

## Angiosarcoma en mama irradiada: descripción de un caso

Laura Peramiqúel<sup>a</sup>, M. Asunción Barnadas<sup>a</sup>, José Sancho<sup>b</sup>, Román Curell<sup>b</sup>, M. Carmen Alonso<sup>c</sup>, M. Josefina Fuentes<sup>d</sup>, Sonia Pernas<sup>c</sup>, Antonio Gómez<sup>c</sup> y Agustín Alomar<sup>a</sup>

<sup>a</sup>Servicios de Dermatología. Hospital de la Santa Creu i Sant Pau. Barcelona. España.

<sup>b</sup>Servicios de Anatomía Patológica. Hospital de la Santa Creu i Sant Pau. Barcelona. España.

<sup>c</sup>Servicios de Oncología Médica. Hospital de la Santa Creu i Sant Pau. Barcelona. España.

<sup>d</sup>Servicios de Oncología Radioterápica. Hospital de la Santa Creu i Sant Pau. Barcelona. España.

**Resumen.**—Se han descrito angiosarcomas cutáneos posradioterapia en diferentes localizaciones corporales, incluyendo la mama.

Presentamos un caso de angiosarcoma cutáneo sobre una mama previamente irradiada diagnosticado a los 6 años de haber tratado el carcinoma mamario.

Se trata de una mujer de 44 años con antecedentes de carcinoma ductal de mama derecha tratado con tumorectomía, linfadenectomía axilar, quimioterapia (FEC) y radioterapia que a los 6 años presentó una placa indurada violácea con un nódulo satélite en la misma mama. La histología de las biopsias cutáneas mostró una proliferación angiomatosa en toda la dermis sin atipia celular. Considerando la clínica, los antecedentes y los cambios observados por mamografía, se decidió realizar una exéresis completa de la lesión y posteriormente una mastectomía simple; se confirmó el diagnóstico de angiosarcoma. Posteriormente, la paciente realizó tratamiento con paclitaxel con un aparente control de la enfermedad. A pesar de esto, 2 años y un mes después, el angiosarcoma ha recidivado en la porción interna de la cicatriz de la mastectomía. Se ha realizado tratamiento con paclitaxel y una nueva exéresis quirúrgica del área lesional.

Esta complicación suele aparecer a los 5-10 años posteriores al tratamiento con radioterapia, por lo que ante cualquier lesión angiomatosa tardía sobre piel previamente irradiada debe descartarse un posible angiosarcoma.

**Palabras clave:** angiosarcoma, radioterapia, mama.

### ANGIOSARCOMA IN AN IRRADIATED BREAST: A CASE DESCRIPTION

**Abstract.**—Post-radiotherapy cutaneous angiosarcomas have been described in different locations, including the breast.

We present a case of cutaneous angiosarcoma of the breast, diagnosed 6 years after a carcinoma of the breast had been treated with radiation.

The patient was a 44-year-old female with a history of ductal carcinoma (CA) of the right breast treated with tumorectomy, axillary lymphadenectomy, chemotherapy (FEC) and radiotherapy, who 6 years later presented with a violaceous, indurated plaque with a satellite nodule on the same breast. The histology of the skin biopsies showed angiomatous proliferation throughout the entire dermis, with no cellular atypia. Considering the patient's symptoms, history and the changes observed via mammography, it was decided to completely excise the lesion followed by a simple mastectomy, with the diagnosis of angiosarcoma being confirmed. The patient was later treated with paclitaxel, and the disease was apparently controlled. Despite this fact, two years and one month later, the angiosarcoma recurred on the internal area of the mastectomy scar. The patient was treated with paclitaxel, and surgical excision of the lesion area was once again performed.

This complication usually appears 5-10 years after treatment with radiotherapy, so angiosarcoma should be ruled out if any angiomatous lesions later appear on skin that had been irradiated.

