

# Agresívna fibromatóza: klinické aspekty

## Aggressive Fibromatosis: Clinical Aspects

Hlavatá Z., Porsok Š.

Oddelenie klinickej onkológie, Národný onkologický ústav, Bratislava, Slovenská republika

### Súhrn

Klinické správanie desmoidov je nepredvídateľné, čo je charakteristické vzhľadom k rôznym tumor špecifickým asociáciám. Anatomická lokalizácia, vek, pohlavie, asociácia s FAP (familiárna adenomatózna polypóza), ale aj iné faktory určujú prognózu a biologické správanie nádoru. Nepriaznivá prognóza sa spája práve s agresívnou fibromatózou lokalizovanou intraabdominálne, pričom až 80 % týchto nádorov je asociovaných s FAP. V súčasnosti, keď sa v liečbe mnohých nádorových ochorení do popredia dostáva tzv. biologická cieľená liečba, je len otázkou času, kedy a ktorým druhom budeme môcť liečiť aj pacientov s agresívnou fibromatózou. Nevýhodou v tomto smere je rarita tohto ochorenia, ako aj jeho heterogenosť. Účinnosť cieľenej liečby je však podmienená poznaním a neustálym študovaním biologických markerov toho ktorého ochorenia, na čo sa kladie v súčasnosti čoraz väčší dôraz.

### Kľúčové slová

agresívna fibromatóza – rizikové faktory – liečba

### Summary

The clinical picture of desmoids is unpredictable, which is a feature of different tumor specific associations. Anatomic location, age, sex, association with FAP as well as other factors determine biological behavior of the tumor. Negative prognosis is linked with the intraabdominal area and as many as 80% of desmoids are associated with FAP. Currently, biological targeting therapy is used in the treatment of many cancer diseases. It is only the question of time when and by which of these therapies we will be able to treat the patients with aggressive fibromatosis as well. A disadvantage is heterogeneity and rare occurrence of desmoids. The efficacy of tailoring treatment still depends on knowledge and study of particular disease biological markers, which is currently the most important issue.

### Key words

aggressive fibromatosis – risk factors – treatment

Autoři deklarují, že v souvislosti s předmětem studie nemají žádné komerční zájmy.

The authors declare they have no potential conflicts of interest concerning drugs, products, or services used in the study.

Redakční rada potvrzuje, že rukopis práce splnil ICMJE kritéria pro publikace zaslané do biomedicínských časopisů.

The Editorial Board declares that the manuscript met the ICMJE "uniform requirements" for biomedical papers.



**MUDr. Zuzana Hlavatá**

Oddelenie klinickej onkológie  
Národný onkologický ústav  
Klenová 1  
833 10 Bratislava  
Slovenská republika  
e-mail: zuza.hlavata@gmail.com

Obdrženo/Submitted: 16. 8. 2011

Přijato/Accepted: 19. 2. 2012

### Rizikové faktory

Ako je známe, pravdepodobnosť výskytu desmoidných nádorov u pacientov s FAP je cca 10–20 %, pričom ich intraabdominálna lokalizácia je hlavnou príčinou úmrtia. Za vznik desmoidov sú spoluzodpovedné viaceré činitele, napr. trauma, chirurgický výkon v dutine brušnej, pozitívna rodinná anamnéza v súvislosti s desmoidmi, hormonálne faktory ako aj lokalizácia mutácie v géne *APC*. V roku 2001 talianski autori analyzovali 897 pacientov s FAP z databázy získanej v roku 1960–1998 z pohľadu možných rizikových faktorov pre vznik desmoidov. Desmoidy sa vyskytli u 11,9 % probandov, pričom u žien signifikantne vyššie, a to dvojnásobne [1]. Trauma, resp. chirurgický výkon, ako jeden z rizikových faktorov – cez mediátory prostaglandínovej syntézy – sa môže spolupodieľať na vzniku desmoidu, čo potvrdilo aj pozorovanie autorov, keď 68–86 % desmoidov sa vyskytovalo po kolektómii, väčšina v prvých piatich rokoch [2]. Korelácia s pozitívnou rodinnou anamnézou pre vznik desmoidov bola štatisticky signifikantne významná a predpokladalo sa, že je nezávislá od typu a miesta zárodočnej mutácie. Z genetickej analýzy však vyplynulo, že mutácie lokalizované medzi kodónmi 1445 a 1578 boli častejšie asociované so vznikom tak desmoidov, ako aj osteómov, epidermoidných cýst a polypov v hornom tráviacom trakte. Mutácie detekované v rodinách s FAP boli rovnomerne distribuované v prvých dvoch tretinách *APC* génu bez ohľadu na prítomnosť desmoidov. U pacientov s mutáciou za kodónom 1444 bolo pozorované 11,6-násobné riziko v porovnaní s pacientmi s mutáciou pred týmto kodónom. U pacientov s mutáciou za kodónom 1309 bolo až 17,4-násobné riziko vzniku desmoidu oproti pacientom s mutáciou pred kodónom 452. Bez jednoznačného dôkazu, ale s predpokladanou súvislosťou oba tieto faktory – tak pozitívnu rodinnú anamnézu, ako aj mutácie za kodónom 1400 – autori zhodnotili ako štatisticky signifikantné [1].

