



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA
DE MÉXICO



FACULTAD DE MEDICINA
DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO
HOSPITAL GENERAL DE MÉXICO

ANGIOSARCOMAS HEPÁTICOS
SERIE DE CASOS DE AUTOPSIAS DEL
HOSPITAL GENERAL DE MÉXICO

T E S I S

PARA OBTENER EL TÍTULO DE:
MÉDICO ESPECIALISTA EN ANATOMÍA PATOLÓGICA

P R E S E N T A:
Mónica Nayeli Madrazo Moya

TUTOR:
DRA. MINERVA LAZOS OCHOA



Universidad Nacional
Autónoma de México



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

INDICE

1. Marco teórico.....	1
1.1. Introducción.....	1
1.2. Epidemiología general de los angiosarcomas.....	2
1.3. Epidemiología de los angiosarcomas primarios del hígado.....	4
1.4. Factores de riesgo.....	6
1.5. Presentación clínica.....	8
1.6. Aspecto macroscópico.....	10
1.7. Patrones histológicos.....	11
1.8. Inmunohistoquímica.....	12
1.9. Biología molecular.....	14
1.10. Pronóstico.....	15
1.11. Tratamiento.....	15
2. Objetivos.....	16
3. Justificación.....	17
4. Material y métodos.....	18
5. Resultados.....	19
6. Discusión.....	29
7. Conclusiones.....	32
8. Referencias.....	33

ÍNDICE DE CUADROS Y TABLAS.

Cuadro A. Clasificación de la OMS de los tumores y procesos pseudotumorales vasculares.....	1
Cuadro B. Distribución anatómica de angiosarcomas 1966-1976 (366 casos)....	3
Cuadro C. Clasificación histológica de tumores del hígado y conductos intrahepáticos de la OMS.....	5
Tabla 1. Sexo edad y ocupación.....	19
Tabla 2. Diagnóstico clínico final.....	21
Tabla 3. Concentraciones séricas de plaquetas, fosfatasa alcalina y bilirrubinas totales.....	21
Tabla 4. Reportes de ultrasonido y tomografía computada de hígado y vías biliares.....	22
Tabla 5. Cambios histológicos del histológicos en el parénquima hepáticos.	27
Tabla 6. Inmunohistoquímica.....	27

ÍNDICE DE GRÁFICOS

Gráfico 1. Incidencia de casos por año del 2000-2010.....	19
Gráfico 2. Tiempo de evolución de la enfermedad.....	20
Gráfico 3. Manifestaciones clínicas más comunes.....	20
Gráfico 4. Tamaño de la lesión.....	23
Gráfico 5. Localización del tumor.....	23
Gráfico 6. Inmunohistoquímica.....	24
Gráfico 7. Patrón histológico.....	24
Figuras 1.....	25
Figuras 2. Inmunohistoquímica.....	28

1. MARCO TEÓRICO

1.1 INTRODUCCIÓN

Los tumores de los vasos sanguíneos tienen un espectro que incluye neoplasias benignas, anomalías del desarrollo, procesos adquiridos, neoplasias de malignidad intermedia y neoplasias malignas. Por tal razón son difíciles de categorizar tanto clínica como histológicamente. Las neoplasias de este grupo exhiben diferenciación celular endotelial o pueden derivar de las células que dan soporte o rodean a los vasos sanguíneos ⁽¹⁾.

CUADRO A. CLASIFICACIÓN DE LOS TUMORES VASCULARES ⁽²⁾
Neoplasias benignas
Hemangiomas subcutáneos /tejidos blandos profundos: <ul style="list-style-type: none">• Capilar• Cavernoso• Arteriovenoso• Venoso• Intramuscular• Sinovial Hemangioma epiteliode Angiomatosis Linfangioma
Neoplasias de malignidad intermedia
Localmente agresivo <ul style="list-style-type: none">• <i>Hemangioendotelioma kaposiforme</i> Intermedio raramente metastatizante <ul style="list-style-type: none">• Hemangioendotelioma retiforme• Angioendotelioma intralinfático papilar• Hemangioendotelioma compuesto• Sarcoma de kaposi
Neoplasias malignas
Angiosarcoma Hemangioendotelioma epiteliode

NEOPLASIAS BENIGNAS.

Los hemangiomas son lesiones benignas que recuerdan a los vasos sanguíneos normales. Son una copia fiel y es difícil distinguirlos claramente de hamartomas, malformaciones y tumores. Para hacer la diferencia precisa se utilizan parámetros clínicos, patológicos y radiológicos, mismos que se utilizan para la clasificación de los tumores vasculares ⁽¹⁾.

NEOPLASIAS DE MALIGNIDAD INTERMEDIA

El término de hemangioendotelioma ha sido utilizado para designar a los tumores vasculares que tiene un comportamiento intermedio entre hemangioma y un angiosarcoma convencional. Los tumores incluidos en este grupo tienen la capacidad de recurrir localmente y algunos la capacidad de metastatizar, pero en un grado menor al angiosarcoma. El riesgo de metástasis varía de tumor a tumor. Por ejemplo el hemangioendotelioma epiteloide, el más agresivo de esta familia produce metástasis a distancia y muerte en pocos casos, mientras que el hemangioendotelioma retiforme y el tipo Dabska, dos tumores muy parecidos, raramente se asocian con metástasis en ganglios linfáticos regionales ⁽¹⁾.

NEOPLASIAS MALIGNAS

Los angiosarcomas son tumores malignos que recuerdan algunas de las funciones y formas morfológicas del endotelio normal. Estos tumores pueden ser muy bien diferenciados de manera que recuerdan a hemangiomatosos o pueden ser anaplásicos lo cual dificulta su distinción de carcinomas o melanomas ⁽¹⁾. La literatura esta repleta de términos como hemangioendotelioma, linfangioendotelioma, hemangioblastoma, linfangiosarcoma y hemangiosarcoma estos términos atestiguan el amplio espectro de ellos. Ya que es imposible determinar cuales tumores muestran diferenciación linfática vs vascular, todos son referidos como angiosarcomas. La habilidad para definir diferencias específicas entre endotelio linfático y vascular mediante métodos moleculares e inmunofenotípicos puede en un tiempo refinar la clasificación de los angiosarcomas, sin embargo hay evidencia de algunos angiosarcomas con fenotipo mixto ⁽¹⁾.

1.2 EPIDEMIOLOGÍA GENERAL DE LOS ANGIOSARCOMAS.

Los angiosarcomas representan una pequeña parte de todos los tumores vasculares y ellos comprenden menos del 1 % de todos los sarcomas ⁽¹⁾.

Los angiosarcomas son subtipos de sarcomas de tejidos blandos originados del endotelio capilar y comúnmente ocurren en la piel y tejidos blandos ⁽³⁾. Sin embargo pueden ocurrir en cualquier localización del cuerpo y raras veces pueden originarse de vasos sanguíneos mayores, tienen una mayor predilección por la piel y los tejidos blandos superficiales, este fenómeno contrasta con la localización profunda de la mayoría de los sarcomas de tejidos blandos. Estos tumores raramente ocurren durante la niñez ⁽¹⁾.

Según datos del Instituto de Patología de las Fuerzas Armadas de los Estados Unidos de Norte América, en un estudio realizado de 1966 a 1976 con 366 casos

de angiosarcomas, el angiosarcoma primario de hígado obtuvo el cuarto lugar en frecuencia; el primer lugar lo ocupó el angiosarcoma localizado en piel ⁽¹⁾.

CUADRO B. DISTRIBUCIÓN ANATÓMICA DE ANGIOSARCOMAS 1966–1976 (366 CASOS) ⁽⁴⁾

Localización	No. De casos	%
Piel	121	33
sin linfaedema	101	
con linfaedema	20	
Tejidos blandos	89	24
Mama	30	8
Hígado	31	8
Hueso	20	6
Bazo	16	4
Corazón y grandes vasos	10	3
Órbita	10	3
Faringe y cavidad oral	13	4
Otros	26	7
<i>Total</i>	366	100

La presentación y comportamiento de los angiosarcomas difiere dependiendo de la localización, por lo tanto los angiosarcomas se consideran un grupo de neoplasias relacionadas estrechamente entre sí, más que una sola entidad. Se r dividen en varios grupos clínicos: angiosarcomas cutáneos de tipo usual no asociados con linfedema, angiosarcomas asociados con linfedema (también llamados linfangiosarcomas), angiosarcomas de mama, angiosarcomas inducidos por radiación, angiosarcomas de tejidos blandos profundos, también hay angiosarcomas que se desarrollan adyacentes a material extraño o cuerpo extraño, o en la vecindad de fístulas arteriovenosas en pacientes con trasplante renal ⁽¹⁾.

1.3. EPIDEMIOLOGÍA DE LOS ANGIOSARCOMAS PRIMARIOS DEL HÍGADO.

Los tumores mesenquimatosos primarios del hígado son muy raros y solo representan el 1 a 2% de todas las neoplasias malignas hepáticas ⁽²⁾.

El angiosarcoma hepático es el tumor maligno mesenquimatoso primario más común ⁽⁵⁾.

Su incidencia es de 0.1 a 0.25 por millón en la población general ⁽⁶⁾ y en todo el mundo se diagnostican cerca de 200 casos anualmente ⁽⁷⁾.

En algunas publicaciones se ha descrito la incidencia y las características clínicas de los angiosarcomas hepáticos, en 2003 se publicó una revisión de los registros del Hospital Jackson Memorial y del Centro Médico Cedar de 1979 a 1997 con un total de 865 casos de tumores primarios hepáticos. De ellos es solo se diagnosticaron cinco casos como angiosarcomas los que representan el 0.58% de la muestra ⁽⁸⁾.

