

A. García-Vilanova Comas*,
C. Vázquez Albaladejo*,
S. Almenar Medina**,
M. F. Sancho Merle*,
J. Camps Roig*,
J. Giménez Climent*,
F. Llopis Martínez*,
J. Campos Máñez*

Angiosarcoma mamario tras tratamiento conservador del cáncer de mama. A propósito de un caso

SUMMARY

Development of secondary malignant tumors is one of the complications that could appear after breast surgery and irradiation. It could be a local recurrence or second primary tumors, as angiosarcomas. Bone sarcomas and breast angiosarcomas after mastectomy (Stewart-Treves Sd.) had been reported before, but recently there have been reported only a few cases of breast angiosarcomas after breast conservative surgery and following irradiation. They have been found more in relation with irradiation.

A case of breast angiosarcoma associated to lymphedema and irradiation after breast conservative therapy is presented. Authors perform a world literature review and comment on its origin, clinical and pathological diagnosis, evolution, prognosis and treatment. Its recommended early diagnosis and simple mastectomy are recommended as treatment of choice because of the bad prognosis and high metastatic power of these tumors, with bad response to adjuvant chemotherapy and irradiation.

Servicio de Cirugía.
Instituto Valenciano
de Oncología (IVO).
Valencia

Correspondencia:
A. García-Vilanova Comas.
Ramón y Cajal, 63, 27.º
46007 Valencia.

Palabras clave

Angiosarcoma, Cáncer de mama, Tratamiento conservador, Radioterapia.

Key words

Angiosarcoma, Breast cancer, Conservative treatment, Radiotherapy.

INTRODUCCION

Desde hace algunos años se han utilizado la cirugía conservadora y la radioterapia en vez de la mastectomía para el tratamiento del cáncer de mama incipiente. El tratamiento conservador (TC) es una técnica completamente aceptada hoy día con resultados tan eficaces como los tratamientos radicales, porque los resultados de análisis retrospectivos y de estudios prospectivos con asignación aleatoria han logrado cifras similares de control local de la neoplasia y de la supervivencia.^{12, 24, 35} Este TC supone la

extracción completa del tumor con márgenes histológicos sin células cancerosas (tílectomía) más la eliminación quirúrgica del tejido ganglionar linfático de áreas anatómicas definidas de la axila (disección axilar). Se añade la radioterapia (RT) a dosis de 45 a 50 Gy en toda la mama durante 5 semanas, seguidos de una dosis de refuerzo (Boost) en la región con mayor peligro de recurrencia, donde se alcanza en total unos 60 Gy. Una de las complicaciones que puede aparecer tras la aplicación del TC es la aparición de tumores malignos en el resto de la mama conservada. Puede deberse a recidivas local o a se-

gundos tumores primarios, de origen epitelial o conjuntivo, como es el caso de los angiosarcomas (AGS).

Estos son tumores malignos originados a partir de elementos vasculares hísticos. Son más frecuentes en piel y tejidos blandos superficiales de cualquier localización anatómica, pero sólo representan un 2% aproximadamente de todos los sarcomas de partes blandas.²⁰ El AGS de mama es un tumor poco frecuente que representa aproximadamente una de cada 1.700-2.000 neoplasias malignas mamarias, constituyendo el tipo más agresivo de todos los tumores mamarios.¹¹

Se puede clasificar los AGS por su origen en primarios, sin causa conocida, o secundarios, asociados a determinados factores etiopatogénicos: el linfedema crónico del miembro superior homolateral postmastectomía (Sd. de Stewart y Treves), el linfedema crónico congénito (enfermedad de Milroy), los cuerpos extraños y la presencia de otros tumores.⁴ En el AGS hepático también se ha descrito la exposición a dióxido de torio, arsénico, polivinilo, andrógenos y estrógenos.²⁰ En la mama se han asociado con la irradiación y ya se había reconocido la aparición de sarcomas óseos y AGS tras mastectomías por cáncer de mama en la pared torácica del campo irradiado.²⁰

Pero últimamente también se han descrito algunos pocos casos tras la aplicación de TC de la mama que se acompañan de RT posterior.^{2, 3, 5, 10, 13, 19, 22, 23, 25, 26, 30, 31, 32, 36}

MATERIAL Y METODOS

Presentamos un caso de AGS en relación con linfedema e irradiación tras cirugía conservadora de cáncer de mama.

