

**Coordinador invitado: Dr. Andrés Politi**

# Angiosarcoma Cutáneo (ASc)

Ana Itatí Minvielle, María Marta Rossi y Maia Weil

- 1. Respecto a la epidemiología y clasificación de los angiosarcomas (AS), marque VERDADERO (V) o FALSO (F), según corresponda:**
  - a. El 25% del total de los AS se presentan como tumores primarios cutáneos.
  - b. Son neoplasias de crecimiento agresivo, presentan alta tasa de metástasis al momento del diagnóstico y mortalidad elevada.
  - c. La mayoría de los casos son asociados a la radioterapia: representan entre el 50-60% del total de casos reportados.
  - d. El síndrome de Stewart-Treves es el ASc que se presenta en mujeres con antecedentes de cáncer de mama, que realizaron mastectomía con linfadenectomía.
  - e. Son neoplasias frecuentes en niños.
  
- 2. Respecto a las manifestaciones clínicas del ASc, marque la opción CORRECTA:**
  - a. Existen hallazgos clínicos sugestivos que ayudan a realizar el diagnóstico en forma precoz.
  - b. Las lesiones suelen ser dolorosas o pruriginosas en la mayoría de los pacientes.
  - c. Los sitios de metástasis más frecuentes son el pulmón, el hígado, los ganglios linfáticos, los huesos y el bazo.
  - d. La localización más frecuente de aparición son los miembros inferiores.
  - e. La recurrencia local es infrecuente.
  
- 3. En cuanto a la patogenia del ASc, marque la opción CORRECTA:**
  - a. La patogenia de los AScs es desconocida.
  - b. El aumento en la expresión de citoquinas angiogénicas es una característica única y típica de los AScs.
  - c. Existen mutaciones específicas responsables del desarrollo tumoral.
  - d. La inmunosupresión favorece el desarrollo de AScs.
  - e. Al igual que con el sarcoma de Kaposi, el herpes virus 8 (HSV 8) juega un rol en la patogénesis del ASc.
  
- 4. Con respecto al diagnóstico del ASc, marque V o F según corresponda:**
  - a. Las características histológicas de los AScs pueden variar tanto dentro como entre los casos.
  - b. Son tumores dérmicos mal delimitados, compuestos por luces vasculares dilatadas e irregulares, que infiltran la grasa subcutánea.
  - c. El CD34 (antígeno de la célula progenitora hematopoyética humana) es el marcador inmunohistoquímico más utilizado para el diagnóstico.
  - d. Una vez confirmado el diagnóstico, se debe realizar una resonancia magnética nuclear (RMN) para evaluar la verdadera extensión de la lesión antes de su extirpación quirúrgica.
  - e. Como los AScs pueden diseminarse a través de los vasos linfáticos, la biopsia de ganglio centinela es obligatoria.
  
- 5. Con respecto a los diagnósticos diferenciales, marque la opción INCORRECTA:**
  - a. Los hemangiomas capilares se diferencian de los AScs porque se desarrollan durante la infancia y son lesiones circunscriptas.
  - b. Después de la radiación pueden aparecer lesiones vasculares atípicas que corresponden siempre a estadíos iniciales de ASc.
  - c. Los hemangioendoteliomas epitelioides son tumores menos agresivos que los AScs, y la escisión quirúrgica podría permitir el control a largo plazo.

- d. Entre los diagnósticos diferenciales clínicos se incluyen: equimosis, celulitis, metástasis de carcinoma renal y rinofima.
  - e. Otros diagnósticos diferenciales histopatológicos son: enfermedad de Kimura, leiomiosarcoma y coriocarcinoma.
- 6. Marque la opción INCORRECTA, respecto a los factores pronósticos de ASC:**
- a. La sobrevida es mayor cuando las lesiones son solitarias y pequeñas.
  - b. La presencia de un infiltrado inflamatorio es un signo de buen pronóstico.
  - c. La sobrevida media aumenta cuando se evidencia un patrón de neovascularización en la histopatología.
  - d. La sobrevida es menor en pacientes añosos y en pacientes con ASC asociado a radioterapia.
  - e. Los pacientes con ASCs asociados a linfedema tienen mejor pronóstico.
- 7. En relación al tratamiento del angiosarcoma cutáneo localizado, marque la opción CORRECTA:**
- a. La mayoría de los estudios que evalúan la eficacia de estos tratamientos son randomizados y prospectivos.
  - b. La cirugía más radioterapia adyuvante demostró una mejoría en el control local y la sobrevida global.
  - c. El tratamiento de elección es la cirugía más radioterapia y quimioterapia adyuvante.
  - d. La radioterapia sola se asoció con un 30% de sobrevida libre de enfermedad a los 5 años.
  - e. No hay estudios que evalúen tratamiento neoadyuvante con quimioterapia.
- 8. Con respecto al tratamiento de la enfermedad irsecable y/o metastásica, marque la opción INCORRECTA:**
- a. La quimioterapia es el tratamiento de primera línea.
  - b. Las drogas más utilizadas son los taxanos y las antraciclinas.
  - c. El paclitaxel tendría una mayor efectividad para los angiosarcomas cutáneos de cabeza y cuello en comparación con los de otros sitios.
  - d. El paclitaxel demostró ser más efectivo que la doxorubicina.
  - e. Otros agentes quimioterápicos posibles son la gemcitabina, el docetaxel y el cisplatino.
- 9. En cuanto a las nuevas terapias que están siendo estudiadas para el tratamiento del angiosarcoma avanzado, marque V o F según corresponda:**
- a. El bevacizumab es un anticuerpo monoclonal dirigido contra el receptor del factor de crecimiento de endotelio vascular (VEGF-R).
  - b. La hipertensión arterial puede observarse con el uso del bevacizumab.
  - c. El sorafenib mostró tener baja frecuencia de efectos adversos.
  - d. El sumatinib y el axitinib son inhibidores de la tirosina-quinasa con propiedades anti-angiogénicas.
  - e. Estudios pequeños demuestran que la Interleuquina 2 intralesional podría ser beneficiosa por su efecto inmunomodulador.

