

ANGIOSSARCOMA CUTÂNEO RADIOINDUZIDO DA MAMA – ANÁLISE DE 12 ANOS DE UM SERVIÇO DE RADIOTERAPIA

Domingos Roda¹, Gilberto Melo², Paulo Figueiredo³

¹Interno de Radioncologia/Resident, Radiooncology; Serviço de Radioterapia. Instituto Português de Oncologia de Coimbra-FG. Coimbra

²Assistente Graduado em Radioncologia/Graduated Consultant, Radiooncology; Serviço de Radioterapia. Instituto Português de Oncologia de Coimbra-FG. Coimbra

³Director de Serviço de Anatomia Patológica/Chief and Head of Pathology Department; Serviço de Radioterapia. Instituto Português de Oncologia de Coimbra-FG. Coimbra, Portugal

RESUMO – Introdução: O angiossarcoma cutâneo (ASC) radioinduzido (RI) da mama é um tumor raro e agressivo que surge no contexto do tratamento do cancro da mama. **Objectivo:** Rever e apresentar os casos de ASC RI de um serviço de Radioterapia nos últimos 12 anos. **Material e Métodos:** Análise retrospectiva dos casos de Lesões vasculares atípicas (LVA) primárias, de ASC primários, de LVA radioinduzidas e de ASC radioinduzidos diagnosticados na mama ou parede torácica (região pós-mastectomia) entre 01.01.2000 e 31.12.2012. **Resultados:** Foram encontrados 14 doentes apresentando 2 (14%) LVA consideradas primárias; 2 (14%) LVA consideradas secundárias RI; 5 (36%) ASC considerados primários e 5 (36%) ASC cutâneos considerados secundários RI. A idade mediana ao diagnóstico do ASC RI foi de 69 anos, o tempo médio pós RT foi de 11,6 anos, o tratamento da lesão secundária foi em 80% dos casos a excisão alargada. Ocorreram três óbitos, nenhum dos quais associado à lesão radioinduzida. **Discussão e Conclusão:** Os dados obtidos estão de acordo com a literatura no que respeita à raridade do diagnóstico de ASC RI da mama, à idade média ao diagnóstico e ao intervalo de tempo de latência entre a RT e a lesão secundária. Foram encontradas diferenças referentes à recidiva, metastização e prognóstico. Os resultados salientam a importância da existência de dados atualizados respeitantes aos efeitos secundários dos tratamentos efetuados.

PALAVRAS-CHAVE – Neoplasias da mama/radioterapia; Angiossarcoma; Neoplasias da pele; Neoplasias induzidas por radiação.

RADIATION-ASSOCIATED CUTANEOUS BREAST ANGIOSARCOMA – 12 YEARS ANALYSIS OF A RADIATION ONCOLOGY DEPARTMENT

ABSTRACT – Introduction: The radiation induced (RI) cutaneous angiosarcoma (CAS) in the context of the treatment of breast cancer is a rare but extremely aggressive tumor. **Aim:** The aim of this study was to review and present the clinical cases of RI CAS of a Radiotherapy (RT) service of, by analyzing the clinical in the last 12 years. **Material and Methods:** We retrospectively analyzed the clinical cases of primary atypical vascular lesions (AVL), primary CAS, RI AVL and RI CAS of the breast or chest wall (region previously submitted to mastectomy), diagnosed in our institution between 01.01.2000 e 31.12.2012. **Results:** We found a total of 14 patients: 2 (14 %) presented primary AVL; 2 (14%) secondary RI AVL, 5 (36%) primary CAS and 5 (36%) secondary RI CAS. The mean age at diagnosis of RI CAS was 62 years (x-y), the mean time after RT was 11.6 years (x-y) and the treatment of secondary cancer was wide excision in 80% of the cases. There were 3 deaths, none of which related to the radiation-induced injury. **Discussion and Conclusion:** These data are similar to other published series regarding the rarity of the breast RI CAS, age at diagnosis and the average time interval between the RT and the onset of secondary cancer. Differences regarding recurrence, metastasis and prognosis were found. The results highlight the importance of updated data concerning side effects of the treatments applied.

