

УДК 616-006.3.04

<http://dx.doi.org/10.62546/3034-1477-2024-2-4-35-43>

## РАДИОИНДУЦИРОВАННАЯ АНГИОСАРКОМА МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ. КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ И ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

*И. А. Герк*

СПб ГБУЗ «Городской клинический онкологический диспансер»;

Россия, 198255, Санкт-Петербург, пр. Ветеранов, д. 56

**Контакты:** Герк Иван Александрович, e-mail: [dr.ivangerk@gmail.com](mailto:dr.ivangerk@gmail.com)

### Аннотация

Радиоиндуцированная ангиосаркома (РИАС) молочной железы — редкое, но агрессивное осложнение лучевой терапии, которое развивается у пациенток после лечения рака молочной железы. Данное заболевание характеризуется неблагоприятным прогнозом, обусловленным поздней диагностикой, быстрым прогрессированием и ограниченной эффективностью существующих терапевтических подходов. Цель данной работы — систематизация современных данных по диагностике и лечению РИАС на основе обзора литературы и анализа клинического случая пациентки, у которой заболевание развилось через несколько лет после лечения рака молочной железы. Несмотря на проведенное радикальное иссечение, заболевание сопровождалось быстрыми рецидивами и резистентностью к терапии, что подчеркивает сложность ведения таких пациентов. Представленный случай демонстрирует необходимость индивидуального подхода и дальнейших исследований для оптимизации лечебных стратегий.

**КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА:** ангиосаркома молочной железы, радиоиндуцированная ангиосаркома, вторичное злокачественное новообразование

**Для цитирования:** Герк И.А. Радиоиндуцированная ангиосаркома молочной железы. Клинический случай и обзор литературы // *Клинический случай в онкологии*. 2024. Т. 2, № 4. С. 35–43, doi: <http://dx.doi.org/10.62546/3034-1477-2024-2-4-35-3>.

## RADIATION-INDUCED BREAST ANGIOSARCOMA. CLINICAL CASE AND LITERATURE REVIEW

*Ivan A. Gerk*

St. Petersburg City Clinical Oncology Dispensary; 56 Veteranov Ave., St. Petersburg, 198255, Russia

**Contacts:** Gerk Ivan Aleksandrovich, e-mail: [dr.ivangerk@gmail.com](mailto:dr.ivangerk@gmail.com)

### Annotation

Radiotherapy-induced angiosarcoma (RIAS) of the breast is a rare but aggressive complication of radiation therapy that develops in patients following breast cancer treatment. This malignancy is characterized by a poor prognosis due to delayed diagnosis, rapid tumor progression, and the limited effectiveness of current treatment modalities. The aim of this study is to review modern approaches in the diagnosis and management of RIAS and to present a clinical case of a patient who developed RIAS several years following breast cancer treatment. Despite radical surgical resection, this case demonstrated rapid recurrence and resistance to therapy, highlighting the challenges in management. The presented case emphasizes the need for an individualized approach and further research to optimize treatment strategies.

**KEYWORDS:** breast angiosarcoma, radiation-induced angiosarcoma, secondary cancer

**For citation:** Gerk I.A. Radiation-induced breast angiosarcoma. Clinical case and literature review // *Clinical case in oncology*. 2024. Vol. 2, No. 4. P. 35–43, doi: <http://dx.doi.org/10.62546/3034-1477-2024-2-4-35-43>.

Радиоиндуцированная ангиосаркома (РИАС) молочной железы представляет собой подтип ангиосарком, возникающий в результате воздействия лучевой терапии при лечении рака молочной железы. При

этом, как и все ангиосаркомы, РИАС характеризуется злокачественным сосудистым происхождением и наличием клеток, морфологически напоминающих клетки эндотелия, однако ее этиология, клинические особенно-

сти и молекулярный профиль обладают рядом отличительных черт [1]. Особенностью РИАС является ее связь с предшествующей радиотерапией. В отличие от первичных (*de novo*) ангиосарком, которые возникают спонтанно, и лимфедема-ассоциированных ангиосарком, РИАС развивается на фоне воздействия ионизирующего излучения. Это приводит к характерным генетическим изменениям, таким как амплификация гена *MYC*, которая часто выявляется в опухолях, возникающих после лучевой терапии, и служит важным биомаркером в диагностике [2].

Эпидемиологически РИАС встречается достаточно редко, составляя примерно 0,05–0,09% всех злокачественных новообразований молочной железы и развивается менее чем у 1% пациенток, получивших лучевую терапию [3]. При этом риск ее развития постепенно возрастает с течением времени после облучения: риск формирования РИАС может составлять 0,05% через 10 лет и достигать 0,5% через 30 лет после лучевой терапии. Медиана времени до развития РИАС после облучения составляет 6–11 лет, однако описаны и случаи развития опухоли через 3 года. Кроме того, пациенты с РИАС, как правило, старше — медианный возраст выявления заболевания находится в диапазоне 66–75 лет, что также отличает ее от некоторых первичных ангиосарком, встречающихся у более молодых пациентов [4]. Ожидается, что заболеваемость РИАС будет возрастать, что связано с большим распространением органосохраняющих вмешательств при раке молочной железы, и как следствие, более широким применением адьювантной лучевой терапии.

