Desmoid Fibromatose

– Udredning og behandling

Version 1.0

GODKENDT
Faglig godkendelse
11. januar 2023 (DSG)
Administrativ godkendelse
13. januar 2023 (Sekretariatet for Kliniske Retningslinjer på Kræftområdet)

REVISION
Planlagt: 1. januar 2026

INDEKSERING
Aggressiv fibromotose, Desmoid tumorer, udredning og behandling.

Indholdsfortegnelse

1. Anbefalinger (Quick guide) 2
Diagnostik 2
Patologiprocedurer og molekylære analyser 2
Tolkning af molekylære analyser 3
Kirurgisk behandling 3
Onkologiske behandling – lokal og systemisk 3
2. Introduktion 5
3. Grundlag 7
Diagnostik 7
Patologiprocedurer og molekylære analyser 16
Tolkning af molekylære analyser 18
Kirurgisk behandling 18
Onkologiske behandling – lokal og systemisk 20
4. Referencer 24
5. Metode 34
6. Monitorering 36
7. Bilag 37
8. Om denne kliniske retningslinje 69

1. Anbefalinger (Quick guide)

Diagnostik

1. **MR skanning (mindst 1,5T) før og efter iv kontrast er det fortrukne modalitet både for primær diagnostik og follow up, da det drejer sig ofte om yngre patientpopulation og MR er "stråle-fri" (A).**

2. **Follow- up skal foregå regelmæssigt, initialt 3 og 6 mdr. efter behandlings induktion de første to til tre år. Intervallet justeres til 6-12 mdr. afhængigt af tumoradfærd under behandling, patient symptomer og evt. komplikationer til behandling. Herefter 1 års interval på fuld fibroserede desmoider eller "burn –out" fenomen (A).**

3. **Follow-up hos gravide, kan efter første graviditets trimester foretages med MR, evt. single shots, kontrast kan undværes ved stabil sygdom. Dette vil være aktuelt hvor der mistænkes hastig progression af sygdom herunder behandlingskonsekvens ellers kontrol kan godt vente til efter fødslen. (A).**

4. **Hos børn, anvendes primært MR (afhængigt af tumor placering og barnets alder) (A). Ultralyd kan anvendes med forbehold for tumor aktivitet eller morfologiske ændringer er vanskeligt at tolke og undersøgelsen er eksaminator afhængigt, ikke altid reproducerbar mhp responsevaluering (C).**

5. **CT-scanning kan i visse tilfælde erstatte MR (f.eks. intraabdominale desmoide tæt på tarme der bevæger sig og giver en del artefakter eller ved svær klaustrofobi), udføres med iv kontrast og evt. DE, som kan fange strukturelle ændringer. Delay efter tumor protokol. Rekonstruktioner i tre planer, maks. 3 mm snit. Kontrast mængde anvendes efter vægt. Kontrast kan undlades ved cave eller ved dårlig nyrefunktion (se kontraindikationer for kontrast ifl. ESUR) (B).**

Patologiprocedurer og molekylære analyser

6. **Grovnålsbiopsi med oplysninger om eksakt lokalisation. Mikroskopisk positiv immunhistokemisk reaktion for actin og/ eller glat muskel myosin, samt positiv kernereaktion for β-catenin (A).**

7. **Molekylær analyse mhp. påvisning af CTNNB1- eller APC-mutation (A).**

8. **Evt. operationspræparat fremsendes ufixeret, måles, beskrives og der udtages 1 tumorsnit pr. cm tumor og vinkelrette snit af resektionsrande <2cm fra tumor. Ovennævnte immunhistokemiske- og molekylære analyser udføres, såfremt de ikke foreligger på biopsimateriale (B).**

Tolkning af molekylære analyser

9. **Konsekvensen af fundet af en CTNNB1-mutation er, at patienten ikke har FA og dermed ikke skal endoskoperes (A).**

10. **Konsekvensen af APC-mutation er, at patienten, hvis ikke allerede kendt med FAP, skal henvises til relevant gastro-enhed for screening for polypper/tarmkræft (C).**

11. **Gruppen bør vurderes ved MDT sarkomkonference mhp validitet af biopsi evt. re-biopsi. Konkluderes det, at der ikke er nogle mutationer må det overvejes om patienten skal henvises til screening for polypper/tarmkræft inkl. familiære forhold (A).**

Kirurgisk behandling

12. **Aktiv overvågning bør være den primær tilgang til behandling og kontrol af DT patienter. (B)**

13. **Kirurgi kan overvejes som 2.linje behandling af DT ved favorabel anatomisk lokalisation (C).**

14. **Kirurgi skal udføres på et af landets sarcom centre efter forudgående MDT-vurdering samme sted (A).**

Onkologiske behandling – lokal og systemisk

15. **Aktiv behandling bør først startes ved sikker progression eller forværring af symptomer og truede organer (B).**

16. **Generelt anbefales det at anvende en behandling med færrest bivirkninger først, da der ikke lige noget evidens for hvordan de forskellige behandlinger skal gives i forhold til hinanden (C).**

17. **Mulige behandlinger med tyrosin kinase inhibitorer er Sorafenib (A), Imatinib (B), Sunitinib (B) og Pazopanib (B).**

18. **Radioterapi kan anvendes hos ældre patienter med komorbidtet der umuliggør systemisk behandling, og ved organ-truende lokalisationer hvor systemisk behandling ikke har vist sig effektiv. Fraktionering: 56 Gy på 28 fraktioner (B).**

19. **Da kirurgi ikke længere er førstevalgs behandling for DT anses præ- eller postoperativ radioterapi med adjuverende sigte for obsolet (C).**

20. **Lokal behandling som cryoablation, kemoembolisering eller high frequency ultrasound må anses som eksperimentel og bør foregå på reference centre og i rammen af nationale eller internationale prospektive opgørelser (C).**

21. **Mulige behandlinger med kemoterapi er lav dosis Metrotrexat sammen med vinorelbine, doxorubicin sammen med darcarbacine, liposomal doxorubicin eller ugentlig nab-paclitaxel (B).**

22. **Mulige andre behandlinger inkluderer anti-østrogen behandling (denne behandling anvendes dog ikke i særlig grad længere) og anti-inflammatoriske behandling eller en kombination heraf (B).**

23. **Sekretase hæmmerne er en lovende behandling, men endnu ikke godkendt (C).**

2. Introduktion

Der diagnosticeres omkring 3-4 pr 1.000.000 danskere (>18 år) med desmoid/aggressiv fibromatose om året i Danmark, med en overvægt at kvinder (78%) og en median alder på 38 år (1). Dette tal svarer til incidensen i udlandet (2). DF er klassificeret som intra-abdominale, ekstra-abdominale og inden for bugvægs læsioner. Det er velkendt, at abdominale og ekstraabdominale DF er forbundet med familiær adenomatøs polypose (FAP) og Gardners syndrom. Mulige risikofaktorer er tidligere traumer/kirurgi, graviditet og orale præventionsmidler.

Forløbet for den enkelte patient med desmoid fibromotose kan ikke forudses. Det er en lokal aggressiv sygdom, der ikke metastaser, men har en tendens til at komme tilbage efter kirurgisk fjernelse. Patienterne kan have stabil sygdom i meget lang tid uden intervention(3, 4). På den anden side er det en sygdom der kan give en del morbiditet og kan blive livstruende ved f.eks lokalisation i hoved hals regionen eller intra-abdominalt. Desmoid fibromatose bør opdeles i sporadiske eller opstået i forbindelse med Gardner sygdom, hvor den kan være multifokal.

På denne baggrund anbefaler EMSO og The Desmoid Tumour Working Group, at patienter kun behandles ved progressiv sygdom, truede organer eller ved forværring af symptomer ellers er aktiv overvågning at foretrække. Behandling er multi disciplinær og skal individualiseres og kan bestå af kirurgisk behandling, lokal behandling eller systemiskske behandling. Definitiv strålebehandling kan forsøges hvis anden behandling fejler eller hvor kirurgiske behandling er forbundet med stor risiko for morbiditet. Den systemiske behandling består af tyrosin kinase hæmmere (TKI) som sorafenib og imatinib kemoterapi i lav dosering (methotrexat og vinca), samt liposomalt doxorubicin. Antiinflammatorisk behandling, anti-hormonelle behandlinger, samt interferon har også været anvendt (3, 5).

Formål

Det overordnede formål med retningslinjen er at understøtte en evidensbaseret behandling af en tilstand, som på mange områder kan sidestilles med en lokal avanceret kræftsygdom, hvilket kræver høj og ensartet kvalitet på tværs af Danmark. Der er forskellige behandlingsstrategier ved denne sygdom, og der er på nuværende tidspunkt ingen markører/prognostiske faktorer der kan forudse patientens forløb. Ofte skal der vælges mellem behandling eller observation. Denne vejledning skal således hjælpe sundhedspersoner til sammen med patienten at lægge en behandlingsstrategi.
Denne retningslinje omhandler ikke livsstilændringer der kan have betydning for sygdommes udvikling og sværhedsgrad, så som p-piller, overvægt, graviditet og lignende.

Patientgruppe

Retningslinjen dækker patienter med Aggressiv fibromatose/Desmoide tumorer, som skal udredes og behandles for deres sygdom.

Målgruppe for brug af retningslinjen

Denne retningslinje skal primært understøtte det kliniske arbejde og udviklingen af den kliniske kvalitet, hvorfor den primære målgruppe er klinisk arbejdende sundhedsprofessionelle i det danske sundhedsvæsen. Retningslinjen er vejledende og da der er tale om en meget sjælden sygdom, må vejledningen aldrig træde i stedet for en individualiseret lægelig vurdering. Vejledningen er primært udarbejdet til læger og sygeplejersker på de to nationale sarkomcentre i Danmark.

3. Grundlag

Diagnostik

1. **MR skanning (mindst 1,5T) før og efter iv kontrast er det fortrukne modalitet både for primær diagnostik og follow up, da det drejer sig ofte om yngre patientpopulation og MR er "stråle-fri" (A).**

2. **Follow- up skal foregå regelmæssigt, initialt 3 og 6 mdr. efter behandlings induktion de første to til tre år. Intervallet justeres til 6-12 mdr. afhængigt af tumoradfærd under behandling, patient symptomer og evt. komplikationer til behandling. Herefter 1 års interval på fuld fibroserede desmoider eller "burn –out" fenomen (A).**

3. **Follow-up hos gravide, kan efter første graviditets trimester foretages med MR, evt. single shots, kontrast kan undværes ved stabil sygdom. Dette vil være aktuelt hvor der mistænkes hastig progression af sygdom herunder behandlingskonsekvens ellers kontrol kan godt vente til efter fødslen(A).**

4. **Hos børn, anvendes primært MR (afhængigt af tumor placering og barnets alder) (A). Ultralyd kan anvendes med forbehold for tumor aktivitet eller morfologiske ændringer er vanskeligt at tolke og undersøgelsen er eksaminator afhængigt, ikke altid reproducerbar mhp responsevaluering (C).**

5. **CT-scanning kan i visse tilfælde erstatte MR (f.eks. intraabdominale desmoide tæt på tarme der bevæger sig og giver en del artefakter eller ved svær klaustrofobi), udføres med iv kontrast og evt. DE, som kan fange strukturelle ændringer. Delay efter tumor protokol. Rekonstruktioner i tre planer, maks. 3 mm snit. Kontrast mængde anvendes efter vægt. Kontrast kan undlades ved cave eller ved dårlig nyrefunktion (se kontraindikationer for kontrast ifl. ESUR) (B).**

Litteratur og evidensgennemgang

Litteratur gennemgangen findes bilag 1. Billeddiagnostik spiller en vigtig rolle for vurdering af læsionens resektabilitet, evaluering af recidiv, overvågning af den biologiske adfærd, hvis en forventningsfuld behandling vælges, og vurdering af respons på systemisk behandling såvel som på strålebehandling.

Det kræver kendskab til lokalisering og risikofaktorer, DFs biologiske adfærd er stærkt heterogen: fra en indolent adfærd med også spontan regression (den såkaldte biologiske udbrænding) til en meget lokalt aggressiv tumor med en høj grad af lokal invasion og relaps, hvilket kan afspejles i en optimal billeddiagnostik.

Kontraststoffer anvendes for at ændre røntgenpenetrationen (røntgenkontraststoffer, positive og negative), ekkogenicitet – reflektivitet (ultralydskontraststoffer) og relaksationstider (MR-kontraststoffer) i væv, kar og kaviteter for at visualisere anatomiske strukturer og give oplysninger om organers funktion.

Til CT undersøgelser anvendes jodbaserede kontraststoffer. Da nyren er eliminationsorganet, bør der altid foreligge en se-kreatinin, når der skal foretages en undersøgelse med injektion af intravaskulært kontraststof. Patienter med abnorm nyrefunktion har en øget risiko for at udvikle yderligere nedsat nyrefunktion efter indgift af kontraststof. Hos patienter med normal nyrefunktion er risikoen under 1%.

Ioderede kontraststoffer går over i modermælken. Generelt anbefales det, at kvinder ammer barnet så sent før undersøgelsen som overhovedet muligt, smider mælken ud ved det første måltid efter undersøgelsen, og genoptager normal amning ved 2. måltid efter undersøgelsen.

ESUR Contrast Media Safety Committee har udstedt guidelines for anvendelse af jodbaseredekontrastmidler og behandling af adverse reaktioner som kan række fra naldefeber til kardiogen shock.

MR-kontraststoffer findes også som ioniske og ikke-ioniske stoffer, ligesom chelaterne, hvortil grundstoffet gadolinium er bundet fast, enten er lineære eller cykliske. Der er ingen diagnostiske forskelle mellem de forskellige typer. De virker ved at forøge signalintensiteten ved at reducere T1-relaksationstiden. De opfører sig fuldstændigt som de ioderede vaskulære stoffer mht. farmakokinetik. Bivirkningsprofilen er den samme som ved de vaskulære røntgenkontraststoffer, men incidensen er væsentlig mindre. Behandlingen af bivirkninger er de samme. Kontraststof-nefropati ses ikke med de traditionelle doser (0.2 mmol/kg legemsvægt). Patienter, der tidligere har reageret på et røntgenkontraststof, har ikke øget risiko for at reagere på gadolinium-kontraststof, hvorfor gadolinium-kontraststof hyppigt anbefales til patienter, der tidligere har reageret på røntgenkontrastoffer. Kun patienter, der er allergikere overfor konserveringsmidler generelt, har øget risiko for at reagere.

Både for CT og MR kontrast skal eGFR være mindst 30 mL/min/1,73m2.

Billeddiagnostisk modaliteter:

MR- skanning , før og efter i.v. kontrast , skal indeholde følgende sekvenser, i tre planer.Kontrast kan undlades ved cave, hvis patienten ikke ønsker det eller dårlig nyrefunktion.

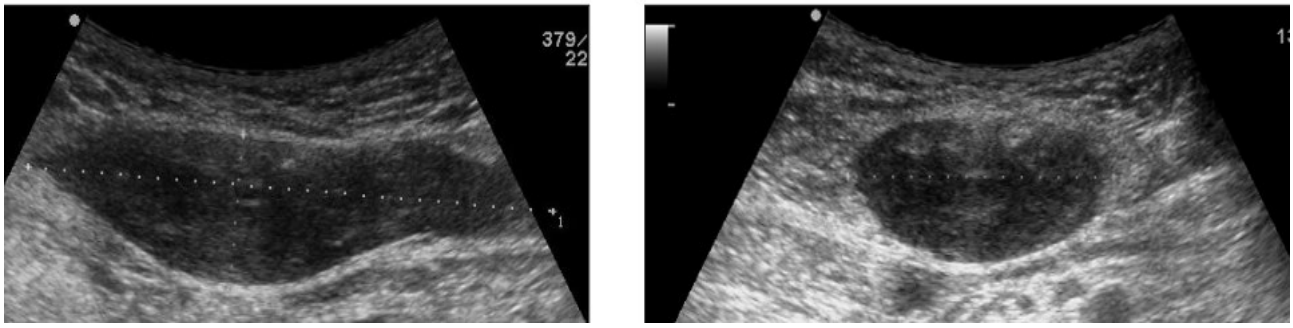
Protokol a*-(ca. 40 min-1 time skantid)*:FOV: 150 Snittykkelse 3 mm: STIR COR , T1 dixon COR , T2 dixon tra , T1 dixon tra , evt. sag T1 dixon + evt T1 dixon cor+ gd , T1 dixon sag+gd , T1 dixon Tra + gd

Protokol b-(ca.40 min- 1time skantid) FOV 250 Snittykkelse 4 mm: STIR COR , T1 dixon COR , T2 dixon tra , T1 dixon tra , evt. sag T1 dixon + evt T1 dixon cor+ gd , T1 dixon sag+gd , T1 dixon Tra + gd

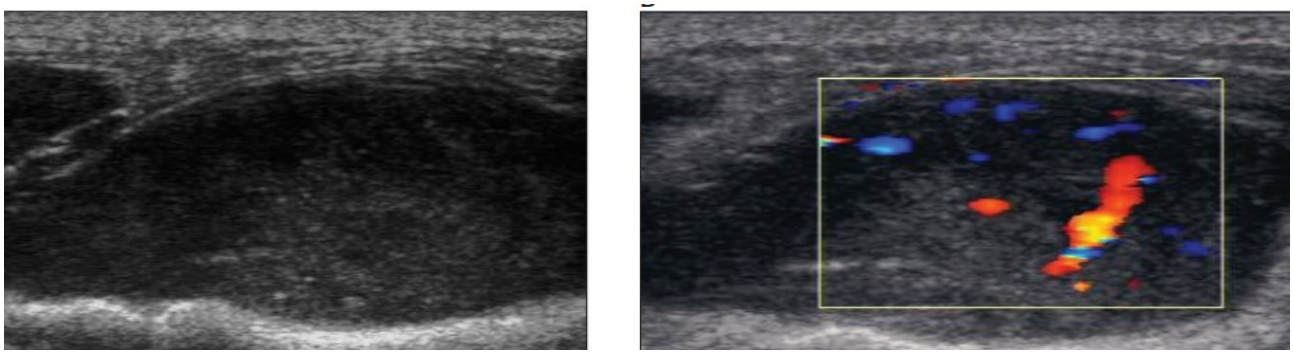
Ultralyd(UL):

Ultralyd (US) er et billigt værktøj, bredt tilgængeligt og sikkert, da det ikke bruger ioniserende stråling, så undersøgelsen kan gentages flere gange, selv i risikokategorier som børn og gravide. Hovedsagelig UL spiller en begrænset rolle i afgrænsningen af læsioner, der involverer hals, bugvæggen, brystvæggen, brystet og ekstremiteter. Men på grund af operatørens afhængighed og den dårlige ydeevne til detektion af små

intraabdominale læsioner, patientsamarbejde følsomhede , falder både specificitet og sensitivitet i detektion og karakterisering af læsioner(6-11).DF-læsioner har et varierende udseende, der spænder fra velafgrænset til dårligt defineret infiltrativ heterogen fast masse med variabel ekkogenicitet afhængig af mængden af kollagen, fibrose og cellulære komponenter indeni læsionen. Vaskularitet er variabel, påvises ved Color Doppler UL eller kontrastforstærket UL(CEUS)(12) DF læsion kan præsentere sig med et fasciehaletegn, hvilket indikerer tynd lineær forlængelse langsfascialplaner og staghorn-tegnet fra intramuskulære fingerlignende forlængelser af tumoren(12).Nogle gange vises DT'er som uregelmæssige, spikulerede, hypoekkoiske masser med farvedoppler-flow som efterligner en anden malignitet.UL kan bruges til at vejlede ablationsbehandling ved DT uegnet til kirurgisk resektion(13) Radiofrekvensablation (RFA) er den hyppigst anvendte ablationsværktøj, og dets succes skyldes i det væsentlige den minimalt invasive karakter af behandlingen med lavere komplikationsrater, overlegne toksicitetsprofiler og ofte sammenlignelige eller overlegne onkologiske resultater på mellemlang og lang sigt sammenlignet med konventionelle behandlinger såsom kirurgisk procedurer eller systemiske DF'er med relativt små volumener i overfladisk væv, såsom bugvæggen, lemmer og truncus(14-17). I disse tilfælde er UL et lovende værktøj til planlægning, målretning, overvågning, intra-procedureel modifikation og vurdering af behandlingsrespons, herunder teknisk succes, behandlingseffektivitet og komplikationer.



Figur 1. Billeder fra en 33-årig kvinde med en desmoid tumor i højre rectus abdominis muskel. Længde (A) og tværgående (B)ultralyd viser en solid veldefineret homogen masse med en glat kontur.



Figur 2. Billeder fra en 35-årig kvinde med en desmoid tumor i højre fod. Ultralyd viser en solid hypoekkoisk homogen masse (A) med betydelig flow (B).

