

I/245/95
Origial

INSTITUTO NACIONAL DE CANCEROLOGIA

Sección de Cirugía General y Seno

ANGIOSARCOMA PRIMARIO DE SENO

RICARDO JARAMILLO MORENO

Tesis de grado para optar al título de Cirujano Oncólogo

INSTITUTO NACIONAL DE CANCEROLOGIA SANTA FE DE BOGOTA

Diciembre 17 de 1.994

ASESORES CLINICOS

Dr. Rafael Gutierrez Martínez MD. Jefe División Académica,
Instituto Nacional de Cancerología.

Dr. José Joaquín Caicedo MD. Cirujano Sección de Cirugía
General y Seno, Instituto Nacional de Cancerología.

Dr. Eduardo Oliveros MD. Patólogo de la Sección de
Patología del Instituto Nacional de Cancerología.

ASESORES EPIDEMIOLOGICOS

Dra. Maritza Rey Pinzón MD. Sección de Epidemiología,
Instituto Nacional de Cancerología.

Dr. Hector Posso Valencia MD. Jefe de la Sección de
Epidemiología, Instituto Nacional de Cancerología

RESUMEN

Se presentan nueve casos de Angiosarcoma Primario de Seno en el Instituto Nacional de Cancerología entre el 1 de Enero de 1.971 y el 31 de Diciembre de 1.993. Una paciente murió de su enfermedad a los 48 meses del diagnóstico, la sobrevivida y el período libre de enfermedad fueron notoriamente más grandes que reportes previos en la literatura, encontrándose un promedio de 8.6 años y el 56% con un período de seguimiento de más de 10 años.

El cuadro clínico y patológico no varió con respecto a otros informes. No se administró radioterapia complementaria y un poco más de la mitad recibió quimioterapia con Actinomicina D como droga principal. Se hace una revisión de la literatura y se discute sobre el comportamiento del Angiosarcoma de mama en nuestro medio.

INDICE

RESUMEN.....	i
LISTA DE TABLAS.....	iii
MARCO TEORICO.....	1
MATERIALES Y METODOS.....	5
RESULTADOS.....	8
DISCUSION.....	14
CONCLUSIONES.....	17
REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS.....	18
ANEXO.....	20

LISTA DE TABLAS

TABLA 1: Distribución por grupos de edad y porcentajes..	8
TABLA 2: Localización, tamaño y grado histológico.....	9
TABLA 3: Embarazo en el momento del diagnóstico.....	10
TABLA 4: Estado clínico.....	10
TABLA 5: Tratamiento efectuado.....	11

MARCO TEORICO

El primer reporte conocido de Angiosarcoma de la mama fué el de Schmidt en 1.887(2), que describió pacientes con tumores malignos de la mama que recurrieron repetidamente y dieron metástasis a distancia sin compromiso de los ganglios axilares. Borrman en 1.907 describió un caso bien documentado bajo el término de Hemangioma Metastasiante.

Este tipo de tumor es más frecuente en mujeres que están en la edad reproductiva(4-7-8-12-13-14), entre la tercera y cuarta década de la vida. Chen y cols.(4) observaron en su revisión de 87 casos de la literatura, que 11 de las pacientes estaban embarazadas al momento del diagnóstico lo que los llevó a sugerir la posibilidad de influencia hormonal de los mismos. A pesar de estos hallazgos, hasta ahora no se ha podido determinar la importancia diagnóstica ni el beneficio terapéutico de los mismos(12).

El Angiosarcoma primario de la mama es un tumor raro(1-2-3-4-5-6-7-8-9-10-11-12-13-14). Ocurre en el 2.7-7.9% de todos los sarcomas de la mama. Gutierrez y cols. en 1.981(13) describieron 7 casos en nuestro medio encontrando una proporción de 0,18% de Angiosarcoma con relación a todos los

11-12-14), con una supervivencia media de 1,6 años y una vía de diseminación metastásica de tipo sanguínea siendo los principales sitios hueso, hígado, pulmón, piel y duramadre; muriendo dichas pacientes a menudo, de episodios hemorrágicos en las metástasis.

El cuadro clínico del Angiosarcoma de mama no es sugestivo de la patología específica, comportándose como un sarcoma de tejidos blandos. Se presenta este tumor como una masa indolora, de crecimiento rápido(1), bien definida en sus contornos y localizada profundamente en el parénquima mamario. El seno derecho es más frecuentemente comprometido(2), siendo la fijación a la piel un evento poco usual y el compromiso de los ganglios linfáticos de la axila una rareza.

