

Mellkasfali és emlő angiosarcoma sugárkezelés után: a radiogén eredet, a diagnózis és a kezelés kérdései

Polgár Csaba,¹ Orosz Zsolt,² Szerdahelyi Andrea,² Fodor János,¹ Mágori Anikó,²
Czeyda-Pommersheim Ferenc,³ Vámosi Nagy István,³ Szakolczai István,⁴
Fejős Zsuzsanna,⁵ Németh György¹

Országos Onkológiai Intézet, ¹Sugárterápiás Osztály, ²Humán és Kísérletes Daganatpatológiai
Osztály, ³Általános és Mellkassebészeti Osztály, ⁴Kemoterápia „B” Belgyógyászati Osztály,
⁵Bőrgyógyászati Osztály, Budapest

Cél: Előzetes sugárkezelés után kialakult, szekunder mellkasfali és emlő angiosarcomás betegek kórtörténetének bemutatása, valamint irodalmi áttekintés alapján a radiogén eredet, a diagnózis és a kezelés kérdéseinek elemzése. **Módszerek:** Két eset ismertetése és adatgyűjtés a MEDLINE adatbázisából. **Eredmények:** Eseteinkben az előzetes besugárzási mezőknek megfelelően hosszú (6 ill. 8 éves) tünetmentes periódus után alakult ki a szekunder angiosarcoma (AS). A helyes diagnózishoz mindkét esetben a biopsziás és/vagy műtéti specimen hisztopatológiai és immunhisztokémiai vizsgálata vezetett. Első esetünkben a közepesen differenciált AS miatt végzett radikális műtét után a beteg 3 éve tumormentes. A második esetben az irrezekálabilis AS gyors lokális progressziója 4 hónapon belül a beteg halálához vezetett. A mellkasfali és emlő AS-ek incidenciája besugárzás után nagyobb, de az irodalomban a kockázatfokozódás mértékére vonatkozóan elmentmondó adatok találhatóak. Intézetünk anyagában besugárzás után a szekunder AS-ek aránya 0,39%, a becsült kockázatemelkedés 2,4-szeres. Stewart-Treves szindrómában a posztoperatív lymphoedema etiológiai szerepe elsődleges, nem tekinthető radiogén daganatnak. **Következtetések:** Primer emlőrák miatt operált és/vagy sugárkezelt betegeknél a másodlagos AS kialakulásának kockázata nagyobb, mint az egészséges populációban. A sugárkezelés etiológiai szerepe a mellkasfali és emlő AS-ek vonatkozásában valószínű, de továbbra is vitatott. Hosszútávú túlélést csak a korai stádiumban végzett radikális műtét biztosíthat. Adjuváns sugárkezelés az előzetes besugárzás miatt nem végezhető, kemoterápiától csak palliatív hatás várható. Az atípusos klinikai kép, a differenciáldiagnózis nehézségei és a rossz prognózis miatt e ritka kórképek megkülönböztetett figyelmet érdemelnek. *Magyar Onkológia 44:135-139, 2000.*

Purpose: To present medical history of secondary chest wall and breast angiosarcomas (AS) developed after radiotherapy, and to discuss the questions of radiogenic origin, diagnosis and treatment by the review of the literature. **Methods:** Report of two cases and MEDLINE search for relevant publications. **Results:** Secondary AS occurred in a previously irradiated field after a long (6 and 8 years) latency period in both cases. Detailed histopathological and immunohistochemical examinations from the biopsy and/or surgical specimens confirmed the diagnosis as AS. The first patient with moderately differentiated AS was treated successfully with radical surgery. The second patient with irresectable AS died of rapid local progression within 4 months. The incidence of chest wall and breast AS is increased after irradiation, however, controversial data exist in the literature. The incidence of chest wall and breast AS after radiotherapy was found to be 0.39% in our patient population, which means an estimated odds ratio of 2.4 for secondary AS. Stewart-Treves syndrome is not of radiogenic origin, since postoperative lymphoedema has been considered as primary etiological factor. **Conclusions:** Patients treated with surgery and/or radiotherapy for primary breast cancer are at higher risk for developing secondary AS, compared to the healthy population. An etiological relationship between radiotherapy and subsequent AS of chest wall and breast is likely, but still controversial. Initial radical surgery is the only effective treatment for achieving long term survival. Further adjuvant radiotherapy is no longer feasible, due to the previous irradiation. Chemotherapy has only palliative effect. These very rare cases deserve special attention due to the atypical clinical appearance, difficulties of differential diagnosis and poor prognosis. *Polgár Cs, Orosz Zs, Szerdahelyi A, Fodor J, Mágori A, Czeyda-Pommersheim F, Vámosi Nagy I, Szakolczai I, Fejős Zs, Németh Gy. Angiosarcomas of the chest wall and breast after radiotherapy: The questions of radiogenic origin, diagnosis and treatment. Hungarian Oncology 44:135-139, 2000.*

