



Dermatofibrosarcoma Protuberans: approccio terapeutico basato su escissione conservativa-ampia, valutazione anatomopatologica e immunoistochimica e riparazione differita

Sonia Torti¹, Camilla Vassallo¹, Mario Merlino¹, Giacomo Fiandrino², Giovanni Borroni¹

¹Clinica Dermatologica e ²S.C. di Anatomia Patologica, Università degli Studi di Pavia, Fondazione IRCCS Policlinico San Matteo, Pavia, Italia

Dermatofibrosarcoma Protuberans: approccio terapeutico basato su escissione conservativa-ampia, valutazione anatomopatologica e immunoistochimica e riparazione differita

Il *Dermatofibrosarcoma Protuberans* (DFSP) è un tumore raro, a basso grado di malignità, localmente aggressivo e caratterizzato da elevata tendenza alle recidive dopo asportazione chirurgica.

La chirurgia rappresenta l'approccio terapeutico d'elezione; negli anni sono state utilizzate diverse tecniche, dall'escissione conservativa (<2 cm margine), all'ampia escissione (>2 cm margine), fino alla chemiochirurgia di Mohs, che finora si è dimostrata l'opzione terapeutica migliore a discapito però di notevoli costi, tempi d'attesa dilatati e laboriosità dell'intervento. È importante sottolineare che il tumore è scarsamente delimitabile e per questo le recidive sono frequenti dopo asportazione incompleta o insufficiente.

Questo studio ha preso in considerazione 6 casi consecutivi di DFSP escissi chirurgicamente dal 2002 al 2009 presso la Clinica Dermatologica della Fondazione IRCCS Policlinico San Matteo di Pavia.

Lo scopo del nostro lavoro è la valutazione di un'opzione chirurgica basata su escissione conservativa-ampia, seguita da diagnosi istologica e immunoistochimica, che garantisce una maggior sicurezza sulla radicalità dell'intervento, e riparazione differita della breccia risultante.

Questo tipo di trattamento ha dimostrato una percentuale di recidive di malattia inferiore rispetto all'escissione ampia tradizionale e alla chirurgia conservativa e sovrapponibile alla chirurgia di Mohs; inoltre ha costi, laboriosità e tempistica operatoria nettamente inferiori rispetto a quest'ultima tecnica e vi è la possibilità di un re intervento mirato sia lateralmente che in profondità in caso di positività dei margini di escissione. Potrebbe quindi essere preso in considerazione come una pratica e valida alternativa alla Chemiochirurgia di Mohs nella terapia del DFSP.

Dermatofibrosarcoma Protuberans: therapeutic approach based on conservative-wide excision, pathologic and immunohistochemical evaluation and delayed repair

Dermatofibrosarcoma Protuberans (DFSP) is a rare cutaneous neoplasia characterized by low malignant grade, infiltrative growth and high tendency to recur after surgical excision.

Surgery is the treatment of choice for this kind of neoplasm; over the years many techniques have been used, such as conventional conservative excision (<2 cm of margins), Wide Local Excision (>2 cm of margins) and Mohs Micrographic Surgery, which proved to be the best surgical treatment. However, Mohs Micrographic Surgery is a very expensive and complex technique and it takes long surgical times. Because DFSP is poorly surgi-

cally definable, it has a high rate of recurrence after surgical excision. In our clinical report, we have considered 6 consecutive cases of DFSP treated between 2002 and 2009 at the Dermatologic Clinic of Policlinico San Matteo, Pavia. The aim of this study is to evaluate a new surgical technique based on a Conservative-Wide Local Excision followed by histological and immunohistochemical diagnosis, which could ensure more safety in surgery, and final delayed repair. This surgical procedure allowed a lower recurrences rate than Wilde Local Excision and Conservative Surgery and the local control of neoplasia has been the same as Mohs'one. In addition it's low-cost and faster and less complex than Mohs' technique. For these reasons it could be considered a good alternative to Mohs Micrographic Surgery in the treatment of DFSP.