Z novších prác v roku 2007 publikovala kanadská skupina výsledky analýzy 930 pacientov v 365 príbuzenstvách kolektovaných 25 rokov (1980–2005) v rámci FAP registra [3]. Výskyt desmoi-

dov bol 14 % ( $n = 121$ ), pričom u žien vs muži bol výskyt vyšší, 17 % vs 11 %, ( $p = 0,03$ ). Pacientky, u ktorých bola kolektómia urobená pred 18. rokom, mali viac ako dvakrát vyššiu pravdepodobnosť vzniku desmoidu, pričom u mužov skorá kolektómia nezvyšovala riziko. Výskyt desmoidov v skupine pacientov s mutáciami na 5' konci *APC* génu bol 13% v porovnaní so skupinou s mutáciami na 3' konci, kde bol 38%, čo bolo štatisticky signifikantné ( $p = 0,0005$ ). Pacienti s mutáciou za kodónom 1399 mali 4x vyšší výskyt desmoidov [3]. Tieto skutočnosti nielenže objasňujú vplyv rizikových faktorov, ale dávajú predpoklad k racionálnemu prístupu v selektovaní pacientov, čo sa týka liečebných postupov. U mladých žien s FAP a poznanou mutáciou za kodónom 1399 je totiž signifikantne vyššie riziko vzniku desmoidu pri profylaktickej kolektómii realizovanej pred 18. rokom. Podobne i holandskí autori zozbierali údaje u 735 pacientov s FAP a zistili 9% výskyt desmoidov [4]. Z výsledkov ich analýzy však vyplynulo, že len pozitívna rodinná anamnéza pre desmoidy bola štatisticky signifikantne významná, čo sa rizika vzniku desmoidu týka, a to 30 % vs 6,7 % ( $p < 0,001$ ) [4]. Podľa multivariačnej analýzy Bertario et al a novej práce korelujúcej vzťah zárodočnej mutácie a vzniku desmoidu sa usudzuje, že rodinná anamnéza je nezávislý rizikový faktor a aj v rodinách so zárodočnou mutáciou na 5' konci je vysoký počet príbuzných s desmoidom [1,5].

Z úplne iného pohľadu je zaujímavou práca zaoberajúca sa vplyvom tehotenstva na priebeh a správanie sa desmoidov. Church vyhodnotil skupinu pacientok s FAP a intraabdominálnymi desmoidmi, a to 22 žien, ktoré nikdy neboli tehotné, a 25, ktoré boli tehotné aspoň raz [6]. Obe skupiny boli vyvážené v ostatných rizikových faktoroch, čo sa týkalo veku, extrakolonikkej manifestácie, rodinnej anamnézy, počtu a typu chirurgického výkonu, ako aj uplynutému času od výkonu. Desmoidy u žien, ktoré už v minulosti boli tehotné, mali signifikantne benígnejší priebeh. Tento zhodnocovali podľa vopred stanovených kritérií meraní priemeru nádoru CT vyšetrením v pravidelných intervaloch [6]. Podľa záverov tejto práce možno usud-

zovať, že predchádzajúce tehotenstvo môže uľahčovať priebeh ochorenia a vystáva opäť otázka vhodnosti antiestrogénovej, resp. progesterónovej či prolaktínovej liečby. Provokatívnou je aj otázka odporúčania tehotenstva u žien s pozitívnou rodinnou anamnézou pre vznik desmoidov.

Podľa všetkých dostupných zdrojov sa dá záverom zhrnúť, že pre rozvoj agresívnej fibromatózy u pacientov s FAP je dôležitá pozícia zárodočnej mutácie a pozitívna rodinná anamnéza. U pacientov s „miernym kolonickým fenotypom“ a zárodočnou mutáciou na 3' konci je vysoká penetrancia desmoidov, čo by malo ovplyvňovať rozhodovanie o chirurgickom výkone, event. jeho odloženie s prísny dohľadom na polypy. Úvaha o profylaktickom užívaní nesteroidných protizápalových liekov je namieste. U pacientov s „klasickým kolonickým fenotypom“, mutáciou na 5' konci a pozitívnou rodinnou anamnézou by mohlo byť odloženie profylaktickej kolektómie nebezpečné pre popisovaný skorý vznik kolorektálneho karcinómu, za úvahu však stojí profylaktické podávanie kombinácie nesteroidných protizápalových liekov a anti-estrogénovej liečby. Odpoveď na otázku účinnosti takejto liečby však nepoznáme, nakoľko štúdie s takýmto zameraním ešte neboli realizované [7].

