

# Dermatofibrosarcoma protuberans: przegląd systematyczny, aktualna diagnostyka i leczenie

Beatriz Llombart, MD,<sup>a</sup> Carlos Serra-Guillén, MD,<sup>a</sup> Carlos Monteagudo, MD, PhD,<sup>b</sup> José Antonio López Guerrero, PhD,<sup>c</sup> Onofre Sanmartín, MD<sup>a</sup>

## STRESZCZENIE

Dermatofibrosarcoma protuberans (DFSP) jest rzadkim powierzchownym guzem, charakteryzującym się wysokim wskaźnikiem miejscowych nawrotów i niskim ryzykiem przerzutowania. DFSP lokalizuje się głównie na tułowiu i proksymalnych częściach kończyn, dotyczy wszystkich ras, często rozwija się między drugą a piątą dekadą życia. Guz rośnie powoli, zazwyczaj latami. Opisano kilka wariantów histologicznych DFSP, które wymagają wnikliwej oceny pozwalającej uniknąć mylnego rozpoznania. W diagnostyce różnicowej należy uwzględnić postać barwnikową (guz Bednara), śluzakowatą, mięśniakowatą, ziarnistokomórkową, twardzinową i zanikową, fibroblastoma z komórek olbrzymich oraz DFSP z obszarami włóknistomięsakowymi. Spośród wszystkich postaci jedynie DFSP z obszarami włóknistomięsakowymi charakteryzuje się wysokim stopniem złośliwości, z wysokim wskaźnikiem miejscowych nawrotów i odległych przerzutów. DFSP genetycznie charakteryzuje translokacją t(17;22)(q22;q13), która prowadzi do fuzji genu łańcucha alfa kolagenu 1 oraz genu czynnika wzrostu beta wywodzącego się z płytek krwi. Tę translokację stwierdza się w 90% przypadków DFSP i stanowi ona przydatne narzędzie w diagnostyce różnicowej DFSP z innymi guzami o podobnej histologii. Standardowym leczeniem jest szerokie miejscowe wycięcie z co najmniej 2 cm marginesem. Miejscowe wznovy po odpowiednim wycięciu chirurgicznym są jednak dobrze znanym problemem. Chirurgia mikrograficzna Mohsa jest leczeniem z wyboru z lepszymi wskaźnikami wyleczenia i maksymalnym zachowaniem zdrowej tkanki. W przypadku nieskuteczności leczenia chirurgicznego dowody kliniczne wskazują, że metanosulfonian imatynibu stanowi bezpieczne i skuteczne leczenie DFSP, szczególnie w przypadku choroby zaawansowanej miejscowo lub przerzutowej. Artykuł przedstawia przegląd aktualnego kliniczno-patologicznego postępowania w tej chorobie.

## SŁOWA KLUCZOWE

dermatofibrosarcoma protuberans, włókniamięsakowaty, imatynib, chirurgia mikrograficzna Mohsa, przegląd, genetyka

**D**ermatofibrosarcoma protuberans (DFSP) jest stosunkowo rzadkim, miejscowo agresywnym guzem skóry, charakteryzującym się wysokimi

wskaźnikami miejscowych nawrotów, ale małym ryzykiem występowania przerzutów.<sup>1,2</sup> Pierwsi tę jednostkę chorobową niezależnie opisali w 1890 roku Sherwell<sup>3</sup>

<sup>a</sup>Dermatology Department, Instituto Valenciano de Oncología, Valencia Spain; <sup>b</sup>Pathology Department, Hospital Clínico Universitario de Valencia, Universidad de Valencia, Spain; <sup>c</sup>Laboratory of Molecular Biology, Instituto Valenciano de Oncología, Valencia, Spain.

Adres do korespondencji: Beatriz Llombart, MD, Departamento de dermatología, Instituto Valenciano de Oncología, C/Profesor Beltrán Bágüena N°8, 46009 Valencia, Hiszpania; e-mail: beatriz.llombart@uv.es.

Seminars in Diagnostic Pathology (2013) 30, 13-28

Dermatologia po Dyplomie 2013;4(4):15-32

i Taylor<sup>4</sup>. W 1924 roku Darier i Fernand<sup>5</sup> nazwali guz postępującym i nawrotowym dermatofibroma. Rok później, ze względu na właściwości nowotworu do rozwoju wyniosłych guzków, Hoffman<sup>6</sup> zaproponował nazwę DFSP. W najwcześniejszych doniesieniach na temat DFSP opisano charakterystykę kliniczną guza i tendencję do nawrotów po wycięciu chirurgicznym.

W 1962 roku Taylor i Helwig<sup>7</sup> w przeglądzie 115 chorych szczegółowo opisali histologiczne cechy nowotworu, rozrost fibroblastów określili jako mięsak niskiego stopnia z komórkami guza zorganizowanymi w postaci pęczków o układzie spiralnym lub typu koła od wozu. Ogólnie komórki nowotworowe wykazują niewielki pleomorfizm lub nie wykazują go w ogóle, a wskaźnik mitotyczny jest niski. Histologicznie opisano kilka postaci, włączając postać barwnikową (guz Bednara), postać śluzakowatą, ziarnistokomórkową, zanikową, DFSP z obszarami włóknistomięsakowymi (DFSP-FS), DFSP z obszarami fibroblastoma z komórek olbrzymich (GCF), DFSP/DFSP-FS z ogniskami różnicowania mięśniakowo/miofibroblastycznego oraz postać stwardniającą/twardzinową DFSP.

W 1993 roku po raz pierwszy opisano immunoreaktywność DFSP w kierunku markera CD34,<sup>8-10</sup> który nadal wydaje się głównym immunohistochemicznym markerem DFSP, szczególnie przy ujemnym barwieniu w kierunku czynnika XIIIa. W 10% przypadków DFSP jest ujemny w kierunku CD34, a 25% DFSP jest dodatni dla czynnika XIIIa.<sup>11,12</sup>

Analizę cytogenetyczną DFSP wprowadzono w 1990 roku, kiedy po raz pierwszy opisano obecność powtarzającej się translokacji t(17;22)(q22;q13) lub nadliczbowych chromosomów pierścieniowych zawierających materiał z chromosomalnych regionów 17q22 i 22q13 wraz z prostymi trisomiami chromosomalnymi.<sup>13,14</sup> Połączenie fluorescencyjnej hybrydyzacji in situ (FISH), porównawczej hybrydyzacji genomowej i technik molekularnych umożliwiło dalsze rozszyfrowanie składu zmian chromosomalnych w przebiegu DFSP, wykazując, że wynikają one z fuzji genu łańcucha alfa kolagenu typu 1 (*COL1A1*) i genu dla pochodzącego z płytek krwi czynnika wzrostu beta (*PDGFB*), nadmierna stymulacja transkrypcyjna genu *PDGFB* wynika z obecności genu fuzyjnego.<sup>15,18</sup>

W ostatnich latach poczyniono znaczne postępy dotyczące immunohistochemicznych, chromosomalnych i molekularnych cech guza. Ponadto innowacyjne podejścia chirurgiczne oraz rozwój celowanych metod leczenia farmakologicznego zapoczątkowały nowe badania i zainteresowanie DFSP. W artykule przedsta-

wiono przegląd i aktualizację epidemiologiczną, histologiczną, immunohistochemiczną, cytogenetyczną i dotyczącą postępowania w przypadku tego nowotworu. Szczególny nacisk został położony na opis histologii, biologii molekularnej i opcji terapeutycznych przy wykorzystaniu chirurgii mikrograficznej Mohsa (MMS) i inhibitorów receptora dla PDGF.

## Epidemiologia

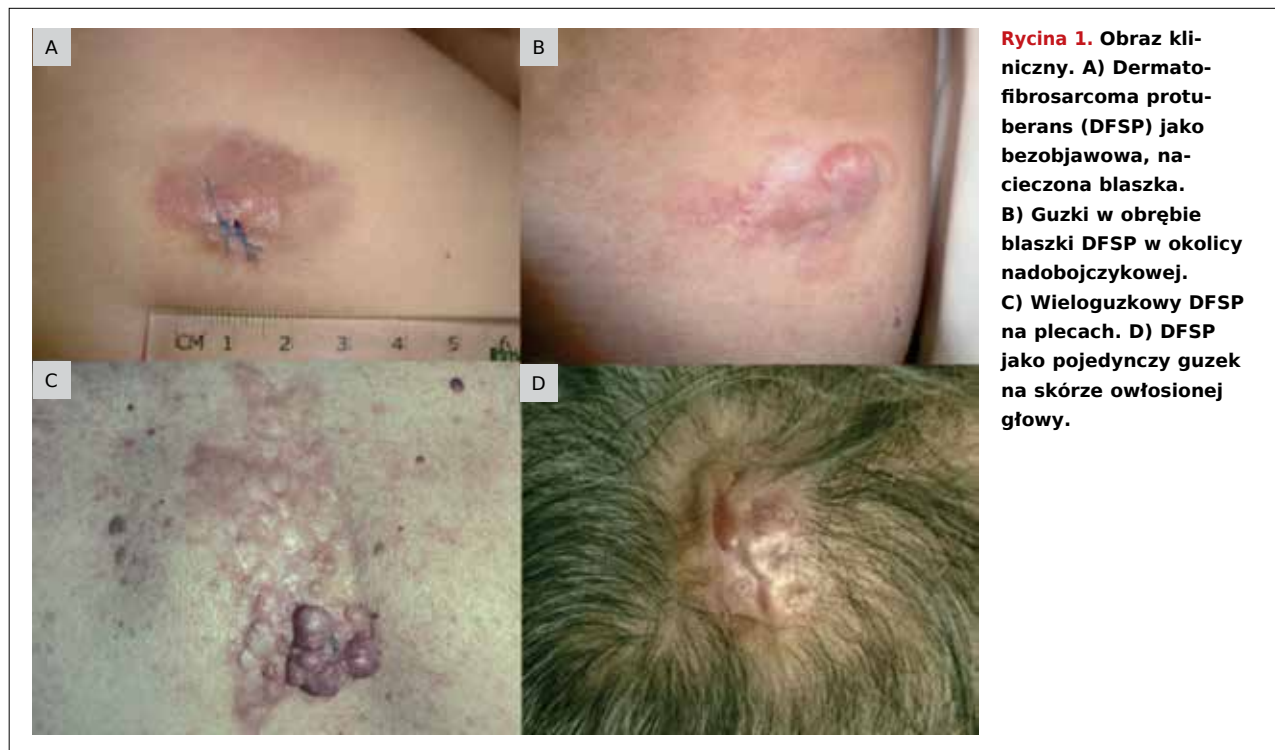
DFSP jest rzadkim guzem stanowiącym <0,1% wszystkich nowotworów złośliwych i 1% wszystkich mięsaków tkanek miękkich.<sup>1,19</sup> W Stanach Zjednoczonych częstość jego występowania szacuje się na 0,8-4,5 przypadku na milion osób rocznie.<sup>20,21</sup> DFSP jest najczęstszym mięsakiem pochodzenia skórnoego.<sup>2</sup>

DFSP najczęściej pojawia się między 20 a 50 r.ż., chociaż zachorować mogą osoby w każdym wieku – zakres waha się od przypadków wrodzonych do powyżej 90 r.ż. Chociaż odsetek zachorowań u dzieci w opublikowanych seriach przypadków wynosi 6-20%,<sup>7,22</sup> to DFSP jest bezobjawowym guzem o powolnym wzroście i podobnie jak inni badacze autorzy uważają,<sup>22-25</sup> że wiele przypadków rozpoznanych u dorosłych chorych rozpoczęło się w dzieciństwie. Ponadto należy wziąć pod uwagę, że GCF jest obecnie uważany za postać DFSP u dzieci i młodzieży.

Chociaż DFSP został opisany u wszystkich ras, trudno przedstawić charakterystykę częstości występowania DFSP w poszczególnych grupach etnicznych, ponieważ w dużych badaniach często nie są one wymieniane. W niedawno przeprowadzonym badaniu epidemiologicznym 2885 przypadków<sup>21</sup> DFSP stwierdzano około dwa razy częściej u osób rasy czarnej w porównaniu z osobami rasy kaukaskiej.

W piśmiennictwie podawana jest jednakowa dystrybucja płci z niewielką przewagą mężczyzn w niektórych badaniach<sup>21,26,27</sup> i niewielką przewagą kobiet w innych.<sup>21,28,29</sup>

Zazwyczaj DFSP lokalizuje się na tułowiu. W 40-50% przypadków guz lokalizuje się w tej okolicy, zwykle na klatce piersiowej i ramionach; 30-40% przypadków dotyczy proksymalnej części kończyn (częściej kończyn górnych niż dolnych), a w 10-15% przypadków zajmuje skórę głowy i szyi, głównie w obrębie skóry owłosionej głowy, policzków i okolicy nadobończykowej.<sup>1,2</sup> U dzieci opisywano większą tendencję DFSP do lokalizacji akralnej. Rabinowitz i wsp.<sup>30</sup> opisali 27 przypadków dziecięcego DFSP i wykazali, że w 14,8% guzy były zlokalizowane na rękach i stopach. W swoim przeglądzie autorzy



**Rycina 1.** Obraz kliniczny. A) Dermatofibrosarcoma protuberans (DFSP) jako bezobjawowa, nacieczona blaszka. B) Guzki w obrębie blaszki DFSP w okolicy nadobojczykowej. C) Wieloguzkowy DFSP na plecach. D) DFSP jako pojedynczy guzek na skórze owłosionej głowy.

wśród opisanych do 2006 roku 150 dzieci z DFSP<sup>23</sup> lokalizację akralną obserwowali u mniej niż 9% chorych. Według doświadczenia autorów akralna postać DFSP jest rzadka. Autorzy uważają, że niektóre CD34 dodatnie zmiany akralne opisane w piśmiennictwie jako DFSP są w rzeczywistości innymi zmianami podobnymi do fibroblastoma, na przykład powierzchownym akralnym włókniakośluzakiem (fibromyxoma).

