

PDF hosted at the Radboud Repository of the Radboud University Nijmegen

The following full text is a publisher's version.

For additional information about this publication click this link.

<http://hdl.handle.net/2066/69618>

Please be advised that this information was generated on 2020-12-04 and may be subject to change.

Agressieve fibromatose in het hoofd-halsgebied: een benigne tumor met vaak mutilerende effecten

Aggressive fibromatosis in the head and neck region: a benign tumor with often mutilating effects

Auteurs M.P. Hendriks, G.O.R.J. Janssens, T. Sprong, C.P. Bleeker-Rovers, H.W.M. van Laarhoven, C.M.L. van Herpen en M.A.W. Merckx

Trefwoorden agressieve fibromatose, desmoïdtumor, hoofd-halsgebied

Key words aggressive fibromatosis, desmoid tumor, head-and-neck region

Samenvatting

Agressieve fibromatose (AF) of desmoïdtumor in het hoofd-halsgebied is een zeer zeldzame benigne wekedelenproces met vaak een lokaal agressief gedrag. AF treft met name volwassenen in de leeftijd van 30–40 jaar. Herkenning van het ziektebeeld en het tijdig stellen van de diagnose is niet altijd gemakkelijk.

In dit artikel wordt het diagnostische traject van een 31-jarige vrouw beschreven. Na recidiverende otitiden links had zij toename van pijn en ontwikkelde zij een trismus. Er ontstond een zwelling retromandibulair en een ipsilaterale trigeminus-uitval. De MRI-scan toonde een diffuus infiltrerend ruimte-innemend proces in de retromaxillaire en pterygoïde loge links. Aanvankelijk leverden multiple bipten uit dit proces geen conclusieve diagnose op. Uiteindelijk toonde de 6^e bioptie AF aan. Gezien de irresectabiliteit van het proces werd in opzet curatieve radiotherapie gegeven.

(Ned Tijdschr Oncol 2008;5:311-6)

Summary

Aggressive fibromatosis (AF) or desmoid tumor of the head and neck region is a rare, usually irresectable benign soft tissue tumor with a locally aggressive behavior. AF mainly affects adults in their 3rd and 4th decade. Recognition of the disease and proper diagnosis is challenging.

This article describes the prolonged diagnostic period of a 31-year-old woman with AF of the head-and-neck region. After recurrent episodes of otitis, she developed pain and a trismus. A swelling retro-mandibular and loss of function of the ipsilateral trigeminal nerve was observed. A MRI-scan showed a tumor located in the retromaxillary and the pterygoid loge, on the left side. Initially, multiple biopsies from this process did not lead to a conclusive diagnosis. Finally, the sixth biopsy revealed the diagnosis AF. Because the tumor was irresectable, irradiation with curative intent was given.

Inleiding

Agressieve fibromatose (AF), ook bekend als desmoïdtumor, is een zeldzaam benigne bindweefselproces uitgaande van fascie en musculo-aponeurotische weefsels met lokaal agressief gedrag. Hoewel ze lokaal infiltratief groeien, metastaseren deze tumoren nooit. AF maakt minder dan 3% van alle wekedelen-

tumoren uit. De incidentie van AF is 2-4 per 1 miljoen inwoners per jaar met een vrouw-manverhouding van 3:1.¹⁻³ Het heeft een piekincidentie tussen het 30^{ste} en het 40^{ste} levensjaar. De tumor presenteert zich meestal als een pijnloze, vaak langzaamprogressieve zwelling in de extremiteiten. AF is geassocieerd met het syndroom van Gardner, een vorm van familiale

adenomateuze polypose (FAP) en presenteert zich dan met abdominale tumoren, zowel intra-abdominaal als langs de buikwand.⁴ Risicofactoren voor het krijgen van AF zijn een trauma en mutaties in het adenomateuze polyposis coli (APC)-gen.⁵

De voorkeursbehandeling van AF is radicale chirurgie met ruime marges. Indien tumorvrije marges om functionele of cosmetische redenen niet kunnen worden verkregen, verbetert postoperatieve radiotherapie de kans op lokale controle.² Het recidiefpercentage na initiële resectie varieert van 24-70%.⁶ Er zijn aanwijzingen dat radiotherapie alléén gelijkwaardig is aan de gecombineerde behandeling. Bij slechts 10% van de patiënten met AF is de aandoening in het hoofd-halsgebied gelokaliseerd.^{3,4} Door de groeiwijze en late detectie van AF heeft het daar vaak een mutilerend effect.

