

TUMEUR DESMOÏDE MÉSOGASTRIQUE, UNE ENTITÉ RARE

LAPAILLE L (1), MUTIJIMA E (2), LOLY C (3)

RÉSUMÉ : Les tumeurs desmoïdes, aussi appelées «fibromatoses agressives», sont des tumeurs rares des tissus mous, localement invasives et hautement récidivantes, mais ne présentant toutefois pas de potentiel métastatique. Elles surviennent principalement chez des patients ayant une mutation sporadique somatique du gène CTNNB1 ou ayant des antécédents de traumatisme, de chirurgie ou durant une grossesse. Ces tumeurs sont, le plus souvent, de localisation extra-abdominale, mais peuvent aussi se développer au sein de la cavité abdominale, en général aux dépens des parois et, plus rarement, du mésentère ou du rétropéritoine. Dans le contexte du suivi de patients opérés d'un cancer intra-abdominal, il est difficile de distinguer une récidive du cancer primitif d'un autre type de tumeur. Aussi rares soient les tumeurs desmoïdes, elles doivent faire partie du diagnostic différentiel, *a fortiori* dans un contexte postopératoire. Les répercussions cliniques de la tumeur, le haut potentiel invasif local ainsi que le risque de récidive après traitement doivent être au centre de la décision thérapeutique. Une prise en charge conservatrice est tout à fait indiquée, au prix d'un suivi clinique et radiologique rapproché.

MOTS-CLÉS : Tumeur desmoïde - «Watch-and-wait» - CTNNB1 - β -caténine

MESOGASTRIC DESMOID TUMOR, A RARE ENTITY

SUMMARY : Desmoid tumors, also called «aggressive fibromatosis», are rare soft tissue tumors, locally invasive with a high recurrence tendency but non metastatic. They arise mainly in people with sporadic somatic CTNNB1 gene mutation or with history of trauma, surgery or during pregnancy. These tumors are often extra-abdominal but may also develop in the abdominal wall or, more rarely, in the mesentery or retroperitoneum. It is hard to distinguish local malignancy recurrence with another type of tumor such as desmoid tumor during the follow-up of intra-abdominal resected malignancy. Even if rare, desmoid tumors must be part of the differential diagnosis, *a fortiori* in the context of a surgical history. Clinical behavior, high potential of local invasion and recurrency risk of the tumor must be at the center of the therapeutic decision. A conservative approach is totally justified at the price of a close clinical and radiological follow-up.

KEYWORDS : Desmoid tumor - «Watch-and-wait» - CTNNB1 - β -catenin

INTRODUCTION

Les tumeurs desmoïdes sont des tumeurs fibroblastiques rares localement invasives et récidivantes, mais non métastatiques (1, 2). Bien que des facteurs de risque et certains mécanismes génétiques soient bien identifiés, le développement et l'évolution de ces tumeurs restent encore méconnus (1-4). La prise en charge dépend de nombreux facteurs, tant cliniques que radiologiques, et les options thérapeutiques sont nombreuses. A l'heure actuelle, il n'existe pas de traitement standard des tumeurs desmoïdes. Cependant, un consortium d'experts européens a récemment publié un algorithme de prise en charge basé sur les dernières recommandations en la matière (5, 6).

CAS CLINIQUE

Un patient caucasien, âgé de 57 ans, est adressé en gastroscopie pour mise au point

d'une dysphagie intermittente aux solides associée à des douleurs épigastriques. Une lésion œsophagienne bourgeonnante est découverte à 35 centimètres des arcades dentaires. Les biopsies prélevées dévoilent un adénocarcinome œsophagien peu différencié, stadifié T3N0M0 par un bilan d'extension comprenant une écho-endoscopie œsophagienne, un scanner thoraco-abdomino-pelvien et un PET-scanner corps entier. Le patient bénéficie d'abord d'un traitement néo-adjuvant selon le protocole FLOT (triple association de docétaxel, 5-fluorouracile et oxaliplatine) à raison de quatre cures au total, permettant déjà une régression radiologique partielle objectivée lors du bilan préopératoire. Une œsophagectomie des $\frac{3}{4}$ avec anastomose d'une plastie gastrique selon la technique de Lewis-Santý est ainsi réalisée. Les suites opératoires sont sans particularité. Le protocole anatomopathologique définitif décrit un adénocarcinome peu différencié qui s'étend dans du tissu graisseux du cardia après marquage immunohistochimique, sans embolie lymphovasculaire. Les 35 ganglions réséqués et analysés sont exempts de toute néoplasie. Il s'agit donc d'un stade ypT3N0M0. Un traitement adjuvant par chimiothérapie FLOT est alors administré, mais sera arrêté après la troisième cure en raison d'une mauvaise tolérance clinique marquée, entre autres, par une neuropathie toxique.

