



ACTAS Derma-Sifiliográficas

Full English text available at
www.actasdermo.org



REVISIÓN

Sarcoma de Kaposi y angiosarcoma cutáneo: directrices para el diagnóstico y tratamiento



C. Requena^a, M. Alsina^b, D. Morgado-Carrasco^b, J. Cruz^c, O. Sanmartín^a,
C. Serra-Guillén^a y B. Llombart^{a,*}

^a Servicio de Dermatología, Instituto Valenciano de Oncología, Valencia, España

^b Servicio de Dermatología, Hospital Clínic de Barcelona, Universitat de Barcelona, Barcelona, España

^c Servicio de Anatomía Patológica, Instituto Valenciano de Oncología, Valencia, España

Recibido el 11 de febrero de 2018; aceptado el 24 de junio de 2018

Disponible en Internet el 24 de septiembre de 2018

PALABRAS CLAVE

Sarcoma;
Cutáneo;
Angiosarcoma;
Sarcoma de Kaposi;
Diagnóstico;
Tratamiento

KEYWORDS

Sarcoma;
Cutaneous;
Angiosarcoma;
Kaposi sarcoma;
Diagnosis;
Treatment

Resumen El sarcoma de Kaposi es un sarcoma vascular con cuatro variantes clínicas: el clásico, que asienta preferentemente en las extremidades de pacientes ancianos, de curso crónico y poco agresivo; el endémico de África central; el de pacientes inmunodeprimidos, y el asociado a SIDA. En todas las variedades se ha demostrado que el virus herpes tipo 8 es el agente etiológico. El angiosarcoma cutáneo es una de las neoplasias cutáneas de peor pronóstico, con gran tendencia a la recidiva local y una supervivencia a 5 años del 10-50%. Existen 3 grandes variedades de angiosarcomas cutáneos: los idiopáticos de cara y cuero cabelludo, los desarrollados sobre áreas de linfedema crónico y los que aparecen sobre áreas de piel irradiada. El único tratamiento potencialmente curativo es la cirugía asociada o no a radioterapia, pero su mala delimitación y su carácter multicéntrico obligan en muchos casos a emplear tratamientos paliativos con quimio y/o radioterapia.

© 2018 AEDV. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Todos los derechos reservados.

Kaposi Sarcoma and Cutaneous Angiosarcoma: Guidelines for Diagnosis and Treatment

Abstract Kaposi sarcoma is a vascular sarcoma with 4 clinical variants: classic Kaposi sarcoma, which mainly affect the extremities of elderly patients and follows a chronic, generally indolent course; African Kaposi sarcoma; immunosuppression-associated Kaposi sarcoma; and AIDS-associated Kaposi sarcoma. Type 8 human herpesvirus is the etiologic agent in all 4 variants. Cutaneous angiosarcoma is a cutaneous neoplasm with a very poor prognosis. It carries a high probability of local relapse and has a 10% to 15% survival rate at 5 years. There are 3 main variants of cutaneous angiosarcoma: idiopathic angiosarcoma of the face and scalp;

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: beatriz.llombart@uv.es (B. Llombart).

Stewart-Treves syndrome; and postradiation angiosarcoma. The only potentially curative treatment is surgery with or without radiotherapy. However, its indistinct borders and multicentric nature mean that treatment is often palliative with chemotherapy, radiotherapy, or both.
© 2018 AEDV. Published by Elsevier España, S.L.U. All rights reserved.

Sarcoma de Kaposi

El sarcoma de Kaposi (SK) es un tumor angioproliferativo asociado a la infección por virus herpes humano tipo 8 (VHH-8)^{1,2}. Se describen 4 variantes (tabla 1):

Sarcoma de Kaposi clásico. Es un tumor infrecuente que afecta a hombres^{1,3} del área mediterránea o centroeuropea, con una incidencia entre 0,18-13,2 casos/10⁶⁴, siendo más frecuente en hombres con edema crónico de piernas, diabetes mellitus y usuarios de corticoides. Se presenta como placas o nódulos eritematovioláceos, únicos o múltiples, de crecimiento lento, asociado raramente a linfedema de extremidades y afectación gastrointestinal y ganglionar. El curso clínico es indolente, y un 2% de los pacientes fallecen por enfermedad diseminada.

Sarcoma de Kaposi endémico. Descrito en África ecuatorial, afecta a adultos jóvenes o prepúberes. En los adultos sigue un curso indolente o agresivo con afectación de tejido subcutáneo y óseo, mientras que en los niños se manifiesta agresivo con linfadenopatías generalizadas, compromiso visceral y ausencia de (o escasas) lesiones cutáneas⁵.

Sarcoma de Kaposi asociado a inmunosupresión (o iatrogénico). Descrito en pacientes en tratamiento inmunosupresor, preferentemente trasplantados. El riesgo de desarrollar SK se estima entre 150 a 200 veces el de la población general, con un tiempo promedio de 18 meses⁶.

Sarcoma de Kaposi asociado a VIH (o epidémico). Descrito, en hombres que tienen sexo con hombres (HSH)-VIH+. Previo a la terapia antirretroviral de gran actividad (TARGA) se calculaba que un 25% de los HSH-VIH+ desarrollarían un SK, porcentaje que ha disminuido progresivamente^{2,7} (figs. 1 y 2). En estos pacientes puede afectar la piel y mucosas, ganglios linfáticos, tracto gastrointestinal, pulmones, bazo e hígado⁷. También se ha documentado SK en HSH-VIH-, de curso indolente⁸.



Figura 1 Sarcoma de Kaposi en paciente con sida. Pápulas eritematovioláceas en la punta nasal, la comisura labial y la mejilla izquierda.



Figura 2 Sarcoma de Kaposi clásico localizada en piernas. Nódulos y placas eritematomarrónceas en la extremidad inferior.

Diagnóstico

El diagnóstico es clínico, pero es recomendable confirmarlo por biopsia. En el examen anatomopatológico se observan en todo el grosor de la dermis células fusiformes, proliferación de vasos irregulares con hendiduras vasculares, con extravasación de hematíes, e infiltrado leucoplasmocitario

Tabla 1 Epidemiología y características clínicas de los distintos subtipos de sarcoma de Kaposi

	SK clásico	SK endémico	SK asociado a VIH	SK asociado a inmunosupresión
Edad	> 60 años	30-45 años	20-50 años	< 60 años
Grupos de riesgo	Origen mediterráneo y judíos	Población africana	Infectados por VIH, HSH	Trasplantados, enfermedades autoinmunes
Localización	Miembros inferiores	Miembros inferiores	Cefálico, oral, visceral	Extremidades
Manifestaciones extracutáneas	Infrecuentes	Frecuentemente linfadenopático	Frecuentes	Posibles
Evolución	Curso indolente	Progresivo	Agresivo. Puede regresar con antirretrovirales	Variable, puede regresar con disminución de la inmunosupresión

HSH: hombres que tiene sexo con hombres; SK: sarcoma de Kaposi; VIH: virus de la inmunodeficiencia humana.