Datos similares se encontraron en otras revisiones, como la realizada en el período de 1973 a 1987 en el Instituto Nacional de Cancerología de los Estados Unidos de Norteamérica donde se presentaron 6391 casos confirmados de cáncer primario de hígado, de éstos solo 65 casos fueron angiosarcomas que equivalen al 1% de la muestra ⁽⁹⁾.

Las serie publicada más recientemente es una en la que en dos centros médicos de Corea se diagnosticaron 11 939 pacientes con tumor primario hepático en un período de 22 años (1985 al 2007) y solo cinco (0.0418%) con el diagnóstico de angiosarcoma ⁽¹⁰⁾.

El pico de incidencia se presenta en la sexta y séptima década de la vida, con un rango de edades muy amplio entre la segunda y octava década de la vida; es más común en hombres con una relación hombre - mujer de 3:1 ⁽⁶⁾.

CUADRO C. CLASIFICACIÓN HISTOLÓGICA DE TUMORES DEL HÍGADO Y CONDUCTOS INTRAHEPÁTICOS (OMS – 2000) ⁽²⁾.

Tumores epiteliales

Benignos

- Adenoma hepatocelular
- Hiperplasia nodular focal
- Adenoma del conducto biliar intrahepático
- Cistadenoma del conducto biliar intrahepático

Malignos

- Carcinoma hepatocelular
- Colangiocarcinoma intrahepático (carcinoma de conductos biliares periféricos)
- Cistadenocarcinoma del conducto biliar
- Combinación de carcinoma hepatocelular y colangiocarcinoma
- Hepatoblastoma
- Carcinoma indiferenciado

Tumores no epiteliales

Benignos

- Angiomiolipoma
- Linfangioma y linfangiomatosis
- Hemangioma
- Hemangioendotelioma infantil

Malignos

- Hemangioendotelioma epitelioides
- Angiosarcoma
- Sarcoma embrionario
- Rabdomiosarcoma

Otros

Tumores misceláneos

- Tumor fibroso solitario
- Teratoma
- Tumor del saco vitelino
- Carcinosarcoma
- Sarcoma de Kaposi
- Tumor rabdoide
- Otros

Tumores linfoides y hematopoyéticos

Tumores secundarios

Anormalidades epiteliales

- Displasia de células hepáticas
 - De tipo de células grandes
 - De tipo de células pequeñas
- Displasia nodular
 - Bajo grado
 - Alto grado (hiperplasia adenomatosa atípica)

Anormalidades de los conductos biliares

- Hiperplasia
- Displasia
- Carcinoma intraepitelial (carcinoma in situ)

Lesiones misceláneas

- Hamartoma mesenquimatoso

Transformación nodular (hiperplasia regenerativo nodular)

Seudotumor inflamatorio.

1.4. FACTORES DE RIESGO.

El angiosarcoma hepático se ha asociado a diferentes agentes etiológicos, sin embargo hasta en un 75% de los casos la causa no se conoce ⁽⁶⁾.

El agente causal más importantes del angiosarcoma hepático es la exposición a químicos cancerígenos. Los más conocidos son el torotraste, el cloruro de polivinilo y el arsénico, los cuales en conjunto fueron asociados a un tercio de los casos de angiosarcoma en la década de los 70 ⁽⁶⁾.

DIÓXIDO DE TORIO.

El primer agente descubierto como causante de angiosarcoma como tumor primario en hígado fue el torotraste ^(7,12).

El torotraste se encuentra en una solución coloide al 25% de dióxido de torio y fue utilizada entre 1928 a 1955 como medio de contraste para angiografías en diferentes órganos como: encéfalo, hígado y bazo, sin embargo 10 años después de su introducción se informaron en la literatura mundial efectos cancerígenos especialmente relacionados con carcinoma hepatocelular, colangiocarcinoma y angiosarcoma hepático; además de otras neoplasias no tan comunes como sarcomas óseos, plasmocitomas y mesoteliomas peritoneales y pleurales ^(7,12).

El thorotrast es un isótopo radioactivo que naturalmente emite partículas *alpha* y *beta* y rayos *gamma*. El 90% son partículas *alpha*; el torio tiene una vida media de 14 billones de años ^(7,12).

Después de la inyección intravascular de torio éste se almacena en el sistema reticuloendotelial particularmente en el hígado, bazo y médula ósea. La radiación crónica se estima en una dosis de aproximadamente 0.250 grays, cantidades mayores de torio inyectado parecen aumentar la incidencia de tumores en el hígado ^(7,11). Aunque el colangiocarcinoma es más frecuente, el angiosarcoma relacionado al torio es característico de la radiación crónica *alpha*.

Los cambios genéticos característicos de los tumores hepáticos inducidos por torio muestran que en un principio no se observan grandes deleciones. Típicamente las mutaciones fueron con frecuencia transicionales, así como se ven comúnmente en otras neoplasias. Esto sugiere que los cambios en las neoplasias inducidas por torio no son el efecto directo de la radiación pero si de mutaciones posteriores ^(7,11).

Los efectos de estas mutaciones se presentan alrededor de 40 años después de la exposición, sin embargo se han encontrado casos informados hasta después de 60 años ⁽¹¹⁾.

COLORURO DE VINILO.

El monómero de cloruro de vinilo se usa en la producción de tuberías, recubrimientos de pisos, mobiliario para el hogar, aplicaciones eléctricas y embalajes. En 1974 Creech y Johnson en Louisville Kentucky, USA. fueron los primeros en publicar un caso de angiosarcoma hepático asociado a monómeros de cloruro de vinilo. La latencia media del este químico es de 19 a 22 años ⁽⁸⁾.

SOLUCIÓN DE ARSÉNICO FOWLES

La solución de arsénico utilizada en el tratamiento de la psoriasis se ha asociado con angiosarcoma hepático, existe una publicación en la que se relacionó el uso de esta solución en 2 de 103 casos de angiosarcoma hepático y otra en la que se asoció en 5 de 168 casos; éstos se observaron con su uso por tiempo prolongado ⁽⁸⁾.

OTROS AGENTES ETIOLÓGICOS

Otros factores asociados al angiosarcoma hepático son la exposición a radiaciones ionizantes por radioterapia, el uso de anabólicos esteroideos y estrógenos sintéticos, ^(12,13,14) y la exposición crónica a 2-Butoxyethanol ^(15,16).

ENFERMEDADES ASOCIADAS

Se conoce la transformación de los hamartomas mesenquimatosos hepáticos a angiosarcomas ⁽¹⁷⁾. Se han asociado a Enfermedad de Von Recklinghausen, ⁽⁸⁾ y a hemocromatosis. La tercera parte de los pacientes presenta cirrosis hepática ⁽¹⁸⁾.

1.5. PRESENTACIÓN CLÍNICA.

Los pacientes con angiosarcoma hepático presentan signos y síntomas poco específicos como dolor y distensión abdominal, pérdida de peso, fatiga, debilidad, fiebre ⁽¹⁶⁾.

En la exploración física se puede observar hepatomegalia, ascitis e ictericia, ⁽¹⁶⁾ los análisis sanguíneos muestran en el 50% de los casos trombocitopenia y elevación de la fosfatasa alcalina, los marcadores tumorales son frecuentemente negativos ^(8,18).

El 17 a 27 % de los individuos presentan hemorragia abdominal aguda, espontánea o después de alguna instrumentación. Se han publicado casos de laparotomía exploradora de emergencia secundaria a hemoperitoneo con sobrevida menor a 45 días ^(12,13).

Las metástasis extrahepáticas se han descrito en aproximadamente el 20 a 40% de los pacientes en el momento del diagnóstico. La mitad de los casos corresponden a metástasis pulmonares seguidas de metástasis en bazo, hueso y glándulas suprarrenales ^(14,5).

Los hallazgos radiológicos son comúnmente nódulos heterogéneos, con técnicas antiguas más de la mitad de los casos son diagnosticados como hemangiomas atípicos. El angiosarcoma hepático es difícil de diferenciar de otros tumores vasculares del hígado usando técnicas radiográficas ⁽²⁰⁾.

En el ultrasonido abdominal en el hígado se puede identificar un tumor solitario o múltiple con diferentes ecotexturas debido al componente mixto de necrosis y hemorragia ⁽¹⁵⁾. Por lo que con frecuencia el diagnóstico diferencial se hace con metástasis o hidatidosis. Además se puede observar hepatomegalia y esplenomegalia sin signos de hipertensión portal ⁽⁶⁾.

En la Tomografía Abdominal Computada se puede mostrar hepatoesplenomegalia heterogénea; las imágenes hepáticas característicamente son multifocales y muchas lesiones son hipodensas en relación al hígado en ambas fases tanto arterial como venosa, mientras que otras lesiones pueden ser hiperdensas en la fase arterial e isodensas o ligeramente hiperdensas en la fase portal venosa ⁽¹⁴⁾.

En los estadios tempranos de la enfermedad se puede identificar realce con el medio de contraste de forma nodular centripeta, que simulan hemangiomas cavernosos lo cual forma parte del diagnóstico diferencial. Estos realces característicos sin embargo, ahora son considerados como atípicos, mostrados en solo uno de 6 casos de una serie reciente ⁽¹⁴⁾.

