

Kirurgisk behandling av angiosarkomer

Sammendrag

Bakgrunn. Vi presenterer erfaringer med kirurgisk behandling av angiosarkomer.

Materiale og metode. Journalene til de 11 pasientene som ved Universitetssykehuset Nord-Norge fikk diagnostisert angiosarkom i perioden 1992–2000 ble gjennomgått.

Resultater. Median overlevelse fra diagnosetidspunktet var 11 måneder. Ti av pasientene er døde, alle på grunn av angiosarkomet. Kirurgi medførte langvarig lokoregional kontroll hos fem pasienter. Det var lokalt residiv etter sju av 12 inngrep med mikroskopisk bedømt fri reseksjonsrand.

Fortolkning. Studien bekrefter den dårlige prognosen ved angiosarkom og viser at gjenværende angiosarkomfokuser er vanskelig å påvise ved mikroskopi av reseksjonsranden. Aggressiv kirurgi kan i vesentlig grad forsinke sykdomsutviklingen.

Kristian Bartnes

kristian.bartnes@unn.no
Avdeling for hjerte-, lunge- og karkirurgi

Vidar Isaksen

Patologisk anatomisk avdeling

Jan Due

Avdeling for urologi og endokrin kirurgi

Universitetssykehuset Nord-Norge
9038 Tromsø

Angiosarkomer er sjeldne, maligne endoteliale neoplasmer. I Norge utgjør de ett av 3 700 krefttilfeller. Gjennomsnittlig femårs-overlevelse er 10 % (1). Vi presenterer her erfaringer med diagnostikk og behandling av angiosarkomer gjennom det siste tiår.

Materiale og metode

Journalene til 11 pasienter med angiosarkom diagnostisert ved Universitetssykehuset Nord-Norge i perioden 1992–2000 ble gjennomgått.

Resultater og diskusjon

Pasientmaterialet inkluderer ti nydiagnostiserte angiosarkomer og ett residiv. Åtte av pasientene var menn. Median alder på diagnosetidspunktet var 60 år. Samtlige tumorer ble ved immunhistokjemi funnet å uttrykke minst to av endotelmarkørene CD31, CD34 og faktor VIII-relatert antigen. Fire utgikk fra hud eller underhud, de øvrige fra henholdsvis lunge, pleura, perikard, brystkjertel, lever, tykktarm og prostata. Fire pasienter hadde avansert lokoregional sykdom, og to hadde fjerne metastaser på diagnosetidspunktet. Tidsintervallet fra presentasjon til etablert diagnose var 2–25 måneder (median 4 md.).

Behandling med kurativt siktemål ble iverksatt i fem tilfeller. Ti av de 11 pasientene døde av sitt angiosarkom, mens en er i live med fjerne metastaser. Median overlevelse fra diagnosetidspunktet var 11 måneder. Hematogen spredning ble påvist hos åtte pasienter, hyppigst til skjelettet.

Sju pasienter ble behandlet kirurgisk og gjennomgikk til sammen 29 operasjoner, hvorav 18 i kurativt øyemed. Til tross for at reseksjonsrendene ved mikroskopi ble bedømt å være frie ved 12 av inngrepene, ble det lokoregionalt residiv etter sju av disse. Høy andel av lokalt angiosarkomresidiv etter mikroskopisk bedømt frie reseksjonsrender stemmer overens med andres observasjoner (2) og reflekterer sannsynligvis spredning i form av satellittumorer samt vansker med å skille små angiosarkomfokuser fra normale kar (1).

Angiosarkom i colon

Hos en av våre pasienter utgikk angiosarkomet fra colon. Tilstanden debuterte med abdominalsmerter og tiltakende obstipasjon. Koloskopi avslørte en stenoserende sigmoidtumour som uttrykte CD31, CD34 og faktor VIII-relatert antigen, men ingen markører spesifikke for andre differensieringslinjer. Tilfellet er sjeldent, idet vi i Medline-databasen bare fant 11 tidligere rapporterte tilfeller ved å kombinere søkeargumentene «angiosarcoma» og «colon».