KEY-WORDS – Breast neoplasms/radiotherapy; Hemangiossarcoma; Neoplasms, Radiation-induced; Skin neoplasms.

Artigo Original

Conflitos de interesse: Os autores declaram não possuir conflitos de interesse.

No conflicts of interest.

Suporte financeiro: O presente trabalho não foi suportado por nenhum subsídio ou bolsa.

No sponsorship or scholarship granted.

Direito à privacidade e consentimento escrito / Privacy policy and informed consent: Os autores declaram que pediram consentimento ao doente para usar as imagens no artigo. *The authors declare that the patient gave written informed consent for the use of its photos in this article.*

Recebido/Received - Março/March 2014; Aceite/Accepted – Abril/April 2014

Por decisão dos autores, este artigo não foi redigido de acordo com os termos do novo Acordo Ortográfico.

Correspondência:

Dr. Domingos Roda

IPOC-FG

Avenida Bissaya Barreto 98

3000-075 Coimbra. Portugal

Email: droda@hotmail.com

INTRODUÇÃO

O angiossarcoma cutâneo (ASC) é um tumor raro, correspondendo a apenas 1% de todos os sarcomas de tecidos moles, que nos últimos anos tem sido estudados no âmbito das lesões potencialmente radioinduzidas. O ASC Radioinduzido (RI) é actualmente considerado uma complicação tardia dos tratamentos de radioterapia (RT), com uma incidência cumulativa de 0,9 por 1000 casos durante 15 anos¹.

O ASC ocorre maioritariamente em três contextos clínicos nomeadamente na pele exposta da face de idosos, associado ao Linfedema crónico dos membros superiores (Síndrome de Stewart Treves) e relacionado com tratamentos de RT sobre a mama ou parede torácica². O ASC da mama surge preferencialmente em mulheres idosas com antecedentes pessoais de tratamento de cancro da mama, incluindo esvaziamento axilar e radioterapia³.

Os critérios para definir uma lesão como radioinduzida foram primariamente introduzidos por Cahan em 1948 e são: história prévia de irradiação da área de surgimento da lesão; período de latência longo entre a irradiação e o aparecimento da lesão; diferença histológica entre a lesão de novo e a lesão primária que suscitou o tratamento de radioterapia⁴.

Estas lesões secundárias geralmente surgem na zona da cicatriz cirúrgica⁵, clinicamente são descritas como descolorações cutâneas, placas eritematosas, placas ou nódulos em zonas edematosas, com uma aparência equimótica ou em envolvimento difuso da mama com

lesões satélites adjacentes⁶. Ocorrem com um período de latência médio de 4 a 8 anos pós-RT⁷.

O espectro histológico varia desde lesões bem diferenciadas a muito indiferenciadas (Tabela 1). As bem diferenciadas mimetizam as lesões vasculares atípicas (LVA) com hiper cromasia, pleomorfismo moderado, nucléolos proeminentes e figuras mitóticas presentes. As pouco diferenciadas apresentam um citoarquitetura muito heterogénea, desde vasoformativa a sólida, com um aspeto citológico epitelióide ou pleomórfico. Frequentemente os ASC bem diferenciados são observados

Tabela 1 - Graus histológicos do angiossarcoma da mama – Adaptado de Donnel MR et al.¹²

	BAIXO GRAU	GRAU INTERMÉDIO	ALTO GRAU
Invasão do parênquima mamário	✓	✓	✓
Canais vasculares anastomóticos	✓	✓	+ / -
Celulas endoteliais hiper cromáticas	✓	✓	✓
Tufos endoteliais	+ / -	✓	✓
Formações papilares	-	+ / -	✓
Mitoses	-	+ / -	✓
Lagos vasculares	-	-	✓
Necrose	-	-	✓

nas proximidades de lesões menos diferenciados, sugerindo fenómenos de progressão tumoral⁶.

