

kazuistika

Diseminovaný hemangiosarkom imitující mnohočetný myelom

Disseminated angiosarcoma imitating multiple myeloma

Klára Plšková¹, Tomáš Jůza¹, Samuel Hricko², Andrea Šprláková-Puková¹

¹Klinika radiologie a nukleární medicíny LF MU a FN, Brno

²Interní hematologická a onkologická klinika LF MU a FN, Brno

Hlavní stanovisko

V diagnostice hemangiosarkomu hraje důležitou roli CT a MR.

SOUHRN

Plšková K, Jůza T, Hricko S, Šprláková-Puková A. Diseminovaný hemangiosarkom imitující mnohočetný myelom

Hemangiosarkom je vzácný a agresivní tumor se špatnou prognózou, jelikož má vysokou tendenci k recidivám a vzniku metastáz. Nejčastěji se vyskytuje na kůži, v měkkých tkáních a parenchymových orgánech, jako jsou prsa, játra a slezina. Může postihovat jedince v kterémkoliv věku, ale nejčastěji je diagnostikován u starších pacientů. Diagnostika je založena na histologickém a imunohistochemickém vyšetření a zobrazovacích metodách, jako jsou MR a CT. Možností léčby je chirurgické odstranění, radioterapie a chemoterapie, avšak v době diagnózy je obvykle již postižení multiorgánové, což omezuje léčebné možnosti. V této kazuistice představujeme případ diseminovaného hemangiosarkomu u muže středního věku, původně považovaného za mnohočetný myelom.

Klíčová slova: angiosarkom, CT, hemangiosarkom, mnohočetný myelom, MR.

Major statement

CT and MR play an important role in the diagnosis of hemangiosarcoma.

SUMMARY

Plšková K, Jůza T, Hricko S, Šprláková-Puková A. Disseminated angiosarcoma imitating multiple myeloma

Hemangiosarcoma is a rare and aggressive tumor with a poor prognosis, as it has a high rate of local recurrence and metastasis. It most commonly occurs on the skin, in soft tissues and in parenchymal organs such as breasts, liver, and spleen. It can affect individuals of any age, but it is usually diagnosed in older patients. Diagnosis is based on histologic and immunohistochemical examination, and on imaging modalities such as MRI and CT. Treatment options include surgical removal, radiotherapy and chemotherapy, however at the time of diagnosis the disease has usually already spread to multiple organs, limiting treatment options. In this case report, we present a case of disseminated hemangiosarcoma in a middle-aged male patient initially suspected to have multiple myeloma.

Key words: angiosarcoma, hemangiosarcoma, CT, multiple myeloma, MRI.

Přijato: 31. 1. 2025

Korespondenční adresa:

MUDr. Tomáš Jůza, Ph.D.
Klinika radiologie a nukleární medicíny
LF MU a FN
Jihlavská 340/20, 625 00 Brno
e-mail: juza.tomas@fnbrno.cz

Konflikt zájmů: žádný.

Podpořeno MZ ČR – RVO (FNBr, 65269705).

ÚVOD

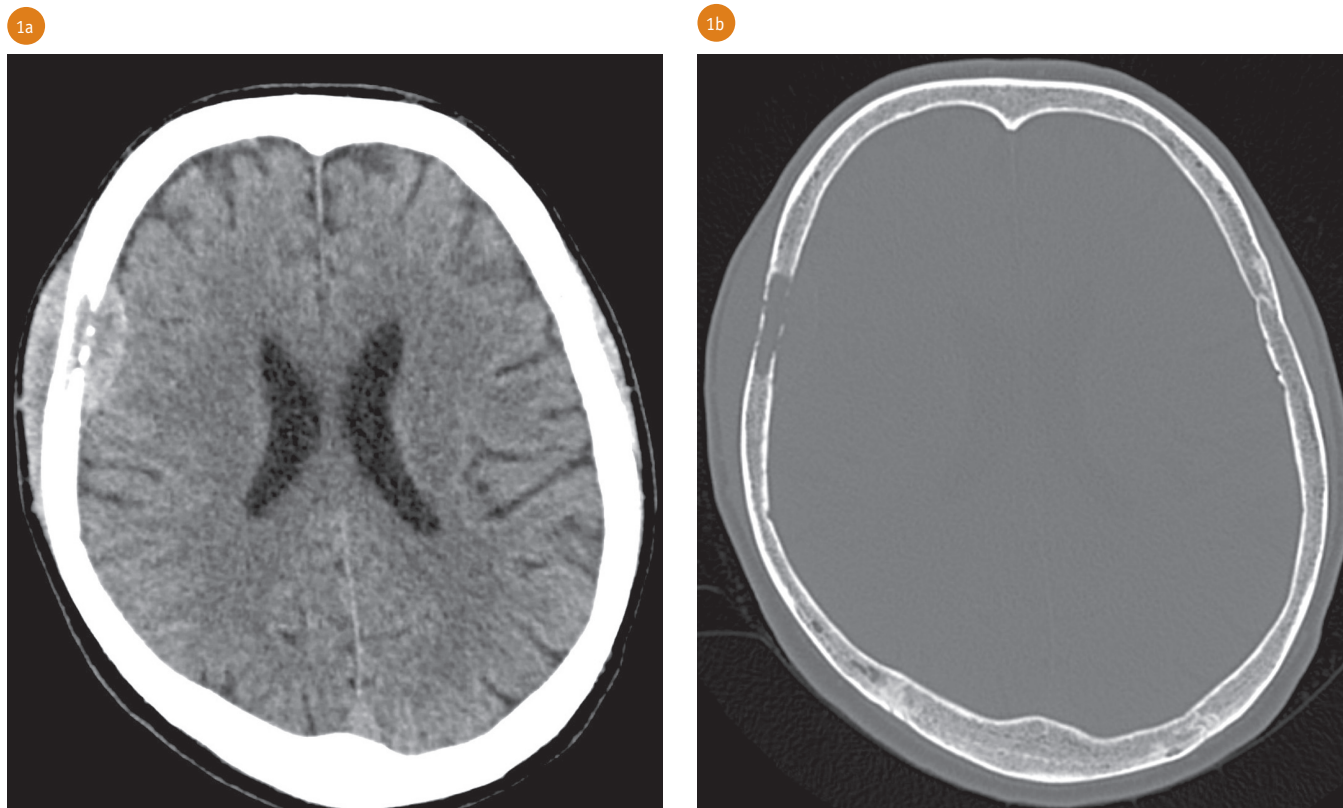
Hemangiosarkom je vzácný agresivní sarkom endoteliálního původu (1, 2). Může se vyskytovat kdekoli v těle, ale nejčastější místo postižení je kůže. Zejména postihuje oblast hlavy a krku, kde se vyskytuje asi 50 % případů. Pouze 10 % nádorů se vyskytuje v hlubokých měkkých tkáních, zbytek ve skeletu a parenchymových orgánech, jako jsou prsa, játra a slezina (1). Jeho incidence