## ► RESPUESTAS

**1. Respuestas correctas: a) F, b) V, c) F, d) V, e) F.**

El angiosarcoma cutáneo (ASc) es una neoplasia maligna infrecuente de origen endotelial, vascular o linfático. Tiene comportamiento agresivo y alta mortalidad. Representan el 2% de los sarcomas de partes blandas y el 5% de los sarcomas cutáneos. **El 60% del total de los ASs se presenta como primarios cutáneos**<sup>1,2</sup>.

Los AScs se clasifican según sus variantes clínicas en<sup>1</sup>:

- ASc esporádico, idiopático o de Wilson Jones: representa la variante más frecuente. Predomina en pacientes de sexo masculino, con una relación hombre: mujer de 3:1<sup>1,2</sup>. Tiene una edad media de presentación entre los 65 y 70 años. La localización más frecuente es región frontal y cuero cabelludo<sup>3</sup>. Clínicamente comienza como máculas eritematosas similares a hematomas o máculas de aspecto inflamatorio.
- ASc asociado a linfedema: incluye los casos de ASc asociado a linfedema crónico. **El síndrome de Stewart-Treves es el ASc que se presenta en mujeres con antecedentes de cáncer de mama, que realizaron mastectomía con linfadenectomía axilar y radioterapia local.** Se trata de una complicación infrecuente que aparece con una latencia de 4 a 27 años, en el 0.45% de las pacientes. Fue descrita por primera vez en 1948 por Stewart y Treves<sup>4</sup>.
- ASc primario de mama: sin antecedentes de radioterapia. Ocurre en mujeres exclusivamente, entre la tercer y cuarta década de la vida. Su prevalencia es de 1 a 2 por cada 1000 casos de cáncer de mama. La lesión suele ser nodular, palpable y circunscripta.
- ASc post radioterapia: el riesgo post radiación es dosis dependiente<sup>4</sup>. Los AScs abdominales como complicación del tratamiento de tumores de ovario, cérvix y útero son infrecuentes en la actualidad, debido a las nuevas estrategias terapéuticas. Los AScs post radioterapia en cáncer de mama se observan con una latencia promedio de 6 a 9 años<sup>5,6</sup>. Clínicamente se presentan como nódulos pequeños eritematosos o color piel normal. Las lesiones frecuentemente asientan sobre la cicatriz quirúrgica, que se correlaciona con el sitio donde la dosis de radioterapia acumulada es mayor<sup>4</sup>. Recordar pensar en ASc como diagnóstico diferencial al revisar a mujeres con antecedentes de cáncer de mama que tuvieron linfadenectomía y/o radioterapia, especialmente después de 5 años. El principal diagnóstico diferencial son las lesiones vasculares atípicas, aunque algunos autores consideran a ambas entidades como formas extremas en el espectro de una misma enfermedad<sup>1</sup>.
- ASc de partes blandas y órganos internos: frecuentemente asociado a síndromes o enfermedades genéticas como neurofibromatosis, síndrome de Klippel-Trenaunay (tríada de manchas de vino oporoto, anomalías vasculares congénitas e hipertrofia o atrofia de un miembro, generalmente miembros in-

feriores) y síndrome de Maffucci (enfermedad congénita caracterizada por encondromatosis múltiple asociada con hemangiomas de tejidos blandos). Se presenta a cualquier edad y se localiza preferentemente en tronco y extremidades.

- Otros tipos de ASc: asociados a cuerpo extraño o fístulas arterio-venosas.

**La mayoría de los casos son esporádicos, los que representan entre el 50 y 60% del total de casos reportados.** La incidencia aproximada es de 0.01 cada 100.000 casos al año. **Afecta a pacientes mayores de 50 años, con edad media de presentación a los 70 años**<sup>2,7</sup>. Presenta ligero predominio por el sexo masculino. Se cree que corresponde a los tumores malignos de piel con peor pronóstico, con una supervivencia total a 5 años de 12 a 20%, aunque recientemente se describió una supervivencia a 5 años del 35%.<sup>8</sup> **La supervivencia media es de 18-28 meses. Entre el 16 al 44% de los pacientes presentan enfermedad avanzada o metástasis al momento del diagnóstico**<sup>5</sup>. La supervivencia media de los AScs localizados es de 49 meses y de 10 meses para los AScs metastásicos. En pacientes que realizan tratamiento quirúrgico completo la supervivencia a 5 años es del 53%, con una supervivencia media de 50 meses. La variante de ASc primario de mama aparece en edades más tempranas, con un pico de incidencia entre los 30 y 50 años y una supervivencia media de 5.7 años<sup>8</sup>.

**2. Respuesta correcta: c.**

Los AScs se presentan clínicamente como lesiones tumorales con aspecto de mácula o placa eritemato-violácea con aspecto similar a un hematoma o pápula eritemato-violácea<sup>2,4,7</sup>. **La localización más frecuente es en la cabeza y el cuello**, siendo el tronco y extremidades localizaciones menos frecuentes<sup>3,4</sup>. **No existen hallazgos clínicos característicos que ayuden a realizar diagnóstico precoz** y muchas veces el diagnóstico de certeza se retrasa por el aspecto benigno e inespecífico que presentan al comienzo las lesiones. Desde un punto de vista práctico, frente a una lesión de cabeza y/o cuello en un anciano, pensar en ASc como diagnóstico diferencial. Con la progresión de la enfermedad las lesiones aumentan de tamaño y pueden presentar límites difusos, multicentricidad, infiltración, edema, ulceración y sangrado<sup>7</sup>. **Las lesiones profundas pueden asociarse a dolor o molestia.**

**La recurrencia local es frecuente**, al igual que la presencia de metástasis a distancia. Las metástasis se producen principalmente por diseminación hematológica. **Los sitios de metástasis más frecuentes son pulmón, hígado, ganglios linfáticos, huesos y bazo**<sup>2,7</sup>.

Como mencionamos previamente, la mayoría de los AScs surgen de forma espontánea. Existen factores de riesgo identificados para el desarrollo de ASc, entre los que se incluyen la radiación, el linfedema crónico, tóxicos y síndromes familiares<sup>7</sup>.

