

# Dermatofibrosarcoma protuberans

## Dermatofibrosarcoma protuberans

Erika Carolina Antezana Porro,<sup>1</sup> María Lucrecia Infante,<sup>2</sup> Margarita Rey Campero,<sup>3</sup> Paula Carla Minaudo,<sup>4</sup> Ariel Sehtman,<sup>4</sup> Miguel Ángel Allevato,<sup>5</sup> Mario Marini<sup>6</sup> y María de los Ángeles Juárez<sup>7</sup>

### RESUMEN

El dermatofibrosarcoma protuberans es un sarcoma de partes blandas, de malignidad intermedia y lento crecimiento. Afecta adultos jóvenes y a todas las etnias, aunque algunos trabajos observan cierta predilección por la etnia negra. La localización habitual es en tronco, extremidades proximales y en menor medida en cabeza y cuello. El tratamiento de elección es la exéresis quirúrgica con preferencia por la cirugía micrográfica de Mohs. Presentamos seis pacientes con diagnóstico clínico e histopatológico de dermatofibrosarcoma protuberans, 2 mujeres y 4 varones de entre 24 a 52 años. Hasta el momento, 5 de ellos recibieron tratamiento quirúrgico (técnica micrográfica de Mohs en 4 pacientes y cirugía convencional en el restante). No se observaron recidivas en un período de seguimiento promedio de 20 meses. (*Dermatol Argent. 2014; 20 (3): 169-175*).

### Palabras clave:

*dermatofibrosarcoma protuberans, cirugía micrográfica de Mohs.*

### ABSTRACT

Dermatofibrosarcoma protuberans is a soft tissue sarcoma of intermediate malignancy and slow growth. It affects young adults, regardless of ethnicity, although some reports show predilection of black people. Generally, it is localized on trunk, proximal extremities, head and neck. Surgical excision is the treatment of choice. We report six patients with clinical and histopathological diagnosis of Dermatofibrosarcoma protuberans, 2 females and 4 males aged 24 to 52. So far, five of them received surgical treatment: Mohs micrographic surgery in 4 patients and conventional surgical excision in one patient. There were no relapses during a follow up period (average) of 20 months. (*Dermatol Argent. 2014; 20 (3): 169-175*).

### Keywords:

*dermatofibrosarcoma protuberans, Mohs micrographic surgery.*

Fecha de recepción: 27/05/2014 | Fecha de aprobación: 07/07/2014

<sup>1</sup> Médica becaria de 3º año

<sup>2</sup> Jefa de residentes

<sup>3</sup> Instructora de residentes

<sup>4</sup> Médico de planta

<sup>5</sup> Jefe de División

<sup>6</sup> Profesor titular consulto de Dermatología (UBA)

<sup>7</sup> Médica dermatopatóloga. Profesor titular consulto de Dermatología (UBA)

División Dermatología. Hospital de Clínicas José de San Martín, Av. Córdoba 2351 4º piso, Ciudad Autónoma de Buenos Aires, República Argentina.

Correspondencia: [divisiondermatologia@gmail.com](mailto:divisiondermatologia@gmail.com)

## Introducción

El dermatofibrosarcoma protuberans (DFSP) es un tumor fibrohistiocítico de tejidos blandos poco frecuente, que representa menos del 0,1% de todas las malignidades y alrededor del 1% de los sarcomas de partes blandas. Se caracteriza por presentar una agresividad intermedia con gran tendencia a la recidiva local y muy bajo potencial metastático.

La etiopatogenia del DFSP es desconocida; sin embargo, en un 90% de los casos se observa una superproducción aberrante del factor de crecimiento derivado de plaquetas  $\beta$  (PDGF- $\beta$ ) como resultado de la fusión genética de dos genes: COL1A1 y (PDGF- $\beta$ ).

Este tipo de sarcoma presenta dos formas clínicas principales: protuberante y no protuberante, con sus distintas variantes.

Se requiere alto grado de sospecha clínica para su diagnóstico en las fases iniciales, debido al crecimiento lento y los diferentes estadios evolutivos que atraviesa.