De beschreven casus toont aan dat het stellen van de juiste diagnose van AF in het hoofd-halsgebied een lastig probleem kan zijn.

Casus

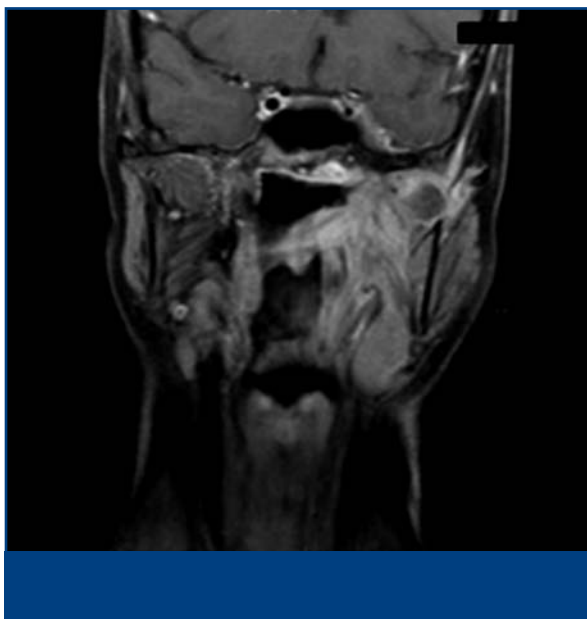
Een 31-jarige vrouw werd verwezen naar de hoofd-halsoncologische werkgroep in het UMC St Radboud wegens de reeds 2 jaar bestaande klachten in het hoofd-halsgebied. Zij had last van recidiverende otitiden, waarvoor verscheidene kuren antibiotica werden gegeven. Een paracentese werd verricht en trommelvliesbuisjes werden geplaatst. Dit gaf weinig verbetering. Recentelijk was er tevens een progressieve trismus, alsmede een retromandibulaire zwelling en sensibiliteitsuitval van de ramus maxillaris en mandibularis van de nervus trigeminus ontstaan. Daarnaast bestond er 8,5 kg gewichtsverlies zonder koorts of nachtzweeten. Ze gebruikte al enige tijd alleen vloeibare voeding. Bij onderzoek was er sprake van een retromandibulaire zwelling links en een beperkte mondopening van slechts 2-3 mm (zie *Figuur 1*). Tevens werd enige atrofie van de musculus masseter links vastgesteld, passend bij een langdurigere nervus trigeminus disfunctie. Laboratoriumonderzoek liet een leukocytenaantal van $9,7 \times 10^9/l$ (normaalwaarde $3,5-11,0 \times 10^9/l$), een CRP $<5 \text{ mg/l}$ (normaalwaarde $<10 \text{ mg/ml}$) en een LDH van 243 U/l zien (normaalwaarde $<450 \text{ U/l}$; alle uitslagen normaal). Een MRI-scan van het aangezicht toonde een diffuus infiltrerend ruimte-innemend proces in de retro-maxillaire en pterygoïde loge links met uitbreiding naar de prevertebrale ruimte en langs de arteria carotis externa tot in de fissura orbitalis superior en fossa pterygopalatina (zie *Figuur 2*, pagina 313). Radio-



Figuur 1. Patiënte met een maximale actieve mondopening van 2 mm. Opvallend is de retromandibulaire zwelling en torticollis. Deze foto is geplaatst met toestemming van de patiënte.

logisch was het beeld verdacht voor een maligne proces of fibreuze tumor. Een CT-scan van de thorax en het abdomen liet geen aanwijzingen voor metastasen zien.

