Biologie et voies de signalisations impliquées dans l'oncogenèse des tumeurs desmoïdes

Sébastien Salas, Frédéric Chibon

▶ **To cite this version:**

Sébastien Salas, Frédéric Chibon. Biologie et voies de signalisations impliquées dans l'oncogenèse des tumeurs desmoïdes. Bulletin du Cancer, 2020, 107, pp.346 - 351. 10.1016/j.bulcan.2019.12.003 . hal-03489584

HAL Id: hal-03489584
https://hal.science/hal-03489584

Submitted on 20 May 2022

HAL is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.

Distributed under a Creative Commons Attribution - NonCommercial 4.0 International License

Version of Record: https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0007455119304291
Manuscript_d30bdccaeb264e32c2c087df413df3a6

Biologie et voies de signalisations impliquées dans l'oncogenèse des tumeurs desmoïdes

Biology and signaling pathways involved in the oncogenesis of desmoid tumors

Titre court : Biologie des tumeurs desmoïdes

Sébastien Salas[1]*, Frédéric Chibon[2]

1: Department of medical oncology, APHM, Aix-Marseille University

2 INSERM U1037, Cancer Research Center in Toulouse (CRCT), Institut Claudius Régaud, IUCT-Oncopole, Toulouse, France.

*** Auteur Correspondant :** Sébastien Salas
Service d'Oncologie Médicale Adulte, CHU Timone, 264, Rue Saint Pierre, 13385 Marseille, France.
e-mail : sebastien.salas@ap-hm.fr

© 2019 published by Elsevier. This manuscript is made available under the CC BY NC user license
https://creativecommons.org/licenses/by-nc/4.0/

Résumé

Les tumeurs desmoïdes dérivent de cellules souches mésenchymateuses et leur pathogénie est fortement liée à la cascade Wingless/Wnt où la dérégulation de la β-caténine joue un rôle majeur. Une mutation du gène *CTNNB1* codant la β-caténine est retrouvée dans la majorité des cas de tumeurs desmoïdes sporadiques et des mutations constitutionnelles du gène *APC* ont été décrites dans les formes héréditaires chez les patients atteints de polypose adénomateuse familiale (FAP). Les œstrogènes, pourraient jouer également un rôle dans la pathogénie et cela est à la base de l'utilisation de l'hormonothérapie. D'autres voies de signalisation ont été impliquées dans le développement des tumeurs desmoïdes comme les voies Notch, Hedgehog, JAK/STAT, PI3 Kinase/AKT et mTOR. Les métalloprotéases sont exprimées dans les tumeurs desmoïdes et jouent un rôle dans la capacité d'invasion. Le TGF-ß, en tant que facteur de croissance, stimule l'activité transcriptionnelle de la β-caténine. De futures études devront s'attacher à mieux décrire et comprendre l'environnement immunitaire des tumeurs desmoïdes. Une des difficultés majeures pour l'étude expérimentale des tumeurs desmoïdes est la quasi-absence de modèle pré-clinique que ce soit *in vitro* ou *in vivo*. C'est en partie pour cela que les interactions entre les différentes voies de signalisations ici présentées et leurs conséquences dans le développement des tumeurs desmoïdes sont encore mal connues.

Mots-clés : Tumeurs desmoïdes ; Fibromatose ; oncogenèse ; biologie ; voies de signalisation.

Abstract

Desmoid tumors (TDs) are derived from mesenchymal stem cells and their pathogenesis is strongly linked to the Wingless/Wnt cascade where the deregulation of β-catenin plays a major role. À mutation of the *CTNNB1* encoding β-catenin is found in the majority of sporadic TD cases and constitutional mutations of *APC* have been described in heritable forms in patients with familial adenomatous polyposis (FAP). Estrogens could also play a role in pathogenesis and this is the basis for the use of hormone therapy. Other signaling pathways have been involved in the development of TDs such as Notch, Hedgehog, JAK/STAT, PI3 Kinase/AKT and mTOR. Metalloproteases are expressed in TDs and play a role in invasiveness. TGF-ß, as a growth factor, stimulates the transcriptional activity of β-catenin. Future studies will need to focus on better describing and understanding the immune environment of TDs. One of the major difficulties for the experimental study of TDs is the virtual absence of a preclinical model, either *in vitro* or *in vivo*. This is partly why the interactions between the different signaling pathways presented here and their consequences for the development of TDs are still poorly understood.

