



VNIVERSITATĪ VALÈNCIA

Facultad de Medicina y Odontología

Departamento de Medicina

Programa de Medicina 260S

**DERMATOFIBROSARCOMA PROTUBERANS: ESTUDIO
DE FACTORES PRONÓSTICOS**

Doctorando: Carlos Serra Guillén

Directores: Dr. Onofre Sanmartín Jiménez

Dr. Jose Miguel Fortea Baixauli

Valencia, mayo 2012

D. Onofre Sanmartín Jiménez, profesor asociado de Dermatología de la Universidad Católica de Valencia y jefe clínico del Servicio de Dermatología del Instituto Valenciano de Oncología,

D. Jose Miguel Fortea Baixauli, profesor titular de Dermatología de la Universidad de Valencia,

CERTIFICAN QUE:

La presente tesis doctoral titulada “Dermatofibrosarcoma protuberans: estudio de factores pronósticos”, ha sido realizada por **Carlos Serra Guillén** bajo mi dirección y supervisión para optar al grado de doctor, encontrando dicho trabajo adecuado para tal fin.

Fdo: Onofre Sanmartín Jiménez

Fdo: Jose Miguel Fortea Baixauli

AGRADECIMIENTOS

Desde el inicio de esta tesis doctoral muchas personas me han ayudado de manera directa o indirecta. Gracias a todo el Servicio de Dermatología del IVO, a Concha por su ayuda con las historias clínicas, a las enfermeras Pao, Amelia y M^a José por ayudarme con tan buen humor en la asistencia diaria, a Paloma y Ana por su excelente trabajo como secretarias, a Elenita por conseguirme eficazmente todos los cortes histológicos, a Víctor por su ayuda como patólogo, a Luis Rubio por introducirme en el mundo de la biología molecular, a mi cuñada Ita por la inestimable ayuda en el cálculo de las áreas y a todos los residentes que han estado o están en el Servicio, en especial a Alberto a Luis y a Antonio actualmente unos verdaderos amigos.

Onofre Sanmartín ha sido una de las personas más importantes en mi formación como dermatólogo y por supuesto en la realización de esta tesis doctoral, a él especialmente quiero mostrar mi agradecimiento por todo el interés y confianza que siempre ha depositado en mí. Gracias también a Beatriz Llombart, experta y pionera en el estudio del dermatofibrosarcoma y excelente compañera. Gracias a Eduardo Nagore por transmitirme su entusiasmo por el método científico y por su incalculable ayuda con el estudio estadístico. Gracias también a Celia Requena, a la que siempre he considerado mi R mayor y una grandísima compañera. Gracias también a Rafael Botella, por los años que he compartido con él en el Servicio tanto de residente como de adjunto.

Gracias también a Carlos Guillén, mi tío, al que admiro como persona y como dermatólogo, por su buen humor y por su paciencia y actitud hacia mí. Gracias también a mis padres, por todo el cariño e interés en mi formación como persona y como profesional. Gracias, por último a María, mi mujer, por la paz que me da y me dará, por los tres preciosos hijos que tenemos, por su paciencia, cariño y generosidad hacia mí.

A María, lo
mejor de mi vida.

ÍNDICE GENERAL	9
ÍNDICE DE ABREVIATURAS	19
I.- ANTECEDENTES DEL TEMA	21
1.- ANTECEDENTES HISTÓRICOS.....	23
2.- DEFINICIÓN	23
3.- HISTOGÉNESIS.....	23
4.- CLASIFICACIÓN.....	26
4.1- Clasificación histogénica.....	27
4.2.- Clasificación según el grado histológico.....	29
4.3.- Clasificación molecular.....	32
5.- ETIOLOGÍA.....	33
6.- EPIDEMIOLOGÍA.....	34
7.- CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS.....	35
8.- CARACTERÍSTICAS HISTOPATOLÓGICAS.....	36
9.- VARIEDADES CLÍNICO-PATOLÓGICAS.....	38
9.1.- DFSP congénito.....	38
9.2.- Fibroblastoma de células gigantes.....	38
9.3.- DFSP pigmentado (Tumor de Bednar).....	39
9.4.- DFSP atrófico.....	40
9.5.- DFSP esclerosante.....	41
9.6.- DFSP mioide.....	42
9.7.- DFSP mixoide.....	43
9.8.- DFSP con componente fibrosarcomatoso.....	44
10.- CARACTERÍSTICAS INMUNOHISTOQUÍMICAS	46
10.1.- Filamentos intermedios.....	46

10.2.- CD 34.....	47
10.3.- Factor XIIIa.....	49
10.4.- Apolipoproteína D.....	50
10.5.- Estromelina 3.....	51
10.6.- CD 117.....	52
10.7.- Marcadores de proliferación celular (Ki-67 y MIB-1).....	52
10.8.- p53.....	53
11.- CARACTERÍSTICAS DE PATOLOGÍA MOLECULAR.....	54
11.1.- Introducción.....	54
11.1.1.- Citogenética e hibridación in situ con fluorescencia	55
11.1.2.- Genética molecular	56
11.1.3.- Citogenética y patología molecular del DFSP.....	58
11.2.- Gen del factor de crecimiento derivado de las plaquetas	60
11.3.- Gen del colágeno tipo I (COL1A1)	61
11.4.- Gen de fusión COL1A1-PDGFB	62
11.5.- Producto de fusión COL1A1-PDGFB	63
11.6.- Gen de fusión COL1A1-PDGFB y variantes del DFSP	64
11.7.- Translocación t(17;22) y gen de fusión COL1A1-PDGFB en DFSP de la infancia	65
11.8.- Implicaciones terapéuticas del gen de fusión COL1A1-PDGFB.....	66
12.- CARACTERÍSTICAS RADIOLÓGICAS.....	66
12.1.- Introducción.....	66
12.2.- Resonancia magnética: Principios básicos.....	67
12.3.- Resonancia magnética y DFSP.....	69
13.- TRATAMIENTO.....	70

13.1.- Introducción	70
13.2.- Estudio histológico de los márgenes quirúrgicos.....	71
13.3.- Técnica quirúrgica de la cirugía de Mohs.....	73
13.3.1.- Requerimientos técnicos.....	74
13.3.2.- Extirpación del tumor.....	75
13.3.3.- Mapeo de la pieza quirúrgica.....	75
13.3.4.- Procesamiento histológico del tejido.....	76
13.4.- Indicaciones de la cirugía de Mohs.....	77
13.5.- Variantes de la técnica de la cirugía de Mohs.....	78
13.5.1.- Tinciones inmunohistoquímicas en la cirugía de Mohs: “Immunomohs”.....	79
13.5.2.- Técnica de Breuninger o Tübingen o cirugía con evaluación histológica 3D.....	80
13.5.3.- Cirugía de Mohs diferida o “slow Mohs”.....	82
13.6.- Cirugía convencional en el DFSP.....	83
13.7.- Cirugía de Mohs en el DFSP.....	84
13.8.- Tratamiento farmacológico del DFSP.....	86
13.8.1.- Introducción.....	86
13.8.2.- Imatinib en el DFSP.....	86
13.9.- Radioterapia en el DFSP.....	89
14.- PRONÓSTICO.....	90
14.1.- Factores de mal pronóstico en el DFSP.....	90
14.2.- Afectación ganglionar en el DFSP.....	91
14.3.- Metástasis a distancia en el DFSP.....	92

II.- JUSTIFICACIÓN DEL TRABAJO.....	93
III.- HIPÓTESIS.....	99
IV.- OBJETIVOS.....	103
1.- Objetivos principales.....	105
2.- Objetivos secundarios	106
V.- MATERIAL Y MÉTODOS.....	107
1.- Diseño del estudio.....	109
2.- Material	111
3.- Métodos.....	112
3.1.- Estudio observacional y descriptivo.....	112
3.1.1.- Datos clínicos y epidemiológicos.....	112
3.1.2.- Estudio histológico.....	113
3.1.3.- Estudio inmunohistoquímico.....	116
3.1.4.- Estudio de biología molecular.....	119
3.1.4.1.- RT-PCR.....	120
3.1.4.2.- FISH.....	120
3.2.- Características de la cirugía de Mohs.....	122
3.2.1.- Realización de la cirugía de Mohs.....	122
3.2.2.- Datos registrados de la cirugía de Mohs.....	125
3.2.3.- Obtención de la silueta tumoral y del defecto quirúrgico	126

3.2.4.- Cálculo del área tumoral y del área del defecto quirúrgico.....	126
3.2.5.- Cálculo de la superficie de piel ahorrada con cirugía de Mohs.....	128
3.2.6.- Estudio comparativo de la cirugía de Mohs según el tipo, la localización y el tamaño del tumor	129
3.2.7.- Estudio de los DFSP extirpados con márgenes positivos.....	130
3.3.- Definición de criterios de agresividad local en el DFSP.....	130
3.4.- Estudio de la tinción inmunohistoquímica nestina como factor pronóstico.....	131
3.5.- Estudio de los factores pronósticos en los DFSP recidivados.....	132
3.6.- Estudio de la utilidad de la resonancia magnética	133
3.7.- Estudio del tratamiento neoadyuvante con imatinib.....	134
3.8.- Estudio estadístico	136
VI.- RESULTADOS.....	139
1.- Análisis descriptivo.....	141
1.1.- Resultados del estudio clínico y epidemiológico.....	141
1.2.- Resultados del estudio histológico	145
1.3.- Resultados del estudio inmunohistoquímico.....	148
1.4.- Resultados del estudio de biología molecular	150
2.- Estudio de la cirugía de Mohs	151
2.1.- Análisis de las características de la cirugía de Mohs.....	151
2.1.1.- Número de estadios de cirugía de Mohs.....	151
2.1.2.- Tamaño del defecto quirúrgico tras la cirugía de Mohs....	152

2.1.3.- Area del defecto quirúrgico tras la cirugía de Mohs	152
2.1.4.- Margen mínimo requerido para la extirpación completa ...	152
2.1.5.- Tipo de reconstrucción quirúrgica	153
2.2.- Análisis de las características de la cirugía de Mohs según el tipo de tumor.....	153
2.2.1.- Número de estadios de cirugía de Mohs según el tipo de tumor.....	154
2.2.2.- Margen mínimo requerido según el tipo de tumor.....	154
2.2.2.1.- Margen mínimo requerido en los casos primarios.....	155
2.2.2.2.- Margen mínimo requerido en los casos recidivados...	156
2.2.2.3.- Margen mínimo requerido en los casos extirpados con márgenes positivos	158
2.2.3.- Tipo de reconstrucción quirúrgica según el tipo de tumor.....	159
2.3.- Análisis de las características de la cirugía de Mohs según la localización del tumor.....	160
2.3.1.- Número de estadios de cirugía de Mohs según la localización del tumor.....	160
2.3.2.- Margen mínimo requerido según la localización del tumor....	161
2.3.2.1.- Margen mínimo requerido en los casos localizados en el tronco.....	161
2.3.2.2.- Margen mínimo requerido en los casos localizados en las extremidades.....	163
2.3.2.3.- Margen mínimo requerido en los casos localizados en la cabeza y el cuello.....	164
2.4.- Análisis de las características de la cirugía de Mohs según el	

tamaño del tumor.....	166
2.4.1.- Número de estadios de cirugía de Mohs según el tamaño del tumor.....	166
2.4.2.- Margen mínimo requerido según el tamaño del tumor.....	166
2.4.2.1.- Margen mínimo requerido en los tumores de ≤ 2 cm.....	167
2.4.2.2.- Margen mínimo requerido en los tumores de 2 a 5 cm....	169
2.4.2.3.- Margen mínimo requerido en los tumores de >5 cm.....	170
2.5.- Análisis de las características de cirugía de Mohs según el tiempo de evolución del tumor.....	172
2.5.1.- Número de estadios de cirugía de Mohs según el tiempo de evolución del tumor.....	172
2.5.2.- Margen mínimo requerido según el tiempo de evolución del tumor	172
2.5.3.- Correlación entre el tiempo de evolución y el tamaño del tumor.....	173
2.6.- Diferencia entre el area extirpada con cirugía de Mohs y el área extirpada con cirugía convencional con margen de 2 y 3 cm en los casos primarios.....	173
2.7.- Estudio de los casos extirpados con márgenes positivos.....	174
3.- Estudio de los factores de agresividad local.....	176
3.1.- Factores que influyen en el crecimiento excéntrico lateral.....	176
3.2.- Factores que influyen en la infiltración de la fascia muscular o de la galea aponeurótica	180
3.3.- Comparación de los factores pronósticos entre los DFSP primarios y los DFSP recidivados.....	185

3.4.- Estudio de la presencia de áreas fibrosarcomatosas como factor pronóstico.....	187
3.5.- Estudio de la tinción inmunohistoquímica nestina como factor pronóstico.....	188
4.- Resultados del estudio de la utilidad de la resonancia magnética.....	191
4.1.- Utilidad de la resonancia magnética en los DFSP primarios.....	191
4.2.- Utilidad de la resonancia magnética en los DFSP recidivados.....	194
4.3.- Utilidad de la resonancia magnética en los DFSP extirpados con márgenes positivos.....	195
5.- Estudio del tratamiento neoadyuvante con imatinib.....	196
6.- Número de recidivas y seguimiento.....	200
VII.-DISCUSIÓN.....	201
1.- Estudio descriptivo	203
1.1.- Características clínicas.....	203
1.2.- Características histológicas	206
1.3.- Características inmunohistoquímicas	208
1.4.- Características de biología molecular.....	210
2.- Estudio de la cirugía de Mohs en el DFSP.....	211
2.1.- Cirugía convencional en el DFSP.....	211
2.2.- Cirugía de Mohs en el DFSP	213
2.3.- Análisis de la cirugía de Mohs en el DFSP.....	219
2.3.1.- Análisis de la cirugía de Mohs según el tipo de tumor.....	219
2.3.2.- Análisis de la cirugía de Mohs según la localización del tumor.	220

2.3.3.- Análisis de la cirugía de Mohs según el tamaño del tumor.....	221
2.3.4.- Análisis de la cirugía de Mohs según el tiempo de evolución del tumor.....	222
2.4.- Estudio de la cirugía de Mohs en los casos extirpados con márgenes positivos.....	223
3.- Estudio de los factores de agresividad local.....	225
3.1.- Factores que influyen en la infiltración de la fascia muscular o de la galea aponeurótica.....	225
3.2.- Presencia de áreas fibrosarcomatosas como factor pronóstico.....	229
3.3.- Estudio de la nestina como factor pronóstico.....	230
3.4.- Factores pronósticos en los DFSP recidivados.....	232
4.- Estudio de la resonancia magnética en el DFSP.....	233
4.1.- Palpación clínica.....	233
4.2.- Imagen de la resonancia magnética.....	235
4.2.1.- Delimitación en profundidad.....	235
4.2.2.- Detección de persistencia tumoral en los DFSP extirpados con márgenes positivos.....	237
4.2.3.- Delimitación lateral	238
5- Estudio del imatinib como tratamiento neoadyuvante en el DFSP.....	238
VIII.- CONCLUSIONES.....	243
IX.- BIBLIOGRAFÍA.....	251

ÍNDICE DE ABREVIATURAS

ADN: ácido desoxirribonucleico

ADNc: ácido desoxirribonucleico complementario

Apo D: apolipoproteína D

ARN: ácido ribonucleico

CC: cirugía convencional

CMM: cirugía micrográfica de Mohs

cm: centímetros

COL1A1: colágeno 1 alfa 1

DF: dermatofibroma

DFSP: dermatofibrosarcoma protuberans

DFSP-FS: dermatofibrosarcoma protuberans fibrosarcomatoso

FCG: fibroblastoma de células gigantes

FISH: hibridación in situ con fluorescencia

FS: fibrosarcoma, fibrosarcomatoso, fibrosarcomatosa

H-E: hematoxilina-eosina

IHQ: inmunohistoquímica, inmunohistoquímico

IRM: imagen de resonancia magnética

kd: kilodaltons

mg: miligramo

ml: mililitro

OMS: Organización Mundial de la Salud

PCR: reacción en cadena de la polimerasa

PDGF: factor de crecimiento derivado de las plaquetas

PDGFB: factor beta de crecimiento derivado de las plaquetas

PDGFr: receptor del factor de crecimiento derivado de las plaquetas

RM: resonancia magnética

RT: radioterapia

ST3: estromelisina 3

TCS: tejido celular subcutáneo

TPB: tumores de partes blandas

TAC: tomografía axial computarizada

VPP: valor predictivo positivo

VPN: valor predictivo negativo

I.-ANTECEDENTES DEL TEMA

1.- ANTECEDENTES HISTÓRICOS

El dermatofibrosarcoma protuberans (DFSP) fue descrito por primera vez en 1890 por Taylor¹ como un tumor sarcomatoso que recordaba a un queloide. Sin embargo, fueron Darier y Ferrand² en 1924 los primeros en reconocer al DFSP como una entidad propia. En su trabajo original describieron 4 casos de una lesión de la piel con una apariencia clínica entre esclerodermia y neoplasia que recidivaba frecuentemente tras su extirpación quirúrgica. Desde el punto de vista histológico inicialmente el tumor recordaba a una dermatoesclerosis, posteriormente mostraba las características típicas de un fibroma fascicular y en un momento dado evolucionaba adoptando un patrón de sarcoma fusocelular. Por su comportamiento clínico y sus características histopatológicas ya intuyen que se trata de una neoplasia con cierto grado de malignidad y la denominan “dermatofibroma progresivo y recidivante o fibrosarcoma de la piel”. Un año más tarde, en 1925, Hofman³ acuñó los términos de “Tumor de Darier-Ferrand ó dermatofibrosarcoma protuberans” haciendo referencia a la especial tendencia de este tumor a desarrollar nódulos protuberantes en su superficie. Desde entonces se continúa empleado el término de dermatofibrosarcoma protuberans para referirse a este tumor.

2.-DEFINICIÓN

Actualmente se define al DFSP como un tumor cutáneo de naturaleza fibrohistiocítica de crecimiento lento infiltrativo y que presenta una alta tasa de recidivas locales pero baja capacidad metastásica.

3.-HISTOGÉNESIS

Tradicionalmente, como se verá en el siguiente punto, se ha clasificado al DFSP dentro de las neoplasias fibrohistiocíticas, pero realmente la histogénesis del DFSP continúa

siendo incierta. El término “fibrohistiocítico” en el DFSP hace referencia al aspecto y a las características anatomopatológicas de sus células, que recuerdan a fibroblastos e histiocitos y no a su origen. Existen varios trabajos donde se sugiere que el origen del DFSP puede ser fibroblástico, histiocítico, neural o a partir de las células dendríticas dérmicas, pero la mayoría de dichos trabajos tienen resultados contradictorios y por lo tanto no se pueden extraer conclusiones definitivas.

El origen fibroblástico del DFSP se basa en trabajos de inmunohistoquímica (IHQ) y de microscopía electrónica. Lautier *et al*⁴ estudian 26 casos de DFSP y el único marcador que obtienen positivo de forma homogénea es la vimentina y el resto de marcadores como lisocima, α -1 antitripsina, α -1 antiqumiotripsina, S-100 y enolasa neuronal específica son negativos y por lo tanto concluyen que el DFSP tiene un carácter fibroblástico y no histiocítico o neural. Los estudios ultraestructurales en el DFSP que muestran células semejantes a fibroblastos⁵, con retículo endoplásmico rugoso activo⁶ y formación de colágeno y tropocolágeno^{6,7} también apuestan por un origen fibroblástico del DFSP. Sin embargo, la no expresión de ciertas metaloproteinasas propias de fibroblastos⁸ y del factor de crecimiento fibroblástico⁹, y el estudio mediante cultivos celulares¹⁰ demuestran que las células fusiformes del DFSP no son fibroblastos. Por otra parte, parece existir una estrecha relación entre los fibroblastos y los miofibroblastos y que los primeros pueden derivar hacia una isoforma transicional hacia los segundos debido a una demanda funcional en procesos reparativos como la curación de heridas pero también en procesos tumorales como respuesta estromal reactiva. En este sentido, los tumores con diferenciación fibroblástica pueden ser también capaces de diferenciarse hacia miofibroblastos y por lo tanto, la existencia de casos de DFSP con áreas mioides pondría de manifiesto su origen fibroblástico tal y como postula Calonje¹¹.

El origen histiocitario del DFSP se basa fundamentalmente en el patrón esteriforme que adoptan sus células que es semejante al del histiocitoma fibroso tanto benigno como maligno. Estudios mediante cultivos celulares han demostrado que las células del DFSP presentan características propias del histiocito como proyecciones ameboides y pseudopodos cortos¹². Sin embargo la mayoría de estudios mediante marcadores IHQ propios de células del sistema monocito-macrófago como lisocima, α -1 antitripsina, α -1 antiqumiotripsina, CD 68, CD163 descartan el origen histiocitario del DFSP^{4,13-15}.

El origen neural se podría explicar, en primer lugar, porque las células del DFSP expresan el marcador CD 34 que se expresa normalmente en nervios, vainas nerviosas y tumores neuroectodérmicos como neurofibromas o neurilemomas y no se expresa en otros tumores fibrohistiocitarios¹⁶⁻¹⁸. También existen casos de DFSP que, además de ser CD 34 positivos, muestran positividad para la proteína S-100, marcador propio de tumores neurales¹⁹. Desde el punto de vista ultraestructural, Hashimoto *et al*²⁰ y Alguacil-García *et al*²¹ demuestran que las células del DFSP presentan características propias de las células de Schwann, como marcados núcleos enroscados, proyecciones citoplásmicas alargadas, ausencia de fagolisosomas, moderado número de desmosomas, retículo endoplásmico rugoso y lámina basal incompleta. Ambos autores sugieren que el DFSP se origina a partir de una célula mesenquimal modificada del endoneuro o perineuro. El origen a partir del neuroectodermo se ha propuesto a partir de casos donde coexiste un DFSP pigmentado o tumor de Bednar con melanocitosis dérmica²². En este sentido, la expresión en el DFSP de nestina, un filamento intermedio expresado en células madre neuroectodérmicas, sugiere que el origen del DFSP sea una célula neuromesenquimal pluripotencial²³⁻²⁵. Esta hipótesis que explica el origen de ciertos tumores a partir de una célula madre mutada²⁶ sería la más aceptada actualmente para el

DFSP, encontrándose dicha célula madre mesenquimal, nestina positiva, en el folículo piloso^{24,25,27}.

Otros autores sugieren que el DFSP proviene de un tipo de dendrocito dérmico. En 1986 Headington describió un tipo de células dendríticas en la dermis normal con características IHQ y ultraestructurales diferentes de fibroblastos y de células de Langerhans a las que denominó dendrocitos dérmicos²⁸. Existen dos tipos de células dendríticas dérmicas de acuerdo con su localización y con sus características IHQ^{16,17,29-31}. El tipo I son factor XIIIa positivo y CD 34 negativo, se encuentran predominantemente en la dermis papilar, especialmente alrededor de los vasos superficiales. Estos dendrocitos dérmicos factor XIIIa positivo se originan en la médula ósea y parece que juegan un papel en la fagocitosis, en la presentación de antígenos, en el proceso inflamatorio y en la producción de colágeno^{29,31}. Los dendrocitos dérmicos tipo II, son factor XIIIa negativo y CD 34 positivo y se encuentran predominantemente en la dermis reticular, dispersos entre los haces de colágeno, alrededor de las glándulas eccrinas y de los folículos pilosos. La función de este tipo II de dendrocito dérmico es todavía desconocida aunque parece tratarse de una célula pluripotencial estromal y tratarse realmente de fibroblastos que expresan CD 34^{29,31,32}. Varios autores postulan que los dendrocitos dérmicos CD 34 positivos son las células precursoras del DFSP^{16,17,30,33,34} y se descartaría el origen neural basado en la positividad del CD 34 común del DFSP y de tumores neurales.

4.-CLASIFICACIÓN

Actualmente el DFSP se clasifica según la Organización Mundial de la Salud (OMS)³⁵, dentro de los tumores cutáneos fibrosos, fibrohistiocíticos o histiocíticos y según Weiss

y Goldblum³⁶, en su tratado de tumores de partes blandas (TPB), dentro de la clasificación de los tumores fibrohistiocíticos de malignidad intermedia.

4.1.- Clasificación histogénica

Los TPB son aquellos que derivan del tejido extraesquelético no epitelial o del tejido conectivo o mesenquimal. Este puede ser tejido conectivo común (tejido fibroso), o tejido conectivo especializado (tejido tenosinovial, tejido adiposo, músculos y vasos). Por consenso, también se han incluido en la clasificación de los TPB a los tumores procedentes del tejido nervioso periférico, puesto que su presentación, su comportamiento y sus problemas diagnósticos y terapéuticos son similares a los del resto de TPB³⁷. A los TPB que tienen comportamiento agresivo por su crecimiento invasivo o destructivo o por tener capacidad de producir metástasis se les denomina sarcomas de partes blandas en oposición a los tumores malignos o sarcomas de hueso³⁸. La primera clasificación de los TPB fue realizada por Enzinger en 1969. La segunda clasificación se publicó en 1994 bajo la dirección de Weiss. En ambas clasificaciones, los TPB se dividen en función de la célula mesenquimal que prolifera. Existen 6 compartimentos bien definidos formados por los tumores fibroblásticos o miofibroblásticos, tumores del tejido adiposo, tumores tenosinoviales, tumores de los vasos sanguíneos o linfáticos, tumores musculares y tumores procedentes del tejido nervioso periférico^{37,39}. Según su comportamiento, en cada una de estas variedades se pueden encontrar tumores benignos, intermedios o malignos.

Como se ha tratado previamente, todavía se desconoce la histogénesis exacta del DFSP. Se sabe que el DFSP es un sarcoma, porque no deriva de ningún tejido epitelial pero al desconocerse la histogénesis de sus células, el DFSP no es incluido dentro de la clasificación histogénica de los TPB³⁷.

Debido al desarrollo de nuevas técnicas de microscopía electrónica, de IHQ y de biología molecular, hoy en día se ha podido determinar el origen de muchos tumores. En 2002, se reunieron en Lyon expertos de la OMS y se estableció una nueva clasificación de los TPB⁴⁰. Esta nueva clasificación, presenta grandes cambios en cada uno de los 6 grupos de tumores respecto de la clasificación de 1994, y establece nuevos grupos y definiciones. En este sentido se decidió que dos lesiones cutáneas fibrohistiocíticas que tradicionalmente habían sido descritas en los TPB, como son el DFSP y el fibroxantoma atípico debían ser descritas en un apartado exclusivo de tumores de piel. En concreto, la nueva clasificación de los tumores de la OMS, sitúa al DFSP en el apartado de tumores fibrosos, fibrohistiocíticos o histiocíticos dentro del capítulo 5 dedicado a los TPB en el libro de los tumores cutáneos³⁵.

Por otra parte, existe un grupo de tumores de histogénesis incierta denominado tumores fibrohistiocíticos de malignidad intermedia donde se incluye al DFSP. Weiss y Goldblum en el clásico tratado de TPB "*Enzinger and Weiss's Soft Tissue Tumors*", dedican un capítulo a este tipo de tumores³⁶. La clasificación de los tumores fibrohistiocitarios según Weiss y Goldblum se muestran en la tabla 1. Los tumores fibrohistiocíticos de malignidad intermedia son el DFSP, el tumor de Bednar, el fibroblastoma de células gigantes (FCG), el histiocitoma fibroso angiomaticoide, el tumor fibrohistiocítico plexiforme y el tumor de células gigantes de partes blandas de bajo potencial de malignidad. Todos estos tumores fibrohistiocíticos de malignidad intermedia están caracterizados por presentarse en pacientes jóvenes y por ser tumores con alto riesgo de recidivas locales pero con un bajo potencial metastásico⁴¹.

<p>Tumores fibrohistiocíticos benignos</p> <ul style="list-style-type: none"> -Histiocitoma fibroso benigno y sus variantes -Histiocitoma fibroso atípico -Xantogranuloma juvenil -Reticulohistiocitoma solitario -Reticulohistiocitosis multicéntrica -Xantoma <p>Tumores fibrohistiocíticos de malignidad intermedia</p> <ul style="list-style-type: none"> -Dermatofibrosarcoma protuberans -Tumor de Bednar -Fibroblastoma de células gigantes -Histiocitoma fibroso angiomatoide -Tumor fibrohistiocítico plexiforme -Tumor de células gigantes de partes blandas de bajo potencial de malignidad <p>Tumores fibrohistiocíticos malignos</p> <ul style="list-style-type: none"> -Fibroxioma atípico o Sarcoma pleomórfico indiferenciado de la piel -Histiocitoma fibroso maligno o sarcoma pleomórfico indiferenciado -Variedad esteriforme-pleomórfica -Variedad mixoide -Variedad de células gigantes -Variedad inflamatoria

Tabla 1. Clasificación de los tumores fibrohistiocíticos según Weiss y Goldblum

4.2.-Clasificación según el grado histológico

Al igual que los tumores malignos de origen epitelial, los sarcomas pueden tener en el momento del diagnóstico una serie de factores clínicos e histológicos que condicionen su pronóstico. Para el correcto manejo de cada caso y para prever su comportamiento y asignar un pronóstico, es necesario utilizar un sistema de estadificación⁴². En el caso de los sarcomas, además del tamaño tumoral (T), la afectación de los ganglios regionales (N) y la existencia de metástasis (M) se incluye el grado histopatológico del sarcoma (G) (Tablas 2 y 3). Uno de los sistemas de estadificación más empleado es el Sistema de Estadificación de la *American Joint Committee on Cancer* (AJCC).

<p>Tumor primario (T)</p> <ul style="list-style-type: none"> -TX El tumor primario no se puede evaluar -T0 No hay evidencia del tumor primario -T1 Tumor menor o igual de 5 cm <ul style="list-style-type: none"> T1a Tumor superficial T1b Tumor profundo -T2 Tumor > 5 cm <ul style="list-style-type: none"> T2a Tumor superficial T2b Tumor profundo <p>Ganglios linfáticos regionales (N)</p> <ul style="list-style-type: none"> -NX No se pueden evaluar los ganglios linfáticos regionales -N0 No hay metástasis de ganglios linfáticos regionales -N1 Metástasis en los ganglios linfáticos regionales <p>Metástasis a distancia (M)</p> <ul style="list-style-type: none"> -MX No se pueden evaluar metástasis a distancia -M0 No hay metástasis a distancia -M1 Metástasis a distancia <p>Grado histológico (G)</p> <ul style="list-style-type: none"> -G0 No puede evaluarse el grado histológico -G1 Bien diferenciado -G2 Moderadamente diferenciado -G3 Pobremente diferenciado -G4 Indiferenciado

Tabla 2. Sistema de Estadificación de la American Joint Committee on Cancer

Estadio	Grado (G)	Tumor (T)	Ganglios (N)	Metástasis (M)
I	G1-2	T1a-b, T2a-b	N0	M0
II	G3-4	T1a-b, T2a	N0	M0
III	G3-4	T2b	N0	M0
IV	Cualquier G	Cualquier T	N1	M0
	Cualquier G	Cualquier T	N0	M1

Tabla 3. Sistema de Estadificación de la American Joint Committee on Cancer

Es importante destacar que existe una serie de sarcomas que por sus características histológicas o por su localización anatómica, se comportan de una manera muy atípica en relación al resto de sarcomas y por lo tanto no se emplea en ellos el sistema de estadificación. Estos sarcomas son el sarcoma de Kaposi, el DFSP, el tumor desmoide y los sarcomas desarrollados desde la duramadre, cerebro, órganos parenquimatosos y vísceras huecas⁴².

Existen en la literatura varios sistemas o propuestas para establecer el grado histológico de los sarcomas. La mayoría de ellos se basa en una serie de características histológicas que incluyen la actividad mitótica, el nivel de diferenciación, la atipia celular y nuclear y la presencia de necrosis. El número de grados varía entre dos y cuatro dependiendo del sistema empleado^{37,42,43}. La AJCC, como se muestra en la tabla 3, propone 4 grados según el nivel de diferenciación celular desde G1 (bien diferenciado) hasta G4 (indiferenciado). El sistema propuesto por la *French Federation of Cancer Centers Sarcoma Group*⁴⁴ parece ser el más empleado y divide a los sarcomas en tres grupos que son el Grado 1 o bajo grado (G1), Grado 2 o grado intermedio (G2) y Grado 3 o alto grado (G3). La tabla 4 muestra la clasificación de los sarcomas dependiendo del grado histológico.

Tipo histológico de sarcoma	Grado 1	Grado 2	Grado 3
Fibrosarcoma		+	+
Fibrosarcoma infantil	+	+	
Dermatofibrosarcoma protuberans	+		
Histiocitoma fibroso maligno	+	+	+
Liposarcoma	+	+	+
Leiomiomasarcoma	+	+	+
Rabdomiosarcoma			+
Angiosarcoma	+	+	+
Hemangiopericitoma maligno	+	+	+
Sarcoma sinovial	+	+	+
Mesotelioma maligno		+	+
Tumor maligno de la vaina nerviosa periférica	+	+	+
Neuroblastoma			+
Ganglioneuroblastoma			+
Condrosarcoma extraesquelético	+	+	+
Osteosarcoma extraesquelético		+	+
Sarcoma alveolar de partes blandas		+	+
Sarcoma epiteliode		+	+
Sarcoma de células claras		+	+
Sarcoma de Ewing			+

Tabla 4. Clasificación de los sarcomas según el grado histológico

El grado histológico es un sistema aceptado y reconocido para el correcto manejo de los sarcomas puesto que en la mayoría de los casos implica un pronóstico³⁸. Sin embargo hay una serie de sarcomas que siempre presentan un alto grado como el sarcoma de Ewing o el rabdomiosarcoma y por lo tanto parece que no es necesario en dichos casos el empleo de un estricto estudio del grado histológico puesto que el pronóstico se puede establecer con el mismo diagnóstico del tumor. En el extremo opuesto se encontraría el DFSP que de manera constante presenta un bajo grado histológico.

Por lo tanto, el DFSP se clasifica dentro de los sarcomas de bajo grado histológico y por este motivo, por su localización cutánea y por su comportamiento clínico no requiere un sistema de estadificación como la mayoría de sarcomas.

4.3.-Clasificación molecular

Debido al creciente desarrollo y utilización de técnicas de biología molecular, cada vez son más los tumores en los que se detecta una alteración cromosómica específica. En el caso de los sarcomas, estas alteraciones moleculares específicas en cada caso pueden tener aplicaciones diagnósticas e incluso terapéuticas. Recientemente se ha propuesto una clasificación molecular de los sarcomas de partes blandas⁴⁵. En ella se divide a los sarcomas en dos grandes grupos: 1) sarcomas con alteraciones genéticas específicas que pueden subclasificarse en: a) translocaciones recíprocas como en el Sarcoma de Ewing o el liposarcoma mixoide) y b) mutaciones oncogénicas específicas, como en el caso del KIT en los tumores del estroma gastrointestinal, y 2) sarcomas con múltiples y complejas anomalías cariotípicas sin patrón específico como el caso del histiocitoma fibroso maligno. Pues bien, según esta clasificación y como se verá de forma más detallada en el apartado de características de patología molecular, el DFSP se clasifica dentro de los sarcomas con alteraciones moleculares específicas, dentro del apartado de

las alteraciones cromosómicas en forma de genes de fusión que afecta a genes de factores de crecimiento.

5.-ETIOLOGÍA

Como la mayoría de sarcomas, el DFSP no tiene un factor de riesgo bien establecido⁴⁶ y su etiología es desconocida.

Pack y Tabah en 1951 describieron una de las primeras series extensas de DFSP⁴⁷. Desde entonces se ha sugerido como factor etiológico del DFSP el antecedente de traumatismo local en la zona del tumor. De los 39 pacientes de Pack y Tabah, el tumor se desarrolló en la zona de un traumatismo en 5 casos, lo que suponía el 13% de la serie. Posteriormente Taylor y Helwig⁴⁸ en 1962 también estudian el antecedente traumático en sus casos de DFSP. De los 115 casos que describen, 19 (16,5%) fueron precedidos por un traumatismo local, como una vacunación o hasta una herida de bayoneta en la Primera Guerra Mundial. El antecedente traumático precedía a la aparición del tumor en un tiempo que variaba desde 2 meses hasta 20 años⁴⁸. Desde entonces han sido muchos los casos descritos de DFSP desarrollados en la zona de un traumatismo como una quemadura⁴⁹, el punto de punción de una vía central⁵⁰, la radioterapia (RT)⁵¹ o una vacunación⁵²⁻⁵⁴. Este antecedente traumático que oscila del 10% al 20% de los casos^{36,47,48,55} podría desencadenar la aparición del tumor⁵⁶ o ser probablemente una mera coincidencia^{36,47}.

Se han descrito varios casos de DFSP en mujeres que surgen o que aceleran su crecimiento durante el embarazo^{57,58}, incluso se encontró una alta expresividad de progesterona en tres DFSP de mujeres embarazadas⁵⁹ y se ha intentado relacionar este hallazgo con una posible etiología hormonal del DFSP pero no ha habido ningún trabajo posterior con resultados concluyentes.

Existe un caso descrito de DFSP en un paciente sometido a exposición crónica a arsénico, pero los propios autores del artículo consideran la relación totalmente fortuita⁶⁰.

En un trabajo realizado por epidemiólogos⁶¹ se comparan 251 casos de sarcomas (48 DFSP, 67 leiomiomas, 53 liposarcomas, 32 histiocitomas fibrosos malignos y 51 sarcomas de hueso) con 1908 controles sanos, y se estudian distintos factores de riesgo ocupacionales. Encuentran relación entre el DFSP y trabajar en una planta de empaquetado de carne y con la exposición a herbicida, pero en ningún caso se encuentran diferencias estadísticamente significativas respecto al grupo control.

6.- EPIDEMIOLOGÍA

El DFSP es un tumor poco frecuente. Su incidencia se ha calculado entre 0,8 y 5 casos por millón de habitantes/año⁶²⁻⁶⁴. Parece que la incidencia anual es superior en la raza negra que en el resto de razas. Criscione y Weinstock⁶⁴ calcularon, sobre un total de 2885 casos, una incidencia de 6,5 casos por millón de habitantes/año en la raza negra, 3,9 casos por millón de habitantes/año entre blancos y 3,2 casos por millón de habitantes/año en el resto de razas.

En cuanto a sexos, parece existir una igual distribución entre hombres y mujeres. Aunque las series amplias de casos muestran una mayor incidencia en hombres que en mujeres^{47,48,65-68}, en la revisión de 2885 casos realizada por Criscione y Weinstock encuentran una incidencia ligeramente superior en el sexo femenino⁶⁴ y en la serie de 143 casos de Martín *et al*⁶⁹ el 63% de los pacientes son mujeres.

Para todas las razas y sexos, la edad de mayor incidencia se encuentra entre los 30 y los 50 años⁶⁴, aunque se han descrito casos congénitos⁷⁰ y en ancianos.

La localización más frecuente del DFSP es el tronco, como muestran todas las series amplias, apareciendo en el 40% al 77% de los casos en esta localización^{47,48,64,66,67,69,71,72}, sobre todo en la cintura escapular y la espalda. La segunda localización más frecuente son los miembros, viéndose afectados en un 20% - 30% de los casos sobre todo en la parte proximal. La cabeza y el cuello se ven afectados en el 10% - 15% de los casos y cuando esto ocurre suelen aparecer de manera característica en el cuero cabelludo y en la zona supraclavicular^{47,48,64,66,67,71}. Se han descrito casos de localización excepcional como la vulva^{73,74}, la planta del pie⁷⁵ y la cavidad oral⁷⁶.

7.-CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS

El DFSP se presenta inicialmente como una pequeña placa de color de piel normal, pardusca, marrón, rosada o incluso violácea. En este estadio inicial, puede pasar desapercibido por el paciente y ser confundido frecuentemente con lesiones benignas puesto que se trata de una lesión asintomática e inespecífica. El tumor presenta un crecimiento lento y en este estadio inicial o en placa, puede adoptar tres aspectos distintos⁶⁹, el primero, tipo morfea, donde la lesión aparece como una placa indurada de color de piel normal, blanquecino o grisáceo. El segundo, tipo atrofodermia, el tumor se presenta como una placa blanda, deprimida, de aspecto atrófico, de color piel normal. El tercer tipo, o tipo angioma, es el menos frecuente y se asemeja a lesiones vasculares tipo angioma plano. A medida que el tumor crece, va infiltrando en profundidad y en extensión y va desarrollando nódulos en superficie. El tiempo en el que el tumor pasa de fase en placa o no protuberante a fase tumoral con nódulos es extremadamente variable, desde menos de un mes hasta 50 años^{69,71}.

El tamaño del tumor es variable y depende fundamentalmente del tiempo de evolución. Normalmente suele presentar en el momento de la consulta, un tamaño de 1 a 5 centímetros (cm)⁷¹ pero se han descrito casos de tamaño superior a los 20 cm^{47,67}.

El tumor se suele localizar en la dermis e infiltrar el tejido celular subcutáneo (TCS), por lo tanto suele ser móvil y no adherido a planos profundos, aunque los casos de mucho tiempo de evolución pueden invadir la fascia, el músculo, el periostio y el hueso^{47,56,71,77,78}.

De forma excepcional, el DFSP puede ulcerarse o sangrar⁷¹ o presentarse de forma pediculada⁷⁹.

8.-CARACTERÍSTICAS HISTOPATOLÓGICAS

Macroscópicamente el DFSP es un tumor que se presenta como una masa única, más o menos bien delimitada en la dermis, de consistencia firme y de color amarillento o gris. En la exploración macroscópica la infiltración del TCS suele ser evidente. Cuando el tumor es grande se suelen ver zonas quísticas o hemorrágicas⁴⁸.

Microscópicamente, la apariencia histológica del DFSP es la de un fibrosarcoma (FS) bien diferenciado. Está formado por una densa y uniforme proliferación de células fusiformes, con núcleo grande y elongado, con escaso pleomorfismo y baja actividad mitótica^{48,56,67,71}. El estroma presenta cantidades variables de colágeno y capilares. Una de las características histológicas más importantes del DFSP, que comparte con otras neoplasias fibrohistiocíticas, es la disposición de estas células en fascículos entrelazados de forma irregular dando un patrón denominado esteriforme^{48,56,67,71}. Menos frecuentemente, las células se pueden disponer radialmente a partir de un foco fibroso central, el denominado patrón en rueda de carro, descrito por Taylor en 1962 y de gran valor diagnóstico⁴⁸.

La epidermis sobre el tumor suele estar adelgazada con crestas epidérmicas aplanadas. Menos frecuentemente la epidermis se encuentra acantósica, ulcerada o atrófica. La dermis papilar suele estar respetada, existiendo una zona grenz o de transición entre la epidermis y el tumor⁴⁸.

La densidad celular es mucho mayor en la parte central del tumor que en la periferia, donde se emiten proyecciones digitiformes, en forma de tractos fibrosos poco celulares que infiltran el TCS, la fascia muscular, el músculo y hasta el hueso^{48,56,71}. Estas prolongaciones del tumor en forma de tentáculos, que pueden llegar a gran distancia de la parte central del tumor, proporcionan al DFSP una extensión subclínica muy impredecible y pueden pasar desapercibidos en un estudio histológico convencional lo que provoca un alto índice de recidivas incluso tras extirpaciones quirúrgicas amplias⁸⁰⁻⁸³. Se ha calculado que la extensión microscópica del tumor puede ser de 0,3 cm hasta 12 cm más allá de los márgenes macroscópicos⁸⁰.

La característica fundamental del DFSP es la forma de infiltrar el TCS. Clásicamente el DFSP infiltra al TCS por los septos incluso por los lobulillos adoptando un patrón en panal de abeja. En 1990 Kamino y Jacobson diferenciaron los patrones de infiltración del DFSP y del dermatofibroma (DF)⁸⁴. Encontraron que el DFSP, además del conocido patrón en panal de abeja, infiltraba al TCS de forma más frecuente en patrón multicapa o en bandas paralelas a la superficie cutánea, dejando franjas de grasa respetada entre el tumor. Encontraron que el 60% de los casos de DFSP infiltraba en patrón en bandas paralelas, el 30% lo hacía en patrón en panal de abeja y un 10% compartía los dos patrones. Posteriormente Zelger *et al*⁸⁵ confirmaron la existencia de los dos patrones de infiltración del DFSP aunque en su serie la mayoría presentaba el patrón en panal de abeja a diferencia de la serie de Kamino. También parece que el patrón en bandas paralelas es más frecuente en los DFSP poco evolucionados⁸⁴.

9.- VARIEDADES CLINICO-PATOLÓGICAS DEL DFSP

9.1.- DFSP congénito

Hasta 1957, cuando se describió un DFSP en un paciente de 5 años, se consideraba al DFSP como un tumor exclusivo de pacientes adultos. Desde entonces han sido muchos los casos descritos en la edad pediátrica y más de 30 los casos congénitos^{70,86-90}.

Los DFSP congénitos presentan las mismas características IHQ y las mismas anomalías moleculares que los DFSP convencionales, sin embargo, desde el punto de vista clínico e histológico sí puede haber diferencias.

Weinstein *et al* estudian 6 casos de DFSP congénitos y en ningún caso el diagnóstico inicial de sospecha fue correcto⁹⁰. De los 9 casos descritos por Maire *et al* en sólo un caso el diagnóstico inicial fue DFSP⁷⁰. Los casos congénitos se suelen presentar habitualmente como una mácula o una placa atrófica y pueden confundirse con frecuencia con malformaciones o tumores vasculares, morfea, atrofodermia, cicatrices atróficas o aplasia cutis^{70,90}. La localización más frecuente, al igual que los casos de adultos, es el tronco, sin embargo, la localización acral parece ser más frecuente en niños que en adultos, sobre todo en los miembros inferiores^{70,89,91,92}.

Desde el punto de vista histológico las lesiones de mayor tiempo de evolución no suelen presentar problemas diagnósticos, pero las lesiones que se estudian de manera temprana pueden carecer de los hallazgos característicos del DFSP como el patrón esteriforme o la infiltración del TCS y en tales casos, el diagnóstico se suele retrasar.

9.2.-Fibroblastoma de células gigantes (FCG)

En 1982 Scmookler y Enzinger⁹³ describieron una serie de 20 casos de un raro tumor fibroblástico, que aparecía principalmente en pacientes menores de 10 años y

caracterizado histológicamente por la proliferación de células fibroblásticas junto con células gigantes multinucleadas en un estroma fibromixoide al que denominaron FCG. Siete años más tarde, los mismos autores propusieron al FCG como la variedad infantil del DFSP⁹⁴.

La estrecha relación entre el FCG y el DFSP se demuestra porque ambos tumores comparten la misma clínica, histología, IHQ y anomalías moleculares^{95,96}. Sin embargo, la edad de aparición más frecuente antes de los 10 años y la presencia de células gigantes multinucleadas y un estroma mixoide en la histología caracterizan al FCG y lo diferencian del DFSP.

La serie más amplia y reciente de FCG la describieron en 2007 Jha *et al*⁹⁷. En ella se estudian 86 casos de FCG y encuentran que 60 corresponden a pacientes varones, la media de edad era de 6 años y el 62% de los pacientes eran menores de 10 años. La mayoría de casos se manifestaba como un tumor dérmico o subcutáneo y casi todos los casos mostraban un patrón de infiltración del TCS en panal de abejas.

Tanto en el trabajo de Jha *et al* como en otros casos descritos en la literatura se muestran casos de DFSP con áreas indistinguibles de FCG, incluso casos de FCG que recidivan en forma de DFSP⁹⁸. Sigel *et al*⁹⁹ describen una serie de 48 DFSP convencionales y encuentran áreas de FCG en 7 casos (14%) y la presencia de células gigantes multinucleadas en 10 casos (20%).

9.3.- DFSP Pigmentado (Tumor de Bednar)

En 1957 Bednar describió un tumor, de supuesta naturaleza neural, que mostraba un patrón esteriforme junto con células fusiformes pigmentadas al que denominó neurofibroma esteriforme pigmentado¹⁰⁰. Posteriormente, se vio que el tumor de Bednar compartía características clínicas e histológicas con el DFSP, y actualmente se le

considera la variante pigmentada del mismo^{5,71}. El tumor de Bednar representa el 1% - 5% de los casos de DFSP y aparece más frecuentemente en pacientes de raza negra^{5,71,99}. Clínicamente suele ser indistinguible de un DFSP convencional puesto que la localización más frecuente es el tronco y se presenta como un tumor o placa indurada, infiltrada y con nódulos protuberantes^{5,71}, aunque dependiendo de la cantidad de melanina que contenga el tumor, puede manifestarse clínicamente como un tumor pigmentado o más frecuentemente ser un hallazgo histológico. Sin embargo, desde el punto de vista histológico el tumor de Bednar presenta una característica fundamental, que lo diferencia del DFSP común, que es la presencia de una población de células dendríticas con abundante melanina en mayor o menor proporción. Desde el punto de vista IHQ, al igual que el DFSP convencional, es un tumor CD 34 positivo y S-100 negativo^{5,71,101}.

Se han descrito casos de DFSP que recidivan en forma de tumor de Bednar¹⁰² y la presencia de áreas fibrosarcomatosas (FS) en un tumor de Bednar metastásico lo que evidencia el pronóstico y la naturaleza común de este tumor y el DFSP.

Con el empleo de técnicas de citogenética y biología molecular se ha demostrado que el DFSP y el tumor de Bednar presentan alteraciones cromosómicas comunes, lo que confirma que se trata de tumores con un origen común⁹⁵.

9.4.- DFSP atrófico

En 1985 Lambert *et al*¹⁰³ describieron cinco casos de DFSP con unas características clínicas que recordaban a una placa de morfea o a un carcinoma basocelular morfeiforme, puesto que presentaban un aspecto deprimido de la superficie. Como desde el punto de vista histológico eran casos claros de DFSP propusieron el término de dermatofibrosarcoma no protuberans o retirar el término protuberans del

dermatofibrosarcoma. Posteriormente, se describieron más casos parecidos a los de Lambert y se comenzó a utilizar el nombre de DFSP atrófico para designar a los DFSP con apariencia clínica de morfea.

Clínicamente consiste en una placa irregular, en ocasiones deprimida, de aspecto atrófico, con la presencia ocasional de telangiectasias superficiales, de color piel normal, eritematoso o parduzco^{104,105}. Parece afectar a pacientes más jóvenes que el DFSP convencional y ser más frecuente en mujeres que en hombres¹⁰⁶.

Aunque histológicamente se presenta como un DFSP normal, el DFSP atrófico se define por la reducción de más del 50% del espesor de la dermis en relación a la dermis sana peritumoral¹⁰⁷.

La frecuencia exacta del DFSP atrófico y qué porcentaje representa respecto a todos los DFSP no se conoce, pero se sabe que es una variante muy rara^{105,108-111}.

9.5.- DFSP esclerosante

La presencia de esclerosis en el seno de un DFSP es un hecho que parece desarrollarse de forma espontánea, sin el desencadenante de un antecedente inflamatorio o historia de RT. De los 72 casos de DFSP de Diaz-Cascajo, dos casos presentaban cambios escleróticos en más del 50% de la masa tumoral, lo que representaba el 3% de sus serie y confirma lo poco frecuente que es este hallazgo en el DFSP¹¹².

Desde el punto de vista histológico, en las áreas de esclerosis las células neoplásicas son gradualmente reemplazadas por tejido esclerótico sin una reducción significativa del espesor tumoral, como sucede en el DFSP atrófico. La cantidad de colágeno en estas áreas se correlaciona con la pérdida de la celularidad tumoral^{112,113}. También han sido descritos casos donde las zonas escleróticas representan nódulos tumorales¹¹⁴. Las áreas

escleróticas son parcialmente CD 34 positivas, hecho que se correlaciona con la disminución de células tumorales que permanecen embebidas en el estroma esclerótico.

Para Diaz-Cascajo¹¹², la producción excesiva de colágeno por las células tumorales, sin la coexistencia de inflamación, y la presencia de transición entre las típicas áreas de DFSP y las áreas escleróticas puede representar un signo de involución. En este sentido, los tres casos descritos por Hattori¹¹⁴ corresponden a DFSP de larga evolución lo que podría dar sentido a la teoría de Diaz-Cascajo sobre la involución tumoral.

Aunque la esclerosis en el DFSP no parece tener ningún significado pronóstico, es importante el reconocimiento de esta posibilidad para poder realizar correctamente un diagnóstico diferencial con otros procesos que puedan cursar con esclerosis.

9.6.- DFSP mioide

La presencia de áreas de diferenciación mioide en el DFSP es un hecho raro que fue descrito por primera vez en 1996 por Calonje y Fletcher¹¹. Describieron 5 casos de DFSP, 4 de los cuales con componente fibrosarcomatoso (DFSP-FS), con presencia de haces y nódulos dispersos y confluentes de células fusiformes eosinófilas, de citoplasma bien delimitado y núcleo vesicular muy semejantes a células musculares lisas o miofibroblastos. Dichas áreas mioides eran CD 34 negativas pero sí teñían para actina. Estas zonas aparecían tanto en superficie como en la profundidad del tumor y no se distribuían específicamente en proximidad al músculo *erector pili* ni en proximidad a las paredes vasculares, sino que lo hacía al azar, lo que indicaba que eran zonas propias del tumor. O'Connell y Trotter³⁴ posteriormente describen dos casos semejantes de DFSP-FS con zonas de lo que ellos denominan diferenciación miofibroblástica. Un año después Diaz-Cascajo estudia dos DFSP con componente mioide y en una carta al

director del *Journal of Cutaneous Pathology*, duda que este componente sea realmente parte del tumor y que haya que considerar una variedad mioide del DFSP por dos motivos. En primer lugar, Diaz-Cascajo realiza cortes seriados de los tumores y observa que el componente mioide está en íntima relación con las paredes de los vasos intratumorales y piensa que dichas áreas mioides representan cortes tangenciales de vasos hiperplásicos reactivos más que una diferenciación mioide de las células del DFSP. En segundo lugar, como en los casos descritos por Calonje y Fletcher, las áreas mioides son CD 34 negativas y sí tiñen para marcadores de diferenciación muscular, hecho que no sucede en otras variedades de DFSP que siguen manteniendo la inmunotinción para CD 34. En este sentido, Morimitsu *et al*¹¹⁵ describen tres casos semejantes a los originales de Calonje y Fletcher pero concluyen, al igual que Diaz-Cascajo que estas áreas mioides no son una verdadera diferenciación del DFSP sino más bien un fenómeno reactivo representado en forma de miofibroblastos estromales hiperplásicos. Los autores que describen los casos posteriores siguen apostando por un proceso reactivo más que una verdadera diferenciación neoplásica^{116,117}.

Independientemente del significado exacto de este hallazgo, la presencia de áreas de diferenciación mioide en el DFSP es un hecho raro y suele acontecer, sobre todo, en casos de DFSP-FS. Según la revisión de Calonje y Fletcher se observa en el 17% de los DFSP con componente FS y en el 0,5% de los DFSP convencionales¹¹.

9.7.- DFSP mixoide

La variedad mixoide del DFSP fue descrita por primera vez en 1983 por Frierson y Cooper¹¹⁸. Posteriormente se han descrito varios casos^{119,120} y una serie amplia de 23 casos en 2007 por Reimann *et al*¹²¹. En todos los casos coinciden en destacar que el

DFSP mixoide es poco frecuente y que presenta unas características histológicas peculiares.

En la serie de Reiman¹²¹, de los 532 casos de DFSP revisados, sólo 23 tenían un componente mixoide, lo que supone un 4,3%.

Desde el punto de vista clínico y pronóstico se comporta de manera similar al DFSP convencional con la única peculiaridad que parece localizarse con más frecuencia en los miembros que en el tronco¹²¹. Histológicamente el tumor está compuesto por células fusiformes o estrelladas con citoplasma pálido, eosinófilo dispuestas en lóbulos. La presencia de gran cantidad de material mixoide en el estroma, que por definición está presente en más del 50% del tumor¹²¹, conlleva a que el patrón esteriforme suela ser menos aparente. Las mitosis son escasas y no suele haber mucho pleomorfismo. De manera característica presenta numerosos vasos ramificados de paredes finas. La positividad de las células para el CD 34, que se ve en la mayoría de los casos, y el patrón de infiltración en panal de abejas, suelen ser los criterios diagnósticos más importantes puesto que en la mayoría de los casos el diagnóstico histológico es complejo.

La importancia de esta variedad de DFSP radica en la necesidad de establecer un correcto diagnóstico diferencial con otras neoplasias mixoides con las que puede confundirse, como el fibromixoma superficial acral, el tumor fibroso solitario, el mixofibrosarcoma de bajo grado, el sarcoma fibromixoide de bajo grado o el liposarcoma mixoide.

9.8.- DFSP con componente fibrosarcomatoso

En 1951 Penner describió un caso de DFSP metastásico que contenía áreas histológicamente indistinguibles de un FS¹²². En los años sucesivos se han publicado

muchos casos y series de DFSP-FS. Wang *et al*¹²³ realizaron un estudio analizando por separado la zona de DFSP y la zona FS en 6 DFSP-FS, encontrando las mismas alteraciones moleculares en las 6 muestras de DFSP y en 5 de los DFSP-FS lo que apoya la histogénesis común de estos dos componentes.

La incidencia de áreas FS en los DFSP oscila de un 7% a un 20,9% según las series^{99,124-128}.

Desde el punto de vista clínico y epidemiológico el DFSP-FS no difiere del DFSP convencional. Histológicamente se caracteriza por presentar, en el seno de un DFSP áreas histológicamente indistinguibles de un FS. Las zonas FS se caracterizan por una densa proliferación de células fusiformes dispuestas en largos fascículos que se cruzan formando un patrón en espina de pescado. Estas áreas son hipercelulares y con un alto índice mitótico. Las áreas FS pueden ocupar desde un 5% a un 90% del tumor, pero según Weiss y Goldblum se considera que un DFSP presenta componente FS cuando este ocupa por lo menos un 5% - 10% del tumor³⁶. La transición entre las áreas de DFSP y las áreas FS suele ser gradual pero puede ser abrupta en un 15% - 46% de los casos¹²⁴⁻¹²⁶. La tinción IHQ con CD 34 en las áreas FS suele ser de menor grado o estar ausente en comparación con las áreas de DFSP contiguas. Por el contrario, se ha demostrado que en las áreas FS existe una sobreexpresión de la p-53. En concreto, Abbott *et al* encontraron expresión de la p-53 en el 92% de las áreas FS, a diferencia de las áreas adyacentes de DFSP donde sólo encontraron un 3% de positividad¹²⁴. Por lo tanto, la pérdida de inmunotinción del CD 34 y la positividad de la p-53 pueden ayudar a poner de manifiesto el componente FS del DFSP en determinados casos.

