

MALIGNÍ FIBRÓZNÍ HISTIOCYTOM BŘÍŠNÍ DUTINY MIMOORGÁNOVÉ LOKALIZACE

MUDr. Jan Španihel¹, doc. MUDr. Pavel Weber, CSc.¹, MUDr. Jiří Tomášek²,
MUDr. Zdeněk Kala, CSc.³, MUDr. Lucie Křikavová⁴, MUDr. Zdeněk Pavlovský⁵

¹Klinika interní, geriatric a praktického lékařství FN a LF MU, Brno

²Oddělení klinické onkologie, FN Brno

³Chirurgická klinika FN a LF MU Brno

⁴Radiologická klinika FN a LF MU Brno

⁵Ústav patologie FN a LF MU Brno

Autoři v obecné rovině rozebírají problematiku maligního fibrózního histiocytomu (MFH) na širším pozadí sarkomů měkkých tkání. Upozorňují přitom na základní a zejména závažnost klinického obrazu v počátečních stádiích tumoru. Podtrhují skutečnost, že nejednou se klinicky projevuje až lokálně pokročilé nebo metastatické onemocnění. Podávají i stručný nástin vhodných diagnostických vyšetření a možností terapie. Na konkrétním případě primárního MFH břišní dutiny mimoorgánové lokalizace u 65letého muže upozorňují na klinický obraz, úskalí diagnostiky a průběh terapie.

Interní Med. 2007; 3: 143–145

Úvod

Jen málo nádorů vyvolalo takovou vědeckou kontroverzi jako maligní fibrózní histiocytom (MFH). Podle většiny je MFH vysoce maligní, agresivní měkkotkáňový sarkom dospělého věku vznikající z buněk charakteru fibroblastů. Podle odpůrců je tento termín jakýmsi „odpadovým košem“, kam se házejí všechny druhy málo diferencovaných sarkomů o různých fenotypech, jež často nemají s histiocyty nic společného. Neotřesen zůstává fakt, že jde o nádory vysoce maligní, dospělého věku, se špatnou prognózou, často už při zjištění s metastázami v době odhalení prvotního ložiska (10, 12, 13).

Obecně patří MFH do poměrně velké a heterogenní skupiny nádorů – sarkomů měkkých tkání. Incidence všech sarkomů měkkých tkání v ČR je dva případy na 100 000 obyvatel. MFH patří k nejčastějším z nich (kolem 30–40 %) (2).

Popis případu

Na naši kliniku byl koncem ledna roku 2006 odeslán svým praktickým lékařem 65letý muž k došetření etiologie mikrocytární anémie, trombocytémie, vysoké sedimentace a postupného (asi 2 měsíce trvajícího) nárůstu obvodu břicha, spojeného se záživacími obtížemi a nočním pocením.

Z přidružených nemocí bylo možno jmenovat jen hyperurikémii na terapii allopurinolem a vysoký krevní tlak bez farmakologické léčby. Z rodinné anamnézy vyplývá, že otec pacienta zemřel ve věku 55 let na kolorektální karcinom, otec jeho otce zemřel rovněž na tento druh nádoru ve věku 60 let.

Při klinickém vyšetření pacienta dominovalo poměrně výrazné vzdušné břicho nad nivoem hrudníku, byla zjištěna tužší, nebolestivá rezistence v pra-

vém hypochondriu dosahující až pod úroveň pupku, přesahující lehce také střední čáru. Zda jde o hepatomegalii či nikoliv, nebylo možno klinickým vyšetřením rozpoznat. Další klinický nálezn byl v normě.

Sedimentace erytrocytů byla 120/130. Pacient měl normální hodnoty dusíkatých látek, běžných iontů, jaterních testů včetně bilirubinu, amylázy i lipázy a také celkovou bílkovinu. Elektroforéza sérových bílkovin prokázala zvýšení frakce alfa 1, alfa 2 globulinů na úkor albuminu. Patologicky vysokých hladin dosahoval C-reaktivní protein, ihned při přijetí 290 mg/l (norma 0–5); dále feritin 972 µg/l (norma 30–400); sérové železo naproti tomu 2,5 µmol/l (norma 10–28) a transferin 1,6 g/l (norma 2–3,6). Nález v moči ukazoval na mírnou přítomnost erytrocytů a leukocytů. Při vyšetření krevního obrazu byla zjištěna mikrocytární hypochromní anémie s normálním počtem bílých krvinek; poklesem hemoglobinu na 82 g/l a středním objemem erytrocytů 71 fl a vyšším počtem trombocytů – 720 x 10⁹/l. Diferenciální rozpočet bílé krevní řady nevykazoval žádnou patologii.