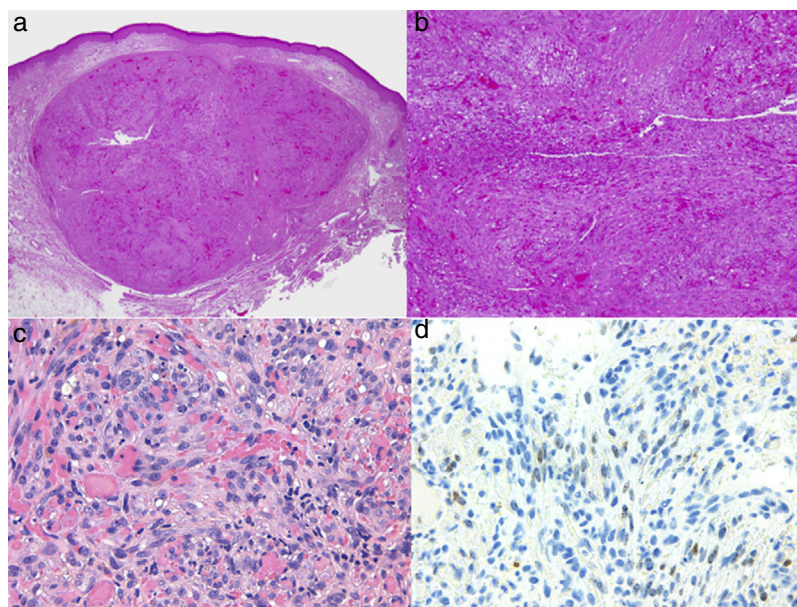


Figura 3 Histología del sarcoma de Kaposi.

- a) Visión panorámica de sarcoma de Kaposi en fase nodular. Nódulo bien circunscrito en dermis.
 b) Lesión densamente celular con algún espacio en forma de grieta.
 c) Detalle de las células fusiformes y de los hematíes en el interior de los pequeños vasos.
 d) Positividad nuclear para la inmunohistoquímica VHH-8 específica del sarcoma de Kaposi.

y glóbulos hialinos intra y extracelulares, así como el denominado signo del promontorio (fig. 3). La PCR y la tinción inmunohistoquímica para la detección del antígeno nuclear asociado a latencia (LANA-1) del virus VHH-8 son positivos¹.

Estadificación y pruebas complementarias

Sarcoma de Kaposi clásico. Dada la clínica (edad, afectación local, infrecuente afectación visceral y curso indolente), es suficiente la exploración cutánea y ganglionar. Las pruebas complementarias se realizan si el paciente presenta síntomas de compromiso visceral⁵.

Sarcoma de Kaposi asociado a inmunosupresión. Al igual que en el SK asociado a VIH, no existe una estadificación consensuada para el SK asociado a inmunosupresión, por lo que

las pruebas y los criterios de aplicación que se recomiendan son habitualmente los mismos que en el SK asociado a VIH.

Sarcoma de Kaposi asociado a VIH. No existe un sistema de estadificación aceptado. Se recomienda realizar una radiografía de tórax y, en caso de detectar alteraciones sugerentes de compromiso pulmonar, una broncoscopia o una tomografía computarizada de tórax. También se aconseja descartar sangre oculta en heces y, si es positiva, realizar una endoscopia digestiva.

El *AIDS Clinical Trials Group Oncology Committee* propuso en 1989 una estadificación (tabla 2) basada en la extensión de la enfermedad, recuento de linfocitos T CD4 y compromiso sistémico (enfermedades oportunistas, síntomas B como fiebre, pérdida de peso o diarrea persistente, y rendimiento menor a 70 puntos de la escala de Karnofsky). Un análisis prospectivo mostró que estas variables se

Tabla 2 Estadificación propuesta por el *AIDS Clinical Trials Group Oncology Committee*

	Buen pronóstico (0)	Mal pronóstico (1)
Tumor	Tumor confinado a la piel o a ganglios o mínima afectación oral	Tumor asociado a edema o ulceración Afectación oral grave SK digestivo SK visceral (no ganglionar)
Inmunidad	CD4 \geq 200/ μ l	CD4 < 200/ μ l
Enfermedad sistémica	Sin enfermedades oportunistas o muguet Sin síntomas B Índice de Karnofsky \geq 70	Infecciones oportunistas o muguet Síntomas B ^a Índice de Karnofsky < 70 Otras enfermedades relacionadas con el VIH (p.ej., enfermedad neurológica o linfoma)

SK: sarcoma de Kaposi; VIH: virus de la inmunodeficiencia humana.

^a Fiebre prolongada, sudoración nocturna, pérdida de peso de más del 10% o diarrea de más de 15 días de duración.

Tabla 3 Esquema de tratamiento del sarcoma de Kaposi

Variante		Tratamiento	
SK clásico	Tratamiento de elección		Otras alternativas
	I. Lesiones únicas o aisladas	a. Considerar solo observación clínica b. Radioterapia local o extirpación quirúrgica	Terapia intralesional
SK asociado a VIH	II. Enfermedad diseminada	Doxorubicina liposomal	Vinblastina, paclitaxel, etopósido
	I. Lesiones únicas o aisladas	Iniciar TARGA con o sin terapia local (radioterapia, extirpación quirúrgica o crioterapia)	TARGA y terapia intralesional
	II. Enfermedad diseminada	TARGA con doxorubicina liposomal	TARGA con paclitaxel
SK iatrogénico (asociado a inmunosupresión)	Suspender o disminuir dosis de fármaco inmunosupresor		Seguir pauta de tratamiento de SK asociado a HIV

SK: sarcoma de Kaposi; TARGA: terapia antirretroviral de gran actividad.

relacionaban con la supervivencia de los pacientes, siendo factores de buen pronóstico la enfermedad limitada, los linfocitos CD4 superiores a 150 células/mm³ y la ausencia de compromiso sistémico⁹.

Estas propuestas de estadificación se realizaron antes de la TARGA y no incluyen la carga vírica, por lo que la aplicación de las estadificaciones ha quedado relegada a los estudios clínicos.

Tratamiento

Sarcoma de Kaposi clásico

Existen pocos ensayos clínicos comparativos entre los diferentes tratamientos del SK clásico. Se emplean habitualmente los mismos fármacos y pautas que los aplicados en el SK epidémico (tabla 3).

