

Primární angiosarkom prsu

Lenka Svobodová^{1,2}, Renata Soumarová^{1,2}

¹Radioterapeutická a onkologická klinika FNKV a 3. lékařské fakulty Univerzity Karlovy, Praha

²3. lékařská fakulta Univerzity Karlovy, Praha

Primární angiosarkom prsu představuje vzácnou malignitu, která obvykle postihuje mladé ženy mezi třetí a čtvrtou dekadou. Manifestuje se jako hmatná, rychle rostoucí rezistence v prsu u žen bez předešlé expozice ionizujícímu záření. Hlavní léčebnou modalitu představuje chirurgický výkon, role radioterapie a chemoterapie zůstává nejasná pro nedostatek randomizovaných klinických studií. Prognóza primárního angiosarkomu je nepříznivá, typická je vysoká míra lokální rekurence a časná hematogenní diseminace zejména do plic.

Klíčová slova: rakovina prsu, angiosarkom, chemoterapie, radioterapie.

Primary angiosarcoma of the breast

Primary angiosarcoma of the breast is a rare malignancy, usually affecting young women between the third and fourth decades of life. It is manifested as a palpable, rapidly growing mass in the breast of women with no history of exposure to ionizing radiation. Surgery is the main treatment modality, with the role of radiotherapy and chemotherapy remaining unclear due to a lack of randomized clinical trials. The prognosis of primary angiosarcoma is unfavourable, with a high rate of local recurrence and early haematogenous dissemination, particularly to the lungs, being typical.

Key words: breast cancer, angiosarcoma, chemotherapy, radiotherapy.

Úvod

Angiosarkom prsu patří mezi vzácné a agresivně se chovající malignity vycházející z vaskulárních nebo lymfatických endotelových buněk (1).

Klasifikuje se na primární, vznikající de novo, a sekundární, který se objevuje s odstupem minimálně 3 let od radioterapie v oblasti ozařovaného pole po prs zachovném výkonu, nebo se může objevit i v terénu chronického lymfedému (2).

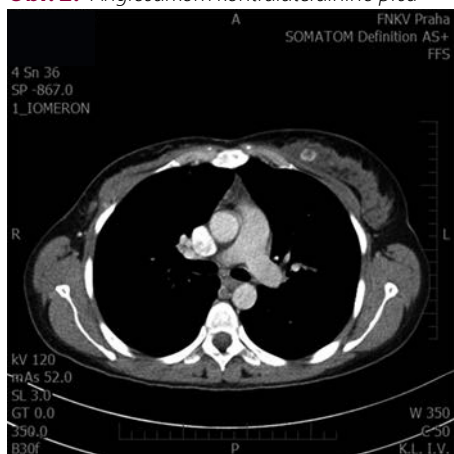
Primární angiosarkom prsu je extrémně vzácný. Představuje méně než 1 % případů malignit prsů a jeho incidence je přibližně 4,46 případů na 1 milion žen (3). Typický věk manifestace je mezi 30. a 40. rokem života, medián je 35 let (4). Charakterizován je rychle rostoucí nebolestivou rezistencí, která je jen vzácně asociována s fialovou pigmentací ků-

že. Diferenciální diagnostika je ztížená denzním parenchymem mléčné žlázy mladých žen a nejednoznačným ultrazvukovým nálezem (5). Základním zobrazovacím vyšetřením je proto magnetická rezonance prsů, definitivní diagnózu potvrdí core cut biopsie.

Hlavní léčebnou modalitu představuje chirurgický výkon, doporučována je mastektomie, v selektovaných případech lze zvážit parciální výkon. Axilární disekce se standardně neprovádí vzhledem k typické hematogenní diseminaci nádoru (6). I přes dosažení mikroskopicky negativního resekcčního okraje je angiosarkom prsu spojen s vysokou mírou lokální rekurence. Data z MD Anderson Cancer center ukazují zlepšení lokální kontroly v případě, že pacienti byli léčeni adjuvantní radioterapií (7). McGowan ve své retrospektivní studii prokázal nižší míru lokální reku-

rence u pacientů, kteří absolvovali radioterapii dávkou vyšší než 48 Gy. Autoři doporučují postoperační radioterapii v dávce minimálně 60 Gy na lůžko tumoru (8). Přesto, že se většinou jedná o retrospektivní studie, obecně se doporučuje indikovat adjuvantní radioterapii u high grade sarkomů větších než 5 cm a u nádorů resekovaných s pozitivním mikroskopickým okrajem.

