

Zastosowanie radioterapii w przypadku śródbłoniaka krwionośnego nabłonkowego śródpiersia – opis przypadku

Dobromira Tyc-Szczepaniak¹, Lucyna Kępka¹, Ewa Szczepulska-Wójcik²

Śródbłoniak krwionośny nabłonkowy jest bardzo rzadkim guzem pochodzenia mezenchymalnego o granicznej złośliwości. Jego umiejscowienie w śródpiersiu należy również do rzadkości. Opisano przypadek chorej na guz śródpiersia o tym rozpoznaniu histopatologicznym, leczonej napromienianiem po niedoszczętej resekcji. Poddano analizie wskazania do radioterapii w leczeniu tego typu nowotworów w świetle dostępnej literatury.

Mediastinal epithelioid hemangioendothelioma treated with surgery and radiation – case report

Epithelioid hemangioendothelioma (EHE) is a very rare mesenchymal tumor of borderline malignancy, while its mediastinal localisation is also infrequent. A case of mediastinal EHE treated with radical surgery followed by radiotherapy is reported and the indications for radiation therapy are discussed in the light of the current literature.

Słowa kluczowe: śródbłoniak krwionośny, śródpiersie, radioterapia

Key words: epithelioid hemangioendothelioma, mediastinum, radiotherapy

Śródbłoniak krwionośny nabłonkowy jest guzem pochodzenia mezenchymalnego o granicznej złośliwości, plasującym się pomiędzy guzami typu *haemangioma* i *angiosarcoma* [1]. Zarówno sam guz o tym typie histologicznym, jak i jego lokalizacja w śródpiersiu stanowią rzadkość. Guzy pochodzenia mezenchymalnego stanowią 5-10% guzów śródpiersia, ale guzy naczyniowe spotykane są w tej lokalizacji zaledwie w 1-1,5% przypadków [2, 3].

Przedstawiamy przypadek chorej ze śródbłoniakiem krwionośnym nabłonkowym śródpiersia leczonej chirurgicznie z następową radioterapią. W pracy przedstawiono również krótki przegląd piśmiennictwa ze szczególnym uwzględnieniem roli radioterapii w leczeniu tej rzadkiej jednostki chorobowej.

Opis przypadku

68-letnia chora, nie paląca nigdy papierosów i bez obciążeń w badaniu podmiotowym, zgłosiła się z powodu bólu w klatce piersiowej narastającego w ciągu ostatnich kilku tygodni. W badaniu przedmiotowym nie stwierdzono odchyleń od stanu prawidłowego. Wyniki badań laborato-

ryjnych, badań czynnościowych płuc, EKG oraz badania ultrasonograficznego jamy brzusznej były prawidłowe.

W badaniu radiologicznym klatki piersiowej stwierdzono w śródpiersiu po stronie prawej obecność nieprawidłowej masy zawierającej zwapnienia.

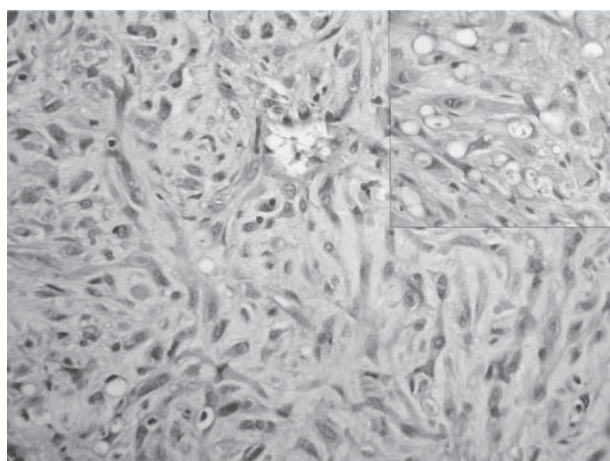
W obrazie uzyskanym w toku rezonansu magnetycznego stwierdzono obecność guza w śródpiersiu. Jego największy wymiar osiągał 35 mm. Guz umiejscowiony był w prawym kącie tchawiczo-oskrzelowym, otaczał lewą żyłę ramiennie-głowową i jej ujście do żyły głównej górnej, prawdopodobnie naciekając oba te naczynia. Po dożylnym podaniu kontrastu stwierdzono, że obszar guza ulega niewielkiemu wzmocnieniu, w mniejszym stopniu centralnie, co prawdopodobnie wynikało z obecności zwapnień.