Közlésre érkezett: 2000. március 16.

Elfogadva: 2000. június 2.

Levelezési cím: Dr. Polgár Csaba, Országos Onkológiai Intézet, Sugárterápiás Osztály, 1122. Budapest, Ráth György u. 7-9., e-mail: polgar@oncol.hu, fax: 224-8620

Bevezetés

Az emlődaganatok kevesebb, mint 2%-e (3), az emlősarcomák mintegy 2,7-9,1%-a (22) angiosarcoma (AS). A kialakulásában szerepet játszó etiológiai faktorok többnyire ismeretlenek, de az esetek egy részében emlőcarcinoma miatt végzett besugárzás után észlelik az emlőparenchymából vagy a mellkasfal bőréből kiinduló AS-t (2, 3, 6, 7, 9, 11, 13-15, 18-20, 22, 23). Szekunder AS-radikális mastectomia és axilláris disszekció után - a lymphoedemás felső végtagban is keletkezhet, amit első leírói után Stewart-Treves szindrómának neveznek (17).

Jelen tanulmányunk célja az Intézetünk 15 éves anyagában (1980 és 1994 között primer emlőrák miatt operált 6339 beteg) talált 2 szekunder angiosarcomás betegünk kórtörténetének bemutatása, valamint irodalmi áttekintés alapján a radiogén eredet, a diagnózis és a kezelés kérdéseinek elemzése.

Esetismertetések

Eset 1

65 éves nőbetegnél 1990 decemberében jobb oldali, külső-felső kvadránsból kiinduló invazív

ductalis emlőcarcinoma (pT1c pN0 M0) miatt intézetünk sebészeti osztályán quadrantectomiát és axilláris lymphadenectomiát végeztek. Ezt követően a maradék emlő 50 Gy dózisu telecobalt irradiációját végeztük. Hat éves tünetmentes periódus után az emlőbimbó melletti bőrben kialakult, barnásan áttűnő, 1 cm-es, lokális recidíva gyanúját felvető terime miatt ambuláns excízió történt. A részletes szövettani vizsgálat orsósejtes, „fibroblasztoszerű” daganatsejtekből felépülő, kifejezetten vaszkularizált tumort írt le, denz kötőszöveti strómában (1. táblázat). Az immunhisztokémiai vizsgálatok (citokeratin-, epiteliális membrán antigén- és S-100-negativitás, vimentin-pozitivitás) recidív carcinoma, melanoma illetve neurogen eredet lehetőségét kizárták. Hisztológiai diagnózis: posztirradiációs fibrosarcoma, ép sebézi szélekkel. Tekintettel az ugyancsak negatív CD31 reakcióra AS lehetősége ekkor még nem vetődött fel. A három hónap múlva jelentkező multifokális recidívából vett biopsziából készített metszeten az orsó alakban megnyúlt daganatsejtek szabálytalan, érlumenre emlékeztető képződményeket fogtak közre, illetve intracitoplazmatikus lumeneket tartalmaztak, amelyekben vörösvértestek voltak láthatóak. A szöveti kép alapján az előzetes fibrosarcoma diagnózis nem volt fenntartandó. Végleges kórszövettani diagnózis: multicoloris, közepesen differenciált cutan AS. A megismételt CD31 és a kiegészítésként elvégzett VIII-as faktor és CD34 reakciók pozitivitása a diagnózist megerősítette (1. ábra). A szövettani lelet birtokában mastectomiát végeztünk. A beteg adjuváns sugár- illetve kemoterápiát nem kapott. Jelenleg a követés 10. évében (az ablatio után 3 évvel) a beteg panasz- és tünetmentes.

