

Angiosarcoma cutáneo

Cutaneous angiosarcoma

Carla Minaudo¹

RESUMEN

El angiosarcoma (AS) cutáneo es una neoplasia maligna poco frecuente (1,6% de los sarcomas cutáneos) y uno de los tumores de la piel más agresivos y de peor pronóstico.

Tiene un origen celular mixto: vascular hemático y linfático.

Casi la totalidad de los casos de angiosarcomas cutáneos (ASc) tienen tres patrones de presentación: el angiosarcoma idiopático de la piel de la cabeza (ASpc), el angiosarcoma asociado a linfedema crónico (ASlc) y el angiosarcoma secundario a radioterapia (ASrt). Asimismo, pueden observarse en la piel (con menor frecuencia), AS sobre otros territorios o patologías predisponentes y AS de localización visceral, en los que el compromiso cutáneo puede ser el primer signo para el diagnóstico.

Aunque la rareza de esta patología y de sus variantes dificulta esta-

blecer un tratamiento unificado, se ha observado una mejor supervivencia en los pacientes con terapia multimodal, que combina cirugía con quimioterapia y radioterapia.

Entre las novedades terapéuticas se mencionan, por un lado, el uso creciente de betabloqueantes como adyuvantes para reducir el volumen tumoral. Por otro lado, la perfusión del miembro aislado se propone como alternativa a la amputación en el síndrome de Stewart-Treves (ST-T).

Palabras clave: angiosarcoma cutáneo, angiosarcoma de la piel de la cabeza, angiosarcoma posradioterapia, angiosarcoma asociado a linfedema, síndrome de Stewart-Treves.

Dermatol. Argent. 2018, 24 (2): 67-75

ABSTRACT

Cutaneous angiosarcoma (AS) is a rare malignancy (1.6% of cutaneous sarcomas). However, it is one of the most aggressive tumors with the worst prognosis in the skin.

It has a mixed vascular cellular origin: hematic and lymphatic.

Almost all cases of cutaneous angiosarcomas have three patterns: angiosarcoma of the face and scalp, chronic lymphedema associated angiosarcoma, and post-radiotherapy angiosarcoma. AS on other territories or predisposing pathologies, can also be observed on the skin (less frequently), as well as visceral AS, in which cutaneous involvement may be the first sign for diagnosis.

Although the rarity of this pathology and its variants make it difficult to establish a unified treatment, a better survival has been observed in

patients with multimodal therapy, combining surgery with chemotherapy and radiotherapy.

Among the therapeutic novelties are mentioned, on the one hand, the increasing use of beta-blockers as adjuvants to reduce tumor volume. On the other hand, isolated limb perfusion is proposed as an alternative to amputation, in the Stewart-Treves syndrome (ST-T).

Key words: cutaneous angiosarcoma, face and scalp angiosarcoma, post-radiotherapy angiosarcoma, lymphedema associated angiosarcoma, Stewart-Treves syndrome.

Dermatol. Argent. 2018, 24 (2): 67-75

¹ Médica Asistente del Servicio de Dermatología, Hospital Británico de Buenos Aires (Jefe del Servicio: Dr. Alberto Saponaro), Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina

Contacto del autor: Carla Minaudo

E-mail: carlaminaudo@gmail.com

Fecha de trabajo recibido: 15/2/2018

Fecha de Trabajo aceptado: 31/5/2018

Conflicto de interés: la autora declara que no existe conflicto de interés.

INTRODUCCIÓN

El angiosarcoma cutáneo (ASc) es una neoplasia maligna poco frecuente, que constituye alrededor del 1,6% de los sarcomas cutáneos. Sin embargo, es uno de los tumores de la piel más agresivos y de peor pronóstico. Tiene un origen celular mixto: vascular hemático y linfático.

Casi la totalidad de los casos de ASc tienen tres patrones de presentación: el angiosarcoma idiopático de la piel de la cabeza (ASpc), el angiosarcoma asociado a linfedema crónico (ASlc) y el angiosarcoma secundario a radioterapia (ASrt). Con menor frecuencia, pueden observarse en la piel angiosarcomas sobre otros territorios o patologías predisponentes y angiosarcomas de localización visceral, en los que el compromiso cutáneo puede ser el primer signo para el diagnóstico.

CLASIFICACIÓN

El 60% de los angiosarcomas (AS) son cutáneos, aunque pueden surgir en otros tejidos: hueso, hígado, mama, bazo y corazón¹.

Casi la totalidad de los casos de ASc tienen tres patrones de presentación: el angiosarcoma idiopático de la piel de la cabeza (ASpc), el angiosarcoma asociado a linfedema crónico (ASlc) y el angiosarcoma secundario a radioterapia (ASrt)². El ASlc y el ASrt también se conocen como AS secundarios¹.

Con menor frecuencia se pueden encontrar: AS asociado a fístula de hemodiálisis o a materiales implantables³ y el compromiso de la piel por un AS visceral (como el del parénquima mamario). También es posible observar AS en pacientes inmunosuprimidos y con enfermedades genéticas predisponentes (véase el apartado Etiopatogenia)⁴⁻⁶ (Tabla 1).

EPIDEMIOLOGÍA

Los AS son neoplasias malignas poco frecuentes. En general, los sarcomas no superan el 5% de las enfermedades malignas de la piel. De ellos, el ASc es uno de los menos observados: 1-2% de los sarcomas⁷ y 10% de los sarcomas de la cabeza y el cuello⁸.

Entre los sarcomas cutáneos, los AS ocupan el quinto lugar en frecuencia luego del sarcoma de Kaposi (SK), el dermatofibrosarcoma, el fibrohistiocitoma maligno y el leiomiomasarcoma⁹.

