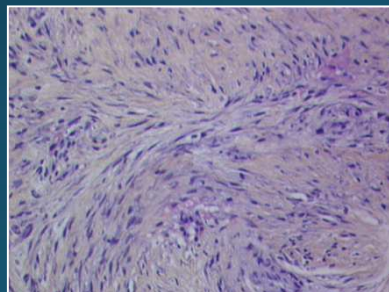


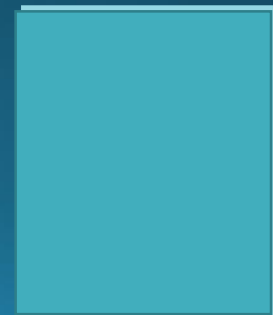


Tumeurs desmoides de l'enfant et l'adolescent : l'expérience du groupe européen EpSSG

Daniel Orbach, Julia Daragjati, Max Van Noesel, Bernadette Brennan, Véronique Minard-Colin, Gianni Bisogno, Nadege Corradini, Meriel Jenney, Gian Luca De Salvo, Anne Sophie Defachelles, Anna Kelsey, Myriam Ben Arush, Nadine Francotte, Andrea Ferrari, au nom du groupe EpSSG



Institut Curie, Paris, France
Département de pédiatrie, adolescents, jeunes
adultes



Conflits d'intérêt et remerciements

- Remerciement à **S Wisnia** pour son support financier support.
- L'EpSSG est aidée par la Fondazione “**la Città della Speranza**”.
- Pas d'autres conflits d'intérêt pouvant influencer ces résultats

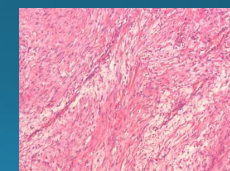
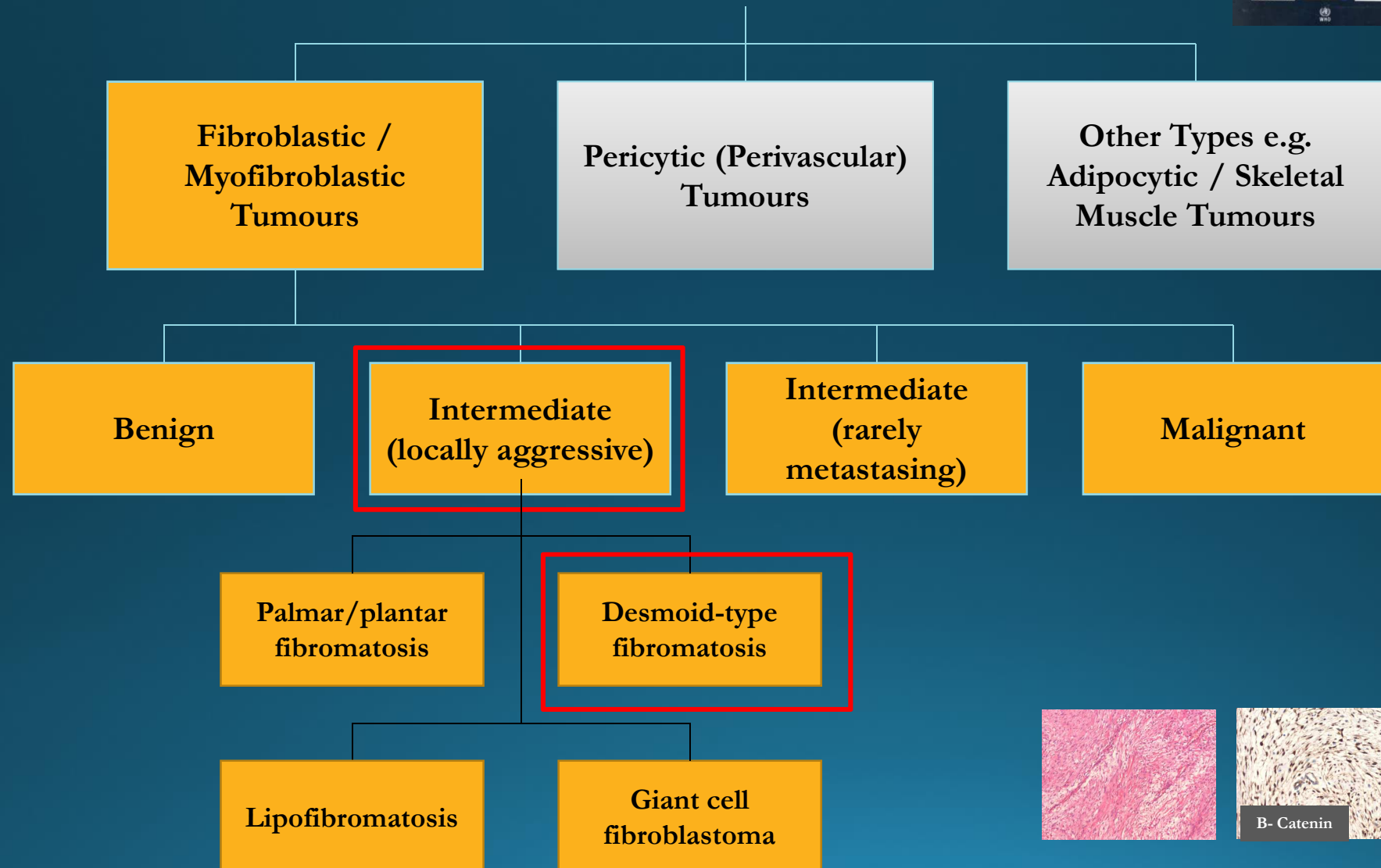
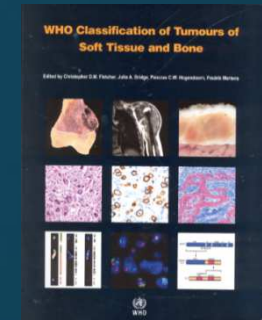