Низкая распространенность РИАС приводит к ограниченному количеству данных в рандомизированных клинических исследованиях, что затрудняет формирование стандартизированных протоколов лечения. Большинство рекомендаций основаны на ретроспективных анализах, подгрупповых исследованиях и описаниях клинических случаев либо экстраполяции данных из исследований сарком мягких тканей других локализаций.

Анализ базы данных SEER, охватывающий более 500 000 пациенток с раком молочной железы, показал, что к факторам риска развития вторичной ангиосаркомы относятся: принадлежность к европеоидной расе, инвазивный характер первичной опухоли, увеличение количества удаленных лимфатических

узлов при операции, левосторонняя локализация рака и более старший возраст на момент постановки диагноза первичного рака молочной железы. Степень злокачественности первичной опухоли, статус лимфатических узлов и проведение химиотерапии не увеличивали риск развития ангиосаркомы [5]. Анализ Нидерландского канцер-регистра, включавший 300 000 пациенток, показал, что только у 209 из них (0,1%) развилась РИАС [6]. В этом исследовании более старший возраст на момент постановки диагноза и органосохраняющее лечение были связаны с повышенным риском развития РИАС. В обоих исследованиях пациентки, перенесшие мастэктомию, имели более низкий риск развития РИАС, поскольку им реже проводили лучевую терапию.

Клинические проявления РИАС разнообразны и могут включать появление безболезненного узла или уплотнения в области ранее облученной молочной железы, изменение цвета кожи, появление синюшных или красноватых пятен, язв, бляшек [7]. Характерной является мультицентричность изменений, что наблюдается примерно в трети случаев. Из-за неспецифичности симптомов и их схожести с другими доброкачественными и злокачественными поражениями молочной железы диагностика РИАС на ранних стадиях представляет значительные трудности.

Диагностика РИАС основывается на комплексном подходе, включающем физикальное обследование, методы визуализации и морфологическую верификацию. Маммография и ультразвуковое исследование могут выявить подозрительные изменения, однако магнитно-резонансная томография (МРТ) обладает большей чувствительностью в выявлении опухолевых очагов [8]. Компьютерная томография (КТ) хотя и обладает немного меньшей чувствительностью в определении первичных очагов РИАС, чем МРТ (84% против 92%), также может применяться как метод визуализации. Её преимуществом является большая чувствительность в обнаружении отдаленных метастазов. Окончательный диагноз устанавливается на основании результатов биопсии с последующим гистологическим и иммуногистохимическим исследованием (к типичным маркерам относятся CD31, CD34, ERG, *MYC*), что позволяет определить степень злокачественности и морфологические особенности опухоли. В подавляющем большинстве РИАС представляют собой низ-

кодифференцированные опухоли (high-grade). Предпочтительным методом забора ткани на исследование являются хирургическая биопсия (инцизионная/экцизионная) или панч-биопсия, которые обладают гораздо большей чувствительностью, чем трепан-биопсия или тонкоигольная аспирация [8].

Тактика лечения пациенток с РИАС должна быть определена мультидисциплинарным консилиумом, что приводит к лучшим исходам, поскольку позволяет выбрать оптимальную стратегию терапии [9]. Методы лечения РИАС включают в себя хирургический, лучевую терапию, системную терапию.

Хирургическое вмешательство остается основным методом лечения радиоиндуцированной ангиосаркомы (РИАС), особенно при локализованных формах заболевания [10]. Основная цель операции — достижение радикальной резекции опухоли с отрицательными гистологическими краями (R0), что является ключевым фактором для снижения риска рецидива и улучшения прогноза. Некоторые авторы рекомендуют резекцию всей облученной зоны для достижения лучших результатов лечения [11], что подтверждается, например данными Li и соавт. Они представили опыт лечения 76 пациенток с РИАС, половине из которых выполняли расширенную резекцию, с удалением всех облученных тканей молочной железы, а контрольной группе выполнялся стандартный объем операции. В группе с более агрессивным вмешательством был ниже риск местных и отдаленных рецидивов (23% против 76%,  $p < 0,01$ ), а также лучше 5-летняя выживаемость (86% против 46%,  $p < 0,01$ ). При этом в группе с консервативной резекцией пациенты даже с отрицательными краями имели менее благоприятные показатели выживаемости, чем те, кто прошел радикальную резекцию [12]. Как и другие ангиосаркомы, РИАС редко метастазирует в регионарные лимфатические узлы. Помимо этого, многим больным выполняется аксиллярная лимфаденэктомия во время лечения рака молочной железы, в связи с чем хирургическое удаление лимфоузлов не приводит к улучшению исходов и не рекомендуется [13].

Поскольку пациентам с РИАС ранее уже проводилась лучевая терапия, повторное облучение рутинно не входит в стандарты оказания помощи этой группе больных. Тем не менее с учетом высокого риска местных рецидивов после хирургического лечения

существуют сообщения об успешном применении ре-иррадиации в режиме гипофракционирования, которую проводили в неoadьювантных или адьювантных условиях [14].

