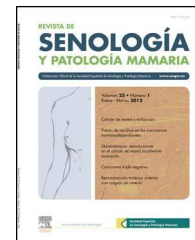


Revista de Senología y Patología Mamaria

www.elsevier.es/senologia



ORIGINAL

Angiosarcoma primario y secundario de mama: estudio de 8 casos con evidencia de origen linfático en los angiosarcomas posradioterapia



M. Teresa Soler^{a,b,*}, Harvey Andres Florez^a, Anna Petit^{a,b}, Fina Climent^{a,b}, Alazne Valdivielso^c, Aranzazu Eraso^d, Sònia Pernas^{b,e}, Ana López-Ojeda^f y Enric Condom^{a,g}

^a Servicio de Anatomía Patológica, Hospital Universitario de Bellvitge, L'Hospitalet de Llobregat, Barcelona, España

^b Grupo de Cáncer de Mama, Instituto de Investigación Biomédica de Bellvitge (IDIBELL), L'Hospitalet de Llobregat, Barcelona, España

^c Servicio de Radiología, Hospital Universitario de Bellvitge, L'Hospitalet de Llobregat, Barcelona, España

^d Servicio de Oncología Radioterápica, Institut Català d'Oncologia, L'Hospitalet de Llobregat, Barcelona, España

^e Servicio de Oncología Médica, Institut Català d'Oncologia, L'Hospitalet de Llobregat, Barcelona, España

^f Servicio de Cirugía Plástica, Hospital Universitario de Bellvitge, L'Hospitalet de Llobregat, Barcelona, España

^g Departamento de Patología y Terapéutica Experimental, Universitat de Barcelona, Barcelona, España

Recibido el 10 de agosto de 2013; aceptado el 3 de diciembre de 2013

Disponible en Internet el 12 de marzo de 2014

PALABRAS CLAVE

Angiosarcoma;
Mama;
Radioterapia;
D2-40;
Inmunohistoquímica

Resumen

Objetivo: Analizar las diferencias entre los angiosarcomas primarios y posradioterapia de mama.

Pacientes y métodos: Revisamos retrospectivamente angiosarcomas de mama entre los años 2000 y 2010. Realizamos un estudio clinicopatológico e inmunohistoquímico con CKAE1/AE3, CD31, CD34, Ki-67, D2-40.

Resultados: Se incluyeron 8 mujeres, 4 con angiosarcomas primarios y 4 secundarios. La edad media era de 66 años en los primarios y de 74 en los secundarios. El periodo de latencia medio posradioterapia en los angiosarcomas secundarios fue de 118 meses. Tres tumores secundarios afectaban la piel, 3 angiosarcomas primarios eran intraparenquimatosos y los 2 restantes fueron mixtos. Todos los casos fueron CD31+/CD34+/CKAE1/AE3—. Los angiosarcomas secundarios expresaron el marcador linfático D2-40, mientras que los primarios eran D2-40—.

Conclusiones: Los angiosarcomas secundarios expresan D2-40, mientras que los primarios son negativos para este marcador. Ello evidencia un origen vascular linfático para los angiosarcomas posradioterapia.

© 2013 SESPM. Publicado por Elsevier España, S.L. Todos los derechos reservados.

* Autor para correspondencia.

Correos electrónicos: t.soler@bellvitgehospital.cat, tersoler@hotmail.com (M.T. Soler).

KEYWORDS

Angiosarcoma;
Breast;
Radiotherapy;
D2-40;
Immunohistochemistry

Primary and secondary angiosarcoma of the breast. A study of 8 cases with evidence of a lymphatic origin in post-radiation angiosarcomas

Abstract

Objective: To analyze differences between primary and radiation-associated secondary breast angiosarcomas.

Patients and methods: We retrospectively reviewed all cases of angiosarcoma diagnosed at our hospital between 2000 and 2010. We analyzed the clinical and pathological features. In the immunohistochemical study, we assessed expression of CKAE1/AE3, CD31, CD34, Ki-67 and D2-40.

Results: There were 8 women, 4 with primary angiosarcoma and 4 with secondary angiosarcoma. The mean age at presentation was 66 years for primary tumors and 74 years for secondary angiosarcomas. The mean latency period for radiation-associated angiosarcomas was 118 months. Three secondary tumors involved the skin, 3 primary angiosarcomas were intra-mammary and the remaining 2 were mixed. All tumors were CD31+/CD34+/CKAE1/AE3-. The secondary angiosarcomas also expressed D2-40, while the primary tumors were negative for this lymphatic marker.

