

Dermatofibrosarcoma protuberans: revisión bibliográfica

Dermatofibrosarcoma Protuberans: A Review

Leisa Molinari¹, Amalia María Luna², Damián Ferrario³, Gastón Galimberti⁴, Ricardo Galimberti⁵

¹ Médica asociada, Servicio de Dermatología, Centro de cáncer de piel y cirugía micrográfica de Mohs

² Becaria de perfeccionamiento, Servicio de Dermatología, Centro de cáncer de piel y cirugía micrográfica de Mohs

³ Médico de planta, Servicio de Dermatología, Centro de cáncer de piel y cirugía micrográfica de Mohs

⁴ Médico de planta, Servicio de Dermatología, Centro de cáncer de piel y cirugía micrográfica de Mohs

⁵ Jefe de Servicio de Dermatología

Hospital Italiano de Buenos Aires

RESUMEN

El dermatofibrosarcoma protuberans es el sarcoma cutáneo más frecuente. Se caracteriza porque presenta crecimiento lento, con bajo potencial metastásico pero con un alto grado de recurrencias locales, debido a su elevada capacidad de invasión local. El objetivo de este estudio es hacer una revisión de la epidemiología, características clínicas, histología, inmunohistoquímica, pronóstico y tratamiento de este raro tumor.

PALABRAS CLAVE: dermatofibrosarcoma protuberans, cirugía micrográfica de Mohs, COL1A1-PDGFB, imatinib, radioterapia.

ABSTRACT

Dermatofibrosarcoma protuberans is the most common cutaneous sarcoma. It is characterized by slow growth, with a low metastatic potential but high rate of local recurrences, due to the high capacity of local invasion. The objective of this study is to review the epidemiology, clinical, histology and immunohistochemistry features, as well as the prognosis and treatment of this rare tumor.

KEYWORDS: dermatofibrosarcoma protuberans, micrographic Mohs surgery, COL1A1-PDGFB, imatinib, radiotherapy.

Introducción

El dermatofibrosarcoma protuberans (DFSP) es un sarcoma de partes blandas, de malignidad intermedia, localizado inicialmente en la piel desde donde puede invadir tejidos más profundos, como la fascia muscular, músculo y hueso. Si bien las metástasis a distancia son excepcionales, presenta morbilidad elevada debido a su gran capacidad infiltrativa, lo que se traduce en una alta tasa de recurrencias locales luego de la extirpación quirúrgica.^{1,2} Fue descrito por primera vez por Sherwell y Taylor en 1890. Darier y Ferrand (1924) lo denominaron “dermatofibroma recurrente y progresivo”. Más tarde, al observar la tendencia del tumor a desarrollar nódulos sobresalientes, Hoffman (1925) lo denominó “dermatofibrosarcoma protuberans”. En 1962 Taylor y Helwig describieron las características histológicas del tumor, caracterizando la proliferación fibroblástica organizada en fascículos de disposición estoriforme y en “rueda de carro”.^{1,3}

El objetivo del presente trabajo es hacer una revisión de los conceptos y controversias actuales en relación con

las características clínicas, histológicas y moleculares; nuevas técnicas diagnósticas y estrategias terapéuticas para el dermatofibrosarcoma protuberans.

Epidemiología

El DFSP es el sarcoma cutáneo más frecuente. Constituye 1.8% de todos los sarcomas de partes blandas y 0.1% de todos los cánceres, con una incidencia de 0.8 a 4.5 casos por millón de habitantes por año.¹ La incidencia anual ajustada por edad aumentó 0.7 por millón, debido al uso de la técnica de inmunohistoquímica.

Predomina entre los 20 y 50 años de edad, aunque puede presentarse en cualquier grupo etáreo.^{1,4,5} En la edad pediátrica la incidencia real del DFSP es desconocida, debido a la dificultad diagnóstica en estadios iniciales. La media de edad de inicio del DFSP pediátrico es de cuatro años, con una media de edad al diagnóstico de diez años.^{6,7} En la literatura se describen aproximadamente 152 casos de DFSP infantil, 20 de los cuales se trataba de tumores congénitos.^{6,7}

CORRESPONDENCIA

Amalia María Luna ■ amaliamarialuna@gmail.com

Gascón 450, CP 1414, Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina.

En un estudio epidemiológico que incluyó 2885 pacientes con DFSP,⁴ se observó que la tasa de prevalencia en afroamericanos era dos veces superior a la prevalencia en pacientes caucásicos. Asimismo se evidenció mayor prevalencia en el género femenino, aunque en otros estudios se informó un leve predominio en hombres, e incluso incidencia similar en ambos grupos.^{1,3,4}

Fisiopatogenia

Si bien la etiopatogenia es desconocida, estudios citogenéticos identificaron en 90% de los DFSP una traslocación recíproca t(17;22)(q22;q13). Más frecuente aún es la presencia de un cromosoma en anillo derivado de esta traslocación t(17;22).^{1,2,5} La región afectada en esta traslocación corresponde al exón 2 del gen del factor de crecimiento derivado de plaquetas (DFSP) localizado en el cromosoma 22, que se fusiona con el gen de la cadena alfa 1 del colágeno I (COL1A1) localizado en el cromosoma 17. El resultado es la elaboración de una proteína de fusión COL1A1-PDGFB, que se procesa a nivel extracelular hasta transformarse en DFSP completamente maduro y funcional.³ La síntesis exagerada de DFSP es capaz de inducir un estímulo mitógeno mediante la activación de su receptor. Por lo tanto, el producto de fusión COL1A1-PDGFB induce una activación del receptor con actividad tirosinquinasa PDGFR, mediante la producción autócrina y parácrina de su ligando funcional. En respuesta de la unión al ligando, se produce una cascada de señalización intracelular que activa procesos como la proliferación, quimiotaxis y apoptosis celular.^{1,8} Por otro lado, existe un grupo de DFSP (<8%) en el cual no se detecta esta proteína de fusión, lo que sugiere que otros genes estarían involucrados en su fisiopatogenia.⁹

Entre 10 y 20% de los casos se encuentra un antecedente de traumatismo local como posible factor etiológico, con un intervalo variable entre el trauma y la aparición del tumor, que oscila entre dos meses hasta 20 años.^{1,5}

La literatura describe casos de aparición en cicatrices quirúrgicas, zonas de tatuajes, sobre cicatriz de vacunas, quemaduras, radiodermatitis y sitios de vías venosas centrales.^{1,5,10} Sin embargo, hasta ahora no hay estudios que demuestren su causalidad.

Clínica

Inicialmente se presentan como una placa pequeña, rosada, eritematoviolácea, o de color marrón, única y asintomática (fotos 1 y 2). En esta etapa puede pasar desapercibida para el paciente o diagnosticada de forma errónea como un tumor benigno o una cicatriz hipertrófica.¹

Martin *et al.*¹¹ estudiaron los patrones clínicos del DFSP en sus fases iniciales, dividiéndolas en tres formas de presentación clínica (tabla 1).

- *Morfea-like*: placa indurada, blanca o marrón, con aspecto de cicatriz.
- *Atrofodermia-like*: placa de consistencia blanda y deprimida, blanca o marrón, que se asemeja a la atrofodermia o anetodermia.
- *Angioma-like*: placas rojas o violáceas, induradas o blandas, que tiene un aspecto clínico similar a malformaciones vasculares o angiomas.

Las formas clínicas de presentación más frecuentes en los niños son las no protuberantes, como placas morfea-like, y en los casos congénitos, las atrofodermia-like. En los adultos es más frecuente la variedad protuberante¹¹ (fotos 3 y 4).

