

IV Simposio
GETHI
Monográfico de Tumores cutáneos infrecuentes

Dermatofibrosarcoma protuberans y otros sarcomas de partes blandas

Beatriz Llombart Cussac. Servicio de dermatología
Instituto Valenciano de Oncología

Organizado por: **Gethi**
Germán de la Torre

IM
CENTRO DE INVESTIGACIONES
ONCOLÓGICAS
hm OIOCC

IV Simposio
GETHI Monográfico de Tumores cutáneos infrecuentes

- Los sarcomas son tumores relativamente infrecuentes. Suponen el 1% de todas las neoplasias
- El 80% de los sarcomas proceden de partes blandas y 20% son de origen óseo
- Algunos sarcomas de partes blandas tienen interés en dermatología
- El sarcoma más frecuente en dermatología es el dermatofibrosarcoma protuberans

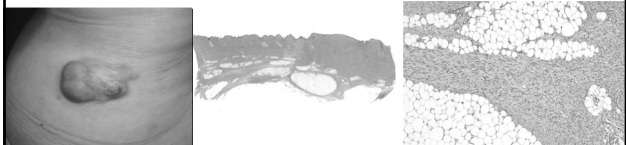
IV Simposio
GETHI

SARCOMAS CUTÁNEOS

- **Dermatofibrosarcoma protuberans**
- **Leiomioma**
- Sarcoma de Kaposi
- Angiosarcoma
- Neurosarcoma
- Sarcoma Pleomorfo dérmico

Dermatofibrosarcoma protuberans

- Sarcoma más frecuente en la piel. Representa el 5% de todos los sarcomas
- Infiltración local característica con tendencia a la recidiva
- Capacidad metastásica baja <3%
- Presenta una translocación somática específica
- El tratamiento es la cirugía (elección Mohs)



Dermatofibrosarcoma protuberans

Epidemiología

- Incidencia 0.8 -5 casos por millón / años
- Edad: **20-50 años** (Congénitos >90 años)




La proporción de casos pediátricos 6-20%

Dermatofibrosarcoma protuberans

Localización

40-60% - Tronco
30-40% - Extremidades
10-15% -Cabeza y cuello





PRESENTACIÓN CLÍNICA DEL DFSP

Forma Protuberans –más frecuente en adultos

Placa con nódulos



Nódulo



Forma no protuberans –más frecuente en niños

Forma Morfea



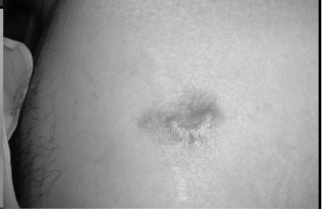

Placa atrófica

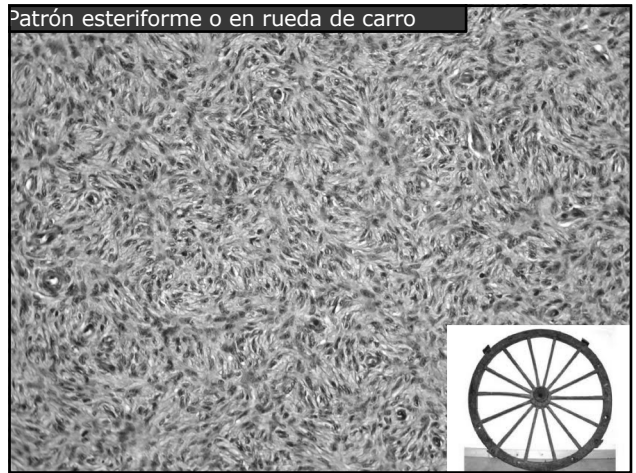
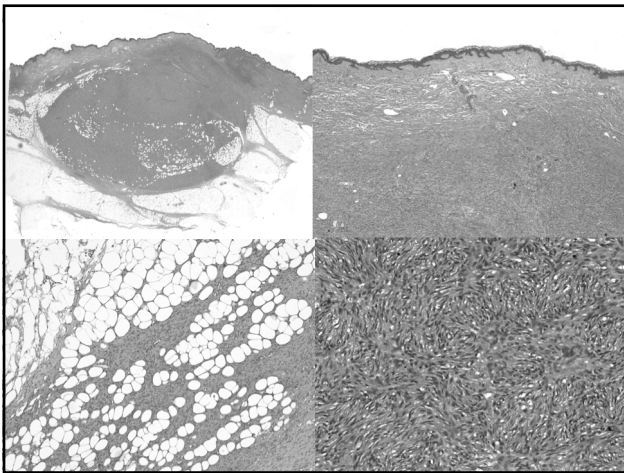
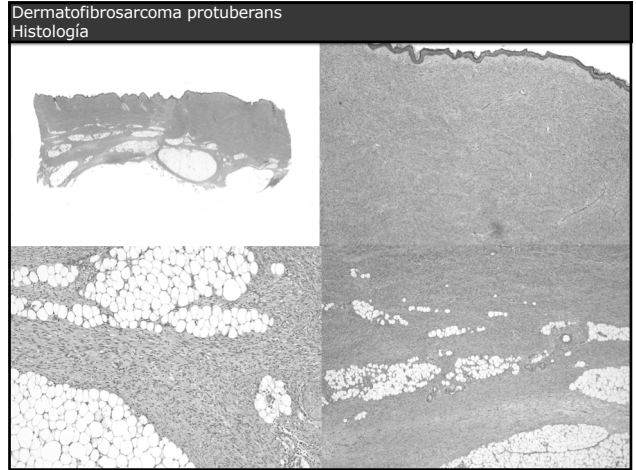
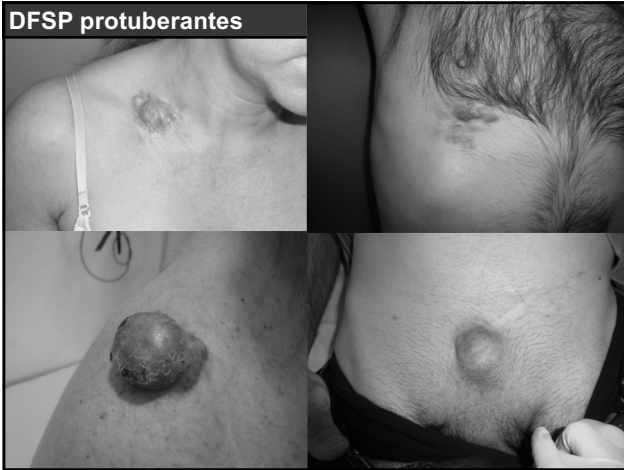


