

АНГИОСАРКОМЫ

А.А. Феденко, А.А. Конев, О.А. Анурова, В.А. Горбунова, В.А. Соболевский, Б.Ю. Бохан, Л.Н. Любченко, Т.К. Харатишвили

ФГБУ «Российский онкологический научный центр им. Н.Н. Блохина» РАМН, г. Москва

Ключевые слова: ангиосаркома, лимфостаз, радиоиндуцированная ангиосаркома, химиотерапия

Ангиосаркомы — одна из самых редких форм новообразований мягких тканей. Они составляют малую долю всех сосудистых опухолей и менее 1% всех сарком. Прогноз и лечение зависят от локализации первичной опухоли. Ангиосаркомы могут быть разделены на несколько клинических групп: ангиосаркома, не связанная с лимфостазом; ангиосаркома, связанная с лимфостазом (так называемая лимфангиосаркома); ангиосаркома молочной железы; ангиосаркома глубоких мягких тканей и радиоиндуцированная ангиосаркома. Основным методом лечения ангиосарком является радикальная операция (с гистологическим исследованием краев резекции). Проведение послеоперационной лучевой терапии увеличивает общую выживаемость. Рекомендованных стандартов химиотерапии в лечении ангиосарком до сих пор не существует. Возможно проведение химиотерапии на основе таксанов. Мы рекомендуем проводить химиотерапию по схеме GemTax в качестве 1-й линии лечения, которая показала свою эффективность. Общая эффективность составила 38%. Контроль роста опухоли был равен 93%. При поражении кожи волосистой части головы возможно еженедельное введение паклитаксела. При органических ангиосаркомах также может быть использована комбинация ифосфамида с доксорубицином.

Ангиосаркомы — одни из самых редких форм новообразований мягких тканей. Они составляют малую долю всех сосудистых опухолей и менее 1% всех сарком. Могут появляться в любом возрасте, независимо от пола, в любой части тела человека, наиболее частая локализация — это кожа и поверхностные мягкие ткани. Прогноз и лечение зависят от локализации первичной опухоли. Ангиосаркомы могут быть разделены на несколько клинических групп: ангиосаркомы, не связанные с лимфостазом; ангиосаркомы, связанные с лимфостазом (так называемая лимфангиосаркома); ангиосаркомы молочной железы и внутренних органов; ангиосаркомы глубоко расположенных мягких тканей и радиоиндуцированные ангиосаркомы. Описаны также редкие ангиосаркомы, которые развиваются рядом с инородным материалом, в непосредственной близости от артериовенозных фистул у больных с трансплантированной почкой, в других опухолях или в сочетании с редкими генетическими синдромами.

Этиология и патогенез

Хронический лимфостаз является наиболее признанным фактором, предрасполагающим к развитию ангиосарком мягких тканей и кожи, но, по данным Armed Forces Institute of Pathology (AFIP), лишь око-

ло 10% опухолей были связаны с этим заболеванием (табл. 1). Как правило, ангиосаркомы, связанные с лимфостазом, встречаются у женщин, которым была выполнена радикальная мастэктомия по поводу рака молочной железы, осложнившаяся хроническим тяжелым лимфостазом в течение многих лет. Однако описаны случаи развития ангиосарком на фоне хронического лимфостаза, в результате врожденной, идиопатической, травматической или инфекционной патологии.

Таблица 1. Анатомические локализации первичного очага при ангиосаркомах. 1966–1976 гг. (366 наблюдений)

Локализация		Количество наблюдений	%
Кожа	без лимфостаза	101	33
	с лимфостазом	20	
Мягкие ткани		89	24
Молочная железа		30	8
Печень		31	8
Кости		20	6
Селезенка		16	4
Сердце и крупные сосуды		10	3
Орбита		10	3
Ротовая полость и глотка		13	4
Другие		26	7
Общее число		366	100

Данные Armed Forces Institute of Pathology (AFIP).

Адрес для корреспонденции

Феденко Александр Александрович
E-mail: fedenko@eesg.ru

Было выдвинуто несколько теорий, объясняющих механизм возникновения ангиосарком на фоне лимфостаза. Одна из них предполагает, что рост и развитие поврежденных и закупоренных лимфатических сосудов, которые в конечном итоге перестают реагировать на обычные механизмы клеточной регуляции, приводят к малигнизации. Другая говорит о том, что канцерогены в лимфатической жидкости вызывают опухолевые изменения или, например, сам лимфостаз конечности является иммунокомпрометирующим фактором [1], который нарушает выявление в норме образующихся популяций мутирующих клеток.

Роль лучевой терапии в патогенезе появления радиоиндуцированных ангиосарком была изучена недавно [2]. Более чем в половине случаев радиоиндуцированные ангиосаркомы наблюдались через 10 и более лет после проведенной лучевой терапии по поводу злокачественных заболеваний, таких как рак шейки матки, яичников, эндометрия или молочной железы и болезни Ходжкина.

Иногда ангиосаркомы развивались из-за нефункционирующих артериовенозных фистул у больных после трансплантации почек [3–5]. У всех пациентов был медикаментозно подавленный иммунитет, и, вполне вероятно, это изменение иммунного статуса играет важную роль в канцерогенезе этого заболевания. Это, однако, не объясняет, почему все эти опухоли были ангиосаркомами и появились в непосредственной близости от фистул. В литературе описаны случаи, когда ангиосаркомы выявлялись рядом с инородным материалом, введенным в организм ятрогенно или случайно [6]. Выявлено девять ангиосарком, связанных с инородными материалами. Общим для всех был долгий латентный период между временем введения инородного материала и развития опухоли. Хотя один случай произошел в течение 3 лет, остальные развились более чем через десятилетие. Были вовлечены различные твердые материалы, в том числе шrapнель, сталь, пластиковые и синтетические (обычно Dacron) сосудистые трансплантаты, хирургические губки и костный цемент [6, 7]. Чрезвычайно редки случаи развития ангиосарком в других опухолях, таких как гемангиомы, лимфангиомы [7, 8], доброкачественные и злокачественные опухоли из оболочек периферических нервов [9–13], злокачественные опухоли из эмбриональных клеток [14] и лейомиом [15]. Кроме того, ангиосаркомы могут развиваться на фоне других заболеваний, таких как нейрофиброматоз [7], синдром Маффуччи, связанный с веретенчатой гемангиомой (редкое сочетание венозных или венозно-лимфатических мальформаций с дисхондроплазией). Болеют дети раннего возраста, преимущественно мальчики. Впервые появившись в младенческом возрасте, множественные кожные сосудистые опухоли довольно быстро превращаются в мягкие, синеватые, иногда

слегка болезненные подкожные выросты. Они располагаются одно- или двусторонне, растут по мере роста ребенка и не имеют тенденции к спонтанной инволюции. В области кистей и стоп они иногда превращаются в уродливые массы в виде виноградных гроздей. При этом синдроме также часто отмечаются кавернозные лимфангиомы, пигментные высыпания, в том числе пятна типа «кофе с молоком». Одновременно с появлением кожных сосудистых опухолей у больных развиваются плотные узлы энхондром, растущие в костях, особенно в фалангах кистей и стоп и метафизах длинных трубчатых костей верхних и нижних конечностей. Они прогрессируют до окончания роста костей, что ведет к переломам, развитию контрактур и резких деформаций [7], двусторонняя ретинобластома (Rb1 делеция) [16], синдром Клиппеля-Треноне-Вебера. При данном синдроме отмечается сочетание больших гемангиом кожи с гипертрофией соответствующих костей и мягких тканей. Типичным признаком синдрома является гипертрофия одной или нескольких конечностей, что связано с врожденным пороком развития артериовенозной системы и лимфатических сосудов. Отмечаются гиперплазия мягких тканей и кости пораженной конечности, трофические язвы и отеки. Гемангиомы бывают единичные или множественные, капиллярные, кавернозные, кистозные, различающиеся по размерам и локализации (любая часть тела, но чаще всего на голеньях, ягодицах, животе, нижней части туловища) [7], пигментная ксеродерма [17] и синдром Айкарди (редкое генетическое заболевание, характеризующееся агенезией мозолистого тела, эпилептическими приступами по типу инфантильных спазмов с ранним дебютом, специфическими лакунарными изменениями на глазном дне, типичными изменениями на ЭЭГ (паттерн «расщепленного мозга»), задержкой психомоторного развития, а также лицевым дизморфизмом) [18].

К сожалению, очень мало информации доступно о роли канцерогенов в окружающей среде в патогенезе ангиосарком мягких тканей. Около четверти ангиосарком печени (саркомы клеток Купфера) возникли у пациентов, которые получили диоксид тория (Thorotrast) для церебральной ангиографии [19], у работников виноградников, которые подвергались воздействию инсектицидов с AsO_3 , или у промышленных рабочих, подвергавшихся воздействию винилхлорида при производстве синтетического каучука [19, 20]. Несколько случаев были зафиксированы у пациентов, длительно получавших андрогенные анаболические стероиды, и один у пациента, принимавшего эстрогены. Мутации K-RAS-2 гена были обнаружены как при спорадической, так и при Thorotrast-индуцированной печеночных ангиосаркомах [21].

Фактор роста эндотелия сосудов (VEGF) недавно стал центром внимания в исследовании опухолевого ангиогенеза. Рецепторы VEGF могут определяться в различных опухолях, в том числе в некоторых ангиосаркомах [22, 23].

Ангиосаркома кожи, не связанная с лимфостазом

Идиопатическая кожная ангиосаркома лица и волосистой части головы не связана ни с ультрафиолетовым облучением (в отличие от других злокачественных новообразований на открытых участках кожи), ни с лимфостазом. В основном встречается у пожилых людей, преимущественно у мужчин. Возраст больных колеблется от 67 до 74 лет.

Обычно кожная ангиосаркома располагается на голове, волосистой части головы, шее и иногда на верхней или нижней челюсти, в глотке или гортани, на миндалинах. Большинство начинаются как плохо определяемые синяки с четкой границей, и по этой причине их склонны считать доброкачественными. При большом поражении могут определяться узлы и изъязвления, и в таком случае достаточно трудно определить распространенность заболевания, в сочетании с мультифокальным ростом примерно в половине случаев, это серьезно усложняет лечение и, возможно, приводит к неправильной начальной тактике. Целесообразно выполнять множественные биопсии для четкого определения распространенности и планирования иссекаемой зоны [24].

Макроскопически представляет собой красновато-синюшные пятна с формированием узелков или узлов, достигающих 3–12 см в диаметре. Поверхность опухоли блестящая, неровная, местами с веррукозными наслоениями. Узлы мягкие, сочные, розового и красного цвета, губчатого или поликистозного вида, с кровянистым содержимым, с очагами некроза и кровоизлияний. Ангиосаркома кожи инфильтрирует дерму и эпидермис с изъязвлением и распространением в глубокие окружающие ткани — подкожную клетчатку и фасцию (рис. 1).

