



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO**

---

---

**FACULTAD DE MEDICINA**

**HOSPITAL GENERAL DE MÉXICO “DR. EDUARDO  
LICEAGA”**

**SERVICIO DE DERMATOPATOLOGÍA**

**TÍTULO**

**“DERMATOFIBROSARCOMA PROTUBERANS:  
CORRELACIÓN CLÍNICO-PATOLÓGICA. REVISIÓN DE 30  
AÑOS”**

**TESIS PARA OBTENER EL GRADO DE ESPECIALISTA EN  
DERMATOPATOLOGÍA**

**PRESENTA:**

**DRA. DALIA IBARRA MORALES**

**ASESOR DE TESIS Y PROFESOR TITULAR DEL CURSO:**

**DRA. PATRICIA MERCADILLO PÉREZ**

**NO. DE REGISTRO DE PROTOCOLO:**

**DECS/JPO-CT-199-2020**

**CIUDAD DE MÉXICO, JULIO DEL 2020**



**DR. EDUARDO LICEAGA**



Universidad Nacional  
Autónoma de México



**UNAM – Dirección General de Bibliotecas**  
**Tesis Digitales**  
**Restricciones de uso**

**DERECHOS RESERVADOS ©**  
**PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL**

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO**

FACULTAD DE MEDICINA

DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO E INVESTIGACIÓN

HOSPITAL GENERAL DE MÉXICO "DR. EDUARDO LICEAGA"

**TÍTULO**

**"DERMATOFIBROSARCOMA PROTUBERANS: CORRELACIÓN CLÍNICO-  
PATOLÓGICA. REVISIÓN DE 30 AÑOS"**

**TESIS**

PARA OBTENER EL GRADO DE ESPECIALISTA EN:

**DERMATOPATOLOGÍA**

**PRESENTA**

DRA. DALIA IBARRA MORALES

**ASESOR DE TESIS**

DRA. PATRICIA MERCADILLO PÉREZ

**PROFESOR TITULAR DEL CURSO**

DRA. PATRICIA MERCADILLO PÉREZ

## **AGRADECIMIENTOS**

*A mis padres y mis hermanos*

*A Diego*

*A mis maestros*

## AUTORIZACIÓN

---

DRA. PATRICIA MERCADILLO PÉREZ  
JEFA DEL SERVICIO DE DERMATOPATOLOGÍA  
HOSPITAL GENERAL DE MÉXICO "DR. EDUARDO LICEAGA"

## ÍNDICE

<b>AUTORES</b>	V
<b>LISTA DE ABREVIATURAS</b>	VI
<b>RESUMEN</b>	1
<b>1. ANTECEDENTES</b>	
<b>1.1. Introducción</b>	3
<b>1.2. Epidemiología</b>	3
<b>1.3. Aspectos clínicos</b>	5
<b>1.4. Etiología</b>	5
<b>1.5. Histopatología</b>	6
1.5.1. Subtipos histológicos	7
1.5.1.1. Tumor de Bednar (DFSP pigmentado)	7
1.5.1.2. DFSP atrófico	
1.5.1.3. DFSP esclerosante	8
1.5.1.4. DFSP variante de células granulares	9
1.5.1.5. DFSP fibrosarcomatosa	9
1.5.1.6. DFSP con cambios mixoides	
1.5.1.7. DFSP mioide	9
<b>1.6. INMUNOHISTOQUÍMICA</b>	10
<b>1.7. BIOLOGÍA MOLECULAR</b>	10
1.7.1. Proteína quimérica COL1A1-PDGFB	11
<b>1.8. Diagnóstico diferencial</b>	12
<b>1.9. Estadificación</b>	13
<b>1.10. Tratamiento</b>	
1.10.1. Cirugía	15
1.10.2. Terapia biológica blanco	17
1.10.3. Radioterapia	
<b>1.11. Pronóstico</b>	20
	20

	21
	21
<b>2. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA</b>	<b>23</b>
<b>3. JUSTIFICACIÓN</b>	<b>24</b>
<b>4. HIPÓTESIS</b>	<b>25</b>
<b>5. OBJETIVOS</b>	<b>26</b>
<b>6. METODOLOGÍA</b>	<b>27</b>
6.1. Tipo y diseño del estudio	27
6.2. Población	27
6.3. Tamaño de la muestra	27
6.4. Criterios de selección	28
6.5. Variables	29
6.6. Procedimiento	30
6.7. Análisis estadístico	31
6.8. Cronograma de actividades	32
<b>7. ASPECTOS ÉTICOS Y DE BIOSEGURIDAD</b>	<b>32</b>
<b>8. RELEVANCIA Y EXPECTATIVAS</b>	<b>33</b>
<b>9. RECURSOS DISPONIBLES</b>	<b>33</b>
9.1. Recursos humanos	33
9.2. Recursos materiales	33
9.3. Recursos financieros	34
9.4. Recursos necesarios	34
<b>10. RESULTADOS</b>	<b>35</b>
<b>11. DISCUSIÓN</b>	<b>46</b>
<b>12. CONCLUSIONES</b>	<b>50</b>
<b>13. REFERENCIAS</b>	<b>51</b>
<b>14. ANEXO</b>	<b>58</b>
<b>15. FIGURAS</b>	<b>61</b>

# **“DERMATOFIBROSARCOMA PROTUBERANS: CORRELACIÓN CLÍNICO-PATOLÓGICA. REVISIÓN DE 30 AÑOS”**

**Ibarra Morales Dalia, Mercadillo Pérez Patricia<sup>2</sup>**

1. Residente del Servicio de Dermatopatología del Hospital General de México “Dr. Eduardo Liceaga”.
2. Jefe del Servicio de Dermatopatología del Hospital General de México “Dr. Eduardo Liceaga”.

## **Correspondencia:**

Dra. Dalia Ibarra Morales

Hospital General de México “Dr. Eduardo Liceaga”

Servicio de Dermatopatología

Dr. Balmis No. 148, Cuauhtémoc, Doctores, 06726, Ciudad de México, México

Correo electrónico: [dalia\\_im@hotmail.com](mailto:dalia_im@hotmail.com)

## **LISTA DE ABREVIATURAS**

CD - Cluster of differentiation

cDNA – Ácido Desoxirribonucleico circular



CMN – Centro Médico Nacional  
COL1A1 - Colágena tipo 1 alfa 1  
COL1A1-PDGFRB - collagen type I alpha I-platelet-derived growth factor  
beta  
DFSP – Dermatofibrosarcoma protuberans  
EMA – Antígeno de membrana epitelial  
ER – Receptores estrogénicos  
FISH – Hibridación in situ fluorescente  
FS – fibrosarcomatoso  
H&E – Hematoxilina y Eosina  
IMSS – Instituto Mexicano del Seguro Social  
NK1C2 – Factor inhibidor NK  
PDGFB – Factor de crecimiento derivado de plaquetas subunidad B  
PR – Receptores de progesterona  
RT- Radioterapia  
RT-PCR – Reacción en cadena de polimerasa reversa  
TCS – tejido celular subcutáneo  
TP53 – Proteína p53

## **“DERMATOFIBROSARCOMA PROTUBERANS: CORRELACIÓN CLÍNICO-PATOLÓGICA. REVISIÓN DE 30 AÑOS”**

### **Resumen:**

**Antecedentes:** El dermatofibrosarcoma protuberans (DFSP) es un sarcoma de la piel raro el cual presenta alto potencial de invasión y recurrencia local, sin embargo, es un tumor de crecimiento lento e indolente, representa <0.1% de todos los cánceres y comprende un 1% de todos los sarcomas.

**Objetivo:** Evaluar el nivel de correlación que existe entre el diagnóstico clínico de dermatofibrosarcomas protuberans con los resultados de histopatología e inmunohistoquímica, emitidos por la Unidad Dermatopatología del Hospital General de México “Dr. Eduardo Liceaga”.

**Metodología:** Se realizó un estudio observacional, transversal, correlacional, retrospectivo, y retrolectivo. Se incluyeron todos los expedientes clínicos de DFSP de la Unidad de Dermatopatología del Hospital General de México “Dr. Eduardo Liceaga”, durante el periodo comprendido entre el 1 de enero de 1976 al 31 de diciembre de 2019. De ellos, se extraerán los datos de interés de los casos diagnosticados como dermatofibrosarcomas protuberans. Se obtuvo un tamaño de muestra de 36 expedientes que deberán reunir todos los criterios de selección establecidos. Se realizó correlación entre las variables con r de Pearson y Rho de Spearman.

**Resultados:** Se encontraron 46 casos de dermatofibrosarcoma protuberans, 29 fueron mujeres y 17 hombres, el subtipo histológico más frecuente fue el clásico, el patrón estoriforme fue el que predominó, el diagnóstico clínico que más se realizó previo a la toma de la biopsia fue el de dermatofibrosarcoma protuberans, el cual fue descrito como neoformación aspecto placa, de los casos estudiados sólo 9 tenían resección previa, existió correlación clínico patológica entre la edad y el números de mitosis con  $p=0.031$ .

**Discusión:** El DFSP es el segundo sarcoma cutáneo más frecuente encontrando, se realizaron marcadores de inmunohistoquímica para CD34 a 39.1% de los casos y Ki67 al 23.9%.

**Conclusiones:** El DFSP clásico es el más frecuente en nuestro medio, con presencia de patrón estoriforme e infiltración a la grasa en forma de panal de abejas. Existió diferencia estadísticamente significativa entre diferentes variables contrastadas como las

mitosis y la edad, el diagnóstico clínico y la topografía, en cuanto a la histología se encontró correlación con el subtipo histológico y la edad, el patrón y subtipo histológicos, el tipo celular y subtipo histológico.

**Palabras clave: dermatofibrosarcoma protuberans, sarcomas de partes blandas, tumores de tejidos blandos.**

# **“DERMATOFIBROSARCOMA PROTUBERANS: CORRELACIÓN CLÍNICO-PATOLÓGICA. REVISIÓN DE 30 AÑOS”**

## **1. Antecedentes**

### **1.1. Introducción**

El dermatofibrosarcoma protuberans (DFSP) es un sarcoma cutáneo raro el cual presenta alto potencial de invasión y recurrencia local, sin embargo, es un tumor de crecimiento lento e indolente.<sup>1,2</sup>

Las primeras descripciones de dermatofibrosarcoma protuberans datan de 1890 por Sherwell y Taylor<sup>3,4</sup>, en 1924 fue descrito por Darier y Ferrand<sup>5</sup> como un “dermatofibroma progresivo y recurrente” el cual describieron como un tumor cutáneo, nodular caracterizado por un patrón estoriforme prominente. Posteriormente Hoffman<sup>6</sup> acuñó el término de dermatofibrosarcoma protuberans. En 1962 Taylor y Helwing<sup>7</sup> revisaron 115 casos, describiendo las características histopatológicas, detallando la apariencia fibroblástica del tumor, el cual presentaba apariencia de un sarcoma de bajo grado de malignidad, las células de dicho sarcoma se reorganizaban formando fascículos con espirales o patrón en rueda de carro, estas células presentaban poco o nulo pleomorfismo e índices mitóticos bajos. En 1993 se describió por primera vez la utilidad de la inmunohistoquímica con CD34 y factor XIIIa en células tumorales, diferenciándolo de fibroxantoma atípico, dermatofibroma y queloides.<sup>8</sup>

### **1.2. Epidemiología**

Este tumor constituye <0.1% de todos los tumores malignos y 1% de los sarcomas de partes blandas. Su incidencia anual va de 0.8 a 4.1 casos por cada millón de personas por año.<sup>9</sup> Aunque se han reportado casos congénitos, el DFSP es un tumor que se presenta entre la 3ra y 4ta década de la vida.<sup>10, 11</sup> El espectro de la enfermedad va desde congénitos hasta casos reportados en mayores de 90 años. Los casos pediátricos van

de un 6 y 20% de los casos de DFSP,<sup>12</sup> es un tumor de crecimiento lento y muchos de estos casos inician en la infancia y se diagnostican en la etapa adulta.

El DFSP se ha descrito en todas las razas, no existe predominio, ya que en ningún estudio realizado previamente se ha descrito o mencionado si alguna raza está implicada. En un estudio realizado de 2885 casos se encontró que en la raza negra fue dos veces más frecuente que en blancos. En cuanto al sexo hay un predominio con el masculino, aunque en algunas series han predominado las mujeres .<sup>13</sup>

En México se estudiaron casos de DFSP en el Instituto Nacional de Cancerología (INC) en el cual se reportó que representaba el 0.06% de todas las neoplasias malignas y el 1.17% de todos los sarcomas con una tasa de 2.89 para hombres y 1.57 para mujeres.<sup>14</sup> El DFSP es el segundo sarcoma cutáneo más común después del sarcoma de Kaposi, constituyendo el 18% de los sarcomas cutáneos. La población afroamericana es la que más se ve afectada en Estados Unidos.<sup>11</sup>

En Latinoamérica se realizó un estudio donde se analizó de manera integral las características clínico-histopatológicas del DFSP, dicho estudio se realizó en el Hospital de Oncología de CMN Siglo XXI del IMSS por Vásquez y cols, el cual consiste en un estudio retrospectivo de una serie de casos, en el que se analizaron de segunda intención todos los casos diagnosticados como DFSP de 2004 a 2008 por dos patólogos y una dermatopatóloga en forma independiente. Se obtuvieron 110 casos de los cuales se reclasificaron quedando con 90 casos de DFSP. De esos noventa casos de DFSP que se estudiaron, 56 (62%) casos tenían el aspecto típico de DFSP, mientras que en 10 (11.11%) casos, el DFSP mostraba áreas de fibrosarcoma. El tumor se localizó con mayor frecuencia en el tronco. La edad de los pacientes varió de 16 a 83 años en el momento del diagnóstico inicial. La relación hombre:mujer fue de 1:1. En los casos con dificultad diagnóstica se emplearon marcadores de inmunohistoquímica como CD34.<sup>15</sup>

En cuanto a estudios de nivel internacional, existen pocos estudios donde se haga una correlación entre las características clínico-patológicos del DFSP, la mayoría se enfocan

en el manejo quirúrgico y la valoración de los márgenes, ya que se trata de un tumor de difícil resección y de alta tasa de recurrencia.<sup>16</sup>

### **1.3. Aspectos clínicos**

Los sitios más comunes de presentación son el tronco (40-50%), extremidades superiores (30-40%), y cabeza y cuello (10-15%), un raro ejemplo de su presentación incluye la vulva.<sup>17</sup> Clínicamente en estadios iniciales se puede presentar como una lesión mal diagnosticada como una cicatriz, morfea, carcinoma basocelular de tipo morfeiforme, atrofodermia, o malformaciones vasculares, conforme progresa el tumor se presenta como un tumor de crecimiento lento, inicia como una placa o nódulo indurado a nivel dérmico, color de la piel, rojizo, violáceos o amarillento, de tamaño variables llegando a medir de 2 hasta 30 cm, en estadios tardíos o en caso de recurrencias puede presentar invasión más profunda hasta la fascia, el músculo, periostio (particularmente si inicia en piel cabelluda) o hasta hueso,<sup>18</sup> se puede confundir con otros tumores como lipomas, quistes o dermatofibromas.<sup>19</sup>

### **1.4. Etiología**

Hasta ahora no se han identificado causas que desencadenen el DFSP. Hasta un 21% de los casos refieren presentar algún antecedente de traumatismo en el sitio del tumor, pero no se puede atribuir a este como un factor causal. También se ha reportado como antecedente una cirugía previa o cicatrices por quemadura, así como inicio en el sitio de inmunización, radiodermatitis, en sitios de aplicación de líneas venosas centrales, pero todas estas son causas inciertas.<sup>20,21,22</sup>

El DFSP se caracteriza por presentar traslocación de t(17;22)(q22;q13) resultado en la fusión de colágena tipo 1 alfa 1 (COL1A1) y el factor de crecimiento derivado de plaquetas subunidad B (PDGFB). Se cree que la traslocación es un evento temprano y la transfección con la secuencia quimérica puede transformar las células normales en neoplásicas. La fusión de los genes coloca PDGFB bajo el control del promotor COL1A1.

El PDGFB es un potente inductor mitogénico para las células mesenquimales; cuando se expresa constantemente, activa el receptor PDGFB que conduce a la activación autocrina y al desarrollo de tumores.<sup>19,23</sup> Estos aspectos se describen con más detalle en el apartado de biología molecular.

### **1.5. Histopatología**

El DFSP es una proliferación mal delimitada que infiltra difusamente toda la dermis y se extiende al tejido celular subcutáneo, formada por una proliferación densa y uniforme de células fusiformes, monomorfas de núcleo alargado, con presencia de colágeno intercelular y de pequeños capilares.

Los patrones histológicos predominantes son:

1. Estoriforme: fascículos celulares densos en disposición arremolinada y ondulante.
2. Rueda de carro: fascículos celulares irradiados a partir de un eje central.
3. Sábana: las células no se disponen en fascículos; se disponen de manera homogénea sin agruparse específicamente.
4. Fascicular: células dispuestas en fascículos a partir de un eje largo longitudinal central, semejando a la espina de un pescado.

Presentan diversas formas de infiltrar el tejido celular subcutáneo:

1. Panal: las células se disponen entre los septos y lobulillos dando una imagen en panal o encaje.
2. Digitiforme: las células se disponen de modo vertical o radial a través de los septos.
3. Bandas paralelas: las células se disponen predominantemente en múltiples capas en paralelo orientadas a la superficie cutánea.
4. Compresivo: las células se disponen dando un patrón bien delimitado, en masa.

En la densidad celular se miden el número de células en un área de 2.000  $\mu\text{m}^2$  un campo de 40x representativo del tumor; es moderada: menos de 100 células; alta: de 100 a 150 células.- Intensa: más de 150 células.

El tipo celular predominante: que podía ser epitelioide o fusocelular

Pleomorfismo celular: que podía ser ausente, leve, moderado o intenso.

En la infiltración histológica en profundidad se observa el plano de infiltración más profundamente afectado. Este podía ser: TCS, fascia muscular, músculo, periostio o hueso.

