

Onkologie 2023 · 29:127–132
<https://doi.org/10.1007/s00761-022-01286-6>
 Angenommen: 20. Dezember 2022
 Online publiziert: 23. Dezember 2022
 © The Author(s), under exclusive licence to
 Springer Medizin Verlag GmbH, ein Teil von
 Springer Nature 2022



Therapie von Desmoidtumoren: Zeitpunkt und Behandlungsansätze

Bernd Kasper

Sarkomzentrum Mannheim, Mannheim Cancer Center (MCC), Universitätsmedizin Mannheim, Mannheim, Deutschland

Zusammenfassung

Desmoidtumoren (DT) stellen eine seltene Erkrankung intermediärer Malignität dar, die histologisch durch eine lokal aggressive, monoklonale, fibroblastische Proliferation und klinisch durch einen variablen und oft unvorhersehbaren Verlauf gekennzeichnet ist. Über Jahrzehnte hinweg war die chirurgische Resektion der favorisierte primäre Behandlungsansatz. In jüngerer Zeit wurde jedoch ein Paradigmenwechsel hin zu einer konservativen Behandlungsstrategie eingeleitet. Vor mehr als 5 Jahren hat die Desmoid Tumor Working Group eine Konsensinitiative in Europa gestartet, um Leitlinien für DT-Patienten aufzustellen und Behandlungsempfehlungen zu harmonisieren. In dieser Arbeit wird einerseits die globale, evidenzbasierte Leitlinie für das Management von DT-Patienten zusammenfassend dargestellt, darüber hinaus werden offene Punkte in den Empfehlungen diskutiert sowie Zukunftsperspektiven im Behandlungsinstrumentarium für DT-Patienten präsentiert.

Schlüsselwörter

Schmerzen · Praxisleitlinie · Medikamentöse Therapie · Chirurgie · Molekulargenetik

In diesem Beitrag

- **Management gemäß den globalen Konsensrichtlinien**
 Pathologie und molekulare Genetik • „Active surveillance“ • Indikationen zur Therapieeinleitung • Verfügbare Systemtherapien in unterschiedlichen Indikationen • Bewertung von Behandlungseffekten • Schmerzen, Lebensqualität, Fertilität und Schwangerschaft
- **Mögliche Diskussionspunkte der Behandlungsempfehlungen**
 Operation • Rezidivierende DT • Ablative Therapiemodalitäten • Schwangerschaft • β -Catenin-Mutationsstatus
- **Aktuelle Innovationen in der Therapie von DT**

Management gemäß den globalen Konsensrichtlinien

Desmoidtumoren (DT) stellen eine seltene Erkrankung dar, die histologisch durch eine lokal aggressive, monoklonale, fibroblastische Proliferation und klinisch durch einen variablen und oft unvorhersehbaren Verlauf gekennzeichnet ist. Die Inzidenz von DT wird mit 5–6 Fällen pro 1 Mio. pro Jahr angegeben. Es gibt einen charakteristischen Altersgipfel um die 30–40 Jahre mit einer weiblichen Prädominanz [1].

» Ein Desmoid ist prinzipiell meist keine lebensbedrohliche Erkrankung

DT-Patienten sind klinisch oftmals durch chronische Schmerzen, funktionelle Defizite, psychische Probleme und eine allgemeine Abnahme der Lebensqualität im täglichen Leben eingeschränkt; ein Desmoid ist jedoch prinzipiell meist keine lebensbedrohliche Erkrankung. Die vorhandene Literatur zu DT ist spärlich, und

es liegen nur wenige prospektive Studien oder Metaanalysen vor. Daher gibt es seit mehr als 5 Jahren die Initiative, Sarkomexperten verschiedener Disziplinen mit Patienten und Patientenvertretern zusammenzubringen, zunächst aus Europa [2, 3] und zuletzt auch aus Nordamerika, Kanada und Asien, um die Behandlungsprinzipien von Desmoiden zu harmonisieren. Dieser jüngste globale Konsensus konzentriert sich auf molekulargenetische Veränderungen dieser Erkrankung, Indikationen für eine aktive Intervention bzw. Behandlung sowie verfügbare systemische Therapieoptionen. Konsensempfehlungen wurden erreicht durch (1) eine evidenzbasierte systematische Literaturrecherche durch ein unabhängiges Institut unter Einbeziehung von methodologischen Experten, gefolgt von einer Analyse nach GRADE (Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation) und durch (2) eine Konsenssitzung in Mailand, Italien, im Juni 2018 unter der Schirmherrschaft des Europäischen Referenznetzwerks für seltene solide Tumoren im Erwachsenenalter