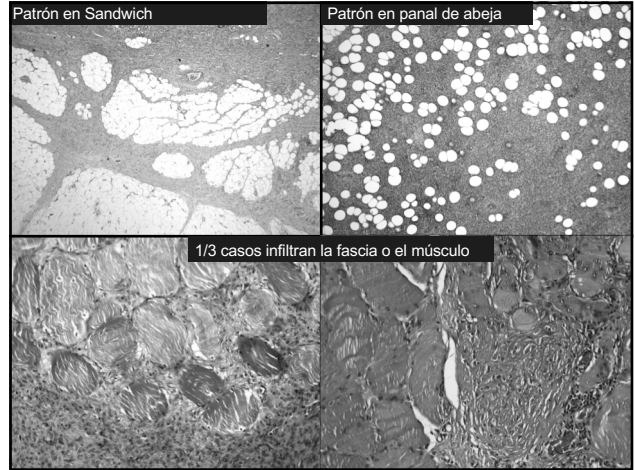
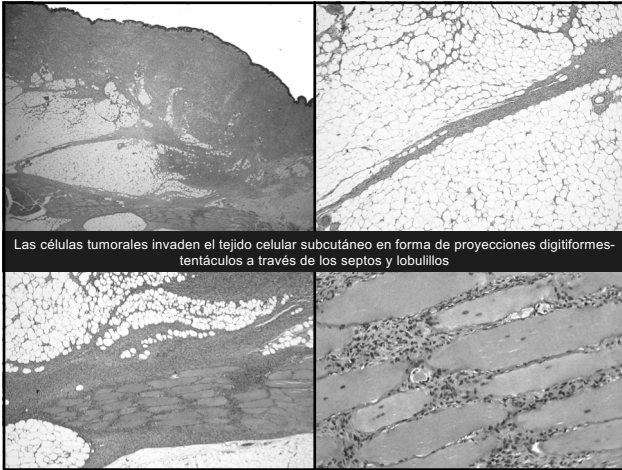
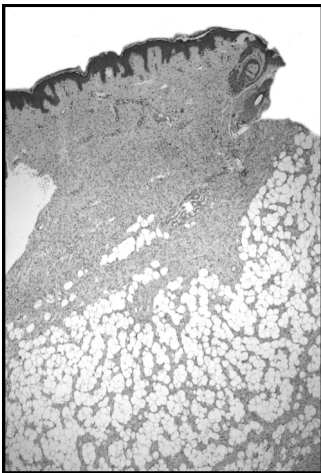
Malformación vascular



DFSP No protuberantes

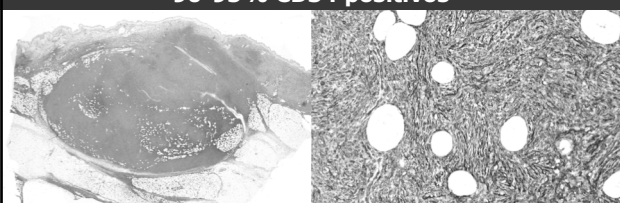



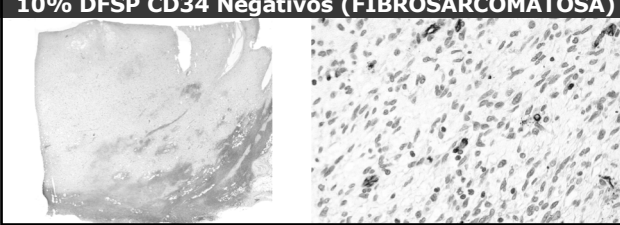
VARIANTES HISTOLÓGICAS

- Tumor de Bednar
- Fibroblastoma de células gigantes
- DFSP Atrófico
- DFSP Esclerosante
- DFSP células Granulares
- DFSP Mixoide
- DFSP Mioide
- **DFSP-Fibrosarcomatoso**
- DFSP-vascular

90-95% CD34 positivos



10% DFSP CD34 Negativos (FIBROSARCOMATOSA)



Utilidad de la RM en el diagnóstico preoperatorio del DFSP

- **El valor de la RM:** programación de tratamiento para casos con extensa **afectación en profundidad** y **seguimiento** del tratamiento con Imatinib. **No es recomendable para detectar los límites laterales** del DFSP

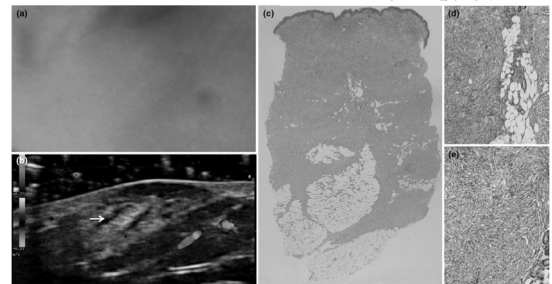


Correlation Between Preoperative Magnetic Resonance Imaging and Surgical Margins with Modified Mohs for Dermatofibrosarcoma Protuberans
 CARLOS SERRA-GILLES, MD,* OSWALD SANABRITO, MD,* BASTIEN LEONHART, MD,*
 EDUARDO NAVEIRO, MD,* CARLOS DELFORDO, MD,* RAFAEL MARIANO, MD,*
 RAFAEL BORBELLO-ESPINOSA, MD,* CELIA RODRIGUEZ, MD,* ANTONIO MATEOSWELL-CALATAYUD, MD,*
 JOSE CRIVELLO, MD,* AND CARLOS GONZALEZ, MD*
Dermatol Surg 2014;37:1638-1645

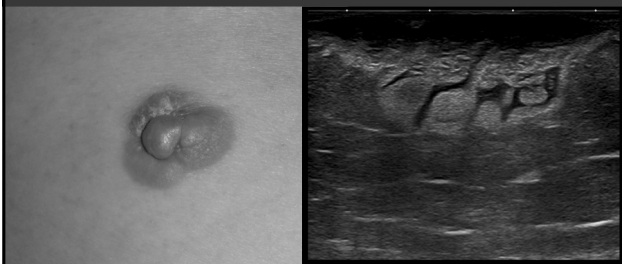
Jellyfish-like sonographic pattern can help recognition of dermatofibrosarcoma protuberans. Report of 3 new cases and review of the literature

Ana Isabel Rodríguez Bandera¹ | Gilberto Moreno Bonilla² | Marta Feito Rodríguez¹ |
 María José Beato Merino³ | Raúl de Lucas Laguna⁴

