

Tratamiento y pronóstico del angiosarcoma: Experiencia en 12 pacientes y revisión de nuevas dianas terapéuticas

Treatment and prognosis of angiosarcoma: Experience with 12 patients and review of new therapeutic lines

Pedro Rodríguez-Jiménez,* Alejandra Reolid,* Pablo Chicharro,* Raquel Navarro,* Mar Llamas-Velasco,* Maximiliano Aragüés*

Palabras clave:

Angiosarcoma, bevacizumab, apatinib, propranolol, sorafenib.

Key words:

Angiosarcoma, bevacizumab, apatinib, propranolol, sorafenib.

RESUMEN

Introducción: El angiosarcoma es un raro tumor cutáneo maligno de etiología desconocida que supone < 1% de los sarcomas de partes blandas en el adulto. Hasta el momento no existe tratamiento curativo, especialmente para aquellos pacientes en quienes no es posible el tratamiento quirúrgico. **Objetivos:** Notificar la experiencia de nuestro centro y reunir los casos y series de casos publicados de este tipo de tumor cutáneo con tratamientos enfocados a nuevas dianas moleculares. **Material y métodos:** Realizamos un estudio retrospectivo de 12 pacientes diagnosticados de angiosarcoma cutáneo entre 1993 y 2016 en nuestro centro hospitalario. Se recogieron los siguientes datos: sexo y edad de los pacientes, patología basal, localización del tumor, tratamiento realizado y desenlace. Se efectuó un análisis estadístico descriptivo mediante el cálculo de porcentajes, la media y el rango de edades. **Resultados:** La edad media de nuestros pacientes fue de 77.2 años, el 80% son varones y el 80% de los tumores tenía el tumor localizado en cabeza o cuello. El tratamiento de elección en nuestro centro fue cirugía con márgenes + radioterapia en siete de los 12 pacientes (62%). La supervivencia a los cinco años fue del 20% con una supervivencia total media de 39.6 meses. No observamos que ninguna de las variables estudiadas se asociara a un mejor pronóstico. **Conclusión:** En nuestra serie observamos una mortalidad similar a la descrita en la literatura pese a un uso menor del tratamiento con quimioterapia. Por otro lado, las nuevas líneas terapéuticas muestran resultados prometedores para el futuro.

ABSTRACT

Introduction: Angiosarcoma is a rare malign cutaneous tumor with unknown aetiology that accounts from < 1% of soft tissue sarcomas in adults. Up to nowadays, there is not a standard successful treatment, specially for the non operable cases. **Aim:** To report a single center experience and at the same time unify the cases and series treated with novel treatments that aim new molecular targets. **Material and methods:** We have performed a retrospective study of 12 angiosarcoma patients diagnosed in between 1993 and 2016 in our centre. The following data was gathered: age, gender, comorbidities, location, treatment and outcome. Descriptive statistical analysis was performed by percentage, mean and age range. **Results:** Our mean age was 77.2 years old, 80% were male and 80% of tumors were located on head and neck. Standard treatment in our centre was (62%). Five years total survival was 20% with a mean survival of 39.6 months. We did not observe that any of the studied variables were associated with better prognosis. **Conclusion:** In our series we observe a mortality similar to described in previous larger series, in spite of a minor use of chemotherapy. Finally the new therapeutic lines show promising results for the future.

* Servicio de Dermatología, Hospital Universitario de La Princesa, Madrid, España.

Conflicto de intereses: Ninguno.

Recibido:
19/Enero/2017.
Aceptado:
04/Julio/2017.



INTRODUCCIÓN

El angiosarcoma es un tumor que engloba neoplasias malignas derivadas del endotelio.¹ En piel existen tres formas clínicas clásicas: el angiosarcoma primario cutáneo de cabeza y cuello o de Wilson Jones, el que asienta en áreas de linfedema crónico (síndrome de Stewart-Treves)² y el post-radioterapia

(RT).³ Presenta una incidencia aproximada de 0.01/100,000/año y aproximadamente el 60% de los angiosarcomas son localizados en la piel, apareciendo en edad avanzada y en más del 50% de los casos en cabeza y cuello.⁴

Se desconoce el origen de las células tumorales, ya que el angiosarcoma expresa marcadores de diferenciación de endotelio tanto vascular como linfático en diferente pro-

porción, por lo que la posibilidad de que exista una célula precursora común angioblástica no ha sido determinada con seguridad.⁵

Clínicamente se presenta al inicio como una o varias máculas equimóticas similares a un hematoma que al progresar presentan abultamiento progresivo y bordes irregularmente definidos, llegando a formar nódulos que sangran y se ulceran fácilmente y siendo característico además su continuo crecimiento de forma horizontal, llegando a afectar grandes porciones de piel. Y pese a que el crecimiento suele ser lento, existen casos (experiencia propia) con rápido crecimiento incluso de días (*Figura 1*).

