

Lülisamba torakaalosast pärinev primaarne angiosarkoom: haigusjuhu kirjeldus

Mimi Kruusing¹, Elen Vettus²

Eesti Arst 2025;
104(4):228–232

Saabunud toimetusse:
01.04.2024
Avaldamiseks vastu võetud:
12.09.2024
Avaldatud internetis:
24.04.2025

¹ Tartu Ülikooli
meditsiiniteaduste
valdkonna arstiteaduse
üliõpilane,
² Ida-Tallinna Keskhaigna
onkoloogiakeskus

Kirjavahetajaautor:
Mimi Kruusing
mimi.kruusing@gmail.com

Võttesõnad:
primaarne angiosarkoom,
luu angiosarkoom, lülisamba
tuumor

Eesti Arstiteadusüliõpilaste Seltsi ja ajakirja Eesti Arst 2023/2024. õppeaasta artiklikonkursile „Minu esimene publikatsioon“ esitatud töö.

Angiosarkoomid on agressiivsed ja haruldased vaskulaarsest endoteelist pärinevad pehmekeelised kasvaja. Kuigi need esinevad peamiselt pea- ja kaelapiirkonna nahal, võivad nad areneda ka mujal kehas. Üks haruldasematest angiosarkoomi lokaliseerimistest on luulised struktuurid. Artiklis on kirjeldatud 63aastase mehe tekkonda alates seljavalu tõttu perearsti poole pöördumisest kuni haruldase diagnoosi kinnitamiseni ja radiokemoterapiajärgse jälgimiseni. Käsitletud haigusjuht näitab skeleti angiosarkoomide diagnostilisi ja terapeutilisi väljakutseid ning rõhutab multidistsiplinaarse lähenemisviisi tähtsust selliste haruldaste pahaloomuliste kasvajate ravis.

Angiosarkoom on veresoonte või lümfi-soonte endoteelist pärinev agressiivne pahaloomuline kasvaja, mis võib areneda kõigis mesenhümaalset päritolu kudedes. Umbkaudu 2% kõigist pehmekeelistest sarkoomidest on angiosarkoomid (1). Tegemist on halva prognoosiga kasvajaga, mille retsidiiveerumise ja metastaseerumise tõenäosus on suur. Arvestades kõiki kasvaja staadiume, jääb angiosarkoomi patsientide 5 aasta elulemus vaid 35% juurde (2).

Kõige sagedamini esineb angiosarkoom pea- ja kaelapiirkonna nahal. Sellise kasvaja esinemissagedus suureneb vanuse ja kiirguse mõju suurenemisega (2). Angiosarkoomi esinemine luudes, eriti lülisambas, on üliharuldane – luu-angiosarkoomid moodustavad alla 1% primaarsetest luukasvajatest ja ligikaudu 6% angiosarkoomidest arenevad luudes (2, 3).

Sagedasemad luu-angiosarkoomi sümptomid on valu ja turse kasvaja piirkonnas, täheldatud on ka patoloogiliste luumurdude esinemist. Radioloogilisteks leidudeks on lüütiliselt destrueerunud sklerootilise servaga kolded luukoes, kasvaja võib ulatuda ka luu piiridest väljapoole (3). Kasvaja materjali histoloogilisel uuringul on nähtavad vähediferentseerunud hemangiomatoossed ja lümfangiomatoossed rakulised elemendid (4). Angiosarkoomi immuunhistokeemilisel uuringul kasutatakse endoteelimarkereid, neist sagedamini kasutatav on CD31 (1). Immuunhistokeemiline uurimine on seega kindlaim, kuid

sealjuures mitte eriti spetsiifiline viis angiosarkoomi diagnoosida.

