



ΕΛΛΗΝΙΚΗ ΔΗΜΟΚΡΑΤΙΑ
Εθνικόν και Καποδιστριακόν
Πανεπιστήμιον Αθηνών
— ΙΔΡΥΘΕΝ ΤΟ 1837 —

ΙΑΤΡΙΚΗ ΣΧΟΛΗ

ΜΕΤΑΠΤΥΧΙΑΚΟ ΠΡΟΓΡΑΜΜΑ ΣΠΟΥΔΩΝ:

«Μυοσκελετική Ογκολογία: Διάγνωση- Θεραπεία- Έρευνα»

Διευθύντρια ΠΜΣ

Π. Κορκολοπούλου Καθ. Ιατρικής Σχολής ΕΚΠΑ

ΔΙΠΛΩΜΑΤΙΚΗ ΕΡΓΑΣΙΑ

ΘΕΜΑ:

**ΚΛΙΝΙΚΑ ΚΑΙ ΠΑΘΟΛΟΓΟΑΝΑΤΟΜΙΚΑ ΧΑΡΑΚΤΗΡΙΣΤΙΚΑ,
ΔΙΑΓΝΩΣΗ ΚΑΙ ΘΕΡΑΠΕΥΤΙΚΕΣ ΕΠΙΛΟΓΕΣ ΣΤΑ
ΣΑΡΚΩΜΑΤΑ ΜΑΣΤΟΥ**

Όν/μο: Ελένη Αθ. Καρατράσογλου

Αρ. μητρώου: 7450702100009

Ιδιότητα: Παθολόγος Ογκολόγος

Επιβλέπουσα ΜΔΕ: Ελευθερία Λακιωτάκη, Επίκουρη Καθηγήτρια

Η παρούσα διπλωματική εργασία εκπονήθηκε στο πλαίσιο των σπουδών για τηναπόκτηση του Μεταπτυχιακού Διπλώματος Ειδίκευσης στη

«Μυοσκελετική Ογκολογία: Διάγνωση- Θεραπεία- Έρευνα»

που απονέμει η Ιατρική Σχολή του Εθνικού & Καποδιστριακού Πανεπιστημίου Αθηνών.

Η ΤΡΙΜΕΛΗΣ ΕΠΙΤΡΟΠΗ

Ελευθερία Λακιωτάκη, Επίκουρη Καθηγήτρια Παθολογικής Ανατομικής, Ιατρική Σχολή ΕΚΠΑ (Επιβλέπουσα)

Πηνελόπη Κορκολοπούλου, Καθηγήτρια Παθολογικής Ανατομικής, Ιατρική Σχολή ΕΚΠΑ

Αναστάσιος Κυριαζόγλου, Παθολόγος Ογκολόγος, Επικουρικός Επιμελητής, Β΄ Προπαιδευτική Παθολογική Κλινική, ΠΓΝΑ «Αττικόν»

ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΑ

ΓΕΝΙΚΟ ΜΕΡΟΣ	Σελ.
1. Σαρκώματα μαλακών μορίων και οστών	4
1.1 Επιδημιολογικά δεδομένα	4
1.2 Γενετικά χαρακτηριστικά	9
1.3 Κλινική εικόνα και διάγνωση	10
2. Εισαγωγή στα σαρκώματα μαστού	13
 ΕΙΔΙΚΟ ΜΕΡΟΣ	
1. Πρωτοπαθή σαρκώματα μαστού	16
1.1 Λιποσάρκωμα	16
1.2 Αγγειοσάρκωμα	18
1.3 Λειομυοσάρκωμα	22
1.4 Ραβδομυοσάρκωμα	26
1.5 Χονδροσάρκωμα	29
1.6 Οστεοσάρκωμα	32
1.7 Χαμηλής κακοήθειας μυοϊνοβλαστικό σάρκωμα	35
1.8 Ινοσάρκωμα	37
1.9 Προέχον δερματοϊνοσάρκωμα	39
1.10 Αδιαφοροποίητο πλειόμορφο σάρκωμα Undifferentiated pleomorphic sarcoma (UPS)	43
1.11 Κακοήθης φυλλοειδής όγκος	45
2. Θεραπευτική προσέγγιση σαρκωμάτων μαστού	48
2.1 Διαχείριση πρώιμης νόσου	48
2.2 Θεραπευτικές επιλογές για την προχωρημένη νόσο	49
3. Radiation Induced Breast Sarcomas	64

ΓΕΝΙΚΟ ΜΕΡΟΣ

1. Σαρκώματα μαλακών μορίων και οστών

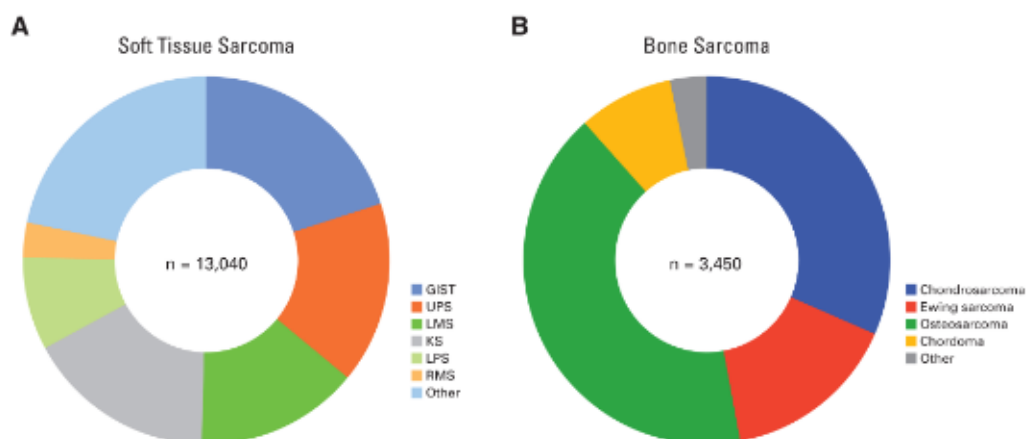
1.1.Επιδημιολογικά δεδομένα

Με τον όρο σαρκώματα περιγράφονται τα μεσεγχυματικής προέλευσης κακοήγη νεοπλάσματα των οστών και των μαλακών μορίων. Τα περισσότερα σαρκώματα προέρχονται εμβρυολογικά από κύτταρα του μεσοδέρματος. Τα σαρκώματα είναι σχετικά σπάνια νεοπλάσματα, καθώς αποτελούν λιγότερο από 1% των κακοήθων όγκων που εμφανίζονται σε ενήλικες και περίπου 15% των κακοήθων όγκων στα παιδιά. Τα σαρκώματα αποτελούν μία ετερογενή ομάδα νεοπλασμάτων, με περισσότερους από 150 τύπους να αναγνωρίζονται στην ταξινόμηση του Παγκόσμιου Οργανισμού Υγείας για όγκους μαλακών μορίων και οστών, με περαιτέρω τυποποίηση με βάση τον σύγχρονο μοριακό φαινότυπο (WHO Classification of Tumours of Soft Tissue and Bone 2020). Στους ενήλικες, τα σαρκώματα μαλακών μορίων είναι περίπου τέσσερις φορές πιο συχνά από τα σαρκώματα των οστών (13.130 έναντι 3.600 περιπτώσεις, αντίστοιχα, το 2020) (Siegel et al., 2020).

Οι ασθενείς με σάρκωμα θα πρέπει να αντιμετωπίζονται από ομάδα ιατρών διαφορετικών ειδικοτήτων σε εξειδικευμένα κέντρα αντιμετώπισης. Στις περισσότερες περιπτώσεις εντοπισμένου σαρκώματος, ως θεραπευτική αντιμετώπιση απαιτείται η πλήρης χειρουργική εξαίρεση του πρωτοπαθούς όγκου. Η χειρουργική εξαίρεση έχει επίσης θέση και στη διαχείριση της ολιγομεταστατικής νόσου, ιδιαίτερα όταν αυτή αφορά πνευμονικές δευτεροπαθείς εντοπίσεις. Η ακτινοθεραπεία (RT) είναι επίσης σημαντική σε πολλούς τύπους σαρκώματος για τη μείωση του κινδύνου τοπικής υποτροπής του όγκου μετά από χειρουργική εξαίρεση για εντοπισμένη νόσο ή για ανακούφιση συμπτωμάτων που σχετίζονται με

τον όγκο. Παίζει επίσης έναν ολοένα και πιο σημαντικό ρόλο στη θεραπεία της ολιγομεταστατικής νόσου. Όσον αφορά στην επικουρική χημειοθεραπεία, ενώ ο ρόλος της είναι πιο αμφιλεγόμενος, παραμένει εξαιρετικά σημαντικός σε επιλεγμένους τύπους σαρκωμάτων, όπως το οστεοσάρκωμα, το σάρκωμα Ewing και το παιδιατρικό ραβδομυοσάρκωμα.

Οι πιο συνηθισμένοι τύποι σαρκώματος περιλαμβάνουν το GIST, το λειομυοσάρκωμα, το λιποσάρκωμα και το αδιαφοροποίητο πλειόμορφο σάρκωμα (Undifferentiated Pleomorphic Sarcoma, UPS). Το οστεοσάρκωμα και το χονδροσάρκωμα είναι τα δύο πιο κοινά σαρκώματα με οστική εντόπιση στους ενήλικες. Αν και το οστεοσάρκωμα μπορεί να εμφανιστεί και σε μαλακά μόρια (εξωσκελετικό οστεοσάρκωμα), είναι σημαντικό να σημειωθεί ότι πρόκειται για διαφορετική οντότητα με διαφορετική θεραπευτική προσέγγιση. Το σάρκωμα Ewing μπορεί να εμφανιστεί είτε στα οστά είτε στα μαλακά μόρια και αντιμετωπίζεται με τον ίδιο τρόπο. Το Σχήμα 1-1 δείχνει τη σχετική συχνότητα ορισμένων από τους πιο κοινούς τύπους σαρκώματος.



Σχήμα 1-1: Σχετική συχνότητα σαρκωμάτων μαλακών μορίων και οστών (ASCO SEP 2022)

Τα περισσότερα σαρκώματα εμφανίζονται απουσία κάποιου συνδρόμου κληρονομικής προδιάθεσης για καρκίνο ή έκθεσης σε συγκεκριμένους περιβαλλοντικούς παράγοντες. Η συχνότητα εμφάνισής τους γενικά αυξάνεται με την ηλικία, αν και υπάρχουν εξαιρέσεις για ορισμένους τύπους. Το σάρκωμα Ewing, το ραβδομυοσάρκωμα (εμβρυϊκός και κυψελιδικός υπότυπος) και το οστεοσάρκωμα εμφανίζονται πιο συχνά σε παιδιά και νεαρούς ενήλικες. Οι ενήλικες ηλικίας μικρότερης των 35 ετών διατρέχουν αυξημένο κίνδυνο για συνοβιακό σάρκωμα και δεσμοπλαστικό μικροστρογγυλοκυτταρικό όγκο.

Πολλά κληρονομικά σύνδρομα σχετίζονται με την ανάπτυξη σαρκωμάτων (Πίνακας 1-1). Σε μια διεθνή γονιδιωματική μελέτη με περισσότερους από 1.000 συμμετέχοντες ασθενείς με σάρκωμα, αναγνωρίστηκαν παθογόνες germ line μεταλλάξεις στο 10% περίπου των ασθενών ενώ μια σημαντική μειοψηφία είχε πολλαπλές γονιδιωματικές παραλλαγές, υποδηλώνοντας αλληλεπίδραση σπάνιων μεταλλάξεων στον κίνδυνο ανάπτυξης σαρκώματος (Ballinger et al., 2016). Τα άτομα με σύνδρομο Li-Fraumeni διατρέχουν σημαντικό κίνδυνο για την ανάπτυξη σαρκώματος των οστών ή σαρκωμάτων μαλακών μορίων (Bougeard et al., 2015). Σε μια μεγάλη μελέτη ασθενών με σάρκωμα, οι germ line μεταλλάξεις του ογκοκατασταλτικού γονιδίου *TP53* ήταν παρούσες σε περίπου 3% των περιπτώσεων (Mitchell et al., 2013).

Πίνακας 1-1: Γενετικά σύνδρομα σχετιζόμενα με σαρκώματα (ASCO SEP 2022)

Syndrome	Genetic Abnormality	Associated Sarcoma Types
Li-Fraumeni syndrome	<i>TP53</i> mutation	Various types of STS and bone sarcomas
Retinoblastoma	<i>RB1</i> gene deletion	Leiomyosarcoma, osteosarcoma
Neurofibromatosis type 1	<i>NF1</i> mutation	MPNST, GIST
Gardner syndrome	<i>APC</i> mutation	Desmoid tumor
McCune-Albright syndrome	<i>GNAS1</i> mutation	Osteosarcoma
Bloom syndrome	<i>RECQL3</i> mutation	Embryonal RMS, osteosarcoma
Rothmund-Thomson syndrome	<i>RECQL4</i> mutation	Osteosarcoma
Werner syndrome	<i>WRN</i> mutation	Osteosarcoma
Costello syndrome	<i>HRAS</i> mutation	Embryonal RMS
Nijmegen breakage syndrome	<i>NBS1</i> mutation	Embryonal RMS
Carney-Stratakis syndrome	<i>SDH</i> mutation	GIST
Noonan syndrome	<i>PTPN11</i> mutation	Embryonal RMS, giant cell tumor, PVNS

Abbreviations: APC, APC regulator of WNT signaling pathway; GIST, gastrointestinal stromal tumor; GNAS1, GNAS complex locus; HRAS, HRAS protooncogene, GTPase; MPNST, malignant peripheral nerve sheath tumor; NBS1, nibrin; NF1, neurofibromin 1; PTPN11, protein-tyrosine phosphatase, nonreceptor-type 11; PVNS, pigmented villonodular synovitis; RB1, RB transcriptional corepressor 1; RECQL3/4, RECQ protein-like 3/4; RMS, rhabdomyosarcoma; SDH, sarcosine dehydrogenase; STS, soft tissue sarcoma; TP53, tumor protein p53; WRN, Werner syndrome.

Παραπομπή για γενετική συμβουλευτική και γονιδιακό έλεγχο θα πρέπει να γίνεται σε ασθενείς με σάρκωμα μαλακών μορίων ή οστών, ηλικίας μικρότερης των 46 ετών, οι οποίοι έχουν επίσης οικογενειακό ιστορικό σαρκώματος μαλακών μορίων, οστών, καρκίνου του μαστού, όγκων του κεντρικού νευρικού συστήματος (ΚΝΣ) ή φλοιοεπινεφριδιακό καρκινώματος, σε πρώτου ή δεύτερου βαθμού συγγενείς ηλικίας μικρότερης των 56 ετών.

Ορισμένα επιδημιολογικά δεδομένα υποστηρίζουν πιθανή συσχέτιση μεταξύ της επαγγελματικής έκθεσης στο χλωριούχο βινύλιο ή της έκθεσης στον απεικονιστικό παράγοντα Thorotrast και της ανάπτυξης ηπατικού αγγειοσαρκώματος, αν και τα αποτελέσματα των μετα-αναλύσεων αυτών των δεδομένων ήταν ασαφή (Falk et al., 1981).

Υπάρχει επίσης ένας μικρός (< 1%) αλλά υπολογίσιμος μακροπρόθεσμος κίνδυνος ανάπτυξης σαρκώματος μαλακών μορίων ή οστών μετά από έκθεση σε θεραπευτική ακτινοβολία (Virtanen et al., 2006). Παρά την χαμηλή συχνότητα, είναι σημαντικό να αναγνωρίζονται άμεσα τα συμπτώματα που σχετίζονται με την ανάπτυξη σαρκωμάτων δευτερογενώς μετά από ακτινοβολία, ιδιαίτερα αγγειοσαρκώματος του μαστού σε ασθενείς με ιστορικό καρκίνου του μαστού, καθώς και σε παιδιατρικούς ασθενείς (Nguyen et al., 2008, Guerin et al., 2007). Υπολογίζεται ότι τα σαρκώματα που σχετίζονται με την προηγούμενη έκθεση σε θεραπευτική ακτινοβολία αποτελούν περίπου το 3% έως 6% όλων των νέων διαγνώσεων σαρκώματος (Penel et al., 2008b). Σε μία αναδρομική μελέτη η διάμεση λανθάνουσα περίοδος ανάπτυξης σαρκώματος μετά από έκθεση σε ακτινοβολία ήταν 8,6 έτη (εύρος 6 μήνες έως 44 έτη), με το αγγειοσάρκωμα μαστού να παρουσιάζει τη μικρότερη λανθάνουσα περίοδο (Cha et al., 2004). Η μελέτη της συχνότητας εμφάνισης σαρκώματος σε επιζώντες από έκρηξη ατομικής βόμβας, υποστήριξε ότι η έκθεση σε μέτρια επίπεδα ιοντίζουσας ακτινοβολίας, χαμηλότερα από αυτά που συνήθως χορηγούνται για θεραπευτικούς σκοπούς, αυξάνει επίσης τον κίνδυνο εμφάνισης σαρκώματος οστών και μαλακών μορίων (Samartzis et al., 2013).

Άλλοι παράγοντες κινδύνου για την ανάπτυξη σαρκωμάτων περιλαμβάνουν το λεμφοίδημα (αγγειοσάρκωμα) και τη λοίμωξη από τον ανθρώπινο ερπητοϊό 8 (HHV-8, σάρκωμα Kaposi [KS]). Το KS σχετίζεται αιτιολογικά με τον HHV-8 και εμφανίζεται στο πλαίσιο ανοσολογικής ανεπάρκειας, κυρίως λόγω της λοίμωξης από HIV, αλλά και σε χρόνια ανοσοκατασταλμένους ασθενείς, συμπεριλαμβανομένων των ληπτών μοσχευμάτων απουσία HIV.

1.2.Γενετικά χαρακτηριστικά

Τα σαρκώματα εμφανίζουν ένα ευρύ φάσμα γενετικών μεταλλάξεων, συμπεριλαμβανομένων σύνθετων χρωμοσωμικών ανωμαλιών, χρωμοσωμικών διαμεταθέσεων που περιλαμβάνουν μεταγραφικούς παράγοντες, υπερέκφραση συνδεδετών υποδοχέων τυροσινικών κινασών και γονιδιακές μεταλλάξεις που καταλήγουν μεταξύ άλλων σε ενεργοποίηση ενδοκυττάρων κινασών, γονιδιακή ενίσχυση και απενεργοποίηση ρυθμιστικών του κυτταρικού κύκλου πρωτεϊνών (Siegel et al., 2020, Hall et al., 2019) (Πίνακας 1-2).

Περίπου το 30% έως 40% των σαρκωμάτων έχουν καθορισμένες, επαναλαμβανόμενες και ειδικές γενετικές μεταλλάξεις που συμβάλλουν στην παθογένεση της νόσου. Αυτές οι αλλοιώσεις έχουν ιδιαίτερα σημαντική διαγνωστική αξία, ειδικά σε περιπτώσεις όπου τα ιστολογικά ευρήματα δεν οδηγούν σε σίγουρη διάγνωση. Η σύγχρονη ανάλυση χρωμοσωμικών διαμεταθέσεων με χρήση *in situ* φθορίζοντος υβριδισμού ή αλυσιδωτής αντίδρασης πολυμεράσης που μπορεί να πραγματοποιηθεί σε ιστό εγκλεισμένο σε παραφίνη, συμβάλει καθοριστικά στην ταυτοποίηση αυτών των νεοπλασμάτων.

Η ανάλυση αλληλουχίας του γονιδιώματος του όγκου (tumor genome sequencing) αναδεικνύει δυνητικά ενεργές μεταλλάξεις σε λιγότερο από 20% των ασθενών με σαρκώματα ενώ ο αντίκτυπος αυτής της ανάλυσης στην επιβίωση δεν έχει ακόμη καθοριστεί (Groisberg et al., 2017). Δύο σημαντικές χαμηλής συχνότητας ενεργές γενετικές μεταλλάξεις που παρατηρούνται περιστασιακά σε ασθενείς με σάρκωμα είναι οι διαμεταθέσεις των γονιδίων NTRK και η υψηλή μικροδορυφορική αστάθεια (Microsatellite Instability, MSI). Αν και τα περισσότερα σαρκώματα εμφανίζουν χαμηλό φορτίο μεταλλάξεων όγκου (Tumor Mutational Burden, TMB), η αναγνώριση της υποομάδας των ασθενών με

υψηλό TMB έχει ιδιαίτερη σημασία καθώς οι συγκεκριμένοι ασθενείς μπορεί να έχουν όφελος επιβίωσης από την χορήγηση ανοσοθεραπείας στη μεταστατική ή υποτροπιάζουσα νόσο .

Πίνακας 1-2: Αντιπροσωπευτικές γενετικές μεταλλάξεις στα σαρκώματα (ASCO SEP2022)

Class of Alteration	Sarcoma Subtype	Genetic Change	Frequency (%)
Activating mutation	GI stromal tumor	<i>KIT</i> or <i>PDGFRA</i> mutation	> 90
	Desmoid fibromatosis	<i>b-catenin</i> or <i>APC</i> mutations	85-90
	Chondrosarcoma	<i>IDH1/2</i> mutations	54-100
	PEComa	<i>TSC1/2</i> mutations	~50
Ligand expression	Dermatofibrosarcoma protuberans	<i>PDGF</i>	-100
	Giant cell tumor of the bone	<i>RANK</i> ligand	-100
Inactivation/deletion	Myxofibrosarcoma	<i>NFI</i> mutation, <i>NFI</i> deletion	~10-20, > 90
	Malignant peripheral nerve sheath tumor		
Gene amplification	Epithelioid sarcoma, rhabdoid tumors	<i>INI1</i> loss	81
	Well-differentiated and dedifferentiated liposarcoma	<i>CDK4</i> , <i>MDM2</i>	> 90
Translocation	Synovial sarcoma	t(X;18) <i>SYT-SSX1</i> or <i>SYT-SSX2</i>	> 90
	Ewing sarcoma	t(11;22) <i>EWSR1-FLI1</i>	> 85
		t(21;22) <i>EWSR1-ERG</i>	5-10
	Alveolar rhabdomyosarcoma	t(2;13) <i>PAX3-FOXO1</i>	-70
		t(1;13) <i>PAX7-FOXO1</i>	-15
Inflammatory myofibroblastic tumors	<i>ALK</i> fusions	50	

Abbreviations: ALK, anaplastic lymphoma kinase; APC, APC regulator of WNT signaling pathway; CDK4, cyclin-dependent kinase 4; EWSR1-ERG, fusion of EWS RNA-binding protein 1 and ETS transcription factor ERG; EWSR1-FLI1, fusion of EWS RNA-binding protein 1 and FLI1 protooncogene, ETS transcription factor; FOXO1, forkhead box O1; GI, gastrointestinal; IDH1/2, isocitrate dehydrogenase 1/2; INI1, integrase interactor 1; KIT, KIT protooncogene,

1.3.Κλινική εικόνα και διάγνωση

Τα σαρκώματα μαλακών μορίων γενικά εμφανίζονται ως ταχέως αναπτυσσόμενες μάζες που μερικές φορές συνοδεύονται από πόνο, ενώ τα σαρκώματα των οστών συχνά εμφανίζονται ως επώδυνη περιοχή στο σημείο του πάσχοντος οστού, με ή χωρίς παρουσία διόγκωσης. Μία μάζα μαλακών μορίων μπορεί να θέσει την κλινική υποψία σαρκώματος είτε λόγω υφής (γενικά πιο σκληρή στην ψηλάφηση) είτε λόγω θέσης (συνήθως βαθιά στο υποδόριο λίπος). Σε αυτό το σημείο θα πρέπει να τονιστεί ότι πρόκειται για σπάνια νεοπλάσματα. Για παράδειγμα, η επίπτωση των καλοηθών λιπωμάτων παραμένει τουλάχιστον 100 φορές μεγαλύτερη από

την αντίστοιχη των κακοηθών λιποσαρκωμάτων. Ανεξάρτητα από την κλινική εικόνα, οι μάζες μαλακών μορίων που αυξάνονται σε μέγεθος, που σχετίζονται με κλινικά συμπτώματα ή έχουν διάμετρο μεγαλύτερη των 5 cm, χρειάζονται τουλάχιστον απεικονιστική διερεύνηση πριν από την προσπάθεια χειρουργικής εξαίρεσης. Το υπερηχογράφημα και η μαγνητική τομογραφία είναι απαραίτητα απεικονιστικά εργαλεία για την αξιολόγηση ενός ύποπτου σαρκώματος καθώς μπορούν να βοηθήσουν στη διαφορική διάγνωση ανάμεσα σε ένα σαφώς καλοήθες λίπωμα από μία δυνητικά κακοήθη βλάβη. Η βιοψία δια βελόνης είναι η μέθοδος εκλογής για λήψη βιοπτικού υλικού όταν υπάρχει υποψία σαρκώματος, ιδανικά σε συνεργασία με έναν ορθοπαιδικό ή χειρουργό ογκολόγο για να διασφαλιστεί η καλύτερη προσέγγιση που θα επιτρέψει την ολική εκτομή. Η αναρρόφηση με λεπτή βελόνα δεν προτιμάται καθώς δεν εξασφαλίζει επαρκή ποσότητα ιστού, μην επιτρέποντας την ακριβή εκτίμηση του ιστολογικού υποτύπου ή του βαθμού κακοηθείας.

Τα δερματικά αγγειακά νεοπλάσματα όπως το αγγειοσάρκωμα και το σάρκωμα Kaposi, εμφανίζονται συχνά ως σαφώς αφορισμένες κόκκινες, ιώδεις, μπλε ή καστανόφαιες δερματικές περιοχές (Εικ. 1). Στην πλειοψηφία τους οι βλάβες είναι επίπεδες χωρίς παρουσία διόγκωσης ή οιδήματος. Το αγγειοσάρκωμα που εμφανίζεται στο χόριο του δέρματος στους ηλικιωμένους και το σάρκωμα Kaposi που εμφανίζεται στο πλαίσιο του HIV/AIDS, συχνά αφορούν την ανατομική περιοχή της κεφαλής-τραχήλου και είναι πολυεστιακά. Το σάρκωμα Kaposi που εμφανίζεται απουσία μόλυνσης από τον ιό HIV (αναφέρεται ως κλασικό σάρκωμα Kaposi) συνήθως περιλαμβάνει αποκλειστικά τα κάτω άκρα. Το προχωρημένο σάρκωμα Kaposi (συνήθως στο πλαίσιο του AIDS) μπορεί να επεκτείνεται στους σύστοιχους λεμφαδένες (με αποτέλεσμα σοβαρό

οίδημα), το στοματοφάρυγγα, τη γαστρεντερική οδό ή το αναπνευστικό σύστημα.



Εικ. 1: (A) Αγγειοσάρκωμα στο τριχωτό της κεφαλής. (B) Αγγειοσάρκωμα που εμφανίζεται σε προηγούμενο πεδίο ακτινοβολίας. (C) Αγγειοσάρκωμα που σχετίζεται με χρόνια λεμφοίδημα. (D) Σάρκωμα Καροσι που αφορά τους μηρούς, προκαλώντας λεμφοίδημα και οίδημα του οσχέου. (E) Σάρκωμα Καροσι των ούλων. (F) Σάρκωμα Καροσι της κεφαλής, που προκαλεί περικογχικό ερύθημα και οίδημα. (ASCO SEP 2022)

2. Εισαγωγή στα σαρκώματα μαστού

Ο καρκίνος του μαστού αντιπροσωπεύει τον πιο συχνό σε επίπτωση καρκίνο στις γυναίκες και την δεύτερη σε συχνότητα αιτία θανάτου που σχετίζεται με τον καρκίνο (Siegel et al., 2020). Η συντριπτική πλειοψηφία των διηθητικών καρκίνων του μαστού είναι αδενοκαρκινώματα, τα οποία περαιτέρω διαχωρίζονται σε λοβιακά και πορογενή καρκινώματα. Τα σαρκώματα του μαστού, από την άλλη πλευρά, είναι πολύ σπάνιες ιστολογικά ετερογενείς μη επιθηλιακές, μεσεγχυματικής προέλευσης κακοήθειες του μαστού. Τα σαρκώματα του μαστού θα πρέπει να διαφοροποιούνται από τον κακοήγη φυλλοειδή όγκο και το μεταπλαστικό καρκίνωμα του μαστού, καθώς πρόκειται για διαφορετικής ιστολογικής προέλευσης νεοπλασματικές οντότητες (Adem et al., 2004). Η σπανιότητα αυτών των όγκων περιορίζει τη δυνατότητα διεξαγωγής κλινικών μελετών μεγάλων κοορτών και οι περισσότερες σχετικές μελέτες αφορούν σε μικρές αναδρομικές σειρές και case reports με περιορισμένη μακροπρόθεσμη παρακολούθηση (follow up).

Η διάμεση ηλικία κατά τη διάγνωση ενός σαρκώματος μαστού κυμαίνεται μεταξύ 45 και 55 ετών (Confavreux et al., 2006, Zelek et al., 2003). Το διάμεσο μέγεθος του πρωτοπαθούς όγκου είναι περίπου 5 cm, το οποίο είναι μεγαλύτερο από το αντίστοιχο ενός επιθηλιακού καρκινώματος του μαστού, ενώ η λεμφαδενική διήθηση είναι ιδιαίτερα ασυνήθιστη. Οι πιο συνηθισμένοι τύποι των σαρκωμάτων μαστού είναι το αγγειοσάρκωμα, το λιποσάρκωμα, το ινοσάρκωμα, το οστεοσάρκωμα, το χονδροσάρκωμα, το λειομυοσάρκωμα, το αδιαφοροποίητο πλειόμορφο σάρκωμα και το σάρκωμα Kaposi (Lahat et al., 2012, Duncan and Lautner, 2018), με το πιο κοινό να είναι το αγγειοσάρκωμα. Παράγοντες που έχουν αναγνωριστεί ότι έχουν προγνωστική αξία, η οποία μπορεί να σχετίζεται είτε με την ολική επιβίωση είτε με την ελεύθερη νόσου επιβίωση, είναι ο βαθμός κακοήθειας

του όγκου (grade), ο ιστολογικός τύπος του αγγειοσαρκώματος, η παρουσία νόσου στα χειρουργικά όρια και το μέγεθος του όγκου.

Υπάρχει σαφής διάκριση μεταξύ των de novo αναπτυσσόμενων πρωτοπαθών σαρκωμάτων του μαστού και των δευτεροπαθών σαρκωμάτων που αναπτύσσονται στο μαστό μετά από ακτινοθεραπεία (RT), ή στο πλαίσιο χρόνιου λεμφοιδήματος, παρόμοια με τα δευτεροπαθή σαρκώματα του βραχίονα (σύνδρομο Stewart-Treves) μετά από μασχαλιαίο λεμφαδενικό καθαρισμό (Brady et al., 1994, Lagrange et al., 2000). Και οι 2 οντότητες είναι σπάνιες, αντιπροσωπεύοντας <1% όλων των πρωτοπαθών κακοηθειών του μαστού και <5% όλων των σαρκωμάτων (Voutsadakis et al., 2011). Ο ετήσιος ρυθμός επίπτωσης για το σάρκωμα του μαστού ποικίλλει στη βιβλιογραφία ανάλογα με τους ιστολογικούς υποτύπους που περιλαμβάνονται στις διαφορετικές σειρές. Μια αναδρομική ανάλυση του Σουηδικού εθνικού μητρώου καρκίνου κατέγραψε μια συνολική επίπτωση της τάξης των 1,5–2 περιπτώσεων ανά εκατομμύριο ανά έτος (Karlsson et al., 2020). Τα επαγόμενα από ακτινοβολία σαρκώματα μαστού (Radiation-Induced Breast Sarcomas, RIBS) αποτελούν περίπου το ένα τρίτο των σαρκωμάτων μαστού, με το αγγειοσάρκωμα να είναι ο πιο κοινός υπότυπος. Η αθροιστική επίπτωση των RIBS υπολογίστηκε σε 0,3% στα 15 χρόνια μετά την RT (Yap et al., 2002).

Οι κοινές απεικονιστικές μέθοδοι μαστού, συμπεριλαμβανομένης της μαστογραφίας και του υπερήχου, δεν είναι ειδικές στην ανάδειξη ύποπτης για ύπαρξη σαρκώματος μάζας. Η κυτταρολογική αναρρόφηση με λεπτή βελόνη δεν είναι πολύ χρήσιμη, καθώς δεν εξασφαλίζει επαρκή ποσότητα ιστολογικού υλικού για την ακριβή προεγχειρητική διάγνωση. Επομένως, το gold standard για τη διάγνωση ενός σαρκώματος μαστού και τη διαφορική διάγνωσή του από ένα μεταπλαστικό καρκίνωμα ή από κακοήγη

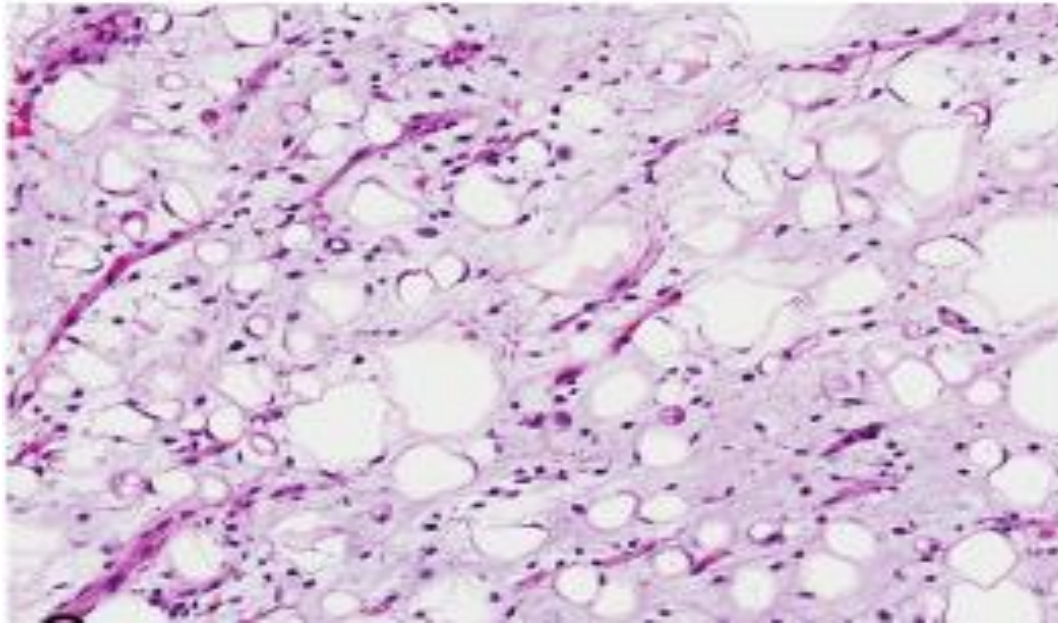
φυλλοειδή όγκο αποτελεί η βιοψία διά βελόνης (core biopsy) σε συνδυασμό με την ιστολογική εξέταση από έναν εξειδικευμένο παθολογοανατόμο (Al-Benna et al., 2010). Η μαγνητική τομογραφία μαστού (MRI) ενδείκνυται για το σχεδιασμό της κατάλληλης χειρουργικής επέμβασης. Το σύστημα σταδιοποίησης της American Joint Committee on Cancer/International Union Against Cancer είναι το πιο συχνά χρησιμοποιούμενο, όπως και για τα σαρκώματα μαλακών μορίων που αναπτύσσονται σε άλλα σημεία.

