

Angiosarkom sleziny a jater

Spleen and liver angiosarcoma

Martin Vítovec¹, Martina Baněčková², Hynek Mírka¹

¹Klinika zobrazovacích metod LF UK a FN, Plzeň

²Šiklův ústav patologické anatomie, Plzeň

Hlavní stanovisko práce

Cílem práce je ukázat kazuistiku vzácné malignity jater a sleziny v různých zobrazovacích modalitách a její vývoj v čase.

SOUHRN

Vítovec M, Baněčková M, Mírka H. Angiosarkom sleziny a jater

Angiosarkomy jsou vzácné maligní nádory vycházející z cév, které se mohou objevit v různých orgánech. Často jsou diagnostikovány až v pokročilé fázi onemocnění, ve většině případů i s již patrnou generalizací. Klinické symptomy jsou nespecifické, diagnostika je obtížná a finální diagnózu rozhodne často až histopatologický nálezn. Prognóza pacientů je nadále špatná a hlavní modalitou léčby je chirurgická resekce. V kazuistice je prezentován případ pacienta s pokročilou infiltrací jater a ložiskem ve slezině s obrazy prakticky ve všech dostupných modalitách. První biopsie byla bohužel nevytěžná a z počátku byla široká diferenciální diagnostika. Následně je patrná progresse onemocnění s typickými obrazy prokrvácených ložisek s následným potvrzením po opakované biopsii a následně i pitvě. Jedná se tedy o názorný příklad, jak může víceložisková forma postižení angiosarkomem vypadat.

Klíčová slova: angiosarkom, PET/CT, magneticá rezonance, výpočetní tomografie, ultrasonografie.

Major statement

The aim of this work is to show a case report of rare liver and spleen malignancy in various imaging modalities.

SUMMARY

Vítovec M, Baněčková M, Mírka H. Spleen and liver angiosarcoma

Angiosarcomas are rare malignancies arising from blood vessels and can occur in different organs. They are often diagnosed at an advanced stage of the disease, in most cases with apparent generalisation. The clinical symptoms are non-specific, diagnosis is difficult and final diagnosis is often determined by a histopathological finding. Patient prognosis remains poor and the main modality of treatment is surgical resection. In our case report, we present a patient with advanced liver infiltration and a spleen lesion with images in almost all modalities available. Unfortunately, the first biopsy was insufficient, and initially there was a wide differential diagnostic. Subsequently, disease progression is seen with typical images of bleeding foci followed by confirmation after repeated biopsy and subsequent autopsy. This is an illustrative example of what a multifocal form of angiosarcoma disability can look like.

Key words: angiosarcoma, PET/CT, MRI, computed tomography, ultrasonography.

Přijato: 15. 10. 2021

Korespondenční adresa:

MUDr. Martin Vítovec
Klinika zobrazovacích metod LF UK a FN
aleš Svobody 80, 304 60 Plzeň
e-mail: vitovecm@fnplzen.cz

Konflikt zájmů: žádný.

ÚVOD

Angiosarkomy se mohou objevit prakticky kdekoli v těle a v jakémkoliv věku, prevalence je však vyšší u starších osob. Nejčastěji se vyskytuje kožní forma, která tvoří asi polovinu všech nádorů. Na pokožku hlavy konkrétně připadá přibližně 50 % všech případů angiosarkomu. Pouze 10 % všech angiosarkomů se vyskytuje v hlubokých měkkých

tkáních, zbylá procenta postihují parenchymatózní orgány, jako jsou prs, kost, slezina a játra (1, 2). Primární jaterní či slezinový angiosarkom je vzácná forma malignity. Ze všech primárních nádorů jater tvoří pouze od 0,1 do 2 % (3), přesto se jedná o třetí nejčastější malignitu jater po hepatocelulárním a cholangiogenním karcinomu. Obvykle se vyskytuje u starších mužů nejčastěji v šesté nebo sedmé dekádě života, muži

jsou postiženi obvykle častěji než ženy, a to v poměru 3–4 : 1. Angiosarkom sleziny je nejvzácnější typ angiosarkomů, zároveň je ale nejčastější ne-lymfoidní primární maligní novotvar sleziny (4). Prognóza pacientů je špatná. Medián přežití pacientů u angiosarkomu jater je bez léčby okolo 6 měsíců, u sleziny okolo 24 až 36 měsíců (5–7). Jelikož je angiosarkom natolik vzácná entita, většina znalostí o tomto typu nádoru je odvozena z kazuistik nebo malých kohortových studií, které jsou však omezeny nedostatečným množstvím vzorků, neúplnými údaji a také rozmanitými přístupy léčby (6). Ve skutečnosti bylo publikováno pouze několik málo studií, které pracovaly s více než 100 pacienty.

