



ACTAS Derma-Sifiliográficas

Full English text available at
www.actasdermo.org



ORIGINAL

Angiosarcoma cutáneo: estudio clínico-patológico de 16 casos



C. Requena^{a,*}, E. Sendra^a, B. Llombart^a, O. Sanmartín^a, C. Guillén^a, J. Lavernia^b, V. Traves^c y J. Cruz^c

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

^b Servicio de Oncología, Instituto Valenciano de Oncología, Valencia, España

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

Recibido el 12 de diciembre de 2016; aceptado el 31 de enero de 2017

Disponible en Internet el 17 de marzo de 2017

PALABRAS CLAVE

Angiosarcoma cutáneo;
Angiosarcoma posradioterapia;
Factores pronósticos

Resumen

Introducción y objetivos: El angiosarcoma primario cutáneo es uno de los tumores más agresivos y de peor pronóstico de la piel. Su clínica inicialmente indolente justifica frecuentes diagnósticos tardíos, lo que sumado a su carácter muchas veces multifocal y a su mala delimitación suele dificultar la cirugía. Debido a su baja frecuencia existen pocas series largas de casos tratados en un mismo centro. Revisamos las características clínico-patológicas de los angiosarcomas cutáneos tratados en nuestro centro en búsqueda de factores pronósticos, así como de posibles rasgos que faciliten un diagnóstico precoz.

Material y métodos: Se realizó un estudio observacional retrospectivo de todos los pacientes diagnosticados de angiosarcoma cutáneo atendidos en nuestro hospital entre enero de 2000 y diciembre de 2015. Se recogieron 16 parámetros clínicos incluidos —entre otros— edad, sexo, tipo de angiosarcoma, localización, tamaño, tiempo de evolución y además 8 parámetros histopatológicos.

Resultados: Se recogieron 16 pacientes con angiosarcoma cutáneo —11 mujeres y 5 varones—, la media de edad fue de 67 años y la mediana de 71 años. La localización más frecuente fue el tronco con 10 casos, seguida de la cabeza y el cuello con 5 casos. La media del tamaño tumoral fue de 10 cm y la mediana de 6,5 cm. Se realizó escisión quirúrgica del tumor a 14 pacientes. Tras una media de seguimiento de 42,5 meses, 6 de los 16 pacientes seguían vivos al finalizar el estudio.

Conclusiones: La supervivencia de los pacientes con angiosarcoma cutáneo viene determinada principalmente por el tamaño tumoral y la edad. Otros rasgos asociados a peor pronóstico en nuestros pacientes fueron la infiltración a planos más profundos (músculo), un patrón histológico predominantemente sólido y un mayor número de mitosis.

© 2017 AEDV. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Todos los derechos reservados.

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: celiareq@hotmail.com (C. Requena).

KEYWORDS

Cutaneous angiosarcoma;
 Postradiotherapy angiosarcoma;
 Prognostic factors

Cutaneous Angiosarcoma: Clinical and Pathology Study of 16 Cases**Abstract**

Introduction and objectives: Primary cutaneous angiosarcoma is one of the most aggressive skin tumors and carries a very poor prognosis. Its initially indolent clinical presentation explains the frequently late diagnosis that, together with its typically multifocal pattern and poor delimitation, often makes surgery difficult. The low incidence of primary cutaneous angiosarcoma means that few large single-center series have been published. We review the clinical and pathologic characteristics of cutaneous angiosarcomas treated in our hospital, looking for prognostic factors and for possible diagnostic traits that could facilitate early diagnosis.

Material and methods: This was a retrospective observational study including all patients diagnosed with cutaneous angiosarcoma in Instituto Valenciano de Oncología in Valencia, Spain between January 2000 and December 2015. We recorded 16 clinical parameters, including age, sex, type of angiosarcoma, site, size, and time since diagnosis, and 8 histopathologic parameters.

Results: We identified 16 patients (11 women and 5 men) with cutaneous angiosarcoma. Their mean age was 67 years (median, 71 years). The most common site was the trunk (10 cases), followed by the head and neck (5 cases). The mean size of the tumor was 10 cm (median, 6.5 cm). Fourteen patients underwent surgical excision. Six of the 16 patients were alive at the end of the study, after a mean follow-up period of 42.5 months.

Conclusions: The major determinants of survival among patients with cutaneous angiosarcoma are tumor size and patient age. Other characteristics associated with a poor prognosis were infiltration of deep planes (muscle), a predominantly solid histologic pattern, and a larger number of mitoses.

© 2017 AEDV. Published by Elsevier España, S.L.U. All rights reserved.

El angiosarcoma (AS) cutáneo es una de las neoplasias cutáneas de peor pronóstico. Su comportamiento es muy agresivo, con gran tendencia a la recidiva local y con una supervivencia a 5 años de entre el 12% y el 34% según la mayoría de los estudios^{1,2}, aunque puede ser de hasta el 62%³. A diferencia de otros sarcomas, clásicamente el grado de diferenciación de los AS cutáneos no se ha relacionado con el pronóstico de estos tumores⁴.

