

КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ

УДК 616-006.31-08-06

**РАДИАЦИОННО-ИНДУЦИРОВАННАЯ АНГИОСАРКОМА
СРЕДОСТЕНИЯ ПОСЛЕ ЛЕЧЕНИЯ ЛИМФОМЫ ХОДЖКИНА**

¹Огнерубов Н.А., ²Антипова Т.С., ²Караваева Г.С.

¹ФГБОУ ВО «Тамбовский государственный университет им. Г.Р. Державина»,
Тамбов, e-mail: ognerubov_n.a@mail.ru;

²Центр ядерной медицины «ПЭТ-Технолоджи», Тамбов,
e-mail: antipovats@gmail.com, ognerubov_n.a@mail.ru

Лучевая терапия широко используется как в самостоятельном, так и в комплексном лечении различных злокачественных новообразований. Как фактор риска она вносит основной вклад в развитие второй и последующих злокачественных опухолей. Среди них ятрогенные радиационно-индуцированные ангиосаркомы после лечения лимфомы Ходжкина являются крайне редким заболеванием. Мы наблюдали редкий случай эпителиоидной ангиосаркомы переднего средостения у 40-летней пациентки, возникшей через 17 лет по окончании лечения, включая облучение средостения, по поводу лимфомы Ходжкина. Клинически у больной в области мягких тканей шеи появилась болезненная прогрессирующая опухоль с переходом на переднюю стенку грудной клетки. По данным СКТ органов грудной клетки, брюшной полости и малого таза, в переднем средостении выявлено образование с литической деструкцией рукоятки грудины, поражением мягких тканей шеи и лимфатических узлов, а также с метастазами в кости скелета, левый надпочечник и левое легкое. С диагностической целью была выполнена шейная лимфодиссекция справа. При гистологическом и иммуногистохимическом исследовании выявлена эпителиоидная ангиосаркома высокой степени злокачественности, ассоциированная с лучевой терапией. По поводу чего больной проводилась полихимиотерапия с ифосфамидом на протяжении 6 месяцев с положительной динамикой. Приведенный случай свидетельствует о том, что радио-индуцированные опухоли являются поздним ятрогенным осложнением лучевой терапии, проводимой по поводу лимфомы Ходжкина. Латентный период при этом колеблется от 5 до 50 лет. Диагностика опухолей, локализующихся в и вне области облучения, довольно сложна. С этой целью применяют различные методы медицинской визуализации, включая гибридные технологии, с обязательным морфологическим подтверждением диагноза. Опухоли протекают агрессивно и отличаются малой чувствительностью к специальным методам лечения.

Ключевые слова: болезнь Ходжкина, лучевая терапия, радиационно-индуцированные опухоли, ангиосаркома

**RADIATION-INDUCED MEDIASTINAL ANGIOSARCOMA AFTER
TREATMENT OF HODGKIN'S LYMPHOMA**

¹Ognerubov N.A., ²Karavaeva G.S., ²Antipova T.S.

¹Tambov State University named G.R. Derzhavin, Tambov, e-mail: ognerubov_n.a@mail.ru;

²PET-Technology Nuclear Medicine Center, Tambov,
e-mail: antipovats@gmail.com, ognerubov_n.a@mail.ru

Radiation therapy is widely used both in independent and in complex treatment of various malignant neoplasms. At the same time, it makes the main contribution to the development of the second and subsequent malignant tumors. Among them, iatrogenic radiation-induced angiosarcomas after treatment of Hodgkin's lymphoma are an extremely rare disease. We observed a rare case of epithelioid angiosarcoma of the anterior mediastinum in a 40-year-old woman who developed 17 years after the end of treatment, including mediastinal irradiation for Hodgkin's lymphoma. At the same time, the patient developed a painful progressive tumor in the area of the soft tissues of the neck with the transition to the anterior wall of the chest. CT scan of the chest and abdomen, as well as the small pelvis, in the anterior mediastinum revealed a mass with lytic destruction of the manubrium of the sternum, lesions of the soft tissues of the neck and lymph nodes, as well as with metastases in the bones of the skeleton, the left adrenal gland and the left lung. For diagnostic purposes, a cervical lymph node dissection was performed on the right. Histological and immunohistochemical studies revealed high-grade epithelioid angiosarcoma associated with radiation therapy. For which the patient underwent polychemotherapy with phosphamide for 6 months with positive dynamics. This case indicates that radioinduced tumors are a late iatrogenic complication of radiation therapy for Hodgkin's lymphoma. The latent period in this case ranges from 5 to 50 years. Diagnosis of tumors localized in and outside the irradiation area is quite difficult. For this purpose, various methods of medical imaging are used, including hybrid technologies, with mandatory morphological confirmation of the diagnosis. Tumors proceed aggressively and are characterized by low sensitivity to special methods of treatment.