En el DFSP las células muestran poco pleomorfismo y la actividad mitótica es baja, por lo general menos de 2 mitosis por 10 campos a gran aumento. La densidad celular del DFSP es mayor en las zonas centrales que en la periferia del tumor, mostrando esta última zona unos bordes infiltrativos en la dermis y en el tejido celular subcutáneo.<sup>24</sup>

### **1.5.1. Subtipos histológicos**

Se han definido distintos subtipos clínicos-patológicos de DFSP<sup>25</sup>

Los subtipos descritos incluyen el atrófico, DFSP de células granules, esclerosante o esclerótico, fibroblastoma de células gigantes o variedad infantil, tumor de Bednar o pigmentado, fibrosarcomatoso, mioide, mixoide y subcutáneo. La variedad de peor pronóstico incluye la fibrosarcomatosa la cual representa entre el 10 y 20% de los casos.<sup>15,25,26</sup>

#### **1.5.1.1. Tumor de Bednar (DFSP pigmentado)**

Fue descrito originalmente por Bednar en 1957, como un tumor que presentaba un patrón estoriforme en la dermis y el cual llamó “neurofibroma estoriforme”. El también dividió a



esta neoplasia en tipos pigmentada y no pigmentada, de acuerdo con la presencia de pigmento melánico en las células. Más tarde los estudios de inmunohistoquímica reportados por Bednar, observaron que las células expresaban CD34, pero no proteína S100, descartando su origen en las células de Schwann, concluyendo que este tumor era un dermatofibrosarcoma protuberans pigmentado o tumor de Bednar.<sup>22,27</sup>

El DFSP pigmentado predomina en personas negras y representa el 1 a 5% de todos los casos de DFSP. Histológicamente, sin embargo, este tumor inusual está caracterizado por células fusiformes con un patrón estoriforme entremezclados con una población de células dendríticas que contienen melanina. La presencia de numerosas células pigmentadas puede dar la apariencia clínica de azul o negruzca. El comportamiento biológico de esta variante tumoral es similar al DFSP convencional, ya que las metástasis son inusuales.<sup>27</sup>

La histogénesis de este tumor es controversial. La presencia de melanocitos dendríticos y células sugestivas de diferenciación schwanniana han llevado a algunos autores a pensar que tiene un origen neuroectodérmico. Otros postulan que la pigmentación puede simplemente reflejar la colonización secundaria de melanocitos de la epidermis y no constituyó un componente real del tumor.<sup>27, 28</sup>

#### **1.5.1.2. DFSP atrófico**

Esta variante se presenta como una placa deprimida, blanda o de consistencia dura, la cual puede confundirse clínicamente con morfea, anetodermia, carcinoma basocelular morfeiforme o una cicatriz. El grosor de la dermis está reducida en >50% en comparación con la dermis que rodea la proliferación, la dermis está reemplazada por una proliferación de células fusiformes que se puede extender invariablemente hasta tejido celular subcutáneo. La epidermis puede ser normal o estar atrófica, o puede tener hiperplasia focal. Esta variante ocurre en la 3ra década de la vida y afecta tanto a hombres como mujeres por igual. Se han reportado más casos en tronco. No hay diferencias en cuanto al pronóstico.<sup>26, 27,29</sup>

### **1.5.1.3. DFSP esclerosante**

El DFSP esclerosante o esclerótico está caracterizado por la existencia de áreas acelulares o paucicelulares con un componente esclerótico compuesto por haces de colágena engrosadas homogéneas que representan al menos 50% de la masa tumoral. Sin embargo, grandes áreas de esta neoplasia muestran características típicas de DFSP. Algunos pueden mostrar prominente palizada nuclear y formación de cuerpos de Verocay.<sup>30,31</sup>

### **1.5.1.4. DFSP variante de células granulares**

Existen sólo 2 reportes de 3 casos descritos de esta variante, el cual se caracteriza por células fusiformes mezcladas con una población de células que tienen abundantes gránulos lisosomales, núcleos excéntricos, y prominentes nucléolos. Estas células son fuertemente positivas para factor inhibidor NK (NK1C2) y negativo para S100.<sup>32,33</sup>

### **1.5.1.5. DFSP fibrosarcomatoso**

Los cambios fibrosarcomatosos (FS) están caracterizados por fascículos, a menudo una arquitectura en espigas de pescado, hipercelularidad, abundantes células atípicas, incremento en el rango mitótico con focos de pérdida de la expresión de CD34. Se ha reportado en varias series de casos que 3 al 20% de estos tienen focos de cambios fibrosarcomatosos.<sup>34</sup> La incidencia de cambios FS en DFSP han sido reportados en un 10% al 20% de todos los casos de DFSP, la proporción de áreas FS van en un rango de 5 al 75% del tumor.<sup>35</sup>

El DFSP-FS está caracterizado por ser más agresivo, tener mayor rango de recurrencias locales después de la cirugía e incremento del riesgo de metástasis a distancia e incremento de la mortalidad comparado con variantes no fibrosarcomatosas. El riesgo de recurrencia local ha sido reportada de 29.8% comparada con un riesgo de 13.7% en el DFSP sin evidencia de cambios fibrosarcomatoso, el riesgo de metástasis es de 14.4% y de mortalidad de 14.7%.<sup>36</sup> Estudios de *University of Texas MD Anderson Cancer Center* encontraron que el conteo del índice mitótico y mayores áreas de necrosis fueron asociados a menor tasa de supervivencia, mientras que en la Mayo Clinic no encontraron

relación entre el conteo mitótico y el comportamiento clínico. El sitio más usual de metástasis a distancia es el pulmón por lo que se debe de realizar tomografía computada o resonancia magnética en estos casos.<sup>37,38</sup>

Mutaciones de TP53 y sobreexpresión de p53 han sido relacionadas con la progresión a cambios fibrosarcomatosos en el DFSP, la expresión de p53 se ha encontrado en un 60-92% en áreas con cambios fibrosarcomatosos comparados con DFSP convencional.<sup>39</sup>

#### **1.5.1.6. DFSP con cambios mixoides**

El DFSP convencional a menudo contiene pequeñas áreas de degeneración mixoide, sin embargo, en ocasiones esto puede ser prominente y predominar este patrón histológico. Esta variante está caracterizada por presentar áreas moderadamente celulares con algunas células estelares o fusiformes con abundante acúmulo de mucina sensible a hialuronidasa en el espacio intracelular.<sup>40</sup>

#### **1.5.1.7. DFSP mioide**

La diferenciación mioide en el DFSP es un fenómeno raro, Calonje y Fletcher analizaron 5 casos de DFSP con diferenciación mioide, esta variante no representa ningún cambio en cuanto a la presentación clínica y el pronóstico comparado con el DFSP convencional. Estos tumores histológicamente son DFSP-FS típicos u DFSP clásicos excepto por la presencia de nódulos y haces dispersos confluentes de células fusiformes eosinofílicas asociadas con un citoplasma con márgenes bien definidos y núcleos vesiculares asociados a hialinización focal del estroma. Por inmunohistoquímica las áreas mioides presentan expresión negativa para CD34 y positivo para desmina y actina de músculo liso.<sup>27,41</sup>

## 1.6. INMUNOHISTOQUÍMICA

Entre los marcadores de inmunohistoquímica que se realizan para el diagnóstico de DFSP son positividad para el anticuerpo CD34 con expresión en más del 80 y un 100% de las células neoplásicas, sin embargo, la ausencia de dicho marcador no excluye el diagnóstico, ya que se encuentra negativo en un 10-20% de los casos, más comúnmente en la variante fibrosarcomatosa, dicho marcador también es útil para el seguimiento postquirúrgico para valorar los márgenes de la lesión.<sup>42</sup> Sin embargo, el CD34 se encuentra expresado en otros sarcomas como miofibrosarcoma, sarcoma epitelioides, angiosarcomas y en algunas variantes benignas de tumores fibrohistiocíticos, como tumor fibroso solitario, fibroma esclerótico, fibromas celulares digital y dermatofibromas. Consecuentemente ahora este marcador es considerado como menos específico para DFSP.

El Factor XIIIa es muy útil para el diagnóstico diferencial entre DFSP e histiocitoma fibroso celular, y este es usualmente negativo en DFSP. Sin embargo, una 10-15% de los histiocitomas fibrosos cutáneos son negativos para este marcador y aproximadamente son la misma proporción de DFSP que muestran expresión de este.<sup>26,</sup>

43

Otros marcadores de inmunohistoquímica que se han estudiado están el p16 el cual se expresa hasta en el 80% de los casos. Comparándolo con dermatofibroma en este estudio se observa que no es útil para diferenciar estos dos tumores.<sup>44</sup>

Las variantes pigmentadas pueden expresar proteína S100 y HMB45 y son vistos aproximadamente 5% de los casos.<sup>45</sup>

Pueden expresar variablemente CD99 y algunas veces muestran expresión focal de actina de músculo liso. Son negativos para marcadores como citoqueratinas y desmina. Algunos casos raros ves muestran expresión focal de antígeno de membrana epitelial (EMA) y en ocasiones son positivos para CD117, podoplanina (D2-40) es negativo. DFSP

expresa fuertemente apolipoproteína D y este marcador ayuda a distinguir de histiocitoma fibroso.<sup>46, 47,48</sup>

Se ha estudiado la expresión de receptores hormonales en el DFSP, de estos la expresión de receptores estrogénicos (ERs) y de progesterona (PRs), se estudiaron 44 casos, de los cuales 22.7% fueron ER+/PR+, 34.1% fueron ER+/PR-, 9.1% ER-/PR+ y 34.1% ER-/PR-. No hubo asociación significativa entre la expresión de ER y PR y sexo, edad, diagnóstico, raza o localización del tumor.<sup>49</sup>

## **1.7. BIOLOGÍA MOLECULAR**

El DFSP esta caracterizado genéticamente por presentar un desbalance en el cromosoma t(17;22)(q22;q13), usualmente presentado como un cromosoma en anillo supernumerario, conteniendo secuencias genómicas en ambos cromosomas 17 y 22. El resultado de esta translocación cromosómica es un gen fusión con secuencias de colágeno tipo I alfa I, en el cromosoma 17q22 fusionado con el factor de crecimiento derivado de plaquetas-beta (PDGFB) en el cromosoma 22q13.<sup>50, 51</sup> El producto de esta fusión es COL1A1-PDGFRB (collagen type I alpha I-platelet-derived growth factor beta), el cual es amplificado en bajos niveles en el cromosoma en anillo (1-3 copias) y su producto proteico crea un asa autocrina con incremento de la actividad de PDGFRB.<sup>53</sup>

El análisis citogenético del DFSP data de 1990, con las descripciones iniciales mostrando cromosomas en anillo supernumerarios. El origen del cromosoma en anillo permaneció especulativo, y la cuestión de un posible enlace a cromosomas en anillos aparentemente similares se ha observado en otros tumores de tejidos blandos de baja malignidad o limítrofes, como en tumores lipomatosos atípicos.<sup>53,54</sup>

Después por análisis por hibridación in situ (FISH) se mostraron que los anillo contenidos en el DFSP contenía secuencias del cromosoma 17 y mostraron que estos eran diferentes a los que se encontraban en los tumores lipomatosos atípicos los cuales son conocidos que tiene segmentos amplificados del cromosoma 12.<sup>55,56, 57</sup>

La evidencia para una yuxtaposición de los brazos largos del cromosoma 17 y 22, fuertemente sugestiva por la observación de las secuenciaciones del cromosoma en anillo en DFSP, fue confirmada por el descubrimiento de casos de DFSP que mostraron t(17;22) en los anillos. El primer ejemplo de tales casos fueron una aparente monosomía 22 y dos copias de un marcador del cromosoma que fue identificada por FISH para ser una der(22)t(17;22).<sup>58</sup> Esta observación inicial fue seguida por la descripción de 4 casos de DFSP, 3 en niños y uno en un adulto, mostrando varias formas de desbalance de t(17;22) en el lugar del cromosoma en anillo.<sup>56,57,59</sup>

Aunque no es necesaria la confirmación molecular para el diagnóstico en la mayoría de los casos de DFSP, la detección de reordenamientos cromosoma 17;22 o de la fusión de COL1A1-PDGFB es de hecho valioso en algunos casos que muestran características clínicas particulares, como una ubicación anatómica inusual, presentación peculiar o edad de presentación muy joven. En un nivel histológico, la confirmación también es necesaria si presenta elementos celulares o extracelulares no típicos, o las tinciones de inmunohistoquímica son poco informativas. El método más útil es el FISH o interfase nuclear para especímenes congelados o fijados en parafina, el segundo es el análisis de RT-PCR. Sin embargo, esta prueba no siempre es simple de realizar. Una dificultad es atribuida a la variabilidad de la localización de los puntos de quiebre en COL1A1, el cual ocurre aleatoriamente en cualquier sitio entre los exones 6 y 47. Esta variabilidad necesita el uso de varios primers de COL1A1 para ensayos de RT-PCR múltiples.<sup>60</sup> El cual está presente en el 90% de los casos.<sup>27</sup>

### **1.7.1. Proteína quimérica COL1A1-PDGFB**

Ambos PDGFB y COL1A1 son proteínas que han sido ampliamente estudiadas, dado que PDGFB es un producto de *c-sis*, uno de los primeros oncogenes descubiertos y COL1A1 es la proteína más abundante del cuerpo, es bien conocida por su rol en la osteogénesis imperfecta. Hasta la fecha el DFSP es el único tumor que presenta alteraciones en los genes PDGFB y COL1A1.<sup>60</sup>

PDGF es una familia de isoformas diméricas unidas por disulfuro que actúan como potentes mitógenos, principalmente en tejido conectivo. Las isoformas de PDGF consisten en homómeros y heterodímeros de cadenas polipeptídicas de A-, B-, C, y D-. Estas cadenas son sintetizadas como moléculas precursoras que se procesan en conjunto con secreción de la célula productora. Las isoformas de PDGF ejercen sus efectos celulares al unirse a los receptores PDGF -A y B, dos estructuras relacionadas con receptores de la proteína tirosina quinasa.<sup>61</sup>

El colágeno tipo I es la mayor proteína estructural encontrada en la matriz extracelular del tejido conectivo, como en la piel, hueso y tendones.<sup>60</sup> La molécula del colágeno es un heterotrímero compuesto por dos cadenas  $\alpha 1$  y una  $\alpha 2$ , codificadas por los genes COL1A1 y COL1A2 respectivamente.<sup>62</sup>

El rol exacto de la proteína quimérica COL1A1-PDGFB en el DFSP no es claro. Estudios del destino de PDGFB intracelular han mostrado que el dímero PDGF-BB es procesado por el aparato de Golgi por escisión proteolítica que elimina el residuo 81- de NH<sub>2</sub> terminal codificado por exones 1, 2 y parte del exón 3. Adicionalmente en la porción COOH-terminal permite la secreción de proteínas. EL PDGFB presenta ciertas características que incluyen (i) fosforilación del receptor PDGFB; (ii) reversión de la transformación fenotípica de NIH3T3 por suramina a inhibidor de PDGF; y (iii) inhibición de la síntesis de ADN en suero libre medio por suramina y también por K252a, un alcaloide microbiano conocido específicamente por bloquear la señalización de PDGFB en las células de la línea gliómica. En clones de fibroblastos transformados por COL1A1-PDGFB cDNA, Simon y cols, identificaron por análisis de Western blot, un precursor dimérico compuesto de 2 cadenas quiméricas de 116-kDa de COL1A1-PDGFB.<sup>63</sup>

PDGF está involucrado en la estimulación del crecimiento, diferenciación y migración celular; está involucrado en las vías de señalización Ras-MAPK y PI3K-Akt-mTOR; y es un potente mitógeno de células endoteliales.<sup>64</sup>

Se ha mostrado activación de factor de crecimiento epidérmico y receptor de insulina.<sup>65</sup>

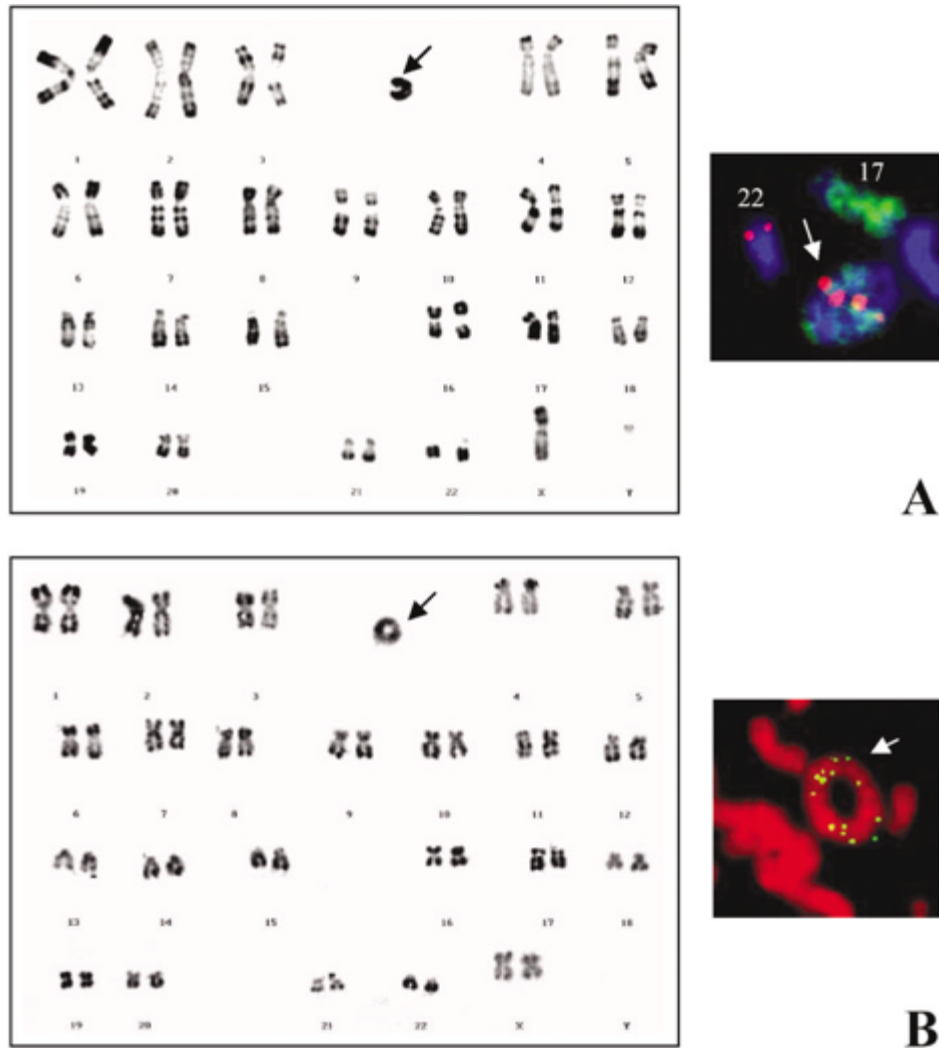


Figura 1. Representación de un cariotipo (izquierda) y fotografías de FISH (derecha) de un dermatofibrosarcoma protuberans en adultos (A) Un liposarcoma bien diferenciado (B). Ambos tumores son caracterizados por presentar cromosomas en anillo supernumerarios (flechas), el origen del cual no puede ser identificado por citogenética convencional. FISH ilustra que el anillo del DFSP se producen en el cromosoma 17 y 22. Tomado de *Genes, Sirvent et al. Genes Chromosomes Cancer. 2003;37(1):1-19.*

### 1.8. Diagnóstico diferencial

El problema más común es diferenciar este tumor de otras neoplasias fibrohistiocíticas. El DFSP tiene una apariencia más uniforme, con patrón estoriforme y pocos elementos



secundarios (ej. Células gigantes, inflamatorias) comparado con un histiocitoma fibroso benigno o un sarcoma pleomórfico indiferenciado localizado superficialmente. La distinción entre histiocitoma fibroso benigno y DFSP ocasionalmente presenta dificultad cuando sólo se observa una porción superficial del DFSP en el espécimen de la biopsia porque estas áreas aparentan estar bien diferenciadas. Bajo estas circunstancias, el conocimiento del tamaño y configuración de la lesión en cuestión sugiere el diagnóstico, y una biopsia más profunda lo confirmaría. Adicionalmente, la expresión de CD34 está siempre expresada en el DFSP y mucho menos frecuente en el histiocitoma fibroso benigno, en este caso el CD34 es extremadamente útil para resolver este problema. El sarcoma pleomórfico indiferenciado no es tan a menudo confundido con este tumor porque se caracteriza por un mayor pleomorfismo, actividad mitótica y necrosis. Sin embargo, su localización profunda típica en músculo y más rápido crecimiento esta en desacuerdo con el curso indolente de este tumor.

El dermatofibroma atípico es otro que se debe de diferenciar de esta neoplasia ya que en una serie realizada por Moreno y Mercadillo en 2003 se encontró que esta variedad de DF representa el 18.71%, siendo este uno de los principales diagnósticos diferenciales que se deben tener en cuenta, además de que existen otras variedades de dermatofibroma que pueden ocasionar duda diagnóstica y hacernos pensar en un DFSP.

