

Fibromatosis aggressiva

Obraz patologiczny

Tomasz Tuziak

Termin fibromatoza (fibromatosis aggressive, desmoid-type fibromatosis) obejmuje szerokie spektrum zmian fibroblastycznych charakteryzujących się miejscową agresywnością. Wspólnymi cechami tych zmian są: rozległa proliferacja wysokodojrzałej tkanki łącznej z tworzeniem konglomeratu wielu guzków, duża tendencja do dawania wznowy miejscowej i całkowity brak potencjału przerzutowego [1,2]. Na podstawie lokalizacji anatomicznej fibromatozę dzieli się na dwie grupy: powierzchowną (superficial) i głęboką (deep). Najczęstszą postacią fibromatozy powierzchownej jest fibromatoza dłoni (palmar fibromatosis) opisana przez Dupuytrena i nazywana od jego nazwiska przykurczem Dupuytrena [3]. Inne typowe lokalizacje powierzchownej fibromatozy to stopa (plantar fibromatosis) i penis (penile fibromatosis) [4]. Fibromatoza głęboka (fibromatosis aggressiva) występuje rzadziej niż fibromatoza powierzchowna. W grupie pacjentów między 20 a 40 rokiem życia przeważają kobiety a zmiana lokalizuje się najczęściej w ścianie brzucha, typowo w mięśniu prostym lub skośnym wewnętrznym [5]. W starszej grupie wiekowej lokalizacja pozabrzuszna jest równie częsta jak lokalizacja brzuszna. Typowe miejsca lokalizacji pozabrzusznej to okolica barku, ściana klatki piersiowej, grzbiet, udo oraz głowa i szyja [6-8]. Postać wewnątrzbrzuszna (intra-abdominal fibromatosis) dotyczy krezki i miednicy małej. Fibromatoza krezki związana jest z zespołem Gardnera [9-11].

Histologicznie fibromatoza charakteryzuje się proliferacją smukłych, jednorodnych wrzecionowatych komórek otoczonych kolagenowym podścieliskiem z obecnością dobrze widocznych naczyń (rycina). Komórki nie wykazują atypii a indeks mitotyczny może wahać się w dość szerokich granicach. Liczba mitoz może być ogniskowo znaczna i nie przesądza to o złośliwości.

Immunohistochemicznie fibromatoza wykazuje ekspresję wimentyny i takich markerów różnicowania mięśniowego jak SMA (smooth muscle actin), MSA (muscle specific actin) i desmina. Poziom ekspresji tych markerów zależy od nasilenia różnicowania miofibroblastycznego. W około 70% przypadków fibromatozy wykrywana jest ekspresja antygenu CD117 (c-kit), który pierwotnie uważany był za antygen specyficzny dla GIST [12,13]. W przeciwieństwie do GIST fibromatoza nie wykazuje ekspresji antygenu CD34.



Rycina. Obraz histologiczny fibromatozy. Monotonna proliferacja komórek fibroblastycznych bez atypii jądrowej.

W patogenezie fibromatozy głębokiej podstawową rolę odgrywają zaburzenia degradacji beta-keniny, które umożliwiają przekazywanie sygnałów na drodze WNT [14-17]. W odróżnieniu od fibrosarcoma, fibromatoza nie wykazuje zmian w genach *BCL2*, *TP53* ani *RBI* [18].

