



FACULDADE DE MEDICINA DA UNIVERSIDADE DE COIMBRA

**TRABALHO FINAL DO 6º ANO MÉDICO COM VISTA À ATRIBUIÇÃO DO
GRAU DE MESTRE NO ÂMBITO DO CICLO DE ESTUDOS DE MESTRADO
INTEGRADO EM MEDICINA**

ANA SOFIA SOUSA MARTINS

***CITOGENÉTICA DO DERMATOFIBROSSARCOMA
PROTUBERANS E SUAS IMPLICAÇÕES CLÍNICAS***

ARTIGO DE REVISÃO

ÁREA CIENTÍFICA DE DERMATOLOGIA

**TRABALHO REALIZADO SOB A ORIENTAÇÃO DE:
DOUTOR RICARDO VIEIRA**

FEVEREIRO/2012

FACULDADE DE MEDICINA DA UNIVERSIDADE DE COIMBRA

CITOGÉNÉTICA DO
DERMATOFIBROSSARCOMA PROTUBERANS
E SUAS IMPLICAÇÕES CLÍNICAS

- Ana Sofia Sousa Martins
- Mestrado Integrado em Medicina – 6º ano
- Faculdade de Medicina da Universidade de Coimbra
- Morada: Rua Camilo Castelo Branco, L 16, Viso Sul, Ranhados 3500-393 Visu
- E-mail: sofiamartins.87@gmail.com

FEVEREIRO/2012

Agradeço ao Dr. Ricardo Vieira, assistente de Dermatologia do Serviço de Dermatologia dos Centro Hospitalar e Universitário de Coimbra (CHUC), pela disponibilidade e orientação. A sua ajuda foi fundamental para a realização deste trabalho.

À minha família e amigos, pelo apoio e carinho.

ÍNDICE

RESUMO	2
PALAVRAS-CHAVE	3
ABSTRACT	4
KEYWORDS	5
INTRODUÇÃO	6
EPIDEMIOLOGIA	9
APRESENTAÇÃO CLÍNICA	10
HISTOPATOLOGIA	13
HISTOLOGIA	13
IMUNOHISTOQUÍMICA	15
VARIANTES HISTOLÓGICAS	16
CARACTERIZAÇÃO MOLECULAR	18
DIAGNÓSTICO E ESTADIAMENTO	21
ABORDAGEM TERAPÊUTICA	23
RESSECÇÃO CIRÚRGICA COM MARGENS ALARGADAS	24
CIRURGIA MICROGRÁFICA DE MOHS	29
RADIOTERAPIA	35
INIBIDOR DE RECEPTORES TIROSINA CINASE: IMATINIB	36
SEGUIMENTO E PROGNÓSTICO	42
CONCLUSÃO	45
BIBLIOGRAFIA	48

RESUMO

O dermatofibrossarcoma protuberans (DFSP) é um tumor cutâneo relativamente raro que apresenta um padrão de crescimento lento e localmente agressivo. Exibe caracteristicamente um baixo potencial metastático (inferior a 5%) mas elevada probabilidade de recorrência local, devido à sua capacidade de invasão dos tecidos através de finas projecções digitiformes, estendendo-se para além das margens clínicas do tumor.

O seu tratamento é cirúrgico e tem como objectivo a obtenção de margens de ressecção negativas, já que este é o factor que mais contribui para o controlo local da doença. A cirurgia de excisão com margem cirúrgicas alargadas (geralmente superiores a 3 cm) é o procedimento mais utilizado. A cirurgia micrográfica de Mohs tem como principal vantagem a obtenção de taxas de recorrência muito reduzidas. A taxa de cura deste tumor é elevada.

Em mais de 90% dos doentes com este tumor é encontrada uma alteração citogenética que envolve os genes do colagénio tipo I alfa 1 (COL1A1) do cromossoma 17 e o factor de crescimento derivado de plaquetas do tipo beta (PDGFB) do cromossoma 22. Deste rearranjo cromossómico (COL1A1-PDGFB) resulta a sobre-expressão do PDGFB e a consequente estimulação do seu receptor (PDGFRB), uma tirosina cinase, levando a um aumento da proliferação celular. Trata-se, pois, de um mecanismo crucial na oncogénese do DFSP.

