

Iwona Ługowska, Anna Raciborska, Dorota Kiprian, Maciej Rysz, Romuald Krajewski,
 Tomasz Świtaj, Andrzej Kawecki, Piotr Rutkowski

Centrum Onkologii — Instytut im. Marii Skłodowskiej-Curie w Warszawie

Zalecenia postępowania diagnostyczno-terapeutycznego w mięsakach głowy i szyi

Recommendations in management of head and neck sarcomas

Artykuł jest tłumaczeniem pracy:

Ługowska I, Raciborska A, Kiprian D et al. Recommendations in management of head and neck sarcomas. *Oncol Clin Pract* 2018; 14.
 DOI: 10.5603/OCP.2018.0043.

Należy cytować wersję pierwotną.

Adres do korespondencji:

Prof. dr hab. n. med. Iwona Ługowska
 Centrum Onkologii — Instytut
 im. Marii Skłodowskiej-Curie
 w Warszawie
 e-mail: iwona.lugowska@coi.pl

STRESZCZENIE

Mięsaki głowy i szyi (MGSz) należą do rzadko występujących nowotworów złośliwych, stanowiąc około 2% wszystkich nowotworów głowy i szyi, 30% wszystkich mięsaków u dzieci oraz 4–10% mięsaków u dorosłych. U dzieci najczęściej występują mięsaki wywodzące się z mięśni poprzecznie prążkowanych *rhabdomyosarcoma* (RMS) oraz mięsak Ewinga, u osób w wieku podeszłym najczęściej występuje *angiosarcoma*. Do najczęstszych mięsaków kości należą: *osteosarcoma* (mięsak kościopochodny) i *chondrosarcoma* (chrzęstniakomięsak). Najczęściej obserwowanym objawem MGSz jest niebolesny guz w regionie głowy i szyi, trudności w mówieniu, chrypka, dysfagia, niedrożność nosa lub ubytki w zakresie nerwów czaszkowych. Podstawę diagnostyki obrazowej stanowi wykonanie rezonansu magnetycznego oraz tomografii komputerowej zajętej okolicy. Leczenie chorych na MGSz powinno być prowadzone w ośrodkach referencyjnych ze względu na konieczność zastosowania wielospecjalistycznego podejścia, opartego na chirurgicznym usunięciu ogniska pierwotnego, często z zabiegiem rekonstrukcyjnym oraz pooperacyjnym leczeniem uzupełniającym. Zalecenia zostały opracowane przez Grupę ds. Mięsaków Regionu Głowy i Szyi przy Polskim Rejestrze Guzów Kości.

Słowa kluczowe: mięsaki, ośrodek referencyjny, leczenie skojarzone

ABSTRACT

Sarcomas of the head and neck are rare malignant tumors with incidence 2% of head and neck cancers, 30% of all sarcomas in children and 4–10% of sarcomas in adults. The most common sarcoma in children is rhabdomyosarcoma (RMS) and Ewing's sarcoma (ES), in contrary in elderlies there is angiosarcoma; osteosarcoma and chondrosarcoma are the most common bone tumors in head and neck. The typical symptoms are: painless tumor in the head and neck region, difficulty with speaking, hoarseness, dysphagia, nasal obturation, or dysfunction of cranial nerves. The key point of diagnostics is magnetic resonance and computed tomography of the primary tumor. The treatment of patients with sarcoma should be carried out in referral centers, where experienced multidisciplinary team proceed the surgical removal of a primary tumor with reconstructive surgery as well as perioperative systemic therapy (in selected cases). The recommendations were developed by the Head and Neck Sarcoma Group of the Polish Registry of Bone Tumors.

Key words: sarcoma, reference center, multidisciplinary treatment

Copyright © 2018 Via Medica
 ISSN 2450-1646

Wstęp

Mięsaki głowy i szyi (MGSz) należą do rzadko występujących nowotworów złośliwych, stanowiąc około 2% wszystkich nowotworów głowy i szyi, 30% wszystkich

mięsaków u dzieci oraz 4–10% mięsaków u dorosłych [1–3]. Dane na temat występowania MGSz pochodzące z rejestrów amerykańskich (brak danych polskich) wskazują, że w Stanach Zjednoczonych rocznie rozpoznaje się ok. 1000 nowych przypadków MGSz, a mediana wieku

zachorowania wynosi 55–65 lat [4]. U dzieci najczęściej występują mięsaki wywodzące się z mięśni poprzecznie prążkowanych — *rhabdomyosarcoma* (RMS) — oraz mięsaki Ewinga (ES). Mediana wieku chorych na RMS to 12 lat, z czego w około 75% przypadków lokalizacja nowotworu dotyczy okolicy okołooonowej i/lub oczodołowej. Mediana wieku chorych na mięsaki Ewinga to 18 lat, etiologia nowotworu jest nieznana. Dodatkowo, u młodych pacjentów 5% rozpoznania stanowią guzy z grupy *non-RMS*. U osób w wieku podeszłym najczęściej występuje *angiosarcoma* (mediana wieku 70 lat), który lokalizuje się głównie w obrębie skóry [5, 6].

Pod względem histologicznym MGSz tkanek miękkich dzielą się na mięsaki pleomorficzne (38%) oraz rzadziej występujące podtypy, do których należą: *liposarcoma*, *fibrosarcoma*, *angiosarcoma*, *leiomyosarcoma*, *sarcoma synoviale*, mięsak Kaposiego i złośliwe nowotwory osłonek nerwowych (MPNST, *malignant peripheral nerve sheath tumors*). *Sarcoma synoviale* występuje znacznie rzadziej w regionie głowy i szyi, rozwija się głównie w lokalizacji osiowej/kończynowej, jednak *sarcoma synoviale* regionu głowy i szyi charakteryzuje się bardziej agresywnym przebiegiem [7–9].

Do najczęstszych mięsaków MGSz wywodzących się z kości należą: *osteosarcoma* (mięsak kościopochodny) i *chondrosarcoma* (chrzęstniakomięsak). U dzieci *osteosarcoma* głowy i szyi stanowi ok. 4,8–8% wszystkich rozpoznania i dotyczy przede wszystkim lokalizacji szczękowej u dzieci młodszych oraz żuchwy u dzieci starszych [10].