1. Lesiones únicas.

- **Observación clínica.** Dada la edad de los pacientes y la baja mortalidad, el control sin tratamiento puede ser una opción. En caso de linfedema es aconsejable la compresión elástica¹⁰.
- **Radioterapia local.** La radioterapia de bajo voltaje (100 kV: 8 Gy una sola aplicación o 20-30 Gy dosis fraccionadas) es efectiva para las lesiones aisladas¹⁰. En un análisis retrospectivo de 68 pacientes tratados con radioterapia se observó una buena respuesta en el 85% de los pacientes, con respuesta completa en el 58% y una mejora de los síntomas en el 95%³.
- **Extirpación quirúrgica.** En caso de lesiones clínicamente molestas, como las de zonas acras, se aconseja la cirugía. En un estudio de pacientes tratados quirúrgicamente se comprobó que no se producían recidivas durante una media de 15 meses tras el tratamiento³.
- **Crioterapia.** La crioterapia puede emplearse en lesiones únicas de tamaño ≤ 1 cm, sobre todo de zonas acrales, con aplicaciones de 30-60 s. Tanto la cirugía como la crioterapia tienen la ventaja de que pueden repetirse con buenos resultados.
- **Terapia intralesional.** El tratamiento intralesional de vinblastina (0,2 mg/ml cada 2 semanas), vincristina

(0,03-0,08 mg) o interferón alfa (3-5 MUI/3 veces a la semana × 4-5 semanas)¹⁰, la aplicación tópica de alitretinoína 0,1% gel (lesiones maculosas) o imiquimod 5% crema (3 veces por semana durante 24 semanas)¹⁰ son tratamientos referidos en la literatura, aunque con escasa experiencia⁵.

2. Enfermedad diseminada

- **Doxorubicina pegilada liposomal (DPL)** (20 mg/m² cada 3 semanas). La DPL es el fármaco de elección, salvo cardiopatía. La respuesta es buena o excelente, con respuestas parciales (reducción del número de lesiones tumorales en un 50%) o completas durante 25 meses en más del 70% de los pacientes¹¹. La duración de la quimioterapia no está bien establecida, aunque se aconseja mantenerla 1-2 ciclos después de obtener la respuesta clínica. El tratamiento con DPL es generalmente bien tolerado, con escasos efectos adversos, siendo menos cardiotoxico que el tratamiento con los compuestos tradicionales, lo que permite dosis acumulativas más altas y tratamientos más prolongados. Las toxicidades más graves (grado 3 y 4) son infrecuentes e incluyen la neutropenia y la anemia¹².
- **Vinblastina** (3 mg/m²/semanal/i.v. o 6 mg/m²/2 semanas/i.v.). La vinblastina ofrece buenos resultados, con respuestas entre el 50 y el 90%, aunque puede producir leucopenia^{3,13}.
- **Otros quimioterápicos** empleados con respuestas elevadas, pero con efectos adversos son: paclitaxel i.v. (100 mg/semana), bleomicina (15 U/semana × 3 semanas y después cada 3 semanas/i.m.) y etopósido oral (100 mg/día, 3-5 días a la semana)¹⁰. Solo existe un ensayo clínico aleatorizado entre vinblastina i.v. y etopósido oral en el que no se encontraron diferencias significativas en la respuesta o en la supervivencia, pero sí una mayor proporción de efectos adversos en el tratamiento con etopósido¹³.

Sarcoma de Kaposi asociado a VIH

1. Lesiones únicas o limitadas

- TARGA en monoterapia o asociado a terapia local (fig. 4). El tratamiento inicial es la TARGA, ya que

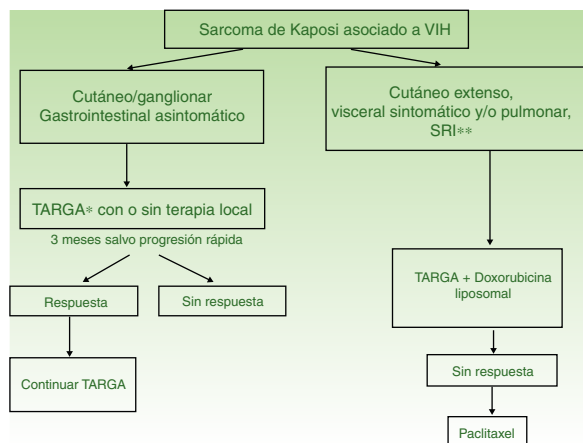


Figura 4 Esquema de tratamiento del SK asociado a VIH.

* TARGA: terapia antirretroviral de gran actividad.

** SRI: síndrome de reconstitución inmune.

Adaptado de Grupo de consenso en el tratamiento del sarcoma de Kaposi asociado a sida. Reunión de consenso. Barcelona: Saned; 1998.

se ha demostrado que la reconstitución inmunológica reduce la incidencia y la gravedad del sarcoma^{2,7}, con reducción o desaparición de las lesiones. En lesiones sintomáticas o antiestéticas se puede realizar cirugía¹⁴, electrocoagulación o crioterapia, y también aplicar vinblastina intralesional¹⁵ (0,2 a 0,3 mg/ml, administrando 0,1 ml por cada 0,5 cm² de lesión) o radioterapia de bajo voltaje (100 kV, dosis entre 8 Gy/1 fracción o 30 Gy/10 fracciones, más del 95% de respuesta clínica completa)¹⁶. La supervivencia a los 5 años del tratamiento con TARGA, con o sin terapia local, fue del 92% en una serie de más de 400 casos¹⁴.

2. Enfermedad diseminada

Se recomienda tratamiento sistémico en aquellos pacientes tratados con TARGA y afectación cutánea extensa (más de 15-25 lesiones), edema intenso, SK cutáneo que no haya respondido a la terapia local o rápidamente evolutivo, SK asociado a síndrome de reconstitución inmunológica o afectación visceral sintomática.

- **DPL** (20 mg/m² cada 3 semanas). Debe iniciarse TARGA y DPL¹⁷, ya que la combinación es más eficaz que la TARGA sola¹⁸. Se tiende a realizar varias tandas de tratamiento según respuesta clínica. Se obtiene una respuesta completa/parcial con la terapia combinada en el 80%¹⁹, con supervivencias a los 5 años de más del 85%. Las recaídas son escasas (13%) y se producen en el primer año tras la suspensión del fármaco²⁰. La respuesta a DPL es superior a la combinación de bleomicina, vincristina o vinblastina y doxorubicina no liposomal²¹ y a la daunorubicina liposomal²².
- **Paclitaxel** (100 mg/m² cada 2 semanas). Es un fármaco de segunda línea con el que se obtienen respuestas favorables en el 71% de los pacientes²³, pero con tasas de supervivencia inferiores a DPL y mayor toxicidad grados 3-5^{14,24}. Requiere premedicación con dexametasona y

puede producir graves interacciones farmacológicas con los antirretrovirales.