Keywords: Desmoid tumors; Fibromatosis; oncogenesis, biology, signaling pathways

Les tumeurs desmoïdes, tumeurs rares à prolifération fibroblastique et myofibroblastique, dérivent de cellules souches mésenchymateuses et leur pathogénie est fortement liée à la cascade Wingless/Wnt où la dérégulation de la β-caténine joue un rôle

majeur. On distingue deux types de tumeurs desmoïdes : les tumeurs desmoïdes sporadiques et les tumeurs desmoïdes héréditaires. Les tumeurs desmoïdes sont considérées comme étant une prolifération monoclonale, puisqu'elles proviennent d'une seule cellule progénitrice [1]. Les causes de tumeur desmoïde sporadique ne sont pas clairement identifiées par définition mais une mutation du gène *CTNNB1* codant la β-caténine y est retrouvée dans près de 85 % des cas. Plusieurs études suggèrent des corrélations entre un traumatisme ou une imprégnation en hormones sexuelles, en particulier des œstrogènes et le développement des tumeurs desmoïdes [2–5]. Le type héréditaire se développe chez les patients atteints de polypose adénomateuse familiale (FAP) et cause le plus souvent des tumeurs desmoïdes intra-abdominales. Des mutations constitutionnelles du gène *APC* ont été décrites dans cette forme qui peut alors rentrer dans le cadre d'un syndrome de Gardner. Il s'agit d'une maladie autosomique dominante associée à la formation de centaines de polypes du côlon qui peuvent se transformer en tumeurs colorectales malignes avec le temps [6,7]. Le taux cumulé de tumeurs desmoïdes chez les patients FAP est de 20,6 % à 60 ans [8].

La voie de signalisation Wnt/β-Caténine

Cette voie est cruciale dans la pathogenèse des tumeurs desmoïdes. La grande majorité (environ 85 %) des tumeurs desmoïdes présente une mutation dans l'exon 3 du gène *CTNNB1* [9-11]. Moins fréquemment, des mutations *APC* perte de fonction sont observées, le plus souvent dans un contexte de FAP [7]. Les mutations de ces deux gènes sont mutuellement exclusives et activent la même voie de signalisation Wnt/β-Caténine. La β-caténine régule l'adhésion cellulaire et la transcription cellulaire. Dans les tumeurs desmoïdes, il y a une stabilisation anormale et une accumulation nucléaire de la β-caténine. Dans le noyau, elle opère comme activateur transcriptionnel en étant liée aux membres de la famille des TCF/LEF et éventuellement à d'autres coactivateurs de la transcription des gènes cibles de la voie Wnt/APC/β-caténine, dont certains facteurs prolifératifs, tels que S100A4 ou CTHRC1 [9]. Trois mutations principales ont été décrites au niveau de l'exon 3 de *CTNNB1*, T41A, S45F et S45P [10,11]. Ces mutations affectent le site d'interaction APC /β-Caténine et modifient la capacité de APC à entraîner la dégradation de la β-Caténine par le protéasome [9]. Cette accumulation nucléaire de la β-caténine peut alors être déterminée par immunohistochimie (IHC), et peut servir d'outil diagnostic permettant de différencier les

tumeurs desmoïdes des autres tumeurs mésenchymateuses [12]. Les tumeurs desmoïdes n'ayant pas de mutation CTNNB1 dans l'exon 3, classées alors de type sauvage (WT), représentaient environ 15 % de toutes les tumeurs desmoïdes. Ce nombre a grandement diminué au cours des cinq dernières années depuis que les nouvelles générations de séquenceur permettent un séquençage du génome complet de la tumeur [11,13]. Nous savons maintenant que la proportion des tumeurs desmoïdes portant une mutation dans un des acteurs de la voie de signalisation Wnt/β-caténine est très proche des 100 %.

Le nombre de récidive est plus élevé dans les tumeurs mutées S45F par rapport aux autres tumeurs mutées T41A et WT [14–16]. Ces résultats sont débattus et certaines études font état de résultats contradictoires [17,18] et aucune différence d'expression de gènes cibles de la voie Wnt/ β-caténine n'a été cependant observée dans les tumeurs desmoïdes en fonction du type de mutation. D'autres études sont donc nécessaires pour confirmer ou infirmer ces données et identifier le potentiel mécanisme expliquant les différences d'évolutivité en fonction des différents types de mutation de *CTNNB1* [19].

