



Het spectrum van angiosarcomen in de huid: een update voor de dermatoloog

L.C.F. Oostewechel¹, U.E. Flucke², J.J. Bonenkamp³, P.M. Braam⁴, I.M.E. Desar⁵, S.A.H. Pegge⁶, M.M. van Rossum⁷, S.F.K. Lubeek⁷

Een angiosarcoom (AS) is een zeer zeldzame, agressieve vorm van kanker bestaande uit kwaadaardige endotheelcellen die afwijkende vaten vormen en die zich in ongeveer 60% van de gevallen in de huid openbaart. AS heeft een slechte prognose met een hoge mate van lokaal recidief en neiging tot metastasering. AS wordt helaas vaak pas laat herkend, mede vanwege de zeldzaamheid en de variabele klinische presentatie. In dit artikel brengen we aan de hand van casusbespreking en een overzicht van de literatuur het spectrum van AS met een origine en/of openbaring in de huid onder de aandacht, om zo tijdige herkenning en verwijzing te verbeteren.

AS kunnen onderverdeeld worden in primaire- en secundaire AS, waarbij secundaire AS voornamelijk ontstaan door ultraviolet expositie, bij patiënten met chronisch lymfoedeem of na eerdere radiotherapie. De klinische presentatie is zeer variabel, zoals de casus in dit artikel weerspiegelen. AS worden bevestigd via histopathologisch onderzoek en een (PET)-CT-scan is aangewezen om eventuele metastasering te identificeren. Chirurgische resectie en aanvullende radiotherapie is heden de standaardbehandeling bij gelokaliseerd AS. Patiënten met inoperabele- of gemetastaseerde ziekte hebben een indicatie voor systemische behandeling. Paclitaxel of doxorubicine worden hierbij als middelen van eerste keuze beschouwd. AS heeft over het algemeen een slechte prognose met een hoge mate van lokaal recidief en neiging tot meta-

stasering. Vertraging in het stellen van de diagnose bevordert lokale groei van de tumor met verhoogde kans op metastasering en daarmee een slechtere prognose. Verwijzing naar een expertisecentrum voor multidisciplinair beleidsadvies dient zo spoedig mogelijk plaats te vinden.

CASUS 1

Een 82-jarige patiënt werd door een perifeer dermatoloog verwezen in verband met een sinds 6 maanden bestaande asymptomatische, blauwe verkleuring op zijn voorhoofd. Een biopt elders liet een AS zien. Bij de eerste presentatie zagen we frontaal centraal een kinderhandpalmgrote onscherp begrensde niet-geïndureerde grijs-livide macula. Via aanvullende head-tilt manoeuvre (zie kader 'Head-tilt manoeuvre')



Figuur 1. Casus 1. (a) Mapping van UV-geïnduceerd angiosarcoom, (b) UV-geïnduceerd angiosarcoom 3 maanden na radiotherapie.

¹ Aios dermatologie, afdeling Dermatologie, Radboudumc, Nijmegen
² Patholoog, afdeling Pathologie, Radboudumc, Nijmegen
³ Oncologisch chirurg, afdeling Heelkunde, Radboudumc, Nijmegen
⁴ Radiotherapeut-oncoloog, afdeling Radiotherapie, Radboudumc, Nijmegen

⁵ Internist-oncoloog, afdeling Medische Oncologie, Radboudumc, Nijmegen
⁶ Radioloog, afdeling radiologie, Radboudumc, Nijmegen
⁷ Dermatoloog, afdeling Dermatologie, Radboudumc, Nijmegen

HEAD-TILT MANOEUVRE

De head-tilt manoeuvre is een snelle, makkelijke en non-invasieve verrichting die kan bijdragen aan het diagnosticeren van AS in het hoofd/hals gebied. Een patiënt dient zijn hoofd gedurende minstens 5 seconden tussen zijn knieën te houden, waarbij de betrokken gebieden violetachtig worden en pijnlijk beginnen te kloppen. Ook gebieden die in eerste instantie niet zichtbaar zijn worden waargenomen. Deze manoeuvre kan ook helpen bij het afbakenen van de grenzen van de tumor en het markeren van mogelijke overgeslagen gebieden voorafgaand aan chirurgische resectie. [10] (Met dank aan Jordy Pouwels, senior coassistent afdeling Dermatologie, Radboudumc)