El tratamiento de elección es quirúrgico, con menor tasa de recurrencia cuando se utiliza la cirugía micrográfica de Mohs (CMM). Para la cirugía convencional se considera que la recurrencia es del 50% en el primer año y del 80% durante los tres años posteriores.

En casos inoperables, metastásicos, recurrentes o de gran tamaño se indica el tratamiento con mesilato de imatinib. Describimos seis pacientes con diagnóstico clínico, histológico e inmunohistoquímico de DFSP, evaluados en nuestro hospital entre noviembre de 2008 y agosto de 2013.

La edad promedio de los pacientes fue 40,8 años (24-52). Se realizó tratamiento quirúrgico en cinco de ellos con ausencia de recurrencias hasta la fecha (seguimiento promedio de 1 año y 8 meses).

El interés de la presentación radica en comunicar seis pacientes con una patología poco frecuente, de lenta progresión y falta de claves clínicas tempranas, que requiere alta sospecha para evitar el diagnóstico tardío y así disminuir su morbimortalidad.

## Serie de casos (tabla 1)

Paciente 1: varón de 52 años, argentino.

MC: lesión localizada en horquilla esternal de 5 años de evolución.

EF: se evidenció un tumor en forma de placa eritematosa, abollonada, de aproximadamente 5 cm, de contornos imprecisos. Se observaron áreas hiperpigmentadas, hipopigmentadas y algunas telangiectasias. Consistencia

**TABLA 1**

	Paciente 1	Paciente 2	Paciente 3	Paciente 4	Paciente 5	Paciente 6
Sexo y edad (años)	M, 52	M, 51	M, 39	M, 28	F, 51	F, 24
Evolución (años)	5	6	2	1	17	4
Localización	Tronco	Tronco	Tronco	Tronco	Tronco	Tronco
Tamaño (cm)	5	7 x 5	5	0,8	10	4 x 3
Inmuno-histoquímica	CD 34 + S-100 - CK AE1/AE3-	CD 34 + S-100 - CK AE1/AE3-	CD 34 + S-100 -	CD 34 + S-100 -	CD 34 +	CD 34 +
Tratamiento	Mohs	Mohs	Cirugía convencional (ampliación márgenes)	Mohs	-	Mohs
Seguimiento postratamiento (meses)	50	23	16	3	-	No
Recurrencia	No	No	No	No	-	?

indurada, dolorosa a la palpación (foto 1).

Paciente 2: varón de 51 años de edad, argentino.

MC: lesión en región lumbar izquierda, de 6 años de evolución con aumento de tamaño en los últimos 4 meses.

EF: tumor de color piel de 7 x 5 cm, de superficie mamelonada con límites imprecisos. Consistencia duro-pétrea, adherido a planos profundos. No se palparon adenopatías (foto 2).

Paciente 3: varón de 39 años de edad, argentino.

MC: lesión en región supraclavicular izquierda de 2 años de evolución.

EF: placa única eritematosa de 5 cm, de superficie irregular, donde se destacan áreas exofíticas, una de ellas de aspecto verrugoso. Asintomática.

Paciente 4: varón de 28 años de edad, argentino.

MC: lesión en región subescapular derecha de 1 año de evolución.

EF: placa hiperpigmentada de 3 cm, con sectores eritematosos, de límites irregulares y consistencia dura. Dolorosa a la palpación (foto 3).

Paciente 5: mujer de 51 años de edad, argentina.

MC: lesión en región escapular izquierda de 17 años de evolución, posterior a la extirpación quirúrgica de un quiste epidérmico.

EF: tumor en forma de placa de 10 cm de diámetro, de superficie irregular con áreas eritematosas, hipopigmentadas, hiperpigmentadas y telangiectasias. La superficie presentaba sectores protuyentes que alternaban con áreas de aspecto cicatrizal. Límites irregulares e imprecisos. La lesión era de consistencia duro-pétrea adherida a planos profundos, intensamente dolorosa (foto 4).

Paciente 6: mujer de 24 años de edad, paraguaya.

MC: lesión en la región paraesternal izquierda de 4 años de evolución, con crecimiento rápido en los últimos 3 meses.