Rozważanym czynnikiem etiologicznym DFSP jest uraz. Takie zdarzenie może prowokować rozwój guza, ponieważ uraz w wywiadzie występuje u 10-20% chorych.<sup>2,7</sup> Opisano także przypadki DFSP, w których guz zlokalizowany był w miejscach blizn chirurgicznych,<sup>31</sup> oparzeń,<sup>32</sup> uszkodzenia porentgenowskiego skóry,<sup>33</sup> blizn po szczepieniu<sup>34</sup> i miejscach wkluc centralnych.<sup>35</sup>

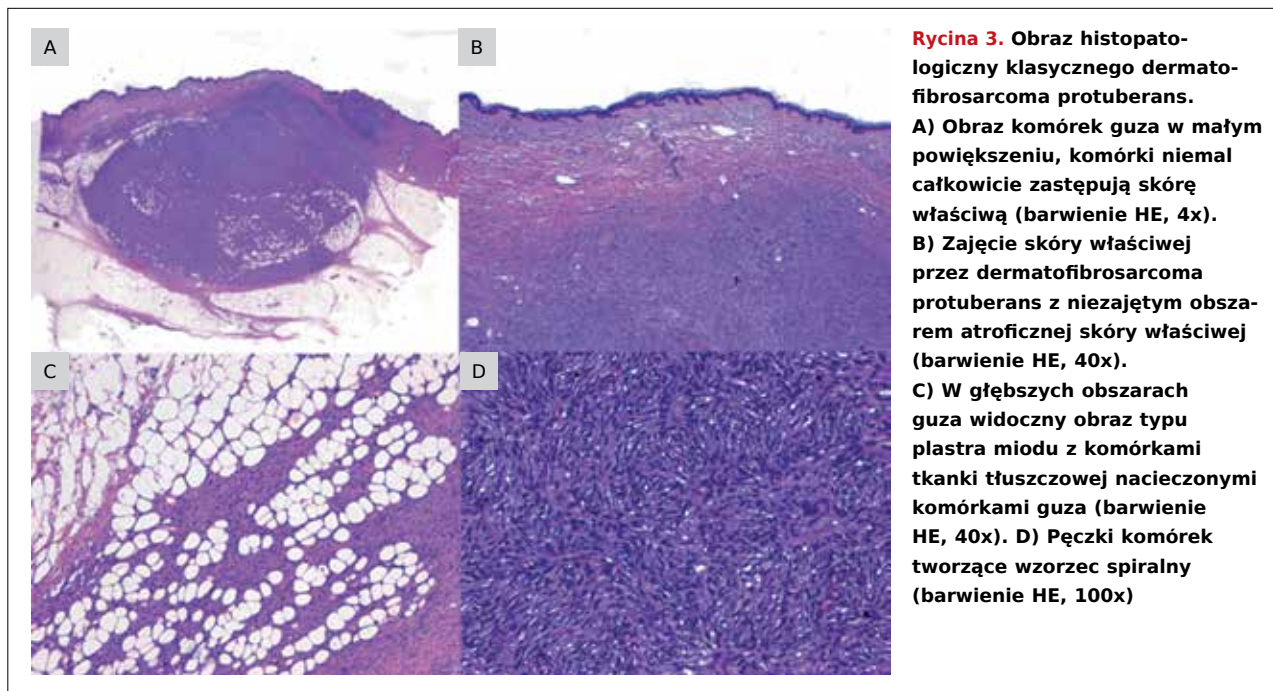
## Cechy kliniczne

Wygląd guza zależy od stadium choroby, ponieważ guz postępuje powoli przez długi czas, zanim wejdzie w fazę gwałtownego wzrostu.<sup>36</sup> Początkowo DFSP ma postać bezobjawowej, naciekowej blaszki o zabarwieniu fioletowym, czerwono-niebieskim lub brunatnym o twardej konsystencji przytwierdzonej do skóry, ale nie do głębo-



**Rycina 2.** Ogromny nawrotowy dermatofibrosarcoma protuberans (DFSP) w górnej części pleców. W badaniu histologicznym tego przypadku stwierdzono obszary transformacji włókniomięsakowej.

kich warstw (ryc. 1A).<sup>1,7</sup> Po czasie, który może wynosić od kilku miesięcy do dziesiątków lat, DFSP rośnie i rozwija liczne guzki w obrębie blaszki, od czego pocho-



**Rycina 3.** Obraz histopatologiczny klasycznego dermatofibrosarcoma protuberans. **A)** Obraz komórek guza w małym powiększeniu, komórki niemal całkowicie zastępują skórę właściwą (barwienie HE, 4x). **B)** Zającie skóry właściwej przez dermatofibrosarcoma protuberans z niezajętym obszarem atroficznej skóry właściwej (barwienie HE, 40x). **C)** W głębszych obszarach guza widoczny obraz typu plastra miodu z komórkami tkanki tłuszczowej nacieczonymi komórkami guza (barwienie HE, 40x). **D)** Pęczki komórek tworzące wzorec spiralny (barwienie HE, 100x)

dzi nazwa „protuberans” (ryc. 1B i C). Rzadziej DFSP przybiera postać pojedynczego twardego guza skórno-guzowego (ryc. 1D). W początkowych stadiach DFSP (ryc. 1A), często dochodzi do pomyłek diagnostycznych i zmiana bywa rozpoznawana jako blizna, morphea,<sup>37</sup> twardej-ropopodobny BCC, atrophoderma lub malformacja naczyńniowa.<sup>24</sup> Kiedy guz rośnie (ryc. 1B i C) lub zaczyna wystawać (ryc. 1D), można go pomylić z innym guzem; według doświadczenia autorów najczęstszymi błędnymi rozpoznaniem są cysta łojowa, tłuszczak lub włókniak. DFSP zwykle osiąga rozmiary 2-5 cm, chociaż w niektórych przypadkach lub przy braku wcześniejszego leczenia zmiany mogą powiększać się do 20 cm średnicy (ryc. 2) z licznymi guzkami satelitarnymi. Guz jest zwykle przytwierdzony do pokrywającej go skóry, ale nie do głębszych struktur. Nawrotowe lub długo utrzymujące się guzy mogą jednak naciekać powięź, mięśnie poprzecznie prążkowane, okostną i kości (ryc. 2).<sup>38-40</sup>

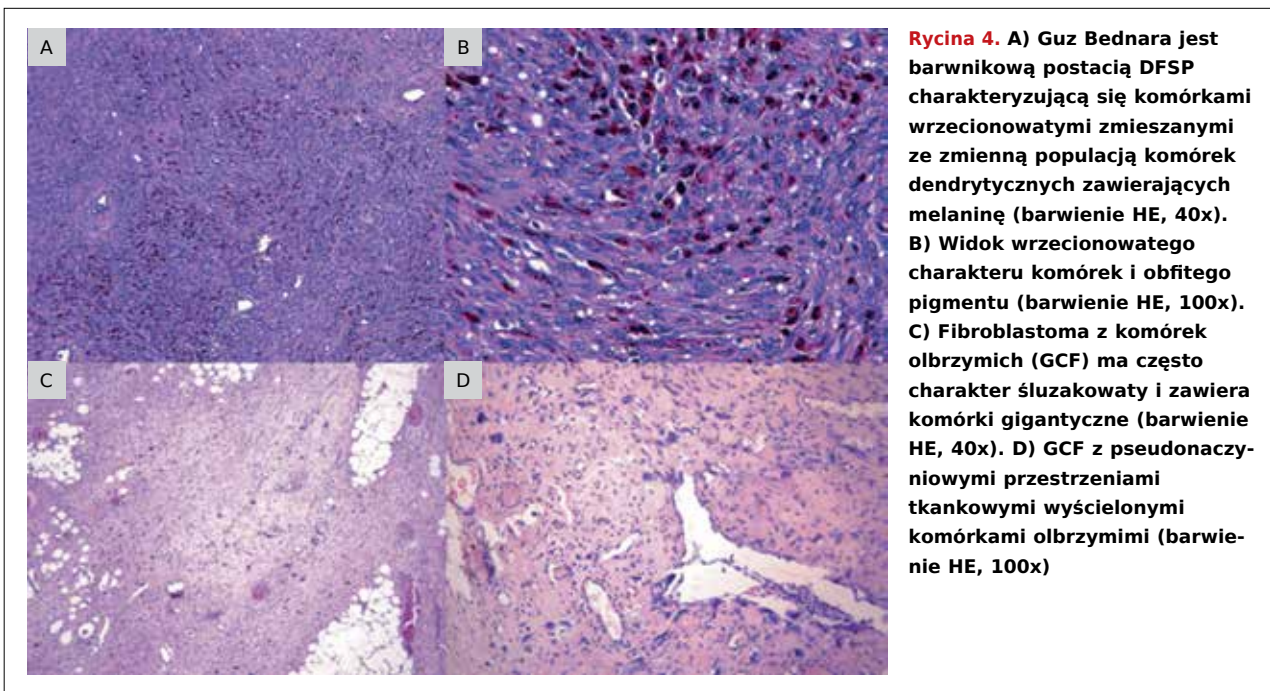
## Histologia

DFSP jest słabo ograniczonym guzem naciekającym całą skórę właściwą niszczącym istniejącą wcześniej strukturę i szerzącym się do tkanki podskórnej (ryc. 3A-D). Składa się głównie z gęstego, jednolitego nacieku komórek o wrzecionowatych jądrach położonych w zmien-

nych ilościach kolagenu. Proliferacja typu fibroblastycznego typowo przybiera układ nieregularnych, utkanych pęczków, tworzących wzór spiralny, podobnie jak w innych włóknistych proliferacjach. W niektórych obszarach komórki guza są ułożone promieniście wokół środka, co prowadzi do wytworzenia wzorca przypominającego koło lub karuzelę (ryc. 3D). Ten wzorec jest najwyraźniejszy w bardziej komórkowych obszarach i został opisany w 1962 roku przez Taylora i Helwiga<sup>7</sup> jako mający ogromną wartość diagnostyczną. Jądra komórek guza są duże z małym pleomorfizmem i rzadkimi figurami podziału, nawet w obszarach komórkowych. Nacieki zapalne, złogi hemosyderyny, wielojądrzaste komórki obrzymie oraz histocyty piankowate występują rzadko.<sup>41</sup> DFSP może zawierać małe ilości mucyny w zrębie, która jest często obserwowana poniżej naskórka.<sup>1</sup> Czasami stwierdza się obecność zmian torbielowatych, poszerzonych naczyń oraz wynaczynień, ale martwica i zajęcie układu limfatyczno-krwionośnego są rzadkie.<sup>7</sup> Naskórek nad guzem jest zwykle cienki ze spłaszczonymi soplami naskórkowymi. Rzadziej występuje akantozę od niewielkiej do umiarkowanej, choć nie w takim stopniu jak w dermatofibromie.<sup>7</sup>

Główną cechą histologiczną DFSP jest zdolność do znacznego naciekania przylegających tkanek. Komórkowość jest większa w części środkowej guza niż





w części obwodowej, gdzie brzegi naciekają przylegającą skórę właściwą i tkankę podskórną. Komórki guza naciekają tkankę podskórną w formie wypustek przez przegrody oraz zraziki tłuszczowe. Te wypustki guza zawierają kilka komórek i na pierwszy rzut oka mogą wydawać się podobne do normalnych włókien. Utrudnia to określenie marginesów zmiany i może być przyczyną, dla której nawroty występują po wycięciu z szerokimi marginesami. Naciekanie tkanki tłuszczowej przez DFSP przybiera wzór plastra miodu (ryc. 3D) lub częściej ma postać wielowarstwową lub kanapkową z warstwami komórek wrzecionowatych położonych równoległe do powierzchni skóry.<sup>42,43</sup> Zajęcie powięzi, mięśni, okostnej i kości obserwowane jest na późnych etapach choroby.