Histopatológicamente, aunque puede ser un diagnóstico complejo en fases tempranas, hay varios signos que ayudan al diagnóstico. Se observan áreas marcadamente diferenciadas de la piel sana, consistentes en una red irregular de vasos anastomosados, produciendo la impresión inicial de un exceso de linfáticos en un área con importante elastosis solar y frecuentes depósitos de hemosiderina. Estos vasos adoptan un patrón infiltrativo disecando las fibras colágenas y el tejido adiposo y destruyen los anejos.

Es habitual encontrar células endoteliales con hiper cromasia nuclear o núcleos evidentes y algunas pueden protruir dentro de la luz vascular. En algunos casos puede haber un importante infiltrado inflamatorio acompañante que dificulta el diagnóstico.⁶ En tumores menos diferenciados, pueden encontrarse áreas menos diferenciadas con pleomorfismo nuclear marcado, aumento de la actividad mitótica y proyecciones papilares hacia la luz, llegando, en los casos menos diferenciados, a

ser complicada la localización de los espacios vasculares con áreas más sólidas que marcan diferencia con otros sarcomas, carcinomas o incluso con el melanoma. En estos casos, dado que algunas de las células pueden tener vacuolas intracitoplasmáticas que aparenten la formación de vasos, pueden observarse hematíes tanto en las luces como en las áreas sólidas de la neoplasia. La inmunohistoquímica es de gran ayuda, siendo la mayoría de los angiosarcomas D2-40, CD31 y CD34 positivos, siendo CD31 el marcador más sensible y endotelio-específico de los dos. C-Myc suele ser positivo siendo un factor diferenciador de lesiones benignas o de malignidad intermedia.^{7,8} Por último, el índice de proliferación Ki 67 supera el 5%.⁹

MATERIAL Y MÉTODOS

Realizamos un estudio retrospectivo de 12 pacientes diagnosticados de angiosarcoma cutáneo entre 1993 y 2016 en nuestro centro hospitalario, un hospital de tercer nivel que cubre un área metropolitana con una población aproximada de 600,000 habitantes. Se recogieron los siguientes datos: sexo y edad de los pacientes, patología basal, localización del tumor, tratamiento realizado y desenlace. Se realizó un análisis estadístico descriptivo mediante el cálculo de porcentajes, la media y el rango de edades.

RESULTADOS

Las características basales de nuestros pacientes, así como el tratamiento realizado, se encuentran resumidos en la *tabla 1*. La edad oscila entre 39-88 años con una media de 77.2 años; nueve pacientes (80%) eran varones con un ratio hombre:mujer de 3:1. La localización de las lesiones en 9 de los pacientes (80%) estaba en cabeza o cuello y sólo uno de los tumores asentaba sobre territorio previamente irradiado. El tratamiento de elección en nuestro centro, decidido todas las veces por un comité interdisciplinario de tumores, en conjunto con las especialidades de cirugía maxilofacial, oncología médica y radioterápica, cirugía plástica y traumatología, fue cirugía con márgenes + RT en 7 de los 12 pacientes (62%), destacando que sólo dos de los casos recibieron quimioterapia (doxorubicina liposomal con intención curativa y paclitaxel con intención paliativa). La supervivencia a cinco años fue del 20% con una supervivencia total media de 39.6 meses, variando entre dos y 132 meses. No observamos que el tipo de tratamiento, la edad, el sexo o la localización se asociaran a un mejor pronóstico.



Figura 1. Placa violácea ulcerada en superficie. Paciente #11.

Tabla 1. Características y eventos dermatológicos de los pacientes incluidos.

