

Dermatofibrosarcoma protuberans: una revisión

Dermatofibrosarcoma protuberans: a review

Elisa Monserrat González Medina,¹ Rosa María Lacy Niebla,² Leticia Boeta Ángeles,³ María Elisa Vega Memije⁴

¹ Residente de dermatología, Hospital General "Dr. Manuel Gea González", Secretaría de Salud, Ciudad de México

² Dermatóloga adscrita al servicio de dermatología, Hospital General "Dr. Manuel Gea González", Secretaría de Salud, Ciudad de México

³ Dermatóloga adscrita al servicio de dermatología, Hospital Juárez del Centro, Ciudad de México

⁴ Subdirección de Investigación Biomédica, Hospital General "Dr. Manuel Gea González", Secretaría de Salud, Ciudad de México

RESUMEN

El dermatofibrosarcoma protuberans (DFSP) es un tumor cutáneo fibrohistiocítico, de lento crecimiento pero con comportamiento infiltrante y altas tasas de recidiva local. A pesar de que clínicamente puede sospecharse, su diagnóstico es sobre todo histopatológico y se debe complementar con inmunohistoquímica. El tratamiento de elección es quirúrgico, se recomienda cirugía micrográfica de Mohs y su pronóstico depende de diversos factores, como la edad del paciente, su topografía, tamaño mayor a 5 cm, recurrencia y un elevado índice mitótico (más de 10 mitosis por campo de 10x). La principal vía de diseminación es hematogena con metástasis pulmonares entre 2 y 4% de los casos.

PALABRAS CLAVE: dermatofibrosarcoma protuberans (DFSP), tumores fibrohistiocíticos, tratamiento, cirugía micrográfica de Mohs.

ABSTRACT

Dermatofibrosarcoma protuberans (DFSP) is a fibrohistiocytic tumor with invasive behavior and high rates of local recurrence but with slow growth. Although it may be suspected clinically, the diagnosis is histopathologic and must be supplemented with immunohistochemistry. The treatment of choice is surgery, Mohs micrographic surgery is recommended and its prognosis depends on several factors such as patient age, topography, size (larger than 5 cm), recurrence and high mitotic rate (more than 10 mitoses per field 10x). The spread is hematogenous with lung metastases in 2-4% of cases.

KEYWORDS: dermatofibroma protuberans, fibrohistiocytic tumor, treatment, Mohs micrographic surgery.

Introducción

El dermatofibrosarcoma protuberans es el sarcoma cutáneo más frecuente. Las primeras descripciones corresponden a Taylor (1890), sin embargo, fue hasta 1924 cuando Darier y Ferrand lo clasificaron como una entidad propia, diferente a la cicatriz queloide. El índice de recurrencia es alto pero las metástasis ocurren en menos del 5% de los casos. Se sabe que la probabilidad de recurrencia está directamente relacionada con la extensión de la resección quirúrgica.^{1,2,3}

En los últimos años se han realizado notables avances en el campo de la inmunohistoquímica, el análisis citogenético y las características moleculares de este tumor. En este artículo presentamos, además de las características epidemiológicas, clínicas e histológicas de los DFSP, una

actualización de nuevos hallazgos y las opciones terapéuticas existentes, tanto quirúrgicas como farmacológicas.

Epidemiología

El DFSP tiene una incidencia estimada de 0.8-5 casos por millón de habitantes/año, predomina en personas entre 20 y 50 años, y afecta a todas las razas por igual (excepto en los EU donde parece ser más frecuente en raza negra). En algunas series se ha reportado una incidencia ligeramente mayor en el sexo femenino. La topografía más comúnmente reportada es el tronco (40-50% de los casos, en general en el pecho y los hombros), le siguen las extremidades (30-40% de los casos, más en brazos y piernas) y 10-15% de los casos se presentan en la cabeza y el cuello.^{1,4} Existen informes de casos de DFSP localizados en la vulva

CORRESPONDENCIA

Elisa Monserrat González Medina ■ elisaglezm@gmail.com

Av. Calzada de Tlalpan # 4800, Tlalpan, Sección XVI, C.P. 14080, Ciudad de México, México. Teléfono: (55) 4000 3000.

o que han crecido sobre una cicatriz (incluida la cicatriz de alguna vacuna) o un tatuaje.⁵

Su aparición durante la infancia es excepcional, se estima que alrededor de 6% de los DFSP ocurren en menores de 16 años. Sin embargo, de acuerdo con lo reportado por Gooskens *et al.*,⁶ se piensa que una proporción importante de los DFSP diagnosticados en adultos iniciaron en la infancia y la falta de sospecha clínica retrasó el diagnóstico. De manera que la prevalencia del DFSP infantil probablemente esté subestimada. La localización acral es más frecuente en este grupo etario (14.8%).^{7,8,9} También hay casos congénitos.

Fisiopatología

El DFSP está considerado un tumor fibrohistiocítico, a pesar de que su histogénesis continúa siendo incierta. De acuerdo con diversas investigaciones, el DFSP parece tener un origen fibroblástico, histiocitario, neural o incluso puede derivar de los dendrocitos dérmicos CD 34 positivos. Sin embargo, no se ha demostrado claramente la célula de la que deriva el DFSP. La hipótesis más aceptada explica el origen de estos tumores a partir de una célula madre pluripotencial mutada.^{10,11} No existe un factor de riesgo bien identificado en el desarrollo de este tumor, sin embargo, el antecedente de trauma local se refiere hasta en 20% de los casos. En la mayoría de las células tumorales está presente la traslocación en los cromosomas 17 (gen del COL1A1) y 22 (gen cadena beta del factor de crecimiento derivado de plaquetas), produciendo el gen de fusión COL1A1-PDGFB que induce la formación tumoral a través de un aumento en la expresión del PDGFB (factor de crecimiento derivado de plaquetas) que actúa como un potente mitógeno en la células tumorales.^{2,4}

