

SESIONES CIENTÍFICAS

ANGIOSARCOMA DE MAMA

Nidia A. Real,* María T. Villalba Chaves,** Diego Valenzuela ***

RESUMEN

El angiosarcoma de mama es un tumor muy raro y agresivo de origen vascular, que se presenta en mujeres jóvenes y es originado en la estructura mesenquimática de la glándula mamaria. El antecedente de radiación y el linfedema están presentes en el angiosarcoma secundario, pero el origen del primario sigue siendo desconocido.

La biopsia quirúrgica y la inmunohistoquímica son el estándar de oro para establecer el diagnóstico primario de angiosarcoma; y la mastectomía o extirpación amplia sigue siendo la piedra angular del tratamiento, habiéndose probado la radioterapia y la quimioterapia con resultados variables, siendo controvertida su aplicación.

El objetivo del presente trabajo es realizar una revisión y discusión de esta infrecuente patología y presentar el caso de una mujer de 41 años de edad, con angiosarcoma primario de la mama y antecedente de colocación de prótesis mamaria. Se citan algunos casos de angiosarcoma de mama asociados con implantes protésicos, debiéndose destacar que no existen datos definitivos para apoyar una relación por lo infrecuente de esta patología.

Palabras clave

Angiosarcoma. Mama.

SUMMARY

The breast angiosarcoma is a very rare and aggressive tumor of vascular origin, that occurs in young women and is caused by mesenchymal structure of the mammary gland. The background radiation and lymphedema angiosarcoma are present in the secondary, but primary source remains unknown.

Surgical biopsy and immunohistochemistry are the gold standard for diagnosis of primary angiosarcoma and mastectomy or wide excision remains the cornerstone of treatment upon proof radiotherapy and chemotherapy with varying results, its application remains controversial.

The aim of this paper is to review and discussion of this rare disease and present the case of a woman of 41 years old with primary angiosarcoma of the breast and a history of breast prosthesis. He cited some cases of angiosarcoma of

* Servicio de Cirugía, Hospital Municipal de Rivadavia, Provincia de Buenos Aires.

** Servicio de Tocoginecología. Hospital Ángela I. de Llano, Corrientes, Provincia de Corrientes.

*** Servicio de Mastología, Breast, Clínica de la Mama y Hospital Italiano de La Plata, Provincia de Buenos Aires.
Correo electrónico para la Dra, Nidia Real: nidiareal@yahoo.com.ar

the breast associated with silicone implants, it being necessary to note that there are no definitive data to support a relationship at this uncommon pathology.

Key words

Angiosarcoma. Breast.

INTRODUCCIÓN

Schmidt en 1887 describe el primer caso de angiosarcoma (AS) de la mama.¹ La edad de presentación oscila entre 16 y 69 años. Se presenta en el 0,04% de todos los tumores de mama y aproximadamente en el 8% de los sarcomas mamarios.²

Varios informes han sido publicados con diferentes nombres para esta enfermedad maligna, como hemangioendotelioma, hemangioblastoma, hemangiosarcoma y metástasis de angiooma.

Según deriven del endotelio de vasos sanguíneos o linfáticos, se denominan hemangiosarcomas o linfangiosarcomas, respectivamente. Existen dos tipos de angiosarcomas de mama, los primarios sin antecedentes y los secundarios ocasionados por la radioterapia; estos últimos tienden a afectar a la piel y su síntoma típico es simultáneo al edema de la extremidad superior (síndrome de Stewart-Treves).³ Microscópicamente,

las células de un AS primario se encuentran en el tejido parenquimatoso, que es más profundo, y las células angiosarcomatosas causadas por la radioterapia tienden a concentrarse en la dermis.

Queremos presentar el caso de una paciente a la que se diagnosticó y trató por un angiosarcoma de mama en el año 2011 y revisar en la bibliografía sucesivamente la forma de presentación, los factores de riesgo, el diagnóstico y el tratamiento.

Caso clínico

Paciente F M C de 41 años en el momento de la consulta.

Sin antecedentes patológicos significativos.

Antecedentes quirúrgicos: cirugía mamaria previa de colocación de implantes a los 36 años.

En febrero de 2011 se palpa nódulo en mama derecha.

Se realiza mamografía: BI-RADS 0. Se realiza ecografía: nódulo hipoecoico de 2,1 cm de bordes netos en H10 de MD (BI-RADS 3) (Figura 1).

Se realiza nodulectomía y biopsia diferida.

Informe histológico: formación nodular hemorrágica de 25×15 mm; constituida por una proliferación neoplásica de estructuras vasculares, de bajo grado, bien circunscriptas y que no infiltra el tejido periférico.

Bordes de sección quirúrgica libres.

Lesión compatible con hemangio-endotelioma de bajo grado, siendo necesario el uso de marcadores por inmunohistoquímica para confirmar la sospecha diagnóstica y determinar el porcentaje celular en ciclo.

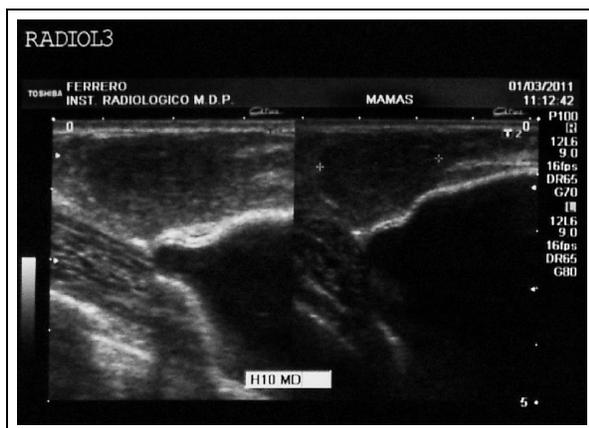


Figura 1. Ecografía mamaria.
Gentileza Dr. L. Barbera.

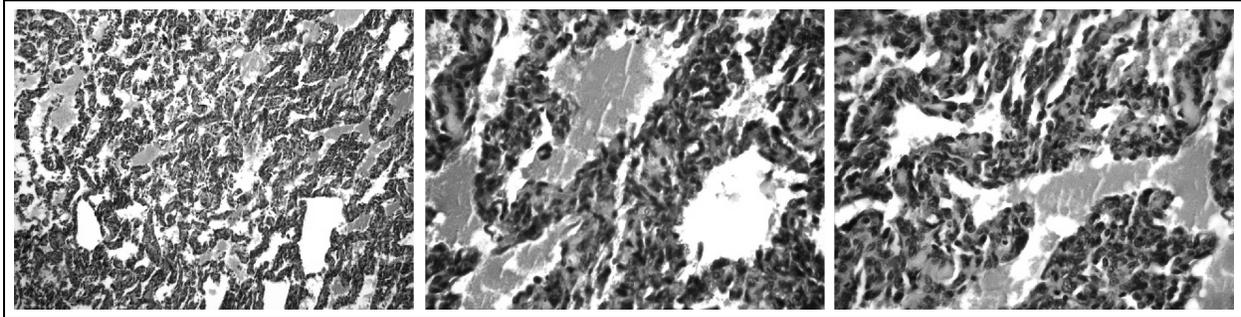


Figura 2. Histología.
Gentileza Dr. J. Mosto.

Consulta con mastólogo y se decide realizar revisión del taco por patólogo de referencia.