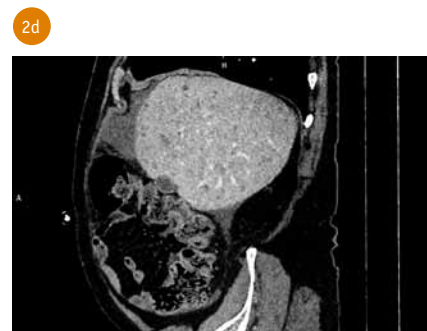
KAZUISTIKA

Pacient, 78 let, zařazený do peritoneálně dialyzačního programu z důvodu chronického renálního selhání na podkladě chronické tubulointersticiální nefritidy, byl přijat k hospitalizaci pro suspektní infekci nejasného origa. Vstupně byla klinicky patrná pouze výraznější únava a nechutenství, ovšem bez další orgánové specifické symptomatologie či klinických známek infekce. Laboratorně mimo přítomnou elevaci zánětlivých parametrů nebyly patrné žádné jiné pozoruhodnosti. Dialyzát charakteru transudátu, mikrobiologické odběry také bez průkazu patogenu. Vstupně provedené USG břicha objasnilo abscesovou kolekci v břišní stěně, která byla pravděpodobně zdrojem přítomného infektu a zmíněné elevace zánětlivých parametrů. Vedlejším nálezem na USG (obr. 1) byla však difúzně rozestá drobná hyperechogenní ložiska v jaterním parenchymu velikosti kolem 6–8 mm, která na USG provedeném 6 měsíců před výše zmíněným vyšetřením nebyla patrná. CT vyšetření trupu (obr. 2) ozřejmilo mnohočetná hypodenzní ložiska v jaterním parenchymu bez známek syčení, bez hepatomegalie a současně je patrná slezina normální velikosti s přítomným hypodenzním ložiskem v jejím dolním pólu s patrným syčením v periférii. Ložisko ve slezině bylo v korelaci s CT provedeným 2 roky nazpět bez progresu velikosti, benigního charakteru. Vzhledem k ne zcela jasnému nálezu na játrech byla provedena také magnetická rezonance (obr. 3)



1 Ultrazvukové vyšetření sleziny – slezina vykazuje heterogenní strukturu s okrsky hyperechogenní tkáně a současně tekutinu kolem konvexity sleziny

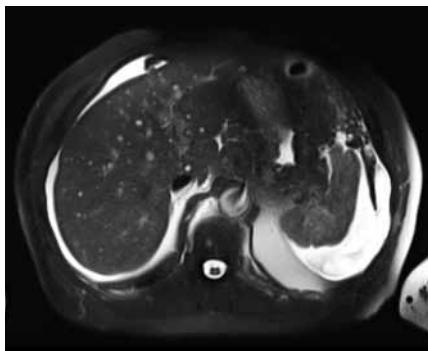
Ultrasound of spleen – the heterogeneous structure of the spleen with multiple hyperechoic lesions



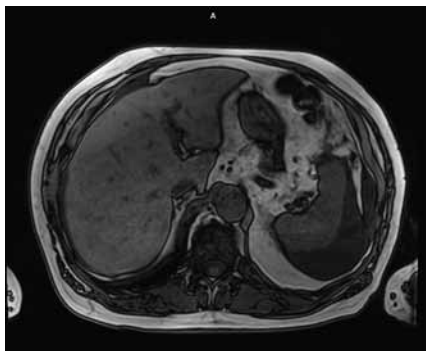
2 Výpočetní tomografie epigastria: (a) zobrazení v arteriální fázi v axiální rovině, dále obrazy ve venózní fázi; (b) axiální obraz; (c) koronární obraz; (d) sagitální obraz. Ve slezině a játrech jsou mnohočetné, převážně hypodenzní útvary, kolem jater a sleziny tekutina.

