

Mięsaki naczyniowe (*angiosarcoma*) należą do rzadkich nowotworów złośliwych. Podstawową metodą ich leczenia jest postępowanie chirurgiczne, w postaciach zaawansowanych uzupełnione o radioterapię i chemioterapię. Pomimo stosowanych metod leczenia, wyniki odległe uzyskiwane w terapii mięsaków naczyniowych są złe i nie przekraczają 35 proc. przeżyć 5-letnich. Współistnienie niektórych nowotworów, o ustalonej etiologii wirusowej i AIDS, stało się podstawą ustalenia klinicznych kryteriów rozpoznania AIDS. Jednocześnie prowadzona kuracja antyretrowirusowa stwarza nadzieję na poprawę wyników leczenia nowotworów wskaźnikowych. Samoistna regresja nowotworów jest natomiast niezwykle rzadkim zjawiskiem, którego mechanizm nie został do chwili obecnej ustalony.

Przedstawiono przypadek chorego, zakażonego HIV, u którego doszło do regresji mięsaka naczyniowego kończyny dolnej. U chorego nie przeprowadzono radykalnego leczenia chirurgicznego ani nie stosowano metod leczenia uzupełniającego, takich jak radio- i chemioterapia. Opisany fenomen obserwowano w trakcie prowadzonej terapii antyretrowirusowej, uzyskując stopniową poprawę wartości CD4 z 9 do 267 kom/μl. Jednocześnie w ciągu 4 lat obserwacji nie stwierdzono u chorego nawrotu mięsaka ani przerzutów odległych.

Przedstawiony przypadek pokazuje nietypowy przebieg mięsaka, który nie należy do nowotworów wskaźnikowych, charakterystycznych dla rozpoznania AIDS. Obserwowana regresja nowotworu w trakcie leczenia przeciwwirusowego, może otwierać nowe możliwości w leczeniu mięsaków naczyniowych.

Słowa kluczowe: *angiosarcoma*, HIV/AIDS, HAART, spontaniczna regresja.

Angiosarcoma

– nowa choroba wskaźnikowa w przebiegu zakażenia HIV – szansa na skuteczną terapię czy przypadek samoistnej regresji?

Angiosarcoma, a „new” indicator for HIV infection: a chance for treatment or spontaneous regression of tumor? A case report

Maciej A. Berkan¹, Ewa Koślińska-Berkan²

¹Klinika Chirurgii Onkologicznej, Uniwersytet Medyczny w Łodzi

²Klinika Chorób Zakaźnych i Hepatologii, Uniwersytet Medyczny w Łodzi

WPROWADZENIE

Mięsaki naczyniowe (*angiosarcoma*) (AS) są bardzo rzadkimi złośliwymi nowotworami, o dużej agresywności przebiegu. Stanowią ok. 2 proc. wszystkich mięsaków [1].

Zespół nabytego upośledzenia odporności (AIDS) jest zespołem objawów lub jednoczesnym występowaniem objawów wielu chorób, które rozwijają się w wyniku upośledzenia odporności organizmu. Jest to końcowe stadium zakażenia wirusem HIV. Kliniczne kryteria rozpoznania AIDS opierają się na stwierdzeniu określonych chorób wskaźnikowych. Spośród chorób nowotworowych wyróżniono wśród nich te, które mają udowodnione tło wirusowe. Ich stwierdzenie determinuje rozpoznanie AIDS [2].

Określenia: *samoistna regresja* i *samoistna remisja*, opisują w literaturze jedno z najbardziej niezwykłych zjawisk w historii naturalnej chorób, a szczególnie nowotworów, tzn. częściowe, ograniczone w czasie lub całkowite ustępowanie

nie objawów choroby, w warunkach braku adekwatnego leczenia [3–6].

Przedstawiono przypadek chorego z AIDS, u którego stwierdzono regresję mięsaka naczyniowego w trakcie prowadzenia kuracji antyretrowirusowej.