Eset 2

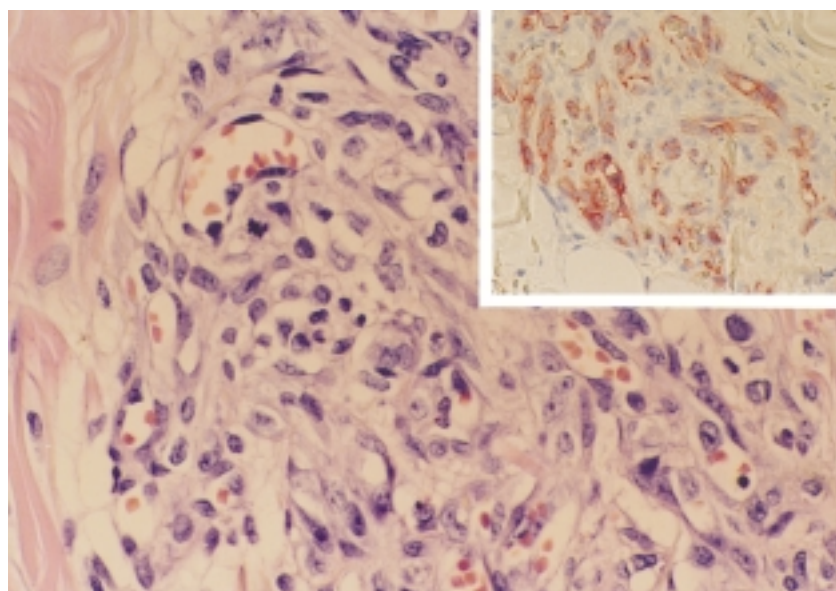
66 éves nőbetegnél 1991 márciusában baloldali, invazív ductalis emlőcarcinoma (pT2 pN0 M0) miatt más kórházban ablatiót és axilláris lymphadenectomiát végeztek. Ezt követően intézetünkben lokoregionális, 45 Gy dózisu, nagy energiájú (12-15 MeV), frakcionált (2,5 Gy/nap) elektronbesugárzást kapott. Hosszú tünetmentességet követően ellenoldali elváltozás miatt 1993 áprilisában jobb oldali mastectomia és hónaljli disszekció történt (hiszt.: cc. duct. inv., pT3 pN0 M0), posztoperatív irradiációval (45 Gy, 2,5 Gy/nap, 12-15 MeV elektron) és Provera kezeléssel kiegészítve. A sugárkezelések után a mellkasfal atrófiás dermatitis alakult ki apró teleangiectasiákkal és enyhe bal kar oedemával. A beteg ezt követően - rendszeres onkológiai ellenőrzés mellett - 1999. július közepéig panasz- és tünetmentes volt. Ekkor a jobb és bal oldali műtéti terület bőre begyulladt. A tünetek kezdete után 3 héttel jelentkezett ambulanciánkon, amikor a sternum felett, mindkét oldali mellkasfalra terjedően lividen elszíneződött bőrelváltozást észleltünk, többszörös bevérzésekkel és 0,5-1 cm-es intracutan göbökkel (2. ábra). Aspirációs citológia: a kenetekben vörösvértestek mellett számos fibroblaszt, illetve néhány helyen egy-két atipusos hámjelleget sejt észlelhető, de malignitás egyér-

1. táblázat.

Angiosarcomák és egyéb (non-vaszkuláris) emlősarcomák előfordulási gyakorisága

Típus	Incidencia (%o)	Relatív kockázat
Primer felsővégtagi, emlő és mellkasfali AS (3, 4, 11)	0,0005-0,17	1
Szekunder felső végtagi AS (Stewart-Treves) (2, 3, 5, 6, 11)	0,0002-4,5	5,8-59,3
Szekunder mellkasfali és emlő AS (2, 3, 6, 11, 18, 22)	0,016-4,0	1-3200
Egyéb (nem AS) szekunder emlősarcoma (2, 3, 6)	0,5-7,8	1,2-3,3

1. ábra. Közepesen differenciált angiosarcoma rosszul differenciált területe. A sejtek orsó alakban megnyúltak, fibroblastokra emlékeztetőek és szabálytalan érlumeneket alkotnak. Számos osztódó alak látható. H&E 200x nagyítás. Inzert: Az orsó alakú sejtek CD31 immunhisztokémiai pozitivitása.