CT :konventionel med iv kontrast og DE-CT skanning:

CT har en dobbelt tilgang: diagnostisk og terapeutisk. Fordelen ved brug af CT er at have en høj rumlig opløsning og opnå tilstrækkelige anatomiske detaljer for påvisning af dybe læsioner og til evt. mulige

interventionelle procedurer .En nylig teknik, dual-energy CT (DECT), øger tumordetektion . Helt overordnet kan DECT levere to typer af billedrekonstruktioner ud over den konventionelle CT-billedserie. Den første type rekonstruktion kaldes virtual monoenergetic (VM)(18, 19).VM-billedserier ligner vanlige anatomiske CT-billeder og kan virtuelt rekonstrueres til billeder optaget ved en specifik fotonenergi. Fordelen vedrekonstruerede lavenergibilleder er, at små kontrastforskelle fremhæves, hvilket øger synligheden af en række patologiske tilstande, mens rekonstruerede højenergibilleder kan benyttes til reduktion af artefakter(20)**.** Den anden gruppe rekonstruktioner er materialespecifikke, dvs. at man adskiller materialer/væv på baggrund af atomsammensætningen. Derved kan der laves rekonstruktioner, som selekterer og fremhæver jodkontrasten(jodmapping) eller modsat undertrykker jodkontrasten, så man får en virtuel tomskanning (VNC). Herudover muliggør DECT fremhævelse eller suppression af en væv såsom calcium, fedt og vand(20)**.** Supplerende til disse rækkematerialer/materialespecifikke rekonstruktioner muliggør DECT desuden kvantificering af materialerne som jodindhold/jodkoncentration (IC) eller fedtindhold. Desuden DECT kan supplere konventionel CT med forbedret vævskarakterisering uden ekstra strålingsdosis og væsentligt reducere artefakter fra metalproteser eller indopereret materiale.

CT bruges almindeligvis til at afbilde DT'er især for intra-abdominal lokaliseringer til diagnosticering og opfølgning, samt i præoperativ vurdering for at identificere tumorens forhold til tilstødende neurovaskulære strukturer og organer. CT skanning er den første valg når det drejer sig om komplikationer såsom tarmobstruktion, volvulus, tarmiskæmi og hydronefrose .Skal helst foretages med iv kontrast til primær diagnostik og follow up , se venligst kontrast instruks ifl. ESUR.

CT-fundene af intraabdominale læsioner bestemmes af mængden af kollagen og myxoidvæv; derfor har tumorens myxoid-komponent en tendens til at være hypodenssammenlignet med skeletmuskulatur, mens kollagen og fibrotisk komponent kan være isodens eller hyperdenst. Efter intravenøs kontrastindgift ses DT "opladningen" fra lidt til moderat. Som regel ses ikke nekrose eller forkalkninger (til forskel fra andre intraabdominale maligne processer hvor nekrose eller forkalkninger betragtes som behandlingsrespons). De angiografiske træk er uspecifikke. Læsionen kan fremstå som en blødt vævsmasse med heterogen optagelse af kontrast, øget vaskularitet og store arterier omkring dens periferi eller som arteriovenøs shunting.(fig.3,4,5)

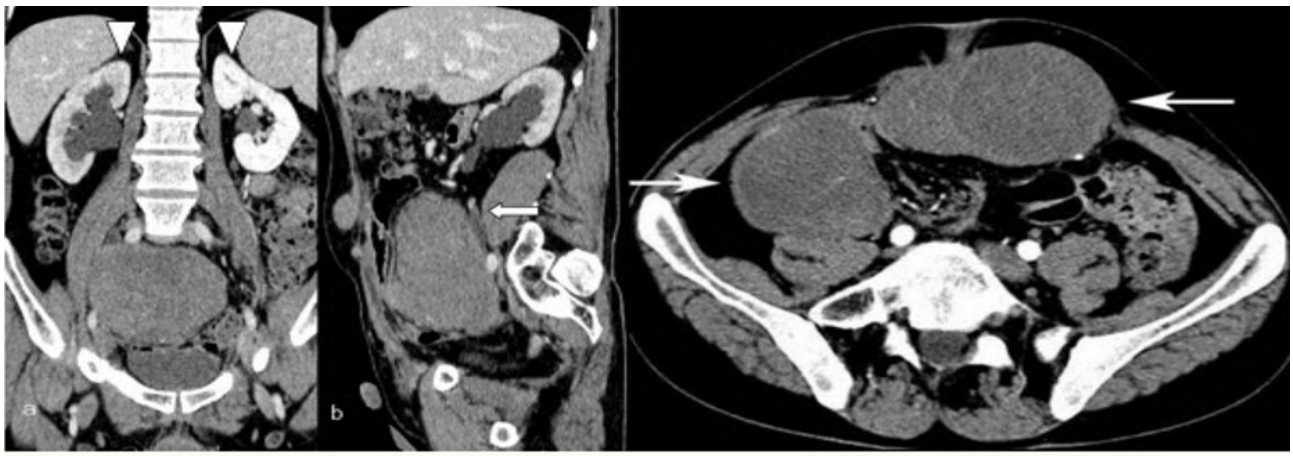


Fig. 3:Gartner syndrom kompliceret med hydronefrose, CT skanning med iv kontrast viser på de koronale billede(A) forsinket kontrast opladning i hø. nyre og hydronefrose pga mekanisk kompression af let kontrastopladende desmoider beliggende i bækkenet(markeret med pile).

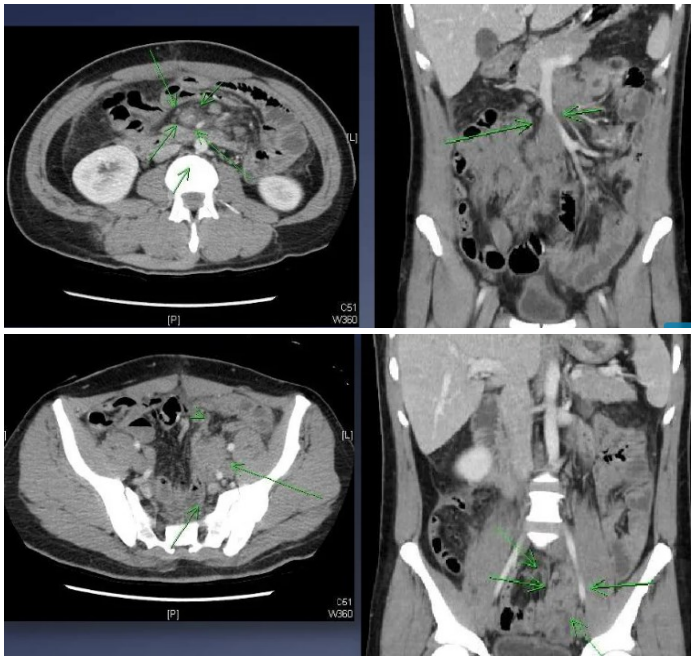


Fig 4: Gartner syndrom, tumoren er diffust afgrænset, omkranser SMV og distale mesenterielle vener-risiko for tarmiskæmi. CT med iv kontrast er en fordel at kortlægge de vaskulære strukturer. Samme patient med multifokale læsioner, i ve . side af bækkenet.Kontrast opladningen er mildt til moderat , involvering af nærliggende tarmsegment.

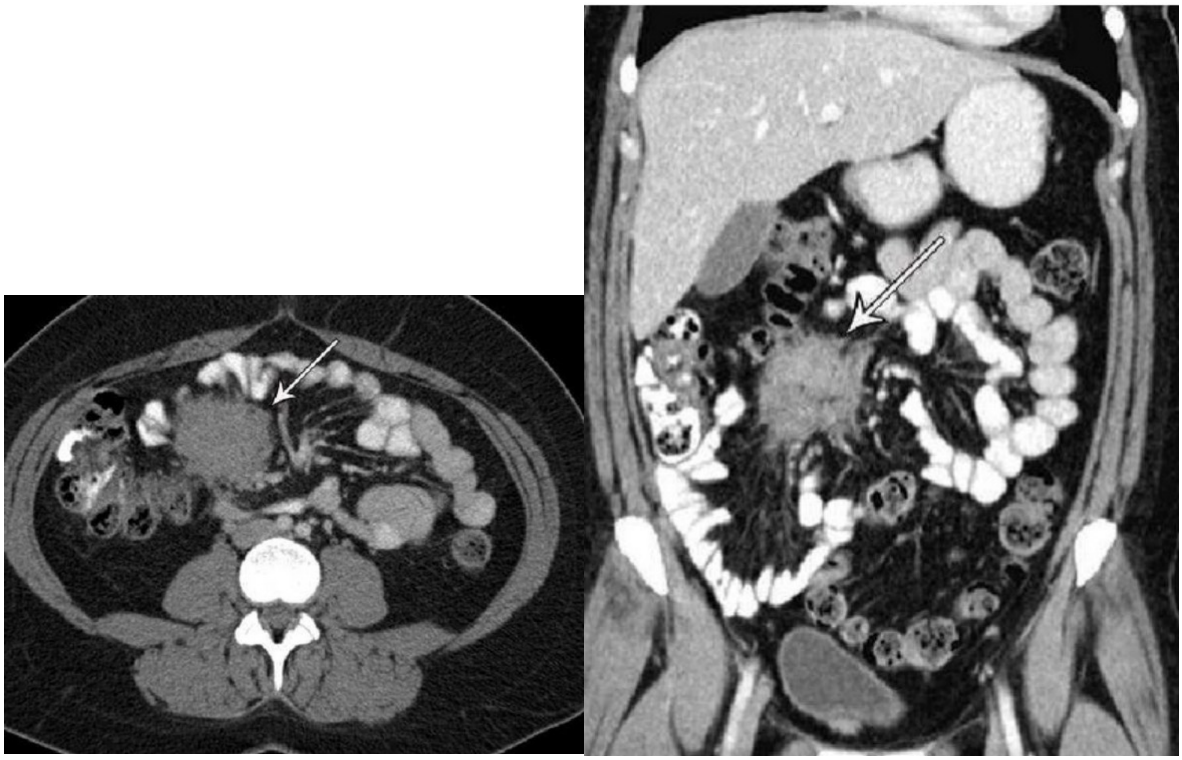


Fig.5: Intraabdominal fibromatose. Mesenterisk fibromatose hos 29-årig kvinde med højresidige flankesmerter. (a) Aksiale og (b) koronale CT-billeder viser en masse (pile) i tyndtarmens mesenterium med uregelmæssige marginer og attenuation svarende til muskulatur, mesenterielt fedt omringer læsionen.

PET-CT skanning:

PET er en forkortelse for Positron Emissions Tomografi. Det er en nuklearmedicinsk undersøgelse, der især anvendes til cancerdiagnostik, herunder staging, behandlings respons, mistanke om tumor relaps men også til diagnostik af en række andre sygdomme(21)**.** I modsætning til andre nuklearmedicinske undersøgelser, anvendes radioaktive sporstoffer, der udsender positroner. Langt de fleste sporstoffer produceres på steder, hvor der er en cyklotron (Rigshospitalet, Herlev Hospital, Odense Universitetshospital, Århus Universitetshospital og Hevesylaboratoriet på DTU-Risø). Da sporstofferne har meget forskellig levetid (halveringstid), er det kun nogle, der kan transporteres fra produktionsstedet til andre hospitaler .Det mest brugte sporstof er 18-flour-mærket FDG, der benyttes på hovedparten af danske hospitaler.

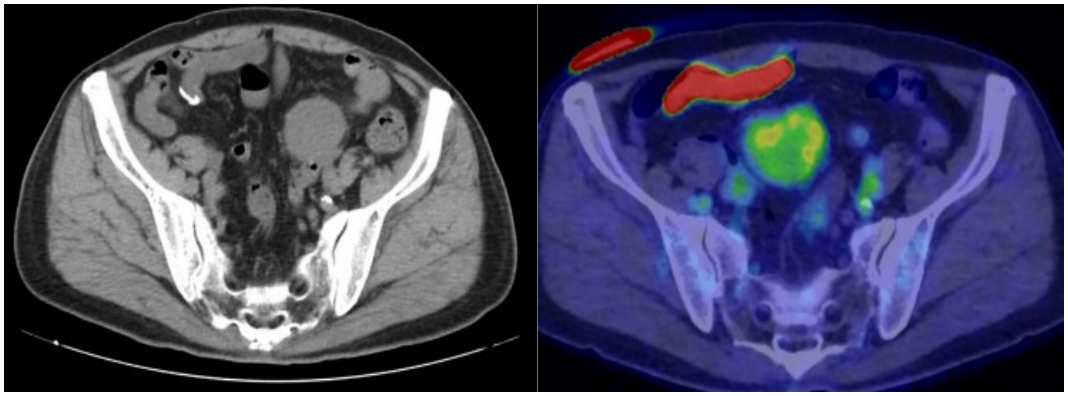
Med en PET/CT-skanner optages billeder af, hvor det radioaktive lægemiddel er i kroppen, PET-skanning anvendes ofte sammen med CT-skanning som såkaldt PET/CT-skanning.

PET-CT har ikke en etableret rolle i primær diagnostik, kan bruges som surveillance i tilfælde af små aktive desmoider som er svært at identificere på alm. CT med iv kontrast eller på MR. Risikoen ved PET er rapportering af falske positive fund i tilfælde af uventet mistanke om recidiv hos patienter med tidligere gastrointestinale resektioner, her er biopsi om muligt nødvendigt. Små tumorer og tumorer med lav optagelse af sporstoffet kan ikke sikkert detekteres. En anden ulempe er exponeringen til bestråling .For PET-skanningen afhænger det af det anvendte sporstof. Typisk er stråledosis mellem 2 og 8 mSv, svarende til 1-3 års baggrundsstråling i Danmark.

For CT-skanningen afhænger det af, hvor stor en del af kroppen der skannes og om der bruges røntgenkontrast eller ej. Typiske stråledoser er 4 til 18 mSv.

Dog, varierende FDG-optagelse af de forskellige dele af den samme tumor afspejler sandsynligvis de varierende andele af aktivt cellulært væv og kollagen i læsionen. Områderne med højere FDG-metabolisme repræsenterer sandsynligvis mere cellulære og mitotisk aktive områder.

På trods af operation og strålebehandling oplever 20-36% af patienter med fibromatose lokalt recidiv, og flere nye farmakologiske behandlinger (både cytotoksiske og ikke-cytotoksiske) afprøves nu i refraktære tilfælde. Induktion af fibrose og nedsat cellularitet er blevet foreslået som tidlige ændringer i den tidligere behandlingsrespons. FDG-PET kan ved sin evne til at påvise metaboliske ændringer vise sig at være værdifuld i behandlingsovervågning og kan være en tidlig indikator for behandlingsrespons. Evnen til at vurdere funktionaliteten af tumoren som helhed for behandlingsrespons er en fordel sammenlignet med biopsier (22, 23)**.**



Figur 6: CT skanning med iv kontrast viser en veldefineret proces tæt på tyndtarmen , let heterogen , patienten er robot assisteret cystektomeret og har hø. sidige bricker blære. FDG-PET-CT demonstrerer mildt FDG optagelse i tumoren, SUV max 3.4.Senere biopsi bekræfter DT.

MR skanning:

Takket være den multiparametriske tilgang, den exceptionelle kontrastopløsning og mulighed for at udnytte flere avancerede sekvenser, er MR er den diagnostiske guldstandard for undersøgelse, karakterisering og opfølgning af ekstraabdominale DT'er, men også en central rolle for intraabdominale(24-28). De fleste fordele er tydelige i særlige ekstra-abdominale læsioner, der forekommer i mammae, ekstremiteterne, hoved og nakke, abdominal- og brystvæg og mesenterielt lokalisering hos patienter, der er allergiske over for kontrastmidler eller hos unge patienter for at reducere strålingseksponering . Signalintensiteten af MR afspejler indholdet af kollagenfibre, spindelceller og ekstracellulær matrix til stede og varierer med billedsekvenser. Det almindeligt karakter af DT på MR-billeder er et heterogent mønster med signal iso- til hyperintens i skeletmusklen på T2-vægtet billeder og isointense i musklen på T1-vægtede billeder. Nedsat signalintensitet på T2-vægtede billeder skyldes højst sandsynligt tæt kollagen og hypocellularitet; omvendt afspejler øget T2-signalintensitet et højt indhold af spindelceller. DT'er almindeligvis (90%).

viser moderat til intens kontrastintensitet (fig. 7), især i mere cellulære og mindre fibrotiske områder; dog relateret til områder med manglende kontrastsignal stigning er fibrosen som regel til stede, meget sjældent nekrose.

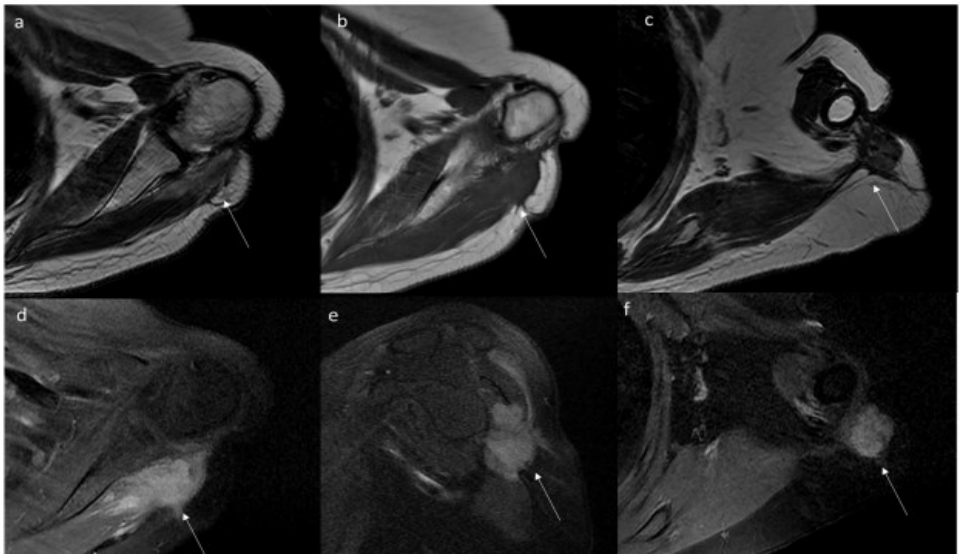


Fig. 7. Aggressiv fibromatose af skulder involverer de muskulære og fasciale planer af supraspinatus og deltoidmusklerne afbildet (pile) på aksiale T2w (a) og T1w (b,c) sekvenser og efter gadolinium (d–f).

Tabel 1: Billeddignostiske karakteristika ved abdominale og ekstraabdominale DT'er ,fordele og ulemper ved forskellige diagnostiske modaliteter.

DESMOID TUMOR	ULTRALYD	CT SKANNING	MR SKANNING
Abdominal	Variabelt udseende lige fra velafgrænset til dårligt defineret,infiltrativ heterogen fast masse med variabel ekkogenicitet. Variabel vaskularitet.På CEUS, tidligt optagelse af kontrastmidlet,meget lang udvaskning	CT-fund af intraabdominale læsioner er bestemt af mængden af kollagen og myxoid væv; derfor,den myxoide komponent af tumoren har tendens til at være hypodens i forhold til skeletmuskulaturen, mens kollagen og fibrotisk komponent kan være isodense eller hyperdense. Efter intravenøs kontrast ,opladningen er mild til moderat	Heterogent mønster, med signal iso-til hyperintens til skeletmuskulatur på T2-w billeder og isointense til muskler på T1-w billeder. Nedsat signal/intensitet på T2w billeder højst sandsynligt pga indhold med tæt kollagen og hypocellularitet; omvendt øget T2w signalintensitet afspejler et højt indhold af spindelceller. DT'er viser almindeligvis (90%) moderat til intens kontrastsignal stigning, især i de mere cellulære og mindre fibrotiske regioner.
Ekstraabdominal	Variabelt udseende lige fra velafgrænset til dårligt defineret,infiltrativ heterogen fast masse med variabel ekkogenicitet. Variabel vaskularitet.På CEUS, tidligt optagelse af kontrastmidlet,meget lang udvaskning	Lidt lavere tæthed, en højere grad af kontrast optagelse og uklare grænser	Ekstraabdominale DT'er forekommer typisk i intermuskulær placering langs dyb fascia og kan vise en tynd kant af omgivende fedt (spaltet fedttegn), lineær kontrast opladning som forlængelse langs fascieplanerne og rander der ligner en flamme (flammetegn).
Fordele	Billig;kan anvendes overalt Sikker	Kræver høj rumlig opløsning for at opnå tilstrækkelige anatomiske detaljer til påvisning af dybe læsioner og for guiding for interventionsprocedurer	Multiparametrisk tilgang; det exceptionelle kontrast opløsning; funktionsvurdering og behandlingseffekt vurdering
Ulemper	Operatør afhængighed; dårlig ydeevne for småintra-abdominale læsioner; patientenssamarbejde	Stråleeksponering , især i kombination med PET	Lang undersøgelses- og tolkningstid;høje omkostninger

Patientværdier og – præferencer

Billeddiagnostik er en stor del af surveillance og behandlings beslutning.

Rationale

Billeddiagnostik inkluderes i del af pakkeforløb, diagnostik, ultralyd- eller CT-vejledt ikke kirurgisk behandling, surveillance og behandlings effekt vurdering, især MR.

