

Angiosarcoma radioinducido de mama. Dos casos de una patología infrecuente

Radiotherapy-induced breast agiosarcoma. Two cases of a rare disease



Rodríguez Martín, B.

Rodríguez-Martín, B.*, Ruiz-López, N.*, Bernardo-Vega, R.***, Álvarez-García, R.*,
Robla-Costales D.*, García del Pozo E.*, Diago-Santamaría M.V.**,
Álvarez-Vicente E.*, Linares-Pintos, F.****

Resumen

El angiosarcoma radioinducido de mama es una patología poco frecuente que se da en pacientes sometidas a radioterapia después de un proceso tumoral maligno tratado con cirugía, ya sea radical con mastectomía o conservadora.

Presentamos 2 casos con diferentes características. El primero corresponde a una paciente joven sometida a cirugía conservadora, radioterapia y reconstrucción, y el segundo una paciente de edad avanzada con desarrollo de angiosarcoma sobre lecho de radioterapia preoperatoria y mastectomía. En ambos casos detallamos la actitud quirúrgica llevada a cabo de forma conjunta por los Servicios de Cirugía Plástica y Cirugía General y el tratamiento adyuvante por parte del Servicio de Oncología.

Abstract

Radiation-induced breast angiosarcoma is a rare disease which occurs in patients submitted to radiotherapy after a malignant tumour treated with conservative surgery or mastectomy.

We report 2 cases with different characteristics. The first one is a young patient with conservative surgery, radiotherapy and reconstruction. The second case is an old patient who developed an angiosarcoma after preoperative radiotherapy and mastectomy. In both cases, the surgical attitude by the Plastic Surgery and General Surgery is detailed, and the adjuvant treatment by Oncology.

Palabras clave Cáncer de mama, Angiosarcoma, Radioterapia, Tumores radioinducidos

Nivel de evidencia científica V

Key words Breast cancer, Angiosarcoma, Radiotherapy, Radioinduced tumours.

Level of evidence V

* Médico Adjunto, Servicio de Cirugía Plástica, Estética y Reparadora, Complejo Hospitalario Universitario de León (CAULE), León, España.

** Médico Adjunto, Servicio de Cirugía General y del Aparato Digestivo, Complejo Hospitalario Universitario de León (CAULE), León, España.

*** Médico Adjunto, Servicio de Ginecología y Obstetricia, Hospital Universitario Río Hortega, Valladolid, España.

**** Jefe de Servicio de Cirugía Plástica, Estética y Reparadora, Complejo Hospitalario Universitario de León (CAULE), León, España.

Introducción

Los angiosarcomas son tumores malignos agresivos que derivan de células endoteliales, y afectan de forma preferente a la glándula mamaria, hígado, hueso y músculo estriado (1). Constituyen el 1% de todos los sarcomas de partes blandas (2), variando su incidencia relativa entre el 2,7 y el 9,1% (3,4).

Existen 3 tipos de angiosarcomas según su etiología (3):

- Angiosarcoma primario: se trata de una entidad rara que constituye el 0,04% de las neoplasias mamarias (4). Se desarrolla en mujeres jóvenes (de entre 20-40 años) sin historia previa de cáncer de mama.
- Angiosarcoma secundario a linfedema crónico: descrito en 1948 por Stewart Treves (5,6) es una neoplasia maligna relacionada con linfedemas de larga evolución principalmente en casos de mastectomía con linfadenectomía axilar, aunque puede aparecer en relación con otras causas de linfedema crónico.
- Angiosarcoma radio inducido: la relación de los sarcomas con la radioterapia se conoce desde 1902; Cahan (7) y Arlen (8) lo describen como aquel tumor maligno que se desarrolla en el campo de radioterapia con una latencia mínima desde la misma de 5 años e histológicamente compatible con un sarcoma de origen vascular, distinto por tanto de la neoplasia primaria. Se desarrolla en mujeres mayores, con una mediana de edad de 70 años (36-90 años), con una incidencia de 0,1-0,2%, una alta recurrencia y una baja tasa de supervivencia tras el diagnóstico, de entre 1,9 y 2,1 años (9).

Presentamos 2 casos muy diferentes de angiosarcoma radioinducido de mama: una paciente joven tratada con cirugía conservadora y radioterapia posterior, y una paciente de edad avanzada sometida a radioterapia adyuvante y mastectomía. Especificamos las características del cáncer de mama primario en estas pacientes, la evolución posterior a angiosarcoma y el tratamiento realizado de forma conjunta por los Servicios de Cirugía General, Oncología (Médica y Radioterápica) y Cirugía Plástica.