Większość MGSz rozwija się *de novo*, stąd ich etiologia jest nieznana. Podobnie jak w przypadku innych mięsaków, ryzyko zachorowania wzrasta w przypadku zespołów predyspozycji genetycznych, do których należą zespół Li-Fraumeni, nerwiakowłókniakowatość (neurofibromatoza) typu I, *retinoblastoma*, a także na skutek wcześniejszej ekspozycji na napromienianie. U chorych zakażonych wirusem HIV (*human immunodeficiency virus*) i wirusem *herpes* (*human herpes virus 8*) wzrasta ryzyko zachorowania na mięsaka Kaposiego [11–13], który z racji specyfiki postępowania i niezwykle rzadkiego występowania nie jest przedmiotem niniejszej publikacji.

Obraz kliniczny i diagnostyka

Najczęściej obserwowanym objawem MGSz jest niebolesny guz w regionie głowy i szyi (ryc. 1), niekiedy z towarzyszącymi zmianami na skórze; czasem występują trudności w mówieniu, chrypka, dysfagia, niedrożność nosa lub ubytki w zakresie nerwów czaszkowych [14–16]. U dzieci *osteosarcoma* jest dość często mylona z infekcją okołozębową. W chwili rozpoznania przerzuty odległe, np. do kości, płuc czy szpiku kostnego, stwierdza się u 15–20% chorych na mięsaka Ewinga, w odróżnieniu



Rycina 1. Obraz kliniczny mięsaka pleomorficznego policzka lewego

od *osteosarcoma*, w której obecność przerzutów w momencie rozpoznania jest niezmiernie rzadka [17]. Zajęcie nowotworowe węzłów chłonnych także jest stosunkowo rzadkie (ok. 10% chorych), jednak istotnie wzrasta w przypadku RMS i *angiosarcoma* [18].

Badanie przedmiotowe wymaga badania jamy ustnej, węzłów chłonnych szyi i górnych dróg oddechowych (uzupełnionego endoskopią w lokalizacjach niedostępnych w badaniu bezpośrednim). Konieczne jest także przeprowadzenie badania neurologicznego. W wynikach analiz laboratoryjnych może występować podwyższone stężenie fosfatazy zasadowej (ALP, *alkaline phosphatase*) i dehydrogenazy mleczanowej (LDH, *lactate dehydrogenase*).

Podstawę diagnostyki obrazowej stanowi wykonanie rezonansu magnetycznego oraz tomografii komputerowej zajętej okolicy. Oba badania są niezbędne w planowaniu leczenia chirurgicznego i rekonstrukcji. W celu ustalenia zaawansowania onkologicznego należy uzupełnić diagnostykę o badania obrazowe klatki piersiowej, jamy brzusznej i miednicy. Inne badania obrazowe, takie jak pozytonowa tomografia emisyjna (PET, *positron emission tomography*) czy scyntygrafia kośćca, należy wykonać w uzasadnionych przypadkach (PET ma uzasadnienie w RMS i w mięsakach Ewinga). Zalecenia *Children's Oncology Group Bone Tumor Committee* wskazują na konieczność wykonania badania PET lub/i scyntygrafii kości u wszystkich dzieci, młodzieży i młodych dorosłych chorych na mięsaka kościopochodnego [19].

Tabela 1. Klasyfikacja TNM mięsaków tkanek miękkich zlokalizowanych w regionie głowy i szyi. Źródło: AJCC Cancer Staging Manual, 8. edycja (2017), Springer International Publishing

Cecha T	
Tx	Brak możliwości oceny ogniska pierwotnego
T1	Ognisko pierwotne ≤ 2 cm
T2	Ognisko pierwotne od > 2 do ≤ 4 cm
T3	Ognisko pierwotne > 4 cm
T4a	Ognisko pierwotne nacieka oczodół, podstawę czaszki, kości twarzoczaszki, mięśnie skrzydłowe i w przestrzeni przygardłowej z dużymi naczyniami
T4b	Nowotwór nacieka tkankę mózgową, tętnicę szyjną wewnętrzną, mięśnie przedkręgosłupowe lub ośrodkowy układ nerwowy przez szerzenie się okołonerwowe
Cecha N	
N0	Brak możliwości oceny lub brak zajęcia węzłów chłonnych lokoregionalnych
N1	Nowotworowe zajęcie węzłów chłonnych lokoregionalnych
Cecha M	
M0	Przerzuty odległe nieobecne
M1	Przerzuty odległe obecne

W celu ustalenia rozpoznania konieczna jest biopsja zmiany nowotworowej z weryfikacją histologiczną, przeprowadzoną przez patologa specjalizującego się w diagnostyce mięsaków. Ze względu na to, że sposób pobrania materiału do badań histopatologicznych może mieć kluczowy wpływ na dalsze leczenie chirurgiczne, zaleca się, aby biopsja została zaplanowana przez doświadczony zespół chirurgiczny po ocenie wcześniejszych wyników badań obrazowych [20].

Stopnie zaawansowania

W przypadku MGSz stosuje się zmodyfikowaną klasyfikację TNM (T — *tumor/guz*, N — *node/węzły chłonne*, M — *metastases/przerzuty*), różniącą się od klasyfikacji przeznaczonych do stosowania w rakach płaskonabłonkowych głowy i szyi. W najnowszej, 8. edycji klasyfikacji według Amerykańskiego Komitetu ds. Nowotworów (AJCC, *American Joint Committee on Cancer*) klasyfikacja MGSz zlokalizowanych w tkankach miękkich różni się także od klasyfikacji stosowanej w przypadku mięsaków o lokalizacji kończynowej (głównie w odniesieniu do cechy T) — szczegóły przedstawiono w tabeli 1 [21]. W obowiązującej obecnie klasyfikacji nie podaje się grup prognostycznych, nie uwzględnia się

Tabela 2. Klasyfikacja TNM mięsaków kości zlokalizowanych w regionie głowy i szyi. Źródło: AJCC Cancer Staging Manual, 8. edycja (2017), Springer International Publishing

Cecha T	
TX	Brak możliwości oceny ogniska pierwotnego
T0	Bez ogniska pierwotnego
T1	Ognisko pierwotne ≤ 8 cm
T2	Ognisko pierwotne > 8 cm
T3	Naciekanie sąsiednich kości i przerzuty „skaczące” w obrębie pierwotnej kości
Cecha N	
N0	Brak możliwości oceny lub brak zajęcia węzłów chłonnych lokoregionalnych
N1	Nowotworowe zajęcie węzłów chłonnych lokoregionalnych
Cecha M	
M0	Przerzuty odległe nieobecne
M1a	Przerzuty do płuc
M1b	Przerzuty do kości i innych narządów

także podtypu histologicznego — chociaż uważa się, że odgrywa on ważną rolę prognostyczną [18]. Powyższej klasyfikacji nie stosuje się dla *angiosarcoma*, *embryonal* i *alveolar rhabdomyosarcoma* oraz dla mięsaka Kaposiego.

