

Άτυπες αγγειακές βλάβες στο δέρμα του μαστού μετά από ακτινοθεραπεία

Μεδίτσκου Σ.¹, Παστέλλη Ν.¹, Καραγιαννίδης Γ.¹, Ιωσηφίδου Ρ.², Μπουσουλέγκας Α.², Τόλιου Θ.¹

Atypical vascular lesions in the mammary skin after radiotherapy
Meditskou S, Pastelli N, Karagiannidis G, Iosifidou R, Bousouleγκas A, Toliou Th.
Theagenio Anticancer Institute, Thessaloniki

Atypical vascular lesions (AVLs), first described by Rosen and Fineberg in 1994, arise as solitary or multiple papules in the mammary or chest wall skin within the irradiated field, several years after radiotherapy. Histologically, they mimic low grade angiosarcoma, but they show benign biologic behavior. Two cases of AVLs are presented because of their rarity. The special features of these lesions are useful for their differentiation from low grade angiosarcoma.

Key words: Atypical vascular lesions, breast, radiotherapy

Οι άτυπες αγγειακές βλάβες (atypical vascular lesions-AVLs) πρωτοπεριγράφηκαν το 1994 από τους Rosen και Fineberg. Εμφανίζονται μετά από 2-5 χρόνια σε δέσεις προηγούμενης ακτινοθεραπείας για καρκίνωμα μαστού, ως μονήρη ή πολλαπλά λευκορόδινα οζία στο δέρμα του μαστού και σπάνια εντός του μαζικού αδένου. Έχουν χαρακτηριστική ιστολογική εικόνα και καλοήγητη κλινική πορεία. Παρουσιάζουμε δύο περιπτώσεις AVLs που αφορούν γυναίκες 62 ετών και 77 ετών με καρκίνωμα μαστού, που υποβλήθηκαν σε χειρουργική επέμβαση, χημειοθεραπεία και ακτινοθεραπεία προ 4ετίας και 10ετίας, αντίστοιχα. Πρόσφατα, εμφάνισαν λευκορόδινες βλάβες στο δέρμα του μαστού, οι οποίες αφαιρέθηκαν χειρουργικά για τη διερεύνηση πιθανής υποτροπής. Οι AVLs είναι χρήσιμο να παρουσιάζονται λόγω της σπανιότητάς τους, της σημασίας της διαφορικής διάγνωσής τους από χαμηλού βαθμού κακοήθειας αγγειοσάρκωμα, που επίσης αναπτύσσεται στο δέρμα του μαστού μετά από ακτινοβολία, και επειδή δεν έχει εκτιμηθεί προς το παρόν η προγνωστική τους σημασία.

Λέξεις κλειδιά: Άτυπη αγγειακή βλάβη, μαστός, ακτινοθεραπεία

ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Η ακτινοθεραπεία, ακόμη και σε χαμηλές δόσεις μπορεί να οδηγήσει σε αγγειακές εξεργασίες του δέρματος οι οποίες ποικίλουν, από καλοήθειες, όπως το περιγεγραμμένο λεμφαγγείωμα έως το υψηλού βαθμού κακοηθείας αγγειοσάρκωμα¹⁻³. Τα τελευταία χρόνια, έχουν περιγραφεί λίγες περιπτώσεις "άτυπων αγγειακών βλαβών" (atypical vascular lesions-AVLs) του δέρματος σε δέσεις προηγούμενης ακτινοθεραπείας για καρκίνωμα μαστού^{4,5}. Ονομάζονται "άτυπες" διότι εμφανίζουν μερικά από τα ιστολογικά χαρακτηριστικά που περιγράφονται στα αγγειοσάρκωματα, όπως κυτταρολογικές ανωμαλίες των ενδοθηλιακών κυττάρων, ασαφή όρια και εστιακά αναστομούμενους αγγειακούς χώρους, αλλά φαίνεται να έχουν καλοήγη βιολογική συμπεριφορά. Επειδή λόγω της σπανιότητάς τους δεν έχει εκτιμηθεί προς το παρόν σαφώς η προγνωστική τους σημασία, είναι σημαντικό να ανακοινώνονται. Για το σκοπό αυτό παρουσιάζουμε δύο περιπτώσεις AVLs που εξετάστηκαν στο Παθολογοανατομικό Εργαστήριο και τη Γ' Χειρουργική κλινική του ΑΝΘ "Θεαγένειο", κατά το έτος 2001.