Informe histológico: proliferación neoplásica constituida por estructuras vasculares anastomosadas revestidas por células de núcleos moderadamente irregulares con moderado recuento de mitosis (hasta 4×10 campos de 40x). El patrón de crecimiento en sectores es sólido y en otros de "aspecto papilar" con áreas de hemo-

rragia. En periferia se observa sistema ducto lobulillar rodeado por estroma con neoplasia vascular (Figura 2).

Diagnóstico: angiosarcoma de grado intermedio.

En junio de 2011 se propone cuadrantectomía para ampliar margen quirúrgico, conservando la prótesis y sin biopsia de ganglio centinela.

Informe histológico: no se observa lesión re-

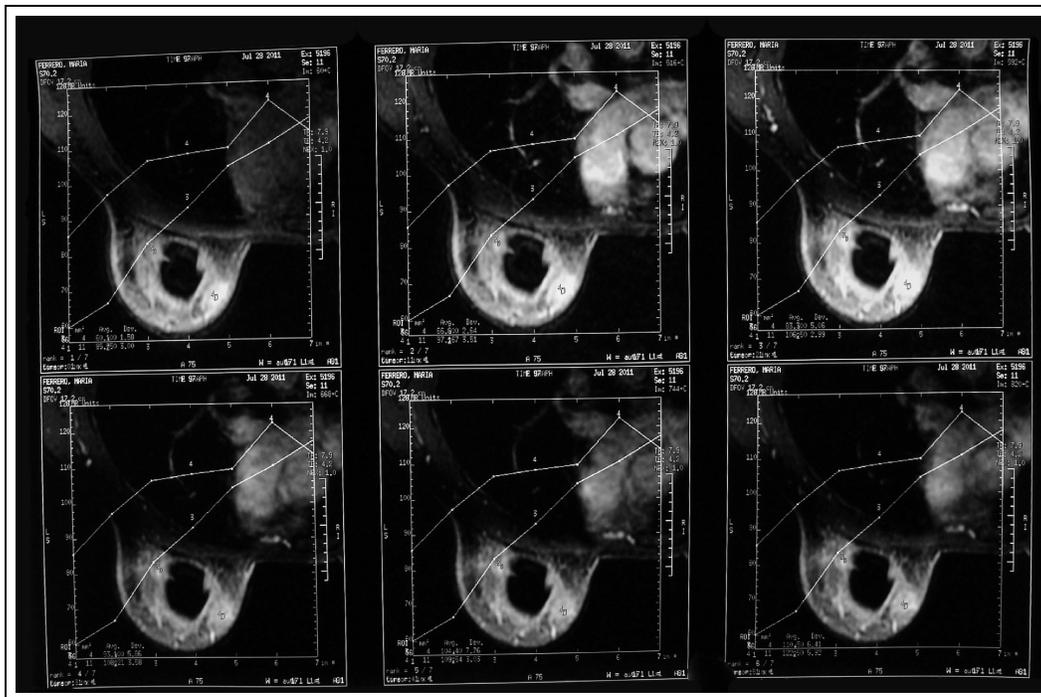


Figura 3. RMN.
Gentileza Dr. L. Barbera.

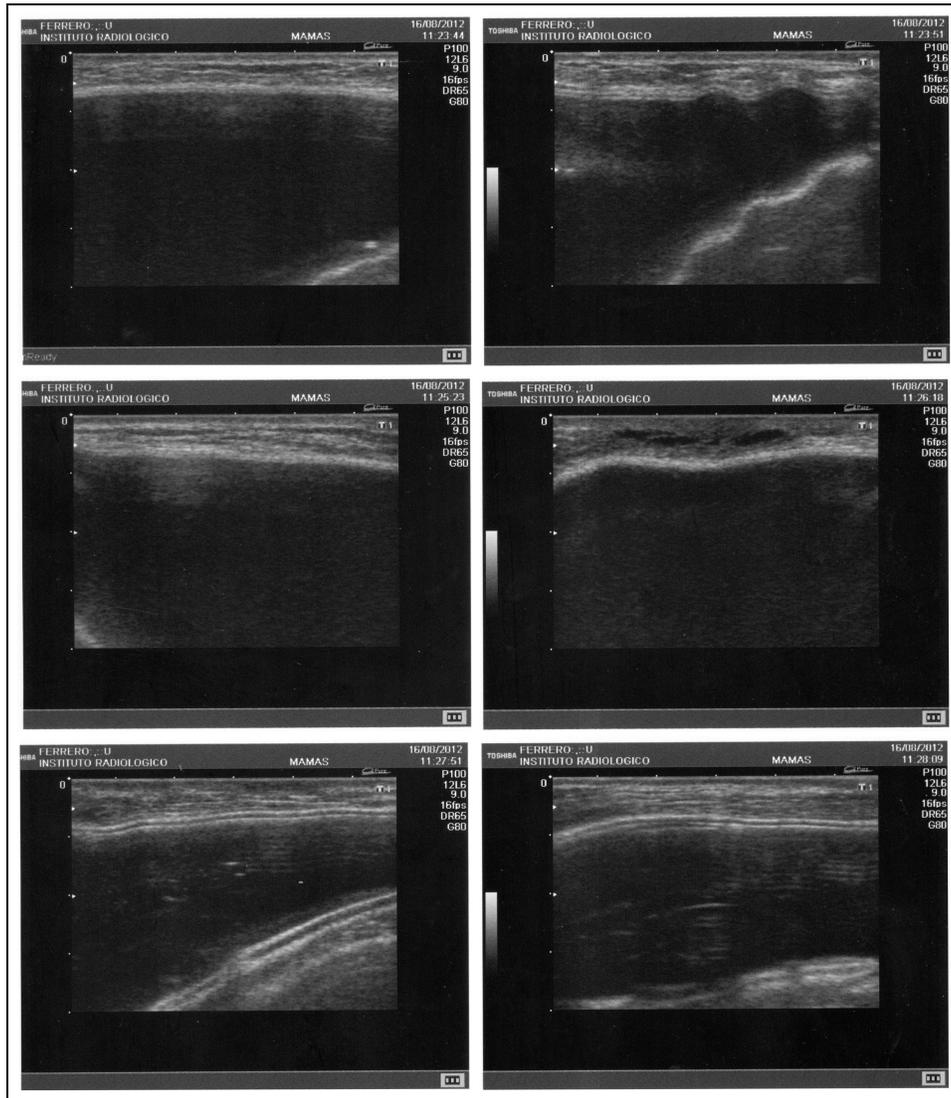


Figura 4. Ecografía 2012.
Gentileza Dr. L. Barbera.

sidual. Compromiso focal en piel. Resto de la glándula mamaria con márgenes con angiomatosis.

Estudios de extensión

TAC de tórax y abdomen: normal.

Rx Tx normal.

RMN: MI normal. MD con captación cicatricial (Figura 3).

En julio de 2011 debido al informe de angiomatosis se indica mastectomía con conservación de areola y pezón y colocación de expansor en situación retromuscular.

Informe histológico: glándula mamaria típica con inflamación crónica de tipo cuerpo extraño. Sin lesión residual.

