

Dermatofibrosarcoma protuberans*

O. Sanmartín, B. Llombart, J.A. López-Guerrero, C. Serra, C. Requena y C. Guillén

Servicio de Dermatología. Instituto Valenciano de Oncología. Valencia. España.

El dermatofibrosarcoma protuberans (DFSP) es una neoplasia de partes blandas de malignidad intermedia, localizada inicialmente en la piel, desde donde invade tejidos más profundos (grasa, fascia, músculo y hueso). Se trata del tumor fibrohistiocitario más frecuente, constituyendo aproximadamente el 1,8% de todos los sarcomas de partes blandas y un 0,1% de todos los cánceres. Su incidencia se ha estimado entre 0,8-5 casos por millón de habitantes y año. El tratamiento de la enfermedad localizada consiste en la resección quirúrgica completa de la lesión, bien mediante cirugía convencional con margen amplio (> 3 cm) bien mediante cirugía micrográfica de Mohs. Aunque los casos de DFSP metastásico no llegan al 5% del total, prácticamente todos ellos aparecen tras recaídas locales previas. El pronóstico de los casos metastásicos es muy pobre, con menos de 2 años de supervivencia tras la detección de la enfermedad metastásica. Los pacientes de DFSP con tumores localmente avanzados no son susceptibles de tratamiento quirúrgico radical de inicio, por lo que se precisa tratamiento neoadyuvante previo a la cirugía para disminuir el tamaño tumoral. En este sentido, la quimioterapia y la radioterapia se han mostrado poco eficaces, por lo que se hace necesario contar con nuevas alternativas terapéuticas. La demostración del poder oncogénico de la traslocación COL1A1-PDGFB en el DFSP ha permitido introducir con éxito el tratamiento farmacológico con inhibidores del receptor del PDGFB en los casos metastásicos o localmente avanzados.

Palabras clave: dermatofibrosarcoma protuberans, cirugía de Mohs, COL1A1-PDGFB, imatinib, TI-PCR.

DERMATOFIBROSARCOMA PROTUBERANS

Abstract. Dermatofibrosarcoma protuberans (DFSP) is a soft tissue neoplasm of intermediate malignancy that is initially localized to the skin from where it can invade deep structures (fat, fascia, muscle and bone). It is the most frequent fibrohistiocytic tumor, comprising approximately 1.8% of all soft tissue sarcomas and 0.1% of all cancers. It has an estimated incidence of 0.8-5 cases per one million persons per year. Treatment of localized disease consists in complete surgical excision of the lesion by conventional surgery with wide margins (> 3 cm) or by micrographic Mohs surgery. Although the cases of metastatic DFSP do not reach 5% of the total, almost all of them appear after previous local relapses. The prognosis for metastatic cases is very poor with a survival of less than 2 years following detection of metastatic disease. Patients with locally advanced DFSP are not candidates for an initial radical surgical therapy therefore neoadjuvant treatment is required prior to surgery in order to reduce tumor burden. In this regard, chemotherapy and radiotherapy have not been highly efficacious so it is necessary to consider new alternatives. The demonstration of the oncogenic power of the translocation COL1A1-PDGFB in DFSP has allowed the successful introduction of drug therapy with antagonists of the PDGFB receptor for metastatic or locally advanced cases.

Key words: dermatofibrosarcoma protuberans, Mohs surgery, COL1A1-PDGFB, imatinib, RT-PCR.

Correspondencia:
Onofre Sanmartín Jiménez.
Servicio de Dermatología.
Instituto Valenciano de Oncología.
Profesor Beltrán Báguena, 8.
46009 Valencia. España.
Correo electrónico: osanmartinj@gmail.com

Aceptado el 19 de diciembre de 2006.

*Artículo parcialmente financiado por la beca de la Generalitat Valenciana GV06/274.

Introducción

El dermatofibrosarcoma protuberans (DFSP) es una neoplasia de partes blandas de origen cutáneo poco frecuente y caracterizada por un comportamiento biológico de malignidad intermedia. Aunque produce metástasis sólo excepcionalmente, cursa con gran morbilidad por su gran capacidad infiltrativa local y la elevada tasa de recidivas tras la extirpación quirúrgica. Las descripciones iniciales de esta

entidad fueron realizadas por Darier y Ferrand en 1924, a la que denominaron dermatofibroma progresivo y recurrente¹. Un año más tarde, y atendiendo a la tendencia de este tumor a desarrollar nódulos protuberantes, Hoffman acuñó el término de dermatofibrosarcoma protuberans². La mayor parte de las descripciones iniciales del DFSP se realizaron teniendo en cuenta sus características clínicas y su tendencia a recidivar tras la exéresis quirúrgica. En 1962, Taylor y Helwig, en una primera revisión de 150 casos, describen con detalle las características histológicas de la lesión, caracterizando la proliferación fibroblástica de aspecto poco sarcomatoso de células tumorales organizadas en fascículos agrupados en forma de remolinos o en rueda de carro³. En 1992 se realizaron las primeras descripciones de la positividad inmunohistoquímica del DFSP para el CD34⁴, que sigue siendo el principal apoyo diagnóstico inmunohistoquímico de este tumor, especialmente si se asocia la negatividad de la mayor parte de casos de DFSP para el factor XIIIa⁵. En 1997 se demostró que muchos DFSP muestran, de forma característica, la traslocación t(17;22)⁶. La región de ruptura en esta traslocación t(17;22) afecta normalmente al exón 2 del gen del factor de crecimiento derivado de plaquetas beta (PDGFB), 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. En todos los casos el gen COL1A1 se expresa con gran intensidad, actuando como inductor de la transcripción génica. El resultado de esta fusión es la elaboración de una proteína de fusión COL1A1-PDGFB, que se procesa a nivel extracelular hasta transformarse en PDGFB completamente maduro y funcional. El PDGF liberado 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 PDGFR, mediante la producción autocrina y paracrina de su ligando funcional.

En los últimos años se ha avanzado mucho en el conocimiento de la citogenética de este tumor, en el reconocimiento de sus características inmunohistoquímicas y se han introducido técnicas específicas en el diagnóstico, estadiaje y tratamiento que permiten un control adecuado de la enfermedad en la mayoría de los pacientes. Este artículo pretende revisar y actualizar los datos conocidos acerca de la incidencia, epidemiología, hallazgos histológicos, inmunohistoquímicos, citogenéticos, pronósticos y terapéuticos de este tumor, con especial énfasis en las descripciones de la biología molecular de este tumor y las alternativas terapéuticas de la cirugía de Mohs y de los inhibidores del PDGFr.