ΠΕΡΙΓΡΑΦΗ ΠΕΡΙΠΤΩΣΕΩΝ

Περίπτωση 1^η: Γυναίκα 62 ετών, που υποβλήθηκε προ 4ετίας σε τμηματεκτομή και σύστοιχο μασχαλιαίο λεμφαδενικό καθαρισμό για καρκίνωμα μαστού, καθώς και σε συμπληρωματική χημειοθεραπεία και εξωτερική ακτινοθεραπεία (50,4 GY/28 συνεδρίες). Πρόσφατα, εμφάνισε πολλαπλές, λευκορόδινες, ελαφρά επηρμένες βλάβες στο δέρμα του μαστού, μια από τις οποίες αφαιρέθηκε χειρουργικά για ιστολογική εξέταση, προς αποκλεισμό υποτροπής.

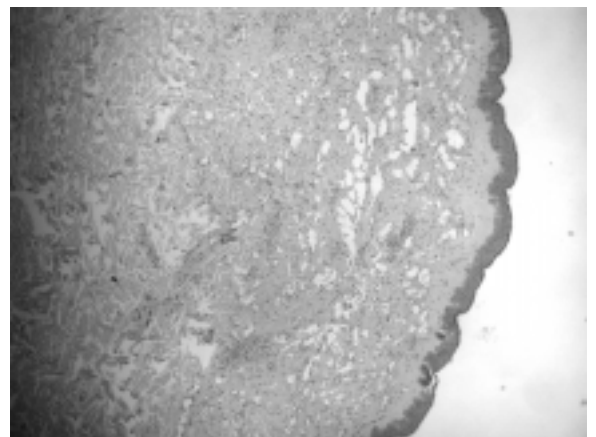
Περίπτωση 2^η: Γυναίκα 77 ετών που υποβλήθηκε προ 10ετίας σε τμηματεκτομή και σύστοιχο μασχαλιαίο λεμφαδενικό καθαρισμό για καρκίνωμα μαστού, και σε συμπληρωματική χημειοθεραπεία και εξωτερική ακτινοθεραπεία (48,5 GY/28 συνεδρίες). Πρόσφατα, εμφάνισε μονήρη, λευκορόδινη βλάβη στο δέρμα του μαστού, η οποία αφαιρέθηκε χειρουργικά για διερεύνηση πιθανής υποτροπής.

Εξετάστηκαν ιστολογικές τομές με χρώση αιματοξυλίνης-ηωσίνης (Α-Η) και εφαρμόστηκε ανοσοϊστοχημική χρώση για τους ενδοθηλιακούς δείκτες παράγοντα VIII (FVIII) και

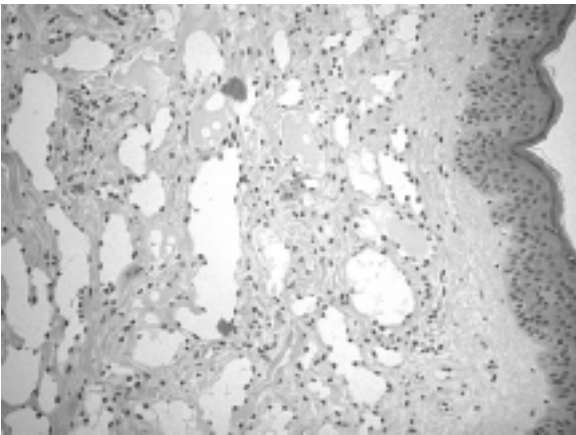
CD34 και για την ακτίνη των λείων μυϊκών ινών (SMA)

Μακροσκοπικά ευρήματα: Η πρώτη περίπτωση αφορούσε ατρακτοειδές τεμάχιο δέρματος διαστάσεων 1,2Χ0,5 εκ. και πάχους υποδορίου έως 1 εκ. με ελαφρά επηρμένη, λευκορόδινη, ασαφή βλάβη μ.δ 0,7 εκ. και η δεύτερη, ατρακτοειδές τεμάχιο δέρματος διαστάσεων 3Χ2 εκ., το οποίο εμφάνιζε λευκόφαιη, ελαφρά επηρμένη βλάβη μεγαλύτερας διαμέτρου 1,6 εκ.