Material y método

CASO 1. Mujer diagnosticada a los 36 años de carcinoma de mama derecha sin antecedentes personales ni familiares de interés. Fue intervenida en 2001, realizándose cuadrantectomía ínfero-interna con linfadenectomía axilar derecha. La anatomía patológica confirmó la presencia de un carcinoma ductal infiltrante con axila positiva, estadio T1c N1 M0. Recibió tratamiento adyuvante con quimioterapia, hormonoterapia con antiestrógeno (tamoxifeno) y radioterapia. Las dosis empleadas fueron de 50 Gy en lecho quirúrgico, 14 Gy en axila, y 5 Gy en regiones supra e infraclaviculares. La paciente terminó el tratamiento 7 meses después.

Acudió a valoración por el Servicio de Cirugía Plástica en 2008, presentando deformidad de la mama tratada y asimetría con hipertrofia moderada y ptosis de la mama contralateral (Fig.1). Presentaba también un nevus gigante congénito en hombro y extremidad superior derechos (Fig. 2), lado homolateral al tumor, que se biopsió con resultado de nevus melanocítico congénito atípico.

Fue intervenida quirúrgicamente realizándose mamoplastia de simetrización-reducción según técnica de Mckissock, con postoperatorio inmediato sin incidencias y presentando únicamente en los meses posteriores ligera retracción de polo inferior de la mama radiada (Fig. 3). También fue sometida a varias intervenciones para extirpación parcial seriada del nevus, tras descartarse la idea original de expansión y extirpación en un sólo tiempo.

Durante el seguimiento, y 9 años después de haber acabado la radioterapia inicial, la paciente presentó una lesión con aspecto de hematoma superficial en la mama radiada sin que refiriera traumatismo previo, con signos inflamatorios en el resto del tejido y con eco-mamografía sugestiva de neoplasia avanzada; se completó el estudio con tomografía axial computerizada (TAC) tóraco-abdominal que no mostró enfermedad a distancia.

Se le practicó mastectomía derecha simple (Servicio de Cirugía General de referencia) con informe anatómopatológico definitivo de angiosarcoma de mama radioinducido (Fig. 4) de alto grado, con bordes libres, numerosas mitosis y atipias y Ki 67 mayor del 75%.

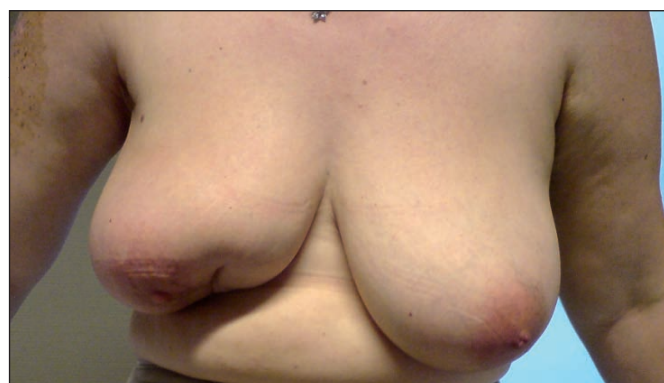


Fig. 1. Caso 1. A: Situación inicial de la paciente: cuadrantectomía ínfero-interna más linfadenectomía axilar derecha y radioterapia. Asimetría y ptosis de mama contralateral. B: Detalle de la deformidad de la mama derecha.



Fig. 2. Caso 1. Nevus gigante congénito en hombro y extremidad superior derecha.

Inició seguidamente tratamiento adyuvante con 4 ciclos de paclitaxel, pero debido a la aparición durante el 2º ciclo de una reacción anafiláctica, se decidió continuar con 3 ciclos de adriamicina.

Tras un periodo total de 11 meses desde la cirugía radical, la paciente fue remitida de nuevo a Cirugía Plástica por aparición de una recidiva en la cicatriz de mastectomía, motivo por el cual se realizó extirpación lesional con margen oncológico de 7 cm y cobertura con injerto laminar de piel parcial mallado 1:1,5 (Fig. 5).

El informe anatomopatológico confirmó la existencia de un nuevo angiosarcoma, pero en este caso era bien diferenciado (*score* 1), sin necrosis (*score* 0), grado I, de muy pequeño tamaño (no llega a 1 cm y no se especifica tamaño en el informe) y multifocal. Estas características hicieron que no se pudiera definir si se trataba de una recidiva o de un tumor residual sobre el proceso reparativo cicatricial.

