

Intra-abdominale desmoïd-tumoren: een casusbespreking en overzicht van de literatuur

Intra-abdominal desmoid tumor: a case report

Z. Faiz, C. Verhoef, M.A. den Bakker, G. Kazemier en B.P.L. Wijnhoven

Samenvatting

Desmoïdtype fibromatose is een zeldzame fibroblastaire mesenchymale tumor. In deze casusbespreking presenteren wij een 46-jarige vrouw met een tumor in de bovenbuik die in eerste instantie werd gediagnosticeerd als een leiomyoom van de maag. Tijdens de operatie bleek het te gaan om een tumor uitgaande van de maag met doorgroei in pancreas, colon en duodenum. Er werd een distale maag-, pancreas corpus en staart-, colontransversum- en een partiële duodenumresectie 'en-bloc' verricht. Na pathologisch onderzoek bleek het te gaan om een intra-abdominale desmoïdtype fibromatose. Vanwege de kans op spontane regressie, de morbiditeit van een operatie en een hoog recidiefpercentage na chirurgie wordt bij het asymptomatische, intra-abdominale desmoïdtype fibromatose in het algemeen een observatief beleid geadviseerd, tenzij eenvoudig een radicale resectie kan worden nagestreefd. Daarentegen worden progressieve, symptomatische tumoren bij voorkeur behandeld met farmacotherapie.

(Ned Tijdschr Oncol 2011;8:291-6)

Summary

Desmoid fibromatosis is a rare mesenchymal fibroblastic tumor. We describe a 46-year old woman with a desmoid fibromatosis of the stomach, which was initially incorrectly diagnosed as a leiomyoma. During exploratory laparotomy, the tumor invaded the pancreas, transverse colon and duodenum. En bloc resection of distal stomach, pancreas corpus-tail, transverse colon and segment of duodenum was performed. The pathological examination of the removed tumor showed an intra-abdominal desmoid fibromatosis. As these tumors may spontaneously regress and because of the high recurrence rate after surgery, the preferred management is a wait-and-see policy in patients with asymptomatic intra-abdominal desmoid tumors, unless a radical resection can be easily performed. Pharmacotherapy is the preferred management for progressive, symptomatic tumors.

Inleiding

Desmoïdtype fibromatose is een zeldzame, lokaal invasieve, mesenchymale tumor zonder metastatische potentie.¹ Minder dan 3% van alle wekedelentumoren en 0,03% van alle neoplasmata is desmoïdtype fibromatose. De incidentie van de sporadische vorm is

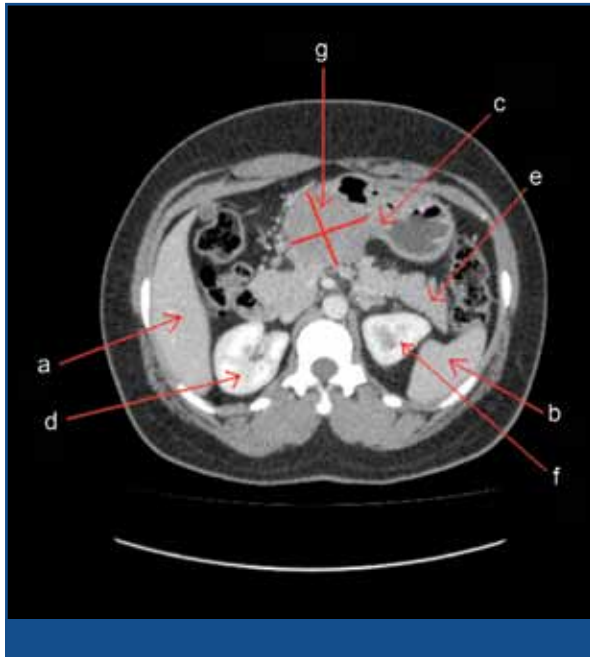
ongeveer 3 per 1.000.000 personen.¹ Een intra-abdominale desmoïdtype fibromatose komt frequent voor in het kader van familiale polyposis coli.^{2,3} Dat niet altijd wordt gedacht aan een desmoïdtype fibromatose bij aanwezigheid van een tumor in de boven-

