

Kamila Patrycja Kidrycka<sup>1</sup>, Justyna Burzyńska-Śliwowska<sup>1</sup>, Rafał Maksim<sup>2</sup>, Andrzej Namiot<sup>4</sup>, Marek Z. Wojtukiewicz<sup>4</sup>, Ewa Sierko<sup>2, 4</sup>

<sup>1</sup>Zakład Diagnostyki Obrazowej, Białostockie Centrum Onkologii

<sup>2</sup>Zakład Radioterapii, Białostockie Centrum Onkologii

<sup>3</sup>Zakład Anatomii Prawidłowej, Uniwersytet Medyczny w Białymstoku

<sup>4</sup>Klinika Onkologii, Uniwersytet Medyczny w Białymstoku

## Naczyniakomięsak — nowotwór wtórny po radioterapii u chorej na raka piersi leczonej oszczędzająco — opis przypadku

Angiosarcoma — a malignant neoplasm secondary to radiotherapy for breast cancer in a female patient following breast-conserving treatment — a case report

### Artykuł jest tłumaczeniem pracy:

Kidrycka KP, Burzyńska-Śliwowska J, Maksim R, Namiot A, Wojtukiewicz MZ, Sierko E. Angiosarcoma — a malignant neoplasm secondary to radiotherapy for breast cancer in a female patient following breast-conserving treatment — a case report. *Oncol Clin Pract* 2019; 15: 217–222. DOI: 10.5603/OCP.2019.0012.

Należy cytować wersję pierwotną.

### Adres do korespondencji:

Dr hab. n. med. Ewa Sierko

Klinika Onkologii, Uniwersytet Medyczny w Białymstoku

e-mail: ewa.sierko@iq.pl

### STRESZCZENIE

Naczyniakomięsak (AS) występuje rzadko — częstość szacuje się na 1–2% spośród wszystkich mięsaków. Mięsaki wtórne najczęściej rozwijają się po radioterapii (RT). Przeanalizowano przypadek 52-letniej chorej z rozpoznaniem raka piersi prawej uprzednio poddanej radykalnemu leczeniu oszczędzającemu. Po 4 latach od zakończenia leczenia w obszarze RT rozpoznano u chorej obecność wtórnego AS. Chorą poddano mastektomii. Po 6 miesiącach od operacji nastąpił nawrót choroby pod postacią wznowy miejscowej oraz przerzutów do płuc i wątroby. Stan chorej, mimo zastosowanego leczenia (chemioterapia i postępowanie objawowe), stopniowo się pogarszał. Chora po 9 miesiącach od postawienia rozpoznania nowotworu wtórnego zmarła z powodu niewydolności krążeniowo-oddechowej.

**Słowa kluczowe:** chemioterapia, naczyniakomięsak, nowotwór wtórny, radioterapia, rak piersi

### ABSTRACT

Angiosarcoma is rare malignant neoplasm, accounting for 1–2% of all sarcomas. The main cause of developing secondary angiosarcoma is radiotherapy. We analysed case of 52 years old woman with breast cancer after breast-conserving therapy. Four years after the end of treatment, she was diagnosed with secondary angiosarcoma in the irradiation area. The patient underwent mastectomy. The disease relapsed after six month after the operation in form of local recurrence as well as liver and lung metastases. Patient's condition gradually deteriorated despite the treatment (chemotherapy and symptomatic management). The patient died due to cardiorespiratory failure after nine months from diagnosis secondary malignancy.

**Key words:** angiosarcoma, breast cancer, chemotherapy, secondary malignant neoplasm, radiotherapy

Copyright © 2019 Via Medica

ISSN 2450-1646

Onkol Prakt Klin Edu 2019; 5: 266–271

### Wstęp

Częstość zachorowania na mięsaki w Polsce szacuje się na 2/100 000 na rok, 1–2% spośród nich stanowią naczyniakomięsaki (AS, *angiosarcoma*) [1, 2], które są mięsakami tkanek miękkich wywodzącymi się z komórek śródbłonka naczyń krwionośnych lub limfatycznych

[3]. Najczęstszą lokalizację stanowią głowa i pierś oraz kończyny [4]. Nowotwory te mogą powstawać pierwotnie bez udziału zidentyfikowanych czynników zewnętrznych lub wtórnie — najczęściej po radioterapii (RT). Te ostatnie stanowią około 0,5–5% wszystkich mięsaków [5, 6]. Chociaż wtórne AS piersi są bardzo rzadkie i stanowią około 0,9/1000 przypadków nowotworów

złośliwych piersi, są ważnym problemem klinicznym, ponieważ charakteryzują się złym rokowaniem. Szacuje się, że ich liczba będzie rosła z powodu wzrostu częstości zachorowań na raka piersi i stosowania RT w leczeniu oszczędzającym raka piersi [7–9].

Poniżej przedstawiono przypadek 52-letniej chorej na raka piersi prawej poddanej uprzednio oszczędzającemu leczeniu o założeniu radykalnym. Po 4 latach od zakończenia leczenia w obszarze RT zdiagnozowano u niej wtórny AS o wysokim stopniu złośliwości.