Keywords: Hodgkin's disease, radiation therapy, radio-induced tumors, angiosarcoma

Современные достижения в терапии злокачественных новообразований позволили существенно увеличить продолжительность жизни пациентов. Такая ситуация способствует росту риска развития

долгосрочных осложнений, таких как вторичные опухоли [1]. Известно, что из всех специальных методов лечения лучевая терапия вносит основной вклад в развитие различных по гистогенезу вторичных зло-

качественных опухолей, включая саркому мягких тканей [2].

Радиационно-индуцированная саркома определяется как ятрогенное заболевание, связанное с предшествующей лучевой терапией, с частотой встречаемости менее 1%. Латентный период с момента окончания лечения по поводу первичной опухоли до развития вторичной саркомы колеблется от 7 до 16 лет [3, 4]. Однако, по данным других авторов, это время может колебаться от нескольких месяцев до 60 лет [5]. Среди радиационно-ассоциированных сарком наиболее распространенным гистологическим вариантом является недифференцированная/неклассифицированная саркома мягких тканей, а затем ангиосаркома [6]. Ангиосаркома – редкая опухоль мягких тканей эндотелиального клеточного происхождения с плохим прогнозом [7]. Большинство ангиосарком возникают спонтанно. Изначально клинические симптомы обычно представлены появлением отека и болезненности мягких тканей в области облучения и пурпурно-красных папул, которые могут быть ошибочно приняты за доброкачественные новообразования. Это приводит к поздней диагностике.

Цель – представить редкий случай радиационно-индуцированной саркомы средостения после лучевой терапии по поводу лимфомы Ходжкина.

Материалы и методы исследования

Под наблюдением находилась 40-летняя пациентка, которой в 2004 г. по поводу лимфомы Ходжкина IIIA стадии с поражением шейных и подключичных лимфатических узлов справа, лимфоузлов брюшной полости проведено химиолучевое лечение с достижением полной клинико-гематологической ремиссии на протяжении 17 лет.

Результаты исследования и их обсуждение

Пациентка М., 40 лет, с января 2021 г. стала отмечать боли в крупных суставах, деформацию грудины, быструю утомляемость. Появилась отечность мягких тканей в области шеи справа с переходом на переднюю поверхность грудной клетки. Из анамнеза известно, что в 2004 г. больная получала лечение по поводу болезни Ходжкина стадия IIIA с поражением шейных и надключичных лимфатических узлов справа, средостения с лимфоидным преобладанием. Проведено три цикла полихимиотерапии по схеме ABVD с последующей лучевой терапией на лимфоузлы шеи и средостение. СОД 40 Гр. По достижении клинико-гематологической ремиссии длительно находилась под динамическим наблюдением.