## Podtypy histologiczne

### BARWNIKOWY DFSP (GUZ BEDNARA)

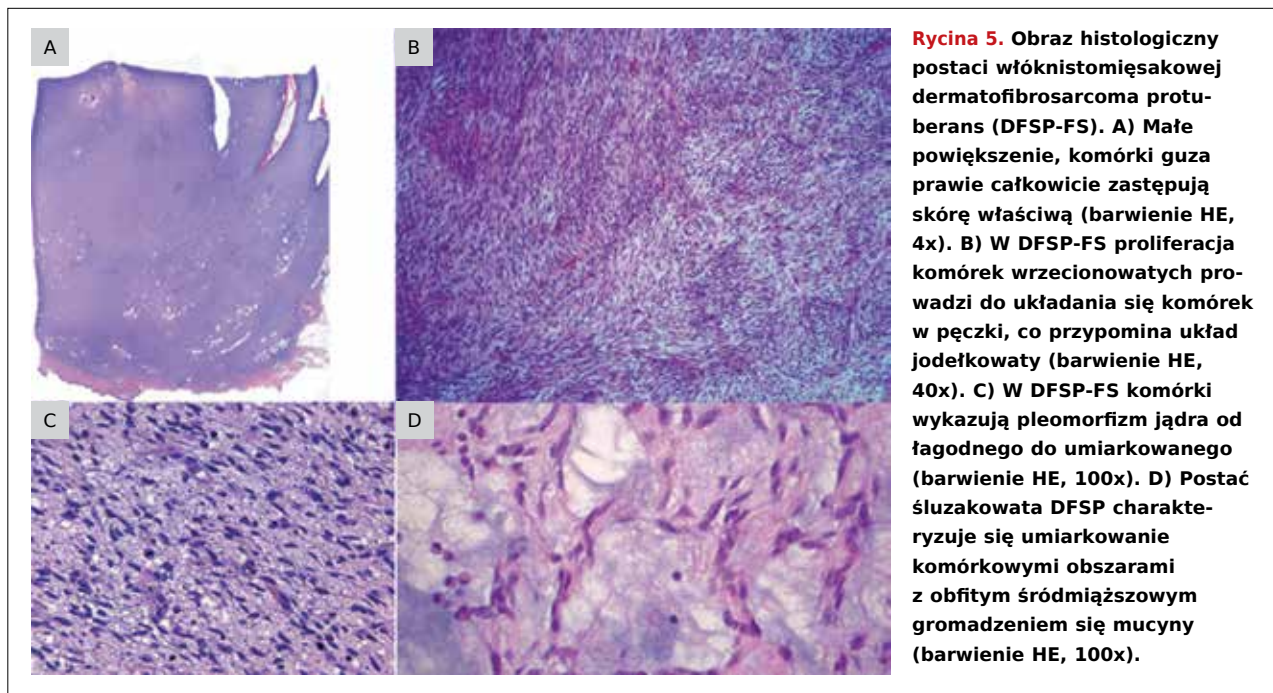
W 1957 roku Bednar<sup>44</sup> po raz pierwszy opisał guz położony w obrębie skóry właściwej o charakterystycznym spiralnym wzorcu i określił go jako „storiform neurofibroma”. Na podstawie obecności komórek zawierających melaninę wyróżnił postać barwnikową i bezbarwnikową nowotworu. Później w badaniach immunohistochemicznych przeprowadzonych w przypadkach opisa-

nych przez Bednara zaobserwowano, że komórki guza wykazywały ekspresję CD34, ale nie białka S-100, co spowodowało odrzucenie jego pochodzenia z osłonki Schwanna i wniosek, że guz powinien być traktowany jako barwnikowa postać DFSP lub guz Bednara.<sup>45,46</sup>

Barwnikowe DFSP występują głównie u osób rasy czarnej i stanowią około 1%-5% wszystkich przypadków DFSP.<sup>45,47</sup> Histologicznie ten guz charakteryzuje się komórkami wrzecionowatymi ułożonymi spiralnie, zmieszanyymi z różnorodną populacją zawierających melaninę komórek dendrytycznych (ryc. 4A i B). Obecność dużej liczby komórek zawierających melaninę może powodować, że niektóre guzy wydają się niebieskie lub czarne. W innych guzach melaniny jest tak niewiele, że może być dostrzegalna jedynie pod mikroskopem.<sup>1</sup>

Biologiczna charakterystyka guza Bednara jest porównywalna z przypadkami typowego DFSP z rzadko występującymi przerzutami.<sup>48</sup> Fakt, że typowy DFSP może nawrócić w postaci barwnikowego DFSP,<sup>49</sup> jak również opisy hybrydowego barwnikowego DFSP i innego fibrosarcoma z komórek olbrzymich<sup>50</sup> lub włókniakomięsaka,<sup>48,51,52</sup> przemawiają za tym, że wszystkie podtypy są różnymi ekspresjami morfologicznymi tego samego nowotworu.

Histogeneza guza Bednara pozostaje kontrowersyjna. Obecność melanocytów dendrytycznych i komórek



sugerujących różnicowanie Schwanna doprowadziła niektórych badaczy do zdania, że guzy te mają pochodzenie neuroektodermalne.<sup>46,53</sup> Inni nie stwierdzili ewidentnych dowodów na różnicowanie neuroektodermalne ponieważ komórki barwnikowe są ujemne w kierunku białka S-100 i uważali, że pigmentacja jest odzwierciedleniem wtórnej kolonizacji melanocytów w naskórku i nie stanowi właściwej składowej guza.<sup>47,54</sup>

#### GCF

W 1982 roku Shmookler i Enzinger<sup>55</sup> przedstawili oryginalne przypadki GCF w streszczeniu zaprezentowanym podczas International Academy of Pathology w Bostonie. W badaniu 20 osób 85% z nich nie ukończyło 10 r.ż. Guz był umiarkowanie komórkowy, obejmował skórę właściwą i tkankę podskórną i składał się z owoidalnych fibroblastów, wielojądrzastych komórek gigantycznych i przestrzeni pseudonaczyniowych. W 1989 roku ci sami autorzy opublikowali wyniki badania 28 chorych, włączające przypadki oryginalne.<sup>56</sup> Badacze sugerowali związek między guzem w dzieciństwie a DFSP ponieważ obserwowali przypadki DFSP z obszarami typu GCF (przypadki hybrydowe) i przedstawili GCF jako wariant DFSP u młodzieży.

Histologicznie GCF może stanowić wyjątkowe połączenie wzorca wrzecionowatokomórkowego (włączając

wzorec spiralny), obszarów śluzakowatych, pleomorficznych i wielojądrzastych komórek olbrzymich, wyraźnych przestrzeni sinusoidalnych oraz pęczkowatego nacieku otaczającej tkanki podskórnej (ryc. 4C i D).<sup>57</sup> Przestrzenie sinusoidalne o wyglądzie naczyniowym nie stanowią rzeczywistych struktur naczyniowych, ponieważ nie są wyścielone strukturami naczyniowymi, ale komórkami nowotworowymi.<sup>55,56,58</sup> Badania ultrastrukturalne wykazały, że wielojądrzaste komórki olbrzymie widoczne w mikroskopie świetlnym są w rzeczywistości komórkami z wielosegmentowym jednolitym jądrem.<sup>59,60</sup>

Związek GCF i DFSP podejrzewano od czasu opisu licznych przypadków zmian hybrydowych,<sup>61,62</sup> nawrotowych przypadków GCF w postaci DFSP<sup>56,63</sup> i odwrotnie,<sup>64</sup> jak nawrotowego GCF w postaci guza Bednara.<sup>65</sup> Dodatkowo za istnieniem takiego związku przemawia identyczny obraz kliniczny, immunohistochemiczny i molekularny.<sup>57</sup>

#### ZANIKOWA POSTAĆ DFSP

Zanikowa postać DFSP występuje w formie zagłębionej blaszki o miękkiej lub twardej konsystencji, którą można pomylić z morphea, anetodermią, twardzinopodobnym rakiem podstawnokomórkowym skóry i blizną.<sup>22</sup> Grubość skóry właściwej jest zmniejszona o więcej niż

50% w porównaniu z tkanką otaczającą, co sprawia, że tkanka podskórna lokalizuje się blisko naskórka i jak w przypadku innych postaci DFSP, proliferacja komórek wrzecionowatych zastępuje skórę właściwą, niemal niezmiennie rozciągając się do tkanki podskórnej.<sup>22,66-73</sup> Naskórek jest zwykle prawidłowy lub nieznacznie zanikowy, chociaż może być obserwowana niewielka lub ogniskowa hiperplazja. Zanikowa postać DFSP jest zwykle mylona z nieguzkowym (blaszkowym) DFSP. W rzeczywistości wszystkie zanikowe postacie DFSP stanowią klinicznie blaszkę, ale nie wszystkie DFSP w postaci blaszki są zanikowe na poziomie histologicznym.<sup>74</sup> Postać ta występuje zwykle w trzeciej dekadzie życia i dotyczy w równej mierze mężczyzn i kobiet. Większość przypadków lokalizuje się na tułowiu, a rokowanie nie różni się do stwierdzanego w z klasycznymi DFDP.<sup>75</sup>

#### POSTAĆ TWARDZINOWA DFSP

Twardzinowa lub włókniejąca postać DFSP charakteryzuje się obecnością ubogokomórkowych lub nawet bezkomórkowych obszarów z włókniejącą składową grubych homogennych włókien kolagenowych, które stanowią co najmniej 50% masy guza.<sup>76-79</sup> Duże obszary nowotworu o typowych cechach DFSP są jednak zawsze obecne, podobnie jak przejście między typowym DFSP a obszarami włókniejącymi. Dodatkowo, w niektórych postaciach włókniejących DFSP, opisywana jest palisada jąder i tworzenie się ciałek Verocaya.<sup>80</sup>

Przyczyna włóknienia jest nieznana. Nie można jej wyjaśnić wcześniejszym urazem zewnętrznym, radioterapią lub inną przyczyną, co sugeruje, że zmiany powstają samoistnie, choć niektórzy autorzy uważają, że włókniejąca postać DFSP jest wynikiem długoterminowej ewolucji guza i wytwarzania dużych ilości kolagenu przez komórki neoplastyczne.<sup>77</sup>

#### POSTAĆ ZIARNISTOKOMÓRKOWA DFSP

Dostępne są tylko dwa doniesienia na temat trzech przypadków opisujących ten wariant,<sup>81,82</sup> który charakteryzuje się mieszaniną komórek wrzecionowatych o wyraźnej populacji komórek z ziarnistościami lizosomalnymi, okrągłymi ekscentrycznymi jądrami i wyraźnymi jąderkami. Komórki ziarniste są wyraźnie dodatnie w kierunku czynnika hamującego NK (NK1C3), ale ujemne w kierunku S-100.

#### DFSP-FS

Zmiana w FS charakteryzuje się włóknikowatą, czasem jodełkowatą architekturą, wielokomórkowością, obfitymi komórkami atypowymi, zwiększonym wskaź-

nikiem mitotycznym i ogniskową lub całkowitą utratą ekspresji CD34 (ryc. 5A-C).<sup>83-85</sup> Częstość występowania przejścia z FS do DFSP jest szacowana na 10-20% wszystkich DFSP<sup>86-89</sup> z proporcją obszarów typu FS wahającą się od 5 do >75% guza.

Ten wariant histologiczny charakteryzuje się agresywniejszym zachowaniem z większym wskaźnikiem nawrotów miejscowych po usunięciu chirurgicznym i zwiększonym ryzykiem przerzutów odległych.<sup>83,85,86,90</sup> Nie udało się jednak wypracować pełnego konsensusu na temat klinicznego zachowania DFSP-FS w porównaniu z klasycznym DFSP.<sup>90,91</sup>

DFSP ma zawsze naciekające granice z typowym naciekiem typu plastra miodu w tkance tłuszczowej. Według doświadczenia autorów,<sup>89</sup> jak również innych badaczy,<sup>88,92</sup> DFSP-FS często przyjmuje również wzorzec ekspansywny, który w niektórych częściach guza może być także CD34 ujemny. Autorzy uważają, że identyfikacja tych cech jest konieczna, gdyż pozwala uniknąć niewłaściwego rozpoznania.

Nie ma różnic co do wieku, płci, umiejscowienia, obrazu klinicznego, urazu w wywiadzie i obrazu klinicznego między pacjentami z DFSP-FS i DFSP. Klinicznie DFSP-FS jest potencjalnie guzem agresywniejszym niż DFSP niskiego stopnia ze względu na większy rozmiar (ryc. 2) i częste naciekanie sąsiadujących powięzi i mięśni.<sup>89</sup>

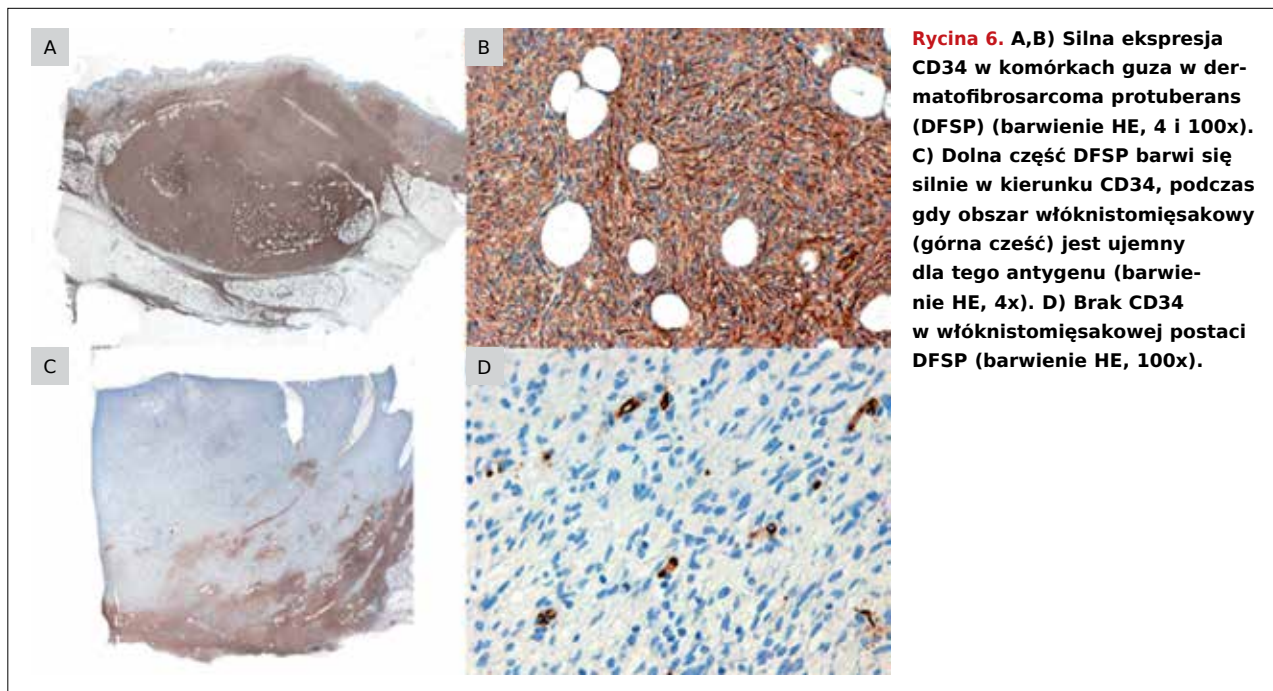
Mutacje *TP53* i nadekspresja p53 są związane z progresją guza podczas przejścia DFSP w FS. W rzeczywistości ekspresja p53 w obszarach FS waha się od 60 do 92% w porównaniu z praktycznie zerową ekspresją tego białka w konwencjonalnych obszarach DFSP.<sup>90,93,94</sup> Co ciekawe, co najmniej 50% przypadków ekspresji p53 jest związanych z mutacjami *TP53*.<sup>95</sup>