En cuanto a los subtipos, en las estadísticas clásicas, el ASpc es el más frecuente con más del 50% de los casos⁷, en segundo lugar se encuentra el ASrt y, más alejado, con un 5-10%, el ASlc¹⁰. Más recientemente, se ha observado un incremento en los casos de ASrt en la mama debido a la utilización de la cirugía conservadora del cáncer con radioterapia posterior, con tendencia a ocupar el primer puesto en frecuencia en algunas series¹¹.

PREDOMINANTES
AS de la piel de la cabeza
AS secundario a radioterapia
Síndrome de Stewart-Treves
INFRECUENTES
Sobre radioterapia en otras localizaciones (no mama)
Sobre otros tipos de linfedema crónico:
- Congénito
- Adquirido
- Asociado a obesidad
- Filariasis
- Otras cirugías con vaciamiento ganglionar
- Erisipela de repetición
AS asociado a fístula de hemodiálisis
AS asociado a materiales implantables
AS asociado a síndromes genéticos:
- Anomalías vasculares: síndromes de Klippel-Trénaunay-Weber y de Maffucci
- Alteración de reparación del ADN: XP, BCRA 1-2
- Neurofibromatosis
AS visceral con manifestación en la piel:
- AS primario de mama
TABLA 1: Variantes del angiosarcoma cutáneo.

ETIOPATOGENIA

Etiología y características moleculares

Los factores relacionados con la aparición de AS incluyen la radioterapia (RT) el linfedema previos y la exposición a carcinógenos como policloruro de vinilo (PVC), tricloroetileno, torio, dióxido de arsénico y radio¹². Aunque es discutido, la exposición solar se relaciona con el ASpc¹³. Otros son las fistulas de hemodiálisis y algunos tipos de material quirúrgico implantable⁶.

La inmunosupresión por HIV o iatrogénica en el trasplante renal también se han relacionado con AS de localizaciones infrecuentes⁵.

Asimismo, los pacientes con síndromes genéticos, como neurofibromatosis, síndrome de Maffucci, xeroderma pigmentoso y síndrome de Klippel-Trénaunay-Weber, y los pacientes con mutaciones del BCRA 1 y 2 muestran predisposición al desarrollo de AS^{13,14}. En este caso, aparecen a edades más tempranas¹⁵.

En cuanto a la oncogénesis, los AS son tumores muy complejos y heterogéneos. Se produce una desregulación de múltiples vías del desarrollo del endotelio vascular y también de vías oncogénicas comunes a otros tumores¹⁶.

Entre las anomalías, las más significativas son las mutaciones de P53, VEGFR2 (receptor del factor de crecimiento endotelial 2) y PTPRB (receptor B de

la tirosina-fosfatasa); la pérdida de función de la fosfolipasa C-gamma 1 (PLCG1) y la amplificación de VEGFR3 y del oncogén c-MYC (que se observa casi exclusivamente en los pacientes con ASrt y ASlc, pero no con ASpc)¹⁰.

Las otras vías oncogénicas implicadas son múltiples e incluyen: Notch, MAPK, PI3K/AKT/mTOR¹⁷.

ANGIOSARCOMAS DE LA PIEL DE LA CABEZA-ANGIOSARCOMA DE WILSON JONES

Descrito por primera vez por Caro y Stubenrauch en 1945, fue Wilson Jones, en 1964, quien publicó información detallada de los aspectos clínicos e histopatológicos de esta variante de ASc, a la que se le dio su nombre¹⁸.

Son tumores infrecuentes. Aunque más del 50% de los AS afectan la cabeza y el cuello, representan solo el 0,1% de los cánceres de esta región¹⁹.

Se observa casi exclusivamente en las personas mayores de 60-70 años. Es excepcional en las menores de 50 años. Es dos veces más frecuente en los varones²⁰. Este tumor afecta principalmente (90%) a pacientes caucásicos, con fototipos de piel clara, y a orientales, y es raro en otras etnias²¹.

El ASpc suele iniciarse como una mácula de pocos centímetros, eritematoviolácea o eritematoparduzca, de contornos imprecisos, asintomática. Aumenta de tamaño con una progresión excéntrica irregular, que deja áreas con apariencia clínica de piel sana y tiende a sobre elevarse (placa); la superficie puede adquirir aspecto de piel de naranja (Fotos 1 y 2). Evoluciona hacia la formación de tumores y lesiones purpúricas, ulceradas y sangrantes²².

Los más avanzados pueden complicarse con sangrado, infección secundaria e infiltración ósea, lo que dificulta determinar clínicamente la extensión de las lesiones⁹. Es posible la observación de tumores desde el inicio²³.

Si bien las lesiones pueden ser únicas, es característica la multifocalidad, con satelitosis, que se observa de inicio en un tercio de los pacientes^{24,25}.



FOTO 1: Angiosarcoma de la piel de la cabeza. Tumor de aspecto maculoso. Borde de avance frontal, rojo violáceo.

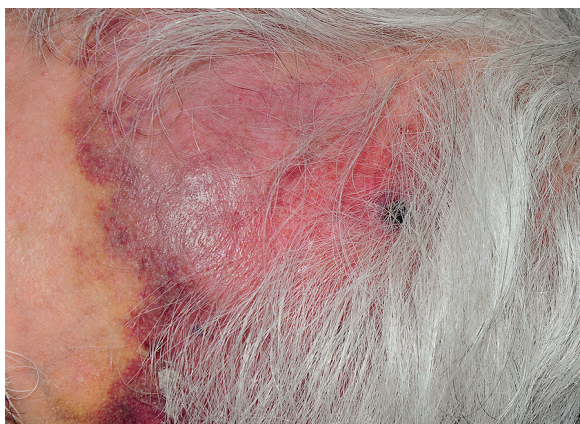


FOTO 2: Angiosarcoma de la piel de la cabeza. Placa eritematosa en el cuero cabelludo que se extiende hacia la frente, con un borde irregular, violáceo, de aspecto equimótico.

