

Tratamiento oncológico del angiosarcoma cutáneo. Revisión de la literatura

Oncologic Treatment of Cutaneous Angiosarcoma. Review of the Literature

Javier A. Quintero^{1,2}, Jesús O. Sánchez¹, Néstor E. Llinás¹, Isabel C. Durango¹, Cristina Guarnizo³, Juan A. Rubiano¹, Giovanna Rivas¹, Fabio Grosso¹, Javier Cuello¹, Natalia Arango^{1,2}

1. Grupo de Oncología Clínica, Instituto Nacional de Cancerología, Bogotá, D. C., Colombia
2. Universidad del Bosque, Bogotá, D. C., Colombia
3. Subdirección de Investigaciones, Vigilancia Epidemiológica, Promoción y Prevención, Instituto Nacional de Cancerología, Bogotá, D. C., Colombia

Resumen

El hemangiosarcoma cutáneo es una enfermedad maligna rara de origen vascular, y corresponde a menos del 1% de todas las malignidades y al 2% de todos los sarcomas de tejidos blandos. Su presentación usual es en el rostro y en la región del cuero cabelludo; al momento de diagnosticarse ya es una enfermedad avanzada. Afecta a menudo al anciano del género masculino y de raza blanca. El tratamiento oncológico se basa en la resección quirúrgica, la radioterapia y la quimioterapia, dado el alto riesgo tanto de recaída local como de diseminación hematológica con intención paliativa. Las tasas de control locoregional a 5 años son, aproximadamente, del 40% al 50%, las tasas de supervivencia libre de metástasis a distancia a 5 años están en el rango del 20% al 40%, y las tasas de supervivencia a 5 años se encuentran entre el 10% y el 30%.

Palabras clave: hemangiosarcoma, neoplasias cutáneas, quimioterapia, radioterapia.

Abstract

Cutaneous hemangiosarcoma is a rare malignant disease of vascular origin which accounts for less than 1% of all malignancies and 2% of all soft tissue sarcomas. It most frequently affects elderly white males, and is usually found on the face and scalp; at diagnosis it tends to be advanced. Oncologic treatment is based upon surgical resection, radiotherapy and chemotherapy due to the high risk of local relapse as well as to hematologic dissemination with palliative intention. Loco-regional control rates at 5 years range from 40% to 50%, metastasis-free survival rates at 5 years are from 20% to 40%, and survival rates at 5 years from 10% to 30%.

Key words: Hemangiosarcoma, skin neoplasms, drug therapy, brachitherapy.

Correspondencia:

Javier Augusto Quintero Orjuela, Departamento de Oncología Clínica, Instituto Nacional de Cancerología Av 1ª N° 9-85, Bogotá, Colombia.
Teléfono: (571) 3341111 ext. 5439
Correo electrónico: jaquinte2001@yahoo.com

Fecha de recepción: 1º de febrero de 2012 . Fecha de aceptación: 8 de mayo de 2012

Introducción

El hemangiosarcoma o angiosarcoma es una neoplasia rara, cuya variante más común es el angiosarcoma cutáneo (1). La variedad idiopática es la que se encuentra más a menudo, y compromete la cabeza y el cuello de la población anciana. Su pronóstico es muy pobre; la tasa de supervivencia es menor al 15%. La segunda variedad de angiosarcoma cutáneo es la que se encuentra asociada a linfedema crónico, ya sea secundario a una cirugía previa (síndrome de Stewart-Treves). El tercer grupo corresponde a los angiosarcomas producto de la irradiación, como en el caso del compromiso en piel de la mama durante la cirugía conservativa por cáncer de seno. Por último se encuentra el grupo de los llamados *misceláneos*, o lesiones de angiosarcoma cutáneo que surgen a partir de enfermedades o dolencias benignas como las fistulas arteriovenosas, los cuerpos extraños, las úlceras varicosas, el linfangioma circunscrito y la epidermólisis distrófica bullosa (2-10).

Los angiosarcomas pueden surgir de cualquier órgano; entre ellos, muy especialmente, el hígado, el intestino delgado, el pulmón, el corazón o un hueso. El inconveniente de este tipo de neoplasias es su alta recurrencia local y a distancia, al igual que el enfoque de tratamiento sistémico con quimioterapia, el cual escasea.

Considerando, por otra parte, cómo esta es una entidad que, a pesar de su baja frecuencia e incidencia, genera un reto a la hora del tratamiento, se hace necesario revisar la literatura a nivel mundial

El objetivo de la presente revisión es dar a conocer la manera como se realiza el enfoque médico y las opciones de tratamiento que existen hoy en día para el manejo del angiosarcoma cutáneo desde el punto de vista del oncólogo clínico.