#### Śluzakowata postać DFSP

Klasyczny DFSP składa się z niewielkich obszarów zwrodnienia śluzakowatego. Czasami śluzakowaty wzorzec histologiczny może być jednak dominujący (>50%). Wariant ten charakteryzuje się obecnością umiarkowanie komórkowych obszarów składających się z gwiazdzistych lub wrzecionowatych komórek z obfitym gromadzeniem się mucyny wrażliwej na hialuronidazę w przestrzeniach międzykomórkowych (ryc. 5D).<sup>96</sup> Guz wydaje się dobrze unaczyniony, i można zaobserwować obszary klasycznego DFSP o gęstej komórkowości i spiralnym wzorcu. W pewnych przypadkach zaobserwowano obszar różnicowania typu FS i GCF.<sup>97-99</sup>

Postać śluzakowata DFSP nie różni się od klasycznej DFSP, jeśli chodzi o cechy kliniczne lub rokowanie,





a jej rozpoznanie ma znaczenie jedynie w diagnostyce różnicowej z innymi guzami śluzakowatymi, takimi jak postać śluzakowata neurofibroma, powierzchowny akralny fibromyxoma, powierzchowny angiomyxoma, myxofibrosarcoma niskiego stopnia oraz śluzakowata postać liposarcoma. Prawie wszystkie przypadki są dodatnie w kierunku CD34, typowo o wzorcu rozproszonym i ujemne w kierunku neuralnego markera S100.<sup>99,100</sup>

#### Postać mięśniakowa DFSP

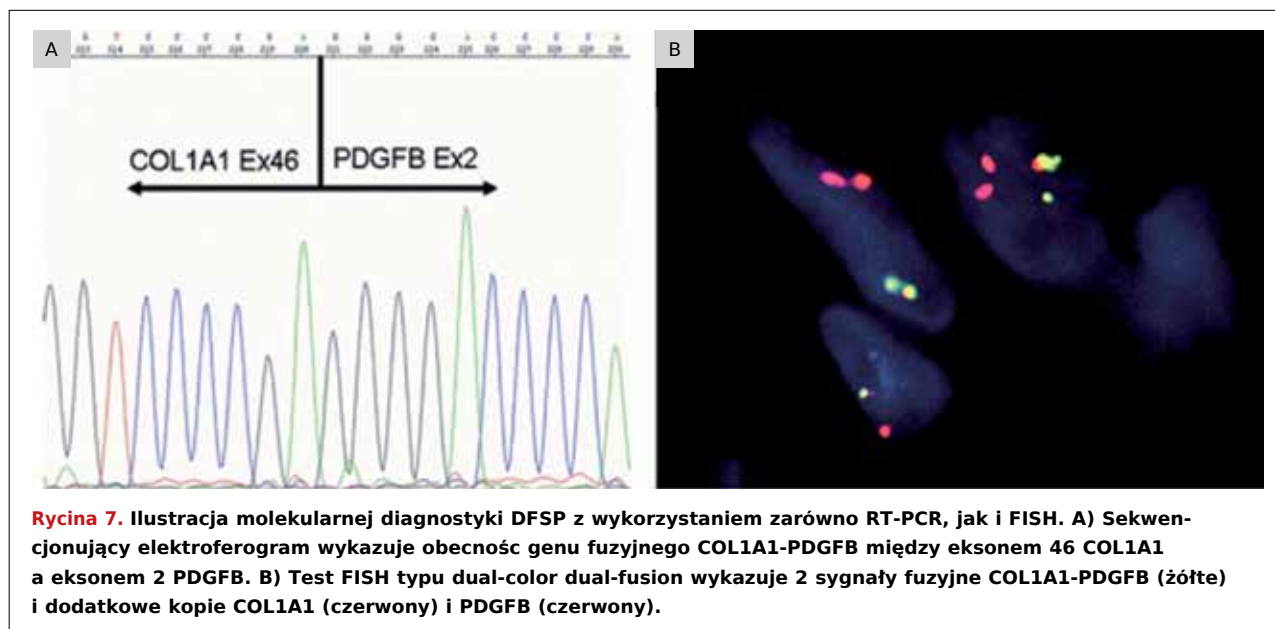
Różnicowanie mięśniakowe DFSP i DFSP-FS jest rzadkie. Calonje i Fletcher<sup>101</sup> opisali pięć przypadków DFSP z obszarami mięśniakowatymi położonymi w obrębie guza bez spójnego związku z mieszkami włosowymi i ścianami naczyń; badacze interpretowali to jako mięśniakowate różnicowanie komórek nowotworowych DFSP. Histologicznie guzy te są typowymi DFSP-FS lub zwykłymi DFSP bez obecności rozproszonych zlewnych guzków i wiązek kwasochłonnych komórek wrzecionowatych związanych z dobrze odgraniczonymi brzegami cytoplazmy i pęcherzykowych jąder związanych z ogniskową hialinizacją podścieliska. Diaz-Cascajo<sup>102</sup> przedstawił dwa niezależne przypadki z obszarami mięśniakowatymi i zaobserwował w kilku przekrojach bliski związek między obszarami mięśniakowatymi a ścia-

ną śródnawotworowych naczyń. Sanz-Trelles i wsp.<sup>92</sup> stwierdzili, że początek mięśniakowatych obszarów może stanowić hyperplazja komórek mięśni naczyń lub proliferacja perycytów z różnicowaniem w kierunku komórek mięśni gładkich. Inni badacze<sup>83</sup> uznali jednak, że różnicowanie mięśniakowate jest wariantem DFSP i DFSP-FS. Immunohistochemicznie obszary mięśniakowate są typowo ujemne dla CD34 i desminy, a dodatnie dla aktyny mięśni gładkich.

#### Profil immunohistochemiczny

Ostatecznie rozpoznanie DFSP jest zwykle stawiane na podstawie rutynowych cech histo- i immunopatologicznych. Immunohistochemiczna ekspresja CD34 uważana jest za charakterystyczną cechę DFSP. Około 80-100% DFSP wykazuje ekspresję tego markera (ryc. 6A i B), chociaż około 10-20% jest ujemnych, najczęściej wariant włókniakomięsakowy (ryc. 6C i D).<sup>10-12,84</sup> Ekspresja CD34 była jednak częściej opisywana w innych mięśniakach,<sup>103,104</sup> takich jak zapalny guz miofibroblastyczny, miofibrosarcoma, nabłonkowy sarcoma lub angiosarcoma, a nawet w przypadku łagodnych zmian fibrohistiocytarnych, takich jak pojedynczy guz włókniejący, twardzinowy włóknik,<sup>105</sup> komórkowe włókniki,<sup>106</sup> włóknik okolicy karku,<sup>107</sup> powierzchow-





ne akralne fibromyksoma<sup>104,108</sup> i dermatofibroma.<sup>12,109</sup> Co za tym idzie, ten marker powinien być obecnie uważany za mniej swoisty dla DFSP.

Czynnik XIIIa jest bardzo przydatny w diagnostyce różnicowej między DFSP a komórkowymi włóknistymi histiocytoma, ponieważ jest zwykle ujemny w przypadku DFSP. Około 10-15% skórných włóknistych histiocytoma jest jednak ujemnych w kierunku tego markera a podobny odsetek DFSP wykazuje pewną ekspresję.<sup>12,109</sup> Dlatego w ostatnich latach opisano nowe markery immunohistochemiczne diagnostyki różnicowej tych dwóch jednostek chorobowych, włączając stromelizynę III, apolipoproteinę D, nestynę i CD163, chociaż większość z nich pozostaje ciągle dyskusyjnych. Podsumowując, można stwierdzić, że komórki DFSP wykazują ekspresję markera CD34, apolipoproteiny D<sup>110</sup> i nestyny,<sup>111</sup> podczas gdy są one ujemne dla czynnika XIIIa, stromelizyny III,<sup>112,113</sup> HMGA1, HMGA2,<sup>109</sup> tenascyny,<sup>12</sup> D2-40<sup>114</sup> i CD163.<sup>115</sup>

## Cytogenetyka i biologia molekularna DFSP

Genetycznie DFSP charakteryzuje się obustronną translokacją t(17;22)(q22;q13), a jeszcze częściej nadliczbowym chromosomem pierścieniowatym także dotyczącym chromosomu 17 i 22.<sup>15,17,116,117</sup> Taki układ

chromosomalny prowadzi do fuzji genu *COL1A1* na chromosomie 17q21 i 33 oraz genu *PDGFB* na chromosomie 22q13.1.<sup>118</sup> Główną konsekwencją translokacji t(17;22)(q22;q13) jest nadprodukcja czynnika wzrostu beta pochodzenia płytkowego (PDGFB) przez komórki guza, co prowadzi do stałej aktywacji receptora PDGFB, receptora kinazy tyrozynowej typu III.<sup>119,120</sup> Rozpoznanie tego auto- i parakrynnego mechanizmu działania pociągnęło za sobą sugestię, że inhibitory kinazy tyrozynowej (TKI), takie jak mesylat imatynibu, mogą stanowić opcję terapeutyczną dla pacjentów z DFSP w postaci leczenia neoadiuwantowego mającego na celu redukcję guza w przypadku guzów miejscowo zaawansowanych lub w przypadkach choroby przerzutowej.<sup>121,122</sup>

Translokację t(17,22)(q22;q13) można zidentyfikować za pomocą metody FISH na jądrach interfazowych lub przez wielokrotną reakcję polimerazy łańcuchowej z odwróconą transkrypcją (RT-PCR) w wykrywaniu transkryptów fuzji *COL1A1/PDGFB*. Reakcja RT-PCR jest procedurą najczęściej opisywaną. We wszystkich przypadkach opisanych do tej pory wykorzystujących RT-PCR punkt przerywania *PDGFB* jest stały (ekson 2), podczas gdy w *COL1A1* punkt przerywania może mieć miejsce w każdym z eksonów kodujących region helisy alfa (ekson 6-49). Do tej pory wykazano, że w patogenezę DFSP zaangażowane są 34 różne warianty fuzji

*COL1A1/PDGFB*.<sup>123,124</sup> Istnieje tendencja, aby punkt przerwania lokalizował się w eksonach położonych w drugiej połowie *COL1A1*,<sup>89</sup>), zwykle są to eksony 25, 29, 32, 43 i 46. Ważne jest podkreślenie braku związku między różnymi postaciami genów fuzji *COL1A1/PDGFB* a podtypami histopatologicznymi DFSP lub ich charakterystycznymi cechami klinicznymi.<sup>125</sup>

Do wykrywania obecności rearanżacji *COL1A1/PDGFB* przez FISH mogą być stosowane dwie strategie: testy PDGFB typu break apart lub niekomercyjne testy *COL1A1/PDGFB* typu dual-color dual-fusion.<sup>90,124,126-128</sup> Wiadomo jednak, że testy FISH typu dual-fusion są bardziej swoiste niż testy typu break-apart, ponieważ nie dają wyników fałszywie dodatnich w zdrowych tkankach; dzieje się tak, gdyż testy typu dual-color dual-fusion wymagają dwóch sygnałów fuzji, a ich przypadkowe wystąpienie jest mało prawdopodobne.

Wykorzystując zarówno RT-PCR (ryc. 7A), jak i FISH (ryc. 7B), niektórzy badacze wykryli rearanżacje *COL1A1/PDGFB* w niemal 96% przypadków.<sup>124</sup> Ostatnio autorzy opisali dużą serię przypadków z DFSP (103 przypadki) i wykazali translokację *COL1A1/PDGFB* w 93% przypadków.<sup>129</sup> Podobnie jak inni badacze,<sup>127</sup> autorzy wykazali, że FISH jest wrażliwsza niż RT-PCR.<sup>129</sup> Można to tłumaczyć naturą analizowanych kwasów nukleinowych i źródłem materiału, który w większości przypadków jest utrwalony i zanurzony w parafinie. Do badań FISH wymagane jest DNA w interfejsie, podczas gdy do RT-PCR, potrzebne są bardziej labilne cząsteczki RNA, zwłaszcza że procesy utrwalania wpływają na RNA bardziej niż na DNA. Dodatkowo wykazano, że wykorzystanie mrożonej tkanki w RT-PCR może poprawić wskaźniki jej skuteczności,<sup>125</sup> chociaż ten materiał nie jest zawsze dostępny w laboratorium histopatologicznym.

