

Fibroxiantoma atípico y sarcoma pleomórfico dérmico: distintos grados de malignidad de una misma entidad

Atypical fibroxanthoma and pleomorphic dermal sarcoma: different degrees of malignancy of the same entity

Estefanía Romera¹, Carla Minaudo¹, Félix Vigovich²

RESUMEN

La relación entre el fibroxantoma atípico (FXA) y el sarcoma pleomórfico dérmico (SPD) sigue en discusión hasta nuestros días. Los dos son tumores de la piel que se presentan en pacientes añosos, con pieles con importante fotodaño, más comunes en cabeza y cuello. En ambos la histopatología muestra distintas proporciones de células epiteloides, fusiformes y gigantes multinucleadas con núcleos pleomórficos. El diagnóstico es de exclusión mediante un amplio panel de inmunohistoquímica. El FXA es un tumor de bordes bien definidos, no infiltra tejidos profundos, no invade tejido linfovascular o perineural, y hay ausencia de necrosis tumoral, lo que lo distingue del SPD.

En pocas palabras: estos tumores comparten características clínicas, epidemiológicas y tienen alto grado de superposición histopatológica e inmunohistoquímica, pero tienen distinta capacidad invasora y metastásica. Por ello se ha fomentado la clasificación del FXA y el SPD como una misma entidad con distintos grados de malignidad, realidad aceptada en las publicaciones científicas más actuales.

El objetivo de este trabajo es comentar las últimas actualizaciones que se presentaron en la literatura para definir a esta entidad.

Palabras clave: fibroxantoma atípico, sarcoma pleomórfico dérmico, definición.

Dermatol. Argent. 2023; 29(2): 54-60

ABSTRACT

The relationship between atypical fibroxanthoma (FXA) and dermal pleomorphic sarcoma (DPS) remains under discussion to this day. Both are skin tumors that occur in elderly patients, with skin with significant photodamage, most common in the head and neck. In both, histopathology shows different proportions of multinucleated epitheloid, fusiform, and giant cells with pleomorphic nuclei. The diagnosis is one of exclusion through a broad panel of immunohistochemistry. FXA is a tumor with well-defined borders, it does not infiltrate deep tissues, it does not invade lymphovascular or perineural tissue, and there is an absence of tumor necrosis, which distinguishes it from SPD.

In summary: these tumors share clinical and epidemiological characteristics and have a high degree of histopathological and immunohistochemical overlap, but they have different invasive and metastatic capacity. For this reason, the classification of FXA and SPD as the same entity with different degrees of malignancy has been promoted, a reality accepted in the most current scientific publications.

The objective of this work is to comment on the latest updates that were presented in the literature to define this entity.

Key words: atypical fibroxanthoma, pleomorphic dermal sarcoma, definition.

Dermatol. Argent. 2023; 29(2): 54-60

¹ Médicas Dermatólogas

² Médico Patólogo

Servicio de Dermatología, Hospital Británico de Buenos Aires, Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina

Contacto de la autora: Estefanía Romera

E-mail: eromera@hbritanico.com.ar

Fecha de trabajo recibido: 14/4/2023

Fecha de trabajo aceptado: 28/7/2023

Conflicto de interés: los autores declaran que no existe conflicto de interés.

INTRODUCCIÓN

Las definiciones precisas, los criterios diagnósticos y la terminología para referirnos al fibroxantoma atípico (FXA) y al sarcoma pleomórfico dérmico (SPD) son un constante debate dentro de las neoplasias de la piel.

Son tumores raros e infrecuentes de los tejidos mesenquimáticos. Como comparten morfología y características histológicas, se ha discutido si son patologías distintas o variantes de una misma entidad. Las publicaciones más actuales sostienen que el SPD es una forma más agresiva del FXA, y los dos pertenecen a un mismo espectro¹.

Ambos tumores afectan a pacientes adultos mayores, predominantemente de sexo masculino, de raza blanca, con antecedentes de intenso fotodaño, inmunosuprimidos, con antecedentes de xeroderma pigmentoso, o en zonas irradiadas².

El SPD se presenta con una evolución clínica más agresiva, teniendo potencial metastásico y altas tasas de recurrencia³.

La histopatología de este tipo de tumores evidencia distintas proporciones de células epiteloideas, fusiformes e histiocíticas, con marcado pleomorfismo nuclear y figuras mitóticas frecuentes. El diagnóstico es de exclusión, con inmunohistoquímica negativa de citoqueratinas, S100, desmina y CD34⁴.