Manifestaciones clínicas

La apariencia del DFSP varía de acuerdo con su tiempo de evolución. La presentación inicial suele ser como una neoformación del color de la piel normal o ligeramente rosada, asintomática y de crecimiento lento. Debido a esto, se confunde con lesiones benignas ya que se trata de una lesión inespecífica (figura 1). Los principales diagnósticos diferenciales en esta etapa son: cicatriz, dermatofibroma, atrofodermia, malformación vascular y morfea. A medida que el tumor crece, en un periodo de meses a años, va infiltrando en profundidad y en extensión, formando una neoformación de aspecto nodular, de consistencia firme (figura 2). El tiempo en el que progresa a la fase tumoral es variable, puede ser tan largo como 50 años, pero cuando llega a esta etapa la tasa de crecimiento es rápida y el tumor puede ulcerarse, sangrar y ser doloroso. Existe una variante pigmentada llamada tumor de Bednar en la que vamos a observar una superficie irregular de color café-marrón.^{2,4} Algunas formas de presentación atípicas, que se observan con más frecuencia en la infancia, van desde un nódulo cutáneo firme, placas eritematosas o discrómicas, zonas atróficas o escleróticas, hasta la variante anetodérmica.^{7,8}

Si no recibe tratamiento, el DFSP puede alcanzar grandes dimensiones, ya que su tamaño depende fundamentalmente del tiempo de evolución. De acuerdo con lo observado por Bowne *et al.*, en una serie de 159 pacientes, la mayoría de los tumores fueron superficiales (77%) y midieron 5 cm de diámetro (84 %).¹²

Histopatología e inmunohistoquímica

Se han descrito múltiples variantes histológicas: pigmentada (tumor Bednar), mixoide, de células granulares,



Figura 1. Neoformación localizada en zona escapular izquierda, bien delimitada, de 1.5 × 1 cm, consistencia firme. Inicialmente diagnosticada como cicatriz queloide.

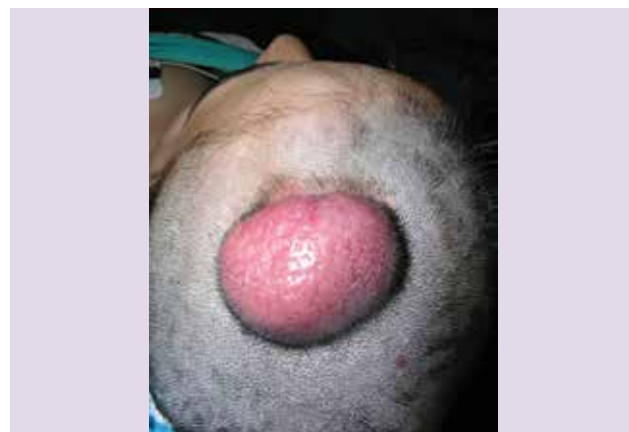


Figura 2. Neoformación de aspecto nodular, tamaño aproximado 7.5 × 5 cm, consistencia firme, eritematosa y con telangiectasias en su superficie.

atrófico, con áreas fibrosarcomatosas, miofibroblástico y esclerosante. El grado de malignidad de los sarcomas viscerales y de tejidos blandos se clasifica de acuerdo con el sistema de la Federación Nationale des Centres de Lutte Contre le Cancer (FNCLCC), que distingue tres grados de malignidad basada en la diferenciación, la necrosis y el índice mitótico.¹³ Aproximadamente, de 85 a 90% de los DFSP son de bajo grado, mientras que el resto tiene un componente sarcomatoso de alto grado (fibrosarcoma, designado DFSP-FS) que se considera dentro de los sarcomas de grado intermedio.⁷ En general, la histopatología del DFSP se caracteriza por una densa y uniforme proliferación de células fusiformes, con núcleo grande y elongado, estas células neoplásicas muestran escaso pleomorfismo y baja actividad mitótica. El estroma suele ser escaso, presenta cantidades variables de colágeno y capilares. La epidermis con frecuencia no se ve afectada, aunque la podemos observar ulcerada, atrófica o hipertrófica. En los estadios iniciales, la proliferación celular anormal está separada de la epidermis por una zona estrecha de dermis sana (zona de Grenz). Una de las características histológicas más importantes es la disposición de las células tumorales en fascículos entrelazados de forma irregular (patrón esteriforme) (figuras 3 y 4). Otra característica es su forma de infiltrar el tejido celular subcutáneo a través de los septos, lo que forma la imagen típica “en panal de abeja” (figura 5), aunque también puede infiltrar en “pa-

trón multicapa”, que produce bandas paralelas a la superficie cutánea, dejando franjas de grasa sin afectar entre el tumor (figura 6). Estos patrones de infiltración hacen que la extensión microscópica del tumor vaya más allá de los márgenes macroscópicos, y sean una de las razones principales que determinan el alto índice de recidivas después de su extirpación aún con márgenes amplios. El aumento de la celularidad del tumor parece estar relacionada con la predisposición a producir metástasis.^{14,15} Los estudios inmunohistoquímicos han demostrado que las células tumorales del DFSP contienen vimentina, pero son negativas para la proteína S100, lo que ayuda a distinguirlo del melanoma desmoplásico, del neurofibroma y del schwannoma. Otro inmunomarcador presente en alrededor de 80% de los DFSP es CD99. El principal estudio inmunohistoquímico para el diagnóstico de este tumor es la marcación positiva para CD34 (tiñe de 50 a 100% de las células de los DFSP) y negativa para el factor XIIIa, lo que los distingue de los dermatofibromas (figura 7).^{15,16} También se ha informado la expresión de apolipoproteína D (APO D) en el DFSP que también es negativa en el caso de los dermatofibromas.¹⁷ Los marcadores de proliferación, como el Ki-67 y el MIB-1, muestran que el DFSP tiene un bajo índice proliferativo; la expresión de p53 suele ser negativa, y si se encuentra, se asocia con más frecuencia al DFSP-FS.¹⁸ Otro tumor a diferenciar del DFSP es el hamartoma dendrocítico dérmico (presente en niños), ya que



Figura 3. Corte histológico de un dermatofibrosarcoma. Se observa proliferación de células fusiformes de núcleos gruesos y pálidos, dispuestos en forma de rehilete. HE 20x.