El diagnóstico preciso se puede realizar mediante biopsia; Locker et al descubrieron que el diagnóstico correcto de angiosarcoma se realizó en un 65 % de los casos mediante biopsias abiertas y sólo el 25% por biopsias percutáneas, sin embargo debido a la naturaleza vascular de la lesión, estos procedimientos pueden presentar serias complicaciones al momento de la toma de la biopsia como sangrado abundante profundo y muerte, hechos observados en

el 16% de los casos por biopsia abierta y en el 5% mediante biopsia percutánea, por lo cual algunos autores han sugerido evitar biopsias percutáneas de hígado cuando se sospecha de angiosarcoma hepático ⁽¹⁸⁾.

1.6. ASPECTO MACROSCÓPICO

Los angiosarcomas del hígado se pueden presentar como nódulos solitarios; pero típicamente son tumores multicéntricos que se presentan nódulos de tamaño variable dispersos por todo el parénquima hepático, pueden ser apenas visibles o medir varios centímetros de eje mayor. La superficie de corte de los nódulos es de color café o rojo vinoso y de aspecto hemorrágico. El hígado generalmente es grande y puede llegar a pesar más de 3 kg. en el momento de la muerte ⁽²¹⁾.

Los angiosarcomas hepáticos se clasifican según su patrón de crecimiento en 4 tipos:

1. Nódulos múltiples.
2. Tumor solitario
3. Patrón mixto (nódulo solitario dominante y nódulos satélites)
4. Tumor micronodular infiltrativo difuso ⁽²⁰⁾.

1.7. PATRONES HISTOLÓGICOS DEL ANGIOSARCOMA HEPÁTICO:

Las células neoplásicas del angiosarcoma hepático crecen a lo largo de los canales vasculares preexistentes: sinusoides, venas hepáticas terminales y ramas de la vena porta.

El crecimiento sinusoidal está asociado a atrofia progresiva de hepatocitos y disrupción de las placas, con formación de grandes canales vasculares y en algunas ocasiones de cavidades de tamaños variables. Estas cavidades tienen paredes anfractuosas constituidas por células neoplásicas las cuales algunas veces se disponen formando proyecciones papilares o polipoides, acompañadas de coágulos sanguíneos y detritus celulares ⁽²⁾. Las células neoplásicas se sostienen por medio de fibras reticulínicas y menos frecuentemente fibras de colágena ⁽²⁾.

Las células del angiosarcoma son de fusiformes, redondas o irregulares y frecuentemente tienen bordes mal definidos, su citoplasma es ligeramente eosinófilo. El núcleo es hiper cromático, alargado e irregular, en algunas ocasiones los núcleos son vesiculosos, grandes y pleomórficos; el nucléolo puede ser pequeño o grande y eosinófilo. En algunos casos se pueden observar células gigantes multinucleadas. Las mitosis son frecuentes ⁽²⁾.

Los angiosarcomas hepáticos muestran diferentes patrones de crecimiento, los bien diferenciados forman estructuras vasculares irregulares con canales sanguíneos anastomosados y tapizados por células endoteliales malignas. Los poco diferenciados muestran predominantemente sábanas o nidos sólidos de células ovoides, con escasos espacios vasculares lo cual dificulta su diagnóstico ⁽¹⁸⁾.

1.8. INMUNOHISTOQUÍMICA.

Los angiosarcomas hepáticos son positivos con intensidad variable para varios marcadores endoteliales inmunohistoquímicos, en especial para el factor VIII, CD31, y CD34 ⁽⁶⁾.

Factor VIII (Factor de Von Willibrand)

El factor VIII es un antígeno sintetizado exclusivamente por las células endoteliales y se encuentra presente dentro de los cuerpos de Weibel-Palade y de megacariocitos ⁽²²⁾.

Expresión inmunohistoquímica.

El factor VIII es positivo en células endoteliales, megacariocitos, plaquetas y células cebadas, también es positivo en forma variable en las células del endotelio sinusoidal del hígado, bazo y ganglios linfáticos. Los tumores vasculares son poco sensibles, muestran reacciones positivas en solo el 50% de tumores vasculares benignos y en menor proporción en tumores vasculares malignos, especialmente en áreas poco diferenciadas ⁽²²⁾.

Utilidad diagnóstica.

El factor VIII se utiliza para identificar tumores vasculares, pero su uso está limitado por su baja sensibilidad. Los angiosarcomas de alto grado tienen escasos cuerpos de Weibel-Palade, por lo que solo el 10 a 15% de los casos son inmunoreactivos. Este anticuerpo es más útil en el diagnóstico de diversas variantes de hemangiomas benignos y en hemangioendoteliomas ⁽²³⁾.

CD31

También designada como molécula -1 de adhesión de células endoteliales y plaquetas, es una glicoproteína de membrana de 120 -130 kDa. Se encuentra en las uniones celulares del endotelio y en la superficie de las plaquetas. CD31 juega un rol en la trombosis, curación de heridas y angiogénesis. Este es un ligando para CD38 ⁽²³⁾.

Expresión de inmunohistoquímica

CD31 es positiva en células endoteliales, incluyendo a las células endoteliales de los sinusoides hepáticos, ganglios linfáticos y bazo. Es también positiva en megacariocitos y plaquetas, monocitos, macrófagos, granulocitos, células plasmáticas, linfocitos B, particularmente en la zona del manto ⁽²²⁾. En algunos plasmocitomas es positivo. El sarcoma de Kaposi es positivo comúnmente pero no invariablemente, en áreas sarcomatoides presenta negatividad para células fusiformes, CD34 es más sensible en el sarcoma de Kaposi que CD31 ^(22,23).

Utilidad diagnóstica:

CD 31 es útil para la identificación de tumores endoteliales: este es más sensible y específico que CD34 y factor VIII ⁽²³⁾.

CD34

CD34 es una glicoproteína transmembrana de 110 kDa codificada por el gen 1q32. Su función no es conocida aún ⁽²⁴⁾.

Expresión inmunohistoquímica

CD34 es positiva en células endoteliales normales, en células de la zona marginal esplénica, células detriticas intersticiales que se encuentran alrededor de los vasos, nervios, paquetes musculares, anexos dérmicos y estroma perilobular de la mama ⁽²⁵⁾. En neoplasias vasculares CD34 es poco específica y no es tan sensible como CD31.

Utilidad diagnóstica.

CD34 útil para demostrar diferenciación endotelial. Es sensible en tumores vasculares, es positivo en más del 85% de los angiosarcomas y sarcomas de Kaposi; pero no muestra especificidad ⁽²³⁾.

OTROS MARCADORES

Hay otros marcadores de inmunohistoquímica que se han usado para caracterizar a los angiosarcomas, sobre todo con fines de predecir su comportamiento biológico y su pronóstico. MIB-1 (Ki-67), que es una proteína nuclear presente en todas las fases del ciclo celular excepto en G0, es útil para evaluar el pronóstico en tumores vasculares incluyendo hemangiomas y hemangiosarcomas de mama ⁽²⁶⁾.

1.9. BIOLOGÍA MOLECULAR

Los hemangiosarcomas y otros cánceres humanos se han asociado a expresiones aberrantes de genes supresores de tumor como p53 y del gen del retinoblastoma (RB ⁽²⁷⁾).

Algunos autores han implicado al HHV8 en los angiosarcomas en forma similar que en el sarcoma de Kaposi ⁽²⁷⁾, sin embargo esta asociación se ha estudiado extensamente y en artículos recientes no se ha encontrado alguna asociación con el angiosarcoma primario de hígado ⁽²⁸⁾. Genshu Tate describió mutaciones somáticas del gen PNET en angiosarcomas hepáticos en perros ⁽¹⁹⁾.

1.10. PRONÓSTICO.

El angiosarcoma hepático es rápidamente progresivo y la mayoría de los casos se diagnostican en estadios avanzados y con múltiples metástasis. Al momento del diagnóstico menos del 20% de los pacientes son candidatos a cirugía, en los que en pocas ocasiones se ha informado una sobrevivida por largo tiempo después de la resección⁽¹⁰⁾. La sobrevivida media sin tratamiento es de 6 meses, la mayoría de los pacientes mueren antes de un año después del diagnóstico⁽¹⁰⁾.

1.12. TRATAMIENTO

El tratamiento del angiosarcoma hepático no ha sido bien definido debido a su poca frecuencia y a la mortalidad asociada⁽¹⁰⁾.

La resección hepática está indicada cuando el tumor está localizado en uno de los lóbulos y el resto del parénquima hepático es relativamente normal. Sin embargo los pacientes que reúnen estos criterios son extremadamente raros^(8,10).

Los angiosarcomas hepáticos son radioresistentes⁽²⁹⁾ hasta ahora no hay un régimen de quimioterapia para el angiosarcoma primario de hígado sin embargo se ha sugerido la administración de 5-FU-carboplatino acompañado de doxorubicina o ifosfamida-doxorubicina, también se han demostrado prevención de ruptura y sangrado del tumor con la administración de infusión de doxorubicina por la arteria hepática⁽¹⁰⁾.

2. OBJETIVOS.

OBJETIVOS GENERALES:

- Conocer la incidencia de los angiosarcomas hepáticos en los estudios de autopsia en los últimos 11 años.
- Conocer las características clínicas de los angiosarcomas hepáticos en casos de autopsia del Hospital General de México.
- Describir las características anatomopatológicas de los angiosarcomas hepáticos en casos de autopsia del Hospital General de México. .

OBJETIVOS ESPECÍFICOS

- Determinar la causa de defunción de cada uno de los casos.
- Establecer si hay alguna relación con algún agente causal .
- Determinar el tiempo de sobrevivencia desde el inicio de los primeros síntomas hasta la muerte.

