

Dermatofibrosarcoma protuberans recidivante: Respuesta terapéutica a Imatinib.

GILDA MANCINI¹, MARTYER HERNÁNDEZ¹, NISA VALENTINA MORANTE¹, ROSMARY MARTÍN², ELDA GIANANTE², JOSÉ SARDI², ELIZABETH BALL², CAROLINA REBOSO².

Resumen

El dermatofibrosarcoma protuberans (DFSP) es un tumor de las partes blandas, de malignidad intermedia, invasor local y bajo poder metastásico. Se presenta como una placa, nódulo o tumor de crecimiento lento. Histológicamente es un tumor de células fusiformes y monomorfas, dispuestas en un patrón estoriforme, que además, infiltra la dermis profunda y el panículo adiposo. El tratamiento de elección es la extirpación quirúrgica, con márgenes amplios. Las tasas de recurrencia reportadas son entre 10% y 20%. La radioterapia se recomienda para tumores "irreseccables" o recurrentes. La presencia de la translocación cromosómica t (17-22) permite proponer el uso de mesilato de imatinib, para DFSP avanzados, recurrentes o metastásicos. Se presentan dos pacientes con DFSP recidivante tratado con mesilato de imatinib con una buena respuesta terapéutica y sin recidiva durante el período de seguimiento.

Palabras clave: dermatofibrosarcoma protuberans; tumor; mesilato de imatinib.

Recurrent Dermatofibrosarcoma Protuberans: Therapeutic Response to Imatinib

Abstract

Dermatofibrosarcoma protuberans (DFSP) is a soft tissue tumor of intermediate malignancy, a local invader that rarely led to a metastasis. It appears as a plaque, nodule or slow growing tumor. Histologically is a tumor of monomorphic spindle cells arranged in a storiform growth pattern, infiltrating the dermis and adipose tissue. The treatment of choice is surgical excision with wide margins. The reported recurrence rates are between 10% and 20%. Radiotherapy is recommended for "unresectable" or recurrent tumors. The presence of the chromosomal translocation t (17-22) allows proposing the use of imatinib mesylate, for advanced, recurrent or metastatic DFSP. Herewith, we present two patients with recurrent DFSP I treated with imatinib mesylate with a good therapeutic response and no recurrence during the follow-up.

Key words: dermatofibrosarcoma protuberans; tumor; imatinib mesylate.

1. Dermatólogo. Servicio de dermatología Hospital Universitario de Caracas. Universidad Central de Venezuela.

2. Dermatólogo. Docente del Posgrado de Dermatología. Hospital Universitario de Caracas- UCV

2. Internista-Oncólogo Instituto de Hemato-Oncología. Universidad Central de Venezuela.

Autor para correspondencia:
Gilda Mancini
Correo electrónico:
gildamancini@yahoo.com

Introducción

El dermatofibrosarcoma protuberans (DFSP) fue descrito por primera vez en 1890 por Taylor como un tumor sarcomatoso que recordaba un queloide¹. En 1924, Darier y Ferrand lo reconocen como una entidad propia². En 1925, Hoffman hace referencia a la tendencia de este tumor a desarrollar nódulos protuberantes en su superficie y acuña el nombre de "tumor de Darier-Ferrand o dermatofibrosarcoma protuberans"³.

Se trata de una neoplasia maligna dérmica o del mesénquima subcutáneo, de malignidad intermedia, cuyo diagnóstico suele ser difícil de establecer, ya que en ocasiones se confunde con

cicatrices o quistes. Se caracteriza por ser invasor local, con bajo potencial para producir metástasis, pero tiene un alto grado de recidivas (30-50%) después de la exéresis simple, por lo que, se recomienda, generalmente, una intervención con márgenes amplios.^{4,5}

Los tratamientos complementarios incluyen la quimioterapia y/o la radioterapia. Ensayos clínicos recientes han apoyado el uso de mesilato de imatinib para el tratamiento del DFSP.⁶

A continuación se describen dos casos clínicos, de pacientes que presentaron tumores recidivantes en cuero cabelludo, a pesar de la exéresis amplia y que respondieron al tratamiento con imatinib.