Luego de un tiempo que varía entre meses o años, puede mantenerse estable o aumentar de tamaño desarrollando múltiples nódulos firmes en la superficie, recibe el nombre de variedad protuberante.^{1,5} Su tamaño varía de 1 a 5 cm, aunque se han informado casos de hasta 40 cm de diámetro.³

Aunque se trata de un tumor que no produce dolor, algunos autores describen la presencia de dolor u otros síntomas asociados en entre 25 y 28% de los casos.^{1,3,12}

Con respecto a la localización, la zona más frecuente es el tronco en 40-60%, más específicamente la región anterior del mismo.¹¹ Otras ubicaciones de menor frecuencia son las extremidades (30-40%), áreas proximales, es excepcional encontrarlo en zona acral, y por último cabeza y cuello (10-15%).^{1,4,5,13} En los casos congénitos y en edad pediátrica la ubicación más frecuente, al igual que los adultos, es el tronco (86 y 42%).^{7,8}

Diagnóstico

Histopatología

El DFSP clásico es un tumor dérmico no circunscrito que se extiende en profundidad infiltrando el tejido subcutáneo.⁵ Se trata de un tumor altamente celular constituido por células fusiformes monomorfas con núcleos alargados y escasa atipia. El recuento mitótico suele ser bajo.^{1,5,9} Está compuesto por haces entretejidos de células fusiformes que se disponen en fascículos cortos e irregulares que configuran un patrón estoriforme.^{2,5,9} En los puntos de intersección de los haces puede haber un foco de colágeno acelular desde el que parecen irradiarse los haces. A este tipo de crecimiento se le denomina patrón en “rueda de carro”.^{5,9} La celularidad es mayor en el centro del



Foto 1. Placa de 3.5 x 3 cm eritematopardusca, indurada, localizada en glúteo izquierdo.



Foto 2. Placa eritematosa de 15 cm de diámetro.

Tabla 1. Formas clínicas y diagnósticos diferenciales^{15,11}

	MORFEA-LIKE	ATROFODERMIA-LIKE	ANGIOMA-LIKE
Clínica	Placa indurada, blanca o marrón	Placa blanda o deprimida, blanca o marrón	Placa indurada o blanda, rojas o violáceas
Diagnósticos diferenciales	Cicatriz Morfea CBC morfeiforme Dermatofibroma en placa	Atrofodermia Anetodermia	Malformación vascular
Frecuencia	+++	+++	+



Foto 3. Lesión tumoral de 4 x 3 cm eritematopardusca, de superficie abollonada, localizada en glúteo derecho.



Foto 4. Cuando se palpa, la lesión tumoral se aprecia indurada, móvil y de mayor tamaño de lo que se observa.

tumor que en la periferia, donde la invasión se produce a través de proyecciones que remedan “tentáculos” entre los septos del tejido adiposo, constituyendo un patrón en “panal de abejas”. Estas proyecciones son la causa de las recurrencias posquirúrgicas en márgenes aparentemente libres.^{1,9}

En general la epidermis no se invade, pero se puede extender a la misma provocando ulceración. Los anexos dérmicos son rodeados pero no invadidos. La afectación de la fascia, músculo, periostio y hueso constituye un evento tardío.^{1,2,5,9} Las variedades histológicas se resumen en la tabla 2.

Tabla 2. Variantes histopatológicas de DFSP^{2,59}

VARIEDAD	HISTOPATOLOGÍA	CLÍNICA
DFSP mixoide	Degeneración mixoide focal o en gran parte del tumor. Diagnóstico diferencial con otros sarcomas mixoides	Igual clínica y pronóstico que DFSP clásico
DFSP pigmentado (tumor de Bednar)	Células fusiformes en patrón estoriforme intercaladas con células con melanina. CD 34 + s100-	1-5% de todos los DFS. Igual clínica que DFS. Con pigmentación variable. Más frecuente en afroamericanos
DFSP fibrosarcomatoso	Patrón típico en "espinas de pescado". Hiperplasia, abundante atipia, índice mitótico elevado y pérdida focal o completa de expresión de CD34. Componente fibrosarcomatoso variable de 5-75% del tumor	10-20% de los DFSP. Comportamiento biológico más agresivo, crecimiento rápido, mayor índice de recidivas y riesgo de MTS a distancia. Mutaciones del p53 en 60-92% de los casos
DFSP atrófico	La dermis se encuentra reemplazada por una proliferación de células fusiformes. Reducción >50% de la dermis en el área central con respecto a la dermis circundante. La epidermis suele ser normal o levemente atrófica	Placa deprimida con disminución del espesor en la región central evidenciada al presionar los laterales. Igual pronóstico que DFSP clásico. Secreción por las células tumorales de fragmentos de COL1A1 que induce la digestión de la dermis por colagenasas
DFSP con áreas de células gigantes fibroblásticas	Combinación de células fusiformes con células gigantes multinucleadas e histiocitos ocasionales. Puede contener áreas mixoides y espacios sinusoidales	Igual clínica y pronóstico. Considerado por algunos autores como variante juvenil de DFSP
DFSP esclerótico	Gruesos haces de colágeno que representan como mínimo 50% del tumor. Puede observarse empalizada nuclear y se han descrito cuerpos de Verocay	Similar clínica y pronóstico que la variante clásica
DFSP con células granulares	Rara variante donde se observan células fusiformes y células con abundantes gránulos lisosómicos y nucléolo prominente. NK1c3 + s100-	Similar clínica y pronóstico que la variante clásica

Inmunohistoquímica

La expresión inmunohistoquímica de CD34 (antígeno progenitor celular humano) se evidencia en 80-100% de los DFSP^{1,5} (fotos 5 y 6). Es de gran utilidad para el diagnóstico diferencial, principalmente con el dermatofibroma, la cicatriz hipertrófica y queloides donde no se observa expresión.^{1,5} Entre 10 y 20% de los DFSP son negativos para CD34, sobre todo la variante fibrosarcomatosa.¹⁴ Por otro lado, el CD34 puede expresarse en otros sarcomas, como el sarcoma miofibroblástico inflamatorio, miofibrosarcoma, angiosarcoma y sarcoma epiteloide, asimismo es posible que esté presente en lesiones benignas fibrohistiocíticas, como el tumor fibroso solitario, fibroma esclerótico, fibromixoma superficial acral, fibroma digital celular e incluso algunos dermatofibromas. Por lo tanto, actualmente el CD34 se considera menos específico para DFSP.^{1,14}

El factor XIIIa es positivo en la mayoría de los dermatofibromas y negativo en los DFSP, por lo que es un instru-

mento adicional útil para el diagnóstico diferencial. Sin embargo, se debe tener en cuenta que de 10 a 15% de los DFSP pueden presentar algún nivel de expresión.¹

Para distinguir el dermatofibroma del DFSP se han descrito marcadores inmunohistoquímicos adicionales: estromelina III (ST3), apolipoproteína D, nestina y CD 163. El DFSP suele expresar CD34, apolipoproteína D y nestina, y es negativo para ST3, factor XIIIa y CD163^{1,5,14} (tabla 3).