Le suivi oncologique du patient consiste en un scanner thoraco-abdominal et un dosage du

(1) Faculté de Médecine, ULiège, Belgique.

(2) Service d'Anatomopathologie, CHU Liège, Belgique.

(3) Service de Gastro-entérologie, Hépatologie et Oncologie digestive, CHU Liège, Belgique.

marqueur CEA (antigène carcino-embryonnaire) tous les quatre mois. Sur un scanner de contrôle à 17 mois postopératoires, un épaississement nodulaire extrapleurale apical postérieur droit est découvert au contact de l'anastomose œsogastrique (Figure 1). Dans les trois semaines, un PET-scanner est réalisé afin de mettre au point cette lésion suspecte. On remarque alors une hyperfixation du nodule mesurant 18 millimètres (Figure 2). Une première biopsie sous contrôle scannographique dévoile un tissu d'allure inflammatoire aspécifique. On remarque cependant que le nodule évolue, passant progressivement de 25 à 30 millimètres en moins d'un an, ce qui justifie la réalisation d'une seconde biopsie. Celle-ci permet finalement le diagnostic de tumeur desmoïde, contenant un tissu d'allure mésenchymateuse légèrement hypercellulaire et un stroma myxoïde, mais dont les cellules fusiformes typiques sont toutes dénuées de signe de malignité (Figure 3).

Le nodule étant asymptomatique, bénin et de petite taille, il est décidé en Consultation Oncologique Multidisciplinaire (COM), et en accord avec le patient, d'adopter une attitude conservatrice et dès lors de ne pas le traiter. Plus de deux ans après le diagnostic de cette tumeur desmoïde, celle-ci est toujours stable sur les contrôles iconographiques (Figure 4) et muette sur le plan clinique.

DISCUSSION

CARACTÉRISTIQUES GÉNÉRALES DES TUMEURS DESMOÏDES

Les tumeurs desmoïdes (TD) sont des tumeurs fibroblastiques rares se développant au dépens des tissus conjonctifs profonds. Elles sont caractérisées par une croissance infiltrante et une tendance à la récurrence locale, sans capacité métastatique (7). Ces tumeurs sont aussi appelées «fibromatoses profondes» et sont classées en fonction de leur localisation : extra-abdominale, intra-abdominale ou pariétale abdominale (2). L'incidence annuelle des TD est estimée à 2-4/1.000.000, avec une légère prépondérance chez les femmes (1). L'âge moyen au moment du diagnostic est compris entre 15 et 60 ans (3). Les traumatismes, en particulier chirurgicaux, la grossesse et la Polyposse Adénomateuse Familiale (PAF) sont trois facteurs de risque reconnus des TD (2).

Les TD sont composées de faisceaux de cellules en épingle (fibroblastes hautement différenciés) entourées par des fibres de collagène,

prenant un aspect cicatriciel et baignant dans un stroma myxoïde (2). Le centre de la tumeur est, en général, paucicellulaire alors que la périphérie présente une cellularité importante (2). Bien que ces tumeurs semblent délimitées macroscopiquement, elles ne présentent pas de capsule. De fines projections fibreuses en périphérie s'immiscent dans les couches musculaires avoisinantes, expliquant ainsi les récurrences observées après chirurgie d'exérèse (8).

L'étiologie exacte de ces tumeurs est encore inconnue. Cependant, des anomalies génétiques de la voie Wnt/ β -caténine sont désormais identifiées comme jouant un rôle clef dans la pathogenèse des TD (9). La β -caténine est une protéine d'adhésion des cellules mésenchymateuses, mais est aussi impliquée dans la transcription de l'ADN. Un des mécanismes physiopathologiques des TD serait l'accumulation intracellulaire de β -caténine induisant une cascade moléculaire menant à la prolifération tumorale (9). Cette accumulation de β -caténine est expliquée par la mutation du gène APC dans les TD associées à la PAF et par des mutations acquises du gène CTNNB1 retrouvées dans 85 % des cas de TD sporadiques (Figure 5) (3, 9).