La estrategia de búsqueda se realiza mediante palabras clave Hemangiosarcoma, Neoplasias cutáneas, Quimioterapia, Radioterapia en las principales bases de datos PubMed, MedLine, The Cochrane Library, Embase (Excerpta Medica Database), LILACS (Literatura Latinoamericana y del Caribe

en Ciencias de la Salud), INAHTA (International Network of Agencies for Health Technology Assessment), MSAC (Medical Services Advisory Committee), CRD (Centre for Reviews and Dissemination), Health Technology Assessment Database, ACP Journal Club (American College of Physicians Journal Club), CANCERLIT (National Cancer Institute) ASCO abstracts en un tiempo determinado desde 1964.

Características clínicas del angiosarcoma cutáneo

Alrededor del 2% de las neoplasias son sarcomas de tejidos blandos, y el 5,4 % de estos, a la vez, son angiosarcomas. La incidencia se ha elevado a lo largo de los últimos 30 años, sin que se conozca una cifra exacta sobre su incremento.

Los angiosarcomas tienen su origen en las células endoteliales de pequeño vaso; los tumores surgidos de grandes vasos o del corazón son raros (10-12).

Los pacientes suelen presentar lesiones que se asemejan a un hematoma difuso o una lesión de tipo pápula elevada que varía desde el color rojo hasta el color azul o violáceo (2). Posteriormente tiene un comportamiento multifocal con aumento de tamaño de las lesiones hasta infiltrar el tejido subcutáneo generando más adelante edema, ulceración y hemorragia de las lesiones. Usualmente cursa como entidad asintomática lo que lleva a la demora en el diagnóstico. Estudios observacionales han evidenciado que el intervalo entre el inicio de los síntomas y el diagnóstico es de 0 a 12 meses con un promedio de 5,1 meses (3). solo la progresión del cuadro clínico en la mayoría de los casos obliga al paciente a consultar.

El tratamiento en el caso del compromiso en la cara o el cuero cabelludo consiste en la resección, con una adecuada reconstrucción; no obstante, es difícil definir los márgenes, al igual que el compromiso transdérmico. Ello hace que esta entidad sea multifocal y con una alta recurrencia local (2,4).

La microcirugía de Mohs se ha utilizado en casos de esta neoplasia, pero la dificultad para

evaluar el tejido congelado limita su aplicación. La radioterapia en el ámbito posquirúrgico se ha tomado como una alternativa, pero la multifocalidad de las lesiones no permite una adecuada planeación y limita la efectividad de esta, lo cual conlleva el aumento de las recaídas, tanto locales como a distancia (4,5).

Los angiosarcomas que ocurren en el escenario del linfedema crónico o en tejidos irradiados son de un difícil control. Se localizan más a menudo en el tronco y las extremidades. El control local con cirugía puede llevar a resultados deformantes, dados por el procedimiento en sí, o debido a las complicaciones de curación por el linfedema o a los cambios posradiación. Factores como los descritos limitan el tratamiento local e indican el uso de otro tipo de terapias con intención paliativa (6) (figura 1).



Figura 1. Angiosarcoma de miembros inferiores en mujer de 88 años.

Los angiosarcomas posradiación también se han descrito en el escenario de la cirugía conservativa de mama. El periodo de latencia media entre la radiación y el desarrollo del angiosarcoma es de 74 meses, con un rango de entre 57 y 108 meses (7,8). Una revisión del *US Surveillance, Epidemiology and End Results database* (SEER, por sus siglas en inglés) mostró 276 casos de sarcoma luego de tratamiento con radioterapia para cáncer de mama.

La incidencia acumulada a 15 años fue más elevada en las pacientes sometidas a radioterapia

(3,2/1.000) que en aquellas sin radioterapia (2,3/1.000), pero fue baja en los 2 grupos de pacientes. El angiosarcoma ocurrió en el 57% de los casos de los pacientes después de radioterapia, y en el 5,7% de los pacientes que recibieron radioterapia; la incidencia acumulada fue, además, 9 veces más elevada en los pacientes que recibieron la radiación (9).

Ni la etiología ni la patogenia del angiosarcoma se ha aclarado. Un 60% de los casos comprometen la piel y los tejidos blandos superficiales. De estos, a su vez, el 50% comprometen la cabeza y el cuero cabelludo, y los adultos mayores integran la población mayormente comprometida. El rango de edades donde aparecen dichas neoplasias está entre los 56 y los 92 años, y el pico más alto se presenta a los 80 años. La proporción hombre-mujer es de 1,6:1. Los angiosarcomas de otros órganos mencionados anteriormente, como los de hueso, de riñón, de corazón o retroperitoneo, son aún más raros que los cutáneos, y, a menudo, en el momento de su manifestación se hallan en un estado avanzado; en su mayoría, con compromiso metastásico (13).