Le rôle des œstrogènes

Le rôle des hormones sexuelles, en particulier des œstrogènes, est principalement basé sur des observations cliniques, et ce potentiel rôle a été à la base du traitement systémique des tumeurs desmoïdes par hormonothérapie. Les tumeurs desmoïdes surviennent parfois dans un contexte de grossesse [20]. Il a été également rapporté des cas d'accélération de la croissance tumorale pendant la grossesse ou pendant la prise de contraceptifs oraux et des cas de régression à la ménopause [5,21]. Les tumeurs desmoïdes expriment le récepteur des œstrogènes ER-ß et non le ER-a [22]. Le tamoxifène et le toremifène ont alors été considérés comme des traitements potentiels. Le toremifène n'a pas d'influence sur la prolifération cellulaire mais diminue l'expression de GAG, du TGFß1, du collagène et de la fibronectine et diminue l'affinité pour les récepteurs de type I pour TGFb1 et de type II pour 125I-TGF-ß1 [23,24]. Récemment, il a été montré par IHC que l'expression de ER-β et de la cycline D1 était associée à la prolifération et qu'une forte expression pouvait être corrélée à la récidive [25].

Les autres voies de signalisation impliquées dans le développement des tumeurs desmoïdes

La voie de signalisation Notch

Durant le développement tissulaire, la voie Notch est impliquée dans la prolifération cellulaire, la différenciation, la survie cellulaire, la neurogenèse et l'homéostasie cellulaire [26]. Peu d'études se sont penchées sur le rôle de la voie Notch dans les tumeurs desmoïdes, cependant, il a été démontré que les tumeurs desmoïdes expriment NOTCH1 et une de ses cibles avale, HES1 [27]. Dans un essai de phase 1, cinq patients sur sept ont présenté une réponse partielle après avoir été traités par un inhibiteur de γ-secrétase par voie orale (PF-03084014), empêchant le clivage des récepteurs Notch à la surface cellulaire [28]. Cela a donné lieu à une étude *in vitro* réalisée par Shang *et al.* qui ont démontré, par IHC, que la surexpression de HES1 était nucléaire dans les tumeurs desmoïdes, spécifiquement par rapport aux tissus cicatriciels [29]. À noter que l'expression de NOTCH1 et HES1 est également retrouvée *in vivo* dans cette étude. L'inhibition de cette voie diminue, proportionnellement à la dose de PF-03084014 administrée, l'expression de NICD (domaine intracellulaire du récepteur Notch normalement transloqué dans le noyau où il agit comme facteur de transcription) et de HES1 dans des cellules de tumeurs desmoïdes. Ainsi, l'inhibition de la voie de signalisation Notch entraîne un arrêt du cycle cellulaire G1 en diminuant la prolifération, la migration et l'invasion [29].

La voie de signalisation Hedgehog

L'activation de la voie de signalisation Hedgehog maintient les cellules progénitrices dans un état plus indifférencié avec des capacités de prolifération plus importante. Ghanbari *et al.* ont montré que les gènes cibles de cette voie comme GLI1, PTCH1, et *Hedgehog interacting protein* (HHIP) sont surexprimé dans des échantillons de tumeurs desmoïdes par rapport aux tissus environnants [30]. Il est alors envisagé que cette voie participe à la prolifération des cellules de tumeurs desmoïdes compte tenue de l'origine mésenchymateuses de ces cellules. De plus, il a été observé une surexpression de ces mêmes cibles, Gli1, Gli2 et Ptch1 dans les tumeurs desmoïdes de souris (Apc+/1638N) par rapport au tissu normal. Ainsi, *in vivo*, une modification post-traductionnelle de ces cibles induites par le Triparanol (inhibiteur pharmacologique) conduit à une réduction du volume tumoral chez les souris Apc+/1638N. Dans des modèles murins Apc+/1638N et Gli2+/- le développement tumoral est également moins important [30,31].

La voie de signalisation JAK/STAT

Les ligands notamment de la famille de l'IFN-β entraînent l'activation des tyrosines kinases JAK. Celle-ci passe alors par une transphosphorylation des récepteurs multiplexés et entraîne des phosphorylations avales en cascade. Les récepteurs ainsi phosphorylés peuvent alors servir de sites d'amarrage pour les facteurs de transcription localisé dans le cytoplasme (STAT). Ces STAT deviennent phosphorylés par les JAKs, dimérisent et sont alors transloqués dans les noyaux où ils activent ou répriment la transcription de gènes cibles. Dans les tumeurs desmoïdes humaines et dans des modèles murins de tumeurs desmoïdes (Apc/Apc1638N), il a été relevé une réponse accrue à l'IFN-β suggérant que la voie de signalisation JAK/STAT est activée [32]. En accord avec ces données précliniques, des cas de régression de tumeurs desmoïdes après traitement par IFN ont été rapportés [33–36] et une étude rétrospective a évalué l'effet chez 13 patients de l'IFN-alpha plus trétinoïne avec des résultats encourageants [37].

