

Ангиосаркомы молочной железы: молекулярно-генетический профиль, диагностика и лечение

Л.Н. Любченко¹, Э.К. Сарибекян², А.Р. Босиева^{2,3}, А.Д. Зикиряходжаев²⁻⁴, Г.Л. Бучкин⁴,
Н.Д. Замалдинов², А.А. Феденко²

¹Научно-исследовательский институт урологии и интервенционной радиологии им. Н.А. Лопаткина — филиал ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр радиологии» Минздрава России; Россия, 105425 Москва, ул. 3-я Парковая, 51, стр. 1;

²Московский научно-исследовательский онкологический институт им. П.А. Герцена — филиал ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр радиологии» Минздрава России; Россия, 125284 Москва, 2-й Боткинский пр-д, 3;

³ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов»; Россия, 117198 Москва, ул. Миклухо-Маклая, 6;

⁴ФГАОУ ВО Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет); Россия, 119991 Москва, ул. Трубецкая, 8, стр. 2

Контакты: Алана Руслановна Босиева ms.bosieva@mail.ru

Ангиосаркома — редкая агрессивная опухоль, происходящая из эндотелиальных клеток кровеносных сосудов. Она характеризуется высокой степенью злокачественности и неблагоприятным прогнозом и способна поражать внутренние органы. Наиболее частой локализацией ангиосаркомы является кожа. В статье представлены современные данные о молекулярно-генетическом профиле, диагностике и лечении первичных и вторичных ангиосарком молочной железы. Поиск источников по теме осуществлялся в системах PubMed, Cochrane Library и eLibrary. Проанализированы публикации с 2012 по 2023 г., 29 из которых использованы для написания данного обзора. Степень злокачественности опухоли служит предиктором выживаемости. Стандартных рекомендаций по лечению ангиосаркомы не существует, оптимальным подходом остается хирургическая резекция с достижением отрицательных краев резекции. Эффективность неоадьювантной, адьювантной химиотерапии и лучевой терапии остается дискуссионной.

Ключевые слова: первичная ангиосаркома молочной железы, радиоиндуцированная ангиосаркома, рак молочной железы, молекулярно-генетический профиль, мезенхимальная опухоль

Для цитирования: Любченко Л.Н., Сарибекян Э.К., Босиева А.Р. и др. Ангиосаркомы молочной железы: молекулярно-генетический профиль, диагностика и лечение. Саркомы костей, мягких тканей и опухоли кожи 2024;16(3):55–60.

DOI: <https://doi.org/10.17650/2219-4614-2024-16-3-55-60>

ANGIOSARCOMA OF THE BREAST GLAND: MOLECULAR GENETIC PROFILE, DIAGNOSIS AND TREATMENT

L.N. Lyubchenko¹, E.K. Saribekyan², A.R. Bosieva^{2,3}, A.D. Zikiryakhodzhaev²⁻⁴, G.L. Buchkin⁴,
N.D. Zamaldinov², A.A. Fedenko²

¹N.A. Lopatkin Research Institute of Urology and Interventional Radiology — branch of the National Medical Research Radiological Center, Ministry of Health of Russia; Bld. 1, 51 3rd Parkovaya St., Moscow 105425, Russia;

²P.A. Herzen Moscow Research Oncology Institute — branch of the National Medical Research Radiological Center, Ministry of Health of Russia; 3 2nd Botkinskiy Proezd, Moscow 125284, Russia;

³Russian Peoples' Friendship University; 6 Miklukho-Maklaya St., Moscow 117198, Russia;

⁴Sechenov University, Ministry of Health of Russia; Bld. 2, 8 Trubetskaya St., Moscow 119991, Russia

Contacts: Alana Ruslanovna Bosieva ms.bosieva@mail.ru

Angiosarcoma is a rare, aggressive tumor arising from the endothelial cells of blood vessels that can affect internal organs, but the most common location is the skin. The article presents current data on the molecular genetic profile, diagnosis and treatment of primary and secondary angiosarcomas of the breast. A search for relevant sources was carried out in the PubMed, Cochrane Library and eLibrary systems, publications from 2012 to 2023 were examined, 29 of which were used to write this review.

Angiosarcoma of the breast is a rare aggressive tumor characterized by a high grade of malignancy and a poor prognosis. The grade of malignancy is a predictor of survival. There are no standard treatment guidelines, and the optimal approach remains surgical resection to achieve negative resection margins. The role of neoadjuvant, adjuvant chemotherapy and radiotherapy remains controversial.

