Desmoidtumore

Tiefe Fibromatosen „Desmoide“

Medizinische Leitlinie

Tumorzentrum Oberösterreich

Leitlinie erstellt von:	Prim. Priv. Doz. Dr. Georgius Koulaxouzidis (OKL)
Leitlinie geprüft von:	Prim. Univ. Prof. Dr. Farid Moinfar (OKL); Prim. Dr. Gernot Böhm (OKL); OA Dr. Dominik Kitzmüller (OKL); OÄ Dr. Sonja Hasenschwandtner (OKL); OA Dr. Andreas Reichinger (OKL); OA Dr. Paul Schlagnitweit (OKL); OA Dr. Martin Kaltseis (OKL); OA Dr. Clemens Venhoda (OKL); OÄ Dr. Christine Gruber-Rosipal (OKL); OA Dr. Klemes Rohregger (OKL); Prim. Univ. Prof. Dr. Matthias Biebl (OKL); Prim. Dr. Josef Dierneder (OKL)
Fachliche Freigabe:	Prim. Priv.-Doz. Dr. Georgios Koulaxouzidis Leitliniengruppe v. 31.01.2023

Diese Leitlinie ist eine Grundlage für die Diagnostik und Therapie innerhalb des Tumorzentrums Oberösterreich und erhebt nicht den Anspruch auf Vollständigkeit.
Darüber hinaus von den jeweiligen Fachgesellschaften festgelegte Qualitätsstandards sind dem Stand der Wissenschaft entsprechend einzubeziehen.

Inhaltsverzeichnis

1 Allgemeines 3
2 Diagnostik und Scoring 3
2.1 Bildgebung 3
2.2 Pathologie / Molekularpathologie 3
3 Behandlungsplan 4
3.1 Primärerkrankung 4
3.2 Systemtherapie 4
3.3 Chirurgie 5
3.4 Interventionelle Therapien (Kryotherapie, ILP) 5
3.5 Radiotherapie 5
3.6 Rezidive 6
4 Besondere klinische Situationen 6
5 Verlaufskontrolle und Nachsorge 6
6 Dokumentation und Qualitätsparameter 7
Literatur/Quellenangaben 7

1 Allgemeines

Zielsetzung:
Adressieren einer Orchideenerkrankung und frühzeitiges Auffangen der Patienten in einem strukturierten Umfeld. Fehldiagnosen und Over-Treatment vermeiden - unterbinden des oculomanuellen Reflexes.

Abgrenzung Leitlinienumfang
NCCN, ESMO und European Consesus Paper (Euracan) bilden die Grundlage der Leitlinieninhalte.

State of the Art und Epidemiologie
Tiefe Fibromatosen („Desmoide“) sind eine seltene monoklonale firoblastische/myofibroblastäre Proliferation mit sehr variablen klinischem Verlauf.
Die Inzidenz liegt bei 5-6/1.000.000 Einwohner/Jahr, Altersgipfel 30-40. Mögliche Lokalisationen sind abdominal, intra-abdominal und extra-abdominal und ca 5-10% treten im Rahmen einer familiären adenomatösen Polyposis (FAP) auf. Die Erkrankung schreitet lokal fort ohne Metastasenbildung.

2 Diagnostik und Scoring

2.1 Bildgebung

Goldstandard in der Abklärung ist das MRT. Dieses wird für Diagnostik, lokales Staging und Verlaufskontrollen verwendet. Follow-up Untersuchungen können auch ohne Kontrastmittel durchgeführt werden, klassisches diagnostisches Merkmal sind hypointense Bänder in der T2 Gewichtung. Eine Assoziation zwischen Größenwachstum und hoher T2-Gewichtung der Signal Stärke hat sich gezeigt. Prädiktive Aussagen über den Verlauf sind schwer zu treffen. Die Läsionen sind häufig intramuskulär und infiltrieren entlang der Faszienschichten. Multi-Lokalität ist möglich, jedoch im selben Körperteil.

Größenbasierte RECIST Kriterien kommen im Rahmen klinischer Studien zur Anwendung. Das MR stellt die ideale Follow-up Untersuchung dar, da hier keine Strahlenexposition zum Tragen kommt. Therapie-ansprechen kann mittels Abnahme der Signalstärke in der T2-Gewichtung und der Größe erfasst werden. FDG-PET/CT kann frühe Anzeichen für einen Response bei Patienten mit Imatinib-Behandlung geben. Regelmäßige PET/CT Untersuchungen sollten jedoch gegen die Strahlendosis abgewogen werden, da es sich um eine nicht-maligne Erkrankung bei meist jungen Patienten handelt.

2.2 Pathologie / Molekularpathologie

Biopsie: Core-needle-Biopsie als Standard.