- **Otras terapias.** Otros fármacos, como etopósido, vinorelbina, interleucina 12, bevacizumab e imatinib también han sido empleados, pero la experiencia es limitada⁵.

Sarcoma de Kaposi asociado a inmunosupresión

- Suspender el fármaco inmunosupresor o disminuir su dosis. La suspensión o disminución del fármaco inmunosupresor puede inducir remisiones espontáneas. Si no fuera efectivo o fuera impracticable, generalmente se siguen las pautas utilizadas en el SK-VIH⁵.

Conclusiones

El SK es un tumor angioproliferativo con distintos subtipos asociados a edad avanzada, determinadas poblaciones africanas, inmunosupresión iatrogénica o VIH. Pese a que la TARGA ha producido un descenso dramático en su incidencia y gravedad en individuos VIH+, es importante conocer las distintas opciones terapéuticas según la variante de SK y su forma de presentación clínica.

Angiosarcoma cutáneo

Los angiosarcomas representan entre el 1 y el 2%^{25,26} de todos los sarcomas, pero al menos la mitad de ellos son cutáneos. De los sarcomas cutáneos, el angiosarcoma es el cuarto en frecuencia, por detrás del sarcoma de Kaposi, el dermatofibrosarcoma y el leiomiomasarcoma. El angiosarcoma cutáneo es una de las neoplasias cutáneas de peor pronóstico, con supervivencia a los 5 años de entre el 10% en las series más antiguas²⁷ y el 30 y el 50% en las más modernas^{25,28,29}. Existen 3 grandes variedades de angiosarcomas cutáneos: los idiopáticos de cara y cuero cabelludo de pacientes ancianos (angiosarcoma de Wilson Jones), que suponen aproximadamente el 50% de los angiosarcomas cutáneos, y dos formas de angiosarcomas secundarios: una que asienta sobre áreas de linfedema crónico, especialmente en los brazos de mujeres sometidas a mastectomías radicales (síndrome de Stewart-Treves), y otra que se desarrolla sobre áreas de piel irradiada, especialmente en la región pectoral de mujeres sometidas a radioterapia tras cáncer de mama (fig. 5). Se trata de un sarcoma cutáneo muy agresivo con gran tendencia a la recidiva local y mal pronóstico^{27,30}. El único tratamiento potencialmente curativo es la cirugía ± radioterapia.

Epidemiología y diagnóstico clínico

La incidencia del angiosarcoma cutáneo es difícil de calcular, pero la de los angiosarcomas en su conjunto es de 0,4 casos por millón de habitantes en Estados Unidos³¹. Los angiosarcomas cutáneos suponen entre un 35 y un 60% de todos los angiosarcomas, con una incidencia aproximada de 0,2 casos por millón de habitantes. Predomina en pacientes ancianos con una media de edad de 73 años, y es excepcional en niños o en pacientes jóvenes. El angiosarcoma clásico de Wilson Jones predomina en varones y el posradioterapia en mujeres²⁹. Predomina en la raza



Figura 5 Angiosarcoma. Pápulas y nódulos rojizovioláceos sobre una placa eritematoviolácea asientan en una mama irradiada previamente por cáncer.

blanca^{25,29}. La mayoría de los angiosarcomas idiopáticos asientan en cabeza y cuello (62%), los posradioterapia predominan en el tronco (24%), especialmente en la zona pectoral (posradioterapia de la mama) y los poslinfedema en extremidades (11%). La mayoría de los angiosarcomas posradioterapia aparecen tras radioterapia por cáncer de mama³², pero hay casos en otras zonas radiadas y no solo por procesos malignos. El tiempo de latencia entre la radioterapia y el desarrollo del angiosarcoma es variable, con una media de 5 años para la mama y de 10 años o más para otras localizaciones. Los angiosarcomas poslinfedema predominan sobre linfedema crónico en los brazos de mujeres sometidas a mastectomías radicales³³ (síndrome de Stewart-Treves), pero hay casos descritos sobre linfedemas de cualquier etiología. El tiempo transcurrido entre que se establece el linfedema y el desarrollo del angiosarcoma es muy variable: entre uno y 30 años.

La forma inicial más característica es a modo de una lesión contusiforme, a veces edematosa, con frecuencia mal definida, que tiende a pasar desapercibida inicialmente, en especial los de cuero cabelludo de pacientes con pelo³⁴. En los angiosarcomas de cabeza y cuello se aprecia mejor la extensión real del angiosarcoma si el paciente coloca su cabeza por debajo del nivel del corazón durante unos segundos. Así la porción subclínica se hace más visible al adquirir una tonalidad violácea y un aspecto edematoso³⁵. Más adelante aparecen pápulas y nódulos, y ocasionalmente ulceración y sangrado en las fases avanzadas. Existen casos que se inician directamente con pápulas y nódulos sin apenas fase contusiforme previa. El tamaño medio al diagnóstico es de 3-5 cm^{28,29}. Los angiosarcomas pueden aparecer como un tumor único o multifocal y característicamente la extensión real sobrepasa los límites clínicamente apreciables. La sospecha clínica de angiosarcoma cutáneo ha de ser confirmada mediante biopsia.

Diagnóstico histológico

Los tres tipos de angiosarcomas cutáneos muestran características histopatológicas superponibles. Los angiosarcomas bien diferenciados muestran luces vasculares revestidas de

endotelios aplanados que disecan entre los haces de colágeno, con poca atipia celular. En estas fases el diagnóstico histológico es complejo, y es útil reconocer algunos endotelios con células prominentes, pleomórficas, de núcleos hipercromáticos que tienden a protruir y a crear algunas papilas, con varias capas de células endoteliales en las luces vasculares^{36,37}. Los canales vasculares son irregulares y tienden a anastomosarse entre sí (fig. 6). En los casos peor diferenciados las células tumorales son epitelioideas o fusiformes, con atipias marcadas y abundantes mitosis y un patrón de crecimiento más sólido con pocas luces vasculares, de modo que se pueden confundir con carcinomas o incluso melanomas o fibrosarcomas. La presencia de vacuolas intracitoplasmáticas como expresión de una diferenciación vascular primitiva puede ser muy útil para sospechar el diagnóstico correcto en estos casos. Los angiosarcomas indiferenciados infiltran de forma muy destructiva y desaparecen los componentes normales de la dermis y los anejos cutáneos. Es frecuente un infiltrado inflamatorio acompañante parcheado, a veces tan denso que puede simular un linfoma³⁸. La cantidad de hematíes y hemosiderina acompañante es muy variable. Es habitual encontrar distintos grados de diferenciación dentro de un mismo angiosarcoma. La epidermis puede ser normal, atrófica o estar ulcerada. Clásicamente el grado de diferenciación de los angiosarcomas cutáneos no se ha relacionado con el pronóstico, y es por ello que —a diferencia de otros sarcomas— el grado histológico no se tiene en cuenta para su estadificación³⁹. Quizás esto sea revisado en el futuro, ya que en un trabajo reciente²⁵ con la serie más larga de angiosarcomas cutáneos y de partes blandas publicado —con 821 pacientes—, desarrollan un modelo pronóstico que se correlaciona con la supervivencia y que incluye el grado histopatológico.

