

ANGIOSSARCOMA RADIOINDUZIDO EM MAMA: RELATO DE CASO

Radiation-Induced Breast Angiosarcoma: Case Report

Ana Luiza Carneiro Binotto¹, Simone Felitti², Larissa Carvalho Lopes de Paula³, Mateus dos Santos Silva⁴, Vitor Roque Dini⁵

¹⁻⁵Hospital Universitário São Francisco (HUSF), Centro de Oncologia. Bragança Paulista - SP.

Resumo

Introdução: Sarcomas de mama representam menos de 1% das neoplasias de mama e, dentre seus subtipos histológicos, temos os angiossarcomas. Angiossarcomas podem ser de origem primária ou secundária, que podem ocorrer após tratamento radioterápico, com apresentação entre 3 a 12 anos após exposição. São doenças raras, de prognóstico ruim e alta taxa de recorrência. **Relato de caso :** Mulher, 75 anos, diagnosticada com neoplasia de mama em 2016, Ec IIB, luminal B. Operada *up front*, realizou quimioterapia e radioterapia adjuvante em serviço vinculado ao Sistema Único de Saúde e evoluiu com metástase óssea em 2021. Iniciou tratamento paliativo com hormonioterapia e evoluiu com metástases hepáticas e progressão de doença óssea em 2023, sendo trocado tratamento para capecitabina. Devido toxicidade, trocada quimioterapia paliativa para paclitaxel. Após 9º ciclo, paciente evoluiu com progressão de doença hepática de alto volume, ao passo em que surgiu nodulação em mama esquerda, com rápida evolução para surgimento de lesões planas arroxeadas circunscritas. Optado por biópsia, que confirmou angiossarcoma. Após poucos dias, surgiu nova lesão em borda de ferida operatória, sendo optado por mastectomia esquerda. O anatomopatológico e estudo imunohistoquímico reforçam diagnóstico de angiossarcoma. Paciente retorna ao tratamento oncológico paliativo após boa recuperação cirúrgica. **Conclusão:** Este caso busca auxiliar no reconhecimento precoce dos angiossarcomas, doença que comumente tem apresentação clínica inicial inocente. No caso relatado, o desafio se tornou ainda maior devido progressão de neoplasia de mama com alto volume de doença hepática, exigindo conduta cirúrgica rápida a fim de evitar deterioração clínica da paciente.

Palavras-chave: Angiossarcoma, Sarcomas, Radiação, Imunohistoquímica.

Abstract

Background: Breast sarcomas represent less than 1% of breast neoplasms, and among their histological subtypes, we have angiosarcomas. Angiosarcomas can be primary or secondary, with secondary cases occurring after radiotherapy treatment, presenting between 3 to 12 years post-exposure. They are rare diseases with a poor prognosis and a high recurrence rate. **Case report:** A 75-year-old woman was diagnosed with breast cancer in 2016, classified as stage IIB, Luminal B. She underwent initial primary surgery, followed by adjuvant chemotherapy and radiotherapy at a public health service, and developed bone metastasis in 2021. She started palliative treatment with hormone therapy and later developed liver metastases and progression of bone disease in 2023, leading to a change in treatment to capecitabine. Due to toxicity, her palliative chemotherapy was switched to paclitaxel. After the 9th cycle, she experienced progression of high-volume liver disease, and a nodule appeared in her left breast, which rapidly evolved into circumscribed purple, flat lesions. A biopsy was performed, confirming angiosarcoma. Days later, a new lesion appeared at the edge of her surgical scar, leading to the decision for a left mastectomy. The pathological and immunohistochemical studies confirmed the diagnosis of angiosarcoma. The patient returned to palliative oncological treatment after a good surgical recovery. **Conclusion:** This case aims to assist in the early recognition of angiosarcomas, a disease that often presents with an innocuous initial clinical appearance. In this reported case, the challenge was even greater due to the progression of breast cancer with extensive liver disease, requiring prompt surgical intervention to prevent clinical deterioration of the patient.