**Key words:** angiosarcoma, radiotherapy, breast.

### INTRODUCCIÓN

Los angiosarcomas derivan de células endoteliales presentes en la mayoría de órganos internos, pero afectan de forma preferente a las glándulas mamarias, el hígado, los huesos y el músculo estriado<sup>1</sup>.

Los angiosarcomas cutáneos primarios son una neoplasia poco frecuente de la que destacan tres variantes: idiopática, de presentación en ancianos y localizada predominantemente en cabeza y cuello<sup>2</sup>; se-

cundaria a linfedema crónico de las extremidades, como el linfangiosarcoma de Stewart-Treves posmastectomía, y posterior a irradiación<sup>3</sup>.

Desde el inicio de la generalización del tratamiento conservador del carcinoma mamario —consistente en combinar una cuadrantectomía, segmentectomía o tumorectomía amplia junto a una linfadenectomía total y después radioterapia superficial de la mama (50 Gy) y sobreimpresión del lecho tumoral (15 Gy) sin irradiar la axila— se ha descrito la aparición posterior de diferentes sarcomas radioinducidos. Entre éstos destacan en orden de frecuencia el angiosarcoma, el histiocitoma fibroso maligno, el sarcoma osteogénico y el fibrosarcoma<sup>4-7</sup>. Se ha observado que el periodo de latencia del diagnóstico del sarcoma respecto al tratamiento del carcinoma mamario suele ser inferior en los casos de terapia conservadora con ra-

#### Correspondencia:

Laura Peramiqúel. Departamento de Dermatología.

Hospital de la Santa Creu i Sant Pau.

St. Antoni M.<sup>8</sup> Claret, 67. 08025 Barcelona. España.

Lperamiqúel@hsp.santpau.es

Recibido el 21 de enero de 2004.

Aceptado el 8 de septiembre de 2005.

dioterapia adyuvante que en tratamientos más radicales. Este intervalo también muestra diferencias en función del tipo histológico de sarcoma. Entre todos ellos, el angiosarcoma es el que presenta un menor periodo de latencia, habitualmente entre 5 y 10 años, mientras que el resto de sarcomas radioinducidos suelen presentarse después de 10 años<sup>4,8</sup>.

El primer caso de angiosarcoma de mama posterior a un tratamiento con radioterapia adyuvante tras mastectomía radical fue descrito por Maddox et al en 1981<sup>9</sup>. Posteriormente, se describieron otros casos aislados y no fue hasta el año 1987 cuando Body et al<sup>10</sup> describieron el primer caso asociado a un tratamiento quirúrgico conservador con radioterapia. En la literatura inglesa se ha informado aproximadamente de 100 casos de angiosarcomas posteriores a esta terapia conservadora del carcinoma mamario. Aunque el angiosarcoma sigue considerándose una complicación poco frecuente, su incidencia se ha incrementado con la tendencia a elegir esta modalidad terapéutica que generaliza la indicación de un tratamiento de radioterapia adyuvante en las neoplasias de mama<sup>11</sup>.

Presentamos un caso de angiosarcoma bien diferenciado en una mama tratada previamente con tumorectomía y radioterapia por un carcinoma mamario que planteó serias dificultades diagnósticas.

## DESCRIPCIÓN DEL CASO

Una mujer de 44 años, con antecedentes de carcinoma ductal infiltrante de mama derecha (pT1N2Mo) diagnosticado en 1995 y tratado con tumorectomía y linfadenectomía axilar (6 ganglios afectados de 12), siguió tratamiento con quimioterapia (fluorouracilo, epirrubicina y ciclofosfamida) en 6 ciclos y posteriormente con radioterapia (<sup>60</sup>Co en mama, fosa supraclavicular y ápex axilar, 50 Gy y electrones de acelerador



Fig. 1.—Aspecto clínico de la paciente en la que se observa una placa violácea indurada con un nódulo satélite.

lineal de 12 Mev en el lecho quirúrgico de la tumorectomía 16 Gy).