Caso clínico

Mujer de 61 años, sin antecedentes de interés, que acude en abril de 1987 por notarse un nódulo en cuadrante superoexterno de mama derecha 15 días antes, de unos 3 cm de diámetro, clínica y radiológicamente sugestivo de malignidad. Se practica biopsia extemporánea, que confirma la sospecha de malignidad con diagnóstico de carcinoma ductal infiltrante, por lo que se procede a practicar cuadrantectomía

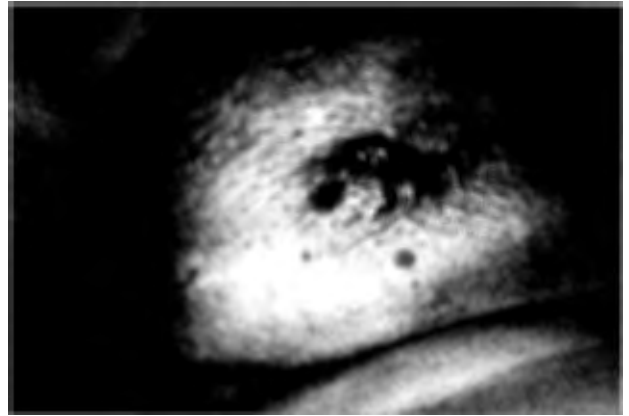


Fig. 1. Angiosarcoma mamario tras tratamiento conservador.

con vaciamiento axilar, del que se aíslan 12 adenopatías, cuyo estudio histológico sólo muestra linfadenitis inespecífica. En el estudio de extensión no se encuentran metástasis, por lo que se clasifica como pT2 N0 M0.

Durante julio y agosto de este año se aplica RT con campos tangenciales y protección pulmonar, a dosis de 2 Gy por sesión mediante Co 60, dando un total de 46 Gy. Posteriormente se efectúa sobreimpresión (boost) a nivel de cicatriz en el acelerador lineal con electrones de 9 Mev (10 Gy).

Terminada la RT, sólo se aprecia una discreta radiodermatitis húmeda en el pliegue submamario, que cede completamente, y un edema linfático del miembro superior derecho muy marcado, con crisis linfagíticas que se trata con antibióticos, antiinflamatorios y diuréticos, sin apenas mejoría. En enero de 1988 se detecta un nódulo de 1 cm de diámetro, sospechoso de recidiva local, nivel de cicatriz. Se biopsia con resultado de «esclerosis con atrofia dérmica postirradiación y foco de esteatonecrosis». Se practican revisiones cada 6 meses, sin más hallazgos que la persistencia del linfedema moderado del brazo y mama y una importante fibrosis postradioterapia en el área boost.

En diciembre del 1991 la paciente acude por notar lesión dérmica en otro cuadrante de mama derecha (inferointerno), con aspecto de angioma o hematoma, que a la exploración se presenta como un nódulo sobreelevado e indurado de 1 cm de diámetro aproximadamente, dependiente de piel y sin fijez a plano profundo (fig. 1). Carece de expresividad radiológica y no desaparece con tratamiento con hepari-



Fig. 2. Angiosarcoma mamario tras tratamiento conservador.

noides tópicos (aescina), sino que aumenta de tamaño y consistencia, por lo que en febrero de 1992 se biopsia con diagnóstico AP de angiosarcoma de mama: «La neoplasia está constituida por estructuras vasculares de contorno irregular, que están anárquicamente interconectadas y tapizadas por células ovaladas, elongadas y con núcleos hiper cromáticos. Entre tales canales vasculares existen células fusiformes, sarcomatosas, mitóticamente activas. Las luces contienen hematíes.» Las células neoplásicas fueron positivas frente al antígeno del factor VIII, la lectina del *Ulex Europeus* y la vimentina, pero no se tiñeron, sin embargo, con anticuerpos contra desmina ni citoqueratina.