Epidemiología

El DFSP es un tumor poco frecuente. Su incidencia en EE.UU. se ha calculado entre 0,8 y 4,5 casos/millón de ha-

bitantes/año⁷⁻⁹. Una reciente revisión epidemiológica recoge una incidencia anual de 4,2 casos por millón de habitantes/año¹⁰. Supone un 0,1 % de todos los cánceres y un 1 % de todos los sarcomas de partes blandas¹¹. Sin embargo, si se tienen en cuenta exclusivamente los tumores cutáneos, el DFSP es el sarcoma de origen cutáneo más frecuente.

El DFSP se ha descrito en todas las razas. Se calcula que la incidencia de DFSP en la raza negra es aproximadamente el doble que en la raza blanca, sin que se tenga una explicación para esta diferencia¹⁰. La variedad pigmentada del DFSP (tumor de Bednar), se da también predominantemente en pacientes de raza negra¹².

La mayor parte de series largas de pacientes muestran una distribución por sexos homogénea, o con ligera preferencia por varones. Rutgers et al en una revisión de la literatura sobre 902 casos encontraron una relación varón/mujer (V:M) de 3:2¹³. Sin embargo, más recientemente en una revisión epidemiológica de Criscione et al sobre 2.885 casos recogidos en las bases de datos del NCI se recoge una preferencia por el sexo femenino¹⁰.

El DFSP puede aparecer a cualquier edad, aunque es mucho más frecuente entre los 20 y 50 años. Se han descrito desde casos congénitos, hasta casos en pacientes mayores de 90 años^{14,15}. Existen pocos casos de DFSP descritos en edad pediátrica, aunque al tratarse de un tumor asintomático que suele diagnosticarse tardíamente por su lento crecimiento, muchos casos diagnosticados en edad adulta se han iniciado en edad pediátrica⁷. La proporción de casos pediátricos en las series publicadas de DFSP oscila entre el 6 y el 20 %^{3,16,17}. Debe tenerse en cuenta que actualmente se considera al fibroblastoma de células gigantes (FCG) como la variedad juvenil de dermatofibrosarcoma. El FCG fue descrito inicialmente en 1982¹⁸ como un tumor propio de la infancia, caracterizado histológicamente por una proliferación fusocelular de distribución estoriforme con áreas mixoides y por la presencia típica de células gigantes multinucleadas que rodean espacios pseudovasculares. Desde su descripción, ambas entidades se habían clasificado independientemente, hasta que en 1989, Shmookler et al describieron varios casos de FCG con hallazgos clínicos e histológicos propios de DFSP¹⁹. Esta relación entre ambos tumores ha sido posteriormente confirmada por la descripción de numerosos casos que comparten hallazgos propios de DFSP y de FCG, tanto desde el punto de vista clínico como inmunohistoquímico y citogenético²⁰. En una reciente revisión sobre cáncer cutáneo en pacientes menores de 25 años, el DFSP-FCG fue el tercero en frecuencia, con un 13 % de los casos, por detrás del melanoma y el carcinoma basocelular²¹.

Los antecedentes de traumatismo como posible factor etiológico en el DFSP son objeto de controversia. Posiblemente dichos antecedentes favorezcan el desarrollo del tumor, ya que entre un 10 y un 20% de los casos refieren historia previa de traumatismo^{3,11,22}. Así mismo, se han descrito

casos de DFSP asentado en cicatrices quirúrgicas²³, postraumáticas²⁴, quemaduras²⁵, radiodermatitis²⁶, puntos de inyección de vacunas²⁷ y de puntos de inyección de vías centrales²⁸.

El DFSP se localiza preferentemente en el tronco. Entre un 40 y un 50 % de los casos se sitúan en esa área, generalmente en el tórax y los hombros; entre un 30 y un 40 % de los casos en la porción proximal de las extremidades (es más frecuente en la extremidad superior que en la inferior) y en un 10-15 % de los casos el DFSP en cabeza y cuello, generalmente en cuero cabelludo y región supraclavicular. La localización en la extremidad cefálica comporta una mayor dificultad en el tratamiento que justifica una elevada tasa de recidivas cuando se compara con otras zonas²⁹. Cuando ocurre en cuero cabelludo, hasta en un 25 % de los casos se produce invasión del periostio³⁰. La localización acral del DFSP es excepcional, especialmente en adultos. Gloster, en una revisión de la literatura, señala que el DFSP de manos y pies supone tan sólo un 0,01 % de los casos¹¹. Sin embargo, se ha señalado que el DFSP infantil tiene mayor tendencia a la localización acral. Rabinowitz et al en una revisión de 27 casos previamente publicados de DFSP en edad infantil encontraron que el 14,8 % se localizaban en manos o pies³¹. Martin et al en 1998 realizan una revisión de 140 casos de DFSP en edad infantil publicados previamente, y demuestran que la única diferencia del DFSP infantil con respecto a la forma del adulto es la mayor frecuencia de localización acral¹⁷. Esta tendencia en los casos infantiles de DFSP no se ha visto confirmada por una tendencia a la localización acral en las series de revisión de FCCG¹⁸, considerando la forma infantil del DFSP, por lo que no se puede afirmar con rotundidad la tendencia a localización acral del DFSP en la infancia. De hecho, en una revisión de la literatura de los 150 casos pediátricos de DFSP publicados hasta la fecha, la proporción de casos de dicha localización es de menos del 9 %.

Clínica

El DFSP es un tumor de crecimiento lento, indolente, por lo que los pacientes suelen consultar tardíamente. El aspecto clínico del DFSP depende del tiempo de evolución. En su inicio suele presentarse como una placa única, de carácter asintomático, de coloración violácea, roja-marronácea o rosada, de consistencia dura y adherida a la piel, pero no a planos profundos (fig. 1). Con el tiempo, la placa puede mantenerse estable durante un largo periodo, crecer lentamente o entrar en una fase de crecimiento rápido desarrollando múltiples nódulos, de ahí su nombre de protuberante (figs. 2 y 3). Excepcionalmente, el DFSP se manifiesta desde su inicio como uno o múltiples nódulos intradérmicos de color rojo púrpura y consistencia firme.

En las fases iniciales del DFSP, cuando aún no ha adquirido el aspecto protuberante que caracteriza la lesión, son frecuentes los errores diagnósticos, interpretándose la lesión



Dermatofibrosarcoma en fase inicial. Placa infiltrada de tonalidad marronácea con pequeños nódulos en superficie.

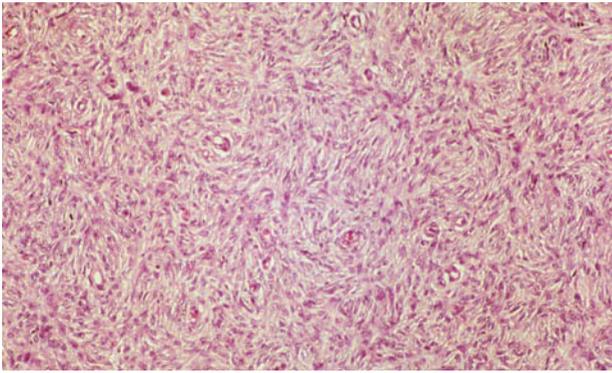


Dermatofibrosarcoma en fase proliferativa. Nódulo de rápido crecimiento en brazo.