La voie de signalisation PI3 Kinase/AKT et mTOR

La relation entre les tumeurs desmoïdes et cette voie a été peu étudiée. Si une surexpression de la ß-caténine et du PDGFR-ß a bien été retrouvée par IHC dans une série de 29 échantillons, l'absence d'expression de PDGFR-alpha et de phospho-Ser-473 AKT suggère que cette voie est inactivée [38]. Meazza *et al*. ont montré qu'une partie des tumeurs desmoïdes pédiatriques présentait une mutation E17K AKT1 (31 %) mais cette mutation n'est pas retrouvée chez l'adulte [39]. La survie sans récidive est meilleure pour les patients présentant une mutation E17K AKT1. Récemment, Rosenberg *et al.* ont mis en évidence un effet antitumoral du sorafenib, un inhibiteur multikinase (ex. VEGFR, c-Kit et PDGFR). Or, le sorafenib entraîne une diminution de la prolifération et de l'invasion de façon dose dépendante à travers les voix Ras/MEK/ERK et PI3 kinase/AKT/mTOR. Aucun effet synergique ou additif sur la prolifération cellulaire n'a été observé entre le sorafenib et l'évérolimus [40].

L'efficacité de l'imatinib, inhibiteur de KIT et de PDGFR, a été évaluée dans plusieurs études cliniques chez des patients atteints de tumeurs desmoïdes mais ces données doivent être interprétées avec prudence car en outre les cibles de l'imatinib restent difficiles à isoler dans les tumeurs desmoïdes [41–46]. Des essais cliniques ont également été menés pour évaluer l'effet du sunitinib et du sorafenib avec notamment récemment la publication d'une phase 3 versus placebo [47–49]. Les mécanismes biologiques sous-jacents à l'activité du sorafenib dans les tumeurs desmoïdes demeurent inconnus parce que le sorafenib cible de multiples

tyrosine kinases, ce qui lui permet d'affecter de multiples voies de signalisation. Ces études ont mené également à évaluer l'utilisation d'un autre TKI, le pazopanib, qui devient alors une alternative de prise en charge ((DESMOPAZ). ClinicalTrial. gov: https://clinicaltrials).

Le rôle des métalloprotéases

Les métalloprotéases (MMP-3, MMP-7 et MMP-9) sont exprimées dans les tumeurs desmoïdes et jouent un rôle dans l'« invasivité » de la tumeur desmoïde [50,51]. En effet, l'inhibition des MMP diminue l'invasion et la motilité cellulaire et MMP7, surexprimé dans les tumeurs desmoïdes mutées *CTNNB1* par rapport au WT, pourrait être associée au pronostic des tumeurs desmoïdes, comme cela a été montré dans le cancer du pancréas [52,53]. En accord avec ces données, l'ilomastat, un inhibiteur des MMP, entraîne une diminution de la migration des cellules de tumeurs desmoïdes humaines et murines [50,51].

Le rôle du TGF-ß dans les tumeurs desmoïdes et autres facteurs de croissance

Le TGF-ß, en tant que facteur de croissance, stimule l'activité transcriptionnelle de la beta-caténine. La voie de signalisation du TGF-ß a alors été étudiée en comparant les tumeurs desmoïdes à du tissu cicatriciel hypertrophique et à du tissu fibreux d'échantillons humains. Non exprimé dans le tissu fibreux, elle est activée à des niveaux similaires dans les tumeurs desmoïdes et le tissu cicatriciel. SMAD2/3 phosphorylé, en aval du récepteur dans la voie de signalisation de TGF-ß, était exprimé dans la majorité des cas de tumeurs desmoïdes mais dans une minorité de tissus cicatriciels et pas du tout dans les tissus fibreux [54]. Diverses études ont porté sur l'effet de la stimulation des lignées cellulaires de tumeurs desmoïdes par du TFG-ß ou de l'EGF. Cela entraîne des régulations transcriptionnelles de divers gènes cibles comme *SMAD4* et *CTNNB1*, et une augmentation des glycosaminoglycanes et du collagène. De plus, l'EGF accroît la motilité des cellules des tumeurs desmoïdes [23,54–56].

Récemment, il a été montré que TGF-β1 stimule la croissance cellulaire des cellules de tumeurs desmoïdes indépendamment de la présence d'une mutation de *CTNNB1*. Le TGF-β1 agit à travers la voie canonique SMAD. Ainsi, la phosphorylation de SMAD3 est cruciale pour la croissance cellulaire dépendante du TGF-β1. De plus, il a été montré que la confluence des cellules est un élément déterminant pour le TGF-β1 puisqu'elle induit la différenciation du myofibroblaste. Ceci implique que les communications intercellulaires ont un rôle important

sur le comportement du myofibroblaste des tumeurs desmoïdes [57]. Plusieurs études montrent également une surexpression du PDGF et de ses récepteurs (PDGFa, PDGFRa, PDGFß, et PDGFRß) dans les tumeurs fibreuses dont les tumeurs desmoïdes [58,59].