3. JUSTIFICACIÓN.

El angiosarcoma hepático es un tumor raro, existen publicaciones recientes de series cortas de 5 y 4 casos en Corea y Alemania respectivamente, sin embargo no existe publicaciones de la frecuencia de este tumor en México.

No existen series publicada en el mundo de angiosarcomas en casos de autopsia.

4. MATERIAL Y METODOS.

Se trata de un estudio descriptivo, retrospectivo, observacional y transversal.

Se revisaron los protocolos de autopsia del Archivo del Departamento de Patología del Hospital General de México en un período de 11 años de 2000 a 2010 para seleccionar los casos diagnosticados como angiosarcoma primario del hígado.

En una base de datos de los expedientes clínicos se registraron las siguientes variables: Sexo, edad, ocupación, tiempo de evolución, manifestaciones clínicas, el diagnóstico clínico final, los resultados de los análisis de laboratorio y tratamiento.

De los protocolos de autopsia se obtuvieron los siguientes datos: tamaño y localización del tumor, peso del hígado, patrón histológico, cambios histológicos en el hígado no neoplásico.

Se recurrió al archivo de fotografías del Servicio de Patología para precisar el aspecto macroscópico de los tumores.

De cada uno de los casos, se seleccionaron los cortes histológicos teñidos con hematoxilina – eosina de los bloques incluidos en parafina, fueron revisadas en su totalidad las laminillas. Se corroboró el diagnóstico de angiosarcoma primario de hígado y se clasificó según su variante microscópica.

Se revisaron las laminillas teñidas con hematoxilina y eosina del hígado no neoplásico para señalar si había lesiones, y de haberlas, el tipo de las mismas

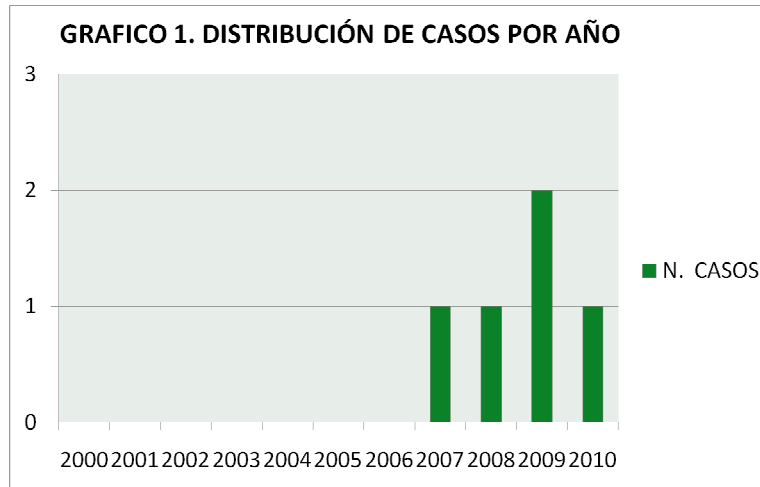
En todos los casos se realizaron reacciones de inmunohistoquímica para CD31, CD34 y Factor VIII.

De cada variable se obtuvo la media y los porcentajes.

5. RESULTADOS

En el período comprendido entre 2000 y 2010 se realizaron 7 996 estudios postmortem en el Hospital General de México, entre ellos se encontraron 5 casos con diagnóstico de angiosarcoma primario de hígado, los que corresponden al 0.06%.

Llama la atención que en los 7 primeros años (2000 a 2006), no se encontraron casos con este diagnóstico y que los 5 casos de este estudio se presentaron en el período de 4 años que va de 2007 a 2010. Esta distribución se muestra en la gráfica 1.



Se encontraron 5 casos de angiosarcoma primario de hígado de pacientes hospitalizados en el Hospital General de México.

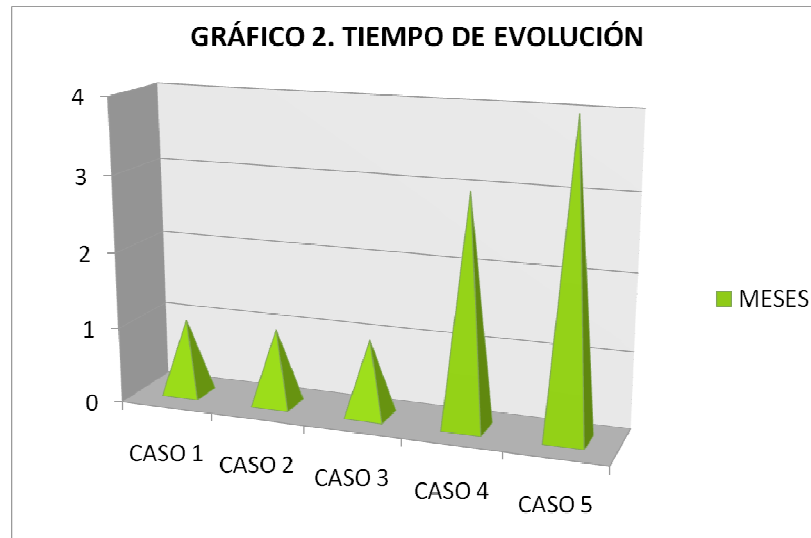
A continuación se describen los datos más importantes por autopsia y se irán desglosando por rubro el resto de los datos.

TABLA 1

CASO	SEXO	EDAD	OCUPACIÓN
1	Mujer	54	Ama de casa
2	Hombre	48	Desempleado
3	Hombre	78	Inactivo
4	Hombre	67	Vendedor
5	Hombre	36	Albañil

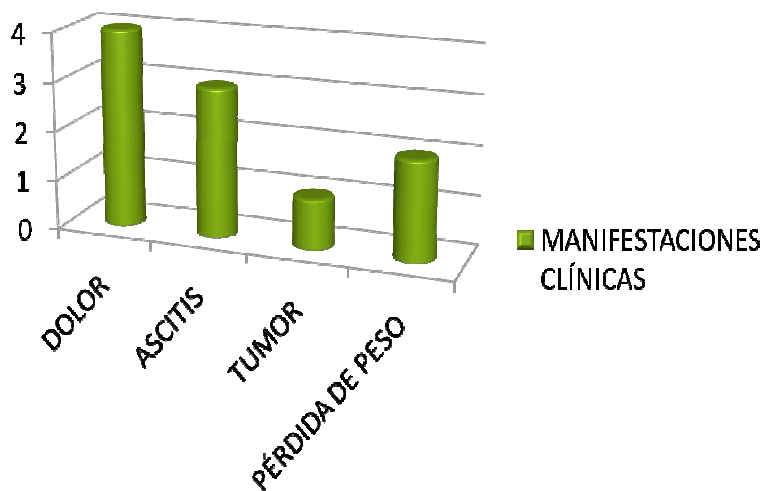
De los 5 casos estudiados, la edad de los individuos afectados tiene un intervalo desde los 36 a los 78 años, con una media de 57 años, La proporción por sexo es la siguiente: Femenino (20%) y Masculino (80%).

El tiempo de evolución fue valorado del inicio del primer síntoma a la fecha de la defunción y osciló entre 1 a 4 meses, con promedio de 2 meses.



Las manifestaciones clínicas fueron poco específicas sin embargo en el 80% de los casos se presentó dolor abdominal localizado en epigastrio (caso 3 y 5) y en hipocondrio derecho (caso 1 y 4); en tres casos (60%) se diagnosticó ascitis y en el 60% de los casos (tres casos) pérdida ponderal, el caso 2 (20%) acudió al hospital por sensación de tumor abdominal.

GRÁFICO 3. MANIFESTACIONES CLÍNICAS



Ningún caso fue diagnosticado clínicamente como angiosarcoma primario de hígado, los diagnósticos clínicos finales más frecuentes fueron de

hepatocarcinoma (60%), carcinoma metastásico en hígado de primario desconocido (20%) y carcinoma de páncreas (20%).

TABLA 2. DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL	
CASO	DIAGNÓSTICO CLÍNICO FINAL
1	Probable carcinoma de páncreas
2	Hepatocarcinoma Síndrome hepatorenal Insuficiencia renal crónica Insuficiencia hepática Child Pugh C
3	Metástasis hepáticas de primario desconocido
4	Síndrome consuntivo en estudio Probable hepatocarcinoma Trombocitopenia severa Arritmia súbita
5	Falla orgánica múltiple Hepatocarcinoma poco diferenciado

De los cinco casos estudiados, en 4 casos (80%) se presentó trombocitopenia, en el 60% (tres casos) la fosfatasa alcalina se encontró por arriba de su nivel normal y en el 40% (dos casos) se observó hiperbilirrubinemia. En el caso 1 (20%) no se realizaron exámenes de laboratorio ya que el paciente falleció pocas horas después de su ingreso al hospital

TABLA 3 CONCENTRACIONES SÉRICAS DE PLAQUETAS, FA Y BT.			
CASO	PLAQUETAS (10 e3UI)	FOSFATASA ALCALINA (U/L)	BILIRRUBINAS TOTALES (mg/dl)
1	S/D	S/D	S/D
2	136	463	25
3	19	86	3.95
4	43	170	0.93
5	90	484	1.5

En el 80% de los casos (4 casos) se realizó USG Y TC de hígado y vías biliares con las siguientes observaciones.