Bemærkninger og overvejelser

De anbefalede billeddiagnostiske muligheder kan foretages flere steder i landet, omkostningerne er afhængigt af hvilke modalitet er bedst egnet hos enkelt patient og desmoid placering. Det vil være som regel MR - skanning uden og med kontrast anvendelse der er dyrere end CT og UL. PET-CT er også relativ dyrt men indebærer dobbelt bestråling, derfor bør ikke bruges især hos yngre patienter og børn. I hvad angår brug af CT-DE og PET-CT er hhv. forbundet med bestråling (se tabel 1).

Patologiprocedurer og molekylære analyser

6. **Grovnålsbiopsi med oplysninger om eksakt lokalisation. Mikroskopisk positiv immunhistokemisk reaktion for actin og/ eller glat muskel myosin, samt positiv kernereaktion for β-catenin (A).**

7. **Molekylær analyse mhp. påvisning af CTNNB1- eller APC-mutation (A).**

8. **Evt. operationspræparat fremsendes ufixeret, måles, beskrives og der udtages 1 tumorsnit pr. cm tumor og vinkelrette snit af resektionsrande <2cm fra tumor. Ovennævnte immunhistokemiske- og molekylære analyser udføres, såfremt de ikke foreligger på biopsimateriale (B).**

Litteratur og evidensgennemgang

WHO classification of Tumours 5th edition, 2020: Soft Tissue and Bone tumours, evidensniveau 1a(29), samt tre publikationer; hhv. 1 review med gennemgang af 70 publikationer, evidensniveau 1a (30), og to kohortestudier med hhv. 145 og 17 observationer, evidensniveau 2b(31, 32). Litteratursøgning i PubMed, gennemgang af de nyeste publikationer, især reviews.

Ætiologien til Desmoid Fibromatose (DF) er multifaktoriel, hvor genetiske ændringer i CTNNB1 og APC-generne er medvirkende til hhv. sporadisk og hereditær DF. Sporadisk DF er associeret med en høj incidens af aktiveret CTNNB1 mutation (85%), hvilket medfører akkumulation af β-catenin i cellekernerne, og resulterer i tumordannelse(29). Trisomi 8 og 20 er også rapporteret i sporadisk DF(30).

Hereditær DF ses hovedsagelig hos patienter med familiær adenomatøs polypose (FAP), som har en 1000 fold øget risiko for at udvikle DF, og ses i 5-16% af patienter med FAP(30). Her er mekanismen en inaktiverende mutation i APC-genet, også medførende β-catenin akkumulation i cellekernerne.

<u>Grovnålsbiopsi</u>

Fremsendelse: Grovnålsnålsbiopsi fremsendes i formalin til histologisk undersøgelse. Finnålsaspiration til cytologisk undersøgelse er ikke velegnet til diagnostisk af desmoid fibromatose.

Det anbefales at rekvisitionen indeholder oplysninger om eksakt lokalisation, inkl. dybde, relation til anatomiske strukturer fx muskulatur eller fascie, evt. tidligere operativt indgreb i området, eller graviditet og fødsel.

Makroskopi: Antal og længde af biopsierne angives. Der skæres seriesnit, farves med Hæmatoxylin og eosin, evt. Van Gieson og gerne flere ufarvede snit til immunhistokemi.

Mikroskopi: Diagnosen desmoid fibromatose stilles ved karakteristik morfologi, med infiltrativ vækst af ensartede fibroblaster og myofibroblaster i strøg i et fibrillært stroma. Sjældnere ses et myksoidt, hypocellulært, nodulær fasciitis lignende, eller et keloidt kollagenøst stroma. Oftest udviser tumorcellerne ingen kernepolymorfi eller mitoser. Immunhistokemisk er der positiv reaktion for actin og/eller glat muskel myosin. I ca. 80% af tilfældene er der positiv kernereaktion for β-catenin, men denne kan være vanskelig at tolke.

Molekylære analyser: Der kan med fordel suppleres med CTNNB1 mutationsanalyse, til at understøtte diagnosen, de typiske mutationer er 3 punktmutationer i codon 41 og 45 i exon 3 med incidens på 73-85% afhængig af lokalisation (29-31). For at påvise evt. arvelighed anbefales det også, at undersøge for APC mutation (29-31). Påvises der APC mutation, bør patienten henvises til endoskopi mhp. screening for FAP. Det skal pointeres at negativ APC mutationsanalyse ikke udelukke FAP. CTNNB1 mutationsstatus kan både have prognostisk og prædiktiv værdi (30, 32).

Operationspræparat:

Hvis patienten undtagelsesvist bliver opereret, fremsendes vævet gerne ufixeret.

Makroskopi: Operationspræparatet måles i 3 planer, evt. suturmarkering anføres. Det skiveskæres, tumor beskrives og størrelse og afstande til resektionsrande måles. Der udtages 1 tumorsnit på cm tumor, og vinkelrette snit fra resektionsrande nærmere end 2cm fra tumor.

Mikroskopi**:** Som for biopsi. Hvis immunhistokemiske- og molekylære analyser foreligger på biopsimateriale, behøver disse ikke gentages.

Patientværdier og – præferencer

Den molekylære analyse er vigtig for at kunne finde de patienter med APC-mutation, som kan indgå i et kontrolforløb for familiær adenomatøs polypose.

Rationale

Endelig diagnostik af DF bør foretages, hvor der er mulighed for at udføre de anførte immunhistokemiske og molekylærbiologiske analyser.

Bemærkninger og overvejelser

De anbefalede analyser udføres allerede flere steder i landet, og vil dermed ikke betyde merudgift.

Tolkning af molekylære analyser

9. **Konsekvensen af fundet af en CTNNB1-mutation er, at patienten ikke har FA og dermed ikke skal endoskoperes (A).**

10. **Konsekvensen af APC-mutation er, at patienten, hvis ikke allerede kendt med FAP, skal henvises til relevant gastro-enhed for screening for polypper/tarmkræft (A).**

11. **Gruppen bør vurderes ved MDT sarkomkonference mhp validitet af biopsi evt. re-biopsi. Konkluderes det, at der ikke er nogle mutationer må det overvejes om patienten skal henvises til screening for polypper/tarmkræft inkl. familiære forhold (C).**

Litteratur og evidensgennemgang

Der er 2 hovedgrupper af mutationer vedrørende desmoid fibromatose samt en 3. 'restgruppe':

1. CTNNB1-mutation (codon 41 & 45) - og ingen samtidig APC-mutation - ses ved sporadisk fibromatose som findes hos langt hovedparten af patienter med desmoid fibromatose dvs. hos ca.90-95% af patienterne(33-37)
2. APC-mutation - og ingen samtidig CTNNB1-mutation – ses ved familiær polyposis (FAP) kombineret med desmoid fibromatose (Gardner's syndrom)(38-45).
3. Ved manglende fund af mutationer anses det indtil videre som en 'wild-type' desmoid fibromatose. Det skal bemærkes at mutationsanalyser er en relativ nylig introduceret teknologi og dermed vil der muligvis inden for de nærmeste år fremkomme mere sikker viden. Wild-type desmoid kan vise sig at være 'sampling error'(33-45).

Mutationsanalyserne må anses som mandatoriske i den daglige diagnostik af desmoid fibromatose. Det har den konsekvens, at enhver patient med mulig desmoid fibromatose skal have udført center revision af patologi-materiale inkl. mutationsanalyse for at diagnosen kan anses som definitiv. Det skal sammenholdes med øvrige foreliggende oplysninger inkl. billeddiagnostik og klinik.

Kirurgisk behandling

12. **Aktiv overvågning bør være den primær tilgang til behandling og kontrol af DT patienter. (B)**

13. **Kirurgi kan overvejes som 2.linje behandling af DT ved favorabel anatomisk lokalisation (C).**

14. **Kirurgi skal udføres på et af landets sarcom centre efter forudgående MDT-vurdering samme sted (A).**

Litteratur og evidensgennemgang

Indledningsvist skal det pointeres at evidensen omkring den kirurgiske behandling af DT er lav og primært bygger på observationelle studier.

I en nylig dansk undersøgelse (46) har man fundet at andelen af DT pt. , hvor kirurgi har været den initiale behandling, er faldet fra 75% i perioden 2009-2014 til 32% i perioden 2015-2018, hvilket afspejler konsensus i de seneste internationale anbefalinger og Reviews, der generelt advokerer for aktiv overvågning, som den primære tilgang i behandlingen af DT pt. (3, 47, 48).

Der er flere årsager til dette paradigme skifte:

- 55% af DT pt. oplever spontan regression, enten i den initiale fase eller efter en periode med progression (49)
- ingen signifikant forskel i ´event-free survival´ (53% versus 58%; p = 0.415) og langtids sygdomskontrol mellem pt. i aktiv overvågning vs. kirurgi som primære behandlingsstrategi
- recidiv rater efter kirurgi spænder fra 30-77% efter 5-10 år (50-52)
- mikroradikalitet opnås oftest ikke ved kirurgi, men det er dog samtidigt usikkert om dette korrelerer til en øget recidiv risiko (53)
- aktiv overvågning af pt. med DT recidiv giver bedre lokal tumor kontrol end kirurgi (54)

Kirurgi kan dog overvejes som sekundær behandling af DT med favorabel anatomisk lokalisation, primært bugvæggen, hvis risikoen for recidiv og morbiditet skønnes acceptable (3). Kirurgien bør kun udføres på et af landets Sarkom centre efter forudgående MDT-vurdering sammesteds.

Blandt Familiær Adenomatøs Polypose (FAP) pt. er kolorektal cancer ikke længere den hyppigste dødsårsag, men skyldes nu oftere DT og duodenum cancer (55, 56) og livstidsrisikoen for udvikling af DT blandt FAP pt. er vurderet til at være 12% (57).

Kendte risikofaktorer for udvikling af DT er: kvindeligt køn, familieanamnese med DT, spec. mutation af APC genet (3´ende af codon 1399) og anamnese med tidligere abdominal kirurgi (57). De fleste FAP pt. bliver profylaktisk kolektomeret og rekonstrueret med enten Ileorektal -(IRA) eller ileo pouch anal anastomose (IPAA) og her tyder nylige data på at IRA operationen er associeret med en lavere risiko for DT udvikling (58).

Patientværdier og – præferencer

I beslutningen om og valg af kirurgisk behandling må nødvendigheden af patient inddragelse indskærpes, når gavnlige og potentielt skadelige virkninger af den kirurgiske behandling afvejes.

Rationale

Ad anbefaling 12: `bør` er anvendt her da klinisk erfaring i sarcomcenter teams og patient præferencer og erfaringer kan påvirke beslutning om kirurgisk behandling som initial behandling.
Ad anbefaling 13: `kan` er valgt idet der er andre 2. linje behandlings muligheder
Ad anbefaling 14: Kirurgi for DT må stærkt anbefales kun udført af kirurger med ekspertise og erfaring indenfor området (og efter forudgående drøftelse i sarcom center MDT teams)

Ad anbefaling 4: Ordvalget `muligheden bør afsøges` er valgt da flere forhold kan gøre sig gældende blandt FAP patienter når operationstype skal vælges, såsom: polypbyrden i rektum, fertilitets hensyn, familie historie og erfaringer, funktionelle outcomes mv.

Onkologiske behandling – lokal og systemisk

15. **Aktiv behandling bør først startes ved sikker progression eller forværring af symptomer og truede organer (B).**

16. **Generelt anbefales det at anvende en behandling med færrest bivirkninger først, da der ikke lige noget evidens for hvordan de forskellige behandlinger skal gives i forhold til hinanden (C).**

17. **Mulige behandlinger med tyrosin kinase inhibitorer er Sorafenib (A), Imatinib (B), Sunitinib (B) og Pazopanib (B).**

18. **Radioterapi kan anvendes hos ældre patienter med komorbidtet der umuliggør systemisk behandling, og ved organ-truende lokalisationer hvor systemisk behandling ikke har vist sig effektiv. Fraktionering: 56 Gy på 28 fraktioner (B).**

19. **Da kirurgi ikke længere er førstevalgs behandling for DT anses præ- eller postoperativ radioterapi med adjuverende sigte for obsolet (C).**

20. **Lokal behandling som cryoablation, kemoembolisering eller high frequency ultrasound må anses som eksperimentel og bør foregå på reference centre og i rammen af nationale eller internationale prospektive opgørelser (C).**

21. **Mulige behandlinger med kemoterapi er lav dosis Metrotrexat sammen med vinorelbine, doxorubicin sammen med darcarbacine, liposomal doxorubicin eller ugentlig nab-paclitaxel (B).**

22. **Mulige andre behandlinger inkluderer anti-østrogen behandling (denne behandling anvendes dog ikke i særlig grad længere) og anti-inflammatoriske behandling eller en kombination heraf (B).**

23. **Sekretase hæmmerne er en lovende behandling, men endnu ikke godkendt (B).**

Litteratur og evidensgennemgang

Tyrosin Kinase hæmmer behandling – Evidenstabel (bilag 4)

Gennemgangen af litteraturen for behandlingsgrundlaget med kemoterapi er baseret på 11 originale artikler som blev udvalgt ud fra de 165 artikler som blev selekteret ud fra systematiske gennemgange af litteraturen, se søgestrategi bilag 2 og flow skema over udvælgelse af artikler bilag 3.

Forskellige tyrosin kinase hæmmere har været afprøvet til patienter med aggressiv fibromatose.

Der foreligger et placebo-kontrolleret, dobbeltblindet randomiseret studie der afprøver sorafenib i doseringen 400 mg dagligt (lavere end ved maligne diagnoser), og viser signifikant større andel af patienter i sorafenib gruppen der ikke oplever progression af sygdommen efter 2 år (87% vs 13%) (59). Sorafenib må anses som første valg blandt tyrosin kinase behandlingerne for desmoid fibromatose på baggrund af disse data, der er dog ikke foretaget sammenlignende undersøgelser af forskellige tyrosin kinase inhibitorer overfor hinanden. Imatinib viser aktivitet ved desmoid fibromatose i flere prospektive studier (60-63), og kan være et alternativ til sorafenib ved progression eller toksicitet. Det bemærkes dog at imatinib skal doseres i en relativ høj dosis, 800 mg dagligt. Der foreligger et prospektivt studie der dokumenterer sunitinibs aktivitet i doseringen 37,5 mg dgl. Det bemærkes at der er risiko for alvorlige bivirkninger ved behandling af intraabdominale desmoid tumorer. Pazopanib kan være et alternativ (64). Tiden til respons på tyrosin kinase behandling kan være ganske lang (9-12 måneder).

Radioterapi (evidenstabel 5):
Det eneste prospektive studie der omhandler strålebehandling af DT er et European Organization for Research and Treatment of Cancer (EORTC) phase II studie (65). I dette studie blev 44 patienter med ikke-operabel DT mellem 2001 og 2008 behandlet med photon radioterapi med total dosis 56 Gy givet over 28 fraktioner. Man kunne dokumentere en 3 års lokal kontrol rate på 81.5%. I henhold til RECIST fandt man i studiet som bedste respons komplet respons (CR) hos 13.6%, partiel respons (PR) hos 36.4%, stabil sygdom (SD) hos 40.9% og progresson af DT hos in 6.8%.
Øvrige opgørelser er typisk retrospektive opgørelser fra enkelte centre, hvor materialet er indsamlet som kirurgiske serier over en lang årrække, og med en høj andel af strålebehandlinger givet præ- eller postoperativ. Indikationen for strålebehandling er ofte R1 eller R2 resektion eller operation for recidiv, se tabel. Sammenlignet med patienter med kirurgi alene har disse patienter ikke overraskende dårligere lokalkontrol. Sammenlignes der derimod med matchede kohorter af patienter, falder sammenligningen ud til fordel for strålebehandling fremfor kirurgi (66).

I enkelte opgørelser ses der alvorlige bivirkninger til stråleterapi så som sekundær kræft, indskrænket mobilitet, blødning ved intraabdominal radioterapi (67, 68). Patient-rapoorteret funktion er lavere, jo flere operationer eller lokalbehandlinger en patient med DT har gennemgået (69).

Lokal behandling (evidenstabel 5)
Non-invasiv high frequency ultrasound og invasiv cryoablation (frysning af tumor) viser lovende resultater i retrospektive opgørelser fra enkelte centre (70-77). Udvælgelsen af egnede patienterer er afgørende, idet behandlingerne kan medføre langvarige nerveskader og akutte alvorlige bivirkninger (74, 76). Patient rapporterede oplysninger som smertescore kan påvirkes positivt af disse behandling (71, 75), og bør indtænkes i eventuelt fremtidige prospektive evalueringer af disse behandlingsmetoder.

Kemoterapi (evidenstabel 6)
Gennemgangen af litteraturen for behandlingsgrundlaget med kemoterapi er baseret på 26 originale artikler og 2 Review artikler som blev udvalgt ud fra de 165 artikler som blev selekteret ud fra systematiske gennemgange af litteraturen, se søgestrategi bilag 2 og flow skema over udvælgelse af artikler bilag 3.

Resultaterne af denne gennemgang kan ses i evidens tabel (bilag 6). Yderlige 2 artikler blev tilføjet ved gennemgange af de Review artiklerne.

Da aggressiv fibromatose er en lokal aggressiv tumor som ikke metastaser, anvendes kemoterapi primært til patienter hvor operation ikke er en mulighed, hvor anden systemiske behandling ikke har vist sig effektiv og hvor patienten oplever svær morbiditet.

Forskellige kemoterapi regimer har være afprøvet til patienter med aggressiv fibromatose. Den mest reporteret kombinationsbehandling er metrotrexat (MTX) med en vinca alkolider som vinblastin og vinorelbine. Kombinationen har vist ORR på 11 til 81% og DCR på 67-100% i de forskellige studier (64, 78-92). Disse studier har vist en PFS ved 5 år på op til 81% og median PFS på 9-120 måneder, således meget stor variation. Effekten indtræder ofte først flere måneder efter opstart af behandlingen.
Enkeltstof med peroral vinoralbine er ligeledes forsøgt med ORR på 20-29%, DCR på 65-84% (93, 94). Median behandlingsvarighed 7.7 måneder (93) og PFS ved 12 måneder var 77.5% (94).
Doxorubicin sammen med dacarbazine har vist objektive responsrater ORR på mellem 36-67% og sygdoms kontrol rater DCR på op til 100%(95, 96). Et studie har vist en median PFS på 74 måneder (95%CI: 32.5-107.5 mdr) (96).
Frem for traditionel doxorubicin, findes 3 retrospektive opgørelser over anvendelse af liposomalt doxorubicin PLD, hvor den ORR ligger på omkring 33% og DCR på 90-100%. Tiden til progression er opgjort i et studie som værende mellem 9-20 mdr. (84, 97, 98).
Der findes et nyre fase II studie der har undersøgt effekten af ugentlig taxol. Dette studie vise en ORR på 20% og alle på nær en patienten havde DCR. 2 års PFS var på 86% (99).

Anden behandling (evidenstabel 7)
Gennemgangen af litteraturen for behandlingsgrundlaget med primært antihormonel og antiinflammatorisk behandling er baseret på 23 originale artikler og 2 Review artikler som blev udvalgt ud fra de 165 artikler som blev selekteret ud fra systematiske gennemgange af litteraturen, se søgestrategi bilag 2 og flow skema over udvælgelse af artikler bilag 3. Yderlige 1 artikel er blevet tilføjet efter gennemgang af Review artiklerne. Resultatet af gennemgangen kan ses i evidenstabel (bilag 7).

Antihormonel behandling med – østrogen receptor modulerende behandling kan anvendes alene eller i kombination med anti-inflammatoriske stoffer. I en Review fra 2011 blev 168 DT-patienter analyseres for effekten af antiøstrogen alene eller i kombination med et anti-inflammatoriske behandling. Dette Review inkluderede 41 studier, hvoraf de fleste var case rapports. ORR for patienter behandlet med tamoxifen alenen var 57.9% mod 35% af de patienter der blev behandlet med en kombination, mens der var flere i kombinationen der havde SD og den procentvise andel af patienter som progredierede var den sammen (100). Ved gennemgang af originallitteraturen ses det at anti-østrogener alene giver en ORR på 25-60, en DCR på 67%-90, PFS ved 2 år er på 54.89%(101-104). PFS ved 1 år er ligeledes rapporteret med en frekvens på 58% (105).

Behandling med anti-inflammatoriske midler er ofte anvendt. I 2021 kom en oversigtsartiklen man fandt 54 studier hvor 3 af disse var case rapports(106). Ved gennemgang af originallitteraturen kan det ses at ORR ligger på mellem 20-45%, DCR på mellem 50-95% (102, 107-111). PFS ved et år er rapporteret til 55%(105).

Kombination af anti-østrogen og anti-inflammatoriske midler har ligeledes været forsøgt, disse studier har vist ORR 8-61% og DCR 84-100%(103, 112-114). tiden til respons var 14.9 måneder og tid til ophør var 42.4 måneder(112).

Et enkelt studier har undersøgt om adjuverende behandling med anti-østrogener eller antiinflammatoriske stoffer kunne nedsætte risikoen for recidiv, hvilket ikke var tilfældet (115, 116).