telmü citológiai jele nem látható. Az elvégzett mellkas rgt. és tumormarker-vizsgálatok (CEA, CA-15-3) negatív eredményt adtak. Bőrgyógyászati konzílium a negatív citológia ellenére carcinomatosus erysipelas lehetőségét vetette fel. Lokális antiflogisztikus és szisztémás antibiotikus kezelés hatására a gyulladás lényegesen javult, de a bevérzések komponensek dominánssá váltak, a kifejezetten oedemás bőrben lymphangiectasiák váltak észlelhetővé. Az 1999. augusztus 5-én megismételt citológiai vizsgálat a sejtkép alapján malignus mesenchymális tumor lehetőségét vetette fel és biopsziát javasolt. Az elvégzett próbakimetszés hisztológiai lelete: a megtartott szerkezetű hámborítás alatt kollagénes kötőszöveti rostok között, a subcutan zsírszövetet is infiltráló daganatszövet látható. Szabálytalan alakú érátmetzetekben vörösvértestek azonosíthatóak, a lumenekbe proliferáló endothelsejtek emelkednek (3. ábra). A sejtek polymorphak, megnagyobbodott, szabálytalan alakú, megnyúlt, hyperchrom magokkal bírnak. Diagnózis: posztirradiációs AS a mellkasfal bőrében. Immunhisztokémiai reakciókkal a daganatsejtek pozitív festődést mutattak vaszkuláris antigénekkal (CD31, CD34, VIII-as faktor) (3. ábra). A hisztológiai lelet ismeretében végzett sebészeti konzílium a folyamat kiterjedtsége miatt műtéti beavatkozást nem javasolt. Sugárkezelést az előzetes teljes dózisú irradiáció, kemoterápiát pedig a várható ineffektivitás miatt nem végeztünk. A beteg az AS diagnózisa utáni 4. hónapban lokális progresszió következtében exitált.

Megbeszélés

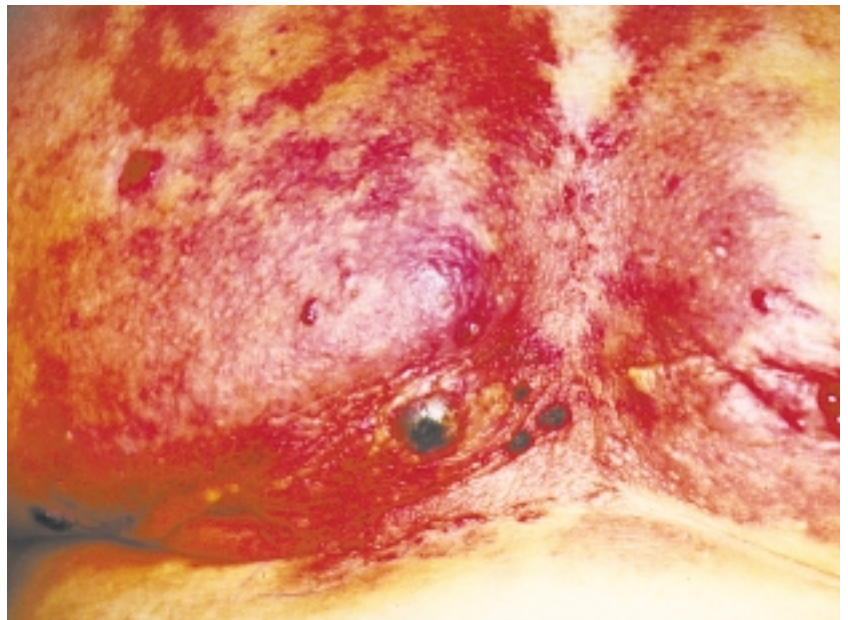
Emlőcarcinoma miatt végzett kezelésekkal összefüggésbe hozható, szekunder AS-ek keletkezhetnek radikális mastectomia és axilláris disszekció után az érintett oldali felső végtagban (2, 3, 5, 6, 10, 17, 20), mastectomia és besugárzás után a mellkasfal bőrében (2, 3, 9), emlőmegtartó műtét és irradiáció vagy definitív sugárkezelés után pedig a maradék emlő bőrében és parenchymájában (2, 3, 6, 7, 11, 13-15, 18, 19, 22, 23). Az irodalomban eddig közölt szekunder felső végtagi, mellkasfali és emlő AS esetek hozzávetőleges száma 300, 30 és 100, azonos sorrendben (2, 5, 6, 7, 11, 14, 15, 18, 23), ugyanakkor több mint 220 primer emlő AS esetről számoltak be (11). Pontos számarányok azért nem adhatóak meg, mert egyes közleményekben a mellkasfalból illetve az emlőállományból kiinduló eseteket együttesen tárgyalják (2).