Vyšetření základní hemokoagulace ukázalo některé mírně abnormální hodnoty: tromboplastinový test 1,39 INR, APTT 46,7 s, trombinový čas 23,5 s, fibrinogen více než 7 g/l. Antitrombin III byl v normě a zjištěna se přítomnost získaného inhibitoru typu lupus antikoagulans.

Na EKG byla fyziologická křivka. Provedení vstupní RTG snímek srdce a plic naznačil ložiskové zastínění v parenchymu levé plic velikosti cca 7 mm, které dle dalších vyšetření a po konzultaci s radiology nemělo metastatický charakter.

Dle ultrazvuku dutiny břišní játra nebyla zvětšena, difúzně lehce vyšší echogenita, bez jedno-

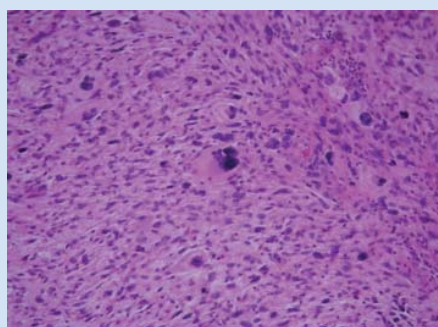
značných ložiskových změn. Pod dolní okraj jater naléhá rozsáhlá, smíšeně echogenní, dobře ohraničená formace, s detekovatelnými toky, velikosti cca 30x20 cm s cystoidními, tekutinovými projasněními. Formace odtlačuje játra a pravou ledvinu. Pankreas nepřehledný. Slezina nezvětšená, ohraničená. CT břicha, retroperitonea a malé pánve (nativně i postkontrastně) potvrdilo, že se jedná o tumor dutiny břišní, nesouvisející s játry ani s jiným nitrobřišním orgánem.

Nyní bylo nutno rozhodnout, zda nemocného dále došetřovat a doplnit CT plic a biopsii nádoru, nebo volit rovnou chirurgické řešení. Vzhledem k tomu, že nádor byl zjevnou příčinou pacientových potíží a podle provedených zobrazovacích metod nebyly žádné známky inoperability, bylo přikročeno k chirurgickému řešení. K časnému chirurgickému řešení bylo přistoupeno také proto, že možná rychlá lokální progresse nádoru by pravděpodobně vedla k inoperabilitě. Po relativně náročnější preparaci tumorózní

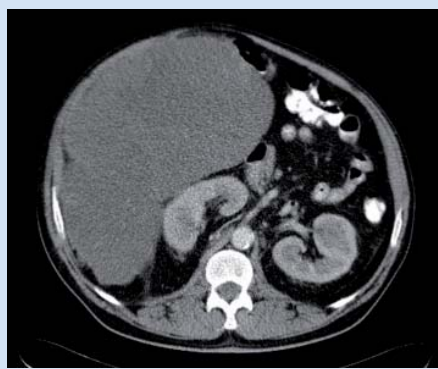
Obrázek 1. Makroskopický vzhled nádoru, jak jej spatřili operatři po radikálním odstranění z retroperitonea, skutečná velikost přibližně 30 x 20 x 15 cm



Obrázek 2. MFH – pleiomorfní typ, hematoxylin-eosin, zvětšení 200x, tumor je tvořený převážně protáhlými nádorovými buňkami se storiformním uspořádáním a atypickými mitózami, přítomny jsou i charakteristické obrovské buňky s laločnatými jádry



Obrázek 3. Rozsáhlá tumorózní masa vycházející z pravého retroperitonea, utlačující pravou ledvinu a střevní klíčky patrná při CT vyšetření



Obrázek 4. Stav po operaci, jen fibrózní pooperační změny v místě původního tumoru (šipka)



tkáně, která vyplňovala celou pravou část dutiny břišní od jater až po malou pánev a přesahovala střední čáru, se podařilo tumor radikálně odstranit z pravého retroperitonea.

