



# ACTAS Derma-Sifiliográficas

Full English text available at  
[www.actasdermo.org](http://www.actasdermo.org)



## REVISIÓN

# Sarcomas cutáneos: directrices para el diagnóstico y tratamiento. Dermatofibrosarcoma protuberans



B. Llombart<sup>a,\*</sup>, C. Serra<sup>a</sup>, C. Requena<sup>a</sup>, M. Alsina<sup>b</sup>,  
D. Morgado-Carrasco<sup>b</sup>, V. Través<sup>c</sup> y O. Sanmartín<sup>a</sup>

<sup>a</sup> Servicio de Dermatología, Instituto Valenciano de Oncología, Valencia, España

<sup>b</sup> Servicio de Dermatología, Hospital Clínic de Barcelona, Universitat de Barcelona, Barcelona, España

<sup>c</sup> Servicio de Anatomía Patológica, Instituto Valenciano de Oncología, Valencia, España

Recibido el 6 de diciembre de 2017; aceptado el 23 de mayo de 2018

Disponible en Internet el 4 de julio de 2018

### PALABRAS CLAVE

Sarcoma;  
Dermatofibrosarcoma  
protuberans;  
Diagnóstico;  
Tratamiento

### KEYWORDS

Sarcoma;  
Dermatofibrosarcoma  
protuberans;  
Diagnosis;  
Treatment

**Resumen** Los sarcomas constituyen un grupo amplio de tumores, muchos de ellos con comportamiento biológico y agresividad diferentes entre sí, que habitualmente requieren un tratamiento multidisciplinario, frecuentemente complejo. El desarrollo en las últimas décadas de la dermatología quirúrgica y oncológica ha permitido que los dermatólogos se conviertan en los especialistas responsables del diagnóstico y tratamiento del cáncer cutáneo. El propósito de este artículo es revisar los principales sarcomas de partes blandas de localización típicamente cutánea.

El dermatofibrosarcoma protuberans es un sarcoma de bajo grado de malignidad, con un crecimiento lento e infiltrativo localmente y escasa capacidad metastásica (<3%). El tratamiento de elección es la cirugía micrográfica de Mohs. Es recomendable solicitar el estudio de la translocación COL1A1-PDGFB cuando existen dudas diagnósticas, y para determinar qué pacientes pueden responder a los fármacos inhibidores de la tirosina quinasa. El imatinib está indicado en el dermatofibrosarcoma protuberans localmente avanzado y metastásico.


© 2018 AEDV. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Todos los derechos reservados.

### Guidelines for Diagnosis and Treatment of Cutaneous Sarcomas: Dermatofibrosarcoma Protuberans

**Abstract** Sarcomas comprise a broad group of tumors, many of whose biological behavior and aggressiveness differ from one type to another. The therapeutic approach is generally multidisciplinary and often complex. Developments in surgical and oncological dermatology during the last few decades have positioned dermatologists as specialists in the diagnosis and treatment of skin cancer. The aim of this article is to review the main soft tissue sarcomas that typically affect the skin. Dermatofibrosarcoma protuberans is a low-grade malignant sarcoma. It exhibits

\* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: [beatriz.llombart@uv.es](mailto:beatriz.llombart@uv.es) (B. Llombart).



slow-growth, is locally invasive, and has low metastatic potential (<3%). Mohs micrographic surgery is the treatment of choice. The *COL1A1-PDGFB* translocation should be analyzed in cases of unclear diagnosis and when it is necessary to identify candidates for tyrosine kinase inhibitors. Imatinib is indicated for the treatment of locally advanced and metastatic dermatofibrosarcoma protuberans.

© 2018 AEDV. Published by Elsevier España, S.L.U. All rights reserved.

## Introducción

Los sarcomas constituyen un grupo amplio y heterogéneo de tumores poco comunes, que habitualmente requieren un tratamiento multidisciplinario, frecuentemente complejo. El desarrollo en las últimas décadas de la dermatología quirúrgica y oncológica ha permitido que los dermatólogos se conviertan en los especialistas responsables del diagnóstico y tratamiento del cáncer cutáneo. Este aspecto es especialmente importante en el caso de los sarcomas de partes blandas localizados en la piel. En la actualidad existen diversas guías de tratamiento de sarcomas, pero que no describen específicamente los sarcomas cutáneos. Además, estas directrices han sido realizadas por expertos en las diversas especialidades que se ven implicados en las diferentes etapas del diagnóstico y tratamiento de los sarcomas (oncólogos, patólogos, radiólogos, traumatólogos, cirujanos generales y plásticos), pero no se ha tenido en cuenta la participación de los dermatólogos. Este hecho es fundamental, ya que en muchas ocasiones el tratamiento de un sarcoma localizado en el retroperitoneo no es extrapolable a un sarcoma localizado en la piel. El objetivo de este artículo es proporcionar unas recomendaciones claras, basadas en la mayor evidencia clínica posible, del manejo de los principales sarcomas cutáneos desde el punto de vista dermatológico que faciliten una buena práctica clínica.

## Generalidades

Los sarcomas constituyen un amplio grupo de tumores, muchos de ellos con comportamiento biológico y agresividad diferentes entre sí. Los sarcomas de partes blandas son un grupo heterogéneo y poco frecuente de tumores malignos de origen mesenquimal, que suponen menos del 1% de todos los tumores malignos del adulto y el 12% de los cánceres de la edad pediátrica<sup>1,2</sup>. La mayor parte de los sarcomas (80%) se originan en los tejidos blandos (entre ellos la piel), mientras que el resto lo hacen en el hueso, y menos frecuentemente, en las vísceras.

El espectro histopatológico de los sarcomas de partes blandas es muy amplio, posiblemente porque las células embrionarias mesenquimales de las que se originan tienen capacidad de diferenciación hacia muchos otros tejidos. La clasificación de la Organización Mundial de la Salud de los sarcomas de partes blandas está basada en el posible origen tisular de las diferentes variedades de tumor, incluyendo entidades tales como el fibrosarcoma, el angiosarcoma, el liposarcoma, el leiomiomasarcoma, el rhabdomiomasarcoma o

el sarcoma sinovial. Esta clasificación contempla más de 100 subtipos histológicos<sup>1,2</sup>.

Los más frecuentes a nivel global son el sarcoma pleomórfico indiferenciado, seguido del liposarcoma, el leiomiomasarcoma y el mixofibrosarcoma. A nivel cutáneo los más frecuentes son el dermatofibrosarcoma protuberans y el sarcoma de Kaposi<sup>3</sup>.