Patológicamente, el linfedema persiste como el principal factor de riesgo para angiosarcoma cutáneo; sin embargo, hay lesiones “benignas” o inducidas que no se transforman en lesiones malignas, como, por ejemplo, las fistulas AV para hemodiálisis.

Síndromes como la neurofibromatosis de Recklinghausen, la enfermedad de Ollier, el síndrome de Maffucci y el Xeroderma pigmentoso son factores genéticos predisponentes, pero no específicamente asociados a angiosarcoma (10,14).

Desde el punto de vista histológico, el angiosarcoma se caracteriza por múltiples canales de diferentes tamaños, alineados entre células endoteliales atípicas dispuestas en una o en varias capas. Las células se caracterizan por ser de mayor tamaño y más protuberantes que las normales, con núcleo voluminoso e hiperclomático, además de citoplasma eosinofílico. Se observa también un infiltrado de tipo alveolar o de tipo fasciculado.

Los angiosarcomas expresan marcadores CD34, actina y vimentina, pero no expresan citoqueratina. La inmunohistoquímica se hace necesaria para precisar el diagnóstico, pues hay otras enfermedades que expresan los anteriores marcadores, como el sarcoma de Kaposi, y cuya diferencia radica en la presencia del HHV8, conocido por el virus del herpes asociado al sarcoma de Kaposi (15).

En cuanto a la estadificación no existe una escala específica para angiosarcomas por lo que se utiliza la usual para sarcomas de tejidos blandos (tabla 1) Usando el sistema de la "International Union Against Cancer and American Joint Committee on Cancer (UICC/AJCC) system". A pesar que esta clasificación anexa el grado histológico por definición los angiosarcomas son todos de alto grado.

No se han establecido factores pronósticos para esta entidad pero la edad avanzada, la enfermedad metastásica en el momento de la valoración de extensión y el bajo estado funcional son predictores para un pobre resultado.

Biología molecular

En la patogénesis y la progresión del angiosarcoma hay involucrada una serie de factores, lo cual ha aumentado el interés por los tratamientos blancos o dirigidos.

Al ser el angiosarcoma un tumor vascular y del endotelio, el factor de crecimiento endotelial vascular (VEGF, por sus siglas en inglés) ha llamado la atención en los estudios, ya que se halla implicado en los procesos de angiogénesis, proliferación y permeabilidad vascular. El VEGF-D es un miembro de este tipo de glicoproteínas, y es sabido que se lo encuentra regulando el crecimiento de células en algunas malignidades (16). Los niveles de VEGF-D se han encontrado elevados en pacientes con angiosarcoma, comparados con los controles en ensayos clínicos aleatorizados (16,17).

El VEGF-A es otra citoquina de esta familia, y de la cual se ha visto que se expresa en los tumores de tipo angiosarcoma (18).

Tabla 1. Tamaño tumoral (T) (23)

Tx	El tumor primario no puede ser evaluado
T0	No hay evidencia de tumor primario
T1	Tumor ≤5 cm en su dimensión mayor
T1a	Tumor superficial *
T1b	Tumor profundo *
T2	Tumor >5 cm en su dimensión mayor
T2a	Tumor superficial *
T2b	Tumor profundo *

Nódulos linfáticos regionales (N) (23)

NX	Los nódulos linfáticos regionales no pueden ser evaluados
N0	No hay metástasis a nódulos linfáticos regionales
N1	Metástasis a nódulos linfáticos regionales**

Metástasis a distancia (M) (23)

M0	No hay metástasis a distancia
M1	Metástasis a distancia

Tabla 4. Estadios clínicos/Grupos pronósticos (23)

Estadio IA	T1a	N0	M0	G1, GX
	T1b	N0	M0	G1, GX
Estadio IB	T2a	N0	M0	G1, GX
	T2b	N0	M0	G1, GX
Estadio IIA	T1a	N0	M0	G2, G3
	T1b	N0	M0	G2, G3
Estadio IIB	T2a	N0	M0	G2
	T2b	N0	M0	G2
Estadio III	T2a, T2b	N0	M0	G3
	Cualquier T	N1	M0	Cualquier G
Estadio IV	Cualquier T	Cualquier N	M1	Cualquier G

* Se define el tumor como *superficial* cuando se localiza sobre la fascia, sin compromiso de ella. El tumor *profundo* se localiza exclusivamente debajo de la fascia superficial, en la fascia superficial, pero con invasión de esta o atravesándola (o ambas cosas), tanto superficialmente como bajo la fascia.

** Los nódulos positivos (N1) en tumores M0 se consideran estadio III

De los receptores del factor de crecimiento endotelial (VEGFR) también han sido evaluados en los estudios el VEGFR 1, el VEGFR 2 y el VEGFR 3. La pérdida de la expresión del VEGFR 2 se correlaciona con el peor pronóstico en los pacientes con angiosarcoma (19). El VEGFR 2 es el principal receptor que se encuentra mediando la señalización

proangiogénica de VEGF A. Esto último sugiere que el VEGFR 2 actúa como otro marcador de diferenciación celular.