QR-Code scannen & Beitrag online lesen

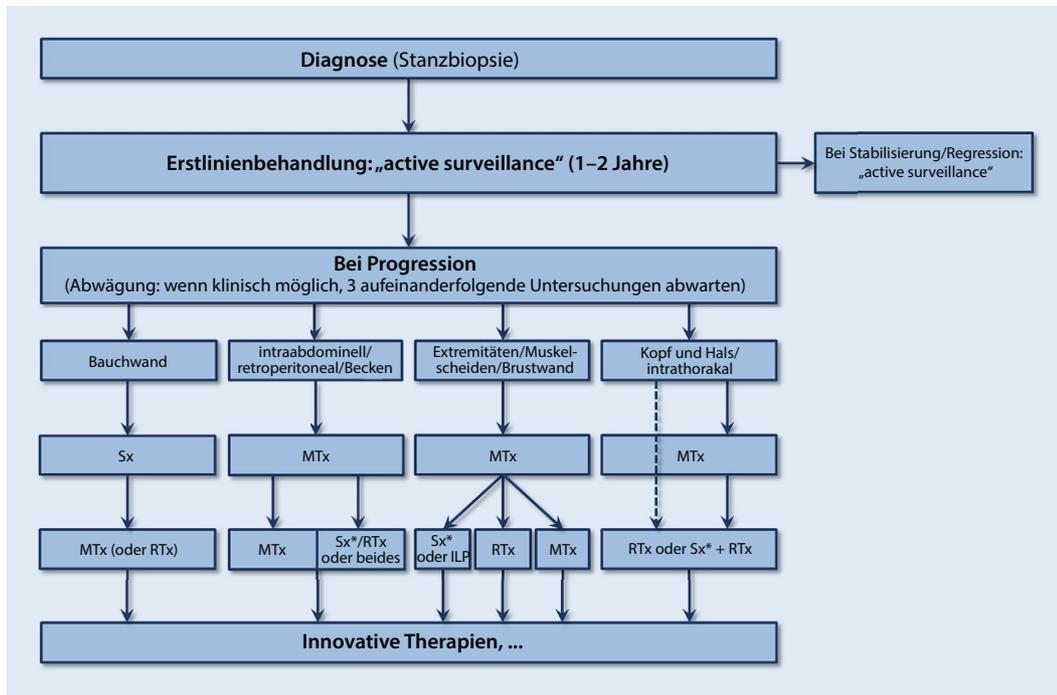


Abb. 1 ◀ Aktueller Behandlungsalgorithmus der Desmoid Tumor Working Group. Sx Chirurgie („surgery“), Sx* Chirurgie ist eine Option bei begrenzter Morbidität, MTx medikamentöse Therapie, RTx Radiotherapie, ILP isolierte Extremitätenperfusion

(EURACAN) und der European Organisation for Research and Treatment of Cancer (EORTC)/Soft Tissue and Bone Sarcoma Group (STBSG) mit Unterstützung der Patientenvertretung „sos-desmoid“ Deutschland, Sarcoma Patients EuroNet (SPAEN) und The Desmoid Tumor Research Foundation (DTRF). Als Ergebnis dieses Treffens wurde ein umfassendes Positionspapier verfasst [4]. Die wesentlichen Empfehlungen dieses Positionspapiers werden im Folgenden zusammenfassend dargestellt.

Pathologie und molekulare Genetik

Ein erfahrener Weichgewebepathologe sollte die Diagnose DT bestätigen. *CTNNB1*-Mutationen und *APC*-Mutationen schließen sich bei DT gegenseitig aus. Wenn also eine somatische *CTNNB1*-Mutation gefunden wurde, kann ein Syndrom ausgeschlossen werden. Wird hingegen ein *CTNNB1*-Wildtyp insbesondere bei intraabdominellem Tumor nachgewiesen, sollte eine familiäre adenomatöse Polyposis (FAP, etwa 5–10% DT entstehen im Rahmen einer FAP) durch eine weitergehende Diagnostik (z.B. Koloskopie oder Testung auf Keimbahnmutationen) ausgeschlossen werden. Es wurde somit eine klare Empfehlung zur Durchführung einer Mutationsanalyse gegeben.

„Active surveillance“

Die Erstlinienbehandlung sollte bei den meisten, wenn nicht allen DT-Patienten mit einer „active surveillance“ beginnen. „Active surveillance“ ist definiert durch eine kontinuierliche Überwachung der Patienten mit einer anfänglichen Magnetresonanztomographie (MRT oder alternativ Computertomographie, CT, wenn MRT nicht möglich ist) innerhalb von 1–2 Monaten, mit anschließenden 3- bis 6-monatlichen Intervallen. „Active surveillance“ sollte beginnen, sobald die histologische Diagnose gestellt und eine radiologische Beurteilung erfolgt ist. So wachsen 50–60% der DT nach der Diagnose nicht, und 20–30% der DT können nach einer anfänglichen Progression kleiner werden oder sogar komplett verschwinden [5–8].