El estudio de un angiosarcoma ha de completarse con un panel inmunohistoquímico que incluye un panel básico de tumores fusocelulares (CD31, pancitoqueratinas, S100 y actina) y marcadores vasculares adicionales (CD34, ERG, podoplanina). Algunos casos de angiosarcomas con predominio de células epitelioideas pueden mostrar alguna positividad para citoqueratinas; sin embargo, la positividad de marcadores vasculares como el CD31, el ERG y/o la podoplanina permitirá descartar un carcinoma indiferenciado. En los últimos años se ha demostrado que muchos angiosarcomas tienen amplificación/sobreexpresión del MYC. En la mayoría de los trabajos encuentran amplificación del MYC en torno al 50-100% de los angiosarcomas cutáneos secundarios y no en los idiopáticos⁴⁰⁻⁴², pero también se ha demostrado amplificación o sobreexpresión del MYC en algunos angiosarcomas idiopáticos^{43,44}. Sin embargo, prácticamente todos los estudios han demostrado la ausencia de amplificación o sobreexpresión del MYC en las proliferaciones vasculares atípicas posradioterapia, de modo que su positividad en un caso dudoso de proliferación vascular en área irradiada prácticamente descarta angiosarcoma.

El origen del angiosarcoma en vasos de naturaleza sanguínea o linfática es un tema controvertido. La expresión de CD31 o CD34 es mayor en las áreas mejor diferenciadas, pero ninguno de los dos es constante⁴⁵. Los marcadores inmunohistoquímicos relativamente específicos de vasos linfáticos, como son la podoplanina, el D2-40, el LYVE-1 y el PROX-1, suelen ser positivos en los angiosarcomas cutáneos,

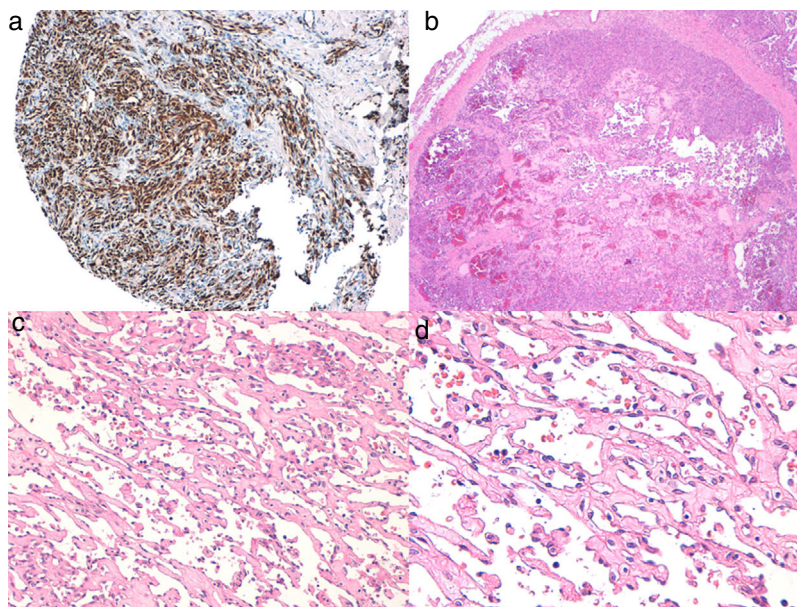


Figura 6 a) La inmunohistoquímica corresponde a un angiosarcoma cutáneo que muestra positividad para ERG (típicamente de patrón nuclear). b) Angiosarcoma con predominio de áreas con patrón vasoformativo. c,d) En las fotos de detalle se muestran los endotelios neoplásicos, que en este caso resultan prominentes pero sin atipia llamativa.

de manera que pueden expresar en muchos casos un patrón inmunohistoquímico mixto tanto de endotelios sanguíneos como de endotelios linfáticos^{38,46,47}. Aunque es excepcional, se han descrito casos de angiosarcomas cutáneos que expresan proteína S-100⁴⁸ o marcadores neuroendocrinos⁴⁹.

Estadificación

Aunque no existen guías de manejo del angiosarcoma cutáneo, dado que la localización más habitual de las metástasis es el pulmón⁵⁰, seguida de los ganglios linfáticos^{29,51}, se suele recomendar tras el diagnóstico clinicopatológico completar el estudio con una TAC toracoabdominal, e incluir la región cervical si se trata de un angiosarcoma de cabeza o cuello y la pelvis en angiosarcomas posradioterapia abdominopélvica. La presencia de diseminación regional o a distancia no es rara en el angiosarcoma y aparece en torno al 30 y al 10% de los casos, respectivamente²⁹.

No existe un TNM específico para los angiosarcomas, de modo que se emplea el TNM de los sarcomas de partes blandas de la clasificación de la AJCC adaptado a los angiosarcomas. En el caso de los angiosarcomas, como actualmente no se acepta la influencia del grado histológico en el pronóstico, el estadio IA y IIA se agrupan en algunos trabajos lo mismo que los estadios IB y IIB, que en otros sarcomas se distinguen entre sí solo por el grado histológico.