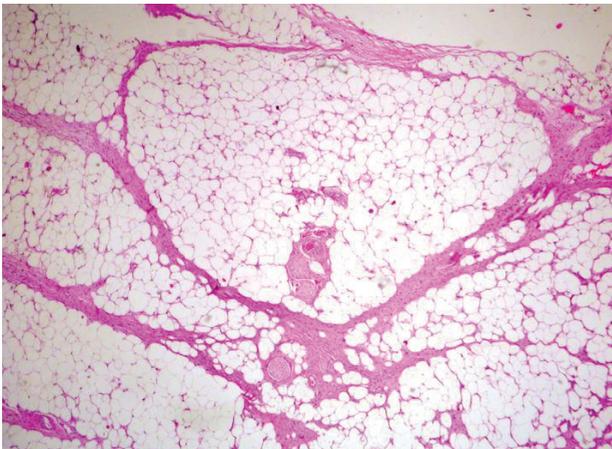


Dermatofibrosarcoma protuberans. Múltiples nódulos excrecentes sobre cicatriz de extirpación previa.

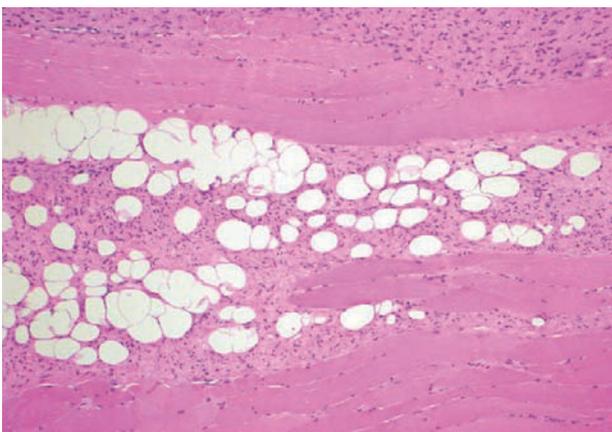
como cicatriz hipertrófica. Por esta razón, Martin et al han estudiado los patrones clínicos del DFSP en sus fases iniciales³². Así distinguen, dentro de la forma no protuberante de DFSP 3 formas de presentación clínica: a) forma morfea-like, caracterizada por formar una placa indurada, blan-



Visión panorámica de dermatofibrosarcoma protuberans. Proliferación fusocelular sin atipias con patrón estoriforme clásico ocupando la totalidad de la dermis. (Hematoxilina-eosina, $\times 20$.)



Extensión al tejido celular subcutáneo mediante tentáculos tumorales que se extienden a través de los septos. (Hematoxilina-eosina, $\times 10$.)



Infiltración de musculatura estriada por dermatofibrosarcoma protuberans. (Hematoxilina-eosina, $\times 20$.)

ca o marrón, con aspecto de cicatriz, morfea, carcinoma basocelular morfeiforme o dermatofibroma en placa; *b*) forma atrofodermia-like, caracterizada por una placa de consisten-

cia blanca y deprimida, blanca o marrón, que asemeja una atrofodermia o anetodermia, y *c*) forma angioma-like, la menos frecuente, compuesta por placas rojas o violáceas, induradas o blandas, que clínicamente recuerdan a lesiones vasculares tipo malformación vascular o angioma. De acuerdo con esos autores, la forma más frecuente de presentación en el adulto es la de una placa de gran tamaño con múltiples nódulos en su superficie. En niños, y sobre todo cuando las lesiones se localizan en el tronco, son más frecuentes las formas no protuberantes como placa morfea-like y los casos congénitos, como atrofodermia-like.

El tamaño de la lesión en el momento del diagnóstico suele estar entre 2 y 5 cm de diámetro, aunque con frecuencia las lesiones son ignoradas por el paciente y pueden llegar a medir 25 cm.

La lesión adopta un patrón de crecimiento infiltrativo, por lo que la palpación muestra adherencia a la piel circundante. Las lesiones de larga evolución o las recidivadas pueden mostrar infiltración de estructuras profundas como la fascia, músculo, periostio o hueso.

Histología

La apariencia histológica del DFSP es la de un fibrosarcoma bien diferenciado. El tumor se localiza inicialmente en la dermis y está compuesto por una densa proliferación de células fusiformes, monomorfas, de núcleo grande y elongado, generalmente con escaso pleomorfismo y una baja actividad mitótica. El estroma suele ser escaso, con presencia de depósito de colágeno intercelular y pequeños capilares. Las células fusiformes se disponen en fascículos entrelazados irregularmente, siguiendo un patrón estoriforme (fig. 4). En algunas áreas, las células se disponen radialmente en torno a un foco central de colágeno acelular, siguiendo un patrón en rueda de carro, que fue señalado por Taylor y Helwig como de gran valor diagnóstico³.

La principal característica histológica del DFSP es su capacidad para infiltrar los tejidos circundantes a una distancia considerable del foco central del tumor. La celularidad es mayor en la zona central que en la periferia del tumor, que muestra bordes infiltrativos hacia la dermis circundante y el subcutis. Las células tumorales infiltran el tejido celular subcutáneo, en forma de tentáculos, a través de los septos y los lobulillos (fig. 5). Estas prolongaciones del tumor son escasamente celulares y pueden asemejar tractos fibrosos normales en un examen rápido, lo que dificulta la determinación de la magnitud real de la lesión, y ser causa de recurrencias después de una resección aparentemente amplia. La afeción de la fascia, los músculos subyacentes y el periostio, así como la ósea es un evento tardío (fig. 6).

El diagnóstico diferencial histológico debe realizarse fundamentalmente con otras neoplasias de aspecto fibrohistiocítico, como el fibrosarcoma, histiocitoma fibroso

maligno y dermatofibroma. Los fibrosarcomas son muy raros en la piel, suelen localizarse más profundamente, y están compuestos por una proliferación fusocelular de marcado pleomorfismo y elevado índice mitótico. La disposición de los fascículos celulares suele seguir un patrón en herradura o en espina de pescado más que estoriforme.

El DFSP en sus fases iniciales de placa puede asemejar un dermatofibroma de variedad celular o fibrosa. En ocasiones el dermatofibroma celular puede mostrar un patrón estoriforme e infiltrar el tejido celular subcutáneo, dificultando el diagnóstico diferencial con el DFSP. Sin embargo, el dermatofibroma cuando infiltra la grasa lo hace bien con un patrón radial siguiendo los septos del subcutis o bien con un patrón compresivo en profundidad. Por el contrario, el DFSP infiltra la grasa en un 30 % de los casos siguiendo un patrón en panal de abeja, mientras que en un 70 % de los casos lo hace en un patrón multicapa, con bandas fusocelulares, orientadas paralelamente a la superficie cutánea^{33,34}.