Une meilleure compréhension des mécanismes cytogénétiques des TD permet d'améliorer nos connaissances sur le comportement de ces tumeurs rares. Ainsi, la recherche de mutations du gène CTNNB1 sur biopsie pourrait devenir un critère diagnostique des TD (5, 6). De plus, certaines mutations pourraient avoir un caractère pronostique péjoratif (3, 10). Enfin, cibler la voie Wnt/ β -caténine, ou la voie Notch qui y est associée, semblerait être une alternative prometteuse dans le traitement des TD réfractaires (3, 11).

DIAGNOSTIC : ÉLÉMENTS CLINIQUES ET RADIOLOGIQUES

La présentation clinique des TD est variable et dépend principalement de la localisation de la tumeur. Les formes intra-abdominales sont souvent asymptomatiques. Cependant, environ 27 % induisent une complication en raison de l'envahissement local (urétéro-hydronephrose, fistule, occlusion ou perforation digestive, rupture vasculaire,...) (2). Dans le cas présent, la découverte de ce nodule solitaire a d'abord fait craindre une récurrence de la néoplasie primitive, à juste titre. Cependant, il est justifié d'intégrer les TD dans le diagnostic différentiel étant donné le contexte postopératoire. En raison du montage chirurgical particulier, les complications attendues peuvent être d'ordre digestif (dyspha-

Figure 1. CT-scanner initial. Scanner de contrôle à 17 mois postopératoires montrant, en fenêtre médiastinale, un nodule de 20,1 mm en région extrapleurale apicale postérieure droite. Notons la proximité avec les muscles intercostaux.



Figure 3. Biopsie au grossissement 40. Le tissu est composé de cellules en épingle (fibroblastes matures) disposés en faisceaux et baignant dans un stroma myxoïde. On ne note aucune activité mitotique au sein des noyaux cellulaires.

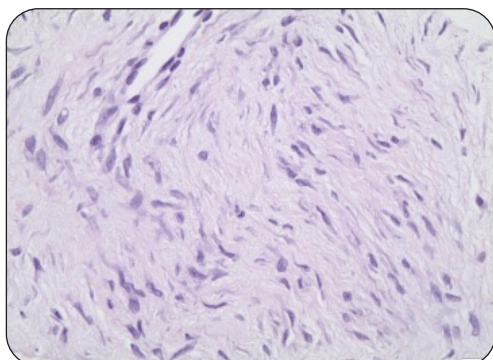


Figure 2. PET-scanner réalisé pour mise au point du nodule suspect lors du contrôle scannographique. On note l'hyperfixation du nodule en région apicale postérieure droite évoquant un processus potentiellement malin.

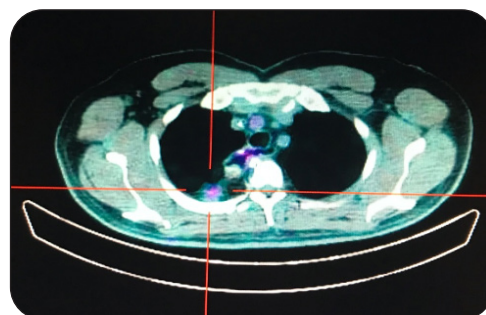


Figure 4. CT-scanner de contrôle à 23 mois.

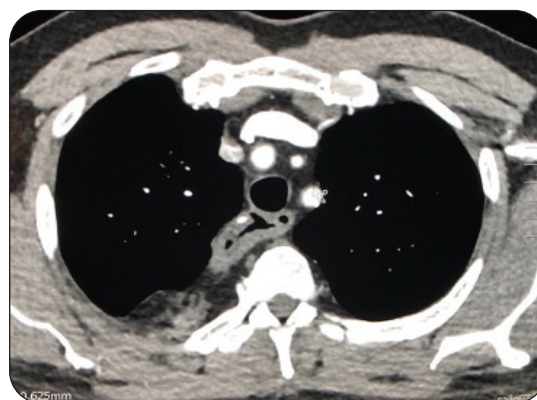
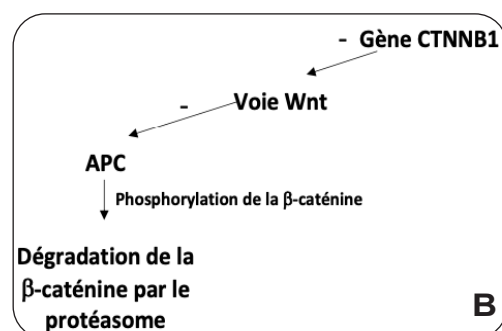
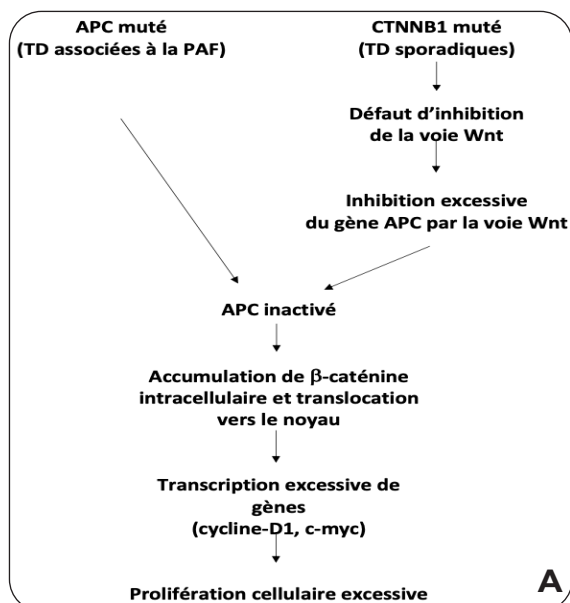