Conclusions: Secondary angiosarcomas express D2-40, while primary angiosarcomas are negative for this lymphatic marker. This finding suggests a lymphatic origin for post-radiation angiosarcomas.

© 2013 SESPM. Published by Elsevier España, S.L. All rights reserved.

Introducción

Los sarcomas primarios de la mama son muy infrecuentes, constituyendo menos del 0,1% de los tumores malignos de la mama. Entre estos, los angiosarcomas (AS) comprenden <0,05% de las neoplasias de mama¹⁻³. El AS puede ser primario (ASP), sin otro factor asociado^{4,5}, o secundario (ASS) y ocurrir como complicación de la radioterapia después del tratamiento conservador del carcinoma in situ e invasivo^{6,7}. El ASS posradioterapia ocurre aproximadamente en 7 por 1.000.000 personas/año⁴. También se ha asociado a linfedema crónico después de una mastectomía radical, pero la frecuencia de este subtipo ha disminuido los últimos tiempos debido al incremento en el tratamiento conservador del cáncer de mama no avanzado. Tanto el ASP como los ASS tienen un pronóstico peor que el carcinoma de mama.

Existen indicios para pensar que los ASP son diferentes de los ASS en lo que respecta al origen biológico, ya que difieren en las características clínicas. Se presentan en localizaciones distintas⁶, y el ASP típicamente ocurre en mujeres más jóvenes^{4,5}. Los ASS tienen una relación directa causa-efecto con el tratamiento radioterápico por cáncer de mama. El periodo de latencia entre la radiación y el diagnóstico de AS varía entre 3 y 12 años, y la mayoría de los tumores aparecen dentro de los 6 años posradioterapia⁸⁻¹⁰.

Existen estudios que han demostrado que posteriormente a la cirugía y la radioterapia de la piel afecta existe un incremento de linfangiogénesis durante el primer año, con un incremento de vasos linfáticos podoplanina positivos. Por todo ello, se ha planteado que los ASS puedan tener un origen linfático¹¹.

La hipótesis de este estudio radica en que consideramos que los ASP y los ASS son biológicamente distintos. Nuestro objetivo ha sido comparar las diferencias entre ASP y ASS de mama desde el punto de vista clinicopatológico, y también en su expresión inmunofenotípica.

Métodos

Revisamos retrospectivamente la serie de ASP y ASS diagnosticados en nuestro centro entre los años 2000 y 2010. Los datos clínicos valorados fueron la edad de las pacientes, el intervalo de tiempo entre radioterapia y aparición del tumor en los ASS, medida de las lesiones según tamaño mayor reflejado en el informe patológico, y localización cutánea y/o parenquimatosa. Se evaluaron también los datos radiológicos.

Los tumores fueron fijados en formol tamponado al 4% y se incluyeron en parafina, realizándose secciones de 2-4 µm y tinción de hematoxilina-eosina.

Desde el punto de vista patológico se valoró el grado histológico en bajo (1), intermedio (2) o alto (3), según la clasificación de Rosen¹².

Se realizó estudio inmunohistoquímico siguiendo los protocolos estándar con citoqueratina AE1/AE3 (IR053 DAKO) y con diferentes marcadores vasculares y endoteliales: CD31 (IR610 DAKO), CD34 (IR632 DAKO) y el marcador linfático D2-40 (IR072 DAKO). Se evaluaron las diferencias entre los 2 tipos de tumores. El índice proliferativo se estudió con el marcador Ki-67 (IR626 DAKO), y se cuantificó bajo microscopio óptico mediante recuento de núcleos teñidos por 100 células tumorales por campos de gran aumento escogidos en las zonas con más positividad. En el resto de las tinciones se valoró positividad cuando más de un 10% de células expresaban el marcador, y negatividad en el caso contrario, cuando menos de un 10% expresaban el marcador.