La inmunohistoquímica detalló: citoqueratina AE1-AE3 negativa, EMA focalmente positivo y CD31 y CD34 positivos, confirmando neoplasia vascular.

En el postoperatorio inmediato, la paciente sufrió pérdida parcial del injerto (Fig. 6) que epitelizó completamente con curas tópicas en régimen ambulatorio (Fig. 7).

A partir de ese momento se realizaron revisiones trimestrales por parte de Cirugía General, Cirugía Plástica y Oncología.

A primeros de 2014 (16 meses tras la cirugía) se detectó cambio de coloración y textura de la piel adyacente al injerto. Tras varias biopsias, fue necesario realizar pruebas de inmunohistoquímica para confirmación dada la inespecificidad del tejido, diagnosticando definitivamente recidiva de angiosarcoma. Tras comprobar me-



Fig. 3. Caso 1. A: Imagen frontal a los 9 meses de postoperatorio de mamoplastia de reducción tipo McKissock en mama izquierda para simetrización. B: Lateral derecho. C: Lateral izquierdo.

dante estudio de extensión con TAC y tomografía por emisión de positrones (PET) que la recidiva era exclusivamente local, decidimos intervenir un mes después del descubrimiento de la lesión, realizando, en conjunto con la Unidad de Mama, la extirpación de la misma con márgenes mínimos de aproximadamente 3 cm (lesión difusa), y margen profundo que incluyó periostio de la 2ª, 3ª y 4ª costillas. Como cobertura, optamos por un colgajo de



Fig. 4. Caso 1. Angiosarcoma en mama derecha, 9 años después de la radioterapia.



Fig. 7. Caso 1. Postoperatorio a los 2 meses.

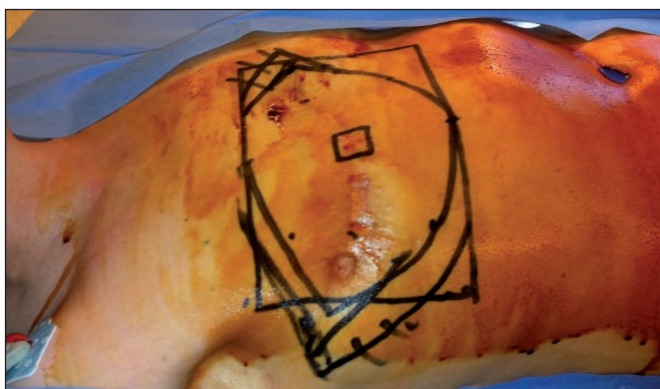


Fig. 5. Caso 1. Marcaje preoperatorio.

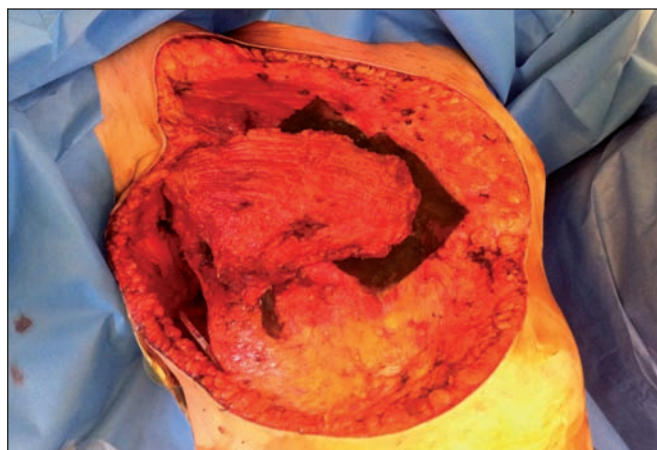


Fig. 8. Caso 1. Lesión reseca y cobertura con colgajo de dorsal ancho sobre parrilla costa.



Fig. 6. Caso 1. Postoperatorio a los 20 días.