Role adjuvantní chemoterapie v léčbě angiosarkomu prsu zůstává nejasná. Několik prací popisuje s chemoterapií prodloužení DFS (disease-free survival) a doporučuje podání adjuvantní chemoterapie u high grade tumorů větších než 5 cm (9, 10). Další retrospektivní studie však neprokázaly zlepšení celkového přežití (11, 12). Vzhledem k extrémně vzácnému onemocnění nemáme ani v dnešní době randomizované klinické studie. Můžeme pro-

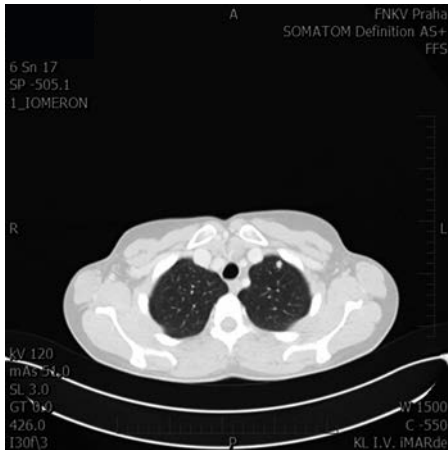
Obr. 1. Objemný primární angiosarkom pravého prsu**Obr. 2.** Angiosarkom kontralaterálního prsu

to jen extrapolovat data z randomizovaných studií zabývajících se přínosem adjuvantní chemoterapie pro sarkomy obecně.

Prognóza primárního angiosarkomu prsu zůstává nepříznivá, pětileté přežití se pohybuje kolem 30–40 %. Typická je vysoká míra recurence a hematogenní metastazování. Nejčastěji metastazuje do plic, skeletu, měkkých tkání a kůže (13).

Kazuistika

Primární angiosarkom prsu v klinické praxi prezentujeme na kazuistice 33leté pacientky, která si v lednu 2018 nahmatala rezistenci v pravém prsu. Absolvovala vyšetření ve spádové gynekologické ambulanci s negativním nálezem. Pacientka byla bez komorbidit a měla negativní rodinnou anamnézu. Na naše pracoviště přišla v listopadu 2018 s objemnou rezistencí v pravém prsu histologicky ověřenou jako nízce diferencovaný angiosarkom s proliferačním indexem 60 %. Magnetická rezonance zobrazovala špatně ohraničené ne-

Obr. 3. Plicní metastázy po 33 měsících od primární diagnózy angiosarkomu pravého prsu**Obr. 4.** Recidiva angiosarkomu v hrudní stěně vlevo

homogenní ložisko velikosti 82 × 64 × 58 mm (obr. 1), nález byl větší než na provedeném ultrazvuku. V axile se nezobrazovaly patologicky zvětšené lymfatické uzliny. Stagingové CT hrudníku a břicha bylo bez známek generalizace. Pacientka absolvovala mastektomii vpravo, v definitivním histologickém vyšetření mělo ložisko velikost 73 × 65 × 34 mm, ve více řezech se nádor nacházel ve vzdálenosti 0,1–0,3 mm od spodiny excise, od které byl oddělen tenkým lem vazivové tkáně. Pacientku jsme následně indikovali k adjuvantní radioterapii na oblast hrudní stěny vpravo v celkové dávce 60 Gy.

Při kontrolním vyšetření za měsíc od ukončení radioterapie byla v kontralaterálním prsu zjištěna nová rezistence velikosti 1 × 1 cm (obr. 2). Léze byla histologicky ověřena opět jako angiosarkom. Akademickou otázkou zůstává, jestli se jednalo o metastázu nebo o duplicitní nádor, provedené PET/CT vyšetření nezobrazovalo další patologická ložiska. Pacientka v květnu 2019 absolvovala

mastektomii vlevo, v resekátu byl zastižen nízce diferencovaný angiosarkom, v největším rozměru 11 mm, lem od resekční linie byl minimálně 2 mm. Pacientka rovněž absolvovala adjuvantní radioterapii na oblast hrudní stěny vlevo do celkové dávky 60 Gy s dobrou tolerancí, radiodermatitida G1 odezněla do dvou týdnů od ukončení radioterapie. Zásadní otázkou bylo, zda-li pacientku indikovat k adjuvantní chemoterapii a v jakém režimu. Pro angiosarkom prsu neexistují standardy léčby, literatura nabízí jenom několik retrospektivních studií s nejednoznačnými výsledky. Po zvážení nejistého přínosu adjuvantní chemoterapie a s ní spojeným rizikem nežádoucích účinků se nakonec pacientka rozhodla pro sledování. V pravidelných 3měsíčních intervalech absolvovala klinické vyšetření, 2× ročně CT hrudníku a břicha.