Caso	Sexo	Edad	Localización	Tratamiento	Supervivencia
1	Varón	80	Nasal	Cirugía con márgenes libres. RT en recidivas	†3 meses
2	Mujer	79	Retroauricular	RT paliativa (inoperable)	†4 meses
3	Varón	80	Cuero cabelludo	Cirugía con márgenes libres + RT	†132 meses
4	Varón	76	Cara y cuello MTX óseas	RT (inoperable)	†2 meses
5	Varón	85	Frontal	Cirugía con márgenes libres + RT	†6 meses
6	Varón	73	Frontal	Cirugía con márgenes libres + RT	†48 meses
7	Mujer	85	Abdominal MTX pulmonares	Cirugía paliativa	†19 meses
8	Varón	80	Parietal izquierdo	Cirugía con márgenes libres + RT	†36 meses
9	Mujer	77	Mama (sobre territorio irradiado) MTX pulmonares Carcinomatosis peritoneal	Cirugía con márgenes libres + doxorubicina liposomal	†14 meses
10	Varón	39	Mano izquierda	Cirugía con márgenes libres amputando 3, 4 y 5 dedo de mano + RT	132 meses
11	Varón	88	Frontal	Cirugía sin márgenes libres + RT	6 meses
12	Varón	84	Hemicara izquierda	RT + paclitaxel paliativo	2 meses

RT = radioterapia, MTX = metástasis, † = fallecimiento.

DISCUSIÓN

Disponemos en la literatura de grandes series de pacientes tratados con tratamiento multimodal como el estudio recientemente publicado por Choi et al,¹⁰ donde se describen 14 casos tratados con combinaciones de cirugía, radioterapia y quimioterapia. La edad media de sus pacientes fue de 69 años, presentando una supervivencia global a cinco años del 15% y una supervivencia media de 32 meses, datos similares a los de nuestra serie, con una edad media ligeramente inferior. Los autores citados concluyen, además, que la presencia de metástasis cerebrales o pulmonares se asoció a un peor pronóstico, mientras que los márgenes quirúrgicos libres se asociaron a un riesgo de recurrencia local menor. En otras series se registra una supervivencia global a cinco años de entre 12 y 38%,^{4,11-15} datos similares a nuestra serie. Sin embargo, destaca la serie de 80 pacientes de Dettenborn et al¹⁶ con una supervivencia global a cinco años del 54%. En nuestra serie, destaca también el caso número 10, tanto por la edad y la localización como por la buena supervivencia libre de enfermedad.

Otra serie reciente, de Patel et al¹⁵ arroja cifras de supervivencia global del 38% a los cinco años. Se trata de una serie de 56 pacientes con angiosarcoma de cabeza y cuello en la que 40 pacientes (73%) recibieron tratamiento combinado con cirugía, radioterapia y quimioterapia, ocho

pacientes (15%) fueron tratados sólo con cirugía, un paciente (2%) sólo con radioterapia, cinco pacientes (9%) sólo con quimioterapia y un paciente (2%) sólo con observación, concluyendo que tanto el empleo de RT como el uso de tratamiento combinado se asociaron con una mayor control locorregional, periodo libre de enfermedad y supervivencia global, mientras que la edad mayor a 70 años se asoció con un peor control locorregional y peor supervivencia global, dato corroborado en otras series^{12,16} y que podría justificar la baja supervivencia de nuestros pacientes.

En cuanto al uso de la quimioterapia, el tratamiento con doxorubicina liposomal y taxanos se ha demostrado parcialmente eficaz en el tratamiento de la enfermedad en algunas series de casos.¹⁷⁻²⁰ Sin embargo, en nuestra serie sólo fue usada en dos casos, si bien se trata de una serie con un número pequeño de pacientes. La mayoría de éstos eran ancianos con comorbilidades que impedían su uso; además, la mayoría correspondía a casos diagnosticados antes de la validación de la quimioterapia como tratamiento efectivo para el tratamiento de la neoplasia.

En los últimos años se han descrito respuestas parciales prometedoras con tratamientos como sorafenib,^{21,22} bevacizumab,²³⁻²⁶ o incluso propranolol²⁷⁻³¹ o apatinib.³²

Existen dos series de pacientes tratados con sorafenib: Donghi et al²¹ describen el primer caso de angiosarcoma metastásico con remisión completa tras tratamiento combinado de paclitaxel con sorafenib. Se trata de un

varón de 75 años con una placa nódulo-ulcerada de 45 x 30 mm en cabeza sin metástasis a distancia al momento del diagnóstico. Tratado inicialmente con radioterapia y cirugía con márgenes libres, se detecta dos meses después recurrencia con aparición de enfermedad metastásica a nivel de la pared torácica, pulmón y mediastino, y se inicia tratamiento con paclitaxel (175 mg/m² cada cuatro semanas) junto con sorafenib (400 mg) dos veces al día. Debido a la aparición de efectos secundarios menores (reacción cutánea), se decide reducir la dosis de sorafenib a 200 mg dos veces al día. Tras dos ciclos de quimioterapia, se observa una reducción masiva de las lesiones y en el cuarto ciclo, el PET-TAC resulta negativo sin objetivarse restos de enfermedad a distancia. Tras realizar un total de seis ciclos con paclitaxel y un tratamiento de 12 meses con sorafenib, no se detecta recurrencia local o a distancia del tumor.

