

SKLEROTIZACE V TERAPII NÁDORŮ Z VAZOFORMATIVNÍ TKÁNĚ

MUDr. Eva Justová, CSc.¹, prof. MUDr. Vladimír Mihál, CSc.², prof. MUDr. Jindřich Pazdera, CSc.¹

¹Klinika ústní, čelistní a obličejové chirurgie, FN a LF UP Olomouc

²Dětská klinika FN a LF UP Olomouc

Nádory z vazoformativní tkáně (hemangiomy) jsou častým nálezem u dětí bezprostředně po porodu. Rychlá proliferace tumoru v prvních měsících po porodu je od třetího roku věku dítěte vystřídána v 70–60% případů jeho postupnou spontánní involucí. Tato příznivá prognóza neplatí vždy a beze zbytku pro nádory hlavy a krku, u kterých je často nutné zasáhnout terapeuticky. Pro exaktní diagnostiku hemangiomů se využívá převážně neinvazivních metod (ultrasonografie, dopplerometrie, CT, MR). Kauzální terapie je přísně individuální a vyžaduje úzkou spolupráci pediatra se specialisty z dalších lékařských oborů. V kazuistické části sdělení autoři demonstrují výsledky léčby kavernózních hemangiomů v obličeji, na zádech a hrudníku u dvou párů jednovaječných dvojčat.

Klíčová slova: hemangiomy, terapie, sklerotizace.

SCLEROTHERAPY OF VASOFORMATIVE TISSUE TUMORS

Vasoformative tissue tumors (haemangiomas) are frequent in children just after delivery. Quick tumor growth during the first 8–16 months of life is often changed (in 70–80% of cases) by spontaneous continual involution. Prognosis is not always such favorable in haemangiomas of head and neck region. In these cases a causal therapy is necessary. In exact diagnostics, non invasive methods as ultrasonography, dopplerometry, CT or MR are used frequently. A strictly individual therapy requests a good collaboration of specialists in paediatrics and other medical disciplines. In the case report the authors demonstrate the course and results of treatment of two couple of twins suffered from multiple cavernous haemangiomas of the face, thoracic and dorsal region.

Key words: haemangiomas, therapy, sclerosing therapy.

Pediatr. pro Praxi, 2007; 3: 173–175

Úvod

Hemangiomy – nádory z vazoformativní tkáně bývají v řadě případů diagnostikovány již v dětském věku. Nacházíme je u 10–12% normálně donošených dětí a až u 22% předčasně narozených dětí s porodní váhou nižší než 1 000 g. Výskyt je třikrát častější u dívek. Histologicky se jedná buď o hamarcii, nebo pravý nádor. Pro nádor je typická rychlá proliferace v období od 8 do 18 měsíců po narození. Ta může být v průběhu dalších let vystřídána pomalou regresí. K úplné regresí nádoru dochází v 50–70% případů. Výjimkou jsou právě často nádory lokalizované v orofaciální oblasti. Hemangiomy lokalizované na špičce nosu, rtu nebo v oblasti před zevním zvukovodem regredují obvykle velmi pomalu. Angiomy v dětském věku mají různý klinický obraz. Kapilární „jahodové“ hemangiomy se vyskytují již v novorozeneckém období s lokalizací převážně na hlavě a krku. Kavernózní formy diagnostikujeme především v novorozeneckém věku nebo se objeví v prvním půlroce života dítěte a mohou se nacházet v různých lokalitách (orbita, játra, perikardium, obratle, subglo-tická oblast aj.). Pojem alarmující hemangiom zavedl Enjolras (8) pro rozlišení proliferujících hemangiomů, které mohou být problematické nebo život ohrožující tím, že poškozují funkci vitální struktury a jsou často provázeny různými komplikacemi, jako jsou ulcerace, krvácení, sekundární infekce apod. Mnohočetné kožní hemangiomy (difúzní hemangiomatóza) a rozsáhlé hemangiomy v obličeji i dutině ústní jsou často provázeny hemangiomy lokalizovanými ve viscerálních orgánech. Proto by kojenci s mnohočetnými kožními nádory měli být podrobeni screeningovému vyšetření orgánů dutiny břišní dopplerometrickým vyšetřením.