roste s věkem s maximem výskytu kolem šesté až sedmé dekády (3).

Většina nádorů vzniká spontánně, avšak byly popsány i případy maligní transformace preexistující benigní vaskulární léze a rovněž případy asociace s určitými familiárními syndromy.

Mezi hlavní rizikové faktory vzniku patří chronický lymfedém a radiace v anamnéze (2, 4).

Hemangiosarkom má vysokou tendenci k lokální recidivě a metastázám,



1 **Vstupní CT vyšetření hlavy:** Mozkové (a) a kostní (b) okno ukazuje osteolytické ložisko kalvy frontoparietálně vpravo prorůstající do podkoží i intrakraniálně.

Initial head CT: Brain (a) and bone (b) window shows osteolytic lesion of right frontoparietal region with extraosseal soft tissue propagation.

obvykle v době diagnózy je již diseminovaný (4).

Diferenciální diagnostika zahrnuje širokou skupinu vaskulárních nádorů – jako hemangiomy či Kaposiho sarkom.

Diagnostika hemangiosarkomu se opírá zejména o histologické a imuno-histochemické vyšetření, MR pro určení rozsahu primární léze a přinejmenším CT hrudníku k vyloučení metastáz. K vyloučení vzdálených metastáz trupu před operací je s výhodou provést PET vyšetření (2).

Volba terapie závisí zejména na velikosti primární léze a přítomnosti metastáz. V případě nediseminovaného onemocnění se volí chirurgická resekce s širokými okraji a adjuvantní radioterapie, případně i chemoterapie. V případě metastatického postižení je metodou volby chemoterapie (5).

KAZUISTIKA

Muž, 47 let, byl iniciálně hospitalizován v prosinci v okresní nemocnici pro bolesti na hrudníku, bolesti zad, parestzie a slabost levostranných končetin.

Pro neurologickou symptomatiku provedeno CT mozku (obr. 1), kde bylo zjištěno osteolytické ložisko