A finales del año 2001, 6 años después del diagnóstico del carcinoma mamario, la paciente observó la aparición de una lesión por la que consultó en abril del año 2002. A la exploración presentaba una placa indurada violácea con un nódulo satélite de diámetro conjunto 40 × 27 mm situados en el cuadrante superior interno de la mama derecha (fig. 1). La histología de dos biopsias en sacabocados mostró una proliferación angiomatosa que ocupaba toda la dermis y que estaba formada por estructuras vasculares irregulares que disecaban los haces de colágeno, con paredes vestidas focalmente por varias capas de células endoteliales. No se observaba atipia celular (figs. 2A y B).

Considerando la clínica, los antecedentes, el edema cutáneo focal y la afectación de la grasa observada por mamografía, se decidió realizar una exéresis amplia de la lesión incluyendo hasta la hipodermis. En dicha resección se detectó una proliferación vascular de características similares a la observada en la dermis que infiltraba todo el tejido celular subcutáneo. Al estar

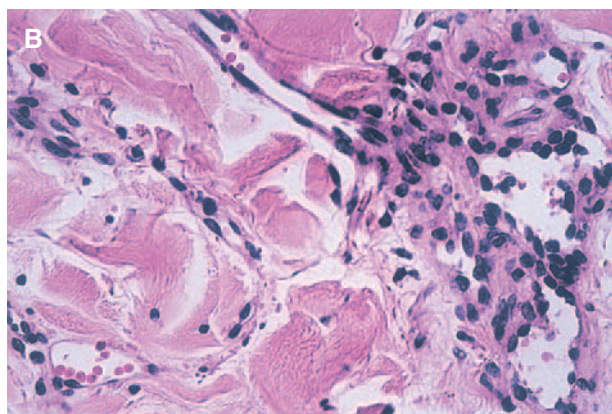
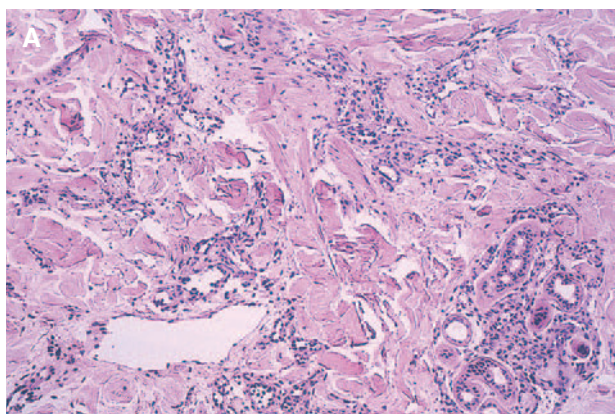


Fig. 2.—A) Imagen histológica de una biopsia cutánea que muestra una proliferación vascular entre los haces de colágeno en la dermis reticular. (Hematoxilina-eosina, × 100.) B) Detalle de los vasos en el que se observa una proliferación de células endoteliales sin atipia celular. (Hematoxilina-eosina, ×400.)