ΕΙΔΙΚΟ ΜΕΡΟΣ

1. Πρωτοπαθή σαρκώματα μαστού

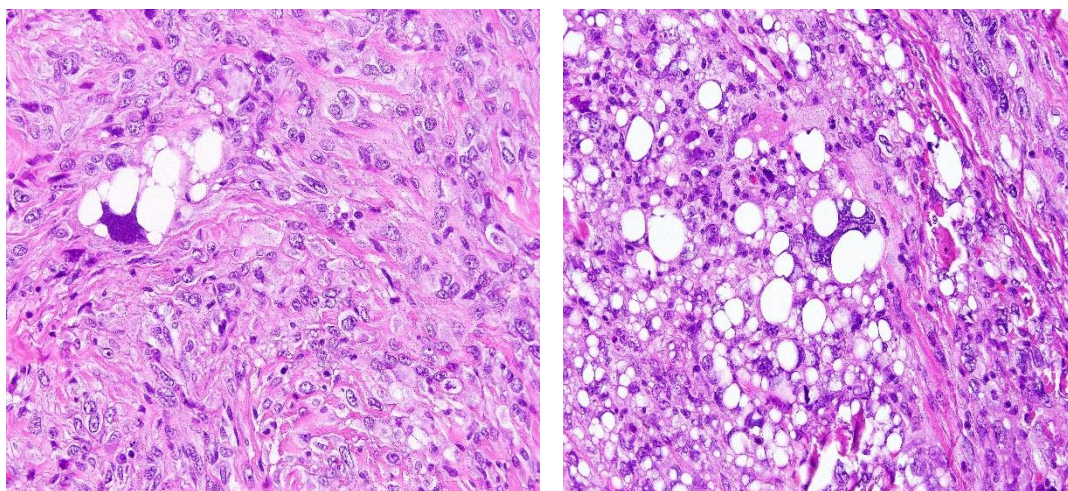
1.1 Λιποσάρκωμα

Το μυξοειδές λιποσάρκωμα είναι ο πιο συχνά αναφερόμενος υπότυπος λιποσαρκώματος που εμφανίζεται στο μαστό. Η παρουσία μυξοειδούς λιποσαρκώματος ως πρωτοπαθούς όγκου του μαστού είναι εξαιρετικά ασυνήθιστη και θα πρέπει να θέτει την υποψία μεταστατικής νόσου, καθώς το μυξοειδές λιποσάρκωμα έχει την τάση να μεθίσταται σε μαλακά μόρια. Εξαιτίας αυτής της βιολογικής συμπεριφοράς, η απεικονιστική διερεύνηση των κάτω και άνω άκρων θεωρείται απαραίτητη (Pant et al., 2008). Το μυξοειδές λιποσάρκωμα αποτελείται από όζους άτακτα διατεταγμένων μικρών υπερχρωματικών ατρακτοειδών κυττάρων, εντός μυξωματώδους στρώματος. Χαρακτηριστική είναι η παρουσία λεπτοτοιχωματικού πλέγματος τριχοειδών αγγείων (Εικ. 2), ενώ η λιποβλαστική διαφοροποίηση παρουσιάζει ιδιαίτερη ποικιλομορφία, τυπικά στην περιφέρεια του όζου. Τα υψηλού βαθμού κακοηθείας μυξοειδή λιποσαρκώματα, μπορεί να αποτελούνται από στρογγυλά κύτταρα, αν και περιστασιακά μπορεί να είναι ατρακτόμορφα ή πλειόμορφα, να έχουν αυξημένη κυτταροβρίθεια με αλληλεπικαλυπτόμενους πυρήνες, μεγάλη πυρηνική ατυπία και υψηλό ρυθμό πολλαπλασιασμού. Η παρουσία στρογγυλών κυττάρων σε ποσοστό περισσότερο από 5% θεωρείται δυσμενής προγνωστικός παράγοντας (WHO Classification 5th Edition). Μοριακά, το μυξοειδές λιποσάρκωμα παρουσιάζει τη διαμετάθεση t(12;16) που περιλαμβάνει τα γονίδια FUS και DDIT3. Περιστασιακά, το γονίδιο FUS μπορεί να αντικατασταθεί από το EWSR1 (WHO Classification 5th Edition).



Εικ 2: Μυξοειδές λιποσάρκωμα μαστού (pathologyoutlines.com)

Το πλειόμορφο λιποσάρκωμα (εικ 3) είναι ένας λιγότερο συχνός υπότυπος λιποσαρκώματος που συναντάται στο μαστό, ενώ μπορεί να αποτελεί συνιστώσα κακοήθους φυλλοειδούς όγκου του μαστού (Sancheti et al., 2015, Vera-Alvarez et al., 2002). Βιβλιογραφικά έχουν αναφερθεί σπάνιες περιπτώσεις πλειόμορφων λιποσαρκωμάτων μαστού μετά από θεραπευτική ακτινοβολία (Cheah et al., 2016). Ιστολογικά, παρατηρείται ποικιλία κυτταρικών μορφών με ατρακτόμορφο, πλειόμορφο ή επιθηλιόμορφο σχήμα. Η ανοσοϊστοχημεία δεν είναι ιδιαίτερα χρήσιμη στη διάγνωση του πλειόμορφου λιποσαρκώματος. Ωστόσο, αξίζει να σημειωθεί ότι η θετική έκφραση κερατίνης που παρατηρείται στην επιθηλιοειδή παραλλαγή του πλειόμορφου λιποσαρκώματος, πιθανώς να προκαλεί διαγνωστική σύγχυση με καρκίνωμα (Cheah et al., 2016). Το πλειόμορφο λιποσάρκωμα έχει σύνθετο καρυότυπο και μέχρι σήμερα δεν παρουσιάζει χαρακτηριστικές συντήξεις γονιδίων. Η βιολογική συμπεριφορά του είναι συνήθως αυτή ενός σαρκώματος υψηλού βαθμού κακοηθείας, με ποσοστό 5ετούς θνησιμότητας 60%.



Εικ 3: Πλειόμορφο λιποσάρκωμα μαστού (pathologyoutlines.com)

1.2 Αγγειοσάρκωμα

Το πρωτοπαθές αγγειοσάρκωμα του μαστού εμφανίζεται εντός του παρεγχύματος του μαζικού αδένου, σε αντίθεση με το δευτεροπαθές αγγειοσάρκωμα μετά από ακτινοβολία που αναπτύσσεται στο δέρμα. Το πρωτοπαθές αγγειοσάρκωμα του μαστού είναι σπάνιο και αποτελεί το 0,05% όλων των κακοηθειών του μαστού. Ωστόσο, είναι η δεύτερη πιο συχνή μεσεγχυματική κακοήθεια του μαστού μετά τον φυλλοειδή όγκο (WHO Classification of Tumours of the Breast. 4th ed. Lyon: International Agency). Το πρωτοπαθές αγγειοσάρκωμα εμφανίζεται σε γυναίκες νεότερης ηλικίας συγκριτικά με το σχετιζόμενο με την ακτινοβολία αγγειοσάρκωμα, με τη μέγιστη επίπτωση μεταξύ 30 και 50 ετών και διάμεση ηλικία τα 40 έτη (Nascimento et al., 2008). Λόγω της εν τω βάθει εντόπισής του, η συνήθης κλινική του εικόνα σχετίζεται με την παρουσία ανώδυνη μάζας, οιδήματος ή αισθήματος τάσης του μαστού (εικ 4). Τα αγγειοσαρκώματα με δερματική διήθηση, μπορεί να προκαλέσουν κυανό ή ιώδη δερματικό αποχρωματισμό (εικ. 5). Το διάμεσο μέγεθος κατά τη διάγνωση είναι 4–5 εκ ενώ έχει αναφερθεί και de novo αμφοτερόπλευρη προσβολή του μαστού (Nascimento et al., 2008). Οι ασθενείς σε σπάνιες

περιπτώσεις μπορεί να εμφανίσουν κατά τη διάγνωση ένα παρανεοπλασματικό σύνδρομο γνωστό ως σύνδρομο Kasabach–Merritt, με ταχέως αναπτυσσομένη θρομβοπενία, μικροαγγειοπαθητική αιμολυτική αναιμία και διαταραχές πήξεως (Alexandrova et al., 2014).



Εικ. 4: Πρωτοπαθές αγγειοσάρκωμα μαστού (Javed and Stowman, 2021)

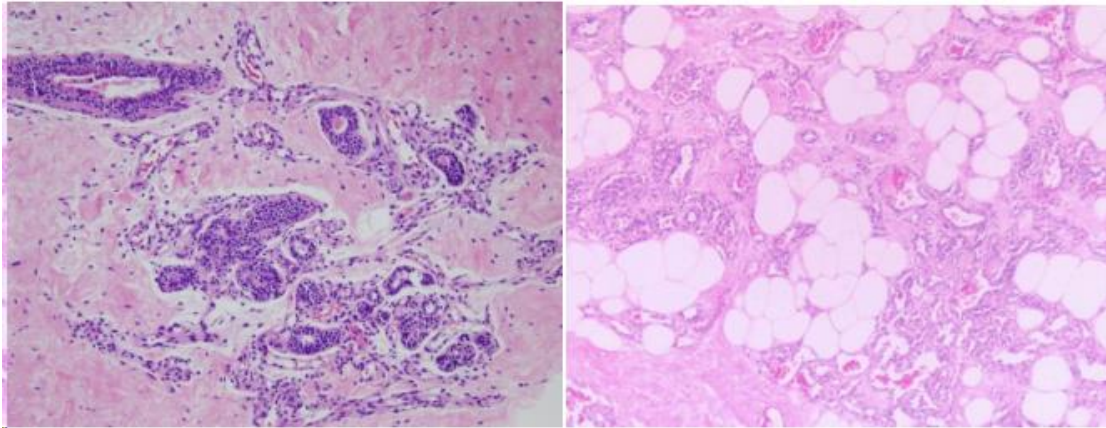


Εικ. 5: Τυπική εικόνα αγγειοσαρκώματος μαστού μετά από ακτινοβολία (Javed and Stowman, 2021)

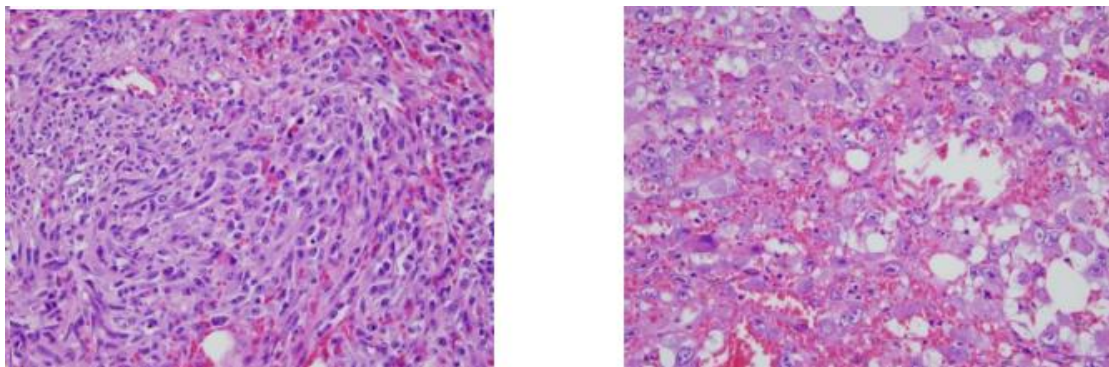
Το αγγειοσάρκωμα συνήθως περιγράφεται ως ασαφής αλλοίωση στη μαστογραφία. Ο υπέρηχος μπορεί να αποκαλύψει μονήρη ή πολλαπλές οζόμορφες αλλοιώσεις με μεταβλητή ηχοσύσταση (Lieberman et al., 1992).

Στη μαγνητική τομογραφία, το αγγειοσάρκωμα συνήθως περιγράφεται ως ετερογενής αλλοίωση με χαμηλή ένταση σήματος σε T1 ακολουθίες και υψηλή ένταση σήματος σε T2 ακολουθίες. Οι περιοχές υψηλής έντασης σήματος σε T1 ακολουθίες μπορεί να αντιπροσωπεύουν αιμορραγικές περιοχές (O'Neill et al., 2014).

Ιστολογικά, το αγγειοσάρκωμα του μαστού μπορεί να εμφανίσει ποικιλία προτύπων. Οι καλά διαφοροποιημένοι όγκοι χαρακτηρίζονται από ακανόνιστα διατεταγμένους αναστομούμενους αγγειακούς αυλούς, που επενδύονται από μονό στίχο υπερχρωματικών ενδοθηλιακών κυττάρων, αναπτυσσόμενα κυρίως γύρω από τα λόβια του μαστού (εικ. 6). Επιπροσθέτως, στους καλά διαφοροποιημένους όγκους είναι συχνή η απουσία πολλαπλών ενδοθηλιακών στιβάδων όπως και ο αυξημένος αριθμός μιτώσεων. Τέτοιοι όγκοι θεωρούνται χαμηλού βαθμού κακοηθείας στο τριτοβάθμιο σύστημα κατά Rosen (Rosen et al., 1988). Όγκοι υψηλότερου βαθμού κακοηθείας παρουσιάζουν έντονη αρχιτεκτονική πολυπλοκότητα με θηλώδεις δομές, αγγεία με πολλαπλούς στίχους ενδοθηλιακών κυττάρων και μεγαλύτερη πυρηνική ατυπία (εικ. 7). Ενώ παλαιότερες μελέτες υποστήριζαν ότι ο ιστολογικός βαθμός κακοηθείας μπορεί να παρέχει προγνωστικές πληροφορίες (Rosen et al., 1988), μεταγενέστερες μελέτες δεν έδειξαν διαφορά στην επιβίωση με βάση το βαθμό διαφοροποίησης (Nascimento et al., 2008). Στην πράξη θεωρούμε το αγγειοσάρκωμα του μαστού εξ ορισμού ως υψηλού βαθμού κακοηθείας, παρόμοιο με το αγγειοσάρκωμα σε άλλες ανατομικές θέσεις, ανεξάρτητα από το βαθμό διαφοροποίησης. Ανοσοϊστοχημικά, το αγγειοσάρκωμα του μαστού εκφράζει τους ενδοθηλιακούς δείκτες CD31, CD34 και ERG ενώ μπορεί να υπάρχει έκφραση του D2-40. Το αγγειοσάρκωμα με επιθηλιοειδή μορφολογία μπορεί να εκφράσει κυτταροκερατίνη, προκαλώντας σύγχυση με καρκίνωμα.



Εικ. 6: Καλά διαφοροποιημένο αγγειοσάρκωμα μαστού (pathologyoutlines.com)



Εικ. 7: Χαμηλής διαφοροποίησης αγγειοσάρκωμα μαστού (pathologyoutlines.com)

Σε αντίθεση με το δευτεροπαθές αγγειοσάρκωμα, το πρωτοπαθές δεν παρουσιάζει γονιδιακή ενίσχυση του γονιδίου MYC. Το πρωτοπαθές αγγειοσάρκωμα μπορεί να εμφανίσει αμοιβαία αποκλειόμενες μεταλλάξεις είτε στο γονίδιο PLCG1 είτε στο γονίδιο KDR, τα οποία εμπλέκονται στο σηματοδοτικό μονοπάτι του αγγειακού ενδοθηλιακού αυξητικού παράγοντα 2 (VEGFR2). Ωστόσο, αυτές οι μεταλλάξεις παρατηρούνται και στο δευτεροπαθές αγγειοσάρκωμα (Huang et al., 2016). Όσον αφορά το γονίδιο CIC, έχει αναφερθεί βιβλιογραφικά μία περίπτωση πρωτοπαθούς αγγειοσάρκωματος του μαστού με μετάλλαξη του γονιδίου, ενώ διαμεταθέσεις του CIC δεν έχουν ακόμη περιγραφεί (Huang et al., 2016).

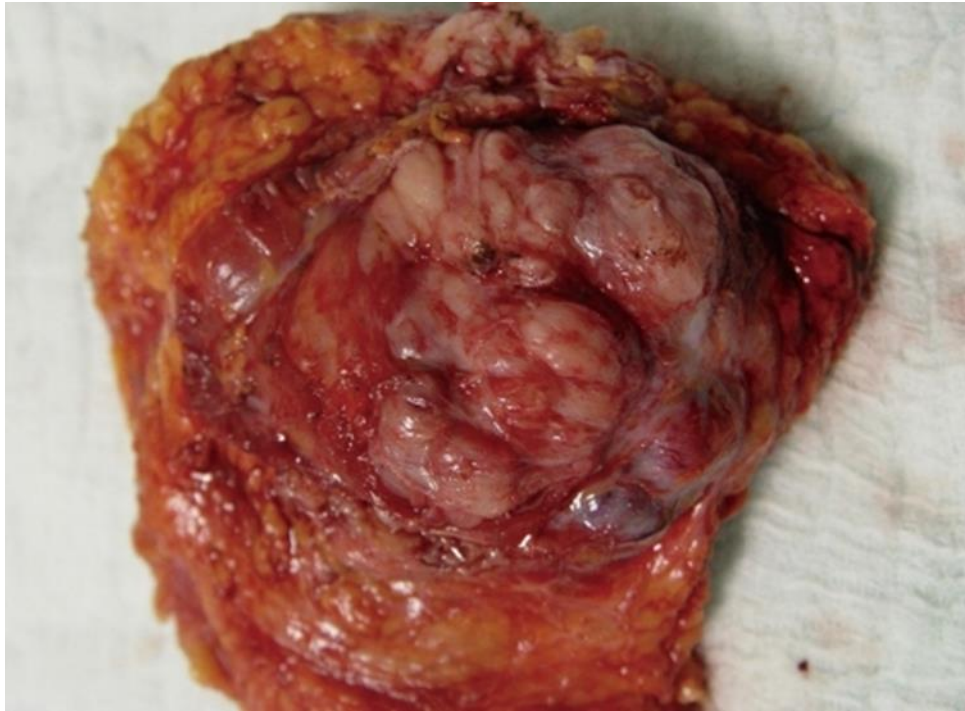
Αναφορικά με τη διαφορική διάγνωση του αιμαγγειώματος από το αγγειοσάρκωμα, σε αντίθεση με το τελευταίο, το αιμαγγείωμα είναι συνήθως μικρός (λιγότερο από 3 cm), καλά περιγεγραμμένος όγκος με λοβιακό πρότυπο ανάπτυξης. Τα λοβία του μαστού τυπικά απωθούνται από τον όγκο, αντί να διηθούνται από τα αναπτυσσόμενα αγγεία. Τα αγγεία του αιμαγγειώματος είναι καλά σχηματισμένα και δεν παρουσιάζουν την μορφολογική πολυπλοκότητα και τα ακανόνιστα πρότυπα ανάπτυξης που παρατηρούνται στο αγγειοσάρκωμα. Τα ενδοθηλιακά κύτταρα του αιμαγγειώματος είναι ομοιόμορφα ενώ δεν παρουσιάζουν πολυστιβάδωση ή αυξημένη μιτωτική δραστηριότητα. Το περιλοβιακό αιμαγγείωμα είναι μια μορφή αιμαγγειώματος του μαστού που αποτελείται από λεπτοτοιχωματικά, διατεταμένα αγγεία τα οποία μπορεί να αναμειγνύονται με τα λόβια ή να αναπτύσσονται στο εξωλοβιακό στρώμα. Τα αγγεία γενικά δεν εμφανίζουν ευδιάκριτο μυϊκό τοίχωμα. Τα περιλοβιακά αιμαγγείωματα μπορεί να είναι μονήρη ή πολλαπλά. Αποτελούν συνήθως τυχαίο εύρημα αν και είναι δυσδιάκριτα στη μαστογραφία (Rosen and Ridolfi, 1977).

1.3 Λειμοσάρκωμα

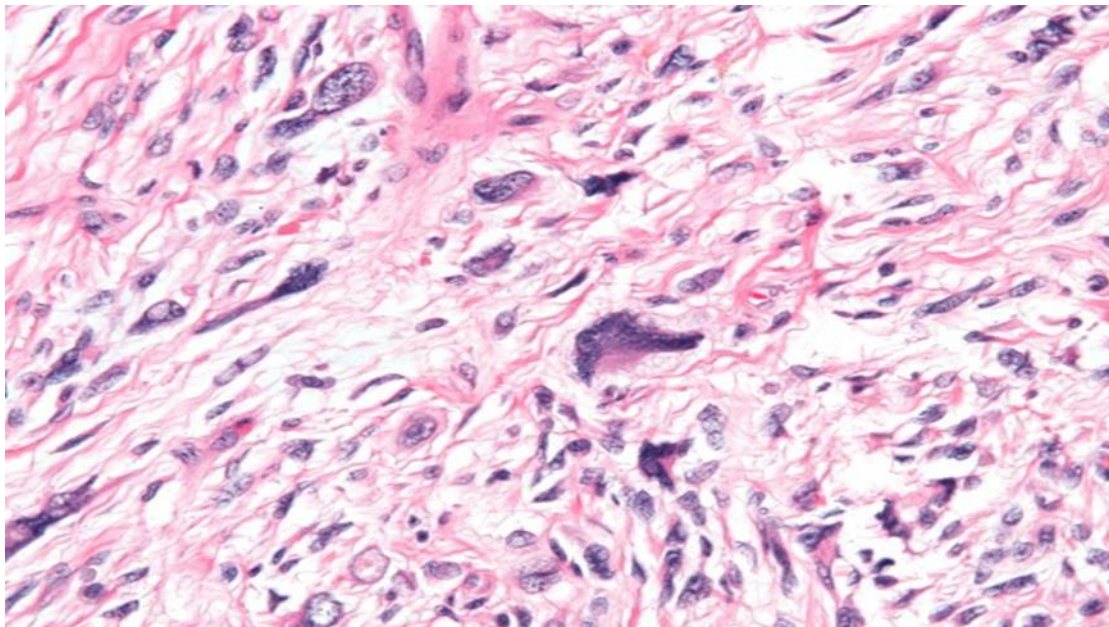
Το λειμοσάρκωμα αντιπροσωπεύει το 2,5% έως 6% όλων των πρωτοπαθών σαρκωμάτων του μαστού. Πρωτοπαθές σάρκωμα μαστού περιγράφηκε για πρώτη φορά το 1887 ενώ η πρώτη περίπτωση λειμοσαρκόματος μαστού δημοσιεύτηκε από τους Crocker και Murad το 1968 (Crocker and Murad, 1969). Ιστολογικά, η προέλευση του λειμοσαρκόματος του μαστού είναι άγνωστη. Θεωρείται ότι προέρχεται από τα λεία μυϊκά κύτταρα των γαλακτοφόρων πόρων ή των αιμοφόρων αγγείων ή από τον ανεκκτήρα μυ στην περιφέρεια της θηλαίας άλω.

Τα λειομυοσαρκώματα του μαστού παρουσιάζονται κλινικά ως μια μεγάλη, ανώδυνη, συμπαγής λοβώδης μάζα εντός του μαζικού αδένου. Αφορούν τυπικά μετεμμηνοπαυσιακές γυναίκες, αν και αρκετές αναφορές περιπτώσεων περιγράφονται και σε νεότερες ασθενείς ηλικίας 18–37 ετών. (Nielsen, 1984, Levy et al., 1995, Liang et al., 2003, Shinto et al., 2002). Οι απεικονιστικές μέθοδοι δεν έχουν αυξημένη ευαισθησία και ειδικότητα στη διάγνωση του λειομυοσαρκώματος καθώς τόσο το υπερηχογράφημα όσο και η μαστογραφία συχνά το παρουσιάζουν ως μία υποηχογενή και ετερογενή οζώδη αλλοίωση ή ως φυλλοειδή όγκο.

Μακροσκοπικά, πρόκειται για περιγράπτους, λοβιοειδείς, συμπαγείς όγκους λευκόφαιης χροιάς, με συχνή παρουσία αιμορραγικών περιοχών ή νέκρωσης. Το μέγεθός τους κυμαίνεται από 1,5 έως 9 εκ., με μέσο όρο τα 4 εκ. (εικ. 8). Μικροσκοπικά, παρατηρούνται διαπλεκόμενες δεσμίδες ατρακτόμορφων κυττάρων, συνήθως με σημαντικού βαθμού ατυπία (εικ. 9). Οι πυρήνες μπορεί να είναι υπερχρωματικοί και πλειόμορφοι ενώ συχνά μπορεί να έχουν το σχήμα πύρου. Ο αριθμός των μιτώσεων ποικίλει, κυμαινόμενος από 2-30 ανά 10 ΜΟΠ, με μέσο όρο τις 18/10 ΜΟΠ (Ilyas et al., 2019). Συχνή είναι η συνύπαρξη νεκρωτικών περιοχών με πυκνωτικούς πυρήνες ενώ το στρώμα του όγκου μπορεί να παρουσιάζει κολλαγονοποίηση ή λεμφοκυτταρική διήθηση. Ο ορισμός του βαθμού διαφοροποίησης (grade) ενός λειομυοσαρκώματος γίνεται βάσει του αριθμού μιτώσεων, της παρουσίας νέκρωσης και της κυτταρικής πλειομορφίας (Ilyas et al., 2019).



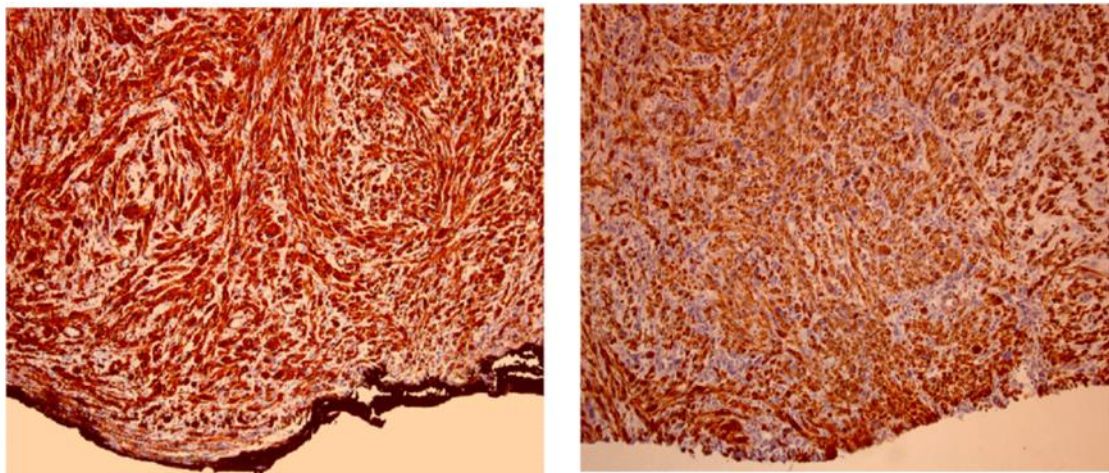
Εικ. 8: Μακροσκοπική εικόνα λειομυοσαρκώματος μαστού: (Ely Cheikh et al., 2021)



Εικ. 9: Λειομυοσάρκωμα μαστού χρώση αιματοξυλίνης/ηωσίνης (40×) (De la Pena and Warnir, 2008).

Ανοσοϊστοχημικά, τα κακοήθη ατρακτόμορφα κύτταρα του όγκου έχουν θετική έκφραση για τις χρώσεις SMA, βιμεντίνη, δεσμίνη και calponin

(εικ. 10) και αρνητική για τις S100, HMB45, CKs, CD34 , p63 καθώς και για τους ορμονικούς υποδοχείς (ER,PR) (Szekely et al., 2001, Kusama et al., 2002). Στη διαφορική διάγνωση του λειομυοσαρκώματος περιλαμβάνεται το μεταπλαστικό καρκίνωμα το οποίο εμφανίζει σαρκωματοειδή χαρακτηριστικά ενώ ταυτόχρονα και ορισμένα λειομυοσαρκώματα μπορεί να έχουν επιθηλιοειδή στοιχεία. Το μεσεγχυματογενές στοιχείο του μεταπλαστικού καρκινώματος εμφανίζει θετικότητα στις χρώσεις κυτοκερατίνης, βιμεντίνης και S100. Μια άλλη νεοπλασματική οντότητα που συγκαταλέγεται στη διαφορική διάγνωση του λειομυοσαρκώματος είναι το μυοεπιθηλιακό καρκίνωμα, το οποίο εκφράζει ακτίνη, S100 και εστιακά κυτταροκερατίνη. Άλλες κυτταροπαθολογικές οντότητες περιλαμβάνουν το πλειόμορφο λοβιακό καρκίνωμα, το μελάνωμα και μεταστατικές βλάβες εντός του μαστού. Μορφολογικά και ανοσοϊστοχημικά, τα πρωτογενή και δευτερογενή λειομυοσαρκώματα του μαστού είναι πανομοιότυπα και ως εκ τούτου θεωρείται αναγκαίος ο αποκλεισμός πρωτοπαθούς εντόπισης σε άλλο όργανο (Tulasi et al., 1997).



Εικ. 10: Λειομυοσάρκωμα μαστού a) Ανοσοϊστοχημική χρώση SMA (x100) b) Ανοσοϊστοχημική χρώση βιμεντίνης (x100) (Ely Cheikh et al., 2021)

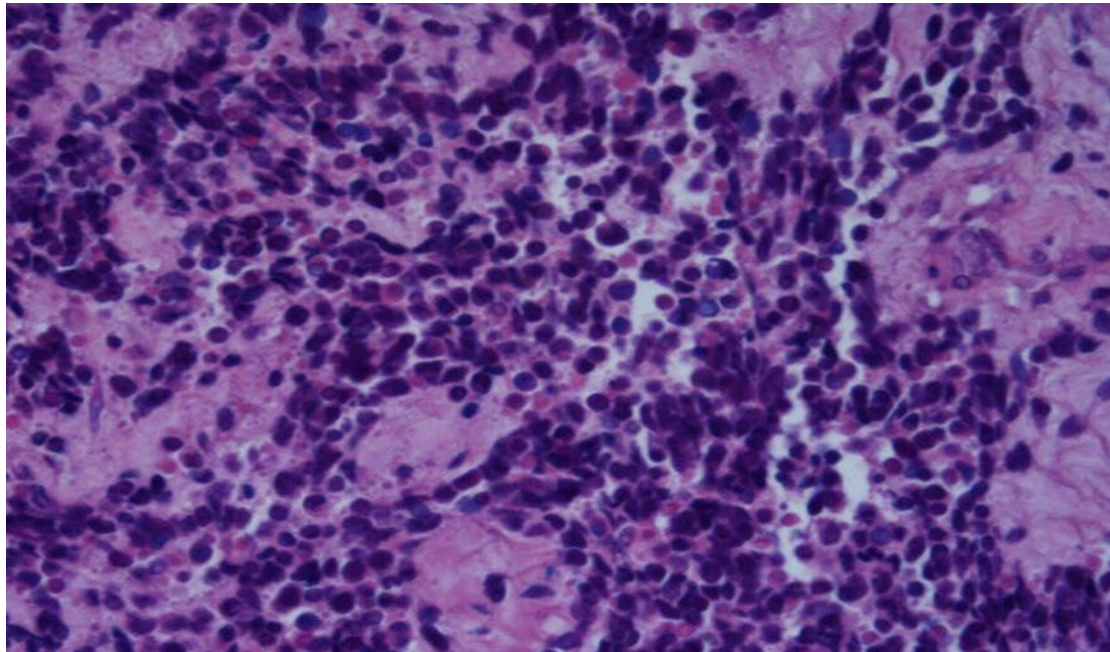
1.4 Ραβδομοσάρκωμα

Το ραβδομοσάρκωμα είναι ένα εξαιρετικά σπάνιο νεόπλασμα που αφορά κυρίως νέες γυναίκες στην εφηβική ηλικία (μέση ηλικία εμφάνισης 15,2 έτη) (Hays et al., 1997). Οι περισσότεροι όγκοι του μαστού με χαρακτηριστικά ραβδομοσαρκώματος αποτελούν είτε παραλλαγές μεταπλαστικού καρκινώματος, είτε κακοήγη φυλλοειδή όγκο είτε δευτεροπαθείς εντοπίσεις από εξω-μαστικά πρωτοπαθή νεοπλάσματα (Hays et al., 1997, Barnes and Pietruszka, 1977). Στην τελευταία περίπτωση, ο πρωτοπαθής όγκος ανευρίσκεται συνήθως στα άκρα, το ρινοφάρυγγα, τους παραρρίνιους κόλπους, τον οπισθοπεριτοναϊκό χώρο και τον κορμό με πιθανότητα μετάστασης στο μαστό περίπου 6% (Birjawi et al., 2001, Beattie et al., 1990, Howarth et al., 1980). Και για το πρωτοπαθές όσο και για το μεταστατικό ραβδομοσαρκωμα του μαστού, ο πιο κοινός ιστολογικός υπότυπος είναι το κυψελιδικό ενώ υπάρχει ισχυρή συσχέτιση μεταξύ του κυψελιδικού υπότυπου και της ανάπτυξης μεταστατικών εστιών στο μαστό (Hays et al., 1997, Birjawi et al., 2001, Howarth et al., 1980).

Κλινικά ο όγκος εμφανίζεται με τη μορφή ταχέως αναπτυσσόμενης και επώδυνης μάζας εντός του μαστού. Το μέγεθος του όγκου ποικίλει ενώ μπορεί να λάβει μεγάλες διαστάσεις ξεπερνώντας τα 15 εκ. σε διάμετρο. Τόσο τα πρωτοπαθή όσο και τα δευτεροπαθή ραβδομοσαρκώματα του μαστού μπορούν να εμφανιστούν σε αμφοτέρους τους μαστούς κατά τη στιγμή της διάγνωσης (Li et al., 2012).

