
Kožný angiosarkóm vzniknutý po chirurgickom konzervatívnom zákroku a následnej rádioterapii pre karcinóm prsníka – kazuistika

¹Kajo K., ²Lúčan J., ¹Machálek K., ³Beratšová Z.

¹Ústav patologickej anatómie a ²1. chirurgická klinika Jesseniovej lekárskej fakulty a Martinskej fakultnej nemocnice, Martin

³Poliklinické oddelenie klinickej onkológie Martinskej fakultnej nemocnice, Martin

Súhrn

Angiosarkómy (AS) prsníka sú zriedkavé neoplazmy, ktoré sa rozdeľujú na primárne, t.j. sporadické a sekundárne, vznikajúce buď na podklade lymfedému po mastektómii, takzvané AS pri Stewart-Trevesovom syndróme (ASSTS), alebo kožné AS po konzervatívnom chirurgickom zákroku s následnou rádioterapiou pre karcinóm prsníka (KPRAS).

Autori prezentujú prípad 55-ročnej ženy s nádorom veľkosti 17 mm v oblasti bradavky, ktorá mala pred 8 rokmi diagnostikovaný tubulolobulárny karcinóm prsnej žľazy, následne riešený konzervatívnou operáciou a rádioterapiou. Probatórnou biopsiou z nádoru bola stanovená diagnóza dobre diferencovaného KPRAS a bola vykonaná mastektómia.

V diskusii autori poukazujú na základné klinické a morfológické charakteristiky KPRAS, ktoré ho odlišujú od ostatných foriem AS, ako sú jeho výskyt v staršom veku, kratšia doba latencie od radiačnej liečby v porovnaní s ASSTS, chýbanie lymfedému a zriedkavá propagácia do tkaniva prsníka. Prognóza KPRAS je všeobecne zlá, k jej predikcii slúži hlavne histologický grading, ale pravdepodobne bude potrebné komplexnejšie zhodnotenie viacerých ukazovateľov pre stanovenie prognózy tohto ochorenia.

Kľúčové slová: angiosarkóm – prsník – rádioterapia

Summary

Cutaneous Angiosarcoma Following Conservative Surgery and Radiotherapy for Breast Carcinoma. A Case Report

Breast angiosarcomas (AS) are very rare neoplasms, which can be divided into primary (or sporadic), and secondary AS, the latter arising either on the base of lymphoedema after mastectomy (so called AS with Stewart-Treves syndrome- ASSTS), or skin AS after breast conservation surgery with subsequent radiotherapy for breast cancer (KPRAS).

The authors present a case of a 55-year-old female patient with a 17mm tumour in nipple region, developing 8 years after primary diagnosis of tubulolobular carcinoma of the breast which was treated by breast conservation surgery and radiotherapy. A probatory bioptic examination of the lesion proved well-differentiated KPRAS. The patient underwent mastectomy.

The authors analyse the basic clinical and morphological features of KPRAS, which distinguish it from other forms of AS, e.g. occurrence in older age, shorter period of latency after radiation therapy when compared to ASSTS, absence of lymphoedema, and rare involvement of the breast tissue. Prognosis of this entity is very poor; today the most reliable prognostic marker is histological grading. However, it will be needed to assess in the future new indicators of prognosis of patients with this rare disease.

Key words: angiosarcoma – breast – radiotherapy

Čes.-slov. Patol., 43, 2007, No. 2, p. 59–63

Angiosarkóm (AS) prsníka je zriedkavé ochorenie, ktorého incidencia je udávaná okolo 0,05 % všetkých primárnych zhubných nádorov prsníka. AS sa vyskytuje v primárnej alebo sekundárnej forme (14). Primárny AS vzniká de novo v tkani-

ve prsníka, zatiaľ čo sekundárne AS sú vytvorené buď na podklade lymfedému po mastektómii ako tzv. AS pri Stewart-Trevesovom syndróme (ASSTS), alebo vznikajú u pacientov, ktorí podstúpili konzervatívnu chirurgickú liečbu pre kar-

cinóm prsníka s následnou rádioterapiou, ako tzv. kožný postradiačný AS - KPRAS (2). Pokiaľ incidencia primárneho AS sa nemení a počet prípadov ASSTS dokonca klesá, tak výskyt KPRAS narastá rozvojom konzervatívnych chirurgických postupov pri karcinóme prsníka (14).

Prezentujeme prípad pacientky s AS, ktorý v kontexte s anamnestickými, klinickými a histomorfologickými údajmi spĺňa kritéria KPRAS.