EF: tumor en forma de placa atrófica, eritematoviolácea de 4 x 3 cm. Superficie irregular con múltiples telangiectasias. Consistencia duro-elástica, asintomática. No se palpaban adenopatías (foto 5).

En todos los pacientes se realizó un estudio histopatológico de piel, encontrándose los siguientes hallazgos en común: epidermis con hiperparaqueratosis focal y disminución de crestas interpapilares. Dermis con proliferación de células fusiformes con mínimo pleomorfismo nuclear dispuestas de manera difusa, sectores con patrón estori-



**FOTO 1.** Tumoración eritematoviolácea en región paraesternal izquierda.



**FOTO 2.** Lesión tumoral mamelonada, duropétrea, localizada en región lumbar izquierda.

forme que alcanzaban hipodermis y que englobaban células adiposas en su interior (fotos 6 y 7).

Inmunohistoquímica: positiva para CD34 en todos los casos, negativa para S-100 y CK AE1/AE3 en cuatro pacientes (foto 8).



**FOTO 3.** Placa hiperpigmentada de 3 cm, límites irregulares, dolorosa, localizada en región subescapular derecha.



**FOTO 4.** Placa eritematosa con sectores de atrofia cicatrizal y múltiples tumoraciones abollonadas, consistencia duropétreas.



**FOTO 5.** Placa atrófica, eritematoviolácea, superficie irregular con múltiples telangiectasias.

Se realizó tratamiento quirúrgico mediante técnica micrográfica de Mohs en los pacientes 1, 2, 4 y 5 sin recurrencias hasta la fecha. En el paciente 3 se realizó técnica quirúrgica convencional con margen de 1,8 cm, requiriendo posterior ampliación de márgenes de 1,2 cm. La paciente 6 no asistió a controles posteriores por retornar a su país de origen.

## Comentarios

El DFSP fue descrito en 1890 por R. Taylor.<sup>1</sup> Darier y Ferrand<sup>2</sup> establecieron sus características clínicas e histopatológicas en 1924, denominándolo dermatofibroma recurrente y progresivo. Finalmente, en 1925, Hoffman sugirió la denominación actual de dermatofibrosarcoma protuberans.

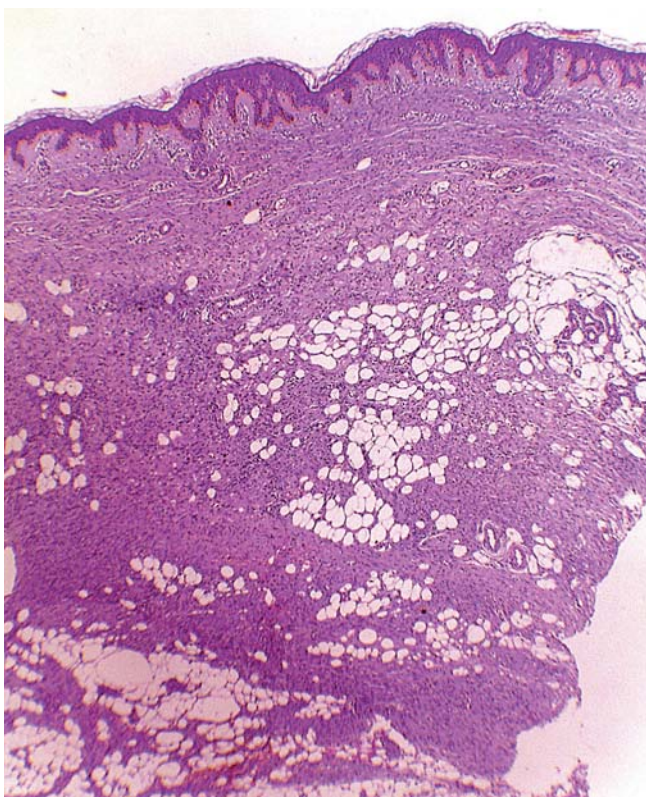
Afecta generalmente a adultos entre los 20 y 50 años.<sup>3,4</sup> Su aparición en niños es poco habitual. Su incidencia se estima en 0,8-4,5 pacientes por millón de habitantes por año.<sup>5</sup> Se presenta con mayor frecuencia en el sexo masculino.<sup>6</sup>