Luego del análisis en el ateneo multidisciplinario y en virtud de la escasa bibliografía avalando los tratamientos complementarios, se le

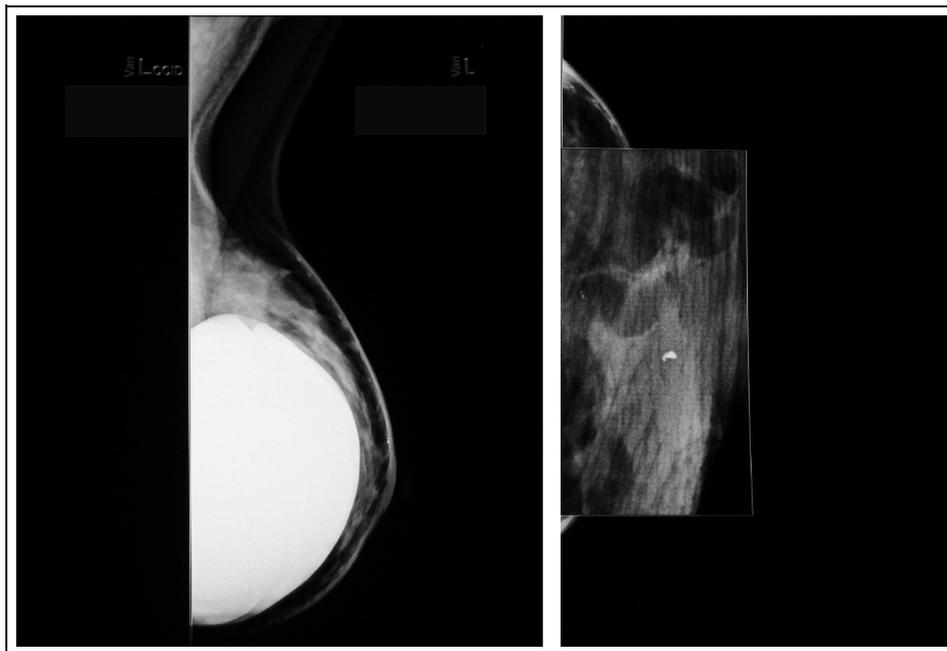


Figura 5. Mamografía 2012.

propuso el seguimiento.

La paciente realiza interconsultas con oncólogos clínicos, recibiendo dos propuestas distintas: solo seguimiento en una de las consultas; QT y RT en la otra.

La paciente decidió seguir la propuesta de control, sin realización de tratamientos adyuvantes.

Último control en junio de 2012, encontrándose asintomática, libre de enfermedad, continuando en seguimiento (Figuras 4 y 5).

DISCUSIÓN Y COMENTARIOS

Forma de presentación

Habitualmente se presenta como una masa móvil, indolora, bien circunscrita, que clínicamente podría corresponder a un carcinoma o enfermedad mamaria benigna. Ocasionalmente se constata una masa hemorrágica voluminosa, con decoloración púrpura de la piel, lo que sugiere una neoplasia vascular.

La invasión de ganglios linfáticos regionales es poco común, ya sea en la presentación o en la recurrencia.

Factores de riesgo

Se han descrito antecedentes de traumatismo mamario,⁴ linfedema crónico (enfermedad de Stewart-Treves), radioterapia, xeroderma pigmentosa, neurofibromatosis, material extraño introducido en el cuerpo como Dacron, metralla, acero, material de injerto de plástico, esponjas quirúrgicas, hueso, cera, y carcinógenos ambientales como el arsénico, dioxinas y cloruro de vinilo.

Durante los últimos 60 años, se ha sabido que los materiales implantados pueden inducir inflamación, proliferación de vasos sanguíneos y el eventual desarrollo de angiosarcoma.⁵ Además de los modelos animales, se han producido alrededor de una docena de casos de angiosarcoma asociado con los materiales implantados. Hay recientes informes de casos de angiosar-

coma de la mama y la pared torácica asociados con implantes.^{6,7}

Múltiples estudios de cohorte y caso-control de mujeres con implantes mamarios de silicona han demostrado que los implantes no aumentan el riesgo propio del cáncer en general y en muchos estudios la tasa de cáncer de mama entre las mujeres con implantes de seno es en realidad menor por el aumento de controles mamográficos en aquellas pacientes sometidas a cirugía estética de la mama.⁸ Los tipos de cánceres, sarcoma *versus* carcinoma, no se descomponen en estas cohortes; y por lo tanto, es imposible concluir si hay un aumento en un tipo particular de cáncer. Para Engel⁹ surge del análisis de la Vigilancia Epidemiología y Resultados Finales (SEER) realizado entre 1973 y 1990, que no hubo un aumento de angiosarcoma en las mujeres con implante; sin embargo, estos datos incluyen todas las mujeres y no sólo a las mujeres que recibieron implantes mamarios de silicona.

En nuestro país se reportó un caso de angiosarcoma de mama en 1990¹⁰ en una paciente de 27 años, al finalizar la lactancia. Como antecedentes cabe destacar que fue irradiada a los 2 meses de vida por un angioma congénito a nivel mamario, con posterior atrofia glandular, por lo que a los 20 años se efectuó un implante protésico unilateral por atrofia mamaria.

La rareza del tumor primario sugiere que incluso si hubiera un aumento de este tipo de cáncer entre las mujeres con implantes mamarios, los datos resultantes no tienen el poder suficiente para mostrar un cambio estadísticamente significativo. La incidencia de este cáncer en particular, incluyendo un aumento causado por los materiales implantados, no afectaría en general las tasas de cáncer de mama, pero es una complicación a tener en cuenta.

No hay acuerdo en la bibliografía sobre la influencia hormonal en la incidencia de esta patología. Brentani et ál.¹¹ y el grupo de Chen et ál.¹² informaron un aumento de receptores de estrógeno, progesterona y de glucocorticoides

en ciertos casos de AS. Esto justificaría la mayor incidencia en mujeres jóvenes, fértiles y en ocasiones embarazadas.

Según otros autores, en estudios más recientes, los casos reportados para visualizar los receptores de estrógeno positivos son sumamente raros, por lo que actualmente es imposible establecer un vínculo entre angiosarcomas y dependencia hormonal.¹³⁻¹⁵

Diagnóstico

La mamografía puede mostrar una masa no específica, sin calcificaciones y hasta un tercio de los pacientes no presentan anomalías. Con la ecografía, el angiosarcoma se muestra típicamente como una masa heterogénea, hiperecogénica de márgenes delimitados, y en el Doppler se muestra hipervascular.¹⁶

La resonancia magnética nuclear (RMN) es una herramienta útil para el diagnóstico,¹⁷ ya que determina la extensión del tumor, lo que favorece la planificación de la cirugía. La tomografía por emisión de positrones (PET) con 18F-fluorodesoxiglucosa (FDG) puede ser utilizada para la estadificación.¹⁸

La punción con aguja fina tiene una baja especificidad con una alta tasa de falsos negativos¹⁹ y debido a la importante vascularización de la lesión, una aguja gruesa puede provocar una hemorragia, por lo que con frecuencia hacer diagnósticos histológicos resulta difícil.²⁰

El diagnóstico diferencial hay que establecerlo principalmente con otras lesiones vasculares mamarias, principalmente con hemangiomas y angiomatosis, entidades en las que sólo un estudio exhaustivo logra con dificultad diferenciarlas de las lesiones de bajo grado, sobre todo en el caso de los denominados hemangiomas atípicos, los cuales muestran hiper cromatismo nuclear en una lesión arquitecturalmente benigna. Las lesiones de grado intermedio deben diferenciarse de las hiperplasias papilares endoteliales de localización intravascular, las cuales a

diferencia de los angiosarcomas, se encuentran bien delimitadas y/o encapsuladas y se asocian a material trombótico. Aún más complicado es el diagnóstico diferencial de los angiosarcomas con predominio del componente fusocelular con lesiones mesenquimales fusocelulares de agresividad local (fibromatosis), con carcinomas sarcomatoides y con auténticos sarcomas mamarios, donde será necesario en la mayoría de las ocasiones realizar estudios inmunohistoquímicos para demostrar el componente vascular de la lesión. Finalmente, se debe tener también en cuenta la hiperplasia pseudoangiomatosa del estroma mamario (PASH), entidad en la que existe una proliferación miofibroblástica delimitando espacios en los que se pueden depositar mucopolisacáridos.²¹

Los angiosarcomas mamarios han demostrado ser un grupo heterogéneo desde el punto de vista genético, habiéndose observado diversas alteraciones cromosómicas entre las que destacan por su frecuencia las ganancias de 8q y 20p y las pérdidas de 5q y 16q22.