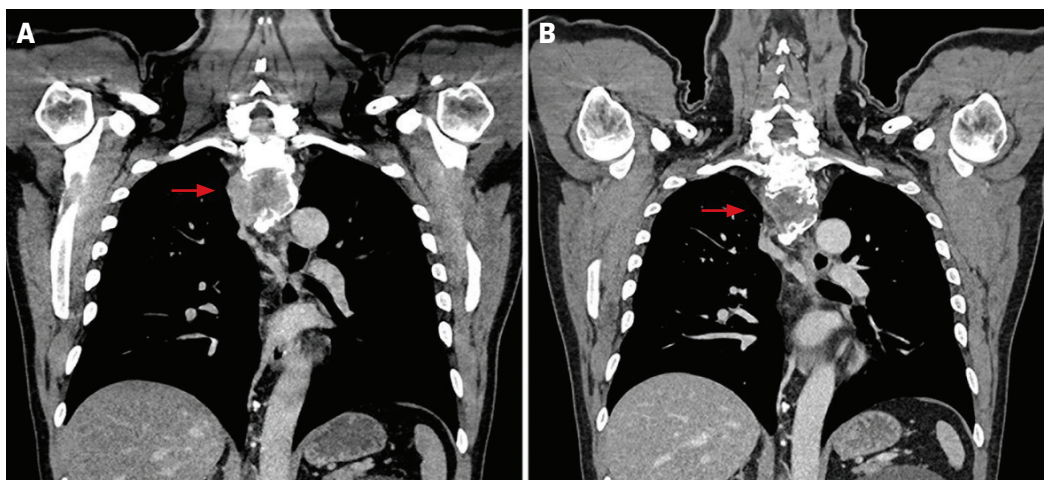
Alljärgnevalt on esitatud 63aastase mehe haigusjuhu kirjeldus. Patsient pöördus arsti poole pikaleveninud seljavalu tõttu. Tal leiti lülisambast lähtunud destrueeriv pehmekeeline tuumor, mis osutus haruldaseks angiosarkoomiks. Patsient läbis neoadjuvantse keemiaravi, millele järgnes radiokemoterapia, ning hetkel on tema seisund stabiilne.

HAIGUSJUHT

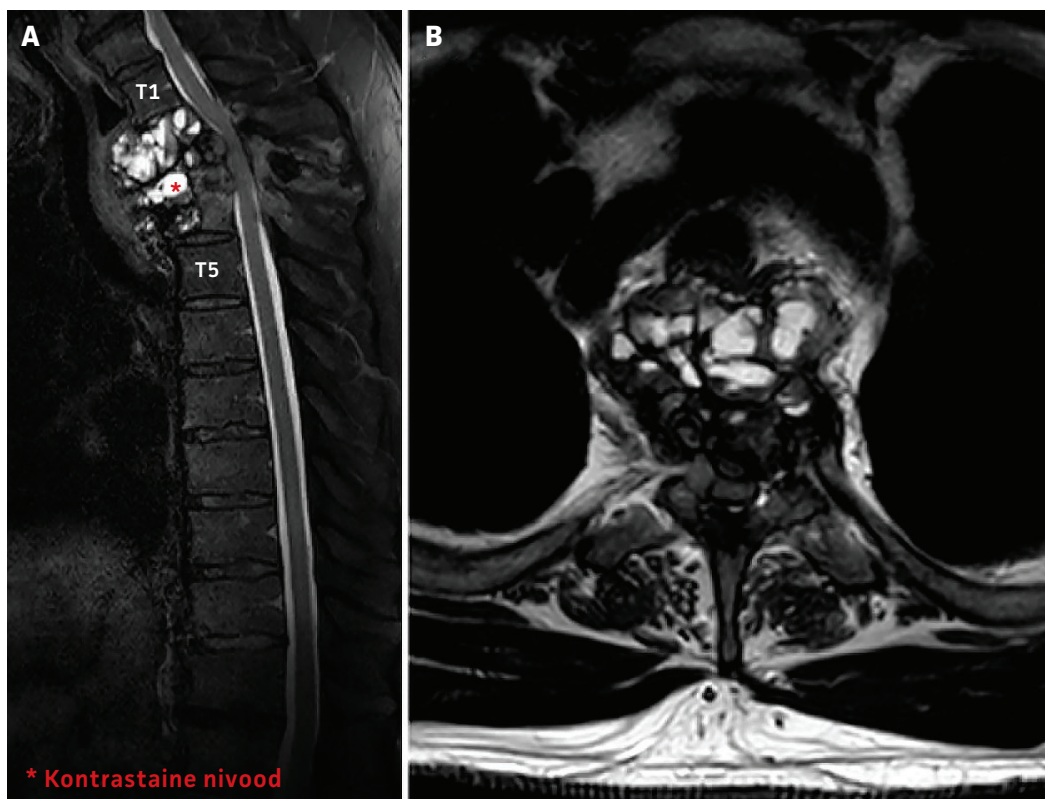
63aastane mees pöördus 2021. aasta suvel perearsti poole, kaevates üle aasta kestnud seljavalu, mis piirdus esialgu abaluu piirkonnaga, kuid hakkas hiljem kiirguma ka õlga ja valu intensiivistus. Eelnevalt oli patsient kaebusteta ja sportliku eluviisiga. Perearst suunas patsiendi erakorralise meditsiini osakonda.