Desde el punto de vista histopatológico, el Angiosarcoma de mama es un tumor mal definido(14), hemorrágico y esponjoso rodeado por un reborde de ingurgitación vascular, correspondiente a una zona de vasos bien diferenciados pero de tipo neoplásico que semeja un hemangioma.

Se ha dividido el Angiosarcoma de mama en tres tipos histológicos estadificados en grados(1-3-4-9-13-14), así:

Grado I: Aquel tumor con canales vasculares bien formados, que se anastomosan entre sí, invadiendo la grasa y el parénquima mamario. Se ven pocas figuras mitóticas(9), con poca ó nula proliferación endotelial y máximo dos capas de células.

Grado II: Representa este grado un cuadro histológico más florido que el I(9), con focos microscópicos de crecimiento vascular sólido con componentes endoteliales papilares y/ó sólidos diseminados através de todo el tumor.

Grado III: Se presenta con un gran componente sarcomatoso, con áreas de necrosis y abundantes figuras mitóticas.

Areas de tipo I se encuentran generalmente en la periferia de tumores clasificados como tipo III, lo que a veces confunde en el diagnóstico, sobretodo cuando se hacen pocos cortes histológicos(9).

El diagnóstico de Angiosarcoma de mama es básicamente clínico(1), basándose su clasificación en el sistema TNMG(Anexo), no habiendo ningún tipo de ayuda diagnóstica (TAC, Mamografía, Rx de tórax, Xeromamografía) utilizadas convencionalmente en el estudio del Carcinoma de mama, que

sean patognomónicas del Angiosarcoma de mama(1-2-4-6-7-12-14). El Trucut y las biopsias pequeñas solo sirven para diferenciar el Carcinoma del Sarcoma y no dan suficiente material para establecer grado histológico(9-14).

El tratamiento de elección del Angiosarcoma de mama es la mastectomía simple, acompañada de radioterapia y quimioterapia en diferentes esquemas según las publicaciones(4-5-6-7-9-12-14). Al parecer la droga más efectiva para el tumor es la Actinomicina D(4).

El pronóstico de estas pacientes es en general muy malo, catalogado por algunos como el tumor más maligno de la glándula mamaria(4). En series recientes(12), se ha visto una mejoría en la supervivencia, siendo muy buena para aquellos tumores clasificados como grado I y muy mala para los clasificados como grado III(12-14).

Hay reportes en la literatura que hablan de un aumento en la incidencia del Angiosarcoma de tipo radioinducido(10), atribuyendo ésto, al creciente número de pacientes tratadas para Carcinoma de mama con cirugía conservativa más radioterapia en el resto de la glándula mamaria.

MATERIALES Y METODOS

El estudio realizado fué un estudio descriptivo retrospectivo.

Para la realización de este trabajo, se revisaron los archivos de historias clínicas del Instituto Nacional de Cancerología, así como también los archivos de Patología y de la sección de Seno del mismo Instituto, entre el primero de Enero de 1.971 y el treinta y uno de Diciembre de 1.993. Se encontraron nueve casos de Angiosarcoma de mama.

Se revisaron las historias clínicas, en relación a: edad al momento del diagnóstico, clasificación según el sistema TNMG, compromiso de piel, si es derecho ó izquierdo, embarazo sí ó no al momento del diagnóstico, receptores hormonales, grado histológico del tumor, fecha de la cirugía, tipo de cirugía realizada, esquema de radioterapia, esquema de quimioterapia, terapia antiestrogénica, fecha de recurrencia local, tipo de recurrencia local, fecha de metástasis, tipo de metástasis, fecha de último control, fecha de muerte y causa de muerte.

Se describió el grupo de estudio según características

demográficas, clínicas y patológicas. Para las variables cualitativas se utilizaron las proporciones y para las variables cuantitativas los promedios.

No se pudo observar la sobrevida y el período libre de enfermedad según factores pronósticos utilizando el método de Kaplan Meier por el escaso número de casos, por lo tanto se utilizaron las proporciones y los promedios.

El umbral de significación que se tuvo para todos los análisis fué de 0.05. El tratamiento estadístico de los datos se hizo con la ayuda de los paquetes estadísticos EPIINFO 5.01 y TRUE EPISTAT 1.987-1.989.