V terapeutické rozvaze je třeba dodržovat pravidlo *primum non nocere*, a to především u dětí. Při stanovení léčebné taktiky je třeba postupovat zcela individuálně a využívat i kombinované léčebné metody tak, aby výsledný efekt léčby byl optimální.

Pro bližší charakteristiku cévních nádorů je vhodné použít převážně neinvazivní vyšetřovací metody. Metodou první volby je vždy vyšetření pomocí ultrazvuku, dopplerometrické vyšetření nevyjímá. Vyšetření pomocí computerové tomografie a magnetické rezonance (s použitím kontrastu) je indikováno všude tam, kde rychle proliferující (alarmující) nádor (7) roste v místech, kde může poškodit důležité struktury (např. hemangiom v okolí orbity apod.). Sonografické vyšetření s úspěchem používáme i při hodnocení redukce objemu nádoru v období spontánní involuce. Protože ke spontánní involuci dětských hemangiomů dochází až ve více než 85%, je **konzervativní přístup** bez použití léků inhibujících angiogenezi (kortikoidy, α interferon,

thalidomid aj.) metodou první volby. Místní léčebné postupy jsou indikovány v přesně vymezených individuálních případech.

Přehled terapie hemangiomů je v tabulce 1.

Ke konzervativním způsobům léčby nádorů z vazoformativní tkáně patří také sklerotizace. Princip metody spočívá v lokální intratumorózní aplikaci sklerotizačních preparátů dráždících intimu kaveren a vyvolávajících reaktivní tromboflebitidu s vazivovou proliferací a jizvením tkáně (14). Z dostupných sklerotizačních prostředků nejlépe vyhovuje preparát Aethoxysklerol-Kreussler – v 0,5–3% koncentraci, s nímž máme třicetiletou zkušenost. Při jeho použití jsme nepozorovali vedlejší účinky, jen v experimentu se projevila jeho aktivita histaminového typu působící lokální otoky, které lze eliminovat vhodným antihistaminikem (13). Metodika skleroterapie byla na našem pracovišti podrobně rozpracována (11). Aethoxysklerol aplikujeme intratumorózně do benigního cévního nádoru (hemangiomu), ne do cévní malformace v celkové jednotlivé maximální dávce 1 ml. Prove-

Tabulka 1. Přehled terapeutických postupů v léčení hemangiomů a cévních malformací

Místní léčebné postupy
– barvivový pulzní laser
– radioterapie
– elektrokoagulace
– sklerotizace (Aethoxysklerol 0,5%–3%, sodium morhuate 5%, ethanolamine oleate 5%, sodium tetradecyl sulfate 3%)
– kryoablace tumoru
– sklerotizace v celkové anestézii (skleroembolizace) etanol 96%
– terapeutická embolizace (Gelaspon, Spongostan, Bucrylat, Histoacryl)
– chirurgické odstranění tumoru s příp. předoperační embolizací
Systémové léčebné postupy
– kortikoterapie (triamcinolon, intratumorózně methylprednisolon)
– systémová aplikace interferonů alfa (Introna)

Obrázek 1. Pětíměsíční kojeneček (dvojče 1): kavernózní krvácející hemangiom pravé tváře



Obrázek 3. Pětíměsíční kojeneček (dvojče 2): kapilární hemangiom v oblasti pravého nosního křídla



Obrázek 5. Devítiměsíční kojeneček (dvojče 1) s rozsáhlým kavernózním hemangiomem hrudníku



Obrázek 2. Výrazná redukce nádoru po sklerotizační léčbě



Obrázek 4. Výsledný stav po sklerotizační léčbě aethoxysklerolem



Obrázek 6. Stav po sklerotizační léčbě u dvojčete 1, která urychlila spontánní involuci cévního nádoru



deme kompresi a doporučíme ledové obklady. Vzniklé otoky můžeme eliminovat histaminiky a kortikoidy. Sklerotizaci nádorů indikujeme všude tam, kde není vhodná chirurgická intervence např. pro velikost nebo lokalizaci nádoru. To je u rozsáhlých kavernózních hemangiomů v obličeji, hemangiomů lokalizovaných v koutku ústním, v jazyku nebo hemangiomů faryngální stěny. Další indikací je demarkace tumoru před operací, jejímž cílem je zmenšení tumoru, snížení operačního krvácení a doléčení zbytkových reziduí po exstirpaci tumoru, ale také naopak u drobných kapilárních hemangiomů.