Piśmiennictwo

1. Stout AP. The fibromatoses and fibrosarcoma. Bull Hosp Joint Dis, 1951; 12: 126-130.
2. Oshiro Y, Fukuda T, Tsuneyoshi M. Fibrosarcoma versus fibromatoses and cellular nodular fasciitis. A comparative study of their proliferative activity using proliferating cell nuclear antigen, DNA flow cytometry, and p53. Am J Surg Pathol, 1994; 18: 712-719.
3. Gabbiani G, Majno G. Dupuytren's contracture: fibroblast contraction? An ultrastructural study. Am J Pathol, 1972; 66: 131-146.
4. Pickren JW, Smith AG, Stevenson TW, Jr i wsp. Fibromatosis of the plantar fascia. Cancer, 1951; 4: 846-856.
5. Burke AP, Sobin LH, Shekitka KM i wsp. Intra-abdominal fibromatosis. A pathologic analysis of 130 tumors with comparison of clinical subgroups. Am J Surg Pathol, 1990; 14: 335-341.
6. Conley J, Healey WV, Stout AP. Fibromatosis of the head and neck. Am J Surg, 1966; 112: 609-614.
7. Lauer DH, Enzinger FM. Cranial fasciitis of childhood. Cancer, 1980; 45: 401-406.
8. Karakousis CP, Mayordomo J, Zografos GC i wsp. Desmoid tumors of the trunk and extremity. Cancer, 1993; 72: 1637-1641.
9. Burke AP, Sobin LH, Shekitka KM. Mesenteric fibromatosis. A follow-up study. Arch Pathol Lab Med, 1990; 114: 832-835.
10. Allen PW. The fibromatoses: a clinicopathologic classification based on 140 cases. Am J Surg Pathol, 1977; 1: 255-270.
11. Naylor EW, Gardner EJ, Richards RC. Desmoid tumors and mesenteric fibromatosis in Gardner's syndrome: report of kindred 109. Arch Surg, 1979; 114: 1181-1185.
12. Lucas DR, al-Abbadi M, Tabaczka P i wsp. c-Kit expression in desmoid fibromatosis. Comparative immunohistochemical evaluation of two commercial antibodies. Am J Clin Pathol, 2003; 119: 339-345.
13. Yantiss RK, Spiro IJ, Compton CC i wsp. Gastrointestinal stromal tumor versus intra-abdominal fibromatosis of the bowel wall: a clinically important differential diagnosis. Am J Surg Pathol, 2000; 24: 947-957.
14. Abraham SC, Reynolds C, Lee JH i wsp. Fibromatosis of the breast and mutations involving the APC/beta-catenin pathway. Hum Pathol, 2002; 33: 39-46.
15. Miyoshi Y, Iwao K, Nawa G i wsp. Frequent mutations in the beta-catenin gene in desmoid tumors from patients without familial adenomatous polyposis. Oncol Res, 1998; 10: 591-594.
16. Saito T, Oda Y, Tanaka K i wsp. beta-catenin nuclear expression correlates with cyclin D1 overexpression

in sporadic desmoid tumours. *J Pathol*, 2001; 195: 222-228.

17. Tejpar S, Nollet F, Li C i wsp. Predominance of beta-catenin mutations and beta-catenin dysregulation in sporadic aggressive fibromatosis (desmoid tumor). *Oncogene*, 1999; 18: 6615-6620.

18. Hoos A, Lewis JJ, Antonescu CR i wsp. Characterization of molecular abnormalities in human fibroblastic neoplasms: a model for genotype-phenotype association in soft tissue tumors. *Cancer Res*, 2001; 61: 3171-3175.

Biologia molekularna

Maria Dębiec-Rychter

Cytogenetyka i genetyka molekularna

Analiza kariotypów nowotworów desmoidalnych wykazała obecność klonalnych aberracji chromosomowych w 46% guzów głęboko umiejscowionych, podczas gdy nowotwory umiejscowione powierzchownie ujawniały je z mniejszą częstotliwością (10% przypadków). Nawracającymi, ale niespecyficznymi zmianami były interstycjalne delecje regionu chromosomowego 5q21-q32 oraz trisomie chromosomu 8 i 20 [1].

Fibromatosis aggressiva (desmoid tumors) jest nowotworem wywodzącym się z komórki fibroblastopodobnej, jako guz sporadyczny lub jako nowotwór o podłożu dziedzicznym u pacjentów z zespołem rodzinnej polipowatości jelit (familial adenomatous polyposis, FAP) [2-5]. Podłoże molekularne obu postaci jest zróżnicowane. Podczas gdy w guzach sporadycznych inicjującym defektem etiopatogenetycznym jest mutacja genu kodującego beta-kateninę, guzy rozwijające się u pacjentów z zespołem rodzinnej polipowatości jelit charakteryzują się punktowymi, dziedzicznymi mutacjami genu *APC* (zmapowanego na chromosomie 5q21), z towarzyszącą wtórną utratą allelu dzikiego genu [3,4]. Pierwsza z wymienionych mutacji doprowadza do stabilizacji białka beta-kateniny, druga do inaktywacji genu supresorowego, jakim jest *APC*. Następnym w obu postaciach jest aktywacja szlaku sygnalizacyjnego WNT-APC-beta-katenina [6].

Udowodniono, iż nowotwory desmoidalne wykazują nadekspresję i aktywację kinazy tyrozynowej PDGFRB [7]. Mechanizm indukcji nie jest jeszcze znany. Badania kliniczne wykazały korzystny efekt terapii imatynibem u części chorych.