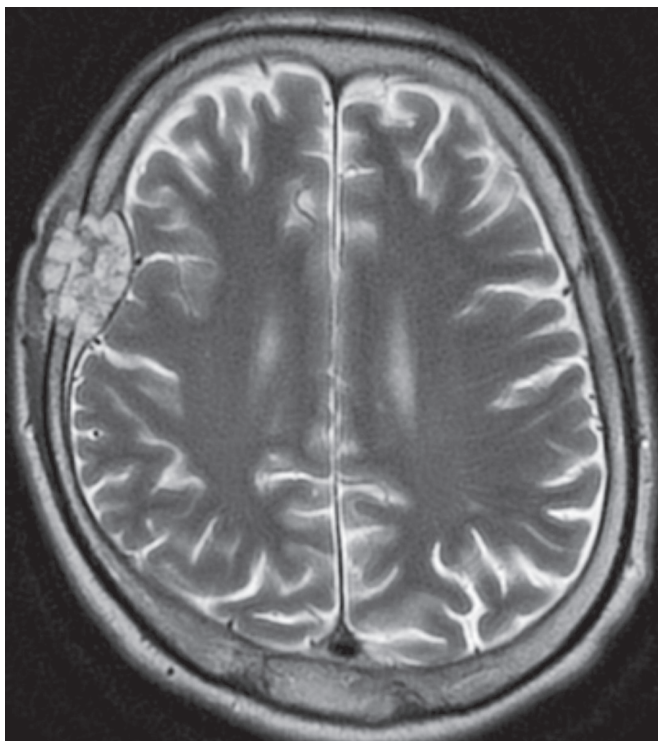
kalvy frontoparietálně s extraoseální měkkotkáňovou složkou a parciálním útlakem pravého frontálního laloku, ve srovnání s CT (provedeným před 3 měsíci pro pád) bylo ložisko nově. Následovalo došetření na MR (obr. 2), kde bylo potvrzeno patologické extramedulární ložisko parietální kosti vpravo prorůstající do podkoží i intrakraniálně. Druhý den provedené CT vyšetření hrudníku a břicha (obr. 3) prokázalo vícečetná osteolytická ložiska skeletu, konkrétně obratlových těl hrudní a bederní páteře a dále několika žeber a kostí kyčelních. Vysloveno podezření na mnohočetný myelom či metastatický rozsev, avšak bez nálezu jednoznačného primárního tumoru. Současně v pravém jaterním laloku patrná vícečetná splývající ložiska, ve zhotovených postkontrastních fázích vyšetření s postupným syčením charakteru hemangiomů.

Hodnoty v krevním obraze byly v normě, paraprotein byl negativní stejně jako tumorové markery včetně PSA. Z toho důvodu byla zvažována na prvním místě diagnóza nesekrečního myelomu. Pacient byl následně k došetření přeložen na Interní hematologickou a onkologickou kliniku Fakultní nemocnice Brno.

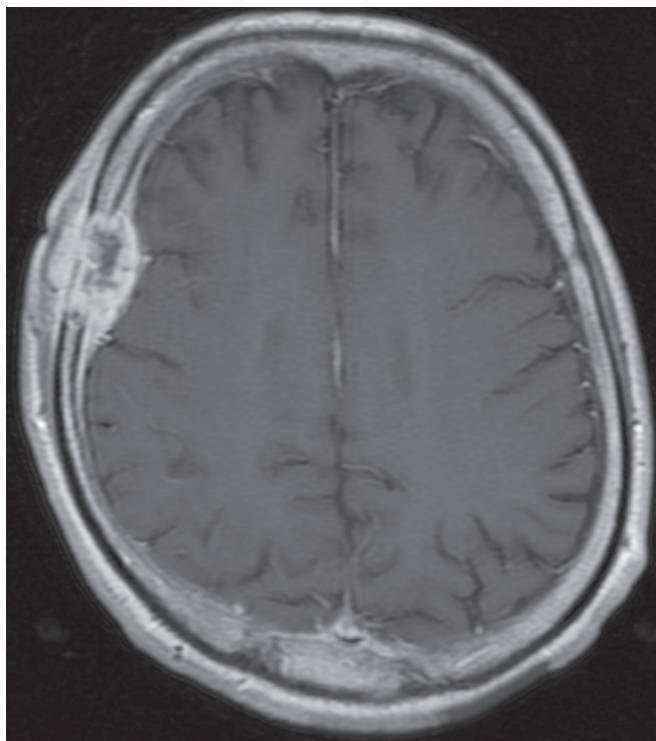
Zde vstupně pacient udává bolesti bederní páteře, noční pocení, menší chuť k jídlu a ztrátu hmotnosti 5 kg za měsíc. Rovněž přiznává asi rok zduření na hlavě vpravo. Provedeno RTG vyšetření bederní páteře, kde ve srovnání s předešlým CT byla nově patrná komprese obratlového těla L1. Provedena sternální punkce, myelogram neprokázal infiltraci kostní dřeně.

Naplánována biopsie ložiska kalvy, nicméně pro progresi zánětlivých parametrů a subfebrilie zákrok odložen a nasazena empiricky antibiotika. Pro úporný singultus nereagující na medikaci indikováno akutně ultrazvukové vyšetření břicha, kde v nálezu dominuje objemná nehomogenní expanze v oblasti epigastria a levého hypochondria navazující na konvexitu sleziny a odtlačující žaludek a levý jaterní lalok – obraz pravděpodobně hematomu (obr. 4). Následné akutní CT vyšetření (obr. 5) potvrzuje objemný intraperitoneální hematom epigastria a levého hypochondria, který navazuje na subkapsulární hematom sleziny. V oblasti dolního pólu sleziny sledovatelný leak kontrastní látky v arteriální fázi, který se v pozdějších postkontrastních fázích zvětšuje, tedy obraz aktivního krvácení. Mimo

2a



2b



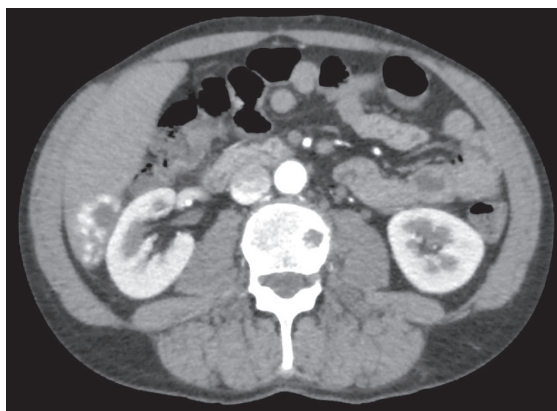
2 První MR vyšetření hlavy: Nativní T2 (a) a postkontrastní T1 (b) vážená sekvence potvrzují patologické extramedulární ložisko frontoparietálně vpravo prorůstající i intrakraniálně.