Et relativt nyt middel en sekretase hæmmer er blevet præsenteret ved ESMO 2022, data forlægger dog tilbage fra 2017, hvor et single arm fase II viste at 31% af patienterne havde PR og 100 % havde enten PR eller SD. En store fase III undersøgelser af sekretase hæmmerne som blev præsenteret ved ESMO 2022 er endnu ikke publiceret.

Patientværdier og – præferencer

Da sygdomsforløbet for den enkelte patient ikke kan forudses og at der er tale om en lokal aggressiv sygdom, som dog kan betyde svær morbiditet og kan ved bestemte lokalisationer blive livstruende, skal behandlingen individualiseres. Der må i fællesskab med patienten vurderes fordele og ulemper ved behandling i forhold til sygdommes sværhedsgrad og bivirkninger til evt. behandling.

Rationale

Anbefalingerne bygger på en systematisk gennemgang af litteraturen. Det er ikke et område hvor evidens grundlaget er særlig stort.

Bemærkninger og overvejelser

Man skal være opmærksom på at evidensgrundlaget ikke er særlig stor og kompleksiteten af sygdomme er høj. Ligeledes er der tale om en lokal aggressiv sygdom. Det betyder at individuelle forhold, hos den enkelte patient, som komorbiditet, lokalisation af tumor, patient præferencer og bivirkninger til behandlingen altid danne grundlag for behandlingsvalget, uanset hvad denne retningslinje end måtte anbefale.

4. Referencer

1. Anneberg M, Svane HML, Fryzek J, Nicholson G, White JB, Edris B, et al. The epidemiology of desmoid tumors in Denmark. Cancer Epidemiol. 2022;77:102114.
2. Penel N, Coindre JM, Bonvalot S, Italiano A, Neuville A, Le Cesne A, et al. Management of desmoid tumours: A nationwide survey of labelled reference centre networks in France. Eur J Cancer. 2016;58:90-6.
3. The management of desmoid tumours: A joint global consensus-based guideline approach for adult and paediatric patients. Eur J Cancer. 2020;127:96-107.
4. Park JS, Nakache YP, Katz J, Boutin RD, Steffner RJ, Monjazeb AM, et al. Conservative management of desmoid tumors is safe and effective. J Surg Res. 2016;205(1):115-20.
5. Gronchi A, Miah AB, Dei Tos AP, Abecassis N, Bajpai J, Bauer S, et al. Soft tissue and visceral sarcomas: ESMO-EURACAN-GENTURIS Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up(☆). Ann Oncol. 2021;32(11):1348-65.
6. Liu M, Liu S, Zhao Q, Cui Y, Chen J, Wang S. Using the Indocyanine Green (ICG) Lymphography to Screen Breast Cancer Patients at High Risk for Lymphedema. Diagnostics (Basel). 2022;12(4).
7. Fukui K, Masumoto N, Yokoyama E, Kanou A, Yokozaki M, Sasada S, et al. Ultrasonography Combined With Contrast-enhanced Ultrasonography Can Predict Lymphocyte-predominant Breast Cancer. Cancer Diagn Progn. 2021;1(4):309-16.
8. Wei T, Lu M, Li J, Hu Z, Li T, Cheng X, et al. Comparative study on efficacy and safety of ultrasound guided transoral and transcutaneous core needle biopsy in patients with oral masses. BMC Med Imaging. 2022;22(1):65.
9. Spagnuolo GM, Tierney HT, Laver NMV, Eldeiry LS. A Retrospective Study of Clinicopathologic Outcomes of Nodules With Hürthle Cell Cytology and the Thyroid Nodule App (TNAPP) Ultrasound Recommendations. Endocr Pract. 2022;28(6):593-8.
10. Mital T, Kamal M, Kumar M, Kumar R, Bhatia P, Singariya G. Comparison of landmark and real-time ultrasound-guided epidural catheter placement in the pediatric population: a prospective randomized comparative trial. Anesth Pain Med (Seoul). 2021;16(4):368-76.
11. Sparchez Z, Mocan T, Craciun R, Sparchez M, Nolsøe C. Contrast enhancement for ultrasound-guided interventions: when to use it and what to expect? Ultrasonography. 2022;41(2):263-78.
12. Braschi-Amirfarzan M, Keraliya AR, Krajewski KM, Tirumani SH, Shinagare AB, Hornick JL, et al. Role of Imaging in Management of Desmoid-type Fibromatosis: A Primer for Radiologists. Radiographics. 2016;36(3):767-82.
13. Wang L, Xu D, Chen L, Huang P. Percutaneous ultrasound-guided radiofrequency ablation for giant desmoid tumors of the intra-abdominal cavity in a patient with Gardner syndrome. J Cancer Res Ther. 2021;17(5):1286-8.
14. Kasper B, Baumgarten C, Garcia J, Bonvalot S, Haas R, Haller F, 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(10):2399-408.
15. Barrow E, Newton K, Rajashanker B, Lee S, Evans DG, Hill J. Successful radiofrequency ablation of an anterior abdominal wall desmoid in familial adenomatous polyposis. Colorectal Dis. 2013;15(3):e160-3.

16. Cobianchi L, Ravetta V, Viera FT, Filisetti C, Siri B, Segalini E, et al. The challenge of extraabdominal desmoid tumour management in patients with Gardner's syndrome: radiofrequency ablation, a promising option. World J Surg Oncol. 2014;12:361.
17. Ilaslan H, Schils J, Joyce M, Marks K, Sundaram M. Radiofrequency ablation: another treatment option for local control of desmoid tumors. Skeletal Radiol. 2010;39(2):169-73.
18. Hyodo T, Yada N, Hori M, Maenishi O, Lamb P, Sasaki K, et al. Multimaterial Decomposition Algorithm for the Quantification of Liver Fat Content by Using Fast-Kilovolt-Peak Switching Dual-Energy CT: Clinical Evaluation. Radiology. 2017;283(1):108-18.
19. Xu JJ, Taudorf M, Ulriksen PS, Achiam MP, Resch TA, Nielsen MB, et al. Gastrointestinal Applications of Iodine Quantification Using Dual-Energy CT: A Systematic Review. Diagnostics (Basel). 2020;10(10).
20. Agostini A, Borgheresi A, Mari A, Floridi C, Bruno F, Carotti M, et al. Dual-energy CT: theoretical principles and clinical applications. Radiol Med. 2019;124(12):1281-95.
21. Tateishi U, Yamaguchi U, Seki K, Terauchi T, Arai Y, Kim EE. Bone and soft-tissue sarcoma: preoperative staging with fluorine 18 fluorodeoxyglucose PET/CT and conventional imaging. Radiology. 2007;245(3):839-47.
22. Basu S, Nair N, Banavali S. Uptake characteristics of fluorodeoxyglucose (FDG) in deep fibromatosis and abdominal desmoids: potential clinical role of FDG-PET in the management. Br J Radiol. 2007;80(957):750-6.
23. Janinis J, Patriki M, Vini L, Aravantinos G, Whelan JS. The pharmacological treatment of aggressive fibromatosis: a systematic review. Ann Oncol. 2003;14(2):181-90.
24. Lee JH, Paeng SH, Cho HJ, Kim ST, Lee WH. Desmoid Fibromatosis in the Multifidus Muscle Misdiagnosed as Intramuscular Schwannoma by Incisional Biopsy: A Case Report. Korean J Neurotrauma. 2021;17(2):212-6.
25. Garcia-Ortega DY, Martín-Tellez KS, Cuellar-Hubbe M, Martínez-Said H, Álvarez-Cano A, Brener-Chaoul M, et al. Desmoid-Type Fibromatosis. Cancers (Basel). 2020;12(7).
26. Young JR, Sternbach S, Willinger M, Hutchinson ID, Rosenbaum AJ. The etiology, evaluation, and management of plantar fibromatosis. Orthop Res Rev. 2019;11:1-7.
27. Sabharwal S, Ahlawat S, Levin AS, Meyer CF, Brooks E, Ligon J, et al. Desmoid tumor mimics local recurrence of extremity sarcoma on MRI. J Surg Oncol. 2020;121(8):1259-65.
28. Zhu HC, Xu SX, Li XT, Guan Z, Li S, Sun YS. MRI T1 Contrast-Enhanced Signal Intensity Is a Prognostic Indicator of Imatinib Therapy in Desmoid-Type Fibromatosis. Front Oncol. 2021;11:615986.
29. WHO. Soft Tissue and Bone Tumours: WHO Classification of Tumours. 5th ed: World Health Organization; 2020 april 24, 2020.
30. Ganeshan D, Amini B, Nikolaidis P, Assing M, Vikram R. Current Update on Desmoid Fibromatosis. J Comput Assist Tomogr. 2019;43(1):29-38.
31. Mullen JT, DeLaney TF, Rosenberg AE, Le L, Iafrate AJ, Kobayashi W, et al. β-Catenin mutation status and outcomes in sporadic desmoid tumors. Oncologist. 2013;18(9):1043-9.
32. Kummar S, O'Sullivan Coyne G, Do KT, Turkbey B, Meltzer PS, Polley E, et al. Clinical Activity of the γ-Secretase Inhibitor PF-03084014 in Adults With Desmoid Tumors (Aggressive Fibromatosis). J Clin Oncol. 2017;35(14):1561-9.
33. Amary MF, Pauwels P, Meulemans E, Roemen GM, Islam L, Idowu B, et al. Detection of beta-catenin mutations in paraffin-embedded sporadic desmoid-type fibromatosis by mutation-specific restriction enzyme digestion (MSRED): an ancillary diagnostic tool. Am J Surg Pathol. 2007;31(9):1299-309.
34. Lazar AJ, Tuvin D, Hajibashi S, Habeeb S, Bolshakov S, Mayordomo-Aranda E, et al. Specific mutations in the beta-catenin gene (CTNNB1) correlate with local recurrence in sporadic desmoid tumors. Am J Pathol. 2008;173(5):1518-27.

35. Colombo C, Miceli R, Lazar AJ, Perrone F, Pollock RE, Le Cesne A, et al. CTNNB1 45F mutation is a molecular prognosticator of increased postoperative primary desmoid tumor recurrence: an independent, multicenter validation study. Cancer. 2013;119(20):3696-702.
36. Dômont J, Salas S, Lacroix L, Brouste V, Saulnier P, Terrier P, et al. High frequency of beta-catenin heterozygous mutations in extra-abdominal fibromatosis: a potential molecular tool for disease management. Br J Cancer. 2010;102(6):1032-6.
37. Crago AM, Chmielecki J, Rosenberg M, O'Connor R, Byrne C, Wilder FG, et al. Near universal detection of alterations in CTNNB1 and Wnt pathway regulators in desmoid-type fibromatosis by whole-exome sequencing and genomic analysis. Genes Chromosomes Cancer. 2015;54(10):606-15.
38. Giarola M, Stagi L, Presciuttini S, Mondini P, Radice MT, Sala P, et al. Screening for mutations of the APC gene in 66 Italian familial adenomatous polyposis patients: evidence for phenotypic differences in cases with and without identified mutation. Hum Mutat. 1999;13(2):116-23.
39. Gurbuz AK, Giardiello FM, Petersen GM, Krush AJ, Offerhaus GJ, Booker SV, et al. Desmoid tumours in familial adenomatous polyposis. Gut. 1994;35(3):377-81.
40. Lips DJ, Barker N, Clevers H, Hennipman A. The role of APC and beta-catenin in the aetiology of aggressive fibromatosis (desmoid tumors). Eur J Surg Oncol. 2009;35(1):3-10.
41. Nieuwenhuis MH, Vasen HF. Correlations between mutation site in APC and phenotype of familial adenomatous polyposis (FAP): a review of the literature. Crit Rev Oncol Hematol. 2007;61(2):153-61.
42. Järvinen HJ, Peltomäki P. The complex genotype-phenotype relationship in familial adenomatous polyposis. Eur J Gastroenterol Hepatol. 2004;16(1):5-8.
43. Sturt NJ, Gallagher MC, Bassett P, Philp CR, Neale KF, Tomlinson IP, et al. Evidence for genetic predisposition to desmoid tumours in familial adenomatous polyposis independent of the germline APC mutation. Gut. 2004;53(12):1832-6.
44. Nieuwenhuis MH, De Vos Tot Nederveen Cappel W, Botma A, Nagengast FM, Kleibeuker JH, Mathus-Vliegen EM, et al. Desmoid tumors in a dutch cohort of patients with familial adenomatous polyposis. Clin Gastroenterol Hepatol. 2008;6(2):215-9.
45. Caspari R, Olschwang S, Friedl W, Mandl M, Boisson C, Böker T, et al. Familial adenomatous polyposis: desmoid tumours and lack of ophthalmic lesions (CHRPE) associated with APC mutations beyond codon 1444. Hum Mol Genet. 1995;4(3):337-40.
46. Anneberg M, Svane HML, Fryzek J, Nicholson G, White JB, Edris B, et al. The epidemiology of desmoid tumors in Denmark. Cancer Epidemiol. 2022;77:102114.
47. Kasper B, Raut CP, Gronchi A. Desmoid tumors: To treat or not to treat, That is the question. Cancer. 2020;126(24):5213-21.
48. Riedel RF, Agulnik M. Evolving strategies for management of desmoid tumor. Cancer. 2022;128(16):3027-40.
49. Colombo C, Fiore M, Grignani G, Tolomeo F, Merlini A, Palassini E, et al. A Prospective Observational Study of Active Surveillance in Primary Desmoid Fibromatosis. Clin Cancer Res. 2022;28(18):4027-32.
50. Crago AM, Denton B, Salas S, Dufresne A, Mezhir JJ, Hameed M, et al. A prognostic nomogram for prediction of recurrence in desmoid fibromatosis. Ann Surg. 2013;258(2):347-53.
51. Ballo MT, Zagars GK, Pollack A, Pisters PW, Pollack RA. Desmoid tumor: prognostic factors and outcome after surgery, radiation therapy, or combined surgery and radiation therapy. J Clin Oncol. 1999;17(1):158-67.
52. Easter DW, Halasz NA. Recent trends in the management of desmoid tumors. Summary of 19 cases and review of the literature. Ann Surg. 1989;210(6):765-9.
53. Fiore M, MacNeill A, Gronchi A, Colombo C. Desmoid-Type Fibromatosis: Evolving Treatment Standards. Surg Oncol Clin N Am. 2016;25(4):803-26.

54. Seinen JM, Niebling MG, Bastiaannet E, Pras B, Hoekstra HJ. Four different treatment strategies in aggressive fibromatosis: A systematic review. Clin Transl Radiat Oncol. 2018;12:1-7.
55. Ghorbanoghli Z, Bastiaansen BA, Langers AM, Nagengast FM, Poley JW, Hardwick JC, et al. Extracolonic cancer risk in Dutch patients with APC (adenomatous polyposis coli)-associated polyposis. J Med Genet. 2018;55(1):11-4.
56. de Campos FG, Perez RO, Imperiale AR, Seid VE, Nahas SC, Cecconello I. Evaluating causes of death in familial adenomatous polyposis. J Gastrointest Surg. 2010;14(12):1943-9.
57. Sinha A, Tekkis PP, Gibbons DC, Phillips RK, Clark SK. Risk factors predicting desmoid occurrence in patients with familial adenomatous polyposis: a meta-analysis. Colorectal Dis. 2011;13(11):1222-9.
58. Aelvoet AS, Struik D, Bastiaansen BAJ, Bemelman WA, Hompes R, Bossuyt PMM, et al. Colectomy and desmoid tumours in familial adenomatous polyposis: a systematic review and meta-analysis. Fam Cancer. 2022;21(4):429-39.
59. Gounder MM, Mahoney MR, Van Tine BA, Ravi V, Attia S, Deshpande HA, et al. Sorafenib for Advanced and Refractory Desmoid Tumors. N Engl J Med. 2018;379(25):2417-28.
60. Heinrich MC, McArthur GA, Demetri GD, Joensuu H, Bono P, Herrmann R, et al. Clinical and molecular studies of the effect of imatinib on advanced aggressive fibromatosis (desmoid tumor). J Clin Oncol. 2006;24(7):1195-203.
61. Chugh R, Wathen JK, Patel SR, Maki RG, Meyers PA, Schuetze SM, et al. Efficacy of imatinib in aggressive fibromatosis: Results of a phase II multicenter Sarcoma Alliance for Research through Collaboration (SARC) trial. Clin Cancer Res. 2010;16(19):4884-91.
62. Penel N, Le Cesne A, Bui BN, Perol D, Brain EG, Ray-Coquard I, et al. 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. 2011;22(2):452-7.
63. Kasper B, Dimitrakopoulou-Strauss A, Strauss LG, Hohenberger P. Positron emission tomography in patients with aggressive fibromatosis/desmoid tumours undergoing therapy with imatinib. Eur J Nucl Med Mol Imaging. 2010;37(10):1876-82.
64. Toulmonde M, Pulido M, Ray-Coquard I, Andre T, Isambert N, Chevreau C, et al. Pazopanib or methotrexate-vinblastine combination chemotherapy in adult patients with progressive desmoid tumours (DESMOPAZ): a non-comparative, randomised, open-label, multicentre, phase 2 study. Lancet Oncol. 2019;20(9):1263-72.
65. Keus RB, Nout RA, Blay JY, de Jong JM, Hennig I, Saran F, et al. Results of a phase II pilot study of moderate dose radiotherapy for inoperable desmoid-type fibromatosis--an EORTC STBSG and ROG study (EORTC 62991-22998). Ann Oncol. 2013;24(10):2672-6.
66. Niu X, Jiang R, Hu C. Postoperative radiotherapy in primary resectable desmoid tumors of the neck: a case-control study. Strahlenther Onkol. 2019;195(11):1001-6.
67. Hong AM, Jones D, Boyle R, Stalley P. Radiation Therapy as an Alternative Treatment for Desmoid Fibromatosis. Clin Oncol (R Coll Radiol). 2018;30(9):589-92.
68. Seidensaal K, Harrabi SB, Weykamp F, Herfarth K, Welzel T, Mechtersheimer G, et al. Radiotherapy in the treatment of aggressive fibromatosis: experience from a single institution. Radiat Oncol. 2020;15(1):143.
69. Stoeckle E, Coindre JM, Longy M, Binh MB, Kantor G, Kind M, et al. A critical analysis of treatment strategies in desmoid tumours: a review of a series of 106 cases. Eur J Surg Oncol. 2009;35(2):129-34.
70. Schmitz JJ, Schmit GD, Atwell TD, Callstrom MR, Kurup AN, Weisbrod AJ, et al. Percutaneous Cryoablation of Extraabdominal Desmoid Tumors: A 10-Year Experience. AJR Am J Roentgenol. 2016;207(1):190-5.

