

Monika Wójtowicz, Bogdan Gliński, Anna
Mucha-Matecka, Dominika Wojton-
Dziewońska, Paweł Hebzda

Klinika Nowotworów Głowy i Szyi,
Centrum Onkologii-Instytut im. Marii
Sktłodowskiej-Curie Oddział w Krakowie

Address for correspondence/

Adres do korespondencji:

Dr. n. med. Anna Mucha-Matecka
Klinika Nowotworów Głowy i Szyi,
Centrum Onkologii-Instytut im. Marii
Sktłodowskiej-Curie Oddział w Krakowie
ul. Garncarska 11, 31-115 Kraków
tel.: (12) 423 10 49
fax: (12) 426 97 50
e-mail: annamucham@o2.pl

Received: 03.04.2013

Accepted: 26.04.2013

Published: 28.06.2013

STATISTIC STATYSTYKA

Word count Liczba słów	1956/1610
Tables Tabele	0
Figures Ryciny	0
References Piśmiennictwo	13

Synovial sarcoma – secondary cancer induced by radiotherapy. Case report

Mięsak maziówkowy – nowotwór wtórny indukowany radioterapią. Opis przypadku

Case report/Opis przypadku

Summary

We describe the case of a 39 year-old woman who was diagnosed with Hodgkin's lymphoma (NSHL stage IIA) in 1995. She received 3 series MOPP/AVB chemotherapy and radiation therapy to the lymph node groups above the diaphragm by mantle field radiation technique, and in the second stage to the paraaortic lymph nodes and the spleen. Complete remission was obtained. 17 years after the treatment the patient was diagnosed with synovial sarcoma, which was localized at the left lung and considered most likely as a secondary cancer induced by radiotherapy.

Key words: radiotherapy, secondary cancers, complications, synovial sarcoma, Hodgkin's lymphoma

Streszczenie

Opisano przypadek 39-letniej obecnie pacjentki u której w 1995 roku rozpoznano chorobę Hodgkina (typ NS/ IIA), przeprowadzono 3 serie chemioterapii MOPP/ABV z następowym napromienianiem układu chłonnego nadprzeponowego techniką „płaszczka” oraz w drugim etapie węzłów chłonnych okołoaortalnych i śledziony uzyskując kompletną remisję. Po 17 latach od zakończenia leczenia u chorej wykryto mięsaka maziówkowego płuca lewego, będącego najprawdopodobniej nowotworem wtórnym indukowanym zastosowaną uprzednio radioterapią.

Słowa kluczowe: radioterapia, nowotwory wtórne, powikłania popromienne, mięsak maziówkowy, choroba Hodgkina

INTRODUCTION

In 1922 Beck described a case of radiation-induced bone sarcoma, 14 years later Warren et al. reported a case of sarcoma origin of which was associated with previous radiotherapy of breast cancer [1, 2]. Available data indicate that the first fully documented description of a case of radiation-induced synovial sarcoma was published in 1997 [3]. Lagrange et al. performed a detailed analysis based on a material of 80 patients, including patients' age at diagnosis of the primary cancer, duration of radiotherapy, total radiation dose, histological type of sarcoma and localisation, patients' age at diagnosis of sarcoma, time between irradiation and development of a secondary cancer, method of therapy and outcome [4].

Radiotherapy is a risk factor of sarcomas, both of bones and soft tissues. The risk increases with the dose and time passed since irradiation. Late complications in form of sarcomas as secondary radiation-induced cancers develop in approx. 0.1% of patients subject to radiotherapy because of a primary cancer [5, 6]. Sarcomas of that type are usually formed within the irradiated area or at its edges, 2 to 5 years after the radiotherapy or earlier according to some authors, if high fraction doses of 3-3.6 Gy or higher were used [7, 8].