Introduzione

Il *Dermatofibrosarcoma Protuberans* (DFSP) è un tumore raro (0.8-4.2/1000000 abitanti/anno) a basso grado di malignità, localmente aggressivo, caratterizzato da una lenta crescita infiltrativa, basso potenziale metastatico ed elevata tendenza alle recidive locali dopo escissione chirurgica. Clinicamente si presenta come un nodulo o una placca multinodulare a lenta crescita, ma estremamente infiltrante; occasionalmente può essere presente invasione muscolare, del tessuto adiposo, della fascia e dell'osso sottostante [1]. Metastatizza di rado, in meno del 2-4% dei casi, per lo più a livello polmonare, ma anche dei linfonodi regionali, cervello, cuore e osso [2]. Il DFSP può insorgere a livello di qualsiasi area cutanea, tuttavia si presenta con maggiore frequenza a livello del tronco (50% casi), del cingolo scapolo-omerale, della porzione prossimale degli arti (35% casi), della testa e del collo (15% casi) [2-4]. Rappresenta circa il 2-4% di tutti i sarcomi dei tessuti molli e circa lo 0.1% della totalità dei tumori maligni [5-6]. Si ritiene che la principale causa dell'elevato rischio di recidive sia rappresentata dall'imperfetta o incompleta asportazione chirurgica, determinata soprattutto dal fatto che il tumore si espande in profondità tramite fasci tentacolari che ne rendono estremamente difficile la delimitazione. L'esatta origine del *Dermatofibrosarcoma Protuberans* è rimasta a lungo controversa, essendo state proposte origini fibroblastiche, miofibroblastiche, istiocitiche e neuroectodermiche, basate su studi immunoistochimici, ultrastrutturali e tissutali [3]. Attualmente viene ritenuto che si tratti di un sarcoma superficiale che origina da fibroblasti/miofibroblasti del derma e dei tessuti molli. Dal punto di vista anatomopatologico il DFSP è caratterizzato da un infiltrato monomorfo di cellule fusate piccole e disposte a vortice, con pattern storiforme, basso indice mitotico e interessamento derma e ipoderma [7-9]. Il DFSP risulta positivo per l'antigene cellulare CD34 nell'80% dei casi, per la Vimentina e per l'Apolipoproteina B, mentre risulta negativo per il Fattore XIIIa, per S-100 e per l'antigene CD56. Il *Dermatofibrosarcoma Protuberans* è caratterizzato da una specifica alterazione genetica che ne determina la patogenesi in più del 90% dei casi [9]. Nella maggior parte dei pazienti si dimostra la presenza di una traslocazione reciproca a livello dei cromosomi 17 e 22 o, più frequentemente, di un cromosoma ad anello soprannumerario composto da materiale ibrido derivante da tali cromosomi [2, 4, 8]. Il trattamento d'elezione per il DFSP è l'escissione chirurgica. Purtroppo le proiezioni tumorali sottocutanee e la scarsa delimitabilità rispetto ai tessuti circostanti rendono la radicalità spesso non raggiungibile con il primo intervento [10].

Scopo del lavoro

Questo studio ha lo scopo di valutare un'alternativa terapeutica alla chirurgia di Mohs. La metodica da noi proposta prevede l'utilizzo di un'escissione conservativa, portabile ad ampia, seguita da diagnosi istologica e valutazione immunoistochimica, soprattutto per quanto riguarda l'indennità dei margini laterali e profondi di escissione e riparazione differita della breccia risultante nel momento in cui i margini risultino negativi. I risultati ottenuti sono stati confrontati con la tecnica di Mohs, con l'Ampia Escissione tradizionale e con l'Escissione Conservativa. I dati clinici e anatomopatologici sono stati inoltre correlati con il tempo post-operatorio libero da malattia.

Materiali e metodi

Sono stati considerati 6 casi consecutivi di DFSP escissi chirurgicamente, osservati dal 2002 al 2009. Per ogni paziente sono stati considerati la diagnosi clinica, anatomopatologica, immunoistochimica, la stadiazione clinica ed il *follow-up*. Di questo gruppo facevano parte 4 donne e 2 uomini, di età compresa tra i 28 ed i 71 anni (media 41.6 anni). La localizzazione primitiva di malattia comprendeva in 2 casi il cingolo pelvico, in 2 casi gli arti superiori (regione prossimale), in 1 caso l'estremo cefalico e in 1 caso l'arto inferiore (porzione distale). Il diametro delle lesioni era compreso tra 1.5 e 5 cm (2.5 cm di media) e dal punto di vista istologico, 5 appartenevano alla forma tradizionale di DFSP, mentre 1 alla variante fibrosarcomatosa (DFSP-FS). Cinque pazienti sono stati diagnosticati presso il nostro Centro, mentre una paziente è arrivata con una diagnosi già formulata in precedenza da un altro Centro.