Esta alteração cromossómica acarreta uma implicação clínica importante no tratamento do DFSP: a possível utilização de um inibidor de receptores tirosina cinase, que, ao ligar-se ao PDGFRB, impede a proliferação celular tumoral. O imatinib é, hoje em dia, utilizado nos casos de doença irrisecável, recorrente e/ou metastática. Recentemente, têm sido propostas novas indicações para esta terapêutica molecular.

Propõe-se, com este trabalho, apresentar uma revisão sobre o dermatofibrossarcoma protuberans e sua terapêutica, particularmente sobre as técnicas cirúrgicas disponíveis, suas

vantagens e desvantagens e ainda indicações, resultados e expectativas futuras para o tratamento com o mesilato de imatinib.

PALAVRAS-CHAVE

Dermatofibrossarcoma protuberans; excisão local alargada; cirurgia micrográfica de Mohs; translocação t(17;22); imatinib.

ABSTRACT

Dermatofibrosarcoma protuberans (DFSP) is a relatively rare skin tumor which presents with a locally aggressive and slowly growing pattern. It characteristically exhibits a low metastatic potential (less than 5%) but it has a high probability of local recurrence, due to its infiltrative growth through thin finger-like projections, extending far beyond the clinical margins of the tumor.

It requires surgical treatment and its main goal is to obtain negative resection margins, as this is the main event contributing to the local control of the disease. Surgical excision with wide margins (usually over 3 cm) is the preferred treatment. Mohs micrographic surgery presents with the advantage of obtaining very low recurrence rates. This tumor has a high cure rate.

In over 90% of the cases a cytogenetic anomaly involving the alpha 1 chain of type I collagen (COL1A1) gene on chromosome 17 and the platelet-derived growth factor beta (PDGFB) gene on chromosome 22 is found. From this chromosome rearrangement (COL1A1-PDGFB) results the over-expression of PDGFB and, consequently, the stimulation of its tyrosine kinase receptor (PDGFRB), causing constant proliferation of tumor cells. Therefore, this represents a crucial oncogenic mechanism for the development of DFSP.

This chromosomal anomaly leads to an important clinical implication in the treatment of DFSP: the possibility of using a tyrosine kinase receptor inhibitor that decreases tumor cell proliferation by binding to PDGFRB. Currently, imatinib is approved for treatment of inoperable, recurrent and/or metastatic disease. Recently, new indications have been proposed for this molecular therapy.

The purpose of this study is to present a review on dermatofibrosarcoma protuberans and its treatment options, particularly the surgical procedures available, its advantages and

disadvantages and also the indications, results and future expectations for the treatment with imatinib mesylate.

KEYWORDS

Dermatofibrosarcoma protuberans; wide local excision; Mohs micrographic surgery; t(17;22) translocation; imatinib.

INTRODUÇÃO

O dermatofibrossarcoma protuberans (DFSP) foi pela primeira vez descrito por Taylor em 1890, caracterizado por Darier e Ferrand como “dermatofibrossarcoma progressivo e recorrente” em 1924 e baptizado por Hoffman como Dermatofibrossarcoma Protuberans um ano depois.

Trata-se de um tumor mesenquimatoso relativamente raro, com origem na derme e que representa entre 2 a 6% de todos os sarcomas dos tecidos moles (Khatri et al., 2003; Lemm et al., 2009; Heuvel et al., 2010). Caracteriza-se por uma elevada tendência a recorrer localmente após tratamento cirúrgico, particularmente se as margens de ressecção forem inadequadas. O seu padrão de crescimento localmente infiltrativo e assimétrico, com finas projecções digitiformes que condicionam margens tumorais histológicas superiores às suas margens macroscópicas explica as elevadas taxas de recorrência (Bowne et al., 2000; Chang et al., 2004; DuBay et al., 2004; McArthur, 2004; Llombart et al., 2009; Heuvel et al., 2010). A metastização é rara, surgindo entre 1 a 4% dos casos (Abrams e Schuetze, 2006). Ocorre por via hematogénea (na maioria dos casos pulmonar) ou, excepcionalmente, por via linfática para os gânglios regionais.