V některých případech je skleroterapie metodou volby, zejména v esteticky exponovaných partiích obličeje. Jindy je metodou alternativní. V nejnovějších literárních sděleních referují autoři o použití preparátu sodium morhuate 5% nebo 96% etanol ke sklerotizaci a skleroeMBOLIZACI nádorů z vazoformativní tkáně (40). Tyto preparáty spolu např. s olejem z tresčích jater apod. se používaly více než před 30 lety a později se od jejich použití ustoupilo.

Ke konzervativní terapii rozsáhlých nádorů, především kavernózních, přistupujeme především

v případech, kde mutilující chirurgický zákrok na tkáních obličeje, spojený navíc mnohdy s profuzním krvácením, může být pro malého pacienta spojen s neúnosným rizikem. Totéž platí pro rozsáhlé kavernózní hemangiomy s již zmíněnou lokalizací u dospělých. Při stanovení léčebné taktiky je třeba postupovat zcela individuálně a využívat i kombinované léčebné metody tak, aby výsledný léčebný efekt byl optimální.

Sklerotizaci tedy indikujeme jako samostatnou metodu pro demarkaci tumoru před operací, snížení operačního krvácení a k doléčení zbytkových reziduí po chirurgické intervenci. V některých případech je metodou volby, především v esteticky exponovaných partiích obličeje, jindy je metodou alternativní (12).

Zvláštní skupinu tvoří vaskulární tumory slinných žláz u dětí. Jsou to nejčastěji hemangiomy, a to ve 30 % kapilární a v 60 % kavernózní, v 10 % potom smíšené typy. V první dekádě života tvoří kolem 40 % všech neepiteliálních tumorů slinných žláz. Až 60 % hemangiomů roste v blízkém okolí slinných žláz. Tyto periglandulárně rostoucí hemangiomy, nádory, které pronikají do přilehlých struktur, jsou z klinického hlediska nebezpečné a přes svůj nepředvídaný charakter označované jako alarmující hemangiomy.

Léčení nádorů z vazoformativní tkáně je přes řadu terapeutických možností spojeno s množstvím problémů a rizik. Indikace a způsob terapie musí proto být výsledkem týmové mezioborové spolupráce. Mnohdy přináší lékařům velké starosti, a to především masivním neztížitelným krvácením z nádoru.

Sklerotizace není vhodná u léčby AV malformací, prokázaných ovšem angiografií, superselektivní angiografií, dopplerometrickým vyšetřením, případně computerovou tomografií. Není vhodná v některých lokalizacích v obličeji, např. v oblasti orbity i periorbitálně, všude tam, kde bychom mohli touto terapií poškodit důležité anatomické struktury, a samozřejmě u alergie na některou složku preparátu Aethoxysklerol (hydroxypolyaethoxydodecan).

Jednotlivá maximální dávka preparátu se udávala do 1 ml roztoku. Nyní se provádí sklerotizace (obdoba embolizace), tzv. skleroeMBOLIZACE tekutým roztokem v jednotlivé dávce až 10 ml. Výkon se ovšem provádí v celkové anestézii, pro pacienta je značně bolestivý. 96% etanol podobně jako jiné sklerotizační a embolizační prostředky dráždí intimu a vyvolává reaktivní tromboflebitidu s vazivovou proliferací a následným jizvením tkáně (10).