Klasyfikacja AJCC dla mięsaków kości zlokalizowanych w regionie głowy i szyi ma ograniczone zastosowanie; w 8. edycji włączono je do klasyfikacji obejmującej także nowotwory czaszki i kości twarzoczaszki — szczegóły zawiera tabela 2, w tabeli 3 przedstawiono zaś klasyfikację stadium zaawansowania [22].

Czynniki prognostyczne i wyniki leczenia

Mięsaki głowy i szyi cechuje wyższy odsetek nawrotów miejscowych niż w przypadku mięsaków o innej lokalizacji. Dane na temat wyników przeżyć całkowitych są niejednoznaczne ze względu na relatywną rzadkość i heterogenność mięsaków. Zagars i wsp. [23] opublikowali wyniki leczenia 102 chorych na MGSz oraz 1044 chorych na mięsaki o lokalizacji kończynowej lub osiowej, leczonych w latach 1960–1999. Podstawą leczenia chorych było wycięcie ogniska pierwotnego z uzupełniającą radioterapią (RT). Pięcioletnie przeżycia wolne od wznowy miejscowej (LRFS, *local relapse free survival*) były istotnie niższe w grupie chorych na MGSz w porównaniu z mięsakami w innej lokalizacji (74% vs. 85%), podobnie jak wyniki przeżyć całkowitych specyficznych dla nowotworu (DSS, *disease-specific su-*

Tabela 3. Klasyfikacja stadium zaawansowania mięsaków kości zlokalizowanych w regionie głowy i szyi. Źródło: AJCC *Cancer Staging Manual*, 8. edycja (2017), Springer International Publishing

Cecha T	Cecha N	Cecha M	Stopień złośliwości histologicznej	Stadium zaawansowania
T1	N0	M0	G1 lub GX	IA
T2	N0	M0	G1 lub GX	IB
T3	N0	M0	G1 lub GX	IB
T1	N0	M0	G2 lub G3	IIA
T2	N0	M0	G2 lub G3	IIB
T3	N0	M0	G2 lub G3	III
Każde T	N0	M1a	Każde G	IVA
Każde T	N1	Każde M	Każde G	IVB
Każde T	Każde N	M1b	Każde G	IVB

G — stopień złośliwości histologicznej

riwal), które wynosiły, odpowiednio, 64% i 76%. Dane pochodzące z bazy *Surveillance, Epidemiology, and End Results* (SEER) dotyczą 12 000 chorych na mięsaki, którzy byli leczeni w latach 1973–2010, i wykazały one porównywalne wyniki leczenia chorych na mięsaki w obu lokalizacjach, jednak wskaźnik DSS w grupie dorosłych chorych był istotnie niższy niż u dzieci (66% vs. 73%) [4].

Chorzy na mięsaki tkanek miękkich i kości o lokalizacji poza głową i szyją znacząco częściej mają przerzuty odległe, a wielkość ogniska pierwotnego prawie zawsze przekracza 4 cm. W przypadku lokalizacji mięsaków w regionie głowy i szyi głównym czynnikiem wpływającym na przeżycie chorych są możliwości chirurgicznego, radykalnego usunięcia nowotworu, uwzględniające ryzyko istotnego okaleczenia. W grupie 146 chorych na MGSz zlokalizowane w okolicy podstawy czaszki 5-letnie przeżycie całkowite wynosiło, odpowiednio, 77%, 43% i 36%, w przypadku gdy wykonano resekcję R0 z marginesem > 1 mm, R0 z marginesem < 1 mm oraz resekcję R1/2 [16]. W tej grupie margines chirurgiczny był jedynym i najważniejszym niezależnym czynnikiem prognostycznym w MGSz.

Potwierdzono też zależność między wyższym ryzykiem wznowy lokoregionalnej a wielkością ogniska pierwotnego (> 10 cm) [hazard względny (HR, *hazard ratio*) 6,13, 95% przedział ufności (CI, *confidence interval*) 1,84–20,5] oraz wyższym stopniem złośliwości histologicznej (HR dla zgonu 5,52, 95% CI 1,51–20,21) [18]. U dorosłych chorych niekorzystne rokowanie wiąże się z następującymi podtypami histologicznymi: *fibrosarcoma*, mięsaki pleomorficzne (odsetek przeżyć 5-letnich jest na poziomie 60–70%) oraz MPNST, *osteosarcoma* i *angiosarcoma* (5-letnie przeżycie wynosi 50%). U dzieci chorych na RMS czynnikami złego rokowania są: niekorzystna histopatologia (podtyp alweolarny), grupa II i III wg IRS (*Intergroup Rhabdomyosarcoma Study*), niekorzystna lokalizacja (m.in. lokalizacja oczo-

dołowa z naciekiem kości, okołooonowa, kończynowa, guzy pęcherza moczowego czy prostaty), wielkość guza powyżej 5 cm, wiek powyżej 10 lat, przerzuty do węzłów chłonnych oraz przerzuty odległe. Mimo że RMS u dzieci jest agresywnym mięsakiem, dzięki leczeniu skojarzonemu odsetek 5-letnich przeżyć jest na poziomie 75% [24].

Ogólne zasady postępowania

Leczenie chorych na MGSz powinno być prowadzone w ośrodkach referencyjnych ze względu na konieczność zastosowania wielospecjalistycznego podejścia, opartego na chirurgicznym usunięciu ogniska pierwotnego, często z zabiegiem rekonstrukcyjnym oraz pooperacyjnym leczeniem uzupełniającym. W skład zespołu specjalistów zajmujących się chorymi na MGSz powinni wchodzić: chirurg szczękowo-twarzowy, laryngolog, neurochirurg, onkolog kliniczny, radioterapeuta, chirurg plastyczny, onkologiczny i chirurg dziecięcy. W procesie leczenia ważną rolę odgrywają także fizjoterapeuci, terapeuta mowy i połykania, dietetyk, rehabilitant i psycholog.