Vlastné pozorovanie

Išlo o 55-ročnú pacientku s 5-mesačnou anamnézou bolestivého a zápalovo zmeneného ľavého prsníka, pre ktorý bola opakovane preliečená antibiotikami. Bolesť sa postupne zmiernila a v oblasti areoly a bradavky prsníka sa nachádzala nádorová rezistencia spolu s teleangiektatickými zmenami na koži v horných kvadrantoch (obr. 1). Ultrasonografické a mamografické vyšetrenie až na nález centrálne zhrubnutej kože a subareolárnej nepravidelnej štruktúry nevykázalo zmeny v samotnom prsníku a sérové onkemarkery boli v norme. RTG hrudníka a ultrasonografické vyšetrenie brušnej dutiny nepotvrdili prípadné ďalšie nádorové ložiská.



Obr. 1. Celkový pohľad na asymetriu prsníkov - vľavo stav po lumpektómii na rozhraní dolných kvadrantov, na koži horných kvadrantov zvýraznená vaskulárna kresba, v oblasti bradavky krusta po predchádzajúcej probatórnej biopsii

V anamnéze pacientky bol údaj o karcinóme ľavého prsníka pred 8 rokmi, ktorý bol lokalizovaný na rozhraní dolných kvadrantov a bol riešený konzervatívne vo forme lumpektómie. Histologicky išlo o tubulolobulárny karcinóm s histologickým grade 1, v štádiu pT1cpN0pMx a s pozitívnym stavom hormónových receptorov. Pacientka podstúpila rádioterapiu na oblasť celého prsníka a regionálnych lymfatických uzlín (Co⁶⁰ v dávke 50 Gy) a cieleňú rádioterapiu na

oblasť operačnej jazvy (Cs⁵⁵ v dávke 10 Gy) a 5 rokov bola na adjuvantnej hormónoterapii tamoxifenom.

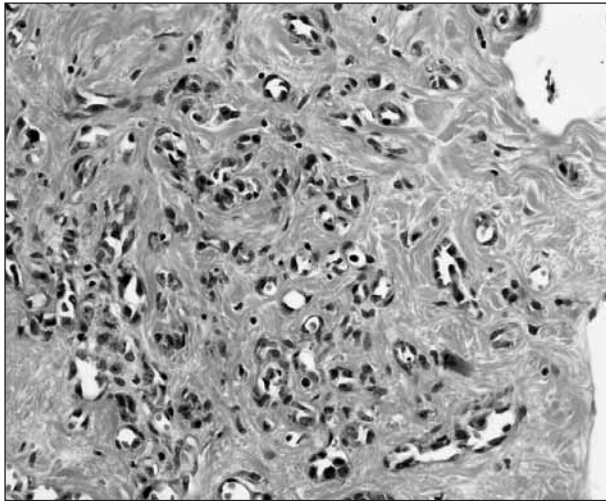
Morfologický nález

Pacientke bola z nádorovej lézie najprv odobratá probatórna biopsia vo veľkosti 1 x 0,6 cm. Následný materiál predstavoval amputát prsníka rozmerov 20 x 12 x 6 cm, ktorého koža vykazovala zvýraznenú vaskulárnu kresbu v oblasti horných kvadrantov. V oblasti bradavky bol v mieste predchádzajúceho odberu defekt v najväčšom rozmere 15 mm, prekrytý na povrchu krustou. V tejto oblasti bola tumorózna rezistencia (približne 17 mm v najväčšom rozmere), ktorá bola tvorená nehomogénnym tkanivom s červenofialovo sfarbenými okrskami a mala neostré ohraničenie od okolia (obr. 2).