La radioterapia es un factor de riesgo independiente y, aunque su asociación se describe mejor en el contexto del tratamiento del cáncer de mama, no es exclusivo de lesiones mamarias. Sin embargo, en el contexto del cáncer de

mama, la asociación es controvertida, dado que el aumento del riesgo podría deberse al linfedema concurrente. Curiosamente, algunos informes sugieren que las mutaciones en los genes de reparación del ADN, *breast cancer (BRCA) 1* y *2*, predisponen a ASCs después del tratamiento para el cáncer de mama<sup>7</sup>.

Como ya mencionamos, el linfedema crónico de cualquier origen se asocia con el desarrollo de ASC y se lo denomina como Síndrome de Stewart-Treves. Está descrito el desarrollo de ASC de mama después del tratamiento quirúrgico del cáncer de mama, así como también el desarrollo de estos tumores secundarios al linfedema causado por la enfermedad de Milroy (o enfermedad de Meige; hipoplasia o anaplasia congénita de los vasos linfáticos, generalmente de los miembros inferiores) y las infecciones crónicas (como por ejemplo, filariasis)<sup>7</sup>.

Varios productos se asocian con el desarrollo de los ASs (en particular en el hígado): cloruro de vinilo, dióxido de torio, arsénico, esteroides anabólicos y hasta cuerpos extraños retenidos accidentalmente (gasas quirúrgicas, por ejemplo), prótesis vasculares y ortopédicas, entre otros<sup>7</sup>.

Los síndromes familiares incluyendo la neurofibromatosis, síndrome de Maffucci y el síndrome de Klippel-Trenaunay (ya mencionados) también se asocian con ASC<sup>4</sup>. Tanto el antecedente de traumatismo como el de fotodaño han sido postulados como causas predisponentes, pero se desconoce hasta la fecha su rol en la génesis del tumor<sup>4</sup>.

### 3. Respuesta correcta: a.

**La patogenicidad de los ASC es desconocida<sup>4</sup>.** Tanto el factor de crecimiento vascular endotelial (VEGF) como sus tres subtipos de receptores (VEGFR) están sobre-expresados en los ASCs. El VEGF-A es la citoquina más estudiada y se expresa en los ASs en concentraciones más altas que las observadas en lesiones vasculares benignas o en tejidos normales<sup>7</sup>. Al igual que en otros tumores, se han detectado en los ASs mutaciones en el gen de la proteína p53<sup>4</sup>. Está documentada la inducción de mutaciones en el gen de la proteína p53 secundaria a la exposición a la radiación ultravioleta (RUV)<sup>9</sup>, lo que podría jugar un rol en la génesis de los ASCs, sobre todo en los tumores localizados en cuero cabelludo. Si bien la activación de la vía de *RAS* predispone a menudo al desarrollo de tumores, en los casos clínicos reportados las mutaciones *KRAS* se han detectado en los ASs del hígado y cardíacos<sup>7</sup>. Los ASs reclutan células inflamatorias, en particular mastocitos. Éstos, a su vez, provocan una mayor liberación de citoquinas relacionadas con el crecimiento y multiplicación celular, incluyendo al factor de crecimiento fibroblástico básico (bFGF) y la VEGF, lo que genera un circuito de retroalimentación positiva sobre las células tumorales<sup>7</sup>. **Ninguna de las anomalías moleculares mencionadas es exclusiva de los ASs y han sido identificadas tanto en los carcinomas como en otros tipos de sarcomas. Aunque los ASs son tumores malignos de células endoteliales, el aumento en la expresión de citoquinas angiogénicas (VEGF y sus receptores, bFGF, factor de crecimiento derivado de plaquetas -PDGF-, etc.) se ha observado en otros tipos de cáncer<sup>7</sup>.**

Algunos autores han propuesto que ciertos hallazgos moleculares podrían explicar algunas características clínicas del tumor: la ausencia de cadherina vascular en el tumor y en sus metástasis sería la responsable de su gran capacidad de invasión, y los niveles aumentados de PCAM-1 (molécula de adhesión celular plaquetaria) se correlacionaría con la plaquetopenia encontrada en algunos pacientes<sup>3</sup>.

Se ha publicado el análisis citogenético de los ASs de 9 pacientes<sup>10</sup>. La mayor parte de las muestras se obtuvieron a partir de ASs poco diferenciados, de las metástasis de ASs o de tumores inducidos por la radiación. Se identificaron una amplia gama de anomalías cromosómicas diferentes (trisomía del par 5, deleciones en el brazo corto del cromosoma 7, pérdida del cromosoma Y, etc), ninguna de las cuales son específicas del ASC<sup>7</sup>.

**La contribución de la inmunosupresión a la patogénesis del AS es incierta;** han sido reportados en pacientes inmunosuprimidos después de un trasplante renal y algunos postulan que la asociación de linfedema, con la posterior aparición de ASC, podría ser causada por la inmunodeficiencia localizada. Por otra parte, la asociación entre el SIDA y el ASC no ha podido aún ser confirmada. **Aunque existe evidencia de que el virus herpes 8 juega un rol en la patogénesis del sarcoma de Kaposi, no hay evidencia de un papel similar en el AS<sup>7</sup>.**

### 4. Respuestas correctas: a) V; b) V; c) F; d) V; e) F.

Si bien la historia clínica puede ser orientadora, se necesita una evaluación histológica por un patólogo experto para arribar al diagnóstico preciso. **Las características histológicas de los ASC pueden variar tanto dentro como entre los casos<sup>7</sup>.**

Desde el punto de vista histológico, las tres variantes clínicas presentan similares características: **son tumores dérmicos mal delimitados, compuestos por luces vasculares dilatadas e irregulares, que infiltran la grasa subcutánea, así como otros tejidos y con frecuencia tienen una distribución multifocal<sup>4</sup>.** Dentro de una misma lesión puede haber grados variables de diferenciación, con formaciones bien definidas en la periferia y áreas menos diferenciadas en el centro<sup>11</sup>. En las áreas bien diferenciadas se observan canales vasculares irregulares a menudo anastomosados, tapizados por células endoteliales en una capa única. En las áreas menos diferenciadas, las células endoteliales son atípicas, los espacios vasculares pueden estar muy dilatados y dan lugar a senos tortuosos, donde las células endoteliales proliferan como proyecciones papilares o forman varias capas (signo de "apilamiento"), llenando por completo las luces. En áreas poco diferenciadas, las células endoteliales son fusiformes, se observan como cordones que infiltran y disecan los haces de colágeno, con luces vasculares ocasionales de tipo hendidura<sup>11</sup>. Estos casos presentan además zonas de hemorragia y necrosis, que dificultan la diferenciación de estos tumores con el carcinoma anaplásico o el melanoma<sup>7</sup>.