Podstawą leczenia radykalnego chorych dorosłych na MGSz jest radykalny zabieg operacyjny z marginesem zdrowych tkanek > 5 mm w tkankach miękkich i przynajmniej 2 cm w kości. W większości przypadków zachowanie powyższych marginesów jest trudne ze względu na anatomiczną złożoność struktur twarzoczaszki i trudności w precyzyjnej interpretacji histologicznej materiału operacyjnego [25]. Niemniej, dążenie do resekcji radykalnej (R0) stanowi najważniejszy cel chirurga przy resekcji MGSz. W przypadku rozległych ubytków tkankowych po resekcji MGSz konieczne są jednoczesne zabiegi odtwórcze z opcją wykorzystania unaczynionych płatów złożonych pochodzących z odległych części ciała, z mikrochirurgicznym zespoleniem naczyń,

trójwymiarowym modelowaniem rekonstrukcji kości oraz zastosowaniem innych technik wspomagających rekonstrukcję, które umożliwiają poprawę radykalnych zabiegów i uzyskanie lepszego efektu estetycznego oraz czynnościowego. Dodatkowym ograniczeniem rozległości resekcji jest potrzeba zachowania ważnych czynności zależnych od narządów głowy i szyi, czyli oddychania, żucia, połykania, mowy, widzenia. Zniekształcenia twarzy i głowy po zabiegach mają bardzo duży wpływ na jakość życia. Ze względu na rzadkie występowanie przerzutów regionalnych elektywne usunięcie niepowiększonych węzłów chłonnych szyi nie jest wskazane.

W przypadku powiększenia węzłów chłonnych szyi powyżej 1 cm zaleca się zabieg selektywny, ograniczony wyłącznie do grupy anatomicznej węzłów, w której stwierdzono zmiany nowotworowe.

W przypadku mięsaków tkanek miękkich szerokie wskazania jako leczenie uzupełniające chirurgię ma radioterapia (RT). Należy ją zastosować zawsze, gdy bezpieczny margines nie jest dokładnie zdefiniowany lub gdy wynosi < 5 mm w zakresie tkanek miękkich. Radioterapię stosuje się także w przypadku chrzęstniakomięsaków z resekcją R1 lub R2. Dawka całkowita napromieniania uzupełniającego powinna wynosić 66–70 Gy w warunkach frakcjonowania konwencjonalnego. Ze względu na częste sąsiedztwo narządów krytycznych, szczególnie w guzach okolicy podstawy czaszki, preferuje się RT protonowe. Zastosowanie RT ma wątpliwy wpływ na przeżycia całkowite [4], jednak znacznie poprawia wyleczalność miejscową, zwłaszcza w przypadku resekcji R1 [26–28]. Radioterapia może być także stosowana jako leczenie wyłączne w niektórych nieoperacyjnych przypadkach mięsaków tkanek miękkich (przy braku cech naciekania skóry, tkanki podskórnej i narządów krytycznych). Szersze zastosowanie radioterapii dotyczy mięsaków drobnokomórkowych (RMS w postaci embrionalnej, mięsaki z grupy Ewinga). Napromienianie jest również postępowaniem z wyboru w przypadku zaawansowanych, nieoperacyjnych chrzęstniakomięsaków zlokalizowanych powyżej linii Ohngrena, tu również preferuje się RT protonowe. W powyższych sytuacjach należy dążyć do podania dawki całkowitej 70 Gy w warunkach frakcjonowania konwencjonalnego (2 Gy $5 \times$ tygodniowo), co często jest trudne z racji bezpośredniego sąsiedztwa narządów krytycznych. Radioterapia nie znajduje rutynowego zastosowania w przypadku mięsaka kościopochodnego.

Rola chemioterapii (CHT) nie jest jednoznaczna ze względu na brak danych pochodzących z randomizowanych badań klinicznych w tej grupie chorych. W przypadku mięsaków tkanek miękkich o lokalizacji kończynowej wyniki metaanalizy uzasadniają zastosowanie CHT uzupełniającej w mięsakach o wyższym stopniu złośliwości histologicznej, również w kontekście wyleczalności miejscowej. Schemat CHT powinien

być dostosowany do podtypu mięsaka. Z tego powodu w wybranych sytuacjach klinicznych w MGSz tkanek miękkich o dużym ryzyku uzasadnione jest zastosowanie CHT uzupełniającej (również neoadiuwantowej) w celu zmniejszenia ryzyka miejscowego nawrotu choroby lub indukcji odpowiedzi przed planowanym zabiegiem operacyjnym. Jeśli CHT stosuje się w sekwencji neoadiuwantowej, krytycznie ważna jest wczesna (w terminie 2. drugiego kursu) ocena odpowiedzi terapeutycznej. Przy braku odpowiedzi chorzy powinni być niezwłocznie operowani. Szersze, rutynowe wskazania do CHT jako składowej leczenia skojarzonego występują w mięsakach drobnokomórkowych (postać embrionalna RMS, mięsaki z grupy Ewinga), zgodnie z zaleceniami dla lokalizacji w innych regionach. Chemioterapię indukcyjną, jak również chirurgię uzupełniającą można rozważać w przypadku mięsaka kościopochodnego. Leczenie chorych w stadium rozsiewu jest tożsame z rekomendacjami dla mięsaków zlokalizowanych poza regionem głowy.

U dzieci leczenie MGSz nie odbiega od zasad leczenia dla mięsaków w innych lokalizacjach. Ze względu na odległe powikłania RT u dzieci poniżej 1. rż. stosuje się tylko w wyjątkowych przypadkach i jest możliwe do zastosowania w uzasadnionych sytuacjach u dzieci pomiędzy 1. a 3. rż. W tej grupie wiekowej metodą referencyjną stanowi stosowanie CHT przedoperacyjnej i kolejno leczenie chirurgiczne z następową chemioterapią z lub bez RT. U części pacjentów (głównie chorych na mięsaka Ewinga) zastosowanie ma również CHT wysokodawkowa z następowym autologicznym przeszczepem szpiku kostnego. Chemioterapia przedoperacyjna zazwyczaj prowadzi do zmniejszenia wielkości guza, zwiększa możliwości wykonania radykalnej operacji i zmniejsza ryzyko zabiegu okaleczającego. Błędem jest wykonywanie u dzieci zabiegów okaleczających na początku leczenia.

