

M.^a Cayuela*,
J. Pahisa*,
B. Ferrer**

Angiosarcoma de mama. Revisión a propósito de un caso clínico

Angiosarcoma of the breast. Review of a clinical case

SUMMARY

Primary angiosarcoma of the breast is a tumor that is rare in occurrence. The frequent association with post-irradiation edema seems to play an important role. Mastectomy is the treatment of choice. The axillary lymphadenectomy is not indicated (because nodal metastasis is rare). A case of angiosarcoma of the breast in a 62 year old woman is presented and a review of the literature.

* Departamento de Obstetricia
y Ginecología.
** Departamento de Anatomía
Patológica.
Hospital Clínic. Barcelona

Correspondencia:
M.^a I. Cayuela Maldonado.
Departamento de Obstetricia
y Ginecología.
Hospital Clínic. Barcelona.
Villarroel, 170.
08036 Barcelona.

Palabras clave

Angiosarcoma, Irradiación, Mastectomía.

Key words

Angiosarcoma, Irradiation, Mastectomy.

INTRODUCCIÓN

El angiosarcoma mamario es un tumor de origen vascular poco frecuente. Cabe diferenciarlo del angiosarcoma cutáneo de localización principalmente extramamaria, denominado Sd. De Stewart-Treves^{4, 7, 8} (que suele asociarse a un linfedema crónico de la extremidad superior).

Su frecuencia está en aumento debido al auge del tratamiento conservador en la mama, siendo actualmente un tumor raro, pero preocupante, por su alto grado de malignidad, su agresividad y su diagnóstico tardío.

Gran variedad de nombres son utilizados para definir dicho tumor: angiosarcoma, hemangioendotelio-ma, hemangioblastoma o hemangiosarcoma.

CASO CLÍNICO

Paciente de 62 años que no refiere antecedentes personales de interés, salvo dos cesáreas anteriores. No antecedentes en familiares próximos de neoplasias malignas. No alergias conocidas. No hábitos tóxicos. Refiere aparición en pocos días de tumoración situada en el cuadrante superior externo de mama izquierda, no dolorosa. No refiere traumatismo. En la exploración física se objetiva nódulo de 2 cm de diámetro, móvil, bien delimitado, situado en el cuadrante superior de mama izquierda. La axila es negativa. La exploración de la mama derecha resulta ser anodina. En la mamografía se observa nódulo situado en el cuadrante superior de mama izquierda, de límites imprecisos, de 2 x 2 cm aproximadamente, con microcalcificaciones en su interior, sin provocar retracción ni edema cutáneo. Mediante el *tru-cut* se llega al diagnóstico de angioma con áreas de necrosis (difícil de precisar si maligno). Ante la sospecha clínica se realiza biopsia peroperatoria confirmándose la presencia de un nódulo de angiosarcoma bien diferenciado, de bajo grado histológico, de 1,4 cm de diámetro. Se practica posteriormente una mastectomía simple. La evolución postoperatoria fue sin incidencias. En la anatomía patológica de la pieza de mastectomía no se evidenció tejido tumoral residual. Los controles posteriores han sido correctos hasta el mo-

mento actual. El estudio inmunohistoquímico se realizó sobre tejido fijado con formol e incluido en parafina. Se utilizaron anticuerpos contra endotelios vasculares (anti-CD31, Dako, Copenhagen, Dinamarca), queratinas y vimentina, tras efectuar desmascaramiento antigénico mediante tratamiento en olla a presión durante 5 minutos. La amplificación de la reacción se realizó con En Vision (Dako) y el revelado con peroxidasa y H₂O₂.

REVISIÓN DE LA LITERATURA

Respecto a su incidencia, el angiosarcoma (AS) es un tumor raro. Los sarcomas representan del 0,1-1% de los tumores mamarios, y dentro de éstos, el AS supone el 2,7-10%.⁴⁻⁶

El principal factor que se relaciona con el aumento de incidencia de dicho tumor es el incremento progresivo de la terapia conservadora, y más concretamente es la utilización de radioterapia sobre el lecho mamario tras tumorectomía, por lo que la mayoría de las series revisadas están formadas por angiosarcoma secundarios a radioterapia (siendo escasa la información sobre los tumores primarios).

Existen diferencias significativas en la edad media de aparición. Los tumores primarios se dan en pacientes más jóvenes (20-40 años), son más agresivos y tienen una supervivencia media de 19-30 meses. En los secundarios la media de edad es más tardía, siendo de 60 años (30-70 años).¹ Parece existir una relación directa entre la edad y el aumento de sensibilidad al tratamiento conservador. Brady et al encuentran una relación inversa entre la edad en que ha sido irradiado el paciente y la latencia de aparición del AS.