66

Otro problema es confundir este tumor con tumores neurales benignos, especialmente neurofibroma. Sin embargo, el neurofibroma contiene estructuras tactoides o diferenciación neural y la falta de alta celularidad con figuras mitóticas que caracterizan la porción central del DFSP. La presencia de S100 y SOX10 en virtud a todos los neurofibromas está ausente en el DFSP.

DFSP altamente mixoides pueden asemejar liposarcomas mixoides en virtud de la vasculatura prominente y bandas estelares o células fusiformes. Sin embargo, la inmunoreactividad para CD34, localización superficial y la completa ausencia de lipoblastos debe de cuestionarnos seriamente sobre el diagnóstico de un liposarcoma.<sup>67</sup>

## 1.9. Estadificación

Aunque no hay un sistema de estadificación estandarizado para DFSP, algunos recomiendan estadificar de acuerdo a la *American Joint Commission on Cancer* para sarcomas el cual clasifica los tumores como T1 si las dimensiones son de 5 cm o menos, T2 mayor de 5 cm, N0 si no hay ganglios, y N1 con ganglios positivos, el grado histológico como G1 si es bien diferenciado o de bajo grado, G2 intermedio, G3 de alto grado (indiferenciado), M0 sin o hay metástasis a distancia y M1 si las hay.<sup>26</sup>

**Tabla 1. Estadificación de TNM de sarcomas en tronco y extremidades**

<b>Etapas AJCC</b>	<b>Agrupación por etapas</b>	<b>Descripción de las etapas del sarcoma en tronco y extremidades*</b>
IA	T1  N0  M0  G1 o GX	El cáncer mide 5 cm (2 pulgadas) o menos (T1).  No se ha propagado a los ganglios linfáticos adyacentes (N0), ni a sitios distantes (M0). El cáncer es de grado 1 (G1) o el grado no pudo ser determinado (GX).
IB	T2, T3, T4  N0  M0  G1 o GX	El cáncer: <ul style="list-style-type: none"> <li>• Mide más de 5 cm, pero no más de 10 cm (T2) ○</li> <li>• Mide más de 10 cm, pero no más de 15 cm (T3) ○</li> <li>• Mide más de 15 cm (T4).</li> </ul>

		No se ha propagado a los ganglios linfáticos adyacentes (N0), ni a sitios distantes (M0). El cáncer es de grado 1 (G1) o el grado no pudo ser determinado (GX).
II	<b>T1</b>  <b>N0</b>  <b>M0</b>  <b>G2 o G3</b>	El cáncer mide 5 cm (2 pulgadas) o menos (T1).  No se ha propagado a los ganglios linfáticos adyacentes (N0), ni a sitios distantes (M0). El cáncer es grado 2 (G2) o grado 3 (G3).
IIIA	<b>T2</b>  <b>N0</b>  <b>M0</b>  <b>G2 o G3</b>	El cáncer mide más de 5 cm (2 pulgadas), pero no más de 10 cm (T2).  No se ha propagado a los ganglios linfáticos adyacentes (N0), ni a sitios distantes (M0). El cáncer es grado 2 (G2) o grado 3 (G3).
IIIB	<b>T3 o T4</b>  <b>N0</b>  <b>M0</b>  <b>G2 o G3</b>	El cáncer:  <ul style="list-style-type: none"> <li>• Mide más de 10 cm, pero no más de 15 cm (T3) ○</li> <li>• Mide más de 15 cm (T4).</li> </ul> No se ha propagado a los ganglios linfáticos adyacentes (N0), ni a sitios distantes (M0). El cáncer es grado 2 (G2) o grado 3 (G3).

IV	<b>Cualquier T</b>	El cáncer puede ser de cualquier tamaño (Cualquier T) <b>Y</b> se ha propagado a los ganglios linfáticos adyacentes (N1).
	<b>N1</b>	
	<b>M0</b>	No se ha propagado a sitios distantes (M0). Puede ser de cualquier grado.
	<b>Cualquier G</b>	
	<b>O</b>	
	<b>Cualquier T</b>	El cáncer puede ser de cualquier tamaño (Cualquier T) <b>Y</b> se ha propagado a los ganglios linfáticos adyacentes (N1).
	<b>Cualquier N</b>	
	<b>M1</b>	Se ha propagado a órganos distantes como los pulmones (M1). Puede ser de cualquier grado.
	<b>Cualquier G</b>	

\*Las siguientes categorías no se incluyen en la tabla anterior:

- **TX:** No se puede evaluar el tumor principal debido a falta de información.
- **T0:** No hay evidencia de un tumor primario.
- **NX:** No se pueden evaluar los ganglios linfáticos regionales debido a falta de información.

## **1.10. Tratamiento**

### **1.10.1. Cirugía**

El tratamiento inicial es el quirúrgico. Dado que este tumor es proclive a presentar extensión irregular y profunda de forma subclínica, se debe realizar su completa remoción en el momento de la terapia inicial. Si los márgenes quirúrgicos son positivos, es recomendable hacer una reintervención si es posible hasta que los márgenes estén libres de la tumoración.

El procedimiento quirúrgico del DFSP debe ser meticulosamente planeado. Depende del tamaño y localización del tumor, así como los problemas cosméticos dictaran el mejor procedimiento quirúrgico.

La cirugía de Mohs o Mohs modificada, y la escisión tradicional debe realizarse con un margen mínimo de 2 a 4 cm para investigar el involucro de la fascia y realizar una extirpación completa de la lesión.

Un estudio retrospectivo mostró una tasa de recurrencia local de 1% usando márgenes extensos.<sup>42</sup>

### **1.10.2. Terapia biológica blanco**

El DFSP esta caracterizado por la translocación entre el cromosoma 17 y 22 [(17;22)(q22;q13)] resultando en la sobreexpresión del receptor del factor de crecimiento derivado de plaquetas  $\beta$ . Estos hallazgos sugieren que el blanco al receptor PDGFRB puede llevar al desarrollo de nuevas opciones de tratamiento para DFSP.<sup>67</sup> En resultados de publicaciones, imatinib mesilato, una proteína inhibidora de tirosina cinasa, ha mostrado actividad clínica contra DFSP metastásico o localizado que

presenten la mutación t(17;22)(q22;q13). El imatinib ha sido aprobado por la FDA para el tratamiento de DFSP recurrente, irresecable o metastásico.

Se ha utilizado imatinib a dosis de 400 y 800 mg diarios en un periodo de 2 a 24 meses (media de 4 meses), produciendo una reducción del tumor de 50% (rango, 19-100%) después de un seguimiento de 24 meses (rango, 88 días a 72 meses). La toxicidad de esta terapia es mínima, y los efectos adversos más comunes conocidos incluyen dispepsia, náuseas, vómito, mielosupresión. Después del tratamiento con imatinib, el espécimen quirúrgico muestra al tejido fibrovascular con hipocelularidad y áreas acelulares, así como cicatrizal, aunque otras áreas tumorales están intactas. Algunos autores sugieren que este medicamento causa apoptosis de las células tumorales y destrucción completa del tumor. El imatinib es actualmente el estándar de oro en el tratamiento de DFSP metastásico o localmente avanzado.<sup>69,70</sup>

### **1.10.3. Radioterapia**

La radioterapia (RT) tiene un rol en los tumores irresecables, también es una opción en tumores recurrentes.

El DFSP es considerado un tumor radiosensible, aunque el rol de la radioterapia en el tratamiento de este tipo de neoplasias es incierto. La RT ha sido utilizada como terapia adyuvante después de la cirugía y puede ser considerada en casos en los cuales hay preocupación de los márgenes quirúrgicos y más si la cirugía no es factible o si los márgenes son negativos para lesiones muy grandes. La radioterapia ha sido utilizada como tratamiento primario.<sup>41,71,72</sup>

### **1.11. Pronóstico**

La supervivencia a los 5, 10 y 15 años es de 99.2, 99.1 y 97.2% respectivamente. Todas las causas de mortalidad están asociadas a incremento de la edad, género masculino, tamaño del tumor, raza negra, localización en cabeza. El riesgo de recurrencia incluye la

variedad fibrosarcomatosa, márgenes positivos a 1 mm, incremento de la celularidad, incremento del índice mitótico, edad mayor de 50 años.<sup>73</sup>

Finalmente, el seguimiento, dada la historia de alta recurrencia del DFSP, se enfoca en el sitio primario cada 6 a 12 meses con indicación de rebiopsiar en caso de lesión sospechosa regional.<sup>41</sup>

## **2. Planteamiento del Problema**

A pesar de que el dermatofibrosarcoma protuberans (DFSP) es una neoplasia con baja incidencia y prevalencia, su diagnóstico debe de hacerse con base a las características histopatológicas de la lesión y de inmunohistoquímica.

Por lo anterior es de esperar que hasta el momento haya poca evidencia científica publicada, y sin reportes de diagnóstico integrales, como los que se pretende en este estudio. A nivel nacional solamente está publicado un artículo realizado en Centro Médico Nacional Siglo XXI (IMSS), donde se analizaron 90 casos de DFSP representando el 4% de los sarcomas de partes blandas.

Con base a lo anterior, es que se desprende la pregunta de investigación siguiente:

¿cuáles son los niveles de correlación entre las características clínicas, histopatológicas y de inmunohistoquímica, de los pacientes con dermatofibrosarcoma protuberans diagnosticados en el Hospital General de México Dr. Eduardo Liceaga?



### **3. Justificación**

Debido a la dificultad que representa el diagnóstico diferencial entre tumores de partes blandas, han cobrado importancia aquellos estudios que investiguen las características clínicas, histológicas y de los marcadores de inmunohistoquímica que son de utilidad para la práctica clínica.

En este sentido, es importante identificar, describir y establecer los principales características histológicas y demografías, del DFSP en la población mexicana, permitiéndonos de esta manera conocer y acercarnos de una mejor manera la realidad de esta problemática, además de que existen escasos reportes a nivel nacional de esta entidad, de sus características, así como escasos a nivel internacional

Lo anterior se espera fomente el desarrollo de un registro nacional e internacional y así enfocar a los equipos multidisciplinarios a la continuidad o mejora en los diferentes protocolos y estrategias de atención y seguimiento en este grupo de pacientes.

#### **4. Hipótesis**

Al realizar el diagnóstico clínico de sospecha de dermatofibrosarcoma protuberans, y contrastarlo con los reportes de histopatología e inmunohistoquímica de las biopsias y pieza quirúrgica, entonces, se documentará una correlación positiva entre los diagnósticos clínicos y de histopatología e inmunohistoquímica con un coeficiente de correlación de al menos 0.8.

## **5. Objetivos**

### **5.1. Objetivo general**

Evaluar el nivel de correlación que existe entre el diagnóstico clínico de dermatofibrosarcomas protuberans con los resultados de histopatología e inmunohistoquímica, emitidos por la Unidad Dermatopatología del Hospital General de México “Dr. Eduardo Liceaga”.

### **5.2. Objetivos específicos**

- Determinar cuantos casos de dermatofibrosarcomas protuberans (DFSP) se han presentado en el HGM en los últimos 30 años
- Identificar los subtipos histológicos de los DFSP.
- Clasificar los marcadores de inmunohistoquímica realizados para DFSP

## **6. Metodología**

### **6.1. Tipo y diseño de estudio**

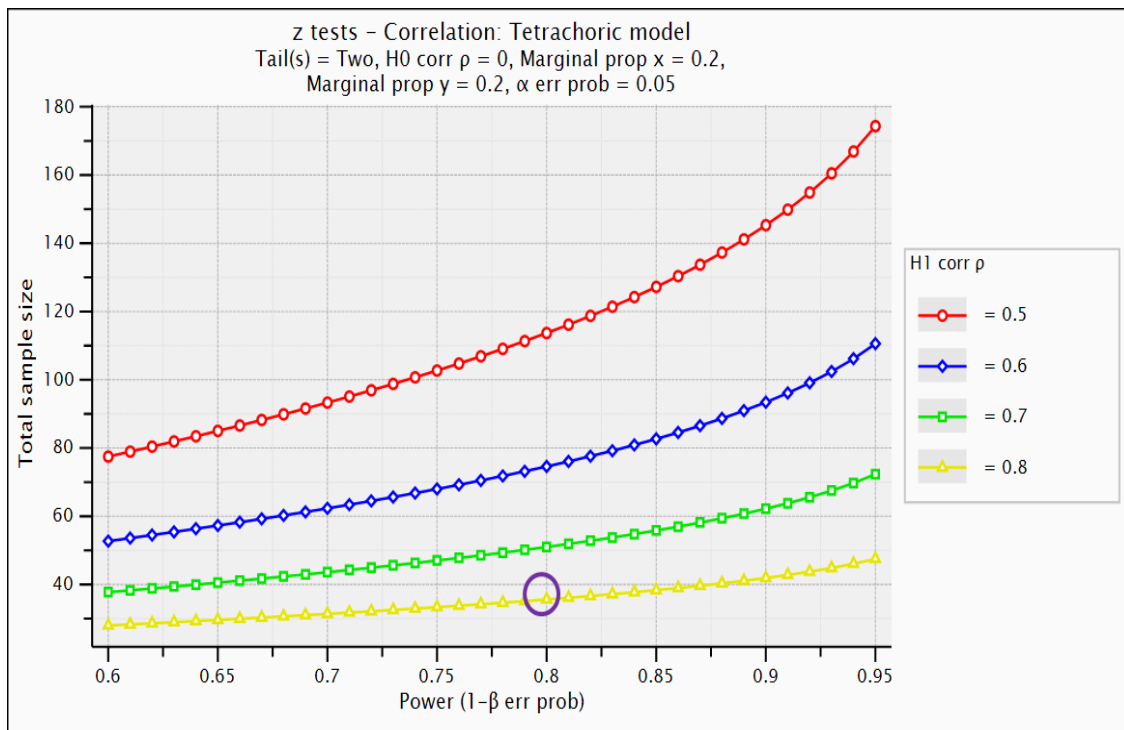
Se realizó un estudio observacional, transversal, correlacional, retrospectivo, y retrolectivo.

### **6.2. Población**

Se incluyeron todos los expedientes clínicos de DFSP de la Unidad de Dermatopatología del Hospital General de México “Dr. Eduardo Liceaga”, durante el periodo comprendido entre el 1 de enero de 1989 al 31 de diciembre de 2019. De ellos, se extrajeron los datos de interés de los casos diagnosticados como dermatofibrosarcomas protuberans.

### **6.3. Tamaño de la muestra**

Con base a la hipótesis de trabajo y el objetivo del proyecto, es qué para estimar el tamaño de muestra, se seleccionó la función matemática de una correlación con base en el modelo tetracórico a dos colas, teniendo para alfa un valor de 0.05 y con un poder estadístico del 80%, fijando un valor de correlación de referencia de 0.80 para confirmar la hipótesis de trabajo. Con base a lo anterior, se obtuvo un tamaño de muestra de 36 expedientes que deberán reunir todos los criterios de selección establecidos en el protocolo. La siguiente imagen muestra gráficamente lo descrito con antelación.



**Gráfica 1. Cálculo de la muestra**

#### 6.4. Criterios de inclusión, exclusión y eliminación

##### Criterios de inclusión:

- Expedientes clínicos con reportes de histopatología e inmunohistoquímica con el diagnóstico de Dermatofibrosarcoma protuberans.
- Expedientes de pacientes de cualquier sexo.
- Expedientes de pacientes de cualquier edad.

##### Criterios de exclusión:

- Reportes con cualquier otra neoplasia diagnosticada concomitante.

## 6.5. Definición de las variables

**Tabla 2. Definición de las variables**

Variable	Definición operacional	Unidad de medición	Tipo de Variable
Año	Año en el que se realizó el procedimiento quirúrgico.	Años: 1989... 2019.	Cualitativa Nominal
Edad	Años cumplidos al momento del estudio.	Años.	Cuantitativa Discreta
Sexo	Fenotipo físico del sujeto de estudio.	Hombre Mujer	Cualitativa Nominal Dicotómica
Diagnóstico(s) clínico(s)	Diagnóstico emitido por la Unidad de Dermatología al momento de tomar la biopsia.	Dermatofibrosarcoma, dermatofibroma, tumor en estudio, etc.	Cualitativa Nominal
Topografía	Sitio anatómico donde se localiza la dermatosis	Cabeza, cuello, tronco, extremidades superiores e inferiores.	Cualitativa Nominal
Tamaño de la lesión	Medida de la lesión al momento de realizar la biopsia	Centímetros	Cuantitativa Continua
Morfología	Apariencia de la dermatosis descrita por el médico que toma la biopsia	Color, consistencia, etc.	Cualitativa Nominal
Tipo de biopsia	tipo de procedimiento que se realizó al paciente al momento de tomar la biopsia, total o parcial	Incisional o escisional	Cualitativa Nominal

Tiempo de evolución de la dermatosis	Tiempo transcurrido desde que presento la lesión dermatológica hasta el momento del interrogatorio.	Días	Cuantitativa discreta
Resección previa	Si se le realizó al paciente una biopsia previa por la misma patología.	Si, No.	Cualitativa Nominal
Subtipo histológico	Variedad de dermatofibrosarcoma protuberans.	Clásico, mixoide, mioide, fibrosarcomatoso, etc.	Cualitativa Nominal
Patrón histológico	Tipo de disposición de las células tumorales.	Estoriforme, fascículos, mantos, etc.	Cualitativa Nominal
Tipo y disposición del infiltrado	Elementos células inflamatorias presentes en el tejido	Leve, moderado, denso. Focal, difuso, linfocitos, histiocitos, neutrófilos.	Cualitativa Nominal
Necrosis	Células neoplásicas con presencia de picnosis, cariorrexis o caroilisis	Presente o ausente	Cualitativa Nominal
Ulceración	Ausencia histológica de epidermis	Presente o ausente	Cualitativa Nominal
Índice mitótico	Es un estimado del estado proliferativo de la neoplasia. Se expresa en número de figuras mitóticas en 10 campos de alto poder.	Número de mitosis en 10 campos de alto poder	Cuantitativa Continua

## 6.6. Procedimiento

Se incluyeron los expedientes clínicos de pacientes sometidos a biopsia de DFSP o sospecha de dicha tumoración en la Unidad de Dermatopatología del Hospital General de México “Dr. Eduardo Liceaga”, de manera secuencial, durante el periodo comprendido entre el 1 de enero de 1989 al 31 de diciembre de 2019. Se realizó una búsqueda y se

revisaron los reportes de histopatología e inmunohistoquímica, laminillas de la Unidad de Dermatopatología, a continuación, se determinaron quienes cumplen los criterios de inclusión y se descartaron aquellos que no.

Posteriormente estos expedientes se revisaron y recabaron los datos en el instrumento creado para este fin (Anexo 1): diagnósticos, características demográficas, subtipo histológico, patrón histológico, mitosis, características de las células, características del estroma, etc.

### **6.7. Análisis estadístico**

Se tabularon los datos registrados y calculados en una base de datos. Se utilizaron estadística descriptiva y gráficas correspondientes para presentar los hallazgos.

La obtención de datos se hizo en forma manual, los cuales serán transcritos a una base de datos diseñada exprofeso, en una hoja de cálculo (Excel). Posteriormente se exportaron al programa estadístico SPSS (IBM, Chicago IL. USA) V.25 para Windows.

Los datos generales se analizaron utilizando estadística descriptiva; media, desviación estándar y rangos de valores, para las variables cuantitativas; porcentajes y frecuencias para las variables categóricas. Los resultados se presentaron en forma de tablas. Se utilizaron histogramas.