### Klinický obraz a staging ochorenia

Z klinického pohľadu je zaujímavá práca publikovaná v roku 2008, kedy sa kolektív autorov pokúsil vyhodnotiť a zaklasifikovať desmoidné tumory [8]. Jedná sa o najsystematickejšiu štúdiu tohto druhu s homológnu kohortou pacientov. Ako bolo uvedené vyššie, desmoidné nádory sú heterogénnou skupinou ochorení, ktoré majú častokrát úplne odlišný pôvod a aj biologické správanie, navyše s raritným výskytom. Akékoľvek snahy o vytvorenie užších, homológnych skupín by boli prínosom, hlavne čo sa týka ďalších liečebných postupov. V spomínanej práci sa snažili autori rozdeliť 101 pacientov s intraabdominálnymi desmoidmi asociovanými s FAP do štádií podľa veľkosti, príznakov a komplikácií (tab. 1). V ďalšom zohľadňovali

Tab. 1. Staging systém intraabdominálnych desmoidných tumorov.

Štádium	
I	asymptomatický, < 10 cm maximálneho priemeru, bez známk rastu
II	ojedinelé symptómy, < 10 cm maximálneho priemeru, bez známk rastu
III	mierne symptómy alebo útlak okolitých orgánov (črevo, močový systém) alebo priemer od 10 do 20 cm alebo pomalý rast
IV	ťažko symptomatický alebo > 20 cm priemeru alebo rýchly rast

demografické dáta pacientov (vek, pohlavie), dáta v súvislosti s ich FAP (počet polypov v čase kolektómie, typ chirurgického výkonu), dáta o počte tehotenstiev a dáta sústreďujúce sa na desmoidy (veľkosť, diagnostika, časové a rodinné súvislosti, komplikácie, liečba). Pohlavie má jednoznačný vplyv na zastúpenie jednotlivých štádií ako aj tehotenstvo je určujúcim faktorom pri výskyte štádií. Je nesporné, že desmoidy IV. štádia sú prognosticky nepriaznivé. Vznikajú rýchlo po profylaktickom chirurgickom výkone, majú vysokú mortalitu napriek agresívnej liečbe a až v polovici prípadov zostávajú symptomatické počas celej liečby. Charakteristickým znakom bolo najvyššie zastúpenie žien, najnižší počet tehotenstiev, najvyšší počet de novo mutácií APC génu a najnižšia incidencia pozitivity rodinnej anamnézy pre desmoidy. Naproti tomu štádium I má úplne iný profil – desmoidy sú častejšie u mužov, vznikajú dlhšie po chirurgickom výkone a viac ako 60 % žien malo aspoň jedno tehotenstvo. Počet polypov bol nízky predpokladajúc mutácie lokalizované na 3' konci génu. Práca však pre nedostatočný počet vzoriek pre analýzu nie je spracovaná genotypovo, preto tento predpoklad nie je možné potvrdiť [8]. Opäť sa potvrdzuje, že kolektovať pacientov s touto diagnózou a realizovať štúdie s vyhodnotením tak genotypovým, ako aj fenotypovým, prípadne ich korelácie, je nesmierne zložitá. Z výsledkov teda vyplýva potvrdenie viacerých doteraz publikovaných pozorovaní ako aj vytvorenie nových predpokladov pre stratifikáciu pacientov z pohľadu klinických štúdií nevyhnutne potrebných pre napredovanie v liečbe (tab. 1).

Za ojedinelé symptómy sa označuje pocit prítomnosti masy, bolesť ale nie je obmedzujúca, mierne symptómy sa

vyznačujú tými istými pocitmi, ale bolesť je riešená, a to ambulantnou formou, ťažko symptomatický pacient má bolesť, ktorá ho obmedzuje a vyžaduje si riešenie hospitalizáciou. Tumor, ktorý je bez známk rastu, nevykazuje merateľné zmeny vo veľkosti CT vyšetrením minimálne po dobu 6 mesiacov. Za pomaly rastúci desmoid je označený nádor s merateľným nárastom maximálneho priemeru podľa CT vyšetrenia alebo fyzikálnym vyšetrením a rýchlo rastúci je definovaný ako viac ako 50% nárast maximálneho priemeru za 3 mesiace.

Extra-abdominálne agresívne fibromatózy sa najčastejšie vyskytujú v pleťoch horných a dolných končatín a paravertebrálne. V literatúre sa však popisujú aj netypické lokality, ako je napr. prsník [9].