» Schmerzkontrolle und Lebensqualität sind prioritär in der Behandlungsstrategie von DT-Patienten

„Active surveillance“ lässt sich natürlich einfacher bei asymptomatischen Patienten vertreten, allerdings sollte das Vorhandensein von Symptomen nicht per se die Einleitung einer aktiven Behandlung erforder-

lich machen. Schmerzkontrolle sollte Priorität haben, um ggf. auch bei symptomatischen Patienten eine „active surveillance“ zu ermöglichen. Darüber hinaus ist immer zu berücksichtigen, dass die Behandlung von DT den Patienten niemals mehr Symptome bereiten sollte als die, die durch die Erkrankung an sich verursacht werden. Daher sind Schmerzkontrolle und Lebensqualität prioritär in der Behandlungsstrategie von DT-Patienten anzusehen.

Eine anfängliche „active surveillance“ scheint die Wirksamkeit nachfolgender Behandlungen nicht zu beeinträchtigen. In erfahrenen Händen vermeidet ein solches Vorgehen mögliche Nebenwirkungen und gilt heutzutage als primärer Behandlungsschritt. Unter Berücksichtigung der Biologie und des oft unvorhersehbaren klinischen Verlaufs von DT sollte eine aktive Behandlung nur bei anhaltender Progression in Erwägung gezogen werden. Eine einmalig festgestellte radiologische Progression gilt nicht per se als Indikation für eine sofortige Intervention, insbesondere wenn keine klinischen Symptome bestehen und die Lokalisation anatomisch unkritisch erscheint, erst recht im Hinblick auf eine mögliche spätere Regression der Tumoren.

	n	Einschlusskriterien	Therapiedosis (mg)	Therapiedauer	ORR (%)	6-Monats-PFS (%)	12-Monats-PFS (%)	24-Monats-PFS (%)
Heinrich et al. <i>J Clin Oncol 2006</i>	19	„stark vorbehandelte Patienten“	Imatinib 800 mg	325 Tage	16	53	37	n.e.
Penel et al. <i>Ann Oncol 2010</i>	35	„radiologischer Hinweis auf PD“	Imatinib 400 mg	ein Jahr	11	80	67	55
Chugh et al. <i>Clin Cancer Res 2010</i>	49	„lokal fortgeschrittene Erkrankung“	Imatinib 200-600 mg	bis PD (9 Patienten > 3 Jahre)	6	84	66	n.e.
Kasper et al. <i>Eur J Cancer 2017</i>	38	RECIST PD	Imatinib 800 mg	2 Jahre	19	65	59	45
Gounder et al. <i>NEJM 2018</i>	50	„progressiv oder symptomatisch“	Sorafenib 400 mg	bis PD	33	n.e.	89	81
Toulmonde et al. <i>Lancet Oncol 2019</i>	48	RECIST PD	Pazopanib 800 mg	ein Jahr	37	84	86	67
Kummar et al. <i>J Clin Oncol 2017</i>	17	„progressiv oder symptomatisch“	Nirogacestat 300 mg	bis PD	29	100	100	100
Toulmonde et al. <i>Lancet Oncol 2019</i>	24	RECIST PD	MTX + VBL	ein Jahr	25	79	79	79
Palassini et al. <i>Cancer J 2017 (retrospective analysis)</i>	75	„progressive Erkrankung“	MTX + VBL / MTX + VIN	14 Monate	48	95	90	80

Abb. 2 ◀ Übersicht über die verfügbare Evidenz der bestehenden Tyrosinkinase- und Gamma-Sekretase-Inhibitoren sowie einige wenige Zytostatika. MTX Methotrexat, ORR Gesamtansprechrate, PFS progressionsfreies Überleben, PD Krankheitsprogression, RECIST Response Evaluation Criteria in Solid Tumors, VBL Vinblastin, VIN Vinorelbin, n. e. nicht erfasst

Indikationen zur Therapieeinleitung

Indikationen für eine aktive Therapieeinleitung sind fortschreitende Symptome und/oder anhaltendes Wachstum. Asymptomatische Patienten ohne Progression in der seriellen Bildgebung können ohne Intervention weiter beobachtet werden. Bei definitiver Progression im Verlauf oder signifikanter Zunahme der Symptomlast kann eine Entscheidung zugunsten einer Therapie nach mindestens 3 weiteren Untersuchungen und im Idealfall frühestens nach einem Jahr nach Erstdiagnose erwogen werden. Diese „Active-Surveillance-Strategie“ vermeidet Überbehandlung bei Patienten mit DT, die sich spontan zurückbilden, und vermeidet Interventionen bei stabiler Erkrankung. DT-Lokalisationen in unmittelbarer Nähe kritischer Strukturen wie mesenterial oder in der Kopf-Hals-Region bedürfen u. U. einer früheren Entscheidung zur Therapieeinleitung, weil ein potenziell höheres Morbiditätsrisiko vor einer möglichen Stabilisierung der Erkrankung besteht.

