

Nowotwory pochodzenia naczyniowego:

haemangioendothelioma malignum (śródbłoniak złośliwy), angiosarcoma (mięsak naczyń, naczyńniakomięsak)

Obraz patologiczny

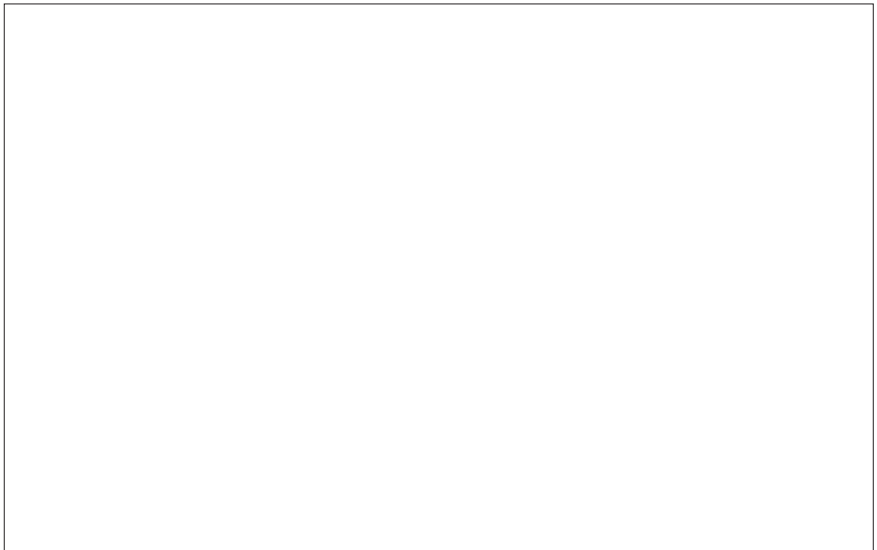
Tomasz Tuziak

Guzy naczyniowe tworzą szerokie spektrum zmian kliniczno-patologicznych, które rozciąga się od łagodnych nienowotworowych malformacji naczyniowych do bardzo złośliwych mięsaków. Dużą część tego spektrum stanowią zmiany łagodne i nowotwory o złośliwości pośredniej. Łagodne zmiany naczyniowe zbudowane są z prawidłowo wykształconych naczyń i w rzeczywistości odróżnienie łagodnych naczyńniaków od malformacji naczyniowych nie zawsze jest możliwe [1]. Guzy naczyniowe przebiegające klinicznie w sposób pośredni między naczyńniakami i naczyńniakomięsakami określane są nazwą hemangioendothelioma. Guzy te charakteryzują się wielogniskowym, miejscowo destrukcyjnym wzrostem z wysokim odsetkiem wznów miejscowych i małym potencjałem przerzutowym. Wyjątkiem jest epithelioid hemangioendothelioma, nowotwór, którego potencjał przerzutowy jest na tyle wysoki, aby traktować ten guz jako potencjalnie złośliwy. Angiosarcoma to w pełni złośliwy mięsak naczyniopochodny o szerokiej różnorodności kliniczno-patologicznej i dużej specyfice narządowej.

Łagodne guzy naczyniowe nie są tematem tego opracowania i dlatego nie będą tutaj omawiane. Do grupy nowotworów naczyniowych o złośliwości pośredniej zaliczamy Kaposiform hemangioendothelioma, retiforme hemangioendothelioma, composite hemangioendothelioma i bardzo rzadki papillary intralymphatic angioendothelioma (guz Dąbskiej – Dabska tumor, od nazwiska Polki, pracownika Centrum Onkologii w Warszawie, która jako pierwsza opisała 6 przypadków tego nowotworu w roku 1969) [2]. Guzy te występują głównie u dzieci i ludzi młodych w lokalizacji kończynowej i przestrzeni zaotrzewnowej. Histologicznie zbudowane są z komórek wrzecionowatych tworzących wiązki. W wiązках tych można prześledzić szczelinowate przestrzenie naczyniowe. Bardzo charakterystyczne są także komórki o obfitej kwasochłonnej cytoplazmie tworzące sznury i małe grupy. Cytoplazma tych komórek zawiera pojedyncze wakuole, w których mieszczą się eryocyty, co jest wyrazem prymitywnego różnicowania naczyniowego [3-6]. Opis dyskretnych cech morfologicznych różnicujących te zmiany przekracza ramy tego podręcznika. Należy pamiętać, że guzy tej grupy charakteryzują się wzrostem o agresywności miejscowej i bardzo małym potencjałem przerzutowym. Od tego obrazu klinicznego znacznie odbiega epithelioid hemangioendothelioma. W przypadku tego guza częstość wznowy miejscowej oceniana jest na 10-15%, częstość wystę-