Describiremos las características clínicas e histológicas que presentan el FXA y el SPD de acuerdo a las publicaciones más actuales que proponen que se trata de una misma entidad.

Etiología

La diferenciación de las células de líneas fibroblásticas, miofibroblásticas o “histiocíticas” para FXA/SPD se debatieron durante décadas, incluso hasta el día de hoy. Los factores de riesgo descritos para FXA/SPD, así como las alteraciones moleculares de las células tumorales, llevaron a la hipótesis de que ambos podrían corresponder a carcinomas de células escamosas indiferenciados. Argumentos histomorfológicos, como la detección de puentes intercelulares (manifestación de diferenciación epitelial), así como la evidencia ultraestructural de tonofilamentos y estructuras similares a desmosomas, indicaron una conexión con los carcinomas cutáneos de células escamosas. Si bien son negativos para queratina, eso no excluye el origen queratinocítico, ya que se ha observado que variantes indiferenciadas de neoplasias malignas de órganos internos son capaces de convertirse desde un perfil de queratina positiva/vimentina negativa a un perfil inverso. En una publicación actual, el SPD podría separarse claramente del carcinoma espinocelular cutáneo (CEC), tanto sea este bien diferenciado o pobremente diferenciado, basándose en los datos

transcriptómicos. Además, los análisis diferenciales de expresión génica del SPD y el CEC muestran una diferenciación de línea mesenquimatosa (fibroblástica) del SPD⁵⁻⁶.

Pero a pesar de estos últimos argumentos, en la clasificación de la Organización Mundial de la Salud (OMS) de 2020, el FXA y el SPD todavía figuran en el capítulo “Tumores de diferenciación incierta”⁷.

Epidemiología

El fibroxantoma atípico lo describió por primera vez Helwig en 1963. Es una entidad tumoral rara, con una prevalencia estimada del 0,24%. Los hombres añosos son los más afectados, con un rango de edad de presentación entre los 70-80 años y predominio en el sexo masculino respecto del femenino (2.4:1 a 12:1). Por su parte, el SPD se describió en 2012 y afecta al mismo grupo etario¹.

En un análisis retrospectivo publicado en 2022 de cuatro centros de cáncer de piel alemanes, analizando un período de 7 años (2013-2019), se demostró un aumento significativo de FXA/SPD entre 2013 y 2019, con 4,6 veces más casos en 2019 que en 2013. Además, de sus hallazgos se desprende que el FXA o FXA/SPD representa el subtipo más común de sarcomas y es más frecuente que el dermatofibrosarcoma *protuberans* (DFSP). Esto mismo se observó en los resultados de un grupo de estudio español que comunicó una incidencia del 0,59% por 100.000 habitantes por año para FXA, comparado con un amplio estudio basado en la población desde 1973 a 2002 que mostró una incidencia del 0,42% por 100.000 habitantes por año para DFSP^{1,6}.

Manifestaciones clínicas y examen cutáneo

El FXA se encuentra típicamente en áreas de exposición solar crónica. Es más frecuente en la cabeza, sobre todo en el cuero cabelludo, seguido por el cuello y muy raramente en áreas como la parte baja de los brazos y el dorso de las manos. Se presenta como un nódulo eritematoso o color piel, bien delimitado, con ulceración en el 50% de los casos. Puede crecer muchos centímetros de diámetro, de forma rápida, de semanas a meses⁵ (Foto 1).

El SPD tiene bordes menos definidos, es más agresivo, con crecimiento infiltrativo. Puede desarrollarse en largos períodos (Foto 2).

La mayoría de los pacientes tienen tumores adicionales en áreas vecinas, formando parte de un fenómeno de cancerización de campo junto con queratosis actínicas, carcinomas espinocelulares o basocelulares⁵.

Ambos tumores afectan mayormente a hombres, de raza blanca, con diagnóstico en la séptima a octava dé-

cada de la vida. También pueden darse en jóvenes con alguna inmunodepresión o predisposición genética con mutaciones en genes supresores de tumores o enzimas reparadoras de genes, como el xeroderma pigmentoso⁴.

A la dermatoscopia se observan áreas sin estructura, rojas y blancas, y menos frecuentemente, vasos lineales irregulares. Comparados con el carcinoma basocelular, no presentan criterios dermatoscópicos afines, pero sí algunos de carcinoma espinocelular⁵ (Foto 3).