Proto při výběru vhodné léčebné metody musíme brát zřetel na věk pacienta, lokalizaci tumoru, případně histopatologii nádoru. Vzhledem k dynamice nádoru je nutná interdisciplinární spolupráce, především pediatričtí, stomatochirurgů, plastických chirurgů, ORL, onkologů i lékařů intervenční radiologie. Snažíme se

vybudovat tým lékařů různých oborů s poradnami, poradenskou službou pro rodiče nemocných dětí.

Nemocní s cévními nádory, především máme na mysli kavernózní hemangiomy a cévní malformace, by měli být koncentrováni a měla by jim být poskytnuta péče ve speciálním týmu složeném z odborníků, kteří se nějakým způsobem na problému podílejí a kteří s diagnostikou a následujícími léčebnými postupy mají dostatek zkušeností. Po řádné diagnostické verifikaci je pak třeba při stanovování léčebné taktiky postupovat zcela individuálně. Je třeba využít i kombinaci léčebných metod tak, aby výsledný efekt léčby byl optimální, a minimalizoval tak komplikace a nevýhody jednotlivých léčebných postupů. Aplikací sklerotizačního preparátu jsme podstatně urychlili také spontánní involuci nádoru.

Kazuistická sdělení

Dvě jednovaječná dvojčata byla vyšetřena na naší ambulanci. První chlapec měl rozsáhlý exulcerující hemangiom na pravé tváři centrálně s krustou po sec. erosi. Na periférii hemangiomu dekolorece hemangiomu (obrázek 1), který značně krvácel. Druhý chlapec měl zvětšující se hemangiom na okraji křídla nosního vpravo (obrázek 2). Obě děti byly vyšetřeny na DK v Olomouci a vyšetření neprokázalo postižení v oblasti laryngu a horních cest dýchacích. Hemangiom na tváři dítěte krvácel, „mokval“ a činil velké potíže dítěti, a tím i jeho rodičům. Přistoupili jsme ke sklerotizační léčbě Aethoxysklerolem 0,5% opakovaně po 3–4 týdnech intratumorózně v jednotlivé celkové denní dávce 1,0 ml. Systémovou terapii nádoru jsme zatím nedoporučili. Po třech aplikacích Aethoxysklerolu intratumorózně se hemangiom organizoval, zmenšoval a hojil (obrázek 3). Hemangiom u druhého dítěte lokalizovaný na křídle nosním jsme sklerotizovali v maxim. dávce 0,5 ml intratumorózně a po čtyřech sklerotizačních dávkách došlo k vyhojení plošné formy nádoru (obrázek 4).

Další dvojvaječná dvojčata se dostavila s rodiči na naši ambulanci pro mnohočetné hemangiomy v šesti měsících života. První dítě mělo rozsáhlý krvácející a exulcerující hemangiom na hrudníčku. Drobný hemangiom za ušním boltcem vlevo a středně velký hemangiom na zádech. Druhá holčička měla hemangiom na čele. Hemangiom na hrudníčku (obrázek 5) se nezmenšoval, exulceroval a hemangiom za boltcem ušním se zvětšoval. Proto jsme přistoupili ke sklerotizační terapii Aethoxysklerolem 0,5% v celkovém množství 1 ml. Po několika sklerotizujících injekcích se hemangiom podstatně zmenšil a červenofialová barva zbledla (obrázek 6). Aplikací sklerotizačního preparátu jsme urychlili spontánní involuci tumoru.

Závěrem chceme zdůraznit, že ve Fakultní nemocnici v Olomouci budujeme tým lékařů s poradnami i poradenskou službou pro nemocné děti i rodiče dětí s nádory z vazoformativní tkáně a cévními mal-

formacemi, který bude zodpovědně splňovat kritéria pro indikaci vhodné terapie týkající se různých histopatologických druhů nádorů, obtížné lokalizace, terapie vzhledem k věku nádoru, jeho typu apod. Proto znovu chceme zdůraznit především interdisciplinární spolupráci mezi lékaři jednotlivých medicínských oborů, kteří se tímto problémem zabývají.