La etiopatogenia es desconocida. Se postuló que podría deberse a una mutación de células mesenquimáticas indiferenciadas. El 90% de los afectados presenta una superproducción aberrante del factor de crecimiento derivado de plaquetas cadena  $\beta$  (PDGF- $\beta$ ), resultado de la fusión genética de dos genes: el gen del colágeno 1 $\alpha$ 1 (COL1A1) localizado en el cromosoma 17q22 y el PDGF- $\beta$  ubicado en el cromosoma 22q13 mediante un rearrreglo cromosómico, como anillos supernumerarios [r(17;22)] o como una translocación recíproca [t(17;22)].<sup>7,8</sup> Esta proteína quimérica COL1A1-PDGF- $\beta$  es procesada a PDGF- $\beta$  maduro, cuya sobreexpresión lleva a una activación continua del receptor PDGF- $\beta$  (PDGF-R $\beta$ ) tirosinquinasa con estimulación autócrina en fibroblastos y la consiguiente proliferación celular.<sup>9</sup>

Esta alteración citogenética que puede ser detectada por hibridación in situ, representa una herramienta útil en el diagnóstico diferencial del DFSP con otros tumores de similar histología.

Por último, los antecedentes de traumatismos, cicatrices quirúrgicas, quemaduras, sitios de vacunación y tatuajes se han propuesto como posibles factores desencadenantes.

Existen dos formas de presentación clínica: el DFSP protuberante (DFSPp) y el DFSP no protuberante (DFSPnp), con sus variantes clínicas morfeiforme, atrofo-dérmica y angiomatoide.<sup>9,10</sup>



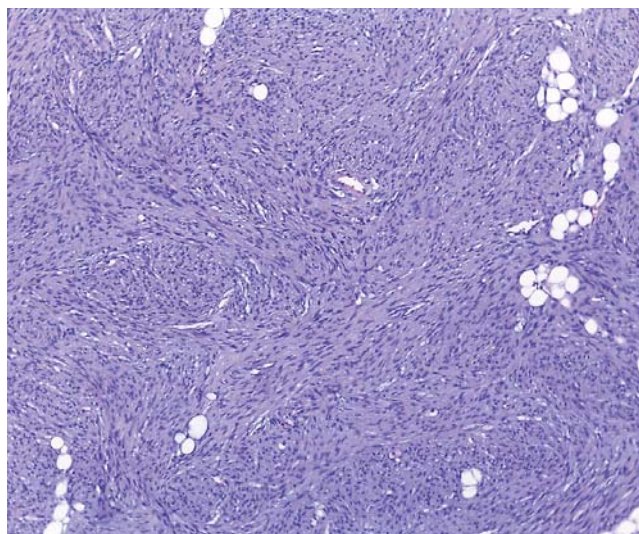
**FOTO 6.** (H y E, 40x). infiltración difusa de la dermis y TCS, que invade septos de tejido conectivo, anexos y se interdigita entre los lóbulos de grasa subcutánea (imagen similar a un panal de abejas).

Puede localizarse en cualquier región corporal, pero lo hace con mayor frecuencia en tronco (50%), extremidades proximales (35%), cabeza y cuello (15%).<sup>4,6</sup>

En su evolución natural el DFSP aparece como un tumor con aspecto de placa firme, color piel, eritematosa, eritematoviolácea o eritematoparduzca de crecimiento lento e indolente, que luego de varios años de evolución adquiere su aspecto típico con superficie abollonada (protuberante), que puede alcanzar gran tamaño e incluso desarrollar lesiones satélites. En los casos avanzados puede hacerse doloroso e incluso ulcerarse.<sup>11</sup>

Entre los factores de riesgo para presentar metástasis se mencionan: tumores recurrentes, de larga evolución, de gran tamaño, pacientes mayores de 50 años y la variante fibrosarcomatosa.<sup>11,12</sup> Las metástasis se producen por vía hematogena y comprometen generalmente los pulmones y en menor frecuencia los ganglios regionales y otras vísceras.

