

DOI: 10.24287/1726-1708-2023-22-4-23-36

Ангиосаркома у детей: опыт НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева и обзор литературы

О.С. Зацаринная, М.А. Топорков, Н.А. Андреева, М.В. Телешова, Д.Т. Уталиева,
Т.В. Страдомская, А.П. Щербаков, Н.С. Грачев, Н.А. Большаков, И.В. Сидоров,
Д.М. Коновалов, А.В. Нечеснюк, Т.В. Шаманская, Н.В. Жуков, Д.Ю. Качанов

ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр детской гематологии, онкологии
и иммунологии им. Дмитрия Рогачева» Минздрава России, Москва

Ангиосаркома – редкая высокозлокачественная эндотелиальная опухоль, встречающаяся преимущественно у взрослых и крайне редко у детей и подростков. В рекомендациях по лечению мягкотканых сарком Немецкой группы (Cooperative Weichteilsarkom Study) версии 2012 г. была выделена отдельная терапевтическая ветвь для ангиосаркомы у детей, включающая комбинацию винкристина/доксорубина/циклофосфамида (VDC) в сочетании с паклитакселом. Целью данной публикации было описание эпидемиологических, клинических и морфологических характеристик опухоли, подходов к терапии, а также представление собственного опыта ФГБУ «НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева» Минздрава России в лечении ангиосаркомы у детей. Настоящее исследование одобрено независимым этическим комитетом и утверждено решением ученого совета НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева. В исследование включены 5 пациентов с ангиосаркомой, получавших лечение в период с 2012 по 2022 г. Родители пациентов дали согласие на использование информации, в том числе фотографий детей, в научных исследованиях и публикациях. Проанализированы возраст, пол пациентов, локализация и распространенность опухолевого процесса, проведенное лечение и исходы заболевания. Соотношение мальчики:девочки – 0,66:1. Медиана возраста – 5,2 года. Опухоль располагалась в мягких тканях у 3 пациентов и в костях скелета – у 2. Во всех случаях отмечалась инвазия в окружающие ткани. Отдаленных метастазов на момент диагностики зафиксировано не было. Первичная резекция опухоли проведена 2 (40%) пациентам в объеме R1, остальные ($n = 3$, 60%) выполнена биопсия образования. Четырем пациентам проводилась в соответствии с немецкими рекомендациями по лечению ангиосаркомы (курсы VDC/паклитаксел), 1 – по рекомендациям для нерабдомиосаркомных сарком (курсы винкрестин, ифосфамид, доксорубин/винкрестин, ифосфамид, актиномицин Д). Ответ на проводимое специфическое лечение был зафиксирован у 3 (60%) пациентов. В качестве этапа локального контроля им проведена лучевая терапия в суммарной очаговой дозе 50,4 Гр: после R1-резекции в 2 случаях и после биопсии – в 1. С медианой наблюдения 32 мес 2 пациента, получивших терапию курсами VDC/паклитаксел, живы без событий (с полным и частичным ответом), 3 – погибли от прогрессирования опухолевого процесса. Наши данные подтверждают агрессивное течение ангиосаркомы у детей. Проведение программной терапии, включающей полихимиотерапию на основе паклитаксела и доксорубина в сочетании с локальным контролем, позволяет добиться длительного контроля заболевания у части пациентов. Однако необходимо дальнейшее исследование молекулярно-генетических характеристик опухоли в целях поиска мишеней для молекулярно-направленной терапии, а также изучение эффективности ингибиторов контрольных точек при ангиосаркоме.

Ключевые слова: ангиосаркома, эндотелиальная опухоль, полихимиотерапия, паклитаксел, доксорубин, дети

Зацаринная О.С. и соавт. Вопросы гематологии/онкологии и иммунопатологии в педиатрии. 2023; 22 (4): 23–36. DOI: 10.24287/1726-1708-2023-22-4-23-36

Angiosarcoma in children: the experience of the Dmitry Rogachev National Medical Research Center of Pediatric Hematology, Oncology and Immunology and literature review

O.S. Zatsarinnaya, M.A. Toporkov, N.A. Andreeva, M.V. Teleshova, D.T. Utaliev, T.V. Stradomskaya,
A.P. Shcherbakov, N.S. Grachev, N.A. Bolshakov, I.V. Sidorov, D.M. Kononov, A.V. Nechesnyuk,
T.V. Shamanskaya, N.V. Zhukov, D.Yu. Kachanov

Dmitry Rogachev National Medical Research Center of Pediatric Hematology, Oncology and Immunology, Ministry of Healthcare of the Russian Federation, Moscow

Angiosarcoma is a rare and highly malignant endothelial tumor, which occurs mainly in adults and is extremely rare in children and adolescents. The German guidelines for the treatment of soft tissue sarcomas provided by the Cooperative Weichteilsarkom Studiengruppe in 2012 included a separate therapeutic regimen for pediatric angiosarcoma consisting of a combination of vincristine/doxorubicin/cyclophosphamide (VDC) and paclitaxel. The aim of this article was to describe the epidemiological, clinical, and morphological characteristics of angiosarcoma, to review treatment approaches, and to present the experience of the Dmitry Rogachev National Medical Research Center of Pediatric Hematology, Oncology and Immunology of Ministry of Healthcare of the Russian Federation in the treatment of children with angiosarcoma. Our study was approved by the Independent Ethics Committee and the Scientific Council of the Dmitry Rogachev National Medical Research Center of Pediatric Hematology, Oncology and Immunology of Ministry of Healthcare of the Russian Federation. The study included 5 patients diagnosed with angiosarcoma who had received treatment between 2012 and 2022. The patients' parents gave consent to the use of their child's data, including photographs, for research purposes and in publications. Data on the patients' age, gender, tumor location and extension, performed treatment and outcomes of the disease were analyzed. The male:female ratio was

© 2023 ФГБУ «НМИЦ ДГОИ
им. Дмитрия Рогачева»
Минздрава России
Поступила 19.06.2023
Принята к печати 17.07.2023

Контактная информация:

Зацаринная Ольга Сергеевна,
врач-детский онколог отделения
клинической онкологии ФГБУ «НМИЦ ДГОИ
им. Дмитрия Рогачева» Минздрава России
Адрес: 117997, Москва,
ул. Саморы Машела, 1
E-mail: clinoncology@gmail.com

© 2023 by «D. Rogachev NMRCPHOI»

Received 19.06.2023

Accepted 17.07.2023

Correspondence:

Olga S. Zatsarinnaya,
a pediatric oncologist at the Department
of Clinical Oncology of the Dmitry Rogachev
National Medical Research Center of Pediatric
Hematology, Oncology and Immunology
of Ministry of Healthcare
of the Russian Federation
Address: 1 Samory Mashela St.,
Moscow 117997, Russia
E-mail: clinoncology@gmail.com

0.66:1 and the median age was 5.2 years. Tumors were located in the soft tissues ($n = 3$) and in the bones ($n = 2$). In all the cases, invasion of the surrounding tissues was observed. There were no distant metastases at the time of diagnosis. Two (40%) patients underwent primary resection (R1) and 3 (60%) patients had tumor biopsy. Four patients received therapy according to the German guidelines for the treatment of angiosarcoma (VDC/paclitaxel courses), and 1 patient received treatment according to the guidelines for the management of non-rhabdomyosarcoma soft-tissue sarcomas (courses with vincristine, ifosfamide, doxorubicin/ vincristine, ifosfamide, actinomycin D). Objective response to treatment was achieved in 3 (60%) cases. Local control treatment of these 3 patients consisted of radiation therapy with a total dose of 50.4 Gy after R1 resection in 2 cases and biopsy in 1 case. After a median follow-up of 32 months, 2 patients who had received VDC/paclitaxel were alive without events (with complete and partial response), 3 patients died of progressive disease. Our data confirm the aggressive behavior of angiosarcoma in children. Protocol therapy that includes multiagent chemotherapy based on paclitaxel and doxorubicin along with local control treatment makes it possible to achieve a long-term control of the disease in some patients. However, further research on molecular and genetic characteristics of angiosarcoma is required to find potential novel targets for molecular targeted therapy. Further studies investigating the effectiveness of checkpoint inhibitors in angiosarcoma are also needed.

Key words: angiosarcoma, endothelial tumor, multiagent chemotherapy, paclitaxel, doxorubicin, children

Zacarinnaya O.S., et al. Pediatric Hematology/Oncology and Immunopathology. 2023; 22 (4): 23–36.

DOI: 10.24287/1726-1708-2023-22-4-23-36

Ангиосаркома – редкая саркома мягких тканей (СМТ) и костей, характеризующаяся агрессивным клиническим течением со склонностью к развитию локальных рецидивов и отдаленному метастазированию, что определяет ее неблагоприятный прогноз [1, 2]. Ангиосаркома преимущественно развивается у взрослых и лиц пожилого возраста и крайне редко встречается у детей и подростков, в связи с чем большая часть информации получена из описания клинических случаев или когортных исследований, которые ограничены небольшими размерами выборки и разнообразными подходами к лечению [3–5].