## Liečba

### Lokálna liečba

Chirurgická liečba spolu s rádioterapiou sú základné liečebné modality, ktoré môžu byť použité tak so zámerom vyliečenia, ako aj s paliatívnou intenciou. Hlavné nádory, ktoré sú extraabdominálne uložené, a tie s menším objemom sú dobre liečiteľné. Lokálna kontrola len odstránením nádoru je závislá od radikality výkonu. Odstránenie nádoru širokou excíziou s negatívnymi resekčnými okrajmi, teda R0 resekcia, vykazuje 72 % objektívnych odpovedí oproti pozitívite resekčných okrajov, čo je 41 % [10]. Prídanie postoperačnej rádioterapie zvýšilo dáta lokálnej kontroly na 94 % vs 75 %, opäť v závislosti od negativity, resp. pozitivity resekčných okrajov [11]. Zvyčajnou dávkou je 50 Gy a pri jej zvýšení nebol pozorovaný benefit [11]. V retrospektívnej analýze 189 pacientov Ballo et al porovnali tri ramená: chirurgická resekcia vs resekcia s rádioterapiou vs rádiote-

rapia samostatne s mediánom sledovania 9,4 roka boli vyhodnotené celkové 5- a 10-ročné dáta v prežívaní 96 % vs 92 % vs 87 % prakticky identicky [12]. Zo skupiny pacientov liečených len chirurgicky recidivovalo 34 % v 5-ročnom a 38 % v 10-ročnom prežívaní. Ak bola dodržaná R0 resekcia, 10-ročné relapsy boli pozorované len u 27 % pacientov, zatiaľ čo pri R1 (mikroskopická pozitivita) to bolo až 54 % prípadov [13].

K podobnému záveru dospeli aj Gronchi et al, a síce, že resekcia, ktorá zachováva funkčnosť orgánov, je vhodným výkonom, nakoľko prídavná rádioterapia môže vyvážiť vtedy prípadnú inferioritu chirurgického výkonu [14]. Autori tiež pripúšťajú i možnosť definitívnej rádioterapie pri neresekovateľnom ochorení. Úloha zaistovacej rádioterapie po kompletnej R0 resekcii nádoru zostáva stále kontroverzná a väčšina autorov nevidí benefit v takto indikovanej adjuvancii [15]. Vzhľadom k základnej biologickej povahe tohto ochorenia a tendencii recidivovať, napriek „úspešnej“ lokálnej kontrole ku recidívam teda prichádza približne u 20–36 % pacientov [16].

### Systémová liečba

Pacienti s extraabdominálnymi desmoidmi a s nádormi, ktoré viackrát recidivujú napriek adekvátnej chirurgickej liečbe či rádioterapii, tak ako i pacienti s neresekovateľnými intraabdominálnymi desmoidmi sú kandidátmi na systémovú liečbu. Skorá a agresívna systémová liečba je vyhradená pre pacientov s rýchlou progresiou ochorenia, so snahou vyhnúť sa život ohrozujúcim komplikáciami, vtedy by sme mali siahnuť k cytotoxickej chemoterapii. Naopak u pacientov, kedy sa ochorenie správa indolentne, nemá vplyv na funkčnosť orgánov, neohrozuje na živote, by sme

mali byť v liečbe opatrní. Existuje mnoho dát o použití pomerne veľkého spektra liečiv – ne-cytotoxických s cieľom ovplyvniť rast desmoidov. Nakoľko však incidencia ochorenia je veľmi nízka, heterogenita súborov priveľká a klinické správanie sa nádorov je častokrát úplne odlišné, validné dáta chýbajú. V tejto chvíli si treba uvedomiť, že sa opierame len o nerandomizované, nekontrolované výsledky, retrospektívne zhodnocované, veľakrát na úrovni jednotlivých kazuistík.

### Ne-cytotoxická liečba

#### Hormonálna liečba

Vyššie riziko vzniku desmoidov u žien sa dáva do súvislosti s pozorovaním, že desmoidné bunky môžu exprimovať estrogénové receptory a antiestrogénovou liečbou môžeme inhibovať ich proliferáciu *in vitro* [17,18]. Z viacerých pokusov vyplynulo, že liečba estrogénmi u ľudí aj zvierat môže indukovať vznik desmoidov, ktoré regredujú pri liečbe progesterónom [19]. Z literatúry sú známe početné pozorovania vzťahujúce sa ku antiestrogénovej liečbe s viacerými preparátmi (tamoxifen, toremifen, progesteron, medroxyprogesteron acetát, prednisolon, testolakton, gosere-lin) [20,21]. Najčastejšie je používaný tamoxifen v dávke 20–200 mg/D, potom toremifen 200 mg/D, často v kombináciách s NSAID, ale i samostatne [16]. Sú zaznamenané početné stabilizácie ochorenia, menej parciálne odpovede, ojedinele aj kompletná remisia. Trvanie odpovedí je v rozpätí 7 mesiacov až 8 rokov [17]. V štúdií s toremifenom v priemernej dávke 200 mg/D u 20 pacientov s desmoidmi zaznamenali autori v prvej línii odpovede v 50 %, z toho 1 kompletnú remisiu a 5 parciálnych remisií, ďalších 42 % pacientov profitovalo zo stabilizácie ochorenia [22]. V druhej línii bol počet objektívnych odpovedí stále pomerne vysoký, a to 33 %, pričom treba vziať do úvahy malý počet pacientov. Nebola popisovaná závislosť efektivity od pohlavia ani od prítomnosti hormonálnych receptorov. Hladina estrogénových receptorov (ER) vo všeobecnosti býva nevyšetrená, nízka alebo neprítomná. Predpokladá sa, že prítomnosť antiestrogen binding sites (AEBS)

