultats suggèrent qu'une stratégie locale moins agressive peut être proposée au début, et être une alternative dans des situations où la chirurgie apporterait un déficit fonctionnel ou cosmétique, ou bien serait marginale sur l'IRM, exposant alors à un risque accru de récurrence.

Une survie sans événement à 3 ans de 49 % après le diagnostic initial est proche des résultats obtenus après une chirurgie marginale non suivie de radiothérapie adjuvante (9,15,32). Cependant, avec une taille médiane de 6 cm,

une chirurgie large avec des marges saines aurait été mutilante. Même quand les patients ont été opérés en dehors de notre Centre, très peu ont eu une reprise d'exérèse élargie après une chirurgie initiale R1, car notre objectif était de conserver la fonction. Cependant, parmi les patients qui ont eu une reprise d'exérèse élargie, le taux de reliquats microscopiques était du même ordre que celui rapporté dans les sarcomes (33,34). Il faut insister sur le fait qu'aucun patient n'a été amputé en raison de sa fibromatose. De plus, moins de 15% de nos patients ont reçu de la radiothérapie pour le traitement de la tumeur primitive, ce qui signifie que même des patients avec des marges positives n'ont pas récidivé. La radiothérapie adjuvante après la chirurgie semble améliorer le contrôle local comparée à la chirurgie seule (9, 10, 14-15) et supprime l'impact négatif des marges positives dans le groupe chirurgical (13). Néanmoins, le rôle de la radiothérapie adjuvante chez des patients qui ont des marges positives après exérèse de la tumeur primitive, est controversé car ces traitements agressifs peuvent aboutir à une morbidité inutile. Les complications de la radiothérapie surviennent fréquemment (23%) : fibrose, parésies, œdème, fractures et second cancer (13,32). Il est notable que l'un de nos patients ait développé un angiosarcome en territoire irradié, comme cela a été rapporté par d'autres (32,35). Avec notre politique de prise en charge non agressive, la radiothérapie a été évitée chez 60 % de nos patients (toutes