Даже с учетом агрессивной тактики локального лечения отдаленные результаты остаются неудовлетворительными. Частота местных рецидивов составляет 42–51%, а метастазирование наблюдается у 25% больных [5]. При этом медиана времени до рецидива составляет всего 8–12 месяцев после иссечения. В этой связи актуальным является изучение различных режимов периперационной химиотерапии.

Неoadьювантная химиотерапия (НАХТ) может быть оптимальным методом при лечении крупных погранично-резектабельных или нерезектабельных опухолей. Ее проведение способствует существенному уменьшению объема опухоли, что, в свою очередь, повышает возможность проведения радикальной хирургической резекции. Однако данные, представленные в литературе на этот счет, очень скудные. Так, например, в одном небольшом исследовании, в которое было включено 5 пациенток с РИАС, у 4 отмечался регресс опухоли на фоне НАХТ, у 2 из которых был полный патологический ответ [15].

В другом наблюдении из 7 изначально нерезектабельных пациенток, троим после проведения НАХТ удалось выполнить операцию [16]. В исследовании II фазы ANGIOTAX, где изучался еженедельный паклитаксел в лечении нерезектабельной или метастатической ангиосаркомы, у 5 пациентов отмечался частичный ответ, трое из которых имели местно-распространенный процесс. С учетом выраженного ответа на терапию им удалось выполнить иссечение опухоли — у двоих был отмечен полный патоморфологический ответ [17]. В свете новых данных о чувствительности ангиосаркомы к иммунотерапии онкологи Стэнфордского университета описали случай полного патоморфологического регресса у пациентки с изначально нерезектабельной РИАС после 6 циклов неoadьювантной терапии по схеме паклитаксел+ниволумаб [18].

В контексте высокого риска локального рецидива и отдаленного метастазирования особый интерес представляет использование адьювантной химиотерапии (АХТ) как метода, направленного на улучшение прогноза пациентов. В настоящее время отсутствуют исследования, специально направленные на оценку

пользы АХТ при саркомах молочной железы. Одно ретроспективное исследование свидетельствует о повышении безрецидивной выживаемости и тенденции к улучшению общей выживаемости больных, получавших адьювантную химиотерапию [19], а другое — о повышении локального контроля [20]. В то же время ряд исследований не демонстрирует значимой пользы данного метода [21]. В исследовании базы данных европейской организации по изучению и лечению рака (EORTC) с участием 86 пациентов с ангиосаркомой (только 20 из них были с РИАС) медиана ОВ при применении (нео)адьювантной химиотерапии составила 4,9 года, при этом 57,9% пациентов оставались живы через 4 года [22]. Ограничением данного анализа является ретроспективный характер, малый объем выборки и отсутствие группы контроля. Таким образом, на основании имеющихся данных сделать однозначный вывод о пользе адьювантной химиотерапии затруднительно.

Важное место в лечении местных рецидивов занимает повторное хирургическое вмешательство, так как при выполнении R0 резекции возможно потенциальное излечение. Вероятность полной циторедукции значительно выше, если размер опухоли менее 5 см. Об этом говорит анализ лечения 44 пациентов с местно-рецидивирующей ангиосаркомой (14 из которых имели опухоль молочной железы) [23] в центре MD Anderson с 1993 по 2008 год. Тридцати двум удалось провести операцию по поводу рецидива болезни. При медиане наблюдения 36 месяцев у 9 больных был зарегистрирован локальный рецидив и у 14 отдаленное метастазирование, при этом системное распространение чаще встречалось у пациентов, не получавших хирургического лечения или у которых резекция была неполной (71% против 13% у пациентов, перенесших полную макроскопическую резекцию). При многофакторном анализе размер опухоли более 5 см оказался единственным фактором неблагоприятного исхода.

К сожалению, большинство пациенток с метастатической РИАС не являются кандидатами для операции и им может быть предложена только паллиативная системная терапия. Современные подходы при этом основаны на экстраполяции данных для лечения других типов ангиосарком, так как с учетом редкости нозологии проведение рандомизированных исследований в этой подгруппе в настоящий момент невозможно, а суще-

ствующие доказательства основаны исключительно на отдельных клинических случаях или сериях кейсов.

В качестве первой линии лечения применяют чаще всего препараты из группы таксанов (паклитаксел, доцетаксел) или антрациклины (доксорубин, пегилированная форма доксорубина, эпирубин). Данные о чувствительности ангиосарком к антрациклинам основаны на объединенном анализе 11 исследований, в которые было включено 108 пациентов с этим типом опухоли [24]. В результате частота объективных ответов составила 25%, а медианы выживаемости без прогрессирования (ВБП) и общей выживаемости (ОВ) достигли 5 и 10 месяцев соответственно, что сопоставимо с исходами при других гистологических подтипах сарком мягких тканей. По сравнению с монотерапией антрациклинами комбинация доксорубина и ифосфамида ассоциировалась с улучшением ВБП (HR 0,53; 95% ДИ 0,33–0,86;  $p=0,010$ ) и ОВ (HR 0,53; 95% ДИ 0,32–0,90;  $p=0,018$ ). К сожалению, в данном исследовании только у 4 пациенток отмечалась локализация опухоли в молочной железе, при этом речь идет о первичной ангиосаркоме, а не радиоиндуцированной. С другой стороны, ангиосаркома считается одним из типов сарком мягких тканей, который обладает высокой чувствительностью к таксанам, хотя их и не сравнивали напрямую с антрациклинами. Ежедневный паклитаксел оценивался в исследовании II фазы ANGIOTAX [17] на популяции 30 пациентов, 10 из которых имели РИАС. Медианы ВБП и ОВ составили 4 и 8 мес соответственно, а частота объективных ответов была 18%. При этом, как упоминалось выше, трое пациенток в результате регресса опухоли перешли в категорию резектабельных и были пролечены хирургически. В национальном онкологическом институте Милана изучили монотерапию гемцитабином в качестве первой линии лечения ангиосарком. В исследование было включено 25 больных, в том числе 8 с РИАС.