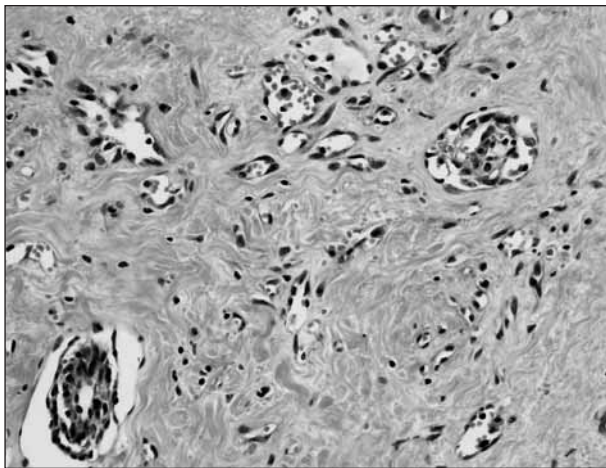


Obr. 2. Nádor na reze so striedaním okrskov belavej a červenej farby

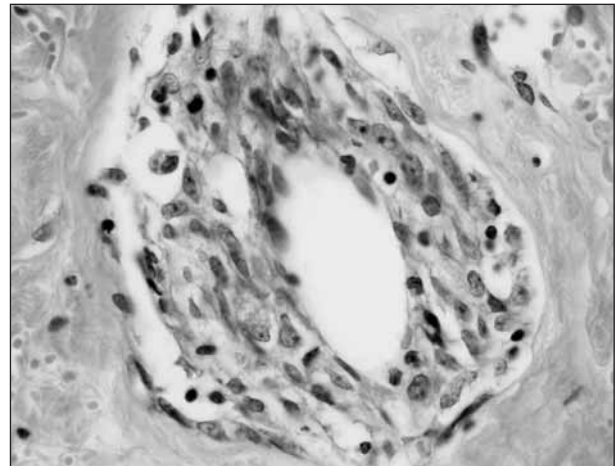
Mikroskopické a imunohistochemické vyšetrenia boli realizované z materiálu, ktorý bol fixovaný vo formalíne a následne spracovaný bežnou histologickou metodikou a základné preparáty boli ofarbené hematoxylnom a eozínom. Histomorfologický obraz bol identický tak v probatórnej biopsii, ako aj vo vzorkách z mastektómie. Dominantným nálezom lézie bola proliferácia drobných atypických vaskulárnych štruktúr s fokálnymi známkami vytvárania anastomozujúcich kanálov – tzv. vazoformatívny vzor (obr. 3), inde bola zvýraznená kresba atypických ciev, z ktorých niektoré neboli luminizované. Výskyt týchto zmien bol viazaný iba na kožu, bez známok postihnutia samotného tkaniva prsnej žľazy, pričom dochádzalo k zvýrazneniu týchto zmien priamo pod epidermálnym krytom. Endoteliálna výstelka proliferovaných cievnych štruktúr vykazovala mierny, resp. stredný stupeň celularnej atypie a zvýšenú mitotickú aktivitu (4mf/10HPF). Fokálne dochádzalo k stratifikácii endo-



Obr. 3. Vazoformatívny rastový vzor s nálezom nepravidelných, navzájom poprepájaných vaskulárnych štruktúr vystlaných atypickými endoteliami (HE, 200krát)



Obr. 4. V časti vaskulárnych štruktúr prítomná stratifikácia endotelu (HE, 200krát).



Obr. 5. Detail na stratifikáciu endotelu (HE, 400krát).

DISKUSIA

Prvé kazuistiky KPRAS boli prezentované v literatúre v 80. rokoch minulého storočia a uvedenie tejto entity do praxe bolo podmienené najmä rozmachom konzervatívnych chirurgických postupov v kombinácii s následnou rádioterapiou pri liečbe karcinómu prsníka. Neskôr sa objavili aj väčšie súhrnné analýzy podávajúce komplexnejší obraz o tejto zaujímavej klinicko-patologickej jednotke (3), pričom dosiaľ bolo v literatúre celkovo zaznamenaných menej ako 200 prípadov KPRAS.

Klinicky sa prípady KPRAS najčastejšie prezentujú ako nebolestivé kožné alebo podkožné lézie, plochého alebo nodulárneho charakteru, s modrastým alebo fialovým koloritom. Mnohokrát pripomínajú benigne angiómy, hematómy alebo atypické teleangiektázie (13). Môžu byť mnohopočetné a pri zle diferencovaných formách zvyčajne presahujú veľkosť 2cm. Práve chýbanie špecifických príznakov a charakteristík spolu s relatívne dlhým obdobím latencie po diagnóze pôvodného nádoru sú zodpovedné za to, že vo väčšine prípadov sa stanovenie diagnózy KPRAS zdrží o 8 až 12 mesiacov (13).