Por otro lado, Ono et al²² reportan dos casos de mujeres, de 70 y 60 años respectivamente, con angiosarcoma recidivante en cuero cabelludo, tratadas con sorafenib en monoterapia a dosis iniciales de 400 mg dos veces al día. En el primer caso, tras diversos tratamientos en los que se incluía cirugía, radioterapia, IL-2 recombinante, y quimioterapia con taxanos, se produjo recurrencia de la enfermedad con la aparición de un tumor de 40 x 40 mm en región temporal izquierda sin metástasis a distancia. Se inició entonces sorafenib, observándose reducción del tamaño desde la segunda semana de tratamiento y finalmente la desaparición del tumor en la semana seis, permaneciendo únicamente púrpura residual. Debido a la aparición de efectos tóxicos grado 2 (náuseas, hepatopatía) se redujo la dosis de sorafenib a 200 mg dos veces al día, con control del tumor durante 16 semanas. Posteriormente, debido a la aparición de fatiga severa en la semana 24, se redujo la dosis de nuevo a 200 mg una vez al día, observándose, poco después, crecimiento del tumor y derrame pleural acompañado de metástasis pulmonares, lo que llevó, finalmente, al fallecimiento de la paciente en la semana 32.

En el segundo caso de esta serie, tras tratarse inicialmente con radioterapia y paclitaxel la paciente presentó una recidiva en forma de importante edema facial, acompañada de múltiples nódulos tumorales en la glándula parótida izquierda, además de afectación del cuero cabelludo con amplias úlceras en ambas regiones temporales, junto con un nódulo retroauricular izquierdo de 60 x 40 mm y sin haber tampoco presencia de metástasis a distancia. Tras dos semanas de tratamiento con sorafenib, se comenzó a apreciar disminución del tamaño, y a las 12 semanas se observó una considerable reducción

de la lesión nodular retroauricular a aproximadamente un 50% (35 x 30 mm), al mismo tiempo que mejoró el edema facial. Se realizó una reducción de dosis a 200 mg dos veces al día tras la aparición de leucocitopenia, fatiga e hipotiroidismo. Posteriormente, tras diagnosticarse neumatos intestinal, se volvió a reducir a 200 mg diarios, motivo por el cual el tumor comenzó a crecer gradualmente. La paciente continuaba en la semana 30 de tratamiento con sorafenib en el momento de la publicación.

Sorafenib es un inhibidor oral multikinasa que actúa inhibiendo el crecimiento tumoral debido a sus características antiproliferativas y antiangiogénicas. Asimismo, inhibe KIT, FLT-3, VEGFR-1,2,3 y PDGFR- β de una manera dosis-dependiente. También se ha visto que debido al bloqueo que ejerce sobre Raf-1, podría ser capaz de resensibilizar aquellas células tumorales refractarias a la radioterapia o quimioterapia. Un estudio multicéntrico en fase II³³ ha demostrado que el sorafenib en monoterapia es seguro y activo en casos de angiosarcoma recurrente y metastásico, a dosis de 400 mg dos veces al día. Como se describe en las series de casos comentadas previamente, dosis diarias de 400 mg también podrían resultar válidas para el control local del tumor, no así dosis por debajo de 200 mg, con las que parece perderse ese potencial inhibitorio que ejerce sobre el crecimiento tumoral. Estos hallazgos nos llevarían a afirmar que el efecto antiangiogénico tumoral del sorafenib podría ser reversible, pues ante la retirada del mismo o dosis insuficientes, se observan nuevas recurrencias.

Bevacizumab es un anticuerpo monoclonal humanizado de origen recombinante que une y neutraliza el factor de crecimiento endotelio vascular (VEGF) de una manera dosis-dependiente. VEGF aparece sobreexpresado hasta en un 80% de angiosarcomas en humanos.³⁴

Koontz et al²³ describen dos casos de angiosarcoma en área nasal tratados con bevacizumab y radioterapia (RT) como tratamientos neoadyuvantes antes de la cirugía. El primero de ellos es un varón de 50 años que refería una masa violácea de 2 cm en ala nasal que había ido aumentando progresivamente de tamaño desde hacía tres años. En el estudio de extensión no se objetivó enfermedad a distancia. Con la administración concomitante de bevacizumab y RT se consiguió reducción del tamaño del tumor casi en un 50%, realizando posteriormente extirpación local del tumor residual. El paciente permanece en remisión completa, sin recurrencias, 26 meses después del diagnóstico.