Histopatología

El diagnóstico histológico es de exclusión, basado en el análisis mediante un panel de inmunohistoquímica para descartar sus principales diagnósticos diferenciales. Debe realizarse en una pieza de resección completa y no con biopsias parciales, ya que se tiene que evaluar el patrón de infiltración, la invasión de las estructuras y el resto de los criterios del SPD. En la **Figura** se presenta el algoritmo diagnóstico sugerido por Iglesias *et ál.* para el FXA y el SPD^{5,8}.

En líneas generales, ambos presentan distintas proporciones de células epiteloides, fusiformes e histiocíticas, mostrando marcado pleomorfismo nuclear y figuras mitóticas frecuentes⁸.

Hasta el día de hoy no se establecen criterios diagnósticos claros y estrictos para diferenciar los FXA de los SPD.

Actualmente se aceptan las siguientes características para el FXA (Fotos 4 y 5):

- Neoplasia dérmica, bien delimitada, compuesta por una mezcla de células histiocitoides, fusiformes, epiteloides y gigantes multinucleadas, con núcleos pleomórficos.
- Crecimiento exofítico, nodular o polipoide.
- Ausencia de infiltración difusa del tejido celular subcutáneo, necrosis tumoral o invasión linfovascular o perineural.
- Puede existir collarite epidérmico.
- El borde profundo suele ser predominantemente expansivo.

El SPD agrega infiltración difusa del tejido celular subcutáneo o estructuras profundas, necrosis tumoral o invasión linfovascular o perineural⁸ (Foto 6).

En su revisión, Iglesias *et ál.* establecen diferencias y similitudes histopatológicas resumidas en el Cuadro. Los autores apoyan el concepto de agrupar en una única entidad a ambas patologías. En su artículo hacen una analogía con lo que sucede en el melanoma, en la cual el FXA es al SPD lo que el melanoma *in situ* es al melanoma invasor (y a ambos se los denomina melanoma). En otras palabras, se toma al FXA como una forma menos agresiva, y al SPD como una variante de mayor invasión y agresividad del mismo tumor⁸.

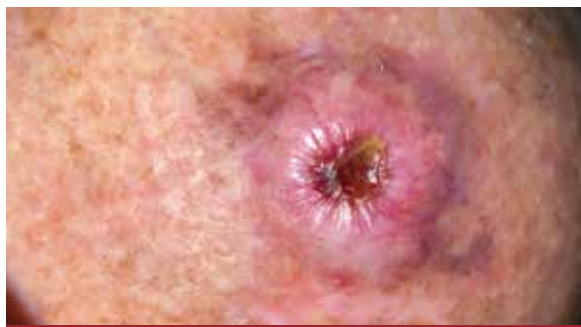


FOTO 1: FXA. Lesión nodular de 2,5 cm de diámetro, color piel, de bordes bien definidos, telangiectasias periféricas, localizadas en el cuero cabelludo (presenta ulceración central por toma de biopsia con sacabocado en dicha zona).



FOTO 2: SDP. Tumor de límites imprecisos, de 3 cm de diámetro, eritematoso. La ulceración central corresponde a la toma de biopsia. En HP se diagnosticó como SPD.



FOTO 3: Dermatoscopia correspondiente FXA (Foto 1), con áreas blancas sin estructuras y vasos polimorfos.

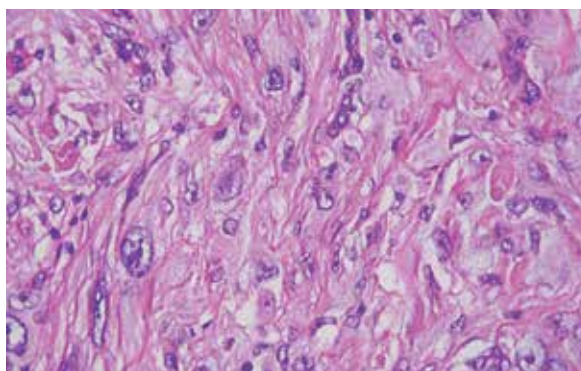


FOTO 4: Proliferación fusocelular en un FXA (HyE, 400x).