El diagnóstico y clasificación de los sarcomas de partes blandas se realiza en función de su patrón histológico, los hallazgos inmunohistoquímicos y las anomalías citogenéticas asociadas<sup>1,3,4</sup>. La histología continúa siendo el pilar fundamental del diagnóstico, mientras que la inmunohistoquímica permite orientar el origen histogenético del sarcoma. Actualmente también se lleva a cabo el diagnóstico molecular con técnicas de hibridación *in situ* con fluorescencia (FISH), la transcripción inversa y reacción en cadena de la polimerasa (RT-PCR) y la secuenciación, que permiten identificar translocaciones cromosómicas específicas de muchos sarcomas.

Se han desarrollado varios sistemas de gradación y de estadificación de los sarcomas, que tratan de predecir el pronóstico. Los 2 sistemas más utilizados en la actualidad son el de la *Fédération Nationale de Centres de Lutte Contre le Cancer* (FNCLCC) de Francia (tabla 1) y el del *American Joint Committee on Cancer* (AJCC) (tabla 2)<sup>5-7</sup>. El sistema de gradación francés se basa en una valoración de los parámetros de diferenciación histológica, en el número de mitosis y en la presencia de necrosis, mientras que el de la AJCC está basado en el tamaño y localización del tumor (superficial o profundo), la afectación ganglionar, las metástasis y el grado de diferenciación histológica<sup>8,9</sup>.

Los sarcomas de partes blandas tienden más a la diseminación hematológica que a la linfática. De hecho, la afectación ganglionar es poco frecuente, pero puede ser típica de algunas variedades como el rhabdomiomasarcoma, el sarcoma sinovial, el sarcoma de células claras o el sarcoma epitelioides. Los tumores de mal pronóstico por su tamaño, localización profunda o alto grado según FNCLCC originan metástasis generalmente pulmonares, que están presentes al diagnóstico en un 10% de los sarcomas de partes blandas<sup>6</sup>. No obstante, la mayor parte de los sarcomas de partes blandas de interés dermatológico tienen bajo riesgo de diseminación hematológica, a excepción del angiosarcoma y el leiomiomasarcoma subcutáneo (tabla 3)<sup>6</sup>.

El propósito de este artículo es revisar los sarcomas de partes blandas de localización típicamente cutánea, con especial énfasis en el dermatofibrosarcoma protuberans, el sarcoma dérmico pleomórfico, el leiomiomasarcoma, el angiosarcoma y el sarcoma de Kaposi. Otros sarcomas con posible

**Tabla 1** Gradación de sarcomas de partes blandas del sistema de *Fédération National de Centres de Lutte Contre le Cancer*<sup>7</sup>

Parámetros de gradación del Sistema FNCLCC	
Parámetro	Criterio
<i>Diferenciación tumoral</i>	
Puntuación 1	Sarcoma que se parece mucho al tejido mesenquimal del adulto normal
Puntuación 2	Sarcoma en los que el tipo histológico es seguro
Puntuación 3	Sarcomas embrionarios e indiferenciados: sarcomas de tipo incierto
<i>Recuento de mitosis</i>	
Puntuación 1	0-9/10 campos de gran aumento (CGA)
Puntuación 2	10-19/10 CGA
Puntuación 3	20/10 CGA
<i>Necrosis (microscópica)</i>	
Puntuación 1	Ausencia de necrosis
Puntuación 2	Necrosis tumoral del 50% o menos
Puntuación 3	> 50% de necrosis tumoral
<i>Grado histológico</i>	
Grado 1	Puntuación total 2,3
Grado 2	Puntuación total 3, 4
Grado 3	Puntuación total 5, 6

**Tabla 2** Estadificación de los sarcomas de partes blandas (TNM) tomado del *American Joint Committee on Cancer* (AJCC) (7th ed, 2010) versión 2016<sup>5</sup>

Definiciones y sistema de estadificación del <i>American Joint Committee on Cancer</i>				
<i>Tumor primario (T)</i>				
TX: El tumor primario no se puede valorar				
T0: Ausencia de evidencias de tumor primario				
T1: Tumor de 5 cm de diámetro máximo o menos				
T1a: Tumor superficial: localizados por encima de la fascia superficial sin infiltrar la fascia				
T1b: Tumor profundo. Localizados por debajo de la fascia superficial o superficiales a la misma, pero infiltrándola en profundidad				
T2: Tumor de más de 5 cm de diámetro máximo				
T2a: Tumor superficial				
T2b: Tumor profundo				
<i>Ganglios linfáticos regionales (N)</i>				
NX: No se puede valorar los ganglios regionales				
N0: Ausencia de metástasis en ganglios regionales				
N1: Metástasis en ganglios regionales				
<i>Metástasis a distancia (M)</i>				
Mx: No se pueden valorar las metástasis a distancia				
M0: Ausencia de metástasis a distancia				
M1: Metástasis a distancia				
<i>Grado histopatológico</i>				
GX: No se puede valorar el grado				
G1: Bien diferenciado				
G2: Moderadamente diferenciado				
G3: Pobremente diferenciado o indiferenciado				
Estadio	Grado	Tumor primario	Ganglios regionales	Metástasis
IA	G1 o GX	T1a o T1b	N0	M0
IB	G1 o GX	T2a o T2b	N0	M0
IIA	G2 o G3	T1a o T1b	N0	M0
IIB	G2	T2a o T2b	N0	M0
III	Cualquier G	Cualquier T	Cualquier N	M0
IV	Cualquier G	Cualquier T	Cualquier N	M1

**Tabla 3** Principales sarcomas cutáneos clasificados en función del grado histológico junto con la supervivencia aproximada a los 5 años

Tipo histológico	Grado Histológico			Pronóstico Supervivencia 5 años
	I	II	III	
Sarcoma de Kaposi				60-100% depende del estado inmunitario
Dermatofibrosarcoma protuberans				97-100%
Dermatofibrosarcoma-Fibrosarcomatoso				90-95%
Fibrosarcoma congénito				90-100%
Leiomioma				97% dérmico 65% subcutáneo
Liposarcoma				80%
Sarcoma pleomórfico				80-90%
Sarcoma epitelioides				70%
Tumor maligno de la vaina nerviosa periférica				60%
Angiosarcoma				35-40%

localización cutánea, como el sarcoma epitelioides, el tumor maligno de la vaina nerviosa y el liposarcoma se han omitido en esta revisión por su baja frecuencia en la consulta dermatológica.

El presente trabajo no pretende revisar exhaustivamente todos los sarcomas cutáneos y/o superficiales, sino ayudar a orientar al dermatólogo sobre el diagnóstico y tratamiento de las variantes más frecuentes.