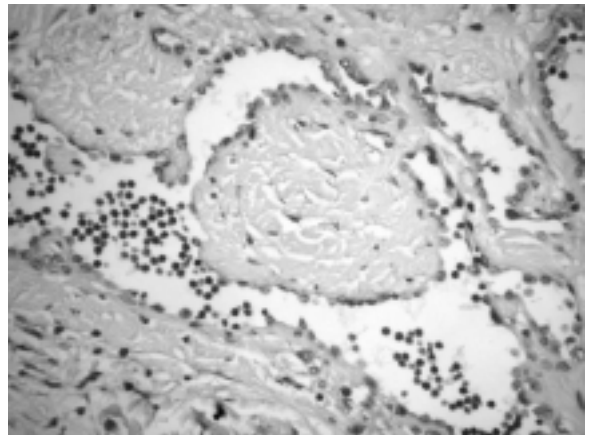
Ιστολογικά ευρήματα: Κατά τη μικροσκοπική εξέταση τομών και στις δυο περιπτώσεις, στο χόριο του δέρματος, παρατηρήθηκαν διατεταμένοι αγγειακοί χώροι, με περιορισμένες αναστομώσεις, που επαλείφονταν από μία συνήθως στιβάδα ενδοθηλιακών κυττάρων με υπερχρωμασία των πυρήνων χωρίς ιδιαίτερη ατυπία (Εικ. 1, 2). Στη δεύτερη περίπτωση, εστιακά παρατηρήθηκε ήπια ενδοθηλιακή ατυπία και περιορισμένες αναστομώσεις αγγειακών χώρων (Εικ. 3). Μιτώσεις ή δηλώδης υπερπλασία ενδοθηλιακών κυττάρων δεν παρατηρήθηκε. Στον αυλό μερικών αγγειακών χώρων αναγνωρίστηκαν ψευδοθηλώδεις προσεκβολές του στρώματος (του χορίου), και σπάνια αδροίσεις λεμφοκυττάρων, ενώ δεν παρατηρήθηκαν ερυθρά αιμοσφαίρια (Εικ. 4). Λεμφοκυτταρικές αδροίσεις αναγνωρίστηκαν και στο τοίχωμα των αγγειακών σχηματισμών. Ανοσοϊστοχημικά, τα ενδοθηλιακά κύτταρα ήταν θετικά στον FVIII (Εικ. 5) και εστιακά ασθενώς θετικά στο CD34, ενώ η ακτίνη των λείων μυϊκών ινών (SMA) ήταν αρνητική στο τοίχωμα των αγγειακών χώρων. Στο χόριο του δέρματος παρατηρήθηκαν αραιές φλεγμονώδεις κυττα-



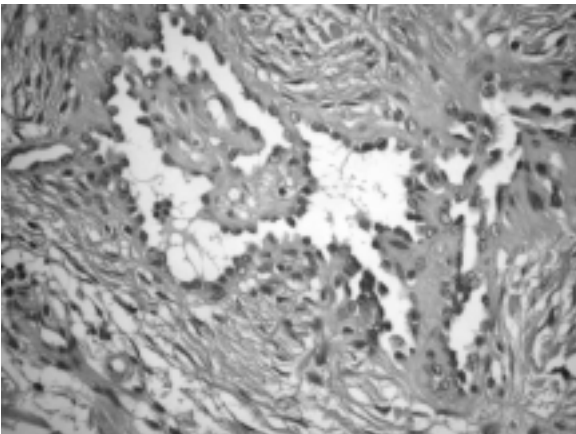
Εικόνα 1. Διατεταμένοι αγγειακοί χώροι στο χόριο του δέρματος του μαστού (χρώση Α-Η).