Keywords: Angiosarcoma, Sarcomas, Radiation, Immunohistochemistry.

Introdução

Sarcomas de mama representam menos de 1% das neoplasias de mama e possuem diferentes subtipos histológicos, como fibrossarcomas, fibrohistiocitomas malignos e angiossarcomas¹. Estes últimos são mais frequentes de se apresentarem na mama, embora possam ocorrer em diferentes localizações².

Angiossarcomas de mama representam uma entidade de tumores malignos raros e altamente agressivos oriundos de células endoteliais. Podem ser de origem primária (de novo) ou secundária³, com características clínicas heterogêneas. Os tumores primários representam menos de 0,04% das neoplasias malignas de mama e costumam acometer o parênquima mamário de mulheres por volta da 3ª e 4ª décadas de vida, com ainda mais raro acometimento cutâneo^{4,5}. Os angiossarcomas secundários, por sua vez, podem ocorrer em decorrência de tratamento radioterápico prévio ou por linfedema crônico, este último associado à Síndrome de Stewart-Treves⁴.

Angiossarcomas induzidos por radioterapia são definidos por 3 características: localização em campo de radioterapia prévia, latência de anos após radiação e diferente histologia em relação à neoplasia primária⁶. Ocorrem em pacientes mais idosas (entre 67-71 anos de idade), após intervalo entre radiação e diagnóstico de angiossarcoma variando entre 3 e 12 anos, sendo a maioria após 6 anos da radioterapia, e associado a mau prognóstico e alta taxa de recorrência^{3,4,6}. Tem a via hematogênica como a principal forma de disseminação, com maior ocorrência de metástases para sítio pulmonar⁴.

Objetivo

Apresentar o desafio diagnóstico e manejo de angiossarcoma secundário em mama, induzido por radiação, em paciente em vigência de tratamento oncológico por neoplasia de mama estágio metastática em progressão.

Método

O presente estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa da Universidade São Francisco sob o número de parecer 7.608.380 (CAAE: 88927425.6.0000.5514), de acordo com a Resolução n.º 466/1210⁷ do Conselho Nacional de Saúde. A paciente recebeu informações sobre o estudo, concordou em participar e assinou o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE).

Relato do Caso

Mulher de 75 anos, com história pregressa de hipotireoidismo, iniciou investigação oncológica em serviço do Sistema Único de Saúde após achado de nódulo BIRADS 4 em mamografia de junho/2016, assintomático. Em 02/12/2016 realizou biópsia através de tumorectomia à esquerda, confirmando lesão de 2,5x1,5x1,0cm com diagnóstico de carcinoma ductal invasivo, grau histológico II, luminal B (HER2 0, RE100%, RP 70%, KI67 25%).

Optado por cirurgia *up front*, com quadrantectomia à esquerda e esvaziamento axilar ocorrida em 15/04/2017, cujo anatomopatológico confirmou diagnóstico de carcinoma ductal invasivo, grau histológico III, lesão medindo 3,7 cm no maior eixo, margens negativas, sem invasão angiolinfática ou perineural, com metástase em 1 de 2 linfonodos sentinelas avaliados e em nenhum dos 24 linfonodos axilares avaliados, estabelecendo estadiamento pT2 pN1, luminal B após avaliação de imunohistoquímica. Completado estadiamento sistêmico com tomografias de tórax, abdome total e cintilografia óssea, confirmando Ec IIb.

Recebeu tratamento adjuvante com esquema AC (doxorrubicina e ciclofosfamida) por 4 ciclos, seguido de paclitaxel semanal por 12 semanas, concluído em janeiro de 2018. Após, iniciou bloqueio hormonal com tamoxifeno e realizou radioterapia adjuvante de 20/02/2018 a 02/04/2018.