Rycina 1. Obraz histologiczny mięsaka Kaposiego. Ognisko mięsaka w skórze zbudowane z niewinnie wyglądających komórek wrzecionowatych tworzących szczelinowate przestrzenie, w których znajdują się erytrocyty



Rycina 2. Obraz histologiczny wysokodjrzałej postaci angiosarcoma. Mięsak tworzy nieprawidłowe kanały naczyniowe przecinające włókna kolagenu. Komórki mięsaka przypominające śródbłonek cechują się hiperchromazją i wyraźną proliferacją do światła nowotworowych naczyń

powania przerzutów wynosi 20-30% a śmiertelność waha się między 10 a 20%. Z powodu tak agresywnego przebiegu klinicznego epithelioid hemangioendothelioma traktowany jest jako nowotwór potencjalnie złośliwy [7]. Agresywny przebieg kliniczny dotyczy szczególnie zmian z atypią jądrową, aktywnością mitotyczną powyżej 1 mitozy na 10 pól widzenia ($>1/10$ HPF), komórkami wrzecionowatymi i martwicą [8-10].



Rycina 3. Obraz histologiczny niskodojrzałej postaci angiosarcoma. Niskozróżnicowane komórki mięsaka ułożone w lite pola tworzą prymitywną strukturę naczyniową

Do grupy złośliwych nowotworów naczyniowych zaliczamy mięsak Kaposiego i angiosarcoma. Mięsak Kaposiego występuje w czterech postaciach klinicznych: postać przewlekła (niezwiązana z zespołem nabytego niedoboru odporności, AIDS), postać węzłowa (lymphadenopathic), postać związana z transplantacjami i postać w przebiegu AIDS [11-13]. W patogenezie większości przypadków mięsaka Kaposiego związanego z AIDS zasadniczą rolę odgrywa wirus herpes typu 8 [14-16]. Mięsak Kaposiego prezentuje się klinicznie jako wieloguzkowa purpurowa zmiana skórna. Z czasem guzki się powiększają i zwiększa się ich liczba. Wyróżnia się trzy etapy rozwoju zmiany: plamisty (patchy), płaski (plaque) i guzkowy (nodular). W najwcześniejszym mikroskopowo rozpoznawalnym etapie rozwoju widać proliferację łagodnie wyglądających naczyń, które z czasem zlewają się ze sobą tworząc słabo ograniczone guzki zbudowane z komórek wrzecionowatych poroździelanych szczelinowatymi przestrzeniami zawierającymi erytrocyty [17] (ryc. 1). Zazwyczaj widać także hialinowe kule powstające ze zdegenerowanych erytrocytów, złogi hemosyderyny oraz komórki limfoidalne [18]. Przebieg kliniczny polega na ciągłej progresji wielogniskowej choroby skórnej z zajęciem błon śluzowych a następnie narządów wewnętrznych. Rokowanie zależy od współistniejącej jednostki chorobowej, np. AIDS.

Angiosarcoma jest jednym z najrzadszych mięsaków i stanowi poniżej 1% wszystkich złośliwych guzów tkanek miękkich. Postać skórna angiosarcoma rozwija się w skórze niezmienionej lub w skórze objętej przewlekłym obrzękiem. Mięsak rozwijający się bez związku z obrzękiem dotyczy ludzi starszych i ma predylekcję do lokalizacji w skórze głowy i szyi. Histologicznie są to guzy dobrze- i średniozróżnicowane. Angiosarcoma powstający w skórze objętej obrzękiem dotyczy najczęściej kończyny górnej kobiet, które przeszły mastektomię z usunięciem węzłów chłonnych pachy. Angiosarcoma tkanek głębokich występuje w każdym wieku i ma predylekcję do kończyn

i jamy brzusznej. Angiosarcoma rozwijający się po radioterapii najczęściej dotyczy skóry w regionie naświetlania po operacji oszczędzającej z powodu raka piersi [19-21].