Pathologie/Molekularpathologie: Die Diagnose sollte durch einen spezialisierten Weichgewebs-Pathologen gestellt werden. CTNNB1 und APC Mutationen treten beide exclusiv in „Desmoiden“ auf. Mutationen können helfen eine syndromische Variante auszuschließen. Eine CTNNB1 (ß-Catenin) Mutation kommt häufig bei „Desmoiden“ vor. Bei nicht CTNNB1 mutierten „Desmoiden“ soll eine APC-Mutation ausgeschlossen werden. Eine APC-Mutation kann Hinweis für eine FAP sein und sollte weiter abgeklärt werden (Colonoskopie und Genetische Testung). CTNNB1 (ß-Catenin) Mutation und APC-Mutation bei „Desmoiden“ schließen sich gegenseitig aus. Mutationsanalysen sind demnach empfehlenswert, am Biopsat durchzuführen. Bei OP-Präparaten mit „Desmoiden“ soll der minimale Abstand zu den Resektionsrändern in der Diagnose angegeben werden.

3 Behandlungsplan

3.1 Primärerkrankung

Die sofortige Operation stellt nicht mehr die Therapie der ersten Wahl dar. Retrospektive Serien zeigen ein progressionsfreies Überleben von 50% bei asymptomatischen Patienten ohne Therapie unter fortlaufender Kontrolle.
Eine „Active Surveillance“ bzw. „Watchfull waiting“ / aggressives Zuwarten mit regelmäßigen Kontrollen scheint keinen Einfluss auf die Wirksamkeit späterer Therapien zu haben. Dementsprechend kann diese Herangehensweise durch erfahrene Behandler als erster Schritt herangezogen werden, nachdem die Diagnose gestellt ist.
Weder Operation noch andere aktive Therapien werden als Erstlinie nach Diagnosestellung empfohlen. Basierend auf der Biologie und des unvorhersehbaren Verlaufs der Erkrankung sollten aktive Behandlungen nur gestartet werden, wenn eine persistierende Progredienz vorliegt. Bei erster Progression ohne spezifische Symptome und an unkritischen anatomischen Stellen besteht keine Indikation zum Beginn einer aktiven Therapie. Aktive Surveillance bedeutet eine kontinuierliche Verlaufskontrolle mittels MRT innerhalb der ersten 1-2 Monate, danach im 3-6 Monatsintervall. Eine aktive Therapie sollte erst nach mehrfacher subsequenter Progression oder verstärktem Leidensdruck gestartet werden, nachdem zumindest 2 weitere Kontrollen durchgeführt wurden. Nach Möglichkeit sollte frühestens 1 Jahr nach Diagnosestellung und bei fehlender Erfüllung von RECIST Kriterien gestartet werden. Dadurch wird Overtreatment in Patienten, die sonst eine Spontanregression erreichen würden, bzw. einen stabilen, oligosymptomatischen Verlauf hätten, vermieden.
In kritischen anatomischen Arealen mit Gefährdung vitaler Strukturen kann der Therapieentschluss früher gefasst werden (z.B. mesenterial, Kopf-, Hals-Region). Die Morbidität wäre dort auch vor einer Regression erhöht.
Therapieentscheidungen sollten gemäß der anatomischen Lokalisation, in einer schrittweisen Herangehensweise getroffen werden. (s. Algorithmus).
FAP assoziiertes „Desmoid“ (Gardner Syndrom) ist tendentiell aggressiver und multifokal, dementsprechend ist auch eine aggressivere Therapie erforderlich. In diesen Fällen sollten auch Biopsien zurückhaltend durchgeführt werden - bei nachgewiesener APC Mutation ist eine mesenterial gelegene Tumorformation höchstwahrscheinlich ein Desmoid. FAP Patienten sollten gemeinsam mit durch Sarkom- und Gastroenterologischen Tumor-Experten behandelt werden. Operationen sollten bei diesen Patienten durch einen erfahrenen Chirurgen durchgeführt werden.

Kinder werden analog zu erwachsenen Patienten behandelt.

Die Patienten sollten nach intitialer Diagnosesicherung durch ein erfahrenes Behandlungsteam im interdisziplinären Setting besprochen und geführt werden.

3.2 Systemtherapie

Aufgrund fehlender Vergleichsstudien gibt es derzeit keine eindeutige Empfehlung bezüglich Sequenz der zur Verfügung stehenden Systemtherapien. Daten randomisierter Studien existieren nur bei Sorafenib, Pazopanib und Methotrexat + Vinblastine.