Se realizó análisis de correlaciones y se recurrió al coeficiente de correlación de Spearman (Rho) o de Pearson (r) con base al tipo de variables a contrastar.

Se consideró que hubo diferencias estadísticamente significativas, cuando el valor de  $p \leq .05$



## 6.8. Cronograma de Actividades

Tabla 3. Cronograma de actividades

	ENE	FEB	MARZO	ABRIL	MAYO	JUN-JUL
Revisión de protocolo	x					
Recolección de datos		x				
Análisis estadístico			x			
Redacción del reporte final				x	x	x
Difusión de resultados					x	x

## 7. Aspectos Éticos y de Bioseguridad

Este estudio de investigación se condujo de acuerdo con lo señalado en la Declaración de Helsinki, las Buenas Prácticas Clínicas y la normatividad vigente establecida en el Reglamento en Materia de Investigación en Salud de la Ley General de Salud de México.

Se clasificó como un estudio de riesgo nulo al ser un estudio descriptivo, observacional, retrospectivo, transversal y retrolectivo, de la misma manera no requiere consentimiento informado ya que los datos serán extraídos directamente del expediente clínico.

Garantizamos el anonimato de cada uno de los pacientes que están incluidos en este estudio, respetando los principios de confidencialidad y seguridad de estos.

## **8. Relevancia y Expectativas**

En la literatura nacional existe poca información en la experiencia con dermatofibrosarcoma protuberans y a nivel de la institución no existen datos relacionados con las diferentes características y factores asociados en pacientes asociados a este sarcoma de bajo grado de malignidad, de esta manera se busca determinar los datos iniciales en el Hospital General de México “Dr. Eduardo Liceaga” a partir de la experiencia en los últimos 30 años. Además, se busca divulgar estos datos a través de la publicación en una revista de esta especialidad médica, además de presentaciones en congresos nacionales y/o internacionales, así como también servirá de tesis para la obtención del título en la especialidad médica de Dermatopatología de Dalia Ibarra Morales.

## **9. Recursos Disponibles**

### **9.1. Humanos**

- Investigador principal. Jefa del Servicio de Dermatopatología del Hospital General de México “Dr. Eduardo Liceaga”
- Investigador asociado. Médico Residente de quinto año de Dermatopatología del Hospital General de México “Dr. Eduardo Liceaga”
- Técnico en Histopatología del Servicio de Dermatopatología del Hospital General de México “Dr. Eduardo Liceaga”

### **9.2. Materiales**

- Fuentes de inclusión de pacientes: base de datos del servicio de Dermatopatología del Hospital General de México “Dr. Eduardo Liceaga”
- Microscopio Axiophot-2 Karl Zeiss
- Computadora laptop MacBook Air
- Programa Excel de Microsoft Office y programa SPSS versión 23 de IBM

### **9.3. Financieros**

- Recursos existentes en el Hospital General de México “Dr. Eduardo Liceaga”,  
Servicio de Patología – Dermatopatología

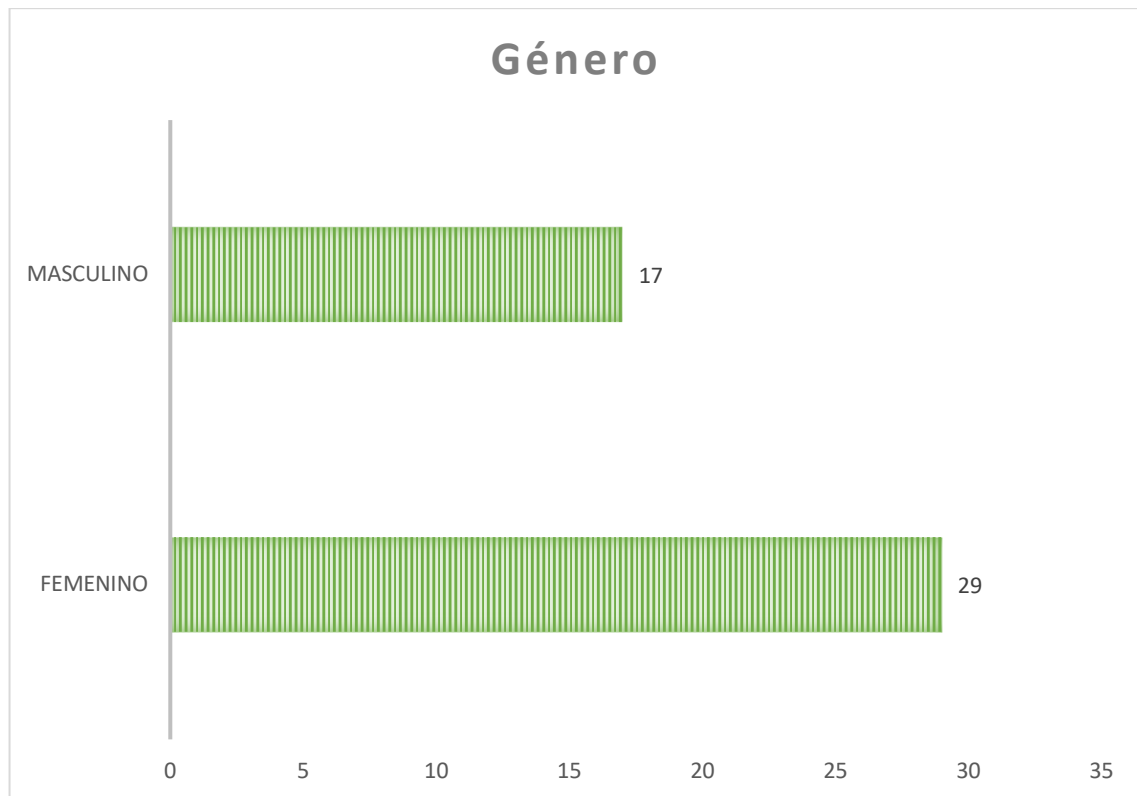
### **9.4. Recursos Necesarios**

Recursos existentes en el hospital, tales como expedientes clínicos con reportes de biopsias y laminillas de los pacientes con diagnóstico de dermatofibrosarcoma protuberans.

## 10. Resultados

En un periodo de 1976 a 2019 se encontraron 49 casos de dermatofibrosarcoma protuberans (DFSP) de los cuales se excluyeron 3 porque no se encontraban las laminillas ni bloques del espécimen, por lo que se analizar 46 biopsias con dicho diagnóstico.

Se encontraron los siguientes datos demográficos de los 46 pacientes estudiados:



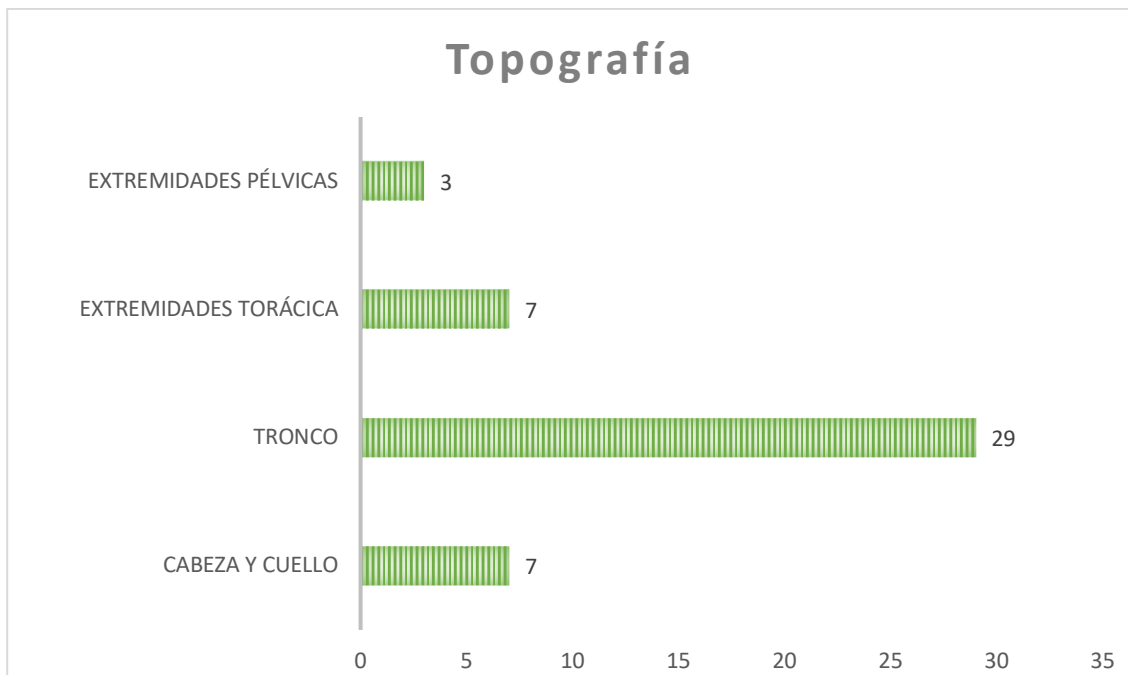
Gráfica 2. Relación de género en los casos encontrados

En cuanto a la edad de los pacientes y el tiempo de evolución se observan en la siguiente tabla:

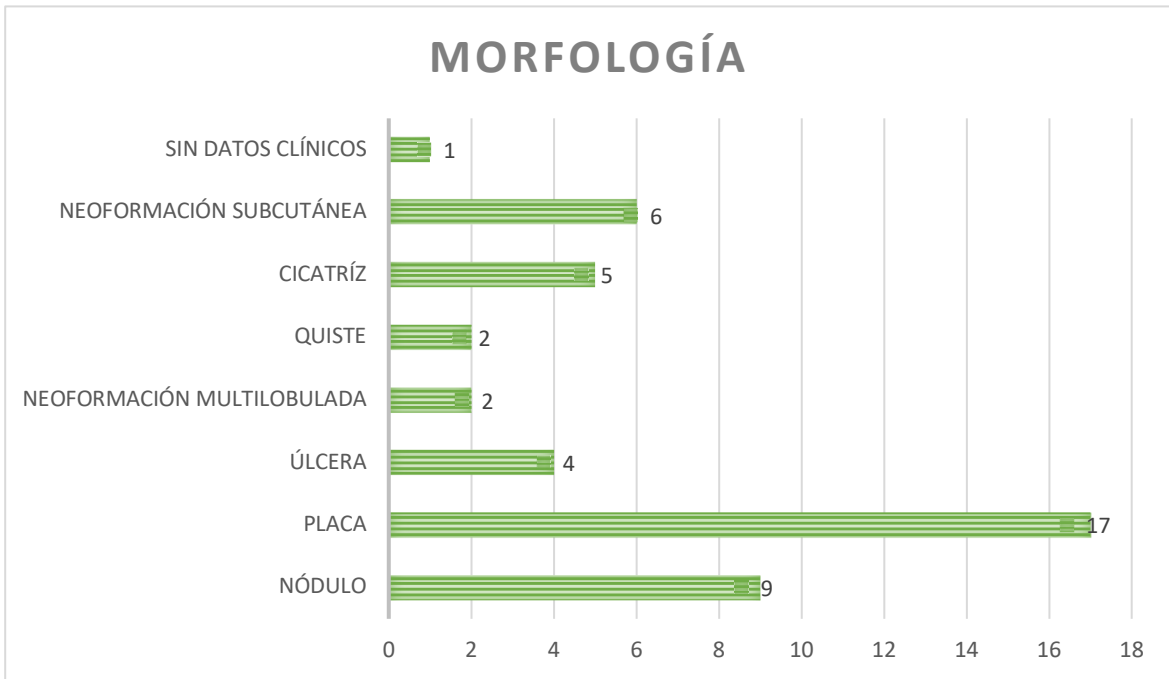
**Tabla 4. Edad y tiempo de evolución**

	<b>Media</b>	<b>Desviación estándar</b>	<b>Valor mínimo</b>	<b>Valor máximo</b>	<b>Rango</b>
<b>EDAD</b>	36.33	15.242	16	81	65
<b>TIEMPO DE EVOLUCIÓN (MESES)</b>	43.28	59.505	0	240	240

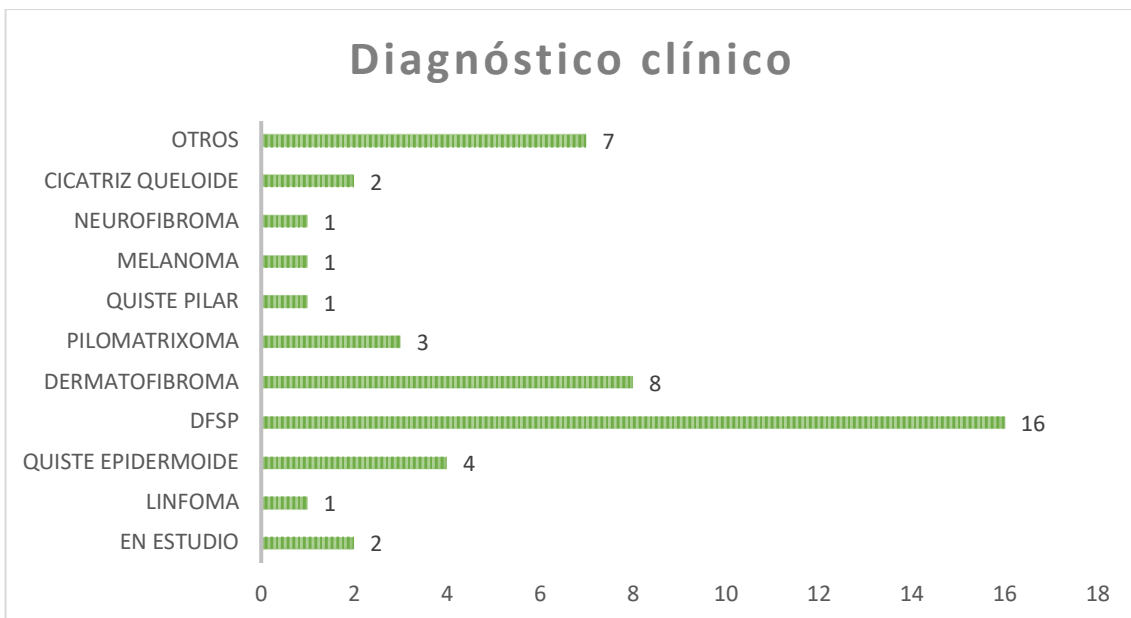
Las características clínicas se muestran a continuación:



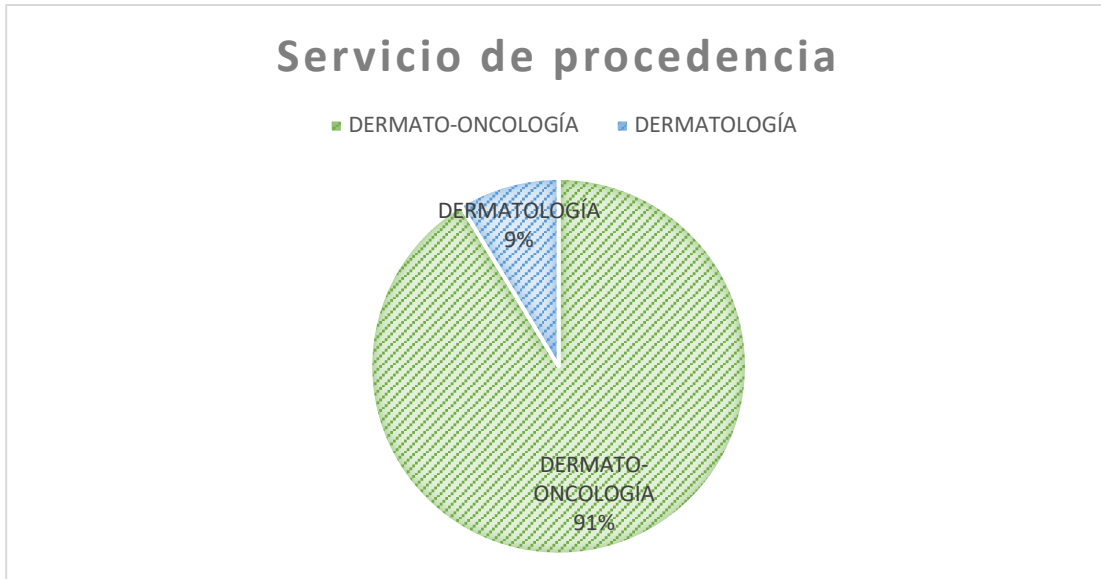
**Gráfica 3. Topografía**



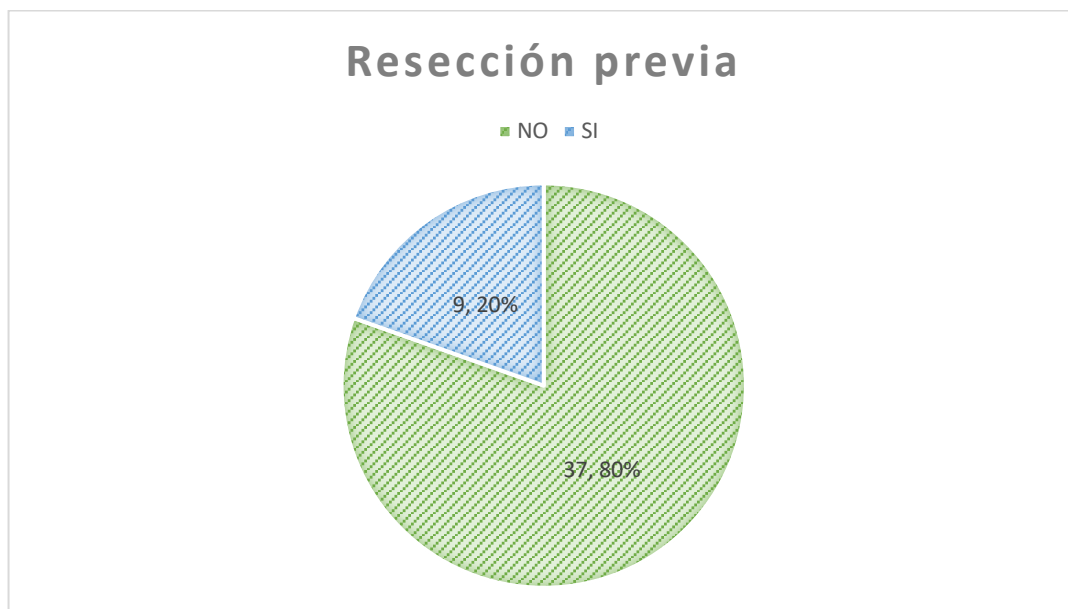
Gráfica 4. Morfología



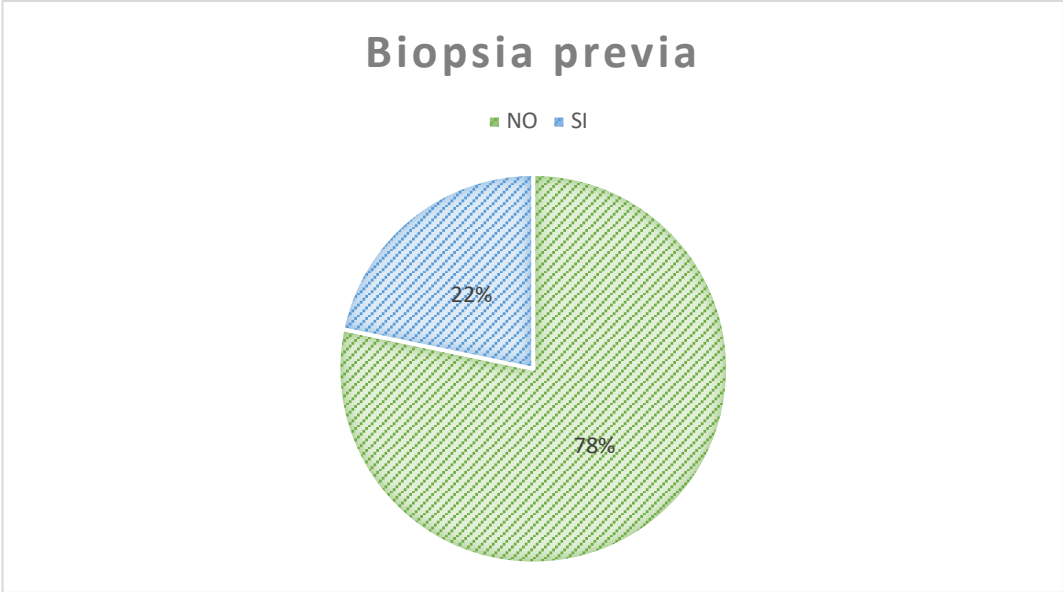
Gráfica 5. Diagnóstico clínico



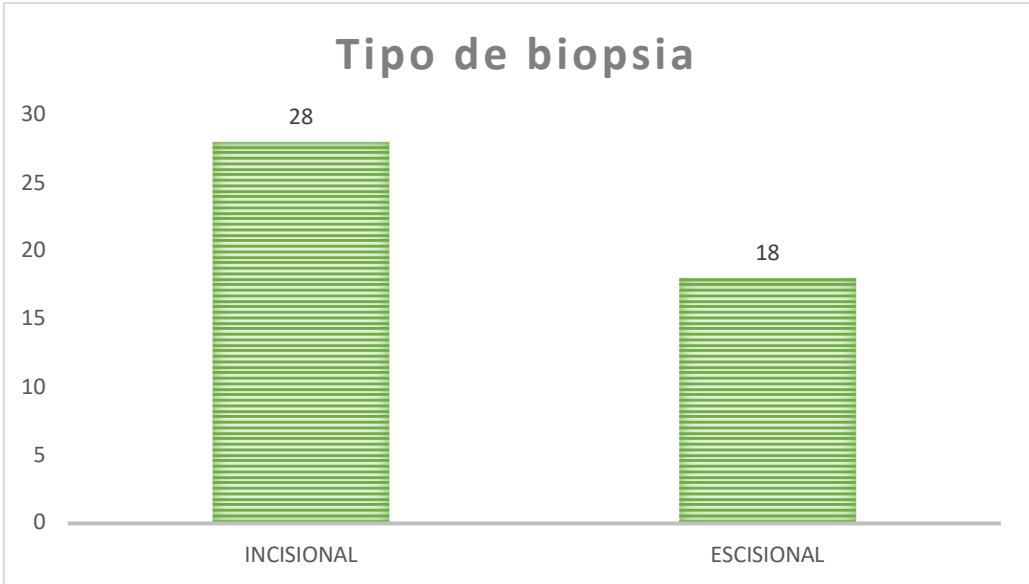
Gráfica 6. Servicio de procedencia de la biopsia



Gráfica 7. Relación sí el paciente presentaba resección previa de la tumoración



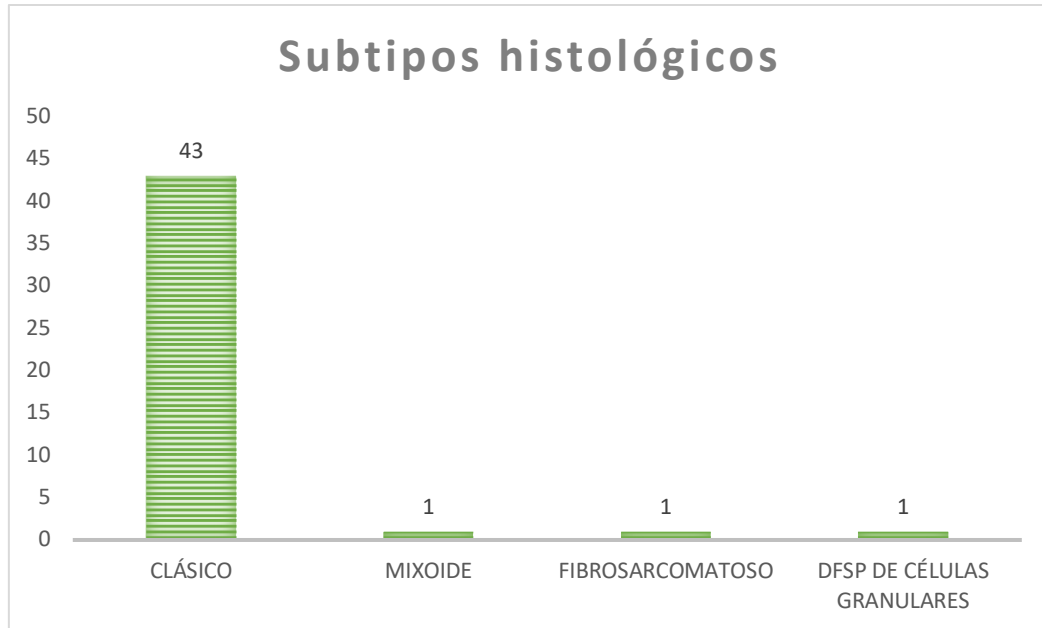
Gráfica 8. Casos de pacientes que tuvieron biopsias previas



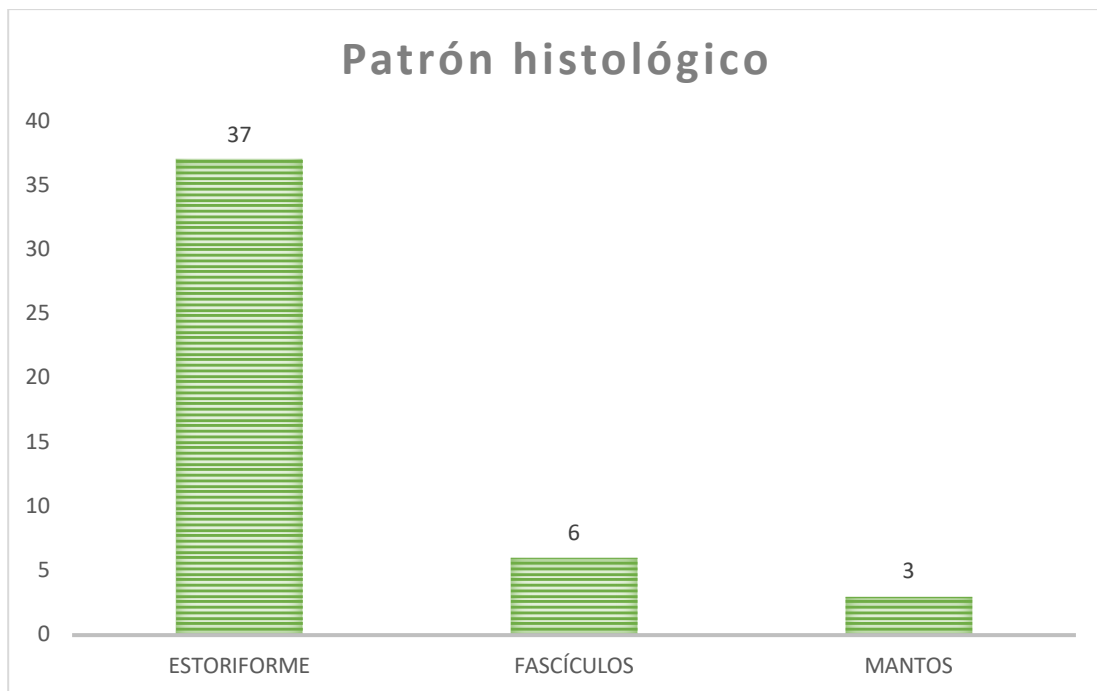
Gráfica 9. Tipo de biopsia



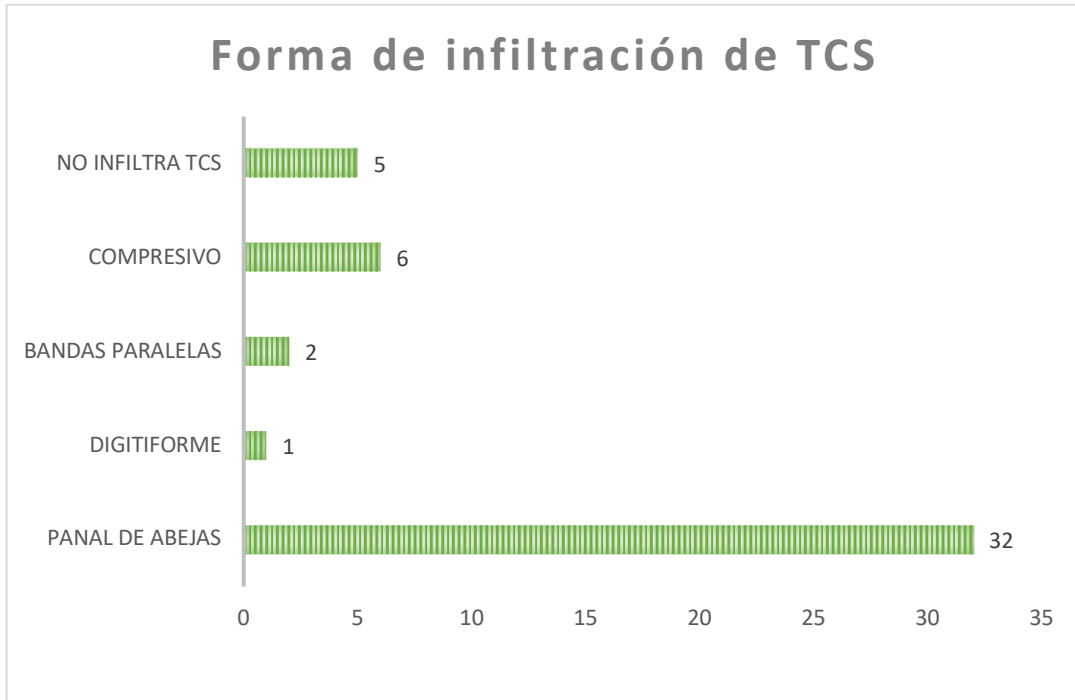
A continuación, se muestran los datos relacionados con la histopatología:



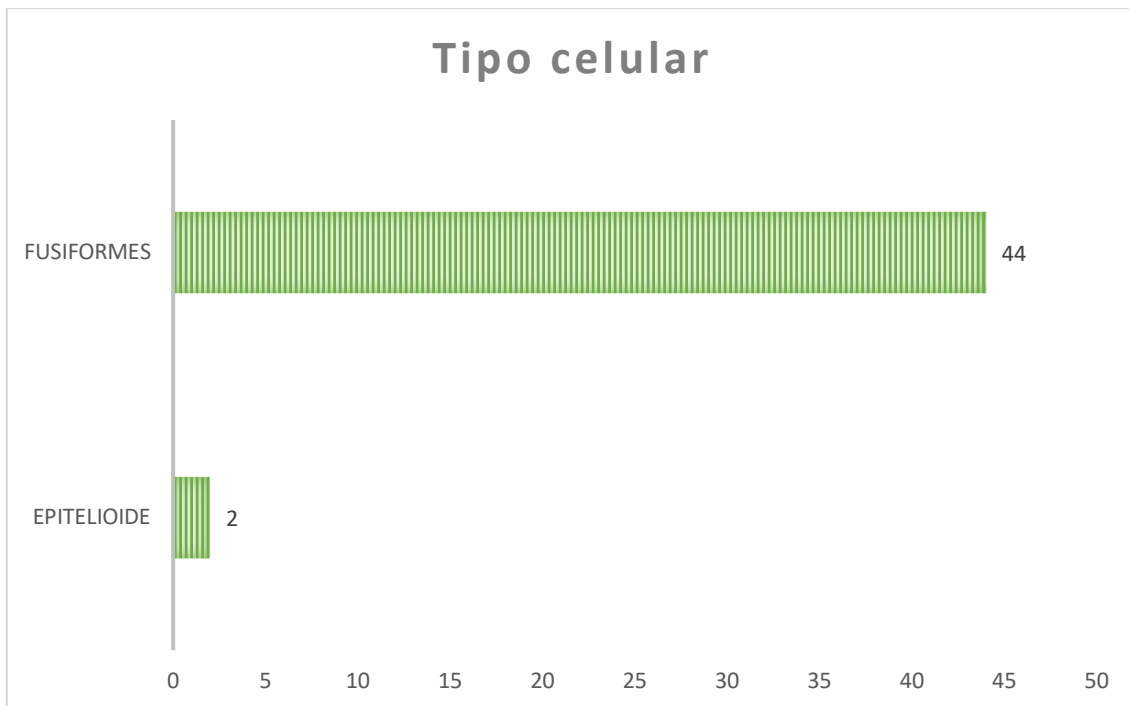
Gráfica 10. Subtipos histológicos de dermatofibrosarcoma protuberans



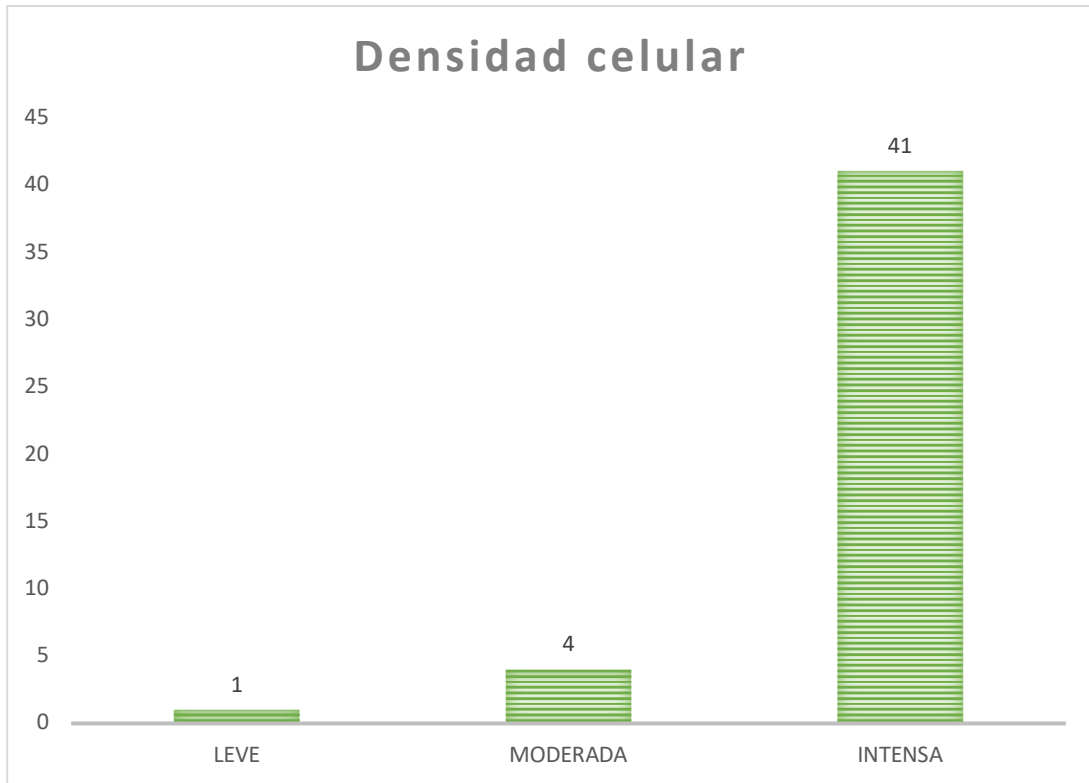
Gráfica 11. Patrones histológicos encontrados en el DFSP



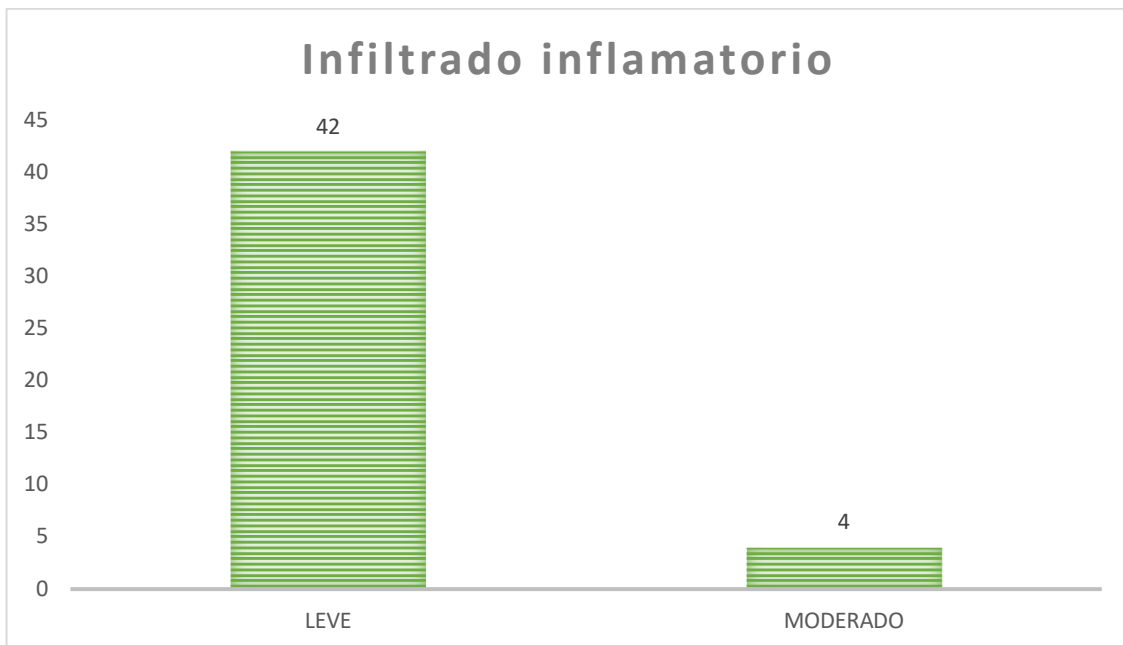
Gráfica 12. Forma de infiltración de tejido celular subcutáneo