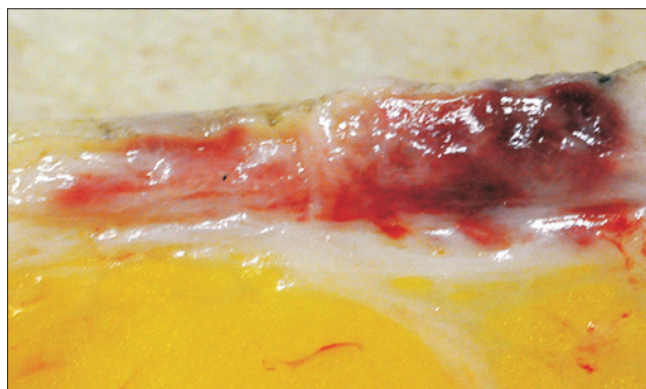


Рис. 1. Ангиосаркома кожи головы. Участок уплотнения в дерме багрового цвета, без четких границ, распространяющегося в подкожную клетчатку

Микроскопически большинство кожных ангиосарком — высоко- или умеренно дифференцированные опухоли, формирующие нерегулярные сосудистые щелевидные структуры различной величины и формы (рис. 2–3). Такие опухоли напоминают гемангиому, но в отличие от них в ангиосаркоме капиллярopodobные щели анастомозируют между собой среди зон коллагена (рис. 3), инфильтрируя гиподерму и фасцию. Хотя опухолевые клетки напоминают клетки нормального эндотелия, однако в ангиосаркоме они больше, с признаками атипии ядер и формируют сосочки, выступающие в просвет полостей. Последние могут также наблюдаться и в сосочковой эндотелиальной гиперплазии.

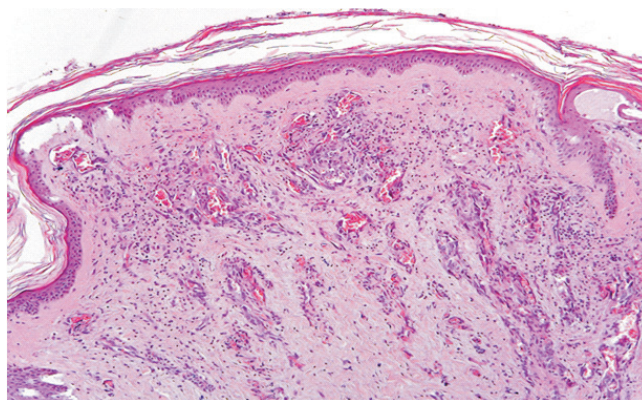


Рис. 2. Ангиосаркома кожи с нерегулярным расположением сосудов различной величины и формы, инфильтрирующих дерму

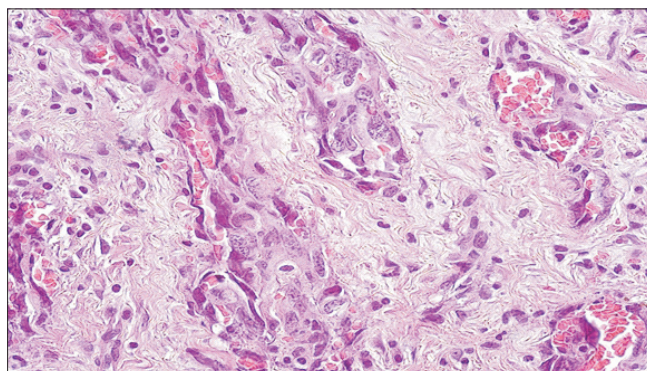


Рис. 3. Высокодифференцированная ангиосаркома кожи с наличием нерегулярных расширенных сосудистых щелей, выстланных атипичным эндотелием

В ангиосаркомах кожи и других локализаций одновременно в опухоли можно видеть целый спектр изменений микроструктуры — от высокодифференцированных участков с наличием хорошо сформированных капиллярподобных щелей до солидных умеренно и низкодифференцированных областей в дерме и вокруг придатков кожи (рис. 2–5). Клетки в низкодифференцированных опухолях веретенообразные, формирующие беспорядочные тяжи, и/или полигональные и округлые, образующие синцитий, с выраженной атипией ядер и с высокой митотической активностью (рис. 5).

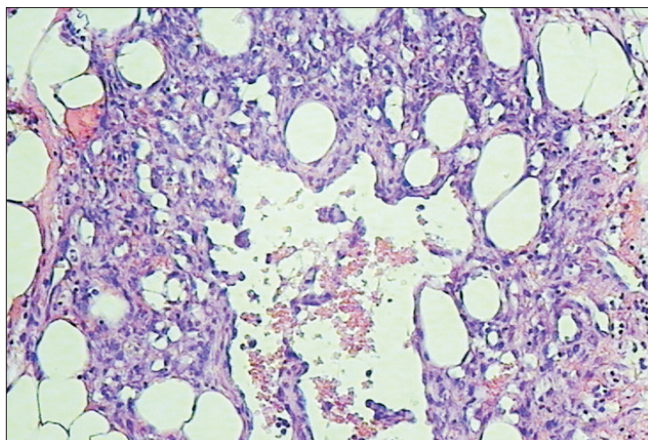


Рис. 4. Умеренно дифференцированная ангиосаркома с умеренной атипией эндотелиальных клеток в солидных участках опухоли, содержащих полости типа синусоидов или широких капилляров

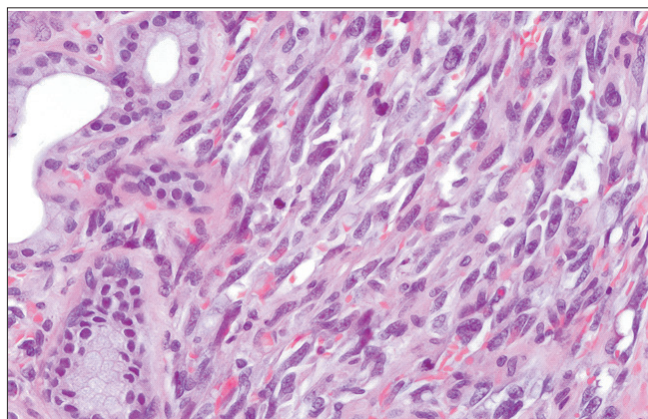
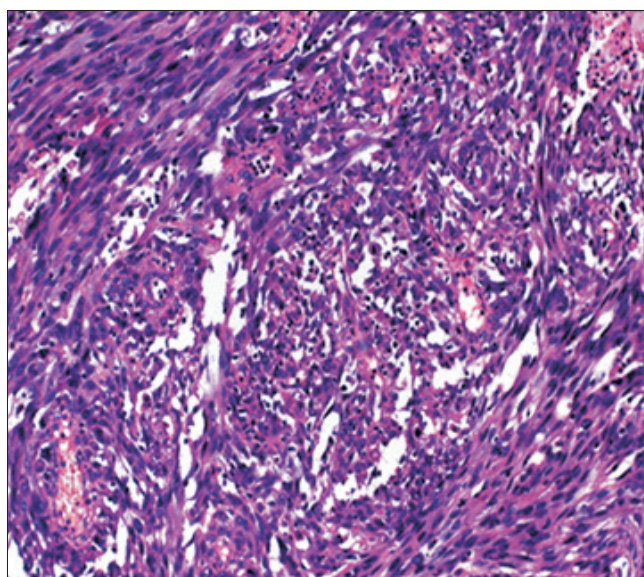


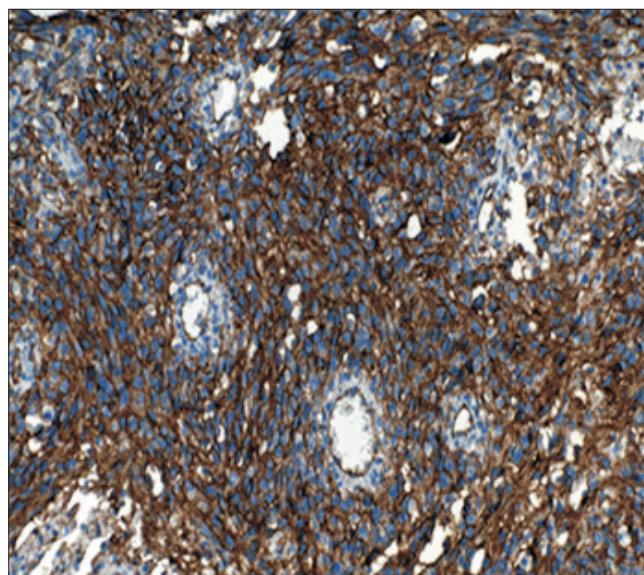
Рис. 5. Низкодифференцированная ангиосаркома, состоящая из веретенообразных клеток, формирующих беспорядочные тяжи и инфильтрирующих дерму вокруг придатков кожи

Ультраструктурно в высокодифференцированных ангиосаркомах опухолевые клетки образуют выросты плазматических мембран, накладывающихся друг на друга и формирующих переплетения. В том месте, где клетки прилежат друг к другу, обнаруживаются различные виды межклеточных контактов: замыкательные пластинки, десмосомы, другие клеточные соединения. Ядра клеток овальные, часто с инвагинациями. Количество органелл (митохондрии, профили ШЭР, рибосомы) небольшое или умеренное, особенно развиты пиноцитозные пузырьки. Могут встречаться промежуточные филаменты. В опухолевых эндотелиальных клетках изредка содержатся тельца Вайбеля—Палада [25–28]. В низкодифференцированных опухолях отмечается тесная связь опухолевых клеток и эритроцитов [27]. Разветвляющиеся структуры состоят из полиморфных примитивных эндотелиальных клеток. Авторы [27] не отмечают ультраструктурных различий между ангиосаркомами, возникающими в лимфо-стазе или без него.

В последние годы разработаны довольно эффективные иммуногистохимические методы дифференциальной диагностики. Наиболее надежные маркеры для сосудистых опухолей – CD31 и CD34, идентифицирующие почти все ангиосаркомы, включая низкодифференцированные, и антиген F-VIII-RA. Хотя CD34 экспрессируется многими ангиосаркомами и саркомой Капоши, однако этот маркер также выявляется и в других опухолях мягких тканей (например, в эпителиоидной саркоме, соли-тарной фиброзной опухоли и др.). CD31 (молекула адгезии эндотелиальной клетки тромбоцита), с дру-гой стороны, более чувствительный и специфичный антиген для эндотелиальной дифференцировки клеток (рис. 6 а, б). Поэтому для верификации анги-саркомы всегда используют маркер CD31.



а



б

Рис. 6. Низкодифференцированная ангиосаркома (а), экспрес-сирующая CD31 в большинстве опухолевых клеток (б)

Антитела к тромбомодулину, антагонисту фактора VIIIAG, экспрессируются в большинстве ангиосарком, но и также определяются в клетках различных карцином, мезотелиомы и трофобластических опухолей [29–31]. Кроме того, в клетках ангиосаркомы также могут экспрессироваться и другие неспецифические маркеры, такие как: FLI-1, D2-40, VEGF 3, гладкомышечный актин, цитокератины и CD117.

Цитогенетические результаты исследования. В настоящее время не установлены диагностические генетические изменения, характерные для ангиосаркомы разной локализации, а выявлены лишь сложные изменения в виде потери локусов хромосомы 22 и 7pter-p15 и увеличение локусов в 5pter-p11 и 8p12-qter, и 20pter-q12 хромосом [32–39].

Прогноз при ангиосаркоме кожи плохой, в частности из-за позднего обращения пациентов за медицинской помощью, а также из-за неправильного лечения опухоли на начальном этапе (как доброкачественного процесса). Общая выживаемость в течение 2–3 лет колеблется от 10 до 34%, большинство пациентов умирают от метастазов в легкие, печень и лимфатические узлы. Прогноз заболевания связан с рядом клинических факторов, таких как размер опухоли, глубина инвазии, наличие местных рецидивов и отдаленных метастазов. Опухоли до 5 см в диаметре (T1) имеют значительно лучший прогноз, чем опухоли большего размера (T2) [28, 29, 31, 32, 40]. 5-летняя выживаемость составляет 32% для поражения <5 см по сравнению с 13%, где поражение >5 см [40].