Os ASC secundários da mama são portanto clinicamente e histologicamente distintos dos ASC primários. Os últimos sugem no parenquima mamário tipicamente não irradiado, podendo ou não estenderem-se aos tecidos sub-cutâneos e pele, com uma idade média de apresentação aos 40 anos⁸. Em contraste, os ASC secundários têm origem no seio da derme e tecido sub-cutâneo da mama irradiada, podendo ou não infiltrar o parênquima subjacente, com uma idade média de apresentação aos 70 anos⁹.

Outros autores afirmam que os ASC primários e secundários representam neoplasias geneticamente diferentes e que a grande dificuldade surge na distinção entre os ASC RI e as lesões vasculares atípicas (LVA)².

A maioria das LVA têm um percurso benigno, no entanto apresentam a tendência a desenvolver mais LVA nos mesmos locais. Estão documentados na literatura relatos de progressão de LVA para ASC, geralmente após múltiplas recorrências, sugerindo-se que poderão ser lesões precursoras^{10,11}.

OBJECTIVO

Rever e apresentar os casos de ASC RI de um serviço de Radioterapia nos últimos 12 anos.

MATERIAL E MÉTODOS

Realizou-se um levantamento da base de dados do Serviço de Anatomia Patológica do Instituto Português de Oncologia de Coimbra Francisco Gentil E.PE (IPOC FG) utilizando o sistema de classificação ICDO – (*International Classification of Diseases for Oncology*). Este sistema de classificação utiliza, entre outros, dados respeitantes à topografia e à morfologia, representados pela letra T e M respectivamente. Selecionaram-se os doentes cruzando-se os dados dos relatórios anatómopatológicos referentes a lesão vascular atípica e angiossarcoma (ICDO-M), e as suas localizações (ICDO-T) referentes a mama e pele do tronco. O período de tempo foi entre 01.01.2000 a 31.12.2012 e todos os relatórios estavam devidamente preenchidos e assinados pelo médico responsável.

Os processos clínicos resultantes deste cruzamento de dados foram exaustivamente analisados, no sentido de se tentar perceber o número de LVA primárias, de ASC primários, de LVA radioinduzidas (RI) e de ASC

radioinduzidos (RI) diagnosticados na mama ou parede torácica (região pós-mastectomia).

As lesões eram consideradas radioinduzidas se fosse verificado que se encontravam dentro do campo de tratamento de radioterapia externa no contexto do tratamento do cancro da mama, isto é, com irradiação da mama ou da parede torácica pós-mastectomia.

RESULTADOS

Foram encontrados 14 doentes, apresentando 5 deles LVA (36%) e 9 ASC (64%) (Gráfico 1). Do total, apenas 7 (50%) tinham sido submetidos a radioterapia à mama ou à parede torácica no contexto de carcinoma primário da mama.

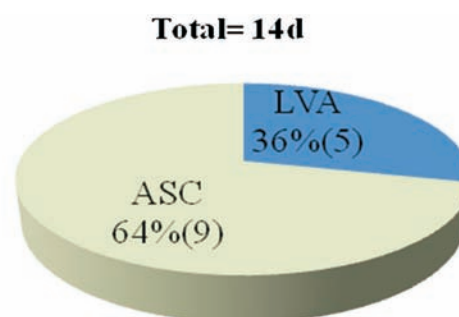


Figura 1

A análise global dos 14 doentes permitiu verificar que ocorreram 2 (14%) LVA consideradas primárias, 2 (14%) LVA consideradas secundárias RI, 5 (36%) ASC considerados primários e 5 (36%) ASC considerados secundários RI (Gráfico 2).

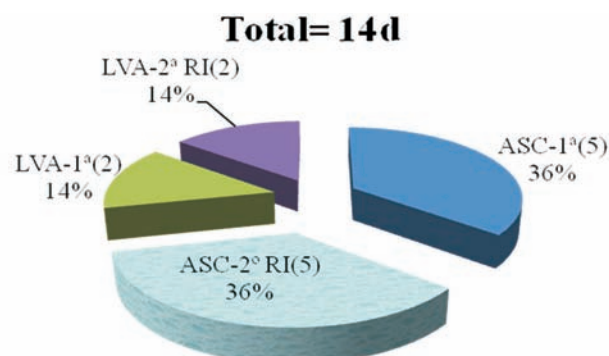


Figura 2

Artigo Original

Tabela 2 - Resumo dos dados reunidos dos 5 doentes com o diagnóstico de angiossarcoma cutâneo radioinduzido da mama ou parede torácica no contexto do tratamento do cancro da mama, entre os anos de 2000 e 2012.