CASE REPORT

A female patient, age 22 years, complaining on skin pruritus and enlarged supraclavicular lymph nodes reported to the Oncology Centre. At the admission day the physical examination revealed: at the base of the neck on the left side there was a pack of lymph nodes, size of 7 x 6 cm, poorly mobile, descending under the clavicle. The skin over the pack was not altered. In the left axilla there was a pack of lymph nodes, approx. 3 cm in diameter. On the right side, there was a pack of supraclavicular lymph nodes, size of 5 x 3 cm. The skin over it was unaltered. Other lymph nodes were evaluated as non-characteristic. In the review X-ray of the chest a polycystic tumour in the superior anterior mediastinum was visualised / the mediastinum width index 0.48. Peripheral lung fields demonstrated no infiltrative lesions. In the superior lobe of the right lung there were single calcifications. A cervical lymph node was collected for histopathological analysis. Result: Hodgkin's disease, type modular sclerosis. A trephine biopsy was performed – bone marrow free from infiltration. Advancement of the neoplastic process was determined as grade IIA.

A three-stage therapeutic plan was developed: on the first stage – 3 cycles of MOPP/ABV chemotherapy (Nitrogranulogen, Vincristine, Natulan, Encorton, Adriamycin, Bleomycin, Vinblastine); on the second stage – irradiation of the supraclavicular lymphatic system; on the third stage – irradiation of periaortic lymph nodes with the spleen. The systemic therapy was completed from Dec. 21st, 1995 through Feb. 15th, 1996 achieving a partial remission (PR).

WSTĘP

W 1922 roku, Beck opisał przypadek mięsaka popromiennego kości, 14 lat później Warren i wsp. donieśli o mięsaku, którego powstanie wiązali z przebytą uprzednio radioterapią u chorej na raka piersi [1, 2]. Z dostępnych danych literaturowych wynika, że pierwszy w pełni udokumentowany opis przypadku popromiennego mięsaka maziówkowego pochodzi z 1997 roku [3]. Lagrange i wsp. dokonali szczegółowej analizy opartej na materiale 80 chorych, zawierającej dane dotyczące wieku pacjentów w momencie rozpoznania nowotworu pierwotnego, czas trwania radioterapii, całkowitą dawkę promieniowania, histologiczny typ mięsaka i jego umiejscowienie, wiek pacjenta w momencie rozpoznania mięsaka, czasokres pomiędzy napromienianiem a wystąpieniem nowotworu wtórnego, metodę jego leczenia i uzyskany wynik [4].

Radioterapia jest czynnikiem ryzyka występowania mięsaków, zarówno kości jak i tkanek miękkich. Rośnie ono wraz z dawką i czasem, jaki upłynął od napromieniania, późne powikłania pod postacią mięsaków jako nowotworów wtórnych popromiennych dotyczą około 0,1% pacjentów poddanych radioterapii z powodu nowotworu pierwotnego [5, 6]. Mięsaki tego typu powstają z reguły w polu napromienianym lub jego obrzeżach po upływie 2 do 5 lat od radioterapii, a według niektórych autorów wcześniej, jeżeli stosowano w radioterapii wysokie dawki frakcyjne 3-3,6 Gy lub wyższe [7, 8].

OPIS PRZYPADKU

Pacjentka lat 22 podająca w anamnezie świąd skóry oraz powiększające się węzły chłonne nadobojczykowe lewe od około roku zgłosiła się do Centrum Onkologii, gdzie w dniu przyjęcia badaniem fizykalnym stwierdzono: u podstawy szyi po stronie lewej pakiet węzłów chłonnych o wymiarach 7 x 6 cm, słabo ruchomy, schodzący pod obojczyk, skóra nad nim niezmienniona. W pasze lewej pakiet węzłów chłonnych o średnicy około 3 cm. Po stronie prawej pakiet węzłów nadobojczykowych o wymiarach 5 x 3 cm, skóra nad nim niezmienniona. Pozostałe węzły chłonne oceniono jako niecharakterystyczne. W zdjęciu przeglądowym klatki piersiowej uwidocznił się policykliczny guz śródpiersia górnego przedniego /wskaznik szerokości śródpiersia 0,48. Obwodowe pola płucne bez zmian naciekowych, w górnym płacie płuca prawego pojedyncze zwapnienia. Pobrano węzeł chłonny szyjny do badania histopatologicznego. Wynik: choroba Hodgkina, typ stwardnienie guzkowe (*nodular sclerosis*). Wykonano trepanobiopsję - szpik bez nacieków. Ustalano stopień zaawansowania procesu nowotworowego na IIA.