Bij inspectie onder narcose werd een blauw doorschemerende zwelling van het palatum molle en de linker tonsilloge gezien, waaruit ruim werd gebiopteerd. Tijdens spierverslapping was de mondopening 35 mm in plaats van 2-3 mm, duidend op betrokkenheid van de pterygoïde musculatuur. Biopten toonden normaal tonsilweefsel zonder aanwijzing voor maligniteit of infectie. Een diagnose kon niet worden gesteld. Er werd getwijfeld aan de representativiteit van het biopt. Gezien de sterke klinische verdenking op een maligniteit, werden na een maand opnieuw biopten genomen, die wederom geen diagnose opleverden. De differentiaaldiagnose luidde 'maligniteit dan wel een infectie'. De patiënte werd verwezen naar de infectioloog, die na revisie van de biopten



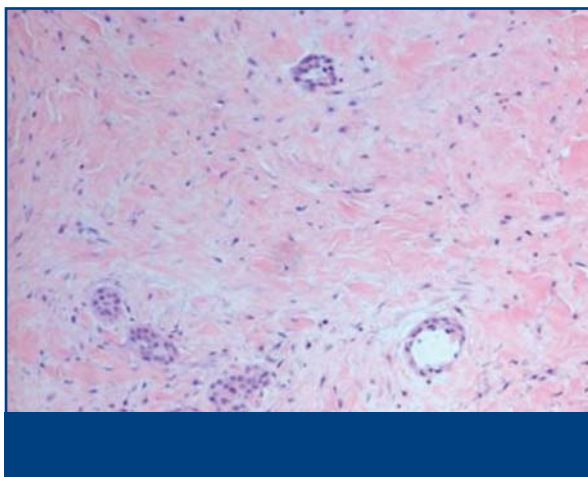
Figuur 2. MRI van het hoofd-halsgebied van de patiënte. Een groot infiltrerend ruimte-innemend proces in de retromaxillaire en pterygoïde loge aan de linkerkzijde met uitbreiding naar de schedelbasis wordt gezien.

geen aanwijzingen vond voor een infectie, in het bijzonder geen tekenen van actinomyces of een schimmel. Twee maanden later werden voor de 3^e maal bipten genomen, nu dieper in het retromaxillaire gebied. Dit leverde evenmin een diagnose op, ondanks het feit dat er meer dan voldoende weefsel ter beoordeling was aangeboden. De patiënte werd vervolgens door de reumatoloog geanalyseerd ter uitsluiting van een onderliggende auto-immuunziekte. Hiervoor werden echter geen aanwijzingen gevonden. Enkele weken later ontwikkelde ze een diplopie en torticollis. Aangezien na hernieuwde bipten, eveneens zonder diagnose, ook een verminderde visus van het linkeroog werd geconstateerd, werd gestart met een hoge dosis prednison (1 mg/kg/dag). Ondanks continue behandeling met prednison verergerden de visusklachten. Na 4 maanden van behandeling toonde neurologisch onderzoek volledige uitval van de nervus opticus, naast de bekende uitval van de nervus abducens en nervus trigeminus (alle links) met daarbij een lichte torticollis van het hoofd. Negen maanden na de eerste biptie bevestigde een MRI-scan uitbreiding van het pathologisch aankleurend weefsel, zowel naar de linkeroogbol als over de mediaanlijn naar rechts en dorsaal. Een 'second opinion' bij een ander hoofd-halsoncologisch centrum en revisie van de histopathologie aldaar, leverde geen