Aproximadamente 85 a 90% dos DFSP são descritos como lesões de baixo grau de malignidade, sendo os restantes considerados como neoplasmas de grau de malignidade intermédia, já que contém uma componente fibrossarcomatosa de alto grau que ocupa pelo menos 5% do volume tumoral (Bowne et al., 2000; Mendenhall et al., 2004; McArthur, 2007). Estes tumores (DFSP-FS) apresentam uma maior taxa de recorrências locais e um risco acrescido de desenvolver metástases pulmonares (Bowne et al., 2000; Paradisi et al., 2008; Heuvel et al., 2010). A World Health Organization classifica o DFSP como um tumor fibrohistiocítico de malignidade intermédia, pela sua elevada taxa de recorrências locais e rara metastização (Sigel et al., 2000; Ugurel et al., 2008).

O tumor apresenta-se como uma lesão de crescimento progressivo e indolente, geralmente localizada no tronco ou extremidades de doentes entre os 20 e os 50 anos de idade (Monnier et al., 2006; Criscione e Weinstock, 2007; Sanmartín et al., 2007; Paradisi et al., 2008). Apresenta baixa mortalidade mas a sua característica invasão local agressiva e propensão a recorrências locais podem ser causa de uma grande morbilidade (McArthur, 2004; Abrams e Schuetze, 2006).

O diagnóstico deste tumor é frequentemente realizado pela avaliação das suas características histológicas, observando-se uma densa proliferação de células fusiformes exibindo um típico padrão estoriforme (Ugurel et al., 2008; Lemm et al., 2009). O estudo imunohistoquímico do tumor pode também orientar o diagnóstico, sendo que a positividade ao CD34 é a sua característica imunohistoquímica mais relevante (Sirvent et al., 2003; Monnier et al., 2006; Lemm et al., 2009; Llombart et al., 2009).

Em mais de 90% dos casos do DFSP, é encontrada uma alteração cromossómica que é essencial na patogénese deste tumor. A translocação t(17;22), com fusão do genes COL1A1 e PDGFB, promove a sobre-expressão do PDGFB, com activação dos seus receptores, que têm actividade de tirosina cinase, levando à estimulação do crescimento e proliferação celular. A descoberta deste mecanismo oncogénico permitiu a aplicação de uma nova abordagem terapêutica em casos seleccionados de DFSP: o uso do mesilato de imatinib, um inibidor de receptores PDGFB.

A excisão cirúrgica completa da lesão é o tratamento adequado no DFSP. Alguns autores consideram que a excisão local com margens de ressecção alargadas é o tratamento de escolha para esta lesão (Khatri et al., 2003; Chang et al., 2004; DuBay et al., 2004; Mendenhall et al., 2004; Fiore et al., 2005; McArthur, 2006; Popov et al., 2007; Archontaki et al., 2010; Heuvel et al., 2010), enquanto outros defendem a cirurgia micrográfica de Mohs como terapêutica padrão do DSFP (Snow et al., 2004; Wacker et al., 2004; Nelson e Arlette, 2008). Na excisão

local alargada praticam-se, habitualmente, margens de 3 cm, já que o crescimento tumoral se estende para além do seu tamanho macroscópico. Estas margens pretendem diminuir a frequência de recorrências locais mas podem ser causa de grande morbilidade e não são exequíveis em todas as localizações anatómicas (Khatri et al., 2003; Chang et al., 2004; Popov et al., 2007; Lemm et al., 2009; Heuvel et al., 2010; Meguerditchian et al., 2010). A cirurgia micrográfica de Mohs é um procedimento que permite o controlo histológico completo das margens de tecido excisadas. Esta modalidade terapêutica cursa com taxas de recorrência local menores e com margens de ressecção frequentemente inferiores às da cirurgia de excisão local alargada (DuBay et al., 2004; Snow et al., 2004, Wacker et al., 2004; Paradisi et al., 2008). Trata-se, no entanto, de uma técnica mais complexa, dispendiosa e demorada. A radioterapia pode ter algum interesse em casos seleccionados (Dagan et al., 2005; Ugurel et al., 2008; Archontaki et al., 2010; Heuvel et al., 2010).

Estudos recentes permitiram concluir favoravelmente sobre a utilidade do imatinib no DFSP, tendo evidenciado, em cerca de 65% dos casos, uma resposta parcial ou total a esta nova opção terapêutica (Lemm et al., 2009). O seu uso está indicado nos casos de DFSP irressecável, recorrente ou na presença de doença metastática (McArthur, 2007; Ugurel et al., 2008). Estão ainda em estudo os resultados desta terapêutica na lesão localmente avançada e metastática e a possível expansão das suas indicações.

