

Bartosz Wilk, Sebastian Ochendusko, Joanna Dąbrowska

Klinika Onkologii Collegium Medicum Uniwersytetu Jagiellońskiego w Krakowie

Olbrzymi, stransformowany włókniakomięsak skóry u pacjentki z niedawno rozpoznaną nerwiakowłókniakowatością typu 1 — opis przypadku

Giant, transformed dermatofibrosarcoma protuberans in female patient with newly diagnosed type 1 neurofibromatosis — a case report

Adres do korespondencji:

Lek. Bartosz Wilk
 Klinika Onkologii CMUJ Kraków
 ul. Śniadeckich 10, 31-531 Kraków
 Tel.: +48 (12) 424 88 58, +48 (12) 424 88 88
 e-mail: wilczyko@gmail.com

STRESZCZENIE

Dermatofibrosarcoma protuberans (DFS) jest rzadkim nowotworem skóry o miejscowej złośliwości, z niewielkim ryzykiem wystąpienia przerzutów odległych. Nerwiakowłókniakowatość typu 1 (NF1, choroba von Recklinghausena) to genetycznie uwarunkowana skłonność do rozwoju nowotworów złośliwych. Zaprezentowane doniesienie opisuje nietypowe zachorowanie na DFS w przebiegu NF1 u 30-letniej pacjentki. Olbrzymi guz zlokalizowany był na szyi po stronie lewej. Guza zoperowano nieradykalnie. Histopatologicznie rozpoznano DFS z progresją w kierunku *fibrosarcoma epitheloides sclerosans*. Pacjentkę zakwalifikowano do uzupełniającej chemo-, a następnie radioterapii. Z powodu pojawienia się przerzutów do płuc w trakcie leczenia chemicznego (3 cykle doksorubicyny w monoterapii) odstąpiono od radioterapii, a dalszą chemioterapię ifosfamidem kontynuowano z założeniem paliatywnym. Po kolejnych 6 cyklach wystąpiła progresja choroby. Wobec agresywnego przebiegu choroby oraz bardzo dobrego stanu ogólnego chorej podjęto próbę chemioterapii kolejnego rzutu według schematu doksorubicyna z dakarbazyną. W piśmiennictwie odnaleziono jeden przypadek występowania DFS w przebiegu NF1, jednak bez histologicznej progresji w kierunku bardziej złośliwej formy mięsaka.

Słowa kluczowe: *dermatofibrosarcoma protuberans*, nerwiakowłókniakowatość typu 1 (choroba von Recklinghausena), przerzuty odległe, chemioterapia, radioterapia

ABSTRACT

Dermatofibrosarcoma protuberans (DFS) is a rare, cutaneous, locoregionally aggressive malignancy with a low risk of distant metastases. Neurofibromatosis type 1 (NF1, von Recklinghausen disease) is a genetic predisposition to the development of malignant tumors. The presented case describes atypical coincidence of DFS and NF1 in 30 year old female. The giant tumor was localized on the left side of the neck. It was non-radically excised. The pathological report described dermatofibrosarcoma protuberans progressing into epithelioid sclerosing fibrosarcoma. Adjuvant sequential chemotherapy and radiotherapy was planned. After 3 cycles of doxorubicin, the chest X-ray revealed pulmonary metastases; the radical therapy was stopped with no subsequent radiotherapy. Systemic treatment with ifosfamide was started. After 6 cycles the progression was shown. Considering the aggressiveness of the disease and the patient's excellent performance status, the next line of chemotherapy was started with doxorubicin and dacarbazine.

According to our knowledge, there is only one report of coincidence of DFS and NF1, but without histological progression into more aggressive type of sarcoma.

Key words: dermatofibrosarcoma protuberans, neurofibromatosis type I (von Recklinghausen disease), distant metastases, chemotherapy, radiotherapy

Onkol. Prak. Klin. 2010; 6, 3: 116–119

Wstęp

Dermatofibrosarcoma protuberans (DFS) to rzadki nowotwór skóry o miejscowej złośliwości. Charakteryzuje się częstymi nawrotami po leczeniu chirurgicznym przy niewielkim ryzyku wystąpienia przerzutów odległych. Guz ten występuje częściej u dorosłych niż w populacji dziecięcej.