Figure 5. La voie Wnt/ β -caténine dans les tumeurs desmoïdes. (A) Pathogenèse des tumeurs desmoïdes. Dans les TD associées à la PAF, la mutation du gène APC entraîne une accumulation de β -caténine par absence de dégradation. Dans les TD sporadiques, la mutation de CTNNB1 mène à une activation non contrôlée de la voie Wnt et donc à une inhibition du complexe APC avec accumulation de β -caténine. L'excès de β -caténine active la transcription de gènes menant à une prolifération cellulaire excessive. (B) Régulation normale du taux de β -caténine intracellulaire. Le complexe APC régule négativement les taux intracellulaires de β -caténine en induisant sa dégradation par le protéasome. Le complexe APC est inhibé par la voie Wnt elle-même inhibée par CTNNB1.



TD : tumeur desmoïde; PAF : polypose adénomateuse familiale; CTNNB1 : caténine-bêta-1.

gie, occlusion ou perforation de l'anastomose œsogastrique), mais aussi pulmonaire (douleur thoracique, dyspnée, toux,...) (12). L'évolution naturelle des TD est imprévisible : certaines masses grandissent rapidement, d'autres sont stables pendant des années et, parfois, certaines régressent spontanément (jusqu'à 20 % dans certaines études rétrospectives) (13).

En pratique, les techniques d'imagerie de choix pour diagnostiquer les TD sont le CT-scan et la Résonance Magnétique Nucléaire (RMN) (1). L'aspect de la tumeur dépendra de la proportion de collagène, du contenu myxoïde et de la cellularité. Les limites sont, souvent, difficiles à distinguer étant donné l'infiltration des tissus adjacents (1). Outre son importance dans le diagnostic des TD, l'imagerie est primordiale dans le suivi et l'évaluation de la réponse thérapeutique.

Le diagnostic de certitude de TD se fera obligatoirement par une étude anatomopathologique. Une simple biopsie à l'aiguille est, en général, suffisante pour le diagnostic (5). Une étude rétrospective récente a montré l'importance d'une prise en charge multidisciplinaire au sein d'un centre de référence pour permettre un diagnostic rapide et une prise en charge optimale (14).

PRISE EN CHARGE ET SUIVI : LES DERNIÈRES RECOMMANDATIONS

La chirurgie a, pendant de nombreuses années, été le traitement de première intention, au prix de résections parfois délabrantes. Cependant, de nombreuses études ont montré un taux de récurrence après résection atteignant 50 à 60 % (15). L'intégrité des marges de résection n'aurait pas d'effet sur le risque de récurrence, mais devrait être recherchée autant que possible. La radiothérapie adjuvante pourrait réduire le risque de récurrence des tumeurs opérées, mais n'est pas indiquée dans les tumeurs intra-abdominales (1, 2).

Les thérapies systémiques proposées ont été le tamoxifène, un SERM (Selective Estrogen Receptor Modulator) seul ou en association avec un AINS (Anti-Inflammatoire Non-Stéroïdien), la chimiothérapie et, plus récemment, les agents antityrosine kinase (ex. sorafénib) (9).