OPIS PRZYPADKU

W sierpniu 2000 r. 44-letni chory został przyjęty do Kliniki Chirurgii Onkologicznej z powodu guza skóry czoła. Guz, częściowo owrzodziały, pokryty strupem, średnicy ok. 1–1,5 cm, niedający dolegliwości bólowych, zakwalifikowano do zabiegu operacyjnego w znieczuleniu miejscowym. W badaniach: RBC: 3,74 M/μl; Hgb: 10,9 g/dL; Hct: 33,3%; Mcv: 89 fL; MCH: 29,1 pg; MCHC: 32,7 g/dL; Plt: 178 K/μl; WBC: 3,5 K/μl (Lym: 32,9%; Mid: 7,3%; Gran: 59,8%), odczyn VDRL ujemny, fibrynogen: 557 mg/dl. W badaniu klinicznym nie stwierdzono innych, istotnych odchyłeń od normy. Po

Angiosarcomas are very rare malignancies. Surgery coupled with radiotherapy and chemotherapy is the basic method of treatment of these cancers. Unfortunately, however, this treatment offers at most only a 35% 5-year survival rate.

The coexistence of some cancers with known viral etiology and AIDS has helped to recognize and establish the clinical criteria of AIDS. At the same time, anti-retroviral therapies (HAART) have given reasons for optimism in the treatment of such cancers commonly associated with AIDS. Finally, spontaneous cancer regressions are extremely rare and their mechanism is yet to be ascertained.

We are presenting an HIV positive patient with a regression of angiosarcoma of the lower limb. The patient did not undergo any surgery, radiotherapy or chemotherapy to treat the cancer. Significantly, the regression was noticed during effective HAART therapy (CD4 rise from 9 to 267 cells/UI). There was no recurrence or spread observed within 4 years after surgery.

This patient represents an atypical course of angiosarcoma. Perhaps HAART may become an additional, method of treatment of angiosarcomas.

Key words: angiosarcoma, HIV/AIDS, HAART, spontaneous regression.

niewpikłanym usunięciu guza skóry chory został wypisany do domu. Wynik ostatecznego badania histopatologicznego brzmiał: *Granulom angioplasticum* (No: 281700).

Pacjent ponownie zgłosił się do poradni Kliniki w styczniu 2001 r., skierowany przez specjalistę chorób skóry, z powodu licznych, owrzodziałych, zlewających się guzów skóry podudzia i uda lewego. Towarzyszyły im objawy postępującego osłabienia, utraty masy ciała oraz stany podgorączkowe. Wykonanej biopsji aspiracyjnej, z dwóch zmian skórnych, towarzyszyło silne krwawienie, a wynik badania był diagnostycznie niemiarodajny (No 104841: preparaty krwiste). Chory został ponownie przyjęty do Kliniki Chirurgii Onkologicznej UM w Łodzi, w lutym 2001 r. Po przyjęciu stwierdzano liczne guzowate owrzodzenia skóry uda i podudzia lewego, średnicy od 1 do 4 cm, pokryte strupem, o słabej ruchomości, tkliwe. Oprócz pojedynczych, powiększonych, ruchomych węzłów chłonnych obwodowych, nie określono w badaniu fizykalnym ani w badaniach obrazowych innych odchyłeń od normy. Zalecono oznaczenie przeciwciał antyHIV oraz wartości CD4 i zakwalifikowano chorego do wycięcia guza podudzia lewego, celem uzupełnienia diagnostyki. Po usunięciu guza i niepowikłanym przebiegu pooperacyjnym chory został wypisany do domu. W ostatecznym badaniu histopatologicznym określono guz skóry jako *angiosarcoma* (No: 284209), przy czym w obrazie mikroskopowym nie wykazano cech typowych dla mięsaka Kaposiego. W związku z rozpoznaniem zakażenia HIV (obecne przeciwciała antyHIV; CD4 – 9 kom/mm³), chorego skierowano na dalsze leczenie w Klinice Chorób Zakaźnych i Hepatologii UM w Łodzi, gdzie włączono leczenie antyretrowirusowe (zerit, videx, crixivan, norvir).