Частота объективных ответов во всей когорте составила 68%, а среди РИАС у 75% (6/8), медиана ВБП — 7 месяцев, а ОВ — 17.

Во второй и последующих линиях лечения обычно используют препарат из ранее не назначавшихся. То есть после таксанов применяют антрациклины и наоборот, также может быть назначен гемцитабин или его комбинация с доцетакселом. Еще один препарат, который демонстрирует активность

в качестве терапии поздних линий у пациентов с ангиосаркомой — тирозинкиназный ингибитор пазопаниб. В рандомизированном плацебо-контролируемом исследовании III фазы (PALETTE) у пациентов с метастатическими саркомами мягких тканей, ранее получавших химиотерапию (в том числе антрациклины), пазопаниб улучшил выживаемость без прогрессирования относительно плацебо (4,6 мес против 1,6) [25]. Хотя в это исследование, вероятно, включались пациенты с ангиосаркомой, их точное количество не указано. Другие антиангиогенные препараты, такие как регорафениб, сорафениб и бевацизумаб, также продемонстрировали активность в лечении ангиосарком [26–28].

Особый интерес представляет изучение ингибиторов контрольных точек иммунного ответа в лечении РИАС. В серии случаев из 7 пациентов лечение пембролизумабом и другими иммуноонкологическими препаратами показало частоту ответа 71% (в том числе 1 пациентка с РИАС) [29]. В исследовании II фазы комбинированная терапия ниволумаб+ипилимумаб показала эффективность в 25% случаев (4/16), однако также в 25% случаев вызывала развитие нежелательных явлений 3–4 степени [30]. Одним из направлений является сочетание таргетной и иммунотерапии: в исследовании II фазы изучалась эффективность комбинации кабозантиниб+ниволумаб в лечении ангиосаркомы, у пациентов ранее леченых таксанами. Частота объективных ответов при применении данной терапии составила 62%, а медианы ВВП и ОВ 9,6 и 20,5 мес соответственно [31]. При этом в этом же исследовании не удалось продемонстрировать влияния ниволумаба на выживаемость при добавлении его к паклитакселу в 1-й линии — медиана ОВ составила 18 месяцев в экспериментальной группе и 23 в контрольной.

Несмотря на все возможности современного лечения, общий прогноз РИАС остается неудовлетворительным. Показатели 5-летней выживаемости варьируют от 30 до 65%, а медиана ОВ от 23 до 203 месяцев по данным различных исследований [5]. С учетом данного факта, а также редкости и ограниченного опыта лечения РИАС в мире и нашей стране, представляется целесообразным описать данный клинический случай.

#### Описание клинического случая

Пациентка, женщина 1951 года рождения (на момент постановки диагноза 66 лет).

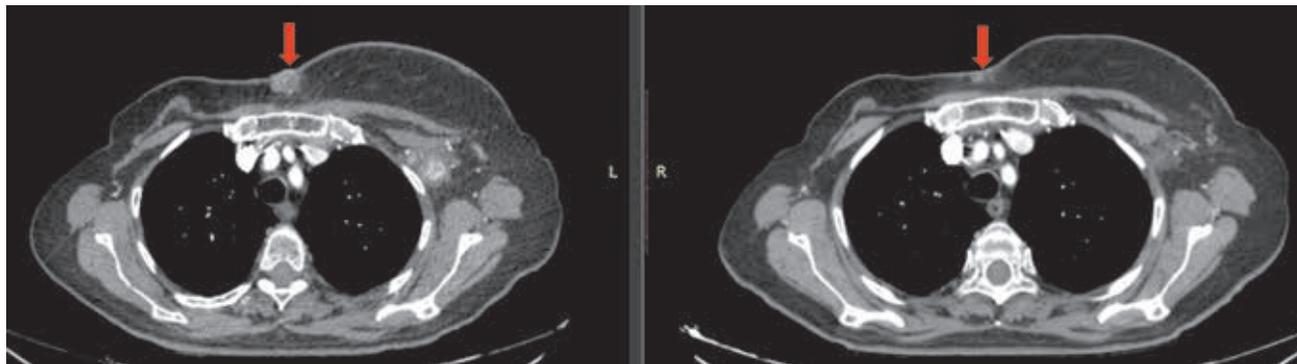
В 2017 г. получала лечение по поводу рака правой молочной железы pT1bN0M0, G1, ER/PR-позитивный, HER2-отрицательный, Ki-67 — 16%. В апреле 2017 года ей была выполнена секторальная резекция правой молочной железы с подмышечной лимфаденэктомией, с последующей 3D-конформной лучевой терапией (СОД=51 Гр) и 5-летним курсом гормональной терапии тамоксифеном.