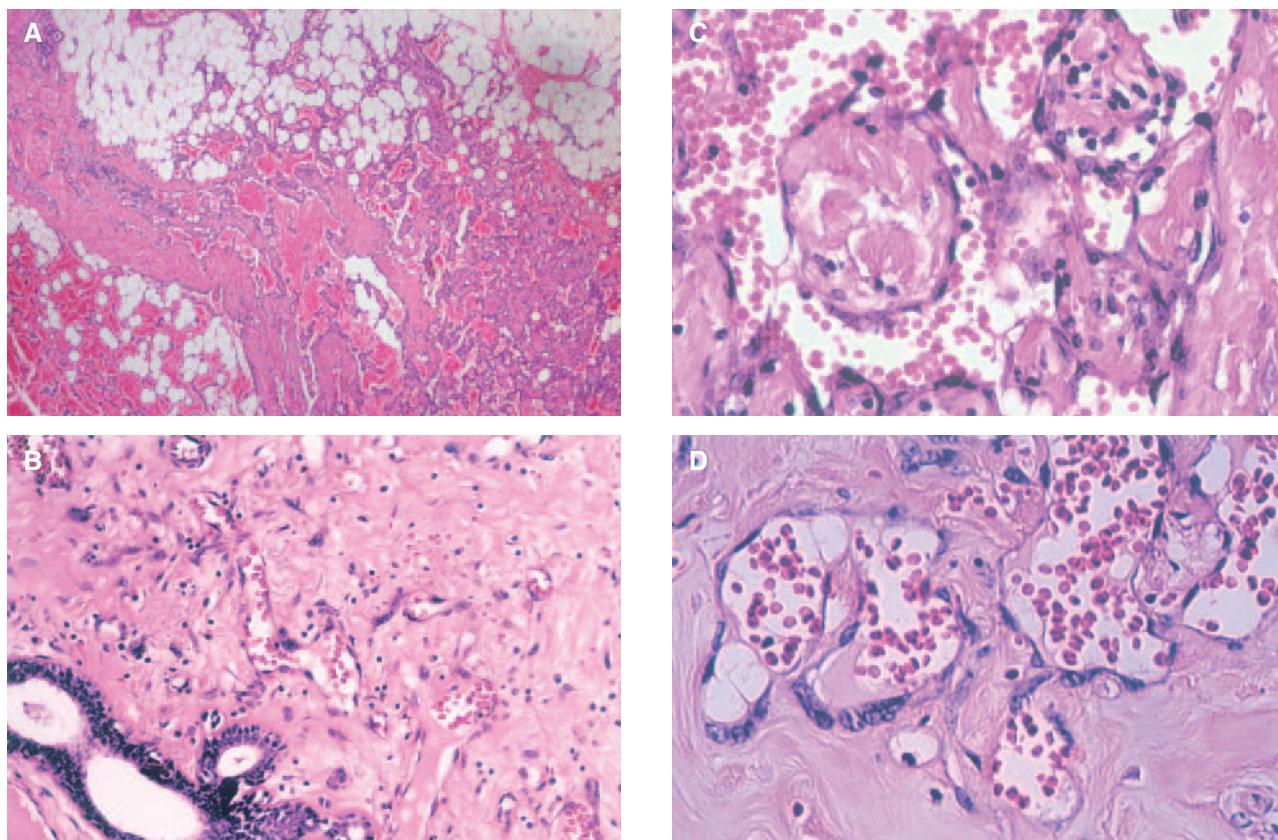


Fig. 3.—A) Aspecto histopatológico de la pieza de mastectomía en la que se aprecia una proliferación vascular con áreas de hemorragia. (Hematoxilina-eosina,  $\times 200$ .) B) Detalle de dicha pieza en que destaca la disección de los haces de colágeno por la proliferación vascular. (Hematoxilina-eosina,  $\times 200$ .) C y D) A mayor aumento se observan algunos vasos con atipia celular. (Hematoxilina-eosina,  $\times 400$ .)

los márgenes afectados, se practicó una reexéresis cuyo examen anatomopatológico evidenció la misma proliferación vascular con focos de atipia celular que alcanzaba, así mismo, los márgenes de la pieza estudiada. Por este motivo se realizó posteriormente una mastectomía simple. En esta pieza de mastectomía de  $19,5 \times 17 \times 5$  cm se observó en la porción central una lesión de contornos irregulares de color grisáceo-rojizo de 2 cm y otra de  $4,5 \times 3 \times 1,5$  cm también de contornos irregulares y aspecto hemorrágico. El estudio histopatológico de estas lesiones mostró una proliferación vascular difusa que disecaba los haces de colágeno (fig. 3A). Algunos vasos mostraban células endoteliales con varios núcleos, prominentes, de aspecto atípico y que confirmaban el diagnóstico de angiosarcoma (figs. 3B y C). Ni la piel ni el pezón mostraron alteraciones significativas. Los límites de resección de la pieza estaban libres de lesión. La paciente realizó 6 ciclos de paclitaxel y consiguió un aparente control de la enfermedad.