Dermatology
 Australasian Journal of Dermatology (2015) •••••



Utilidad de la Ecografía en el diagnóstico preoperatorio del DFSP

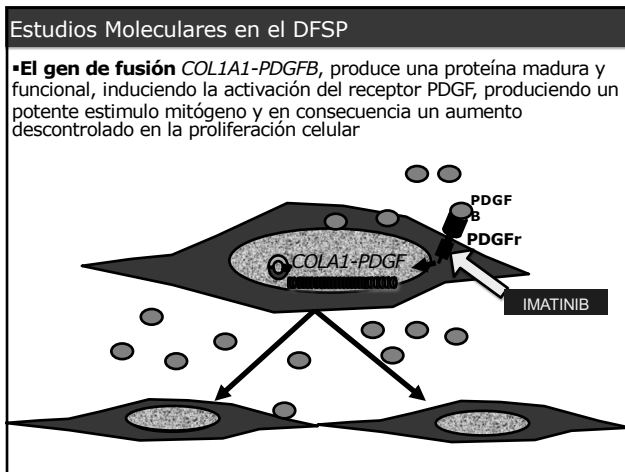
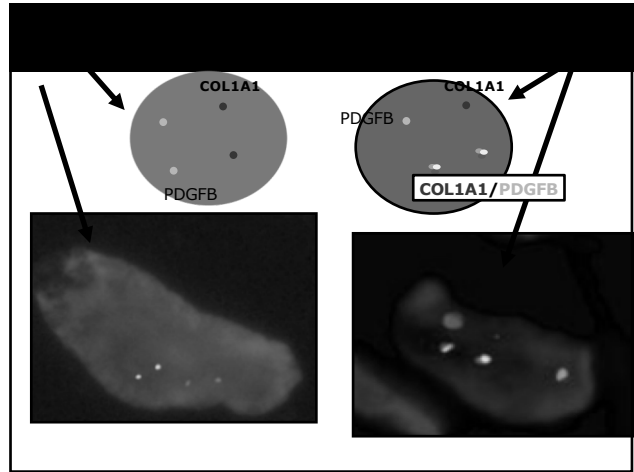
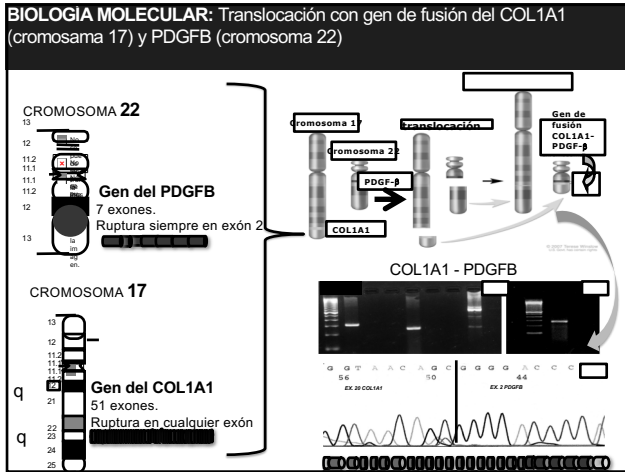


La ecografía es una buena técnica para delimitar el nivel de invasión del DFSP.
 Imagen en garra-o medusa

Estudios de extensión en el DFSP

Pruebas complementarias

- **Rx torax:** antes de la cirugía
¿Es necesario en el seguimiento?
 >210 casos: ninguna patología
- **TAC pulmonar:** sospecha de metástasis o en casos con muchos factores de mal pronóstico, sobre todo los fibrosarcomatosos



Estudios Moleculares en el DFSP

- Cuándo solicitar el estudio genético ?
 - Diagnóstico diferencial con otros tumores
 - Tratamiento con Imatinib
- Cuándo está indicado el Imatinib?
 - En casos metastásicos
 - En tumores localmente avanzados

GENES, CHROMOSOMES & CANCER 58516-517 (2011)

¿Qué técnica molecular es más útil?

Molecular Diagnosis of Dermatofibrosarcoma Protuberans: A Comparison Between Reverse Transcriptase-Polymerase Chain Reaction and Fluorescence In Situ Hybridization Methodologies

Rocio Salgado,^{1,2} Beatriz Lombart,^{1,2} Ramon M. Pujol,¹ Antonio Fernández-Serra,¹ Onofre Sanmartín,¹ Agnès Toll,¹ Luis Rubio,¹ Suspi Segura,¹ Carlos Barranco,¹ Carlos Serra-Gullón,¹ Mónica Vicens,¹ Marta Salido,¹ Víctor Traves,¹ Carlos Monteagudo,¹ Empar Sáez,¹ Teresa Hernández,^{1,2} Enrique de Alava,^{1,2} Antonio Lombart-Bosch,¹ Francesc Solé,¹ Carlos Guillén,¹ Blanca Espinet,^{1,2} and Jose A. López-Guerrero^{1,2}

103 DFSP- 41 CONTROLES-Estudio parafina

Estudios Moleculares en el DFSP

1. La técnica de **FISH** es mas sensible y se debe recomendar como prueba diagnóstica de rutina
2. La **RT-PCR** se debe solicitar en casos de FISH no valorables o negativos

93% de DFSP presentan el gen de fusión COL1A1-PDGFB

DERMATOFIBROSARCOMA PROTUBERANS WITH A NOVEL COL6A3-PDGFD FUSION GENE AND APPARENT PREDILECTION FOR BREAST

Short Title: COL6A3-PDGFD in dermatofibrosarcoma

Brendan C. Dickson,^{1*} Jason L. Hornick,² Christopher D. M. Fl Demicco,¹ David J. Howarth,¹ David Swanson,¹ Lei Zhang,³ Yun-Antonescu^{1*}

Genes Chromosomes Cancer. 2018 Sep;57(9):437-445. doi: 10.1002/gcc.24444

Novel KHDRBS1-NTRK3 rearrangement in a congenital pediatric CD34-positive skin tumor: a case report

06 September 2018

mattinas¹ anegas¹ Sylvie Fraitag² Aurélien Binet³ Daniel Orbach⁴ Anne Jourdain⁵ Stéphanie Reynaud⁶ Gaëlle Pierron⁶ Marie-Christine Machet^{1,8} Annabel Maruanj^{7,8,9}

Tratamiento del Dermatofibrosarcoma protuberans

TRATAMIENTO DE ELECCIÓN

↓

CIRUGÍA

La resección amplia

¿CM?

NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology™

Dermatofibrosarcoma Protuberans

PRINCIPLES OF EXCISION www.nccn.org

Goal:

- Every effort should be made to achieve clear surgical margins. Tumor characteristics include long, irregular, subclinical extensions. See the NCCN Soft Tissue Sarcoma Guideline for Principles of Sarcoma Surgery (SARC-A)

Varied Approaches:

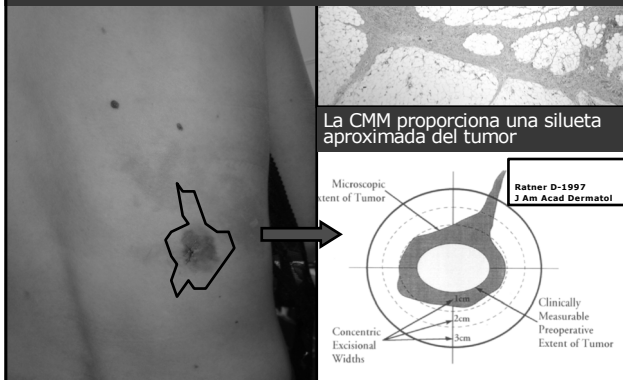
- Mohs technique¹
- Modified Mohs = Mohs technique with additional final margin for permanent section assessment.
- CCPDMA = Complete circumferential and peripheral deep-margin assessment.
- 2-4 cm margins to investing fascia of muscle or pericranium with clear pathologic margins, when clinically feasible.

Reconstruction:

- Immediate reconstruction in most cases
- It is preferable to delay reconstruction involving extensive undermining or flaps until negative surgical margins are assessed and certified pathologically clear.
- If there is concern that the surgical margins are not completely clear, avoid undermining and consider split thickness skin grafting (STSG) to monitor for recurrence.

CIRUGÍA EN EL DERMATOFIBROSARCOMA				
Cirugía Margen	Nº de series	Nº de pacientes	Recurrencias %	Media de recurrencias %
Amplia	20	1051	0-60%	28%
2-3 cm	15	703	0-42%	15%
4-5 cm	5	311	0-23%	9,6%
Cirugía de Mohs	29	738	0-8,3%	0,81%

El DFSP sigue un crecimiento asimétrico, con prolongaciones a distancia indetectables clínicamente, por lo que la cirugía radical elimina mucho tejido sano y no consigue tasas de curación tan aceptables



Variantes de la C.Mohs en el DFSP

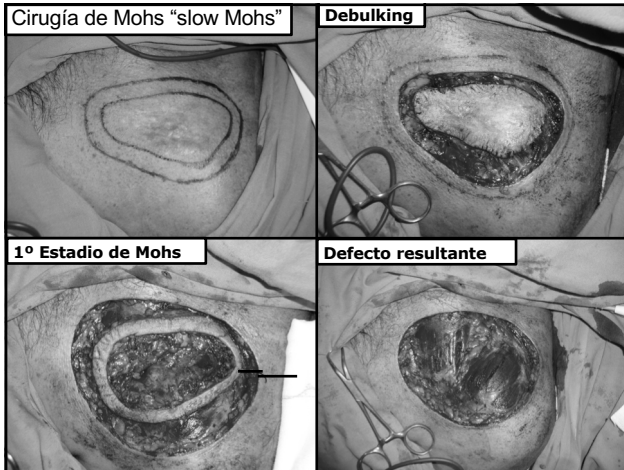
- C.Mohs convencional
 - Corte 45°
 - Tejido en fresco
- “Slow Mohs” Mohs diferido
 - Corte 45°
 - Tejido en parafina
- Técnica de Breuninger
 - Corte 90°
 - Tejido en parafina

Cirugía de Mohs convencional

Corte oblicua, 45° Debulking del tumor

Técnica de Breuninger

Corte vertical, 90°

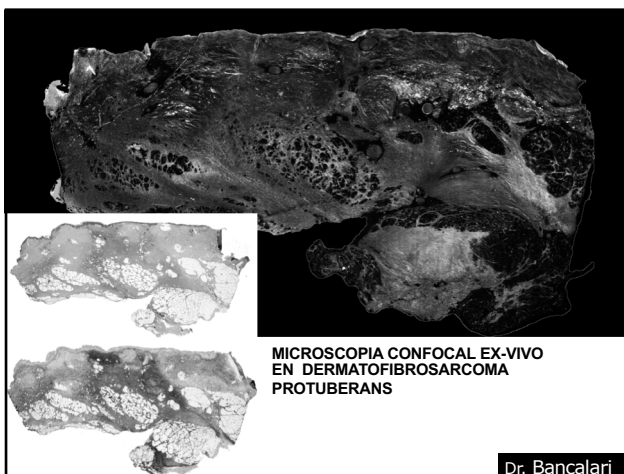


Debulking

1º estadio de Mohs

CIRUGÍA DE MOHS DIFERIDO Ó SLOW-MOHS

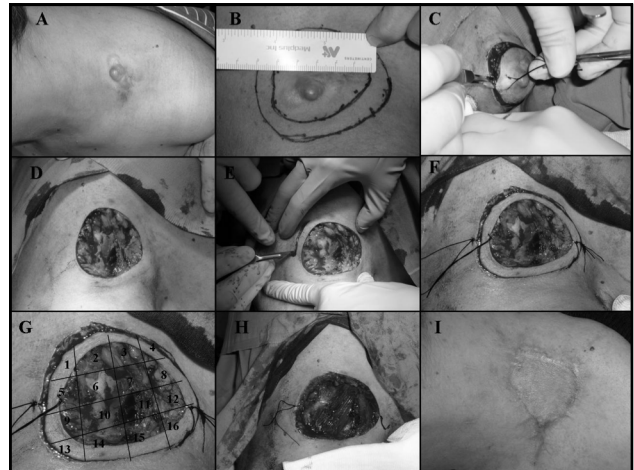
- En el DFSP realizamos el **Slow-Mohs** porque las células del DFSP son difíciles de valorar en el material en congelado y se asemejan a los fibroblastos.
- La técnica del corte horizontal, mapeo y fraccionamiento de la pieza es similar al Mohs convencional.
 - **Ventaja:** calidad de los cortes en parafina es superior a los cortes en fresco.
 - **Desventaja:** el resultado se demora varios días.