Tratamiento

El único tratamiento que ha demostrado ser potencialmente curativo en el angiosarcoma cutáneo de forma aislada es la cirugía. No obstante, en casos inoperables o metastásicos la radioterapia y/o la quimioterapia tienen un papel paliativo reconocido. Además, en algunos trabajos recientes se incluye la radioterapia como adyuvante a la cirugía también

en casos localizados de angiosarcomas^{50,51}, e incluso algunos autores recomiendan irradiar los linfáticos regionales⁵², pero esto no se realiza habitualmente. El problema de la cirugía en el angiosarcoma cutáneo es que su carácter multicéntrico unas veces y su mala delimitación clínica otras, sumados al hecho frecuente de ser diagnosticados cuando su tamaño ya supera los 5 cm, todo ello en el contexto de un paciente de avanzada edad, dificulta la obtención de unos márgenes quirúrgicos adecuados. Como norma general, si las características del tumor y el estado general del paciente lo permiten, el tratamiento del angiosarcoma cutáneo será la extirpación quirúrgica con márgenes adecuados. Lo más aceptado es la cirugía con 3 cm de margen con respecto a los límites clínicamente apreciables⁵³. El margen profundo no está bien establecido, dado que es un sarcoma dérmico, y parece razonable alcanzar hasta la fascia sin incluirla, pero en casos más infiltrativos deberá incluirse el músculo para alcanzar unos márgenes libres. Obtener márgenes afectados en el angiosarcoma es un factor de mal pronóstico demostrado en varios trabajos^{28,30,51}. En el caso de la mama, la mayoría de los trabajos incluyen una mastectomía total a extirpaciones más o menos extensas de la piel irradiada. En casos complejos, un mapeo biopsico previo permitirá hacer un plan previo a la cirugía. Siempre que sea factible, en oncología cutánea se preferirán los cierres directos, los injertos o los cierres por segunda intención para facilitar el seguimiento y no enmascarar con plastias posibles recaídas locales, pero esto puede ser muy difícil o imposible tras extirpaciones radicales de angiosarcomas mamarios que impliquen mastectomía total y de toda la piel irradiada. Con respecto a los angiosarcomas postlinfedema, un artículo que revisa 160 pacientes publicados de síndrome de Stewart-Treves describe ausencia de beneficio de la amputación frente a la cirugía radical (con 2 o 3 cm de margen) en estos casos, de modo que la amputación

de la extremidad no parece justificada en angiosarcomas poslinfedema⁵⁴.

En los casos en que la cirugía sea imposible —casos multicéntricos o muy extensos, o que afectan áreas de muy complejo abordaje quirúrgico—, la radioterapia será el tratamiento de elección⁵⁵. La dosis de radioterapia para el angiosarcoma cutáneo es habitualmente de 60 Gy repartidos en 20 sesiones de 3 Gy cada una. Cuando se usa de modo adyuvante a la cirugía, las dosis son similares, salvo en el caso de que la indicación sea para angiosarcomas posradioterapia, en los que habitualmente la dosis empleada será menor (en torno a 45-50 Gy).

Con respecto a la quimioterapia, esta solo tiene un papel paliativo en el angiosarcoma, y se reserva para casos recidivados o metastásicos no susceptibles de cirugía. También se ha propuesto recientemente un papel neoadyuvante de la quimioterapia previa a la cirugía en localizaciones periorbitarias⁵⁶. Los quimioterápicos que más se utilizan en el angiosarcoma son el docetaxel^{57,58}, el paclitaxel⁵⁹ y la doxorubicina liposomal⁶⁰, pero se aceptan también en la guía actual de la NCCN la vinorelbina, el sorafenib, el sunitinib y el bevacizumab, pese a que los resultados con estos tres últimos antiangiogénicos son decepcionantes. La asociación de betabloqueantes en esta fase de tratamiento paliativo puede tener también algún beneficio para el paciente^{61,62}.

Seguimiento

No existen normas estandarizadas en el seguimiento en los angiosarcomas cutáneos. Nosotros realizamos un seguimiento clínico más estrecho, con revisiones cada 3-6 meses durante los tres primeros años, y posteriormente revisiones anuales durante 10 años. En las visitas se explora toda la piel y se palpan los territorios ganglionares de drenaje correspondientes, y se realiza al menos una vez al año una analítica y una TAC toracoabdominopélvica.

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

Bibliografía

- Hiatt KM, Nelson AM, Lichy JH, Fanburg-Smith JC. Classic Kaposi sarcoma in the United States over the last two decades: A clinicopathologic and molecular study of 438 non-HIV-related Kaposi sarcoma patients with comparison to HIV-related Kaposi sarcoma. *Mod Pathol*. 2008;21:572–82.
- Martro E, Esteve A, Schulz TF, Sheldon J, Gambus G, Munoz R, et al. Risk factors for human Herpesvirus 8 infection and AIDS-associated Kaposi's sarcoma among men who have sex with men in a European multicentre study. *Int J Cancer*. 2007;120:1129–35.
- Brenner B, Rakowsky E, Katz A, Gutman H, Sulkes A, Schacter J, et al. Tailoring treatment for classical Kaposi's sarcoma: Comprehensive clinical guidelines. *Int J Oncol*. 1999;14:1097–102.
- Geddes M, Franceschi S, Barchielli A, Falcini F, Carli S, Cocconi G, et al. Kaposi's sarcoma in Italy before and after the AIDS epidemic. *Br J Cancer*. 1994;69:333–6.
- PDQ Adult Treatment Editorial Board. Kaposi Sarcoma Treatment (PDQ®): Health Professional Version. En: PDQ Cancer Information Summaries. Bethesda (MD): National Cancer Institute (US); 2002 [consultado 23 Sep 2016]. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK65897/>.
- Raeisi D, Payandeh M, Madani SH, Zare ME, Kansestani AN, Hashemian AH. Kaposi's Sarcoma after kidney transplantation: A 21-years experience. *Int J Hematol Oncol Stem Cell Res*. 2013;7:29–33.
- Grabar S, Abraham B, Mahamat A, del Giudice P, Rosenthal E, Costagliola D. Differential impact of combination antiretroviral therapy in preventing Kaposi's sarcoma with and without visceral involvement. *J Clin Oncol*. 2006;24:14–3408.
- Lanternier F, Lebbe C, Schartz N, Farhi D, Marcelin AG, Kerob D, et al. Kaposi's sarcoma in HIV-negative men having sex with men. *AIDS*. 2008;22:1163–8.
- Krown SE, Testa MA, Huang J. AIDS-related Kaposi's sarcoma: Prospective validation of the AIDS Clinical Trials Group staging classification AIDS Clinical Trials Group Oncology Committee. *J Clin Oncol*. 1997;15:3085–92.
- Regnier-Rosencher E, Guillot B, Dupin N. Treatments for classic Kaposi sarcoma: A systematic review of the literature. *J Am Acad Dermatol*. 2013;68:313–31.
- Di Lorenzo G, Kreuter A, di Trolio R, Guarini A, Romano C, Montesarchio V, et al. Activity and safety of pegylated liposomal doxorubicin as first-line therapy in the treatment of non-visceral classic Kaposi's sarcoma: A multicenter study. *J Invest Dermatol*. 2008;128:1578–80.
- Di Lorenzo G, di Trolio R, Montesarchio V, Palmieri G, Nappa P, Delfino M, et al. Pegylated liposomal doxorubicin as second-line therapy in the treatment of patients with advanced classic Kaposi sarcoma: A retrospective study. *Cancer*. 2008;112:1147–52.
- Brambilla L, Labianca R, Boneschi V, Fossati S, Dallavalle G, Finzi AF, et al. Mediterranean Kaposi's sarcoma in the elderly. A randomized study of oral etoposide versus vinblastine. *Cancer*. 1994;74:8–2873.
- Bower M, dalla Pria A, Coyle C, Andrews E, Tittle V, Dhoot S, et al. Prospective stage-stratified approach to AIDS-related Kaposi's sarcoma. *J Clin Oncol*. 2014;32:409–14.
- Boudreaux AA, Smith LL, Cosby CD, Bason MM, Tappero JW, Berger TG. Intralesional vinblastine for cutaneous Kaposi's sarcoma associated with acquired immunodeficiency syndrome. A clinical trial to evaluate efficacy and discomfort associated with infection. *J Am Acad Dermatol*. 1993;28:61–5.
- Conill C, Alsina M, Verger E, Henriquez I. Radiation therapy in AIDS-related cutaneous Kaposi's sarcoma. *Dermatology*. 1997;195:40–2.
- Martin-Carbonero L, Barrios A, Saballs P, Sirera G, Santos J, Palacios R, et al. Pegylated liposomal doxorubicin plus highly active antiretroviral therapy versus highly active antiretroviral therapy alone in HIV patients with Kaposi's sarcoma. *AIDS*. 2004;18:1737–40.
- Gbabe OF, Okwundu CI, Dedicoat M, Freeman EE. Treatment of severe or progressive Kaposi's sarcoma in HIV-infected adults. *Cochrane Database Syst Rev*. 2014;CD 003256.
- Nunez M, Saballs P, Valencia ME, Santos J, Ferrer E, Santos I, et al. Response to liposomal doxorubicin and clinical outcome of HIV-1-infected patients with Kaposi's sarcoma receiving highly active antiretroviral therapy. *HIV Clin Trials*. 2001;2:429–37.
- Martin-Carbonero L, Palacios R, Valencia E, Saballs P, Sirera G, Santos I, et al. Long-term prognosis of HIV-infected patients with Kaposi sarcoma treated with pegylated liposomal doxorubicin. *Clin Infect Dis*. 2008;47:410–7.
- Northfelt DW, Dezube BJ, Thommes JA, Miller BJ, Fischl MA, Friedman-Kien A, et al. Pegylated-liposomal doxorubicin versus doxorubicin, bleomycin, and vincristine in the treatment of AIDS-related Kaposi's sarcoma: Results of a randomized phase III clinical trial. *J Clin Oncol*. 1998;16:2445–51.