La forma clásica de AS cutáneo es una lesión conusiforme, edematosa y mal definida, poco expresiva clínicamente en sus fases iniciales, que asienta en la cara o el cuero cabelludo de pacientes ancianos (AS de Wilson Jones) y que supone aproximadamente el 50% de los AS primarios cutáneos⁵⁻⁸. Además, existen otras 2 formas de presentación típica en la piel: el AS que asienta sobre áreas de linfedema crónico, especialmente en los brazos de mujeres sometidas a mastectomías radicales —conocidos como síndrome de Stewart-Treves⁹⁻¹¹— y el AS postradioterapia que se desarrolla sobre áreas de piel irradiada, especialmente en la región pectoral de mujeres sometidas a radioterapia por un cáncer de mama¹²⁻¹⁵.

Su apariencia histopatológica varía desde formas relativamente diferenciadas, con luces vasculares reconocibles recubiertas por endotelios prominentes con algún grado de atipia y con un patrón infiltrativo, disecando los haces de colágeno, hasta formas muy indiferenciadas más sólidas compuestas por células fusiformes o epitelioides, mucho más atípicas, pleomórficas y con más mitosis, sin apenas luces vasculares y que ocasionalmente simulan carcinomas.

El tratamiento esencial del AS cutáneo y el único potencialmente curativo —si se consiguen márgenes libres— es la

extirpación quirúrgica amplia seguida de radioterapia local, incluso algunos autores recomiendan irradiar los ganglios linfáticos regionales⁶. No obstante, en la mayoría de los casos conseguir márgenes libres no es fácil por la extensión del tumor, mucho más allá de lo que se aprecia clínicamente, y porque no es raro que se trate de tumores multicéntricos. La quimioterapia tiene solo un papel paliativo en el manejo de estos pacientes.

Aunque el AS cutáneo es un sarcoma muy poco frecuente —de hecho, los AS en su conjunto representan menos del 1% de todos los sarcomas— la mayoría de ellos se originan en la piel, pese a lo cual su escasa frecuencia justifica que muchos de los trabajos publicados de AS incluyan casos cutáneos junto con casos de origen visceral u óseo, que son aún de peor pronóstico que los cutáneos¹. Esto motiva que escaseen los trabajos con un número considerable de casos en este campo, ya que es difícil conseguir series largas y uniformes de AS cutáneos^{2,4,5,7,16}. Por otro lado, el manejo de estos pacientes es muchas veces desalentador, sobre todo en estadios avanzados con pronóstico infausto, pese a realizar tratamientos agresivos desde el inicio. Ambos hechos nos motivaron a recopilar los casos de AS cutáneos tratados en el Instituto Valenciano de Oncología en un intento de caracterizarlos clínicamente e histológicamente, así como de buscar, si los hubiera, factores clínicos, histológicos y terapéuticos que pudieran correlacionarse con el pronóstico. Así mismo, hicimos un esfuerzo especial en la revisión de las historias clínicas, así como de recuperación de los hallazgos clínicos, en búsqueda de datos exploratorios que pudieran servir de guía en el diagnóstico precoz de estos pacientes, ya que el diagnóstico en estadios tempranos y el pequeño tamaño

mejoran sensiblemente las posibilidades de sobrevivir de estos pacientes.

Material y método

Se realizó un estudio observacional retrospectivo de todos los pacientes diagnosticados de AS cutáneo atendidos en nuestro hospital entre enero de 2000 y diciembre de 2015. La fuente de recogida de todos los parámetros estudiados fueron las historias clínicas de los pacientes, el archivo de biopsias del servicio de anatomía patológica y el archivo fotográfico de nuestro servicio. En el estudio se incluyeron inicialmente 20 pacientes, de los cuales 4 tuvieron que ser excluidos. Los motivos de exclusión fueron 3: ausencia de seguimiento (en un caso), no disponer de material suficiente (en otro caso: no se pudo diferenciar entre hemangioendoteloma y AS), y no ser AS primarios cutáneos (en 2 casos). Estos 2 últimos casos habían sido etiquetados inicialmente como cutáneos porque en todos los cortes histológicos se apreciaba afectación cutánea de la mama por el AS. Posteriormente, al revisar los bloques, encontramos que la afectación cutánea era secundaria, de modo que ambos casos asentaban primariamente en el parénquima mamario desde el que se extendían secundariamente a la piel suprayacente.

En los criterios de inclusión se exigió una clínica sugestiva confirmada por una biopsia teñida con hematoxilina-eosina diagnóstica de AS, apoyada por estudios inmunohistoquímicos adicionales, que en la mayoría de los casos incluyó un CD31, CD 34, D2-40 y Ki-67.

Los parámetros estudiados en cada paciente fueron: edad, sexo, localización, tamaño, tipo de AS (primario, posradioterapia o poslinfedema), en los secundarios se recogió también el tipo de tumor anterior y los años transcurridos desde la radioterapia o el linfedema, el tipo de tratamiento del AS (cirugía, radioterapia, quimioterapia), recaída, metástasis, supervivencia y exitus. También se estudiaron datos histopatológicos que incluyeron: el estado de márgenes, el patrón histopatológico (vasoformativo, sólido o mixto), el tipo celular predominante (epitelioide, fusocelular), la necrosis (sí, no), el nivel de infiltración (epidermis, dermis, hipodermis, músculo, hueso), la reacción linfocitaria, la disposición del infiltrado y el número de mitosis en 10 campos.