Resultados

Se incluyeron 8 mujeres, 4 con ASP y 4 con ASS (tabla 1). Las 4 pacientes con ASS habían recibido tratamiento conservador por carcinoma ductal invasivo de mama con tumorectomía y radioterapia adyuvante de 50 Gy sobre la

Tabla 1 Angiosarcomas primarios y secundarios. Datos clínicos y patológicos

Caso	Edad	Antecedente	RT	Localización	Tamaño (mm)	Tratamiento	Diagnóstico	Seguimiento (meses)	Estado	GH	Ki-67 (%)	D2-40	CD31	CD34	D2-40
1	87	No	-	Piel + mama	80	Mastectomía	ASP	M (11)	M OS	2	5	-	+	+	-
2	75	CDI	62	Piel	67	Mastectomía	ASS	V (97)	M OS	3	50	+	+	+	+
3	71	CDI	116	Piel	80	Mastectomía	ASS	M (39)	M OS	3	80	+	+	+	+
4	48	No	-	Mama	70	Tumorectomía	ASP	V (46)	L	1	4	-	+	+	-
5	76	CDI	198	Mama	120	Mastectomía	ASS	V (64)	L	2	30	+	+	+	+
6	63	No	-	Mama	42 y 21	Mastectomía	ASP	V (115)	L	3	50	-	+	+	-
7	77	CDI	96	Piel	NV	Mastectomía ^a	ASS	V (10)	MV	3	70	+	+	+	+
8	67	No	-	Mama	9	Tumorectomía	ASP	V (7)	L	1	20	-	+	+	-

ASP: angiosarcoma primario; ASS: angiosarcoma secundario; CDI: carcinoma ductal invasivo; GH: grado histológico; L: libre de enfermedad; M: muerta; M OS: metástasis óseas; MV: metástasis viscerales; NV: no valorable; RT: intervalo en meses entre radioterapia y aparición del tumor; V: viva.

^a Quimioterapia neoadyuvante.

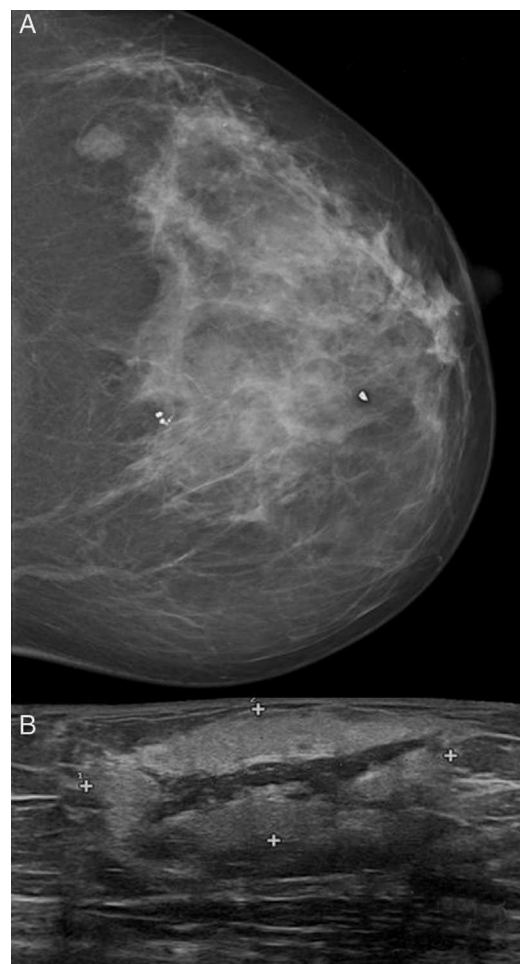


Figura 1 A: Caso 4. Mamográficamente se corresponde con una densidad asimétrica. B: Ecográficamente se visualiza una masa heterogénea.

glándula mamaria a un fraccionamiento de 2 Gy por fracción, y una sobreimpresión 10-20 Gy sobre el lecho tumoral. El intervalo medio posradioterapia en los ASS fue de 118 meses (9,8 años) (rango 62-198 meses). La edad media fue de 70,5 años (rango 48-87). Para los ASP la edad media era de 66,2 años (rango 48-87 años), mientras que en los ASS fue de 74,7 años (rango 71-77). Tres lesiones afectaban exclusivamente piel (3 ASS). Otras fueron exclusivamente intraparenquimatosas (3 ASP), siendo uno de los tumores bifocal, y 2 fueron mixtas (un ASP y un ASS). En la ecografía y la mamografía, los AS cutáneos mostraban engrosamiento dérmico sin evidencia de lesiones parenquimatosas. Las lesiones parenquimatosas presentaban criterios radiológicos inespecíficos. Los hallazgos mamográficos más frecuentes fueron la presencia de una masa de contornos mal definidos, o bien una densidad focal asimétrica. Ecográficamente estos hallazgos se correlacionan con masas predominantemente heterogéneas, de contornos mal definidos, con áreas hiperecoicas en su interior, destacando una importante vascularización en el estudio doppler (fig. 1). Se realizó punch cutáneo en 2 casos y biopsia con aguja gruesa en 3. En una paciente se realizó biopsia excisional. En 2 casos no se tiene conocimiento de biopsia previa en nuestro centro. En 4 pacientes se realizó el diagnóstico de AS y en 2