Tras la aplicación de radioterapia (RT) existe una incidencia de aparición de AS del 0,16%.¹ El tiempo de latencia entre la aplicación del tratamiento conservador y la aparición de la neoplasia se sitúa alrededor de los 65-74 meses (intervalo: 29-178 meses).¹

La RT también condiciona un aumento en frecuencia de aparición del resto de tumores de extirpe sarcomatosa (fibrosarcoma, histiocitoma, osteosarcoma, etc.), siendo el angiosarcoma el más raro.^{2, 9-12}

Existe una correlación entre la dosis de irradiación y el tiempo de latencia. Experimentalmente se ha comprobado una relación inversamente proporcional con dosis de aproximadamente 3.000 cGy y directa-

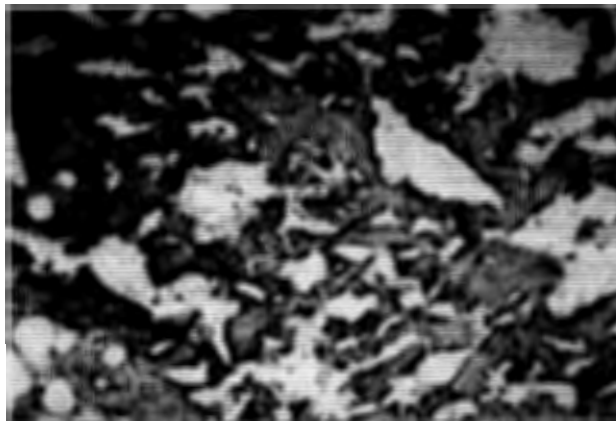


Fig. 1. Angiosarcoma. Hematoxilina-eosina $\times 200$. Por gentileza de los doctores Ordi y Ferrer.

mente proporcional con dosis de 4.000 cGy (debido a un balance entre las células malignas que mueren por la irradiación y la transformación neoplásica de las no malignas).³ En estas series de pacientes se ha encontrado un tiempo de latencia superior en la aparición de AS extramamario que mamario (174 frente a 65 meses). El riesgo de transformación neoplásica se incrementa linealmente a partir de dosis de 100 cGy.³

Dentro de la etiología se postulan dos hipótesis: a) AS aparece a partir de la malignización de un hemangioma, y b) el efecto mutagénico de la RT ocasiona la transformación neoplásica del lecho del tumor primario.^{3, 13, 14, 17}

La anatomía patológica del AS está determinada por la coexistencia de dos grupos celulares. El primero está formado por las células endoteliales neoplásicas, caracterizadas por marcadores como el factor VIII, CD 31+ y la vimentina. El otro está constituido por la agrupación de células pequeñas, fusiformes que tienen como marcadores la actina, vimentina y son negativas para el factor VIII y CD31. Son negativas para marcadores epiteliales como las citoqueratinas, CAM5,2, MNF 116. Las células endoteliales malignas forman lechos vasculares que rodean las células fusiformes íntimamente adheridas (*clusters*).^{2, 15}

La positividad para el factor VIII y CD31 nos permite establecer el diagnóstico diferencial con otros tumores, como los carcinomas poco diferenciados o los melanomas amelanóticos. Los AS bien diferenciados son de más difícil diferenciación con el hemangioma o con simples atípicas lesiones vascula-

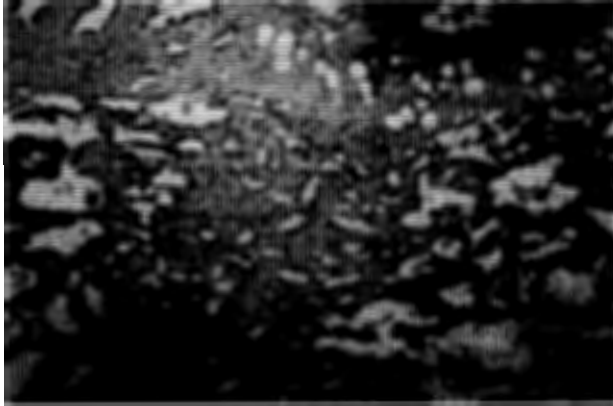


Fig. 2. Angiosarcoma. Hematoxilina-eosina $\times 40$. Por gentileza de los doctores Ordi y Ferrer. Hospital Clínic. Barcelona.

res que suceden tras RT. La diferencia principal con éstos es un grado superior de actividad mitótica y una atipia citológica.^{13, 15}

De entre sus formas de presentación la más frecuente suele ser como área inflamatoria con múltiples nódulos (negros, azulados, en una zona equimótica, eritematosa o edematosa).

El AS también puede aparecer en el lecho del linfedema crónico que se produce tras la mastectomía más linfadenectomía (Stewart y Treves).