Em fevereiro de 2021 apresentou elevação de marcador tumoral, sendo optado por nova investigação radiológica por suspeita de recidiva. Exame de cintilografia óssea trouxe resultado compatível com alta probabilidade de metástase óssea em L4. Em virtude de dificuldades do sistema público potencializados pela pandemia de Covid-19, não foi possível realizar nova biópsia. Optou-se, então, pela troca do bloqueador hormonal para anastrozol. Contraindicada radioterapia local devido ausência de sintomas ou risco de fratura. Permaneceu em uso de anastrozol até março de 2023, quando paciente iniciou quadro algico ósseo importante, elevação de marcador tumoral e de enzimas canaliculares e tomografia de abdome total contrastada e cintilografia óssea confirmaram progressão de doença óssea e surgimento de lesões hepáticas de até 2,6cm.

Iniciou 1ª linha de quimioterapia paliativa com capecitabina e foi encaminhada para radioterapia antiálgica em região coxofemoral direita e esterno. Após 7 ciclos de capecitabina e toxicidade de síndrome-mão-pé controlável, nova cintilografia óssea evidenciou surgimento de lesões em dois arcos costais e 3ª vértebra torácica. Diante da ausência de sintomas relacionados, oncologista considerou resultado como oligoprogessão e optou por encaminhá-la à radioterapia, mantendo capecitabina. Realizou radioterapia remissiva em T3, com dose de 3000cGy.

Em novembro de 2023, no entanto, evolui com síndrome mão-pé grau 3. Trocado esquema terapêutico para paclitaxel semanal como 2ª linha de quimioterapia paliativa. Exame de controle em abril de 2024 mostrou estabilidade de lesões preexistentes, sem novas lesões, porém com surgimento de apenas um foco de doença em arco costal, mas sem sintomas relacionados. Mantido tratamento, pois doença foi considerada controlada.

Ao momento em que completou 9 ciclos de paclitaxel, paciente realizou tomografia de abdome total com contraste mostrando ausência de lesões hepáticas. Ademais, naquele momento evoluía com neuropatia fixa e expressou à equipe médica desejo de interromper tratamento oncológico. Diante disso e em consenso comum com a paciente, foi optado pela desintensificação do tratamento, retornando ao uso de bloqueio hormonal com fulvestranto.

Após 4 meses do uso desta medicação, em 25 de novembro de 2024, paciente relatou surgimento de nodulação arroxeada com centro ulcerado em mama esquerda às 6h, de surgimento há poucos dias (Figura 1A).

Optou-se inicialmente por vigilância, porém em consulta seguinte, havia no local 2 lesões planas circulares, indolores, de aproximadamente 1 cm cada (Figura 1B). Foi encaminhada ao ambulatório da mastologia para avaliação e biópsia.