Figura 2 Angiosarcoma primario con tumoración violácea mal delimitada y focos hemorrágicos secundarios a la biopsia.

el informe patológico fue de lesión vascular atípica. En 6 casos se realizó mastectomía, y en 2, tumorectomía. Macroscópicamente se observaron lesiones violáceas mal delimitadas afectando piel y/o parénquima (fig. 2). Los tamaños de los tumores estaban comprendidos entre 1 y 12 cm. El grado histológico fue 1 en 2 casos, 2 casos fueron clasificados como grado 2, y 4 casos, como grado 3. En una paciente que recibió quimioterapia inicial por comenzar con enfermedad metastásica, el grado histológico se valoró solo en la biopsia, ya que en la pieza quirúrgica la lesión había prácticamente remitido. Todos los casos expresaron marcadores vasculares CD31+/CD34+, y fueron negativos para CKAE1/AE3. Adicionalmente, los 4 ASS expresaron el marcador linfático D2-40 (fig. 3), mientras que los ASP eran negativos para D2-40 (fig. 4). Las pacientes fueron seguidas durante un periodo medio de 48,6 meses (rango 7-115). Cuatro estaban libres de enfermedad (3 ASP y un ASS), una presentaba metástasis óseas probablemente por

el carcinoma mamario, y otra presentaba metástasis viscerales. Dos pacientes fallecieron, por recidiva y metástasis.

Discusión

Los resultados de este estudio demuestran que los ASP y los ASS son tumores biológicamente distintos. Los ASS probablemente tienen un origen linfático, y ello viene corroborado por la expresión de D2-40 en todos los casos de nuestra serie, mientras que los ASP son negativos para este marcador.

Morfológicamente los ASP y los ASS son muy similares, pero existen pocos estudios inmunohistoquímicos comparativos entre las 2 entidades. Recientemente se han desarrollado una variedad de anticuerpos relacionados con el origen linfático, como la podoplanina, identificada con el anticuerpo D2-40, VEGFR3 y Prox-1. Estos marcadores se encuentran en tejidos linfáticos maduros, mientras que los vasos sanguíneos no expresan ninguno de estos antígenos¹¹. Estos marcadores se expresan frecuentemente en AS, incluyendo el sarcoma de Kaposi^{11,13,14}, pero no en hemangiomas.

Al-Salam et al.¹⁵ observaron que los ASP no expresaban D2-40, y plantearon que estos tumores se originan a partir de las células endoteliales de los vasos sanguíneos y no de células endoteliales linfáticas. Otros han observado que la expresión de VEGFR está relacionada con tumores de grado intermedio y alto¹⁶. En un estudio inmunohistoquímico de 49 AS de tejidos blandos, más de la mitad de los tumores eran positivos para los 3 marcadores linfáticos¹¹. Existen pocos estudios sobre la expresividad de estos marcadores en AS, aunque algunos de ellos plantean que ciertos AS podrían tener diferenciación linfática^{13,17,18}. Se ha observado inmunopositividad en relación con la histología de patrón «en tachuela» o con patrón papilar y presencia de agregados linfocitarios, pero ninguno de estos estudios ha relacionado la expresión de D2-40 con tumores radioinducidos.

Aunque la serie es limitada a 8 casos y solo hemos utilizado un marcador linfático, en el presente estudio