71. Ghanouni P, Dobrotwir A, Bazzocchi A, Bucknor M, Bitton R, Rosenberg J, et al. Magnetic resonance-guided focused ultrasound treatment of extra-abdominal desmoid tumors: a retrospective multicenter study. Eur Radiol. 2017;27(2):732-40.
72. Redifer Tremblay K, Lea WB, Neilson JC, King DM, Tutton SM. Percutaneous cryoablation for the treatment of extra-abdominal desmoid tumors. J Surg Oncol. 2019;120(3):366-75.
73. Bouhamama A, Lame F, Mastier C, Cuinet M, Thibaut A, Beji H, et al. Local Control and Analgesic Efficacy of Percutaneous Cryoablation for Desmoid Tumors. Cardiovasc Intervent Radiol. 2020;43(1):110-9.
74. Zhang R, Chen JY, Zhang L, Li KQ, Xiao ZB, Mo SJ, et al. The safety and ablation efficacy of ultrasound-guided high-intensity focused ultrasound ablation for desmoid tumors. Int J Hyperthermia. 2021;38(2):89-95.
75. Efrima B, Ovadia J, Drukman I, Khoury A, Rath E, Dadia S, et al. Cryo-surgery for symptomatic extra-abdominal desmoids. A proof of concept study. J Surg Oncol. 2021;124(4):627-34.
76. Yan YY, Walsh JP, Munk PL, Mallinson PI, Simmons C, Clarkson PW, et al. A Single-Center 10-Year Retrospective Analysis of Cryoablation for the Management of Desmoid Tumors. J Vasc Interv Radiol. 2021;32(9):1277-87.
77. Mandel JE, Kim D, Yarmohammadi H, Ziv E, Keohan ML, D'Angelo SP, et al. Percutaneous Cryoablation Provides Disease Control for Extra-Abdominal Desmoid-Type Fibromatosis Comparable with Surgical Resection. Ann Surg Oncol. 2022;29(1):640-8.
78. Skapek SX, Hawk BJ, Hoffer FA, Dahl GV, Granowetter L, Gebhardt MC, et al. Combination chemotherapy using vinblastine and methotrexate for the treatment of progressive desmoid tumor in children. J Clin Oncol. 1998;16(9):3021-7.
79. Weiss AJ, Horowitz S, Lackman RD. Therapy of desmoid tumors and fibromatosis using vinorelbine. Am J Clin Oncol. 1999;22(2):193-5.
80. Azzarelli A, Gronchi A, Bertulli R, Tesoro JD, Baratti D, Pennacchioli E, et al. Low-dose chemotherapy with methotrexate and vinblastine for patients with advanced aggressive fibromatosis. Cancer. 2001;92(5):1259-64.
81. Skapek SX, Ferguson WS, Granowetter L, Devidas M, Perez-Atayde AR, Dehner LP, et al. Vinblastine and methotrexate for desmoid fibromatosis in children: results of a Pediatric Oncology Group Phase II Trial. J Clin Oncol. 2007;25(5):501-6.
82. Meazza C, Bisogno G, Gronchi A, Fiore M, Cecchetto G, Alaggio R, et al. Aggressive fibromatosis in children and adolescents: the Italian experience. Cancer. 2010;116(1):233-40.
83. de Camargo VP, Keohan ML, D'Adamo DR, Antonescu CR, Brennan MF, Singer S, et al. Clinical outcomes of systemic therapy for patients with deep fibromatosis (desmoid tumor). Cancer. 2010;116(9):2258-65.
84. Constantinidou A, Jones RL, Scurr M, Al-Muderis O, Judson I. Advanced aggressive fibromatosis: Effective palliation with chemotherapy. Acta Oncol. 2011;50(3):455-61.
85. Montgomery C, Emory C, Adams S, Cohen J, Pitcher JD, Potter BK, et al. Treatment of extra - abdominal desmoid tumors with chemotherapy. Cancers (Basel). 2011;3(3):3394-404.
86. Garbay D, Le Cesne A, Penel N, Chevreau C, Marec-Berard P, Blay JY, et al. Chemotherapy in patients with desmoid tumors: a study from the French Sarcoma Group (FSG). Ann Oncol. 2012;23(1):182-6.
87. Nishida Y, Tsukushi S, Urakawa H, Hamada S, Kozawa E, Ikuta K, et al. Low-dose chemotherapy with methotrexate and vinblastine for patients with desmoid tumors: relationship to CTNNB1 mutation status. Int J Clin Oncol. 2015;20(6):1211-7.
88. Park KH, Choi YJ, Kim KW, Ro KH, Kang CH, Song SH, et al. Combination chemotherapy with methotrexate and vinblastine for surgically unresectable, aggressive fibromatosis. Jpn J Clin Oncol. 2016;46(9):845-9.

89. Sparber-Sauer M, Seitz G, von Kalle T, Vokuhl C, Leuschner I, Scheer M, et al. Systemic therapy of aggressive fibromatosis in children and adolescents: Report of the Cooperative Weichteilsarkom Studiengruppe (CWS). Pediatr Blood Cancer. 2018;65(5):e26943.
90. Ingley KM, Burtenshaw SM, Theobalds NC, White LM, Blackstein ME, Gladdy RA, et al. Clinical benefit of methotrexate plus vinorelbine chemotherapy for desmoid fibromatosis (DF) and correlation of treatment response with MRI. Cancer Med. 2019;8(11):5047-57.
91. Fortunati D, Kaplan J, López Martí J, Ponzone A, Innocenti S, Fiscina S, et al. Desmoid-type fibromatosis in children. Clinical features, treatment response, and long-term follow-up. Medicina (B Aires). 2020;80(5):495-504.
92. Nishida Y, Hamada S, Urakawa H, Ikuta K, Sakai T, Koike H, et al. Desmoid with biweekly methotrexate and vinblastine shows similar effects to weekly administration: A phase II clinical trial. Cancer Sci. 2020;111(11):4187-94.
93. Gennatas S, Chamberlain F, Smrke A, Stewart J, Hayes A, Roden L, et al. A Timely Oral Option: Single-Agent Vinorelbine in Desmoid Tumors. Oncologist. 2020;25(12):e2013-e6.
94. Mir O, Honoré C, Chamseddine AN, Faron M, Haddag-Miliani L, Bayle A, et al. Outcomes of Oral Vinorelbine in Progressive Desmoid Fibromatosis-Response. Clin Cancer Res. 2021;27(7):2120.
95. Patel SR, Evans HL, Benjamin RS. Combination chemotherapy in adult desmoid tumors. Cancer. 1993;72(11):3244-7.
96. Gega M, Yanagi H, Yoshikawa R, Noda M, Ikeuchi H, Tsukamoto K, et al. Successful chemotherapeutic modality of doxorubicin plus dacarbazine for the treatment of desmoid tumors in association with familial adenomatous polyposis. J Clin Oncol. 2006;24(1):102-5.
97. Constantinidou A, Jones RL, Scurr M, Al-Muderis O, Judson I. Pegylated liposomal doxorubicin, an effective, well-tolerated treatment for refractory aggressive fibromatosis. Eur J Cancer. 2009;45(17):2930-4.
98. Bertagnolli MM, Morgan JA, Fletcher CD, Raut CP, Dileo P, Gill RR, et al. Multimodality treatment of mesenteric desmoid tumours. Eur J Cancer. 2008;44(16):2404-10.
99. Martin-Broto J, Redondo A, Moura DS, Valverde C, Morales JM, Lopez-Pousa A, et al. A phase II trial of weekly nab-paclitaxel for progressive and symptomatic desmoid tumors. Nat Commun. 2022;13(1):6278.
100. Bocale D, Rotelli MT, Cavallini A, Altomare DF. Anti-oestrogen therapy in the treatment of desmoid tumours: a systematic review. Colorectal Dis. 2011;13(12):e388-95.
101. Brooks MD, Ebbs SR, Colletta AA, Baum M. Desmoid tumours treated with triphenylethylenes. Eur J Cancer. 1992;28a(6-7):1014-8.
102. Nieuwenhuis MH, Mathus-Vliegen EM, Baeten CG, Nagengast FM, van der Bijl J, van Dalsen AD, et al. Evaluation of management of desmoid tumours associated with familial adenomatous polyposis in Dutch patients. Br J Cancer. 2011;104(1):37-42.
103. Desurmont T, Lefèvre JH, Shields C, Colas C, Tiret E, Parc Y. Desmoid tumour in familial adenomatous polyposis patients: responses to treatments. Fam Cancer. 2015;14(1):31-9.
104. Fiore M, Colombo C, Radaelli S, Callegaro D, Palassini E, Barisella M, et al. Hormonal manipulation with toremifene in sporadic desmoid-type fibromatosis. Eur J Cancer. 2015;51(18):2800-7.
105. Nishida Y, Tsukushi S, Shido Y, Wasa J, Ishiguro N, Yamada Y. Successful treatment with meloxicam, a cyclooxygenase-2 inhibitor, of patients with extra-abdominal desmoid tumors: a pilot study. J Clin Oncol. 2010;28(6):e107-9.
106. Emori M, Matsumoto Y, Murahashi Y, Yoshida M, Nishida Y. Efficacy and safety of cyclooxygenase 2 inhibitors for desmoid tumor management: a systematic review. Nagoya J Med Sci. 2021;83(4):673-81.
107. Filov VA, Gershanovich ML, Danova LA, Ivin BA. Experience of the treatment with Sehydrin (Hydrazine Sulfate, HS) in the advanced cancer patients. Invest New Drugs. 1995;13(1):89-97.

108. Hamada S, Futamura N, Ikuta K, Urakawa H, Kozawa E, Ishiguro N, et al. CTNNB1 S45F mutation predicts poor efficacy of meloxicam treatment for desmoid tumors: a pilot study. PLoS One. 2014;9(5):e96391.
109. Sakai T, Nishida Y, Hamada S, Koike H, Ikuta K, Ota T, et al. Immunohistochemical staining with non-phospho β-catenin as a diagnostic and prognostic tool of COX-2 inhibitor therapy for patients with extra-peritoneal desmoid-type fibromatosis. Diagn Pathol. 2017;12(1):66.
110. Cho JY, Gupta S, Cho HS, Park MS, Mok SJ, Han I, et al. Role of Nonsteroidal Anti-inflammatory Drug in Treatment of Extra-abdominal Desmoid Tumors. Clin Orthop Surg. 2018;10(2):225-33.
111. Shimizu K, Hamada S, Sakai T, Ito S, Urakawa H, Arai E, et al. MRI characteristics predict the efficacy of meloxicam treatment in patients with desmoid-type fibromatosis. J Med Imaging Radiat Oncol. 2019;63(6):751-7.
112. Quast DR, Schneider R, Burdzik E, Hoppe S, Möslein G. Long-term outcome of sporadic and FAP-associated desmoid tumors treated with high-dose selective estrogen receptor modulators and sulindac: a single-center long-term observational study in 134 patients. Fam Cancer. 2016;15(1):31-40.
113. Tonelli F, Ficari F, Valanzano R, Brandi ML. Treatment of desmoids and mesenteric fibromatosis in familial adenomatous polyposis with raloxifene. Tumori. 2003;89(4):391-6.
114. Skapek SX, Anderson JR, Hill DA, Henry D, Spunt SL, Meyer W, et al. Safety and efficacy of high-dose tamoxifen and sulindac for desmoid tumor in children: results of a Children's Oncology Group (COG) phase II study. Pediatr Blood Cancer. 2013;60(7):1108-12.
115. Santos GA, Cunha IW, Rocha RM, Mello CA, Guimarães GC, Fregnani JH, et al. Evaluation of estrogen receptor alpha, estrogen receptor beta, progesterone receptor, and cKIT expression in desmoids tumors and their role in determining treatment options. Biosci Trends. 2010;4(1):25-30.
116. Sri-Ram K, Haddo O, Dannawi Z, Tirabosco R, Cannon SR, Briggs TW, et al. The outcome of extra-abdominal fibromatosis treated at a tertiary referral centre. Eur J Surg Oncol. 2012;38(8):700-5.
117. Gounder MM, Lefkowitz RA, Keohan ML, D'Adamo DR, Hameed M, Antonescu CR, et al. Activity of Sorafenib against desmoid tumor/deep fibromatosis. Clin Cancer Res. 2011;17(12):4082-90.
118. Kasper B, Dimitrakopoulou-Strauss A, Pilz LR, Strauss LG, Sachpekidis C, Hohenberger P. Positron emission tomography as a surrogate marker for evaluation of treatment response in patients with desmoid tumors under therapy with imatinib. Biomed Res Int. 2013;2013:389672.
119. Jo JC, Hong YS, Kim KP, Lee JL, Lee J, Park YS, et al. A prospective multicenter phase II study of sunitinib in patients with advanced aggressive fibromatosis. Invest New Drugs. 2014;32(2):369-76.
120. Kasper B, Gruenwald V, Reichardt P, Bauer S, Rauch G, Limprecht R, et al. Imatinib induces sustained progression arrest in RECIST progressive desmoid tumours: Final results of a phase II study of the German Interdisciplinary Sarcoma Group (GISG). Eur J Cancer. 2017;76:60-7.
121. Zheng C, Zhou Y, Wang Y, Luo Y, Tu C, Min L. The Activity and Safety of Anlotinib for Patients with Extremity Desmoid Fibromatosis: A Retrospective Study in a Single Institution. Drug Des Devel Ther. 2020;14:3941-50.
122. Zheng C, Fang J, Wang Y, Zhou Y, Tu C, Min L. Efficacy and safety of apatinib for patients with advanced extremity desmoid fibromatosis: a retrospective study. J Cancer Res Clin Oncol. 2021;147(7):2127-35.
123. Zlotecki RA, Scarborough MT, Morris CG, Berrey BH, Lind DS, Enneking WF, et al. External beam radiotherapy for primary and adjuvant management of aggressive fibromatosis. Int J Radiat Oncol Biol Phys. 2002;54(1):177-81.
124. Micke O, Seegenschmiedt MH. Radiation therapy for aggressive fibromatosis (desmoid tumors): results of a national Patterns of Care Study. Int J Radiat Oncol Biol Phys. 2005;61(3):882-91.
125. Guadagnolo BA, Zagars GK, Ballo MT. Long-term outcomes for desmoid tumors treated with radiation therapy. Int J Radiat Oncol Biol Phys. 2008;71(2):441-7.

126. Rüdiger HA, Ngan SY, Ng M, Powell GJ, Choong PF. Radiation therapy in the treatment of desmoid tumours reduces surgical indications. Eur J Surg Oncol. 2010;36(1):84-8.
127. Mankin HJ, Hornicek FJ, Springfield DS. Extra-abdominal desmoid tumors: a report of 234 cases. J Surg Oncol. 2010;102(5):380-4.
128. Gluck I, Griffith KA, Biermann JS, Feng FY, Lucas DR, Ben-Josef E. Role of radiotherapy in the management of desmoid tumors. Int J Radiat Oncol Biol Phys. 2011;80(3):787-92.
129. Rutenberg MS, Indelicato DJ, Knapik JA, Lagmay JP, Morris C, Zlotecki RA, et al. External-beam radiotherapy for pediatric and young adult desmoid tumors. Pediatr Blood Cancer. 2011;57(3):435-42.
130. Mullen JT, Delaney TF, Kobayashi WK, Szymonifka J, Yeap BY, Chen YL, et al. Desmoid tumor: analysis of prognostic factors and outcomes in a surgical series. Ann Surg Oncol. 2012;19(13):4028-35.
131. Shin SH, Ko KR, Cho SK, Choi YL, Seo SW. Surgical outcome of desmoid tumors: adjuvant radiotherapy delayed the recurrence, but did not affect long-term outcomes. J Surg Oncol. 2013;108(1):28-33.
132. van Broekhoven DL, Verhoef C, Elias SG, Witkamp AJ, van Gorp JM, van Geel BA, et al. Local recurrence after surgery for primary extra-abdominal desmoid-type fibromatosis. Br J Surg. 2013;100(9):1214-9.
133. Huang K, Wang CM, Chen JG, Du CY, Zhou Y, Shi YQ, et al. Prognostic factors influencing event-free survival and treatments in desmoid-type fibromatosis: analysis from a large institution. Am J Surg. 2014;207(6):847-54.
134. Kriz J, Eich HT, Haverkamp U, Seegenschmiedt MH, Heide J, Bruns F, et al. Radiotherapy is effective for desmoid tumors (aggressive fibromatosis) - long-term results of a German multicenter study. Oncol Res Treat. 2014;37(5):255-60.
135. Houdek MT, Rose PS, Kakar S. Desmoid tumors of the upper extremity. J Hand Surg Am. 2014;39(9):1761-5.
136. Zeng WG, Zhou ZX, Liang JW, Hou HR, Wang Z, Zhou HT, et al. Prognostic factors for desmoid tumor: a surgical series of 233 patients at a single institution. Tumour Biol. 2014;35(8):7513-21.
137. Ma D, Li S, Fu R, Zhang Z, Cui Y, Liu H, et al. Long-term outcomes of 47 patients with aggressive fibromatosis of the chest treated with surgery. Eur J Surg Oncol. 2016;42(11):1693-8.
138. Ihalainen HR, Koljonen V, Böhling TO, Tukiainen EJ, Sampo MM. The desmoid tumour: local control after surgical treatment. J Plast Surg Hand Surg. 2015;49(1):19-24.
139. Santti K, Beule A, Tuomikoski L, Rönty M, Jääskeläinen AS, Saarilahti K, et al. Radiotherapy in desmoid tumors : Treatment response, local control, and analysis of local failures. Strahlenther Onkol. 2017;193(4):269-75.
140. Niu X, Jiang R, Hu C. Radiotherapy in the treatment of primary or recurrent unresectable desmoid tumors of the neck. Cancer Invest. 2019;37(8):387-92.
141. Bates JE, Morris CG, Iovino NM, Rutenberg M, Zlotecki RA, Gibbs CP, et al. Radiation Therapy for Aggressive Fibromatosis: The Association Between Local Control and Age. Int J Radiat Oncol Biol Phys. 2018;100(4):997-1003.
142. Ning B, Jian N, Ma R. Clinical prognostic factors for pediatric extra-abdominal desmoid tumor: analyses of 66 patients at a single institution. World J Surg Oncol. 2018;16(1):237.
143. Choi SH, Yoon HI, Kim SH, Kim SK, Shin KH, Suh CO. Optimal radiotherapy strategy for primary or recurrent fibromatosis and long-term results. PLoS One. 2018;13(5):e0198134.
144. Krieg AH, Wirth C, Lenze U, Kettelhack C, Coslovsky M, Baumhoer D, et al. Extra-abdominal desmoid tumours - further evidence for the watchful waiting policy. Swiss Med Wkly. 2019;149:w20107.
145. Bishop AJ, Zarzour MA, Ratan R, Torres KE, Feig BW, Wang WL, et al. Long-Term Outcomes for Patients With Desmoid Fibromatosis Treated With Radiation Therapy: A 10-Year Update and Re-evaluation of the Role of Radiation Therapy for Younger Patients. Int J Radiat Oncol Biol Phys. 2019;103(5):1167-74.

146. de Bruyns A, Li H, MacNeil A, Simmons C, Clarkson P, Goddard K, et al. Evolving Practice Patterns Over Two Decades (1993-2013) in the Management of Desmoid-type Fibromatosis in British Columbia. Clin Oncol (R Coll Radiol). 2020;32(4):e102-e10.
147. Cuomo P, Scoccianti G, Schiavo A, Tortolini V, Wigley C, Muratori F, et al. Extra-abdominal desmoid tumor fibromatosis: a multicenter EMSOS study. BMC Cancer. 2021;21(1):437.
148. Elnekave E, Ben Ami E, Shamai S, Peretz I, Tamir S, Bruckheimer E, et al. Selective Intra-Arterial Doxorubicin Eluting Microsphere Embolization for Desmoid Fibromatosis: A Combined Prospective and Retrospective Study. Cancers (Basel). 2022;14(20).
149. Okuno SH, Edmonson JH. Combination chemotherapy for desmoid tumors. Cancer. 2003;97(4):1134-5.
150. Lev D, Kotilingam D, Wei C, Ballo MT, Zagars GK, Pisters PW, et al. Optimizing treatment of desmoid tumors. J Clin Oncol. 2007;25(13):1785-91.
151. Francis WP, Zippel D, Mack LA, DiFrancesco LM, Kurien E, Schachar NS, et al. Desmoids: a revelation in biology and treatment. Ann Surg Oncol. 2009;16(6):1650-4.
152. Peng PD, Hyder O, Mavros MN, Turley R, Groeschl R, Firoozmand A, et al. Management and recurrence patterns of desmoids tumors: a multi-institutional analysis of 211 patients. Ann Surg Oncol. 2012;19(13):4036-42.
153. Yoon GW, Kim JD, Chung SH. The analysis of treatment of aggressive fibromatosis using oral methotrexate chemotherapy. Clin Orthop Surg. 2014;6(4):439-42.
154. Ananth P, Werger A, Voss S, Rodriguez-Galindo C, Janeway KA. Liposomal doxorubicin: Effective treatment for pediatric desmoid fibromatosis. Pediatr Blood Cancer. 2017;64(7).
155. Palassini E, Frezza AM, Mariani L, Lalli L, Colombo C, Fiore M, et al. Long-term Efficacy of Methotrexate Plus Vinblastine/Vinorelbine in a Large Series of Patients Affected by Desmoid-Type Fibromatosis. Cancer J. 2017;23(2):86-91.
156. Shkalim Zemer V, Toledano H, Kornreich L, Freud E, Atar E, Avigad S, et al. Sporadic desmoid tumors in the pediatric population: A single center experience and review of the literature. J Pediatr Surg. 2017;52(10):1637-41.
157. Liu X, Wang H, Wu X, Hong X, Luo Z. Phase II study of doxorubicin and thalidomide in patients with refractory aggressive fibromatosis. Invest New Drugs. 2018;36(1):114-20.
158. Mir O, Honoré C, Chamseddine AN, Dômont J, Dumont SN, Cavalcanti A, et al. Long-term Outcomes of Oral Vinorelbine in Advanced, Progressive Desmoid Fibromatosis and Influence of CTNNB1 Mutational Status. Clin Cancer Res. 2020;26(23):6277-83.
159. Newman ET, Lans J, Kim J, Ferrone M, Ready J, Schwab J, et al. PROMIS Function Scores Are Lower in Patients Who Underwent More Aggressive Local Treatment for Desmoid Tumors. Clin Orthop Relat Res. 2020;478(3):563-77.
160. Lev-Chelouche D, Abu-Abeid S, Nakache R, Issakov J, Kollander Y, Merimsky O, et al. Limb desmoid tumors: a possible role for isolated limb perfusion with tumor necrosis factor-alpha and melphalan. Surgery. 1999;126(5):963-7.
161. Leithner A, Schnack B, Katterschafka T, Wiltschke C, Amann G, Windhager R, et al. Treatment of extra-abdominal desmoid tumors with interferon-alpha with or without tretinoin. J Surg Oncol. 2000;73(1):21-5.
162. Lindor NM, Dozois R, Nelson H, Wolff B, King J, Boardman L, et al. Desmoid tumors in familial adenomatous polyposis: a pilot project evaluating efficacy of treatment with pirfenidone. Am J Gastroenterol. 2003;98(8):1868-74.
163. Sturt NJ, Phillips RK, Clark SK. High-dose tamoxifen and sulindac as first-line treatment for desmoid tumors. Cancer. 2004;101(3):652; author reply 3.