En cuanto a la expresión de nestina, se estima que el DFSP es positivo en 94-100% de los casos. En un trabajo recientemente publicado se observó que 98.6% de los 71 tumores estudiados expresaba nestina, y que una mayor expresión de esta proteína se correlacionaba con tumores de mayor tamaño y con invasión a la fascia muscular o la galea aponeurótica ($p < 0.001$).¹⁴ Asimismo, se evidenció mayor expresión de nestina en tumores de cabeza y cuello con respecto a tumores en tronco, aunque esta diferencia no fue estadísticamente significativa. En seis casos que presentaron áreas con cambios fibrosarcomatosos, se

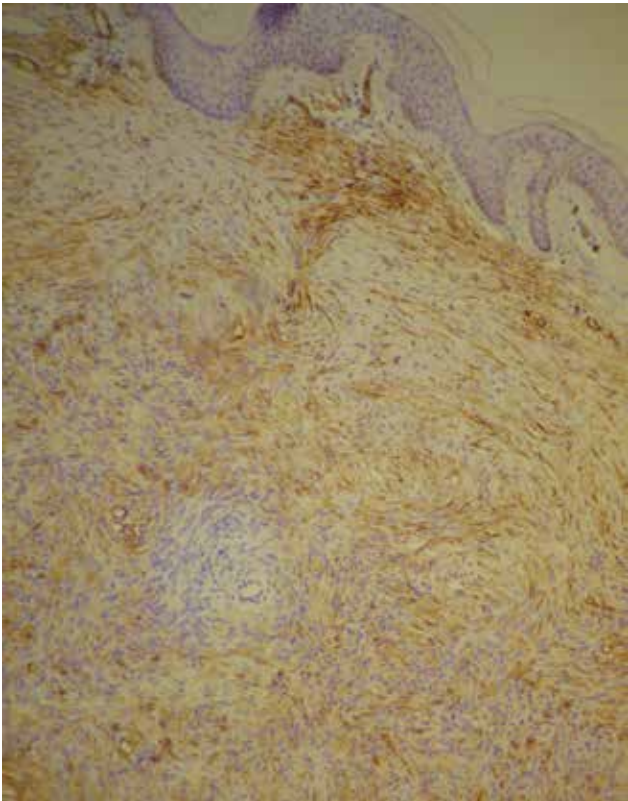


Foto 5. Inmunohistoquímica para cd34, 10x. Se observan células fusiformes cd34 positivas, dispuestas en fascículos arremolinados.

observó expresión de nestina, mientras que en las mismas áreas la tinción con CD34 resultó débil o negativa.¹⁴

Exámenes complementarios

Por su naturaleza infiltrante, los exámenes complementarios de imágenes son útiles para evaluar la extensión lateral y, en particular, la profundidad de la infiltración.¹⁵

La resonancia magnética nuclear (RMN) es útil para determinar la invasión tumoral en profundidad, particularmente en pacientes con recurrencias o tumores de gran tamaño.⁹ Permite la evaluación tumoral exacta prequirúrgica y ayuda al diagnóstico en los casos difíciles.¹⁵ En T1 el DFSP se observa como una lesión hipointensa con respecto al tejido celular subcutáneo, sin embargo, en T2 puede ser difícil de distinguir del tejido adiposo.⁹

La tomografía axial computarizada (TAC) es útil para evaluar la presencia de metástasis pulmonares o ante la sospecha de afectación ósea subyacente.¹⁵

Diagnóstico diferencial

El diagnóstico diferencial clínico del DFSP, cuando se presenta en forma de placa, debe incluir morfea, atrofia de la piel idiopática, cicatrices atróficas, anetodermia, aplasia cutánea

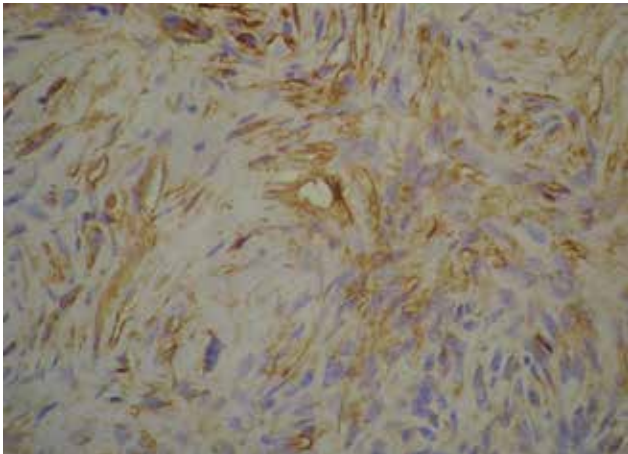


Foto 6. Inmunohistoquímica para cd34, 40x. Se observan a mayor detalle las células fusiformes de núcleos alargados con expresión citoplasmática de cd34.

Tabla 3. Inmunohistoquímica en el DFSP^{15,14}

INMUNOMARCACIÓN	DFSP
Vimentina	Positiva
Apolipoproteína D	Positiva
cd34	Positivo
Factor XIIIa	Negativo
Actina	Positiva focal o negativa
Proteína s100	Negativa
Estromelina III	Negativa
Nestina	Positiva

neal y malformaciones vasculares.^{2,5,11} En estadio tumoral, cuando la lesión es pequeña, con una cicatriz hipertrófica, queloides, dermatofibroma, dermatomiofibroma o leiomioma. En estadios más avanzados puede resultar difícil el diagnóstico diferencial con otros sarcomas.^{5,9,11}

El principal diagnóstico diferencial histológico del DFSP es el dermatofibroma.⁵ En tumores agresivos pueden plantearse otros diagnósticos diferenciales, como el fibrohistiocitoma maligno y fibrosarcoma.¹⁵

Tratamiento y pronóstico

Cirugía convencional

El tratamiento de elección para el DFSP primario o recurrente es el quirúrgico. Es importante la resección completa del tumor en el primer acto quirúrgico, ya que las recurrencias presentan mayor agresividad y conllevan más riesgo de metástasis a distancia.^{16,17}

La cirugía convencional con márgenes conservadores tiene una tasa de recurrencia de 43% (rango 26-60%).^{1,9} Esto se explica por el crecimiento excéntrico del tumor

cuando invade el tejido subcutáneo en forma de pseudópodos o tentáculos desde el foco inicial, lo que clínicamente puede pasar desapercibido si no se realizan estudios complementarios de imágenes, como RMN, o un exhaustivo estudio histopatológico de los márgenes quirúrgicos.¹⁵

Otra opción terapéutica es la resección quirúrgica amplia. Con frecuencia, en la literatura se utiliza el término “márgenes amplios”, pero sin especificar exactamente los centímetros que deben extirparse de tejido sano, éstos varían según distintos autores entre 2 y 5 cm con remoción en bloque tridimensional de piel, tejido celular subcutáneo y fascia muscular.¹⁸ En caso de afectación ósea se debe realizar extirpación de periostio y hueso comprometido.^{5,9} Se hicieron varios estudios con el objetivo de evaluar los márgenes quirúrgicos adecuados para el tratamiento del DFSP. Series de casos tratados con márgenes de 5 cm mostraron recurrencias menores a 5%.^{16,19,20}

Diversos estudios con cirugía convencional con márgenes quirúrgicos de entre 2 y 3 cm han sido publicados, con tasas de recidiva que rondan el 20%.^{9,16} Por tanto, se observó que a mayor margen quirúrgico realizado, las tasas de recidiva son menores. Por otro lado, obtener márgenes tan amplios no suele ser posible, principalmente cuando el tumor afecta rostro, extremidades, o en casos pediátricos. Asimismo, se debe tener en cuenta que al realizar cirugías más amplias, las complicaciones son más frecuentes, con mayor riesgo de sangrado, infecciones y requerimiento de reconstrucciones más complejas, lo que puede asociarse a defectos cosméticos importantes.^{1,16}

En un trabajo recientemente publicado por Kokkinos *et al.*,²¹ se incluyó a 19 pacientes con diagnóstico de DFSP tratados con resección quirúrgica amplia, con márgenes entre 2 y 3 cm sin evidenciar recidivas locales en un periodo de seguimiento de 5-6 años. En su estudio concluyeron que un margen de 2 cm sería adecuado para una resección con márgenes seguros.²¹ Los márgenes recomendados por las guías del National Comprehensive Cancer Network son de 2 a 4 cm.²²

Al tener en cuenta localizaciones especiales, como cabeza y cuello, se observó que tanto el comportamiento del tumor como las tasas de recurrencia local difieren de lo que se presenta en otras ubicaciones. Paradisi *et al.*¹⁸ hicieron una revisión bibliográfica de los DFSP localizados en cabeza y cuello, y aquellos ubicados en el resto del cuerpo. Hallaron una tasa de recidiva posterior a la cirugía convencional de 51.8% de los DFSP situados en cabeza y cuello contra 15.9% en localizaciones distintas de cabeza y cuello. Hersant *et al.*²³ coinciden en que el margen requerido en cabeza y cuello debería ser mayor que en otras localizaciones (3 cm vs. 2.5 cm).