Angiosarcoma wykazuje szerokie spektrum zróżnicowania, od guzów wysokodojrzałych imitujących prawidłowo uformowane naczynia do anaplastycznych nowotworów niewykazujących żadnych cech różnicowania. Guzy wysokodojrzałe charakteryzują się obecnością kanałów i zatok naczyniowych tworzących bogato rozgałęzioną sieć. Kanały i zatoki naczyniowe przecinają w charakterystyczny sposób prawidłowo uformowany kolagen i tkankę tłuszczową. Kanały te wyścielone są płaskimi komórkami endotelialnymi z hiperchromatycznymi jądrami wykazującymi tylko nieznaczny atypię (ryc. 2). W guzach średnioróżnicowanych atypia jest bardziej zaznaczona i dodatkowo komórki endotelialne proliferują i nawarstwiają się, co powoduje powstanie brodawkowatych struktur wystających do światła naczyń. Guzy niskozróżnicowane charakteryzują się obecnością litych pól utworzonych z komórek wrzecionowatych i epithelioidnych, które tworzą poronne kanały naczyniowe (ryc. 3). Rozległe pola litego utkania z dużą atypią i aktywnością mitotyczną mogą być całkowicie pozbawione architektury naczyniowej. Ustalenie histogenезy w tak niskozróżnicowanym guzie wymaga badań dodatkowych z zastosowaniem barwień immunohistochemicznych lub mikroskopii elektronowej [22].

Komórki angiosarcoma wykazują ekspresję antygenów naczyniowych, takich jak czynnik VIII, ulex europaeus, CD31 i receptor czynnika wzrostu śródbłonna (endothelial growth factor receptor, EGFR-3). W mikroskopii elektronowej w komórkach angiosarcoma można wykazać obecność ciałek Weibela-Paladego, które są organellami typowymi dla śródbłonna.

Piśmiennictwo

1. Rao VK, Weiss SW. Angiomas of soft tissue. An analysis of the histologic features and clinical outcome in 51 cases. *Am J Surg Pathol*, 1992; 16: 764-771.
2. Dabska M. Malignant endovascular papillary angioendothelioma of the skin in childhood. *Clinicopathologic study of 6 cases. Cancer*, 1969; 24: 503-510.
3. Deb G, Jenkner A, De Sio L i wsp. Spindle cell (Kaposiform) hemangioendothelioma with Kasabach-Merritt syndrome in an infant: successful treatment with alpha-2A interferon. *Med Pediatr Oncol*, 1997; 28: 358-361.
4. Ding J, Hashimoto H, Imayama S i wsp. Spindle cell haemangioendothelioma: probably a benign vascular lesion not a low-grade angiosarcoma. A clinicopathological, ultrastructural and immunohistochemical study. *Virchows Arch A Pathol Anat Histopathol*, 1992; 420: 77-85.
5. Weiss SW, Enzinger FM. Spindle cell hemangioendothelioma. A low-grade angiosarcoma resembling a cavernous hemangioma and Kaposi's sarcoma. *Am J Surg Pathol*, 1986; 10: 521-530.
6. Perkins P, Weiss SW. Spindle cell hemangioendothelioma. An analysis of 78 cases with reassessment of its pathogenesis and biologic behavior. *Am J Surg Pathol*, 1996; 20: 1196-1204.
7. Lai FM, Allen PW, Yuen PM i wsp. Locally metastasizing vascular tumor. Spindle cell, epithelioid, or unclassified hemangioendothelioma? *Am J Clin Pathol*, 1991; 96: 660-663.
8. Weiss SW, Ishak KG, Dail DH i wsp. Epithelioid hemangioendothelioma and related lesions. *Semin Diagn Pathol*, 1986; 3: 259-287.
9. Mentzel T, Beham A, Calonje E i wsp. Epithelioid hemangioendothelioma of skin and soft tissues: clinicopathologic and immunohistochemical study of 30 cases. *Am J Surg Pathol*, 1997; 21: 363-374.
10. Weiss SW, Enzinger FM. Epithelioid hemangioendothelioma: a vascular tumor often mistaken for a carcinoma. *Cancer*, 1982; 50: 970-981.
11. Fukunaga M, Silverberg SG. Kaposi's sarcoma in patients with acquired immune deficiency syndrome. A flow cytometric DNA analysis of 26 lesions in 21 patients. *Cancer*, 1990; 66: 758-764.
12. Harwood AR, Osoba D, Hofstader SL i wsp. Kaposi's sarcoma in recipients of renal transplants. *Am J Med*, 1979; 67: 759-765.