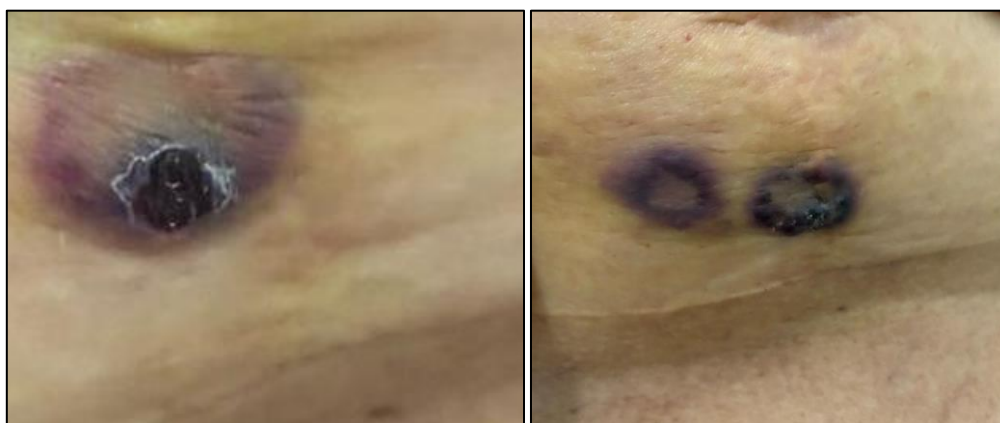


Figura 1 - (A) Lesão ulcerada inicial em novembro/2024; (B) Evolução de lesão em dezembro/2024. Durante período de espera pela biópsia, a ultrassonografia da mama solicitada evidenciou imagem no subcutâneo, alongada, de limites definidos, às 6h, medindo 1,7x0,3x1,4 cm (BIRADS 4), sem linfonodomegalias axilares.

Fonte: Acervo do Serviço.

Ao mesmo tempo, a paciente foi reavaliada pela Oncologia, que identificou importante progressão de doença. Foi visualizado aumento do volume de metástases ósseas, com surgimento de novas lesões em bacia e calota craniana, além de tomografia de abdome mostrar surgimento de múltiplas lesões hepáticas de até 8 cm e haver elevação importante de enzimas canaliculares. No entanto, a paciente permanecia assintomática.

A biópsia excisional foi realizada em 12/02/2025, com resultado de anatomopatológico de angiossarcoma grau 1 com margens livres, de 3,1cm. Poucos dias após a realização da biópsia, a paciente já apresentou recidiva de lesões arroxeadas na borda da cicatriz. Sendo assim, equipe de oncologia e mastologia entraram em comum acordo sobre realização de mastectomia radical esquerda, visto agressividade da doença e lesão de evolução local rápida, além de paciente assintomática em relação à doença sistêmica secundária à neoplasia de mama.

Em 11/03/2025 foi submetida à mastectomia esquerda, com anatomopatológico positivo para angiossarcoma grau 1, com lesão de 3,5cm e margens livres. A imunohistoquímica evidenciou presença de lesão em pele compatível com neoplasia maligna dérmica constituída por canais vasculares

anastomosantes, estes revestidos por células endoteliais com núcleos hipercromáticos, atípicos. O estudo revelou expressão de ERG, confirmando histogênese endotelial das células neoplásicas e positividade para c-MYC e CD-31, compatível com angiossarcoma (Figuras 2 e 3).

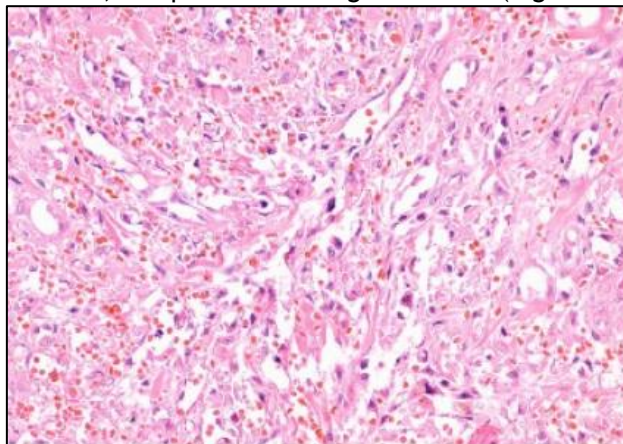


Figura 2 - Anatomia patológica de mastectomia esquerda.

Fonte: Acervo do Serviço.