Signature moléculaire et risque de rechute

Salas et al [60] ont identifié une signature moléculaire de 36 gènes capable de prédire la rechute avec une valeur prédictive positive de 78 %. Les deux top gènes surexprimés dans le groupe de patients qui ont récidivé sont *FECH* (ferrochelatase"), impliqué dans la biosynthèse de l'hème et STOML*2* (stomatine Like proteine 2) impliqué dans l'activité mitochondriale. Le principal gène surexprimé dans le groupe de patient non récidivant était *TRIP6* impliqué dans l'adhésion cellulaire.

Immunité et tumeurs desmoïdes

Dans une étude rapportée par Colombo et al. les groupes de gènes « Inflammation-Réponse immunitaire humorale » et « Liaison à l'antigène » sont significativement représentatifs des tumeurs desmoïdes porteuses de la mutation de la β-caténine T41A. Il a été rapporté par ailleurs un faible nombre de lymphocytes T et de macrophages infiltrant, sur un faible nombre d'échantillons de tumeurs desmoïdes. Enfin l'expression de PD-1/PD-L1 est faible voire absente [61].

Modèle pré-clinique

Une des difficultés majeures pour l'étude expérimentale des tumeurs desmoïdes est la quasi absence de modèle pré-clinique que ce soit *in vitro* ou *in vivo* chez l'animal [62]. La mise en culture de cellules tumorales obtenues après chirurgie entraîne inévitablement une prolifération de fibroblastes normaux et la perte concomitante des cellules tumorales. Même lorsque l'on obtient une lignée cellulaire primaire, les cellules tumorales atteignent alors la sénescence après plusieurs passages.

Les modèles cellulaires et animaux exprimant *CTNNB1* muté sont difficiles à produire et le modèle de souris Apc+/Apc1638N bien qu'utile comme modèle est peut-être trop éloigné des tumeurs desmoïdes non lié à APC (90 % des tumeurs desmoïdes) pour être un modèle fiable [63]. Aucun modèle animal de tumeur desmoïde basé sur des mutations spécifiques

de la β-Caténine n'est, à notre connaissance, publié mais un modèle *Xenopus tropicalis APC* muté a été récemment mis au point [64].

Conclusion

Les interactions entre les différentes voies de signalisations ici présentées sont encore mal connues et extrêmement complexes. L'efficacité thérapeutique optimale sera sûrement obtenue en ciblant de façon combinée les principales voies impliquées dans la tumorigénèse des tumeurs desmoïdes. Cependant l'évolutivité aberrante des tumeurs desmoïdes et probablement la variabilité au cours du temps des processus biologiques rend encore plus complexe l'étude de ces tumeurs et cela d'autant plus qu'il existe un manque de modèle proche du modèle humain. Les études futures devraient néanmoins se pencher sur l'inhibition thérapeutique de la voie de signalisation Wnt/β-caténine, la seule décrite ici comme activer par une altération génétique partagée par toutes les cellules cancéreuses composant les tumeurs desmoïdes. Bien entendu, comme dans l'ensemble de cancers, l'immunothérapie présente également un espoir thérapeutique pour les patients porteurs de tumeurs desmoïdes mais pour cela des études devront tout d'abord s'attacher à mieux décrire et comprendre l'environnement immunitaire des tumeurs desmoïdes.

Liens d'intérêts

The author(s) declare that they have no competing interests.

Références

[1] Alman BA, Pajerski ME, Diaz-Cano S, Corboy K, Wolfe HJ. Aggressive fibromatosis (desmoid tumor) is a monoclonal disorder. Diagn Mol Pathol 1997;6: 98–101.

[2] Lopez R, Kemalyan N, Moseley HS, Dennis D, Vetto RM. Problems in diagnosis and management of desmoid tumors. Am J Surg 1990;159: 450–3.

[3] Hunt RT, Morgan HC, Ackerman LV. Principles in the management of extra-abdominal desmoids. Cancer 1960;13: 825–36.

[4] Urist MR. Trauma and neoplasm; report of a case of desmoid tumor following simple fracture of the radius and ulna. Am J Surg 1957;93: 682–8.