Po více než dvou letech, v srpnu 2021, pacientka přišla s nově hmatnou bolestivou rezistencí v oblasti hrudní stěny vlevo velikosti 15 mm. CT hrudníku prokázalo přítomnost několika drobných ložisek velikosti 5–10 mm v plicním parenchymu (obr. 3), v oblasti hrudní stěny vlevo laterokaudálně bylo přítomné ložisko velikosti 15 mm (obr. 4), a další dva drobné noduly mediálně a kranálně od tohoto ložiska. Pacientku jsme indikovali v první linii léčby k paliativní chemoterapii paklitaxel, od zvažované kombinace s bevacizumabem jsme na základě nejasných dat z klinických studií nakonec upustili. S cílem zachovat co nejlepší kvalitu života této mladé ženy jsme doxorubicin odložili do druhé linie léčby, jelikož kombinované režimy neprokázaly zlepšení celkového přežití. V současné době pacientka podstupuje 2. měsíc paliativní chemoterapie s dobrou tolerancí, nadále pracuje, subjektivně došlo ke zmírnění bolesti v oblasti patologického ložiska v hrudní stěně.

Diskuze

Patogenní molekulární dráha angiosarkomu není dosud jasně objasněna, preklinické studie prokázaly u těchto nádorů zvýšenou expresi vaskulárního endoteliálního růstového faktoru A (VEGF-A) a jeho receptorů. Následná blokáda pomocí monoklonálních protilátek vedla k apoptóze nádorových buněk. Agulnik et al v jednoramenné klinické studii fáze II prokázal mírnou efektivitu a dobrou toleranci

bevacizumabu v léčbě metastatického nebo lokálně pokročilého angiosarkomu. Do studie bylo zařazeno 32 pacientů, kteří dostávali bevacizumab v dávce 15 mg/kg v třítydenním intervalu (14).

D'Adamova studie fáze II, která kombinovala bevacizumab s doxorubicinem, prokázala léčebnou odpověď u 12 % pacientů s metastatickým sarkomem měkkých tkání, míra těchto odpovědí ale nebyla vyšší než ve studiích s doxorubicinem v monoterapii (15). Zcela jiné výsledky publikoval ve studii fáze II Ray-Coquard (16). Přidání bevacizumabu k paklitaxelu v léčbě pokročilého nebo metastatického angiosarkomu nepřineslo žádné zlepšení. Léčebná odpověď byla nižší v kombinovaném rameni 29 % vs. 46 %, interval bez progresu onemocnění byl identický. Přidání bevacizumabu k chemoterapii bylo asociováno s vyšší toxicitou 44 % vs. 22 %, větší redukce dávek byla taky nutná v kombinovaném rameni 56 % vs. 35 %.

Nevýhodou těchto klinických studií je malý soubor pacientů. Recentní studie navíc prokazují zvýšenou expresi signální dráhy PI3K/

Akt/mTOR v buňkách angiosarkomu spojenou s rezistencí a inaktivitou bevacizumabu (17). Kombinace mTOR inhibitorů s bevacizumabem může vést k překonání rezistence a lepším klinickým výsledkům. Základem léčby metastatického stadia zatím zůstává chemoterapie na bázi antracyklinů nebo taxanů. Kombinované režimy s přidáním ifosfamidů, dakarbazinu, cyklofosfamidů nebo vinkristinu zvyšují léčebnou odpověď, která ale nevede ke zlepšení celkového přežití (18).

U podskupiny angiosarkomů byla pozorována vyšší mutační nálož, která by mohla vést k léčebné odpovědi imunoterapii checkpoint inhibitorů (19). Několik autorů popisuje zvýšenou membránovou expresi PD-L1 (programmed death ligand 1) u nádorových buněk (20). V multicentrické studii fáze II Wagner et al. prokázal 25 % léčebnou odpověď u pacientů s metastatickým nebo lokálně pokročilým angiosarkomem, kteří byli léčeni kombinovanou terapií nivolumab a ipilimumab (21). Léčebné odpovědi byly dlouhotrvající a medián celkového přežití zatím nebyl dosažen. Nejvyšší léčebná odpověď 60 % včetně do-

sažení kompletních remisí byla pozorována u kožních angiosarkomů.

Závěr

Diagnóza angiosarkomu prsu představuje vzhledem ke své extrémně nízké incidenci, nepříznivé prognóze, chybějícím standardům léčby, náročnou situaci pro pacienty, ale i pro nás onkology. Péče o takové pacienty patří do rukou zkušeného multidisciplinárního týmu. Angiosarkom prsu je charakterizován vysokým rizikem lokální recidivy a vzdálené hematogenní diseminace zejména do plic, což demonstruje i případ naší pacientky. Pro podání adjuvantní chemoterapie není dostatek dat, randomizované klinické studie prakticky chybí. Slibný potenciál monoklonálních protilátek cílených na vaskulární endoteliální růstový faktor se nepodařilo v klinických studiích rovněž jednoznačně prokázat. Kombinovaná terapie s inhibitory mTOR předpokládá zlepšení výsledků, randomizované klinické studie zatím chybí. Jiskřičku naděje v moři neznáma a neuspokojivých výsledků léčby možná přinese imunoterapie.