En ocasiones las diferencias morfológicas pueden ser sutiles, y distinguir un tumor vascular maligno de una lesión proliferativa o inflamatoria benigna puede ser difícil<sup>7</sup>. Se han

utilizado muchos marcadores inmunohistoquímicos para la diferenciación de células endoteliales. **En la actualidad el CD31 (molécula de adhesión endotelial)<sup>7</sup> parece ser el marcador más usado, siendo relativamente más sensible y específico comparado con otros.** La lecitina Ulex europaeus-1 marca algunos tumores no vasculares, así como el CD34 (antígeno de la célula progenitora hematopoyética humana)<sup>4</sup>. Algunos autores han descrito la presencia de antígeno relacionado con el factor VIII (factor de von Willebrand)<sup>4</sup> en el endotelio de los vasos sanguíneos, pero está ausente en el endotelio de los linfáticos<sup>11</sup>. En ciertas circunstancias se puede utilizar la vimentina, un marcador de mesénquima, útil para orientarnos hacia un sarcoma<sup>3</sup> y la ausencia de marcadores melanocíticos (S100, por ejemplo) puede ayudarnos a distinguirlo de un melanoma<sup>7</sup>.

**Una vez confirmado el diagnóstico por histología, se debe realizar una resonancia magnética nuclear (RMN) para evaluar la verdadera extensión de la lesión antes de su extirpación quirúrgica.** La radiografía o la tomografía axial computada (TAC) de tórax, la ecografía abdominal o de nódulos linfáticos y la tomografía por emisión de positrones (PET) son útiles para excluir metástasis<sup>1,7</sup>. **A pesar de que los AScs pueden diseminarse a través de los vasos linfáticos, la utilidad de la biopsia de ganglio centinela es, hasta la fecha, desconocida<sup>7</sup>.**

#### 5. Respuesta correcta: b.

Los AScs se incluyen dentro de la amplia categoría de los tumores vasculares:

**Los hemangiomas capilares se desarrollan generalmente durante la infancia y se presentan como protuberancias solitarias y bien circunscriptas. Después de la radiación pueden aparecer lesiones vasculares atípicas en áreas de la piel incluidas en el tratamiento. La mayoría se desarrollan dentro de los 3 años de la radioterapia y, aunque benignas, aumentan el riesgo de AS.** El sar-

Tumores vasculares "reactivos" y benignos	1) Hemangiomas (cavernosos, epitelioides, etc)
	2) Ectasia vascular (nevus flammeus, nevus spider)
	3) Angiomatosis
	4) Lesiones vasculares atípicas post-radiación.
	5) Granuloma piógeno
Tumores vasculares de grado intermedio	1) Sarcoma de Kaposi
	2) Hemangioendotelioma epitelioides
Tumores vasculares malignos	1) Angiosarcoma
Tumores de células perivasculares	1) Hemangiopericitoma (tumor fibroso solitario)

coma de Kaposi (SK) clásico se presenta en hombres de edad avanzada, generalmente de origen mediterráneo, con múltiples lesiones cutáneas localizadas en la parte distal de las piernas. En los pacientes HIV positivos, el SK se presenta inicialmente como pequeñas máculas de color rosa que evolucionan a las placas rojo-violáceas clásicas y a nódulos en la piel y en las mucosas<sup>7</sup>.

**Los hemangioendoteliomas epitelioides** son tumores que se presentan en pacientes de 40-50 años como lesiones solitarias, blandas y dolorosas, que pueden diseminarse a través del sistema linfático hacia el hígado, los pulmones o los huesos. Estos tumores **son menos agresivos que los AS, y la escisión quirúrgica con la disección de los ganglios linfáticos podría permitir el control a largo plazo.** Los hemangiopericitomas son parte de un grupo de tumores fibrosos solitarios y generalmente tienen un buen pronóstico. Se presentan como lesiones blandas y profundas localizadas en las piernas y podrían estar asociados con la hipoglucemia causada por el factor de crecimiento similar a la insulina, secretado por el tumor<sup>7</sup>.

**Otros diagnósticos diferenciales clínicos incluyen: equimosis, celulitis, foliculitis, tumor de Merkel, metástasis de carcinoma renal, melanoma amelanótico, metástasis cutáneas, linfoma cutáneo, pseudolinfoma, fibrohistiocitoma angiomatoide e hiperplasia angioliñfoide con eosinofilia<sup>3,4</sup>. Se han llegado a diagnosticar tres casos de lesiones de aparente rinofima, que resultaron ser angiosarcomas<sup>11</sup>.**

**Otros diagnósticos diferenciales histopatológicos son: enfermedad de Kimura** (trastorno inflamatorio presente en población asiática, caracterizada por la presencia de masas de tejido subcutáneo, alteraciones en las glándulas salivales y adenopatías generalizadas), **carcinoma espinocelular de células fusiformes, leiomioma, fibrohistiocitoma maligno, melanoma amelanótico, coriocarcinoma, metástasis de carcinoma, carcinoma epidermoide angiomatoso<sup>11</sup>.**