En la tabla 4 se resumen las series de pacientes con DFSP tratados con cirugía convencional entre los años 2000 y 2014.^{12,13,21,24-34}

Cirugía micrográfica de Mohs

La cirugía micrográfica de Mohs (CMM) es la técnica de elección para el tratamiento del DFSP, debido a que evalúa 100% de los márgenes quirúrgicos; de esta forma, permite detectar proyecciones del tumor que de otra manera habrían pasado inadvertidas. Con esta técnica se extirpa la pieza en su totalidad mediante secciones secuenciales horizontales o tangenciales, las muestras se congelan y se tiñen con hematoxilina y eosina.¹⁷ El procedimiento se repite hasta obtener los márgenes libres de lesión. El objetivo de esta técnica es estudiar por completo la pieza quirúrgica para evitar las recurrencias locales, al mismo tiempo que se reduce la resección de tejido sano.^{2,5,9,17,35}

La CMM es de gran utilidad principalmente en las localizaciones de alto riesgo, como las lesiones de cabeza y cuello y en la variedad fibrosarcomatosa, ya que un tratamiento inicial inadecuado puede llevar a recidivas locales, lo que aumenta el riesgo de metástasis a distancia.^{9,16}

La CMM modificada, o slow Mohs, fue descrita por Breuninger en 1988.³⁶ En la técnica de slow Mohs no se analizan cortes en congelación, sino que las secciones son embebidas en parafina, para permitir un estudio más preciso de las células grasas y las células fusiformes de la dermis. La desventaja de esta variante es que requiere más tiempo y conlleva mayor costo que la CMM convencional. En un trabajo publicado por Tan *et al.*³⁷ se aplicó la técnica de slow Mohs en 35 pacientes con DFSP, en los cuales no se presentaron recurrencias locales en 29.5 meses de seguimiento. Asimismo, en dicho estudio se evidenció mayor recurrencia local en DFSP tratados con CMM convencional con respecto a aquellos tratados con slow Mohs. Esa observación se debería a la presencia de pequeños residuos tumorales, los cuales son más difíciles de diferenciar del tejido normal en cortes congelados donde puede alterarse la arquitectura del tejido.^{2,37} La disposición de las células fusiformes del DFSP que se entrelazan con el tejido al infiltrar la dermis y el tejido subcutáneo, así como la presencia de tejido cicatrizal de biopsias o cirugías previas son factores que pueden dificultar el análisis de cortes por congelación.² Por tanto, en casos recidivados con tratamientos quirúrgicos previos la técnica de slow Mohs sería de gran utilidad para identificar prolongaciones tumorales inmersas en tejido cicatrizal.

Tanto en la CMM convencional como en la técnica modificada se puede realizar inmunomarcación con CD34 para optimizar el diagnóstico.^{1,2,37}

Tabla 4. Estudios con cirugía convencional publicados de 2000 a la actualidad^{12,13,21,24-34}

ESTUDIO	AÑO	NÚMERO DE PACIENTES	SEGUIMIENTO (MESES)	NÚMERO DE PACIENTES CON RECURRENCIA LOCAL	TASA DE RECURRENCIA	MARGEN QUIRÚRGICO
Bowne <i>et al.</i> ¹²	2000	159	56.4	34	21	"Resección amplia" (NE)
Stojadinovic <i>et al.</i> ²⁴	2000	17	82.8	0	0	>2cm
Joucdar <i>et al.</i> ²⁵	2001	81	60	14	17.3	5 cm
D'Andrea <i>et al.</i> ²⁶	2001	9	72	0	0	5 cm
D'Andrea <i>et al.</i> ²⁶	2001	5	102	1	20	3 cm
Khatri <i>et al.</i> ²⁷	2003	24	52.8	0	0	"Resección amplia" (NE)
Chang <i>et al.</i> ²⁸	2004	60	58.8	10	16.7	3 cm
DuBay <i>et al.</i> ²⁹	2004	43	52.8	0	0	2 cm
Behbahani <i>et al.</i> ³⁰	2005	34	60	0	0	3 cm
Fiore <i>et al.</i> ¹³	2005	218	98.4	8	3.7	"Resección amplia" (NE)
Monnier <i>et al.</i> ³¹	2006	31	115.2	2	7	>3 cm
Monnier <i>et al.</i> ³¹	2006	35	115.2	15	47	< 3 cm
Popov <i>et al.</i> ³²	2007	40	36	0	0	3 cm
Chien <i>et al.</i> ³³	2007	12	180	2	17	"Resección amplia" (NE)
Stivala <i>et al.</i> ³⁴	2012	59	3-120	2	3	"Resección amplia" (NE)
Kokkinos <i>et al.</i> ²¹	2014	19	67.2	0	0	2-3 cm
Total:		846		88	10.4	

NE: no especificado.

Los estudios hechos con CMM y CMM modificada muestran tasas de recurrencias significativamente menores que los trabajos con cirugía convencional.

Después de hacer una revisión de la literatura hallamos 51 estudios con series de pacientes tratados con CMM desde el año 1978 hasta la actualidad. De un total de 956 pacientes en los que se realizó CMM, diez presentaron recurrencia local, lo que arroja una tasa de 1.04% de recidiva con esta técnica quirúrgica (tabla 5)^{2,15,17,18,27,29,37-45,47,48}

Es importante evaluar la invasión en profundidad, ya que si bien de rutina suele realizarse la resección hasta la fascia muscular, en varios estudios se observó la presencia de invasión muscular e incluso hueso. En el estudio hecho por Gattoni *et al.*⁴⁷ se observó invasión muscular en cuatro de 31 pacientes, mientras que en el trabajo de Snow *et al.*⁴¹ se observó en 29 pacientes con DFSP extensión a la fascia muscular en siete casos, invasión muscular en seis, glándula parótida en tres y hueso en cuatro.

La CMM no sólo presenta menores recurrencias en comparación con la cirugía convencional, sino que también permite respetar la mayor cantidad de tejido sano.³⁵ Hancox *et al.*⁴⁸ publicaron un estudio en 25 pacientes con diagnóstico de DFSP tratados con slow Mohs, en los cuales no se presentaron recurrencias en 10 años. Se evaluó el tamaño del defecto quirúrgico de haber realizado cirugía

convencional con margen de 3 cm comparado con el defecto que obtuvieron con slow Mohs, y se observó que la herida quirúrgica fue 27% menor que si se hubiera hecho cirugía convencional (66.9 cm² vs. 92.2 cm²).⁴⁸

Farmacológico

La proteína de fusión COL1A1-PDGFB se procesa extracelularmente para producir una proteína madura y funcional PDGFB que actúa como un potente mitógeno al unirse a su receptor, el cual posee actividad tirosina-quinasa, y a su vez activa vías de señalización intracelular mediadas por PI3 quinasa y Ras-MAP kinasas.¹⁵ Teniendo en cuenta este mecanismo, en 2006 la FDA aprobó un inhibidor de tirosina-quinasa para el tratamiento del DFSP: el mesilato de imatinib (Gleevec, Novartis Pharmaceuticals, Basilea, Suiza).^{1,49,50}

El mesilato de imatinib, también denominado ST1571, es un inhibidor selectivo de la actividad tirosina quinasa del receptor PDGF, Kit y Abl/Bcr-abl. El mismo fue desarrollado y aprobado por la FDA para el tratamiento de la leucemia mielocítica crónica y tumores del estroma gastrointestinal, y posteriormente aprobado para tratar a pacientes adultos con DFSP irresecable, recurrente o metastásico que no sean candidatos a tratamiento quirúrgico.^{5,49}

El imatinib inhibe la actividad de la proteína PDGFB uniéndose al sitio de unión de ATP requerido para la auto-