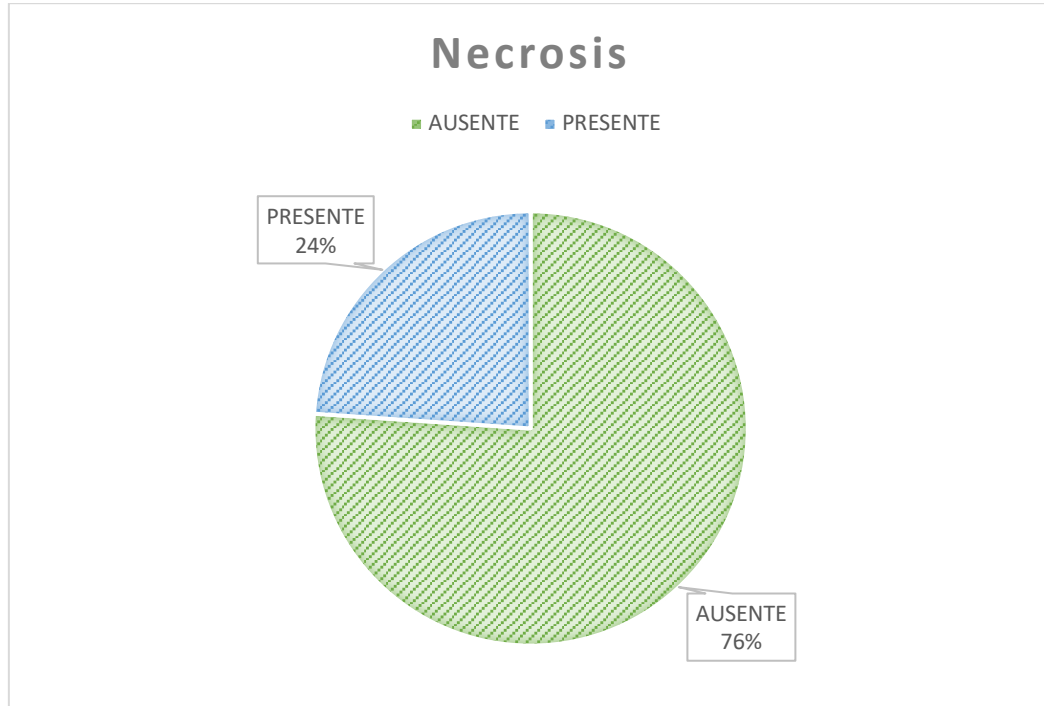
Gráfica 13. Tipo celular predominante



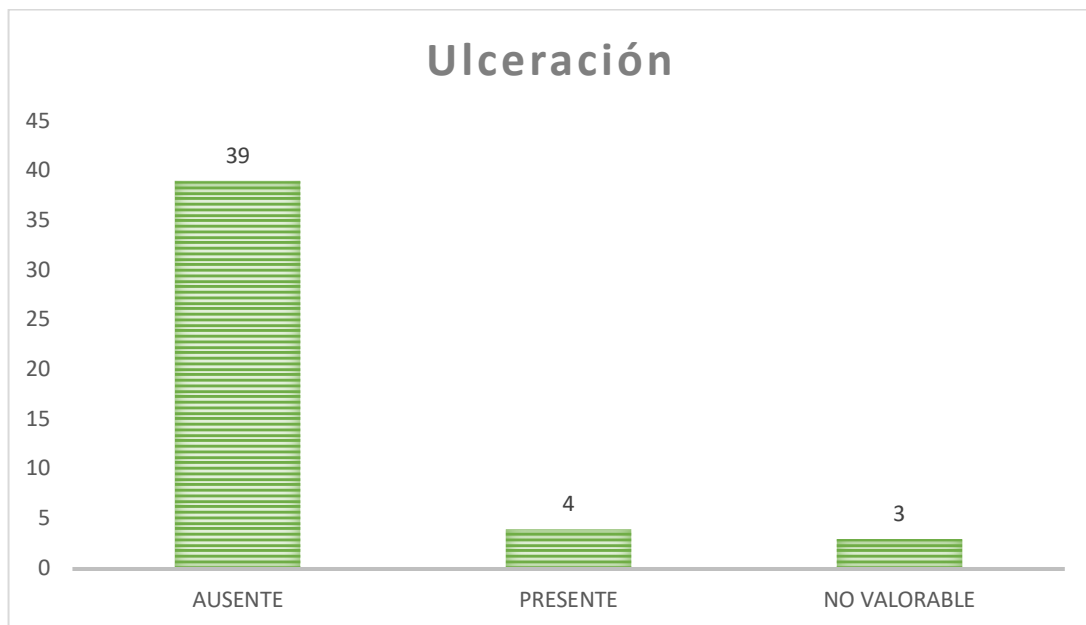
Gráfica 14. Densidad celular



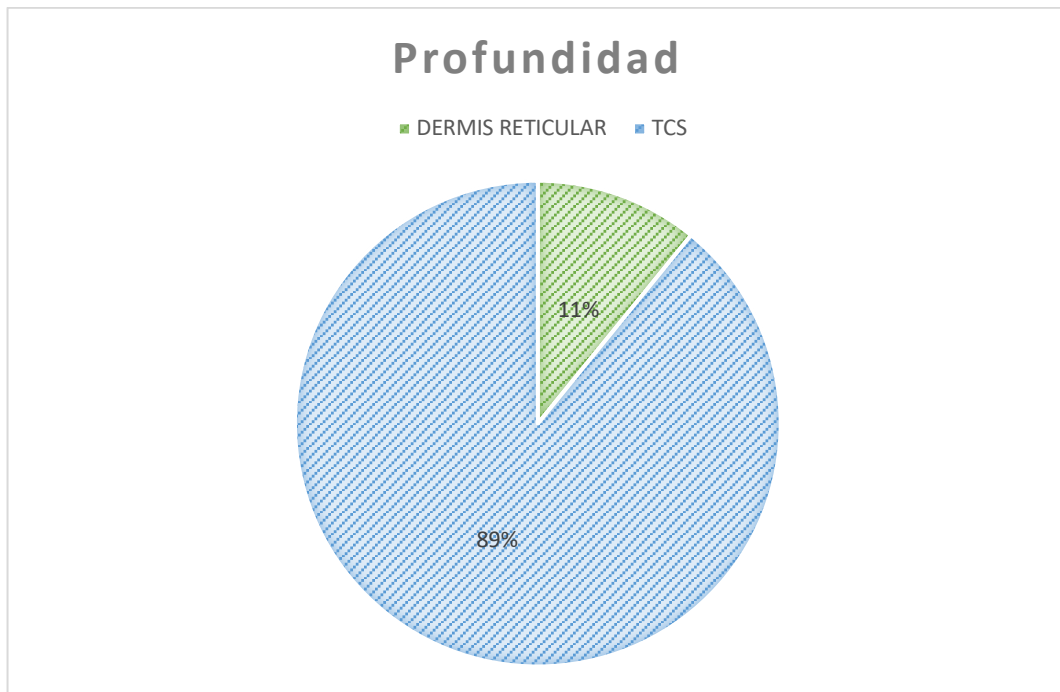
Gráfica 15. Intensidad del infiltrado inflamatorio



Gráfica 16. Presencia de necrosis



Gráfica 17. Presencia de ulceración



Gráfica 18. Nivel de profundidad del tumor observado en las biopsias

El número de mitosis máximas encontradas fue de 6, pero lo más frecuente fue encontrar entre 0 y 1 mitosis.

Los marcadores de inmunohistoquímica que se realizaron en 18 (39.1%) de los casos estudiados, de estos se hizo inmunomarcación con CD34 resultando positivos y Ki67 en 11 (23.9%) de los casos.

En la siguiente tabla se presentan las correlaciones más significativas en el estudio:

**Tabla 5. Coeficiente de correlación entre las variables estudiadas**

<b>Variables contrastadas</b>	<b>Coeficiente de correlación</b>	<b>p</b>
Mitosis/edad	.318•	.031
Género/tipo de biopsia	-.337••	.022
Diagnóstico clínico/topografía	.348	.018
Resección previa/biopsia previa	.670	.024
Subtipo histológico/edad	.352	.016
Patrón histológico/subtipo histológico	.576	.0001
Tipo celular/subtipo histológico	-.807	.0001
Tipo celular/patrón histológico	-.500	.0001
Celularidad/patrón histológico	-.520	.0001
Infiltrado inflamatorio/topografía	.391	.007
Infiltrado inflamatorio/tipo celular	-.331	.034
Necrosis/diagnóstico clínico	.319	.031
Profundidad/infiltrado TSC*	-.664	.0001
Profundidad/celularidad	.317	.032
CD34+/género	.309	.037
CD34+/topografía	-.296	.046
CD34+/ulceración	-.339	.021
CD34+/Ki67+	.738	.0001

\*Tejido celular subcutáneo

• *r* de Pearson

•• *Rho* de Spearman

## 11. Discusión

El dermatofibrosarcoma protuberans es un sarcoma de tejidos blandos con alto potencial de invasión y recurrente, sin embargo, es un tumor de crecimiento lento e indolente.<sup>2</sup> El cual representa menos del 0.1% de todos los cánceres y comprende el 1% de todos los sarcomas. A nivel cutáneo es el segundo sarcoma más frecuente después del sarcoma de Kaposi.

En México existen pocas descripciones de las características histopatológicas del DFSP, así como de la correlación clínica-patológica. En nuestro estudio encontramos que el DFSP es más frecuente en las mujeres, contrastando en otros estudios donde se ha encontrado que es mayor en hombres,<sup>74</sup> sin embargo, en un estudio de 2007 por Criscione y Weinstock<sup>13</sup> en EUA se encontró predominio de casos en mujeres. En otros estudios relacionados con tumores fibrohistiocitarios como el dermatofibroma se ha documentado en un estudio realizado en 2003 por Moreno LLM y Mercadillo PP, que los dermatofibroma atípicos representan un 18.71%, siendo este un de los principales diagnósticos diferenciales en nuestro medio.<sup>66</sup> La edad de presentación en nuestra población es muy amplia, encontrándose pacientes desde los 16 años, hasta los 85 años, con una edad media de presentación de 36 años, predominando este tumor en adultos jóvenes. El sitio de presentación de la tumoración más frecuente en nuestra población es el tronco, sin diferir de lo que se ha descrito en la literatura previamente, seguido de cabeza y cuello y extremidades superiores. El tiempo de evolución medio fue de 43.28 meses, estos pacientes presentaban biopsias previas en un 22% de los casos, lo que nos habla de la probable dificultad en el diagnóstico, así como resección previa en el 9.2% de los casos pudiendo indicar recurrencias.

En cuanto la presentación clínica la neoformación de aspecto placa fue la más frecuente, seguida de nódulos, y neoformaciones subcutáneas, y menos frecuente otro tipo como quistes, úlceras. Los diagnósticos clínicos presuntivos más frecuente fueron dermatofibrosarcoma protuberans en 34.7% de los casos, seguido de dermatofibroma en 17.4% de los casos y en tercer lugar quiste en 8.7% de los casos, en un estudio

realizado en Europa por *Monnier et al* los diagnósticos más frecuentes observados fue histiocitoma fibroso en 31.4% y quiste sebáceo en 27%, mientras que el diagnóstico primario de DFSP se encontró sólo el 4.5%.<sup>75</sup>

De los 46 casos estudiados, se encontraron 43 (93.5%) de los casos que correspondían al subtipo clásico, 1 (2.2%) fue mixoide, 1 (2.2%) fibrosarcomatoso y 1 (2.2%) de células granulares. En algunas series grandes se ha encontrado que el DFSP-FS que representa <1% de todos los DFSP,<sup>24</sup> en una revisión sistemática donde se estudiaron 1422 casos de DFSP se encontraron 225 casos de DFSP-FS<sup>37</sup> representando el 15% de estos tumores. El DFSP con cambios mixoide es una variedad poco frecuente, pocos casos han sido reportados en la literatura, el primer caso fue descrito por Frierson y Cooper en 1983, la patogénesis es poco clara, y la mayoría de los casos se presentaron como masas de crecimiento lento en cabeza y cuello<sup>75</sup>, nuestro caso se presentó en paciente femenino de 72 años, con localización en tronco, la paciente presentaba una resección previa del tumor, pero no contamos con los datos previos para conocer el tipo de cirugía que se le realizó o si se mandó a estudiar en la resección previa. La variante de células granulares es otra variante rara de DFSP, hay pocos casos reportados en la literatura, estos tipos de cambios se han descrito en varias neoplasias, la patogénesis de estos cambios es incierta, se cree que puede deberse a cambios ultraestructurales similares a los que ocurren en las células de Schwann, así como a acumulación secundaria de lisosomas, esta variedad tumoral no tiene significancia clínica en particular.<sup>77</sup>

Los patrones histológicos que predominaron fue el estoriforme y fascículos, siendo estos los más frecuentes encontrados en la literatura. La disposición de las células en fascículos cortos y entrelazados formando el patrón conocido como estoriforme es propio de las neoplasias fibrohistiocitarias y más específico propio del DFSP. Aunque es común encontrarlo, no es infrecuente encontrar combinación de los patrones entremezclados con fascículos y mantos.<sup>73</sup> Asimismo el patrón de infiltrar el TCS más característico es en patrón de panal de abeja, aunque también se han descrito otros patrones como bandas paralelas y formas digitiformes, en nuestro estudio el más frecuente fue en panal de abejas. En cuanto a la profundidad de invasión del tumor en nuestros casos es



encontró que se limitaban al tejido celular subcutáneo en (41) 89.1%, y 5 (10.9%) se localizaban en dermis reticular, dado que la mayoría de las cirugías en el servicio de dermatología son de DFSP pequeños y superficiales, no pudimos encontrar casos que infiltraran la fascia o estructuras más profundas como músculo y hueso, ya que estos casos son derivados al servicio de oncología quirúrgica para manejo y seguimiento. El número de mitosis en estos tumores es bajo, en nuestro estudio se encontraron una media de 1.3 mitosis en 5 campos de alto poder, lo que nos habla que se encuentra entre los rangos publicados en la literatura. En cuanto a la ulceración se encontró presente en 8.7% de los casos, y necrosis en 23.9%.

En cuanto a los marcadores de inmunohistoquímica se encontraron que sólo 18 (39.1%) de los casos se les realizó CD34, y 11 (23.9%) para Ki67 ya que en nuestro servicio se empezaron a realizar este tipo de marcadores en 2002.

Si bien, el análisis de las correlaciones no proporciona un fundamento de causa-efecto, permite aproximarse al comportamiento que presentan dos variables al contrastarse, manifestada a través de su correlación. En este sentido, en el estudio se comprobó que a mayor edad del paciente, independiente al género, hubo un mayor de mitosis en el estudio de histopatología ( $p = .031$ ).

Las mujeres fueron a las que se le realizaron más biopsias incisionales con una correlación de -3.37 y un valor de  $p=0.22$ . El diagnóstico clínico tuvo correlación con la topografía, con una  $p=0.018$  observando que en tronco se observó más el diagnóstico clínico de DFSP. Los subtipos histológicos encontrados tuvieron mayor correlación con la edad, encontrando que en pacientes de mayor edad se presentan subtipos histológicos menos frecuentes.

Entre el tipo celular existe una correlación con el subtipo histológico encontrando que las células epitelioides se correlacionan con los subtipos no clásicos con una  $p=0.0001$  y con el patrón histológico con una  $p=0.0001$ , así como una correlación entre la intensidad de la celularidad y el patrón histológico, encontrando una mejor celularidad en los

subtipos no clásicos como el del DFSP de células granulares y el DFSP mixoide con una  $p=0.0001$ .

Existe una correlación entre el infiltrado inflamatorio y la topografía con  $P=0.007$  con relación a que en las extremidades inferiores existe mayor infiltrado inflamatorio, en cuanto a la necrosis del tumor se mostró una correlación con el diagnóstico clínico con una  $p=0.031$ , en cuanto a la profundidad se encontró que existe una correlación entre la forma de infiltrar el tejido celular subcutáneo, relacionando que entre más profundidad del tumor existe más común una correlación asociada con el patrón de panal de abejas. En cuanto los marcadores de inmunohistoquímica el CD34 se encontró que existe diferencia estadísticamente significativa con el género, la topografía y ulceración con  $p=0.037$ ,  $p=0.046$ ,  $p=0.02$ .

## **12. Conclusiones**

Como conclusión de nuestro trabajo encontramos que el DFSP subtipo clásico es el más frecuente en nuestra población, así como el patrón estoriforme, así como la infiltración a tejido adiposo en patrón de panal de abeja. El patrón clásico presenta un patrón estoriforme clásico, así células fusiformes, la población más afectada son adultos de la 4ta década de la vida.

Es importante realizar inmunohistoquímica en estos tumores para diferenciarlo de otro tipo de sarcomas, destacando de este el CD34 y el Ki67 para valorar el índice de proliferación.

Las limitaciones de este trabajo serian que se trata de un estudio retrospectivo y descriptivo, por lo que seria factible realizarse un trabajo prospectivo para conocer el pronostico y el grado de recurrencia en estos pacientes, además se seria importante conocer los resultados de patología del servicio de cirugía oncológica para ampliar la muestra.

### 13. REFERENCIAS

1. Gloster HM Jr. Dermatofibrosarcoma protuberans. *J Am Acad Dermatol.* 1996;35(3 Pt 1):355-74; quiz 375-6.
2. Bendix-Hansen K, Myhre-Jensen O, Kaae S. Dermatofibrosarcoma protuberans. A clínico-pathological study of nineteen cases and review of world literature. *Scand J Plast Reconstr Surg.* 1983;17(3):247-52.
3. Sherwell S: Morphea. *Arch Dermatol* 1890; 8:72-73.
4. Taylor RW: Sarcomatous tumors resembling in some respects keloids. *Arch Dermatol.* 1890; 8:384-387.
5. Darier J, Ferrand M. Dermatofibromas progressifs et recidivants ou fibrosarcomes de la peau. *Ann Dermatol Syph* 1924; 5:545.
6. Hoffman E: Ueber das knollentribende fibrosarkam der haut (dermatofibrosarcoma protuberans). *Dermatol Z.* 1925;43:1-28.
7. Taylor HB, Helwig EB: Dermatofibrosarcoma protuberans. A study of 115 cases. *Cancer* 1962 15:717-725.
8. Altman DA, Nickoloff BJ, Fivenson DP: Differential expression of actor XIIIa and CD34 in cutaneous mesenchymal tumors. *J Cutan Pathol* 20:154-158, 1993.
9. Kreicher KL, Kurlander DE, Gittleman HR, Barnholtz-Sloan JS, Bordeaux JS. Incidence and survival of primary dermatofibrosarcoma protuberans in the United States. *Dermatol Surg.* 2016;42(Suppl 1):S24–31.
10. Valdivielso-Ramos M, Torrelo A, Campos M, Feito M, Gamos R, Rodriguez JL.. Pediatric dermatofibrosarcoma protuberans in Madrid, Spain: multi-institutional outcomes. *Pediatr Dermatol.* 2014;31(6):676–82.
11. Rouhani P, Fletcher CD, Devesa SS, Toro JR. Cutaneous soft tissue sarcoma incidence patterns in the U. S.: an analysis of 12,114 cases. *Cancer.* 2008;113(3):616–27.

12. Martin L, Combemale P, Dupin M, Chouvet B, Kanitakis J, Bouyssou-Gauthier ML: The atrophic variant of dermatofibrosarcoma protuberans in childhood: a report of six cases. *Br J Dermatol* 1998 139(4):719-25
13. Criscione VD, Weinstock MA: Descriptive epidemiology of dermatofibrosarcoma protuberans in the United States, 1973 to 2002. *J Am Acad Dermatol* 2007 56:968-973.
14. Gutierrez G, Ospina JE, Báez NE de, Escorcía EK De, Gutierrez R. Dermatofibrosarcoma Protuberans. *Int J Dermatol*. 1984;23(6):396-401.
15. Vásquez-Ramírez M, Valencia-Cedillo R, Alvarado-Cabrero I. Dermatofibrosarcoma Protuberans. Análisis clínico-patológico de 90 caso. *GAMO*. 2012;11(3):163-168.
16. Farman J. Ammori J, Zager J, Marzban S, et al. Dermatofibrosarcoma Protuberans: How Wide Should We Resect? *Ann Surg Oncol*. 2010 17:2112–2118.
17. Edelweiss M, Malpica A. Dermatofibrosarcoma protuberans of the vulva: a clinicopathologic and immunohistochemical study of 13 cases. *Am J Surg Pathol* 2010;34(3):393–400.
18. Laskin WB. Dermatofibrosarcoma protuberans. *CA Cancer J Clin* 1992;42(2):116–25.
19. Lambert WC, Abramovits W, Gonzalez-Sevra A, et al: Dermatofibrosarcoma non-protuberans: description and report of five cases of a morpheaform variant of dermatofibrosarcoma. *J Surg Oncol*. 1985 28(1):7-11.
20. Reha J, Katz SC. Dermatofibrosarcoma Protuberans. *Surg Clin North Am*. 2016;96(5):1031–46.
21. Barrera J, Acosta A, Trujillo L. Dermatofibrosarcoma protuberans *Rev Colomb Cancerol*. 2019; 23(3): 99-109
22. McLelland J, Chu T: Dermatofibrosarcoma protuberans arising in a BCG vaccination scar. *Arch Dermatol* 124:496-497, 1988
23. Nakamura I, Kariya Y, Okada E, Yasuda M, Matori S, Ishikawa O, et al. A novel chromosomal translocation associated with COL1A2 - PDGFB gene fusion in dermatofibrosarcoma protuberans: PDGF expression as a new diagnostic tool. *JAMA Dermatol*. 2015;151(12):1330.