Při následující histologické diagnostice je dle provedeného imunoprofilu a po zhodnocení všech kritérií nádor určen jako maligní fibrózní histiocytom, pleiomorfní typ, pT2b N0 Mx. Vzhledem k velkému rozsahu odstraněného nádoru byla indikována adjuvantní chemoterapie s cílem zničit možnou zbytkovou populaci nádorových buněk.

Byly podány 4 cykly adjuvantní chemoterapie v kombinaci cytostatik ifosfamid a doxorubicin.

Cytostatická léčba byla pacientem dobře tolerována, nebyla provázena významnou toxicitou. Poslední chemoterapie proběhla v červnu 2006. V květnu 2006 byla k přešetření provedena pozitronová emisní tomografie. Výsledek byl zcela negativní, nebyla prokázána lokální recidiva ani vzdálené metastázy. V srpnu téhož roku absolvoval pacient CT břicha a pánve s nálezem pouhých fibrózních změn v pravém retroperitoneu, lokálně tedy opět bez známek recidivy. Subjektivně se pacient cítí celkově lépe než před operací, nemá žádné potíže. Z onkologického hlediska je stav hodnocen jako kompletní remise.

Pacient je dále ve sledování a pravidelné dispenzarizaci ambulance oddělení klinické onkologie.

Diskuze

Sarkomy představují heterogenní skupinu zhoubných nádorů mesenchymálního původu. Vycházejí z fibroblastů a histiocytů vaziva, adipocytů tukové tkáně, myoblastů hladké či příčně pruhované svaloviny, synoviálních buněk kloubní výstelky, chondrocytů chrupavky, cévních endotelií, pericytů nebo Schwannových buněk obalujících nervová vlákna. Obvykle se dělí do dvou základních skupin: (a) sarkomy měkkých tkání a (b) kostní sarkomy. Sarkomy u nás činí jen kolem 1 % všech malignit, sarkomy měkkotkáňové z toho asi polovinu. Dle klasifikace WHO jsou sarkomy měkkých tkání děleny do zhruba 40 morfoloických jednotek. Nejčastější z nich jsou maligní fibrózní histiocytom, rhabdo- a leiomyosarkom, synoviální sarkom a nediferencovaný sarkom. Retroperitoneální sarkomy jsou celkem neobvyklé, prezentují totiž jen asi 15 % všech sarkomů. Nemocný obvykle pozoruje nebo hmatá nádorové vyklenutí, ložisko bývá v polovině případů nebolestivé. Vyvolává spíše pocit tlaku nebo nitrobrší plnosti, méně často vede nádor k poruše střevní pasáže. Relativní absence potíží často vede k první návštěvě lékaře až při značném objemu nádorového ložiska. MFH představuje nejčastěji se vyskytující sarkom měkkých tkání.

Obecné rozložení sarkomů dle lokalizace lze charakterizovat následujícími čísly: horní končetiny 10–15 %, dolní končetiny 40 %, trup 30 % a oblast hlavy a krku 10–15 % (2). MFH se obvykle podle Dinga (8) objevuje na končetinách, méně často v retroperitoneu, břišní dutině a na jiných místech těla. Sarkomy měkkých tkání u nás činí jen asi 0,3 až 0,5 % všech zhoubných nádorů. Vyskytují se ve všech věkových skupinách. Relativní incidence sarkomů však plynule narůstá s věkem. Absolutní počty případů jsou nejvyšší ve věkové kategorii 65–69 let. Také tak tomu bylo u našeho pacienta (12).