Computed tomography of epigastrium: (a) arterial phase in axial plane, then venous phase images; (b) axial plane; (c) coronary plane; (d) sagittal plane, multiple, mainly hypodense lesions in spleen and liver, fluid in peritoneal cavity

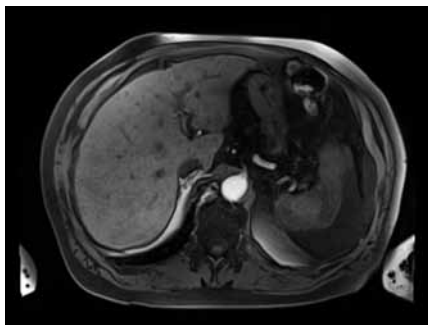
3a



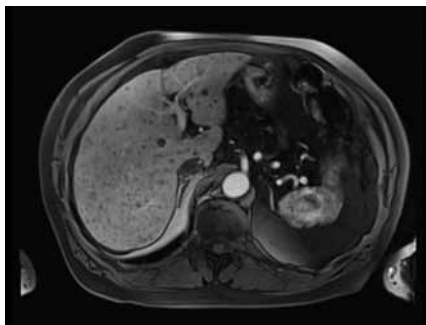
3b



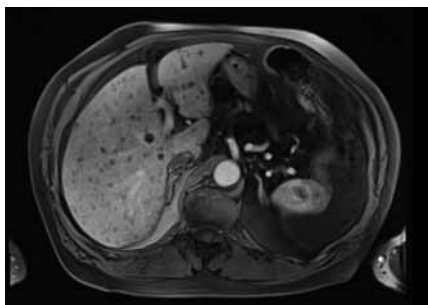
3c



3d



3e



3 Magnetická rezonance epigastria s podáním hepatospecifické k.l.: (a) T2 HASTE; (b) T1 VIBE opposed phase; (c) VIBE arteriální fáze; (d) VIBE portální fáze; (e) opožděná fáze po podání kontrastní látky. V játrech mnohočetná ložiska shodné charakteristiky signálu a syčení s ložiskem ve slezině.

Magnetic resonance imaging of epigastrium with the application of hepato-specific contrast agent: (a) T2 HASTE; (b) T1 VIBE opposed phase; (c) T1 VIBE in arterial phase; (d) portal-venous phase; (e) late hepatospecific phase. Multiple liver lesions of identical characteristics like a lesion in spleen.

s podáním hepatospecifické kontrastní látky (PRIMOVIŠT), kde byly oba jaterní laloky prostoupeny mnohočetnými drobnými ložisky do velikosti 9 mm, v T2 vážených obrazech projevující se jako hypersignální a v T1 vážených obrazech jako hyposignální. Ložiska byla dobře ohraničená, s facilitací difuze a bez postkontrastního syčení hepatospecifickou kontrastní látkou. Ve slezině je patrné ložisko, které je v T1 vážených obrazech téměř izointenzní, v T2 vážených obrazech je nehomogenní s hyperintenzními okrsky. Po podání kontrastní látky se ložisko sytí zejména periferně v portální a pozdní fázi. Pro nadále nejasnou etiologii ložisek byla doporučena biopsie pod CT kontrolou, která byla provedena po 2 měsících. V biotickém vzorku jater nebyly zastiženy maligní nádorové struktury, nicméně materiál nebyl zcela reprezentativní.

V rámci dalšího pátrání po etiologii patologického procesu – i z důvodu zjištěné progresy ložiska na CT při provedené biopsii – bylo doplněno vyšetření PET/CT s podáním ^{18}F -fluorodeoxyglukózy (FDG) (obr. 4), kde byla progresy počtu i velikosti jaterních ložisek i ložiska ve slezině potvrzena. Metabolická aktivita jaterních lézí výrazně zvýšená nebyla, pouze ojediněle některá drobná ložiska vykazovala mírně zvýšenou akumulaci FDG. Ložisko ve slezině prokazovalo okrsky zvýšení metabolické aktivity $\text{SUV}_{\text{max}} 5,2$. Během další hospitalizace se pokus o biopsii opakoval, výkon byl však značně obtížný z důvodu přítomného výrazného ascitu a současně známé koagulopatie při progredujícím jaterním selhání. V biotickém vzorku byly popsány vaskulární struktury s nestejně velkými vaskulárními prostory s výstelkou

tvořenou CD31 a ERG pozitivními kubickými elementy infiltrující jaterní parenchym, které by mohly odpovídat diagnóze angiosarkomu. Na dalším kontrolním MR vyšetření (obr. 5) je patrná progresy počtu i velikosti ložisek ve slezině i játrech. Nově jsou patrná nově i mnohočetná tečkovitá, drobná, ostře konturovaná ložiska prokrvácení s hepatomegalii.