Μακροσκοπικά, πρόκειται για στρογγυλές ή ωοειδείς, καλά οριοθετημένες αλλά μη εγκαψωμένες μάζες. Η υφή μπορεί να είναι μαλακή ή σκληρή. Στην επιφάνεια διατομής παρατηρείται ομοιογενής γκριζωπό-κίτρινος ή λευκός ιστός με εστιακές περιοχές νέκρωσης. Μικροσκοπικά, σχεδόν όλα τα νεοπλασματικά κύτταρα είναι πτωχά διαφοροποιημένα μικρά

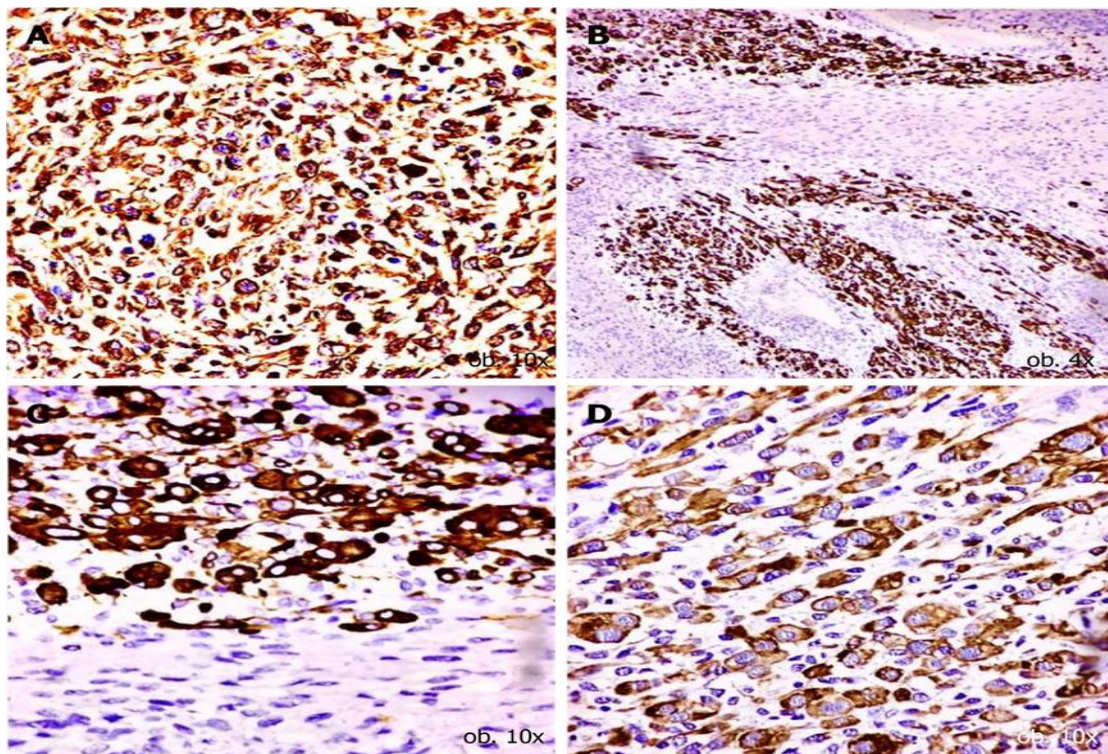
στρογγυλά ή πολυγωνικά κύτταρα, με αραιό ηωσινόφιλο κυτταρόπλασμα (εικ. 11). Οι πυρήνες τους είναι στρογγυλοί ή ωοειδείς και πυκνοχρωματικοί. Ο αριθμός των μιτώσεων είναι συνήθως αυξημένος (Kyriazis and Kyriazis, 1998). Η παρουσία των χαρακτηριστικών κυττάρων "racquet" και "strap", με περιφερειακά τοποθετημένους πυρήνες, είναι ιδιαίτερα χρήσιμη για τη διάγνωση της νόσου. Ωστόσο, δεν είναι παθογνωμονική για τη διάγνωση του ραβδομυοσαρκώματος εκτός εάν υπάρχουν σαφείς ενδείξεις ραβδομυοβλαστικής διαφοροποίησης (Kyriazis and Kyriazis, 1998).



Εικ. 11: Πρωτοπαθές κυψελιδικό ραβδομυοσάρκωμα μαστού: χρώση αιματοξυλίνης/ηωσίνης (D et al., 2013)

Ανοσοϊστοχημικά, η θετική έκφραση των δεικτών MyoD 1 και μυογενίνη είναι ιδιαίτερα χρήσιμη για τη διάγνωση. Περισσότερα από 90% των ραβδομυοσαρκωμάτων, συμπεριλαμβανομένων αυτών που δεν είναι καλά διαφοροποιημένα, εκφράζουν ανοσοϊστοχημικά δεσμίνη (Parham and Ellison, 2006, Yaren et al., 2008) (εικ. 12). Οι χρώσεις για ακτίνη των λείων μυϊκών ινών (SMA), κυτταροκερατίνες, LCA και CD99 είναι συνήθως αρνητικές (Tan et al., 2008). Περιστασιακά, μπορεί να είναι αγνά θετικές

οι χρώσεις για κυτοκερατίνη, S100, νευροϊνίδια και πρωτεΐνες Β-λεμφοκυττάρων (όπως CD20 και ανοσοσφαιρίνες) (Li et al., 2012). Η γονιδιακή ανάλυση αποτελεί μια χρήσιμη τεχνική για τον προσδιορισμό του ιστολογικού τύπου. Σύμφωνα με τον Bart et al., το εμβρυϊκό ραβδομυοσάρκωμα συχνά εμφανίζει διαγραφή στο βραχύ σκέλος του χρωμοσώματος 11, ενώ το 72 - 75% του κυψελιδικού ραβδομυοσαρκώματος εμφανίζει την αμοιβαία διαμετάθεση t(2;13) (q35;q14) μεταξύ του PAX (στο μακρύ σκέλος του χρωμοσώματος 2) και του γονιδίου FKHR (στο μακρύ σκέλος του χρωμοσώματος 13) (Nogi et al., 2007). Το 10% των περιπτώσεων με αυτόν τον ιστολογικό τύπο εμφανίζουν επίσης τη διαμετάθεση t(1;13)(p36;q14) μεταξύ των γονιδίων PAX7 (στο βραχύ σκέλος του χρωμοσώματος 1) και του FKHR (Barr, 1997, Barr et al., 1995).



Εικ. 12: Πρωτοπαθές ραβδομυοσάρκωμα μαστού (ανοσοϊστοχημικές χρώσεις) A: Vimentin B:Desmin, C: Myogenin D: sarcomeric actin (Satala et al., 2020)

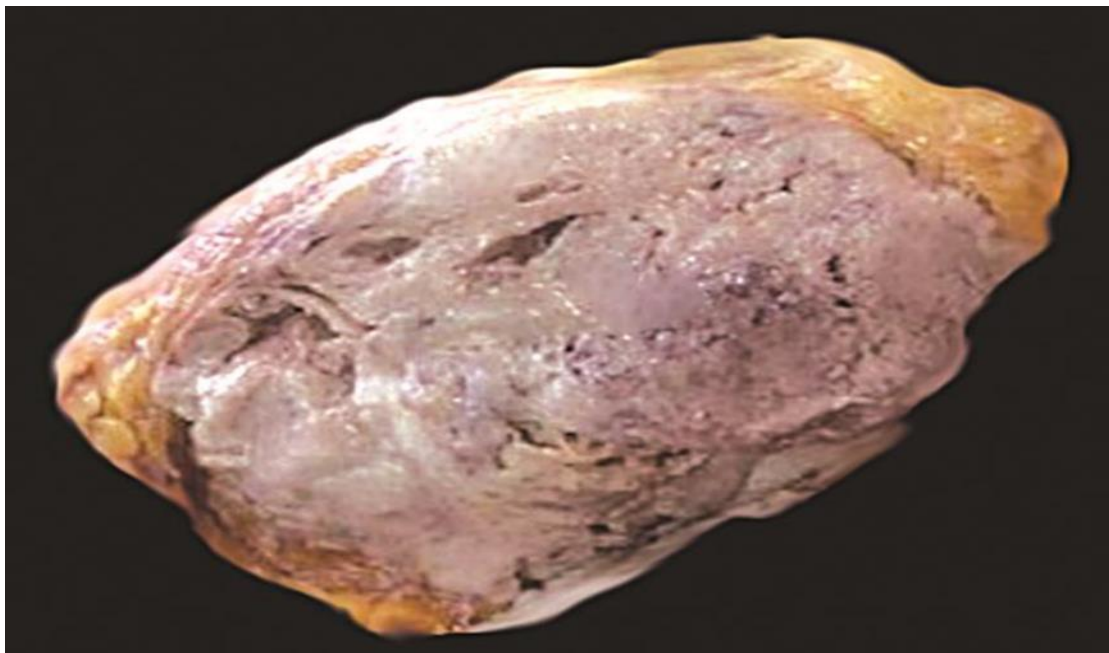
Η διαφορική διάγνωση περιλαμβάνει κακοήθη νεοπλάσματα από μικρά στρογγυλά κύτταρα όπως και άλλους τύπους μεσεγχυματικών όγκων (Parham and Ellison, 2006). Το εμβρυϊκό ραβδομυοσάρκωμα του μαστού με αρχέγονα ραβδομυοβλαστικά κύτταρα μπορεί να θεωρηθεί ως πρωτοπαθές λέμφωμα, πλασματοκύττωμα ή χλώρωμα. Μερικές φορές το ραβδομυοσάρκωμα του μαστού μπορεί εσφαλμένα να θεωρηθεί διηθητικό λοβιακό καρκίνωμα. Το τελευταίο δεν παρουσιάζει κυψελιδικό πρότυπο ανάπτυξης ενώ δεν εκφράζει τους δείκτες MyoD 1, μυογενίνη και εκαδερίνη. Ο δεσμοπλαστικός μικροστρογγυλοκυτταρικός όγκος (Desmoplastic Small Round Cell Tumor, DSRCT) έχει επίσης την προδιάθεση να εμφανίζεται σε παιδιά και εφήβους, ενώ οι πιο κοινές θέσεις ανάπτυξης είναι η κοιλιακή χώρα και η ενδοπυελική περιοχή. Τα μικρά στρογγυλά νεοπλασματικά κύτταρα σχηματίζουν ποικίλου μεγέθους και ακανόνιστου σχήματος φωλεές με απώλεια συνοχής κεντρικά. Σε μερικές μεγάλες φωλεές δεν είναι σπάνια η ανάπτυξη κεντρικής νέκρωσης. Τα νεοπλασματικά κύτταρα έχουν χαρακτηριστική μορφολογία, με στρογγυλούς ή ωοειδείς υπερχρωματικούς πυρήνες, λιγυστό κυτταρόπλασμα και άφθονες μιτώσεις. Ο DSRCT εκφράζει δεσμίνη ενώ οι χρώσεις για MyoD1 και μυογενίνη είναι πάντα αρνητικές (Li et al., 2012). Το γενετικό προφίλ του DSRCT διαφέρει από αυτό του ραβδομυοσαρκώματος με την παρουσία της διαμετάθεσης t(11;22)(p12;q12).

1.5 Χονδροσάρκωμα

Το πρωτοπαθές χονδροσάρκωμα του μαστού είναι ένας εξαιρετικά σπάνιος όγκος με μόλις 17 περιπτώσεις να έχουν αναφερθεί παγκοσμίως. Οι περιπτώσεις που έχουν δημοσιευτεί αφορούσαν σε γυναίκες ηλικίας άνω των 40 ετών οι οποίες εμφάνισαν ταχέως αναπτυσσόμενους όγκους.

Περιοχική λεμφαδενοπάθεια παρατηρήθηκε στο 14-29% αυτών των περιπτώσεων, στις περισσότερες εκ των οποίων αφορούσε αντιδραστικού τύπου αλλοιώσεις (Kennedy and Biggart, 1967, Barnes and Pietruszka, 1977).

Μακροσκοπικά πρόκειται για όγκους μεγάλου μεγέθους, καλά περιγεγραμμένους, λευκόφαιης χροιάς με παρουσία αιμορραγικών περιοχών και ενίοτε εμφανή χόνδρο (εικ. 13). Διήθηση του δέρματος παρατηρείται σπάνια (Kennedy and Biggart, 1967).



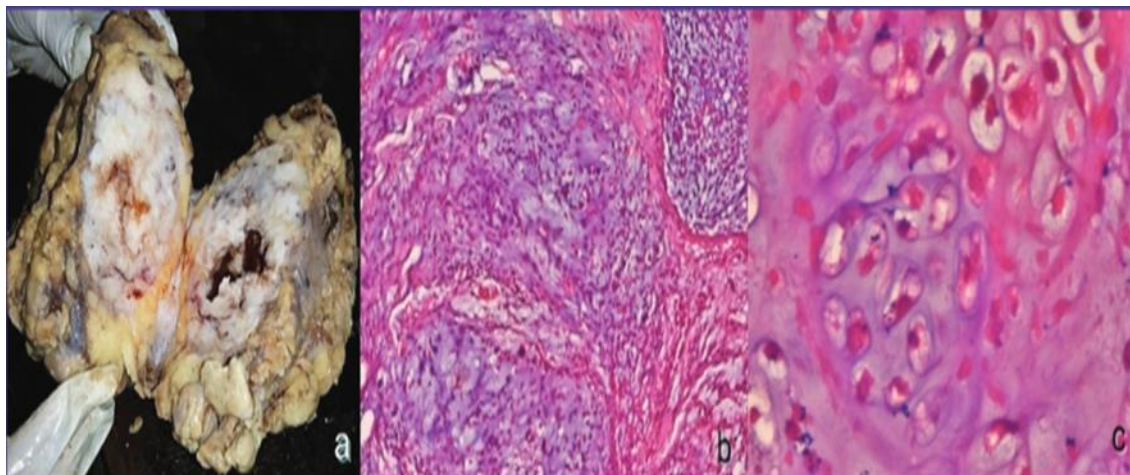
Εικ 13: Χονδροσάρκωμα μαστού

(<http://pathologyoutlines.com/wick/breast/mesenchymalchondrosarcomagross.jpg>)

Μικροσκοπικά χαρακτηρίζονται από λόβια χονδροειδούς στρώματος με άτυπα χονδροκύτταρα και πλειομορφισμό (εικ. 14). Η διαφορική διάγνωση από τον κακοήθη φυλλοειδή όγκο και το μεταπλαστικό καρκίνωμα είναι ιδιαίτερα δύσκολη εάν κυριαρχεί το χονδροσαρκωματοειδές στοιχείο. Σε τέτοιες περιπτώσεις η ευρεία δειγματοληψία είναι σημαντική προκειμένου να αποκλειστούν τυχόν εστίες *in situ* ή διηθητικού επιθηλιακού καρκινώματος. Η ανίχνευση τέτοιας εστίας θα οδηγούσε στη διάγνωση του

μεταπλαστικού καρκινώματος μαστού. Η διαφορική διάγνωση από το κακοήθη φυλλοειδή όγκο με κυρίαρχο το χονδροσαρκωματοειδές στοιχείο μπορεί να είναι εξαιρετικά δύσκολη. Έχει αναφερθεί βιβλιογραφικά ότι η ανίχνευση καλοηθών πορογενών κυττάρων εντός των περιοχών σαρκωματοειδούς διαφοροποίησης, θα πρέπει να συνηγορούν υπέρ της διάγνωσης του κακοήθους φυλλοειδούς όγκου (Gupta et al., 2003). Μια άλλη νεοπλασματική οντότητα που πρέπει να λαμβάνεται υπόψη στη διαφορική διάγνωση του πρωτοπαθούς χονδροσαρκώματος του μαστού, είναι το πρωτοπαθές σάρκωμα του θωρακικού τοιχώματος με δευτεροπαθή εντόπιση στο μαστό. Η μόνη μέθοδος για τον αποκλεισμό αυτής της πιθανότητας είναι η ενδελχής έρευνα για ύπαρξη βλάβης στο θωρακικό τοίχωμα προεγχειρητικά μέσω απεικόνισης καθώς και κατά τη διάρκεια της επέμβασης (Anshu Jain et al, 2015).

Ανοσοϊστοχημικά δεν υπάρχουν ειδικά ευρήματα. Τα νεοπλασματικά κύτταρα είναι θετικά για την πρωτεΐνη S100 και τον μεταγραφικό παράγοντα SOX9.



Εικ. 14: Χονδροσάρκωμα μαστού. [a]: Επιφάνεια διατομής του όγκου με λευκή με εύθρυπτη υφή, [b]: Λόβια με άτυπους χονδροβλάστες. (H&E, x100), [c] Υψηλότερη ανάλυση που δείχνει άτυπους πυρήνες (H&E, x400) (Anshu Jain et al, 2015).

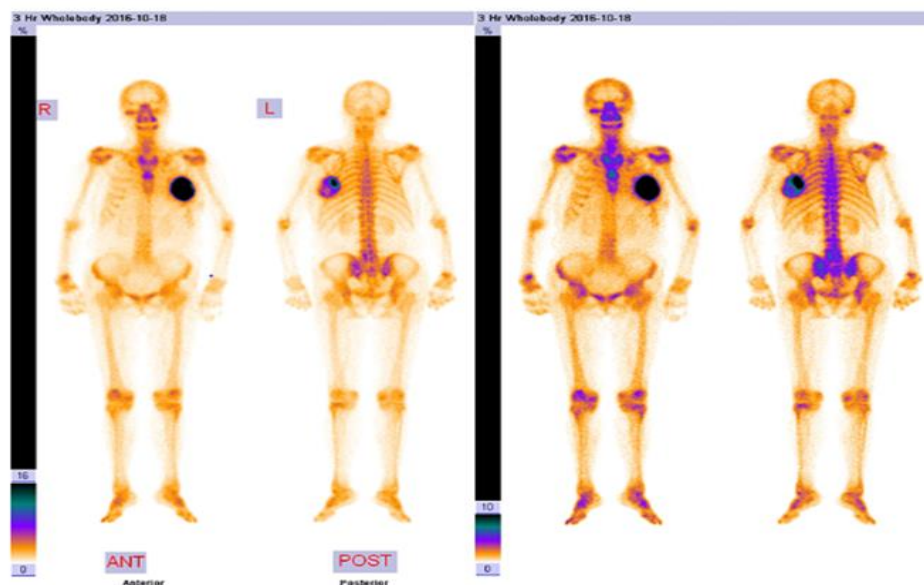
1.6 Οστεοσάρκωμα

Το πρωτοπαθές οστεοσάρκωμα του μαστού είναι ένα υψηλής κακοηθείας επιθετικό σάρκωμα, με μόλις 200 καταγεγραμμένες περιπτώσεις βιβλιογραφικά παγκοσμίως. Χαρακτηρίζεται από παραγωγή κακοήθους οστεοειδούς ή οστού από τα νεοπλασματικά κύτταρα του όγκου. Σε σύγκριση με το κλασικό σκελετικό οστεοσάρκωμα, το οστεοσάρκωμα του μαστού είναι πιο συχνό σε ηλικιωμένες ασθενείς (60-80 ετών) (Silver and Tavassoli, 1998, Dey et al., 2013). Οι προδιαθεσικοί παράγοντες του οστεοσαρκώματος παραμένουν ασαφείς. Βιβλιογραφικά, αναφέρεται ότι μπορεί να σχετίζεται με προγενέστερη ακτινοθεραπεία ή τραυματισμό του μαστού, επαγγελματική έκθεση σε χλωριούχο βινύλιο και τεχνητά εμφυτεύματα (Voutsadakis et al., 2011).

Η προέλευση του όγκου είναι αβέβαιη. Οι περισσότεροι ερευνητές υποστηρίζουν ότι η προέλευση του όγκου είναι παρόμοια με αυτή ενός τυπικού σαρκώματος, με τα κακοήθη κύτταρα να προέρχονται από πολυδύναμα μεσεγχυματικά κύτταρα του μαζικού αδένα ή από υπολείμματα μεσοδέρματος. Αντίθετα με αυτή την άποψη, ο Emad A. Rakha κατέδειξε ότι τα οστεοσαρκώματα του μαστού είναι πιθανό να προέρχονται από επιθηλιακούς ιστούς που έχουν υποστεί επιθηλιο – μεσεγχυματική μετατροπή (Omranipour et al., 2021).

Κλινικά ο όγκος εμφανίζεται ως μια ταχέως αναπτυσσόμενη μάζα η οποία σπάνια είναι επώδυνη (μόλις 18% των οστεοσαρκωμάτων σχετίζεται με πόνο) (Silver and Tavassoli, 1998). Η αμφοτερόπλευρη εντόπιση του όγκου δεν είναι σπάνια. Σε αντίθεση με το οστικό οστεοσάρκωμα, το οποίο συνοδεύεται από υψηλά επίπεδα αλκαλικής φωσφατάσης ορού (ALP), το οστεοσάρκωμα του μαστού έχει φυσιολογικά ή ελαφρώς αυξημένα επίπεδα ALP στον ορό τα οποία οφείλονται στην παραγωγή κακοήθους οστεοειδούς ή οστού από τα νεοπλασματικά κύτταρα (Gao et al., 2013).

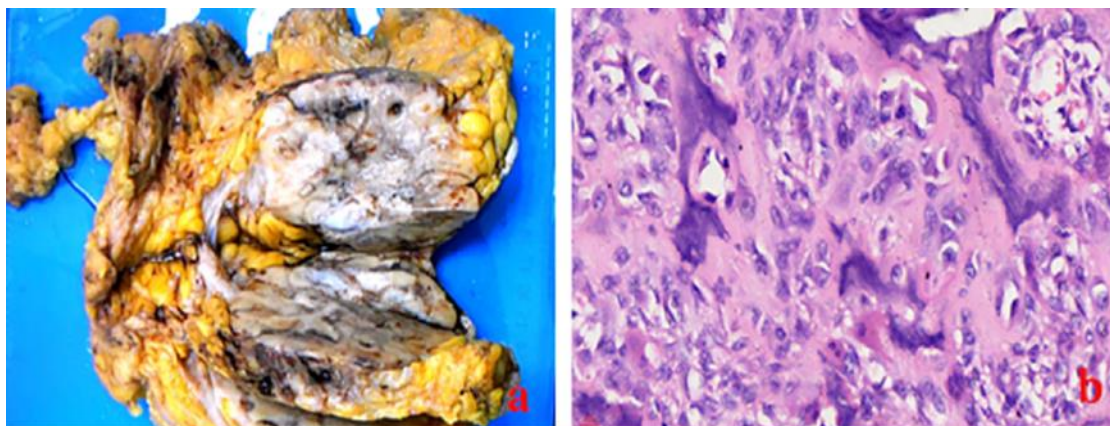
Απεικονιστικά, πρόκειται για περίγραπτη μάζα με παρουσία εστιακής ή εκσεσημασμένης αδρής επασβέστωσης. Οι απεικονιστικές εξετάσεις με υπερηχογράφημα και κλασική μαστογραφία είναι δύσκολο να διακρίνουν τον καλοήθη ή κακοήθη χαρακτήρα μιας ασβεστοποιημένης μάζας μαστού. Αρχικά, η αλλοίωση μπορεί να χαρακτηριστεί εσφαλμένα ως καλοήθης και να θεωρηθεί ως ασβεστοποιημένο ινοαδένωμα. Η διάγνωση του οστεοσαρκώματος του μαστού μπορεί να τεθεί με ασφάλεια μόνο μετά από πολύ καλή δειγματοληψία προκειμένου να αποκλειστεί η πιθανότητα να αποτελεί ετερόλογο στοιχείο κακοήθους φυλλοειδούς όγκου ή μεταπλαστικού καρκινώματος. Το ενδεχόμενο να αποτελεί δευτεροπαθή εντόπιση από πρωτοπαθές οστεοσάρκωμα οστού είναι σπάνιο αλλά σε κάθε περίπτωση θα πρέπει να αποκλείεται μέσω διενέργειας σπινθηρογράφηματος οστών με Tc-99m (Putman et al., 1997) (εικ. 15).



Εικ. 15: Οστεοσάρκωμα αριστερού μαστού (ολόσωμο σπινθηρογράφημα οστών με ^{99m}Tc) (Li et al., 2022)

Στις περισσότερες περιπτώσεις οστεοσαρκώματος του μαστού που έχουν αναφερθεί βιβλιογραφικά, οι ασθενείς είχαν διαγνωστεί αρχικά με

καρκίνωμα του μαστού ενώ η διάγνωση του οστεοσαρκώματος τέθηκε αποκλειστικά από τα ιστολογικά χαρακτηριστικά του όγκου (Ogundiran et al., 2006). Η παρουσία οστεοειδούς σε μία βλάβη του μαστού δεν είναι διαγνωστική για το οστεοσάρκωμα του μαστού καθώς μπορεί να παρατηρηθεί τόσο σε καλοήθη όσο και σε κακοήθη επιθηλιακά νεοπλασμάτα όπως το ινοαδένωμα, ο φυλλοειδής όγκος και το μεταπλαστικό καρκίνωμα. Επομένως, η διάγνωση του πρωτοπαθούς οστεοσαρκώματος μαστού μπορεί να τεθεί μόνο μετά τον αποκλεισμό του μεταπλαστικού καρκινώματος ή ενός διφασικού όγκου (Silver and Tavassoli, 1998). Μακροσκοπικά, το οστεοσάρκωμα του μαστού εμφανίζεται ως ερυθρόφαιη ή καστανόχροη σκληρή, καλά περιγεγραμμένη μάζα με περιοχές αιμορραγίας και νέκρωσης και εστιακές αποτιτανώσεις (Mc Auley et al., 2012, Rizzi et al., 2013, Szajewski et al., 2014). Μικροσκοπικά, πρόκειται για υψηλού βαθμού κακοηθείας μεσεγχυματικό νεόπλασμα που αποτελείται από πλειόμορφα ατρακτόμορφα κύτταρα, κύτταρα που μοιάζουν με οστεοβλάστες και γιγαντιαία κύτταρα που μοιάζουν με οστεοκλάστες, με περιοχές νέκρωσης. Συχνά έχουν διηθημένα όρια ενώ περιστασιακά μπορεί να παρατηρηθούν και δορυφόρα οζίδια (Mc Auley et al., 2012) (εικ. 16).



Εικ. 16: Οστεοσάρκωμα μαστού (a) χειρουργικό παρασκεύασμα, (b) χρώση αιματοξυλίνης/ηωσίνης (40x) (Li et al., 2022)

Ιστολογικά, ταξινομούνται στους εξής υποτύπους με βάση το κυρίαρχο μορφολογικά στοιχείο: ινοβλαστικό, οστεοβλαστικό, οστεοκλαστικό (γιγαντοκυτταρικό), χονδροβλαστικό, μικροκυτταρικό και τηλεαγγειεκτατικό (Silver and Tavassoli, 1998, Trihia et al., 2007). Ο ινοβλαστικός υπότυπος αντιπροσωπεύει την πλειοψηφία των περιπτώσεων (Trihia et al., 2007).

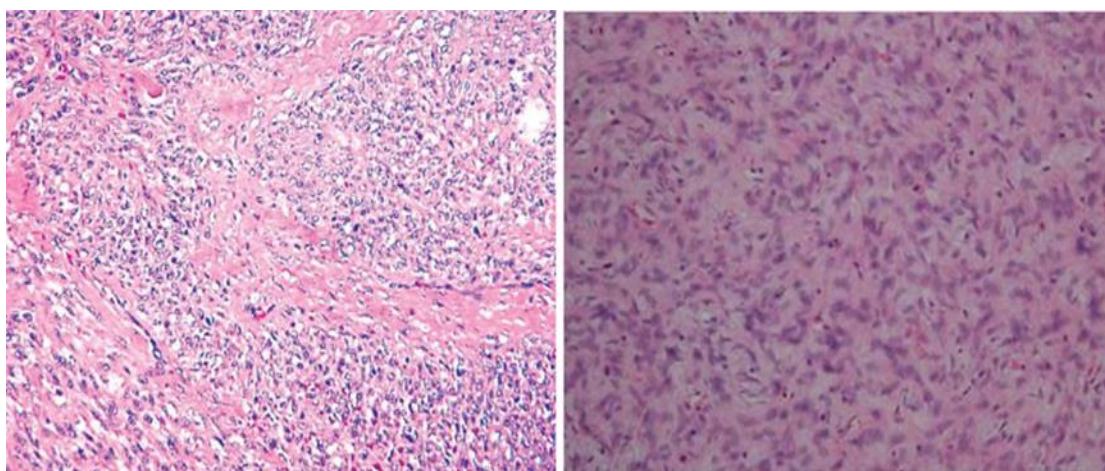
Γενετικά, το οστεοσάρκωμα έχει σχετιστεί με αρκετές μεταλλάξεις που αφορούν κυρίως τους υποδοχείς των VEGF, IGF, EGF, AKT, PDGF, MAPK όπως και την κινάση p7056.

1.7 Χαμηλής κακοήθειας μυοϊνοβλαστικό σάρκωμα

Το χαμηλής κακοήθειας μυοϊνοβλαστικό σάρκωμα είναι ένα σπάνιο μεσεγχυματογενές ατρακτοκυτταρικό νεόπλασμα με χαρακτηριστική διαφοροποίηση των ινοβλαστών σε μυοϊνοβλάστες (Mentzel et al., 1998). Το νεόπλασμα περιεγράφηκε για πρώτη φορά από τους Mentzel et al. το 1998 (Mentzel et al., 1998) και εντάχθηκε ως νέα οντότητα στην ταξινόμηση των όγκων μαλακών μορίων και οστών από τον Παγκόσμιο Οργανισμό Υγείας (ΠΟΥ) το 2002 (WHO Classification of Tumours of Soft Tissue and Bone, 4th ed.; IARC Press: Lyon, France, 2013). Εμφανίζεται συχνά στα υποδόρια και εν τω βάθει μαλακά μόρια της κεφαλής, του τραχήλου και των άκρων αλλά και στο οπισθοπεριτόναιο, ενώ έχει την τάση να υποτροπιάζει τοπικά. Ωστόσο, επειδή πρόκειται για όγκο χαμηλού βαθμού κακοήθειας, η εμφάνιση απομακρυσμένων μεταστάσεων, είναι ασυνήθης. Τα μυοϊνοβλαστικά σαρκώματα στο μαστό είναι πολύ σπάνια, με μόνο περίπου 10 περιπτώσεις να έχουν αναφερθεί στην παγκόσμια βιβλιογραφία μέχρι το 2020. Αφορά κυρίως γυναίκες ηλικίας 36 έως 81 ετών (Lucin et al., 2003).

Μακροσκοπικά πρόκειται για όγκους καλά περιγεγραμμένους, συμπαγείς με λευκόφαιη χροιά.

Ιστολογικά, ο συγκεκριμένος τύπος σαρκώματος εμφανίζει διάχυτα διηθητικό πρότυπο ανάπτυξης αποτελούμενο από ατρακτόμορφα κύτταρα διατεταγμένα σε δεσμίδες ή στροβίλους εντός πυκνού κολλαγόνου. Τα κύτταρα έχουν ηωσινόφιλο κυτταρόπλασμα ενώ οι πυρήνες είναι υπερχρωματικοί με μέτρια ατυπία (εικ. 17). Ανοσοϊστοχημικά, ο δείκτης α-SMA είναι θετικός στις περισσότερες περιπτώσεις, αλλά η δεσμίνη μπορεί να είναι θετική ή αρνητική (Fisher, 2004). Επιπλέον, η καλπονίνη συχνά είναι θετική. Οι δείκτες S100, EMA, h-caldesmon, ALK, CD34 είναι αρνητικοί.



Εικ 17: Χαμηλού βαθμού μυοϊνοβλαστικό σάρκωμα, χρώση H/E

(<http://www.pathologyoutlines.com/wick/breast/sarcomamamstromalmyofibroblastic.jpg>)

Η διαφορική διάγνωση περιλαμβάνει καλοήθεις μυοϊνοβλαστικές αλλοιώσεις αλλά και κακοήθεις βλάβες, όπως το λειομυοσάρκωμα, το ινοσάρκωμα, τον φλεγμονώδη μυοϊνοβλαστικό όγκο, το αγγειοσάρκωμα και το ραβδομυοσάρκωμα (Fisher, 2004). Το ινοσάρκωμα αποτελείται από κακοήθη ατρακτόμορφα κύτταρα με ινοβλαστική διαφοροποίηση τα οποία διαφέρουν από τις μυοϊνοβλάστες καθώς δεν εκφράζουν ανοσοϊστοχημικά

SMA και καλπονίνη. Το λειομυοσάρκωμα είναι επίσης ένας κακοήθης ατρακτοκυτταρικός όγκος που χαρακτηρίζεται από την θετική έκφραση για το H-caldesmon, τη δεσμίνη και περιστασιακά την κερατίνη. Τέλος, ο φλεγμονώδης μυοϊνοβλαστικός όγκος μπορεί να διαφοροδιαγνωσθεί από το μυοϊνοβλαστικό σάρκωμα βάσει των ιστολογικών του χαρακτηριστικών όπως η παρουσία διάχυτης φλεγμονώδους διήθησης από λεμφοπλασματοκύτταρα, ηωσινόφιλα και ιστιοκύτταρα. Επίσης, ο φλεγμονώδης μυοϊνοβλαστικός όγκος ανοσοϊστοχημικά μπορεί να εκφράζει ALK, έναν σημαντικό διαφοροδιαγνωστικό δείκτη (Kito et al., 2023).

Αναφορικά με το μοριακό προφίλ του όγκου, έχουν αναφερθεί αρκετές μοριακές μεταλλάξεις όπως οι απώλειες των χρωμοσωμάτων 1p11 → p36.3 (66%), 12p12.2 → p13.2 (45%), 5p13.2 → p15.3 (31%), 15q25 → q26.2 (24%) καθώς και η ενίσχυση του χρωμοσώματος 22 (28%) (Meng et al., 2009).