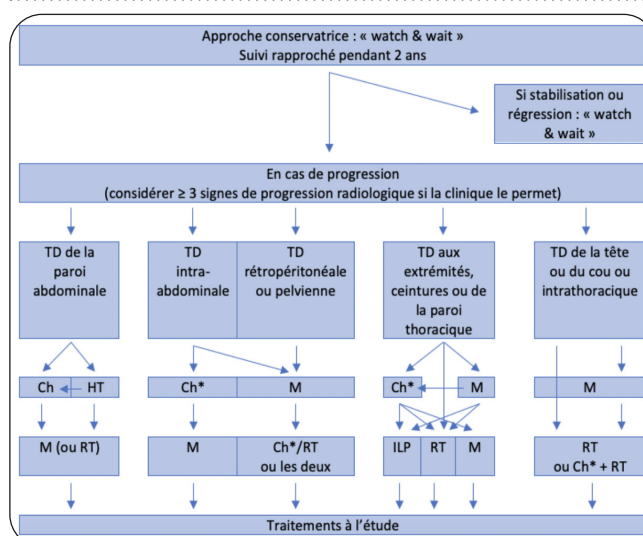
Cependant, l'attitude face aux TD a changé ces dernières années en faveur d'une attitude attentiste («watch-and-wait»). En effet, plusieurs études ont montré que le taux de survie sans progression de la maladie («Progression-Free Survival» ou PFS) était similaire entre l'abstention thérapeutique d'une part, et la chirurgie ou le traitement médical, d'autre part, et était d'en-

viron 50 % à 5 ans (15, 16). Il ressort de ces études qu'il est justifié d'opter pour une surveillance seule en première intention pour les TD nouvellement diagnostiquées. Les traitements chirurgicaux ou médicaux plus agressifs doivent être réservés à des cas bien sélectionnés (15, 16). De plus, 89 % des progressions tumorales semblent avoir lieu dans les 2 ans après le diagnostic (15).

Récemment, un consortium européen composé d'experts des tumeurs des tissus mous a proposé un algorithme de prise en charge des TD (Figure 6). Il recommande, en première intention, une période de surveillance de 2 ans à partir du diagnostic. En cas de progression, le choix thérapeutique dépendra de la localisation de la tumeur. La chirurgie n'est indiquée que si la morbidité associée est raisonnable (5, 6).

Il semble que la RMN soit la technique de choix pour le suivi des TD. Une tumeur avec un signal T2 supérieur aux muscles adjacents présente un risque de progression important et devrait bénéficier d'une surveillance tous les 6 mois (17). En plus des critères de taille selon RECIST (Response Evaluation Criteria in Solid Tumors), les variations du signal tumoral en T2 seraient de bons indicateurs de la réponse aux traitements systémiques : même si la taille de la tumeur ne varie pas, une réduction du signal en T2 ainsi qu'une réduction de la prise de contraste sont suggestifs d'une bonne réponse thérapeutique (3, 13).

Figure 6. Algorithme de prise en charge des tumeurs desmoïdes selon Kasper B, et coll. Repris et traduit de Kasper B, et coll.



TD : tumeur desmoïde; Ch : chirurgie; Ch* : chirurgie à considérer mais seulement si la morbidité associée est limitée; HT : hormonothérapie; M : traitements médicaux; RT : radiothérapie; ILP : «isolated limb perfusion».

Les facteurs pronostiques sont encore débattus dans la littérature. Selon une large étude rétrospective de 2011, il semblerait, pourtant, qu'un âge inférieur à 37 ans, une taille tumorale supérieure 7 cm et les localisations extra-abdominales soient de mauvais pronostic, présentant un risque élevé de récurrence après chirurgie (18). Les progrès dans l'analyse génétique des tumeurs ont permis d'identifier la mutation S45F du gène CTNNB1 comme étant un facteur de risque de récurrence après chirurgie (10). Le risque serait, cependant, corrélé à la taille initiale de la tumeur (10). De nouvelles études sont en cours afin de déterminer si le type de mutation du gène CTNNB1 dans les TD sporadiques est prédictif du risque de progression (10). Leurs résultats sont attendus car ils pourraient modifier la prise en charge et conduire à la mise en route de traitements anticipés chez des patients initialement sous surveillance simple.

CONCLUSION

Les TD constituent une entité rare, potentiellement agressive et d'évolution imprévisible. Ce cas clinique montre l'importance de considérer ce type de tumeur dans le diagnostic différentiel des nodules se développant dans un contexte postopératoire oncologique, puisqu'il s'agit de lésions bénignes pouvant généralement bénéficier d'une simple surveillance. Le recours à la chirurgie ou aux traitements médicaux ne doit plus être systématique et doit être réservé à des cas bien sélectionnés afin d'éviter une morbidité parfois importante.