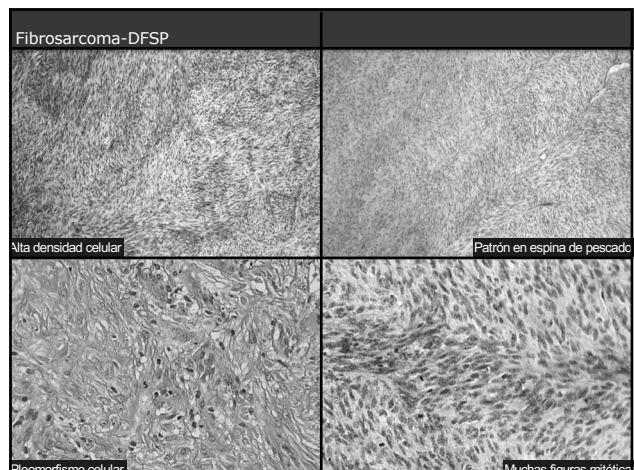
"Honeycomb" subcutaneous infiltration

- Excelente correlación clínico-patológica
- Muy fácil de identificar
- Util para disminuir tiempos entre los pases de Mohs
- Problema: piezas muy grandes

Dr. Bancalari



FACTORES DE MAL PRONÓSTICO EN EL DFSP	
Clínico	Edad >50 años
	Tamaño tumoral > 5cm
	Localización en cabeza y cuello
Quirúrgico	Extirpación quirúrgica inicial inadecuada
Histológico	Áreas de fibrosarcoma
	Mayor índice mitótico
	Alta densidad celular
	Ki-67 alto
	Expresión y mutación de la p53



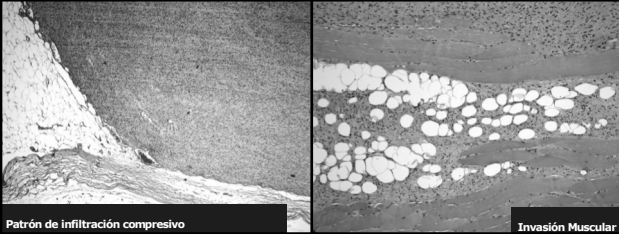
Fibrosarcomatous-DFSP

Dermatofibrosarcoma protuberans: A clinicopathological, immunohistochemical, genetic (COL1A1-PDGFB), and therapeutic study of low-grade versus high-grade (fibrosarcomatous) tumors

Beatriz Lombart, MD,^{1,2} Carlos Montenegro, MD,³ Ovidio Sammartin, MD,⁴ José Antonio López-Guerrero,⁵ Carlos Serra-Guillén, MD,⁶ Andrés Poveda, MD,⁷ Esperanza Jorda, MD,⁸ Antonio Fernández-Serra,⁹ Antonio Pálin, MD,¹⁰ Carlos Guillén, MD,¹¹ and Antonio Lombart-Bosch, M.D.¹²


JAAD 2011 65(3):564-75

- Los cambios FS aparecen en el 15% de los DFSP
- Más FS se han descrito en lesiones primarias que en recidivas
- Los FS no se relacionan con la edad o sexo



Patrón de infiltración compresivo Invasión Muscular

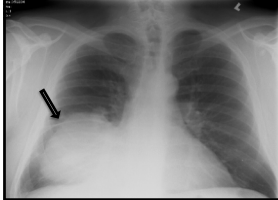
Fibrosarcoma-DFSP



-Asociado a un aumento de tamaño (>4 cm)

-Asociado a un aumento en **recidivas** **30% FS-DFSP vs 14% DSFP**

-Asociado a un aumento en las **metástasis** **14% FS-DFSP vs 1% DSFP**



dermatology 2009, 54, 880-872. DOI: 10.1111/j.1365-2559.2009.01310.x

Dermatofibrosarcoma protuberans: clinical, pathological, and genetic (COL1A1-PDGFB) study with therapeutic implications

Beatriz Lombart,^{1,2} Ovidio Sammartin,¹ José Antonio López-Guerrero,² Carlos Montenegro,³ Carlos Serra,⁴ Celia Requena,⁵ Andrés Poveda,⁶ Juan Luis Viciano,⁷ Sergio Altamir,⁸ Antonio Lombart-Bosch,⁹ & Carlos Guillén¹

¹Department of Dermatology, ²Laboratory of Molecular Biology, ³Department of Oncology and ⁴Pathology, Instituto Valenciano de Oncología and ⁵Department of Pathology, University of Valencia, Valencia, Spain

28

ORIGINAL ARTICLE

Subcutaneous dermatofibrosarcoma protuberans, a rare subtype with predilection for the head: A retrospective series of 18 cases



Beatriz Lombart, MD,¹ Carlos Serra-Guillén, MD,¹ Luis Rubio, MD,¹ Eduardo Nagore, MD,² Celia Requena, MD,³ Vicens Traves, MD,⁴ Laura Calamandrei, MD,⁵ Bernardo Buncalari, MD,⁶ José Antonio López-Guerrero, MD,⁷ Carlos Guillén-Barroso, MD,⁸ and Ovidio Sammartin, MD,⁹ Valencia, Spain

J AM ACAD DERMATOL 2017


La mitad de los DFSP de cabeza y cuello son lesiones subcutáneas y requieren cirugías más complejas

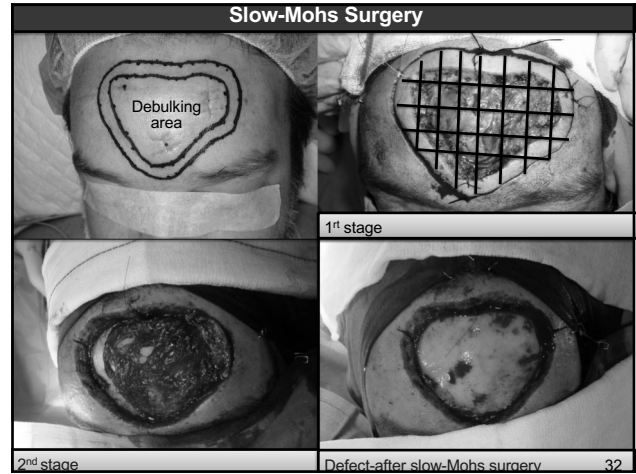
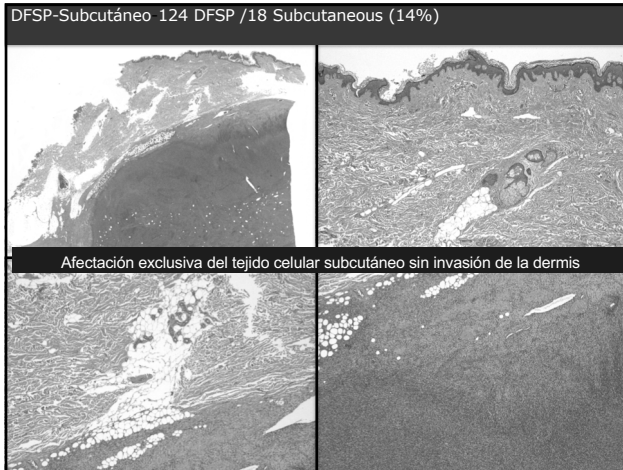


DFSP localizados en cabeza

>50% de los DFSP localizados en cabeza son subcutáneos



IMATINIB
Dermatofibrosarcoma protuberans

Aprobado para el tratamiento del DFSP localmente avanzado o metastásico

- Inhibidor tirosina kinasa
- Dosis 800 mg/día (400 x2) Ficha técnica (400-600-800= respuesta)
- Su eficacia va unida a la presencia de la translocación-FISH+/-RT-PCR