Per quanto riguarda il trattamento, tutti i pazienti sono stati sottoposti alla tecnica della conservativa (<2 cm) e dell'ampia (>2 cm) escissione chirurgica in anestesia locale. L'asportazione primaria è stata uniformata alla comune pratica clinica, per cui prevedeva resezione *en bloc* comprendente cute, tessuti profondi e fascia sottostante e gli usuali 2-3 cm di margine a partire dalla lesione visibile o palpabile. I margini di resezione sono stati considerati clinicamente indenni dal momento in cui la lesione distava da essi almeno 1 cm.

Tutte le lesioni asportate sono state quindi sottoposte ad esame istologico ed immunoistochimico per ulteriore conferma diagnostica. Due pazienti hanno fatto ricorso ad un unico intervento chirurgico di asportazione, mentre 4 sono andati incontro ad un secondo intervento di allargamento della breccia chirurgica primitiva in seguito a positività istologica ed immunoistochimica dei margini di resezione. Di questi 4, solo 1 paziente è stata nuovamente sottoposta ad un ulteriore intervento chirurgico, sempre determinato dalla presenza di neoplasia a livello dei margini.

Per quanto concerne la tipologia degli interventi chirurgici eseguiti su tali pazienti, va detto che 4 di essi sono andati incontro già al primo intervento ad escissione ampia con margini di sicurezza >2-3 cm, mentre 2 di essi sono stati sottoposti ad escissione conservativa con margini <2 cm vista in un caso la localizzazione di malattia (estremo cefalico) e nell'altro il timore della paziente di andare incontro ad un risultato estetico poco soddisfacente.

Tre dei 6 pazienti non hanno avuto necessità di ricostruzione chirurgica in seguito all'intervento di asportazione, mentre gli altri 3, a causa dell'escissione ampia, sono andati incontro a riparazione della perdita di sostanza tramite innesti a tutto spessore (2 pazienti) o trapianto cutaneo (1 paziente). Gli interventi di ricostruzione sono stati eseguiti rigorosamente dopo aver ottenuto la conferma istologica ed immunoistochimica di negatività a livello dei margini della ferita chirurgica.

Per quanto riguarda il *follow-up*, è necessario specificare che 1 paziente è stato seguito per 8 anni, 1 paziente per 5 anni, 2 pazienti per 3 anni, 1 paziente per 2 anni ed un'altra per 1 anno, per un tempo medio di 3.6 anni.

Si ritiene inoltre doveroso sottolineare che uno dei sei pazienti (per la precisione il paziente affetto da DFSP-FS) è stato ed è tutt'ora seguito presso l'Istituto dei Tumori di Milano, mentre gli altri cinque sono seguiti presso il nostro Centro. Cinque pazienti su sei si sono sottoposti regolarmente a controlli ecografici, radiologici e clinici, mentre un paziente ha usufruito solamente dei controlli clinici.

Attualmente nessuno dei sei pazienti mostra segni di recidiva locale di malattia, né presenza di metastasi a distanza. Si può pertanto affermare che l'intervento chirurgico messo a punto abbia permesso un controllo locale della neoplasia nel 100% dei casi in esame.