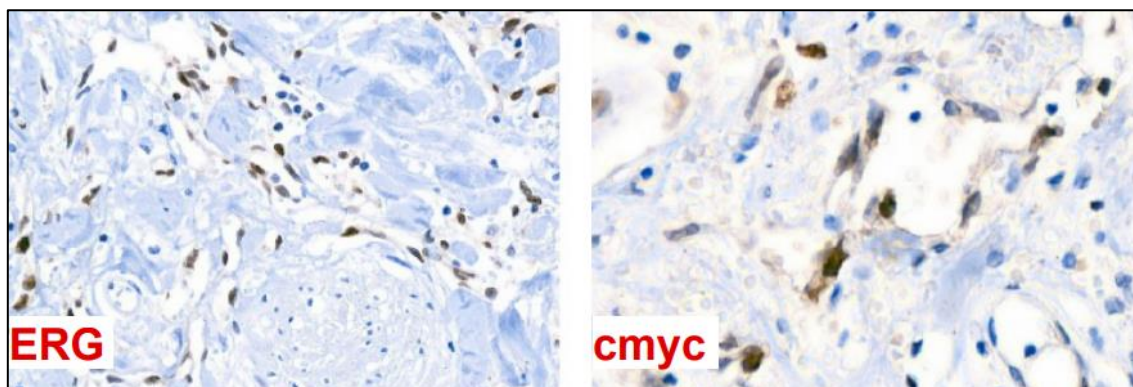


Figura 3 - Estudo imunohistoquímico mostrando positividade para oncogene ERG e c-MYC.

Paciente retornou em consulta na Oncologia com boa recuperação cirúrgica, porém queixando-se de sintomas relacionados à doença sistêmica, como náuseas, vômitos, dor abdominal, além de apresentar hepatomegalia ao exame físico. Optou-se, então, por retornar à quimioterapia, desta vez com uso de doxorubicina lipossomal, de forma a tentar restabelecer controle de doença e proporcionar melhora dos sintomas.

Fonte: Acervo do Serviço.

Discussão

A importância da radioterapia adjuvante nos casos de câncer de mama em estádios iniciais com o objetivo de reduzir o risco de recidiva locorregional e aumento das taxas de cirurgia conservadora da mama já é muito bem fundamentada⁸, porém pode resultar em processos oncogênicos tardios.

É de conhecimento da sociedade médica a relação entre surgimento de cânceres e exposição à radiação ionizante. Embora quaisquer tipos de tumor possam incidir, a maior prevalência está centrada no diagnóstico de sarcomas².

A heterogeneidade dos angiossarcomas de mama pode dificultar seu diagnóstico. É mais comum que angiossarcomas primários tenham características mais pronunciadas, como com a presença de massas palpáveis, de crescimento acelerado, plenitude e edema da mama. Os angiossarcomas secundários, porém, podem ter apresentação clínica inocente. São exemplos de manifestações clínicas: hematoma indolor, único ou multifocal, erupção cutânea eczematosa, placas infiltrativas ou nódulos adjacentes à área irradiada^{4,9,10}. Diante disso, têm diagnóstico mais difícil.

Quando optado pela investigação radiológica, esta comumente sugere alterações não específicas, como espessamento cutâneo e assimetria focal, ou correlacionadas a alterações

secundárias ao tratamento prévio, fato que corrobora para ainda maior dificuldade diagnóstica e reforça a importância da realização de biópsias diante da dúvida clínica.

O diagnóstico de angiossarcoma pode ser feito por punção por agulha fina (PAAF) ou biópsia de agulha de núcleo e o sangramento excessivo pode ser indicativo da presença deste tumor, que é altamente vascularizado. A análise histopatológica apresenta formações vasculares irregulares evidentes, com núcleos hipercromáticos e irregulares. A avaliação por imunohistoquímica é positiva para o marcador endotelial CD31, indicador mais sensível e específico de proliferação angiogênica, e negativa para CK (importante para distinção dos carcinomas)¹¹. Além disso, as lesões também irão apresentar coloração positiva para os marcadores vasculares Fator VIII e Fli1, e geralmente são fracamente positivas para CD34⁴.

Diante do diagnóstico, o tratamento cirúrgico ainda é o padrão. No entanto, a baixa incidência ocasiona a falta de estudos randomizados que comparem benefício da mastectomia em relação à cirurgia conservadora. Sendo assim, mastectomia total com ou sem avaliação linfonodal costuma ser o tratamento de escolha, reservando a opção de tratamento conservador para lesões muito pequenas⁴.