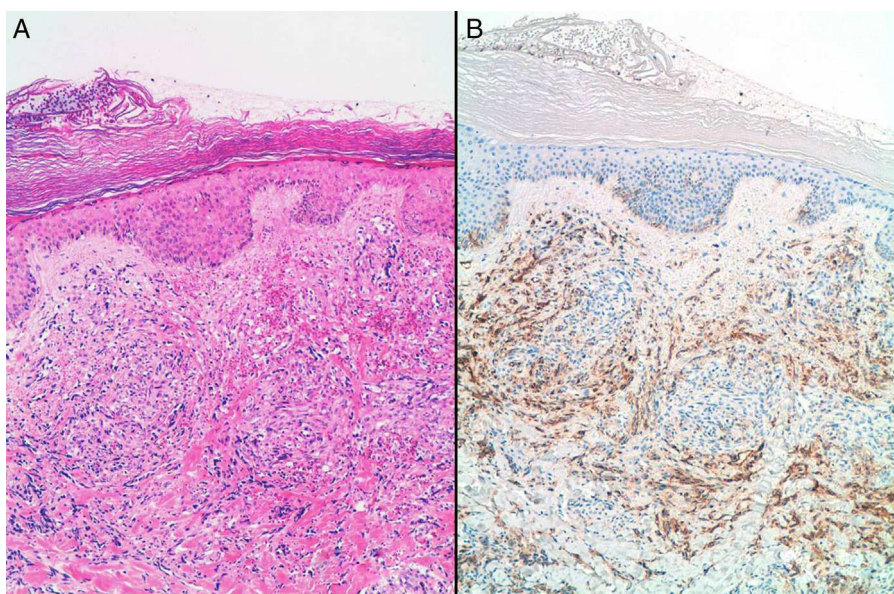


Figura 3 Angiosarcoma secundario afectando piel. A: HE, x40. B: D2-40 positivo.

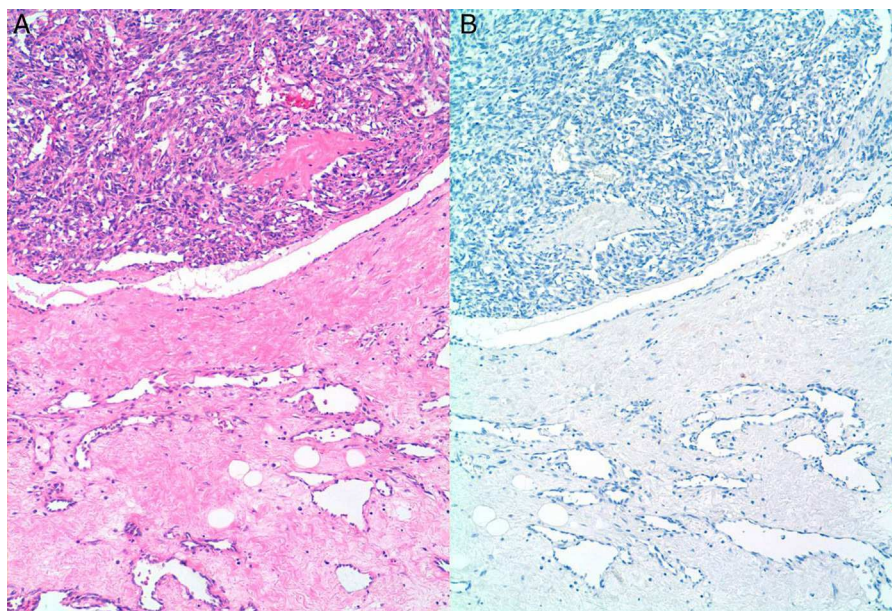


Figura 4 Angiosarcoma primario intraparenquimatoso. A: HE, x100. B: D2-40 negativo en zonas de distinto grado histológico.

observamos claras diferencias entre los ASP y los ASS en lo que se refiere a la expresión del antígeno D2-40, lo cual evidencia que los ASS tienen un origen linfático, mientras que los ASP tendrían un origen endotelial vascular. Sería de interés poder tanto ampliar la serie como incorporar nuevos marcadores diferenciales entre las 2 entidades, de cara a posibles dianas terapéuticas. Hoy en día prácticamente nunca se realiza la distinción entre linfangiosarcoma y hemangiosarcoma¹⁹, ya que generalmente es muy difícil determinar qué tumores tienen un origen linfático o vascular.

Todas las pacientes con ASS habían recibido tratamiento previo con radioterapia, y diversos estudios han demostrado que posteriormente a la cirugía y radioterapia de la piel afecta existe un incremento de linfangiogénesis durante el primer año, con un incremento de vasos linfáticos podoplanina positivos. La radioterapia es un factor de riesgo independiente. Se ha descrito un incremento en el riesgo de desarrollar sarcomas de tejidos blandos, especialmente AS, después de radioterapia adyuvante. El pico de incidencia ocurre entre los 5 y 10 años después del tratamiento. Aunque los sarcomas secundarios son infrecuentes, un 40% de todos los sarcomas inducidos por radioterapia se desarrollan después de radiación por cáncer de mama, y la mayoría son AS²⁰. La incidencia de cáncer de mama ha aumentado los últimos años. Actualmente, afecta aproximadamente a una de cada 10 mujeres en el mundo occidental. De acuerdo con ello, se han reportado más ASS, con una incidencia acumulativa de 0,9 por 1.000 carcinomas de mama en los últimos 15 años²¹. Los ASS posradioterapia se han observado después de un periodo medio de latencia de entre 3 y 12 años^{1,8,22}. En nuestra serie, el periodo medio de latencia fue de 9,8 años.