Initial MRI of head: Native T2 (a) and postcontrast T1 (b) weighted axial scans confirm osteolytic extramedullary lesion of right frontoparietal region with intracranial propagation.

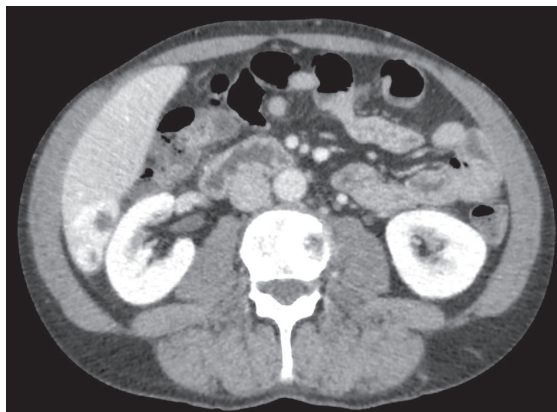
3a



3b

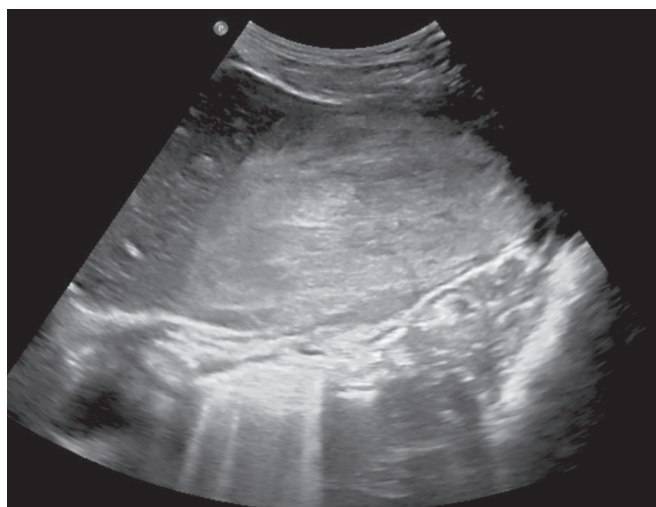


3c



3 První CT vyšetření trupu: V kostním okně (a) jsou patrná vícečetná osteolytická ložiska obratlových těl: arteriální (b) a portovenózní (c) fáze. V játrech v S6 splývající ložiska s nodulárním periferním syčením charakteru hemangiomů.

Initial trunk CT: Bone (a) window reveals multiple osteolytic lesions of vertebral bodies and pelvis. Postcontrast images of abdomen in arterial (b) and portovenous (c) phase show merging lesions in hepatic segment 6 with nodular peripheral enhancement suggestive of hemangiomas.



4 Akutní ultrazvukové vyšetření břicha ukazuje nehomogenní expanzi v oblasti epigastria a levého hypochondria, obraz pravděpodobně hematoma. Urgent abdominal ultrasound shows a heterogeneous mass in the epigastric and left hypochondriac region, suggestive of a hematoma.

vlastní hematom patrné i masivní hemoperitoneum.

Ve srovnání s předešlým CT vyšetřením břicha (provedeným před měsícem a půl) byla zjištěna velikostní i početní progresse osteolytických ložisek skeletu, s patologickou frakturou obratlového těla Th11 a L1.

V játrech nadále patrná vícečetná ložiska s periferním nodulárním sycením

a postupným dosycováním, vzhledu hemangiomů.

Vzhledem k rozsáhlému vnitřnímu krvácení provedena urgentní splenektomie, krevní ztráta přes 3 litry s nutností masivní substituce a kompenzace současně probíhající konzumpční koagulopatie. Pooperačně byl pacient na jednotce intenzivní péče stabilizován.

Histologické vyšetření ze sleziny bez známek primární či sekundární malignity, pouze nespecifické reaktivní změny.

Následovalo stagingové celotělové MR vyšetření (obr. 6), kde byla zjištěna vícečetná osteolytická ložiska skeletu s vysokým STIR a nízkým T1 signálem, vykazující restrikci difuze: patologické ložisko parietální kosti vpravo ve srovnání s předešlým MR vyšetřením ve velikostní progresi, dále vícečetná osteolytická ložiska osového skeletu – páteře s maximem postižení v hrudním a bederním úseku s víceetážovými kompresemi obratlových těl, dále ložiska žeber, lopatek, sternu i pánevních kostí.