Resultados

En el estudio se recogieron un total de 16 AS cutáneos: 11 mujeres y 5 hombres, de edades comprendidas entre los 35 y los 83 años de edad, con una media de 67 años y una mediana de 71 años. La mayoría de nuestros casos correspondieron a AS posradioterapia (10 casos) seguidos del AS de Wilson Jones (5 casos) y solo un caso correspondió a un AS poslinfedema. La localización más frecuente fue el tronco (10 casos), seguida de la cabeza y el cuello (5 casos) y solo un caso se localizó en las extremidades superiores. El tamaño mínimo fue de 1 cm y el máximo de 50 cm, con una media de 10 cm y una mediana de 6,5 cm.

De los 11 casos que habían tenido un cáncer anterior, 10 tuvieron un cáncer de mama y uno un seminoma. De los cánceres de mama previos todos fueron carcinomas ductales

infiltrantes salvo uno, que correspondió a un carcinoma lobulillar infiltrante.

En relación con los AS posradioterapia ($n = 10$), la media de tiempo entre la aplicación de la radioterapia y la aparición del AS fue de 8,2 años. Casi todos los AS (9 casos) aparecieron tras al menos 5 años de la aplicación de la radioterapia y tan solo un caso apareció antes de los 5 años tras la misma.

En cuanto al tratamiento 14 casos fueron sometidos a cirugía, que se complementó con radioterapia en 4 casos. Ocho casos requirieron tratamiento quimioterápico, que solo en 2 casos fue el tratamiento inicial y único.

Con respecto al tipo de quimioterapia recibida, la doxorubicina se empleó en 4 casos, el taxol también en 4 y la ifosfamida en 3, mientras que tanto el paclitaxel como la dacarbacina se utilizaron en un solo paciente cada uno. La respuesta a la quimioterapia fue pobre, de modo que aunque casi todos los casos tuvieron respuestas parciales, finalmente todos progresaron y fallecieron durante el seguimiento (8/8).

Se recogió la presencia de metástasis a distancia en 5 pacientes, de las cuales la mayoría fueron múltiples, y los lugares más frecuentes de asentamiento de estas metástasis fueron el pulmón y el hígado.

Diez de los 16 pacientes fallecieron por el AS durante el seguimiento. De los 6 casos restantes los 6 están actualmente libres de tumor. La media de seguimiento fue de 42,5, con una mediana de 26 meses y un rango de seguimiento de entre 7 y 188 meses.

En cuanto a los hallazgos histopatológicos el patrón fue sólido en 8 casos, en 4 fue vasoformativo y mixto en los otros 4. En relación con el tipo celular predominante 14 casos fueron predominantemente epitelioides y solo 2 predominantemente fusocelulares. Se observó necrosis en 6 AS y el nivel de infiltración fue subcutáneo en la mayor parte de casos (10 pacientes), 4 casos se confinaron a la dermis y solo 2 alcanzaron el plano muscular. Con respecto a los márgenes quirúrgicos hubo 3 casos no valorables, 8 casos en los que se obtuvieron márgenes negativos y 5 casos con márgenes afectados. La reacción linfocitaria del tumor fue escasa o moderada en 10 casos, intensa en otros 2 y nula en los 4 restantes. De los 14 casos en los que hubo alguna reacción linfocitaria dicho infiltrado se dispuso a nivel peritumoral en 2 casos, intratumoral en 8 y hubo 2 casos que tuvieron ambos. En cuanto a las mitosis encontramos una media de 15 mitosis por 10 campos con un rango de entre 0 y 37 mitosis.

Los resultados más relevantes clínicos y patológicos se resumen en la [tabla 1](#). Los resultados del análisis comparativo entre los supervivientes y los fallecidos se resumen en la [tabla 2](#).

Discusión

El AS cutáneo es un tumor muy poco frecuente, y el hecho de que en un centro exclusivamente oncológico solo hayamos sido capaces de recopilar 16 casos durante un periodo de 14 años lo corrobora. En su conjunto, el AS cutáneo es algo más frecuente en hombres de edad avanzada. Esto se debe a que la forma más frecuente de AS cutáneo en la población general es la del AS primario de cabeza y cuello o AS idiopático o de Wilson-Jones ([fig. 1](#)), que efectivamente suele afectar

Tabla 1 Selección de resultados clínico-patológicos de los 16 angiosarcomas cutáneos