Se han encontrado, igualmente, niveles elevados de angiopontina 2 en el mismo grupo de pacientes, y cuya función es promover un rápido crecimiento en el diámetro de los vasos capilares, el remodelamiento de la lámina basal, la proliferación y la migración de las células endoteliales y la formación de nuevos vasos sanguíneos (17).

Se ha estudiado también el papel que desempeña la cadherina vascular endotelial. Su presencia, detectada a través de anticuerpos monoclonales, indica la unión normal entre células endoteliales; en angiosarcomas su ausencia lleva a disminución de la adhesividad, a la proliferación local y a metástasis.

Así mismo, se analizaron el Fas y Fas ligando (Fas L) (factores de superficie celular de la familia del Factor de necrosis tumoral) y la infiltración de linfocitos en el tumor (20). El Fas y el Fas ligando se hallan involucrados en los procesos de apoptosis y se relacionan con el sistema inmune. El Fas se encuentra en menos del 50% de los tumores, y no se asocia a la infiltración linfocitaria ni a la supervivencia; mientras, el Fas L se encuentra hasta en un 70% de los tumores, y es inversamente proporcional al número de CD 3 y CD 8 positivos en los linfocitos que infiltran el tumor; también, a la supervivencia, lo cual, a su vez, sugiere que las células Fas L positivas inducen la apoptosis, comprometen el sistema inmune y, por tanto, afectan negativamente la supervivencia (20).

Otros marcadores de superficie celular incluyen el c-Kit, los factores de células Stem y la densidad de las células mastoides. Durante el estudio de Yamamoto (21) se tomaron biopsias de piel de 7 pacientes con el diagnóstico de angiosarcoma. En dichas biopsias se halló un incremento en la densidad de las células mastoides, al igual que un aumento en la expresión de c-Kit en las células recolectadas. El factor de células Stem (factor de crecimiento asociado a citoquinas) se detectó en las células tumorales, y se pensó en dicho estudio que el mencionado factor induciría

un aumento en el número de células mastoides, así como la neovascularización y la proliferación celular tumoral.

Se observan también en el angiosarcoma anormalidades a la altura de TP 53, sobreexpresión de tumor Wilms-1 y la Galactina 3. Pese a ello, ninguno de estos marcadores o alteraciones en las vías de señalización son exclusivas del angiosarcoma, pues también se observan en otros sarcomas de tejidos blandos.

Diagnóstico

En la mayoría de los pacientes con angiosarcomas cutáneos la enfermedad se encuentra localizada (50%-80%) más que la presentación metastásica (20%-45%). Los datos de tal comportamiento se han obtenido de series de casos, dada la poca frecuencia de la enfermedad.

Es necesario para el diagnóstico la biopsia de piel para confirmar la histología aunque en algunas ocasiones puede utilizarse la aspiración por aguja fina no siendo el procedimiento ideal por la dificultad que se esté ante una lesión neoplásica de bajo grado que no tenga relación con el angiosarcoma.

La tomografía axial computarizada se utiliza para evaluar ganglios regionales, parénquima pulmonar y metástasis a distancia.

No se han definido factores pronósticos para esta neoplasia, pero la edad avanzada, la enfermedad metastásica en el momento de la valoración de extensión y el bajo estado funcional son predictores para un pobre resultado (24).

Tratamiento

La evidencia del tratamiento se ha basado en estudios retrospectivos, series de casos o reportes de caso. No existen guías de tratamiento para la entidad.

La mayoría de series dividen el manejo en enfermedad local y enfermedad avanzada (25). Esta entidad requiere un manejo multidisciplinario, tanto por cirujanos como por dermatólogos, radio-terapeutas y oncólogos (26).

Tratamiento de la enfermedad local

Cirugía

El tratamiento ideal en los estados tempranos es la resección en bloque, dejando bordes libres siempre y cuando la localización anatómica lo permita (por ejemplo, las lesiones en el cuello o en el cuero cabelludo que sean deformativas contraindican el procedimiento).

La dificultad de la resección radica en la infiltración difusa de este tipo de tumores, así como la relación anatómica con estructuras importantes y que impiden llevar a cabo un tratamiento R0 (3,10,25).

Los márgenes R1 y R2 llevan a un peor pronóstico y a una peor supervivencia.

Radioterapia

Una vez se haya realizado la resección de la lesión el tratamiento complementario debe continuar con radioterapia, dado el alto riesgo de recaída local (3,11).