En mayo del año 2004 consultó nuevamente por la aparición de dos máculas violáceas de  $20 \times 20$  mm y  $3 \times 3$  mm, con márgenes mal definidos, en la porción interna de la cicatriz de la mastectomía de 4 días de evolución. La histología de estas lesiones mostró una

proliferación vascular con un endotelio prominente y patrón de crecimiento infiltrativo similar a la pieza de la mastectomía previa. La paciente ha recibido 6 nuevos ciclos de paclitaxel y se ha realizado una nueva exéresis quirúrgica del área lesional. La pieza quirúrgica ha mostrado nuevamente imágenes de hiperplasia angiomasosa con atipia infiltrando el tejido muscular subyacente.

## DISCUSIÓN

Se han descrito angiosarcomas cutáneos tras radioterapia en diferentes localizaciones como la cara, el cuero cabelludo, las paredes abdominal<sup>9,12</sup> y torácica<sup>9,13</sup>, las regiones perianal y cervical<sup>9</sup>, las extremidades y la mama<sup>8,11,14-20</sup>. El desarrollo de angiosarcomas es una complicación conocida de la terapia del cáncer de mama; se relaciona con el linfedema crónico de las extremidades superiores después de una mastectomía radical, también llamado síndrome de Stewart-Treves, o con la radioterapia utilizada en tratamiento conservador. A diferencia de las pacientes afectas del síndrome de Stewart-Treves que desarrollan el angiosarcoma en el brazo ipsolateral a la mama afectada, las pacien-

tes tratadas con radioterapia desarrollan las lesiones angiomatosas en la mama o en la pared torácica<sup>14</sup>.

En los últimos años se prefiere tratar los tumores de mama primarios localizados empleando la combinación de una excisión local amplia o una segmentectomía con radioterapia, en lugar de la mastectomía. Esta tendencia se ha relacionado con un aumento de recidivas locales y un aumento significativo del riesgo de presentar un angiosarcoma secundario en la zona de piel tratada. Este incremento del riesgo de angiosarcoma queda reflejado en la serie de Strobbe et al<sup>5</sup>, quienes estiman una incidencia de angiosarcoma en mamas previamente irradiadas del 0,16 % frente a los angiosarcomas mamarios primarios, que suponen menos del 0,01 % del total de neoplasias mamarias<sup>21</sup>.

Los angiosarcomas en mamas tratadas con terapia conservadora suelen ser superficiales y en pocas ocasiones afectan en profundidad hasta el parénquima. Suelen presentarse en mujeres de más de 60 años después de unos 6-7 años de recibir tratamiento con radioterapia. En cambio, los angiosarcomas de mama primarios afectan al parénquima mamario y suelen diagnosticarse en mujeres más jóvenes, entre 20 y 40 años<sup>21</sup>.

Clínicamente las lesiones del angiosarcoma cutáneo son variadas y muestran cierta correlación con el grado de diferenciación histológica que presentan. Habitualmente los angiosarcomas de bajo grado suelen presentarse como pápulas o nódulos eritematovioláceos, con superficie irregular, no dolorosos y frecuentemente rodeados de lesiones satélites similares. Estas lesiones satélites también pueden estar presentes en algunos angiosarcomas indiferenciados. Los angiosarcomas más indiferenciados suelen iniciarse como un área eritematosa que se sobreeleva u oscurece, aumenta rápidamente de tamaño, sangra con facilidad y se ulcera<sup>1</sup>.

Los hallazgos de la mamografía suelen ser inespecíficos y muestran un engrosamiento cutáneo y/o una masa superficial mal definida. En cambio, la resonancia magnética puede ayudar a identificar lesiones clínicamente sospechosas, mostrando hipercaptación en las lesiones<sup>11</sup>.

El curso clínico del angiosarcoma viene determinado en gran parte por su grado de diferenciación. Los casos de angiosarcomas de alto grado presentan crecimiento explosivo y muy frecuentes recidivas a pesar de realizar una resección radical. En cambio, los angiosarcomas de bajo grado suelen presentar un curso más insidioso, aunque existe el riesgo de recidiva local<sup>11,14</sup>.