El segundo caso se trata de un varón de 63 años con una masa tuberosa en punta nasal de meses de evolución. Una

vez descartada afectación a distancia, se iniciaron ciclos de bevacizumab y RT, con posterior rinectomía y prótesis nasal; al momento de escribir este texto permanece en remisión completa después de 8.5 meses.

Fuller et al²⁴ describen el caso de un varón de 77 años con angiosarcoma sin metástasis a distancia pero localmente avanzado, que abarcaba gran extensión de cara y cuello y lo hacía quirúrgicamente irresecable. Como sintomatología concomitante presentaba disfagia junto con dolor y congestión nasal. Tras tratamiento con paclitaxel y bevacizumab se refiere una mejoría casi total de los síntomas con reducción del tamaño y control local del tumor. No se continuó con la quimioterapia ni se administró radioterapia paliativa por deseo expreso del paciente ante los efectos secundarios experimentados y se desconoce su evolución.

Yang et al²⁵ describen el caso de un varón de 59 años con un angiosarcoma multicéntrico en cuero cabelludo y glándula parótida de cinco meses de evolución. El estudio de extensión mostró metástasis múltiples (pulmones, glándula parótida izquierda, mediastino, hepáticas, peritoneales, óseas, etc.). Se inició tratamiento con bevacizumab + ifosfamida (IFO) + epirrubicina, con dramática mejoría del estado general y dolor a nivel sistémico, así como disminución del tamaño de ambos tumores cutáneos. Asimismo, se observó disminución de las metástasis pulmonares en TAC torácico, encuadrándose como una remisión parcial. Sin embargo, la quimioterapia tuvo que suspenderse debido a mielosupresión. En un estudio de control posterior, se objetivaron nuevas lesiones a nivel pulmonar, reiniciándose bevacizumab y quimioterapia con paclitaxel y cisplatino, con mejoría del dolor torácico, pero tras tres ciclos, sufrió un tromboembolismo pulmonar que ocasionó el fallecimiento del paciente.

De Yao²⁶ presenta un paciente de 88 años con angiosarcoma en región frontal de cuero cabelludo de dos meses de evolución. Descartada la cirugía por comorbilidad y lo extenso del tumor, comenzó con ciclos de bevacizumab y posterior RT. El tratamiento fue bien tolerado y en una biopsia posterior se observó fibrosis con tejido de granulación y depósitos de hemosiderina sin objetivarse restos del tumor original. Siete meses después, apareció una nueva lesión de recurrencia local que la biopsia validó, por lo que se reinició tratamiento con bevacizumab a dosis mayores, pero un infarto durante el tratamiento obligó a suspenderlo, con posterior fallecimiento del paciente por progresión de la enfermedad.

En el caso de propranolol, tras demostrarse su actividad en proliferaciones vasculares benignas y en

estudios preclínicos^{29,30} así como su asociación con una mejor supervivencia en diversos tumores,³¹ se describe²⁷ el caso de un varón en la década de los 60 con un angiosarcoma extenso que abarcaba el 80% de cuero cabelludo y hemicara izquierda, sin metástasis en el estudio de extensión, al cual se le administró propranolol 40 mg diarios dos veces al día durante dos meses antes de iniciar tratamiento quimioterápico con paclitaxel y RT tres veces al día en ese momento. A la semana de inicio del tratamiento con propranolol se redujo el índice de proliferación del tumor Ki-67 en un 34%, y se frenó la ulceración y la extensión macroscópica. El paciente, ocho meses después de iniciar con paclitaxel y tras dos sesiones de radioterapia continúa en tratamiento con betabloqueantes, sin haber desarrollado metástasis y con control local de la enfermedad.

Pasquier et al,²⁸ por otro lado, describen una serie de casos de siete pacientes con edad media de 53 años (20-72 años) y angiosarcoma avanzado, metastásico o recurrente a quienes se les administró propranolol vía oral dos veces al día junto con inyecciones semanales de vinblastina y metotrexato durante un periodo de 12 meses, seguido de una terapia de mantenimiento basada en propranolol dos veces al día en combinación con etopósido y ciclofosfamida durante 20 días consecutivos en ciclos de 30 días. Con una tasa de respuesta del 100% (RECIST criteria- *Response Evaluation Criteria In Solid Tumors*), alcanzaron una supervivencia total de 16 meses (10-30 meses) con una supervivencia media libre de progresión de 11 meses (5-24 meses).