Discussione

Attualmente le tecniche chirurgiche di principale impiego comprendono la chemiochirurgia di Mohs e la tecnica dell'ampia escissione. Il principio su cui si basa la tecnica di Mohs è l'escissione in serie di sequenze di strati orizzontali con studio microscopico intra-operatorio del tessuto che si sospetta coinvolto da neoplasia e ripetizione della procedura fino alla completa negatività dei margini chirurgici di resezione. L'obiettivo principale è quindi la completa asportazione del tumore, unita alla massima conservazione di tessuto sano circostante [11-13]. L'ampia escissione chirurgica è nata in seguito all'osservazione della scarsa efficacia terapeutica propria dell'escissione con margini conservativi [7]. Normalmente si definisce conservativa un'escissione caratterizzata da margini di sicurezza inferiori ai 2 cm. L'ampia escissione prevede invece un intervento con margini superiori di 2-3 cm dalla lesione visibile o palpabile, inoltre il pezzo operatorio deve comprendere anche il tessuto sottocutaneo fino alla fascia, che deve essere inclusa [7, 14, 15]. Il controllo locale tramite un adeguato margine di resezione è importante in quanto le recidive locali di DFSP hanno sempre maggior probabilità di invadere i tessuti profondi e generare metastasi a distanza [7]. L'aumento dei margini di resezione aumenta il tempo libero da recidiva di malattia e garantisce una migliore prognosi a lungo termine; tuttavia è noto che non vi è una corrispondenza costante tra la dimensione clinica del tumore ed i margini di intervento richiesti. Infatti, neoplasie che clinicamente appaiono piccole e ben delimitate, possono richiedere margini molto ampi di escissione e viceversa [7]. Questo perché non sempre ciò che è clinicamente visibile si correla con l'esatta estensione profonda del tumore.

Alcuni autori hanno quindi proposto margini di resezione ancora più ampi, intorno ai 4-5 cm; tuttavia escissioni così estese sono difficilmente praticabili, in particolar modo in alcuni distretti come ad esempio l'estremo cefalico, in cui un intervento eccessivamente demolitivo rischierebbe di provocare notevoli conseguenze sia sul piano estetico, che funzionale [4, 16].

Considerata però la laboriosità e l'impegno di personale tecnico anatomopatologico richiesto per l'esecuzione della tecnica di Mohs (peraltro non eseguibile presso tutti i centri ospedalieri e le Anatomie Patologiche), si è ritenuto di proporre un approccio chirurgico basato su:

1. ragionevole escissione (1-2 cm di margine) portabile ad ampia escissione (> 2 cm di margine);
2. divisione del pezzo operatorio in 4 quadranti marcati per l'esame anatomopatologico;
3. marcatura dell'eventuale ri-escissione in 4 archi di cerchio numerati;
4. dilazione della riparazione della breccia chirurgica sulla base del risultato dell'esame istologico con esecuzione di pannello immunohistochimico (CD34 + e Fattore XIIa – nel DFSP);
5. riparazione della perdita di sostanza solo dopo conferma di negatività immunohistochimica (CD34-) dei margini laterali e profondi di escissione.

Ciò che in questo intervento conferisce affidabilità superiore riguardo alla radicalità o meno dell'avvenuta escissione chirurgica è l'analisi immunohistochimica da affiancarsi alla colorazione con Ematossilina-Eosina.

L'ampia escissione dei tessuti in sede lesionale è seguita dalla divisione del pezzo operatorio in quattro quadranti marcati per l'esame anatomopatologico.

La riparazione chirurgica dell'escissione è effettuata in seguito al risultato dell'esame istologico ed immunoistochimico, basato sulla valutazione del CD34 e del Fattore XIIIa. Qualora i margini di resezione risultino interessati dal tumore si procede ad allargamento dei margini della resezione primaria di almeno 1 cm, cui fa seguito un nuovo esame istologico.

Tale procedura è applicata fino alla negativizzazione dei margini laterali o profondi interessati.

Essendo questo tipo di intervento spesso ampio e demolitivo, si procede normalmente a ricostruzione tramite innesti o tramite il confezionamento di lembi cutanei.

Confrontando i risultati del nostro approccio chirurgico con i dati presenti in letteratura è stato possibile valutare che la percentuale di recidiva dopo escissione conservativa corrisponde al 39.7% circa, quella relativa all'ampia escissione senza l'ausilio dell'immunoistochimica circa l'8.8% ed infine quella riguardante la chirurgia di Mohs dell'1.5% circa [8]. Va sottolineato che la chirurgia conservativa non si è dimostrata valida, in quanto entrambi i pazienti sottoposti a tale procedura, sono andati successivamente incontro ad un ulteriore intervento di radicalizzazione. Dei 4 pazienti sottoposti ad ampia escissione, invece, solo due hanno avuto necessità di un secondo intervento chirurgico.