## Opis przypadku

Kobieta, w wieku 47 lat, w listopadzie 2012 roku zgłosiła się na badanie mammograficzne (MMG, *mammography*), w którym wykazano w kwadrancie górnym zewnętrznym piersi prawej, w odległości około 2 cm od otoczki brodawki sutkowej zgęszczenie o charakterze złośliwym wielkości około 19 mm [BIRADS 5 (*Breast Imaging-Reporting and Data System*)]. W wykonanej pod kontrolą ultrasonografii (USG) biopsji aspiracyjnej cienkoigłowej wymienionej wyżej zmiany potwierdzono obecność komórek nowotworowych. W tym samym miesiącu chorą poddano operacji oszczędzającej pierś (wycięcie kwadrantu górnego zewnętrznego wraz z węzłem chłonny wartowniczym). W śródoperacyjnym badaniu patomorfologicznym stwierdzono przerzuty w węzle chłonny wartowniczym i podjęto decyzję o poszerzeniu zabiegu operacyjnego w postaci usunięcia pozostałych węzłów chłonnych pachy. Zmianę usunięto w całości makroskopowo i mikroskopowo. W pooperacyjnym badaniu patomorfologicznym stwierdzono obecność inwazyjnego raka przewodowego o średniej złośliwości (G2, *grade 2*) (ryc. 1A) z ekspresją receptorów estrogenowych (ER, *estrogen receptor*) w 80% komórek nowotworowych i progesteronowych (PR, *progesterone receptor*) — w 90%, ale nie wykazano ekspresji receptora ludzkiego naskórkowego czynnika wzrostu typu 2 (HER2, *human epidermal growth factor receptor 2*). Marker proliferacji komórek (Ki-67) był widoczny w 5% komórek nowotworowych. Na obwodzie stwierdzono ogniska nieinwazyjnego raka przewodowego (DCIS, *ductal carcinoma in situ*). Potwierdzono wystąpienie przerzutu do jednego węzła chłonnego spośród 8 pobranych. Stadium zaawansowania klinicznego choroby ustalono na pT2N1M0.

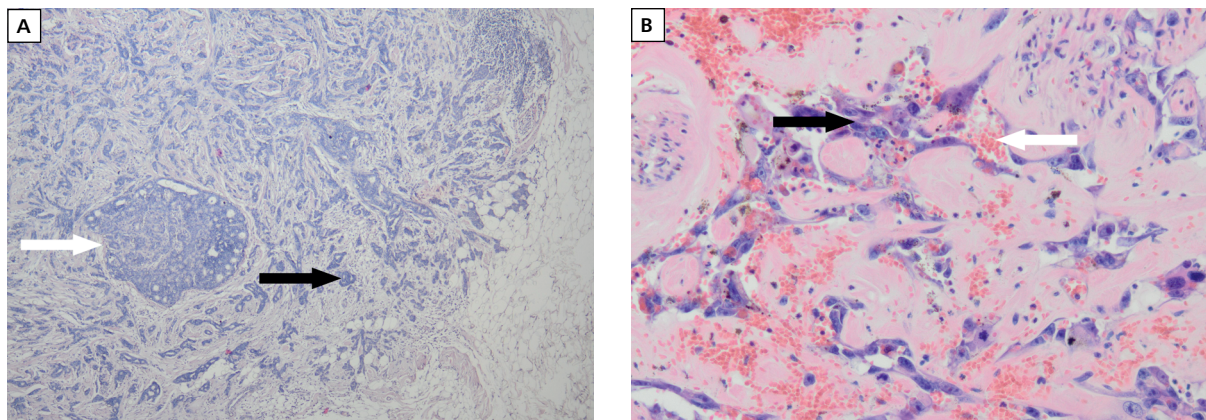
Od stycznia do marca 2013 roku pacjentka otrzymała 4 cykle chemioterapii uzupełniającej według schematu AC (doksorubicyna i cyklofosfamid), a następnie zastosowano uzupełniającą hormonoterapię tamoksyfenem w dobowej dawce 20 mg (od marca 2013 r.). Od kwietnia do czerwca 2013 roku chorą poddano uzupełniającej RT w warunkach promieniowania  $\times$  4MV,  $\times$  6MV na obszar piersi prawej do dawki całkowitej 50 Gy/2 Gy/25 frakcji. Na obszar łoży po usuniętym guzie dawkę cał-

kowitą podwyższono do 66 Gy/2 Gy/33 frakcje. Podczas RT wystąpił ostry odczyn popromienny ze strony skóry o nasileniu G2 według skali RTOG (*Radiation Therapy Oncology Group*), który wygoił się po miesiącu.