Die einzigen Phase-3-Daten gibt es bei Sorafenib, wo erstmalig ein eindeutiger PFS Vorteil Placebokontrolliert gezeigt wurde. (I)
Zusätzlich gibt es kleine Fallstudien bezüglich Therapien mit NSAR (Cox Hemmer) +/- Tamoxifen/Raloxifen ohne eindeutiger Empfehlung.
Bei Indikation zur Systemtherapie sollte ein Therapieversuch mit Celecoxib (200mg/d) durchgeführt werden. Bei fehlendem Ansprechen oder als first-line Systemtherapie nach individueller Nutzen/Risiko-

Abwägung sollte eine Therapie mit Sorafenib (400mg/d ggfs. Dosisreduktion auf 200mg/d bei Toxizität) evaluiert werden. Als Alternative stehen Pazopanib (800mg/d) oder Imatinib (800mg/d) zur Verfügung.

Bei aggressivem Verlauf, drohender viszeraler Krise oder Bedrängung kritischer Strukturen sollte eine Chemotherapie in Betracht gezogen werden. Anthrazyklinhältige Schemata zeigten in retrospektiven Daten den größten Response. (II)

Als erste Präferenz sollte eine Therapie mit liposomal peglyierten Doxorubicin gewählt werden, alternativ stehen Methotrexat + Vinblastin oder Methotrexat + Vinorelbin zur Verfügung.

Dosierungen:

- Methotrexat (MTX, 30 mg/m2, po, per week; the total dose was divided into 5 pieces from the 1st day to the 5th day in a week) + Navelbine (6–10 mg/m2, ivgtt, per week) (III)
- Vinorelbine mono oral (90m once per week) (IV)
- Methotrexat Vinblastin (biweekly) (MTX 30 mg/m2) VBL (6mg/m²) iv (V)
- Peglyiertes liposomales Doxorubicin (60mg/m² alle 3 Wochen)

3.3 Chirurgie

Bis 2000 wurden Desmoide analog zu Weichteilsarkomen behandelt und eine operative Herangehensweise gewählt. Lokale Kontrolle nach 5 Jahren liegt bei etwa 80%. Die Lokalisation ist ein Risikofaktor für ein Rezidiv (beste Prognose in der Abdominalwand, am schlechtesten Extremitäten). Ein Rezidiv ist weiters ein Risikofaktor für weitere Rezidive. Die Resektionsränder korrelieren nicht zwangsläufig mit den Rezidivraten.
ß- Catenin stellt hingegen einen Risikofaktor für Rezidive nach Operationen dar.
In einer rezenten Studie von Penel et. al. keine signifikanter Unterschied im Event-free-Survival zwischen initialer Observanz gegen intialer Operation (53% vs 58 % p:0,415).

Aufgrund der verhältnismäßig niedrigen Morbidität und Rezidivrate kann die Operation bei Abdominalwand-Desmoiden als erste Linie nach initialer Observanz empfohlen werden. In den sonstigen Lokalisationen sollten andere Therapiemodalitäten gewählt werden.

Radiotherapie in Kombination zur Operation kann nicht routinemäßig empfohlen werden. Bei rezidivierenden Fällen kann diese jedoch andiskutiert werden.

3.4 Interventionelle Therapien (Kryotherapie, ILP)

Kryotherapie zeigt in Fallserien vielversprechende Erfolge bei kleinen bis mittelgroßen extraabdominal gelegenen Desmoiden. Die Kryotherapie sollte vorzugsweise im Rahmen von Studienbedingungen zur Anwendung kommen.
ILP kann bei lokal irresektablen Extremitäten Desmoiden in ausgewählten Fällen zur Anwendung kommen.

3.5 Radiotherapie

Die Rolle der Radiotherapie in der Behandlung des Desmoids ist nicht eindeutig definiert. Eine klare Therapieindikation, insbesondere in der adjuvanten Situation, kann den unterschiedlichen Leitlinien nicht entnommen werden.
Am ehesten kommt eine Radiotherapie bei Progress nach mehreren Behandlungslinien oder in kritischen anatomischen Regionen zum Einsatz, wo eine notwendige alternative Lokaltherapie mit hohem Risiko für den Patienten verbunden wäre.

Eine adäquate lokale Kontrolle kann mit einer Dosis von 50 bis 60Gy erreicht werden.

3.6 Rezidive

Die chirurgische Resektion ist die präferierte Salvage Therapie bei rezidivierten extraabdominellen Desmoidtumoren, wenn eine funktionserhaltende Operation möglich ist. Bei positiven Resektionsrändern sollte eine adjuvante Strahlentherapie durchgeführt werden.

Die Strahlentherapie ist eine gleichwertige Alternative mit oft geringer Morbidität im Vergleich zur Resektion (ca.70-80% Kontrollrate).

Sollte in vorbestrahlten Arealen keine zusätzliche Strahlendosis möglich bzw. eine chirurgische Sanierung nicht sinvoll sein, sollte je nach Symptomlast und Lokalisation eine Systemtherapie evaluiert werden.