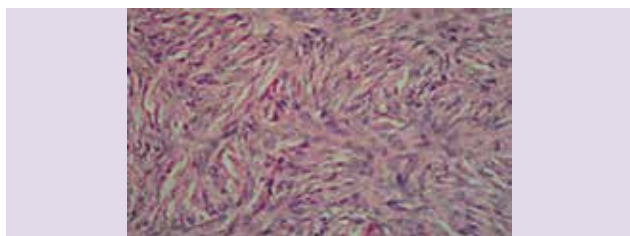


Figura 4. Corte histológico de un dermatofibrosarcoma. Células fusiformes de núcleos gruesos y pálidos unos e hiper cromáticos y alargados otros. No se observan mitosis. HE 20x.

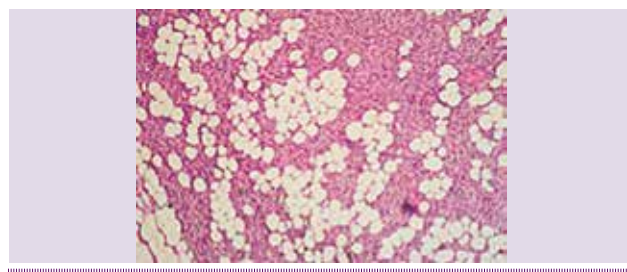


Figura 5. Corte histológico de un dermatofibrosarcoma. Infiltración de células fusiforme al tejido celular subcutáneo con patrón en panal de abeja.

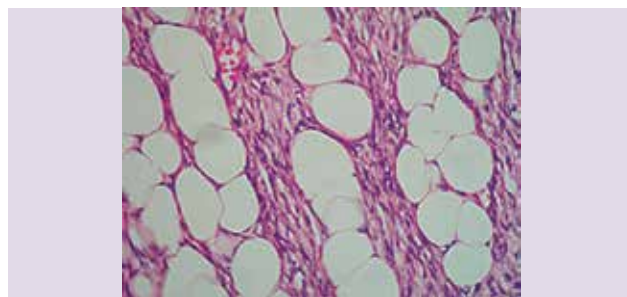


Figura 6. Corte histológico de un dermatofibrosarcoma. Infiltración de células fusiforme al tejido celular subcutáneo con patrón en paralelo HE 40x.

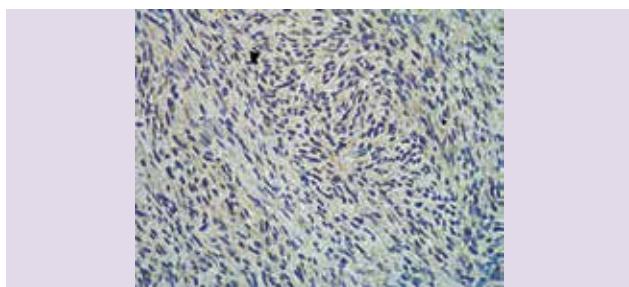


Figura 7. Dermatofibrosarcoma. Técnica de inmunohistoquímica cd34 positivo, 40x.

ambos son CD34+; sin embargo, en los estudios moleculares el segundo carece de la expresión de COL1A1-PDGFB (producto quimérico generado por una traslocación recíproca t17;22 y que está involucrado en la fisiopatología del DFSP).⁸ La inmunorreactividad positiva con el anticuerpo PDGFR-β indica la activación del receptor de PDGF (factor de crecimiento derivado de plaquetas) y proporciona un método indirecto alternativo para confirmar la presencia de DFSP, aunque su utilidad todavía se debe demostrar.¹⁹ Los principales inmunomarcadores para DFSP se esquematizan en el cuadro 1.

Citogenética y biología molecular

Citogenéticamente, el DFSP se caracteriza por una traslocación recíproca t (17; 22) (q22; q13). Estos reordenamientos cromosómicos generan un producto quimérico (gen de fusión) COL1A1-PDGFB identificado en más de 90% de casos de DFSP. Dichos genes COL1A1 y PDGFB se relacionan, respectivamente, con la formación de colágeno de tipo I y con el factor de crecimiento derivado de plaquetas.²⁰ La principal consecuencia de esta traslocación es la sobreproducción de PDGFB por las células tumorales, con la consecuente activación del receptor de PDGFB que pertenece a la familia de receptores de tirosincinasa de tipo III. Este mecanismo de acción autócrina y parácrina es el fundamento del uso de los inhibidores de tirosincinasa, como el mesilato de imatinib, para reducir el tamaño de los tumores localmente avanzados o en los casos con enfermedad metastásica. Algunos autores han postulado que esta traslocación de COL1A1/PDGFB puede estar presente en todos los DFSP, y que los resultados negativos

se podrían atribuir a limitaciones técnicas o errores de clasificación.^{21,22} En el año 2008, Bianchini *et al.* describieron una traslocación no identificada previamente, t (5; 8) (q14.2; p21.2), en un DFSP sin reordenamiento COL1A1/PDGFB; dicha traslocación podría explicar la minoría de los casos DFSP sin reordenamiento COL1A1/PDGFB identificado.²² La mayoría de los estudios acerca del reordenamiento COL1A1/PDGFB en los DFSP sólo destacan su utilidad diagnóstica, por lo que la relación entre la presencia de este gen de fusión y las características clínicas todavía no se ha establecido. Tampoco se ha evaluado su asociación con la presencia de recurrencias. En un estudio realizado por Sang Yun y colaboradores, se demostró que el número de copias de PDGFB era mayor en el DFSP-FS que en el DFSP, además de asociarse positivamente con la cantidad de figuras mitóticas y el tamaño del tumor.²¹ Estos resultados sugieren que el aumento de PDGFB se asocia con empeoramiento de la enfermedad, aunque los autores apoyan la hipótesis de que el reordenamiento COL1A1/PDGFB, por sí solo, no explica totalmente la progresión del DFSP o su transformación a un fenotipo más agresivo.²¹