Compromete principalmente el cuero cabelludo, pero una cuarta parte se observa en el rostro²⁵ y puede extenderse al cuello, o afectar de manera aislada los párpados²⁶. También se publicaron casos de pacientes cuyo cuadro clínico semejaba un rinofima²⁷ o cuadros de alopecia²⁸.

Los ASpc de gran tamaño pueden desencadenar coagulopatía por consumo y trombocitopenia²⁹.

Diagnóstico y diagnóstico diferencial

Es frecuente que en esta patología se produzca un retardo en el diagnóstico de 5 a 12 meses³⁰ porque inicialmente las lesiones pueden tener una apariencia benigna y suelen confundirse con equimosis o hemangiomas. Más tarde, el proceso evoluciona hacia la necrosis y la sobreinfección, por lo que puede aparentar procesos de tipo infeccioso, bacteriano o fúngico. Otros diagnósticos diferenciales son rosácea, carcinomas queratinocíticos, fibroxantoma atípico y melanoma¹⁰.

Para apreciar mejor la extensión clínica de la lesión puede recurrirse a la maniobra de inclinación de la cabeza, colocándola entre las rodillas durante 5 a 10 segundos, tras lo cual las áreas comprometidas se tornan más eritematovioláceas. Además de una mejor delimitación clínica de los bordes, permite revelar áreas de compromiso subclínico antes de realizar la maniobra³¹.

En cuanto al estudio histopatológico, siempre que sea posible deben realizarse biopsias por mapeo, a fin de definir los márgenes con mayor precisión¹².

El ASpc puede confundirse con patologías banales. Las lesiones contusiformes en el cuero cabelludo y la cara en los pacientes añosos deben poner bajo sospecha el diagnóstico de angiosarcoma.

ANGIOSARCOMA POSRADIOTERAPIA

Aunque este tipo de AS puede ser secundario a RT por distintas condiciones, el más frecuente es el asociado al tratamiento del cáncer de mama.

El riesgo de ASrt en las pacientes sometidas a una cirugía conservadora y RT por cáncer de mama es de 0,1-0,3% (a los 5 años) y hasta 1% (a los 10 años)³². Aunque es un porcentaje menor, puede reflejarse en un número significativo de pacientes debido a la creciente frecuencia del cáncer de mama y a que este tipo de enfoque terapéutico es el de elección en las últimas décadas (contra la mastectomía radical)³³.

El tiempo entre la RT y el desarrollo del ASrt puede ser de entre 2 y 40 años, con relación inversa con la dosis de radioterapia recibida, aunque la mayoría se observa en un promedio de 6 años^{24,34}.

La presentación clínica incluye desde máculas eritematovioláceas o equimóticas, o placas difusas infiltrativas, hasta papulonódulos y lesiones ulceradas (Fotos 3 y 4). Es típica su presentación sobre la cicatriz de la mastectomía, aunque es posible que surja en la periferia del campo de radiación²⁴.



FOTO 3: Angiosarcoma posradioterapia. Tumor multifocal. Lesiones en forma de máculas y placas violáceas, con crecimiento excéntrico. Algunas de forma anular.



FOTO 4: Angiosarcoma posradioterapia. Placas infiltradas con aspecto de piel de naranja.

Puede haber radiodermatitis preexistente, pero no en todos los casos. Las pacientes no tienen evidencia de linfedema³².

Diagnóstico diferencial

Además de lo enunciado en el ASpc, se destacan aquí dos patologías especiales. La más importante es la proliferación vascular atípica sobre la piel irradiada (PVART). Se da principalmente en las mujeres, posterior a RT por cáncer de mama. Se presenta como tumores sólidos de color piel o eritematovioláceos, a veces de aspecto vesiculoso. El tiempo de desarrollo después de la RT es menor, habitualmente de 3 o 4 años. El patrón histopatológico no es destructivo. La identificación del oncogén MYC puede servir para distinguirlos, ya que suele ser positiva en el ASrt y negativa en la PVART^{35,36}.

Otro diagnóstico diferencial se planea con el AS primario del parénquima mamario, que se ve en mujeres más jóvenes (30-40 años) y puede manifestarse como una lesión maculosa de color rojo violáceo en la piel regional. No es radioinducido y tiene mejor pronóstico³⁷.

ANGIOSARCOMA ASOCIADO A LINFEDEMA-ANGIOSARCOMA DE STEWART-TREVES

En 1948, Stewart y Treves describieron el AS del miembro superior en pacientes con linfedema posmastectomía con linfadenectomía axilar (ST-T). El 90% de los ASlc son de este tipo.

El ASlc es la variedad menos frecuente de ASc. En las mujeres con mastectomía radical y vaciamiento, se calcula una incidencia de 14% de linfedema y de 0,07-0,45% de AS asociado³⁸.

Su observación ha disminuido, dado que las mastectomías radicales son menos frecuentes y se han perfeccionado los métodos para prevenir el linfedema³⁹.

La edad habitual de las pacientes es de 60 a 70 años, con un intervalo hasta su desarrollo de entre 4 y 30 años, con un promedio de 10 años.

El miembro afectado tiene linfedema de mayor o menor magnitud.

El ST-T se presenta como placas eritematosas, ligeramente infiltradas o como tumores violáceos, de consistencia firme, con tendencia a coalescer, que sangran con facilidad o se ulceran. Suele iniciarse en el brazo y extenderse con rapidez y en forma distal y proximal sobre la extremidad, a la que puede comprometer en su totalidad y avanzar hacia el tórax⁴⁰.