Основным методом лечения ангиосаркомы кожи является операция, когда это технически возможно, с последующей лучевой терапией [31, 40], так как последняя значительно увеличивает общую вы-

живаемость [31]. Роль адъювантной химиотерапии неоднозначна, хотя есть некоторые впечатляющие результаты с паклитакселем [41].

Ангиосаркомы кожи, связанные с лимфостазом

В 1949 году Стюарт и Тревес [42] сообщили о шести пациентах, у которых развились сосудистые саркомы на фоне лимфостаза после радикальной мастэктомии с лимфодиссекцией по поводу рака молочной железы. После этого первого сообщения было зафиксировано множество случаев, в которых описывалось развитие сосудистых сарком на фоне лимфостаза. Большинство из них было у женщин после мастэктомии, хотя отмечены случаи развития опухоли на брюшной стенке после иссечения лимфоузлов при карциноме полового члена, на верхних и нижних конечностях на фоне врожденного, идиопатического или травматического лимфостаза. Описано несколько случаев появления ангиосарком на фоне лимфостаза вследствие филяриоза [1, 35, 43–49]. Патогенез этих необычных опухолей пока необъясним.

Около 90% всех ангиосарком, связанных с хроническим лимфостазом, наблюдается после мастэктомии (рис. 7), частота этого осложнения около 0,45% всех женщин, проживших 5 лет после мастэктомии [35]. Как правило, это пациентки в возрасте около семидесяти лет, у которых в значительной степени развился лимфостаз в течение первого года после мастэктомии. Опухоли развиваются в течение 10 лет после первой операции, хотя интервал может быть различным — от 4 до 27 лет. В редких случаях опухоль выявлялась у пациенток после мастэктомии, у которых лимфостаз был слабо выражен или вовсе отсутствовал. При врожденном или идиопатическом лимфостазе могут быть затронуты как верхние, так и нижние конечности. Сред-



Рис. 7. В нижней трети правого плеча на фоне выраженного лимфостаза визуализируются красно-фиолетовые пятна, максимальные размеры до 12 см

ний возраст пациентов около сорока-пятидесяти лет, и лимфостаз наблюдается в течение 19–20 лет. Зафиксирован один случай ангиосаркомы на фоне врожденного лимфостаза, связанного с синдромом Маффуччи.

Макроскопически ангиосаркома на фоне лимфостаза на раннем этапе своего развития проявляется сине-фиолетовыми пятнами. Пятна увеличиваются в размере, сливаются между собой, формируя полиповидный узел с эрозивной или язвенной поверхностью, серозно-кровянистым отделяемым, явлениями лимфорей (рис. 7). Патологический процесс распространяется на всю поверхность плеча и грудную клетку, формируя множественные багровые кожные пятна или узелки.

Микроскопически ангиосаркома, связанная с лимфостазом, имеет сходную гистологическую картину, что и описанная выше кожная ангиосаркома. Но в отличие от последней на периферии опухоли выявляется пролиферация расширенных лимфатических сосудов, окруженных лимфоплазматическими инфильтратами, и капилляры с пролиферирующими атипичными эндотелиальными клетками. Опухоль инфильтрирует кожу, подкожную клетчатку и глубокие мягкие ткани.

Ультраструктурно в участках высокодифференцированной ангиосаркомы определяются капилляры, выстланные эндотелиальными клетками, с включениями многочисленных пиноцитозных пузырьков, десмосом и околоядерных включений [50]. Опухолевые клетки окружены базальной пластинкой, за пределами которой располагаются перicyты. Тельца Вайбеля–Палада также встречаются [50]. Большинство исследователей не нашли каких-либо ультраструктурных различий между опухолями, которые возникают при лимфостазе или без него [27]. Хотя в одном исследовании, о котором сообщают Kindblom и соавторы [50], были обнаружены признаки дифференцировки опухолевых клеток, характерных для лимфатических сосудов.

В низкодифференцированных опухолях выявляются немногочисленные ультраструктурные особенности, которые позволили бы верифицировать диагноз ангиосаркомы. В них, как правило, выявляются ультраструктурные признаки примитивных мезенхимальных клеток, содержащих богатую гранулярную эндоплазматическую сеть, гликоген и немного межклеточных соединений [51].

Медиана выживаемости больных с ангиосаркомами на фоне лимфостаза по данным Memorial Sloan-Kettering Cancer Center составляет 31 мес [52]. Только шесть из 40 пациентов прожили 5 или более лет. Ключевым моментом в этом наблюдении является то, что длительная выживаемость наблюдалась у больных, которым исходно была выполнена радикальная операция.

Ангиосаркома молочной железы

Ангиосаркомы мягких тканей молочной железы являются редкими и крайне агрессивными опухолями. На их долю приходится примерно 1 случай на 1700–2000 первичных злокачественных опухолей молочной железы. Несмотря на свой агрессивный рост, внешне могут напоминать ряд доброкачественных нозологий, что, к сожалению, приводит к неверной диагностике почти в половине случаев. В отличие от других ангиосарком этот тип встречается исключительно у женщин, как правило, в возрасте 20–40 лет [53]. Единичные случаи были зарегистрированы в постменопаузе и у беременных женщин [54].

Ангиосаркома характеризуется быстрым, а иногда стремительным ростом, который вызывает диффузное увеличение груди и появление сине-красных пятен на коже (рис. 8). Несмотря на большие размеры образования, классические признаки обычной карциномы молочной железы, такие как стягивание кожи, выделения из сосков и увеличение подмышечных лимфатических узлов, отсутствуют. Как правило, опухоль распространяется на кожу молочной железы, находясь глубоко в мягких тканях, но не прорастает в грудную фасцию. При маммографии и УЗИ отсутствуют специфические изменения, позволяющие точно диагностировать заболевание. В качестве альтернативного метода может использоваться МРТ молочных желез.

Макроскопически ангиосаркома представляет собой безболезненный узел неравномерной окраски, которая варьирует от красного до голубого цвета.

Микроскопически они состоят из структур высокодифференцированной ангиосаркомы (рис. 9), имитируя строение гемангиомы, или имеют сложное строение от высоко- до низкодифференцированных участков, инфильтрируя строму, кожу и мягкие ткани грудной стенки.

По другим данным [55], общая 3-летняя выживаемость составляет 50%. Общая выживаемость напрямую зависит от времени, прошедшего с появления первых симптомов, размеров опухоли и возможности проведения радикальной операции. Прогностически важным параметром является степень злокачественности опухоли. В одном исследовании с опухолью 1-й степени злокачественности (G1) были живы более 70% пациентов, в то время как с опухолью 3-й степени злокачественности (G3) — менее 20% [56, 57]. У 15 больных с ангиосаркомой молочной железы, внесенных в Connecticut Tumor Registry, отмечалась схожая тенденция [58]. Увеличение общей выживаемости отмечалось у пациентов, которые обратились за лечением вскоре после появления первых симптомов, имели небольшой размер опухоли и перенесли радикальную мастэктомию. Основным методом лечения ангиосарком



Рис. 8. Правая молочная железа больше в размерах за счет опухолевого узла размерами около 14×12 см. Кожа железы отечна, багрово-синюшной окраски, отмечается расширенная извитая подкожная венозная сеть. В верхне-наружном квадранте рубец после биопсии

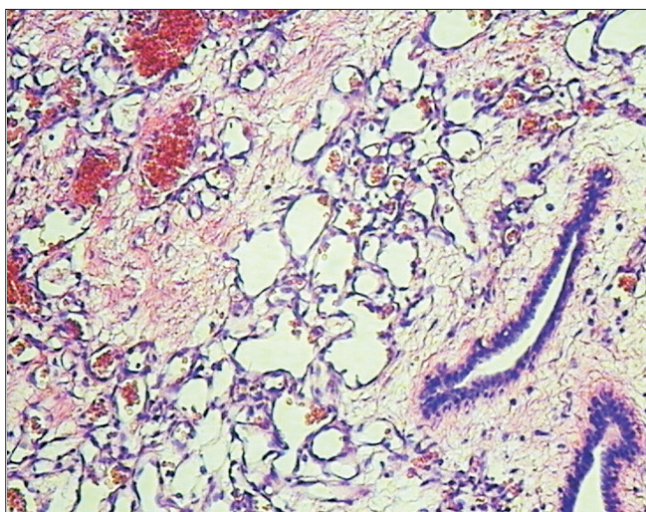


Рис. 9. Высокодифференцированная ангиосаркома молочной железы, инфильтрирующая строму вокруг протоков

молочных желез является радикальная операция (с гистологическим исследованием краев резекции). Лимфаденэктомию обычно не выполняют, так как для ангиосарком характерно гематогенное метастазирование. Рекомендованных стандартов химиотерапии и лучевой терапии лечения ангиосарком до сих пор не существует.

Ангиосаркома мягких тканей

Ангиосаркомы глубоких мягких тканей составляют около четверти всех случаев (табл. 1). Несмотря на свою редкость, клиническое течение заболевания не отличается от других ангиосарком. Эти опухоли могут встречаться в любом возрасте (табл. 2, 3). Около трети могут развиваться из-за наследственных

Таблица 2. Встречаемость ангиосарком в зависимости от возраста. 1966–1976 гг. (89 наблюдений)

Возраст	Количество наблюдений	%
0–10	12	12
11–20	14	16
21–30	16	18
31–40	12	13
41–50	8	10
51–60	11	12
61 и более	16	19
Общее число	89	100

Данные Armed Forces Institute of Pathology (AFIP).

Таблица 3. Встречаемость ангиосарком в зависимости от пола. 1966–1976 гг. (89 наблюдений)

Локализация	Количество наблюдений	%
Мужчины	58	66
Женщины	28	32
Нет данных	3	2
Общее число	89	100

Данные Armed Forces Institute of Pathology (AFIP).

заболеваний (нейрофиброматоз, синдром Klippel-Trenaunay, синдром Маффуччи), синтетических сосудистых трансплантатов, а также других новообразований. Наиболее распространенная локализация — конечности или брюшная полость (табл. 4).

Таблица 4. Анатомические локализации первичного очага при ангиосарcomaх мягких тканей. 1966–1976 гг. (89 наблюдений)

Возраст	Количество наблюдений	%
Нижние конечности	34	38
Верхние конечности	17	19
Брюшная полость	22	25
Голова и шея	13	15
Нет данных	3	3
Общее число	89	100

Данные Armed Forces Institute of Pathology (AFIP).

Макроскопически опухоли представляют собой большие геморрагические массы, напоминающие гематому.

Микроскопически в отличие от ангиосарком кожи в ангиосарcomaх мягких тканей чаще встречается эпителиоидный вариант опухоли, состоящий из крупных округлых эпителиоидного вида клеток с широкой эозинофильной цитоплазмой и крупным полиморфным ядром с ядрышком, формирующих солидные очаги и полости, заполненные эритроцитами (рис. 10 а) [7, 8, 59]. Опухолевые клетки экспрессируют сосудистые маркеры и цитокератины. Наличие экспрессии опухолевыми клетками CD31 полностью исключает диагноз низкодифференцированной карциномы (рис. 10 б).