Cahan és mtsai a radiogén sarcoma kritériumait a következőkben határozták meg: 1. anamnesisben szereplő sugárkezelés, 2. több (3-35) éves látens periódus, 3. szekunder daganat kifejlődése az előzetes besugárzási mező területében, 4. szövettanilag igazolt sarcoma (1).

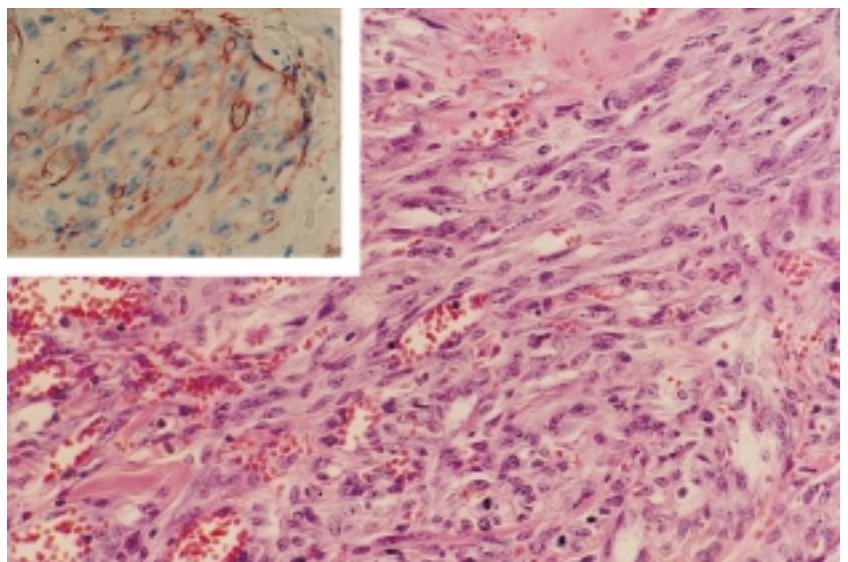
A cahani kritériumok szerint a Stewart-Treves szindróma nem tekinthető radiogén tumornak, mivel a felső végtag a besugárzási mezőn kívül van. Elsődleges etiológiai faktornak a radikális műtét következtében kialakult nyirokpangást tekintik, amit a hónalji besugárzás eset-

leg fokozhat ugyan, de szerepe indirekt és másodlagos (2, 3, 5, 6, 17). Ezt a feltételezést erősíti meg Cozen és mtsai újkeletű megfigyelése, amely szerint az utóbbi időben - a kevésbé radikális emlőműtétek (quadrantectomia, korlátozott hónalji disszekció) előtérbe kerülésével párhuzamosan - a Stewart-Treves szindróma gyakorisága csökken, annak ellenére, hogy a sugárkezelés szerepe az emlődaganatok kezelésében inkább növekedett (2). A lymphoedema daganatindukáló mechanizmusában a nyirokpangás által stimulált citokinek (pl. VEGF) okozta lymphangiomatosisnak is szerepe lehet (2, 5).

2. ábra. Posztirradiációs mellkasfali angiosarcoma. A sternum felett, mindkét mellkasfélre kiterjedő livid bőrelváltozás, többszörös bevérzéssel és 0,5-1 cm-es intracutan göbökkel.



3. ábra. Közepesen differenciált angiosarcoma. Az atípusos endothelsejtek szabálytalan capillariseket hoznak létre, a lumenbe emelkedően proliferálnak. Egy-egy osztódás mellett intracitoplazmatikus lumenképződés is megfigyelhető. H&E 200x nagyítás. Inzert: Az atípusos endothel CD31 immunhisztokémiai pozitivitása.