Usualmente se reserva el epónimo de Stewart-Treves para los casos de ASlc en el miembro superior asociados con cirugía por cáncer de mama antes descritos.

Además, hay otras causas de linfedema que pueden relacionarse con ASlc, como otras cirugías con vaciamiento ganglionar, filariasis, erisipela de repetición, linfedema asociado a obesidad (linfedema masivo localizado), linfedema crónico idiopático (síndrome de Kettle) y linfedema congénito (síndrome de Milroy)³.

Los AS asociados a linfedema congénito se observan en pacientes más jóvenes, menores de 40-50 años, con el antecedente de linfedema crónico por más de 20 años³⁹.

Se propone como etiopatogenia particular para los ASlc que en el territorio de estasis linfática se secretan factores de crecimiento como el VEGF, con potencial derivación en una angiogénesis atípica. Además, el linfedema impide el tráfico normal de células dendríticas y promueve un ambiente de inmunosupresión, con aumento de la IL-10. La inflamación crónica de ese territorio también puede contribuir al desarrollo de neoplasias⁴¹.

Diagnóstico y diagnóstico diferencial

Algunos de los diagnósticos diferenciales mencionados son: SK, angioedema, equimosis, granuloma piógeno, linfangiectasia, angioendoteliomatosis, melanoma y carcinoma de mama metastásico.

El más significativo es el SK porque tanto la clínica como la anatomía patológica pueden confundirse. La inmunohistoquímica para HHV-8 puede ser la única forma de distinguirlos: el SK es positivo mientras que el AS es negativo³⁸.

EVOLUCIÓN Y PRONÓSTICO

En general, el ASlc es uno de los tumores cutáneos más agresivos, con riesgo elevado de recaídas locales y metástasis, aun con un tratamiento intensivo.

Se describen elevadas tasas de recurrencia local, cercanas al 70%¹⁰.

En el ASpc, algunas series de casos encuentran una sobrevida a los 5 años de 10-35%, si bien en estadísticas más recientes se ha visto un incremento en la sobrevida global a los 5 años de alrededor del 50%, sobre todo en los pacientes tratados con terapia multimodal¹².

En el ASpc se identificaron como factores de mal pronóstico: la edad mayor de 70 años, el tamaño mayor de 5 cm, la localización en el cuero cabelludo (contra la facial) y los márgenes de resección positivos⁴².

Las características histopatológicas identificadas como de alto riesgo son la necrosis, la morfología epitelioides y el Ki-67 mayor del 10%⁴³ (Tabla 2).

Las metástasis se producen, en su mayoría, por vía hemática, principalmente en pulmón, hueso, hígado, bazo y, rara vez, por vía linfática, en corazón y cerebro²⁵.

El ST-T es de peor pronóstico, con una sobrevida media estimada en 19-30 meses y solo un 10% a los 5

años⁴⁴. Cifras de sobrevida igualmente desfavorables se registraron para el ASrt⁴⁵.

Clínicos	Histopatológicos
Edad mayor de 70 años	Necrosis
Tamaño mayor de 5 cm	Morfología epitelioides
Localización en el cuero cabelludo (contra la facial)	Ki-67 mayor del 10%
Márgenes de resección positivos	

TABLA 2: Angiosarcoma de la piel de la cabeza. Factores de mal pronóstico.

ANATOMÍA PATOLÓGICA: COMÚN A TODOS LOS ANGIOSARCOMAS CUTÁNEOS

Se pueden observar grados variables de diferenciación, aun en diferentes áreas de un mismo tumor. En los AS bien diferenciados se observa un patrón angiomatoso (Foto 5), con canales vasculares dilatados, revestidos por células endoteliales atípicas. Los vasos neoplásicos invaden la dermis, con tendencia a formar anastomosis. Algunas células endoteliales muestran grandes núcleos pleomorfos e hiper cromáticos que protruyen hacia la luz en forma de pequeñas papilas (Foto 6).

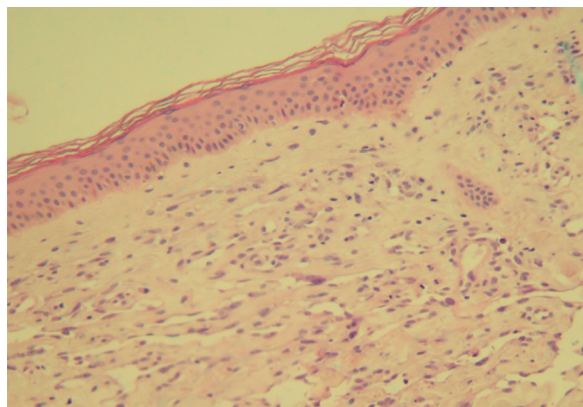


FOTO 5: Angiosarcoma con patrón angiomatoso. Canales vasculares dilatados, de formas y tamaños irregulares con tendencia anastomótica (HyE, 40 X).

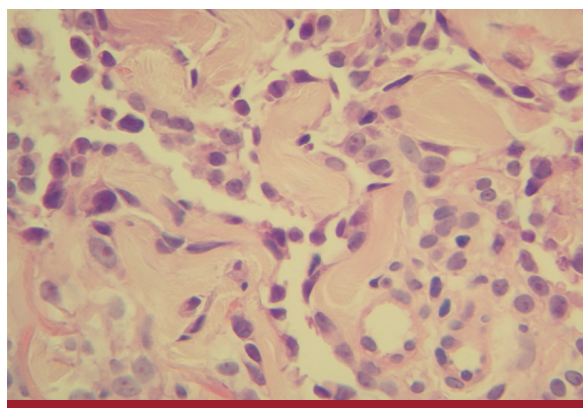


FOTO 6: Angiosarcoma con patrón angiomatoso. Células endoteliales atípicas, de núcleo prominente que disecan los haces de colágeno (HyE, 100 X).