Keywords: primary angiosarcoma of the breast, radiation-induced angiosarcoma, mammary cancer, molecular genetic profile, mesenchymal tumor

For citation: Lyubchenko L.N., Saribekyan E.K., Bosieva A.R. et al. Angiosarcoma of the breast gland: molecular genetic profile, diagnosis and treatment. *Sarkomy kostei, miagkikh tkanei i opukholi kozhi* = Bone and Soft Tissue Sarcomas, Tumors of the Skin 2024;16(3):55–60. (In Russ.).

DOI: <https://doi.org/10.17650/2219-4614-2024-16-3-55-60>

Введение

Ангиосаркома — редкая агрессивная опухоль, происходящая из эндотелиальных клеток кровеносных сосудов, которая способна поражать внутренние органы. Наиболее часто она локализуется на коже [1]. Частота развития ангиосарком молочной железы (МЖ) составляет <1 % всех злокачественных новообразований данной локализации. Различают первичную и радиоиндуцированную (вторичную) (РИАС) ангиосаркомы [1].

Частота встречаемости первичных ангиосарком составляет менее <0,04 % всех опухолей МЖ. Преимущественно они возникают у женщин репродуктивного возраста (30–40 лет). Некоторые авторы сообщают также о случаях развития ангиосарком у пациенток постменопаузального возраста [2, 3]. По данным литературы, общая 3-летняя выживаемость больных с данной патологией в среднем составляет 50 %. Этот показатель напрямую зависит от длительности клинической симптоматики, размеров опухоли и возможности выполнения операции в радикальной объеме. Прогностически важным параметром является степень злокачественности опухоли. В работе А.А. Феденко и соавт. отмечено, что выживаемость при ангиосаркомах G_1 составляет 70 %, в то время при низкой степени злокачественности (G_3) — <20 % [4].

Точный этиологический фактор развития первичных ангиосарком в настоящее время не до конца известен. Возможно, развитию данной злокачественной опухоли способствуют травмирование МЖ, облучение и лимфедема верхней конечности [4]. Взаимосвязь действия ионизирующего излучения и заболеваемости раком МЖ (РМЖ) в настоящее время хорошо изучена и продемонстрирована в эпидемиологических исследованиях. Патогенез радиоиндуцированных опухолей включает прямое онкогенное действие ионизирующего излучения, которое может повредить структуру ДНК, что приводит к нестабильности генома и появлению мутаций генов, связанных с развитием опухолевых клеток [1].

Клиническая картина ангиосаркомы молочной железы

Ангиосаркомы МЖ характеризуются быстрым, а иногда стремительным ростом, увеличением раз-

меров МЖ и появлением синевато-красных пятен на коже. Однако в ходе маммографии и ультразвукового исследования (УЗИ) МЖ могут не визуализироваться специфические изменения, позволяющие точно и своевременно диагностировать заболевание [5, 6].

При первичной ангиосаркоме опухолевые клетки, как правило, располагаются в паренхиме необлученной МЖ; размер опухолевого узла достигает 4 см и более. Чаще всего эти опухоли встречаются у женщин молодого возраста и не визуализируются в ходе рентгеномаммографии в связи с высокой плотностью ткани железы [7].

Вторичная ангиосаркома, особенно радиоиндуцированная, напротив, поражает преимущественно дерму МЖ и лишь изредка ее паренхиму. Эта опухоль клинически проявляется в виде геморрагической сыпи, экхимозов, гематом и утолщения кожи в области ранее облученной МЖ. Часто наблюдается прогрессирующий отек, а в некоторых случаях видны синеватые узелки (рис. 1) [1]. Установление диагноза может быть затруднено из-за сложности дифференциальной диагностики ангиосаркомы и радиодерматита и некоторых других кожных заболеваний [8, 9].

Молекулярная генетика ангиосарком молочной железы

Мус — многофункциональный ядерный фосфопротеин, который играет большую роль в прогрессировании клеточного цикла, апоптозе и клеточной трансформации, а также стимулирует ангиогенез и способствует метастазированию [10]. Это один из первых описанных протоонкогенов, который не регулируется в большинстве типов опухолей [11].