## Dermatofibrosarcoma protuberans

### Introducción

El dermatofibrosarcoma protuberans (DFSP) es un sarcoma de la piel, infrecuente, de crecimiento lento, generalmente indolente, que comprende un 5% de todos los sarcomas. Aproximadamente el 80-90% de ellos son de bajo grado y menos del 3% dan lugar a metástasis, pero las recaídas locales son frecuentes debido a su carácter infiltrativo. La extirpación quirúrgica completa es el tratamiento de elección. Los pacientes con DFSP presentan una supervivencia global a los 5 años muy alta (99-100%)<sup>10-12</sup>.

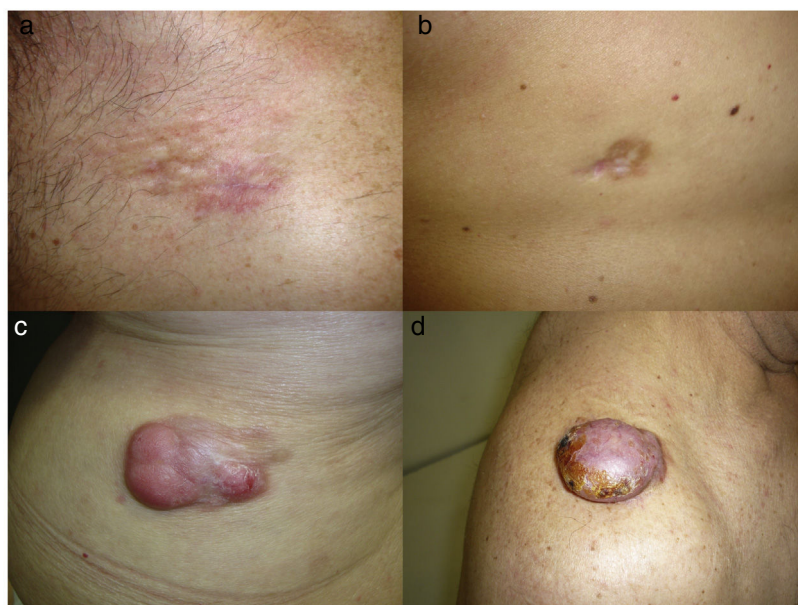
### Epidemiología y diagnóstico clínico

El DFSP representa menos del 0,1% de todos los tumores cutáneos<sup>10</sup>. Su incidencia se ha calculado entre 0,8 y 5 casos por millón de habitantes/año<sup>11</sup>. Aparece más frecuentemente en adultos jóvenes, entre la segunda y la quinta décadas de la vida, aunque puede aparecer a cualquier edad: desde el nacimiento hasta la vejez<sup>13,14</sup>. En cuanto a sexos parece existir una distribución igual entre hombres y mujeres. El DFSP aparece en todas las etnias, pero con una mayor frecuencia en la etnia negra, en especial la variedad pigmentada o tumor de Bednar. La localización más frecuente del DFSP es el tronco<sup>10</sup>, aproximadamente

entre un 50% y un 60% se hallan en esta área. Otras zonas frecuentes son la parte proximal de las extremidades (20-30%) o la región cervicocéfala (10-15%), especialmente el cuero cabelludo, la frente o la fosa supraclavicular<sup>15,16</sup>.

El DFSP aparece como un tumor solitario, de superficie multilobulada y de forma y tamaño variables. La lesión muestra una consistencia muy firme a la palpación, adherido a la piel suprayacente, pero móvil sobre tejidos subyacentes<sup>17</sup>. El aspecto clínico del DFSP depende del tiempo de evolución. Se trata de un tumor de crecimiento muy lento, habiéndose descrito casos de más de 50 años hasta su diagnóstico<sup>18</sup>. En su inicio suele presentarse como una placa única, firme, indurada asintomática, de coloración violácea, roja-marronácea o rosada, de consistencia dura y adherida a la piel, pero no a planos profundos (figs. 1 a y b)<sup>19</sup>. Con los años la placa puede mantenerse estable durante un largo periodo de tiempo, o crecer lentamente, o entrar en una fase de crecimiento rápido desarrollando múltiples nódulos, de ahí su nombre de protuberans (figs. 1 c y d). No obstante, en series amplias se ha descrito que la mitad de los casos muestran ya una morfología protuberante desde su inicio<sup>20</sup>. Las lesiones en placa se han descrito en DFSP que simulan placas de morfea, otras deprimidas que parecen lesiones de atrofodermia y otras placas eritematosas o violáceas que recuerdan a un hemangioma. En el adulto la forma más frecuente de presentación es el de una placa de gran tamaño con múltiples nódulos en su superficie. En el niño se presentan más comúnmente en las formas no protuberans, como placa de morfea, y en los casos congénitos como placa de atrofodermia o tipo malformación vascular.

El tamaño de la lesión es variable y depende del periodo transcurrido hasta su diagnóstico que, en ocasiones, es muy tardío. Normalmente suele tener un tamaño de 2 a 5 cm de diámetro, aunque se han descrito casos gigantes de un tamaño superior a 20 cm<sup>10,13,15,16</sup>. La sospecha clínica del DFSP debe confirmarse mediante biopsia antes de realizar la cirugía.



**Figura 1** a: Dermatofibrosarcoma protuberans en placa localizado en la región clavicular tipo placa morfeiforme; b: dermatofibrosarcoma protuberans en placa en la espalda tipo placa atrófica; c: dermatofibrosarcoma protuberans multinodular en la zona lumbar; d: Dermatofibrosarcoma protuberans tipo nodular en el hombro.

### Diagnóstico histológico

Es imprescindible para el diagnóstico realizar una biopsia que incluya tejido celular subcutáneo. En el estudio histológico se observa una tumoración mal delimitada que infiltra difusamente toda la dermis y se extiende al tejido celular subcutáneo (figs. 2 a, b y c), formada por una proliferación densa y uniforme de células fusiformes, monomorfas de núcleo alargado, con presencia de colágeno intercelular y de pequeños capilares. Las células fusiformes se disponen en fascículos cortos entrelazados, arremolinados, siguiendo un patrón que habitualmente se denomina estoriforme. En algunas zonas las células irradian desde un foco central acelular, fibroso, dando una imagen característica en rueda de carro<sup>17</sup>.

En el DFSP las células neoplásicas muestran poco pleomorfismo y la actividad mitótica es baja, habitualmente de menos de 2 mitosis por 10 campos a gran aumento. La densidad celular del DFSP es mayor en la zona central que en la periferia del tumor, mostrando esta última zona unos bordes infiltrativos en las dermis y en el tejido celular subcutáneo. El DFSP característicamente infiltra el tejido celular subcutáneo con proyecciones digitiformes en forma de tentáculos, que pueden llegar a gran distancia de la parte central del tumor. La expansión lateral y en profundidad de estos cordones irregulares de células fusiformes puede ser considerable, y en ocasiones asemejarse al tejido conectivo fibroso<sup>16</sup>. Este hecho puede ser la causa de recurrencias después de una resección que parecía adecuada.