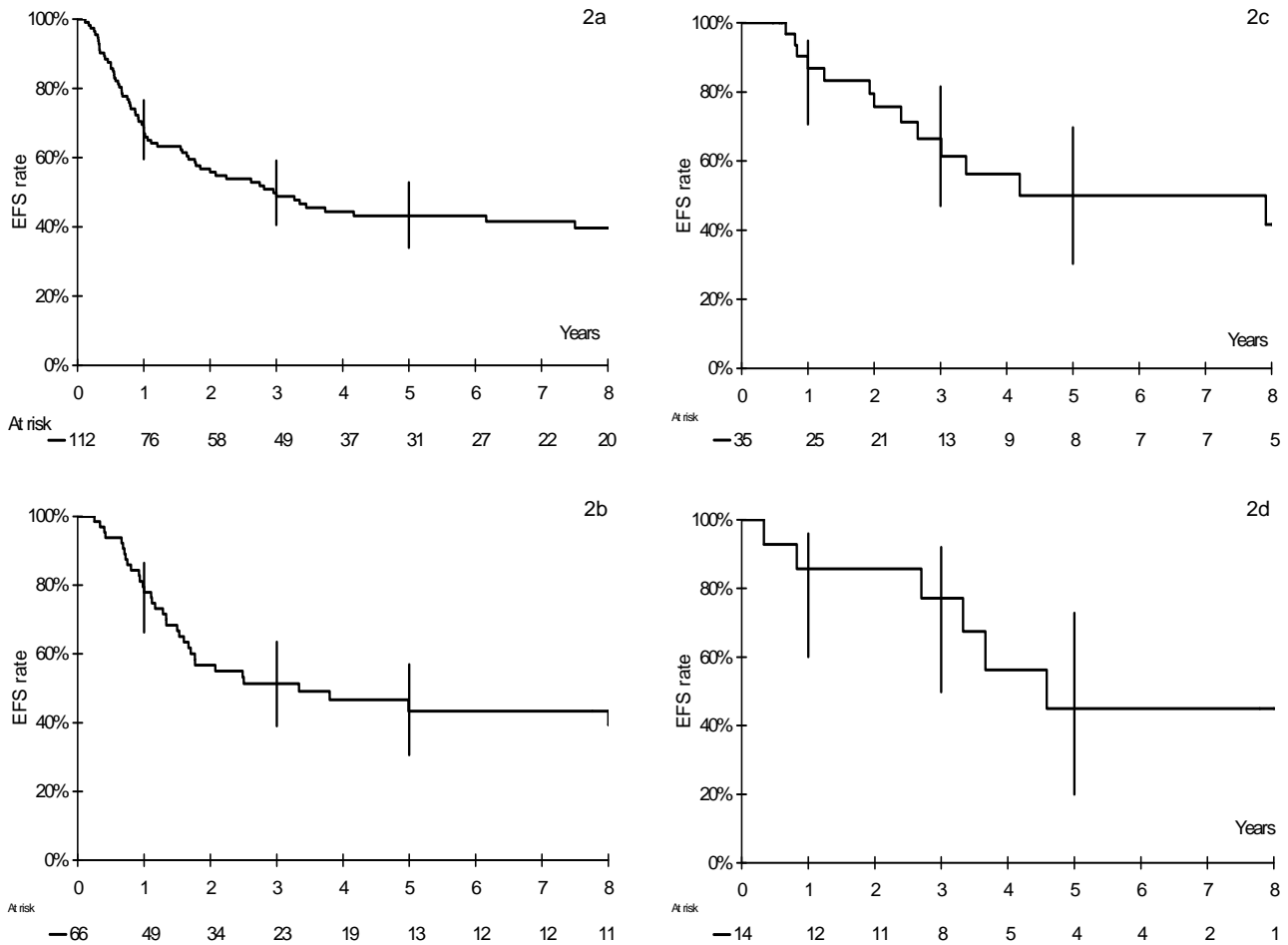


Figure 2 : Survie sans évènements (EFS) des tumeurs primitive (2a), 1^{ère} récurrence (2b) ; 2^{ème} récurrence (2c) et 3^{ème} récurrence (2d).