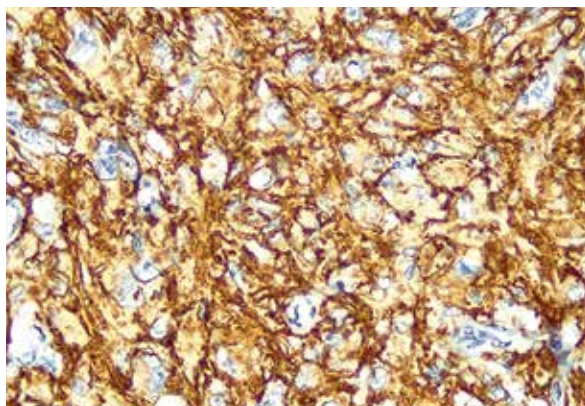


FOTO 5: FXA. Proliferación fusocelular CD10 +.

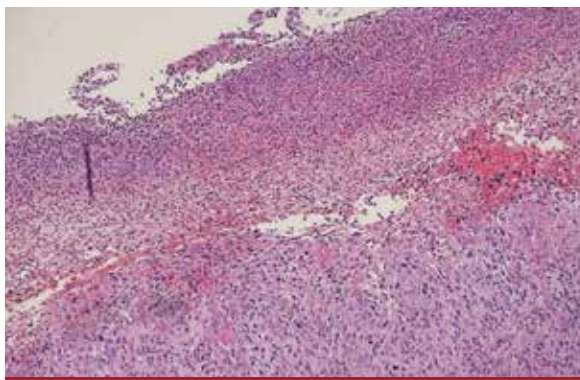
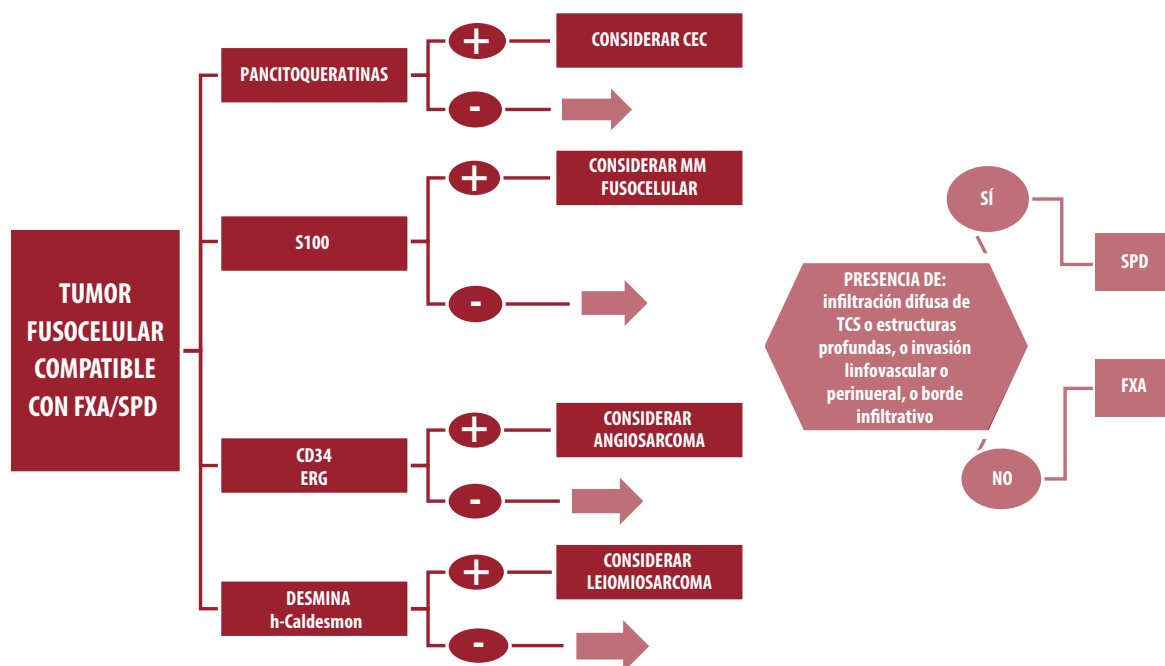


FOTO 6: Detalle de un sarcoma pleomórfico dérmico constituido por células fusiformes (HyE).



FXA: fibroxantoma atípico; SPD: sarcoma pleomórfico dérmico; CEC: carcinoma espinocelular cutáneo; MM: melanoma; ERG: reordenamiento del gen.