U pacienta došlo klinicky i laboratorně postupně ke zhoršení jaterních funkcí. Dochází k další elevaci jaterních testů a klinicky byla přítomna encefalopatie, somnolence a progredující hypotenze. Exitus letalis poté nastal z důvodu terminální fáze jaterního selhání s nemožností zvrátit příčinu onemocnění.

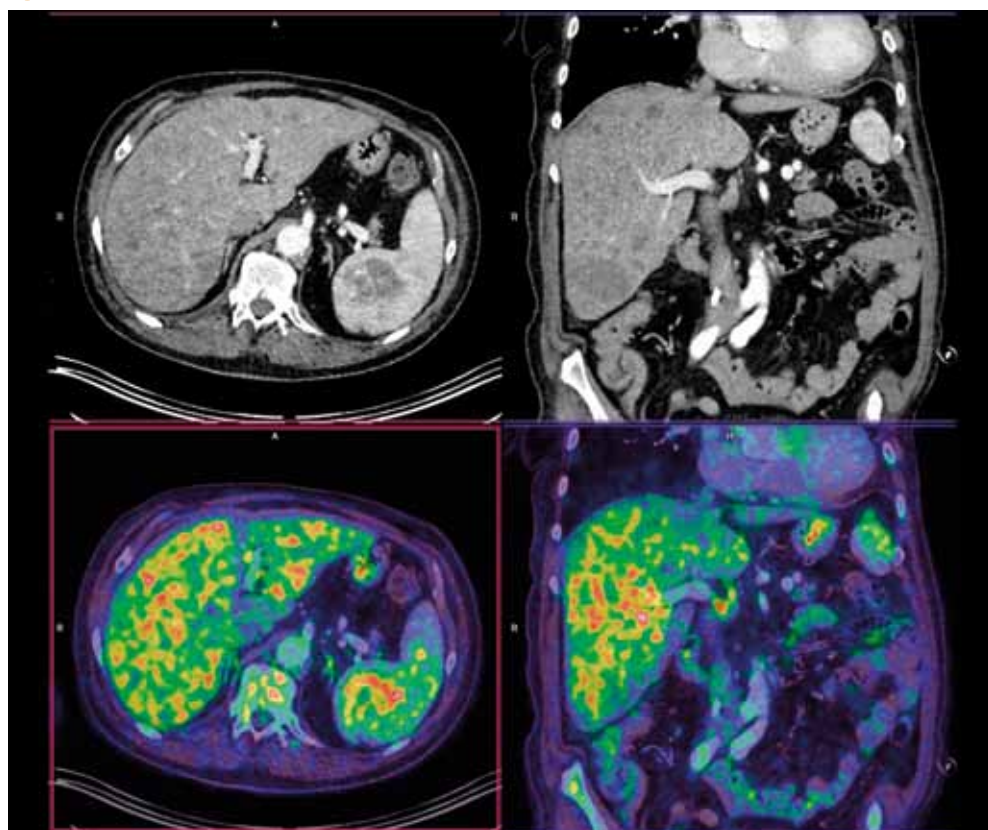
PITEVNÍ NÁLEZ

Na indikované klinicko-anatomické pítvě byla zjevná hepatomegalie, játra měkké konzistence. Na řezu lobuly byly patrné struktury s četnými dutinami, pseudocystami s pravděpodobnými fokusy krvácení. Slezina byla na řezu obdobného vzhledu jako játra, tedy strakaté barvy s prokrvácenými ložiskovými okrsky vzhledu infarktů. V parenchymu četná ložiska infiltrace angiosarkomem s jedním objemnějším červenofialovým uzlem charakteru trombu. Pítevň nález prokázal dobře diferencovaný angiosarkom s infiltrací jater a sleziny (obr. 6). Ložiska diseminace mimo tyto orgány ozejména nebyla. Vedlejším nálezem byl acinární prostatický adenokarcinom bez generalizace.