Un estudio realizado sobre angiosarcoma de cabeza y cuello en 29 pacientes con una edad promedio de 70 años y estados patológicos T2 en su mayoría (76%), con características de alto grado y sometidos a resección quirúrgica que alcanzaba márgenes negativos en solo el 21,4% de los casos mostró que el hecho de presentar múltiples lesiones aumentaba el riesgo de recurrencia ($p=0,02$) y la supervivencia media alcanzada era de 28,4 meses.

El uso de la radioterapia se asoció a una menor probabilidad de muerte (Hazard ratio, 0,16; $p=0,006$). La localización de las lesiones no permitía una resección completa, por lo cual la radioterapia ofreció una alternativa para la mejoría de la supervivencia casi 4 veces más, comparada con los casos de los pacientes que no recibieron dicho tratamiento (3).

Pese a lo anterior, no hay una uniformidad en cuanto a resultados positivos para el uso de radioterapia, ya que existen estudios en los cuales el uso de tal medida no mejoró los parámetros de supervivencia libre de enfermedad, ni la global (27,28).

La combinación de cirugía con radioterapia parece aportar beneficios a los pacientes con factores pronósticos que mejoran las tasas de curación, como son: presentación a edades tempranas, pocas lesiones, pequeño tamaño tumoral y márgenes negativos. Los pacientes con lesiones <5 cm con bordes positivos tienen una alta tasa de recurrencia, al igual que una alta tasa de muerte; por tanto, se hace necesario mejorar las técnicas locales de resección y de radioterapia, y contar con tratamientos sistémicos más efectivos (3).

Tratamiento de la enfermedad avanzada

Terapia sistémica

- Neoadyuvancia: En aquellos casos donde el procedimiento de resección quirúrgica es francamente mórbido, deformante o que compromete la función del órgano (glándulas lacrimales, salivares, etc.) se ha explorado el uso de quimioterapia neoadyuvante (29).

Un estudio retrospectivo llevado a cabo en The University of Texas M. D Anderson Cancer Center, el cual incluyó a 21 pacientes con angiosarcoma que comprometía la cara y la región periorbitaria, y el cual tenía como objetivo mejorar la supervivencia libre de progresión y preservación del ojo, con una edad promedio de 66 años, mostró que entre 15 de los pacientes tratados con quimioterapia sistémica hubo repuesta clínica completa en 14 de ellos. La cirugía no fue necesaria en 9 de ellos. El intervalo de supervivencia media libre de enfermedad fue de 11 meses. Otros 9 pacientes presentaron recurrencias, y el intervalo libre de recurrencia desde el momento de finalización de tratamiento estuvo en un rango de 2,6 meses a 24,5 meses (media, 12,7 meses).

No hubo diferencias en cuanto a la supervivencia a 5 años entre el grupo que recibió neoadyuvancia y aquellos que no la recibieron. Los agentes que se usaron incluyeron: Doxorubicina, Ciclofosfamida, Dacarbazina, Vincristina, Interferon α 2a, Ifosfamida, Metrotexate, Paclitaxel, Gemcitabina, y Docetaxel. Hubo 4 pacientes que recibieron paclitaxel neoadyuvante, y 2 de ellos recurrieron, pero no murieron. Entre los otros 10 pacientes, con distintas modalidades quimioterapéuticas, 7 tuvieron recurrencias y 5 murieron. Al parecer, el uso de

paclitaxel como componente neoadyuvante mostró una mejor supervivencia específica de enfermedad y supervivencia global, comparadas con el resto de los esquemas, pero ello no fue estadísticamente significativo (29).

El uso de Taxanos para el tratamiento del angiosarcoma cutáneo ganó interés con base en ensayos clínicos fase II donde se incluyó a pacientes con todo tipo de sarcomas; aquellos con angiosarcoma que fueron tratados y a quienes se les hizo seguimiento fueron los únicos que respondieron a la terapia (30-32).

El uso de otros agentes de la familia fue desestimado en reportes de Mayo Clinic y Europeos que retiraron la indicación de uso de Docetaxel, por no presentar respuesta. Sin embargo, un estudio Realizado en Kobe (Japón) usando este monoagente en 9 pacientes encontró respuesta en 6 de ellos (2 con respuesta completa, y 4 con respuesta parcial); la respuesta se observó desde 1 mes a 22 meses (promedio de 9,5 meses) usando dosis bajas (25 mg/m²) semanal por 8 semanas, sin evidenciar efectos tóxicos importantes (33).

Cabe anotar, sin embargo, que el mencionado estudio tiene 2 inconvenientes: el primero, que no concuerda con lo observado en otros sitios alrededor del mundo, los cuales desestimaron el uso de Docetaxel; y el segundo, que 5 de los 9 pacientes requirieron cambio a paclitaxel por progresión, y luego presentaron recurrencia más temprana, atribuida a resistencia al taxano. A pesar de que es una alternativa como tratamiento, los datos no muestran una evidencia fuerte para su uso.