Auteurs: mw. drs. Z. Faiz, arts-assistent heelkunde, dhr. dr. C. Verhoef, chirurg, dhr. prof. dr. M.A. den Bakker, patholoog, dhr. dr. G. Kazemier, chirurg, dhr. dr. B.P.L. Wijnhoven, chirurg, afdeling Heelkunde en Pathologie, Erasmus MC. Correspondentie graag richten aan dhr. dr. B.P.L. Wijnhoven, afdeling Heelkunde, Erasmus MC, Postbus 2040, 3000 CA, Rotterdam, tel.: 010 703 11 96, e-mailadres: b.wijnhoven@erasmusmc.nl

Belangenconflict: geen gemeld. Financiële ondersteuning: geen gemeld.

Trefwoorden: behandeling, desmoïdtype fibromatose, diagnose, intra-abdominaal

Key words: desmoid fibromatosis, diagnosis, intra-abdominal, treatment



Figuur 1. Computertomografie van abdomen. a=lever, b=milt, c=gedilateerde maag, d=rechternier, e=pancreas, f=linkernier, g=een welomschreven, aankleurende massa uitgaande van het antrum, 64 x 58 mm.

buik en dat de diagnose zonder chirurgie lastig te stellen kan zijn, illustreert de volgende casus.

Ziektegeschiedenis

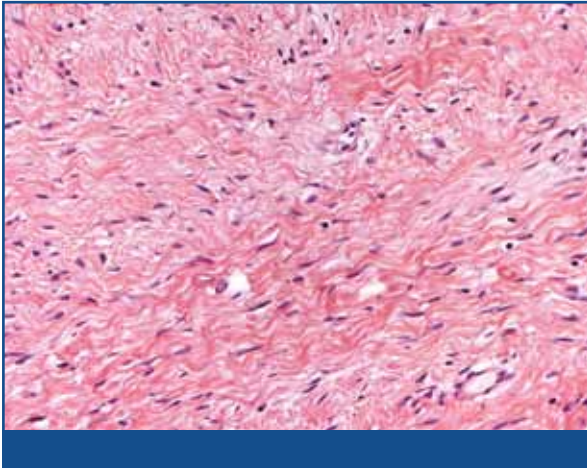
Een 46-jarige vrouw met in de voorgeschiedenis een uterusextirpatie wegens metrorragieën presenteerde zich op de polikliniek Heelkunde in ons ziekenhuis voor een tweede mening. Patiënte werd geanalyseerd wegens braken, een opgeblazen gevoel en intermitterende stekende pijn in de bovenbuik. Anamnestic was er geen sprake van koorts, nachtzweeten of gewichtsverlies. Elders werd bij gastroscopie een impressie gezien van de distale maag aan de kleine curvatuur. Bij endo-echografie werd een inhomogene echoarme massa van de maagwand waargenomen. De computertomografie (CT) van het abdomen toonde een gedilateerde maag met een welomschreven, aankleurende massa van 64 x 58 mm, uitgaande van het antrum zonder lymfadenopathie (zie *Figuur 1*). Differentiaaldiagnostisch werd gedacht aan een leiomyoom of een gastro-intestinale stromale tumor (GIST). Een transgastrische cytologische punctie toonde lymfoïdweefsel met verdenking op een non-hodgkinlymfoom. De uitslag van het histologische biopst was een leiomyoom. De CD117 bleek nega-



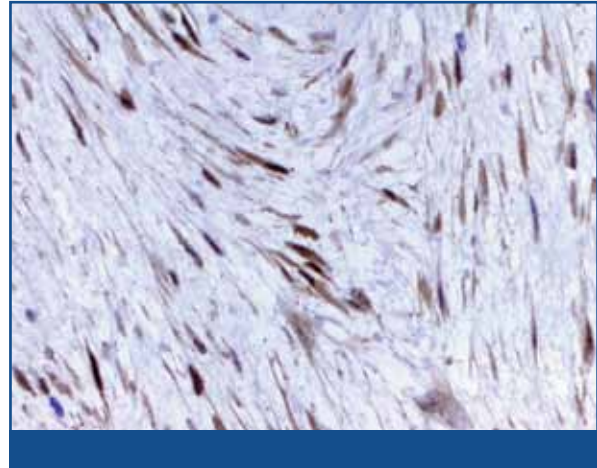
Figuur 2. Macroscopie van het resectiepreparaat: een wittige fibrotische nodulair tumoreuze massa met een maximale diameter van 6 cm.