El ASS es un tumor potencialmente agresivo asociado con un riesgo significativo de morbilidad. Los ASS posradioterapia pueden afectar la piel o la pared torácica, o también afectar tejido mamario residual, aunque la mayoría de los

tumores son cutáneos, mientras que los ASP afectan más frecuentemente el parénquima mamario^{6,17,20}. Estos hallazgos se corroboran también en nuestra serie.

La edad de presentación también varía entre los ASP y los ASS^{4,5}, y ello también se observa en el presente estudio, en el cual las pacientes con ASP eran más jóvenes que las de los ASS.

El tratamiento de elección del AS es la resección completa con márgenes amplios. Es frecuente observar afectación de los márgenes debido al patrón de crecimiento invasivo y la naturaleza a menudo multifocal de estos tumores, lo cual les confiere un peor pronóstico. Debido al riesgo de recurrencia local, se recomienda también realizar radioterapia adyuvante y quimioterapia por el riesgo de diseminación hematológica, pero su efectividad no está del todo demostrada⁹. Una de nuestras pacientes recibió quimioterapia previa a la cirugía por comenzar con enfermedad metastásica, y mostró buena respuesta clinicopatológica. Las terapias biológicas, especialmente las antiangiogénicas a través del VEGFR, pueden suponer un tratamiento específico, pero se ha observado que en muchos de los pacientes no son efectivas²³⁻²⁵. Son necesarios estudios prospectivos que permitan incorporar posibles terapias diana y establecer una estrategia terapéutica para estos tumores.

La mayoría de las series reportan una supervivencia global de 18-36 meses, aunque algunas han informado supervivencias superiores a 3 años⁴. Algunos autores reportan mejor pronóstico para los ASS⁸. En nuestra serie observamos que 3 pacientes con ASP han sobrevivido libres de enfermedad por un periodo de hasta 115 meses.

El diagnóstico diferencial de los AS, especialmente en casos de AS epitelioides de alto grado en biopsias dirigidas, incluye carcinoma de alto grado y otros sarcomas¹. Las tinciones inmunohistoquímicas para marcadores epiteliales (citoqueratina), endoteliales (CD34 y CD31) y otros marcadores de sarcoma ayudan a realizar el diagnóstico correcto. En los AS de bajo grado el diagnóstico diferencial se plantea

con lesiones vasculares benignas o atípicas¹. Una complicación descrita de la radioterapia es el desarrollo de lesiones vasculares que afectan a la piel. La incidencia exacta de estas lesiones no se conoce con exactitud, pero se ha observado un incremento en los últimos años¹³. Estudios previos han demostrado que la mayoría de las lesiones vasculares atípicas tienen un curso benigno y no progresan a AS²⁶, por lo cual se han propuesto alternativas de nomenclatura para estas lesiones para reemplazar el término atípico y que reflejen su origen linfático, como linfangioma progresivo adquirido o linfangioma circunscrito. En estos casos el diagnóstico puede ser muy difícil, no pudiéndose realizar hasta que se puede estudiar el tumor en su totalidad. De hecho, en 2 casos de nuestra serie, la biopsia no fue concluyente y el diagnóstico se realizó en la pieza quirúrgica. Los tumores de bajo grado contienen canales vasculares abiertos anastomosados que suelen proliferar en la dermis, el tejido celular subcutáneo o en el parénquima mamario, que disecan el estroma causando distorsión, pero no destrucción, de los lóbulos y ductos mamarios. Están revestidos por una capa única de células endoteliales aplanadas de núcleos hiper cromáticos, a veces con pequeño nucléolo. En este subtipo de tumores no se observan áreas sólidas o fusiformes, lagos hemorrágicos ni focos de necrosis. La diferenciación entre lesiones vasculares atípicas posradioterapia y el AS de bajo grado es compleja, ya que ambos forman parte de un espectro morfológico de lesiones vasculares asociadas a la radioterapia y ambos expresan el marcador linfático D2-40. En general, las lesiones vasculares atípicas son muy pequeñas, bien delimitadas, circunscritas a la piel. Recientemente se han observado amplificaciones genéticas del C-MYC, especialmente en los ASS²⁷, aunque existen pocos estudios al respecto con los ASP^{28,29}. Las lesiones vasculares atípicas no presentan estas alteraciones^{20,27,30}. Sería interesante estudiar si existen diferencias respecto a las alteraciones de MYC en los subtipos de AS de mama.