Con las técnicas de FISH (hibridación fluorescente *in situ*) o PCR (reacción en cadena de la polimerasa) se ha podido detectar el gen de fusión COL1A1-PDGFB, con localización del punto de corte del gen PDGFB de manera constante en el exón 2, sin embargo, la localización del punto de corte del gen COL1A1 es muy variable, el punto de ruptura puede ocurrir en cualquiera de los exones que codifican la región de hélice alfa (exones 6-49). Los exones más frecuentemente implicados son el 24, el 29 y el 32 y no parece haber ninguna asociación entre las diferentes variantes del gen de fusión COL1A1/PDGFB y los subtipos histopatológicos de DFSP o sus características clínicas, así como trascendencia en cuanto al pronóstico.^{3,23}

Evaluación diagnóstica y pronóstico

El DFSP produce metástasis en menos del 5% de los casos. Los factores de riesgo para metástasis incluyen histología fibrosarcomatosa, lesiones recurrentes y larga evolución. La principal vía de diseminación es hematógena y el sitio de metástasis más frecuente son los pulmones (75% de los casos), aunque también se ha reportado diseminación al

Cuadro 1. Principales inmunomarcadores para DFSP

INMUNOMARCACIÓN	CD34	XIIIa	S100	SMA (ACTINA MUSCULO LISO)	VIMENTINA
DFSP	+	-	-	-	+
Dermatofibroma	-	+	-	+	+

cerebro, hueso y corazón. Por tanto, el primer estudio de gabinete que se debe realizar es una radiografía de tórax, dejando estudios más sofisticados, como la tomografía, para pacientes con sospecha de metástasis pulmonares. La resonancia magnética nuclear es más sensible que la palpación para evaluar la profundidad de la invasión tumoral, y parece que es útil en los DFSP en lugares distintos de la cabeza y el cuello (pierde fiabilidad en tumores con esta topografía). En el seguimiento no se indican pruebas de función hepática ni recuentos sanguíneos. El factor de mal pronóstico más reconocido en el DFSP es la extirpación quirúrgica inadecuada con márgenes de resección positivos o muy próximos al borde quirúrgico. Este hecho se relaciona directamente con la posibilidad de recidiva tumoral y con la evolución del DFSP a formas histológicas tipo fibrosarcoma y a otras más indiferenciadas. Otros factores de mal pronóstico son: tumores mayores de 5 cm, edad del paciente mayor a 50 años, localización en la cabeza o el cuello, índice mitótico elevado (más de 10 mitosis por campo 10x), mutación del gen p53 y aumento de la celularidad (cuadro 2). La afectación ganglionar es muy poco frecuente; de acuerdo a Rutgers, se presenta en alrededor de 1% de los casos y significa peor pronóstico, ya que se asocia a mortalidad en los primeros dos años. No se recomienda linfadenectomía rutinaria en el DFSP.^{18,23-28}

Tratamiento

Cirugía

Se considera que la escisión quirúrgica es el tratamiento de primera línea tanto en los DFSP primarios como en los recurrentes. De acuerdo con el National Comprehensive Cancer Network (NCCN, 2014), se recomiendan márgenes quirúrgicos de 2 a 4 cm para la escisión local amplia (ELA). Otras técnicas quirúrgicas sugeridas son la cirugía micrográfica de Mohs (CMM) y la técnica de Mohs modificada (conocida como *slow Mohs* o Mohs lento)²⁵ (figura 8).

Cuadro 2. Factores de mal pronóstico en DFSP

Tamaño del tumor	Mayor a 5 cm
Edad del paciente	Más de 50 años
Topografía	Cabeza y cuello
Genética	Mutación del gen p53
Márgenes quirúrgicos	Positivos o muy próximos al borde quirúrgico
Características histológicas	Aumento de la celularidad Más de 10 mitosis por campo 10x Tipo histológico fibrosarcomatoso

La capacidad de invasión local del DFSP con la presencia de zonas microinfiltrantes hace que las células tumorales puedan extenderse vertical y horizontalmente más allá de los márgenes macroscópicos, lo que probablemente sea la causa del mayor número de recurrencias. La técnica estándar de seccionamiento histológico vertical, evalúa menos de 2% del margen total del tumor, mientras que la muestra completa tanto en ancho, como lateralmente y en profundidad obtenida con CMM permite evaluar 100% de los márgenes quirúrgicos, con lo que las proyecciones tumorales se eliminan mientras se conserva tejido sano.²⁹ En múltiples estudios comparativos de pacientes con DFSP tratados con ELA vs. CMM, las tasas de recurrencia son significativamente más bajas entre los pacientes tratados con CMM. Con un total de 463 casos de DFSP tratados con CMM documentados en la literatura, se reportó una tasa de recurrencia de 1.3% en comparación con 20.7% con cirugía convencional (ELA).³⁰ Aunque la ventaja de la CMM es la conservación de tejidos sanos, algunos autores sostienen que ésta a menudo es inexacta porque las células del DFSP residuales no pueden ser claramente diferenciadas de células fusiformes dispersas en la dermis normal o en el tejido celular subcutáneo. Por esta razón, se recomienda extirpar una capa adicional para análisis en parafina y con tinciones de inmunohistoquímica. Otra opción es el llamado “Mohs lento” el cual se realiza con el tejido fijado en formalina y embebido en parafina, con resultados proporcionados por el patólogo al día siguiente. Buck *et al.* proponen un enfoque de tratamiento multidisciplinario que incluye tanto CMM como la escisión local amplia, en el que se combina el trabajo en equipo de un cirujano especializado en CMM, un cirujano oncólogo, un dermatólogo y un cirujano reconstructivo, y con el que se ofrecen las ventajas de una cartografía periférica de márgenes, una escisión amplia con mejor margen hacia la profundidad del tumor y la posterior reconstrucción del defecto.³¹



Figura 8. DFSP acral tratado con cirugía micrográfica de Mohs. Las zonas microinfiltrantes hacen que las células tumorales puedan extenderse vertical y horizontalmente más allá de los márgenes macroscópicos, dejando defectos de considerable tamaño, pero con menor número de recurrencias.