tief. Herbeoordeling van de cytologie en histologie in ons ziekenhuis was conform de eerdere beoordeling. Endo-echo-onderzoek toonde een laesie uitgaande van de muscularis propria van de maag. Een nieuw biopst werd afgenomen en dit toonde opnieuw het beeld passend bij een leiomyoom, zonder argumenten voor maligniteit of GIST. Mede gezien de klachten als gevolg van een maaguitgangstenose en het vermoeden op een leiomyoom werd besloten de tumor te verwijderen. Bij exploratie bleek de tumor in te groeien in de pancreas, het mesocolon transversum en het duodenum pars horizontalis. Er werd een 'en-bloc'-resectie verricht van de distale maag-, pancreas corpus en staart, het colon transversum en duodenum. De continuïteit werd hersteld door het aanleggen van een colo-colostomie en een Roux-Y-gastrojejunostomie. Het duodenum werd primair gesloten.

Pathologisch onderzoek van de tumor toonde een grijswitte solide laesie met een bundelig aspect (zie *Figuur 2*) opgebouwd uit cellen met rondovale tot langerechte kernen. Verspreid toont de laesie spoelcellige differentiatie (zie *Figuur 3*). Het immunohistochemisch onderzoek toonde positiviteit voor gladde spiercelactine en nucleaire positiviteit voor β -catenine (zie *Figuur 4*). De kleuringen voor desmine, CD117 en CD34 waren negatief. Op grond van de pathologische bevindingen werd de diagnose 'desmoïdtype fibromatose' gesteld. Moleculaire analyse liet echter geen mutatie in exon 3 van het β -cateninegen zien.



Figuur 3. Microscopische opname van desmoïdtype fibromatose (HE-kleuring; 200 x). Langgerekte cellen met veelal golvend verlopende kernen van uniforme grootte. De cellen liggen in bundels in een matrix van collageenfibriellen.



Figuur 4. Immunohistochemische kleuring voor β -catenine (immuunperoxidase; 400 x vergroot). Er is nucleaire en cytoplasmatische positiviteit, wijzend op nucleaire accumulatie van het β -catenine-eiwit, een typische bevinding bij desmoïdtype fibromatose.

Beschouwing

Desmoïdtype fibromatose wordt gekenmerkt door een fibroblastaire proliferatie in de fascia of de musculoaponeurotische weefsels.¹ Desmoïdtype fibromatose kan intra-abdominaal en extra-abdominaal voorkomen. Deze tumoren kunnen sporadisch of syndromaal/familiair voorkomen.⁶ De incidentie van de sporadische vorm is 2-4 nieuwe patiënten per miljoen per jaar en minder dan 5% is intra-abdominaal gelokaliseerd.^{6,7} Ongeveer 7-8% van desmoïdtype fibromatose is geassocieerd met 'familial adenomatous polyposis' (FAP).⁴ Bij patiënten met FAP is de prevalentie 10-15%.² Een FAP-geassocieerde desmoïdtype fibromatose is in 80% van de gevallen intra-abdominaal gelokaliseerd.²⁻⁸ Een meta-analyse van Sinha et al. toonde aan dat binnen de FAP-populatie een profylactische colectomie, een positieve familieanamnese en een mutatie in de 3' regio van het *adenomatous polyposis coli* (APC)-gen op chromosoom 5 sterk gecorreleerd zijn met de ontwikkeling van een desmoïdtype fibromatose.⁹ De sporadische vorm komt bij vrouwen 2-5 keer zo vaak voor als bij mannen, hetgeen mogelijk samenhangt met de aanwezigheid van oestrogenreceptoren in de tumorcellen.¹ Bij een kwart van de patiënten kan chirurgie een 'trigger' zijn voor het ontstaan van desmoïdtype fibromatose. Dit is gerelateerd aan een somatische mutatie in het APC- of β -catenine-gen, resulterend in de accumulatie van β -catenine-eiwit. Dit eiwit speelt een belangrijke rol bij het proces van wondgenezing en proliferatie.