El hallazgo de un DFSP-FS presenta una importante implicación pronóstica puesto que la mayoría de autores coinciden en afirmar que las áreas de FS en un DFSP están relacionadas con una mayor tendencia a la recidiva y a la producción de metástasis. En

concreto, Ding *et al* encuentran un 89% de recurrencias en su serie de DFSP-FS¹²⁵, Diaz-Cascajo *et al* un 58,5%¹²⁹, Mentzel *et al* un 58%¹²⁶ y Bowne *et al* un 52%⁶⁸; todos estos porcentajes de recidivas son sustancialmente superiores a los encontrados en DFSP convencionales. La incidencia de metástasis en los DFSP-FS, que es del 12% al 33%^{68,126,129,130}, es marcadamente superior que en el DFSP clásico que parece ser inferior al 5%³⁶. Sin embargo, en un trabajo de Goldblum *et al*¹³¹ se obtuvieron resultados contradictorios puesto que obtienen un 22% de recidivas y ningún caso de metástasis en 18 DFSP-FS; resultados muy similares a las series de DFSP convencionales. Los autores estudian los casos de DFSP-FS publicados previamente y observan que en la mayoría de ellos no se especifica qué tipo de tratamiento reciben y cuando sí se especifica, son extirpados con márgenes muy estrechos o incluso márgenes afectados y por lo tanto la atribución del supuesto mal pronóstico del DFSP-FS se debe a un tratamiento incompleto en la mayoría de los casos. Concluyen que el DFSP-FS no tiene peor pronóstico que el DFSP convencional cuando se trata con cirugía con márgenes amplios y se consigue erradicar el tumor completamente.

10.-CARACTERÍSTICAS INMUNOHISTOQUÍMICAS

10.1.-Filamentos intermedios

Los filamentos intermedios son el principal componente del citoesqueleto celular. Existen cinco tipos de filamentos intermedios mayores, que son específicos de determinadas células y por lo tanto se asocian tradicionalmente y de forma específica a una clase de tumores. Las citoqueratinas en las células epiteliales, los neurofilamentos en neuronas, la proteína fibrilar glial ácida en células gliales, la desmina en células musculares y la vimentina en células mesenquimales¹³². Existe un subgrupo menor de

filamentos intermedios menos conocidos con varios tipos como la nestina o la periferina.

La vimentina es una proteína de 57 kilodaltons (kd) que se expresa en todas las células mesenquimales y por lo tanto prácticamente todos los sarcomas, incluido el DFSP son positivos para la vimentina¹³³. Aunque no suele ser un problema de diagnóstico diferencial con el DFSP, es conveniente saber que, de forma excepcional, la vimentina puede ser positiva en casos de melanomas, carcinomas y linfomas¹³².

La nestina es un filamento intermedio de la clase VI que se describió por primera vez como marcador de células madre neuroectodérmicas y posteriormente se identificó también en células madre mesenquimales de médula ósea, pulmón, músculo y páncreas²⁴. Recientemente se ha demostrado su utilidad en el DFSP, sobre todo para diferenciarlo del DF, que es el tumor con el que más frecuentemente puede confundirse. Mori *et al*²³ comparan la tinción con nestina y otros marcadores IHQ en 16 casos de DFSP y 30 de DF. Obtienen positividad para la nestina en el 94% de los DFSP y solamente en el 13% de los DF, además, la mayoría de DFSP que son positivos para nestina lo hacen de forma intensa o moderada, mientras que los casos de DF que son positivos para nestina lo hacen de forma débil. Estas diferencias que obtienen son estadísticamente significativas y parecen de utilidad en el diagnóstico diferencial entre el DFSP y el DF. En otros trabajos más recientes obtienen resultados más contundentes todavía puesto que encuentran intensa positividad en todos casos de DFSP^{24,134}.

10.2.- CD 34

El antígeno CD 34 es una glicoproteína de 115 Kd codificada en un gen situado en el cromosoma 1q32 cuya función es desconocida. Se expresa en células madre activadas de la médula ósea que dan lugar a las líneas hematopoyéticas y angioblásticas. La

expresión del CD 34 se pierde en la línea hematopoyética durante la diferenciación, sin embargo, se mantiene en la línea angioblástica^{17,135}.

En la piel normal, el CD 34 se expresa en las células endoteliales, en las células fusiformes perifoliculares, en las células fusiformes perivasculares y perianexiales y en las células dendríticas intersticiales de la dermis reticular^{17,30,135,136}.

El CD 34 se consideraba un marcador relativamente específico para neoplasias de origen vascular como el hemangioma, el angiosarcoma, el sarcoma de Kaposi, y el hemangioendotelioma epitelioide^{17,136}, sin embargo, en 1992 Aiba *et al*¹³⁷ estudian la expresión del CD 34 en una serie de tumores fibrohistiocitarios como el DF, el DFSP, cicatriz hipertrófica y queloides y encontraron que el único tumor que lo expresaba era el DFSP. Posteriormente Kutzner encuentra hallazgos similares¹³⁶; sus 19 casos de DFSP muestran positividad para el CD 34 a diferencia del resto de tumores que estudia (DF, fascitis nodular, cicatrices hipertróficas, miofibroma cutáneo, neurofibroma, histiocitoma fibroso maligno, FS y leiomiomasarcoma) que son todos negativos. Cohen y Rapini en 1994¹³⁸ revisan toda la serie publicada hasta entonces (9 series con 96 casos) y calculan que el 88% de los DFSP son CD 34 positivos. Desde entonces han sido varias las series descritas donde se muestran los resultados de la inmunotinción con CD 34 y se encuentra positividad en el 92% -100% de los casos^{30,139-142}, por lo tanto es un marcador muy específico del DFSP comparado con otros tumores fibrohistiocitarios. Además de la utilidad diagnóstica en el DFSP, sobre todo para diferenciarlo del DF, el CD 34 se ha empleado para diferenciar tumor residual del tejido cicatricial en los casos recientemente biopsiados o extirpados con márgenes afectados¹⁴³ y también para asegurar el diagnóstico de los márgenes de extirpación mediante cirugía micrográfica de Mohs¹⁴⁴ (CMM).

Como se ha comentado previamente, la expresión del CD 34 en los DFSP-FS puede estar disminuida o ausente^{17,126,131}.

A pesar de que la mayoría de casos de DFSP expresa el CD 34, se ha descrito la positividad del CD 34 en multitud de tumores tanto benignos como malignos y de varias estirpes como tumor miofibroblástico inflamatorio, tumor fibroso solitario, lipofibromatosis, fibroma esclerótico, angiomioma superficial, fibromioma acral superficial, sarcoma de Kaposi, neurofibroma, perineurioma, tumor lipomatoso atípico, incluso melanoma¹³⁵.

10.3.- Factor XIIIa

El factor XIIIa es una proteína tetramérica que juega un papel importante en la coagulación¹⁴². En la piel normal, el factor XIIIa se expresa en los dendrocitos dérmicos de la dermis papilar, especialmente alrededor de los vasos superficiales. Como se ha comentado previamente en el apartado de la histogénesis, estos dendrocitos dérmicos factor XIIIa positivos se originan en la médula ósea y parece que juegan un papel en la fagocitosis, en la presentación de antígenos, en el proceso inflamatorio y en la producción de colágeno^{29,31}.

En 1989 Cerio *et al*¹⁴⁵ encuentran positividad para el factor XIIIa en 30 casos de DF, en comparación con 16 casos de DFSP donde encuentran ausencia o muy escasa inmunotinción, sugiriendo que este marcador podría ser interesante en diferenciar estos dos tumores. Posteriormente, se confirma la utilidad del factor XIIIa para el diagnóstico diferencial entre el DF y el DFSP. En la mayoría de estudios, se obtiene positividad en el 90%-95% de los DF y, además la expresión se obtiene en la mayoría de las células y de manera intensa, a diferencia del DFSP donde únicamente son positivos el 10%-15% de los casos^{138,142,146-148}.

10.4.- Apolipoproteína D

La apolipoproteína D (Apo D) es una glicoproteína de 29 kd que forma parte de la estructura de las lipoproteínas de alta densidad del plasma humano. La Apo D se expresa pobremente en el hígado e intestino e intensamente en glándulas adrenales, páncreas, riñones, placenta, bazo, pulmones, ovarios, testículos, cerebro, nervios periféricos y líquido cefalorraquídeo. También se ha encontrado expresión de la Apo D en cáncer de mama y en enfermedades neurodegenerativas¹⁴⁹.

En 2004 West *et al*¹⁵⁰ estudiaron la expresión de la Apo D en 421 TPB y encontraron que el tumor que más expresaba este marcador era el DFSP. En concreto, mediante IHQ vieron que se teñían 12 de 16 casos de DFSP, incluyendo 3 casos de FCG, 3 tumores de Bednar, 6 DFSP-FS, 3 DFSP típicos y un DFSP mixoide. Cuando se comparan los resultados con los 16 casos de DF comunes, y observan que todos ellos son negativos, concluyen que la Apo D puede ser un buen marcador para diferenciar estos dos tumores. Más recientemente, Lisovsky *et al*¹⁵¹ comparan la expresión de la Apo D en neoplasias cutáneas CD 34 positivas y CD 34 negativas. Los resultados en cuanto al DFSP son parecidos a los obtenidos por West *et al*, pues obtienen positividad en el 97% de los DFSP (35 de 36 casos). En cuanto a los resultados obtenidos en el DF, se obtuvo positividad en 2 de 22 DF comunes (9%) y en 23 de 45 DF celulares (51%).

Existen muchos tumores cutáneos que pueden ser Apo D positivos como, neurofibroma, sarcoma alveolar de partes blandas, angiosarcomas, tumor nervioso de la vaina tendinosa, histiocitoma fibroso maligno, fibroxantoma atípico, nevus melanocítico y melanoma maligno^{150,151} por lo tanto el verdadero valor de este marcador en el DFSP es

para diferenciarlo del DF, que es realmente el tumor que más problemas puede dar en cuanto a su diagnóstico diferencial.

10.5.- Estromelisinina 3

La estromelisinina 3 (ST3) es una metaloproteínasa que se expresa en los fibroblastos que rodean las células neoplásicas en determinados tumores y en la piel durante la curación de heridas, pero no se expresa en fibroblastos normales^{152,153}. Estudios clinicopatológicos han demostrado que la expresión de ST3 es un importante factor de mal pronóstico puesto que se ha asociado a progresión tumoral en casos de cáncer de pulmón, carcinomas de cabeza y cuello, cáncer de mama y cáncer de colon^{152,154}.

Mediante IHQ, Thewes *et al*¹⁵⁴ en 1999 estudian la expresión de ST3 en 330 muestras de lesiones cutáneas. Encuentran positividad en los fibroblastos que se localizan alrededor de las células neoplásicas de tumores epiteliales malignos. En concreto el 50,4% de los carcinomas basocelulares, sobre todo el subtipo morfeiforme y el 16,4% de los carcinomas epidermoides. En las neoplasias fibrohistiocitarias llama la atención la diferente expresión del DF (57,5%) y el DFSP (10%). En este sentido, Cribier *et al*¹⁵⁵ en 2002 comparan la expresión de ST3 en 40 casos de DFSP y en 40 casos de DF. Resultaron negativos todos los casos de DFSP y obtuvieron positividad en todos los casos de DF y concluyen que la sensibilidad y especificidad de la ST3 en el diagnóstico de DF es del 100%. Recientemente Kim *et al*¹⁵⁶ encuentran resultados muy parecidos. Sus 23 casos de DF expresaban la ST3 en el citoplasma de las células fusiformes del tumor a diferencia del DFSP donde obtiene un único caso positivo de 17. Por lo tanto vuelven a demostrar la utilidad de la ST3 en el diagnóstico diferencial entre el DF y el DFSP.

10.6.- CD 117

El CD 117 también llamado KIT, es una proteína de unos 145 kd que actúa como receptor tipo tirosina kinasa de factores de crecimiento. Se expresa en diversas células como las células intersticiales de Cajal, células del tracto gastrointestinal, mastocitos, células madre hematopoyéticas, células germinales y melanocitos. La importancia del KIT reside en las consecuencias que derivan de mutaciones inactivadoras, puesto que producen alteraciones, dependiendo del tipo celular, como anemia macrocítica, esterilidad y despigmentación cutánea entre otras. Por el contrario, las mutaciones que hiperactivan el KIT producen tumores como el tumor del estroma gastrointestinal mastocitosis o tumores de células germinales¹⁵⁷.

En 2002, Hornick *et al*¹⁵⁸ estudian la inmunotinción con CD 117 en 365 TPB. Encuentran positividad en el 60% de los schwannomas melanóticos y en el 25% de los angiosarcomas. Sin embargo, la gran mayoría de sarcomas, incluyendo 40 casos de leiomiomas, 25 rhabdomyosarcomas, 20 mixofibrosarcomas, 10 liposarcomas, 20 sarcomas sinoviales y 30 DFSP son totalmente negativos para el KIT. Posteriormente Labonte *et al*¹⁵⁹ estudian la tinción IHQ con KIT en 37 casos de DFSP y 13 DF celulares y todos los casos de los dos tumores resultan negativos, por lo tanto no parece ser un marcador útil en el diagnóstico del DFSP ni para diferenciarlo del DF.

10.7.- Marcadores de proliferación celular (Ki-67 y MIB-1)

El Ki-67 y el MIB-1 son dos marcadores que cuantifican la actividad proliferativa de los tumores. Se trata de dos anticuerpos monoclonales utilizados sobre material en congelación, aunque el MIB-1, que se considera superior que el Ki-67, también se puede emplear sobre material incluido en parafina¹⁶⁰.

La mayoría de trabajos coinciden en que el DFSP tiene un índice proliferativo bajo, demostrado tanto con Ki-67 como con MIB-1^{30,124,161-163}. En concreto, utilizando el MIB-1 se ha demostrado que el índice proliferativo del DFSP es significativamente superior que el del DF y significativamente inferior que el de otras neoplasias fibrohistiocitarias como el fibroxantoma atípico o el histiocitoma fibroso maligno^{161,162}. No parece haber grandes diferencias en cuando al índice de proliferación celular cuando se comparan DFSP ordinarios con DFSP-FS^{161,163}. Por otra parte, se ha visto que la expresión de MIB-1 es significativamente mayor en DFSP recidivados que en los DFSP primarios¹⁶¹.

10.8.- p53

La p53 es una fosfoproteína nuclear, codificada por un gen supresor tumoral, involucrada en el control de la proliferación celular. La mutación del gen de la p53 tiene como consecuencia la pérdida del control de la proliferación celular, la transformación celular y la progresión tumoral. El producto del gen mutado se puede detectar mediante técnicas IHQ¹⁶⁴.

Se ha confirmado que la mutación de la p53 se correlaciona con un peor pronóstico y puede ser un marcador de agresividad en varios tumores, incluyendo sarcomas¹⁶⁵⁻¹⁶⁷.

En el caso del DFSP la expresión IHQ de la p53 suele ser negativa o débilmente positiva^{161,163} y se asocia con más frecuencia al DFSP-FS¹²⁴. Sin embargo, la p53 puede ser de utilidad en la distinción del DFSP y el DF puesto que este último no suele expresarla, tal y como estudiaron Diaz-Cascajo *et al*¹⁶⁸.

La tabla 5 resume las características IHQ del DFSP comparadas con las del DF

IHQ	DFSP	DF
Filamentos intermedios	Vimentina positivo Nestina positivo en 94%	Nestina negativo
CD 34	Positivo en el 92%-100%	Negativo
Factor XIIIa	Negativo (positivo en el 10%-15%)	Positivo en el 90%-95%
Apolipoproteína D	Positivo en el 75%-97%	Negativo (positivo en el 9%)
Estromelisina 3	Negativo	Positivo en el 58%-100%
CD117	Negativo	Negativo
P53	Negativo o débilmente positivo	Negativo

Tabla 5. Diferencias inmunohistoquímicas entre el DFSP y el DF

11.-CARACTERÍSTICAS DE PATOLOGÍA MOLECULAR

11.1.-Introducción

Desde 1990, comenzaron a identificarse los genes de fusión derivados de determinadas translocaciones, los genes supresores tumorales sujetos a deleciones y la amplificación de oncogenes, y con todo ello el conocimiento de la patología genética y molecular de las neoplasias mesenquimales comenzó a emerger. Desde entonces la biología molecular es una herramienta muchas veces imprescindible para poder tipificar correctamente ciertas neoplasias, sobre todo ciertos sarcomas óseos y sarcomas de partes blandas muy indiferenciados donde la anatomía patológica y la IHQ pueden ser insuficientes.

Las translocaciones cromosómicas constituyen la mayor alteración genética asociada a los sarcomas. Estas translocaciones producen genes de fusión que constituyen una característica altamente específica de muchos sarcomas y por lo tanto, su detección es de gran utilidad para el diagnóstico de dichos sarcomas¹⁶⁹.

Un concepto importante en los sarcomas es que el gen de fusión consecuente de una translocación está presente desde el principio del sarcoma, es decir, no existe una fase premaligna y además, dicho gen de fusión está presente en todas las células del

sarcoma¹⁷⁰. Por otro lado, en algunos sarcomas pueden encontrarse mutaciones añadidas de genes supresores tumorales como la p53 que no tienen interés a nivel diagnóstico pero sí pueden tener implicación pronóstica¹⁶⁵⁻¹⁶⁷.

11.1.1.- Citogenética e hibridación in situ con fluorescencia

El estudio de las alteraciones cromosómicas mediante citogenética convencional proporciona información de gran utilidad para el diagnóstico, el pronóstico y la monitorización terapéutica de determinados tumores. Sin embargo, este método presenta ciertos inconvenientes asociados a la necesidad de obtener tejido en fresco. El tiempo consumido por la técnica, el componente subjetivo en la interpretación de los resultados y la limitación que conlleva la información proporcionada exclusivamente por núcleos en metafase, pone de manifiesto la necesidad de completar las técnicas citogenéticas convencionales con nuevos métodos de análisis dirigidos a la detección de determinadas alteraciones del ácido desoxirribonucleico (ADN).

Para detectar o confirmar anomalías genéticas o cromosómicas que están más allá del poder de resolución de la citogenética de rutina, se emplea la denominada hibridación in situ con fluorescencia (FISH). Esta es una técnica que se basa en el empleo de sondas de ADN marcadas con fluorescencia. En el laboratorio de patología molecular diagnóstica se emplea para la detección de translocaciones específicas, así como para pérdidas o ganancias de regiones cromosómicas en tumores sólidos, como por ejemplo: t(11;22) en el sarcoma de Ewing, amplificación del oncogen c-erb B2 en el cáncer de mama, o pérdida del brazo corto del cromosoma 1 (1p) en el neuroblastoma. Para detectar las secuencias hace falta emplear al menos dos sondas, una para cada uno de los genes implicados, cada una marcada con un fluorocromo diferente. El FISH tiene la ventaja de

que puede dar resultados fiables cuando la cantidad de tejido disponible es escasa o cuando sólo se cuenta con improntas de tejido tumoral.

11.1.2.- Genética molecular

Las técnicas de biología molecular constituyen hoy en día una importante herramienta que contribuye junto al estudio histológico e IHQ al diagnóstico de las neoplasias humanas. El estudio molecular se puede realizar a partir de material en fresco y congelado para su conservación, o bien a partir de tejido fijado e incluido en parafina. A partir del material en fresco se han extraído ácidos nucleicos, tanto ADN como ácido ribonucleico (ARN), que se han utilizado como sustrato de diversas técnicas, para la amplificación e identificación de alteraciones genéticas específicas mediante las técnicas de reacción en cadena de la polimerasa (PCR) y/o la transcripción inversa de la PCR (RT-PCR). Ocurre, sin embargo, que no siempre es posible obtener tejido tumoral para su crioconservación y por otro lado, se plantea si el tejido congelado es representativo del tumor, ya que puede ocurrir que el fragmento crioconservado no sea tumoral, sea tejido estromal o se trate de tejido sano circundante.

La extracción de ácidos nucleicos, a partir de tejidos tumorales, fijados en formol y posteriormente incluidos en parafina, representa un problema fundamental, puesto que en este proceso de tratamiento de la muestra, los ácidos nucleicos se encuentran fragmentados y parcialmente degradados. Tanto el ADN como el ARN son sometidos a agresiones químicas. El primer hecho que produce que se altere el ADN es la fijación; parece ser que la formalina rompe los enlaces proteicos, lo que provoca la ruptura de la doble cadena de ADN y la fragmentación de las cadenas de oligonucleótidos. Posteriormente, los tejidos pasan por diversos alcoholes y fenoles en diferentes concentraciones, para acabar siendo incluidos en parafina.

El ADN presenta además el problema adicional de las ribonucleasas (enzimas que degradan el ADN), endógenas y exógenas, que provocan que su uso en los laboratorios de biología molecular sea más delicado. Las ribonucleasas exógenas aparecen de forma ubicua, y para proteger el ADN es necesario tomar precauciones adicionales, que evitan su degradación, como por ejemplo mantenerlo siempre a bajas temperaturas (una vez extraído debe conservarse a -80°C), y para trabajar con él es necesario el uso de baños de hielo, el agua que se utiliza en las diluciones debe estar tratada con dietilpírocarbonato, que es un potente inhibidor de las ribonucleasas, así como el uso de guantes, mascarillas, tubos y pipetas estériles. Aun así es importante utilizar ARN para estudios de tumores ya que suele haber un mayor número de copias del fragmento génico objeto del estudio y, al estar libre de intrones, que sí aparecen en el ADN, el segmento a amplificar es más corto.

La PCR ha revolucionado el campo de la biología molecular y de sus aplicaciones. El objetivo de esta técnica es la síntesis de ADN a través de la extensión de un iniciador (cebador o primer) de una región de ácido nucleico. El resultado que se obtiene con esta técnica son millones de copias de un fragmento específico de ADN, el cual está definido y flanqueado por unos iniciadores específicos.

La técnica de PCR constituye una herramienta notable, que se caracteriza por su alta sensibilidad y especificidad, utilizando una pequeña cantidad de tejido tumoral para su realización. Representa un método sencillo, rápido y con bajo requerimiento de material tisular, existiendo una gran concordancia entre los diagnósticos moleculares y los diagnósticos histológicos convencionales.

La RT-PCR es el método más empleado para la detección de translocaciones en sarcomas. Esta técnica tiene dos pasos, en el primero se utiliza la transcriptasa inversa, una enzima que sintetiza ADN complementario (ADNc) utilizando el ARN como

molde. En un segundo paso se amplifica el ADNc mediante una PCR convencional empleando como iniciadores secuencias características de los exones que flanquean los puntos de ruptura de las translocaciones. Posteriormente, se realiza electroforesis de los productos de PCR en un gel de agarosa. En cada prueba se deben emplear controles positivos y negativos. Los puntos de ruptura de las translocaciones tienen lugar habitualmente en regiones intrónicas que a nivel del ARN se traduce en la fusión de regiones codificantes (exones) de genes distintos a distintos niveles en función del intrón en el que se produce la fractura. El resultado de este hecho es que la estructura de la fusión a nivel del ADN genómico es bastante menos predecible que a nivel del ARN, donde tiene un número más constante de exones de cada uno de los genes implicados en la fusión. Esta es la razón por la que es preferible el ARN como material de partida para la detección de translocaciones en los sarcomas mediante RT-PCR.

11.1.3.-Citogenética y patología molecular del DFSP

La citogenética del DFSP comenzó en 1990 con las primeras descripciones de Bridge *et al*¹⁷¹ y de Mandahl *et al*¹⁷² con dos casos de DFSP en los que junto a trisomías del cromosoma 8 aparecía un cromosoma en anillo supernumerario indeterminado. Dos años más tarde, Stephenson *et al*¹⁷³ describieron otro DFSP con trisomías en los cromosomas 7, 11, 13, 14 y 15 junto a un cromosoma en anillo. El origen de estos cromosomas en anillo era desconocido, pero se encontraba cierta similitud con otros TPB de malignidad intermedia, como el tumor lipomatoso atípico¹⁷⁴. Posteriormente, el análisis con FISH demostró que el anillo del DFSP contenía secuencias del cromosoma 17^{175,176}, encontrándose diferencias con el liposarcoma, cuyos cromosomas en anillo derivaban del cromosoma 12^{173,174}. La implicación de otro cromosoma además del 17 se sospechó al comprobar que la sonda del cromosoma 17 dejaba zonas del cromosoma en

anillo sin verse. La combinación de las técnicas de FISH e hibridación genómica comparada demostró la implicación del cromosoma 22 en la formación del cromosoma en anillo, conteniendo bajos niveles de amplificación de las regiones 17q22-qter y 22q10-q13.1¹⁷⁷⁻¹⁸¹. Desde entonces se considera característico del DFSP la combinación de secuencias del cromosoma 17 y 22 contenidos en un cromosoma en anillo supernumerario derivado del cromosoma 22⁹⁵.

La asociación sistemática de secuencias de los cromosomas 17 y 22 en los cromosomas en anillo del DFSP sugería que estos anillos podían corresponder al equivalente de una translocación t(17;22). Esta hipótesis se pudo confirmar al descubrir dos DFSP y un FCG con la presencia de la translocación t(17;22) y sin la presencia de cromosomas en anillo^{177,182}. Así mismo encontraron que estas translocaciones eran generalmente no equilibradas, es decir, que la carga genética entre los cromosomas 17 y 22 se encontraba asociada a una pérdida del cromosoma 17 y a una ganancia del cromosoma 22 .

Simons *et al*¹⁸³ con técnicas de FISH y de biología molecular, identificaron el punto de fusión exacto y comprobaron que en él estaban identificados dos genes: el gen del factor de crecimiento beta derivado de las plaquetas (PDGFB) (22q13.1) y el gen del colágeno I alfa 1 (COL1A1) (17q.22) y que daban lugar a un gen quimérico.

Además de la translocación t(17;22) propia del DFSP, se han descrito otras anomalías cromosómicas, numéricas y estructurales en el DFSP. De estas, la trisomía 8 es la anomalía más frecuente apareciendo en un tercio de los DFSP cariotipados^{171,176,178,180,184-186}. La ganancia de este cromosoma suele verse de manera completa, aunque también han sido descritas trisomías parciales o tetrasomías. Algunos autores sugieren que la trisomía del cromosoma 8 podría ser el primer cambio citogenético que aparece en el DFSP, ya que en un mismo DFSP se han observado células con trisomías del cromosoma 8 y otras células con trisomías del cromosoma 8

junto con cromosomas en anillo^{95,171}, sin embargo esta hipótesis necesita ser confirmada.

La trisomía del cromosoma 5 es la segunda alteración cromosómica secundaria más frecuente en el DFSP^{176,178,185,187}. Han sido descritas trisomías completas del cromosoma 5 y reordenamientos del cromosoma 5 supernumerarios así como anomalías en el brazo corto del cromosoma 5^{183,185}.

Además de las alteraciones de los cromosomas 8 y 5 se han descrito una variedad de alteraciones numéricas, sobre todo ganancias, en los cromosomas 4, 7, 11, 12, 13, 14, 15, 16 y 18⁹⁵.

Un pequeño número de casos recogidos en la literatura presenta translocaciones distintas a las de los cromosomas 17 y 22. Craver *et al*¹⁸⁸ describen el caso de un niño de 9 años con un DFSP con una translocación balanceada $t(x; 7)(q33;q25)$ y $t(9;22)(q32;q12.2)$. En el caso descrito por Sinovic y Bridge¹⁸⁹ se observó como única alteración cromosómica la translocación $t(2;17)(q33;q25)$. Sonobe *et al*¹⁹⁰ observaron la translocación $t(9;22)(q32;q12,2)$. Por lo tanto, es posible encontrar otras translocaciones distintas a la $t(17;22)$, afectando a genes distintos al COL1A1 y al PDGFB en casos de DFSP⁹⁵.

11.2.-Gen del factor de crecimiento derivado de las plaquetas

El gen del PDGFB está localizado en el 22q13.1 y es un gen que codifica una proteína que actúa como factor de crecimiento. Este gen está constituido por 7 exones. El exón 1 codifica la secuencia de señal, los exones 2 y 3 codifican las secuencias del precursor eliminadas durante el proceso de proteólisis y maduración de la proteína, los exones 4 y 5 codifican la mayoría de la proteína madura, el exón 6 codifica la secuencia COOH-terminal, y el exón 7 es no codificante⁹⁵.

La función principal de los factores de crecimiento es la del control externo del ciclo celular, mediante el abandono de la quiescencia celular (G0) y la entrada de la célula en fase G1. Así mismo, los factores de crecimiento tienen la función de mantener la supervivencia celular, estimular la migración celular, la diferenciación celular e incluso la apoptosis. Los factores de crecimiento actúan uniéndose a los receptores celulares situados en la membrana celular que transmiten la señal del exterior al interior de la célula, mediante el acoplamiento de diferentes proteínas quinasas que fosforilan una serie de segundos mensajeros intracelulares y que como consecuencia activan una cascada de transducción de señales que acaba con la activación de uno o varios genes a nivel nuclear.

El gen del PDGFB es el equivalente del oncogen c-sis, uno de los primeros oncogenes conocidos que codifica un potente mitógeno y que ha sido relacionado con el desarrollo embrionario, regeneración del tejido, osteogénesis, fibrosis, arteriosclerosis y neoplasias¹⁹¹. Existen tumores primarios y líneas celulares tumorales que coproducen factor de crecimiento derivado de las plaquetas (PDGF) y su receptor (PDGFr) causando la estimulación autocrina de sus células tumorales. Sin embargo, hasta la fecha, el DFSP es el único tumor que tiene este gen implicado en su translocación tumoral¹⁹².

11.3.-Gen del colágeno tipo I (COL1A1)

El gen COL1A1 se localiza en 17q21-22 y codifica la proteína más abundante en vertebrados que constituye la matriz extracelular del tejido conectivo de la piel, hueso, ligamentos y tendones. El colágeno está producido y secretado por fibroblastos y osteoblastos. Cada molécula de colágeno tipo I está compuesta por dos cadenas $\alpha 1$ y

una cadena $\alpha 2$, que son codificadas por los genes del COL1A1 y COL1A2 respectivamente⁹⁵.

El gen del COL1A1 está constituido por 51 exones, numerados del 1 al 52. El exón 33 está numerado como exón 33/34. La región entre el exón 6 y el exón 49 codifica el dominio α -helicoidal, que consiste en 338 repeticiones de tripletes Gly-X-Y, con X e Y siendo a menudo prolina. Este dominio es esencial para la maduración de la proteína, que es el soporte de la estructura fibrilar del colágeno⁹⁵.

Este gen ha sido implicado en enfermedades como la esclerodermia o la osteogénesis imperfecta tipo I y al igual que el PDGFB, el DFSP es el único tumor que tiene este gen implicado en su translocación tumoral¹⁹².

11.4.-Gen de fusión COL1A1-PDGFB

El análisis con FISH permitió establecer que la región del cromosoma 22 presente en el cromosoma en anillo en el DFSP se extendía desde el centrómero hasta la banda 22q13.1, y la región del cromosoma 17 comprendía la banda 17q21-22 hasta el centrómero 17q. Estos hechos sugerían que los genes situados entre estos segmentos cromosómicos se podían haber modificado y fusionado, o al menos sufrir una alteración en su regulación y ser el origen de la patogénesis del DFSP. De hecho, se demostró que como consecuencia de esta translocación se originaba el gen quimérico COL1A1-PDGFB¹⁸³

En todos los casos publicados de DFSP con el gen de fusión COL1A1-PDGFB la localización del punto de corte del gen PDGFB es constante en el exón 2, sin embargo, la localización del punto de corte del gen COL1A1 es muy variable aunque este se sitúa entre los exones 7 y 48 que corresponden a la región codificante del COL1A1 α -helicoidal⁹⁵. En la literatura se describe la implicación de 27 exones diferentes, siendo

los más frecuentemente implicados los 24, 29 y 32, y no parece haber ninguna relación entre la clínica, la histológica o el pronóstico y el punto de corte en el gen COL1A1^{95,192-194}.

11.5.- Producto de fusión COL1A1-PDGFB

El PDGF en condiciones normales, es secretado por trombocitos y estimula la división celular de fibroblastos como parte del mecanismo de cicatrización. En el DFSP, los distintos estudios sugieren que el resultado de la translocación, con el gen de fusión COL1A1-PDGFB produce una proteína quimérica que posteriormente es procesada para producir PDGFB maduro y plenamente funcional¹⁹⁵.

Se ha demostrado que las células del DFSP producen factores de crecimiento, y mediante experimentos *in vitro* e *in vivo*, se ha demostrado también que coproducen PDGFB y expresan su receptor PDGFr^{196,197}. El PDGF es un potente mitógeno para diferentes tipos de células^{185,191}. Existen homo y heterodímeros (PDGFAA, PDGFBB o PDGFAB), que son productos de dos genes distintos, pero estrechamente relacionados, PDGFA y PDGFB. Estos dímeros se unen con diferentes especificidades y afinidades a homo o heterodímeros de subunidades del PDGFr α y/o β , (PDGFAR y/o PDGFBR) y obtienen su acción en el receptor de superficie de las células, siendo ambas miembros de la familia de los receptores de proteínas tirosina quinasa tipo III^{185,191}.

Por lo tanto, la t(17;22) en el DFSP da lugar a una activación del PDGFBR por medio de una producción autocrina y paracrina de un ligando funcional que se traduce en una señal mitogénica crónica, capaz de inducir la transformación neoplásica. Dado que el PDGFBR es la principal isoforma del PDGFr expresada en el DFSP^{198,199}, la t(17;22) activa muy probablemente el PDGFBR en vez del PDGFAR¹⁹⁵

Hasta la fecha el DFSP es el único tumor en el cual se ha demostrado una alteración somática de los genes COL1A1 y PDGFB. Diversos trabajos²⁰⁰⁻²⁰² con diferentes modelos de experimentación muestran una actividad transformante del gen de fusión COL1A1-PDGFB. En estos estudios se demuestra que las células a las que se les trasfiere ADN total de células tumorales de DFSP crecen en medios de cultivo²⁰⁰, proliferan en ausencia de suero^{200,201}, y forman tumores con un fenotipo histológico similar al del DFSP en humanos tras la inyección en ratones²⁰².

11.6.- Gen de fusión COL1A1-PDGFB y variantes del DFSP

Los estudios genéticos y de biología molecular han demostrado la translocación t(17;22) con puntos de fusión del COL1A1-PDGFB similares al DFSP en casos de FCG. Los exones 10, 25, 29, 30, 32, 33/34, 37, 40 y 47 del COL1A1 se han encontrado como puntos de fusión con el exón 2 del gen del PDGFB en 9 casos de FCG^{183,185,203-205}.

También hay casos de tumor de Bednar con presencia de la translocación t(17;22). El primer caso fue en 2001 y se describió un tumor de Bednar con un cromosoma supernumerario que contenía secuencias de los cromosomas 17 y 22 similar al DFSP²⁰⁶. Posteriormente se han descrito más casos con puntos de fusión en los exones 22 y 38 del gen COL1A1 y un caso de tumor mixto de FCG y tumor de Bednar con punto de fusión en el exón 29²⁰⁷.

Así mismo se han descrito 4 casos de DFSP mioides^{87,208} y un caso de DFSP atrófico²⁰⁹ con el gen de fusión COL1A1-PDGFB.

En el trabajo de Wang *et al*¹²³ se analizaron por separado la zona de DFSP y la zona de FS en 6 DFSP-FS, encontrando la translocación en las 6 muestras de DFSP y en 5 de las FS. Los puntos de fusión encontrados (exón 2 en el gen PDGFB con exón 25, 32, 46 en

el gen COL1A1) en el área de FS coincidían con los encontrados en las áreas de DFSP, apoyando la histogénesis común de estos dos componentes. Estudios posteriores²¹⁰ muestran los mismos resultados con diferentes puntos de fusión (exón 2 del gen PDGFB con exones 29, 38 y 42 del gen COL1A1). Más recientemente se ha demostrado un nexo genético común entre el DFSP y el fibrosarcoma superficial del adulto. Sheng *et al*²¹¹ estudian 6 casos de fibrosarcoma superficial del adulto, de los cuales cuatro presentan la translocación. Además, en dos casos encuentran la translocación tanto en el tumor primario, como en la recidiva o en las metástasis.

11.7.- Translocación t(17;22) y gen de fusión COL1A1-PDGFB en DFSP de la infancia

Los DFSP en la infancia pueden mostrar diferencias en cuanto a las características clínicas e histopatológicas en relación a los DFSP del adulto. Sin embargo, no parecen existir alteraciones en cuanto a las anomalías moleculares, puesto que se ha demostrado la presencia del gen de fusión COL1A1-PDGFB en varios casos de DFSP en la infancia^{88,212-214}. Sin embargo sí que existe una diferencia llamativa a nivel citogenético entre los DFSP pediátricos y adultos puesto que la mayoría de casos en adultos presentan la fusión COL1A1-PDGFB mediante cromosomas en anillo, y los casos pediátricos muestran la fusión COL1A1-PDGFB por medio de la t(17;22). Esto supone por tanto un ejemplo muy original de un mismo evento molecular constituido ya sea por cromosomas en anillo o por translocaciones cromosómicas²¹⁵. En este sentido también se ha propuesto que el cromosoma en anillo, sea el paso final de un proceso que se puede iniciar en la infancia en forma de translocación t(17;22). Aunque, de momento, esto sea una cuestión sin resolver⁹⁵.

Lo más frecuentemente descrito en los casos pediátricos son translocaciones no balanceadas con pérdida del cromosoma 17 y ganancia del cromosoma 22^{182,188,205}. De manera excepcional Craver *et al*¹⁸⁸ describen el caso de un niño de 9 años con un DFSP y la presencia de una nueva translocación t(X;7)(q21.2;q11.2).

El gen de fusión COL1A1-PDGFB se ha encontrado en niños en 7 DFSP en los exones 11, 29, 32, 40, 46 y 48 del COL1A1^{70,185,214,216}, en un tumor de Bednar²¹⁷ (exón 41), en un DFSP mixoide²⁰⁸ (exón 44) y en un DFSP-FS¹²³ (exón 32).

11.8.-Implicaciones terapéuticas del gen de fusión COL1A1-PDGFB

El imatinib (ST1571, Glivec®, Novartis) es una molécula con capacidad de inhibir selectivamente receptores de la familia de la tirosina quinasa²¹⁸. Ha demostrado inhibir la acción de la proteína de fusión BCR-ABL que se produce como consecuencia de la translocación t(9;22) en la leucemia mieloide crónica²¹⁹. También es capaz de bloquear el receptor KIT (CD117) presente en muchas células y expresado también en tumores del estroma gastrointestinal¹⁵⁷. En ambos casos la actividad del imatinib se lleva a cabo bloqueando determinadas dianas moleculares con actividad tirosina quinasa.

Como se ha explicado previamente, el PDGFr también presenta actividad tirosina quinasa, de tal forma que su inhibición por parte del imatinib ha demostrado su utilidad en casos de DFSP^{219,220}.

12.-CARACTERÍSTICAS RADIOLÓGICAS

12.1.- Introducción

En determinados casos de DFSP se puede plantear la necesidad de obtener una información adicional a la proporcionada por la exploración física para poder predecir la extensión subclínica del tumor o el nivel de invasión en profundidad. Se han descrito

casos de DFSP estudiados con radiografías convencionales, con TAC e incluso con arteriografía pero en ninguno de los casos se ha obtenido información precisa o no existen características específicas con estas pruebas en el DFSP que ayuden a diagnosticar o a planear la cirugía²²¹.

La prueba de imagen que más ha sido estudiada en el DFSP es la resonancia magnética (RM), puesto que es la más indicada para estudiar partes blandas²²² y la que mayor información puede aportar, aunque en ningún caso debe emplearse como prueba diagnóstica sino para evaluar la localización y la extensión del tumor.

12.2.- Resonancia magnética: Principios básicos

La RM es una técnica diagnóstica en la que se introduce al paciente en un campo magnético creado por un gran imán y mediante la aplicación de determinados estímulos se consigue la “resonancia” de los núcleos de sus átomos, recogiendo la energía liberada en forma de señal que tratada adecuadamente se transforma en imagen tomográfica. La RM es un fenómeno físico por el cual ciertas partículas como los electrones y los núcleos atómicos con un número impar de protones (Z) y/o de neutrones (N) pueden absorber selectivamente energía electromagnética de radiofrecuencia. Cuando los núcleos, bajo un campo magnético, entran en resonancia, absorben energía de radiofrecuencia en un proceso llamado de relajación. Durante este proceso de relajación se induce una señal eléctrica a una antena receptora que tratada convenientemente servirá para obtener la imagen tomográfica de resonancia o imagen de resonancia magnética (IRM). Los tiempos de relajación (T1 y T2), son fundamentalmente tiempos que miden la rapidez o lentitud de cómo se recuperan los núcleos resonantes al ser sometidos o perturbados por las ondas de radiofrecuencia adecuados. Los tiempos de relajación de los protones (o de cualquier núcleo resonante) son completamente

dependientes del resto de los átomos que los rodean, ya que estos modifican sus características de movimiento físico en relación con su entorno midiéndose mediante el T1 o tiempo de relajación longitudinal o el T2 o tiempo de relajación transversal. En último término, es la comparación de las imágenes en ambas secuencias T1 y T2 la que proporciona la información del tumor a estudiar. Según el tipo de tejido se obtendrá una imagen en la escala de grises diferente para T1 y T2 tal y como muestra la tabla 6.

	BLANCO	GRIS	NEGRO
T1	Grasa Hemorragia subaguda Contraste magnético Sustancia blanca	Sustancia gris Hígado Bazo Páncreas Riñón Músculos Lesiones con agua	Líquido cefalorraquídeo Tendones Vasos Aire Fibrosis
T2	Líquido cefalorraquídeo Orina Quistes Riñón Bazo Agua libre	Sustancia gris Grasa	Sustancia blanca Páncreas Hígado Músculo Hueso cortical Tendones Aire Vasos

Tabla 6.- Señales de tejidos y órganos mediante resonancia magnética.

Se puede emplear el uso de contraste en la RM para aumentar la sensibilidad y la especificidad en la detección de patologías y para diferenciar zonas anatómicas normales de zonas alteradas. En la RM las constantes han de tener propiedades magnéticas, es decir, que modifiquen las señales de resonancia de las estructuras que las

rodean al ser sometidas a los fenómenos de campos magnéticos. Estas señales pueden ser por aumento o por defecto. Los contrastes utilizados habitualmente son los paramagnéticos. El principal contraste paramagnético utilizado es el gadolinio con ácido dietilén triamino pentaacético (Gd-DTPA), que tiene la propiedad de acortar el tiempo de relajación T1 de las sustancias a dónde accede realizando su señal.

12.3.-Resonancia magnética y DFSP

La IRM que proporciona el DFSP, como se describe en la mayoría de publicaciones, es la de un tumor bien delimitado que en la secuencia T1 emite una señal de intensidad menor que la grasa y en T2 se observa una señal isointensa o ligeramente hipointensa comparado con el músculo esquelético y como una señal isointensa o hiperintensa comparado con la grasa.

En 1994, Kransdorf y Meis-Kindblom²²¹ publicaron los primeros casos de RM en DFSP. En su serie de 11 DFSP le practican RM a 4 casos. La RM de los 4 DFSP proporcionó la imagen de un tumor bien delimitado pero poco específico. Posteriormente han sido publicados varios casos en los que se emplea la RM de forma preoperatoria para conocer la extensión subclínica y la afectación de planos profundos y de esa manera poder realizar la extirpación completa del tumor. En la mayoría de casos descritos concluyen que la RM es de cierta utilidad sobre todo en los DFSP de gran tamaño²²³⁻²²⁷. Sin embargo, no existen todavía protocolos claros ni están establecidas las bases sobre en qué casos de DFSP es recomendable la realización de una RM.

Torreggiani *et al*²²³ estudiaron 10 DFSP con RM y solamente fueron capaces de clasificarlos entre superficiales y profundos y entre bien y mal delimitados. En este sentido y sabiendo que el DFSP emite unas prolongaciones microscópicas más allá del

centro del tumor, podría ser insuficiente la RM para estudiar correctamente los límites del tumor y saber exactamente hasta dónde infiltra un DFSP. Por lo tanto, tal y como señalan Riggs *et al*²²⁵ para determinar la utilidad de la RM en el DFSP debería realizarse una comparación entre la IRM y el tamaño y la profundidad exactos del tumor extirpado mediante CMM.

13.-TRATAMIENTO DEL DFSP

13.1.- Introducción

El DFSP es un tumor con una importante capacidad de infiltración local que puede llegar a afectar el plano muscular e incluso el hueso, sin embargo tiene una baja tendencia a desarrollar metástasis, por lo tanto, la extirpación quirúrgica completa del tumor es el tratamiento de elección para el DFSP⁷¹. Su modo de crecimiento, mediante proyecciones digitiformes, lo convierte en un tumor muy asimétrico, cuya extensión subclínica puede llegar a gran distancia del centro del tumor, por lo tanto, para conseguir una extirpación quirúrgica completa es conveniente tener en cuenta esta característica⁸⁰. Estas proyecciones en forma de tentáculos en la periferia del tumor, pueden pasar desapercibidas incluso en un estudio histológico convencional y explican el alto índice de recidivas locales que presenta el DFSP⁵⁶.

El empleo de cirugía convencional (CC) o de CMM para el tratamiento del DFSP, es un debate que persiste hoy en día. Existen publicaciones recientes que describen series amplias de DFSP tratados con CC y defienden su uso²²⁸. Sin embargo, los mejores resultados en cuanto a índice de recidivas se encuentran en las series que emplean la CMM, por lo tanto parece necesario conocer la verdadera utilidad de la CMM en el DFSP²²⁹⁻²³¹.

13.2.- Estudio histológico de los márgenes quirúrgicos

El objetivo del estudio histológico en la CC es el diagnóstico del tipo de tumor y determinar si éste ha sido o no extirpado completamente. Una de las principales aportaciones de la CMM radica en la forma completa y sencilla de estudiar el 100% de los márgenes quirúrgicos, mientras que las técnicas convencionales no pueden ofrecer, por laboriosas que sean, un estudio tan completo.

Pocos dermatólogos conocen el significado real de un informe del estudio de los márgenes quirúrgicos de un tumor extirpado. La probabilidad de que un estudio de márgenes informado como negativo signifique realmente que el tumor haya sido extirpado completamente depende de la forma en la que el patólogo haya efectuado el procesamiento de la pieza^{232,233}.

Tras la extirpación inicial del tumor y su fijación en formol, el patólogo recibe la pieza, la numera y realiza una descripción macroscópica del tumor. Posteriormente, marca con tinta china los márgenes de extirpación y trocea la pieza convenientemente para incluirla en cajitas. Después, las piezas son procesadas, generalmente de forma automática a lo largo de una noche, en soluciones a diferentes concentraciones de alcohol y xileno. Tras su procesamiento, se procede a la inclusión de las piezas en parafina, para lo que el patólogo orienta convenientemente la pieza en la cajita de forma que al cortarla en el microtomo se obtenga un corte representativo.

Existen diferentes métodos para el estudio de márgenes que están esquematizados en la figura 1²³⁴. Las formas más utilizadas son la técnica de rebanadas de filetes de tejido y la técnica de separación de márgenes. De ambas, hay variedades que permiten aumentar la sensibilidad para estudiar mayor volumen de márgenes. La técnica de rebanadas o cortes verticales de tejido estudia solamente un 0,01% del margen y no es aplicable a

tumores grandes^{232,235,236}. Las técnicas más completas son las que requieren separación de márgenes laterales y profundos.

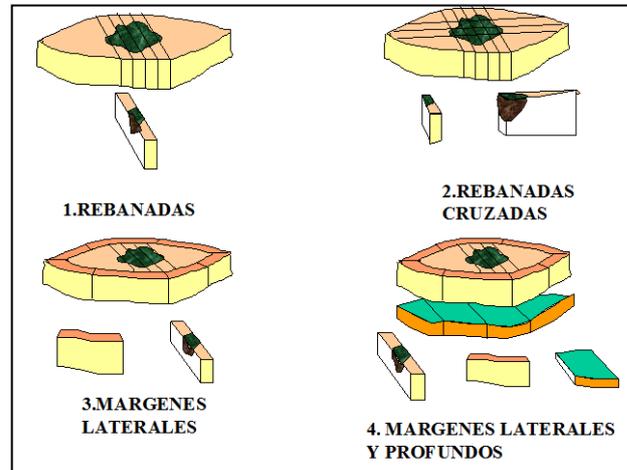


Figura 1. Métodos de estudio de márgenes en tumores cutáneos

En la tabla 7 se resumen las principales ventajas e inconvenientes de los diferentes métodos de estudio de márgenes. Puede apreciarse que sólo la CMM proporciona teóricamente el estudio completo de los márgenes del tumor, desde la epidermis hasta los planos profundos de la piel. Además, en el caso de que se detecte persistencia tumoral, permite orientar al cirujano en el lecho quirúrgico dónde la zona ha sido positiva para tumor. Otra ventaja de la CMM es que puede aplicarse a cualquier tipo de tumor, independientemente de su tamaño o profundidad de invasión. La principal desventaja es que obtiene cortes oblicuos o tangenciales por lo que se puede distorsionar la visión de algunas estructuras anexiales de la piel y en ocasiones, pueden confundirse con nidos tumorales^{237,238}.

	Rebanadas	Rebanadas cruzadas	Márgenes laterales	Márgenes laterales y profundos	CMM
Visión del 100% del margen	No	No	Sí lateral No profundo	Sí	Sí
Corte oblicuo de anejos cutáneos que pueden confundir	No	No	No	No	Sí
El técnico puede cortar indistintamente cualquier lado de la pieza	Sí	Sí	No	No	No
Aplicable a piezas pequeñas	Sí	No	No	No	Sí
Aplicable a piezas grandes	No	Sí	Sí	Sí	Sí
Aplicable a tumores muy invasores en profundidad	No	No	No	Sí	Sí

Tabla 7. Métodos de estudio de márgenes (modificado de Rapini *et al*²³⁴)

13.3.- Técnica quirúrgica de la cirugía de Mohs

La CMM fue descrita por el Dr. Frederic E. Mohs en 1941²³⁹ como una técnica quirúrgica para tratar el cáncer de piel que combinaba la evaluación microscópica de los márgenes del tumor (“micro”) con el mapeo detallado de la orientación del tumor (“gráfica”). El propio Frederic Mohs denominó a su técnica quirúrgica como *quimiocirugía* puesto que inicialmente la técnica se practicaba fijando “in situ” los tejidos con una pasta de cloruro de zinc para facilitar la extirpación de capas y su estudio histológico inmediato²⁴⁰. Posteriormente se abandonó este procedimiento para fijar *in situ* los tejidos puesto que el cloruro de zinc era molesto para el paciente, especialmente en la zona periocular (indicación muy frecuente de CMM) y porque se comprobó que se obtenían buenos resultados utilizando la misma técnica en fresco²⁴⁰⁻²⁴². La característica principal de la CMM es la escisión tangencial de los márgenes quirúrgicos, lo que permite examinar el 100% de los márgenes del tumor extirpado. La técnica consiste en la extirpación del tumor, controlando microscópicamente la extensión de la lesión en zonas periféricas y planos profundos. Este control microscópico se realiza unido al acto quirúrgico, y precisa de un mapa de la pieza

extirpada para analizar todos los márgenes. El estudio de los bordes quirúrgicos se realiza mediante cortes horizontales del borde de la pieza que incluyen la totalidad del margen de extirpación, desde la epidermis hasta la porción más profunda de la pieza. En el caso de confirmarse la persistencia del tumor, la técnica permite completar la extirpación del tumor residual identificándolo con las referencias del mapa de la pieza. Otra de las características más importantes de la CMM es que al procesarse el material en congelado, permite obtener el resultado del estudio histológico en mucho menor tiempo que el empleado cuando el material se incluye en parafina.

La figura 2 muestra un esquema resumido del procedimiento de la CMM.

13.3.1.- Requerimientos técnicos

La CMM es un procedimiento quirúrgico limpio pero no estéril. La herida puede permanecer abierta durante periodos largos de tiempo, colonizándose a las pocas horas por la flora habitual cutánea. Aunque se trate de una cirugía semiestéril²⁴³, no existe una tasa de infecciones superiores a otras técnicas²⁴⁴.

Se realiza en una sala quirúrgica lo más próxima posible al laboratorio de anatomía patológica, que facilite el estudio histológico de las piezas.

La técnica se realiza con anestesia local aunque en algunos casos, por el tamaño del tumor o su localización, puede ser recomendable la sedación o la anestesia general.

Es muy importante que la extirpación del tumor, la elaboración del gráfico y el estudio histológico sea efectuado por la misma persona (“técnica de un sólo cerebro”)²⁴⁵. De esta forma, la localización del tumor residual en el lecho quirúrgico se realizará con mayor seguridad. Generalmente el procesamiento histológico de la pieza no se realiza directamente por el cirujano, este trabajo recae particularmente sobre personal técnico especializado.

13.3.2.- Extirpación del tumor

La extirpación del tumor se ejecuta de forma seriada, en los llamados “estadios” o “etapas”. Cada estadio comienza con la extirpación de una capa de tejido y finaliza con el estudio histológico de éste y la localización de tumor residual según la orientación de la pieza. Primero conviene eliminar el tejido de la pieza que dificulte el contorno homogéneo de la capa extirpada, este procedimiento es denominado en inglés “*debulking*”. La dimensión de la extirpación inicial o *debulking* a realizar depende del tamaño del tumor. Generalmente se extirpa el tejido tumoral sin margen o con un margen de piel clínicamente sana mínimo. Cada estadio se toma con el bisturí incidiendo en la piel con un ángulo de 45° aproximadamente, de esta forma se facilita el que la pieza pueda ser procesada en un sólo plano horizontal. Se trata de un plano horizontal de tejido que abarca en sentido oblicuo desde la epidermis hasta los planos profundos de la piel.

Una vez que se ha extirpado la pieza y se ha conseguido la hemostasia del lecho quirúrgico, se obtiene el mapa anatómico. Posteriormente se aplica un apósito compresivo sobre la herida para que el enfermo espere mientras se estudia al microscopio la pieza.

13.3.3.- Mapeo de la pieza quirúrgica.

Posteriormente a la extirpación de la pieza, se dibuja un mapa anatómico que corresponde a una réplica del tejido extirpado y su localización en el paciente. Este mapa anatómico se puede obtener de manera más precisa e inmediata con una fotografía de la pieza extirpada colocada en la localización exacta en el paciente. Este mapa sirve

para identificar las áreas positivas de tumor en el lecho quirúrgico, en el caso de que la exéresis del tumor no hubiera sido completa.

Después de la realización del mapa o fotografía, el cirujano trocea la pieza quirúrgica en segmentos para su procesamiento, asignando a cada uno un número y reproduciendo en el mapa o la fotografía los mismos segmentos que se han realizado en la pieza quirúrgica. El tamaño de los segmentos es el adecuado para que quepan en el disco del criostato y que el corte obtenido de ellos pueda teñirse en una laminilla convencional.

A continuación se procede a colorear con tinta los diferentes bordes de los segmentos de la pieza. El tipo de color utilizado es arbitrario, lo importante es que los bordes de la pieza estén identificados y reproducidos exactamente en el mapa o la fotografía de referencia.

13.3.4.- Procesamiento histológico del tejido.

Es muy importante que el anatomopatólogo o el cirujano que vaya a estudiar los cortes histológicos estén experimentados en el procesamiento de tejido en congelación, y consigan cortes horizontales que incluyan en el mismo la epidermis y el margen profundo de cada segmento de la pieza.

Cada segmento de tejido se coloca en el criostato con la superficie profunda hacia arriba. Después es muy importante aplanarla, intentando que tanto el margen profundo como todo el margen lateral con la epidermis puedan cortarse en un mismo plano. El proceso de aplanamiento de la pieza coincide con el de congelación. Puede utilizarse para este proceso la pesa metálica del criostato, dejándola caer sobre la pieza embebida en el medio de inclusión.

Los medios de fijación más empleados son el OCT (*optimum-cutting temperature*) y el Triangle Biomedical, este último tiene la ventaja de favorecer cortes más lisos y evitar

artefactos por cristales de hielo²⁴⁶. Generalmente se realizan cortes de un espesor entre 6 y 8 micras. Las preparaciones se pueden teñir con hematoxilina-eosina (H-E) o con azul de toluidina. Lo más frecuente es utilizar la H-E porque permite diferenciar mejor las estructuras cutáneas.

Las laminillas se estudian inicialmente a pequeño aumento, y posteriormente se realiza un barrido a gran aumento en la totalidad del corte. Con el estudio histológico de todos los segmentos de la pieza finaliza el estadio quirúrgico, empezando el siguiente si se detecta tumor residual.

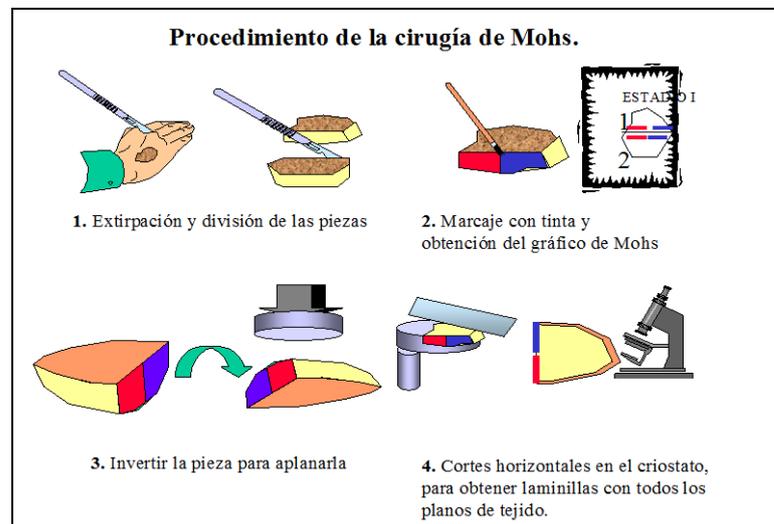


Figura 2. Estudio de márgenes según técnica de Mohs.

13.4.- Indicaciones de la cirugía de Mohs

La CMM es una técnica aplicable, en un principio, a cualquier tumor cutáneo que siga un crecimiento infiltrativo por continuidad, no multicéntrico y con bajo riesgo de metástasis a distancia. La Academia Americana de Dermatología estableció en 1995 unas indicaciones que sugieren a la CMM para tumores con elevado riesgo de recidiva²⁴⁷.