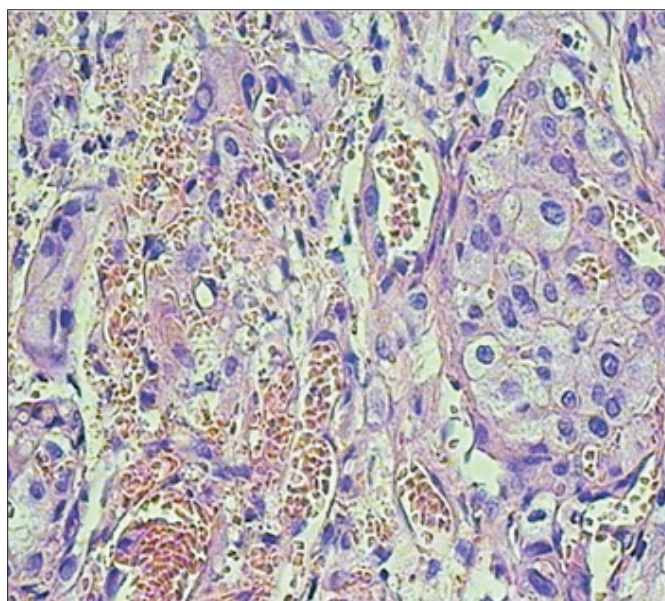
Ангиосаркомы мягких тканей являются агрессивными опухолями [7]. Более 50% пациентов умерло в течение 1 года с момента установки диагноза, однако у 30% признаков заболевания не наблюдалось в течение 46 мес. В целом у 20% пациентов отмечались местные рецидивы и у 49% – отдаленные метастазы, чаще всего в легкие, лимфатические узлы, кости и мягкие ткани. Статистически неблагоприятными факторами являются пожилой возраст, забрюшинное расположение, большой размер и высокое значение Ki67 (>10%).

Радиоиндуцированные ангиосаркомы

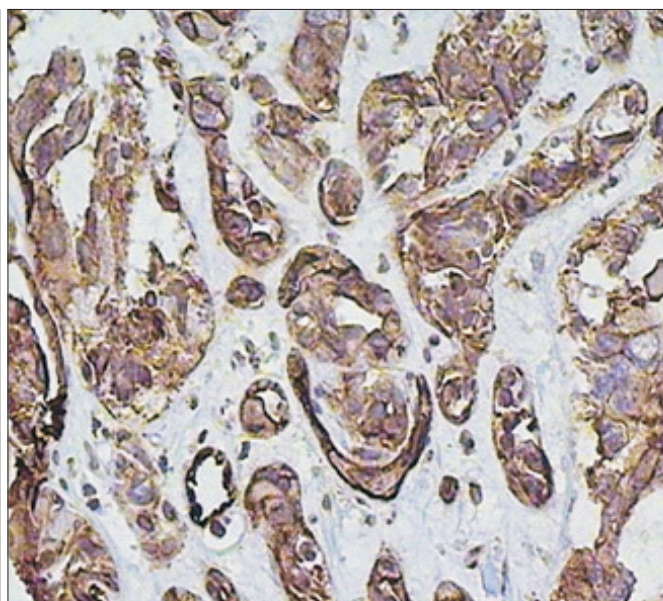
Радиоиндуцированные ангиосаркомы встречаются внутри брюшной полости после лучевой терапии по поводу рака шейки и тела матки, яичников. В литературе описаны случаи возникновения заболевания после облучения по поводу различных других злокачественных или доброкачественных образований [27, 51, 60].

Более 100 радиоиндуцированных ангиосарком с поражением кожи молочной железы зарегистрированы у женщин, которым проводилось хирургическое лечение с последующей лучевой терапией по поводу рака молочной железы [34, 61–71]. Частота этого осложнения оценивается в 0,05–0,14% от всех пациентов [65, 72].

Большинство опухолей развиваются в течение 5 лет после высоких доз облучения (медиана 50 Гр), но отмечены случаи появления заболевания уже через 3 года [73]. Предвестниками возникновения этих поражений являются синяки или утолщение кожи, которые развиваются на фоне слабого или отсутствующего лимфостаза. Из-за мультифокаль-



а



б

Рис. 10. Эпителиоидная ангиосаркома мягких тканей (а), экспрессирующая CD31 в большинстве опухолевых клеток (б)

ного роста они сильно различаются по размерам: от 0,4 до 20 см (рис. 11). Клиническое течение схоже с другими кожными ангиосаркомами. Примерно в 50% случаев отмечается появление местных рецидивов и в 40% — метастазов, чаще в легкие, другую молочную железу и кости. На сегодняшний день неизвестны гистологические особенности, влияющие на прогноз. Хотя есть несколько сообщений о том, что опухоли с низкой степенью злокачественности особенностей имеют хороший прогноз, к сожалению, малое количество наблюдений не позволяет провести статистический анализ [59].



Рис. 11. Выраженная инфильтрация кожи и ткани правой молочной железы, визуализируются красно-фиолетовые пятна размером до 5 см в диаметре

Радиоиндуцированная ангиосаркома отличается от других сравнительно коротким промежутком времени между облучением и развитием опухоли. Причины этого не ясны, но, возможно, связаны с охватом большого объема кожи при облучении [59].

Макроскопически вначале данный вид опухоли проявляется бляшкой красного или темно-красного цвета, которая напоминает кровоподтек кожи

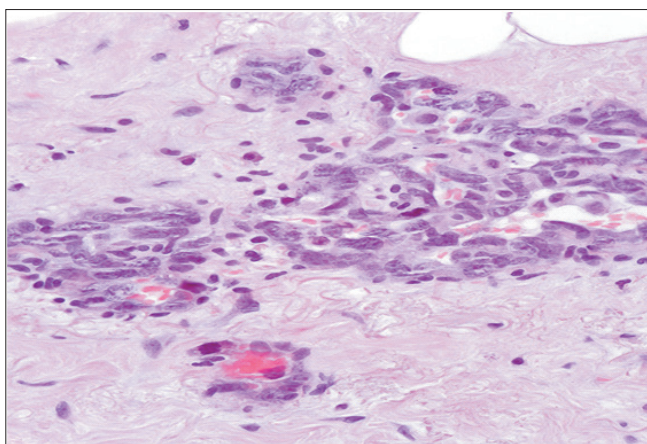


Рис. 12. Ангиосаркома молочной железы, состоящая из анастомозирующих сосудистых шелевидных структур различной величины и формы, выстланных эндотелиальными клетками с выраженной атипией и митозами

или целлюлит, без признаков лимфостаза, с постлучевыми изменениями в эпидермисе, а затем формированием узлов с эрозиями или язвами на их поверхности.

Микроскопически опухолевые узлы вовлекают дерму и распространяются на окружающие ткани. Их особенности подобны другим кожным ангиосаркомам (рис. 12).

Данные РОНЦ им. Н.Н. Блохина

В Российском онкологическом научном центре имени Н.Н. Блохина за период с февраля 2010 г. по декабрь 2012 г. наблюдалось 15 пациентов с ангиосаркомой различной локализации. Во всех случаях гистологический диагноз подтверждался в ГУ РОНЦ им. Н.Н. Блохина при биопсии или при пересмотре готовых гистологических препаратов. Пациентам на различных этапах проводилась химиотерапия. Оценить удалось 14 пациентов. Лечение проводилось по двум схемам полихимиотерапии (ПХТ), первая GemTax: гемцитабин 900 мг/м² в 1-, 8-й день, в виде 90-минутной инфузии; доцетаксел 100 мг/м² в 8-й день; с обязательной поддержкой КСФ с 9-го по 19-й дни, интервал 21 день; вторая схема: паклитаксел 75 мг/м² в/в в 1-, 8-, 15-й дни, интервал 28 дней.

Эффективность химиотерапии по схеме GemTax оценена у 13 больных. Всего было зарегистрировано: полная ремиссия — 0 пациентов (0%), частичная ремиссия — 5 (38%), стабилизация процесса — 7 (55%), прогрессирование — 1 (7%). Таким образом, общая эффективность (полные и частичные ремиссии) составила 38%. Контроль роста опухоли (полная ремиссия, частичная ремиссия, стабилизация) был равен 93%.

Частичной регрессии у 5 пациентов удалось добиться после 4 курсов.

В табл. 5 — оценка эффективности химиотерапии по схеме GemTax в зависимости от степени злокачественности опухоли.

Таблица 5. Оценка эффективности химиотерапии в зависимости от степени злокачественности опухоли

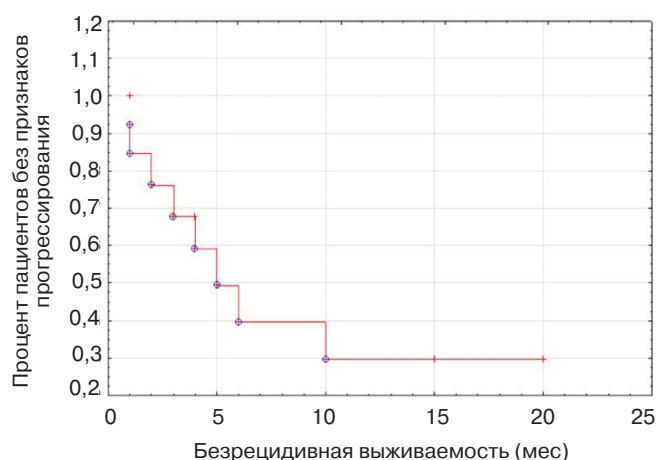
	Количество оцененных больных	CR	PR	SD	PD
G1	—	—	—	—	—
G2	2	—	—	2	—
G3	8	—	2	4	1
Неклассифицируемая	3	—	3	1	—

В табл. 6 — оценка эффективности химиотерапии по схеме GemTax в зависимости от локализации первичного очага.

Таблица 6. Оценка эффективности химиотерапии по схеме GemTax

	Количество оцененных больных	CR	PR	SD	PD
Органые	10	—	5	4	1
Забрюшинно	2	—	—	2	—
Голова/шея	1	—	—	1	—

Медиана безрецидивного периода после окончания лечения в группе больных, получавших высокодозную химиотерапию по схеме GemTax, составила 5 мес.



Медиана общей выживаемости в группе больных, получавших высокодозную схему химиотерапии по схеме GemTax, не достигнута. Одногодичная выживаемость составила 69,2%.

Результаты оценки токсичности приведены в табл. 7.

Химиотерапия по схеме паклитаксел 75 мг/м² в/в в 1-, 8-, 15-й дни с интервалом 28 дней проводилась 2 пациентам (1 больная в возрасте 78 лет с ангиосаркомой на фоне лимфостазов после РМЭ и 1 больная с ангиосаркомой волосистой части головы, где этот

режим является схемой выбора). У одной пациентки отмечалась стабилизация процесса (проведено 7 курсов), второй пациентке провели 2 курса ПХТ, и при контрольном обследовании отмечено прогрессирование заболевания.

Клинические случаи

Ангиосаркома, связанная с лимфостазом

Пациентка Р., 66 лет, обратилась в РОНЦ в марте 2011 г. по поводу образований на коже правого плеча. В марте 2000 г. при обследовании установлен диагноз РМЖ, по поводу чего проведена секторальная резекция правой молочной железы и дистанционная лучевая терапия. Лимфостаз правой конечности. В 2004 г. на фоне лимфостазов диагностирована ангиосаркома в области послеоперационного рубца правой молочной железы, по поводу которой проведена РМЭ. В 2005 г. продолженный рост опухоли в области послеоперационного рубца правой молочной железы, по поводу чего проведено иссечение рубца и 6 курсов адъювантной ПХТ (карбоплатин+фармарубин). В марте 2011 г. отмечено прогрессирование заболевания в виде появления метастазов в мягкие ткани правой верхней конечности: в нижней трети правого плеча на фоне выраженного лимфостазов визуализировались красно-фиолетовые пятна максимальным размером до 12 см (рис. 7). На первом этапе проведено 8 курсов ПХТ по схеме GemTax: гемцитабин 900 мг/м² в 1-, 8-й дни в виде 90-минутной инфузии и доцетаксел 75 мг/м² в 8-й день на фоне поддержки КСФ с 9-го по 19-й дни с интервалами между курсами в 21 день, с выраженной положительной динамикой. На втором этапе проведена изолированная региональная химиотерапевтическая гипертермическая перфузия верхней конечности на подмышечном уровне мелфоланом 45 мг (рис. 13). Пациентка Р. наблюдается в течение 12 мес с момента окончания лечения, без признаков прогрессирования.