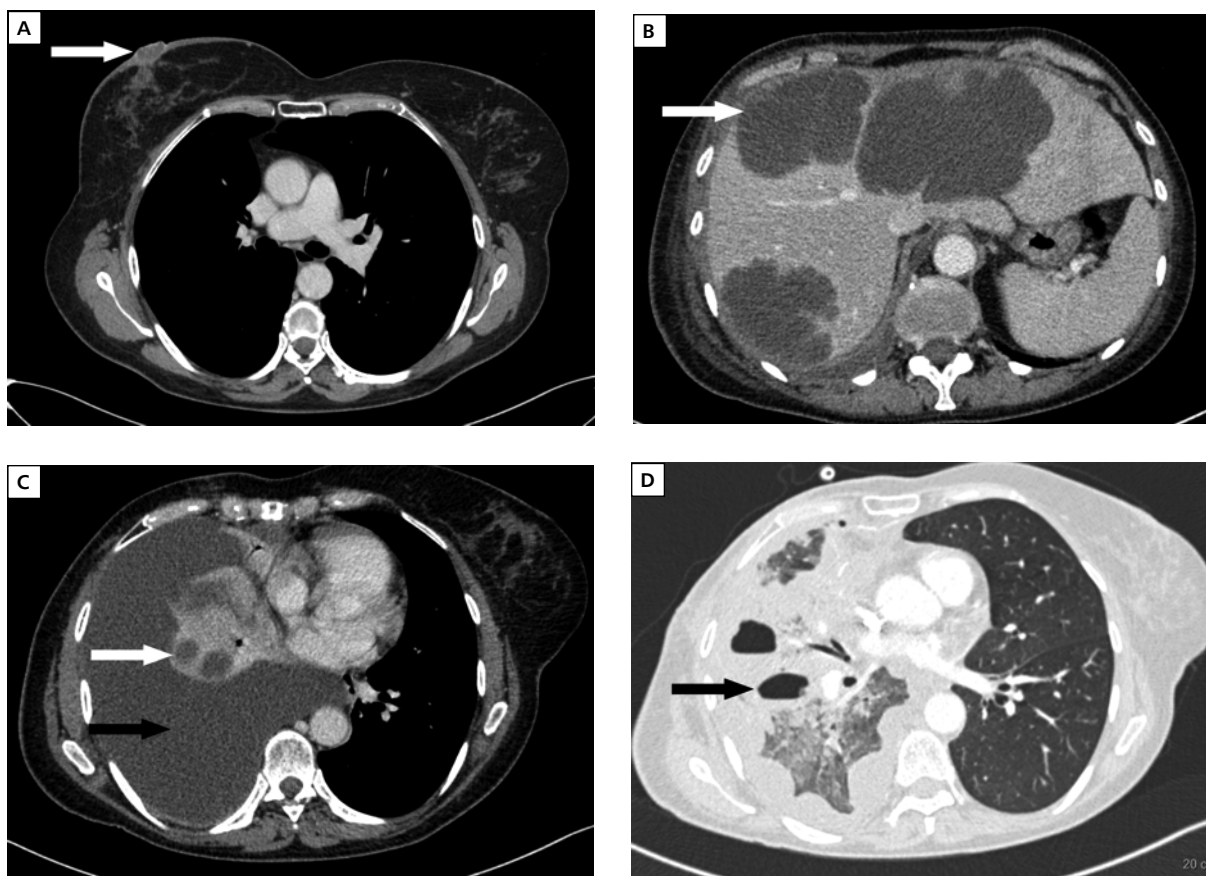
W sierpniu 2013 roku, miesiąc po ustąpieniu ostrej reakcji popromiennej, ponownie pojawiły się zaczerwienienie i obrzęk skóry piersi prawej, które utrzymywały się przez cały czas prowadzenia badań kontrolnych. W badaniach obrazowych — USG piersi i MMG — wykonywanych poza ośrodkiem autorów niniejszej pracy nie stwierdzano wznowy choroby nowotworowej. W lipcu 2017 roku, 4 lata po zakończeniu RT, na skórze piersi prawej pojawiło się zasinienie oraz niewielkie owrzodzenie w okolicy brodawki sutkowej. Zastosowano antybiotyk oraz leki przeciwzakrzepowe. Z powodu utrzymujących się powyższych zmian w grudniu 2017 roku pobrano wycinek z owrzodzenia okolicy brodawki sutkowej (ryc. 2A). W badaniu patomorfologicznym rozpoznano AS — nowotwór wtórny po RT (ryc. 1B). W tomografii komputerowej (TK) nie wykazano obecności przerzutów odległych. Chorą poddano mastektomii w styczniu 2018 roku. W lipcu 2018 roku, w badaniach obrazowych wykonanych poza ośrodkiem autorów, wykazano przerzuty do płuc i wątroby. W badaniu przy przyjęciu do szpitala obserwowano cechy wznowy miejscowej w postaci guzka w bliźnie po prawostronnej mastektomii. W sierpniu 2018 roku, pół roku po zabiegu operacyjnym, chorą poddano chemioterapii paliatywnej według schematu ADIC (doksorubicyna oraz DTIC). Po pierwszy cyklu tego leczenia w badaniach laboratoryjnych wykazano niedokrwistość oraz neutropenię G3. Zastosowano czynnik wzrostu granulocytów oraz leczenie objawowe i uzyskano poprawę. W tym samym miesiącu, z powodu nasilającej się duszności i nawracającego płynu w jamie opłucnej (po dwukrotnej punkcji prawej jamy opłucnej) oraz wznowy klinicznej wykonano kontrolną TK. W badaniu wykazano wznowę miejscową, przerzuty do płuc i wątroby, znaczną ilość płynu w prawej jamie opłucnej oraz zmiany grzybicze w płucach (ryc. 2B, C, D). W celu zmniejszenia dolegliwości wykonano pleurodezę chemiczną talkiem. We wrześniu 2018 roku w badaniu angio-TK klatki piersiowej wykazano subsegmentalną zatorowość płucną, progresję zmian naciekowych w płucach oraz powiększenie zmian grzybiczych w płucach. Chorą poddano terapii przeciwgrzybiczej i najlepszemu leczeniu objawowemu. Mimo stosowanej terapii stan chorej ulegał stopniowemu pogorszeniu i we wrześniu 2018 roku chora zmarła z powodu niewydolności oddechowo-krażeniowej.

## Dyskusja

Naczyniakomięsaki są bardzo rzadkimi nowotworami, charakteryzującymi się wysokim stopniem złośliwości [10]. Czynniki predysponującymi do rozwoju



**Rycina 1.** Obrazy patomorfologiczne guzów piersi prawej. **A.** Rak piersi wewnątrzprzewodowy G2 (czarna strzałka) oraz ognisko nieinwazyjnego raka przewodowego (biała strzałka) (powiększenie  $\times 4$ ); **B.** Naczyniakomięsak o wysokim stopniu złośliwości — patologiczne szczeliny naczyń (biała strzałka) wystlane nieprawidłowymi komórkami nowotworowymi (czarna strzałka) (powiększenie  $\times 20$ )



**Rycina 2.** Naczyniakomięsak (AS) u 53-letniej chorej po 4 latach od zakończenia leczenia radykalnego z powodu raka piersi (oszczędzający zabieg operacyjny, radioterapia, chemioterapia). Tomografia komputerowa po podaniu środka kontrastowego (faza żylna). **A.** Guz okolicy brodawki sutkowej prawej (biała strzałka). Badanie wykonane przed rozpoczęciem leczenia (styczeń 2018 r.); **B.** Torbielowate przerzuty AS do wątroby (biała strzałka). Badanie wykonane po chemioterapii (sierpień 2018 r.); **C.** Torbielowate przerzuty do płuc (biała strzałka) oraz wolny płyn w prawej jamie opłucnowej (czarna strzałka). Badanie wykonane po chemioterapii (sierpień 2018 r.); **D.** Jamy grzybicze w prawym płucu (czarna strzałka) — okno płucne. Badanie wykonane po chemioterapii (wrzesień 2018 r.)