Необходимо подчеркнуть, что сосудистые опухоли являются наиболее частыми мезенхимальными новообразованиями, поражающими поверхностные и глубокие мягкие ткани у детей, но только 2% из них являются истинно злокачественными. При этом в детском возрасте ангиосаркома составляет не более 0,5% среди всех СМТ [3].

В последние годы группой по лечению СМТ у детей (Cooperative Weichteilsarkom Study, CWS) Немецкого общества детских онкологов и гематологов (German Society for Pediatric Oncology and Hematology) был проведен ряд исследований, результатом которых явилась разработка специальных педиатрических подходов к терапии ангиосаркомы, позволивших улучшить ее результаты [4, 5].

Целью настоящего ретроспективного исследования явилось описание случаев ангиосаркомы у детей, получавших лечение в ФГБУ «НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева» Минздрава России, и обзор международной литературы по данной проблеме.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

В исследование включены 5 пациентов с ангиосаркомой, получавших лечение в НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева за период с 2012 по 2022 г. Верификация диагноза проводилась на основании гистологического и иммуногистохимического исследований ткани опухоли в лаборатории патоморфологии НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева. Настоящее

исследование одобрено независимым этическим комитетом и утверждено решением ученого совета НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева. Родители пациентов дали согласие на использование информации, в том числе фотографий детей, в научных исследованиях и публикациях.

Проанализированы пол пациентов, возраст на момент постановки диагноза, симптомы манифестации заболевания, локализация и распространенность опухолевого процесса, проведенное лечение и исходы заболевания. Оценка распространенности процесса осуществлялась на основании TNM-классификации и постоперационного стадирования по системе IRS (Intergroup Rhabdomyosarcoma Study).

Использовались различные схемы химиотерапевтического лечения в соответствии с рекомендуемым протоколом CWS для лечения нерабдомиосаркомных СМТ, а также с учетом индивидуальной переносимости.

С 2020 г. пациенты с ангиосаркомой получали специфическую терапию в соответствии с рекомендациями CWS версии 2012 г. [5], включающими первичное или отсроченное хирургическое лечение, интенсивную полихимиотерапию (ПХТ) и лучевую терапию. В рамках данных рекомендаций ПХТ включала 5 курсов по схеме VDC (винкристин 1,5 мг/м²/сут, день 1, доксорубин 20 мг/м²/сут, дни 1–3, циклофосфамид 1200 мг/м²/сут, день 1), чередующихся с курсами паклитаксела (1 курс включает 3 введения препарата в дозировке 200 мг/м²/сут, дни 1, 8, 15). При наличии отдаленных метастазов предписывалось проведение метронормной терапии по схеме O-TIE (трофосфамид, идарубин, этопозид).

Объем хирургического лечения оценивался исходя из наличия/отсутствия макроскопической/микроскопической остаточной опухоли. Так, R0-резекцией считалось полное удаление новообразования без микроскопически и макроскопически остаточной опухоли, R1-резекцией – краевая резекция с микроскопически остаточной опухолью, R2-резекцией – неполное удаление с макроскопически остаточной опухолью.

Лучевая терапия была предписана всем пациентам с макроскопически/микроскопически оста-

точной опухолью. Рекомендованная суммарная очаговая доза (СОД) составляла 50,4 Гр. Во время проведения лучевой терапии не рекомендовалось введение доксорубина и паклитаксела из-за возможного радиомиметического эффекта и усиления лучевых реакций.

Ответ на проведенное лечение оценивался в соответствии с критериями группы CWS: полный – в случае исчезновения всех видимых признаков опухоли, частичный – уменьшение объема опухоли более чем на 66%, минимальный частичный – уменьшение размеров опухоли от 33 до 66%, стабилизация заболевания – уменьшение объема опухоли менее чем на 33%, прогрессия заболевания – увеличение размера опухоли на 33% или появление новых очагов [6].

В случае развития прогрессирования/рецидива заболевания использовались различные комбинации цитостатических препаратов, антиангиогенных агентов и ингибиторов контрольных точек. Решение о выборе схемы терапии проводилось в рамках мультисциплинарного консилиума с привлечением эксперта в области взрослой онкологии. Анализ результатов лечения проведен 15.03.2023.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Среди пациентов с ангиосаркомой, включенных в настоящее исследование, были 2 мальчика и 3 девочки, соотношение 0,66:1. Медиана возраста на момент постановки диагноза составила 5,2 года (разброс 2,9–5,7 года).

Первично опухоль располагалась в мягких тканях у 3 пациентов (параменнгеальная локализация – 1, мягкие ткани затылочной области – 1, мягкие ткани области бедра – 1) и в костях – у 2 (лопатка – 1, поясничный позвонок – 1).

Ни у одного пациента не было выявлено предрасполагающих к заболеванию факторов/синдромов. В 1 случае (таблица, случай №2) на первом году жизни родители заметили появление образования небольших размеров в мягких тканях затылочной области, которое не увеличивалось в течение первых 4 лет жизни ребенка, а затем отмечался его резкий рост в течение 1,5 мес, предшествовавших верификации диагноза. У остальных пациентов заболевание презентировало с выраженного болевого синдрома. У 4 из 5 пациентов опухоль можно было обнаружить пальпаторно.

У 4 пациентов размеры опухоли были более 5 см, у 1 – менее 5 см. Медиана максимальных размеров составила 7 см (разброс 4,7–25 см), медиана объема опухоли – 119 см³ (разброс 34–1560 см³). У всех пациентов отмечалась инвазия новообразования в окружающие ткани. Истинных отдаленных метастазов зафиксировано не было ни у одного боль-

ного. В 1 случае у ребенка с поражением кожных покровов бедренной области с распространением в полость малого таза отмечались дискретные очаги поражения кожных покровов в области локализации первичной опухоли. У 1 больного с опухолью мягких тканей затылочной области отмечалось поражение региональных лимфатических узлов по данным инициальной анатомической визуализации, однако гистологическое исследование, проведенное после 1 курса специфической терапии, метастатического поражения не выявило.

Первичная операция была проведена 2 (40%) пациентам в объеме R1-резекции (в 1 случае резекции предшествовала биопсия опухоли), остальным ($n = 3$, 60%) выполнена биопсия опухоли. Четырём пациентам терапия проводилась в соответствии с рекомендациями по лечению ангиосаркомы (курсы VDC/паклитаксел), из них в 2 случаях до момента окончательной верификации диагноза проведен 1 курс I²VAd (винкристин, ифосфамид, доксорубин), 1 ребенку – по рекомендациям для нерабдомиосаркомных сарком (курсы I²VAd/I²VA (винкристин, ифосфамид, актиномицин Д)). Выраженная инфузионная реакция на фоне введения паклитаксела, не позволившая продолжить терапию препаратом, наблюдалась у 2 больных, одному из них последующее лечение проводилось с использованием наб-паклитаксела в эквиторической дозе 240 мг/м²/сут [7]. Введение наб-паклитаксела не сопровождалось инфузионными реакциями и позволило завершить предписанное лечение.

Объективный ответ на проводимое специфическое лечение был достигнут у 3 (60%) из 5 пациентов. При этом полный ответ был зафиксирован в 2 (40%) случаях, частичный ответ – в 1 (20%). В качестве этапа локального контроля им была проведена локальная лучевая терапия в СОД 50,4 Гр: 2 пациентам на область первичной опухоли, 1 – на область первичной опухоли и пораженные региональные лимфатические узлы.

В последующем каждый из этих больных получил все курсы химиотерапии, предписанные протоколом. Одному пациенту проведен дополнительный курс в целях достижения кумулятивных доз паклитаксела.

В настоящее время 2 из 3 больных живы, находятся в ремиссии заболевания (таблица, случаи №2 и 3), у 1 пациента (таблица, случай №1) констатирован метастатический рецидив.

В 2 случаях на фоне проводимой терапии отмечалась прогрессия заболевания. При этом у 1 пациентки (таблица, случай №4) с поражением кожи и мягких тканей левого бедра прогрессирование отмечено на фоне терапии по схеме I²VAd/I²VA. В качестве второй линии терапии предпринята попытка лечения комбинацией ингибитора PIK3CA копанлисиба в связи

Таблица
Характеристика пациентов с ангиосаркомой, получавших лечение в условиях ФГБУ «НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева» Минздрава России с 2012 по 2022 г.