Tabla 5. Estudios con cirugía micrográfica de Mohs^{2,15,17,18,27,29,37-45,47,48}

AUTORES	AÑO DEL ESTUDIO	NÚMERO DE PACIENTES	SEGUIMIENTO (MESES)	NÚMERO DE PACIENTES RECURRENCIA	TASA DE RECURRENCIAS
Mikhail y Lynn	1978	2	> 60	0	0
Mohs	1978	7	> 60	0	0
Peters <i>et al.</i>	1982	1	42	0	0
Hess <i>et al.</i>	1985	1	18	0	0
Robinson <i>et al.</i>	1985	4	60	0	0
Hobbs <i>et al.</i>	1988	10	15-91	0	0
Hobbs y Ratz	1988	1	25	0	0
Weber <i>et al.</i>	1988	1	6	0	0
Rockey <i>et al.</i>	1989	1	18	0	0
Goldberg y Maso	1990	1	12	0	0
Breuninger <i>et al.</i>	1994	23	NE	0	0
Parker y Zitelli ³⁸	1995	20	3-105	0	0
Gloster <i>et al.</i>	1996	15	5-96	1	6.6
García <i>et al.</i>	1996	16	NE	0	0
Dawes <i>et al.</i>	1996	24	61	2	8.3
Ratner <i>et al.</i>	1997	50	50	1	2
Hass <i>et al.</i>	1998	1	48	0	0
Hafner <i>et al.</i>	1999	5	NE	0	0
Elgart <i>et al.</i>	1999	1	9	0	0
Clayton <i>et al.</i> ⁴⁰	2000	11	22	0	0
Huether <i>et al.</i>	2001	33	118	3	3.8
Nouri <i>et al.</i>	2002	20	4-216	0	0
Ah-weng <i>et al.</i>	2002	19	21-80	0	0
Khatrri <i>et al.</i> ²⁷	2003	5	84	0	0
Tom <i>et al.</i>	2003	9	43	0	0
Snow <i>et al.</i> ⁴¹	2004	29	60	0	0
Wacker <i>et al.</i>	2004	22	54	0	0
Sei <i>et al.</i>	2004	10	26	0	0
DuBay <i>et al.</i> ²⁹	2004	11	52	0	0
Thornton <i>et al.</i>	2005	10	1-204	0	0
Loss y Zeitouni	2005	5	48-240	0	0
Do <i>et al.</i>	2006	1	24	0	0
Morrison y Lang	2006	1	12	0	0
Thomas y Wood	2007	35	39	0	0
González <i>et al.</i> ⁴²	2008	25	1 a 77	1	4
Gattoni <i>et al.</i> ⁴⁷	2007	31	36	0	0
Cecchi <i>et al.</i>	2007	10	49	0	0
Hafner <i>et al.</i>	2008	70	60	1	1.4
Paradisi <i>et al.</i> ¹⁸	2008	41	> 60	0	0
Hancox <i>et al.</i> ⁴⁸	2008	25	100.8	0	0
Yu <i>et al.</i> ⁴³	2008	5	68	0	0

AUTORES	AÑO DEL ESTUDIO	NÚMERO DE PACIENTES	SEGUIMIENTO (MESES)	NÚMERO DE PACIENTES RECURRENCIA	TASA DE RECURRENCIAS
Nelson y Arlette	2008	44	39.6	0	0
Love <i>et al.</i> ⁴⁴	2009	11	9-168	0	0
Meguerditchian <i>et al.</i>	2010	20	39.6	0	0
Roh <i>et al.</i>	2010	11	24	0	0
Tan <i>et al.</i> ³⁷	2011	35	29.5	0	0
Serra-Guillén <i>et al.</i> ¹⁵	2011	43	34.8	0	0
Galimberti <i>et al.</i> ¹⁷	2012	11	> 60	0	0
Serra-Guillén <i>et al.</i> ⁴⁵	2013	58	NE	0	0
Chaput <i>et al.</i> ²	2014	35	46	0	0
Loghdey <i>et al.</i> ⁴⁶	2014	76	50	1	1.3
Total		956		10	1.04
NE: no especificado.					

fosforilación. Esta unión hace que disminuya la actividad enzimática en las células del DFSP inhibiendo su proliferación. La reducción de la actividad enzimática también induciría la apoptosis de las células tumorales.^{4,49,51,52}

El tratamiento se inicia con dosis de 400 mg/día en ascenso hasta 800 mg/día de acuerdo con la tolerancia al fármaco. Los efectos adversos más frecuentes son náuseas y fatiga. Con menor frecuencia puede producir edemas, vómitos, dolores musculares, rash, diarrea, cefaleas, mielosupresión y toxicidad hepática.^{49,51,52}

En el estudio realizado por McArthur *et al.*⁴⁹ en 2005 se administró imatinib 800 mg/día a diez pacientes con diagnóstico de DFSP, de los cuales ocho presentaban enfermedad localmente avanzada, y dos presentaban enfermedad metastásica. Todos los pacientes con enfermedad localmente avanzada tuvieron respuesta parcial (50%) o completa, mientras que no se observó mejoría en los pacientes con metástasis.⁴⁹

Si bien el imatinib presenta respuesta en DFSP con cambios fibrosarcomatosos, se observó que la duración de la respuesta es menor que en la variante clásica.⁵⁰

Es importante destacar que previamente a la indicación de esta droga se debe constatar la translocación t(17;22), ya que en pacientes que no presenten la proteína de fusión COL1A1-PDGFB no se observa respuesta a la droga.^{1,9,50}

En la literatura se informaron varios casos de DFSP localmente avanzados o metastásicos tratados con imatinib, los cuales se resumen en la tabla 6.^{49,51-58}

El sorafenib (Nexavar, Bayer Healthcare) es una molécula que actúa inhibiendo el B-raf y el factor de crecimiento endotelial vascular (VEGF), la cual se utiliza en el tratamiento de sarcomas. Se usó con buena respuesta en

dosis de 800 mg/día en el caso de un paciente que presentó recidiva local posterior al tratamiento quirúrgico y sistémico con imatinib.⁵⁹ Otros inhibidores de tirosina-kinasa, como el pazopanib, se encuentran en estudio para el tratamiento del DFSP.²

Radioterapia

El DFSP se considera un tumor radiosensible. Al tratarse de un tumor poco frecuente, no hay estudios prospectivos que evalúen la eficacia y las indicaciones apropiadas de tratamiento adyuvante con radioterapia. Sin embargo, se han publicado varios estudios retrospectivos con series de casos de DFSP tratados con cirugía y radioterapia adyuvante, donde se observaron resultados favorables.⁶⁰⁻⁶³ En la bibliografía se presentan tasas de control local de la enfermedad de 80-100% en tratamiento combinado, incluso en pacientes con márgenes positivos o antecedente de recurrencias múltiples. En un estudio realizado por Castle *et al.*⁶² se trató con radioterapia y cirugía a 53 pacientes con DFSP. En 13% de los casos la radioterapia fue preoperatoria, y en el 87% restante el tratamiento radiante se realizó en forma posquirúrgica. Durante el seguimiento se observó una tasa de sobrevida libre de enfermedad de 98% a cinco años y 93% a diez años. Las dosis utilizadas fueron de 50 Gy en tratamiento preoperatorio y de 60-66 Gy en radioterapia posquirúrgica. Por tanto, la radioterapia previa a la cirugía en tumores de gran tamaño sería útil en el control local de la enfermedad.⁶²

La combinación de cirugía con radioterapia se considera un tratamiento válido en casos de DFSP recurrentes, tumores de tamaño mayor a 5 cm, márgenes posquirúrgicos positivos, o si el logro de amplios márgenes implicara