En el estudio histopatológico se observa una infiltración difusa de la dermis y el tejido celular subcutáneo, que



**FOTO 7.** Fibroblastos fusiformes con escaso citoplasma y núcleo elongado dispuestos en patrón verticilado o "ruedas de carro".

invade los septos de tejido conectivo, anexos y se interdigita entre los lóbulos de grasa subcutánea, dando una imagen similar a un panal de abejas. La porción central está compuesta por una población de fibroblastos fusiformes con escaso citoplasma y núcleo elongado dispuestos en patrón verticilado o "en rueda de carro".<sup>9</sup>

La inmunohistoquímica es necesaria para confirmar el diagnóstico de DFSP. En la mayoría de los casos (50-90%) expresa el antígeno CD34 (foto 8). Otros marcadores positivos son vimentina, p-STAT3, p-ERK, nestina, TGF- $\beta$  RI y RII (patrón difuso y tenue). Por el contrario, presenta negatividad para marcadores como el factor XIIIa, S-100, HMB 45, estromelisin-3, apolipoproteína D, CD163, tenascin, HMGA1 y HMGA2.<sup>13,14</sup>

Se han descrito variantes clinicopatológicas que deben tenerse en cuenta para evitar errores diagnósticos con otros tumores: a) tumor de Bednar o DFSP pigmentado, b) atrófica, c) cambios fibrosarcomatosos, d) mixoide, e) esclerosante y f) fibroblastoma de células gigantes.<sup>15</sup> La variante fibrosarcomatosa representa el 10-15% de los DFSP y tiene un elevado potencial de transformación a fibrosarcoma y, en menor porcentaje, a fibrohistiocitoma maligno.<sup>16</sup>

Recientemente se ha publicado el primer estudio dermatoscópico del DFSP con el fin de ayudar a identificar criterios de sospecha en estas lesiones. Se han propuesto seis criterios, de los cuales deben estar presentes al menos cuatro: delicada red pigmentada (87%), vasos (80%), áreas

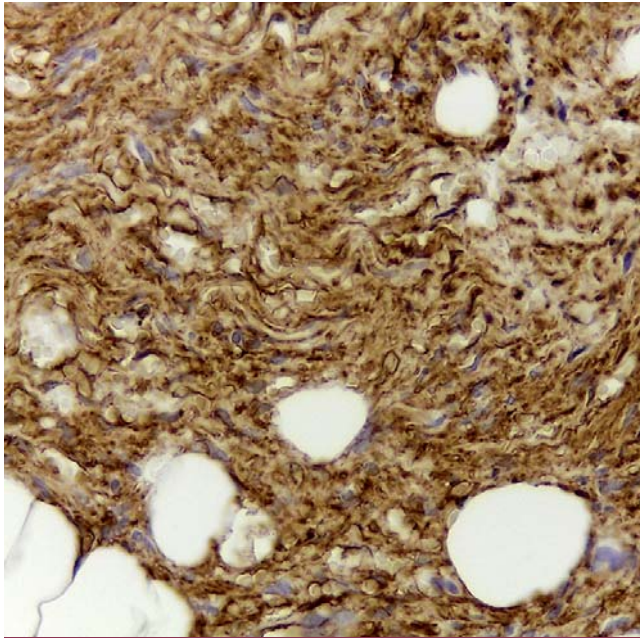


FOTO 8. Inmunohistoquímica: positividad para CD34 (400x).

marrón claras sin estructura (73%), estrías blanquecinas brillantes (67%), fondo rosado (67%) y áreas hipopigmentadas (60%).<sup>17</sup>

En cuanto a la terapéutica, se prefiere la técnica micrográfica de Mohs porque permite el ahorro de tejido sano peritumoral en localizaciones como cara, parte distal de extremidades, genitales, y presenta menor tasa de recurrencias (1,1%). Incluso puede realizarse inmunomarcación con CD34 de las piezas congeladas para disminuir al máximo la posibilidad de recurrencias.<sup>14</sup> La cirugía convencional con márgenes amplios (2-5 cm según tamaño tumoral) se puede realizar en lesiones localizadas en tronco,<sup>18</sup> aunque se observa una tasa de recurrencia del 18%.