#### 6. Respuesta correcta: e.

**Se consideran factores relacionados con un peor pronóstico al tamaño tumoral mayor a 5 cm, la presencia de lesiones multicéntricas y la presencia de componente epitelioides en la histopatología<sup>1,5,8</sup>.** La infiltración local mayor a 3 mm, el índice mitótico elevado (mayor a 3 mitosis por campo), los márgenes de resección incompletos, la recurrencia local y la presencia de metástasis también son factores de peor pronóstico<sup>2,3,5,7</sup>. La expresión elevada de ki67 y necrosis también son marcadores desfavorables<sup>2,5,8</sup>. **La presencia de infiltrado inflamatorio es un signo favorable, al igual que la neovascularización.** Algunos autores sugieren que **la sobrevida media se triplica cuando se evidencia un patrón de neovascularización en la histopatología** (33 meses vs 10 meses)<sup>5</sup>. La sobrevida es mayor con lesiones solitarias, pequeñas y superficiales. **La sobrevida es menor en pacientes añosos, en pacientes con AScs asociados a linfedema** (sobrevida de 19 meses vs 34 meses en ASc clásico) **y asociado a radioterapia<sup>1</sup>.** Estudios recientes sugieren comportamiento más indolente

de los ASCs de mama inducidos por radiación<sup>5</sup>. Por último, algunos autores postulan que la localización tumoral podría ser considerada un factor pronóstico. Los ASCs ubicados en zonas donde su extirpación radical no es factible por afectación de estructuras vitales adyacentes (por ejemplo: ASCs de cabeza y cuello) tienen peor pronóstico, dada la imposibilidad de obtener buenos márgenes terapéuticos<sup>5,7</sup>.

### 7. Respuesta correcta: b.

Debido a la baja frecuencia de esta neoplasia, **la mayoría de los estudios que evalúan tratamiento tienen un bajo nivel de evidencia, siendo la mayoría retrospectivos, series y reportes de casos**. No existe un protocolo de tratamiento específico para los distintos tipos de angiosarcomas<sup>8</sup>. Por tal motivo el tratamiento ha sido incluido dentro de las guías terapéuticas para otros sarcomas de tejidos blandos de la European Society for Medical Oncology (ESMO) y la National Comprehensive Cancer Network (NCCN).

La mayoría de las series dividen el manejo terapéutico en enfermedad local y avanzada<sup>1,2</sup>.

**Cuando la enfermedad está localizada el tratamiento de elección es la cirugía radical con resección completa (R0). La extensión de la resección quirúrgica se correlaciona con el control local de la enfermedad**. Un estudio retrospectivo de 44 pacientes con ASCs de cabeza y cuello evidenció que la cirugía radical (R0) presentaba un 100% de control local a los 5 años, la cirugía amplia (R1) del 65%, y del 25% cuando la resección era subtotal o *debulking* (R2)<sup>12</sup>.

Para lograr una resección completa, debido a la naturaleza de los ASCs de tener un crecimiento multifocal e invasivo, se recomienda realizar márgenes quirúrgicos amplios. Sin embargo, esto puede ser difícil de lograr debido a diferentes situaciones como la presencia de infiltración difusa, la localización en cabeza-cuello de lesiones tumorales grandes, relación del tumor con estructuras anatómicas de vital importancia, etc<sup>1,2,7,8</sup>. Debido a esto, se ha propuesto que la cirugía micrográfica de Mohs podría ser beneficiosa<sup>13</sup>. Sin embargo, la limitante es la dificultad que se presenta para evaluar al tejido congelado, siendo los estudios que evalúan la eficacia de esta modalidad quirúrgica en los ASCs de bajo nivel de evidencia con resultados variables.

Debido a que los ASCs tienen un alto índice de recurrencias local (mayor al 70%) se recomienda realizar radioterapia<sup>3,5</sup> luego de la resección quirúrgica (radioterapia adyuvante). La dosis recomendada es de mediana a alta (mayor o igual a 50 Gy). **La cirugía seguida de radioterapia mostró en las diferentes series y estudios de cohorte una mejoría en el control local y la sobrevida global**, mientras que el uso de radioterapia como monoterapia no demostró beneficios en aquellos con enfermedad potencialmente curable<sup>1-8</sup>. Por otro lado, a pesar del alto riesgo de presentar metástasis, **no hay evidencia contundente en la enfermedad localizada para recomendar el uso de quimioterapia luego de realizar la cirugía asociada a radioterapia**.

Uno de los estudios más importantes evaluó a 67 pacientes luego de 5 años de seguimiento y demostró que la

cirugía con posterior radioterapia mejora el control de la enfermedad a nivel local y la sobrevida global. **La sobrevida libre de enfermedad a los 5 años para quienes recibían cirugía seguido de radioterapia fue del 43%. Para quienes recibieron cirugía con o sin quimioterapia fue del 17% y 9% para los que recibían RDT solamente**<sup>14</sup>.

Ante la presencia de recurrencia local, se puede realizar una nueva resección quirúrgica con márgenes amplios para lograr resección completa y mejorar la sobrevida<sup>15</sup>.

Con respecto al tratamiento de los ASCs que surgen tras un tratamiento radiante, el tratamiento de elección suele ser el quirúrgico sin radioterapia. Sin embargo, Depla et ál, en una revisión sistemática publicada recientemente que incluyó 74 estudios con un total de 222 pacientes, observaron que el índice de recurrencias a nivel local fue menor para el grupo que recibía cirugía más radioterapia vs cirugía sola o cirugía más quimioterapia (59% vs 35%). Si bien estos resultados son alentadores, hay que tomarlos con precaución debido a que los estudios analizados no eran 100% comparables<sup>16</sup>.

**La neoadyuvancia con quimioterapia (QMT) se puede plantear en lesiones tumorales mayores a 5 centímetros, presencia de satelitosis o localizaciones especiales como cuero cabelludo, región periorbitaria, y glándulas lagrimales**<sup>9,12</sup>. En una serie de casos de 15 pacientes con ASCs periorbitarios tratados con QMT neoadyuvante, se demostró que 14 de estos tuvieron una respuesta clínica completa con una sobrevida libre de recurrencia de 11 meses y la cirugía no fue necesaria en 9 de ellos<sup>17</sup>. La sobrevida global no presentó diferencias significativas entre este grupo y los tratados con cirugía más adyuvancia (RDT o QMT). Por lo tanto, si bien se carece de estudios bien diseñados, los autores plantean al uso de QMT neoadyuvante como una opción terapéutica ante estas situaciones. Los agentes utilizados fueron doxorubicina, ciclofosfamida, paclitaxel, docetaxel, dacarbazina, vincristina, ifosfamida, metotrexato, interferón alfa 2 a y gemcitabina.