Terapia sistémica en enfermedad metastásica o irresecable

El estudio ANGIOTAX, un ensayo clínico fase II cuyo objetivo era evaluar el uso de paclitaxel semanal y evaluar la respuesta luego de 2 ciclos de terapia en individuos con edad promedio de 67 años (en su mayoría, mujeres con angiosarcoma metastásico o irresecable), evaluó a 30 pacientes con el uso de paclitaxel a dosis de 80 mg/m² en infusión de 60 minutos los días 1, 8 y 15 cada 4 semanas.

El estudio en mención encontró una tasa de no progresión del 74% (IC 95%, 57%-90%) a los 2 meses, y del 42% (IC 95%, 21%-64%) a los 4 meses. De 30 pacientes, 5 tuvieron respuesta objetiva, y 3 de ellos fueron candidatos para resección quirúrgica con intención curativa luego del tratamiento sistémico, con respuesta histológica en 2 de ellos y supervivencias libres de enfermedad de 17 y 19 meses; sin embargo, las limitaciones del uso de la terapia con taxanos radica en la heterogeneidad del comportamiento del angiosarcoma en este grupo de estudio; igualmente, una parte de ellos cursaban con angiosarcomas radioinducidos (34).

Se ha utilizado otro tipo de agentes quimioterapéuticos. como la Doxorubicina liposomal, utilizada en un estudio con 13 pacientes demostró respuestas parciales en 3 de los 6 pacientes tratados con dicho agente (35).

La Doxorubicina convencional fue utilizada en un estudio que incluyó a 82 pacientes, con respuestas parciales de al menos el 64%, pero con duración corta de tales respuestas (25).

No hay datos de estudios que comparen taxanos frente a antraciclinas, y los estudios retrospectivos muestran que ambos tienen tasas de respuesta y supervivencia muy similares; la diferencia radica en que los taxanos tienen una actividad mayor en angiosarcomas de cabeza y cuello que en angiosarcomas de otras localizaciones (36).

Terapias blanco (target) y antiangiogénicos

El estudio molecular del angiosarcoma y la expresión de factores de crecimiento endotelial (VEGF), como la citoquina VEGF-A, han llevado al uso de anticuerpos monoclonales como el Bevacizumab.

Un estudio presentado en el congreso de la American Society Clinic Oncology (ASCO) 2009, y el cual era un estudio fase II con el uso de bevacizumab a dosis de 15 mg/kg cada 3 semanas como monoagente en 26 pacientes, mostró cómo 3 de ellos tuvieron respuestas parciales (entre los ciclos 3 y 16), y otros 13, enfermedad estable (entre los ciclos 3 y 22); aún no se conocen las tasas de respuesta al tratamiento (37).

En cuanto a las terapias *target* inhibiendo receptores de tirosin quinasa y receptores del factor de crecimiento endotelial (VEGFR), existen 4 estudios fase II. En el primero, con el uso de Sorafenib, y donde se evaluó la eficacia de este tratamiento a dosis de 800 mg/ día en 122 pacientes, 37 de ellos con angiosarcoma (13%) dieron tasas de respuesta con una supervivencia libre de enfermedad de 3,8 meses, y tasas de no progresión del 65% a los 3 meses y del 31% a los 6 meses. La limitación de dicho estudio fue que el 60% de los pacientes requirió ajuste de dosis secundario a su toxicidad (38).

El segundo estudio el SWOG 0505 incluyó a 37 pacientes con sarcomas de tejidos blandos, 8 de ellos con angiosarcoma. Se observó una respuesta parcial que no fue confirmada en un paciente y 7 respuestas parciales confirmadas. Se observó una prolongación en el beneficio clínico de los pacientes tratados con sorafenib y con angiosarcoma frente a los pacientes con diagnóstico de liposarcoma y leiomiomasarcoma (5 meses *vs* 2 meses) (39).

El uso de Sunitinib se exploró en un estudio con 48 pacientes de sarcoma de tejidos blandos y 2 de ellos con diagnóstico de angiosarcoma. No se observó respuesta en ninguno de los pacientes con el uso de dicho agente (40).

El Imatinib 600 mg/día (300 mg cada 12 horas V.O) fue evaluado en un estudio con 185 pacientes y 10 subtipos histológicos diferentes. Se halló beneficio clínico en 28 de los pacientes; entre ellos, 2 con diagnóstico de angiosarcoma. Sin embargo, la conclusión del estudio no demuestra una actividad del mencionado agente frente a sarcomas avanzados distintos del GIST (41).

Otras terapias

Dentro de las moléculas que tienen alguna actividad inhibitoria angiogénica se encuentra el uso de interferon 2α , junto con la doxorubicina liposomal, y el uso de interleuquina 2 en combinación o no con radioterapia o quimioterapia; sin embargo, no hay suficiente evidencia soportada en ensayos clínicos, por lo cual no son tratamientos recomendados (42,43).