Kaelast kuni vaagnaluuni tehtud kompuutertomograafilisel (KT) uuringul visualiseerus rinnaosas lülide T2–T4 lüliskehasid destrueeriv pehmekeelise komponendiga tuumor, mis kasvas lülisambakanalisse ja ümbritses ka söögitoru (vt pilt 1A). Patsiendil neuroloogilist defitsiiti ei esinenud, samuti ei olnud raskusi tahke toidu söömisega. Diagnoosi täpsustamiseks tehti magnetresonantstomograafiline (MRT) uuring natiivis ja kontrastainega (vt pilt 2).

Lülisamba T4-lüli vasakust pediiklist võeti kasvajakoe biopstaat, mille histolo-



Pilt 1. Kompuutertomograafiline uuring koronaaltasandil kasvajast enne (A) ja pärast radiokemoterapiat ning keemiaravi (B). Noodled viitavad tuumorile. Näha on lülisamba lülide T2–T4 lüliskehasid destrupeeriv tuumor.



Pilt 2. Magnetresonantstomograafilise uuringu T2 rõhutatud kujutis kasvajast sagitaaltasandil (A) ja aksiaaltasandil (B) enne ravi. Näha on nivooga vedelikukogumid destrupeeritud luukoes.

gilisel uuringul tuvastati luutrabeeklite ümber suurenenud tuumadega histiotsüüdi tüüpi rakkude proliferatsioon ja mõningaid pleomorfsete tuumadega rakke. Tuumorirakkude vahel leiti eosinofiilset materjali, kuid mitooside ega hiidrakke ei visualiseerunud. Esmaste immuunhistokeemiliste paneel-uuringute järgi oli tuumorikoe aktiivsus

markeri Ki-67 suhtes madal ja markeri SMA suhtes oli vastus ±.

Seejärel konsulteeriti Soome HUSLABi patoloogiga, kes soovitas kahtlustada ka veresoonest lähtuvat angiosarkoomi. Arvestades söögitoru haaratust kasvajast, Ki-67 madalat aktiivsust ning markerit SMA, mis angiosarkoomi korral peaksid olema

vastavalt kõrge aktiivsusega ja negatiivsed, hinnati kasvaja leiomüosarkoomiks, mis oli arenenud söögitorust ja kasvades oli infiltreerinud luukude.

Konsiiliumi otsuse alusel määrati keemiaravi AIM-skeemi (doksorubitsiin + ifosfamiid + mesna) kohaselt.

Arvestades võimalust, et kasvaja võib osutuda angiosarkoomiks, telliti lisauuringud markerite Myogenin (rabdomüosarkoomile spetsiifiline), ERG ja CD31 (spetsiifilised vaskulaarsetele endoteliaalsetele kasvajatele) suhtes, millest 2 viimast olid positiivsed ja kinnitasid seega angiosarkoomi diagnoosi. Kuna teadaolevaid riskitegureid angiosarkoomi tekkeks patsiendil ei esinenud, peeti kasvajat primaarseks. Staadiumiks määrati cT3N0M0 IB (tuumori suurus vahemikus 10–15 cm, pole lümfisõlmede haaratust ega kaugmetastaase, IB staadium).

Edasi jätkati keemiaravi iganädalase paklitakseeliga. Patsient talus ravi hästi ja sai seda ambulatoorsetel vastuvõttudel. Pärast 3 keemiaravikuuri lisati raviskeemi ka kiiritusravi, mida teostati samal ajal keemiaraviga. Enne radiokemoterapiaga alustamist tehti endoskoopiline uuring tuumori läbikasvu hindamiseks söögitorusse, kuid läbikasvu ei esinenud ja seda arvesse võttes sai patsient intensiivsusemoduleeritud kiiritusravi (IMRT) 2. ja 3. rinnaülili kõrgusel kuni kogudoosini 50 Gy. Seljaaju ning söögitoru jäid sihtmahu sisse, mistõttu ei olnud võimalik doosi suurendada. Kasvaja asukoha tõttu ei olnud ka kirurgiline ravi võimalik.