Nach einer anfänglichen „active surveillance“ kann, falls eine Intervention erforderlich ist, die chirurgische Resektion der erste Therapieansatz bei limitierter Morbidität sein. Das primäre Ziel sollte eine weite R0-Resektion mit freiem mikroskopischem Rand sein, jedoch können auch positive mikroskopische Ränder (R1) ak-

zeptiert werden, wenn Funktion oder Kosmetik ein Problem darstellen. Wird in der Erstlinienbehandlung lediglich eine R1-Resektion erreicht, ist nach derzeitiger Evidenzlage weder eine perioperative Strahlentherapie noch eine Reoperation vonnöten [9]. Trotz der Tatsache, dass das Risiko eines Lokalrezidivs nach kombinierter Therapiemodalität niedriger zu sein scheint, unterscheidet sich die alleinige Operation gegenüber Operation plus perioperative Strahlentherapie statistisch nicht, während die Morbidität der kombinierten Modalitäten höher ist [10]. Alternativ hat sich gezeigt, dass eine definitive Strahlentherapie mit moderater Dosis bei der Mehrzahl der Patienten mit progredienten DT eine angemessene lokale Kontrolle bietet. Daher kann eine Strahlentherapie in Betracht gezogen werden, wenn systemische Therapien nicht verfügbar oder nicht aktiv sind oder bei älteren Patienten.

» Die Therapiemodalität richtet sich i. Allg. nach der anatomischen Lage der DT

Die Therapiemodalität richtet sich i. Allg. nach der anatomischen Lage der DT. Zudem sollte die Entscheidung mit dem Patienten schrittweise gemäß dem aktuellen Behandlungsalgorithmus der Desmoid

Tumor Working Group getroffen werden (▣ **Abb. 1**; [4]).

Verfügbare Systemtherapien in unterschiedlichen Indikationen

Aufgrund fehlender Vergleichsstudien ist es derzeit nicht möglich, eine definitive Sequenz der verfügbaren systemischen Therapieoptionen anzugeben. Randomisierte Phase-III-Daten liegen nur für Sorafenib vor [5]. Prospektive Phase-II-Studien liegen für die Niedrigdosis-Chemotherapie-Kombination Methotrexat plus Vinblastin sowie für die Gabe von Imatinib [11–14] und Pazopanib [15] vor. Eine schrittweise erfolgende Therapieeskalation von einer zunächst weniger toxischen Behandlung hin zu toxischeren Substanzen erscheint sinnvoll. Eine Übersicht über die verfügbare Evidenz der bestehenden Tyrosinkinase- und Gamma-Sekretase-Inhibitoren sowie einige wenige Zytostatika ist in **Abb. 2** dargestellt.

Bewertung von Behandlungseffekten

Bis heute sind keine validierten Kriterien zur Bewertung des Ansprechens auf eine Behandlung bei DT verfügbar [16–18], und es besteht Konsens, dass RECIST nicht alle klinisch relevanten Situationen angemess-

sen widerspiegelt. Es besteht auch Konsens, dass die kontrastverstärkte MRT oder alternativ die CT die bevorzugten Modalitäten zur Überwachung von DT darstellen.

Schmerzen, Lebensqualität, Fertilität und Schwangerschaft

Auch hier ist die verfügbare Literatur zur Bewertung der Lebensqualität bei DT-Patienten sehr spärlich, und zukünftige klinische Studien müssen das Patient Reported Outcome (PRO) als Endpunkt integrieren. In Zusammenarbeit mit der DTRF wurde bereits ein DT-spezifisches PRO-Instrument entwickelt, es wird derzeit prospektiv in klinischen Studien validiert [19]. Spezifische Forschungsansätze zur Schmerzbehandlung oder zu Funktionsbeeinträchtigungen bei DT-Patienten sind dringend erforderlich. Begleitprogramme für DT-Patienten sollten physische, psychologische und soziale Unterstützung beinhalten. Ein bestehender DT bedeutet per se keine Kontraindikation für eine zukünftige Schwangerschaft; schwangere DT-Patientinnen können von einer gemeinsamen Behandlung durch Gynäkologen und Desmoidexperten profitieren.

Das Positionspapier der Desmoid Tumor Working Group endet mit einem Abschnitt zu Studienendpunkten, Studiendesigns und regulatorischen Anforderungen für diese seltene Erkrankung, der gemeinsam mit Vertretern der Europäischen Arzneimittelagentur (EMA) entwickelt wurde.