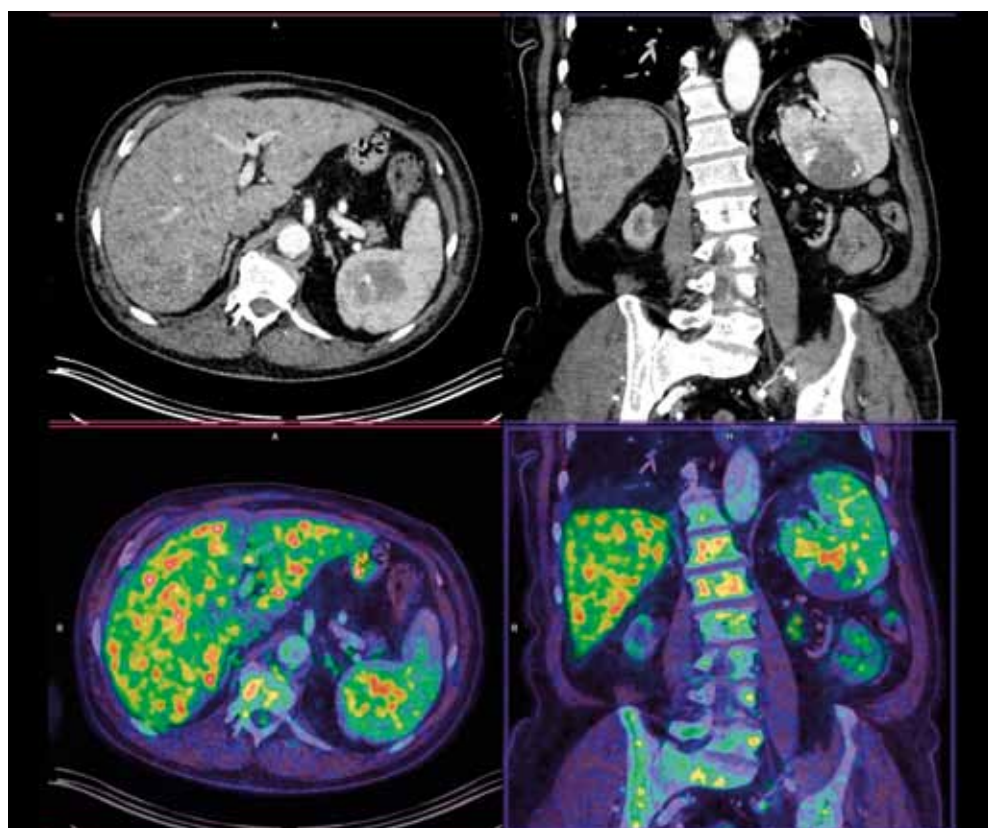
HISTOLOGIE

Většina angiosarkomů jsou high-grade nádory s nukleárními atypii, výraznou mitotickou aktivitou a četnými koagulačními nekrózami. V rámci jednoho tumoru se však lze setkat i s překryvem různých histologických fenotypů od dobře diferencovaných s anastomozujícími cévami až po solidně rostoucí špatně diferencované epitelioidní či vřetenobuněčné nádory s primitivními a hůře vytvořenými cévními luminy. Vaskulární prostory jsou obvykle špatně formované, mohou být stlačené solidnějšími okrsky tumoru anebo tvoří decentní větvičky se prostory. Tyto buněčné prostory jsou vystlané endoteliálními

4a



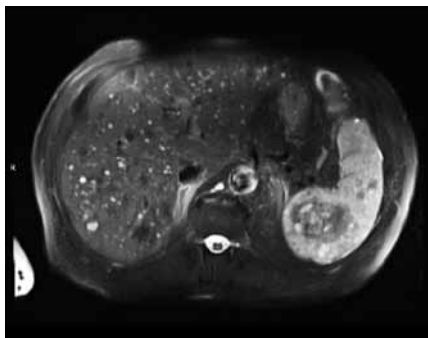
4b



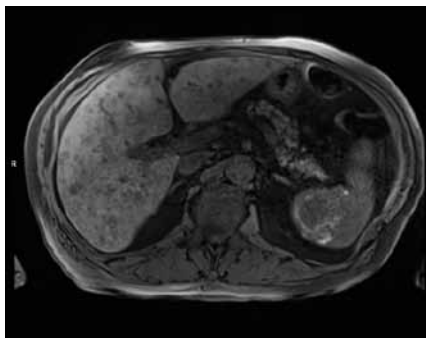
- 4 PET/CT s podáním ^{18}F -fluoro-deoxyglukózy: (a, b) ložiska ve slezině vykazují zvýšenou glykolytickou aktivitu, v jaterním parenchymu metabolická aktivita ložisek vyšší než ve vlastním jaterním parenchymu

