

Angiosarcoma mamario radioinducido: a propósito de un caso

Sara Tato-Varela^{1§}, Rosa Albalat-Fernández¹, Sara Pabón-Fernández², Diego Núñez-García³, Manolo La Calle-Marcos¹

¹Unidad de Gestión Clínica de Ginecología y Obstetricia, Hospital Universitario Virgen Macarena, Sevilla

²Servicio de Anatomía Patológica, Hospital Universitario Virgen Macarena, Sevilla

³Medicina de Familia y Comunitaria, Hospital Universitario Virgen Macarena, Sevilla

§Autor para correspondencia

Correspondencia:
Sara Tato Varela
UGC Obstetricia y Ginecología HUVM
Avenida Dr. Fedriani S/N
41008 Sevilla (España)
e-mail: s.tato.varela@gmail.com

Resumen

El angiosarcoma mamario radioinducido es una complicación tardía severa pero infrecuente del manejo conservador del cáncer de mama mediante cirugía y radioterapia [1]. Con frecuencia el diagnóstico inicial de esta entidad resulta complejo debido a que la forma de presentación es relativamente anodina, en forma de lesiones cutáneas papulares violáceas o rojizas típicamente multifocales [2]. Debido a la baja incidencia de este tumor existen limitados estudios prospectivos acerca del manejo terapéutico óptimo [3]. El tratamiento predilecto es la extirpación quirúrgica agresiva y el pronóstico es aciago, con tasas de supervivencia global del 12-20% a 5 años [4].

Introducción

La cirugía conservadora de mama con radioterapia adyuvante ha reemplazado en las últimas décadas a la mastectomía como el tratamiento estándar del cáncer de mama en estadios iniciales [1]. Los angiosarcomas mamarios secundarios a la radioterapia son una entidad rara cuya incidencia se estima en un 0.05% de todos los cánceres de mama [2] y sus criterios diagnósticos incluyen el antecedente de radioterapia y la latencia de 5-10 años desde la irradiación [3]. El pronóstico es malo, con alta tasa de recidivas y una elevada tendencia a metastatizar [4]. Presentamos a continuación un caso clínico de angiosarcoma mamario radioinducido intervenido en nuestro centro así como una revisión de la literatura en relación a esta estirpe tumoral.

Caso clínico

Mujer de 62 años que acudió en Diciembre del 2014 a la Unidad de Mama de nuestro centro por aparición de lesión cutánea en cuadrantes inferiores de mama izquierda. Entre sus antecedentes destacaban una hipertensión arterial, intervenciones en ambos miembros superiores por osteomielitis y el haber sido intervenida en 2006 de un carcinoma medular de mama izquierda estadio IA mediante cuadrantectomía y vaciamiento axilar (tumor de 0.8 cm grado III, RE 20%, RP negativo, Ki67 57% y CerbB2 2+, y ganglios negativos), habiendo requerido de radioterapia adyuvante posterior, la cual se administró sin incidencias.

Se realizó una mamografía que fue informada como BIRADS 2, por lo que se decidió la exéresis bajo anestesia local con resultado de angiosarcoma dérmico con cambios atribuibles a radioterapia. El tumor fue de 1 cm y ocupaba la dermis reticular, con estudio inmunohistoquímico positivo a CD31 y CD34, ausencia de HHV8 y elevado índice de proliferación (80%).

En la primera revisión posterior la paciente volvió a presentar múltiples lesiones dérmicas en cuadrantes ínfero-internos y súpero-externos de mama izquierda. Tras haber descartado mediante tomografía computarizada la existencia de invasión de planos profundos, se decidió la extirpación inicial de las lesiones con anestesia local, obteniéndose idéntico resultado (angiosarcoma dérmico que no contacta con bordes quirúrgicos) y la posterior mastectomía bilateral tras comentar el caso en comité de tumores. La mastectomía y su posoperatorio transcurrieron sin incidencias en Mayo 2015. En la mama derecha no se observaron hallazgos patológicos, en la mama izquierda se observó un foco de angiosarcoma a nivel de la dermis profunda y tejido subcutáneo de 1 cm de diámetro probablemente radioinducido. El estudio inmunohistoquímico fue positivo para CD31, CD34, FLI1 y se evidenciaron 4 mitosis x 10 CGA así como un Ki67 elevado.

En Agosto del 2015 la paciente volvió a consultar por aparición de tumoraciones en la cicatriz de mastectomía izquierda. Se extirparon 5 lesiones (una en zona esternal y 4 en zona pericatricial) bajo anestesia local obteniéndose de nuevo el resultado de angiosarcoma positivo para CD31, CD34, ERG y MYC que contactaba con los bordes de resección.