AS są: przebyta RT, narażenie na polichlorek winylu, arsen oraz ditlenek toru, przewlekły obrzęk (opisywany w piśmiennictwie jako zespół Stewarta-Trewesa) oraz prawdopodobnie ekspozycja na promieniowanie ultrafioletowe (UV, *ultraviolet*) (szczególnie mięsaki skóry głowy) [4, 10–16]. Nie udowodniono współwystępowania AS z zespołami genetycznymi, jednak u około 3% chorych stwierdza się zachorowania na chorobę Olliera, zespół Maffuciego, zespół von Recklinghausen, siatkówczaka oraz skórę pergaminową barwnikową (*xeroderma pigmentosum*) [4, 13, 17–19].

W badaniu retrospektywnym Kirova i wsp. [20] wykazali, że spośród 13 472 chorych poddanych RT z powodu wczesnego raka piersi u 35 zdiagnozowano mięsaki, z czego 48% stanowiły AS piersi (12 chorych) lub okolicy klatki piersiowej (1 chora). Skumulowane ryzyko zachorowania na indukowanego RT mięsaka oszacowano na 0,27% po 10 latach oraz 0,48% po 15 latach od zakończenia leczenia promieniowaniem jonizującym. Standaryzowany współczynnik zapadalności (SIR, *standardized incidence ratio*) na mięsaki u chorych na raka piersi poddanych RT określono na 10,2, natomiast u kobiet, które jej nie otrzymały — na 1,3. Również Yap i wsp. [7] obserwowali zwiększoną częstość zachorowania na mięsaki w obszarze napromieniania. Spośród nich AS stanowił 56,8% przypadków. Natomiast u osób, których nie poddano RT, jedynie u 5,7% rozwinął się ten nowotwór. W badaniu Huang i wsp. [21] potwierdzono także zwiększoną częstość zachorowań na mięsaki tkanek miękkich (szczególnie AS) u chorych poddawanych RT z powodu raka piersi. W przypadku AS wtórnych po RT SIR oszacowano na 26,2, a u kobiet, które nie były leczone RT — jedynie na 2,1.

Uważa się, że największa zapadalność na indukowanego napromienianiem AS występuje u chorych poddawanych leczeniu z powodu raka piersi lub chłoniaka [7, 21, 22]. Okres latencji od zakończenia RT do rozwoju AS piersi waha się od 3 do 25 lat [15, 23–26]. Patomechanizm wpływu RT na rozwój AS nie jest jeszcze w pełni poznany. Sugeruje się, że dawki napromieniania powyżej 50 Gy powodują apoptozę komórek, a dawki poniżej 50 Gy uszkodzenie i niestabilność nici DNA. Mięsaki często występują w obszarach na obwodzie pól promieniowania, gdzie dawki są niejednorodne [23, 24]. Podejmowane są próby modyfikacji dawki promieniowania, objętości napromienianego obszaru oraz całkowitego czasu RT u chorych na raka piersi w celu obniżenia ryzyka nawrotu choroby oraz występowania późnych powikłań popromiennych [27–29].

Pierwotny AS piersi najczęściej występuje u kobiet w wieku 30–50 lat w postaci guza miąższu piersi, natomiast wtórny AS rozwija się zazwyczaj u kobiet powyżej 60. roku życia w postaci zmiany skórnej (nie-

biesko-wiśniowy guzek, przebarwienie na skórze, plamy rumieniowe, obrzęk) [15, 16, 26].

W badaniach obrazowych (USG i MMG) mięsaki wtórne piersi dają niespecyficzne objawy — najczęściej występują pogrubienie skóry i obrzęk, a więc zmiany podobne do obserwowanych u większości kobiet po leczeniu oszczędzającym pierś i RT uzupełniającej. Prowadzi to do opóźnionego postawienia diagnozy i leczenia. W przypadku podejrzenia mięsaka piersi najlepszym badaniem obrazowym jest rezonans magnetyczny (MRI, *magnetic resonance imaging*) [9, 30, 31]. Ostateczne rozpoznanie AS stawia się na podstawie wyniku badania patomorfologicznego [32, 33].

Omawiane nowotwory — oprócz wysokiego odsetka wznów miejscowych — charakteryzują się stosunkowo częstym daniem przerzutów odległych i wiążą się ze złym rokowaniem. Najważniejszymi czynnikami prognostycznymi związanymi z gorszym rokowaniem są: średnica guza, głębokość nacieku, dodatnie marginesy chirurgiczne, obecność przerzutów czy wznowy miejscowej po resekcji chirurgicznej [23, 34, 35]. Najczęstszymi miejscami przerzutów odległych są płuca [16, 36], ale opisywane są także przerzuty umiejscowione w wątrobie, kąticy, migdałkach podniebiennych, policzku, części ustnej gardła i sercu [37–40].