Inmunohistoquímica

A principios de los años noventa, varios trabajos describieron que el antígeno CD34 se expresa en un 50-90 % de los DFSP, hecho que no se observó en otros tumores fibrohistiocitarios que en ocasiones pueden confundirse con un DFSP, como el dermatofibroma, el histiocitoma fibroso maligno, la miofibromatosis infantil, el fibrosarcoma, la cicatriz hipertrófica o el queloide^{35,36}. Desde su introducción en la clínica diaria, se ha considerado que la expresión del CD34 es característica y fundamental para el diagnóstico diferencial del DFSP. Sin embargo, con el tiempo se ha ido observando que otros sarcomas también pueden expresar CD34, como el sarcoma miofibroblástico inflamatorio (fibrosarcoma inflamatorio), el miofibrosarcoma, el angiosarcoma o el sarcoma epiteloide; por lo tanto, actualmente se debe considerar al CD34 como menos específico de DFSP. Incluso, en los últimos años, diversos trabajos han demostrado que algunas lesiones fibrohistiocitarias benignas como el tumor fibroso solitario³⁷, el fibroma esclerótico³⁸, el fibromixoma superficial acral³⁹, los fibromas digitales celulares⁴⁰, el fibroma de la nuca⁴¹ o incluso algunos dermatofibromas⁴² también pueden expresar este marcador.

En el diagnóstico diferencial entre DFSP e histiocitomas fibrosos celulares resulta de gran utilidad el factor XIIIa, que suele ser negativo en los DFSP. Sin embargo, no todos los histiocitomas fibrosos expresan XIIIa; por esta razón en los últimos años se han descrito nuevos paneles inmunohistoquímicos para el diagnóstico diferencial entre ambas entidades, como la estromelina III, la apolipoproteína D (APO D), y el CD163⁴²⁻⁴⁴. Estos tres marcadores, al igual que el factor XIIIa suelen ser positivos en dermatofibromas y negativos en el DFSP.

Variedades histológicas

Existen diferentes variedades histológicas del DFSP, algunas de ellas, como la fibrosarcomatosa, condicionan un peor pronóstico, y su presencia debe ser valorada en el estudio histológico.

Dermatofibrosarcoma mixoide

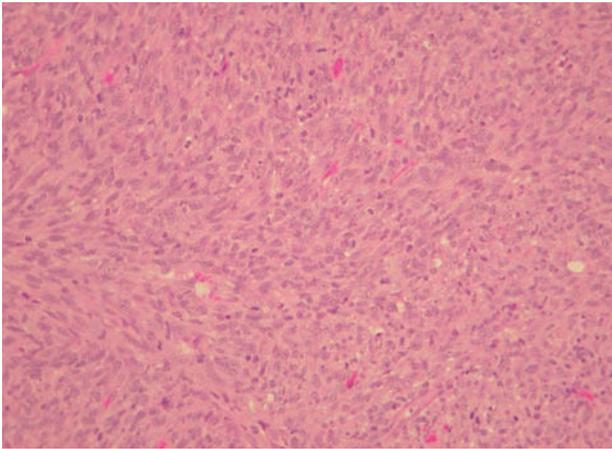
Es frecuente que el DFSP contenga áreas pequeñas de degeneración mixoide. Sin embargo, en ocasiones, el patrón histológico predominante en la totalidad del tumor es mixomatoso. El DFSP mixoide se caracteriza por la presencia de áreas moderadamente celulares constituidas por células estrelladas o fusiformes con cúmulos abundantes de mucina hialuronidasa-sensible en el espacio intercelular. La trama vascular del tumor suele ser muy abundante, y pueden encontrarse áreas de DFSP clásico en el espesor de la lesión, densamente celulares y con patrón estoriforme. El DFSP mixoide no tiene ninguna característica clínica diferente a la del DFSP convencional, ni un pronóstico distinto, por lo que su reconocimiento es útil sólo para el diagnóstico diferencial con otros sarcomas mixoides como el fibrosarcoma mixoide, el mixofibrosarcoma inflamatorio o el liposarcoma mixoide.

Dermatofibrosarcoma pigmentado (tumor de Bednar)

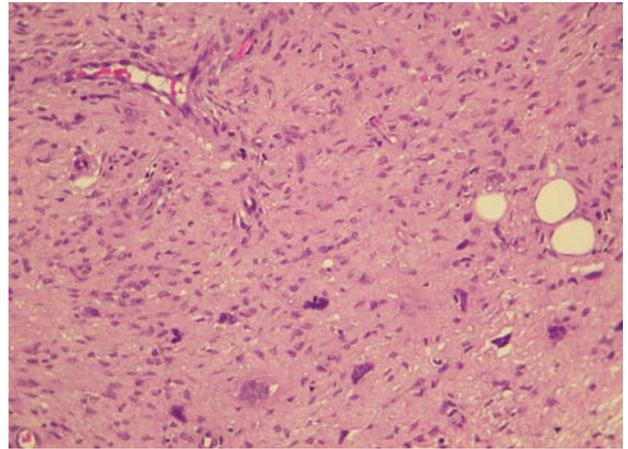
Fue descrito por Bednar en 1957. Es un tumor fusocelular y estoriforme que contiene una población en cantidad variable de células dendríticas que fabrican melanina. Posiblemente esta población provenga de melanocitos dérmicos que colonizan el tumor. Dependiendo de la cantidad de melanina que contenga la lesión, ésta puede llegar a ser clínicamente pigmentada, aunque en ocasiones es simplemente un hallazgo microscópico. Se calcula que un 1 % de los DFSP son pigmentados.

Dermatofibrosarcoma fibrosarcomatoso

La variante fibrosarcomatosa del DFSP se considera una lesión poco frecuente. No se conoce con exactitud la incidencia de cambios fibrosarcomatosos en el DFSP, pero se ha situado entre el 3 y el 10 % de todos los DFSP dependiendo de las series^{45,46}. Se caracteriza histológicamente por una proliferación densa fusocelular, agrupada en fascículos que se disponen siguiendo un patrón en herradura o en espina de pescado. La celularidad es abundante, muestra atipia moderada y un índice mitótico elevado (fig. 7). Acompañando las zonas fibrosarcomatosas, se pueden encontrar áreas de DFSP convencional, sin atipias. La proporción de áreas fibrosarcomatosas oscila entre el 30 y 50 % de la totalidad del tumor. Debe tenerse en cuenta que es-



Dermatofibrosarcoma protuberans con áreas fibrosarcomatosas. Proliferación fusocelular en fascículos siguiendo patrón en espina de pescado, con abundantes mitosis y atipias nucleares. (Hematoxilina-eosina, $\times 20$.)



Dermatofibrosarcoma protuberans con áreas de fibroblastoma de células gigantes. (Hematoxilina-eosina, $\times 20$.)