Chorą poddano sternotomii, podczas której wykonano makroskopowo nieradykalne wycięcie części guza o wymiarach 2 x 3 cm. Radykalne leczenie chirurgiczne nie było możliwe z powodu naciekania dużych naczyń, co było zgodne z wynikami badań obrazowych. Śródoperacyjne badanie histopatologiczne wykazało obecność guza o charakterze nienabłonkowym. W toku dalszych badań histopatologicznych opisano częściowo otoczony torebką guz naczyniowy o niskim stopniu złośliwości z ogniskami metaplastyki kostnej i utkaniem przypominającym guz typu *myelolipoma*. Komórki guza miały charakter wrzecionowaty i fibroblastopodobny. Nie stwierdzono obecności elementów ekto- i endodermalnych, co pozwoliło wykluczyć rozpoznanie potworniaka.

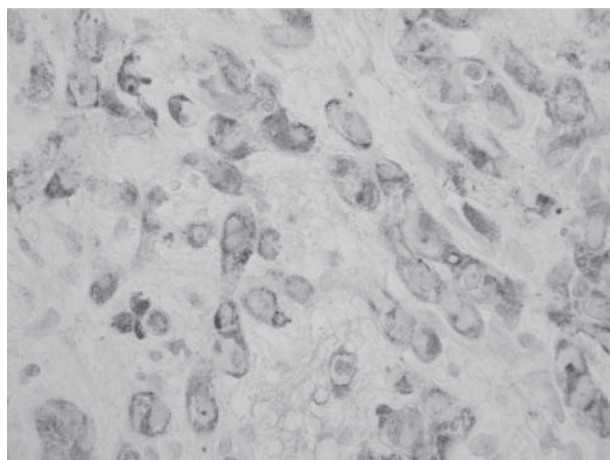
¹ Zakład Teleradioterapii
Centrum Onkologii – Instytutu im. Marii Skłodowskiej-Curie
w Warszawie

² Zakład Patologii
Instytut Gruźlicy i Chorób Płuc w Warszawie

Rozpoznano śródbłoniak krwionośny nabłonkowy G1, a rozpoznanie poparto wynikami badań immunohistochemicznych, które wykazały silnie dodatnie reakcje na obecność FVIII, wimentyny oraz CD31, CD 34 (Ryc. 1 i 2), przy ujemnych reakcjach na keratynę AE1/AE3 oraz S-100. Tomografia komputerowa klatki piersiowej wykonana w miesiąc po operacji wykazała obecność 2 cm masy w śródpiersiu – a zatem mniejszej niż stwierdzona przedoperacyjnie. Zarówno tomografia komputerowa, jak i rezonans magnetyczny zostały powtórzone po kolejnych 3 miesiącach. Stwierdzono wówczas, że masa w śródpiersiu uległa powiększeniu, osiągając średnicę 4 cm. W związku z tym skierowano chorą na leczenie napromienianiem. Stan ogólny chorej był dobry, nie obserwowano utraty wagi i nie zgłaszała żadnych dolegliwości, poza uporczywym bólem okolicy rany po sternotomii. W badaniu fizykalnym nie stwierdzono odchyłań od stanu prawidłowego, nie było cech limfadenopatii oraz



Ryc. 1. Obraz histopatologiczny przedstawianego guza śródpiersia. Śródbłoniak krwionośny nabłonkowy zbudowany ze sznurów śródbłonkowych komórek o niskiej atypii na śluzowatym podłożu (barwienie hematoksyliną i eozyną, powiększenie x100). W górnym prawym rogu: w cytoplazmie komórek nowotworowych widoczne charakterystyczne pęcherzyki zawierające erytrocyty o zniekształconych kształtach (barwienie hematoksyliną i eozyną, powiększenie x200)



Ryc. 2. Obraz histopatologiczny przedstawianego śródbłoniaka krwionośnego nabłonkowego śródpiersia (pozytywne barwienia immunohistochemiczne z zastosowaniem przeciwciała CD34, powiększenie x400)

zespołu żyły głównej górnej. Ze względu na charakter wywiadu chorobowego oraz radiologiczne cechy progresji guza pacjentkę zakwalifikowano do radioterapii.