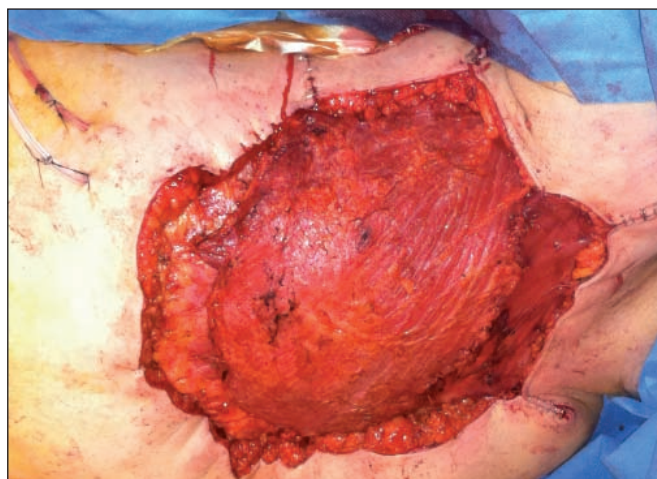


Fig. 9. Caso 1. Defecto antes de colocar injerto laminar de piel parcial mallado.

músculo dorsal ancho (Fig. 8 y 9) e injerto complementario de piel parcial mallado 1:1,5.

El resultado del estudio anatomopatológico fue negativo para márgenes laterales pero positivo para margen profundo y periostio.

Seis semanas después de la intervención la paciente comenzó tratamiento con quimioterapia paliativa. En el momento actual, 3 años después del diagnóstico inicial, la paciente continúa en tratamiento por persistencia de enfermedad locorregional.

CASO 2. Mujer sin antecedentes personales ni familiares de interés, diagnosticada en noviembre de 2004, a los 69 años de edad, de carcinoma multicéntrico bilateral de mama, localmente avanzado en mama derecha. Se le administró de forma neoadyuvante poliquimioterapia (docetaxel, adriamicina y ciclofosfamida) y radioterapia, con dosis total de 50 Gy sobre lecho mamario, cadenas supra e infraclaviculares y ápex axilar izquierdos.

A los 6 meses del diagnóstico, y tras terminar la radioterapia, se le realizó mastectomía radical modificada y linfadenectomía axilar bilateral. El estudio anatómopatológico confirmó la existencia de un carcinoma ductal infiltrante multicéntrico con axila izquierda positiva, T1 N0 M0 en mama derecha y T2 N2 M0 en mama izquierda. Como hormonoterapia postoperatoria se le administró anastrozol (inhibidor de aromatasa).

A los 7 años de finalizar la radioterapia, mediados de 2012, la paciente desarrolla un nódulo violáceo sobre el lecho de mastectomía izquierda, de rápido crecimiento y con múltiples lesiones adyacentes. El Servicio de Dermatología realiza biopsia de la lesión a los 6 meses, resultando un angiosarcoma cutáneo postradioterapia, moderadamente diferenciado (*score* 2), con 7 mitosis por 10 campos (*score* 1), sin necrosis (*score* 1), grado II (Fig. 10). La inmunohistoquímica reveló: citoqueratina AE1-AE3 negativa, CD34 y CD31 intensamente positivos y Factor VIII moderadamente positivo.

Dadas las grandes dimensiones de la lesión (unos 12 x 18 cm incluyendo 2 nódulos de 4 x 2 cm y 2 x 2 cm respectivamente) y las áreas de cambio de coloración violácea y verdosa) así como la satelitosis múltiple, se decide administrar quimioterapia preoperatoria con 3 ciclos de paclitaxel a dosis de 60 mg/m² en esquema semanal, evidenciándose reducción tumoral con disminución de los nódulos a 2 x 1 cm y 1 cm y mejoría clínica general de la lesión, con desaparición de la zona periférica verdosa y atenuación de la zona violácea (Fig. 11).

Casi un año después de la aparición de esta nueva lesión, a mediados de 2013, se realizó en conjunto con el Servicio de Cirugía General la escisión en bloque del lecho de mastectomía (Fig. 12 y 13) incluyendo el músculo pectoral mayor y el área cutánea costal izquierda; el defecto resultante se cubrió con un colgajo muscular de dorsal ancho e injerto complementario de piel parcial mallado 1:1,5 (Fig. 14).

El estudio anatómopatológico fue similar a la biopsia, con afectación únicamente de dermis superficial y confirmación de márgenes libres tanto en profundidad a 8 mm como laterales e inferior a 38 mm. El postoperatorio cursó con normalidad (Fig. 15).

A los 8 meses la paciente desarrolló recidiva del angiosarcoma de crecimiento muy rápido (Fig. 16), que se trató de forma paliativa en monoterapia con paclitaxel dada la buena respuesta previa, a pesar de lo cual, la paciente falleció 3 meses después.