Mögliche Diskussionspunkte der Behandlungsempfehlungen

Auch wenn die Desmoid Tumor Working Group einen Konsens zu einer Reihe zentraler Behandlungsstrategien für DT-Patienten erzielt hat, gibt es zahlreiche offene Punkte und Fragen, die im Folgenden diskutiert werden.

Operation

Die Operation bleibt der primäre Ansatz für abdominale DT, die eine Darmperforation oder -obstruktion verursachen können.

Chirurgische Eingriffe können sich auf die Behandlung von Komplikationen beschränken oder darauf abzielen, den gesamten Tumor zu entfernen, abhängig

von der zu erwartenden Morbidität und dem funktionellen Ergebnis. Im Gegensatz dazu können beispielsweise gastrointestinale Blutungen konservativ durch interventionelle Radiologie und durch eine medikamentöse Therapie behandelt werden. Darüber hinaus können Patienten mit DT, die die Haut infiltrieren oder ulzerieren oder signifikante kosmetische Auswirkungen haben, Kandidaten für ein primär chirurgisches Vorgehen sein, solange eine Operation mit angemessener Morbidität durchführbar ist. Dies ist typischerweise bei DT der Bauchwand der Fall, insbesondere wenn die initiale „Active-Surveillance-Strategie“ fehlschlägt [20].

Rezidivierende DT

Es gibt i. Allg. kaum Situationen bei primären DT, die eine sofortige Operation erforderlich machen, da sich die „Active-Surveillance-Strategie“ als sicher erwiesen hat und viele Patienten vor unnötigen Tumoresektionen bewahrt, ohne das Rezidivrisiko der wenigen Patienten zu erhöhen, die letztlich einer Operation bedürfen [6–8]. Inwieweit dieser Ansatz auch auf rezidivierende DT anwendbar ist, bleibt offen. Während unter den Mitgliedern der Desmoid Tumor Working Group die Tendenz besteht, einen identischen Ansatz wie bei primären DT zu verfolgen, sind hier weniger Daten in der Literatur verfügbar.

Ablative Therapiemodalitäten

Die Rolle ablativer Therapiemodalitäten wie beispielsweise der Kryotherapie, die heute in ausgewählten Institutionen durchgeführt wird, wurde bisher nie formal randomisiert geprüft und ist daher Gegenstand weiterer Untersuchungen [21]. Im Gegensatz dazu sind Daten zur isolierten Extremitätenperfusion (ILP) verfügbar. Bei Patienten mit progressiven, lokal fortgeschrittenen DT der Extremitäten, bei denen eine Resektion zu erheblichen funktionellen Einbußen führen würde, ist die ILP mit Tumornekrosefaktor- α und Melphalan eine valide Behandlungsoption [22, 23].

Schwangerschaft

Ein weiterer Bereich, der mehr Forschung bedarf, ist das mögliche Zusammenspiel

zwischen Schwangerschaft und Fortschreiten oder Wiederauftreten von DT. Die Autoren stützen ihre Empfehlungen auf ein einziges Manuskript mit einer relativ begrenzten Anzahl von Patientinnen [24]. Tatsächlich ist eine Schwangerschaft oft sicher, aber eine Progression bestehender DT oder ein Wiederauftreten zuvor resezierter DT wird beobachtet.

» In der Regel folgt eine anschließende Regression nach der Entbindung

In der Regel folgt eine anschließende Regression nach der Entbindung. Es gibt jedoch keine prädiktiven Faktoren, die Experten und Patientinnen helfen könnten, Situationen zu erkennen, in denen eine aktuelle oder zukünftige Schwangerschaft gefährdet sein könnte. Tatsächlich können einige Patientinnen während oder nach der Schwangerschaft schwere Progressionen erleiden, die die Schwangerschaft gefährden und eine schwierige Behandlungssituation darstellen können.

β -Catenin-Mutationsstatus

Die prognostische und prädiktive Rolle des β -Catenin-Mutationsstatus bei sporadischen DT ist ebenfalls unklar. Während er mit dem Rezidivrisiko bei primär resezierten DT zu korrelieren scheint, ist ungewiss, ob er mit dem Progressionsrisiko unter „active surveillance“ korreliert. Daher kann der Mutationsstatus aktuell nur bedingt eingesetzt werden, um Patienten unter „active surveillance“ zu beraten oder gar Behandlungsentscheidungen zu beeinflussen.