[5] Reitamo JJ, Scheinin TM, Häyry P. The desmoid syndrome. New aspects in the cause, pathogenesis and treatment of the desmoid tumor. Am J Surg 1986;151: 230–7.

[6] DE Marchis ML, Tonelli F, Quaresmini D, Lovero D, Della-Morte D, et al. Desmoid Tumors in Familial Adenomatous Polyposis. Anticancer Res 2017;37: 3357–66.

[7] 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: 3–10.

[8] Bertario L, Russo A, Sala P, Eboli M, Giarola M, et al. Genotype and phenotype factors as determinants of desmoid tumors in patients with familial adenomatous polyposis. Int J Cancer 2001;95: 102–7.

[9] Li J, Wang CY. TBL1-TBLR1 and beta-catenin recruit each other to Wnt target-gene promoter for transcription activation and oncogenesis. Nat Cell Biol 2008;10: 160–9.

[10] Salas S, Chibon F, Noguchi T, Terrier P, Ranchere-Vince D, et al. Molecular characterization by array comparative genomic hybridization and DNA sequencing of 194 desmoid tumors. Genes Chromosomes Cancer 2010;49: 560–8.

[11] Crago AM, Chmielecki J, Rosenberg M, O'Connor R, Byrne C, 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: 606–15.

[12] Ng TL, Gown AM, Barry TS, Cheang MCU, Chan AKW, et al. Nuclear beta-catenin in mesenchymal tumors. Mod Pathol 2005;18: 68–74.

[13] Colombo C, Urbini M, Astolfi A, Collini P, Indio V, et al. Novel intra-genic large deletions of CTNNB1 gene identified in WT desmoid-type fibromatosis. Genes Chromosomes Cancer 2018;57:495–503.

[14] Lazar AJF, Tuvin D, Hajibashi S, Habeeb S, Bolshakov S, et al. Specific mutations in the beta-catenin gene (CTNNB1) correlate with local recurrence in sporadic desmoid tumors. Am J Pathol 2008;173: 1518–27.

[15] Colombo C, Miceli R, Lazar AJ, Perrone F, Pollock RE, et al. CTNNB1 45F mutation is a molecular prognosticator of increased postoperative primary desmoid tumor recurrence: an independent, multicenter validation study. Cancer 2013;119: 3696–702.

[16] van Broekhoven DLM, Verhoef C, Grünhagen DJ, van Gorp JMHH, den Bakker MA, et al. Prognostic value of CTNNB1 gene mutation in primary sporadic aggressive fibromatosis. Ann Surg Oncol 2015;22: 1464–70.

[17] Dômont J, Salas S, Lacroix L, Brouste V, Saulnier 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: 1032–6.

[18] Mullen JT, DeLaney TF, Rosenberg AE, Le L, Iafrate AJ, et al. β-Catenin mutation status and outcomes in sporadic desmoid tumors. Oncologist 2013;18: 1043–9.

[19] Timbergen MJM, Janssen ML, Verhoef C, Grünhagen DJ, Chibon F, et al. Wnt targets genes are not differentially expressed in desmoid tumors bearing different activating β-catenin mutations. Eur J Surg Oncol 2019;45: 691–8.

[20] Penel N, Le Cesne A, Bonvalot S, Giraud A, Bompas E, et al. Surgical versus non-surgical approach in primary desmoid-type fibromatosis patients: A nationwide prospective cohort from the French Sarcoma Group. Eur J Cancer 2017;83: 125–31.

[21] Häyry P, Reitamo JJ, Tötterman S, Hopfner-Hallikainen D, Sivula A. The desmoid tumor. II. Analysis of factors possibly contributing to the etiology and growth behavior. Am J Clin Pathol 1982;77: 674–80.

[22] Deyrup AT, Tretiakova M, Montag AG. Estrogen receptor-beta expression in extraabdominal fibromatoses: an analysis of 40 cases. Cancer 2006;106: 208–13.

[23] Locci P, Balducci C, Lilli C, Marinucci L, Becchetti E, et al. Desmoid and fibroma tumors differently respond to TGFbeta(1) stimulus and ECM macromolecule accumulation. Biomed Pharmacother 2007;61: 131–6.

[24] Stabellini G, Balducci C, Lilli C, Marinucci L, Becchetti E, et al. Toremifene decreases type I, type II and increases type III receptors in desmoid and fibroma and inhibits TGFbeta1 binding in desmoid fibroblasts. Biomed Pharmacother 2008;62: 436–42.

[25] Santti K, Ihalainen H, Rönty M, Karlsson C, Haglund C, et al. Estrogen receptor beta expression correlates with proliferation in desmoid tumors. J Surg Oncol 2019;119: 873–9.