FIGURA: Algoritmo diagnóstico. Adaptada de Iglesias et al.⁸.

DIFERENCIAS

- Necrosis, invasión de fascia/músculo, borde infiltrativo e invasión linfovascular, invasión perineural: SPD
- Infiltración del tejido celular subcutáneo profunda (no establecido cuánto): SPD
- Si bien no se especifica el patrón de infiltración, en la mayoría de los FXA presentan patrón expansivo y los SPD infiltrativos
- Tamaño tumoral, índice mitótico, ulceración mayor en SPD
- Expresión incrementada de *SEC62* en FXA con necrosis, altos niveles de Clark y tamaño mayor de 5 cm
- Mutaciones en *PIK3CA*, deleciones en *CDKN2A*, aumento de mutaciones en promotor de *TERT*: SPD
- Mutaciones en *CDKN2A*: FXA

SIMILITUDES

- Arquitectura linfática tumoral
- Tumores sarcoma-like, sin evidencia inmunohistoquímica de diferenciación epitelial, sin signos histológicos de componente de carcinoma espinocelular, que podría corresponder a casos con pérdida completa del fenotipo epitelial, pero hay otros que podrían estar relacionados con CEC
- Mutaciones en el promotor *TERT*: demuestra efecto patogénico de la luz UV
- Sobreexpresión de *TP53*, *CCND1*, *CDK4*; esto apoya la hipótesis de que el FXA es el precursor no infiltrativo del SPD
- Expresión de receptores acoplados a proteínas G sensibles a protones: GPR4, TDAG8, OGR1, G2A

FXA: fibroxantoma atípico; SPD: sarcoma pleomórfico dérmico; CEC: carcinoma espinocelular cutáneo.

CUADRO: Diferencias y similitudes histopatológicas.

EVALUACIÓN

Para definir el diagnóstico, lo esencial es la biopsia de piel, con un panel amplio de inmunohistoquímica. Si hay evidencia de lesiones metastásicas locales o son tumores de difícil resección, se recomienda realizar una resonancia magnética^{5,8}.

Diagnósticos diferenciales

Los cuatro primeros son los de mayor similitud histopatológica^{4,8}:

1. Carcinoma espinocelular sarcomatoide o fusocelular.
2. Melanoma fusocelular.
3. Leiomioma pobremente diferenciado.
4. Angiosarcoma.
5. Carcinoma basocelular.
6. Dermatofibroma con células Monster.
7. Sarcoma pleomórfico indiferenciado.
8. Carcinoma de células de Merkel.
9. Neurotecoma celular.

TRATAMIENTO

Dada la falta de criterios estrictos que permitan diferenciar en forma precisa si se trata de uno u otro tumor del espectro FXA/SPD, es óptimo discutir cada caso con un equipo multidisciplinario

Quirúrgico

El tratamiento de primera línea para el FXA es la cirugía micrográfica de Mohs o la escisión amplia con márgenes recomendados de 0,5 a 2 cm, incluyendo tejido celular subcutáneo. Para el SPD, se sugiere la escisión amplia con 3 cm de margen, primera línea o cirugía de Mohs con 2 cm de margen inicial, incluyendo la fascia subyacente o el periostio, aunque debe adaptarse a cada caso en particular^{3,9,10,11}.

Radioterapia

No se dispone de información suficiente, pero se recomendaría realizar radioterapia cuando hay dudas de si la resección fue completa. Como terapia adyuvante no ha sido suficientemente investigada¹².

Médico

Se recomienda para pacientes con tumores inoperables o SPD metastásico. Hay algunos casos descrip-

tos tratados con doxorubicina, ifosfamida combinada con doxorubicina o electroquimioterapia, y otros con anticuerpos anti PD-1 como uso compasivo¹³⁻¹⁵.

SEGUIMIENTO

Lo recomendable, según las guías alemanas, es realizar exámenes cutáneos cada 6 meses para el FXA y cada 3 para el SPD durante los primeros 2 años, luego por 5 años, anual para el FXA y cada 6 meses para el SPD. Debe incluir, además, palpación de ganglios linfáticos y evaluación ecográfica en casos de SPD⁵.

En la experiencia de un estudio en Dinamarca, se sugiere para el FXA solo control clínico anual los primeros 4 años. Para el SPD, se indica control al menos cada 6 meses los primeros 3 años, más frecuente si hay invasión más allá del tejido celular subcutáneo, perineural o intravascular; luego al menos un control anual por un año más, con realización de PET-TC a todos los pacientes en cada visita¹¹.