Aktuelle Innovationen in der Therapie von DT

Bisher liegen klinische Phase-III-Daten lediglich für Sorafenib vor. Sorafenib, ein Multi-Tyrosinkinase-Hemmer, wurde in einer randomisierten Studie (NCT02066181) untersucht, der ersten Phase-III-Studie, die jemals zu dieser Erkrankung durchgeführt wurde. In der doppelblinden Studie wurden 87 Patienten mit progredienten, symptomatischen oder rezidivierenden DT randomisiert und erhielten entweder Sorafenib 400 mg täglich oder Placebo mit einem möglichen Crossover in den

Sorafenib-Arm im Fall einer Krankheitsprogression. Die Studie führte zu einer progressionsfreien 2-Jahres-Überlebensrate von 81 % im Sorafenib-Arm und 36 % in der Placebogruppe (Hazard Ratio, HR = 0,13; 95%-Konfidenzintervall, 95%-KI: 0,05–0,31; $p < 0,001$). Die objektive Ansprechrate betrug 33 % im Sorafenib-Arm und 20 % in der Placebogruppe. Die am häufigsten berichteten unerwünschten Ereignisse Grad 1/2 in der Sorafenib-Gruppe waren Hautausschlag (73 %), Müdigkeit (67 %), Bluthochdruck (55 %) und Durchfall (51 %). Sorafenib konnte das progressionsfreie Überleben signifikant verlängern und induzierte ein langanhaltendes Ansprechen bei DT-Patienten [5].

Eine interessante innovative systemische Behandlungsstrategie für DT-Patienten ist am Notch-Signalweg beteiligt. Nirogacestat (PF-03084014) ist ein oral verfügbarer, reversibler Gamma-Sekretase-Inhibitor. Gamma-Sekretase spaltet intrazelluläres Notch, was zu einer Signalwegaktivierung führt. In einer Phase-I-Studie mit Nirogacestat zeigten 5 von 7 DT-Patienten ein partielles Ansprechen [25]. Die anschließende Phase-II-Studie mit Nirogacestat wurde an 17 Patienten mit DT durchgeführt, die nach mindestens einer vorangegangenen Therapielinie progredient waren; es gab 5 partielle Remissionen (29 %), und 12 von 17 Patienten (71 %) zeigten eine stabile Erkrankungssituation. Somit scheint Nirogacestat bei DT-Patienten bei günstigem Nebenwirkungsprofil hochaktiv zu sein [26]. Eine internationale randomisierte placebokontrollierte Phase-III-Studie (DeFi, NCT03785964) hat die Rekrutierung abgeschlossen; endgültige Ergebnisse stehen aus. Das primäre Ziel der Studie ist die Bestimmung der Wirksamkeit von Nirogacestat, definiert durch das progressionsfreie Überleben. Zu den sekundären Endpunkten gehören Sicherheit und Verträglichkeit von Nirogacestat, gemessen an der Häufigkeit unerwünschter Ereignisse, der Gesamtansprechrate, der Dauer des Ansprechens, dem Vergleich der durch MRT gemessenen Veränderungen des Tumolvolumens und die Bewertung der DT-Symptome und Auswirkungen anhand von PRO. Ein weiterer Gamma-Sekretase-Inhibitor, AL102 von Fa. Ayla, befindet

sich derzeit in der klinischen Phase-II/III-Testung (NCT04871282).

Angesichts der zentralen Rolle des Wnt- und des β -Catenin-Signalwegs für die DT-Bildung könnten entsprechende Inhibitoren bei dieser Krankheit aktiv sein. Tegavivint (BC2059) ist ein Kandidat, dessen Aktivität in vitro und in vivo in einem chemotherapieresistenten metastasierten Osteosarkom-Modell gezeigt wurde [27]. Eine erste klinische Studie der Phase I läuft derzeit in Nordamerika (NCT03459469).

» Desmoide können im Laufe ihres natürlichen Verlaufs mehrere Eingriffe erfordern

Obwohl derzeit nur für Sorafenib randomisierte Daten vorliegen, kann keine definitive Sequenz der bestehenden systemischen Therapieoptionen empfohlen werden. Bemerkenswert ist, dass die signifikante Rate spontaner Regressionen, die im Placeboarm der Sorafenib-Phase-III-Studie nachgewiesen wurde, das Konzept „active surveillance“ unterstützt. Um Fragen der Therapiesequenz zu beantworten, sollten unterschiedliche Behandlungsstrategien und -sequenzen direkt verglichen werden und nicht einzelne Medikamente gegenüber Placebo oder keine Behandlung. Desmoide sind häufig eine chronische Erkrankung, die im Laufe ihres natürlichen Verlaufs mehrere Eingriffe erfordern kann. Je reichhaltiger das Instrumentarium ist, desto besser ist es für Patienten und Ärzte, unterschiedliche Auswahlmöglichkeiten für jedes klinische Szenario zur Verfügung zu haben. Daher wäre ein wirksames Medikament mit wenigen beherrschbaren kurzfristigen Nebenwirkungen bei dieser Erkrankung von großem Interesse. Allerdings sollten auch Informationen über mögliche langfristige Nebenwirkungen dieser Medikamentenklasse systematisch gesammelt werden. Darüber hinaus haben die verfügbaren Studien zu Gamma-Sekretase-Inhibitoren eine Behandlungsunterbrechung nach Erreichen eines bestmöglichen Ansprechens bisher nicht berücksichtigt. Fragen zur optimalen Therapiedauer bleiben somit ebenfalls offen.