	DN	RT	DOSE	DX ASC	IDADE ANOS	INTERVALO ANOS	TT ASC	METS/MAMA	METS/RECIDIVA ASC	ÓBITO	CAUSA ÓBITO
A	1928	1976	Eq: [40-45Gy] na pele - P	2007	79	31,0	Exc. alargada	N	N	2007	Pneumonia
B	1933	1988	50Gy/25fr-M (Fotões γ 1,17 e 1,33 MV)	2001	68	13,6	Exc. alargada	2007	N	2008	Mets Mama
C	1955	1990	50Gy/25fr-M (Fotões γ 1,17 e 1,33 MV)	2002	47	11,3	Exc. alargada	N	N		
D	1958	2003	50Gy/25fr-P (Fotões X 4MV)	2005	47	1,8	Exc. alargada	N	N		
E	1938	2006	50Gy/25fr-P (Fotões X 4MV)	2006	68	0,5	Mast. simples	2008	N	2008	Mets Mama

DN-data de nascimento; RT-radioterapia; Dx ASC-diagnóstico do angiossarcoma; Tt ASC-tipo de tratamento efectuado ao ASC; Mets/Mama-metastização por progressão do cancro primário da mama; Mets/Recidiva ASC- metastização ou recidiva do ASC pós tratamento dirigido; P-parede torácica; M-mama; Exc.-excisão; Mast-mastectomia.

Foram revistos em pormenor os processos dos 5 doentes com ASC RI identificados.

Os parâmetros analisados foram: o ano de nascimento, o ano da execução do tratamento de RT, o ano do diagnóstico do ASC RI, a idade ao diagnóstico do ASC RI, o tipo de tratamento realizado ao ASC RI, progressão do cancro primário da mama, metastização ou recidiva da ASC RI pós tratamento, o ano do óbito e a causa do óbito.

Os dados recolhidos estão apresentados de forma esquemática na Tabela 2.

DISCUSSÃO

Da análise dos resultados obtidos é possível concluir que 4 dos doentes (doentes B,C,D e E) realizaram o tratamento *standard* de RT com uma dose total de 50Gy em 25 frações, 2,0Gy por fração, com megavoltagem (MV). Os doentes B e C foram submetidos a fotões γ com energias entre 1,17 e 1,33 MV, com a utilização de bombas de Cobalto-60. Os doentes D e E foram submetidos a fotões X com 4MV de energia, em acelerador linear.

O doente A, pelo facto de ter sido irradiado em 1976, foi sujeito a um esquema de tratamento diferente dos padrões actuais de tratamento. Foi feito um esquema de *split-course* com 15 dias de intervalo, iniciando-se o tratamento com Ortovoltagem (200v) com uma dose equivalente à pele de 25Gy seguindo-se a utilização de megavoltagem com bomba de Cobalto-60 (fotões γ

com energias entre 1,17 e 1,33 MV) perfazendo-se em cálculo de equivalência uma dose total considerada à pele entre 40 a 45Gy.

Nesta amostra a idade mediana ao diagnóstico da lesão secundária foi de 69 anos, o tempo médio pós RT para o diagnóstico do ASC RI foi de 11,6 anos, e o tratamento da lesão secundária foi em 80% dos casos a excisão alargada. O tempo de *follow-up* médio foi de 9,9 anos, tendo-se verificado 3 óbitos, nenhum dos quais associado à lesão radioinduzida (Tabela 3).