W chwili rozpoczęcia leczenia chory był w stanie ciężkim. Posocznicy, gorączce towarzyszyły objawy progresji nowotworu – rozległe owrzodzenia z rozpadem tkanek, obejmujące stopniowo całą kończynę dolną; sączenie treści surowiczoro-ropnej, punktowe krwawienie. W związku z pogarszającym się stanem ogólnym chorego, miejscową progresją zmian, w marcu 2001 r. zaproponowano pacjentowi leczenie ratujące w postaci amputacji, na którą chory nie wyraził zgody.

W miarę prowadzenia terapii antyretrowirusowej stan chorego zaczął się poprawiać. Ustąpiła gorączka, pacjent przybrał na wadze, a zmiany guzowate na skórze kończyny dolnej lewej zaczęły się stopniowo wycyfywać. Ze względu na nasilający się świąd skóry oraz wysypkę zmieniono zerit i videx na combivir. Uzyskano ponadto poprawę wartości CD4 do poziomu 151 kom/mm³ (lipiec 2001 r.).

Konsultowany ponownie w listopadzie 2001 r. ze względu na wyraźną regresję zmian kończyny dolnej lewej; chorego zakwalifikowano do pobrania wycinków ze stwierdzanych zmian rezydualnych na skórze kończyny. Po przyjęciu do Kliniki Chirurgii Onkologicznej stwierdzono liczne drobnoguzkowe zmiany skóry kończyn. Powierzchnia skóry podudzia i uda lewego pokryta była ponadto brunatno-żółtymi strupami, z widocznymi na obwodzie cechami gojenia, w części zmian z pozostającymi zanikowymi bliznami. Nie stwierdzono powiększenia obwodowych węzłów chłonnych. W pozostałych badaniach nie stwierdzono cech przerzutów odległych ani innych odchyłeń od normy. Po usunięciu guzów uzyskano następujący wynik badania histopatologicznego: w okolicy podudzia lewego – *catrrix*; z okolicy uda lewego – skóra z naciekami z komórek makrofagowych obładowanych hemosyderyną wokół naczyń. W żadnym z wycinków nie stwierdzono

utkania nowotworu. W badaniach wartości poziomu limfocytów CD4, określono ich liczbę na 267 kom/uL.

Chory do chwili obecnej pozostaje pod obserwacją Poradni AIDS przy Klinice Chorób Zakaźnych oraz Poradni Kliniki Chirurgii Onkologicznej UM w Łodzi. W prowadzonych badaniach nie stwierdzono nawrotu miejscowego nowotworu ani przerzutów odległych.

DYSKUSJA – OMÓWIENIE

Mięsaki naczyniowe (*angiosarcoma*) stanowią 2 proc. wszystkich mięsaków tkanek miękkich [1]. Najczęściej lokalizują się w skórze i tkankach powierzchownych okolic głowy i szyi (60 proc.) [1, 7], rzadziej zajmują tułów i kończyny (18 proc.). *Angiosarcoma* występuje także jako nowotwór narządów wewnętrznych (wątroba, śledziona, kości, serce) [8]. Może również rozwijać się w przebiegu przewlekłego obrzęku limfatycznego, a także po przebytej radioterapii [9, 10].

Mięsaki naczyniowe skóry i tkanek miękkich najczęściej występują w 7. dekadzie życia [11]. W pierwszych dekadach życia są bardzo rzadkie, ale wykazują większą złośliwość niż u pacjentów starszych [8].

Mięsaki naczyniowe tkanek miękkich rosną zwykle wieloogniskowo, wykazują tendencję do wznowy miejscowej i szybko dają odległe przerzuty. 5-letnie przeżycie pacjentów z *angiosarcoma* waha się w granicach 10–35 proc.