Se han definido distintos subtipos clínico-patológicos de DFSP (tabla 4)<sup>21-28</sup>. La variante histológica con peor pronóstico es el DFSP con componente de fibrosarcoma (DFSP-FS), que se presenta en aproximadamente entre el 10% y el 20% de los casos<sup>29</sup>. Hay que sospechar esta transformación

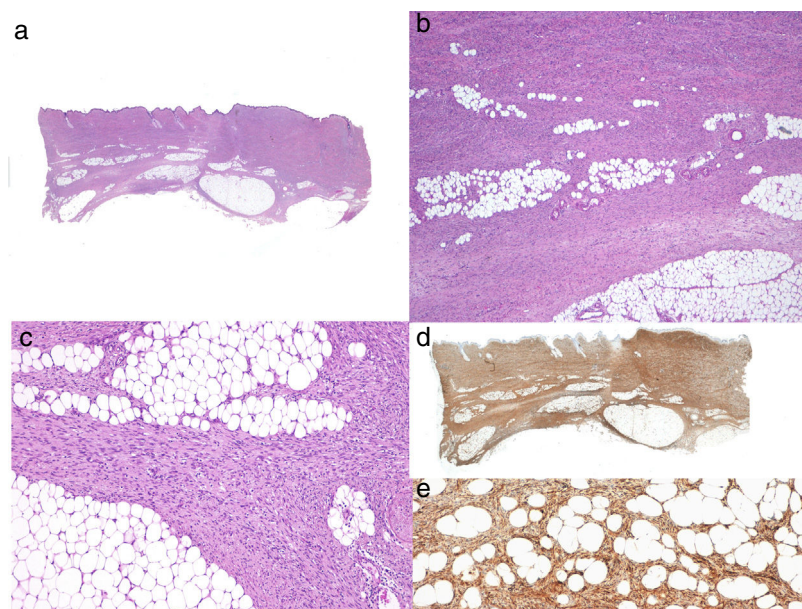
**Tabla 4** Dermatofibrosarcoma protuberans (DFSP): subtipos histológicos

Atrófico
DFSP de células granulares
Esclerosante o esclerótico
Fibroblastoma de células gigantes o variedad infantil
Tumor de Bednar o DFSP pigmentado
Fibrosarcomatoso
Mioide
Mixoide
Subcutáneo

fibrosarcomatosa ante lesiones de gran tamaño, de rápido crecimiento y que infiltran el músculo<sup>15</sup>.

Es importante que el patólogo describa en el informe anatomopatológico las áreas de FS por su implicación pronóstica, puesto que la mayoría de los autores encuentran que las zonas del FS están relacionadas con una mayor tendencia a la recidiva y a las metástasis<sup>30,31</sup>. Las áreas del FS pueden ocupar desde un 5% hasta un 90% del tumor. El componente de FS se distingue por una proliferación de células fusiformes más densamente celular que las áreas de DFSP convencional, dispuestas en fascículos alargados, que interseccionan en varios ángulos, creando un patrón en espina de pescado. La transición entre los 2 componentes puede ser gradual o abrupta. El componente fibrosarcomatoso presenta una infiltración más compresiva. Asimismo, estas zonas fibrosarcomatosas muestran un mayor número de mitosis y atipia celular que el DFSP clásico.

Ante la sospecha histológica de un DFSP es recomendable realizar un estudio inmunohistoquímico dirigido a descartar otros tumores de características histológicas parecidas. El hallazgo inmunohistoquímico más característico del DFSP es



**Figura 2** Histología típica de un dermatofibrosarcoma protuberans. a: Panorámica con hematoxilina eosina; b y c: infiltración dérmica e hipodérmica por el tumor; d: panorámica de la tinción intensamente positiva con CD34; e: detalle de las células fusiformes entre los adipocitos que muestran tinción intensa de CD34.

la positividad para el anticuerpo CD34 con una expresión que manifiesta entre un 80% y un 100% de las células neoplásicas (figs. 2 d y e)<sup>10,32</sup>. Sin embargo, la ausencia de este marcador no excluye su diagnóstico. De hecho, la expresión del CD34 puede ser débil o ausente en las zonas de FS, y sirve como marcador para reconocer estas áreas<sup>29,33</sup>. El CD34 también es muy útil tras la cirugía, para asegurar que los márgenes de extirpación están libres de tumoración, diferenciando entre células neoplásicas (CD34 positivas) y los fibroblastos de la dermis sana adyacente (CD34 negativos)<sup>34</sup> y para distinguir entre neoplasia residual y tejido cicatricial en los casos de DFSP recidivantes<sup>35</sup>. No obstante, como con cualquier otro marcador inmunohistoquímico, la expresión de CD34 no es exclusiva de las células neoplásicas del DFSP, y se ha descrito también en células de otros tumores benignos y malignos (tumor fibroso solitario, hamartoma dendrocítico dérmico, lipoma de células fusiformes, angiosarcoma, fibroma esclerótico, sarcoma epitelioides, nevus del tejido conectivo fibroblástico).

Ante la sospecha clínica de DFSP, pero con una histología que no apoya este diagnóstico, es recomendable realizar una nueva biopsia<sup>36</sup> (fig. 3).

## Estudio molecular

El DFSP presenta una translocación genética característica en la que están implicados 2 genes: el gen del factor de crecimiento derivado de las plaquetas (*PDGFB*) (22q13.1) y el gen del colágeno I alpha 1 (*COL1A1*) (17q22), cuya fusión origina un nuevo gen quimérico con capacidad transformante.

La presencia en el DFSP del gen de fusión *COL1A1-PDGFB* puede demostrarse en el tumor por la técnica de FISH o biología molecular aislando ARN del tumor y utilizando el procedimiento de la RT-PCR. El gen

quimérico *COL1A1-PDGFB* está presente en el 90% de los DFSP<sup>33,37-39</sup>. Por tanto, la detección del gen de fusión *COL1A1-PDGFB* confirma el diagnóstico de DFSP, pero su ausencia no lo excluye.

El gen de fusión *COL1A1-PDGFB* se ha encontrado en todas las variantes clínico-patológicas, confirmando que todas ellas corresponden a una entidad tumoral única, si bien presentan diverso fenotipo microscópico<sup>33</sup>.

La determinación de la t(17;22) por FISH o RT-PCR no es necesaria para el diagnóstico de la mayoría de los casos de DFSP. Sin embargo, dado el carácter específico de esta translocación el estudio molecular es muy útil y recomendable cuando hay dudas diagnósticas y, en el contexto de enfermedad avanzada, para determinar qué pacientes pueden responder a los fármacos inhibidores de la tirosina quinasa. La técnica de FISH es más sensible y se debe recomendar como primera prueba diagnóstica. La RT-PCR se debe solicitar en casos de FISH no valorables o negativos.