Ustalono trój etapowy plan leczenia: w pierwszym etapie 3 serie chemioterapii MOPP/ABV (Nitrogranulogen, Vincristina, Natulan, Encorton, Adriamycyna, Bleomycyna, Vinblastyna), w drugim napromienianie układu chłonnego nadprzeponowego, w trzecim etapie napromienianie węzłów chłonnych okołoaortalnych wraz ze

From March 18th, 1996 through April 30th, 1996 the radiotherapy of the suprahrenic lymphatic system was completed, using the technique of mantle fields with accelerator photons. 39 Gy was administered in 26 fractions, and an additional single “boost” with 1 Gy photons to the mediastinum and 6 Gy in 3 fractions with 12 MeV electrons to persistent supraclavicular nodes on the left side. The skin in the irradiated area demonstrated the G1 reaction. Clinical and haematological tolerance of the therapy was good. After a 6-week interval, perioaortic lymph nodes and the spleen were irradiated with the dose of 39 Gy in 26 fractions. The radiotherapy was concluded on July 19th, 1996 achieving a complete remission of the neoplastic process.

Then the patient was regularly controlled and examined at the Oncology Centre. Seventeen years after the end of the therapy, a control X-ray of the chest revealed an oval, strongly saturated shadow, 3 cm in diameter in the lower field of the left lung, absent in previous examinations. Computed tomography of the chest with contrast enhancement confirmed presence of a tumour mass, oval, with polycyclic outline in the inferior lobe of the left lung – segment 9, size of 31 x 25 mm. PET scanning indicated presence of an active proliferative process within the left lung. The patient was qualified for antero-lateral thoracotomy. The procedure was performed on Oct. 23rd, 2012. A tumour, approx. 2 cm in diameter, positioned peripherally was found in the inferior lobe. The tumour was excised. The intra-surgical histopathological evaluation indicated a non-epithelial malignancy, but not a Hodgkin's disease. A decision was made to perform the inferior left-lateral lobectomy. Lymphadenectomy of groups 5, 6, 7, 8, 9, 10 and 11 was performed.

The result of pathomorphological examination of the material collected during the surgery: in the post-excision bed there are infiltrations of cancer corresponding to the pattern of *sarcoma synoviale*. Lymph nodes free from metastases, resection margins in the bronchus – *bronchitis chronica*, specimen of the other pulmonary parenchyma – emphysema.

The immunophenotype of neoplastic cells (desmin-, CD34-, S100-, cytokeratin- a positive reaction in single cells, EMA – a positive reaction in part of cells) combined with the histological presentation correspond to *sarcoma synoviale pulmonis*. The cytogenetic examination confirmed the diagnosis of *sarcoma synoviale fusocellulare (monophasic fibrous synovial sarcoma)*. Differentiation of the tumour acc. to the Coindre-Trojani classification: G3 (3 + 3 + 1 = 7 points). Mitotic index: over 20 division figures in 10 HPF. Sarcoma cells demonstrate a diffuse reaction to the presence of the antigen EMA and a focal reaction (nuclear-cytoplasmic) to the S100 protein. Reaction with an anti-cytokeratin antibody (AE1/AE3) gave the negative result. The diagnosis was confirmed with the FISH examination.

śledziona. Leczenie systemowe przeprowadzono w okresie od 21.12.1995 do 15.02.1996 uzyskując efekt PR.