Paciente	Edad	Sexo	Tipo	Localización	Tamaño (cm)	Tiempo Rx	Dosis Gy	Tumor previo	AP ca. de mama	
1	78	M	Rt	Mama izq	18	60	46	Mama	Ca. ductal infiltrante	
2	71	M	ST	Brazo izdo	12	-	-	Mama	CDI	
3	51	M	Rt	Submama dcha	1	57	50	Mama	CDI	
4	76	M	WJ	CC	3	-	-	No	-	
5	77	M	Rt	Mama dcha	1	94	46	Mama	CDI	
6	71	M	Rt	Mama izda	50	171	48	Mama	CDI	
7	48	V	Rt	Pared abd	2	96	26	Seminoma	-	
8	55	M	Rt	Mama izda	10	88	46	Mama	C. lobulillar infiltrante	
9	69	M	Rt	Mama izda	8	143	46	Mama	CDI	
10	76	V	WJ	Mejilla dcha	6	-	-	No	-	
11	35	M	Rt	Mama dcha	12	66	50	Mama	CDI	
12	57	M	Rt	Mama dcha	8	108	50	Mama	CDI	
13	68	V	WJ	CC	2	-	-	No	-	
14	80	V	WJ	CC	15	-	-	No	-	
15	79	V	WJ	CC	2	-	-	No	-	
16	83	M	Rt	Mama izda	3	110	50	Mama	CDI	
	X=67,1	11 M 5V	10 Rt, 5 WJ 1 ST	9 mama, 5 cc, abdomen, 1 EESS	X=10	X=100,3	X=45,8	10 mama Un seminoma	10 ca. de mama: 9 CDI 1 CLI	
Paciente	Cirugía	Margen (cm)	Tto	Exitus	Patrón AP	Tipo celular	Necrosis	Nivel infiltración	Mit. mm ²	Supervivencia (meses)
1	S	0,2	13	Sí	1	E	N	3	7	24
2	N	nc	3	Sí	2	E	N	3	37	8
3	S	3,5	1	No	1	E	N	3	2	29
4	S	2	123	Sí	2	E	N	3	28	26
5	S	nc	1	Sí	2	E	N	2	14	8
6	N	nc	3	Sí	1	E	N	2	0	19
7	S	nc	1	No	3	E	N	3	6	187
8	S	nc	13	Sí	2	E	S	4	6	28
9	S	nc	13	Sí	3	E	S	3	22	24
10	S	nc	12	Sí	2	E	S	3	16	7
11	S	0,5	1	No	2	F	N	3	18	76
12	S	0	13	Sí	3	E	S	3	36	26
13	S	2	12	No	3	E	N	3	5	95
14	S	2	123	Sí	2	E	S	4	17	24
15	S	2	1	No	2	E	S	2	6	53
16	S	3	1	No	1	F	N	2	23	51
	14 sí, 2 no	1,68	14:Qx 4: Rt 8: Qt	10 sí 6 no	4 vasof 8 sólido 4 mixto	14 E, 2 F	6 Sí 10 No	4: dermis 10: hipod 2: músc	X=15	X=42,8

En negrita los pacientes fallecidos.

AP: anatomía patológica (1-vasoformativo [vasof], 2-sólido [sólido], 3-mixto); CDI: carcinoma ductal infiltrante; D: derecho; E: epitelioides; EESS: extremidades superiores; F: fusocelular; I: izquierdo; N: no; nivel de infiltración (2 dermis, 3 hipodermis, 4 músculo); Rt: angiosarcoma posradioterapia; S: sí; ST: angiosarcoma de Stewart Treves; tiempo Rx: latencia desde la radioterapia (en meses); Tto: tratamiento (1 cirugía, 2 radioterapia, 3 quimioterapia); WJ: angiosarcoma de Wilson Jones; X= media.

Tabla 2 Análisis comparativo de resultados entre el grupo de pacientes supervivientes y los fallecidos por angiosarcoma cutáneo

Parámetros	Vivos (6 casos)	Fallecidos (10 casos)
Edad	61 años	71 años
Mujeres	3	8
Varones	3	2
Posradioterapia	4	6
Idiopático	2	3
Postlinfedema	0	1
Tronco	4	6
Cabeza y cuello	2	3
EES	0	1
Tamaño (cm)	3,6	13,1
Latencia tras RT (meses)	82,25	110,6
Dosis RT (Gy)	44	47
Mama	3	7
Seminoma	1	
Cirugía	6	8
Radioterapia	1	3
Quimioterapia	0	8
Vasoformativo	2	2
Sólido	2	6
Mixto	2	2
Necrosis	1	5
Dermis	2	2
Subcutáneo	4	6
Músculo	0	2
Mitosis	10	18,3
Supervivencia (meses)	81,8	19,4

a varones ancianos^{5,7,17}. Por su parte, el AS posradioterapia (fig. 2) es actualmente el segundo más frecuente debido al incremento del uso de la radioterapia en el cáncer de mama en decremento de las mastectomías radicales^{12,13,18}, lo que ha condicionado a su vez una disminución en la frecuencia



Figura 1 Placa rojizo-violácea con áreas nodulares en la frente de un varón anciano.



Figura 2 Múltiples máculas y manchas eritematosas, con algunas pápulas rojizas sobre una piel amarillenta asientan en una mama irradiada previamente por cáncer.

de los AS postlinfedema, que son los AS menos frecuentes en la actualidad. En nuestra serie, debido a la gran cantidad de mujeres con cáncer de mama que atiende el IVO, los resultados no coinciden con lo descrito en la literatura, y el tipo de AS cutáneo predominante fue el AS posradioterapia. Esto motiva también el predominio de mujeres en nuestra serie, en la que 11 de los casos fueron mujeres y solo 5 fueron hombres. Solo tuvimos un caso de AS postlinfedema (fig. 3), de modo que fue la variedad menos común, esta vez sí en consonancia con lo descrito. Se trataba de una mujer con un



Figura 3 Pápulas y nódulos rojizo-violáceos, con áreas de aspecto contusiforme en un brazo con linfedema secundario a cirugía por cáncer de mama.

linfedema crónico del brazo izquierdo secundario a una linfadenectomía axilar por un cáncer de mama 22 años antes.