Apesar do ASC RI ser considerado uma patologia muito agressiva (13), os dados obtidos indicam que nenhum dos 5 doentes, até ao último *follow-up*, apresentou recidiva ou metastização da lesão secundária, não configurando igualmente como causa de morte. Estes dados não estão de acordo com a literatura, onde se encontra uma sobrevida média entre os 1-3 anos¹⁴.

Tabela 3 - Resumo dos dados obtidos.

Idade mediana ao diagnóstico	69 anos [47-79]
Tempo médio pós RT para o diagnóstico do ASC	11,6 anos [0,5-31]
Tratamento da lesão secundária	Excisão alargada (80%) / Mastectomia (20%)
Tempo de Follow-up médio	9,9 anos [1,8-11,4]
Óbitos	3 (Metastização Ca Mama+Pneumonia)

RT-Radioterapia; ASC-angiossarcoma cutâneo; Ca-Carcinoma

Os resultados obtidos diferem em particular dos publicados por D'Angelo¹⁵ numa revisão de 30 anos com 79 doentes - igualmente com o diagnóstico de ASC mamário radioinduzido, em que a idade média mediana ao diagnóstico foi de 68 [36-87] anos, o intervalo de tempo entre a RT e o aparecimento da lesão RI foi de 7 [3-19] anos, o tratamento efetuado foi em 82% dos casos a mastectomia e apenas nos restantes a excisão alargada e a sobrevivência aos 5 anos foi de 43%. As doses de Radioterapia utilizadas não são especificadas no referido artigo, sendo mencionado que as recorrências devem ser agressivamente tratadas e consolidadas com esquemas de quimioterapia (Doxorrubicina) e com a introdução de agentes dirigidos a alvos moleculares como o Sorafenib.

Outros autores^{16,17} referem o tempo de latência entre a RT e o diagnóstico da lesão RI em um intervalo de 3 a 12 anos, com a mediana aos 6 anos.

Um outro artigo¹⁸ com um período de observação de 10 anos (1997-2007) reporta 11 casos de ASC mamário dos quais 8 foram considerados RI. Estes autores referem um intervalo de tempo entre a RT e o diagnóstico da lesão secundária de 4 a 12 anos. Todos os casos foram abordados com cirurgia, 10 com mastectomia e 1 por tumorectomia, com administração de quimioterapia adjuvante em alguns deles. Destes 11 doentes 3 apresentaram recidivas locais entre os 5-27 meses.

CONCLUSÃO

Concluímos que os dados obtidos deste estudo estão de acordo com a literatura médica no que respeita à idade média ao diagnóstico e ao intervalo de tempo de latência entre a RT e a lesão secundária. Diferem no entanto no que se refere à metastização, recidiva e prognóstico uma vez que nenhum dos doentes, até ao momento, apresentou qualquer destas situações e os óbitos verificados foram por progressão da doença primária ou por outras co-morbilidades.

Apesar da análise de 12 anos, a amostra conseguida neste estudo é pequena para tirar conclusões definitivas, o que está de acordo com a raridade do ASC RI referida na literatura.

A utilização de técnicas imunohistoquímicas modernas, nomeadamente através da amplificação do oncogene MYC permite a distinção entre LVA RI e ASC RI. Esta evidência pode sugerir que as LVA se comportam como lesões precursoras do ASC¹⁰ ou como patologias paralelas de carácter benigno sobre as quais é importante manter uma vigilância ativa¹⁹.

É de extrema importância cada especialidade médica ter um controlo total dos feitos secundários que poderão surgir, a curto ou longo prazo, dos tratamentos que aplica.

Salienta-se, portanto, a necessidade da criação de bases de dados acessíveis, de fácil utilização e totalmente atualizadas, para que estudos retrospectivos possam ser devidamente realizados e quiçá no futuro condicionarem alterações das terapêuticas consideradas *standard*.