nieuwe gezichtspunten op. In verband met het snel verslechterende klinische beeld werd de patiënte uiteindelijk opgenomen ter bespoediging van de diagnostiek. Uiteindelijk leverde het 6^e bipt, waarbij het retromandibulaire gebied onder volledige narcose werd geëxploreerd, inmiddels 15 maanden na eerste presentatie, de diagnose agressieve fibromatose op (zie *Figuur 3*). Daarnaast werd in het op steriele wijze gebiopteerde weefsel een bacteriële mengflora aangetroffen, bestaande uit *Streptococcus viridans*, *Haemophilus* en *Neisseria* spp. Er waren geen aanwijzingen voor actinomyces of mycobacteriën. De tumor werd door middel van een 'intensity modulated radiotherapy' (IMRT)-techniek met ruime marges in opzet curatief behandeld tot een totale dosis van 60 Gy in 30 dagelijkse fracties van 2 Gy (zie *Figuur 4*). De corticosteroïdmedicatie werd tijdens deze behandeling gecontinueerd, en na het beëindigen van de radiotherapie afgebouwd. Gezien de infectie werd behandeling met clindamycine en ciprofloxacine gestart.

Discussie

Bovenstaande ziektegeschiedenis illustreert het langdurige diagnostische traject van AF in het hoofd-halsgebied. De mediane tijdsduur van symptomen voordat de diagnose 'AF' gesteld wordt, is circa 1 jaar. De presentatie van AF als sluimerende pijnloze zwelling draagt waarschijnlijk bij aan de vertraging bij het stellen van de juiste diagnose.^{2,6} Het is essentieel om een representatief bipt te verkrijgen, waarbij de histologische differentiatie tussen lokaal AF en laaggradig fibrosarcoom een ervaren patholoog vereist om de juiste diagnose te stellen.³ MRI is het onderzoek van keuze om de uitbreiding van de ziekte vast te stellen en te vervolgen. Computertomografie is minder geschikt aangezien de densiteit van AF nagenoeg identiek is aan spierweefsel, wat bepaling van de tumormarges lastig maakt.⁷ De lage incidentie van AF in het hoofd-halsgebied maakt niet alleen het herkennen, maar ook de diagnostiek van het ziektebeeld niet eenvoudig. In de differentiaaldiagnose moet op basis van de kliniek en het radiologische beeld met name gedacht worden aan een benigne mesenchymale wekedelentumor, wekedelensarcoom, zoals een rhabdomyosarcoom, een maligne lymfoom of infectie. Een opvallend gegeven in de beschreven casus was de infectie. Infectie van desmoïdtumoren is in de literatuur meerdere malen beschreven.^{8,9} Deze infecties presenteerden zich met name als abscessen en werden door middel van drainage, ondersteund met antibiotische therapie, succesvol

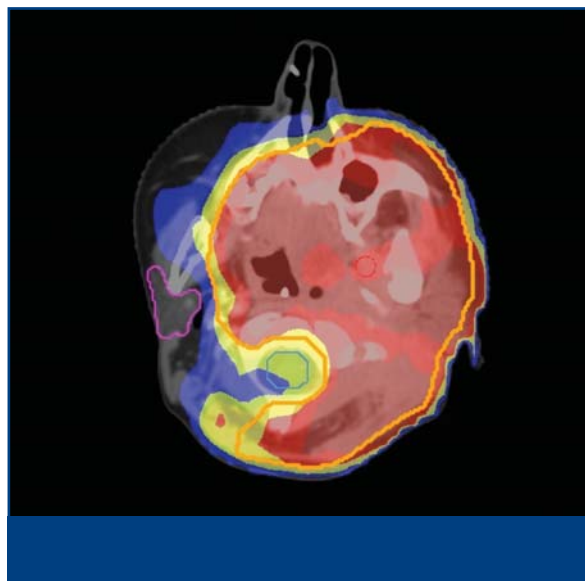


Figuur 3. Histologisch biopst van agressieve fibromatose van de beschreven patiënte (HE-kleuring). Microscopisch wordt een celarm fibreus proces gezien, dat atrofisch veranderde speekselklierjes omgroeit.

behandeld.