TABLA 4 REPORTES DE USG Y TC DE HÍGADO Y VIAS BILIARES

CASO	USG DE HÍGADO Y VIAS BILIARES	TOMOGRAFIA COMPUTADA
1	S/D	S/D
2	Hepatomegalia Masa sólida irregular de 136 x 125 mm. La densidad interna hepática es heterogénea por presencia de varias imágenes nodulares hipoecóicas con halo anecóico.	Hepatomegalia con patrón heterogéneo por múltiples imágenes hipodensas mal definidas Ascitis
3	Hepatomegalia secundaria a múltiples lesiones en ambos lóbulos de morfología irregular, algunas hipoecóicas y otras con nivel líquido.	Hepatomegalia Hígado heterogéneo por múltiples densidades y zonas focales.
4	Hígado aumentado de tamaño con áreas de ecogenecidad heterogénea, probable hepatoma.	Hígado con parénquima heterogéneo a expensas de áreas irregulares, mal definidas hiperecogénicas
5	S/D	Tumor en lóbulo hepático derecho

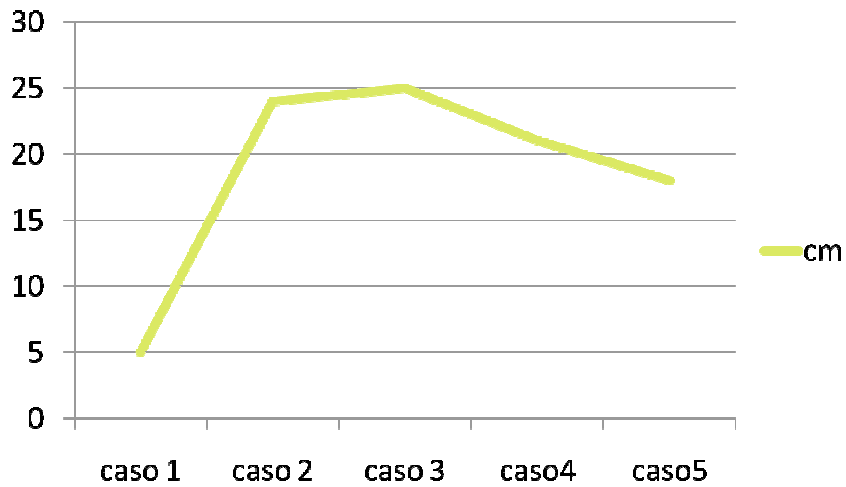
*S/D: Sin datos.

El tratamiento en el 100% de los casos fue a base de medidas de soporte como hidratación por vía intravenosa, medicamentos procoagulantes, transfusión sanguínea de plasma fresco congelado, paquetes globulares y concentrados plaquetarios, medidas antiemionio y analgésicos.

En el estudio macroscópico del hígado las lesiones del 100% de los casos tuvieron un patrón mixto conformado por un nódulo solitario dominante y nódulos satélites

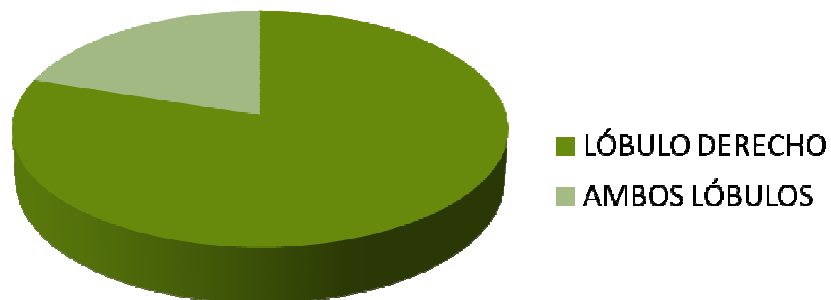
adyacentes. El eje mayor de las lesiones hepáticas fue de 5.0 cm la menor en el caso 1 y la mayor de 25.0 cm en el caso 3.

GRÁFICO 4. TAMAÑO DE LA LESIÓN

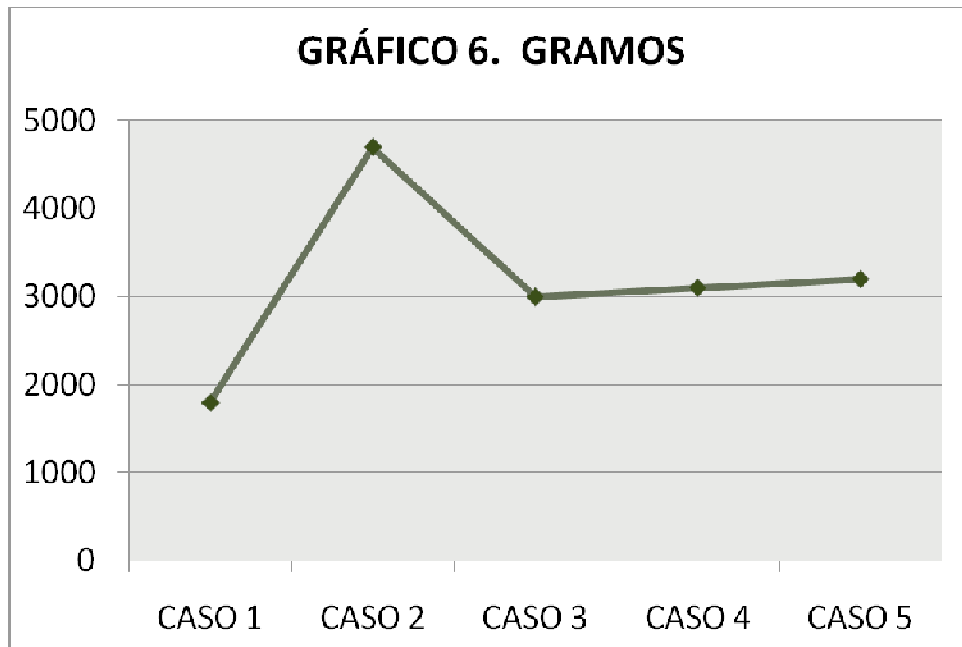


El 100% de los tumores se localizaron en el lóbulo hepático derecho sin embargo, en el caso 2 (20%) también se observó tumor en el lóbulo izquierdo.

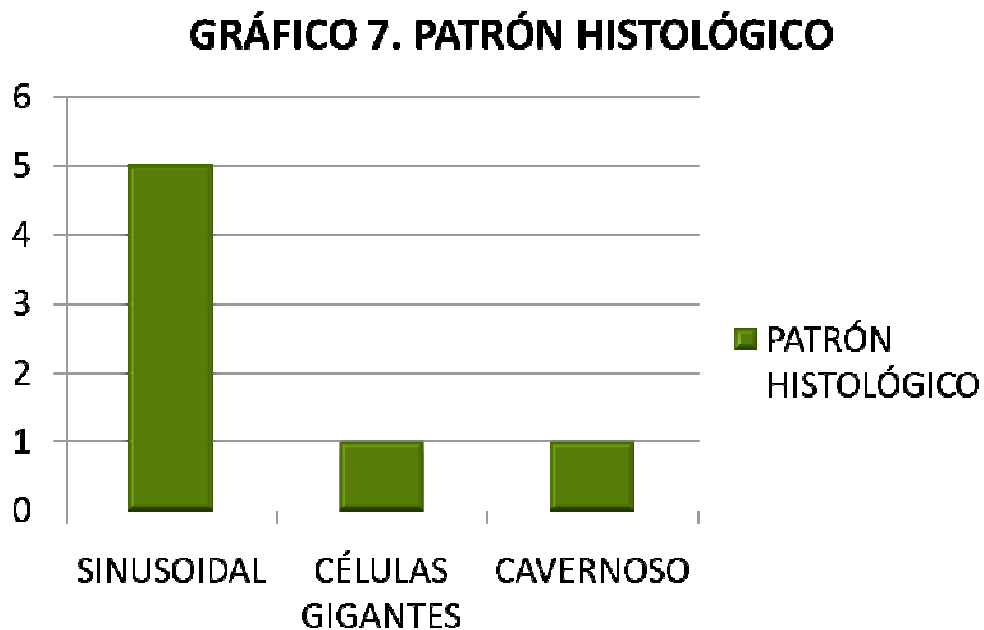
GRÁFICO 5. LOCALIZACIÓN



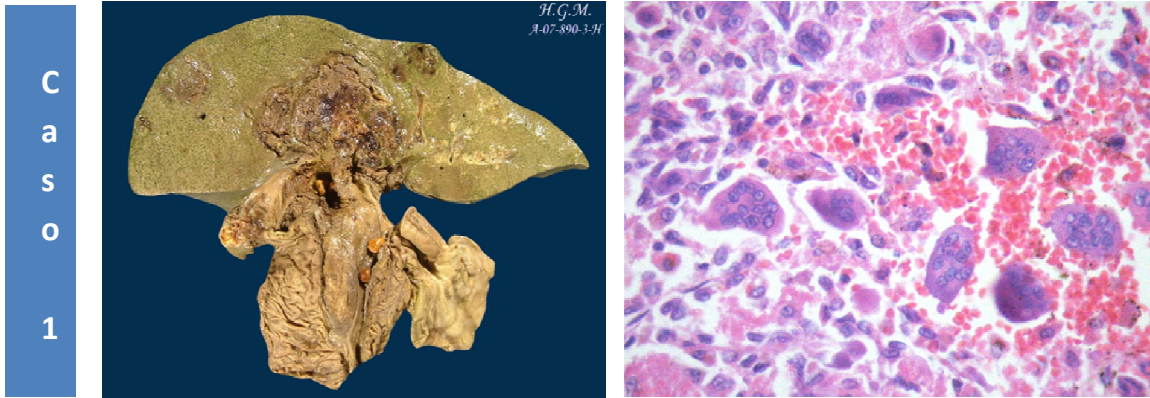
El peso del hígado osciló entre 1 800 g. (caso 1) hasta 4 700g.(caso 2).