Результаты исследования С. Fraga-Guedes и соавт. продемонстрировали, что амплификация Мус является высокоспецифичным, но малочувствительным маркером РИАС, и, следовательно, отрицательный результат не исключает ее наличия. Амплификация этого фосфопротеина была связана с неблагоприятным прогнозом, что указывает на прогностическую роль данного показателя при вторичной ангиосаркоме МЖ [12]. Высокий уровень амплификации генов *МУС* наблюдался во всех случаях РИАС, но не в первичных

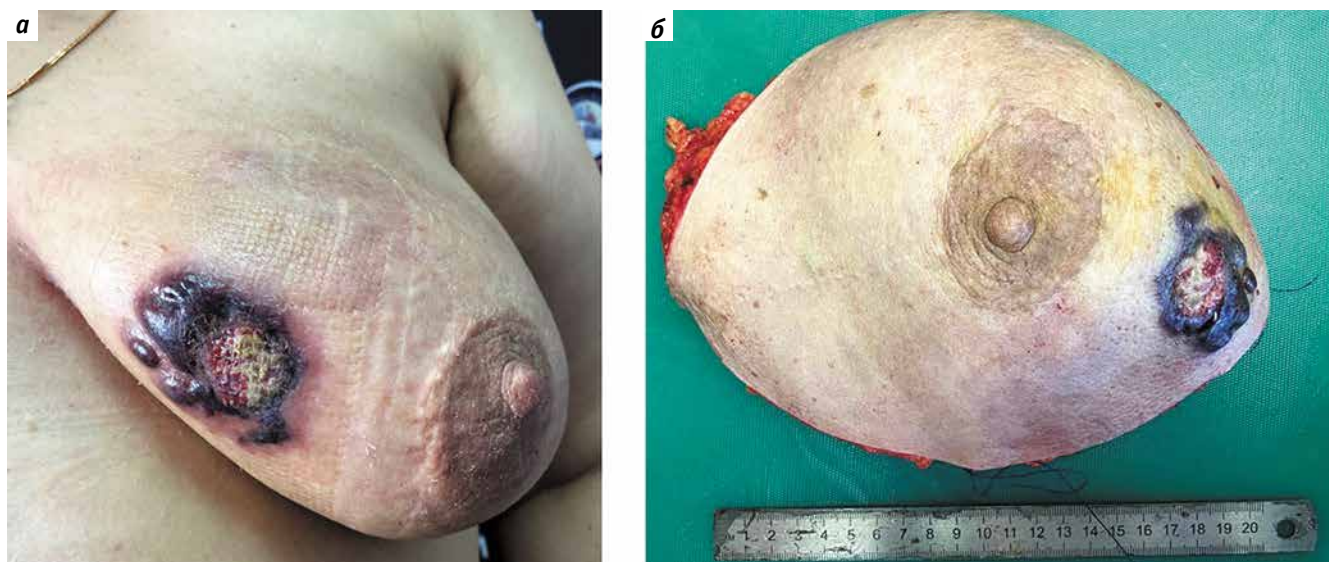


Рис. 1. Вторичная ангиосаркома молочной железы: а – внешний вид пациентки; б – удаленная молочная железа, макропрепарат
Fig. 1. Secondary angiosarcoma of the breast: a – patient's appearance; б – resected mammary gland, gross specimen

ангиосаркомах, что позволяет предположить, что, несмотря на идентичную морфологию, генетически они различаются [13].

J. Manner и соавт., в свою очередь, показали усиление локуса с-MYC 8q21.24 с помощью исследования гибридизации флуоресценции *in situ*. Также было продемонстрировано, что хроническая травма после нескольких операций, включая гипоксию тканей и нарушение лимфодренажа, могла создать среду для ангиогенеза и мутагенной трансформации. Усиление с-MYC локуса 8q21.24, скорее всего, было сильным онкогенным фактором развития ангиосаркомы [14].

Согласно этим данным амплификацию гена *MYC* можно считать признаком вторичной ангиосаркомы, и этот показатель имеет значение как для диагностики, так и для лечения данных опухолей.

C. Zietz и соавт. в 1998 г. описали явное функциональное нарушение пути p53/MDM-2 примерно в 70 % случаев ангиосаркомы [15]. Это нарушение влияет также на дифференцировку и фенотип эндотелиальных клеток, повышающих экспрессию фактора роста эндотелия сосудов (vascular endothelial growth factor, VEGF) [16]. Таким образом, можно сделать вывод, что потеря функции p53 является важным фактором в развитии ангиосаркомы, поскольку мутации или избыточная экспрессия MDM2 нарушает правильную регуляцию клеточного гомеостаза, в котором большую роль играет данный белок.