Fig. 10. Caso 2. A: Situación inicial de la paciente: angiosarcoma aparecido 7 años después de radioterapia en mama izquierda tras mastectomía radical modificada y linfadenectomía axilar bilateral. B: Oblicua izquierda.



Fig. 11. Caso 2. A: Imagen tras el primer ciclo de quimioterapia adyuvante. B: Imagen tras el tercer ciclo.





Fig. 12. Caso 2. Marcaje preoperatorio para mastectomía radical.

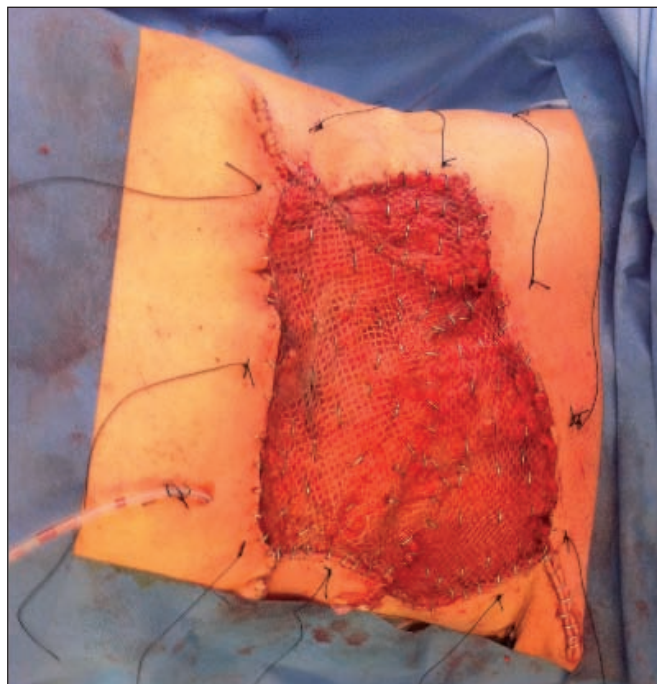


Fig. 14. Caso 2. Cobertura con colgajo de músculo dorsal ancho más injerto de piel parcial mallado 1:1,5.

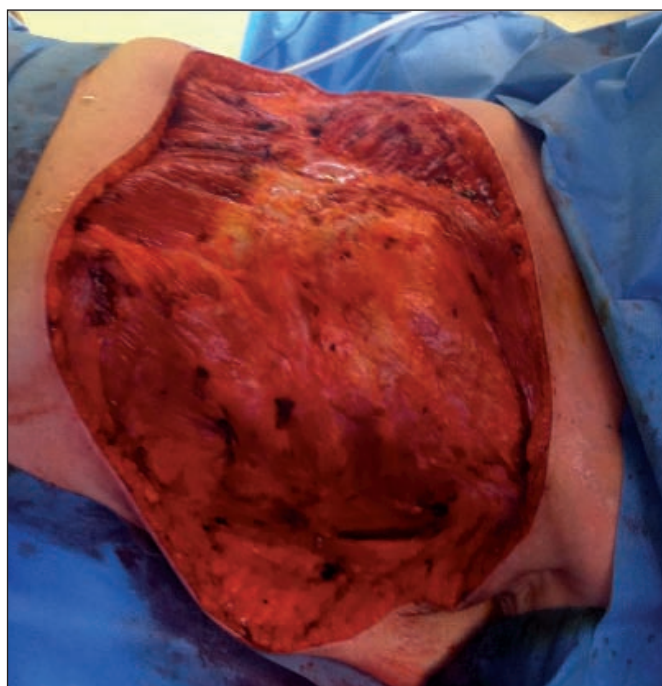


Fig. 13. Caso 2. Resección con exposición de parrilla costal.



Fig. 15. Caso 2. Postoperatorio a los 4 meses.



Fig. 16. Caso 2. Postoperatorio a los 9 meses con recidiva del angiosarcoma.

Discusión

La radioterapia adyuvante desempeña un papel relevante en la prevención local de las recidivas tumorales, y ahora también en el control de la afectación axilar; los sarcomas radioinducidos constituyen una complicación poco frecuente de la radioterapia pero con muy mal pronóstico.

El angiosarcoma radioinducido de mama es un tumor maligno muy agresivo que aparece en pacientes con neoplasias mamarias en las que se ha empleado radioterapia como tratamiento adyuvante, con una latencia desde la misma de unos 7 años (menor que en otras neoplasias radioinducidas

donde la latencia media es de 30 años), aunque pueden aparecer de forma más precoz (entre los 3 y los 25 años) (3).