De behandeling van AF bestaat uit resectie, de combinatie van resectie met postoperatieve radiotherapie of radiotherapie alleen. Recentelijk is een review gepubliceerd waarin de resultaten van chirurgie, radiotherapie en de gecombineerde behandeling met elkaar worden vergeleken. Hieruit blijkt dat chirurgie in combinatie met radiotherapie (n=297) of radiotherapie als monotherapie (n=102) een significant betere lokale controle geeft (respectievelijk 75 en 78%) in vergelijking met chirurgie alleen (n=381; 61% respons). Dit voordeel blijft ook bestaan indien de groepen worden onderverdeeld in tumoren met en zonder positieve marges dan wel in primaire of recidiverende tumoren.¹⁰ Een studie met 72 patiënten toont aan dat 5 jaar na chirurgie en aansluitende radiotherapie minder recidieven worden gezien, dan wanneer de radiotherapie pas bij presentatie van een recidief wordt gegeven. In de genoemde studie wordt een respons, gedefinieerd als lokale controle op basis van klinische en radiologische evaluatie, van 83% gerapporteerd.¹¹ In een andere studie wordt bij 345 AF-patiënten een lokaal controlepercentage, gedefinieerd als het ontbreken van klinisch of radiologisch bewijs voor progressie, gevonden van 81,4% na primaire radiotherapie bij irresectabele tumoren en 79,6% bij resectabele tumoren behandeld met chirurgie en postoperatieve radiotherapie.¹²

Systemische therapie komt meestal pas aan bod als chirurgie of radiotherapie niet meer mogelijk is. Gezien de lage incidentie van het AF zijn er geen



Figuur 4. Bestralingsbehandeling door middel van de 'intensity modulated radiation therapy' (IMRT)-techniek. De dosis in het doelgebied varieert van 52-60 Gy in 30 fracties over 6 weken. Het myelum (maximale dosis <54 Gy) en de contralaterale parotisklier worden relatief gespaard (gemiddelde dosis <26 Gy).

gerandomiseerde fase III-studies en slechts een beperkt aantal fase II-studies met systemische therapie verricht. Eén fase II-onderzoek rapporteerde 30 patiënten met een mediane leeftijd van 27 jaar met primaire (20%) of recidief (80%) inoperabel AF.¹³ Zij werden behandeld met een combinatie van wekelijks methotrexaat en vinblastine gedurende 1 jaar (mediaan). Hierop lieten 12 patiënten (40%) een partiële respons zien en 18 patiënten stabiele ziekte of enige tumorafname met symptoomvermindering (60%). Geen enkele patiënt had tumorprogressie onder therapie. Het genoemde schema is tevens in 1 fase II-onderzoek gebruikt bij kinderen met AF.¹⁴ Van de 26 patiënten lieten 8 een afname van de tumor zien, 10 hadden stabiele ziekte en 8 progressieve ziekte. Een recentere Nederlandse studie bij 10 volwassen patiënten met irresectabele AF, die met equivalente doseringen methotrexaat en vinblastine werden behandeld, toonde onverwacht veel toxiciteit bij een langdurige behandeling. Geen van de patiënten was in staat om de chemotherapie zoals gepland af te maken en 6 van de 10 ontvingen minder dan 50% van de geplande cumulatieve dosis.¹⁵ Retrospectieve series en enkele casusbeschrijvingen rapporteerden een respons wanneer AF behandeld wordt met doxorubicine en/of dacarbazine, soms

Aanwijzingen voor de praktijk

1. Patiënten met agressieve fibromatose (AF) of desmoïd presenteren zich vaak met een pijnloze langzaamprogressieve zwelling. Hoewel de voorkeurslokalisaties de extremiteiten, thorax en het abdomen zijn, komt AF ook voor in het hoofd-halsgebied.
2. Bij verdenking op AF dient een ruim incisiebiopt op een representatieve plaats te worden genomen. In het hoofd-halsgebied gebeurt dit bij voorkeur op geleide van de MRI.
3. In tegenstelling tot AF van de extremiteit en romp komen desmoïdtumoren van het hoofd-halsgebied slechts zelden in aanmerking voor chirurgie, omdat resectie met ruime marges om functionele of cosmetische redenen vaak niet mogelijk is. Daarom is in het hoofd-halsgebied radiotherapie de eerste keus van behandeling, waarmee een langdurige lokale controle verkregen kan worden bij het merendeel van de patiënten.
4. Indien er een indicatie is voor systemische therapie is de eerste keus een combinatie van sulindac met tamoxifen.