Las pacientes con AS primario suelen ser relativamente más jóvenes que las con adenocarcinoma. Esto implica la posibilidad de aparición en la mujer durante la gestación. Rosen et al encuentran una incidencia de los AS del 6%. G. Barrenetxea publica un caso de coexistencia con la gestación. No existe evidencia de su hormonodependencia, pero se han encontrado receptores de estrógenos y glucocorticoides en ellos.^{5, 21}

La agresividad de estos tumores viene caracterizada por el efecto inmunosupresor debido al tumor primario o al tratamiento recibido, la obstrucción linfática, el compromiso vascular condicionado por la fibrosis postradioterapia (que dificulta la llegada de la quimioterapia), la predominancia del grado poco diferenciado y el diagnóstico tardío.¹⁵

El diagnóstico del AS es difícil, factor que condiciona su pronóstico. Dicha dificultad viene condicionada por la aparición de lesiones postradioterapia que enmascaran el proceso como edema, telangiectasias, fibrosis, endarteritis, etc. (aunque el 90% de los pacientes presentaban fibrosis, ésta no está asociada a un incre-

mento del riesgo de padecer AS).¹ Por otro lado, es un tumor poco sospechado debido a su baja incidencia.

Respecto a las técnicas diagnósticas existe un 33% de falsos negativos con la mamografía. La ecografía parece ser útil sólo para el estudio de la masa tumoral.¹⁶ El diagnóstico más fiable es la biopsia incisional, siendo el puch o la citología insuficientes.

El principal factor pronóstico es el grado de reseccabilidad. Tras una resección completa, la supervivencia global a los 2 años se halla en el 83%; sin embargo, si la resección es parcial no se encuentran supervivientes a los 2 años (Luc J. A. Strobbe et al).

El tamaño tumoral juega un papel importante, considerándose la resección completa de un tumor de menos de 5 cm de diámetro como un factor pronóstico independiente (Brady et al). La presencia de masa palpable es un signo de enfermedad avanzada, siendo la supervivencia global media de 37 meses.¹

Respecto al grado de diferenciación, existen controversias entre los diferentes autores. Luc Strobbe et al no han encontrado diferencias significativas; sin embargo, otros encuentran una supervivencia media a los 5 años de los bien diferenciados del 95%, en contraposición al 14% de los poco diferenciados (poco o medianamente diferenciados suelen tener una supervivencia inferior a 3 años).¹⁸ En series de Rosen et al la supervivencia libre de enfermedad se sitúa en 15 años, 12 años y 15 meses para los grados de diferenciación I/II/III, respectivamente. El número elevado de mitosis (Nack et al) y la presencia de degeneración, la invasión linfática y metástasis a distancia son factores determinantes de mal pronóstico.

El tratamiento principal de estos tumores es la cirugía radical.⁸ La resección completa de la lesión, con suficiente margen libre, se acompaña de mayores índices de supervivencia global que la parcial (83% frente al 0% a los 2 años).¹ Dentro de las técnicas quirúrgicas la más frecuente empleada es la mastectomía simple, aunque la exéresis amplia con márgenes libres tiene similares índices de supervivencia. Tras estudiar diversas series no se encuentra beneficio en realizar la linfadenectomía, ya que suelen encontrarse ganglios positivos cuando ya existen metástasis a distancia.

Cuando la cirugía falla la supervivencia se encuentra seriamente afectada, ya que los restantes tratamientos —radioterapia y quimioterapia (QT)— no se han demostrado efectivos. La QT se puede utilizar como tratamiento paliativo a corto plazo.

Diversos autores han publicado la utilización de RT asociada a hipertermia para el control local de las recurrencias que no son susceptibles de someterse a otra cirugía.^{19, 20} Recientes estudios sugieren que la QT adyuvante puede alargar la supervivencia de aquellos pacientes con tumoraciones de grado III. Rosen et al encuentran una disminución de las recurrencias en pacientes con QT adyuvante.

CONCLUSIONES

El AS es un tumor con una baja incidencia. De las series publicadas predominan los aparecidos postradioterapia que los primarios; estos tienen una edad media de aparición diferente (60 frente a 30 años, respectivamente). Las lesiones previas (que enmascaran el proceso) y su baja frecuencia son factores que dificultan su diagnóstico. Como principales factores pronósticos encontramos el tamaño tumoral, la duración de los síntomas, número de mitosis, presencia de afectación linfática y a distancia, grado histológico y modalidad de tratamiento. El tratamiento más efectivo es la resección completa con márgenes libres. La QT y RT están limitados a determinados casos. Estudios recientes demuestran un aumento de la supervivencia en aquellos tumores que se asocia QT adyuvante.