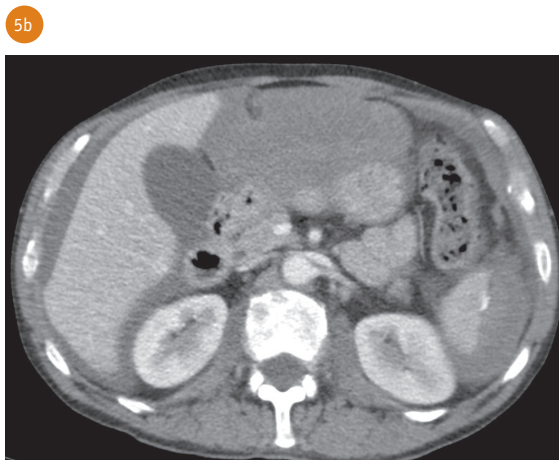
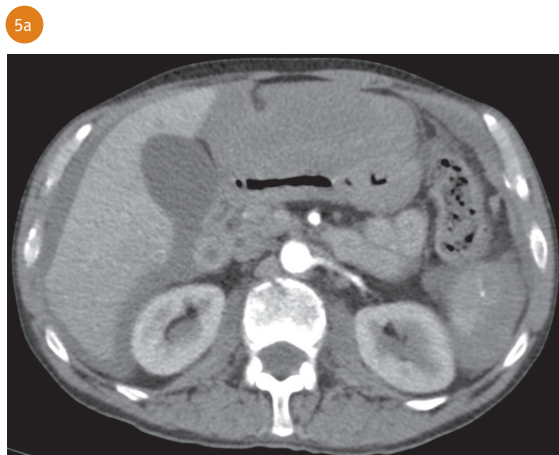
Mnohočetná T2 hyperintenzní ložiska jater rovněž v mezidobí ve velikostní progresi, a to i ve srovnání s posledním akutním CT provedeným před několika dny. Vzhledem k dynamice nálezu vysloveno podezření spíše na souvislost se základní pracovní diagnózou, tedy diseminovaným maligním onemocněním než na hemangioy.

Během dalšího týdne pro trvající intermitentní febrilie indikováno UZ vyšetření břicha k vyloučení infekčního fokusu. Na ultrazvuku popsána

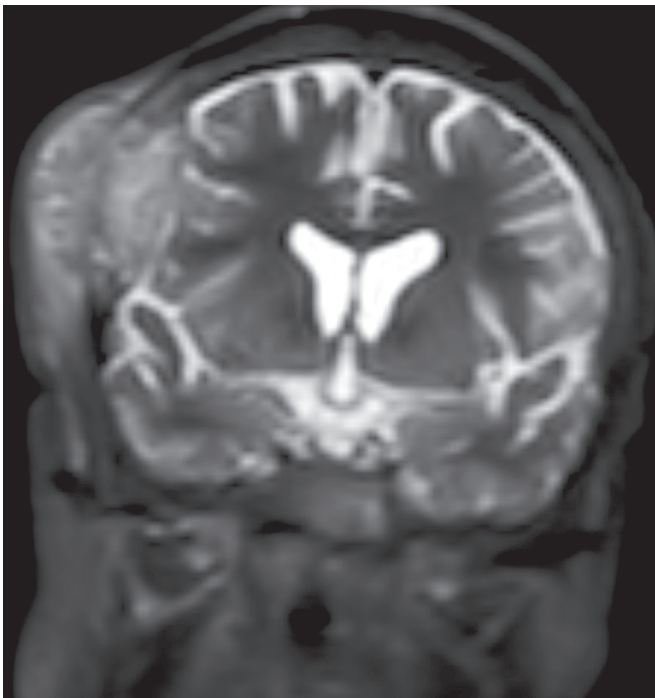
5 Akutní CT vyšetření břicha:

Na arteriální (a) i portovenózní (b) fázi v oblasti dolního pólu sleziny je patrný leak kontrastní látky a hematoma v epigastriu až levém hypochondriu navazující na subkapsulární hematoma sleziny, perihepatálně lem hemoperitonea. Kostní okno (c) v sagitální rovině – výrazná progresse velikosti i počtu osteolytických ložisek obratlových těl.

Acute abdominal CT: Arterial (a) and portovenous (b) postcontrast phase shows contrast media leak in caudal part of the spleen and intraperitoneal hematoma in epigastrium and left hypochondrium linked to subcapsular hematoma of spleen, perihepatic hemoperitoneum. Sagittal reconstruction in bone window (c) reveals numeric and size progression of osteolytic vertebral body lesions.