Table

The characteristics of patients with angiosarcoma treated at the Dmitry Rogachev National Medical Research Center of Pediatric Hematology, Oncology and Immunology of Ministry of Healthcare of the Russian Federation between 2012 and 2022

Пациент Patient	Пол Sex	Возраст, месяцы Age, months	Локализация первичной опухоли Primary tumor site	Размеры первичной опухоли, см Primary tumor size, cm	Первичное хирургическое лечение, радикальность операции Initial surgery, type of resection	Стадия по IRS stage	Наличие региональных и отдаленных метастазов The presence of regional and distant metastasis	Молекулярно-генетические и иммуноонкологические характеристики опухоли Molecular genetic and immuno-oncological features of tumors	Терапия первой линии First-line therapy	Реакция на введение паклитаксела Reaction to paclitaxel infusion	Лучевая терапия Radiation therapy	Ответ на терапию первой линии Response to first-line therapy	Событие №1 (время до события) Event 1 (time to event)	Терапия второй линии Second-line therapy	Ответ Response	Событие №2 (время до события) Event 2 (time to event)	Терапия третьей линии Third-line therapy	Исход (длительность наблюдения) Outcome (duration of follow-up)
№1	Мужской Male	67	Лопатка Shoulder blade	5 × 8 × 8,9	Биопсия и последующая первичная резекция (R1) Biopsy followed by primary re-excision (R1)	II	N1M0	Невалидный материал Inappropriate material	CWS 2012 – 10 курсов VDC/пакли-таксел CWS 2012: 10 courses of VDC/paclitaxel	Нет No	50,4Гр 50.4 Gy	Полный ответ Complete response	Системный рецидив №1 (19 мес) First systemic relapse (19 months)	Гемцитабин/ доцетаксел – 6 курсов, R0-ре-зекция, лучевая терапия на область метастатического очага 50,4 Гр Gemcitabine/docetaxel: 6 courses, R0 resection, radiation therapy to the metastatic lesion (50.4 Gy)	Полный ответ Complete response	Системный рецидив №2 (33 мес) Second systemic relapse (33 months)	Гемцитабин/ доцетаксел – 1 курс, 8 введенный карбоплатин/ паклитаксел Gemcitabine/docetaxel: 1 course, 8 infusions of carboplatin/paclitaxel	Смерть от прогрессии (37 мес) Died of progressive disease (37 months)
№2	Мужской Male	61	Мягкие ткани затылочной области of the occipital area	7 × 5,2 × 6,3	R1-резекция R1 resection	II	N1M0	Не оценивалась No such assessment was performed	CWS 2009 – 1 курс FVAd CWS 2012 – 9 курсов VDC/пакли-таксел CWS 2009: 1 course of FVAd CWS 2012: 9 courses of VDC/paclitaxel	Нет No	50,4Гр 50.4 Gy	Полный ответ Complete response	-	-	Полный ответ Complete response	Жив без опухоли (34 мес) Alive without tumor (34 months)		

1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18	19
№3	Женский Female	59	Параме- ринге- альная с интра- и экстра- крани- альным распре- стране- нием Parame- lingeal with intra- and ex- tracranial extension	3,3 × 4,7 × 4,6	Биопсия Biopsy	III	NOMO	POLD1 p.E1033Sfs*12	1 курс I ¹ Vad CWS 2012 – 9 курсов VDC/наб- паклитак- сел CWS 2009: 1 I ¹ Vad course CWS 2012: 9 courses of VDC/na- b- paclitaxel	Да Yes	50,4 Гр 50.4 Gy	Частич- ный ответ Partial re- sponse	–					Жив с опухолью (21 мес) Alive with tumor (21 months)
№4	Женский Female	33	Кожные покровы бедрен- ной об- ласти с распре- стране- нием в полость малого таза Skin of the thigh with extension into the lesser pelvis	12 × 10 × 25	Биопсия Biopsy	III	NOMO	PIK3CA p.E542K	Доксоруби- цин – 1 курс CWS 2009, non-RMS like, 2 курс I ¹ Va + ана- прилин Doxorubicin – 1 course CWS 2009, non-RMS like, 2 courses of I ¹ Vad/I ¹ Va + Anaprilin	Не приме- нимо Not ap- plicable		Прогрес- сия (2 мес) Progressive disease (2 mo)	Копали- сид/пакли- таксел – 2 курса Copanlisib/ paclitaxel; 2 courses	Прогрес- сия Progressive disease			Смерть от прогрес- сивной СМ (6 мес) Died of progressive disease (6 months)	
№5	Женский Female	66	Первый появляю- щийся по- звонок The first lumbar vertebra	3,5 × 1,8 × 5,4	Биопсия, далее R2- резекция Biopsy followed by R2 resection	III	NOMO	NOTCH1 с.742+1G>A, TP53 p.R296H,	СWS 2012 – 3 курса VDC Повторная R2-резек- ция CWS 2012: 3 courses of VDC Repeat R2 resection	Да Yes		Прогрес- сия (2 мес) Progressive disease (2 months)	2 курса I2V, 2 курса VDC, лучевая терапия 50,4 Гр Пропаано- лол (длин- тельность приема 17 мес) Пазопаниб (длитель- ность приема 16 мес) 2 courses of I2V, 2 courses of VDC, Radiation therapy (50.4 Gy) Propranolol (for 17 months) Pazopanib (for 16 months)	Прогрес- сия №2 (19 мес) Second progressive disease (19 months)	Гемци- табин/ доцетаксел + пембро- лизумаб Gemcitabine/ docetaxel + pembroliz- umab	Смерть от прогрес- сивной СМ (32 мес) Died of progressive disease (32 months)		

с выявлением при проведении соматического секвенирования ткани опухоли онкогенной мутации в гене *PIK3CA* и паклитаксела. Однако ответа на данную комбинацию достигнуто не было, и спустя 4 мес от верификации прогрессии заболевания пациентка признана инкурабельной. Лучевая терапия на ложе первичной опухоли проведена с паллиативной целью, учитывая развитие интенсивного болевого синдрома. Принимая во внимание особенности клинической презентации и течения заболевания данный случай будет более подробно описан ниже.

Причиной прогрессии у второй пациентки (таблица, случай №5), по-видимому, являлся длительный период до момента корректной верификации диагноза, включавший проведение 2 нерадикальных хирургических вмешательств в неспециализированных онкологических стационарах. Так, после первично проведенной биопсии в другом центре по данным гистологического исследования был ошибочно установлен диагноз гистиоцитоза и специфического лечения не проводилось. Спустя 2 мес констатирована локальная прогрессия заболевания. Выполнена операция в объеме R2, включающая частичную резекцию позвонка L1 и стабилизацию позвоночного столба. По результатам референса гистологического препарата от второй операции в лаборатории патоморфологии НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева установлен диагноз ангиосаркомы, ребенок был направлен в Центр для инициации специфической терапии. Пациентке начата терапия по схеме VDC/паклитаксел, однако на первое введение паклитаксела отмечена инфузионная реакция, потребовавшая отмены препарата и замены последующих курсов на схему I²VA. Повторное хирургическое вмешательство в объеме R2-резекции было выполнено после 2 курсов специфической терапии, т. е. в более ранние сроки, чем запланировано в протоколе CWS. Однако после проведенной операции возник выраженный болевой синдром. В целях определения генеза боли проводились визуализирующие исследования, по данным которых заподозрено наличие послеоперационной гематомы, что, в свою очередь, определило потребность в повторном хирургическом вмешательстве, подтвердившем раннее прогрессирование заболевания.

В связи с непереносимостью паклитаксела продолжено лечение по схеме VDC. Принято решение о проведении химиолучевой терапии в СОД 50,4 Гр с параллельным назначением ингибитора тирозинкиназ пазопаниба в дозировке 450 мг/м²/сут, продемонстрировавшего увеличение частоты тотального патоморфоза опухоли у пациентов с нерабдомиосаркомными СМТ [8], и β-адреноблокатора пропранолола. По результатам обследования после завершения интенсивной фазы лечения зафиксиро-

ван частичный ответ, продолжена терапия пазопанибом и пропранололом общей длительностью 16 мес, которая была остановлена после констатации метастатической прогрессии заболевания спустя 19 мес наблюдения. В последующем применялась противорецидивная терапия по схеме гемцитабин/доцетаксел, пембролизумаб и лучевая терапия на отдельные метастатические очаги. Несмотря на проводимую терапию, через 32 мес от момента постановки диагноза ребенок погиб от прогрессирования основного заболевания.

Как уже отмечалось выше, у пациента с первичной опухолью лопатки (таблица, случай №1), достигшего полного ответа на проведенную первичную терапию, спустя 19 мес констатирован системный рецидив заболевания (поражение правой бедренной кости). В качестве противорецидивного лечения проведено 6 курсов химиотерапии по схеме гемцитабин/доцетаксел, лучевая терапия на область метастатического очага в СОД 50,4 Гр, хирургическое лечение в объеме экстирпации бедренной кости (R0-резекция). Констатирована ремиссия заболевания. Однако через 14 мес от даты диагностирования первого рецидива констатирован второй рецидив с поражением клиновидной кости. На фоне проводимой противорецидивной терапии по схеме гемцитабин/доцетаксел и карбоплатин/паклитаксел параллельно с локальной лучевой терапией отмечено мультифокальное метастатическое поражение головного мозга, повлекшее за собой смерть пациента через 37 мес от момента постановки диагноза.