Het vrijkomen van groeifactoren tijdens het wondgenezingsproces, zoals COX-2, PDGF en matrixmetalloproteïnase, resulteert in een costimulatorisch effect op de proliferatie van fibroblasten.¹⁰⁻¹²

Kliniek

Intra-abdominaal gelegen desmoïdtype fibromatose kan lange tijd asymptomatisch zijn, maar intussen expanderen en infiltreren in de omgevende organen.¹ Bij patiënte bestonden er klachten passend bij een maaguitgangstenose. Andere bekende complicaties kunnen zijn dunnedarmobstructie, ureterobstructie, darmperforatie, enterocutane fisteling of gastro-intestinale bloeding.⁷ Een clinicus moet alert zijn op FAP indien een desmoïd zich presenteert in combinatie met een positieve familieanamnese voor colonpoliepen of een coloncarcinoom. En in deze gevallen is een aanvullende colonoscopie en een gastroscopie geïndiceerd.¹ Bij onze patiënte bestonden in de familie geen aanwijzingen voor FAP en liet de verrichte colonoscopie geen afwijkingen zien. Kiembaan APC-gen mutatieanalyse werd dan ook niet verricht.

Diagnostiek

De differentiaaldiagnose van een intra-abdominale solide tumor in de bovenbuik bij een vrouw van middelbare leeftijd omvat een GIST, leiomyoom, lymfoom, schwannoom en nodulaire fasciitis.¹³ Een

GIST is de meest voorkomende mesenchymale tumor in de tractus digestivus. De diagnose wordt gesteld op basis van de morfologie en immunohistochemische aankleuring van specifieke merkstoffen zoals CD117 en CD34.^{14,15} Leiomyomen komen frequent voor in de oesofagus en geven slechts zelden klachten.¹⁵ De immunohistochemische aankleuring moet positief zijn voor desmine en 'smooth muscle antigen'.¹⁶ Een CT en 'magnetic resonance imaging' kunnen geen onderscheid maken tussen een desmoïdtype fibromatose en andere mesenchymale tumoren. Hiervoor is microscopisch onderzoek van een weefselbiopt noodzakelijk.¹ Een histologisch biopt verdient de voorkeur boven een cytologische punctie.¹⁸ Het microscopisch beeld van desmoïdtype fibromatose wordt gekenmerkt door een langbundelige proliferatie van langgerekte fibroblastaire cellen in een fijnvezelige collageuze matrix. Het celkernbeeld is monotoon zonder atypie en zonder necrose of hoge delingsactiviteit. Bij immunohistochemisch onderzoek toont het positiviteit voor vimentine, gladdespiercelactine en soms desmine.⁷ Bepaling van β -catenine maakt het onderscheid met andere laesies mogelijk, waarbij in 67% nucleaire positiviteit wordt gezien.¹⁷ Ook kunnen met behulp van moleculair onderzoek mutaties in exon 3 van het β -catenine-gen worden aangetoond.

Behandeling

De behandeling van intra-abdominaal desmoïdtype fibromatose dient multidisciplinair te worden vastgesteld.^{2,20} Evaluatie van de effectiviteit van de verschillende behandelmogelijkheden is beperkt, met name vanwege de lage incidentie, de heterogeniteit van de aandoening en het ontbreken van gerandomiseerde studies.¹⁰ Bij 65% van de intra-abdominale tumoren is er sprake van een irresectabel proces. Door de diffuse infiltratieve groei van desmoïdtype fibromatose wordt bij de minderheid een radicale resectie verricht. Chirurgie van intra-abdominaal gelegen tumoren vergt vaak een omvangrijke resectie met dientengevolge een hoge operatieve morbiditeit. Het recidiefpercentage van intra-abdominale desmoïdtype fibromatose is hoog en varieert van 57-86%.^{5,6,8,20} Ook zijn er aanwijzingen dat weefselschade juist een risicofactor is voor het ontwikkelen van een desmoïd.⁸ Daarom wordt geadviseerd bij deze tumoren alleen over te gaan tot chirurgische behandeling als ze leiden tot dunnedarmobstructie/ischemie of indien een radicale resectie eenvoudig kan worden nagestreefd.²⁰