Este artigo pretende fazer uma revisão sobre o DFSP, com breves considerações sobre os seus aspectos epidemiológicos, clínicos, histopatológicos e de prognóstico e uma revisão mais alargada sobre a sua citogenética e abordagens terapêuticas disponíveis, analisando as vantagens e desvantagens das técnicas cirúrgicas e as indicações e potencialidades terapêuticas do recentemente descoberto tratamento farmacológico do DFSP: o mesilato de imatinib. Para a realização do mesmo foram consultados artigos científicos publicados e referenciados na base de dados *PubMed* entre Janeiro de 2000 e Fevereiro de 2011.

EPIDEMIOLOGIA

O DFSP é um tumor relativamente raro, com uma incidência anual entre 0.8 e 4.5 casos por milhão de pessoas por ano (Criscione e Weinstock, 2007; Sanmartín et al., 2007). Representa cerca de 0,1% de todos os tumores malignos e entre 2 a 6% de todos os sarcomas dos tecidos moles (Khatri et al., 2003; Lemm et al., 2009; Heuvel et al., 2010). Trata-se do sarcoma de origem cutânea mais frequente.

Está descrita uma diferença significativa na incidência entre raças, com maior prevalência na raça negra (perto de duas vezes superior à da raça caucasiana), que se acentua no caso de uma das variantes do DFSP, o tumor de Bednar (Criscione e Weinstock, 2007).

Vários estudos referem uma distribuição semelhante em ambos os sexos, com um ligeiro aumento da sua prevalência no sexo masculino (Monnier et al., 2006; Sanmartín et al., 2007; Popov et al., 2007; Paradisi et al., 2008). Monnier et al. (2006) referem que os homens são cerca de 1,2 vezes mais afectados que as mulheres. No entanto, Criscione e Weinstock (2007) relatam uma maior prevalência deste sarcoma no sexo feminino, excepto nos idosos.

O DFSP pode aparecer em qualquer idade, desde a infância aos 90 anos, mas o seu diagnóstico é mais frequente entre os 20 e os 50 anos de idade (Monnier et al., 2006; Criscione e Weinstock, 2007; Sanmartín et al., 2007; Paradisi et al., 2008). Estão descritas na literatura lesões congénitas (Monnier et al., 2006; Sanmartín et al., 2007).

Uma história prévia de trauma pode estar presente em até 21% dos casos (Monnier et al., 2006; Dimitropoulos, 2008; Llombart et al., 2009).

O DFSP raramente é fatal, atingindo taxas de sobrevivência aos 5 e 15 anos de 99,8 e 99,7%, respectivamente (Criscione e Weinstock, 2007).

APRESENTAÇÃO CLÍNICA

O DFSP caracteriza-se por ter um crescimento infiltrativo e localmente agressivo, variando a sua apresentação desde um pequeno nódulo ou placa até múltiplas lesões protuberantes de tamanho considerável.

A lesão típica começa por se manifestar como uma placa espessada e endurecida, de cor violácea, castanho-avermelhada ou rosada, habitualmente sem aderência aos tecidos profundos e assintomática (Mendenhall et al., 2004; Sanmartín et al., 2007). A pele que rodeia a lesão pode apresentar telangiectasias (Mendenhall et al., 2004). Segundo Martin et al. (2005), existem três formas de apresentação clínica do DFSP pré-protuberante: morfeico, com a formação de uma placa dura branca ou castanha e aparentando tratar-se de uma cicatriz, esclerodermia ou dermatofibroma; atrófico, tratando-se de uma placa mole e deprimida semelhante a atrofia cutânea; angióide, a mais rara, assemelhando-se a uma malformação vascular.