PRONÓSTICO

En todas las series que incluyen a ambos tumores (que más se ajustan a lo que deberíamos considerar como criterios actuales para el espectro FXA/SPD), el peor pronóstico está dado por la recidiva local y las metástasis que son más frecuentes en los SPD.

En un reciente artículo danés, en el que se estudiaron las recurrencias locales y metástasis de FXA/SPD en una población de 1.118 pacientes, se encontró que el riesgo de recurrencia local a 5 años es del 10% para el FXA y del 17% para el SPD. El riesgo de metástasis en el FXA es del 0,8% y ocurre en ganglios regionales y pulmonares. Por su parte, en el SPD este riesgo alcanza al 16%. Las metástasis en SPD son locorregionales en piel, invasión ósea, parotídea, de ganglios regionales y, a distancia, pulmonares y cerebrales. El 92% de las metástasis ocurren dentro de los 3 años de seguimiento y un 8% de los pacientes las presenta al momento del diagnóstico¹¹.

PREVENCIÓN

Tomar las precauciones y cuidados de fotoprotección es fundamental para evitar el desarrollo de estos tumores⁴.

BIBLIOGRAFÍA

1. Kuntz T, Siebdrath J, Hofmann SC, Baltaci M, *et ál.* Increase of atypical fibroxanthoma and pleomorphic dermal sarcoma: a retrospective analysis of four German skin cancer centers. *J Dtsch Dermatol Ges.* 2022;20:1581-1588.
2. Soleymani T, Aasi SZ, Novoa R, Hollmig ST. Atypical fibroxanthoma and pleomorphic dermal sarcoma: updates on classification and management. *Dermatol Clin.* 2019;37:253-259.
3. Cohen AJ, Talasila S, Lazarevic B, Gleason L, *et ál.* Pleomorphic dermal sarcoma of the scalp. Review of management and distinguishing features from atypical fibroxanthoma. *JAAD Case Rep.* 2022;29:123-126.
4. Kolb L, Schmieder GJ. Atypical fibroxanthoma. In: StatPearls. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; septiembre 18, 2022.
5. Helbig D, Ziemer M, Dippel E, Erdmann M, *et ál.* S1-guideline atypical fibroxanthoma (AFX) and pleomorphic dermal sarcoma (PDS). *J Dtsch Dermatol Ges.* 2022;20:235-243.
6. Iglesias-Pena N, López-Solache L, Martínez-Campayo N, *et ál.* Incidence rate and clinicopathological features of 62 atypical fibroxanthomas in a North-Western Spanish population. *Australian J Dermatology.* 2020;61:e22-e27.
7. WHO Classification of tumor: soft tissue and bone tumours, 5th Ed. The WHO Classification of Tumours. Editorial Board. Lyon: IARC Press; 2020:268-270.
8. Iglesias-Pena N, Martínez-Campayo N, López-Solache L. Relation between atypical fibroxanthoma and pleomorphic dermal sarcoma: histopathologic features and review of the literature. *Actas Dermosifiliogr (Engl Ed).* 2021;112:392-405.
9. Rosenfeld DJ, Cappel MA, Tolkachjov SN. Cutaneous mesenchymal tumors treated with Mohs micrographic surgery: a comprehensive review. *Int J Dermatol.* 2021; 60:1334-1342.
10. Soleymani T, Tyler Hollmig S. Conception and management of a poorly understood spectrum of dermatologic neoplasms: atypical fibroxanthoma, pleomorphic dermal sarcoma, and undifferentiated pleomorphic sarcoma. *Curr Treat Options Oncol.* 2017; 18:50.
11. Ørholt M, Abebe K, Rasmussen LE, Aaberg FL, *et ál.* Atypical fibroxanthoma and pleomorphic dermal sarcoma: local recurrence and metastasis in a nationwide population-based cohort of 1118 patients. *J Am Acad Dermatol.* 2023;S0190-9622:02628-02632.
12. Persa OD, Loquai C, Wobser M, Baltaci M, *et ál.* Extended surgical safety margins and ulceration are associated with an improved prognosis in pleomorphic dermal sarcomas. *J J Europ Acad Dermatol Venereol.* 2019;33:1577-1580.
13. Helbig D, Quaas A, Mauch C, Merkelbch-Bruce S, *et ál.* Copy number variations in atypical fibroxanthomas and pleomorphic dermal sarcomas. *Oncotarget.* 2017;8:109457-109467.
14. Helbig D, Ilhe MA, Putz K, Tantcheva-Poor I, *et ál.* Oncogene and therapeutic target analyses in atypical fibroxanthomas and pleomorphic dermal sarcomas. *Oncotarget.* 2016;7:21763-21774.
15. Klein S, Quaas A, Noh KW, Cartolano M, *et ál.* Integrative analysis of pleomorphic dermal sarcomas reveals fibroblastic differentiation and susceptibility to immunotherapy. *Clin Cancer Res.* 2020;26:5638-5645.