El único criterio de exclusión para estas pacientes fué si su tumor era de tipo radioinducido y no de tipo primario, no hubo edad límite para el ingreso al estudio.

No se hizo estudio de receptores hormonales para los tumores, por dificultades de tipo técnico.

Ninguna de las pacientes del estudio, recibió radioterapia como parte del esquema de tratamiento en el Instituto Nacional de Cancerología.

Todas las pacientes vivas dentro del estudio, fueron controladas más allá de la fecha de corte.

Se practicó una revisión histológica de todo el material disponible de cada paciente, con el fin de confirmar el diagnóstico y correlacionar el grado histológico verdadero.

RESULTADOS

En los 22 años revisados en el Instituto Nacional de Cancerología, se encontraron nueve casos de Angiosarcoma Primario de Seno, todos en pacientes de sexo femenino, con un promedio de edad de 42 años, un rango de 16 a 65 años y una desviación estándar de 15.9 años. La distribución por grupos de edad se presenta en la tabla 1.

TABLA 1: Distribución por grupos de edad y porcentajes.

EDAD	FRECUENCIA	PORCENTAJE	ACUMULADO
16	1	11.1%	11.1%
26	1	11.1%	22.2%
33	1	11.1%	33.3%
35	1	11.1%	44.4%
46	1	11.1%	55.6%
47	1	11.1%	66.7%
50	1	11.1%	77.8%
60	1	11.1%	88.9%
65	1	11.1%	100%
TOTAL	9	100%	100%

De acuerdo a la localización del tumor, hay un mayor porcentaje de pacientes con tumores localizados en el seno izquierdo (tabla 2), el tamaño del tumor fué mayor de 5 cms. al momento del diagnóstico en las dos terceras partes de las pacientes (tabla 2) siendo el grado histológico del tumor bien diferenciado en más de la mitad de las pacientes (tabla 2).

Tabla 2. Localización, tamaño y grado histológico

LOCALIZACION	NUMERO	PORCENTAJE
Izquierdo	5	55.6%
Derecho	4	44.4%
TAMAÑO		
Mayor de 5 cms	6	66.7%
Menor o igual de 5 cms	3	33.3%
GRADO HISTOLOGICO		
Bien diferenciado	5	55.6%
Moderadamente diferenciado	3	33.3%
Mal diferenciado	1	11.1%

Al momento del diagnóstico una de las pacientes presentó embarazo concomitante (tabla 3). La clasificación clínica de las pacientes muestra que la gran mayoría presenta estados I y II de la enfermedad (tabla 4).

Tabla 3. Embarazo en el momento del diagnóstico

EMBARAZO	FRECUENCIA	PORCENTAJE	ACUMULADO
No	8	88.9%	88.9%
Sí	1	11.1%	100%
Total	9	100%	100%

Tabla 4. Estado clínico

CLASIFICACION	FRECUENCIA	PORCENTAJE	ACUMULADO
Ia	2	22.2%	22.2%
Ib	3	33.3%	55.6%
IIa	1	11.1%	66.7%
IIb	2	22.2%	88.9%
IIIb	1	11.1%	100%
Total	9	100%	100%

En las tres cuartas partes de las pacientes se practicó mastectomía simple como tratamiento quirúrgico (tabla 5).

Quimioterapia complementaria al tratamiento quirúrgico, se hizo en un poco más de la mitad de las pacientes (tabla 5) y a ninguna se le dió radioterapia ni se le administró hormonoterapia como tratamiento complementario.

Tabla 5. Tratamiento efectuado

TRATAMIENTO	FRECUENCIA	PORCENTAJE	ACUMULADO
CIRUGIA			
MSA	1	11.1%	11.1%
MS	7	77.8%	88.9%
ELA	1	11.1%	100%
QUIMIOTERAPIA	SI	NO	PORCENTAJE
Bien dif.	4	1	80%
No bien dif.	1	3	20%
Total	5	4	--

(p = 0.17 test exacto de Fisher)

El 80% de las pacientes que recibió quimioterapia, tenían tumores bien diferenciados y el 20% no bien diferenciados.