Ezzel szemben a mellkasfalból és a maradék emlőből kiinduló AS-ek megfelelnek a radiogén daganatok klasszikus kritériumainak (1). Két ismertetetett esetünkben is az előzetes hosszú (6 ill. 8 éves) tünetmentes periódus után, a besugárzási mezők területében alakult ki a szövettanilag igazolt szekunder AS.

A szerzők többsége a besugárzás indukáló hatását elfogadja. Indirekt bizonyíték, hogy az első szekunder emlő AS esetet 1987-ben publikálták és azóta a közlemények száma folyamatosan növekszik (2, 3, 6, 7, 11, 13-15, 18, 19, 22, 23). Ez a gyakoriságnövekedés - a latenciaidő figyelembevételével - egybeesik a konzervatív emlőműtét és sugárkezelés általános elterjedésével (2, 3, 11). Mindezek ellenére több szerző hangsúlyozza a fenti kórképek lehetséges multifaktoriális eredetét (2, 3, 6, 11, 18). Ezek a teljesség igénye nélkül a következők: emlőműtétet követő lymphoedema, Li-Fraumeni szindróma, p53 szuppresszor gén mutáció, BRCA-1 mutáció, xeroderma pigmentosum, herpes zooster, adjuváns kemoterápia, idegentestek, előzetes jóindulatú vaszkuláris elváltozások (arteriovenosus fistulák, angiómák) malignizálódása.

A sugárkezelés daganatindukáló hatásának mechanizmusa is komplex és nem teljesen ismert. Az irradiáció direkt mutagén hatása bizonyított, de a besugárzás okozta érelváltozásoknak (endothel proliferáció, teleangiectasia), illetve a fibrózis okozta másodlagos lymphoedemának szintén szerepe lehet (11).

A besugárzás összdzóisa és a sarcomák előfordulási gyakorisága között eddig egyedül Karlsson és mtsai tudtak összefüggést kimutatni, de azt is csak az ún. nem vaszkuláris szövettani típusok vonatkozásában (6).

A szekunder illetve primer emlő AS-ek incidenciáját a különböző szerzők rendkívül nagy szórással adják meg (1. táblázat) (2-6, 11, 18, 22). A legmegbízhatóbbnak Cozen és mtsai adatai tűnnek, amely szerint a Los Angeles Megye rák-regiszterében és a SEER adatbázisában talált 634 eset elemzése alapján a relatív kockázatfokozódás emlőcarcinomás anamnesis után a felső végtagi, az emlő és mellkasfali AS-ek illetve az egyéb típusú sarcomák vonatkozásában 59,3-, 11,6- illetve 3,3-szoros (2). Az Országos Onkológiai Intézetben 1980-1994 között primer emlőtumor miatt operált 6339 eset közül 1 (0,16 ‰) volt AS (4). Ugyanebben a periódusban 5100 posztoperatív besugárzást kapott betegből 2 esetben (0,39 ‰) alakult ki szekunder AS, így a becsült kockázat-emelkedés beteganyagunkban 2,4-szeres.

A szekunder mellkasfali és emlő AS-eket az esetek jelentős részében későn, már inoperábilis stádiumban ismerik fel (3). Ennek oka az atípusos klinikai kép, a gyakori multifokális és a difúz, gyors lokális progresszió. A gyanút a jellegzetes, hirtelen kialakuló vöröses-livid bőrelváltozások kelthetik fel, amik bevérzésekkel, esetleg subcutan göbökkel együtt jelentkezhetnek. A korai stádiumban még nem egyértelmű klinikai kép gyakran késői irradiációs bőrmellékhatásokhoz (teleangiectasia, bőratrofia) hasonlíthat. A mara-