En cambio, en los tumores menos diferenciados, es posible observar un patrón sarcomatoso o sólido, con proliferación de células endoteliales atípicas, pleomorfas, poligonales o ahusadas, con importante actividad mitótica y espacios vasculares poco definidos⁴⁶ (Foto 7). En estos casos, es complicado diferenciarlos de otras neoplasias malignas. El diagnóstico diferencial con otros sarcomas, carcinomas y melanoma puede ser dificultoso.

En ocasiones, se observa el signo del promontorio, en el que una vénula o arteriola normal protruye dentro de un canal vascular atípico. Este signo no es patognomónico, ya que se presenta también en el SK y puede estar en las PVAPRT.

Paradójicamente, el menor grado de diferenciación no se correlaciona con el pronóstico. Se considera que todos los AS son de alto grado y letalidad⁴⁷.

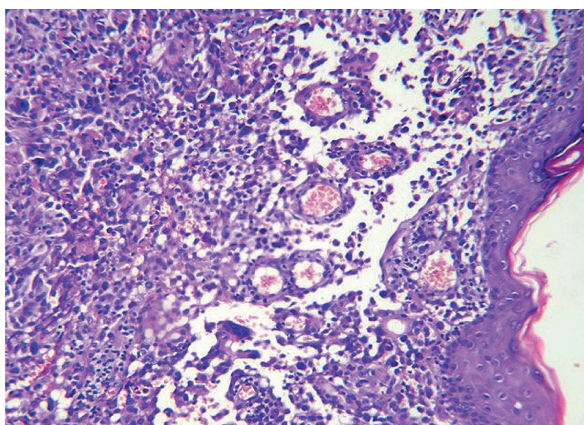


FOTO 7: Patrón mixto. En la dermis reticular: aspecto sólido con marcada proliferación celular atípica, mitosis y espacios vasculares poco definidos. En la dermis papilar: el componente angiomatoso provoca la disección, por parte del tumor, de los vasos normales preexistentes, configurando el signo del promontorio (HyE, 100 X).

Inmunomarcación

Es un tumor que expresa marcadores del endotelio vascular (CD31) y linfático (D240). El primero es el marcador más sensible y específico (Foto 8). Otros marcadores posibles son: VEGF, CD34, vimentina, podoplanina, FVIIIIRA (antígeno relacionado con el factor VIII) y UEA-1 (*Ulex europaeus agglutinin*)⁴⁸.

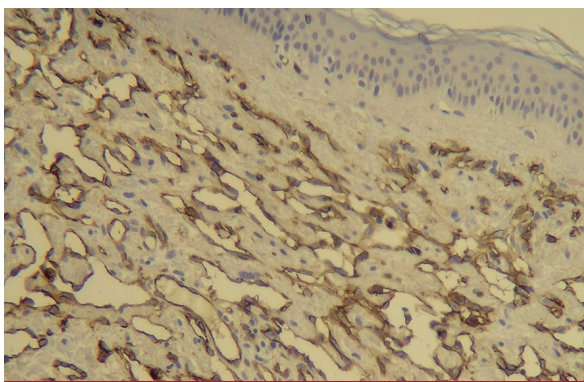


FOTO 8: Inmunohistoquímica en un angiosarcoma: CD31 +.

Estudios por imágenes

La resonancia magnética puede utilizarse para evaluar la extensión local del tumor primario. El AS se destaca bien y la enfermedad casi siempre es más extensa que lo que se observa en la clínica. La tomografía computarizada con contraste es útil para evaluar los ganglios linfáticos regionales, los pulmones, el hígado, etc., en busca de enfermedad a distancia²⁴.

TRATAMIENTO

Aun cuando el mejor tratamiento no está claramente definido para el AS, la mayoría de las publicaciones coinciden en que la terapia multimodal mejora la supervivencia. Se trata de intentar la cirugía como procedimiento básico al que se le agregan la radioterapia y la quimioterapia en distintas combinaciones⁴⁹.

En el caso de AS localizados y pequeños, debe realizarse la cirugía con margen de seguridad de al menos 3 cm^{10,25}.

El problema principal radica en los tumores más grandes, en los que la escisión completa con margen amplio representa un desafío. Esto se debe a la extensión y localización de las lesiones, a lo que puede sumarse el tratamiento de RT o linfedema previo, además de las comorbilidades en los pacientes añosos. En los tumores avanzados, la multifocalidad pone en cuestionamiento la certeza de la obtención de márgenes verdaderamente negativos, aunque se utilice la congelación intraoperatoria⁵⁰. En consecuencia, la tasa de recurrencias es elevada⁵¹.

En el ASrt de mama se recomienda la resección radical de todo el tejido irradiado, que disminuye las recidivas y mejora la supervivencia de las pacientes⁵⁰.

La RT en el posoperatorio es recomendada por la mayoría de los autores para mejorar el control local de la enfermedad¹², aunque en el caso de ASrt es controvertida.

En cuanto al ST-T, la cirugía agresiva de inicio, con desarticulación o amputación, es la opción quirúrgica más utilizada. Sin embargo, un estudio multicéntrico reciente evidencia los beneficios del tratamiento de perfusión del miembro aislado con TNF- α y melfalán, lo que evita la amputación⁵².

La quimioterapia sistémica está indicada en los tumores inoperables o metastásicos. Los taxanos, docetaxel y paclitaxel, y la doxorubicina liposomal parecen ser los más efectivos. Asimismo, se propone la quimioterapia metronómica, con dosis bajas diarias de ciclofosfamida⁴⁶.

A pesar de su origen vascular, la respuesta a la terapia con inhibidores del VEGF (p. ej., sorafenib, bevacizumab, pazopanib) es limitada. Es posible que la expresión en el tumor de vías angiogénicas múltiples le confiera resistencia a estos agentes⁵¹.