rôzne od (ER) hrá dôležitú úlohu, nakoľko boli nájdené ich vysoké hladiny v desmoidoch, ktoré boli ER negatívne [17,23]. Skutočnosť, či hladina AEBS môže byť prediktorom odpovedi na antiestrogénovú liečbu, je predmetom ďalších výskumov. Očakávame aj výsledky s použitím inhibítorov aromatázy – formestanu a exemestanu, ktoré sa skúšajú v liečbe.

#### Nesteroidné antiflogistiká NSAID

Predpokladaná úloha mediátorov prostaglandínovej syntézy dala podklady pre použitie NSAID pri ovplyvnení tvorby polypov a ich regresii, ďalej pri ovplyvnení vzniku desmoidov ako aj ich liečby. Presný mechanizmus pôsobenia nebol dosiaľ objasnený. Pravdepodobne NSAID inhibujú prostaglandínovú syntézu, čo umožňuje uplatnenie imunitnej odpovede voči nádorovým bunkám, môžu tiež znižovať aktivitu ornitín dekarboxylázy, čo je enzým spojený s tumorovou proliferáciou. Takisto sa vie o pravdepodobnom znížení koncentrácie cAMP v nádorových bunkách, čo má za následok prerušenie bunkového cyklu [2]. Najčastejšie používanými preparátmi sú indometacin a sulindac (analog indometacínu s predĺženým účinkom), a to v monoterapii ako aj v kombináciách s hormonálnymi látkami. Tsukada et al publikovali výsledky retrospektívnej analýzy pomerne homogénnej skupiny 14 pacientov s FAP a intraabdominálne uloženými desmoidmi [24]. Podávali sulindac 300 mg/D a dosiahli jednu kompletnú remisiu, sedem parciálnych remisií a štyri stabilizácie ochorenia. Objektívne odpovede tvorili 57 %, pričom bolo pozorované tzv. oneskorenie odpovede v priemere 24 mesiacov.

Selektívne inhibítory COX-2 sa preukázali ako vysoko účinné v znížení počtu polypov v tenkom i hrubom čreve, celecoxib v dávke 800 mg/D vo veľkej multicentrickej štúdií v roku 2005 potvrdil chemopreventívny účinok [25]. I to je jeden z dôvodov, prečo sa hľadá miesto týchto preparátov v liečbe desmoidov.

Pri dlhodobom užívaní nesteroidných antiflogistiká môže však vzniknúť problém nepriaznivého toxického profilu. Okrem ostatných známych nežiadúcich účinkov spoločných pre selektívne aj nese-

lektívne antiflogistiká, selektívne COX-2 inhibítory blokujú antitrombotický prostacyklín (PGI), ale nebránia COX-1 produkcii tromboxanu-A2 (TxA2), čím sa zvyšuje riziko trombózy [26].

#### Pirfenidon

Pirfenidon je 5-methyl-1-phenyl-2-(1H)-pyridon patrí do skupiny ne-cytotoxických preparátov s antifibrotickým účinkom. Užíva sa perorálne. Inhibuje alebo blokuje funkciu niektorých rastových faktorov: transforming growth factor  $\beta$ 1 (TGF), platelet-derived growth factor (PDGF), epidermal growth factor (EGF) a fibroblast growth factor (FGF). Štúdie preukázali schopnosť inhibovať nadmernú proliferáciu ľudských mezenchýmových buniek ako aj ich nadmernú syntézu kolagénovej matrix [27]. Uvedení autori podávali tento liek ako pilotný projekt 14 pacientom dlhodobo (viac ako 18 mesiacov pri neprogredujúcom ochorení), zaznamenali niekoľko stabilizácií ochorenia, jednu parciálnu odpoveď. Rýchlo rastúce nádory nemali prospech z liečby, v súlade s tým, ako sa očakávalo. Pre dôkaz efektivity budú potrebné ďalšie štúdie, hlavne placebom kontrolované, nakoľko je známy fakt o spontánnej regresii týchto nádorov, ako i spomalení rastu.