De esas 11 mujeres todas, salvo una que correspondió a un AS idiopático o de Wilson Jones, tuvieron un cáncer de mama previo. El 90% de dichos cánceres correspondieron a carcinomas ductales infiltrantes. Dado que en la población general el 80% de los cánceres de mama corresponden a carcinomas ductales, y solo un 10% a carcinomas lobulillares, probablemente no exista una especial asociación entre el AS cutáneo posradioterapia y un tipo de cáncer de mama específico, como podría desprenderse de nuestros resultados. Por el contrario, esta proporción refleja simplemente la ratio normal de los distintos cánceres de mama en la población. Dentro de este epígrafe del AS de localización mamaria cabría comentar una curiosidad de nuestro estudio. Está descrito que el AS de mama suele ser cutáneo si es radioinducido, y en cambio cuando no es radioinducido suele ser parenquimatoso¹⁹. Pues bien, de los casos recogidos inicialmente para este trabajo 2 correspondían a AS mamarios no posradioterapia. Tras revisar estos 2 casos constatamos que en ambos la localización primaria del tumor era el parénquima mamario, no la piel, de modo que la afectación cutánea era secundaria por infiltración posterior, por lo que fueron rechazados para este trabajo. El resto de los mamarios fueron todos primariamente cutáneos y radioinducidos, en consonancia pues con lo descrito.

La localización más frecuente del AS en el conjunto de nuestros casos fue la mama, con 10 casos en total, y no la cara y el cuero cabelludo, como sería esperable. El único caso localizado en una extremidad fue el caso poslinfedema. Nuevamente, la localización predominante se viene a explicar por la preponderancia de casos en nuestra serie de los AS posradioterapia de mama.

Aunque el tiempo de latencia entre la aplicación de la radioterapia y la aparición del AS es muy variable en la literatura (3-50 años), este periodo es más largo cuando la radioterapia es indicada por enfermedades benignas, con un tiempo de latencia de 25 años de media. En cambio, en los casos en los que la radioterapia se emplea sobre procesos patológicos malignos parece que el tiempo de latencia está en torno a los 10-15 años, salvo en el caso de la mama, en el que la media está en torno a los 5 años¹². No está claro el motivo de esta latencia más corta en el caso de la mama, aunque las teorías propuestas incluyen el gran volumen de piel irradiada, un componente de linfedema asociado, posibles características intrínsecas de la mama y la posibilidad de una sinergia con la quimioterapia^{13,14}. En nuestros 10 casos posradioterapia la media del tiempo de latencia entre la radioterapia y el AS fue de 8,2 años, con al menos 5 años de latencia en 9 casos. No está descrito en la literatura si el tiempo de latencia entre la aplicación de la radioterapia y el desarrollo del AS tiene alguna influencia en el pronóstico del AS. En nuestra serie este tiempo de latencia fue algo superior en el grupo de los fallecidos (110,6 meses) que en el grupo de los vivos (82,25 meses). En el único caso de síndrome de Stewart-Treves de nuestra serie el tiempo de latencia entre la linfadenectomía y el AS fue de 22 años, mientras que en la literatura el tiempo de latencia entre el desarrollo del linfedema y el AS es muy variable, de uno a 30 años, con una media de 10 años. El síndrome de Stewart Treves es la variedad más común de AS



Figura 4 Nódulos eritematosos que afectan de modo multifocal al cuero cabelludo.

poslinfedema^{9,11}, de modo que supone el 90% de los casos, pero existen también AS sobre linfedemas de otras etiologías, como linfedema congénito, linfedema por filariasis, linfedemas por adenoidectomías de otro origen, etc.¹⁰.

De los marcadores pronósticos el tamaño tumoral es actualmente el más aceptado, de modo que está bien documentado que tienen peor pronóstico los AS con un tamaño igual o mayor a 5 cm que los menores de 5 cm^{5,17}. En nuestros casos encontramos diferencias en el tamaño medio entre el grupo de los supervivientes y el de los fallecidos. Así, en el grupo de pacientes supervivientes la media del tamaño fue de 3,6 cm, en comparación con los exitus, en los que la media fue de más del triple, con 13,1 cm. Por lo tanto, nuestros casos apoyarían que un mayor tamaño se asocia a un peor pronóstico del AS, como está descrito. Sería esencial conseguir diagnosticar los AS en sus fases iniciales, contusiformes, lo cual es especialmente difícil en los ASs de cuero cabelludo, más aún cuando este conserva el pelo (fig. 4). No es tan difícil en el caso del AS posradioterapia de la mama, donde cualquier lesión de apariencia vascular o contusiforme persistente debería ser biopsiada. Como clave diagnóstica puede ser de utilidad encontrar un halo amarillento en torno a la lesión sospechosa (fig. 5),



Figura 5 Pápula rojizo-violácea de menos de 1 cm rodeada de un área de piel amarillenta.

