

Angiossarcoma mamário após cirurgia conservadora do câncer de mama seguido de radioterapia: relato de caso

Mammary angiossarcoma after breast cancer conservative surgery followed by radiotherapy: case report

Paulo Roberto Pirozzi¹, Claudia Rossetti², Ivo Carelli Filho³, Geanete Pozzan⁴, José Francisco Rinaldi⁵, Vilmar Marques de Oliveira⁶, Sebastião Piato⁷

Resumo

O presente relato descreve o aparecimento de extenso angiossarcoma de mama em paciente dois anos antes submetida à cirurgia conservadora e radioterapia, nas doses usuais recomendadas. O angiossarcoma é doença pouco freqüente, com incidência mundial ao redor de 0,04 % ; em pacientes submetidas à radioterapia a freqüência sobe para 0,14%. O tempo médio de latência é de 75 meses, até o aparecimento da lesão. Devido à baixa incidência dessa neoplasia, a experiência nos diversos serviços é pequena. A revisão da literatura demonstra que a doença tem prognóstico sombrio e pequena resposta à cirurgia, quimioterapia e radioterapia. O médico deve ficar atento para quaisquer alterações da pele pós-radioterapia, com o objetivo de fazer o diagnóstico precoce da doença.

Descritores: Neoplasias mamárias, Hemangiossarcoma, Diagnóstico, Mama, Sarcoma, Radioterapia

Abstract

The present report describes the appearance of of angiossarcoma of breast in patient two years before breast-conserving therapy for carcinoma and radiotherapy in the recommended usual doses. Angiossarcoma is little frequent illness with worldwide incidence around of 0.04%; in the patients subjected to the radiotherapy, the frequency goes up for 0,14%. The average time of latency is of 75 months, until the appearance of the injury. Although the experience of the diverse services to be small due to low incidence of this neoplasia, we notice for the revision of the literature that is about an illness of shady prognostic and small reply the surgery, chemotherapy and radiotherapy. We must be intent to any alteration of the skin after the radiotherapy with the objective to make the precocious diagnosis of the illness.

Key-words: Breast neoplasms, Hemangiosarcoma, diagnosis, Breast, Sarcoma, Radiotherapy

Introdução

Os sarcomas têm sua origem em célula mesenquimal totipotente; esta adquire qualidade morfológica, podendo ser caracterizada como diferenciação em direção a um dos tipos histológicos reconhecíveis¹. As variedades histológicas dos sarcomas de mama são reticulossarcoma, fibrossarcoma, lipossarcoma, leiomiossarcoma, carcinossarcoma e, menos comumente, angiossarcoma.

Todos os sarcomas primários de mama correspondem a menos de 1% das doenças malignas deste órgão. Nos Estados Unidos da América estima-se que a ocorrência corresponde a 17 casos para 1.000.000 de

1. Médico Assistente do Departamento de Mastologia da Faculdade de Medicina do ABC

2. Médica Assistente do Departamento de Patologia da Faculdade de Medicina do ABC

3. Médico Responsável pelo Departamento de Mastologia da Faculdade de Medicina do ABC

4. Médica e Professor Assistente da Faculdade de Ciências Médicas da Santa Casa de São Paulo. (Departamento de Ciências Patológicas)

5. Médico Assistente, Chefe da Clínica de Mastologia da Irmandade da Santa Casa de Misericórdia de São Paulo. Professor Assistente da Faculdade de Ciências Médicas da Santa Casa de São Paulo (Departamento de Ginecologia e Obstetrícia)

6. Médico Assistente, Chefe da Ginecologia Geral da Irmandade da Santa Casa de Misericórdia de São Paulo. Professor Assistente da Faculdade de Ciências Médicas da Santa Casa de São Paulo (Departamento de Ginecologia e Obstetrícia)

7. Professor Titular da Faculdade de Ciências Médicas da Santa Casa de São Paulo. (Departamento de Ginecologia e Obstetrícia)

Trabalho Realizado: Serviço de Mastologia do Hospital Mário Covas da Faculdade de Medicina do ABC.