Généralités des tumeurs desmoïdes

- Rare (0.2-0.4/100 000 population/ an) chez l'adulte
- Bénigne, même si prolifération monoclonale se développant dans les tissus mous
- Originaire de cellules mésenchymateuses primitives¹
- Localement agressive mais sans risque de métastases

¹[Wu 2010]

Classification OMS 2013 des tumeurs des tissus mous



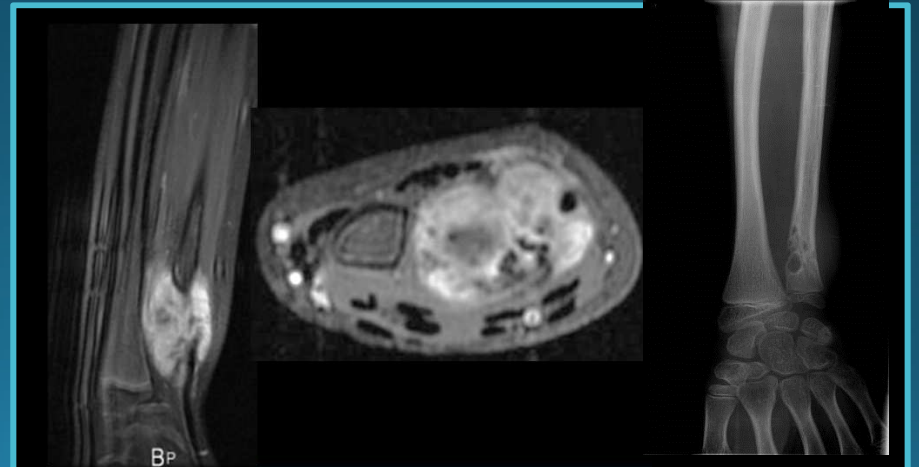
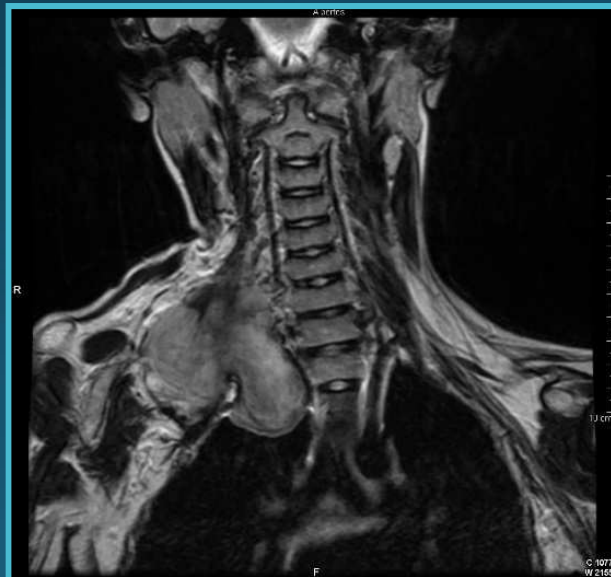
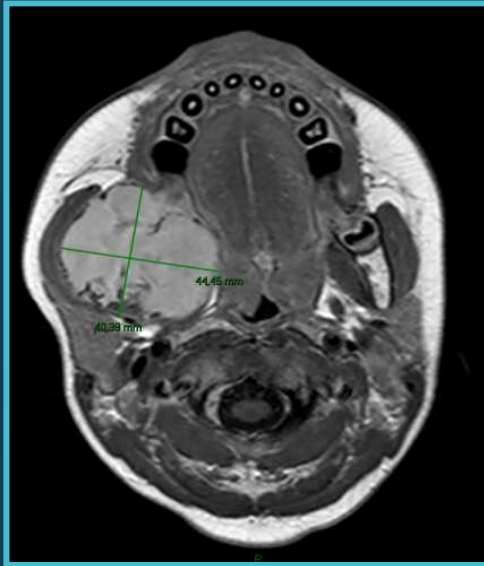
B- Catenin