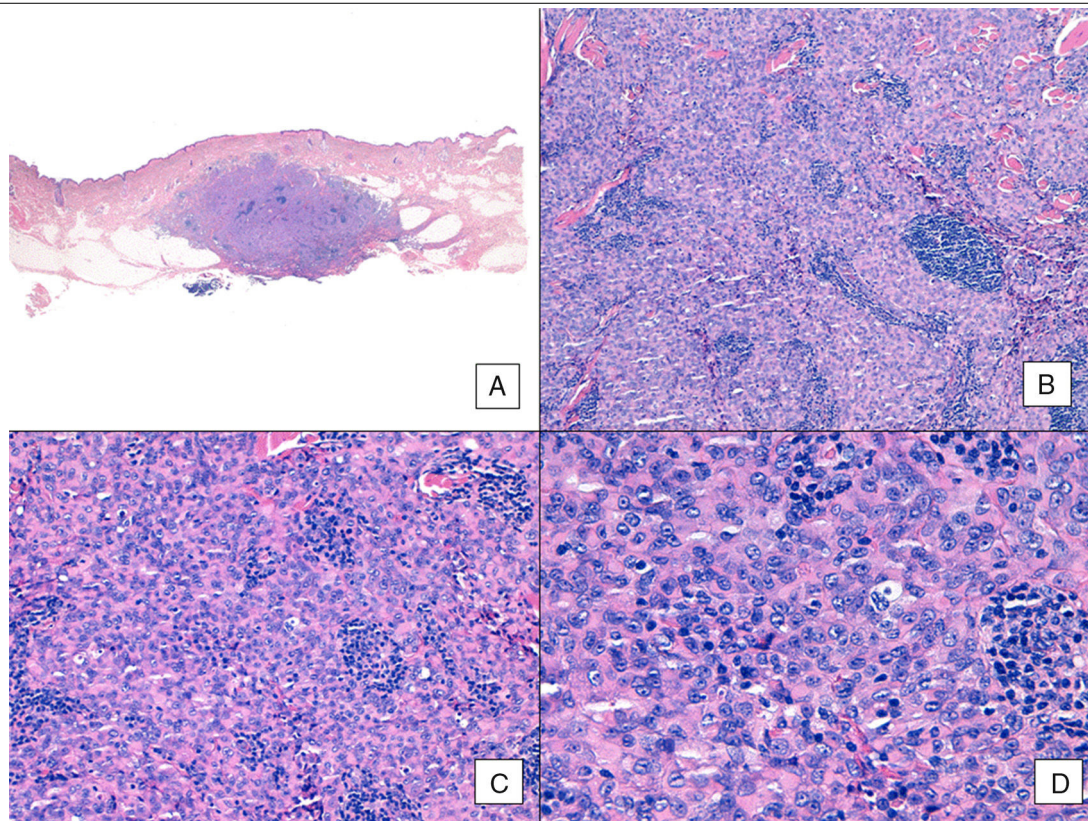


Figura 6 Angiosarcoma con predominio de patrón sólido. A. En la imagen panorámica el tumor infiltra la dermis reticular media y profunda y la hipodermis (hematoxilina-eosina $\times 10$). B. El tumor es densamente celular, destruye las estructuras preexistentes y se acompaña de nódulos de infiltrado linfocitario (hematoxilina-eosina $\times 100$). C y D. En el detalle se aprecia un predominio de células epitelioides acompañadas de infiltrado linfocitario (hematoxilina-eosina $\times 200$ y $\times 400$, respectivamente).

que corresponde a hemosiderina, y que nosotros no hemos encontrado nunca en proliferaciones vasculares benignas sobre la piel irradiada. El diagnóstico diferencial entre el AS posradioterapia y las proliferaciones vasculares atípicas desarrolladas sobre piel irradiada se basa en rasgos histopatológicos, pero también son de ayuda algunos rasgos clínicos. Las proliferaciones vasculares atípicas sobre piel irradiada suelen ser de mucho menor tamaño que los AS, y el tiempo de latencia desde la radioterapia suele ser también menor²⁰. A diferencia de los AS, las proliferaciones vasculares atípicas sobre piel irradiada se confinan a la dermis superficial y media y no alcanzan el tejido celular subcutáneo. Además, no se observa la atipia citológica nuclear de los endotelios, ni la presencia de múltiples capas de células endoteliales, ni las mitosis que se observan en los AS. Pese a todo, el diagnóstico diferencial es en ocasiones difícil y existen casos con coexistencia de ambos tipos de lesiones en una misma mama irradiada. Incluso existen casos documentados de proliferación vascular atípica posradioterapia evolucionados a AS²¹. En casos muy difíciles puede ser de utilidad realizar estudios en búsqueda de una posible sobreexpresión —si se emplea inmunohistoquímica— o amplificación —si se usa el FISH— del gen MYC. En efecto, parece que las proliferaciones vasculares atípicas sobre piel irradiada nunca muestran amplificación del MYC, que por el contrario, es bastante común en los AS²².

El otro marcador pronóstico más aceptado en la literatura es la edad, y en nuestro grupo fue menor en el grupo de los

vivos (62 años) que en el de los fallecidos (71 años). Por otro lado, del conjunto de los 16 casos 10 habían fallecido al final del estudio, lo cual corrobora el mal pronóstico clásico que se le achaca al AS.

Con respecto al aspecto histológico, a diferencia de otros sarcomas la AJCC no considera el grado histológico relevante en el pronóstico de los AS. Pese a ello, algunos autores proponen posibles influencias pronósticas de algunos rasgos histopatológicos. Por ejemplo, según trabajos recientes, el predominio del patrón sólido sería un factor de relativo buen pronóstico en AS de cabeza y cuello^{3,16}. Sin embargo, en nuestra serie esto no se cumple, ya que el patrón histológico sólido predominante se observó en 6 pacientes del grupo de fallecidos (6/10) y solo en 2 pacientes de los que permanecían vivos al final del estudio (2/6) (figuras 6 y 7).