En conclusión, los ASS expresan D2-40, mientras que los ASP son negativos para este marcador linfático, lo cual apoya que los ASS tienen un origen vascular linfático.

Responsabilidades éticas

Protección de personas y animales. Los autores declaran que para esta investigación no se han realizado experimentos en seres humanos ni en animales.

Confidencialidad de los datos. Los autores declaran que han seguido los protocolos de su centro de trabajo sobre la publicación de datos de pacientes y que todos los pacientes incluidos en el estudio han recibido información suficiente y han dado su consentimiento informado por escrito para participar en dicho estudio.

Derecho a la privacidad y consentimiento informado. Los autores han obtenido el consentimiento informado de los pacientes y/o sujetos referidos en el artículo. Este documento obra en poder del autor de correspondencia.

Autoría

Los autores del Servicio de Anatomía Patológica han colaborado en el estudio de las muestras y elaboración del manuscrito. Los autores de los servicios de Radiología, Oncología, Cirugía Plástica y Oncorradioterapia han colaborado en el diagnóstico, tratamiento y seguimiento de todas las pacientes y en la revisión final del manuscrito.

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

Agradecimientos

A las Srtas. Carolina García Calero y Mónica Guerrero Campos, por su colaboración en la realización de los estudios inmunohistoquímicos.

Bibliografía

1. Brodie C, Provenzano E. Vascular proliferations of the breast. *Histopathology*. 2008;52:30–44.
2. Adem C, Reynolds C, Ingle CN, Nascimento AG. Primary breast sarcoma: Clinicopathologic series from the Mayo Clinic and review of the literature. *Br J Cancer*. 2004;91:237–41.
3. Nascimento AF, Raut CP, Fletcher CD. Primary angiosarcoma of the breast: Clinicopathologic analysis of 49 cases, suggesting that grade is not prognostic. *Am J Surg Pathol*. 2008;32:1896–904.
4. Scow JS, Reynolds CA, Degnim CA, Petersen IA, Jakub JW, Boughey JC. Primary and secondary angiosarcoma of the breast: The Mayo Clinic experience. *J Surg Oncol*. 2010;101:401–7.
5. Hodgson NC, Bowen-Wells C, Moffat F, Franceschi D, Avisar E. Angiosarcoma of the breast: A review of 70 cases. *Am J Clin Oncol*. 2007;30:570–3.
6. Wang XY, Jakowski J, Tawfik OW, Thomas PA, Fan F. Angiosarcoma of the breast: A clinicopathologic analysis of cases from the last 10 years. *Ann Diagn Pathol*. 2009;13:147–50.
7. Sher T, Hennessy BT, Valero V, Broglio K, Woodward WA, Trent J, et al. Primary angiosarcoma of the breast. *Cancer*. 2007;110:173–8.
8. Hui A, Henderson M, Speakman D, Skandarajah A. Angiosarcoma of the breast: A difficult surgical challenge. *Breast*. 2012;21:584–9.
9. Young RJ, Brown NJ, Reed W, Hughes D, Woll PJ. Angiosarcoma. *Lancet Oncol*. 2010;11:983–91.
10. Vorburger SA, Xing Y, Hunt KK, Lakin GE, Benjamin RS, Feig BW, et al. Angiosarcoma of the breast. *Cancer*. 2005;104:2682–8.
11. Mankey CC, McHugh JB, Thomas DG, Lucas DR. Can lymphangiosarcoma be resurrected? A clinicopathological and immunohistochemical study of lymphatic differentiation in 49 angiosarcomas. *Histopathology*. 2010;56:364–71.
12. Donnell RM, Rosen PP, Lieberman PH, Kaufman RJ, Kay S, Braun Jr DW, et al. Angiosarcoma and other vascular tumors of the breast: Pathologic analysis as a guide to prognosis. *Am J Surg Pathol*. 1981;5:629–42.
13. Fukunaga M. Expression of D2-40 in lymphatic endothelium of normal tissues and in vascular tumours. *Histopathology*. 2005;46:396–402.
14. Kahn HJ, Bailey D, Marks A. Monoclonal antibody D2-40, a new marker of lymphatic endothelium, reacts with Kaposi's sarcoma and a subset of angiosarcomas. *Mod Pathol*. 2002;15:434–40.