13. Ramos CV, Taylor HB, Hernandez BA i wsp. Primary Kaposi's sarcoma of lymph nodes. *Am J Clin Pathol*, 1976; 66: 998-1003.
14. Chang Y, Cesarman E, Pessin MS i wsp. Identification of herpesvirus-like DNA sequences in AIDS-associated Kaposi's sarcoma. *Science*, 1994; 266: 1865-1869.
15. Boshoff C, Schulz TF, Kennedy MM i wsp. Kaposi's sarcoma-associated herpesvirus infects endothelial and spindle cells. *Nat Med*, 1995; 1: 1274-1278.
16. Ablashi DV, Chatlynne LG, Whitman JE, Jr. i wsp. Spectrum of Kaposi's sarcoma-associated herpesvirus, or human herpesvirus 8, diseases. *Clin Microbiol Rev*, 2002; 15: 439-464.
17. Chor PJ, Santa Cruz DJ. Kaposi's sarcoma. A clinicopathologic review and differential diagnosis. *J Cutan Pathol*, 1992; 19: 6-20.
18. Fukunaga M, Silverberg SG. Hyaline globules in Kaposi's sarcoma: a light microscopic and immunohistochemical study. *Mod Pathol*, 1991; 4: 187-190.
19. Maddox JC, Evans HL. Angiosarcoma of skin and soft tissue: a study of forty-four cases. *Cancer*, 1981; 48: 1907-1921.
20. Meis-Kindblom JM, Kindblom LG. Angiosarcoma of soft tissue: a study of 80 cases. *Am J Surg Pathol*, 1998; 22: 683-697.
21. Rosai J, Sumner HW, Kostianovsky M i wsp. Angiosarcoma of the skin. A clinicopathologic and fine structural study. *Hum Pathol*, 1976; 7: 83-109.
22. Fletcher CD, Beham A, Bekir S i wsp. Epithelioid angiosarcoma of deep soft tissue: a distinctive tumor readily mistaken for an epithelial neoplasm. *Am J Surg Pathol*, 1991; 15: 915-924.

Biologia molekularna

Janusz Limon

Cytogenetyka

Jest bardzo mało danych w piśmiennictwie dotyczących zaburzeń molekularnych w śródbłoniaku – w dwóch spośród trzech guzów znaleziono taką samą translokację chromosomową t(1;3)(p36.3;q25), co może sugerować swoistość tej zmiany w śródbłoniaku [1].

Prawie wszystkie opublikowane wyniki badań cytogenetycznych mięsaków naczyńniowych (angiosarcoma) wykazują, że guzy te, najczęściej pseudo- lub okołodiploidalne (80%), cechują się złożonymi kariotypami bez charakterystycznych powtarzalnych aberracji chromosomowych. Najczęściej opisywanymi zmianami są dodatkowe kopie chromosomów 5pter-p11, 7q22-qter, 8p12-qter (8q23-8qter), 20pter-q12 oraz utraty chromosomów 4p, 7p15-pter, -Y oraz zaburzenia strukturalne chromosomu 22 [2]. Ocenia się, że około 50% kariotypów zostało opisanych z niekompletnie zdiagnozowanych guzów.

Piśmiennictwo

1. Mendlick MR, Nelson M, Pickering D i wsp. Translocation t(1;3)(p36.3;q25) is nonrandom aberration in epithelioid hemanogioendothelioma. *Am J Surg Pathol* 2001; 25: 684-687
2. Weiss SW, Lasota J, Miettinen MM. Angiosarcoma of soft tissue, W: Pathology and Genetics of Tumours of Soft Tissue and Bone (Red. Fletcher ChDM, Krishnan Unni K, Mertens F), Lyon, IARC Press 2002, 175-177.

Uwagi kliniczno-terapeutyczne

Marcin Zdzienicki

Haemagioendothelioma malignum (śródbłoniak złośliwy)

Śródbłoniak złośliwy jest nowotworem pochodzenia naczyniowego, charakteryzującym się mniejszą niż mięsak naczyń (angiosarcoma) złośliwością. Stanowi on stadium pośrednie między nowotworami łagodnymi pochodzenia naczyniowego (naczyniakami) a klasyczną postacią mięsaka naczyń. Nowotwory zaliczane do śródbłoniaków złośliwych są grupą niejednorodną. Tak jak w przypadku większości innych mięsaków przyczyny rozwoju tego nowotworu nie są znane. Nie zidentyfikowano także czynników ryzyka sprzyjających powstawaniu nowotworów tej grupy. Mogą one występować we wszystkich lokalizacjach. Najczęściej rozwijają się w płucach, wątrobie, tkankach miękkich, kościach, ale opisywano także przypadki śródbłoniaków w obrębie ośrodkowego układu nerwowego, serca i dużych naczyń.

