

# Angiosarkom dolní čelisti

Richard Pink<sup>1</sup>, Patrik Flodr<sup>2</sup>, Peter Tvrdý<sup>1</sup>, Jindřich Pazdera<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Klinika ústní, čelistní a obličejové chirurgie FN a LF UP Olomouc

<sup>2</sup>Ústav patologie LF UP Olomouc

**Úvod:** Maligní mezenchymové nádory jsou v orofaciální oblasti daleko vzácnější než karcinomy. Představují pouze 1 % z celkového počtu malignit s více než 50 podtypy. Angiosarkomy jsou vysoce maligní nádory vycházející z krevních nebo lymfatických cév. Jejich výskyt je nízký až raritní s nejistou prognózou. Z celkového počtu sarkomů tvoří angiosarkom 5,4 % a v oblasti hlavy a krku se vyskytuje nejčastěji. Rámcový staging a grading se odvíjí dle FNCLC a NCI.

**Cíl práce:** Cílem sdělení je upozornit na vzácné maligní onemocnění v oblasti hlavy a krku, které může být diagnosticky opomenuto či nerozpoznáno s fatálními následky pro nemocného.

**Materiál, metodika, výsledky:** Autoři popisují klinické projevy onemocnění, diagnostiku a následnou terapii angiosarkomu mandibuly u zdravotně vysoce rizikového pacienta. V diagnostice tohoto vzácného onemocnění byly vedle histopatologického obrazu včetně imunohistochemického vyšetření využity i onkologické markery. Terapie byla zaměřena na chirurgickou léčbu a radioterapii.

**Závěr:** Publikované zkušenosti s léčbou malých souborů nemocných v odborné literatuře neumožňují stanovit optimální terapeutický postup. Průměrná doba přežití je rok a půl.

**Klíčová slova:** mezenchymové nádory, angiosarkom, orofaciální nádory.

## Mandibular angiosarcoma

**Introduction:** Malignant mesenchymal tumours of the orofacial region are extremely rare and comprise only 1% of all malignant orofacial tumours with more than 50 subtypes. Angiosarcomas are highly malignant neoplasms that originate from blood or lymphatic vessels. Angiosarcomas form 5,4 % of all sarcomas and in the head and neck region are the most frequent type of sarcoma.

**Aim:** The aim of this case report is to describe a rare malignant neoplasm in the head and neck topography which can be diagnostic difficulty and may be missed or unrecognised with fatal consequences for the patient.

**Materials, methods, results:** The authors describe the clinical manifestations of the disease, the diagnosis and therapy of mandibular angiosarcoma in a seriously ill patient. The diagnosis was made on the basis of the histopathological findings and immunohistochemistry. The following treatment was radical surgery with subsequent radiotherapy and 18 months later, the 84 year old female patient remains alive and apparently healthy.

**Conclusions:** Angiosarcoma has currently been literary described only in small number of patients. Guidelines for optimal treatment are still unknown and the average survival is one year and a half.

**Key words:** mesenchymal tumours, angiosarcoma, orofacial tumours.

Onkologie 2013; 7(6): 292–295

## Úvod

Angiosarkomy jsou vysoce maligní mezenchymální nádory vycházející z krevních nebo lymfatických cév. Jejich výskyt je nízký až raritní, s agresivním biologickým chováním a tedy i s velmi špatnou prognózou. Z celkového počtu sarkomů tvoří angiosarkom 5,4 % a oblast hlavy

a krku je typickou pro lokalizaci tohoto tumoru (tabulka 1). Nejčastěji se vyskytuje u starších mužů se světlým fototypem kůže. Angiosarkom vzniká běžně de novo a v některých případech je popsána maligní transformace původně benigních vaskulárních tumorů. Etiologie tohoto vzácného onemocnění je spojena s lymfedémem, radoterapií jako vyvolávající příčinou, exogenními toxiny a některými syndromy (10, 12) (tabulka 2). Současná klasifikační schémata rozdělují angiosarkom na několik forem (5):

- kožní formu angiosarkomu,
- angiosarkom spojený s lymfedémem,
- postradiační angiosarkom,
- angiosarkom asociovaný s karcinomem prsu,
- angiosarkom měkkých tkání.