Caso 1

Paciente masculino de 31 años de edad, con diagnóstico de DFSP en el cuero cabelludo desde los 16 años de edad. Fue intervenido en varias oportunidades por recidivas. En octubre de 2010, aparece la pápula eritematosa, pruriginosa, con aumento progresivo de tamaño. Al examen físico, se observó un tumor eritematoso, bilobulado, irregularmente redondeado, con superficie brillante, lisa, con telangiectasias, de 3 cm de

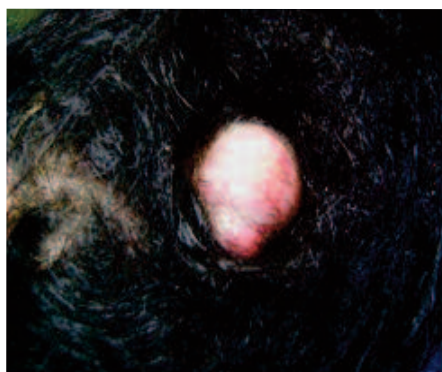
diámetro, consistencia blanda, doloroso y localizado en la región temporo-occipital (Figura 1).

Otros dos de similares características de 1 y 2 cm de diámetro, respectivamente, localizados en la región parietal izquierda. Una placa alopecica, de color piel, atrófica, lisa, brillante, de bordes definidos, irregularmente ovalada, en número de 2, una de 9 x 6 cm y otra 4 x 4 cm, en región coronal y temporal (Figura 2).

Se planteó el diagnóstico de DFSP recidivante. Se realizó exéresis con márgenes amplios (Figura 3). La histopatología reportó un tumor de células fusiformes monomorfas dispuestas en fascículos cortos, infiltrando panículo adiposo (Figura 4), y áreas focales de aspecto sarcomatoso (Figura 5), compatibles con DFSP.

En el estudio inmunohistoquímico se observó positivo de las células tumorales para vimentina y CD34 confirmándose el diagnóstico (Figura 6).

Radiografía de cráneo y tomografía axial computarizada (TAC) de cráneo, tórax, abdomen y pelvis sin lesiones.



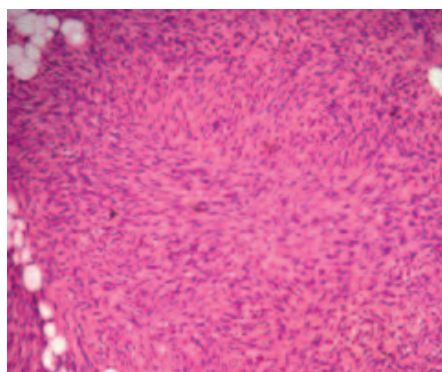
Figuras 1: Tumor en el cuero cabelludo



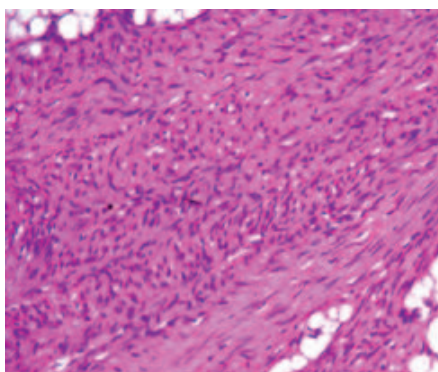
Figuras 2: Tumor en el cuero cabelludo



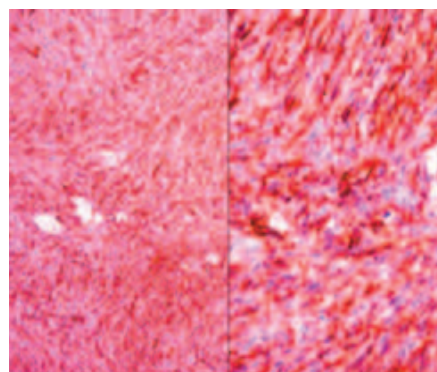
Figuras 3: Post exéresis



Figuras 4: H-E 10x. Tumor de células monomorfas fusiformes, que forman fascículos con patrón estoriforme



Figuras 5: H-E 20x. Áreas focales aspecto sarcomatoso



Figuras 6: Inmunohistoquímica: positivo para vimentina y CD34

Caso 2

Paciente masculino de 18 años de edad quien refiere aparición de nódulo en la región parietal derecha a los 16 años, posterior a un traumatismo, con aumento progresivo de tamaño. La lesión fue extirpada y el estudio histopatológico reportó DFSP. A los tres meses reaparece el nódulo por lo que es referido a nuestro centro.