Se encontró una paciente que hizo recurrencia local en el sitio de la cicatriz quirúrgica teniendo como una posible causa bordes profundos comprometidos en la resección; esta paciente además fué la única a la que se le realizó mastectomía simple ampliada, puesto que existió la duda en el momento de la cirugía de haber compromiso ganglionar de la axila, lo cual fué descartado en el análisis histopatológico del espécimen. Esta paciente además fué la única que no recibió Actinomicina D en el esquema de quimioterapia, sino que le fué administrado DTIC.

quimioterapia, sino que le fué administrado DTIC.

Dos pacientes presentaron metástasis a distancia, una lo hizo a pulmón y a columna lumbar (Siendo la misma paciente que hizo la recurrencia local) y otra, a glúteo derecho, sitio éste de localización, de tipo exótico.

Las metástasis se presentaron en pacientes con estados clínicos Ib y IIb, que son tumores bien diferenciados y ambos mayores de 5 cms. al momento del diagnóstico. El tiempo promedio del diagnóstico de las metástasis fué de 1.5 años.

El 88.9% de las pacientes están vivas hasta la fecha, con un tiempo promedio de seguimiento de 8,6 años y un rango entre 2 -17 años con desviación estándar de 5,8. El 55.6% tiene más de 10 años de seguimiento y el 45% tiene menos de 5 años.

Una paciente, presentó un cuadro de Angiomatosis hepática que la condujo a cirrosis, siendo necesario además, extirparle la punta de la lengua por un hemangioma.

Hubo una sola muerte dentro del estudio, la cual fué

atribuible a su enfermedad, puesto que las metastasis pulmonares la llevaron a insuficiencia respiratoria.

DISCUSION

El Angiosarcoma primario de mama es un tumor raro en nuestro medio, lo cual concuerda con el resto de lo encontrado en el mundo.

La forma de presentación, la edad de la misma, el tamaño del tumor, la clasificación clínica y los hallazgos histopatológicos, fueron similares a los reportados en la literatura(1-2-3-4-5-6-7-8-9-10-11-12-13-14).

En el estudio fué más frecuente el tumor localizado en el seno izquierdo, lo cual contradice otros informes(1-4), no encontrando explicación para ello pues al parecer es un hallazgo casual que requiere de más casos que soporten un análisis estadístico que confirme lo encontrado.

El hallazgo de un caso que presentó además de su Angiosarcoma, una Hemangiomatosis hepática y un Hemangioma de la punta de la lengua, sugiere un trastorno probable en la información genética que codifica la diferenciación del tejido vascular.

Solamente un caso presentó embarazo concomitante con el

diagnóstico, sin que se presentaran manifestaciones distintas ó una biología diferente de su tumor, siendo imposible sacar ninguna conclusión de lo anterior pues en la literatura(4), se habla de una proporción importante de las pacientes con embarazo al momento del diagnóstico, sugiriendo una influencia hormonal, siendo este hallazgo más de origen casual debido a que la presentación del tumor es más común en la edad fértil de las pacientes(12), no habiéndose comprobado hasta ahora el beneficio terapéutico ó pronóstico del embarazo ó de terapia antiestrogénica.

En el estudio se encontró una proporción mayor de pacientes que recibieron quimioterapia teniendo un tumor bien diferenciado, pero esto no fué estadísticamente significativo y la administración de la misma se debió más a causas de tipo aleatorio que a un protocolo establecido en la Institución.

La ausencia de radioterapia en el tratamiento de estas pacientes, sugiere la poca utilidad de la misma en la terapia de estos tumores, hallazgo éste que debe corroborarse con un estudio de un número suficiente de casos que dilucide esta disyuntiva.

El tiempo libre de enfermedad y la sobrevida, definitivamente fueron mayores que las reportadas en la literatura(1-2-3-4-5-6-7-8-9-10-11-14), aunque el escaso número de pacientes, no dá para hacer ningún análisis de tipo estadístico que nos permita identificar el factor ó factores que hacen que estos tumores se comporten de una manera más benigna.

El tiempo de aparición de metástasis a distancia es similar a otros reportes(1-3-4) y la causa de muerte en nuestra única paciente fallecida concuerda igual.

Es imposible con el escaso número de pacientes, hacer recomendaciones sobre el tipo de tratamiento a seguir, aunque en el estudio se observa como la radioterapia y la hormonoterapia no son necesarios como tratamientos complementarios en el Angiosarcoma de mama.