Radioterapia

Aunque el DFSP es un tumor radiosensible, la radiación rara vez se utiliza como tratamiento primario. Su principal indicación es como terapia adyuvante después de la cirugía, cuando persisten márgenes quirúrgicos positivos tras la resección con ELA, cuando la cirugía está contraindicada, o bien, para lesiones grandes. La radioterapia se realiza de manera preoperatoria (50 Gy en 25 fracciones) o después de la operación (60 Gy en 30 fracciones, con mayores dosis de hasta 66 Gy en 33 fracciones para los pacientes con márgenes positivos).³²

Castle et al. en un estudio con 53 pacientes tratados con cirugía conservadora y radioterapia, 7 pacientes de manera preoperatoria (50-50.4 Gy) y 46 pacientes con radioterapia post operatoria (60-66Gy), reportaron que solo dos pacientes (4%) presentaron recurrencias (con una media de seguimientos de 6.5 años), con una sobrevida global y un tiempo libre de enfermedad de 98% a los 5 años.³³ El beneficio de la radioterapia también quedó demostrado en otro estudio con 34 pacientes con DFSP localizados en tronco y extremidades, 7 de éstos tenían resecciones quirúrgicas inadecuadas, a 4 pacientes les dieron radioterapia post operatoria y 3 continuaron solo con remisiones periódicas. En el seguimiento se observó recidiva local en el 100% de casos que no recibieron radioterapia vs 0% en el grupo tratado con radioterapia.³⁴

Tratamiento farmacológico

La gran mayoría de los DFSP tiene la traslocación cromosómica característica t (17; 22), que sitúa al PDGFRβ bajo el control del promotor de COL1A1 y condiciona la activación constitutiva de la tirosín cinasa del PDGFRβ. El mesilato de imatinib es un inhibidor de la tirosín cinasa de administración oral que inhibe al BCR-ABL (proteína de fusión resultado del cromosoma Philadelphia, anomalía citogenética de la leucemia mieloide crónica [LMC]), c-KIT y al receptor del factor de crecimiento derivado de plaquetas (PDGFR). El imatinib está aprobado como tratamiento de primera elección en la leucemia mieloide crónica y en el tumor del estroma gastrointestinal. En DFSP, la Administración de Alimentos y Medicamentos de Estados Unidos de Norteamérica (FDA) ha aprobado este medicamento en casos inoperables, recurrentes o metastáticos. También se usa de forma preoperatoria para disminuir el tamaño del tumor y permitir resecciones de menor tamaño, aunque no está claro si el tratamiento con imatinib antes de la cirugía reduzca el tamaño de los márgenes de escisión; además, no se puede confirmar que este tratamiento disminuya las dimensiones del tejido afectado de manera global.² Su administración es oral y la dosis oscila entre

400 y 800 mg diarios, con tasas de respuesta cercanas a 50%, incluyendo el DFSP con progresión fibrosarcomatosa. La duración óptima del tratamiento con imatinib aún no se ha establecido. Los efectos secundarios incluyen dispepsia, náusea, vómito, inmunosupresión, hemorragia, elevación de enzimas hepáticas y falla renal. Las reacciones cutáneas son frecuentes, la mayoría son leves, autolimitadas y aparecen poco tiempo después de empezar la administración del fármaco. Se han reportado reacciones graves en 2.3% de los pacientes tratados con dosis de 400 mg/d, y en 5.3% de los tratados con 800 mg/d, por lo que se piensa que son dosis dependientes. También distintos tipos de reacciones cutáneas secundarias al imatinib pueden ser no específicas, como el exantema máculo-papuloso, edema superficial o prurito, o más raramente, erupciones con características clínicas distintivas (liquenoides, psoriasiformes, pustulosis exantemática aguda generalizada, síndrome de Stevens-Johnson, etc.). Además de los posibles efectos secundarios, otra limitación para el uso del imatinib es su alto costo; de acuerdo con la lista de precios registrados de medicamentos con patente (al 11 de enero de 2014), el costo del Glivec® caja con 60 cápsulas de 100 mg es de 17 023 pesos (precio máximo al público) y la caja con 30 tabletas de 400 mg, es de 41 026 pesos. Existen otros inhibidores de la tirosín cinasa, como el sunitinib, el sorafenib y el pazopanib; este último se ha estudiado en sarcomas que no respondieron a tratamientos de primera línea o metastásicos.³⁵⁻⁴⁰