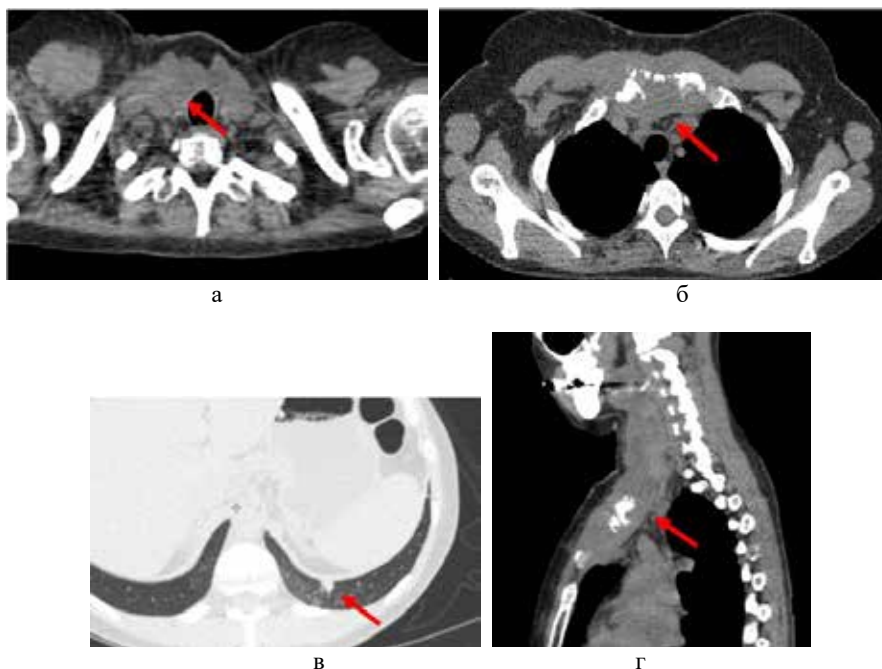


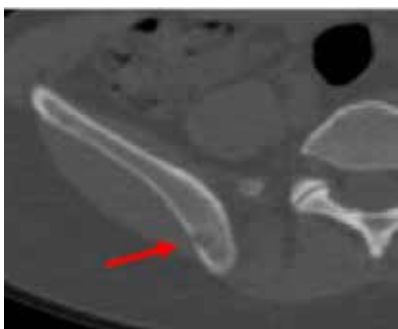
Рис. 1. Больная Б., 40 лет. СКТ органов грудной клетки. На аксиальных (а, б) и сагиттальной (г) КТ проекциях определяется мягкотканное образование неоднородной структуры за счет гиподенсивных участков, литически разрушающее рукоятку грудины с распространением на мягкие ткани шеи и передней грудной стенки справа. На аксиальной КТ проекции (в) в нижней доле левого легкого выявлено очаговое образование размером 9х5 мм



а



б



в

Рис. 2. Больная Б., 40 лет. СКТ органов брюшной полости (а) и органов малого таза (б, в). На аксиальной проекции (а) в медиальной ножке левого надпочечника определяется мягкотканное образование размером 16х13 мм, однородной плотности. На аксиальных КТ проекциях (б, в) в крыле подвздошной кости слева и в теле подвздошной кости справа определяются очаги литической деструкции с мягкотканым компонентом

При объективном исследовании в надключичной области справа с переходом на переднюю поверхность шеи и грудную стенку, с деформацией рукоятки грудины, имеется отечность мягких тканей с участками гиперемии. При пальпации в мягких тканях которой определяется округлое болезненное образование размером 3х4 см без четких границ. Справа выявлены увеличенные передние шейные лимфатические узлы метастатического характера.

Выполнена СКТ органов грудной клетки. Кроме того, в передне-верхнем средостении выявлено мягкотканное образование, общим размером 42х91х63 мм, без четких контуров, распространяющееся от щитовидного хряща справа до верхней границы тела грудины. Кроме того обнаружены вторичные поражения – очаг в левом легком, а также в Th10, поперечном отростке Th5 справа и головке правой плечевой кости (рис. 1).

С целью морфологической диагностики была выполнена шейная лимфаденэктомия. При гистологическом исследовании выявлено злокачественное новообразование без уточнения гистогенеза. Для чего препараты были пересмотрены в федеральном центре. При гистологическом и иммуногистохимическом исследовании установлено, что опухоль имеет строение эпителиоидной ангиосаркомы G3, ассоциированной с лучевой терапией.

Для уточнения распространенности опухолевого процесса была выполнена СКТ органов брюшной полости и малого таза. В медиальной ножке левого надпочечника определяется мягкотканное образование размером 16х13 мм, однородной плотности, метастатического характера. Наряду с этим были выявлены метастазы в забрюшинных лимфоузлах и костях скелета: крыле левой и правой подвздошной кости, большом вертеле левой бедренной кости (рис. 2).

Пациентка консультирована в Федеральном центре. Установлен диагноз – эпителиоидная саркома ст. IV сT2N1M1G3 с поражением средостения, мягких тканей и лимфоузлов шеи, метастазами в кости скелета, левый надпочечник и левое легкое. Ввиду распространенности опухолевого процесса назначена полихимиотерапия по схеме: доксорубицин + ифосфамид с остеомодифицирующими препаратами.

Результаты исследования и их обсуждение

За последние несколько десятилетий, благодаря достижениям в лечении, лимфома Ходжкина стала одной из наиболее излечимых злокачественных опухолей. При этом пятилетняя выживаемость превышает 85%. Тем не менее эта когорта пациентов составляет один из самых высоких рисков развития вторых и последующих злокачественных опухолей, которые являются основной причиной смертности.

К факторам риска развития радиационно-индуцированных злокачественных опухолей относят: предшествующее лечение (лучевая и химиотерапия), возраст, воздей-

ствии окружающей среды и образа жизни (курение), а также генетическую предрасположенность. При этом лучевая терапия является основным фактором риска [8]. Существует тесная взаимосвязь между увеличением дозы облучения до 40 Гр и более, с последующим ростом частоты вторичных опухолей. При этом рак легкого у них является наиболее широко распространенной опухолью с длительностью латентного периода 5–9 лет [9].