Y. Wei и соавт. провели крупномасштабное исследование [17] и выделили у больных с первичными и вторичными ангиосаркомами МЖ на основании базы данных Gene Expression Omnibus (GEO) 18 дифференциально экспрессирующихся генов (5 с пониженной регуляцией и 13 с повышенной), что составило

2 % от общего числа. Для более глубокого понимания были созданы схемы цепочек дифференциально экспрессирующихся генов сигнальных путей GO и KEGG. Также выделены топ-10 активных генов: *MYC*, *SERPINE1*, *CTLA4*, *PLAU*, *FOXP3*, *KAT2A*, *SUP3H*, *CD80*, *PLG* и *MED1*. Амплификация *MYC*, активность *SERPINE1* и *FOXP3* играют большую роль в патогенезе ангиосарком (первичных и вторичных). Значение остальных генов является предметом дальнейших исследований. Таким образом, можно сделать вывод, что различия между первичной и вторичной ангиосаркомами МЖ могут служить потенциальными терапевтическими мишенями, а также новыми биомаркерами для диагностики и прогноза этих патологий.

S. Al-Salam и соавт. описали клинический случай двусторонней первичной ангиосаркомы МЖ у пациентки 29 лет. Патогистологическое исследование клеток опухоли выявило экспрессию фактора, индуцируемого гипоксией 1 α (hypoxia-inducible factor 1 α , HIF-1 α), *WT1* и фактора роста эндотелия сосудов (vascular endothelial growth factor (VEGF), является сигнальным белком, который вырабатывается клетками для стимулирования васкулогенеза и ангиогенеза). Фактор, индуцируемый гипоксией 1- α , является мощным фактором транскрипции. Его сверхэкспрессия может привести к продукции различных индуцируемых гипоксией матричных РНК (мРНК), включая мРНК, кодирующие VEGF, тромбоцитарный фактор роста β , эритропоэтин, галектин-3, белок WT1 и трансформирующий фактор роста α [18]. Кроме того, белок WT1 способен активировать транскрипцию сосудистых генов. Следовательно, синергический эффект диффузной экспрессии HIF-1 α и WT1 неопластическими клетками может вызвать транскрипцию VEGF, кото-

рый является паракринным фактором роста, стимулирующим пролиферацию эндотелиальных клеток и образование опухолей. По мнению S. Al-Salam и соавт., HIF-1 α играет центральную роль в развитии первичной ангиосаркомы МЖ. Авторы не выявили иммунореактивности опухолевых клеток к D2-40, который является маркером лимфатических эндотелиальных клеток. Это указывает на то, что первичная ангиосаркома МЖ происходит из эндотелиальных клеток кровеносных сосудов, а не из лимфатических эндотелиальных клеток [19].

Гены *BRCA1* и *BRCA2*, связанные с предрасположенностью к РМЖ, входят в число наиболее изученных генов. В 2008 г. J.G. West и соавт. описали случай развития ангиосаркомы кожи передней грудной стенки после лечения по поводу РМЖ пациентки — носительницы герминальной мутации в гене *BRCA2*. Авторы отметили отсутствие клинически выраженной лимфедемы и лучевой терапии в анамнезе. Это первая публикация, посвященная данной теме, где предлагается рассматривать герминальные мутации в гене *BRCA2* как этиопатологические в канцерогенезе ангиосарком [17]. *BRCA1* и *BRCA2* часто мутируют при РМЖ, раке яичников и предстательной железы, а родственные белки играют большую роль в клеточном гомеостазе [20, 21]. Предполагается, что наличие точечных мутаций в *BRCA2* является причиной некоторых вторичных ангиосарком МЖ [22]. Потеря функции мутировавшего гена *BRCA* препятствует защите от радиационно-индуцированного повреждения ДНК, следовательно, можно предположить, что он играет роль в развитии данного вида опухоли [23]. В исследовании L. Kadoury и соавт. у 2 пациенток со вторичной ангиосаркомой МЖ выявлены мутации в генах *BRCA1* (185delAG — делеция аденина и гуанина в позиции 185) и *BRCA2* (6174delT — удаление одного нуклеотида (T) в позиции гена 6174), у 1 больной их экспрессия выявлена не была. Авторы отметили примерно двукратное увеличение риска развития ангиосарком у носительниц *BRCA1/2*, но, поскольку это заболевание встречается редко, полученные данные не следует учитывать при принятии решения о проведении дистанционной лучевой терапии. Они должны помочь в мониторинге возможного развития ангиосарком у пациентов — носителей *BRCA* [24].