Leczenie przeprowadzono z zastosowaniem techniki planowania trójwymiarowego. Podano sumaryczną dawkę 60 Gy w 30 frakcjach w ciągu 45 dni, stosując fotony X 15 MV na obszar wznowy z marginesem wynoszącym 2 cm. Po podaniu dawki 56 Gy marginesy zmniejszono do 0,5 cm. Bezpośrednia tolerancja leczenia napromienianiem była dobra. Tomografia komputerowa klatki piersiowej wykonana 4 miesiące po zakończeniu napromieniania wykazała stabilizację choroby. Kolejne badanie wykonane po 12 miesiącach wykazało powolne zmniejszanie się guza z cechami zwłóknienia w obrębie obszaru napromienianego. Przez 24 miesiące po leczeniu napromienianiem stan ogólny chorej był dobry, po tym czasie wystąpiły objawy zespołu żyły głównej górnej. Zakładano, że doszło do progresji choroby, ale kolejna tomografia komputerowa klatki piersiowej wykazała dalsze zmniejszanie się guza oraz współistniejącą zakrzepicę żyły głównej górnej i obu żył ramiennie-głównych. Po włączeniu leczenia przeciwkrzepliwego stan chorej uległ poprawie. Po upływie kolejnych 6 miesięcy stwierdzono obecność płynu w prawej jamie opłucnowej. W obrazie uzyskanym w toku tomografii klatki piersiowej nie stwierdzono cech miejscowej progresji. Obraz uzyskany podczas bronchoskopii odpowiadał normie. Wykonano wideotorakoskopię z drenażem płynu z jamy opłucnowej i pobraniem tkanek do badania. Makroskopowy obraz opłucnej sugerował nawrót śródbłoniaka krwionośnego nabłonkowego. W uzyskanym z jamy opłucnej krwistym płynie stwierdzono obecność wrzecionowatych komórek nowotworowych przypominających utkanie opisywanego pierwotnie guza. Próbkę pobraną do badania histopatologicznego okazały się niewystarczające – stwierdzono w nich jedynie obecność pojedynczych ognisk komórek atypowych. Rozpoznanie nawrotu choroby postawiono na podstawie znalezisk chirurgicznych i cytologicznych. W wyniku drenażu płynu nie doszło do rozprężenia płuca. Ze względu na szybkie pogarszanie się stanu chorej oraz brak możliwości leczenia przyczynowego chora została przekazana do leczenia objawowego.

Dyskusja

Śródbłoniak krwionośny nabłonkowy (*epithelioid hemangioendothelioma* – EHE) śródpiersia to przypadek bardzo rzadkiej postaci histopatologicznej w bardzo rzadkiej lokalizacji. Obserwuje się go niezależnie od płci we wszystkich grupach wiekowych, aczkolwiek w większości przypadków powyżej 30 roku życia [1]. Objawy kliniczne są niecharakterystyczne i zależą od umiejscowienia guza i ucisku na sąsiadujące struktury anatomiczne. W przypadku umiejscowienia w śródpiersiu opisywane bywają takie objawy jak uczucie ciężaru w klatce piersiowej, ból, duszność, kaszel, stridor lub świsty, dysfagia i zespół żyły głównej górnej. W niektórych przypadkach przebieg choroby jest bezobjawowy, a rozpoznanie zostaje postawione przypadkowo, na podstawie zmian stwierdzonych w obra-

zie radiologicznym klatki piersiowej. Radiologicznie stwierdza się słabo odgraniczoną lub naciekającą masę w śródpiersiu, czasem zawierającą zwapnienia, leżącą w pobliżu lub przylegającą do dużych naczyń [1-6].