Dermatofibrosarcoma protuberans con transformación fibrosarcomatosa. Gran tumor recidivado en espalda sobre cicatrices de extirpaciones previas.

tas áreas transformadas no expresan, o lo hacen débilmente, el CD34, lo que constituye una dificultad diagnóstica añadida. Esta variedad histológica se caracteriza por un comportamiento biológico más agresivo, con mayor tasa de recidivas locales tras la cirugía y un mayor riesgo de metástasis a distancia⁴⁷. Se ha señalado que esta transformación en el DFSP está favorecida por las recidivas previas

en el tumor después de cirugías insuficientes⁴⁶, aunque este extremo no se ha confirmado en todas las series^{45,47}. La aparición de áreas fibrosarcomatosas en el DFSP no es más que una progresión de grado histológico en el sarcoma, posiblemente debida a la aparición de nuevas alteraciones genéticas en el tumor, como la presencia de nuevas copias de la traslocación COL1A1-PDGFB⁴⁸ o mutaciones en la p53^{47,49}, que favorecen un comportamiento biológico más agresivo, con tumores que crecen mucho más rápido, llegando a originar metástasis con frecuencia (fig. 8).

Dermatofibrosarcoma atrófico

Es una variante histológica caracterizada por una marcada atrofia en la dermis suprayacente al tumor, que reduce su espesor a menos de la mitad. Clínicamente se caracteriza por la aparición de una placa deprimida, de consistencia generalmente blanda, que se diagnostica clínicamente de anetodermia, atrofodermia o morfea. Se han publicado unos 30 casos, la mayor parte de ellos localizados en el tronco, aunque en la edad infantil lo hacen preferentemente en extremidades⁵⁰. El DFSP atrófico no tiene un pronóstico diferente al del resto de DFSP convencionales, y posiblemente sea debido a la secreción por parte de las células tumorales de fragmentos de COL1A1 de una longitud determinada que induzca la digestión de la dermis por parte de colagenasas⁵¹.

Dermatofibrosarcoma con áreas de fibroblastoma de células gigantes

Ya se ha comentado anteriormente que el FCG es una variedad de DFSP propia de la infancia. No obstante, algunos casos de DFSP del adulto presentan zonas en el tumor con células gigantes rodeando espacios sinusoidales que caracterizan al FCG (fig. 9).

Además de las comentadas anteriormente, se han descrito diferentes variedades histopatológicas del DFSP, cuyo reconocimiento tiene valor para el diagnóstico diferencial con otros tumores, pero que no comportan un valor pronóstico distinto al del DFSP convencional. Estas variedades son el DFSP esclerótico⁵², el DFSP con áreas mioides⁵³ y el DFSP con células granulares⁵⁴.

Citogenética y biología molecular del DFSP

Desde 1990 se conoce la existencia ocasional de cromosomas en anillo supernumerarios en algunos DFSP⁵⁵. Posteriormente, el análisis de hibridación *in situ* con fluorescencia (FISH) mostró que el anillo del DFSP contenía secuencias del cromosoma 17⁵⁶. La combinación de las técnicas del FISH y la hibridación genómica comparada (CGH) mostraron también la implicación del cromosoma 22 en la formación del cromosoma en anillo, conteniendo bajos niveles de amplificación de las regiones 17q22-qter y 22q10-q13.1. Desde entonces, se considera característica del dermatofibrosarcoma la presencia de cromosomas en anillo derivados del cromosoma 22 conteniendo secuencias del cromosoma 17 y 22⁵⁷. Estos cromosomas en anillo pueden encontrarse también en casos de fibroblastoma de células gigantes. En 1995, se publicó por primera vez la presencia de la traslocación t(17;22) en DFSP⁵⁸. Posteriormente se describieron 4 nuevos casos de DFSP, 3 en niños y un adulto, encontrando varias formas de t(17;22) en los cromosomas en anillo⁵⁹. Los estudios citogenéticos y de FISH determinaron que en la mayoría de DFSP los cromosomas en anillo y lineares der(22) contienen secuencias del cromosoma 22 entre el centrómero y la banda 22q13.1 y también secuencias del cromosoma 17 entre 17q21/22 y 17 qter. La combinación de FISH y la biología molecular han ayudado a identificar la fusión del PDGFB en 22q13.1 con COL1A1 (17q/22)⁶.

En estos estudios se ha demostrado que más de un 90 % de los casos de DFSP muestran la traslocación t(17;22), sin embargo, se ha tratado siempre de series cortas de pacientes, por lo que la frecuencia real de la traslocación está todavía por demostrar. La región de ruptura en la traslocación t(17;22) afecta normalmente al exón 2 del gen del factor de crecimiento derivado de plaquetas beta (PDGFB), localizado en el cromosoma 22, que se fusiona con COL1A1 localizado en el cromosoma 17. En este último se han descrito diferentes puntos de ruptura que afectan a diferentes exones del gen. En todos los casos el gen COL1A1 se expresa con gran intensidad, actuando como inductor de la transcripción génica⁶⁰.

La proteína de fusión COL1A1-PDGFB es procesada a nivel extracelular tras la transcripción hasta transformarse en PDGFB completamente maduro y funcional, capaz de inducir un estímulo mitógeno mediante la activación de su receptor⁶¹. Por lo tanto, el producto de fusión COL1A1-PDGFB induce una activación del receptor PDGFRB, mediante la producción autocrina y paracrina de su ligando funcional. Este receptor está constituido básicamente por tres dominios estructurales: un dominio extracelular, de unión al ligando; un dominio transmembrana de activación, y un dominio intracitoplasmático con actividad tirosinasa que desencadena en respuesta a la unión al ligando una cascada de señalización celular sobre procesos celulares como la proliferación, quimiotaxis o apoptosis.

La identificación de la expresión aberrante del PDGFB en el DFSP como consecuencia de la traslocación t(17;22) sugiere que el uso del inhibidores específicos de tirosininasas, como el imatinib, pueda ser útil en casos de DFSP no susceptibles de tratamiento quirúrgico radical, ofreciendo una alternativa terapéutica. De hecho, en casos aislados en los que se ha empleado imatinib en DFSP, se han obtenido elevadas tasas de respuesta, lo que sostiene la hipótesis de que las células del DFSP dependen de la expresión aberrante del PDGFRB para la proliferación y supervivencia celular⁶².

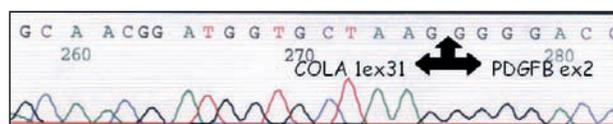
La presencia del gen de fusión COL1A1-PDGFB en el DFSP puede demostrarse mediante técnicas de biología molecular como es la transcriptasa inversa-reacción en cadena de la polimerasa (TI-PCR) a partir de ARN extraído de las muestras tumorales.