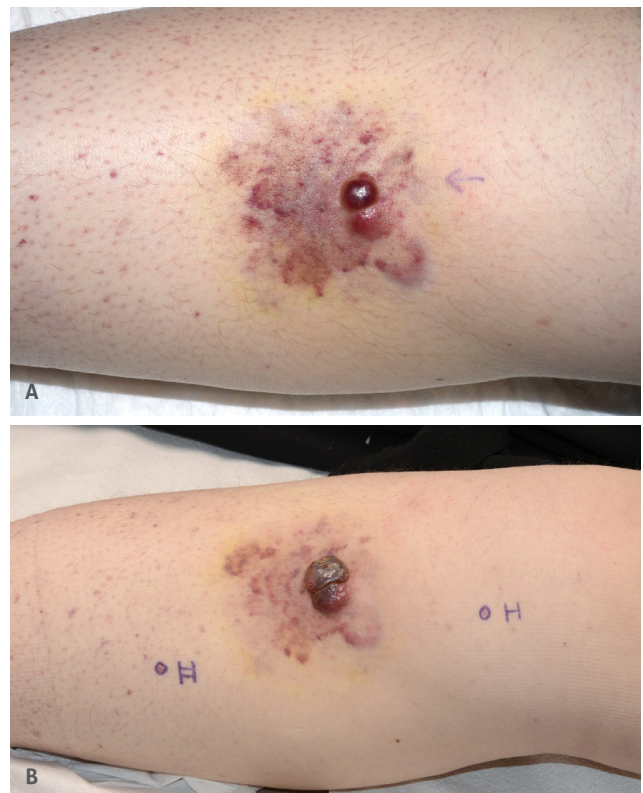


en Woodslamponderzoek werd de vermoedelijke begrenzing afgetekend en vond histopathologische mapping plaats (figuur 1a). In alle bipten werd een beeld gezien passend bij AS. Aanvullend echo hoofd/hals met punctie en CT-thorax lieten geen aanwijzing zien voor metastasering. Na multidisciplinair overleg binnen ons expertisecentrum voor patiënten met een sarcoom werd behandeling gestart met neoadjuvant paclitaxel. Na deze chemokuren volgde opnieuw histopathologische mapping, waarbij vitale restlokalisaties in drie van de vier mappingbipten zichtbaar waren. Besloten werd om - mede gezien het resterende en lastig te begrenzen tumoroppervlak - aanvullend te behandelen middels radiotherapie met ruime marge. Drie maanden na het afronden van de radiotherapie kwam patiënt voor herbeoordeling, waarbij aan de randen van het bestraalde gebied wat onregelmatig, niet volledig wegdrukbaar erytheem zichtbaar was. Bij de head-tilt manoeuvre en Woodslamp onderzoek was een vergelijkbaar, doch prominenter beeld zichtbaar (figuur 1b). Besloten werd tot hernieuwde histopathologische mapping, waarin een residu/recidief van het AS links en rechts frontaal werd gevonden. Patiënt werd verwezen naar de aangezichtschirurg voor ruime resectie en re-resectie, waarna histopathologische radicaliteit bereikt werd. Bij de laatste controle was een genezende wond zichtbaar zonder aanwijzingen voor recidief.

CASUS 2

Een 24-jarige patiënte werd verwezen via een perifeer dermatoloog met een sinds ongeveer 8 maanden bestaande groei-