Al examen físico, se observó un tumor de 2 cm de diámetro, redondeado, eritematovioláceo, con superficie lisa, brillante, con telangiectasias, consistencia blanda, no doloroso, localizado en la región temporooccipital izquierda, con una cicatriz hipertrófica adyacente (Figura 7).

Se realizó la extirpación quirúrgica de la lesión con márgenes amplios (Figura 8).

El estudio histopatológico reportó tumor infiltrante de células fusiformes de disposición estoriforme, que rodea folículos pilosos e infiltra el panículo adiposo con patrón en panal de abeja, característico de dermatofibrosarcoma protuberans (Figura 9 y 10).

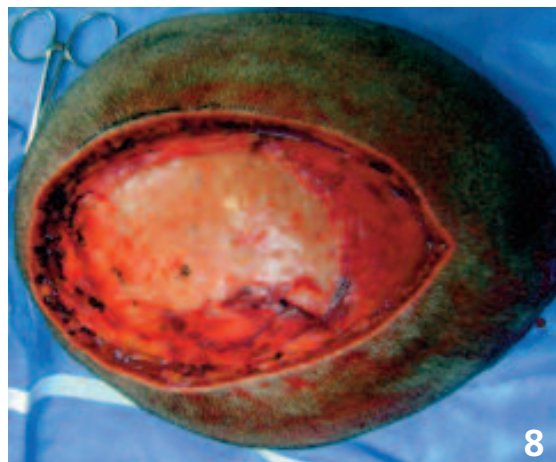
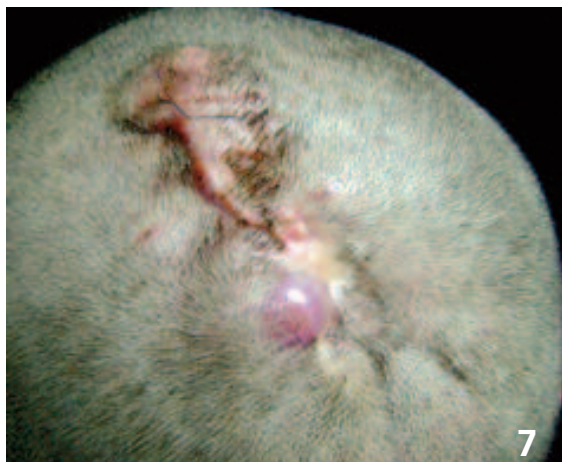
En el estudio inmunohistoquímico se observó positivo de las células tumorales para vimentina y CD34. Se realizó radiografía de cráneo, en la que no se observaron cambios a nivel óseo y TAC de cráneo, tórax, abdomen y pelvis sin lesiones.

En ambos casos la exéresis quirúrgica fue amplia y la histopatología reportó márgenes libres de tumor. Sin embargo, en el caso 1 persistían otras dos lesiones tumorales que no fueron extirpadas.

Se discuten los casos con el Servicio de Oncología médica y se decidió iniciar tratamiento con imatinib a dosis de 400 mg. cada 12 horas.

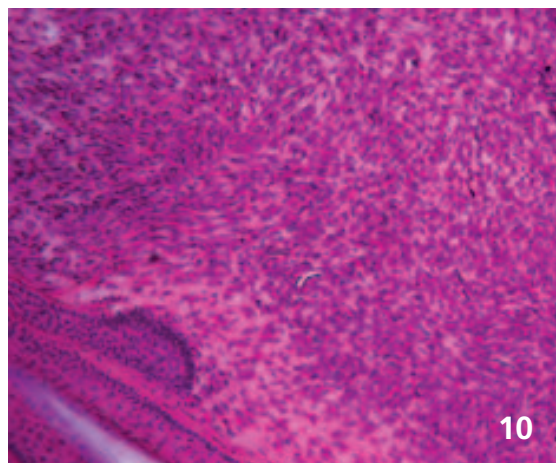
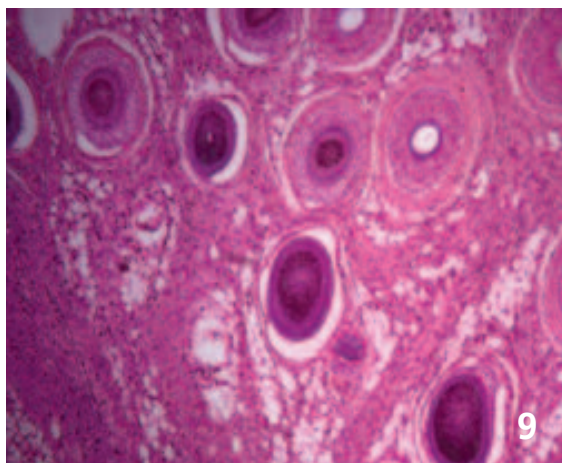
En el caso 1, se observó la desaparición de los dos tumores no extirpados y el paciente tomó el tratamiento durante dos años, sin aparición de recidivas.