Nádor se na kůži manifestuje nejčastěji jako načervenalá papula připomínající hemangiom. Kostní a orgánové formy jsou svým skrytým rů-

stem nebezpečnější a často jsou diagnostikovány až v pozdních stádiích. V diagnostice nádoru se u této malignity běžně využívá imunohistochemické vyšetření (CD34, CD31, von Willebrand factor, VEGF). Léčba angiosarkomu se v současnosti opírá o klasické algoritmy léčby využívané u solidních nádorů. Dominantní postavení má chirurgická terapie následovaná adjuvantní radioterapií.

## Kazuistika

82letá důchodkyně byla hospitalizována na našem pracovišti pro asi tři týdny se zvětšující zduření v oblasti úhlu mandibuly vpravo (obrázek 1).

Osobní anamnéza: hypertenze, ICHS, chronická fibrilace síní, hepatopatie, stav po TEN do levé plíce, hyperurikemie, struma polynodosa, diabetes melitus II. typu na PAD.

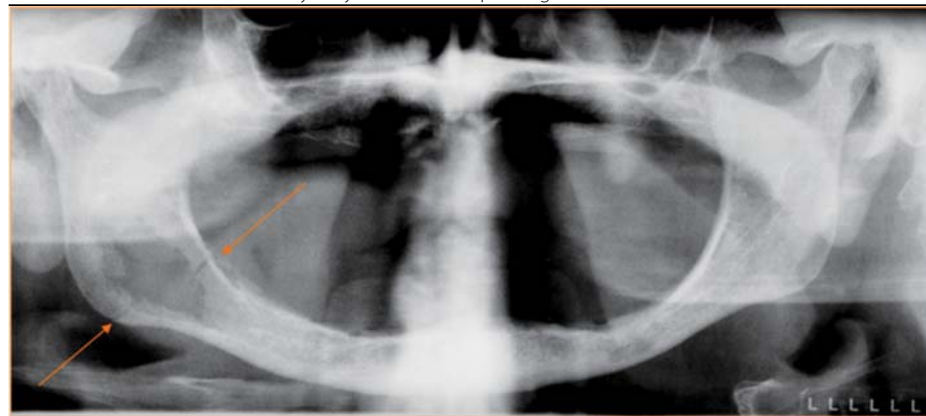
Farmakologická anamnéza: Apo-Allopurinol, Furon, Glycada, Lomir, Mg, Monosan, Tenaxum, Warfarin.

**Tabulka 1.** Lokalizace angiosarkomu dle anatomických lokalizací

|             |        |
|-------------|--------|
| Hlava a krk | 27 %   |
| Prsa        | 19,7 % |
| Končetiny   | 15,3 % |
| Hrudník     | 9,5 %  |
| Játra       | 6,5 %  |
| Srdce       | 4,7 %  |
| Kosti       | 3,6 %  |
| Slezina     | 2,6 %  |
| Ostatní     | 11,6 % |

**Tabulka 2.** Etiologie angiosarkomu

|                                                     | Chronický lyfedém                  | Exogenní toxiny     | Syndromy                    |
|-----------------------------------------------------|------------------------------------|---------------------|-----------------------------|
| <b>Radioterapie jako možná vyvolávající příčina</b> | Pooperační, poradiační             | Vinyl chlorid       | Neurofibromatóza            |
|                                                     | Miliorův syndrom                   | Arsen               | Maffucciho syndrom          |
|                                                     | Ostatní typy chronického lymfedému | Anabolické steroidy | Klippel – Trenaunay syndrom |

**Obrázek 1.** Primární patologický nález v dutině ústní**Obrázek 2.** OPG obraz s osteolytickým ložiskem a patologickou frakturou

Ortopantomogram prokázal projasnění v oblasti uhlu dolní čelisti vpravo s osteolýzou, a zlomeninou mandibuly bez dislokace charakteru fisury (obrázek 2). PET CT – potvrdilo hypermetabolismus glukózy v tumoru dolní čelisti vpravo a v regionálních lymfatických uzlinách svědčící pro přítomnost viabilní nádorové tkáně. Postižení jiných orgánů nebylo prokázáno.