Таким образом, с медианой наблюдения 32 мес (разброс 6–37 мес) 2 пациента живы без событий (полный ответ – 1, частичный ответ – 1), 3 – погибли от прогрессирования опухолевого процесса через 6, 32 и 37 мес от постановки диагноза. Необходимо отметить, что 2 пациента, которые на момент проведения настоящего анализа были живы без неблагоприятных событий в сроки 21 и 34 мес от момента постановки диагноза, получили терапию в рамках рекомендаций CWS с включением курсов VDC и паклитаксела, а также локальную лучевую терапию, при этом в 1 случае хирургическое вмешательство, направленное на удаление опухоли, не проводилось.

Приводим подробное описание редкого для педиатрической популяции клинического наблюдения ангиосаркомы с поражением кожи.

Клинический случай течения ангиосаркомы с поражением кожных покровов

Девочка, 33 месяца (таблица, случай №4), поступила в НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева для дообследования и верификации диагноза.

Из анамнеза известно, что около 6 мес назад после перенесенной респираторной инфекции

появились болезненность и ограничение движений в области левой нижней конечности, нарушение походки. При обследовании по месту жительства в лабораторных анализах отклонений выявлено не было, по данным магнитно-резонансной томографии (МРТ) тазобедренных суставов и дуплексного исследования сосудов нижних конечностей также патологии не выявлено. Проводилось симптоматическое лечение. Спустя 2 мес в связи с сохранением болевого синдрома госпитализирована в кардиоревматологическое отделение, где при обследовании выявлены лейкоцитоз в крови до 10 тыс/мкл, повышение скорости оседания эритроцитов до 17 мм/ч. По данным миелограммы признаков гемобластоза не выявлено. При проведении мультиспиральной компьютерной томографии головы, органов грудной клетки, брюшной полости, органов малого таза, бедренной кости патологии не обнаружено. Однако выполненное спустя 1 нед ультразвуковое исследование (УЗИ) органов малого таза выявило конгломерат лимфатических узлов в левой паховой области диаметром до 50 мм, с отдельными лимфатическими узлами до 12 × 17 мм, неоднородной структуры, отек кожи и подкожно-жировой клетчатки, деформацию хода вовлеченных артерий и вен. Проведена биопсия патологически измененных тканей. Референс гистологических препаратов в НИИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева выявил в мягких тканях воспалительную инфильтрацию без установленного этиологического фактора.

В последующем клиническая картина усугублялась развитием сгибательной контрактуры в левых тазобедренном и коленном суставах, отеком в области левой паховой складки, появлением вынужденного положения тела. При МРТ и мультиспиральной компьютерной томографии обнаружена картина обширной зоны инфильтрации мягких тканей левой паховой области с распространением в клетчатку малого таза слева с признаками неогомогенного контрастирования. Проведена повторная биопсия зоны левой паховой области. Референс гистологических препаратов в НИИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева выявил опухоль высокой степени злокачественности с перекрестным фенотипом, соответствующим одновременно ангиосаркоме и миелоидной саркоме. За время наблюдения пациентки (спустя 5 мес от появления первых признаков заболевания) отмечено появление папулезных элементов на левом бедре с постепенным увеличением количества элементов и развитием единичных пустул, нарастание болевого синдрома (рисунки 1). Проводилась антибактериальная и анальгетическая терапия.

Спустя 6 мес от манифестации заболевания пациентка поступила в НИИЦ ДГОИ им. Дмитрия

Рисунок 1
Кожные элементы в области правого бедра у пациентки с ангиосаркомой

Figure 1
Skin lesions on the right thigh in the female patient with angiosarcoma



Рогачева. По данным МРТ органов малого таза (рисунки 2) отмечено увеличение размеров опухолевого диффузно-инфильтративного образования левой бедренной области с распространением вдоль левой подвздошно-поясничной мышцы до уровня гребня левой подвздошной кости. При внутривенном контрастировании отмечалось постепенное накопление контрастного препарата в зоне изменений с максимальным накоплением в паренхиматозную фазу. Примерные размеры образования составляли 12 (передне-задний на уровне бедра) × 10 (поперечный на уровне бедра) × 25 (с учетом распространенности в малый таз) см. Отмечался обширный отек подкожно-жировой клетчатки левого бедра и левой части таза.

Проведена биопсия кожных элементов передней поверхности левой бедренной области. Материал отправлен на морфологическое, иммунофенотипическое, цитогенетическое, молекулярно-генетическое и гистологическое исследования. Принято решение о начале специфической терапии доксорубицином в связи с предполагаемым диагнозом «ангиосаркома». Спустя 2 сут от начала терапии получено гистологическое заключение, подтверждающее наличие у пациентки ангиосаркомы.

Учитывая обширную распространенность опухоли, ее проникновение в область малого таза и прохождение магистральных сосудов в толще образования, хирургический метод лечения с куративной целью признан несостоятельным, так как осуществить адекватную резекцию образования без серьезных последствий не представлялось возможным. Опцию дистанционной лучевой терапии решено рассмотреть после оценки ответа на ПХТ.

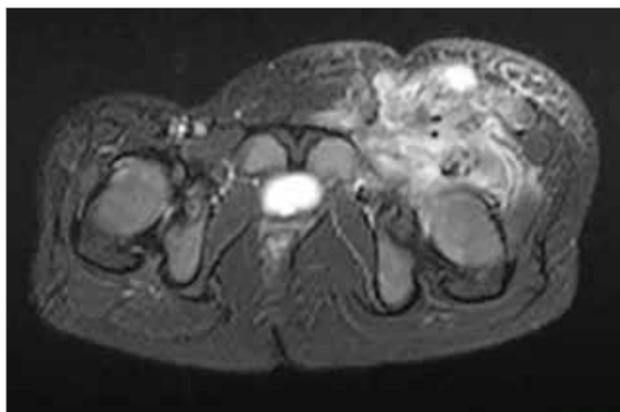
Продолжено проведение ПХТ по схеме I²VAd/I²VA с параллельным введением пропранолола в дозировке 1 мг/кг с интервалом 12 ч, учитывая его эффективность у пациентов взрослого возраста и безопасность данного препарата у детей. После 2 курсов ПХТ отмечалась отрицательная динамика в виде усиливающегося болевого синдрома, изменения цвета кожных элементов левого бедра, увеличения объема бедра в динамике, что расценено как прогрессия основного заболевания. Адекватная оценка размеров опухоли по данным МРТ была невозможна в связи с ее инфильтративным ростом. К этому времени получены результаты высокопроизводительного секвенирования (Next Generation Sequencing) ткани опухоли с использованием таргетной панели, где обнаружена онкогенная миссенс-мутация в гене *PIK3CA*. На основании полученных данных решено перейти

Рисунок 2

МРТ-исследование пациентки с ангиосаркомой кожи (сагиттальная и аксиальная проекции, T2-взвешенные изображения с подавлением сигнала от жира)

Figure 2

MRI of the female patient with cutaneous angiosarcoma (sagittal and axial fat suppressed T2-weighted images)



на вторую линию терапии с использованием селективного ингибитора *PIK3CA* копанлисиба в комбинации с паклитакселом. Однако на фоне терапии второй линии отмечалось появление новых очагов на коже левого бедра и распространение процесса на область больших половых губ: отечность, появление папулезных элементов, гиперемия кожи (рисунок 3).

Купирования болевого синдрома достичь не удалось, несмотря на комбинированную анальгетическую терапию с использованием наркотических анальгетиков в высоких дозах. Ситуация трактовалась как прогрессирование заболевания. В целях уменьшения болевого синдрома принято решение о проведении лучевой терапии на область первичного очага в разовой очаговой дозе 5 Гр до СОД 25 Гр. Учитывая распространенность процесса, химиорезистентность опухоли и агрессивное течение заболевания, пациентка признана инкурабельной.

ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ ИССЛЕДОВАНИЯ

Ангиосаркома является редкой опухолью мезенхимального происхождения, развивающейся преимущественно во взрослой популяции [1, 2]. Данный факт накладывает ограничения на изучение ангиосаркомы в педиатрической популяции.

По данным международной литературы, заболеваемость ангиосаркомой составляет в среднем 2–3 случая на 1 000 000 в год среди всей популяции [9, 10]. У детей соотношение мальчики:девочки составляет 4:3. Возрастной диапазон варьирует от 3 месяцев до 16 лет [11].

Рисунок 3

Прогрессирование кожного синдрома у пациентки с ангиосаркомой кожи

Figure 3

Progression of skin involvement in the female patient with cutaneous angiosarcoma



По результатам исследования CWS 81–96 в детской популяции, E. Vien и соавт. в 2010 г. представили сведения о 14 больных ангиосаркомой с медианой возраста 11,7 года (разброс 0,8–16,1 года), равным распределением среди мальчиков и девочек [4]. В опубликованном в 2020 г. M. Sparber-Sauer и соавт. исследовании группы CWS зафиксированы 12 пациентов, 3 из них в возрасте от 1 года до 5 лет, 4 – от 5 до 10 лет, 5 – старше 10 лет. Соотношение мальчики:девочки составило 0,5:1 [5].