Piśmiennictwo

1. De Wever I, Dal Cin P, Fletcher CD, Mandahl N, Mertens F, Mitelman F, Rosai J, Rydholm A, Sciot R, Tallini G, Van Den Berghe H, Vanni R, Willen H. Cytogenetic, clinical, and morphologic correlations in 78 cases of fibromatosis: a report from the CHAMP Study Group. *Chromosomes And Morphology. Mod Pathol*. 2000; 13:1080-5.
2. Alman BA, Li C, Pajerski ME, Diaz-Cano S, Wolfe HJ. Increased beta-catenin protein and somatic APC mutations in sporadic aggressive fibromatoses (desmoid tumors). *Am J Pathol*. 1997; 151:329-34.
3. Tejpar S, Nollet F, Li C, Wunder JS, Michils G, dal Cin P, Van Cutsem E, Bapat B, van Roy F, Cassiman JJ, Alman BA. Predominance of beta-catenin mutations and beta-catenin dysregulation in sporadic aggressive fibromatosis (desmoid tumor). *Oncogene*. 1999; 18:6615-20.

4. Bertario L, Russo A, Sala P, Eboli M, Giarola M, D'amico F, Gismondi V, Varesco L, Pierotti MA, Radice P; Hereditary Colorectal Tumours Registry. Genotype and phenotype factors as determinants of desmoid tumors in patients with familial adenomatous polyposis. *Int J Cancer*. 2001; 95:102-7
5. Sturt NJ, Clark SK. Current ideas in desmoid tumours. *Fam Cancer*. 2006; 5:275-85;
6. Cheon SS, Cheah AY, Turley S, Nadesan P, Poon R, Clevers H, Alman BA. beta-Catenin stabilization dysregulates mesenchymal cell proliferation, motility, and invasiveness and causes aggressive fibromatosis and hyperplastic cutaneous wounds. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2002; 99:6973-8.
7. Heinrich MC, McArthur GA, Demetri GD, Joensuu H, Bono P, Herrmann R, Hirte H, Cresta S, Koslin DB, Corless CL, Dirnhofer S, van Oosterom AT, Nikolova Z, Dimitrijevic S, Fletcher JA. Clinical and molecular studies of the effect of imatinib on advanced aggressive fibromatosis (desmoid tumor). *J Clin Oncol*. 2006; 24:1195-203.

Uwagi kliniczno-terapeutyczne

Zbigniew I. Nowecki

Fibromatosis aggressiva (włókniakowatość) jest jednostką chorobową o przebiegu klinicznym mięsaka tkanek miękkich o niskim stopniu złośliwości. Ta jednostka chorobowa obejmuje dwie postaci kliniczne – powierzchowną i głęboką.

Fibromatoza powierzchowna charakteryzuje się naciekającym wzrostem fibroblastów w okolicy dłoniowej i podeszwowej. Zmiany te mają tendencję do nawrotów miejscowych, nie występują przerzuty. Synonimami tej jednostki chorobowej są: choroba Dupuytrena (fibromatoza powierzchowna dłoni), choroba Ledderhose'a (fibromatoza powierzchowna podeszwa) oraz choroba Peyroniego (fibromatoza prącia).

Fibromatoza dłoni występuje u dorosłych chorych, głównie w 7-8 dekadzie życia, z wyraźną tendencją narastania zachorowań wraz z wiekiem. Rzadko spotyka się ją u chorych poniżej 30 roku życia. Czterokrotnie częściej choroba Dupuytrena występuje u mężczyzn niż u kobiet. Takiej dominacji mężczyzn nie obserwuje się w przypadku fibromatozy podeszwowej. Także zdecydowanie częściej fibromatoza podeszwa występuje u ludzi młodych. Do 20% chorych na fibromatozę dłoniową ma współistniejącą fibromatozę podeszwową, a u 1-4% chorych może współistnieć fibromatoza prącia (choroba Peyroniego).

Głównymi objawami powierzchownej fibromatozy są izolowane niebolesne guzki układające się wzdłuż przebiegu ścięgien zginaczy, naciekające głębokie warstwy skóry, które powodują zgięciowe ustawienie palców – głównie IV i V.

W fibromatozie podeszwowej głównymi objawami są bolesne guzki, szczególnie odczuwane przez chorego po dłuższym trwającym obciążeniu kończyny (spacer lub praca w pozycji stojącej). Wyjątkowo występujące przykurcze palców stóp dotyczą głównie palucha.

Główną metodą leczenia jest chirurgia. Najbardziej skutecznym zabiegiem w przypadku fibromatozy powierzchownej jest dermatofasciotomia, którą w przypadku rozległych zmian naciekających skórę należy wykonać z przeszczepieniem skóry.