Tabla 6. Tasas de remisión en tratamiento de DFSP con imatinib^{49,51-58}

	NÚMERO DE PACIENTES	ESTADIO TUMORAL	DURACIÓN DE LA TERAPIA (MESES)	RESPUESTA
Maki <i>et al.</i> ⁵¹	2	Metástasis	6	1 RP 1 transitoria RP Luego EP y ME
Rubin <i>et al.</i> ⁵²	1	Metástasis	4	RP RSC
Mitzutani <i>et al.</i> ⁵³	1	Metástasis FS-DFSP	3	RP
Labropoulos	1	Metástasis FS-DFSP	20	RC
McArthur <i>et al.</i> ⁴⁹	10	8 recurrencia local 2 metástasis	0.75-25	4 RC 5 RP 1 EE
Price <i>et al.</i> ⁵⁴	1	Recurrencia local		RP
Mehrany <i>et al.</i> ⁵⁵	1	Recurrencia local	20	RP
Savoia <i>et al.</i> ⁵⁶	1	Recurrencia local	8	RP
Wright <i>et al.</i> ⁵⁷	1	Recurrencia local	5	RP RSC
Lemm <i>et al.</i> ⁵⁸	1	Recurrencia local FS-DFSP	3	RP RSC
Llombart <i>et al.</i>	2	Metástasis recurrencia local	4-12	RP
Han <i>et al.</i>	4	Local avanzado	3-7	RP
Rutkowski <i>et al.</i>	24	Metástasis	3.5-12	9 RC 8 EE 4 EP
Gooskens <i>et al.</i>	3	Local avanzado	6-12	RP
Kerob <i>et al.</i>	25	Recurrencia local	2	9 RC
Stacchiotti <i>et al.</i>	4	Local avanzado Metástasis	4	RP
Rutkowski <i>et al.</i>	15	Metástasis FS-DFSP	18	10 RP 2 EE 3 EP
Total	97			

RC: respuesta completa; RP: respuesta parcial; EP: enfermedad progresiva; ME: muerte por la enfermedad; EE: enfermedad estable; RSC: posterior resolución completa con cirugía convencional.

un defecto funcional o cosmético inaceptable.⁶⁰⁻⁶² Incluso, Sun *et al.* recomiendan el tratamiento adyuvante con radioterapia en forma sistemática para disminuir la recurrencia local.⁶⁰

Las comunicaciones bibliográficas de pacientes con DFSP tratados con radioterapia se resumen en la tabla 7.^{60-62,64,65}

Pronóstico

El DFSP es un tumor localmente agresivo, con alto riesgo de recurrencias locales posteriores a un tratamiento qui-

rúrgico convencional, pero con bajo riesgo de metástasis (1-3%). La diseminación hematógena es rara y las metástasis se localizan preferentemente en pulmón.¹ También se han descrito casos en cerebro, hueso y corazón.^{1,66,67} Más rara aún es la diseminación por vía linfática, por lo que no se considera útil la disección de ganglios linfáticos en forma profiláctica.⁶⁶ En una revisión de la literatura realizada por Rutgers *et al.*⁶⁶ se observó que de 913 casos, sólo 11 de ellos tenían metástasis en ganglios linfáticos regionales. El pronóstico en los casos metastásicos es muy pobre,

Tabla 7. Radioterapia y tasas de recidiva en el tratamiento de DFSP^{60-62,64,65}

	N	SEGUIMIENTO (AÑOS)	RECURRENCIAS CIRUGÍA CONVENCIONAL	RECURRENCIAS CIRUGÍA + RT	TASA (%)
Haas <i>et al.</i> ⁶⁴	38	1 a 22	7/21: 33.3%	3/17	17.7
Ballo <i>et al.</i> ⁶⁵	19	6	NE	1/19	5.3
Sun <i>et al.</i> ⁶⁰	35	4.2	9/24: 37.5%	1/10	10
Dagan <i>et al.</i> ⁶¹	10	1.8-15.4	NE	1/10	10
Castle <i>et al.</i> ⁶²	53	1-23	NE	2/53	4
Total	155			8	5.1

siendo resistentes a la quimioterapia, con una sobrevida estimada de dos años desde el diagnóstico de la enfermedad metastásica.^{67,68}

Los casos de DFSP variante fibrosarcomatosa (DFSP-FS) constituyen 3-20% de todos los DFSP y se asocian a mayor riesgo de desarrollo de recidivas y enfermedad metastásica.⁶⁷ En un estudio recientemente publicado por Liang *et al.*⁶⁷ se realizó una revisión de los casos de DFSP-FS en la literatura. Se observó un riesgo de metástasis de 14.4% en la variante fibrosarcomatosa (vs. 1.1% en el DFSP clásico), recurrencia local de 29.8% en DFSP-FS vs. 13.7% en DFSP y riesgo de muerte de 14.7% en DFSP-FS vs. 0.8% en DFSP clásico.⁶⁷ Otros factores de riesgo de recidiva local del DFSP incluyen un alto índice mitótico, aumento de la celularidad, márgenes <1 mm¹², ubicación en cabeza y cuello⁸ y localización acral^{68,69} (tabla 8).

Las recurrencias locales suelen observarse dentro de los tres años de la primera escisión, aunque también se han descrito recidivas diez años después del primer tratamiento. La US National Comprehensive Cancer Network recomienda un examen clínico total con la inspección del sitio de DFSP primario cada seis a 12 meses, teniendo en cuenta una nueva biopsia de cualquier área sospechosa.²²

Tabla 8. Factores pronóstico^{12,14,23,66-69}

FACTORES PRONÓSTICO DE RECIDIVA LOCAL
Variedad FS-DFSP
Alto índice mitótico
Celularidad aumentada
Márgenes microscópicos <1 mm
Nestina +++
Localización acral
Localización en cabeza y cuello

Conclusiones

El DFSP es un sarcoma cutáneo que si bien raramente metastatiza, presenta gran morbilidad debido a la elevada tasa de recurrencias locales.

La cirugía convencional presenta elevados índices de recidiva, y al utilizar márgenes preestablecidos puede ocasionar la resección innecesaria de tejido sano.

La cirugía micrográfica de Mohs es la técnica de elección en el tratamiento del DFSP, dado que presenta la menor tasa de recidivas con mayor conservación de tejido sano. Tanto la CMM como la técnica de slow Mohs constituyen la primera indicación en tumores de localización en cabeza y cuello, extremidades y lesiones con recurrencias previas.

En tumores de gran tamaño inicialmente inoperables, debe considerarse el tratamiento neoadyuvante con radioterapia o farmacológico con imatinib a fin de reducir el tamaño tumoral.

La combinación de cirugía con radioterapia posoperatoria se considera un tratamiento válido en casos de DFSP recurrentes, tumores de tamaño mayor a 5 cm, márgenes posquirúrgicos positivos, o si el logro de amplios márgenes implicara un defecto funcional o cosmético inaceptable.

REFERENCIAS

1. Llombart, B, Serra-Guillén, C, Monteagudo, C. *et al*, "Dermatofibrosarcoma protuberans: a comprehensive review and update on diagnosis and management", *Semin Diagn Pathol*, 2013, 30: 13-28.
2. Chaput, B, Filleron, T, Le Guellec, S. *et al*, "Dermatofibrosarcoma protuberans: Margins reduction using slow-Mohs micrographic surgery. Experience with 35 patients", *Ann Chir Plast Esthet*, 2014, <http://dx.doi.org/10.1016/j.anplas.2013.11.001>.
3. Boguki, B, Neuhaus, I. y Hurst, EA, "Dermatofibrosarcoma protuberans: a review of the literature", *Dermatol Surg*, 2012, 38 (4): 537-551.
4. Criscione, V.D. y Weinstock, MA, "Descriptive epidemiology of dermatofibrosarcoma protuberans in the United States, 1973 to 2002", *J Am Acad Dermatol*, 2007, junio, 56: 968-973.
5. Marini, MA, Parra, LS, Cordero, A. *et al*, "Dermatofibrosarcoma protuberans", en Marini, MA, Casas, J.G. y Saponaro, AE, *Tumores cutáneos malignos infrecuentes: sarcomas*, Alfaomega, Buenos Aires, 2012, 17-39.