24. Serra-Guillén C, Llombart B, Nagore E, et al. Histologic Features Associated with Deep Invasion in Dermatofibrosarcoma Protuberans. Estudio de los factores histológicos asociados a la infiltración en profundidad en el dermatofibrosarcoma protuberans. *Actas Dermosifiliogr.* 2016;107(5):414-420.
25. Singh R, Udager AM, Billings S. Fibrous, Fibrohistiocytic, and myofibroblastic tumors of intermediate malignancy. In: Billings S, Patel R, Buehler D. *Soft tissue tumors of the skin.* 1st ed. New York: Springer Science+Business Media; 175-195.
26. Llombart B, Serra C, Requena C, Alsina M, Morgado-Carrasco D et al. Sarcomas cutáneos: directrices para el diagnóstico y tratamiento. Dermatofibrosarcoma protuberans. *Actas Dermosifiliogr.* 2018;109(10):868-877
27. Llombart B, Serra-Guillen C, Monteagudo C, Lopez Guerrero JA, Sanmartin O. Dermatofibrosarcoma protuberans: A comprehensive review and update on diagnosis and management. *Semin Diagn Pathol.* 2013; 30(1):13-28.
28. Rytina ER, Ball RY: Transformation of recurrent dermatofibrosarcoma protuberans to its pigmented variant (Bednar tumour). *Histopathology* 1998 32:384-385.
29. Martin L, Combemale P, Dupin M, Chouvet B, Kanitakis J, Bouyssou-Gauthier ML: The atrophic variant of dermatofibrosarcoma protuberans in childhood: a report of six cases. *Br J Dermatol* 1998 139(4):719-25
30. 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* 2006; 45(1):59-62.
31. Llatjós R, Fernández-Figueras MT, Díaz-Cascajo C, et al: Palisading and verocay body-prominent dermatofibrosarcoma protuberans: a report of three cases. *Histopathology.* 2000;37(5):452-5.
32. 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* 2002; 26(7):932-7.
33. Banerjee SS, Harris M, Eyden BP, Hamid BN. Granular cell variant of dermatofibrosarcoma protuberans. *Histopathology.* 1990;17(4):375-8.

34. Mentzel T, Beham A, Katenkamp D, Dei Tos AP, Fletcher CD. Fibrosarcomatous ("high-grade") dermatofibrosarcoma protuberans: clinicopathologic and immunohistochemical study of a series of 41 cases with emphasis on prognostic significance. *Am J Surg Pathol.* 1998;22(5):576-87.
35. Connelly JH, Evans HL: Dermatofibrosarcoma protuberans. A clinicopathologic review with emphasis on fibrosarcomatous areas. *Am J Surg Pathol.* 1992;16(10):921-925, 1992
36. Liang CA, Jambusaria-Pahlajani A, Karia PS, Elenitsas R, Zhang PD, Schmults CD. A systematic review of outcome data for dermatofibrosarcoma protuberans with and without fibrosarcomatous change. *J Am Acad Dermatol.* 2014;71(4):781-6.
37. Erdem O, Wyatt AJ, Lin E, Wang X, Prieto VG. Dermatofibrosarcoma protuberans treated with wide local excision and followed at a cancer hospital: prognostic significance of clinicopathologic variables. *Am J Dermatopathol* 2012;34(1):24-34.
38. Abbott JJ, Oliveira AM, Nascimento AG. The prognostic significance of fibrosarcomatous transformation in dermatofibrosarcoma protuberans. *Am J Surg Pathol* 2006;30:436-43.
39. Takahira T, Oda Y, Tamiya S, et al: Microsatellite instability and p53 mutation associated with tumor progression in dermatofibrosarcoma protuberans. *Hum Pathol.* 2004;35(2):240-245.
40. Orlandi A, Bianchi L, Spagnoli LG. Myxoid dermatofibrosarcoma protuberans: morphological, ultrastructural and immunohistochemical features. *J Cutan Pathol.* 1998;25(7):386-93.
41. Calonje E, Fletcher CD. Myoid differentiation in dermatofibrosarcoma protuberans and its fibrosarcomatous variant: clinicopathologic analysis of 5 cases. *J Cutan Pathol.* 1996 Feb;23(1):30-6.
42. Dermatofibrosarcoma protuberans. NCCN Clinical practice Guidelines in oncology (NCCN) Version 1.2020-october 2.2019. versión online consultada el 20-10-2019 en: [https://www.nccn.org/professionals/physician\\_gls/PDF/dfsp.pdf](https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/PDF/dfsp.pdf)

43. Kahn HJ, Fekete E, From L: Tenascin differentiates dermatofibroma from dermatofibrosarcoma protuberans: comparison with CD34 and factor XIIIa. *Hum Pathol* 2001 Jan;32(1):50-6.
44. Smith EH, Lowe L, Harms PW, Fullen DR, Chan MP. Immunohistochemical evaluation of p16 expression in cutaneous histiocytic, fibrohistiocytic and undifferentiated lesions. *J Cutan Pathol*. 2016;43(8):671-678.
45. Fletcher CD, Theaker JM, Flanagan A, Krausz T. Pigmented dermatofibrosarcoma protuberans (Bednar tumour): melanocytic colonization or neuroectodermal differentiation? A clinicopathological and immunohistochemical study. *Histopathology* 1988;13:631-43.
46. Lisovsky M, Hoang MP, Dresser KA, Kapur P, Bhawan J, Mahalingam M. Apolipoprotein D in CD34-positive and CD34-negative cutaneous neoplasms: a useful marker in differentiating superficial acral fibromyxoma from dermatofibrosarcoma protuberans. *Mod Pathol* 2008;21:31-8.
47. West RB, Harvell J, Linn SC, Liu CL, Prapong W, Hernandez-Boussard T, et al. Apo D in soft tissue tumors: a novel marker for dermatofibrosarcoma protuberans. *Am J Surg Pathol* 2004;28:1063-9.
48. Bandarchi B, Ma L, Marginean C, Hafezi S, Zubovits J, Rasty G. D2-40, a novel immunohistochemical marker in differentiating dermatofibroma from dermatofibrosarcoma protuberans. *Mod Pathol* 2010;23:434-8.
49. Kreicher KL, Honda KS, Kurlander DE, Bordeaux JS. Hormone receptor expression in patients with dermatofibrosarcoma protuberans. *J Am Acad Dermatol*. 2016 ;75(6):1205-1209.
50. Sirvent N, Maire G, Pedeutour F. Genetics of dermatofibrosarcoma protuberans family of tumors: from ring chromosomes to tyrosine kinase inhibitor treatment. *Genes Chromosomes Cancer* 2003;37:1-19.
51. Pedeutour F, Simon MP, Minoletti F, et al. Translocation, t(17;22)(q22;q13), in dermatofibrosarcoma protuberans: a new tumor-associated chromosome rearrangement. *Cytogenet Cell Genet* 1996;72:171-174.






52. Dadone-Montaudié B, Alberti L, Duc A, et al. Alternative PDGFD rearrangements in dermatofibrosarcomas protuberans without PDGFB fusions. *Mod Pathol*. 2018;31(11):1683-1693.
53. Bridge JA, Neff JR, Sandberg AA. Cytogenetic analysis of dermatofibrosarcoma protuberans. *Cancer Genet Cytogenet* 1990;49:199–202.
54. Mandahl N, Heim S, Willen H, Rydholm A, Mitelman F. Supernumerary ring chromosome as the sole cytogenetic abnormality in a dermatofibrosarcoma protuberans. *Cancer Genet Cytogenet* 1990;49:273–275.
55. Pedeutour F, Simon MP, Minoletti F, Sozzi G, Pierotti MA, Hecht F, Turc-Carel C. Ring 22 chromosomes in dermatofibrosarcoma protuberans are low-level amplifiers of chromosomes 17 and 22 sequences. *Cancer Res* . 1995; 55:2400 –2403.
56. Pedeutour F, Lacour JP, Perrin C, Huffermann K, Simon MP, Ayraud N, Turc-Carel C. Another case of t(17;22)(q22;q13) in an infantile dermatofibrosarcoma protuberans. *Cancer Genet Cytogenet* 1996; 89:175–176.
57. Pedeutour F, Simon MP, Minoletti F, Barcelo G, Terrier-Lacombe MJ, Combemale P, Sozzi G, Ayraud N, Turc-Carel C. Translocation, t(17;22)(q22;q13), in dermatofibrosarcoma protuberans: a new tumor-associated chromosome rearrangement. *Cytogenet Cell Genet* 1996; 72:171–174.
58. Minoletti F, Miozzo M, Pedeutour F, Sard L, Pilotti S, Azzarelli A, Turc-Carel C, Pierotti MA, Sozzi G. Involvement of chromosomes 17 and 22 in dermatofibrosarcoma protuberans. *Genes Chromosomes Cancer* 1995; 13:62– 65.
59. Dobin SM, Diaz JA, Silva MT, Truss LM, Donner LR. Translocation (17;22)(q22;q13) in a case of subcutaneous dermatofibrosarcoma protuberans in an adult. *Cancer Genet Cytogenet* 1999;109:86–87.
60. Sirvent N, Maire G, Pedeutour F. Genetics of dermatofibrosarcoma protuberans family of tumors: from ring chromosomes to tyrosine kinase inhibitor treatment. *Genes Chromosomes Cancer*. 2003;37(1):1-19.
61. Heldin CH, Eriksson U, Östman A. New members of the platelet-derived growth factor family of mitogens. *Arch Biochem Biophys*. 2002;398(2):284-290.

62. Dalglish R. The human type I collagen mutation database. *Nucleic Acids Res.* 1997;25(1):181-187.
63. Simon MP, Navarro M, Roux D, Pouysségur J. Structural and functional analysis of a chimeric protein COL1A1-PDGFB generated by the translocation t(17;22)(q22;q13.1) in Dermatofibrosarcoma protuberans (DP). *Oncogene.* 2001;20(23):2965-2975.
64. Andrae J, Gallini R, Betsholtz C. Role of platelet-derived growth factors in physiology and medicine. *Genes Dev* 2008;22:1276–312.
65. Thway K, Noujaim J, Jones RL, Fisher C. Dermatofibrosarcoma protuberans: pathology, genetics, and potential therapeutic strategies. *Ann Diagn Pathol.* 2016;25:64-71.
66. Moreno LLM, Mercadillo PP. Dermatofibroma. Análisis clínico-patológico de 10 años en el servicio de dermatopatología del Hospital General de México. *Med Cutan Iber Lat Am.* 2003;31(6):367-372.
67. Goldblum JR, Folpe A, Weiss S. Fibrohistiocytic Tumors of Intermediate Malignancy In: Goldblum, John R., MD; Folpe, Andrew L., MD; Weiss, Sharon W. Enzinger and Weiss's Soft Tissue Tumors. 2020. Philadelphia, PA Elsevier Inc. Pag: 424-451
68. Labropoulos SV, Fletcher JA, Oliveira AM, Papadopoulos S, Razis ED. Sustained complete remission of metastatic dermatofibrosarcoma protuberans with imatinib mesylate. *Anticancer Drugs.* 2005;16(4):461-466.
69. Han A, Chen EH, Niedt G, Sherman W, Ratner D. Neoadjuvant imatinib therapy for dermatofibrosarcoma protuberans. *Arch Dermatol.* 2009;145(7):792-796.
70. Rutkowski P, Van Glabbeke M, Rankin CJ, et al. Imatinib mesylate in advanced dermatofibrosarcoma protuberans: pooled analysis of two phase II clinical trials. *J Clin Oncol.* 2010;28(10):1772-1779.
71. Williams N, Morris CG, Kirwan JM, Dagan R, Mendenhall WM. Radiotherapy for dermatofibrosarcoma protuberans. *Am J Clin Oncol.* 2014 Oct;37(5):430-2.

72. Castle KO, Guadagnolo BA, Tsai CJ, Feig BW, Zagars GK. Dermatofibrosarcoma protuberans: long-term outcomes of 53 patients treated with conservative surgery and radiation therapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2013 1;86(3):585-90.
73. Sanmartin O, Llombart B, Lopez-Guerrero JA, Serra C, Requena C, Guillen C. Dermatofibrosarcoma protuberans. *Actas Dermo-sifiliogr.* 2007;98:77-87.14
74. Pack GT, Tabah EJ. Dermato-fibrosarcoma protuberans. A report of 39 cases. *AMA Arch Surg.* 1951;62(3):391-411.
75. Monnier D, Vidal C, Martin L, et al. Dermatofibrosarcoma protuberans: a population-based cancer registry descriptive study of 66 consecutive cases diagnosed between 1982 and 2002. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2006;20(10):1237-1242
76. Hong YJ, Choi YW, Myung KB, Choi HY. A case of myxoid dermatofibrosarcoma protuberans. *Ann Dermatol.* 2011;23(3):379-381.
77. Banerjee SS, Harris M, Eyden BP, Hamid BN. Granular cell variant of dermatofibrosarcoma protuberans. *Histopathology.* 1990;17(4):375-378.

## 14. ANEXOS.

### Aprobación del proyecto de investigación

 <b>SALUD</b>	 <b>HOSPITAL GENERAL DE MÉXICO</b>	<b>Comité de Evaluación de Protocolos de Investigación de Médicos Residentes</b>	 <b>HOSPITAL GENERAL DE MÉXICO</b>
--	---	--	---

Of. No. DECS/JPO-199-2020  
Ciudad de México a 27 de febrero del 2020

**Dra. Dalia Ibarra Morales**  
Servicio de Anatomía Patológica  
**PRESENTE**

Hacemos de su conocimiento que con esta fecha el Comité de Evaluación de Protocolos de Investigación de Médicos Residentes dictaminó la última versión de su Protocolo Titulado: **Título anterior: Dermatofibrosarcoma protuberans: correlación de las características clínico, histológicas e inmunohistoquímica. Revisión de 30 años. Título actual: Dermatofibrosarcoma protuberans: correlación de las características clínico-patológicas. Revisión de 30 años.**, 210 como:

**APROBADO (con cambios sugeridos)**

En caso de que su protocolo tenga el dictamen de aprobado cuenta con el siguiente número de registro:

**DECS/JPO-CT-199-2020**


En el caso de que su protocolo tenga dictamen de **CONDICIONADO A CORRECCIONES**, éste **NO** cuenta con número de registro y debe realizar las correcciones que se enlistan en los puntos que integran la tabla adjunta a este documento para su consideración y en su caso, aprobación definitiva y asignación de número de registro. Si su protocolo tiene dictamen de **RECHAZADO**, este ya no podrá ser evaluado por este comité y no se le asignará ningún número de registro.

Deberá entregar la respuesta a las **CORRECCIONES** en un tiempo de 15 a 30 días vía correo electrónico y de forma impresa, a partir de la fecha de este oficio. Cabe mencionar que de no entregarlo como se indica, no será revisado por el **Comité de Evaluación de Protocolos de Investigación de Médicos Residentes** y su protocolo será cancelado.



Si su protocolo tiene dictamen de **APROBADO**, haga caso omiso de las indicaciones anteriores, ya que el mismo cuenta con número de registro. Así mismo deberá entregar por escrito el avance del protocolo cada **3 meses** a partir de la fecha en que fue aprobado y hasta obtener resultado de acuerdo a lo establecido en la Norma Oficial Mexicana NOM-012-SSA3-2012, de la Secretaría de Salud. **De no presentar los avances o resultados del proyecto, la Dirección de Educación y Capacitación en Salud se reserva el derecho de cancelar el registro del protocolo hasta la entrega de los mismos**

Sin más por el momento, le envío un cordial saludo.

**ATENTAMENTE**

  
**Dra. Rocío Natalia Gómez López**  
Jefa de Posgrado  
Presidenta del Comité

Ccp.- Acuse  
ccgr

 <b>DIRECCIÓN DE EDUCACIÓN Y CAPACITACIÓN EN SALUD</b> <a href="http://www.dgpc.salud.gob.mx">www.dgpc.salud.gob.mx</a>	En Balboa 148 Colonia Doctores Ciudad de México 06720	T +52 (55) 5004 0721 Con +52 (55) 2760 2000	 <b>2020</b> LEONORA VUCABIO
---	---	--	---

## Anexos 2

### Hoja de recolección de datos

Proyecto de Investigación. "Dermatofibrosarcoma protuberans: características clínico-patológicas, experiencia de 30 años"

Investigadores:

Dra. Patricia Mercadillo Pérez, Investigador asociado.

Dra. Dalia Ibarra Morales, Investigador asociado.

### Hoja de recolección de datos.

ECU \_\_\_\_\_ FOLIO: \_\_\_\_\_

Número de biopsia: \_\_\_\_\_

Sexo: \_\_\_\_\_ Edad: \_\_\_\_\_ Tiempo de evolución: \_\_\_\_\_

Diagnostico clínico: \_\_\_\_\_

Tiempo de evolución: \_\_\_\_\_

Resección previa: Si ( ) No ( ) Desconocido ( )

Topografía

Cabeza ( ) Cuello ( ) Extremidades superiores ( )

Tronco ( ) Extremidades inferiores ( )

Tamaño: \_\_\_\_\_

Tipo de muestra: Incisional ( ) Extirpación ( )

Características histopatológicas

Subtipo histológico:

Clásico ( ) Mixoide ( ) Mioide ( ) Atrófico ( ) Fibrosarcomatoso ( )

DFSP de cel granulares ( ) Pigmentado ( )

Patrón histológico: Estoriforme ( ) fascículos ( ) mantos ( )

Mitosis/10 campos de alto poder \_\_\_\_\_

Infiltrado inflamatorio: Linfocitos ( ) histiocitos ( ) Neutrófilos ( )

Leve ( ) Moderado ( ) denso ( )

Necrosis: Presente ( ) Ausente ( )

Ulceración: Presente ( ) Ausente ( )

Profundidad: Dermis reticular ( ) TCS ( ) Músculo ( ) Fascia ( )

Marcador de IHQ

CD34 Positivo ( ) No se realizó \_\_\_\_\_

Ki67 Positivo ( ) No se realizó \_\_\_\_\_

## 15. FIGURAS



Figura 2. En piel cabelluda se observa neoformación con aspecto de placa y cicatriz en piel cabelluda.



Figura 3. Acercamiento de dermatofibrosarcoma protuberans, se observa aspecto cicatrizal con atrofia y zonas alopécicas.





Figura 4. Acercamiento de dermatofibrosarcoma protuberans donde se observan zonas de atrofia, cicatriz y costras sanguíneas.