En la actualidad, los métodos inmunohistoquímicos permiten el diagnóstico del tipo de tumor cuando la clasificación histológica es difícil, y determinan los factores de pronóstico de proliferación que son más objetivos y eficaces.

La inmunohistoquímica puede mostrar resultado positivo para el antígeno del factor VIII, CD31, CD34, lectina Ulex, desmina y vimentina, aunque el CD31 parece ser el marcador más prometedor.

Al-Salam²³ concluye en un trabajo del 2012 que el factor-1 que se podría inducir por hipoxia α (HIF-1 α) es un factor de transcripción que se une a elementos de respuesta a la hipoxia en los promotores de los genes diana, la proteína 1 del tumor de Wilms (WT-1) que es un factor de transcripción que juega un papel importante en la angiogénesis y el factor de crecimiento endotelial vascular (VEGF) que es una proteína de señalización importante implicada en la angio-

génesis y estimula respuestas celulares al unirse a los receptores tirosina quinasa (VEGF-R) en la superficie de la célula, haciendo que se dimericen y se activen a través de transfosforilación; son todos posibles protagonistas en el desarrollo del angiosarcoma primario de mama. El proceso implica neoplasia de células endoteliales de los vasos sanguíneos en vez de linfáticos.

A pesar del bajo número de angiosarcoma primario de la mama, Gennaro et ál.²⁴ encontraron en su serie que la expresión del VEGF-R está altamente relacionada con los tumores de grado bajo e intermedio y puede jugar un papel en la predicción del curso clínico de una paciente particular. Al-Salam encontró que VEGF-R se expresa en casi todas las células neoplásicas y está asociado con un grado intermedio.

Por lo tanto, el diagnóstico definitivo se realiza por medio de una biopsia de tejido, más la inmunotinción para la presencia de marcadores de los vasos sanguíneos endoteliales CD31 y CD34.²⁵

No existe consenso entre los diferentes autores sobre si el grado tumoral o el tamaño son los factores adversos más significativos para la recurrencia de esta patología. Sin embargo, en mayor o menor medida todos mencionan entre los factores de pronóstico a tener en cuenta el grado del tumor, el tamaño del tumor al momento del diagnóstico y el estado de los márgenes de la cirugía.

El angiosarcoma tiene un pronóstico pobre, oscilando la supervivencia a 5 años entre 8% y 50%. Las metástasis a distancia de angiosarcomas de mama han sido reportadas en pulmón, piel, hígado, hueso, SNC, bazo, ovario, ganglios linfáticos y el corazón.

Sher et ál.²⁶ reportaron recaídas de la enfermedad en el 55% de las pacientes con angiosarcoma primario después de una mediana de seguimiento de sólo 40 meses y el sitio más común de recidiva era la ubicación local/regional (52,6%), seguido por el hígado (13,2%), los huesos (10,5 %) y pulmón (10,5%).

Tratamiento

En la actualidad se reconoce que la escisión quirúrgica completa de angiosarcoma de mama es la piedra angular del tratamiento²⁷ y que la mastectomía total es la mejor opción.²⁸ Sin embargo, según algunos estudios, la escisión local amplia estaría indicada²⁹ si el tumor mide menos de 5 cm. No hay datos suficientes en la literatura actual para apoyar a cualquiera de los cursos de acción. También, puesto que los sarcomas son lesiones muy activas e invasivas, los márgenes quirúrgicos son difíciles de lograr en la primera cirugía. El sarcoma de la mama, por lo general, puede ser resecado con márgenes amplios sin quitar músculo o estructuras neurovasculares. Cabe recordar que al igual que con cualquier tipo de cáncer, el estado de los márgenes es un factor de riesgo importante de recurrencia.

La difusión hematológica es la vía más probable de extensión y la disección axilar o biopsia del ganglio centinela no está indicada.³⁰ Bousquet³¹ en un estudio multicéntrico, resalta que de todos los sarcomas de la mama, el angiosarcoma es el de peor pronóstico y que la disección quirúrgica axilar no es mandante.

El papel de la terapia adyuvante con radioterapia y quimioterapia es equívoca y están mal definidas, debido a la rareza del tumor primario de mama, falta de estudios prospectivos y sesgos de selección de pacientes estudiadas.

No hay informes de recuperación con el uso de radioterapia sola, ya que los angiosarcomas parecen tener alguna resistencia a las radiaciones.

La supervivencia global al igual que la prevención de la propagación metastática no es estadísticamente diferente entre las pacientes con radioterapia y aquellas sin terapia de radiación, aunque la radioterapia adyuvante ha demostrado reducir la recurrencia local del tumor. La radioterapia puede estar indicada después de una mastectomía total,³² si existe un alto riesgo de

enfermedad residual microscópica con una alta probabilidad de recidiva local/regional. También puede usarse para el tratamiento paliativo del dolor secundario a metástasis óseas.

Los tumores metastásicos han mostrado respuesta a la quimioterapia, lo que sugiere que el angiosarcoma es probable que sea una enfermedad sensible a la quimioterapia, por lo que ésta se debe considerar para las pacientes con alto riesgo.

La quimioterapia neoadyuvante se debe indicar con el fin de reducir el tamaño del tumor y facilitar la obtención de márgenes quirúrgicos negativos, aunque hay pruebas de que los tumores mayores de 5 cm se asocian con un riesgo elevado de fracaso sistémico y un mal pronóstico. Después de la resección quirúrgica, las pacientes con tumores sensibles a la quimioterapia deben ser sometidas a tratamiento adyuvante adicional para el control de las micrometástasis.³³

En una serie del MD Anderson, se administraron diferentes regímenes quimioterapéuticos; 37 pacientes fueron tratadas con antraciclina con regímenes solos o en combinación con paclitaxel o ifosfamida. Durante el período de observación, la enfermedad recurrente se desarrolló en 9 de 32 pacientes (28%); 4 casos tuvieron recurrencias locales/regionales, y 5 casos tenían enfermedad metastásica alejada.³⁴

Un estudio realizado por Sher et ál.³⁵ mostró que la quimioterapia no mejoró en forma significativa la supervivencia libre de recidiva, en comparación con las pacientes que no recibieron quimioterapia (38 versus 31 pacientes; razón de riesgo 0,47; $p=0,11$). Sin embargo, la administración de quimioterapia en el momento de la recidiva dio una tasa de respuesta del 48%.