Objektivní vyšetření neprokázalo asymetrii obličeje. Intraorálně bylo zjištěno nebolestivé zduření pružné konzistence nasedající na bezzubou mandibulu v oblasti pravého čelistního úhlu, velikosti 3×3 cm, kryté hladkou, neporušenou sliznicí normální barvy. Dolní čelist byla palpačně pevná, trakčním testem byla prokázána bolestivost v oblasti pravého čelistního úhlu. Submandibulární a hluboké krční uzliny nebyly zvětšeny.

Základní laboratorní vyšetření (krevní obraz, mineralogram, jaterní testy, glykémie, biochem. vyšetření moči) se pohybovala ve fyziologických mezích. Hodnoty hemokoagulačních poměrů (Q%: 13, INR: 5,20) byly ovlivněny antikoagulační léčbou kumarinovými preparáty.

Klinický obraz a radiologický nález vedl k podezření na nádorové onemocnění. Biopsie tkáně z okraje tumoru prokázala epiteloidní formu angiosarkomu.

V předoperační přípravě jsme na doporučení internisty přerušili léčbu kumarinovými preparáty, upravili koagulační poměry a pacientku převedli na nízkomolekulární heparin (Fraxiparine 0,6 ml/den). Perorální antidiabetika byly nahrazena injekčně podávaným inzulínem. Echokardiologické vyšetření prokázalo mitrální regurgitaci III. stupně a známky těžké plicní hypertenze. Anesteziolog

proto zařadil pacientku do IV. stadia dle ASA klasifikace s extrémně vysokým operačním rizikem.

Terapeutický výkon spočíval v radikálním chirurgickém odstranění tumoru doplněné hemadibulektomií, excizí okolních měkkých tkání a exenterací pravostranných spádových mízních uzlin v oblastech IB, IIA, III (obrázek 3, 4).

Po chirurgickém výkonu, který proběhl bez komplikací a větších krevních ztrát, byla nemocná umístěna na odd. intenzivní péče. Stehy z operační rány byly odstraněny 7. den po operaci. Hojení rány a pooperační průběh byly bez komplikací (obrázek 5).

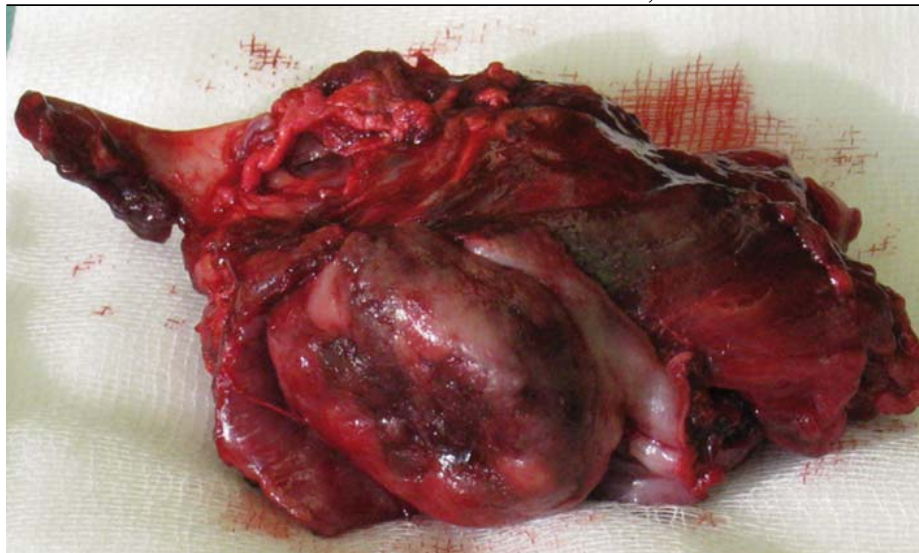
Histopatologický nález doplněný o stanovení onkologických markerů potvrdil původně stanovenou diagnózu angiogenního sarkomu. Po operaci byla využita zajišťovací radioterapie do celkové dávky 50 Gy.

V současné době je pacientka 18 měsíců po chirurgickém výkonu, bez subjektivních potíží a klinických známek onemocnění zhoubným nádorem. Kontrolní PET CT neprokázalo recidivu nádoru nebo přítomnost vzdálených metastáz (obrázek 6).