BIBLIOGRAFIA

1. Yap J, Chuba PJ, Thomas R, Aref A, Lucas D, Severson RK, et al. Sarcoma as a second malignancy after treatment for breast cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2002;52(5):1231-72.
2. Mentzel T, Schildhaus HU, Palmedo G, Buttner R, Kutzner H. Postradiation cutaneous angiosarcoma after treatment of breast carcinoma is characterized by MIC amplification in contrast to atypical vascular lesions after radiotherapy and control cases: clinicopathological, immunohistochemical and molecular analysis. *Mod Pathol.* 2012; 25.
3. Hobbs RD, Stewart AF, Ravin ND, Carter D. Hypercalcemia in small cell carcinoma of the pancreas. *Cancer.* 1984; 53(7):1552-4.
4. Cahan WG, Woodard HQ. Sarcoma arising in irradiated bone-report 11 cases. *Cancer,* 1948; 1(1):3-29.
5. Cozen W, Berntein L, Wang F, Press MF, Mack TM. The risk of angiosarcoma following primary breast cancer. *Br J Cancer.* 1999; 81(3):532-6.
6. Lucas DR. Angiosarcoma, radiation-associated angiosarcoma, and atypical vascular lesion. *Arch Pathol Lab Med.* 2009; 133(11):1804-9.
7. Seinen JM, Styring F, Verstappen V, Vult von Steyern F, Rydholm A, Suurmeijer AJ, et al. Radiation-associated angiosarcoma after breast cancer: high recurrence rate and poor survival despite surgical treatment with R0 resection. *Ann Surg Oncol.* 2012; 19(8):2700-6.
8. Nascimento AF, Raut CP, Fletcher CD. Primary angiosarcoma of the breast: clinicopathologic analysis of 49 cases, suggesting that grade is not prognostic. *Am J Surg Pathol.* 2008; 32(12):1896-904.
9. Abbott R, Palmieri C. Angiosarcoma of the breast following surgery and radiotherapy for breast cancer. *Nat Clin Pract Oncol.* 2008; 5(12):727-36.
10. Patton KT, Deyrup AT, Weiss SW. Atypical vascular lesions after surgery and radiation of the breast:

Artigo Original

- clinicopathologic study of 32 cases. *Am J Surg Pathol.* 2008; 32(6):943-50.
11. Brenn T, Fletcher CD. Radiation associated cutaneous atypical vascular lesions and angiosarcoma: clinicopathologic analysis of 42 cases *Am J Surg Pathol.* 2005; 29(8):983-96.
 12. Donnel RM, Rosen PP, Lieberman PH, et al. Angiosarcoma and other vascular tumors of the breast: pathologic analysis as a guide to prognosis. *Am J Surg Pathol.* 1981.
 13. Young RJ, Brown Nj, Reed MW, Hughes D, Woll PJ. Angiosarcoma. *Lancet Oncol.* 2010; 11(10):983-91.
 14. Monroe AT, Feigenberg SJ, Mendenhall NP. Angiosarcoma after breast-conserving therapy. *Cancer.* 2003; 97(8):1832-40.
 15. D'Angelo SP, Antonescu CR, Kuk D, Qin L, Moraco N, Carvajal RC, Chi P, et al. High-risk features in radiation-associated breast angiosarcomas. *Br J Cancer.* 2013; 109(9):2340-6.
 16. Hodgson NC, Bowen-Wells C, Moffat F, Franceschi D, Avisar E. Angiosarcoma of the breast. *Cancer.* 2007; 30(6):570-3.
 17. Vorburger SA, Xing Y, Hunt KK, Kaufman RJ, Kay S, Braun DW Jr, et al. Angiosarcoma and other vascular tumors of the breast: pathologic analysis as a guide to prognosis. *Am J Surg Pathol.* 1981; 5(7):629-42.
 18. Wang XY, Jakowski J, Tawfik O, Thomas P, Fan F. Angiosarcoma of the breast: a clinicopathologic analysis of cases from the last 10 years. *Ann Diagn Pathol.* 2009; 13(3):147-50.
 19. Guo T, Zhang L, Chang NE, Singer S, Maki RG, Antonescu CR. Consistent MYC and FLT4 gene amplification in radiation-induced angiosarcoma but not in other radiation-associated atypical vascular lesions. *Genes Chromosomes Cancer.* 2011; 50(1):25-33.