По данным литературы, продолжительность жизни пациентов при радиационно-индуцированных саркомах низкая. Так, по данным Р. Chang и соавт. (2017) пятилетняя выживаемость больных, получавших лечение по поводу различных сарком, значительно меньше таковой при спорадических вариантах (составляя 38,6% и 52,6% соответственно). Различия статистически достоверны. Такая ситуация, по мнению авторов, обусловлена невозможностью повторного применения лучевой терапии [10].

Саркомы, ассоциированные с лучевой терапией, могут возникать не только в облучаемой кости, но и в мягких тканях. Среди гистологических вариантов наиболее распространены являются ангиосаркомы и неклассифицированная или недифференцированная плеоморфная саркомы, а также другие варианты, такие как остеосаркомы, рабдомиосаркомы. Причем чаще всего ангиосаркомы локализуются в области конечностей, туловища и головы и шеи [11].

Радиационно-индуцированные саркомы развиваются у 1% пациентов, получавших лечение с применением лучевой терапии [4]. Латентный период, исчисляемый как время от окончания лечения первичной опухоли до диагностики второй, при радиационно-индуцированных саркомах составляет от 8 до 15 лет [12].

Различные методы визуализации важны для диагностики, определения степени распространенности опухолевого процесса и диспансерного наблюдения при злокачественных новообразованиях, ассоциированных с лучевой терапией.

После лечения первичной, особенно распространенной опухоли, роль КТ и МРТ неоспорима в процессе динамического наблюдения. Появление любой опухоли, как в зоне облучения, так и в других тканях и органах, следует расценивать как подозрение на второй рак, поскольку специфические признаки, характерные для вторых опухолей, отсутствуют. Применение гибридных технологий – ПЭТ/КТ с 18-фтордезоксиглюкозой позволяет выявить минимальные скрытые опухолевые проявления, которые невозможно идентифицировать с помощью КТ и МРТ [13].

Радиационно-индуцированные саркомы обладают агрессивным течением, а также низкой чувствительностью к химиотерапии. В связи с этим основным методом лечения является радикальное хирургическое вмешательство с достижением отрицательных краев. Однако анатомическая локализация опухоли, как правило, в области лучевой мишени, инфильтративный характер роста и глубина залегания не всегда позволяют осуществить эту опцию. Кроме того, в случае возможности таковой требуется выполнение широких и атипичных резекций, порой сопровождающихся косметическими дефектами и функциональными нарушениями [14]. В связи с изложенным предлагается разумный мультимодальный терапевтический подход, включающий комбинацию этих методов, в том числе и адекватное повторное облучение, включая неoadьювантный вариант [15].

Заключение

Радиационно-индуцированные злокачественные опухоли возникают как поздние ятрогенные осложнения применения лучевой терапии после различного по длительности латентного периода – от 3 до 60 лет. Эти опухоли имеют различную клиническую картину и гистогенез, что создает определенные трудности для диагностики и особенно рационального лечения. Саркомы, ассоциированные с лучевой терапией, обычно имеют плохой прогноз, особенно при опухолях высокой степени злокачественности и глубоком их расположении.

Хирургическое лечение радиационно-индуцированных опухолей является предпочтительным методом, однако возможности его ограничены из-за анатомических особенностей тканей, обусловленных предшествующим лечением. Кроме того, чувствительность данных образований к химиотерапии весьма ограничена.

Методы медицинской визуализации играют важную роль в диагностике, установлении распространенности процесса и последующем диспансерном наблюдении за саркомой. Среди них наибольшее значение принадлежит РКТ, МРТ и гибридной технологии ПЭТ/КТ.

Список литературы

1. Andre's Coca-Pelaz, Antti A. Ma'kitie, Primoz' Strojjan, June Corry, Avraham Eisbruch, Jonathan J. Beitler, Sandra Nuyts, Robert Smee, Johannes A. Langendijk, William M. Mendenhall, Cesare Piazza, Alessandra Rinaldo, Alfio Ferlito. Radiation-Induced Sarcomas of the Head and Neck: A Systematic Review. *Adv. Ther.* 2021. Vol. 38. P. 90–108. DOI: 10.1007/s12325-020-01556-y.
2. Snow A., Ring A., Struycken L., Mack W., Koç M., Lang J.E. Incidence of radiation induced sarcoma attributable