## Estadificación

Los DFSP superficiales que no están clínicamente fijados a planos profundos no necesitan ningún estudio de imagen. Cuando se sospecha la afectación local de planos profundos (afectación de fascia o músculo) la resonancia magnética es el estudio preoperatorio de elección (fig. 3)<sup>40</sup>. Recomendamos esta prueba en tumores grandes con extensa afectación en profundidad, casos recidivados y en localización anatómica comprometida (cabeza y cuello)<sup>41</sup>.

Dada la baja frecuencia de metástasis (<3%), no es necesario ningún estudio de extensión, salvo el guiado por síntomas<sup>36,42</sup>. En pacientes con enfermedad recurrente y para DFSP con áreas de FS es conveniente realizar una TAC pulmonar. El pulmón es la localización más frecuente de las

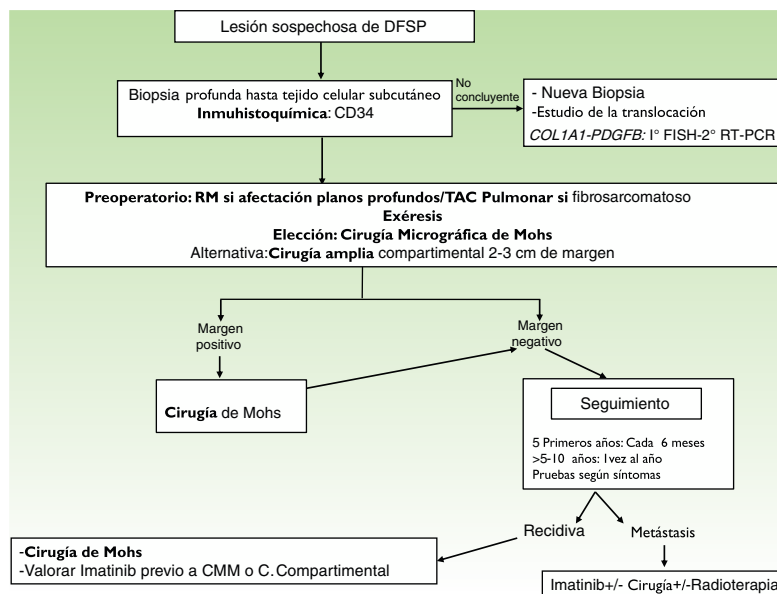


Figura 3 Algoritmo de manejo del dermatofibrosarcoma protuberans.

metástasis<sup>43</sup>, aunque también se han descrito metástasis en el cerebro, el hueso, abdominopélvicas y en el corazón.

Al igual que la mayoría de sarcomas, la diseminación del DFSP a ganglios linfáticos regionales es un hecho excepcional, siendo hasta 3 veces menos frecuentes que la visceral. De manera excepcional se han publicado diseminaciones mixtas (hematógena y linfática)<sup>44,45</sup>. En caso que se produzca la diseminación ganglionar o hematógena el pronóstico empeora drásticamente, con una supervivencia de menos de 2 años tras el diagnóstico de las metástasis<sup>16</sup>.

## Tratamiento

### Tatamiento quirúrgico

La extirpación quirúrgica completa es el tratamiento de elección para el DFSP. La infiltración grasa del DFSP a modo de proyecciones digitiformes le confiere una arquitectura muy asimétrica. Estas extensiones pueden no ser apreciables clínicamente y pueden incluso pasar desapercibidas en el estudio histológico convencional si no se examina la totalidad de los bordes laterales y profundos de la pieza quirúrgica<sup>46</sup>. Recientemente varios estudios comparan la cirugía convencional con amplios márgenes y la cirugía micrográfica de Mohs (CMM)<sup>47,48</sup>, demostrando que con la CMM se consigue un porcentaje de recurrencias mucho menor (30% cirugía convencional vs. 3% CMM), y por otro lado disminuye el defecto resultante tras la cirugía (10,7 cm de media tras cirugía convencional vs. 8,8 cm tras CMM) preservando una mayor cantidad de tejido sano<sup>47</sup>. En conclusión, actualmente se recomienda la CMM como tratamiento de elección (nivel de evidencia 1 B) (fig. 3). La variante de cirugía de Mohs más aceptada es la denominada *slow Mohs* o Mohs diferido (estudio en parafina), pero también se han empleado otras variedades como la técnica de Breuninger, *complete circumferential peripheral and deep margin*

*assessment* (evaluación completa del margen circunferencial periférico y profundo) o histología en 3D en secciones en parafina<sup>36,49,50</sup>. El mínimo margen de escisión debe ser de 1 cm llegando en profundidad hasta la fascia, sin ser necesario su extirpación en la primera etapa.

En los hospitales donde no es posible realizar CMM y no se pueda remitir a los pacientes es aconsejable realizar el procedimiento estándar con cirugía convencional, tomando un margen de resección de 2-3 cm, llegando en profundidad hasta la fascia (fig. 3)<sup>51-55</sup>. En las lesiones recurrentes las localizaciones complicadas, como cabeza y cuello, o en los subtipos histológicos poco usuales o más agresivos (DFSP-FS) es imprescindible realizar CMM.

Independientemente de la técnica empleada la resección quirúrgica debe ser siempre meticulosamente planeada, dependiendo del tamaño del tumor, la localización y el subtipo histológico. Es muy importante asegurarse la exéresis completa del tumor antes de cualquier procedimiento de reconstrucción, especialmente si se va a realizar una plastia.

### Radioterapia

No hay ensayos clínicos respecto al papel complementario de la radioterapia. La radioterapia jamás exime de realizar una cirugía adecuada, y no está indicada tras la cirugía con márgenes libres<sup>42</sup>. La radioterapia ha sido empleada de manera anecdótica en casos donde la cirugía suponía una gran deformidad cosmética o funcional, o más frecuentemente, después del tratamiento quirúrgico con márgenes positivos<sup>56-59</sup>. Sin embargo, las series publicadas incluyen un escaso número de pacientes y poco tiempo de seguimiento, y la mayoría de estos trabajos están realizados antes de la introducción de la terapia con imatinib. En nuestra experiencia, ante un DFSP con márgenes positivos es imprescindible realizar CMM y no aplicar radioterapia. En nuestro servicio

hemos tratado 240 DFSP con CMM, 3 casos recurrieron y se resolvieron con una nueva cirugía, no siendo necesaria la utilización de radioterapia en ningún caso. Además, en aquellos pacientes a los que se les ha administrado radioterapia es obligado revisar la zona periódicamente, pues se han descrito progresiones de DFSP convencionales a DFSP-FS tras este tratamiento<sup>60,61</sup>, y existe la posibilidad de inducir otro sarcoma en la zona irradiada. En conclusión, la radioterapia se debe reservar para casos realmente excepcionales, únicamente como tratamiento paliativo a nivel local en DFSP irreseccables o en pacientes con DFSP metastásico.