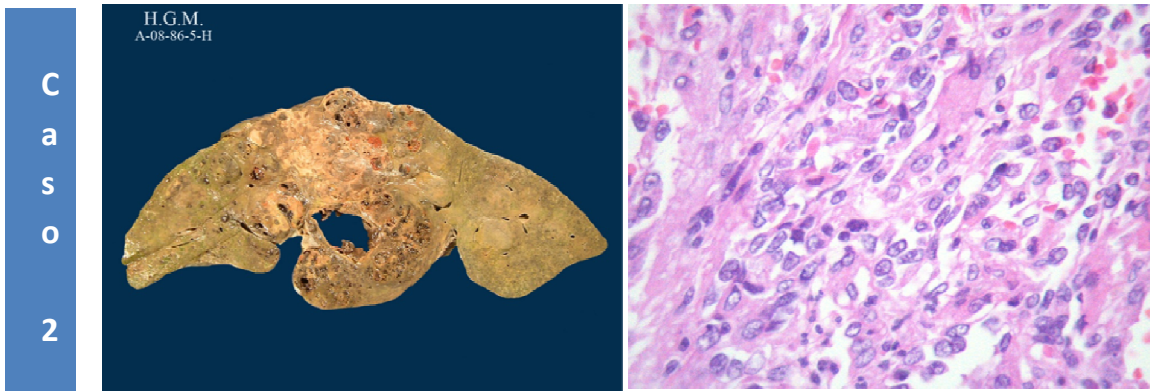
El patrón histológico predominante fue el sinusoidal en todos los casos (100%), en un caso (20%) se identificaron numerosas células gigantes multinucleadas y otro (20%) presentó patrón mixto, sinusoidal y cavernoso con proyecciones papilares.



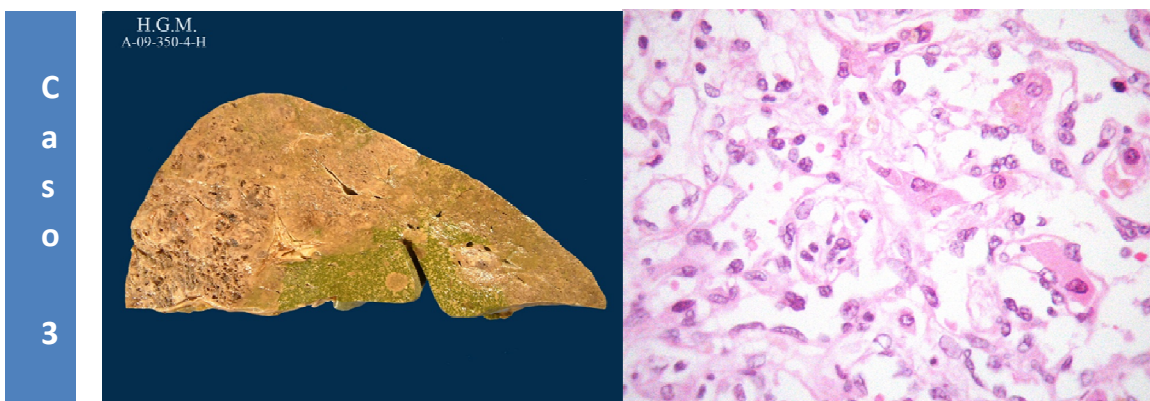
FIGURAS 1.



Caso 1. Tumor localizado en lóbulo derecho y adyacente al hilio hepático, se identifican dos nódulos satélites. Microscópicamente se observan células gigantes multinucleadas alternando con células neoplásicas fusiformes y hemorragia.

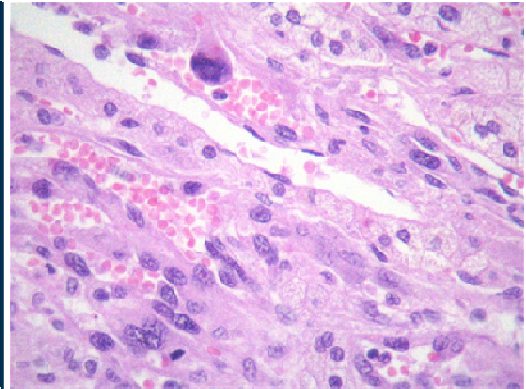
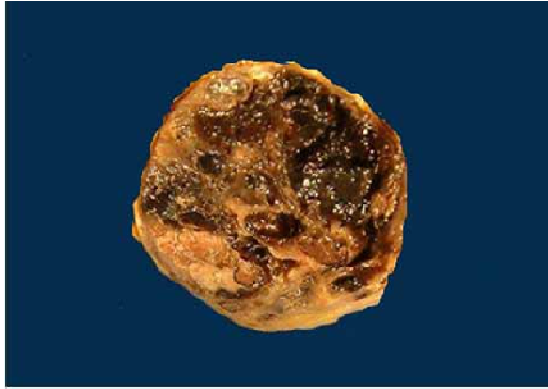


Caso 2. Tumor localizado en el lóbulo derecho que abarca aproximadamente 30% del parénquima hepático, microscópicamente se identifica patrón sinusoidal con pleomorficjismo evidente.



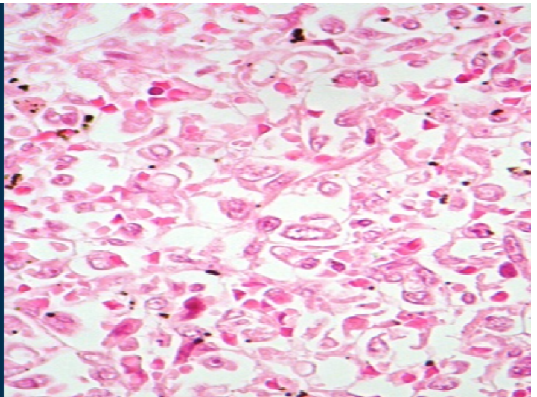
Caso 3. Tumor que abarca gran parte del lóbulo derecho con extensión al lóbulo izquierdo, el parénquima hepático muestra colestasis. Microscópicamente se identifican células neoplásicas envolviendo a los hepatocitos.

C
a
s
o
3



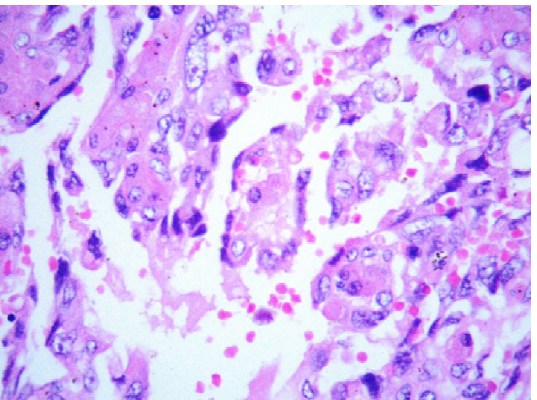
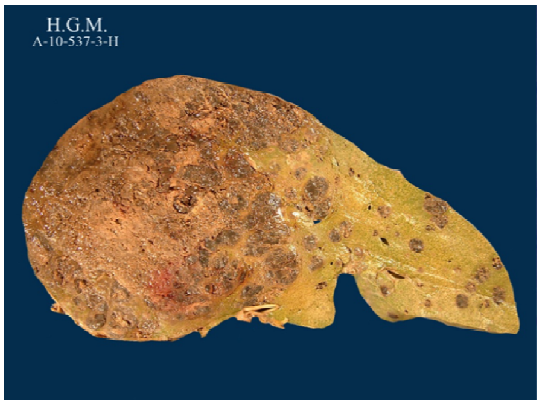
Caso 3 .Glándula suprarrenal izquierda. El parénquima sustituido por tumor de aspecto hemorrágico color café rojizo, microscópicamente se identifican células neoplásicas infiltrando la capa glomerular de la corteza suprarrenal.

C
a
s
o
4



Caso 4. Tumor que ocupa por completo el lóbulo derecho. Microscópicamente se identifica un patrón sinusoidal clásico con células neoplásicas

C
a
s
o
5



Caso 5. Tumor que abarca por completo el lóbulo derecho del hígado, además de nódulos satélites en el lóbulo izquierdo. Microscópicamente se observan como las células neoplásicas rodean a los hepatocitos.

Se identificaron los siguientes cambios histológicos en el parénquima hepático sin tumor:

TABLA 5. CAMBIOS HISTOLOGICOS EN EL PARENQUIMA HEPÁTICO

Caso	Colestasis extracelular	Colestasis intracelular	Congestión	Degeneración hidrópica	Esteatosis macrovesicular	Esteatosis microvesicular.
1	+	-	-	-	-	-
2	+	-	-	+	-	-
3	+	-	-	-	-	-
4	-	-	+	-	+	-
5	-	+	-	-	+	+

En 3 casos se observó colestasis extracelular (60%), en un caso colestasis intracelular (20%), en el caso 4 hubo congestión sinusoidal (20%), en el 40% de los casos se identificó esteatosis macrovesicular y en un caso fue macrovesicular y microvesicular (20%).