1.8 Ινοσάρκωμα

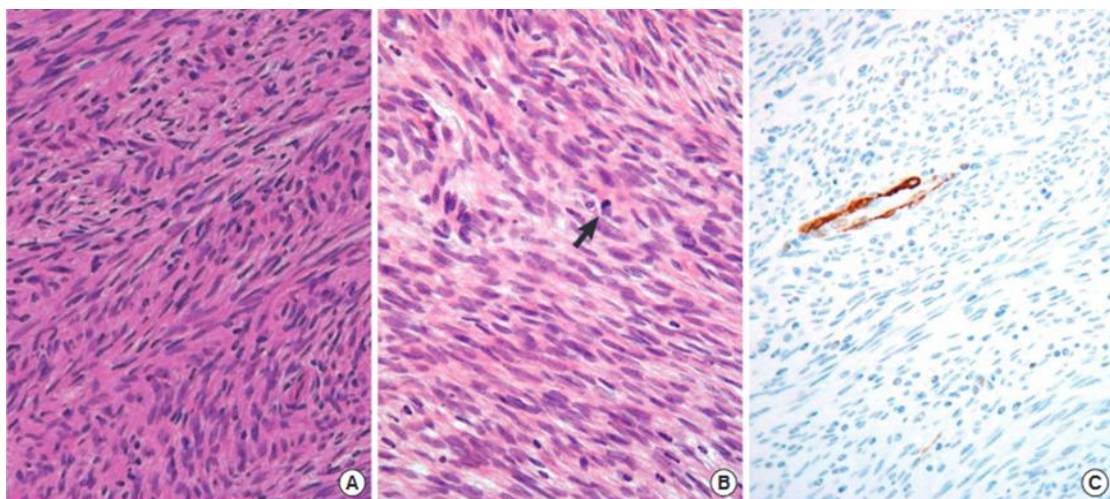
Το πρωτοπαθές ινοσάρκωμα του μαστού είναι ένας εξαιρετικά σπάνιος κακοήθης ινοβλαστικός όγκος. Εμφανίζεται συνήθως στην 4η με 6η δεκαετία ως αργά αναπτυσσόμενη επώδυνη ή ανώδυνη μάζα, ενώ σε κάποιες περιπτώσεις αναπτύσσεται δευτεροπαθώς μετά από θεραπευτική ακτινοβολία μαστού. Στον υπέρηχο φαίνεται ως υποηχογενής περίγραπτη βλάβη, εν μέρει κυστική, λόγω αιμορραγίας ή νέκρωσης.

Το ινοσάρκωμα συνήθως παρουσιάζεται στα εν τω βάθει μαλακά μέρη των κάτω άκρων ή του κορμού, και σπάνια στο οπισθοπεριτόναιο ή το μεσοθωράκιο. Πολλές περιπτώσεις που αρχικά είχαν ταυτοποιηθεί ως ινοσάρκωμα ήταν στην πραγματικότητα αποδιαφοροποιημένο

λιποσάρκωμα, ινωμάτωση, χαμηλόβαθμο ινομυξοειδές σάρκωμα, κακοήθης όγκος από τα έλυτρα των περιφερικών νεύρων ή συνοβιακό σάρκωμα. Περισσότεροι από τους μισούς ασθενείς με ινοσάρκωμα θα υποτροπιάσουν τοπικά ενώ περίπου 25% θα εμφανίσουν απομακρυσμένες μεταστάσεις (πνεύμονες, οστά).

Μακροσκοπικά πρόκειται για σχετικά περίγραπτη βλάβη, με λευκόφαιη σαρκώδη όψη, που δεν περιβάλλεται από κάψα. Συχνή είναι η παρουσία αιμορραγικών ή νεκρωτικών περιοχών. Το μέγεθος της βλάβης είναι συνήθως μεγάλο ενώ μπορεί να φτάσει τα 40 εκατοστά. Πιθανή είναι επίσης η εξέλκωση της υπερκείμενης επιδερμίδας λόγω ισχαιμίας (Lee et al., 2011).

Ιστολογικά πρόκειται για όγκο από ατρακτόμορφα κύτταρα με πρότυπο ανάπτυξης δίκην ψαροκόκαλου (στήλες κοντών παράλληλων γραμμών με όλες τις γραμμές σε μια στήλη να έχουν κλίση προς μία κατεύθυνση και τις γραμμές στις γειτονικές στήλες να έχουν κλίση προς την άλλη) με ποικίλη ποσότητα κολλαγόνου (εικ 18Α).



Εικ 18: Μικροσκοπικά ευρήματα (Α) ατρακτοκυτταρικός όγκος που έχει κυτταρικό πρότυπο ανάπτυξης ψαροκόκαλου (χρώση H&E, × 400). (Β) κύτταρα με επιμήκεις πυρήνες, ήπια έως μέτρια ατυπία, διατεταγμένα σε δέσμες. Διαλείπουσα μιτωτική φιγούρα (βέλος) (χρώση H&E, × 400). (Γ) αρνητική χρώση για την ακτίνη των λείων μυϊκών ινών (Lee et al., 2011)

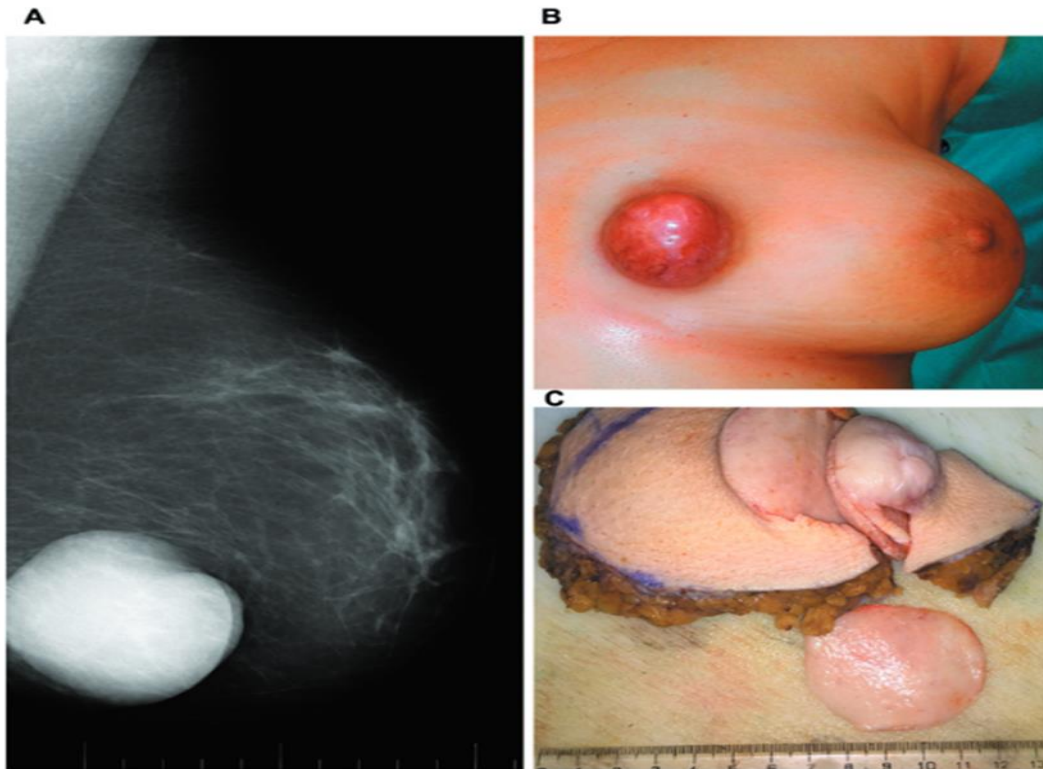
Τα κύτταρα έχουν λιγοστό κυτταρόπλασμα, επιμήκεις βαθυχρωματικούς πυρήνες με κοκκώδη χρωματίνη και διακριτά πυρήνια (εικ 18B). Η μιτωτική δραστηριότητα είναι συνήθως ήπια ενώ παρατηρούνται και άτυπες μιτώσεις. Τα πρότυπα ανάπτυξης είναι το δίκην χηλοειδούς (παχιές ίνες υαλινοποιημένου κολλαγόνου), το εστιακά μυξοειδές και το πρότυπο με χαλαρές δεσμίδες (Pathology outlines).

Ανοσοϊστοχημικά, τα νεοπλασματικά κύτταρα είναι θετικά για vimentin, collagen type 1, p53, reticulin ενώ το Ki67 είναι κατά κανόνα χαμηλό. Δεν παρατηρείται έκφραση των δεικτών των λείων μυϊκών ινών (SMA), των ιστοκυτταρικών δεικτών, του S100 και των κυτταροκερατινών (Lee et al., 2011).

1.9 Προέχον δερματοϊνοσάρκωμα

Το προέχον δερματοϊνοσάρκωμα είναι ένας ινοβλαστικός όγκος χαμηλής κακοηθείας, που αναπτύσσεται στο χόριο και τον υποδόριο ιστό. Ο όγκος σπάνια μεθίσταται ενώ οι τοπικές υποτροπές είναι αρκετά συχνές. Μπορεί να εμφανιστεί σε οποιοδήποτε ανατομική περιοχή, συνήθως όμως αφορά τον κορμό και τα άκρα. Οι περιπτώσεις εμφάνισης στο μαστό είναι εξαιρετικά σπάνιες. Κλινικά, παρουσιάζεται ως αργά αναπτυσσόμενο ερυθρό ή ερυθροϊώδες οζίδιο με τοπική εξέλκωση της επιδερμίδας. Τα όρια της βλάβης είναι ασαφή και η σύστασή της είναι εστιακά ζελατινώδης. Η συμβατική μαστογραφία συνήθως αποκαλύπτει μια υποδόρια ωοειδή αλλοίωση με ομαλά, καλά καθορισμένα όρια (Pohlodek et al., 2017) (εικ 19 A). Η μαγνητική τομογραφία (MRI) θεωρείται απαραίτητη για τον ακριβή εντοπισμό και τη διαφορική διάγνωση του δερματοϊνοσαρκώματος κυρίως όταν το τελευταίο εντοπίζεται σε περιοχές εκτός της κεφαλής, του τραχήλου ή του άνω μέρους του θώρακα (Jiang et al., 2014).

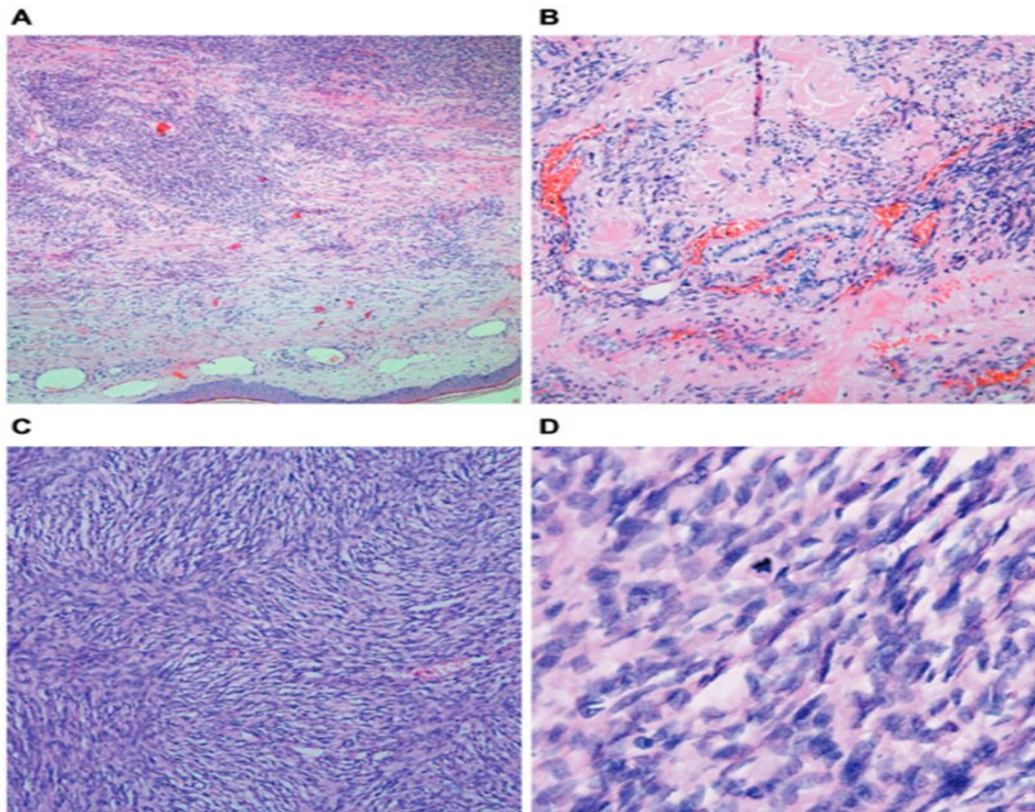
Μακροσκοπικά πρόκειται για οζώδη, πολυποειδή ή επίπεδη αλλοίωση, λευκόφαιης χροιάς και σχετικά περιγράπτη. Το μέγεθος του όγκου φτάνει τα 5 εκ. (εικ 19 Β,С).



Εικ 19: Προέχον δερματοϊνοσάρκωμα μαστού Α. Περιγεγραμμένη στρογγυλή, μερικώς λοβώδης ακτινοσκιερή βλάβη σε ψηφιακή μαστογραφία αριστερού μαστού. Β Κλινική εικόνα του όγκου στο έσω τεταρτημόριο του αριστερού μαστού. С Μακροσκοπική εικόνα του εξαιρεθέντος τμήματος μαστού 12 x 9 x 8 cm με παρουσία περιγεγραμμένου όγκου 6,2 x 6,2 x 5 cm, με καστανόφαιο χρώμα στην επιφάνεια διατομής (Pohlodek et al., 2017)

Μικροσκοπικά ο όγκος αποτελείται από ατρακτόμορφα κύτταρα διατασσόμενα σε στροβίλους ή δεσμίδες με ήπια ατυπία (εικ 20). Παρατηρείται διάχυτη διήθηση του χορίου και του υποδορίου με εικόνα δίκην «κερήθρας». Τα νεοπλασματικά κύτταρα είναι ατρακτόμορφα ομοιόμορφης εμφάνισης με ωοειδή ή επιμήκη κυματοειδή πυρήνα και στροβιλοειδές ή ακτινωτό πρότυπο ανάπτυξης. Παρατηρείται ήπια κυτταρική ατυπία και ολιγάριθμες μιτώσεις (<5 μιτώσεις/10 οπτικά πεδία). Χαρακτηριστική είναι η απουσία νέκρωσης και η έντονη κυτταροβρίθεια.

Ιστολογικά αναγνωρίζονται αρκετοί υποτύποι της νόσου: ο μελαγχρωστικός (όγκος Bednar), ο γιγαντοκυτταρικός που μοιάζει με ινοβλάστωμα, ο ατροφικός, ο σκληρυντικός, η κοκκιώδης παραλλαγή, ο ινοσαρκοματώδης και ο μυξοειδής (Llombart et al., 2013).

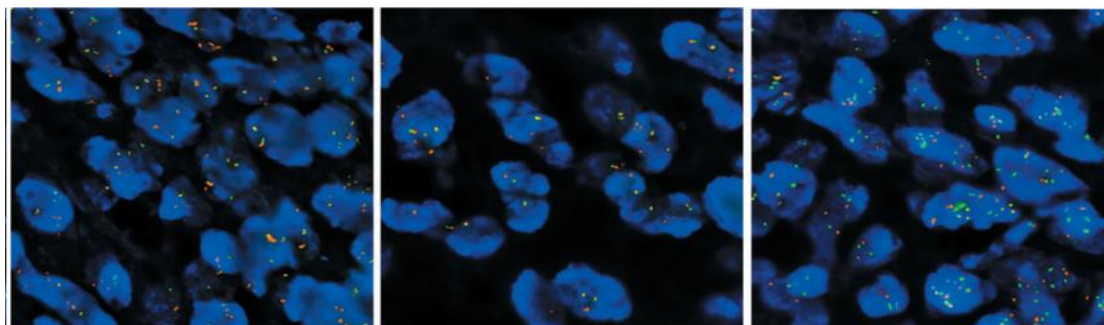


Εικ 20: Προέχον δερματοϊνοσάρκωμα μαστού χρώσεις H-E (A) χρόνια φλεγμονώδης αντίδραση της υπερκείμενης επιδερμίδας και διήθησή της από ατρακτόμορφα νεοπλασματικά κύτταρα (x100), (B) τμήματα όγκου που περιβάλλουν τις υπολειμματικές δομές των μαζικών αδενίων (x200), (C) πυκνό στρώμα του όγκου με μονόμορφα, λεπτά και ατρακτοειδή νεοπλασματικά κύτταρα με υπερχρωματικούς πυρήνες (x200), (D) μιτωτικές μορφές χωρίς ατυπία (x400) (Pohlodek et al., 2017)

Η οριστική διάγνωση του δερματοϊνοσαρκώματος τίθεται με βάση τα ιστοπαθολογικά και ανοσοϊστοχημικά χαρακτηριστικά του όγκου. Ανοσοϊστοχημικά τα κύτταρα είναι έντονα, διάχυτα θετικά για τους δείκτες CD34, vimentin, εστιακά για ακτίνη και αρνητικά για S100, desmin και factor XIIIa. Η ανοσοϊστοχημική έκφραση του CD34 θεωρείται διαγνωστικός δείκτης για το DFSP καθώς εκφράζεται στο 80-100% των

όγκων (Llombart et al., 2013, Li et al., 2004). Ο παράγοντας XIIIa είναι χρήσιμος στη διαφορική διάγνωση μεταξύ DFSP και καλοήθους ινώδους ιστιοκυτώματος (Li et al., 2004). Έχουν ταυτοποιηθεί και νέοι ανοσοϊστοχημικοί δείκτες ιδιαίτερα χρήσιμοι στη διαφορική διάγνωση της νόσου, όπως η στρομελυσίνη III, η απολιποπρωτεΐνη D και η νεστίνη (Llombart et al., 2013).

Γενετικά, το προέχον δερματοϊνοσάρκωμα χαρακτηρίζεται από την αμοιβαία διαμετάθεση $t(17;22)(q22;q13)$ που περιλαμβάνει τα χρωμοσώματα 17 και 22 και αφορά το 90% των περιπτώσεων (Llombart et al., 2009). Η συγκεκριμένη διαμετάθεση οδηγεί στη σύντηξη του γονιδίου COL1A1 στο χρωμόσωμα 17 με το γονίδιο PDGFB στο χρωμόσωμα 22 (Simon et al., 2001) με αποτέλεσμα την υπερπαραγωγή PDGFB από τα καρκινικά κύτταρα και τη συνεχή ενεργοποίηση του υποδοχέα PDGFB, ο οποίος λειτουργεί ως υποδοχέας τυροσινικής κινάσης τύπου III (Giacchero et al., 2010). Η διαμετάθεση $t(17;22)(q22;q13)$ μπορεί να ανιχνευθεί είτε με φθορίζοντα *in situ* υβριδισμό (Fluorescence *in situ* hybridization, FISH) (εικ 21) σε πυρήνες στη μεσόφαση ή/και με Polymerase chain reaction (PCR), η οποία μπορεί να χρησιμοποιηθεί για την ανίχνευση των μετάγραφων σύντηξης COL1A1/PDGFB (Llombart et al., 2013, Simon et al., 2001).



Εικ 21: Ανίχνευση αμοιβαίας χρωμοσωμικής διαμετάθεσης $t(17;22)(q22;q13)$ σε ιστό από ασθενή με προβάλλον δερματοϊνοσάρκωμα μαστού χρησιμοποιώντας FISH με ειδικούς για το γονίδιο ανιχνευτές (probes) (Pohlodek et al., 2017)

1.10 Αδιαφοροποίητο πλειόμορφο σάρκωμα - Undifferentiated pleomorphic sarcoma (UPS)

Πρόκειται για υψηλής κακοηθείας μεσεγχυματικό όγκο χωρίς ανοσοϊστοχημικούς, μοριακούς ή ιστολογικούς χαρακτήρες, που να το εντάσουν σε συγκεκριμένη κατηγορία. Η διάγνωση τίθεται δια αποκλεισμού. Αν και το UPS αφορά το 20% του συνόλου των σαρκωμάτων στο υπόλοιπο σώμα, στο μαστό είναι εξαιρετικά σπάνιο. Μπορεί να αναπτυχθεί de novo ή δευτεροπαθώς μετά από θεραπευτική ακτινοθεραπεία μαστού. Εμφανίζεται συνήθως κατά την 5η – 6η δεκαετία ως ταχέως αναπτυσσόμενη ψηλαφητή μάζα ή ως τυχαίο εύρημα σε προληπτικό έλεγχο (εικ 22). Στη μαστογραφία εμφανίζεται ως μη ασβεστοποιημένη υπέρπυκνη μάζα ενώ στη μαγνητική τομογραφία, απεικονίζεται ως βλάβη με ακανόνιστα όρια και έντονη ανομοιογενή ενίσχυση (Nizri et al., 2014, Smith et al., 2012). Είναι επιθετικός όγκος ενώ δίνει συχνά απομακρυσμένες μεταστάσεις.



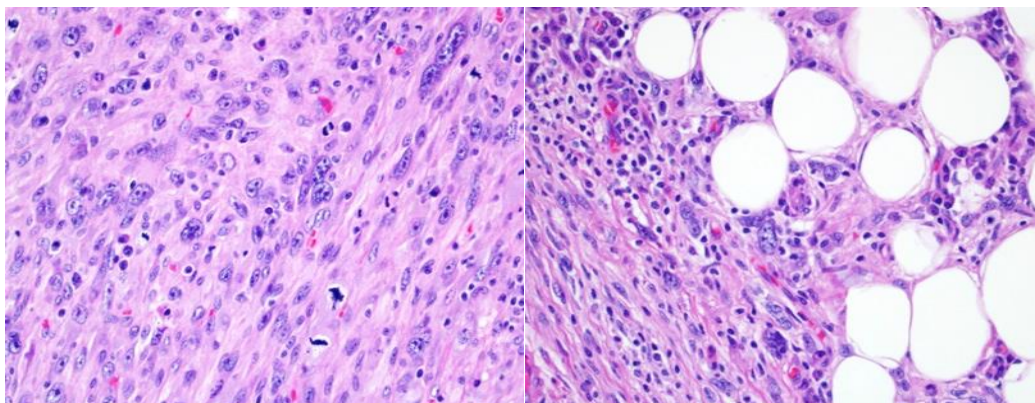
Εικ 22: UPS μαστού κλινική εικόνα (Biswas and Badiuddin, 2008)

Μακροσκοπικά πρόκειται για συμπαγή, λευκόφαιο όγκο με εστιακή παρουσία νέκρωσης ή αιμορραγίας.



Εικ 23: UPS μαστού χειρουργικό παρασκεύασμα (Quadros et al., 2006)

Μικροσκοπικά αποτελείται από ατρακτόμορφα, στρογγυλά/ επιθηλιοειδή ή πλειόμορφα κύτταρα με χαρακτηριστική κυτταρική ατυπία. Το πρότυπο ανάπτυξης είναι δεσμιδωτό ή στροβιλοειδές. Παρατηρούνται πολυπύρρηνα γιγάντια κύτταρα με άφθονες άτυπες μιτώσεις ενώ συχνή είναι η παρουσία φλεγμονώδους αντίδρασης και νέκρωσης (εικ 24).



Εικ 24: Ιστολογική εικόνα UPS μαστού. Επιθηλιοειδή κύτταρα με άφθονες μιτώσεις και πυρηνική ατυπία. Παρουσία φλεγμονώδους αντίδρασης (pathology outlines)

Ανοσοϊστοχημικά δεν εκφράζονται συγκεκριμένοι δείκτες αφού εξορισμού δεν υπάρχει συγκεκριμένη διαφοροποίηση. Εστιακά είναι πιθανή η έκφραση keratin, actin, desmin, EMA, CD99, CD34.

Μοριακά παρατηρούνται σύνθετοι καρυότυποι χωρίς συγκεκριμένες μεταλλάξεις.

Η διαφορική διάγνωση περιλαμβάνει το αποδιαφοροποιημένο λιποσάρκωμα, το μεταπλαστικό καρκίνωμα, το μεταστατικό σάρκωμα και τον κακοήθη φυλλοειδή όγκο

1.11 Κακοήθης φυλλοειδής όγκος

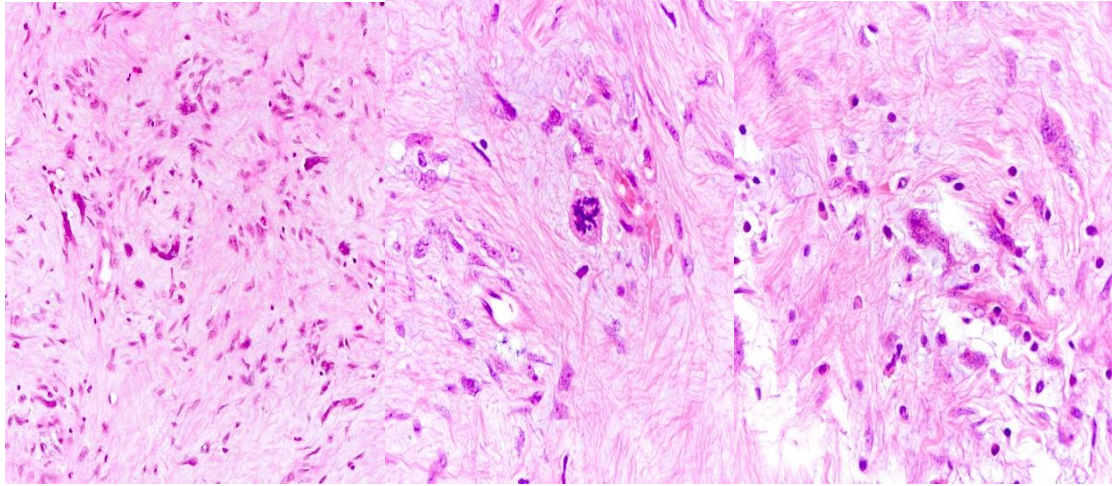
Ο φυλλοειδής όγκος είναι γενικά ένα καλά περιγεγραμμένο ινοεπιθηλιακό νεόπλασμα που εμφανίζει ένα χαρακτηριστικό πρότυπο ανάπτυξης, με τα νεοπλασματικά κύτταρα να αναπτύσσονται σε στρώματα που μοιάζουν με φύλλα. Οι φυλλοειδείς όγκοι αντιπροσωπεύουν το 0,3-1% όλων των πρωτοπαθών όγκων του μαστού και το 2,5% όλων των ινοεπιθηλιακών νεοπλασμάτων. Η επίπτωση είναι υψηλότερη στις γυναίκες Ασιατικής καταγωγής. Οι καλοήθεις φυλλοειδείς όγκοι είναι οι πιο συχνά παρατηρούμενοι (60 - 75%), ακολουθούμενοι από τους όγκους οριακής κακοήθειας (15 - 26%) και τους κακοήθεις φυλλοειδείς όγκους (8 - 20%). Οι φυλλοειδείς όγκοι στο σύνολό τους εμφανίζονται κυρίως σε γυναίκες ηλικίας 40–50 ετών. Οι κακοήθεις αναπτύσσονται κατά μέσο όρο 2-5 χρόνια αργότερα από τους καλοήθεις όγκους και είναι πιο συχνοί μεταξύ των Ισπανόφωνων πληθυσμών στην Κεντρική και Νότια Αμερική.

Οι φυλλοειδείς όγκοι εμφανίζονται κλινικά ως ετερόπλευρη, ανώδυνη, ευκίνητη μάζα. Οι μεγάλοι όγκοι μπορεί να ξεπεράσουν τα 10 cm σε μέγεθος, να παραμορφώσουν το μαστικό αδένωμα και να προκαλέσουν εξέλκωση του υπερκείμενου δέρματος. Η αντιδραστική μασχαλιαία

λεμφαδενοπάθεια είναι σχετικά συχνή λόγω νέκρωσης ή επιμόλυνσης του όγκου. Οι μεταστάσεις στους μασχالياίους λεμφαδένες είναι ασυνήθεις. Σπάνια μπορεί να παρατηρηθεί υπογλυκαιμία στα πλαίσια παρανεοπλασματικού συνδρόμου, λόγω υπερέκκρισης αυξητικού παράγοντα που ομοιάζει με ινσουλίνη (insulin-like growth factor).

Οι φυλλοειδείς όγκοι τυπικά παρουσιάζουν ένα μοτίβο ενδοκαναλικής ανάπτυξης, με προεξοχές που μοιάζουν με φύλλα. Μπορεί επίσης να παρατηρηθεί και περικαναλικό πρότυπο ανάπτυξης. Το επιθηλιακό στοιχείο του όγκου αποτελείται από επιθηλιακά και μυοεπιθηλιακά κύτταρα που οργανώνονται σε τοξοειδείς σχηματισμούς που διαπερνούν τα στρωματικά φύλλα. Σπάνια εντός του όγκου μπορεί να παρατηρηθεί πορογενές καρκίνωμα *in situ*, λοβιακό καρκίνωμα *in situ* ή διηθητικό καρκίνωμα.

Οι κακοήθεις φυλλοειδείς όγκοι διαγιγνώσκονται όταν υπάρχουν όλα τα ακόλουθα χαρακτηριστικά: έντονος πυρηνικός πλειομορφισμός, υπερανάπτυξη στρωματικού στοιχείου, όπως αυτή ορίζεται από την μικροσκοπική απουσία επιθηλιακού στοιχείου σε ένα οπτικό πεδίο χαμηλής ισχύος ($40\times$ μεγέθυνση), αυξημένος αριθμός μιτώσεων (≥ 5 μιτώσεις/ mm^2), αυξημένη κυτταροβρίθεια στρώματος, η οποία είναι συνήθως διάχυτη και παρουσία διηθητικών ορίων (εικ 25). Λόγω της υπερανάπτυξης του στρωματικού στοιχείου του όγκου, το επιθηλιακό στοιχείο μπορεί να αναγνωριστεί μόνο μετά από επιμελή δειγματοληψία του όγκου. Οι κακοήθεις φυλλοειδείς όγκοι διαγιγνώσκονται επίσης όταν υπάρχουν ετερόλογα κακοήθη στοιχεία ακόμη και απουσία των υπολοίπων χαρακτηριστικών. Η διαφορική διάγνωση των κακοήθων φυλλοειδών όγκων θα πρέπει να περιλαμβάνει πρωτοπαθή ή μεταστατικά σαρκώματα. Η διάγνωση του φυλλοειδούς όγκου εξαρτάται από την εύρεση υπολειμματικών επιθηλιακών δομών μετά από εκτεταμένη δειγματοληψία.



Εικ 25: Κακοήθης φυλλοειδής όγκος μαστού. Υπερπλασία στρώματος, άτυπες μιτώσεις, γιγάντια στρωματικά κύτταρα.

2. Θεραπευτική προσέγγιση σαρκωμάτων μαστού

2.1 Διαχείριση πρώιμης νόσου

Η κύρια θεραπευτική προσέγγιση για τα σαρκώματα του μαστού είναι η χειρουργική εξαίρεση. Ανάλογα με το μέγεθος του όγκου, η χειρουργική προσέγγιση μπορεί να είναι είτε ευρεία τοπική εκτομή (WLE) είτε μαστεκτομή. Η πλειονότητα των ασθενών στις δημοσιευμένες μελέτες υποβλήθηκε σε μαστεκτομή, γεγονός που υποδηλώνει ότι το μεγάλο μέγεθος όγκου συχνά αποκλείει την ογκεκτομή με διατήρηση του μαστού. Τα χειρουργικά όρια έχουν συσχετιστεί με την ολική επιβίωση στις περισσότερες μελέτες. Η παρουσία διηθημένων ορίων θεωρείται ιδιαίτερα δυσμενής προγνωστικός παράγοντας, που σχετίζεται με αυξημένο κίνδυνο τόσο για τοπική υποτροπή όσο και για εμφάνιση απομακρυσμένων μεταστάσεων (Zelek et al., 2003). Ωστόσο, ο ορισμός της υπολειπόμενης νόσου και των ασφαλών χειρουργικών ορίων ποικίλλει στις διάφορες μελέτες. Σε μια από τις μεγαλύτερες αναδρομικές σειρές από το Δίκτυο Σπάνιων Όγκων, χειρουργικά όρια μικρότερα από 10 mm θεωρούνταν ως θετικά μικροσκοπικά, κάτι που δεν ισχύει σε άλλες σειρές (Bousquet et al., 2007). Κατά συνέπεια, αν και η ύπαρξη χειρουργικών ορίων τουλάχιστον 10 mm θεωρείται ασφαλής και αποτελεί χρυσό κανόνα για τους περισσότερους συγγραφείς, αυτή η υπόθεση βασίζεται σε περιορισμένα βιβλιογραφικά δεδομένα.

Οι επικουρικοί θεραπευτικοί χειρισμοί έχουν περιορισμένο ρόλο στη διαχείριση των σαρκωμάτων μαστού. Η ακτινοθεραπεία έχει εφαρμοσθεί στις περισσότερες μελέτες μετά από ευρεία εκτομή ή σε μεγάλους όγκους (συνήθως άνω των 5 cm) μετά από μαστεκτομή. Ωστόσο, στις περισσότερες από τις μελέτες δεν ανεδείχθη όφελος επιβίωσης από αυτή την προσέγγιση αν και ο αναδρομικός σχεδιασμός τους και ο μικρός αριθμός συμμετεχόντων ασθενών ήταν αρνητικοί παράγοντες για τη

στατιστική ισχύ των αποτελεσμάτων. Οι Barrow et al. ανέφεραν όφελος στο διάστημα ελεύθερο νόσου και σε μικρότερο βαθμό στην ολική επιβίωση, όταν η επικουρική ακτινοθεραπεία συνδυάστηκε με χημειοθεραπεία, ενώ δεν υπήρξε στατιστικά σημαντική διαφορά όταν οι θεραπευτικές προσεγγίσεις εξετάστηκαν ξεχωριστά (Barrow et al., 1999). Η επικουρική χημειοθεραπεία έχει χρησιμοποιηθεί σε περιορισμένο αριθμό ασθενών, καθιστώντας δύσκολη την εξαγωγή ασφαλών συμπερασμάτων. Τα κριτήρια για την χορήγησή της είναι ο υψηλός βαθμός κακοήθειας του όγκου, το μεγάλο μέγεθος και ο ιστολογικός τύπος του αγγειοσαρκώματος. Παράλληλα έχει αναφερθεί η χορήγηση νεοεπικουρικής χημειοθεραπείας σε μεγάλους, ανεγχείρητους όγκους, χωρίς όμως να οδηγήσει σε βέλτιστη χειρουργική εκτομή στις περισσότερες περιπτώσεις (Zelek et al., 2003). Ωστόσο, στην πλειοψηφία των συγκεκριμένων μελετών, ο ιστολογικός τύπος δε λήφθηκε υπόψη στην επιλογή του σχήματος χημειοθεραπείας. Με βάση αυτά τα δεδομένα, δεν υποστηρίζεται η χορήγηση επικουρικής/νεοεπικουρικής χημειοθεραπείας για τα σαρκώματα μαστού αν και θα μπορούσε να ληφθεί υπόψη σε συγκεκριμένες περιπτώσεις μεγάλου μεγέθους, υψηλής κακοηθείας ευαίσθητων στη χημειοθεραπεία υποτύπων.