La quimioterapia podría tener una eficacia mayor en los tumores de alto grado. Johnson y su grupo,³⁶ utilizaron ciclofosfamida, antraciclinas, agentes alquilantes o una combinación de un análogo de pirimidina. Se ha demostrado que el paclitaxel produce buenas respuestas.³⁷

Bevacizumab, el anticuerpo antivascular factor de crecimiento endotelial, se ha usado como tratamiento en los angiosarcomas³⁸ para bloquear el crecimiento de los vasos sanguíneos, pero los resultados han sido variables. Actualmente, dos ensayos clínicos de fase II³⁹ están investigando el uso de bevacizumab en casos de sarcoma, incluyendo angiosarcoma.

El objetivo de la primera prueba, que ha completado el reclutamiento, es determinar el efecto del tratamiento con bevacizumab solo y para medir la supervivencia libre de enfermedad en pacientes con angiosarcoma. El segundo ensayo, con selección de pacientes, implica el tratamiento con bevacizumab en combinación con gemcitabina y docetaxel, en pacientes con sarcomas diferentes, incluyendo angiosarcoma.⁴⁰ Una vez que los resultados de estos estudios estén disponibles, se conocerá mejor el efecto de esta terapia adyuvante en los casos de angiosarcomas primarios de mama.

La asociación del receptor del endotelio vascular y del factor de crecimiento G1/G2 con tumores requiere más investigaciones. Estos resultados sugieren que el tratamiento antiangiogénico puede considerarse como una nueva modalidad terapéutica en esta enfermedad rara y agresiva. Otros nuevos agentes, tales como la rapamicina,⁴¹ también podrían ser útiles contra este tumor.

Ohta⁴² sugiere la posibilidad de tratar el angiosarcoma mamario con anticuerpos monoclonales antiendoglin, ya que se sabe que se expresa principalmente en la superficie de las células endoteliales.

El tratamiento estándar actual de las metástasis de angiosarcoma de mama, sigue siendo un régimen a base de doxorubicina. Este tratamiento ofrece una media de supervivencia libre de progresión y de supervivencia media global de alrededor de 4 y 8 meses, respectivamente. Numerosos informes de casos y estudios retrospectivos han sugerido que los taxanos (paclitaxel o docetaxel) pueden proporcionar algunas

respuestas objetivas. El grupo francés de Pannel⁴³ ha llevado a cabo un ensayo clínico de fase II, que establece el beneficio de paclitaxel semanal en pacientes con AS no reseccable o metastásico. Después de 2 ciclos, la tasa de no progresión fue del 78% y las respuestas histológicas completas se observaron en 3 de cada 30 casos. Otros estudios clínicos son necesarios para confirmar el impacto clínico de paclitaxel semanal en la supervivencia y para evaluar el papel de los taxanos en el tratamiento multidisciplinario de la enfermedad avanzada.

El seguimiento para la detección temprana de metástasis, se realiza habitualmente con tomografía y PET. Cucci et al.⁴⁴ sugieren que la resonancia nuclear podría desempeñar un papel importante para identificar y caracterizar recidivas locales/regionales y también debe ser considerada como una herramienta de diagnóstico útil para la detección de metástasis óseas.

Revisión bibliográfica de series de casos de centros de referencia

Diez estudios que presentan datos sobre 280 pacientes fueron incluidos en una revisión realizada por Kaklamanos y col.⁴⁵ en 2011, cuyo objetivo fue resumir los datos disponibles de la serie más grande publicada de los pacientes en cuanto a la gestión y los resultados. Concluyeron que la supervivencia varía significativamente de acuerdo con el tamaño y grado tumoral; la terapia multimodal adyuvante puede mejorar los resultados en pacientes seleccionadas.

Tanto la serie de la Mayo Clinic (EE.UU.)⁴⁶ donde, de las aproximadamente 2.500 biopsias de mama realizadas desde enero de 2004 hasta junio de 2006, se identificaron 6 casos de angiosarcoma de mama, de los cuales 4 casos eran primarios y 2 casos secundarios, como de la Universidad de Toronto (Canadá) y especialistas del Institut Gustave-Roussy (Francia),⁴⁷ todos con series pequeñas de pacientes, coinciden en establecer como factores de pronóstico tanto

el grado histológico tumoral como los márgenes quirúrgicos de resección. En los archivos de patología del Hospital Real de Londres⁴⁸ desde 1970 a 2000, se identificaron 4 casos como angiosarcomas primarios de mama. Como similitud, se describió la presentación inicial con un "moretón" y un período de latencia antes del diagnóstico.

El equipo de la Universidad de Rochester de N.Y.⁴⁹ en una revisión retrospectiva identificó 8 pacientes con diagnóstico histológico confirmado de angiosarcoma de mama. Siete (7) de las pacientes (87%) tenían antecedentes de radiación previa de la mama, mientras que 1 caso (13%) tenía angiosarcoma primario. La mediana de supervivencia global fue de 37,4 meses (8,7-92,8 meses) y la supervivencia libre de recaída fue de 17,9 meses (2,5- 69,4 meses).

Una revisión completa de un registro de base poblacional en el Estado de Florida, Florida Cancer Data System, identificó 70 casos de angiosarcoma de mama de 1981 a 2000. De los 70 casos en la presentación, 39 pacientes fueron angiosarcomas primarios de mama (PBA). La resección quirúrgica fue el tratamiento primario y concluyeron que la naturaleza agresiva de esta enfermedad exige una mayor investigación de la terapia adyuvante, para prevenir la recurrencia de la enfermedad después de la cirugía.

El Departamento de Medicina Interna del Mount Sinai Medical Center, Miami, EE.UU.,⁵⁰ realizó un estudio retrospectivo que incluyó 69 pacientes con angiosarcoma primario de la mama evaluadas entre 1965 y 2002, donde se observó un número significativo de respuestas a la quimioterapia en el entorno metastásico. Estos datos sugieren que un enfoque terapéutico multidisciplinario debe ser empleado en pacientes de alto riesgo con grandes tumores primarios.

Se revisaron todos los casos de angiosarcoma de mama en la Universidad de Kansas Medical Center y la Universidad Estatal de Ohio archivos Medical Center,⁵¹ desde 1997 a 2007. Se identificaron 11 angiosarcomas y sólo 3 casos

fueron identificados como angiosarcomas primarios (1 caso grado alto, 2 casos bajo grado).

El grupo de Vorbuger et ál.⁵² del MD Anderson Cancer Center, de una serie de un total de 300 pacientes con sarcoma de tejidos blandos primario de la mama, fueron incluidas 55 pacientes con angiosarcomas de mama, tratadas entre 1990 y 2003. Tuvieron 32 mujeres con AS primario de la mama, con una sobrevida global (SG) a 5 años del 59%. Veintitrés pacientes (42%) habían recibido radioterapia previa para el tratamiento del cáncer de mama. Estas pacientes con radioterapia asociada a angiosarcoma fueron en promedio 30 años mayores. En el análisis multivariado, la recurrencia del tumor ($p=0,006$) fue el único factor de pronóstico adverso significativo. Concluyeron que la característica más significativa en el diagnóstico asociado con pronóstico parecía ser el tamaño del tumor, ya que este análisis no detectó diferencias estadísticas asociadas con el grado del tumor. La aparente falta de un beneficio de supervivencia a partir de la quimioterapia o la radioterapia es probable que sea el resultado del pequeño tamaño de la muestra estudiada y el sesgo de selección de las pacientes. La quimioterapia debe considerarse para pacientes con angiosarcoma de mama localizado de alto grado. Debido a la propensión al fracaso local/regional en esta enfermedad, las terapias locales deberían ser un componente totalmente optimizado de la atención multidisciplinaria.