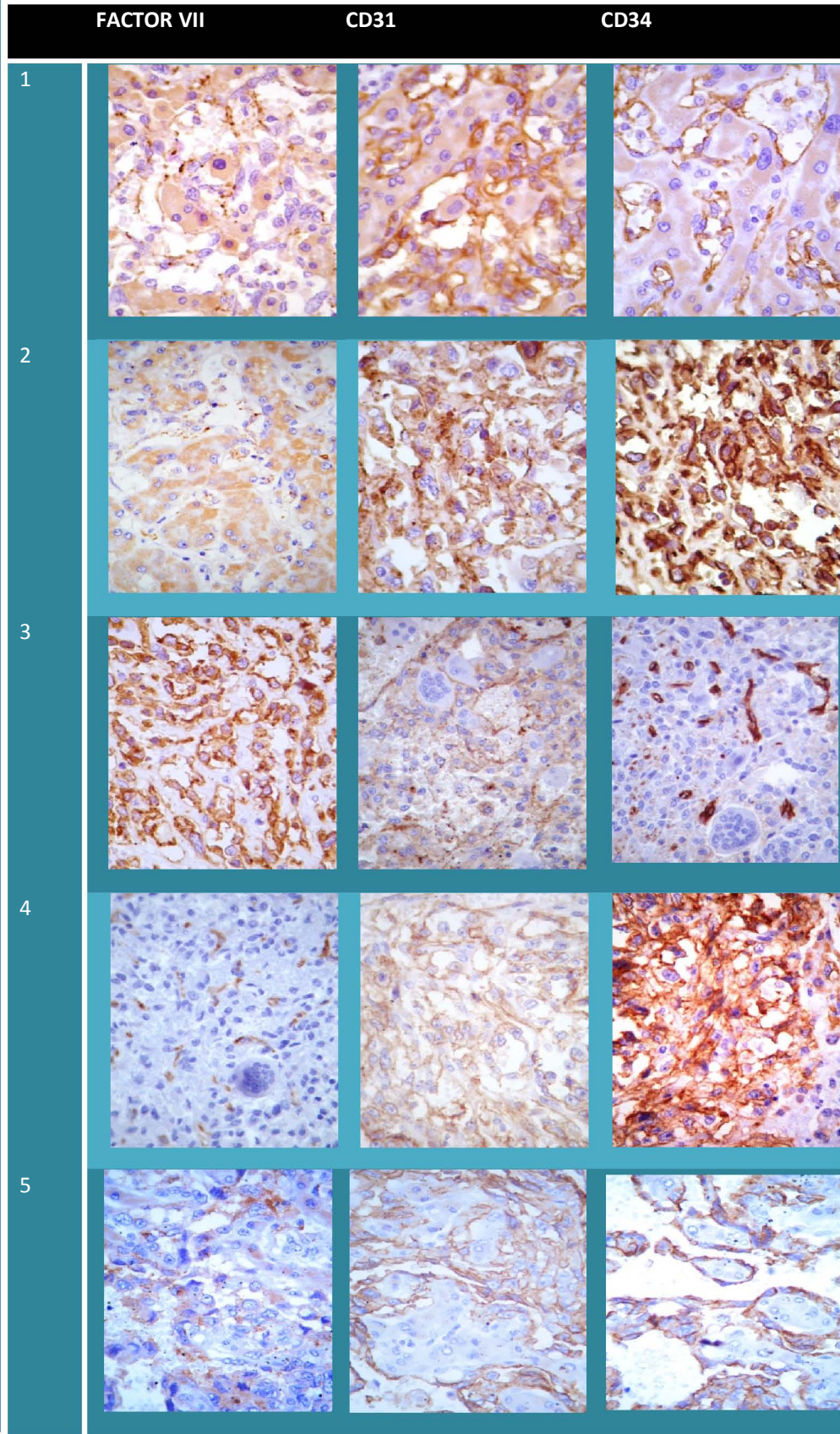
Solo un caso (20%) (caso 3) presentó metástasis, que se localizó en la glándula suprarrenal izquierda.

Todas las reacciones de inmunohistoquímica resultaron positivas con intensidades variables en todos los casos.

TABLA 6. REACCIONES DE INMUNOHISTOQUÍMICA

CASOS	FACTOR VIII	CD31	CD34
1	Positivo débil difuso	Positivo débil focal	Positivo débil focal
2	Positivo débil difuso	Positivo débil difuso	Positivo intenso difuso
3	Positivo débil difuso	Positivo intenso difuso	Positivo intenso difuso
4	Positivo intenso difuso	Positivo intenso difuso	Positivo intenso difuso
5	Positivo débil focal	Positivo intenso difuso	Positivo Intenso difuso

En 3 de los casos (60%) el factor VIII se observó con una reacción positiva débil y difusa, en un caso reaccionó positivo intenso y difuso (20%), en el caso 5 fue positivo débil y focal (20%). CD31 reaccionó positivo intenso y difuso en 3 casos (60%), positivo débil y focal en un caso (20%), y positivo débil difuso en el caso 2 (20%). CD34, fue positivo en forma intensa y difusa en 4 casos (80%) y en un caso fue positivo débil focal (20%). Las células gigantes multinucleadas no fueron inmunoreactivas a Factor VII, CD31 y CD34.



6. DISCUSION

Esta es la primera serie de angiosarcomas hepáticos estudiados por medio de autopsia. Se sabe que estos tumores son muy raros, lo que se confirmó en este estudio, que demostró que ocupan una frecuencia de 0.06% del total de autopsias realizadas en este período. Se debe hacer notar que estos 5 casos se encontraron en los últimos 4 años (2007-2010), lo que probablemente refleje un aumento en la frecuencia de estos tumores, desgraciadamente la serie es muy pequeña y no es suficiente para hacer estudios estadísticos serios que confirmes esta suposición.

La literatura refiere que el pico de incidencia de los angiosarcomas hepáticos se presenta en la sexta y séptima década de la vida y es más común en hombres siendo la relación hombre mujer de 3:1 ⁽⁶⁾ La frecuencia de sexo y edad de los cinco casos estudiados corresponde con lo descrito ya que hubo un predominio de hombres con relación 4:1 con respecto a las mujeres..

Se sabe que hasta el 75% de los casos de angiosarcoma hepático son espontáneos, es decir no se relacionan con alguno de los agentes causales conocidos⁽⁶⁾. En la historia clínica de estos cinco casos no se encontró el antecedente de exposición a alguna sustancia cancerígena. Sin embargo el caso 5 se presentó en un hombre de 36 años que era albañil , podríamos suponer que estuvo en contacto con el monómero de cloruro de vinilo el cual se usa en la producción de tuberías, recubrimientos de pisos, mobiliario para el hogar, aplicaciones eléctricas y embalajes y su latencia media es de 19 a 22 años ⁽⁸⁾ ; en el expediente clínico de este paciente no se señala desde que edad se dedicaba a este oficio. En 1976 , en el Hospital General de México se realizó la autopsia de un hombre de 35 años de ocupación albañil que también tenía un angiosarcoma hepático, lo que nos hace suponer que la albañilería podría ser una ocupación de alto riesgo por la exposición a múltiples materiales relacionados con el cloruro de vinilo.

La sobrevivida media de los angiosarcomas hepáticos es de 7 a 8 meses ⁽³⁾ El tiempo de evolución en esta serie se registró a partir de la aparición de los primeros síntomas (ya que ningún caso fue diagnosticado como angiosarcoma hepático), hasta el momento de su fallecimiento. El tiempo de evolución fue de 1 a 4 meses, con promedio de 2 meses, el cual es menor lo descrito en la literatura. Aunque la diferencia no es estadísticamente significativa, ésta se puede deber a que los pacientes del Hospital General de México provienen de un medio socioeconómico bajo y generalmente buscan ayuda médica cuando sus enfermedades están en estadios clínicos muy avanzados.

Los pacientes con angiosarcoma hepático presentan signos y síntomas poco específicos como dolor y distensión abdominal, pérdida de peso, fatiga, debilidad, fiebre ⁽¹⁶⁾ .En la exploración física se puede observar hepatomegalia, ascitis e ictericia, ⁽¹⁶⁾ El 17 a 27 % de los individuos presentan hemorragia abdominal aguda, espontánea o después de alguna instrumentación⁽¹²⁾. En esta serie los síntomas y signos clínicos encontrados son similares a los ya descritos en la

literatura pero no se encontraron en esta serie datos de fiebre o náuseas ⁽⁷⁾ y ningún caso presentó sangrado espontáneo del tumor ⁽¹²⁾.

La elevación de la fosfatasa alcalina y trombocitopenia se ha descrito hasta en el 50% de los casos de angiosarcoma hepático ⁽⁸⁾. El aumento de la fosfatasa alcalina se debe a la destrucción de conductos hepáticos por el rápido crecimiento del tumor y la trombocitopenia es secundaria al secuestro plaquetario que causa el tumor. En esta serie pudimos observar que en el 80% de los casos presentaron trombocitopenia, en el caso 3 que fue el tumor más grande de la serie (25 cm de eje mayor), se observó un número de plaquetas menor al de los demás casos (19.0×10^3 UI) lo cual se correlaciona con el tamaño y aumento en el secuestro plaquetario por el tumor. En todos los casos se encontró elevada la fosfatasa alcalina, lo cual es mayor al 50% descrito en la literatura se podría suponer que la diferencia podría deberse a que todos los tumores fueron muy grandes.

El diagnóstico clínico de angiosarcoma hepático es difícil, ya que los síntomas son inespecíficos; los estudios de imagen ayudan a sospechar el diagnóstico; pero la confirmación del mismo se hace por medio de biopsia. En esta serie, a pesar de que cuatro de ellos tenían estudios de imagen que sugerían el diagnóstico, éste no se efectuó seguramente debido a la rareza de la lesión. A todos los pacientes de esta serie únicamente se les aplicaron medidas paliativas como tratamiento, a ninguno se le administró quimioterapia ya que no fueron diagnosticados clínicamente.