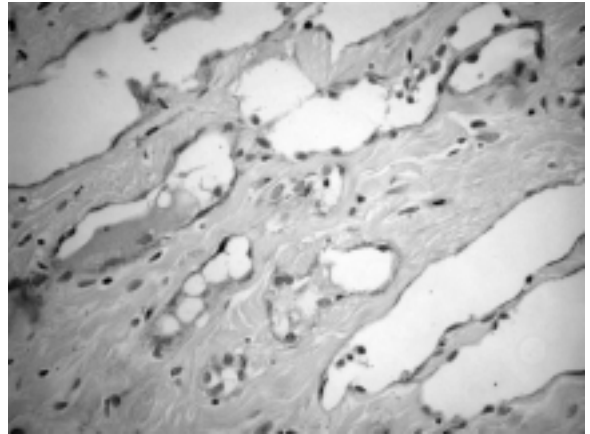
Εικόνα 2. Διατεταμένοι αγγειακοί χώροι στο χόριο του δέρματος του μαστού (μεγαλύτερη μεγέθυνση της Εικόνας 1-χρώση Α-Η).



Εικόνα 4. Ψευδοηλωδείς προσεκβολές του χορίου στον αυλό των αγγειακών χώρων (χρώση Α-Η).



Εικόνα 3. Ήπια ενδοθηλιακή ατυπία και περιορισμένες αναστομώσεις αγγειακών χώρων (χρώση Α-Η).



Εικόνα 5. Ανοσοϊστοχημική δετικότητα των ενδοθηλιακών κυττάρων στον FVIII.

ρικές διηθήσεις.

ΣΥΖΗΤΗΣΗ

Πρόσφατα, έχειδειχθεί ότι η ακτινοθεραπεία μπορεί να οδηγήσει σε αγγειακές βλάβες του ακτινοβοληθέντος δέρματος, οι οποίες θεωρούνται κλινικά καλοήθεις αλλά προκαλούν προβλήματα στην κλινική εκτίμηση και την ιστοπαθολογική διαφορική διάγνωση από χαμηλού βαθμού κακοηθείας αγγειοσάρκωμα^{4,5,8}. Το 1994, πρώτοι οι Rosen και Fineberg, περιέγραψαν τέσσερις αγγειοματώδεις υπερπλαστικές βλάβες του δέρματος σε δέσεις προηγείσης, μετεγχειρητικής ακτινοθεραπείας για

καρκίνωμα μαστού και τις ονόμασαν AVLs⁵. Έκτοτε, έχουν αναφερθεί στη βιβλιογραφία, σποραδικά, άλλες δώδεκα περιπτώσεις^{3,6-8}. Οι Diaz-Casajo και συν. προτείνουν τον όρο "καλοήθεις λεμφαγγειοματώδεις κηλίδες" (benign lymphangiomatous papules-BLAP)⁷. Ο όρος χρησιμοποιείται στις μεταγενέστερες μελέτες για αλλοιώσεις χωρίς κυτταρολογική ατυπία⁸. Οι AVLs πιθανολογείται ότι οφείλονται στον τραυματικό αποκλεισμό των λεμφαγγείων κατά την επέμβαση, με αποτέλεσμα λεμφοίδημα βραχίονα ή του μαστού, αλλά και την αντιδραστική νεοαγγείωση, που συμβαίνει δευτεροπαθώς λόγω της καταστροφής προϋπαρχόντων αγγείων του δέρματος κατά την ακτινοθεραπεία, χωρίς να αποκλείεται και η απ' ευ-

δείας καρκινογόνος επίδραση της ακτινοβολίας⁸.