[26] Artavanis-Tsakonas S, Rand MD, Lake RJ. Notch signaling: cell fate control and signal integration in development. Science 1999;284: 770–6.

[27] Carothers AM, Rizvi H, Hasson RM, Heit YI, Davids JS, et al. Mesenchymal stromal cell mutations and wound healing contribute to the etiology of desmoid tumors. Cancer Res 2012;72: 346–55.

[28] Messersmith WA, Shapiro GI, Cleary JM, Jimeno A, Dasari A, et al. A Phase I, dose-finding study in patients with advanced solid malignancies of the oral γ-secretase inhibitor PF-03084014. Clin Cancer Res 2015;21: 60–7.

[29] Shang H, Braggio D, Lee YJ, Al Sannaa GA, Creighton CJ, et al. Targeting the Notch pathway: A potential therapeutic approach for desmoid tumors. Cancer 2015;121: 4088–96.

[30] Ghanbari-Azarnier R, Sato S, Wei Q, Al-Jazrawe M, Alman BA. Targeting stem cell behavior in desmoid tumors (aggressive fibromatosis) by inhibiting hedgehog signaling. Neoplasia 2013;15: 712–9.

[31] Bi X, Han X, Zhang F, He M, Zhang Y, et al. Triparanol suppresses human tumor growth in vitro and in vivo. Biochem Biophys Res Commun 2012;425: 613–8.

[32] Tjandra SS, Hsu C, Goh YI, Goh I, Gurung A, et al. IFN-{beta} signaling positively regulates tumorigenesis in aggressive fibromatosis, potentially by modulating mesenchymal progenitors. Cancer Res 2007;67: 7124–31.

[33] Fernberg JO, Brosjö O, Larsson O, Söderlund V, Strander H. Interferon-induced remission in aggressive fibromatosis of the lower extremity. Acta Oncol 1999;38: 971–2.

[34] Geurs F, Kok TC. Regression of a great abdominal desmoid tumor by interferon alpha. J Clin Gastroenterol 1993;16: 264–5.

[35] Ariën F, Aleman JM, Op de Beeck B, Tjalma WAA. Treatment of Aggressive Pelvic Fibromatosis With Interferon. Obstet Gynecol 2015;126: 1219–21.

[36] Raguse JD, Gath HJ, Oettle H, Bier J. Interferon-induced remission of rapidly growing aggressive fibromatosis in the temporal fossa. Int J Oral Maxillofac Surg 2004;33: 606–9.

[37] Leithner A, Schnack B, Katterschafka T, Wiltschke C, Amann G, et al. Treatment of extra-abdominal desmoid tumors with interferon-alpha with or without tretinoin. J Surg Oncol 2000;73: 21–5.

[38] Dufresne A, Bertucci F, Penel N, Le Cesne A, Bui B, et al. Identification of biological factors predictive of response to imatinib mesylate in aggressive fibromatosis. Br J Cancer 2010;103: 482–5.

[39] Meazza C, Belfiore A, Busico A, Settanni G, Paielli N, et al. AKT1 and BRAF mutations in pediatric aggressive fibromatosis. Cancer Med 2016;5: 1204–13.

[40] Rosenberg L, Yoon CH, Sharma G, Bertagnolli MM, Cho NL. Sorafenib inhibits proliferation and invasion in desmoid-derived cells by targeting Ras/MEK/ERK and PI3K/Akt/mTOR pathways. Carcinogenesis 2018;39: 681–8.

[41] Penel N, Le Cesne A, Bui BN, Perol D, Brain EG, 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: 452–7.

[42] Chugh R, Wathen JK, Patel SR, Maki RG, Meyers PA, 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: 4884–91.

[43] Heinrich MC, McArthur GA, Demetri GD, Joensuu H, Bono P, et al. Clinical and molecular studies of the effect of imatinib on advanced aggressive fibromatosis (desmoid tumor). J Clin Oncol 2006;24: 1195–203.

[44] Heinrich MC, Joensuu H, Demetri GD, Corless CL, Apperley J, et al. Phase II, open-label study evaluating the activity of imatinib in treating life-threatening malignancies known to be associated with imatinib-sensitive tyrosine kinases. Clin Cancer Res 2008;14: 2717–25.

[45] Kasper B, Gruenwald V, Reichardt P, Bauer S, Rauch G, 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.

[46] George S, Desai J, Paul Eder J, Manola J, Ryan DP, et al. Selective kinase inhibition with daily imatinib intensifies toxicity of chemotherapy in patients with solid tumours. Eur J Cancer 2006;42: 864–70.