Posteriormente se practicó mastectomía simple. El estudio histopatológico de la pieza mostró a 5 cm del pezón una zona de color rojo vinoso, de aproximadamente 3,5 cm, por debajo de la cual se apreciaba neoformación de consistencia carnosa, de aproximadamente 4 cm de diámetro, que afectaba piel y tejido celular subcutáneo. Esta mostró histológicamente una estructura similar a la neoplasia anteriormente descrita y fue tipificada como angiosarcoma grado 2 con afectación cutánea, según el sistema de gradación establecido por Trojani.³² En septiembre de 1992 se detecta una recidiva a nivel de cicatriz postmastectomía con resultado AP de AGS, por lo que se le practicó una exéresis amplia y reconstrucción con plastia abdominal (fig. 2).

En abril de 1993 se detecta una tumoración de 3 cm

de diámetro en axila contralateral, por lo que se le practica linfadenectomía axilar, con diagnóstico AP de metástasis de AGS en 4 adenopatías de 13 aisladas.

En julio de 1993 acude por algias intensas en columna y el estudio con radiografía simple y TAC detecta metástasis en columna, que provoca aplastamiento de D9 con compresión de canal neural y agujeros de conjunción. El estudio ecográfico muestra nódulo hepático heterogéneo en lóbulo hepático derecho que mide 5×4,3 cm, compatible con afectación metastásica. Por la compresión medular se procedió a irradiar columna dorsal y por las metástasis se aplicó quimioterapia: ifosfamida y adriamicina. Actualmente sigue tratamiento con poliquimioterapia.

DISCUSION

La revisión de la bibliografía sólo ha permitido encontrar publicados previamente otros 17 casos de AGS mamario tras cirugía conservadora,^{2, 3, 5, 10, 13, 19, 22, 23, 25, 26, 30, 31, 32, 36} por lo que nuestro caso sería el 18.º El riesgo de desarrollarlo ha sido estimado en un 0,4%.³⁶

La etiopatogenia del AGS postmastectomía permanece todavía en discusión. Sordillo,²⁸ que presenta una de las series más largas, encuentra que sólo 22 de sus 34 AGS postmastectomía-radical habían recibido radioterapia y destaca que los tumores se originaron frecuentemente fuera de la zona irradiada. Concluye que la RT es sólo un factor predisponente y es menos fundamental que la presencia de linfedema. De hecho, autores como Bland⁴ señalan que la RT es sólo otro factor contribuyente en el desarrollo del AGS, en el sentido que favorece el desarrollo de linfedema. Pero en el caso de TC parece ser que la RT es un factor etiopatogénico más importante porque sólo hay un caso descrito en la literatura en el que un AGS haya aparecido tras tumorectomía y vaciamiento axilar sin radioterapia y con linfedema crónico³ frente a los 17 descritos postradioterapia.

En nuestro caso la paciente recibió 56 Gy (46 + 10), que no es una dosis excesiva para el TC del cáncer de mama, pero además parece ser que el intervalo de tiempo entre la administración de radioterapia y la aparición del tumor no está directamente relacionado con la dosis absorbida por los tejidos directamente irradiados.³¹ Nanus y Kelsen calcularon el tiempo de latencia medio de aparición desde que se produce la irradiación hasta que un AGS aparece en unos

12,5 años,²⁰ pero en los 3 casos que lo presentan con irradiación postmastectomía, los tiempos son 2,5, 4 y 13 años, cuya media (6,5 años) es inferior y más parecida al tiempo de nuestra paciente: 4,5 años. También en los casos presentados post-TC de cáncer de mama los tiempos de latencia oscilan entre 4 y 7 años. Benda³ señala que el paciente con el tiempo de latencia más corto descrito hasta entonces recibió precisamente RT postmastectomía y considera en cambio que el linfedema sería un desencadenante de aparición más tardía.

Según Terren Ruiz,³¹ el lugar donde aparece el tumor sí está relacionado con el lugar donde se recibe la irradiación.