Ryzyko nawrotu fibromatozy powierzchownej wzrasta w przypadku nieradykalnego chirurgicznego wycięcia. W fibromatozie dłoniowej dodatkowymi czynnikami ma-

jącymi wpływ na nawrót choroby są: liczne guzki, obustronna fibromatoza, rodzinny wywiad chorobowy i pojawienie się nerwiaków w okresie pooperacyjnym.

Głęboka fibromatoza charakteryzuje się proliferacją fibroblastów w głęboko położonych tkankach miękkich. Nowotwór ten nie wyrasta ze skóry lub tkanki podskórnej, ale w niektórych wypadkach wciąga je w proces chorobowy. Głęboka fibromatoza stanowi około 3% nowotworów tkanek miękkich, stwierdza się 2-4 zachorowania na 1 mln osób w ciągu roku.

Nowotwór ten cechuje się naciekowym wzrostem w obrębie tkanek otaczających i dużą tendencją do nawrotów miejscowych. Większość nawrotów obserwowana jest w ciągu 3 lat od pierwotnego leczenia, a niemalże wszystkie następują w ciągu 6 lat po leczeniu. U dzieci i u dorosłych chorych powyżej 40 roku życia dominuje pozabrzuszną postać fibromatozy, nie obserwuje się częstszego występowania tej formy fibromatozy w zależności od płci. Pozabrzuszną postać fibromatozy może dotyczyć różnych lokalizacji, jednak najczęściej stwierdzana jest na ścianie klatki piersiowej, ramieniu, udzie oraz na głowie/szyi. W lokalizacji pozabrzuszej dominującym objawem jest nieostro ograniczony guz zlokalizowany głęboko w tkankach miękkich. Inne objawy, np. ograniczenie ruchomości kończyny, obrzęki, bóle związane są z ewentualnym naciekaniem struktur i narządów. U około 10% chorych stwierdza się fibromatozę w kilku miejscach.

U chorych w wieku 18-40 lat fibromatoza najczęściej występuje u kobiet, głównie w ścianie brzucha. W wielu badaniach wykazano, że 37-50% zmian wyrasta ze ściany brzucha. Desmoid jest synonimem fibromatozy głębokiej obejmującej ścianę brzucha. Występuje on sporadycznie lub współistnieje z zespołem rodzinnej polipowatości jelita (FAP). Desmoid najczęściej zlokalizowany jest w mięśniu prostym i skośnym wewnętrznym. Wyrasta głównie u młodych kobiet w trakcie ciąży, w ciągu pierwszego roku po urodzeniu dziecka lub u kobiet podczas leczenia hormonalnego. Nawet do 90% przypadków dotyczy kobiet w wieku rozrodczym, stąd dominują chore 20-30-letnie.

Wewnątrzbrzusznie fibromatoza zlokalizowana jest w przestrzeni zaotrzewnowej, miednicy i krezce jelita. Fibromatoza zaotrzewnowa może rozszerzać się na kreszkę jelita, głównie cienkiego. Wśród objawów klinicznych dominuje efekt masy lub ból. Postać kreszkowa może występować u osób z zespołem Gardnera. Postać miednicza długo pozostaje bez objawów klinicznych i zostaje pierwotnie (oczywiście błędnie) rozpoznana jako zaawansowany rak jajnika.

Chociaż fibromatoza nie ma tendencji do tworzenia przerzutów, to w przypadku lokalizacji głowa/szyja przebieg choroby może być niepomyślny i zakończyć się zgonem chorego. Sporadycznie odnotowuje się przypadki przekształcenia się fibromatozy w fibrosarcoma.

Podstawą leczenia fibromatozy jest operacja w połączeniu z pooperacyjną radioterapią. W materiale MD Anderson po 10 latach obserwacji po leczeniu nawroty choroby wystąpiły u 27% chorych po wycięciu fibromatozy z marginesem R0 i u 54% po operacji z marginesem R1 ($p=0,003$). Po połączeniu wycięcia z radioterapią wznowy stwierdzono u 25% leczonych (korzyść z zastosowania radioterapii stwierdzono u chorych po operacji fibromatozy głębokiej z marginesem R1).

W przypadku bardzo rozległych zmian lub gdy operacja wiązałaby się z dużym kłopotem do rozważenia jest zastosowanie samej radioterapii. Zalecana dawka napromieniania to 56 Gy we frakcjach po 2 Gy, margines z jakim zmiana jest napromieniana wynosi 5-8 cm. Po samej radioterapii progresja choroby wystąpiła w materiale MD Anderson u 24% leczonych.