La inmunoterapia se ha utilizado en algunos casos en forma exitosa, desde hace algunos años con INF- α 2a e IL-2 solos o combinados con quimioterapia y radioterapia y, más recientemente, con el advenimiento de los fármacos anti-PD-1^{53,54}.

El propranolol, antagonista adrenérgico no selectivo de los receptores beta 1, 2 y 3, tiene un efecto antiangiogénico probado en los hemangiomas infantiles. En los últimos años, se han comunicado casos de AS tratados con este fármaco como paliativo y adyuvante para mejorar el control de la enfermedad, sin efectos adversos significativos^{55,56}. (Tabla 3)

Tratamientos	Consideraciones
Cirugía	- AS localizados: margen de 3 cm - ASr de mama: resección de toda el área irradiada - ST-T: desarticulación o amputación - Recurrencias elevadas
RT	- Adyuvancia en POP. Controvertida la ASrt
Quimioterapia	-Taxanos y doxorubicina liposomal -Terapia metronómica con ciclofosfamida -Inhibidores VEGF: escasa respuesta
Terapia multimodal	-Cirugía + RT + quimioterapia
Inmunoterapia	- Anti-PD-1
Perfusión del miembro aislado	- Con TNF y melfalán. Evita la amputación en ST-T
Propranolol	- Paliativo y adyuvante. Mejora el control de la enfermedad

TABLA 3: Terapéutica del angiosarcoma cutáneo.

BIBLIOGRAFÍA

- Requena C, Rubio L, Lavernia J, Machado I, et al. Immunohistochemical and Fluorescence In Situ Hybridization Analysis of MYC in a Series of 17 Cutaneous Angiosarcomas: A Single-Center Study. *Am J Dermatopathol* 2018;40:349-354.
- Morales Gordillo V, Armario Hita JC, Fernández Vozmediano JM. Angiosarcomas cutáneos. *Med Cutan Iber Lat Am* 2008;36:146-151.
- Koch M, Nielsen GP, Yoon SS. Malignant tumors of blood vessels: angiosarcomas, hemangioendotheliomas, and hemangiopericytomas. *J Surg Oncol* 2008;97:321-329.
- Marcon I, Collini P, Casanova M, Meazza C, et al. Cutaneous angiosarcoma in a patient with xeroderma pigmentosum. *Pediatr Hematol Oncol* 2004;21:23-26.
- Martín P, Pulpillo A, Cabrera R, Conejo-Mir J. Abdominal wall angiosarcoma in a patient with drug-induced immunosuppression following renal transplantation. *Actas Dermosifiliogr* 2016;107:162-163.
- Oskrochi AY, Razi BK, Stebbing CJ, Crane AJ. Angiosarcoma and dialysis-related arteriovenous fistulae: a comprehensive review. *Eur J Vasc Endovasc Surg* 2016;51:127-133.
- Albores-Saavedra J, Schwartz AM, Henson D, Kostum L. Cutaneous angiosarcoma. Analysis of 434 cases from the Surveillance, Epidemiology, and End Results Program, 1973-2007. *Ann Diagn Pathol* 2011;15:93-97.
- Pawlik TM, Paulino AF, McGinn CJ, Baker LH, et al. Cutaneous angiosarcoma of the scalp: a multidisciplinary approach. *Cancer* 2003;98:1716-1726.
- Rouhani P, Fletcher CD, Devesa SS, Toro JR. Cutaneous soft tissue sarcoma incidence patterns in the US: an analysis of 12,114 cases. *Cancer* 2008;113:616-627.
- Shustef E, Kazlouskaya V, Prieto VG, Ivan D, et al. Cutaneous angiosarcoma: a current update. *J Clin Pathol* 2017;70:917-925.
- Styring E, Fernebro J, Jönsson PE, Ehinger A, et al. Changing clinical presentation of angiosarcomas after breast cancer: from late tumors in edematous arms to earlier tumors on the thoracic wall. *Breast Cancer Res Treat* 2010;122:883-887.
- Patel SH, Hayden RE, Hinni ML, Wong WW, et al. Angiosarcoma of the scalp and face: the Mayo Clinic experience. *JAMA Otolaryngol Head Neck Surg* 2015;141:335-340.
- Singla S, Papavasiliou P, Powers B, Gaughan J, et al. Challenges in the treatment of angiosarcoma: a single institution experience. *Am J Surg* 2014;208:254-259.
- West JG, Weitzel JN, Tao ML, Carpenter M, et al. BRCA mutations and the risk of angiosarcoma after breast cancer treatment. *Clin Breast Cancer* 2008;8:533-537.
- Penel N, Grosjean J, Robin YM, Vanseymortier L, et al. Frequency of certain established risk factors in soft tissue sarcomas in adults: a prospective descriptive study of 658 cases. *Sarcoma* 2008. doi:10.1155/2008/459386, [consulta: enero de 2018].
- Ishida Y, Otsuka A, Kabashima K. Cutaneous angiosarcoma: update on biology and latest treatment. *Curr Opin Oncol* 2018; 30:107-112.

CONCLUSIONES

El AS es uno de los tumores cutáneos más agresivos y de peor pronóstico.

El ASpc es la forma más observada. Le siguen las relacionadas con RT y LC. Aunque estas últimas suelen surgir en el contexto de un cáncer de mama y su tratamiento, no son exclusivas de estos.

A largo de los años el pronóstico no ha mejorado demasiado. La terapia multimodal y la perfusión del miembro aislado surgen en la bibliografía más reciente como los tratamientos más efectivos y menos mutilantes. Es de interés la posible adyuvancia con propranolol, ya probada en otras neoplasias vasculares.