Dla szybkich molekularnych wyników metodą z wyboru jest zwykle FISH. Chociaż analiza RT-PCR bywa przydatna w badaniach retrospektywnych lub przy potwierdzeniu wątpliwego wyniku badania FISH, to w codziennej praktyce jest zbyt pracochłonna i czasochłonna.

Autorzy uważają, że chociaż badania molekularne nie są potrzebne w rutynowej diagnostyce patologicznej, identyfikacja rearanżacji *COL1A1/PDGFB* jest konieczna, gdy diagnostyka różnicowa z wykorzystaniem innych metod nie przynosi jednoznacznych wyników. Dotyczy to niezwykłych lub rzadkich podtypów histopatologicznych, gdzie marker CD34 wypada ujemnie, oraz przypadków przerzutowych lub miejscowo zaawansowanych przed rozpoczęciem leczenia metanolsulfonianem imatynibu.

*COL1A1/PDGFB* jest możliwy we wszystkich podtypach histologicznych DFSP, co wskazuje na wspólny mechanizm patogenny. Nie wszystkie DFSP wykazują ekspresję tej translokacji,<sup>125</sup> i w niewielkim odsetku DFSP (<10%), gen fuzji *COL1A1/PDGFB* jest nieobecny. Bianchini i wsp.<sup>130</sup> opisali przypadek DFSP, w którym wykorzystali metodę FISH, RT-PCR i kariotypowanie w celu wykazania, że rearanżacja *COL1A1/PDGFB* nie była obecna, ale stwierdzili nową translokację między chromosomem 5 a 8 włączającą gen *CSPG2* i *PTK2B* na chromosomach odpowiednio 5q14.3 i 8p21.2. Doniesienie potwierdziło więc hipotezę, że niewielki odsetek DFSP może wykazywać różne nieprawidłowości genetyczne.

## Ocena diagnostyczna

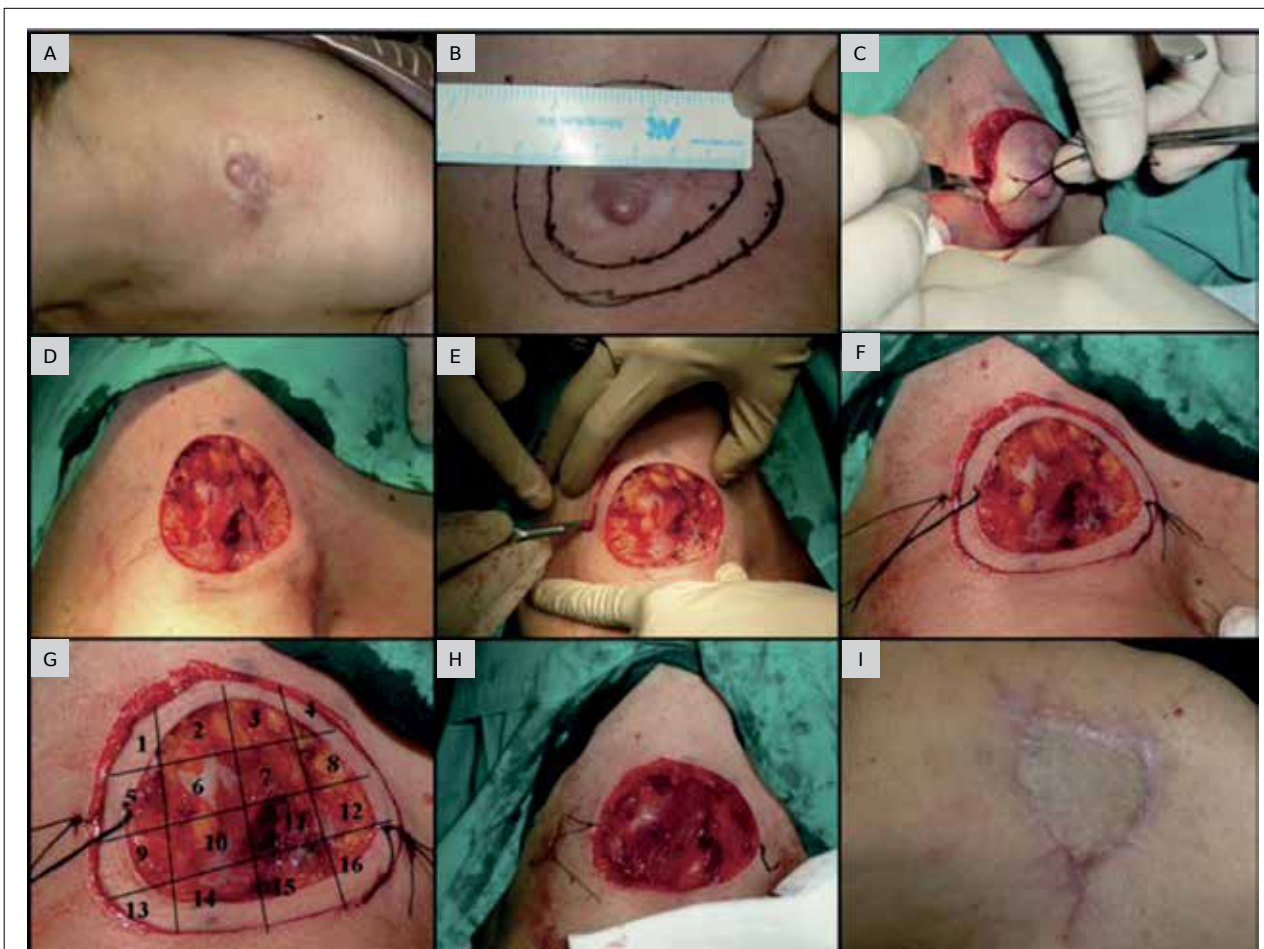
Po rozpoznaniu DFSP powinno się przeprowadzić dokładny wywiad, badania oceniające czynność poszczególnych układów oraz badanie fizykalne. DFSP rzadko rozsieja się drogą naczyń limfatycznych lub krwionośnych.<sup>1,2</sup> Przed zabiegiem chirurgicznym przydatne jest wykonanie rezonansu magnetycznego, który jest narzędziem czulszym niż badanie palpacyjne, umożliwiającym ocenę głębokości inwazji. Obrazowanie metodą rezonansu magnetycznego wydaje się przydatne w pierwotnym DFSP umiejscowionym w innych okolicach niż głowa, szyja i górna część klatki piersiowej.<sup>29</sup> Tomografia komputerowa (TK) jest wskazana jedynie w rzadkich przypadkach, w których podejrzewa się naciekanie kości.

## Leczenie

### LECZENIE CHIRURGICZNE

Za optymalną metodę leczenia ogniskowego DFSP uważana jest całkowita resekcja. Minimalny margines potrzebny do osiągnięcia miejscowej kontroli pozostaje jednak nieznanym. Osiągnięcie miejscowej kontroli guza jest trudne, za czym przemawia fakt, że po konwencjonalnym leczeniu chirurgicznym DFSP nawraca u średnio 20% chorych, podczas gdy w przypadku chirurgii Mohsa wskaźniki nawrotów wynoszą <1%.

Wysoki wskaźnik nawrotowości konwencjonalnej chirurgii można tłumaczyć ekscentrycznym wzrostem guza, kiedy nacieka on tkankę podskórną. Na tym poziomie, guz nacieka w postaci wypustek sięgających pewnej odległości od początkowego ogniska. Wypustki te mogą nie być klinicznie niezauważone i pozostać nie-



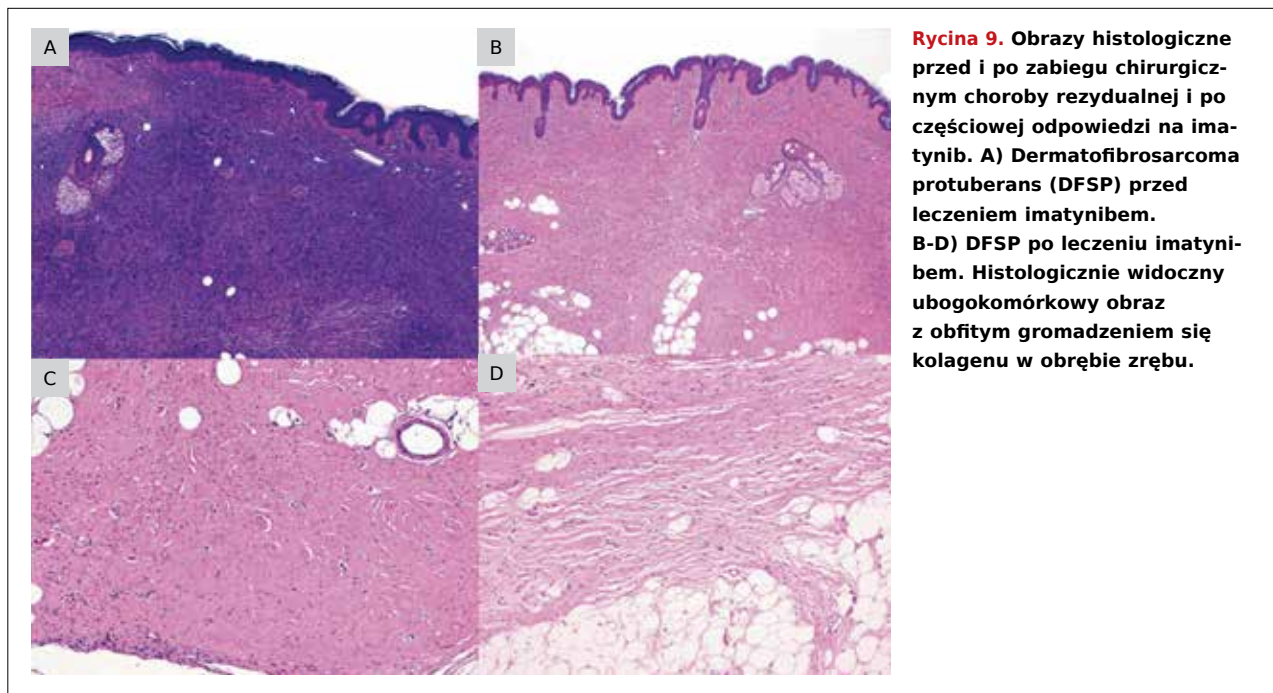
**Rycina 8.** Chirurgia mikrograficzna Mohsa. A) DFSP zlokalizowana w okolicy nadobojczykowej, przed zabiegiem. B) Rysowanie i mierzenie guza. C) Guz usunięty przez wycięcie. Margines wycięcia wykonywany jest za widocznymi marginesami guza i poniżej jego masy. D) Ubytek po usunięciu. E) Warstwa Mohsa wykonywana jest z 1 cm marginesem tkanki wokół i poniżej rany powstałej po usunięciu zmiany. F) Fragment tkanki zaznaczony jedwabną nicią i sfotografowany. H) Rana po pierwszym etapie chirurgii Mohsa. I) Ubytek jest zamykany przy użyciu przeszczepu.

wykryte, jeśli nie przeprowadzi się szczegółowego badania histologicznego marginesów guza.<sup>1,2,131</sup> Badania, w których DFSP został wycięty z nieokreślonymi lub zbyt zachowawczymi marginesami, wykazały wskaźnik miejscowych nawrotów na poziomie 26-60%.<sup>27,132</sup> Po szerokim miejscowym wycięciu (2-3 cm) podawany wskaźnik miejscowych nawrotów jest znacznie mniejszy i waha się od 0 do 30%.<sup>27,86,89,132-135</sup> W badaniach, w których marginesy wycięcia wynosiły 5 cm, podawano wskaźnik nawrotów <5%.<sup>132,136</sup> Większe marginesy wiązały się z niższymi wskaźnikami nawrotowości.