Известные факторы риска, связанные с развитием ангиосаркомы, такие как хронический лимфатический отек, лучевая терапия, воздействие химических токсинов окружающей среды и инородных тел, хорошо изучены у взрослых пациентов [1, 12]. Также к факторам, повышающим риск возникновения ангиосаркомы, относятся наследственные синдромы, включающие нейрофиброматоз 1-го типа, синдром Маффуччи, герминальные мутации в генах *BRCA1* и *BRCA2*, двустороннюю ретинобластому и синдром Клиппеля–Треноне [12, 13]. Исследования документально подтвердили способность ангиосаркомы в редких случаях возникать из других образований, таких как винные пятна, гемангиомы и лимфангиомы [12, 14, 15].

Учитывая происхождение ангиосаркомы из эндотелиальных клеток сосудов, опухоли могут развиваться практически в любом органе. В настоящее время в Классификации опухолей мягких тканей и костей Всемирной организации здравоохранения, опубликованной в 2020 г., ангиосаркомы разделяют на ангиосаркомы мягких тканей и ангиосаркомы с первичным поражением костей [1, 2]. При этом приблизительно 4% всех ангиосарком первично возникают в костях [16]. При поражении мягких тканей преимущественной локализацией являются мягкие ткани туловища, таза, головы и шеи, средостения и внутренних органов (печень, сердце) [11]. При ангиосаркоме костей поражение может быть как солитарным, так и мультифокальным (до 40% случаев), с преимущественным поражением длинных трубчатых костей [16].

Ангиосаркома характеризуется агрессивным течением, высокой частотой развития местных рецидивов и склонностью к метастазированию [3, 4, 9, 12]. Клинически опухоль проявляется увеличивающимся болезненным образованием и иногда презентует острым кровотечением, анемией или коагулопатией [11]. Кожное поражение при ангиосаркоме первоначально может напоминать гематому или быть представлено множественными возвышающимися над поверхностью пурпурно-красными папулами. Подобная клиническая презентация может быть неправильно трактована как доброкачественное

образование, что затрудняет своевременную постановку диагноза [12].

E. Vien и соавт. [17] изучили 10 пациентов с детской ангиосаркомой и пришли к выводу, что эти новообразования образуют специфичную подгруппу детских СМТ, которые демонстрируют агрессивное клиническое поведение, обычно с местными рецидивами и метастазами. В исследовании, проведенном A. Ferrari и соавт. [3], 25% детских ангиосарком характеризовались наличием отдаленных метастазов на момент постановки диагноза. Распространяется ангиосаркома преимущественно гематогенным путем. Наиболее часто встречается метастатическое поражение легких, печени, костей, возможно поражение мягких тканей в области локализации первичной опухоли и региональных лимфатических узлов [18].

Рентгенологически поражение мягких тканей выглядит неспецифично. При проведении компьютерной томографии описывают массы, по плотности похожие на мышечную ткань, но с ярким гетерогенным накоплением контрастного вещества. Могут определяться большие питающие сосуды. При проведении МРТ на взвешенных изображениях выявляют гиперинтенсивные очаги с выраженными пустотами потока [18].

При поражении опухолевым процессом костей на томограммах определяются литические очаги, эксцентрические, локализованные в метадиафизе. Периостальная реакция может отсутствовать, отек мягких тканей может быть минимальным. При этом возможно множественное поражение одной и той же кости [19].

Позитронно-эмиссионная томография/компьютерная томография позволяет оценить распространенность опухолевого процесса и выявить метастазы ангиосаркомы [12].

Стандартом постановки диагноза ангиосаркомы является патоморфологическое исследование. В большинстве случаев макроскопически опухоль плотная, многоузловая, с плохо обозначенными границами, разновеликими полостями, заполненными кровью [11].

Ангиосаркомы мягких тканей состоят из среднего размера клеток, расположенных гнездами, солидно, сосочками и в виде зияющих сосудистых каналов. Опухолевые клетки имеют неправильные гиперхромные или везикулярные ядра и выраженные ядрышки. Цитоплазма эозинофильная с нечеткими границами. Опухоль обычно имеет вазоформирующую архитектуру с шиповидным видом и инфильтративными краями (*рисунок 4*) [11].

Важно отмечать наличие и объем эпителиоидного компонента опухоли, который является фактором плохого прогноза (*рисунок 5*).

В большинстве случаев ангиосаркому можно заподозрить при световой микроскопии путем выявления клеток, образующих рудиментарные сосудистые каналы. Однако вазоформирующая архитектура не всегда очевидна, что определяет потребность в использовании иммуногистохимического исследования. А.Т. Деугур и соавт. [20] опубликовали серию случаев из 15 ангиосарком, возникших во внутренних органах и мягких тканях у пациентов в возрасте 21 года и младше. Оценивались гистологические особенности, включая характер роста (вазоформирующий или солидный). Сплошные участки, состоящие из веретенообразных или эпителиоидных клеток, встречались более чем в 50% опухолей. Эпителиоидная морфология присутствовала, по крайней мере, очагово более чем в 50% случаев.

Рисунок 4

Гистологическое исследование: гиперклеточная опухоль, состоящая из веретеновидных, овоидных и эпителиоидных клеток с крайне высокой митотической активностью. Клетки формируют мелкие полости, заполненные эритроцитами. Окраска гематоксилином и эозином, $\times 200$

Figure 4

Histological examination: a hypercellular tumor composed of spindle-shaped, ovoid and epithelioid cells with extremely high mitotic activity. Cells form small spaces containing erythrocytes. Hematoxylin and eosin staining, $\times 200$

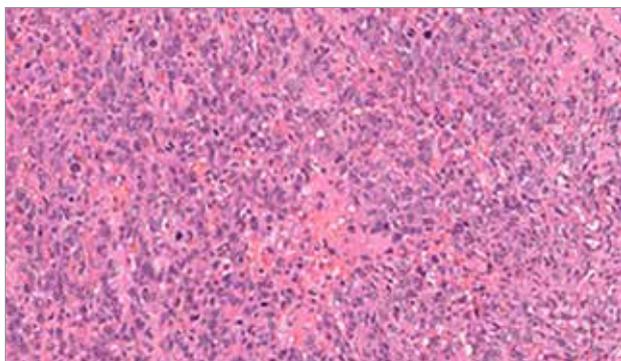
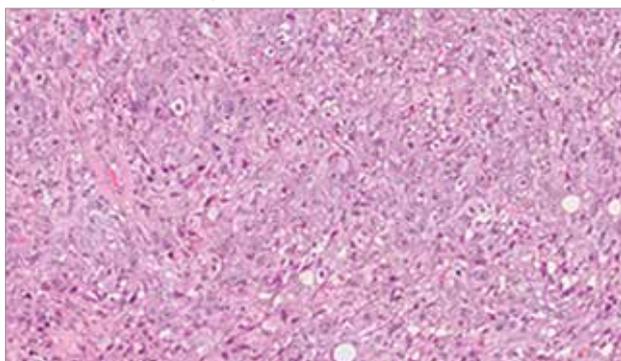


Рисунок 5

Гистологическое исследование: эпителиоидный компонент опухоли, который является важным прогностическим признаком. Окраска гематоксилином и эозином, $\times 200$

Figure 5

Histological examination: the epithelioid component of the tumor which is an important prognostic feature. Hematoxylin and eosin staining, $\times 200$



Имуногистохимическое исследование является важным дополнительным методом в диагностике ангиосарком, особенно при низкодифференцированных формах. В клетках опухоли выявляется экспрессия сосудистых и эндотелиальных маркеров, таких как CD31, CD34 Factor VIII, Fli1, ERG [11] (рисунки 6, 7).

Общими молекулярно-генетическими изменениями при ангиосаркоме является активация сосудисто-специфических рецепторных тирозинкиназ, таких как TIE1, KDR, TEK и FLT1, и пути (PI3K)/Akt, обнаруживаемых в большинстве случаев [1, 13, 21]. Помимо этого, показано, что у молодых взрослых преобладают aberrации гена *CIC*, а при радиационно-обусловленной ангиосаркоме выявляют амплификацию протоонкогена *MYC*, у части больных диагностируют изменения в гене *TP53* [1]. Интересным представляется то, что ангиосаркомы с поражением костей и мягких тканей различаются по молекулярно-генетическим характеристикам. Так, активация сигнальных путей Rb1 и TGF- β явилась отличительным признаком ангиосаркомы костей [21]. Кроме того, обнаружены различные механизмы активации общего для ангиосарком сигнального пути

Рисунок 6

Имуногистохимическое исследование: выраженная мембранная экспрессия клетками опухоли CD34. $\times 200$

Figure 6

Immunohistochemistry: a marked membranous expression of CD34 by tumor cells. $\times 200$