Mają zwykle postać guza, a objawy zależą od lokalizacji. Najczęściej rozpoznawany śródbłoniak nabłonkowy rozwija się zazwyczaj w tkankach miękkich pod postacią litego, tkliwego guza, mogącego wywoływać niedrożność naczyń i obrzęki. W diagnostyce, poza badaniem klinicznym, zastosowanie znajdują badania radiologiczne pozwalające ustalić rozległość nowotworu i obecność ewentualnych przerzutów. Leczeniem z wyboru jest chirurgiczne wycięcie zmiany skojarzone z radioterapią uzupełniającą. W przypadku śródbłoniaka zlokalizowanego w wątrobie skutecznym sposobem leczenia, znajdującym zastosowanie u ok. 40% chorych, jest przeszczepienie wątroby pozwalające uzyskać 5-letnie przeżycia na poziomie 75%.

Angiosarcoma (mięsak naczyń, naczyniakomięsak)

Nazwą tą określa się grupę nowotworów złośliwych pochodzenia mezodermalnego o różnym stopniu zróżnicowania, których komórki przejawiają wiele cech śródbłoniaka naczyń. Mięsaki tego typu rozpoznawane są bardzo rzadko – stanowią około 1-2% wszystkich mięsaków.

Przyczyny powstawania mięsaka naczyń nie są znane. W dostępnym piśmiennictwie wymienianych jest jednak kilka czynników predysponujących do rozwoju tego nowotworu. Najczęściej wymienianymi czynnikami etiologicznymi są przewlekły obrzęk, radioterapia i takie karcynogeny jak: thorium dioxide (Thorotrast), insektycydy, związki arsenu i polichlorek winylu. Najczęściej opisywany jest związek mięsaka naczyń z przewlekłym obrzękiem chłonnym (mięsak naczyń chłonnych – lymphangiosarcoma). Stanowi on około 10% wszystkich przypadków angiosarcoma i może powstawać wszędzie tam, gdzie występuje zastój chłonki z jakiegokolwiek przyczyny. Rozwój tego nowotworu na tle przewlekłego obrzęku chłonnego kończyny górnej po leczeniu raka piersi nosi nazwę zespołu Stewarta-Trevesa. Także przebyta radioterapia zwiększa ryzyko powstania tego nowotworu, a średni czas od leczenia do rozpoznania mięsaka naczyń wynosi w tych przypadkach od 2 do 5 lat. Najczęstszą lokalizacją mięsaka naczyń indukowanego przebytą wcześniej radioterapią jest ściana klatki piersiowej, gruczoł piersiowy

oraz okolica barku u chorych po leczeniu raka piersi. W około 30% przypadków angiosarcoma rozwija w obrębie łagodnych i złośliwych guzów nerwowych u pacjentów z nerwiakowłókniakowatością typu 1, wokół wszczepionej protezy naczyniowej, w obrębie naczyniaka, po naświetlaniu z powodu nowotworu złośliwego, u pacjentów z zespołami Maffucci (enchondromas with multiple angiomas) i Klippel-Trenaunay (port-wine stain, varicose veins, and bony and soft tissue hypertrophy involving an extremity).

Mięsak naczyń może występować w każdej lokalizacji. Najczęściej rozwija się w skórze i tkance podskórnej zarówno niezmienionej, jak i objętej przewlekłym obrzękiem chłonnym. Angiosarcoma skóry w ponad 50% przypadków powstaje w obrębie głowy i szyi, a w przypadku rozwoju na podłożu obrzęku chłonnego w obrębie barku i ramienia. Drugą, co do częstości występowania, lokalizacją tego nowotworu jest pierś. Pierwotny mięsak piersi rozwija się u kobiet w 3-4 dekadzie życia, a indukowany wcześniejszą radioterapią w 6-7 dekadzie życia. Przypadki mięsaka naczyń zlokalizowanego w głębiej położonych tkankach miękkich lub narządach mięszo- wych są bardzo rzadkie.