- to radiotherapy in adults: A retrospective cohort study in the SEER cancer registries across 17 primary tumor sites, *Cancer Epidemiology*. 2021. Vol. 70. P. 101857. DOI: 10.1016/j.canep.2020.101857.
3. Riad S., Biau D., Holt G.E., et al. The clinical and functional outcome for patients with radiation-induced soft tissue sarcoma. *Cancer*. 2012. Vol. 118 No.10. P. 2682–2692. DOI: 10.1002/cncr.26543.
 4. Mavrogenis A.F., Pala E., Guerra G., Ruggieri P. Post-radiation sarcomas. Clinical outcome of 52 Patients. *J Surg Oncol*. 2012. Vol. 105. P. 570–576. DOI: 10.1002/jso.22122.
 5. De Smet S., Vandermeeren L., Christiaens M.R. Radiation-induced sarcoma: analysis of 46 cases. *Intern Med*. 2022. Vol. 61. P. 1393–1397. DOI: 10.2169/internalmedicine.8195-211397 *Acta Chir Belg*. 2008. № 108. P. 574-579.
 6. Mark R.J., Bailet J.W., Poen J., et al. Postirradiation sarcoma of the head and neck. *Cancer*. 1993. Vol. 72. P. 887–893.
 7. Young R.J., Brown N.J., Reed M.W., Hughes D., Woll P.J. Angiosarcoma. *Lancet Oncol*. 2010. Vol. 11. P. 983–991. DOI: 10.1016/S1470-2045(10)70023-1.
 8. Morton L.M., Onel K., Curtis R.E., Hungate E.A., Armstrong G.T. The rising incidence of second cancers: patterns of occurrence and identification of risk factors for children and adults. *Am Soc Clin Oncol Educ Book*. 2014. Vol. 34. P. 57–67. DOI: 10.14694/EdBook_AM.2014.34.e57.
 9. Travis L.B., Gospodarowicz M., Curtis R.E., et al. Lung cancer following chemotherapy and radiotherapy for Hodgkin's disease. *J Natl Cancer Inst*. 2002. Vol. 94. No. 3. P. 182–192. DOI: 10.1093/jnci/94.3.182.
 10. Zhang P., Zhao L., Zhu Y.J., Qiu B., Guo S.P., Li Y., et al. Prognosis of fibrosarcoma in patients with and without a history of radiation for nasopharyngeal carcinoma. *Ann Surg Oncol*. 2017. Vol. 24. P. 434–440. DOI: 10.1245/s10434-016-5589-1.
 11. Dineen S.P., Roland C.L., Feig R., et al. Radiation-Associated Undifferentiated Pleomorphic Sarcoma is Associated with Worse Clinical Outcomes than Sporadic Lesions. *Ann Surg Oncol* 2015. Vol. 22. No.12. P. 3913–3920. DOI: 10.1245/s10434-015-4453-z.
 12. Mito J.K., Mitra D., Barysaukas C.M., Mariño-Enriquez A., Morgan E.A., Fletcher C.D.M., Raut C.P., Baldini E.H., Doyle L.A. A Comparison of Outcomes and Prognostic Features for Radiation-Associated Angiosarcoma of the Breast and Other Radiation-Associated Sarcomas. *International Journal of Radiation Oncology*Biophysics*Physics. Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2019. Vol. 104. No. 2. P. 425–435. DOI: 10.1016/j.ijrobp.2019.01.082.
 13. Lokesh Khanna, Srinivasa R. Prasad, Sireesha Yedururi, Anand M. Parameswaran, Leonardo P. Marcal, Kumar Sandrasegaran, Sree Harsha Tirumani, Christine O. Menias, Venkata S. Katabathina. Second Malignancies after Radiation Therapy: Update on Pathogenesis and Cross-sectional Imaging Findings. *RadioGraphics*. Vol. 41. No. 3. 2021. P. 876–894. DOI: 10.1148/rg.2021200171.
 14. Rosko A.J., Birkeland A.C., Chinn S.B., Shuman A.G., Prince M.E., Patel R.M., et al. Survival and margin status in head and neck radiation-induced sarcomas and de novo sarcomas. *Otolaryngol Head Neck Surg*. 2017. Vol. 157. P. 252–259. DOI: 10.1177/0194599817700389.
 15. Giannini L., Incandela F., Fiore M., Gronchi A., Stacchiotti S., Sangalli C., Piazza C. Radiation-Induced Sarcoma of the Head and Neck: A Review of the Literature. *Frontiers in Oncology*. 2018. Vol. 8. DOI:10.3389/fonc.2018.00449.