Osteosarcoma (mięsak kościopochodny)

Osteosarcoma w zakresie narządów głowy i szyi najczęściej lokalizuje się w żuchwie, rzadziej w szczęcie. Klinicznie obserwuje się guz, często z towarzyszącym obrzękiem policzka, okresowo chory zgłasza ból, mogą też występować problemy z uzębieniem. *Osteosarcoma* głowy i szyi daje przerzuty odległe rzadziej niż *osteosarcoma* w lokalizacji kończynowej [29–31]. Po potwierdzeniu rozpoznania histopatologicznego w pierwszej kolejności zaleca się wycięcie *en bloc* z możliwie jak największym marginesem chirurgicznym i jednoczesną rekonstrukcją żuchwy unaczynionym płatem, najczęściej z kości strzałkowej. W przypadku pooperacyjnego potwierdzenia resekcji R1 należy przede wszystkim rozważyć możliwość reoperacji w celu radykalizacji zabiegu. Jeśli reoperacja jest niemożliwa lub po jej wykonaniu margines chirurgiczny jest nadal dodatni,

występują wskazania do RT pooperacyjnej. Opierając się na wynikach leczenia *osteosarcoma* o lokalizacji osiowej lub kończynowej potwierdzających wrażliwość na CHT, do RT można dołączyć cisplatynę jako radiouczulacz. W przypadku prawidłowego marginesu zaleca się wyłącznie CHT adiuwantowej opartej na antracyklinach i cisplatynie, zgodnie z zaleceniami ogólnymi (np. ESMO, *European Society for Medical Oncology*) i wynikami analiz retrospektywnych. Opcją terapeutyczną, podobnie jak w przypadku istniejącego standardu dla innych lokalizacji, jest neoadiuwantowa CHT 2- lub 3-lekowa (oparta na dokсорubicynie z cisplatyną) z wczesną (po 2 cyklach) oceną odpowiedzi, która pozwala nie przeoczyć resekcyjności zmiany. W przypadku *osteosarcoma* o niskim stopniu złośliwości zastosowanie leczenia adiuwantowego ma ograniczone uzasadnienie.

U dzieci po biopsji należy włączyć chemioterapię neoadiuwantową opartą na antracyklinach (A; 75 mg/m² na kurs), cisplatynie (P; 120 mg/m² na kurs) i metotreskacie (MTX; 12 g/m² na kurs). Kursy AP (podawane co 21 dni) przeplata się cotygodniowym podaniem MTX w sekwencji 2-tygodniowej. Po 10 tygodniach leczenia wykonuje się zabieg operacyjny, po którym stosuje się CHT adiuwantową opartą na tych samych cytostatykach. Należy pamiętać, że radioterapia nie jest standardowo wykorzystywana w leczeniu *osteosarcoma* u dzieci. Znajduje zastosowanie (obecnie głównie protonoterapia) tylko w przypadku zabiegu nieradykalnego lub braku możliwości jego wykonania [32].

Mięsak Ewinga

U dzieci leczenie mięsaka Ewinga ma charakter skojarzony — po biopsji pierwszym etapem leczenia jest podanie wielolekowej CHT neoadiuwantowej, zawierającej w swoim składzie winkrystynę, adriamycynę, ifosfamid oraz etopozyd. Kolejno wykonuje się zabieg operacyjny, po którym kontynuuje się CHT adiuwantową z lub bez RT. U niektórych pacjentów dodatkowo stosuje się CHT wysokodawkową z następowym autologicznym przeszczepem szpiku. Rodzaj dalszej CHT, jak również jej długość uzależnia się od wyniku badania histopatologicznego usuniętego ogniska pierwotnego (% martwicy komórek guza, radykalność). W ramach leczenia chirurgicznego dąży się do wykonania operacji radykalnej według oceny onkologicznej potwierdzonej badaniem histopatologicznym, gdyż w dużej mierze to właśnie decyduje o ostatecznym wyniku terapii. Dobra odpowiedź histopatologiczna oznacza stwierdzenie w badaniu histologicznym w guzie pierwotnym po CHT indukcyjnej > 90% komórek martwych. Złą odpowiedź histopatologiczną definiuje się jako obecność < 90% martwicy w guzie po CHT przedoperacyjnej. Obecnie uważa się, że chirurgiczne usunięcie ogniska pierwotne-

go jako leczenie uzupełniające CHT i RT wydłuża czas przeżyć chorych leczonych w ten sposób. W przypadku braku możliwości leczenia operacyjnego po wstępnej CHT stosuje się RT oraz kontynuuje pozostałe procedury terapeutyczne [33].

Chondrosarcoma (chrzęstniakomięsak)

Chondrosarcoma występuje rzadziej niż *osteosarcoma*, lokalizuje się głównie w kościach poza szczęką i żuchwą, jest najczęściej występującym mięsakiem w krtani [33, 34]. Mężczyźni chorują na *chondrosarcoma* głowy i szyi 3-krotnie częściej niż kobiety [35]. Pod względem histologicznym 81% *chondrosarcoma* to podtyp konwencjonalny, 10% stanowi podtyp myksoidny, a 9% — mezenchymalny [36]. Podstawą leczenia chorych na *chondrosarcoma* jest radykalna resekcja guza. Zakres resekcji zależy od lokalizacji i złośliwości histologicznej. W przypadku *chondrosarcoma* o niskiej złośliwości zabieg może polegać na usunięciu guza i przylegających do niego części kości [20]. W guzach nieodróżnionych szczególnie ważne jest zapewnienie szerokiego marginesu kostnego. Ze względu na niekorzystne rokowanie w mezenchymalnym podtypie *chondrosarcoma* leczenie operacyjne powinno być uzupełnione neoadiuwantową lub adiuwantową CHT wielolekową. Poza możliwością radykalnego usunięcia *chondrosarcoma* kwalifikuje się do leczenia RT — zwłaszcza protonoterapią [jest to terapia rekomendowana przez AOTMiT (Agencję Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji) i finansowana w naszym kraju].