LITERATURA

1. Angiosarcoma. *Lancet Oncol.* 2010; 11(10): 983–991.
2. Monroe AT, Feigenberg SJ, Mendenhall NP. Angiosarcoma after breast-conserving therapy. *Cancer.* 2003; 97(8): 1832–1840.
3. Zelek L, et al. Prognostic factors in primary breast sarcomas: a series of patients with long-term follow-up. *J Clin Oncol* 2003; 21(13): 2583–2588.
4. Hodgson NC, Bowen-Wells C, Moffat F, Franceschi D, Avisar E. Angiosarcomas of the breast: a review of 70 cases. *Am J Clin Oncol.* 2007; 30: 570–3. doi: 10.1097/COC.0b013e3181131d62.
5. Mantilla JG, Koenigsberg T, Reig B, et al. Core Biopsy of Vascular Neoplasms of the Breast: Pathologic Features, Imaging, and Clinical Findings. *Am J Surg Pathol* 2016; 40: 1424–34.
6. Lim SZ, Ong KW, Tan BK, Selvarajan S, Tan PH. Sarcoma of the breast: an update on a rare entity. *J Clin Pathol.* 2016; 69: 373–381.
7. Gutman H, Pollock RE, Ross MI, et al. Sarcoma of the breast: implications for extent of therapy. *Anderson experience. Surgery* 1994; 116: 505–9.
8. McGowan TS, Cummings BJ, et al. An analysis of 78 breast sarcoma patients without distant metastases at presentation. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2000; 46: 383–90.
9. Lahat G, Lev D, et al. Sarcomas of the breast. *Expert Rev*

- Anticancer Ther* 2012; 12: 1045–51.
10. Gutman H, Pollock RE, Ross MI, et al. Sarcoma of the breast: implications for extent of therapy. *Anderson experience. Surgery* 1994; 116: 505–9.
11. Zelek L, Liombart-Cussac A, Terrier P, et al. Prognostic factors in primary breast sarcomas: a series of patients with long-term follow-up. *J Clin Oncol* 2003; 21: 2583–8.
12. Toesca A, Spitaleri G, De Pas T, et al. Sarcoma of the breast: outcome and reconstructive options. *Clin Breast Cancer* 2012; 12: 438–44.
13. Shet T, Malaviya A, Nadkarni M, et al. Primary angiosarcoma of the breast: observations in Asian Indian women. *J Surg Oncol* 2006; 94: 368–74.
14. Young RJ, Brown NJ, Reed MW, et al. Angiosarcoma. *Lancet Oncol* 2010; 11: 983–91.
15. Agulnik M, Yarber JL, Okuno SH, et al. An open-label, multicenter, phase II study of bevacizumab for the treatment of angiosarcoma and epithelioid hemangioendotheliomas *Ann Oncol* 2013; 24: 257–263.
16. D'Adamo D, Anderson S, Albritton K, et al. Phase II study of doxorubicin and bevacizumab for patients with metastatic soft-tissue sarcomas *J Clin Oncol*, 2005; 23: 7135–7142.
17. Ray-Coquard IL, Domont J, Tresch-Bruneel E, et al. Pacli-

- taxel given once per week with or without bevacizumab in patients with advanced angiosarcoma: A randomized phase II trial *J Clin Oncol* 2015; 33: 2797–2802.
18. Italiano A, Chen CL, Thomas R, et al. Alterations of the p53 and PIK3CA/AKT/mTOR pathways in angiosarcomas: A pattern distinct from other sarcomas with complex genomics *Cancer* 2012; 118: 5878–5887.
19. Sleijfer S, Seynaeve C, Verweij J. Using single-agent therapy in adult patients with advanced soft tissue sarcoma can still be considered standard care *Oncologist* 2005; 10: 833–841.
20. Painter CA, Jain E, Tomson BN, et al. The angiosarcoma project: enabling genomic and clinical discoveries in a rare cancer through patient-partnered research. *Nat Med* 2020; 26: 181–7.
21. Botti G, Scognamiglio G, Marra L, et al. Programmed death ligand 1 (PD-L1) expression in primary angiosarcoma. *J Cancer* 2017; 8: 3166–72.
22. Wagner MJ, et al. Multicenter phase II trial (SWOG S1609, cohort 51) of ipilimumab and nivolumab in metastatic or unresectable angiosarcoma: a substudy of dual anti-CTLA-4 and anti-PD-1 blockade in rare tumors (DART). *J Immunother Cancer.* 2021; 9(8): e002990.