Nuestro caso ilustra las dificultades que se pueden presentar ante el diagnóstico de angiosarcoma. En esta enferma, las primeras biopsias cutáneas no mostraron atipia ni un patrón de crecimiento claro de angiosarcoma. Fueron las imágenes de la mamografía, que sugerían la presencia de un proceso expansivo profundo, las que aconsejaron la realización de exé-

**TABLA 1.** DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL ENTRE EL ANGIOSARCOMA MALIGNO Y LAS POLIFERACIONES VASCULARES BENIGNAS SOBRE PIEL IRRADIADA

<i>Malignidad</i>	<i>Benignidad</i>
Atipia de células endoteliales	Ausencia de atipia celular
Mitosis	Ausencia de mitosis
Nucléolos prominentes	Nucléolos pequeños o ausentes
Crecimiento irregular	Crecimiento relativamente vertical, en cuña circunscrita
Áreas hemorrágicas	Sin áreas hemorrágicas
Infiltración y destrucción de anejos cutáneos	Sin infiltración y destrucción de anejos cutáneos
Áreas sólidas de células endoteliales neoplásicas	Sin áreas sólidas de células endoteliales neoplásicas
Necrosis	Sin necrosis

sis más amplia. En estas piezas sí se observó una clara atipia y unos cambios histológicos que permitieron realizar un diagnóstico de certeza, que supuso la práctica de mastectomía. En la reciente revisión realizada por Rao et al<sup>21</sup> se informa de tres nuevos casos de angiosarcoma mamario después de radioterapia, dos de los cuales también mostraron dificultades diagnósticas iniciales debido al estudio de muestras superficiales de las lesiones biopsiadas. Con esto se remarca la necesidad de obtener biopsias amplias de las lesiones estudiadas para facilitar el diagnóstico histopatológico. Esto se debe a que en la piel de las mamas previamente irradiadas pueden desarrollarse otras neoformaciones de origen vascular o linfático con posibles cambios malignos, pero que no recidivan ni muestran riesgo de transformación maligna. Estas lesiones benignas se presentan predominantemente en forma de pápulas solitarias o múltiples, vesículas o placas eritematosas<sup>22,23</sup> (tabla 1).

Respecto al tratamiento de los angiosarcomas cutáneos mamarios posteriores a radioterapia, éste debe iniciarse con la realización de una resección quirúrgica agresiva, generalmente una mastectomía total. Las recidivas locales del tumor son frecuentes a pesar de la resección amplia del tumor incluso con márgenes libres<sup>4,11,21</sup>.

Debido a la dificultad para controlar localmente el tumor con tratamiento quirúrgico único, se ha planteado la radioterapia hiperfraccionada como una terapia adyuvante, sobre todo en angiosarcomas de alto grado con un crecimiento explosivo<sup>11</sup>. Referente a la quimioterapia únicamente el paclitaxel ha mostrado cierta actividad frente al angiosarcoma en pacientes con angiosarcomas en otras localizaciones<sup>24</sup>. A nuestra

paciente se le realizó una resección amplia del angiosarcoma con una mastectomía simple y se realizó tratamiento posterior con paclitaxel. A pesar de esto, 2 años y un mes después presentó una recidiva del angiosarcoma que se trató nuevamente con paclitaxel previo a la exéresis quirúrgica.