La CMM es ideal para el tratamiento de tumores localizados en áreas periorificiales o de unión de planos embriológicos. En estas zonas, las estructuras anatómicas no oponen resistencia a la penetración del tumor; así carcinomas de tamaño relativamente pequeño invaden con profundidad. También debe utilizarse cuando el tumor esté mal definido en sus márgenes clínicos o cuando afecte a estructuras en las que la conservación del tejido sano resulte primordial (párpados, labios, alas nasales, etc.).

La CMM es el tratamiento de elección de los carcinomas recurrentes. La experiencia demuestra que cuando aparece un foco de tumor cercano a la cicatriz de extirpación, los tratamientos convencionales son inferiores a la CMM. Es especialmente importante utilizar cirugía controlada por microscopio en casos de tumores que recurren tras cirugía, próximos a colgajos o injertos, y RT²⁴⁸. En estos casos, el tumor sigue un crecimiento silente hacia planos profundos previamente a la aparición del tumor en superficie.

En los casos en los que el patrón histológico indique una mayor agresividad biológica es importante contar con una técnica que garantice durante el acto quirúrgico la erradicación completa del tumor. Por este motivo debe utilizarse la CMM en los casos de carcinoma basocelular morfeiforme, metatípico, carcinoma epidermoide anaplásico o presencia de invasión perineural.

13.5.- Variantes de la técnica de cirugía de Mohs

El diagnóstico en la mayoría de carcinomas basocelulares o epidermoides no suele suponer una especial dificultad en la detección de las zonas positivas para el tumor. Sin embargo en determinados casos, la interpretación de un corte en congelación puede ser difícil, como por ejemplo en carcinomas cutáneos con infiltración perineural, léntigos malignos, o el propio DFSP. Para estas situaciones se han desarrollado variantes de la

CMM que permiten obtener una imagen histológica más nítida y precisa y, por lo tanto, perfeccionar el diagnóstico y evitar falsos negativos. Sin embargo, estas variaciones fueron objeto de un intenso debate en 1992 cuando Ronald Rapini escribió una editorial en los *Archives of Dermatology* sobre la definición de la CMM²⁴⁹. En su artículo, Rapini abogaba por utilizar una definición de la CMM más amplia de la conocida hasta entonces: “...método para extirpar el cáncer de piel en etapas utilizando secciones periféricas meticulosamente mapeadas de los márgenes abarcando completamente la neoplasia, consiguiendo una máxima conservación de tejido, asegurando márgenes histológicamente libres de tumor”²⁴⁹. Llama la atención que utiliza los términos de “márgenes periféricos” y “completamente” y no refiere el tipo de corte horizontal u oblicuo, ni si los cortes se procesan en congelado o en parafina ni si el propio cirujano o el patólogo debe ser quien estudie dichos cortes. A los pocos meses de su editorial, Rapini recibió duras críticas en la misma revista en tres cartas al director²⁵⁰⁻²⁵² que defendían la técnica original de CMM y afirmaban que cualquier variación de la técnica no contaba con el aval de la literatura científica.

13.5.1.-Tinciones inmunohistoquímicas en la cirugía de Mohs: “Inmunomohs”

La aplicación de técnicas de tinción IHQ permite demostrar la presencia de determinados antígenos celulares específicos. Hoy en día es posible el empleo de tinciones IHQ durante la CMM como complemento a la tinción convencional en congelado de H-E, por lo que se disminuye la probabilidad de un falso negativo en los márgenes de extirpación y, por lo tanto, la frecuencia de recidivas²⁵³. Las tinciones IHQ durante la CMM permiten, por ejemplo, diferenciar correctamente los melanocitos de queratinocitos artefactos en la unión dermoepidérmica o distinguir células neoplásicas en el seno de un infiltrado inflamatorio. Además el tejido congelado preserva mejor el

contenido antigénico de las células que el tejido conservado en parafina²⁵⁴. Todas estas ventajas adicionales se suman, por su puesto, al menor consumo de tiempo que conlleva el procesar el material en fresco y no en parafina. Se han empleado técnicas de tinción IHQ en la CMM en casos de carcinomas basocelulares y espinocelulares, melanoma, carcinoma anexial microquístico, neoplasias anexas malignas, fibroxantoma atípico, enfermedad de Paget extramamaria y DFSP²⁵⁵. Aunque parece de verdadera utilidad el empleo de tinciones IHQ en la CMM, en una encuesta realizada en el año 2000 a los laboratorios americanos que realizaban CMM, sólo el 12% afirmó utilizar esta técnica IHQ sobre preparaciones en congelado²⁵⁶.

13.5.2.- Técnica de Breuninger o Tübingen o cirugía con evaluación histológica 3D

La técnica original de CMM fue criticada desde su inicio por la dificultad que suponía el hecho de ver cortes histológicos preparados en congelación. En 1988 Helmut Breuninger y Shaumburg-Lever, del Hospital Universitario de Tübingen en Alemania, describieron una serie amplia de tumores cutáneos extirpados mediante una modificación de la CMM convencional²⁵⁷. La técnica que utilizaron consistía en la extirpación del tumor con un margen de 2 a 5 milímetros (mm), referenciando la pieza con una sutura en referencia horaria a las 12 en punto según el eje corporal. El tumor se troceaba y se separaba en un primer lugar los márgenes laterales comenzando por la referencia y en segundo lugar el fondo de la pieza con cortes horizontales de unos 2 mm (figura 3A). La primera diferencia con la CMM original es que las secciones no se procesaban en congelado sino que se fijaban en formol y se incluían en parafina para posteriormente obtener los cortes mediante el microtomo y teñirlos con H-E. Este proceso duraba uno o dos días y no los treinta minutos aproximadamente que dura el proceso en fresco. Tomando como referencia la sutura colocada a las 12 en punto, se

continuaba la extirpación en un segundo tiempo de la misma forma que la descrita, en el caso de encontrar algún margen afectado por el tumor. De esta forma trataron 1281 carcinomas basocelulares primarios, 178 carcinomas basocelulares recidivados, 147 carcinomas epidermoides, 4 DFSP, 4 histiocitomas fibrosos malignos, 21 léntigos malignos y 13 enfermedades de Bowen. Obtuvieron 5 recidivas de carcinomas basocelulares y 2 de carcinomas epidermoides y con estos resultados demostraron la validez de esta técnica como alternativa a la CMM convencional. Este tipo de cirugía ha sido denominada por el propio Breuninger *et al* como cirugía con evaluación histológica 3D⁸².

La segunda diferencia esencial entre la técnica de Breuninger y la técnica de CMM original, además de incluir la pieza en parafina y no en fresco, es que estrictamente no se analiza el 100% de los márgenes de toda la pieza extirpada. Al extirpar el tumor, no se incide la piel con un ángulo oblicuo de 45°, sino que se incide verticalmente con un ángulo de 90°. Al separar en primer lugar los márgenes laterales, cuando se hacen los cortes horizontales, queda un pequeño porcentaje de tejido correspondiente a la parte periférica y profunda que escapa al estudio histológico (Figura 3B). En la figura 4 se explica la diferencia entre el corte, y por lo tanto el estudio de los márgenes, entre la técnica de CMM original y la de Breuninger.

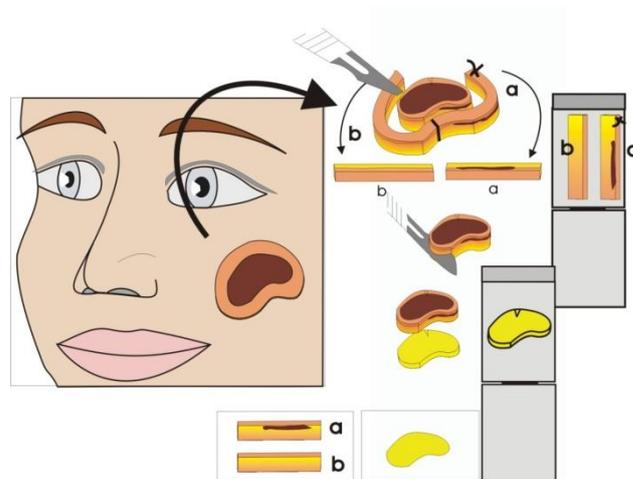


Figura 3A Explicación de la técnica quirúrgica de Breuninger

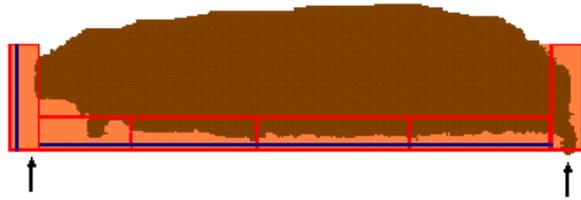


Figura 3B. Estudio de los márgenes quirúrgicos según la técnica de Breuninger. (Las flechas señalan la parte del tejido que no se estudia, los rectángulos rojos son los trozos en los que se separan los márgenes laterales y profundos y las líneas azules los cortes horizontales)

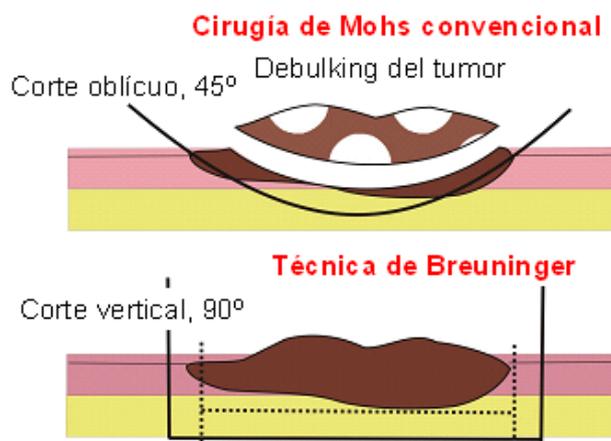


Figura 4. Diferencia entre el corte en la Cirugía de Mohs y la técnica de Breuninger

13.5.3.- Cirugía de Mohs diferida o “slow Mohs”

Weimar en 1979 empleó la CMM utilizando cortes incluidos en parafina para poder distinguir mejor las células de un histiocitoma fibroso maligno²⁵⁸. Esta modificación de la técnica utilizando cortes en parafina y no en fresco como la técnica original, proporcionaba una mejor imagen histológica pero el tiempo empleado en el proceso era mucho mayor, de ahí el termino de Mohs lento o del inglés “*slow mohs*”.

Conceptualmente, la CMM se realiza incidiendo el bisturí con un ángulo de 45° para poder obtener en un mismo corte horizontal la superficie epidérmica y el fondo de la pieza y de esta forma analizar el 100% de los márgenes quirúrgicos. Por lo tanto, la cirugía de Mohs modificada o “Slow Mohs” únicamente difiere de la CMM original en el tiempo empleado para llevarla a cabo, puesto que la fijación de la pieza en formol y posterior inclusión en parafina precisa de mayor tiempo que la realización en fresco. El resto del proceso con el debulking del tumor, la obtención de los estadios mediante la incisión del bisturí en la piel con un ángulo de 45° y la separación de los márgenes es idéntico que en la CMM original. La ventaja que aporta esta modificación es la obtención de una imagen histológica de mucha mayor calidad para poder diagnosticar correctamente tumores de difícil interpretación en cortes en congelado como en el caso del léntigo maligno, leiomiomasarcoma, DFSP, angiosarcoma y fibroxantoma atípico²⁵⁹.

13.6.- Cirugía convencional en el DFSP

Existen muchas series en la literatura de DFSP tratados con CC, sin embargo, la forma de extirpar los DFSP varía considerablemente de unos trabajos a otros y por lo tanto es complicado extraer conclusiones concretas acerca del empleo de la CC en el DFSP. En la tabla 8 se exponen las series descritas en la literatura de al menos 10 casos de DFSP tratados con CC. Existen 40 series de más de 10 casos de DFSP extirpados con CC desde 1951 hasta 2012 que incluyen un total de 2069 pacientes.

Cita/año	Nº pacientes	Margen (cm)	Seguimiento	Recidivas
Gentele, 1951 ²⁶⁰	38	-	-	16 (42%)
Pack, 1951 ⁴⁷	39	amplia	6 meses-20 años	8 (21%)
Taylor, 1962 ⁴⁸	98	amplia	1-17 años	48 (49%)
Burkhardt, 1966 ⁶⁶	21	amplia	> 5 años	7 (33%)
Longhin, 1967 ²⁶¹	44	-	1-11 años	14 (32%)
McPeak, 1967 ⁶⁷	82	3	3-15 años	8 (10%)
Tamoney, 1971 ²⁶²	12	amplia	1-30 años	3 (25%)
Bendix-Hansen, 1983 ⁶²	19	1-3	4-13 años	8 (42%)
Barnes, 1984 ²⁶³	15	-	1-23 años	8 (53%)
Waldermann, 1985 ²⁶⁴	13	4-5	1-7 años	3 (23%)
Petoin, 1985 ²⁶⁵	96	4	1-15 años	6 (6%)
Roses, 1986 ²⁶⁶	48	>2	>3 años	16 (33%)
Chattopadhyay, 1986 ²⁶⁷	10	amplia	5-7 años	6 (60%)
Rutgers, 1992 ⁶⁵	19	>2	2-28 años	8 (42%)
Brabant, 1993 ²⁶⁸	14	5	1-5 años	0 (0%)
Koh, 1995 ²⁶⁹	19	-	> 3 años	5 (26%)
Gloster, 1996 ⁸¹	39	amplia	1 mes-14 años	5 (13%)
Arnaud, 1997 ²⁷⁰	107	5 cm	5 años	2 (1,86%)
Hass, 1997 ²⁷¹	21	amplia	1-10 años	7 (33%)
Bowne, 2000 ⁶⁸	159	amplia	5 años	34 (21%)
Joucdar, 2001 ²⁷²	81	5	5 años	14 (17,3%)
Khatri, 2003 ²⁷³	24	amplia	4.5 años	0 (0%)
Chang, 2004 ²⁷⁴	60	3	5 años	10 (16,7%)
Tan, 2004 ²⁷⁵	10	amplia-3 cm	2-9 años	0(0%)
DuBay, 2004 ²⁷⁶	43	1-2	4 años	0 (0%)
Fiore, 2005 ²⁷⁷	218	amplia	10 años	8 (4,3%)
Behbahani, 2005 ²⁷⁸	34	3	5 años	0 (0%)
Szolloosi, 2005 ²⁷⁹	28	amplia	4-26 años	6 (21,4%)
Ruiz-Tovar, 2006 ²⁸⁰	21	-	3 años	6 (28,5%)
Monnier, 2006 ²⁸¹	66	1-5	9 años	17 (27%)
Popov, 2007 ²⁸²	40	3	3 años	0 (0%)
Paradisi, 2008 ²⁸³	38	2-5 cm	5 años	5 (13,2%)
Yu, 2008 ²³¹	14	3-5 cm	32-133 meses	0 (0%)
Bague, 2008 ²⁸⁴	15	amplia	3-19 meses	0 (0%)
Edelweiss, 2010 ²⁸⁵	13	amplia	2-444 meses	7 (53%)
Meguerditchian, 2010 ²³⁰	28	1-3	4 años	1 (3,6%)
Archontaki, 2010 ²⁸⁶	16	amplia	3 años	0 (0%)
Kim, 2011 ²⁸⁷	64	1-3	3,6 años	7 (10,9%)
Erdem, 2012 ¹²⁷	120	amplia	10,2 años	38 (31,7%)
Cai, 2012 ⁷²	223	1,5-3 cm	18,5 meses	19(8,5%)

Tabla 8. Series de DFSP (≥ 10 casos) tratados con cirugía convencional.

13.7.- Cirugía de Mohs en el DFSP

El primer autor en publicar el empleo de la CMM en el DFSP fue el propio Dr. Mohs en 1978. Describió cinco casos de DFSP tratados con la técnica inicial mediante fijado con cloruro de zinc y dos casos con la técnica en fresco sin ninguna recidiva tras cinco años

de seguimiento²⁸⁸. En el mismo año, Mikhail²⁸⁹ aportó dos nuevos casos y posteriormente Robinson²⁹⁰ en 1985 describió cuatro casos más de DFSP extirpados mediante CMM. Desde entonces han sido muchos los casos aislados y las series publicadas que demuestran la utilidad de la CMM en el tratamiento del DFSP y la proponen como tratamiento de elección⁸¹. Se han publicado 28 series de 10 o más casos de DFSP tratados con CMM con un total de 709 pacientes (Tabla 9).

Cita/año	Nº pacientes	Seguimiento (años)	Recidivas	Tipo de Cirugía de Mohs
Hobbs, 1988 ²⁹¹	10	1,25-7,6	0	Convencional-fresco
Breuninger, 1994 ²⁹²	23	5	0	Breuninger
Parker, 1995 ²⁹³	20	3 meses-8,75	0	Convencional-fresco
Gloster, 1996 ⁸¹	15	5 meses-8	1(6,6%)	Convencional-fresco
García, 1996 ²⁹⁴	16	4,4	0	Convencional-fresco
Dawes, 1996 ²⁹⁵	24	5,1	2 (8,3%)	Convencional-fresco
Ratner, 1997 ⁸⁰	58	4,8	1(1,7%)	Convencional-fresco
Haycox, 1997 ²⁹⁶	10	3,4	0	Convencional-fresco
Clayton, 2000 ²⁵⁹	11	2	0	“Slow Mohs”-parafina
Huether, 2001 ²⁹⁷	33	3,8	1(3%)	Convencional-fresco
Ah-Weng, 2002 ²⁹⁸	21	4	0	“Slow Mohs”-parafina
Nouri, 2002 ²⁹⁹	20	4,7	0	“Slow Mohs”-parafina
Wacker, 2004 ³⁰⁰	22	4,5	0	Breuninger
Snow, 2004 ²³⁶	29	5	0	Convencional-fresco
Sei, 2004 ³⁰¹	10	2,2	0	“Slow Mohs”-parafina
DuBay, 2004 ²⁷⁶	11	5,2	0	Convencional-fresco
Thomas, 2007 ³⁰²	35	3,3	0	Convencional-fresco
Gattoni, 2007 ³⁰³	31	3	0	Breuninger
Cecchi, 2007 ³⁰⁴	10	4,1	0	Breuninger
Häfner, 2008 ⁸²	70	5	1 (1,4%)	Breuninger
Paradisi, 2008 ²⁸³	41	>5	0	Breuninger
Hancox, 2008 ³⁰⁵	25	8,4	0	“Slow Mohs”-parafina
Nelson, 2008 ³⁰⁶	44	3,3	0	Convencional-fresco
Meguerditchian, 2010 ²³⁰	20	3,3	0	Convencional-fresco
Roh, 2010 ³⁰⁷	11	2,1	0	Convencional-fresco
Tan, 2011 ³⁰⁸	35	2,4	0	“Slow Mohs”-parafina
Serra-Guillén, 2011 ³⁰⁹	43	3	0	“Slow Mohs”-parafina
Galimberti, 2012 ³¹⁰	11	3,7	0	Convencional-fresco

Tabla 9. Series de DFSP (≥ 10 casos) tratados con cirugía de Mohs.

13.8.- Tratamiento farmacológico del DFSP

13.8.1.-Introducción

Las proteínas tirosina quinasa juegan un papel crítico en las vías de señalización intracelular que regulan el crecimiento y el desarrollo celular. Las proteínas quinasas

pueden funcionar como receptores en las membranas celulares o como mediadores intracelulares. La activación de receptores transmembrana tirosina quinasa, mediante un ligando u otros estímulos, pone en marcha una cadena de interacciones intracelulares que produce la transcripción de determinados genes y la progresión del ciclo celular. La actividad tirosina quinasa incontrolada, como resultado de mutaciones cromosómicas, da lugar a la proliferación celular desordenada que es común en muchos cánceres²¹⁹. Existen actualmente varios inhibidores de la tirosina quinasa aprobados por la FDA (*Food and drug administration*) americana y otros muchos en desarrollo para el tratamiento del cancer²¹⁹ como son imatinib (STI571/Glivec; Novartis), cetuximab (C225/Erbitux; Bristol Myers Squibb), erlotinib (OSI-774/Tarceva; OSI Pharmaceuticals) y gefitinib (ZD1839/Iressa; AstraZeneca). El imatinib, en concreto, se desarrolló inicialmente para inhibir la actividad tirosina quinasa de la proteína de fusión BCR-ABL en la leucemia mieloide crónica. Posteriormente se demostró que el imatinib también era capaz de inhibir selectivamente la actividad de otros receptores proteína tirosina quinasa presentes en otros procesos hematológicos, en el sarcoma del estroma gastrointestinal y en el DFSP^{218,220}.

13.8.2.- Imatinib en el DFSP

Distintos estudios sugieren que el resultado de la translocación t(17;22), con el gen de fusión COL1A1-PDGFB produce una proteína quimérica que posteriormente es procesada para producir PDGFB maduro y plenamente funcional y que actúa como factor de crecimiento¹⁹⁵. Esta proteína produce la estimulación autocrina del PDGFB con actividad tirosina quinasa, que conduce a una señal mitogénica crónica, capaz de inducir la transformación neoplásica^{220,311}.

La identificación de una expresión desregulada del receptor del PDGFB como resultado de la translocación t(17;22), llevó a la hipótesis de que los inhibidores de la proteína tirosina quinasa presentes en dicho receptor, como el imatinib, podrían tener una actividad en el DFSP. El imatinib se fija de forma competitiva en el PDGFr y bloquea su actividad tirosina quinasa. Greco *et al* demostraron que el imatinib provocaba en el DFSP una reversión del fenotipo de transformación inducido por el COL1A1-PDGFB en líneas celulares y producía una inhibición dosis dependiente de su velocidad de crecimiento²⁰².

Después de los estudios preclínicos con resultados favorables^{195,198}, se han publicado varios trabajos con buenas respuestas del imatinib en DFSP metastásicos o localmente avanzados^{220,312,313}. Se ha empleado de manera neoadyuvante, previo a la extirpación quirúrgica, con una reducción del tamaño tumoral que oscila del 19% hasta la respuesta clínica completa^{220,314-316} (Tabla 10). Por lo tanto, según todos los estudios publicados, el imatinib resulta beneficioso como tratamiento neoadyuvante en casos localmente avanzados o como tratamiento paliativo en casos metastásicos, sin embargo, no parece recomendable como único tratamiento puesto que no está claro su valor a la hora de demostrar la curación completa del tumor.

Referencia	Caso	Duración de tratamiento	Respuesta	Seguimiento
Rubin, 2002 ³¹²	Metastásico	4 meses	Parcial (Reducción 75%)	-
Maki, 2002 ³¹³	Metastásico	4 semanas	Parcial	Muerte
	Metastásico	2 meses	Casi completa	
Mizutani, 2004 ³¹⁷	Metastásico	3 meses	Parcial	-
Labropoulos, 2005 ³¹⁸	Metastásico	20 meses	Completa	20 meses
McArthur, 2005 ²²⁰	Local. avanzado	698 días	Parcial	845 días
	Local. avanzado	62 días	Parcial	699 días
	Local. avanzado	141 días	Parcial	572 días
	Local. avanzado	457 días	Completa	536 días
	Local. avanzado	139 días	Parcial	258 días
	Local. avanzado	188 días	Completa	267 días
	Local. avanzado	146 días	Completa	225 días
	Local. avanzado	88 días	Completa	88 días
	Metastásico	198 días	Parcial	383 días
	Metastásico	21 días	Estable	32 días
Price, 2005 ³¹⁹	Local. avanzado	23 semanas	Parcial	-
Mehran, 2006 ³²⁰	Local. avanzado	24 meses	Parcial	18 meses
Savoia, 2006 ³²¹	Local. avanzado	11 meses	Parcial	6 meses
Kasper, 2006 ³²²	Metastásico	4 meses	Parcial	-
Wright, 2007 ³²³	Local. avanzado	5 meses	Parcial	16 meses
Kim, 2007 ³²⁴	Metastásico	-	Completa	1 año
Heinrich, 2008 ³²⁵	12 casos (sin especificar)	3-12 meses	4 Completa 6 Parcial 1 Progresión 1 Desconocido	23.9 meses
Thomison, 2008 ³²⁶	Local. avanzado	1 año	Parcial	-
Lemm, 2008 ³²⁷	Local. avanzado	3 meses	Parcial (Reducción 60%)	6 meses
Llombart, 2009 ³²⁸	Metastásico	4 meses	Parcial	Muerte
	Local. avanzado	1 año	Parcial (Reducción 50%)	1 año
Han, 2009 ³¹⁵	Local. avanzado	3 meses	Parcial (Reducción 19%)	1.5 – 4 años
	Local. avanzado	3.5 meses	Parcial (Reducción 45%)	
	Local. avanzado	7 meses	Parcial (Reducción 62%)	
	Local. avanzado	3 meses	Parcial (Reducción 22%)	
Rutkowski, 2010 ³¹⁶	24 casos 7 metastásicos	248-328 días	9 Parcial 8 Estable 4 Progresión 3 No valorable	2.6 años
Gooskens, 2010 ³²⁹	Local. avanzado	6 meses	Parcial (Reducción 30%)	3.5 años
	Local. avanzado	12 meses	Parcial	3 años
	Local. avanzado	6 meses	Parcial	6 meses
Kerob, 2010 ³¹⁴	25 casos 20 primarios 5 recidivados	2 meses	Parcial Reducción <30% en 16 casos >30% en 9 casos	-
Edelweiss, 2010 ²⁸⁵	Local. avanzado	-	-	72 meses

Stacchiotti, 2011 ³³⁰	Local. avanzado	4 meses	Parcial	5 meses
	Metastásico	4 meses	Parcial	Muerte
	Metastásico	4 meses	Parcial	Muerte
	Metastásico	4 meses	Parcial	Muerte
Rutkowski, 2011 ³³¹	15 casos 9 Local. avanzado 6 Metastásicos	-	10 Parcial 2 Estables 3 Progresión	16 meses

Tabla 10. Casos publicados de DFSP tratados con Imatinib

13.9.- Radioterapia en el DFSP

El papel de la RT en el manejo del DFSP ha sido poco estudiado y parece ser un tema controvertido. Puesto que el tratamiento quirúrgico puede garantizar la curación en la mayoría de casos, no parece adecuado el empleo de un tratamiento como la RT ya que no existe suficiente experiencia en el tratamiento del DFSP y además varios autores lo consideran un tumor radioresistente^{48,62}.

Existen muy pocos casos descritos de DFSP tratados exclusivamente con RT que hayan evolucionado favorablemente^{332,333}. La mayoría de casos y series publicadas corresponden a DFSP extirpados con márgenes ajustados o positivos donde emplean la RT posteriormente^{228,271,333-335}. En dichos trabajos los autores concluyen que la RT es una buena opción como tratamiento adyuvante en el DFSP. Sin embargo, al tratarse de tumores extirpados previamente, muchos de ellos con márgenes ajustados pero negativos, no se pueden extraer conclusiones válidas sobre el verdadero valor de la RT en el DFSP. Además, se han descrito casos de transformación de DFSP a DFSP-FS tras RT^{51,336} o incluso el desarrollo de un DFSP sobre una zona de RT⁵¹. Por todo ello, la RT se reserva para casos verdaderamente inoperables cuando se desestime el tratamiento con imatinib o para tratamiento paliativo.

14.-PRONÓSTICO

El DFSP es un tumor caracterizado por su crecimiento infiltrativo pero con baja capacidad de producir metástasis³⁶. Como se ha expuesto previamente, el tratamiento quirúrgico adecuado garantiza la resolución del tumor en la mayoría de los casos. Sin embargo, es posible encontrar casos de difícil manejo porque el tumor haya invadido masivamente el plano muscular o porque presenten múltiples recidivas locales o incluso, casos con afectación ganglionar o metástasis a distancia que pueden provocar la muerte del paciente.

14.1.- Factores de mal pronóstico en el DFSP

El factor de mal pronóstico más reconocido en el DFSP, es la extirpación quirúrgica inadecuada con márgenes de resección positivos para tumor o muy próximos al borde quirúrgico^{36,71,228,273,279,287}. Este hecho se relaciona directamente con la posibilidad de recidiva tumoral y con la evolución del DFSP a formas histológicas tipo DFSP-FS y más indiferenciadas.

Desde el punto de vista clínico, los DFSP de gran tamaño y aquellos localizados en la cabeza y en el cuello parecen estar relacionados con un mayor número de recidivas y tener peor pronóstico^{283,332,337,338}. La explicación de esta relación es que aquellos tumores grandes o localizados en la cabeza y en el cuello tienen mayor riesgo de extirparse de forma incompleta por la dificultad quirúrgica que conlleva intervenir tumores grandes, que posiblemente hayan infiltrado en profundidad, o tumores en dichas localizaciones que son más comprometidas para el cirujano.

Histológicamente, la presencia de áreas de FS en el DFSP aumenta la probabilidad de recidiva y se considera un factor de mal pronóstico^{68,124,127-130,161}. También se ha asociado con un peor comportamiento clínico el aumento del índice mitótico¹²⁷, la

presencia de áreas de necrosis¹²⁷ y una mayor densidad celular⁶⁸. La mutación de la p53^{124,127,161} también se ha demostrado como factor de peor pronóstico en el DFSP en varios trabajos.

14.2.- Afectación ganglionar en el DFSP

La afectación ganglionar por un DFSP es un hecho muy poco frecuente. Son muy pocos los casos aislados que se han publicado de DFSP con metástasis ganglionares^{339,340}. Según la revisión de Rutgers *et al*⁶⁵ publicada de 1992, en los 913 casos de DFSP encontraron solamente 11 casos con metástasis linfáticas regionales, lo que supone el 1%. Este hecho supuso un drástico empeoramiento del pronóstico, puesto que la mayoría de los pacientes murieron en los dos primeros años tras la aparición de la afectación ganglionar.

Por otra parte, aproximadamente una cuarta parte de los DFSP metastásicos corresponden a casos de DFSP con afectación ganglionar, por lo tanto las metástasis ganglionares son hasta tres veces menos frecuentes que las metástasis viscerales³⁶. Por ello, la baja incidencia de metástasis en ganglios linfáticos regionales y los hallazgos negativos tras la extirpación de ganglios linfáticos en series limitadas no justifica la linfadenectomía rutinaria en el DFSP³⁶. Sin embargo, es recomendable la palpación de los territorios ganglionares correspondientes como exploración accesible y rutinaria en todos los casos de DFSP.

Ante la aparición de metástasis ganglionares es recomendable la linfadenectomía del territorio ganglionar correspondiente.

14.3.- Metástasis a distancia en el DFSP

En general, en la mayoría de casos de DFSP no complicados la aparición de metástasis es un acontecimiento excepcional. En la serie de Taylor⁴⁸ con 115 pacientes, no encontraron ningún caso metastásico, mientras que en otras dos series, 5 de 86 pacientes⁶⁷ y 4 de 96 pacientes⁵⁵ desarrollaron metástasis. Se ha calculado que la incidencia de metástasis en el DFSP es del 1% al 5%^{55,127,341}, sin embargo, estos datos se basan en series antiguas donde quizás no se trataban correctamente determinados casos. Por otra parte con la aparición del imatinib, se han publicado recientemente muchos casos de DFSP metastásicos que no hubieran sido publicados si no es por haber sido tratados con este fármaco. Según las series más recientes con mayor número de casos, la incidencia de metástasis varía del 3,4% al 5%^{72,127,287}. De cualquier forma, parece muy complicado calcular correctamente la capacidad de metástasis del DFSP.

Sí que se conoce bien que la mayoría de casos metastásicos acontecen en DFSP que han recidivado en varias ocasiones^{65,127,313,316,318,322}. El otro criterio que se ha relacionado directamente con la capacidad de metástasis en el DFSP es la aparición de zonas de FS en la histología^{68,124,129,130,161}.

La localización más frecuente de las metástasis en el DFSP es el pulmón^{316,330} que supone hasta el 75% de los casos metastásicos³⁶, aunque se han publicado casos de DFSP con metástasis en el páncreas³⁴², el mesenterio³²², el cerebro³³⁰ o la órbita³⁴³.

II.- JUSTIFICACIÓN DEL TRABAJO

El DFSP es un tumor poco frecuente de crecimiento lento y progresivo, limitado generalmente al TCS, pero que puede llegar a invadir el tejido muscular e incluso el periostio y el hueso. Una de las características más importantes de este tumor es su forma de crecimiento frecuentemente asimétrica, lo que hace impredecible su extensión subclínica. Aunque la mayoría de los casos tiene un pronóstico excelente, en ocasiones hay tumores con una especial agresividad local, multirrecidivados e incluso con metástasis a distancia. Para el tratamiento del DFSP, la CMM es considerada actualmente como el tratamiento de elección, sin embargo, hay autores que emplean todavía CC con márgenes amplios como se puede ver en muchas y recientes publicaciones.

La hipótesis de trabajo se formula sobre la experiencia profesional que he adquirido en el Servicio de Dermatología del Instituto Valenciano de Oncología donde han sido tratados más de 180 casos de DFSP desde 1994. El hecho de que el DFSP sea un tumor con baja capacidad de metástasis y que tenga una buena evolución en la mayoría de las ocasiones, puede justificar que no exista hasta la fecha un verdadero y riguroso estudio sobre sus factores pronósticos. Sin embargo existen casos, que aunque no terminen produciendo la muerte del paciente, sí que producen una alta morbilidad puesto que evolucionan de una manera más agresiva de lo habitual o presentan dificultades para su tratamiento quirúrgico completo. Según esta experiencia, los DFSP de gran tamaño, los que tienen mucho tiempo de evolución, los que parecen clínicamente infiltrados en profundidad y los localizados en la cabeza y el cuello son los que más dificultades plantean en el tratamiento quirúrgico. Sin embargo, existen casos con características diferentes a las citadas que pueden también plantear dificultades en su tratamiento puesto que tienen una extensión subclínica lateral inadvertida o su crecimiento en profundidad ha llegado a infiltrar la fascia muscular subyacente. Por lo tanto se nos

planteó la necesidad de conocer qué factores epidemiológicos, clínicos o histológicos, podrían estar relacionados con un comportamiento más agresivo o con un crecimiento más impredecible del DFSP.

Por otra parte, es razonable pensar que la actitud ante un DFSP pueda ser distinta si este es primario, recidivado o extirpado con márgenes positivos. Puesto que los DFSP metastáticos suelen acontecer en casos multirrecidivados se debería ser más radical en los casos recidivados y, por otro lado, en el caso de los extirpados con márgenes positivos podría ser suficiente con una simple reexcisión de la cicatriz.

En ocasiones se plantea la necesidad de recurrir a una prueba de imagen preoperatoria porque la simple palpación clínica puede ser insuficiente para determinar la infiltración lateral y profunda del DFSP. La RM parece ser la prueba de imagen más valiosa cuando se estudian TPB, sin embargo su empleo en el DFSP ha sido muy poco estudiado. Nos hemos encontrados con casos donde el DFSP había llegado a infiltrar el plano muscular y, sin embargo, la RM había informado previamente que el tumor se limitaba al TCS.

Debido a la naturaleza infiltrativa del DFSP con sus proyecciones digitiformes, que pueden pasar inadvertidas en un estudio histológico convencional, la RM también podría ser insuficiente para informar correctamente del nivel de infiltración histológico exacto del DFSP. En este sentido se pretende estudiar el verdadero valor de esta prueba de imagen como técnica preoperatoria para conocer su utilidad y fiabilidad a la hora de informar sobre el nivel de infiltración del DFSP.

Los trabajos recientes sobre la tinción IHQ con nestina concluyen que esta puede ser útil en el diagnóstico diferencial con el DF²³⁻²⁵. En otros estudios se ha puesto de manifiesto que la alta expresión de nestina se asocia a un peor pronóstico en determinados tumores³⁴⁴⁻³⁴⁷ o que la nestina no se expresa en ciertas neoplasias benignas pero sí lo hace en su contrapartida maligna³⁴⁸⁻³⁵⁰. En este sentido parece interesante mostrar los

resultados en cuanto a la intensidad de la expresión de este nuevo marcador IHQ y más aun, correlacionar dicha intensidad con la mayor o menor agresividad de los DFSP de nuestra serie.

Además, existen muchos trabajos acerca del DFSP y se conocen muchos aspectos epidemiológicos, clínicos e histológicos de este tumor cutáneo. Sin embargo es necesario actualizar estos conocimientos del DFSP porque todavía se siguen utilizando como referencia trabajos publicados hace décadas (Taylor 1962⁴⁸ y Gloster 1996⁷¹). Además, muchas de las series publicadas, hacen referencia a alguna característica particular (clínica, histológica o tratamiento) del DFSP. Si se tiene en cuenta que la serie más extensa de DFSP publicada hasta la fecha es la de Cai *et al* en 2012⁷² (260 casos de DFSP tratados con CC) y que la serie más extensa de DFSP intervenidos mediante CMM es la de Hafner *et al* en 2008⁸² con 70 casos, es especialmente útil el presente estudio ya que incluye la serie más amplia de casos tratados mediante CMM en un único centro y además se estudian todas las características importantes conocidas del DFSP en una sola serie.

Por último, al existir una línea de investigación sobre biología molecular del DFSP en nuestro centro se han incluido en nuestra serie estudios tan actuales como la presencia o ausencia de la translocación COL1A1-PDGFB y el tratamiento con imatinib para casos localmente avanzados o metastáticos.

III.- HIPÓTESIS

Existen determinadas características del DFSP que condicionan un crecimiento más infiltrativo, asimétrico e impredecible, lo que supone mayor morbilidad para el paciente y una mayor dificultad para su tratamiento.

IV.- OBJETIVOS

Para esta tesis nos hemos planteado tres objetivos principales y tres objetivos secundarios.

OBJETIVOS PRINCIPALES

1.-Realizar un análisis observacional y descriptivo de una serie de casos de DFSP que han sido vistos en el Servicio de Dermatología del IVO, según las características epidemiológicas, clínicas, histológicas, IHQ y de biología molecular.

2.- Estudiar las características de la CMM en la serie de DFSP.

2.1.- Calcular el margen quirúrgico mínimo requerido para la extirpación completa del tumor como medida de la extensión subclínica.

2.2.- Analizar las características de la CMM según el tipo de tumor, la localización, el tamaño y el tiempo de evolución.

2.3.- Calcular qué área de piel en cm^2 se ha conservado mediante la CMM en los DFSP primarios en comparación a una hipotética extirpación amplia con 2 y 3 cm de margen.

2.5.- Estudiar si los DFSP recidivados presentan mayor incidencia de factores de mal pronóstico en comparación con los DFSP primarios.

2.5.- Estudiar la presencia o ausencia de tumor residual en los DFSP extirpados con márgenes positivos y valorar qué factores pueden asociarse a la presencia de restos tumorales y a la obtención de márgenes negativos con un sólo estadio de CMM.

3.- Determinar qué características epidemiológicas, clínicas, histológicas, IHQ y de biología molecular están asociadas a una mayor extensión subclínica y a una mayor agresividad local en los DFSP.

OBJETIVOS SECUNDARIOS

4.- Estudiar la utilidad de la resonancia magnética en determinar el nivel de infiltración lateral y en profundidad del DFSP.

5.- Valorar la utilidad diagnóstica y pronóstica de la nestina como nuevo marcador IHQ en el DFSP.

6.- Estudiar la utilidad del imatinib como tratamiento neoadyuvante en el DFSP.

V.- MATERIAL Y MÉTODOS

1.-DISEÑO DEL ESTUDIO

Para la realización del estudio observacional y descriptivo, se utilizaron todos los casos de DFSP vistos en un único servicio (Servicio de Dermatología del Instituto Valenciano de Oncología) que fueron tratados mediante CMM.

Las características evaluadas fueron aquellas epidemiológicas, clínicas, histológicas y de biología molecular que de manera tradicional se pueden estudiar en cualquier tumor y otras que se estudian específicamente en el DFSP.

El DFSP es un tumor con una baja capacidad de producir metástasis y en consecuencia con un bajo índice de mortalidad, por lo tanto, no se han valorado datos de supervivencia. Tampoco se ha considerado el intervalo libre de enfermedad puesto que todos los casos fueron extirpados con CMM (técnica con la que se obtiene menos del 1% de recidivas). Sin embargo, con frecuencia se encuentran DFSP que producen una alta morbilidad y que además el tratamiento quirúrgico convencional con márgenes amplios puede ser muy mutilante y al mismo tiempo incompleto, siendo estos casos los que se consideraron DFSP de mal pronóstico.

Todos los pacientes fueron tratados mediante CMM. Esto permitió conocer de manera precisa el nivel exacto de infiltración tumoral y la simetría o asimetría del tumor, así como la posibilidad de cuantificar la dificultad quirúrgica (número de estadios, tamaño del defecto creado, superficie de piel extirpada, tipo de reconstrucción, etc.). Con todos estos datos se realizó una simulación para considerar como una segura recidiva aquellos DFSP que con un tratamiento quirúrgico convencional hubieran sido incompletamente extirpados y, por lo tanto, considerar a estos casos como de mal pronóstico. Fueron considerados casos con especial agresividad local aquellos con un crecimiento muy

asimétricos en extensión subclínica lateral (lo que frecuentemente suele producir falsos negativos en el estudio convencional de márgenes) y aquellos con infiltración de la fascia muscular o de la galea aponeurótica en los casos localizados en el cuero cabelludo.

Por otra parte, el empleo de la CMM permitió obtener una aproximación de la silueta del tumor. Esto permitió conocer qué casos presentaban un crecimiento más asimétrico y también, calcular en primer lugar, el margen mínimo requerido para la extirpación completa, lo que se traduce en la extensión subclínica lateral y en segundo lugar el ahorro de piel que supuso emplear CMM en lugar de una extirpación convencional con un margen de 2 y 3 cm.

La mayoría de DFSP metastáticos son tumores que han recidivado previamente en varias ocasiones. También parece ser que los DFSP recidivados tienen, en general, unas características histológicas que le otorgan mayor agresividad, como son el marcado pleomorfismo, mayor índice mitótico y mayor cantidad de zonas FS. Sin embargo, es difícil determinar si las características histológicas asociadas a un peor pronóstico están presentes desde el inicio del desarrollo del tumor o son producto del mayor tiempo de evolución y, por lo tanto, consecuencia de una desdiferenciación progresiva a partir de un DFSP primario convencional. Para ello se debería realizar un riguroso estudio comparativo entre DFSP recidivados y los mismos casos cuando el tumor era todavía primario, lo que es bastante difícil de llevar a cabo. Lo que sí podemos realizar es una comparación entre DFSP primarios y recidivados en cuanto a la frecuencia de aparición de factores de mal pronóstico, y también observar si en los dos tipos de tumores existen

diferencias en cuanto a la dificultad quirúrgica que proporcionen a uno u otro tipo de tumor mayor agresividad local.

Para valorar la utilidad de la RM en el DFSP, se empleó a la CMM como el método más fiable para conocer con exactitud el nivel de infiltración profunda y la extensión lateral del DFSP y así poder comparar esta información con la obtenida en la IRM. Esta metodología se ha considerado previamente en los dos únicos trabajos publicados que tratan este tema (Riggs²²⁵ y Serra-Guillen³⁰⁹). Para conocer si la RM aporta más información que la exploración clínica rutinaria, se comparó la información obtenida mediante palpación clínica con el nivel de infiltración real en profundidad y lateral proporcionado por la CMM.

2.- MATERIAL

Nuestro estudio se llevó a cabo con los casos de DFSP vistos en el Servicio de Dermatología del Instituto Valenciano de Oncología durante los 13 años que van desde 1998 hasta 2011. En todos los casos se contó con la información recogida en la historia clínica del paciente con DFSP. Todos los casos fueron recogidos de manera consecutiva y prospectiva, registrados en una tabla informática de base de datos de Microsoft Access para Windows.

Los casos estudiados mediante RM fueron reclutados de forma prospectiva y consecutiva, sin ningún criterio de exclusión, entre julio de 2004 hasta enero de 2011.

Las muestras de tejido tumoral se encontraban almacenadas en el Servicio de Anatomía Patológica del Instituto Valenciano de Oncología fijadas en formol tamponado al 10% e incluidas en parafina. De todos los casos se disponía de una laminilla con varios cortes

representativos del tumor teñidos con H-E y almacenadas en el Servicio de Dermatología del Instituto Valenciano de Oncología. De los casos que se realizaron tinciones IHQ con CD 34 y con nestina también se disponía de una laminilla almacenada en el mismo Servicio de Dermatología.

3.- MÉTODOS

3.1.-Estudio observacional y descriptivo

3.1.1.- Los datos **clínicos y epidemiológicos** evaluados fueron los siguientes:

-Sexo: Varón; Mujer.

-Edad del paciente en años en el momento del diagnóstico de DFSP.

-Tipo de tumor:

1.-Primario: DFSP biopsiado y sin tratamientos previos.

2.-Recidivado: Recurrencia de un DFSP extirpado hace más de 6 meses con márgenes negativos.

3.-Extirpado con márgenes positivos: DFSP extirpado recientemente con margen afecto que fue remitido para completar tratamiento mediante CMM.

-Tiempo de evolución: meses desde que el paciente era consciente de tener la lesión hasta el diagnóstico.

-Antecedente de traumatismo local en la zona del tumor: Si; No.

-Localización general del tumor: Cabeza y cuello; Tronco; Extremidades.

-Localización específica del tumor: Tórax; Abdomen; Escapular; Lumbar; Miembros proximal (nalgas, hombros, muslos y brazos); Miembros distal (pierna, antebrazo, rodilla, codo, manos y pies); Cuello; Cara; Cuero cabelludo.

-Tamaño tumoral de los casos primarios: el diámetro mayor en cm y el diámetro menor en cm.

-Infiltración clínica en los casos primarios:

-Tumor no infiltrado en profundidad: tumor no fijo, que podía desplazarse fácilmente en un movimiento paralelo al de la superficie del tumor y que a la palpación impresionaba de estar limitado al TCS.

-Tumor infiltrado en profundidad: tumor fijo, que no podía desplazarse con facilidad en un movimiento paralelo al de la superficie del tumor y/o que a la palpación se mostraba adherido al plano muscular u óseo subyacente.

-Forma clínica en los casos primarios: Tumor con nódulos protuberantes; Placa infiltrada; Atrófico.

-Área tumoral en los casos primarios en cm².

-Número de tratamientos previos en los casos recidivados: 1; más de 1.

-Márgenes afectados en los extirpados recientemente con márgenes positivos: Laterales, profundo, ambos o no especificado. Este dato se obtenía a partir del informe histológico de su hospital de referencia o del bloque o laminilla representativa del tumor.

3.1.2.- Estudio histológico

Para el estudio histológico se prepararon las muestras a partir del bloque en parafina. Se realizaron cortes en el microtomo con un grosor de 5 μ que se depositaban en un portaobjetos. Para la tinción con H-E de los cortes se siguieron los siguientes pasos:

- 1.-Se incubaban las muestras a 60°C aproximadamente durante 20 minutos antes de desparafinar.
- 2.-Se desparafinaban las muestras con xilol durante 5 minutos.
- 3.-Se realizaban pases con etanol (90°-80°-70°) para hidratar, de dos a cinco veces cada uno
- 4.-Se hidrataban las muestras.
- 5.-Se realizaba tinción nuclear con hematoxilina de Harris, 5 minutos. Se enjuagaba con agua destilada durante 2 minutos (en forma de zambullidas)
- 6.-Para decolorar, se sumergían las muestras en ácido clorhídrico al 0,5% (un pase rápido). Se lavaban con agua corriente y luego con hidroxilo de amonio. Nuevamente se realizaba un lavado rápido con agua corriente.
- 7.-Para la tinción citoplasmática, se sumergían las muestras en eosina durante 4 minutos. Se realizaba un lavado rápido con agua corriente.
- 8.-Se deshidratava con pases de etanol (70°/80°/90°) aproximadamente de 30 segundos. Finalmente se aclaraba con xilol durante 1 minuto.
- 9.-Se montaba con “entellan” (Merk Co) y cubreobjeto.

Las muestras se estudiaron en un microscopio Leica DMD 108 con pantalla digital, con software para obtener fotografías en formato digital y también para poder medir superficies (número de células por μm^2).

Los datos **histológicos** evaluados fueron los siguientes:

- Patrón histológico predominante:

- 1.-Esteriforme: fascículos celulares densos en disposición arremolinada y ondulante.
- 2.-Rueda de carro: fascículos celulares irradiados a partir de un eje central

3.-Sabana: las células no se disponen en fascículos; se disponen de manera homogénea sin agruparse específicamente.

4.-Fascicular: células dispuestas en fascículos a partir de un eje largo longitudinal central, semejando a la espina de un pescado.

- Forma de infiltrar el tejido celular subcutáneo:

1.-Panal: las células se disponen entre los septos y lobulillos dando una imagen en panal o encaje.

2.-Digitiforme: las células se disponen de modo vertical o radial a través de los septos.

3.-Bandas paralelas: Las células se disponen predominantemente en múltiples capas en paralelo orientadas a la superficie cutánea.

4.-Compresivo: las células se disponen dando un patrón bien delimitado, en maza.

-Densidad celular: Número de células en un área de 2000 μm^2 en un campo de 40X representativo del tumor.

-Moderada: menos de 100 células.

-Alta: de 100 a 150 células.

-Intensa: más de 150 células.

-Tipo celular predominante: Epitelioide; Fusocelular.

-Pleomorfismo celular: Ausente; Leve; Moderado; Intenso.

-Numero de mitosis en 10 campos de 40X.

-Presencia de áreas de fibrosarcoma: Más de 5% de superficie tumoral con células dispuesta en fascículos a partir de un eje longitudinal recordando a una espina de

pescado, o más de 5% de células tumorales muy pleomórficas con muchas mitosis sin una disposición específica.

-Presencia de **otras variedades histológicas** del DFSP: pigmentada o Tumor de Bednar; fibroblastoma de células gigantes; mixoide; mioide; esclerosante.

-Infiltración histológica en profundidad: Plano de infiltración más profundamente afectado. Éste podía ser, TCS, fascia muscular, músculo, periostio o hueso.

Para conocer el nivel exacto de infiltración en profundidad se realizaban cortes seriados y teñidos con H-E del debulking tumoral o de la cicatriz en los casos extirpados con márgenes positivos. En algunos casos se realizaban incluso cortes rebajados de la pieza de los estadios de CMM para descartar o detectar la presencia de focos tumorales.

- **Restos tumorales en los casos extirpados recientemente con márgenes positivos,** tras el estudio histológico de la cicatriz: Presencia; Ausencia.

3.1.3.- Estudio inmunohistoquímico

Para la tinción IHQ se obtuvieron las muestras a partir del bloque en parafina. Se realizaron cortes en el microtomo con un grosor de 5 μ que se depositaban en un portaobjetos especial para tinción IHQ.

La técnica de inmunotinción se llevó a cabo con dos anticuerpos:

- **CD 34** (Dako Cytomation, anticuerpo monoclonal de ratón IgG1, Clon QBEnd 10, dilución 1:50)

- **Nestina** (Santa Cruz Biotechnology, anticuerpo monoclonal de ratón IgG1 , Clon 10c2, dilución 1:50)

Se realizaron cortes de 3 μ de la parte más representativa de cada tumor a estudiar. La técnica empleada fue la técnica de avidina-biotina-inmunoperoxidasa (ABC) descrita por Hsu *et al*³⁵¹ con ciertas modificaciones. Esta se llevó a cabo de la siguiente manera:

- 1.-Desparafinación: consistía en calentar las preparaciones durante 24 horas en la estufa a 37°C y 45 minutos en la estufa a 60°C inmediatamente antes del procedimiento. Posteriormente se incluían las secciones en xilol durante 15 minutos (3 pases de 5 minutos).
- 2.-Hidratación con alcoholes en concentraciones decrecientes (90%-80%-70%) (5 minutos cada pase). Lavados en agua corriente y destilada.
- 3.-Pretratamiento de recuperación antigénica por calor: se utilizaba una solución tampón específica (tampón citrato, pH 6.0) diluida 1/10 en agua destilada. Se introducían las secciones en esta solución y después en un autoclave (“microclave Selecta”- olla a presión) hasta una presión de 1,5 atmósferas durante 3 minutos. Luego se llevaba a cabo la descompresión y el enfriamiento lento de los preparados. Una vez enfriados en un baño de agua caliente, las secciones se lavaban de nuevo con agua destilada.
- 4.- Inhibición de la peroxidasa endógena con 97 volúmenes de metanol al 2% por 3 volúmenes de agua oxigenada a temperatura ambiente durante 30 minutos. Una vez enfriados en un baño con agua corriente, las secciones se lavaban de nuevo con agua destilada.
- 5.- Posteriormente se eliminaba el exceso de agua de los cristales y se cerclaban las preparaciones con “sigmacote” (Sigma Co) rodeando el corte para evitar así la expansión del anticuerpo.
- 6.- Bloqueo de la colágena tisular para evitar la unión de las inmunoglobulinas del estroma. Para ello se utilizaban 2 volúmenes de suero de caballo por cada 8 de suero fisiológico en una solución final al 20% y se dejaba durante 20 minutos.
- 7.-Se volteaban los preparados y sin lavarlos se añadía el anticuerpo primario, el cual se incubaba 60 minutos a temperatura ambiente.

8.- Se lavaban tres veces las preparaciones con tampón fosfato (PBS) y se incubaba seguidamente con el anticuerpo secundario durante 30 minutos. Se empleaba el sistema LSAB-2 de DAKO, cuya solución 1 estaba constituida por una mezcla de anticuerpos monoclonales anti-mouse y policlonales anti-rabbit biotinilados.

9.-Se lavaban las preparaciones 3 veces con PBS y se añadía el complejo avidina-biotina (solución 2 del sistema LSAB-2 de DAKO) durante 30 minutos (este complejo se preparaba con 30 minutos de antelación).

10.- Se volvían a lavar las preparaciones 3 veces con PBS y se procedía a continuación al revelado de la reacción mediante una solución de *diaminobenzidina tetrahidroclorhídrica* (DAB) en un tampón de *trisclorhídrico* 0,2 M hasta un pH de 7. Una vez ajustado el pH se añadía la DBA y por último el agua oxigenada pura de 110 volúmenes. Durante el revelado, las preparaciones se protegían de la luz, metiéndolas en la estufa a 37°C durante 5 minutos, y al final el revelado se lavaba con agua corriente.

11.-Se contrastaban los núcleos con hematoxilina de Harris durante 30 segundos, se deshidrataban los cortes con alcoholes crecientes (70%-80%-90%) y finalmente se realizaban varios pases de xilol y se montaban los cubreobjetos con “entellan” (Merkco).

12.- Para el control de los resultados se utilizó un control interno (en el tumor) que fueron los vasos tanto para el CD 34 como para la nestina y un control externo (otro tumor de inmunofenotipo conocido) que fue el angioma capilar para el CD 34 y el granuloma piogénico para la nestina.

La valoración de los marcadores IHQ se evaluó mediante el porcentaje de células tumorales positivas para un marcador y mediante el grado de intensidad de cada inmunotinción.

Según el **porcentaje de células tumorales** positivas la inmunotinción podía ser:

-Negativa: menos del 5% de las células tumorales expresaban el marcador.

-Baja: el marcador se expresaba en un 5-30% de las células tumorales.

-Media: el marcador se expresaba en un 30-60% de las células tumorales.

-Alta: el marcador se expresaba en más de un 60% de las células tumorales.

Según la **intensidad de la inmunotinción** de las células tumorales, esta podía ser negativa, baja, media o alta (Figura 5).

En las áreas FS identificadas con H-E se evaluaba la inmunotinción con los dos marcadores de forma independiente al resto del tumor.

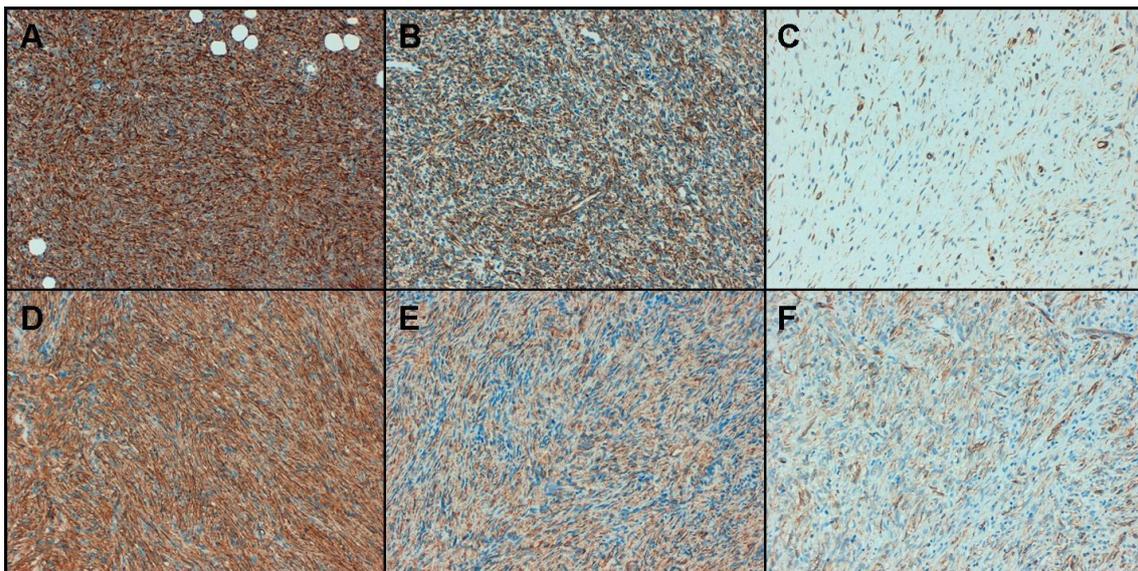


Figura 5. Intensidad de las tinciones inmunohistoquímicas. Visión a 20X. **A.-** Nestina intensidad alta. **B.-** Nestina intensidad media. **C.-** Nestina intensidad baja. **D.-** CD 34 intensidad alta. **E.-** CD 34 intensidad media. **F.-** CD 34 intensidad baja.

3.1.4.- Estudio de biología molecular

Para el estudio de la presencia de la translocación COL1A1-PDGFB se realizó RT-PCR en una serie de casos consecutivos. Adicionalmente también se empleó la técnica de FISH para estudiar la presencia del translocación en los casos donde se utilizó el

imatinib neoadyuvante, como se explicará posteriormente. A continuación se explica el proceso empleado para llevar a cabo las dos técnicas.