dék emlőben kialakuló elváltozás esetén rapidan növő tumor tapintható. A mammográfia az esetek egyharmadában nem informatív, sokszor a bőrmegvastagodás lehet az egyetlen látható elváltozás (18, 22). Az aspirációs citológia felvetheti malignitás gyanúját, de alacsony szenzitivitása miatt definitív diagnózist csak a biopsziás anyag hisztológiai vizsgálata adhat (3, 18, 22). Második esetünkben szintén csak a megismételt aspiráció vetette fel mesenchymális tumor lehetőségét. Definitív diagnózishoz azonban csak a biopszia szövettani vizsgálata vezetett. Az esetek jelentős része a mikroszkópos szöveti kép alapján immunhisztokémiai reakciók nélkül is diagnosztizálható. Hematoxylin-eosin festéssel jellegzetes, szabálytalan, anasztomizáló erek, atípusos, osztdó endothelsejtek és a szolid területeken intracitoplazmatikus lumenek és vörösvértetek láthatóak. A vaszkuláris differenciáció immunhisztokémiai reakciókkal is bizonyítható (3). Bár teljesen specifikus reagensek egyelőre a rutin diagnosztikában nem terjedtek el, de a VIII-as faktor, CD31-, CD34- és vimentin-pozitivitás, illetve citokeratin-, desmin-, epiteliális membrán antigén- és S-100-negativitás együttesen segít kizárni a differenciáldiagnosztikai szempontból felmerülő rosszul differenciált carcinoma, amelanotikus melanoma, illetve nem-vaszkuláris eredetű lágyrész-daganatok lehetőségét (3, 11, 14). Fontos hangsúlyozni azonban, hogy az AS-ek egy része citokeratin-pozitivitást mutathat.

Első esetünkben a fals CD31-negativitás és az orsósejtes, "fibroblaszt-szerű" elemek túlértékelése együttesen téves (fibrosarcoma) diagnózist eredményezett, végül azonban a hisztológiai revízió, a megismételt CD31 és a kiegészítésként elvégzett CD34 és VIII-as faktor immunfestés AS-t igazolt.

Az emlő AS-ei a legmalignusabb mammadaganatok, a betegek 90%-a két éven belül exitál (3). A gyors lokális progresszió és recidívahajlam mellett hamar távoli metasztázisok alakulhatnak ki, leginkább a tüdőben, bőrben és csontokban (3). Bár jól differenciált tumor esetén 75%-os túlélésről is beszámoltak, sajnos a posztirradiációs AS-ek túlnyomó többsége grade 3 tumor (3). Hosszútávú túlélést csak az idejében elvégzett radikális műtét (többnyire mastectomia) biztosíthat (3, 4).

Első esetünkben a közepesen differenciált emlő AS radikális műtéte hosszútávú (jelenleg 3 éves) tünetmentességet biztosított. Ezzel szemben a második beteg az inoperábilis mellkasfali AS diagnózisát követően rövid időn belül (4 hónap) exitált. Távoli áttétet egyik betegnél sem diagnosztizáltunk.

Posztirradiációs AS "salvage" műtéte után besugárzás az előzetes teljes dózisu sugárkezelés miatt csak palliatív dózissal (max. 30 Gy) végezhető (15, 22). Az adjuváns illetve palliatív kemoterápia hatékonysága kérdéses (3, 4, 5, 15, 18, 22, 23), a szerzők többsége szerint csak átmeneti, parciális remisszió érhető el, bár esetismertetésben disszeminált stádiumban is beszámoltak 30 éves túlélésről (16). A számításba jövő citosztat-

tikumok: ciszplatin, antraciklinek, ifoszfamid, ciklofoszfamid, DTIC, methotrexate, fluorouracil és ezek kombinációi (8, 11, 16, 22).

Összefoglalva a primer emlőrák miatt operált és/vagy sugárkezelt betegeknél a másodlagos AS kialakulásának kockázata nagyobb, mint az egészséges populációban. A sugárkezelés etiológiai szerepe a mellkasfali és emlő AS-ek vonatkozásában valószínű, de továbbra is vitatott. A 2-10-szeres relatív kockázatfokozódás ellenére azonban abszolút gyakorisága elhanyagolható, így a primer emlőcarcinomák kezelésében nem jelentheti az egyébként szükséges besugárzás ellenjavallatát. Az atipusos klinikai kép, a differenciáldiagnózis nehézségei és a rossz prognózis miatt e ritka kórlepek megkülönböztetett figyelmet érdemelnek. A korai diagnózist követően haladéktalanul elvégzett radikális műtét az esetek egy részében hosszútávú tünetmentes gyógyulást biztosíthat.