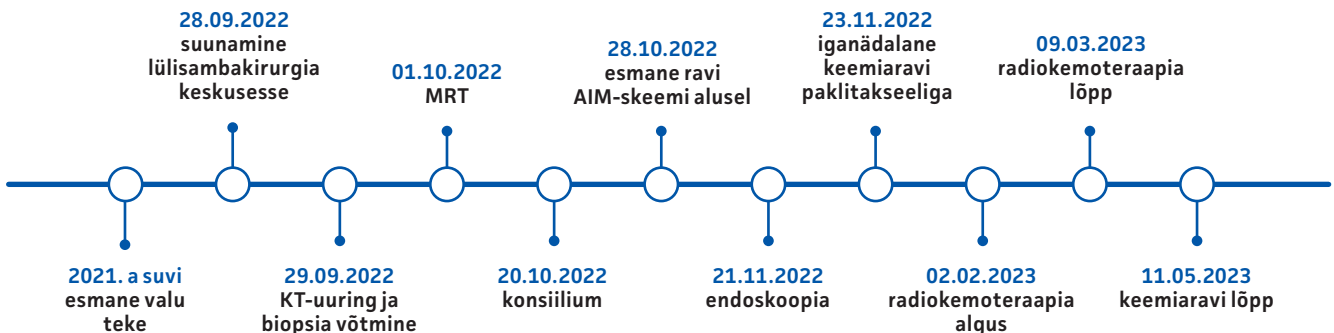
Arvestades, et tegemist on haruldase kasvajaga, otsustati mutatsioonikoormuse tuvastamiseks teha lisaks täpsustav uuring –

järgmise põlvkonna sekveneerimine (ingl *new generation sequencing*, NGS), et kasutusele võtta sihtmärkravimeid ja kaardistada kasvaja geneetiline pagas teadustöök. See paraku ei õnnestunud, sest kasvajakude oli pärast teostatud uuringuid liiga vähe alles. Samuti määrati programmeeritud rakusurma ligand-1 uuring (ingl *programmed death-ligand 1*, PD-L1), et võimaluse korral lisada ka immuunravi. Kasvaja osutus aga PD-L1 suhtes negatiivseks, mistõttu jätkati pärast kiiritusravi lõppu iganädalase paklitakseeliga, mida patsient sai kokku 6 kuud (vt joonis 1).

Pärast ravi tehtud KT-uuringul hinnati patsiendi seisund stabiilseks: lülisamba lülide T2–T4 kõrgusel oli lüliskehasid ja lülide dorsaalseid osasid destrueeriv lisamass olulise muutuseta (vt pilt 2B), lisamass ahendas endiselt spinaalkanalit. Patsient on jätkuvalt väga heas üldseisundis ning kogu ravi talus ta oluliste probleemideta. Sarnase vastuse andis ka 2024. aastal tehtud kontroll-KT-uuring. Haigusloost kokkuvõtte kirjutamise ajal (veebruaris 2024) oli patsient jälgimisel, tema seisundis muutusi ei olnud.

ARUTELU

Kirjeldatud 63aastase meesterahva pikaleveninud seljavalu põhjuseks oli lülisamba 2., 3. ja 4. rinnaülili destrueeriv, lülisamba kanalisse ulatuv, seljaaju komprimeeriv pahaloomuline kasvaja, mis ventraalselt ümbritses ka söögitoru. Radioloogiliste ja patoloogiliste uuringute põhjal osutus kasvaja angiosarkoomiks. Raviks määrati patsiendile neoadjuvantne keemiaravi koos edasise radiokemoterapiaga. Ravi järel on patsient heas seisundis, kasvaja progresseerunud ei ole.



KT – kompuutertomograafia, MRT – magnetresonantstomograafia, AIM – doksorubitsiin + ifosfamiid + mesna

Joonis 1. Ajajoon patsiendi esmase sümptomaatika tekkest keemiaravi lõpuni.

Luu-angiosarkoomid moodustavad vaid 0,0012% kõigist kasvajatest (1, 3, 5), seega esineb käsitletud lüüsisambast lähtuvat tuumorit väga harva. Angiosarkoomi diagnoosimine põhineb täpsetel immuunhistokeemilistel uuringutel, kliiniline pilt ja radioloogiline leid võib angiosarkoomi puhul olla väga heterogeenne. Seetõttu võib angiosarkoomi diagnoosini jõudmine olla raskendatud ja aeganõudev.