#### Interferón

Interferóny boli skúšané v liečbe desmoidov pre ich predpokladaný antiproliferačný účinok voči fibroblastom. Na úrovni case reportov (jednotlivých zdelení) sú publikované dáta s dosiahnutím dlhodobej parciálnej i kompletnej remisie v trvaní niekoľko rokov u primárne progredujúcich i recidivujúcich desmoidov [28,29]. Stengel et al publikovali dlhotrvajúcu stabilizáciu extraabdominálneho desmoidu po podávaní pegylovaného interferónu alfa-2b u mladej ženy s vyčerpaním možností lokálnej liečby [30].

#### Cytotoxická liečba – chemoterapia

Chemoterapia, ktorá je určená pre rýchlo progredujúce desmoidy, je používaná od 80. rokov minulého storočia. Celkové odpovede sú s mediánom 50 %, najviac používaným cytostatikom je doxorubicín, ktorý bol zo začiatku apliko-



vaný v monoterapii [16]. V súčasnosti je preferencia kombinovaných režimov, na báze opäť doxorubicínu a dakarbazínu, alebo cyklofosfamidu. V kombináciach sa využíva aj metotrexát, vinka alkaloidy či ifosfamid [16]. Z novších dát za zmienku stojí prospektívna štúdia japonských autorov, ktorí podľa vlastného liečebného protokolu (DOX 20 mg/m<sup>2</sup>/D + DTIC 150 mg/m<sup>2</sup>/D intravenózne po dobu 4 dní v 28-dňových intervaloch spolu 4–5× následne meloxicam 10 mg/m<sup>2</sup> – blokátor COX-2) liečili 7 pacientov so symptomatickými nerezekabilnými desmoidmi z FAP registra. Dosiahli 100% odpovedí, z toho tri kompletne remisie, priemerný PFS bol 74 mesiacov, pričom režim bol dobre tolerovaný [31].

Kombinácia nízkych dávok metotrexátu a vinblastinu v týždenných aplikáciach vykazovala stabilizáciu a parciálnu remisiu 9/12 u veľkých extraabdominálnych desmoidov v priemere sledovania 43 mesiacov. Vedľajším efektom bola periférna sensorická neuropatia [32].

Retrospektívnu analýzu 52 pacientov (2001–2006) liečených pre desmoid vychádzajúci z mezenteria vyhodnotili autori multimodálny prístup ako opodstatnený [33]. Pacienti, ktorí mali resekovateľné ochorenie, podstúpili chirurgický výkon a tí, ktorých ochorenie bolo nerezekabilné a progredujúce, podstúpili chemoterapiu (najčastejšie kombináciu s lipozomálnym doxorubicínom). Následne, ak prišlo k odpovedi na CHT, aj títo pacienti mali resekované ochorenie. V mediáne sledovania 50 mesiacov 96 % pacientov bolo bez recidívy ochorenia alebo v stabilizácii [33].

#### **Nové molekuly**

Imatinib mesylát blokuje tyrozínkinázy, je indikovaný v liečbe gastrointestinálnych nádorov (GIST) a chronickej myeloidnej leukémie. Základným cieľom je ovplyvnenie kinázových dráh sprostredkovaných cez c-kit (CD 117), ďalej (p210bcr/abl), PDGFR-alfa, PDGFR-beta. Ioannou et al zozbierali vzorky 14 histologicky verifikovaných extraabdominálnych desmoidov (1999–2004) s cieľom vyhodnotiť c-kit pozitivitu ako určujúci marker [34]. Všetky vzorky boli však c-kit negatívne, čo predpokladá absenciu ty-

rozínkinázových receptorov PDGFR-alfa i beta. Naproti tomu existuje práca Mace et al analyzujúca 9 vzoriek desmoidov imunohistochemicky i PCR metódou so zhodou v pozitívite v c-kit ako aj PDGFR-alfa a PDGFR-beta [35]. Liečení pacienti dosiahli odpoveď v trvaní niekoľko mesiacov. Podľa literatúry však už máme aj skúsenosť aplikácie imatinibu pacientovi s c-kit negatívnym desmoidom, pričom MRI vyšetrenie zaznamenalo zmenšenie tumoru [36]. Autor predpokladá aj inhibíciu na inej tyrozínkinázovej dráhe, a síce asociovanú s macrophage-colony stimulating factor receptor (M-CSFR) [36].

Sorafenib, multityrozínkinázový inhibítor, používaný ako biologická liečba karcinómu obličky a hepatocelulárneho karcinómu, je ďalšou novou malou molekulou, ktorá bola skúšaná v liečbe desmoidov. Gounder et al publikovali v marci 2011 výsledky klinického skúšania 400 mg p.o. podávaného sorafenibu u 26 pacientov, z toho u 11 sa jednalo o prvú líniu a 15 pacientov už bolo predliečených. Stabilizácia ochorenia bola dosiahnutá u 17 pacientov a najlepšia odpoveď – parciálna remisia – u 6 pacientov, pričom v 80 % sa jednalo o extraabdominálne desmoidy. Prognóza mezenterálnej agresívnej fibromatózy teda zostáva najhoršia [37].