La procedura terapeutica da noi proposta ha dimostrato tempi operatori, costi e semplicità di esecuzione nettamente inferiori rispetto alla chirurgia di Mohs, inoltre permette un eventuale re-intervento mirato su uno o più quadranti limitando, per quanto possibile, la dimensione della breccia chirurgica. D'altro canto però è gravata da alcune limitazioni: in primo luogo l'ampia escissione non è attuabile in tutte le aree corporee, inoltre la riparazione differita può determinare un maggior rischio di infezione a livello della breccia chirurgica, eventualità che nella nostra casistica non si è mai verificata.

La Mohs, per contro, è caratterizzata da costi elevati, tempi operatori dilatati e grande laboriosità, ma garantisce una sicurezza terapeutica estremamente elevata ed è ideale per aree corporee delicate, come ad esempio l'estremo cefalico.

In conclusione, è possibile affermare che la tecnica di Mohs rappresenta l'opzione terapeutica di prima scelta per il DFSP, tuttavia la tecnica da noi effettuata ha dimostrato di possedere una sicurezza percentuale sovrapponibile a quella della Chemiochirurgia, pertanto potrebbe essere presa in considerazione come una sua pratica e valida alternativa per cercare di garantire ai pazienti affetti da tale neoplasia il miglior trattamento possibile e un'altrettanto efficiente prognosi a lungo termine.

Tabelle e figure



Figura 1. Particolare della neoformazione del paziente 1: si osservi come clinicamente i due noduli tumorali più evidenti sfumino nell'area internodulare in una placca a margini sfumati.



Figura 2. Particolare della neoformazione del paziente 5: DFSP localizzato in regione fronto-temporale destra.

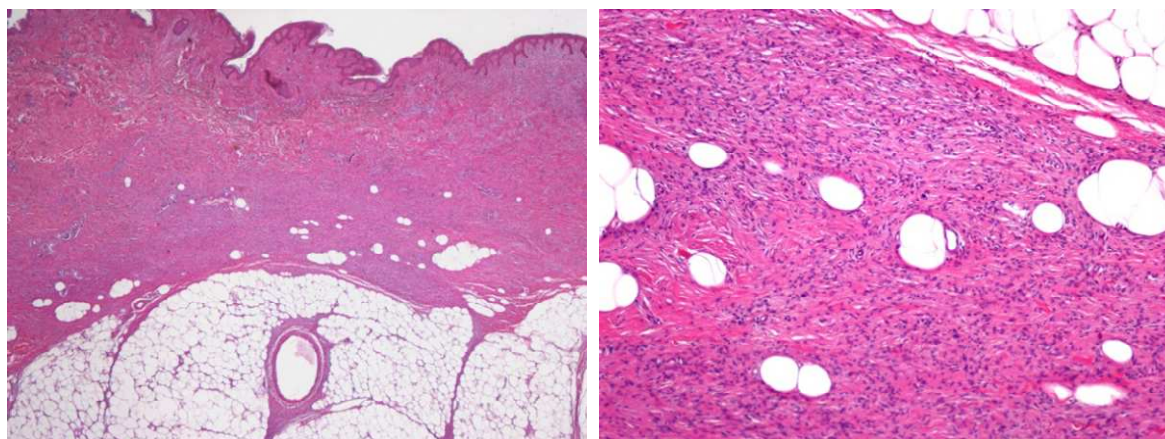


Figura 3. Particolare della neoformazione della paziente 6. Il DFSP interessa il derma reticolare e profondo, fino ai limiti dell'ipoderma, interessando focalmente la parte superiore di un setto. Ematossilina-Eosina (x4, sinistra). Dalla stessa asportazione tuttavia in alcuni foci il tumore infiltra l'ipoderma e lo sostituisce, sottolineando la capacità infiltrativa e scarsamente delimitabile in profondità e lateralmente della neoformazione. Ematossilina-Eosina (x10, destra).