PET/CT with the application of ^{18}F -fluorodeoxyglucose: (a, b) CT and fusion images of spleen and liver showing the hyper-metabolic nature of the splenic lesion and higher than liver level of metabolism in liver lesions

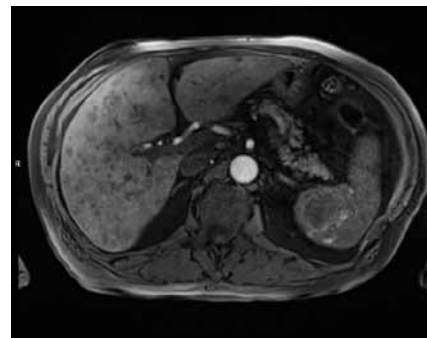
5a



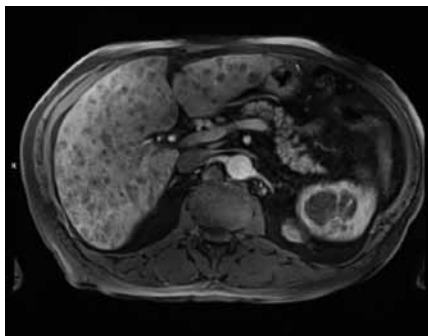
5b



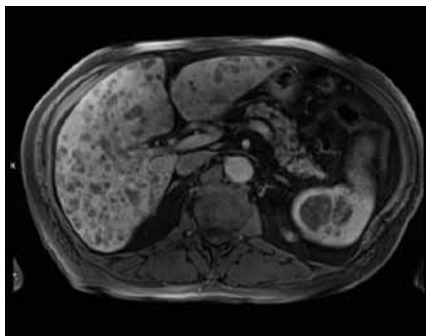
5c



5d



5e



5

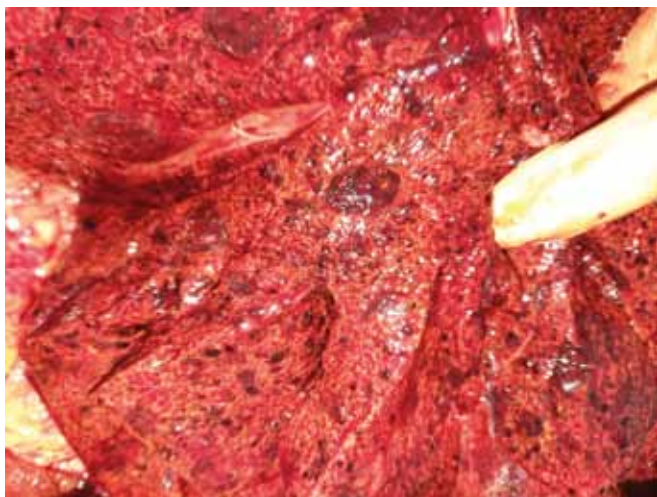
Magnetická rezonance epigastria, kontrolní vyšetření s podáním hepatospecifické k.l. patrná progresse nálezu ve slezině i v játrech: (a) T2 HASTE; (b) VIBE nativní vyšetření; (c) VIBE arteriální fáze; (d) VIBE portální fáze; (e) opožděná fáze po podání kontrastní látky. V játrech mnohočetná ložiska shodné charakteristiky signálu a syčení s ložiskem ve slezině, ložisko ve slezině zvětšeno se známkami přítomnosti methemoglobinu.

Magnetic resonance imaging of epigastrium with the application of hepatospecific contrast agent: (a) T2 HASTE; (b) T1 VIBE opposed phase; (c) T1 VIBE in arterial phase; (d) portal-venous phase; (e) late hepatospecific phase. Multiple liver lesions of identical characteristics like a lesion in spleen, follow-up with disease progression, splenic lesion enlarged with the content of methemoglobin.

buňkami, které jsou vřetenité či epiteloidní a mohou mít i cvočkovitý charakter či vytvářet drobné papilární projekce. V jaterním parenchymu nádorové buňky často tapetují již preexistující cévy či sinusoidy. Méně často jsou angiosarkomy low-grade nádory s dobře vytvořenými cévními luminy, které jsou vystlané minimálně atypickými vřetenitými buňkami. Imunohistochemicky, nádorové buňky exprimují membránově CD31 a jaderně

pak ERG markery. Variabilně exprimují CD34, FLI1, faktor VIII a cytokeratiny. Primární angiosarkomy jater by měly být odlišeny od metastatických angiosarkomů (včetně sleziných angiosarkomů metastazujících do jater), což ovšem není vždy jednoduché obzvláště proto, že většina případů je diagnostikovaná v pokročilých stadiích onemocnění a může orgány postihovat difúzně již v době diagnózy (8).