RESUMEN

El angiosarcoma primario de mama es un tumor poco frecuente. La asociación con postirradiación del edema parece tener un importante papel. La mastectomía es el tratamiento de elección. La linfadenectomía axilar no está indicada (ya que la metástasis ganglionar es poco frecuente). Se presenta un caso de angiosarcoma de mama en una mujer de 62 años junto con la revisión bibliográfica.

REFERENCIAS

1. Strobbe LJA, I. Peterse HI, Van Tinteren H, Wijnmaalen A, Rutgers EJT. Angiosarcoma of the breast after conservation therapy for invasive cancer, the incidence and outcome. An unforeseen sequela. *Breast Cancer Research and Treatment* 1998;47:101-9.
2. Parham DM, Fisher C. Angiosarcoma of the breast developing post radiotherapy. *Histopathology* 1997;31:189-95.
3. Cafiero, et al. Radiation associated angiosarcoma. *Cancer* 1996;77.
4. Bolin DJ, Lukas GM. Low-grade dermal angiosarcoma of the breast following radiotherapy. *The American Surgeon* 1996;62:668-71.
5. Barrenetxea G, Schneider J, Tánago JG, Pérez C, Centeno MM, Rodríguez-Escudero FJ. Angiosarcoma of the breast and pregnancy: a new therapeutic approach. *European J O and G and RB* 1995;60:87-9.
6. Norifumi Naka et al. Prognostic factors in angiosarcoma: a multivariate analysis of 55 cases. *Journal of Surgical Oncology* 1996;61:170-6.
7. Stewart FW, Treves N. Lymphangiosarcoma in post-mastectomy lymphedema: a report of six cases in elephantiasis chirurgica. *Cancer* 1948;1:64-81.
8. Rainwater LM, Martin KJ, Geffey TJ. Angiosarcoma of the breast. *Arch Surg* 1986;121:669-72.
9. Ferguson DJ, Sutton HG, Dawson PJ. Late effects of adjuvant radiotherapy for breast cancer. *Cancer* 1984; 54:2319-23.
10. Kuten A, Sapir D, Cohen Y. Postirradiation soft tissue sarcoma occurring in breast cancer patients: report of seven cases and result of combination chemotherapy. *J Surg Oncol* 1985;28:168-71.
11. Zucali R, Merson M, Placucci M, Di Palma S, Veronesi U. Soft tissue sarcoma of the breast after conservative surgery and irradiation for early mammary cancer. *Radiotherapy and Oncology* 1994;30:271-3.
12. Pierce SM, Recht A, Lingos TL. Long-term radiation complication following conservative surgery and radiation therapy. *Int J Rad Oncol Biol Phys* 1987;23:479-83.
13. Davies JD, Rees GJ, Mera SI. Angiosarcoma in irradiated postmastectomy chest wall. *Histopathology* 1983;7:947-56.
14. Costello SA, Seywright M. Postirradiation malignant transformation in benign haemangioma. *Eur J Surg Oncol* 1990;16:517-9.
15. Laskin WB, Silverman TA, Enzinger FM. Postirradiation soft tissue sarcomas. *Cancer* 1988;62:2330-40.
16. Tassin GB, Fornage BD, Sneige N. Primary multifocal angiosarcoma of the breast. *J Ultrasound Med* 1990; 9:481-83.
17. Badwe RA, Hanby AM, Fentirman IS. Angiosarcoma of the skin overlying an irradiated breast. *Breast Cancer Res Treatment* 1991;19:69-72.
18. Rosen PP, Kimmel M, Ersberg D. Mammary angiosarcoma. The prognostic significance of tumor differentiation. *Cancer* 1988;62:2145-51.
19. Buatti JM, Harari OM. Radiation-induced angiosarcoma of the breast. *Am J Clin Oncol* 1994;17:444-7.
20. Slotman BJ, Van Hattum AH, Meyer S, Njo KH. Angiosarcoma of the breast following conserving treatment of breast cancer. *Eur J Cancer* 1994;30:416-7.
21. Bretani MM, Pacheco MM, Oshima CT, Nagai MA. Steroid receptor in breast angiosarcoma. *Cancer* 1983;51:2105-11.
22. Tresserra S, Grases J. Hemangioma peribulillar de la mama: a propósito de dos casos y revisión de la literatura. *Rev Senología y Patol Mam* 1995;8:47-9.
23. De Villa VH, Idoate MA. Angiosarcoma cutáneo sobre mama tratada previamente por cáncer con cirugía conservadora y radioterapia. *Rev Senología y Patol Mamaria* 1995;8:197-201.
24. Álvarez A, Valbuena L. Angiosarcoma de mama. *Rev Senología y Patol Mamaria* 1989;2:12-5.