Uzyskanie dużych marginesów nie zawsze jest możliwe, zwłaszcza kiedy guz lokalizuje się na twarzy, szyi lub u dzieci. Dodatkowo, wraz ze zwiększaniem marginesów, ryzyko powikłań pozabiegowych zwiększa się (zakażenie lub krwawienie), zamknięcie rany jest trudniejsze i może wiązać się z defektem kosmetycznym.<sup>89</sup>

Chirurgia mikrograficzna Mohsa (MMS) wykorzystuje mikroskop w celu prześledzenia wypustek guza i zaplanowania wycięcia rezydualnych tkanek nowotworu. Przeciwnie do szerokiego wycięcia miejscowego, w którym wykorzystywane jest wertykalne sekcjonowanie,





**Rycina 9.** Obrazy histologiczne przed i po zabiegu chirurgicznym choroby rezydualnej i po częściowej odpowiedzi na imatynib. A) Dermatofibrosarcoma protuberans (DFSP) przed leczeniem imatynibem. B-D) DFSP po leczeniu imatynibem. Histologicznie widoczny ubogokomórkowy obraz z obfitym gromadzeniem się kolagenu w obrębie zrębu.

technika Mohsa wymaga wykonywania kolejnych horyzontalnych sekcjonowań w czasie resekcji (ryc. 8). Skuteczność MMS w leczeniu DFSP została wykazana w kilku badaniach częstością nawrotów wahającą się 0 do 8,3% i jej medianą <1%.<sup>89,131-133,135,137-139</sup> Zmodyfikowana technika MMS jest zwykle stosowana w DFSP, z tkanką utrwaloną w formalinie i zanurzoną w parafinie. Modyfikacja ta spowalnia procedurę, ale pozwala na poprawę diagnostyki naciekania tkanki tłuszczowej przez guz, co może pozostać niezauważone w skrawkach mrożonych. W ośrodku autorów do leczenia DFSP rutynowo stosowana jest zmodyfikowana DFSP.<sup>89</sup> Początkowo guz jest usuwany (ryc. 8). Margines wycięcia przebiega poza widocznymi granicami guza i poniżej jego masy. Warstwa Mohsa to tkanka z 0,5-1 cm marginesem wokół i poniżej zmiany, wycinana skalpelem pod kątem 45 stopni. Wycinek Mohsa jest oznaczany za pomocą jedwabnej nici i fotografowany. Tkanka dzielona jest na kilka części oznaczonych w celu dokładnej orientacji anatomicznej i wysyłana do histotechnika Mohsa w celu utrwalenia w formalinie i zatopienia w parafinie przed wykonaniem horyzontalnego cięcia. Skrawki barwione są hematoksyliną i eozyną i potwierdzone barwieniem immunologicznym w kierunku CD34. U pacjentów z dodatnimi brzegami (brzegiem) rezydualny guz jest wycinany z dodatko-

wym 0,5 cm marginesem. Cykliczny proces wycinania, mapowania i oceny mikroskopowej jest powtarzany dopóki guz jest stwierdzony histopatologicznie. Rana jest przejściowo przykrywana syntetycznym opatrunkiem do czasu potwierdzenia kompletnego wycięcia.<sup>89</sup>

Autorzy zgadzają się z innymi badaczami,<sup>89,131-133,135,137-139</sup> że zmodyfikowana chirurgia Mohsa jest leczeniem z wyboru DFSP. Zaletą chirurgii Mohsa jest dokładna i całkowita ocena wszystkich obwodowych i głębokich marginesów, co prowadzi do skrajnie niskich wskaźników nawrotów.

#### MOLEKULARNA TERAPIA CELOWANA

Białko fuzyjne COL1A1-PDGFB jest opracowywane pozakomórkowo w celu stworzenia w pełni dojrzałego i funkcjonalnego PDGFB. Ten czynnik wzrostu działa jak silny mitogen przez aktywację receptora PDGFB,<sup>119</sup> mającego aktywność kinazy tyrozynowej i pobudza wewnątrzkomórkowe ścieżki sygnałowania, szczególnie te mediowane kinazą PI3 i kinazami Ras-MAP. Z kolei taka aktywność kontroluje czynności życiowe komórek, takie jak proliferacja, adhezja komórek i apoptoza.<sup>119,140</sup> Wykrycie mechanizmu działania białka fuzyjnego COL1A-PDGFB w DFSP zasugerowało, że inhibitory kinazy tyrozynowej, takie jak metanosulfonian imatynibu, mogą być stosowane

w leczeniu DFSP.<sup>121,122</sup> Metanosulfonian imatynibu (STI571) TKI, którego cele to ABL, BCR-ABL, KIT i PDGFR jest uważany za przydatny w przypadkach DFSP, nienadających się do radykalnego leczenia chirurgicznego, dając wcześniej niedostępną alternatywę w leczeniu przerzutowego lub miejscowo zaawansowanego DFSP.<sup>121,122</sup>

Pierwsze badania z metanosulfonianem imatynibu obejmowały wykorzystanie paliatywnie leku u czterech chorych z przerzutowym DFSP.<sup>121,141,142</sup> W dwóch przypadkach efekt był przejściowy, rozmiar i liczba przerzutów do płuc się zmniejszyły, ale nie zniknęły, w pozostałych dwóch przypadkach leczenie nie było skuteczne. Badania te doprowadziły do dużych badań klinicznych. W 2005 roku McArthur i wsp.<sup>122</sup> ocenili odpowiedź na metanosulfonian imatynibu u 10 pacjentów – ośmiu z miejscowo zaawansowanym DFSP i dwóch z chorobą przerzutową. U pięciu z nich stwierdzono częściową odpowiedź (50% redukcja rozmiaru guza), u czterech całkowitą odpowiedź, a tylko u jednego brak odpowiedzi na leczenie.

Według wiedzy autorów około 100 pacjentów z miejscowym DFSP było leczonych imatynibem,<sup>122,143-157</sup> w dawkach 400-800 mg/24 h przez 2-24 miesiące (mediana 4 miesiące), co doprowadziło do 50% redukcji guza (zakres 19-100%) po medianie czasu obserwacji wynoszącej 24 miesiące (zakres 88 dni – 72 miesiące). Toksyczność leczenia jest minimalna, a najczęstsze działania niepożądane to niestrawność, nudności, wymioty, supresja szpiku kostnego. Po leczeniu imatynibem wycinek chirurgiczny wykazał ubogokomórkową, włóknistonaczyniową tkankę, a nawet obszary bezkomórkowe, takie jak blizna (ryc. 9), podczas gdy inne obszary guza pozostały niezmienione. Niektórzy badacze sugerowali, że lek powoduje apoptozę komórek guza i całkowitą destrukcję nowotworu,<sup>158,159</sup> podczas gdy inni uważają, że metanosulfonian imatynibu powoduje zmianę fenotypu DFSP, prowadząc do zmniejszonej proliferacji, a co za tym idzie zmniejszenia rozmiaru guza,<sup>141,160</sup> umożliwiając optymalizację zabiegu chirurgicznego. Pozostaje niejasne, czy wcześniejsze leczenie imatynibem zmniejsza potrzebę stosowania szerokich marginesów wycięcia lub chirurgii Mohsa.<sup>122</sup> Według doświadczenia autorów leczenie imatynibem prawie zawsze zmniejsza rozmiary guza i histologiczną komórkowość guza, ale nie możemy potwierdzić, że leczenie to zmniejsza ogólny obszar zajętych tkanek. Dlatego, podobnie do inni badacze,<sup>146</sup> autorzy uważają, że zastosowanie kliniczne terapii neoadiuwantowej przed całkowitym wycięciem musi zostać sprecyzowane.

Pozostaje kilka kwestii dotyczących mechanizmu działania imatynibu i możliwej oporności na terapię celowaną w DFSP. Jednak imatynib pozostaje złotym standardem w leczeniu miejscowo zaawansowanego i przerzutowego DFSP.

Inną kwestią wartą zapamiętania jest to, że guz pozabawiony translokacji t(17;22) może nie odpowiedzieć na imatynib;<sup>122</sup> tak więc analiza molekularna guza wykorzystująca RT-PCR i FISH może być przydatna przed włączeniem leczenia opierającego się na imatynibie.

#### RADIOTERAPIA

DFSP uważany jest za guz wrażliwy na radioterapię, chociaż jej znaczenie w leczeniu tego nowotworu pozostaje niejasne. Promieniowanie było stosowane w leczeniu DFSP po zabiegu chirurgicznym i może być rozważane w przypadkach, w których istnieje obawa co do adekwatności marginesów wycięcia, kiedy po resekcji stwierdzone są dodatnie marginesy, a dalsze wycięcie jest niemożliwe lub w przypadku dużych zmian z ujemnymi marginesami wycięcia. Radioterapia była czasami stosowana jako pierwotne leczenie.<sup>161-166</sup>

#### Zalecenia dotyczące obserwacji i czynniki prognostyczne

Po operacji pacjenci powinni być badani co 6 miesięcy przez pierwsze 3 lata i co rok przez resztę życia. W badaniu fizykalnym szczególną uwagę należy poświęcić uważnej ocenie i palpacji blizny, ponieważ DFSP charakteryzuje się zdolnością do miejscowych nawrotów. Większość miejscowych nawrotów ma miejsce w ciągu trzech lat od operacji, chociaż nawroty w późniejszym okresie również są obserwowane.<sup>31,167</sup> Ponieważ DFSP daje przerzuty zaledwie w 2-5% przypadków, intensywna diagnostyka przy wykorzystaniu TK, badań krwi i badań oceniających czynność wątroby nie jest zalecana.<sup>1,2</sup> DFSP najczęściej rozsiewa się drogą krwi do płuc, szczególnie jeśli zmiana jest zaawansowana, nawrotowa lub typu DFSP-FS; dlatego badanie RTG klatki piersiowej powinno być wykonywane u wszystkich pacjentów, a TK klatki piersiowej tylko u pacjentów z podejrzeniem przerzutów do płuc.

Jak stwierdzono wcześniej, przerzuty zwykle lokalizują się w płucu, ale były również opisywane w mózgu, kościach i sercu. Chociaż trudno określić, które przypadki znajdują się w grupie ryzyka przerzutowania, zwykle obejmują one zmiany nawrotowe, które postępowały przez wiele lat i w których w badaniu histologicznym widoczna jest składowa włókniejąco-mię-

sakowa.<sup>86,90</sup> Wiek, rozmiar guza >5 cm, lokalizacja w obrębie głowy i szyi, wysoki indeks mitotyczny, mutacje p53 oraz zwiększona komórkowość są predyktorami słabej odpowiadzi klinicznej.<sup>86,91,95,168</sup>

© 2013 Elsevier B.V. All rights reserved. Reprinted from *Seminars in Diagnostic Pathology* (2013) 30, 13-28, Beatriz Llombart, Carlos Serra-Guillén, Carlos Monteagudo, José Antonio López Guerrero, Onofre Sanmartín, Dermatofibrosarcoma protuberans: a comprehensive review and update on diagnosis and management with permission from Elsevier.

## Piśmiennictwo

- Gloster HM, Jr: Dermatofibrosarcoma protuberans. *J Am Acad Dermatol* 35:355-374, 1996; quiz:75-76
- Sanmartín O, Llombart B, López-Guerrero JA, et al: [Dermatofibrosarcoma protuberans]. *Actas Dermosifiliogr* 98:77-87, 2007
- Sherwell S: Morphea. *Arch Dermatol* 8:72-73, 1890
- Taylor RW: Sarcomatous tumors resembling in some respects keloids. *Arch Dermatol* 8:384-387, 1890
- Darier J, Ferrand M: Dermatofibromes progressifs et récidivants ou fibrosarcomes de la peau. *Ann Dermatol Syph* 5:545-562, 1924
- Hoffman E: Ueber das knollentribende fibrosarkam der haut (dermatofibrosarcoma protuberans). *Dermatol Z* 43:1-28, 1925
- Taylor HB, Helwig EB: Dermatofibrosarcoma protuberans. A study of 115 cases. *Cancer* 15:717-725, 1962
- Altman DA, Nickoloff BJ, Fivenson DP: Differential expression of factor XIIIa and CD34 in cutaneous mesenchymal tumors. *J Cutan Pathol* 20:154-158, 1993
- 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* 28:613-617, 1993
- Abenoza P, Lillemoe T: CD34 and factor XIIIa in the differential diagnosis of dermatofibroma and dermatofibrosarcoma protuberans. *Am J Dermatopathol* 15:429-434, 1993
- Cohen PR, Rapin RP, Farhood AI: Dermatofibroma and dermatofibrosarcoma protuberans: differential expression of CD34 and factor XIIIa. *Am J Dermatopathol* 16:573-574, 1994
- Kahn HJ, Fekete E, From L: Tenascin differentiates dermatofibroma from dermatofibrosarcoma protuberans: comparison with CD34 and factor XIIIa. *Hum Pathol* 32:50-56, 2001
- Bridge JA, Neff JR, Sandberg AA: Cytogenetic analysis of dermatofibrosarcoma protuberans. *Cancer Genet Cytogenet* 49:199-202, 1990
- Mandahl N, Heim S, Willén H, et al: Supernumerary ring chromosome as the sole cytogenetic abnormality in a dermatofibrosarcoma protuberans. *Cancer Genet Cytogenet* 49:273-275, 1990
- 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* 55:2400-2403, 1995
- Minoletti F, Miozzo M, Pedeutour F, et al: Involvement of chromosomes 17 and 22 in dermatofibrosarcoma protuberans. *Genes Chromosomes Cancer* 13:62-65, 1995
- 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* 147:1553-1558, 1995
- Mandahl N, Limon J, Mertens F, et al: Ring marker containing 17q and chromosome 22 in a case of dermatofibrosarcoma protuberans. *Cancer Genet Cytogenet* 89:88-91, 1996
- 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* 17:247-252, 1983
- 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* 23:254-256, 1990
- Criscione VD, Weinstock MA: Descriptive epidemiology of dermatofibrosarcoma protuberans in the United States, 1973 to 2002. *J Am Acad Dermatol* 56:968-973, 2007
- Martin L, Combemale P, Dupin M, et al: The atrophic variant of dermatofibrosarcoma protuberans in childhood: a report of six cases. *Br J Dermatol* 139:719-725, 1998
- Llombart B, Sanmartín O, López-Guerrero JA: Dermatofibrosarcoma protuberante en la infancia. *Piel* 21:435-441, 2006
- Martin L, Piette F, Blanc P, et al: Clinical variants of the preprotuberant stage of dermatofibrosarcoma protuberans. *Br J Dermatol* 153:932-936, 2005
- Strauss RM, Merchant WJ, Roberts P, et al: A case of childhood dermatofibrosarcoma protuberans without detected cytogenetic abnormality. *Br J Dermatol* 148:1051-1055, 2003
- Pack GT, Tabah EJ: Dermato-fibrosarcoma protuberans. A report of 39 cases. *AMA Arch Surg* 62:391-411, 1951
- Rutgers EJ, Kroon BB, Albus-Lutter CE, et al: Dermatofibrosarcoma protuberans: treatment and prognosis. *Eur J Surg Oncol* 18:241-248, 1992
- Tan AW, Tan SH: Dermatofibrosarcoma protuberans: a clinicopathological analysis of 10 cases in Asians. *Australas J Dermatol* 45:29-33, 2004
- Serra-Guillén C, Sanmartín O, Llombart B, et al: Correlation between preoperative magnetic resonance imaging and surgical margins with modified Mohs for dermatofibrosarcoma protuberans. *Dermatol Surg* 37:1638-1645, 2011
- Rabinowitz LG, Luchetti ME, Segura AD, et al: Acraly occurring dermatofibrosarcoma protuberans in children and adults. *J Dermatol Surg Oncol* 20:655-659, 1994
- McPeak CJ, Cruz T, Nicastrì AD: Dermatofibrosarcoma protuberans: an analysis of 86 cases—five with metastasis. *Ann Surg* 166:803-816, 1967
- Petoin DS, Baruch J, Raulo Y, et al: Darier-Ferrand progressive and recurrent dermatofibroma. [Anatomo-clinical study of 17 cases]. *Ann Chir Plast Esthet* 30:338-344, 1985
- McLoughlin PM, Girach M, Wood GA: Dermatofibrosarcoma protuberans of the scalp. *Br J Oral Maxillofac Surg* 30:401-403, 1992
- McLelland J, Chu T: Dermatofibrosarcoma protuberans arising in a BCG vaccination scar. *Arch Dermatol* 124:496-497, 1988
- Bukhari I, Al Akloby O, Bedaiwi Y: Dermatofibrosarcoma protuberans at the site of a central venous line. Case report. *Am J Clin Dermatol* 6:61-64, 2005
- Laskin WB: Dermatofibrosarcoma protuberans. *CA Cancer J Clin* 42:116-125, 1992
- 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* 28:7-11, 1985
- Barnes L, Coleman JA, Jr, Johnson JT: Dermatofibrosarcoma protuberans of the head and neck. *Arch Otolaryngol* 110:398-404, 1984
- Rockley PF, Robinson JK, Magid M, et al: Dermatofibrosarcoma protuberans of the scalp: a series of cases. *J Am Acad Dermatol* 21:278-283, 1989
- Rich JD, Zbyski JR, LaRossa DD: Dermatofibrosarcoma protuberans of the head and neck. *Am Surg* 46:208-215, 1980
- Kamino H, Jacobson M: Dermatofibroma extending into the subcutaneous tissue. Differential diagnosis from dermatofibrosarcoma protuberans. *Am J Surg Pathol* 14:1156-1164, 1990
- 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* 30:327-332, 2008
- Zelger B, Sidoroff A, Stanzl U, et al: Deep penetrating dermatofibroma versus dermatofibrosarcoma protuberans. A clinicopathologic comparison. *Am J Surg Pathol* 18:677-686, 1994