### Tratamiento sistémico

El DFSP no es sensible a la quimioterapia convencional para sarcomas de partes blandas, por lo que debe no utilizarse al menos en primera línea<sup>42</sup>.

Está aprobado el uso del imatinib mesilato en Europa para el tratamiento de tumores primarios inoperables, enfermedad local recurrente inoperable y DFSP metastásico<sup>62,63</sup>. Es recomendable la detección del gen de fusión *COL1A1-PDGFB* antes de comenzar el tratamiento con imatinib, ya que este fármaco actúa por fijación competitiva en el receptor PDGF de las células tumorales, bloqueando su actividad tirosina quinasa. El imatinib parece beneficioso como tratamiento neoadyuvante en casos localmente avanzados con lesiones muy extensas y difíciles de intervenir, con la finalidad de disminuir el tamaño tumoral y facilitar la cirugía. Se han descrito respuestas parciales en el 50-80% de las series<sup>63-66</sup>. Es recomendable comenzar el tratamiento con 400 mg día, pues ha demostrado la misma eficacia que las dosis más altas, y son mucho mejor toleradas. En caso de ausencia de respuesta subir la dosis a 600-800 mg. La duración óptima del tratamiento neoadyuvante no está bien definida, pero el efecto máximo se consigue alrededor del 5.º-6.º mes. En los pacientes tratados con imatinib es difícil valorar en la histología de algunas zonas la presencia o ausencia del tumor, por lo que es recomendable realizar técnicas inmunohistoquímicas y de biología molecular. Nuevos fármacos inhibidores tirosina quinasa (sunitib, sorafenib y pazopanib) están siendo utilizados en casos de resistencia al imatinib<sup>67-69</sup>.

### Seguimiento

No es necesario ningún estudio de extensión durante el seguimiento, salvo el guiado por los síntomas. Se debe realizar exámenes clínicos cada 6 meses durante 5 años para la detección precoz de posibles recidivas locales (fig. 3). Se aconseja, a partir de entonces, intervalos anuales hasta el décimo año después de la cirugía<sup>36</sup>. La mayoría de las recurrencias ocurren durante los primeros 3 años después de la cirugía, pero se han descrito recidivas mucho más tardías.

En algunas ocasiones las pruebas de imagen mediante RM local pueden ser beneficiosas en el seguimiento de DFSP recurrentes o DFSP-FS, o en aquellos casos en los que la cirugía haya sido compleja (> 2 etapas CMM) o lesiones localizadas en la cabeza y el cuello.

### Conclusión

Los sarcomas cutáneos representan una parte importante de la dermatología oncológica. El dermatólogo tiene un papel fundamental en el abordaje integral del paciente con DFSP.

### Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

### Bibliografía

1. Fletcher CD. Recently characterized soft tissue tumors that bring biologic insight. *Mod Pathol*. 2014;27 Suppl 1:S98-112.
2. Fletcher CDM, Bridge JA, Hogendoorn PCW, Mertens F. *World Health Organization Classification of tumours of soft tissue and bone*. 4th ed Lyon: IARC Press; 2013.
3. Patt JC, Haines N. Soft tissue sarcomas in skin: Presentations and management. *Semin Oncol*. 2016;43:413-8.
4. Compton LA, Doyle LA. Advances in the genetic characterization of cutaneous mesenchymal neoplasms: Implications for tumor classification and novel diagnostic markers. *Surg Pathol Clin*. 2017;10:299-317.
5. Greene FL, Page DL, Fleming ID, Fritz A, Balch CM, Haller DG, et al. *American Joint Committee on Cancer: AJCC cancer staging manual*. 6th ed New York, NY, USA: Springer; 2002. p. 157-64.
6. Deyrup AT, Weiss SW. Grading of soft tissue sarcomas: The challenge of providing precise information in an imprecise world. *Histopathology*. 2006;48:42-50.
7. Coindre JM, Trojani M, Contesso G, David M, Rouesse J, Bui NB, et al. Reproducibility of a histopathologic grading system for adult soft tissue sarcoma. *Cancer*. 1986;58:306-9.
8. Edge SB, Compton CC. The American Joint Committee on Cancer: The 7th edition of the AJCC cancer staging manual and the future of TNM. *Ann Surg Oncol*. 2010;17:1471-4.
9. Fletcher CD. The evolving classification of soft tissue tumours - an update based on the new 2013 WHO classification. *Histopathology*. 2014;64:2-11.
10. Gloster HM Jr. Dermatofibrosarcoma protuberans. *J Am Acad Dermatol*. 1996;35 3 Pt 1:355-74.
11. Criscione VD, Weinstock MA. Descriptive epidemiology of dermatofibrosarcoma protuberans in the United States, 1973 to 2002. *J Am Acad Dermatol*. 2007;56:968-73.
12. Reshadi H, Rouhani A, Mohajerzadeh S, Moosa M, Elmi A. Prevalence of malignant soft tissue tumors in extremities: an epidemiological study in syria. *Arch Bone Jt Surg*. 2014;2:106-10.
13. Sanmartin O, Llombart B, Lopez-Guerrero JA, Serra C, Requena C, Guillen C. Dermatofibrosarcoma protuberans. *Actas Dermosifiliogr*. 2007;98:77-87.
14. Llombart B, Serra-Guillen C, Monteagudo C, Lopez Guerrero JA, Sanmartin O. Dermatofibrosarcoma protuberans: A comprehensive review and update on diagnosis and management. *Semin Diagn Pathol*. 2013;30:13-28.
15. Llombart B, Monteagudo C, Sanmartin O, Lopez-Guerrero JA, Serra-Guillen C, Poveda A, et al. Dermatofibrosarcoma protuberans: A clinicopathological, immunohistochemical, genetic (COL1A1-PDGFB), and therapeutic study of low-grade versus high-grade (fibrosarcomatous) tumors. *J Am Acad Dermatol*. 2011;65:564-75.
16. Serra-Guillen C, Llombart B, Sanmartin O. Dermatofibrosarcoma protuberans. *Actas Dermosifiliogr*. 2012;103:762-77.
17. Taylor HB, Helwig EB. Dermatofibrosarcoma protuberans. A study of 115 cases. *Cancer*. 1962;15:717-25.