Schmidt describió por primera vez en 1887 un angiosarcoma y Cahan (7) en 1948 estableció los 3 criterios necesarios para diagnosticar un angiosarcoma radioinducido (8):

1. Existencia de tratamiento previo con radioterapia al menos 5 años antes del desarrollo del sarcoma.
2. Aparición del tumor dentro del campo de radioterapia.
3. Existencia de una histología diferente entre el sarcoma y el tumor primario que requirió radioterapia.

En nuestras pacientes se cumplen los 3 criterios, siendo el periodo de latencia de 9 y 7 años respectivamente, se afectan los lechos de radioterapia y el estudio anatómopatológico confirmó la existencia de angiosarcoma inducido por radioterapia de alto y medio grado.

El primer caso de angiosarcoma tras mastectomía y radioterapia fue descrito en 1981 por Maddox (2). Aunque las publicaciones sobre angiosarcomas radioinducidos son escasas, en los últimos años ha aumentado la notificación de casos dado el creciente uso de radioterapia conjuntamente con cirugía conservadora de la mama. En la serie de Kirova, la más larga publicada de 35 casos (10), se observa que las pacientes que reciben radioterapia tienen un riesgo acumulativo de desarrollar un sarcoma en dicha zona 2 veces mayor que aquellas pacientes no radiadas, y 10 veces mayor respecto a la población general.

El diagnóstico de esta entidad es difícil. Se trata de una neoplasia infrecuente que se desarrolla en mujeres, en muchos casos sin seguimiento, ya que se consideran "curadas" de su cáncer de mama (3), y en las que el largo periodo de latencia no hace pensar en esta posibilidad diagnóstica.

La presentación clínica es muy diversa (11), ya sea en forma de pápulas o máculas violáceas, equimosis, máculas hipocromáticas, ulceración cutánea, etc, que en la mayor parte de los casos no se asocian a dolor ni a otra sintomatología acompañante, por lo que debe hacerse diagnóstico diferencial con otras entidades del tipo de las lesiones atípicas vasculares benignas o malignas como el hemangiopericitoma (12) que posee también una escasa caracterización histológica, carcinoma inflamatorio, infecciones como la actinomycosis (13) que simula un sarcoma de partes blandas, etc.

La resonancia magnética (RM) y la TAC son las técnicas de imagen de elección en la evaluación, seguimiento y búsqueda de una posible diseminación de la enfermedad. Las imágenes no son patognomónicas y puede ser difícil su interpretación, sobre todo cuando se quiere diferenciar entre un tumor primario y una recidiva basándose exclusivamente en ellas (14). Tampoco la mamografía muestra signos específicos, únicamente engrosamiento de la piel y áreas de mayor densidad de la glándula (5,9).

El diagnóstico definitivo se realiza mediante biopsia y estudio histológico, completados con la determinación de anticuerpos contra el factor VIII, Ulex Europeus, CD31 y CD34 (5,6).

En un primer momento estas lesiones pueden considerarse benignas, lo que también demora el diagnóstico. Algunos au-

tores hablan de cifras de falsos negativos de hasta el 33% (2,8); en estos casos se establece el diagnóstico definitivo con el seguimiento y la aparición de recurrencias (2).

Los casos que presentamos se iniciaron efectivamente como lesiones violáceas, indoloras y de crecimiento rápido. La paciente con cuadrantectomía y radioterapia era revisada regularmente por Cirugía General, pero en el caso de la de más edad, hubo retraso en el diagnóstico al ser remitida a Dermatología para valoración, realizándose la biopsia aproximadamente 6 meses después de la aparición de la lesión. La sospecha clínica es por tanto fundamental, y ante la presencia de una lesión vascular, un engrosamiento cutáneo o cambios en la coloración de la piel, en un área con radioterapia previa, debe realizarse una biopsia inmediata para llegar a un diagnóstico histológico definitivo e iniciar un tratamiento precoz (15).

No existen guías clínicas para el tratamiento del angiosarcoma radioinducido. Consideramos que la atención multidisciplinaria es fundamental para el seguimiento tras la cirugía y la valoración de tratamiento complementario apropiado.

Parece que la obtención de márgenes negativos en la extirpación quirúrgica es el factor pronóstico más importante de la enfermedad (4); por tanto, el tratamiento de elección sería una mastectomía simple y si fuera posible, la escisión de todo el campo de radioterapia (16), o la extirpación local amplia con márgenes de resección de como mínimo 3 cm (preferiblemente de 4-5 cm), incluyendo la fascia del músculo pectoral, o si fuera necesario, los músculos pectorales mayor y menor.