### 8. Respuesta correcta: d.

**Cuando el tumor es irreseccable y/o hay enfermedad metastásica, la primera línea de tratamiento es la quimioterapia**. Sin embargo, no hay estudios fase III que evalúen y comparen la eficacia de las distintas drogas quimioterápicas, por lo que la evidencia de estos tratamientos es limitada. Además muchos de estos estudios evalúan respuesta al tratamiento de pacientes con sarcomas de partes blandas, siendo los ASCs un número escaso dentro de este grupo. **Las drogas más utilizadas pertenecen al grupo de las antraciclinas y los taxanos**<sup>18</sup>.

Se deberá tener en cuenta que muchos de los pacientes con ASCs tienen edad avanzada y comorbilidades, lo que aumenta aún más el riesgo de efectos adversos a la quimioterapia. La toxicidad de las drogas muchas veces limita su uso.

Con respecto a los taxanos, en las últimas décadas se ha acrecentado el interés de esta droga para el tratamiento del ASC dado que poseen actividad antiangiogénica. Hay varios estudios que evalúan el uso de taxanos para el tra-

tamiento de esta neoplasia con resultados alentadores<sup>19</sup>. Entre los estudios más importantes se destacan el ANGIOTAX<sup>20</sup>, un ensayo clínico fase II donde se evaluó el uso de paclitaxel semanal y la respuesta luego de dos ciclos de tratamiento en 30 pacientes con ASCs localmente avanzados o metastásicos. Las tasas de supervivencia libre de progresión fueron de 74% a los dos meses y del 42% a los 4 meses. Tres de los pacientes con enfermedad localmente avanzada tuvieron respuesta parcial siendo estos candidatos para la cirugía con intención curativa, logrando dos de ellos la respuesta histológica completa. **En otro estudio retrospectivo de 32 pacientes con ASCs tratados con paclitaxel, la respuesta fue del 63% con una supervivencia libre de progresión del 7,6 meses siendo mayor la respuesta para los en ASCs de cabeza y cuello en comparación con los de localización en otros sitios<sup>21</sup>.** Los efectos adversos más frecuentes y limitantes son la neutropenia y la neuropatía periférica.

En relación a las antraciclinas, en un meta-análisis que evaluó a pacientes con sarcomas de partes blandas, se encontró una respuesta a las antraciclinas del 26% con una supervivencia media de 51 semanas<sup>15</sup>. Respuestas similares han sido reportadas en el ASc. **En un estudio retrospectivo de 125 pacientes con ASCs irreseccables, los regímenes basados en doxorubicina produjeron una supervivencia libre de progresión de 3,7 a 5,4 meses y los de paclitaxel de 6, 8 meses para los ASCs de cabeza y cuello y de 2,8 meses para aquellos localizados debajo de la región clavicolar<sup>15</sup>.** Otra droga utilizada con frecuencia es la doxorubicina liposomal pegilada<sup>22</sup>; en una serie de casos mostró respuestas parciales en 3 de los 6 pacientes tratados<sup>23</sup>. Dentro de efectos adversos más relevantes de las antraciclinas se encuentran la pancitopenia y la cardiotoxicidad.

Actualmente no hay estudios que comparen antraciclinas frente a taxanos. Los estudios retrospectivos muestran tasas de respuesta y supervivencia similares. La diferencia radica en que los taxanos tendrían una actividad mayor en los ASCs de cabeza y cuello que en los ASCs de otras localizaciones<sup>24, 25</sup>.

**Otras terapéuticas posibles incluyen el uso de doxorubicina liposomal pegilada combinada con radioterapia; la monoterapia con gemcitabina, docetaxel, cisplatino o ifosfamida<sup>26</sup>.**

## 9. Respuestas correctas: a) F; b) V; c) F; d) V; e) V.

Existen nuevas terapéuticas en fase de investigación para el tratamiento de la enfermedad avanzada. Se basan en la hipótesis de que diversos factores de crecimiento angiogénicos podrían influenciar en el crecimiento tumoral. El factor de crecimiento de endotelio vascular (VEGF) y su receptor son los más destacados, ya que diversos estudios han identificado un aumento en la expresión de los mismos en los ASCs humanos<sup>27,28</sup>. Por lo tanto las nuevas drogas están dirigidas principalmente a inhibir moléculas que intervienen en la angiogénesis.

**El bevacizumab, un anticuerpo monoclonal humanizado recombinante anti- VEGF**, fue evaluado en un estudio fase II<sup>29</sup> que incluyó a 30 pacientes de los cuales 23 tenían diagnóstico de ASc avanzado. Fue administrado en infusión endovenosa a 15 mg/kg cada 3 semanas. Los resultados fueron: dos (29%) de ellos tuvieron respuestas parciales, 11 (57%) pacientes tuvieron enfermedad estable, la supervivencia libre de progresión fue de 12 semanas y la supervivencia global de 52,7 semanas. **Los efectos adversos fueron en pocos pacientes, siendo la mayoría de grado uno y dos. Entre estos, el más frecuente fue la astenia y el segundo en frecuencia la hipertensión arterial (HTA).**

El **sorafenib** es un inhibidor de la tirosina-quinasa y del receptor de VEGF (VEGF-R). Hay varios estudios fase II que evalúan su eficacia en sarcomas de partes blandas. Uno de ellos evaluó a 122 pacientes, 37 de ellos con ASCs, los cuales presentaron una supervivencia libre de enfermedad de 3,8 meses y tasa de no progresión del 65% a los tres meses y del 31% a los seis meses. Tiene la ventaja de administrarse por vía oral. La limitante fue que el **60% presentó efectos adversos que requirió ajustar la dosis**. La mayoría fue grado dos y entre los más frecuentes se encuentran la astenia, la eritrodisestesia palmoplantar, el rash cutáneo, la HTA y los trastornos gastrointestinales<sup>30</sup>.