En el caso 2, el paciente fue seguido solo durante un período de seis meses, durante los cuales no se observó recidiva. El paciente no acudió a controles sucesivos.



Figuras 7:
Paciente masculino de 18 años con tumor en el cuero cabelludo.

Figuras 8:
Exéresis del tumor



Figuras 9:
H-E 4x. Tumor de células fusiformes

Figuras 10:
H-E 10x. Patrón estoriforme

Discusión

El DFSP es una neoplasia maligna de la dermis o del mesénquima subcutáneo, de extirpe fibrohistiocítica, de comportamiento biológico e invasor local, bajo potencial metastásico y un alto grado de recidivas después de la extirpación simple. En general se recomienda una extirpación amplia, con márgenes de 3 cm o más y que en profundidad se extienda a aponeurosis y/o periostio.⁴

El tumor es poco frecuente, representa 0,1% de las neoplasias malignas y entre 2% y 6% de todos los sarcomas de tejidos blandos^{4,5}. Tiene una incidencia de 4,2 a 4,5 por millón de habitantes por año, se observa con mayor frecuencia en pacientes de raza afrodescendiente. Afecta al sexo masculino, predominantemente, con una relación de 3/2 y es más frecuente entre los 20 y 50 años, coincide en edad y sexo con los casos presentados en este reporte.^{4,5}

Entre 10% y 20% de los casos existe el antecedente de traumatismos, por lo que se ha planteado como un factor desencadenante^{4,5}. Uno de los pacientes refería el antecedente de traumatismo en cuero cabelludo. Se localiza en tronco (50-60%), extremidades (30%) y raramente en la cabeza y el cuello (10-15%)^{4,5}. De modo que los casos presentaban una localización poco frecuente.

Clínicamente se presenta como un tumor solitario de crecimiento lento, pero infiltrante, con alta tasa de recidiva local. Se inicia como una placa o nódulo multilobulado exofítico, color piel o eritematoso a rojo azulado, puede alcanzar hasta 5 cm de diámetro o más. En ocasiones es doloroso, puede ulcerarse o invadir tejidos más profundos.

Histológicamente se observan células fusiformes, con escaso pleomorfismo, dispuestas en capas que invaden el tejido adiposo, dan el aspecto de panal de abejas⁶. Esto explica la alta tasa de recidivas luego de la cirugía convencional.

El diagnóstico histológico en ocasiones es difícil y en estos casos es necesario realizar un estudio inmunohistoquímico para diferenciarlo de dermatofibromas atípicos y de otros sarcomas. La inmunohistoquímica es definitiva para establecer el diagnóstico. El antígeno CD34 se expresa entre 50% y 90% de los casos, además de vimentina^{5,7}.

Desde la década de los 90 se describieron diferentes anomalías citogenéticas en el DFSP. La presencia de cromosomas en anillos supernumerarios es la más característica⁸. Se demostró que el cromosoma en anillo se originaba del cromosoma 22 y contenía secuencias de los cromosomas 17 y 22⁹. Más adelante, se confirmó que la anomalía genética característica de los cromosomas en anillo del DFSP es la "translocación" cromosómica no balanceada t(17;22), con pérdida del material genético en el cromosoma 17 y ganancia en el cromosoma 2; esta "translocación" no está limitada a los cromosomas en anillo.¹⁰