W badaniu histopatologicznym EHE stwierdza się pewne cechy charakterystyczne dla guzów wydających się z naczyń. Najistotniejsze znaleziska to kształt komórek – są one zaokrąglone lub nieco wrzecionowate i układają się na kształt małych gniazd lub krótkich sznurów otoczonych lekko zasadochłoną, siarczanową, kwaśną, bogatą w mucynę śluzową substancją międzykomórkową. Pomimo panującego powszechnie przeświadczenia o granicznej złośliwości tego nowotworu w badaniu histopatologicznym można wyróżnić pewne cechy złośliwości – pleomorfizm komórek, nekrozę, aktywność mitotyczną większą niż jedna mitoza na 10 badanych pól oraz obecność komórek wrzecionowatych [1].

Rozpoznanie postawione w badaniu mikroskopowym musi zostać potwierdzone za pomocą badań immunohistochemicznych. Barwienia na obecność FVIII oraz wimentyny dały wyniki dodatnie we wszystkich przypadkach śródbłoniaka krwionośnego nabłonkowego opisanych w literaturze. W większości przypadków uzyskano również dodatnie wyniki w badaniach na obecność CD34, CD31 i śródbłonkowego markera komórek. Dwanaście przypadków EHE umiejscowionego w śródpiersiu opisane przez Susterę i wsp. [3] cechował ujemny wynik badania w kierunku CD34. Nie stwierdzano również dodatniej reakcji na obecność keratyny i białka S-100 [1, 3, 7].

W toku badań nad opisywanym przez nas śródbłoniakiem stwierdziliśmy wiele podobieństw do innych przypadków opisywanych w literaturze. Objawy kliniczne oraz wyniki badań obrazowych, jak również znaleziska histopatologiczne były typowe dla EHE. Pewne cechy złośliwości, takie jak obecność komórek wrzecionowatych, stwierdzono w badaniu mikroskopowym. Po upływie 30 miesięcy od zakończenia leczenia stwierdzono progresję choroby pod postacią wysięku nowotworowego w jamie opłucnej. Tak niekorzystny przebieg choroby bywa opisywany; częstość powstawania przerzutów określana jest w literaturze na 20% [1, 7].

Leczeniem z wyboru w przypadku EHE, a zarazem zazwyczaj jedyną metodą postępowania, jest leczenie chirurgiczne, które w 90% przypadków pozwala na osiągnięcie wyleczenia miejscowego [1], aczkolwiek doniesienia dotyczące wyleczalności miejscowej nie są rozstrzygające. Chemioterapia i radioterapia stosowane były jedynie incydentalnie, zarówno w okresie przed-, jak i pooperacyjnym.

Doniesienia dotyczące skuteczności leczenia napromienianiem są niesłychanie skąpe. Nie pozwalają na ustalenie wskazań co do stosowania przed-, czy pooperacyjnej radioterapii, jak również czy napromienianie ma być stosowane w przypadkach resekcji R0, R1 czy R2, czy też tylko w razie stwierdzenia progresji lub wznowy guza. Opisy leczenia napromienianiem dostępne w literaturze dotyczą sześciu przypadków śródpiersiowej lokalizacji EHE i są niekompletne [2-4, 8]. W dwóch przypadkach zabrakło danych histopatologicznych, w pozostałych czte-

rech przypadkach chodzi o typowego EHE. Brak jednak w tych pracach danych dotyczących zakresu resekcji, szczególnej techniki napromieniania oraz uzyskanej odpowiedzi na leczenie. W opisywanym przez nas przypadku obserwowano miejscowy odrost guza po resekcji R2 oraz powolną obserwowaną w ciągu 1 roku odpowiedź na radioterapię. Niska złośliwość EHE pozwala przewidzieć taki przebieg choroby. W omawianym przypadku rozpoczęto leczenie dużej zmiany, a zazwyczaj nie przewiduje się zadowalającej odpowiedzi w przypadku napromieniania makroskopowo stwierdzanych mięsaków. Badania nad zastosowaniem wyłącznie napromieniania w celu leczenia stwierdzanych makroskopowo mięsaków wykazały, że 5-letnia kontrola miejscowa obserwowana jest zaledwie w przypadku 30% chorych [9]. Trudności związane z podaniem dawki leczącej na zazwyczaj rozległy obszar guza przylegający do narządów krytycznych jest jedną z głównych przyczyn niepowodzeń. W przypadku leczenia mięsaków wyłącznie napromienianiem podwyższenie dawki wydaje się wiązać z lepszymi wynikami [9].