A lesão em placa pode manter-se estável por um período de tempo muito variável ou, mais frequentemente, aumentar de tamanho lenta e gradualmente até à formação de nódulos, que dão o nome de protuberante a este sarcoma. O intervalo que decorre entre a apresentação da lesão não protuberante e a formação de nódulos é extremamente variável, desde menos de um até 50 anos (Monnier et al., 2006). Com o aparecimento dos nódulos pode verificar-se um crescimento acelerado da lesão. Também durante a gravidez parece haver um aumento do tamanho do DFSP (Lemm et al., 2009). Os nódulos podem ulcerar, sangrar ou tornar-se dolorosos em até 25% dos doentes (Lemm et al., 2009). A lesão, de carácter invasivo, dissemina-se no plano horizontal através de finas projecções digitiformes, com células neoplásicas intercaladas por tecido celular subcutâneo normal, infiltrando os tecidos envolventes (DuBay et al., 2004; Mcarthur, 2004; Llombart et al., 2009; Heuvel et al., 2010). As lesões recorrentes ou com longa evolução temporal podem mesmo invadir os tecidos

profundos (fáscia, músculo e até osso), verificando-se uma fixação da lesão aos mesmos (Sanmartín et al., 2007).

A apresentação mais frequente nos adultos é a de uma lesão nodular, enquanto nas crianças se encontram mais frequentemente as placas semelhantes a esclerodermia (Sanmartín et al., 2007). Em casos raros, o DFSP pode manifestar-se desde o início como nódulos intradérmicos, únicos ou múltiplos, duros e de coloração avermelhada ou violácea (Sanmartín et al., 2007).

Este tumor é mais frequentemente encontrado no tronco (42%) e região proximal dos membros (23% no membro superior e 18% no inferior), sendo menos frequente nas zonas da cabeça e pescoço (16%) (Criscione e Weinstock, 2007). As lesões têm normalmente entre 1 a 5 cm de diâmetro na altura do diagnóstico, mas podem chegar até aos 40 cm (Sirvent et al., 2003).



Figura 1 – Dermatofibrossarcoma protuberans no couro cabeludo de um paciente do sexo masculino. Trata-se de uma lesão multinodular, eritematosa e telangiectásica.

Fonte: Serviço de Dermatologia do CHUC.

O carácter indolente deste tumor e as suas características clínicas variadas e inicialmente inespecíficas justificam o frequente atraso no seu diagnóstico (Monnier et al., 2006), que pode mesmo chegar aos 30 anos (Archontaki et al., 2010).

Ocasionalmente, a lesão pode encontrar-se em áreas da pele sujeitas a trauma repetido, locais de irradiação ou vacinação prévias ou em cicatrizes (Khatri et al., 2003; Sanmartín et al., 2007; Paradisi et al., 2008).

A metastização é rara e frequentemente precedida por múltiplas recorrências ou doença de longa duração (Fiore et al., 2005; Heuvel et al., 2010). Está descrita como ocorrendo em cerca

de 1 a 4% dos casos de DFSP (Abrams e Schuetze, 2006). Fiore et al. (2005) referem uma frequência de metastização de 2% e Criscione and Weinstock (2007) relatam uma incidência de apenas 0,4%. Ocorre por via hematogénea, principalmente para o pulmão, ou por via linfática para os gânglios regionais. Existem ainda relatos de metastização para o cérebro, ossos e outros tecidos moles (Abrams e Schuetze, 2006; Lemm et al., 2009). Verifica-se uma maior probabilidade de disseminação da doença nos casos de DFSP-FS (Abrams e Schuetze, 2006; Paradisi et al., 2008; Heuvel et al., 2010).

Clinicamente, o diagnóstico diferencial desta lesão inclui o lipoma, melanoma, metástases cutâneas, tumor desmóide, dermatofibroma, morfeia, fasceíte nodular, neurofibroma, leiomioma e leiomiossarcoma (Sirvent et al., 2003).