Mediante el método FISH, se demostró que la región de ruptura en esta "translocación" t(17;22) afecta normalmente al exón 2 del gen del factor de crecimiento derivado de plaquetas beta (PDGFβ), localizado en el cromosoma 22q13.1, que se fusiona con el gen del la cadena alfa-1 del colágeno 1 (COL1A1) localizado en el cromosoma 17q21-22.¹¹

El resultado de esta fusión quimérica es una proteína de fusión COL1A1-PDGFβ, que se procesa en el plano extracelular hasta transformarse en PDGFβ completamente maduro y funcional. El PDGF liberado es capaz de inducir un estímulo mitógeno mediante la activación de su receptor. En todos los casos, el gen COL1A1 se expresa con gran intensidad, actúa como inductor de la transcripción génica. Por lo tanto, el producto de fusión COL1A1-PDGFβ induce una activación del receptor PDGFβR, mediante la producción autocrina y paracrina.¹²

Tradicionalmente, los tratamientos complementarios a la extirpación quirúrgica en el DFSP, incluyen la quimioterapia y/o la radioterapia, con los que se ha obtenido éxito en el manejo de las recurrencias y/o la enfermedad metastásica⁶. Sin embargo, con un mayor conocimiento sobre los mecanismos que explican el crecimiento del DFSP, a saber, la "translocación" cromosómica t(17-22), el potencial de la terapéutica médica adaptada es una posibilidad.

Los ensayos clínicos recientes han apoyado el uso de imatinib mesilato para el tratamiento del DFSP que presenten esta "translocación" t(17:22) (aproximadamente 65% de los tumores)^{13,14}. El mesilato de imatinib es una droga antineoplásica, desarrollada a finales de 1990 por Lydon, pero no es sino hasta el año 2001 cuando la FDA aprueba su uso para leucemia mieloide crónica¹³. Es un potente inhibidor de moléculas de señalización, que inhibe específicamente la autofosforilación de cinasas BCR-ABL, c-Kit y factor de crecimiento derivado de plaquetas (PDGF), con efecto antiproliferativo e inductor de la apoptosis, siendo este último el principal mecanismo de acción en el DFSP.^{13,14}

Su indicación fundamental es para el tratamiento de la leucemia mieloide crónica y los tumores del estroma gastrointestinal¹⁵. En dermatología se ha utilizado en el tratamiento de mastocitosis sistémica, síndrome hipereosinofílico y DFSP.¹⁵

Hasta el año 2014 se reportaron 199 casos de DFSP tratados con imatinib¹⁶. La tasa total de respuesta (completa, parcial o enfermedad estable) es de 65% en los estudios de fase II¹⁶. Las dosis recomendadas incluyen 400 mg/día, 400 mg BID y 800 mg/día. La duración de la terapia adyuvante varía de 2 meses a 2 años, mientras que la duración de la terapia neoadyuvante es guiada de acuerdo con la respuesta del tumor a la terapia.¹⁶

Las directrices actuales de la Red Nacional Integral del Cáncer (NCCN, por sus siglas en inglés) recomiendan imatinib en pacientes

adultos con márgenes quirúrgicos positivos después de la resección, enfermedad recurrente en áreas funcionales y cosméticas y para la enfermedad metastásica¹⁷. A pesar de que la escisión quirúrgica es el tratamiento de elección, los pacientes con tumores localmente avanzados no susceptibles a este procedimiento se han beneficiado del tratamiento con imatinib.^{14,15,16}

Los casos reportados en el presente trabajo cumplían con las indicaciones recomendadas para el uso de mesilato de imatinib. Es una droga bien tolerada, de administración vía oral. La mayoría de los efectos adversos reportados son leves a moderados, aunque 5,4 % de los pacientes tienen que suspenderlo por sus efectos adversos¹⁵. Los efectos adversos más frecuentemente reportados incluyen: náusea, vómitos, diarrea, edema y calambres musculares¹⁵. Los pacientes reportados en el presente trabajo no reportaron efectos adversos.

En conclusión, se presentan dos casos de DFSP recidivante después de tratamiento quirúrgico que recibieron tratamiento con mesilato de imatinib con buena respuesta durante el período de seguimiento. Se trata de la primera experiencia en nuestra institución y el primer reporte de caso en Venezuela.