Este procedimiento es altamente sensible y específico y constituiría una herramienta muy útil en el diagnóstico diferencial de los DFSP con otras entidades tumorales de histología similar (fig. 10).

Los problemas que genera el estudio de la traslocación mediante TI-PCR en muestras en parafina pueden solventarse con la aplicación de técnicas de FIHS, mediante sondas específicas para los dos genes implicados en la lesión, siendo ésta una técnica aplicable con más facilidad a muestras incluidas en parafina.

Evolución, tratamiento y pronóstico

El DFSP es un tumor localmente agresivo, caracterizado por baja tasa de metástasis y elevada infiltración local, por lo que el tratamiento de elección es el quirúrgico. Entre un



Secuenciación de la traslocación COL1A1-PDGFB.



Realización de cirugía de Mohs diferida en un dermatofibrosarcoma protuberans. Eliminación del tumor detectable (*debulking*) y obtención de un estadio para estudio del margen mediante cortes horizontales en parafina.

85-90 % de los DFSP son lesiones histológicas de bajo grado de malignidad que se caracterizan por un crecimiento infiltrativo lento, con poca tendencia a las metástasis a distancia, pero con una elevada capacidad de destrucción local y alta frecuencia de recidiva tras el tratamiento quirúrgico. Sin embargo, en un 10-15 % de los casos el DFSP puede sufrir transformaciones fibrosarcomatosas, lo que aumenta su agresividad biológica; es más frecuente en los casos de recurrencias múltiples, por lo que conseguir la resección completa de la lesión desde un principio es importante. No obstante, lograr el control local del tumor es difícil, ya que el DFSP recurre tras cirugía convencional hasta en un 30 % de los casos. Esta elevada tasa de recidivas se explica por el crecimiento excéntrico del tumor cuando infiltra el tejido celular subcutáneo. A este nivel el tumor invade en forma de tentáculos a distancia del foco inicial que pasan clínicamente desapercibidos, y que, si no se realiza un estudio histológico de márgenes muy exhaustivo, puede quedar oculto.

La realización de una escisión amplia disminuye de forma notable el índice de recidivas⁶³. Así, cuando el margen de escisión es de 3 cm o más, la tasa de recurrencias es del 20 %, mientras que si es de menos de 2 cm aumenta a un 40 %⁶⁴. Aquellas series en las que se emplean márgenes de 5 cm recogen tasas de recurrencia de menos del 5 %⁶⁵.

Las recurrencias locales generalmente aparecen en los primeros 3 años tras la cirugía inicial, aunque también se han descrito casos después de muchos años, lo cual indicaría la conveniencia de realizar seguimientos a largo plazo. El principal inconveniente de la cirugía convencional con margen amplio es el de la gran morbilidad que comporta, con la extirpación de áreas amplias de tejido sano y con el riesgo de dejar tumor viable al pasar desapercibidas las prolongaciones excéntricas subcutáneas del tumor.

La cirugía micrográfica de Mohs permite el estudio completo de márgenes y ahorrar al máximo el tejido sano, por lo que se ha convertido en la técnica quirúrgica de elección en el tratamiento del DFSP. Es la técnica que consigue un mayor índice de curaciones, con una tasa de recurrencias menor del 5 %⁶⁶. En el DFSP suele emplearse una modificación de la técnica de Mohs, con tejido fijado en formol e incluido en parafina (fig. 11). Este procedimiento retrasa la realización de la técnica, pero permite un mejor diagnóstico de la invasión de la grasa por el tumor, que con cortes en congelación podría pasar desapercibida⁶⁷.

El DFSP es un tumor que raramente produce metástasis a distancia, y esto ocurre solamente tras muchos años de evolución. La incidencia de metástasis es de un 1-3 %, con un intervalo medio desde la primera escisión de 6 años. Como en otros sarcomas, las metástasis se localizan preferentemente en el pulmón, aunque también se las ha descrito en el cerebro, el hueso y el corazón. Si bien es difícil determinar cuáles son los casos de riesgo metastático, se trata en general de lesiones recurrentes, de muchos años de evolución y con componente de fibrosarcoma en la histología.

En cuanto a las exploraciones complementarias indicadas en la evaluación de los casos de DFSP, debe tenerse en cuenta que raramente existe diseminación linfática o hematogena, por lo que sólo es necesario realizar una historia clínica completa, con estudio por aparatos, y una exploración física de los pacientes que incluya la palpación de ganglios linfáticos. La única prueba diagnóstica que parece estar indicada sería la resonancia magnética (RM) de la zona afectada, pues aporta información sobre el grado de invasión tumoral, particularmente en los casos con recurrencias frecuentes. La tomografía computarizada (TC) no está indicada, exceptuando los casos en que se sospecha que el hueso esté afectado, cuando haya sospecha de metástasis pulmonares en los casos de DFSP recurrente o muy grandes.

Nuevos tratamientos farmacológicos

El tratamiento de elección de los DFSP es la cirugía de Mohs o, en su defecto, la cirugía con margen amplio (> 3 cm). Sin embargo, no siempre es posible el tratamiento quirúrgico. El pronóstico de los casos metastásicos es muy pobre, con menos de 2 años de supervivencia tras la detección de la enfermedad metastásica y con resistencia a los tratamientos de quimioterapia convencional. Del mismo modo, los pacientes de DFSP con tumores localmente avanzados no son susceptibles de tratamiento quirúrgico radical de inicio, por lo que se precisa tratamiento neoadyuvante previo a la cirugía para disminuir el tamaño tumoral. En este sentido, la quimioterapia y la radioterapia se han mostrado poco eficaces, por lo que se hace necesario contar con nuevas alternativas terapéuticas.

Afortunadamente, el hecho de que esta entidad tumoral tenga un rasgo molecular característico, como el gen de fusión COL1A1-PDGFB, que induce la estimulación de la actividad tirosinasa de los receptores del PDGF-BB, hace que las vías de tratamiento farmacológico se amplíen con los inhibidores de la tirosinasa.

Imatinib mesilato (Glivec®, Novartis) ha demostrado su eficacia en otros tumores (leucemia mieloide crónica, tumores del estroma gastrointestinal) inhibiendo la actividad de la tirosinasa de determinadas dianas moleculares (BCR-ABL7, KIT o PDGFRB). En cultivo de tejidos de DFSP, se ha demostrado que imatinib interfiere con el PDGFB. Algunos autores proponen que este fármaco induce la apoptosis de las células tumorales, lo que podría destruir totalmente el tumor, mientras otros piensan que produce una alteración del fenotipo del DFSP que disminuye su índice de proliferación y, en consecuencia, el tamaño tumoral, pero no lo elimina totalmente.