Fazit für die Praxis

- Während in den letzten Jahren ein Paradigmenwechsel im Management von Desmoidtumoren (DT) stattgefunden hat, bleiben dennoch viele Punkte offen und erfordern weitere Forschung und globale Zusammenarbeit.
- Neue Behandlungsmodalitäten werden dringend für die Patienten benötigt, bei denen „active surveillance“ versagt oder bei Rezidiven.
- Lebensqualität sollte die wichtigste Dimension bei der Therapieentscheidung sein, aber nicht nur die unmittelbare Lebensqualität, sondern auch deren langfristige Projektion.
- Das Ziel als Arzt sollte es immer sein, bei DT-Patienten, deren Lebenserwartung grundsätzlich nicht gefährdet ist, mögliche Schäden, sei es durch die Behandlung oder die Erkrankung an sich, zu vermeiden bzw. zu begrenzen.

Korrespondenzadresse



Prof. Dr. med. Bernd Kasper

Sarkomzentrum Mannheim, Mannheim Cancer Center (MCC), Universitätsmedizin Mannheim Theodor-Kutzer-Ufer 1–3, 68167 Mannheim, Deutschland
bernd.kasper@umm.de

Einhaltung ethischer Richtlinien

Interessenkonflikt. B. Kasper gibt Beratungstätigkeit für Ayala, Bayer, Blueprint, Boehringer Ingelheim, GSK, Roche und Springworks an. B. Kasper erhält Honorare von Bayer, GSK und PharmaMar sowie Finanzierung wissenschaftlicher Untersuchungen von Ayala, PharmaMar, Rain und Springworks.

Für diesen Beitrag wurden von den Autor/-innen keine Studien an Menschen oder Tieren durchgeführt. Für die aufgeführten Studien gelten die jeweils dort angegebenen ethischen Richtlinien.

Literatur

1. Kasper B, Stroebel P, Hohenberger P (2011) Desmoid tumors—Clinical features and treat-

- ment options for advanced disease. *Oncologist* 16:682–693
2. Kasper B, Baumgarten C, Bonvalot S et al (2015) Management of sporadic desmoid-type fibromatosis: a European consensus approach based on patients' and professionals' expertise—A Sarcoma Patients EuroNet (SPAEN) and European Organisation for Research and Treatment of Cancer (EORTC)/Soft Tissue and Bone Sarcoma Group (STBSG) initiative. *Eur J Cancer* 51:127–136
 3. Kasper B, Baumgarten C, Garcia J et al (2017) An update on the management of sporadic desmoid-type fibromatosis: a European consensus initiative between Sarcoma Patients EuroNet (SPAEN) and European Organisation for Research and Treatment of Cancer (EORTC)/Soft Tissue and Bone Sarcoma Group (STBSG). *Ann Oncol* 28:2399–2408
 4. The Desmoid Tumor Working Group (2020) The management of desmoid tumours: A joint global consensus-based guideline approach for adult and paediatric patients. *Eur J Cancer* 127:96–107
 5. Gounder MM, Mahoney MR, Van Tine BA et al (2018) Sorafenib for advanced and refractory desmoid tumors. *N Engl J Med* 379:2417–2428
 6. Colombo C, Miceli R, Le Péchoux C et al (2015) Sporadic extra abdominal wall desmoid-type fibromatosis: surgical resection can be safely limited to a minority of patients. *Eur J Cancer* 51:186–192
 7. Bonvalot S, Ternès N, Fiore M et al (2013) Spontaneous regression of primary abdominal wall desmoid tumors: more common than previously thought. *Ann Surg Oncol* 20:4096–4102
 8. Penel N, Le Cesne A, Bonvalot S et al (2017) Surgical versus non-surgical approach in primary desmoid-type fibromatosis patients: A nationwide prospective cohort from the French Sarcoma Group. *Eur J Cancer* 83:125–131
 9. Salas S, Dufresne A, Bui B et al (2011) 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* 29:3553–3558
 10. Gluck I, Griffith KA, Biermann JS et al (2011) Role of radiotherapy in the management of desmoid tumors. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 80:787–792
 11. Heinrich MC, McArthur GA, Demetri GD et al (2006) Clinical and molecular studies of the effect of imatinib on advanced aggressive fibromatosis (desmoid tumor). *J Clin Oncol* 24:1195–1203
 12. Chugh R, Wathen JK, Patel SR et al (2010) Efficacy of imatinib in aggressive fibromatosis: Results of a phase II multicenter Sarcoma Alliance for Research through Collaboration (SARC) trial. *Clin Cancer Res* 16:4884–4891
 13. Penel N, Le Cesne A, Bui BN et al (2011) 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* 22:452–457
 14. Kasper B, Gruenwald V, Reichardt P et al (2017) Imatinib induces sustained progression arrest in RECIST progressive desmoid tumors—Final results of a phase II study of the German Interdisciplinary Sarcoma Group (GISG). *Eur J Cancer* 76:60–67
 15. Toulmonde M, Pulido M, Ray-Coquard IL et al (2019) Pazopanib or methotrexate-vinblastine combination chemotherapy in adult patients with progressive Desmoid tumours (DESMOPAZ): a non-comparative, Randomised, open-label, Multi-centre, phase 2 study. *Lancet Oncol* 20:1263–1272
 16. Zhu HC, Li XT, Ji WY, Li S, Sun YS (2020) Desmoid-type fibromatosis: tumour response assessment