3.1.4.1.-RT-PCR

El estudio se realizó a partir de cortes de 5 µm del bloque de tejido incluido en parafina. Inicialmente, los cortes se sometían a un pretratamiento de desparafinación con lavados sucesivos de xilol y etanol, seguido de una digestión enzimática con proteinasa K a 55°C. A continuación, se realizaba la extracción del ARN utilizando el kit comercial (Ambion Inc. Austin, Texas, EEUU) siguiendo las recomendaciones del fabricante. Adicionalmente, y tras la extracción y la cuantificación del ARN, se verificaba la calidad del mismo mediante la amplificación del gen control de la microglobulina 2. Posteriormente, se efectuaba la RT-PCR tal y como describe Llombart *et al*¹²⁸ para obtener el ADNc. Finalmente, se realizaba la múltiplex-PCR para detectar la fusión entre el exón 2 del gen PDGFB y las potenciales parejas de la fusión de los exones 5, 8, 12, 17, 20, 23, 27, 31, 32, 36, 39, 40, 43, 46, 48, 49, 50, y 51 del gen COL1A1.

3.1.4.2.- FISH

El FISH se realizó mediante el empleo de sondas fusión no comercializadas para la detección de la translocación t(17;22)(q22;q13). Se utilizaron tres clones de cromosomas artificiales bacterianos (BAC's) para cubrir el locus COL1A1 del cromosoma 17q22 (RP11-533E14, RP11-93L18 y RP11-329H7) marcados con *SpectrumRed* (rojo), y dos clones para cubrir el locus del PDGFB del cromosoma 22q13 (RP11-630N12 y RP11-506F07) y marcados con *SpectrumGreen* (verde). La construcción de las sondas se realizó siguiendo el protocolo del kit Plasmid MIDI Qiagen (Abbott Molecular, Abbott Park, IL).

La técnica FISH se llevó a cabo en secciones de 3 μm de grosor del tejido tumoral incluido en parafina. Los cortes fueron desparafinados con lavados consecutivos de xileno y etanol y posterior rehidratación. Después, los cortes se trataron con una solución de citrato a pH 7.3 en autoclave durante 3 minutos a una temperatura de 121°C. Así, las muestras pretratadas fueron incubadas en una solución de pepsina (100 mg/ml, Sigma-Aldrich, UK) en cámara húmeda durante 3 minutos a 37°C. Luego los cortes fueron fijados en formalina tamponada. En ese momento, se depositaba 10 μl de sonda sobre la muestra de tejido y se sometía a un proceso de desnaturalización a 80°C durante 5 minutos y posteriormente hibridación durante una noche a 37°C usando el sistema de hibridación HyChrome® (Euroclone S.p.A., Milan, Italia). Para eliminar el exceso de sonda, se efectuaban lavados poshibridación en una solución de formamida al 50% durante 10 minutos seguida de solución SSC/0.1% NP-40 a 45°C. Finalmente, las muestras fueron contrateñidas con 4, 6-diamino-2-fenilindol (DAPI II, Vysis, Downers Grove, IL). Los resultados se visualizaron usando un microscopio fluorescente ZEISS, Imager.Z1 con cámara AxioCam HRc y software AxioVision 4 (Carl ZEISS MicroImaging GmbH, Alemania). Para cada caso, se evaluaban 100 núcleos individuales no solapados buscando un patrón de translocación simple (2F1R1G), múltiple (>2F) e incluyendo ganancias de uno o ambos genes (>3 copias).

Los **datos moleculares** estudiados fueron los siguientes:

- Presencia o ausencia de la **translocación COL1A1-PDGFB**
- **Exón del punto de fusión del COL1A1** en los casos positivos obtenidos mediante RT-PCR

3.2.- Características de la cirugía de Mohs

3.2.1- Realización de la cirugía de Mohs

La técnica quirúrgica para la extirpación de los tumores fue la modificación de la cirugía de Mohs conocida como *slow Mohs* o Mohs diferido. En primer lugar se realizaba un *debulking* o extirpación ajustada del tumor o de la cicatriz en el caso de los tumores extirpados recientemente con márgenes afectados. Posteriormente se tomaba el primer estadio de 0,5 a 1 cm de piel clínicamente sana, incidiendo el bisturí con un ángulo de 45° y llegando en profundidad hasta la totalidad del TCS e incluyendo las capas más superficiales de la fascia muscular. Antes de retirar este primer estadio, se referenciaba la pieza con puntos de seda de distintos tamaños y se realizaban dos fotografías. Una fotografía se incluía en la historia clínica del paciente para la recogida de datos y para poder servir como referencia en los casos donde se precisase continuar la cirugía por ser el primer estadio positivo. En este momento se medía el defecto creado tras el *debulking* y el primer estadio tomando el diámetro mayor y menor de dicho defecto en cm.

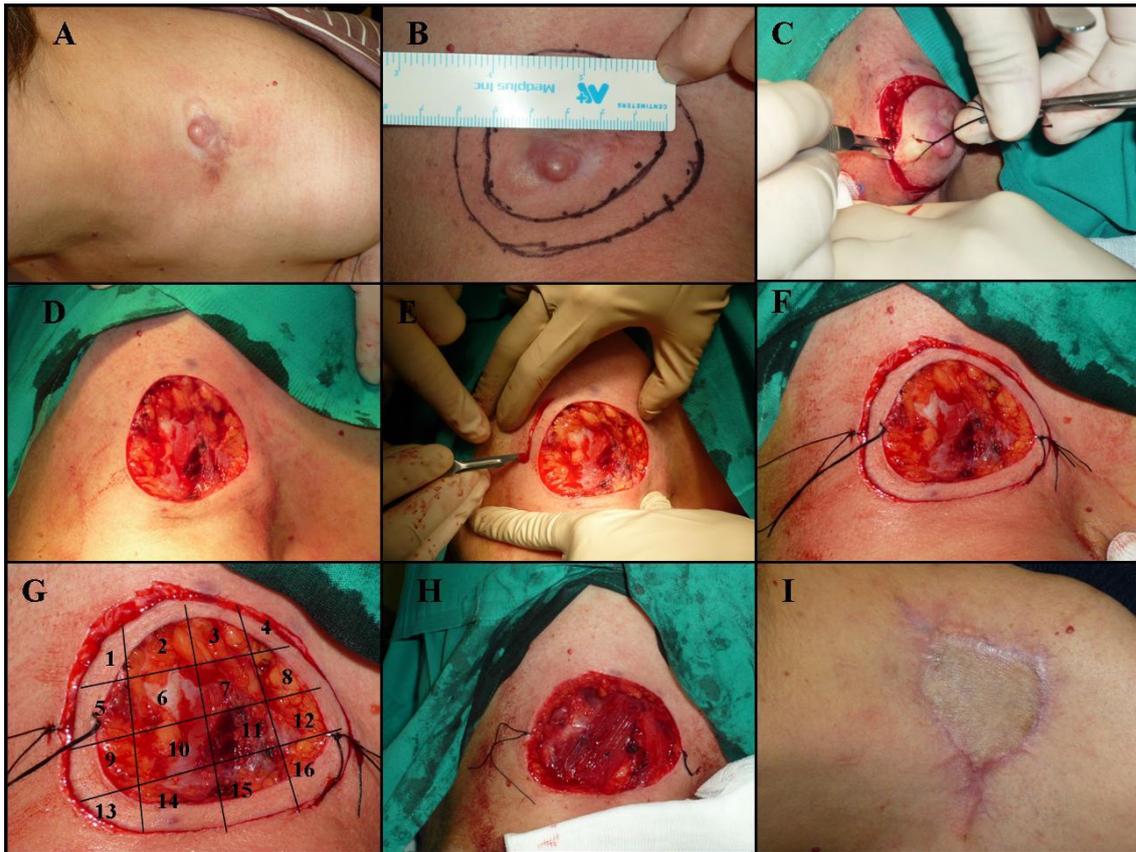


Figura 6.- Técnica de cirugía de Mohs modificada. **A.-**DFSP supraclavicular. **B.-** Planificación de la cirugía para tomar el primer estadio con 1 cm de margen. **C.-**Debulking o exéresis del tumor en bloque con margen ajustado al límite clínico del tumor. **D.-**Defecto tras el debulking. **E.-** Toma del primer estadio incidiendo el bisturí con un ángulo de 45° y hasta incluir parte de la fascia muscular. **F.-** Primer estadio con referencias para representar en una foto la zona. **G.-** División del primer estadio en fragmentos para su estudio microscópico. **H.-** Defecto quirúrgico con exposición del plano muscular. **I.-** Posterior al cierre quirúrgico mediante injerto de piel.

Si la reconstrucción del defecto se podía realizar con una sutura directa por planos, sin distorsionar los planos y el área quirúrgica, se procedía al cierre del defecto. En el caso de que se precisase de una reconstrucción más complicada, como un injerto, o se fuera a modificar el área con una sutura directa, hasta el punto que fuera difícil localizar un posible margen positivo, se realizaba una cura local o una cobertura temporal con apósito semisintético (Biobrane®).



Figura 7.- Cobertura temporal del defecto con Biobrane®. **A.-** DFSP en el tórax. **B.-** Primer estadio de CMM. **C.-** Cobertura del defecto quirúrgico con apósito semisintético de forma temporal hasta el resultado del estudio histológico de los márgenes.

La pieza del debulking y el primer estadio de Mohs se remitían al Servicio de Anatomía Patológica. El debulking se procesaba de forma convencional, fijándolo en formol e incluyéndolo en parafina y posterior obtención de cortes paralelos teñidos con H-E. El primer estadio de Mohs se remitía sobre una placa de espuma de poliuretano sujetado con agujas de 25G, para mantener su forma y evitar la retracción, y todo ello en un cubo con formol. También se remitía al patólogo una fotografía que se había realizado con la pieza todavía en el propio paciente. El patólogo separaba en primer lugar los márgenes laterales con cortes que incluían desde la epidermis hasta el fondo de la pieza y posteriormente separaba el fondo realizando cortes horizontales. A todas las piezas que obtenía les asignaba un número y reproducía todo el proceso en la fotografía. Se estudiaban al microscopio los cortes teñidos con H-E y con CD 34 en los casos dudosos. Si tras estudiar todos márgenes no se encontraba ningún foco de DFSP se procedía al cierre del defecto. En el caso de encontrar tumor residual se continuaba la extirpación. Servía como referencia para extirpar con precisión el margen afectado, la fotografía realizada antes de retirar el primer estadio y donde se encontraba reproducida la división que había realizado el patólogo. Este procedimiento se realizaba hasta obtener la limpieza de todos los márgenes, tras lo cual se procedía al cierre del defecto. El defecto se podía cerrar de dos maneras. Mediante una sutura directa por planos en los casos favorables que fuera posible o con un injerto de piel en los casos cuyos defectos

eran mayores o imposibles de cerrar con una sutura directa. Generalmente se descartaba cerrar los defectos con colgajos para evitar el retraso o la dificultad en el diagnóstico de una posible recidiva tumoral.

El análisis histológico del debulking y de los cortes obtenidos mediante CMM se realizó sobre muestras de tejido fijadas en formaldehído tamponado al 10%. Posteriormente se procesó en alcoholes de concentración creciente (deshidratación) y en xiloles, para a continuación, incluirlos en parafina. Se realizaron secciones de 3μ y se montaron en portaobjetos con Poly-L-Lysina para estudio microscópico mediante tinción con H-E.

3.2.2.- Datos registrados de la cirugía de Mohs

-Número de estadios. En el caso en el que de forma intraoperatoria el debulking del tumor incluyera la fascia o el músculo por su evidente afectación macroscópica, se sumaba un estadio de Mohs más al número definitivo.

-Tamaño del defecto tras la CMM en el caso de los primarios. Diámetro mayor por diámetro menor en cm.

-Área del defecto en cm^2 en los primarios.

-Margen mínimo requerido para extirpar completamente cada tumor en el hipotético caso de haber realizado CC. Se calculó midiendo la mayor distancia en cm entre el límite clínico del tumor (o de la cicatriz en los extirpados con márgenes positivos) y el defecto quirúrgico definitivo en ese límite clínico. En los casos con el primer estadio de CMM negativo, este margen era igual para todo el límite tumor (Figura 8A, flecha). En los casos donde se precisó de dos o más estadios de CMM en extensión lateral el margen sería mayor en la zona de los dos o más estadios que en la que se precisó de un sólo estadio (Figura 8B, flecha).

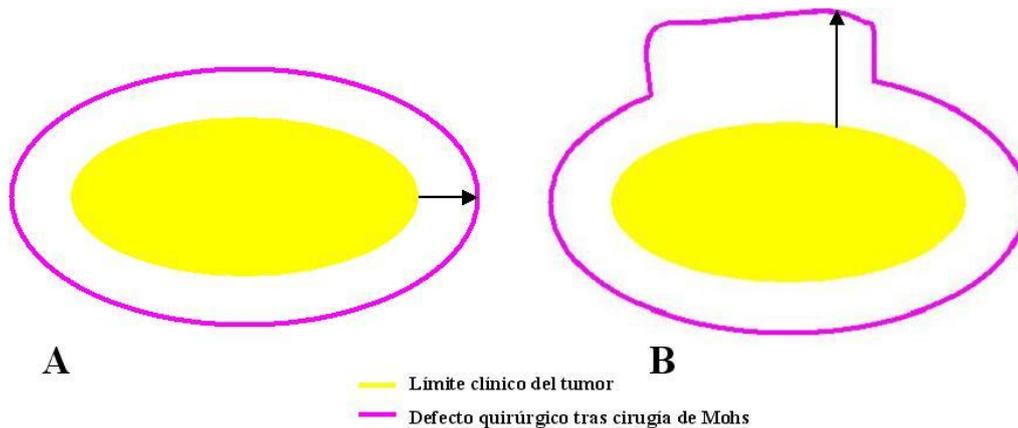


Figura 8. Esquema de la obtención del margen mínimo requerido

-Tipo de reconstrucción quirúrgica: Sutura directa por planos; Injerto de piel, Colgajo, Segunda intención

3.2.3.- Obtención de la silueta tumoral y del defecto quirúrgico

A partir de la información de la exploración clínica inicial donde en todos los casos se tenía el diámetro mayor y el menor en cm, y utilizando una fotografía (1x1) se dibujaba el tumor en un papel milimetrado, representando exactamente la silueta del tumor. El defecto quirúrgico tras la CMM se dibujaba en la misma hoja que el tumor y a partir de la silueta del propio tumor dibujado. Para reproducir el defecto se utilizaba, de manera retrospectiva, la información de la historia clínica y de las fotografías tomadas durante la CMM, que incluía el margen inicial con el que se tomaba el primer estadio, el número de estadios y la localización y el tamaño de cada uno.

3.2.4.-Cálculo del área tumoral y del área del defecto quirúrgico.

Se contó para esta parte del estudio con los casos primarios, puesto que solamente en ellos se disponía de la forma y del tamaño del tumor.

Tras la representación en dos dimensiones de la silueta del tumor y del defecto creado tras la CMM se calculó su área mediante el programa AutoCAD® para Windows versión 2011. En primer lugar se escaneó cada caso y se realizó la puesta a escala de la imagen del tumor y del defecto quirúrgico. Posteriormente se midieron el radio mayor y el menor del tumor y del defecto quirúrgico y tras ellos se obtuvo la posición de un gran número de puntos de los mismos a través del método geométrico de la triangulación, obteniendo así un esquema preciso del tumor y del defecto quirúrgico y que permitió obtener su correspondiente área.

Además mediante este mismo método se calculó el área de un hipotético defecto creado tras una cirugía con 2 y 3 cms de margen a partir del límite clínico del tumor.

En la figura 9 se explica el esquema para obtener el área tumoral y el área del defecto quirúrgico.

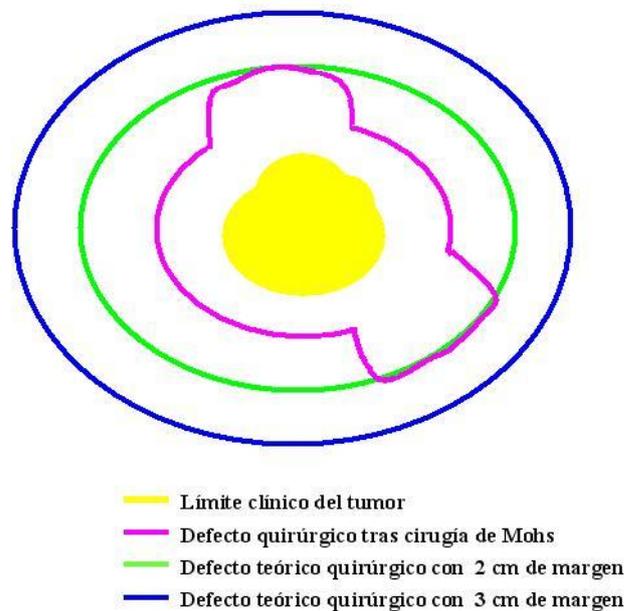


Figura 9.- Esquema para obtener el área tumoral y el área del defecto quirúrgico.

3.2.5.- Cálculo de la superficie de piel ahorrada con cirugía de Mohs

Para el cálculo de la piel ahorrada con CMM en relación a una extirpación quirúrgica con CC con 2 y 3 cm de margen, se contó con los casos primarios pero se descartaron aquellos en los que el margen mínimo requerido para su exéresis completa hubiera sido mayor a 2 y 3 cm respectivamente. Se decidió calcular el porcentaje de piel ahorrado con CMM en lugar del valor absoluto en cm² para que los resultados fueran reproducibles y no estuvieran condicionados por el tamaño tumoral.

Se calculó, en primer lugar, el porcentaje de piel que representaba el defecto quirúrgico con CMM en relación al área de piel extirpada con un hipotético margen de 2 y 3 cm mediante la siguiente fórmula:

$$X = \frac{\text{Área CMM}}{\text{Área 2-3 cm}} \times 100$$

El porcentaje de tejido ahorrado sería la diferencia entre 100 y el porcentaje de piel extirpado con CMM

Según la figura 10, el área extirpada con CMM estaría delimitada por la línea de color morado; la piel ahorrada en relación a una cirugía con 2 cm de margen sería la comprendida entre la línea verde y la morada.

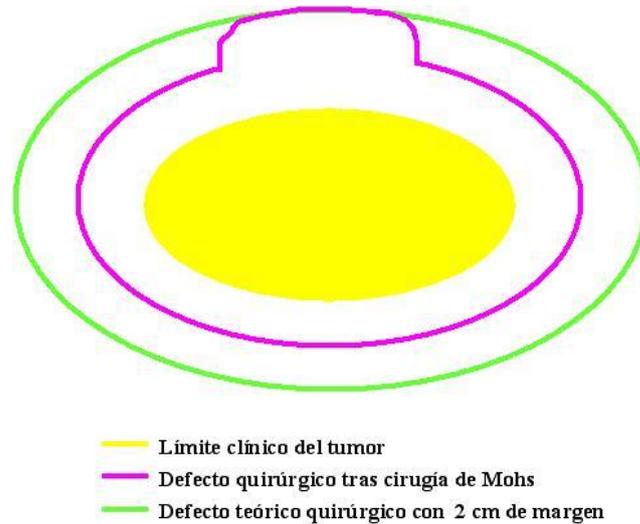


Figura 10.- Diferencia entre la piel extirpada mediante cirugía de Mohs y mediante cirugía convencional con 2 cm de margen.

3.2.6.- Estudio comparativo de la cirugía de Mohs según el tipo, la localización, el tiempo de evolución y el tamaño del tumor

Se calculó la media del número de estadios y la media del margen mínimo requerido para cada tipo de tumor, localización, tiempo de evolución y tamaño.

Para el estudio de la CMM según la localización, el tiempo de evolución y el tamaño tumoral, se decidió contar exclusivamente con los casos primarios para que los resultados pudieran ser reproducibles y no se vieran afectados por un tratamiento previo.

En cuanto al margen mínimo requerido también se realizó un análisis descriptivo para cada tipo de tumor, detallando el número y el porcentaje acumulado de casos, representados con barras, en relación al margen quirúrgico necesario para extirpar completamente la serie y de esta manera poder observar, por ejemplo, qué porcentaje de casos primarios, recidivados y extirpados con márgenes positivos, se extirpaban completamente con 1 cm de margen. Se realizó el mismo gráfico de barras

representando el margen mínimo requerido y la localización general del tumor y el tamaño del tumor.

En el caso del estudio del tamaño tumoral se decidió contar exclusivamente con el diámetro mayor del tumor y dividirlo en 3 categorías en función de los resultados del rango intercuartílico, de lo descrito en la literatura y también desde un criterio práctico para poder reproducir los resultados y tomar decisiones a la hora de enfrentarse a un nuevo caso. Para el estudio de la CMM según el tiempo de evolución del tumor se decidió dividir a los tumores en función del mismo criterio del utilizado en el tamaño tumoral.

También se realizó un estudio para determinar el grado de correlación entre el tamaño tumoral y el tiempo de evolución, el margen mínimo requerido y el número de estadios.

Por último se comparó el tipo de cierre quirúrgico según el tipo de tumor.

3.2.7.- Estudio de los DFSP extirpados con márgenes positivos

Se analizó la relación entre las características clínicas del tumor (edad, sexo, localización general, localización específica, tiempo de evolución y el margen afectado) y la persistencia histológica del tumor (presencia de restos tumorales) y también se analizó la relación entre dichas características y el número de estadios de CMM precisados para extirpar completamente los restos del tumor.

3.3.- Definición de criterios de agresividad local en el DFSP

Para valorar la agresividad local del DFSP definimos unos criterios en relación a la infiltración subclínica lateral y profunda.

Definimos DFSP localmente agresivos aquellos casos que cumpliesen al menos una de las siguientes características:

1.- DFSP con un crecimiento lateral excéntrico definido por la presencia de un trayecto digitiforme microscópico a 2 cm o más del margen clínico del tumor.

2.- DFSP que haya infiltrado o sobrepasado la fascia muscular subyacente al tumor o la galea aponeurótica en los casos localizados en el cuero cabelludo de la zona parietal.

Se relacionó cada uno de estos criterios de agresividad con las características clínicas, epidemiológicas, histológicas, IHQ y de biología molecular. Para la división en categorías de aquellos valores cuantitativos, esta se decidió en función de los resultados de la mediana o de los intervalos intercuartílicos, de lo establecido en la literatura o también de acuerdo al comportamiento biológico del tumor y desde un punto de vista lógico atendiendo a nuestra experiencia en el DFSP.

Se decidió contar para esta parte del estudio exclusivamente con los casos primarios para que los resultados no se vieran influenciados por los tratamientos previos en los casos recidivados, y también porque no se contaba con toda la información del caso tanto en los casos recidivados como en los extirpados con márgenes positivos. De esta forma los resultados debían ser más homogéneos y se podrían reproducir con más fiabilidad.

3.4.- Estudio de la tinción inmunohistoquímica nestina como factor pronóstico.

Para correlacionar la intensidad de la tinción IHQ con los dos criterios de agresividad local definidos se decidió en primer lugar correlacionar tanto el porcentaje de células positivas como la intensidad de la inmunotinción (tal y como ha sido definido previamente) con cada uno de los dos criterios (presencia de trayecto digitiforme y afectación de la fascia).

Posteriormente, para valorar la **expresión general de nestina** como factor pronóstico, se decidió realizar el producto entre la intensidad de la inmunotinción y el porcentaje de células positivas para obtener un único valor en cada caso y correlacionarlo con cada uno de los criterios de agresividad. La puntuación podía ir de 1 a 4 en la intensidad y en el porcentaje de células positivas de acuerdo con el siguiente cuadro:

Puntuación	Intensidad	% células positivas
1	Negativa	Negativa
2	Baja	Baja
3	Media	Media
4	Alta	Alta

Se obtenía una puntuación de 1 a 16 en cada caso y se consideró que la expresión general de un marcador IHQ era intensa cuando los valores eran iguales o superiores a 12.

El estudio se realizó tanto para el CD 34 como para la nestina.

3.5.- Estudio de los factores pronósticos en los DFSP recidivados

Se realizó un estudio comparativo entre los casos primarios y recidivados de nuestra serie en cuanto a los factores de mal pronóstico. Se evaluó la incidencia de los factores de mal pronóstico conocidos por su referencia en la literatura y aquellos que se obtengan en nuestro estudio para prever si un tumor puede tener mayor infiltración subclínica o un comportamiento localmente más agresivo. También se estudiará en el apartado de la CMM las diferencias en cuanto a las características de esta cirugía. De esta manera podremos ver si el hecho de enfrentarse a un DFSP recidivado supone una mayor dificultad quirúrgica.

3.6.-Estudio de la utilidad de la resonancia magnética

El nivel exacto de infiltración histológico en profundidad obtenido tras la CMM se comparó tanto con la imagen del tumor obtenida mediante RM como con la información recogida tras la exploración clínica. En el caso de los DFSP primarios se comparó el tamaño clínico tumoral con el tamaño proporcionado por la RM y con el defecto quirúrgico final resultante tras la CMM.

Los **datos recogidos de la CMM** para esta parte de la tesis fueron, el diámetro mayor en cm del defecto quirúrgico final, el diámetro menor en cm del defecto quirúrgico final y el plano de infiltración microscópica más profundamente afectado.

La **información clínica** recogida fue en los casos de DFSP primarios, la localización, el diámetro mayor en cm, el diámetro menor en cm, y el resultado de la palpación clínica destinada a conocer si se trataba de un tumor infiltrado en profundidad o no infiltrado en profundidad. Para los casos recidivados se recogió la localización del tumor y el número de tratamientos previos que habían recibido. Para los casos de DFSP extirpados con márgenes afectados el único dato clínico que se recogió fue la localización del tumor.

La **RM empleada** fue la modelo Siemens Magnetom Symphony Maestro Class de 1,5 Teslas, con bobina de superficie Flex Large. El protocolo de estudio empleado contaba con secuencias en vacío y tras inyección de contraste paramagnético Prohance o Multihance, cuyo volumen variaba en función del peso de cada paciente. Tras realizar un localizador se realizaban las secuencias sin contraste intravenoso Sagital T1 TSE y Coronal STIR ambas con matriz de 256 y secuencias axiales T1 TSE y T1 STIR con una matriz de 516. Tras la inyección de contraste intravenoso se realizaban secuencias T1 TSE con saturación grasa Axial, Coronal y/o Sagital. En las imágenes obtenidas tras

la inyección de contraste, se midieron los diámetros de la lesión en el plano cutáneo y se valoraba la afectación de estructuras en profundidad. Todos los casos fueron estudiados de manera independiente por dos radiólogos expertos en TPB. Los casos dudosos o con datos discordantes entre los dos observadores fueron valorados de manera consensuada por los mismos.

Los datos recogidos de la imagen de la RM en los casos de DFSP primarios fueron el diámetro mayor en cm, el diámetro menor en cm y el plano exacto de infiltración del DFSP, que podía ser el TCS, la fascia muscular, el músculo, el periostio o el hueso. En el caso de los DFSP recidivados la RM debía informar sobre el plano de infiltración tumoral. En los casos extirpados recientemente con márgenes afectados, la RM debía informar exclusivamente sobre la persistencia o ausencia de tumor.

Tanto para la imagen de la RM como para la infiltración histológica se consideró afectación superficial si el tumor se limitaba al TCS y afectación profunda si el tumor alcanzaba la fascia muscular o la superaba.

3.7.- Estudio del tratamiento neoadyuvante con imatinib

Se incluían para tratamiento con imatinib a los DFSP localmente avanzados, es decir, aquellos casos con evidente e importante infiltración en profundidad tanto clínicamente como demostrado mediante RM. Se decidía el tratamiento con imatinib de manera neoadyuvante puesto que la cirugía inicialmente podría resultar mutilante o por estar localizado el tumor en alguna zona comprometida que dificultara el acto quirúrgico como la cara o el cuello.

En todos los pacientes candidatos a recibir imatinib se demostraba previamente la presencia de la translocación COL1A1-PDGFB mediante RT-PCR y se determinaba el exón del COL1A1 que se fusionaba con el exón 2 del PDGFB.

Se solicitaba una analítica con hemograma y bioquímica hepática y renal y también una RM antes de iniciar el tratamiento. El tratamiento se administraba de forma oral con una cápsula al día de 400 mg de mesilato de imatinib (Glivec®, Novartis-Pharma, Basilea, Suiza). El paciente recibía controles clínicos cada dos semanas durante el primer mes, una vez al mes en los siguientes 3 meses y posteriormente cada dos meses hasta finalizar el tratamiento. Se evaluaba la tolerancia al tratamiento y la reducción del tamaño tumoral así como la reducción de la induración y de la infiltración en profundidad. Se solicitaba control analítico a las dos semanas de iniciar el tratamiento y posteriormente cada dos meses. Se realizaba una RM de control a los tres meses de iniciar el tratamiento y posteriormente cada 3-6 meses para evaluar la reducción tumoral. El tratamiento se finalizaba cuando el tamaño y/o la induración tumoral no se reducían a pesar de continuar con el tratamiento por lo menos durante dos meses. Entonces se realizaba la CMM iniciando el debulking tumoral desde el margen clínico inicial previo al tratamiento con imatinib.

Para calcular la reducción del tumor producida por imatinib, se consideró a los tumores desde el punto de vista geométrico como un rombo, por lo tanto, la superficie aproximada del tumor se calculaba mediante la siguiente fórmula: $(\text{Diámetro mayor} \times \text{diámetro menor})/2$. Se medían los diámetros siempre en la misma localización, antes, durante y después del tratamiento con imatinib. Adicionalmente se estimó el espesor tumoral, que equivaldría a la altura en una figura en tres dimensiones, para poder calcular el volumen tumoral y su disminución tras el tratamiento. Para la estimación de la altura o espesor tumoral, se medía el tumor en la parte que más sobresalía de la superficie y se estimaba la parte subcutánea para dar un valor aproximado. Este dato se calculaba antes, durante y después del tratamiento, siempre en la misma parte más

infiltrada del tumor. El volumen se obtenía mediante el producto de la superficie por la altura estimada.

Desde el punto de vista histológico se comparó la biopsia inicial previa al tratamiento con imatinib con el debulking del tumor. Se utilizó tinción convencional con H-E para observar qué cambios había realizado el imatinib en el tejido tumoral, e IHQ con CD 34 y con nestina para observar la influencia del imatinib en la expresión IHQ de dichos marcadores. También se realizó estudio de biología molecular con RT-PCR y FISH del debulking tumoral.

3.8.- Estudio estadístico

Para evaluar la distribución de las variables independientes en relación a las variables dependientes (invasión de fascia, crecimiento excéntrico, DFSP primario o recidivado) se utilizó la prueba de J_i^2 de Pearson o la prueba exacta de Fisher si los valores esperados eran $<5\%$. El nivel de significación estadística se estableció para valores de $p < 0,05$. Posteriormente se realizó la corrección de la p (P_c) mediante el test de Bonferroni.

Para el análisis multivariado, siguiendo el procedimiento estándar habitual, se incluyeron aquellas variables independientes con una $p < 0,25$ en el estudio univariado previo. Se realizó mediante regresión logística por pasos hacia atrás. Aquellas características que estaban divididas en más de dos categorías (por ejemplo el pleomorfismo, dividido en ausente, leve, moderado o severo) se reclasificaban en dos categorías según un criterio biológico lógico (en el caso del pleomorfismo, en bajo o alto).

También se realizó la prueba de Rho de Spearman para correlacionar variables cuantitativas o semicuantitativas (por ejemplo intensidad o expresión general de nestina con la infiltración en profundidad). Según el resultado de esta prueba, dicha correlación podía ser: Nula: 0; Muy baja: 0 – 0,2; Baja: 0,2 – 0,4; Moderada: 0,4 – 0,6; Alta: 0,6 – 0,8; Muy alta: 0,8 – 1; Perfecta: 1.

Para la validación de las pruebas diagnósticas (RM ó fórmula para detectar invasión de la fascia muscular) se calculó la sensibilidad, la especificidad, el valor predictivo positivo (VPP) y el valor predictivo negativo (VPN)

El paquete estadístico utilizado fue el programa SPSS versión 15.0.

VI.- RESULTADOS

Se encontraron 181 casos de DFSP tratados en el Servicio de Dermatología del Instituto Valenciano de Oncología, desde octubre de 1994 hasta agosto de 2011. De estos, fueron intervenidos mediante CMM 155 y, por lo tanto fueron estos los casos incluidos en el estudio.

1.- ANÁLISIS DESCRIPTIVO

1.1.- Resultados del estudio clínico y epidemiológico

Las características clínicas y epidemiológicas de la serie se resumen en la tabla 11.

Encontramos un mayor número de mujeres que de hombres. La mayoría de pacientes eran jóvenes con una mediana de edad de 40 años (rango 11 – 82) y un 75% de los pacientes tenía una edad inferior a los 51 años en el momento del diagnóstico. Siete casos tenían una edad inferior a los 18 años. El mayor porcentaje de casos correspondía a tumores primarios (47,7%) aunque también encontramos una alta proporción de casos extirpados con márgenes positivos. El tiempo medio transcurrido desde la aparición del tumor y la consulta fue de 128 meses (10,6 años). Encontramos 29 casos (18,7%) en los que el tumor apareció en edad inferior a los 18 años y de ellos un caso fue congénito. En cuanto al antecedente de traumatismo local en la zona del tumor, éste lo refirieron 30 pacientes (19,3%), sobre todo en forma de golpe directo, aunque también encontramos 3 casos de quemadura, 1 caso de picadura, 1 caso de cicatriz de varicela y 1 caso de roce constante de un corsé ortopédico en la zona lumbar.

La localización general más frecuente fue el tronco, seguida de las extremidades y de la cabeza y cuello. La localización específica más repetida fue la parte proximal de los miembros (20,6%) seguida del tórax (17,4%), siendo la zona menos frecuente la lumbar (4,5%). Según el tipo de tumor, la distribución según la localización fue la siguiente. En los tumores primarios, 41 casos (55%) en el tronco, 16 (22%) en las extremidades y 17

(23%) localizados en la cabeza o en el cuero cabelludo. En los recidivados 11 casos (48%) se localizaron en el tronco, 10 (43%) en las extremidades y 2 (9%) en la cabeza o cuello. Y en los tumores extirpados con márgenes positivos, 22 casos (38%) se localizaron en el tronco, 22 (38%) en las extremidades y 14 (24%) en la cabeza o el cuello. De los 29 casos en los que el tumor se inició antes de los 18 años, 16 (55%) estaban localizados en el tronco, 9 (31%) en los miembros, de los cuales 4 eran estrictamente acrales (2 en los dedos del pie, uno en la zona pretibial y otro en el antebrazo) y 4 (14%) en la cabeza o el cuello.

En los casos primarios, el tamaño medio del tumor fue de 4,3 x 2,8 cm, con un área mediana de 10,7 cm². La mayoría de los casos (68,9%) eran tumores aparentemente superficiales en la palpación. La forma clínica de presentación más frecuentemente encontrada fue la de una placa infiltrada (48,6%), seguida de un tumor con nódulos protuberantes (32,4%). En 8 casos, la forma clínica fue la de una placa atrófica y además, 5 casos presentaban conjuntamente zonas de tumor con nódulos protuberantes y zonas con aspecto de placa infiltrada y 1 caso de placa infiltrada junto con una zona atrófica.

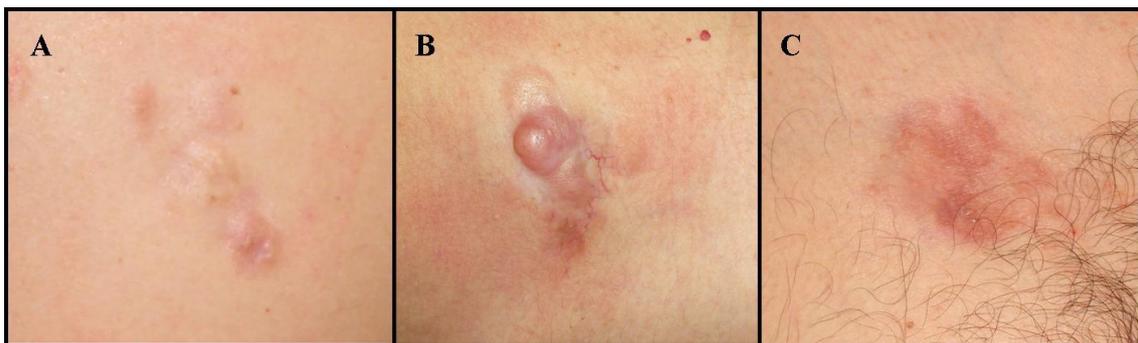


Figura 11.- Casos representativos de la forma de presentación clínica del DFSP. **A.-**Placa infiltrada. **B.-** Tumor con nódulos protuberantes. **C.-** Placa atrófica

De los 23 casos recidivados, 11 (47,8%) habían sido tratados previamente en una única ocasión, 6 casos habían sido tratados quirúrgicamente en dos ocasiones y otros 6 eran casos recidivados por tercera vez, siempre tras cirugía. Ninguno de los casos recidivados incluidos había recibido tratamiento previo con RT.

Los márgenes afectados en los tumores extirpados recientemente fueron con más frecuencia tanto laterales como los profundos, seguido de afectación exclusiva del margen profundo. En 9 casos los márgenes quirúrgicos no estaban especificados en el informe histológico de su hospital de referencia y no se pudo conseguir el bloque o una laminilla representativa del tumor.

Características clínicas y epidemiológicas	Nº Casos	%	Med.	Medn.	Desv. típica	Interv interq.
Sexo (Nº 155)						
-Hombre	63	40,6				
-Mujer	92	59,4				
Edad (Nº155)			41,7	40	14,36	33 - 51
Tipo de tumor (Nº155)						
-Primario	74	47,7				
-Recidivado	23	14,8				
-Extirpado con márgenes positivos	58	37,4				
Tiempo de evolución en meses (Nº155)			128	72	124,29	24 - 204
Antecedente de traumatismo (Nº155)	30	19,3				
Localización general (Nº155)						
-Cabeza y cuello	33	21,3				
-Tronco	74	47,7				
-Extremidades	48	31				
Localización específica (Nº155)						
-Tórax	28	18,1				
-Abdomen	16	10,3				
-Escapular	23	14,8				
-Lumbar	7	4,5				
-Miembros proximal	32	20,6				
-Miembros distal	16	10,3				
-Cuello	12	7,7				
-Cara	11	7,1				
-Cuero cabelludo	10	6,5				
Tamaño tumoral (Nº74)						
-Diámetro mayor en cm			4,3	4,5	1,86	2,5 - 5,5
-Diámetro menor en cm			2,8	2,8	1,28	2 - 3,6
Infiltración clínica (Nº74)						
-No infiltrado en profundidad	51	68,9				
-Infiltrado en profundidad	23	31,1				
Forma clínica (Nº74)						
-Tumor con nódulos protuberantes	24	32,4				
-Placa infiltrada	36	48,6				
-Atrófico	8	10,8				
Área tumoral en cm² (Nº74)			10,7	9	8,2	4 - 15
Número de tratamientos previos en los casos recidivados (Nº23)						
-1 tratamiento previo	11	47,8				
-2 tratamientos previos	6	26,1				
-3 tratamientos previos	6	26,1				
Márgenes afectados en los extirpados con márgenes positivos (Nº58)						
-Laterales	9	15,5				
-Profundo	19	32,7				
-Ambos	21	36,2				
-No especificado	9	15,5				

Tabla 11.- Características clínicas y epidemiológicas de la serie. Med: Media. Medn: Mediana, Desv.típica: Desviación típica. Interv. Interq: Intervalo intercuartílico.

1.2.-Resultados del estudio histológico

De los 155 casos incluidos en el estudio, se pudo determinar el nivel de afectación en profundidad en todos ellos y se dispuso de suficiente cantidad de tumor para poder evaluar las características histológicas propuestas en 103 casos. De estos, 73 correspondían a tumores primarios, 22 a recidivados y 8 a extirpados con márgenes positivos. Los resultados del estudio histológico se detallan en la tabla 12.

Del estudio descriptivo histológico destaca que en la mayoría de los casos las células se disponían adoptando el patrón esteriforme (67,9%) y que el patrón de infiltración al TCS fue mayoritariamente en panal de abejas (46,6%) seguido del digitiforme (27,1%).

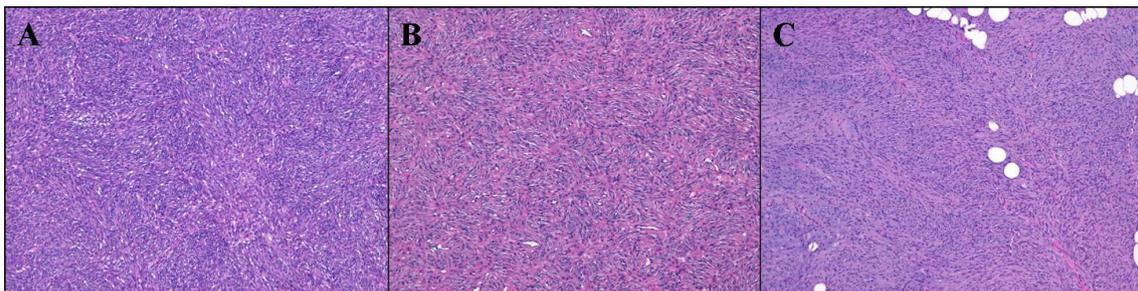


Figura 12.- Patrones de disposición de las células. A.-Patrón esteriforme. B.-Patrón en rueda de carro. C.- Patrón fascicular

Se descubrió la densidad celular de los tumores como moderada en más de la mitad de los casos (55,3%), siendo el tipo celular predominante el fusocelular (92,2%). Llamó también la atención el bajo pleomorfismo de las células tumorales (ausente en 4,8% y leve en 58,2%) y el escaso número de mitosis encontradas (media de 1,8 y mediana de 1). En 14 casos (13,6%) se observaron áreas de degeneración FS, en 16 casos (15,5%) zonas de variedad esclerosante, en 10 casos (9,7%) zonas de variedad mixoide mientras que la variante pigmentada o tumor de Bednar se observó en 7 casos (6,7%) y en un único caso se encontró variedad de FCG.

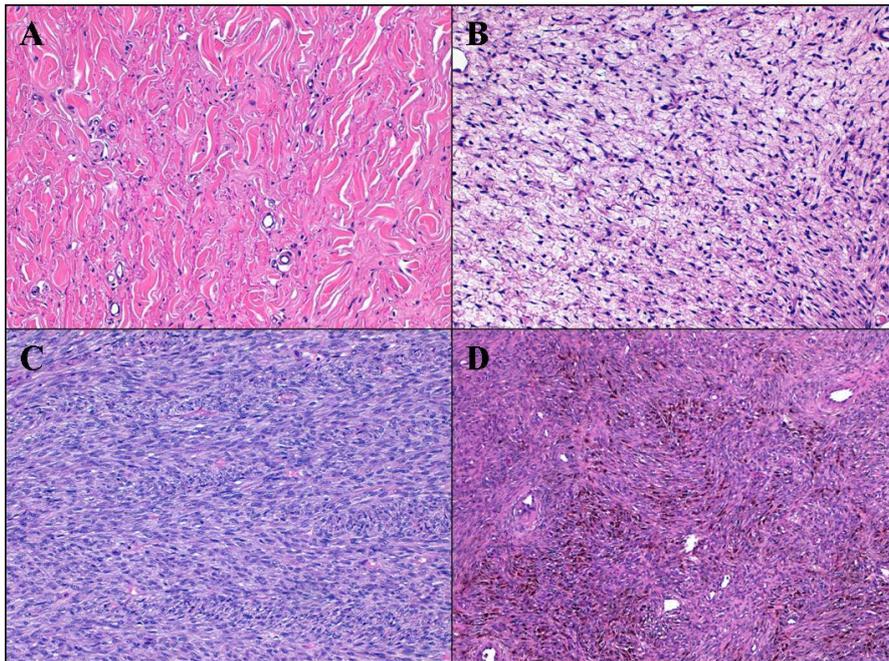


Figura 13.- Áreas de degeneración. A. Esclerosante. B.- Mixoide. C.-Fibrosarcomatosa. D.- Pigmentada

En la mayoría de los casos (62,6%) el tumor se limitó al TCS, en 17 casos (11%) contactó con la fascia muscular o con la galea aponeurótica y en 36 casos (23,2%) afectó al tejido muscular. Sólo en 5 casos (3,2%) el DFSP alcanzó el periostio.

En cuanto a los extirpados con márgenes positivos, en la mayoría se encontró persistencia histológica del tumor (35 casos, 60,3%) y en 23 casos (39,7%) no se encontraron restos del tumor tras el estudio histológico de la pieza de debulking de la cicatriz.

Características histológicas	Nº Casos	%	Med.	Medn.	Desv. típica	Interv. Interq.
Patrón histológico predominante (Nº 103)						
-Esteriforme	70	67,9				
-Rueda de carro	13	12,6				
-Sabana	15	14,5				
-Fascicular	5	4,8				
Forma de infiltrar TCS (Nº 103)						
-Panal de abejas	48	46,6				
-Digitiforme	28	27,1				
-Bandas paralelas	12	11,6				
-Compresivo	15	14,5				
Densidad celular (Nº 103)						
-Moderada	57	55,3				
-Alta	34	33				
-Intensa	12	11,6				
Tipo celular predominante (Nº 103)						
-Epiteliode	8	7,3				
-Fusocelular	95	92,2				
Pleomorfismo celular (Nº 103)						
-Ausente	5	4,8				
-Leve	60	58,2				
-Moderado	32	31				
-Intenso	6	5,8				
Número de mitosis (Nº 103)			1,8	1	1,86	1-2
Áreas de fibrosarcoma (Nº 103)						
-Sí	14	13,6				
-No	89	86,4				
Otras variedades histológicas (Nº 103)						
-Pigmentada o Tumor de Bednar	7	6,7				
-Fibroblastoma de células gigantes	1	0,9				
-Mixoide	10	9,7				
-Mioide	3	2,9				
-Esclerosante	16	15,5				
Infiltración histológica en profundidad (Nº 155)						
-TCS	99	63,8				
-Fascia muscular o galea aponeurótica	16	7,1				
-Músculo	35	22,5				
-Periostio	5	3,2				
Restos tumorales en los casos extirpados recientemente con márgenes positivos (Nº 58)						
-Presencia de restos tumorales	35	60,3				
-Ausencia de restos tumorales	23	39,7				

Tabla 12.- Características histológicas de la serie. Med: Media. Medn: Mediana, Desv.típica: Desviación típica. Interv. Interq: Intervalo intercuartílico.

1.3.-Resultados del estudio inmunohistoquímico

De los 155 casos incluidos en el estudio se dispuso de suficiente cantidad de tejido tumoral para poder estudiar la expresión de los marcadores IHQ con CD 34 y nestina en 127 casos. De estos, 71 correspondía a tumores primarios, 23 a recidivados y 33 a extirpados con márgenes positivos.

La tabla 13 muestra los resultados del estudio IHQ en cuanto al porcentaje de células positivas. El CD 34 se expresó en el 96,9% de los casos, llegando a expresarse en más del 60% de las células en el 81,8% de los casos. La nestina se expresó en el 98,5% de los DFSP estudiados, siendo esta expresión positiva en más del 60% de las células tumorales en el 57,5% de los casos.

Los 4 casos CD 34 negativos, fueron todos nestina positivos (1 caso con el 5 – 30% de células positivas, 2 casos con el 30 -60% de células positivas y 1 caso con > 60% de células positivas)

Los dos casos nestina negativos fueron CD 34 positivos (1 caso con el 30 – 60% de las células positivas y 1 caso con > 60% de las células positivas)

	Nº	%
CD 34 (Nº127)		
-Negativa	4	3,1
-5-30%	6	4,7
-30-60%	13	10,2
->60%	104	81,8
Nestina (Nº127)		
-Negativa	2	1,5
-5-30%	9	7,1
-30-60%	43	33,8
->60%	73	57,5

Tabla 13.- Porcentaje de células tumorales positivas para CD 34 y Nestina

La tabla 14 muestra la intensidad de la inmunotinción para CD 34 y nestina en los casos estudiados de nuestra serie. Para los dos marcadores, la intensidad fue moderada o alta en la gran mayoría de los casos.

Los 4 casos CD 34 negativos, fueron todos nestina positivos (2 casos con intensidad moderada y 2 casos de intensidad baja)

Los 2 casos nestina negativos fueron CD 34 positivos (1 caso de intensidad moderada y 1 caso de intensidad alta)

	Nº	%
CD 34 (Nº127)		
-Negativa	4	3,1
-Baja	13	10,2
-Moderada	59	46,4
-Alta	51	40,1
Nestina (Nº127)		
-Negativa	2	1,5
-Baja	35	27,5
-Moderada	39	30,7
-Alta	51	40,1

Tabla 14.- Intensidad de la tinción CD 34 y Nestina en las células tumorales

En cuanto al análisis específico de las áreas FS, observamos de manera constante que en los 14 casos donde estas estaban presentes, la expresión de CD 34 se negativizaba en comparación con el resto del tumor, mientras que la expresión de nestina se mantenía inalterada en estas áreas FS (figura 14).

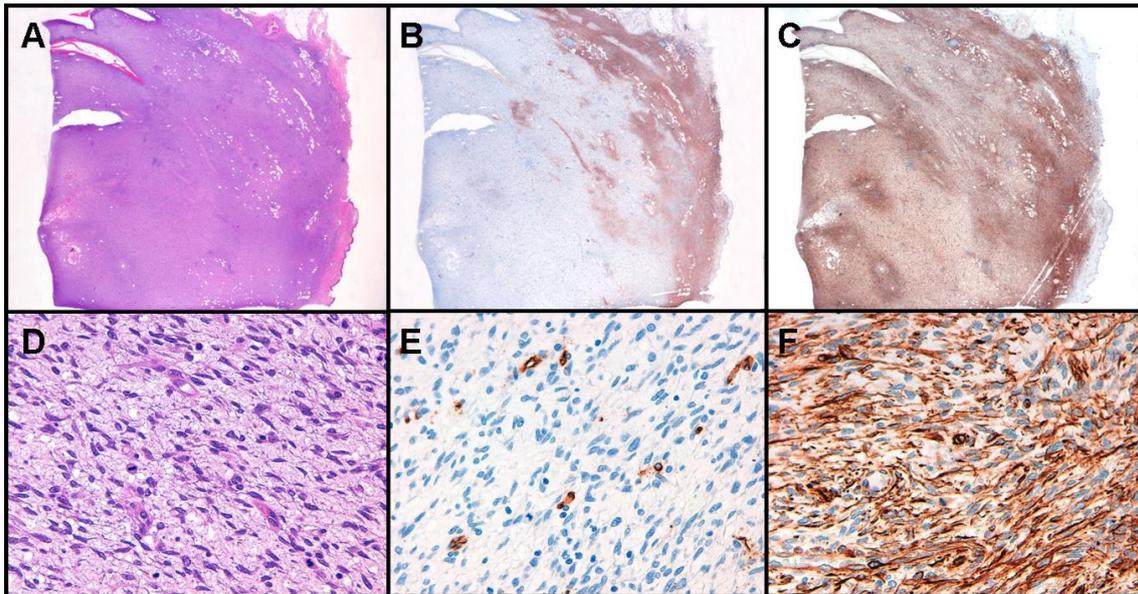


Figura 14.- Imagen histológica de DFSP con áreas fibrosarcomatosas mostrando la pérdida de expresión de CD34 en las áreas fibrosarcomatosas y manteniendo la inmunotinción de nestina. **A.-** Panorámica, Hematoxilina-Eosina. **B.-** Panorámica, CD 34. **C.-** Panorámica, Nestina. **D.-** 40x, Hematoxilina-Eosina. **E.-** 40x, CD 34. **F.-** 40x, nestina.

1.4.- Resultados del estudio de biología molecular

El estudio para la detección de la translocación t(17;22) con la expresión del gen de fusión COL1A1-PDGFB se llevó a cabo en 66 casos de la serie. En todos ellos se realizó RT-PCR a partir de una muestra tumoral incluida en parafina.

De los 66 casos, en 6 casos el gen control fue negativo y por lo tanto se consideraron no valorables, probablemente por insuficiente cantidad de ADN. De los 60 casos restantes en los que se obtuvo positividad para el gen de control, en 40 (66,66%) se demostró la presencia de la translocación y 20 casos fueron negativos (33,33%). En todos los casos positivos el punto de fusión del gen del PDGFB estaba en el exón 2. Mientras que el punto de fusión del COL1A1 fue en diferentes exones según muestra la tabla 15.

Exon COL1A1	Nº Casos
6	1
7	1
10	1
11	1
18	1
19	1
25	8
26	3
28	1
30	1
31	2
32	2
33	2
37	1
39	2
40	3
43	1
45	1
46	4
48	3

Tabla 15.- Diferentes exones del COL1A1 implicados en el gen de fusión COL1A1-PDGFB

2. ESTUDIO DE LA CIRUGÍA DE MOHS

2.1.- Análisis de las características de la cirugía de Mohs

2.1.1.- Número de estadios de cirugía de Mohs

Los 155 casos de la serie precisaron de una media de 1,5 estadios y una mediana de 1 estadio de CMM, (desviación típica de 0,8 y rango intercuartílico de 1 a 2)

La tabla 16 muestra el número de casos y estadios de CMM que se precisaron para extirpar completamente toda la serie de DFSP. La mayoría de casos (63,9%) precisaron de un único estadio para su extirpación. En dos casos se precisó de 4 estadios y en un único caso el tumor precisó de hasta 6 estadios para su exéresis completa.

Nº Estadios	Nº Casos (%)
1	99 (63,9%)
2	39 (25,2%)
3	14 (9%)
4	2 (1,3%)
6	1 (0,6%)

Tabla 16.- Número de estadios de cirugía de Mohs

2.1.2.- Tamaño del defecto quirúrgico tras la cirugía de Mohs

El diámetro mayor del defecto en los casos primarios fue de 4,3 cm de media y 4,5 cm de mediana (desviación típica de 1,88 y rango intercuartílico de 2,5 a 5,5)

El diámetro menor del defecto en los casos primarios fue de 2,9 cm de media y 3 cm de mediana (desviación típica de 1,28 y rango intercuartílico de 2 a 4)

2.1.3.-Área del defecto quirúrgico tras la cirugía de Mohs

El área del defecto en los casos primarios tras la CMM fue de 25,7 cm² de media y de 23,5 cm² de mediana, (desviación típica de 14,7 y rango intercuartílico de 13,7 - 34)

2.1.4.-Margen mínimo requerido para la extirpación completa.

El margen mínimo requerido para la extirpación completa de los 155 casos fue de 1,2 cm de media y de 1 cm de mediana, (desviación típica de 0,53 y rango intercuartílico de 1 a 1,5)

La tabla 17 muestra el número de casos y el margen mínimo necesario que se precisó para extirpar completamente toda la serie. Es especialmente llamativo que la mayoría de casos precisaron de un margen quirúrgico igual o inferior a 1 cm y que sólo 4 casos precisaron de un margen de 3 cm o más.

Margen (cm)	NºCasos (%)
0,5	9 (5,8%)
0,75	21 (13,5%)
0,8	1 (0,6)
1	74 (47,7%)
1,25	6 (3,9%)
1,5	19 (12,2%)
1,75	6 (3,9%)
2	10 (6,5%)
2,25	2 (1,3%)
2,5	2 (1,3%)
2,8	1 (0,6%)
3	3 (1,9%)
3,25	1 (0,6%)

Tabla 17.- Margen mínimo requerido

2.1.5.-Tipo de reconstrucción quirúrgica

La tabla 18 muestra el tipo de reconstrucción quirúrgica empleada en la serie. La mayoría de casos (72,9%) se cerraron con una sutura directa por planos tras la CMM.

Sutura directa por planos	113 casos (72,9%)
Injerto de piel	36 casos (23,2%)
Colgajo	5 casos (3,2%)
Segunda intención	1 caso (0,6%)

Tabla 18.- Tipo de reconstrucción quirúrgica

2.2.- Análisis de las características de la cirugía de Mohs según el tipo de tumor

A continuación se van a detallar las características de la CMM de manera específica para los DFSP primarios, recidivados y los extirpados con márgenes positivos.

2.2.1.- Número de estadios de cirugía de Mohs según el tipo de tumor

La tabla 19 muestra la media del número de estadios de CMM en cada tipo de tumor. En los casos de DFSP extirpados con márgenes positivos el número de estadios fue significativamente menor que en los primarios y en los recidivados.

Tipo de tumor	Media	Desviación típica	Intervalo 95%	P
Primario	1,66	0,91	1,45-1,87	0,012
Recidivado	1,60	0,78	1,27-1,94	
Extirpado márgenes +	1,25	0,57	1,37-1,63	

Tabla 19.- Media del número de estadios de cirugía de Mohs en cada tipo de tumor.

2.2.2.- Margen mínimo requerido según el tipo de tumor

En primer lugar compararemos la media del margen de cada tipo de tumor y posteriormente describiremos el número y el porcentaje de casos acumulados extirpados completamente en relación al margen quirúrgico.

Tal y como muestra la tabla 20 se observó que la media de margen quirúrgico necesario para la extirpación completa fue significativamente menor en los casos extirpados con márgenes positivos que en los primarios o recidivados.

Tipo de tumor	Media	Desviación típica	Intervalo 95%	P
Primario	1,30	0,53	1,17-1,42	0,019
Recidivado	1,25	0,63	0,97-1,52	
Extirpado márgenes +	1,04	0,45	0,92-1,16	

Tabla 20.- Media del margen mínimo para cada tipo de tumor

2.2.2.1.-Margen mínimo requerido en los casos primarios

La tabla 21 y el gráfico 1 muestran el número, el número acumulado y el porcentaje acumulado de casos primarios en relación al margen mínimo requerido para la extirpación completa. Observamos que el 82,4% de estos casos primarios se resolvieron con un margen igual o inferior a 1,5 cm y que con un margen igual o inferior a 2 cm se extirparon completamente el 94,5% de los casos.

Margen (cm)	Nº casos	Nº casos acumulado	Porcentaje acumulado
0,75	10	10	13,5
1	30	40	54
1,5	21	61	82,4
2	9	70	94,5
2,5	0	70	94,5
3	3	73	98,6
3,5	1	74	100

Tabla 21.- Número, número acumulado y porcentaje acumulado de casos primarios en relación al margen mínimo requerido para la extirpación completa.