Autor para correspondência: Paulo R. Pirozzi. Av. Brigadeiro Luis Antonio, 4289, CEP-01401-002 – São Paulo - SP. Telefone para contato: 11 3885-6762. E-mail: pirozzi@uol.com.br

mulheres. Na França, a prevalência é de cinco em 10 mil pacientes submetidas a tratamento conservador e radioterapia para câncer de mama².

Por se tratar de doença rara, a maioria das publicações refere-se a relatos de casos isolados ou de casuística reduzida, dificultando assim a caracterização de certos aspectos desta doença^{3,4}.

O presente relato se refere ao angiossarcoma, variante histológica mesenquimal maligna originada das células endoteliais dos vasos sanguíneos mamários⁵. O tumor foi descrito primeiramente por Stout, em 1943⁶, com a denominação de hemangioendotelioma. Blanchard et al, 2003⁷ consideram-no o mais freqüente dos tipos histológicos de sarcomas da mama, correspondendo a 0,04% de todas as neoplasias mamárias malignas. Em mulheres submetidas a tratamento radioterápico pos-cirurgia conservadora de carcinoma de mama, a incidência do tumor aumenta para 0,14%.

Pode se apresentar sob três formas distintas: (a) angiossarcoma associado ao linfedema crônico (linfagiossarcoma)⁸; (b) angiossarcoma induzido por radiação⁹ e (c) angiossarcoma primário, propriamente dito, não associado ao linfedema ou à radiação.

Chen et al, 1980¹⁰ observaram, em seus estudos, que a idade das mulheres acometidas por angiossarcoma de mama variou de 14 a 82 anos, com média de 35 anos; diferentes das observadas em outros sarcomas, que têm ocorrência em idade média mais tardia (50anos)¹¹.

O angiossarcoma de mama apresenta-se clinicamente como tumor unilateral, amolecido, com bordas mal definidas, e espessamento de pele; sua taxa de crescimento é variável, freqüentemente rápida, se comparada ao câncer de mama de origem epitelial¹², microscopicamente, caracteriza-se por proliferação de canais vasculares, variando de pequenos capilares a espaços sinusoidais entremeados por endotélio normal. Este endotélio apresenta graus variáveis de pleomorfismo e atipias, sendo a ocorrência de mitoses rara, estas quando presentes são focais nas lesões menos agressivas. O tumor pode também assumir padrão sólido epitelial e fusiforme, com presença de ilhas ou blocos de células epitelíoides ou fusiformes, sem a formação de espaços sinusoidais ou vasculares¹³.

No seu desenvolvimento, o angiossarcoma iniciado na pele pode comprometer o parênquima mamário em variável extensão e ainda atingir a aponeurose do músculo peitoral maior⁴. Importante característica do tumor é o fato do mesmo apresentar comprometimento microscópico dos tecidos vizinhos. Por ter disseminação preferencialmente hematogênica, raramente compromete linfonodos regionais. Alguns estudos indicam que este tumor é hormônio-dependente, visto ter sido demonstrada a presença de estrógeno,

progesterona e glicocorticóides nas células neoplásicas¹⁴.

As características radiológicas que caracterizam as neoplasias mamárias epiteliais malignas tais como nódulos espiculares e microcalcificações não são habitualmente observadas. O diagnóstico histológico pode ser dificultado por escassez de material nos tumores com baixo grau de malignidade; sua diferenciação inclui o sarcoma de Kaposi, o hemangioma benigno, o hemangiopericitoma e, em alguns casos, os carcinomas recidivados⁹. O diagnóstico deve ser feito por biópsia com agulha grossa ou incisional. O estudo imunoistoquímico é imprescindível, podendo mostrar positividade para CD 31, Fator VIII e CD 34 e negatividade para marcador epitelial AE1/AE3, afastando assim a possibilidade de recidiva de carcinoma¹³.