Imatinib se ha empleado con éxito tanto en casos de DFSP metastático como en casos de DFSP localmente avanzado⁶⁸. Debe tenerse en cuenta que la traslocación COL1A1-PDGFB está presente en la mayoría de los DFSP, pero no en todos. Actualmente sólo puede utilizarse imatinib como fármaco de uso compasivo en pacientes con DFSP con la traslocación demostrada, sobre todo como tratamiento neoadyuvante para disminuir el tamaño tumoral antes de la cirugía. Por tanto, se abren nuevas vías de tratamiento para el DFSP, sobre todo en algunos casos como la recurrencia local, las metástasis a distancia o en zonas donde sea imposible la resección completa del tumor por ser un área de difícil acceso quirúrgico, o en casos pediátricos, donde la cirugía sea mutilante⁶².

Conflicto de intereses

Declaramos no tener ningún conflicto de intereses.

Bibliografía

- Darier J, Ferrand M. Dermatofibromes progressifs et récidivants ou fibrosarcomes de la peau. *Ann Dermatol Syphiligr (Paris)*. 1924;5:542-62.
- Hoffman E. Ueber das knollentribende fibrosarkam der haut (dermatofibrosarcoma protuberans). *Dermatol Z*. 1925;43:1-28.
- Taylor HB, Helwig EB. Dermatofibrosarcoma protuberans. A study of 115 cases. *Cancer*. 1962;15:717-25.
- Altman DA, Nickloff BJ, Fivenson DP. Dermatofibrosarcoma protuberans strongly express CD34 (abstract). *J Cutan Pathol*. 1992;19:509.
- Abenoza P, Lillemoe T. CD34 and factor XIIIa in the differential diagnosis of dermatofibroma and dermatofibrosarcoma protuberans. *Am J Dermatopathol*. 1993;15:429-34.
- 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;15:95-8.
- Llombart B, Sanmartín O, López-Guerrero J. Dermatofibrosarcoma protuberante en la infancia. *Piel*. 2006;21:435-41.
- Bendix-Hansen K, Myhre-Jensen O, Kaae S. Dermatofibrosarcoma protuberans. A clinico-pathological study of nineteen cases and review of world literature. *Scand J Plast Reconstr Surg*. 1983;17:247-52.
- Chuang T-Y SW, Muller SA. Incidence of cutaneous T cell lymphoma and other rare skin tumors in a defined population. *J Am Acad Dermatol*. 1990;23:254-6.
- Criscione VD, Weinstock MA. Descriptive epidemiology of dermatofibrosarcoma protuberans in the United States, 1973 to 2002. *J Am Acad Dermatol*. 2006.
- Gloster HM, Jr. Dermatofibrosarcoma protuberans. *J Am Acad Dermatol*. 1996;35:355-74; quiz 75-6.
- 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.
- Rutgers EJ, Kroon BB, Albus-Lutter CE, Gortzar E. Dermatofibrosarcoma protuberans: treatment and prognosis. *Eur J Surg Oncol*. 1992;18:241-8.
- Annessi G, Cimitan A, Girolomoni G, DiSilveiro A. Congenital dermatofibrosarcoma protuberans. *Pediatr Dermatol*. 1993;10:40-2.
- McKee PH, Fletcher CD. Dermatofibrosarcoma protuberans presenting in infancy and childhood. *J Cutan Pathol*. 1991;18:241-6.
- Checketts SR, Hamilton TK, Baughman RD. Congenital and childhood dermatofibrosarcoma protuberans: a case report and review of the literature. *J Am Acad Dermatol*. 2000;42:907-13.
- Martin L, Combemale P, Dupin M, Chouvet B, Kanitakis J, Bouyssou-Gauthier ML, et al. The atrophic variant of dermatofibrosarcoma protuberans in childhood: a report of six cases. *Br J Dermatol*. 1998;139:719-25.
- Fletcher CD. Giant cell fibroblastoma of soft tissue: a clinicopathological and immunohistochemical study. *Histopathology*. 1988;13:499-508.
- Shmookler BM, Enzinger FM, Weiss SW. Giant cell fibroblastoma. A juvenile form of dermatofibrosarcoma protuberans. *Cancer*. 1989;64:2154-61.
- Billings SD, Folpe AL. Cutaneous and subcutaneous fibrohistiocytic tumors of intermediate malignancy: an update. *Am J Dermatopathol*. 2004;26:141-55.
- Pearce MS, Parker L, Cotterill SJ, Gordon PM, Craft AW. Skin cancer in children and young adults: 28 years' experience from the Northern Region Young Person's Malignant Disease Registry, UK. *Melanoma Res*. 2003;13:421-6.
- Barnes L, Coleman JA, Jr., Johnson JT. Dermatofibrosarcoma protuberans of the head and neck. *Arch Otolaryngol*. 1984; 110: 398-404.
- Mbonde MP, Amir H, Kitinya JN. Dermatofibrosarcoma protuberans: a clinicopathological study in an African population. *East Afr Med J*. 1996;73:410-3.
- Bashara ME, Jules KT, Potter GK. Dermatofibrosarcoma protuberans: 4 years after local trauma. *J Foot Surg*. 1992;31:160-5.