164. Bonvalot S, Rimareix F, Causeret S, Le Péchoux C, Boulet B, Terrier P, et al. 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. 2009;16(12):3350-7.
165. Colombo C, Foo WC, Whiting D, Young ED, Lusby K, Pollock RE, et al. FAP-related desmoid tumors: a series of 44 patients evaluated in a cancer referral center. Histol Histopathol. 2012;27(5):641-9.
166. Hamada S, Urakawa H, Kozawa E, Futamura N, Ikuta K, Shimoyama Y, et al. Nuclear expression of β-catenin predicts the efficacy of meloxicam treatment for patients with sporadic desmoid tumors. Tumour Biol. 2014;35(5):4561-6.
167. Sheth PJ, Del Moral S, Wilky BA, Trent JC, Cohen J, Rosenberg AE, et al. Desmoid fibromatosis: MRI features of response to systemic therapy. Skeletal Radiol. 2016;45(10):1365-73.
168. Benech N, Walter T, Saurin JC. Desmoid Tumors and Celecoxib with Sorafenib. N Engl J Med. 2017;376(26):2595-7.
169. Inoue Y, Ishida H, Ueno H, Kobayashi H, Yamaguchi T, Konishi T, et al. The treatment of desmoid tumors associated with familial adenomatous polyposis: the results of a Japanese multicenter observational study. Surg Today. 2017;47(10):1259-67.
170. Pruksakorn D, Lorsomradee S, Phanphaisarn A, Teeyakasem P, Klangjorhor J, Chaiyawat P, et al. Safety and efficacy of intralesional steroid injection for aggressive fibromatosis. World J Surg Oncol. 2017;15(1):195.
171. Villalobos VM, Hall F, Jimeno A, Gore L, Kern K, Cesari R, et al. Long-Term Follow-Up of Desmoid Fibromatosis Treated with PF-03084014, an Oral Gamma Secretase Inhibitor. Ann Surg Oncol. 2018;25(3):768-75.
172. Ferrari A, Orbach D, Affinita MC, Chiaravalli S, Corradini N, Meazza C, et al. Evidence of hydroxyurea activity in children with pretreated desmoid-type fibromatosis: A new option in the armamentarium of systemic therapies. Pediatr Blood Cancer. 2019;66(1):e27472.
173. Robles J, Keskinyan VS, Thompson M, Davis JT, Mater DV. Combination therapy with sorafenib and celecoxib for pediatric patients with desmoid tumor. Pediatr Hematol Oncol. 2020;37(5):445-9.
174. Sobczuk P, Agnieszczak IM, Grycuk W, Czarnecka AM, Świtaj T, Koseła-Paterczyk H, et al. What is the best front-line approach in patients with desmoid fibromatosis? - A retrospective analysis from a reference center. Eur J Surg Oncol. 2021;47(10):2602-8.

5. Metode

Retningslinjen er blevet op delt i 5 sektioner, en diagnostisk del, en patologiske del, et afsnit om tolkning af molekylære analyser, en kirurgiske del og en onkologisk del. Arbejdet med retningslinjen er blevet varetaget af specialister indenfor de enkelte områder og til sidste samlet til en retningslinje af NAP.

Litteratursøgning

Den billede diagnostiske del bygger på en systematiske gennemgang af litteraturen (søgeprotokol: bilag 1) og med udgangspunkt i følgende internationale guidelines: "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;127:96–107. doi: 10.1016/j.ejca.2019.11.013.)".
Patologiske del: Retningslinjen er skrevet på grundlag af en litteratur gennemgang med følgende søgeord "fibromatosis CTNNB1 mutation"

Tolkning af molekylære analyser: Retningslinjen er skrevet på grundlag ekspert vurdering ved AKH

Den kirurgiske del: Er skrevet på basis af ekspert vurdering ved KJ.

Onkologisk behandlingen: Retningslinjen er skrevet på basis af en systematiske litteratur gennemgang (se søgeprotokol bilag 2). Medline (1074 søgeresultater) blev søgt for primære studie herunder kliniske forsøg, retrospektiv opgørelse, case kontrol studier og Review. Herefter blev duplikater fjernet. Disse blev overført til programmet COVIDENCE, hvor overskrifter og abstrakt blev gennemgået af to uafhængige forfattere (BE og NAP). Uoverensstemmelse vedr. inklusionen af et studie blev løst via dialog. Dette resulterede i at 165 artikler skulle gennemgås i forbindelse med retningslinjen. Der blev primært taget udgangspunkt i original litteratur i forbindelse med retningslinjens afsnit om onkologiske behandling. Selektion af artikler fremgår af bilag 3. Review artikler blev primært anvendt til at sikre at alt litteratur er inkluderet i retningslinjen.

Litteraturgennemgang

Billeddiagnostisk del: Litteraturen er blevet gennemgået af GAF.
Patologidelen: Litteraturen er blevet gennemgået af MLT.
Tolkning af molekylære analyser: litteraturen er blevet gennemgået af AKH.
Kirurgiske del: Litteraturen er blevet gennemgået af KJ
Onkologiske behandling. Alle artikler (fuldtekst) er gennemgået ud fra gennemgangen i COVIDENCE.
BE har gennemgået litteraturen vedr. strålebehandling og tyrosin kinase hæmmere (TKI) behandling og NAP har gennemgået litteraturen vedr. kemoterapi og anden behandling.

Formulering af anbefalinger

De forskellige afsnit i anbefalingen er udarbejdet af eksperter indenfor behandling og diagnostik af desmoid fibromatose. Anbefalingerne har været rundsendt til alle medlemmer af Dansk Sarkom Gruppe, inden

godkendelse. Uenighed om ordlyden eller anbefalinger har være diskuteret mellem de faglige eksperter indtil der er indgået konsensus.

Interessentinvolvering

Der har ikke været patient involvering i udarbejdelse af denne retningslinje. Ej heller har der være andre uden for DSG der har deltaget.

Høring og godkendelse

Retningslinjen er sendt til høring blandt DSG's medlemmer forud for DSG's årsmøde primo januar 2023. Retningslinjen blev fremlagt og diskuteret ved dette årsmøde og blev efterfølgende godkendt at DSG's medlemmer og bestyrelse.

Anbefalinger, der udløser betydelig merudgift

Denne retningslinjes anbefalinger vil ikke medføre betydelige merudgifter, da de i væsentligt omfang følger hvad der allerede er standarden på de to nationale sarkomcentre.

Det vil dog være formålstjenligt at styrke det international samarbejde for at forbedre muligheder for at fremskaffe evidens i forbindelse med fremtidige behandlingsmuligheder. Dette vil kræve at vi deltager i internationale protokoller, hvilet medfører merudgifter til GCP-monitering, støtte fra de kliniske forskningsenheder, juridisk bistand, medarbejderfrikøb til varetagelse af protokol arbejde, samt projekt sygeplejerske.

Behov for yderligere forskning

Der er i høj grad behov for yderlige forskning. Nye behandlinger som Trans Arteriel Kemo Embolisering (TACE) er under udvikling, ligeledes er fundet en ny behandling med secretase hæmmere. Selvom der ikke er tale om en kræftsygdom er den at sidestille med en sådan, da sygdomme kan være meget invaliderende og til tider livstruende. Der er således et stort behov for at forske i nye behandlingsstrategier for at hjælpe denne gruppe af patienter.

Forfattere og habilitet

- Ninna Aggerholm Pedersen (NAP), MD, PhD, MSc, Lektor, Speciallæge Klinisk Onkologi, kræftafdelingen, AUH. (onkologi)
- Bodil Elisabeth Engelman (BEE) MD, PhD, Speciallæge Klinisk Onkologi, Herlev Hospital, Herlev (onkologi)
- Maj-Lis Møller Talman (MMT), Overlæge, Patologiafdelingen RH, Ortho-team. (patologi)
- Ken Ljungmann (KL), MD, PhD, Overlæge, Kirurgiske afdeling, AUH (kirurgiske del) KL
- Gina Al-Farra (GAF), Overlæge, Afdelingen for røntgen og skanning, Herelv-Gentofte Hospital, Onko-radiologisk team.(diagnostik)
- Anders Krarup-Hansen (AKH), MD, PhD, lektor, Overlæge, speciale, stilling, ansættelsessted (onkologi)

Forfatter til den diagnostiske del, har ingen interessekonflikter, modtager ikke økonomiske ydelser for anbefaling af specifikke undersøgelses modaliteter. Desunden er de billeder der præsenteres i materialet fuld anomymiserest. Offentliggørelse af sådanne data komprimitterer ikke fortrolighed eller bryder lokale databeskyttelseslov.
Forfatter til den patologiske del har ingen indflydelse på indkøb af de reagenser der anvendes i diagnostikken.
Forfatter til den kirurgiske behandling har ingen relation til producenter af kirurgisk udstyr.
Forfatterne til den onkologiske behandling har ingen relation til firmaet der sælger den medicin der anvendes til behandling af aggressiv fibromatose og firmaet har således ikke haft indflydelse på udarbejdelsen af retningslinjen.

Version af retningslinjeskabelon

Retningslinjen er udarbejdet i version 9.2.1 af skabelonen.

6. Monitorering

Aggressiv fibromatose er en sjælden lokal aggressiv tumor, de indgår i den national sarkom kvalitets database. Her bliver der hver år gjort op hvor mange patienter der får sygdomme, hvor mange der modtager behandling. Der er på nuværende tidspunkt ingen indikatoren som indgår i årsrapporten.

7. Bilag

Bilag 1 – Søgestrategi – diagnostik

Søgeprotokol

Titel (på retningslinje)	*Behandling af Desmoid tumorer/aggressiv fibromatose*
DMCG	*DSG*
Kontakt med metodespecialist	*Nej*
Senest udfyldt	*11/10/2022*

Afgrænsning af emne	
Baggrund	*Systematiske gennemgang af modaliteter for undersøgelse af aggressiv fibromatose*
Inklusions- og eksklusionskriterier	*Publikationsdato (periode): fra 2000 til dags dato* *Sprog: engelsk, dansk, svensk norsk* *Publikationstype(-r): primærlitteratur, oversigtsartikler , bidrag til kliniske forsøg, retrospektive opgørelser.*

Emneord	Populationen	Intervention	Sammenlignings intervention	Outcomes
Engelsk *MRI scans, contrast enhancement, PET-CT scans, ultrasound, CT ,Role of Imaging in Management of Desmoid-type Fibromatosis: A*	*Desmoid tumour or aggressive fibromatosis*	*Examination , treatment effect*	*non*	*Examination , follow up* *Radiation risk*

Primer for Radiologist.				

Søgning efter guidelines

Databaser (Guidelines)	**Dato for søgning**	**Ansvarlig for søgningen**
ESMO	**(15/10/2022)**	GAF
Desmoid Tumour Working Group NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines®)	**(15/10/2022)** **15/10/2022**	GAF GAF

Søgning efter systematiske reviews

Databaser (systematiske reviews)	**Dato for søgning**	**Ansvarlig for søgningen**
Google scholar Medline	**(15/10/2022)** **(15/10/2022)**	GAF GAF

Søgning efter primærlitteratur (sammenligning af undersøgelses modaliteter for desmoider)

Databaser (primær litteratur)	**Dato for søgning**	**Ansvarlig for søgningen (navn(e))**
Google Scholar Research gate PubMed	**(22/06/2022)** **22/9/2022** **22/09/2022**	GAF GAF

Bilag 2 – Søgestrategi – onkologiske del

Søgeprotokol

Titel (på retningslinje)	*Behandling af Desmoid tumorer/aggressiv fibromatose*
DMCG	*DSG*
Kontakt med metodespecialist	*Nej*
Senest udfyldt	*11/10/2022*

Afgrænsning af emne	
Baggrund	*Systematiske gennemgang af den onkologiske behandling af aggressiv fibromatose*
Inklusions- og eksklusionskriterier	Publikationsdato (periode): fra 1990 til dags dato *Sprog: engelsk, dansk, svensk norsk* *Publikationstype(-r): primærlitteratur, herunder kliniske forsøg, kohortestudier, retrospektive opgørelser.*

Emneord	Populationen	Intervention	Sammenlignings intervention**Fejl! Bogmærke er ikke defineret.**	Outcomes
Engelsk *Alle tænkelige søgeord bør indsættes.*	*Desmoid tumour or aggressive fibromatosis*	*Treatment or* *Therapy*	*non*	*Effect* *Outcome* *Side effect* *Risk*

Søgning efter guidelines

Databaser (Guidelines)	Dato for søgning	Ansvarlig for søgningen
EMSO	**(11/10/2022)**	NAP
Desmoid Tumour Working Group	**(11/10/2022)**	NAP

Søgning efter systematiske reviews

Databaser (systematiske reviews)	*Dato for søgning*	*Ansvarlig for søgningen*
Medline	**(11/10/2022)**	NAP

Søgning efter primærlitteratur (fx randomiserede kontrollerede forsøg)

Databaser (primær litteratur)	Dato for søgning	Ansvarlig for søgningen (navn(e))
Medline	**(04/05/2022)**	NAP

Søgestrategier (kopieret ind)

Original litteratur

Medline (antal hits 1074)

Search: **((Desmoid tumor[MeSH Terms] AND ((humans[Filter]) AND (english[Filter]))) OR (aggressiv fibromatosis[MeSH Terms] AND ((humans[Filter]) AND (english[Filter])))) AND (Treatment AND ((humans[Filter]) AND (english[Filter])))** Filters: **Humans, English** Sort by: **Most Recent**

((("fibromatosis, aggressive"[MeSH Terms] AND ("humans"[MeSH Terms] AND "english"[Language])) OR ("aggressiv"[All Fields] AND "fibroma"[MeSH Terms] AND ("humans"[MeSH Terms] AND "english"[Language]))) AND (("therapeutics"[MeSH Terms] OR "therapeutics"[All Fields] OR "treatments"[All Fields] OR "therapy"[MeSH Subheading] OR "therapy"[All Fields] OR "treatment"[All Fields] OR "treatments"[All Fields]) AND ("humans"[MeSH Terms] AND "english"[Language]))) AND ((humans[Filter]) AND (english[Filter]))

Systematiske review

Medline (antal hits 13)

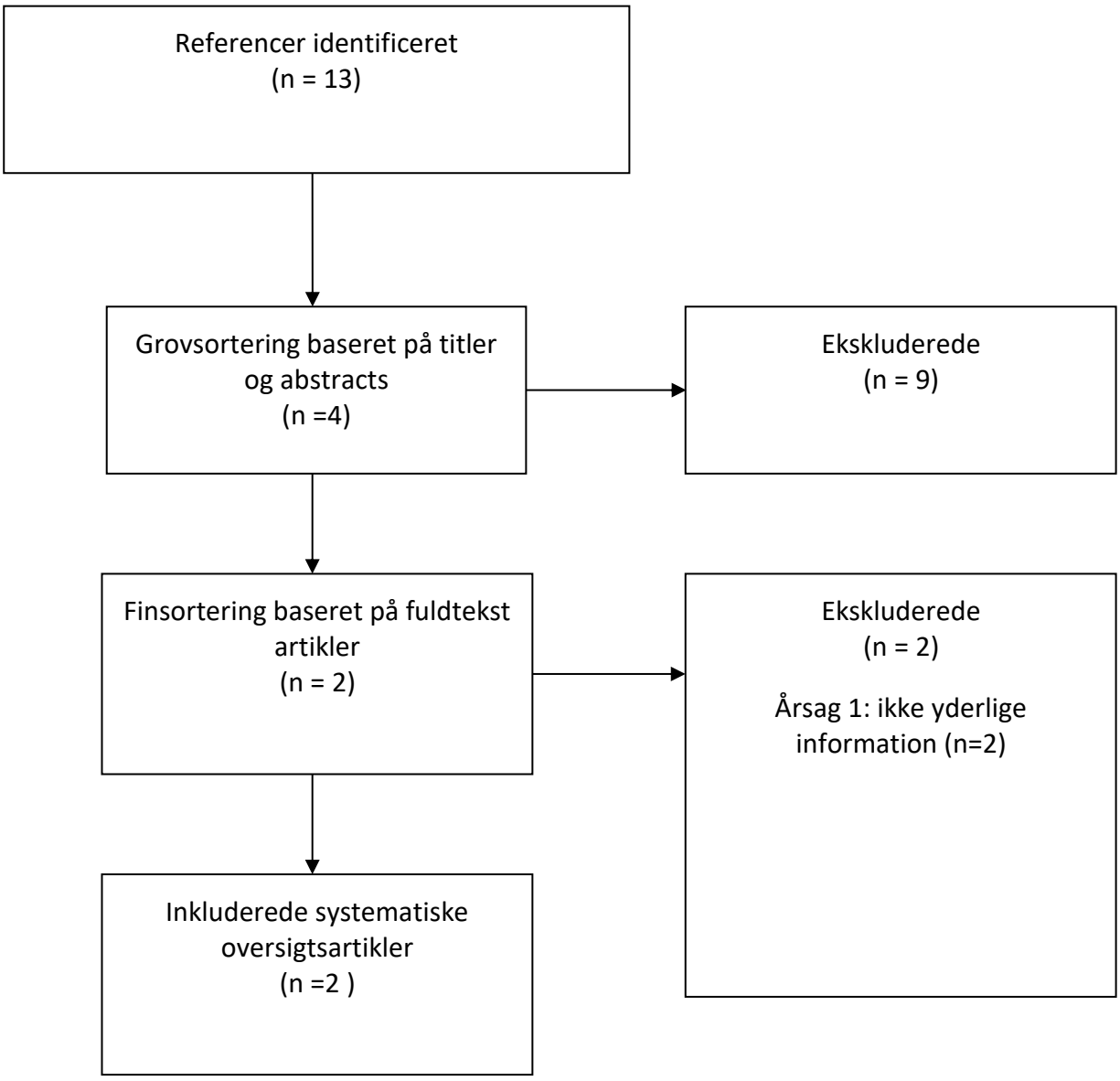
Search: **((Desmoid tumor[MeSH Terms] AND ((humans[Filter]) AND (english[Filter]))) OR (aggressiv fibromatosis[MeSH Terms] AND ((humans[Filter]) AND (english[Filter])))) AND (Treatment AND**

((humans[Filter]) AND (english[Filter])) Filters: **Systematic Review, Humans, English** Sort by: **Publication Date**

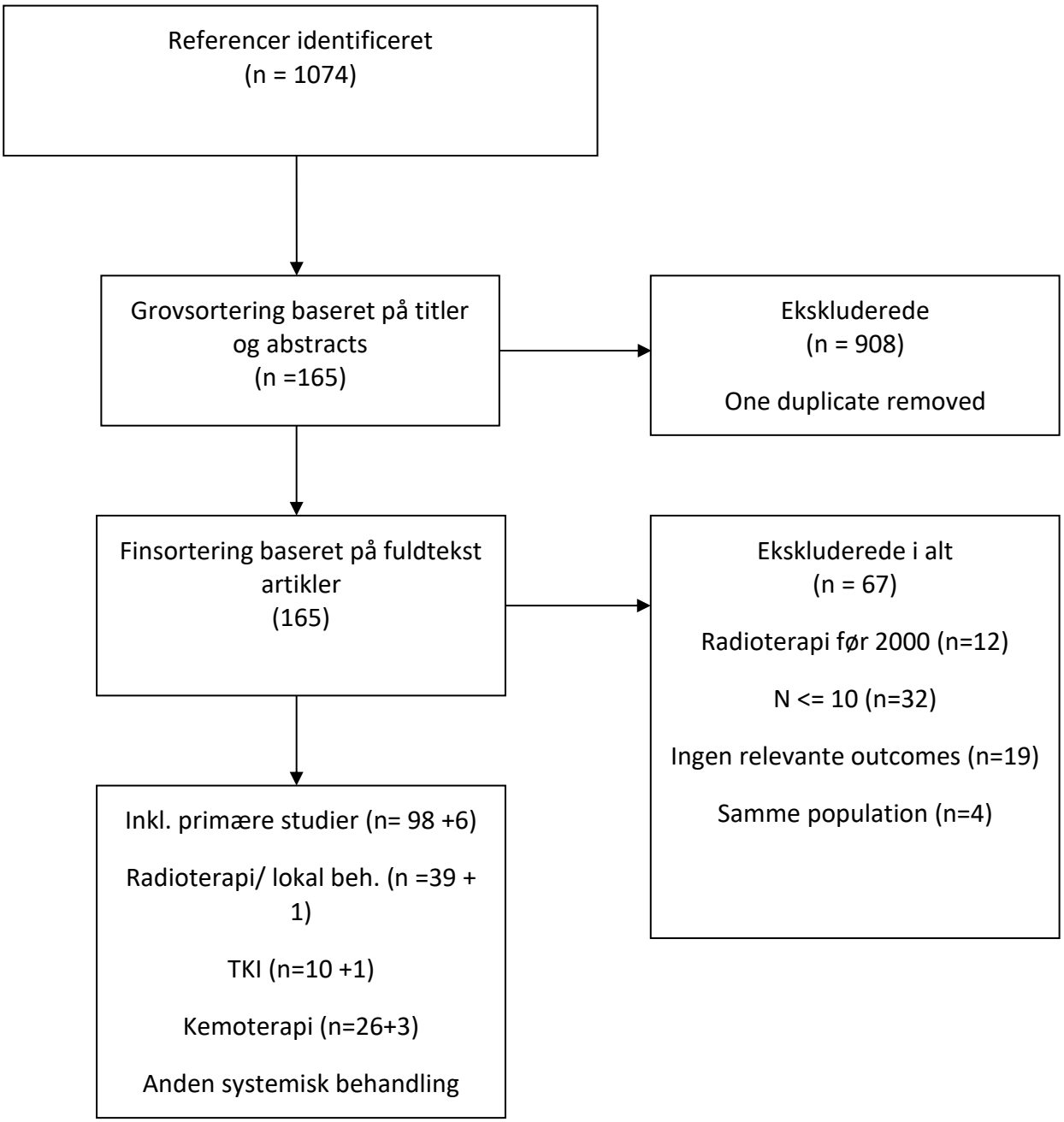
Bilag 3 – Søgestrategi – flowcharts over udvalgte artikler, onkologisk del

Flowchart – Guidelines – onkologiske behandling - Ingen

Flowchart – Systematiske oversigtsartikler – onkologiske behandling



Flowchart – Primære studier – onkologisk behandling



Bilag 4 – Evidenstabel – tyrosin kinase hæmmer behandling

Dette arbejdspapir kan anvendes til kritisk gennemgang af den litteratur, der skal danne grundlag for retningslinjens anbefalinger.