Mais ces tumeurs peuvent fréquemment récidiver ou progresser

- ✓ Résection complète rare : IRS I (R0)= 13.5%¹
- ✓ Haut risque de rechute/ progression locale : 60 – 70 %
- ✓ Peut être majorée par :
 - Exérèse incomplète : 22% (IRS-I) vs. 76% (IRS II-III)¹
 - Traumatisme / chirurgie
 - Hormone → Eviter contraceptifs estrogéniques
- ✓ Peuvent rester stables pendant longtemps ou régresser
- ✓ Exérèse complète doivent être larges, parfois mutilantes
- Une stratégie d’ “observation” peut être acceptable dans les localisations non menaçantes, peu évolutives.
- Chimiothérapie à faible dose peut être efficace

¹[Buitendijk 2005; Meazza 2010; Rutenberg 2011; Oudot 2012; Soto-Miranda 2013]

Les tumeurs desmoïdes sont fréquemment étendues chez l'enfant



Rôle des traumatismes dans les TD

- Les facteurs de croissance libérés pendant la phase initiale de guérison des plaies pourraient transmettre des signaux qui favorisent l'activation de la bêta-caténine.
- Les résections incomplètes qui laissent derrière eux des cellules génétiquement modifiées sont exposées à des mécanismes de réparation des tissus mous et la chirurgie pourrait agir comme un amplificateur de tumeur.
- Peut expliquer partiellement le rôle potentiel de la chirurgie comme un facteur susceptible de stimuler l'apparition et la croissance des DT.

→ **Diagnostic avec une biopsie à l'aiguille fine sous AG**

→ **Eviter / réduire les chirurgie au diagnostic**



NRSTS study

Material and methods



Aims:

- Implementation of standardized treatment of desmoid patients in Europe
- Describe epidemiologic characteristics of desmoid tumors in pediatric
- Possibility of a first wait-and-see strategy in patients with a non-threatening tumor and avoid large surgery or radiotherapy

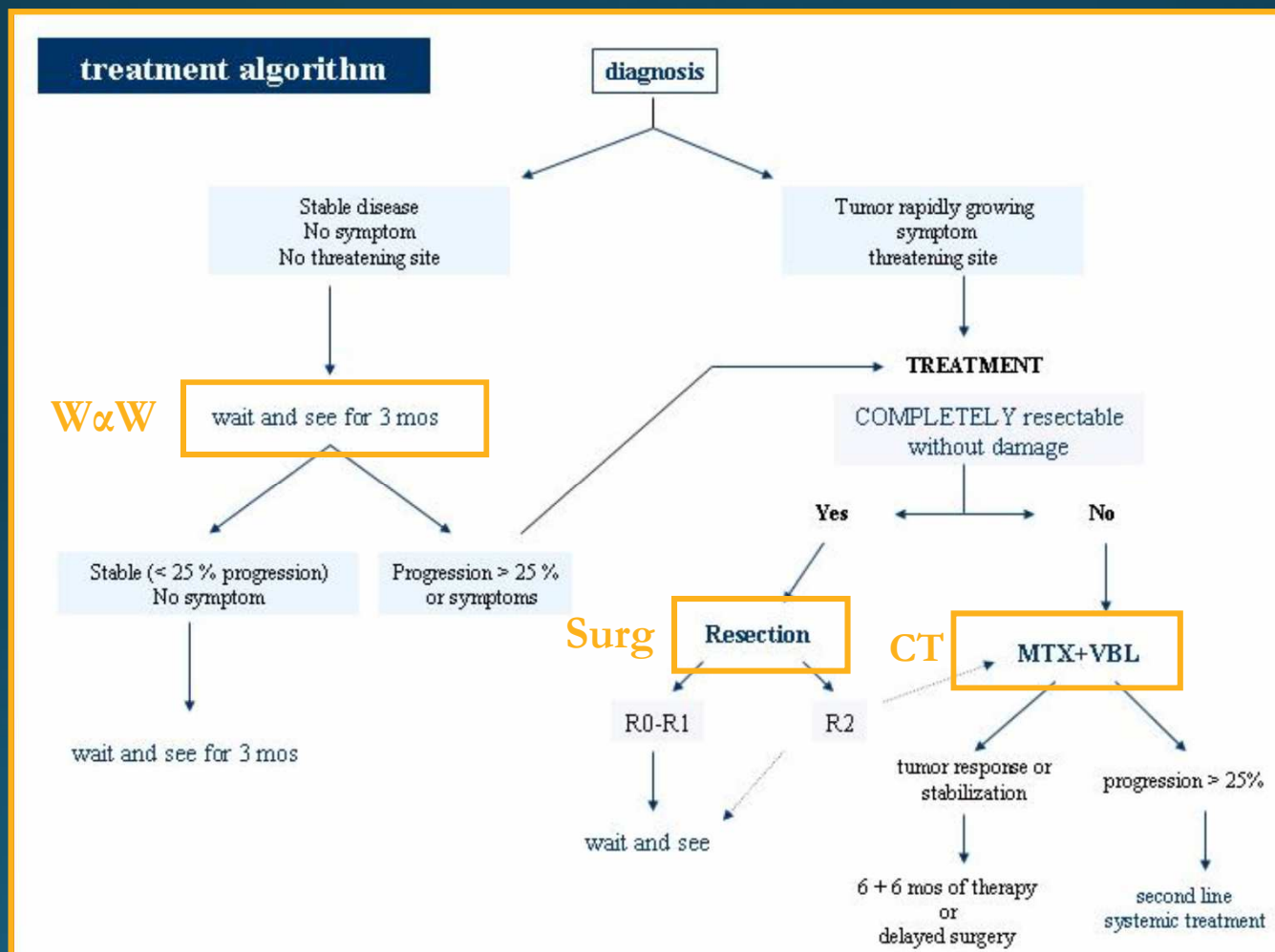
Methods:

- Prospective international EpSSG study (9 countries, 57 centers)
- Pediatric and adolescent young adult patients (0-25 y)
- 10/2005 – 7/2016
- Desmoid tumor, locally confirmed $\pm$ international pathology panel review
- Molecular *CNTTB1* somatic associated analysis recommended
- Parental / patients informed consents obtained

NRSTS 05 study



- Surg**
- **IRS I-II: No adjuvant therapy**
 - **IRS III :**



Chemotherapy regimens

➤ First option:

- Vinblastine 6 mg/m² (max: 10 mg) + methotrexate 30 mg/m² IV/W

➤ Other options possible:

- Methotrexate/vinorelbine (20 mg/m²/week iv)
- IVA regimen / VAC regimen
- Tamoxifene
- Non-steroidal anti-inflammatory drug: Sundilac-Arthrocin[®] or Celecoxib-Celebrex[®]
- Hydroxyurea

Results: Overall population

➤ 174 patients

- Median age
- Male/Female
- Family history
 - Familial desmoid tumor
 - Colonic cancers
- Previous trauma

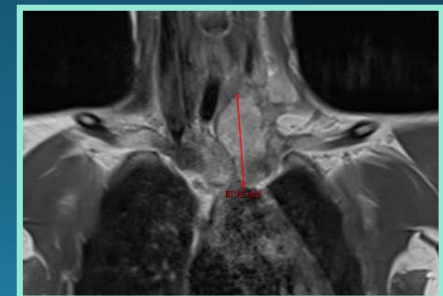
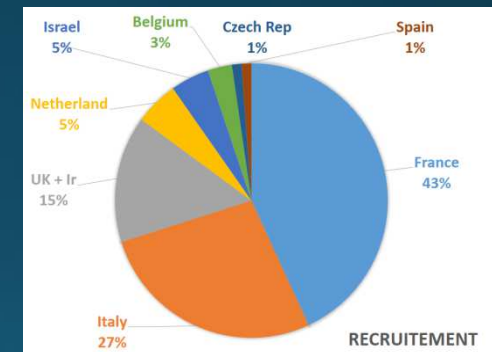
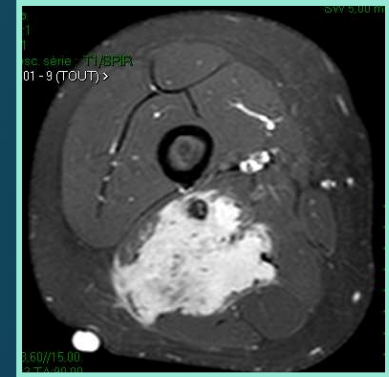
11.4 Y [0.08-24.19]