Jedyną szansą na wyleczenie chorych z wtórnym AS jest uzyskanie marginesów R0 podczas leczenia operacyjnego [41, 42]. W serii przypadków 14 chorych obserwowanych przez 12 lat nieradykalne wycięcie guza wiązało się z szybką wznową miejscową oraz złym rokowaniem. Średni czas przeżycia chorych poddanych rozległej operacji wynosił 42 miesiące w porównaniu z 6 miesiącami u osób, u których nie udało uzyskać się marginesów R0 [24]. Natomiast w badaniu Seinen i wsp. [23] uzyskano margines chirurgiczny wolny od komórek nowotworowych u 14 z 24 chorych poddanych mastektomii wobec 2 z 7 chorych poddanych usunięciu guza z zachowaniem marginesu makroskopowego wynoszącego przynajmniej 2 cm. Jedynie u 3 kobiet zastosowano rozległe wycięcie całego obszaru napromienianego, u 2 z nich uzyskano margines wolny od komórek nowotworowych. Mimo uzyskania u chorych marginesów R0 u około 2/3 z nich rozwinęła się wznowa miejscowa, a mediana czasu przeżycia specyficznego dla choroby wynosiła 37 miesięcy.

W przypadku AS można rozważyć RT, chociaż większość radioterapeutów niechętnie stosuje ją na obszar poprzednio napromieniany. Niektórzy autorzy uważają, że hiperfrakcjonowana RT uzupełniająca po operacji może być obiecującą metodą leczenia wtórnych AS [43–45].

Jak dotąd brakuje jednoznacznych danych odnośnie roli chemioterapii uzupełniającej w tym wskazaniu [4, 17, 46, 47]. Lekami o najwyższej skuteczności w mięsakach tkanek miękkich są doksorubicyna i ifosfamid [48].

Przeprowadzono badania, w których udowodniono, że jednoczesne stosowanie hipertermii z chemioterapią neoadiuwantową u chorych ze źle rokującymi mięsakami tkanek miękkich skutkowało większą przeżywalnością [49].

Obecnie największe nadzieje w postępowaniu u chorych z mięsakami są związane z lekami ukierunkowanymi molekularnie. Badaniom poddano między innymi bewacyzumab, sorafenib i pazopanib [50, 51]. Wykazano zróżnicowaną odpowiedź na leczenie sorafenibem i bewacyzumabem [51–53]. W przypadku pazopanibu udowodniono poprawę przeżycia wolnego od progresji choroby, jednak skuteczność leku może być ograniczona z powodu nabywania przez mięsaki oporności na stosowaną terapię [54, 55]. Leczenie antyangiogenne może odgrywać pewną rolę w terapii mięsaków tkanek miękkich, dlatego konieczne są dalsze badania w celu opracowania skutecznych schematów terapeutycznych [51, 52].

Podsumowując, w opisywanym przypadku nowotwór wtórny po RT — naczyniakomięsak (AS) o wysokim stopniu złośliwości — rozwinął się już 4 lata od zakończeniu RT. Przebieg choroby był dynamiczny — już po miesiącu od operacji z powodu AS pojawiła się wznowa miejscowa oraz przerzuty do płuc i wątroby. Chora przeżyła jedynie 9 miesięcy od postawienia rozpoznania. Potrzebne są badania w celu zidentyfikowania czynników, które zwiększają ryzyko zachorowania na AS wtórnego po RT. Należałoby także prowadzić działania zwiększające świadomość lekarzy prowadzących obserwację odnośnie powikłań późnych po RT, takich jak nowotwory wtórne, aby możliwe jak najwcześniej je wykryć.