W dniach od 18.03.1996 do 30.04.1996 przeprowadzono radioterapię układu chłonnego nadprzeponowego techniką pól płaszczowych fotonami przyśpieszacza. Podano 39 Gy w 26 frakcjach, dodatkowo „boost” fotonami jednorazowo 1 Gy na śródpiersie oraz 6 Gy w 3 frakcjach elektronami 12 MeV na przetrwale węzły nadobojczykowe lewe. Skóra w obszarze napromieniania objęta była odczynem G1, tolerancja kliniczna i hematologiczna leczenia była dobra. Po 6 tygodniowej przerwie napromieniono węzły chłonne okołoaortalne i śledzionę dawką 39 Gy w 26 frakcjach. Radioterapię zakończono 19.07.1996 uzyskując całkowitą remisję procesu nowotworowego.

Następnie pacjentka przebywała w regularnych kontrolach Centrum Onkologii wykonując nakazane procedurą badania. Po 17 latach od zakończenia leczenia podczas kontrolnej wizyty stwierdzono u pacjentki w rtg klatki piersiowej w polu dolnym płuca lewego, owalny silnie wysycony cień średnicy 3cm, nieobecny w poprzednich badaniach. W wykonanej tomografii komputerowej klatki piersiowej z kontrastem potwierdzono obecność masy guzowatej, owalnej, o policyklicznych obrysach w dolnym płacie lewego płuca – segment 9, wielkości 31 x 25 mm. Badanie pozytonowej emisyjnej tomografii komputerowej wskazało na obecność aktywnego procesu rozrostowego w obrębie płuca lewego. Pacjentkę zakwalifikowano do torakotomii przednio-bocznej, którą wykonano w dniu 23.10.2012. W płacie dolnym stwierdzono guz o średnicy ok. 2cm usytuowany obwodowo, który usunięto. Śródoperacyjna ocena histopatologiczna wykazała złośliwy nowotwór nienabłonkowy, ale nie chorobę Hodgkina. Zdecydowano o wykonaniu lobektomii dolnej lewej. Wykonano limfadenektomię grup 5, 6, 7, 8, 9, 10 i 11.

Wynik badania patomorfologicznego materiału operacyjnego: w wycinkach łoża pointrowej nacieki nowotworu o utkaniu *sarcoma synoviale*. Węzły chłonne bez przerzutów nowotworowych, marginesy resekcji na oskrzelu – *bronchitis chronica*, wycinek z pozostałego mięszu płuca – rozedma.

Immunofenotyp komórek nowotworu (desmina-, CD34-, S100-, cytokeratyna- odczyn dodatni w pojedynczych komórkach, EMA – odczyn dodatni w części komórek) w łączności z obrazem histologicznym odpowiada *sarcoma synoviale pulmonis*. Badanie cytogenetyczne komórek potwierdziło rozpoznanie *sarcoma synoviale fusocellulare (monophasic fibrous synovial sarcoma)*. Zróżnicowanie nowotworu wg klasyfikacji Coindre-Trojani: G3 (3 + 3 + 1 = 7 pkt). Indeks mitotyczny: ponad 20 figur podziału w 10 HPF (dużych polach widzenia). Komórki mięsaka wykazują rozlaną reakcję na obecność antygenu EMA i ognikowy odczyn (jądrowo-cytoplazmatyczny) na białko S100. Wykonana reakcja z przeciwciałem skierowanym przeciwko cytokeratynom (AE1/AE3) dała wynik ujemny. Rozpoznanie potwierdzono badaniem FISH.

Considering histopathological diagnosis of the tumour, its localisation and a radical character of the surgery, no indications for adjuvant therapy were found.

The patient remains under regular control in outpatient setting. The last examination of Feb. 11th, 2013 revealed no active neoplastic process.

DISCUSSION

In clinical practice the demonstration of a causal relation between past radiotherapy and induction of a malignancy faces a number of methodological difficulties. First, there is no way to differentiate between a “naturally” developed tumour and a tumour induced by ionising radiation. That is due to the fact that an induced tumour has no distinctive morphological features. Second, no mutations specific for radiation-induced carcinogenesis can be identified. The only way to answer the question of the extent of radiation-induced carcinogenesis would be a comparison between the incidence of secondary tumours in patients previously treated with radiotherapy and the incidence in a group of patients without that treatment.