O tratamento cirúrgico recomendado pode ser cirurgia conservadora com análise de margens intra-operatórias ou, na maioria dos casos, mastectomia. Quimioterapia, radioterapia e hormonioterapia podem ser utilizados no tratamento adjuvante¹⁵.

Donnell et al (1981)⁵ observaram taxas de sobrevida de 41% e 33% (3 anos e 5 anos respectivamente). Para o prognóstico a contagem do número de mitoses é o fator mais importante⁴. O tumor tem taxa de recorrência elevada e o pulmão é o órgão mais afetado, em 50% dos casos.

Relato de Caso

Relatamos o caso da paciente ALL, 69 anos, que em 2003 foi assistida no Serviço de Mastologia do Hospital Mário Covas da Faculdade de Medicina do ABC com diagnóstico de carcinoma ductal infiltrativo de dois centímetros, grau II histológico e nuclear 2 de acordo com a padronização da Organização Mundial de Saúde (OMS), sem invasão linfovascular. Na época foi submetida a cirurgia conservadora e esvaziamento axilar, por apresentar linfonodo sentinela comprometido. Recebeu tratamento quimioterápico adjuvante (seis ciclos da associação de ciclofosfamida (500mg/m²), metotrexato (50mg/m²), 5-fluoracil (500mg/m²), radioterápico seqüencial com telecobaltoterapia (4.500 cGy em toda a mama e 1.000 cGy no sítio cirúrgico) e hormonioterapia com tamoxifeno (20 mg por dia).

Em dezembro de 2005, retornou ao mesmo serviço por apresentar alteração do exame de rastreamento mamográfico no local do quadrante operado, caracterizada por área de maior densidade e microcalcificações agrupadas (BIRADS 4). Foi submetida a biópsia por agulha grossa (*core biopsy*), tendo como resultado histológico fibroesclerose. Evoluiu com hematoma e equimose local, quadro que perdurou por

quatro meses, com piora das áreas de máculas vinhosas de pele e dor no local, interpretadas como decorrentes de possível acidente da punção-biópsia (Figura 1).



Figura 1 - Lesão de pele em mama esquerda com áreas de máculas vinhosas

Foram realizados novos exames de imagem (ultrasonografia e ressonância nuclear magnética), que não apresentaram informações adicionais. Optou-se então por outra biópsia, desta vez incisional, envolvendo pele e parênquima mamário. Após biópsia foi diagnosticado um angiossarcoma pós-radioterapia (OMS) com histologia revelando ora lesão composta, ora sinusóides vasculares com anaplasia moderada de células endoteliais (Figura 2), e em outras lesões sólidas, compostas por células endoteliais de aspecto epitelióide com intensa anaplasia (Figura 3).

Não foram identificadas áreas de necrose. Para se afastar a possibilidade de recidiva de carcinoma e obter comprovação inequívoca de angiossarcoma, foi realizado estudo imunistoquímico com marcadores para células epiteliais (AE1/AE3) e para células

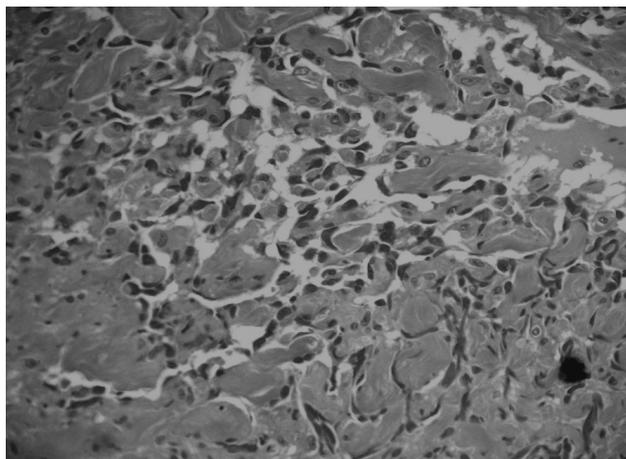


Figura 2 - Anaplasia moderada de células endoteliais neoplásicas. HE(400X)

endoteliais (CD 34); o resultado foi negativo no primeiro (Figura 4) e positivo nas células neoplásicas com o segundo marcador (Figura 5).