CONCLUSIONES

El Angiosarcoma de mama es un tumor raro en nuestro medio, que se presenta entre la tercera y cuarta década de la vida, siendo por esto a veces coincidente con el embarazo.

El cuadro clínico e histopatológico es similar al encontrado en otras latitudes, teniendo en nuestro medio un comportamiento biológico más benigno dado por una sobrevida y un período libre de enfermedad mucho mayor.

La piedra angular del tratamiento continúa siendo la mastectomía simple seguida ó no de quimioterapia con dudas al respecto del valor de la radioterapia en nuestro medio.

REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS

- 1- Steingazner L C, Enzinger F M, Taylor H B: Hemangiosarcoma of the breast, Cancer 18: 352-361, 1.965.
- 2- Gulesserian H P, Lawton R L: Angiosarcoma of the breast, Cancer 24: 1021-1026, 1.968.
- 3- Myerowitz R L, Pietruzka M, Barner E L: Primary angiosarcoma of the breast, JAMA 239: 403-408, 1.978.
- 4- Chen K T K, Kierkegaard D D, Bocian J J: Angioosarcoma of the breast, Cancer 46: 368-371, 1.980.
- 5- Maddox J C, Evans H L: Angiosarcoma of the skin and soft tissues. A study of forty four cases, Cancer 48: 1.907-1.921, 1.981.
- 6- Antman K H, Corson J, Greenberger J, Wilson R: Multimodality therapy in the management of the angiosarcoma of the brest, Cancer 50: 2000-2003, 1.982.
- 7- Brenatanni M M, Pacheco M M, Oshima C T F: Steroid receptors in breast angiosarcoma, Cancer 51: 2105-2111, 1.983.
- 8- Merino M J, Carter D, Berman M: Angiosarcoma of the breast, Am. J. Sur. Pat. 7(1): 53-60, 1.983.
- 9- Rosen P P, Kimmel M, Ernsberg D: Mammary angiosarcoma. The prognostic significance of the tumor differentiation, Cancer 62: 2145-2151, 1.988.
- 10- Winjmaaler A, Van Doijen B, Van Geel G N, Hensen-Longmans S C, Treuniert-Donken A D: Angiosarcoma of the breast following lumpectomy, axillary node dissection, and

radiotherapy for primary breast cancer: three cases report and review of the literature, Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys. 26(1): 135-139, 1.993.

11- Raaf J H: Sarcoma soft tissues: Diagnosis and treatment, St. Louis, Mosby Year Book Publishers, pp 119-120, 1.993.

12- Bland K I, Copeland E M: The breast: Comprehensive management of benign and malignant diseases, Philadelphia, W. B. Saunders Co. pp 284-288, 1.991.

13- Gutierrez M, Gómez C T: Angiosarcoma de la glándula mamaria, tesis de grado INC Santa Fé de Bogotá 1.981.

14- Enzinger W: Tumores de tejidos blandos, Buenos Aires, Editorial Panamericana pp 468-470, 1.985.

ANEXO

ESQUEMA DE CLASIFICACION DE SARCOMAS DE TEJIDOS BLANDOS POR TNMG

T: Tumor primario

T1: Tumor de menos de 5 cms.

T2: Tumor de 5 cms. ó más.

T3: Tumor que invade masivamente huesos, vasos ó nervios importantes.

N: Invasión ganglionar

N0: Sin invasión histológicamente verificada a ganglios regionales.

N1: Con invasión histológicamente verificada a ganglios regionales.

M: Metástasis a distancia

M0: Sin metastasis a distancia.

M1: Con metástasis a distancia.

G: Grado histologico de malignidad

G1: Bajo.

G2: Moderado.

G3: Alto.

Estado I

Estado Ia: G1T1NOMO.
Estado IIa: G1T2NOMO.

ESTADO II

Estado IIa: G2T1NOMO.
Estado IIb: G2T2NOMO.

ESTADO III

Estado IIIa: G3T1NOMO.
Estado IIIb: G3T2NOMO.
Estado IIIc: G3T1-2N1MO.

ESTADO IV

Estado IVa: G1-3T3NO-1MO
Estado IVb: G1-3T1-3NO-1M1.

I/245/95.

- ANGIOSARCOMA
Véase
HEMANGIOSARCOMA.

- MAMA

- RADIOTERAPIA

- QUIMIOTERAPIA

. Ricardo Jaramillo Moreno

Instituto Nacional de Cancerología



INC002553