Nerwiakowłóknikowość typu 1 (NF1, *neurofibromatosis type 1*), zwana także chorobą von Recklinghausena, to genetycznie uwarunkowana, autosomalnie dominująca choroba, należąca do fakomatoz. Schorzenie rozpoznaje się w wieku dziecięcym. Charakterystyczne dla tego zespołu jest współwystępowanie plam na skórze, mnogich nerwiakowłókniaków, glejaków, hamartomatów, nieprawidłowości szkieletu, dodatniego wywiadu rodzinnego w kierunku NF. Nerwiakowłókniki różnych rozmiarów mogą być lite lub splotowate. Te ostatnie wykazują wyraźną skłonność do transformacji złośliwej. W przebiegu zespołu opisano występowanie wielu nowotworów złośliwych, głównie: złośliwe guzy z osłonek nerwów, mięsaki poprzecznie prążkowane, guzy chromochłonne, rozrosty hematologiczne [1].

Opis przypadku

Pacjentkę w wieku 30 lat przyjęto do Kliniki Onkologii CMUJ w październiku 2007 roku z rozpoznaniem DFS. Chorą miesiąc wcześniej zoperowano w Klinice Otolaryngologii CMUJ. Usunięto wówczas olbrzymi guz o wymiarach 20 cm × 17 cm × 11 cm, szerzący się od lewego dołu nadobojczykowego do podstawy czaszki i penetrujący przestrzeń okołogardłową. Guz obejmował żyłę szyjną wewnętrzną, nerw X, XII oraz pień sympatyczny. Struktury te usunięto wraz z guzem. Całkowita masa guza wyniosła 1522 g. Histologicznie rozpoznano DFS z progresją w kierunku *fibrosarcoma epitheloides sclerosans*, według klasyfikacji Coindre-Trojaniego w stopniu zróżnicowania G2, liczba figur podziału 39/10 dużych pól widzenia. Z powodu dużych rozmiarów guza radykalność operacji okazała się niemożliwa do oceny. Pacjentkę zakwalifikowano do leczenia uzupełniającego. Jednocześnie z powodu zmian skórnych wysunięto podejrzenie nerwiakowłóknikowości typu 1. Na skórze tułowia i kończyn stwierdzono mnogie plamy *cafe-au-lait* oraz liczne, drobne guzki skórne o średnicy do 1,5 cm.

W obrębie pach stwierdzono piegowate nakrapiania. Jedną ze zmian guzowatych skóry usunięto w 1989 roku w Instytucie Pediatrii AM w Krakowie i zweryfikowano jako nerwiakowłóknika. Pacjentkę skierowano na badanie okulistyczne. Stwierdzono obecność guzów Lischa w lewej tęczęwce. W wykonanym badaniu rentgenowskim (RTG) kości podudzi wykluczono anomalie kośćca. Przeprowadzono badanie tomografii komputerowej (CT, *computed tomography*) mózgowia oraz CT oczodołów. W zakresie mózgowia nie wykazano zmian patologicznych. W badaniu CT oczodołów ujawniono asymetrię grubości nerwów wzrokowych: grubość prawego nerwu wzrokowego wynosiła 4 mm, grubość lewego nerwu wzrokowego — 6–7 mm, obrys był nieregularny. Wywiad rodzinny w kierunku NF był ujemny.