Porcentaje acumulado de casos primarios con extirpación completa

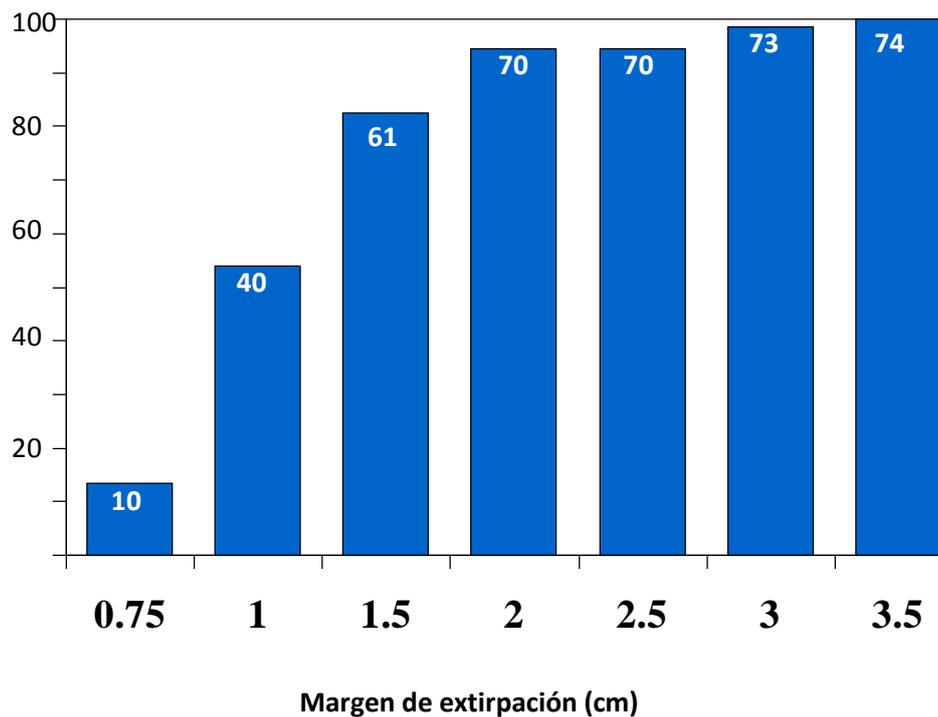


Gráfico 1.- Número, número acumulado y porcentaje acumulado de casos primarios en relación al margen mínimo requerido para la extirpación completa.

2.2.2.2.-Margen mínimo requerido en los casos recidivados

La tabla 22 y el gráfico 2 muestran el número, el número acumulado y el porcentaje acumulado de casos recidivados con respecto al margen mínimo requerido para su extirpación completa. Sorprende el hecho que con 1 cm de margen se extirpó el 69,5% de los casos, mientras que en los primarios con 1 cm de margen se extirpó el 54%.

Margen (cm)	Nº casos	Nº casos acumulados	Porcentaje acumulado
0,75	5	5	21,7
1	11	16	69,5
1,5	1	17	73,9
2	3	20	86,9
2,5	2	22	95,6
3	1	23	100

Tabla 22.- Número, número acumulado y porcentaje acumulado de casos recidivados en relación al margen mínimo requerido para la extirpación completa.

Porcentaje acumulado de casos recidivados con extirpación completa

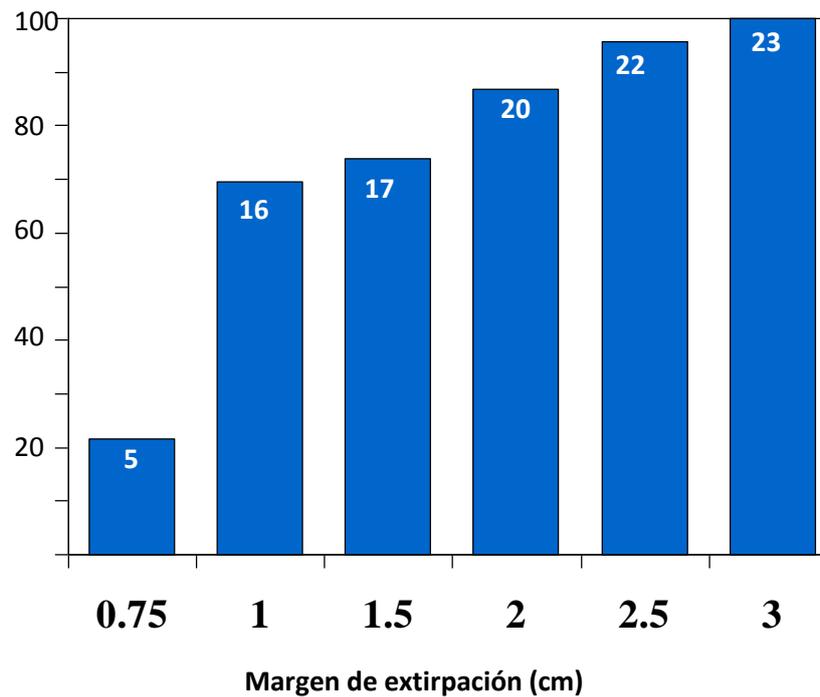


Gráfico 2.- Número, número acumulado y porcentaje acumulado de casos recidivados en relación al margen mínimo requerido para la extirpación completa.

2.2.2.3.- Margen mínimo requerido en los casos extirpados con márgenes positivos

La tabla 23 y el gráfico 3 muestran el número, el número acumulado y el porcentaje acumulado de casos extirpados con márgenes positivos en relación al margen mínimo requerido para la extirpación completa. Fue especialmente llamativo que el 84,5% de los casos se extirparon con un margen igual o inferior a 1 cm.

Margen (cm)	Nº casos	Nº casos acumulado	Porcentaje acumulado
0,5	8	8	13,8
0,75	7	15	25,8
1	34	49	84,5
1,5	3	52	89,6
2	4	56	96,5
2,5	2	58	100

Tabla 23.- Número, número acumulado y porcentaje acumulado de casos extirpados con márgenes positivos en relación al margen mínimo requerido para la extirpación completa.

**Porcentaje acumulado de casos
extirpados con márgenes positivos
con extirpación completa**

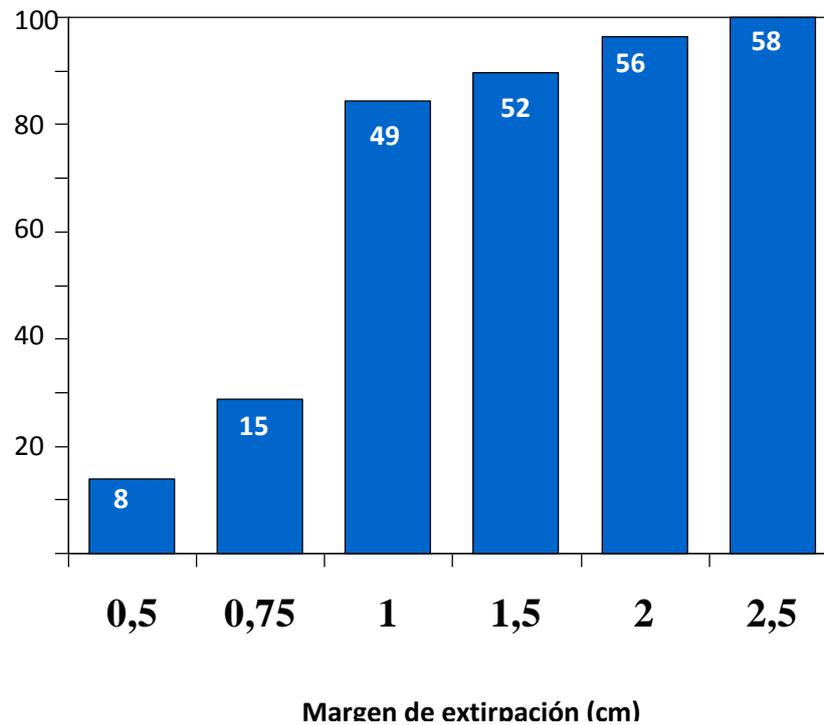


Gráfico 3.- Número, número acumulado y porcentaje acumulado de casos extirpados con márgenes positivos en relación al margen mínimo requerido para la extirpación completa.

2.2.3.- Tipo de reconstrucción quirúrgica según el tipo de tumor

La tabla 24 muestra el tipo de cierre quirúrgico empleado en cada tipo de tumor. En los tres tipos de tumor, la sutura directa fue la forma más frecuente de reconstrucción, sin embargo, en los DFSP primarios el porcentaje de suturas directas fue menor y el porcentaje de injertos fue mayor que en los recidivados y en los extirpados con márgenes positivos.

Tipo de tumor	Sutura directa	Injerto	Colgajo	Segunda intención	P
Primarios	48 (64,9%)	22(29,7%)	4 (5,4%)	0	0,06
Recidivados	19 (82,6%)	3 (13%)	0	1 (4,3%)	
Extirpados con márgenes +	46 (79,3%)	11 (19%)	1 (1,7%)	0	

Tabla 24.- Relación entre el tipo de tumor y el tipo de reconstrucción quirúrgica

2.3.- Análisis de las características de la cirugía de Mohs según la localización del tumor

2.3.1.- Número de estadios de cirugía de Mohs según la localización del tumor

La tabla 25 muestra las diferencias en cuanto al número de estadios de CMM en función de la localización del tumor.

La media de número de estadios de CMM fue prácticamente igual en los DFSP localizados en el tronco que en la extremidades (1,36 y 1,37 estadios respectivamente). Llamó especialmente la atención que los casos localizados en la cabeza y el cuello necesitaron de manera significativa, el doble de estadios (2,64 estadios de media) que en el resto de las localizaciones.

Localización	Media	Desviación típica	Intervalo 95%	P
Tronco (41 casos)	1,36	0,58	1,18-1,54	<0,001
Extremidades (16 casos)	1,37	0,61	1,04-1,70	
Cabeza/cuello (17 casos)	2,64	1,11	2,07-3,22	

Tabla 25.- Número de estadios de CMM en función de la localización del tumor.

2.3.2.-Margen mínimo requerido según la localización del tumor

La tabla 26 muestra las diferencias de la media de margen mínimo en cm según la localización del tumor.

El margen mínimo requerido para la extirpación completa fue significativamente mayor en los casos localizados en la cabeza y el cuello que en los de otra parte del cuerpo.

Localización	Media	Desviación típica	Intervalo 95%	P
Tronco (41 casos)	1,19	0,42	1,06-1,33	0,038
Extremidades (16 casos)	1,28	0,52	1,00-1,56	
Cabeza/cuello (17 casos)	1,58	0,7	1,22-1,94	

Tabla 26.- Margen mínimo requerido en función de la localización del tumor.

A continuación se va a analizar de manera descriptiva el margen mínimo en cada una de las localizaciones.

2.3.2.1.- Margen mínimo requerido en los casos localizados en el tronco

La tabla 27 y el gráfico 4 muestran el número, el número acumulado y el porcentaje acumulado de casos localizados en el tronco en relación al margen mínimo requerido para la extirpación completa. Es interesante observar que el 87,8% de los casos de esta localización se hubieran extirpado completamente con CC utilizando un margen de 1,5 cm. También llama la atención que la diferencia de porcentaje acumulado de casos extirpados completamente es mínima entre un margen de 2 y de 3 cm (97,5% y 100% respectivamente).

Margen (cm)	Nº casos	Nº casos acumulado	Porcentaje acumulado
0,75	7	7	17
1	19	26	63,4
1,5	10	36	87,8
2	4	40	97,5
2,5	0	40	97,5
3	1	41	100

Tabla 27.- Número, número acumulado y porcentaje acumulado de casos localizados en el tronco en relación al margen mínimo requerido para la extirpación completa.

Porcentaje acumulado de casos localizados en el tronco con extirpación completa

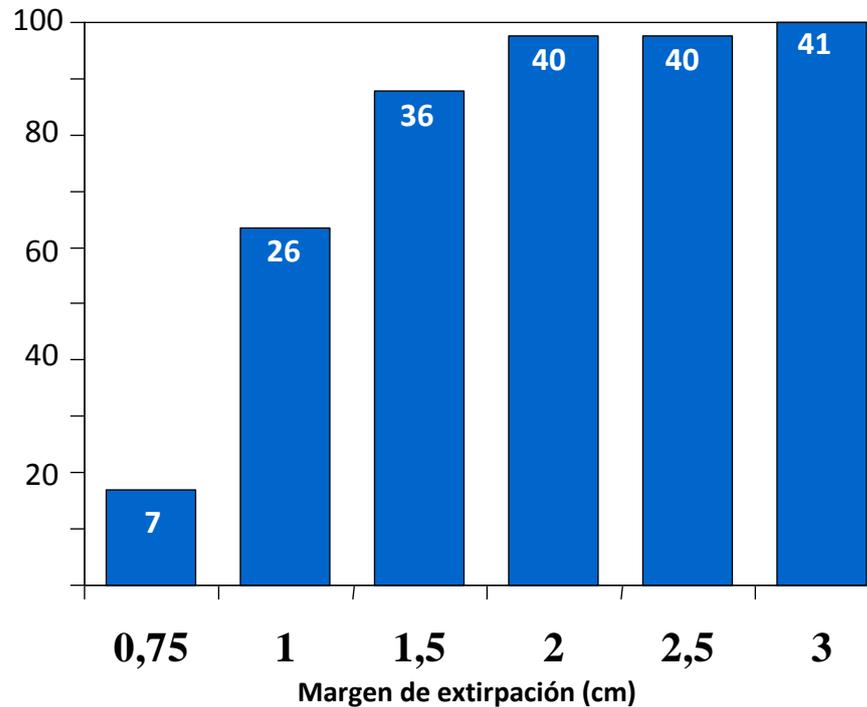


Gráfico 4.- Número, número acumulado y porcentaje acumulado de casos localizados en el tronco en relación al margen mínimo requerido para la extirpación completa.

2.3.2.2.- Margen mínimo requerido en los casos localizados en las extremidades

La tabla 28 y el gráfico 5 muestran el número, el número acumulado y el porcentaje acumulado de casos localizados en las extremidades en relación al margen mínimo requerido para la extirpación completa. Los porcentajes acumulados de casos extirpados completamente fueron muy similares a los observados en los localizados en el tronco, con un 87,5% de los casos extirpados completamente con un margen de 1,5 cm. También es importante observar, al igual que ha sucedido en los casos localizados en el tronco, que no existe gran diferencia en cuanto al porcentaje acumulado de casos extirpados completamente conseguido con 2 cm y con 3 cm de margen (93,7% con 2 cm y 100% con 3 cm)

Margen (cm)	Nº casos	Nº casos acumulado	Porcentaje acumulado
1	10	10	62,5
1,5	4	14	87,5
2	1	15	93,7
2,5	0	15	93,7
3	1	16	100

Tabla 28.- Número, número acumulado y porcentaje acumulado de casos localizados en las extremidades en relación al margen mínimo requerido para la extirpación completa.

Porcentaje acumulado de casos localizados en las extremidades con extirpación completa

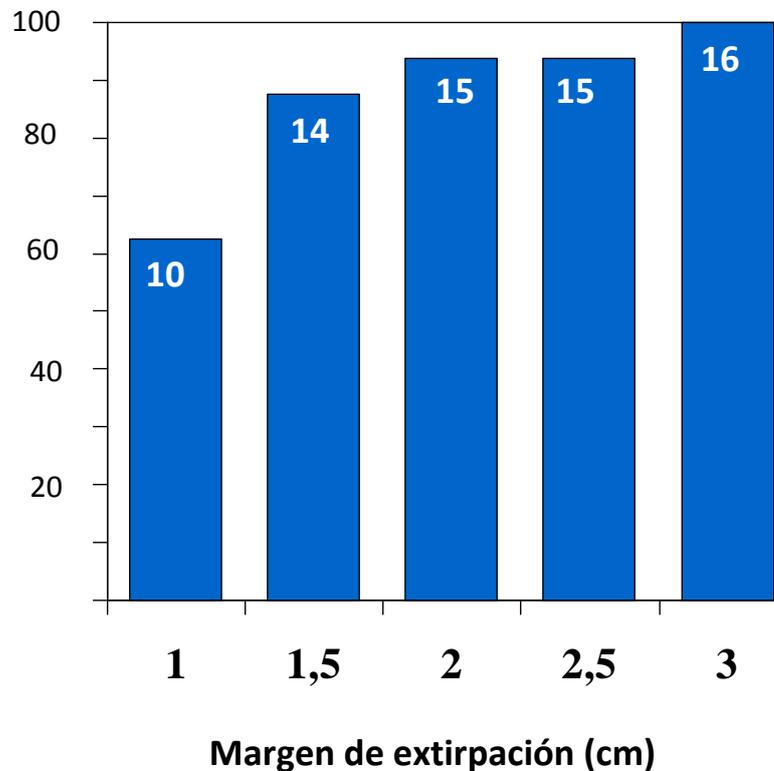


Gráfico 5.- Número, número acumulado y porcentaje acumulado de casos localizados en las extremidades en relación al margen mínimo requerido para la extirpación completa.

2.3.2.3.- Margen mínimo requerido en los casos localizados en la cabeza y el cuello

La tabla 29 y el gráfico 6 muestran el número, el número acumulado y el porcentaje acumulado de casos localizados en la cabeza y el cuello en relación al margen mínimo requerido para la extirpación completa. Tal y como se pudo ver en el análisis estadístico, los tumores localizados en la cabeza y en el cuello precisaron de un mayor margen quirúrgico. A diferencia de los localizados en cualquier otra zona del cuerpo en los que con un margen de 1,5 cm se resolvía un alto porcentaje de casos, para alcanzar un porcentaje similar, el margen debía ser de 2 cm en la cabeza y cuello.

Margen (cm)	Nº casos	Nº casos acumulados	Porcentaje acumulado
0,75	3	3	17,6
1	1	4	23,5
1,5	7	11	64,7
2	4	15	88,2
2,5	0	15	88,2
3	1	16	94,1
3,5	1	17	100

Tabla 29.- Número, número acumulado y porcentaje acumulado de casos localizados en la cabeza y en el cuello en relación al margen mínimo requerido para la extirpación completa.

Porcentaje acumulado de casos localizados en la cabeza y cuello con extirpación completa

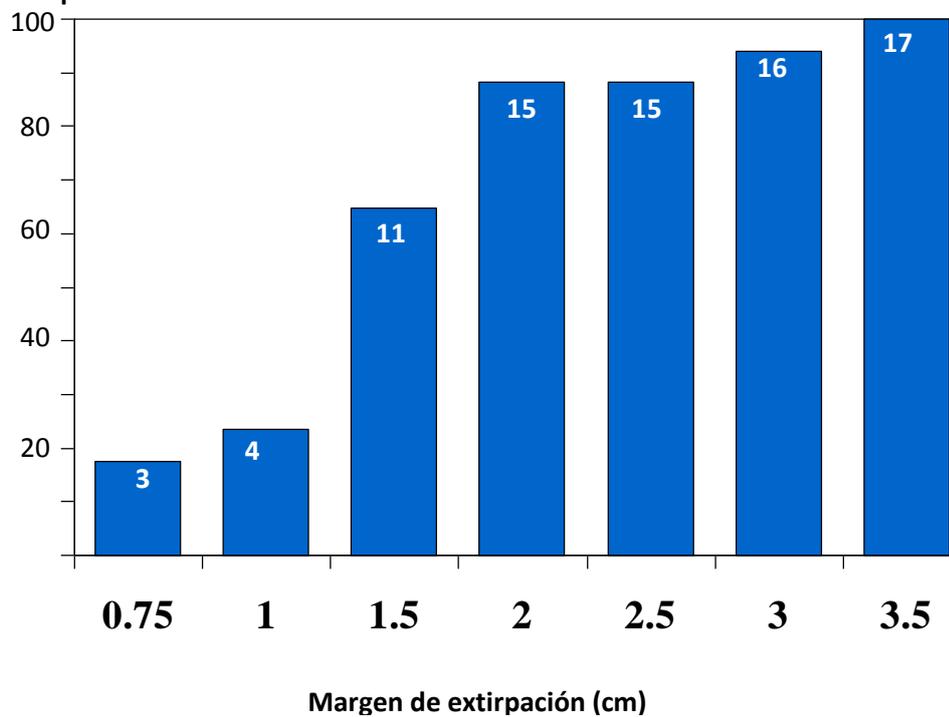


Gráfico 6.- Número, número acumulado y porcentaje acumulado de casos localizados en la cabeza y en el cuello en relación al margen mínimo requerido para la extirpación completa.

2.4.- Análisis de las características de la cirugía de Mohs según el tamaño del tumor

2.4.1.- Número de estadios de cirugía de Mohs según el tamaño del tumor

La tabla 30 muestra la media del número de estadios de CMM en relación al tamaño del tumor. Observamos que a medida que el tamaño del tumor aumentaba, se incrementaba también el número de estadios. El número de estadios de CMM fue significativamente mayor en los DFSP mayores de 5 cm de tamaño.

Tamaño	Media	Desviación típica	Intervalo 95%	P
≤ 2 cm (10 casos)	1,2	0,63	0,74-1,65	0,047
2 -5 cm (41 casos)	1,58	0,74	1,35-1,81	
> 5 cm (23 casos)	2	1,16	1,49-2,5	

Tabla 30.- Número de estadios de CMM según el tamaño tumoral.

Por otra parte encontramos una baja correlación positiva (coeficiente de correlación Rho de Spearman= 0,277), aunque significativa ($p=0,017$) entre el tamaño tumoral y el número de estadios, lo que confirma una tendencia a precisar de un mayor número de estadios aquellos tumores de mayor tamaño.

2.4.2.- Margen mínimo requerido según el tamaño del tumor

La tabla 31 muestra la media del margen mínimo requerido en relación al tamaño del tumor. Al igual que en el número de estadios, el margen mínimo requerido fue mayor a

medida que el tamaño del tumor aumentaba, siendo las diferencias mayores, aunque no significativas, en los tumores ≤ 2 cm de tamaño con respecto al resto de tumores.

Tamaño	Media	Desviación típica	Intervalo 95%	P
≤ 2 cm (10 casos)	1,08	0,61	0,63-1,52	NS (0,291)
2 - 5 cm (41 casos)	1,30	0,52	1,13-1,46	
> 5 cm (23 casos)	1,40	0,52	1,17-1,62	

Tabla 31.- Relación entre el tamaño tumoral y el margen mínimo requerido en cm.
NS: No significativo

También encontramos una baja correlación positiva (coeficiente de correlación Rho de Spearman = 0,246) en este caso sí significativa ($p=0,034$), entre el tamaño tumoral y el margen mínimo requerido, lo que confirma la tendencia a precisar un mayor margen quirúrgico en los tumores de mayor tamaño.

A continuación se va a analizar de manera descriptiva el margen mínimo en cada una de las localizaciones.

2.4.2.1.-Margen mínimo requerido en los tumores de ≤ 2 cm

La tabla 32 y el gráfico 7 muestran el número, el número acumulado y el porcentaje acumulado de tumores de tamaño ≤ 2 cm en relación al margen mínimo requerido para la extirpación completa. De los 10 casos de tamaño inferior o igual a 2 cm, 9 (90%) se resolvieron completamente con un margen de 1 cm.

Margen (cm)	Nº casos	Nº casos acumulados	Porcentaje acumulado
0,75	4	4	40
1	5	9	90
1,5	0	9	90
2	0	9	90
2,5	0	9	90
3	1	10	100

Tabla 32.- Número, número acumulado y porcentaje acumulado de casos ≤ 2 cm de tamaño en relación al margen mínimo requerido para la extirpación completa.

Porcentaje acumulado de casos de ≤ 2 cm de tamaño con extirpación completa

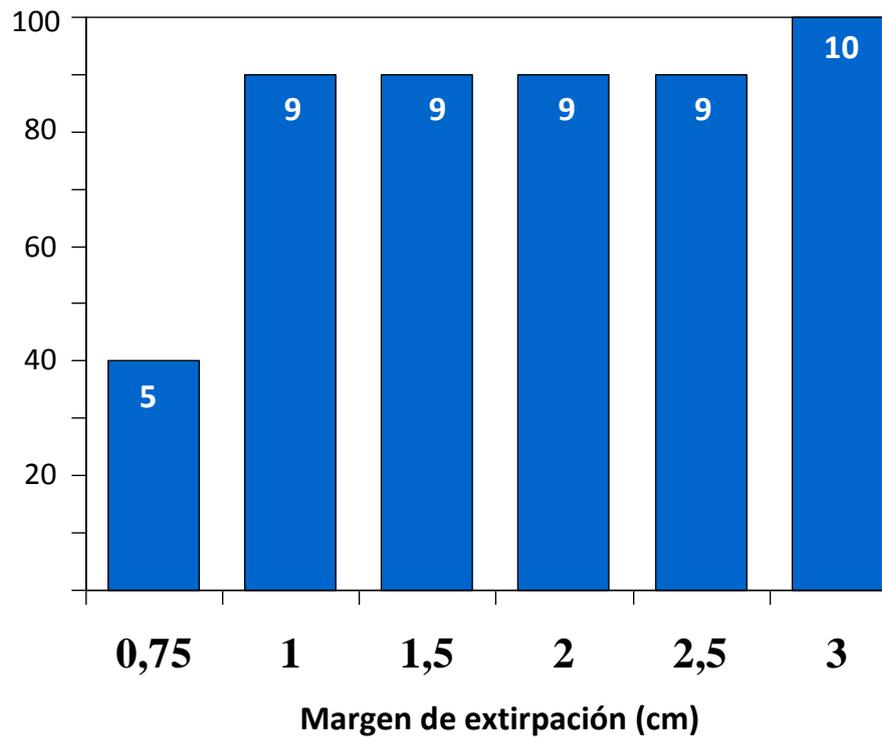


Gráfico 7.- Número, número acumulado y porcentaje acumulado de casos ≤ 2 cm de tamaño en relación al margen mínimo requerido para la extirpación completa.

2.4.2.2.-Margen mínimo requerido en los tumores de 2 a 5 cm.

La tabla 33 y el gráfico 8 muestran el número, el número acumulado y el porcentaje acumulado de tumores de tamaño de 2 a 5 cm en relación al margen mínimo requerido para la extirpación completa. Con un margen quirúrgico de 1 cm se hubieran resuelto completamente poco más de la mitad de los casos. Para extirpar completamente el 95,1% de los DFSP de tamaño de 2 a 5 cm se hubiera requerido de un margen mínimo de 2 cm.

Margen (cm)	Nº casos	Nº casos acumulados	Porcentaje acumulado
0,75	5	5	12,2
1	16	21	51,2
1,5	11	32	78
2	7	39	95,1
2,5	0	39	95,1
3	2	41	100

Tabla 33.- Número, número acumulado y porcentaje acumulado de casos de 2 a 5 cm de tamaño en relación al margen mínimo requerido para la extirpación completa.

Porcentaje acumulado de casos de 2 a 5 cm de tamaño con extirpación completa

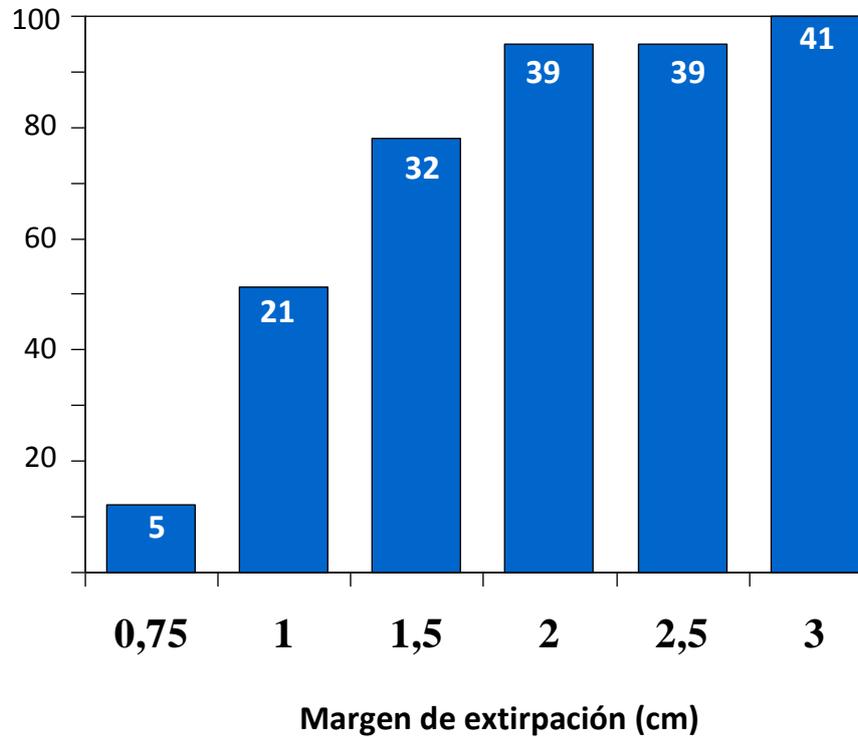


Gráfico 8.- Número, número acumulado y porcentaje acumulado de casos de 2 a 5 cm de tamaño en relación al margen mínimo requerido para la extirpación completa.

2.4.2.3.-Margen mínimo requerido en los tumores de > 5 cm.

La tabla 34 y el gráfico 9 muestran el número, el número acumulado y el porcentaje acumulado de tumores de tamaño > 5 cm en relación al margen mínimo requerido para la extirpación completa. Se pudo ver que el margen mínimo requerido de extirpación era, en general, mayor en los DFSP de más de 5 cm de tamaño.

Margen (cm)	Nº casos	Nº casos acumulados	Porcentaje acumulado
0,75	1	1	4,3
1	9	10	43,4
1,5	10	20	86,9
2	2	22	95,6
2,5	0	22	95,6
3	0	22	95,6
3,5	1	23	100

Tabla 34.- Número, número acumulado y porcentaje acumulado de casos > 5 cm de tamaño en relación al margen mínimo requerido para la extirpación completa.

Porcentaje acumulado de casos de > 5 cm de tamaño con extirpación completa

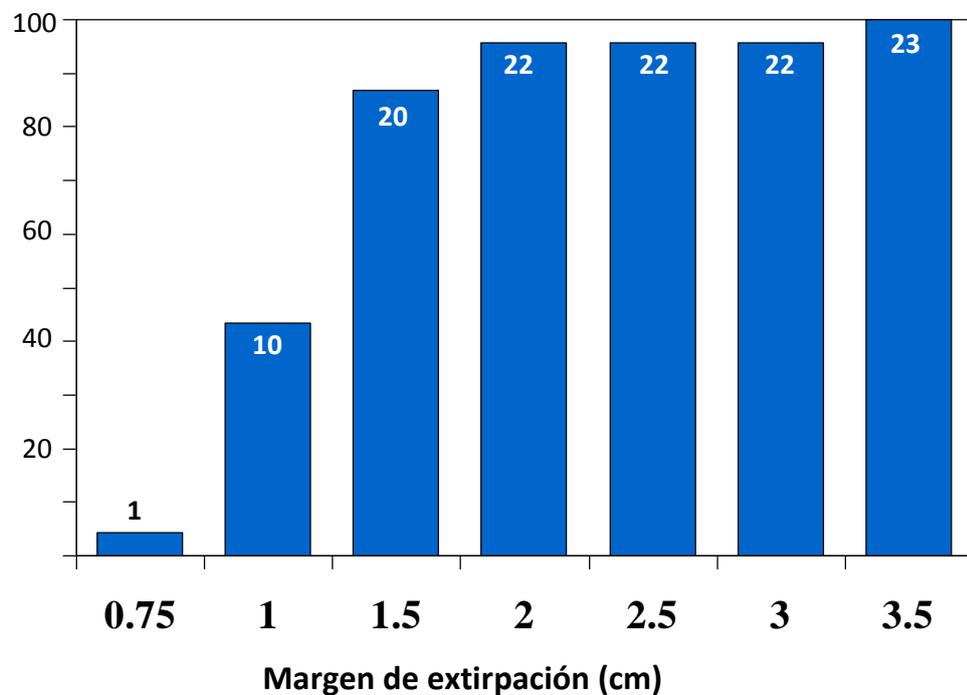


Gráfico 9.- Número, número acumulado y porcentaje acumulado de casos > 5 cm de tamaño en relación al margen mínimo requerido para la extirpación completa.

2.5.- Análisis de las características de cirugía de Mohs según el tiempo de evolución del tumor

2.5.1.- Número de estadios de cirugía de Mohs según el tiempo de evolución del tumor

Se observó que aquellos tumores de más de 60 meses de evolución precisaron una media de estadios mayor que los tumores de menos tiempo de evolución, aunque estas diferencias no fueron estadísticamente significativas (tabla 35).

Tiempo de evolución	Media	Desviación típica	Intervalo 95%	P
≤ 60 meses (31 casos)	1,54	0,76	1,27 -1,83	NS (0,365)
> 60 meses (43 casos)	1,74	1	1,44-2,05	

Tabla 35.- Relación entre la media de estadios de CMM y el tiempo de evolución.
NS: No significativo.

2.5.2.- Margen mínimo requerido según el tiempo de evolución del tumor

También encontramos que los tumores de más de 60 meses de evolución precisaron de un margen quirúrgico mayor que los de menos de 60 meses, aunque, de nuevo, sin significación estadística (tabla 36).

Tiempo de evolución	Media	Desviación típica	Intervalo 95%	P
≤ 60 meses (31 casos)	1,21	0,48	1,04 – 1,40	NS (0,241)
> 60 meses (43 casos)	1,36	0,57	1,19 – 1,54	

Tabla 36.- Relación entre el margen mínimo requerido y el tiempo de evolución.
NS: No significativo.

2.5.3.- Correlación entre el tiempo de evolución y el tamaño del tumor

Encontramos una correlación positiva (coeficiente de correlación Rho de Spearman de 0,372) y significativa ($p=0,001$) entre el tiempo de evolución y el tamaño del tumor. Esto demuestra que existe una tendencia a que los tumores de mayor tamaño son aquellos con mayor tiempo de evolución, sin embargo, esta correlación fue baja, lo que explica que existan tumores grandes con tiempo de evolución bajo y tumores pequeños con gran tiempo de evolución.

2.6.- Diferencia entre el área extirpada con cirugía de Mohs y el área extirpada con cirugía convencional con margen de 2 y 3 cm en los casos primarios

Según muestra previamente la tabla 21, de los 74 casos primarios, 70 hubieran sido extirpados completamente con un margen igual o inferior a 2 cm y 73 casos el margen mínimo fue de 3 cm o menos. En las tablas 37 y 38 se muestran el porcentaje de piel que se ahorró utilizando CMM en lugar de una hipotética CC empleando 2 ó 3 cm de margen respectivamente.

En los 70 casos de nuestra serie, en los que con 2 cm de margen se hubiera extirpado completamente el tumor, el área de piel extirpada con CMM fue menor que la hipotética área de piel extirpada si se hubiera realizado CC con 2 cm de margen. Se ahorró una media de un 49,4% de piel en relación a dicha exéresis convencional.

Media	49,4
Mediana	50
Desv. típica	13,14
Rango	15,5-76
Rango interc.	39,8-58.1

Tabla 37.- Porcentaje de piel ahorrado en relación a 2 cm de margen

En los 73 casos de nuestra serie, en los que con 3 cm de margen se hubiera extirpado completamente el tumor, el área de piel extirpada con CMM fue menor que la hipotética área de piel extirpada si se hubiera realizado CC con 3 cm de margen. La media del porcentaje de piel ahorrado fue de un 67,9% utilizando CMM en lugar de CC con 3 cm de margen.

Media	67,9
Mediana	68,8
Desv. típica	10,18
Rango	42,3-87
Rango interc.	61,1-75,6

Tabla 38.- Porcentaje de piel ahorrado en relación a 3 cm de margen

2.7.- Estudio de los casos extirpados con márgenes positivos

De los 58 casos extirpados con márgenes positivos el hallazgo de restos tumorales tras la CMM fue de la siguiente manera:

-Presencia de restos tumorales: 35 casos (60,3%)

De estos 35 casos, 23 precisaron de un sólo estadio de CMM para su exéresis completa y 12 necesitaron de más de un estadio (10 casos dos estadios, uno 3 estadios y uno 4 estadios)

-Ausencia de restos tumorales: 23 casos (39,7%)

En la tabla 39 se muestra la relación entre las características clínicas y la presencia de restos tumorales en los DFSP extirpados con márgenes positivos. No encontramos relación entre la mayoría de las características del tumor (el sexo, la edad, la localización específica del tumor y el tiempo de evolución) y la probabilidad de encontrar persistencia o restos histológicos de DFSP. La única característica que encontramos relacionada de manera significativa con el hallazgo de restos histológicos

de DFSP fue la localización general del tumor. Aquellos casos localizados en la cabeza y en el cuello mostraron con más frecuencia restos de tumor, y los localizados en las extremidades mayoritariamente no tenían restos histológicos. También encontramos una relación casi significativa entre la afectación de los márgenes laterales y profundos y la mayor frecuencia de encontrar restos tumorales.

Características DFSP	No restos de tumor (23 casos) N (%)	Restos de tumor (35 casos) N (%)	p
Sexo			
-Hombre	9 (40,9)	13 (59,1)	NS (0,54)
-Mujer	14 (38,9)	22 (61,1)	
Edad			
-≤ 40 años	11 (35,5)	20 (64,5)	NS (0,33)
-> 40 años	12 (44,4)	15 (55,6)	
Localización general			
-Tronco	7 (31,8)	15 (68,2)	0,050
-Extremidades	13 (59,1)	9 (40,9)	
-Cabeza y cuello	3 (21,4)	11 (78,6)	
Localización específica			
-Tórax	2 (28,6)	5 (71,4)	NS (0,121)
-Abdomen	2 (28,6)	5 (71,4)	
-Escapular	3 (37,5)	5 (62,5)	
-Lumbar	0	0	
-Miembros proximal	4 (36,4)	7 (63,6)	
-Miembros distal	9 (81,8)	2 (18,2)	
-Cuello	1 (16,7)	5 (83,3)	
-Cara	1 (33,3)	2 (66,7)	
-Cuero cabelludo	1 (20)	4 (80)	
Tiempo de evolución			
-≤ 60 meses	16 (48,5)	17 (51,5)	NS (0,095)
-> 60 meses	7 (28)	18 (72)	
Márgenes afectados (v.n.d. = 9)			
-laterales	5 (55,6)	4 (44,4)	NS (0,052)
-profundo	11 (57,9)	8 (42,1)	
-ambos	6 (28,6)	15 (71,4)	

Tabla 39.- Análisis de la relación entre las características del tumor y la presencia de restos tumorales en los DFSP extirpados con márgenes positivos. NS: no significativo, v.n.d = valor no disponible

La tabla 40 muestra la relación entre las características del tumor y el número de estadios de CMM. Encontramos una relación significativa entre el margen histológico afectado y la probabilidad de precisar de uno o más de un estadio para extirpar definitivamente al tumor mediante CMM. Todos los casos donde el margen quirúrgico afectado era el lateral, se resolvieron con un único estadio. Mientras que si los márgenes

afectados eran los dos (lateral y profundo) se precisó de un único estadio en el 61,9% y de más de un estadio de CMM en el 38,1% de los casos

Características DFSP	Un estadio de CMM (46 casos) N (%)	Más de un estadio CMM (12 casos) N (%)	p
Sexo			NS
-Hombre	17 (77,3)	5 (22,7)	(0,50)
-Mujer	29 (80,6)	7 (19,4)	
Edad			NS
-≤ 40 años	25 (80,6)	6 (19,4)	(0,52)
-> 40 años	21 (77,8)	6 (22,2)	
Localización general			NS
-Tronco	17 (77,3)	5 (22,7)	(0,53)
-Extremidades	19 (86,4)	3 (13,6)	
-Cabeza y cuello	10 (71,4)	4 (28,6)	
Localización específica			NS
-Tórax	5 (71,4)	2 (28,6)	(0,13)
-Abdomen	5 (71,4)	2 (28,6)	
-Escapular	7 (87,5)	1 (12,5)	
-Lumbar	0	0	
-Miembros proximal	8 (72,7)	3 (27,3)	
-Miembros distal	11 (100)	0	
-Cuello	4 (66,7)	2 (33,3)	
-Cara	1 (33,3)	2 (66,7)	
-Cuero cabelludo	5 (100)	0	
Tiempo de evolución			NS
-≤ 60 meses	27 (81,8)	6 (18,2)	0,41
-> 60 meses	19 (76)	6 (24)	
Márgenes afectados (v.n.d. = 9)			0,024
-laterales	9 (100)	0	
-profundo	17 (89,5)	2 (10,5)	
-ambos	13 (61,9)	8 (38,1)	

Tabla 40.- Análisis de la relación entre las características del tumor y el número de estadios de CMM. NS: no significativo, v.n.d = valor no disponible

3.- ESTUDIO DE LOS FACTORES DE AGRESIVIDAD LOCAL

3.1.- Factores que influyen en el crecimiento excéntrico lateral

Se encontraron 9 DFSP con un crecimiento excéntrico lateral definido por la presencia de un trayecto digitiforme microscópico a 2 cm o más del margen clínico lateral del tumor. De estos 9 DFSP, 4 casos correspondían a tumores primarios, 3 a tumores recidivados y 2 a casos extirpados con márgenes positivos.

Tal y como muestra la tabla 41, no encontramos ninguna asociación significativa entre las características clínico-epidemiológicas y el crecimiento excéntrico del tumor.

Características epidemiológicas y clínicas	Crecimiento excéntrico				P
	Ausente		Presente		
	n	(%)	n	(%)	
Sexo (N° 74)					
-Hombre	31	96,9	1	3,1	NS (0,449)
-Mujer	39	92,9	3	7,1	
Edad (N°74)					
-≤ 40 años	31	93,9	2	6,1	NS (0,823)
-> 40 años	39	95,1	2	4,9	
Tiempo de evolución (N°74)					
-≤ 60 meses	30	96,8	1	3,2	NS (0,481)
-> 60 meses	40	93	3	7	
Antecedente de traumatismo (N°74)					
-No	52	92,9	4	7,1	NS (0,244)
-Sí	18	100	0	0	
Localización general (N°74)					
-Tronco	40	97,6	1	2,4	NS (0,355)
-Extremidades	15	93,8	1	6,3	
-Cabeza y cuello	15	88,2	2	11,8	
Localización específica (N°74)					
-Tórax	19	100	0	0	NS (0,596)
-Abdomen	7	100	0	0	
-Escapular	8	88,9	1	11,1	
-Lumbar	6	100	0	0	
-Miembros proximal	15	93,8	1	6,3	
-Miembros distal	0	0	0	0	
-Cuello	4	80	1	20	
-Cara	7	87,5	1	12,5	
-Cuero cabelludo	4	100	0	0	
Tamaño tumoral (N°74)					
-≤ 2 cm	9	90	1	10	NS (0,784)
-2,01 - 5 cm	39	95,1	2	4,9	
-> 5 cm	22	95,7	1	4,3	
Infiltración clínica (N°74)					
-No infiltrado en profundidad	48	94,1	3	5,9	NS (0,787)
-Infiltrado en profundidad	22	95,7	1	4,3	
Forma clínica (N°74)					
-Tumor con nódulos protuberantes	23	95,8	1	4,2	NS (0,877)
-Placa infiltrada	34	94,4	2	5,6	
-Atrófico	7	87,5	1	12,5	
Área tumoral en cm² (N°74)					
-≤ 9 cm ²	38	92,7	3	7,3	NS (0,418)
-> 9 cm ²	32	97	1	3	

Tabla 41.- Relación entre las características clínico-epidemiológicas y el crecimiento excéntrico del DFSP. NS: No significativo.

Resultados

La tabla 42 muestra la relación entre las características histológicas y el crecimiento excéntrico del tumor. No encontramos ninguna asociación significativa entre las características histológicas del tumor y el crecimiento excéntrico en el DFSP.

Características histológicas	Crecimiento excéntrico				P
	Ausente		Presente		
	n	%	n	%	
Patrón histológico predominante (N° 73)					
-Esteriforme	49	94,2	3	5,8	NS (0,791)
-Rueda de carro	9	90	1	10	
-Sabana	10	100	0	0	
-Fascicular	1	100	0	0	
Forma de infiltrar TCS (N° 73)					
-Panal de abejas	34	91,9	3	8,1	NS (0,709)
-Digitiforme	20	95,2	1	4,8	
-Bandas paralelas	8	100	0	0	
-Compresivo	7	100	0	0	
Densidad celular (N° 73)					
-Moderada	36	94,7	2	5,3	NS (0,709)
-Alta	25	96,2	1	3,8	
-Intensa	8	88,9	1	11,1	
Tipo celular predominante (N° 73)					
-Fusocelular	68	95,8	3	4,2	NS (0,107)
-Epiteliode	1	50	1	50	
Pleomorfismo celular (N° 73)					
-Ausente	4	100	0	0	NS (0,184)
-Leve	43	95,6	2	4,4	
-Moderado	20	95,2	1	4,8	
-Intenso	2	66,7	1	33,3	
Numero de mitosis (N° 73)					
-≤ 1 mitosis	39	97,5	1	2,5	NS (0,218)
-> 1 mitosis	30	90,9	3	9,1	
Áreas de fibrosarcoma (N° 73)					
- No	64	95,5	3	4,5	NS (0,209)
- Sí	5	83,3	1	16,7	
Áreas histológicas (N° 73)					
-Pigmentada o Tumor de Bednar	5	100	0	0	NS (0,346)
-Fibroblastoma de céls gigantes	1	100	0	0	
-Mixoide	9	100	0	0	
-Mioide	2	66,7	1	33,3	
-Esclerosante	11	91,7	1	8,3	

Tabla 42.- Relación entre las características histológicas y el crecimiento excéntrico del DFSP.
NS: No significativo.

Tampoco encontramos ninguna asociación significativa entre las características IHQ estudiadas y el crecimiento excéntrico en el DFSP (Tabla 43)

Tinción IHQ	Crecimiento excéntrico				P
	Ausente		Presente		
	n	%	n	%	
CD 34 (Nº71)					
-Negativa	0	0	0	0	NS (0,822)
-5-30% céls.	4	100	0	0	
-30-60% céls.	2	100	0	0	
->60% céls.	61	93,8	4	6,2	
CD 34 (Nº71)					
-Negativa	0	0	0	0	NS (0,777)
-Baja int.	7	100	0	0	
-Moderada int.	33	94,3	2	5,7	
-Alta int.	27	93,1	2	6,9	
Nestina (Nº71)					
-Negativa	1	100	0	0	NS (0,959)
-5-30% céls.	3	100	0	0	
-30-60% céls.	19	95	1	5	
->60% céls.	44	93,6	3	6,4	
Nestina (Nº71)					
-Negativa	1	100	0	0	NS (0,701)
-Baja int.	15	100	0	0	
-Moderada int.	17	94,4	1	5,6	
-Alta int.	34	91,9	3	8,1	

Tabla 43.- Relación entre las características inmunohistoquímicas y el crecimiento excéntrico del DFSP. NS: No significativo

Tampoco se encontró relación entre la presencia del gen de fusión COL1A1-PDGFB y el crecimiento excéntrico (tabla 44).

	Crecimiento excéntrico				P
	Ausente		Presente		
	n	%	n	%	
Ausencia gen de fusión COL1A1-PDGFB	10	83,3	2	16,7	NS (0,301)
Presencia gen de fusión COL1A1-PDGFB	29	93,5	2	6,5	

Tabla 44.- Relación entre la presencia de la translocación COL1A1-PDGFB y el crecimiento excéntrico del DFSP. NS: No significativo

Al no encontrar ninguna asociación significativa entre las características clínicas, epidemiológicas, histológicas, IHQ y de biología molecular del tumor y el crecimiento excéntrico lateral del DFSP no fue pertinente el estudio estadístico multivariado.

3.2.- Factores que influyen en la infiltración de la fascia o de la galea aponeurótica

Se encontraron 58 casos en toda la serie que infiltraron o sobrepasaron la fascia muscular o la galea aponeurótica. De estos, 37 correspondían a casos primarios, 10 a recidivas y 11 eran tumores extirpados con márgenes positivos.

La tabla 45 muestra la distribución de las características clínico-epidemiológicas según la afectación de la fascia muscular o la galea aponeurótica en los casos primarios.

Las características que se asociaron significativamente con la afectación de la fascia fueron el sexo masculino, la localización del tumor en la cabeza o en el cuello, el tamaño tumoral (diámetro mayor > 5 cm y superficie > 9 cm²), el antecedente de traumatismo previo y la infiltración clínica. De ellas, tras el test de corrección de Bonferroni, sólo la localización general y específica, el tamaño tumoral y la infiltración clínica mantuvieron la significación estadística.

Características epidemiológicas y clínicas	Invasión fascia/galea				P	Pc
	Ausente		Presente			
	n	(%)	n	(%)		
Sexo (N° 74)						
-Hombre	10	31,3	22	68,8	0,005	0,115
-Mujer	27	64,3	15	35,7		
Edad (N° 74)						
-≤ 40 años	20	60,6	13	39,4	NS (0,102)	NS
-> 40 años	17	41,5	24	58,5		
Tiempo de evolución (N° 74)						
-≤ 60 meses	17	54,8	14	45,5	NS (0,480)	NS
-> 60 meses	20	46,5	23	53,5		
Antecedente traumático (N° 74)						
-No	32	57,1	24	42,9	0,030	0,69
-Sí	5	27,8	13	72,2		
Localización general (N° 74)						
-Tronco	26	63,4	15	36,6	0,0001	0,002
-Extremidades	11	68,7	5	31,3		
-Cabeza y cuello	0	0	17	100		
Localización específica (N° 74)						
-Tórax	6	31,6	13	68,4	0,0001	0,002
-Abdomen	7	100	0	0		
-Escapular	7	77,8	2	22,2		
-Lumbar	6	100	0	0		
-Miembros proximal	11	68,8	5	31,3		
-Miembros distal	0	0	0	0		
-Cuello	0	0	5	100		
-Cara	0	0	8	100		
-Cuero cabelludo	0	0	4	100		
Tamaño tumoral (N°74)						
-≤ 2 cm	10	100	0	0	0,0001	0,002
-2,01 - 5 cm	21	51,2	20	48,8		
-> 5 cm	6	26,1	17	73,9		
Infiltración clínica (N°74)						
-No infiltrado en profundidad	35	68,6	16	31,4	0,0001	0,002
-Infiltrado en profundidad	2	8,7	21	91,3		
Forma clínica (N°74)						
-Tumor con nódulos protuberantes	9	37,5	15	62,5	NS (0,380)	NS
-Placa infiltrada	21	58,3	15	41,7		
-Atrófico	5	62,5	3	37,5		
Área tumoral en cm² (N°74)						
-≤9 cm ²	26	63,4	15	36,6	0,010	0,23
->9 cm ²	11	33,3	22	66,7		

Tabla 45.- Asociación entre las características clínico-epidemiológicas y la afectación de la fascia muscular o la galea aponeurótica en los casos primarios. NS: No significativo. Pc: P corregida.

En cuanto a la relación entre las características histológicas y la infiltración en profundidad (tabla 46), encontramos que el patrón histológico en sábana, un alto grado de pleomorfismo celular y la presencia de más de una mitosis se asoció

Resultados

significativamente con la afectación de la fascia muscular o de la galea aponeurótica.

Sin embargo, al corregir la p, ninguna de las variables alcanzó significación estadística.

Características histológicas	Invasión de la fascia				P	pc
	Ausente		Presente			
	n	%	n	%		
Patrón histológico predominante (N° 73)					0,029	0,667
-Esteriforme	30	57,7	22	42,3		
-Rueda de carro	4	40	6	60		
-Sabana	1	10	9	90		
-Fascicular	1	100	0	0		
Forma de infiltrar TCS (N° 73)					NS (0,112)	NS
-Panal de abejas	22	59,5	15	40,5		
-Digitiforme	10	47,6	11	52,4		
-Bandas paralelas	1	12,5	7	87,5		
-Compresivo	3	42,9	4	57,1		
Densidad celular (N° 73)					NS (0,279)	NS
-Moderada	22	57,9	16	42,1		
-Alta	11	42,3	15	57,7		
-Intensa	3	33,3	6	66,7		
Tipo celular predominante (N° 73)					NS (0,157)	NS
-Fusocelular	36	50,7	35	49,3		
-Epiteliode	0	0	2	100		
Pleomorfismo celular (N° 73)					0,029	0,667
-Ausente	1	25	3	75		
-Leve	28	62,2	17	37,8		
-Moderado	7	33,3	14	66,7		
-Intenso	0	0	3	100		
Numero de mitosis (N° 73)					0,013	0,299
-≤1 mitosis	25	62,5	15	37,5		
->1 mitosis	11	33,3	22	66,7		
Áreas de fibrosarcoma (N° 73)					NS (0,095)	NS
- No	35	52,2	32	47,8		
- Sí	1	16,7	5	83,3		
Áreas histológicas (N° 73)					NS (0,567)	NS
-Pigmentada o Tumor de Bednar	3	60	2	40		
-Fibroblastoma de céls gigantes	0	0	1	100		
-Mixoide	3	33,3	6	66,7		
-Mioide	1	33,3	2	66,7		
-Esclerosante	8	66,7	4	33,3		

Tabla 46.- Asociación entre las características histológicas y la afectación de la fascia muscular o la galea aponeurótica en los casos primarios. NS: No significativo. Pc: P corregida.

También encontramos una asociación estadísticamente significativa entre la mayor intensidad de inmunotinción con nestina y la invasión de la fascia muscular o de la

galea aponeurótica, aunque tras la corrección de la p, la significación estadística se perdió (tabla 47).

Tinción IHQ	Invasión de la fascia				P	Pc
	Ausente		Presente			
	n	%	n	%		
CD 34 (Nº71)						
-Negativa	0	0	0	0	NS (0,368)	NS
-5-30% céls.	2	50	2	50		
-30-60% céls.	0	0	2	100		
->60% céls.	33	50,8	32	49,2		
CD 34 (Nº71)						
-Negativa	0	0	0	0	NS (0,303)	NS
-Baja int.	4	57,1	3	42,9		
-Moderada int.	14	40	21	60		
-Alta int.	17	58,6	12	41,4		
Nestina (Nº71)						
-Negativa	0	0	1	100	NS (0,120)	NS
-5-30% céls.	3	100	0	0		
-30-60% céls.	12	60	8	40		
->60% céls.	20	42,6	27	57,4		
Nestina (Nº71)						
-Negativa	0	0	1	100	0,035	0,805
-Baja int.	12	80	3	20		
-Moderada int.	9	50	9	50		
-Alta int.	14	37,8	23	62,2		

Tabla 47.- Asociación entre las características inmunohistoquímicas y la afectación de la fascia muscular o la galea aponeurótica. NS: No significativo. Pc: P corregida.

No encontramos relación entre la presencia del gen de fusión COL1A1-PDGFB y la infiltración de la fascia muscular o de la galea aponeurótica (tabla 48).

	Infiltración de la fascia/galea				p
	Ausente		Presente		
	n	%	n	%	
Ausencia gen de fusión COL1A1-PDGFB	5	41,7	7	58,3	NS (0,987)
Presencia gen de fusión COL1A1-PDGFB	13	41,9	18	58,1	

Tabla 48.- Asociación entre la presencia del gen de fusión COL1A1-PDGFB y la afectación de la fascia muscular o la galea aponeurótica en los casos primarios. NS: No significativo. Pc: P corregida.

Puesto que todos los casos de DFSP localizados en la cabeza y en el cuello alcanzaron la fascia muscular y no existió ningún caso donde el tumor se limitara al TCS en estas

localizaciones, necesariamente se tuvo que excluir a esta característica del análisis multivariado. Por lo tanto, la localización tumoral es una de las características más estrechamente relacionada con la probabilidad de que el tumor infiltre la fascia muscular, siendo la cabeza y el cuello las localizaciones más comprometidas.

Al introducir o retirar variables en el análisis de regresión logística, de acuerdo con los criterios anteriormente explicados, se llegó a la mayor sensibilidad y especificidad, para el cálculo de la infiltración de la fascia, incluyendo en la fórmula el sexo, la infiltración clínica a la palpación, el número de mitosis, la edad y la intensidad de la expresión de nestina según muestra la tabla 49.

Variable	O.R	P	Intervalo de confianza 95%	B
Sexo varón	4,2	0,033	1,1 – 15,9	1,441
Infiltración	16,6	0,001	3,1 – 89,4	2,81
> 1 mitosis	3,7	0,048	1 – 13,9	1,321
Edad > 40 años	3	0,112	0,8 – 11,5	1,2
Intensidad alta de nestina	5	0,075	0,8 – 29,6	1,621

Tabla 49.- Variables relacionadas con la infiltración de la fascia muscular o de la galea aponeurótica tras el análisis multivariado. O.R: odds ratio; B: constante a aplicar en cada variable.

De tal modo que la fórmula para calcular la probabilidad de que un DFSP haya infiltrado la fascia muscular alcanzaría una mayor sensibilidad de la siguiente manera:

$$P \text{ invadir fascia} = \frac{1}{1 + e^{[3,88 - (1,441 \times \text{sexo}) - (2,81 \times \text{infiltración}) - (1,321 \times \text{mitosis}) - (1,2 \times \text{edad}) - (1,612 \times \text{nestina}]}}$$

Aplicando el valor 1 ó 0 en la fórmula según el siguiente cuadro:

	1	0
Sexo	Hombre	Mujer
Infiltración	Presente	Ausente
Mitosis	>1	≤ 1
Edad	> 40 años	≤ 40 años
Intensidad de Nestina	Alta	Baja

Con esta fórmula se consiguió incrementar la sensibilidad al 78% (intervalo de confianza 95%, 64 – 91), con una especificidad del 74% (intervalo de confianza 95%, 60 – 89), VPP del 76% (intervalo de confianza 95%, 62 – 90) y un VPN del 76% (intervalo de confianza 95%, 62 – 91).

3.3.- Comparación de los factores pronósticos entre los DFSP primarios y los DFSP recidivados

No encontramos ninguna diferencia significativa en cuanto a la mayor incidencia de las características relacionadas con una mayor agresividad local entre los DFSP primarios y recidivados (tabla 50). El patrón histológico fascicular, relacionado habitualmente con una mayor agresividad del DFSP, se encontró más frecuentemente asociado a los DFSP recidivados que a los primarios (13,6 en recidivados frente a 1,4 en los primarios) pero sin alcanzar, por poco, la significación estadística.