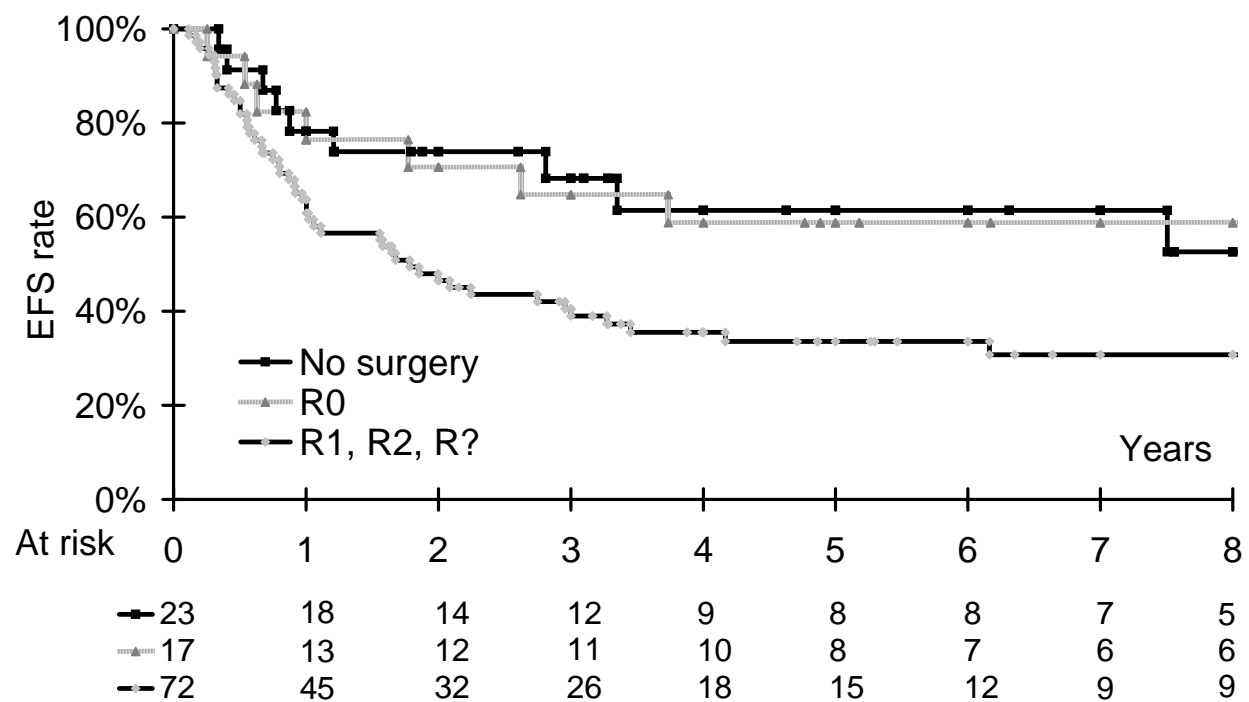


Figure 3: Survie sans progression (Event-free survival: EFS) en fonction de la qualité (R) de la chirurgie/pas de chirurgie (R0 versus pas de chirurgie versus R1, R2, R non évalué)

récidives incluses) afin d'éviter des séquelles chez cette population jeune (âge médian 30 ans), pour une tumeur qui finalement peut ne jamais progresser ni métastaser. Dans l'analyse mono-variée la qualité des marges des patients opérés est corrélée avec le risque de récurrence, ce qui confirme d'autres études (5, 7, 9, 10, 13). Dans une récente analyse qui collectait les résultats d'études comportant plus de 10 patients traités par chirurgie seule et spécifiant la qualité des marges (36), l'état microscopique des marges chirurgicales était un facteur pronostique puissant ($p < 0.001$). Comme il l'a déjà été rapporté, les patients qui ont des tumeurs au niveau des extrémités ont un plus mauvais pronostic que les patients qui ont une tumeur tronculaire. En revanche, la tranche d'âge et le sexe ne sont pas pronostiques. Dans l'analyse multivariée, la localisation tumorale reste le facteur pronostique le plus important pour la rechute locale. Néanmoins, il y a une relation directe entre la topographie tumorale et la qualité de la chirurgie.

Dans les cas de fibromatoses agressives progressant de manière continue, le traitement local devrait être décidé en fonction du site tumoral, de la possibilité d'obtenir des marges saines et de l'âge. Les meilleures indications de la chirurgie se situent lorsque des marges saines sont prévisibles sur l'IRM, en particulier chez patients jeunes. Au contraire, si l'IRM laisse prévoir une chirurgie marginale ou incomplète, une option thérapeutique peut être la radiothérapie exclusive puisque les taux de contrôle local sont similaires (32,37). Dans notre étude, les patients qui ont nécessité ces traitements agressifs, ont été sélectionnés sur l'évolutivité clinique de la maladie. Il est possible que des marqueurs biologiques d'agressivité puissent être identifiés et que les patients de mauvais pronostic soient déterminés par l'analyse biologique de leur tumeur dans le futur.

L'impact négatif des marges positives pourrait être expliqué par des facteurs biologiques. Soixante quinze pour cent des tumeurs desmoïdes sporadiques ont une mutation somatique soit dans le gène APC (polyposes coliques adénomateuses) soit dans le gène Béta-caténine, ce qui entraîne une stabilisation de la protéine bêta-caténine (38,39). Toutes les fibromatoses présentent une expression immuno-histochimiques de la bêta-caténine nucléaire (40,41). Cette protéine à un rôle central dans la cicatrisation et les désordres fibro-prolifératifs (1). L'augmentation de l'expression du gène bêta-caténine pourrait entraîner une prolifération des cellules tumorales par l'intermédiaire de mécanismes nucléaires (2). Par ailleurs, les facteurs de croissance relargués pendant la phase initiale de la cicatrisation pourraient transmettre des signaux qui augmenteraient l'activation de la bêta-caténine (42). Les excrèses R1 ou R2 laissant en place des cellules génétiquement altérées exposent à des mécanismes de réparation des tissus mous et la chirurgie pourrait agir comme un facteur de croissance tumoral.