Ainda que seja uma doença de prognóstico ruim e alta taxa de recorrência, estudos realizados não demonstraram eficácia comprovada do uso de quimioterapia prévia ou adjuvante^{3,9}, porém séries de casos sugerem que angiossarcomas são relativamente sensíveis a taxanos e antraciclinas¹¹.

Conclusão

Este caso tem por objetivo auxiliar no reconhecimento precoce dos angiossarcomas em fase inicial. Diante de lesões com características benignas, torna-se essencial ter atenção às queixas trazidas em consulta e indicar biópsia diante de suspeita. No caso apresentado, no qual a paciente apresentava em concomitância uma neoplasia mamária metastática em progressão com alto volume de doença hepática, o diagnóstico e a abordagem cirúrgica rápidas foram essenciais a fim de evitar sua deterioração clínica e a disseminação do angiossarcoma.

Referências

1. Hodgson NC, et al. Angiosarcomas of the breast: a review of 70 cases. *Am J Clin Oncol*. 2007 Dec;30(6):529-534. doi: <https://doi.org/10.1097/COC.0b013e3181131d62>
2. Hadj-Hamou N-S, et al. A transcriptome signature of endothelial lymphatic cells coexists with the chronic oxidative stress signature in radiation-induced post-radiotherapy breast angiosarcomas. *Carcinogenesis*. 2012;0(0):1-7. doi: <https://doi.org/10.1093/carcin/bgs155>
3. Alves I, Marques JC. Radiation-induced angiosarcoma of the breast: a retrospective analysis of 15 years' experience at an oncology center. *Radiol Bras*. 2018;51(5):281-286. doi: <https://doi.org/10.1590/0100-3984.2017.0129>
4. Arora TK, et al. Primary and secondary angiosarcoma of the breast. *Gland Surg*. 2014;3(1):28-34. doi: <https://doi.org/10.3978/j.issn.2227-684X.2013.12.03>
5. Torres KE, et al. Long-term outcomes in patients with radiation-associated angiosarcomas of the breast following surgery and radiotherapy for breast cancer. *Ann Surg Oncol*. 2013;20(4):1267-1274. doi: [10.1245/s10434-012-2755-y](https://doi.org/10.1245/s10434-012-2755-y)
6. Silva J, Pereira M, Lima C. Angiosarcoma of the breast: a clinicopathologic analysis of cases from the last 10 years. *Ann Diagn Pathol*. 2009;13(2):89-94. doi: [10.1016/j.anndiagpath.2009.02.001](https://doi.org/10.1016/j.anndiagpath.2009.02.001)
7. Conselho Nacional de Saúde (BR). Resolução nº 466/2012. Aprova as diretrizes e normas regulamentadoras de pesquisas envolvendo seres humanos. *Diário Oficial da União*. Brasília (DF); 2013 Jun 13; Seção 1:59.
8. Kirova YM, et al. Radiation-induced sarcomas after radiotherapy for breast carcinoma. *Cancer*. 2005;104(4):669-890. doi: <https://doi.org/10.1002/cncr.21223>
9. Seinen JM, et al. Radiation-Associated Angiosarcoma After Breast Cancer: High Recurrence Rate and Poor Survival Despite Surgical Treatment with R0 Resection. *Ann Surg Oncol*. 2012;19:2700-2706. doi: [10.1245/s10434-012-2310-x](https://doi.org/10.1245/s10434-012-2310-x)
10. Cruvinel SS, et al. Angiossarcoma cutâneo e suas peculiaridades. *Rev Bras Cir Plast*. 2020;35(1):129-132. doi: <https://doi.org/10.5935/2177-1235.2020RBCP0021>
11. Verdura V, et al. A new case of radiation-induced breast angiosarcoma. *Int J Surg Case Rep*. 2019;60:152-155. doi: <https://doi.org/10.1016/j.ijscr.2019.06.006>