Definitívna diagnostika je možná až na základe histomorfologického vyšetrenia, pričom reprezentatívna probatórna excízia (7) umožní stanovenie diagnózy už v predoperačnom období, tak ako bolo aj v našom prípade. Morfologické kritéria KPRAS zahŕňajú rastový vzor (vazoformatívne štruktúry, „sitkovité“ formácie alebo solidizované štruktúry), jadrový grading, mitotickú aktivitu, vaskulárnu inváziu, nekrózy a prípadný nález epiteloidných črt (3). Najmä hodnotenie rastového vzoru spolu s jadrovým gradingom sa odráža v zaradení KPRAS do výsledného histologického grade. Vazoformatívne štruktúry predstavujú dobre diferencované cievné kanály, ktoré sú nepravidelne poprepájané, pri „sitkovitých“ formáciách dochádza k nakopeniu neoplastických

télií (obr. 4 a 5). Prítomné boli známky perineurálnej propagácie. Imunohistochemicky boli bunky vaskulárnych proliferátov pozitívne pri dôkaze CD31 a CD34 a boli negatívne pri dôkaze S-100 proteínu, širokospektrálnych cytokeratínov (KL1, MNF 116), cytokeratínu typu 7, estrogénových aj progesterónových receptorov a HER2. Povrchový defekt nad léziou bol prekrytý krustou s aktívnou zápalovou celulizáciou. V niektorých vývodoch prsnej žľazy boli zreteľné reaktívne atypie epitelu, ktoré vykazovali patologické známky svedčiacie pre predchádzajúcu rádioterapiu, fokálne boli prítomné dystrofické mikrokalcifikáty a zmeny v zmysle reaktívnej postradiačnej atrofie žľazového aparátu. Tkanivo prsnej žľazy, ako aj okraje amputátu nevykazovali známky atypických vaskulárnych proliferácií, prítomné boli len mierne dilatované lymfatické kapiláry v koži.

ciev a pri solídnom vzore sú hniezda a okrsky nádorových endotelových buniek so zle formovanými vaskulárnymi priestormi.

Patogenéza KPRAS je zatiaľ nejasná. Pokúsili sa ju vysvetliť tri teórie, z ktorých prvá poukazuje na indukciu malignity v pre-existujúcej benígnej vaskulárnej lézii; ďalšia pripúšťa priamy vznik novej malignity cestou mutácií indukovaných radiáciou a posledná teória sa snaží vysvetliť patogenézu cez chronický lymfedém (8).

V literatúre sú kontroverzné údaje o korelácii dávky žiarenia s rizikom vzniku KPRAS. Zatiaľ čo podľa niektorých zdrojov je vyššia pravdepodobnosť vyvinutia KPRAS pri zvyšujúcich sa dávkach (7), novšie prehľady túto možnosť už nezoohľadňujú (2).

Zriedkavo sa objavili aj prípady AS pozitívne reagujúce pri dôkaze estrogénových receptorov (1), avšak otázka možnej hormónovej závislosti týchto nádorov nie je doteraz objasnená (10). Všetky formy AS v oblasti prsníka (primárne AS, ASSTS a KPRAS) majú svoje špecifické klinické a morfológické charakteristiky, na základe ktorých sa vzájomne odlišujú (3) a ktoré treba brať do úvahy v diferenciálno-diagnostickom algoritme. Pokiaľ primárny AS sa vyskytuje v mladších vekových kategóriách, tak KPRAS býva u starších pacientiek (7, 9, 13, 15) a v anamnéze týchto pacientiek sú obvykle dobre diferencované formy karcinómu prsníka v štádiu T1N0M0 (9) liečené lumpektómiou a disekciou axilárnych lymfatických uzlín (3).

Pri odlíšení KPRAS od ASSTS je možné opierať sa o údaje o type operačného zákroku (mastektómia verus konzervatívna chirurgická liečba), výskyte a rozsahu lymfedému (patognomický je pre ASSTS, pri ktorom môže byť rozsiahly) a časovom odstupe od radiačnej liečby, ktorý je pri KPRAS obvykle 3–12 rokov (2). Prítom väčšina prípadov sa prezentuje v prvých 6 rokoch (11, 12) a približne jedna pätina prípadov sa vyskytuje už v prvých 3 rokoch od žiarenia (3). Podobne ako ASSTS aj KPRAS môže byť multifokálny a erytematózny, ale na rozdiel od neho je typicky lokalizovaný v radiačnom poli (3).

Dobre diferencované KPRAS môže byť ťažké oddiferencovať od tzv. atypických vaskulárnych lézií - AVL (5), ktorých hlavné diferenciačné kritériá sú ostré ohraničenie, lokalizácia prevažne v hornom kóriu a absencia endotelovej stratifikácie, teda známky, ktoré chýbali aj v našom prípade. Je však známe, že niektoré prípady AVL môžu progredovať do obrazu AS (4).