#### **Záver**

Poznanie procesov na molekulárnej úrovni vďaka podrobnému štúdiu génu APC pri FAP zohráva významnú úlohu v odhaľovaní biologickej povahy desmoidov. Z doterajších poznatkov môžeme predpokladať, že objavenie nových geneticko-biologických korelácií prispieje k využitiu ďalších liečebných možností.

Nakoľko sa jedná o lokalizované ochorenie, je chirurgická liečba doposiaľ základnou liečebnou modalitou. Keďže ale typickou črtou je infiltratívny rast s inváziou do okolitých štruktúr, dosiahnutie „čistých“ resekčných okrajov je mimoriadne obtiažne. Tento fakt spolu s ďalšími pravdepodobne zodpovedá za častú lokálnu recidívu ochorenia, ktoré sa postupne stáva limitujúcim pre život pacienta. Systémová liečba zvyčajne zahŕňa nesteroidné protizápalové lieky spolu s hormonálnou manipuláciou, čo

pri pomaly rastúcich nádoroch vyvolá odpoveď alebo aspoň stabilizáciu nálezu v trvaní aj niekoľko rokov. Pri rýchlo progredujúcom ochorení je indikovaná chemoterapia, a to v monoterapii alebo kombinácie cytostatík. Uprednostňované sú tie cytostatiká, ktoré sa používajú v liečbe sarkómov mäkkých tkanív. Kompletne remisie sú veľmi zriedkavé a liečba je pomerne toxická. V súčasnosti, keď sa v liečbe mnohých nádorových ochorení do popredia dostáva tzv. biologická cieľná liečba, je len otázkou času, kedy a ktorým druhom budeme môcť liečiť aj pacientov s agresívnou fibromatózou. Hlbšie poznanie patogénnej choroby nás môže posunúť k výberu cieľnejšej liečby. Nevýhodou v tomto smere je rarita tohto ochorenia, ako aj jeho heterogenosť. Účinnosť cieľnej liečby je však podmienená poznaním a neustálym študovaním biologických markerov toho ktorého ochorenia, na čo sa kladie v súčasnosti čoraz väčší dôraz.

#### **Literatúra**

- Bertario L, Russo A, Sala P et al. Genotype and phenotype factors as determinants of desmoid tumors in patients with familial adenomatous polyposis. *Int J Cancer* 2001; 95(2): 102–107.
- Clark SK, Phillips RK. Desmoids in familial adenomatous polyposis. *Br J Surg* 1996; 83(11): 1494–1504.
- Durno C, Monga N, Bapat B et al. Does early colectomy increase desmoid risk in familial adenomatous polyposis? *Clin Gastroenterol Hepatol* 2007; 5(10): 1190–1194.
- Nieuwenhuis MH, De Vos Tot Nederveen Cappel W, Botma A et al. Desmoid tumors in a dutch cohort of patients with familial adenomatous polyposis. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2008; 6(2): 215–219.
- Sturt NJ, Gallagher MC, Bassett P et al. Evidence for genetic predisposition to desmoid tumours in familial adenomatous polyposis independent of the germline APC mutation. *Gut* 2004; 53(12): 1832–1836.
- Church JM, McGannon E. Prior pregnancy ameliorates the course of intra-abdominal desmoid tumors in patients with familial adenomatous polyposis. *Dis Colon Rectum* 2000; 43(4): 445–450.
- Sturt NJ, Clark SK. Current ideas in desmoid tumours. *Fam Cancer* 2006; 5(3): 275–285.
- Church J, Berk T, Boman BM et al. Collaborative Group of the Americas on Inherited Colorectal Cancer. Staging intra-abdominal desmoid tumors in familial adenomatous polyposis: a search for a uniform approach to a troubling disease. *Dis Colon Rectum* 2005; 48(8): 1528–1534.
- Godwin Y, McCulloch TA, Sully L. Extra-abdominal desmoid tumour of the breast: review of the primary management and the implications for breast reconstruction. *Br J Plast Surg* 2001; 54(3): 268–271.
- Clark SK, Neale KF, Landgrebe JC et al. Desmoid tumours complicating familial adenomatous polyposis. *Br J Surg* 1999; 86(9): 1185–1189.
- Nuyttens JJ, Rust PF, Thomas CR Jr et al. Surgery versus radiation therapy for patients with aggressive fibromatosis or desmoid tumors: a comparative review of 22 articles. *Cancer* 2000; 88(7): 1517–1523.