В январе 2021 г., спустя 3,5 года после лучевой терапии, на передней грудной стенке появились образования, биопсия которых выявила ангиосаркому высокой степени злокачественности (Ki-67 95%). С учетом локального характера процесса (cT1N0M0) в марте 2021 г. пациентке была выполнена операция — широкое иссечение опухоли кожи, Т-инверсивная редукция левой молочной железы, реконструкция экспандером и местными тканями. По данным гистологического заключения было обнаружено: опухолевые структуры распространяются от сосочковой дермы до жировой ткани молочной железы, гемангиосаркома high-grade, максимальными размерами 5 см. Однако уже спустя один месяц на передней грудной стенке было отмечено появление новых внутрикожных метастазов — процидив опухоли. Пациентке с мая по октябрь 2021 г. проведена химиотерапия по схеме паклитаксел+карбоплатин и после 6 циклов был отмечен полный клинический регресс. Лечение сопровождалось нежелательными явлениями в виде гематологической токсичности — нейтропении 4 ст., тромбоцитопении 2 ст. Несмотря на выраженный ответ, уже в ноябре 2021 г. было отмечено появление одиночного метастаза в мягких тканях передней грудной стенки. В декабре 2021 г. этот очаг был иссечен хирургически. Тем не менее спустя месяц стали появляться новые внутрикожные очаги в той же области — множественные, в связи с чем была начата химиотерапия второй линии по схеме гемцитабин+бевацизумаб.

С февраля по октябрь 2022 г. проведено 10 циклов с максимальным эффектом частичный регресс. В декабре 2022 г. был отмечен рост очагов на коже грудной стенки. Проводилась терапия 3-й линии препаратом пазопаниб с февраля 2023 по август 2023 г. с эффектом частичный регресс — клинически отмечалось побледнение образований кожи. На фоне терапии отмечено появление уплотнения в левой молочной железе. По данным маммографии — образование размерами 22 мм.

Биопсия образования показала, что это метастаз ангиосаркомы, а не метакронный рак молочной железы. В августе 2023 г. также увеличение количества очагов в мягких тканях, внутрикожных метастазах, появление увеличенных аксиллярных лимфатических узлов справа. С учетом прогрессирования в сентябре в качестве четвертой линии терапии

2024 г. по настоящее время проведено 5 циклов химиотерапии доксорубицином. После 3-го цикла было отмечено уменьшение размеров таргетных очагов на 47% по данным КТ (рис. 1, 2), зарегистрирован частичный регресс. Визуально также отмечалось уменьшение размеров очагов и степени гиперемии кожных покровов в сравнении с таковым

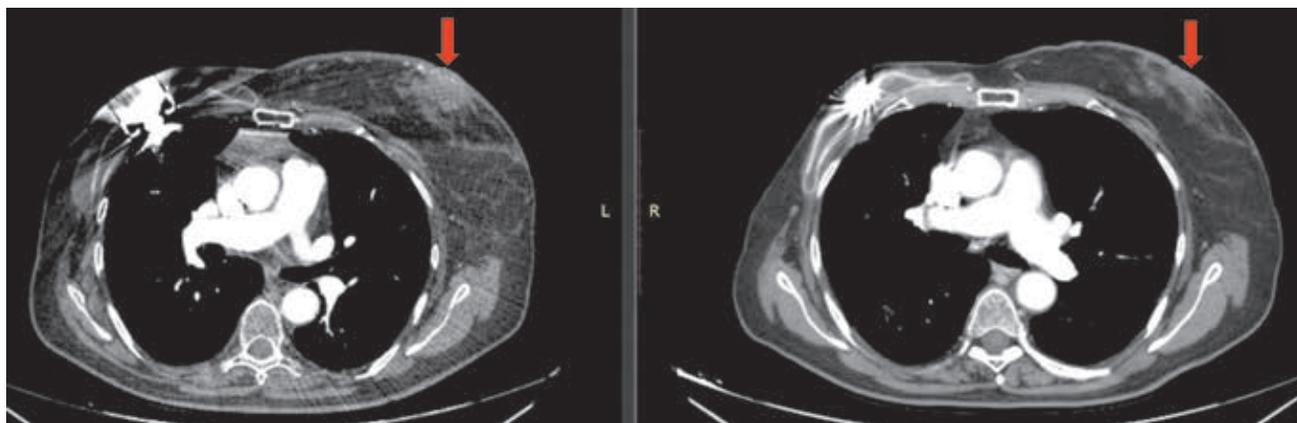


**Рис. 1.** Уменьшение размеров метастаза в коже передней грудной стенки  
**Fig. 1.** Reduction in the size of the metastasis in the skin of the anterior chest wall

повторно была назначена химиотерапия по схеме ТС, с учетом полного регресса в первой линии. На фоне четырех циклов, проведенных по декабрь 2023 г., снова был отмечен полный клинический регресс, но уже спустя два месяца, в феврале 2024 г. появились новые высыпания на коже. Был осуществлен переход на пятую линию терапии — препарат сунитиниб. Клинически отмечалась положительная динамика, однако через 4 мес терапии

до начала данной линии лечения (рис. 3). К сожалению, на фоне лечения отмечалась выраженная гематологическая токсичность.