22. Cooley T, Henry D, Tonda M, Sun S, O'Connell M, Rackoff W. A randomized, double-blind study of pegylated liposomal doxorubicin for the treatment of AIDS-related Kaposi's sarcoma. *Oncologist*. 2007;12:114–23.
23. Welles L, Saville MW, Lietzau J, Pluda JM, Wyvill KM, Feuerstein I, et al. Phase II trial with dose titration of paclitaxel for the therapy of human immunodeficiency virus-associated Kaposi's sarcoma. *J Clin Oncol*. 1998;16:1112–21.
24. Cianfrocca M, Lee S, von Roenn J, Tulpule A, Dezube BJ, Abouafia DM, et al. Randomized trial of paclitaxel versus pegylated liposomal doxorubicin for advanced human immunodeficiency virus-associated Kaposi sarcoma: Evidence of symptom palliation from chemotherapy. *Cancer*. 2010;116:3969–77.
25. Sinnamon AJ, Neuwirth MG, McMillan MT, Ecker BL, Bartlett EK, Zhang PJ, et al. A prognostic model for resectable soft tissue and cutaneous angiosarcoma. *J Surg Oncol*. 2016;114:557–63.
26. Fayette J, Martin E, Piperno-Neumann S, le Cesne A, Robert C, Bonvalot S, et al. Angiosarcomas, a heterogeneous group of sarcomas with specific behavior depending on primary site: A retrospective study of 161 cases. *Ann Oncol*. 2007;18:2030–6.
27. Holden CA, Spittle MF, Jones EW. Angiosarcoma of the face and scalp, prognosis and treatment. *Cancer*. 1987;59:1046–57.
28. Perez MC, Padhya TA, Messina JL, Jackson RS, Gonzalez RJ, Bui MM, et al. Cutaneous angiosarcoma: A single-institution experience. *Ann Surg Oncol*. 2013;20:3391–7.
29. Albores-Saavedra J, Schwartz AM, Henson DE, Kostun L, Hart A, Angeles-Albores D, et al. Cutaneous angiosarcoma. Analysis of 434 cases from the Surveillance, Epidemiology, and End Results Program, 1973–2007. *Ann Diagn Pathol*. 2011;15:93–7.
30. Morgan MB, Swann M, Somach S, Eng W, Smoller B. Cutaneous angiosarcoma: A case series with prognostic correlation. *J Am Acad Dermatol*. 2004;50:867–74.
31. Rouhani P, Fletcher CD, Devesa SS, Toro JR. Cutaneous soft tissue sarcoma incidence patterns in the U.S.: An analysis of 12,114 cases. *Cancer*. 2008;113:616–27.
32. Hodgson NC, Bowen-Wells C, Moffat F, Franceschi D, Avisar E. Angiosarcomas of the breast: A review of 70 cases. *Am J Clin Oncol*. 2007;30:570–3.
33. Stewart FW, Treves N. Lymphangiosarcoma in postmastectomy lymphedema; a report of six cases in elephantiasis chirurgica. *Cancer*. 1948;1:64–81.
34. Bernstein JM, Irish JC, Brown DH, Goldstein D, Chung P, Razak ARA, et al. Survival outcomes for cutaneous angiosarcoma of the scalp versus face. *Head Neck*. 2017;39:1205–11.
35. Asgari MM, Cockerell CJ, Weitzul S. The head-tilt maneuver: A clinical aid in recognizing head and neck angiosarcomas. *Arch Dermatol*. 2007;143:75–7.
36. Requena L, Sanguela OP. Cutaneous vascular proliferations. Part III. Malignant neoplasms, other cutaneous neoplasms with significant vascular component, and disorders erroneously considered as vascular neoplasms. *J Am Acad Dermatol*. 1998;38 2 Pt 1:143–75, quiz 76–8.
37. Hunt SJ, Santa Cruz DJ. Vascular tumors of the skin: A selective review. *Semin Diagn Pathol*. 2004;21:166–218.
38. Requena L, Santonja C, Stutz N, Kaddu S, Weenig RH, Kutzner H, et al. Pseudolymphomatous cutaneous angiosarcoma: A rare variant of cutaneous angiosarcoma readily mistaken for cutaneous lymphoma. *Am J Dermatopathol*. 2007;29:342–50.
39. Pawlik TM, Paulino AF, McGinn CJ, Baker LH, Cohen DS, Morris JS, et al. Cutaneous angiosarcoma of the scalp: A multidisciplinary approach. *Cancer*. 2003;98:1716–26.
40. Manner J, Radlwimmer B, Hohenberger P, Mossinger K, Kuffer S, Sauer C, et al. MYC high level gene amplification is a distinctive feature of angiosarcomas after irradiation or chronic lymphedema. *Am J Pathol*. 2010;176:34–9.
41. Fraga-Guedes C, Andre S, Mastropasqua MG, Botteri E, Toesca A, Rocha RM, et al. Angiosarcoma and atypical vascular lesions of the breast: Diagnostic and prognostic role of MYC gene amplification and protein expression. *Breast Cancer Res Treat*. 2015;151:131–40.
42. Mentzel T, Schildhaus HU, Palmedo G, Buttner R, Kutzner H. Post-radiation cutaneous angiosarcoma after treatment of breast carcinoma is characterized by MYC amplification in contrast to atypical vascular lesions after radiotherapy and control cases: Clinicopathological, immunohistochemical and molecular analysis of 66 cases. *Mod Pathol*. 2012;25:75–85.