Majority of studies on carcinogenic effect of ionising radiation indicate that even low doses may induce malignancy development, radiotherapy of young people and children is associated with a particular risk, and that radio- and chemotherapy significantly increase the risk of carcinogenesis [9, 10, 11]. A generally accepted model of radiation-induced carcinogenesis is a linear model without a threshold dose. According to Boice, initiation of the carcinogenesis process may take place already following a single exposure to a low dose of ionising radiation – therefore there is no safe dose, below which induction of a radiation-induced malignancy would be impossible [13, 14, 15, 16]. On the other hand, high doses are responsible for a slight increase of risk of malignancy development. That is probably associated with the mechanism of direct radiation-induced death of cells burdened with mutations constituting a potential source of malignancy, that eliminates them naturally from a healthy tissue. That thesis seem to be supported by observations indicating that higher incidence of secondary tumours is noted in volume of healthy tissue exposed to low doses of radiation (marginal regions of irradiated fields, and areas located close to the irradiated field) compared to the area exposed to a high dose. In light of clinical data, volumes of healthy tissue exposed to low radiation doses are at the highest risk of induction of malignancy. [17, 18, 19].

Radiation-induced sarcomas develop directly in the area of the irradiated field or in its close vicinity, within 2 to 5 years after the end of radiotherapy [7, 8]. Based on a long-term observation of a material involving 31,000 patients subject to radiotherapy, Dorr et al. demonstrated that 8% of secondary malignancies developed within the irradiated field, 45% within the distance of over 10 cm from the field, and one third of secondary malignan-

Biorąc pod uwagę rozpoznanie histopatologiczne guza, jego lokalizację, a także radykalny charakter zabiegu operacyjnego uznano, że brak wskazań do adiuwantowej terapii.

Pacjentka jest w stałej kontroli ambulatoryjnej. Podczas ostatniego badania w dniu 11.02.2013 nie stwierdzono czynnego procesu nowotworowego.

DYSKUSJA

Wykazanie skutku przyczynowego pomiędzy przebytą radioterapią a wyindukowaniem nowotworu złośliwego w praktyce klinicznej napotyka na szereg metodologicznych trudności. Po pierwsze, brak możliwości odróżnienia „naturalnie” powstałego guza nowotworowego od wyindukowanego przez promieniowanie jonizujące. Wynika to z braku charakterystycznych cech morfologicznych nowotworu wyindukowanego. Po drugie, nie można zidentyfikować mutacji specyficznych dla karcinogenezy popromiennej. Jedynym sposobem odpowiedzi na pytanie, w jakim stopniu napromienianie indukuje karcinogenezę nowotworów złośliwych byłoby porównanie liczby zachorowań na drugie nowotwory u chorych, którzy przebyli leczenie napromienianiem, zachorowalnością w grupie chorych pozostających bez tego leczenia.

Z większości badań nad kancerogennym oddziaływaniem promieniowania jonizującego wynika, że nawet niskie dawki mogą indukować rozwój nowotworu złośliwego, szczególnie ryzyko niesie ze sobą radioterapia młodych chorych a zwłaszcza dzieci oraz, że radio-chemioterapia istotnie zwiększa ryzyko kancerogenezy [9, 10, 11]. Powszechnie akceptowanym modelem karcinogenezy popromiennej jest model liniowy bez dawki progowej]. Według Boice’a inicjacja procesu karcinogenezy może mieć miejsce już po jednorazowej ekspozycji na niewielką dawkę promieniowania jonizującego, a więc nie ma bezpiecznej dawki, poniżej której nie jest możliwe wywołanie nowotworu popromiennego [13, 14, 15, 16]. Z drugiej strony wysokie dawki są odpowiedzialne za niewielki wzrost ryzyka wywołania nowotworu złośliwego. Jest to prawdopodobnie związane z tzw. mechanizmem bezpośredniej śmierci popromiennej komórek, co w sposób naturalny eliminuje je ze zdrowych tkanek, obciążonych mutacjami stanowiącymi potencjalne źródło nowotworzenia. Potwierdzeniem tej tezy są obserwacje wskazujące, że w objętości tkanek zdrowych narażonych na oddziaływanie niskich dawek (obszary brzegowe napromienianych pól oraz będących w niewielkim oddaleniu od brzegu pola) odnotowuje się więcej wtórnych nowotworów aniżeli w obszarze wysokiej dawki. W świetle danych klinicznych najbardziej zagrożone wyindukowaniem guza nowotworowego są więc te objętości tkanek zdrowych, które otrzymują niewielkie dawki promieniowania. [17, 18, 19].