gevolgd door meloxicam bij patiënten met AF in het kader van FAP. Voorts zijn responsen gemeld van vincristine, vinblastine en vinorelbine.^{16,17}

De behandeling met imatinib is in één fase II-onderzoek bij 20 patiënten met AF onderzocht, waarbij 2 patiënten een partiële respons lieten zien en 8 een stabiele ziekte.¹⁸ In casusbesprekingen of kleine retrospectieve series is ook een gunstig effect beschreven van anti-inflammatoire middelen, NSAID's (in het bijzonder sulindac), interferon, tamoxifen, en gecombineerde behandeling van sulindac met tamoxifen.⁷ Behandeling met sulindac en tamoxifen wordt beschouwd als eerstelijns therapie indien er een indicatie voor systemische therapie bestaat.⁵

Bij irresectabele AF van de extremiteiten is ook geïsoleerde extremiteitperfusie met tumornecrosefactor (TNF) en melfalan beschreven, waarbij een responspercentage van 75% werd gerapporteerd.¹⁹ Bij goede respons kan de tumor resectabel worden en daarmee heeft geïsoleerde extremiteitperfusie ook een beperkte plaats als neoadjuvante therapie.

Hoewel AF een benigne afwijking is, kan deze lokaal zeer agressief groeien en door beschadiging van neurovasculaire structuren een ernstig mutilerend effect hebben. Met name in het hoofd-halsgebied is het niet altijd eenvoudig om een representatief biopt te krijgen, waardoor de diagnostiek kan worden bemoeilijkt. AF-tumoren in het hoofd-halsgebied zijn door hun lokalisatie vaak irresectabel. Primaire radiotherapie is dan de eerste keus van behandeling.^{2,10} De kans op lokale controle na radiotherapie alléén is circa

80%. Recentelijk werd door de EORTC een fase 2-onderzoek uitgevoerd dat het effect van 'moderate dose' radiotherapie evalueerde bij 40 patiënten met niet-resectabele abdominale AF. De resultaten van deze studie zijn nog niet bekend. Verder onderzoek naar de effectiviteit van systemische therapie is noodzakelijk, doch wordt bemoeilijkt door de lage incidentie.

Dankwoord

Wij danken dhr. prof. dr. P.J. Slootweg van de afdeling Pathologie in het UMC St Radboud in Nijmegen voor het kritisch becommentariëren van het manuscript.

Referenties

1. Janinis J, Patriki M, Vini L, Aravantinos G, Whelan JS. The pharmacological treatment of aggressive fibromatosis: a systematic review. *Ann Oncol* 2003;14:181-90.
2. Mendenhall WM, Zlotecki RA, Morris CG, Hochwald SN, Scarborough MT. Aggressive fibromatosis. *Am J Clin Oncol* 2005;28:211-5.
3. Seper L, Burger H, Vormoor J, Joos U, Kleinheinz J. Aggressive fibromatosis involving the mandible--case report and review of the literature. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod* 2005;99:30-8.
4. Rodriguez-Bigas MA, Mahoney MC, Karakousis CP, Petrelli NJ. Desmoid tumors in patients with familial adenomatous polyposis. *Cancer* 1994;74:1270-4.

5. Sturt NJ, Clark SK. Current ideas in desmoid tumours. *Fam Cancer* 2006;5:275-85.

6. Collins BJ, Fischer AC, Tufaro AP. Desmoid tumors of the head and neck: a review. *Ann Plast Surg* 2005;54:103-8.

7. Tolan S, Shanks JH, Loh MY, Taylor B, Wylie JP. Fibromatosis: benign by name but not necessarily by nature. *Clin Oncol (R Coll Radiol)* 2007;19:319-26.