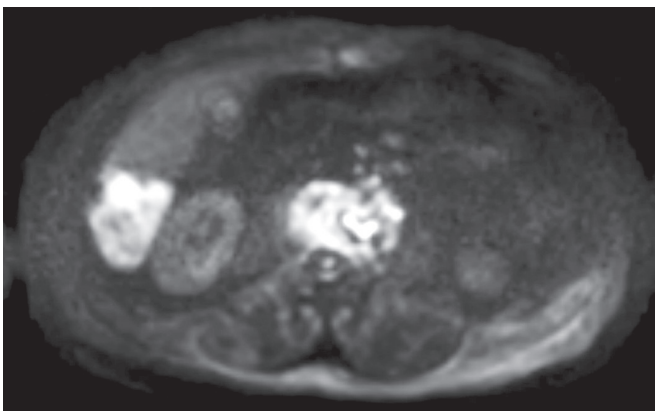
6a



6b

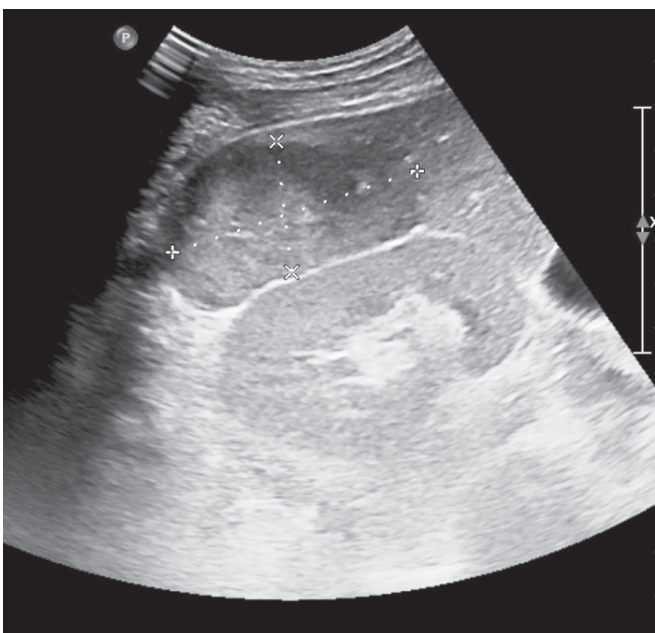


6c



6 Celotělové MR: STIR vážený obraz hlavy (a) v koronární rovině ukazuje ložisko kalvy vpravo ve velikostní progresi. STIR vážený obraz břicha (b) – ložiska jater s vysokým T2 signálem rovněž ve velikostní progresi. Mnohočetná patologická ložiska skeletu s vysokým STIR signálem. Ložiska jater i skeletu vykazují vysoký signál i na DWI (c).

Whole-body MRI: STIR weighted coronal scan of head (a) shows the lesion in the right frontoparietal region with size progression. STIR weighted coronal scan of abdomen (b) – Hyperintense liver and skeletal lesions are also progressing, showing increased signal also in DWI (c).



7 Ultrazvukové vyšetření břicha k vyloučení infekčního fokusu: Izoechoenní ložiska jater s hypoechoenním lemem již nemají typický obraz hemangiomů.

Abdominal ultrasound to exclude an infectious focus: Isoechoenic liver lesions with a hypoechoenic rim no longer have the typical appearance of hemangiomas.

izoechoenní ložiska jater s hypoechoenním lemem, která již nemají typický obraz hemangiomů, a rovněž tedy zvažována spíše souvislost s diseminovaným procesem (obr. 7). Infekční fokus nebyl detekován.

Jelikož přes komplikovaný klinický průběh a splenektomii nebyla stále identifikována etiologie diseminovaného procesu, byla během následujícího týdne cestou neurochirurgie provedena biopsie ložiska kalvy. Závěr histologického vyšetření: hemangiosarkom středně až níže diferencovaný.

Vzhledem k rozsahu postižení a histotypu je prognóza infaustní, v řádu týdnů, bez možnosti kurativního terapeutického ovlivnění. Veškerá další léčba tedy paliativní. Pacient v horizontu 2 měsíců umírá.

DISKUSE

Hemangiosarkom je vzácný agresivní tumor vznikající maligní transformací endoteliálních krevních buněk. Představuje méně než 2 % sarkomů měkkých tkání (3).

Etiopatogeneze vzniku nádoru není přesně známa, ale je známo několik rizikových faktorů.

Hlavním je chronický lymfedém, bez závislosti na příčině vzniku (např. po léčbě nádoru prsu, v rámci parazitární infekce), fenomén vzniku tumoru se pak nazývá Stewartův-Trevesův syndrom (3, 6). Radioterapie v anamnéze je dalším významným rizikovým faktorem, souvisejícím asi se čtvrtinou případů. Byly popsány i mutace některých genů predisponující ke vzniku nádoru, např. *BRCA1*, *BRCA2*, a familiární syndromy, např. neurofibromatóza 1, Maffucciho syndrom nebo Klippelův-Treanaunayův syndrom. Dále je popsána spojitost s expozicí vinylchloridu či oxidu thoričitému, zde se zejména udává spojitost s lézemi jater (3, 9, 10). Je potvrzeno, že chování tumoru může záviset na primárním místě postižení (2).