Podano 3 cykle chemioterapii: doksorubicyny w monoterapii i przygotowano pacjentkę do radioterapii. Po ostatnim cyklu chemioterapii w wykonanym kontrolnym badaniu rentgenowskim stwierdzono mnogie cienie w obu płucach, wcześniej nieobecne. Diagnostykę poszerzono o badanie CT klatki piersiowej. Potwierdzono przerzutowy charakter zmian. Wobec uogólnienia procesu chorobowego odstąpiono od planowanej radioterapii, a kontynuowana chemioterapia ifosfamidem miała charakter paliatywny. Po 3 cyklach ifosfamidu uzyskano stabilizację choroby, po kolejnych 3 cyklach stwierdzono regresję ognisk przerzutowych w płucach oraz nawrót choroby w łożu pooperacyjnej. Uwzględniając agresywny przebieg choroby, młody wiek pacjentki i jej bardzo dobry stan ogólny przy dobrej tolerancji leczenia systemowego, podjęto próbę kolejnego rzutu leczenia według schematu doksorubicyna z dakarbazyną. W grudniu 2008 roku chora otrzymała IV cykl chemioterapii. W kontrolnych badaniach radiologicznych ujawniono stabilizację zmian przerzutowych. Skumulowana dawka doksorubicyny wynosiła 525 mg/m². W kontrolnym badaniu echograficznym serca wykazano prawidłową funkcję skurczową z frakcją wyrzutową wynoszącą 65%. Chorą objęto kontrolnymi badaniami onkologicznymi. W marcu 2009 roku po raz kolejny wykonano badanie tomograficzne szyi i klatki piersiowej, nie stwierdzając postępu choroby. Progresję choroby pod postacią dwóch nowych ognisk przerzutowych w mięszu płuc stwierdzono w badaniu CT we wrześniu 2009 roku. Pacjentka nie zgłasza subiektywnych objawów choroby. W trakcie wizyty kontrolnej we wrześniu 2009 roku chora była w czwartym miesiącu ciąży. Ze względu na genetyczny

charakter neurofibromatozy typu 1 i jej autosomalnie dominujący sposób dziedziczenia pacjentkę skierowano do Poradni Genetyki Uniwersyteckiego Szpitala Dziecięcego.

Dyskusja

W zaprezentowanym doniesieniu przedstawiono niezwykle przypadek jednoczesnego występowania DFS i NF1. Opisany mięsak nie jest częścią obrazu klinicznego choroby von Recklinghausena. W piśmiennictwie podobne współwystępowanie spotyka się wyjątkowo rzadko. Autorzy niniejszej pracy dotarli do jednego takiego przypadku [2]. Jednocześnie nie odnotowali przypadku współistnienia stransformowanego DFS z nerwiakowłóknikowością.

Dermatofibrosarcoma protuberans stanowi do 5% mięsaków tkanek miękkich u dorosłych i 1% nowotworów złośliwych głowy i szyi [3]. Nowotwór ma tendencję do nawrotów w razie nieradykalnej resekcji. Częstość wznów według różnych autorów sięga nawet do 75% [4, 5].

Podstawą leczenia jest wycięcie guza z szerokim marginesem. Wykazano użyteczność procedury Mohsa [3]. W przypadku nieadekwatnego marginesu operacyjnego w celu poprawy kontroli miejscowej stosuje się radioterapię ze źródeł zewnętrznych. Przerzuty odległe należą do rzadkości i w analizowanych seriach częstość tego zdarzenia zamykała się w przedziale 1–4%. W przypadku transformacji w mięsaka o wyższym stopniu złośliwości ryzyko rozsiewu ulega potrojeniu. W stransformowanym DFS patomorfologii opisują ogniska *fibrosarcoma* lub *fibrohistiocytoma malignum* [6, 7].

W świetle badań nad biologią tego zjawiska wykazano, że prawdopodobieństwo przemiany w bardziej agresywną postać nie zależy od wielkości guza [6]. W przypadku klasycznego DFS kluczowa jest aktywacja receptora płytkowego czynnika wzrostu beta (PDGFRbeta, *platelet-derived growth factor receptor beta*). Aktywacja odbywa się na skutek translokacji t(17;22)(q12;q13), wówczas gen PDGFRbeta zostaje przeniesiony w sąsiedztwo genu COL1A1 na chromosomie 17. Powstający fuzyjny onkogen ulega stałej ekspresji pod wpływem silnego promotora COL1A1. Powstające cząsteczki receptora PDGFRbeta poddane są stałej aktywacji przez parakrynnie i autokrynnie produkowane ligandy. Przemianie w postać bardziej złośliwą towarzyszy częstokroć utrata translokacji t(17;22). Fakt ten ma poważne implikacje kliniczne, bowiem PDGFRbeta jest celem działania imatynibu, który jest lekiem z wyboru w rozsianym/nawrotowym i nieresekcyjnym DFS [8, 9]. Ten drobnocząsteczkowy inhibitor kinaz okazuje się nieskuteczny w postaciach stransformowanych, z utratą wymienionej mutacji [10]. Rokowanie w przypadkach rozsianych jest zawsze nie-

pomyślne, choć niejednokrotnie o wielomiesięcznym przebiegu [8].