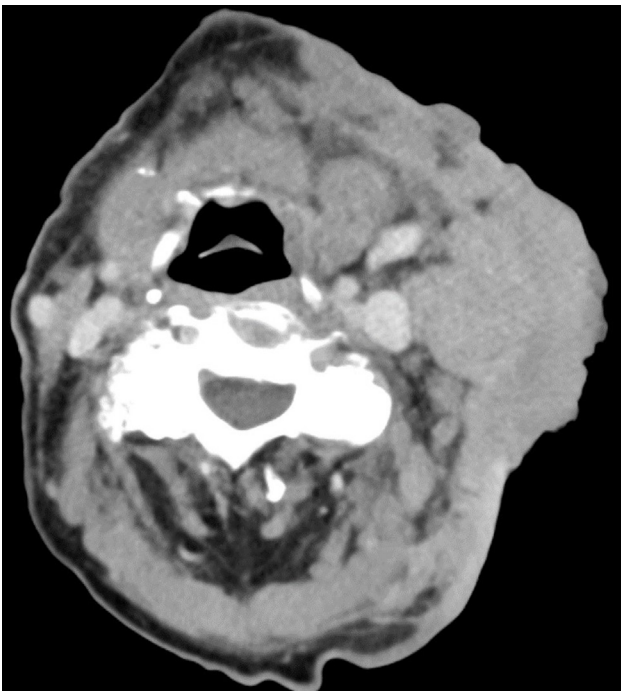
ende en pijnlijke plek pretibiaal rechts. Haar voorgeschiedenis bestaat uit primair lymfoedeem sinds de kindertijd en daarbij recidiverende erysipelas. De afwijking leek volgens patiënte eerst op een blauwe plek, werd progressief donkerder van kleur en er ontstonden vervolgens pijnlijke zwellingen in. Een huidbiopt elders toonde een beeld verdacht voor een vaatmalformatie. Op verdenking van een vaatmalformatie werd een echo verricht, die geen bijzonderheden liet zien. Bij de eerste presentatie van patiënte op onze polikliniek zagen wij pretibiaal rechts een 6x6mm onscherp begrensde wisselend erythematolivide macula met rondom een gelijk aspect en milde atrofie en een tweekant 10x10mm redelijk scherp begrensde rood-paarse glanzende bolronde zeer pijnlijke geïndureerde papels (figuur 2a). Er vond bioptafname plaats, waarmee de diagnose AS gesteld werd. Ten tijde van het uitslaggesprek had de plek zich inmiddels uitgebreid tot een grootte van 7x70mm met daarin een tweekant confluente noduli van 20x30mm met daaromheen meerdere erythematolivide maculae (figuur 2b). Er werd nogmaals een tweekant huidbiopten afgenomen van de nieuw ontstane laesies, welke het beeld toonde van irregulaire vaatjes best passend bij uitlopers van het AS. Gezien de lokalisatie in een been met lymfoedeem spreken we van een lymfoedeem-geassocieerd AS (Steward-Treves syndroom volgens de eerste beschrijvers). Hierbij waren reeds meerdere cutane satellieten aanwezig. Een PET-CT en CT-thorax met contrast toonden geen aanwijzingen voor metastasen. Patiënt werd multidisciplinair besproken, waarna werd gekozen voor ledemaatperfusie als alternatief voor resectie vanwege de lastige afgrensbaarheid



Figuur 2. Casus 2. (a) Eerste presentatie Stewart-Treves-Syndroom, (b): presentatie Stewart-Treves-Syndroom na 4 weken.



Figuur 3. Casus 3. UV-geïnduceerd angiosaroom in de hals.



Figuur 4. Casus 3. Beeldvorming (CT-hals) van UV-geïnduceerd angiosaroom in de hals met zeer uitgebreide pathologische wekdelenmassa cutaan/subcutaan links in de hals, uitstrekkend vanaf retroauriculair tot anterior van het manubrium sterni. Mogelijk ingroei in de glandula parotis links en in de musculus sternocleidomastoideus links.

en grote kans op wondproblemen in een lymfoedeem been. Ter overbrugging van de wachttijd werd patiënte behandeld met inductie chemotherapie middels paclitaxel met goede klinische respons.

CASUS 3

Een 93-jarige patiënte met in de voorgeschiedenis onder andere een strumectomie bij multinodulair struma en cardiale belasting, werd na enig delay via de huisarts, met spoed door een perifeer dermatoloog verwezen in verband met een sinds 5 maanden bestaande progressieve, jeukende, iets gevoelige

zwellende links in haar hals. Wij zagen bij lichamelijk onderzoek retro-auriculair doorlopend over de gehele hals naar anterior, deels de midline overschrijdend en caudaal uitbreidend tot het sternum, een multinodulaire, exofytische, erythematolivide, sterk geïnduceerde tumor, met enkele gele crustae en vochtuitvloed (figuur 3). Zowel revisie van eerder verrichte bipten elders als het nieuwe biopt toonde een AS. Een CT hoofd-hals en thorax toonde een zeer uitgebreide pathologische wekdelenmassa cutaan/subcutaan links in de hals met mogelijk ingroei in de glandula parotis en in de musculus sternocleidomastoideus met meerdere pathologisch vergrote lymfeklieren en een ruime hoeveelheid pleuravocht in de linker thoraxholte (figuur 4). Patiënte werd multidisciplinair beoordeeld en besproken in ons centrum. Door de uitgebreidheid en door-groei waren chirurgie en/of (palliatieve) radiotherapie geen optie. Patiënte werd verwezen naar de medisch-oncoloog, waar gezien de kwetsbare algehele conditie van patiënte werd gekozen voor best supportieve care via de huisarts. Twee maanden na presentatie is patiënte overleden.