25. Tanaka A, Hatoko M, Tada H, Kuwahara M, Iioka H, Niitsuma K. Dermatofibrosarcoma protuberans arising from a burn scar of the axilla. *Ann Plast Surg.* 2004;52:423-5.
26. 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.
27. Green JJ, Heymann WR. Dermatofibrosarcoma protuberans occurring in a smallpox vaccination scar. *J Am Acad Dermatol.* 2003;48:S54-5.
28. Bukhari I, Al Akloby O, Bedaiwi Y. Dermatofibrosarcoma protuberans at the site of a central venous line. Case report. *Am J Clin Dermatol.* 2005;6:61-4.
29. Kim SD, Park JY, Choi WS, Kim SH, Lim DJ, Chung HS. Intracranial recurrence of the scalp dermatofibrosarcoma. *Clin Neurol Neurosurg.* 2006.
30. Loss L, Zeitouni NC. Management of scalp dermatofibrosarcoma protuberans. *Dermatol Surg.* 2005;31:1428-33.
31. Rabinowitz LG, Luchetti ME, Segura AD, Esterly NB. Acraly occurring dermatofibrosarcoma protuberans in children and adults. *J Dermatol Surg Oncol.* 1994;20:655-9.
32. 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.
33. Kamino H, Jacobson M. Dermatofibroma extending into the subcutaneous tissue. Differential diagnosis from dermatofibrosarcoma protuberans. *Am J Surg Pathol.* 1990;14:1156-64.
34. Zelger BW, Ofner D, Zelger BG. Atrophic variants of dermatofibroma and dermatofibrosarcoma protuberans. *Histopathology.* 1995;26:519-27.
35. Aiba S, Tabata N, Ishii H, Ootami H, Tagami H. Dermatofibrosarcoma protuberans is a unique fibrohistiocytic tumour expressing CD34. *Br J Dermatol.* 1992;127:79-84.
36. Kutzner H. Expression of the human progenitor cell antigen CD34 (HPCA-1) distinguishes dermatofibrosarcoma protuberans from fibrous histiocytoma in formalin-fixed, paraffin-embedded tissue. *J Am Acad Dermatol.* 1993;28:613-7.
37. Cowper SE, Kilpatrick T, Proper S, Morgan MB. Solitary fibrous tumor of the skin. *Am J Dermatopathol.* 1999;21:213-9.
38. Hanft VN, Shea CR, McNutt NS, Pullitzer D, Horenstein MG, Prieto VG. Expression of CD34 in sclerotic («plywood») fibromas. *Am J Dermatopathol.* 2000;22:17-21.
39. Fetsch JF, Laskin WB, Miettinen M. Superficial acral fibromyxoma: a clinicopathologic and immunohistochemical analysis of 37 cases of a distinctive soft tissue tumor with a predilection for the fingers and toes. *Hum Pathol.* 2001;32:704-14.
40. McNiff JM, Subtil A, Cowper SE, Lazova R, Glusac EJ. Cellular digital fibromas: distinctive CD34-positive lesions that may mimic dermatofibrosarcoma protuberans. *J Cutan Pathol.* 2005;32:413-8.
41. Diwan AH, Horenstein MG. Dermatofibrosarcoma protuberans association with nuchal-type fibroma. *J Cutan Pathol.* 2004;31:62-6.
42. Sachdev R, Sundram U. Expression of CD163 in dermatofibroma, cellular fibrous histiocytoma, and dermatofibrosarcoma protuberans: comparison with CD68, CD34, and Factor XIIIa. *J Cutan Pathol.* 2006;33:353-60.
43. Cribier B, Noacco G, Peltre B, Grosshans E. Stromelysin 3 expression: a useful marker for the differential diagnosis dermatofibroma versus dermatofibrosarcoma protuberans. *J Am Acad Dermatol.* 2002;46:408-13.
44. West RB, Harvell J, Linn SC, Liu CL, Prapong W, Hernández-Boussard T, et al. Apo D in soft tissue tumors: a novel marker for dermatofibrosarcoma protuberans. *Am J Surg Pathol.* 2004;28:1063-9.
45. Mentzel T, Beham A, Katzenkamp 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.
46. Díaz-Cascajo C, Weyers W, Borrego L, Inarrea JB, Borghi S. Dermatofibrosarcoma protuberans with fibrosarcomatous areas: a clinico-pathologic and immunohistochemical study in four cases. *Am J Dermatopathol.* 1997;19:562-7.
47. Abbott JJ, Oliveira AM, Nascimento AG. The prognostic significance of fibrosarcomatous transformation in dermatofibrosarcoma protuberans. *Am J Surg Pathol.* 2006;30:436-43.
48. Llombart B, Sanmartín O, López-Guerrero JA, Montegudo C, Calabuig 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.
49. Abbott JJ, Erickson-Johnson M, Wang X, Nascimento G, Oliveira AR. Gains of COL1A1-PDGFB genomic copies occur in fibrosarcomatous transformation of dermatofibrosarcoma protuberans. *Mod Pathol.* 2006;19:1512-8.
50. Sheehan DJ, Madkan V, Strickling WA, Peterson CM. Atrophic dermatofibrosarcoma protuberans: a case report and reappraisal of the literature. *Cutis.* 2004;74:237-42.
51. Young CR, 3rd, Albertini MJ. Atrophic dermatofibrosarcoma protuberans: case report, review, and proposed molecular mechanisms. *J Am Acad Dermatol.* 2003;49:761-4.
52. Sabater-Marco V, Pérez-Valles A, Berzal-Cantalejo F, Rodríguez-Serna M, Martínez-Díaz F, Martorell-Cebollada M. Sclerosing dermatofibrosarcoma protuberans (DFSP): an unusual variant with focus on the histopathologic differential diagnosis. *Int J Dermatol.* 2006;45:59-62.
53. Sanz-Trelles A, Ayala-Carbonero A, Rodrigo-Fernández I, Weil-Lara B. Leiomyomatous nodules and bundles of vascular origin in the fibrosarcomatous variant of dermatofibrosarcoma protuberans. *J Cutan Pathol.* 1998;25:44-9.
54. Banerjee SS, Harris M, Eyden BP, Hamid BN. Granular cell variant of dermatofibrosarcoma protuberans. *Histopathology.* 1990;17:375-8.
55. Bridge JA, Neff JR, Sandberg AA. Cytogenetic analysis of dermatofibrosarcoma protuberans. *Cancer Genet Cytogenet.* 1990;49:199-202.
56. Pedeutour F, Coindre JM, Sozzi G, Nicolo G, Leroux A, Toma S, et al. Supernumerary ring chromosomes containing chromosome 17 sequences. A specific feature of dermatofibrosarcoma protuberans? *Cancer Genet Cytogenet.* 1994;76:1-9.
57. Pedeutour F, Simon MP, 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;55:2400-3.
58. Minoletti F, Miozzo M, Pedeutour F, Sard L, Pilotti S, Azzarelli A, et al. Involvement of chromosomes 17 and 22 in dermatofibrosarcoma protuberans. *Genes Chromosomes Cancer.* 1995;13:62-5.

59. Naeem R, Lux ML, Huang SF, Naber SP, Corson JM, Fletcher JA. Ring chromosomes in dermatofibrosarcoma protuberans are composed of interspersed sequences from chromosomes 17 and 22. *Am J Pathol.* 1995;147:1553-8.
60. 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;27:27-39.
61. Shimizu A, O'Brien KP, Sjoblom T, Pietras K, Buchdunger E, Collins VP, et al. The dermatofibrosarcoma protuberans-associated collagen type Ialpha1/platelet-derived growth factor (PDGF) B-chain fusion gene generates a transforming protein that is processed to functional PDGF-BB. *Cancer Res.* 1999;59:3719-23.
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. Fiore M, Miceli R, Mussi C, Lo Vullo S, Mariani L, Lozza L, et al. Dermatofibrosarcoma protuberans treated at a single institution: a surgical disease with a high cure rate. *J Clin Oncol.* 2005;23:7669-75.
64. 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.
65. Chang CK, Jacobs IA, Salti GI. Outcomes of surgery for dermatofibrosarcoma protuberans. *Eur J Surg Oncol.* 2004;30:341-5.
66. Snow SN, Gordon EM, Larson PO, Bagheri MM, Bentz ML, Sable DB, 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;101:28-38.
67. Wacker J, Khan-Durani B, Hartschuh W. Modified Mohs micrographic surgery in the therapy of dermatofibrosarcoma protuberans: analysis of 22 patients. *Ann Surg Oncol.* 2004;11:438-44.
68. McArthur G. Molecularly targeted treatment for dermatofibrosarcoma protuberans. *Semin Oncol.* 2004;31:30-6.