En el caso del apatinib, Ji et al,³² basándose en el mecanismo inhibidor de la tirosin kinasa del receptor 2 del factor de crecimiento endotelial vascular (VEGFR-2), nos presentan el primer caso de angiosarcoma de cuero cabelludo tratado con dicho fármaco. Se trata de un varón de 74 años con una masa en cuero cabelludo de 48 x 13 mm sin metástasis a distancia al momento del diagnóstico, tratada inicialmente con cirugía. Debido a la recurrencia local que experimentó dos meses después, se comenzó con sesiones de radioterapia como segunda línea de tratamiento, pero se diagnosticó una nueva recurrencia local así como la aparición de múltiples metástasis mediante PET-TAC, por lo que se decidió iniciar apatinib vía oral a dosis de 500 mg diarios. Un mes después de su inicio, se observó la desaparición de los nódulos en cuero cabelludo que habían recurrido así como la reducción de tamaño o incluso la desaparición de algunas de las metástasis pulmonares, lo cual fue considerado una respuesta parcial. El tiempo libre de progresión de la enfermedad conseguido fue de 12 meses, acompañado

Tabla 2. Resumen de nuevos tratamientos.

Referencia	Tipo de artículo	Tipo de angiosarcoma	Tratamiento	Resultado
Fuller et al	Caso clínico	Cara y cuello	Bevacizumab + paclitaxel	RP
Yang et al	Caso clínico	Cuero cabelludo	Bevacizumab + IFO + paclitaxel + cisplatino	RP, †10 meses
De Yao et al	Caso clínico	Cuero cabelludo	Bevacizumab + RT	RP, †23 meses
Koontz et al	Serie de casos	(1) Área nasal	(1) Bevacizumab + RT + Cx	(1) RC, 26 meses
		(2) Área nasal	(2) Bevacizumab + RT + Cx	(2) RC, 8.5 meses
Chow et al	Caso clínico	Cuero cabelludo y hemicara izquierda	Propranolol + paclitaxel + RT	Control local
Pasquier et al	Serie de casos	(1) Mama	Propranolol + vinblastina + MTX (12 meses)	(1) MBRP, †14 meses
		(2) Cuero cabelludo	↓ Propranolol + etopósido+ CF + de mantenimiento	(2) MBRP, †30 meses
		(3) Cuero cabelludo		(3) RC, †19 meses
		(4) Masas paravertebrales		(4) RC, †10 meses
		(5) Mano		(5) RC, †16 meses
		(6) Supraorbitario		(6) MBRP, 19 meses
		(7) Pulmón		(7) RP, 14 meses
Ji et al	Caso clínico	Cuero cabelludo	Apatinib	RP, 12 meses
Donghi et al	Caso clínico	Cuero cabelludo	Sorafenib + paclitaxel	RC, sin recurrencia local o MTS hasta actualidad
Ono et al	Serie de casos	(1) Cuero cabelludo	Sorafenib	(1) RP, †4 meses (Sv libre de progresión)/8 meses (Sv total)
		(2) Cuero cabelludo y glándula parótida		(2) RP, control local, continua en tto (7.5 meses)

RT = radioterapia; Cx = cirugía; IFO = ifosfamida; MTX = metotrexato; CF = ciclofosfamida; RP = respuesta parcial; MBRP = muy buena respuesta parcial; RC = respuesta completa; MTS = metástasis, Sv = supervivencia.

de una baja toxicidad en comparación con los esquemas de quimioterapia tradicionales, por lo que el apatinib podría postularse como alternativa de tratamiento en angiosarcomas avanzados, especialmente en pacientes de edad avanzada y con mala clase funcional (Tabla 2).

CONCLUSIONES

En nuestra serie observamos una mortalidad similar a la descrita en la literatura pese a un uso menor del tratamiento con quimioterapia en nuestro centro, comparado con las series publicadas. Queremos destacar la importancia del diagnóstico precoz, ya que el tratamiento en pacientes jóvenes con tumores pequeños que permitan un tratamiento quirúrgico con márgenes libres puede aportar una mayor supervivencia. Por otro lado, queremos destacar la aparición de nuevas líneas terapéuticas, que en combinación con los tratamientos clásicos, probablemente otorgarán una mejor supervivencia a medio plazo en los

casos no resecables. La ausencia de un tratamiento estándar establecido, así como los pobres resultados observados en las opciones terapéuticas clásicas, hacen necesario el desarrollo de estudios con series que incluyan mayor número de pacientes con las nuevas alternativas terapéuticas que se postulan como prometedoras para el tratamiento.