En el comité de tumores se decidió la extirpación de toda la piel afecta conjuntamente con Cirugía Plástica y la realización de un colgajo para cerrar el defecto cutáneo. Se realizó una resonancia magnética nuclear que evidenciaba

ausencia de infiltración del plano profundo. En Octubre del 2015 se llevó a cabo una exéresis radical incluyendo músculo pectoral mayor, fascia de los rectos y fascia del serrato anterior conservándose el borde libre del dorsal ancho (figura 1). Posteriormente se realiza la reconstrucción con colgajo fasciocutáneo libre procedente de muslo (figura 2). El postoperatorio transcurrió sin incidencias y la paciente recibió el alta 14 días tras la intervención, encontrándose la paciente asintomática en el momento de la redacción de este caso clínico.

Discusión

Uno de los riesgos asociados al uso de la radioterapia es el desarrollo secundario de tumores malignos, lo cual supuso ya un motivo de debate cuando surgió el manejo conservador del cáncer de mama, consistente en cirugía y radioterapia adyuvante [5]. Si bien el uso de esta modalidad terapéutica incrementa la probabilidad de desarrollar un sarcoma con respecto a las pacientes que no fueron irradiadas, el riesgo total es bajo y la evidencia actual sugiere que sólo un 3-6% de todos los sarcomas están relacionados con esta terapia adyuvante [6]. Cabe destacar que el riesgo de desarrollar un sarcoma secundario es mayor si la irradiación se llevó a cabo a edades más tempranas o si la paciente recibió adicionalmente quimioterapia [7]. Ya en 1983 Davies et al. [8] reportaron el primer caso de angiosarcoma mamario tras tumorectomía, linfadenectomía e irradiación por cáncer primario de mama.

El angiosarcoma es un tumor vascular sumamente agresivo, caracterizado por un patrón proliferativo rápido y una tendencia al crecimiento infiltrativo de cualquier órgano del cuerpo. Los angiosarcomas mamarios pueden aparecer de novo (angiosarcomas primarios) o como una complicación de la radioterapia o del linfedema crónico [9]. Los angiosarcomas clásicos o primarios suelen afectar a la piel de cabeza y cuello de pacientes de edad avanzada y constituyen la variante más frecuente (50-60%). Los asociados a linfedema crónico aparecen tras un período variable (4-27 años) casi siempre en un miembro con linfedema crónico secundario a mastectomía radical con linfadenectomía axilar (síndrome de Stewart-Treves) [4]. Los angiosarcomas secundarios a radioterapia cumplen los criterios de Cahan: historia de exposición a radioterapia, discordancia histológica entre el tumor primario y secundario y un período de latencia largo entre la irradiación y la aparición del sarcoma [10].

Al contrario de lo que ocurre en el angiosarcoma primario de mama, el cual suele aparecer en mujeres de 30-50 años, el angiosarcoma radioinducido afecta a mujeres de mayor edad (mediana de 67-71 años) unos 10.5 años tras la radioterapia para el tratamiento del cáncer de mama primario (la mediana de latencia de aparición varía desde 5 a 10 años). Se ha propuesto que con dosis de radioterapia superiores a 50 Gy se produce la apoptosis celular, sin embargo con dosis inferiores a esta cantidad se produce lesión de DNA e inestabilidad genómica. Probablemente por ello los sarcomas secundarios aparecen en los bordes de los campos de radiación, donde la dosis radioterápica es más heterogénea [11].

La patogenia del angiosarcoma radioinducido de mama no está clara. Se cree que la irradiación desencadena tanto una inestabilidad genómica como una mutación de oncogenes relevantes. Todos los estudios moleculares llevados a cabo en angiosarcomas radioinducidos presentan en común la inactivación del gen p53 así como la expresión y amplificación del oncogen MYC en la región

8q24 [12], si bien su ausencia no excluye el diagnóstico. Steth et al [13] hablan a favor de una asociación entre los angiosarcomas secundarios radioinducidos y las mutaciones de los genes BRCA1 y BRCA2, debido a una radiosensibilidad incrementada en estas pacientes así como una mayor susceptibilidad a la carcinogénesis en las células resultantes.