Normalmente se detectan mediante la exploración clínica: aparecen como máculas o pápulas rojo-azuladas, a menudo múltiples, que en estadios avanzados pueden formar masas polipoides multifocales, ulceradas o hemorrágicas, fluctuantes sólidas, con mala delimitación, de crecimiento rápido y con gran tendencia a la recidiva local.¹⁵ Radiológicamente no se suele encontrar hallazgos significativos.^{16, 32}

Las características ultraestructurales del AGS postmastectomía son idénticas a las de otros tipos de AGS. El diagnóstico definitivo se realiza mediante el estudio histopatológico que se lleva a cabo mediante métodos convencionales, complementado con la determinación histoquímica del antígeno del factor VIII y de la lectina del *Ulex Europeus*, siendo esta última de gran sensibilidad.¹¹ En nuestro caso fueron positivos desde la primera biopsia. El diagnóstico diferencial histológico de estos tumores debe realizarse con tumores de estirpe mesenquimal: sarcoma de Kaposi, hemangiopericitoma, histiocitoma fibroso con patrón vascular prominente y el granuloma piogénico, y con tumores de estirpe epitelial: recidiva local del cáncer de mama, melanoma maligno, carcinoma metastásico (sobre todo riñón y tiroides) y tumores primarios ecrinos.²⁰

El pronóstico de las pacientes con AGS es muy pobre, con una supervivencia media de unos 19 meses.³⁸ Las metástasis ocurren en el 50-60% de los pacientes, habitualmente en los primeros 24 meses,¹⁷ y afectan generalmente a ganglios linfáticos, como ocurrió en nuestro caso, aunque se han descrito en cualquier órgano, porque se disemina con gran frecuencia a través de los vasos sanguíneos y linfáticos y presenta metástasis sobre todo en ganglios linfáticos, pared torácica pleura y pulmones.¹ Incluso se

han descrito metástasis peritoneales debutando como hemoperitoneo en un caso de AGS.⁶ Maddox refiere que los tumores de más de 5 cm se correlacionan con un peor pronóstico.¹⁷ En nuestro caso el tamaño inicial del tumor fue de sólo 3 cm, pero presentó precozmente recidiva local y metástasis a distancia, reflejo de la agresividad de estos tumores y de la necesidad de diagnóstico y tratamiento sin demora.

En el caso de AGS, de miembro superior en pacientes que han sufrido mastectomías radicales previamente (Sd. de Stewart-Treves), Sordillo²⁸ registró una supervivencia media de 48 meses en pacientes tratadas con amputación primaria y destaca que Woodward³⁷ en una revisión mundial sólo encontró 11 pacientes que sobrevivieran más de 5 años y 7 de ellos habían sido tratados mediante amputación, por lo que éste parece ser el tratamiento de elección dada la frecuencia con que aparecen las recidivas locales en miembro, pared torácica y las metástasis pulmonares.

En cambio, en el caso de aparición de AGS en la mama operada en las pacientes tratadas de cáncer de mama mediante tratamiento conservador, se recomienda la mastectomía simple como tratamiento de elección, si se consiguen márgenes libres de tumor,^{13, 36} debido al mal pronóstico y la elevada capacidad metastásica de estos tumores.³⁴ No se han obtenido mejorías en la supervivencia al añadir quimioterapia adyuvante ni radioterapia.^{7, 36}

CONCLUSIONES

La aparición de angiosarcomas postmastectomía e irradiación es una de las posibles complicaciones que pueden aparecer en las pacientes tratadas por cáncer de mama y debe ser siempre tenida en cuenta por los facultativos durante las revisiones periódicas de estas pacientes. Debe realizarse diagnóstico diferencial con otras complicaciones locales, como es la recidiva local del carcinoma de mama o cicatrices con gran componente escleroso. Se considera como tratamiento de elección la mastectomía simple, pero no parecen ser eficaces la radioterapia posterior o la quimioterapia adyuvante.

RESUMEN

Una de las complicaciones que pueden aparecer tras la aplicación del tratamiento conservador del

cáncer de mama es la aparición de tumores malignos en el resto de la mama conservada. Pueden deberse a recidiva local o ser segundos tumores primarios, de origen epitelial o conjuntivo, como es el caso de los angiosarcomas. En la mama se han asociado con la irradiación y ya se había reconocido la aparición de sarcomas óseos y angiosarcomas tras mastectomías y radioterapia por cáncer de mama. Últimamente también se han descrito algunos pocos casos tras la aplicación de tratamientos conservadores de la mama que se acompañan de radioterapia posterior.