AGRADECIMIENTOS

A los Dres. Mario Marini, Alberto Saponaro y José Gabriel Casas por su colaboración iconográfica y sus correcciones.

ABREVIATURAS

AS: angiosarcoma.

ASc: angiosarcoma cutáneo.

ASpc: angiosarcoma de la piel de la cabeza.

ASlc: angiosarcoma asociado a linfedema crónico.

ASrt: angiosarcoma posradioterapia.

SK: sarcoma de Kaposi.

RT: radioterapia.

ST-T: síndrome de Stewart-Treves.

17. Wagner JM, Vinod R, Menter DG, Sood AK. Endothelial cell malignancies: new insights from the laboratory and clinic. *NPJ Precision Oncology* 2017;1:11; doi:10.1038/s41698-017-0013-2.
18. Requena L, Sanguenza 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;38:176-178.
19. Neglia V, Harris P, Mobilia M, Abeldaño A, et al. Angiosarcoma de cuero cabelludo. Casos clínicos y revisión de la literatura. *Dermatol Argent* 1997;3:42-47.
20. North PE, Hull CH, Kincannon J. Neoplasias y proliferaciones seudoneoplásicas vasculares. En: Bologna J, Jorizzo J, Rapini RP. *Dermatología*. Elsevier, Madrid, 2004:1833-1835.
21. Chiu CS, Lin CY, Kuo TT, Kuan YZ, et al. Malignant cutaneous tumors in the scalp: study of demographic characteristics and histologic distributions of 398 taiwanese patients. *J Am Acad Dermatol* 2007;56:448-452.
22. Marini MA, Casas JG, Baldrich MA. Angiosarcoma de la piel de la cabeza. *Arch Argent Dermatol* 2003;53:207-212.
23. Magnin PH, Schroh RG, Carrera GF. Angiosarcoma de la piel de la cabeza. *Rev Arg Derm* 1987;78:30-31.
24. Dossset LA, Harrington M, Wayne Cruse C, González RJ. Cutaneous angiosarcoma. *Curr Probl Cancer* 2015;39:258-263.
25. Sturgis EM, Potter BO. Sarcomas of the head and neck region. *Curr Opin Oncol* 2003;15:239-252.
26. Huang X, Sun S. Primary eyelid angiosarcoma in a Chinese patient. *Int J Clin Exp Pathol* 2015;8:8636-8638.
27. Aguila LI, Sánchez JL. Angiosarcoma of the face resembling rhinophyma. *J Am Acad Dermatol* 2003;49:530-531.
28. Murray S, Simmons I, James C. Cutaneous angiosarcoma of the face and scalp presenting as alopecia. *Australas J Dermatol* 2003;44:273-276.
29. Wen S, Zhang W, Yang Y, Sun J. Angiosarcoma of the scalp and face associated with Kasabach-Merritt syndrome and disseminated intravascular coagulation. *Indian J Dermatol Venereol Leprol* 2016;82:96-97.
30. LeBoit PE, Burg G, Weedon D, Sarasain A. *World Health Organization Classification of Tumours. Pathology and Genetics of Skin Tumours*. IARC Press: Lyon 2006; 236-243.
31. Asgari MM, Cockerell CJ, Weitzel S. The head-tilt maneuver: a clinical aid in recognizing head and neck angiosarcomas. *Arch Dermatol* 2007;143:75-77.
32. Sholl LM, Barletta JA, Hornick JL. Radiation-associated neoplasia: clinical, pathological and genomic correlates. *Histopathology* 2017;70:70-80.
33. Toll A. Cutaneous angiosarcoma: the importance of clinical suspicion. *Actas Dermosifiliogr* 2017;108:394.
34. Ford SJ, Almond LM, Gronchi A. An Update on Non-extremity Soft Tissue Sarcomas. *Clin Oncol (R Coll Radiol)* 2017;29:516-527.
35. Wen-Hui Chen, Bai-Yao Wu, Wei-Ming Wang. Distinction of a postradiation atypical vascular lesion from cutaneous angiosarcoma in a patient with a history of breast cancer. *Dermatologica Sinica* 2014;32:187-188.
36. Gengler C, Coindre JM, Leroux A, Trassard M, et al. Vascular proliferations of the skin after radiation therapy for breast cancer: clinicopathologic analysis of a series in favor of a benign process: a study from the French Sarcoma Group. *Cancer* 2007;109:1584-1598.
37. Combemale P, Hetu J, Aubriot-Lorton MH, Jeudy G, et al. Cutaneous lesions in sporadic angiosarcomas of the breast: a misleading presentation. *Eur J Dermatol* 2016;26:287-289.
38. Berebichez-Fridman R, Deutsch YE, Joyal TM, Olvera PM, et al. Stewart-Treves Syndrome: A Case Report and Review of the Literature. *Case Rep Oncol* 2016;9:205-211.
39. Parra R LS, Marini MA. Angiosarcoma asociado a linfedema crónico. En: Marini MA, Casas JG, Saponaro AE. *Tumores cutáneos malignos infrecuentes: sarcomas*. Alfaomega, Buenos Aires, 2012:129-144.
40. Cui L, Zhang J, Zhang X, Chang H, et al. Angiosarcoma (Stewart-Treves syndrome) in postmastectomy patients: report of 10 cases and review of literature. *Int J Clin Exp Pathol* 2015;8:11108-11115.
41. Lee R, Saardi KM, Schwartz RA. Lymphedema-related angiogenic tumors and other malignancies. *Clin Dermatol* 2014;32:616-620.
42. Shin JY, Roh SG, Lee NH, Yang KM. Predisposing factors for poor prognosis of angiosarcoma of the scalp and face: Systematic review and meta-analysis. *Head Neck* 2017;39:380-386.
43. Deyrup AT, McKenney JK, Tighiout M, Folpe AL, et al. Sporadic cutaneous angiosarcomas: a proposal for risk stratification based on 69 cases. *Am J Surg Pathol* 2008;32:72-77.
44. Alan S, Aktas H, Ersoy ÖF, Aktümen A, et al. Stewart Treves syndrome in a woman with mastectomy. *J Clin Diagn Res* 2016;10(2):WD01-WD02.
45. Peterson CB, Beaugard S. Radiation-induced breast angiosarcoma: case report and clinical approach. *J Cutan Med Surg* 2016;20:304-307.
46. Nashan D. Cutaneous sarcomas. *Journal Der Deutschen Dermatologischen Gesellschaft* 2017; doi:10.1111/ddg.13249.
47. Requena C, Sendra E, Lombart B, Sanmartín O, et al. Angiosarcoma cutáneo: estudio clínico-patológico de 16 casos. *Actas Dermosifiliogr* 2017;108:457-465.
48. Lahat G, Dhuka AR, Hallevi H, Xiao L, et al. Angiosarcoma: clinical and molecular insights. *Ann Surg* 2010;251:1098-1106.
49. Trofyomenko O, Curiel-Lewandrowski C. Surgical treatment associated with improved survival in patients with cutaneous angiosarcoma. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2018;32:e29-e31.
50. Li GZ, Fairweather M, Wang J, Orgill DP, et al. Cutaneous radiation-associated breast angiosarcoma: radicality of surgery impacts survival. *Ann Surg* 2017; 65:814-820.
51. Young RJ, Woll PJ. Anti-angiogenic therapies for the treatment of angiosarcoma: a clinical update. *Memo* 2017;10:190-193.
52. Huis In 't Veld EA, Grünhagen DJ, Verhoef C, Smith HG, et al. Isolated limb perfusion for locally advanced angiosarcoma in extremities: A multi-centre study. *Eur J Cancer* 2017;85:114-121.
53. Minaudo C, Marini MA. Tumores vasculares. En: Marini MA, Casas JG, Saponaro AE. *Tumores cutáneos malignos infrecuentes: sarcomas*. Alfaomega, Buenos Aires, 2012:105-128.
54. Sindhu S, Gimber LH, Cranmer L, McBride A. Angiosarcoma treated successfully with anti-PD-1 therapy – a case report. *J Immunother Cancer* 2017;5:58.
55. Pasquier E, André N, Street J, Chougule A, 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.
56. Chow W, Amaya CN, Rains S, Chow M, et al. Growth attenuation of cutaneous angiosarcoma with propranolol-mediated β -blockade. *JAMA Dermatol* 2015;151:1226-1229.