Klinicky se prezentuje hemangiosarkom často nespecifickými příznaky jako abdominální diskomfort, nauzea, zvracení. Kožní forma hemangiosarkomu zpočátku má vzhled modřiny nebo červené papuly, typicky je léze multifokální a může být zpočátku mylně považována za benigní, avšak při růstu tumoru má tendenci k infiltraci tkání, ulceracím a krvácení (5, 9).

Jaterní hemangiosarkom se obvykle prezentuje klinicky jako bolest v pravém horním břišním kvadrantu, únava a ikterus (6). Hemangiosarkom primárně metastazuje hematogenně, a to nejčastěji do plic, což se může projevit postižením pleury, hemoragickým pleurálním výpotkem či pneumothoraxem. Dále obvykle metastazuje do jater, skeletu, měkkých tkání a lymfatických uzlin (4, 5, 11).

Asi 60 % hemangiosarkomů postihuje je primárně oblast hlavy a krku, často multifokálně. Vznikají spíše u starších pacientů s vrcholem výskytu kolem sedmé dekády, s predilekcí u mužů (3, 11).

Dále se vyskytuje hemangiosarkom v měkkých tkáních končetin, hrudní a břišní stěně, peritoneu, retroperitoneu či mediastinu. Pokud není léčen, může dorůst 20 cm i více, s častými ulceracemi, krvácením a edémem.

V magnetické rezonanci jsou ložiska povrchových měkkých tkání obvykle v T1 obraze střední intenzity signálu, s možným podílem hypersignálních okrsků při zakrvácení. V T2 obraze jsou nehomogenně hypersignální. Důležitý diagnostický znak je průkaz serpiginózních cév s rychlým tokem (hypointenzních v T1 i T2 obraze) v jinak solidní mase. Postkontrastně se léze sytí, mohou se zvýraznit nesyťící se okrsky nekrózy (1, 4).

Na postkontrastním CT měkkotkáňový hemangiosarkom má vzhled nepravidelné, syťící se měkkotkáňové masy, v pozdějším stadiu s infiltrací přilehlého skeletu nebo parenchymových orgánů (2).

Jaterní hemangiosarkom sice představuje pouze 2 % primárních jaterních tumorů, ale je to nejčastější mezenchymální malignita jater. Je asociován se špatnou prognózou s mediánem přežití 6 měsíců, pokud není léčen (4). Na zobrazovacích modalitách má variabilní vzhled, nejčastěji se vyskytuje ve formě multifokálních nodulů či dominantní solitární masy, méně často ve formě kombinace dominantní masy s menšími noduly, a vzácně jako difúzní infiltrující mikronodulární proces (1, 6).

Na nativním CT je dominantní masa povětšinou hypodenzní, může obsahovat hyperdenzní okrsky při zakrvácení. Postkontrastně vykazuje heterogenní syčení s nesyťící se centrální nekrózou a fibrotickými změnami. Malé nodulární léze obvykle mají vzhled hypodenzních, částečně se syťících okrsků, někdy můžeme sledovat nepravidelné nebo prstenčité syčení (1). Na multifázickém postkontrastním CT či MR je často patrné postupné progresivní dosycování z periferie, což může napodobovat kavernózní hemangiom, avšak typicky se hemangiosarkom v časně fázi sytí méně než aorta a syčení je více nepravidelné (4, 6).

Na magnetické rezonanci je hemangiosarkom v případě dominantní masy v T2 obraze heterogenně hyperintenzní s hypointenzními septy, v T1 nativním obraze je hypointenzní s fokálními okrsky vyššího signálu při hemoragii. Na ADC mapách může být signál variabilní v závislosti na jeho kompozici, v případě obsahu hematomu je nízkého signálu, naopak při centrální nekróze vysokého. V případě vícečetných lézí mohou být různého signálu na ADC mapách i u stejného pacienta (1, 4).

Hemangiosarkom vykazuje ^{18}F -FDG aviditu, a s výhodou se tak může provést PET k detekci vzdálených metastáz, která jsou obvykle přítomná již v době diagnózy (2).

Mezi další orgány, které hemangiosarkom primárně postihuje, patří prsa, vzácně slezina a skelet (2, 7).

Bez ohledu na primární místo výskytu má hemangiosarkom vysokou tendenci ke vzniku vzdálených metastáz (3). Diseminuje predominantně hematogenně, a to časně a progresivně. Nejčastějšími místem metastáz jsou plice, dále játra, skelet a lymfatické uzliny (3, 11).

Diagnostika a management hemangiosarkomu vyžaduje multidisciplinární spolupráci. Jelikož klinické příznaky i nálezy na zobrazovacích metodách jsou nespecifické, je nutné provést biosii a histologické vyšetření (2, 5).

Možnostmi léčby je v dnešní době operace, radioterapie a chemoterapie (5).

Primární metodou volby je radikální resekce s širokými okraji, avšak pozitivní nález nádorových buněk v okrajích je častý. Po operaci se doporučuje adjuvantní radioterapie pro vysoké riziko lokální recidivy. Role adjuvantní chemoterapie zůstává zatím diskutabilní (2, 3).

Pokud je nádor lokalizovaný, ale neresekabilní, což je zejména v oblasti hlavy a krku, volí se radioterapie v první linii (3).