### BIBLIOGRAFÍA

- Girard C, Johnson WC, Graham JH. Cutaneous angiosarcoma. *Cancer*. 1970;26:868-83.
- Jones EW. Dowling oration 1976. Malignant vascular tumours. *Clin Exp Dermatol*. 1976;1:287-312.
- Weedon D. *Skin Pathology*. Hong Kong: Harcourt Publishers; 1999. p. 845-7.
- Blanchard DK, Reynolds C, Grant CS, Farley DR, Donohue JH. Radiation-induced breast sarcoma. *Am J Surg*. 2002;184:356-8.
- Strobbe LJ, Peterse HL, Van Tinteren H, Wijnmaalen A, Rutgers EJ. Angiosarcoma of the breast after conservation therapy for invasive cancer, the incidence and outcome. An unforeseen sequela. *Breast Cancer Res Treat*. 1998;47:101-9.
- 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. *Radiother Oncol*. 1994;30:271-3.
- Pierce SM, Recht A, Lingos TI, et al. Long-term radiation complications following conservative surgery (CS) and radiation therapy (RT) in patients with early stage breast cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 1992;23:915-23.
- Huang J, Mackillop WJ. Increased risk of soft tissue sarcoma after radiotherapy in women with breast carcinoma. *Cancer*. 2001;92:172-80.
- Maddox JC, Evans HL. Angiosarcoma of skin and soft tissue: a study of forty-four cases. *Cancer*. 1981;48:1907-21.
- Body G, Sauvanet E, Calais G, Fignon A, Fetissof F, Lansac J. Angiosarcome cutané du sein après adénocarcinome mammaire opéré et irradié. *J Gynecol Obstet Biol Reprod*. 1987;16:479-83.
- Monroe AT, Feigenberg SJ, Mendenhall NP. Angiosarcoma after breast-conserving therapy. *Cancer*. 2003;97:1832-40.
- Wiklund TA, Blomqvist CP, Raty J, Elomaa I, Rissanen P, Miettinen M. Postirradiation sarcoma. Analysis of a nationwide cancer registry material. *Cancer*. 1991;68:524-31.
- Laskin WB, Silverman TA, Enzinger FM. Postradiation soft tissue sarcomas. An analysis of 53 cases. *Cancer*. 1988;62:2330-40.
- Moskaluk CA, Merino MJ, Danforth DN, Medeiros LJ. Low-grade angiosarcoma of the skin of the breast: a complication of lumpectomy and radiation therapy for breast carcinoma. *Hum Pathol*. 1992;23:710-4.
- Rubín E, Maddox WA, Mazur MT. Cutaneous angiosarcoma of the breast 7 years after lumpectomy and radiation therapy. *Radiology*. 1990;174:258-60.
- Davies JD, Rees GJ, Mera SL. Angiosarcoma in irradiated post-mastectomy chest wall. *Histopathology*. 1983;7:947-56.
- Givens SS, Ellerbroek NA, Butler JJ, Libshitz HI, Hortobagyi GN, McNeese MD. Angiosarcoma arising in an irradiated breast. A case report and review of the literature. *Cancer*. 1989;64:2214-6.
- Otis CN, Peschel R, McKhann C, Merino MJ, Duray PH. The rapid onset of cutaneous angiosarcoma after radiotherapy for breast carcinoma. *Cancer*. 1986;57:2130-4.
- Cozen W, Bernstein L, Wang F, Press MF, Mack TM. The risk of angiosarcoma following primary breast cancer. *Br J Cancer*. 1999;81:532-6.
- Mills TD, Vinnicombe SJ, Wells CA, Carpenter R. Angiosarcoma of the breast after wide local excision and radiotherapy for breast carcinoma. *Clin Radiol*. 2002;57:63-6.
- Rao J, Dekoven JG, Beatty JD, Jones G. Cutaneous angiosarcoma as a delayed complication of radiation therapy for carcinoma of the breast. *J Am Acad Dermatol*. 2003;49:532-8.
- Requena L, Kutzner H, Mentzel T, Durán R, Rodríguez-Peralto JL. Benign vascular proliferations in irradiated skin. *Am J Surg Pathol*. 2002;26:328-37.
- Díaz-Cascajo C, Borghi S, Weyers W, Retziuff H, Requena L, Metzger D. Benign lymphangiomatous papules of the skin following radiotherapy: a report of five new cases and review of the literature. *Histopathology*. 1999;35:319-27.
- Fata F, O'Reilly E, Ilson D, et al. Paclitaxel in the treatment of patients with angiosarcoma of the scalp or face. *Cancer*. 1999;86:2034-7.