En nuestro primer caso, el tratamiento radical fue posible tanto al diagnóstico (mastectomía) como en la recidiva (margen de 7 cm incluyendo fascia pectoral). A pesar de ello, la segunda recidiva apareció en 16 meses. En la paciente con mastectomía previa no se consiguieron desde el principio márgenes de seguridad por la existencia de satelitosis en un área amplia, lo que hacía imposible la cirugía curativa.

La linfadenectomía axilar sistemática no está indicada ya que estos tumores no se diseminan por vía linfática; sólo se realiza si la axila es positiva ecográficamente y/o se confirma por punción-aspiración con aguja fina (PAAF).

El angiosarcoma radioinducido se caracteriza por presentar un alto grado de malignidad y un importante riesgo de recurrencia. Tanto el grado de diferenciación como el tamaño de la lesión marcan el pronóstico (9). El 73% de los angiosarcomas radioinducidos recurren, siendo en el 96% de los casos en forma de lesiones locales sobre el lecho del tumor o la cicatriz de mastectomía.

En nuestro caso 1, la primera recidiva apareció a los 11 meses en la cicatriz de mastectomía y la segunda a los 16 meses en la periferia del injerto cutáneo, debido probablemente a la cirugía más radical. En el caso 2, en el que se practicó cirugía extensa pero sólo de carácter paliativo, la primera recidiva apareció ya a los 8 meses.

La existencia de enfermedad metastásica en el momento del diagnóstico es excepcional, apareciendo solo en el 1% de los

casos e incrementándose al 13% en los casos de recurrencia (17). Como otros sarcomas, el principal lugar de metástasis es el pulmón, siendo el segundo más frecuente la mama contralateral (3).

La tasa de supervivencia a los 5 años es del 15% con una mediana de 14,5-34 meses. De nuestras 2 pacientes, 1 falleció en menos de 2 años.

Debido a la alta tasa de recurrencias locales, el tratamiento reconstructivo de elección es la cobertura local con injerto cutáneo, postponiendo la reconstrucción mamaria hasta comprobar que no existe una recidiva precoz, ya que el 84% de estos tumores recidivan durante el primer año (18). La reconstrucción con colgajos locorreccionales o a distancia estaría indicada en aquellos casos en los que existe exposición costal u otras características que contraindiquen el uso de un injerto de piel.

Aunque la recidiva local es un signo de mal pronóstico, no excluye un nuevo intento quirúrgico, incluso con carácter curativo.

El tratamiento complementario de los angiosarcomas radioinducidos tampoco se encuentra estandarizado. Está probada la efectividad de la radioterapia en el tratamiento de los sarcomas, pero en estos casos no puede utilizarse para eliminar la enfermedad microscópica residual ya que la pared torácica ha sido radiada previamente, alcanzando el máximo de tolerancia tisular (15); sin embargo, podría utilizarse en casos seleccionados. En general se usa quimioterapia, ya sea adyuvante a la cirugía o como tratamiento único de la enfermedad inoperable, existiendo en la literatura múltiples pautas terapéuticas. La doxorubicina en monoterapia se usa como quimioterapia paliativa de elección en la mayoría de los casos de enfermedad metastásica. También el paclitaxel y los agentes antiangiogénicos como el sorafenib y el sunitinib han demostrado eficacia en el tratamiento de los angiosarcomas (18).

La trabectedina (ET-743) actúa inhibiendo el ciclo celular en el punto de transición de la fase G2 a la fase M y es útil para el tratamiento de aquellos pacientes que recibieron quimioterapia con antraciclinas para otros tumores primarios, como los linfomas o los carcinomas de mama (18).

En nuestra paciente de más edad utilizamos el paclitaxel de forma adyuvante con éxito relativo; en la más joven, sin embargo, buscamos otras posibilidades ya que presentó una reacción anafiláctica a dicho fármaco.

Conclusiones

El angiosarcoma radioinducido de mama es una entidad rara pero muy agresiva, que se presenta cada vez con más frecuencia debido a la más frecuente utilización de radioterapia asociada a cirugía conservadora de mama. Su diagnóstico es fundamentalmente clínico, y dado que no es posible distinguirlo en su apariencia clínica de las lesiones benignas, se debe sospechar y realizar biopsia ante toda lesión vascular que se presente en un área de piel radiada, a fin de hacer un diagnóstico y un tratamiento quirúrgico agresivo precoz que es el factor pronóstico más importante de la enfermedad.