HISTOPATOLOGIA

HISTOLOGIA

Histologicamente, o DFSP apresenta-se como uma densa proliferação de células fusiformes com origem na derme e frequente invasão do tecido celular subcutâneo, de limites mal definidos, organizada em fascículos entrelaçados e irregulares, conferindo o típico padrão estoriforme ou em roda de carro. Nas lesões recentes podemos encontrar uma zona livre de tumor entre este e a epiderme, a faixa de Grenz. As células são uniformes e monomórficas, com núcleos pouco atípicos, pequenos e finos e citoplasma ligeiramente eosinofílico ou anfófilico. A sua actividade mitótica é baixa, raramente excedendo as 5 a 10 mitoses por campo (Dominguez-Malagon et al., 2006; Llombart et al., 2009; Sundram, 2009). A celularidade deste tumor é maior no centro do que na periferia, já que as células neoplásicas infiltram a derme e hipoderme que as rodeia de forma irregular, através de finas projecções digitiformes. Estas projecções podem invadir os tecidos em profundidade, como a fáscia, músculo e osso e tornam muito difícil a avaliação dos limites reais do tumor. Para além disto, podem ser confundidas com colagénio normal, dificultando também o seu diagnóstico histológico (Lemm et al., 2009). Estes factos tornam difícil a determinação de margens livres, relacionando-se com a elevada propensão para recorrências locais que caracteriza esta lesão (Bowne et al., 2000; Chang et al., 2004). A extensão para a gordura permite a visualização de um padrão em colar de pérolas quando há envolvimento dos adipócitos pelas células malignas, ou de um padrão em favo de mel quando há envolvimento de todo o lóbulo de gordura (Sundram, 2009).

O diagnóstico diferencial histológico desta lesão faz-se com o dermatofibroma, dermatomiofibroma, fibrossarcoma, histiocitoma fibroso maligno, leiomiossarcoma, fibroxantoma atípico, fasceíte nodular, quelóide e cicatriz hipertrófica (Sirvent et al., 2003; Lemm et al., 2009).

A histogénese do DFSP está ainda por esclarecer. A sua origem fibroblástica foi sugerida pela sua capacidade de sintetizar colagénio no retículo endoplasmático. O seu padrão estoriforme e a demonstração de positividade imunohistoquímica para enzimas histiocíticas apontam para uma possível origem histiocítica. A expressão de CD34 pelo DFSP, também demonstrada em tumores neurais e não em tumores fibrohistiocíticos, propôs uma possível origem neural para este tumor. Recentemente, alguns autores sugeriram que o DFSP poderá ter origem numa célula mesenquimatosa indiferenciada. Trata-se de uma célula progenitora pluripotente que, em teoria, pode diferenciar-se em populações celulares diversas, como a neural, fibroblástica ou histiocítica, podendo explicar os factos anteriores (Sirvent et al., 2003; Monnier et al., 2006; Korkolis et al., 2007; Dimitropoulos, 2008).

IMUNOHISTOQUÍMICA

O perfil imunohistoquímico deste tumor pode revelar-se de grande importância para o seu diagnóstico. O DFSP é positivo para o CD34, vimentina, hialuronidase e apolipoproteína D e negativo para o factor XIIIa, proteína S-100, CD44, desmina, citoqueratina, antígeno epitelial da membrana, enolase neuronal específica, alfa-1 antitripsina e proteína básica de mielina (Sirvent et al., 2003; Dominguez-Malagon et al., 2006; Lisovsky et al., 2008). O CD34, um antígeno de células progenitoras hematopoiéticas, é considerado o marcador imunohistoquímico mais importante no diagnóstico do DFSP, já que permite diferenciá-lo do dermatofibroma, o tumor que mais frequentemente é proposto no seu diagnóstico diferencial (Sirvent et al., 2003; Monnier et al., 2006; Llombart et al., 2009; Lemm et al., 2009). É positivo em 84 e 100% dos casos de DFSP. O seu uso poderá também demonstrar-se muito útil no estudo das margens de ressecção tumoral, permitindo diferenciar entre imagens de fibrose e células tumorais (Oliveira-Soares et al., 2002; Snow et al., 2004; Wacker et al., 2004; Korkolis et al., 2007).

VARIANTES HISTOLÓGICAS

O DSFP pode apresentar-se, mais raramente, sob a forma de uma das suas variantes histológicas: DFSP fibrossarcomatoso (DFSP-FS), com áreas de fibroblastoma de células gigantes, tumor de Bednar (ou DFSP pigmentado), mixóide, atrófico, miofibroblástico, de células granulares e esclerótico (Oliveira-Soares et al., 2002; Breuninger et al., 2004; Sanmartín et al., 2007; Llombart et al., 2009; Sundram, 2009). Todas estas variantes, à exceção do DFSP-FS, exibem um comportamento clínico e prognóstico semelhantes à forma clássica do DFSP.