6. Posso-De los Ríos, C.J., Lara-Corrales, I. y Ho, N., "Dermatofibrosarcoma protuberans in pediatric patients: a report of 17 cases", *J Cutan Med Surg*, 2014, 18 (3): 180-185.
7. Tsai, Y.J., Lin, P.Y., Chew, K.Y. et al., "Dermatofibrosarcoma protuberans in children and adolescents: clinical presentation, histology, treatment and review of the literature", *J Plast Reconstr Aesthet Surg*, 2014, doi: 10.1016/j.bjps.2014.05.031.
8. Saeki, H., Ohmatsu, H., Hoashi, T. et al., "Dermatofibrosarcoma protuberans with COL1A1(exon18)-PDGFB(exon 2) fusion transcript", *British Journal of Dermatology*, 2003, 148: 1028-1031.
9. Stamatakis, M., Fylos, A., Siafogianni, A. et al., "Dermatofibrosarcoma protuberans: a rare entity and review of the literature", *JBUON*, 2014, 19 (1): 34-41.
10. Reddy, K.K., Hanke, C.W. y Tierney, E.P., "Malignancy arising within cutaneous tattoos: a case of dermatofibrosarcoma protuberans and review of the literature", *J Drugs Dermatol*, 2011, 10 (8): 837-842.
11. Martin, L., Piette, F., Blanc, P. et al., "Clinical variants of the preprotuberant stage of dermatofibrosarcoma protuberans", *Br J Dermatol*, 2005, 153: 932-936.
12. Bowne, W.B., Antonescu, C.R., Leung, D.H. et al., "Dermatofibrosarcoma protuberans: a clinicopathologic analysis of patients treated and followed at a single institution", *Cancer*, 2000, 88: 2711-2720.
13. Fiore, M., Miceli, R. y Mussi, C., "Dermatofibrosarcoma protuberans treated at a single institution: a surgical disease with a high cure rate", *J Clin Oncol*, 2005, 23: 7669-7675.
14. Serra-Guillén, C., Llombart, B., Nagore, E. et al., "High immunohistochemical nestin expression is associated with greater depth of infiltration in dermatofibrosarcoma protuberans: a study of 71 cases", *J Cutan Pathol*, 2013, 40 (10): 871-878.
15. 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.
16. Pallure, V., Dupin, N. y Guillot, B., "Surgical treatment of Darier-Ferrand Dermatofibrosarcoma: A systematic review", *Dermatol Surg*, 2013, 39: 1417-1433, doi: 10.1111/dsu.12299.
17. Galimberti, G., Pontón Montaña, A., Kowalczyk, A. et al., "Outcomes in 11 patients with dermatofibrosarcoma protuberans treated with Mohs micrographic surgery", *Int J Dermatol*, 2012, 51: 89-93.
18. Paradisi, A., Abeni, D., Rusciani, A. et al., "Dermatofibrosarcoma protuberans: Wide local excision vs. Mohs micrographic surgery", *Cancer Treatment Reviews*, 2008, 34: 728-736.
19. Hollmig, S.T., Sachdev, R., Cockerell, C.J. et al., "Spindle cell neoplasms encountered in dermatologic surgery: a review", *Dermatol Surg*, 2013, 38 (6): 825-850.
20. Lemm, D., Mügge, L.O., Mentzel, T. et al., "Current treatment options in dermatofibrosarcoma protuberans", *J Cancer Res Clin Oncol*, 2009, 135: 653-665.
21. Kokkinos, C., Sorkin, T. y Powell, B., "To Mohs or not to Mohs", *J Plast Reconstr Aesthet Surg*, 2014, 67: 23-26.
22. Bichakjian, C.K., Olencki, T., Alam, M. et al., "Dermatofibrosarcoma protuberans", version 12014, *J Natl Compr Canc Netw*, 2014, junio, 12 (6): 863-868.
23. Hersant, B., May, P., Battistella, M. et al., "Reducing surgical margins in dermatofibrosarcoma protuberans using the pathological analysis technique 'vertical modified technique': a 5-year experience", *J Plast Reconstr Aesthet Surg*, mayo, 2013, 66 (5): 617-622.
24. Stojadinovic, A., Karpoff, H.M., Antonescu, C.R. et al., "Dermatofibrosarcoma protuberans of the head and neck", *Ann Surg Oncol*, 2000, 7(9): 696-704.
25. Joucдар, S., Kismoune, H., Boudjemia, F. et al., "Darier and Ferrand dermatofibrosarcomas retrospective analysis of 81 cases over ten years (1983-1994)", *Ann Chir Plast Esthet*, 2001, 46 (2): 134-140.
26. D'Andrea, F., Voza, A., Brongo, S. et al., "Dermatofibrosarcoma protuberans: experience with 14 cases", *J Eur Acad Dermatol Venereol*, 2001, 15 (5): 427-429.
27. Khatri, V.P., Galante, J.M., Bold, R.J. et al., "Dermatofibrosarcoma protuberans: reappraisal of wide local excision and impact of inadequate initial treatment", *Ann Surg Oncol*, 2003, 10 (9): 1118-1122.
28. Chang, C.K., Jacobs, I.A. y Salti, G.I., "Outcomes of surgery for dermatofibrosarcoma protuberans", *Eur J Surg Oncol*, 2004, 30: 341-345.
29. DuBay, D., Cimmino, V., Lowe, L. et al., "Low recurrence rate after surgery for dermatofibrosarcoma protuberans: a multidisciplinary approach from a single institution", *Cancer*, 2004, 100: 1008-1016.
30. Behbahani, R., Patenotre, P., Capon, N. et al., "To a margin reduction in the dermatofibrosarcomaprotuberans? Retrospective study of 34 cases", *Ann Chir Plast Esthet*, 2005, 50 (3): 179-185.
31. Monnier, D., Vidal, C., Martin, L. et al., "Dermatofibrosarcoma protuberans: a population-based cancer registry descriptive study of 66 consecutive cases diagnosed between 1982 and 2002", *J Eur Acad Dermatol Venereol*, 2006, 20: 1237-1242.
32. Popov, P., Bohling, T., Asko-Seljavaara, S. et al., "Microscopic margins and results of surgery for dermatofibrosarcoma protuberans", *Plast Reconstr Surg*, 2007, 119: 1779-1784.
33. Chien, C.R., Chang, Y.L., Lin, D.T. et al., "Excellent survival of pediatric dermatofibrosarcoma protuberans in Taiwanese", *Pediatr Surg Int*, 2007, 23 (3): 211-214.
34. Stivala, A., Lombardo, G.A.G., Pompili, G. et al., "Dermatofibrosarcoma protuberans: Our experience of 59 cases", *Oncol Lett*, 2012, 4: 1047-1055.
35. Molinari, L., Galimberti, G., Ferrario, D. et al., "Dermatofibrosarcoma protuberans. Cirugía micrográfica de Mohs vs. cirugía convencional", *Piel*, 2011, 26 (10): 532-537.
36. Breuninger, H. y Schaumburg-Lever, G., "Control of excisional margins by conventional histopathological techniques in the treatment of skin tumours. An alternative to Mohs' technique", *J Pathol*, 1988, 154: 167-171.
37. Tan, W.P., Barlow, R.J., Robson, A. et al., "Dermatofibrosarcoma protuberans: 35 patients treated with Mohs micrographic surgery using paraffin sections", *Br J Dermatol*, 2011, 164: 363-366.
38. Parker, T.L. y Zitelli, J.A., "Surgical margins for excision of dermatofibrosarcoma protuberans", *J Am Acad Dermatol*, 1995, 32: 233-236.
39. Dawes, K.W. y Hanke, C.W., "Dermatofibrosarcoma protuberans treated with Mohs micrographic surgery: cure rates and surgical margins", *Dermatol Surg*, 1996, 22 (6): 530-534.
40. Clayton, B.D., Leshin, B., Hitchcock, M.G. et al., "Utility of rush paraffin-embedded tangential sections in the management of cutaneous neoplasms", *Dermatol Surg*, 2000, 26 (7): 671-678.
41. Snow, S.N., Gordon, E.M., Larson, P.O. et al., "Dermatofibrosarcoma protuberans: a report on 29 patients treated by Mohs micrographic surgery with long-term follow-up and review of the literature", *Cancer*, 2004, 101 (1): 28-38.
42. González, A., Marini, M.A., Cordero, A. et al., "La importancia de la técnica micrográfica de Mohs en el tratamiento del dermatofibrosarcoma protuberans", *Acta terap Dermatol*, 2008, 31: 22-29.
43. Yu, W., Tsoukas, M.M., Chapman, S.M. et al., "Surgical treatment for dermatofibrosarcoma protuberans: the Dartmouth experience and literature review", *Ann Plast Surg*, 2008, 60 (3): 288-293.
44. Love, W.E., Keiler, S.A., Tamburro, J.E. et al., "Surgical management of congenital dermatofibrosarcoma protuberans", *J Am Acad Dermatol*, 2009, 61 (6): 1014-1023.
45. Serra-Guillén, C., Llombart, B., Nagore, E. et al., "Positive margins in excised dermatofibrosarcoma protuberans: a study of 58 cases treated with slow-Mohs surgery", *J Eur Acad Dermatol Venereol*, 2013, doi: 10.1111/jdv.12235.
46. Loghdey, S., Varma, S., Rajpara, S.M. et al., "Mohs micrographic surgery for dermatofibrosarcoma protuberans (DFSP): A single centre series of 76 patients treated by frozen section Mohs micrographic surgery with a review of the literature", *J Plast Reconstr Aesthet Surg*, 2014, doi: 10.1016/j.bjps.2014.05.021.
47. Gattoni, M., Tiberio, R., Angeli, L. et al., "Dermatofibrosarcoma protuberans: surgical treatment using the Teubingen technique (31 cases)", *Ann Dermatol Venereol*, 2007, 134 (1): 31-34.