Diferenciálno-diagnosticky pri KPRAS do úvahy pripadajú aj benígne hemangiómy a pseudoangiomatózna stromálna hyperplázia, avšak tieto nepredstavujú z hľadiska histopatologického odlíšenia výraznejšie diagnostické problémy, podobne ako aj klinicky najčastejšie zvažovaná recidíva onkologického ochorenia.

Prognosticky KPRAS predstavujú agresívne nádory, ktoré často rekurujú a metastazujú (3); medián prežívania sa udáva od 1,5 do 2,5 rokov (6); 5-ročné prežívanie pacientov s dobre, stredne a zle diferencovanými AS je 76%, 70%, resp. 15% (2). Miestom metastáz bývajú hlavne pľúca, kontralaterálny prsník a skelet (3). Pre vyjadrenie biologického správania sa zatiaľ využíva histologický grading, aj keď tento samotný podľa niektorých autorov neposkytuje významnejšiu prognostickú informáciu a pravdepodobne bude potrebné komplexnejšie zhodnotenie viacerých ukazovateľov pre predikciu prognózy, ako je to napríklad pri gastrointestinálnych stromálnych nádoroch (3).

Vyvstáva provokatívna otázka, či benefit, ktorý prináša rádioterapia, preváži riziko vzniku KPRAS. Ako ukázali niektoré veľké štúdie, KPRAS bol zaznamenaný celkovo v 9 prípadoch v skupine viac ako 18 000 pacientiek, ktoré boli liečené rádioterapiou. Z toho vyplýva, že pri zhodnotení výskytu KPRAS vychádza len jeden prípad približne na 2000 rádioterapiou liečených pacientiek (9), čo korešponduje s prevalenciou primárneho AS prsníka. Taktiež v inej štúdii sa dokázala asociácia rádioterapie s AS, ale v celkovom zhodnotení riziko vzniku AS nepreváži prospech, ktorý prináša radiačná terapia v liečbe karcinómu prsníka (16).

V liečbe KPRAS nie sú efektívne rádioterapia, ani chemoterapia a jedinou vhodnou liečebnou alternatívou je mastektómia. Konzervatívna forma chirurgickej liečby sa neodporúča pre možnosťčasnej rekurencie a metastatickej propagácie (2, 14).

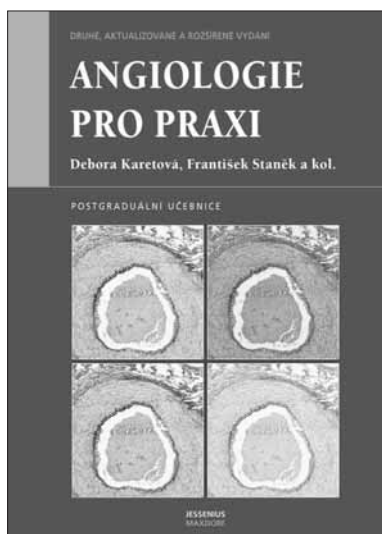
Záverom by sme chceli zdôrazniť, že KPRAS je potrebné zaradiť do diferenciálno-diagnostického spektra lézií prsníka u pacientov s anamnézou karcinómu prsnej žľazy, ktorí boli následne liečení rádioterapiou a doba latencie od žiarenia nepresiahla 12 rokov. Včasná diagnostika spolu s radikálnym chirurgickým zákrokom sú predpokladom prognostickej úspešnosti (7). Zároveň si treba uvedomiť, že aj napriek tomu, že prípady s KPRAS sú zatiaľ relatívne zriedkavé, pokrokmí v konzervatívnej chirurgickej liečbe karcinómu prsníka s následnou rádioterapiou bude ich počet pravdepodobne narastať.

Literatúra

1. **Antrnan, K.H., Corson, J., Greensberger, J., Wilson, R.:** Multimodality therapy in the management of angiosarcoma of the breast. *Cancer*, 20, 1982, s. 2000–2003.
2. **Badve S.:** Other malignant lesions of the breast. In: O'Malley, F. P., Pinder, S.E., ed. *Breast Pathology*, A volume in the series foundations in diagnostic pathology. Churchill Livingstone Elsevier, 2006, s. 283–302.
3. **Billings, S.D., McKenney, J.K., Folpe, A.L., Hardacre, M.C., Weiss, S.W.:** Cutaneous angiosarcoma follo-