2.2 Θεραπευτικές επιλογές για την προχωρημένη νόσο

Κλασική χημειοθεραπεία

Επί του παρόντος, η χημειοθεραπεία αποτελεί το gold standard στην αντιμετώπιση πρώτης γραμμής του προχωρημένου σαρκώματος μαστού. Τα περισσότερα δεδομένα προέρχονται από μελέτες σαρκωμάτων μαλακών μορίων, οι οποίες περιλάμβαναν (Judson et al., 2014) πολύ λίγες ασθενείς με σαρκώματα μαστού. Στις περισσότερες εξ αυτών αναφέρεται μόνο ο ιστολογικός τύπος και όχι η ακριβής εντόπιση του πρωτοπαθούς σαρκώματος. Ως εκ τούτου, δεν μπορούν να διεξαχθούν ασφαλή

συμπεράσματα σχετικά με την ευαισθησία των σαρκωμάτων του μαστού στη χημειοθεραπεία, με εξαίρεση το αγγειοσάρκωμα, για το οποίο υπάρχουν περισσότερα δεδομένα. Οι ανθρακυκλίνες αποτελούν τη βάση της χημειοθεραπείας των σαρκωμάτων για περισσότερα από 30 χρόνια, καθώς είναι αποτελεσματικές σε όλους σχεδόν τους ιστολογικούς υποτύπους. Η μονοθεραπεία με δοξορουβικίνη παρέχει ποσοστά ανταπόκρισης (RR) κοντά στο 20% σε προχωρημένα στάδια της νόσου, ενώ φαίνεται να υπάρχει σχέση δόσης-ανταπόκρισης (Judson et al., 2014). Η ιφοσφαμίδη είναι ένα επίσης αποτελεσματικό φάρμακο για την αντιμετώπιση των σαρκωμάτων μαλακών μορίων, με ειδική δράση στο συνοβιακό σάρκωμα. Η μονοθεραπεία με ιφοσφαμίδη σχετίζεται με χαμηλότερο συνολικό ποσοστό ανταπόκρισης (ORR) σε σύγκριση με τη μονοθεραπεία με δοξορουβικίνη (Sleijfer et al., 2010).

Ο συνδυασμός της δοξορουβικίνης με την ιφοσφαμίδη είναι ο πιο κοινός συνδυασμός φαρμάκων που χρησιμοποιείται στη θεραπεία πρώτης γραμμής του μεταστατικού σαρκώματος μαλακών μορίων, σε ασθενείς με καλό performance status και υψηλό φορτίο νόσου. Η συνδυαστική θεραπεία σχετίζεται με όφελος στην επιβίωση χωρίς πρόοδο νόσου (PFS) αλλά και στο ρυθμό ανταπόκρισης έναντι της μονοθεραπείας με δοξορουβικίνη. Από την άλλη πλευρά, ο συνδυασμός των δύο φαρμάκων σχετίζεται με περισσότερες ανεπιθύμητες ενέργειες βαθμού 3-4, με πιο σημαντική την εμπύρετη ουδετεροπενία (46% έναντι 13% με δοξορουβικίνη μόνο) (Steward et al., 1993). Για ασθενείς που δεν είναι κατάλληλοι για σχήματα συνδυασμού, η δοξορουβικίνη προτιμάται ως αρχική θεραπεία λόγω του καλύτερου προφίλ τοξικότητας, ιδιαίτερα της μυελοτοξικότητας (Kokkali et al., 2021).

Η μονοθεραπεία με γεμισιταμπίνη σε δόση 1 g/m² τις ημέρες 1, 8 και 15 ενός κύκλου 28 ημερών, αποτελεί θεραπευτική επιλογή για ασθενείς με προχωρημένο σάρκωμα μαλακών μορίων στη δεύτερη γραμμή της νόσου.

Μια αναδρομική ανάλυση της χορήγησης γεμισιταμπίνης σε 25 ασθενείς με αγγειοσάρκωμα, που περιλάμβανε 7 ασθενείς με αγγειοσάρκωμα μαστού και 10 με επαγόμενο από ακτινοβολία αγγειοσάρκωμα, ανέφερε ORR 68%, διάμεση ολική επιβίωση (OS) 17 μήνες και διάμεσο PFS 7 μήνες (Stacchiotti et al., 2012) . Στην υποομάδα των αγγειοσάρκωμάτων του μαστού, το PFS κυμαινόταν μεταξύ 2 και 18 μηνών με διάμεση τιμή τους 3 μήνες. Τέσσερις στους επτά ασθενείς με αγγειοσάρκωμα μαστού είχαν λάβει προηγούμενη θεραπεία με ταξάνες, αλλά κανένας ασθενής δεν είχε λάβει ανθρακυκλίνες.

Η γεμισιταμπίνη με δοσεταξέλη είναι ένας επίσης σημαντικός συνδυασμός, αν και δεν υπάρχουν επαρκή δεδομένα για την αποτελεσματικότητά του στο σάρκωμα του μαστού. Η γεμισιταμπίνη σε δόση 900 mg/m² τις ημέρες 1 και 8 και η δοσεταξέλη σε δόση 100 mg/m² την ημέρα 8 ενός κύκλου 21 ημερών, δοκιμάστηκαν έναντι μονοθεραπείας με γεμισιταμπίνη στα 1200 mg/m² τις ημέρες 1 και 8 ενός κύκλου 21 ημερών σε μία κλινική μελέτη φάσης II για ασθενείς με προχωρημένο σάρκωμα μαλακών μορίων. Το σχήμα συνδυασμού οδήγησε σε υψηλότερο PFS (6,2 μήνες έναντι 3 μηνών) και OS (17,9 μήνες έναντι 11,5 μηνών) αλλά συσχετίστηκε με περισσότερη τοξικότητα, όπως αναμενόταν (Maki et al., 2007). Η μελέτη GeDDIS είναι μια μεγάλη πολυκεντρική κλινική μελέτη φάσης III που ενέταξε ασθενείς με σάρκωμα μαλακών μορίων στο Ηνωμένο Βασίλειο, 257 εκ των οποίων τυχαιοποιήθηκαν να λάβουν είτε γεμισιταμπίνη στα 675 mg/m² τις ημέρες 1 και 8 με δοσεταξέλη στα 75 mg/m² την ημέρα 8 έναντι δοξορουβικίνης στα 75 mg/m² ως θεραπεία 1ης γραμμής. Η αποτελεσματικότητα ήταν παρόμοια στους ασθενείς και των 2 σκελών της μελέτης. Το σκέλος που έλαβε τη θεραπεία συνδυασμού παρουσίασε χειρότερη συμμόρφωση στη θεραπεία αλλά και ποιότητα ζωής (Seddon et al., 2017).

Η γεμισιταμπίνη στα 800 mg/m² μπορεί επίσης να συνδυαστεί με βινορελμπίνη στα 25 mg/m² τις ημέρες 1 και 8 ενός κύκλου 21 ημερών. Σε μια μικρή κλινική μελέτη φάσης II, με 40 ασθενείς με προχωρημένο σάρκωμα μαλακών μορίων, το 62% έλαβε τη θεραπεία στην πρώτη γραμμή, σημειώνοντας ποσοστό ανταπόκρισης 25%. Η πλειοψηφία των ασθενών είχε σταθερή νόσο ενώ η τοξικότητα ήταν κυρίως αιματολογική (Dileo et al., 2007).

Η λιποσωμική πεγκυλιωμένη δοξορουβικίνη (LPD) στα 50 mg/m² κάθε 28 ημέρες συγκρίθηκε με την κλασική δοξορουβικίνη στα 75 mg/m² σε μια προοπτική κλινική μελέτη φάσης II σε 94 ασθενείς με διαφορετικά σαρκώματα μαλακών μορίων (Judson et al., 2001). Η αποτελεσματικότητα των θεραπειών όπως διαμορφώθηκε από την αξιολόγηση των δεικτών RR, PFS και OS, ήταν παρόμοια μεταξύ των δύο σκελών. Επομένως, η LPD αποτελεί μια σημαντική εναλλακτική προσέγγιση για ασθενείς που δεν είναι κατάλληλοι για λήψη δοξορουβικίνης, καθώς η LPD σχετίζεται με μικρότερου βαθμού μυελοκαταστολή καθώς και καρδιοτοξικότητα.

Ένα άλλο φάρμακο για ασθενείς με σάρκωμα μαστού είναι η πακλιταξέλη, η οποία θεωρείται ιδιαίτερα δραστική στο αγγειοσάρκωμα. Η ANGIOTAX, μια προοπτική πολυκεντρική μελέτη φάσης II, στην οποία το 33% των ασθενών είχαν πρωτοπαθές αγγειοσάρκωμα μαστού, πέτυχε το πρωτεύον καταληκτικό της σημείο που αφορούσε όφελος στο PFS (45% στους 4 μήνες) (Penel et al., 2008a). Η διάμεση τιμή PFS και OS ήταν 4 μήνες και 8 μήνες αντίστοιχα. Αναδρομικά δεδομένα από 117 ασθενείς με προχωρημένο αγγειοσάρκωμα που υποβλήθηκαν σε θεραπεία είτε με πακλιταξέλη είτε με δοξορουβικίνη στην πρώτη γραμμή, υποστηρίζουν ότι τα δύο φάρμακα έχουν την ίδια αποτελεσματικότητα, αναφορικά με το PFS (Italiano et al., 2012). Ωστόσο, η διάμεση τιμή OS ήταν μεγαλύτερη στην ομάδα της πακλιταξέλης (10,3 έναντι 5,5 μηνών, $p = 0,002$).

Νεότερα χημειοθεραπευτικά φάρμακα

Η τραμπεκτεδίνη είναι ένα νεότερο φάρμακο με πολλαπλούς μηχανισμούς δράσης, συμπεριλαμβανομένης της αλληλεπίδρασης με πολλά γονίδια επιδιόρθωσης του DNA, της αποκόλλησης μεταγραφικών παραγόντων από το DNA και της επίδρασης στο μικροπεριβάλλον του όγκου. Το φάρμακο είναι αποτελεσματικό στους περισσότερους ιστολογικούς τύπους σαρκωμάτων μαλακών μορίων και ιδιαίτερα στο λειομυοσάρκωμα και το λιποσάρκωμα (L-σαρκώματα). Η μελέτη ET743-SAR 30.007 έδειξε υπεροχή της τραμπεκτεδίνης έναντι της δακαρβαζίνης σε σαρκώματα L στη δεύτερη γραμμή θεραπείας, με διάμεσο PFS 4,2 έναντι 1,5 μήνα, ενώ δεν παρατηρήθηκε διαφορά στο OS (Demetri et al., 2016). Ενδιαφέρον έχει το γεγονός ότι η τραμπεκτεδίνη δεν έχει αθροιστική τοξικότητα καθιστώντας τη θεραπεία επανέκκλησης (rechallenge) και συντήρησης πιθανές και αποτελεσματικές. Επιπλέον, μπορεί να χορηγηθεί ως θεραπεία πρώτης γραμμής σε ηλικιωμένους ασθενείς που δεν είναι κατάλληλοι για ανθρακυκλίνες, όπως φάνηκε στη μελέτη TRIUS (Grosso et al., 2020). Οι ανεπιθύμητες ενέργειες περιλαμβάνουν κυρίως ουδετεροπενία και τρανσαμινασαιμία ιδιαίτερα μετά τους πρώτους κύκλους θεραπείας, νεφρική τοξικότητα και αλωπεκία (Demetri et al., 2016).

Το Eribulin είναι ένας αναστολέας μικροσωληνίσκων, που χρησιμοποιήθηκε αρχικά στο καρκίνωμα του μαστού. Σε μια τυχαιοποιημένη μελέτη φάσης III στην οποία εντάχθηκαν ασθενείς με L-σαρκώματα που είχαν λάβει δύο ή περισσότερες γραμμές θεραπείας, η χορήγηση eribulin είχε ως αποτέλεσμα όφελος στην ολική επιβίωση έναντι της δακαρβαζίνης (13,5 έναντι 11,5 μηνών, HR: 0,77, 95% CI: 0,62-0,95) (Schoffski et al., 2016). Στην ανάλυση υποομάδων φάνηκε ότι οι ασθενείς με λιποσάρκωμα είχαν μεγαλύτερο όφελος τόσο στο PFS όσο και στο OS με HR 0,52 και 0,51, αντίστοιχα. Επί του παρόντος, δεν υπάρχουν

συγκεκριμένα δεδομένα για ασθενείς με σάρκωμα μαστού σε καμία από αυτές τις μελέτες ενώ έχουν δημοσιευθεί μόνο ορισμένες αναφορές περιπτώσεων (case reports).

Αναστολείς υποδοχέων του αγγειακού ενδοθηλιακού αυξητικού παράγοντα (vascular endothelial growth factor receptor, VEGFR) και του παράγοντα ανάπτυξης αιμοπεταλίων (platelet-derived growth factor receptor, PDGFR).

Το pazopanib είναι ένας VEGFR αναστολέας με δράση έναντι των υποδοχέων VEGFR1, VEGFR2, VEGFR3 και PDGFR. Η PALETTE ήταν μια τυχαιοποιημένη φάσης III κλινική μελέτη η οποία συμπεριέλαβε 369 ασθενείς με προχωρημένο σάρκωμα μαλακών μορίων που είχαν λάβει χημειοθεραπεία, και οι οποίοι τυχαιοποιήθηκαν να λάβουν pazopanib ή εικονικό φάρμακο. Το pazopanib αύξησε το PFS έναντι του εικονικού φαρμάκου 3 μήνες κατά μέσο όρο, αλλά όχι το OS (van der Graaf et al., 2012). Στη συγκεκριμένη μελέτη δεν συμπεριελήφθησαν ασθενείς με λιποσάρκωμα δεδομένων των αποτελεσμάτων μιας μελέτης φάσης II (EORTC) στην οποία το pazopanib δεν πέτυχε το πρωτεύον καταληκτικό σημείο του PFS στις 12 εβδομάδες σε αυτήν την κοόρτη ασθενών (Sleijfer et al., 2009). Ωστόσο, τα αποτελέσματα μιας άλλης μελέτης φάσης II υποστηρίζουν την πιθανή δραστηριότητα του pazopanib σε ασθενείς με λιποσάρκωμα υψηλού και ενδιάμεσου βαθμού κακοηθείας (Samuels et al., 2017). Μια αναδρομική ανάλυση αποτελεσματικότητας του pazopanib σε ασθενείς με αγγειακής προέλευσης σαρκώματα (αγγειοσάρκωμα, σάρκωμα έσω χιτώνα αγγείων και επιθηλιοειδές αιμαγγειοενδοθηλίωμα) της μελέτης EORTC, ανέδειξε παρόμοια αποτελεσματικότητα με τους άλλους ιστολογικούς υποτύπους σαρκωμάτων (διάμεσο PFS 3 μήνες). Σε αυτή την ανάλυση 40 από τους 52 ασθενείς είχαν αγγειοσάρκωμα και 15 από αυτούς αγγειοσάρκωμα μαστού (Kollar et al., 2017). Η μελέτη

TAPPAS απέτυχε να αποδείξει την υπεροχή του συνδυασμού TRC105 (carotuximab, μονοκλωνικό αντίσωμα έναντι της ενδογλίνης που εκφράζεται στο ενδοθήλιο) και pazopanib έναντι της μονοθεραπείας με pazopanib σε ασθενείς με αγγειοσάρκωμα (Mehta et al., 2019). Το pazopanib είναι μια σημαντική προσθήκη στο οπλοστάσιο της θεραπείας των σαρκωμάτων πέρα από την πρώτη γραμμή, καθώς είναι αποτελεσματικό και, επιπλέον, έχει το πλεονέκτημα της από του στόματος χορήγησης.

Το Regorafenib δοκιμάστηκε ως θεραπεία 2ης γραμμής μετά από θεραπεία με ανθρακυκλίνες σε ασθενείς με προχωρημένο σάρκωμα μαλακών μορίων στη μελέτη REGOSARC, μια τυχαιοποιημένη φάσης II μελέτη έναντι εικονικού φαρμάκου. Τα αποτελέσματα ανέδειξαν σημαντική αποτελεσματικότητα του Regorafenib σε όλες τις κοόρτες ασθενών, εκτός από αυτή του λιποσαρκώματος (Mir et al., 2016). Το Sorafenib, ένας BRAF και VEGFR αναστολέας, δοκιμάστηκε σε μια πολυκεντρική μελέτη φάσης II σε προθεραπευμένους ή μη ασθενείς με προχωρημένο σάρκωμα μαλακών μορίων (Maki et al., 2009). Το σημαντικότερο όφελος παρατηρήθηκε στους μη προθεραπευμένους ασθενείς με αγγειοσάρκωμα μαστού, που αποτελούσαν και την πλειοψηφία του πληθυσμού της μελέτης, με διάμεσο PFS 3,8 μήνες και OS 14,9 μήνες. Η αποτελεσματικότητα του φαρμάκου στους προθεραπευμένους ασθενείς ήταν περιορισμένη.

Το Bevacizumab ως μονοθεραπεία δοκιμάστηκε σε μια μικρή μελέτη μονού σκέλους σε 30 ασθενείς με αγγειοσάρκωμα και επιθηλιοειδές αιμαγγειοενδοθηλίωμα, τέσσερις από τους οποίους είχαν πρωτοπαθές σάρκωμα μαστού. Μερική ανταπόκριση αναφέρθηκε σε 4 ασθενείς ενώ σταθερή νόσο πέτυχαν συνολικά 15 άτομα (Agulnik et al., 2013). Το Bevacizumab αξιολογήθηκε επίσης σε συνδυασμό με εβδομαδιαία χορήγηση πακλιταξέλης έναντι μονοθεραπείας με πακλιταξέλη σε

ασθενείς με αγγειοσάρκωμα, σε μια τυχαιοποιημένη μελέτη φάσης II (Ray-Coquard et al., 2015). Η πακλιταξέλη ως μονοθεραπεία επέδειξε παρόμοια αποτελεσματικότητα και καλύτερο προφίλ ασφάλειας. Σε αυτή τη μελέτη, σχεδόν οι μισοί από τους ασθενείς (24 από τους 52) είχαν πρωτοπαθές σάρκωμα μαστού ενώ η προσθήκη Bevacizumab δεν πρόσθεσε κανένα όφελος στο PFS.

Το Olaratumab είναι ένα ανασυνδυασμένο μονοκλωνικό αντίσωμα που δεσμεύει τον υποδοχέα PDGFRa, αναστέλλοντας την ενεργοποίησή του. Αν και τα προκλινικά και κλινικά δεδομένα από μελέτες φάσης 1 και 2 για τη δράση του olaratumab ως μονοθεραπεία ή σε συνδυασμό με δοξορουβικίνη, ήταν ενθαρρυντικά, μια μελέτη φάσης 3 απέτυχε να επιβεβαιώσει το όφελος του φαρμάκου σε ασθενείς με προχωρημένο σάρκωμα (Tap et al., 2020).

Τα πιο πρόσφατα δεδομένα στον τομέα της θεραπευτικής των σαρκωμάτων έρχονται από 3 ανακοινώσεις στο ASCO 2023. Οι μελέτες αφορούσαν την αποτελεσματικότητα του Cabozatinib, ενός αναστολέα πολλαπλών κινασών. Συγκεκριμένα το Cabozatinib αναστέλλει τους υποδοχείς MET (πρωτεΐνη υποδοχέα αυξητικού παράγοντα των ηπατοκυττάρων), VEGF (αγγειακός ενδοθηλιακός παράγοντας ανάπτυξης), GAS6 (AXL), RET, ROS1, TYRO3, MER, τον υποδοχέα παράγοντα βλαστικών κυττάρων (KIT), τον TRKB, της ομοιάζουσας με το Fms τυροσινική κινάση-3 (FLT3) και το TIE-2. Η πρώτη ανακοίνωση αφορούσε τα αποτελέσματα μίας μελέτης φάσης 2, για τη συγχρόνηση Cabozatinib με τον αλκυλιούντα παράγοντα τεμοζολαμίδη (clinical trial NCT04200443), σε ασθενείς με μη εξαιρέσιμο ή μεταστατικό λειομυοσάρκωμα. Το πρωτεύον καταληκτικό σημείο της μελέτης επετεύχθη στους ασθενείς που έλαβαν το συνδυασμό, οι οποίοι παρουσίασαν progression-free rate (PFR) στις 12 εβδομάδες >39%. Το

προφίλ τοξικότητας του συνδυασμού ήταν αναμενόμενο (Mark Agulnik et al., 2023)

Η δεύτερη ανακοίνωση αφορούσε μια πολυκεντρική φάσης 2 μελέτη του συνδυασμού Cabozatinib με τον anti-PD1 παράγοντα Nivolumab, σε ασθενείς με προχωρημένο αγγειοσάρκωμα, μετά από θεραπεία πρώτης γραμμής με ταξάνη (Alliance A091902). Ο συνδυασμός φάνηκε να έχει ισχυρή αντινεοπλασματική δράση, καθώς 11 από τους 21 ασθενείς είχαν μερική ανταπόκριση ενώ 2 είχαν πλήρη. Η μέση τιμή PFS ήταν 9,6 μήνες ενώ η διάμεση ολική επιβίωση έφτασε τους 20,5 μήνες (Roulleaux-Dugage and Italiano, 2023). Η τελευταία ανακοίνωση αφορούσε μία τυχαιοποιημένη μελέτη φάσης 2 του συνδυασμού Cabozatinib με τον anti-PD1 παράγοντα Nivolumab και τον anti-CTLA4 Ipilimumab, σε ασθενείς με μεταστατικό σάρκωμα μαλακών μορίων. Ο συνδυασμός φάνηκε να προσφέρει όφελος στο PFS αλλά και στη διάρκεια των ανταποκρίσεων. Η ομάδα των ασθενών που ωφελήθηκε περισσότερο ήταν αυτοί με λειομυοσάρκωμα (Roulleaux-Dugage and Italiano, 2023).

Ανοσοτροποποιητικοί παράγοντες

Τα τελευταία χρόνια, η ανοσοθεραπεία έχει αλλάξει το τοπίο της θεραπευτικής του καρκίνου. Επί του παρόντος, οι αναστολείς σημείων ελέγχου (checkpoint inhibitors , CPIs) έναντι του αντιγόνου CTLA-4 και του άξονα PD1/PDL1, αποτελούν θεραπευτικές επιλογές με διαρκές κλινικό όφελος σε ασθενείς με καρκίνο του πνεύμονα, του ουροθηλίου, των νεφρών, του μελανώματος και των νεοπλασμάτων με μικροδορυφορική αστάθεια (MSI high) (Hargadon et al., 2018).

Τα σαρκώματα θεωρούνται μη ανοσογονικοί όγκοι. Οι CPIs ως μονοθεραπεία δεν έχουν δείξει σημαντικό όφελος σε ασθενείς με σαρκώματα μαλακών μορίων. Αν και τα πρώτα δεδομένα για τη μονοθεραπεία με ipilimumab ήταν απογοητευτικά, η στόχευση του άξονα

PD-1/PDL-1 με pembrolizumab (μελέτη SARC028) ή nivolumab (μελέτη ALLIANCE) φαίνεται να προσέφερε όφελος σε ασθενείς με ορισμένους τύπους όπως το αδιαφοροποίητο πλειόμορφο σάρκωμα (UPS), το λειομυοσάρκωμα και το λιποσάρκωμα ανεξάρτητα από την πρωτοπαθή εντόπιση του όγκου (D'Angelo et al., 2018, Tawbi et al., 2017). Στη συγκεκριμένη μελέτη το καλύτερο ποσοστό ανταπόκρισης παρατηρήθηκε στους ασθενείς με UPS. Από τους 9 ασθενείς αυτής της υποομάδας, 4 είχαν μερική απόκριση και 3 ασθενείς είχαν σταθερή νόσο. Στην κοορτή του συνοβιακού σαρκώματος (9 ασθενείς), ένας ασθενής είχε μερική απόκριση και 2 είχαν σταθερή νόσο. Τέλος, στην κοορτή του λειομυοσαρκώματος (10 ασθενείς) κανένας ασθενής δεν παρουσίασε ανταπόκριση ενώ 6 είχαν σταθερή νόσο (Tawbi et al., 2017).

Η έλλειψη αποτελεσματικότητας της μονοθεραπείας με ανοσοθεραπεία σε ασθενείς με σαρκώματα επιβεβαιώθηκε σε μια πρόσφατη πολυκεντρική μελέτη φάσης II στην οποία οι ασθενείς τυχαιοποιήθηκαν να λάβουν το συνδυασμό nivolumab με ipilimumab έναντι nivolumab μόνο (D'Angelo et al., 2018). Το ποσοστό επιβεβαιωμένων ανταποκρίσεων ήταν 5% (2 στους 38 ασθενείς) στην ομάδα του nivolumab και 16% (6 από τους 38 ασθενείς) στην ομάδα του συνδυασμού nivolumab/ ipilimumab. Σοβαρές ανεπιθύμητες ενέργειες σχετιζόμενες με τη θεραπεία εμφανίστηκαν σε 8 από τους 42 ασθενείς (19%) που έλαβαν μονοθεραπεία και 11 από τους 42 ασθενείς (26%) που έλαβαν θεραπεία συνδυασμού και περιλάμβαναν αναιμία, ανορεξία, διάρροια, κόπωση, αυξημένα ηπατικά ένζυμα, υπεζωκοτική συλλογή και κνησμό.

Μικρές μελέτες φάσης II έχουν δείξει κάποια κλινική αποτελεσματικότητα για τους συνδυασμούς durvalumab με pembrolizumab, καθώς και axitinib με pembrolizumab (Wilky et al., 2019). Ο τελευταίος συνδυασμός κατέδειξε ποσοστό PFS 3 μηνών 66%, με πιο καλά αποτελέσματα να παρατηρούνται σε ασθενείς με κυψελιδικό σάρκωμα.

Τα δεδομένα σχετικά με την χορήγηση talimogene laherparepvec (T-VEC) ανακοινώθηκαν στο ASCO το 2018 . Σε αυτή τη μελέτη δοκιμάστηκε ο συνδυασμός τοπικής χορήγησης T-VEC εντός του όγκου και pembrolizumab σε ασθενείς με μεταστατικό σάρκωμα που είχαν λάβει περισσότερες από μία γραμμές χημειοθεραπείας. Οι ασθενείς έλαβαν ≤ 4 mL T-VEC σε θέση-εις του όγκου και pembrolizumab 200 mg κάθε 3 εβδομάδες μέχρι την εμφάνιση προόδου νόσου ή ανεπιθύμητης τοξικότητας. Μερική ανταπόκριση παρατηρήθηκε σε 7 ασθενείς (35%). Ο διάμεσος χρόνος ανταπόκρισης στη θεραπεία ήταν 16 εβδομάδες. Οι Kelly et al. κατέληξαν στο συμπέρασμα ότι σε ασθενείς με προχωρημένο σάρκωμα, το T-VEC σε συνδυασμό με pembrolizumab είχε ένα αποδεκτό προφίλ ασφάλειας ενώ φάνηκε να έχει ικανοποιητική αποτελεσματικότητα (Kelly et al., 2018).

Τα πιο πρόσφατα δεδομένα στο πεδίο της ανοσοθεραπείας των σαρκωμάτων έρχονται από πρόσφατες ανακοινώσεις στο ASCO 2023. Οι Reichardt et al. ανακοίνωσαν τα αποτελέσματα της μελέτης NITRA-SARC, η οποία διερεύνησε την ασφάλεια και την αποτελεσματικότητα του συνδυασμού της τραβεκτεδίνης με τον anti-PD1 παράγοντα Nivolumab σε ασθενείς με προχωρημένο σάρκωμα μαλακών μορίων. Ο σχεδιασμός της μελέτης βασίστηκε σε προκλινικά δεδομένα που υποστήριζαν ότι η τραβεκτεδίνη θα μπορούσε να ενισχύσει την αποτελεσματικότητα των ανοσοτροποποιητικών παραγόντων επηρεάζοντας το μικροπεριβάλλον του όγκου και μειώνοντας τα σχετιζόμενα με τον όγκο μακροφάγα. Οι ασθενείς που έλαβαν τη θεραπεία συνδυασμού παρουσίασαν όφελος στην ανταπόκριση της νόσου, στο PFS αλλά και στην ολική επιβίωση (Rouilleaux-Dugage and Italiano, 2023).

Αν και τα αποτελέσματα των ανωτέρω μελετών είναι πολλά υποσχόμενα, οι περισσότεροι ασθενείς δεν φαίνεται να ωφελούνται από την χορήγηση ανοσοθεραπείας και επιπλέον δεν φαίνεται να έχουν όλοι οι ασθενείς

μακροχρόνια ανταπόκριση (Toulmonde and Italiano, 2018). Όπως και για τα υπόλοιπα νεοπλασμάτα, υπάρχουν ελάχιστες πληροφορίες σχετικά με την κατάλληλη επιλογή προβλεπτικών βιοδεικτών. Αρκετοί συγγραφείς προσπάθησαν να περιγράψουν κλινικά και παθολογοανατομικά χαρακτηριστικά που να σχετίζονται με την ανταπόκριση στην ανοσοθεραπεία. Για παράδειγμα, οι Pollack et al. έδειξαν ότι η προχωρημένη ηλικία, ο ιστολογικός τύπος του UPS και ο υψηλός βαθμός κακοήθειας (grade) του όγκου σχετίζονται με υψηλότερη έκφραση των υποδοχέων PD-1/PD-L1 και κατ' επέκταση με καλύτερη ανταπόκριση στην ανοσοθεραπεία (Pollack et al., 2017).

Αναστολείς τυροσινικών κινασών - Tyrosine kinase inhibitors (TKIs)

Το Palbociclib είναι ένας εκλεκτικός αναστολέας των κυκλινοεξαρτώμενων κινασών CDK4 και CDK6, ο οποίος είναι εγκεκριμένος για τη θεραπεία του προχωρημένου ορμονοθετικού HER2 αρνητικού καρκίνου του μαστού. Ιδιαίτερο ενδιαφέρον παρουσιάζει η δραστηριότητά του σε ασθενείς με λιποσάρκωμα. Σε μια κλινική μελέτη φάσης II που περιλάμβανε 60 ασθενείς με καλά διαφοροποιημένο ή αποδιαφοροποιημένο λιποσάρκωμα, η χορήγηση palbociclib οδήγησε σε διάμεσο PFS 17,9 εβδομάδων (Dickson et al., 2016). Το Abemaciclib, ένας νεότερος, πιο ισχυρός CDK4 αναστολέας, βρίσκεται υπό έρευνα σε ασθενείς με αποδιαφοροποιημένο λιποσάρκωμα. Σε μια μελέτη φάσης II που περιλάμβανε 30 ασθενείς (NCT02846987), παρατηρήθηκε διάμεσο PFS 30,4 εβδομάδων ενώ ένας ασθενής παρουσίασε μερική ανταπόκριση της νόσου.

Το anlotinib, ένας νέος αναστολέας πολλαπλών τυροσινικών κινασών έναντι του υποδοχέα του αγγειακού ενδοθηλιακού αυξητικού παράγοντα (VEGFR), του υποδοχέα του αυξητικού παράγοντα των ινοβλαστών (FGFR), των υποδοχέων αυξητικού παράγοντα που προέρχονται από τα

αιμοπετάλια (PDGFR) και του c-kit, είναι εγκεκριμένο ως μονοθεραπεία σε ασθενείς με προχωρημένο μη μικροκυτταρικό καρκίνο του πνεύμονα (Shen et al., 2018). Οι Chi et al. μελέτησαν τη δραστηριότητα του φαρμάκου σε μια διπλά τυφλή, ελεγχόμενη με εικονικό φάρμακο, τυχαιοποιημένη κλινική μελέτη σε ασθενείς με σαρκώματα μαλακών μορίων που παρουσίασαν υποτροπή της νόσου μετά από χημειοθεραπεία. Η διάμεση τιμή PFS για όσους έλαβαν anlotinib ήταν 6,3 έναντι 1,5 μηνών με το εικονικό φάρμακο. Οι πιο συχνές κλινικά σημαντικές ανεπιθύμητες ενέργειες βαθμού 3 ήταν η υπέρταση (4,8%), η αύξηση των τριγλυκεριδίων (3,6%) και η εμφάνιση αυτόματου πνευμοθώρακα (2,4%). Ένα άλλο μόριο που είναι υπό δοκιμή σε ασθενείς με σαρκώματα μαλακών μορίων είναι το selinexor. Είναι ένας από του στόματος αναστολέας της XPO-1 (πυρηνική πρωτεΐνη εξπορτίνης 1) που έδειξε κλινική αποτελεσματικότητα σε μια πρόιμη κλινική μελέτη σε ασθενείς με σαρκώματα με αποτέλεσμα τη διεξαγωγή μελέτης φάσης 2/3 (Gounder et al., 2022). Στην τελευταία, 57 ασθενείς με προχωρημένο λιποσάρκωμα τυχαιοποιήθηκαν 1:1 είτε σε selinexor είτε σε εικονικό φάρμακο, με το ποσοστό PFS στις 12 εβδομάδες να φτάνει το 66% για το σκέλος του selinexor. Οι Gounder et al. σε μία άλλη φάσης 2/3, τυχαιοποιημένη, διπλά τυφλή, ελεγχόμενη με εικονικό φάρμακο μελέτη, ανέφεραν ότι το selinexor βελτίωσε το PFS κατά 3,1 μήνες (5,5 έναντι 2,4 μηνών) (Gounder et al., 2022). Τα αποτελέσματα των παραπάνω μελετών δεν ήταν επαρκή για την έγκριση του selinexor ως μονοθεραπεία. Κλινικές μελέτες συνδυασμού του φαρμάκου σε ασθενείς με σαρκώματα μαλακών μορίων βρίσκονται σε εξέλιξη (NCT03880123).