**Otros inhibidores de tirosina-quinasa emergentes con propiedades anti-angiogénicas son el sunitinib, axitinib y el pazopanib.**

Por último algunas drogas inmunomoduladoras que podrían ser beneficiosas, como el interferón alfa-2 intralesional o subcutánea en combinación con doxorubicina liposomal pegilada y **la interleuquina-2 intralesional asociada a quimioterapia o radioterapia, han mostrado beneficios en algunos reportes y series de pocos pacientes<sup>31</sup>.**

## CONCLUSIONES

- El Angiosarcoma cutáneo (ASc) es una neoplasia maligna infrecuente de origen endotelial, vascular o linfático. Tiene comportamiento agresivo y alta mortalidad.
- Existen factores de riesgo identificados para el desarrollo de ASCs, entre los que se incluyen la radiación, el linfedema crónico, tóxicos y síndromes familiares.
- Se presentan clínicamente como lesiones tumorales con aspecto de mácula, pápula o placa eritemato-violácea con aspecto similar a un hematoma. La localización más frecuente es en la cabeza y el cuello.
- La patogenia es desconocida. Aunque no es específico, el factor de crecimiento vascular endotelial (VEGF) se expresa en los ASCs en altas concentraciones.

- Se debe realizar una RMN para evaluar la verdadera extensión de la lesión antes de su extirpación quirúrgica.
- Se consideran factores de mal pronóstico al tamaño tumoral mayor a 5 cm., la presencia de lesiones multicéntricas y la presencia de componente epiteloide en la histopatología.
- Cuando la enfermedad está localizada el tratamiento de elección es la cirugía radical con resección completa, seguida de radioterapia adyuvante.
- Cuando el tumor es irreseccable y/o hay enfermedad metastásica la primera línea de tratamiento es la quimioterapia.
- El bevacizumab (un anticuerpo monoclonal humanizado recombinante anti- VEGF) y el sorafenib (un inhibidor del receptor de VEG) se encuentran en fase de investigación para el tratamiento de la enfermedad avanzada.