1.05

1.9%

2.0%

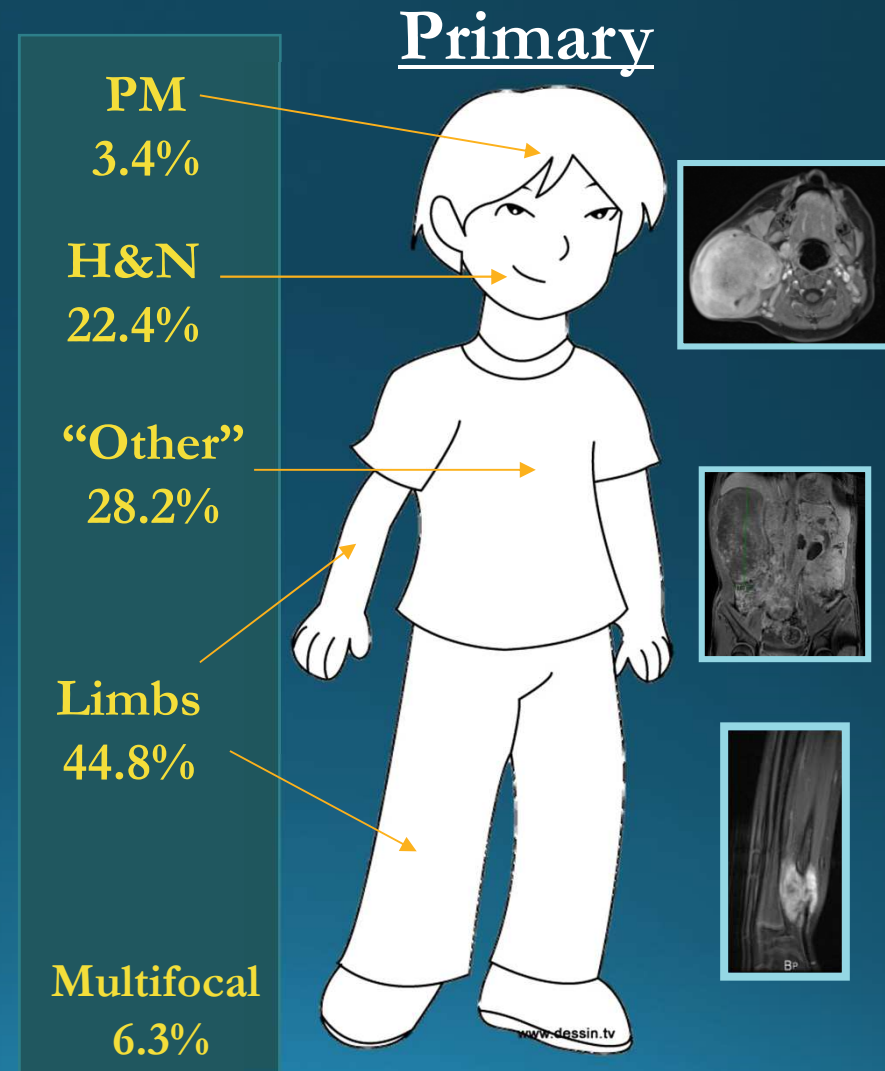
8.9%



Clinical aspects

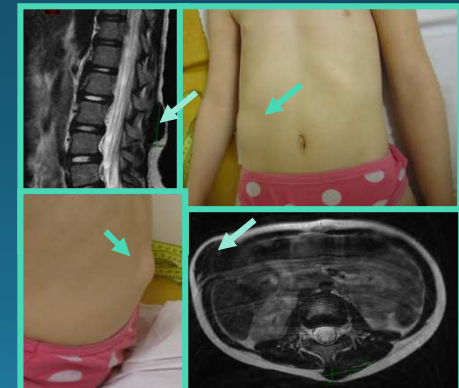
Tumor characteristics

- Symptoms:
 - Pain 8.0%
- Tumor size > 5 cm: 60.9%
- T1/T2: 60.9%/36.2%
- N1 (?): 3.4% 6 pts
- β catenin staining:
 - Nuclear : 68.6% positive
 - Cytoplasmic 73.5 % positive
- Exon 3 *CTNNB₁* mutation:
 - Presence 70.9% 44/62 pts



Multifocal tumors – 11 patients

- Incidence 6.3%
- Female 6 pts
- IRS III 11 cases
- > 10 Y 7 cases
- T2 7 cases
- Extremities (5 pts), Other site (4 pts), HN (1 pt), not specified (1 pt)
- Family history of desmoid 2 (*Fathers*)
- Family colonic history 2 (*Father / grandfather*)
- APC mutation presence 2/3
- Nuclear β catenin staining Positive 2/8
- Cytoplasmic β catenin staining Positive 4/8



Multifocal DT with familial APC mutation

First therapy

- Biopsy 66.1%
- Initial surgery 33.9%
- IRS staging:
 - IRS I Complete resection 9.2%
 - IRS II Microscopic residue 14.4%
 - IRS III a Macroscopic residue after biopsy 66.1%
 - IRS IIIb Macroscopic residue after surgery 10.3%
- First therapeutic decision:
 - Observation (WαW) 30.3%
 - Treatment 69.7%
 - Surgery 31.0%
 - First chemotherapy 38.7%

Wait and see strategy

Population – 47 pts

- | | | |
|-----------------|-------|-------|
| ➤ 47 patients | | 30.3% |
| • Primary: | | |
| • Limbs | 44.7% | |
| • Other site | 34.1% | |
| • HN & PM | 21.2% | |
| • Tumor > 5 cm | | 65.9% |
| • IRS grouping: | | |
| • Group IIIa | 80.9% | |
| • Group IIIb | 19.1% | |

Wait and see strategy

Outcome – 47 pts

- Events:

- Local progression/relapse 30 pts
 - No events
 - Spontaneous stabilization 10 pts
 - Spontaneous tumor regression 7 pts
- } 36.2%

- Outcome:

- 33 pts were treated after observation (median 6.4 months [1-44])

- Reasons:

- Radiological progressive disease 40.6%
 - Clinical progressive disease 37.6%
 - Pain 9.4%
 - Threatening situation α functional impairment 9.4%
 - Radiological progressive disease α pain 3.1 %

- Treatment:

- Chemotherapy 93.8%
 - Surgery 6.2%

Wait and see strategy

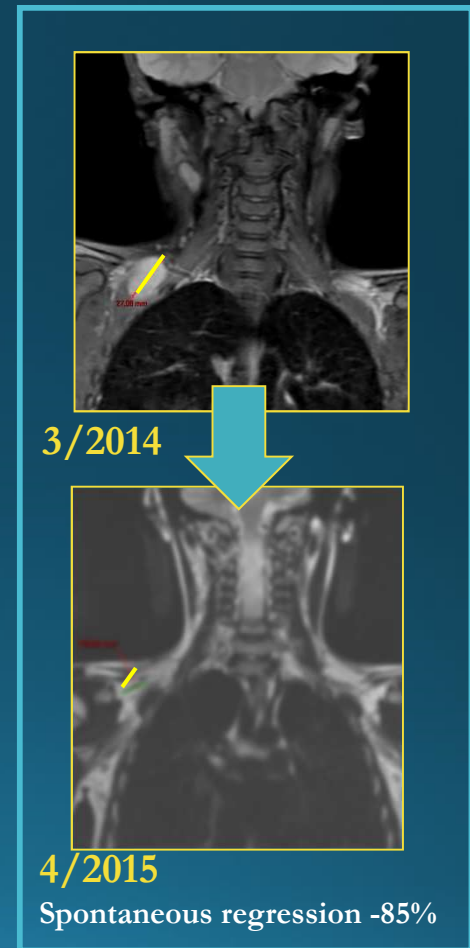
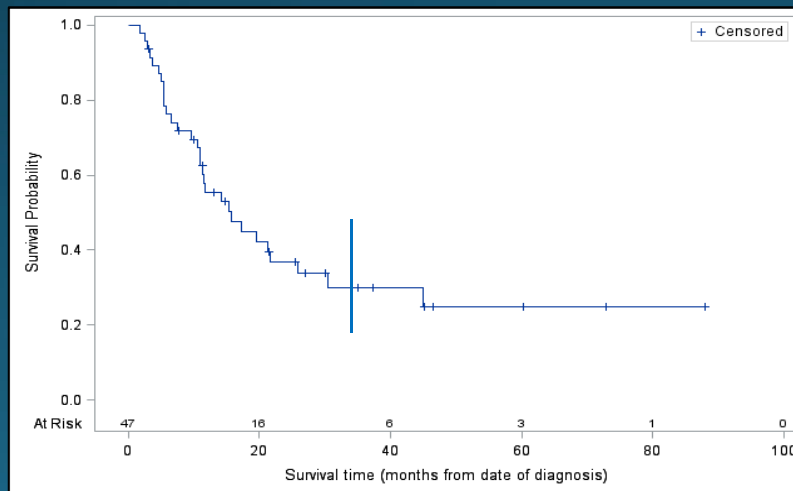
Follow-up – 47 pts

- Total burden of therapy:

➤ No other therapy	29.8%
➤ CT (Chemotherapy)	59.7 %
➤ S (Surgery)	2.1 %
➤ S + CT	2.1 %
➤ CT + RT (Radiotherapy) ± S	4.2 %

- Median follow-up: 46.5 months [3.2-129.8]

- 3-year OS: 100.0%
- 3-year EFS: 30.0 % (CI 95%: 16.2-45.1)



Surgery at diagnosis

Population – 48 pts

➤ 48 pts

31.0%

- **Primary:**

- Limbs 47.9%
- Other site 27.1%
- HN α PM 25.0%

- **Tumor > 5 cm**

47.9%

- **IRS grouping:**

- Group I 25.0%
- Group II 50.0%
- Group IIIa 20.8%
- Group IIIb 4.2%

- **All conservative procedures:**

- Tumorectomy 77.9%
- Wide resection 13.3%
- Other 8.8%

PROCEDURES	%
LIMBS:	
- TUMORECTOMY	28.9%
- WIDE RESECTION	13.3%
HEAD AND NECK:	
- TUMORECTOMY	20.0%
- MANDIBULECTOMY - Segmental without reconstruction	2.2%
WALLS:	
- TUMORECTOMY	17.8%
- DIAPHRAGM EXCISION - Limited	2.2%
- CHEST WALL EXCISION - Extensive	2.2%
INTRAPELVIC-ABDOMINAL SITES:	
- TUMORECTOMY	4.4%
- SMALL INTESTINE RESECTION - Extensive	2.2%
INTRA-THORACIS SITES:	
- TUMORECTOMY	6.6%

Surgery at diagnosis

Outcome – 48 pts

- Tumor events:

• Local progression	15 pts	
• Local relapse	12 pts	
• No events		
• Complete remission	20 pts	} 43.7%
• Stable residue	1 pt	

- Outcome:

- 27 pts: no further therapy (including 5 with a tumor event)
- 21 pts: treated after observation (median 7.8 months [0.7-53.9] / 9 months [4.8-25.2])

- Reasons:

➤ Clinical progressive disease	8 pts	38.1%
➤ Local relapse	6 pts	28.6%
➤ Radiological progressive disease	4 pts	19.0%
➤ Clinical progressive disease α pain	1 pt	4.7%
➤ Threatening situation	1 pt	4.7%
➤ Physician decision	1 pt	4.7%

- Treatment:

➤ Chemotherapy	12 pts
➤ Another surgery	9 pts

Surgery at diagnosis

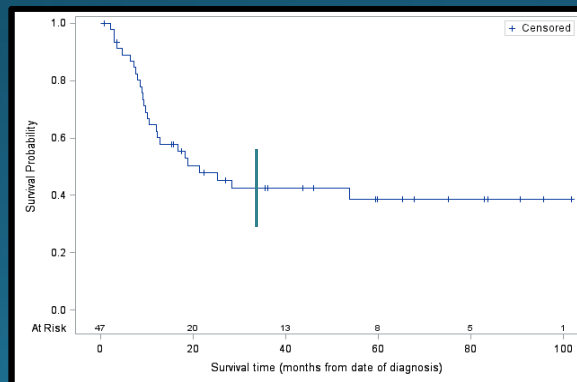
Follow-up – 48 pts

➤ Total burden of therapy:

➤ No other therapy	47.9%
➤ CT	43.7%
➤ Several S	2.1 %
➤ Several S + CT	2.1 %
➤ CT + RT ± S	4.2 %

• Median Follow-up: 56.4 months [0.8-152.9]

- 3-year OS: 100.0%
- 3-year EFS: 42.4 % (CI 95%:27.4-56.7)



Chemotherapy at diagnosis

Population – 60 pts

➤ 60 pts

38.7%

- Primary:

- Limbs

46.7%

- HN α PM

33.3%

- Other site

18.3%

- Tumor > 5 cm

66.7%

- IRS grouping:

- Group II

1.7%

- Group IIIa

88.3%

- Group IIIb

10.0%

Chemotherapy at diagnosis

Outcome - 60 pts

- Reasons for initial CT:

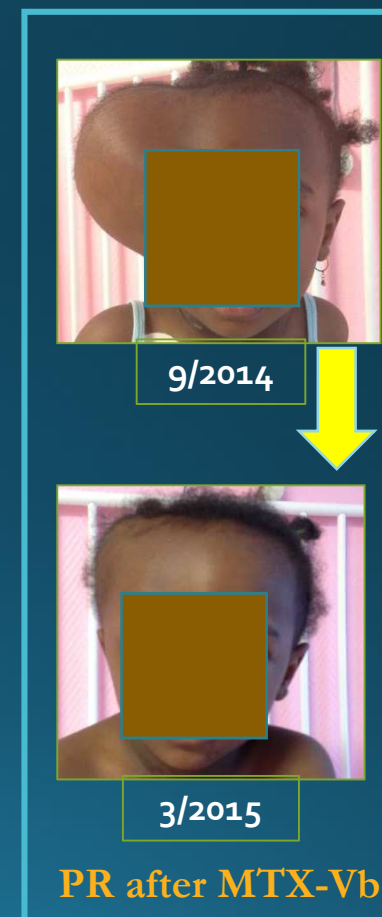
• Threatening site	25 pts	41.7%
• Progressive disease	18 pts	30.0%
• Isolated pain	8 pts	13.3%
• Pain α progressive disease	3 pts	5.0%
• Other	6 pts	10.0%

- Best response to CT:

• Progressive disease	17 pts	→	30%
• Stable disease $\pm$ 1/3	21 pts	→	37%
• Minor response $< 2/3$	11 pts	}	33%
• PR $\geq 2/3$	6 pts		
• CR	2 pts		

- Tumor events:

• No events	26 pts
• Local progression	32 pts
• Local relapse	2 pts



Chemotherapy at diagnosis

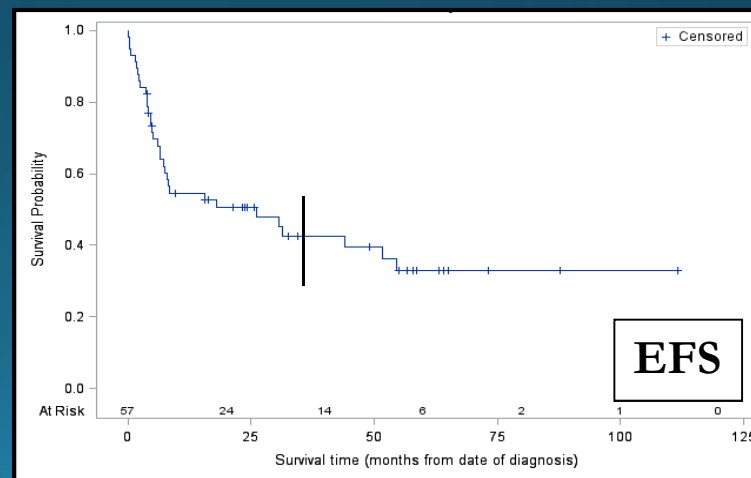
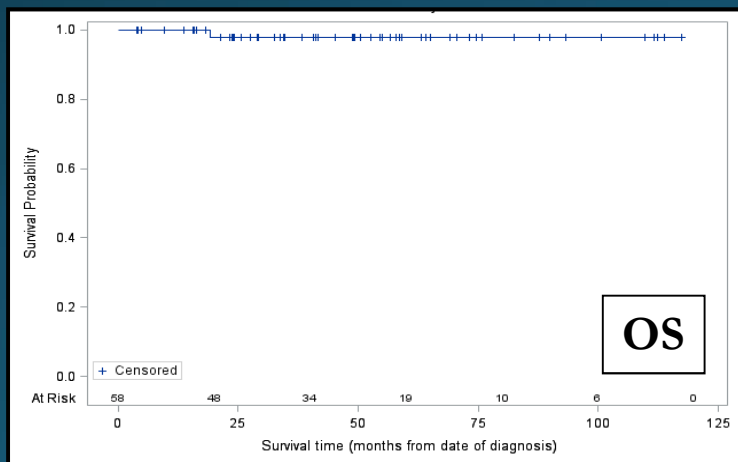
Follow-up - 60 pts