Een recent Nederlands onderzoek bij FAP-patiënten toonde aan dat een radicale resectie inderdaad slechts zelden wordt bereikt en chirurgie wellicht moet worden beperkt tot het aanleggen van een bypass bij darmobstructie.⁴ FAP-patiënten hebben een zeer ongunstige prognose wegens het agressieve biologische gedrag van deze tumoren. Daarentegen wordt spontane regressie van desmoïdtype fibromatose bij 4-17% van de FAP-patiënten beschreven.⁷ Een progressieve, symptomatische tumor is een indicatie voor farmacotherapie bestaande uit 'non-steroidal anti-inflammatory drugs' (NSAID's) en anti-oestrogenen.^{2,20} Een alternatieve behandeling is chemotherapie, welke wordt toegediend bij het falen van eerdere therapieën of in het geval van een irresectabele tumor, als neoadjuvante therapie of in de palliatieve setting. Uit de recente studie van Garbay et al., waarin het effect van chemotherapie bij irresectabele desmoïdtype fibromatose werd onderzocht, bleek dat het responspercentage van methotrexaat in combinatie met vinblastine ongeveer 15% was, terwijl behandeling met een anthracyclinebevattend regime een responspercentage gaf van 54%. Uiteraard is multidisciplinair overleg in een centrum met ruime ervaring in de behandeling van sarcomen vereist.²⁰

Church et al. hebben een voorstel gedaan voor de geïndividualiseerde behandeling van intra-abdominale desmoïdtype fibromatose op basis van stadia; stadium I: asymptomatisch, stadium II: symptomatisch <10 cm in doorsnede, stadium III: symptomatisch <20 cm of asymptomatisch, stadium IV: symptomatisch >20 cm, of snel groeiende of gecompliceerde tumoren.⁶ Voor een stadium I-tumor wordt een expectatief beleid in combinatie met NSAID's geadviseerd. Stadium II-ziekte wordt behandeld met resectie en in het geval van een irresectabele tumor behandeld met tamoxifen of raloxifen in combinatie met een NSAID. Stadium III-tumoren worden in eerste instantie behandeld met NSAID's in combinatie met tamoxifen of raloxifen, bij ineffectiviteit wordt een antisarcomachemotherapie-schema toegepast. Een stadium IV-tumor vereist een urgente therapie, zoals chirurgie, antisarcomachemotherapie en radiotherapie.⁶

Conclusie

Desmoïdtype fibromatose is een zeldzame, invasieve, mesenchymale tumor zonder metastatische potentie en is geassocieerd met FAP. De diagnose wordt

Aanwijzingen voor de praktijk

1. Een desmoïdtype fibromatose is een zeldzame, lokaal invasieve, mesenchymale tumor.
2. Een desmoïdtype fibromatose komt voor bij 10% van de patiënten met 'familial adenomatous polyposis'.
3. De diagnose wordt gesteld door histologisch onderzoek.
4. Het behandelplan is afhankelijk van de klachten, lokalisatie en grootte, en vergt een multidisciplinaire aanpak.
5. Een asymptomatisch, intra-abdominaal desmoïd wordt conservatief behandeld en bij progressie en symptomatologie in eerste instantie met farmacotherapie.
6. Voor een intra-abdominaal gelegen desmoïdtype fibromatose dient chirurgie altijd te worden overwogen, maar dient men terughoudend te zijn vanwege de eventuele morbiditeit van de ingreep, de vaak irradicale resectie en het hoge recidiefpercentage.

gesteld door histologisch onderzoek. De therapeutische benadering van een intra-abdominaal gelegen desmoïd dient in multidisciplinair verband te worden besproken. Chirurgische resectie van een desmoïdtype fibromatose is zinvol indien een eenvoudige radicale resectie mogelijk is. Vanwege de geringe kans op spontane regressie en de hoge recidiefkans na chirurgie wordt een moeilijk te resecceren desmoïdtype fibromatose zonder klinische complicaties echter veelal conservatief behandeld. In deze casus is de diagnose postoperatief gesteld en werd pre- en peroperatief geen rekening gehouden met een desmoïd. Vanwege symptomen door een maaguitgangstenose werd patiënte geopereerd, mede omdat werd gedacht aan een leiomyoom van de maag. Een niet geheel risicoloze, multiviscerale resectie was noodzakelijk om een radicale resectie te bewerkstelligen. Patiënte wordt momenteel verder poliklinisch vervolgd en maakt het tot op heden, ruim een jaar na de operatie, uitstekend.