Dansk Sarkomgruppe	Retningslinjens emne/titel: Desmoid - TKI						
Forfatter/ kilde	***År***	***Undersøgelses-type/design***	***Under-søgel-sens kvalitet jf. Oxford***	***Intervention***	***Patient-population***	***Resultater (outcome)***	***Kommentarer***
Heinrich et al. (60)	2006	prospective open label phase 2	3/B	Imatinib 400 mg x 2 daily	N = 19	3 PR (15.7%) 4 SD (21%) overall 1 year tumor control rate 36.8%	Primary or metastatic AF, 8 FAP Heavily pretreated patients median TTF for the 19 patients was 325 days
Chugh et al. (61)	2010	prospective open label phase 2	3/B	Imatinib 300 mg x 2 (less for pediatric patients)	N = 51	1-year PFS 66%. ORR 6% (3 of 51) Clinical benefit rate (CR, PR, SD >16 weeks): 84%	2002 – 2005 8 patients with FAP Not amenable to surgery Includes pediatric patients >10 y Grade 3/4 >5%: neutropenia (*n* = 5), rash (*n* = 5), fatigue (*n* = 4)
Gounder et al (117)	2011	retrospective, single center	4/C	Sorafenib 400 mg daily	N = 26, N = 24 evaluable	0 CR 6 PR (25%), 17 SD (70%),	2008 – 2010 7 patients with FAP start of treatment, 23/26 PD, 3 with worsening pain.

						1 PD	Median follow up 6 months (1–29) median dose 200 mg daily grade 3 toxicities: hypertension, fatigue, hand-foot syndrome
Penel et al. (62)	2011	prospective single center	3/B	Imatinib 400 mg x 1 daily for one year	N = 40	non-progression rates at 3, 6 and 12 months: 91%, 80% and 67%. 2-year PFS 55% 2-year OS 95%	Unresectable and progressive 6 patients with FAP median follow-up 34 months
Kasper et al. (118)	2013	prospective single center	3/B	Imatinib 400 mg x 1 daily, escalated to 400 mg x 2 after 2 weeks	N = 22	5 PR (23%), 12 SD (55%), 5 PD (23%). mean PFS 20.6 months 6-month PFS 68%	Mean therapy interval 19.7 months (median of 12.5 months (range: 1–74)) no grade III/IV toxicities progressive disease at inclusion
Jo et al. (119)	2014	nonrandomized, open-label, multicenter prospective phase II study	3/B	Sunitinib 37,5 mg x 1 daily	N = 19	5 PR (26%) 8 SD (42.1 %) 8 weeks disease-control rate 68.4 % (95 % CI, 47.5–89.3)	2008 – 2012 measurable disease at inclusion 9 patients with FAP median duration of treatment 5.8 months (range, 0.1–43.6 months). Grade 3 or 4 adverse events: neutropenia (33.3 %), diarrhea (5.3 %), hand-foot syndrome (5.3 %).

							mesenteric mass bleeding (n = 1), bowel perforation (n = 1), and bowel fistula (n = 1) with tumor mass necrosis
Kasper et al. (120)	2017	nonrandomized, open-label, multicenter prospective phase II study	3/B	Imatinib 800 mg daily for 2 years	N = 38	Progression arrest rate at 6 months 65% 7 PR, median time to response 11 months ORR 19%	2010 – 2013 progressive disease at inclusion median treatment duration 434 days (range: 14–749) Grade IV toxicity: N = 1 (neutropenia). Grade III toxicities N = 4 (11%) neutropenia, nausea/vomiting, gastritis, rash and contracture
Gounder et al. (59)	2018	double-blind, placebo controlled randomized (2:1) phase 3 trial; 24 sites	1/A	Sorafenib 400 mg x 1 daily vs matching placebo Crossover allowed	N = 87	Sorafenib: 2-year PFS 81% (95% CI 69 - 96) Placebo: 2-year PFS 36% (95% CI, 22 - 57) HR for PD or death: 0.13; 95% CI, 0.05 - 0.31; P<0.001 Sorafenib: ORR 33%, Median time to response: 9.6 months (interquartile range, 6.6 to 16.7) Placebo: ORR 20% Median time to response: 13.3 months (interquartile range, 11.2 to 31.1)	2014 - 2016 median follow-up 27.2 months (interquartile range, 22.0 to 31.7)
Toulmonde et al. (64)	2019	prospective, non-comparative, randomized (2:1),	3/B	pazopanib 800 mg per day for up to 1 year vs. vinblastine (5 mg/m^2 per dose) and methotrexate (30 mg/m^2 per dose),	N = 48 pazopanib,	proportion not progressed at 6 months 83·7% (95% CI 69·3-93·2), vs. 45·0%	2012 – 2017

		open-label, phase 2 trial		administered weekly for 6 months and then every other week for 6 months.	N = 43 evaluable N = 24 chemotherapy	(95% CI 23·1-68·5) on chemotherapy	median follow-up 23·4 months (IQR 17·1–25·5) Pazopanib related gr 3/4 toxicities: hypertension (n=10, 21%) and diarrhoea (n=7, 15%)
Zheng et al. (121)	2020	retrospective, single center	4/C	Anlotinib 8mg x 1 daily, 2-week on/1-week off; dose escalation to 10 mg x 1 daily in case of progression	N = 21	0 CR 8 PR (38.1%) 10 SD (47.6%) 3 PD (14%) 3-, 6-, and 12-month PFS rates 95.2%, 90.5%, and 84.0%	2019 – 2020 progressive or symptomatic disease, not intra-abdominal median follow-up 11 months (Q1, Q3: 9.5, 12.5) median duration of medication 9 months (Q1, Q3: 7.5, 10) grade-3 adverse events: hand-foot syndrome (n=1) and vomiting (n=1), no grade 4 adverse events
Zheng et al. (122)	2021	retrospective, single center	4/C	Apatinib 250 mg x 1 daily	N = 22	0 CR 10 PR (45.5%) 11 SD (50%) 1 PD (4.5%) 1-year PFS 95.2%. ORR 45.5% (10/22).	2017 – 2020 extremity mean medication time 17 months

Bilag 5 – Evidenstabel – strålebehandling og anden lokal behandling

Dansk Sarkomgruppe	Retningslinjens emne/titel: *Desmoid – Radioterapi og anden lokal behandling*						
Forfatter/ kilde	***År***	***Undersøgelses-type/design***	***Under-søgel-sens kvalitet jf. Oxford***	***Intervention***	***Patient-population***	***Resultater (outcome)***	***Kommentarer***
Radiotherapy							
Zlotecki et al (123)	2002	Retrospective, single center	4/C	RT alone N = 16 Otherwise resection + RT	N = 72	LCR 5y 83%	1975 – 2000 Median follow up 6y, minimum 2y Median dose 54 Gy
Micke et al. (124)	2005	Retrospective ”pattern of care” questionnaire, Germany	4/C	RT alone N = 204 Resection + RT N = 141	N = 345	LCR 81.4% in unresectable tumors LCR 79.6% in postop RT.	1976 and after Median dosis 60 Gy Median follow-up 43 months
Guadagnolo et al (125)	2008	Retrospective, single center	4/C	RT alone N = 41 RT + surgery N = 71	N = 115	LCR 5y 75% LCR 10y 74%	1965 – 2005 Median follow-up 10.1 y (1.2 – 34 y) RT alone: median dose 56 Gy RT in combination: median dose 50,4Gy 1 pt vascular complications requiring amputation

Stoeckle et al (69)	2009	Retrospective, single center	4/C	RT N = 23 Recurrence: 12/23 patients Surgery no RT: N =83 Recurrence: 23/83	N = 106		1976 – 2007 Radiation dose: median 50 Gy (20-60 Gy) Functional impairment: 18/ 23 after multiple treatments incl RT
Rüdiger et al. (126)	2010	Retrospective, single center	4/C	Surgery + RT N = 17 RT, no surgery N = 17	N = 34	Overall RFS/PFS 5y 88%, 10 y 77%. MR RR 14/15	1992 – 2003 Median dose 50 Gy Mean follow up 51 months
Mankin et al (127)	2010	Retrospective, single center	4/C	Surgery + RT N = 39 Recurrence in 10/39	N =234	RR 17% whole group	Since 1977 Extraabdominal desmoids
Gluck et al (128)	2011	Retrospective, single center	4/C	RT N = 13 3y LCR 92,3% RT + surgery N = 28 3y LCR 69% Surgery only N = 54 3y LCR 84,6%	N = 95	No significant difference in 3y LCR between groups	1984 – 2008 Median follow-up 38 months
Rutenberg et al (129)	2011	Retrospective, single center	4/C	RT N = 15 RT + surgery N = 15	N = 30	15y LCR 55% Age < 18: 20%	1978 – 2008 Age < 30 y at diagnosis

						Age >18: 63%	12/30 with grade 3-4 complications incl fractures, skin cancer >= 55Gy LCR 79% <55Gy LCR 30%
Mullen et al (130)	2012	Retrospective, single center	4/C	Resection alone N = 80 5y RFS 47% Resection + RT N = 24 5y RFS 67%	N = 104		1970 – 2009 Mean follow up 40 mdr
Shin et al (131)	2013	Retrospective, single center	4/C	Surgery alone N = 95 RFS 5 y, 10 y: 79% Surgery + RT N = 24 RFS 5Y: 60%, RFS 10Y 48%	N = 119	RFS significantly longer for adjuvant RT (43.0 +/- 39.6 months) than surgical resection only (17.2 +/- 13.0 months)	1994 – 2009 Mean follow-up 82 months RT "in selected cases thought to be of concern for recurrence" 38–70 Gy in 19–35 fractions
Crago et al (50)	2013	Retrospective, single center	4/C	Resection + RT N = 82	Total N = 495 Adj RT N = 82	5-y LRFS rate 68% vs 72% without radiation	1982 – 2011 Median follow up 60 mdr radiation for extremity tumors was associated with a 15% absolute reduction in local recurrence; LRFS (extremity tumors) 71% with radiation versus 56% without (P = 0.029). (N=206)

Van Broekhaven et al (132)	2013	Retrospective, 3 centres	4/C	RT alone or with surgery N = 132 Postop RT N = 54 HR recurrence 0.63 with RT (0,23-1,7, n.s.)	N = 132	LRR 5y 17,6%	1989 – 2011 Radiation dose: >50 Gy, 2Gy/F
Keus et al (65)	2013	multicenter prospective phase II trial	3/B	RT for inoperable disease	N = 44	LCR 3 y 81.5% PD in 3/44 (6.8%)	2001 – 2008 Median follow up 4.8 y 56Gy / 28F
Huang et al (133)	2014	Retrospective, single center	4/C	No RT N = 156 RT N = 58 (more patients with R1 or R2 resection or biopsy only in this group)	N = 214	EFS 5Y No RT 83,1%, RT 63,7%, EFS 10y no RT 81,9%, RT 63,7%	1987 – 2009 Mean follow-up 55.5 months (3 - 280). median 50 Gy (45–75 Gy)
Kriz et al (134)	2014	Retrospective, multicenter (6 German centers)	4/C	RT alone vs Surgery + RT	N = 52	LCR 79%	1980 – 2011, postop RT median 50 Gy (50-60Gy), definitive RT median 55 Gy (55-65 Gy)
Houdek et al (135)	2014	Retrospective, single center	4/C	Surgery alone, N = 25 5y DFS 58%, TTR 2y Surgery + RT, N = 27 5y DFS 57%, TTR 3y	N = 52 total	5y DFS 57%	1970 – 2011 Follow-up mean 9y (2-30)
Zeng et al. (136)	2014	Retrospective, single center	4/C	RT + surgery N = 43	N = 233 total	RR 26,6% overall HR for recurrence in patient who have had RT: 1,473 (0,8 – 2,6), p = 0,2 n.s.	1976 – 2011 Median follow-up 54 months (1-299) Indication for RT: “patients who were considered to have a high risk of recurrence”

Ma et al (137)	2016	Retrospective single center	4/C	Resection + RT	N = 19	RR 88,9%	1982 – 2014 Chest wall Mean follow up 125 months Dose: 55 Gy
Ihalainen et al. (138)	2015	Retrospective single center	4/C	Surgery alone N = 103 5y LC 70% Surgery + RT N = 18 5y LC 63%	N = 121		1987 – 2007 Mean follow up 90 months
Santti et al. (139)	2017	Retrospective, single center	4/C	Surgery + RT n = 26 RT, no surgery n = 23 LC 5y 62% ORR 55% (12/22) Median TTR 14 months Duration of response median 30 months (up to 12y)	N = 41 n = 49 (RT courses) n = 44 (tumors)	Whole group: LC 5y 75% LC 10y 65% Median TTP 22 months	1987 – 2012 Median follow-up 7 y LCR <50 Gy 57% (4/7) LCR 50-59Gy 75% (24/32) LCR >60Gy 100% (8/8) "RT dose was significantly associated to TTP after definitive RT (p = 0.047, HR 0.92) but not after postoperative RT"
Niu et al (140)	2017	Retrospective, single center	4/C	RT alone or with surgery Median time to OR 12months (6-20months)	N = 30	ORR 56,7% (17/30)	2008 – 2017 Recurrent or inoperable neck desmoid fibromatosis Median 60 Gy (50-66Gy) Median follow up 50,5 months (2 – 216)

Bates et al. (141)	2018	Retrospective, single center	4/C		N = 101	LC 5y 82% LC 10y 78%	1975 – 2015 Mean follow up 45 14,3y Median RT dose 54 Gy 5 y LC < 20 years of age 72% 5 y LC >40 years of age 97%
Ning et al (142)	2018	Retrospective, single center	4/C	RT after surgery N = 27 RR 25,9% compared to 54% after surgery alone	N = 66	Overall 55% local recurrence after surgery	2004 – 2015 Pediatric Median follow up 6,6 years Radiation dose 48 – 52 Gy RT indication: after surgery for recurrence
Hong et al. (67)	2018	Retrospective, single center	4/C	RT only N = 43 postop RT N = 7	N = 50	PD 22% Median TTP 41 months (12-113)	1988 – 2016 Median follow-up 43 months (1-308) 1 patient developed radiation induced malignancy 20 y after RT
Choi et al (143)	2018	Retrospective, single center	4/C	RT alone N = 8 Recurrence: 1/8 Resection + RT N = 31	N = 39	Whole group: 5y PFS 87% Recurrence 6/39	1990 – 2015 Median 54 Gy definitive RT Median 50,4 Gy postop CTV > 5cm and dose >45 Gy significant predictor of non-recurrence

							Median follow-up 59 mdr
Krieg et al (144)	2019	Retrospective, 4 centres, Switzerland	4/C	RT alone N = 9 PR 33%, SD 66% Resektion + RT N = 16 RR 6/16 (37,5%) Mean TTR 3,1y	N = 25		Since 1970 Median follow up 9,4 years Extraabdominal desmoids
Bishop et al (145)	2019	Retrospective, single center	4/C	RT N = 121 Surgery + RT N = 88	N = 209	28% RR 5y LC 71%, 10y LC 69%	1965 – 2015 Median follow up 98 months Non-mesenteric 5y LC in patients <30 57%
Niu et al (66)	2019	Retrospective, single center, case – control study	4/C	Surgery alone N = 34 EFS 3y 13,3% TTR 13,5 +/- 13 months Median follow up 36,5 months (5-126) Surgery + RT N = 34 EFS 3y 74,6% TTR 31,4 +/- 25,5 months Median follow up 38 months (2-146)	N = 68	P<0,001	2008- 2017 Population: surgically resectable neck desmoids Radiation dose: median 60 Gy (44-68 Gy)
De Bryuns et al.(146)	2020	Retrospective, single center	4/C	RT alone N = 23 For recurrence N =15 For Primary N = 8	N = 227 total	RR 68% PFS 2y 86% (72-100%)	1990 – 2013 Median follow-up 77 months Radiation dose: 50 Gy or higher, 2 Gy/ F

Seidensaal et al (68)	2020	Retrospective, single center	4/C	N = 28 photon N = 15 proton N = 1 carbon ion	N = 40	Local PFS 3y 76,4%, 5y 63,8%	2009 - 2018 Median follow up 32 months (1 – 153) Median dose 54 Gy/ Gy RBE (39,6 – 66 Gy) 1 pt with grade 5 GI bleed dose of <=50 Gy/ Gy (RBE) associated with impaired survival on univariate analysis, p = 0.014
Cuomo et al (147)	2021	Retrospective, 7 centres in Italy, Hungary, Netherlands, Ukraine, Austria, Switzerland	4/C	RT	N = 13	5 PR 7 SD 1 PD RR 7,6%	Fraktionering ikke angivet Setting ikke angivet ekstraabdominal
Local therapy other than radiotherapy							
Schmitz et al. (70)	2016	Retrospective, single center	4/C	Cryoablation	N = 18, n = 23	39.1% had no evidence of viable residual 95.7% some degree of volume reduction 1 tumor PD	Extraabdominal desmoids 2004 - 2014 Mean follow up 16,2 ± 20.0 months (3,3–99,9). No major complications observed

Ghanouni et al (71)	2017	Retrospective, single center	4/C	MR guided frequency ultrasound VTV viable tumor volume	N = 15 n = 15	median reduction VTV: 58 % (95 % CI, 46–71 %)	2011 – 2015 Average follow-up 17,5 months (4-88) PRO NPS pain scores significantly reduced after minimum 3 months in 6 symptomatic patients Only gr 1 adverse events
Redifer Tremblay et al (72)	2019	Retrospective, single center	4/C	Cryoablation VTV viable tumor volume TLV total lesion volume	N = 23	90% Clinical response rate (pain) mRECIST: CR 36% (5/14), PR 36% (5/14), SD 28% (4/14).	2014 – 2018 Mean follow up 16,8 mdr At 12 months: Mean delta VTV −80% (−100% to +10%). Mean delta TLV −56% (−100% to +51%).
Bouhamama et al. (73)	2020	Retrospective, single center	4/C	Cryoablation	N = 34 n = 41 tumours	6 months: PD 9/34; 3y DFS 42,2%	2012 – 2016 “Surgery was contraindicated” Mean follow up 25 months Pain assessment VAS At 6 months: mean reduction of pain score 3,3 (p<0,001)
Zhang et al. (74)	2021	Retrospective, single center	4/ C	HIFU (high frequency ultrasound)	N = 111 N = 145 (tumor)	Tumor volume reduction 3 months 36.1% +/- 4.2%	2013 – 2020 Contrast enhanced MRI at 1 week + 3 months

					N = 188 ablations)	Non-perfused volume ration NPVR 84% (1,9 – 100%)	Follow-up is 3 months No PRO SAE: 1 amputation of foot due to uncontrolled infection; 1 brachial nerve plexus damage with neurological deficits at 11 months.
Efrima et al (75)	2021	Retrospective, single center	4/ C	Cryoablation	N = 11 n = 16	9/11 with tumor reduction and improvement of symptoms. Mean volume reduction 36,7%; mean reduction in "viable segments" 63,3%	2016 – 2019 Follow-up: MRI preop, 3,6,12 months PRO: Short form Health survey (SF-36): prop and 12months
Yan et al. (76)	2021	Retrospective, single center	4/C	Cryoablation	N = 25 n = 26 tumours N = 46 treatments	mRECIST 4-6 months: PD 10% (2/20) mRECIST 10 – 12 months PD 7,7% (1/13)	2010 – 2020 Median imaging follow up 10 months (0,5 – 84) 1 major complication: peroneal nerve injury, not resolved at 10 months Symptomatic relief 32/33
Mandel et al. (77)	2022	Retrospective, single center, matched case - control	4/C	Cryoablation N =22 2y LRFS 59% Median LRFS 26,6 months Surgery N = 33 2y LRFS 71%	N = 55 out of total N = 146 patients treated	No significant difference in LRFS	2008 - 2017 Median follow up 16,3 months (cryo) vs 14,9 months (surgery)

				Median LRFS n.r.			
Elnekave et al. (148)	2022	Retrospective/ prospective single center study	4/C 3/B	Selective Intra-Arterial Doxorubicin Eluting Microsphere Embolization N of treatments: median 2 (1-4), dose:mmedian 49 mg (8-75)	N = 24 N = 23 evaluable	median tumor volumes decreased by 59% (IQR, 40–71%). 9 PR (39%), 12 SD (52%), 2 PD (9%)	2014 - 2021 Prospective: 9 patients retrospective: 15 patients median follow-up 8 months (IQR, 3–13) Inclusion: long diameter ≥ 30 mm in anatomical location accessible for endovascular treatment, MRI T2 hyperintensity. 1 patient with gr3/4 neurovascular injury

Abbreviations:

CR complete remission; CI confidence interval; DFS disease free survival; EBRT external beam radiotherapy; EFS event free survival; f fraction; incl including; HR hazard ratio; IQR interquartile range; LC local control; LCR local control rate; LRFS local recurrence free survival; MR/MRI magnetic resonance imaging; n.s. not significant; OR overall response; overall response rate; PD progressive disease; preop per-operative; PRO patient reported outcome; postop post-operative; RECIST response evaluation criteria in solid tumors; RR recurrence rate; RT radiotherapy; SAE serious adverse event; SD stable disease; TLV total lesion volume; TTR time to response; TTP time to progression; VAS visual analog scale; VTV viable tumor volume; y year.