Otro estudio retrospectivo realizado entre enero del 2000 y diciembre de 2010, por el grupo de Hui y col.⁵³ de Australia, detectaron 8 pacientes con angiosarcoma poscirugía conservadora de la mama y radioterapia, luego de 7 años de tratamiento y 6 pacientes con angiosarcoma primario de mama, y concluyeron que el angiosarcoma de la mama sigue siendo un problema de difícil manejo, con un mal control local/regional y distal.

La experiencia del Instituto Europeo de Oncología con esta enfermedad poco común desde

enero 1996 hasta enero de 2006 fue de 16 pacientes con angiosarcoma de mama,⁵⁴ de los cuales 9 casos (56%) eran primarios y 7 casos (44%) secundarios.

De la bibliografía consultada surge la descripción de un solo reporte de angiosarcoma primario en hombre, con sobrevida a 3 años del tratamiento quirúrgico⁵⁵ y según un artículo de marzo de 2012 se han descrito sólo 4 casos de angiosarcomas de mama bilaterales.¹⁵

Se cita una comunicación de una paciente de 53 años de edad, posmenopáusica con angiosarcoma primario que surgió en un fibroadenoma. Si bien para los autores éste es el primer caso descrito en la literatura hasta la fecha,⁵⁶ en la primera edición del libro del Dr. Uriburu, ya se encuentra descrito.

En el presente año se reportó un caso de angiosarcoma primario de mama en Corea del Sur, con trombocitopenia y un desenlace fatal por hemorragia pulmonar.⁵⁷

En nuestro país se menciona en la primera edición del libro del Dr. J. Uriburu. En 1990 se reportó un caso de angiosarcoma de mama en una paciente de 27 años, detectado después de un embarazo y en una mama irradiada a los 2 años de vida, a la que a los 20 años se le efectuó un implante protésico unilateral, tratada en el Hospital Británico de Buenos Aires.⁵⁸

Un segundo reporte se realizó al siguiente año, de un angiosarcoma postratamiento radiante de una paciente tratada en la Policlínica Bancaria,⁵⁹ habiendo observado este grupo en su casuista de 495 tumores mamarios un solo caso al previamente descrito.

El equipo de anatomía patológica del Instituto Roffo,⁶⁰ recopiló desde enero de 1999 a abril de 2004 de un total de 1.315 tumores malignos de la mama, 3 angiosarcomas, dos de alto grado histológico (tipo III), siendo uno de ellos bilateral, y uno de bajo grado (tipo I). Ninguna de las pacientes tenía antecedentes de tratamiento radiante. Todos los diagnósticos fueron confirmados con técnicas de inmunohistoquími-

ca, siendo el fenotipo para angiosarcoma vimentina, CD34, CD31 y colágeno IV. La expresión de proteína p53 se observó en 6 de los 9 sarcomas (67%), esto no mostró ser un factor determinante en el pronóstico de cada paciente. Para el equipo del Roffo, la fracción de crecimiento (FC) resultó ser un índice significativo de predicción de la sobrevida libre de enfermedad en todos los sarcomas de mama, incluyendo el angiosarcoma. Ellos concluyeron recalando que el manejo terapéutico y pronóstico de los sarcomas depende en gran parte de una clasificación histológica certera, que hasta ahora no fue sustituida en general por los métodos de gradación que incluyen el concepto de atipias y conteo mitótico, y que presentan errores subjetivos individuales.

Como último reporte, se menciona el caso que nos ocupa y que es motivo del presente trabajo.

CONCLUSIONES

1. Debido a la rareza de estos tumores, los reportes publicados sobre angiosarcomas de la mama incluyen sólo un número limitado de pacientes.
2. Clínicamente se puede manifestar con decoloración de la piel, placas o nódulos cutáneos, masa palpable o una combinación de estos signos, pudiendo confundirse con hematomas, lo que retrasa el diagnóstico.
3. Se describen casos de angiosarcomas primarios y secundarios a radioterapia, conjuntamente a ésta o en forma independiente.
4. También se presentan reportes de casos aislados relacionados con el antecedente de implante protésico mamario, pero no hay datos definitivos para apoyar estas afirmaciones, por lo que es difícil llegar a una conclusión en cuanto a la causalidad.
5. El diagnóstico precoz y preciso es un factor de pronóstico importante. Los hallazgos mamográficos son inespecíficos para angiosar-

coma. En el eco Doppler se presenta como una masa hiperecoica, hipervascular, que está asociada con la desestructuración de la arquitectura normal del seno. La RM se puede utilizar para determinar la extensión de la lesión y el PET-tomografía computarizada es útil para la estadificación.

6. La cirugía en la forma de una mastectomía o extirpación amplia sigue siendo la piedra angular del tratamiento, aunque la gran mayoría prefiere la mastectomía y reservan la resección con amplio margen para tumores pequeños de bajo grado.
7. La inmunohistoquímica mostró el factor VIII positivo relacionado con el antígeno y CD34.
8. El papel del tratamiento adyuvante también es controvertido.
9. Aunque ningún ensayo clínico demuestra el beneficio de la quimioterapia adyuvante o la radioterapia, ambos tratamientos deben ser considerados en pacientes con alto riesgo de recurrencia.
10. El tratamiento adecuado del sarcoma de mama requiere un enfoque de equipo multidisciplinario, que requiere cirujanos experimentados en sarcomas, patólogos, radio-terapeutas y oncólogos médicos.
11. El tratamiento hormonal no parece ser apropiado, ya que estos tumores no expresan los receptores de estrógeno.
12. El seguimiento es de capital importancia para detectar recurrencias.
13. Estudios aleatorios controlados, prospectivos, deben llevarse a cabo para tener una mejor comprensión del papel del tratamiento adyuvante en angiosarcoma de mama.
14. La rareza de la enfermedad puede ser un problema grave para estos estudios. Por lo tanto, es importante reportar estos casos, presentar los tratamientos y la evolución de la paciente.
15. Por todas las razones antes expuestas, las recomendaciones terapéuticas son difíciles

para establecer y los factores de pronóstico no están bien dilucidados.

Agradecimientos

Hacemos una mención especial de agradecimiento al Dr. Luis Barbera y su equipo de Breast, Clínica de la Mama de la ciudad de La Plata, por facilitarnos el caso clínico y al Dr. Julián Mosto por el material fotográfico.