CUESTIONARIO DE EVALUACIÓN

1) Con respecto a la inmunohistoquímica de rutina para el diagnóstico de FXA/SDP:

- A- Ambos son + para marcadores mesenquimáticos.
- B- El FXA es + para S100 y citoqueratinas.
- C- EL SDP es + para CD34.
- D- Ambas manifestaciones de este espectro tumoral (FXA o SDP) se diferencian por la marcación inmunohistoquímica.

2) Marcar el enunciado correcto:

- A- Con las manifestaciones clínicas del FXA y el SDP se puede establecer el diagnóstico en el 90% de los casos.
- B- Debido a que no son tumores queratinocíticos, el FXA y el SDP no forman parte del fenómeno de cancerización de campo en cuero cabelludo.
- C- La inmunosupresión es un factor de riesgo para el SDP, pero no para el FXA.
- D- El daño solar crónico es el factor de riesgo principal.

3) Marcar la opción correcta sobre la epidemiología del espectro tumoral FXA/SDP:

- A- El FXA se manifiesta en pacientes más jóvenes que el SDP.
- B- El sexo femenino se ve afectado con mayor frecuencia que el masculino.
- C- La incidencia de FXA se encuentra en franco ascenso.
- D- Existen países en los que la incidencia de FXA es mayor que la de DFSP.

4) En la histopatología del FXA se describe:

- A- Celularidad mixta.
- B- 98% de células fusiformes.
- C- Amplias zonas de necrosis.
- D- Frecuentes figuras mitóticas.

5) En la histopatología del SDP se describe:

- A- Evidencia inmunohistoquímica de diferenciación epitelial.
- B- Invasión del tejido subcutáneo.
- C- Borde profundo expansivo, en lugar de infiltrante.
- D- Frecuente necrosis tumoral.

6) Los siguientes son los principales diagnósticos diferenciales del espectro FXA/SDP:

- A- Carcinoma espinocelular sarcomatoide o fusocelular, melanoma fusocelular, leiomiomasarcoma pobremente diferenciado, angiosarcoma.
- B- Carcinoma de células de Merkel y neurotecoma celular.
- C- Carcinoma basocelular y melanoma lentigo maligno.
- D- Ninguna es correcta.

7) En lo que respecta al tratamiento, el FXA y el SDP siempre deben incluir:

- A- Cirugía + radioterapia.
- B- Radioterapia y quimioterapia.
- C- Electroquimioterapia.
- D- Ninguna opción es correcta.

8) En el espectro tumoral de FXA/SDP, el tratamiento quirúrgico debe ser:

- A- Exclusivamente cirugía de Mohs.
- B- Solo la cirugía convencional con margen inicial mínimo de 5 cm.
- C- Siempre debe ser precedido de tratamiento quimioterápico como neoadyuvancia.
- D- Cirugía convencional o cirugía de Mohs con margen inicial dependiente de la variedad de tumor FXA o SDP.

9) En cuanto al pronóstico de los tumores pertenecientes a este espectro:

- A- Ambos tienen mal pronóstico.
- B- El SDP tiene mayor riesgo de recaídas locales y metástasis que el FXA.
- C- En el FXA es frecuente el compromiso ganglionar.
- D- El seguimiento recomendado para el FXA no requiere estudios complementarios de rutina.

10) El FXA:

- A- Es uno de los dos tumores más frecuentes en el cuero cabelludo.
- B- Presenta manifestaciones clínicas patognomónicas.
- C- La dermatoscopia debe diferenciarse del carcinoma basocelular.
- D- Es menos frecuente en pacientes de sexo femenino con respecto al masculino.

Respuestas correctas Vol. XXIX, Nº 2, 2023: página 98