Dwa lata po zakończeniu leczenia opisywana chora rozwinęła zakrzepicę żył ramiennie-głowych, co mogło wynikać z przedłużonego ucisku masy guza na naczynia krwionośne. Nie możemy jednak wykluczyć ewentualnego wpływu leczenia napromienianiem na powstanie tego powikłania. Uszkodzenie śródbłonka lub błony wewnętrznej napromienianych naczyń może w ciągu 5 lat od zakończenia leczenia spowodować przyścienną zakrzepicę [10]. Ryzyko powikłań radioterapii powinno być brane pod uwagę w przypadku, gdy zabieg chirurgiczny miał charakter radykalny, jako że u chorych z EHE korzyści wynikające z zastosowania radioterapii adiuwantowej wydają się być zbyt małe i nie przewyższają możliwych zagrożeń.

Zgromadzone dotychczas dane są zbyt skąpe, aby można się było pokusić o ustalenie wskazań do napromieniania w przypadkach śródpiersiowych lokalizacji EHE lub jednoznacznie je skomentować. W opisywanym przypadku po napromienianiu obserwowaliśmy odpowiedź na leczenie. Możemy więc pozwolić sobie na domniemanie, że w przypadkach, w których nie udaje się makroskopowo radykalnie usunąć zmiany chorobowej (R2) leczenie chirurgiczne powinno być rozszerzone o radioterapię. Biorąc pod uwagę ryzyko powikłań związanych z napromienianiem oraz stosunkowo dobre wyniki leczenia chirurgicznego stosowanego jako jedyne postępowanie, zastosowanie radioterapii adiuwantowej w leczeniu śródbłoniaka krwionośnego nabłonkowego pozostaje wątpliwe.

Dr med. Lucyna Kępka
Zakład Teleradioterapii
Centrum Onkologii – Instytut im. Marii Skłodowskiej-Curie
ul. Roentgena 5, 02-781 Warszawa
e-mail: lucynak@coi.pl

Piśmiennictwo

1. Weiss SW, Enzinger FM. Epithelioid hemangioendothelioma. A vascular tumor often mistaken for a carcinoma. *Cancer* 1982; 50: 970-81.
2. Toursarkissian B, O'Connor WN, Dillon ML. Mediastinal epithelioid hemangioendothelioma. *Ann Thorac Surg* 1990; 49: 680-5.
3. Suster S, Moran CA, Koss MN. Epithelioid hemangioendothelioma of the Anterior Mediastinum. Clinicopathologic, Immunohistochemical, and Ultrastructural Analysis of 12 Cases. *Am J Surg Pathol* 1994; 18: 871-81.
4. Begbie SD, Bell DR, Nevell DF. Mediastinal epithelioid hemangioendothelioma in a patient with type IV Ehlers-Danlos syndrome: a case report and review of the literature. *Am J Clin Oncol* 1997; 20: 412-5.
5. Yousem SA, Hochholzer L. Unusual Thoracic Manifestation of Eithelioid Hemangioendothelioma. *Arch Pathol Lab Med* 1987; 111: 459-63.
6. Rubinowitz AN, Moreira AL, Naidich DP. Mediastinal Hemangioendothelioma: Radiologic – Pathologic Correlation. *J Comput Assist Tomogr* 2000; 24: 721-3.
7. Pålsson B. Epithelioid Hemangioendothelioma. *Acta Oncologica* 1999; 38:659-61
8. Lamovec J, Sobel HJ, Zidar A i wsp. Epithelioid hemangioendothelioma of the anterior mediastinum with osteoclast – like giant cells. Light microscopic, immunohistochemical and electron microscopic study. *Am J Clin Pathol* 1990; 93: 813-7.
9. Kepka L, DeLaney TF, Suit H, Goldberg SI. Results of radiation therapy for unresected soft tissue sarcomas (STS). *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2005; 63: 852-9.
10. Butler MJ, Lane RH, Webster JH. Irradiation injury to large arteries. *Br J Surg* 1980; 67: 341-3.

Otrzymano: 29 czerwca 2006 r.

Przyjęto do druku: 28 sierpnia 2006 r.