Angiosarcoma

Angiosarcoma jest agresywnym nowotworem wywodzącym się z komórek tworzących naczynia krwionośne lub limfatyczne. Najczęstszą lokalizacją tego mięsaka u dorosłych chorych jest region głowy i szyi. *Angiosarcoma* stanowi ok. 15% wszystkich mięsaków głowy i szyi oraz 1% wszystkich mięsaków tkanek miękkich [37, 38]. Występuje głównie u chorych starszych (mediana wieku 65–70 lat), z dominacją u płci męskiej, przy czym u 5–20% chorych wcześniej zastosowano RT w tej lokalizacji.

Angiosarcoma u dzieci stwierdza się niezmiernie rzadko — rokowanie jest niepomyślne [39–42]. W obrazie klinicznym obserwuje się niebieskofioletową zmianę, owrzodziałą, krwawiącą, która może być wieloogniskowa, zlokalizowaną głównie na skórze głowy lub twarzy. Wywiad chorobowy trwa do kilku miesięcy. Nowotworowe zajęcie węzłów chłonnych ma miejsce w ok. 10% przypadków [43].

Podobnie jak w przypadku innych MGSz, podstawą leczenia chorych na *angiosarcoma* jest leczenie opera-

cyjne. Ze względu na ryzyko infiltracji komórek nowotworowych u prawie wszystkich pacjentów zaleca się RT przed- lub pooperacyjną. Chemioterapię uzupełniającą stosuje się u wybranych chorych, biorąc pod uwagę czynniki ryzyka, stan ogólny i choroby współistniejące. Przedoperacyjną CHT z taksanami można zastosować w celu uzyskania zmniejszenia masy nowotworu i zwiększenia szansy na radykalny zabieg operacyjny. Pięcioletnie przeżycia całkowite wynoszą ok. 40% i są istotnie niższe w stosunku do innych podtypów mięsaków ze względu na znacznie częstsze występowanie przerzutów odległych [44–46]. Najważniejszymi niekorzystnymi czynnikami prognostycznymi w *angiosarcoma* są: wielkość zmiany > 5 cm, brak możliwości resekcji R0, podtyp epithelioidny oraz wiek powyżej 70. rż. [47, 48].

U dzieci podstawą leczenia *angiosarcoma* jest radykalny zabieg operacyjny z lub bez następowej RT. W przypadku guzów nieoperacyjnych zastosowanie ma CHT wielolekowa, w której skład wchodzi antracyklina, leki alkilujące, alkaloidy *Vinca* i niekiedy taksany.

Rhabdomyosarcoma

Rhabdomyosarcoma (RMS) występuje głównie u dzieci; 35–40% mięsaków lokalizuje się w regionie głowy i szyi: 25% w okolicy oczodołów, 50% w okolicy zatok, nosogardła i uszu. Najczęstsze podtypy RMS to RMS *embryonale* (częsty w oczodołach) oraz *alveolare*. Objawy kliniczne RMS obejmują: guz, wyciek z nosa, bóle głowy, nudności, wymioty, zaburzenia słuchu, wzroku, mowy, połykania i oddychania, a także inne objawy będące skutkiem zajęcia nerwów czaszkowych. Rokowanie zależy od czynników ryzyka, w tym m.in. od stadium zaawansowania i wieku chorego. Podstawą leczenia RMS jest leczenie skojarzone opierające się na chirurgii, RT i wielolekowej CHT przed- i pooperacyjnej, w której skład wchodzi leki podobne jak w przypadku *angiosarcoma* (antracyklina, leki alkilujące, alkaloidy *Vinca* i niekiedy taksany). U pacjentów z obecnością komórek nowotworowych w płynie mózgowo-rdzeniowym niekiedy równolegle stosuje się leczenie dokanałowe. Zarówno długość, jak i rodzaj leczenia chemicznego są zależne od obecności wymienionych powyżej czynników ryzyka. Zastosowanie RT uzależnione jest również od wieku chorego. Pięcioletnie przeżycia u chorych na RMS są na poziomie 50–75%, przy czym rokowanie zależy od stadium zaawansowania i wieku pacjenta [24].

Podziękowania

Praca została opracowana przez Grupę ds. Mięsaków Regionu Głowy i Szyi Polskiego Rejestru Nowotwo-

rów Kości (grant przyznany ze środków na działalność statutową Centrum Onkologii — Instytutu im. Marii Skłodowskiej-Curie w Warszawie pt. *Porównanie wyników leczenia dorosłych chorych na mięsaka Ewinga z wynikami leczenia dzieci, na podstawie danych pochodzących z dwóch ośrodków referencyjnych w Polsce*).