## Piśmiennictwo

- Ducimetière F, Lurkin A, Ranchère-Vince D, et al. Incidence of sarcoma histotypes and molecular subtypes in a prospective epidemiological study with central pathology review and molecular testing. *PLoS One*. 2011; 6(8): e20294, doi: [10.1371/journal.pone.0020294](https://doi.org/10.1371/journal.pone.0020294), indexed in Pubmed: [21826194](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21826194/).
- Jodkiewicz Z, Kozakiewicz B, Roszkowska-Purska K, et al. Angiosarcoma w obszarze napromienianym po 16 latach obserwacji u chorej na raka piersi leczonej oszczędzająco — analiza przypadku. *Nowotwory Journal of Oncology*. 2014; 64(5): 396–400.
- Buehler D, Rice SR, Moody JS, et al. Angiosarcoma outcomes and prognostic factors: a 25-year single institution experience. *Am J Clin Oncol*. 2014; 37(5): 473–479, doi: [10.1097/COC.0b013e31827e4e7b](https://doi.org/10.1097/COC.0b013e31827e4e7b), indexed in Pubmed: [23428947](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23428947/).
- Young RJ, Woll PJ, Staton CA, et al. Angiosarcoma. *Lancet Oncol*. 2010; 11(10): 983–991, doi: [10.1016/S1470-2045\(10\)70023-1](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(10)70023-1), indexed in Pubmed: [20537949](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20537949/).
- Arora TK, Terracina KP, Soong J, et al. Primary and secondary angiosarcoma of the breast. *Gland Surg*. 2014; 3(1): 28–34, doi: [10.3978/j.issn.2227-684X.2013.12.03](https://doi.org/10.3978/j.issn.2227-684X.2013.12.03), indexed in Pubmed: [25083491](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25083491/).
- Sheppard DG, Libshitz HI. Post-radiation sarcomas: a review of the clinical and imaging features in 63 cases. *Clin Radiol*. 2001; 56(1): 22–29, doi: [10.1053/crad.2000.0599](https://doi.org/10.1053/crad.2000.0599), indexed in Pubmed: [11162693](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11162693/).
- Yap J, Chuba PJ, Thomas R, et al. Sarcoma as a second malignancy after treatment for breast cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2002; 52(5): 1231–1237, indexed in Pubmed: [11955733](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11955733/).
- Thijssens KMJ, van Ginkel RJ, Suurmeijer AJH, et al. Radiation-induced sarcoma: a challenge for the surgeon. *Ann Surg Oncol*. 2005; 12(3): 237–245, doi: [10.1245/ASO.2005.03.041](https://doi.org/10.1245/ASO.2005.03.041), indexed in Pubmed: [15827816](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15827816/).
- Mery CM, George S, Bertagnolli MM, et al. Secondary sarcomas after radiotherapy for breast cancer: sustained risk and poor survival. *Cancer*. 2009; 115(18): 4055–4063, doi: [10.1002/cncr.24462](https://doi.org/10.1002/cncr.24462), indexed in Pubmed: [19526590](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19526590/).
- Buehler D, Rice SR, Moody JS, et al. Angiosarcoma outcomes and prognostic factors: a 25-year single institution experience. *Am J Clin Oncol*. 2014; 37(5): 473–479, doi: [10.1097/COC.0b013e31827e4e7b](https://doi.org/10.1097/COC.0b013e31827e4e7b), indexed in Pubmed: [23428947](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23428947/).
- Fodor J, Orosz Z, Szabó E, et al. Angiosarcoma after conservation treatment for breast carcinoma: our experience and a review of the literature. *J Am Acad Dermatol*. 2006; 54(3): 499–504, doi: [10.1016/j.jaad.2005.10.017](https://doi.org/10.1016/j.jaad.2005.10.017), indexed in Pubmed: [16488303](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16488303/).
- Billings SD, McKenney JK, Folpe AL, et al. Cutaneous angiosarcoma following breast-conserving surgery and radiation: an analysis of 27 cases. *Am J Surg Pathol*. 2004; 28(6): 781–788, indexed in Pubmed: [15166670](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15166670/).
- Penel N, Grosjean J, Robin YM, et al. Frequency of certain established risk factors in soft tissue sarcomas in adults: a prospective descriptive study of 658 cases. *Sarcoma*. 2008; 2008: 459386, doi: [10.1155/2008/459386](https://doi.org/10.1155/2008/459386), indexed in Pubmed: [18497869](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18497869/).
- Berebichez-Fridman R, Deutsch YE, Joyal TM, et al. Stewart-Treves Syndrome: A Case Report and Review of the Literature. *Case Rep Oncol*. 2016; 9(1): 205–211, doi: [10.1159/000445427](https://doi.org/10.1159/000445427), indexed in Pubmed: [27099606](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27099606/).
- Hui A, Henderson M, Speakman D, et al. Angiosarcoma of the breast: a difficult surgical challenge. *Breast*. 2012; 21(4): 584–589, doi: [10.1016/j.breast.2012.01.001](https://doi.org/10.1016/j.breast.2012.01.001), indexed in Pubmed: [22305554](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22305554/).
- Torres KE, Ravi V, Kin K, et al. Long-term outcomes in patients with radiation-associated angiosarcomas of the breast following surgery and radiotherapy for breast cancer. *Ann Surg Oncol*. 2013; 20(4): 1267–1274, doi: [10.1245/s10434-012-2755-y](https://doi.org/10.1245/s10434-012-2755-y), indexed in Pubmed: [23224828](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23224828/).
- Penel N, Marréaud S, Robin YM, et al. Angiosarcoma: state of the art and perspectives. *Crit Rev Oncol Hematol*. 2011; 80(2): 257–263, doi: [10.1016/j.critrevonc.2010.10.007](https://doi.org/10.1016/j.critrevonc.2010.10.007), indexed in Pubmed: [21055965](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21055965/).
- Forman D, Bennett B, Stafford J, et al. Exposure to vinyl chloride and angiosarcoma of the liver: a report of the register of cases. *Br J Ind Med*. 1985; 42(11): 750–753, indexed in Pubmed: [4063218](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/4063218/).
- Fury MG, Antonescu CR, Van Zee KJ, et al. A 14-year retrospective review of angiosarcoma: clinical characteristics, prognostic factors, and treatment outcomes with surgery and chemotherapy. *Cancer J*. 2005; 11(3): 241–247, indexed in Pubmed: [16053668](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16053668/).
- Kirova YM, Gambotti L, De Rycke Y, et al. Radiation-induced sarcomas after radiotherapy for breast carcinoma: a large-scale single-institution review. *Cancer*. 2005; 104(4): 856–863, doi: [10.1002/cncr.21223](https://doi.org/10.1002/cncr.21223), indexed in Pubmed: [15981282](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15981282/).
- Huang J, Mackillop WJ. Increased risk of soft tissue sarcoma after radiotherapy in women with breast carcinoma. *Cancer*. 2001; 92(1): 172–180, indexed in Pubmed: [11443624](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11443624/).
- Virtanen A, Pukkala E, Auvinen A. Angiosarcoma after radiotherapy: a cohort study of 332,163 Finnish cancer patients. *Br J Cancer*. 2007; 97(1): 115–117, doi: [10.1038/sj.bjc.6603805](https://doi.org/10.1038/sj.bjc.6603805), indexed in Pubmed: [17519906](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17519906/).
- Seinen JM, Styring E, Verstappen V, et al. Radiation-associated angiosarcoma after breast cancer: high recurrence rate and poor survival despite surgical treatment with R0 resection. *Ann Surg Oncol*. 2012; 19(8): 2700–2706, doi: [10.1245/s10434-012-2310-x](https://doi.org/10.1245/s10434-012-2310-x), indexed in Pubmed: [22466664](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22466664/).
- Jallali N, James S, Searle A, et al. Surgical management of radiation-induced angiosarcoma after breast conservation therapy. *Am J Surg*. 2012; 203(2): 156–161, doi: [10.1016/j.amjsurg.2010.12.011](https://doi.org/10.1016/j.amjsurg.2010.12.011), indexed in Pubmed: [21658671](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21658671/).
- Li GZ, Fairweather M, Wang J, et al. Cutaneous radiation-associated breast angiosarcoma: radicality of surgery impacts survival. *Ann Surg*. 2017; 265(4): 814–820, doi: [10.1097/SLA.0000000000001753](https://doi.org/10.1097/SLA.0000000000001753), indexed in Pubmed: [28267696](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28267696/).
- Morgan EA, Kozono DE, Wang Q, et al. Cutaneous radiation-associated angiosarcoma of the breast: poor prognosis in a rare secondary malignancy. *Ann Surg Oncol*. 2012; 19(12): 3801–3808, doi: [10.1245/s10434-012-2563-4](https://doi.org/10.1245/s10434-012-2563-4), indexed in Pubmed: [22890593](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22890593/).
- Bentzen SM, Agrawal RK, Aird EGA, et al. START Trialists' Group, START Trialists' Group. The UK Standardisation of Breast Radiotherapy (START) Trial B of radiotherapy hypofractionation for treatment of early breast cancer: a randomised trial. *Lancet*. 2008; 371(9618): 1098–1107, doi: [10.1016/S0140-6736\(08\)60348-7](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(08)60348-7), indexed in Pubmed: [18355913](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18355913/).