CASUS 4

Een 77-jarige patiënte, met onder andere in de voorgeschiedenis een mucosaal melanoom uitgaande van de sinus etmoidalis/frontalis links waarvoor excisie, een basaalcelcarcinoom en een mammacarcinoom waarvoor lumpectomie en adjuvante chemo- en radiotherapie, werd intern door de KNO-arts verwezen voor totale huidinspectie. Tijdens lichamelijk onderzoek viel een 3x3cm erythemasquameuze plaque ter plaatse van de linker mamma op (figuur 5). Differentiaal diagnostisch werd gedacht aan eczeem, M. Paget of M. Bowen. Histopathologisch onderzoek was sterk verdacht voor een (post-radiatie geïnduceerd) angiosaroom. Een recente verrichte PET-CT in verband met het mucosaal melanoom, liet geen aanwijzingen zien voor metastasering. Na multidisciplinair overleg volgde mamma ablatie via de oncologisch chirurg.



Figuur 5. Casus 4. Radiatie geassocieerd AS ter plaatse van linker mamma.

BESPREKING

Angiosarcomen (AS) zijn erg zeldzame, maligne tumoren die hun oorsprong vinden in ontaarde endotheelcellen en vertegenwoordigen ongeveer 1-2% van alle wekedelensarcomen.

[1] AS kunnen overal in het lichaam aanwezig zijn. Ongeveer 60% van de AS betreffen angiosarcomen met een origine en/of openbaring in de huid, met name in het hoofd/hals gebied.

[1] Andere lokalisaties waar AS kunnen ontstaan zijn onder andere de diepe bind- en steunweefsels, organen (zoals de milt, lever of het hart) en botten. [2] Vanwege de zeldzaamheid is er weinig bekend over deze aandoening, waardoor tijdige herkenning en behandeling in de praktijk vaak een uitdaging blijken te zijn. AS worden onderverdeeld in primaire (de novo) en secundaire AS. Primaire AS komen veelal visceeraal voor, maar ook in de huid. Secundaire AS houden verband met externe schadelijke factoren en worden onderverdeeld in drie hoofdvarianten, namelijk: (I) AS in chronisch zonbeschadigde huid (ultraviolet (UV)-geassocieerd), zoals beschreven in de eerste en derde casus, (II) AS ten gevolge van chronisch lymfe-oedeem (Stewart-Treves syndroom), zoals beschreven in casus twee en (III) radiatie geassocieerd AS (RGA), gerelateerd aan een voorgeschiedenis van radiotherapie, zoals beschreven in casus 4. [3] Het Stewart-Treves syndroom treft meestal vrouwen met langdurig lymfoedeem na okselklierdissectie ten gevolge van mammacarcinoom. RGA komt veelal voor bij patiënten met borstsparende therapie na mammacarcinoom. [1] Gezien de zeldzaamheid en complexiteit van deze aandoening is de zorg in Nederland gecentraliseerd in enkele expertisecentra voor patiënten met sarcomen, waaronder het Radboudumc. [4]

Etiologie en pathogenese

De etiologie en pathogenese van AS is complex en niet goed gedefinieerd. Er is weinig bekend over de risicofactoren die leiden tot de ontwikkeling van AS, hoewel AS verreweg het meest voorkomt bij oudere mannen (>70 jaar), met name op de scalp. [5] UV-geassocieerd AS wordt meestal gezien in het hoofdhalsgebied in UV-beschadigde huid, hoewel een directe relatie met UV-straling tot op heden niet is vastgesteld. [1] Preferentiële lokalisatie op het (kale) hoofd van oude mannen pleiten voor een associatie met UV-licht. [3] Tevens zijn er mutaties beschreven met een duidelijk patroon geassocieerd met UV-schade bij AS. [6] Ontregeling van de angiogenese is één van de belangrijkste veranderingen in AS, waarbij zowel verhoogde expressie van angiogene tyrosinekinasereceptoren als angiogene groeifactoren zijn aangetoond. Chronische huidbeschadiging, afwijkingen in de vasculaire doorstroming en immuunstoornissen lijken ten grondslag te liggen, waarschijnlijk door activering van neovasculogenese. Verschillende mutaties spelen een rol, waarvan de meest bekende PTPRB, PLCG1, TP53 en KRAS zijn. [7,8] De mechanismen achter de ontwikkeling van AS in chronisch lymfoedeem zijn nog niet volledig verklaard. Immuneveranderingen in de micro-omgeving, bepaald door ineffektieve lymfedrainage, lijken een rol te spelen, waardoor disfuncties in antigeen-presenterende dendritische cellen en cytotoxische T-lymfocyten ontstaan en vasculaire proliferatie wordt veroorzaakt. Een deel van de AS worden gekenmerkt door activering van MYC, een proto-oncogen dat betrokken is

bij verschillende complexe cellulaire routes met effecten op celproliferatie, differentiatie, apoptose en angiogenese. [7,9]