Q. Li и соавт. предположили, что восстановление экспрессии p53 дикого типа может быть эффективной терапевтической стратегией. Они проанализировали результативность восстановления активности p53 в MDM2-сверхэкспрессирующих ангиосаркомах с использованием моделей на животных. Mdm-2 является негативным регулятором активности p53 и VEGF, экспрессия которого, среди прочих факторов, регулируется путем p53/MDM-2. Согласно полученным данным такое восстановление способно подавлять рост MDM2-сверхэкспрессирующих ангиосарком, что в некоторых случаях приводит к застою и регрессии опухоли [22].

Путь PI3K/AKT/mTOR (внутриклеточный сигнальный путь, центральными компонентами которого являются ферменты фосфоинозитид-3-киназа (PI3K), киназы AKT и mTOR) прямо или косвенно вовлечен в развитие ангиосаркомы МЖ. Обнаружено, что mTOR играет большую роль в прогрессировании опухоли, действуя в качестве главного переключателя клеточного катаболизма и анаболизма. Эта протеинкиназа усиливает рост и пролиферацию раковых клеток и индуцирует прогрессирование клеточного цикла. Таким образом, mTOR может представлять возможную мишень для терапии ангиосаркомы [23]. В 2015 г. M. Wada и соавт. исследовали чувствительность ингибиторов к пути PI3K/AKT/mTOR в двух линиях клеток ангиосаркомы кожи [25]. Полученные данные показали, что ингибиторы фосфоинозитид-3-киназы (PI3K) и mTOR подавляли рост обеих клеточных линий дозозависимым образом.

S. Al-Salam и соавт. выявили 3 основных фактора, играющих главную роль в развитии двусторонней первичной ангиосаркомы МЖ: HIF-1 α , VEGF и MAC-1. В литературе мы практически не встретили случаев выявления положительных рецепторов эстрогена и прогестерона, поэтому в настоящее время невозможно установить наличие гормональной зависимости ангиосарком. Результаты иммуногистохимического исследования подтверждают сосудистую природу опухоли (наличие экспрессии VIII и CD31). При данном виде сарком 3-летняя общая выживаемость и безрецидивная выживаемость составляют 38 и 14 % соответственно. K. Sondena и соавт. проанализировали случаи метастазирования всех зарегистрированных первичных ангиосарком МЖ. Авторы выявили, что печень была наиболее частой мишенью метастатического поражения, затем следовали легкие, лимфатические узлы, кости скелета, костный мозг; реже метастазы развивались в яичниках, почках, сальнике, надпочечниках, желудке, поджелудочной железе, брюшине, пищеводе и коже. В ходе позитронной эмиссионной томографии с ^{18}F -фтордезоксиглюкозой выявлено интенсивное накопление препарата в ангиосаркоме, что позволяет использовать этот метод для диагностики заболевания и оценки распространенности опухолевого процесса. Биопсия с последующим иммуногистохимическим исследованием является «золотым стандартом» выявления первичной ангиосаркомы МЖ.

Диагностика ангиосарком молочной железы

Диагностика ангиосарком основана на сборе анамнестических данных, объективном осмотре, инструментальном обследовании (УЗИ МЖ, рентгеномаммография и магнитно-резонансная томография (МРТ)) и морфологической верификации опухоли [1].

По данным одних исследований с использованием ультразвуковой навигации, ангиосаркомы в основном

характеризуются гиперэхогенностью и смешанной гипер- и гипоехогенностью, в то время как согласно данным других работ оптимальная визуализация ангиосаркомы с помощью обычного ультразвука во многих случаях невозможна [1]. Хорошие результаты в ранней диагностике могут быть получены с помощью МРТ МЖ; этот метод более точен по сравнению с маммографией [1].

Лечение ангиосарком молочной железы

Основным методом лечения ангиосарком МЖ является хирургическое вмешательство, которое заключается в удалении всей ткани МЖ и достижении отрицательных краев резекции (R0). При данном заболевании прогноз чаще всего неблагоприятный, особенно при РИАС и больших, глубоко расположенных ангиосаркомах мягких тканей (медиана выживаемости 25 мес) [1].