Referenties

1. Shields CJ, Winter DC, Kirwan WO, Redmond HP. Desmoid tumours. *Eur J Surg Oncol* 2001;27:701-6.
2. Sakorafas GH, Nissotakis C, Peros G. Abdominal desmoid tumors. *Surg Oncol* 2007;16:131-42.
3. Kreuzberg B, Koudelova J, Ferda J, Treska V, Spidlen V, Mukensnabl P. Diagnostic problems of abdominal desmoid tumors in various location *Eur J Radiol* 2007;62:180-5.
4. 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. *British J Cancer* 2011;104:37-42.
5. Dozois EJ, Dozois RR. Desmoid disease. In: Kelly KA, Sarr MG, Hinder RA, editors. *Mayo clinic gastrointestinal surgery*. Saunders Eds: Philadelphia; 2004. p. 563-5.
6. Church J, Berk T, Boman BM, Guillem J, Lynch C, Lynch P, et al. Staging intra-abdominal desmoid tumors in familial adenomatous polyposis: a search for a uniform approach to a troubling disease. *Dis Colon Rectum* 2005;48:1528-34.
7. Melis M, Zager JS, Sondak VK. Multimodality management of desmoid tumors: how important is a negative surgical margin? *J Surg Oncol* 2008;98:594-602.
8. Clark SK, Smith TG, Katz DE, Reznick RH, Phillips RK. Identification and progression of a desmoid precursor lesion in patients with familial adenomatous polyposis. *Br J Surg* 1998;85:970-3.
9. Sinha A, Tekkis PP, Gibbons DC, Phillips RK, Clark SK. Meta-analysis risk factors predicting desmoid occurrence in patients with familial adenomatous polyposis: a meta-analysis. *Colorectal Dis* 2010 Jun 2 [E-pub ahead of print].
10. De Bree E, Keus R, Melissas J, Tsiftsis D, Van Coevorden F. Desmoid tumors: need for an individualized approach. *Expert Rev Anticancer Ther* 2009;9:525-35.
11. Lefevre JH, Parc Y, Kernéis S, Goasguen N, Benis M, Parc R, et al. Risk factors for development of desmoids tumours in familial adenoma-

tous polyposis. Br J Surg 2008;95:1136-9.

12. 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.

13. Chen CB, Chiou YY, Chen CH, Chou YH, Chiang JH, Chang CY. Sonographic and computed tomography findings of intra-abdominal desmoid tumor. J Chin Med Assoc 2010;73:393-5.

14. Sepe PS, Brugge WR. A guide for the diagnosis and management of gastrointestinal stromal cell tumors. Nat Rev Gastroenterol Hepatol 2009;6:363-71.

15. Stelow EB, Stanley MW, Mallery S, Lai R, Linzie BM, Bardales RH. Endoscopic ultrasound-guided fine-needle aspiration findings of gastrointestinal leiomyomas and gastrointestinal stromal tumors. Am J Clin Pathol 2003;119:703-8.

16. Owens CL, Sharma R, Ali SZ. Deep fibromatosis (desmoid tumor) cytopathologic characteristics, clinicoradiologic features, and immunohistochemical findings on fine-needle aspiration. Cancer 2007;111:

166-72.

17. Dalén BP, Meis-Kindblom JM, Sumathi VP, Ryd W, Kindblom LG. Fine-needle aspiration cytology and core needle biopsy in the pre-operative diagnosis of desmoid tumors. Acta Orthop 2006;77:926-31.

18. Latchford AR, Sturt NJ, Neale K, Rogers PA, Phillips RK. A 10-year review of surgery for desmoid disease associated with familial adenomatous polyposis. Br J Surg 2006;93:1258-64.

19. 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 2011 March 28 [E-pub ahead of print].

20. Bertagnolli MM, Morgan JA, Fletcher CD, Raut CP, Dileo P, Gill RR, et al. Multimodality treatment of mesenteric desmoid tumours. Eur J Cancer 2008;44:2404-10.

Ontvangen 12 april 2011, geaccepteerd 19 juli 2011.