Angiosarkom etter bestråling

Gjennomgått strålebehandling disponerer for utvikling av angiosarkom (2–4). En av våre pasienter ble ved ett og tre års alder bestrålt (14–20 Gy) mot et kavernøst hemangiom som affiserte høyre overekstremitet. 58 år gammel fikk han fjernet en subkutan tumor med ukjent histologi fra høyre aksille. To år senere fikk han på samme sted en ny tumor. Den ble eksidert og viste seg å representere et angiosarkom. Utvidede reseksjoner resulterte i lokoregional kontroll inntil pasienten etter sju måneder fikk fjerne metastaser. Han oppfyller kriteriene for stråleassosiert angiosarkom (3, 4). Vi kjenner ikke til andre rapporter med så lang latensperiode (56 år). Det lengste tidligere rapporterte intervall fra bestråling av et medfødt hemangiom til angiosarkomdebut er 33 år (3), og



Fakta

- Angiosarkomer er maligne endoteliale neoplasmer, som i Norge utgjør ett per 3 700 krefttilfeller. Prognosen er dårlig, og kurasjon ble ikke oppnådd hos noen av de 11 pasientene som ved vårt sykehus fikk påvist angiosarkom i perioden 1992–2000
- En aggressiv kirurgisk tilnærming er velbegrunnet selv om overlevelse er sjelden, da kirurgi medførte langvarig lokoregional kontroll hos fem av 11 pasienter
- Bedømmelse av reseksjonsranden etter inngrep mot angiosarkom er vanskelig, idet det var lokalt residiv etter sju av 12 inngrep med mikroskopisk bedømt fri reseksjonsrand
- Stråleassosiert angiosarkom kan debutere over 50 år etter stråleeksposisjon

blant 41 stråleassosierte angiosarkomer hadde ingen latenstid over 40 år (4).

Angiosarkom ved kronisk lymfødem

Også kronisk lymfødem disponerer for angiosarkom (2), eksempelvis i ipsilaterale arm etter radikal mastektomi (Stewart Treves syndrom) (5). En av våre pasienter hadde et betydelig lymfødem i venstre underekstremitet etter strålebehandling (130 Gy) mot testiscancer med perinealt residiv. 18 år etter siste stråledose fikk han et kutant angiosarkom på leggen. Etter femuramputasjon kombinert med kjemoterapi var han tumorfri inntil han tre år senere fikk det første av en rekke lokale residiver. Disse foranlediget bløtdelsreseksjoner, som uten unntak ble fulgt av residiver etter intervaller som varierte fra en måned til ni år. Etter hoftelddsdisartikulasjon var han residivfri i åtte måneder, hvoretter man påviste metastaser til thorax og skjelett.

Avslutning

Den høye mortaliteten i vårt materiale er i samsvar med resultatene fra andre studier (2). Radikalitet ved kirurgisk behandling er den viktigste prognostiske faktor (2). Mens cytostatika gjennomgående har vært lite effektivt, har paklitaxel vist seg å kunne gi høye responsrater av flere måneders varighet (6), og man har sett bedret overlevelse når reseksjonsinngrep kombineres med kjemoterapi eller også med strålebehandling (2).

Selv om helbredelse sjelden oppnås, er gjentatte eksisjoner indisert da dette i noen tilfeller permanent forhindrer lokoregionalt residiv og hos andre i det minste forsinket progrediering, reduserer plager og sannsynligvis forlenger livet. Vår observasjon av lokalt residiv etter et tumorfritt intervall på ni år understreker betydningen av langtidsoppfølging med tanke på tidlig reeksisjon av residiver.

Hos halvparten av våre pasienter oppnådde man ved kirurgi lokoregional kontroll som i lengre tid muliggjorde aktiv livsførsel. Vi anbefaler en aggressiv kirurgisk tilnærming til angiosarkomer der dette er mulig.

Litteratur

1. Fletcher CDM. Vascular tumours: an update with emphasis on the diagnosis of angiosarcoma and borderline vascular neoplasms. *Monogr Pathol* 1996; 38: 181–206.
2. Fedok FG, Levin RJ, Maloney ME, Tipirneni K. Angiosarcoma: current review. *Am J Otolaryngol* 1999; 20: 223–31.
3. Caldwell JB, Ryan MT, Benson PM, James WD. Cutaneous angiosarcoma arising in the radiation site of a congenital hemangioma. *J Am Acad Dermatol* 1995; 33: 865–70.
4. Cafiero F, Gipponi M, Peressini A, Queirolo P, Bertoglio S, Comandini D et al. Radiation-associated angiosarcoma. Diagnostic and therapeutic implications – two case reports and a review of the literature. *Cancer* 1996; 77: 2496–502.
5. Stewart FW, Treves N. Lymphangiosarcoma in postmastectomy lymphedema. *Cancer* 1948; 1: 64–81.
6. Fata F, O'Reilly E, Pfister D, Leffel D, Kelsen DP, Schwartz KG et al. Paclitaxel in the treatment of patients with angiosarcoma of the scalp or face. *Cancer* 1999; 86: 2034–7.