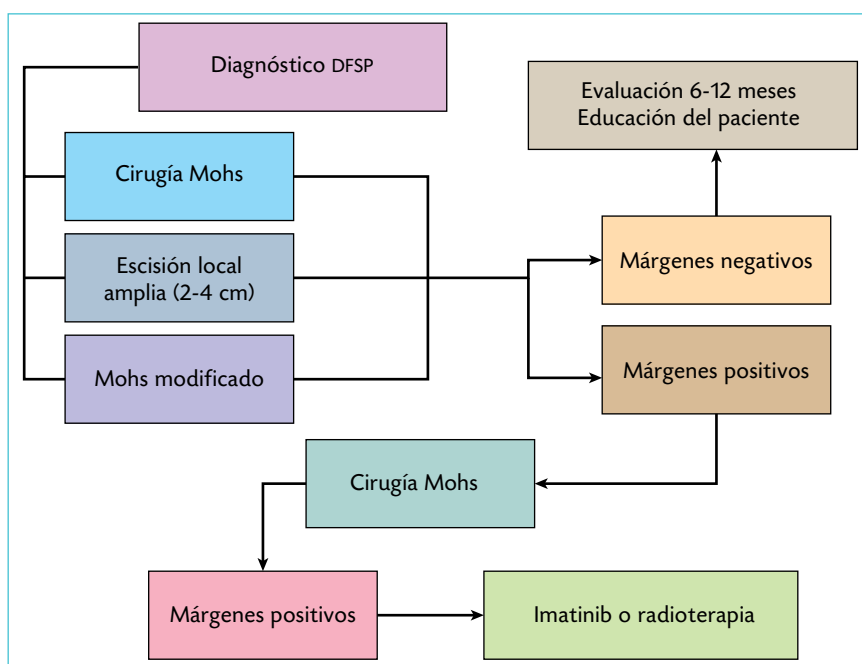
Seguimiento

Se recomienda realizar un seguimiento clínico cada seis a 12 meses por lo menos durante los tres primeros años tras la resección quirúrgica. La valoración clínica debe incluir palpación de la cicatriz quirúrgica y de los ganglios linfáticos regionales. Cualquier alteración en la cicatriz debe ser considerada como una potencial recidiva, por lo que se debe tomar una biopsia lo antes posible. La educación del paciente y su familia es importante para la detección oportuna de cambios sugestivos de recidiva y el examen regular de la cicatriz. No es necesario realizar ninguna prueba de imagen de forma rutinaria. En caso de sospecha de recurrencia, la resonancia magnética sería el estudio más indicado, ya que ayuda a establecer la extensión tumoral para planificar el tratamiento.²⁵ La gráfica 1 esquematiza el algoritmo de manejo terapéutico de acuerdo con las guías *National Comprehensive Cancer Network (NCCN)*.

Conclusión

El diagnóstico del DFSP requiere un alto nivel de sospecha clínica, tanto por sus manifestaciones iniciales como por

Gráfica 1. Algoritmo de manejo terapéutico de acuerdo con las guías *National Comprehensive Cancer Network (NCCN)*



su baja incidencia. Debemos considerarlo ante cualquier neoformación mal definida, con historia de crecimiento progresivo o recidiva a pesar de la extirpación quirúrgica. La confirmación del diagnóstico requiere biopsia con estudios de inmunohistoquímica y, si es posible, con estudios citogenéticos para detectar la alteración COL1A-PDGFB. La resonancia magnética nos permite determinar la extensión de los DFSP de gran tamaño y se considera el estudio ideal para planear la práctica quirúrgica adecuada. La CMM es el tratamiento de elección, sin embargo, requiere de personal capacitado y recursos materiales no siempre disponibles en todas las unidades hospitalarias, por lo que el *slow Mohs* es una buena opción de manejo. La radioterapia y el imatinib se consideran en caso de tumores irresecables, para disminuir el tamaño de la tumoración previo a la cirugía o en casos con lesiones recurrentes o metastásicas. Es importante recordar que el DFSP no es exclusivo de adultos, que su comportamiento en pacientes en edad pediátrica suele ser menos agresivo, sin embargo, la detección en etapas iniciales nos permite un mejor abordaje terapéutico y, sobre todo, que el principal objetivo del tratamiento siempre debe ser la erradicación completa del tumor.

REFERENCIAS

1. Criscione, V.D. y Weinstock, M.A., "Descriptive epidemiology of dermatofibrosarcoma protuberans in the United States, 1973 to 2002", *J Am Acad Dermatol*, 2007, 56: 968-973.
2. Llombart, B., Serra-Guillén, C., Monteagudo, C., López Guerrero, J.A. y Sanmartín, O., "Dermatofibrosarcoma protuberans: a comprehensive review and update on diagnosis and management", *Seminars in Diagnostic Pathology*, 2013, 30, 13-28.
3. Gloster, H.M., Jr., "Dermatofibrosarcoma protuberans", *J Am Acad Dermatol*, 1996, 35: 355-374.
4. Serra-Guillén, C., Llombart, B. y Sanmartín, O., "Dermatofibrosarcoma protuberans", *Actas Dermosifiliogr*, 2012, 103 (9): 762-777.
5. Edelweiss, M. y Malpica, A., "Dermatofibrosarcoma protuberans of the vulva: a clinicopathologic and immunohistochemical study of 13 cases", *Am J Surg Pathol*, 2010, 34: 393.
6. Gooskens, S.L., Oranje, A.P., Adrichem, A.N.A., Waard-Van, F.B., Hollander, J.C., Van de Ven, C.P. et al., "Imatinib mesylate for children with dermatofibrosarcoma protuberans", *Pediatr Blood Cancer*, 2010, 55: 369-373.
7. Tsai, Y.-J., Pao-Yuan, Lin, Khong-Yik, Chew y Yuan-Cheng, Chiang, "Dermatofibrosarcoma protuberans in children and adolescents: Clinical presentation, histology, treatment, and review of the literature", *Journal of Plastic, Reconstructive & Aesthetic Surgery*, 2014, <http://dx.doi.org/10.1016/j.jbjs.2014.05.031>.
8. Llombart, B., Sanmartín, O. y López Guerrero, J.A., "Dermatofibrosarcoma protuberans en la infancia", *Piel*, 2006, 21: 435-441.
9. Sanmartín, O., Llombart, B., López Guerrero, J.A. et al., "Dermatofibrosarcoma protuberans", *Actas Dermosifiliogr*, 2007, 98: 77-87.
10. Lautier, R., Wolff, H.H. y Jones, R.E., "An immunohistochemical study of dermatofibrosarcoma protuberans supports its fibroblastic character and contradicts neuroectodermal histiocytic components", *Am J Dermatopathol*, 1990, 12: 25-30.