Immuunhistokeemiliselt iseloomustavad angiosarkoomi tavaliselt kasvaja endoteelimarkereid nagu von Willebrandi faktor, CD31, *Ulex europaeus*'i aglutiniin 1, CD34 ja veresoonte endoteeli kasvufaktor (ingl *vascular endothelial growth factor*, VEGF), millest esimesed kolm on angiosarkoomidel kõige sagedamini ekspresseeritud (2). Kirjeldatud haigusloos kasutati kasvaja histokeemilisel uuringul lisaks CD31-le ka ERG markerit, mis on uus vaskulaarsetel endoteliaalsetel kasvajatel määratav marker ja ühe uuringu kohaselt kuni 96%-l juhtudest ekspresseeritud (6). Samas väheneb kirjeldatud markerite ekspressioon kasvajarakkude diferentseerumise vähenedes ja vähediferentseerunud kasvaja diagnoosimisel ei pruugi olla nende tuvastamine enam võimalik. Seetõttu ei ole ka immuunhistokeemilised analüüsid alati angiosarkoomi diagnoosimisel abiks. Esitatud haigusloos olid tuumorirakud siiski piisavalt diferentseerunud ja endoteelimarkerid andsid positiivse tulemuse.

Angiosarkoomi ravi on keeruline ning enamasti ka multimodaalne, kasvaja on paraku agressiivne. Angiosarkoomi esineb suhteliselt harva ja autorile teadaolevalt ei ole selle ravi kohta suuri juhuslikustatud uuringuid. Piirdunud angiosarkoomi korral on kirurgiline ravi olulisel kohal, kuid alati peab arvestama kasvaja lokalisatsiooniga ja selle võimaliku infiltratsiooniga ümbritsevatesse kudedesse. On leitud, et kirurgilist ja adjuvantravi saanud patsientidel on paremad elulemuse näitajad, võrreldes ainult kirurgiliselt ravitutega (7). Kuna esitatud haigusjuhtumi korral välistas kasvaja asukoht efektiivse kirurgilise ravi võimaluse, otsustati kombineeritult radio-kemoterapia kasuks.

Kiiritusravi detailid nagu doos ja intensiivsus tuleb otsustada konkreetse juhu põhjal (7). Kirjanduses on andmeid suuremate kiirgusdooside (> 70 Gy) kasutamise kohta angiosarkoomi lokaalsete kollete ravis

(8), kuid esitatud juhul ei olnud seljaaju ja kasvajat ümbritsevate elundite sihtmahu sisse jäämise tõttu võimalik suuremaid doose kasutada. Kirjeldatud haigusloos määrati raviks ka paklitakseel, mis on angiosarkoomi keemiaravi peamine preparaat (7). Alternatiivina on angiosarkoomi ravis kasutatud ka doksorubitsiini, kuid kahte ravimit võrdlevaid uuringuid läbi viidud ei ole (7). Seega on angiosarkoomi ravi piiratud nii tavapärase lokalisatsiooniga kasvajate kui haruldasemate lokalisatsioonide korral nagu kirjeldatud juhul.

Tsütogeneetilisel iseloomustab nii primaarseid kui ka sekundaarseid angiosarkoome veresoonte spetsiifiliste retseptori türosiinkinaaside, nagu TIE1, KDR, TEK ja FLT1 ülesreguleerimine (1, 9). See on andnud aluse türosiinkinaaside inhibiitorite kasutamise uurimisele, kuid senistel andmetel nende kasutamine olulist ravivastuse paranemist pole näidanud (7). Türosiinkinaaside inhibiitorid stimuleerivad ka VEGFi sünteesi, mistõttu on katsetatud ka VEGFi inhibiitorite kasutamist angiosarkoomi ravis, kuid oluliste tulemusteta (7). Angiosarkoomid ekspresseerivad vahel harva ka immuunraviks kasutatavaid sihtmärkvalke nagu PD-L1 (10). Immuunravi efektiivsus PD-1-spetsiifilise pembrolizumabiga sõltub tuumorirakkudes esinevate mikrosatelliitide ebastabiilsusest, tuumorit infiltrerivatest lümfotsüütidest ja muudest biomarkeritest (11). Kirjeldatud haigusjuhu korral ei olnud angiosarkoom aga PD-L1 suhtes positiivne. Teine potentsiaalne immuunravi sihtmärk on CTLA-4, mille inhibiitorite kasutamine on nagu PD-1 ja PD-L1 inhibiitoridki andnud lootust ravivastuse paranemiseks, kuid seni pole nende kasutamist piisavalt uuritud (7).