W przypadkach nieoperacyjnych, postępujących mimo napromieniania stosowane jest leczenie farmakologiczne. Najczęściej rozpoczyna się od doustnych niesteroidowych leków przeciwzapalnych – indometacyna 100 mg/dobę lub sulindak 300 mg/dobę. Ze względu na łatwy sposób przyjmowania i niewielkie objawy niepożądane leki te w przypadku reakcji na leczenie powinny być stosowane przez długi okres. Następnymi są leki hormonalne: tamoksyfen stosowany w dawkach od 20 do 120 mg/dobę lub MPA (octan medroksyprogesteronu) 500 mg/dobę.

Dość dobre odpowiedzi na leczenie wysokimi dawkami tamoksyfenu (120 mg/dobę) w połączeniu z sulindakiem (30 mg/dobę) uzyskano u chorych na fibromatozę, u których stwierdzono zespół rodzinnej polipowatości gruczolakowatej (FAP, familial adenomatous polyposis). W przypadku braku odpowiedzi na wyżej wymienione leczenie stosowana jest klasyczna chemioterapia cytotoksyczna. Stosowane są dość szeroko połączenia doksorubicyny i dakarbazyny (np. doksorubicyny 90 mg/m² i dakarbazyny 900 mg/m² w dawkach podzielonych podawane przez 4 dni dożylnie i powtarzane co 28 dni lub doksorubicyny 60-90 mg/m² i dakarbazyny 750-1000 mg/m² powtarzane co 28 dni).

W leczeniu fibromatozy stosowane są także niskie dawki winblastyny 10 mg/tydzień i metotreksatu 50 mg/tydzień lub według schematu Azzarellego - dawki winblastyny 6mg/m² i metotreksatu 30 mg/m². W KNTMiK zwyczajowo stosowana jest doksorubicyna w dawce 15 mg/m² podawanej co tydzień. Pod kontrolą kardiologiczną można nawet podać dawkę sumaryczną doksorubicyny w wysokości 1100 mg/m². Ostatnio zwraca się uwagę na skuteczne wykorzystanie w leczeniu fibromatozy imatynibu w dawce doustnej 400 mg/dobę.

Zespół z Calgary zaproponował ciekawy sposób skojarzonego leczenia chorych na fibromatozę. Po zgłoszeniu się do leczenia wszyscy chorzy otrzymują przez rok tamoksyfen w dawce 120 mg/dobę w połączeniu z celekoksybem 400 mg/dobę. U 50% chorych leczonych według tego schematu uzyskano stabilizację lub regresję zmian. Chorych tych zakwalifikowano do ścisłej obserwacji. W przypadku progresji podczas wspomnianego leczenia u chorych kwalifikowanych wstępnie do operacji stosowana jest adriamycyna w dawce 30 mg przez 3 dni dożylnie, a następnie przez 10 dni radioterapia we frakcjach po 3 Gy do dawki 30 Gy. Operacja jest wykonywana po 4-8 tygodniach po radioterapii, tzn. po ustąpieniu skórnych odczynów popromiennych. Natomiast w przypadku progresji podczas leczenia tamoksyfenem i celekoksybem u chorych niekwalifikujących się do operacji stosowana jest radioterapia w połączeniu z chemioterapią. Nawroty zanotowano tylko u 10% chorych leczonych według tego schematu.

Zaobserwowano, że u części chorych pozostawionych bez leczenia fibromatoza nie ulega progresji, co więcej w niewielkim odsetku przypadków ma tendencję do remisji. Istnieje więc grono autorów sugerujące, że w przypadku fibromatozy powłok lub kończyn należy najpierw podjąć staranną obserwację chorych, pozostawiając interwencję terapeutyczną tylko do przypadków ulegających progresji.

Piśmiennictwo

1. Okuno S. The enigma of desmoid tumors. *Curr Treat Op Oncol*. 2006; 7: 438–443
2. Ballo MT, Zagars GK, Pollack A, Pisters PWT, Pollock RA. Desmoid tumor: prognostic factors and outcome after surgery, radiation therapy, or combined surgery and radiation therapy. *J Clin Oncol* 1999; 17: 158-167.
3. Lev D, Kotilingam D, Wei C, Ballo MT i wsp. Optimizing treatment of desmoid tumors. *J Clin Oncol* 2007; 25: 1785-1791.

4. Francis WP, Zippel D, Mack LA i wsp. Desmoids: a revelation in biology and treatment. *Ann Surg Oncol* 2009; 16: 650–1654
5. Bertani E, Chiappa A, Testori A. i wsp. Desmoid tumors of the anterior abdominal wall: results from a monocentric surgical experience and review of the literature. *Ann Surg Oncol* 2009; 16: 1642–1649