➤ Outcome:

➤ No other therapy	43.3 %
➤ Second lines of CT	21.7 %
➤ Delayed surgery	16.7 %
➤ Delayed surgery + additional CT	10.0 %
➤ RT ± CT ± S	8.3 %

Median follow-up: 49.1 months (3.7-117.3)

- 3-year OS: 97.9 % (86.4-99.7), 1 death due to second tumor
- 3-year EFS: 42.5% (CI95%:28.5-55.9)





Conclusions - 1



- Etude prospective possible même dans les tumeurs rares
- Pas si rare :
 - 174 pts / 11 ans (184 SS dans NRSTS 05 – 12/2015)
- Maladie complexe avec de nombreux évènements : régression, stabilisation, progression, rechutes ...
- Différent d'**adultes**¹:
 - Initial traumatisme identique : 8.9%
 - Même génétique APC association ... (mais pas tous analyses ?): 4% vs. **4%**
 - Moins filles (SR 1.05 vs. **0.30**),
 - Moins primitifs mésentériques/troncs (28% vs. **49%**), plus de tête et cou (26% vs. **5%**), idem membres (44 vs. **46%**),
 - Evolution: 5 Y PFS **49.9% et 58.6 %** vs. 3 Y EFS 30% (groupe observation) et 42.5% (CT group).

¹ [Fiore M 2009 (*IGR-INT*)]

Conclusions - 2

- Bonne compliance:

- Biopsie initiale 66.1%
- Observation initiale 30.3%
- CT première si traitement 38.7%
- Peu de RT 5.2%
- Conservative chirurgie au diagnostic, peu de chirurgies itératives



: mais ce n'est pas une étude comparative !

- Observation ou traitement médicamenteux n'aggrave pas le pronostic et permet d'éviter la chirurgie dans 69.8% des patients
- Mais de nombreux évènements tumoraux quelque soit la stratégie initiale (EFS 30-42%) avec une survie excellente → maladie chronique
- Faible réponse aux traitements médicamenteux (RR= 33%)

Future et projets immédiats

- Poursuite de l'analyse de cette base pour rechercher des facteurs prédictifs de réponses et de rechutes
- Merci de finaliser l'enregistrement de vos patients dans la base Cineca
- Fermeture de la base NRSTS 05 (30/12/2016) : inclure les derniers avant si « on screening »,
- Inclure dans la projet « Altitude » du GSF-GETO/SFCE
- Développement d'une étude prospective pédiatrique dans le cadre de l'EPSSG
- Analyse complémentaire en France des 75 patients inclus dans EpSSG NRTST 05 : mesure de la qualité de vie, analyse des fonctions résiduelles



PROTOCOLE D'ETUDE
N° du protocole : 2015-08

**COHORTE PROSPECTIVE AVEC BASE CLINICO-
BIOLOGIQUE NATIONALE DES CAS INCIDENTS DE
TUMEURS DESMOÏDES
Projet ALTITUDES**

Code de l'étude : **ALTITUDES-1508**
N° ID RCB : **2015-A01655-44**

Promoteur : Centre Oscar Lambret (pour le Groupe Sarcome Français, GSF/GETO)
3, rue Frédéric Combemale
BP307 59020 Lille Cedex

**Investigateur
Coordonnateur :** Docteur Nicolas PENEL
Centre Oscar Lambret
Département de Cancérologie Générale
3, rue Frédéric Combemale
BP307 59020 Lille Cedex
Tél : 03.20.29.59.44 - Fax : 03.20.29.59.28
E-mail : n-penel@co-lambret.fr

**Investigateur
Co-coordonnateur :** Professeur Sébastien SALAS
CHU Timone Adultes
Service d'Oncologie Médicale
264, rue Saint Pierre
13385 Marseille
E-mail : sebastien.salas@ap-hm.fr

Clause de confidentialité
Ce document contient des informations qui sont la propriété du Centre Oscar Lambret (COL) de Lille et de l'unité INSERM 1008 et qui vous sont confiées à titre confidentiel pour être examinées par vous-même, votre équipe, les membres des Autorités administratives.
Les informations contenues dans ce document ne doivent pas être communiquées à des tiers sans l'autorisation écrite préalable du Centre Oscar Lambret (COL) de Lille et de l'unité INSERM 1008, à l'exception des éléments nécessaires à l'obtention du consentement éclairé des personnes qui pourraient se prêter à la recherche.

Version N°1.2 du 03/12/2015
Approuvée par le CPP Nord Ouest I le 21/12/2015 et l'ANSM le 20/11/2015

Acknowledgments

- Julia Daragjati , Ilaria Zanetti, Angela De Paoli
- Gian Luca De Salvo
- All EpssG board members
- All investigators +++ and families / patients