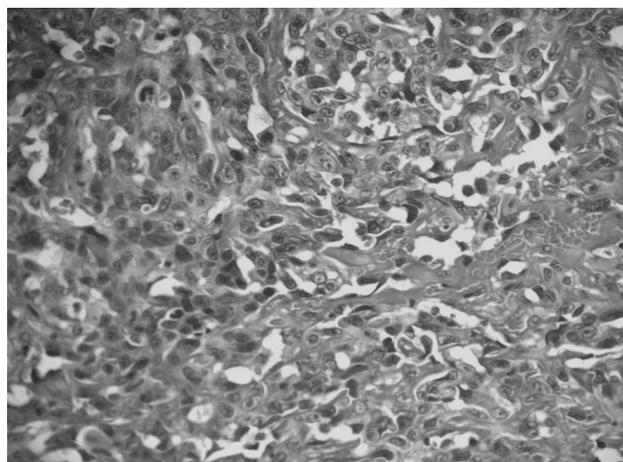


Figura 3 - Presença de áreas de aspecto sólido, com intensa anaplasia celular e aspecto epitelióide. (HE 400 X)

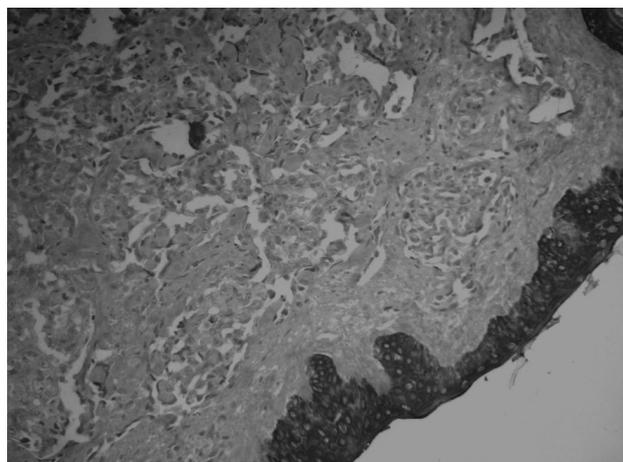


Figura 4 - Negatividade da imunoposição para marcador epitelial AE1/AE3. IHC (400X)

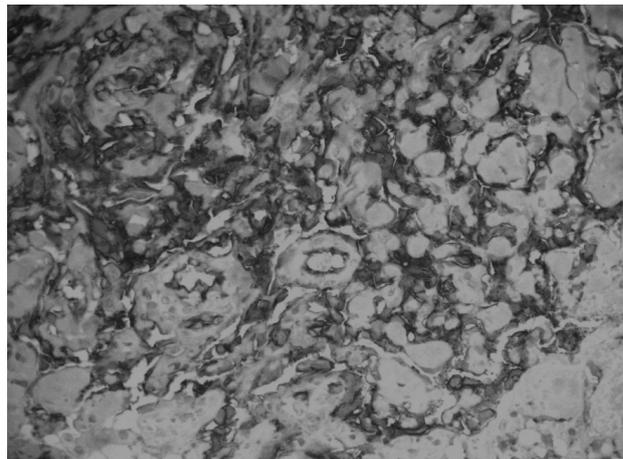


Figura 5 - Imunoposição positiva para marcador CD34 na neoplasia. IHC (400X)

Devido à extensão da lesão, optou-se por radioterapia (3000 cGY), para posterior tentativa de ressecção cirúrgica. No entanto, não houve resposta satisfatória após o tratamento proposto sendo necessária a realização de mastectomia total.

Discussão

O angiossarcoma pode ser dividido em três grupos: primário, que surge a partir do parênquima mamário; secundário, geralmente ao linfedema subsequente a linfonodectomia axilar por mastectomia radical (síndrome de Stewart-Treves); e secundário após tratamento de câncer de mama por radioterapia¹⁶.