Otros estudios proponen como factores histológicos de alto riesgo la presencia de necrosis, la morfología epitelioides de las células y la mayor profundidad de la invasión^{5,7}. Nuestros resultados van en línea con lo descrito en este sentido, ya que los 3 parámetros fueron más comunes en el grupo de pacientes fallecidos. Así, encontramos con más frecuencia necrosis en el grupo de los fallecidos (5/10) que en el grupo de los vivos (1/6). Igualmente, los únicos 2 AS en los que el tipo celular predominante fue el fusocelular permanecían vivos al final de este estudio, mientras que en el grupo de los fallecidos no hubo ningún caso con predominio fusocelular. Por último, los únicos 2 casos que al diagnóstico infiltraban un plano más profundo (el músculo) pertenecieron al grupo

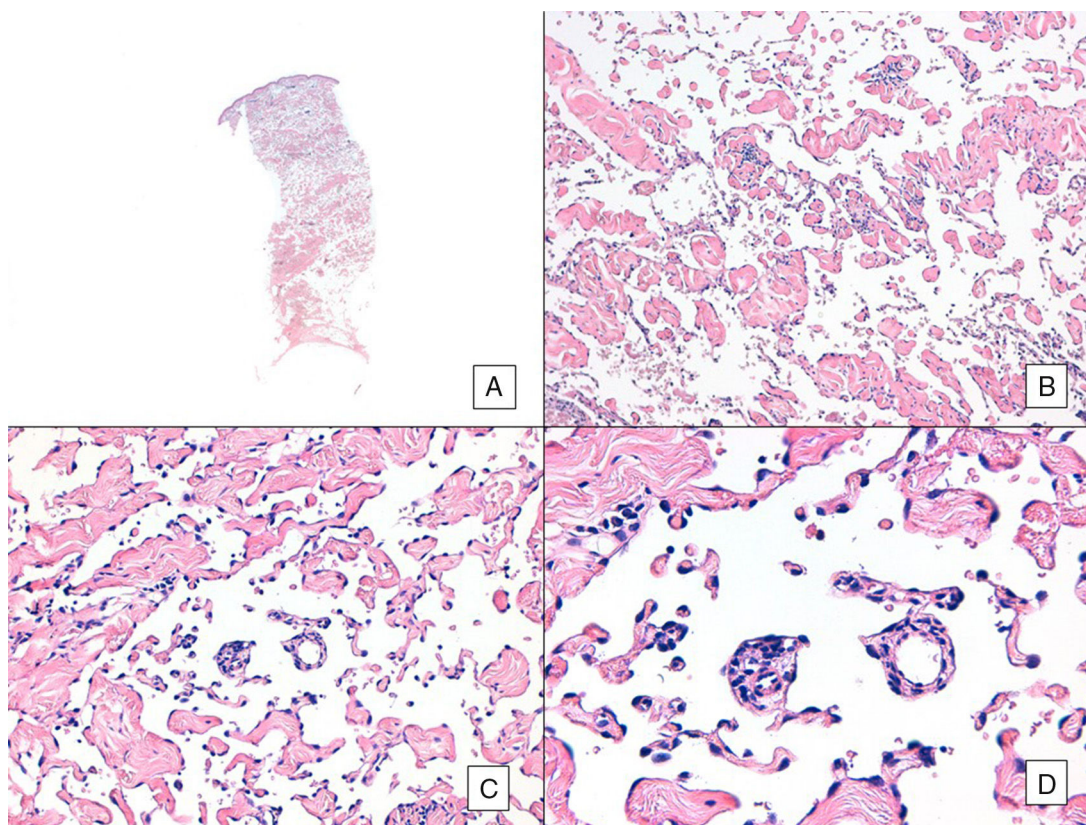


Figura 7 Angiosarcoma con predominio de patrón vasoformativo. A. En la imagen panorámica se aprecia infiltración de toda la dermis hasta la hipodermis (hematoxilina-eosina $\times 10$). B. Las luces vasculares neoplásicas disecan el colágeno masivamente (hematoxilina-eosina $\times 100$). C y D. Los vasos no neoplásicos son disecados por los endotelios neoplásicos, de modo que quedan «flotando» en la dermis (signo del promontorio) (hematoxilina-eosina $\times 200$ y $\times 400$, respectivamente).

de los fallecidos. Con respecto a las mitosis el número medio de mitosis fue superior en el grupo de mala evolución (18,3 mitosis) con respecto al de pacientes vivos (10 mitosis).

El tratamiento de elección del AS cutáneo es la cirugía con amplios márgenes seguida de radioterapia⁶. El frecuente carácter multicéntrico del AS, así como la habitual extensión tumoral más allá de los márgenes clínicamente apreciables, dificulta en muchos casos obtener márgenes adecuados. Además, no hay consenso en relación con los centímetros de margen quirúrgico recomendables, de modo que en la mayoría de los trabajos se dan indicaciones imprecisas como extirpación con «márgenes amplios». En nuestros casos la cirugía fue el tratamiento de referencia y se empleó en 14 de los 16 pacientes. En los casos en los que fue técnicamente factible se realizó extirpación con 3 cm de margen, o en su defecto con 2 cm con respecto al límite tumoral clínicamente apreciable. Estos 14 pacientes fueron sometidos a cirugía radical de su AS, mientras que los 2 casos restantes no fueron quirúrgicos de entrada, y ambos recibieron tratamiento paliativo con quimioterapia. Estos únicos 2 casos inoperables fallecieron durante el seguimiento. La radioterapia solo se empleó en 4 pacientes, y siempre de forma adyuvante a la cirugía sobre el lecho quirúrgico. Probablemente el reducido empleo de la radioterapia en el manejo de los AS de nuestra serie se pueda explicar por la gran cantidad de casos correspondientes a AS radioinducidos, que conlleva una cierta resistencia al empleo de esta arma terapéutica