Mięsaki indukowane promieniowaniem jonizującym powstają bezpośrednio w obszarze pola napromienianego lub w jego sąsiedztwie po upływie 2 do 5 lat od zakończenia radioterapii [7, 8]. Dorr i wsp. na podstawie długoletniej obserwacji materiału obejmującego 31000

cies were localised in the distance over 20 cm from the field. Mean time of manifestation of a malignancy was approx. 18 years and did not depend on the radiation dose [12].

Existence of rare family genetic syndromes predisposing to development of sarcomas following a radiotherapy has been reported. They are, among others: ataxia-teleangiectasia, Li-Fraumeni syndrome, Werner syndrome, Costello syndrome and neurofibromatosis type 1. The Nijmegen Breakage Syndrome is particularly worth discussing. Development of the syndrome is associated with presence of a lymphoproliferative malignancy. It is a genetic disease caused by mutation of the *NBS1* gene responsible for production of the nibrin protein, participating in repair of sub-lethal radiation-induced damage [11].

Lagrange et al. operating as a part of the French group Fédération Nationale des Centres de Lutte Contre le Cancer composed of radiotherapists and pathologists presented a multi-centre material of 80 patients with histologically confirmed sarcomas developed following a radiotherapy. They were patients with: breast cancer (33%), head and neck cancer (10%), non-Hodgkin lymphomas (9%) and other neoplasms, including benign ones. Sarcoma was diagnosed between 3 and 64 years (mean – 12 years) after the end of therapy of the primary malignancy. Mean administered dose was 50 Gy and the authors noted no correlation between the time of sarcoma manifestation and the dose value. In 90% of cases sarcoma developed in the area covered by the beam, in 10% of cases – beyond the irradiated field. Therapy of sarcoma involved: surgery (28 patients), surgery and chemotherapy (18 patients), chemotherapy only (15 patients), radiotherapy only (14 patients). Fifty one patients died during the follow-up period, including 46 of sarcoma. The survival median in the whole group was 23 months. Ratios of 2-year and 5-year survival were, depending on the therapeutic method: 69% and 39% for surgery, 10% and 0% for chemotherapy, and 52% and 35% for surgery and chemotherapy, respectively. In the whole group the 2-year and 5-year survival rates without signs of recurrence were 54% and 32%, respectively [4]. Guetz et al. from the Curie Institute in Paris treated 25 patients with radiation-induced sarcomas (breast cancer was a primary malignancy in 15 of them). From the histopathological point of view, *osteosarcoma* and *leiomyosarcoma* patterns were most commonly observed. Neoadjuvant chemotherapy was administered to 19 of them. A partial remission was noted in 9 (47%), and the best response to chemotherapy was demonstrated in cases of leiomyosarcoma. Eight of those nine were surgically treated. Seven of them remains asymptomatic for 6 to 84 months, the survival median is 24 months. The authors believe that management standards in respect to primary and radiation-induced sarcomas should be the same [13].

chorych poddanych radioterapii wykazali, że w napromienianym polu powstało 8% nowotworów wtórnych, w odległości większej niż 10 cm od jego granic 45%, a co trzeci wtórny nowotwór zlokalizowano w odległości większej niż 20 cm od brzegu pola. Średni czas ujawnienia nowotworu wynosił około 18 lat i nie był zależny od dawki promieniowania [12].