## Diskuze

Maligní mezenchymové nádory jsou v orofaciální oblasti daleko vzácnější než karcinomy. Představují přibližně 1 % z celkového počtu malignit s více než 50 podtypy. Rizikové faktory, které mohou vyprovokovat růst sarkomů jsou chemikálie (vinylchlorid, arsen), dále chronické lymfedémy, radioterapie, chronické osteomyelitidy a různé syndromy (Gardnerův sy, Li – Fraumanův sy, neurofibromatosis) (6, 7, 2).

Angiogenní sarkom je agresivní maligní nádor s vysokou pravděpodobností místních recidiv a zakládání vzdálených metastáz. Prognóza nádoru není dobrá; pětileté přežití se uvádí v 10–35 % případů. Mezi důležité prognostické faktory patří věk pacienta, velikost nádoru ( $\leq 5$  cm), pozitivní okraje resekátu, lymfedém v dané lokalizaci a histopatologický grading. Na význam gradingu upozornil v roce 1939 Broders v souvislosti s fibrosarkomem. V současnosti se k určování gradingu sarkomů využívají tři klasifikační schémata (NWT, NCI, FNCLCC). V našem případě dosahoval grading druhého stupně (FNCLCC G2, NCI G2). Nejdůležitější kritéria pro určování gradingu jsou histologický typ nádoru, cellularita nádoru, mitotický index a stupeň nekrózy nádoru. V klasifikaci rozdělujeme sarkomy na tzv. „high grade“ sarkomy (sinoviální sarkom, rabdomyosarkom, Ewingův sarkom, angiosarkom, maligní fibrózní histiocytom) a „low grade“ sarkomy (myxoidní liposarkom, leomyosarkom, desmoidní sarkom, fibrosarkom). TMN klasifikaci

**Obrázek 3.** Resekát dolní čelisti s vlastním nádorem a okolními měkkými tkáněmi**Obrázek 4.** OPG. 18 měsíců po chirurgickém výkonu – stav po hemimandibulektomii**Obrázek 5.** Pohled do dutiny ústní – rána zhojena klidnou jizvou

pro angiogenní sarkom vypracoval v roce 1977 Russell (3, 11). Sarkomy se obecně vyskytují hlavně v končetinách, trupu a břichu, oblast hlavy a krku je spíše vzácností. Výjimkou je rabdomyosarkom u dětí, kožní forma angiosarkomu a hemangioepicytom vedlejších čelistních dutin.

Angiosarkom je vzácné nádorové onemocnění vznikající maligní transformací endoteliálních buněk krevních (hemangiosarkom) nebo

lymfatických (lymfangiosarkom) cév. Histologicky jde o dva odlišné nádory, jejichž prognóza a terapeutický přístup jsou nicméně stejné, a proto jsou v zahraniční odborné literatuře často společně prezentovány jako angiosarkomy. Angiosarkom se může vyskytnout prakticky kdekoliv, ale predilekčními místy jsou kůže a břišní orgány. Přibližně 50% angiosarkomů je lokalizováno na kůži obličeje, zatímco v dutině ústní se vyskytují raritně.

**Obrázek 6.** Pacientka 18 měsíců po chirurgickém výkonu

V orofaciální oblasti angiosarkom horní čelisti poprvé popsal v roce 1923 Banks – Davi (1). V dutině ústní se tato malignita vyskytuje nejčastěji na rtech, jazyku, sliznici tváře a spodině dutiny ústní, v orofaciálním skeletu jen zřídka. Klinicky se angiosarkom v dutině ústní popisuje jako modravá polokulovitá léze s namodralou barvou, polotuhé konzistence a ulcerovaným slizničním krytem a se sklonem ke krvácení. V našem případě byl povrch sliznice hladký s neporušenou sliznicí růžové barvy, bez tendence ke spontánnímu krvácení. Diferenciálně diagnosticky je třeba vyloučit maligní epitelioidní hemangioendoteliom, Kaposiho sarkom, maligní melanom, pyogenní granulom a hemangiom. Některé formy angiosarkomu se podobají pseudovaskulárnímu spinocelulárnímu karcinomu.