Diagnostiek en histopathologie

De diagnostiek van AS wordt vaak vertraagd door de uiteenlopende, soms subtiele, kliniek. Een AS wordt geregeld aangezien voor een ecchymose of hematoom, met name in een vroeg stadium. Nod(ul)i, papels, plaques, satellieten en tumoren ontwikkelen zich in de voortschrijdende laesies. Veelal zijn AS slecht afgrensbaar waardoor bij lichamelijk onderzoek bij AS in het hoofdhalsgebied het kantelen van het hoofd de bloedtoevoer naar de laesie vergroot en helpt bij het visualiseren, de zogenoemde head-tilt manoeuvre (figuur 6). [8] Dermatoscopie en Woodslamponderzoek kunnen soms helpen bij de differentiaal diagnostische overwegingen en begrenzing. [7]

Echografisch en histopathologisch kan de presentatie van een angiosarcoom net zo subtiel zijn. Angiosarcomen bestaan uit abnormale endotheelcellen en vaatvorming kan onopvallend zijn. Angiosarcomen zijn infiltratief en hebben geen kapsel of duidelijke grens tussen normaal en abnormaal weefsel. [5] Morfologisch goed gedifferentieerde laesies worden gekenmerkt door onregelmatige, anastomoserende en verwijde vasculaire structuren met grotendeels onopvallende endotheelcellen en kunnen verkeerd worden geïnterpreteerd als hemangioom of lymfangioom, met name in een oppervlakkig biopsiemonster. Slecht gedifferentieerde AS kunnen lagen vormen van mitotisch actieve, pleomorfe cellen met slecht gedefinieerde, vasculaire structuren. Tumoren zijn dan moeilijk te onderscheiden van andere kwaadaardige tumoren zoals carcinoom en melanoom. [5,8] Derhalve wordt aanvullende immunohistochemie verricht. Voorts is er een toenemende rol voor moleculaire diagnostiek. [6] Een (PET)-CT-scan wordt geadviseerd te verrichten om eventuele metastasering te identificeren. Voor het afbakenen van de omvang van de primaire laesie kan een MRI-scan overwogen worden. [5]

Therapie en prognose

Er zijn meerdere behandelingen beschreven voor AS, waaronder chirurgie, radiotherapie, en verschillende systemische behandelingen; allen echter met een beperkt bewijs voor effectiviteit in verband met de zeldzaamheid van de aandoening. Chirurgische resectie is momenteel de standaardbehandeling bij gelokaliseerd AS. Dit wordt doorgaans aangevuld met radiotherapie in het geval dat ruime resectie niet mogelijk is, er satellietvorming bestaat en/of afhankelijk van de anatomische locatie. [1,5,11] In het geval van RAS valt hyperthermie na chirurgie ook te overwegen. [12] Er wordt laagdrempelig neoadjuvante chemotherapie aan toegevoegd vanwege de doorgaans moeilijke begrenzing van het angiosarcoom en de daarmee gepaard gaande uitdagingen in geval van chirurgische en radiotherapeutische behandelingen. Patiënten met inoperabele of gemetastaseerde ziekte hebben een indicatie voor systemische behandeling, al dan niet in combinatie met radiotherapie. Paclitaxel of doxorubicine worden hierbij als middel van eerste keuze beschouwd; tyrosine kinase remmer pazopanib is een alternatief. [11,13] Immunotherapie lijkt veelbelovend voor AS. [14,15] De prog-

nose van AS is ongunstig met een 5-jaarsoverleving van ongeveer 35%, waarbij het risico op lokaal recidief en metastasering aanzienlijk is. [5] Leeftijd boven de 65 jaar, mannelijk geslacht, primair AS, diepe tumoren en niet-chirurgische behandeling worden beschouwd als prognostisch ongunstige factoren. [3]

TREFWOORDEN

huidkanker - UV-geïnduceerd angiosaroom - Steward-Treves-syndroom - radiatie-geïnduceerd angiosaroom - head-tilt manoeuvre

BELANGENVERSTRENGELING

De auteurs hebben geen (financiële) belangenverstremgeling.