Discusión

El angiosarcoma cutáneo hace parte de las entidades neoplásicas poco comunes, y al estar ante el paciente con el diagnóstico se hace complicado determinar el tipo de tratamiento por seguir. Teniendo en cuenta que se da en adultos mayores y su localización, el tratamiento inicial es el quirúrgico, seguido de radioterapia. La terapia sistémica se limita al manejo de la enfermedad avanzada, metastásica o irreseccable, y en tal caso los principales agentes activos son los taxanos; entre ellos, el paclitaxel y las antraciclinas de tipo doxorubicina.

Respuestas interesantes, mas no concluyentes, se han observado con el uso de terapias *target* como el sorafenib, y con el uso de antiangiogénicos de tipo bevacizumab, todas las cuales requieren mayor evidencia usando como comparador la terapia sistémica. Por otra parte, terapias de las cuales se piensa que pueden tener efecto terapéutico, como el interferón 2α y la interleuquina 2, no han demostrado actividad clínica, y no se recomienda su uso.

Referencias

1. Mobini N. Cutaneous epithelioid angiosarcoma: a neoplasm with potential pitfalls in diagnosis. *J Cutan Pathol.* 2009;36:362-9.
2. Holden CA, Spittle MF, Jones EW. Angiosarcoma of the face and scalp, prognosis and treatment. *Cancer.* 1987;59:1046-57.
3. Pawlik TM, Paulino AF, McGinn CJ, et al. Cutaneous angiosarcoma of the scalp: a multidisciplinary approach. *Cancer.* 2003;98:1716-26.
4. Morrison WH, Byers RM, Garden AS, et al. Cutaneous angiosarcoma of the head and neck: a therapeutic dilemma. *Cancer.* 1995;76:319-27.
5. Sasaki R, Soejima T, Kishi K, et al. Angiosarcoma treated with radiotherapy: impact of tumor type and size on outcome. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2002;52:1032-40.
6. Alessi E, Sala F, Berti E. Angiosarcomas in lymphedematous limbs. *Am J Dermatopathol.* 1986;8:371-8.
7. Stewart FW, Treves N. Classics in oncology: lymphangiosarcoma in postmastectomy lymphedema: a report of six cases in elephantiasis chirurgica. *CA Cancer J Clin.* 1981;31:284-99.
8. Marchal C, Weber B, de Lafontan B, et al. Nine breast angiosarcomas after conservative treatment for breast carcinoma:

- a survey from French comprehensive cancer centers. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 1999;44:113-9.
9. Yap J, Chuba PJ, Thomas R, et al. Sarcoma as a second malignancy after treatment for breast cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2002;52:1231-7.
 10. Fury MG, Antonescu CR, Van Zee KJ, et al. A 14-year retrospective review of angiosarcoma: clinical characteristics, prognostic factors, and treatment outcomes with surgery and chemotherapy. *Cancer J.* 2005;11:241-7.
 11. Mark RJ, Poen JC, Tran LM, et al. Angiosarcoma. A report of 67 patients and a review of the literature. *Cancer.* 1996;77:2400-6.
 12. Fayette J, Martin E, Piperno-Neumann S, et al. Angiosarcomas, a heterogeneous group of sarcomas with specific behavior depending on primary site: a retrospective study of 161 cases. *Ann Oncol.* 2007;18:2030-6.
 13. Mendenhall WM, Mendenhall CM, Werning JW et al. Cutaneous angiosarcoma. *Am J Clin Oncol.* 2006;29:524-8.
 14. Penel N, Grosjean J, Robin YM, et al. Frequency of certain established risk factors in soft tissue sarcomas In adult: a prospective descriptive study of 658 cases. *Sarcoma.* 2008;2008:459386.
 15. Costache M, Ene A, Simionescu O, et al. Histopathological diagnosis of cutaneous vascular sarcomas. *Rom J Morphol Embryol.* 2010;51:105-9.
 16. Amo Y, Masuzawa M, Hamada Y, et al. Serum concentrations of vascular endothelial growth factor-D in angiosarcoma patients. *Br J Dermatol.* 2004;150:160-1.
 17. Amo Y, Masuzawa M, Hamada Y, et al. Observations on angiopoietin 2 in patients with angiosarcoma. *Br J Dermatol.* 2004;150:1028-9.
 18. Dim D, Ravi V, Tan J, et al. The actin-bundling motility protein fascin and vascular endothelial growth factor (VEGF) are universally over-expressed in human angiosarcoma. *Proc Am Soc Clin Oncol.* 2007;25:10068.
 19. Itakura E, Yamamoto H, Oda Y, et al. Detection and characterization of vascular endothelial growth factors and their receptors in a series of angiosarcomas. *J Surg Oncol.* 2008;97:74-81.
 20. Zietz C, Rumpler U, Sturzl M, et al. Inverse relation of Fas-ligand and tumor-infiltrating lymphocytes in angiosarcoma: indications of apoptotic tumor counterattack. *Am J Pathol.* 2001;159:963-70.
 21. Yamamoto T, Umeda T, Nishioka K. Immunohistological distribution of stem cell factor and kit receptor in angiosarcoma. *Acta Derm Venereol.* 2000;80:443-5.
 22. Isoda H, Imai M, Inagawa S, et al. Magnetic resonance imaging findings of angiosarcoma of the scalp. *J Comput Assist Tomogr.* 2005;29:858-62.
 23. Edge SB, Byrd DR, Compton CC, et al., editors. *AJCC Cancer Staging Manual*, 7th ed. New York: Springer; 2010. pp. 291-8.
 24. Naka N, Ohsawa M, Tomita Y, et al. Prognostic factors in angiosarcoma: a multivariate analysis of 55 cases. *J Surg Oncol.* 1996;61:170-6.
 25. Abraham JA, Hornicek FJ, Kaufman AM, et al. Treatment and outcome of 82 patients with angiosarcoma. *Ann Surg Oncol.* 2007;14:1953-67.
 26. Casali PG, Jost L, Sleijfer S, et al. On behalf of the ESMO Guidelines Working Group. Soft tissue sarcomas: ESMO clinical recommendations for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol.* 2008;19:89-93.
 27. Girard C, Johnson WC, Graham JH. Cutaneous angiosarcoma. *Cancer.* 1970;26:868-83.
 28. Wilson-Jones E. Malignant angioendothelioma of the skin. *Br J Dermatol.* 1964;76:21-39.
 29. DeMartelaere SL, Roberts D, Burgess M, et al. Neoadjuvant chemotherapy-specific and overall treatment outcomes in patients with cutaneous angiosarcoma of the face with periorbital involvement. *Head Neck.* 2008;30:639-46.
 30. Casper ES, Waltzman RJ, Schwartz GK, et al. Phase II trial of paclitaxel in patients with soft-tissue sarcoma. *Cancer Invest.* 1998;16:442-6.
 31. Fata F, O'Reilly E, Ilson D, et al. Placitaxel in the treatment of patients with angiosarcoma of the scalp or face. *Cancer.* 1999;86:2034-7.
 32. Verleysen A, Dewolf K, Geerts ML, et al. Angiosarcoma of the face and scalp. *Eur J Dermatol.* 2000;10:403-4.
 33. Nagano T, Yamada Y, Ikeda T, et al. Docetaxel: a therapeutic option in the treatment of cutaneous angiosarcoma: report of 9 patients. *Cancer.* 2007;110:648-51.
 34. Penel N, Bui BN, Bay JO, et al. Phase II trial of weekly paclitaxel for unresectable angiosarcoma: the ANGIOTAX Study. *J Clin Oncol.* 2008;26:5269-74.
 35. Skubitz KM, Haddad PA. Paclitaxel and pegylated-liposomal doxorubicin are both active in angiosarcoma. *Cancer.* 2005;104:361-6.
 36. Young RJ, Brown NJ, Reed MW, et al. Angiosarcoma *Lancet Oncol.* 2010;11:983-91.
 37. Agulnik M, Okuno SH, Von Mehren M, et al. An open-label multicenter phase II study of bevacizumab for the treatment of angiosarcoma. *J Clin Oncol.* 2009;27(Suppl):10522.
 38. Maki RG, D'Adamo DR, Keohan ML, et al. Phase II study of sorafenib in patients with metastatic or recurrent sarcomas. *J Clin Oncol.* 2009;27:3133-40.
 39. Ryan CW, von Mehren M, Rankin JC, et al. Phase II intergroup study of sorafenib (S) in advanced soft tissue sarcomas (STS): SWOG 0505. *Proc Am Soc Clin Oncol* 2008;26:10532.

40. George S, Merriam P, Maki RG, et al. Multicenter phase II trial of sunitinib in the treatment of nongastrointestinal stromal tumor sarcomas. *J Clin Oncol.* 2009;27:3154-60.
41. Chugh R, Wathen JK, Maki RG, et al. Phase II multicenter trial of Imatinib in 10 histologic subtypes of sarcoma using a Bayesian hierarchical statistical model. *J Clin Oncol.* 2009;27:3148-53.
42. Burns BT, Blakey SA, Harris WB. Complete response of metastatic angiosarcoma to liposomal doxorubicin and interferon-2a. *Proc Am Soc Clin Oncol.* 2002;21:2939.
43. Ohguri T, Imada H, Nomoto S, et al. Angiosarcoma of the scalp treated with curative radiotherapy plus recombinant interleukin-2 immunotherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2005; 61:1446-53.