Independientemente de la técnica quirúrgica utilizada (Mohs o resección amplia), se recomienda el seguimiento del paciente cada 3-6 meses los primeros tres años y luego en forma anual de por vida, debido a la alta tasa de recurrencias que presenta este tumor. Es imperativo en cada evaluación un examen físico completo, poniendo énfasis en la inspección y palpación de la cicatriz y los ganglios linfáticos regionales.

La radioterapia adyuvante se debe considerar ante tumores grandes o recurrentes o en aquellos casos donde los

márgenes quirúrgicos amplios provocarían una morbilidad significativa.<sup>15,19</sup>

Para el tratamiento del DFSP irreseccable y metastásico, en 2006 se aprobó el uso de mesilato de imatinib.<sup>20</sup> Se trata de un inhibidor selectivo de la tirosinquinasa para el factor de crecimiento derivado de plaquetas (PDGF- $\beta$ ). Además, se ha demostrado que reduce el tamaño del tumor, mejorando las condiciones para la resección quirúrgica, como terapia neoadyuvante.<sup>20,21</sup>

La dosis recomendada para el tratamiento es de 800 mg/día (400 mg cada 12 horas) vía oral. Se debe solicitar hemograma completo semanal durante el primer mes, cada dos semanas el segundo mes y luego cada 2 o 3 meses, por riesgo de anemia, neutropenia, trombocitopenia y hepatotoxicidad.<sup>9</sup>

En un estudio de 12 pacientes con DFSP irreseccable (n=10) y metastásico (n=2) tratados con mesilato de imatinib durante un período de 62-698 días, se observó mejoría clínica sólo en aquellos pacientes que presentaban translocación 17:22. Ante estos hallazgos, se recomienda la caracterización molecular de los tumores para identificar a los pacientes susceptibles de beneficiarse con este tratamiento.<sup>22</sup>

Estos casos coinciden con las características epidemiológicas y clínicas del DFSP descritas en la literatura, como su manifestación en adultos de sexo masculino y lesiones tumorales de lento crecimiento. Al diagnóstico dos pacientes presentaron la forma no protuberante (DFSPnp); mientras que los pacientes restantes, la forma protuberante (hallazgo más frecuente). En nuestra casuística también se destaca el antecedente de trauma como factor probablemente desencadenante en un paciente.

Asimismo, debemos destacar que la variedad atrófica del DFSP en el caso 6, es la forma menos frecuente de presentación.

En cuatro de nuestros pacientes se realizó cirugía micrográfica de Mohs sin recidiva en un seguimiento promedio de 20 meses; en el paciente restante se realizó cirugía convencional con posterior ampliación de márgenes a los 28 días por persistencia tumoral en los márgenes de la primera pieza quirúrgica.

En el caso 5 se utilizó la dermatoscopia como herramienta diagnóstica, hallándose los seis criterios descritos.

## Conclusiones

Si bien la mayoría de los casos presentados coincide con las características epidemiológicas y clínicas del DFSP descritas en la literatura, aportamos a la casuística dos pacientes con formas menos frecuentes como los DFSP no protuberantes y la variedad atrófica.

Nuestra experiencia confirma que la CMM es la técnica de elección para el dermatofibrosarcoma protuberans.