Klinický obraz těchto nádorů a jejich symptomatologie jsou vesměs velmi nespecifické

a vyplývají spíše z velikosti a lokalizace ložiska. U retroperitoneálně uložených se setkáváme při prvním kontaktu především s různě velikou masou nádoru prezentující se do břicha, a způsobující tak hlavně nitrobrší dyskomfort. Poruchy pasáže střevní jsou v literatuře popisovány jako daleko vzácnější příznak (2, 4, 12). Autoři popisující MFH s lokalizací v gastrointestinálním traktu se shodují, že jde o lokalizaci pro MFH raritní a literatura popisuje jen několik desítek případů (3, 5, 6). Mezi vzácnými symptomy je také uvedena epizodická hypoglykemie u pacienta s maligním fibrózním histiocytomem (16). Velmi výjimečně může postihnout primární MFH např. i ovarium (7). Yamamoto (15) ve své práci poukazuje u některých případů primárního MFH na těsný vztah k systémovému lupus erythematosus (SLE). V našem popisovaném případě, ač pacient neměl klinické projevy SLE, byl přítomen získaný inhibitor typu lupus antikoagulans. Literatura (3, 14) uvádí u MFH sklon k časným metastázám a recidivám. U námi referovaného pacienta nebyly metastázy provedenými vyšetřeními nalezeny.

Základním diagnostickým algoritmem při podezření na sarkom měkkých tkání by ihned po klinickém vyšetření mělo být vyšetření ultrazvukem, následované počítačovou tomografií, případně magnetickou rezonancí (2, 12, 13). CT vyšetření břicha může být jistě i zobrazovací metodou první volby. Obvykle poskytne dostačující informace k posouzení operability, resp. inoperability nádoru. V dalším postupu, po ozřejmení rozsahu ložiska a jeho vztahů k okolním strukturám, by měla následovat tru-cut biopsie pod CT kontrolou (2, 17). Eilber (9) s ohledem na nezbytnou potřebu histologické diagnózy podtrhuje při podezření na sarkom použití CT s jehlovou biopsií vždy, pokud ho lze provést. Definitivní léčebný plán lze stanovit až se znalostí stagingu, tedy klinického stadia onemocnění. V případě sarkomů T2 v mimoplicní lokalizaci je žádoucí doplnit CT hrudníku i při negativitě předozadního rentgenového snímku hrudníku. V tomto konkrétním prezentovaném případě bylo od předoperačního CT hrudníku upuštěno vzhledem k tomu, že nádor byl symptomatický a i jako paliativní výkon by resekce tumoru zlepšila stav pacienta.

V případě, že je primárně plánována chirurgická resekce odstranitelné nádorové masy, není preoperační biopsie nezbytně nutná (13). V našem případě jsme i my zvolili tento postup. Definitivní histologická verifikace nádoru byla provedena z operačního resekátu.

Co se týče terapie sarkomů měkkých tkání, platí obecné pravidlo, že chirurgická léčba je základem. Měla by být volena ve všech případech, kdy je to možné. Přičemž je důležité poznamenat, že právě první operace, její taktika a kvalita roz-

hodují nejvýznamněji o celkovém úspěchu léčby. Operace recidiv jsou již spojeny s daleko menší nadějí na úplné vyléčení nádoru (2, 12). V případě, že jsou pochybnosti o radikálnosti resekcího výkonu nebo jde o vysoký stupeň nádoru, je indikována pooperační radioterapie. V oblasti retroperitonea jsou možnosti radioterapie často omezené (2, 17). Rovněž tak u našeho pacienta byl vzhledem k lokalizaci a původnímu rozsahu nádoru zvolen postup bez pooperační radioterapie. Následovaly však čtyři cykly adjuvantní chemoterapie, a to kombinací cytostatik doxorubicinu a ifosfamidů. Právě tato

jsou v současné době považována u měkkotkáňových sarkomů za nejúčinnější a základní cytostatickou kombinaci (12).

Základem léčby sarkomů zůstává radikální chirurgický výkon s úplným odstraněním nádoru s mikroskopicky ověřeným lemem zdravé tkáně. Nejčastějším důvodem proč nelze toto provést je pevné spojení nádoru s velkými cévami, peritoneální implantační nebo již vzdálené metastázy. Léčebný postup se částečně liší podle lokalizace sarkomu. Adjuvantní chemoterapie může přispět k redukci výskytu metastáz. Důležité místo v multimodální léčbě

má i radioterapie. Celkové pětileté přežití pacientů se sarkomy radikálně odstraněnými se pohybuje dle klinického stadia mezi 50–70 %. Vznik vzdálených metastáz a lokální recidivy sarkomu představují stále významný problém i u pacientů s původně radikálně odstraněným nádorem.