Actuellement, il est proposé à tous les patients vus dans notre institution avec une fibromatose extra abdominale une surveillance simple pendant 3 mois avec un contrôle IRM. Ils ne sont opérés en cas de progression documentée entre 2 IRM consécutives. Dans ces cas défavorables sélectionnés par l'évolution clinique, le but de la chirurgie

est d'obtenir des marges négatives.

Conclusion

Cette étude suggère que les deux tiers des patients peuvent être pris en charge avec une prise en charge non agressive parce que l'arrêt de la croissance tumorale après une poussée initiale n'est pas un événement rare puisqu'elle concerne la moitié des patients. Cette stratégie pourrait éviter les pertes de fonction évidentes d'une chirurgie large et les complications tardives liées à la radiothérapie. Si la chirurgie est finalement nécessaire, elle doit être réalisée avec l'objectif d'obtenir des marges saines, car une chirurgie marginale est délétère.

Références

1. Cheon SS, Cheah AY, Turley S et al. Beta-Catenin stabilization dysregulates mesenchymal cell proliferation, motility, and invasiveness and causes aggressive fibromatosis and hyperplastic cutaneous wounds. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2002; 99(10):6973-8.
2. Alman BA, Li C, Pajerski ME, Diaz-Cano S, et al. Increased beta-catenin protein and somatic APC mutations in sporadic aggressive fibromatoses (desmoid tumors). *Am J Pathol*. 1997; 151(2):329-34.
3. Reitamo JJ, Hayry P, Nykyri E, et al. The desmoid tumor. I. Incidence, sex-, age- and anatomical distribution in the Finnish population. *Am J Clin Pathol*. 1982; 77(6):665-73
4. Phillips SR, A'Hern R, Thomas JM. Aggressive fibromatosis of the abdominal wall, limbs and limb girdles. *Br J Surg*. 2004; 91(12):1624-9.
5. Posner MC, Shiu MH, Newsome JL, et al. The desmoid tumor. Not a benign disease. *Arch Surg*. 1989; 124(2):191-6.
6. Merchant NB, Lewis JJ, Woodruff JM, et al. Extremity and trunk desmoid tumors: a multifactorial analysis of outcome. *Cancer* 1999; 86(10):2045-52.
7. Sorensen A, Keller J, Nielsen OS, et al. Treatment of aggressive fibromatosis: a retrospective study of 72 patients followed for 1-27 years. *Acta Orthop Scand*. 2002; 73(2):213-9.
8. Pignatti G, Barbanti-Brodano G, Ferrari D et al. Extraabdominal desmoid tumor. A study of 83 cases. *Orthop Relat Res*. 2000; (375):207-13
9. Spear MA, Jennings LC, Mankin HJ et al. Individualizing management of aggressive fibromatoses. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 1998; 40(3):637-45.
10. Goy BW, Lee SP, Eilber F et al. The role of adjuvant radiotherapy in the treatment of resectable desmoid tumors. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 1997; 39(3):659-65.
11. Gronchi A, Casali PG, Mariani L et al. Quality of surgery and outcome in extra-abdominal aggressive fibromatosis: a series of patients surgically treated at a single institution. *J Clin Oncol*. 2003; 21(7):1390-7.
12. Stojadinovic A, Leung DH, Hoos A, et al. Analysis of the prognostic significance of microscopic margins in 2,084 localized primary adult soft tissue sarcomas. *Ann Surg*. 2002; 235(3):424-34.
13. 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(1):158-67
14. Plukker JT, van Oort I, Vermey A et al. Aggressive fibromatosis (non-familial desmoid tumor): therapeutic problems and the role of adjuvant radiotherapy. *Br J Surg*. 1995; 82(4):510-4.
15. Jelinek JA, Stelzer KJ, Conrad E et al. The efficacy of radiotherapy as postoperative treatment for desmoid tumors. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2001; 50(1):121-5.
16. Reitamo JJ. The desmoid tumor. IV. Choice of treatment, results, and complications. *Arch Surg*. 1983; 118(11):1318-22.
17. Zlotecki RA, Scarborough MT, Morris CG et al. External beam radiotherapy for primary and adjuvant management of aggressive fibromatosis. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2002; 54(1):177-181.
18. Catton CN, O'Sullivan B, Bell R, et al. Aggressive fibromatosis: optimisation of local management with a retrospective failure analysis. *Radiation Oncol*. 1995; 34(1):17-22.