Bilag 6 – Evidenstabel – kemoterapi

DMCG: DSG	Retningslinjens emne/titel: *Desmoid Fibromatose - kemoterapi*							
Forfatter/ kilde	***År***	***Undersøgelses-type/ design***	***kvalitet jf. Oxford***	***Intervention***	***Sammenligni ngs intervention***	***Patient-populat ion***	***Resultater (outcome)***	***Kommentarer***
Patel et al.(95)	1993	Retrospektiv (1971-1991)	C	Doxorubicin + dacarbazine (n=11)		9	ORR: 6/9 (CR:2, PR:4) DCR: 9/9	
Skapek et al.(78)	1998	Observation .	C	Vinblastine og methotrexat		10 (børn)	ORR: 5/10 (CR:3, PR: 2) SD: 5	
Weiss et al.(79)	1999	observation	C	Vinorelbine + methotrexat		13	ORR: 6/13 (CR: 3, PR:3) SD: 5, PD 2.	
Azzarelli A et al.(80)	2001	Prospektivt – fase II	B	Vinblastin og methotrexat		30	PR: 12/30 SD: 18/30 10 års PFS: 67%	X 1 pr uge
Okuno et al.(149)	2003			kemoterapi		7		
Gega et al.(96)	2006	Observation	C	Doxorubicin + Dacarbazin (5 serier) efterfølgende COX-2 hæmmer (meloxicam)		11 FAP	CR: 3/11 PR: 4/11 Median PFS 74 mdr (32.5-107.5 mdr)	

Skapek et al. (81)	2007	Prospektivt–fase II	B	Vinblastin og methotrexat		28(26 evaluere t)	PR: 8/26 SD: 10/26 18 median PFS 9.1 mdr. 8 patienter forblev fri for progression median opfølgning 43.4 mdr.	X 1 pr uge
Lev D et al.(150)	2007	Retrospektiv	C	Kemoterapi (16) Tamoxifen(13)			Kemo: CR1, PR 11, SD 2,PD 2 Tamoxifen PR:10/13	
Bertagnolli et al.(98)	2008	Retrospektiv	C	PLD		10	PR + SD: 9/10	
Constantinidou A et al.(97)	2009	Retrospektiv	C	PLD		12	PR: 4/11 SD:7/11	
Francis W et al.(151)	2009	observation	B	Tamoxifen + celebrex i 1 år Ved progression hvis operation mulig Adriamycin efterfulgt af 30Gy/10 + op (n=30)	Tamoxifen + celebrex i 1 år Stabil sygdom Observation Ikke muligt med op, RT eller anden systemisk behandling	52	Lokal kontrol rate i for de 30 patienter 90%, 3/30 fik tilbagefald.	Præ-operativ kemoterapi Operation 4-6 uger efter
Meazza C et al.(82)	2010	Retrospektiv (1994-2007)	B	Anthracyclin Homone TKI		68	PR: 37%, SD: 51%, PD:11% PR: 23%, SD:65%, PD: 11%, mPFS 12 PR: 9%, SD: 71%, PD: 20%, mPFS 26.8	Målt ved Recist bedste respons flere patienter har fået flere af behandlingerne.

				DTIC eller temozolomide MTX + vinca andre Vinca-holdig			PR: 13%, SD: 75%, PD:13%, mPFS 14.3 PR:33%, SD:50%, PD:17%, mPFS 9.4 PR:0%, SD:88%, PD:12%, mPFS 3.7 PR:20%, SD:60%, PD:20%,	
De Camargo et al.(83)	2010	Retrospektiv	B	Vinorelbine + MTX Alkylerende Tamoxifen/interferon		49	ORR: 11/19, CR: 1 PR: 10, SD 4 ORR: 7/15, CR: 2, PR: 5, SD: 6, ORR: 4/11, PR: 4, SD: 2	
Constantinidou A et al.(84)	2011	Retrospektiv (1987-2009)	B	MTX/vinblastine PLD		39	PR: 11%, SD: 60%, PD: 22%, TTP 1 mdr-16 år. PR: 33%, SD: 77%, PD: 0%, TTP 9-20 mdr.	
Montgomery C et al.(85)	2011	Retrospektiv (1990-2010)	B	MTX + vinblastin		16	CR: 4, PR: 10, SD:1, PD:1 PFS 5 år: 58%, median tid med behandling 12.1 mdr.	Kommet til efter review gennemgang
Peng et al.(152)	2012	Retrospektiv (1983-2011)				211		Under 10 får systemisk behandling og ingen outcome data
Garbay D. et al.(86)	2012	Retrospektiv	B	Anthracyclin (13) MTX + vinblastin (27) Other		62	CR: 1, PR: 12, SD 37, PD 12, mPFS: 40.8 mdr. PR: 7, SD: 6 PR: 4, SD: 14, PD: 9	

Yoon GW et al.(153)	2014	Retrospektiv (2005-2011)	C	MTX		11	ORR: 9/11	
Nishida Y et al.(87)	2015	Retrospektiv	B	MTX + Vinblastin		15	PR: 6, SD:8, PD:1	Hver anden uge kommet til efter review gennemgang
Park KH et al.(4)	2016	Observation (2008-2016)	B	MTX + vinblastine		21	PR: 11/21, ved slut behandlingen SD: 11/21	Patienter ikke opereres
Ananth P et al.(154)	2017	Retrospektiv	C	PLD		5	SD: 100%	Under 10 pt
Palassini E et al.(155)	2017	Retrospektiv	B	MTX + vinorelbine		75	CR: 1 %, PR: 47%, SD 51%, PD 1%, mPFS: 75 mdr.	Alle patienter havde progression før start af kemoterapi
Shkalim Zemer et al.(156)	2017							Under 10 patienter får behandling
Liu X et al.(157)	2018	Observation	B	Doxorubicin og thelidomide		15	CR: 0%, PR 5/15, SD: 8/15, PD: 2/15. mPFS 20.6 mdr.	
Sparber-Sauer M et al.(89)	2018	Retrospektivt (1981-2015)	B	MTX + vinblastin (40%) VAC		64	6 mdr: SD: 25/36, PD: 3/36. nogle missing 6 mdr: CR: 1/20, SD: 11/20, nogle missing	Undersøgelser gælder børn og unge mennesker
Ingley KM et al.(90)	2019	Retrospektiv (1997-2015)	B	MTX + vinorelbine		48	CR: 20/48, PR: 19/48 SD: 8/48, DCR: 98%, mPFS 120 mdr (95%CI84-155mdr)	Alle patienter havde PD da de startede
Toulmonde M et al.(64)	2019	Randomiseret	B	MTX + vinblastin	Pazopanib (n=48)	72	6 mdr PFS.	Desmopaz studiet

		Fase II (2012-2017)		(n=24)			MTX + vinblastin 45% Pazopanib: 83.7%	
De Bruyns A et al.(146)	2020	Retrospektivt (1993-2013)	B	Tamoxifen (n=49) Kemoterapi (MTX + vinblastin, PLD)		49 15	ORR: 31% DCR:67%, PFS 2 år: 54% ORR: 53%, DCR: 80%, PFS 2 år 59%	Informationer om RT og aktiv overvågning
Fortunati D et al.(91)	2020	Retrospektiv	C	MTX + vinblastin		11	ORR: 54%, DCR 81%, bedste respons PR	børn
Gennatas S et al.(93)	2020	Retrospektiv (2004-2019)	B	Vinorelbine po		29	ORR: 20.7%, DCR 65.5%, median behandlingsvarighed 7.7 mdr. progression efter stop median 1.5 mdr.	
Mir O et al.(158)	2020	Rerospektiv (2009-2019)	B	Vinorelbine po		56	RP 29%, SD: 57% PFS ved 12 mdr var 77.5%	Forlænget effekt ved patienter med CTNNB1 mutation
Newman ET et al.(159)	2020	Retrospektiv (1991-2017)						Under 6 patienter får kemoterapi
Nishida Y et al.(92)	2020	Fase II	B	MTX+ vinblastin (2 gange pr uge)		38	PR 51%, DCR: 95% PFS 5 år 80.8%, For PR median tid til respons var 10 mdr	Normalt en gang om ugen.
Martin-Broto J et al.(99)	2022	Fase II (2017-2019)	B	Ugentlig nab-paclitaxel		40	ORR 20%, PR: 20%. 89% havde smerte reduktion Median PFS 12 mdr. 85% og PFS ved 24 mdr var 44%	

CR: compleat response, PR: partiel respons, NC: no change, SD: stabil sygdom, PD progression,ORR: objektiv respons rate som er CR + PR, DCR: disease control rate (ORR + SD), TTP: time to progression, PLD: liposomalt doxorubicin, FAP: familiær adnomatøs polypose , MTX: methrotrexat. Markering af rødt betyder at artiklen ikke indgår i anbefalingen, grøn betyder at referancen er tilfølget ud fra reviews artikler. I tabellen er kun medtaget de

patienter der får en onkologiske behandling, ikke de patienter der i opgørelserne kun modtager kirurgisk behandling. Shimizu K x 2, det er disse systematiske Reviews der skal gennemgås i forhold til kemoterapi evidenstabellen.

Bilag 7 – Evidenstabel – anden behandling

DMCG: DSG	Retningslinjens emne/titel: Desmoid fibromatose – anden behandling							
Forfatter/ kilde	***År***	***Undersøgelses -type/design***	***kvalitet jf. Oxford***	***Intervention***	***Sammenligni ngs intervention***	***Patient-populat ion***	***Resultater (outcome)***	***Kommentarer***
Brooks SR et al.(101)	1992	retrospektiv	C	toremifene		20	DCR: 65% CR 3, PR 9, SD 5, PD 4	Ved start havde alle patienter progression
Filov et al.(107)	1995	Retrospektiv	C	Sehydrin (antiinflammatorisk)		11	CR 2, PR 3, SD 4, PD 1	
Lev et al.(160)	1999	Retrospektiv	C			6		
Leithner A et al.(161)	2000	Retrospektiv	B	Interferon alpha + (pt=6)	Interferon alpha + tretinoin (pt=7)	13	DCR: 11/13. CR: 7 alle havde modtaget kirurgiske behandling. SD: 4, som have sygodm på behandlingstidspunktet	Patienter med ekstra abdominal sygdom. 9 ud af de 13 patienter vi behandlingen som adjuverende behandling efter kirurgisk fjernelse
Lindor N et al.(162)	2003	observation	C	Pirfenidone		14 FAP	PD: 7 PR: 2 SD: 3	Fuldtekst artiklen kunne ikke findes
Tonelli F et al.(113)	2003	observation	C	Raloxifene (østrogenreceptor-modulerende stof (SERM)		13 FAP	CR: 8 PR: 5	intraabdominal
Sturt N J et al.(163)	2004	Korrespondanc e						

Bonvalot et al.(164)	2009		C	TNF-alfa limb perfusion system		8	CR: 2 , PR: 5	
Santos G et al.(115)	2010	Retrospektiv	C	Operation + adjuverende behandling RT (n=5) eller tamoxifen (n=12)			Ikke significant færre med lokal recidiv ved op alene.	
Nishida Y et al.(105)	2010	Observation (2003-)	B	Meloxicam (COX-2 hæmmer)		20 FAP	CR: 1/20 PR: 7/20 SD: 11/20 PD: 1/20	
Nieuwenhuis MH et al.(102)	2010	Retrospektiv	B	 NSAID Homon terapi		78 FAP 12 11	 1 år PFS: 7/12 1 år PFS: 6/11	
Colombo et al.(165)	2012							Biomarker studie, Kan ikke få original litteraturen.
Sri-Ram K et al.(116)	2012	Retrospektiv (1980-2009)	B	operation	Operation + adj	72	Recidiv Op alene 24/48, OP + adj 10/19	Den adjuverende behandling var mange forskellige
Skapek SX et al.(114)	2013	Prospektiv fase II (2004-2009)	B	Tamoxifen + sunlindac		59	CR: 1/59, PR: 4/59. PFS 2 år 36%	Kun børn
Hamada S et al.(166)	2014	Retrospektiv (2003-2012)	B	Meloxicam		33	CR: 1, PR:7, SD:12, PD 13,	
Zeng WG et al.(136)	2014	Retrospektiv						Ikke data på systemisk behandling

Desurmont T et al.(103)	2015	Retrospektiv	C	Sulindac + tamoxifen Tamoxifen Imatinib Sulindac kemoterapi			ORR: 6/12 ORR: 6/15 ORR: 4/11 ORR: 8/29 ORR: 10/13	FAP patienter Givet som adjuverende behandling gav ikke en gevinst. Der var kun 10 patienter der fik det på denne måde
Fiore M et al.(104)	2015	Retrospektiv (2005-2012)	B	Toremifene (antiøstrogen)		44	PR: 25%, SD 65%, PD: 10%, PFS 2 år: 89.6%,	Median tid til respons var 4 mdr.
Quast DR et al.(112)	2016	Retrospektiv	B	NSAID + antiøstrogen		134	CR: 20, PR:24, SD:60, PD: 18 Tid til respons mean 14.9 mdr, mean tid til ophør 42.4 mdr.	4 patienter døde og kunne ikke evalueres. Færre FAP patienter havde CR.
Sheth PJ et al.(167)	2016	Retrospektiv		MTX + vinca alkoloid Dox +/- darcabazine		19		<10 patienter fik målrettet behandling, ingen outcome data på kemoterapien alene.
Benech N et al.(168)	2017			Celcoxib + sorafenib		2		Således ekskluderet.
Inoue Y et al.(169)	2017	Retrospektiv (2000-2012)	C	Kemoterapi (n=11) Imatinib /sunitinib (n=8)		41	ORR 45.5%, DCR 72.7% ORR: 25%, DCR: 100%	FAP patienter
Kummar S et al.(32)	2017	Single-arm, Fase II studie	B	Sekretase hæmmer		17	PR: 5/16, SD 11/16	5 Pt med PR hvade PR i mere end 2 år

Pruksakorn De et al.(170)	2017	Prospektiv cohort studie		Intralæsionel steoid injektioner		8		Under 10 patienter
Sakai T et al.(109)	2017	Retrospektiv (2003-2015)	B	Meloxicam eller celecoxib		40	CR:1, PR:12, SD:7, PD:20	
Cho JY et al.(110)	2018	Retrospektiv (2009-2013)	B	Meloxicam (Cox-2 hæmmer)		20	PR: 5, SD:8, PD:7	
Villalobos VM et al.(171)	2018	Cohort (2009-2016)		Sekretase hæmmer		7	PR: 5, mean tid til respons 11.9 mdr og havde et respons mellem 47.9 til 73+ måneder.	
Ferrari A. et al.(172)	2019	Case series (2008-2016)	B	hydroxyurea		16	ORR: 18.7%, PR: 37.5%, PR: 6, SD: 6, PD 4.	
Shimizu K et al.(111)	2019	Retrospektiv (2003-2017)	B	Meloxicam		44	PR: 11, SD: 17, PD: 18	
Robles J et al.(173)	2020			Sorafenib og celecoxib				2 cases
Zheng C et al.(121)	2020	Retrospektiv (2019-2020)	B	Anlotinib		21	ORR 38.1%, DCR: 71.4% PR: 8, SD: 10, PD:3 PFS 12 mdr: 84%	
Cuomo P et al.(147)	2021		C	Kemoterapi (n=17) Hormon (n=15) NSAID (n=16)			PR:2, SD:13, PD:2 PR:1, SD:8, PD:6 PR:2, SD:9, PD:5	

Sobczuk P et al.(174)	2021	Retrospektiv (1999-2018)	B	Venter med kirurgi +/- NSAID	Kirurgiske behandling	363	127 modtog NSAID, median tid 11.5 mdr.	
Zheng et al.(122)	2021	Retrospektiv (2017-2020)	B	apatinib		22	PR: 10/22, SD 11/22 ORR 45.5% DCR 95.4% PFS 1-år: 95.2%	

CR: compleat response, PR: partiel respons, NC: no change, SD: stabil sygdom, PD progression,ORR: objektiv respons rate som er CR + PR, DCR: disease control rate (ORR + SD), TTP: time to progression, FAP: familiær adnomatøs polypose. Emort og Bocale, det er disse systematiske reviews der skal gennemgås i forhold til kemoterapi evidenstabellen. Markering af rødt betyder at artiklen ikke indgår i anbefalingen, grøn betyder at referancen er tilfølget ud fra reviews artikler.

8. Om denne kliniske retningslinje

Denne kliniske retningslinje er udarbejdet i et samarbejde mellem Danske Multidisciplinære Cancer Grupper (DMCG.dk) og Regionernes Kliniske Kvalitetsudviklingsprogram (RKKP). Indsatsen med retningslinjer er forstærket i forbindelse med Kræftplan IV og har til formål at understøtte en evidensbaseret kræftindsats af høj og ensartet kvalitet i Danmark. Det faglige indhold er udformet og godkendt af den for sygdommen relevante DMCG. Sekretariatet for Kliniske Retningslinjer på Kræftområdet har foretaget en administrativ godkendelse af indholdet. Yderligere information om kliniske retningslinjer på kræftområdet kan findes på: www.dmcg.dk/kliniske-retningslinjer

Retningslinjen er målrettet klinisk arbejdende sundhedsprofessionelle i det danske sundhedsvæsen og indeholder systematisk udarbejdede udsagn, der kan bruges som beslutningsstøtte af fagpersoner og patienter, når de skal træffe beslutning om passende og korrekt sundhedsfaglig ydelse i specifikke kliniske situationer.

De kliniske retningslinjer på kræftområdet har karakter af faglig rådgivning. Retningslinjerne er ikke juridisk bindende, og det vil altid være det faglige skøn i den konkrete kliniske situation, der er afgørende for beslutningen om passende og korrekt sundhedsfaglig ydelse. Der er ingen garanti for et succesfuldt behandlingsresultat, selvom sundhedspersoner følger anbefalingerne. I visse tilfælde kan en behandlingsmetode med lavere evidensstyrke være at foretrække, fordi den passer bedre til patientens situation.

Retningslinjen indeholder, udover de centrale anbefalinger (kapitel 1), en beskrivelse af grundlaget for anbefalingerne – herunder den tilgrundliggende evidens (kapitel 3+4). Anbefalinger mærket A er stærkest, Anbefalinger mærket D er svagest. Yderligere information om styrke- og evidensvurderingen, der er udarbejdet efter "Oxford Centre for Evidence-Based Medicine Levels of Evidence and Grades of Recommendations", findes her: http://www.dmcg.dk/siteassets/kliniske-retningslinjer---skabeloner-og-vejledninger/oxford-levels-of-evidence-2009_dansk.pdf
Generelle oplysninger om bl.a. patientpopulationen (kapitel 2) og retningslinjens tilblivelse (kapitel 5) er også beskrevet i retningslinjen. Se indholdsfortegnelsen for sidehenvisning til de ønskede kapitler.

For information om Sundhedsstyrelsens kræftpakker – beskrivelse af hele standardpatientforløbet med angivelse af krav til tidspunkter og indhold – se for det relevante sygdomsområde: https://www.sst.dk/

Denne retningslinje er udarbejdet med økonomisk støtte fra Sundhedsstyrelsen (Kræftplan IV) og RKKP.