Najskuteczniejszym sposobem leczenia jest miejscowe wycięcie zmiany, a następnie zastosowanie radioterapii [1, 7]. Według niektórych autorów lepsze efekty daje dołączenie do tego postępowania także chemioterapii. Nie zostało to jednak potwierdzone w innych pracach (Karpeh i wsp.) [1, 7, 12].

Zjawisko samoistnej regresji mięsaków naczyniowych występuje

je stosunkowo rzadko. Opisano dotychczas kilka przypadków spontanicznej remisji *angiosarcoma*. W badaniach doświadczalnych na myszach wykazano remisję spontaniczną, która była spowodowana podaniem cidofoviru. Jest to lek przeciwwirusowy, zazwyczaj stosowany u zakażonych CMV (*cytomegalovirus*). Według Liekensa i wsp. jego działanie przeciwnowotworowe może wynikać z działania przeciwwirusowego, ale również z powodu hamowania procesów angiogenezy, zachodzących w guzie [13]. Opisano również kilka klinicznych przypadków remisji *angiosarcoma in vivo*. U pacjentów tych zmiany były zlokalizowane w okolicy głowy przy współistnieniu przeciwwskazaniach do leczenia chirurgicznego. U chorych tych zastosowano terapię z użyciem wlewno liposomalnej doxorubicyny [14, 15]. W pierwszym przypadku całkowita remisja ogniska pierwotnego i przerzutów w węzłach chłonnych nastąpiła po 6 cyklach leczenia systemowego [14]. W drugim przypadku zastosowano 21 wlewno doxorubicyny, a następnie napromienianie do uzyskania łącznej dawki 40 Gy. Uzyskano pełną remisję choroby, bez cech wznowy w ciągu 24 mies. od zakończenia leczenia [15]. Opisany został również przypadek regresji mięsaka naczyniopochodnego głowy po zastosowaniu brachyterapii z użyciem irydu 192 [16]. W literaturze można także znaleźć jeden przypadek spontanicznej remisji *angiosarcoma* bez zastosowania jakiegokolwiek leczenia. Opis dotyczy regresji rozległej zmiany obejmującej twarz i głowę u 75-letniej kobiety. Remisja zmiany, potwierdzonej histopatologicznie jako *angiosarcoma*, nastąpiła po kilku miesiącach od rozpoznania i utrzymywała się przez kolejne 36 mies. [17]. Nie spotkano jednakże w literaturze opisanego przypadku współistnienia *angiosarcoma* i zakażenia HIV.

Większość nowotworów wskaźnikowych dla infekcji HIV ma podłoże wirusowe. Wprowadzenie skojarzonej terapii antyretrowirusowej (HAART – *Highly Active Anti-Retroviral Therapy*) zredukowało o ok. 75 proc. liczbę zgonów z powodu chorób związanych z AIDS. Jednocześnie obserwowano częściową i całkowitą remisję mięsaka Kaposiego u chorych z AIDS po zastosowaniu HAART [18]. Opisywano także zmniejszenie się częstości występowania chłoniaków niezłośliwych, ale wyniki te są gorsze niż w przypadku mięsaka Kaposiego [2, 19]. Natomiast wpływ HAART na występowanie i przebieg inwazyjnego raka szyjki macicy jest nadal niejednoznaczny [2].

Wyniki leczenia nowotworów wskaźnikowych są więc zachęcające, dając szansę na poprawę wyników odległych leczenia AIDS. *Angiosarcoma* nie był jednak dotychczas kojarzony z AIDS, jak również jego wystąpienie u tak młodego chorego nie jest charakterystyczne dla tego nowotworu. Ponadto obserwowana regresja nowotworu, jak również długi okres wolny od objawów choroby, bez cech nawrotu, wobec braku typowego, uznanego leczenia celownego, wydaje się być zjawiskiem niezwykłym.

Oczywiście, na odpowiedź na postawione pytanie jest na pewno zbyt wcześnie. Wymagałaby ona raczej badań prospektywnych, ale jak się nam wydaje, tak nietypowy przebieg mięsaka uzasadnia zawarte w tytule wątpliwości.