- wing breast-conserving surgery and radiation. *Am. J. Surg. Pathol.*, 28, 2004, s. 781–788.
4. **Di Tommaso, L., Fabbri, A.:** Cutaneous angiosarcoma arising after radiotherapy treatment of the breast carcinoma. Description of a case and review of the literature. *Pathologica*, 95, 2003, s. 196–202.
 5. **Fineberg, S., Rosen, P.P.:** Cutaneous angiosarcoma and atypical vascular lesions of the skin and breast after radiation therapy for breast carcinoma. *Am. J. Clin. Pathol.*, 102, 1994, s. 757–763.
 6. **Givens, S.S., Ellerbroek, N.A., Butler, J.J., Libshitz, H.I., Hortobagyi, G.N., McNeese, M.D.:** Angiosarcoma arising in an irradiated breast. A case report and review of the literature. *Cancer*, 64, 1989, s. 2214–2216.
 7. **Kelly, N.P., Siziopikou, K.:** Pathologic quiz case. A 68-year-old woman with bluish discoloration of the skin of the breast. *Arch. Pathol. Lab. Med.*, 126, 2002, s. 989–990.
 8. **Majeski, J., Austin, R.M., Fitzgerald, R.H.:** Cutaneous angiosarcoma in an irradiated breast after conservation therapy for cancer: association with chronic breast lymphedema. *J. Surg. Oncol.*, 74, 2000, s. 208–212.
 9. **Marchal, C., Weber, B., de Lafontan, B., et al.:** Nine breast angiosarcomas after conservative treatment for breast carcinoma: a survey from French comprehensive Cancer Centers. *Int. J. Rad. Oncol. Biol. Phys.*, 44, 1999, s. 113–119.
 10. **Ohta, M., Tokuda, Y., Kuge, S., et al.:** A case of angiosarcoma of the breast. *Jpn. J. Clin. Oncol.*, 27, 1997, s. 91–94.
 11. **Rosen, P.P., Oberman, H.A.:** Sarcomas of the breast. In: *Tumors of the mammary gland. Atlas of Tumor Pathology; 3rd series, fascicle 7*, Washington, DC: Armed Forces Institute of Pathology, 1993, s. 315–334.
 12. **Rosen, P.P.:** *Rosen's Breast Pathology*. Philadelphia: Lippincott-Raven, 1997, s. 709–756.
 13. **Tahir, M., Hendry, P., Baird, L., Qureshi, N.A., Ritchie, D., Whitford, P.:** Radiation induced angiosarcoma: a sequela of radiotherapy for breast cancer following conservative surgery. *Int. Semin. Surg. Oncol.*, 3, 2006, s. 26–29.
 14. **Tavassoli, F.A., Devilee, P (Eds.):** *World Health Organization Classification of Tumours. Pathology and Genetics of Tumours of the Breast and Female Genital Organs*. IARC Press: Lyon 2003.
 15. **Vorburger, S.A., Xing, Y., Hunt, K.K., et al.:** Angiosarcoma of the breast. *Cancer*, 104, 2005, s. 2682–2688.
 16. **Yap, J., Chuba, P.J., Thomas R, et al.:** Sarcoma as a second malignancy after treatment for breast cancer. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.*, 52, 2002, s. 1231–1237.

MUDr. Karol Kajo, PhD.
 ÚPA JLF UK a MFN
 Kollárova 2
 036 01 Martin
 Tel.: 00421 0434203 874
 e-mail: karol.kajo@post.sk



ANGIOLOGIE PRO PRAXI 2. aktualizované a rozšířené vydání

Debora Karetová, František Staněk a kol.

Do prodeje přichází aktualizované vydání učebnice, kterou napsal kolektiv našich předních angiologů a která byla poprvé vydána v roce 1999. Cévní choroby jsou velmi rozšířené a s jejich diagnostikou a léčbou se setkává v praxi řada lékařů, ať již praktiků, internistů, kardiologů, dermatologů, hematologů, diabetologů, chirurgů nebo onkologů. Právě těm, stejně jako studentům medicíny, je určena tato publikace. Její součástí také unikátní soubor sonografických vyšetření žil a tepen.

Vydalo nakladatelství Maxdorf 2007, 400 str., Edice Jessenius, formát: A5, vázaný, cena 795 Kč., ISBN: 978-80-7345-001-4.

Objednávku můžete poslat na adresu: Nakladatelské a tiskové středisko ČLS JEP, Sokolská 31, 120 26 Praha 2, fax: 224 266 226, e-mail: nts@cls.cz. Na objednávce laskavě uveďte i jméno časopisu, v němž jste se o knize dozvěděli.