Pro diagnostiku angiosarkomu je zásadní histopatologická verifikace a stanovení imuno-histochemického profilu (VEGF, CD31, CD34) (8). Zvlášť CD31 je markerem, který je u angiosarkomu pozitivní asi v 90% a má vysokou senzitivitu a specifitu. Angiosarkomy připomínající spinocelulární karcinom často vykazují pozitivitu cytokeratinů, které jsou specifické pro maligní epiteliální nádory. Dle zahraniční literatury je cytokeratin pozitivní asi u jedné třetiny epitelioidních forem angiosarkomů, což může způsobit diagnostické rozpaky. V našem případě jsme zaznamenali pozitivitu CD31, CD34 a nekonstantní pozitivitu FVIII. Jaderná pozitivita Ki67 dosahovala cca 10–15%. Pozitivita cytokeratinu nebyla prokázána.

Terapie angiosarkomu se opírá hlavně o radikální odstranění nádoru (9). Adjuvantní význam má zajišťovací radioterapie. Účinek chemoterapie je diskutabilní. V zahraniční literatuře je popisován příznivý efekt paclitaxelu a doxyrubicinu s nejistým účinkem (4). Elektivní krční bloková

disekce je některými autory doporučována pouze při průkazu metastatických uzlin. U naší pacientky jsme chirurgické odstranění tumoru doplnili pouze adjuvantní radioterapií.

## Závěr

Angiosarkomy patří k extrémně vzácným nádorům se špatnou prognózou. Početně omezené soubory nemocných a výsledky jejich léčby lze jen obtížně statisticky zpracovat. Názory na optimální postup léčby nemusí být proto zcela jednotné. V případě naší nemocné s plejádou vážných konkomitantních onemocnění byl chirurgický výkon spojen s vysokým rizikem život ohrožujících systémových komplikací. Operace i pooperační průběh přesto proběhly zcela hladce a dva roky po stanovení diagnózy pacientka žije bez známek nádorového onemocnění a bez vážnějších funkčních nebo společenských omezení.

## Literatura

1. Rossi S, Fletcher CD. Angiosarcoma arising in hemangioma/vascular malformation: report of four cases and review of the literature. *Am J Surg Pathol* 2007; 26: 1319–1329.
2. Stewart FW, Treves N. Lymphangioma in postmastectomy lymphedema: a report of six cases in elephantiasis chirurgica. *Cancer* 1948; 1: 64–81.
3. Fery 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: 241–247.
4. Huang J, Mackillop WJ. Increased risk of soft tissue sarcoma after radiotherapy in women with breast carcinoma. *Cancer* 2001; 92: 172–180.
5. Karlsson P, Holmberg E, Samuelsson A, Johansson KA, Wallgren A. Soft tissue sarcoma after treatment for breast cancer – a Swedish population – based study. *Eur J Cancer* 1998; 34: 2068–2075.
6. Bosetti C, La Vecchia C, Lipworth L, McLaughlin JK. Occupational exposure to vinyl chloride and cancer risk: a review of the epidemiologic literature. *Eur J Cancer Prev* 2003; 12: 427–30.
7. Broders AC, Hargrave R, Meyerding HW. Pathological features of the soft tissue sarcoma: With special reference to the grading of its malignancy. *Surg Gynecol Obstet* 1939; 69: 267.
8. Russell WO, Cohen J, Cutler S. Paging system for soft tissue sarcoma. Task force on soft tissue sarcoma. American Joint Committee for cancer staging and end results reporting. Chicago: American College of surgeons. 1980.
9. Banks-Davis HJ. Haemorrhagic angiosarcoma of upper jaw. *Proc R Soc Med* 1923; 16: 49.
10. Ohsawa M, Naka N, Tomita Y, Kawamori D, Kanno H, Aozasa K. Use of immunohistochemical procedures in diagnosing angiosarcoma: Evaluation of 98 cases. *Cancer* 1995; 75: 2867–2874.
11. Pawlik TM, Paulino AF, McGinn CJ. Cutaneous angiosarcoma of the scalp: a multidisciplinary approach. *Cancer* 2003; 98: 1716–1726.
12. Fata F, O'Reilly E, Ilson D. Paclitaxel in the treatment of patients with angiosarcoma of the scalp of face. *Cancer* 1999; 86: 2034–2037.

Článek přijat redakcí: 4. 7. 2013

Článek přijat k publikaci: 22. 10. 2013

---

**MUDr. Richard Pink, Ph.D.**

Klinika ústní, čelistní a obličejové chirurgie  
I.P. Pavlova 6, 775 00 Olomouc  
richard.pink@seznam.cz

---