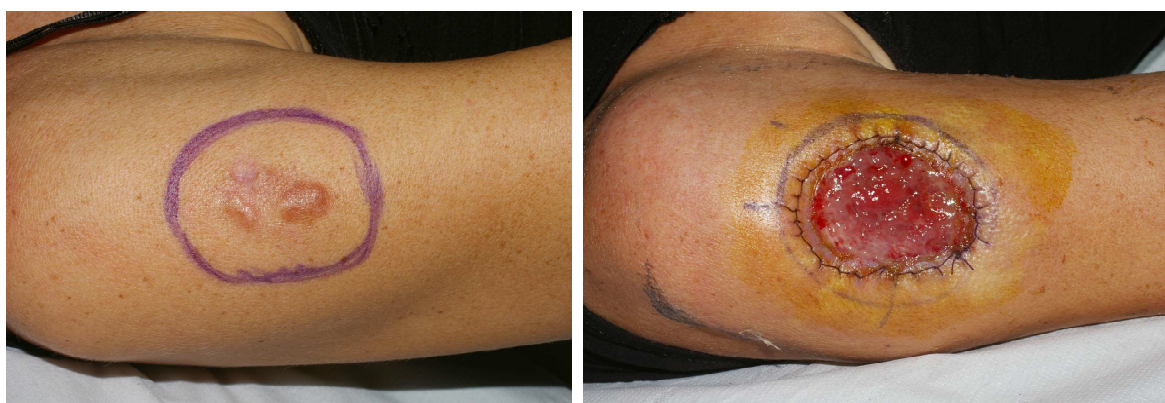


Figura 4. Particolare dell'intervento della paziente 4: ampia escissione chirurgica e riparazione differita della breccia.

Bibliografia

1. Hancox JG, Kelley B, Greenway HT. Treatment of Dermatofibrosarcoma Protuberans Using Modified Mohs Surgery: No Recurrences and Smaller Defects. *Dermatologic Surgery* 2008;34:780-784.
2. Dimitropoulos VA. Dermatofibrosarcoma Protuberans. *Dermatologic Therapy* 2008;21:428-432.
3. Oliveira-Soares R, Viana I, Vale E et al. Dermatofibrosarcoma Protuberans: a clinicopathological study of 20 cases. *JEADV* 2002;16:441-446.
4. Zager JS, Bui MM, Farma JM et al. Proper Margins of Excision in Dermatofibrosarcoma Protuberans: Wide or Narrow? *Annals of Surgical Oncology* 2008;15(9):2614-2616.
5. Ten Heuvel S, Suurmeijer A, Pras E et al. Dermatofibrosarcoma Protuberans: Recurrence is related to the adequacy of surgical margins. *EJSO* 2010;36:89-94.
6. Ruiz-Tovar J, Fernández Guarino M, Reguero Callejas ME et al. Dermatofibrosarcoma Protuberans: review of 20-years experience. *Clin Transl Oncol* 2006;8(8):606-610.
7. Lemm. D.L, Mügge O, Mentzel T et al. Current treatment options in dermatofibrosarcoma Protuberans. *J Cancer Res Clin Oncol* 2009;135:653-665.
8. McArthur G. Dermatofibrosarcoma Protuberans: Recent Clinical Progress. *Annals of Surgical Oncology* 2002;14(10):2876-2886.
9. McArthur GA. Dermatofibrosarcoma Protuberans: a surgical disease with a molecular savior. *Current Opinion in Oncology* 2006;18:341-346.

10. Kimmel Z, Alam M. Peripheral Excision Margins for Dermatofibrosarcoma Protuberans. *Annals of Surgical Oncology* 2008;15(9):2617.
11. Chirurgia plastica ricostruttiva; principi e tecniche nella correzione, ricostruzione e trapianti. *Piccin*, Torino 1994.
12. Stranahan D, Cherpelis B.S, Frank Glass L et al. Immunohistochemical Stains in Mohs Surgery: A Review. *Dermatologic Surgery* 2009;35:1023-1034.
13. Alonso T, Sánchez P, González A et al. Cirugia de Mohs: nuestros primeros cien pacientes. *Actas Dermo-Sifiliográficas* 2008;99:275-280.
14. Popov P, Böhling T, Asko-Seljavaara S et al. Microscopic Margins and Results of Surgery for Dermatofibrosarcoma Protuberans. *Plast Reconstr Surg* 2007;119:1779-1784.
15. Martin L, Piette F, Blanc P et al. Clinical variants of the preprotuberant stage of dermatofibrosarcoma Protuberans. *British Journal of Dermatology* 2005;153:932-936.
16. Kimmel Z, Ratner D, Kim JYS et al. Peripheral Excision Margins for Dermatofibrosarcoma Protuberans: A Meta-analysis of Spatial Data. *Annals of Surgical Oncology* 2007;14(7):2113-2120.