4 Besondere klinische Situationen

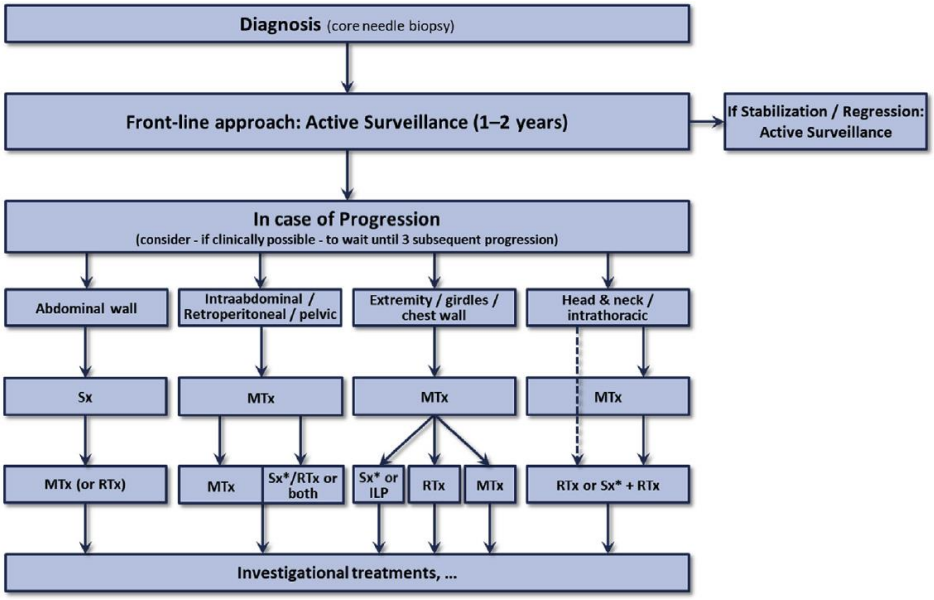
Zusatzabklärung

Zwischen 5-15% aller Desmoide sind mit der familiären polypösen Adenomatosis (FAP) assoziiert. Bei der FAP ist das APC (adenomatous polyposis coli) Gen mutiert (Chromosom 5q21-q22). Da die meisten FAP assoziierten Desmoide intraabdominell oder an der Bauchwand auftreten, empfehlen einige Autoren ein Screening (Koloskopie) bei Auftreten in diesen Lokalisationen. (1) Die European society of medical oncology (ESMO) empfiehlt bei ß Catenin wildtype (Mutation je nach Literatur in 85-95% aller Desmoide) generell ein Screening auf FAP.

5 Verlaufskontrolle und Nachsorge

Nachsorge / Observanz- Restagingintervall

Es existieren keine Evidenz-basierten Surveillance Protokolle nach erfolgter Behandlung. NCCN empfiehlt eine Bildgebung mittels MRT oder CT alle 3-6 Monate für 2-3 Jahre, anschließend 6-12 monatliche Kontrollen jährlich. Ultraschallkontrollen können in selektionierten Lokalisationen (bspw. Bauchwand) sinnvoll sein.



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

Abbildung 1: Treatment Algorithm Consensus Paper [2]

6 Dokumentation und Qualitätsparameter

Dokumentation in celsius37.

Literatur/Quellenangaben

(1) Koskenvuo L, Peltomäki P, Renkonen-Sinisalo L, Gylling A, Nieminen TT, Ristimäki A, Lepistö A. Desmoid tumor patients carry an elevated risk of familial adenomatous polyposis. J Surg Oncol. 2016 Feb;113(2):209-12. doi: 10.1002/jso.24117. Epub 2015 Dec 10. PMID: 26663236.

(2) Desmoid Tumor Working Group. The management of desmoid tumours: A joint global consensus-based guideline approach for adult and paediatric patients. Eur J Cancer. 2020 Mar;127:96-107. doi: 10.1016/j.ejca.2019.11.013. Epub 2020 Jan 28. PMID: 32004793.

(3) Kasper B, Baumgarten C, Garcia J, Bonvalot S, Haas R, Haller F, Hohenberger P, Penel N, Messiou C, van der Graaf WT, Gronchi A; Desmoid Working Group. An update on the management of sporadic desmoid-type fibromatosis: a European Consensus Initiative between Sarcoma PAtients EuroNet (SPAEN) and European Organization for Research and Treatment of Cancer (EORTC)/Soft Tissue and Bone Sarcoma Group (STBSG). Ann Oncol. 2017 Oct 1;28(10):2399-2408. doi: 10.1093/annonc/mdx323. PMID: 28961825; PMCID: PMC5834048.