El angiosarcoma radioinducido suele afectar a la dermis cutánea, aunque ocasionalmente se puede desarrollar en el parénquima. Inicialmente puede asemejarse a un hematoma (lesiones violáceas planas), debutar en forma de nódulos sobreelevados multifocales violáceos o rojizos o adoptar una apariencia de eccema [9]. Cuando el tamaño tumoral se incrementa pueden aparecer úlceras o edema. Otros síntomas como el dolor son infrecuentes [2]. El crecimiento es explosivo en los tumores de alto grado y más insidioso en los de bajo grado. Su diagnóstico diferencial incluye las cutánides, el carcinoma erisipelatoide (metástasis cutáneas con clínica semejante a la erisipela) y las lesiones vasculares atípicas que aparecen 3-6 tras la irradiación por cáncer de mama [4].

Al examinarse con ultrasonidos estas lesiones presentan unas características variables, pudiendo adoptar un aspecto hipoecoico, hiperecoico o heterogéneo con o sin sombra acústica posterior [14]. Radiográficamente, el hallazgo de un engrosamiento cutáneo por mamografía o resonancia nuclear magnética (RNM) o la aparición de lesiones cutáneas que realzan con contraste en la RNM pueden levantar la sospecha de esta lesión tumoral secundaria [2].

El diagnóstico histológico de angiosarcomas radioinducidos moderada o pobremente diferenciados resulta relativamente sencillo, al observarse células endoteliales malignas positivas a la inmunotinción con factor VIII y PECAM-1 (CD31) (figura 3) que forman canales vasculares y se extienden en el estroma circundante [15]. Los angiosarcomas bien diferenciados pueden ser difíciles de diagnosticar, y han de diferenciarse de los hemangiomas y de las lesiones vasculares atípicas que aparecen tras la radioterapia [16]. Estas últimas lesiones no suelen exhibir mitosis elevada o atipia celular, aunque las células pueden ser hiper cromáticas y formar conglomerados vasculares anastomóticos con grados variables de inflamación [15]. Cabe destacar que en los angiosarcomas radioinducidos existe una amplificación v-myc myelocytomatosis viral oncogene homologue que no existe en las lesiones vasculares atípicas, lo cual podría ser usado para llegar al diagnóstico en casos complejos o ante limitación de tejido disponible [4].

El tratamiento de elección es la cirugía agresiva [4] con vistas a la extirpación de la lesión con margen de seguridad. Seinen et al. [1] reportan en su serie que la mastectomía tiene más probabilidad de alcanzar R0 (definido como margen libre >2 cm), aunque se observan altas tasas de recurrencia en los 6 primeros meses (14 de 23 pacientes). Otros autores sugieren que es el borde inferior el/* que más frecuentemente está afectado en el caso de una resección incompleta, por lo que podría plantearse la realización de resecciones agresivas que incluyan al músculo, en colaboración con cirujanos plásticos para la reconstrucción posterior [11].

Se ha postulado que el uso adyuvante de radioterapia hiperfraccionada y acelerada podría lograr un mejor control de la enfermedad tras cirugía [4]. En el caso de enfermedad inoperable o avanzada se recomienda tratamiento quimioterápico. Los angiosarcomas son particularmente sensibles a taxanos y doxorubicina liposomal, por lo que su administración semanal puede

considerarse una alternativa al tratamiento tradicional con antraciclinas con ifosfamida. Cabe reseñar que los efectos tóxicos asociados (cardíacos y neurológicos) no permiten prolongar esta terapia más allá de 6-7 meses habitualmente, así como que la existencia de resistencia secundaria tras respuesta es frecuente [9].

El pronóstico de los angiosarcomas mamarios primarios se relaciona directamente con el grado histológico y el tamaño [12]. El diagnóstico en estadio avanzado justifica el mal pronóstico de la mayoría de los pacientes. Estudios moleculares de especímenes de angiosarcoma radioinducido mediante hibridación genómica sugieren que ganancias en 7q u 8q se asocian con un peor pronóstico [17]. En general la supervivencia es pobre, cifrándose en torno a 3 años de media [14].

Conclusión

Los angiosarcomas radioinducidos de mama son una tumoración infrecuente y agresiva que hemos de sospechar ante la aparición de nódulos eritematovioláceos en una mama previamente irradiada. Su tratamiento de elección es la cirugía agresiva, llegando a la extirpación del músculo pectoral y reconstrucción posterior si fuera necesario para lograr márgenes libres. En casos avanzados o inoperables se han descrito buenas respuestas a la quimioterapia con taxanos y doxorubicina liposomal. El pronóstico global es malo, empeorando en el caso de tumores poco diferenciados.

Conflictos de interés

Los autores declaran que no existen conflictos de interés

Contribuciones de los autores

Todos los autores participaron en la búsqueda de bibliografía. STV se encargó de la elaboración del manuscrito. Todos los autores aprobaron la final versión del mismo.