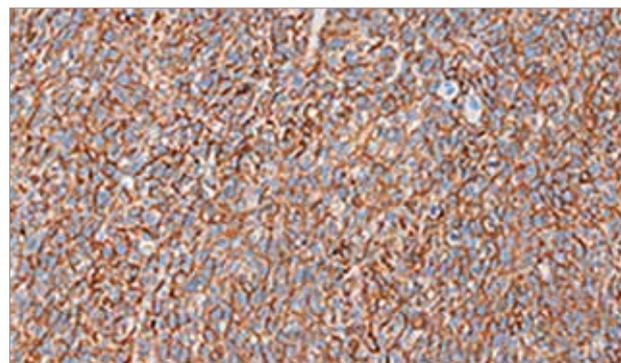
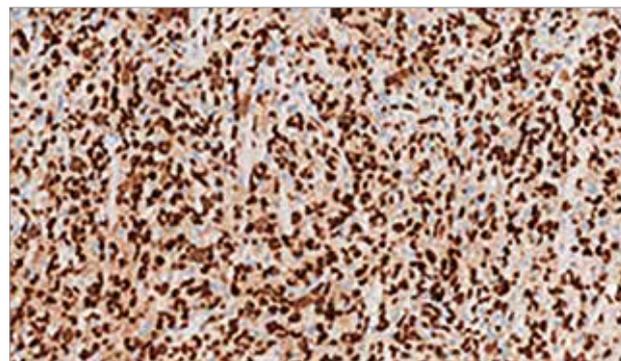


Рисунок 7

Имуногистохимическое исследование: ядерная экспрессия клетками опухоли ERG. $\times 200$

Figure 7

Immunohistochemistry: nuclear expression of ERG by tumor cells. $\times 200$



(PI3K)/Akt: при поражении костей отмечалась сниженная экспрессия *PTEN*, а при поражении мягких тканей наблюдалась гиперэкспрессия *KIT* [21].

Дифференциальный диагноз ангиосаркомы в первую очередь следует проводить с гемангиомой, ювенильной ангиофибромой, эпителиоидной гемангиоэндотелиомой, солитарной фиброзной опухолью, саркомой Капоши, и другими заболеваниями [11, 12].

Стандартным подходом к лечению ангиосаркомы является радикальная хирургическая резекция. Однако в случаях нерезектабельности или метастатического характера ангиосаркомы химиотерапия потенциально может облегчить удаление опухоли за счет уменьшения ее размера и нивелирования метастатического поражения [22–24]. Необходимо подчеркнуть, что практически вся накопленная информация о терапии ангиосаркомы получена на взрослой популяции пациентов. При этом ряд цитостатических препаратов, редко используемых в рутинной клинической практике для лечения злокачественных новообразований у детей, таких как таксанов, включены в педиатрические схемы лечения ангиосаркомы на основе данных об их эффективности, продемонстрированной у взрослых [25].

У взрослых с метастатической формой СМТ стандартом терапии является использование антрациклинов (эпирубицина или доксорубицина), как правило, в сочетании с ифосфамидом. При этом показано, что ангиосаркома характеризуется сопоставимой с другими гистологическими вариантами СМТ чувствительностью к доксорубину [26, 27]. Кроме этого, в отличие от других СМТ при ангиосаркоме продемонстрирована эффективность таксанов, в частности паклитаксела и доцетаксела [25, 28]. По данным ретроспективного исследования EORTC, результаты лечения только паклитакселом сравнимы со схемами терапии на основе антрациклинов – частота объективных ответов (ЧОО) составила от 58 до 75% в зависимости от локализации новообразования [28].

На сегодняшний день не существует достаточных доказательств и прямых сравнений в поддержку определенной схемы в первой линии терапии, и поэтому на практике они используются последовательно [29]. В качестве второй линии терапии предпринимались попытки комбинации различных препаратов. Показана эффективность гемцитабина – антиметаболита из группы антагонистов пиримидинов. В ретроспективном анализе итальянской группы авторов, в который вошли 25 пациентов с распространенными формами ангиосаркомы, получавших монотерапию гемцитабином, ЧОО составила 68%, а медиана бессобытийной (БСВ) и общей (ОВ) выживаемости – 7 и 17 мес соответственно [30]. При этом рандомизированное проспективное исследо-

вание II фазы у пациентов с различными гистологическими вариантами СМТ и наличием отдаленных метастазов показало, что комбинация гемцитабина и доцетаксела превосходила монотерапию гемцитабином. Медиана БСВ составила 6,2 мес для группы гемцитабин/доцетаксел и 3 мес для монотерапии гемцитабином, медиана ОВ составила 17,9 мес и 11,5 мес соответственно [31].

Попытка улучшения эффективности терапии путем добавления к паклитакселу антиангиогенного препарата бевацизумаб успехом не увенчалась. Исследование II фазы данной комбинации продемонстрировало отсутствие ее преимуществ [32]. Однако добавление бевацизумаба в стандартную схему терапии второй линии с использованием гемцитабина и доцетаксела у пациентов с рецидивами и метастатическими формами СМТ показало обнадеживающие результаты – ЧОО составила 49% [33]. При ангиосаркоме данное сочетание препаратов нуждается в дальнейшем изучении в более крупных проспективных исследованиях.

В связи с тем, что ряд злокачественных сосудистых опухолей, включая ангиосаркомы, экспрессируют высокие уровни адренергических рецепторов, была предпринята попытка исследования эффективности ингибирования роста опухоли β-адреноблокатором пропранололом. В исследование E. Pasquier и соавт. вошли 7 пациентов с рецидивирующим/метастатическим заболеванием, получавших метроную терапию винбластином и метотрексатом в сочетании с пропранололом. У 5 пациентов наблюдался частичный ответ на терапию, а у 2 – полный ответ, при этом медиана выживаемости без прогрессирования составила 11 мес, а ОВ – 16 мес [34].

В попытке исследовать активность неселективных ингибиторов тирозинкиназ ретроспективно была оценена эффективность пазопаниба, одобренного для лечения СМТ, прогрессирующих на фоне лечения антрациклинами. Ответ на терапию был зафиксирован в 20% случаев, медиана выживаемости без прогрессирования для пациентов с ангиосаркомой составила 3 мес, медиана ОВ – 9,9 мес [35]. В 2021 г. D. Pink и соавт. были опубликованы результаты использования комбинации паклитаксела и пазопаниба при распространенных формах и рецидивах ангиосаркомы. Показана более высокая эффективность данной комбинации при ангиосаркомах поверхностных мягких тканей с БСВ 11,3 мес и ОВ 21,6 мес [36].

В 2017 г. в исследовании II фазы оценивалась безопасность и активность пембролизумаба – моноклонального антитела против PD-1 – при распространенных СМТ и саркомах костей. Несмотря на то, что ангиосаркомы не были включены в это

исследование, показано, что пембролизумаб обладает клинической активностью, особенно в когорте мягкотканых сарком с частотой ответа 18% [37]. В этом же году опубликовано сообщение об успешном лечении пембролизумабом пациента с метастатической формой ангиосаркомы с длительностью наблюдения 8 мес [38]. Исследование II фазы комбинации ипилимумаба и ниволумаба при метастатической и нерезектабельной ангиосаркоме, опубликованное M.J. Wagner и соавт. в 2021 г., продемонстрировало частоту общего ответа 25%, при этом 6-месячная БСВ составила 38% [39]. E. Rosenbaum и соавт. в своем ретроспективном исследовании показали увеличение выживаемости пациентов, получавших комбинированную терапию, включающую ингибиторы контрольных точек. Так, медиана БСВ составила 11,9 мес, ОВ – 42,5 мес [40].

В педиатрической популяции мало крупных исследований, описывающих мезенхимальные опухоли сосудистого происхождения.

В 2010 г. были опубликованы результаты наблюдения 32 пациентов из Польши и Германии, получавших лечение по поводу сосудистых опухолей высокой и промежуточной степеней злокачественности в 1981–2002 гг., у 14 из которых была диагностирована ангиосаркома. Течение ангиосаркомы в данном исследовании характеризовалось наличием известных прогностически неблагоприятных факторов при СМТ у детей: вовлечением глубоких мягких тканей (71,4%), большими размерами образования (в 64,2%), инвазией в окружающие структуры (в 71,4%), распространенной стадией заболевания (в 85,7%). Пациенты получали стандартную ПХТ, включающую ифосфамид, актиномицин Д и винкристин. Результаты лечения были разочаровывающими: медиана ОВ составила 27 мес, в живых остался только 1 пациент [4]. Таким образом, было показано, что ангиосаркома у детей является высокоагрессивной опухолью с плохим ответом на стандартную ПХТ.

Учитывая доказанную эффективность таксанов, в частности паклитаксела, у взрослых, немецкими исследователями из группы CWS в 2012 г. была выделена отдельная терапевтическая ветвь для лечения ангиосаркомы, включающая комбинацию VDC с паклитакселом. В ретроспективной оценке результатов лечения 12 пациентов по представленной схеме в сочетании с методами локальной терапии полный ответ был достигнут у 10 (83%) из 12 детей. Показатели 5-летней БСВ и ОВ составили 64% и 80% соответственно, что значительно выше, чем при использовании других терапевтических режимов. Таким образом, авторы сделали вывод, что добавление к стандартной системной терапии паклитаксела, а также агрессивный локальный контроль с проведением локальной лучевой терапии

позволили улучшить результаты лечения детей с ангиосаркомой [5].