Таблица 7. Токсичность режима GemTax

Степень тяжести	Нет	1-я	2-я	3-я	4-я
Лейкопения	9 (69%)	2 (16%)	1 (7%)	1 (7%)	0
Нейтропения	9 (69%)	2 (16%)	1 (7%)	1 (7%)	0
Анемия	9 (69%)	4 (31%)	0	0	0
Тромбоцитопения	12 (93%)	0	0	1 (7%)	0
Гепатотоксичность	12 (93%)	0	0	1 (7%)	0
Нейропатии	6 (48%)	5 (38%)	1 (7%)	1 (7%)	0
Астения	8 (62%)	3 (24%)	1 (7%)	1 (7%)	0



Рис. 13, а. Полная регрессия узлов ангиосаркомы после ИПК с остаточной гиперпигментацией кожи

Пациентка Н., 75 лет, обратилась в РОНЦ в августе 2010 г. по поводу образований на коже левого плеча. В 1987 г. по поводу рака молочной железы выполнена радикальная мастэктомия слева с сохранением грудных мышц (T1N1M0), далее проведено 6 курсов адъювантной ПХТ по схеме CMF. В раннем послеоперационном периоде отмечен лимфостаз левой в/конечности. В апреле 2010 г. на фоне лимфостаза диагностирована ангиосаркома G3 мягких тканей левого предплечья. 20.05.2010 выполнено иссечение образования. При контроле в августе 2010 г. отмечено прогрессирование заболевания в виде местного рецидива: левая верхняя конечность увеличена в объеме за счет лимфостаза, в мягких тканях отмечается 3 образования, около 5 мм в диаметре, темно-фиолетового цвета, плотные, безболезненные при пальпации. На первом этапе проведено 7 курсов ПХТ по схеме: паклитаксел 75 мг/м² в/в в 1-, 8-, 15-й дни с интервалом 28 дней. При контрольном обследовании отмечается стабилизация процесса. Через 3 мес выполнено хирургическое лечение в объеме удаления рецидивной опухоли в мягких тканях левого предплечья. При гистологическом исследовании послеоперационного материала отмечен патоморфоз 1-й ст. Далее пациентка находилась под динамическим наблюдением. При контрольном обследовании через 4 мес отмечено прогрессирование заболевания в виде появления множественных мелких, отдельных и сливных образований диаметром 2–6 мм, толщиной 1,5–3 мм в области послеоперационного рубца левого предплечья. Решено возобновить ПХТ по прежней схеме. Проведено 3 курса ПХТ со стабилизацией процесса. Через 3 мес проведена изолированная региональная химиотерапевтическая гипертермическая перфузия

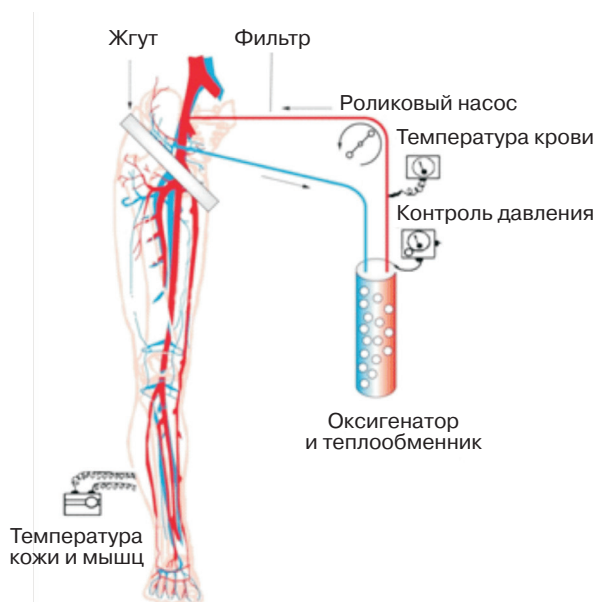


Рис. 13, б. Схема изолированной региональной химиотерапевтической гипертермической перфузии конечности

верхней конечности на подмышечном уровне мел-фофаном 45 мг. Пациентка Н. наблюдается в течение 8 мес с момента окончания лечения, без признаков прогрессирования.

Ангиосаркома сердца

Пациент А., 32 года. В марте 2011 г. госпитализирован по м/ж в кардиодиспансер по поводу перикардита, где была выполнена эксплоративная стернотомия, биопсия опухоли. Интраоперационно выявлен инфильтративный рост опухоли с распространением из правого предсердия на правый желудочек и восходящий отдел аорты в виде многочисленных гемангиом. Случай признан иноперабельным, взяты участки миокарда на биопсию. Направлен на консультацию в РОНЦ. При пересмотре гистологических препаратов — ангиосаркома, G3. При дообследовании выявлены множественные метастазы в легких. Пациенту был установлен следующий клинический диагноз: «ангиосаркома правого предсердия, метастазы в легкие» (рис. 14).

Больному проведено 7 курсов ПХТ по схеме GemTax: гемцитабин 900 мг/м² в 1-, 8-й дни в виде 90-минутной инфузии, доцетаксел 100 мг/м² в 8-й день на фоне поддержки КСФ с 9-го по 19-й дни с интервалами между курсами в 21 день. При контрольном обследовании отмечается полный эффект в легких и уменьшение размеров основного очага на 25% (рис. 15).

Пациенту рекомендовано динамическое наблюдение с контролем в РОНЦ через 2 мес. В январе 2012 г (через 2 мес после окончания лечения) пациент отметил появление болей в грудном и поясничном отделах позвоночника. При обследовании

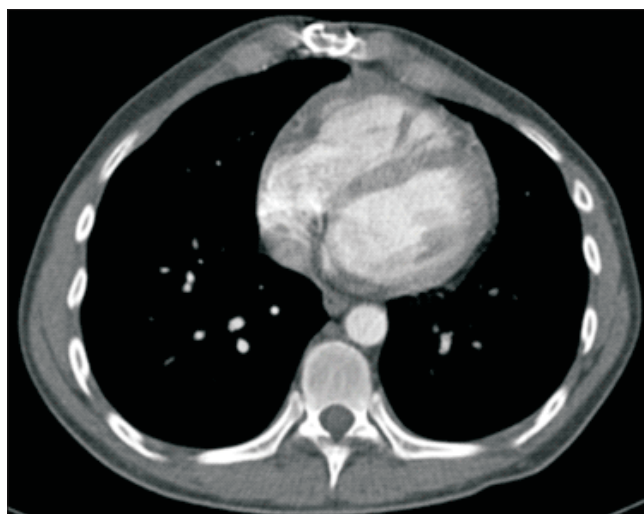
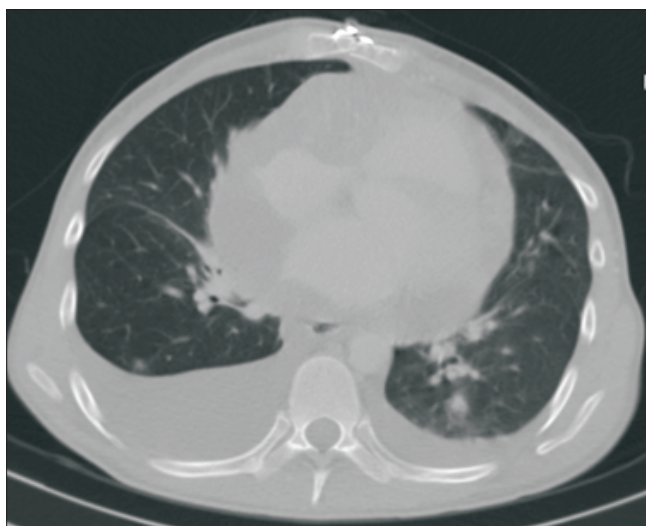


Рис. 14. Опухолевый конгломерат, распространяющийся на перикард, переднее средостение, охватывает муфтообразно сосуды, $8,5 \times 7,5$ см; границы сердца расширены до $15,7$ см; жидкость в обеих плевральных полостях, в левой толщина $9,0$ см, в правой – $8,0$, сдавлена паренхима легких; в S3 левого легкого очаг $2,5$ см

Рис. 15. Выявлявшийся ранее опухолевый конгломерат в правом предсердии, распространяющийся на перикард, на переднее средостение, охватывающее муфтообразно сосуды, уменьшился до $6,3 \times 3,7$ см в поперечнике. Выявлявшиеся ранее очаговые образования в паренхиме легких в настоящее время четко не определяются

выявлено метастатическое поражение этих отделов. Рекомендовано проведение паллиативной лучевой терапии. Через 9 мес от постановки диагноза пациент умер от прогрессирования заболевания.

Пациентка О., 36 лет, была направлена в РОНЦ им. Н.Н. Блохина, где при дообследовании выявлен массивный опухолевый узел в средостении, интраперикардially справа от сердца с неровными четкими контурами размерами до 8,3×6,6×11,0 см и множественные метастазы в легких (рис. 16). Гистологическое заключение — ангиосаркома, G3.



Рис. 16. В средостении интраперикардially справа от сердца определяется массивный опухолевый узел с неровными четкими контурами, размерами до 8,3×6,6×11,0 см (уровень Th5–Th9 позвонков). Опухоль сдавливает (инфильтрирует?) верхние передние стенки правого предсердия и правого желудочка и оттесняет кзади верхнюю полую вену, окружает восходящий отдел аорты, тесно прилежит к правой легочной артерии, на отдельных срезах жировая прослойка между ними четко не прослеживается. Слева от дуги аорты определяются единичные л/у до 1,0 см. В легких множественные очаги различных размеров, наиболее крупные располагаются в S8 нижней доли левого легкого до 1,1 см и в передних субплевральных отделах S10 нижней доли левого легкого до 1,4 см

Решено проводить ПХТ по схеме GemTax. Больной проведено 8 курсов ПХТ по схеме GemTax: гем-цитабин 900 мг/м² в 1-, 8-й дни в виде 90-минутной инфузии, доцетаксел 100 мг/м² в 8-й день на фоне поддержки КСФ с 9-го по 19-й дни с интервалами между курсами в 21 день. При контрольном обследовании отмечался полный эффект в легких и уменьшение размеров основного очага на 20% (рис. 17).