## ► BIBLIOGRAFÍA

- Vogt, T.; Brockmeyer, N.; Kutzner, H.; Schöfer, H.: Brief S1 guidelines- Cutaneous angiosarcoma and Kaposi sarcoma. **J Dtsch Dermatol Ges** 2013; 11 Suppl 3: 2-9.
- Donghi, D.; Kerl, K.; Schoenewolf, N.; Cozzio, A.: Cutaneous angiosarcoma: own experience over 13 years. Clinical features, disease course and immunohistochemical profile. **J Eur Acad Dermatol Venereol** 2010; 24: 1230-1234.
- Vera, C.I.; Jaled, M.; Coringrato, M.; Moreno, H.; Maronna, E.: Angiosarcoma de Wilson Jones: a propósito de un caso. **Dermatol Argent** 2010; 16: 53-56.
- Rayan, M.L.; Palmeyro, C.; Sidras, Moreno, A.C.; Duprez, Rufino, A.; Carreras, C.; Gavazza, S.; Fontana, M.I.; Barbarulo, A.; Spelta, M.G.; Barrera, M.; Zeitlin, E.; Azcune, R.: Angiosarcoma Cutáneo: variantes clínicas. **Dermatol Argent** 2014; 20: 27-33.
- Buehler, D.; Rice, S.R.; Moody, J.; Rush, P.; Hafez, G.R.; Attia, S.; Longley, J.; Kozak, K.R.: Angiosarcoma outcomes and prognostic factors: a 25 year single institution experience. **Am J Clin Oncol** 2014; 37: 473-479.
- Perez, M.C.; Padhya, T.A.; Messina, J.L.; Jackson, R.S.; Gonzalez, R.J.; Bui, M.M.; Letson, G.D.; Cruse, C.W.; Lavey, R.S.; Cheong, D.; Forster, M.R.; Fulp, W.J.; Sondak, V.K.; Zager, J.S.: Cutaneous angiosarcoma: a single-institution experience. **Ann Surg Oncol** 2013; 20: 3391-3397.
- Young, R.J.; Brown, N.J.; Reed, M.W.; Huges, D.; Woll, P.: Angiosarcoma. **Lancet Oncol** 2010; 11: 983-991.
- Wollina, U.; Hansel, G.; Schönlebe, J.; Averbeck, M.; Paasch, U.; Uhl, J.; Hindemann, W.; Simon, J.C.: Cutaneous angiosarcoma is a rare aggressive malignant vascular tumor of the skin. **J Eur Acad Dermatol Venereol** 2011; 25: 964-968.
- Cabrera Morales, C.M.; López-Nevot, M.A.: Efectos de la radiación ultravioleta (UV) en la inducción de mutaciones de p53 en tumores de piel. **Oncología** 2006; 29: 291-298.
- Wong, K.F.; So, C.C.; Wong, N.; Siu, L.L.; Kwong, Y.L.; Chan, J.K.: Sinonasal angiosarcoma with marrow involvement at presentation mimicking malignant lymphoma: cytogenetic analysis using multiple techniques. **Cancer Genet Cytogenet** 2001; 129: 64-68.
- Morales Gordillo, V.; Armario Hita, J.C.; Fernandez Vozmediano, J.M.: Angiosarcomas cutáneos. **Med Cutan Iber Lat Am** 2008; 36:146-151.
- Barker, J.L. Jr.; Paulino, A.C.; Feeney, S.; McCulloch, T.; Hoffman, H.: Locoregional treatment for adult soft tissue sarcomas of the head and neck: an institutional review. **Cancer J** 2003; 9: 49-57.
- Goldberg, D.J.; Kim, Y.A.: Angiosarcoma of the scalp treated with Mohs micrographic surgery. **J Dermatol Surg Oncol** 1993; 19: 156-158.
- Mark, R.J.; Poen, J.C.; Tran, L.M.; Fu, Y.S.; Juillard, G.F.: Angiosarcoma. A report of 67 patients and a review of the literature. **Cancer** 1996; 77: 2400-2406.
- Van Glabbeke, M.; van Oosterom, A.T.; Oosterhuis, J.W.; Mouridsen, H.; Crowther, D.; Somers, R.; Verweij, J.; Santoro, A.; Buesa, J.; Tursz, T.: Prognostic factors for the outcome of chemotherapy in advanced soft tissue sarcoma: an analysis of 2.185 patients treated with anthracycline-containing first-line regimens-a European Organization for Research and Treatment of Cancer Soft Tissue and Bone Sarcoma Group Study. **J Clin Oncol** 1999; 17: 150-157.
- Depla, A.L.; Scharloo-Karels, C.H.; de Jong, M.A.1.; Oldenburg, S.1.; Kolff, M.W.1.; Oei, S.B.2.; van, C.E.vorden, F.3.; van, Rhoon, G.C.; Baartman, E.A.; Scholten, R.J.; Crezee, J.; van Tienhoven, G.: Treatment and prognostic factors of radiation-associated angiosarcoma (RAAS) after primary breast cancer: a systematic review. **Eur J Cancer** 2014; 50: 1779-1788.
- DeMartelaere, S.L.; Roberts, D.; Burgess, M.A.; Morrison, W.H.; Pisters, P.W.; Sturgis, E.M.; Ho, V.; Esmaeli, B.: Neoadjuvant chemotherapy-specific and overall treatment outcomes in patients with cutaneous angiosarcoma of the face with periorbital involvement. **Head Neck** 2008; 30: 639-646.
- Quintero, J.A.; Sánchez, J.O.; Llinás, N.E.; Durango, I.C.; Guarnizo, C.; Rubiano, J.A.; Rivas, G.; Grosso, F.; Cuello, J.; Arango, N.: Tratamiento oncológico del angiosarcoma cutáneo. **Rev Colomb Cancerol** 2012; 16: 49-58.
- Fujisawa, Y.; Yoshino, K.; Kadono, T.; Miyagawa, T.; Nakamura, Y.; Fujimoto, M.: Chemoradiotherapy with taxane is superior to conventional surgery and radiotherapy in the management of cutaneous angiosarcoma: a multi-centre, retrospective study. **Br J Dermatol** 2014; 171: 1493-1500.
- Penel, N.; Bui, B.N.; Bay, J.O.; Cupissol, D.; Ray-Coquard, I.; Phippen-Neumann, S.; Kerbrat, P.; Fournier, C.; Taieb, S.; Jimenez, M.; Isambert, N.; Peyrade, F.; Chevreau, C.; Bompas, E.; Brain, E.G.; Blay, J.Y.: II trial of weekly paclitaxel for unresectable angiosarcoma: the ANGIOTAX study. **J Clin Oncol** 2008; 26: 5269-5274.
- Schlemmer, M.; Reichardt, P.; Verweij, J.; Hartmann, J.T.; Judson, I.; Thyss, A.; Hogendoorn, P.C.; Marraud, S.; Van Glabbeke, M.; Blay, J.Y.: Paclitaxel in patients with advanced angiosarcomas of soft tissue: a retrospective study of the EORTC soft tissue and bone sarcoma group. **Eur J Cancer** 2008; 44: 2433-2436.
- Guadagnolo, B.A.; Zagars, G.K.; Araujo, D.; Ravi, V.; Shellenberger, T.D.; Sturgis, E.M.: Outcomes after definitive treatment for cutaneous angiosarcoma of the face and scalp. **Head Neck** 2011; 33: 661-667.
- Skubitz, K.M.; Haddad, P.A.: Paclitaxel and pegylated-liposomal doxorubicin are both active in angiosarcoma. **Cancer** 2005; 104: 361-366.
- Fury, M.G.; Antonescu, C.R.; Van Zee, K.J.; Brennan, M.F.; Maki, R.G.: A 14-year retrospective review of angiosarcoma: clinical characteristics, prognostic factors, and treatment outcomes with surgery and chemotherapy. **Cancer J** 2005; 11: 241-247.
- Fata, F.; O'Reilly, E.; Ilson, D.; Pfister, D.; Leffel, D.; Kelsen, D.P.; Schwartz, G.K.; Casper, E.S.: Paclitaxel in the treatment of patients with angiosarcoma of the scalp or face. **Cancer** 1999; 86: 2034-2037.
- Nagano, T.; Yamada, Y.; Ikeda, T.; Kanki, H.; Kamo, T.; Nishigori, C.: Docetaxel: a therapeutic option in the treatment of cutaneous angiosarcoma: report of 9 patients. **Cancer** 2007; 110: 648-651.
- Lahat, G.; Dhuka, A.R.; Halleivi, H.; Xiao, L.; Zou, C.; Smith, K.D.; Phung, T.L.; Pollock, R.E.; Benjamin, R.; Hunt, K.K.; Lazar, A.J.; Lev, D.: Angiosarcoma: clinical and molecular insights. **Ann Surg** 2010; 251: 1098-1106.
- Tokuyama, W.; Mikami, T.; Masuzawa, M.; Okayasu, I.: Autocrine and paracrine roles of VEGF/VEGFR-2 and VEGF-C/VEGFR-3 sig-

- naling in angiosarcoma of the scalp and face. **Hum Pathol** 2010; 41: 407-414.
29. Agulnik, M.; Yarber, J.L.; Okuno, S.H.; von Mehren, M.; Jovanovic, B.D.; Brockstein, B.E.; Evens, A.M.; Benjamin, R.S.: An open-label, multicenter, phase II study of bevacizumab for the treatment of angiosarcoma and epithelioid hemangioendotheliomas. **Ann Oncol** 2013; 24: 257-263.
30. Maki, R.G.; D'Adamo, D.R.; Keohan, M.L.; Saule, M.; Schuetze, S.M.; Undevia, S.D.; Livingston, M.B.; Cooney, M.M.; Hensley, M.L.; Mita, M.M.; Takimoto, C.H.; Kraft, A.S.; Elias, A.D.; Brockstein, B.; Blachère, N.E.; Edgar, M.A.; Schwartz, L.H.; Qin, L.X.; Antonescu, C.R.; Schwartz, G.K.: Phase II study of sorafenib in patients with metastatic or recurrent sarcomas. **J Clin Oncol** 2009; 27:3133-3140.
31. Lahat, G.; Dhuka, A.R.; Lahat, S.; Smith, K.D.; Pollock, R.E.; Hunt, K.K.; Ravi, V.; Lazar, A.J.; Lev, D.: Outcome of locally recurrent and metastatic angiosarcoma. **Ann Surg Oncol** 2009; 16: 2502-2509.