Objawy towarzyszące rozwojowi mięsaka naczyń są niecharakterystyczne. Należą do nich obrzęki, zaburzenia czucia miejscowego, ból w przypadkach miejscowo zaawansowanych. Obraz kliniczny nowotworu jest bardzo różny. Angiosarcoma skóry i tkanki podskórnej ma postać źle ograniczonych, sinych lub sinoczerwonych zmian naciekowych, o nieregularnej powierzchni, niekiedy z owrzodzeniami. W 1/3 przypadków jego wzrost jest wielogniskowy, ale jedynie u 10% chorych w momencie rozpoznania stwierdzane są przerzuty. Zarówno nietypowy obraz kliniczny, jak i wielkie początkowo dolegliwości powodują, że ten typ mięsaka we wczesnych stadiach rozwoju jest często mylony ze zmianami łagodnymi, co opóźnia rozpoznanie i leczenie. Mięsak naczyń zlokalizowany w narządach wewnętrznych ma zwykle postać źle ograniczonego od otoczenia guza, a jego objawy zależą od lokalizacji. O rozpoznaniu decyduje badanie histopatologiczne. Badania obrazowe (USG, TK, MR, w przypadku rozrostu w obrębie piersi mammografia) pomagają ustalić rozległość naciekania nowotworu a także obecność ewentualnych przerzutów. Dane te są niezbędne do zaplanowania leczenia.

Ze względu na rzadkie występowanie nie opracowano schematu leczenia rezerwowanego dla tego typu nowotworu. Postępowaniem z wyboru, dającym najlepsze wyniki, jest leczenie chirurgiczne (szerokie, miejscowe wycięcie) skojarzone z radioterapią uzupełniającą. W przypadkach zaawansowanych, w których leczenie miejscowe jest niewystarczające, zastosowanie znajduje chemioterapia wielolekowa. Wykorzystywane zazwyczaj w leczeniu zaawansowanych mięsaków tkanek miękkich schematy składające się z antracyklin kojarzonych z ifosfamidem nie dają satysfakcjonujących wyników. Obecnie trwają próby stosowania w leczeniu zaawansowanych przypadków mięsaka naczyń leków o właściwościach antyangiogennych – niektórych chemioterapeutyków, np. paklitakselu czy leków ukierunkowanych działających np. na receptory czynnika wzrostu śródbłonna naczyń VEGFR – vascular endothelial growth factor receptor (np. bewacyzumabu, sunitynibu, sorafenibu, pazopanibu).

Angiosarcoma to nowotwór przebiegający bardzo agresywnie. Wznowa miejscowa powstaje u 20% pacjentów, a 50% pacjentów umiera w ciągu pierwszego roku od rozpoznania choroby. Leczenie skojarzone pozwala uzyskać 5-letnie przeżycia chorych na angiosarcoma na poziomie ok. 30%.

Piśmiennictwo

1. Czerniak B, Kram A. Pathology. W: Soft Tissue Sarcomas. (red. Pollock RE) London, BC Decker Inc. Hamilton. 2002: 27-28.
2. Enzinger FM, Weiss SW. Hemagioendothelioma: vascular tumors of intermediate malignancy. W: Soft Tissue Tumors. (red. Enzinger FM) St. Louis, The C.V. Mosby Company 1995: 627-640
3. Enzinger FM, Weiss SW. Malignant vascular tumors. W: Soft Tissue Tumors. (red. Enzinger FM) St. Louis, The C.V. Mosby Company 1995: 641-673.
4. Fury MG, Antonescu CR, Van Zee KJ, Brennan MF, Maki RG. A 14-Year Retrospective Review of Angiosarcoma: Clinical Characteristics, Prognostic Factors, and Treatment Outcomes with Surgery and Chemotherapy. *Cancer* 2005; 11(3): 241-247
5. Leowardi C, Hinz U, Hormann Y, Wente M, Mechttersheimer G, Willeke F, Böckler D, Friess H, Allenberg JR, Herfarth C, Büchler MW, Schwarzbach HM. Malignant Vascular Tumors: Clinical Presentation, Surgical Therapy, and Long-Term Prognosis. *Ann Surg Oncol* 2005; 12(12): 1090-1101
6. Mehrabi A, Kashfi A, Fonouni H, Schemmer P, Schmied BM, Hallscheidt P, Schirmacher P, Weitz J, Friess H, Buchler MW, Schmidt J. Primary malignant hepatic epithelioid hemangioendothelioma: a comprehensive review of the literature with emphasis on the surgical therapy. *Cancer*. 2006;107(9):2108-21
7. Weiss SW, Ishak KG, Dail DH, Sweet DE, Enzinger FM. Epithelioid hemangioendothelioma and related lesions. *Semin Diagn Pathol* 1986; 3: 259 - 87.
8. Vorburger SA, Xing Y, Hunt KK, Lakin GE, Benjamin RS, Feig BW, Pisters PT, Ballo MT, Chen L, Trent J, Burgess M, Patel S, Pollock RE, Cormier JN. Angiosarcoma of the Breast. *Cancer* 2005, 104 (12); 2682-2688.