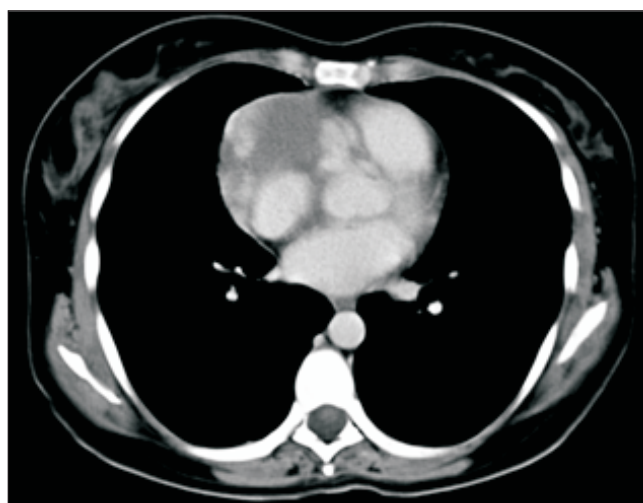
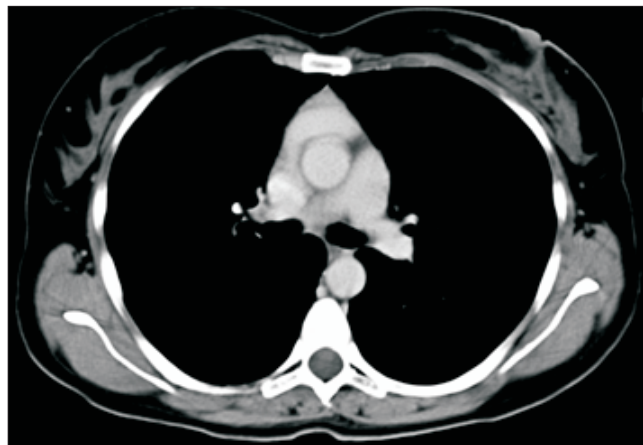


Рис. 17. Размеры узла в средостении интраперикардially справа от сердца 7,3×5,0×9,0 см. В структуре опухоли сохраняются прежними участки мягкотканной плотности, уменьшились многочисленные сосудистые лакуны по периферии. Опухоль сдавливает верхние передние стенки правого предсердия и правого желудочка и оттесняет кзади верхнюю полую вену, окружает восходящий отдел аорты, тесно прилежит к правой легочной артерии, на отдельных срезах жировая прослойка между ними четко не прослеживается. Слева от дуги аорты сохраняются единичные лимфоузлы до 1,0 см по длиннику. В легких перестали определяться множественные метастазы

Пациентке рекомендовано динамическое наблюдение с контролем в РОНЦ через 2 мес. При контрольном обследовании через пять месяцев отмечается отрицательная динамика. Решено начать

проведение II линии ПХТ. Проведено 2 курса ПХТ по схеме HDAI: ифосфамид 2000 мг/м^2 в 1–5-й дни + 100% месны, доксорубин 60 мг/м^2 в 1-й день на фоне поддержки КСФ с 6-го по 15-й дни с интервалами между курсами в 21 день. При контрольном обследовании отмечена отрицательная динамика в виде увеличения размеров всех очагов и появлении новых. Через 18 мес от постановки диагноза пациентка умерла от прогрессирования заболевания.

Ангиосаркома молочной железы

Пациентка В., 22 года, была направлена в РОНЦ им. Н.Н. Блохина районным онкологом по поводу новообразования правой молочной железы. В июне 2010 г. пациентка отметила появление узлового образования в правой молочной железе, которое стало быстро увеличиваться в размерах. В сентябре 2010 г. в онкодиспансере по месту жительства выполнена тонкоигольная аспирационная биопсия опухоли, однако цитологически диагноз установлен не был. Описание локального статуса при поступлении в РОНЦ: молочные железы несимметричны, правая больше в размерах. Сосково-ареолярный комплекс слева не изменен, справа сосок втянут. Кожа правой молочной железы отечна, багрово-синюшной окраски, отмечается расширенная извитая подкожная венозная сеть. Практически всю молочную железу занимает опухоль эластичной консистенции около $14 \times 12 \text{ см}$, без четких контуров. Левая молочная железа пальпаторно без узловых образований. Подмышечные, подключичные и надключичные лимфоузлы справа и слева не пальпируются (рис. 18). Выполнена открытая биопсия опухоли молочной железы, по данным гистологического заключения — умеренно дифференцированная ангиосаркома с низкой митотической активностью и с очажками

некроза (II степень злокачественности по системе FNCLCC); в дерме и в подкожно-жировой клетчатке отмечаются разрастания высокодифференцированной ангиосаркомы. Пациентке был установлен следующий клинический диагноз: «ангиосаркома правой молочной железы». Принято решение о комбинированном лечении. В связи с тем, что размеры опухоли были более 5 см, на первом этапе лечения пациентке проведено 5 курсов неоадьювантной ПХТ по схеме гемцитабин 900 мг/м^2 в 1-, 8-й дни в виде 90-минутной инфузии, доцетаксел 100 мг/м^2 в 8-й день на фоне поддержки КСФ с 9-го по 19-й дни с интервалами между курсами в 21 день. Результат: положительная динамика в виде уменьшения отека кожи и ареолы правой молочной железы, уменьшения опухоли до $5,5 \times 4,5 \text{ см}$ (по данным маммографии и УЗИ) (рис. 18).

Через 1 мес после 5-го курса ПХТ выполнено оперативное лечение в объеме мастэктомии справа с частичным сохранением кожи со срочным гистологическим исследованием краев резекции с одномоментной реконструкцией экспандером-эндопротезом Беккера (объемом 255 cc) и торакодорзальным лоскутом. При срочном гистологическом исследовании в краях резекции элементы опухолевого роста не найдены. Послеоперационный период протекал без осложнений. Рана зажила первичным натяжением.

Данные гистологического исследования препарата (№ 2125/11): в молочной железе обнаруживается опухоль. Она имеет строение ангиосаркомы с признаками II степени лечебного патоморфоза. Резидуальная часть опухоли представлена участками высоко- и умеренно дифференцированной ангиосаркомы (G2) с низкой митотической активностью. В послеоперационном периоде проведено 3 курса

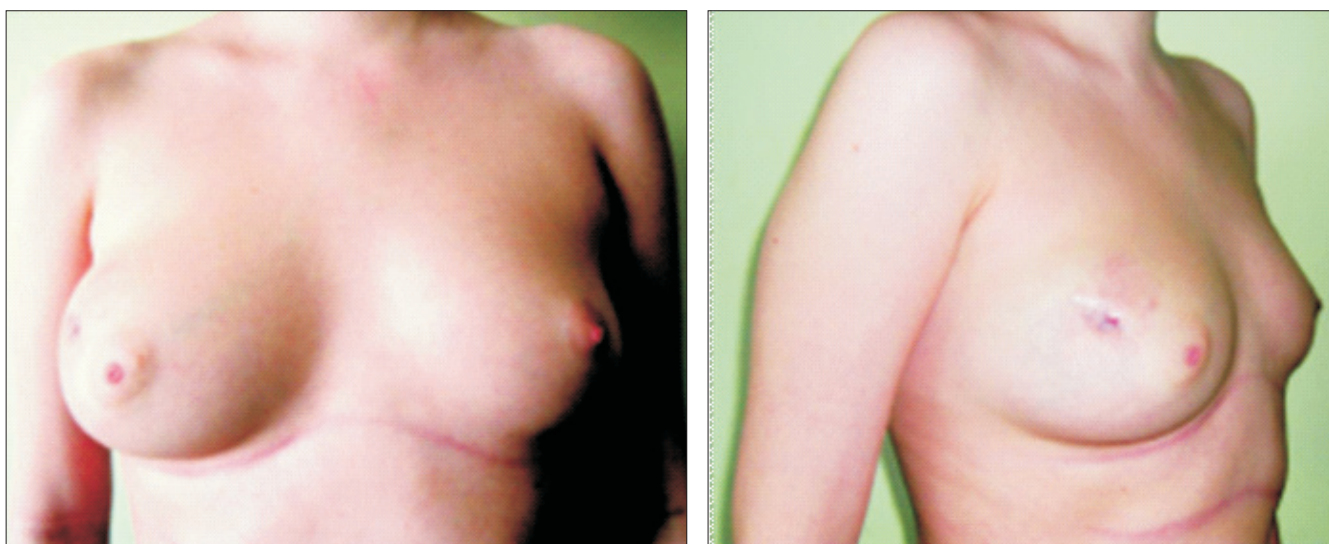


Рис. 18. Фото пациентки В. после 5 курсов неоадьювантной химиотерапии. Уменьшился отек кожи правой молочной железы, исчезла багрово-синюшная окраска, опухоль сократилась в размерах

ПХТ по схеме: гемцитабин 900 мг/м² в 1-, 8-й дни виде 90-минутной инфузии, доцетаксел 100 мг/м² в 8-й день на фоне поддержки КСФ с 9-го по 19-й дни с интервалами в 21 день. С февраля 2012 г. отмечает появление и усиление болей в поясничном отделе позвоночника. При обследовании выявлено образование в мягких тканях поясницы с вовлечением крестца. Образование в поясничной области неоднократно пунктировано, гистологически — клетки крови, соединительной ткани. Пациентка обсуждена на консилиуме, учитывая морфологию первичной опухоли и характерные рентгенологические изменения, данное образование расценено как метастаз ангиосаркомы правой молочной железы, в связи с чем рекомендовано начать терапию с проведения ПХТ по схеме HD AI: ифосфамид 2000 мг/м² в 1–5-й дни + 100% месна, доксорубин 60 мг/м² 1 день на фоне поддержки КСФ с 6-го по 15-й дни с интервалами между курсами в 21 день. Проведено 4 курса ПХТ с положительной динамикой в виде уменьшения образования на 20%. На втором этапе решено провести хирургическое лечение. Выполнено хирургическое лечение в объеме: декомпрессивная ламинэктомия S1–S2 позвонков. Морфологическое исследование операционного материала: с учетом клинических данных не исключается метастаз ангиосаркомы. С учетом данных морфологического исследования решено продолжить проведение ПХТ по прежней схеме. Больной проведено еще 4 курса ПХТ (суммарно 8 курсов ПХТ) с положительной динамикой в рамках стабилизации. Далее был проведен курс конформной дистанционной лучевой терапии на область S1–S2 с включением в зону облучения мягкотканного компонента и экранированием органов малого

таза РОД 2,5 Гр, СОД 47,5 Гр. При контрольном обследовании через месяц отмечается прогрессирование заболевания виде mts в легкие. Пациентка обсуждалась на консилиуме, была рекомендована ПХТ по схеме: Вотриент 800 мг в сут, *per os*. При контрольном обследовании через 4 мес от начала лечения отмечается прогрессирование процесса в виде метастатического поражения головного мозга и увеличения размеров метастазов в легких, ECOG 3. В настоящее время проводится симптоматическая терапия.

При сборе семейного анамнеза выяснено, что пациентка имеет сестру-близнеца Н. По настоянию лечащего врача сестра была вызвана в РОНЦ им. Н.Н. Блохина для обследования. При осмотре молочных желез пациентки Н. левая несколько больше правой за счет опухолевого узла, располагающегося по границе наружных квадрантов, близко к ареоле, узел с нечеткими контурами, плотный, пальпаторно размерами 6×5 см, ткани железы вокруг узла инфильтрированы. Слева отмечается отек ареолы (рис. 19).

Пациентке Н. были выполнены ММГ и УЗИ молочных желез, по данным которых область ареолы левой молочной железы уплотнена, отечна, ткань границы наружных квадрантов инфильтрирована. На выраженном плотном фоне ткани обеих молочных желез узловые образования (при ММГ) не определяются. При УЗИ по границе наружных квадрантов визуализируется узловое гипоэхогенное образование неоднородной структуры с активным кровотоком, размерами 1,6×1,2 см, в окружающих тканях отмечается усиленная васкуляризация. В ткани правой молочной железы узловые образования не определяются. Была выполнена core-биопсия обра-



Рис. 19. Фото пациентки Н. до операции. Левая молочная железа несколько больше правой за счет опухолевого узла, располагающегося по границе наружных квадрантов, близко к ареоле. Слева отмечается отек ареолы

зования левой молочной железы. При гистологическом исследовании кусочки ткани молочной железы с разрастаниями ангиосаркомы низкой степени злокачественности. Пациентка Н. обсуждена на консилиуме, с учетом малого размера опухолевого узла по данным исследований на первом этапе лечения решено выполнить операцию. Больной была выполнена мастэктомия слева с сохранением кожи с одномоментной реконструкцией торакодорзальным лоскутом и экспандером-эндопротезом Беккера (объемом 195 ее) (рис. 20). Послеоперационный период протекал без осложнений.