Remerciements

Nous tenons particulièrement à remercier le Dr Catherine Beckers (Service de Médecine Nucléaire) et le Dr Franz Pelousse (Service d'Imagerie médicale) pour leur collaboration à cet article et les images fournies.

BIBLIOGRAPHIE

- Shinagare A, Ramaiya N, Jagannathan J, et al. A to Z of Desmoid tumors. *AJR* 2011;**197**:1008-14.
- Kulaylat M, Karakousis C, Keaney C, et al. Desmoid tumour : a pleiomorphic lesion. *Eur J Surg Oncol* 1999;**25**:487-97.
- Ganeshan D, Amini B, Nikolaidis P, et al. Current update on desmoid fibromatosis. *J Comput Assist Tomogr* 2019;**43**:29-38.
- Fisher C, Thway K. Aggressive fibromatosis. *Pathology* 2014;**46**:135-40.
- Kasper B, Baumgarten C, Bonvalot S, et al. Management of sporadic desmoid-type fibromatosis : a European consensus approach based on patients' and professionals' expertise – A Sarcoma Patients EuroNet and European Organisation for Research and Treatment of Cancer/Soft Tissue and Bone Sarcoma Group Initiative. *Eur J Cancer* 2015;**51**:127-36.
- Kasper B, Baumgarten C, Garcia J, et al. 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;**28**:2399-408.
- Radhak K, Katz M, Overman M. Cancers of the small bowel. In : Raghavan D, Blanke C, Johnson D, et al., editors. *Textbook of Uncommon Cancer*. 4th ed. New Jersey:John Wiley & Sons;2012:441-51.
- Schmidt D. Fibrous tumors and tumor-like lesions of childhood : diagnosis, differential diagnosis, and prognosis. In : Harms D, Schmidt D, editors. *Current Topics in Pathology : Soft Tissue Tumors*. Berlin:Springer-Verlag;1995:175-91.
- Martinez Trufero J, Pajares Bernad I, Torres Ramon I, et al. Desmoid-type fibromatosis: who, when, and how to treat. *Curr Treat Options Oncol* 2017;**18**:1-12.
- Timbergen M, Colombo C, Renckens M, et al. The prognosis role of β -catenin mutations in desmoid-type fibromatosis undergoing resection only : a meta-analysis of individual patient data. *Ann Surg* 2019;DOI: 10.1097/SLA.0000000000003698
- Shang H, Braggio D, Lee YJ, et al. Targeting the notch pathway: a potential therapeutic approach for desmoid tumors. *Cancer* 2015;**121**:4088-96.
- Takeshima Y, Nakayori F, Nakano T, et al. Extra-abdominal desmoid tumor presenting as an intrathoracic tumor: Case report and literature review. *Pathol Int* 2001;**51**:824-8.
- Gounder M, Mahoney M, Van Tine B, et al. Sorafenib for advanced and refractory desmoid tumors. *N Engl J Med* 2018;**379**:2417-28.
- Penel N, Coindre J-M, Bonvalot S, et al. Management of desmoid tumors : A nationwide survey of labelled reference centre networks in France. *Eur J Cancer* 2016;**58**:90-6.
- Fiore M, Rimareix F, Mariani L, et al. Desmoid-type fibromatosis : a front-line conservative approach to select patients for surgical treatment. *Ann Surg Oncol* 2009;**16**:2587-93.
- Turner B, Alghamdi M, Henning JW, et al. Surgical excision versus observation as initial management of desmoid tumors : A population based study. *Eur J Surg Oncol* 2019;**45**:699-703.
- Gondim Teixeira P, Biouchi H, Abou Arab W, et al. Evidence-based MR imaging follow-up strategy for desmoid-type fibromatosis. *Eur Radiol* 2020;**30**:895-902.
- Salas S, Dufresne A, Bui B, et al. Prognostic factors influencing progression-free survival determined from a series of sporadic desmoid tumors : a wait-and-see policy according to tumor presentation. *J Clin Oncol* 2011;**29**:3553-8.

Les demandes de tirés à part doivent être adressées au Dr L. Lapaille, Faculté de Médecine, ULiège, Belgique.
Email : louis.lapaille@student.uliege.be