11. Allan, A.E., Tsou, H.C., Harrington, A., Stasko, T., Lee, X., Si, S.P. *et al*, "Clonality of dermatofibrosarcoma protuberans", *J Invest Dermatol*, 1993, 100: 99-102.
12. Bowne, W.B., Antonescu, C.R., Leung, D.H. *et al*, "Dermatofibrosarcoma protuberans: A clinico pathologic analysis of patients treated and followed at a single institution", *Cancer*, 2000, 88: 2711.
13. The ESMO (European Sarcoma Network Working Group), "Softt issue and visceral sarcomas: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up", *Annals of Oncology*, 2012, 23 (Supplement 7): 92-99.
14. Zelger, B., Sidoroff, A., Stanzl, U., Fritsch, P.O., Ofner, D., Zelger, B. *et al*, "Deep penetrating dermatofibroma versus dermatofibrosarcoma protuberans. A clinico pathologic comparison", *Am J Surg Pathol*, 1994, 18: 677-686.
15. Weedon, D., *Weedon's skin pathology*, 3ª ed., Elsevier, 2010, cap. 34: 833-835.
16. Abenoza, P., Lillemo T: CD34 and factor XIIIa in the differential diagnosis of dermatofibroma and dermatofibrosarcoma protuberans", *Am J Dermatopathol*, 1993, 15: 429-434.
17. West, R.B., Harvell, J., Linn, S.C., Liu, C.L., Prapong W., Hernández-Bousard, T. *et al*, "Apo D in softt tissue tumors: a novel marker for dermatofibrosarcoma protuberans", *Am J Surg Pathol*, 2004, 28: 1063-1069.
18. Abbott, J.J., Oliveira, A.M. y Nascimento, A.G., "The prognostic significance of fibrosarcomatous transformation in dermatofibrosarcoma protuberans", *Am J Surg Pathol*, 2006, 30: 436-443.
19. Ahmed, A.A., Ostlie, D., Fraser, J., Newell, B. y Cooley, L., "Dermatofibrosarcoma protuberans in the breast of a 2-year-old girl", *Ann Diag Pathol*, 2010, 14: 279-283.
20. Pedetour, F., Simon, M.P., Minoletti, F. *et al*, "Translocation t(17; 22) (q22;q13) in dermatofibrosarcoma protuberans: a new tumor associated chromosome arrangement", *Cytogenet Cell Genet*, 1996, 72: 171-174.
21. Sang Yun, Ha *et al*, DFSP rearrangement in dermatofibrosarcoma protuberans: correlation with clinicopathologic characteristics and clinical implications", *Human Pathology*, 2013, 44: 1300-1309.
22. Bianchini, L., Maire, G., Guillot, B. *et al*, "Complex t(5;8) involving the CSFG2 and PTK2B genes in a case of dermatofibrosarcoma protuberans without the COL1A1-PDGFB fusion", *Virchows Arch*, 2008, 452: 689-696.
23. Llombart, B., Monteagudo, C., Sanmartín, O., López-Guerrero, J.A., Serra-Guillén, C., Poveda, A., Jorda, E. *et al*, "Dermatofibrosarcoma protuberans: A clinico pathological, immunohistochemical, genetic (COL1A1-PDGFB), and therapeutic study of low-grade versus high-grade (fibrosarcomatous) tumors", *J Am Acad Dermatol*, 2011, 65: 564-575.
24. Serra-Guillén, C., Sanmartín, O., Llombart, B. *et al*, "Correlation between preoperative magnetic resonance imaging and surgical margins with modified Mohs for dermatofibrosarcoma protuberans", *Dermatol Surg*, 2011, 37: 1638-1645.
25. National Comprehensive Cancer Network, "Dermatofibromasarcoma protuberans", 2014, http://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/dfsp.pdf.
26. Khatri, V.P., Galante, J.M., Bold, R.J., Schneider, P.D., Ramsamooj, R., Goodnight, Jr, J.E., "Dermatofibrosarcoma protuberans: reappraisal of wide local excision and impact of inadequate initial treatment", *Ann Surg Oncol*, 2003, 10: 1118-1122.
27. Bowne, W.B., Antonescu, C.R., Leung, D.H. *et al*, "Dermatofibrosarcoma protuberans: a clinico pathologic analysis of patients treated and followed at a single institution", *Cancer*, 2000, 88: 2711-2720.
28. Rutgers, E.J., Kroon, B.B., Albus-Lutter, C.E. y Gortzak, E., "Dermatofibrosarcoma protuberans: treatment and prognosis", *Eur J Surg Oncol*, 1992, 18: 241-248.
29. Loghdey, S., Varma, S., Rajpara, S., Al-Rawi, H., Perks, G. y Perkins, W., "Mohs micrographic surgery for dermatofibrosarcoma protuberans (PDFG): A single-centre series of 76 patients treated by frozen-section Mohs micrographic surgery with a review of the literature", *Journal of Plastic, Reconstructive Er Aesthetic Surgery*, 2014, <http://dx.doi.org/10.1016/j.bjps.2014.05.021>.
30. Paradisi, A., Abeni, D., Rusciani, A., Cigna, E., Wolter, M., Scuderi, N. *et al*, "Dermatofibrosarcoma protuberans: wide local excision vs. Mohs micrographicsurgery", *Cancer Treat Rev*, 2008, 34: 728-736.
31. Buck, D., Kim, J., Alam, M., Rawlani, W., Johnson, S., Connor, C., Dumanian, G. y Wayne, J., "Multidisciplinary approach to the management of dermatofibrosarcoma protuberans", *J Am Acad Dermatol*, 2012, 67: 861-866.
32. Dagan R, Morris CG, Zlotecki RA, *et al*, "Radiotherapy in the treatment of dermatofibrosarcoma protuberans", *Am J Clin Oncol*, 2005, 28: 537-539.
33. Castle, K., Guadagnolo, B., Tsai, C., Feig, B. y Zagars, G., "Dermatofibrosarcoma protuberans: Long-term outcomes of 53 Patients Treated with Conservative Surgery and Radiation Therapy", *Int J Radiation Oncol Biol Phys*, 2013, 86: 585-590.
34. Lindner NJ, Scarborough MT, Powel GJ, *et al*, "Revisión surgery in dermatofibrosarcoma protuberans of the trunk and extremities", *Eur J Surg Oncol*, 1999; 25:392.
35. Van der Graaf, W. y Gelderblom, H., "New Systemic Therapy Options for Advanced Sarcomas", *Current Treatment Options in Oncology*, 2012, 13: 306-317.
36. Lemm, D., Mugge, L.O., Mentzel, T. y Höffken, K., "Current treatment options in dermatofibrosarcoma protuberans", *J Cancer Res Clin Oncol*, 2009, 135: 653-655.
37. McArthur, G.A., "Molecular targeting of dermatofibrosarcoma protuberans: a new approach to a surgical disease", *J Natl Compr Canc Netw*, 2007, 5: 557-562.
38. Rutkowski, P., Van Glabbeke, M., Rankin, C.J. *et al*, "Imatinib mesylate in advanced dermatofibrosarcoma protuberans: pooled analysis of two phase II clinical trials", *J Clin Oncol*, 2010, 28: 1772-1779.
39. Pretel-Irazabal, M., Tuneu-Valls, A. y Ormaechea, N., "Efectos adversos cutáneos del imatinib (inhibidor de la tirosinasa)", *Actas Dermosifiliogr*, 2013, <http://dx.doi.org/10.1016/j.ad.2013.01.009>.
40. http://economia.gob.mx/transparencia/transparenciafocalizada/precios_max_medicamentos_patente_2014_0111.