Rövidítések:

AS: angiosarcoma

CEA: *carcino-embryonalis antigen*

Gy: Gray

MeV: *mega-elektronvolt*

SEER: *Surveillance, Epidemiology and End Results*

VEGF: *vascular endothelial growth factor*

Irodalom

- Cahan WG, Woodward HQ, Higinbotham NL, et al. Sarcoma arising in irradiated bone: report of eleven cases. *Cancer* 1:3-29, 1948
- Cozen W, Bernstein L, Wang F, et al. The risk of angiosarcoma following primary breast cancer. *Br J Surg* 81:532-536, 1999
- Enzinger FM, Weiss SW (ed.): *Soft tissue tumours*. Mosby - Year Book Inc, St. Louis 1995, pp 641-658
- Farkas E, Orosz Zs, Kovács T, és mtsai. Az emlősarcomák kezelésében szerzett tapasztalataink. *Orv Hetil* 138:195-198, 1997
- Grobmyer SR, Daly JM, Glotzbach RE, et al. Role of surgery in the management of postmastectomy extremity angiosarcoma (Stewart-Treves syndrome). *J Surg Oncol* 73:182-188, 2000
- Karlsson P, Holmberg E, Samuelsson A, et al. Soft tissue sarcoma after treatment for breast cancer - A Swedish population-based study. *Eur J Cancer* 34:2068-2075, 1998
- Kirova YM, Feuilhade F, Calitchi E, et al. Radiation-induced sarcomas following radiotherapy for breast cancer: six case reports and review of the literature. *Breast* 7:277-282, 1998
- Klinkó T, Varga Sz, Takácsi Nagy L, és mtsai. Emlő fibrosarcoma. *Magy Onkol* 43:182-184, 1999
- Lo TCM, Silverman ML, Edelstein A. Postirradiation hemangiosarcoma of the chest wall. *Acta Radiol Oncol* 24:237-240, 1985
- Maddox JC, Evans HL. Angiosarcoma of the skin and soft tissues: a study of forty-four cases. *Cancer* 48:1907-1921, 1981
- Marchal C, Weber B, de Lafontan B, et al. Nine breast angiosarcomas after conservative treatment for breast carcinoma: a survey from French Comprehensive Cancer Centers. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 44:113-119, 1999
- Mazanet R, Antman K. Adjuvant therapy of sarcomas. *Semin Oncol* 18:603-612, 1991
- Otis CN, Peschel R, Mckhann Ch, et al. The rapid onset of cutaneous angiosarcoma after radiotherapy for breast carcinoma. *Cancer* 7:2130-2134, 1986
- Parham DM, Fisher C. Angiosarcomas of the breast developing post radiotherapy. *Histopathology* 31:189-195, 1997
- Schulz U, Gokel JM, Poleska W. Soft tissue sarcomas after radiation treatment for breast cancer. *Strahlenther Onkol* 176:144-149, 2000
- Silverman LR, Deligdisch L, Mandeli J, et al. Chemotherapy for angiosarcoma of the breast: case report of 30-year survival and analysis of the literature. *Cancer Invest* 12:145-155, 1994
- Stewart FW, Treves N. Lymphangiosarcoma in post-mastectomy lymphoedema: report of six cases in elephantiasis chirurgica. *Cancer* 1:64-81, 1948
- Strobbe LJA, Peterse HL, van Tinteren H, et al. Angiosarcoma of the breast after conservation therapy for invasive cancer, the incidence and outcome. An unforseen sequela. *Breast Cancer Res Treat* 47:101-109, 1998
- Taat CW, van Toor BSJ, Slors JFM, et al. Dermal angiosarcoma of the breast: a complication of primary radiotherapy. *Eur J Surg Oncol* 18:391-395, 1992
- Taghian A, De Vathaire F, Terrier P, et al. Long-term risk of sarcoma following radiation treatment for breast cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 21:361-367, 1991
- Varga L, Botos Á, Minik K. Difficulties in early diagnosis and treatment of uncommon breast tumours. *Acta Chir Hung* 36:375-377, 1997
- Wijnmaalen A, van Ooijen B, van Geel BN, et al. Angiosarcoma of the breast following lumpectomy, axillary lymph node dissection and radiotherapy for primary breast cancer: three case reports and a review of the literature. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 26:135-139, 1993
- Williams EV, Banerjee D, Dallimore N, et al. Angiosarcoma of the breast following radiation therapy. *Eur J Surg Oncol* 25:221-222, 1999