Opisano istnienie rzadkich rodzinnych zespołów genetycznych predysponujących do występowania mięsaków po przebytych leczeniu napromienianiem. Należą do nich między innymi zespół ataxia-teleangiektazja Li-Fraumeni, Wernera, Costello oraz Neurofibromatoza typ 1. Na szczególnie uwagę zasługuje Nijmegen Breakage Syndrome, którego występowanie jest związane z obecnością nowotworu limfoproliferacyjnego. Jest to choroba genetyczna spowodowana mutacją genu *NBS1* odpowiedzialnego za produkcję białka nibriny biorącego udział w naprawie subletalnych uszkodzeń popromiennych [11].

Lagrange i wsp. działający w ramach francuskiej grupy Fédération Nationale des Centres de Lutte Contre le Cancer złożonej z radioterapeutów i patologów przedstawili wieloośrodkowy materiał złożony z 80 chorych z histologicznie potwierdzonymi mięsakami, które rozwinęły się u pacjentów uprzednio poddanych radioterapii. Dotyczyło to chorych na: raka piersi (33%), raka głowy i szyi (10%), chłoniaki nieziarnicze (9%) i inne nowotwory w tym niezłośliwe. Mięsaka rozpoznano w okresie 3 do 64 lat (średnia; 12) po zakończeniu leczenia pierwotnego nowotworu. Średnia podanej dawki wyniosła 50 Gy i autorzy nie odnotowali zależności pomiędzy czasem ujawnienia mięsaka a jej wysokością. W 90% przypadków mięsak powstał w terenie objętym wiązką, w 10% poza polem napromienianym. Leczenie mięsaka obejmowało chirurgię (28 pacjentów), chirurgię i chemioterapię (18 pacjentów), tylko chemioterapię (15 pacjentów), tylko radioterapię (14 pacjentów). W okresie obserwacji zmarło 51 pacjentów, w tym 46 z powodu mięsaka. Mediana przeżycia całej grupie wyniosła 23 miesiące. Odsetki 2- i 5-cioletnich przeżyć całkowitych wyniosły w zależności od metody leczenia: 69% i 39% dla chirurgii, 10% i 0% dla chemioterapii oraz 52% i 35% dla chirurgii i chemioterapii. W całej grupie odsetki 2- i 5-cioletnich przeżyć bez objawów wznowy wyniosły odpowiednio 54% i 32% [4]. Guetz i wsp. z Instytutu Curie w Paryżu leczyli 25 chorych na mięsaki popromienne (u 15 z nich pierwotnie rozpoznano raka piersi). Pod względem histopatologicznym przeważało utkanie *osteosarcoma* i *leiomyosarcoma*. Neoadiuwantową chemioterapię otrzymało 19 spośród nich. Remisję częściową odnotowano u 9 (47%), przy czym najlepszą odpowiedź na chemioterapię wykazano w przypadkach leiomyosarcoma. Ośmiu spośród tych dziewięciu poddano leczeniu chirurgicznemu, siedmiu z nich jest bezobjawowych w okresie 6 do 84 miesięcy, mediana przeżycia wynosi 24 miesiące. Autorzy uważają, że standardy postępowania w odniesieniu do mięsaków pierwotnych i popromiennych (postirradiation sarcoma) powinny być takie same [13].

In the presented case the diagnosis of synovial sarcoma in the lower lobe of the left lung was made 17 years after the initial radiotherapy. That time fits into the previously reported time window, and localisation in relation to the irradiated field. Additionally, the patient received chemotherapy that could increase the potential risk of development of a secondary malignancy. A very similar case (from the histological and clinical point of view) was reported by van den Rijn et al. A synovial sarcoma of the brachial plexus developed in a 36-y.o. female patient eight years after the radiotherapy administered for Hodgkin's disease (the histological type NS, advancement IIA). The patient received a dose of 44 Gy to the supra-phrenic lymphatic system and 33 Gy to periaortic lymph nodes and the spleen [3].