REFERENCIAS

1. Schmidt GB. Ueber das angiosarkom der mamma. *Arch Klin Chir* 1887; 36: 421-7.
2. Tavassoli FA, Devilee P (ed). Tumors of the breast. In: Pathology and Genetics of Tumors of the Breast and Female Genital Organs. Lyon: WHO; IARC Press, 2003.
3. Donnell RM, Rosen PP, Lieberman PH, Kaufman RJ, Kay S, Braun DW Jr, Kinne DW. Angiosarcoma de mama: la experiencia del Instituto Europeo de Oncología y una revisión de la literatura. *Breast Cancer Res Treat* 2007; 105: 81-85.
4. Kinderyte R, Alisauskaite L, Juodzbaliene EB, Juozaityte E. Angiosarcoma of the breast: a case report and literature review. *Medicina (Kaunas)* 2006; 42(7): 580-5.
5. Takenaka M, Tanaka M, Isobe M, Yamaguchi R, Kojiro M, Shirouzu K. Angiosarcoma of the breast with silicone granuloma: a case report. *Kurume Med J* 2009; 56: 33-7.
6. Saunders ND, Marshall JS, Anderson RC. A case of chest wall angiosarcoma associated with breast implants. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2007;134(4): 1076-1077.
7. Cuesta-Mejías T, de León-Bojorge B, Abel de la Peña J, Valenzuela-Tamariz J. Angiosarcoma de mama en un paciente con múltiples procedimientos quirúrgicos e implantes de mama. Informe de un caso. Servicio de Patología Quirúrgica, Hospital ABC, México DF. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12017951>.
8. Brisson J, Holowaty EJ, Villeneuve PJ, Xie L, Ugnat AM, Latulippe L, et al. Incidencia de cáncer en una cohorte de mujeres de Ontario y Quebec con el aumento mamario bilateral. *Int J Cancer* 2006; 118: 2854-2862.
9. Engel A, Lamm SH, Lai SH. Sarcoma de mama humano y la implantación del pecho humano: un análisis de tendencia en el tiempo sobre la base de da-

- tos SEER (1973-1990). *J Clin Epidemiol* 1995; 48: 539-544.
10. Bernabó O, Santillan F, Uriburu JL, Vuoto D, Mc Lean L. Angiosarcoma de mama. Servicio de Patología Mamaria. Hospital Británico de Buenos Aires. *Revista de la SAMAS* 1990; 1: 46-49.
 11. Brentani MM, Pacheco MM, Oshima CT. Receptor de esteroides en el angiosarcoma de mama. *Cancer* 1983; 51: 2105-2111.
 12. Chen KT, Kirkegaard DD, Bocian JJ. Angiosarcoma of the breast. *Cancer* 1980; 46: 268-71.
 13. Ohta M, Tokuda Y, Kuge S, et al. A case of angiosarcoma of the breast. *Jpn J Clin Oncol* 1997; 27(2): 91-94.
 14. Sher T, et al. Primary angiosarcomas of the breast. *Cancer* 2007; 110(1): 173-178.
 15. Desbiens C, Hogue JC, Lévesque Y. Primary breast angiosarcoma: avoiding a common trap. *Case Rep Oncol Med* 2011; 2011: 517047.
 16. Yang WT, Hennessy BT, Dryden MJ, Valero V, Hunt KK, Krishnamurthy S. Mammary angiosarcomas: imaging findings in 24 patients. *Radiology* 2007; 242(3): 725-734.
 17. Glazebrook KN, Magut MJ, Reynolds C. Angiosarcoma of the breast. *AJR* 2008; 190(2): 533-538.
 18. Glazebrook KN, Magut MJ, Reynolds C. Angiosarcoma of the breast. *AJR Am J Roentgenol* 2008; 190(2): 533-538.
 19. Chen KT, Kirkegaard DD, Bocian JJ. Angiosarcoma of the breast. *Cancer* 1980; 46: 268-71.
 20. Al-Salam S, Balalaa N, Faour I, Akhter S, Alashari M. HIF-1 α , VEGF and WT-1 are protagonists in bilateral primary angiosarcoma of breast: a case report and review of literature. *Int J Clin Exp Pathol* 2012; 5(3): 247-253.
 21. Torres Gómez FJ, Ibáñez Martínez J, Torres Olivera FJ. Angiosarcoma de mama. A propósito de un caso. Hospital Universitario Virgen Macarena. Departamento de Anatomía Patológica; Sevilla (España) - Oncología (Barc.), Madrid, 2006; 29(2).
 22. Baumhoer D, Gunawan B, Becker H, Fuzesi L. Comparative genomic hybridization in four angiosarcomas of the female breast. *Gynecol Oncol* 2005; 97(2): 348-52.
 23. Al-Salam S, Balalaa N, Faour I, Akhter S, Alashari M. HIF-1 α , VEGF and WT-1 are protagonists in bilateral primary angiosarcoma of breast: a case report and review of literature. *Int J Clin Exp Pathol* 2012; 5(3): 247-53.
 24. Gennaro M, Valeri B, P Casalini, Carcangiu ML, Gronchi A, Conti AR, Agresti R, Greco M. Angiosarcoma de la mama y endotelial vascular del receptor del factor de crecimiento. *Tumori* 2010; 96: 930-935.
 25. Cao Y, Panos L, Graham RL, Parker FH III, Mennel R. Primary cutaneous angiosarcoma of the breast after breast trauma. *Proc (Bayl Univ Med Cent)* 2012; 25(1): 70-72.
 26. Sher T, Hennessy BT, Valero V, Broglio K, Woodward WA, Trent J, et al. Angiosarcomas primarios de la mama. *Cancer* 2007; 110: 173-178.
 27. Rohan VS, Hanji AM, Patel JJ, Tankshali RA. Primary angiosarcoma of the breast in a postmenopausal patient. *J Can Res Ther* 2010; 6: 120-2.
 28. Kaklamanos IG, Birbas K, Syrigos KN, Vlachodimitropoulos D, Goutas N, Bonatsos G. Breast angiosarcoma that is not related to radiation exposure: a comprehensive review of the literature. *Surg Today* 2011; 41(2):163-168.
 29. Tiwary SK, Singh MK, Prasad R, Sharma D, Kumar M, Shukla VK. Primary angiosarcoma of the breast. *Surgery* 2007; 141: 821-2.
 30. Adem C, Reynolds C, Ingle JN, Nascimento AG. Primary breast sarcoma: clinicopathologic series from the Mayo Clinic and review of the literature. *Br J Cancer* 2004; 91(2): 237-241.
 31. Bousquet G, et al. Outcome and prognostic factors in breast sarcoma: A multicenter study from the rare cancer network. *Radiother Oncol* 2007; 85(3): 355-361.
 32. Pandey M, Mathew A, Abraham EK, Rajan B. Primary sarcoma of the breast. *J Surg Oncol* 2004; 87(3): 121-125.
 33. Al-Benna S, Poggemann K, Steinau HU, Steintraesse L. Diagnosis and management of primary breast sarcoma. *Breast Cancer Res Treat* 2010; 122(3): 619-626.
 34. Vorburger SA, Xing Y, Hunt KK, Lakin GE, Benjamin RS, Feig BW, Pisters PW, Ballo MT, Chen L, Trent J 3rd, Burgess M, Patel S, Pollock RE, Cormier JN. Angiosarcoma of the breast. *Cancer* 2005;104(12): 2682-8.
 35. Sher T, Hennessy BT, Valero V, Broglio K, Woodward WA, Trent J, Hunt KK, Hortobagyi GN, Gonzalez-Angulo AM. Primary angiosarcomas of the breast. *Cancer* 2007; 110(1): 173-178.
 36. Johnson CM, Garguilo GA. Angiosarcoma of the breast: a case report and literature review. *Curr Surg* 2002; 59(5): 490-494.
 37. Gambini D, Visintin R, Locatelli E, et al. Paclitaxel-dependent prolonged and persistent complete remission four years from first recurrence of secondary breast angiosarcoma. *Tumori* 2009; 95(6): 828-831.
 38. Desbiens C, Hogue JC, Lévesque Y. Primary breast angiosarcoma: avoiding a common trap. *Case Rep Oncol Med* 2011; 2011: 517047.
 39. Agulnik M. Bevacizumab in treating patients with angiosarcoma. ClinicalTrials.gov. Available at:

- <http://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00288015?term=NCT00288015&rank=1> 2010; accessed November 28, 2011.
40. D'Adamo D. Gemcitabine and docetaxel with bevacizumab in selected sarcoma subtypes. *ClinicalTrials.gov*. Available at: <http://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00887809?term=NCT00887809&rank=1> 2011; accessed November 28, 2011.
 41. Vemulapalli S, Mita A, Alvarado Y, Sankhala K, Mita M. The emerging role of mammalian target of rapamycin inhibitors in the treatment of sarcomas. *Target Oncol* 2011; 6(1): 29-39.
 42. Ohta M, Tokuda Y, Kuge S, Okumura A, Tanaka M, Kubota M, Tajima T, Akatsuka A, Osamura RY, Tamaoki N, Mitomi T. A case of angiosarcoma of the breast. *Jpn J Clin Oncol* 1997; 27(2): 91-4.
 43. Penel N, Lansiaux A, Adenis A. Angiosarcomas and taxanes. *Curr Treat Options Oncol* 2007; 8(6): 428-434.
 44. Cucci E, Ciuffreda M, Tambaro R, Aquilani L, Barrassi M, Sallustio G. MRI findings of large low-grade angiosarcoma of the breast with subsequent bone metastases: a case report. *J Breast Cancer* 2012;15(2): 255-257.
 45. Kaklamanos IG, Birbas K, Syrigos KN, Vlachodimitropoulos D, Goutas N, Bonatsos G. Breast angiosarcoma that is not related to radiation exposure: A comprehensive review of the literature. *Surg Today* 2011; 41(2): 163-168.
 46. Glazebrook KN, Magut MJ, Reynolds C. Angiosarcoma of the breast. Mayo Clinic, Rochester, MN. *AJR* 2008; 190(2): 533-538.
 47. Zelek L, Llombart-Cussac A, Ternier P, et al. Prognostic factors in primary breast sarcomas: a series of patients with long-term follow-up. *J Clin Oncol* 2003; 21: 2583-58.
 48. Georgiannos SN, Sheaff M. Angiosarcoma of the breast: a 30 year perspective with an optimistic outlook. *Br J Plast Surg* 2003; 56(2): 129-34.
 49. Biswas T, Tang P, Muhs A, Ling M. Angiosarcoma of the breast: a rare clinicopathological entity. *Am J Clin Oncol* 2009; 32(6): 582-6.
 50. Sher T, Hennessy BT, Valero V, Broglio K, Woodward WA, Trent J, Hunt KK, Hortobagyi GN, Gonzalez-Angulo AM. Primary angiosarcomas of the breast. *Cancer* 2007; 110(1): 173-8.
 51. Wang XY, Jakowski J, Tawfik OW, Thomas PA, Fan F. Angiosarcoma of the breast: a clinicopathologic analysis of cases from the last 10 years. *Ann Diagn Pathol* 2009; 13(3): 147-150.
 52. Vorburger SA, Xing Y, Hunt KK, Lakin GE, Benjamin RS, Feig BW, Pisters PW, Ballo MT, Chen L, Trent J 3rd, Burgess M, Patel S, Pollock RE, Cormier JN. Angiosarcoma of the breast. *Cancer* 2005;104(12): 2682-8.
 53. Hui A, Henderson M, Speakman D, Skandarajah A. Angiosarcoma of the breast: a difficult surgical challenge. *Breast* 2012; 21(4): 584-9.
 54. Luini A, Gatti G, Diaz J, Botteri E, Oliveira E, et al. Angiosarcoma of the breast: the experience of the European Institute of Oncology and a review of the literature. *Breast Cancer Res Treat* 2007; 105(1): 81-85.
 55. Mansouri H, Jalil A, Chouhou L, Benjaafar N, Souadka A, El Gueddari B. A rare case of angiosarcoma of the breast in a man: case report. *Eur J Gynaecol Oncol* 2000; 21(6): 603-4.
 56. Babarovic E, Zamolo G, Mustac E, Stric M. High grade angiosarcoma arising in fibroadenoma. *Diagn Pathol* 2011; 6: 125.
 57. Kim YS, Kim YJ, Yim KI, Park WC. A case report of primary breast angiosarcoma with fatal pulmonary hemorrhage due to thrombocytopenia. *J Korean Surg Soc* 2012; 82(4): 251-5.
 58. Bernabó O, Santillan F, Uriburu JL, Vuoto D, Mc Lean L. Angiosarcoma de mama. Servicio de Patología Mamaria. Hospital Británico de Buenos Aires. *Revista SAMAS* 1990; 1: 46-49.
 59. Lorusso A, Verdier O, Panzeri R, Pantoni A. Heman-gioendotelioma maligno de mama post-terapia actínica. *Revista SAMAS* 1991; 10: 84-97.
 60. Chirife AM, Bello L, Celeste F, Giménez L, Gorostidy S. Sarcomas primarios de mama. Departamento de Anatomía Patológica, Instituto de Oncología Ángel H Roffo, Facultad de Medicina, Universidad de Buenos Aires. *Medicina (B. Aires)* vol.66, núm.2, Buenos Aires mar./abr. 2006.

DEBATE

Dra. Margossian: Muy bueno el trabajo. Quería hacerle una pregunta. Usted nombró al PASH, hiperplasia pseudoangiomatosa, como que tenía algún tipo de relación con el angiosarcoma. ¿Cuál es la relación en el desarrollo de un sarcoma posterior en la paciente y el pseudoangiosarcoma?

Dra. Real: Dentro de todos los trabajos que investigamos, todos de casuística muy baja, algunos mencionaron al PASH como diagnóstico diferencial, pero no tengo en este momento presente el motivo por el cual se presentó.

Dr. Castaño: Quiero hacer un comentario

respecto al síndrome de Stewart-Treves que no es exactamente un angiosarcoma de mama. El Stewart-Treves es un lifangiosarcoma en el brazo linfadematoso en una paciente con mastectomía. Tiene la histología muy semejante al sarcoma de Kaposi. Se veía ocasionalmente antes en esos grandes linfedemas en pacientes con mastectomía. No es un angiosarcoma de mama, es del brazo exactamente. También se vio algunos Stewart-Treves o símil sarcoma de Kaposi en las elefantiasis, en las parasitosis, en los linfedemas de los miembros inferiores.

Dra. Real: También tuvieron que hacer diferenciación en pacientes con HIV inmunodeprimidas por lo de Kaposi; hay una reunión ge-

neral dentro de los hemangiosarcomas. Por eso al principio hice la diferencia entre hemangiosarcoma y lifangiosarcoma. Es más, algunos dicen que el angiosarcoma es una metástasis, porque no es propiamente el tejido mamario, sino que está en el mesénquima. Pero esto último que estoy diciendo ya es una discusión más semántica que lo que está mencionando usted.

Dr. Castaño: Quería preguntarle si la paciente sigue libre de enfermedad, porque usted pasó una evolución de febrero o marzo de 2012.

Dra. Real: Cuando presentamos el trabajo, el año pasado, estaba libre de enfermedad. En este momento hizo una metástasis en calota y está siendo tratada en otro centro.