43. Shon W, Sukov WR, Jenkins SM, Folpe AL. MYC amplification and overexpression in primary cutaneous angiosarcoma: A fluorescence in-situ hybridization and immunohistochemical study. *Mod Pathol*. 2014;27:509–15.
44. Udager AM, Ishikawa MK, Lucas DR, McHugh JB, Patel RM. MYC immunohistochemistry in angiosarcoma and atypical vascular lesions: Practical considerations based on a single institutional experience. *Pathology*. 2016;48:697–704.
45. Orchard GE, Zelger B, Jones EW, Jones RR. An immunocytochemical assessment of 19 cases of cutaneous angiosarcoma. *Histopathology*. 1996;28:235–40.
46. Kahn HJ, Bailey D, Marks A. Monoclonal antibody D2-40, a new marker of lymphatic endothelium, reacts with Kaposi's sarcoma and a subset of angiosarcomas. *Mod Pathol*. 2002;15:434–40.
47. Breiteneder-Geleff S, Soleiman A, Kowalski H, Horvat R, Amann G, Kriehuber E, et al. Angiosarcomas express mixed endothelial phenotypes of blood and lymphatic capillaries: Podoplanin as a specific marker for lymphatic endothelium. *Am J Pathol*. 1999;154:385–94.
48. Macías-García L, Lara-Bohorquez C, Jorquera-Barquero E, Ríos-Martín JJ. Recurrent cutaneous angiosarcoma of the scalp with aberrant expression of S100: A case report. *Am J Dermatopathol*. 2018;40:419–22.
49. Machado I, Santonja C, Huerta V, Cruz J, Requena C, Requena L, et al. Unusual neuroendocrine differentiation in a small round cell angiosarcoma. A potential histologic mimicker of superficial Ewing sarcoma. *Am J Dermatopathol*. 2018, <http://dx.doi.org/10.1097/DAD.0000000000001130> [Epub ahead of print].
50. Grundahl JE, Hallermann C, Schulze HJ, Klein M, Wermker K. Cutaneous angiosarcoma of head and neck: A new predictive score for locoregional metastasis. *Transl Oncol*. 2015;8:169–75.
51. Dettenborn T, Wermker K, Schulze HJ, Klein M, Schwippen V, Hallermann C. Prognostic features in angiosarcoma of the head and neck: A retrospective monocenter study. *J Craniomaxillofac Surg*. 2014;42:1623–8.
52. Mendenhall WM, Mendenhall CM, Werning JW, Reith JD, Mendenhall NP. Cutaneous angiosarcoma. *Am J Clin Oncol*. 2006;29:524–8.
53. Lindford A, Bohling T, Vaalavirta L, Tenhunen M, Jahkola T, Tukiainen E. Surgical management of radiation-associated cutaneous breast angiosarcoma. *J Plast Reconstr Aesthet Surg*. 2011;64:1036–42.
54. Grobmyer SR, Daly JM, Glotzbach RE, Grobmyer A 3rd. Role of surgery in the management of postmastectomy extremity angiosarcoma (Stewart-Treves syndrome). *J Surg Oncol*. 2000;73:182–8.
55. Veness M, Cooper S. Treatment of cutaneous angiosarcomas of the head and neck. *Australas Radiol*. 1995;39:277–81.
56. DeMartelaere SL, Roberts D, Burgess MA, Morrison WH, Pisters PW, Sturgis EM, et al. Neoadjuvant chemotherapy-specific and overall treatment outcomes in patients with cutaneous angiosarcoma of the face with periorbital involvement. *Head Neck*. 2008;30:639–46.
57. Veliz M, Chang V, Kasimis B, Choe JK. Durable response of angiosarcoma of the face and scalp to docetaxel. *Clin Oncol (R Coll Radiol)*. 2007;19:210.
58. Nagano T, Yamada Y, Ikeda T, Kanki H, Kamo T, Nishigori C. Docetaxel: A therapeutic option in the treatment of cutaneous angiosarcoma: Report of 9 patients. *Cancer*. 2007;110:648–51.

59. Fury MG, Antonescu CR, van Zee KJ, Brennan MF, Maki RG. A 14-year retrospective review of angiosarcoma: Clinical characteristics, prognostic factors, and treatment outcomes with surgery and chemotherapy. *Cancer J.* 2005;11:241–7.
60. Eiling S, Lischner S, Busch JO, Rothaupt D, Christophers E, Hauschild A. Complete remission of a radio-resistant cutaneous angiosarcoma of the scalp by systemic treatment with liposomal doxorubicin. *Br J Dermatol.* 2002;147:150–3.
61. Chow W, Amaya CN, Rains S, Chow M, Dickerson EB, Bryan BA. Growth attenuation of cutaneous angiosarcoma with propranolol-mediated beta-blockade. *JAMA Dermatol.* 2015;151:1226–9.
62. Pasquier E, Andre N, Street J, Chougule A, Rekhi B, Ghosh J, et al. Effective management of advanced angiosarcoma by the synergistic combination of propranolol and vinblastine-based metronomic chemotherapy: A bench to bedside study. *EBioMedicine.* 2016;6:87–95.