Лимфогенное метастазирование не характерно для ангиосарком МЖ, поэтому многие авторы не выполняют регионарную лимфаденэктомию. S. Stacchiotti проанализировал данные 10 исследований, в которые вошли 280 больных, и установил, что менее чем в 10 из 42 % случаев лимфаденэктомий выявлены метастазы [26].

Эффективность химиотерапии при ангиосаркомах МЖ в настоящее время четко не определена. На основании результатов ряда ретроспективных исследований установлено, что ангиосаркомы чувствительны к таксанам и антрациклинам: общая частота положительных ответов составила от 20 до 60 % [1].

Нет единого мнения и относительно влияния полихимиотерапии на выживаемость больных этой группы. По данным метаанализа рандомизированных контролируемых исследований отмечена эффективность химиотерапии с включением доксорубина и ифосфамида [27]. Напротив, результаты многоцентрового рандомизированного исследования продемонстрировали, что химиотерапия не оказывает статистически значимого влияния на безрецидивную и общую выживаемость при ангиосаркомах [28].

Результаты ретроспективного исследования с включением 25 пациентов с местно-распространенными и метастатическими ангиосаркомами, проведенного в Италии, показали, что гемцитабин эффективен в 68 % случаях; при этом в 5 случаях был достигнут частичный ответ, в 2 отмечено прогрессирование заболевания [29]. Стоит отметить, что об эффективности полихимиотерапии при ангиосаркомах МЖ можно судить только по описаниям клинических случаев. Некоторые авторы сообщили о выраженном ответе опухоли на неоадьювантную полихимиотерапию, что позволяет предположить значительную роль системного лечения в улучшении показателей выживаемости.

Остается также дискуссионным вопрос о целесообразности проведения дистанционной лучевой терапии, особенно при РИАС. E.R. Ghareeb и соавт. отметили улучшение показателей безрецидивной выживаемости при проведении лучевой терапии в случаях вторичных ангиосарком. Авторы отметили эффективность данной терапии, особенно при положительных краях резекции. Результаты применения гиподифракционирования продемонстрировали снижение показателей общей выживаемости после органосохраняющего хирургического лечения по поводу ангиосаркомы МЖ: они составили до 79 % [3]. В некоторых исследованиях отмечено ухудшение показателей безрецидивной и общей выживаемости после лучевой терапии [30].

Заключение

Ангиосаркома МЖ — редкая агрессивная опухоль, характеризующаяся высокой степенью злокачественности и неблагоприятным прогнозом. Степень злокачественности является предиктором выживаемости. Стандартных рекомендаций по лечению ангиосаркомы МЖ не существует, оптимальным подходом остается хирургическая резекция с достижением отрицательных краев резекции. Роль неоадьювантной, адьювантной химиотерапии и лучевой терапии остается дискуссионной.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Сарибекян Э.К., Босиева А.Р., Медведев С.В. и др. Постлучевая ангиосаркома молочной железы: редкий клинический случай. Злокачественные опухоли 2023;13(2):7. DOI: 10.18027/2224-5057-2023-13-2-7
2. Saribekyan E.K., Bosieva A.R., Medvedev S.V. et al. Postradiative angiosarcoma of the breast: a rare clinical case. Zlokachestvennyye opukholy = Malignant Tumors 2023;13(2):7. (In Russ.). DOI: 10.18027/2224-5057-2023-13-2-7
3. Smith T.L., Morris C.G., Mendenhall N.P. Angiosarcoma after breast-conserving therapy: long-term disease control and late effects with hyperfractionated accelerated re-irradiation (HART). Acta Oncol 2014;53(2):235–41. DOI: 10.3109/0284186X.2013.819117
4. Ghareeb E.R., Bhargava R., Vargo J.A. et al. Primary and radiation-induced breast angiosarcoma: clinicopathologic predictors of outcomes and the impact of adjuvant radiation therapy. Am J Clin Oncol 2016;39(5):463–7. DOI: 10.1097/COC.000000000000077
5. Феденко А.А., Конев А.А., Анурова О.А. и др. Саркомы костей, мягких тканей и опухоли кожи 2013;1:24–41. Fedenko A.A., Konev A.A., Anurova O.A. et al. Angiosarcomas. Sarkomy kostei, miagkikh tkanei i opukholy kozhi = Bone and Soft Tissue Sarcomas, Tumors of the Skin 2013;1:24–41. (In Russ.).
6. Mantilla J.G., Koenigsberg T., Reig B. et al. Core biopsy of vascular neoplasms of the breast: pathologic features, imaging, and clinical findings. Am J Surg Pathol 2016;40(10):1424–34. DOI: 10.1097/PAS.0000000000000668
7. Rosen P.P., Kimmel M., Ernsberger D. Mammary angiosarcoma. The prognostic significance of tumor differentiation. Cancer