Características DFSP	Primarios		Recidivados		P
	n	%	n	%	
Sexo					
-Hombre	32	43,2	9	39,1	NS (0,812)
-Mujer	42	56,8	14	60,9	
Antecedente traumático					
-No	56	75,7	20	87	NS (0,198)
-Sí	18	24,3	3	13	
Localización general					
-Tronco	41	55,4	11	47,8	NS (0,076)
-Extremidades	16	21,6	10	43,5	
-Cabeza y cuello	17	23	2	8,7	
Tamaño tumoral					
-< 2 cm	10	13,5	7	31,8	NS (0,140)
-2,01 - 5 cm	41	55,4	10	45,5	
-> 5 cm	23	31,1	5	22,7	
Patrón histológico predominante					
-Esteriforme	52	71,2	13	59,1	NS (0,074)
-Rueda de carro	10	13,7	2	9,1	
-Sabana	10	13,7	4	18,2	
-Fascicular	1	1,4	3	13,6	
Pleomorfismo celular					
-Ausente	4	5,5	1	4,5	NS (0,750)
-Leve	45	61,6	11	50	
-Moderado	21	28,8	9	40,9	
-Intenso	3	4,1	1	4,5	
Numero de mitosis					
-< 1 mitosis	40	54,8	11	50	NS (0,808)
-> 1 mitosis	33	45,2	11	50	
Densidad celular					
-Moderada	38	52,1	13	59,1	NS (0,768)
-Alta	26	35,6	6	27,3	
-Intensa	9	12,3	3	13,6	
Tipo celular predominante					
-Fusocelular	71	97,3	20	90,9	NS (0,228)
-Epiteliode	2	2,7	2	9,1	
Áreas de fibrosarcoma					
- No	67	91,8	17	77,3	NS (0,120)
- Sí	6	8,2	5	22,7	
Nestina					
-Negativa	1	1,4	0	0	NS (0,522)
-Baja int.	15	21,1	8	34,8	
-Moderada int.	18	25,4	6	26,1	
-Alta int.	37	52,1	9	39,1	
Crecimiento excéntrico					
- No	70	94,6	20	87	NS (0,351)
- Sí	4	5,4	3	13	
Invasión de fascia					
- No	37	50	13	56,5	NS (0,380)
- Sí	37	50	10	43,5	

Tabla 50.- Distribución de las características asociadas a una mayor agresividad local entre los DFSP primarios y recidivados. NS: No significativo.

3.4- Estudio de la presencia de áreas fibrosarcomatosas como factor pronóstico.

La tabla 51 muestra las características de los casos con áreas FS. Encontramos 14 DFSP con áreas FS, de los que 5 eran casos recidivados. Llamó la atención que la edad de 12 de los 14 pacientes fue inferior a la media encontrada en toda la serie (41,7 años). No se observó una tendencia a que estos tumores con áreas FS fueran, de manera homogénea, ni más grandes ni con más tiempo de evolución que el resto de la serie. Sí observamos que estos casos predominaron en hombres (10 hombres y 4 mujeres) y que tuvieron, en general, una mayor dificultad quirúrgica, puesto que la mayoría precisó mayor margen quirúrgico que la media del resto de la serie (1,2 cm), también precisaron de mayor número de estadios que el resto de la serie (1,5 estadios) y que 13 de los 14 casos invadieron o sobrepasaron la fascia muscular. Como se ha comentado previamente en el apartado específico de los resultados IHQ, las áreas FS perdieron en todos los casos la expresión del CD 34 mientras que la de nestina se mantenía inalterada en relación al resto del tumor.

De los 103 casos de la serie estudiados histológicamente, se presentaron 2 recidivas, una correspondía a un tumor con áreas FS, lo que supondría un 7,4% de los casos de DFSP-FS y el otro no presentaba áreas FS, lo que supone el 1,12% de los casos convencionales. Sin embargo, el periodo de seguimiento de los 14 casos de DFSP-FS fue mucho mayor que el de la serie (mediana de seguimiento de 84,3 meses en los DFSP-FS y 57,4 meses en la serie completa).

N° caso	Tipo de tumor	Sexo	Edad (años)	Tño. (cm)	T° evol. (meses)	Localización	Marg. req. (cm)	N° estd.	Nivel invasión	CD34 zona FS	Nest. zona FS
2	Primario	H	58	6	420	Tronco	1,5	2	Músculo	-	+
11	Primario	H	48	2,5	72	Cabeza o cuello	3	3	Músculo	-	+
48	Primario	H	37	5,5	120	Tronco	1	1	TCS	-	+
65	Primario	M	14	4	24	Cabeza o cuello	2	4	Periostio	-	+
76	Recidiv.	H	23	5	48	Tronco	1	2	Músculo	-	+
78	Extirp márg. +	H	39	--	72	Extremidades	1	2	Fascia	-	+
79	Recidiv.	H	32	14	180	Tronco	3	3	Músculo	-	+
97	Recidiv.	H	39	3	240	Tronco	2,25	2	Músculo	-	+
108	Extirp márg. +	H	34	--	180	Cabeza o cuello	2,5	4	Músculo	-	+
115	Recidiv.	H	37	6	120	Extremidades	1	2	Músculo	-	+
120	Recidiv.	M	37	9	312	Tronco	1,75	3	Músculo	-	+
121	Primario	M	40	3	48	Tronco	1	1	Músculo	-	+
139	Primario	H	38	3,5	36	Cabeza o cuello	1,5	3	Músculo	-	+
144	Extirp márg. +	M	38	--	60	Cabeza o cuello	2	3	Músculo	-	+

Tabla 51.- Características de los DFSP con áreas fibrosarcomatosas. H: Hombre; M: Mujer; Tño: Tamaño; T°evol: Tiempo de evolución; Marg.req: Margen requerido; N° estd: Número de estadios; FS: Fibrosarcomatosa; Nest: Nestina.

3.5- Estudio de la tinción inmunohistoquímica nestina como factor pronóstico.

No se encontró ninguna asociación significativa entre la expresión general de CD 34 y ninguno de los criterios de agresividad local (crecimiento excéntrico o infiltración en profundidad) ni en la serie completa, ni específicamente en los casos primarios ni recidivados.

En cuanto a la expresión de nestina, no se encontró asociación entre la intensa expresión general de nestina y el crecimiento excéntrico del tumor en la serie completa, ni específicamente en los casos primarios ni recidivados.

Sí se encontró relación significativa entre la intensa expresión general de nestina y la infiltración en profundidad tanto en la serie completa como en los casos primarios como en los recidivados. (Tablas 52, 53 y 54)

Expresión general de nestina intensa (N°= 127)	Infiltración de la fascia/galea				p
	Ausente		Presente		
	n	%	n	%	
Ausente	41	69,5	18	30,5	0,007
Presente	31	45,6	37	54,4	

Tabla 52.- Relación entre la alta expresión general de nestina y la infiltración en profundidad. Serie completa.

Expresión general de nestina intensa en primarios (N°= 71)	Infiltración de la fascia/galea				p
	Ausente		Presente		
	n	%	n	%	
Ausente	18	78,3	5	21,7	0,001
Presente	17	35,4	31	64,6	

Tabla 53.- Relación entre la alta expresión general de nestina y la infiltración en profundidad. Casos primarios.

Expresión general de nestina intensa en recidivados (N°=23)	Infiltración de la fascia/galea				p
	Ausente		Presente		
	n	%	n	%	
Ausente	10	76,9	3	23,1	0,024
Presente	3	30	7	70	

Tabla 54.- Relación entre la alta expresión general de nestina y la infiltración en profundidad. Casos recidivados.

En cuanto a los resultados de la prueba de correlación Rho de Spearman para las dos tinciones IHQ con los criterios de agresividad local, no se encontró ninguna correlación significativa entre la expresión general de CD 34 y ninguno de los dos criterios de agresividad local ni en la serie completa ni en los casos primarios ni recidivados.

En cambio, sí se encontró una correlación positiva, estadísticamente significativa, aunque baja, entre la expresión general de nestina y la afectación de la fascia muscular en la serie completa y en los casos primarios. En el caso de los recidivados dicha correlación fue positiva y baja aunque no significativa. (Tablas 55, 56 y 57)

Rho de Spearman	Expresión general de nestina	p
Crecimiento excéntrico	0,034	0,707
Invasión de fascia	0,267	0,002

Tabla 55.- Correlación Rho de Spearman entre los criterios de agresividad local y la expresión general de nestina en la serie completa

Rho de Spearman	Expresión general de nestina	p
Crecimiento excéntrico	0,142	0,236
Invasión de fascia	0,279	0,019

Tabla 56.- Correlación Rho de Spearman entre los criterios de agresividad local y la expresión general de nestina en los casos primarios.

Rho de Spearman	Intensidad nestina	p
Crecimiento excéntrico	0,030	0,892
Invasión de fascia	0,352	0,099

Tabla 57.- Correlación Rho de Spearman entre los criterios de agresividad local y la expresión general de nestina en los casos recidivados.

4.- RESULTADOS DEL ESTUDIO DE LA UTILIDAD DE LA RESONANCIA MAGNÉTICA

Fueron incluidos en esta parte de la tesis un total de 64 DFSP, 38 casos primarios, 9 eran tumores recidivados y 17 eran DFSP extirpados con márgenes positivos.

4.1.-Utilidad de la resonancia magnética en los DFSP primarios

La tabla 58 muestra las características clínicas, las características de la RM y de la CMM de los 38 casos primarios. De los 38 casos de DFSP primarios, en 33 casos el tamaño proporcionado por la imagen de RM fue menor que el tamaño del tumor medido clínicamente. En 3 casos el tamaño del tumor coincidió en la medición clínica y en la imagen de RM. En 2 casos, el tamaño proporcionado por la RM superó al tamaño clínico. En todos los casos el tamaño del defecto creado tras la CMM fue mayor que el tamaño tumoral proporcionado por la RM.

Nº Caso	Localización	Infiltr. Clínica	Tamaño clínico (cm)	Tamaño RM (cm)	Tamaño defecto (cm)	Nivel invasión RM	Nivel invasión histológico
2	Tórax	Sí	6x3	6x3	9x6	Fascia	Músculo
4	Lumbar	No	6,5x4	5x2,5	8,5x6	TCS	TCS
7	Clavicular	Sí	2,5x2	2,7x1,5	5,5x4	Fascia	Músculo
11	Cuello	Sí	2,5x2	1,7x1,7	7,5x5	Fascia	Músculo
15	Escapular	No	6x5	6x3,8	8x7	Fascia	Fascia
16	Supraclavicular	Sí	7x5,5	2,6x1,8	8x4,5	TCS	Músculo
20	Tórax	Sí	8x3,5	7,5x3	11x6	TCS	TCS
23	Escapular	No	2x2	2x2	4x4	TCS	TCS
25	Hombro	Sí	4,5x4	4x2,3	7,5x7,5	Fascia	Fascia
29	Hombro	Sí	12x6	7,8x3,9	12x7	Fascia	Músculo
30	Brazo	Sí	6x5,5	3,7x2,7	8x8	TCS	Músculo
31	Muslo	No	3x2	3,3x3,3	5x4	TCS	TCS
33	Tórax	Sí	5,5x3,5	3,9x3,1	8,5x6	Fascia	Músculo
40	Frente	No	4x3	3x2	5,5x5	TCS	Músculo
44	Supraclavicular	Sí	4x3,5	3,1x1,2	7x4	Fascia	Músculo
47	Hombro	No	5x4	4,2x3,8	8x7	TCS	TCS
48	Lumbar	No	5,5x3,5	4,8x3,2	7,5x5,5	TCS	TCS
128	Interescapular	No	5x4	3,8x3	6,5x5	Fascia	Fascia
129	Inguinal	No	5,5x3	3,5x3,5	7x5	TCS	TCS
138	Hombro	No	4,5x3	3,5x2,7	6,5x5	TCS	TCS
143	Cuero cabelludo	Sí	8,5x6	5,7x5,7	12x8	TCS	Fascia
149	Frente	No	5,5x2,5	5x2,8	12x5,5	TCS	Periostio
150	Hombro	No	3,5x1,5	2x0,7	5,5x5	TCS	Fascia
161	Lumbar	No	1,8x1,5	1,7x1,2	4x3,5	TCS	TCS
166	Interescapular	No	6,5x4	3x0,8	9x6,5	TCS	TCS
170	Escapular	No	5x2,5	4,6x4,2	7x4,5	TCS	TCS
172	Tórax	No	6x3,5	3,7x3,7	10x5	Fascia	Fascia
173	Subescapular	No	1,5x1	3,1x1,7	5x4,5	TCS	TCS
175	Cuero cabelludo	No	5x3,5	1x1	7,5x5	TCS	Periostio
177	Supraclavicular	No	5x3,5	3,2x3,1	7x5,5	Músculo	Fascia
178	Sien	Sí	5x4	4x4	6,5x5	Fascia	Fascia
179	Infraclavicular	No	8,8x5,5	6x3,9	10,8x7,5	Fascia	Músculo
180	Lumbar	No	3x2	2,6x1,8	5x4	Fascia	TCS
181	Muslo	No	5x4	4x4	7x7	TCS	TCS
186	Mejilla	Sí	6x4	3,8x3,4	8x6	Músculo	Músculo
187	Infraclavicular	No	3,5x3	0,7x0,7	5,5x4	TCS	TCS
194	Infraclavicular	No	5x2,5	4,5x3,7	8,5x6	Fascia	Músculo
197	Parpado inferior	No	3,5x2	2,7x2,7	5,5x4	TCS	Músculo

Tabla 58.- Casos primarios estudiados mediante resonancia magnética. Infiltr. Clínica: Infiltración clínica;

La tabla 59 muestra los resultados de la exploración clínica mediante palpación y de la RM como métodos para detectar la infiltración en profundidad en los DFSP primarios. El coeficiente de correlación Rho de Spearman entre la palpación clínica y la infiltración histológica fue de 0,46 ($p=0,003$). El coeficiente de correlación Rho de Spearman entre la imagen de la RM y el nivel de infiltración histológico fue de 0,58 ($p=0,00001$).

Tabla 59.- Resultados de DFSP primarios

Método diagnóstico	FN	FP	VN	VP	Sensibilidad*	Especificidad*	VVP*	VPN*
Palpación clínica	11	1	14	12	52 (32-73)	93 (81-106)	92 (78-107)	56 (37-75)
Resonancia magnética	8	1	14	15	65 (46-85)	93 (81-106)	94 (82-106)	64 (44-84)

FN: Falso negativo, FP: Falso positivo, VN: Verdadero negativo, VP: Verdadero positivo

VVP: Valor predictivo positivo, VPN: Valor predictivo negativo

* Intervalo de confianza 95%



Figura 15.- DFSP en la espalda limitado al TCS tal y como muestra la imagen de resonancia magnética



Figura 16.- DFSP en la base del cuello desplazando la vena yugular superficial tal y como muestra la imagen de resonancia magnética.

4.2.- Utilidad de la resonancia magnética en los DFSP recidivados

La tabla 60 muestra la localización, el nivel de infiltración de la RM, el nivel de infiltración histológico y el número de tratamientos previos de los 9 casos de DFSP recidivados.

Nº Caso	Localización	Nivel invasión RM	Nivel invasión histológica	Nº Ttos. previos
3	Dorso del pie	TCS	TCS	2
5	Escapular	Fascia	Fascia	3
12	Espalda	TCS	TCS	3
14	Escapular	Fascia	Fascia	2
49	Dorso del pie	TCS	Músculo	2
50	Nalga	Ausencia de tumor	TCS	1
115	Hombro	Músculo	Músculo	1
120	Supraescapular	TCS	Músculo	3
132	Antebrazo	TCS	TCS	1

Tabla 60.- Casos recidivados estudiados mediante resonancia magnética.
Ttos: Tratamientos

Los resultados de la RM como prueba para detectar infiltración en profundidad en los DFSP recidivados se muestran en la tabla 61. El coeficiente de correlación Rho de Spearman entre el nivel de infiltración en profundidad estudiado por RM y el nivel de afectación histológico fue de 0,51 (p=0,16).

Método diagnóstico	FN	FP	VN	VP	Sensibilidad*	Especificidad*	VVP*	VPN*
Resonancia magnética	2	0	4	3	60 (17-103)	100 (100-100)	100 (100-100)	67 (29-104)

Tabla 61.- Resultados del estudio de resonancia magnética en los DFSP recidivados

FN: Falso negativo, FP: Falso positivo, VN: Verdadero negativo, VP: Verdadero positivo

VVP: Valor predictivo positivo, VPN: Valor predictivo negativo

* Intervalo de confianza 95%

4.3.- Utilidad de la resonancia magnética en los DFSP extirpados con márgenes positivos

Los resultados de los 17 casos de DFSP extirpados con márgenes afectos, junto con su localización, se muestran en la tabla 62. Llamó especialmente la atención que en 3 de los 4 casos con ausencia histológica de DFSP la RM diagnóstico presencia de DFSP.

Nº caso	Localización	Persistencia tumoral RM	Persistencia tumoral histológica
32	Brazo	Dudosa	Ausente
34	Interescapular	Presente	Ausente
35	Cuero cabelludo	Presente	Presente
38	Tórax	Dudosa	Presente
41	Escapular	Dudosa	Presente
42	Labio mayor	Presente	Presente
78	Brazo	Presente	Presente
100	Cuero cabelludo	Dudosa	Presente
130	Rodilla	Dudosa	Presente
142	Tórax	Presente	Ausente
144	Supraclavicular	Ausente	Presente
155	Cuero cabelludo	Ausente	Presente
157	Hombro	Ausente	Presente
165	Infraclavicular	Dudosa	Presente
167	Mejilla	Presente	Presente
171	Cuero cabelludo	Presente	Presente
188	Cuello	Presente	Ausente

Tabla 62.- Casos de DFSP extirpados con márgenes positivos estudiados mediante resonancia magnética.

5.-ESTUDIO DEL TRATAMIENTO NEOADYUVANTE CON IMATINIB

En esta parte del trabajo se incluyeron los 8 pacientes con DFSP localmente avanzado en los que se utilizó imatinib de forma neoadyuvante. Fueron 5 mujeres y 3 hombres con edades comprendidas entre los 25 y 50 años. El tiempo de tratamiento con imatinib fue de 7 a 13 meses. Las características del tumor y su respuesta a imatinib se muestran en las tablas 63 y 64. El imatinib indujo una disminución de la superficie tumoral que osciló del 10% al 70,8%. La reducción del volumen tumoral fue del 46% al 85,7%. En todos los casos el tratamiento permitió el abordaje quirúrgico posterior que de otro modo habría sido mutilante. Tras el tratamiento neoadyuvante con imatinib, los DFSP precisaron de 2 estadios de CMM en 6 de los 8 casos, un caso precisó de 3 estadios y otro caso de 6 estadios. Tras una media de seguimiento de 10 meses y una mediana de 27 meses se encontró una recidiva (caso 141) entre estos 8 casos.

Nº Caso	Edad/ Sexo	Localiz.	Dimensiones pre imatinib (cm)	Superficie previa a imatinib (cm ²)	Volumen previo a imatinib (cm ³)
16	43/ Mujer	Supracl.	7x5,5x2,5	19,2	48,1
29	41/ Mujer	Hombro	12x6x1,8	36	64,8
68	50/ Mujer	Frente	7x5x1	17,5	17,5
83	33/ Hombre	Mejilla	7x4x1,5	14	21
141	42/ Mujer	Hombro	6x5x2	15	30
143	47/ Mujer	Cuero cabellud.	10x7x1	35	35
186	39/ Hombre	Mejilla	6x4x1,5	12	18
197	25/ Hombre	Párpado inferior	3,5x2x2	3,5	7

Tabla 63.- Características clínicas de los DFSP tratados con imatinib.
Localiz: Localización



Figura 17.- Caso 197; DFSP tratado con imatinib. A y B, antes del tratamiento. C y D, después del tratamiento.

Nº Caso	Meses imatinib	Dimensiones posterior imatinib (cm)	Superf. post imatinib (cm ²)	Volumen posterior imatinib (cm ³)	Reducción de la superficie (%)	Reducción del volumen (%)	Nº estadios CMM
16	10	6x4x1,2	12	14,4	37,6	70	2
29	12	7x3x1	10,5	10,5	70,8	83,7	2
68	9	5,5x3x1	8,25	8,25	52,8	52,8	2
83	13	5x2x0,6	5	3	64,2	85,7	6
141	9	5,5x4x0,6	11	6,6	26,6	78	2
143	7	9x7x0,6	31,5	18,9	10	46	2
186	10	4,5x2,5x1	5,62	5,62	53,16	68,7	3
197	10	2x1,5x1	1,5	1,5	57,1	78,5	2

Tabla 64.- Características de los DFSP tras su tratamiento con imatinib. Superf: Superficie.

La tabla 65 muestra las características histológicas e IHQ de los tumores previas al tratamiento con imatinib y al final del mismo. El tratamiento con imatinib indujo, en la mayoría de los casos, una respuesta tisular consistente en una reducción marcada de la celularidad y desarrollo de un estroma de aspecto hialino pseudocicatricial. Estos cambios fueron definidos como regresión hialina hipocelular. En dos casos se

Resultados

encontraron áreas de tumor aparentemente regresado con degeneración mixoide en ocasiones asociadas a áreas de regresión hialina hipocelular.

Desde el punto de vista IHQ, las células tumorales mantenían la expresión de CD 34 de manera casi constante, sin embargo, sorprendió que la expresión de nestina desapareció completamente en 6 de los 8 casos tratados con imatinib y disminuyó considerablemente en los 2 restantes.

Nº caso	Patrón hist. previo	CD34 previo	Nest. previa	Patrón histológico post-imatinib	Área tumoral persistente (%)	CD 34 post-imatinib en áreas tumorales	CD 34 post-imatinib en áreas hialinas	Nestina post-imatinib en áreas tumorales	Nestina post-imatinib en áreas hialinas
16	Sab.	+++	+++	Regresión hialina hipocelular	10	+	-	+	-
29	Sab.	+++	+++	Predominio de haces gruesos de colágeno muy eosinófilos	50	++	+	-	-
68	Ester.	+++	+++	Predominio de áreas mixoides	15	+++	+	-	-
83	Ester.	+++	+++	Regresión hialina hipocelular	20	++	-	++	-
141	Ester.	+++	+++	Regresión hialina con áreas mixoides	50	+++	+	-	-
143	Ester.	+++	+++	Regresión hialina hipocelular	10	++	-	-	-
186	Ester.	+++	++	Regresión hialina hipocelular	50	+	+	-	-
197	Ester.	++	+++	Regresión hialina hipocelular	30	+	+	-	-

Tabla 65.- Características histológicas de los tumores tratados con imatinib y sus cambios tras el tratamiento. Patrón hist. Patrón histológico; Sab.: Sábana; Ester.: Esteriforme; Nest: Nestina.

El estudio de la presencia de la translocación COL1A1-PDGFB se llevó a cabo previamente y fue positivo en todos los casos como criterio de inclusión indispensable para el tratamiento con imatinib. Una vez concluido el tratamiento, el estudio de la translocación se realizó con RT-PCR y mediante FISH (tabla 66). Observamos que mediante RT-PCR, 4 de los 8 casos mantenían la translocación positiva y en el mismo exón del COL1A1, mientras que en los otros 4 casos restantes la translocación fue negativa. Utilizando FISH, en 6 casos se pudo demostrar la persistencia de la translocación y en dos casos la prueba no fue valorable por insuficiente cantidad de ADN. En estos dos últimos casos la translocación fue negativa mediante RT-PCR.

Paciente	Fusión Exón COL1A1 previo a imatinib	Fusión Exón COL1A1 posterior a imatinib	Fusion Exón POST FISH
16	32	32	FUSION
29	46	46	FUSION
68	25	NEGATIVO	No Valorable
83	18	NEGATIVO	FUSION
141	46	46	FUSION
143	11	NEGATIVO	No Valorable
186	25	NEGATIVO	FUSION
197	28	28	FUSION

Tabla 66.- Estudio de biología molecular de los DFSP antes y después del tratamiento con imatinib.

6.- NÚMERO DE RECIDIVAS Y SEGUIMIENTO

Del total de 155 casos incluidos en el estudio, 2 casos recidivaron, lo que supone el 1,29% de la serie. No hemos encontrado ningún caso con metástasis ganglionar ni a distancia.

El primer caso que recidivó (caso 141) correspondía a una mujer de 42 años con un DFSP primario localizado en el hombro, de 36 meses de evolución, infiltrado a la palpación y de un tamaño de 6 x 5 cm. Fue tratada con imatinib neoadyuvante durante 9 meses. Precisó de dos estadios de CMM y llegó a infiltrar el plano muscular. En su estudio histológico mostró un pleomorfismo moderado, dos mitosis y no presentaba áreas de degeneración FS.

El segundo caso que presentó recidiva (caso 11) correspondió a un varón de 48 años con un tumor primario localizado en el área cervical de 72 meses de evolución, infiltrado a la palpación, que precisó de 3 estadios de CMM y alcanzó el plano muscular. Histológicamente mostró áreas FS, un intenso pleomorfismo y 4 mitosis.

La mediana de seguimiento de la serie completa fue de 57,4 meses (intervalo intercuartílico de 27,9 – 82,5 meses).

La mediana de seguimiento de los casos primarios fue de 49,3 meses (intervalo intercuartílico de 16,1 – 75,1 meses).

La mediana de seguimiento de los casos recidivados fue de 67,9 meses (intervalo intercuartílico de 32,2 – 98,7 meses).

La mediana de seguimiento de los casos extirpados con márgenes positivos fue de 60 meses (intervalo intercuartílico de 37,1 – 83,5 meses).

VII.- DISCUSIÓN

1.- ESTUDIO DESCRIPTIVO

1.1.- Características clínicas y epidemiológicas

No parece existir una preferencia por sexo en el DFSP. Algunas de las series más largas de pacientes recogen una incidencia ligeramente superior en varones, con una ratio 1,5:1^{36,71,72,192}. Sin embargo, y de acuerdo con los resultados de nuestra serie, existen otros trabajos con numerosos casos donde la incidencia en mujeres fue superior a la de los hombres^{64,69}.

El DFSP afecta principalmente a adultos entre 20 y 50 años, aunque se han descrito casos en cualquier edad, desde congénitos hasta más de 80 años. La mediana de **edad** en el momento del diagnóstico en nuestra serie ha sido de 40 años y la mitad de los pacientes tenía entre 33 y 51 años, lo que concuerda perfectamente con la literatura^{36,64,71,72}. Pese a que se han descritos casos congénitos⁹⁰, el DFSP es poco frecuente en la infancia⁷¹. En nuestra serie encontramos sólo 7 casos diagnosticados en edad infantil (4,5% del total), todos ellos por encima de los 10 años. Sin embargo, al igual que otros autores^{104,214,352}, pensamos que la incidencia del DFSP en la infancia está subestimada. Muchos de los casos diagnosticados en jóvenes tuvieron su inicio en la edad infantil, pero el lento crecimiento del DFSP provoca retrasos en la consulta y por lo tanto, también en el diagnóstico. De hecho, en nuestra serie encontramos 29 casos (18,7% del total) en los que el tumor apareció en una edad inferior a los 18 años y de ellos un caso fue congénito. En este sentido, el **tiempo de evolución** desde que el paciente era consciente de tener la lesión hasta el diagnóstico de DFSP, fue de 72 meses (6 años) de mediana y de 128 (10,6 años) de media; datos muy similares a los encontrados en la literatura^{48,69,71,192,281}. La explicación lógica que siempre se ha dado para entender este fenómeno en el retraso del diagnóstico del DFSP, es que se trata de un tumor de muy lento crecimiento, con unas características clínicas poco específicas en

el inicio de su desarrollo y que además no produce síntomas en la mayoría de los casos. Esto provoca que, aunque existan casos estrictos de edad pediátrica o infantil, el momento de su diagnóstico se retrase hasta considerarse casos en pacientes jóvenes.

En cuanto al **antecedente del traumatismo** en la zona del DFSP, este se ha referido en un 10–20% de los casos^{36,47,48,55}. En nuestro trabajo, y en consonancia con la literatura, lo hemos encontrado en el 19,3% de los casos. Aunque el antecedente traumático se haya relacionado con la etiología del DFSP, este se ha referido de manera muy variada, desde un golpe hasta una quemadura o picadura y además el tiempo transcurrido desde el traumatismo hasta la aparición del tumor también es variado, por lo tanto parece difícil establecer con seguridad esta relación etiológica.

Al igual que todas las series relevantes de la literatura, donde la **localización** más frecuente del DFSP es el tronco, seguida de las extremidades y de la cabeza y cuello^{36,64,71,72,82}, encontramos porcentajes concordantes con lo descrito con un 47,7% de los casos localizados en el tronco, 31% en las extremidades y 21,3 en la cabeza y cuello. No creemos que exista ninguna explicación que justifique esta mayor frecuencia del DFSP en el tronco más allá que el mayor porcentaje de superficie de piel que supone el tronco en comparación con las extremidades y con la cabeza y el cuello. Sí que hemos encontrado en nuestra serie, una mayor tendencia a localizarse los tumores en la raíz de ambas extremidades. Un 20,6% del total de nuestros casos asentaron en esa área que representa tan sólo un 18% de la superficie corporal total. Por otra parte, de los 29 casos de nuestra serie en los que el tumor se inició antes de los 18 años, sólo 4 estaban localizados en zonas acras, un porcentaje similar al del resto de la serie, por lo que no podemos confirmar la afirmación de que el DFSP infantil tiene tendencia a la localización acral^{70,89,91,92}.

La media de **tamaño** tumoral en nuestra serie fue de 4,3 x 2,8 cm, con un área media de 10,7 cm². En la mayoría de series largas donde hablan del tamaño tumoral utilizan simplemente el diámetro mayor del DFSP para referirse a esta característica y no utilizan el diámetro mayor x diámetro menor y mucho menos el área tumoral en cm². Los trabajos clásicos citan un tamaño del DFSP en el momento del diagnóstico de 1 a 5 cm^{48,71,72,80,273,283,293}. Debe tenerse en cuenta que nuestro centro es un hospital de referencia, lo que impone un cierto sesgo en cuanto a la selección de pacientes con tumores de mayor dificultad terapéutica. Los dos únicos trabajos donde específicamente detallan el área tumoral, ésta fue de 9,5 cm² de media en un grupo de 39 pacientes³⁰², muy similar a la obtenida en nuestra serie y en otro trabajo³¹⁰ de tan sólo 5,16 cm². Sin embargo, esta serie es menos valiosa ya que recoge solamente 9 casos, dos de los cuales eran cicatrices de extirpación.

La **infiltración clínica** del tumor proporciona información sobre la afectación de planos profundos. Esta característica ha sido poco estudiada en el DFSP. En nuestra serie pudimos observar que la mayoría (68,9%) eran tumores aparentemente limitados al TCS. Posteriormente analizaremos, en el estudio de la RM, el valor de la palpación clínica en la determinación de la infiltración en profundidad.

La presentación clínica habitual del DFSP es inicialmente la de una placa indurada, marrón, violácea o de color de la piel normal. Tras un periodo de tiempo que varía de meses a décadas, el tumor desarrolla nódulos protuberantes en superficie⁷¹. Martin *et al*⁶⁹ estudiaron la forma clínica de sus 81 casos con especial interés en lo que ellos definen como fase pre-protuberante en cuyo caso el DFSP podía adoptar tres formas diferentes, tipo morfea, tipo atrofodermia o tipo angioma. De sus 143 DFSP, el 57% fue descrito como tumor protuberante y el 43% como no protuberante y de estos, la mayoría eran tipo angioma y sólo 12 casos como tipo atrofodermia. Sin embargo, en nuestra

serie, tan sólo el 32,4% correspondía a la clínica de tumor con nódulos protuberantes. No se conocen los factores que influyen en el desarrollo de los característicos nódulos protuberantes del DFSP. El tiempo que transcurre desde que el tumor pasa de la forma de placa a la forma protuberante es muy variado, incluso se han descrito casos inicialmente protuberantes. Por lo tanto, no podemos dar ninguna explicación a esta diferencia en cuanto a la presentación clínica de nuestra serie con respecto a la de Martin *et al*⁶⁹.

1.2.- Características histológicas

Desde el punto de vista histológico, la forma típica de DFSP consiste en una densa proliferación de células fusiformes de citoplasma escaso, que se agrupan siguiendo un patrón esteriforme, de aspecto uniforme y escaso pleomorfismo³⁶, tal y como encontramos en nuestra serie. Sin embargo, puede ser llamativo que en la mayoría de nuestros casos la densidad celular fue baja. Este hallazgo puede explicarse en parte por la definición metodológica particular que hicimos en el trabajo (densidad celular baja si el número de células en un campo de 40X representativo del tumor era menor a 100). Además, en la mayoría de los casos la superficie del tumor ocupada por células tumorales era mayor que la superficie ocupada por el estroma colágeno.

La **disposición de las células** en fascículos cortos, entrelazados formando el conocido patrón esteriforme es propio de neoplasias fibrohistiocíticas y más específico del propio DFSP. Aunque es el patrón comúnmente encontrado, no es infrecuente observar zonas del tumor, más o menos predominantes, donde las células se dispongan en un patrón en rueda de carro, en sábana o fascicular. Tal y como hemos encontrado en nuestra serie, el patrón esteriforme ha sido el más frecuentemente encontrado, con un 67,9% de los casos, seguido del patrón en sábana (14,5% de los casos) y del patrón en rueda de carro

(12,6% de los casos). Posiblemente, el patrón en rueda de carro no sea más que una variedad del patrón esteriforme en el que los fascículos celulares son especialmente cortos. Encontramos que la mayoría de DFSP-FS tenían un patrón fascicular

El **patrón de infiltración del TCS** es una característica histológica importantísima del DFSP y que muchas veces ayuda a su diagnóstico. El conocido patrón en panal de abejas es el más reconocido en el DFSP^{36,85}, aunque otros autores encuentren más frecuente al patrón en bandas paralelas⁸⁴. En nuestra serie hemos encontrado como predominante en la mayoría de los casos al patrón en panal de abejas (46,6%), seguido del digitiforme (27,1%), del compresivo (14,5%) y del de bandas paralelas (11,6%). En realidad, en la mayoría de los casos se observa, aunque no sea la forma predominante, la infiltración del TCS en patrón en panal de abejas, lo que facilita el diagnóstico. Sin embargo, la proporción del tumor infiltrando al TCS mediante uno u otro patrón está sujeta a interpretaciones subjetivas del observador y, por lo tanto, es complicado establecer con certeza su frecuencia. Por otra parte, se ha relacionado el patrón en bandas paralelas con los DFSP de menor tiempo de evolución y el patrón en panal de abejas con los casos más evolucionados⁸⁴, considerando el patrón en panal de abeja como un estadio final en la evolución del DFSP. En nuestro trabajo no hemos estudiado de manera específica esta asociación pero, como posteriormente se verá al discutir los factores de agresividad local, no encontramos ninguna asociación significativa entre el patrón de infiltración al TCS y la mayor frecuencia de afectación a la fascia muscular.

La presencia de **áreas fibrosarcomatosas** en el seno de un DFSP se puede encontrar en el 7% - 20,9% de los casos^{124-126,128}. En nuestra serie, este hallazgo lo encontramos en el 13,6% de los casos, lo que está en sintonía con la literatura. La implicación pronóstica de estas áreas FS en el DFSP que se encuentra en la literatura, así como los resultados de nuestra serie en este sentido se discutirán posteriormente. Por otra parte, la presencia

de otras variedades histológicas o áreas de degeneración es un hecho raro, tal y como se refleja en la literatura y como hemos encontrado en los casos de nuestra serie. Es difícil establecer la frecuencia de aparición de estas áreas o subtipos histológicos, siendo las áreas esclerosantes (15,5%), las mixoides (9,7%) y el tumor de Bednar (6,7%) las más frecuentemente encontradas en nuestra serie. La forma de FCG ha sido especialmente rara en nuestra serie (tan sólo 1 caso), que además era un adulto. En este sentido, y según la serie más amplia de FCG⁹⁷, el 11,6% de los mismos se encuentra en pacientes mayores de 40 años, lo que da sentido a nuestro hallazgo.

El **número de mitosis** encontrado en el DFSP suele ser bajo³⁶. La media encontrada en nuestra serie, en 10 campos de 40X, fue de 1,8 mitosis, lo que está en sintonía con lo conocido hasta el momento y publicado en la literatura. El mayor número de mitosis lo encontramos en los casos con componente de FS, lo que, como luego se discutirá, puede tener implicación en la agresividad local del tumor.

En cuanto al **nivel de infiltración histológico en profundidad**, del 0% al 24,6% de los casos llegan a infiltrar la fascia o el músculo, según las series que lo estudian^{68,141,280,287}. Según nuestros resultados, de los 155 casos, el 63,8% se limitó al TCS, el 7,1% llegó a la fascia muscular, el 22,5% infiltró el músculo y un 3,2% invadió el periostio. Por lo tanto, parece que nuestra serie tiene un mayor porcentaje de casos que infiltran en profundidad en relación a la literatura. Esta diferencia puede deberse al sesgo de selección de pacientes que puede producirse en nuestra serie al tratarse de un centro de referencia.

1.3.-Características inmunohistoquímicas

La tinción IHQ **CD34** es el marcador más útil para el diagnóstico del DFSP. Según la literatura lo expresa el 92-100% de los casos¹³⁹⁻¹⁴². El 96,9% de nuestros casos

mostraron positividad para el CD 34 y de estos, la mayoría en más del 60% de las células tumorales y con una intensidad moderada o alta, datos muy similares a los encontrados en la literatura, lo que confirma el valor de este marcador en el diagnóstico del DFSP. En cuanto a la pérdida de expresión del CD 34 en las áreas FS, observamos, de manera constante que en los 14 casos que mostraron dichas áreas, el CD 34 era negativo en comparación con el resto del tumor, donde se mantenía la expresión, hecho frecuentemente referido en la literatura¹³⁵.

La **nestina** es un filamento intermedio que resulta positivo en muchos tejidos y tumores²⁴. En el caso del DFSP recientemente se ha descrito en tres series la positividad del 94-100% de los casos²³⁻²⁵. Sin embargo, en total son solamente 56 casos publicados, (o probablemente menos puesto que dos de los trabajos son realizados por los mismos autores) lo que supone que, de momento, se desconozca la verdadera frecuencia de positividad de la nestina en el DFSP y, sobre todo su utilidad. En nuestra serie de 127 casos, la nestina fue positiva en el 98,5%, siendo la mayoría positiva en más del 60% de las células del tumor y con una intensidad moderada o alta. Este hallazgo confirma lo poco conocido hasta el momento y le da a nuestro trabajo especial importancia, puesto que se aporta más del doble de casos publicados hasta la fecha. En cuanto a la expresión de nestina en las áreas FS, observamos cómo esta se mantenía constante en dichas áreas, a diferencia de lo que sucedió con el CD 34. Desde el punto de vista diagnóstico, la nestina no parece tener utilidad ni aportar ventajas con respecto al CD 34. Sí que es cierto que en los tres trabajos previos²³⁻²⁵, comparan la expresión de nestina en DFSP y DF, siendo en este último tumor frecuentemente negativo. Además, los 4 casos de nuestra serie que fueron CD 34 negativos, sí expresaron la nestina y los dos casos nestina negativos fueron CD 34 positivos, por lo tanto la nestina podría ser una tinción

IHQ complementaria junto al CD 34 en el diagnóstico diferencial entre DFSP y DF para determinados casos.

En siguientes puntos se discutirá el valor de la nestina como factor pronóstico y su estudio en los casos tratados con imatinib.

1.4.-Características de biología molecular

Aunque no se precisan las técnicas de biología molecular para confirmar el diagnóstico del DFSP en la mayoría de los casos, la demostración de la **t(17;22)** y de su **gen de fusión COL1A1-PDGFB** tiene un importante valor para el diagnóstico diferencial en DFSP atípicos, metastásicos o DFSP-FS. Además, es imprescindible determinar dicha translocación en los casos donde se precise la utilización del imatinib como tratamiento. Actualmente se emplean dos técnicas moleculares diferentes en el caso del DFSP: **FISH** y **RT-PCR**. El FISH se puede realizar en núcleos en interfase de células en suspensión sobre improntas del tumor, o cortes de tumor congelado o incluidos en parafina. Por contra, la RT-PCR requiere la extracción de suficiente cantidad de ARN a partir de fragmentos del tumor y necesita el uso simultáneo de varios cebadores o *primers* puesto que el punto de fusión del COL1A1 puede ocurrir en varios de sus exones. Ambas técnicas son 100% específicas, sin embargo, aunque no ha sido objeto de la presente tesis, nuestro grupo ha comparado la sensibilidad de FISH frente a la de la RT-PCR en la detección de la translocación COL1A1-PDGFB, siendo más sensible el FISH (90%), que la RT-PCR (72%)³⁵³.

En nuestra serie, hemos encontrado que el 66,6% de los casos tenían la translocación positiva. Este bajo porcentaje se puede explicar por el empleo de material incluido en parafina y por utilizar la RT-PCR, puesto que, según las series publicadas, se encuentra menor porcentaje de casos positivos (72% - 75%)^{192,353,354}, a diferencia de cuando se

utiliza material crioconservado y FISH, donde el porcentaje de DFSP con la translocación positiva se incrementa (85%-90%)^{192,328,353}. Además, la translocación específica del DFSP con la presencia del gen de fusión COL1A1-PDGFB puede llegar al 93% combinando las dos técnicas³⁵³, por lo tanto, parece que la mayoría de DFSP tienen positiva la translocación, aunque no se pueda determinar en todos los casos.

De cualquier forma, como hemos hecho en este trabajo, el diagnóstico del DFSP se debe sostener en el estudio histológico y en el CD 34 como marcador IHQ de mayor utilidad, y siempre en un contexto clínico adecuado.

Por otro lado, el exón del COL1A1 más frecuentemente involucrado en la fusión con el PDGFB en nuestra serie ha sido el 25, con 8 casos. Aunque no se conoce ninguna implicación clínico-patológica o pronóstica en cuanto a la participación de uno u otro exón del COL1A1, sí parece que este exón 25 está frecuentemente descrito y que a partir de él, se encuentran más exones implicados en el gen de fusión que antes del mismo, tal y como sucede en nuestros casos¹⁹⁴.

2. ESTUDIO DE LA CIRUGÍA DE MOHS EN EL DFSP

2.1.- Cirugía convencional en el DFSP

Hemos realizado una revisión exhaustiva de la literatura sobre la CC en el DFSP (ver tabla 8 de antecedentes del tema) con el objeto de realizar un estudio de metanálisis incluyendo las series que describen al menos 10 casos. En total hemos hallado 40 trabajos desde 1951 hasta 2012 que incluyen un total de 2069 pacientes. No obstante, no es posible realizar un estudio de metanálisis por la heterogeneidad de las diferentes series publicadas.

Al analizar el margen de resección que emplean en las series que realizan CC en el DFSP, en la mayoría utilizan el término de “exéresis amplia” sin concretar la medida en

mm o cm de piel clínicamente sana que extirpan. Además, en muchos casos los tumores se extirpan varias veces hasta conseguir márgenes histológicamente negativos^{230,271,280,283}. En otras series utilizan un margen de resección que puede ser de 1 cm hasta 5 cm y sí que existe una tendencia a conseguir un menor número de recidivas en los casos extirpados con mayores márgenes de seguridad^{62,72,81,192,266,281}. Sin embargo, analizando varias series²⁸², se observa que hay tumores de pequeño tamaño que son extirpados con márgenes de 3 a 5 cm. Además no se encuentra en la literatura ningún factor que condicione el empleo de un margen determinado. Por otra parte tampoco se especifica en la mayoría de las series la inclusión o no de la fascia muscular subyacente en la exéresis de los DFSP. Pese a todo, se podría calcular, sin especificar localización del DFSP, ni el margen empleado ni la inclusión o no de la fascia muscular en la exéresis, que el índice de recidiva local utilizando una CC es del 16,9% según el análisis de las series publicadas que aportan al menos 10 pacientes (2069 casos de 40 series con 350 recidivas).

Es especialmente interesante el trabajo de Paradisi *et al*²⁸³, donde comparan los resultados de dos grupos de DFSP tratados mediante CC amplia y CMM. Observan que de los 38 pacientes tratados con CC obtienen 5 recidivas (13,2%) frente a ninguna en el grupo de 41 DFSP tratados mediante CMM. Además, en sus resultados se observa una tendencia a obtener mayores defectos quirúrgicos y una necesidad de cierre mediante colgajos en el grupo de pacientes tratados con CC frente al grupo tratado con CMM donde los defectos quirúrgicos parecen menores y se reconstruyeron mediante cierre directo en la mayoría de los casos. En ausencia de estudios randomizados, Paradisi *et al* proponen realizar CC con amplio margen en los DFSP localizados en el tronco y los miembros y reservar la CMM para los DFSP recidivados y aquellos localizados en la cabeza y en el cuello.

En otro trabajo más reciente de Meguerditchian *et al*²³⁰, donde comparan dos grupos de pacientes con DFSP tratados con CC amplia (28 casos) frente a CMM (20 casos), observan que la probabilidad de obtener márgenes quirúrgicos afectados es del 21,4% cuando utilizan CC frente al 0% cuando utilizan CMM. Además, la única recidiva hallada correspondió al grupo de pacientes tratado con cirugía amplia. Sin embargo, concluyen que la CMM es un proceso largo y costoso y que debe utilizarse en casos seleccionados.

También es cierto que la mayoría de series donde se obtienen índices de recidivas altos, son series antiguas previas a la instauración de la CMM como técnica quirúrgica útil en tumores mal delimitados. Sin embargo, en otras series posteriores^{274,277,280,281} con porcentajes altos de recidivas, se limitan a concluir que la naturaleza del DFSP exige un tratamiento radical con cirugía amplia para obtener márgenes quirúrgicos negativos, puesto que este tumor tiene una capacidad de recidiva muy alta pero no proponen a la CMM como alternativa.

Existen pocos trabajos que estudien específicamente y propongan un margen quirúrgico óptimo en la CC del DFSP, y aquellos que lo recomiendan aconsejan un margen de 3 cm. Como veremos más adelante, los resultados del análisis de la CMM de esta tesis permiten concluir que este margen de 3 cm es exagerado en la mayoría de los DFSP y por otro lado no resuelve completamente todos los casos.

2.2.- Cirugía de Mohs en el DFSP

Cuando se revisan las series de CMM en el DFSP se encuentran 15 trabajos donde emplean la CMM convencional con cortes en fresco y 13 donde emplean una modificación de la CMM. De estas 12 series, 7 utilizan la variante “slow Mohs” con cortes histológicos en parafina y en 6 emplean la técnica descrita por Breuninger. De los

709 pacientes que recogen las 28 series, se han obtenido 6 recidivas lo que supone un 0,84% de los casos, porcentaje muy por debajo del obtenido cuando se emplea CC (16,9%). De esas 6 recidivas, cinco corresponden a casos tratados con CMM original con el estudio en fresco y una corresponde a un caso tratado mediante la técnica de Breuninger, lo que supone, según los casos tratados una recidiva del 1,48% mediante la CMM original y un 0,5% mediante la técnica de Breuninger. Llama la atención que no se produjo ninguna recidiva en los casos donde se utilizó “slow Mohs”, probablemente por la mejor imagen histológica que proporciona los cortes incluidos en parafina que evita el diagnóstico de falsos negativos que se pueden producir en el estudio en fresco. De cualquier forma, las diferencias en cuanto a recidivas comparando las tres formas de realizar la CMM (CMM original, slow Mohs o Breuninger) no son muy grandes, sobre todo cuando se comparan con los resultados de la CC. Por lo tanto, el verdadero valor de la CMM y de sus dos variantes, sería el estudio y mapeo de los márgenes quirúrgicos de una manera mucho más exhaustiva que el estudio histológico de márgenes convencional, de ahí la gran diferencia en cuanto a recidivas comparando las dos formas de extirpación (CMM y sus variantes vs CC con márgenes amplios). Por lo tanto, sí parece tener sentido el razonamiento que propuso Rapini en su polémica editorial que defendía a la CMM como una técnica cuyo principal aporte era “...extirpar el cáncer de piel en etapas utilizando secciones periféricas meticulosamente mapeadas de los márgenes abarcando completamente la neoplasia...”²⁴⁹.

Además del bajo índice de recidivas que se obtiene mediante la CMM en el DFSP, esta técnica quirúrgica ha permitido en distintos trabajos proporcionar información acerca del tipo de crecimiento asimétrico y de la desventaja que supone el tratamiento mediante CC, lo que se explica con el menor margen que se requiere en la CMM y la cantidad de tejido que se ahorra con la misma. Sin embargo, todavía actualmente siguen

publicándose múltiples artículos sobre el DFSP^{72,83,127} dónde equiparan a la CC con la CMM, recomiendan ambas indistintamente y se resisten a abandonar la idea de que la CC es una buena opción para el tratamiento del DFSP. Estos trabajos generalmente corresponden al ámbito de la cirugía plástica^{282,286} o la cirugía general^{68,72}, especialidades menos familiarizadas con la CMM.

En la tabla 67 se muestra el cálculo de las recidivas según el tipo de cirugía empleada. Aunque en la mayoría de trabajos de CC no especifican el margen empleado, hemos dividido las series de CC donde sí lo especifican en menor o igual a 3 cm y mayor o igual a 3 cm de margen y de esta forma se representa la tendencia a obtener un menor número de recidivas cuando se emplea un mayor margen quirúrgico pero sobre todo cuando se emplea CMM.

	Nº series	Nº casos	Nº recidivas	% recidivas
Margen ≤ 3 cm	12	670	77	11,5
Margen ≥ 3 cm	6	325	25	7,7
Cirugía de Mohs	28	709	6	0,8

Tabla 67.- Porcentaje de recidivas según la cirugía empleada

Inciendiendo en los beneficios de la CMM en el DFSP y según los resultados de este estudio, observamos que el 63,9% de los 155 casos de nuestra serie fueron extirpados completamente utilizando un único estadio de CMM. Si tenemos en cuenta la metodología empleada para la CMM en el presente estudio, se puede concluir que la mayoría de casos de DFSP precisan un margen quirúrgico inferior a 1 cm. Además y específicamente, es importante destacar que el margen mínimo requerido en la serie completa fue de 1,2 cm de media, margen muy por debajo del recomendado en los

trabajos donde emplean CC. Por otra parte, y atendiendo a los casos primarios, es destacable que el 54% de estos necesitaron de un margen mínimo menor o igual a 1 cm. Además el 94,5% de los casos se hubiera extirpado completamente con un margen menor o igual a 2 cm en el caso de haber utilizado CC, por lo tanto hubiera sido innecesaria una cirugía amplia con más de 2 cm de margen en la gran mayoría de nuestros casos. Estos resultados son similares a los obtenidos por Parker y Zitelli²⁹³ y Ah-Weng *et al.*²⁹⁸, donde en ambos casos hubieran resuelto completamente el 85% de sus DFSP con un margen menor o igual a 2 cm y a los de Gloster *et al.*⁸¹ con un 89% de extirpaciones completas utilizando un margen de 2 cm. En este sentido, la CMM puede ser útil para calcular un margen mínimo en la CC del DFSP. Analizando los trabajos donde emplean CMM y calculan el porcentaje de casos resueltos con 2 cm y 3 cm de margen, se extrae la conclusión que realmente con 3 cm de margen se resuelve la gran mayoría de casos. Por ello este margen es el recomendado en la mayoría de trabajos sobre DFSP en general y su tratamiento mediante CC en particular. Sin embargo, nuestro trabajo, que aporta el mayor número de casos descritos hasta el momento, tiene resultados contradictorios con lo descrito previamente, puesto que los porcentajes de curación son muy similares utilizando 2 cm y 3 cm de margen (94,5% y 98,6% respectivamente) y en cambio sería mucha la diferencia en cuanto a dificultad quirúrgica y complicaciones empleando uno u otro margen (tabla 68).

Trabajo	Nº casos	% casos resueltos con CC de 2 cm	% casos resueltos con CC de 3 cm
Parker <i>et al.</i> ²⁹³ 1995	20	85	100
Dawes <i>et al.</i> ²⁹⁵ 1996	26	69	92
Gloster <i>et al.</i> ⁸¹ 1996	18	89	100
Ratner <i>et al.</i> ⁸⁰ 1997	58	60,6	94,8
Ah-Weng <i>et al.</i> ²⁹⁸ 2002	21	85	100
Presente estudio	74	94,5	98,6

Tabla 68.- Series de DFSP y porcentaje de casos resueltos con 2 cm y 3 cm de margen

Sin embargo, es difícil establecer un margen quirúrgico óptimo en el DFSP cuando se va a emplear CC porque cada tumor tiene una extensión subclínica exclusiva e impredecible, tal y como apuntan Ratner *et al*⁸⁰. En su trabajo, el 70,7% de los 58 DFSP se extendían más allá de 1 cm, en la serie de Parker y Zitelli solamente el 25% y en nuestra serie el 46% se extendió microscópicamente a más de 1 cm del margen clínico. Esta heterogeneidad de resultados afianza la teoría de lo impredecible que es la extensión subclínica lateral del DFSP y que no se puede sustituir a la CMM por una CC con un margen quirúrgico estándar. Además, como se ha demostrado en nuestros resultados, no existe ningún factor que condicione o prediga el crecimiento excéntrico lateral en el DFSP en forma de tentáculo o trayecto digitiforme y que permita emplear CC en lugar de CMM. Por otro lado, como también muestra el trabajo de Ratner *et al*⁸⁰ el 15,5% de sus 58 DFSP hubieran sido extirpados insuficientemente si hubieran empleado un margen de 3 cm en lugar de CMM. Además, en un caso, la extensión subclínica del tumor fue 12 cm más allá del límite clínico del tumor. Por lo tanto, la CMM además de proporcionar un menor índice de recidivas, también permite extirpaciones más ajustadas al verdadero límite histológico del tumor.

Por otra parte, una de las principales ventajas de la CMM respecto a la CC con márgenes amplios es el ahorro de tejido extirpado. Según los resultados de nuestro trabajo, utilizando CMM se evitó extirpar un 49,4% de piel sana en relación a una CC con 2 cm de margen y un 67,9% en relación a una CC con 3 cm de margen. Hemos encontrado tan sólo dos trabajos que tratan específicamente este tema en el DFSP. Dawes y Hanke²⁹⁵ en 1996 calculan la media de piel ahorrada respecto a una CC con 3 cm de margen en 7 pacientes con DFSP localizados en zonas comprometidas y esta media fue de 43 cm². Recientemente Galimberti *et al*³¹⁰ observan que la media del defecto quirúrgico en 11 DFSP tras CMM fue de 7,49 cm² y que la media del hipotético

defecto tras una CC con 3 cm de margen fue de 17,78 cm². Aunque el valor de estos dos trabajos es indiscutible porque cuantifican el ahorro de piel empleando CMM frente a una hipotética CC con 3 cm de margen, sus resultados presentan ciertas limitaciones. En primer lugar, son pocos los casos aportados, además, calculan las medias sobre tumores primarios, recidivados y extirpados con márgenes positivos indistintamente y por último, y más importante, no tienen en cuenta el tamaño tumoral, puesto que el tejido extirpado, y por lo tanto el ahorrado, será seguro mayor en un tumor grande que en uno pequeño y metodológicamente es discutible calcular medias sin tener en cuenta esta característica. Además, tanto en el trabajo de Dawes y Hanke²⁹⁵ y de Galimberti *et al*³¹⁰, como en otros donde calculan el área del DFSP o del defecto quirúrgico^{80,83,302,305}, utilizan fórmulas matemáticas considerando a los tumores como rectángulos o rombos, a diferencia de nuestro trabajo donde hemos sido metodológicamente rigurosos para calcular las áreas.

Aunque tradicionalmente se define a la CMM como una técnica que permite el ahorro de piel sana, es la primera vez que esto se estudia en el DFSP en un amplio número de casos. Por ello creemos que nuestros resultados son verdaderamente importantes porque el hecho de extirpar la mitad de piel en una cirugía, independientemente de la localización del tumor, conlleva una menor complejidad quirúrgica, menos complicaciones postoperatorias, menor número de reconstrucciones quirúrgicas complicadas como las plastias y menor posibilidad de cicatrices antiestéticas; sin tener en cuenta las probabilidades de recidiva de uno u otro tipo de cirugía. Y más importantes todavía son estas reflexiones si el porcentaje de piel ahorrado se aproxima al 70% cuando el margen quirúrgico empleado es de 3 cm en una CC. Además en nuestros casos primarios, donde se ahorró la cantidad de piel sana referida, se requirió un 64,9% de suturas directas y un 29,7% de injertos de piel para reconstruir los defectos

quirúrgicos, ambas formas de reconstrucción recomendables para el seguimiento de los pacientes y diagnosticar precozmente una posible recidiva. De otra forma, extirpando mayor cantidad de piel, habría sido necesario un mayor número de plastias, lo que puede dar lugar al retraso en el diagnóstico de una posible recidiva.

2.3.- Análisis de la cirugía de Mohs en el DFSP

2.3.1.- Análisis de la cirugía de Mohs según el tipo de tumor

Uno de los objetivos de esta tesis ha sido analizar la complejidad de la CMM en el DFSP cuando se comparan tumores primarios, recidivados o extirpados recientemente con márgenes positivos. Este análisis tiene interés porque permitirá programar mejor la CMM en próximos casos a tratar. Se puede pensar intuitivamente que los DFSP primarios son más fáciles de tratar que los recidivados. Del mismo modo, en los que han sido extirpados con margen afecto, al haberse eliminado ya una porción importante del tumor, la CMM puede resultar menos compleja.

No hemos encontrado diferencias en cuanto a la dificultad quirúrgica de la CMM entre los casos primarios y los recidivados, es más, tanto el margen mínimo como el número de estadios fue ligeramente inferior en los casos recidivados que en los primarios. Incluso es llamativo que con 1 cm de margen se hubiera extirpado correctamente el 54% de los primarios y el 69,5% de los recidivados. A diferencia del trabajo de Parker y Zitelli²⁹³, donde observan que con 1 cm de margen resuelven el 83% de los primarios y el 63% de los recidivados, aunque en ningún caso precisaron de un margen mayor a 2,5 cm. Volviendo a nuestros resultados, 4 casos primarios requirieron de un margen ≥ 3 cm y solo 1 caso recidivado necesitó de un margen de 3 cm. De todas formas, es necesario recordar que la CMM que tanto nosotros como Parker y Zitelli²⁹³ hemos practicado en

los DFSP recidivados, ha sido exclusivamente de la recidiva tumoral y no de toda la cicatriz o el injerto.

Lo que sí se ha demostrado en este estudio es que los DFSP extirpados con márgenes positivos requieren de una CMM menos complicada, lo que se traduce en un significativo menor número de estadios y de margen quirúrgico que los primarios y los recidivados.