Piśmiennictwo

1. Kraus DH, Dubner S, Harrison LB, et al. Prognostic factors for recurrence and survival in head and neck soft tissue sarcomas. *Cancer*. 1994; 74(2): 697–702, indexed in Pubmed: [8033050](#).
2. Hoffman HT, Robinson RA, Spiess JL, et al. Update in management of head and neck sarcoma. *Curr Opin Oncol*. 2004; 16(4): 333–341, indexed in Pubmed: [15187888](#).
3. Potter BO, Sturgis EM. Sarcomas of the head and neck. *Surg Oncol Clin N Am*. 2003; 12(2): 379–417, indexed in Pubmed: [12916461](#).
4. Peng KA, Grogan T, Wang MB. Head and neck sarcomas: analysis of the SEER database. *Otolaryngol Head Neck Surg*. 2014; 151(4): 627–633, doi: [10.1177/0194599814545747](#), indexed in Pubmed: [25135525](#).
5. Fletcher CDM, Chibon F, Mertens F. Undifferentiated/unclassified sarcomas. In: WHO classification of tumours of soft tissue and bone, 4th, Bridge JA, Hogendoorn PCW, Mertens F (Eds), IARC, Lyon 2013, p. 236.
6. Freedman AM, Reiman HM, Woods JE. Soft-tissue sarcomas of the head and neck. *Am J Surg*. 1989; 158(4): 367–372, indexed in Pubmed: [2802043](#).
7. Mattavelli D, Miceli R, Radaelli S, et al. Head and neck soft tissue sarcomas: prognostic factors and outcome in a series of patients treated at a single institution. *Ann Oncol*. 2013; 24(8): 2181–2189, doi: [10.1093/annonc/mdt126](#), indexed in Pubmed: [23562930](#).
8. Kartha SS, Bumpous JM. Synovial cell sarcoma: diagnosis, treatment, and outcomes. *Laryngoscope*. 2002; 112(11): 1979–1982, doi: [10.1097/00005537-200211000-00013](#), indexed in Pubmed: [12439166](#).
9. Mallen-St Clair J, Arshi A, Abemayor E, et al. Factors Associated With Survival in Patients With Synovial Cell Sarcoma of the Head and Neck: An Analysis of 167 Cases Using the SEER (Surveillance, Epidemiology, and End Results) Database. *JAMA Otolaryngol Head Neck Surg*. 2016; 142(6): 576–583, doi: [10.1001/jamaoto.2016.0384](#), indexed in Pubmed: [27100936](#).
10. Daw NC, Mahmoud HH, Meyer WH, et al. Bone sarcomas of the head and neck in children: the St Jude Children's Research Hospital experience. *Cancer*. 2000; 88(9): 2172–2180, indexed in Pubmed: [10813731](#).
11. Eeles RA, Fisher C, A'Hern RP, et al. Head and neck sarcomas: prognostic factors and implications for treatment. *Br J Cancer*. 1993; 68(1): 201–207, indexed in Pubmed: [8318414](#).
12. Sale KA, Wallace DI, Girod DA, et al. Radiation-induced malignancy of the head and neck. *Otolaryngol Head Neck Surg*. 2004; 131(5): 643–645, doi: [10.1016/j.otohns.2004.05.012](#), indexed in Pubmed: [15523441](#).
13. Yeang MS, Tay K, Ong WS, et al. Outcomes and prognostic factors of post-irradiation and de novo sarcomas of the head and neck: a histologically matched case-control study. *Ann Surg Oncol*. 2013; 20(9): 3066–3075, doi: [10.1245/s10434-013-2979-5](#), indexed in Pubmed: [23604715](#).
14. Farhood AI, Hajdu SI, Shiu MH, et al. Soft tissue sarcomas of the head and neck in adults. *Am J Surg*. 1990; 160(4): 365–369, indexed in Pubmed: [2221235](#).
15. Ketabchi A, Kalavrezos N, Newman L. Sarcomas of the head and neck: a 10-year retrospective of 25 patients to evaluate treatment modalities, function and survival. *Br J Oral Maxillofac Surg*. 2011; 49(2): 116–120, doi: [10.1016/j.bjoms.2010.02.012](#), indexed in Pubmed: [20416997](#).
16. Gil Z, Patel SG, Singh B, et al. International Collaborative Study Group. Analysis of prognostic factors in 146 patients with anterior skull base sarcoma: an international collaborative study. *Cancer*. 2007; 110(5): 1033–1041, doi: [10.1002/cncr.22882](#), indexed in Pubmed: [17614334](#).
17. Lilian M, Janeway G, Janeway K, et al. *Sarcoma: Bone lesion*. Pediatric head and neck tumors. Springer New York. 2014.
18. Park JT, Roh JL, Kim SO, et al. Prognostic factors and oncological outcomes of 122 head and neck soft tissue sarcoma patients treated at a single institution. *Ann Surg Oncol*. 2015; 22(1): 248–255, doi: [10.1245/s10434-014-3870-8](#), indexed in Pubmed: [25001093](#).