Üheks patsiendi raviteekonna puudujäägiks on lõpliku histoloogilise uuringu vastuse ootamine 4 nädalat, kuid arvestades kasvaja haruldust ning väliskonsultatsiooni vajadust, on selline vastuse viibimine paratamatu. Eesti vähitõrje tegevuskavas on seatud eesmärk, et diagnostika peale peaks kuluma vähipatsiendil vähem kui 21 päeva (12), mis kirjeldatud juhul ei realiseerunud. Seevastu oli konsiiliumi järel ravile jõudmine kiire – 8 päeva. Teiseks puudujäägiks oli uuringuks võetud kasvajakoe vähesus, mistõttu ei olnud võimalik teha täpsustavat uuringut – järgmise põlvkonna sekveneerimist (NGS) –, et leida spetsiifilisi ravivõimalusi (võimaluse korral rakendada sihtmärkravi kasvaja

mutatsioonidest lähtudes) ja panustada angiosarkoomi geneetilise mustri uurimisse. Juhul kui patsiendil peaks haigus progresseeruma, on kindlasti plaanis teha uus kasvajakolde biopsia ja NGS.

¹ University of Tartu, Faculty of Medical Sciences, medical student,
² East Tallinn Central Hospital, Center of Oncology

Correspondence to:
Mimi Kruusing
mimi.kruusing@gmail.com

Keywords:
primary angiosarcoma,
bone angiosarcoma, spinal
tumor

SUMMARY

Primary angiosarcoma arising from the thoracic spine: a case report

Mimi Kruusing¹, Elen Vettus²

Angiosarcomas are aggressive and rare soft tissue tumours originating from the vascular endothelium. Although they primarily occur on the skin of the head and neck, they can also develop elsewhere in the body. One of the rarest localizations is bony structures. The following case describes the journey of a 63-year-old man with back pain, from consulting a general practitioner to receiving a rare diagnosis and undergoing post-chemoradiotherapy monitoring. This case underscores the diagnostic and therapeutic challenges of

skeletal angiosarcomas and emphasizes the importance of a multidisciplinary approach in the treatment of such rare malignancies.

KIRJANDUS / REFERENCES

1. Cao J, Wang J, He C, Fang M. Angiosarcoma: a review of diagnosis and current treatment. *Am J Cancer Res*. 2019;9:2303–13.
2. Young RJ, Brown NJ, Reed MW, Hughes D, Woll PJ. Angiosarcoma. *Lancet Oncol* 2010;11:983–91.
3. Gaballah AH, Jensen CT, Palmquist S, et al. Angiosarcoma: clinical and imaging features from head to toe. *Br J Radiol* 2017;90:20170039.
4. Yamashita H, Endo K, Teshima R. Angiosarcoma of the proximal humerus: a case report and review of the literature. *J Med Case Reports* 2012;6:347.
5. Burningham Z, Hashibe M, Spector L, Schiffman JD. The epidemiology of sarcoma. *Clin Sarcoma Res* 2012;2:14.
6. Miettinen M, Wang ZF, Paetau A, et al. ERG Transcription factor as an immunohistochemical marker for vascular endothelial tumors and prostatic carcinoma. *Am J Surg Pathol* 2011;35:432–41.
7. Sturm EC, Marasco IS, Katz SC. Multidisciplinary management of angiosarcoma – a review. *Surg Res* 2021;257:213–20.
8. Hata M. Radiation therapy for angiosarcoma of the scalp: Total scalp irradiation and local irradiation. *Anticancer Research* 2018;38:1247–53.
9. Habeeb O, Rubin BP. The Molecular diagnostics of vascular neoplasms. *Surg Pathol Clin* 2019;12:35–49.
10. D'Angelo SP, Shoushtari AN, Agaram NP, et al. Prevalence of tumor-infiltrating lymphocytes and PD-L1 expression in the soft tissue sarcoma microenvironment. *Hum Pathol* 2015;46:357–65.
11. Guan L, Palmeri M, Groisberg R. Cutaneous angiosarcoma: A review of current evidence for treatment with checkpoint inhibitors. *Front Med* 2023;10:1090168.
12. Vähitörje tegevuskava 2021–2030. Tallinn: Sotsiaalministeerium, Tervise Arengu Instituut; 2021:37. Leitav: https://tai.ee/sites/default/files/2021-05/Vähitörje_tegevuskava_2021-2030.pdf.