Debe resaltarse que el tratamiento de estos pacientes requiere un manejo multidisciplinario que incluya al dermatólogo, al cirujano y en los casos de enfermedad recurrente, muy extensa, refractaria o metastásica, se requiere la integración del médico oncólogo al equipo multidisciplinario. ●

Referencias

1. Taylor RW. Sarcomatous tumor resembling in some respects keloids. *J Cutaneous and Genito-Urinary Disorders*. 1890;8:384
2. Darier J, Ferrand M. Dermatofibromes progressifs et recidivants ou fibrosarcomes de la peau. *Ann Dermatol Syph*. 1924;5:545-562
3. Hoffman E. Über das knollentreibende fibrosarkom der haut Dermatofibrosarkoma protuberans. *Dermat Ztschr*. 1925;43:1-28
4. Buck D, Kim J, Alam M, Rawlani V, Johnson S, Connor C et al. Multidisciplinary approach to the management of dermatofibrosarcoma protuberans. *J Am Acad Dermatol* 2012;67(5):861-866
5. Sanmartín O, Lombart B, López-Guerrero JA, Serra C, Requena C, et al. Dermatofibrosarcoma protuberans. *Actas Dermosifiliogr* 2007;98:77-87.
6. Labropoulos S, Razis E. Imatinib in the treatment of dermatofibrosarcoma protuberans. *Targets & Therapy*. 2007;1(4) 347-353.
7. Pérez OG, Solarz H, Amante H, Woscoff A. Dermatofibrosarcoma protuberans: actualización inmunohistoquímica. *Dermatol. Argent* 2008;14:220-24
8. Mandahl N, Heim S, Wilen H, Rydholm A, Mitelman F. Supernumerary ring chromosome as the sole cytogenetic abnormality in dermatofibrosarcoma protuberans. *Cancer Genet Cytogenet*. 1990; 49: 273-275.
9. Naeem R, Lux ML, Huang SF, Naber SP, Corson JM, et al. Ring chromosomes in dermatofibrosarcoma protuberans are composed of interspersed sequences from chromosomes 17 and 22. *Am J Pathol* 1995; 147: 1553-1558.
10. Pedeutour F, Simon SP, Minoletti F, Sozzi G, Pierotti MA, Hecht F, et al. Ring 22 chromosomes in dermatofibrosarcoma protuberans are low-level amplifiers of chromosome 17 and 22 sequences. *Cancer Res* 1995; 55(11):2400- 2403.
11. Simon MP, Pedeutour F, Sirvent N, Grosgeorge J, Minoletti F, Coindre JM et al. Deregulation of the platelet-derived growth factor B-chain gene via fusion with collagen gene COL1A1 in dermatofibrosarcoma protuberans and giant-cell fibroblastoma. *Nat Genet* 1997;15(1):95-8
12. Terrier-Lacombe MJ, Guillou L, Maire G, Terrier P, Vince DR, de Saint Aubain Somerhausen N et al. Dermatofibrosarcoma protuberans, giant cell fibroblastoma, and hybrid lesions in children: clinicopathologic comparative analysis of 28 cases with molecular data—a study from the French Federation of Cancer Centers Sarcoma Group. *Am J Surg Pathol* 2003; 27(1):27-39.
13. Capdeville R, Buchdunger E, Zimmermann J, Matter A. Glivec (sti571, imatinib), a rationally developed, targeted anticancer drug. *Nat Rev Drug Discov* 2002; 1(7):493-502.
14. G.A. McArthur. Molecular targeting of dermatofibrosarcoma protuberans: a new approach to a surgical disease. *J Natl Compr Canc Netw* 2007; 5:557-62.
15. Pretel-Irazabal M, Tuneu-Valls A, Ormaechea Pérez N. Efectos adversos del imatinib (inhibidor de la tirosin cinasa). *Actas Dermosifiliogr* 2014; 105 (7): 655-662.
16. Dhir M, Crockett DG, Todd MS, Silberstein PT, Hunter WJ, Foster JM. Neoadjuvant treatment of Dermatofibrosarcoma Protuberans of pancreas with imatinib: case report and systematic review of literature. *Clinical Sarcoma Research* 2014.4:8.doi: 10.11.86/2045-3329-4-0.
17. National Comprehensive Cancer Network. Dermatofibrosarcoma protuberans. Version I.2012.