Dirección del autor

Dra. Bárbara Rodríguez Martín
Servicio de Cirugía Plástica
Hospital Universitario de León
Altos de Nava s/n
24071 León, España
e-mail: babiroma@hotmail.com

Bibliografía

1. Girard C, Johnson WC, Graham JH.: Cutaneous angiosarcoma. *Cancer*. 1970; 26: 868-883.
2. Maddox JC, Evans HL.: Angiosarcoma of skin and soft tissue: a study of forty-four cases. *Cancer*. 1981; 48: 1907-1921.
3. J. Weaver, S. D. Billings.: Postradiation cutaneous vascular tumors of the breast: a review. *Seminars in Diagnostic Pathology* 2009; 26: 141-1492.
4. Zemanova M., Machalekova K., Sandorova M., Boljesikova E., Skultetyova M., Svec J., Zeman A.: Clinical management of secondary angiosarcoma after breast conservation therapy. *Reports of practical oncology and radiotherapy* 2014; 19: 37-44.
5. Christodoulakis M, Gontikakis E, Giannikaki E, Gaki V, Tsiftsis D.: Primary angiosarcoma of the breast. *Eur J Surg Oncol*. 1998; 24: 76-78.
6. Navalpotro B, Farrús B, Zanón G, Fernández P, Velasco M, Muñoz M, et al.: Angiosarcoma radioinducido de aparición precoz tras tratamiento conservador en cáncer de mama. Papel de la cirugía radical. *Rev Oncol*. 2002; 4: 508-511.
7. Cahan, W. G., Woodard, H. Q., et al.: Sarcoma arising in irradiated bone; report of 11 cases. *Cancer*, 1948, 1: 3-29.
8. Arlen, M., Higinbotham, N. L., Huvos, A. G., Marcove, R. C., Miller, T., and Shah, I. C.: Radiation-induced sarcoma of bone. *Cancer*, 1971, 28: 1087-1099.
9. Batchelor GB.: Hemangioblastoma of the breast associated with pregnancy. *Br J Surg*. 1959; 46: 647-649.
10. YM Kirova, JR Vilcoq, B Asselain, X Sastre-Garau, A Fourquet.: Radiation-Induced Sarcomas after Radiotherapy for Breast Carcinoma. A Large-Scale Single-Institution Review. *Cancer* 2005; 104: 856-863.
11. Lindford A., Böhling T., Vaalavirta L., Tenhunen M., Jähkola T., Tukiainen E.: Surgical management of radiation-associated cutaneous breast angiosarcoma. *J. of Plast Rec. Aest. Surg* 2011; 64: 1036-1042.
12. Uceda-Carmona. M., García-Ruano, A., Pérez-Cano, R.: Diagnóstico y tratamiento quirúrgico del hemangiopericitoma facial. Caso clínico. *Cir. plást. iberolatinoam.*, 2014, 40 (1): 99-105.
13. Acosta-Arencia, A.m Sánchez-Medina M.T., Cruz-Benavides F. et al.: Actinomicosis primaria de la pared abdominal simuladora de sarcoma de partes blandas. *Cir. plást. iberolatinoam*, 2014, 40 (1): 81-85.
14. Sheppard, D. G. and Libshitz, H. I.: Post-radiation sarcomas: a review of the clinical and imaging features in 63 cases. *Clin Radiol*, 56: 22-29, 2001.
15. Jallali N., James S., Searle A., Ghattaura A., Hayes A., Harris P.: Surgical management of radiation-induced angiosarcoma after breast conservation therapy. *Am. J. of Surg*. 2012; 203: 156-161.
16. Morgan E.A., Kozono D.E., Wang Q., Mery CM, Butrynski J.E., Baldini E.H., George S., Nascimento A.F., Raut C.P.: Cutaneous radiation-associated angiosarcoma of the breast: poor prognosis in a rare secondary malignancy. *Ann. Surg Oncol*. 2012; 19(2): 3801-3808.
17. Monroe T., Feigenberg S.J., Price Mendenhall N.: Angiosarcoma after Breast-Conserving Therapy. *United States Cancer*. 2003, 15;97(8):1832-1840.
18. Penel, N., Marreaud, S., Robin, Y. M., and Hohenberger, P.: Angiosarcoma: State of the art and perspectives. *Crit Rev Oncol Hematol*. 2011;80(2):257-263.