12. Schulz-Ertner D, Zierhut D, Mende U et al. The role of radiation therapy in the management of desmoid tumors. *Strahlenther Onkol* 2002; 178(2): 78–83.
13. Ballo MT, Zagars GK, Pollack A et al. Desmoid tumor: prognostic factors and outcome after surgery, radiation therapy, or combined surgery and radiation therapy. *J Clin Oncol* 1999; 17(1): 158–167.
14. Gronchi A, Casali PG, Mariani L et al. Quality of surgery and outcome in extra-abdominal aggressive fibromatosis: a series of patients surgically treated at a single institution. *J Clin Oncol* 2003; 21(7): 1390–1397.
15. Spear MA, Jennings LC, Mankin HJ et al. Individualizing management of aggressive fibromatoses. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1998; 40(3): 637–645.
16. Janinis J, Patriki M, Vini L et al. The pharmacological treatment of aggressive fibromatosis: a systematic review. *Ann Oncol* 2003; 14(2): 181–190.
17. Lim CL, Walker MJ, Mehta RR et al. Estrogen and antiestrogen binding sites in desmoid tumors. *Eur J Cancer Clin Oncol* 1986; 22(5): 583–587.
18. Tonelli F, Valanzano R, Brandi ML. Pharmacologic treatment of desmoid tumors in familial adenomatous polyposis: results of an in vitro study. *Surgery* 1994; 115(4): 473–479.
19. Lipschutz A, Jadrijevitc D, Girardi S et al. Antifibromatogenic potency of 9-fluoro derivatives of progesterone. *Nature* 1956; 178(4547): 1396–1397.
20. Lanari A. Effect of progesterone on desmoid tumors (aggressive fibromatosis). *N Engl J Med* 1983; 309(24): 1523.
21. Wilcken N, Tattersall MH. Endocrine therapy for desmoid tumors. *Cancer* 1991; 68(6): 1384–1388.
22. Brooks MD, Ebbs SR, Colletta AA et al. Desmoid tumors treated with triphenylethylenes. *Eur J Cancer* 1992; 28A(6–7): 1014–1018.
23. Häyry P, Reitamo JJ, Vihko R et al. The desmoid tumor. III. A biochemical and genetic analysis. *Am J Clin Pathol* 1982; 77(6): 681–685.
24. Tsukada K, Church JM, Jagelman DJ et al. Noncytotoxic therapy for intra-abdominal desmoid tumor in patients with familial adenomatous polyposis. *Dis Colon Rectum* 1992; 35(1): 29–33.
25. Ali IU. Celecoxib reduces sporadic colorectal adenomas: Result from the Adenoma Prevention with Celecoxib (APC) trial. 97th Annual Meeting of the American Association for Cancer Research April 2006. Abstract CP-3.
26. Grosser T, Fries S, FitzGerald GA. Biological basis for the cardiovascular consequences of COX-2 inhibition: therapeutic challenges and opportunities. *J Clin Invest* 2006; 116(1): 4–15.
27. Lindor NM, Dozois R, Nelson H et al. Desmoid tumors in familial adenomatous polyposis: a pilot project evaluating efficacy of treatment with pifrenidone. *Am J Gastroenterol* 2003; 98(8): 1868–1874.
28. Geurs F, Kok TC. Regression of a great abdominal desmoid tumor by interferon- $\alpha$ . *J Clin Gastroenterol* 1993; 16(3): 264–265.
29. Fernberg JO, Brosjö O, Larsson O et al. Interferon-induced remission in aggressive fibromatosis of the lower extremity. *Acta Oncol* 1999; 38(7): 971–972.
30. Stengel G, Metze D, Dörflinger B et al. Treatment of extra-abdominal aggressive fibromatosis with pegylated interferon. *J Am Acad Dermatol* 2008; 59 (2 Suppl 1): S7–S9.
31. Gega M, Yanagi H, Yoshikawa R 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): 11–12.
32. Al-Otaibi ML, Turcotte RE, Hings I et al. Low-dose chemotherapy for extra-abdominal desmoid tumor. *Saudi Med J* 2008; 29(12): 1730–1734.
33. Bertagnolli MM, Morgan JA, Fletcher CD et al. Multimodality treatment of mesenteric desmoid tumours. *Eur J Cancer* 2008; 44(16): 2404–2410.
34. Ioannou M, Demertzis N, Iakovidou I et al. The role of imatinib mesylate in adjuvant therapy of extra-abdominal desmoid tumors. *Anticancer Res* 2007; 27(2): 1143–1147.
35. Mace J, Sybil Biermann J, Sondak V et al. Response of extraabdominal desmoid tumors to therapy with imatinib mesylate. *Cancer* 2002; 95(11): 2373–2379.
36. Wcislo G, Szarlej-Wcislo K, Szczylik C. Control of aggressive fibromatosis by treatment with imatinib mesylate. A case report and review of the literature. *J Cancer Res Clin Oncol* 2007; 133(8): 533–538.
37. Gounder MM, Lefkowitz RA, Keohan ML et al. Activity of Sorafenib against desmoid tumor/deep fibromatosis. *Clin Cancer Res* 2011; 17(12): 4082–4090.