Correspondencia:

Pedro Rodríguez-Jiménez

Servicio de Dermatología,
Hospital Universitario de La Princesa.
Diego de León Núm. 62,
28006, Madrid, España.

Teléfono: +349 1520 2433

Fax: +349 1520 2435

E-mail: pedro.rodriguez.jimenez90@gmail.com

BIBLIOGRAFÍA

- Beyeler M, Kempf W, Hafner J, Burg G, Dummer R. The spectrum of mesenchymal skin neoplasms reflected by the new WHO classification. *Onkologie*. 2004; 27 (4): 401-406.
- Stewart FW, Treves N. Lymphangiosarcoma in postmastectomy lymphedema; a report of six cases in elephantiasis chirurgica. *Cancer*. 1948; 1 (1): 64-81.
- Goette DK, Detlefs RL. Postirradiation angiosarcoma. *J Am Acad Dermatol*. 1985; 12 (5 Pt 2): 922-926.
- Holden CA, Spittle MF, Jones EW. Angiosarcoma of the face and scalp, prognosis and treatment. *Cancer*. 1987; 59 (5): 1046-1057.
- Breiteneder-Geleff S, Soleiman A, Kowalski H, Horvat R, Amann G, Kriehuber E et al. Angiosarcomas express mixed endothelial phenotypes of blood and lymphatic capillaries: podoplanin as a specific marker for lymphatic endothelium. *Am J Pathol*. 1999; 154 (2): 385-394.
- Requena L, Santonja C, Stutz N, Kaddu S, Weenig RH, Kutzner H et al. Pseudolymphomatous cutaneous angiosarcoma: a rare variant of cutaneous angiosarcoma readily mistaken for cutaneous lymphoma. *Am J Dermatopathol*. 2007; 29 (4): 342-350.
- Sullivan HC, Edgar MA, Cohen C, Kovach CK, HooKim K, Reid MD et al. The utility of ERG, CD31 and CD34 in the cytological diagnosis of angiosarcoma: an analysis of 25 cases. *J Clin Pathol*. 2015; 68 (1): 44-50.
- Kak I, Sadikovic B, Pare G, Corbett T, Popovic S. Abstract 521: c-MYC as a differentiating marker between angiosarcoma and atypical vascular lesion. *Cancer Research*. 2016; 76 (14 Supplement): 521.
- Paolino G, Lora V, Cota C, Panetta C, Muscardin LM, Donati P. Early angiosarcoma of the scalp: a clinicopathological pitfall. *Am J Dermatopathol*. 2016; 38 (9): 690-694.
- Choi JH, Ahn KC, Chang H, Minn KW, Jin US, Kim BJ. Surgical treatment and prognosis of angiosarcoma of the scalp: a retrospective analysis of 14 patients in a single institution. *Biomed Res Int*. 2015; 2015: 321896.
- Lydiatt WM, Shaha AR, Shah JP. Angiosarcoma of the head and neck. *Am J Surg*. 1994; 168 (5): 451-454.
- Morrison WH, Byers RM, Garden AS, Evans HL, Ang KK, Peters LJ. Cutaneous angiosarcoma of the head and neck. A therapeutic dilemma. *Cancer*. 1995; 76 (2): 319-327.
- Pawlik TM, Paulino AF, McGinn CJ, Baker LH, Cohen DS, Morris JS et al. Cutaneous angiosarcoma of the scalp: a multidisciplinary approach. *Cancer*. 2003; 98 (8): 1716-1726.
- Köhler HF, Neves RI, Brechtbühl ER, Mattos Granja NV, Ikeda MK et al. Cutaneous angiosarcoma of the head and neck: report of 23 cases from a single institution. *Otolaryngol Head Neck Surg*. 2008; 139 (4): 519-524.
- Patel SH, Hayden RE, Hinni ML, Wong WW, Foote RL, Milani S et al. Angiosarcoma of the scalp and face: the Mayo Clinic experience. *JAMA Otolaryngol Head Neck Surg*. 2015; 141 (4): 335-340.
- Dettenborn T, Wermker K, Schulze HJ, Klein M, Schwipper V, Hallermann C. Prognostic features in angiosarcoma of the head and neck: a retrospective monocenter study. *J Craniomaxillofac Surg*. 2014; 42 (8): 1623-1628.
- Holloway CL, Turner AR, Dundas GS. Cutaneous angiosarcoma of the scalp: a case report of sustained complete response following liposomal Doxorubicin and radiation therapy. *Sarcoma*. 2005; 9 (1-2): 29-31.