---

## Bibliografía

1. Taylor R.W. Sarcomatous tumors resembling in some respects keloids, *Arch. Dermatol.*, 1890, 8: 384-387.
2. Darier J., Ferrand M. Dermatofibromas progressifs et recidivants ou fibrosarcomas de la peau, *Ann. Dermat. Syphil.*, 1924, 5: 545-562.
3. McPeak C.J., Cruz T., Nicastrì A.D. Dermatofibrosarcoma protuberante: an analysis of 86 cases - five with metastasis, *Ann. Surg.*, 1967, 166: 803-816.
4. Pack G.T., Tabah E.F. Dermato-fibrosarcoma protuberans. A report of 39 cases, *AMA Arch. Surg.*, 1951, 62: 391-411.
5. Marini M., Saponaro A., Magariños G., de Baldrich A. et al. Congenital atrophic dermatofibrosarcoma protuberans, *Int. J. Dermatol.*, 2001, 40: 448-450.
6. Criscione V., Weinstock M. Descriptive epidemiology of dermatofibrosarcoma protuberans in the United States, 1973 to 2002, *J. Am. Acad. Dermatol.*, 2007, 56: 968-973.
7. Llombart B., Serra-Guillén C., Monteagudo C., López Guerrero J.A. et al. Dermatofibrosarcoma protuberans: a comprehensive review and update on diagnosis and management, *Semin. Diagn. Pathol.*, 2013, 30: 13-28.
8. Pedeutour F., Simon M.P., Minoletti F., Barcelo G. et al. Translocation, t(17;22)(q22;q13), in dermatofibrosarcoma protuberans: a new tumor-associated chromosome rearrangement, *Cytogenet Cell Genet.*, 1996, 72: 171-174.
9. Marini M., Parra L.S., Cordero A., De Baldrich M.A. et al. Dermatofibrosarcoma protuberans, en Mario Marini, José G. Casas, Alberto Saponaro, *Tumores cutáneos malignos infrecuentes: sarcomas*, Alfaomega Grupo Editor Argentino S.A., Buenos Aires, 2012, 17-39.
10. Martin L., Piette F., Blanc P., Mortier L. et al. Clinical variants of pre-protuberant stage of dermatofibrosarcoma protuberans, *Br. J. Dermatol.*, 2005, 153: 932-936.
11. Castellanos Posse M.L., Nocito M.J., Luna P., Cañadas N. et al. Dermatofibrosarcoma protuberans. Comunicación de un caso y revisión de la literatura, *Arch. Argent. Dermatol.*, 2009, 59: 59-62.
12. Badeau A.M., Granick M., Deleyiannis F. Considerations for tissue expansion in the management of massive dermatofibrosarcoma protuberans of the head and neck, *Eplasty*, 2013, 13: 528-533.
13. Sanmartín O., Llombart B., López-Guerrero J.A., Serra C. et al. Dermatofibrosarcoma protuberans, *Actas Dermosifiliogr*, 2007, 98: 77-87.
14. Pérez O.G., Solarz H., Amante H., Woscoff A. Dermatofibrosarcoma protuberans: actualización inmunohistoquímica, *Dermatol. Argent.*, 2008, 14: 220-224.
15. Llombart B., Sanmartín O., López-Guerrero J.A., Monteagudo C. et al. Dermatofibrosarcoma protuberans: clinical, pathological, and genetic (COL1A1-PDGFB) study with therapeutic implications, *Histopathology*, 2009, 54: 860-872.
16. Abbott J.J., Oliveira A.M., Nascimento A.G. The prognostic significance of fibrosarcomatous transformation in dermatofibrosarcoma protuberans, *Am. J. Surg. Pathol.*, 2006, 30: 436-443.
17. Bernard J., Poulalhon N., Argenziano G., Debarbieux S. et al. Dermoscopy of dermatofibrosarcoma protuberans: a study of 15 cases, *Br. J. Dermatol.*, 2013, 169: 85-90.
18. Bogucki B., Neuhaus I., Hurst E.A. Dermatofibrosarcoma protuberans: a review of the literature, *Dermatol. Surg.*, 2012, 38: 537-551.
19. Castle K.O., Guadagnolo B.A., Tsai C.J., Feig B.W. et al. Dermatofibrosarcoma protuberans: long-term outcomes of 53 patients treated with conservative surgery and radiation therapy, *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.*, 2013, 86: 585-590.
20. Johnson-Jahangir H., Sherman W., Ratner D. Using imatinib as neoadjuvant therapy in dermatofibrosarcoma protuberans: potential pluses and minuses, *J. Natl. Compr. Canc. Netw.*, 2010, 8: 881-885.
21. Jeon I.K., Kim J.H., Kim S.E., Kim S.C. et al. Successful treatment of unresectable dermatofibrosarcoma protuberans on finger with imatinib mesylate and Mohs microsurgery, *J. Dermatol.*, 2013, 40: 288-289.
22. Heinrich M.C., Joensuu H., Demetri G.D., Corless C.L. et al. Phase II, open-label study evaluating the activity of imatinib in treating life-threatening malignancies known to be associated with imatinib-sensitive tyrosine kinases, *Clin. Cancer. Res.*, 2008, 14: 2717-2725.