Los autores presentan un caso de angiosarcoma mamario en relación con linfedema e irradiación tras cirugía conservadora de cáncer de mama. Se realiza revisión de la literatura mundial aparecida hasta la fecha analizando aspectos etiopatogénicos (linfedema y radioterapia), diagnóstico clínico e histopatológico, evolución, pronóstico y tratamiento. Se recomienda su diagnóstico precoz y la mastectomía de rescate como tratamiento de elección debido al mal pronóstico y la elevada capacidad metastática de estos tumores, en los que no se han obtenido mejorías en la supervivencia al añadir quimioterapia adyuvante ni radioterapia.

REFERENCIAS

1. Allegue Rodríguez F, Rocamora Ripoll A, Martín González M, Alonso Pacheco ML, Moreno Izquierdo R, Ledo Pozueta A. Angiosarcomas cutáneos. Rev Clín Esp 1988; 183: 82-85.
2. Badwe RA, Hanby AM, Fentiman IS, Chaudary MA. Angiosarcoma of the skin overlying an irradiated breast. Breast Cancer Res Treat 1991; 19: 69-72.
3. Benda JA, Al-Jurf AS. Angiosarcoma of the breast following segmental mastectomy complicated by lymphedema. Am J Pathol 1987; 87: 651-655.
4. Bland K, Copeland EM. La mama. Manejo multidisciplinario de las enfermedades benignas y malignas. En Argentina. Editorial Médica Panamericana, S. A. 1993; 286-287.
5. Body G, Sauvanet E, Calais G, Fignon A, Fetissov F, Lansac J. Angiosarcome cutané du sein après adénocarcinome mammaire opéré et irradié. J Gynecol Obst Biol Reprod 1987; 16: 479-483.
6. Bolufer Cano JM, Almenar Cubells S, Herranz Fernández C, Vázquez Albadalejo C. Abdomen agudo por hemoperitoneo secundario a metástasis peritoneales de angiosarcoma óseo. Oncología 1982; 80: 65-70.
7. Bolufer Cano JM, Vázquez Albadalejo C, Arnal Coll JL, Sospedra Ferrer R, Calabuig Crespo C, Sancho Merle MF, Vilar Sanchis D, Camps Roig J, Jiménez Climent J. Tratamiento de los sarcomas de partes blandas. Cirugía Española 1990; 1: 9-19.
8. Capo V, Ozzelo L, Fenoglio CM, Lombardi K, Rike F. Angiosarcomas arising in edematous extremities: Immunostaining for factor VIII-related antigen and ultrastructural features. Hum Pathol 1985; 16: 144-150.
9. Chen KTK, Kirkegaard D, Bocian JJ. Angiosarcoma of the breast. Cancer 1980; 46: 368-371.
10. Edeiken S, Russo DP, Knecht J, Parry LA, Thompson RM. Angiosarcoma after tylectomy and radiation therapy for carcinoma of the breast. Cancer 1992; 70: 644-647.
11. Enzinger FM, Weiss SW. Soft tissue tumors. The CV Mosby Company. St. Louis 1988; 545-580.
12. Fischer B, Bauer M, Margolese R et al. Five years results of a randomized clinical trial comparing total mastectomy and segmental mastectomy with or without radiation in the treatment of breast cancer. The New England Journal of Medicine 1985; 312: 665-673.
13. Givens SS, Ellerbroek NA, Butler JJ, Libshitz HI, Horobagyi GN, McNeese MD. Angiosarcoma arising in an irradiated breast. A case report and review of the literature. Cancer 1989; 64: 2214-2216.
14. Jennings TA, Peterson L, Axiotis CA, Friedlaender GE, Cooke RA, Rosai J. Angiosarcoma associated with foreign body materials. Cancer 1988; 62: 2436-2444.
15. Kindblom LG, Stemann G, Angervall L. Morphological and cytogenetic studies of angiosarcoma in Stewart-Treves Syndromes. Virchows Archiv A Pathol Anat 1991; 419: 439-445.
16. Liberman L, Dershow D, Kaufman RJ, Rosen PP. Angiosarcoma of the breast. Radiology 1992; 183: 649-654.
17. Maddox JC, Evans HL. Angiosarcoma of skin and soft tissue: A study of 44 cases. Cancer 1981; 48: 1907-1921.
18. Merino MJ, Carter D, Berman M. Angiosarcoma of the breast. Am J Surg Pathol 1983; 7: 53-60.
19. Moskaluk CA, Merino MJ, Danforth DN. Low grade angiosarcoma of the skin of the breast: A complication of lumpectomy and radiation therapy for breast carcinoma. Human Pathology 1992; 23: 710-714.
20. Nanus DM, Kelsen D, Clark DGC. Radiation-induced angiosarcoma. Cancer 1987; 60: 777-779.
21. Otis CN, Peschel R, McKhann C, Merino MJ, Duray PH. The rapid onset of cutaneous angiosarcoma after radiotherapy for breast carcinoma. Cancer 1986; 57: 2130-2134.
22. Roukema JA, Leenen LPH, Kuizinga MC, Maat B. Angiosarcoma of the irradiated breast: A new problem after breast conserving therapy? Neth J Surg 1991; 43: 114-116.
23. Rubbin E, Maddox WA. Cutaneous angiosarcoma of the breast. Radiology 1990; 1: 258-260.
24. Sarrazin D. Conservative treatment versus mastectomy in breast cancer tumours with macroscopic diameter of 20 millimeters or less. The experience of the Institute Gustave-Roussy. Cancer 1984; 53: 1209-1213.
25. Sessions SC, Smink RD. Cutaneous angiosarcoma of the breast after segmental mastectomy and radiation therapy. Arch Surg 1992; 127: 1362-1363.
26. Shaikh NA, Beaconsfield T, Walker M, Ghilchik MW. Postirradiation angiosarcoma of the breast. A case report. European Journal of Surgical Oncology 1988; 14: 449-451.
27. Snorer DC, Rosal J. Vascular sarcomas of the skin. En: Wick MR (ed.). Pathology of unusual malignant tumours. Marcel Dekker. New York, 1985; 181-208.
28. Sordillo PP, Chapman R, Hajdu SI, Magill GB, Golbey RB. Lymphangiosarcoma. Cancer 1981; 48: 1674-1679.