Conteste correctamente todos los cuestionarios que se publicarán en DCMQ y obtendrá 2 puntos de validez para la recertificación del Consejo Mexicano de Dermatología. Envíe todas sus respuestas juntas antes del **31 de enero de 2016** a la dirección de la revista: Medipiel Servicios Administrativos, SC; Aniceto Ortega 822, Col. Del Valle, Delegación Benito Juárez, CP 03100, México DF, Tel. 5659-9416, Tel/Fax 5575-5171.

Incluya su correo electrónico para recibir la constancia.

1. **Corresponde al sarcoma cutáneo más frecuente:**
 - a) Sarcoma de Kaposi
 - b) Fibrosarcoma
 - c) Sarcoma de Edwin
 - d) Dermatofibroma
 - e) Dermatofibrosarcoma protuberans (DFSP)
2. **Presentación clínica habitual del DFSP:**
 - a) Neoformación de crecimiento lento, asintomática.
 - b) Placas eritematoescamosas de aspecto infiltrante
 - c) Neoformación de rápido crecimiento, asintomática
 - d) Neoformación de aspecto cicatricial que sangran fácilmente
 - e) Lesiones inespecíficas, pruriginosas.
3. **Principal estudio inmunohistoquímico para el diagnóstico del DFSP:**
 - a) Marcación negativa para CD34 y factor XIIIa
 - b) Marcación positiva para CD34 y factor XIIIa
 - c) marcación positiva para CD34 y negativa para el factor XIIIa
 - d) Marcación negativa para CD34 y positiva para factor XIIIa
 - e) Marcación positiva para factor XIIIa y negativa para CD34 y CD99
4. **Alteración citogenética presente en la mayor parte de casos de DFSP:**
 - a) Translocación recíproca t (15;22)
 - b) Translocación , t (5; 8) (q14.2; p21.2)
 - c) Trisomía cromosoma 21
 - d) Mosaicismo cromosoma 17
 - e) Translocación recíproca t (17; 22) (q22; q13)
5. **Característica histológica del DFSP:**
 - a) La disposición de las células tumorales en fascículos entrelazados de forma irregular (patrón esteriforme) que infiltran el tejido celular subcutáneo
 - b) Células tumorales con patrón en fila india que infiltran los septos del tejido celular subcutáneo
 - c) Nidos de células epitelioides en la unión dermoepidérmica
 - d) Presencia de células ahusadas, con alta actividad mitótica y estroma mucinoso
 - e) e)Células tumorales con núcleo elongado, citoplasma basófilo, rodeadas de abundante colágena hialinizada, bien delimitada.
6. **Sitio de metástasis más frecuente en DFSP:**
 - a) Ganglios linfáticos
 - b) Pulmón
 - c) Hígado
 - d) Hueso
 - e) Corazón
7. **Factor causal de mayor número de recurrencias en casos de DFSP:**
 - a) Su lento crecimiento
 - b) La capacidad de invasión local con la presencia de zonas microinfiltrantes.
 - c) Que la mayoría de los casos sean menores de 20 años
 - d) Su localización en zonas de trauma
 - e) La presencia de metástasis hematológicas incluso en pacientes asintomáticos
8. **Estudio de gabinete más sensible para evaluar la profundidad de la invasión tumoral en DFSP:**
 - a) La palpación es el mejor método para evaluar profundidad.
 - b) Tomografía axial computarizada
 - c) Resonancia magnética nuclear
 - d) Ultrasonido doppler de tejidos blandos
 - e) Radiografía

9. Tratamiento de primera elección para DFSP:

- a) La cirugía con márgenes de 1 cm es el tratamiento de primera elección en casos de DFSP primarios
- b) De acuerdo a la NCCN se debe iniciar con imatinib y un mes después programar cirugía con márgenes de 1 a 2 cm.
- c) La escisión quirúrgica con márgenes de 2 a 4cm solo en casos de DFSP recurrentes
- d) La cirugía es la segunda opción, en casos que no responden a imatinib
- e) la escisión quirúrgica es el tratamiento de primera línea tanto en los DFSP primarios como en las recurrencias.

10. Corresponden a las indicaciones de uso de imatinib en DFSP de acuerdo a la FDA.

- a) En todos los casos independiente de sus características clínicas
- b) Sólo se justifica su uso en casos metastásicos
- c) El imatinib no está aprobado por la FDA como tratamiento de DFSP
- d) Sólo en DFSP que hay respondido a radioterapia
- e) En casos inoperables, recurrentes o metastáticos