Desde el punto de vista macroscópico, los angiosarcomas hepáticos son tumores multicéntricos que se caracterizan por presentar nódulos dispersos por todo el parénquima hepático de tamaño variable, pueden ser apenas visibles o medir varios centímetros de diámetro ⁽²⁰⁾. En esta serie los tumores fueron multicéntricos con un patrón mixto conformado por un nódulo solitario dominante y nódulos satélites; en ningún caso se observó tumor solitario o tumor micronodular infiltrativo difuso como los descritos en la literatura ⁽²⁰⁾.

El hígado en el momento de la muerte puede ser grande o enorme, puede llegar a pesar más de 3 kg. ⁽²¹⁾. En esta serie, el peso del hígado varió de 1 800 g. a 4700 g. lo cual se correlaciona con lo ya mencionado.

Los patrones histológicos más comunes del angiosarcoma hepático son: el sinusoidal, cavernoso y sólido ⁽²⁾. En todos los casos se identificó un patrón sinusoidal y acompañando a este patrón en un caso se identificó un patrón cavernoso y en otro se identificaron abundantes células gigantes multinucleadas tipo osteoclasto las cuales son referidas como un hallazgo raro ⁽²⁾.

Se refiere aproximadamente que el 20 al 40% de los casos de angiosarcoma hepático presentan metástasis extrahepáticas en el momento del diagnóstico ^(5,14). En la mitad de los casos que presentan metástasis se localizan en los pulmones, seguidas de metástasis en bazo, hueso y glándulas suprarrenales ^(5,14). En esta serie se solo se encontró un caso con metástasis (20%), ésta fue única y se localizó en la glándula suprarrenal izquierda, hecho poco habitual, ya que

generalmente las metástasis suprarrenales son bilaterales. Además se corroboró el dato bien conocido de que los sarcomas , al diseminarse por vía hemática, no provocan metástasis en ganglios linfáticos.

El factor VIII es positivo en menos del 50% de los tumores vasculares malignos, especialmente en áreas de poco diferenciadas ⁽²²⁾ esto se debe a que los angiosarcomas de alto grado tienen escasos cuerpos de Weibel-Palade or lo que solo del 10 a 15% de los casos son inmunoreactivos ⁽²³⁾ . En esta serie se observó que todos los casos fueron positivos para este inmunorreactante, en 3 de ellos la reacción fue positiva débil y difusa , en uno fue débil y focal y en otro incluso fue intensa y difusa; esto probablemente se deba a que todos los casos tenían patrón sinusoidal, que es el que más recuerda a los capilares normales. CD31 en identificación de tumores endoteliales es más sensible y específico que CD34 y factor VIII ⁽²³⁾. CD34 es sensible en tumores vasculares, positivo en más del 85% de los angiosarcomas y sarcomas de Kaposi pero sin especificidad ⁽²³⁾ . Los 5 casos fueron positivos para CD31 y CD34 sin embargo mostraron mayor intensidad (80% de los casos) para CD34 que para CD31 (60%), lo que indica que ambos inmunorreactantes son útiles para el diagnóstico de estas neoplasias.

7. CONCLUSIONES.

- ✚ La frecuencia de los angiosarcomas hepáticos en casos de autopsia fue de 0.06%.
- ✚ El 80% de los casos son hombres.
- ✚ La media de edad fue de 57 años,
- ✚ El tiempo de evolución promedio fue de 2 meses.
- ✚ Los síntomas y signos más comunes fueron dolor abdominal, ictericia y pérdida de peso.
- ✚ Ningún caso se diagnosticó clínicamente.
- ✚ Se encontró trombocitopenia y fosfatasa alcalina sérica elevada en el 80% de los casos.
- ✚ El tamaño promedio de la lesión fue de 18.76 cm de eje mayor
- ✚ El tumor se localizó en el lóbulo derecho en el 100% de los casos
- ✚ El peso promedio del hígado fue de 3160 g.
- ✚ En el 20% de los casos se presentaron metástasis .
- ✚ En el 20% de los casos se observaron gigantes multinucleadas.
- ✚ En un 20% se identificó un patrón histológico cavernoso.
- ✚ Todos los casos fueron positivos para factor VIII, CD31 y CD34.

8. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS.

1. Weiss Sharon W. , Goldblum John R. Enzinger and Weiss's Soft Tissue Tumors, 2008; 5th ed: 703-720.
2. Stanley R. Hamilton, Lauri A. Aaltonen, Pathology and Genetics of Tumours of the Digestive System OMS, 2000:158,196-197.
1. Changhoon Yoo, Jeong-Eun Kim, et al. Angiosarcoma of the Retroperitoneum: Report on a Patient Treated with Sunitinib, Sarcoma 2009: ID 360875: 1-4.
2. AFI
3. Bonaccorsi-Riani Eliano and Lerut Jan P. Liver transplation and vascular tumors. Transplant international 2010; 23: 686-691.
4. Egea Valenzuela, López Poveda. Pérez Fuenzalida, Garre Sánchez, et al. Hepatic angiosarcoma. Presentation of two cases, Rev Esp Enferm. Dig, 2009; 101: 430-437, 2009
5. Anon. Angiosarcoma of the liver: a growing problem? Br Med J Clin Res Ed 1981; 282: 504-505.
6. Molina Enrique and Hernández Alfredo. Clinical Manifestations of Primary Hepatic angiosarcoma, Dig Dis Sci. 2003;48: 677-682.
7. Carriaga MT, Henson D.E. Liver, gallbladder, extrahepatic bile ducts, and pancreas. Cancer. 1995;75: 171-190.
8. H. R. Kim, et al. Clinical features and treatment outcomes of advanced stage primary hepatic angiosarcoma, Ann Oncol . 2009; 20: 780-787.
9. Van Kampen R.J.W., F.L.G. Erdkamp, F.P.J. Peters. Thorium dioxide-related haemangiosarcoma of the liver, Neth J Med. 2007; the Journal of the medicine. 2007; 65: 82: 79-282.

10. Cioffi-Pretti, Jessica, Kalof Alexandra N. Ebert George, McCahill Laurence EHepatic angiosarcoma five years following spontaneous intraperitoneal bleed of a hepatic mass, Rare Tumors 2009;1:33.
11. Seung-Woo Lee, Chun-Young Song, Young-Hwa Gi, et al, Hepatic angiosarcoma manifested as recurrent hemoperitoneum, World J Gastroenterol 2008;14: 2935-2938.
12. O Chiu, JD Frank and CA Dow. Hepatic angiosarcoma: Detection with computed Tomography, Australas Radiol. 2005;49: 163-165
13. Kamendulis Lisa M, Stacy M. Corthals, James E. Kupffer cells participate in 2-butoxyethanol-induced liver hemangiosarcomas, Toxicology 2010;270: 131-136.
14. Bhati Chandra S, et al. Acute liver failure due to primary angiosarcoma: A case report and review of literature, World Journal of Surgical Oncology 2008, 6:104.
15. Medha P Kulkarni, Shobha R Agashe, Ran Vijay Singh, Kalpana R Sulhyan, et al. Hepatic angiosarcoma arising in an adult mesenchymal hamartoma, Indian Journal of Pathology and Microbiology 2010; 53:322-324.
16. Husain A. Saleh and Liang-Che Tao. Hepatic Angiosarcoma: Aspiration Biopsy Cytology and Immunocytochemical Contribution, Diagnostic Cytopathology, 1998, Vol 18, No 3 pag. 208-211.
17. Genshu Tate, Takao Suzuki and Toshiyuki Mitsuya, Mutation of the PTEN gene in a human hepatic angiosarcoma , Cancer Genetics and Cytogenetics, 2007;15:160-162.

18. Trojan Joerg, Hammerstingl Renate, Knut Engels, Schneider Arne R. Contrast-Enhanced Ultrasound in the Diagnosis of Malignant Mesenchymal Liver Tumors, *Journal Of Clinical Ultrasound*, 2010; 38: 227-231.
19. Zachary D. Goodman, Luigi M. Terraciano. Tumors and tumour-like lesions of the liver. 799.
20. Nicholson, S. A, McDermott, M. B, et al. CD31 immunoreactivity in small round cell tumors. *Appl Immunohistochem Molecul Morphol* 2000;8:19-24.
21. Dabbs, D.J. *Diagnostic Immunohistochemistry*, page 71
22. Leong A S-Y, Cooper K and Leong FJ W-M. *Manual of diagnostic antibodies for immunohistology*. 2nd edition, 2003
23. Moore T. and AHS Lee. Expression of CD34 and bcl-2 in phyllodes tumours, fibroadenomas and spindle cell lesion of the breast. *Histopathology* 2001; 38: 62-67.
24. Shin SJ, et al. Hemangiomas and angiosarcomas of the breast: diagnostic utility of cell cycle markers with emphasis on Ki-67. *Arch Pathol Lab Med* 2007;131:538-44.
25. Mc Donagh DP, et al. Detection of Kaposi's sarcoma-associated herpesvirus-like DNA sequence in angiosarcoma. *Am J Pathol*. 1996;149:1363-1368.
26. Ishak KG, et al. Absence of human herpesvirus 8 DNA sequences in vascular tumors of the liver. *Liver*. 1998;18:124-127.
27. Almogy G, et al. Clinical outcomes of surgical resections for primary liver sarcoma in adults: results from a single centre. *Eur J Surg Oncol* 2004; 30: 421-427.