2.3.2.- Análisis de la cirugía de Mohs según la localización del tumor

La localización de cualquier tumor cutáneo es una de las características que más puede influir en el tratamiento quirúrgico. Se consideran de especial dificultad aquellos tumores de la cabeza y del cuello porque el cirujano intenta conservar el máximo tejido y evitar así alteraciones estéticas y/o funcionales y también porque en estas localizaciones existe un mayor número de estructuras vásculo-nerviosas importantes que se pretenden evitar en el acto quirúrgico. Todo ello puede influir en la obtención de márgenes quirúrgicos positivos en la cabeza y el cuello con más frecuencia que en el resto del cuerpo. Sin embargo, no hemos encontrado ningún trabajo que estudie específicamente este aspecto. Además en nuestro estudio no hemos encontrado un mayor número de casos extirpados con márgenes positivos localizados en la cabeza y el cuello (24% de los extirpados con márgenes positivos) en comparación con los casos primarios (23% de los casos primarios), probablemente por el sesgo que supone nuestro centro. Por todo ello, parece difícil establecer con certeza la relación entre localización del DFSP en la cabeza y el cuello y la obtención con más frecuencia de márgenes positivos.

En cuanto a nuestros resultados, en primer lugar, hemos encontrado que los DFSP primarios localizados en el tronco y en las extremidades precisaron de un mismo

número de estadios (1,36 estadios de media en el tronco y 1,37 en las extremidades). Sin embargo, encontramos unas claras diferencias significativas con respecto a los DFSP localizados en la cabeza y el cuello que precisaron de 2,64 estadios de media para su exéresis completa. Como posteriormente se verá, todos los casos localizados en la cabeza y el cuello alcanzaron la fascia muscular o la galea aponeurótica, lo que se traduce, por lo menos, en un estadio más en profundidad y lo que puede explicar estas diferencias en cuanto al número de estadios. Al analizar el margen mínimo requerido, lo que representa la extensión subclínica lateral del DFSP, también encontramos unas diferencias significativas con respecto a la localización. Los DFSP de la cabeza y el cuello precisaron una media de 1,58 cm de margen mínimo, a diferencia de los casos del tronco (1,19 cm) y de las extremidades (1,28 cm). En este sentido se puede concluir que el peor pronóstico de los DFSP localizados en la cabeza y en el cuello o que la posibilidad de encontrar mayor número de márgenes afectados en estos casos no se debe atribuir a una cirugía especialmente conservadora en esta localización sino a un crecimiento subclínico mayor del DFSP en forma de prolongaciones digitiformes. Tanto la cabeza y el cuello presentan unas peculiaridades anatómicas, con un plano muscular más próximo a la superficie cutánea y un mayor número de músculos y estructuras vásculo-nerviosas que pueden ofrecer menor resistencia a la extensión subclínica del DFSP. Esto explica que la CMM del DFSP en la cabeza y el cuello registre mayor infiltración en profundidad y mayor margen mínimo requerido que en el resto del cuerpo. Nuestros resultados, que corresponden a la serie de CMM más larga hasta la fecha (155 casos en total y 74 primarios) confirman esta observación al igual que otras series amplias de la literatura^{332,337,338,355}.

2.3.3.- Análisis de la cirugía de Mohs según el tamaño del tumor

Los tumores de mayor tamaño presentan, lógicamente, una mayor dificultad quirúrgica. En el caso del DFSP y según nuestros resultados observamos una significativa correlación entre el tamaño tumoral y el número de estadios de CMM. Tanto mediante la prueba de Ji^2 como con la prueba Rho de Spearman observamos que los tumores mayores de 5 cm precisaron de un significativo mayor número de estadios. Además el margen mínimo requerido fue mayor en los DFSP de más de 5 cm que en los de menor tamaño, aunque sin diferencias significativas. Por lo tanto, el tamaño tumoral del DFSP se correlaciona sobre todo con el número de estadios de Mohs pero también con el margen mínimo requerido.

Por todo ello es razonable pensar que a la hora de intervenir un DFSP grande se deba prever una mayor dificultad quirúrgica y entonces dar mayor información al paciente, programar mejor el parte de quirófano y en el caso de que no se vaya a realizar CMM tomar un mayor margen quirúrgico e incluir la fascia muscular en la extirpación. Al igual que en nuestra serie, Parker y Zitelli²⁹³ concluyen que el tamaño del tumor es la variable que afecta de manera más importante al margen quirúrgico, ya que observan que el 89% de sus casos de tamaño menor a 2 cm precisan de un margen de tan sólo 1 cm. Estos resultados son muy parecidos a los nuestros, donde encontramos que el 90% de los DFSP menores de 2 cm de tamaño precisaron de un margen menor o igual a 1 cm. A diferencia de los de tamaño de 2 a 5 cm y mayores de 5 cm que se resolvieron con 1 cm de margen tan solo en el 51,2% y 43,4% de los casos respectivamente. Por lo tanto se podría recomendar una CC con 1 cm de margen en determinados casos de tamaño inferior a 2 cm.

2.3.4.- Análisis de la cirugía de Mohs según el tiempo de evolución del tumor

Encontramos una tendencia a que los tumores de mayor tiempo de evolución precisaran de un mayor número de estadios de CMM así como de mayor margen quirúrgico, pero con diferencias no significativas. Por otra parte, la correlación entre el tiempo de evolución y el tamaño tumoral fue baja, lo que explica que existan tumores grandes con poco tiempo de evolución y viceversa. En este sentido es conveniente recordar que el tiempo en el que un DFSP pasa de fase en placa a presentar nódulos protuberantes es extremadamente variable⁶⁹ lo que explica que el tiempo de evolución no parece condicionar la forma clínica del tumor de la misma forma que no parece influir estrechamente en el tamaño. Por lo tanto, no tiene especial interés conocer de manera precisa el tiempo de evolución del tumor como característica independiente, puesto que no aporta mucha información en cuanto a la dificultad quirúrgica ni a la capacidad del tumor en alcanzar planos profundos.

2.4.- Estudio de la cirugía de Mohs en los casos extirpados con márgenes positivos

En ocasiones las características clínicas del DFSP no son específicas y es frecuente encontrar casos en los que la extirpación se ha realizado sin un diagnóstico o una sospecha clínica, lo que conlleva encontrarse con márgenes quirúrgicos positivos en el estudio histológico. De hecho, este tipo de tumores representa el 37,4% de nuestra serie. En el caso de los carcinomas basocelulares con márgenes histológicos positivos, estos se manejan dependiendo de la localización, del subtipo histológico y de otros parámetros como la edad y la comorbilidad del paciente, pero se tiende a reintervenir la mayoría de los casos puesto que la tendencia a la recidiva en estos tumores extirpados con márgenes positivos puede llegar al 90%³⁵⁶. En el caso del DFSP, la reexéresis de un

tumor extirpado con márgenes positivos suele realizarse sistemáticamente. Sin embargo, y al igual que sucede con otro tipo de tumores cutáneos, es frecuente descubrir la ausencia de restos tumorales tras la reexéresis de la cicatriz, lo que en nuestra serie sucedió en el 39,7% de los casos, dato muy similar al encontrado por Fiore *et al* donde el 38% de sus 103 DFSP reextirpados no tenía tumor residual²⁷⁷. Sin embargo, este hecho no justificaría en ningún caso la abstención terapéutica, puesto que los márgenes ajustados o positivos se relacionan estrechamente con la posibilidad de recidiva tumoral^{228,273,279,287} y la evolución del tumor a formas más agresivas o indiferenciadas. Además, según los resultados de nuestro trabajo, la mayoría de las características estudiadas no se relacionan con la posibilidad de encontrar restos histológicos en el análisis de la cicatriz, lo que hace difícil predecir este hecho. Solamente la localización tumoral se asoció de manera significativa con la posibilidad de encontrar restos de DFSP, puesto que en aquellos casos localizados en la cabeza, el cuello y el tronco se encontró con más frecuencia restos histológicos de DFSP que en los localizados en las extremidades.

Por otra parte, cabe plantearse si una reexéresis simple de la cicatriz puede ser suficiente o está siempre indicada la CMM como tratamiento definitivo en estos casos. Teniendo en cuenta que un estadio de Mohs se toma como mucho con 1 cm aproximado de margen, sería interesante saber qué casos se resuelven con un único estadio y entonces poder recomendar la posibilidad de una CC con 1 cm de margen. Pues bien, según los resultados de este estudio, todos los casos en los que los márgenes afectados eran los laterales se resolvieron con un único estadio de Mohs a diferencia de los casos con afectación del margen profundo y de los casos con afectación de márgenes tanto profundos como laterales, siendo estas diferencias estadísticamente significativas. Según la localización específica, observamos también que todos los tumores localizados

en el cuero cabelludo (5 casos) y en la parte distal de las extremidades (manos, pies, antebrazos y piernas) (11 casos) se resolvieron con un único estadio aunque sin diferencias significativas con respecto a otras localizaciones. Por lo tanto, aunque la CMM sería la opción más recomendable, teniendo en cuenta la localización del tumor y sabiendo qué márgenes eran los afectados en la extirpación inicial, se podría recomendar una CC con 1 cm de margen y un estudio histológico minucioso de la cicatriz en determinados casos.

3.- ESTUDIO DE LOS FACTORES DE AGRESIVIDAD LOCAL

3.1.- Factores que influyen en la infiltración de la fascia muscular o la galea aponeurótica.

Como se ha comentado previamente, la localización del DFSP es uno de los factores que mayor determina la dificultad de la CMM puesto que los tumores localizados en la cabeza y en el cuello precisan de un significativo mayor número de estadios y de un significativo mayor margen quirúrgico que los localizados en el resto del cuerpo. Analizando los factores que influyen en la infiltración de la fascia muscular o de la galea aponeurótica, la **localización tumoral** vuelve a ser determinante puesto que es el factor que más condiciona esta infiltración en profundidad del DFSP. Todos nuestros casos localizados en el cuello, la cara o el cuero cabelludo (17 en total) llegaron a infiltrar la fascia o la galea, a diferencia de los localizados en el tronco o en las extremidades que sólo lo hicieron en el 36,6% y el 31,3% de los casos respectivamente. En este sentido, y aunque no hemos encontrado bibliografía que estudie de manera específica el nivel de infiltración histológico según la localización, sí es sensato pensar que por las peculiaridades anatómicas ya comentadas, los DFSP localizados en la cabeza y en el cuello deben considerarse de peor pronóstico por la alta probabilidad de

afectar la fascia o la galea aponeurótica. Es necesario destacar, que en otros tumores cutáneos de cabeza y cuello, especialmente el carcinoma epidermoide, la mayoría de sus guías de tratamiento consideran la infiltración del plano muscular como un factor de mal pronóstico y no tienen en cuenta la particularidad de estas localizaciones, donde el plano muscular está más superficial que en otras localizaciones, para asignar un peor pronóstico a este hecho^{357,358}.

Hemos encontrado una asociación significativa entre **el sexo** y la afectación de la fascia o galea. Los pacientes varones tuvieron un significativo mayor porcentaje de casos (68,8%) con invasión de la fascia muscular o de la galea que las mujeres (35,7%). También encontramos un riesgo relativo de infiltrar la fascia muscular o la galea para el paciente varón de 4,2 con respecto al femenino. La explicación más lógica que hemos encontramos a esta asociación es que las mujeres suelen consultar con más frecuencia y dejan evolucionar menos sus lesiones cutáneas que los hombres, como se ha descrito en otros tumores cutáneos³⁵⁹⁻³⁶¹, y en este sentido los DFSP en las mujeres se podrían diagnosticar frecuentemente cuando todavía están limitados al TCS. Sin embargo, tampoco se pueden descartar rotundamente otro tipo de factor hormonal o ambiental.

Por otra parte, la **edad** del paciente en el momento del diagnóstico no se relacionó con la infiltración en profundidad en el análisis univariado. Sin embargo al incluir posteriormente esta variable en el análisis multivariado como característica importante y general de cualquier paciente, que se debe tener en cuenta en cualquier modelo de regresión, observamos que los pacientes mayores de 40 años presentaron un riesgo relativo de infiltrar la fascia muscular o la galea aponeurótica de 3 con respecto a los menores de 40 años. Aunque no hemos encontrado ninguna referencia en la literatura que relacione la edad del paciente con la infiltración en profundidad, Bowne *et al* sí

encontraron un significativo mayor número de recidivas en los pacientes mayores de 50 años⁶⁸.

De cualquier forma, hay que valorar al paciente y su tumor dentro de un contexto y es razonable no tener en cuenta únicamente la edad y el sexo a la hora de predecir la infiltración en profundidad.

Una de las características clínicas que más se ha relacionado con la posibilidad de que un DFSP afecte en profundidad ha sido la **infiltración clínica** determinada mediante palpación. Aunque posteriormente se discutirá su validez como prueba diagnóstica comparado con la RM, ha sido relevante su importancia al observar los resultados de los 74 casos primarios de la serie. Tanto en el análisis univariado como en el multivariado la infiltración clínica del tumor está asociada de manera significativa con la afectación en profundidad de la fascia muscular o la galea aponeurótica. El riesgo relativo fue de 16,6 con respecto a los no infiltrados clínicamente lo que convierte a la palpación clínica en una herramienta, útil y accesible, muy recomendable para la valoración inicial del DFSP. Sin embargo, y como se verá posteriormente, es necesario tener en cuenta que es alta la probabilidad de encontrar un falso negativo lo que proporciona un bajo VPN a la palpación clínica como prueba diagnóstica. Por lo tanto, la infiltración clínica en el DFSP está asociada con la afectación histológica de la fascia muscular o de la galea, sin embargo, si la palpación clínica resulta negativa no se puede descartar la infiltración en profundidad de manera categórica debido al crecimiento infiltrativo e impredecible del DFSP.

Otra característica clínica importante relacionada con la afectación del tumor en profundidad es el **tamaño tumoral**. Tanto el **diámetro mayor** como el **área del tumor** se relacionaron significativamente con la infiltración de la fascia muscular o de la galea aponeurótica. De estas dos características que definen la dimensión del tumor es más

importante el diámetro mayor, puesto que el área tumoral es una medida difícil de obtener en la práctica clínica habitual y además perdió la significación estadística tras la corrección de la p. Observamos que todos los tumores menores de 2 cm se limitaron al TCS y que el 73,9% de los tumores mayores de 5 cm llegaron a infiltrar la fascia muscular o la galea aponeurótica. Por lo tanto, el tamaño del diámetro mayor es una característica que se asocia a la infiltración de la fascia muscular o de la galea aponeurótica y consecuentemente también a una mayor dificultad quirúrgica. Además, como se ha visto antes, los tumores de mayor tamaño requieren también de un significativo mayor número de estadios de CMM que los pequeños.

Desde el punto de vista histológico existen varias características que tradicionalmente se han asociado a un peor pronóstico en el DFSP. De todas estas, una de las más importantes y estudiadas es la presencia de áreas FS, lo que se comentará en un siguiente apartado.

El alto **pleomorfismo celular** se asoció significativamente con la infiltración en profundidad. Teniendo en cuenta que, por definición, el DFSP es un tumor con escaso pleomorfismo celular⁵⁶ y que si éste se encuentra es sobre todo en las áreas FS^{68,128}, con el significado pronóstico que esto conlleva, el pleomorfismo celular es relevante a la hora de prever la infiltración en profundidad. Además de esta asociación que hemos encontrado en nuestro trabajo, también es un factor importante a la hora de asignar un pronóstico en forma de recidiva^{68,124,127} o de metástasis¹³⁰ según nos enseña la literatura.

En cuanto al **número de mitosis**, observamos que los tumores con más de una mitosis tenían significativamente mayor infiltración de la fascia o de la galea. Además, según los resultados del análisis multivariado, el hecho de presentar más de una mitosis conlleva un riesgo 3,7 veces superior de infiltrar en profundidad que los tumores con una o menos de una mitosis. Estos resultados son concordantes con lo conocido hasta el

momento y reflejado en la literatura donde el índice mitótico alto se ha correlacionado significativamente con la recidiva tumoral⁶⁸ e incrementa en un 14% el riesgo de muerte¹²⁷. Además, también se ha relacionado el número de mitosis con la presencia de áreas FS^{124,128} que, como ahora veremos, se ha relacionado con un peor pronóstico.

3.2.- Presencia de áreas fibrosarcomatosas como factor pronóstico

La presencia de áreas de transformación FS se ha relacionado en muchos trabajos con un peor pronóstico en el DFSP por estar asociada tanto a un mayor número de recidivas^{72,126,127,163} como de metástasis^{68,72,124,126} en comparación con el DFSP convencional. En todos estos trabajos utilizan CC y por ello el número de recidivas es alto, lo que les permite comparar éste parámetro entre los DFSP-FS y los convencionales. Nuestra serie incluye sólo 2 casos de recidiva tras la CMM, por lo que se hace metodológicamente imposible comparar las áreas FS como variable asociada a la recidiva tumoral. Sin embargo sí que hemos hecho un análisis descriptivo de las características del tumor y su dificultad quirúrgica en los casos con presencia de áreas FS. Observamos que éstos tuvieron una mayor dificultad quirúrgica, puesto que la mayoría precisó un mayor margen quirúrgico y de un mayor número de estadios que el resto de la serie y además, 13 de los 14 casos invadieron o sobrepasaron la fascia muscular. Esta tendencia a precisar un mayor número de estadios de CMM y a infiltrar con mayor frecuencia la fascia muscular ya fue encontrada en los primeros 7 casos de DFSP-FS que describimos¹²⁸. De los datos de ese trabajo pudo concluirse que el número de recidivas del DFSP-FS no difiere respecto al DFSP convencional si se emplea un tratamiento quirúrgico adecuado con CMM, puesto que de las 6 recidivas encontradas en el trabajo, 5 correspondían a DFSP convencionales (7,9% de los DFSP convencionales) y 1 a DFSP-FS (8,3% de los DFSP-FS) y además, el único factor que

se relacionó con la recidiva fue el tipo de cirugía empleada puesto que los 6 casos recidivados habían sido tratados con CC (0% recidivas con CMM y 17% con CC). En la presente tesis, que incluye sólo casos tratados con CMM, se detectó 1 recidiva entre los 14 DFSP-FS (7,4% de recidivas), mientras que la otra recidiva hallada fue entre los casos convencionales (1,12% de recidivas). Sin embargo, el periodo de seguimiento de los 14 casos de DFSP-FS fue mucho mayor que el de la serie completa (mediana de seguimiento de 84,3 meses en los DFSP-FS y 57,4 meses en la serie completa), lo que nos permite ser optimistas y continuar concluyendo que si se tratan adecuadamente con CMM los casos de DFSP-FS no tienen por qué tener un mayor número de recidivas que los DFSP convencionales. En este sentido, nuestros resultados concuerdan con los de Goldblum *et al*¹³¹ quienes concluyen también que el DFSP-FS no tiene peor pronóstico que el DFSP convencional.

Por otra parte es un hecho reconocido que las áreas FS pierden la expresión del CD 34, probablemente consecuencia de un mayor grado de indiferenciación^{17,126,131}. Nuestros resultados siguen mostrando este fenómeno puesto que los 14 casos DFSP-FS perdieron la expresión del CD 34. En este sentido, y aunque es difícil que suceda, pueden encontrarse problemas diagnósticos con estas áreas FS por el hecho de perder dicha expresión, sobre todo en los casos muy indiferenciados. Por ello se puede plantear a la nestina como una alternativa para marcar estas áreas FS, incluso en la evaluación histológica de los márgenes en la CMM, puesto que como hemos visto en nuestros casos todos éstos mantuvieron la expresión de nestina en la áreas FS en relación al resto del tumor a diferencia de lo que ocurrió con el CD 34.

3.3.-Estudio de la nestina como factor pronóstico

La nestina es un filamento intermedio de la clase VI que se describió por primera vez como marcador de células madre neuroectodérmicas y posteriormente se identificó también en otros tipos de células²⁴. Como ya se ha discutido previamente puede tener cierto valor diagnóstico en el DFSP, sobre todo para diferenciarlo del DF. Otro objetivo de nuestra tesis fue correlacionar la intensidad de la expresión de nestina con la agresividad local del DFSP, dado que en otros tumores ésta se ha correlacionado con un peor pronóstico como en el caso del cáncer de páncreas³⁴⁶, próstata³⁴⁷ o el glioblastoma³⁴⁵ entre otros.

Según los resultados de nuestro trabajo, la alta intensidad en la expresión de nestina se asoció significativamente con la infiltración de la fascia muscular o de la galea aponeurótica en el análisis univariado y además fue una de las variables que encontramos en el análisis multivariado para predecir la infiltración en profundidad. El riesgo de encontrar la fascia o la galea infiltrada por un DFSP es 5 veces superior si la intensidad de la nestina es alta. Por otra parte, la expresión general de nestina (producto de la intensidad por el porcentaje de células positivas) se asoció significativamente con la infiltración profunda tanto en la serie general, como en los DFSP primarios y recidivados (prueba de Ji²). También encontramos una correlación significativa y positiva, aunque baja, entre la expresión general de nestina y la infiltración en profundidad (prueba de Rho de Spearman). Estos resultados confirman la hipótesis de que la alta expresión de nestina se asocia a un peor pronóstico en el DFSP en forma de infiltración en profundidad en el DFSP. La explicación a esta asociación podría ser la misma que se da en los trabajos donde demuestran que la expresión de nestina está asociada a un peor pronóstico en otros tumores malignos. El hecho de que la nestina sea un marcador de células madre pluripotenciales se puede asociar a un mayor grado de

indiferenciación celular y por lo tanto a un peor pronóstico²⁷. Nosotros no hemos correlacionado el pleomorfismo celular ni el número de mitosis con la expresión de nestina. Sin embargo, estas dos características histológicas se correlacionaron por sí mismas con la infiltración en profundidad y además, tanto la intensidad de la nestina como el número de mitosis tuvieron relevancia en el análisis multivariado. Esto podría explicar que el pleomorfismo, como un parámetro interpretable y subjetivo en el análisis histológico del tumor, tenga menor valor para determinar la indiferenciación del DFSP que la propia tinción con nestina, aunque se requeriría de un estudio más riguroso y específico para poder confirmar esta hipótesis.

De cualquier forma, aunque la expresión alta de nestina sí parece relacionarse con un peor pronóstico en el DFSP, no se debe cambiar la orientación en cuanto al tratamiento en el caso de una baja expresión de nestina, estando indicada siempre la CMM.

3.4.- Factores pronósticos en los DFSP recidivados

La mayoría de casos metastáticos y por lo tanto, la mayoría de casos de mortalidad por DFSP acontece sobre tumores multirrecidivados^{65,127,313}. También se conoce que muchos de los casos recidivados presentan características histopatológicas de peor pronóstico como son el mayor grado de pleomorfismo y sobre todo, una mayor presencia de áreas FS^{68,124,129}. Sin embargo, no es posible saber con exactitud si esta histología más agresiva es consecuencia de un mayor grado de indiferenciación en el trascurso de la evolución del DFSP recidivado o son características que estaban presentes desde el principio. Es decir, no se conoce si el peor pronóstico que se atribuye al DFSP recidivado es causado por el propio hecho de tratarse de una recidiva o por características asociadas a un peor pronóstico y que se desarrollan durante la evolución del tumor. Para responder esta incógnita se debería realizar una comparación entre

DFSP recidivados y los mismos casos cuando el tumor era todavía primario, lo que parece bastante difícil de llevar a cabo.

Como parte de la metodología general del trabajo y al haber tenido sólo dos casos de recidiva y ningún caso metastásico solamente hemos podido comparar los factores de mal pronóstico conocidos entre los dos tipos de tumores.

Hemos encontrado diferencias en cuanto a la distribución de las características histológicas asociadas a un peor pronóstico (patrón fascicular, pleomorfismo celular, áreas FS) y el tipo de tumor, puesto que éstas se encontraban en mayor proporción en los casos recidivados que en los primarios, aunque no se alcanzó en ningún caso la significación estadística. Sin embargo, como se ha discutido previamente en el apartado de la CMM, no hemos encontrado diferencias en la dificultad quirúrgica, en cuanto al número de estadios y al margen mínimo requerido, entre los casos primarios y los recidivados, es más, tanto el margen mínimo como el número de estadios fue ligeramente inferior en los casos recidivados que en los primarios. Incluso en los casos recidivados se infiltró la fascia muscular en un 43,5% de los casos frente a un 50% de los casos primarios. Además los dos únicos casos que han recidivado en la serie eran casos primarios y no recidivados.

Por lo tanto, aunque sí parece existir una tendencia a observar mayor número de características histológicas de mal pronóstico en los DFSP recidivados, no parece existir un peor pronóstico en cuanto a dificultad quirúrgica, ni en cuanto a mayor infiltración en profundidad ni en cuanto a posibilidades de recidiva en los casos recidivados con respecto a los primarios.

4.- ESTUDIO DE LA RESONANCIA MAGNÉTICA EN EL DFSP

4.1.-Palpación clínica

La palpación de un tumor es una técnica de exploración rutinaria en la mayoría de tumores cutáneos que aporta información sobre la consistencia, la extensión y la infiltración en profundidad. En el caso del DFSP, debido al tipo de crecimiento infiltrativo es especialmente interesante conocer el valor de la palpación como medida exploratoria accesible y rutinaria. Según nuestro estudio, la palpación clínica tiene un valor limitado para conocer la infiltración en profundidad en los casos de DFSP primarios. Se ha obtenido una moderada correlación positiva con significación estadística entre la palpación clínica y el nivel de infiltración en profundidad del DFSP, sin embargo hay que ser muy cauto a la hora de interpretar los resultados puesto que el DFSP es un tumor que infiltra en profundidad de manera poco evidente desde el punto de vista clínico, de ahí que se hayan producido 11 casos de falsos negativos. Analizando los resultados, una sensibilidad del 52% la consideramos baja, puesto que un porcentaje alto de casos profundos (48%) serían considerados superficiales. Sin embargo, la mayoría de casos limitados al TCS fueron identificados correctamente como superficiales por medio de la palpación clínica (14/15; especificidad 93%), por lo tanto, en los casos en los que el DFSP no infiltre en profundidad, la palpación tendría utilidad para confirmar la superficialidad del tumor. Por otra parte, la mayoría de DFSP que se identificaron clínicamente como infiltrados en profundidad realmente lo eran (VPP del 92%). Sin embargo, la palpación diagnosticó de superficiales 11 casos que finalmente fueron profundos (VPN del 56%). De esos 11 casos falsos negativos, 5 eran tumores que infiltraban la fascia pero respetaban el músculo, lo que hace muy difícil su identificación mediante la palpación clínica, por lo tanto, además de proporcionar una baja sensibilidad, esta infiltración de la fascia puede ser responsable del bajo VPN que

se ha encontrado en la palpación clínica. En conclusión, la palpación clínica como prueba rutinaria y accesible de exploración para detectar la infiltración en profundidad del DFSP es fiable para confirmar los casos que se limitan al TCS, sin embargo pierde eficacia cuando el DFSP infiltra o supera la fascia muscular.

4.2.-Imagen de Resonancia Magnética

Aunque la RM es la prueba de imagen más utilizada en los TPB222, su valor en el estudio del DFSP hasta el momento es poco conocido, puesto que son escasas las publicaciones que tratan este tema y además son pocos los casos estudiados.

4.2.1.-Delimitación en profundidad

Según nuestros resultados, el valor de la RM para detectar infiltración en profundidad es superior al de la palpación clínica en los casos de DFSP primarios (sensibilidad 52% en palpación clínica vs 65% en RM). No obstante, en un tercio de los casos profundos, no se pudo detectar con fiabilidad el nivel de invasión, por lo que la utilidad de la RM en el DFSP debe limitarse a casos seleccionados, especialmente en aquellos casos en los que, por el grosor de las estructuras cutáneas, la palpación no sea fiable. Cabe destacar que la RM ha informado correctamente como superficiales 14 de los 15 DFSP limitados al TCS (especificidad 93%) y que 15 de los 16 casos que la RM ha informado como infiltración profunda realmente lo eran (VPP 94%). Sin embargo, en estos casos, la RM no fue capaz de discriminar correctamente entre fascia y músculo, puesto que de los 15 casos donde la RM informó de infiltración profunda, según la RM el tumor llegaba hasta la fascia y, sin embargo, en 8 de esos 15 casos la infiltración histológica definitiva fue muscular. Analizando los 22 casos primarios publicados recientemente, llegamos a la conclusión que la RM pierde eficacia en diagnosticar correctamente la profundidad de

invasión en los DFSP localizados en la cabeza y en el cuello³⁰⁹. Si tenemos en cuenta la metodología empleada donde se definió como tumor superficial al que se limitaba al TCS y como tumor profundo al que alcanzaba o superaba la fascia muscular, esta tendencia se mantiene analizando 16 casos primarios más, hasta los 38 casos que hemos incluido en la tesis, puesto que la sensibilidad de la RM para detectar infiltración en profundidad ha sido menor en los DFSP localizados en la cabeza y el cuello (6/12, sensibilidad del 50%) que en los localizados en el resto del cuerpo (9/11, sensibilidad del 81%). En este sentido, tal y como expresan varios trabajos^{283,337,338,362}, y en otras partes de la tesis, la cabeza y el cuello son localizaciones especialmente comprometidas en el DFSP puesto que suelen verse mayor índice de recidivas en comparación con el resto del cuerpo. Este mal pronóstico en los DFSP en la cabeza y el cuello podría explicarse, en cierta medida, porque en estas localizaciones, que presentan la particularidad anatómica de encontrarse el plano muscular muy cercano a la superficie cutánea, donde el espesor de la piel es menor que en otras localizaciones, el DFSP se extendería con mayor frecuencia hasta la fascia y el músculo y de una manera menos evidente que en el resto de localizaciones, y por lo tanto pasaría desapercibido en la imagen de RM. Por lo tanto, la RM parece ser menos fiable en los casos primarios de DFSP localizados en la cabeza y el cuello.

Sin embargo, si lo que se pretende es precisar exactamente el plano de infiltración del DFSP (en lugar de diferenciar entre superficial y profundo) en ninguna localización la RM es capaz de determinarlo con exactitud, puesto que en la mayoría de los casos el plano informado por la RM fue más superficial que el plano histológico definitivo que alcanzó el tumor. Y realmente sí, por definición, el DFSP infiltra mediante trayectos digitiformes que pueden pasar desapercibidos en un estudio histológico convencional,

es complicado que la RM sea capaz de detectar estas prolongaciones microscópicas del tumor que en muchas ocasiones se alejan del margen clínico tumoral.

Lo que sí parece interesante y útil, atendiendo al alto VPP que se ha obtenido en la RM como prueba para detectar infiltración en profundidad (94%) es que ésta es capaz de mostrar la infiltración en profundidad en los casos en los que se sospecha clínicamente mediante palpación. Además en las localizaciones comprometidas como la cabeza y el cuello sí que puede mostrar la posible infiltración de estructuras vasculares o nerviosas, como hemos visto en varios casos de la serie, y en tal caso se puede plantear un tratamiento neoadyuvante con imatinib o una cirugía por parte de otros especialistas más preparados y acostumbrados a intervenir quirúrgicamente dichos casos.

En cuanto a la utilidad de la RM en los casos de DFSP recidivados, según nuestros resultados, tiene un valor parecido al de los casos primarios, pero al tratarse de solamente 9 casos no se pueden extraer conclusiones definitivas. Aunque no parece haber relación entre el número de tratamientos previos que recibió cada caso de DFSP y la mayor o menor exactitud de la RM para detectar infiltración en profundidad, en los 3 casos de DFSP que recidivaron una única vez, la RM diagnosticó el plano exacto de infiltración (2 en TCS y 1 en músculo), a diferencia de los casos con dos o más recidivas donde la RM fue exacta en 4 casos y diagnosticó la infiltración en un plano menos profundo que el real en dos casos. De cualquier forma, se necesitaría un mayor número de casos para poder confirmar esta tendencia.

4.2.2.-Detección de persistencia tumoral en los DFSP extirpado con márgenes positivos

De los 17 DFSP estudiados, en 6 casos la RM proporcionó una imagen dudosa y por lo tanto no sería de utilidad a la hora de programar una reexéresis de la cicatriz. En los 3

casos que la RM informó de ausencia tumoral, se encontraron restos de DFSP en el estudio histológico, lo que supondría una segura recidiva si no se hubieran intervenido dichos casos. Del resto de casos que la RM informó de persistencia tumoral (8 casos) en 5 casos se confirmó dicha persistencia mediante el estudio histológico y en 3 casos realmente no quedaba tumor cuando se estudió la cicatriz extirpada. Por lo tanto no es útil la RM para detectar persistencia tumoral en los casos extirpados con márgenes positivos.

4.2.3.- Delimitación lateral

Aunque no se suele necesitar una prueba de imagen para delimitar los márgenes laterales de un DFSP, los resultados del estudio muestran cómo, en la mayoría de los casos primarios (33 de 38), la RM proporcionó un tamaño tumoral inferior al mostrado en la exploración clínica y también al defecto creado tras la extirpación mediante CMM. Por lo tanto, teniendo en cuenta que los límites laterales del DFSP pueden llegar hasta 12 cm del límite macroscópico del tumor⁸⁰, no es recomendable la RM en el DFSP cuando para precisar la extensión lateral del tumor.

5.- ESTUDIO DEL IMATINIB COMO TRATAMIENTO NEOADYUVANTE EN EL DFSP

Cuando se publicaron los primeros casos de DFSP localmente avanzados o metastáticos tratados con imatinib con respuestas parciales y completas, hubo gran optimismo acerca de su eficacia ^{220,312,313,318}. Sin embargo, las publicaciones posteriores introdujeron cierta cautela al observar que sus casos no cumplían con las expectativas que había levantado el imatinib en el DFSP al obtener simplemente respuestas parciales o incluso

progresiones del tumor^{314,316,331} (ver tabla 10 de antecedentes del tema). Por eso es necesario ser crítico con los trabajos donde se han obtenido respuestas completas para poder extender el uso del imatinib en el DFSP.

En el caso publicado por Labropoulos *et al*³¹⁸ la resolución de las metástasis la confirman tras solamente 14 meses de seguimiento mediante pruebas de imagen y destacan la negatividad de un PET para considerar la respuesta completa. Si se tiene en cuenta que el DFSP es un tumor con baja actividad metabólica, el PET no sería la mejor prueba para el seguimiento. De los 4 casos con respuesta completa publicados por McArthur *et al*²²⁰ además de su escaso periodo de seguimiento, solamente realizan estudio histológico en dos casos. Heinrich *et al*³²⁵ describen su amplia serie de tumores tratados con imatinib. Entre estos tratan a 12 DFSP y consideran 4 respuestas completas. Sin embargo dos de estas cuatro respuestas completas se alcanzan tras tratamiento quirúrgico y en las otras dos no hay estudio histológico posterior al tratamiento y, una vez más, el periodo de seguimiento es escaso para poder demostrar la eficacia a largo plazo del imatinib en el DFSP.

Una de las principales conclusiones que se puede extraer tanto de la literatura como de nuestra experiencia, tal y como muestran los resultados de este trabajo es que el imatinib produce una reducción del tamaño del tumor que indiscutiblemente facilita el abordaje quirúrgico. Esta reducción del tamaño tumoral es a expensas, sobre todo, del volumen tumoral y en menor medida de la superficie. Tumores muy voluminosos o protuyentes se reducen significativamente con el tratamiento, sin embargo, la superficie no se reduce en la misma proporción. Aunque la metodología empleada para calcular el volumen tumoral antes y después del tratamiento con imatinib puede no haber sido rigurosa, sí se ha podido demostrar que la reducción del volumen es mayor que la reducción de la superficie del tumor. El imatinib indujo una disminución de la

superficie tumoral en nuestros casos que osciló entre el 10% al 70,8%, sin embargo, la reducción del volumen fue del 46% al 85,7%. Esto facilitó el abordaje quirúrgico y la realización de la CMM.

El DFSP tras el tratamiento con imatinib proporciona una imagen histológica característicamente muy poco celular con abundante colágeno hialinizado que hace difícil la interpretación de la respuesta al tratamiento^{220,320,321}. El hecho de que el DFSP sea un tumor que, por definición, tiene una densidad celular alta y con una forma de infiltrar en ocasiones poco evidente, puede condicionar un resultado falso negativo en el estudio histológico al observar un tejido hipocelular en un estroma pseudocicatricial propio del DFSP tratado con imatinib. Por lo tanto, se hace imprescindible el uso de otras técnicas para certificar la ausencia o presencia de tumor después del tratamiento con imatinib en un DFSP aparentemente resuelto tras el estudio histológico convencional, como propuso Gooskens *et al*³²⁹ al estudiar la presencia del gen de fusión COL1A1-PDGFB.

La tinción IHQ con CD 34 debería ser siempre realizada en el estudio histológico de los DFSP tratados con imatinib. Sin embargo, ésta reduce su intensidad en las áreas tumorales y, sobre todo, en las zonas hialinas lo que hace en ocasiones difícil la interpretación de los márgenes quirúrgicos o de los estadios de CMM. El estudio con nestina tras el tratamiento con imatinib explica la llamativa reducción de la carga tumoral, puesto que como vimos, la positividad para nestina desapareció tras el tratamiento con imatinib en todos los casos menos en dos (en los que sí disminuyó claramente la intensidad de nestina). Sin embargo, esta negatividad para la nestina no aporta información acerca de la persistencia o no del tumor y por lo tanto es escaso su valor diagnóstico en el estudio histológico del DFSP tratado con imatinib.

Uno de los resultados más interesantes que hemos obtenido en los 8 pacientes tratados con imatinib neoadyuvante ha sido el estudio de la biología molecular antes y después del tratamiento. En estas áreas hialinas hipocelulares, difícilmente interpretables histológicamente en ocasiones, hemos demostrado la presencia del gen de fusión COL1A1-PDGFB en 6 casos mediante FISH y en 4 mediante RT-PCR, lo que supone persistencia del tumor viable y ausencia de curación histológica. En este sentido, el FISH ha mostrado mayor sensibilidad que la RT-PCR para demostrar esta presencia de DFSP tras imatinib y, por lo tanto, sería una prueba más recomendable.

Por lo tanto, la lectura más importante tras evaluar nuestros resultados es que el imatinib reduce el tamaño del DFSP considerablemente, facilita su tratamiento quirúrgico y es una muy buena opción como neoadyuvancia a la cirugía. Sin embargo no se puede recomendar su empleo como único tratamiento en aquellos casos localmente avanzados, porque, aunque tanto clínicamente como mediante estudio histológico convencional puede dar la falsa apariencia de curación, el DFSP persiste tras el tratamiento, por lo menos durante el periodo de tiempo de nuestros pacientes (de 7 a 13 meses). Es importante conocer los cambios histológicos que produce el imatinib en el DFSP y ser muy cauto a la hora de su interpretación siendo preciso, en ocasiones, recurrir a técnicas IHQ e incluso de biología molecular para diagnosticar la persistencia tumoral.

VIII.- CONCLUSIONES

- 1.- El DFSP es un tumor por lo general de buen pronóstico, que se localiza frecuentemente en el tronco de pacientes jóvenes, caracterizado histológicamente por la proliferación de células fusiformes bien diferenciadas, dispuestas en un patrón estoriforme, limitado mayoritariamente al TCS, CD 34 y nestina positivo.
- 2.- La CMM es el tratamiento de elección del DFSP puesto que no existe un margen quirúrgico óptimo para realizar CC y tampoco existe ningún factor que pueda predecir el crecimiento excéntrico lateral del DFSP.
- 3.- Los DFSP primarios y recidivados requieren un margen quirúrgico y un número de estadios de Mohs muy similares y significativamente superiores a los requeridos en los casos extirpados con márgenes positivos.
- 4.- Los DFSP localizados en la cabeza y en el cuello requieren un mayor número de estadios de CMM y mayor margen quirúrgico que los localizados en el tronco o en las extremidades.
- 5.- El tamaño tumoral se correlaciona con la dificultad en la CMM, siendo los tumores menores de 2 cm los que precisan de menor margen quirúrgico y de menor número de estadios.
- 6.- El tiempo de evolución del DFSP no se correlaciona con la dificultad de la CMM.
- 7.- La CMM permite un ahorro de piel sana del 49,4% en comparación a una CC con 2 cm de margen y del 67,9% en comparación a una CC con 3 cm de margen.

- 8.-** Los DFSP recidivados no presentan mayor número de características clínico-patológicas e inmunohistoquímicas asociadas a mal pronóstico en comparación con los DFSP primarios.
- 9.-** En la mayoría de DFSP extirpados con márgenes positivos se encuentran restos tumorales en el estudio histológico de la cicatriz, especialmente en la cabeza y en el cuello, por lo que es imprescindible realizar reexéresis de estos casos en lugar de seguimiento.
- 10.-** Los DFSP que mayor probabilidad tienen de infiltrar la fascia muscular o la galea aponeurótica son aquellos localizados en la cabeza o en el cuello, los que se muestran infiltrados a la palpación clínica, los que presentan una alta expresión inmunohistoquímica de nestina, los que aparecen en el sexo masculino, los que presentan más de una mitosis y los que aparecen en pacientes mayores de 40 años. Por lo tanto, en estos casos debe preverse una CMM más compleja.
- 11.-** Los DFSP con áreas FS presentan una mayor dificultad quirúrgica en forma de un mayor número de estadios de CMM, mayor margen quirúrgico y una mayor frecuencia de infiltración de la fascia muscular. Sin embargo, si se tratan adecuadamente con CMM no muestran un peor pronóstico, en forma de recidivas, que los DFSP convencionales.
- 12.-** La RM es una buena herramienta en la valoración preoperatoria del DFSP puesto que tiene mayor sensibilidad y especificidad que la palpación clínica en determinar la

infiltración en profundidad. Sin embargo, la RM pierde eficacia en los tumores localizados en la cabeza y el cuello y no tiene valor en la delimitación de los márgenes laterales del DFSP ni en la determinación de la persistencia tumoral en los casos extirpados con márgenes positivos.

13.- La alta expresión IHQ de nestina se correlaciona con una mayor agresividad en el DFSP en forma de mayor infiltración en profundidad de la fascia muscular o de la galea aponeurótica.

14.- El tratamiento neoadyuvante con imatinib reduce el tamaño del DFSP sobre todo a expensas del volumen tumoral y facilita su abordaje quirúrgico. Son necesarias técnicas IHQ e incluso la determinación de la translocación COL1A1-PDGFB para determinar la ausencia histológica de DFSP tras el tratamiento con imatinib.

IX.-BIBLIOGRAFÍA

- 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: 545-62.
- 3.- Hoffman E. Über das knollentreibende fibrosarkom der haut (Dermatofibrosarkoma protuberans). *Dermat Ztschr* 1925; 43: 1-28.
- 4.- Lautier R, Wolff HH, Jones RE. An immunohistochemical study of dermatofibrosarcoma protuberans supports its fibroblastic character and contradicts neuroectodermal or histiocytic components. *Am J Dermatopathol* 1990; 12: 25-30.
- 5.- 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.
- 6.- Allan AE, Tsou HC, Harrington A et al. Clonal origin of dermatofibrosarcoma protuberans. *J Invest Dermatol* 1993; 100: 99-102.
- 7.- Gutierrez G, Ospina JE, de Baez NE et al. Dermatofibrosarcoma protuberans. *Int J Dermatol* 1984; 23: 396-401.
- 8.- Weinrach DM, Wang KL, Wiley EL et al. Immunohistochemical expression of matrix metalloproteinases 1, 2, 9, and 14 in dermatofibrosarcoma protuberans and common fibrous histiocytoma (dermatofibroma). *Arch Pathol Lab Med* 2004; 128: 1136-41.
- 9.- Li X, Maeda S, Hosone M et al. Expression and localization of basic fibroblast growth factor and its mRNA in solitary fibrous tumor. *J Nippon Med Sch* 2001; 68: 384-92.
- 10.- Bonish BK, Foreman KE, Gutierrez-Steil C et al. Phenotype and proliferation characteristics of cultured spindle-shaped cells obtained from normal human skin and lesions of dermatofibroma, Kaposi's sarcoma, and dermatofibrosarcoma protuberans: a

comparison with fibroblast and endothelial cells of the dermis. *J Dermatol Sci* 1997; 16: 52-8.

11.- Calonje E, Fletcher CD. Myoid differentiation in dermatofibrosarcoma protuberans and its fibrosarcomatous variant: clinicopathologic analysis of 5 cases. *J Cutan Pathol* 1996; 23: 30-6.

12.- Ozzello L, Hamels J. The histiocytic nature of dermatofibrosarcoma protuberans. Tissue culture and electron microscopic study. *Am J Clin Pathol* 1976; 65: 136-48.

13.- Fletcher CD, Evans BJ, MacArtney JC et al. Dermatofibrosarcoma protuberans: a clinicopathological and immunohistochemical study with a review of the literature. *Histopathology* 1985; 9: 921-38.

14.- Nguyen TT, Schwartz EJ, West RB et al. Expression of CD163 (hemoglobin scavenger receptor) in normal tissues, lymphomas, carcinomas, and sarcomas is largely restricted to the monocyte/macrophage lineage. *Am J Surg Pathol* 2005; 29: 617-24.

15.- 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.

16.- Dominguez-Malagon H, Valdez-Carrillo Mdel C, Cano-Valdez AM. Dermatofibroma and dermatofibrosarcoma protuberans: a comparative ultrastructural study. *Ultrastruct Pathol* 2006; 30: 283-91.

17.- Haycox CL, Odland PB, Olbricht SM et al. Immunohistochemical characterization of dermatofibrosarcoma protuberans with practical applications for diagnosis and treatment. *J Am Acad Dermatol* 1997; 37: 438-44.

18.- Weiss SW, Nickoloff BJ. CD-34 is expressed by a distinctive cell population in peripheral nerve, nerve sheath tumors, and related lesions. *Am J Surg Pathol* 1993; 17: 1039-45.

-
- 19.- Kovarik CL, Hsu MY, Cockerell CJ. Neurofibromatous changes in dermatofibrosarcoma protuberans: a potential pitfall in the diagnosis of a serious cutaneous soft tissue neoplasm. *J Cutan Pathol* 2004; 31: 492-6.
- 20.- Hashimoto K, Brownstein MH, Jakobiec FA. Dermatofibrosarcoma protuberans. A tumor with perineural and endoneural cell features. *Arch Dermatol* 1974; 110: 874-85.
- 21.- Alguacil-Garcia A, Unni KK, Goellner JR. Histogenesis of dermatofibrosarcoma protuberans. An ultrastructural study. *Am J Clin Pathol* 1978; 69: 427-34.
- 22.- Goncharuk V, Mulvaney M, Carlson JA. Bednar tumor associated with dermal melanocytosis: melanocytic colonization or neuroectodermal multidirectional differentiation? *J Cutan Pathol* 2003; 30: 147-51.
- 23.- Mori T, Misago N, Yamamoto O et al. Expression of nestin in dermatofibrosarcoma protuberans in comparison to dermatofibroma. *J Dermatol* 2008; 35: 419-25.
- 24.- Sellheyer K, Nelson P, Krahl D. Dermatofibrosarcoma protuberans: a tumour of nestin-positive cutaneous mesenchymal stem cells? *Br J Dermatol* 2009; 161: 1317-22.
- 25.- Sellheyer K, Nelson P, Patel RM. Expression of embryonic stem cell markers SOX2 and nestin in dermatofibrosarcoma protuberans and dermatofibroma. *J Cutan Pathol* 2011; 38: 415-9.
- 26.- Shipitsin M, Polyak K. The cancer stem cell hypothesis: in search of definitions, markers, and relevance. *Lab Invest* 2008; 88: 459-63.
- 27.- Amoh Y, Li L, Katsuoka K et al. Multipotent nestin-expressing hair follicle stem cells. *J Dermatol* 2009; 36: 1-9.
- 28.- Headington JT. The dermal dendrocyte. *Adv Dermatol* 1986; 1: 159-71.
- 29.- Cardozo AL, Moura-Castro C, Figueiredo M et al. Oral lichen planus and dermal dendrocytes. *Actas Dermosifiliogr* 2009; 100: 46-52.

- 30.- Hsi ED, Nickoloff BJ. Dermatofibroma and dermatofibrosarcoma protuberans: an immunohistochemical study reveals distinctive antigenic profiles. *J Dermatol Sci* 1996; 11: 1-9.
- 31.- Ducharme EE, Baribault KE, Husain S et al. Medallion-like dermal dendrocyte hamartoma in a 36-year-old male. *J Am Acad Dermatol* 2008; 59: 169-72.
- 32.- Silverman JS, Tamsen A. A cutaneous case of giant cell angiofibroma occurring with dermatofibrosarcoma protuberans and showing bimodal CD34+ fibroblastic and FXIIIa+ histiocytic immunophenotype. *J Cutan Pathol* 1998; 25: 265-70.
- 33.- Harvell JD. Multiple spindle cell lipomas and dermatofibrosarcoma protuberans within a single patient: evidence for a common neoplastic process of interstitial dendritic cells? *J Am Acad Dermatol* 2003; 48: 82-5.
- 34.- O'Connell JX, Trotter MJ. Fibrosarcomatous dermatofibrosarcoma protuberans with myofibroblastic differentiation: a histologically distinctive variant [corrected]. *Mod Pathol* 1996; 9: 273-8.
- 35.- LeBoit P, Burg G, Weedon D et al. Soft tissue tumors. In: *World Health Organization Classification of Tumors. Pathology and Genetics. Skin Tumors* (LeBoit P, Burg G, Weedon D et al., eds). Lyon: IARC, 2006: 229-62.
- 36.- Weiss SW, Goldblum JR. Fibrohistiocytic tumors of intermediate malignancy. In: *Enzinger and Weiss's soft tissue tumors* (Weiss SW, Goldblum JR, eds), 5th edn. Philadelphia: Mosby, Inc., 2008: 371-402.
- 37.- Weiss S, Goldblum JR. General consideration. In: *Enzinger and Weiss's soft tissue tumors* (Weiss S, Goldblum JR, eds), 5th edn. Philadelphia: Mosby, 2008: 1-14.
- 38.- Skubitz KM, D'Adamo DR. Sarcoma. *Mayo Clin Proc* 2007; 82: 1409-32.
- 39.- Hajdu SI. Soft tissue sarcomas: classification and natural history. *CA Cancer J Clin* 1981; 31: 271-80.

-
- 40.- Fletcher CD. The evolving classification of soft tissue tumours: an update based on the new WHO classification. *Histopathology* 2006; 48: 3-12.
- 41.- Billings SD, Folpe AL. Cutaneous and subcutaneous fibrohistiocytic tumors of intermediate malignancy: an update. *Am J Dermatopathol* 2004; 26: 141-55.
- 42.- Kotilingam D, Lev DC, Lazar AJ et al. Staging soft tissue sarcoma: evolution and change. *CA Cancer J Clin* 2006; 56: 282-91; quiz 314-5.
- 43.- Lahat G, Tuvin D, Wei C et al. New perspectives for staging and prognosis in soft tissue sarcoma. *Ann Surg Oncol* 2008; 15: 2739-48.
- 44.- Guillou L, Coindre JM, Bonichon F et al. Comparative study of the National Cancer Institute and French Federation of Cancer Centers Sarcoma Group grading systems in a population of 410 adult patients with soft tissue sarcoma. *J Clin Oncol* 1997; 15: 350-62.
- 45.- Jain S, Xu R, Prieto VG et al. Molecular classification of soft tissue sarcomas and its clinical applications. *Int J Clin Exp Pathol* 2010; 3: 416-28.
- 46.- Penel N, Grosjean J, Robin YM et al. Frequency of certain established risk factors in soft tissue sarcomas in adults: a prospective descriptive study of 658 cases. *Sarcoma* 2008; 2008: 459386.
- 47.- Pack G, Tabah E. Dermatofibrosarcoma protuberans. A report of thirty-nine cases. *Arch Surg* 1951; 62: 391-411.
- 48.- Taylor HB, Helwig EB. Dermatofibrosarcoma protuberans. A study of 115 cases. *Cancer* 1962; 15: 717-25.
- 49.- Tanaka A, Hatoko M, Tada H et al. Dermatofibrosarcoma protuberans arising from a burn scar of the axilla. *Ann Plast Surg* 2004; 52: 423-5.
- 50.- 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.

- 51.- 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.
- 52.- Green JJ, Heymann WR. Dermatofibrosarcoma protuberans occurring in a smallpox vaccination scar. *J Am Acad Dermatol* 2003; 48: S54-5.
- 53.- Elgart GW, Hanly A, Busso M et al. Bednar tumor (pigmented dermatofibrosarcoma protuberans) occurring in a site of prior immunization: immunochemical findings and therapy. *J Am Acad Dermatol* 1999; 40: 315-7.
- 54.- Yazdanpanah MJ, Noorbakhsh SR, Kalantari MR et al. Dermatofibrosarcoma protuberans occurring in the site of prior leishmanization. *Int J Dermatol* 2006; 45: 1476-7.
- 55.- Petoian DS, Verola O, Banzet P et al. [Darier-Ferrand dermatofibrosarcoma. Study of 96 cases over 15 years]. *Chirurgie* 1985; 111: 132-8.
- 56.- Sanmartin O, Llombart B, Lopez-Guerrero JA et al. [Dermatofibrosarcoma protuberans]. *Actas Dermosifiliogr* 2007; 98: 77-87.
- 57.- Bigby SM, Oei P, Lambie NK et al. Dermatofibrosarcoma protuberans: report of a case with a variant ring chromosome and metastases following pregnancy. *J Cutan Pathol* 2006; 33: 383-8.
- 58.- Cakir B, Misirlioglu A, Gideroglu K et al. Giant fibrosarcoma arising in dermatofibrosarcoma protuberans on the scalp during pregnancy. *Dermatol Surg* 2003; 29: 297-9.
- 59.- Parlette LE, Smith CK, Germain LM et al. Accelerated growth of dermatofibrosarcoma protuberans during pregnancy. *J Am Acad Dermatol* 1999; 41: 778-83.
- 60.- Shneidman D, Belizaire R. Arsenic exposure followed by the development of dermatofibrosarcoma protuberans. *Cancer* 1986; 58: 1585-7.

-
- 61.- Hoppin JA, Tolbert PE, Flanders WD et al. Occupational risk factors for sarcoma subtypes. *Epidemiology* 1999; 10: 300-6.
- 62.- 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.
- 63.- Chuang TY, Su WP, Muller SA. Incidence of cutaneous T cell lymphoma and other rare skin cancers in a defined population. *J Am Acad Dermatol* 1990; 23: 254-6.
- 64.- Criscione VD, Weinstock MA. Descriptive epidemiology of dermatofibrosarcoma protuberans in the United States, 1973 to 2002. *J Am Acad Dermatol* 2007; 56: 968-73.
- 65.- Rutgers EJ, Kroon BB, Albus-Lutter CE et al. Dermatofibrosarcoma protuberans: treatment and prognosis. *Eur J Surg Oncol* 1992; 18: 241-8.
- 66.- Burkhardt BR, Soule EH, Winkelmann RK et al. Dermatofibrosarcoma protuberans. Study of fifty-six cases. *Am J Surg* 1966; 111: 638-44.
- 67.- McPeak CJ, Cruz T, Nicastrì AD. Dermatofibrosarcoma protuberans: an analysis of 86 cases--five with metastasis. *Ann Surg* 1967; 166: 803-16.
- 68.- Bowne WB, Antonescu CR, Leung DH et al. Dermatofibrosarcoma protuberans: A clinicopathologic analysis of patients treated and followed at a single institution. *Cancer* 2000; 88: 2711-20.
- 69.- Martin L, Piette F, Blanc P et al. Clinical variants of the preprotuberant stage of dermatofibrosarcoma protuberans. *Br J Dermatol* 2005; 153: 932-6.
- 70.- Maire G, Fraitag S, Galmiche L et al. A clinical, histologic, and molecular study of 9 cases of congenital dermatofibrosarcoma protuberans. *Arch Dermatol* 2007; 143: 203-10.
- 71.- Gloster HM, Jr. Dermatofibrosarcoma protuberans. *J Am Acad Dermatol* 1996; 35: 355-74; quiz 75-6.

- 72.- Cai H, Wang Y, Wu J et al. Dermatofibrosarcoma protuberans: Clinical diagnoses and treatment results of 260 cases in China. *J Surg Oncol* 2012; 105:142-8.
- 73.- Karlen JR, Johnson K, Kashkari S. Dermatofibrosarcoma protuberans of the vulva. A case report. *J Reprod Med* 1996; 41: 267-9.
- 74.- Ghorbani RP, Malpica A, Ayala AG. Dermatofibrosarcoma protuberans of the vulva: clinicopathologic and immunohistochemical analysis of four cases, one with fibrosarcomatous change, and review of the literature. *Int J Gynecol Pathol* 1999; 18: 366-73.
- 75.- Mizushima J, Nogita T, Ooe M et al. Dermatofibrosarcoma protuberans of the sole. *Dermatology* 1996; 192: 280-2.
- 76.- Meehan SA, Napoli JA, Perry AE. Dermatofibrosarcoma protuberans of the oral cavity. *J Am Acad Dermatol* 1999; 41: 863-6.
- 77.- Rockley PF, Robinson JK, Magid M et al. Dermatofibrosarcoma protuberans of the scalp: a series of cases. *J Am Acad Dermatol* 1989; 21: 278-83.
- 78.- Das L, Grover SB, Chand K et al. Intracranial extension of a dermatofibrosarcoma protuberans of the scalp: a case report with brief review of literature. *Surg Neurol* 2000; 54: 452-4.
- 79.- Resnik KS, DiLeonardo M, Hunter CJ. Pedunculated presentation of dermatofibrosarcoma protuberans. *J Am Acad Dermatol* 2003; 49: 1139-41.
- 80.- Ratner D, Thomas CO, Johnson TM et al. Mohs micrographic surgery for the treatment of dermatofibrosarcoma protuberans. Results of a multiinstitutional series with an analysis of the extent of microscopic spread. *J Am Acad Dermatol* 1997; 37: 600-13.
- 81.- 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.