Μια πολλά υποσχόμενη οδός είναι αυτή των κινασών των υποδοχέων τροπομυοσίνης, οι οποίες κωδικοποιούνται από τα γονίδια NTRK1, 2 και 3 και διαδραματίζουν ουσιαστικό ρόλο στη διαφοροποίηση του νευρικού συστήματος. Οι συντήξεις των γονιδίων Trk έχουν ογκογόνο δράση καθώς

προάγουν τον κυτταρικό πολλαπλασιασμό και εμπλέκουν καθοδικά σηματοδοτικά μονοπάτια, όπως αυτό των MAP κινασών. Οι μεταλλάξεις των γονιδίων Trk, αν και σπάνιες, εμφανίζονται σε ποικίλο φάσμα όγκων. Οι σπάνιες περιπτώσεις των αμοιβαίων διαμεταθέσεων ETV6-NTRK3 και LMNA-NTRK1 έχουν παρατηρηθεί στο βρεφικό ινοσάρκωμα και στο ατρακτοκυτταρικό σάρκωμα χαμηλού βαθμού κακοηθείας. Οι αναστολείς τυροσινικών κινασών larotrectinib και entrectinib έχουν εγκριθεί για τη θεραπεία ασθενών με συμπαγείς όγκους (επιθηλιακής ή μεσεγχυματικής προέλευσης) με διαμεταθέσεις NTRK (Wilding et al., 2020).

Η μελέτη των μοριακών μεταλλαγών που συμμετέχουν στην παθογένεια του πρωτεύοντος δερματοϊνοσαρκώματος (Dermatofibrosarcoma protuberans, DFSP), έδωσε τη δυνατότητα χρήσης στοχευτικών παραγόντων στην κλινική πράξη. Η δημοσίευση ορισμένων case reports που καταδείκνυαν την κλινική αποτελεσματικότητα του αναστολέα imatinib σε ασθενείς με προχωρημένο/μεταστατικό DFSP, οδήγησε στην έγκριση χορήγησης στη δόση των 800 mg, ως θεραπεία πρώτης γραμμής. Μια συνδυαστική ανάλυση δύο μελετών φάσης 2 (EORTC 62,027 και SWOG0345) έδειξε κλινικό όφελος του φαρμάκου στο 70% των ασθενών, με διάμεσο χρόνο έως την εξέλιξη της νόσου 1,7 έτη και ποσοστό PFS ενός έτους 60% (Rutkowski et al., 2010). Η διάμεση ολική επιβίωση δεν προσδιορίστηκε ενώ δεν παρατηρήθηκε διαφορά στην αποτελεσματικότητα μεταξύ των ημερήσιων δόσεων 400 mg και 800 mg. Οι Rutkowski et al. ανέφεραν μακροχρόνια δεδομένα 31 ασθενών με τοπικά προχωρημένο ή μεταστατικό DFSP, οι οποίοι έλαβαν θεραπεία με imatinib σε δόση 800 mg ημερησίως. Το πενταετές ποσοστό PFS και OS ήταν 58% και 64%, αντίστοιχα. Το imatinib έχει επίσης μελετηθεί στο πλαίσιο της νεοεπικουρικής θεραπείας, σε δύο κλινικές μελέτες φάσης 2, προκειμένου να μειωθεί το στάδιο της νόσου και κατ' επέκταση η νοσηρότητα που σχετίζεται με την χειρουργική εκτομή (Ugurel et al.,

2014). Πέρα από το imatinib, άλλοι αναστολείς πολλαπλών κινασών όπως το sorafenib και το sunitinib έχουν δείξει μερική αποτελεσματικότητα σε αυτή την ομάδα ασθενών (Kamar et al., 2013).

3. Σαρκώματα μαστού επαγόμενα από ακτινοβολία –

Radiation Induced Breast Sarcomas

Εισαγωγή

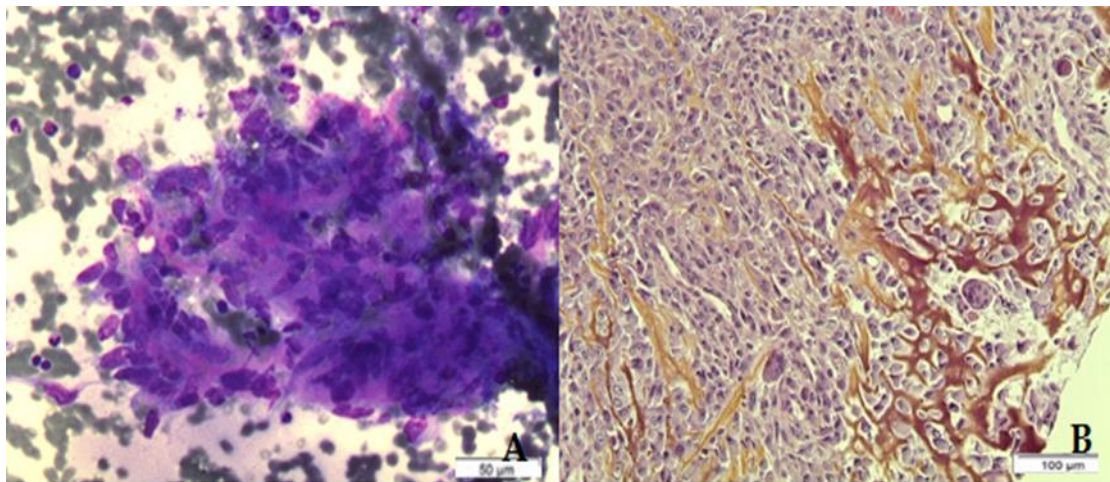
Τα δευτεροπαθή σαρκώματα του μαστού αναπτύσσονται μετά από ακτινοθεραπεία ή σε έδαφος χρόνιου λεμφοιδήματος, όπως τα δευτεροπαθή σαρκώματα του βραχίονα που αναπτύσσονται μετά από χειρουργικό καθαρισμό μασχαλιαίων λεμφαδένων (σύνδρομο Stewart Treves) (Zelek et al., 2003). Και τα δύο είναι σπάνια, αντιπροσωπεύοντας <1% όλων των πρωτοπαθών κακοηθειών του μαστού και <5% όλων των σαρκωμάτων (Voutsadakis et al., 2011). Τα επαγόμενα από ακτινοβολία σαρκώματα του μαστού (Radiation Induced Breast Sarcomas, RIBS) αποτελούν περίπου το ένα τρίτο των σαρκωμάτων μαστού, με το αγγειοσάρκωμα να είναι ο πιο κοινός ιστολογικός υπότυπος. Η αθροιστική επίπτωση των RIBS υπολογίστηκε σε 0,3% στα 15 χρόνια μετά την ακτινοθεραπεία (Yap et al., 2002). Αν και είναι πολύ σπάνια νεοπλάσματα, η συχνότητά τους έχει αυξηθεί τα τελευταία χρόνια, πιθανότατα λόγω της χειρουργικής προσέγγισης της ογκεκτομής με διατήρηση του μαστού σε συνδυασμό με επικουρική ακτινοθεραπεία.

Τα τροποποιημένα κριτήρια, όπως προτάθηκαν από τους Cahhan *et al.* (Cahhan et al., 1998) για τα επαγόμενα από ακτινοβολία οστεοσαρκώματα, χρησιμοποιούνται και για τα RIBS και είναι τα ακόλουθα: διαφορετικά ιστολογικά χαρακτηριστικά μεταξύ του πρωτοπαθούς όγκου και του σαρκώματος, ανάπτυξη σαρκώματος σε προηγουμένως ακτινοβολημένο πεδίο, λανθάνουσα περίοδος τουλάχιστον 5 ετών και ιστολογική επιβεβαίωση της δεύτερης κακοήθειας ως σάρκωμα. Αυτά τα κριτήρια τροποποιήθηκαν περαιτέρω από τους Arlen *et al.* το 1971, συμπεριλαμβάνοντας την ανάπτυξη σαρκώματος σε ιστούς που γειτνιάζουν με το ακτινοβολημένο πεδίο και μικρότερης διάρκειας

λανθάνουσα περίοδο (3-4 χρόνια) (Arlen et al., 1971). Η ύπαρξη λανθάνουσας περιόδου είναι απαραίτητη για τη διάκριση του RIBS από το πρωτοπαθές σάρκωμα μαστού, αλλά το ελάχιστο απαιτούμενο διάστημα παραμένει αμφιλεγόμενο μεταξύ των συγγραφέων (Cha et al., 2004).

Ιστολογικά ευρήματα στα RIBS με εστίαση στο αγγειοσάρκωμα

Τα RIBS είναι μια ετερογενής ομάδα όγκων, με το αγγειοσάρκωμα να αφορά περίπου το 50% των περιπτώσεων, αποτελώντας τον πιο κοινό ιστολογικό υπότυπο (Yap et al., 2002). Ωστόσο, έχουν περιγραφεί και άλλοι υπότυποι, συμπεριλαμβανομένων των αδιαφοροποίητων πλειόμορφων σαρκωμάτων (προηγουμένως αναφερόμενα ως κακοήθη ινώδη ιστοκυττώματα), λειομυοσαρκωμάτων, ινοσαρκωμάτων, οστεοσαρκωμάτων κ.α. (Lagrange et al., 2000) (εικ. 25).



Εικ 25: Οστεοσάρκωμα επαγόμενο από ακτινοβολία – χρώσεις H/E (A): Πλειόμορφα ατρακτοειδή σαρκωματοειδή κύτταρα σε επαφή με οστεοειδές. (B): Ατρακτοειδή και επιθηλιακά κύτταρα σε φάση πολλαπλασιασμού κατά την οστεογένεση (Kokkali et al., 2022)

Τα αγγειοσαρκώματα είναι σπάνιοι αλλά ιδιαίτερα επιθετικοί όγκοι που αντιπροσωπεύουν λιγότερο από το 5% όλων των σαρκωμάτων μαλακών μορίων. Ιστολογικά προέρχονται από τα ενδοθηλιακά κύτταρα των

αιμοφόρων αγγείων (αιμαγγειοσάρκωμα) ή των λεμφαγγείων (λεμφαγγειοσάρκωμα), είτε σποραδικά (ως πρωτοπαθή νεοπλάσματα) είτε δευτεροπαθώς σε έδαφος χρόνιου λεμφοιδήματος ή ακτινοβολίας. Το πρωτοπαθές αγγειοσάρκωμα του μαστού εμφανίζεται στο παρέγχυμα του μαστού, ενώ το αγγειοσάρκωμα του μαστού που προκαλείται από ακτινοβολία (Radiation Induced Breast Angiosarcoma, RIBA) αφορά κυρίως το χόριο και μπορεί ή όχι να διεισδύσει στο παρέγχυμα του μαστού (εικ 26). Σε αντίθεση με το αγγειοσάρκωμα Stewart-Treves, το RIBA συνήθως δεν αναπτύσσεται σε έδαφος λεμφοιδήματος (Billings et al., 2004)

Το RIBA παρουσιάζει τυπικά αγγειοβριθές, και λιγότερο συχνά, συμπαγές πρότυπο ανάπτυξης. Μια ανάλυση 27 περιστατικών RIBA ανέδειξε ιστολογικά, εκτός από τα προαναφερθέντα πρότυπα, υψηλού βαθμού πυρηνική ατυπία, υψηλό μιτωτικό δείκτη και σπάνια, νέκρωση (Billings et al., 2004). Στη διαφορική διάγνωση του RIBA θα πρέπει να περιλαμβάνεται η άτυπη αγγειακή βλάβη, μια δερματική αγγειακή αλλοίωση που εμφανίζεται σε ασθενείς που έχουν λάβει ακτινοθεραπεία για καρκίνο του μαστού. Αυτή η οντότητα, που περιεγράφηκε για πρώτη φορά από τους Fineberg και Rosen το 1994 (Fineberg and Rosen, 1994), έχει συσχετιστεί με την παρουσία λεμφικής απόφραξης μετά από χειρουργική εκτομή και/ή ακτινοθεραπεία. Ένα χαρακτηριστικό ιστολογικό εύρημα της άτυπης αγγειακής βλάβης είναι ο σημαντικός βαθμός χρόνιας φλεγμονώδους διήθησης. Αν και οι περισσότεροι συγγραφείς την θεωρούν ως καλοήγη, έχουν αναφερθεί περιπτώσεις που εξελίσσεται σε αγγειοσάρκωμα, εγείροντας το ερώτημα για το εάν πρόκειται για προκαρκινική ή όχι βλάβη (Brenn and Fletcher, 2006). Η διαφορική διάγνωση μεταξύ άτυπης αγγειακής βλάβης και καλά διαφοροποιημένου αγγειοσαρκώματος μπορεί να είναι εξαιρετικά

δύσκολη σε περιορισμένο βιοπτικό υλικό. Χαρακτηριστικά που ευνοούν τη διάγνωση του αγγειοσαρκώματος είναι το διηθητικό πρότυπο ανάπτυξης, η παρουσία αιμορραγίας, τα εξαγγειωμένα ερυθρά αιμοσφαίρια, οι λίμνες αίματος και η κυτταρική ατυπία (Fraga-Guedes et al., 2014).

Μοριακό Προφίλ

Αρκετοί γενετικοί παράγοντες έχουν συσχετιστεί με υψηλότερο ποσοστό εμφάνισης RIBS. Οι Heyman et al. ανέφεραν ότι ασθενείς με σύνδρομο Li–Fraumeni (μετάλλαξη του ογκοκατασταλτικού γονιδίου TP53) και ιστορικό καρκινώματος του μαστού παρουσιάζουν 33% αύξηση κινδύνου για εμφάνιση RIBS (Heymann et al., 2010). Μεταλλάξεις του ογκοκατασταλτικού γονιδίου TP53 έχουν εντοπιστεί παράλληλα και σε μεγάλο ποσοστό ασθενών με άτυπη αγγειακή βλάβη μαστού, υποστηρίζοντας την προκαρκινική φύση της αλλοίωσης (Santi et al., 2011). Το γονίδιο TP53 θεωρείται «θεματοφύλακας του γονιδιώματος», καθώς εμπλέκεται στην επιδιόρθωση του DNA και στη ρύθμιση των σημείων ελέγχου του κυτταρικού κύκλου. Οι μεταλλάξεις του TP53 έχουν συσχετιστεί με μειωμένη επιδιόρθωση των βλαβών του DNA που προκαλούνται από την ακτινοθεραπεία, με συνέπεια τη σύσταση αποφυγής της σε ασθενείς με σύνδρομο Li–Fraumeni .

Βιβλιογραφικά, έχουν αναφερθεί περιπτώσεις RIBS σε φορείς μεταλλάξεων των γονιδίων BRCA, θέτοντας το ερώτημα της πιθανής μεταξύ τους συσχέτισης (Williams and Reed, 2009). Οι πρωτεΐνες BRCA, που κωδικοποιούνται από τα ογκοκατασταλτικά γονίδια BRCA1 και BRCA2, ρυθμίζουν την επιδιόρθωση των βλαβών που σχετίζονται με τη θραύση της διπλής έλικας του DNA. Η ιονίζουσα ακτινοβολία προκαλεί

κυρίως τέτοιου τύπου βλάβες στους κλώνους του DNA, εγείροντας ανησυχίες σχετικά με τη χρήση της σε αυτούς τους ασθενείς. Ωστόσο, η μεγαλύτερη μελέτη ασθενών με μεταλλάξεις BRCA και καρκίνο του μαστού οι οποίες υποβλήθηκαν σε ακτινοθεραπεία, δεν επιβεβαίωσε αυτή τη θεωρία (Schlosser et al., 2020).

Οι φορείς μεταλλάξεων του γονιδίου του ρετινοβλαστώματος (Rb) έχουν ισχυρή προδιάθεση για απορρύθμιση του κυτταρικού κύκλου και για ανάπτυξη σαρκώματος μετά από χορήγηση ακτινοθεραπείας για ρετινοβλάστωμα (Wong et al., 1997). Ωστόσο, δεν υπάρχουν δεδομένα για τη συσχέτιση με ανάπτυξη σαρκώματος μαστού. Παρομοίως με τις μεταλλάξεις BRCA και TP53, έχουν εκφραστεί ανησυχίες για τον πιθανό επιβαρυντικό ρόλο της ακτινοθεραπείας σε ασθενείς με μεταλλάξεις Rb.

Ειδικότερα για το αγγειοσάρκωμα, πρόσφατες συγκριτικές γονιδιακές μελέτες υβριδισμού ανέδειξαν διαφορές στο μοριακό προφίλ μεταξύ πρωτοπαθών και δευτεροπαθών όγκων. Η ενίσχυση του γονιδίου MYC ως αποτέλεσμα επαναλαμβανόμενων γενετικών μεταλλάξεων στο χρωμόσωμα 8q24.21 είναι χαρακτηριστική του δευτεροπαθούς αγγειοσαρκώματος, αν και σπάνια μπορεί να παρατηρηθεί και σε πρωτοπαθείς βλάβες (Huang et al., 2016). Η συχνότητα ενίσχυσης του MYC γονιδίου, μέσω ανίχνευσης με FISH, σε αγγειοσάρκωμα μαστού σε έδαφος προηγούμενης ακτινοθεραπείας ή λεμφοιδήματος, κυμαίνεται μεταξύ 54% και 100% των περιπτώσεων (Fraga-Guedes et al., 2014).

Αιτιολογία - Παθοφυσιολογία

Για το RIBS, η ακτινοβολία είναι πιθανώς ο κύριος αιτιολογικός παράγοντας, αν και δεν έχει ακόμη τεκμηριωθεί σαφής σχέση δόσης-απόκρισης. Η έκθεση σε κλασματοποιημένη ακτινοβολία υψηλής δόσης

(10+ Gy) κατά την παιδική ηλικία, έχει συνδεθεί με αυξημένο κίνδυνο εμφάνισης σαρκώματος μαλακών μορίων και οστών (Berrington de Gonzalez et al., 2012). Μια παρόμοια δόσοεξαρτώμενη σχέση έχει επίσης περιγραφεί σε γυναίκες που έλαβαν επικουρική ακτινοθεραπεία για καρκίνο του μαστού (Rubino et al., 2005). Εκτός από τη δόση της ακτινοβολίας, οι τεχνικές της ακτινοθεραπείας φαίνεται να παίζουν επίσης σημαντικό ρόλο στην ανάπτυξη δευτεροπαθούς σαρκώματος. Οι τεχνολογικές εξελίξεις τις τελευταίες δύο δεκαετίες με στόχο την καλύτερη κατανομή της ακτινοβολίας και τη μείωση της βλάβης των φυσιολογικών ιστών, αναμένεται να μειώσουν τη συχνότητα εμφάνισης αυτών των νεοπλασμάτων.

Υπάρχουν διάφορες υποθέσεις σχετικά με τον ακριβή παθοφυσιολογικό μηχανισμό μέσω του οποίου η ακτινοθεραπεία επάγει την ανάπτυξη δευτεροπαθούς σαρκώματος. Η πρώτη υπόθεση υποστηρίζει την άμεση επίδραση της ακτινοθεραπείας μέσω ιστικής βλάβης (Burt et al., 2016). Η δεύτερη υπόθεση υποστηρίζει τον κεντρικό ρόλο του λεμφοιδήματος, μετά από απόφραξη των λεμφαγγείων από ακτινοβολία ή χειρουργική παρέμβαση (Billings et al., 2004). Προς υποστήριξη της δεύτερης υπόθεσης, υπάρχουν αρκετές αναφορές για ανάπτυξη σαρκώματος μαστού σε ασθενείς με προηγούμενο καρκίνωμα που υποβλήθηκαν σε χειρουργική εκτομή, χωρίς επικουρική ακτινοθεραπεία (Huang and Mackillop, 2001, Yap et al., 2002). Επιπροσθέτως, μια μεγάλη σουηδική μελέτη ασθενών με δευτεροπαθές σάρκωμα μαστού, ανέδειξε ότι ο κίνδυνος ανάπτυξης σαρκώματος, (με εξαίρεση το αγγειοσάρκωμα), παρουσιάζει γραμμική συσχέτιση με τη δόση της ακτινοβολίας, ενώ ο κίνδυνος ανάπτυξης αγγειοσαρκώματος συσχετίστηκε μόνο με το λεμφοίδημα (Karlsson et al., 2020). Τέλος, έχει παρατηρηθεί η ανάπτυξη αγγειοσαρκώματος σε

ασθενείς με χρόνια λεμφοίδημα, ακόμη και σε απουσία προηγούμενης ακτινοθεραπείας (Sordillo et al., 1981).

Κλινική Εικόνα

Τα RIBS αντιπροσωπεύουν μια ξεχωριστή οντότητα σε σύγκριση με τα υπόλοιπα σαρκώματα που προκαλούνται από ακτινοβολία. Η λανθάνουσα περίοδος μεταξύ της ακτινοθεραπείας και της διάγνωσης είναι συνήθως μικρότερη για τα RIBS από ότι στα άλλα σαρκώματα. Η διάμεση λανθάνουσα περίοδος κυμαίνεται μεταξύ 4,9 και 8,8 ετών, ενώ η διάγνωση δεν μπορεί να τεθεί εάν αυτή είναι μικρότερη από ένα έτος (Brady et al., 1994, Lagrange et al., 2000). Ο κίνδυνος ανάπτυξης σαρκώματος μετά την ακτινοθεραπεία φτάνει σε κορύφωση στα 10 χρόνια και στη συνέχεια, αν και μειώνεται, παραμένει αυξημένος για περισσότερα από 20 χρόνια (Mery et al., 2009).

Η κλινική εικόνα του RIBS είναι ανάλογη με ενός πρωτοπαθούς σαρκώματος μαστού. Οι περισσότεροι ασθενείς παρουσιάζουν μία ετερόπλευρη, ανώδυνη, οζώδη αλλοίωση του μαστού που εμφανίζεται εντός της ακτινοβολημένης περιοχής, με διάμεση διάμετρο περίπου 5 cm. Το ακτινοβολημένο πεδίο συνήθως είναι πιο ινωτικό καθιστώντας τη φυσική εξέταση και την αξιολόγηση της βλάβης πιο δύσκολη. Το RIBA έχει διακριτά κλινικά χαρακτηριστικά, όπως αποχρωματισμό, ερυθρο-ιώδη οζίδια, πάχυνση ή ανύψωση του δέρματος και διάχυτο πρότυπο επέκτασης. Συχνά η διάγνωση δεν γίνεται έγκαιρα, καθώς οι βλάβες προσομοιάζουν με εκχύμωση, έκζεμα ή καλοήθεις δερματικές αλλοιώσεις μετά από ακτινοβολία (Holm et al., 2016).



Εικ 26: Χειρουργικό παρασκεύασμα από αγγειοσάρκωμα μαστού επαγόμενο από ακτινοβολία. Το δέρμα είναι ερυθριώδες, με παρουσία οιδήματος και υποδόριας διήθησης από τον όγκο (Kokkali et al., 2022)

Τα απεικονιστικά ευρήματα του RIBS στη μαστογραφία και το υπερηχογράφημα δεν είναι ειδικά. Στην περίπτωση του αγγειοσαρκώματος του μαστού, τα αποτελέσματα μπορεί να είναι ψευδώς αρνητικά, καθώς τόσο οι δερματικές αλλαγές μετά την ακτινοθεραπεία όσο και οι σχετιζόμενες με το αγγειοσάρκωμα αλλοιώσεις μπορεί να είναι ασαφείς (Chikarmane et al., 2015). Σύμφωνα με τα διαθέσιμα δεδομένα, περίπου το 33% των αγγειοσαρκωμάτων δεν ανιχνεύονται στη μαστογραφία. Η μαγνητική τομογραφία μαστών έχει υψηλή ειδικότητα και ευαισθησία στη διάγνωση του όγκου ενώ μπορεί να ανιχνεύσει με ακρίβεια την έκτασή του. Η έντονη ενίσχυση στην περιοχή του δέρματος στη μαγνητική τομογραφία, είναι ειδικό εύρημα του RIBA (Alves and Marques, 2018).

Θεραπευτική προσέγγιση

Ο ακρογωνιαίος λίθος της θεραπευτικής αντιμετώπισης της εντοπισμένης νόσου είναι η χειρουργική εκτομή καθώς το όφελος των περιεγχειρητικών χειρισμών παραμένει ασαφές. Η αντιμετώπιση της προχωρημένης/μεταστατικής νόσου γίνεται με βάση τα δεδομένα των κλινικών μελετών για τα σαρκώματα μαστού.

Τα θετικά χειρουργικά όρια θεωρούνται ο πιο σημαντικός προγνωστικός παράγοντας καθώς έχουν συσχετιστεί δυσμενώς με την ολική επιβίωση αλλά και με υψηλότερο κίνδυνο τοπικής υποτροπής (Jallali et al., 2012). Οι περισσότεροι ερευνητές αναφέρουν ότι ελεύθερα χειρουργικά όρια της τάξης των 2-5 εκ. θεωρούνται επαρκή (Erel et al., 2010, Seinen et al., 2012).

Η προηγούμενη χορήγηση ακτινοβολίας και τα διάχυτα διηθητικά όρια του αγγειοσαρκώματος καθιστούν την πλήρη εκτομή του όγκου χειρουργική πρόκληση, επιβάλλοντας τη διενέργειά της σε υψηλής εξειδίκευσης κέντρα. Δυστυχώς, τα δεδομένα των περισσότερων μελετών υποστηρίζουν ότι η ευρεία τοπική εκτομή μπορεί να αποτελεί επιλογή μόνο για όγκους διαμέτρου έως 5 cm. Η μαστεκτομή αποτελεί την πιο ασφαλή επιλογή καθώς εξασφαλίζει συχνότερα αρνητικά όρια καθώς και την πλήρη εκτομή όλου του προηγούμενως ακτινοβοληθέντος πεδίου (Seinen et al., 2012). Τα RIBS όπως και τα πρωτοπαθή σαρκώματα μαστού σπάνια παρουσιάζουν διήθηση των μασχαλιαίων λεμφαδένων. Τα βιβλιογραφικά δεδομένα υποστηρίζουν ότι η βιοψία φρουρού λεμφαδένα ή ο συστηματικός λεμφαδενικός καθαρισμός δεν ενδείκνυται ως μέρος της θεραπευτικής τους αντιμετώπισης.

Τα RIBS, όπως τα περισσότερα σαρκώματα μαλακών μορίων, θεωρούνται ακτινοάντοχα νεοπλάσματα. Αυτό το γεγονός σε συνδυασμό με το ότι οι

περιβάλλοντες ή οι υποκείμενοι ιστοί έχουν πιθανώς λάβει τη μέγιστη ανεκτή δόση ακτινοβολίας, καθιστούν δύσκολη την ένταξη της ακτινοθεραπείας στο θεραπευτικό πλάνο αυτών των ασθενών. Αντίθετα, η επιθετικότητα των RIBS και ιδιαίτερα των αγγειοσαρκωμάτων, όπως καταδεικνύεται από τα υψηλά ποσοστά τοπικών υποτροπών, ενισχύει το ενδιαφέρον για την αξιολόγηση της ακτινοθεραπείας.

Ένας περιορισμένος αριθμός μελετών έχει δείξει σημαντικό κλινικό όφελος από την επικουρική χρήση της ακτινοθεραπείας. Μία μεγάλη συστηματική μεταανάλυση για την χορήγησή της σε ασθενείς με RIBA, κατέδειξε ότι αυτοί που επανακτινοβολήθηκαν είχαν πενταετή παράταση επιβίωσης χωρίς τοπική υποτροπή 57% έναντι 34% για τους ασθενείς που δεν υποβλήθηκαν σε επικουρική ακτινοθεραπεία (Depla et al., 2014). Οι Modesto et al. ανέφεραν όφελος στην ολική επιβίωση σε ασθενείς που έλαβαν επικουρική ακτινοθεραπεία για σαρκώματα επαγόμενα από ακτινοβολία (Modesto et al., 2014). Αντίθετα, στην πολυπαραγοντική ανάλυση μιας μελέτης κοόρτης των ΗΠΑ που χρησιμοποίησε τη βάση δεδομένων SEER, φάνηκε ότι η επανακτινοβολήση είχε δυσμενή επίδραση στην ολική επιβίωση των ασθενών (Yin et al., 2017). Το αν αυτό το εύρημα αντανακλά την ευαισθησία των ασθενών στην επαγόμενη από την ακτινοβολία ιστική βλάβη ή οφείλεται σε συγχυτικούς παράγοντες, δεν έχει ακόμη διευκρινιστεί.

Η υπερκλασματοποιημένη επιταχυνόμενη ακτινοθεραπεία φαίνεται να έχει ιδιαίτερο όφελος στους ασθενείς με RIBS. Έχει αξιολογηθεί ως νεοεπικουρική ή επικουρική θεραπεία σε δευτερογενή αγγειοσαρκώματα. Οι μικρές κλασματοποιημένες δόσεις σε συνδυασμό με το ευρύ πεδίο εφαρμογής, δικαιολογούν την εφαρμογή της σε αυτούς τους ασθενείς με καλή ανοχή. Σε μία μελέτη στο Πανεπιστήμιο της Φλόριντα, δεκατέσσερις ασθενείς με RIBA έλαβαν υπερκλασματοποιημένη επιταχυνόμενη

ακτινοθεραπεία, έξι επικουρικά και οκτώ ως νεοεπικουρική θεραπεία (Smith et al., 2014). Ο σχεδιασμός περιελάμβανε τρεις θεραπείες την ημέρα, με δόση 1 Gy ανά κλάσμα και ποικίλες συνολικές δόσεις ανάλογα με τον κίνδυνο παρουσίας υποκλινικής νόσου. Και στους επτά ασθενείς που υποβλήθηκαν σε χειρουργική επέμβαση μετά από την ακτινοθεραπεία, σημειώθηκε πλήρης παθολογοανατομική ανταπόκριση. Τα αποτελέσματα της μελέτης είναι πολλά υποσχόμενα, με διάμεση ολική επιβίωση τουλάχιστον 7 έτη, πενταετή ολική επιβίωση 86% και αποδεκτό προφίλ τοξικότητας.

Η ακτινοθεραπεία σε συνδυασμό με υπερθερμία αποτελεί επίσης μια θεραπευτική επιλογή σε εντοπισμένη, εξαιρεσιμη ή μη, νόσο. Δύο μικρές μελέτες από την Ολλανδία αξιολόγησαν αυτή τη θεραπευτική προσέγγιση σε επαγόμενα από ακτινοβολία σαρκώματα του θωρακικού τοιχώματος, αναφέροντας όφελος στον τοπικό έλεγχο της νόσου (Linthorst et al., 2013, de Jong et al., 2012). Στην πρώτη μελέτη, η θεραπεία συνδυασμού χορηγήθηκε κυρίως σε ασθενείς με ανεγχείρητη νόσο σημειώνοντας ποσοστό ανταπόκρισης 75%. Ωστόσο, η διάμεση ολική επιβίωση και στις δύο μελέτες ήταν 1-1,5 έτος.

Ο ρόλος της επικουρικής χημειοθεραπείας στα RIBS παραμένει αβέβαιος. Στις περισσότερες αναδρομικές μελέτες, μόνο ένας μικρός αριθμός ασθενών έλαβε χημειοθεραπεία μετά από πλήρη χειρουργική εξαίρεση, χωρίς τεκμηριωμένο όφελος στην επιβίωση (Billings et al., 2004, Sher et al., 2007, Fraga-Guedes et al., 2014). Ωστόσο, υπάρχουν δεδομένα που υποστηρίζουν το όφελος από την επικουρική χημειοθεραπεία σε ασθενείς με αγγειοσάρκωμα. Συγκεκριμένα, οι Stanford et al, σε μια μικρή μελέτη που περιλάμβανε 34 ασθενείς με δευτεροπαθές αγγειοσάρκωμα μαστού, ανέφεραν όφελος ολικής επιβίωσης το οποίο δεν παρατηρήθηκε σε ασθενείς με πρωτοπαθές αγγειοσάρκωμα (Gutkin et al., 2020). Μια

παρόμοια αλλά μεγαλύτερη μελέτη από το M.D. Anderson, στην οποία περίπου οι μισοί ασθενείς έλαβαν περιεγχειρητική χημειοθεραπεία (κυρίως επικουρική), έδειξε μείωση του κινδύνου τοπικής υποτροπής (Torres et al., 2013). Τέλος, μια πρόσφατη μετα-ανάλυση ασθενών με αγγειοσάρκωμα μαστού στις ΗΠΑ, ανέδειξε όφελος μόνο σε ασθενείς με μεγάλους όγκους (>5 cm) που έλαβαν επικουρική χημειοθεραπεία (McClelland et al., 2019).

Τα δεδομένα για την χορήγηση νεοεπικουρικής χημειοθεραπείας είναι ακόμη πιο περιορισμένα. Αναμφίβολα η χορήγησή της αποτελεί θεραπευτική επιλογή για τοπικά προχωρημένη ανεγχείρητη νόσο, με στόχο την πιθανή μείωση του μεγέθους του όγκου και την επίτευξη εκτομής με αρνητικά χειρουργικά όρια (Sheth et al., 2012). Σε μια μελέτη ασθενών με RIBA από το Royal Marsden, χορηγήθηκε νεοεπικουρική χημειοθεραπεία σε επτά ασθενείς με ανεγχείρητους όγκους, εκ των οποίων οι τρεις χειρουργήθηκαν και δύο εξ αυτών είχαν πλήρη παθολογοανατομική ανταπόκριση (pCR) (Cohen-Hallaleh et al., 2017). Τα σχήματα χημειοθεραπείας που χρησιμοποιούνται θα πρέπει να είναι προσαρμοσμένα στον ιστολογικό τύπο του κάθε σαρκώματος. Το αγγειοσάρκωμα, σε σύγκριση με τα υπόλοιπα RIBS, φαίνεται να είναι πιο χημειοευαίσθητο, καθιστώντας την χορήγηση νεοεπικουρικής χημειοθεραπείας μια αποδεκτή προσέγγιση.

Πρόγνωση

Η πρόγνωση των σαρκωμάτων του μαστού εξαρτάται σε μεγάλο βαθμό από τον ιστολογικό τύπο, τον βαθμό κακοηθείας και το μέγεθος του όγκου (Torres et al., 2013, Cohen-Hallaleh et al., 2017). Η πλήρης εξαίρεση του όγκου και τα ελεύθερα νόσου χειρουργικά όρια, είναι επίσης σημαντικοί

προγνωστικοί παράγοντες. Γενικά, τα RIBS θεωρούνται επιθετικοί όγκοι. Μια μεγάλη πολυπαραγοντική ανάλυση που συμπεριέλαβε την ηλικία, το μέγεθος του όγκου, το βάθος διήθησης και τα χειρουργικά όρια, κατέδειξε ότι το RIBS σχετίζεται με μικρότερη ολική επιβίωση σε σύγκριση με τα σποραδικά σαρκώματα μαλακών μορίων και ότι η προηγούμενη ακτινοθεραπεία είναι ένας ανεξάρτητος προγνωστικός παράγοντας (Gladdy et al., 2010).