CONCLUSION

A complex carcinogenesis process and its correlation with ionising radiation makes the task of reliable evaluation of risk of radiation-induced secondary sarcoma development post a previous radiotherapy a difficult one. Considering inclusion of radiotherapy the risk cannot be neglected, particularly in children and young patients.

W opisanym przez nas przypadku rozpoznanie mięsaka maziówkowego w płacie dolnym płuca lewego nastąpiło po 17 latach od zastosowanej radioterapii i zawiera się w opisanych wcześniej ramach czasowych oraz lokalizacji w stosunku do napromienianego pola. Dodatkowo nasza pacjentka otrzymywała chemioterapię, co mogło zwiększyć potencjalne ryzyko rozwoju nowotworu wtórnego. Bardzo zbliżony do naszego pod względem histo-klinicznym przypadek opisali van den Rijn i wsp. Mięsak maziówkowy splotu barkowego wystąpił u 36-letniej chorej, osiem lat po radioterapii z powodu choroby Hodgkina (typ histologiczny NS, zaawansowanie IIA). Pacjentka otrzymała dawkę 44 Gy na układ chłonny nadprzeponowy oraz 33 Gy na węzły chłonne okołoaortalne i śledzionę [3].

PODSUMOWANIE

Złożony proces kancerogenezy i jego związek z promieniowaniem jonizującym stwarza trudne zadanie wiarygodnego oszacowania ryzyka rozwoju mięsaka wtórnego wynikającego z zastosowania uprzednio radioterapii. Ryzyka tego, nie można lekceważyć w planowaniu leczenia uwzględniającego radioterapię, szczególnie u dzieci i młodych chorych.

References/Piśmiennictwo:

1. Beck A. Zur frage des rontgenosarkomas zugleich ein beitrage zur pathogenese des sarkomas. Munch Med Wochenschr 1922; 69:623-625.
2. Warren S, Sommer GN. Fibrosarcoma of the soft parts with special reference to recurrence and metastasis. Arch Surg 1936; 33:425-450.
3. Van de Rijn M, Barr FG, et al. Radiation-associated synovial sarcoma. Hum Pathol. 1997; 28 : 1325-1328.
4. Lagrange JL, Ramaioli A, et al. Sarcoma after radiation therapy: retrospective multiinstitutional study of 80 histologically confirmed cases. Radiology. 2000 Jul; 216(1): 197-205.
5. Chabner BA, Lynch TJ Jr, Longo DL. Harrison Onkologia. 2009; 62: 369-408.
6. Mark RJ, Poen J, Tran LM, et al. Postirradiation sarcoma. A single-institution study and review of the literature. Cancer. 1994; 73: 2653-2662.
7. Laskin WB, Silverman TA, Enzinger FM. Postradiation soft tissue sarcomas. An analysis of 53 cases. Cancer. 1988; 62: 2330-2340.
8. Wiklund TA, et al. Postirradiation sarcoma. Analysis of a nationwide cancer registry material. Cancer. 1991; 68: 524-531.
9. Milecki P. Wybrane aspekty objawów ubocznych radioterapii nowotworów głowy i szyi. Postępy w chirurgii głowy i szyi. 2004; 1: 15-32.
10. Boice JD. Carcinogenesis – a synopsis of human experience with external exposure in medicine. Health Phys. 1988; 55: 621-630.
11. Berrington de Gonzalez A, Kutsenko A, et al. Sarcoma risk after radiation exposure. Clin Sarcoma Res 2012; 4; 18-21'
12. Dorr W, Herrmann T. Second primary tumors after radiotherapy for malignancies. Treatment-related parameters. Strahlenther Onkol. 2002; 62: 357-362.
13. Guetz G, Chapelier A, Mosseri V et al. Postirradiation sarcoma: clinicopathological features and role of chemotherapy in the treatment strategy. Sarcoma 2009; 17; 37-41.