PIŚMIENNICTWO

1. Mark RJ, Poen JC, et al. *Angiosarcoma. A report of 67 patients and a review of the literature.* Cancer 1996; 77 (11): 2400-6.
2. Marciniak K, Berkan M. *Nowotwory w przebiegu AIDS.* Ann Univ Med Lodz 2003, (44), 4: 89-96.
3. Markowska J, Markowska A. *Spontaniczna regresja raka.* Ginekol Pol 1998; 69 (1): 39-44.

4. Chang WY. *Complete spontaneous regression of cancer: four case reports, review of literature and discussion of possible mechanisms involved*. Hawaii Med J 2000; 59 (10): 379-87.
5. Challis GB, Stam HJ. *The spontaneous regression of cancer. A review of cases from 1900 to 1987*. Acta Oncol 1990; 29 (5): 545-50.
6. Papac RJ. *Spontaneous regression of cancer: possible mechanisms*. In Vivo 1998; 12 (6): 571-8.
7. Naka N, Ohsawa M, Tomita Y, et al. *Prognostic factors in angiosarcoma*. J Surg Oncol 1996; 61: 170-6.
8. Lezama-del Valle P, Gerald WL, Tsai J, et al. *Malignant vascular tumors in young patients*. Cancer 1998; 83 (8): 1634-9.
9. Liu K, Layfield LJ. *Cytomorphologic features of angiosarcoma on fine needle aspiration biopsy*. Acta Cytol 1999; 43: 407-15.
10. Huang J, Mackillop WJ. *Increased risk of soft tissue sarcoma after radiotherapy in women with breast carcinoma*. Cancer 2001; 92 (1): 172-80.
11. Meis-Kindblom J, Kindblom LC. *Angiosarcoma of soft tissue: a study of 80 cases*. Am J Surg Pathol 1998; 22 (6): 683-97.
12. Karpeh MS Jr, Caldwell C, Craynor JJ, et al. *Vascular soft-tissue sarcomas. An analysis of tumor-related mortality*. Arch Surg 1991; 126: 1474-81.
13. Liekens S, Verbeken E, De Clercq E. *Potent inhibition of hemangiosarcoma development in mice by cidofovir*. Int J Cancer 2001; 92: 161-7.
14. Eiling S, Lischner S, Busch JO. *Complete remission of a radio-resistant cutaneous angiosarcoma of the scalp by systemic treatment with liposomal doxorubicin*. Br J Dermatol 2002; 147 (1): 150-3.
15. Wollina U, Fuller J, Graefe T, Kaatz M. *Angiosarcoma of the scalp: treatment with liposomal doxorubicin and radiotherapy*. J Cancer Res Clin Oncol 2001; 127 (6): 396-9.
16. Nakamura R, Harada S, Obara T. *Iridium-192 brachytherapy for hemorrhagic angiosarcoma of the scalp: a case report*. Jpn J Clin Oncol 2003; 33 (4): 198-201.
17. Cerroni L, Peris K, Legge A. *Angiosarcoma of the face and scalp. A case report with complete spontaneous regression*. J Dermatol Surg Oncol 1991; 17 (6): 539-42.
18. Cattelan AM, Calabro ML, Aversa SML, et al. *Regression of AIDS-related Kaposi's sarcoma following antiretroviral therapy with protease inhibitors: biological correlates of clinical outcome*. Eur J Cancer 1999; 35: 1809-15.
19. Tirelli U, Bernardi D. *Impact of HA-ART on the clinical management of AIDS-related cancers*. Eur J Cancer 2001; 37: 1320-4.

ADRES DO KORESPONDENCJI

dr n. med. **Maciej A. Berkan**
 Klinika Chirurgii Onkologicznej
 Uniwersytet Medyczny
 ul. Paderewskiego 4
 93-509 Łódź
 tel. +48 42 689 54 41
 e-mail: berkanmab@yahoo.com