Literatura

1. Brown RA, Crichton K, Malouf GM. Intramuscular haemangioma of the thigh in a basketball player. *Br J Sports Med* 2004; 38: 346–348.
2. Brusati R, Galioto S, Biglioli M, et al. Conservative treatment of arteriovenous malformations of the mandible. *Int J Oral Maxillofac Surg* 2001; 30: 397–399.
3. Chen W., DDS, MD, Wang J, MD, Li J, et al. Comprehensive treatment of arteriovenous malformations in the oral and maxillofacial region. *American Association of Oral and Maxillofacial Surgeons J Oral Maxillofac Surg* 2005; 63: 1484–1488.
4. Crewford GM. Injection therapy for angiomas. *J Amer Dent Ass* 1984; 137: 19–527.
5. De Waard MM, der Kinderen DJ. Duplex ultrasonography – guided form sclerotherapy of incompetent perforator veins in a patient with bilateral venous leg ulcers. *Dermatol Surg* 2005; 31 (5): 580–583.
6. Donald PJ. Vascular anomalies of the head and neck. *Facial Plastic Surgery Clinics of North America* 2001 Feb; 9 (1): 77–92.
7. Drolet BA, Esterly NB, Merland JJ, Escaude JP. Management of alarming hemangiomas of infancy. *Pediatrics* 1990; 85: 491–498.
8. Enjolras O, Merland JJ. Management of alarming hemangiomas of infancy. *Pediatrics* 85, 491–498, 1990.
9. Hayashi N, Masumoto T, Okubo T. Hemangiomas in the face and extremities: MR-guided Sclerotherapy-Optimization with Monitoring of Signal Intensity Changes in Vivo. *Radiology* 2003; 226: 567–572.
10. Johann AC, Aguiar MC, deCarro MA, Gomez RS et al. Sclerotherapy of benign oral vascular lesion with ethanolamine oleate: an open clinical trial with 30 lesions. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod* 2005; 100 (5): 579–584.
11. Justová E. Skleroterapie hemangiomů v orofaciální oblasti a experimentální ověření jejího účinku. Kandidátská disertační práce, Olomouc, 1986.
12. Justová E. Léčení hemangiomů orofaciálního systému sklerotizací. *Čs Stomat* 1990; 90: 436–445.
13. Justová E, Lenfeld J, Mandáková M. Experimentální zhodnocení dráždivosti přípravku Aethoxysklerol. *Čs Stomat* 1985; 85: 390–396.
14. Justová E, Lenfeld J, Dušek J. Časné a pozdní změny po aplikaci preparátu Aethoxysklerol-Kreussler. *Čs Stomat* 1991; 2: 73–79.
15. Justová E, Pazdera J. Léčení nádorů z vazoformativní tkáně I. *Čs Stomat* 1997; 45: 227–229.
16. Justová E, Pazdera J. Léčení nádorů z vazoformativní tkáně II. *Čs Stomat* 1997; 97: 269–272.
17. Justová E, Pazdera J. Léčení nádorů z vazoformativní tkáně III. *Čs Stomat* 1999; 99: 37–40.
18. Justová E, Pazdera J. Léčení nádorů z vazoformativní tkáně IV. *Čs Stomat* 1999; 99: 77–81.
19. Justová E, Mihál V, Pazdera J, Michálová K. Systémová léčba nádorů z vazoformativní tkáně a mesenchymálních nádorů s angioproliferační aktivitou interferonem alfa. *Česko-slovenská pediatrie* 2000; 2: 111–117.
20. Justová E, Bohatová J, Mazánek J, Pazdera J. Terapeutická úskalí nádorů z vazoformativní tkáně. *Choroby hlavy a krku (Head and Neck Diseases)* 1999; 2: 31–38.
21. Kanter A. Clinical determinans of ultrasound-guided sclerotherapy outcome. Part I: The effects of age, gender, and vein size. *Dermatol Surg* 1998; 24 (1): 131–135.
22. Kanter A. Clinical determinant of ultrasound-guided sclerotherapy. Part II: In search of the ideal injectate volume. *Dermatol Surg* 1998; 24 (1): 138–140.