6a



6b



6

Makroskopický nálezu pitevního preparátu jater a sleziny prostoupeného nádorovými ložisky: (a) játra; (b) slezina (foto MUDr. Pavla Veselá)
Macroscopic finding of pathologic dissection, sample of liver and spleen: (a) liver; (b) spleen (with courtesy of Dr. Pavla Veselá)

DISKUSE

Přibližně u 75 % angiosarkomů jater není možné zjistit vyvolávající faktor, nicméně v etiologii angiosarkomů jater a sleziny patří mezi nejčastější spouštěče maligního procesu expozice monomeru vinylchloridu a dalším průmyslovým materiálům, iatrogenní expozice koloidnímu oxidu thoričitému (Thorotrast), používání androgenních steroidů, chronické požití arzenu či expozice radiu (3). Ani jednomu z těchto faktorů nebyl dle anamnézy a dostupných údajů výše uvedený pacient vystaven. Častější výskyt angiosarkomu jater byl též zaznamenán u pacientů s Recklinghausenovou chorobou. Udává se, že benigní nádory sleziny, jako jsou hemangiomy či hemangioendoteliomy, mohou být prekursor angiosarkomu sleziny (9). Vzhledem k patrnému ložisku charakteru hemagiomu ve slezině u 2 roky staršího vyšetření nelze zcela vyloučit jeho maligní transformaci.

Angiosarkomy jater a sleziny se obvykle projevují nespecifickými příznaky, mezi které patří bolesti v epigastriu, úbytek hmotnosti, únava. Při fyzikálním vyšetření můžeme odhalit žloutenku, ascites, hepatomegalii či splenomegalii (3). Angiosarkom však jako celá řada jiných nádorových onemocnění může být také asymptomatický a může být zachycen zobrazovacími metodami zcela náhodně. Angiosarkomy časně metastazují a u angiosarkomu jater jsou patrné metastázy u přibližně 60 % pacientů již při první manifestaci. Nejčastějším místem výskytu metastáz jsou plicе. Dále jsou uvedeny

metastázy do kostí, gastrointestinálního traktu a mozku. Angiosarkom se primárně šíří hematogenně (10).

Angiosarkomy jater a sleziny se nejčastěji vyskytují jako mnohočetné masy, ale mohou se také objevit jako solitární heterogenní expanze. V CT obraze mají charakter hypodenzních ložisek (některá mohou být hyperdenzní reflektující drobná krvácení). Na magnetické rezonanci nález odráží hemoragickou povahu angiosarkomů. V T1 a T2 vážených obrazech jsou patrné heterogenní oblasti vysokého signálu odrážející smíšený nádor a krvácení. Na vyšetření PET/CT s ^{18}F -FDG by měla ložiska zvýšeně akumulovat. U našeho pacienta byla akumulace patrná nejdříve ve slezině a u větších ložisek už byla metabolická aktivita zvýšená. V porovnání s naší kazuistikou je vidět, že obraz angiosarkomu je značně heterogenní a při relativně malém počtu nálezů nemusí být jednotný.

Klinická diagnóza angiosarkomu je komplikovaná, často zjištěná v pokročilém stadiu či se dokonce zjistí až post-mortem. V diferenciální diagnostice je zejména u difuzní formy infiltrace velmi obtížné odlišit onemocnění, jako je hepatocelulární karcinom, metastázy, primární jaterní lymfom, jaterní cystadenokarcinom či hemangioblastom. V případě postižení sleziny je nutné myslet i na myeloproliferativní onemocnění. Diagnostika pomocí histopatologie je nanejvýš důležitá.

Léčba angiosarkomů nebyla vzhledem ke vzácnosti onemocnění zcela standardizována a možnost léčby existuje

několik. Kompletní chirurgická resekce s adjuvantní chemoterapií se jeví jako zatím nejslibnější postup v případě, že je nádor solitární a je diagnostikován včas.