18. Rutgers EJ, Kroon BB, Albus-Lutter CE, Gortzak E. Dermatofibrosarcoma protuberans: Treatment and prognosis. *Eur J Surg Oncol.* 1992;18:241–8.
19. Lambert WC, Abramovits W, Gonzalez-Sevra A, Souchon E, Schwartz RA, Little WP Jr. Dermatofibrosarcoma non-protuberans: Description and report of five cases of a morpheiform variant of dermatofibrosarcoma. *J Surg Oncol.* 1985;28:7–11.
20. Martin L, Piette F, Blanc P, Mortier L, Avril MF, Delaunay MM, et al. Clinical variants of the preprotuberant stage of dermatofibrosarcoma protuberans. *Br J Dermatol.* 2005;153:932–6.
21. Dupree WB, Langloss JM, Weiss SW. Pigmented dermatofibrosarcoma protuberans (Bednar tumor). A pathologic, ultrastructural, and immunohistochemical study. *Am J Surg Pathol.* 1985;9:630–9.
22. Shmookler BM, Enzinger FM, Weiss SW. Giant cell fibroblastoma. A juvenile form of dermatofibrosarcoma protuberans. *Cancer.* 1989;64:2154–61.
23. Zelger BW, Ofner D, Zelger BG. Atrophic variants of dermatofibroma and dermatofibrosarcoma protuberans. *Histopathology.* 1995;26:519–27.
24. Orlandi A, Bianchi L, Spagnoli LG. Myxoid dermatofibrosarcoma protuberans: morphological, ultrastructural and immunohistochemical features. *J Cutan Pathol.* 1998;25:386–93.
25. Diaz-Cascajo C. Myoid differentiation in dermatofibrosarcoma protuberans and its fibrosarcomatous variant. *J Cutan Pathol.* 1997;24:197–8.
26. Diaz-Cascajo C, Weyers W, Borghi S. Sclerosing dermatofibrosarcoma protuberans. *J Cutan Pathol.* 1998;25:440–4.
27. Banerjee SS, Harris M, Eyden BP, Hamid BN. Granular cell variant of dermatofibrosarcoma protuberans. *Histopathology.* 1990;17:375–8.
28. Llombart B, Serra-Guillen C, Rubio L, Nagore E, Requena C, Traves V, et al. Subcutaneous dermatofibrosarcoma protuberans, a rare subtype with predilection for the head: A retrospective series of 18 cases. *J Am Acad Dermatol.* 2017;77:503–11 e1.
29. Mentzel T, Beham A, Katenkamp D, Dei Tos AP, Fletcher CD. Fibrosarcomatous (“high-grade”) dermatofibrosarcoma protuberans: clinicopathologic and immunohistochemical study of a series of 41 cases with emphasis on prognostic significance. *Am J Surg Pathol.* 1998;22:576–87.
30. Abbott JJ, Oliveira AM, Nascimento AG. The prognostic significance of fibrosarcomatous transformation in dermatofibrosarcoma protuberans. *Am J Surg Pathol.* 2006;30:436–43.
31. Bowne WB, Antonescu CR, Leung DH, Katz SC, Hawkins WG, Woodruff JM, et al. Dermatofibrosarcoma protuberans: A clinicopathologic analysis of patients treated and followed at a single institution. *Cancer.* 2000;88:2711–20.
32. Cohen PR, Rapin RP, Farhood AI. Dermatofibroma and dermatofibrosarcoma protuberans: Differential expression of CD34 and factor XIIIa. *Am J Dermatopathol.* 1994;16:573–4.
33. Llombart B, Sanmartin O, Lopez-Guerrero JA, Monteagudo C, Serra C, Requena C, et al. Dermatofibrosarcoma protuberans: Clinical, pathological, and genetic (COL1A1-PDGFB) study with therapeutic implications. *Histopathology.* 2009;54:860–72.
34. Jimenez FJ, Grichnik JM, Buchanan MD, Clark RE. Immunohistochemical margin control applied to Mohs micrographic surgical excision of dermatofibrosarcoma protuberans. *J Dermatol Surg Oncol.* 1994;20:687–9.
35. Prieto VG, Reed JA, Shea CR. CD34 immunoreactivity distinguishes between scar tissue and residual tumor in re-excisional specimens of dermatofibrosarcoma protuberans. *J Cutan Pathol.* 1994;21:324–9.
36. Saiag P, Grob JJ, Lebbe C, Malvey J, del Marmol V, Pehamberger H, et al. Diagnosis and treatment of dermatofibrosarcoma protuberans. European consensus-based interdisciplinary guideline. *Eur J Cancer.* 2015;51:2604–8.
37. Llombart B, Sanmartin O, Lopez-Guerrero JA, Monteagudo C, Calabug S, Botella R, et al. Analysis of the COL1A1-PDGFB fusion gene in a case of dermatofibrosarcoma protuberans with a fibrosarcoma component. *Actas Dermosifiliogr.* 2006;97:337–41.
38. Salgado R, Llombart B, Pujol RM, Fernandez-Serra A, Sanmartin O, Toll A, et al. Molecular diagnosis of dermatofibrosarcoma protuberans: A comparison between reverse transcriptase-polymerase chain reaction and fluorescence in situ hybridization methodologies. *Genes Chromosomes Cancer.* 2011;50:510–7.
39. Patel KU, Szabo SS, Hernandez VS, Prieto VG, Abruzzo LV, Lazar AJ, et al. Dermatofibrosarcoma protuberans COL1A1-PDGFB fusion is identified in virtually all dermatofibrosarcoma protuberans cases when investigated by newly developed multiplex reverse transcription polymerase chain reaction and fluorescence in situ hybridization assays. *Hum Pathol.* 2008;39:184–93.
40. Serra-Guillen C, Sanmartin O, Llombart B, Nagore E, Deltoro C, Martin I, et al. Correlation between preoperative magnetic resonance imaging and surgical margins with modified Mohs for dermatofibrosarcoma protuberans. *Dermatol Surg.* 2011;37:1638–45.
41. MacFarlane D, Shah K, Wysong A, Wortsman X, Humphreys TR. The role of imaging in the management of patients with non-melanoma skin cancer: Diagnostic modalities and applications. *J Am Acad Dermatol.* 2017;76:579–88.
42. Garcia del Muro X, Martin J, Maurel J, Cubedo R, Bague S, de Alava E, et al. Soft tissue sarcomas: Clinical practice guidelines. *Med Clin (Barc).* 2011;136:408, e1–8.
43. Bonnabeau RC Jr, Stoughton WB, Armanious AW, Cuono CB, Mossburg WL, Lancaster JR. Dermatofibrosarcoma protuberans. Report of a case with pulmonary metastasis and multiple intrathoracic recurrences. *Oncology.* 1974;29:1–12.
44. D’Ambrosio Rosso GM, Barbazza R, Calabro S, Degli Angeli G, Dal Farra F, Puccetti C. Dermatofibrosarcoma protuberans with pulmonary and lymph node metastasis. Description of a case and review of the literature. *G Ital Dermatol Venereol.* 1984;119:345–50.
45. Kahn LB, Saxe N, Gordon W. Dermatofibrosarcoma protuberans with lymph node and pulmonary metastases. *Arch Dermatol.* 1978;114:599–601.
46. Hobbs ER, Wheeland RG, Bailin PL, Ratz JL, Yetman RJ, Zins JE. Treatment of dermatofibrosarcoma protuberans with Mohs micrographic surgery. *Ann Surg.* 1988;207:102–7.
47. Lowe GC, Onajin O, Baum CL, Otley CC, Arpey CJ, Roenigk RK, et al. A comparison of Mohs micrographic surgery and wide local excision for treatment of dermatofibrosarcoma protuberans with long-term follow-up: The Mayo Clinic experience. *Dermatol Surg.* 2017;43:98–106.
48. Veronese F, Boggio P, Tiberio R, Gattoni M, Fava P, Caliendo V, et al. Wide local excision vs Mohs tubingen technique in the treatment of dermatofibrosarcoma protuberans: A two-centre retrospective study and literature review. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2017;31:2069–76.
49. Irarrazaval I, Redondo P. Three-dimensional histology for dermatofibrosarcoma protuberans: Case series and surgical technique. *J Am Acad Dermatol.* 2012;67:991–6.
50. Serra-Guillen C, Llombart B, Nagore E, Guillen C, Requena C, Traves V, et al. Mohs micrographic surgery in dermatofibrosarcoma protuberans allows tumour clearance with smaller margins and greater preservation of healthy tissue compared with conventional surgery: A study of 74 primary cases. *Br J Dermatol.* 2015;172:1303–7.
51. DuBay D, Cimmino V, Lowe L, Johnson TM, Sondak VK. Low recurrence rate after surgery for dermatofibrosarcoma protuberans: A multidisciplinary approach from a single institution. *Cancer.* 2004;100:1008–16.