Полученные в нашем исследовании данные в целом соответствуют описанным в международной литературе. Возраст пациентов был несколько меньше, чем в исследованиях европейских авторов [4, 5]. Интересной особенностью явилось то, что, несмотря на редкое поражение ангиосаркомой костей у детей, по данным мировой литературы, в нашем исследовании в 40% случаев (2/5 пациентов) отмечалось первичное поражение костных структур. Лишь у 1 пациента отмечалось поражение кожи и мягких тканей с характерной для взрослых пациентов клинической картиной и отдельными очагами поражения кожи в области локализации первичной опухоли. Поражения отдаленных органов и систем в момент постановки диагноза не было отмечено ни у одного пациента. Следует особо отметить, что в Классификации опухолей мягких тканей и костей Всемирной организации здравоохранения 2020 г. стадирование ангиосаркомы не рекомендуется, поскольку агрессивное течение заболевания не позволяет использовать стандартные для СМТ системы оценки распространенности опухолевого процесса [1].

Большинство включенных в анализ больных получали терапию в рамках специальных рекомендаций группы CWS для пациентов с ангиосаркомой. При этом у 2 из 4 пациентов, которым проводилась терапия в соответствии с ветвью для лечения ангиосарком протокола CWS, введение паклитаксела сопровождалось развитием инфузионных реакций, не позволивших продолжить лечение данным препаратом.

Важной с практической точки зрения явилась возможность замены паклитаксела на наб-паклитаксел, содержащий нанодисперсный паклитаксел, стабилизированный альбумином, без добавления этанола и макрогола глицерилрицинолеата. Последнее вещество рассматривается как ключевой элемент развития инфузионных реакций при использовании паклитаксела [41]. У 1 (50%) из 2 пациентов с реакцией гиперчувствительности на паклитаксел частичный ответ на терапию был достигнут после продолжения лечения с использованием наб-паклитаксела, что соответствует представленным в литературе сведениям о возможной эффективности такой замены.

Наши данные подтверждают агрессивный характер течения заболевания и в целом неблагоприятный отдаленный прогноз. Так, в 2 случаях отмечалось раннее прогрессирование заболевания на фоне проведения специфической терапии, у 1 пациента был констатирован рецидив заболевания после достижения полного ответа. Лишь 2 больных в настоящее время живы и не имеют признаков прогресси-

рования/рецидива заболевания после завершения специфической терапии.

Тем не менее полученные данные свидетельствуют о том, что у части пациентов проведение программного лечения, основанного на экстраполяции опыта у взрослых пациентов, в частности инкорпорирования в инициальную терапию таксанов (паклитаксел), может обеспечить длительный контроль над заболеванием. Наши данные также подчеркивают важность проведения локальной лучевой терапии, поскольку у 2 выживших пациентов не было отмечено неблагоприятных событий, несмотря на выполнение R1-резекции в одном случае и отсутствие хирургического лечения – в другом.

Интересными представляются полученные результаты лечения пациентов с рецидивами ангиосаркомы, свидетельствующие о потенциальной эффективности комбинаций на основе гемцитабина и таксанов при этом виде СМТ. Также важной, на наш взгляд, является возможность продолжительного контроля над заболеванием у пациентов с прогрессией/рецидивом: у 2 из 3 пациентов при констатации прогрессии/рецидива опухоли химиотерапевтическое лечение с использованием различных комбинаций препаратов проводилось в течение последующих 18 и 30 мес до момента смерти от заболевания.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В заключение хотелось бы отметить необходимость проведения мультицентровых исследований, направленных на регистрацию большего числа случаев заболевания, лучшее понимание биологии педиатрической ангиосаркомы, а также эффективности молекулярно-направленной терапии и иммунотерапии при данном виде опухоли.

ИСТОЧНИК ФИНАНСИРОВАНИЯ

Не указан.

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Авторы статьи подтвердили отсутствие конфликта интересов, о котором необходимо сообщить.

ORCID

Zatsarinnaya O.S. ORCID: <https://orcid.org/0009-0000-2670-547X>
Toporkov M.A. ORCID: <https://orcid.org/0009-0002-3851-6064>
Andreeva N.A. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5626-218X>
Teleshova M.V. ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4042-0125>
Utalieva D.T. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7479-0007>
Stradomskaya T.V. ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0621-191X>
Shcherbakov A.P. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8129-0545>
Grachev N.S. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4451-3233>
Bolshakov N.A. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6313-6712>
Sidorov I.V. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8578-6572>
Kononov D.M. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7732-8184>
Nechesnyuk A.V. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2537-6157>
Shamanskaya T.V. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3767-4477>
Zhukov N.V. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9054-5068>
Kachanov D.Yu. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3704-8783>

Литература

1. Thway K., Billings S.D. Angiosarcoma. In: WHO Classification of Tumours of Soft Tissue and Bone, 5th ed. Lyon, France: IARC Press. 2020. Pp. 176–8.
2. Nielsen G.P., Bovee J.V.M.G. Angiosarcoma of bone. In: WHO Classification of Tumours of Soft Tissue and Bone, 5th ed. Lyon, France: IARC Press. 2020. Pp. 434–6.
3. Ferrari A., Casanova M., Bisogno G., Cecchetto G., Meazza C., Gandola L., et al. Malignant vascular tumors in children and adolescents: a report from the Italian and German Soft Tissue Sarcoma Cooperative Group. *Med Pediatr Oncol* 2002; 39 (2): 109–14. DOI: 10.1002/mpo.10078
4. Bien E., Kazanowska B., Dantonello T., Adamkiewicz-Drozynska E., Balcerska A., Madziara W., et al. Factors predicting survival in childhood malignant and intermediate vascular tumors: retrospective analysis of the Polish and German cooperative paediatric soft tissue sarcoma study groups and review of the literature. *Ann Surg Oncol* 2010; 17 (7): 1878–89. DOI: 10.1245/s10434-010-0991-6
5. Sparber-Sauer M., Koscielniak E., Vokuhl C., Schmid I., Bien E., Seitz G., et al.; CWS Study Group. Endothelial cell malignancies in infants, children and adolescents: Treatment results of three Cooperative Weichteilsarkom Studiengruppe (CWS) trials and one registry. *Pediatr Blood Cancer* 2020; 67 (3): e28095. DOI: 10.1002/pbc.28095
6. [Электронный ресурс] Клинические рекомендации по лечению сарком мягких тканей у детей, 2020 г. URL: https://cr.minzdrav.gov.ru/recomend/76_1 (дата обращения 02.10.2023).
7. Amoroso L., Castel V., Bisogno G., Casanova M., Marquez-Vega C., Chisholm J.C., et al. Phase II results from a phase I/II study to assess the safety and efficacy of weekly nab-paclitaxel in paediatric patients with recurrent or refractory solid tumours: A collaboration with the European Innovative Therapies for Children with Cancer Network. *Eur J Cancer* 2020; 135: 89–97. DOI: 10.1016/j.ejca.2020.04.031
8. Weiss A.R., Chen Y.L., Scharschmidt T.J., Chi Y.Y., Tian J., Black J.O., et al. Pathological response in children and adults with large unresected intermediate-grade or high-grade soft tissue sarcoma receiving preoperative chemoradiotherapy with or without pazopanib (ARST1321): a multicentre, randomised, open-label, phase 2 trial. *Lancet Oncol* 2020; 21 (8): 1110–22. DOI: 10.1016/S1470-2045(20)30325-9
9. Scholsem M., Raket D., Flandroy P., Sciort R., Deprez M. Primary temporal