- Eiling S, Lischner S, Busch JO, Rothaupt D, Christophers E, Hauschild A. Complete remission of a radio-resistant cutaneous angiosarcoma of the scalp by systemic treatment with liposomal doxorubicin. *J Dermatol*. 2002; 147 (1): 150-153.
- Miki Y, Tada T, Kamo R, Hosono MN, Tamiya H, Shimatani Y et al. Single institutional experience of the treatment of angiosarcoma of the face and scalp. *Br J Radiol*. 2013; 86 (1030): 20130439.
- Ito T, Uchi H, Nakahara T, Tsuji G, Oda Y, Hagihara A et al. Cutaneous angiosarcoma of the head and face: a single-center analysis of treatment outcomes in 43 patients in Japan. *J Cancer Res Clin Oncol*. 2016; 142 (6): 1387-1394.
- Donghi D, Dummer R, Cozzio A. Complete remission in a patient with multifocal metastatic cutaneous angiosarcoma with a combination of paclitaxel and sorafenib. *Br J Dermatol*. 2010; 162 (3): 697-699.
- Ono S, Tanioka M, Fujisawa A, Tanizaki H, Miyachi Y, Matsumura Y. Angiosarcoma of the scalp successfully treated with a single therapy of sorafenib. *Arch Dermatol*. 2012; 148 (6): 683-685.
- Koontz BF, Miles EF, Rubio MA, Madden JF, Fisher SR, Scher RL et al. Preoperative radiotherapy and bevacizumab for angiosarcoma of the head and neck: two case studies. *Head Neck*. 2008; 30 (2): 262-266.
- Fuller CK, Charlson JA, Dankle SK, Russell TJ. Dramatic improvement of inoperable angiosarcoma with combination paclitaxel and bevacizumab chemotherapy. *J Am Acad Dermatol*. 2010; 63 (4): e83-e84.
- Yang P, Zhu Q, Jiang F. Combination therapy for scalp angiosarcoma using bevacizumab and chemotherapy: a case report and review of literature. *Chin J Cancer Res*. 2013; 25 (3): 358-361.
- De Yao JT, Sun D, Powell AT, Rehms EH. Scalp angiosarcoma remission with bevacizumab and radiotherapy without surgery: a case report and review of the literature. *Sarcoma*. 2011; 2011: 160369.
- Chow W, Amaya CN, Rains S, Chow M, Dickerson EB, Bryan BA. Growth attenuation of cutaneous angiosarcoma with propranolol-mediated β -blockade. *JAMA Dermatol*. 2015; 151 (11): 1226-1229.
- Pasquier E, André N, Street J, Chougule A, Rekhi B, Ghosh J et al. Effective management of advanced angiosarcoma by the synergistic combination of propranolol and vinblastine-based metronomic chemotherapy: a bench to bedside study. *EBioMedicine*. 2016; 6: 87-95.
- Léauté-Labrèze C, Dumas de la Roque E, Hubiche T, Boralevi F, Thambo JB, Taïeb A. Propranolol for severe hemangiomas of infancy. *N Engl J Med*. 2008; 358 (24): 2649-2651.
- Stiles JM, Amaya C, Rains S, Díaz D, Pham R, Battiste J et al. Targeting of beta adrenergic receptors results in therapeutic efficacy against models of hemangioendothelioma and angiosarcoma. *PLoS One*. 2013; 8 (3): e60021.
- Armaiz-Pena GN, Allen JK, Cruz A, Stone RL, Nick AM, Lin YG et al. Src activation by β -adrenoreceptors is a key switch for tumour metastasis. *Nat Commun*. 2013; 4: 1403.
- Ji G, Hong L, Yang P. Successful treatment of angiosarcoma of the scalp with apatinib: a case report. *Onco Targets Ther*. 2016; 9: 4989-4992.
- Maki RG, D'Adamo DR, Keohan ML, Saulle M, Schuetze SM, Undevia SD et al. Phase II study of sorafenib in patients with metastatic or recurrent sarcomas. *J Clin Oncol*. 2009; 27 (19): 3133-3140.
- Zietz C, Rössle M, Haas C, Sendelhofert A, Hirschmann A, Stürzl M et al. MDM-2 oncoprotein overexpression, p53 gene mutation, and VEGF up-regulation in angiosarcomas. *Am J Pathol*. 1998; 153 (5): 1425-1433.