44. Bednar B: Storiform neurofibromas of the skin, pigmented and nonpigmented. *Cancer* 10:368-376, 1957
45. Dupree WB, Langloss JM, Weiss SW: Pigmented dermatofibrosarcoma protuberans (Bednar tumor). A pathologic, ultrastructural, and immunohistochemical study. *Am J Surg Pathol* 9:630-639, 1985
46. Kaburagi Y, Hatta N, Kawara S, et al: Pigmented dermatofibrosarcoma protuberans (Bednar tumor) occurring in a Japanese infant. *Dermatology* 197:48-51, 1998
47. Fletcher CD: Giant cell fibroblastoma of soft tissue: a clinicopathological and immunohistochemical study. *Histopathology* 13:499-508, 1988
48. Suehara Y, Yazawa Y, Hitachi K: Metastatic Bednar tumor (pigmented dermatofibrosarcoma protuberans) with fibrosarcomatous change: a case report. *J Orthop Sci* 9:662-665, 2004
49. Rytina ER, Ball RY: Transformation of recurrent dermatofibrosarcoma protuberans to its pigmented variant (Bednar tumour). *Histopathology* 32:384-385, 1998
50. Zámečník M, Michal M: Giant-cell fibroblastoma with pigmented dermatofibrosarcoma protuberans component. *Am J Surg Pathol* 18: 736-740, 1994
51. Kini H, Raghuvver CV, Pai MR, et al: Fibrosarcomatous Bednar tumor with distant metastases—a case report. *Indian J Pathol Microbiol* 47: 26-29, 2004
52. Bisceglia M, Vairo M, Calonje E, et al: Pigmented fibrosarcomatous dermatofibrosarcoma protuberans (Bednar tumor). 3 case reports, analogy with the “conventional” type and review of the literature]. *Pathologica* 89:264-273, 1997
53. Kobayashi T, Hasegawa Y, Konohana A, et al: A case of Bednar tumor. Immunohistochemical positivity for CD34. *Dermatology* 195: 57-59, 1997
54. Goncharuk V, Mulvaney M, Carlson JA: Bednar tumor associated with dermal melanocytosis: melanocytic colonization or neuroectodermal multidirectional differentiation? *J Cutan Pathol* 30:147-151, 2003
55. Shmookler BM, Enzinger FM: Giant cell fibroblastoma: a peculiar childhood tumor. *Lab Invest* 46:76A, 1982
56. Shmookler BM, Enzinger FM, Weiss SW: Giant cell fibroblastoma. A juvenile form of dermatofibrosarcoma protuberans. *Cancer* 64: 2154-2161, 1989
57. 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* 11:81-88, 2007
58. Maeda T, Hirose T, Furuya K, et al: Giant cell fibroblastoma associated with dermatofibrosarcoma protuberans: a case report. *Mod Pathol* 11:491-495, 1998
59. Michal M, Zámečník M: Ultrastructure of composite tumours consisting of giant cell fibroblastoma and dermatofibrosarcoma protuberans. *Zentralbl Pathol* 140:415-420, 1995
60. Pinto A, Hwang WS, Wong AL, et al: Giant cell fibroblastoma in childhood immunohistochemical and ultrastructural study. *Mod Pathol* 5:639-642, 1992
61. Beham A, Fletcher CD: Dermatofibrosarcoma protuberans with areas resembling giant cell fibroblastoma: report of two cases. *Histopathology* 17:165-167, 1990
62. Michal M, Zámečník M: Giant cell fibroblastoma with a dermatofibrosarcoma protuberans component. *Am J Dermatopathol* 14:549- 552, 1992
63. Allen PW, Zwi J: Giant cell fibroblastoma transforming into dermatofibrosarcoma protuberans. *Am J Surg Pathol* 16:1127-1129, 1992
64. Coyne J, Kaftan SM, Craig RD: Dermatofibrosarcoma protuberans recurring as a giant cell fibroblastoma. *Histopathology* 21:184-187, 1992
65. De Chadarevian JP, Coppola D, Billmire DF: Bednar tumor pattern in recurring giant cell fibroblastoma. *Am J Clin Pathol* 100:164-166, 1993
66. Zelger BW, Ofner D, Zelger BG: Atrophic variants of dermatofibroma and dermatofibrosarcoma protuberans. *Histopathology* 26: 519-527, 1995
67. Marini M, Saponaro A, Magariños G, et al: Congenital atrophic dermatofibrosarcoma protuberans. *Int J Dermatol* 40:448-450, 2001
68. See AC, Kossard SS, Murrell DF: Guess what. Dermatofibrosarcoma protuberans presenting as an atrophic red plaque. *Eur J Dermatol* 11:147-149, 2001
69. Davis DA, Sánchez RL: Atrophic and plaque-like dermatofibrosarcoma protuberans. *Am J Dermatopathol* 20:498-501, 1998
70. Fujimoto M, Kikuchi K, Okochi H, et al: Atrophic dermatofibrosarcoma protuberans: a case report and review of the literature. *Dermatology* 196:422-424, 1998
71. Ashack RJ, Tejada E, Parker C, et al: A localized atrophic plaque on the back. Dermatofibrosarcoma protuberans (DFSP) (atrophic variant). *Arch Dermatol* 128:549,552, 1992
72. Page EH, Assaad DM: Atrophic dermatofibroma and dermatofibrosarcoma protuberans. *J Am Acad Dermatol* 17:947-950, 1987
73. Chuan MT, Tsai TF, Wu MC, et al: Atrophic pigmented dermatofibrosarcoma presenting as infraorbital hyperpigmentation. *Dermatology* 194:65-67, 1997
74. Lombart B, Sanmartin O, Requena C, et al: Atrophic dermatofibrosarcoma protuberans with the fusion gene COL1A1-PDGFB. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 22:371-374, 2008
75. Young CR, 3rd, Albertini MJ: Atrophic dermatofibrosarcoma protuberans: case report, review, and proposed molecular mechanisms. *J Am Acad Dermatol* 49:761-764, 2003
76. Barr FJ, Golitz LE, Siongco A: Sclerotic dermatofibrosarcoma protuberans—a lesion which may confused with sclerotic fibroma [abstract]. In: 31th Annual Meeting American Society of Dermatopathology; March 1997
77. Diaz-Cascajo C, Weyers W, Borghi S: Sclerosing dermatofibrosarcoma protuberans. *J Cutan Pathol* 25:440-444, 1998
78. Hattori H: Nodular sclerotic change in dermatofibrosarcoma protuberans: a potential diagnostic problem. *Br J Dermatol* 148:357-360, 2003
79. Sabater-Marco V, Pérez-Vallés A, Berzal-Cantalejo F, et al: Sclerosing dermatofibrosarcoma protuberans (DFSP): an unusual variant with focus on the histopathologic differential diagnosis. *Int J Dermatol* 45:59-62, 2006
80. Llatjós R, Fernández-Figueras MT, Diaz-Cascajo C, et al: Palisading and verocay body-prominent dermatofibrosarcoma protuberans: a report of three cases. *Histopathology* 37:452-455, 2000
81. Banerjee SS, Harris M, Eyden BP, et al: Granular cell variant of dermatofibrosarcoma protuberans. *Histopathology* 17:375-378, 1990
82. Maire G, Pédeutour F, Coindre JM: COL1A1-PDGFB gene fusion demonstrates a common histogenetic origin for dermatofibrosarcoma protuberans and its granular cell variant. *Am J Surg Pathol* 26: 932- 937, 2002
83. Mentzel T, Beham A, Katenkamp D, et al: Fibrosarcomatous (“highgrade”) dermatofibrosarcoma protuberans: clinicopathologic and immunohistochemical study of a series of 41 cases with emphasis on prognostic significance. *Am J Surg Pathol* 22:576-587, 1998
84. Goldblum JR: CD34 positivity in fibrosarcoma which arise in dermatofibrosarcoma protuberans. *Arch Pathol Lab Med* 119:238-241, 1995
85. Diaz-Cascajo C, Weyers W, Borrego L, et al: Dermatofibrosarcoma protuberans with fibrosarcomatous areas: a clinico-pathologic and immunohistochemical study in four cases. *Am J Dermatopathol* 19: 562-567, 1997
86. Bowne WB, Antonescu CR, Leung DH, et al: Dermatofibrosarcoma protuberans: a clinicopathologic analysis of patients treated and followed at a single institution. *Cancer* 88:2711-2720, 2000
87. Wrotnowski U, Cooper PH, Shmookler BM: Fibrosarcomatous change in dermatofibrosarcoma protuberans. *Am J Surg Pathol* 12: 287-293, 1988
88. Connolly JH, Evans HL: Dermatofibrosarcoma protuberans. A clinicopathologic review with emphasis on fibrosarcomatous areas. *Am J Surg Pathol* 16:921-925, 1992
89. Lombart B, Monteagudo C, Sanmartín 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* 65:564-575, 2011
90. Abbott JJ, Oliveira AM, Nascimento AG: The prognostic significance of fibrosarcomatous transformation in dermatofibrosarcoma protuberans. *Am J Surg Pathol* 30:436-443, 2006
  91. 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* 24:1125-1130, 2000
  92. Sanz-Trelles A, Ayala-Carbonero A, Rodrigo-Fernández I, et al: Leiomyomatous nodules and bundles of vascular origin in the fibrosarcomatous variant of dermatofibrosarcoma protuberans. *J Cutan Pathol* 25:44-49, 1998
  93. 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* 433:323-329, 1998
  94. 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* 49:799-806, 1999
  95. Takahira T, Oda Y, Tamiya S, et al: Microsatellite instability and p53 mutation associated with tumor progression in dermatofibrosarcoma protuberans. *Hum Pathol* 35:240-245, 2004
  96. Orlandi A, Bianchi L, Spagnoli LG: Myxoid dermatofibrosarcoma protuberans: morphological, ultrastructural and immunohistochemical features. *J Cutan Pathol* 25:386-393, 1998
  97. Sato N, Kimura K, Tomita Y: Recurrent dermatofibrosarcoma protuberans with myxoid and fibrosarcomatous changes paralleled by loss of CD34 expression. *J Dermatol* 22:665-672, 1995
  98. Zámečník M, Michal M: Myxoid variant of dermatofibrosarcoma protuberans with fibrosarcomatous areas. *Zentralbl Pathol* 139:373-376, 1993
  99. Mentzel T, Schärer L, Kazakov DV, et al: Myxoid dermatofibrosarcoma protuberans: clinicopathologic, immunohistochemical, and molecular analysis of eight cases. *Am J Dermatopathol* 29:443-448, 2007
  100. Reimann JD, Fletcher CD: Myxoid dermatofibrosarcoma protuberans: a rare variant analyzed in a series of 23 cases. *Am J Surg Pathol* 31:1371-1377, 2007
  101. Calonje E, Fletcher CD: Myoid differentiation in dermatofibrosarcoma protuberans and its fibrosarcomatous variant: clinicopathologic analysis of 5 cases. *J Cutan Pathol* 23:30-36, 1996
  102. Diaz-Cascajo C: Myoid differentiation in dermatofibrosarcoma protuberans and its fibrosarcomatous variant. *J Cutan Pathol* 24:197-198, 1997
  103. Fisher C: Low-grade sarcomas with CD34-positive fibroblasts and low-grade myofibroblastic sarcomas. *Ultrastruct Pathol* 28:291-305, 2004
  104. Tardío JC: CD34-reactive tumors of the skin. An updated review of an ever-growing list of lesions. *J Cutan Pathol* 35:1079-1092, 2008
  105. Hanft VN, Shea CR, McNutt NS, et al: Expression of CD34 in sclerotic ("plywood") fibromas. *Am J Dermatopathol* 22:17-21, 2000
  106. McNiff JM, Subtil A, Cowper SE, et al: Cellular digital fibromas: distinctive CD34-positive lesions that may mimic dermatofibrosarcoma protuberans. *J Cutan Pathol* 32:413-418, 2005
  107. Diwan AH, Horenstein MG: Dermatofibrosarcoma protuberans association with nuchal-type fibroma. *J Cutan Pathol* 31:62-66, 2004
  108. Tardío JC, Butrón M, Martín-Fragueiro LM: Superficial acral fibromyxoma: report of 4 cases with CD10 expression and lipomatous component, two previously underrecognized features. *Am J Dermatopathol* 30:431-435, 2008
  109. 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* 26:267-272, 2004
  110. West RB, Harvell J, Linn SC, et al: Apo D in soft tissue tumors: a novel marker for dermatofibrosarcoma protuberans. *Am J Surg Pathol* 28:1063-1069, 2004
  111. Mori T, Misago N, Yamamoto O, et al: Expression of nestin in dermatofibrosarcoma protuberans in comparison to dermatofibroma. *J Dermatol* 35:419-425, 2008
  112. 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* 46:408-413, 2002
  113. 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* 157:319-324, 2007
  114. Bandarchi B, Ma L, Marginean C, et al: D2-40, a novel immunohistochemical marker in differentiating dermatofibroma from dermatofibrosarcoma protuberans. *Mod Pathol* 23:434-438, 2010
  115. 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* 33:353-360, 2006
  116. Pedeutour F, Coindre JM, Nicolo G, et al: Ring chromosomes in dermatofibrosarcoma protuberans contain chromosome 17 sequences: fluorescence in situ hybridization. *Cancer Genet Cytogenet* 67:149, 1993
  117. 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* 72:171-174, 1996
  118. 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* 15:95-98, 1997
  119. Shimizu A, O'Brien KP, Sjöblom T, et al: The dermatofibrosarcoma protuberans-associated collagen type I alpha1/platelet-derived growth factor (PDGF) B-chain fusion gene generates a transforming protein that is processed to functional PDGF-BB. *Cancer Res* 59:3719-3723, 1999
  120. Sjöblom 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* 61:5778-5783, 2001
  121. 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* 20:3586-3591, 2002
  122. 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
  123. Giaccherio D, Maire G, Nuin PA, et al: No correlation between the molecular subtype of COL1A1-PDGFB fusion gene and the clinicopathological features of dermatofibrosarcoma protuberans. *J Invest Dermatol* 130:904-907, 2010
  124. 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* 39:184-193, 2008
  125. Lombart B, Sanmartín O, López-Guerrero JA, et al: Dermatofibrosarcoma protuberans: clinical, pathological, and genetic (COL1A1-PDGFB) study with therapeutic implications. *Histopathology* 54:860-872, 2009
  126. 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* 168:155-157, 2006