Γενικά, οι AVLs εμφανίζονται συνήδως 2-5 χρόνια μετά την ακτινοθεραπεία, στο δέρμα του μαστού, σπανιότατα στο παρέγχυμα του μαστού και είναι μονήρεις ή πολλαπλές. Κλινικά, οι AVLs, σε αντίθεση με το αγγειοσάρκωμα, δεν συνοδεύονται από οίδημα ή αιμορραγικές περιοχές. Φαίνεται να έχουν καλοήγη κλινική πορεία. Από τις περιπτώσεις που περιγράφηκαν από τους Rosen και συν. καμία δεν εξελίχθηκε σε αγγειοσάρκωμα μετά από 10 χρόνια παρακολούθησης. Σε μία μόνο περίπτωση εμφανίστηκε αργότερα νέα AVL^{5,6}. Ιστολογικά, έχουν σχετικά ασαφή όρια, αποτελούνται από διατεταμένους αγγειακούς χώρους στο χόριο του δέρματος, οι οποίοι εμφανίζουν περιορισμένες αναστομώσεις. Τα ενδοθηλιακά κύτταρα εμφανίζουν υπερχρωμασία πυρήνων και σπάνια ήπια ατυπία. Συχνά, παρατηρούνται ψευδοθηλώδεις προσεκβολές του χορίου προς τους αγγειακούς σχηματισμούς και αδροΐσεις λεμφοκυττάρων στον αυλό και στο τοίχωμα των αγγειακών χώρων^{4,5,7}. Ο διαχωρισμός μεταξύ AVLs και χαμηλού βαθμού κακοηθείας αγγειοσάρκωματος είναι εφικτός, παρά την αλληλεπικάλυψη των αλλοιώσεων και στηρίζεται στο ότι στο αγγειοσάρκωμα παρατηρείται ανώμαλη ανάπτυξη των αγγειακών χώρων με επέκταση στον υποδόριο λιπώδη ιστό, αιμορραγικές περιοχές, νεκρώσεις, σημαντική κυτταρική ατυπία των ενδοθηλιακών κυττάρων, αυξημένη μιτωτική δραστηριότητα, διήθηση και καταστροφή εξαρτημάτων του δέρματος και τέλος, παρουσία συμπαγών ομάδων νεοπλασματικών ενδοθηλιακών κυττάρων.

Άλλα νεοπλασμάτα που υπεισέρχονται στη διαφορική διάγνωση των AVLs είναι το παραγωγικό λεμφαγγείωμα (progressive lymphangioma) ή καλόηδες λεμφαγγειοενδοθηλίωμα, το περιγεγραμμένο λεμφαγγείωμα, η λεμφαγγειεκτασία, το σάρκωμα Kaposi (πρώιμο στά-

διο), το αιμαγγείωμα με προβάλλοντα ενδοθηλία ή στοχοειδές αιμαγγείωμα (hobnail hemangioma ή targetoid hemosiderotic hemangioma) και το δικτυο-αιμαγγειοενδοθηλίωμα (retiform hemangiioendothelioma)^{5,7,8}. Θεωρείται απαραίτητο να μελετηθούν μεγαλύτερες σειρές AVLs με μακρόχρονη παρακολούθηση των ασθενών για τον σαφέστερο προσδιορισμό της βιολογικής τους συμπεριφοράς.

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Cancellieri A, Eusebi V. Well differentiated angiosarcoma of the skin following radiotherapy: report of 2 cases. *Path Res Pract* 187:301-306, 1991.
2. Nanus DM, Kelsen D, Clark DG. Radiation induced angiosarcoma. *Cancer* 60:777-779, 1987.
3. Sener S, Milos S, Feldmam J, Martz C, Winchester D, Dieterich M et al. The spectrum of vascular lesions in the mammary skin, including angiosarcoma, after breast conservation treatment for breast cancer. *J Am Coll Surg* 193:22-28, 2001.
4. Hoda S, Cranor M, Rosen P. Hemangiomas of the breast with atypical histological features. *Am J Surg Pathol* 16(6):553-560, 1992.
5. Fineberg S, P Rosen. Cutaneous angiosarcoma and atypical vascular lesions of the skin after radiation therapy for breast cancer. *Am J Clin Pathol* 102(6):757-763, 1994.
6. Rosso R, Gianelli U, Carnevalli L. Acquired progressive lymphangioma of the skin following radiotherapy for breast carcinoma. *J Cutan Pathol* 22:164-167, 1995.
7. Diaz -Cascado C, Borghi S, Weyers W, Retzlaff H, Requena L, Metzger D. Benign lymphangiomas of skin following radiotherapy: a report of five new cases and review of the literature *Histopathology* 35:319-327, 1999.
8. Requena L, Kutzner H, Mentzel T, Duran R, Peralto L. Benign vascular proliferations in irradiated skin. *Am J Pathol*: 26(3):328-337, 2002.

Corresponding author:

Meditskou Soultana
29 Alkminis str., 542 49 Thessaloniki,
Tel.: 2310 307360, Fax: 2310 908311,
e-mail: toulg@otenet.gr

Υπεύθυνη αλληλογραφίας:

Μεδίτσκου Σουλτάνα, MD
Αλκμίνης 29 , 54249 Θεσσαλονίκη
Τηλ: +32310307360, Fax: +32310908311
e-mail: toulg@otenet.gr