- 1988;62(10):2145–51. DOI: 10.1002/1097-0142(19881115)62:10<2145::aid-cnrcr2820621014>3.0.co;2-o
7. Wang X.Y., Jakowski J., Tawfik O.W. et al. Angiosarcoma of the breast: a clinicopathologic analysis of cases from the last 10 years. *Ann Diagn Pathol* 2009;13(3):147–50. DOI: 10.1016/j.anndiagpath.2009.02.001
 8. Rohan V.S., Hanji A.M., Patel J.J. et al. Primary angiosarcoma of the breast in a postmenopausal patient. *J Cancer Res Ther* 2010;6(1):120–2. DOI: 10.4103/0973-1482.63543
 9. Strobbe L.J., Peterse H.L., van Tinteren H. et al. Angiosarcoma of the breast after conservation therapy for invasive cancer, the incidence and outcome. An unforeseen sequela. *Breast Cancer Res Treat* 1998;47(2):101–9. DOI: 10.1023/a:1005997017102
 10. Brooks T., Hurley L. The role of supercoiling in transcriptional control of MYC and its importance in molecular therapeutics. *Nat Rev Cancer* 2009;9(12):849–61. DOI: 10.1038/nrc2733
 11. West J.G., Weitzel J.N., Tao M.L. et al. BRCA mutations and the risk of angiosarcoma after breast cancer treatment. *Clin Breast Cancer* 2008;8(6):533–7. DOI: 10.3816/CBC.2008.n.066
 12. Meyer N., Penn L. Reflecting on 25 years with MYC. *Nat Rev Cancer* 2008;8(12):976–90. DOI: 10.1038/nrc2231
 13. Fraga-Guedes C., André S., Mastropasqua M.G. et al. Angiosarcoma and atypical vascular lesions of the breast: diagnostic and prognostic role of MYC gene amplification and protein expression. *Breast Cancer Res Treat* 2015;151(1):131–40. DOI: 10.1007/s10549-015-3379-2
 14. Manner J., Radlwimmer B., Hohenberger P. et al. MYC high level gene amplification is a distinctive feature of angiosarcomas after irradiation or chronic lymphedema *Am J Pathol* 176;1:34–9. DOI: 10.2353/ajpath.2010.090637
 15. Zietz C., Rossle M., Haas C. et al. MDM-2 oncoprotein overexpression, p53 gene mutation, and VEGF up-regulation in angiosarcomas. *Am J Pathol* 1998;153(5):1425–33. DOI: 10.1016/S0002-9440(10)65729-X
 16. Naka N., Tomita Y., Nakanishi H. et al. Mutations of p53 tumor-suppressor gene in angiosarcoma. *Int J Cancer* 1997;71(6):952–5. DOI: 10.1002/(sici)1097-0215(19970611)71:6<952::aid-ijc7>3.0.co;2-x
 17. Wei Y., Yang X., Gao L. et al. Differences in potential key genes and pathways between primary and radiation-associated angiosarcoma of the breast. *Translat Oncol* 2022;19:101385. DOI: 10.1016/j.tranon.2022.101385
 18. West J.G., Weitzel J.N., Tao M.L. et al. BRCA mutations and the risk of angiosarcoma after breast cancer treatment. *Clin Breast Cancer* 2008;8(6):533–7. DOI: 10.3816/CBC.2008.n.066
 19. Kirschner K.M., Sciesielski L.K., Scholz H. Wilms' tumour protein Wt1 stimulates transcription of the gene encoding vascular endothelial cadherin. *Pflugers Arch* 2010;460(6):1051–61. DOI: 10.1007/s00424-010-0873-6
 20. Wooster R., Weber B.L. Breast and ovarian cancer. *N Engl J Med* 2003;348(23):2339–47. DOI: 10.1056/NEJMra012284
 21. Milne R.L., Osorio A., Ramón y Cajal T. et al. Parity and the risk of breast and ovarian cancer in *BRCA1* and *BRCA2* mutation carriers. *Breast Cancer Res Treat* 2010;119(1):221–32. DOI: 10.1007/s10549-009-0394-1
 22. Easton D.F., Bishop D.T., Ford D., Crockford G.P. Genetic linkage analysis in familial breast and ovarian cancer: results from 214 families. The Breast Cancer Linkage Consortium. *Am J Hum Genet* 1993;52(4):678–701.
 23. Li Q., Zhang Y., El-Naggar A.K. et al. Therapeutic efficacy of p53 restoration in Mdm2-overexpressing tumors. *Mol Cancer Res* 2014;12(6):901–11. DOI: 10.1158/1541-7786.MCR-14-0089
 24. Lahat G., Dhuka A.R., Halleli H. et al. Angiosarcoma: clinical and molecular insights. *Ann Surg* 2010;251(6):1098–106. DOI: 10.1097/SLA.0b013e3181dbb75a
 25. Kadouri L., Sagi M., Goldberg Y. et al. Genetic predisposition to radiation induced sarcoma: possible role for BRCA and p53 mutations. *Breast Cancer Res Treat* 2013;140(1):207–11. DOI: 10.1007/s10549-013-2621-z
 26. Wada M., Horinaka M., Yasuda S. et al. PDK1 is a potential therapeutic target against angiosarcoma cells. *J Dermatol Sci* 2015;78(1):44–50. DOI: 10.1016/j.jdermsci.2015.01.015
 27. Stacchiotti S. Gemcitabine in advanced angiosarcoma: a retrospective case series analysis from the Italian rare cancer network. *Ann Oncol* 2012;23(2):501–8. DOI: 10.1093/annonc/mdr066
 28. Pervaiz N. A systematic meta-analysis of randomized controlled trials of adjuvant chemotherapy for localized resectable soft-tissue sarcoma. *Cancer* 2008;113(3):573–81. DOI: 10.1002/cncr.23592
 29. Woll P.J. Adjuvant chemotherapy with doxorubicin, ifosfamide, and lenograstim for resected soft tissue sarcoma (EORTC 62931): a multicentre randomized controlled trial. *Lancet Oncol* 2012;13(10):1045–54. DOI: 10.1016/S1470-2045(12)70346-7
 30. Suzuki Y., Taniguchi K., Hatono M. et al. Recurring radiation-induced angiosarcoma of the breast that was treated with paclitaxel chemotherapy: a case report. *Surg Case Rep* 2020;6(1):25. DOI: 10.1186/s40792-020-0790-7