CUESTIONARIO DE EVALUACIÓN

- 1) *El angiosarcoma (AS) es un tumor de origen:*
 - A- Solo arterial.
 - B- Solo venoso.
 - C- Solo linfático.
 - D- Endotelial mixto.
- 2) *¿Cuál de estas variedades de AS suele aparecer en las personas jóvenes?*
 - A- AS posradioterapia.
 - B- AS de la piel de la cabeza.
 - C- Síndrome de Stewart-Treves.
 - D- AS en linfedema congénito.
- 3) *Algunos de los siguientes síndromes pueden asociarse a AS. Señale la opción incorrecta.*
 - A- XP.
 - B- Epidermodisplasia verruciforme.
 - C- Síndrome de Maffucci.
 - D- Síndrome de Klippel-Trénaunay-Weber.
- 4) *Señale el enunciado correcto sobre el AS de la piel de la cabeza.*
 - A- Es más frecuente a los 50 años.
 - B- Es más frecuente en las mujeres.
 - C- Se lo relaciona con la exposición solar.
 - D- Afecta un 50% a personas de raza negra.
- 5) *¿Cuál es el marcador inmunohistoquímico más sensible para el AS?*
 - A- CD31.
 - B- D34.
 - C- FVIII.
 - D- Podoplanina.
- 6) *En cuanto al tratamiento quirúrgico del AS (marque V o F).*
 - A- En tumores pequeños y circunscriptos, se sugiere cirugía con margen de seguridad de 3 cm.
 - B- Es muy infrecuente la recurrencia.
 - C- La mayoría de los pacientes requieren además un tratamiento adyuvante.
 - D- La opción quirúrgica habitual en el ST-T es la amputación.
- 7) *El síndrome de Stewart-Treves*
 - A- Es el AS sobre linfedema congénito.
 - B- Da lesiones en el cuero cabelludo.
 - C- Afecta principalmente los miembros inferiores.
 - D- Se lo relaciona con el antecedente de cáncer de mama.
- 8) *El AS de la piel de la cabeza (marque V o F).*
 - A- Corresponde al 10% de los AS.
 - B- Compromete principalmente el rostro.
 - C- Presenta prurito intenso.
 - D- Es frecuente la cefalea.
- 9) *El AS posradioterapia (señale la opción correcta).*
 - A- Es la variante menos frecuente de AS cutáneo.
 - B- Siempre asienta sobre piel con linfedema previo.
 - C- Suele manifestarse un año después de realizada la RT.
 - D- Hay que diferenciarlo del AS del parénquima mamario.
- 10) *Con respecto al tratamiento farmacológico en el AS, señale la opción correcta.*
 - A- El AS no responde a la quimioterapia.
 - B- No tiene indicación de inmunoterapia.
 - C- La perfusión del miembro aislado con melfalano y TNF se utiliza en algunos casos de ST-T.
 - D- No se puede hacer quimioterapia si previamente se realizó RT.

Respuestas correctas Vol. XXIV - N° 1, 2018

1. C / 2. B / 3. A / 4. B / 5. D / 6. D / 7. A / 8. D / 9. C / 10. B