VOLUME 28 · NUMBER 10 · APRIL 1 2010

JOURNAL OF CLINICAL ONCOLOGY ORIGINAL REPORT

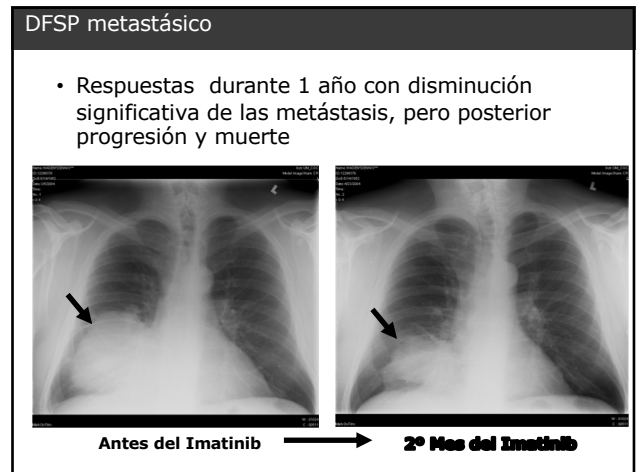
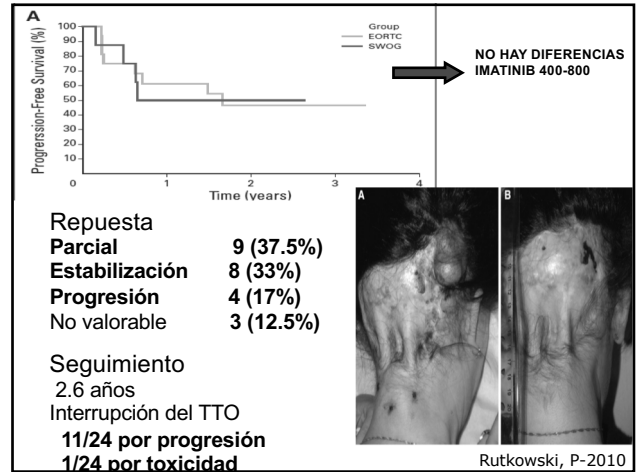
Imatinib Mesylate in Advanced Dermatofibrosarcoma Protuberans: Pooled Analysis of Two Phase II Clinical Trials

Piotr Rutkowski, Martine Van Glabbeke, Cathryn J. Rankin, Włodzisław Raka, Brian P. Rubin, Maria Debiec-Rychter, Alexander Lazar, Hans Gelderblom, Raf Sciot, Dolores Lopez-Terrada, Peter Hohenberger, Allan T. van Oosterom, and Scott M. Schuetz

Introducción
El descubrimiento de la translocación 17-22 en el DFSP (gen de fusión COL1A1-PDGFB) abre las vías de tratamiento de los inhibidores de la tirosinaquinasa.

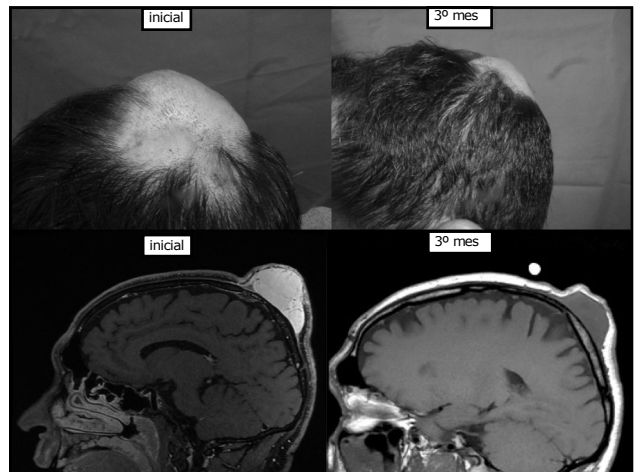
Objetivo
Valorar la eficacia del Imatinib en el tratamiento de los DFSP-localmente avanzados (no resecables quirúrgicamente) ó metastásicos

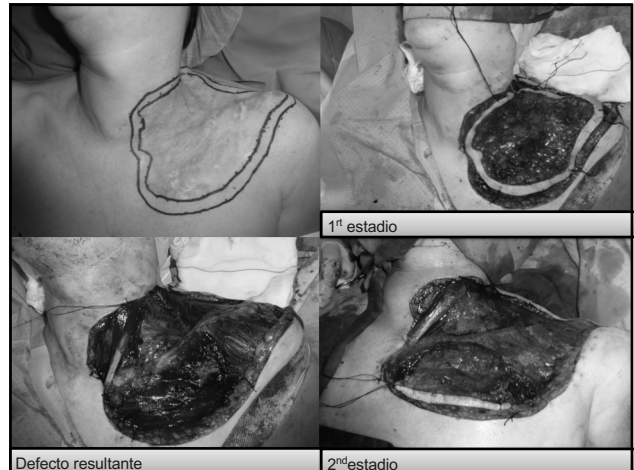
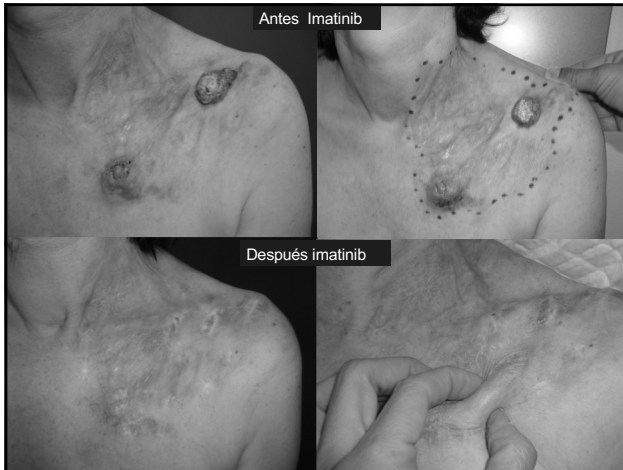
PACIENTES Y MÉTODO	RESULTADOS
<p>EORTC</p> <ul style="list-style-type: none"> 800mg/día Tto 14 sm (2,4,6,10,14 sm) La translocación por FISH previamente <p>17 casos (1 FISH -): 16</p> <p>SWOG</p> <ul style="list-style-type: none"> 400mg/día- se subía a 800 si progresión Tto 48 ms (8 sm) La translocación por RT-PCR (posteriormente) <p>8 casos (1 RT-PCR-negativo): 8</p>	<p>24 casos</p> <ul style="list-style-type: none"> Edad: 47 (23-70) Sexo: 14 V/ 12 M Localización: <ul style="list-style-type: none"> 11 tronco 7 cabeza y cuello 6 extremidades Tamaño: 9 cm (1.2-49) Primarios: 7 Recurrencia local: 10 Metástasis: 7 Tipo histológico: <ul style="list-style-type: none"> -13 DFSP -9 DFSP-FS -1 Bednar -1 No era un DFSP <p>Rutkowski, P-2010</p>



Imatinib en el Dermatofibrosarcoma localmente avanzado

- 18 series (134 casos tratados con Imatinib)
 - 10% Respuesta **completa** clínica 4 casos poco seguimiento, 2 No hay estudio histológico posterior
 - 68% Respuesta **parcial**
 - 12% **Estabilización**
 - 10% **Progresión**
- **RC+RP+E: 85-90%**
- No hay diferencias con 400-600-800





¿Cómo debemos interpretar las áreas de regresión tumoral?