- bone angiosarcoma: a case report. *J Neurooncol* 2005; 75 (2): 121–5. DOI: 10.1007/s11060-005-0375-0
10. Colas M., G erazime A., Popescu D., Puzenat E., Chaigneau L., Woronoff A.S., et al. Angiosarcoma: A population-based cancer registry descriptive study of 45 consecutive cases diagnosed between 1979 and 2016. *Rare Tumors* 2020; 12: 2036361320979216. DOI: 10.1177/2036361320979216
 11. Ayadi L., Khabir A. Pediatric angiosarcoma of soft tissue: a rare clinicopathologic entity. *Arch Pathol Lab Med* 2010; 134 (3): 481–5. DOI: 10.5858/134.3.481
 12. Young R.J., Brown N.J., Reed M.W., Hughes D., Woll P.J. Angiosarcoma. *Lancet Oncol* 2010; 11: 983–91.
 13. Cao J., Wang J., He C., Fang M. Angiosarcoma: a review of diagnosis and current treatment. *Am J Cancer Res* 2019; 9 (11): 2303–13.
 14. Meis-Kindblom J.M., Kindblom L.G. Angiosarcoma of soft tissue: a study of 80 cases. *Am J Surg Pathol* 1998; 22: 683–97.
 15. Goldblum J.R., Weiss S.W., Folpe A.L. Enzinger and Weiss's soft tissue tumors. ch. 23. *Malignant Vascular Tumors*: Mosby; 2014. pp. 703–32.
 16. Van IJzendoorn D.G.P., Bov e J.V.M.G. Vascular Tumors of Bone: The Evolution of a Classification Based on Molecular Developments. *Surg Pathol Clin* 2017; 10 (3): 621–35. DOI: 10.1016/j.path.2017.04.003
 17. Bien E., Godzinski J., Balcerska A., Rapala M., Izicka-Swieszevska E., Stachowicz-Stencel T., et al. Malignant vascular tumours in children: report from the Polish Pediatric Rare Tumors Study. *Med Wieku Rozwoj* 2004; 82: 145–58.
 18. Gaballah A.H., Jensen C.T., Palmquist S., Pickhardt P.J., Duran A., Broering G., Elsayes K.M. Angiosarcoma: clinical and imaging features from head to toe. *Br J Radiol* 2017; 90 (1075): 20170039. DOI: 10.1259/bjr.20170039
 19. [Electronic resource] Venkatesh M., Bell D., Qureshi P., et al. Angiosarcoma – bone. Reference article, Radiopaedia.org. URL: <https://doi.org/10.53347/rld-25427> (accessed on 12 Feb 2023).
 20. Deyrup A.T., Miettinen M., North P., Houry J.D., Tighiouart M., Spunt S.L., et al. Angiosarcomas arising in the viscera and soft tissue of children and young adults: a clinicopathologic study of 15 cases. *Am J Surg Pathol* 2009; 332: 264–9.
 21. Verbeke S.L., Bertoni F., Bacchini P., Oosting J., Scot R., Kren acs T., Bov e J.V. Active TGF-  signaling and decreased expression of PTEN separates angiosarcoma of bone from its soft tissue counterpart. *Mod Pathol* 2013; 26 (9): 1211–21. DOI: 10.1038/modpathol.2013.56
 22. Florou V., Wilky B.A. Current Management of Angiosarcoma: Recent Advances and Lessons From the Past. *Curr Treat Options Oncol* 2021; 22 (7): 61. DOI: 10.1007/s11864-021-00858-9
 23. Heinhuis K.M., IJzerman N.S., van der Graaf W.T.A., Kerst J.M., Schrage Y., Beijnen J.H., et al. Neoadjuvant Systemic Treatment of Primary Angiosarcoma. *Cancers (Basel)* 2020; 12 (8): 2251. DOI: 10.3390/cancers12082251
 24. Constantinidou A., Sauve N., Stacchiotti S., Blay J.Y., Vincenzi B., Grignani G., et al. Evaluation of the use and efficacy of (neo)adjuvant chemotherapy in angiosarcoma: a multicentre study. *ESMO Open* 2020; 5 (4): e000787. DOI: 10.1136/esmoopen-2020-000787
 25. Penel N., Bui B.N., Bay J.O., Cupissol D., Ray-Coquard I., Piperno-Neumann S., et al. Phase II trial of weekly paclitaxel for unresectable angiosarcoma: the ANGIOTAX Study. *J Clin Oncol* 2008; 26 (32): 5269–74. DOI: 10.1200/JCO.2008.17.3146
 26. Young R.J., Natukunda A., Liti re S., Woll P.J., Wardelmann E., van der Graaf W.T. First-line anthracycline-based chemotherapy for angiosarcoma and other soft tissue sarcoma subtypes: pooled analysis of eleven European Organisation for Research and Treatment of Cancer Soft Tissue and Bone Sarcoma Group trials. *Eur J Cancer* 2014; 50 (18): 3178–86. DOI: 10.1016/j.ejca.2014.10.004
 27. Judson I., Verweij J., Gelderblom H., Hartmann J.T., Sch offski P., Blay J.Y., et al.; European Organisation and Treatment of Cancer Soft Tissue and Bone Sarcoma Group. Doxorubicin alone versus intensified doxorubicin plus ifosfamide for first-line treatment of advanced or metastatic soft-tissue sarcoma: a randomized controlled phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2014; 15 (4): 415–23. DOI: 10.1016/S1470-2045(14)70063-4
 28. Schlemmer M., Reichardt P., Verweij J., Hartmann J.T., Judson I., Thyss A., et al. Paclitaxel in patients with advanced angiosarcomas of soft tissue: a retrospective study of the EORTC soft tissue and bone sarcoma group. *Eur J Cancer* 2008; 44 (16): 2433–6. DOI: 10.1016/j.ejca.2008.07.037
 29. Florou V., Wilky B.A. Current and Future Directions for Angiosarcoma Therapy. *Curr Treat Options Oncol* 2018; 19 (3): 14. DOI: 10.1007/s11864-018-0531-3
 30. Stacchiotti S., Palassini E., Sanfilippo R., Vincenzi B., Arena M.G., Bochicchio A.M., et al. 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
 31. Maki R.G., Wathen J.K., Patel S.R., Priebat D.A., Okuno S.H., Samuels B., et al. Randomized phase II study of gemcitabine and docetaxel compared with gemcitabine alone in patients with metastatic soft tissue sarcomas: results of sarcoma alliance for research through collaboration study 002 [corrected]. *J Clin Oncol* 2007; 25 (19): 2755–63. DOI: 10.1200/JCO.2006.10.4117. Erratum in: *J Clin Oncol* 2007; 25 (24): 3790.
 32. Ray-Coquard I.L., Domont J., Tresch-Bruneel E., Bompas E., Cassier P.A., Mir O., 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): 2797–802. DOI: 10.1200/JCO.2015.60.8505
 33. Dickson M.A., D'Adamo D.R., Keohan M.L., D'Angelo S.P., Carvajal R.D., Gounder M.M., et al. Phase II Trial of Gemcitabine and Docetaxel with Bevacizumab in Soft Tissue Sarcoma. *Sarcoma*. 2015; 2015: 532478. DOI: 10.1155/2015/532478
 34. Pasquier E., Andr e N., Street J., Chougule A., Rekhı B., Ghosh J., et al. Effective Management of Advanced Angiosarcoma by the Synergistic Combination of Propranolol and Vinblastine-based Metronomic Chemotherapy: A Bench to Bedside Study. *EBioMedicine* 2016; 6: 87–95. DOI: 10.1016/j.ebiom.2016.02.026
 35. Koll ar A., Jones R.L., Stacchiotti S., Gelderblom H., Guida M., Grignani G., et al. Pazopanib in advanced vascular sarcomas: an EORTC Soft Tissue and Bone Sarcoma Group (STBSG) retrospective analysis. *Acta Oncol* 2017; 56 (1): 88–92. DOI: 10.1080/0284186X.2016.1234068
 36. Pink D., Andreou D., Bauer S., Brodowicz T., Kasper B., Reichardt P., et al. Treatment of Angiosarcoma with Pazopanib and Paclitaxel: Results of the EVA (Evaluation of Votrient® in Angiosarcoma) Phase II Trial of the German Interdisciplinary Sarcoma Group (GISG-06). *Cancers (Basel)* 2021; 13 (6): 1223. DOI: 10.3390/cancers13061223
 37. Tawbi H.A., Burgess M., Bolejack V., van Tine B.A., Schuetze S.M., Hu J., et al. Pembrolizumab in advanced soft-tissue sarcoma and bone sarcoma (SARC028): a multicentre, two-cohort, single-arm, open-label, phase 2 trial. *Lancet Oncol* 2017; 18 (11): 1493–501. DOI: 10.1016/S1470-2045(17)30624-1. Erratum in: *Lancet Oncol* 2017; 18 (12): e711. Erratum in: *Lancet Oncol* 2018; 19 (1): e8.
 38. Sindhu S., Gimber L.H., Cranmer L., McBride A., Kraft A.S. Angiosarcoma treated successfully with anti-PD-1 therapy – a case report. *J Immunother Cancer* 2017; 5 (1): 58. DOI: 10.1186/s40425-017-0263-0
 39. Wagner M.J., Othus M., Patel S.P., Ryan C., Sangal A., Powers B., et al. Multicenter phase II trial (SWOG S1609, cohort 51) of ipilimumab and nivolumab in metastatic or unresectable angiosarcoma: a substudy of dual anti-CTLA-4 and anti-PD-1 blockade in rare tumors (DART). *J Immunother Cancer* 2021; 9 (8): e002990. DOI: 10.1136/jitc-2021-002990
 40. Rosenbaum E., Antonescu C.R., Smith S., Bradic M., Kashani D., Richards A.L., et al. Clinical, genomic, and transcriptomic correlates of response to immune checkpoint blockade-based therapy in a cohort of patients with angiosarcoma treated at a single center. *J Immunother Cancer* 2022; 10 (4): e004149. DOI: 10.1136/jitc-2021-004149
 41. Szebeni J., Muggia F.M., Alving C.R. Complement activation by Cremophor EL as a possible contributor to hypersensitivity to paclitaxel: an *in vitro* study. *J Natl Cancer Inst* 1998; 90 (4): 300–6.