19. Meyer JS, Nadel HR, Marina N, et al. Imaging Guidelines for Children With Ewing Sarcoma and Osteosarcoma: A Report From the Children's Oncology Group Bone Tumor Committee, *Pediatr Blood Cancer*. 2008; 51: 163.
20. National Comprehensive Cancer Network. Bone Cancer (Version 2.2018). http://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/bone.pdf (April 9, 2018).
21. O'Sullivan B, Maki RG, Agulmik M, et al. Soft tissue sarcomas of the head and neck. In: *AJCC Cancer Staging Manual*, 8, Amin MB, (Eds), American Joint Committee on Cancer, Chicago 2017. p. 503.
22. Kneisl J, Rosenberg A, Anderson P et al. Bone. *AJCC Cancer Staging Manual*. 2016: 471–486, doi: [10.1007/978-3-319-40618-3_38](https://doi.org/10.1007/978-3-319-40618-3_38).
23. Zagars GK, Ballo MT, Pisters PWT, et al. Prognostic factors for patients with localized soft-tissue sarcoma treated with conservation surgery and radiation therapy: an analysis of 1225 patients. *Cancer*. 2003; 97(10): 2530–2543, doi: [10.1002/cncr.11365](https://doi.org/10.1002/cncr.11365), indexed in Pubmed: [12733153](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12733153/).
24. Affinita MC, Ferrari A, Milano GM, et al. Long-term results in children with head and neck rhabdomyosarcoma: A report from the Italian Soft Tissue Sarcoma Committee. *Pediatr Blood Cancer*. 2018; 65(3), doi: [10.1002/pbc.26876](https://doi.org/10.1002/pbc.26876), indexed in Pubmed: [29115716](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29115716/).
25. Balm AJ, Vom Coevorden F, Bos KE, et al. Report of a symposium on diagnosis and treatment of adult soft tissue sarcomas in the head and neck. *Eur J Surg Oncol*. 1995; 21(3): 287–289, indexed in Pubmed: [7781799](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/7781799/).
26. Mendenhall WM, Mendenhall CM, Werning JW, et al. Adult head and neck soft tissue sarcomas. *Head Neck*. 2005; 27(10): 916–922, doi: [10.1002/hed.20249](https://doi.org/10.1002/hed.20249), indexed in Pubmed: [16136585](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16136585/).
27. Barker JL, Paulino AC, Feeney S, et al. Locoregional treatment for adult soft tissue sarcomas of the head and neck: an institutional review. *Cancer J*. 2003; 9(1): 49–57, indexed in Pubmed: [12602768](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12602768/).
28. Le Vay J, O'Sullivan B, Catton C, et al. An assessment of prognostic factors in soft-tissue sarcoma of the head and neck. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg*. 1994; 120(9): 981–986, indexed in Pubmed: [8074826](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/8074826/).
29. Jasnau S, Meyer U, Potratz J, et al. Cooperative Osteosarcoma Study Group COSS. Craniofacial osteosarcoma Experience of the cooperative German-Austrian-Swiss osteosarcoma study group. *Oral Oncol*. 2008; 44(3): 286–294, doi: [10.1016/j.oraloncology.2007.03.001](https://doi.org/10.1016/j.oraloncology.2007.03.001), indexed in Pubmed: [17467326](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17467326/).
30. Huh WW, Holsinger FC, Levy A, et al. Osteosarcoma of the jaw in children and young adults. *Head Neck*. 2012; 34(7): 981–984, doi: [10.1002/hed.21850](https://doi.org/10.1002/hed.21850), indexed in Pubmed: [21853501](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21853501/).
31. DeAngelis AF, Spinou C, Tsui A, et al. Outcomes of patients with maxillofacial osteosarcoma: a review of 15 cases. *J Oral Maxillofac Surg*. 2012; 70(3): 734–739, doi: [10.1016/j.joms.2011.03.020](https://doi.org/10.1016/j.joms.2011.03.020), indexed in Pubmed: [21778010](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21778010/).
32. Vogel J, Both S, Kirk M, et al. Proton therapy for pediatric head and neck malignancies. *Pediatr Blood Cancer*. 2018; 65(2), doi: [10.1002/pbc.26858](https://doi.org/10.1002/pbc.26858), indexed in Pubmed: [29058370](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29058370/).
33. Raciborska A, Biliska K, Drabko K, et al. Validation of a multi-modal treatment protocol for Ewing sarcoma — a report from the polish pediatric oncology group. *Pediatr Blood Cancer*. 2014; 61(12): 2170–2174, doi: [10.1002/pbc.25167](https://doi.org/10.1002/pbc.25167), indexed in Pubmed: [25163763](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25163763/).
34. Kozelsky TF, Bonner JA, Foote RL, et al. Laryngeal chondrosarcomas: the Mayo Clinic experience. *J Surg Oncol*. 1997; 65(4): 269–273, indexed in Pubmed: [9274792](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/9274792/).
35. Chin OY, Dubal PM, Sheikh AB, et al. Laryngeal chondrosarcoma: A systematic review of 592 cases. *Laryngoscope*. 2017; 127(2): 430–439, doi: [10.1002/lary.26068](https://doi.org/10.1002/lary.26068), indexed in Pubmed: [27291822](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27291822/).
36. Koch BB, Karnell LH, Hoffman HT, et al. National cancer database report on chondrosarcoma of the head and neck. *Head Neck*. 2000; 22(4): 408–425, indexed in Pubmed: [10862026](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10862026/).
37. Wanebo HJ, Koness RJ, MacFarlane JK, et al. Head and neck sarcoma: report of the Head and Neck Sarcoma Registry. Society of Head and Neck Surgeons Committee on Research. *Head Neck*. 1992; 14(1): 1–7, indexed in Pubmed: [1624288](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/1624288/).
38. Weber RS, Benjamin RS, Peters LJ, et al. Soft tissue sarcomas of the head and neck in adolescents and adults. *Am J Surg*. 1986; 152(4): 386–392, indexed in Pubmed: [3766868](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/3766868/).
39. Albores-Saavedra J, Schwartz AM, Henson DE, et al. Cutaneous angiosarcoma. Analysis of 434 cases from the Surveillance, Epidemiology, and End Results Program, 1973–2007. *Ann Diagn Pathol*. 2011; 15(2): 93–97, doi: [10.1016/j.anndiagpath.2010.07.012](https://doi.org/10.1016/j.anndiagpath.2010.07.012), indexed in Pubmed: [21190880](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21190880/).
40. Lydiatt WM, Shaha AR, Shah JP. Angiosarcoma of the head and neck. *Am J Surg*. 1994; 168(5): 451–454, indexed in Pubmed: [7977971](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/7977971/).
41. Fury MG, Antonescu CR, Van Zee KJ, et al. A 14-year retrospective review of angiosarcoma: clinical characteristics, prognostic factors, and treatment outcomes with surgery and chemotherapy. *Cancer J*. 2005; 11(3): 241–247, indexed in Pubmed: [16053668](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16053668/).
42. Maddox JC, Evans HL. Angiosarcoma of skin and soft tissue: a study of forty-four cases. *Cancer*. 1981; 48(8): 1907–1921, indexed in Pubmed: [7197190](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/7197190/).
43. Morrison WH, Byers RM, Garden AS, et al. Cutaneous angiosarcoma of the head and neck. A therapeutic dilemma. *Cancer*. 1995; 76(2): 319–327, indexed in Pubmed: [8625109](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/8625109/).
44. Willers H, Hug EB, Spiro LJ, et al. Adult soft tissue sarcomas of the head and neck treated by radiation and surgery or radiation alone: patterns of failure and prognostic factors. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 1995; 33(3): 585–593, doi: [10.1016/0360-3016\(95\)00256-X](https://doi.org/10.1016/0360-3016(95)00256-X), indexed in Pubmed: [7558947](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/7558947/).
45. Köhler HF, Neves RI, Brechtbühl ER, et al. Cutaneous angiosarcoma of the head and neck: report of 23 cases from a single institution. *Otolaryngol Head Neck Surg*. 2008; 139(4): 519–524, doi: [10.1016/j.ototns.2008.07.022](https://doi.org/10.1016/j.ototns.2008.07.022), indexed in Pubmed: [18922337](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18922337/).
46. Patel SH, Hayden RE, Hinni ML, et al. Angiosarcoma of the scalp and face: the Mayo Clinic experience. *JAMA Otolaryngol Head Neck Surg*. 2015; 141(4): 335–340, doi: [10.1001/jamaoto.2014.3584](https://doi.org/10.1001/jamaoto.2014.3584), indexed in Pubmed: [25634014](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25634014/).
47. Lahat G, Dhuka AR, Hallevi H, et al. Angiosarcoma: clinical and molecular insights. *Ann Surg*. 2010; 251(6): 1098–1106, doi: [10.1097/SLA.0b013e3181dbb75a](https://doi.org/10.1097/SLA.0b013e3181dbb75a), indexed in Pubmed: [20485141](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20485141/).
48. Aust MR, Olsen KD, Lewis JE, et al. Angiosarcomas of the head and neck: clinical and pathologic characteristics. *Ann Otol Rhinol Laryngol*. 1997; 106(11): 943–951, doi: [10.1177/000348949710601110](https://doi.org/10.1177/000348949710601110), indexed in Pubmed: [9373085](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/9373085/).