Nerwiakowłóknikowość typu 1 to jedna z najczęściej spotykanych chorób genetycznych predysponujących do rozwoju nowotworów. Częstość występowania waha się między 1 na 3000 osób 1 na 4000 osób w ogólnej populacji [11]. Jednostkę tę po raz pierwszy opisał von Recklinghausen w 1882 roku. Wrodzony charakter tej choroby wykazali Preiser i Davenport w 1918 roku. Identyfikacji genu na chromosomie 17. dokonano w 1987 roku [11]. Chorobę na ogół rozpoznaje się w populacji pediatrycznej na podstawie poniższych kryteriów diagnostycznych [12]:

- 6 lub więcej plam typu *cafe-au-lait* o największym wymiarze przekraczającym 5 mm u osób w wieku przedpokwitaniowym i większym niż 15 mm u osób po zakończonym dojrzewaniu płciowym;
- 2 lub więcej nerwiakowłókniaki dowolnego typu lub jeden nerwiakowłóknik splotowaty;
- piegowate nakrapiania w obrębie pach i/lub pachwin;
- glejak nerwu wzrokowego;
- 2 lub więcej guzki Lischa (odpryskowce tęczówki);
- zmiany kostne: dysplazja kości klinowej, zcieńczenie warstwy korowej kości długich z obecnością lub bez stawów rzekomych;
- w wywiadzie krewny pierwszego stopnia z NF1.

Do rozpoznania wymagane są minimum 2 kryteria.

Objawy, których nie ujęto w kryteriach diagnostycznych, to: zaburzenia poznawcze prowadzące do problemów szkolnych oraz napady padaczkowe. Najczęściej stwierdzany nowotwór złośliwy to mięsak z osłonek nerwów obwodowych (MPNST, *malignant peripheral nerve sheath tumors*), opisano przypadki mięsaków prążkowanych oraz ostrych białaczek [13, 14].

Oba zaburzenia mają związek z anomalią chromosomu 17., jednak zbieżność jest tylko numeryczna, gdyż patogenezą tych schorzeń rządzą inne mechanizmy. Nerwiakowłóknikowość charakteryzuje się utratą jednego allelu genu neurofibrominy w każdej komórce ciała jako efekt mutacji w jednej z rodzicielskich gamet (*germline mutation*) [15].

W przypadku utraty drugiej kopii genu w dowolnej komórce następuje transformacja nowotworowa, co trafnie obrazuje model podwójnego uderzenia Knudsona. W DFS unikalne mutacje ograniczone są tylko do populacji komórek nowotworowych i nie dotyczą pozostałych komórek somatycznych.

Zasadniczym elementem leczenia DFS jest radykalny zabieg chirurgiczny z adekwatnym marginesem zdrowych tkanek, który według różnych autorów wynosi 2–4 cm [15]. W przypadku obecności komórek w linii cięcia chirurgicznego powinno się dążyć do wycięcia blizny. Alternatywą dla rewizji łoża pooperacyjnej jest radioterapia ze źródeł zewnętrznych.