[47] George S, Merriam P, Maki RG, Van den Abbeele AD, Yap JT, et al. Multicenter phase II trial of sunitinib in the treatment of nongastrointestinal stromal tumor sarcomas. J Clin Oncol 2009;27: 3154–60.

[48] Jo JC, Hong YS, Kim KP, Lee JL, Lee J, et al. A prospective multicenter phase II study of sunitinib in patients with advanced aggressive fibromatosis. Invest New Drugs 2014;32: 369–76.

[49] Gounder MM, Mahoney MR, Van Tine BA, Ravi V, Attia S, et al. Sorafenib for Advanced and Refractory Desmoid Tumors. N Engl J Med 2018;379: 2417–28.

[50] Kong Y, Poon R, Nadesan P, Di Muccio T, Fodde R, et al. Matrix metalloproteinase activity modulates tumor size, cell motility, and cell invasiveness in murine aggressive fibromatosis. Cancer Res 2004;64: 5795–803.

[51] Denys H, De Wever O, Nusgens B, Kong Y, Sciot R, et al. Invasion and MMP expression profile in desmoid tumours. Br J Cancer 2004;90: 1443–9.

[52] Matono H, Oda Y, Nakamori M, Tamiya S, Yamamoto H, et al. Correlation between beta-catenin widespread nuclear expression and matrix metalloproteinase-7 overexpression in sporadic desmoid tumors. Hum Pathol 2008;39: 1802–8.

[53] Jones LE, Humphreys MJ, Campbell F, Neoptolemos JP, Boyd MT. Comprehensive analysis of matrix metalloproteinase and tissue inhibitor expression in pancreatic cancer: increased expression of matrix metalloproteinase-7 predicts poor survival. Clin Cancer Res 2004;10: 2832–45.

[54] Amini Nik S, Ebrahim RP, Van Dam K, Cassiman JJ, Tejpar S. TGF-beta modulates beta-Catenin stability and signaling in mesenchymal proliferations. Exp Cell Res 2007;313: 2887–95.

[55] Trang SH, Joyner DE, Damron TA, Aboulafia AJ, Randall RL. Potential for functional redundancy in EGF and TGFalpha signaling in desmoid cells: a cDNA microarray analysis. Growth Factors 2010;28: 10–23.

[56] Joyner DE, Trang SH, Damron TA, Aboulafia AJ, Cummings JE, et al. Desmoid cell motility is induced in vitro by rhEGF. J Orthop Res 2009;27: 1258–62.

[57] Enzo MV, Cattelan P, Rastrelli M, Tosi A, Rossi CR, et al. Growth rate and myofibroblast differentiation of desmoid fibroblast-like cells are modulated by TGF-β signaling. Histochem Cell Biol 2019;151: 145–60.

[58] Liegl B, Leithner A, Bauernhofer T, Windhager R, Guelly C, et al. Immunohistochemical and mutational analysis of PDGF and PDGFR in desmoid tumours: is there a role for tyrosine kinase inhibitors in c-kit-negative desmoid tumours? Histopathology 2006;49: 576–81.

[59] Gibson S, Sebire NJ, Anderson J. Platelet-derived growth factor receptors and ligands are up-regulated in paediatric fibromatoses. Histopathology 2007;51: 752–7.

[60] Salas S, Brulard C, Terrier P, Ranchere-Vince D, Neuville A, et al. Gene Expression Profiling of Desmoid Tumors by cDNA Microarrays and Correlation with Progression-Free Survival. Clin Cancer Res 2015;21: 4194–200.

[61] Colombo C, Belfiore A, Paielli N, De Cecco L, Canevari S, et al. β-Catenin in desmoid-type fibromatosis: deep insights into the role of T41A and S45F mutations on protein structure and gene expression. Mol Oncol 2017;11: 1495–507.

[62] van Broekhoven DLM, Grünhagen DJ, den Bakker MA, van Dalen T, Verhoef C. Time trends in the incidence and treatment of extra-abdominal and abdominal aggressive fibromatosis: a population-based study. Ann Surg Oncol 2015;22: 2817–23.

[63] Smits R, van der Houven van Oordt W, Luz A, Zurcher C, Jagmohan-Changur S, et al. Apc1638N: a mouse model for familial adenomatous polyposis-associated desmoid tumors and cutaneous cysts. Gastroenterology 1998;114: 275–83.

[64] Naert T, Van Nieuwenhuysen T, Vleminckx K. TALENs and CRISPR/Cas9 fuel genetically engineered clinically relevant Xenopus tropicalis tumor models. Genesis 2017; 55.