28. Bartelink H, Horiot JC, Poortmans PM, et al. Impact of a higher radiation dose on local control and survival in breast-conserving therapy of early breast cancer: 10-year results of the randomized boost versus no boost EORTC 2881-10882 trial. *J Clin Oncol.* 2007; 25: 3259–3265, doi: [10.1200/JCO.2007.11.499.1](https://doi.org/10.1200/JCO.2007.11.499.1).
29. Vicini FA, Winter K, Wong J, et al. Initial efficacy results of RTOG 0319: Three dimensional conformal radiation therapy (3D-CRT) confined to the region of the lumpectomy cavity for stage I/II breast carcinoma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2008; 72(1): S3, doi: [10.1016/j.ijrobp.2009.06.067](https://doi.org/10.1016/j.ijrobp.2009.06.067).
30. Yang WT, Hennessy BTJ, Dryden MJ, et al. Mammary angiosarcomas: imaging findings in 24 patients. *Radiology.* 2007; 242(3): 725–734, doi: [10.1148/radiol.2423060163](https://doi.org/10.1148/radiol.2423060163), indexed in Pubmed: [17325063](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17325063/).
31. O'Neill AC, D'Arcy C, McDermott E, et al. Magnetic resonance imaging appearances in primary and secondary angiosarcoma of the breast. *J Med Imaging Radiat Oncol.* 2014; 58(2): 208–212, doi: [10.1111/1754-9485.12100](https://doi.org/10.1111/1754-9485.12100), indexed in Pubmed: [24112469](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24112469/).
32. Hart J, Mandavilli S. Epithelioid angiosarcoma: a brief diagnostic review and differential diagnosis. *Arch Pathol Lab Med.* 2011; 135(2): 268–272, doi: [10.1043/1543-2165-135.2.268](https://doi.org/10.1043/1543-2165-135.2.268), indexed in Pubmed: [21284449](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21284449/).
33. Li N, Cusidó MT, Navarro B, et al. Breast sarcoma. A case report and review of literature. *Int J Surg Case Rep.* 2016; 24: 203–205, doi: [10.1016/j.ijscr.2016.04.033](https://doi.org/10.1016/j.ijscr.2016.04.033), indexed in Pubmed: [27281361](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27281361/).
34. Morgan MB, Swann M, Somach S, et al. Cutaneous angiosarcoma: a case series with prognostic correlation. *J Am Acad Dermatol.* 2004; 50(6): 867–874, doi: [10.1016/j.jaad.2003.10.671](https://doi.org/10.1016/j.jaad.2003.10.671), indexed in Pubmed: [15153886](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15153886/).
35. Maddox JC, Evans HL. Angiosarcoma of skin and soft tissue: a study of forty-four cases. *Cancer.* 1981; 48(8): 1907–1921, indexed in Pubmed: [7197190](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/7197190/).
36. Nicolas MM, Nayar R, Yeldandi A, et al. Pulmonary metastasis of a postirradiation breast epithelioid angiosarcoma mimicking adenocarcinoma. A case report. *Acta Cytol.* 2006; 50(6): 672–676, doi: [10.1159/000326039](https://doi.org/10.1159/000326039), indexed in Pubmed: [17152281](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17152281/).
37. Tateishi U, Yamaguchi U, Seki K, et al. Bone and soft-tissue sarcoma: preoperative staging with fluorine 18 fluorodeoxyglucose PET/CT and conventional imaging. *Radiology.* 2007; 245(3): 839–847, doi: [10.1148/radiol.2453061538](https://doi.org/10.1148/radiol.2453061538), indexed in Pubmed: [18024454](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18024454/).
38. Allison KH, Yoder BJ, Bronner MP, et al. Angiosarcoma involving the gastrointestinal tract: a series of primary and metastatic cases. *Am J Surg Pathol.* 2004; 28(3): 298–307, indexed in Pubmed: [15104292](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15104292/).
39. Bar R, Netzer A, Ostrovsky D, et al. Abrupt tonsillar hemorrhage from a metastatic hemangiosarcoma of the breast: case report and literature review. *Ear Nose Throat J.* 2011; 90(3): 116–120, indexed in Pubmed: [21412741](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21412741/).
40. Baum JK, Levine AJ, Ingold JA. Angiosarcoma of the breast with report of unusual site of first metastasis. *J Surg Oncol.* 1990; 43(2): 125–130, indexed in Pubmed: [2406508](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/2406508/).
41. Lindford A, Böhlting T, Vaalavirta L, et al. Surgical management of radiation-associated cutaneous breast angiosarcoma. *J Plast Reconstr Aesthet Surg.* 2011; 64(8): 1036–1042, doi: [10.1016/j.bjps.2011.02.014](https://doi.org/10.1016/j.bjps.2011.02.014), indexed in Pubmed: [21377947](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21377947/).
42. Al-Benna S, Poggemann K, Steinau HU, et al. Diagnosis and management of primary breast sarcoma. *Breast Cancer Res Treat.* 2010; 122(3): 619–626, doi: [10.1007/s10549-010-0915-y](https://doi.org/10.1007/s10549-010-0915-y), indexed in Pubmed: [20480227](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20480227/).