29. Stewart FW, Treves N. Lymphangiosarcoma in post-mastectomy lymphedema: A report of six cases in elephantiasis chirurgica. *Cancer* 1948; 1: 64-81.
30. Stokkel MPM, Peterse HL. Angiosarcoma of the breast after lumpectomy and radiation therapy for adenocarcinoma. *Cancer* 1992; 69: 2965-2968.
31. Terren Ruiz J, Del Pino Porres FJ, Boils Arroyo PL, Sancho Fornos S. Angiosarcoma cutáneo secundario a irradiación postmastectomía. *Cirugía Española* 1992; 4: 309-313.
32. Trojani M, Contesso G et al. Soft-tissue sarcomas of adults; study of pathological prognostic variables and definition of a histopathological grading system. *Int J Cancer* 1984; 33: 37-42.
33. Turner WH, Greenall MJ. Sarcoma induced by radiotherapy after breast conserving therapy. *Br J Surg* 1991; 78: 1317-1318.
34. Ventrillon E, Avril A. Les angiosarcomas du sein: Quatre observations et revue de la littérature. *Rev Fr Gynécol Obstét* 1992; 87 (10): 449-556.
35. Veronesi UR, Saccozi M, Del Vecchio A et al. Comparing radical mastectomy with quadrantectomy, axillary dissection and radiotherapy in patients with small cancers of the breast. *N Engl Med J* 1981; 305: 6-11.
36. Wijnmaalen A, van Doijenb B, van Geel BN, Henzen-Logmans SC. Angiosarcoma of the breast following lumpectomy, axillary lymph node dissection, and radiotherapy for primary breast cancer: Three case reports and a review of the literature. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1993; 26 (1): 135-139.
37. Woodward AH, Ivins JC, Soule EH. Lymphangiosarcoma arising in chronic lymphedematous extremities. *Cancer* 1972; 30: 562-572.
38. Yap BS, Yap H-J, McBride CM et al. Chemotherapy for postmastectomy lymphangiosarcoma. *Cancer* 1981; 47: 853-856.