DFSP inicial **tras Imatinib**

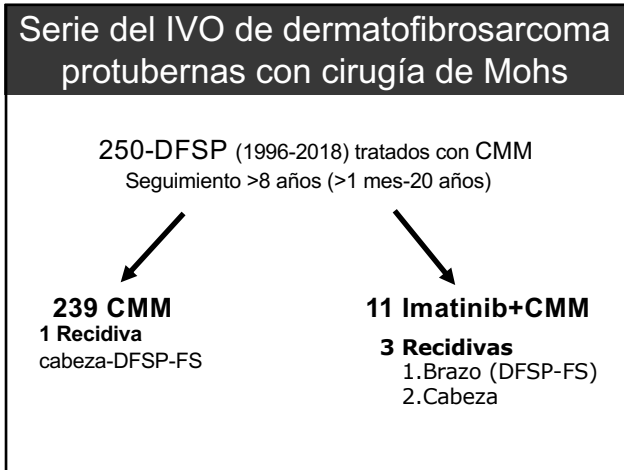
Infiltración dérmica

Infiltración hipodérmica

Infiltración muscular

- Regresión hialina hipocelular del 50 – 90 % de la superficie del debulking
- Pérdida mayoritaria del CD 34 en zonas de regresión
- Demostración de la translocación *COL1A1-PDGFB* en áreas de regresión (7 de 10 casos)

Con precaución



OncoTargets and Therapy Dovepress
Open Access Full Text Article open access to scientific and medical research

A favorable outcome of advanced dermatofibrosarcoma protuberans under treatment with sunitinib after imatinib failure

This article was published in the following Dove Press journal: OncoTargets and Therapy

OTROS INHIBIDORES TIROSIN KINASA

- SUNITINIB
- PAZOPANIB
- CRENOLANIB.....

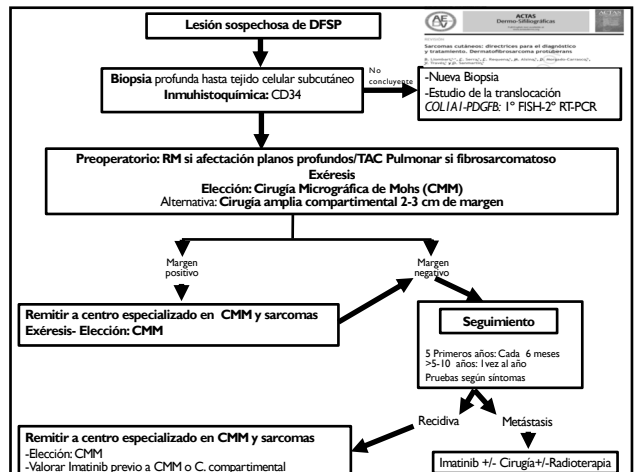
MOLECULAR AND CLINICAL ONCOLOGY 6: 665-668, 2017

Programmed death-ligand 1 expression is associated with fibrosarcomatous transformation of dermatofibrosarcoma protuberans

KENJI TSUCHIHASHI¹, HITOSHI KUSABA¹, YUICHI YAMADA², YUTA OKUMURA¹, HOZUMI SHIMOKAWA³, MASATO KOMODA⁴, KEITA UCHINO³, TOMOYASU YOSHIHIRO¹, NOBUHIRO TSURUTA¹, FUMIYASU HANAMURA⁴, KYOKO INADOMI¹, MAMORU ITO³, KOSUKE SAGARA⁴, MICHITAKA NAKANO¹, KENTA NIO¹, SHUJI ARITA⁵, HIROSHI ARIYAMA⁴, KENICHI KOHASHI², RYUJI TOMINAGA², YOSHINAO ODA², KOICHI AKASHI¹ and EISHI BABA⁵

- Expresión de PD-L1 en metástasis y no en tumor primario
- TRATAMIENTO
Inmunoterápico con anti-PD-L1

.....CONTINUARA



Leiomiomasarcoma superficial

- **Leiomiomasarcoma cutáneo-dérmico**
 - Derivado del ms erector pelo
 - Localizado en dermis con afectación de la hipodermis
 - Recidiva local 30%
 - Bajo riesgo metastásico (<4%)
- **Leiomiomasarcoma subcutáneo-hipodérmico**
 - Derivado de pared de los vasos
 - Localizado exclusivamente en la hipodermis
 - Recidiva locales en el 70%
 - Metástasis en el 30-40% casos (pulmón)

Leiomiomasarcoma



DÉRMICO



HIPODÉRMICO O SUBCUTÁNEO



Antes de diagnosticar un leiomiomasarcoma hay que descartar que no sea metastásico en la piel de otro profundo



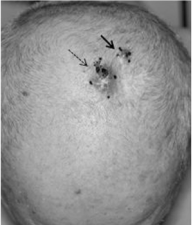

Metástasis cutáneas por Leiomiomasarcoma

Skin metastases of leiomyosarcoma (LMS):
A retrospective review of 21 cases

J AM ACAD DERMATOL
MAY 2015

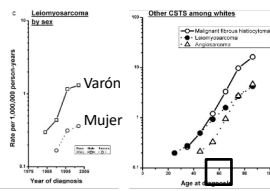
Daniel S. Winchester, MD, Thomas L. Hocker, MD, and Randall K. Roenigk, MD

- **Estudio retrospectivo de 21 casos de metástasis cutáneas por LMS**
- La **localización** más frecuente de las metástasis de LMS es el **cuero cabelludo (76%)**
- **Origen:** 71% metástasis de LMS subcutáneos
27% LMS dérmicos
- **Supervivencia:**
 - LMS con Metástasis cutáneas: 16 meses
 - LMS primario: 85-95% a los 5 años