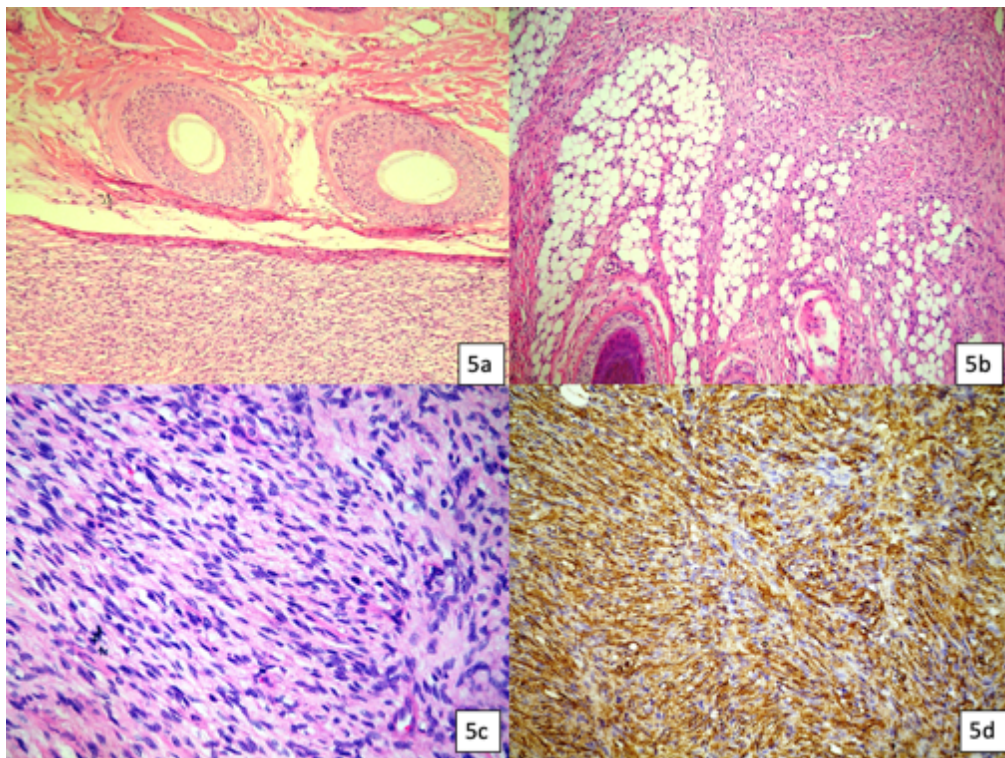


Figura 5. A) se observa neoformación formada por células fusiformes en piel pilosa. b) patrón en panal de abejas. C) células fusiformes formando fascículos y patrón estoriforme. D) CD34 positivo en células neoplásicas.



Figura 6. Neoformación localizada en abdomen de aspecto multinodulado y cicatrizal, queiloide, con zonas de retracción.



Figura 7. Abordaje quirúrgico de dermatofibrosarcoma protuberans en abdomen, se observa márgenes amplios.



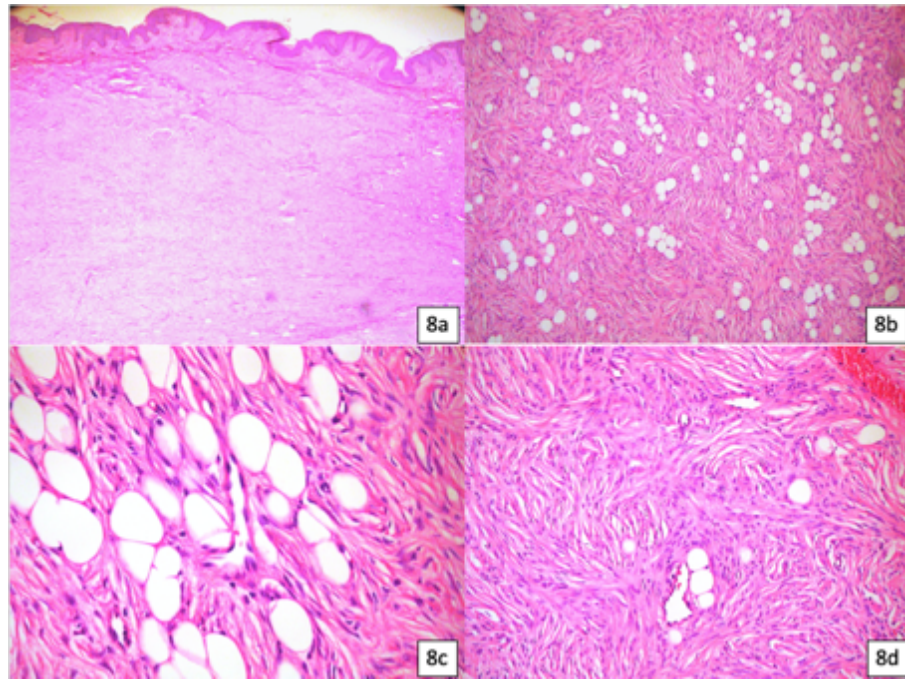


Figura 8. Dermatofibrosarcoma protuberans clásico. a) Se observa proliferación desde la dermis superficial hasta donde corta la biopsia, vista panorámica (10x). b y c) células fusiformes que infiltran el tejido adiposo en patrón en panal de abejas (20x, 40x). d) patrón estoriforme.

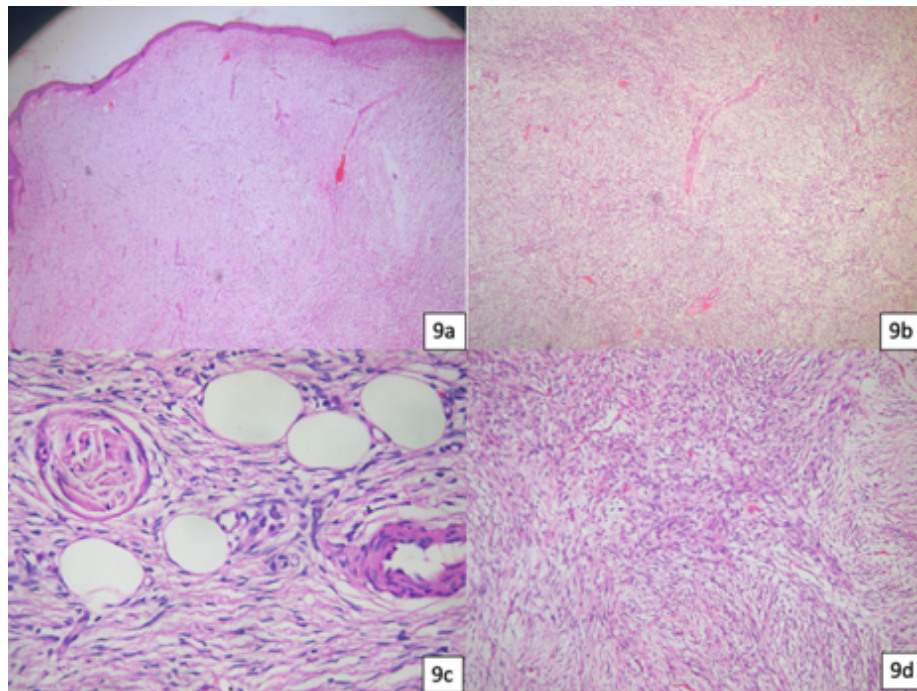


Figura 9. Dermatofibrosarcoma protuberans mixoide. a. Vista panorámica en la cual se observa proliferación de células fusiforme y abundante material mixoide. b. se observan células fusiformes con abundante material mixoide. c) presencia de invasión al tejido adiposo en patrón de panal de abeja. d) patrón estoriforme.

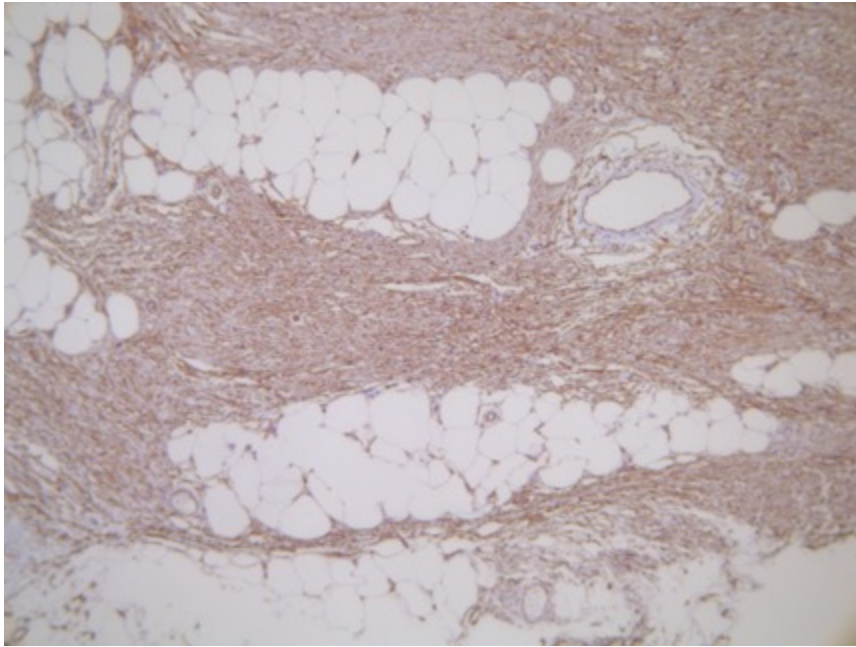


Figura 10. Dermatofibrosarcoma protuberans mixoide. Tinción de inmunohistoquímica CD34 positivo

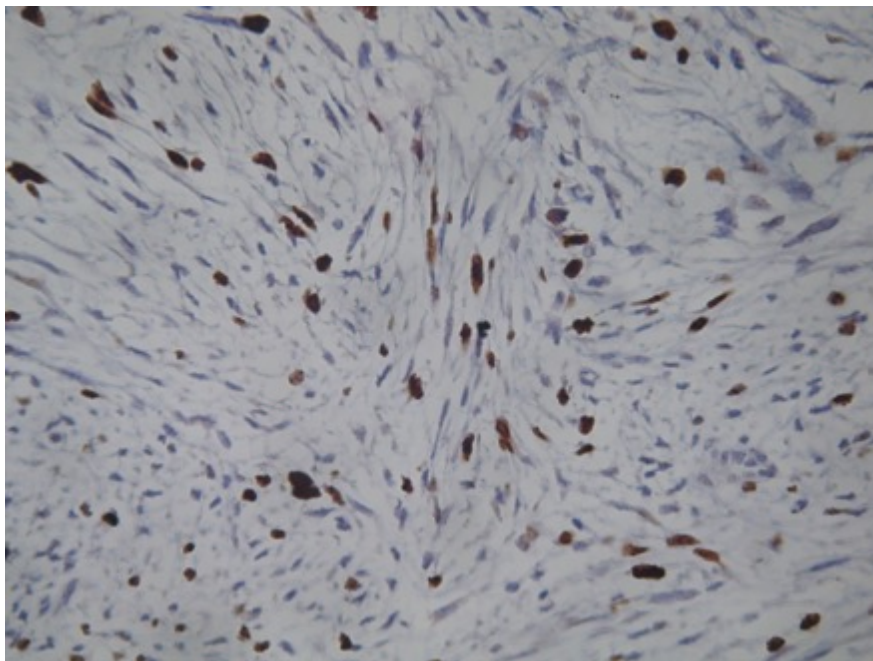


Figura 11. Dermatofibrosarcoma protuberans mixoide con tinción de inmunohistoquímica para Ki67 <5%.



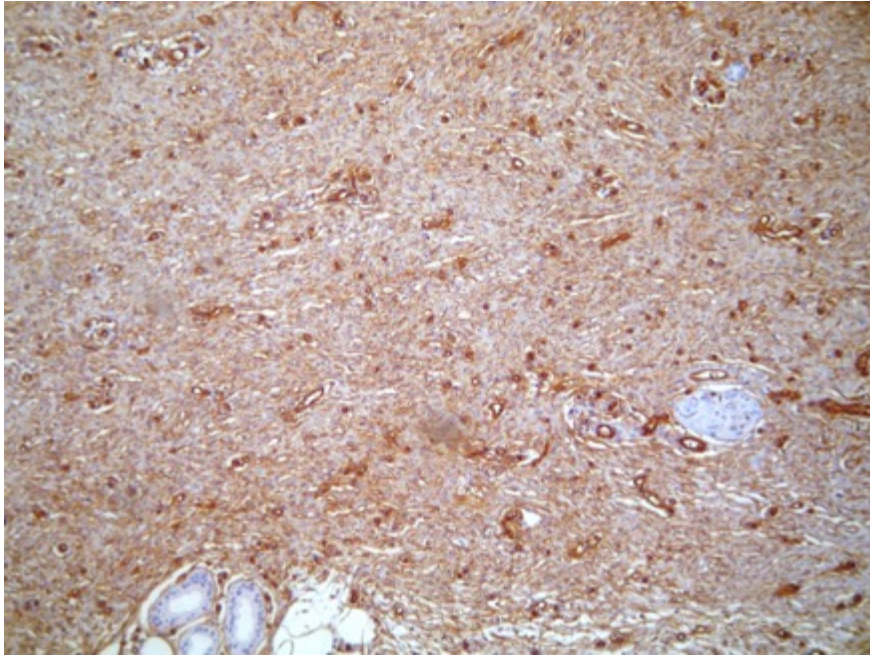


Figura 12. Dermatofibrosarcoma protuberans clásico. Tinción de inmunohistoquímica para CD34. Se observa inmunorreactividad en las células tumorales.

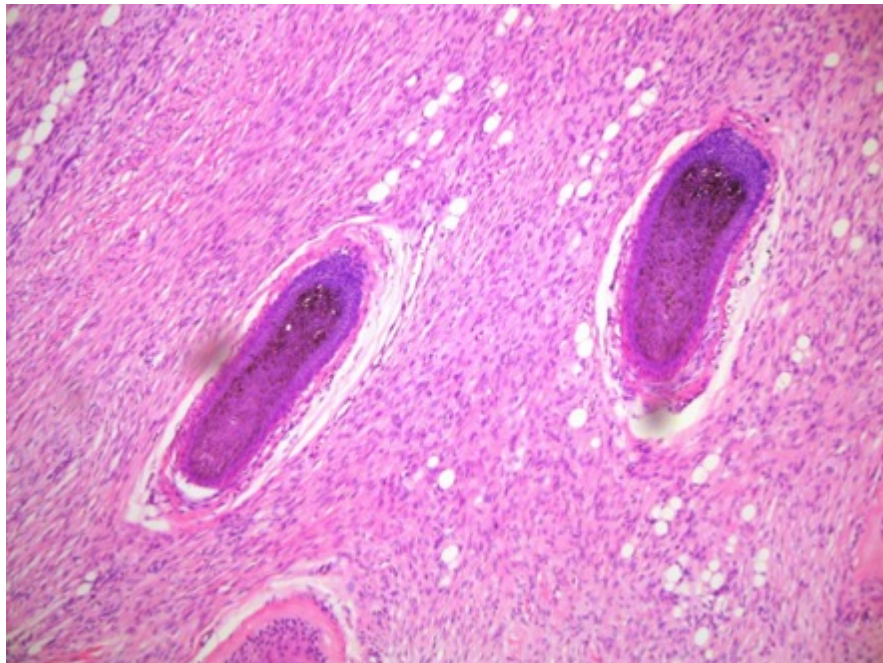


Figura 13. Dermatofibrosarcoma protuberans clásico en piel cabelluda. El cual presenta invasión perifolicular.

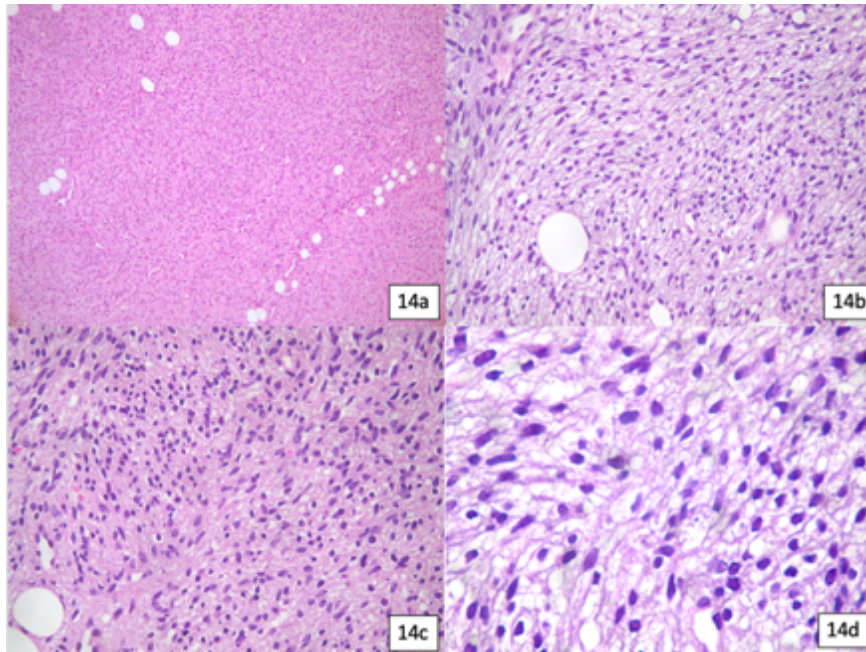


Figura 14. Dermatofibrosarcoma protuberans de células granulares. a) se observa proliferación que se dispone en mantos. b,c,d) células fusiformes con citoplasma granular algunas dispuestas en patrón estoriforme.

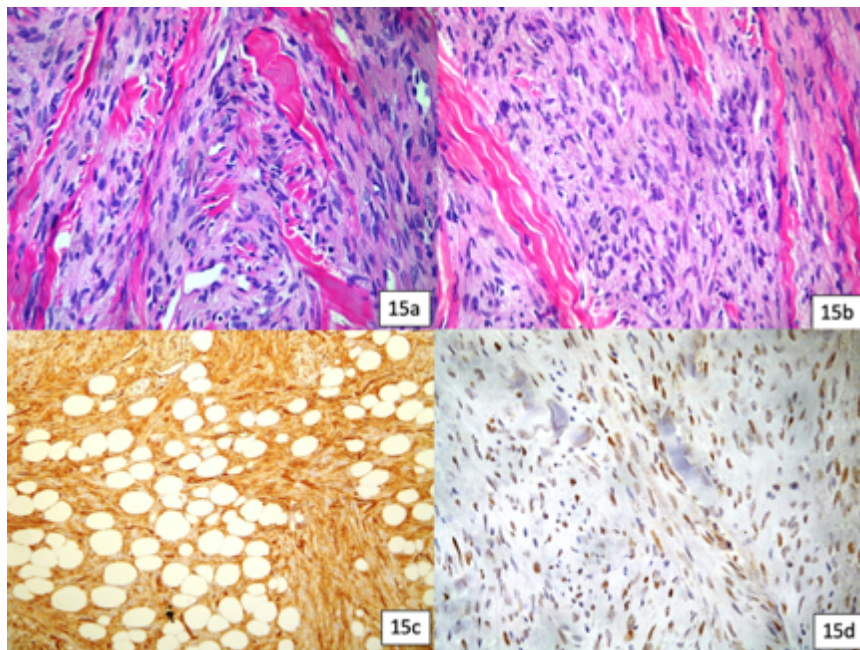


Figura 15. Dermatofibrosarcoma protuberans fibrosarcomatoso. a, b) se puede observar la disposición de los fascículos en patrón de espinas de pescado. c) Inmunorreactividad para CD34, d) Patrón nuclear de Ki65.





Figura 16. Dermatofibrosarcoma protuberans en tronco, tercio superior. Obsérvese neoformación nodular, ulcerada y con aspecto queloideo.



Figura 17. Dermatitis localizada a piel cabelluda. Constituida por neoformación de aspecto nodular, cicatricial con zonas alopécicas.