Transplantace jater prokázala přínos pro přežití v léčbě dvou nejčastějších primárních jaterních nádorů, nicméně transplantace jater jako forma léčby u angiosarkomu z důvodu vysoké míry recidivy a špatného přežití po transplantaci je nadále kontroverzní ve srovnání s chirurgickou resekci v hlášených studiích (11–13). Jednou z možných komplikací u angiosarkomu jater a sleziny je krvácení, někdy se jedná i o první z klinických symptomů. V těchto případech může být uplatněna transarteriální chemoembolizace (TACE) jako paliativní léčba při smrtících intra-abdominálních krváceních.

ZÁVĚR

Angiosarkom jater či sleziny je vzácný tumor, který je většinou zachycen až v pokročilém stadiu a k jeho diagnostice je rozhodující histologický nález. Bohužel i při správné a včasné diagnóze je prognóza velmi špatná. V případě, že není jasně zřejmé primární ložisko a ložiskové postižení sleziny i jater je difuzní, nelze jasně definovat primární origo postižení. U našeho pacienta se lze spíše přiklonit k teorii, že ložisko ve slezině je primární origo. Vzhledem k neměnné velikosti ložiska po 2 roky mohlo dokonce dojít k transformaci původně benigního ložiska v angiosarkom sleziny. ●

LITERATURA

1. Sturgis EM, Potter BO. Sarcomas of the head and neck region. *Curr Opin Oncol* 2003; 15: 239–252.
2. Murinello A, Mendonca P, Abreu A, Santos AL, Roquete J, Pinto E, et al. Cardiac angiosarcoma – a review. *Rev Port Cardiol* 2007; 26: 577–584.
3. Chaudhary P, Bhadana U, Singh RA, Ahuja A. Primary hepatic angiosarcoma. *Eur J Surg Oncol* 2015; 41(9):1137–1143.
4. Kohutek F, Badik L, Bystricky B. Primary angiosarcoma of the spleen: rare diagnosis with atypical clinical course. *Case Rep Oncol Med* 2016; 2016: 4905726.
5. Millan M, Delgado A, Caicedo LA, Arrunategui AM, Meneses CA, Villegas JI, Serrano O, Caicedo L, Duque M, Echeverri GJ. Liver Angiosarcoma: Rare tumour associated with a poor prognosis, literature review and case report. *Int J Surg Case Rep* 2016; 28: 165–168.
6. Young RJ, Brown NJ, Reed MW, Hughes D, Woll PJ. Angiosarcoma. *Lancet Oncol* 2010; 11: 983–991.
7. Neuhauser TS, Derringer GA, Thompson LD, et al. Splenic angiosarcoma: a clinicopathologic and immunophenotypic study of 28 cases. *Mod Pathol* 2000; 13(9): 978–987.
8. Thway K, Doyle LA, Fukayama M, Hornick JL. Angiosarcoma. In WHO classification of digestive system tumours, 5. ed. Lyon: IARC Press 2019; 471–472.
9. Falk S, Krishnan J, Meis JM. Primary angiosarcoma of the spleen. A clinicopathologic study of 40 cases. *Am J Surg Pathol* 1993; 17(10): 959–970.
10. Abegunde AT, Aisien E, Mba B, Chennuri R, Sekosan M. Fulminant hepatic failure secondary to primary hepatic angiosarcoma. *Case Rep Gastrointest Med* 2015; 2015: 869746.
11. Duan XF and Li Q. Primary hepatic angiosarcoma: a retrospective analysis of 6 cases. *J Dig Dis* 2012; 13: 381–385.
12. Matthaei H, Krieg A, Schmelzle M, Boelke E, Poremba C, Rogiers X, Knoefel WT, Peiper M. Long-term survival after surgery for primary hepatic sarcoma in adults. *Arch Surg* 2009; 144: 339–344; discussion 344.
13. Orlando G, Adam R, Mirza D, Soderdahl G, Porte RJ, Paul A, Burroughs AK, Seiler CA, Colledan M, Graziadei I, Garcia Valdecasas JC, Pruvot FR, Karam V, Lerut J. Hepatic hemangiosarcoma: an absolute contraindication to liver transplantation – the European liver transplant registry experience. *Transplantation* 2013; 95: 872–877.