Επιπλέον, η υψηλή συχνότητα εμφάνισης του ιστολογικού τύπου του αγγειοσαρκώματος μεταξύ των RIBS, ευθύνεται εν μέρει για την επιθετική συμπεριφορά τους. Τόσο τα πρωτογενή όσο και τα σχετιζόμενα με την ακτινοθεραπεία αγγειοσαρκώματα έχουν συσχετιστεί με κακή πρόγνωση. Αν και ορισμένες μελέτες αναφέρουν χειρότερη πρόγνωση του RIBA σε σύγκριση με το πρωτοπαθές αγγειοσάρκωμα (Fraga-Guedes et al., 2014, Yin et al., 2017), αυτό το δεδομένο δεν έχει επιβεβαιωθεί (Mery et al., 2009). Στις περισσότερες από αυτές τις μελέτες, τα τελικά δεδομένα επιβίωσης μεταξύ πρωτοπαθών και δευτεροπαθών αγγειοσαρκωμάτων μαστού συγκρίθηκαν απευθείας χωρίς να αναλυθούν πιθανοί συγχυτικοί παράγοντες, όπως ο βαθμός κακοήθειας και το στάδιο της νόσου. Μόνο μία συγκριτική μελέτη στις ΗΠΑ από τη βάση δεδομένων SEER συμπεριέλαβε τους ανωτέρω παράγοντες και κατέληξε στο συμπέρασμα ότι η χειρότερη πρόγνωση του RIBA σχετιζόταν με το προχωρημένο στάδιο, το βαθμό κακοήθειας και την ηλικία της ασθενούς (Yin et al., 2017).

Πιο συγκεκριμένα, στις παλαιότερες μελέτες, η διάμεση ολική επιβίωση για τις ασθενείς με RIBA ήταν περίπου δύο έως τρία χρόνια (Seinen et al., 2012, Linthorst et al., 2013, Fraga-Guedes et al., 2014). Ωστόσο, υπάρχουν πρόσφατα δεδομένα από μεγάλες μελέτες που αναφέρουν μεγαλύτερη επιβίωση. Σε μια μεγάλη μελέτη στο Ηνωμένο Βασίλειο αναφέρθηκε

διάμεση ολική επιβίωση πέντε ετών (Banks et al., 2021). Σύμφωνα με μια πρόσφατη μελέτη από την Ολλανδία που βασίστηκε στην εθνική βάση δεδομένων, η ολική επιβίωση 5 και 10 ετών σε ασθενείς με RIBA ήταν 40,5% και 25% αντίστοιχα (Rombouts et al., 2019). Υψηλότερη 5ετής επιβίωση (63,5%) βρέθηκε σε μια μελέτη από το Stanford, στην οποία οι περισσότεροι ασθενείς αντιμετωπίστηκαν με ολική μαστεκτομή (Gutkin et al., 2020). Τα βελτιωμένα ποσοστά επιβίωσης είναι πιθανό να οφείλονται στην αυξημένη επαγρύπνηση για τη διάγνωση RIBA όπως και στην πολυπαραγοντική θεραπευτική διαχείριση των σαρκωμάτων.

SUMMARY

Breast sarcomas are a heterogeneous group of primary malignant tumors arising from the mesenchymal tissue of the breast. They are very rare, representing less than 1% of all primary breast malignancies and 5% of all sarcomas. Breast sarcomas are subdivided into different groups based on their pathological features and clinical behavior. As far as the etiology of breast sarcomas is concerned, there are some well-known predisposing factors linked to their development, with previous history of radiation therapy for breast or thoracic wall tumors representing the most common one. In a limited number of cases, genetic conditions like Neurofibromatosis or Li-Fraumeni syndrome have been identified as causative factors. Radiation-induced breast sarcomas represent <1% of all primary breast malignancies, limiting most reports to small retrospective case series. They constitute a heterogeneous group of neoplasms, with high-grade angiosarcoma being the most common subtype. Their incidence is approximately 0.1% after breast-conserving therapy and they arise mainly from the dermis of the irradiated breast. Their clinical presentation often mimics benign postirradiation lesions, leading to a delay in diagnosis. Historically, radical surgery has been the mainstay of treatment for localized breast sarcomas. On the other hand, in advanced disease there is a lack of proven specific therapy. As a result, their treatment is based on the soft tissue sarcoma paradigm, whereas histotype-tailored approaches apply to specific subtypes. For advanced stages, chemotherapy remains the cornerstone of treatment with the aim of palliation of symptoms and increase in survival. Regarding radiation-induced breast sarcomas therapeutic approach, surgery with negative margins is the mainstay for localized disease. A limited number of studies showed that adjuvant radiation therapy reduces local recurrences; therefore, it is proposed by many groups for large, high-grade tumors. Chemotherapy has been

evaluated retrospectively in a small subset of patients, with some evidence supporting its use in angiosarcoma patients. In the advanced setting, different therapeutic options, including chemotherapy, antiangiogenic therapy, and immunotherapy, have shown promising efficacy in clinical trials.

ΠΕΡΙΛΗΨΗ

Τα σαρκώματα του μαστού είναι μια ετερογενής ομάδα πρωτοπαθών κακοήθων όγκων με μεσεγχυματική ιστολογικά προέλευση. Πρόκειται για σπάνια νεοπλάσματα καθώς αντιπροσωπεύουν λιγότερο από το 1% όλων των πρωτοπαθών κακοηθειών του μαστού και το 5% όλων των σαρκωμάτων. Τα σαρκώματα του μαστού υποδιαιρούνται σε διαφορετικές ομάδες με βάση τα παθολογοανατομικά χαρακτηριστικά και την κλινική τους συμπεριφορά. Όσον αφορά την αιτιολογία των σαρκωμάτων του μαστού, υπάρχουν ορισμένοι γνωστοί προδιαθεσικοί παράγοντες που συνδέονται με την ανάπτυξή τους, με το προηγούμενο ιστορικό ακτινοθεραπείας για όγκους του μαστού ή του θωρακικού τοιχώματος να αντιπροσωπεύει τον πιο κοινό. Σε περιορισμένο αριθμό περιπτώσεων, γενετικά σύνδρομα όπως η νευροϊνωμάτωση ή το σύνδρομο Li-Fraumeni έχουν αναγνωριστεί ως αιτιολογικοί παράγοντες. Τα σαρκώματα μαστού που προκαλούνται από ακτινοβολία αντιπροσωπεύουν <1% όλων των πρωτοπαθών κακοηθειών του μαστού. Αποτελούν μια ετερογενή ομάδα νεοπλασμάτων, με το υψηλού βαθμού αγγειοσάρκωμα να είναι ο πιο κοινός ιστολογικός υπότυπος. Η επίπτωσή τους είναι περίπου 0,1% μετά από ακτινοθεραπεία ενώ εξορμούνται κυρίως από το χόριο του ακτινοβολημένου μαστού. Η κλινική και απεικονιστική τους εικόνα συχνά μιμείται καλοήθεις αλλοιώσεις, οδηγώντας σε καθυστέρηση στη διάγνωσή τους. Η ριζική χειρουργική εκτομή αποτελεί τη βάση της θεραπείας για τα εντοπισμένα σαρκώματα μαστού. Από την άλλη πλευρά, στην

προχωρημένη νόσο υπάρχει έλλειψη δεδομένων για αποτελεσματική θεραπεία. Ως αποτέλεσμα, η αντιμετώπισή τους βασίζεται στα δεδομένα από τα σαρκώματα μαλακών μορίων. Για τα προχωρημένα στάδια, η χημειοθεραπεία παραμένει ο ακρογωνιαίος λίθος της αντιμετώπισης με στόχο την ανακούφιση των συμπτωμάτων και την αύξηση της επιβίωσης. Όσον αφορά τη θεραπευτική προσέγγιση των επαγόμενων από ακτινοβολία σαρκωμάτων μαστού, η πλήρης χειρουργική εξαίρεση επί υγιών ορίων, αποτελεί τη βέλτιστη επιλογή για την εντοπισμένη νόσο. Ένας μικρός αριθμός κλινικών μελετών έδειξε ότι η επικουρική ακτινοθεραπεία φαίνεται να μειώνει τις τοπικές υποτροπές της νόσου. Ως εκ τούτου, προτείνεται από πολλές ομάδες ειδικών για μεγάλου μεγέθους, υψηλού βαθμού κακοηθείας όγκους. Στα προχωρημένα στάδια, διαφορετικές θεραπευτικές επιλογές, συμπεριλαμβανομένης της χημειοθεραπείας, της αντιαγγειογενετικής θεραπείας και της ανοσοθεραπείας, έχουν δείξει πολλά υποσχόμενα αποτελέσματα σε αρκετές κλινικές μελέτες.

BIBΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

- ADEM, C., REYNOLDS, C., INGLE, J. N. & NASCIMENTO, A. G. 2004. Primary breast sarcoma: clinicopathologic series from the Mayo Clinic and review of the literature. *Br J Cancer*, 91, 237-41.
- AGULNIK, M., YARBER, J. L., OKUNO, S. H., VON MEHREN, M., JOVANOVIC, B. D., BROCKSTEIN, B. E., EVENS, A. M. & BENJAMIN, R. S. 2013. An open-label, multicenter, phase II study of bevacizumab for the treatment of angiosarcoma and epithelioid hemangioendotheliomas. *Ann Oncol*, 24, 257-63.
- AL-BENNA, S., POGGEMANN, K., STEINAU, H. U. & STEINSTRÄESSER, L. 2010. Diagnosis and management of primary breast sarcoma. *Breast Cancer Res Treat*, 122, 619-26.
- ALEXANDROVA, E., SERGIEVA, S., MIHAYLOVA, I. & ZARKOVA, A. 2014. Primary angiosarcoma of the breast complicated by the syndrome of disseminated intravascular coagulation (DIC): Case report and literature review. *Rep Pract Oncol Radiother*, 19, 221-5.
- ALVES, I. & MARQUES, J. C. 2018. Radiation-induced angiosarcoma of the breast: a retrospective analysis of 15 years' experience at an oncology center. *Radiol Bras*, 51, 281-286.
- ARLEN, M., HIGINBOTHAM, N. L., HUVOS, A. G., MARCOVE, R. C., MILLER, T. & SHAH, I. C. 1971. Radiation-induced sarcoma of bone. *Cancer*, 28, 1087-99.
- BALLINGER, M. L., GOODE, D. L., RAY-COQUARD, I., JAMES, P. A., MITCHELL, G., NIEDERMAYR, E., PURI, A., SCHIFFMAN, J. D., DITE, G. S., CIPPONI, A., MAKI, R. G., BROHL, A. S., MYKLEBOST, O., STRATFORD, E. W., LORENZ, S., AHN, S. M., AHN, J. H., KIM, J. E., SHANLEY, S., BESHAY, V., RANDALL, R. L., JUDSON, I., SEDDON, B., CAMPBELL, I. G., YOUNG, M. A., SARIN, R., BLAY, J. Y., O'DONOGHUE, S. I., THOMAS, D. M. & INTERNATIONAL SARCOMA KINDRED, S. 2016. Monogenic and polygenic determinants of sarcoma risk: an international genetic study. *Lancet Oncol*, 17, 1261-71.
- BANKS, J., GEORGE, J., POTTER, S., GARDINER, M. D., IVES, C., SHAABAN, A. M., SINGH, J., SHERRIFF, J., HALLISSEY, M. T., HORGAN, K., HARNETT, A., DESAI, A., FERGUSON, D. J., TILLET, R., IZADI, D., SADIDEEN, H., JAIN, A., GERRAND, C., HOLCOMBE, C., HAYES, A., TEOH, V., WYLD, L. & BREAST ANGIOSARCOMA SURVEILLANCE STUDY, C. 2021. Breast Angiosarcoma Surveillance Study: UK national audit of management and outcomes of angiosarcoma of the breast and chest wall. *Br J Surg*, 108, 388-394.
- BARNES, L. & PIETRUSZKA, M. 1977. Sarcomas of the breast: a clinicopathologic analysis of ten cases. *Cancer*, 40, 1577-85.
- BARR, F. G. 1997. Molecular genetics and pathogenesis of rhabdomyosarcoma. *J Pediatr Hematol Oncol*, 19, 483-91.
- BARR, F. G., CHATTEN, J., D'CRUZ, C. M., WILSON, A. E., NAUTA, L. E., NYCUM, L. M., BIEGEL, J. A. & WOMER, R. B. 1995. Molecular assays for chromosomal translocations in the diagnosis of pediatric soft tissue sarcomas. *JAMA*, 273, 553-7.
- BARROW, B. J., JANJAN, N. A., GUTMAN, H., BENJAMIN, R. S., ALLEN, P., ROMSDAHL, M. M., ROSS, M. I. & POLLOCK, R. E. 1999. Role of radiotherapy in sarcoma of the breast--a retrospective review of the M.D. Anderson experience. *Radiother Oncol*, 52, 173-8.
- BEATTIE, M., KINGSTON, J. E., NORTON, A. J. & MALPAS, J. S. 1990. Nasopharyngeal rhabdomyosarcoma presenting as a breast mass. *Pediatr Hematol Oncol*, 7, 259-63.
- BERRINGTON DE GONZALEZ, A., KUTSENKO, A. & RAJARAMAN, P. 2012. Sarcoma risk after radiation exposure. *Clin Sarcoma Res*, 2, 18.
- BILLINGS, S. D., MCKENNEY, J. K., FOLPE, A. L., HARDACRE, M. C. & WEISS, S. W. 2004. Cutaneous angiosarcoma following breast-conserving surgery and radiation: an analysis of 27 cases. *Am J Surg Pathol*, 28, 781-8.
- BIRJAWI, G. A., HADDAD, M. C., TAWIL, A. N. & KHOURY, N. J. 2001. Metastatic rhabdomyosarcoma to the breast. *Eur Radiol*, 11, 555-8.

- BISWAS, S. & BADIUDDIN, F. 2008. Radiation induced malignant histiocytoma of the contralateral breast following treatment of breast cancer: a case report and review of the literature. *Cases J*, 1, 313.
- BOUGEARD, G., RENAUX-PETEL, M., FLAMAN, J. M., CHARBONNIER, C., FERMEY, P., BELOTTI, M., GAUTHIER-VILLARS, M., STOPPA-LYONNET, D., CONSOLINO, E., BRUGIERES, L., CARON, O., BENUSIGLIO, P. R., BRESSAC-DE PAILLERETS, B., BONADONA, V., BONAITEPELLIE, C., TINAT, J., BAERT-DESURMONT, S. & FREBOURG, T. 2015. Revisiting Li-Fraumeni Syndrome From TP53 Mutation Carriers. *J Clin Oncol*, 33, 2345-52.
- BOUSQUET, G., CONFAVREUX, C., MAGNE, N., DE LARA, C. T., POORTMANS, P., SENKUS, E., DE LAFONTAN, B., BOLLA, M., LARGILLIER, R., LAGNEAU, E., KADISH, S., LEMANSKI, C., OZSAHIN, M. & BELKACEMI, Y. 2007. Outcome and prognostic factors in breast sarcoma: a multicenter study from the rare cancer network. *Radiother Oncol*, 85, 355-61.
- BRADY, M. S., GARFEIN, C. F., PETREK, J. A. & BRENNAN, M. F. 1994. Post-treatment sarcoma in breast cancer patients. *Ann Surg Oncol*, 1, 66-72.
- BRENN, T. & FLETCHER, C. D. 2006. Postradiation vascular proliferations: an increasing problem. *Histopathology*, 48, 106-14.
- BURTT, J. J., THOMPSON, P. A. & LAFRENIE, R. M. 2016. Non-targeted effects and radiation-induced carcinogenesis: a review. *J Radiol Prot*, 36, R23-35.
- CAHAN, W. G., WOODARD, H. Q., HIGINBOTHAM, N. L., STEWART, F. W. & COLEY, B. L. 1998. Sarcoma arising in irradiated bone: report of eleven cases. 1948. *Cancer*, 82, 8-34.
- CHA, C., ANTONESCU, C. R., QUAN, M. L., MARU, S. & BRENNAN, M. F. 2004. Long-term results with resection of radiation-induced soft tissue sarcomas. *Ann Surg*, 239, 903-9; discussion 909-10.
- CHEAH, A. L., BILLINGS, S. D. & ROWE, J. J. 2016. Mesenchymal tumours of the breast and their mimics: a review with approach to diagnosis. *Pathology*, 48, 406-24.
- CHIKARMANE, S. A., GOMBOS, E. C., JAGADEESAN, J., RAUT, C. & JAGANNATHAN, J. P. 2015. MRI findings of radiation-associated angiosarcoma of the breast (RAS). *J Magn Reson Imaging*, 42, 763-70.
- COHEN-HALLALEH, R. B., SMITH, H. G., SMITH, R. C., STAMP, G. F., AL-MUDERIS, O., THWAY, K., MIAH, A., KHABRA, K., JUDSON, I., JONES, R., BENSON, C. & HAYES, A. J. 2017. Radiation induced angiosarcoma of the breast: outcomes from a retrospective case series. *Clin Sarcoma Res*, 7, 15.
- CONFAVREUX, C., LURKIN, A., MITTON, N., BLONDET, R., SABA, C., RANCHERE, D., SUNYACH, M. P., THIESSE, P., BIRON, P., BLAY, J. Y. & RAY-COQUARD, I. 2006. Sarcomas and malignant phyllodes tumours of the breast--a retrospective study. *Eur J Cancer*, 42, 2715-21.
- CROCKER, D. J. & MURAD, T. M. 1969. Ultrastructure of fibrosarcoma in a male breast. *Cancer*, 23, 891-9.
- D'ANGELO, S. P., MAHONEY, M. R., VAN TINE, B. A., ATKINS, J., MILHEM, M. M., JAHAGIRDAR, B. N., ANTONESCU, C. R., HORVATH, E., TAP, W. D., SCHWARTZ, G. K. & STREICHER, H. 2018. Nivolumab with or without ipilimumab treatment for metastatic sarcoma (Alliance A091401): two open-label, non-comparative, randomised, phase 2 trials. *Lancet Oncol*, 19, 416-426.
- DE JONG, M. A., OLDENBORG, S., BING OEI, S., GRIESDOORN, V., KOLFF, M. W., KONING, C. C. & VAN TIENHOVEN, G. 2012. Reirradiation and hyperthermia for radiation-associated sarcoma. *Cancer*, 118, 180-7.
- DEMETRI, G. D., VON MEHREN, M., JONES, R. L., HENSLEY, M. L., SCHUETZE, S. M., STADDON, A., MILHEM, M., ELIAS, A., GANJOO, K., TAWBI, H., VAN TINE, B. A., SPIRA, A., DEAN, A., KHOKHAR, N. Z., PARK, Y. C., KNOBLAUCH, R. E., PAREKH, T. V., MAKI, R. G. & PATEL, S. R. 2016. Efficacy and Safety of Trabectedin or Dacarbazine for Metastatic

- Liposarcoma or Leiomyosarcoma After Failure of Conventional Chemotherapy: Results of a Phase III Randomized Multicenter Clinical Trial. *J Clin Oncol*, 34, 786-93.
- DEPLA, A. L., SCHARLOO-KARELS, C. H., DE JONG, M. A. A., OLDENBORG, S., KOLFF, M. W., OEI, S. B., VAN COEVORDEN, F., VAN RHOON, G. C., BAARTMAN, E. A., SCHOLTEN, R. J., CREZEE, J. & VAN TIENHOVEN, G. 2014. Treatment and prognostic factors of radiation-associated angiosarcoma (RAAS) after primary breast cancer: a systematic review. *Eur J Cancer*, 50, 1779-1788.
- DEY, S., CHAUDHURY, M. K., BASU, S. K., MANNA, A. K. & DUTTA, S. K. 2013. Primary osteosarcoma of breast, a rare case. *J Clin Diagn Res*, 7, 1710-1.
- DICKSON, M. A., SCHWARTZ, G. K., KEOHAN, M. L., D'ANGELO, S. P., GOUNDER, M. M., CHI, P., ANTONESCU, C. R., LANDA, J., QIN, L. X., CRAGO, A. M., SINGER, S., KOFF, A. & TAP, W. D. 2016. Progression-Free Survival Among Patients With Well-Differentiated or Dedifferentiated Liposarcoma Treated With CDK4 Inhibitor Palbociclib: A Phase 2 Clinical Trial. *JAMA Oncol*, 2, 937-40.
- DILEO, P., MORGAN, J. A., ZAHRIEH, D., DESAI, J., SALESI, J. M., HARMON, D. C., QUIGLEY, M. T., POLSON, K., DEMETRI, G. D. & GEORGE, S. 2007. Gemcitabine and vinorelbine combination chemotherapy for patients with advanced soft tissue sarcomas: results of a phase II trial. *Cancer*, 109, 1863-9.
- DUNCAN, M. A. & LAUTNER, M. A. 2018. Sarcomas of the Breast. *Surg Clin North Am*, 98, 869-876.
- ELY CHEIKH, T., HAMZA, K., HICHAM, B., FATIHA, E. M., HAJAR, E. O., MUSTAPHA, B., MOHAMED, E. & MOHAMED, E. 2021. Leiomyosarcoma of the male breast: Case report. *Ann Med Surg (Lond)*, 67, 102495.
- EREL, E., VLACHOU, E., ATHANASIADOU, M., HASSAN, S., CHANDRASEKAR, C. R. & PEART, F. 2010. Management of radiation-induced sarcomas in a tertiary referral centre: a review of 25 cases. *Breast*, 19, 424-7.
- FALK, H., HERBERT, J., CROWLEY, S., ISHAK, K. G., THOMAS, L. B., POPPER, H. & CALDWELL, G. G. 1981. Epidemiology of hepatic angiosarcoma in the United States: 1964-1974. *Environ Health Perspect*, 41, 107-13.
- FINEBERG, S. & ROSEN, P. P. 1994. Cutaneous angiosarcoma and atypical vascular lesions of the skin and breast after radiation therapy for breast carcinoma. *Am J Clin Pathol*, 102, 757-63.
- FISHER, C. 2004. Myofibrosarcoma. *Virchows Arch*, 445, 215-23.
- FRAGA-GUEDES, C., GOBBI, H., MASTROPASQUA, M. G., ROCHA, R. M., BOTTERI, E., TOESCA, A. & VIALE, G. 2014. Clinicopathological and immunohistochemical study of 30 cases of post-radiation atypical vascular lesion of the breast. *Breast Cancer Res Treat*, 146, 347-54.
- GAO, Z. H., YIN, J. Q., LIU, D. W., MENG, Q. F. & LI, J. P. 2013. Preoperative easily misdiagnosed telangiectatic osteosarcoma: clinical-radiologic-pathologic correlations. *Cancer Imaging*, 13, 520-6.
- GIACCHERO, D., MAIRE, G., NUIN, P. A., BERTHIER, F., EBRAN, N., CARLOTTI, A., CELERIER, P., COINDRE, J. M., ESTEVE, E., FRAITAG, S., GUILLOT, B., RANCHERE-VINCE, D., SAIAG, P., TERRIER, P., LACOUR, J. P. & PEDEUTOUR, F. 2010. No correlation between the molecular subtype of COL1A1-PDGFB fusion gene and the clinico-histopathological features of dermatofibrosarcoma protuberans. *J Invest Dermatol*, 130, 904-7.
- GLADDY, R. A., QIN, L. X., MORACO, N., EDGAR, M. A., ANTONESCU, C. R., ALEKTIAR, K. M., BRENNAN, M. F. & SINGER, S. 2010. Do radiation-associated soft tissue sarcomas have the same prognosis as sporadic soft tissue sarcomas? *J Clin Oncol*, 28, 2064-9.
- GOUNDER, M. M., RAZAK, A. A., SOMAIAH, N., CHAWLA, S., MARTIN-BROTO, J., GRIGNANI, G., SCHUETZE, S. M., VINCENZI, B., WAGNER, A. J., CHMIELOWSKI, B., JONES, R. L., RIEDEL, R. F., STACCHIOTTI, S., LOGGERS, E. T., GANJOO, K. N., LE CESNE, A., ITALIANO, A.,

- GARCIA DEL MURO, X., BURGESS, M., PIPERNO-NEUMANN, S., RYAN, C., MULCAHY, M. F., FORSCHER, C., PENEL, N., OKUNO, S., ELIAS, A., HARTNER, L., PHILIP, T., ALCINDOR, T., KASPER, B., REICHARDT, P., LAPEIRE, L., BLAY, J. Y., CHEVREAU, C., VALVERDE MORALES, C. M., SCHWARTZ, G. K., CHEN, J. L., DESHPANDE, H., DAVIS, E. J., NICHOLAS, G., GROSCHEL, S., HATCHER, H., DUFFAUD, F., HERRAEZ, A. C., BEVERIDGE, R. D., BADALAMENTI, G., ERIKSSON, M., MEYER, C., VON MEHREN, M., VAN TINE, B. A., GOTZE, K., MAZZEO, F., YAKOBSON, A., ZICK, A., LEE, A., GONZALEZ, A. E., NAPOLITANO, A., DICKSON, M. A., MICHEL, D., MENG, C., LI, L., LIU, J., BEN-SHAHAR, O., VAN DOMELEN, D. R., WALKER, C. J., CHANG, H., LANDESMAN, Y., SHAH, J. J., SHACHAM, S., KAUFFMAN, M. G. & ATTIA, S. 2022. Selinexor in Advanced, Metastatic Dedifferentiated Liposarcoma: A Multinational, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Trial. *J Clin Oncol*, 40, 2479-2490.
- GROISBERG, R., HONG, D. S., HOLLA, V., JANKU, F., PIHA-PAUL, S., RAVI, V., BENJAMIN, R., KUMAR PATEL, S., SOMAIAH, N., CONLEY, A., ALI, S. M., SCHROCK, A. B., ROSS, J. S., STEPHENS, P. J., MILLER, V. A., SEN, S., HERZOG, C., MERIC-BERNSTAM, F. & SUBBIAH, V. 2017. Clinical genomic profiling to identify actionable alterations for investigational therapies in patients with diverse sarcomas. *Oncotarget*, 8, 39254-39267.
- GROSSO, F., D'AMBROSIO, L., ZUCCHETTI, M., IBRAHIM, T., TAMBERI, S., MATTEO, C., RULLI, E., COMANDINI, D., PALMERINI, E., BALDI, G. G., DECENSI, A., BERGAGLIO, M., MARRA, D., MARCHESI, E., SIRI, G., D'INCALCI, M. & GRIGNANI, G. 2020. Pharmacokinetics, safety, and activity of trabectedin as first-line treatment in elderly patients who are affected by advanced sarcoma and are unfit to receive standard chemotherapy: A phase 2 study (TR1US study) from the Italian Sarcoma Group. *Cancer*, 126, 4726-4734.
- GUERIN, S., HAWKINS, M., SHAMSALDIN, A., GUIBOUT, C., DIALLO, I., OBERLIN, O., BRUGIERES, L. & DE VATHAIRE, F. 2007. Treatment-adjusted predisposition to second malignant neoplasms after a solid cancer in childhood: a case-control study. *J Clin Oncol*, 25, 2833-9.
- GUPTA, S., GUPTA, V., AGGARWAL, P. N., KANT, R., KHURANA, N. & MANDAL, A. K. 2003. Primary chondrosarcoma of the breast: a case report. *Indian J Cancer*, 40, 77-9.
- GUTKIN, P. M., GANJOO, K. N., LOHMAN, M., VON EYBEN, R., CHARVILLE, G. W., NAZERALI, R. S., DIRBAS, F. M. & HORST, K. C. 2020. Angiosarcoma of the Breast: Management and Outcomes. *Am J Clin Oncol*, 43, 820-825.
- HALL, F., VILLALOBOS, V. & WILKY, B. 2019. Future directions in soft tissue sarcoma treatment. *Curr Probl Cancer*, 43, 300-307.
- HARGADON, K. M., JOHNSON, C. E. & WILLIAMS, C. J. 2018. Immune checkpoint blockade therapy for cancer: An overview of FDA-approved immune checkpoint inhibitors. *Int Immunopharmacol*, 62, 29-39.
- HAYS, D. M., DONALDSON, S. S., SHIMADA, H., CRIST, W. M., NEWTON, W. A., JR., ANDRASSY, R. J., WIENER, E., GREEN, J., TRICHE, T. & MAURER, H. M. 1997. Primary and metastatic rhabdomyosarcoma in the breast: neoplasms of adolescent females, a report from the Intergroup Rhabdomyosarcoma Study. *Med Pediatr Oncol*, 29, 181-9.
- HEYMANN, S., DELALOGUE, S., RAHAL, A., CARON, O., FREBOURG, T., BARREAU, L., PACHET, C., MATHIEU, M. C., MARSIGLIA, H. & BOURGIER, C. 2010. Radio-induced malignancies after breast cancer postoperative radiotherapy in patients with Li-Fraumeni syndrome. *Radiat Oncol*, 5, 104.
- HOLM, M., AGGERHOLM-PEDERSEN, N., MELE, M., JORGENSEN, P., BAERENTZEN, S. & SAFWAT, A. 2016. Primary breast sarcoma: A retrospective study over 35 years from a single institution. *Acta Oncol*, 55, 584-90.
- HOWARTH, C. B., CACES, J. N. & PRATT, C. B. 1980. Breast metastases in children with rhabdomyosarcoma. *Cancer*, 46, 2520-4.

- HUANG, J. & MACKILLOP, W. J. 2001. Increased risk of soft tissue sarcoma after radiotherapy in women with breast carcinoma. *Cancer*, 92, 172-80.
- HUANG, S. C., ZHANG, L., SUNG, Y. S., CHEN, C. L., KAO, Y. C., AGARAM, N. P., SINGER, S., TAP, W. D., D'ANGELO, S. & ANTONESCU, C. R. 2016. Recurrent CIC Gene Abnormalities in Angiosarcomas: A Molecular Study of 120 Cases With Concurrent Investigation of PLCG1, KDR, MYC, and FLT4 Gene Alterations. *Am J Surg Pathol*, 40, 645-55.
- ILYAS, M. I. M., NAZIR, S. & XIAO, P. Q. 2019. Breast Leiomyosarcoma: A Systematic Review and Recommendations for Management. *International Surgery*, 104, 196-202.
- ITALIANO, A., CIOFFI, A., PENEL, N., LEVRA, M. G., DELCAMBRE, C., KALBACHER, E., CHEVREAU, C., BERTUCCI, F., ISAMBERT, N., BLAY, J. Y., BUI, B., ANTONESCU, C., D'ADAMO, D. R., MAKI, R. G. & KEOHAN, M. L. 2012. Comparison of doxorubicin and weekly paclitaxel efficacy in metastatic angiosarcomas. *Cancer*, 118, 3330-6.
- JALLALI, N., JAMES, S., SEARLE, A., GHATTAURA, A., HAYES, A. & HARRIS, P. 2012. Surgical management of radiation-induced angiosarcoma after breast conservation therapy. *Am J Surg*, 203, 156-61.
- JAVED, N. & STOWMAN, A. M. 2021. Educational Case: Radiation-Induced Angiosarcoma of the Breast. *Acad Pathol*, 8, 23742895211060529.
- JIANG, J. Q., HUANG, Z., WANG, L. H., SHEN, S. D. & LU, H. 2014. Dermatofibrosarcoma protuberans of the breast: A case report. *Oncol Lett*, 8, 1202-1204.
- JUDSON, I., RADFORD, J. A., HARRIS, M., BLAY, J. Y., VAN HOESEL, Q., LE CESNE, A., VAN OOSTEROM, A. T., CLEMONS, M. J., KAMBY, C., HERMANS, C., WHITTAKER, J., DONATO DI PAOLA, E., VERWEIJ, J. & NIELSEN, S. 2001. Randomised phase II trial of pegylated liposomal doxorubicin (DOXIL/CAELYX) versus doxorubicin in the treatment of advanced or metastatic soft tissue sarcoma: a study by the EORTC Soft Tissue and Bone Sarcoma Group. *Eur J Cancer*, 37, 870-7.
- JUDSON, I., VERWEIJ, J., GELDERBLOM, H., HARTMANN, J. T., SCHOFFSKI, P., BLAY, J. Y., KERST, J. M., SUFLIARSKY, J., WHELAN, J., HOHENBERGER, P., KRARUP-HANSEN, A., ALCINDOR, T., MARREAUD, S., LITIERE, S., HERMANS, C., FISHER, C., HOGENDOORN, P. C., DEI TOS, A. P., VAN DER GRAAF, W. T., EUROPEAN, O., TREATMENT OF CANCER SOFT, T. & BONE SARCOMA, G. 2014. Doxorubicin alone versus intensified doxorubicin plus ifosfamide for first-line treatment of advanced or metastatic soft-tissue sarcoma: a randomised controlled phase 3 trial. *Lancet Oncol*, 15, 415-23.
- KAMAR, F. G., KAIROUZ, V. F. & SABRI, A. N. 2013. Dermatofibrosarcoma protuberans (DFSP) successfully treated with sorafenib: case report. *Clin Sarcoma Res*, 3, 5.
- KARLSSON, F., GRANATH, F., SMEDBY, K. E., ZEDENIUS, J., BRANSTROM, R. & NILSSON, I. L. 2020. Sarcoma of the breast: breast cancer history as etiologic and prognostic factor- A population-based case-control study. *Breast Cancer Res Treat*, 183, 669-675.
- KELLY, C. M., BOWLER, T. G., MUNHOZ, R. R., CHI, P., DICKSON, M. A., GOUNDER, M. M., KEOHAN, M. L., DHOLAKIA, R., CONDY, M. M., SINGER, S., CRAGO, A. M., YOON, S. S., ARIYAN, C. E., HWANG, S., ERINJERI, J. P., ANTONESCU, C. R., QIN, L.-X., TAP, W. D. & D'ANGELO, S. P. 2018. A phase II study of talimogene laherparepvec (T-VEC) and pembrolizumab in patients with metastatic sarcoma. *Journal of Clinical Oncology*, 36, 11516-11516.
- KENNEDY, T. & BIGGART, J. D. 1967. Sarcoma of the breast. *Br J Cancer*, 21, 635-44.
- KITO, M., AE, K., OKAMOTO, M., ENDO, M., IKUTA, K., TAKEUCHI, A., YASUDA, N., YASUDA, T., IMURA, Y., MORII, T., KIKUTA, K., KAWAMOTO, T., NEZU, Y., BABA, I., OHSHIKA, S., UEHARA, T., UEDA, T., TAKAHASHI, J. & KAWANO, H. 2023. Clinical Outcome of Low-Grade Myofibroblastic Sarcoma in Japan: A Multicenter Study from the Japanese Musculoskeletal Oncology Group. *Cancers (Basel)*, 15.