15. Al-Salam S, Balalaa N, Faour I, Akhter S, Alashari M. HIF-1 α , VEGF and WT-1 are protagonists in bilateral primary angiosarcoma of breast: A case report and review of literature. *Int J Clin Exp Pathol.* 2012;5:247–53.
16. Gennaro M, Valeri B, Casalini P, Carcangiu ML, Gronchi A, Conti AR, et al. Angiosarcoma of the breast and vascular endothelial growth factor receptor. *Tumori.* 2010;96:930–5.
17. Fernandez AP, Sun Y, Tubbs RR, Goldblum JR, Billings SD. FISH for MYC amplification and anti-MYC immunohistochemistry: Useful diagnostic tools in the assessment of secondary angiosarcoma and atypical vascular proliferations. *J Cutan Pathol.* 2012;39:234–42.
18. Folpe AL, Veikkola T, Valtola R, Weiss SW. Vascular endothelial growth factor receptor-3 (VEGFR-3): A marker of vascular tumors with presumed lymphatic differentiation, including Kaposi's sarcoma, kaposiform and Dabska-type hemangioendotheliomas, and a subset of angiosarcomas. *Mod Pathol.* 2000;13:180–5.
19. Malignant vascular tumors. Weiss SW, Goldblum JR, editores. *Enzinger and Weiss' soft tissue tumors.* 4th ed. St. Louis, Missouri: Mosby Inc.; 2001. p. 917–38.
20. Guo T, Zhang L, Chang NE, Singer S, Maki RG, Antonescu CR. Consistent MYC and FLT4 gene amplification in radiation-induced angiosarcoma but not in other radiation-associated atypical vascular lesions. *Genes Chromosomes Cancer.* 2011;50:25–33.
21. Seinen JM, Styring E, Verstappen V, Vult von Steyern F, Rydholm A, Suurmeijer AJ, et al. Radiation-associated angiosarcoma after breast cancer: High recurrence rate and poor survival despite surgical treatment with R0 resection. *Ann Surg Oncol.* 2012;19:2700–6.
22. Morgan EA, Kozono DE, Wang Q, Mery CM, Butrynski JE, Baldini EH, et al. Cutaneous radiation-associated angiosarcoma of the breast: Poor prognosis in a rare secondary malignancy. *Ann Surg Oncol.* 2012;19:3801–8.
23. Soucek L, Whitfield J, Martins CP, Finch AJ, Murphy DJ, Sodir NM, et al. Modelling Myc inhibition as a cancer therapy. *Nature.* 2008;455:679–83.
24. Park MS, Ravi V, Araujo DM. Inhibiting the VEGF-VEGFR pathway in angiosarcoma, epithelioid hemangioendothelioma, and hemangiopericytoma/solitary fibrous tumor. *Curr Opin Oncol.* 2010;22:351–5.
25. Brooks TA, Hurley LH. The role of supercoiling intrascriptonal control of MYC and its importance in molecular therapeutics. *Nat Rev.* 2009;9:849–61.
26. Gengler C, Coindre JM, Leroux A, Trassard M, Ranchère-Vince D, Valo I, et al. Vascular proliferations of the skin after radiation therapy for breast cancer: Clinicopathologic analysis of a series in favor of a benign process: A study from the French Sarcoma Group. *Cancer.* 2007;109:1584–98.
27. Mentzel T, Schildhau HU, Palmedo G, Buttner R, Kutzner H. Post-radiation cutaneous angiosarcoma after treatment of breast carcinoma is characterized by MYC amplification in contrast to atypical vascular lesions after radiotherapy and control cases: Clinicopathological, immunohistochemical and molecular analysis of 66 cases. *Mod Pathol.* 2012;25:75–85.
28. Italiano A, Thomas R, Breen M, Zhang L, Crago A, Singer S, et al. The miR-17-92 cluster and its target THBS1 are differentially expressed in angiosarcomas dependent on MYC amplification. *Genes Chromosomes Cancer.* 2012;51:569–78.
29. Shon W, Sukov WT, Jenkins SM, Folpe AL. MYC amplification and overexpression in primary cutaneous angiosarcoma: A fluorescence in-situ hybridization and immunohistochemical study. *Mod Pathol.* 2013 Oct 4, <http://dx.doi.org/10.1038/modpathol.2013.163>.
30. Manner J, Radlwimmer B, Hohenberger P, Mössinger K, Küffer S, Sauer C, et al. MYC high level gene amplification is a distinctive feature of angiosarcomas after irradiation or chronic lymphedema. *Am J Pathol.* 2010;176:34–9.