Leiomiomasarcoma Superficiales

- Representan el 5-10% de todos los sarcomas de los tejidos blandos. Poco frecuente en la piel
- Más frecuente en el varón 2:1
- Pico de incidencia sobre los 50- 60 años
- Raro en la infancia
- Raza caucásica



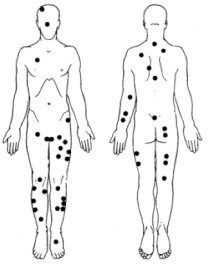
Cutaneous Soft Tissue Sarcoma Incidence Patterns in the U.S.
An Analysis of 12,114 Cases

CANCER August 1, 2008 / Volume 113 / Number 3

Leiomiomas superficial

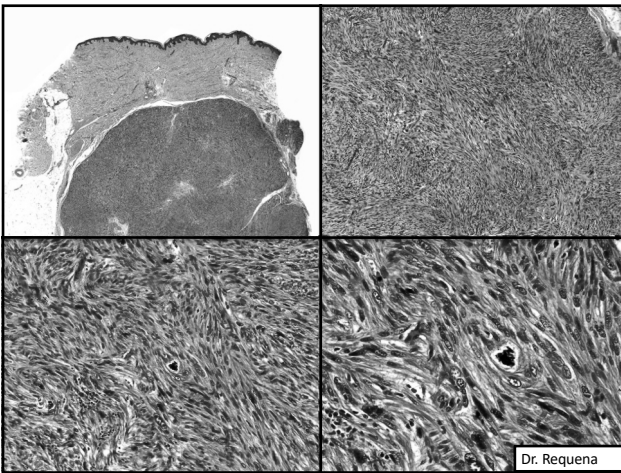
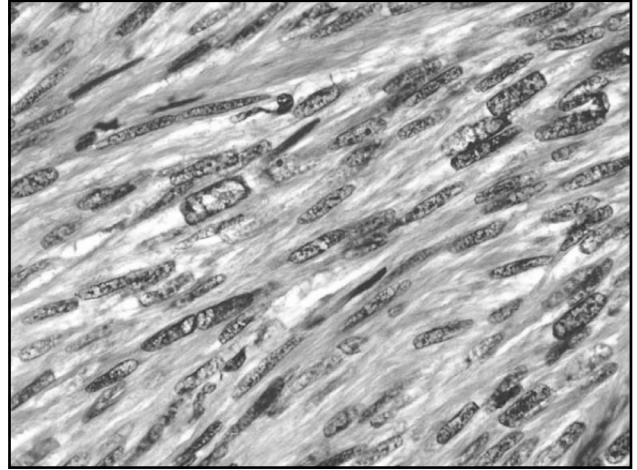
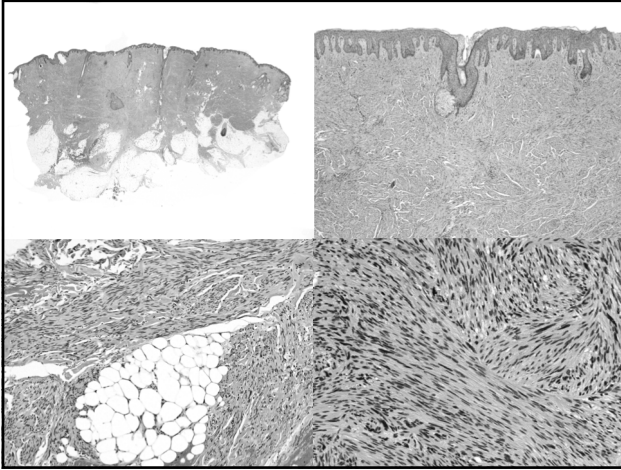
Localización

- MMII, cuero cabelludo y cara
 - Dérmica: cara y c.cabelludo
 - Subcutáneo: extremidades
- **Menos frecuente:** tronco, región glútea, labio superior, CAE, areola y pezón, vulva, pene,escroto



Intradermal and subcutaneous leiomyosarcoma: a clinicopathological and immunohistochemical study of 41 cases
 Marianne Lidang Jensen*,
 Olaf Myhre Jensen*





INMUNOHISTOQUÍMICA		Actina: 95-100%	
VIMENTINA + ANTIGENOS MUSCULARES Se suele utilizar un panel IHQ. de los 3 marcadores musculares			
Desmina: 50-100%		H-Caldesmon: 60-80%	

Tratamiento leiomiomasarcoma

Leiomiomasarcoma cutáneo

Los márgenes de escisión no están bien protocolizados

- Cirugía de amplios márgenes 2-5cm:
Cutáneo-30-45% recidivas-----1cm
Subcutáneo-50-75%
- Cirugía de Mohs: 27 casos-2 recidivas (7.7%)-cutáneos

↓

Actualmente el tratamiento de elección es la cirugía de Mohs y con mas motivo si la localización es en cabeza

REVIEW ARTICLE
Spindle Cell Neoplasms Encountered in Dermatologic Surgery: A Review
S. T. Tran, MD, MSc, Ross S. Kimmitt, MD, G. J. Coates, J. Wilson, MD, MSc, M. G. H. Jones, MD, J. S. Ross, MD, MSc
JAMA. 2012;307(12):1311-1318

Tratamiento del leiomiomasarcoma con cirugía de Mohs

CIRUGÍA DE MOHS	Nº de pacientes	Local. Clínica	Local. Histol.	Seguimiento	Recidivas o Metástasis
Iacobucci JJ 1987	1	Labio superior	D	2 a.	No
Brown MD 1988	1	Pene		5 a.	No
Davidson LL 1989	1	Área esternal	D	30 m.	No
Bernstein SC 1996	2			1 a.	No
Huether 2001	7	3-Extremidades 2-Tronco 2-Cabeza		4.3 a.	R1/7 (no datos histológicos) 14%
Humphreys T 2004	3	1-tronco 1-MS 1-MI	D D D+TCS	28 m. 6 m. 36 m.	M (1/3) (escasa diferenciación)
Starling J 2011	11	3-cabeza 3-MS 3-tronco 2-MI	D	4.47 a.	No

27 casos-----7.7%

Tratamiento leiomiomasarcoma

- No está indicada la linfadenectomía profiláctica ni el ganglio centinela
- Radioterapia postoperatoria** indicada en los casos de mal pronóstico (gran tamaño, extensión al subcutis, alto grado histológico, múltiples recidivas)
- Quimioterapia-si metástasis:**
Primera línea: Doxorubicina (Adriamicina)-Olaratumab
Segunda línea: Trabectedina
Gemcitabina+ Dacarbacina/Taxotere
Pazopanib

Tap W. Lancet . 2016: 488-497