48. Hancox, J.G., Kelley, B. y Greenway, H.T. Jr., "Treatment of dermatofibroma sarcoma protuberans using modified Mohs micrographic surgery: no recurrences and smaller defects", *Dermatol Surg*, 2008, 34 (6): 780-784.
49. McArthur, G.A., Demetri, G.D., Van Oosterom, A. *et al*, "Molecular and clinical analysis of locally advanced dermatofibrosarcoma protuberans treated with imatinib: Imatinib Target Exploration Consortium Study B2225", *J Clin Oncol*, 2005; 23: 866-873.
50. Rutkowski, P., Przybyl, J. y Switaj, T., "Genetics of rare mesenchymal tumors: Implications for targeted treatment in DFSP, ASPS, CCS, GCTB and PECOMA", *Int J Biochem Cell Biol*, 2014, DOI: 10.1016/j.biocel.2014.03.024.
51. Maki, R.G., Awan, R.A., Dixon, R.H. *et al*, "Differential sensitivity to imatinib of 2 patients with metastatic sarcoma arising from dermatofibrosarcoma protuberans", *Int J Cancer*, 2002, 100: 623-626.
52. Rubin, B.P., Schuetz, S.M., Eary, J.F. *et al*, "Molecular targeting of platelet derived growth factor B by imatinib mesylate in a patient with metastatic dermatofibrosarcoma protuberans", *J Clin Oncol*, 2002, 20: 3586-3591.
53. Mizutani, K., Tamada, Y., Hara, K. *et al*, "Imatinib mesylate inhibits the growth of metastatic lung lesions in a patient with dermatofibrosarcoma protuberans", *Br J Dermatol*, 2004, 151: 235-237.
54. Price, V.E., Fletcher, J.A., Zielenska, M. *et al*, "Imatinib mesylate: an attractive alternative in young children with large, surgically challenging dermatofibrosarcoma protuberans", *Pediatr Blood Cancer*, 2005, 44: 1-5.
55. Mehrany, K., Swanson, N., Heinrich, M.C. *et al*, "Dermatofibrosarcoma protuberans: a partial response to imatinib therapy", *Dermatol Surg*, 2006, 32: 456-459.
56. Savoia, P., Ortoncelli, M., Quagliano, P. *et al*, "Imatinib mesylate in the treatment of a large unresectable dermatofibrosarcoma protuberans: a case study", *Dermatol Surg*, 2006, 32: 1097-1102.
57. Wright, T. y Petersen, J.E., "Treatment of recurrent dermatofibrosarcoma protuberans with imatinib mesylate, followed by Mohs micrographic surgery", *Dermatol Surg*, 2007; 33: 741-744.
58. Lemm, D., Muegge, L., Hoeffken, K. *et al*, "Remission with imatinib mesylate treatment in a patient with initially unresectable dermatofibrosarcoma protuberans. A case report", *Oral Maxillofac Surg*, 2008, 12: 209-213.
59. Kamar, F.G., Kairouz, V.F. y Sabri, A.N., "Dermatofibrosarcoma protuberans (DFSP) successfully treated with sorafenib: case report", *Clinical Sarcoma Research*, 2013, 3: 1-5.
60. Sun, L.M., Wang, C.J., Huang, C.C. *et al*, "Dermatofibrosarcoma protuberans: treatment results of 35 cases", *Radiother Oncol*, 2000; 57: 175-181.
61. Dagan, R., Morris, C.G., Zlotecki, R.A. *et al*, "Radiotherapy in the treatment of dermatofibrosarcoma protuberans", *Am J Clin Oncol*, 2005, 28: 537-539.
62. Castle, K.O., Guadagnolo, B.A., Tsai, C.J. *et al*, "Dermatofibrosarcoma protuberans: long term outcomes of 53 patients treated with conservative surgery and radiation therapy", *Int J Radiation Oncol Biol Phys*, 2013, 86 (3): 585-590.
63. Radaelli, S., Stachiotti, S., Casali, P.G. *et al*, "Emerging therapies for adult soft tissue sarcoma", *Expert Rev Anticancer Ther*, 2014, 14 (6): 689-704.
64. Haas, R.L., Keus, R.B., Loftus, B.M. *et al*, "The role of radiotherapy in the local management of dermatofibrosarcoma protuberans. Soft tissue Tumours Working Group", *Eur J Cancer*, 1997, 33: 1055-1060.
65. Ballo, M.T., Zagars, G.K., Pisters, P. *et al*, "The role of radiation therapy in the management of dermatofibrosarcoma protuberans", *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 1998, 40: 823-827.
66. Rutgers, E.J., Kroon, B.B., Albus-Lutter, C.E. *et al*, "Dermatofibrosarcoma protuberans: treatment and prognosis", *Eur J Surg Oncol*, 1992, 18: 241-248.
67. Liang, A.C., Jambusaria-Pahlajani, A., Karia, P.S. *et al*, "A systematic review of outcome data for dermatofibrosarcoma protuberans with and without fibrosarcomatous change", *J Am Acad Dermatol*, 2014, DOI: 10.1016/j.jaad.2014.03.018.
68. Erdem, O., Wyatt, A.J., Lin, E. *et al*, "Dermatofibrosarcoma protuberans treated with wide local excision and followed at a cancer hospital: prognostic significance of clinicopathologic variables", *Am J Dermatopathol*, 2012, 34 (1): 24-34.
69. Kim, M., Huh, C.H., Cho, K.H. *et al*, "A study on the prognostic value of clinical and surgical features of dermatofibrosarcoma protuberans in Korean patients", *J Eur Acad Dermatol Venereol*, 2012, 26 (8): 964-971.