127. Maire G, Fraitag S, Galmiche L, et al: A clinical, histologic, and molecular study of 9 cases of congenital dermatofibrosarcoma protuberans. *Arch Dermatol* 143:203-210, 2007
128. Segura S, Salgado R, Toll A, et al: Identification of t(17;22)(q22;q13) (COL1A1/PDGFB) in dermatofibrosarcoma protuberans by fluorescence in situ hybridization in paraffin-embedded tissue microarrays. *Hum Pathol* 42:176-184, 2011
129. Salgado R, Llombart B, M Pujol R, et al: Molecular diagnosis of dermatofibrosarcoma protuberans: a comparison between reverse transcriptase-polymerase chain reaction and fluorescence in situ hybridization methodologies. *Genes Chromosomes Cancer* 50:510-517, 2011
130. Bianchini L, Maire G, Guillot B, et al: Complex t(5;8) involving the CSPG2 and PTK2B genes in a case of dermatofibrosarcoma protuberans without the COL1A1-PDGFB fusion. *Virchows Arch* 452: 689-696, 2008
131. 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* 35:82-87, 1996
132. Lemm D, Mügge LO, Mentzel T, et al: Current treatment options in dermatofibrosarcoma protuberans. *J Cancer Res Clin Oncol* 135: 653- 665, 2009
133. DuBay D, Cimmino V, Lowe L, et al: Low recurrence rate after surgery for dermatofibrosarcoma protuberans: a multidisciplinary approach from a single institution. *Cancer* 100:1008-1016, 2004
134. 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* 23:7669-7675, 2005
135. Paradisi A, Abeni D, Rusciani A, et al: Dermatofibrosarcoma protuberans: wide local excision vs. Mohs micrographic surgery. *Cancer Treat Res* 34:728-736, 2008
136. Arnaud EJ, Perrault M, Revol M, et al: Surgical treatment of dermatofibrosarcoma protuberans. *Plast Reconstr Surg* 100:884-895, 1997
137. 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* 37:600-613, 1997
138. 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* 101:28-38, 2004
139. Love WE, Keiler SA, Tamburro JE, et al: Surgical management of congenital dermatofibrosarcoma protuberans. *J Am Acad Dermatol* 61:1014-1023, 2009
140. Leever SJ, Vanhaesebroeck B, Waterfield MD: Signalling through phosphoinositide 3-kinases: the lipids take centre stage. *Curr Opin Cell Biol* 11:219-225, 1999
141. 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* 100:623-626, 2002
142. 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* 151:235-237, 2004
143. Serra-Guillen C, Llombart B, Sanmartin O, et al: Dermatofibrosarcoma protuberans *Actas Dermosifiliogr* (in press)
144. Lemm D, Mügge LO, Hoeffken K, et al: Remission with imatinib mesylate treatment in a patient with initially unresectable dermatofibrosarcoma protuberans—a case report. *Oral Maxillofac Surg* 12: 209-213, 2008
145. 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* 44: 511-515, 2005
146. Mehrany K, Swanson NA, Heinrich MC, et al: Dermatofibrosarcoma protuberans: a partial response to imatinib therapy. *Dermatol Surg* 32:456-459, 2006
147. Savoia P, Ortoncelli M, Quaglino P, et al: Imatinib mesylate in the treatment of a large unresectable dermatofibrosarcoma protuberans: a case study. *Dermatol Surg* 32:1097-1102, 2006
148. Wright TI, Petersen JE: Treatment of recurrent dermatofibrosarcoma protuberans with imatinib mesylate, followed by Mohs micrographic surgery. *Dermatol Surg* 33:741-744, 2007
149. 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* 14:2717-2725, 2008
150. Thomison J, McCarter M, McClain D, et al: Hyalinized collagen in a dermatofibrosarcoma protuberans after treatment with imatinib mesylate. *J Cutan Pathol* 35:1003-1006, 2008
151. Han A, Chen EH, Niedt G, et al: Neoadjuvant imatinib therapy for dermatofibrosarcoma protuberans. *Arch Dermatol* 145:792-796, 2009
152. 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* 28:1772-1779, 2010
153. Gooskens SL, Oranje AP, van Adrichem LN, et al: Imatinib mesylate for children with dermatofibrosarcoma protuberans (DFSP). *Pediatr Blood Cancer* 55:369-373, 2010
154. Kérob D, Porcher R, Vérola O, et al: Imatinib mesylate as a preoperative therapy in dermatofibrosarcoma: results of a multicenter phase II study on 25 patients. *Clin Cancer Res* 16: 3288-3295, 2010
155. Edelweiss M, Malpica A: Dermatofibrosarcoma protuberans of the vulva: a clinicopathologic and immunohistochemical study of 13 cases. *Am J Surg Pathol* 34:393-400, 2010
156. Stacchiotti S, Pedoutour F, Negri T, et al: Dermatofibrosarcoma protuberans-derived fibrosarcoma: clinical history, biological profile and sensitivity to imatinib. *Int J Cancer* 129:1761-1772, 2011
157. Rutkowski P, Wozniak A, Switaj T: Advances in molecular characterization and targeted therapy in dermatofibrosarcoma protuberans. *Sarcoma*, 2011:959132, 2011
158. Liu YC, Chen SC, Chang C, et al: Platelet-derived growth factor is an autocrine stimulator for the growth and survival of human esophageal carcinoma cell lines. *Exp Cell Res* 228:206-211, 1996
159. Funa K, Ahgren A: Characterization of platelet-derived growth factor (PDGF) action on a mouse neuroblastoma cell line, NB41, by introduction of an antisense PDGF beta-receptor RNA. *Cell Growth Differ* 8:861-869, 1997
160. Greco A, Roccato E, Miranda C, et al: Growth-inhibitory effect of STI571 on cells transformed by the COL1A1/PDGFB rearrangement. *Int J Cancer* 92:354-360, 2001
161. Suit H, Spiro I, Mankin HJ, et al: Radiation in management of patients with dermatofibrosarcoma protuberans. *J Clin Oncol* 14: 2365-2369, 1996
162. 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* 40:823-827, 1998
163. Sun LM, Wang CJ, Huang CC, et al: Dermatofibrosarcoma protuberans: treatment results of 35 cases. *Radiother Oncol* 57:175-181, 2000
164. Dagan R, Morris CG, Zlotecki RA, et al: Radiotherapy in the treatment of dermatofibrosarcoma protuberans. *Am J Clin Oncol* 28:537- 539, 2005
165. McArthur G: Dermatofibrosarcoma protuberans: recent clinical progress. *Ann Surg Oncol* 14:2876-2886, 2007
166. National Comprehensive Cancer Network Clinical practice guidelines in oncology. Dermatofibrosarcoma Protuberans. Version 1. Available at: [http://www.nccn.org/professionals/physicians\\_gls/PDF/dfsp.pdf](http://www.nccn.org/professionals/physicians_gls/PDF/dfsp.pdf). Accessed December 2009
167. 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* 17:447-453, 1991
168. Gayner SM, Lewis JE, McCaffrey TV: Effect of resection margins on dermatofibrosarcoma protuberans of the head and neck. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 123:430-433, 1997



## KOMENTARZ



**Dr hab. n. med.**

**Mariola Pawlaczyk**

Katedra Geriatrii i Gerontologii  
Uniwersytetu Medycznego  
im. Karola Marcinkowskiego  
w Poznaniu

Przedstawiony obszerny artykuł poglądowy dotyczy guzowatego włókniakomięsa skórnego. W pracy autorzy prezentują szczegółowo cechy kliniczne i histopatologiczne nowotworu, omawiając jego liczne odmiany i zwracając uwagę na dodatkowe badania przydatne w ustaleniu prawidłowego rozpoznania.

Po zamieszczonym niedawno na łamach *Dermatologii po Dyplomie* tłumaczeniu artykułu prezentującego aktualny stan wiedzy na temat raka z komórek Merkla jest to druga praca omawiająca inną niż raki czy czerniak grupę nowotworów. Tym razem nowotworów włókniastych. W codziennej praktyce dermatologicznej niezwykle często spotykamy łagodne nowotwory z tej grupy: włókniaki starcze, określane także jako włókniaki miękkie skóry, grudki włókniaste czy włókniaki twarde, a bardzo rzadko złośliwe nowotwory włókniaste. Od czasu pierwszych donie-

ień opisujących dermatofibrosarcoma protuberans do chwili obecnej poczyniono ogromny postęp w znajomości biologii nowotworu, co przyczyniło się do wdrożenia metod immunohistochemicznych, genetycznych i biologii molekularnej do rutynowej diagnostyki guza, szczególnie przydatnych w rozpoznawaniu postaci nietypowych. Występująca w nowotworze translokacja t(17;22)(q22;q13) odpowiada za zwiększoną produkcję czynnika wzrostu beta pochodzącego z płytek krwi i w konsekwencji prowadzi do stałej aktywacji receptora kinazy tyrozynowej. Poznanie tego zjawiska pozwoliło na wprowadzenie do leczenia nowotworu terapii celowanej inhibitorem kinazy tyrozynowej metanosulfonianu imatynibu. Lek stanowi opcję terapeutyczną dla chorych z nowotworem zaawansowanym miejscowo oraz w przypadkach choroby przerzutowej. Optymalną metodą leczenia w pozostałych przypadkach jest całkowite chirurgiczne usunięcie guza, przy czym dla prawidłowej kontroli marginesu wycięcia zaleca się wykorzystanie chirurgii mikrograficznej Moshia, pozwalającej na ocenę naciekania tkanki tłuszczowej przez komórki nowotworowe.

Zarówno postępy w diagnostyce dermatofibrosarcoma protuberans, jak i osiągnięcia w terapii guza stanowią doskonały przykład przenoszenia wyników żmudnej pracy laboratoryjnej na codzienną pracę z chorymi.