обследования выполнено молекулярно-генетическое исследование в объеме определения первичной структуры кодирующей части генов *BRCA1/2* и *TP53* с целью исключения/подтверждения наследственной этиологии заболевания с использованием методов: ПЦР, конформационно-чувствительного электрофореза, секвенирования. При исследовании ДНК, выделенной из лимфоцитов периферической крови, у обеих пациенток близнецовой пары выявлены наследуемые: терминальная мутация *A518A* (с. 1782A/G) в 10-м экзоне гена *BRCA2*, полиморфный вариант *V269V* (C.4035T/C) в 11-м экзоне гена

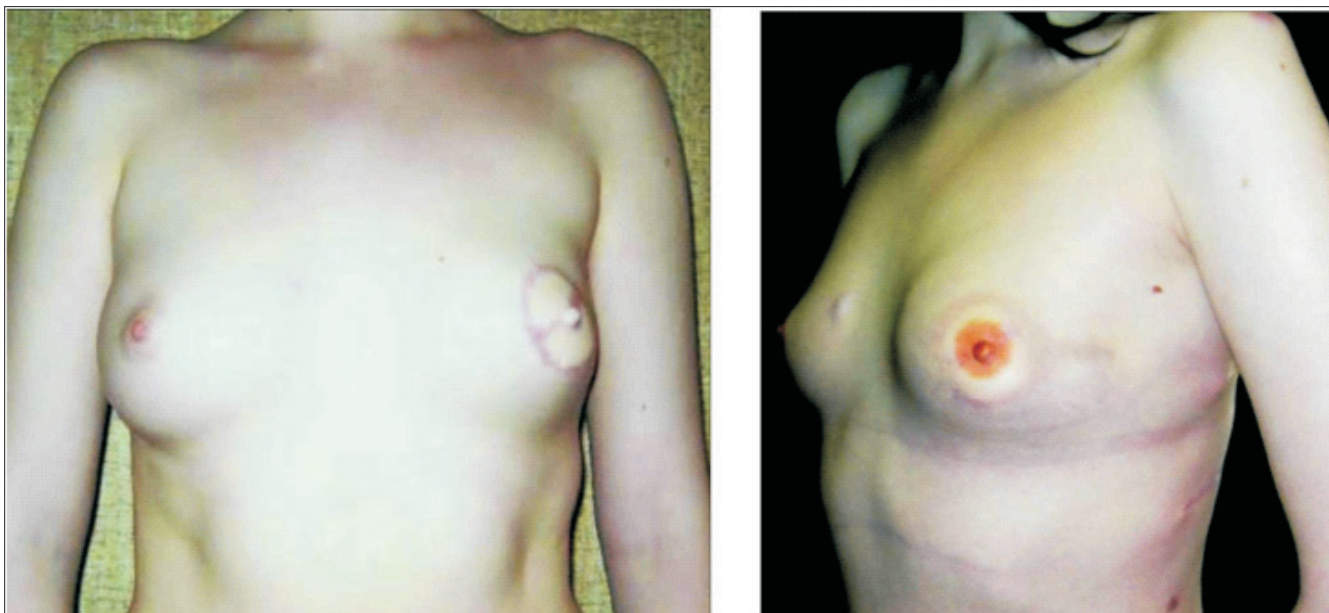


Рис. 20. Фото пациентки Н. после операции. Левая молочная железа удалена, сохранена кожа. Дефект замещен экспандером-эндопротезом Беккера объемом 195 cc и торакодорзальным лоскутом

Гистологическое исследование операционного материала: опухолевый узел молочной железы имеет строение ангиосаркомы II степени злокачественности по системе FNCLCC: 75% участки высокодифференцированной и 25% участки умеренной степени дифференцировки опухоли, с умеренной митотической активностью (13 митозов в 10 полях зрения, $\times 400$) и без очагов некроза. Пациентка обсуждалась на консилиуме на Российском онкологическом конгрессе с участием международных специалистов, была рекомендована адъювантная химиотерапия. После операции пациентке Н. проведено 4 курса химиотерапии по схеме гемцитабин 900 мг/м^2 в 1-, 8-й дни в виде 90-минутной инфузии, доцетаксел 100 мг/м^2 в 8-й день на фоне поддержки КСФ с 9-го по 19-й дни с интервалом 21 день. Пациентка Н. прослежена в течение 26 мес с момента установки диагноза без признаков прогрессирования.

Пациентки из близнецовой пары 22 лет с синхронно диагностированными ангиосаркомами молочных желез проконсультированы онкогенетиком. В ходе проведения клинико-генетического

BRCA2, полиморфный гаплотип в гетерозиготном состоянии в гене *BRCA1*:

1-й интрон — IVS1-103 T/C; IVS1-115 T/C; 8-й интрон — IVS8-58 del T;
11-й экзон — D694N, P871L, E1038G, K1183R;
13-й экзон — S1436S (4428 T/C);
14-й интрон — IVS14-63C/G;
16-й экзон — S1613G.

Выводы

Ангиосаркомы — крайне редкие новообразования мягких тканей. Каких-то определенных стандартов лечения ангиосарком не существует. Однако точно можно сказать, что основным методом лечения ангиосарком является радикальная операция (с гистологическим исследованием краев резекции). Лимфаденэктомию обычно не выполняют, так как для ангиосарком характерно гематогенное метастазирование. Проведение послеоперационной лучевой терапии увеличивает общую выживаемость. Рекомендованных стандартов химиотерапии в лечении ангиосарком до сих пор не существует. Мы

рекомендуем проводить химиотерапию по схеме GemTax в качестве 1-й линии лечения, которая показала свою эффективность. Общая эффективность составила 38%. Контроль роста опухоли был равен 93%. При поражении кожи волосистой части головы возможно еженедельное введение паклитаксела. При органных ангиосаркомах также может быть использована комбинация ифосфамида с доксорубицином. Другие режимы требуют дополнительного изучения.

ЛИТЕРАТУРА

- Schreiber H., Barry F.M., Russell W.C. et al. Stewart-Treves syndrome: a lethal complication of postmastectomy lymphedema and regional immune deficiency. *Arch. Surg.* 1979, v. 114, p. 82.
- Cafiero F., Gipponi M., Peressini A. et al. Radiation-associated angiosarcoma: diagnostic and therapeutic implications: two cases reports and review of the literature. *Cancer*. 1996, v. 77, p. 2496.
- Bessis D., Sotto A., Roubert P. et al. Endothelin-secreting angiosarcoma occurring at the site of an arteriovenous fistula for haemodialysis in a renal transplant recipient. *Br. J. Dermatol.* 1998, v. 138, p. 361.
- Byers R.J., McMahon R.F.T., Freemont A.J. et al. Epithelioid angiosarcoma arising in an arteriovenous fistula. *Histopathology*. 1992, v. 21, p. 87.
- Wehrli B.M., Janzen D.L., Shokeir O. et al. Epithelioid angiosarcoma arising in a surgically constructed arteriovenous fistula: a rare complication of chronic immunosuppression in the setting of renal transplantation. *Am. J. Surg. Pathol.* 1998, v. 22, p. 1154.
- Jennings T.A., Peterson L., Axiotis C.A. et al. Angiosarcoma associated with foreign body material: a report of three cases. *Cancer*. 1988, v. 62, p. 2436.
- Meis-Kindblom J.M., Kindblom L.G. Angiosarcoma of soft tissue: a study of 80 cases. *Am. J. Surg. Pathol.* 1998, v. 22, p. 683.
- Fletcher C.D.M., Beham A., Bekir S. et al. Epithelioid angiosarcoma of deep soft tissue: a distinctive tumor readily mistaken for an epithelial neoplasm. *Am. J. Surg. Pathol.* 1991, v. 15, p. 915.
- Brown R.W., Tornos C., Evans H.L. Angiosarcoma arising from malignant schwannoma in a patient with neurofibromatosis. *Cancer*. 1992, v. 70, p. 1141.
- Chaudhuri B., Ronan S.G., Manaligod J.R. Angiosarcoma arising in a plexiform neurofibroma. *Cancer*. 1980, v. 46, p. 605.
- Meis J.M., Kindblom L.G., Enzinger F.M. Angiosarcoma arising in von Recklinghausen's disease (NF1): report of five additional cases. *Mod. Pathol.* 1994, v. 7, p. 8A.
- Morphopoulos G.D., Banerjee S.S., Ali H.H. et al. Malignant peripheral nerve sheath tumour with vascular differentiation: a report of four cases. *Histopathology*. 1996, v. 28, p. 401.
- Trassard M., LeDoussal V., Bui B.N. et al. Angiosarcoma arising in a solitary schwannoma (neurilemoma) of the sciatic nerve. *Am. J. Surg. Pathol.* 1996, v. 20, p. 1412.
- Ulbright T.M., Clark S.A., Einhorn L.H. Angiosarcoma associated with germ cell tumors. *Hum. Pathol.* 1985, v. 16, p. 268.
- Tallini G., Price F.V., Carcangiu M.L. Epithelioid angiosarcoma arising in uterine leiomyomas. *Am. J. Clin. Pathol.* 1993, v. 100, p. 514.
- Dunkel I.J., Gerald W.L., Rosenfield N.S. et al. Outcome of patients with history of bilateral retinoblastoma treated for a second malignancy: the Memorial Sloan Kettering experience. *Med. Pediatr. Oncol.* 1998, v. 30, p. 59.
- Leake J., Sheehan M.P., Rampling D. et al. Angiosarcoma complicating xeroderma pigmentosum. *Histopathology*. 1992, v. 21, p. 179.
- Tso C.Y., Sommer A., Hamoudi A.B. Aicardi syndrome, metastatic angiosarcoma of the leg, and scalp lipoma. *Am. J. Med. Genet.* 1993, v. 45, p. 594.
- Popper H., Thomas L.B., Telles N.C. et al. Development of hepatic angiosarcoma in man induced by vinyl chloride, Thorotrast, and arsenic. *Am. J. Pathol.* 1978, v. 92, p. 349.
- Makk L., Delorme F., Creech J. et al. Clinical and morphologic features of hepatic angiosarcoma in vinyl chloride workers. *Cancer*. 1976, v. 37, p. 149.
- Przygodski R.M., Finkelstein S.D., Keohayong P. et al. Sporadic and Thorotrast-induced angiosarcoma of the liver manifest frequent and multiple point mutations in K-ras-2. *Lab. Invest.* 1997, v. 76, p. 153.
- Brown L.F., Tognazzi K., Dvorak H.F. et al. Strong expression of kinase insert domain-containing receptor, a vascular permeability factor/vascular endothelial growth factor receptor in AIDS-associated Kaposi sarcoma and cutaneous angiosarcoma. *Am. J. Pathol.* 1996, v. 148, p. 1065.
- Hashimoto M., Ohsawa A., Onhnishi A. et al. Expression of vascular endothelial growth factor and its receptor mRNA in angiosarcoma. *Lab. Invest.* 1995, v. 73, p. 859.
- Bullen R., Larson P.O., Landeck A.E. et al. Angiosarcoma of the head and neck managed by a combination of multiple biopsies to determine tumor margin and radiation therapy: report of three cases and review of the literature. *Dermatol. Surg.* 1998, v. 24, p. 1105.
- Bocklage T., Leslie K.O., Yousem S., Colby T. Extracutaneous angiosarcomametastatic to lungs: clinical and pathologic features of twenty-one cases. *Mod. Pathol.* 2001, v. 14, p. 1216-1225.
- Fayette J., Martin E., Piperno-Neumann S., Le Cesne A., Robert C., Bonvalot S. Angiosarcoma: a heterogeneous group of sarcomas with specific behavior depending on primary site: a retrospective study of 161 cases. *Ann. Oncol.* 2007, v. 18, p. 2030-2036.
- Hodgkinson D.J., Soule E.H., Woods J.E. Cutaneous angiosarcoma of the head and neck. *Cancer*. 1979, v. 44, p. 1106-1113.
- Maddox J.C., Evans H.L. Angiosarcoma of skin and soft tissue: a study of forty-four cases. *Cancer*. 1981, v. 51, p. 1907-1921.
- Holden C.A., Spittle M.F., Jones E.W. Angiosarcoma of the face and scalp: prognosis and treatment. *Cancer*. 1987, v. 59, p. 1046-1057.
- Abrahamson T.G., Stone M.S., Piette W.W. Cutaneous angiosarcoma. *Adv. Dermatol.* 2001, v. 17, p. 279-299.
- Pawlik T.M., Paulino A.F., McGinn C.J., Baker L.H., Cohen D.S., Morris J.S. et al. Cutaneous angiosarcoma of the scalp: a multidisciplinary approach. *Cancer*. 2003, v. 98, p. 1716-1726.
- Morgan M.B., Swann M., Somach S., Eng W., Smoller B. Cutaneous angiosarcoma: a case series with prognostic correlation. *J. Am. Acad. Dermatol.* 2004, v. 50, p. 867-874.
- Deyrup A.T., McKenney J.K., Tighiouart M., Folpe A.L., Weiss S.W. Sporadic cutaneous angiosarcomas: a proposal for risk stratification based on 89 cases. *Am. J. Surg. Pathol.* 2008, v. 32, p. 72-77.
- Otis C.N., Perschel R., Mckhann C., Merino M.J., Duray P.H. The rapid onset of cutaneous angiosarcoma after radiotherapy for breast cancer. *Cancer*. 1986, v. 57, p. 2130-2134.
- Kindblom L.G., Stenman G., Angervall L. Morphological and cytogenetic studies of angiosarcoma in Stewart-Treves syndrome. *Virchows Arch A Pathol Anat Histopathol.* 1991, v. 419, p. 439-445.
- Gill-Benso R., Lopez-Gines C., Soriano P., Almenar S., Vazquez C., Llombart-Bosch A. Cytogenetic study of angiosarcoma of the breast. *Genes Chromosomes Cancer*. 1994, v. 10, p. 210-212.
- Schuborg C., Mertens F., Rydholm A., Brosjo O., Dictor M., Mitelman F. et al. Cytogenetic analysis of four angiosarcomas from deep and superficial soft tissue. *Cancer Genet Cytogenet.* 1998, v. 100, p. 52-56.
- Wong K.F., So C.C., Wong N., Siu L.L., Kwong Y.L., Chan J.K. Sinonasal angiosarcoma with marrow involvement at presentation mimicking malignant lymphoma: cytogenetic analysis using multiple techniques. *Cancer Genet Cytogenet.* 2001, v. 129, p. 64-68.
- Zu Y., Pele M.A., Yan Z., Liu J., Kumar A., Waisman J. Chromosomal abnormalities and p53 gene mutation in a cardiac angiosarcoma. *Appl. Immunohistochem. Mol. Morphol.* 2001, v. 9, p. 24-28.