en tales casos. Sin embargo, en la literatura está aceptado el empleo de la radioterapia en casos de AS radioinducidos, incluso en ocasiones como tratamiento exclusivo sin cirugía^{23,24}. La quimioterapia se empleó en la mitad de nuestros pacientes con un papel meramente paliativo y pobres resultados, como ya hemos comentado. Aunque no fue el más utilizado en nuestra serie por ser muchos casos antiguos, actualmente se suele emplear el paclitaxel en monoterapia como primera opción de la quimioterapia. Pese a las expectativas generadas, los resultados obtenidos con los fármacos angiogénicos (sunitinib, sorafenib, bavacizumab, talidomida) son decepcionantes y no se emplean.

Pese al reducido tamaño de nuestra serie, que nos ha impedido hacer un análisis estadístico de nuestros resultados, hemos observado que el mayor tamaño y la edad más avanzada se han asociado a peor pronóstico en nuestros AS. También, aunque de forma menos llamativa, se han asociado a peor pronóstico en nuestros casos los siguientes rasgos histológicos: la presencia de necrosis, el predominio celular epiteloide, la infiltración a planos más profundos y un mayor número de mitosis.

Responsabilidades éticas

Protección de personas y animales. Los autores declaran que para esta investigación no se han realizado experimentos en seres humanos ni en animales.

Confidencialidad de los datos. Los autores declaran que han seguido los protocolos de su centro de trabajo sobre la publicación de datos de pacientes.

Derecho a la privacidad y consentimiento informado. Los autores declaran que en este artículo no aparecen datos de pacientes.

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

Bibliografía

- 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.
- 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.
- Dettenborn T, Wermker K, Schulze HJ, Klein M, Schwipper V, Hallermann C. Prognostic features in angiosarcoma of the head and neck: A retrospective monocenter study. *J Craniomaxillofac Surg.* 2014;42:1623-8.
- 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.
- 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.
- Mendenhall WM, Mendenhall CM, Werning JW, Reith JD, Mendenhall NP. Cutaneous angiosarcoma. *Am J Clin Oncol.* 2006;29:524-8.
- Deyrup AT, McKenney JK, Tighiouart M, Folpe AL, Weiss SW. Sporadic cutaneous angiosarcomas: A proposal for risk stratification based on 69 cases. *Am J Surg Pathol.* 2008;32:72-7.
- Asgari MM, Cockerell CJ, Weitzel S. The head-tilt maneuver: A clinical aid in recognizing head and neck angiosarcomas. *Arch Dermatol.* 2007;143:75-7.
- Stewart FW, Treves N. Lymphangiosarcoma in postmastectomy lymphedema; a report of six cases in elephantiasis chirurgica. *Cancer.* 1948;1:64-81.
- Shehan JM, Ahmed I. Angiosarcoma arising in a lymphedematous abdominal pannus with histologic features reminiscent of Kaposi's sarcoma: Report of a case and review of the literature. *Int J Dermatol.* 2006;45:499-503.
- Grobmyer SR, Daly JM, Glotzbach RE, Grobmyer AJ 3rd. Role of surgery in the management of postmastectomy extremity angiosarcoma (Stewart-Treves syndrome). *J Surg Oncol.* 2000;73:182-8.
- 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.
- Brenn T, Fletcher CD. Postradiation vascular proliferations: An increasing problem. *Histopathology.* 2006;48:106-14.
- Billings SD, McKenney JK, Folpe AL, Hardacre MC, Weiss SW. Cutaneous angiosarcoma following breast-conserving surgery and radiation: An analysis of 27 cases. *Am J Surg Pathol.* 2004;28:781-8.
- 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.
- 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.
- Holden CA, Spittle MF, Jones EW. Angiosarcoma of the face and scalp, prognosis and treatment. *Cancer.* 1987;59:1046-57.
- 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.
- Hung J, Hiniker SM, Lucas DR, Griffith KA, McHugh JB, Meirovitz A, et al. Sporadic versus radiation-associated angiosarcoma: A comparative clinicopathologic and molecular analysis of 48 cases. *Sarcoma.* 2013;2013:798403.
- Brenn T, Fletcher CD. Radiation-associated cutaneous atypical vascular lesions and angiosarcoma: Clinicopathologic analysis of 42 cases. *Am J Surg Pathol.* 2005;29:983-96.
- Patton KT, Deyrup AT, Weiss SW. Atypical vascular lesions after surgery and radiation of the breast: a clinicopathologic study of 32 cases analyzing histologic heterogeneity and association with angiosarcoma. *Am J Surg Pathol.* 2008;32:943-50.
- 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.
- Veness M, Cooper S. Treatment of cutaneous angiosarcomas of the head and neck. *Australas Radiol.* 1995;39:277-81.
- Palta M, Morris CG, Grobmyer SR, Copeland EM 3rd, Mendenhall NP. Angiosarcoma after breast-conserving therapy: Long-term outcomes with hyperfractionated radiotherapy. *Cancer.* 2010;116:1872-8.