C Kestine "Nycomed Pharma"

Antihistamin. ATC-nr.: R06A X22

- T TABLETTER 10 mg: Hver tablett inneh.: Ebastin, 10 mg, lactos., const. q.s. Filmdrasjert. **Egenskaper:** Klassifisering: Selektiv histamin H1-reseptorantagonist uten antikolinerg effekt. Potenserer ikke effekten av alkohol og diazepam. Virkningsmekanisme: Virkningen inntreffer 1 time etter tablettinntak og varer mer enn 24 timer. Absorpsjon: Ebastin absorberes raskt og omdannes nesten fullstendig gjennom «first pass»-metabolisme til den aktive metabolitten carebastin. Maks. plasmakonsentrasjon av aktiv metabolitt (80–100 ng/ml) nås 3–4 timer etter peroralt inntak av 10 mg ebastin. Ved gjentatt inntak av 10 mg daglig oppnås «steady state» av carebastin (130–160 ng/ml) innen 3–5 dager. Proteinbinding: Både ebastin og carebastin er sterkt proteinbundet, > 95 %. Fordeling: Hverken ebastin eller dets metabolitter passerer blod-hjernebarrieren. Halveringstid: For den aktive metabolitten er halveringstiden 15–19 timer. Hos pasienter med redusert lever- eller nyrefunksjon er halveringstiden for den aktive metabolitten 23–27 timer. Utskillelse: Mer enn 66 % av stoffet utskilles i urinen, hovedsakelig som konjugerte metabolitter. Det er ikke sett endret farmakokinetikk hos eldre. **Indikasjoner:** Allergisk rhinitt og konjunktivitt. Histaminutløst hudbesvær. **Kontraindikasjoner:** Kjent hypersensitivitet for ebastin eller øvrige innholdsstoffer. **Bivirkninger:** Hyppige (> 1/100): Hodepine, munntørhet og desighet. Sjeldne (< 1/1000): Faryngitt, mavesmerter, dyspepsi, asteni, neseblødning, rhinitt, sinusitt, kvalme og insomni er rapportert. **Forsiktighetsregler:** En bør vise forsiktighet når ebastin blir gitt til pasienter med forlenget QTc-syndrom eller hypokalemi. Forsiktighet bør utvises ved bruk hos pasienter med redusert lever- eller nyrefunksjon. **Graviditet/Amning:** Overgang i placenta: Dyreforsøk har ikke vist fosterskadelige effekter. Ebastin går ikke over i placenta hos rotte. Erfaring hos gravide mangler, og preparatet bør derfor ikke brukes under graviditet. Overgang i morsmelk: Er ikke undersøkt og preparatet bør derfor ikke brukes under amning. **Interaksjoner:** Farmakokinetiske og farmakodynamiske interaksjoner er sett når ebastin blir gitt sammen med enten ketokonazol eller erytromycin, som begge forlenger QTc-intervallet. Økning i QTc-intervallet er sett ved begge kombinasjoner. **Dosering:** Voksne og barn over 12 år: Allergisk rhinitt og konjunktivitt: 1 tablett (10 mg) 1 gang daglig om morgenen sammen med frokost. Ved mer uttalte symptomer kan dosen ved behov økes til 2 tabletter (20 mg) 1 gang daglig. Histaminutløst hudbesvær: 1 tablett (10 mg) 1 gang daglig. Erfaring med langtidsbehandling er begrenset. Effekt og sikkerhet hos barn under 12 år er ikke undersøkt. **Overdosering/Forgiftning:** I studier utført med høye doser (opptil 100 mg daglig), er det ikke observert symptomer på overdosering. Det finnes intet spesifikt antidot for ebastin. Symptomatisk behandling bør igangsettes. **Pakninger og priser:** Empac: 10 stk. kr 61,50 30 stk. kr 127,80 100 stk. kr 346,60.



Kestine® selges av Nycomed på lisens fra: Aimiral Prodesfarma

NYCOMED

Nycomed Pharma AS, Hagalekkyveien 13, Postboks 205, 1372 Asker
Tel: 66 76 30 30, Fax: 66 76 38 36, www.nycomed.no