O angiossarcoma primário da mama tem incidência de 0,04% (1:1700 a 2000 casos de câncer de mama) e o secundário à radioterapia ou ao linfedema tem incidência mais elevada (0,14%), devido ao aumento da frequência de tratamento conservador para o câncer de mama.

O tempo de latência de aparecimento do tumor é de aproximadamente 75 meses^{16,17}. No caso relatado, o aparecimento do tumor foi constatado após 24 meses do tratamento cirúrgico conservador do câncer de mama complementado por radioterapia.

A patogênese do angiossarcoma pós-irradiação é pouco conhecida. Três teorias têm sido apresentadas para explicar esta complicação do tratamento: (a) a primeira sugere que a indução de malignidade ocorra em lesão benigna prévia; (b) a segunda sugere que ocorra indução carcinogênica direta pela radiação; (c) e a terceira sugere que a radiação atue formando linfedema crônico¹⁸.

Contudo, é difícil dimensionar o grau de influência da radiação no desenvolvimento do angiossarcoma. Quando a radioterapia era feita com altas doses de radiação (bombas de cobalto) era notada alta incidência de lesões cutâneas como por exemplo, a ocorrência de angiossarcoma. Atualmente, com o incremento de cirurgias conservadoras e a necessidade da realização de uma dose de radioterapia complementar (3000 cGY) no leito tumoral (*boost*), tem sido notada uma maior ocorrência de angiossarcomas pós-radioterapia, principalmente nas pacientes que são submetidas a irradiação do cavo axilar, demonstrando a impossibilidade da prevenção desta doença.

Apesar da pequena experiência dos diversos serviços, conseqüente à baixa incidência dessa neoplasia, a literatura apresenta a doença com prognóstico reservado e pouca resposta ao tratamento cirúrgico, quimioterápico e radioterápico¹⁹.

A extensão das lesões de pele e o grau de diferenciação histológica do tumor são fatores prognósticos importantes; assim, os tumores poucos diferenciados (G 3) apresentam sobrevida de 15% em cinco anos¹³.

O atraso no diagnóstico costuma ser comum. No presente caso, o atraso foi de seis meses, tendo como motivo principal as alterações equimóticas provocadas na pele após a biópsia por agulha grossa²⁰.

Conclusões

O angiossarcoma mamário é doença rara; ocorre principalmente após o tratamento conservador para câncer de mama, com radioterapia adjuvante, mas também em pacientes acometidas por linfedema pós-cirurgia conservadora ou mastectomia.

Os aspectos clínicos, mamográficos e ultrassonográficos não proporcionam o diagnóstico, que geralmente é feito por biópsia cirúrgica. A extensão das lesões de pele e o grau de diferenciação histológica do tumor são fatores prognósticos importantes.

Com base no relato do caso constatado em nosso serviço recomendamos acompanhamento periódico e freqüente de todas as pacientes que foram submetidas a tratamento conservador para câncer mamário, complementado por radioterapia, e também daquelas que apresentam linfedema, pois a incidência de angiossarcoma embora baixa é 10 vezes maior que a de outros cânceres de mama.