Вклад авторов

Л.Н. Любченко, Э.К. Сарибекян, А.Д. Зикиряходжаев, А.А. Феденко: редактирование;
А.Р. Босиева: написание текста статьи, сбор и обработка данных;
Г.Л. Бучкин, Н.Д. Замалдинов: написание текста статьи.

Authors' contributions

L.N. Lyubchenko, E.K. Saribekyan, A.D. Zikiryakhodzhayev, A.A. Fedenko: editing;
A.R. Bosieva: article writing, collecting and processing data;
G.L. Buchkin, N.D. Zamaladinov: article writing.

ORCID авторов / ORCID of authors

Л.Н. Любченко / L.N. Lyubchenko: <https://orcid.org/0000-0002-9157-3589>
А.Р. Босиева / A.R. Bosieva: <https://orcid.org/0000-0003-0993-8866>
А.Д. Зикиряходжаев / A.D. Zikiryakhodzhayev: <https://orcid.org/0000-0001-7141-2502>
А.А. Феденко / A.A. Fedenko: <https://orcid.org/0000-0003-4927-5585>

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest.

Финансирование. Работа выполнена без спонсорской поддержки.

Funding. The work was performed without external funding.

Соблюдение прав пациентов и правил биоэтики. Пациентка подписала информированное согласие на публикацию своих данных.

Compliance with patient rights and principles of bioethics. The patient gave written informed consent to the publication of his data.

Статья поступила: 19.04.2024. Принята к публикации: 20.05.2024. Опубликовано онлайн: 05.09.2024.

Article submitted: 19.04.2024. Accepted for publication: 20.05.2024. Published online: 05.09.2024.