52. Gloster HM Jr, Harris KR, Roenigk RK. A comparison between Mohs micrographic surgery and wide surgical excision for the treatment of dermatofibrosarcoma protuberans. *J Am Acad Dermatol.* 1996;35:82–7.
53. Kimmel Z, Ratner D, Kim JY, Wayne JD, Rademaker AW, Alam M. Peripheral excision margins for dermatofibrosarcoma protuberans: a meta-analysis of spatial data. *Ann Surg Oncol.* 2007;14:2113–20.
54. Stojadinovic A, Karpoff HM, Antonescu CR, Shah JP, Singh B, Spiro RH, et al. Dermatofibrosarcoma protuberans of the head and neck. *Ann Surg Oncol.* 2000;7:696–704.
55. Farma JM, Ammori JB, Zager JS, Marzban SS, Bui MM, Bichakjian CK, et al. Dermatofibrosarcoma protuberans: How wide should we resect? *Ann Surg Oncol.* 2010;17:2112–8.
56. Suit H, Spiro I, Mankin HJ, Efirid J, Rosenberg AE. Radiation in management of patients with dermatofibrosarcoma protuberans. *J Clin Oncol.* 1996;14:2365–9.
57. Ballo MT, Zagars GK, Pisters P, Pollack A. The role of radiation therapy in the management of dermatofibrosarcoma protuberans. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 1998;40:823–7.
58. Sun LM, Wang CJ, Huang CC, Leung SW, Chen HC, Fang FM, et al. Dermatofibrosarcoma protuberans: Treatment results of 35 cases. *Radiother Oncol.* 2000;57:175–81.
59. Lindner NJ, Scarborough MT, Powell GJ, Spanier S, Enneking WF. Revision surgery in dermatofibrosarcoma protuberans of the trunk and extremities. *Eur J Surg Oncol.* 1999;25:392–7.
60. Wrotnowski U, Cooper PH, Shmookler BM. Fibrosarcomatous change in dermatofibrosarcoma protuberans. *Am J Surg Pathol.* 1988;12:287–93.
61. Argiris A, Dardoufas C, Aroni K. Radiotherapy induced soft tissue sarcoma: An unusual case of a dermatofibrosarcoma protuberans. *Clin Oncol (R Coll Radiol).* 1995;7:59–61.
62. McArthur GA, Demetri GD, van Oosterom A, Heinrich MC, Debiec-Rychter M, Corless CL, et al. Molecular and clinical analysis of locally advanced dermatofibrosarcoma protuberans treated with imatinib: Imatinib Target Exploration Consortium Study B2225. *J Clin Oncol.* 2005;23:866–73.
63. Rutkowski P, Van Glabbeke M, Rankin CJ, Ruka W, Rubin BP, Debiec-Rychter M, et al. Imatinib mesylate in advanced dermatofibrosarcoma protuberans: pooled analysis of two phase II clinical trials. *J Clin Oncol.* 2010;28:1772–9.
64. Ugurel S, Mentzel T, Utikal J, Helmbold P, Mohr P, Pfohler C, et al. Neoadjuvant imatinib in advanced primary or locally recurrent dermatofibrosarcoma protuberans: A multicenter phase II DeCOG trial with long-term follow-up. *Clin Cancer Res.* 2014;20:499–510.
65. Stacchiotti S, Pantaleo MA, Negri T, Astolfi A, Tazzari M, Dagrada GP, et al. Efficacy and biological activity of imatinib in metastatic dermatofibrosarcoma protuberans (DFSP). *Clin Cancer Res.* 2016;22:837–46.
66. Zhu JH, Li QW, Xiao WH, Sun JZ, Wang RL, Lu JY. Advanced dermatofibrosarcoma protuberans treated with imatinib mesylate. *Zhonghua Zhong Liu Za Zhi.* 2011;33:470–2.
67. Fu Y, Kang H, Zhao H, Hu J, Zhang H, Li X, et al. Sunitinib for patients with locally advanced or distantly metastatic dermatofibrosarcoma protuberans but resistant to imatinib. *Int J Clin Exp Med.* 2015;8:8288–94.
68. Miyagawa T, Kadono T, Kimura T, Saigusa R, Yoshizaki A, Miyagaki T, et al. Pazopanib induced a partial response in a patient with metastatic fibrosarcomatous dermatofibrosarcoma protuberans without genetic translocations resistant to mesna, doxorubicin, ifosfamide and dacarbazine chemotherapy and gemcitabine-docetaxel chemotherapy. *J Dermatol.* 2017;44, e21–e2.
69. Kamar FG, Kairouz VF, Sabri AN. Dermatofibrosarcoma protuberans (DFSP) successfully treated with sorafenib: Case report. *Clin Sarcoma Res.* 2013;3:5.