19. Lewis JJ, Boland PJ, Leung DH, et al. The enigma of desmoid tumors. *Ann Surg.* 1999; 229(6):866-72
20. Patel SR, Benjamin RS. Desmoid tumors respond to chemotherapy: defying the dogma in oncology. *J Clin Oncol.* 2006 Jan 1;24(1):11-2.
21. Hansmann A, Adolph C, Vogel T, et al. High-dose tamoxifen and sulindac as first-line treatment for desmoid tumors. *Cancer* 2004; 100(3):612-20
22. Deyrup AT, Tretiakova M, Montag AG. Estrogen receptor-beta expression in extra abdominal fibromatoses: an analysis of 40 cases. *Cancer.* 2006 Jan 1;106(1):208-13.
23. Heinrich MC, McArthur GA, Demetri GD, et al. Clinical and molecular studies of the effect of imatinib on advanced aggressive fibromatosis (desmoid tumor). *J Clin Oncol.* 2006 Mar 1;24(7):1195-203.
24. Tumor of bone and soft tissues. R classification. In Sobin L.H., Wittekind Ch. TNM classification of malignant tumors UICC 6th edition 2002. New York: Wiley Liss. p110
25. World Health Organisation (WHO). WHO handbook for reporting results of cancer treatment. Geneva: WHO offset publication No. 48, 1979
26. Grunhagen DJ, de Wilt JH, Verhoef C, et al. TNF-based isolated limb perfusion in unresectable extremity desmoid tumours. *Eur J Surg Oncol.* 2005 Oct; 31(8):912-6.
27. Kaplan EL., Meier P. Non parametric estimation from incomplete observations. *J Am Statist Ass* 1958; 53:457-81.
28. Rothman KJ. Estimation of confidence limits for the cumulative probability of survival in life table analysis. *J Chron Dis* 1978; 31:557-60.
29. Peto R, Pike MC, Armitage P, et al. Design and analysis of randomized clinical trials requiring prolonged observation of each patient. II. Analysis and examples. *Br J Cancer* 1977; 35 :1-39. Traduction parue dans *Rev Epidém et Santé Publ* 1979; 27:206-55.
30. Cox DR. Regression models and life-tables. *J R Statist Soc* 1972; 34:187-220.
31. Schemper M, Smith T. A note on quantifying follow-up in studies of failure time. *Controlled clinical trials* 1996; 17:343-6.
32. Nuytens JJ, Rust PF, Thomas CR Jr, et al.. Surgery versus radiation therapy for patients with aggressive fibromatosis or desmoid tumors: A comparative review of 22 articles. *Cancer.* 2000; 88 (7):1517-23
33. Zornig C, Peiper M, Schroder S. Re-excision of soft tissue sarcoma after inadequate initial operation. *Br J Surg.* 1995; 82(2):278-9.
34. Goodlad JR, Fletcher CD, Smith MA. Surgical resection of primary soft-tissue sarcoma. Incidence of residual tumor in 95 patients needing re-excision after local resection. *J Bone Joint Surg Br.* 1996; 78(4):658-61.
35. Rock MG, Pritchard DJ, Reiman HM, et al. Extra-abdominal desmoid tumors. *J Bone Joint Surg Am.* 1984; 66(9):1369-74.
36. A. Leithner, M. Gapp, K. Leithner, et al. Margins in extra-abdominal desmoid tumors: A comparative analysis. *J. Surg. Oncol.* 2004; 86:152-156.
37. Micke O, Seegenschmiedt MH; German Cooperative Group on Radiotherapy for Benign Diseases. Radiation therapy for aggressive fibromatosis (desmoid tumors): results of a national Patterns of Care Study. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2005 Mar 1; 61(3):882-91.
38. Miyoshi Y, Iwao K, Nawa G, et al. Frequent mutations in the beta-catenin gene in desmoid tumors from patients without familial adenomatous polyposis. *Oncol Res.* 1998; 10(11-12):591-4.
39. Poon R, Smits R, Li C, Jagmohan-Changur S, et al. Cyclooxygenase-two (COX-2) modulates proliferation in aggressive fibromatosis (desmoid tumor). *Oncogene.* 2001 Jan 25; 20(4):451-60
40. Saito T, Oda Y, Kawaguchi K, et al. Possible association between higher beta-catenin mRNA expression and mutated beta-catenin in sporadic desmoid tumors: real-time semiquantitative assay by Taq-Man polymerase chain reaction. *Lab Invest.* 2002 Jan; 82(1):97-103.
41. Tejpar S, Nollet F, Li C, et al. Predominance of beta-catenin mutations and beta-catenin dysregulation in sporadic aggressive fibromatosis (desmoid tumor). *Oncogene.* 1999 Nov 11; 18(47):6615-20.
42. Cheon SS, Nadesan P, Poon R, et al. Growth factors regulate beta-catenin-mediated TCF-dependent transcriptional activation in fibroblasts during the proliferative phase of wound healing. *Exp Cell Res.* 2004 Feb 15; 293(2):267-74.