Management of desmoid tumors: timing and treatment strategies

Desmoid tumors (DT) are a rare disease of intermediate malignancy which are characterized histologically by a locally aggressive, monoclonal, fibroblastic proliferation and clinically by a variable and often unpredictable course. For decades, surgical resection has been the standard initial treatment approach; however, more recently, a paradigm shift toward a more conservative treatment strategy has been introduced. More than 5 years ago, The Desmoid Tumor Working Group started a consensus initiative in Europe with the aim of harmonizing the strategy among clinicians and setting up treatment recommendations for patients with DT. This review summarizes the latest joint, global, evidence-based guideline approach to DT management. Moreover, a number of gray areas in the treatment recommendations will be discussed, and possible future perspectives in the treatment armamentarium for patients with DTs are presented.

Keywords

Pain · Pharmacotherapy · Practice guideline · Surgery · Molecular genetics

- using magnetic resonance imaging signal and size criteria. *Clin Imaging* 68:111–120
17. Gondim Teixeira PA, Biouchi H, Abou Arab W et al (2020) Evidence-based MR imaging follow-up strategy for desmoid-type fibromatosis. *Eur Radiol* 30:895–902
 18. Cassidy MR, Lefkowitz RA, Long N et al (2020) Association of MRI T2 signal intensity with Desmoid tumor progression during active observation: a retrospective cohort study. *Ann Surg* 271:748–755
 19. Gounder MM, Maddux L, Paty J, Atkinson TM (2020) Prospective development of a patient-reported outcomes instrument for Desmoid tumors or aggressive fibromatosis. *Cancer* 126:531–539
 20. Improta L, Tzanis D, Bouhadiba T, Abdelhafidh K, Bonvalot S (2020) Desmoid tumours in the surveillance era: What are the remaining indications for surgery? *Eur J Surg Oncol* 46:1310–1314
 21. Kurtz JE, Buy X, Deschamps F et al (2021) CRYODESMO-O1: A prospective, open phase II study of cryoablation in desmoid tumour patients progressing after medical treatment. *Eur J Cancer* 143:78–87
 22. Bonvalot S, Rimareix F, Causseret S et al (2009) Hyperthermic isolated limb perfusion in locally advanced soft tissue sarcoma and progressive desmoid-type fibromatosis with TNF 1 mg and melphalan (T1-M HILP) is safe and efficient. *Ann Surg Oncol* 16:3350–3357
 23. Van Broekhoven DL, Deroose JP, Bonvalot S et al (2014) Isolated limb perfusion using tumour necrosis factor α and melphalan in patients with advanced aggressive fibromatosis. *Br J Surg* 101:1674–1680
 24. Fiore M, Coppola S, Cannell AJ et al (2014) Desmoid-type fibromatosis and pregnancy: A multi-institutional analysis of recurrence and obstetric risk. *Ann Surg* 259:973–978
 25. Messersmith WA, Shapiro GI, Cleary JM et al (2015) A phase I, dose-finding study in patients with advanced solid malignancies of the oral gamma-secretase inhibitor PF-03084014. *Clin Cancer Res* 21:60–67
 26. Gounder MM (2015) Notch inhibition in Desmoids: "Sure it works in practice, but does it work in theory?". *Cancer* 121:3933–3937
 27. Nomura M, Rainusso N, Lee YC et al (2019) Tegavivint and the β -Catenin/ALDH axis in chemotherapy-resistant and metastatic osteosarcoma. *J Natl Cancer Inst* 111:1216–1227