С учетом проведенных линий лечения у пациентки отмечалась анемия средней степени тяжести, что только усугубилось после терапии доксорубицином. После 1-го цикла отмечалась фебрильная нейтропения, после 5-го цикла — анемия тяжелой степени тяжести, потребовавшая гемотранфузии. В настоя-



**Рис. 2.** Уменьшение размеров метастаза в ретроальвеолярной зоне левой молочной железы  
**Fig. 2.** Reduction in the size of the metastasis in the retroalveolar zone of the left mammary gland

произошло очередное прогрессирование процесса. В качестве шестой линии лечения было принято решение о назначении химиотерапии доксорубицином, поскольку данный режим ранее не применялся, а у пациентки была сохранная кардиальная функция и общее состояние соответствовало ECOG1. С августа

этого момента лечение приостановлено в связи с развившимся инфекционным осложнением со стороны экспандера молочной железы, потребовавшим хирургическое вмешательство. Уже в настоящий момент, с учетом сохранного общего состояния, необходима разработка стратегии дальнейшего лечения.



**Рис. 3.** Уменьшение размеров изменений на коже передней грудной стенки

**Fig. 3.** Reduction in the size of changes in the skin of the anterior chest wall

#### ОБСУЖДЕНИЕ

Представленный случай иллюстрирует агрессивное течение РИАС с ранними рецидивами и ограниченной эффективностью стандартной терапии. Портрет пациентки отражает литературные данные — пожилой возраст, европеоидная раса, органосохраняющее лечение по поводу рака молочной железы. Однако время до развития вторичного образования составило 3,5 года, что меньше, чем медиана времени до развития РИАС после лучевой терапии, описанная в литературе, хотя и встречается в некоторых клинических случаях.

Хирургическое лечение остается основным методом лечения, но, даже несмотря на радикальное лечение, локальный контроль достигается лишь у 20–30% пациентов. Рецидивы спустя месяц после операции, описанные в данном клиническом случае, как раз отражают эту сторону биологии РИАС. С точки зрения чувствительности опухоли к системной терапии был отмечен выраженный регресс на фоне терапии паклитаксел+карбоплатин, который развился даже при повторном назначении схемы, довольно длительный ответ на гемцитабине с бевацизумабом, контроль опухоли на фоне пазопаниба и сунитиниба, уменьшение опухоли на доксорубине даже в шестой линии системного лечения. К сожалению, несмотря на глубину ответа, в конечном итоге развивалась резистентность к лечению и происходил рост опухоли, что вынуждало переходить на следующую линию лечения. Из неиспользованных потенциальных опций лечения остаются пегилированный доксорубин, антиангиогенные препараты, такие как регорафениб, иммуноонкологические препараты или их комбинация с тирозинкиназными ингибиторами (кабозантиниб+ниволумаб), либо возврат к уже использованным схемам лечения.

В любом случае определенных стандартов лечения РИАС на сегодняшний день не существует и действовать в соответствии с клиническими рекомендациями не получится, а решение должно приниматься на мультидисциплинарном консилиуме с учетом состояния пациентки.

#### ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Радиоиндуцированная ангиосаркома молочной железы представляет собой редкое и агрессивное осложнение лучевой терапии, характеризующееся неблагоприятным прогнозом из-за поздней диагностики, быстрого прогрессирования и ограниченной эффективности существующих методов лечения. Представленный клинический случай демонстрирует сложности в управлении данным заболеванием, включая ранние рецидивы и развитие резистентности к терапии.

Основным методом лечения РИАС остается хирургическое вмешательство, направленное на достижение отрицательных краев резекции (R0). Однако даже после радикальных операций риск местных рецидивов остается высоким. Роль адъювантной и неoadъювантной химиотерапии, а также повторной лучевой терапии, требует дальнейшего изучения, учитывая ограниченные данные и отсутствие стандартизированных протоколов лечения.

Системная терапия, включающая использование таксанов, антрациклинов, гемцитабина и таргетных препаратов, может быть эффективной в управлении заболеванием, однако развитие резистентности ограничивает ее долгосрочную эффективность. Перспективными направлениями являются исследования в области иммунотерапии и комбинации таргетных препаратов с иммунными ингибиторами

контрольных точек, что может улучшить результаты лечения в будущем.

Данный случай подчеркивает необходимость индивидуального подхода к каждому пациенту с РИАС и важность мультидисциплинарного обсуждения для оптимизации

лечебной стратегии. Требуются дальнейшие исследования для разработки эффективных методов ранней диагностики и новых терапевтических подходов, направленных на улучшение прогноза у данной категории пациентов.

## ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. WHO Classification of Tumours Editorial Board. Soft tissue and bone tumours // *WHO Classification of Tumours*. 5<sup>th</sup> ed. Lyon, France: IARC Press, 2020.
2. Guo T., Zhang L., Chang N.E. et al. Consistent MYC and FLT4 gene amplification in radiation-induced angiosarcoma but not in other radiation-associated atypical vascular lesions // *Genes Chromosomes Cancer*. 2011. Vol. 50, No. 1. P. 25–33. <https://doi.org/10.1002/gcc.20827>.
3. Verdin V., Mattart L., Cusumano P.G. et al. Angiosarcoma associated with radiation therapy after treatment of breast cancer: Retrospective study on ten years // *Cancer Radiother.* 2021. Vol. 25, No. 2. P. 114–118. <https://doi.org/10.1016/j.canrad.2020.05.020>.
4. Friedrich A.K.U., Reisenbichler E.S., Heller D.R. et al. Characteristics and long-term risk of breast angiosarcoma // *Ann. Surg. Oncol.* 2021. Vol. 28. P. 5112–5118. <https://doi.org/10.1245/s10434-021-09689-2>.
5. Jackson K.M., Grumley J.G. Radiation-induced breast angiosarcoma: Updates on a rare disease // *Curr. Breast Cancer Rep.* 2024. Vol. 16, No. 2. P. 177–184. <https://doi.org/10.1007/s12609-024-00542-5>.
6. Rombouts A.J., Huising J., Hugten et al. Assessment of radiotherapy-associated angiosarcoma after breast cancer treatment in a Dutch population-based study // *JAMA Oncol.* 2019. Vol. 5, No. 2. P. 267–269. <https://doi.org/10.1001/jamaoncol.2018.6643>.
7. Conti M., Morciano F., Rossati et al. Angiosarcoma of the breast: overview of current data and multimodal imaging findings // *J. Imaging*. 2023. Vol. 9, No. 5. P. 94. <https://doi.org/10.3390/jimaging9050094>.
8. Salminen S.H., Sampo M.M., Böhlting T.O. et al. Radiation-associated angiosarcoma of the breast: analysis of diagnostic tools in a registry-based population // *Acta Radiol.* 2022. Vol. 63, No. 1. P. 22–27. <https://doi.org/10.1177/0284185120980142>.
9. Guram S., Covelli A.M., O'Neill A.C. et al. Multidisciplinary intervention in radiation-associated angiosarcoma of the breast: patterns of recurrence and response to treatment // *Ann. Surg. Oncol.* 2022. Vol. 29, No. 1. P. 522–532. <https://doi.org/10.1245/s10434-021-10477-1>.
10. Gutkin P.M., Ganjoo K.N., Lohman M. et al. Angiosarcoma of the breast: management and outcomes // *Am. J. Clin. Oncol.* 2020. Vol. 43, No. 11. P. 820–825. <https://doi.org/10.1097/COC.0000000000000753>.
11. Salminen S.H., Wiklund T., Sampo M.M. et al. Treatment and prognosis of radiation-associated breast angiosarcoma in a nationwide population // *Ann. Surg. Oncol.* 2020. Vol. 27. P. 1002–1010. <https://doi.org/10.1245/s10434-019-08085-1>.
12. Li G.Z., Fairweather M., Wang J. et al. Cutaneous radiation-associated breast angiosarcoma: radicality of surgery impacts survival // *Ann. Surg.* 2017. Vol. 265, No. 4. P. 814–820. <https://doi.org/10.1097/SLA.0000000000001753>.
13. Gullett N.P., Delman K., Folpe A.L. et al. National surgical patterns of care: regional lymphadenectomy of breast sarcomas // *Am. J. Clin. Oncol.* 2007. Vol. 30, No. 5. P. 461–465. <https://doi.org/10.1097/COC.0b013e31804b40f4>.
14. Palta M., Morris C.G., Grobmyer S.R. et al. Angiosarcoma after breast-conserving therapy: long-term outcomes with hyperfractionated radiotherapy // *Cancer*. 2010. Vol. 116, No. 8. P. 1872–1878. <https://doi.org/10.1002/cncr.24995>.
15. Kronenfeld J.P., Crystal J.S., Ryon E.L. et al. Clinical outcomes for primary and radiation-associated angiosarcoma of the breast with multimodal treatment: long-term survival is achievable // *Cancers (Basel)*. 2021. Vol. 13, No. 15. P. 3814. <https://doi.org/10.3390/cancers13153814>.
16. Cohen-Hallaleh R.B., Smith H.G., Smith R.C. et al. Radiation-induced angiosarcoma of the breast: outcomes from a retrospective case series // *Clin. Sarcoma Res.* 2017. Vol. 7. P. 1–6. <https://doi.org/10.1186/s13569-017-0081-7>.
17. Penel N., Bui B.N., Bay J.O. et al. Phase II trial of weekly paclitaxel for unresectable angiosarcoma: the ANGIOTAX study // *J. Clin. Oncol.* 2008. Vol. 26, No. 32. P. 5269–5274. <https://doi.org/10.1200/JCO.2008.17.3146>.
18. Ju T., Foster D., Titan A. et al. Skin angiography-assisted mastectomy in secondary breast angiosarcoma: complete clinical response after neoadjuvant immunotherapy // *Breast J.* 2021. Vol. 27, No. 9. P. 723–725. <https://doi.org/10.1111/tbj.14270>.
19. Anderson E. Sarcoma of the breast: implication for extent of therapy // *Surgery*. 1994. Vol. 116. P. 505–509.
20. Torres K.E., Ravi V., Kin K. et al. Long-term outcomes in patients with radiation-associated angiosarcomas of the breast following surgery and radiotherapy for breast cancer // *Ann. Surg. Oncol.* 2013. Vol. 20. P. 1267–1274.