- KOKKALI, S., MORENO, J. D., KLIJANIENKO, J. & THEOCHARIS, S. 2022. Clinical and Molecular Insights of Radiation-Induced Breast Sarcomas: Is There Hope on the Horizon for Effective Treatment of This Aggressive Disease? *Int J Mol Sci*, 23.
- KOKKALI, S., STRAVODIMOU, A., DURAN-MORENO, J., KOUFOPOULOS, N., VOUTSADAKIS, I. A. & DIGKLIA, A. 2021. Chemotherapy and targeted treatments of breast sarcoma by histologic subtype. *Expert Rev Anticancer Ther*, 21, 591-604.
- KOLLAR, A., JONES, R. L., STACCHIOTTI, S., GELDERBLOM, H., GUIDA, M., GRIGNANI, G., STEEGHS, N., SAFWAT, A., KATZ, D., DUFFAUD, F., SLEIJFER, S., VAN DER GRAAF, W. T., TOUATI, N., LITIERE, S., MARREAU, S., GRONCHI, A. & KASPER, B. 2017. Pazopanib in advanced vascular sarcomas: an EORTC Soft Tissue and Bone Sarcoma Group (STBSG) retrospective analysis. *Acta Oncol*, 56, 88-92.
- KUSAMA, R., FUJIMORI, M., HAMA, Y., SHINGU, K., ITO, K., MOCHIZUKI, Y., YAMANDA, K., MATSUYAMA, I., TSUCHIYA, S. & AMANO, J. 2002. Stromal sarcoma of the breast with leiomyosarcomatous pattern. *Pathol Int*, 52, 534-9.
- KYRIAZIS, A. P. & KYRIAZIS, A. A. 1998. Primary rhabdomyosarcoma of the female breast: report of a case and review of the literature. *Arch Pathol Lab Med*, 122, 747-9.
- LAGRANGE, J. L., RAMAIOLI, A., CHATEAU, M. C., MARCHAL, C., RESBEUT, M., RICHAUD, P., LAGARDE, P., RAMBERT, P., TORTECHAUX, J., SENG, S. H., DE LA FONTAN, B., REMESAUMON, M., BOF, J., GHNASSIA, J. P. & COINDRE, J. M. 2000. Sarcoma after radiation therapy: retrospective multiinstitutional study of 80 histologically confirmed cases. Radiation Therapist and Pathologist Groups of the Federation Nationale des Centres de Lutte Contre le Cancer. *Radiology*, 216, 197-205.
- LAHAT, G., LEV, D., GERSTENHABER, F., MADEWELL, J., LE-PETROSS, H. & POLLOCK, R. E. 2012. Sarcomas of the breast. *Expert Rev Anticancer Ther*, 12, 1045-51.
- LEE, J. Y., KIM, D. B., KWAK, B. S. & KIM, E. J. 2011. Primary fibrosarcoma of the breast: a case report. *J Breast Cancer*, 14, 156-9.
- LEVY, R. D., DEGIANNIS, E., OBERS, V. & SAADIA, R. 1995. Leiomyosarcoma of the breast. A case report. *S Afr J Surg*, 33, 15-7; discussion 17-8.
- LI, D. L., ZHOU, R. J., YANG, W. T., WANG, J., YAO, X. H., CHENG, Y. F. & SHI, D. R. 2012. Rhabdomyosarcoma of the breast: a clinicopathologic study and review of the literature. *Chin Med J (Engl)*, 125, 2618-22.
- LI, N., MCNIFF, J., HUI, P., MANFIOLETTI, G. & TALLINI, G. 2004. Differential expression of HMGA1 and HMGA2 in dermatofibroma and dermatofibrosarcoma protuberans: potential diagnostic applications, and comparison with histologic findings, CD34, and factor XIIIa immunoreactivity. *Am J Dermatopathol*, 26, 267-72.
- LI, S., XUE, Q. & SHI, W. 2022. Primary Osteosarcoma of the Breast: A Rare Case Report and Literature Review. *Front Oncol*, 12, 875793.
- LIANG, W. C., SICKLE-SANTANELLO, B. J., NIMS, T. A. & ACCETTA, P. A. 2003. Primary leiomyosarcoma of the breast: a case report with review of the literature. *Breast J*, 9, 494-6.
- LIBERMAN, L., DERSHAW, D. D., KAUFMAN, R. J. & ROSEN, P. P. 1992. Angiosarcoma of the breast. *Radiology*, 183, 649-54.
- LINTHORST, M., VAN GEEL, A. N., BAARTMAN, E. A., OEI, S. B., GHIDEY, W., VAN RHOON, G. C. & VAN DER ZEE, J. 2013. Effect of a combined surgery, re-irradiation and hyperthermia therapy on local control rate in radio-induced angiosarcoma of the chest wall. *Strahlenther Onkol*, 189, 387-93.
- LLOMBART, B., SANMARTIN, O., LOPEZ-GUERRERO, J. A., MONTEAGUDO, C., SERRA, C., REQUENA, C., POVEDA, A., VISTOS, J. L., ALMENAR, S., LLOMBART-BOSCH, A. & GUILLEN, C. 2009. Dermatofibrosarcoma protuberans: clinical, pathological, and genetic (COL1A1-PDGFB) study with therapeutic implications. *Histopathology*, 54, 860-72.

- LLOMBART, B., SERRA-GUILLEN, C., MONTEAGUDO, C., LOPEZ GUERRERO, J. A. & SANMARTIN, O. 2013. Dermatofibrosarcoma protuberans: a comprehensive review and update on diagnosis and management. *Semin Diagn Pathol*, 30, 13-28.
- LUCIN, K., MUSTAC, E. & JONJIC, N. 2003. Breast sarcoma showing myofibroblastic differentiation. *Virchows Arch*, 443, 222-4.
- MAKI, R. G., D'ADAMO, D. R., KEOHAN, M. L., SAULLE, M., SCHUETZE, S. M., UNDEVIA, S. D., LIVINGSTON, M. B., COONEY, M. M., HENSLEY, M. L., MITA, M. M., TAKIMOTO, C. H., KRAFT, A. S., ELIAS, A. D., BROCKSTEIN, B., BLACHERE, N. E., EDGAR, M. A., SCHWARTZ, L. H., QIN, L. X., ANTONESCU, C. R. & SCHWARTZ, G. K. 2009. Phase II study of sorafenib in patients with metastatic or recurrent sarcomas. *J Clin Oncol*, 27, 3133-40.
- MAKI, R. G., WATHEN, J. K., PATEL, S. R., PRIEBAT, D. A., OKUNO, S. H., SAMUELS, B., FANUCCHI, M., HARMON, D. C., SCHUETZE, S. M., REINKE, D., THALL, P. F., BENJAMIN, R. S., BAKER, L. H. & HENSLEY, M. L. 2007. 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*, 25, 2755-63.
- MC AULEY, G., JAGANNATHAN, J., O'REGAN, K., KRAJEWSKI, K. M., HORNICK, J. L., BUTRYNSKI, J. & RAMAIYA, N. 2012. Extraskeletal osteosarcoma: spectrum of imaging findings. *AJR Am J Roentgenol*, 198, W31-7.
- MCCLELLAND, S., 3RD, HATFIELD, J., DEGNIN, C., CHEN, Y. & MITIN, T. 2019. Extent of resection and role of adjuvant treatment in resected localized breast angiosarcoma. *Breast Cancer Res Treat*, 175, 409-418.
- MEHTA, C. R., LIU, L. & THEUER, C. 2019. An adaptive population enrichment phase III trial of TRC105 and pazopanib versus pazopanib alone in patients with advanced angiosarcoma (TAPPAS trial). *Ann Oncol*, 30, 103-108.
- MENG, G. Z., ZHANG, H. Y., ZHANG, Z., WEI, B. & BU, H. 2009. Myofibroblastic sarcoma vs nodular fasciitis: a comparative study of chromosomal imbalances. *Am J Clin Pathol*, 131, 701-9.
- MENTZEL, T., DRY, S., KATENKAMP, D. & FLETCHER, C. D. 1998. Low-grade myofibroblastic sarcoma: analysis of 18 cases in the spectrum of myofibroblastic tumors. *Am J Surg Pathol*, 22, 1228-38.
- MERY, C. M., GEORGE, S., BERTAGNOLLI, M. M. & RAUT, C. P. 2009. Secondary sarcomas after radiotherapy for breast cancer: sustained risk and poor survival. *Cancer*, 115, 4055-63.
- MIR, O., BRODOWICZ, T., ITALIANO, A., WALLET, J., BLAY, J. Y., BERTUCCI, F., CHEVREAU, C., PIPERNO-NEUMANN, S., BOMPAS, E., SALAS, S., PERRIN, C., DELCAMBRE, C., LIEGL-ATZWANGER, B., TOULMONDE, M., DUMONT, S., RAY-COQUARD, I., CLISANT, S., TAIEB, S., GUILLEMET, C., RIOS, M., COLLARD, O., BOZEC, L., CUISSOL, D., SAADA-BOUZID, E., LEMAIGNAN, C., EISTERER, W., ISAMBERT, N., CHAIGNEAU, L., CESNE, A. L. & PENEL, N. 2016. Safety and efficacy of regorafenib in patients with advanced soft tissue sarcoma (REGOSARC): a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 2 trial. *Lancet Oncol*, 17, 1732-1742.
- MITCHELL, G., BALLINGER, M. L., WONG, S., HEWITT, C., JAMES, P., YOUNG, M. A., CIPPONI, A., PANG, T., GOODE, D. L., DOBROVIC, A., THOMAS, D. M. & INTERNATIONAL SARCOMA KINDRED, S. 2013. High frequency of germline TP53 mutations in a prospective adult-onset sarcoma cohort. *PLoS One*, 8, e69026.
- MODESTO, A., FILLERON, T., CHEVREAU, C., LE PECHOUX, C., ROCHAIX, P., LE GUELLEC, S., DUCASSOU, A., GANGLOFF, D., FERRON, G. & DELANNES, M. 2014. Role of radiation therapy in the conservative management of sarcoma within an irradiated field. *Eur J Surg Oncol*, 40, 187-92.

- NASCIMENTO, A. F., RAUT, C. P. & FLETCHER, C. D. 2008. Primary angiosarcoma of the breast: clinicopathologic analysis of 49 cases, suggesting that grade is not prognostic. *Am J Surg Pathol*, 32, 1896-904.
- NGUYEN, F., RUBINO, C., GUERIN, S., DIALLO, I., SAMAND, A., HAWKINS, M., OBERLIN, O., LEFKOPOULOS, D. & DE VATHAIRE, F. 2008. Risk of a second malignant neoplasm after cancer in childhood treated with radiotherapy: correlation with the integral dose restricted to the irradiated fields. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 70, 908-15.
- NIELSEN, B. B. 1984. Leiomyosarcoma of the breast with late dissemination. *Virchows Arch A Pathol Anat Histopathol*, 403, 241-5.
- NIZRI, E., MERIMSKY, O. & LAHAT, G. 2014. Optimal management of sarcomas of the breast: an update. *Expert Rev Anticancer Ther*, 14, 705-10.
- NOGI, H., KOBAYASHI, T., KAWASE, K., TABELI, I., TORIUMI, Y., SUZUKI, M., KAWAKAMI, M., MORIKAWA, T. & UCHIDA, K. 2007. Primary rhabdomyosarcoma of the breast in a 13-year-old girl: report of a case. *Surg Today*, 37, 38-42.
- O'NEILL, A. C., D'ARCY, C., MCDERMOTT, E., O'DOHERTY, A., QUINN, C. & MCNALLY, S. 2014. Magnetic resonance imaging appearances in primary and secondary angiosarcoma of the breast. *J Med Imaging Radiat Oncol*, 58, 208-12.
- OGUNDIRAN, T. O., ADEMOLA, S. A., OLUWATOSIN, O. M., AKANG, E. E. & ADEBAMOWO, C. A. 2006. Primary osteogenic sarcoma of the breast. *World J Surg Oncol*, 4, 90.
- OMRANIPOUR, R., ENSANI, F. & HASSANESFAHANI, M. 2021. Primary breast osteosarcoma: A case report and review of the literature. *Clin Case Rep*, 9, e05044.
- PANT, I., KAUR, G., JOSHI, S. C. & KHALID, I. A. 2008. Myxoid liposarcoma of the breast in a 25-year-old female as a diagnostic pitfall in fine needle aspiration cytology: report of a rare case. *Diagn Cytopathol*, 36, 674-7.
- PARHAM, D. M. & ELLISON, D. A. 2006. Rhabdomyosarcomas in adults and children: an update. *Arch Pathol Lab Med*, 130, 1454-65.
- PENEL, N., BUI, B. N., BAY, J. O., CUISSOL, D., RAY-COQUARD, I., PIPERNO-NEUMANN, S., KERBRAT, P., FOURNIER, C., TAIEB, S., JIMENEZ, M., ISAMBERT, N., PEYRADE, F., CHEVREAU, C., BOMPAS, E., BRAIN, E. G. & BLAY, J. Y. 2008a. Phase II trial of weekly paclitaxel for unresectable angiosarcoma: the ANGIOTAX Study. *J Clin Oncol*, 26, 5269-74.
- PENEL, N., GROSJEAN, J., ROBIN, Y. M., VANSEYMORTIER, L., CLISANT, S. & ADENIS, A. 2008b. Frequency of certain established risk factors in soft tissue sarcomas in adults: a prospective descriptive study of 658 cases. *Sarcoma*, 2008, 459386.
- POHLODEK, K., MECIAROVA, I., GROSSMANN, P. & KINKOR, Z. 2017. Dermatofibrosarcoma protuberans of the breast: A case report. *Oncol Lett*, 14, 993-998.
- POLLACK, S. M., HE, Q., YEARLEY, J. H., EMERSON, R., VIGNALI, M., ZHANG, Y., REDMAN, M. W., BAKER, K. K., COOPER, S., DONAHUE, B., LOGGERS, E. T., CRANMER, L. D., SPRAKER, M. B., SEO, Y. D., PILLARISSETTY, V. G., RICCIOTTI, R. W., HOCH, B. L., MCCLANAHAN, T. K., MURPHY, E., BLUMENSCHNEIN, W. M., TOWNSON, S. M., BENZENO, S., RIDDELL, S. R. & JONES, R. L. 2017. T-cell infiltration and clonality correlate with programmed cell death protein 1 and programmed death-ligand 1 expression in patients with soft tissue sarcomas. *Cancer*, 123, 3291-3304.
- PUTMAN, C. M., CHALOUPKA, J. C., KAILASNATH, P. & ALDERMAN, J. 1997. Technical feasibility and performance studies of a 0.009-inch nitinol microguidewire for potential neuroendovascular applications. *Invest Radiol*, 32, 241-7.
- QUADROS, C. A., VASCONCELOS, A., ANDRADE, R., RAMOS, R. S., STUDART, E., NASCIMENTO, G. & TRAJANO, A. 2006. Good outcome after neoadjuvant chemotherapy and extended surgical resection for a large radiation-induced high-grade breast sarcoma. *Int Semin Surg Oncol*, 3, 18.

- RAY-COQUARD, I. L., DOMONT, J., TRESCH-BRUNEEL, E., BOMPAS, E., CASSIER, P. A., MIR, O., PIPERNO-NEUMANN, S., ITALIANO, A., CHEVREAU, C., CUISSOL, D., BERTUCCI, F., BAY, J. O., COLLARD, O., SAADA-BOUZID, E., ISAMBERT, N., DELCAMBRE, C., CLISANT, S., LE CESNE, A., BLAY, J. Y. & PENEL, N. 2015. Paclitaxel Given Once Per Week With or Without Bevacizumab in Patients With Advanced Angiosarcoma: A Randomized Phase II Trial. *J Clin Oncol*, 33, 2797-802.
- RIZZI, A., SOREGAROLI, A., ZAMBELLI, C., ZORZI, F., MUTTI, S., CODIGNOLA, C., BERTOCCHI, P. & ZANIBONI, A. 2013. Primary osteosarcoma of the breast: a case report. *Case Rep Oncol Med*, 2013, 858705.
- ROMBOUTS, A. J. M., HUISING, J., HUGEN, N., SIESLING, S., POORTMANS, P. M., NAGTEGAAL, I. D. & DE WILT, J. H. W. 2019. Assessment of Radiotherapy-Associated Angiosarcoma After Breast Cancer Treatment in a Dutch Population-Based Study. *JAMA Oncol*, 5, 267-269.
- ROSEN, P. P., KIMMEL, M. & ERNSBERGER, D. 1988. Mammary angiosarcoma. The prognostic significance of tumor differentiation. *Cancer*, 62, 2145-51.
- ROSEN, P. P. & RIDOLFI, R. L. 1977. The perilobular hemangioma. A benign microscopic vascular lesion of the breast. *Am J Clin Pathol*, 68, 21-3.
- ROULLEAUX-DUGAGE, M. & ITALIANO, A. 2023. New immunotherapy strategies for patients with sarcomas: highlights from the 2023 ASCO annual meeting. *J Hematol Oncol*, 16, 93.
- RUBINO, C., SHAMSALDIN, A., LE, M. G., LABBE, M., GUINEBRETIERE, J. M., CHAUAUDRA, J. & DE VATHAIRE, F. 2005. Radiation dose and risk of soft tissue and bone sarcoma after breast cancer treatment. *Breast Cancer Res Treat*, 89, 277-88.
- RUTKOWSKI, P., VAN GLABBEKE, M., RANKIN, C. J., RUKA, W., RUBIN, B. P., DEBIEC-RYCHTER, M., LAZAR, A., GELDERBLUM, H., SCIOT, R., LOPEZ-TERRADA, D., HOHENBERGER, P., VAN OOSTEROM, A. T., SCHUETZE, S. M., EUROPEAN ORGANISATION FOR, R., TREATMENT OF CANCER SOFT TISSUE/BONE SARCOMA, G. & SOUTHWEST ONCOLOGY, G. 2010. Imatinib mesylate in advanced dermatofibrosarcoma protuberans: pooled analysis of two phase II clinical trials. *J Clin Oncol*, 28, 1772-9.
- SAMARTZIS, D., NISHI, N., COLOGNE, J., FUNAMOTO, S., HAYASHI, M., KODAMA, K., MILES, E. F., SUYAMA, A., SODA, M. & KASAGI, F. 2013. Ionizing radiation exposure and the development of soft-tissue sarcomas in atomic-bomb survivors. *J Bone Joint Surg Am*, 95, 222-9.
- SAMUELS, B. L., CHAWLA, S. P., SOMAIAH, N., STADDON, A. P., SKUBITZ, K. M., MILHEM, M. M., KAISER, P. E., PORTNOY, D. C., PRIEBAT, D. A., WALKER, M. S. & STEPANSKI, E. J. 2017. Results of a prospective phase 2 study of pazopanib in patients with advanced intermediate-grade or high-grade liposarcoma. *Cancer*, 123, 4640-4647.
- SANCHETI, S. M., SAWAIMOON, S. K. & AHMED, R. 2015. Pleomorphic liposarcoma arising in a malignant phyllodes tumor of breast: A rare occurrence. *J Cancer Res Ther*, 11, 1032.
- SANTI, R., CETICA, V., FRANCHI, A., PEPI, M., CESINARO, A. M., MIRACCO, C., PAGLIERANI, M., DE GIORGI, V., DELFINO, C., DIFONZO, E. M., PIMPINELLI, N., BIANCHI, S., SARDI, I., SANTUCCI, M. & MASSI, D. 2011. Tumour suppressor gene TP53 mutations in atypical vascular lesions of breast skin following radiotherapy. *Histopathology*, 58, 455-66.
- SCHLOSSER, S., RABINOVITCH, R., SHATZ, Z., GALPER, S., SHAHADI-DROMI, I., FINKEL, S., JACOBSON, G., RASCO, A., FRIEDMAN, E., LAITMAN, Y., EVRON, E., BERNSTEIN, R., WEISS, I., SKLAIR-LEVY, M. & BEN-DAVID, M. A. 2020. Radiation-Associated Secondary Malignancies in BRCA Mutation Carriers Treated for Breast Cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 107, 353-359.
- SCHOFFSKI, P., CHAWLA, S., MAKI, R. G., ITALIANO, A., GELDERBLUM, H., CHOY, E., GRIGNANI, G., CAMARGO, V., BAUER, S., RHA, S. Y., BLAY, J. Y., HOHENBERGER, P., D'ADAMO, D., GUO, M., CHMIELOWSKI, B., LE CESNE, A., DEMETRI, G. D. & PATEL, S. R. 2016. Eribulin

- versus dacarbazine in previously treated patients with advanced liposarcoma or leiomyosarcoma: a randomised, open-label, multicentre, phase 3 trial. *Lancet*, 387, 1629-37.
- SEDDON, B., STRAUSS, S. J., WHELAN, J., LEAHY, M., WOLL, P. J., COWIE, F., ROTHERMUNDT, C., WOOD, Z., BENSON, C., ALI, N., MARPLES, M., VEAL, G. J., JAMIESON, D., KUYER, K., TIRABOSCO, R., FORSYTH, S., NASH, S., DEHBI, H. M. & BEARE, S. 2017. Gemcitabine and docetaxel versus doxorubicin as first-line treatment in previously untreated advanced unresectable or metastatic soft-tissue sarcomas (GeDDiS): a randomised controlled phase 3 trial. *Lancet Oncol*, 18, 1397-1410.
- SEINEN, J. M., STYRING, E., VERSTAPPEN, V., VULT VON STEYERN, F., RYDHOLM, A., SUURMEIJER, A. J. & HOEKSTRA, H. J. 2012. Radiation-associated angiosarcoma after breast cancer: high recurrence rate and poor survival despite surgical treatment with R0 resection. *Ann Surg Oncol*, 19, 2700-6.
- SHEN, G., ZHENG, F., REN, D., DU, F., DONG, Q., WANG, Z., ZHAO, F., AHMAD, R. & ZHAO, J. 2018. Anlotinib: a novel multi-targeting tyrosine kinase inhibitor in clinical development. *J Hematol Oncol*, 11, 120.
- SHER, T., HENNESSY, B. T., VALERO, V., BROGLIO, K., WOODWARD, W. A., TRENT, J., HUNT, K. K., HORTOBAGYI, G. N. & GONZALEZ-ANGULO, A. M. 2007. Primary angiosarcomas of the breast. *Cancer*, 110, 173-8.
- SHETH, G. R., CRANMER, L. D., SMITH, B. D., GRASSO-LEBEAU, L. & LANG, J. E. 2012. Radiation-induced sarcoma of the breast: a systematic review. *Oncologist*, 17, 405-18.
- SHINTO, O., YASHIRO, M., YAMADA, N., MATSUOKA, T., OHIRA, M., ISHIKAWA, T., NISHINO, H. & HIRAKAWA, K. 2002. Primary leiomyosarcoma of the breast: report of a case. *Surg Today*, 32, 716-9.
- SIEGEL, R. L., MILLER, K. D. & JEMAL, A. 2020. Cancer statistics, 2020. *CA Cancer J Clin*, 70, 7-30.
- SILVER, S. A. & TAVASSOLI, F. A. 1998. Primary osteogenic sarcoma of the breast: a clinicopathologic analysis of 50 cases. *Am J Surg Pathol*, 22, 925-33.
- SIMON, M. P., NAVARRO, M., ROUX, D. & POUYSSEGUR, J. 2001. Structural and functional analysis of a chimeric protein COL1A1-PDGFB generated by the translocation t(17;22)(q22;q13.1) in Dermatofibrosarcoma protuberans (DP). *Oncogene*, 20, 2965-75.
- SLEIJFER, S., OUALI, M., VAN GLABBEKE, M., KRARUP-HANSEN, A., RODENHUIS, S., LE CESNE, A., HOGENDOORN, P. C., VERWEIJ, J. & BLAY, J. Y. 2010. Prognostic and predictive factors for outcome to first-line ifosfamide-containing chemotherapy for adult patients with advanced soft tissue sarcomas: an exploratory, retrospective analysis on large series from the European Organization for Research and Treatment of Cancer-Soft Tissue and Bone Sarcoma Group (EORTC-STBSG). *Eur J Cancer*, 46, 72-83.
- SLEIJFER, S., RAY-COQUARD, I., PAPAI, Z., LE CESNE, A., SCURR, M., SCHOFFSKI, P., COLLIN, F., PANDITE, L., MARREAUD, S., DE BRAUWER, A., VAN GLABBEKE, M., VERWEIJ, J. & BLAY, J. Y. 2009. Pazopanib, a multikinase angiogenesis inhibitor, in patients with relapsed or refractory advanced soft tissue sarcoma: a phase II study from the European organisation for research and treatment of cancer-soft tissue and bone sarcoma group (EORTC study 62043). *J Clin Oncol*, 27, 3126-32.
- SMITH, T. B., GILCREASE, M. Z., SANTIAGO, L., HUNT, K. K. & YANG, W. T. 2012. Imaging features of primary breast sarcoma. *AJR Am J Roentgenol*, 198, W386-93.
- SMITH, T. L., MORRIS, C. G. & MENDENHALL, N. P. 2014. Angiosarcoma after breast-conserving therapy: long-term disease control and late effects with hyperfractionated accelerated re-irradiation (HART). *Acta Oncol*, 53, 235-41.
- SORDILLO, P. P., CHAPMAN, R., HAJDU, S. I., MAGILL, G. B. & GOLBEY, R. B. 1981. Lymphangiosarcoma. *Cancer*, 48, 1674-9.

- STACCHIOTTI, S., PALASSINI, E., SANFILIPPO, R., VINCENZI, B., ARENA, M. G., BOCHICCHIO, A. M., DE ROSA, P., NUZZO, A., TURANO, S., MOROSI, C., DEI TOS, A. P., PILOTTI, S. & CASALI, P. G. 2012. Gemcitabine in advanced angiosarcoma: a retrospective case series analysis from the Italian Rare Cancer Network. *Ann Oncol*, 23, 501-8.
- STEWART, W. P., VERWEIJ, J., SOMERS, R., SPOONER, D., KERBRAT, P., CLAVEL, M., CROWTHER, D., ROUESSE, J., TURSZ, T., TUENI, E. & ET AL. 1993. The use of recombinant human granulocyte-macrophage colony-stimulating factor with combination chemotherapy in the treatment of advanced adult soft-tissue sarcomas: early results from the EORTC Soft-Tissue and Bone Sarcoma Group. *Cancer Chemother Pharmacol*, 31 Suppl 2, S241-4.
- SZAJEWSKI, M., KRUSZEWSKI, W. J., CIESIELSKI, M., SMIALEK-KUSOWSKA, U., CZEREPKO, M. & SZEFEL, J. 2014. Primary osteosarcoma of the breast: A case report. *Oncol Lett*, 7, 1962-1964.
- SZEKELY, E., MADARAS, L., KULKA, J., JARAY, B. & NAGY, L. 2001. Leiomyosarcoma of the female breast. *Pathol Oncol Res*, 7, 151-3.
- TAN, G. C., SHIRAN, M. S., HAYATI, A. R., SHARIFAH, N. A., NURU, A. S. & ROHAIZAK, M. 2008. Alveolar rhabdomyosarcoma of the left hand with bilateral breast metastases in an adolescent female. *J Chin Med Assoc*, 71, 639-42.
- TAP, W. D., WAGNER, A. J., SCHOFFSKI, P., MARTIN-BROTO, J., KRARUP-HANSEN, A., GANJOO, K. N., YEN, C. C., ABDUL RAZAK, A. R., SPIRA, A., KAWAI, A., LE CESNE, A., VAN TINE, B. A., NAITO, Y., PARK, S. H., FEDENKO, A., PAPAI, Z., SOLDATENKOVA, V., SHAHIR, A., MO, G., WRIGHT, J., JONES, R. L. & INVESTIGATORS, A. 2020. Effect of Doxorubicin Plus Olaratumab vs Doxorubicin Plus Placebo on Survival in Patients With Advanced Soft Tissue Sarcomas: The ANNOUNCE Randomized Clinical Trial. *JAMA*, 323, 1266-1276.
- TAWBI, H. A., BURGESS, M., BOLEJACK, V., VAN TINE, B. A., SCHUETZE, S. M., HU, J., D'ANGELO, S., ATTIA, S., RIEDEL, R. F., PRIEBAT, D. A., MOVVA, S., DAVIS, L. E., OKUNO, S. H., REED, D. R., CROWLEY, J., BUTTERFIELD, L. H., SALAZAR, R., RODRIGUEZ-CANALES, J., LAZAR, A. J., WISTUBA, II, BAKER, L. H., MAKI, R. G., REINKE, D. & PATEL, S. 2017. Pembrolizumab in advanced soft-tissue sarcoma and bone sarcoma (SARC028): a multicentre, two-cohort, single-arm, open-label, phase 2 trial. *Lancet Oncol*, 18, 1493-1501.
- TORRES, K. E., RAVI, V., KIN, K., YI, M., GUADAGNOLO, B. A., MAY, C. D., ARUN, B. K., HUNT, K. K., LAM, R., LAHAT, G., HOFFMAN, A., CORMIER, J. N., FEIG, B. W., LAZAR, A. J., LEV, D. & POLLOCK, R. E. 2013. Long-term outcomes in patients with radiation-associated angiosarcomas of the breast following surgery and radiotherapy for breast cancer. *Ann Surg Oncol*, 20, 1267-74.
- TOULMONDE, M. & ITALIANO, A. 2018. PD-1 inhibition in sarcoma still needs investigation. *Lancet Oncol*, 19, e6.
- TRIHIA, H., VALAVANIS, C., MARKIDOU, S., CONDYLIS, D., POULIANOU, E. & ARAPANTONIDADIOTI, P. 2007. Primary osteogenic sarcoma of the breast: cytomorphologic study of 3 cases with histologic correlation. *Acta Cytol*, 51, 443-50.
- TULASI, N. R., KURIAN, S., MATHEW, G., VISWANATHAN, F. R. & ROUL, R. K. 1997. Breast metastases from primary leiomyosarcoma. *Aust N Z J Surg*, 67, 71-2.
- UGUREL, S., MENTZEL, T., UTIKAL, J., HELMBOLD, P., MOHR, P., PFOHLER, C., SCHILLER, M., HAUSCHILD, A., HEIN, R., KAMPGEN, E., KELLNER, I., LEVERKUS, M., BECKER, J. C., STROBEL, P. & SCHADENDORF, D. 2014. Neoadjuvant imatinib in advanced primary or locally recurrent dermatofibrosarcoma protuberans: a multicenter phase II DeCOG trial with long-term follow-up. *Clin Cancer Res*, 20, 499-510.
- VAN DER GRAAF, W. T., BLAY, J. Y., CHAWLA, S. P., KIM, D. W., BUI-NGUYEN, B., CASALI, P. G., SCHOFFSKI, P., AGLIETTA, M., STADDON, A. P., BEPPU, Y., LE CESNE, A., GELDERBLUM, H., JUDSON, I. R., ARAKI, N., OUALI, M., MARREAUD, S., HODGE, R., DEWJI, M. R.,

- COENS, C., DEMETRI, G. D., FLETCHER, C. D., DEI TOS, A. P., HOHENBERGER, P., TISSUE, E. S., BONE SARCOMA, G. & GROUP, P. S. 2012. Pazopanib for metastatic soft-tissue sarcoma (PALETTE): a randomised, double-blind, placebo-controlled phase 3 trial. *Lancet*, 379, 1879-86.
- VERA-ALVAREZ, J., MARIGIL-GOMEZ, M., ABASCAL-AGORRETA, M., GARCIA-PRATS, M. D., LOPEZ-LOPEZ, J. I. & PEREZ-RUIZ, J. 2002. Malignant phyllodes tumor with pleomorphic liposarcomatous stroma diagnosed by fine needle aspiration cytology: a case report. *Acta Cytol*, 46, 50-6.
- VIRTANEN, A., PUKKALA, E. & AUVINEN, A. 2006. Incidence of bone and soft tissue sarcoma after radiotherapy: a cohort study of 295,712 Finnish cancer patients. *Int J Cancer*, 118, 1017-21.
- VOUTSADAKIS, I. A., ZAMAN, K. & LEYVRAZ, S. 2011. Breast sarcomas: current and future perspectives. *Breast*, 20, 199-204.
- WILDING, C. P., LOONG, H. H., HUANG, P. H. & JONES, R. L. 2020. Tropomyosin receptor kinase inhibitors in the management of sarcomas. *Curr Opin Oncol*, 32, 307-313.
- WILKY, B. A., TRUCCO, M. M., SUBHAWONG, T. K., FLOUROU, V., PARK, W., KWON, D., WIEDER, E. D., KOLONIAS, D., ROSENBERG, A. E., KERR, D. A., SFAKIANAKI, E., FOLEY, M., MERCHAN, J. R., KOMANDURI, K. V. & TRENT, J. C. 2019. Axitinib plus pembrolizumab in patients with advanced sarcomas including alveolar soft-part sarcoma: a single-centre, single-arm, phase 2 trial. *Lancet Oncol*, 20, 837-848.
- WILLIAMS, S. B. & REED, M. 2009. Cutaneous angiosarcoma after breast conserving treatment for bilateral breast cancers in a BRCA-1 gene mutation carrier--a case report and review of the literature. *Surgeon*, 7, 250.
- WONG, F. L., BOICE, J. D., JR., ABRAMSON, D. H., TARONE, R. E., KLEINERMAN, R. A., STOVALL, M., GOLDMAN, M. B., SEDDON, J. M., TARBELL, N., FRAUMENI, J. F., JR. & LI, F. P. 1997. Cancer incidence after retinoblastoma. Radiation dose and sarcoma risk. *JAMA*, 278, 1262-7.
- YAP, J., CHUBA, P. J., THOMAS, R., AREF, A., LUCAS, D., SEVERSON, R. K. & HAMRE, M. 2002. Sarcoma as a second malignancy after treatment for breast cancer. *International Journal of Radiation Oncology*Biophysics*, 52, 1231-1237.
- YAREN, A., GUCLU, A., SEN, N., ERDEM, E. & DEMIRKAN, F. 2008. Breast metastasis in a pregnant woman with alveolar rhabdomyosarcoma of the upper extremity. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*, 140, 131-3.
- YIN, M., WANG, W., DRABICK, J. J. & HAROLD, H. A. 2017. Prognosis and treatment of non-metastatic primary and secondary breast angiosarcoma: a comparative study. *BMC Cancer*, 17, 295.
- ZELEK, L., LLOMBART-CUSSAC, A., TERRIER, P., PIVOT, X., GUINEBRETIERE, J. M., LE PECHOUX, C., TURSZ, T., ROCHARD, F., SPIELMANN, M. & LE CESNE, A. 2003. Prognostic factors in primary breast sarcomas: a series of patients with long-term follow-up. *J Clin Oncol*, 21, 2583-8.