MUDr. Jan Španihel

Klinika interní, geriatry a praktického lékařství
FN Brno a LF MU, Brno
Jihlavská 20
e-mail: jspanihel@fnbrno.cz

Literatura

1. Abeloff MD, et al. *Clinical Oncology*. Churchill Livingstone 2004: 2605–2608.
2. Adam Z, Vorlíček J, a kol. *Speciální onkologie*, Masarykova univerzita v Brně 2002: 288–295.
3. Atmatzidis KS, Pavlidis TE, Galanis IN, Papaziogas BT, Papaziogas TB. Malignant fibrous histiocytoma of the abdominal cavity: report of a case. *Surg Today*. 2003; 33 (10): 794–796.
4. Basso L, Pisanelli MC, Bovino A, Vietri F, D'Ermo G, De Toma G. Malignant fibrous histiocytoma of the mesentery: report of two cases and review of the literature. *G Chir*. 2005 Jan-Feb; 26 (1–2): 43–46.
5. Bodner K, Bodner-Adler B, Mayerhofer S, Grunberger W, Wierrani F, Czerwenka K, Leodolter S, Mayerhofer K. Malignant fibrous histiocytoma (MFH) of the mesentery: a case report. *Anticancer Res*. 2002 Mar-Apr; 22 (2B): 1169–1170.
6. Bosmans B, de Graaf EJ, Torenbeek R, Tetters GW. Malignant fibrous histiocytoma of the sigmoid: a case report and review of the literature. *Int J Colorectal Dis*. 2006 Aug 2 (published on line).
7. Dilek TU, Dilek S, Pata O, Tataroglu C, Tok E. Malignant fibrous histiocytoma of the ovary: a case report. *Int J Gynecol Cancer*. 2006 Jan-Feb; 16 (Suppl 1): 352–356.
8. Ding GH, Wu MC, Yang JH, Cheng SQ, Li N, Liu K, Dai BH, Cong WM. Primary hepatic malignant fibrous histiocytoma mimicking cystadenocarcinoma: a case report. *Hepatobiliary Pancreat Dis Int*. 2006 Nov; 5 (4): 620–623.
9. Eilber FC, Eilber KS, Eilber FR. Retroperitoneal sarcomas. *Curr Treat Options Oncol*. 2000 Aug; 1 (3): 274–278.
10. Hollowood K, Fletcher CD. Malignant fibrous histiocytoma: morphologic pattern or pathologic entity? *Semin Diagn Pathol*. 1995 Aug; 12 (3): 210–220.
11. Kato T, Kojima T, Shimizu T, Sasaki H, Abe M, Okushiba S, Kondo S, Kato H, Sato H. Inflammatory malignant fibrous histiocytoma of the gallbladder: report of a case. *Surg Today*. 2002; 32 (1): 81–85.
12. Klener P, et al. *Klinická onkologie*. Praha: Galén 2002: 529–538.
13. Rosenberg AE. Malignant fibrous histiocytoma: past, present, and future. *Skeletal Radiol*. 2003; 32 (11): 613–618.
14. Uda T, Suzuki Y, Kimura H, Miyashita K, Suwaki T, Yoshino T. Primary malignant fibrous histiocytoma of the ascending colon: report of a case. *Surg Today*. 1999; 29 (2): 160–164.
15. Yamamoto T, Sumi K, Yokozeki H, Nishioka K. Multiple cutaneous fibrous histiocytomas in association with systemic lupus erythematosus. *J Dermatol*. 2005 Aug; 32 (8): 645–649.
16. Yip D, et al. Malignant fibrous histiocytoma, soft tissue. *E-Medicine specialties*, 2006. http://www.emedicine.com/radio/topic420.htm#section~author_information.
17. Žaloudík J, et al. Sarkomy měkkých tkání – přehled novějších diagnostických a léčebných postupů. *Klinická onkologie* 2000; 13: 143–150.