- <https://doi.org/10.1245/s10434-012-2755-y>.
21. Lagrange J.L., Ramaioli A., Chateau M.C. et al. Sarcoma after radiation therapy: retrospective multiinstitutional study of 80 histologically confirmed cases // *Radiology*. 2000. Vol. 216, No. 1. P. 197–205. <https://doi.org/10.1148/radiology.216.1.r00jl02197>.
  22. Constantinidou A., Sauve N., Stacchiotti S. et al. Evaluation of the use and efficacy of (neo)adjuvant chemotherapy in angiosarcoma: a multicentre study // *ESMO Open*. 2020. Vol. 5, No. 4. e000787. <https://doi.org/10.1136/esmoopen-2020-000787>.
  23. Lahat G., Dhuka A.R., Lahat S. et al. Outcome of locally recurrent and metastatic angiosarcoma // *Ann. Surg. Oncol.* 2009. Vol. 16, No. 9. P. 2502–2509. <https://doi.org/10.1245/s10434-009-0569-3>.
  24. Young R.J., Natukunda A., Litière S. et al. First-line anthracycline-based chemotherapy for angiosarcoma and other soft tissue sarcoma subtypes: pooled analysis of eleven European Organisation for Research and Treatment of Cancer Soft Tissue and Bone Sarcoma Group trials // *Eur. J. Cancer*. 2014. Vol. 50, No. 18. P. 3178–3186. <https://doi.org/10.1016/j.ejca.2014.10.004>.
  25. Van der Graaf W.T., Blay J.Y., Chawla S.P. et al. Pazopanib for metastatic soft-tissue sarcoma (PALETTE): a randomised, double-blind, placebo-controlled phase 3 trial // *Lancet*. 2012. Vol. 379, No. 9829. P. 1879–1886. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(12\)60651-5](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(12)60651-5).
  26. Agulnik M., Schulte B., Robinson S. et al. An open-label single-arm phase II study of regorafenib for the treatment of angiosarcoma // *Eur. J. Cancer*. 2021. Vol. 154. P. 201–208. <https://doi.org/10.1016/j.ejca.2021.06.027>.
  27. Maki R.G., D'Adamo D.R., Keohan M.L. et al. Phase II study of sorafenib in patients with metastatic or recurrent sarcomas // *J. Clin. Oncol.* 2009. Vol. 27, No. 9. P. 3133–3140. <https://doi.org/10.1200/JCO.2008.20.4495>.
  28. Agulnik M., Yarber J.L., Okuno S.H. et al. An open-label, multicenter, phase II study of bevacizumab for the treatment of angiosarcoma and epithelioid hemangioendotheliomas // *Ann. Oncol.* 2013. Vol. 24, No. 1. P. 257–263. <https://doi.org/10.1093/annonc/mds237>.
  29. Florou V., Rosenberg A.E., Wieder E. et al. Angiosarcoma patients treated with immune checkpoint inhibitors: a case series of seven patients from a single institution // *J. Immunother Cancer*. 2019. Vol. 7, No. 1. P. 213. <https://doi.org/10.1186/s40425-019-0689-7>.
  30. Wagner M.J., Othus M., Patel S.P. 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. Vol. 9, No. 8. P. e002990. <https://doi.org/10.1136/jitc-2021-002990>.
  31. Grilley-Olson J.E., Allred J.B., Schuetze S. et al. A multicenter phase II study of cabozantinib + nivolumab for patients with advanced angiosarcoma previously treated with a taxane (Alliance A091902) // *J. Clin. Oncol.* 2023. Vol. 41, Suppl. 16. P. 11503. [https://doi.org/10.1200/JCO.2023.41.16\\_suppl.11503](https://doi.org/10.1200/JCO.2023.41.16_suppl.11503).

**ORCID автора / ORCID of author****И. А. Герк / I. A. Gerк**<https://orcid.org/0009-0007-6393-7561>**Конфликт интересов.** Автор заявляет об отсутствии конфликта интересов.**Conflict of interests.** The author declare no conflict of interest.**Финансирование.** Статья подготовлена без спонсорской поддержки.**Funding.** The article was prepared without sponsorship.**Соблюдение прав пациентов и правил биоэтики.** Пациент дал письменное информированное добровольное согласие на публикацию медицинских данных в рамках настоящей статьи.**Compliance with patient rights.** The patient gave written informed voluntary consent to the publication of medical data within the framework of this article.

Статья поступила / Received to the editor: 05.11.2024 г.;

Прошла рецензирование / Was reviewed: 20.11.2024 г.;

Принята в печать / Accepted for publication: 04.12.2024 г.