8. Cholongitas E, Koulenti D, Panetsos G, Kafiri G, Tzirakis E, Thalasinou P, et al. Desmoid tumor presenting as intra-abdominal abscess. *Dig Dis Sci* 2006;51:68-9.

9. Maldjian C, Mitty H, Garten A, Forman W. Abscess formation in desmoid tumors of Gardner's syndrome and percutaneous drainage: a report of three cases. *Cardiovasc Intervent Radiol* 1995;18:168-71.

10. Nuyttens JJ, Rust PF, Thomas CR, Jr., Turrisi AT, III. Surgery versus radiation therapy for patients with aggressive fibromatosis or desmoid tumors: A comparative review of 22 articles. *Cancer* 2000;88:1517-23.

11. Zlotecki RA, Scarborough MT, Morris CG, Berrey BH, Lind DS, Enneking WF, et al. External beam radiotherapy for primary and adjuvant management of aggressive fibromatosis. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2002;54:177-81.

12. Micke O, Seegenschmiedt MH. Radiation therapy for aggressive fibromatosis (desmoid tumors): results of a national Patterns of Care Study. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2005;61:882-91.

13. Azzarelli A, Gronchi A, Bertulli R, Tesoro JD, Baratti D, Pennacchioli E, et al. Low-dose chemotherapy with methotrexate and vinblastine for patients with advanced aggressive fibromatosis. *Cancer* 2001;92:1259-64.

14. Skapek SX, Ferguson WS, Granowetter L, Devidas M, Perez-Atayde AR, Dehner LP, et al. Vinblastine and methotrexate for desmoid fibromatosis in children: results of a Pediatric Oncology Group Phase II Trial. *J Clin Oncol* 2007;25:501-6.

15. Van der Hul RL, Seynaeve C, Van Geel BN, Verweij J. Low dose methotrexate and vinblastine, given weekly to patients with desmoid tumours, is associated with major toxicity. *Sarcoma* 2003;7:153-7.

16. Bertagnoli MM, Morgan JA, Fletcher CD, Raut CP, Dileo P, Gill RR, et al. Multimodality treatment of mesenteric desmoid tumours. *Eur J Cancer* 2008; epub ahead of print.

17. Gega M, Yanagi H, Yoshikawa R, Noda M, Ikeuchi H, Tsukamoto K, 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;24:102-5.

18. Heinrich MC, Joensuu H, Demetri GD, Corless CL, Apperley J, Fletcher JA, et al. Phase II, open-label study evaluating the activity of imatinib in treating life-threatening malignancies known to be associated with imatinib-sensitive tyrosine kinases. *Clin Cancer Res* 2008;14:2717-25.

19. Grunhagen DJ, De Wilt JH, Verhoef C, Van Geel AN, Eggermont AM. TNF-based isolated limb perfusion in unresectable extremity desmoid tumours. *Eur J Surg Oncol* 2005;31:912-6.

Ontvangen 3 juli 2008, geaccepteerd 23 september 2008.

Correspondentieadres

Dhr. drs. M.P. Hendriks, arts in opleiding tot internist
Dhr. drs. T. Sprong, arts in opleiding tot internist
Mw. dr. C.P. Bleeker-Rovers, internist-infectioloog

Universitair Medisch Centrum St Radboud
Afdeling Algemene Interne Geneeskunde
Huispost 463
Postbus 9101
6500 HB Nijmegen

Dhr. drs. G.O.R.J. Janssens, radiotherapeut

Afdeling Radiotherapie

Mw. dr. H.M.W. van Laarhoven, internist-oncoloog in opleiding
Mw. dr. C.M.L. van Herpen, internist-oncoloog

Afdeling Medische Oncologie

Dhr. prof. dr. M.A.W. Merckx, kaakchirurg-oncoloog

Afdeling MKA-chirurgie
Tel.: 024 361 45 61
E-mailadres: m.merkx@mka.umcn.nl

Correspondentie graag richten aan dhr. prof. dr. M.A.W. Merckx.

Belangenconflict: geen gemeld.
Financiële ondersteuning: geen gemeld.