43. Feigenberg SJ, Mendenhall NP, Reith JD, et al. Angiosarcoma after breast-conserving therapy: experience with hyperfractionated radiotherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2002; 52(3): 620–626, indexed in Pubmed: [11849782](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11849782/).
44. Palta M, Morris CG, Grobmyer SR, et al. Angiosarcoma after breast-conserving therapy: long-term outcomes with hyperfractionated radiotherapy. *Cancer.* 2010; 116(8): 1872–1878, doi: [10.1002/cncr.24995](https://doi.org/10.1002/cncr.24995), indexed in Pubmed: [20162708](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20162708/).
45. Mark RJ, Poen JC, Tran LM, et al. Angiosarcoma. A report of 67 patients and a review of the literature. *Cancer.* 1996; 77(11): 2400–2406, doi: [10.1002/\(SICI\)1097-0142\(19960601\)77:11<2400::AID-CNCR32>3.0.CO;2-Z](https://doi.org/10.1002/(SICI)1097-0142(19960601)77:11<2400::AID-CNCR32>3.0.CO;2-Z), indexed in Pubmed: [8635113](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/8635113/).
46. Fayette J, Martin E, Piperno-Neumann S, et al. Angiosarcomas, a heterogeneous group of sarcomas with specific behavior depending on primary site: a retrospective study of 161 cases. *Ann Oncol.* 2007; 18(12): 2030–2036, doi: [10.1093/annonc/mdm381](https://doi.org/10.1093/annonc/mdm381), indexed in Pubmed: [17974557](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17974557/).
47. Abraham JA, Hornicek FJ, Kaufman AM, et al. Treatment and outcome of 82 patients with angiosarcoma. *Ann Surg Oncol.* 2007; 14(6): 1953–1967, doi: [10.1245/s10434-006-9335-y](https://doi.org/10.1245/s10434-006-9335-y), indexed in Pubmed: [17356953](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17356953/).
48. Patel SR, Vadhan-Raj S, Burgess MA, et al. Results of two consecutive trials of dose-intensive chemotherapy with doxorubicin and ifosfamide in patients with sarcomas. *Am J Clin Oncol.* 1998; 21(3): 317–321, indexed in Pubmed: [9626808](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/9626808/).
49. Issels RD, Lindner LH, Verweij J, et al. European Organization for the Research and Treatment of Cancer-Soft Tissue and Bone Sarcoma Group and the European Society for Hyperthermic Oncology. Effect of neoadjuvant chemotherapy plus regional hyperthermia on long-term outcomes among patients with localized high-risk soft tissue sarcoma: the EORTC 62961-ESHO 95 randomized clinical trial. *JAMA Oncol.* 2018; 4(4): 483–492, doi: [10.1001/jamaoncol.2017.4996](https://doi.org/10.1001/jamaoncol.2017.4996), indexed in Pubmed: [29450452](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29450452/).
50. Forscher C, Mita M, Figlin R. Targeted therapy for sarcomas. *Biologics.* 2014; 8: 91–105, doi: [10.2147/BTT.S26555](https://doi.org/10.2147/BTT.S26555), indexed in Pubmed: [24669185](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24669185/).
51. Young RJ, Woll PJ. Anti-angiogenic therapies for the treatment of angiosarcoma: a clinical update. *Memo.* 2017; 10(4): 190–193, doi: [10.1007/s12254-017-0365-x](https://doi.org/10.1007/s12254-017-0365-x), indexed in Pubmed: [29250195](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29250195/).
52. Ray-Coquard IL, Domont J, Tresch-Bruneel E, et al. Paclitaxel Given Once Per Week With or Without Bevacizumab in Patients With Advanced Angiosarcoma: A Randomized Phase II Trial. *J Clin Oncol.* 2015; 33(25): 2797–2802, doi: [10.1200/JCO.2015.60.8505](https://doi.org/10.1200/JCO.2015.60.8505), indexed in Pubmed: [26215950](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26215950/).
53. D'Adamo DR, Dickson MA, Keohan ML, et al. Phase II study of sorafenib in patients with metastatic or recurrent sarcomas. *J Clin Oncol.* 2009; 27(19): 3133–3140, doi: [10.1200/JCO.2008.20.4495](https://doi.org/10.1200/JCO.2008.20.4495), indexed in Pubmed: [19451436](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19451436/).
54. Sleijfer S, Ray-Coquard I, Papai Z, et al. Pazopanib, a multikinase angiogenesis inhibitor, in patients with relapsed or refractory advanced soft tissue sarcoma: a phase II study from the European organization for research and treatment of cancer-soft tissue and bone sarcoma group (EORTC study 62043). *J Clin Oncol.* 2009; 27(19): 3126–3132, doi: [10.1200/JCO.2008.21.3223](https://doi.org/10.1200/JCO.2008.21.3223), indexed in Pubmed: [19451427](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19451427/).
55. Jagiello-Wieczorek E, Świtaj T, Jagielska B, et al. Pazopanib as new therapeutic option in therapy of advanced soft tissue sarcoma. *Onkol. Prak. Klin.* 2014; 10: 24–31.