23. Karmazyn B, Michovitz S, Sirota L. Intracranial cavernous hemangioma in a neonate. *Radiology* 2001; 31: 610–612.
24. Kato R. Hemangioma-thrombocytopenia syndrome. *Ryokibetsu Shokogun Shirizu* 2001; 33: 795–796.
25. Kazuya Matsumoto, Hideki Nakanishi. Sclerotherapy of hemangioma with late involution. *koizumi, MD et al.: Dermatologic Surgery* 2003; 29: 668–671.
26. Kronberger D. Ergebnisse der Injektions Behandlung Fruchkindlicher Hamangiome im Gesichtsbereich. *Pediatr Prax* 1973; 13: 127–132.
27. Lam SM, Dahiya R, William EF. Management of an arteriovenous malformation. *Arch Facial Plast Surg* 2003; 5: 334–337.
28. Masuda EM, Kessler DM, Lurie F et al. The effect of ultrasound-guided sclerotherapy of incompetent perforator vsine on venous clinical severity and disability scores. *J Vasc Surg* 2006; 43 (3): 556–557.
29. Mueller-Lessmann V, Behrendt A, Wetzel WE et al. Orofacial findings in the Klippel-Trenaunay syndrome. *International Journal of Paediatric Dentistry* 2001 May; 3: 225–229.
30. Mulliken JB, Glowacki J. Haemangiomas and vascular malformations in infants and children: a classification based on endothelial characteristics. *Plast Reconstr Surg* 1982; 6 (3) 9: 412–420.
31. Ogura T, Mori M, Hayashida T et al. Spinal reconstruction for symptomatic thoracic haemangioma using a titanium cage. *Postgraduate Medical Journal* 2002; 78: 559–561.
32. Puig S, Aref H, Brunelle F. Double-needle sclerotherapy of lymphangiomas and venous angiomas in children: A simple technique to prevent complications. *AJR* 2003; 180: 1399–1401.
33. Shimo T, Hidaka K, Yanagawa S et al. Two episode of cardiac arrest in a boy receiving sclerotherapy with polydocanol: a case report *Masui* 2005; 54 (1): 57–59.
34. Schwarz MR, Guy JS, Todd C et al. Sclerosing therapy as first line treatment for low flow vascular lesions of the orbit. *American Journal of Ophthalmology* 2006; 41 (2): 333–338.
35. Sterescu A, Rousseau-Harsany E, Farrell C. The potential efficacy of ω -3 fatty acids as antiangiogenic agents in benign vascular tumors of infancy. *Medical Hypotheses* 2006; 66 (6): 1121–1124.
36. Toshiba K, Tanimoto K, Okui T et al. High-flow arteriovenous malformation of the mandible: Treatment and 7-year follow-up. *Br J Oral Maxillofac Surg* 2003; 41: 348–350.
37. Werner JA, Dunne AA, Folz BJ, et al. Current concepts in the classification, diagnosis and treatment of hemangiomas and vascular malformations of the head and neck. *European Archives of Oto-Rhino-Laryngology* 2001; 258: 141–149.
38. Wang TS, Li WZ, Wang B. Clinicopathological observation of central hemangioma of the jaws treated with arterial interventional chemoembolization. *J Clin Stomatol* 1998; 14: 150–152.
39. Winter H, Droger E, Sterry W. Sclerotherapy for treatment of hemangiomas *dermatol Surg* 2000; 26: 105–108.
40. Wisniewski SJ, Newcomer K, Stanson AW. Intramuscular hemangioma on the foot: a diagnostic dilemma. *Med Sci Sports Exerc* 2005; 37 (10): 1655–1657.
41. Zhang CP, Zhang ZY. Therapeutic arterial embolization of oral and maxillofacial plexiform hemangioma with absolute ethanol and gelfoam particles. *Chin J Stomatol* 1998; 33: 79–83.

MUDr. Eva Justová

Klinika ústní, čelistní a obličejové chirurgie
FN a LF UP Olomouc
Puškinova 6, 775 20 Olomouc
e-mail: eva.justova@fnol.cz