W niniejszym przypadku pierwotna intencja lecznicza nie powiodła się ze względu na agresywny przebieg choroby. Przyjęto, że za postępujący przebieg mięsaka opowiada jego komponenta o większej złośliwości i dlatego zastosowano terapię cytotoksyczną, a nie leczenie ukierunkowane molekularnie. Zastosowanie ifosfamid w pierwszej linii leczenia umożliwia uzyskanie 18% odpowiedzi obiektywnych [16]. U chorej w niniejszym przypadku formalnie ifosfamid był jednak terapią drugiego rzutu wobec faktu wystąpienia przerzutów płucnych w trakcie leczenia doksorubicyną. Po 6 cyklach leczenia nastąpiła progresja choroby. Ze względu na wiek chorej, agresywny przebieg choroby, dobrą tolerancję dotychczasowego leczenia i wolę samej pacjentki zdecydowano o terapii kolejnego rzutu, zdając sobie sprawę z tego, że postępowanie takie nie ma odzwierciedlenia w medycynie opartej na faktach. Zastrzeżenie może budzić fakt, że powrócono do nieskutecznej antracykliny, kojarząc ją z dakarbazyną. Decydując o podaniu 4 kursów, nie przekroczono maksymalnej bezpiecznej dawki doksorubicyny. Zaskakująca okazała się jednak skuteczność takiego leczenia w obliczu niepowodzeń dwóch pierwszych linii leczenia. Po zakończeniu leczenia trzeciego rzutu czas wolny od progresji wynosił 9 miesięcy.

Piśmiennictwo

1. Barbaric D., Stevens M., Dalla-Pozza L. Neurofibromatosis type 1 and multiple primary malignancies. *Medical and Pediatric Oncology* 2003; 41: 568–569.
2. Lothe R.A., Karhu R., Mandahi N. i wsp. Gain of 17q24-qter detected by comparative genomic hybridization in malignant tumors from patients with von Recklinghausen's. *Neurofibromatosis Cancer Research* 1996; 56: 4778–4781.
3. Stojadinovic A., Karpoff H.M., Antonescu C.R. i wsp. Dermatofibrosarcoma protuberans of the head and neck. *Ann. Surg. Oncol.* 2000; 7: 696–704.
4. Stadler F.J., Scott G.A., Brown M.D. Malignant fibrous tumors. *Seminars in Cutaneous Medicine and Surgery* 1998; 17: 141–152.
5. Cook T.F., Fosko S.W. Unusual cutaneous malignancies. *Seminars in Cutaneous Medicine and Surgery* 1998; 17: 114–132.
6. Szollosi Z., Nemes Z. Transformed dermatofibrosarcoma protuberans: a clinicopathological study of eight cases. *J. Clin. Pathol.* 2005; 58: 751–756.
7. Hisaoka M., Okamoto S., Morimitsu Y. i wsp. Dermatofibrosarcoma protuberans with fibrosarcomatous areas. *Virchows Arch.* 1998; 433: 323–329.
8. McArthur G.A., Demetri G.D., Oosterom van A. i wsp. Molecular and clinical analysis of locally advanced dermatofibrosarcoma protuberans treated with imatinib: Imatinib Target Exploration Consortium Study B2225. *J. Clin. Oncol.* 2005; 23: 866–873.
9. Rubin B.P., Schuetze S.M., Eary J.F. i wsp. Molecular targeting of platelet-derived growth factor B by imatinib mesylate in a patient with metastatic dermatofibrosarcoma protuberans. *J. Clin. Oncol.* 2002; 20: 3586–3591.
10. Kerob D., Pedeutour F., Leboeuf C. i wsp. Value of cytogenetic analysis in the treatment of dermatofibrosarcoma protuberans. *J. Clin. Oncol.* 2008; 26: 1757–175.
11. Viskochil D. Neurofibromatosis 1. *Am. J. Med. Genet.* 1999; 89: V–VIII.
12. Jabbour S.A., Davidovici B.B., Wolf R. Rare syndromes. *Clin. Dermatol.* 2006; 24: 299–316.
13. Ferrari A., Bisogno G., Macaluso A. i wsp. Soft-tissue sarcomas in children and adolescents with neurofibromatosis type 1. *Cancer* 2007; 109: 1406–1412.
14. Blatt J., Jaffe R., Deutch M. i wsp. Neurofibromatosis and childhood tumors. *Cancer* 1986; 57: 1225–1229.
15. Wu R., Lopez-Correa C., Rutkowski J.L. i wsp. Germline mutations in NF1 patients with malignancies. *Genes, Chromosomes & Cancer* 1999; 26: 376–380.
16. Benjamin R.S., Legha S.S., Patel S.R. i wsp. Single-agent ifosfamide studies in sarcomas of soft tissue and bone: the M.D. Anderson experience. *Cancer Chemother. Pharmacol.* 1993; 31 (supl. 2): S174.