40. Mark R.J., Poen J.C., Tran L.M. et al. Angiosarcoma: a report of 67 patients and a review of the literature. *Cancer*. 1996, v. 77, p. 2400.
41. Fata F., O'Reilly E., Ilson D. et al. Paclitaxel in the treatment of patients with angiosarcoma of the scalp or face. *Cancer*. 1999, v. 86, p. 2034.
42. Stewart F.W., Treves N. Lymphangiosarcoma in postmastectomy lymphedema. *Cancer*. 1949, v. 1, p. 64.
43. Devi L., Bahuleyan C.K. Lymphangiosarcoma of the lower extremity associated with chronic lymphedema of filarial origin. *Int. J. Cancer*. 1977, v. 14, p. 176.
44. Mackenzie D.H. Lymphangiosarcoma arising in chronic congenital and idiopathic lymphoedema. *J. Clin. Pathol.* 1971, v. 24, p. 524.
45. Merrick T., Erlandson R.A., Hajdu S.I. Lymphangiosarcoma of a congenitally lymphedematous extremity. *Arch. Pathol.* 1971, v. 91, p. 365.
46. Muller R., Hajdu S.I., Brennan M.F. Lymphangiosarcoma associated with chronic filarial lymphedema. *Cancer*. 1987, v. 59, p. 174.
47. Shirger A. Postoperative lymphedema: etiologic and diagnostic factors. *Med. Clin. North Am.* 1962, v. 46, p. 1045.
48. Silverberg S.G., Kay S., Koss L.G. Postmastectomy lymphangiosarcoma: ultrastructural observations. *Cancer*. 1971, v. 27, p. 100.
49. Sordillo E.M., Sordillo P.P., Hajdu S.I. et al. Lymphangiosarcoma after filarial infection. *J. Dermatol. Surg. Oncol.* 1981, v. 7, p. 235.
50. Sener S.F., Milos S., Feldman J.L., Martz C.H., Winchester D.J., Dieterich M. et al. The spectrum of vascular lesions in the mammary skin, including angiosarcoma, after breast conservation treatment for breast cancer. *J. Am. Coll. Surg.* 2001, v. 193, p. 22-28.
51. Wovlov R.B., Sato N., Azumi N., Lack E.E. Intra-abdominal «angiosarcomatosis». Report of two cases after pelvic irradiation. *Cancer*. 1991, v. 67, p. 2275-2279.
52. Sordillo P.P., Chapman R., Hajdu S.I. et al. Lymphangiosarcoma. *Cancer*. 1981, v. 48, p. 1674.
53. Katrina N. Glazebrook, Maureen J., Magut Carol Reynolds. Angiosarcoma of the Breast *AJR*: 190, February 2008.
54. Steingaszner L.C., Enzinger F.M., Taylor H.B. Hemangiosarcoma of the breast. *Cancer*. 1965, v. 18, p. 352.
55. Vorburger S.A., Xing Yan, Hunt K.K. et al. Angiosarcoma of the breast. *Cancer*. 2005, v. 104, p. 2682.
56. Donnell R.M., Rosen P.P., Lieberman P.H. et al. Angiosarcoma and other vascular tumors of the breast: pathologic analysis as a guide to prognosis. *Am. J. Surg. Pathol.* 1981, v. 5, p. 629.
57. Rosen P.P., Kimmel M., Ernsberger D. Mammary angiosarcoma: The prognostic significance of tumor differentiation. *Cancer*. 1988, v. 62, p. 2145-2151.
58. Merino M.J., Carter D., Berman M. Angiosarcoma of breast. *Am. J. Surg. Pathol.* 1983, v. 7, p. 53.
59. Grobmyer S.J., Daly J.M., Glotzbach R.E., Grobmyer A.J. 3rd. Role of surgery in the management of postmastectomy extremity angiosarcoma (Stewart-Treves syndrome). *J. Surg. Oncol.* 2000, v. 73, p. 182-188.
60. Girard C., Johnson W.C., Graham J.H. Cutaneous angiosarcoma. *Cancer*. 1970, v. 26, p. 868.
61. Cancellieri A., Eusebi V., Mambellin V. et al. Well-differentiated angiosarcoma of the skin following radiotherapy. *Pathol. Res. Pract.* 1991, v. 187, p. 301.
62. Edeiken S., Russo D.P., Knecht J. et al. Angiosarcoma after tylectomy and radiation therapy for carcinoma of the breast. *Cancer*. 1992, v. 70, p. 644.
63. Fineberg S., Rosen P.P. Cutaneous angiosarcoma and atypical vascular lesions of the skin and breast after radiation therapy for breast carcinoma. *Am. J. Clin. Pathol.* 1994, v. 102, p. 757.
64. Givens S.S., Ellerbroek N.A., Butler J.J. et al. Angiosarcoma arising in an irradiated breast: a case report and review of the literature. *Cancer*. 1989, v. 64, p. 2214.
65. Marchal C., Weber B., de Lafontan B. Nine breast angiosarcomas after conservative treatment for breast carcinoma: a survey from French comprehensive cancer centers. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 1999, v. 44, p. 113.
66. Moskaluk C.A., Merino M.J., Danforth D.N. et al. Low-grade angiosarcoma of the skin of the breast: a complication of lumpectomy and radiation therapy for breast carcinoma. *Hum. Pathol.* 1992, v. 23, p. 710.
67. Parham D.M., Fisher C. Angiosarcomas of the breast developing post radiotherapy. *Histopathology*. 1997, v. 31, p. 189.
68. Rubin E., Maddox W.A., Mazur M.T. Cutaneous angiosarcoma of the breast 7 years after lumpectomy and radiation therapy. *Radiology*. 1990, v. 174, p. 258.
69. Sessions S.C., Smenk R.D. Cutaneous angiosarcoma of the breast after segmental mastectomy and radiation therapy. *Arch. Surg.* 1992, v. 127, p. 1362.
70. Shaikh N.A., Beaconsfield T., Walker M. et al. Postirradiation angiosarcoma of the breast: a case report. *Eur. J. Surg. Oncol.* 1988, v. 14, p. 449.
71. Stokkel M.P.M., Peterse H.L. Angiosarcoma of the breast after lumpectomy and radiation therapy for adenocarcinoma. *Cancer*. 1992, v. 69, p. 1965.
72. Fodor J., Orosz Z., Szabo E. et al. Angiosarcoma after conservation treatment for breast carcinoma: our experience and a review of the literature. *J. Am. Acad. Dermatol.* 2006, v. 54, p. 499.
73. Billings S.D., McKenney J.K., Folpe A.L. et al. Cutaneous angiosarcoma following breast-conserving surgery and radiation: an analysis of 27 cases. *Am. J. Surg. Pathol.* 2004, v. 28, p. 781.

Статья поступила 18.03.2012 г., принята к печати 03.04.2013 г.
Рекомендована к публикации В.А. Соболевским

ANGIOSARCOMAS

Fedenko A.A., Konev A.A., Anurova O.A., Gorbunova V.A., Sobolevsky V.A., Bohyan B.U., Lyubchenko L.N., Kharatishvili T.K.

FGBU N.N. Blokhin Russian Cancer Research Center, Moscow, Russian Federation

Key words: angiosarcomas, lymphedema, radiation-induced angiosarcoma, chemotherapy

Angiosarcomas are one of the rarest forms of soft tissue neoplasms. They make up a small fraction of all vascular tumors, and less than 1% of all sarcomas. Prognosis and treatment depends on the location of the primary tumor. Angiosarcomas can be divided into several clinical subgroups: angiosarcomas not associated with lymphedema; angiosarcomas associated with lymphedema (so-called lymphangiosarcomas); angiosarcomas of the breast; angiosarcomas of deep soft tissue and radiation-induced angiosarcomas. The main treatment is radical surgery (with histological examination of surgical margins). Postoperative radiotherapy improves overall survival. There are still no recommended standards of chemotherapy in the treatment of angiosarcomas. Taxane-based chemotherapy is possible. We recommend chemotherapy regime GemTax as 1st-line treatment, which has shown to be effective. The overall efficiency was 38%. Control of tumor growth was equal to 93%. In case of affection of the scalp weekly administration of paclitaxel is possible. In case of organ angiosarcomas a combination of ifosfamide with doxorubicin can be also used.