Discussion

Intervention de M Germain

Y a-t-il des facteurs prédictifs pour prévoir les malades évolutifs et non évolutifs, tels que des marqueurs tumoraux ?

Réponse de S Bonvalot

Non, actuellement il n'y a pas de marqueurs tumoraux sériques. On recherche les récepteurs aux oestrogènes et à la progestérone par immuno-histochimie sur la tumeur. Mais les récepteurs aux oestrogènes qui sont dosés habituellement sont les récepteurs alpha, souvent faiblement présents, alors que ceux qui sont le plus souvent élevés sont les récepteurs bêta. Ceci a été communiqué en 2005 à la *Connective Tissue Oncology Society* à Miami. La présence de ces récepteurs expliquerait les progressions ou récurrences au moment des grossesses ou au moment de l'institution d'un traitement contraceptif, ainsi que la prédominance féminine de cette pathologie.

Intervention de M Malafosse

Les fibromatoses dont vous parlez ont-elles une analogie histologique avec les tumeurs desmoïdes de l'adénomatose familiale intestinale ?

Dans la polypose adénomateuse intestinale certaines tumeurs desmoïdes ont une évolution spontanée plus agressive et conduisent à surveiller l'évolution locale plutôt que d'opérer immédiatement comme cela était habituel il y a quelques années

Réponse de S Bonvalot

Les fibromatoses périphériques ne sont pas associées comme le sont les tumeurs desmoïdes intra abdominales, aux mutations constitutionnelles du gène APC. Néanmoins, dans 90% des cas, il existe des mutations somatiques de ce gène sur la tumeur. Par ailleurs, on retrouve fréquemment à l'interrogatoire des antécédents familiaux de cancers coliques, théoriquement sporadiques. A l'avenir, il est possible que l'on trouve un lien entre ces pathologies apparemment distinctes.

Intervention de D Poitout

Quand on voit une tumeur desmoïde faut-il simplement la surveiller ou procéder à une chirurgie d'exérèse ou encore faire une perfusion de produit immunosuppresseur ? Car cette tumeur est bénigne et il paraît très lourd d'engager une thérapeutique aussi lourde.

De plus la chirurgie semble être suivie de complications importantes.

Réponse de S. Bonvalot

Notre attitude actuelle est de surveiller les patients pendant 2 à 3 mois après le diagnostic de fibromatose sur L'IRM et la biopsie sous échographie ou scanner. Nous n'opérons que ceux qui sont vraiment évolutifs, ce qui permet d'éviter des chirurgies qui ne sont jamais anodines. Bien entendu, si la localisation présente un risque en cas d'évolution, on traitera d'emblée le patient. Les perfusions de membres avec du TNF alpha ne s'adressent qu'aux fibromatoses localement évoluées et évolutives.