Referências Bibliográficas

1. Enzinger FM, Weiss SW. Malignant vascular tumors. In: Enzinger FM, Weiss SW, editors. Soft tissue tumors. 3rd ed. St Louis: Mosby; 1995. p.641-78.
2. Marchal C, Weber B, de Lafontan B, Kesbeut M, Mignotte H, du Chatelard PP, et al. Nine angiosarcomas after conservative treatment for breast carcinoma: survey from French Comprehensive Cancer Centres. [Review] Int J Radiat Oncol Biol Phys. 1999; 44:113-9.
3. Camargo WAA, Piato S, Marques AMS. Reticulosarcoma bilateral de mama e gravidez. Estudo de um caso. Arq Méd Hosp Fac Cienc Méd Santa Casa São Paulo. 1968; 14:29-37.
4. Naka N, Ohsawa M, Tomita Y, Kanno H, Uchida A, Myoui A, et al. Prognostic factors in angiosarcoma: a multivariate analysis of 55 cases. J Surg Oncol. 1996; 61:170-6.
5. Donnell RM, Rosen PP, Lieberman PH, Kaufman RJ, Kay S, Braun DW Jr, et al. Angiosarcoma and the other vascular tumours of the breast. Am J Surg Pathol. 1981; 5:629-42.
6. Stout AP. Hemangio-endothelioma: a tumor of blood vessels featuring vascular endothelial cells. Ann Surg. 1943; 118:445-64.
7. Blanchard DK, Reynolds CA, Grant CS, Donohue JH. Primary nonphyllodes breast sarcomas. Am J Surg. 2003; 186:359-61.
8. Rodriguez-Bujaldon A, Vazquez-Bayo MC, Galan-Gutierrez M, Jimenez-Puya R, Velez Garcia-Nieto A, et al. Angiosarcoma sobre linfedema crônico. Actas Dermosifiliogr. 2006; 97:525-8.
9. Rao J, DeKoven JG, Beatty JD, Jones G. Cutaneous angiosarcoma as a delayed complication of radiation therapy for carcinoma of the breast. [Review] J Am Acad Dermatol. 2003; 49:532-8.
10. Chen KT, Kirkegaard DD, Bocian JJ. Angiosarcoma of the breast. Cancer. 1980; 46:368-71.
11. Kiluk JV, Yeh KA. Primary angiosarcoma of the breast. Breast J. 2005; 11:517-8.

12. Otis CN, Peschel R, Mc Kham C, Merino MJ, Duray PH. The rapid onset of cutaneous angiosarcoma after radiotherapy for breast carcinoma. *Cancer*. 1986; 57: 2130-4
 13. Gherardi G, Rossi S, Perrone S, Scanni A. Angiosarcoma after breast-conserving therapy: fine-needle aspiration biopsy, immunocytochemistry, and clinicopathologic correlates. *Cancer*. 2005; 105:145-51.
 14. Kinderryte R, Alisauskaite L, Juodzbalienė EB, Juozaityte E. [Angiosarcoma of the breast: a case report and literature review]. *Medicina (Kaunas)*. 2006; 42:580-5.
 15. Mano MS, Fraser G, Kerr J, Gray M, Evans V, Kazmi A. Radiation-induced angiosarcoma of the breast shows major response to docetaxel after failure of anthracycline-based chemotherapy. *Breast*. 2006; 15:117-8.
 16. Drijkoningen M, Tavassoli F, Magro G, Eusebi V, Devouassoux-Shisheboran M, Bellocq JP, et al. Mesenchymal tumors. In: Tavassoli FA, Devilee P, editors. *Pathology and genetics of tumours of the breast and female genital organs*. WHO Classification of tumors. Lyon: IARC Press; 2003. p. 89-103. [WHO Classification of Tumors]
 17. Poellinger A, Landt S, Diekmann F, Guski H, Bick U. Rapid growth of an exophytic angiosarcoma of the breast. *Breast J*. 2006; 12:80-2.
 18. Kelly NP, Siziopikou K. Pathologic quiz case: a 68-year-old woman with bluish discoloration of the skin of the breast. *Arch Pathol Lab Med*. 2002; 126:989-90.
 19. Fodor J, Orosz Z, Szabo E, Slyok Z, Polgar C, Zaka Z, et al. Angiosarcoma after conservation treatment for breast carcinoma: our experience and a review of the literature. [Review] *J Am Acad Dermatol*. 2006; 54:499-504.
 20. O'Donnell ME, Scally N, Carson J, Kenny B, Whiteside MC. Angiosarcoma: a difficult diagnosis. *Hosp Med*. 2005; 66:428-30.
-

Data de recebimento: 23/02/2007

Data de Aprovação: 10/10/2007