- 82.- Hafner HM, Moehrle M, Eder S et al. 3D-Histological evaluation of surgery in dermatofibrosarcoma protuberans and malignant fibrous histiocytoma: differences in growth patterns and outcome. *Eur J Surg Oncol* 2008; 34: 680-6.
- 83.- Kimmel Z, Ratner D, Kim JY et al. Peripheral excision margins for dermatofibrosarcoma protuberans: a meta-analysis of spatial data. *Ann Surg Oncol* 2007; 14: 2113-20.
- 84.- Kamino H, Jacobson M. Dermatofibroma extending into the subcutaneous tissue. Differential diagnosis from dermatofibrosarcoma protuberans. *Am J Surg Pathol* 1990; 14: 1156-64.
- 85.- Zelger B, Sidoroff A, Stanzl U et al. Deep penetrating dermatofibroma versus dermatofibrosarcoma protuberans. A clinicopathologic comparison. *Am J Surg Pathol* 1994; 18: 677-86.
- 86.- Fidalgo A, Feio AB, Bajanca R. Congenital dermatofibrosarcoma protuberans. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2006; 20: 879-81.
- 87.- Gu W, Ogose A, Kawashima H et al. Congenital dermatofibrosarcoma protuberans with fibrosarcomatous and myxoid change. *J Clin Pathol* 2005; 58: 984-6.
- 88.- Marini M, Saponaro A, Magarinos G et al. Congenital atrophic dermatofibrosarcoma protuberans. *Int J Dermatol* 2001; 40: 448-50.
- 89.- 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.
- 90.- Weinstein JM, Drolet BA, Esterly NB et al. Congenital dermatofibrosarcoma protuberans: variability in presentation. *Arch Dermatol* 2003; 139: 207-11.
- 91.- Jafarian F, McCuaig C, Kokta V et al. Dermatofibrosarcoma protuberans in childhood and adolescence: report of eight patients. *Pediatr Dermatol* 2008; 25: 317-25.

- 92.- Rabinowitz LG, Luchetti ME, Segura AD et al. Acrally occurring dermatofibrosarcoma protuberans in children and adults. *J Dermatol Surg Oncol* 1994; 20: 655-9.
- 93.- Shmookler BM, Enzinger FM. Giant cell fibroblastoma: a peculiar childhood tumor. [abstract] *Lab Invest* 1982; 46: 76A.
- 94.- Shmookler BM, Enzinger FM, Weiss SW. Giant cell fibroblastoma. A juvenile form of dermatofibrosarcoma protuberans. *Cancer* 1989; 64: 2154-61.
- 95.- Sirvent N, Maire G, Pedetour F. Genetics of dermatofibrosarcoma protuberans family of tumors: from ring chromosomes to tyrosine kinase inhibitor treatment. *Genes Chromosomes Cancer* 2003; 37: 1-19.
- 96.- Sandberg AA, Bridge JA. Updates on the cytogenetics and molecular genetics of bone and soft tissue tumors. Dermatofibrosarcoma protuberans and giant cell fibroblastoma. *Cancer Genet Cytogenet* 2003; 140: 1-12.
- 97.- Jha P, Moosavi C, Fanburg-Smith JC. Giant cell fibroblastoma: an update and addition of 86 new cases from the Armed Forces Institute of Pathology, in honor of Dr. Franz M. Enzinger. *Ann Diagn Pathol* 2007; 11: 81-8.
- 98.- Denoux Y, Busson A, de Ranieri J et al. [Recurrence of giant-cell fibroblastoma as dermatofibrosarcoma protuberans in the adult]. *Ann Pathol* 1996; 16: 457-9.
- 99.- Sigel JE, Bergfeld WF, Goldblum JR. A morphologic study of dermatofibrosarcoma protuberans: expansion of a histologic profile. *J Cutan Pathol* 2000; 27: 159-63.
- 100.- Bednar B. Storiform neurofibromas of the skin, pigmented and nonpigmented. *Cancer* 1957; 10: 368-76.
- 101.- Kagoura M, Toyoda M, Nagahori H et al. An ultrastructural and immunohistochemical study of pigmented dermatofibrosarcoma protuberans (Bednar tumor). *Eur J Dermatol* 1999; 9: 366-9.

- 102.- Rytina ER, Ball RY. Transformation of recurrent dermatofibrosarcoma protuberans to its pigmented variant (Bednar tumour). *Histopathology* 1998; 32: 384-5.
- 103.- Lambert WC, Abramovits W, Gonzalez-Sevra A et al. Dermatofibrosarcoma non-protuberans: description and report of five cases of a morpheaform variant of dermatofibrosarcoma. *J Surg Oncol* 1985; 28: 7-11.
- 104.- Martin L, Combemale P, Dupin M et al. The atrophic variant of dermatofibrosarcoma protuberans in childhood: a report of six cases. *Br J Dermatol* 1998; 139: 719-25.
- 105.- Wu JK, Malik MM, Egan CA. Atrophic dermatofibrosarcoma protuberans: an uncommon and misleading variant. *Australas J Dermatol* 2004; 45: 175-7.
- 106.- Fujimoto M, Kikuchi K, Okochi H et al. Atrophic dermatofibrosarcoma protuberans: a case report and review of the literature. *Dermatology* 1998; 196: 422-4.
- 107.- Zelger BW, Ofner D, Zelger BG. Atrophic variants of dermatofibroma and dermatofibrosarcoma protuberans. *Histopathology* 1995; 26: 519-27.
- 108.- Young CR, 3rd, Albertini MJ. Atrophic dermatofibrosarcoma protuberans: case report, review, and proposed molecular mechanisms. *J Am Acad Dermatol* 2003; 49: 761-4.
- 109.- Sinovich V, Hollowood K, Burge S. Atrophic dermatofibrosarcoma protuberans. *Australas J Dermatol* 2005; 46: 114-7.
- 110.- Hirashima N, Misago N, Shinogi T et al. Atrophic dermatofibrosarcoma protuberans with diffuse eosinophilic infiltrate. *J Dermatol* 2006; 33: 486-8.
- 111.- Hanabusa M, Kamo R, Harada T et al. Dermatofibrosarcoma protuberans with atrophic appearance at early stage of the tumor. *J Dermatol* 2007; 34: 336-9.
- 112.- Diaz-Cascajo C, Weyers W, Borghi S. Sclerosing dermatofibrosarcoma protuberans. *J Cutan Pathol* 1998; 25: 440-4.

- 113.- Sabater-Marco V, Perez-Valles A, Berzal-Cantalejo F et al. Sclerosing dermatofibrosarcoma protuberans (DFSP): an unusual variant with focus on the histopathologic differential diagnosis. *Int J Dermatol* 2006; 45: 59-62.
- 114.- Hattori H. Nodular sclerotic change in dermatofibrosarcoma protuberans: a potential diagnostic problem. *Br J Dermatol* 2003; 148: 357-60.
- 115.- Morimitsu Y, Hisaoka M, Okamoto S et al. Dermatofibrosarcoma protuberans and its fibrosarcomatous variant with areas of myoid differentiation: a report of three cases. *Histopathology* 1998; 32: 547-51.
- 116.- Sanz-Trelles A, Ayala-Carbonero A, Rodrigo-Fernandez I et al. Leiomyomatous nodules and bundles of vascular origin in the fibrosarcomatous variant of dermatofibrosarcoma protuberans. *J Cutan Pathol* 1998; 25: 44-9.
- 117.- Sanz-Trelles A. Myoid cells in the fibrosarcomatous variant of dermatofibrosarcoma protuberans. Are they neoplastic? *Histopathology* 1999; 34: 179-80.
- 118.- Frierson HF, Cooper PH. Myxoid variant of dermatofibrosarcoma protuberans. *Am J Surg Pathol* 1983; 7: 445-50.
- 119.- Orlandi A, Bianchi L, Spagnoli LG. Myxoid dermatofibrosarcoma protuberans: morphological, ultrastructural and immunohistochemical features. *J Cutan Pathol* 1998; 25: 386-93.
- 120.- Mentzel T, Scharer L, Kazakov DV et al. Myxoid dermatofibrosarcoma protuberans: clinicopathologic, immunohistochemical, and molecular analysis of eight cases. *Am J Dermatopathol* 2007; 29: 443-8.
- 121.- Reimann JD, Fletcher CD. Myxoid dermatofibrosarcoma protuberans: a rare variant analyzed in a series of 23 cases. *Am J Surg Pathol* 2007; 31: 1371-7.
- 122.- Penner DW. Metastasizing dermatofibrosarcoma protuberans; a case report. *Cancer* 1951; 4: 1083-6.

-
- 123.- Wang J, Morimitsu Y, Okamoto S et al. COL1A1-PDGFB fusion transcripts in fibrosarcomatous areas of six dermatofibrosarcomas protuberans. *J Mol Diagn* 2000; 2: 47-52.
- 124.- Abbott JJ, Oliveira AM, Nascimento AG. The prognostic significance of fibrosarcomatous transformation in dermatofibrosarcoma protuberans. *Am J Surg Pathol* 2006; 30: 436-43.
- 125.- Ding J, Hashimoto H, Enjoji M. Dermatofibrosarcoma protuberans with fibrosarcomatous areas. A clinicopathologic study of nine cases and a comparison with allied tumors. *Cancer* 1989; 64: 721-9.
- 126.- Mentzel T, Beham A, Katenkamp D et al. 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.
- 127.- Erdem O, Wyatt AJ, Lin E et al. Dermatofibrosarcoma protuberans treated with wide local excision and followed at a cancer hospital: prognostic significance of clinicopathologic variables. *Am J Dermatopathol* 2012; 34: 24-34.
- 128.- Llombart B, Monteagudo C, Sanmartin O et al. Dermatofibrosarcoma protuberans: a clinicopathological, immunohistochemical, genetic (COL1A1-PDGFB), and therapeutic study of low-grade versus high-grade (fibrosarcomatous) tumors. *J Am Acad Dermatol* 2011; 65: 564-75.
- 129.- Diaz-Cascajo C, Weyers W, Borrego L et al. Dermatofibrosarcoma protuberans with fibrosarcomatous areas: a clinico-pathologic and immunohistochemic study in four cases. *Am J Dermatopathol* 1997; 19: 562-7.
- 130.- Minter RM, Reith JD, Hochwald SN. Metastatic potential of dermatofibrosarcoma protuberans with fibrosarcomatous change. *J Surg Oncol* 2003; 82: 201-8.

- 131.- Goldblum JR, Reith JD, Weiss SW. Sarcomas arising in dermatofibrosarcoma protuberans: a reappraisal of biologic behavior in eighteen cases treated by wide local excision with extended clinical follow up. *Am J Surg Pathol* 2000; 24: 1125-30.
- 132.- Folpe AL, Gown AM. Immunohistochemistry for analysis of soft tissue tumors. In: *Enzinger and Weiss's soft tissue tumors* (Weiss S, Goldblum JR, ed), 5th edn. Philadelphia: Mosby, 2008: 129-74.
- 133.- Leader M, Collins M, Patel J et al. Vimentin: an evaluation of its role as a tumour marker. *Histopathology* 1987; 11: 63-72.
- 134.- Sellheyer K, Nelson P, Patel RM. Expression of embryonic stem cell markers SOX2 and nestin in dermatofibrosarcoma protuberans and dermatofibroma. *J Cutan Pathol* 2011; 38:415-9.
- 135.- Tardio JC. CD34-reactive tumors of the skin. An updated review of an ever-growing list of lesions. *J Cutan Pathol* 2009; 36: 89-102.
- 136.- 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.
- 137.- Aiba S, Tabata N, Ishii H et al. Dermatofibrosarcoma protuberans is a unique fibrohistiocytic tumour expressing CD34. *Br J Dermatol* 1992; 127: 79-84.
- 138.- Cohen PR, Rapin RP, Farhood AI. Dermatofibroma and dermatofibrosarcoma protuberans: differential expression of CD34 and factor XIIIa. *Am J Dermatopathol* 1994; 16: 573-4.
- 139.- Park HR, Park YK. Assessment of diagnostic utility of anti-CD34 in soft tissue tumors. *J Korean Med Sci* 1995; 10: 436-41.
- 140.- Goldblum JR. CD34 positivity in fibrosarcomas which arise in dermatofibrosarcoma protuberans. *Arch Pathol Lab Med* 1995; 119: 238-41.

- 141.- Oliveira-Soares R, Viana I, Vale E et al. Dermatofibrosarcoma protuberans: a clinicopathological study of 20 cases. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2002; 16: 441-6.
- 142.- Goldblum JR, Tuthill RJ. CD34 and factor-XIIIa immunoreactivity in dermatofibrosarcoma protuberans and dermatofibroma. *Am J Dermatopathol* 1997; 19: 147-53.
- 143.- Prieto VG, Reed JA, Shea CR. CD34 immunoreactivity distinguishes between scar tissue and residual tumor in re-excisional specimens of dermatofibrosarcoma protuberans. *J Cutan Pathol* 1994; 21: 324-9.
- 144.- Jimenez FJ, Grichnik JM, Buchanan MD et al. Immunohistochemical margin control applied to Mohs micrographic surgical excision of dermatofibrosarcoma protuberans. *J Dermatol Surg Oncol* 1994; 20: 687-9.
- 145.- Cerio R, Spaul J, Jones EW. Histiocytoma cutis: a tumour of dermal dendrocytes (dermal dendrocytoma). *Br J Dermatol* 1989; 120: 197-206.
- 146.- Li N, McNiff J, Hui P et al. Differential expression of HMGA1 and HMGA2 in dermatofibroma and dermatofibrosarcoma protuberans: potential diagnostic applications, and comparison with histologic findings, CD34, and factor XIIIa immunoreactivity. *Am J Dermatopathol* 2004; 26: 267-72.
- 147.- Kahn HJ, Fekete E, From L. Tenascin differentiates dermatofibroma from dermatofibrosarcoma protuberans: comparison with CD34 and factor XIIIa. *Hum Pathol* 2001; 32: 50-6.
- 148.- Abenzoa P, Lillemoe T. CD34 and factor XIIIa in the differential diagnosis of dermatofibroma and dermatofibrosarcoma protuberans. *Am J Dermatopathol* 1993; 15: 429-34.
- 149.- Rassart E, Bedirian A, Do Carmo S et al. Apolipoprotein D. *Biochim Biophys Acta* 2000; 1482: 185-98.

- 150.- West RB, Harvell J, Linn SC et al. Apo D in soft tissue tumors: a novel marker for dermatofibrosarcoma protuberans. *Am J Surg Pathol* 2004; 28: 1063-9.
- 151.- Lisovsky M, Hoang MP, Dresser KA et al. Apolipoprotein D in CD34-positive and CD34-negative cutaneous neoplasms: a useful marker in differentiating superficial acral fibromyxoma from dermatofibrosarcoma protuberans. *Mod Pathol* 2008; 21: 31-8.
- 152.- Wolf C, Chenard MP, Durand de Grossouvre P et al. Breast-cancer-associated stromelysin-3 gene is expressed in basal cell carcinoma and during cutaneous wound healing. *J Invest Dermatol* 1992; 99: 870-2.
- 153.- Anglard P, Melot T, Guerin E et al. Structure and promoter characterization of the human stromelysin-3 gene. *J Biol Chem* 1995; 270: 20337-44.
- 154.- Thewes M, Worret WI, Engst R et al. Stromelysin-3 (ST-3): immunohistochemical characterization of the matrix metalloproteinase (MMP)-11 in benign and malignant skin tumours and other skin disorders. *Clin Exp Dermatol* 1999; 24: 122-6.
- 155.- Cribier B, Noacco G, Peltre B et al. Stromelysin 3 expression: a useful marker for the differential diagnosis dermatofibroma versus dermatofibrosarcoma protuberans. *J Am Acad Dermatol* 2002; 46: 408-13.
- 156.- Kim HJ, Lee JY, Kim SH et al. Stromelysin-3 expression in the differential diagnosis of dermatofibroma and dermatofibrosarcoma protuberans: comparison with factor XIIIa and CD34. *Br J Dermatol* 2007; 157: 319-24.
- 157.- Miettinen M, Lasota J. KIT (CD117): a review on expression in normal and neoplastic tissues, and mutations and their clinicopathologic correlation. *Appl Immunohistochem Mol Morphol* 2005; 13: 205-20.
- 158.- Hornick JL, Fletcher CD. Immunohistochemical staining for KIT (CD117) in soft tissue sarcomas is very limited in distribution. *Am J Clin Pathol* 2002; 117: 188-93.

- 159.- Labonte S, Hanna W, Bandarchi-Chamkhaleh B. A study of CD117 expression in dermatofibrosarcoma protuberans and cellular dermatofibroma. *J Cutan Pathol* 2007; 34: 857-60.
- 160.- Mazerolles C, Rishmann P, Chopin D et al. Usefulness of MIB1 monoclonal antibody in assessing the proliferative index in human bladder carcinoma: comparison with Ki-67 antibody. *Histopathology* 1994; 25: 563-8.
- 161.- Sasaki M, Ishida T, Horiuchi H et al. Dermatofibrosarcoma protuberans: an analysis of proliferative activity, DNA flow cytometry and p53 overexpression with emphasis on its progression. *Pathol Int* 1999; 49: 799-806.
- 162.- Hanly AJ, Jorda M, Elgart GW et al. High proliferative activity excludes dermatofibroma: report of the utility of MIB-1 in the differential diagnosis of selected fibrohistiocytic tumors. *Arch Pathol Lab Med* 2006; 130: 831-4.
- 163.- Hisaoka M, Okamoto S, Morimitsu Y et al. Dermatofibrosarcoma protuberans with fibrosarcomatous areas. Molecular abnormalities of the p53 pathway in fibrosarcomatous transformation of dermatofibrosarcoma protuberans. *Virchows Arch* 1998; 433: 323-9.
- 164.- Hall PA, Ray A, Lemoine NR et al. p53 immunostaining as a marker of malignant disease in diagnostic cytopathology. *Lancet* 1991; 338: 513.
- 165.- Nigro JM, Baker SJ, Preisinger AC et al. Mutations in the p53 gene occur in diverse human tumour types. *Nature* 1989; 342: 705-8.
- 166.- Stratton MR, Moss S, Warren W et al. Mutation of the p53 gene in human soft tissue sarcomas: association with abnormalities of the RB1 gene. *Oncogene* 1990; 5: 1297-301.
- 167.- Taubert H, Meye A, Wurl P. Prognosis is correlated with p53 mutation type for soft tissue sarcoma patients. *Cancer Res* 1996; 56: 4134-6.

- 168.- Diaz-Cascajo C, Bastida-Inarrea J, Borrego L et al. Comparison of p53 expression in dermatofibrosarcoma protuberans and dermatofibroma: lack of correlation with proliferation rate. *J Cutan Pathol* 1995; 22: 304-9.
- 169.- Bennicelli JL, Barr FG. Chromosomal translocations and sarcomas. *Curr Opin Oncol* 2002; 14: 412-9.
- 170.- Ladanyi M AC, Dal Cin P. Cytogenetic and molecular genetic pathology of soft tissue tumors. In: *Enzinger and Weiss's soft tissue tumors* (Weiss S GJ, ed), 5th edn. Philadelphia: Mosby, 2008: 73-102.
- 171.- Bridge JA, Neff JR, Sandberg AA. Cytogenetic analysis of dermatofibrosarcoma protuberans. *Cancer Genet Cytogenet* 1990; 49: 199-202.
- 172.- Mandahl N, Heim S, Willen H et al. Supernumerary ring chromosome as the sole cytogenetic abnormality in a dermatofibrosarcoma protuberans. *Cancer Genet Cytogenet* 1990; 49: 273-5.
- 173.- Stephenson CF, Berger CS, Leong SP et al. Ring chromosome in a dermatofibrosarcoma protuberans. *Cancer Genet Cytogenet* 1992; 58: 52-4.
- 174.- Orndal C, Mandahl N, Rydholm A et al. Supernumerary ring chromosomes in five bone and soft tissue tumors of low or borderline malignancy. *Cancer Genet Cytogenet* 1992; 60: 170-5.
- 175.- Pedeutour F, Coindre JM, Nicolo G et al. Ring chromosomes in dermatofibrosarcoma protuberans contain chromosome 17 sequences: fluorescence in situ hybridization. *Cancer Genet Cytogenet* 1993; 67: 149.
- 176.- Pedeutour F, Coindre JM, Sozzi G et al. Supernumerary ring chromosomes containing chromosome 17 sequences. A specific feature of dermatofibrosarcoma protuberans? *Cancer Genet Cytogenet* 1994; 76: 1-9.
- 177.- Minoletti F, Miozzo M, Pedeutour F et al. Involvement of chromosomes 17 and 22 in dermatofibrosarcoma protuberans. *Genes Chromosomes Cancer* 1995; 13: 62-5.

- 178.- Naeem R, Lux ML, Huang SF et al. Ring chromosomes in dermatofibrosarcoma protuberans are composed of interspersed sequences from chromosomes 17 and 22. *Am J Pathol* 1995; 147: 1553-8.
- 179.- Pedeutour F, Simon MP, Minoletti 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.
- 180.- Mandahl N, Limon J, Mertens F et al. Ring marker containing 17q and chromosome 22 in a case of dermatofibrosarcoma protuberans. *Cancer Genet Cytogenet* 1996; 89: 88-91.
- 181.- Iwasaki H, Ohjimi Y, Ishiguro M et al. Supernumerary ring chromosomes and nuclear blebs in some low-grade malignant soft tissue tumours: atypical lipomatous tumours and dermatofibrosarcoma protuberans. *Virchows Arch* 1998; 432: 521-8.
- 182.- Pedeutour F, Simon MP, Minoletti F et al. Translocation, t(17;22)(q22;q13), in dermatofibrosarcoma protuberans: a new tumor-associated chromosome rearrangement. *Cytogenet Cell Genet* 1996; 72: 171-4.
- 183.- Simon MP, Pedeutour F, Sirvent N 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.
- 184.- Pedeutour F, Lacour JP, Perrin C et al. Another case of t(17;22)(q22;q13) in an infantile dermatofibrosarcoma protuberans. *Cancer Genet Cytogenet* 1996; 89: 175-6.
- 185.- O'Brien KP, Seroussi E, Dal Cin P et al. Various regions within the alpha-helical domain of the COL1A1 gene are fused to the second exon of the PDGFB gene in dermatofibrosarcomas and giant-cell fibroblastomas. *Genes Chromosomes Cancer* 1998; 23: 187-93.

- 186.- Dobin SM, Diaz JA, Silva MT et al. Translocation (17;22)(q22;q13) in a case of subcutaneous dermatofibrosarcoma protuberans in an adult. *Cancer Genet Cytogenet* 1999; 109: 86-7.
- 187.- Navarro M, Simon MP, Migeon C et al. COL1A1-PDGFB fusion in a ring chromosome 4 found in a dermatofibrosarcoma protuberans. *Genes Chromosomes Cancer* 1998; 23: 263-6.
- 188.- Craver RD, Correa H, Kao Y et al. Dermatofibrosarcoma protuberans with 46,XY,t(X;7) abnormality in a child. *Cancer Genet Cytogenet* 1995; 80: 75-7.
- 189.- Sinovic J, Bridge JA. Translocation (2;17) in recurrent dermatofibrosarcoma protuberans. *Cancer Genet Cytogenet* 1994; 75: 156-7.
- 190.- Sonobe H, Furihata M, Iwata J et al. Dermatofibrosarcoma protuberans harboring t(9;22)(q32;q12.2). *Cancer Genet Cytogenet* 1999; 110: 14-8.
- 191.- Westermark B, Heldin CH. Platelet-derived growth factor. Structure, function and implications in normal and malignant cell growth. *Acta Oncol* 1993; 32: 101-5.
- 192.- Llobart B. Estudio clínico-patológico y biología molecular del dermatofibrosarcoma. In: *Departamento de Patología*. Valencia: Universidad de Valencia, 2007: 49-71.
- 193.- Patel KU, Szabo SS, Hernandez VS et al. Dermatofibrosarcoma protuberans COL1A1-PDGFB fusion is identified in virtually all dermatofibrosarcoma protuberans cases when investigated by newly developed multiplex reverse transcription polymerase chain reaction and fluorescence in situ hybridization assays. *Hum Pathol* 2008; 39: 184-93.
- 194.- Giaccherio D, Maire G, Nuin PA et al. No correlation between the molecular subtype of COL1A1-PDGFB fusion gene and the clinico-histopathological features of dermatofibrosarcoma protuberans. *J Invest Dermatol* 2010; 130: 904-7.

- 195.- Shimizu A, O'Brien KP, Sjoblom T 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.
- 196.- Smits A, Funa K, Vassbotn FS et al. Expression of platelet-derived growth factor and its receptors in proliferative disorders of fibroblastic origin. *Am J Pathol* 1992; 140: 639-48.
- 197.- Kikuchi K, Soma Y, Fujimoto M et al. Dermatofibrosarcoma protuberans: increased growth response to platelet-derived growth factor BB in cell culture. *Biochem Biophys Res Commun* 1993; 196: 409-15.
- 198.- Sjoblom T, Shimizu A, O'Brien KP et al. Growth inhibition of dermatofibrosarcoma protuberans tumors by the platelet-derived growth factor receptor antagonist STI571 through induction of apoptosis. *Cancer Res* 2001; 61: 5778-83.
- 199.- Linn SC, West RB, Pollack JR et al. Gene expression patterns and gene copy number changes in dermatofibrosarcoma protuberans. *Am J Pathol* 2003; 163: 2383-95.
- 200.- Greco A, Fusetti L, Villa R et al. Transforming activity of the chimeric sequence formed by the fusion of collagen gene COL1A1 and the platelet derived growth factor b-chain gene in dermatofibrosarcoma protuberans. *Oncogene* 1998; 17: 1313-9.
- 201.- Simon MP, Navarro M, Roux D et al. Structural and functional analysis of a chimeric protein COL1A1-PDGFB generated by the translocation t(17;22)(q22;q13.1) in Dermatofibrosarcoma protuberans (DP). *Oncogene* 2001; 20: 2965-75.
- 202.- Greco A, Roccatò E, Miranda C et al. Growth-inhibitory effect of STI571 on cells transformed by the COL1A1/PDGFB rearrangement. *Int J Cancer* 2001; 92: 354-60.
- 203.- Maire G, Pedeutour F, Coindre JM. COL1A1-PDGFB gene fusion demonstrates a common histogenetic origin for dermatofibrosarcoma protuberans and its granular cell variant. *Am J Surg Pathol* 2002; 26: 932-7.

- 204.- Craver RD, Correa H, Kao YS et al. Aggressive giant cell fibroblastoma with a balanced 17;22 translocation. *Cancer Genet Cytogenet* 1995; 80: 20-2.
- 205.- Dal Cin P, Polito P, Van Eyken P et al. Anomalies of chromosomes 17 and 22 in giant cell fibroblastoma. *Cancer Genet Cytogenet* 1997; 97: 165-6.
- 206.- Nishio J, Iwasaki H, Ishiguro M et al. Supernumerary ring chromosome in a Bednar tumor (pigmented dermatofibrosarcoma protuberans) is composed of interspersed sequences from chromosomes 17 and 22: a fluorescence in situ hybridization and comparative genomic hybridization analysis. *Genes Chromosomes Cancer* 2001; 30: 305-9.
- 207.- Maire G, Martin L, Michalak-Provost S et al. Fusion of COL1A1 exon 29 with PDGFB exon 2 in a der(22)t(17;22) in a pediatric giant cell fibroblastoma with a pigmented Bednar tumor component. Evidence for age-related chromosomal pattern in dermatofibrosarcoma protuberans and related tumors. *Cancer Genet Cytogenet* 2002; 134: 156-61.
- 208.- Gokden N, Dehner LP, Zhu X et al. Dermatofibrosarcoma protuberans of the vulva and groin: detection of COL1A1-PDGFB fusion transcripts by RT-PCR. *J Cutan Pathol* 2003; 30: 190-5.
- 209.- Llombart B, Sanmartin O, Requena C et al. Atrophic dermatofibrosarcoma protuberans with the fusion gene COL1A1-PDGFB. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2008; 22: 371-4.
- 210.- Saeki H, Hoashi T, Tada Y et al. Analysis of gene mutations in three cases of dermatofibrosarcoma protuberans (DFSP): ordinary DFSP, DFSP with fibrosarcomatous lesion (DFSP-FS) and lung metastasis of DFSP-FS. *J Dermatol Sci* 2003; 33: 161-7.

- 211.- Sheng WQ, Hashimoto H, Okamoto S et al. Expression of COL1A1-PDGFB fusion transcripts in superficial adult fibrosarcoma suggests a close relationship to dermatofibrosarcoma protuberans. *J Pathol* 2001; 194: 88-94.
- 212.- Bouyssou-Gauthier ML, Labrousse F, Longis B et al. Dermatofibrosarcoma protuberans in childhood. *Pediatr Dermatol* 1997; 14: 463-5.
- 213.- Pappo AS, Rao BN, Cain A et al. Dermatofibrosarcoma protuberans: the pediatric experience at St. Jude Children's Research Hospital. *Pediatr Hematol Oncol* 1997; 14: 563-8.
- 214.- Terrier-Lacombe MJ, Guillou L, Maire G 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.
- 215.- Bianchini L, Maire G, Pedeutour F. [From cytogenetics to cytogenomics of dermatofibrosarcoma protuberans family of tumors]. *Bull Cancer* 2007; 94: 179-89.
- 216.- Wang J, Hisaoka M, Shimajiri S et al. Detection of COL1A1-PDGFB fusion transcripts in dermatofibrosarcoma protuberans by reverse transcription-polymerase chain reaction using archival formalin-fixed, paraffin-embedded tissues. *Diagn Mol Pathol* 1999; 8: 113-9.
- 217.- Craver R, Dewenter T, Ebran N et al. COL1A1-PDGFB fusion in a pediatric Bednar tumor with 2 copies of a der(22)t(17;22). *Cancer Genet Cytogenet* 2006; 168: 155-7.
- 218.- Jones RL, Judson IR. The development and application of imatinib. *Expert Opin Drug Saf* 2005; 4: 183-91.
- 219.- Kondapalli L, Soltani K, Lacouture ME. The promise of molecular targeted therapies: protein kinase inhibitors in the treatment of cutaneous malignancies. *J Am Acad Dermatol* 2005; 53: 291-302.

- 220.- McArthur GA, Demetri GD, van Oosterom A et al. Molecular and clinical analysis of locally advanced dermatofibrosarcoma protuberans treated with imatinib: Imatinib Target Exploration Consortium Study B2225. *J Clin Oncol* 2005; 23: 866-73.
- 221.- Kransdorf MJ, Meis-Kindblom JM. Dermatofibrosarcoma protuberans: radiologic appearance. *AJR Am J Roentgenol* 1994; 163: 391-4.
- 222.- Murphey M, Kransdorf M. Radiologic evaluation of soft tissue tumors. In: *Enzinger and Weiss's Soft tissue tumors* (Weiss S, Goldblum JR, ed), 5th edn. Philadelphia: Mosby, 2008: 33-71.
- 223.- Torreggiani WC, Al-Ismail K, Munk PL et al. Dermatofibrosarcoma protuberans: MR imaging features. *AJR Am J Roentgenol* 2002; 178: 989-93.
- 224.- Thornton SL, Reid J, Papay FA et al. Childhood dermatofibrosarcoma protuberans: role of preoperative imaging. *J Am Acad Dermatol* 2005; 53: 76-83.
- 225.- Riggs K, McGuigan KL, Morrison WB et al. Role of magnetic resonance imaging in perioperative assessment of dermatofibrosarcoma protuberans. *Dermatol Surg* 2009; 35: 2036-41.
- 226.- Laffan EE, Ngan BY, Navarro OM. Pediatric soft-tissue tumors and pseudotumors: MR imaging features with pathologic correlation: part 2. Tumors of fibroblastic/myofibroblastic, so-called fibrohistiocytic, muscular, lymphomatous, neurogenic, hair matrix, and uncertain origin. *Radiographics* 2009; 29: e36.
- 227.- Bergin P, Rezaei S, Lau Q et al. Dermatofibrosarcoma protuberans, magnetic resonance imaging and pathological correlation. *Australas Radiol* 2007; 51 Spec No.: B64-6.
- 228.- Heuvel ST, Suurmeijer A, Pras E et al. Dermatofibrosarcoma protuberans: recurrence is related to the adequacy of surgical margins. *Eur J Surg Oncol* 2010; 36: 89-94.

-
- 229.- Paradisi A, Abeni D, Rusciani A et al. Dermatofibrosarcoma protuberans: Wide local excision vs. Mohs micrographic surgery. *Cancer Treat Rev* 2008.
- 230.- Meguerditchian AN, Wang J, Lema B et al. Wide excision or Mohs micrographic surgery for the treatment of primary dermatofibrosarcoma protuberans. *Am J Clin Oncol* 2010; 33: 300-3.
- 231.- Yu W, Tsoukas MM, Chapman SM et al. Surgical treatment for dermatofibrosarcoma protuberans: the Dartmouth experience and literature review. *Ann Plast Surg* 2008; 60: 288-93.
- 232.- Breuninger H, Castanet P. [Method of histological control of the edges of surgical specimens of basal cell epitheliomas]. *Ann Dermatol Venereol* 1987; 114: 511-4.
- 233.- Rapini RP. False-negative surgical margins. *Adv Dermatol* 1995; 10: 137-48; discussion 49.
- 234.- Rapini RP. Comparison of methods for checking surgical margins. *J Am Acad Dermatol* 1990; 23: 288-94.
- 235.- Freeman RG. Handling of pathologic specimens for gross and microscopic examination in dermatologic surgery. *J Dermatol Surg Oncol* 1982; 8: 673-9.
- 236.- Snow SN, Gordon EM, Larson PO 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.
- 237.- Rapini RP. Pitfalls of Mohs micrographic surgery. *J Am Acad Dermatol* 1990; 22: 681-6.
- 238.- Umbert P. Dificultades histopatológicas durante la lectura de la cirugía micrográfica de Mohs. *Arch Dermatol (esp)* 1990; 1: 364-5.
- 239.- Mohs F. Chemosurgery: a microscopically controlled method of cancer excision. *Arch Surg* 1941; 42: 279.

- 240.- Mohs FE. Chemosurgery for skin cancer: fixed tissue and fresh tissue techniques. *Arch Dermatol* 1976; 112: 211-5.
- 241.- Mohs FE. Chemosurgery: microscopically controlled surgery for skin cancer--past, present and future. *J Dermatol Surg Oncol* 1978; 4: 41-54.
- 242.- Tromovitch TA, Stegeman SJ. Microscopically controlled excision of skin tumors. *Arch Dermatol* 1974; 110: 231-2.
- 243.- McGillis ST, Wheeland RG, Sebben JE. Current issues in the performance of Mohs micrographic surgery. *J Dermatol Surg Oncol* 1991; 17: 681-4.
- 244.- Mikhail G. Chapter 9. Surgical complications. In: *Mohs micrographic surgery* (Sauders W, ed). Philadelphia, 1991.
- 245.- Jiménez-Acosta F. Cirugía micrográfica de Mohs. *Actas Dermosifiliograf* 1997; 88: 303-15.
- 246.- Miller LJ, Argenyi ZB, Whitaker DC. The preparation of frozen sections for micrographic surgery. A review of current methodology. *J Dermatol Surg Oncol* 1993; 19: 1023-9.
- 247.- Drake LA, Dinehart SM, Goltz RW et al. Guidelines of care for Mohs micrographic surgery. American Academy of Dermatology. *J Am Acad Dermatol* 1995; 33: 271-8.
- 248.- Rowe DE, Carroll RJ, Day CL, Jr. Mohs surgery is the treatment of choice for recurrent (previously treated) basal cell carcinoma. *J Dermatol Surg Oncol* 1989; 15: 424-31.
- 249.- Rapini RP. On the definition of Mohs surgery and how it determines appropriate surgical margins. *Arch Dermatol* 1992; 128: 673-8.
- 250.- Winton GB. The subtleties of Mohs surgery. *Arch Dermatol* 1992; 128: 1545-6; author reply 6-8.
- 251.- Larson PO. Redefinition of Mohs surgery. *Arch Dermatol* 1992; 128: 1546-8.

- 252.- Ghidoni JJ. Mohs micrographic surgery and the practitioner. *Arch Dermatol* 1992; 128: 1545; author reply 6-8.
- 253.- Stranahan D, Cherpelis BS, Glass LF et al. Immunohistochemical stains in Mohs surgery: a review. *Dermatol Surg* 2009; 35: 1023-34.
- 254.- Thosani MK, Marghoob A, Chen CS. Current progress of immunostains in Mohs micrographic surgery: a review. *Dermatol Surg* 2008; 34: 1621-36.
- 255.- El Tal AK, Abrou AE, Stiff MA et al. Immunostaining in Mohs micrographic surgery: a review. *Dermatol Surg* 2010; 36: 275-90.
- 256.- Robinson JK. Current histologic preparation methods for Mohs micrographic surgery. *Dermatol Surg* 2001; 27: 555-60.
- 257.- Breuninger H, Schaumburg-Lever G. Control of excisional margins by conventional histopathological techniques in the treatment of skin tumours. An alternative to Mohs' technique. *J Pathol* 1988; 154: 167-71.
- 258.- Weimar VM, Ceilley RI. Chemosurgical reports. A myxoid variant of malignant fibrous histiocytoma: report of a case treated by Moh's technique with a slight modification. *J Dermatol Surg Oncol* 1979; 5: 16-8.
- 259.- Clayton BD, Leshin B, Hitchcock MG et al. Utility of rush paraffin-embedded tangential sections in the management of cutaneous neoplasms. *Dermatol Surg* 2000; 26: 671-8.
- 260.- Gentile H. Malignant, fibroblastic tumors of the skin; clinical and pathological-anatomical studies of 129 cases of malignant, fibroblastic tumors from the cutaneous and subcutaneous layers observed at Radiumhemmet during the period 1927-1947. *Acta Derm Venereol Suppl (Stockh)* 1951; 27: 1-180.
- 261.- Longhin S. [Considerations on the histopathologic diagnosis and treatment of the Darier-- Ferrand dermatofibroma]. *Ann Dermatol Syphiligr (Paris)* 1967; 94: 159-68.

- 262.- Tamoney HJ, Jr. Dermatofibrosarcoma protuberans. A review of twelve cases. *Conn Med* 1971; 35: 674-80.
- 263.- Barnes L, Coleman JA, Jr., Johnson JT. Dermatofibrosarcoma protuberans of the head and neck. *Arch Otolaryngol* 1984; 110: 398-404.
- 264.- Waldermann F, Hagedorn M. [Clinical picture and pathology of dermatofibrosarcoma protuberans]. *Z Hautkr* 1985; 60: 1886-8, 91-4.
- 265.- Petoian DS, Baruch J, Raulo Y et al. [Darier-Ferrand progressive and recurrent dermatofibroma. Anatomico-clinical study of 17 cases]. *Ann Chir Plast Esthet* 1985; 30: 338-44.
- 266.- Roses DF, Valensi Q, LaTrenta G et al. Surgical treatment of dermatofibrosarcoma protuberans. *Surg Gynecol Obstet* 1986; 162: 449-52.
- 267.- Chattopadhyay TK, Singh MK, Arunabh. Dermatofibrosarcoma protuberans--a clinicopathological study of ten cases. *Jpn J Surg* 1986; 16: 435-8.
- 268.- Brabant B, Revol M, Vergote T et al. Dermatofibrosarcoma protuberans of the chest and the shoulder: wide and deep excisions with immediate reconstruction. *Plast Reconstr Surg* 1993; 92: 459-62.
- 269.- Koh CK, Ko CB, Bury HP et al. Dermatofibrosarcoma protuberans. *Int J Dermatol* 1995; 34: 256-60.
- 270.- Arnaud EJ, Perrault M, Revol M et al. Surgical treatment of dermatofibrosarcoma protuberans. *Plast Reconstr Surg* 1997; 100: 884-95.
- 271.- Haas RL, Keus RB, Loftus BM et al. The role of radiotherapy in the local management of dermatofibrosarcoma protuberans. Soft Tissue Tumours Working Group. *Eur J Cancer* 1997; 33: 1055-60.
- 272.- Joucdar S, Kismoune H, Boudjemia F et al. [Darier and Ferrand dermatofibrosarcomas--retrospective analysis of 81 cases over ten years (1983-1994)]. *Ann Chir Plast Esthet* 2001; 46: 134-40.

- 273.- Khatri VP, Galante JM, Bold RJ et al. Dermatofibrosarcoma protuberans: reappraisal of wide local excision and impact of inadequate initial treatment. *Ann Surg Oncol* 2003; 10: 1118-22.
- 274.- Chang CK, Jacobs IA, Salti GI. Outcomes of surgery for dermatofibrosarcoma protuberans. *Eur J Surg Oncol* 2004; 30: 341-5.
- 275.- Tan AW, Tan SH. Dermatofibrosarcoma protuberans: a clinicopathological analysis of 10 cases in Asians. *Australas J Dermatol* 2004; 45: 29-33.
- 276.- DuBay D, Cimmino V, Lowe L et al. Low recurrence rate after surgery for dermatofibrosarcoma protuberans: a multidisciplinary approach from a single institution. *Cancer* 2004; 100: 1008-16.
- 277.- Fiore M, Miceli R, Mussi C et al. Dermatofibrosarcoma protuberans treated at a single institution: a surgical disease with a high cure rate. *J Clin Oncol* 2005; 23: 7669-75.
- 278.- Behbahani R, Patenotre P, Capon N et al. [To a margin reduction in the dermatofibrosarcoma protuberans? Retrospective study of 34 cases]. *Ann Chir Plast Esthet* 2005; 50: 179-85; discussion 86-8.
- 279.- Szollosi Z, Nemes Z. Transformed dermatofibrosarcoma protuberans: a clinicopathological study of eight cases. *J Clin Pathol* 2005; 58: 751-6.
- 280.- Ruiz-Tovar J, Fernandez Guarino M, Reguero Callejas ME et al. Dermatofibrosarcoma protuberans: review of 20-years experience. *Clin Transl Oncol* 2006; 8: 606-10.
- 281.- Monnier D, Vidal C, Martin L et al. Dermatofibrosarcoma protuberans: a population-based cancer registry descriptive study of 66 consecutive cases diagnosed between 1982 and 2002. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2006; 20: 1237-42.
- 282.- Popov P, Bohling T, Asko-Seljavaara S et al. Microscopic margins and results of surgery for dermatofibrosarcoma protuberans. *Plast Reconstr Surg* 2007; 119: 1779-84.

- 283.- Paradisi A, Abeni D, Ruscioni A et al. Dermatofibrosarcoma protuberans: wide local excision vs. Mohs micrographic surgery. *Cancer Treat Rev* 2008; 34: 728-36.
- 284.- Bague S, Folpe AL. Dermatofibrosarcoma protuberans presenting as a subcutaneous mass: a clinicopathological study of 15 cases with exclusive or near-exclusive subcutaneous involvement. *Am J Dermatopathol* 2008; 30: 327-32.
- 285.- Edelweiss M, Malpica A. Dermatofibrosarcoma protuberans of the vulva: a clinicopathologic and immunohistochemical study of 13 cases. *Am J Surg Pathol* 2010; 34: 393-400.
- 286.- Archontaki M, Korkolis DP, Arnogiannaki N et al. Dermatofibrosarcoma protuberans: a case series of 16 patients treated in a single institution with literature review. *Anticancer Res* 2010; 30: 3775-9.
- 287.- Kim M, Huh CH, Cho KH et al. A study on the prognostic value of clinical and surgical features of dermatofibrosarcoma protuberans in Korean patients. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2011. En prensa.
- 288.- Mohs F. Chemosurgery: Microscopically controlled surgery for skin cancer. In. Springfield, IL: Charles C Thomas, 1978: 251.
- 289.- Mikhail GR, Lynn BH. Dermatofibrosarcoma protuberans. *J Dermatol Surg Oncol* 1978; 4: 81-4.
- 290.- Robinson JK. Dermatofibrosarcoma protuberans resected by Mohs' surgery (chemosurgery). A 5-year prospective study. *J Am Acad Dermatol* 1985; 12: 1093-8.
- 291.- Hobbs ER, Wheeland RG, Bailin PL et al. Treatment of dermatofibrosarcoma protuberans with Mohs micrographic surgery. *Ann Surg* 1988; 207: 102-7.
- 292.- Breuninger H, Thaller A, Schippert W. [Subclinical spread of dermatofibrosarcoma protuberans and resulting treatment modalities]. *Hautarzt* 1994; 45: 541-5.

-
- 293.- Parker TL, Zitelli JA. Surgical margins for excision of dermatofibrosarcoma protuberans. *J Am Acad Dermatol* 1995; 32: 233-6.
- 294.- Garcia C, Clark RE, Buchanan M. Dermatofibrosarcoma protuberans. *Int J Dermatol* 1996; 35: 867-71.
- 295.- Dawes KW, Hanke CW. Dermatofibrosarcoma protuberans treated with Mohs micrographic surgery: cure rates and surgical margins. *Dermatol Surg* 1996; 22: 530-4.
- 296.- Haycox CL, Odland PB, Olbricht SM et al. Dermatofibrosarcoma protuberans (DFSP): growth characteristics based on tumor modeling and a review of cases treated with Mohs micrographic surgery. *Ann Plast Surg* 1997; 38: 246-51.
- 297.- Huether MJ, Zitelli JA, Brodland DG. Mohs micrographic surgery for the treatment of spindle cell tumors of the skin. *J Am Acad Dermatol* 2001; 44: 656-9.
- 298.- Ah-Weng A, Marsden JR, Sanders DS et al. Dermatofibrosarcoma protuberans treated by micrographic surgery. *Br J Cancer* 2002; 87: 1386-9.
- 299.- Nouri K, Lodha R, Jimenez G et al. Mohs micrographic surgery for dermatofibrosarcoma protuberans: University of Miami and NYU experience. *Dermatol Surg* 2002; 28: 1060-4; discussion 4.
- 300.- 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.
- 301.- Sei JF, Tchakerian A, Zimmermann U et al. [Treatment of dermatofibroma protuberans with fixed Mohs' micrographic surgery]. *Ann Dermatol Venereol* 2004; 131: 158-60.
- 302.- Thomas CJ, Wood GC, Marks VJ. Mohs micrographic surgery in the treatment of rare aggressive cutaneous tumors: the Geisinger experience. *Dermatol Surg* 2007; 33: 333-9.

- 303.- Gattoni M, Tiberio R, Angeli L et al. [Dermatofibrosarcoma protuberans: surgical treatment using the Tubingen technique (31 cases)]. *Ann Dermatol Venereol* 2007; 134: 31-4.
- 304.- Cecchi R, Rapicano V. Micrographic surgery (Tubingen technique) for the treatment of dermatofibrosarcoma protuberans: a single-centre experience. *Eur J Dermatol* 2007; 17: 543-4.
- 305.- Hancox JG, Kelley B, Greenway HT, Jr. Treatment of dermatofibroma sarcoma protuberans using modified Mohs micrographic surgery: no recurrences and smaller defects. *Dermatol Surg* 2008; 34: 780-4.
- 306.- Nelson RA, Arlette JP. Mohs micrographic surgery and dermatofibrosarcoma protuberans: a multidisciplinary approach in 44 patients. *Ann Plast Surg* 2008; 60: 667-72.
- 307.- Roh MR, Bae B, Chung KY. Mohs' micrographic surgery for dermatofibrosarcoma protuberans. *Clin Exp Dermatol* 2010; 35: 849-52.
- 308.- Tan WP, Barlow RJ, Robson A et al. Dermatofibrosarcoma protuberans: 35 patients treated with Mohs micrographic surgery using paraffin sections. *Br J Dermatol* 2011; 164: 363-6.
- 309.- Serra-Guillen C, Sanmartin O, Llombart B et al. Correlation Between Preoperative Magnetic Resonance Imaging and Surgical Margins with Modified Mohs for Dermatofibrosarcoma Protuberans. *Dermatol Surg* 2011; 37:1638-45.
- 310.- Galimberti G, Montano AP, Kowalczyk A et al. Outcomes in 11 patients with dermatofibrosarcoma protuberans treated with Mohs micrographic surgery. *Int J Dermatol* 2012; 51: 89-93.
- 311.- Ihn H, Tamaki K. Mitogenic activity of dermatofibrosarcoma protuberans is mediated via an extracellular signal related kinase dependent pathway. *J Invest Dermatol* 2002; 119: 954-60.

- 312.- Rubin BP, Schuetze SM, Eary JF et al. Molecular targeting of platelet-derived growth factor B by imatinib mesylate in a patient with metastatic dermatofibrosarcoma protuberans. *J Clin Oncol* 2002; 20: 3586-91.
- 313.- Maki RG, Awan RA, Dixon RH et al. Differential sensitivity to imatinib of 2 patients with metastatic sarcoma arising from dermatofibrosarcoma protuberans. *Int J Cancer* 2002; 100: 623-6.
- 314.- Kerob D, Porcher R, Verola O et al. Imatinib mesylate as a preoperative therapy in dermatofibrosarcoma: results of a multicenter phase II study on 25 patients. *Clin Cancer Res* 2010; 16: 3288-95.
- 315.- Han A, Chen EH, Niedt G et al. Neoadjuvant imatinib therapy for dermatofibrosarcoma protuberans. *Arch Dermatol* 2009; 145: 792-6.
- 316.- Rutkowski P, Van Glabbeke M, Rankin CJ et al. Imatinib mesylate in advanced dermatofibrosarcoma protuberans: pooled analysis of two phase II clinical trials. *J Clin Oncol* 2010; 28: 1772-9.
- 317.- Mizutani K, Tamada Y, Hara K et al. Imatinib mesylate inhibits the growth of metastatic lung lesions in a patient with dermatofibrosarcoma protuberans. *Br J Dermatol* 2004; 151: 235-7.
- 318.- Labropoulos SV, Fletcher JA, Oliveira AM et al. Sustained complete remission of metastatic dermatofibrosarcoma protuberans with imatinib mesylate. *Anticancer Drugs* 2005; 16: 461-6.
- 319.- Price VE, Fletcher JA, Zielenska M et al. Imatinib mesylate: an attractive alternative in young children with large, surgically challenging dermatofibrosarcoma protuberans. *Pediatr Blood Cancer* 2005; 44: 511-5.
- 320.- Mehrany K, Swanson NA, Heinrich MC et al. Dermatofibrosarcoma protuberans: a partial response to imatinib therapy. *Dermatol Surg* 2006; 32: 456-9.

- 321.- Savoia P, Ortoncelli M, Quaglino P et al. Imatinib mesylate in the treatment of a large unresectable dermatofibrosarcoma protuberans: a case study. *Dermatol Surg* 2006; 32: 1097-102.
- 322.- Kasper B, Lossignol D, Gil T et al. Imatinib mesylate in a patient with metastatic disease originating from a dermatofibrosarcoma protuberans of the scalp. *Anticancer Drugs* 2006; 17: 1223-5.
- 323.- Wright TI, Petersen JE. Treatment of recurrent dermatofibrosarcoma protuberans with imatinib mesylate, followed by Mohs micrographic surgery. *Dermatol Surg* 2007; 33: 741-4.
- 324.- Kim SD, Park JY, Choi WS et al. Intracranial recurrence of the scalp dermatofibrosarcoma. *Clin Neurol Neurosurg* 2007; 109: 172-5.
- 325.- Heinrich MC, Joensuu H, Demetri GD et al. Phase II, open-label study evaluating the activity of imatinib in treating life-threatening malignancies known to be associated with imatinib-sensitive tyrosine kinases. *Clin Cancer Res* 2008; 14: 2717-25.
- 326.- Thomison J, McCarter M, McClain D et al. Hyalinized collagen in a dermatofibrosarcoma protuberans after treatment with imatinib mesylate. *J Cutan Pathol* 2008; 35: 1003-6.
- 327.- Lemm D, Muegge LO, Hoeffken K et al. Remission with Imatinib mesylate treatment in a patient with initially unresectable dermatofibrosarcoma protuberans--a case report. *Oral Maxillofac Surg* 2008; 12: 209-13.
- 328.- Llombart B, Sanmartin O, Lopez-Guerrero JA et al. Dermatofibrosarcoma protuberans: clinical, pathological, and genetic (COL1A1-PDGFB) study with therapeutic implications. *Histopathology* 2009; 54: 860-72.
- 329.- Gooskens SL, Oranje AP, van Adrichem LN et al. Imatinib mesylate for children with dermatofibrosarcoma protuberans (DFSP). *Pediatr Blood Cancer* 2010; 55: 369-73.

- 330.- Stacchiotti S, Pedetour F, Negri T et al. Dermatofibrosarcoma protuberans-derived fibrosarcoma: Clinical history, biological profile and sensitivity to imatinib. *Int J Cancer* 2011.
- 331.- Rutkowski P, Debiec-Rychter M, Nowecki Z et al. Treatment of advanced dermatofibrosarcoma protuberans with imatinib mesylate with or without surgical resection. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2011; 25: 264-70.
- 332.- Mark RJ, Bailet JW, Tran LM et al. Dermatofibrosarcoma protuberans of the head and neck. A report of 16 cases. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 1993; 119: 891-6.
- 333.- Suit H, Spiro I, Mankin HJ et al. Radiation in management of patients with dermatofibrosarcoma protuberans. *J Clin Oncol* 1996; 14: 2365-9.
- 334.- Ballo MT, Zagars GK, Pisters P et al. The role of radiation therapy in the management of dermatofibrosarcoma protuberans. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1998; 40: 823-7.
- 335.- Dagan R, Morris CG, Zlotecki RA et al. Radiotherapy in the treatment of dermatofibrosarcoma protuberans. *Am J Clin Oncol* 2005; 28: 537-9.
- 336.- Wrotnowski U, Cooper PH, Shmookler BM. Fibrosarcomatous change in dermatofibrosarcoma protuberans. *Am J Surg Pathol* 1988; 12: 287-93.
- 337.- Gayner SM, Lewis JE, McCaffrey TV. Effect of resection margins on dermatofibrosarcoma protuberans of the head and neck. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 1997; 123: 430-3.
- 338.- Tom WD, Hybarger CP, Rasgon BM. Dermatofibrosarcoma protuberans of the head and neck: treatment with Mohs surgery using inverted horizontal paraffin sections. *Laryngoscope* 2003; 113: 1289-93.
- 339.- Mavili ME, Gursu KG, Gokoz A. Dermatofibrosarcoma with lymph node involvement. *Ann Plast Surg* 1994; 32: 438-40.

- 340.- Lal P, Sharma R, Mohan H et al. Dermatofibrosarcoma protuberans metastasizing to lymph nodes: a case report and review of literature. *J Surg Oncol* 1999; 72: 178-80.
- 341.- Smola MG, Soyer HP, Scharnagl E. Surgical treatment of dermatofibrosarcoma protuberans. A retrospective study of 20 cases with review of literature. *Eur J Surg Oncol* 1991; 17: 447-53.
- 342.- Yokoyama Y, Murakami Y, Sasaki M et al. Pancreatic metastasis of dermatofibrosarcoma protuberans. *J Gastroenterol* 2004; 39: 798-800.
- 343.- Nakra T, Cook T, Douglas RS et al. Dermatofibrosarcoma protuberans metastatic to the orbit. *Arch Ophthalmol* 2004; 122: 1240-1.
- 344.- Ishiwata T, Matsuda Y, Naito Z. Nestin in gastrointestinal and other cancers: Effects on cells and tumor angiogenesis. *World J Gastroenterol* 2011; 17: 409-18.
- 345.- Ma YH, Mentlein R, Knerlich F et al. Expression of stem cell markers in human astrocytomas of different WHO grades. *J Neurooncol* 2008; 86: 31-45.
- 346.- Kawamoto M, Ishiwata T, Cho K et al. Nestin expression correlates with nerve and retroperitoneal tissue invasion in pancreatic cancer. *Hum Pathol* 2009; 40: 189-98.
- 347.- Kleeberger W, Bova GS, Nielsen ME et al. Roles for the stem cell associated intermediate filament Nestin in prostate cancer migration and metastasis. *Cancer Res* 2007; 67: 9199-206.
- 348.- Sarlomo-Rikala M, Tsujimura T, Lendahl U et al. Patterns of nestin and other intermediate filament expression distinguish between gastrointestinal stromal tumors, leiomyomas and schwannomas. *Apmis* 2002; 110: 499-507.
- 349.- Brychtova S, Fiuraskova M, Hlobilkova A et al. Nestin expression in cutaneous melanomas and melanocytic nevi. *J Cutan Pathol* 2007; 34: 370-5.
- 350.- Kobayashi M, Sjoberg G, Soderhall S et al. Pediatric rhabdomyosarcomas express the intermediate filament nestin. *Pediatr Res* 1998; 43: 386-92.

- 351.- Hsu SM, Raine L, Fanger H. Use of avidin-biotin-peroxidase complex (ABC) in immunoperoxidase techniques: a comparison between ABC and unlabeled antibody (PAP) procedures. *J Histochem Cytochem* 1981; 29: 577-80.
- 352.- McKee PH, Fletcher CD. Dermatofibrosarcoma protuberans presenting in infancy and childhood. *J Cutan Pathol* 1991; 18: 241-6.
- 353.- Salgado R, Llombart B, R MP et al. Molecular diagnosis of dermatofibrosarcoma protuberans: a comparison between reverse transcriptase-polymerase chain reaction and fluorescence in situ hybridization methodologies. *Genes Chromosomes Cancer* 2011; 50: 510-7.
- 354.- Takahira T, Oda Y, Tamiya S et al. Detection of COL1A1-PDGFB fusion transcripts and PDGFB/PDGFRB mRNA expression in dermatofibrosarcoma protuberans. *Mod Pathol* 2007; 20: 668-75.
- 355.- Stojadinovic A, Karpoff HM, Antonescu CR et al. Dermatofibrosarcoma protuberans of the head and neck. *Ann Surg Oncol* 2000; 7: 696-704.
- 356.- Angulo J, Serra-Guillen C, Traves V et al. Mohs micrographic surgery for repeat excision of basal cell carcinomas on the head with positive margins. *Actas Dermosifiliogr* 2011; 102: 797-804.
- 357.- Farasat S, Yu SS, Neel VA et al. A new American Joint Committee on Cancer staging system for cutaneous squamous cell carcinoma: creation and rationale for inclusion of tumor (T) characteristics. *J Am Acad Dermatol* 2011; 64: 1051-9.
- 358.- Breuninger H, Black B, Rassner G. Microstaging of squamous cell carcinomas. *Am J Clin Pathol* 1990; 94: 624-7.
- 359.- Betti R, Vergani R, Tolomio E et al. Factors of delay in the diagnosis of melanoma. *Eur J Dermatol* 2003; 13: 183-8.
- 360.- Blum A, Ingvar C, Avramidis M et al. Time to diagnosis of melanoma: same trend in different continents. *J Cutan Med Surg* 2007; 11: 137-44.

361.- Renzi C, Mastroeni S, Passarelli F et al. Factors associated with large cutaneous squamous cell carcinomas. *J Am Acad Dermatol* 2010; 63: 404-11.

362.- Loss L, Zeitouni NC. Management of scalp dermatofibrosarcoma protuberans. *Dermatol Surg* 2005; 31: 1428-33.