LITERATUUR

1. Vogt T, Müller CSL, Melchior P, Rübke C, Ugurel S, Schimming T-T, et al. S1-Guideline cutaneous angiosarcomas – update 2021. *JDDG: Journal der Deutschen Dermatologischen Gesellschaft*. 2021;19(12):1801-12.
2. Cao J, Wang J, He C, Fang M. Angiosarcoma: a review of diagnosis and current treatment. *Am J Cancer Res*. 2019;9(11):2303-13.
3. Weidema ME, Flucke UE, van der Graaf WTA, Ho VKY, Hillebrandt-Roeffen MHS, Dutch Nationwide N, et al. Prognostic factors in a large nationwide cohort of histologically confirmed primary and secondary angiosarcomas. *Cancers (Basel)*. 2019;11(11).
4. Ziekenhuizen voor wekedelensarcomen [Web page]. kanker.nl; [updated maart 2021; cited 2023 14-01-2023]. Available from: https://www.kanker.nl/kankersoorten/wekedelentumoren-wekedelensarcomen/diagnose/ziekenhuizen-voor-wekedelensarcomen?gclid=EAIaI-QobChMI4NamqoHH_AIVgud3Cho6jQ4fEAAYASAAEgKMofD_BwE
5. Young RJ, Brown NJ, Reed MW, Hughes D, Woll PJ. Angiosarcoma. *Lancet Oncol*. 2010;11(10):983-91.
6. van Ravensteijn SG, Versleijen-Jonkers YMH, Hillebrandt-Roeffen MHS, Weidema ME, Nederkoorn MJL, Bol KF, et al. Immunological and genomic analysis reveals clinically relevant distinctions between angiosarcoma subgroups. *Cancers (Basel)*. 2022;14(23).
7. Ronchi A, Cozzolino I, Zito Marino F, De Chiara A, Argenziano G, Moscarella E, et al. Primary and secondary cutaneous angiosarcoma: Distinctive clinical, pathological and molecular features. *Ann Diagn Pathol*. 2020;48:151597.
8. Shustef E, Kazlouskaya V, Prieto VG, Ivan D, Aung PP. Cutaneous angiosarcoma: a current update. *J Clin Pathol*. 2017;70(11):917-25.
9. Hogeboom-Gimeno AG, van Ravensteijn SG, Desar IME, Hillebrandt-Roeffen MHS, van Cleef PHJ, Bonenkamp JJ, et al. MYC amplification in angiosarcoma depends on etiological/clinical subgroups - Diagnostic and prognostic value. *Ann Diagn Pathol*. 2022;63:152096.
10. Asgari MM, Cockerell CJ, Weitzel S. The head-tilt maneuver: a clinical aid in recognizing head and neck angiosarcomas. *Archives of Dermatology*. 2007;143(1):75-7.
11. Bi S, Zhong A, Yin X, Li J, Cen Y, Chen J. Management of cutaneous angiosarcoma: an update review. *Curr Treat Options Oncol*. 2022;23(2):137-54.
12. Linthorst M, van Geel AN, Baartman EA, Oei SB, Ghidye W, van Rhooon GC, et al. Effect of a combined surgery, re-irradiation and hyperthermia therapy on local control rate in radio-induced angiosarcoma of the chest wall. *Strahlenther Onkol*. 2013;189(5):387-93.
13. Kollar A, Jones RL, Stacchiotti S, Gelderblom H, Guida M, Grignani G, et al. Pazopanib in advanced vascular sarcomas: an EORTC Soft Tissue and Bone Sarcoma Group (STBSG) retrospective analysis. *Acta Oncol*. 2017;56(1):88-92.
14. Wagner MJ, Othus M, Patel SP, Ryan C, Sangal A, Powers B, 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).
15. Rosenbaum E, Antonescu CR, Smith S, Bradic M, Kashani D, Richards AL, et al. Clinical, genomic, and transcriptomic correlates of response to immune checkpoint blockade-based therapy in a cohort of patients with angiosarcoma treated at a single center. *J Immunother Cancer*. 2022;10(4).

CORRESPONDENTIEADRES

Laura Oostewechel

E-mail: laura.oostewechel@radboudumc.nl