Bibliografía

1. Seinen JM, Styring E, Verstappen V, von Steyern FV, Rydholm A, Suurmeijer AJH and Hoekstra HJ (2012) **Radiation-Associated Angiosarcoma After Breast Cancer: High Recurrence Rate and Poor Survival Despite Surgical Treatment with R0 Resection.** *Ann Surg Oncol* **19**,2700-2706
2. Vuille-dit-Bille RN, Sauter D, Pfofe D, Zagrallioğlu O, Jandali AR, Nadig J et al. (2013) **High-Grade Cutaneous Angiosarcoma of the Breast 8.5 Years after Radiotherapy.** *Breast J* **19**(4),435-436
3. Benevento R, Carafa F, Di Nardo D, Pellino G, Letizia A, Taddeo M, Gambardella A, Canonico S and Santoriello A (2015) **Angiosarcoma of the breast: a new therapeutic approach?** *Int J Surg Case Rep* **13**,30-32
4. Armengot-Carbó M, Roca-Estellés MJ, Quecedo-Estébanez E, Gimeno-Carpio E (2011) **Angiosarcoma cutáneo tras radioterapia por cáncer de mama** *Actas Dermo-Sifiliográficas* **103**(6),557-559
5. Roncadin M, Massarut S, Perin T, Arcicasa M, Canzonieri V, Rossi C et al. (1998) **Breast Angiosarcoma after Conservative Surgery, Radiotherapy and Prosthesis Implant.** *Acta Oncologica* **37**(2),209-211

6. Bjerkehagen B, Smeland S, Walberg L, Skjeldal S, Hall KS, Nesland JM et al. (2008) **Radiation-induced sarcoma: 25-year experience from the Norwegian Radium Hospital.** *Acta Oncologica* **47**(8),1475-82
7. O'Brien MM, Donaldson SS, Balise RR, Whittmore AS, Link MP (2010) **Second malignant neoplasms in survivors of pediatric Hodgkin's lymphoma with low-dose radiation and chemotherapy** *J Clin Oncol* **28**(7): 1232
8. Davies JD, Rees GJG, Mera SL (1983) **Angiosarcoma in irradiated postmastectomy chest wall.** *Histopathology* **7**,947–956
9. Zemanova M, Machalekova M, Sandorova M, Boljesikova E, Skultetyova M, Svec J et al. (2014) **Clinical management of secondary angiosarcoma after breast conservation therapy.** *Reports of practical oncology and radiotherapy* **19**, 37–46
10. Moreno-Merlo F, Hanna W (1998) **Cutaneous angiosarcoma after Breast-Conserving Surgery and Radiotherapy.** *Breast J* **4**(6),460-464
11. Arora TK, Terracina KP, Soong J, Idowu MO and Takabe K (2013) **Primary and secondary angiosarcoma of the breast.** *Gland Surgery* **3**(1),28-34
12. Shah S, Marilyn R (2016) **Radiation-Associated Angiosarcoma of the Breast: Clinical and Pathologic Features.** *Archives of Pathology & Laboratory Medicine* **140**(5),477-481.
13. Sheth GR, Cranmer LD, Smith BD, Grasso-Lebeau L, Lang JE (2012) **Radiation-induced sarcoma of the breast: a systematic review.** *Oncologist* **17**(3):405–418
14. Lim RF, Goei R (2007) **Angiosarcoma of the breast.** *Applications of current technology* **27**(1),125-130
15. Parham DM, Fisher C (1997) **Angiosarcomas of the breast developing post radiotherapy.** *Histopathology* **31**,189-195
16. Perez-Ruiz E, Ribelles N, Sanchez-Muñoz A, Roman A, Marquez A (2009) **Response to paclitaxel in a radiotherapy-induced breast angiosarcoma.** *Acta Oncologica* **4**(7),1078-1079
17. Kirova YM, Vilcoq JR, Asselain B, Sastre-Garau X, Fourquet A (2005) **Radiation-Induced Sarcomas after Radiotherapy for Breast Carcinoma.** *Cancer* **104**(4),856-63.

Figuras

Figura 1. Exéresis radical del tejido afecto incluyendo músculo pectoral mayor, fascia de los rectos y fascia del serrato anterior. Se conserva el borde libre del dorsal ancho.



Figura 2. Resultado tras la reconstrucción con colgajo fasciocutáneo libre procedente de muslo



Figura 3. Ampliación a 20x del estudio anatomopatológico definitivo de nuestro caso, donde se observa la positividad para CD31.