V případě metastatického onemocnění je primární volbou chemoterapie (např. taxany, antracykliny či gemcitabin). Většina pacientů je však vyššího věku, kdy komorbidit a rizika toxicity léčby omezují použití cytostatik (1, 3). V poslední době se studuje i role imunoterapie, ukazuje se pozitivní efekt checkpoint inhibitorů v léčbě kožních hemangiosarkomů (4, 5).

Prognóza hemangiosarkomu je nepříznivá, s pětiletým mediánem přežití 12–35 %, horší je zejména u kožní formy (1).

V této kazuistice prezentujeme případ hemangiosarkomu u pacienta středního věku bez známých rizikových faktorů, který se dosud s ničím neléčil. Nejprve se diagnostikovalo patologické osteolytické ložisko v oblasti hlavy, tedy v oblasti, kde se primární hemangiosarkom relativně nejčastěji vyskytuje. Při nálezů dalších vícečetných osteolytických ložisek se zpočátku zvažovala na prvním místě diagnóza

mnohočetného myelomu či jiného metastatického maligního onemocnění, avšak paraprotein i tumorové markery byly negativní. Do úvahy tedy přicházela diagnóza nesekrečního typu myelomu. Následně provedená vyšetření kostní dřeně však nepotvrdila maligní hematologické onemocnění včetně myelomu.

Ložiska v játrech se zpočátku nedávala do souvislosti s osteolytickými ložisky, na postkontrastním CT se postkontrastně dosycovala z periferie, a byla tak považována za hemangiomy. Nicméně při dalších vyšetřeních vykazovala změnu charakteru a agresivní růst, tedy vzniklo podezření na souvislost

s celkovým nálezem. Příčina ruptury sleziny není jasná, radiologicky ani histologicky se v ní neprokázaly ložiskové změny.

Definitivní diagnózu hemangiosarkomu ukázalo až histologické vyšetření, v té době vzhledem k rozsahu postižení i histotypu bylo již onemocnění terapeuticky neovlivnitelné a nebyla indikována specifická protinádorová léčba.

ZÁVĚR

Hemangiosarkom je vzácný agresivní tumor se špatnou prognózou, který se může vyskytovat kdekoliv

v těle a v jakémkoliv věku. Vzhledem ke vzácnému výskytu a nespecifickým klinickým i radiologickým nálezům je diagnostika hemangiosarkomu obtížná, a proto je nezbytná biopsie a histologické vyšetření. Etiologie nádorů není jistá, ale je popsáno několik rizikových faktorů asociovaných s jeho vznikem, zejména chronický lymfedém a předchozí radioterapie, což případně může pomoci v diferenciální diagnostice. Volba terapie závisí na místě léze, jeho velikosti i přítomnosti metastáz: V případě nediseminovaného onemocnění je metodou volby operace s adjuvantní radioterapií, v případě metastatického onemocnění chemoterapie. ●

LITERATURA

1. Gaballah AH, Jensen CT, Palmquist S, et al. Angiosarcoma: clinical and imaging features from head to toe. *Br J Radiol.* 2017; 90: 20170039.
2. Young RJ, Brown NJ, Reed MW, Hughes D, Woll PJ. Angiosarcoma. *Lancet Oncol.* 2010; 11: 983–991.
3. Cao J, Wang J, He C, Fang M. Angiosarcoma: a review of diagnosis and current treatment. *Am J Cancer Res* 2019; 9(11): 2303–2313.
4. Bhaludin BN, Thway K, Adejolu M, et al. Imaging features of primary sites and metastatic patterns of angiosarcoma. *Insights into Imaging* 2021; 12: 189.
5. Sturm EC, Marasco IS, Katz SC. Multidisciplinary Management of Angiosarcoma – review. *J Surg Res.* 2021; 257: 213–220.
6. Coppola A, Bianco G, Ardio F, Giovanni I, Giuliente F. Primary hepatic angiosarcoma. *ANZ J Surg.* 2018; 88: E75–E76.
7. Zhu Y, Nakamoto S, Tsukioki T, et al. Primary angiosarcoma of the breast: a literature review. *Chin Clin Oncol.* 2024; 10.21037/cco-24-16.
8. Karlsson P, Holmberg E, Samuelsson A, et al. Soft tissue sarcoma after treatment for breast cancer – a Swedish population – based study. *Eur J Cancer* 1998; 34: 2068–2075.
9. Nehila T, Bair C, Alford N, Dayicioglu D. Radiation-Induced Angiosarcoma in a Patient With Klippel-Trenaunay Syndrome: A Case Report. *ePlasty* 2024; 24: e46.
10. Bossetu C, La Vecchia C., Lipworth L., McLoughlin JK. Occupational exposure to vinyl chloridand cancer risk: a review of the epidemiologic literature. *Eur J Cancer Prev.* 2003; 12: 427–430.
11. Dosset LA, Harrington M, Cruse CW, Gonzalez RJ. Cutaneous angiosarcoma. *Curr Probl Cancer* 2015; 39: 258–263.