O tumor de Bednar caracteriza-se por apresentar um número variável de células dendríticas produtoras de melanina. Esta população celular pode ter origem em melanócitos da derme que colonizam o tumor e a sua presença pode ser clínica ou apenas microscopicamente aparente (Sanmartín et al., 2007). É mais frequente na raça negra (Criscione e Weinstock, 2007).

O fibroblastoma de células gigantes é considerado a forma juvenil do DFSP, ocorrendo tipicamente no tronco de crianças do sexo masculino com menos de 10 anos de idade. Histologicamente, caracteriza-se pela presença de fibroblastos fusiformes, células estreladas, células gigantes e espaços vasculares ectásicos. Estas lesões histológicas podem co-existir com áreas de DFSP clássico. O perfil imunohistoquímico e as alterações citogenéticas semelhantes permitem considerá-los como tumores relacionados. Para além disso, existem descrições de lesões de DSFP que recorrem sob a forma de fibroblastoma de células gigantes e vice-versa (Sigel et al., 2000; Sundram, 2009).

O DFSP-FS caracteriza-se pela presença de um componente fibrossarcomatoso de alto grau que ocupa, geralmente, entre 20 a 80% da massa tumoral (Lemm et al., 2009). Histologicamente, encontramos uma densa massa de células fusiformes organizada em fascículos que adquirem um padrão em espinha ou em ferradura (Sigel et al., 2000; Sanmartín

et al., 2007; Sundram, 2009). As células apresentam atipia moderada, um índice mitótico mais elevado e demonstram pouca ou nenhuma positividade para o CD34 (Szollosi e Nemes, 2005). A transição entre as áreas de tumor fibrossarcomatoso e as de DSFP clássico pode fazer-se gradual ou abruptamente. Esta variante histológica demonstra, de facto, um comportamento biológico mais agressivo do que o DSFP convencional, com uma maior taxa de recorrências após cirurgia e maior risco de metastização à distância (Bowne et al., 2000; Paradisi et al., 2008; Heuvel et al., 2010). O aparecimento das formas de DFSP-FS pode ser favorecido por recorrências tumorais múltiplas após cirurgia com margens inadequadas (Sanmartín et al., 2007).

A transformação sarcomatosa do DFSP representa uma forma de progressão no grau histológico da lesão, possivelmente devido a novas alterações genéticas no tumor, estando associada a um pior prognóstico (Sanmartín et al., 2007). Alguns autores acreditam, no entanto, que, apesar de representar uma forma mais agressiva, o prognóstico do DFSP-FS é influenciado pela extensão da sua excisão, sendo que, com as margens adequadas, o seu risco de recorrência e metastização se aproxima do risco do DSFP convencional (Szollosi e Nemes, 2005).

CARACTERIZAÇÃO MOLECULAR

O DFSP possui, em mais de 90% dos casos, uma característica alteração genética que envolve os cromossomas 17 e 22 e que resulta na fusão do gene do colagénio tipo I alfa 1 (COL1A1) e o gene do factor de crescimento derivado de plaquetas do tipo beta (PDGFB). Um estudo recente demonstrou que esta alteração cromossómica pode ser detectada em até 96% por casos, através do uso de técnicas combinadas de detecção do COL1A1-PDGFB (Patel et al., 2008). O gene COL1A1 codifica o maior componente do colagénio tipo I, que é principalmente produzido pelos fibroblastos. A proteína PDGFB é um factor de crescimento que exerce um estímulo mitótico sobre as células que expressam receptores de PDGFB funcionais, normalmente as células de origem mesenquimatosa.

A anomalia genética pode apresentar-se sob a forma de um anel cromossómico ou de uma translocação, sendo que o primeiro é encontrado na maioria dos casos adultos e as translocações são encontradas nos DFSP infantis (Sirvent et al., 2003). A quebra na translocação t(17;22) ocorre sempre no exão 2 do gene PDGFB do cromossoma 22 e leva à fusão deste com a região alfa-hélice do gene COL1A1 no cromossoma 17, sendo que neste a quebra pode situar-se em qualquer ponto entre os exões 5 e 49 (Patel et al., 2008). O gene de fusão coloca o PDGFB sobre o controlo do COL1A1, que se acredita contribuir para a patogénese do tumor apenas através da indução da transcrição génica do PDGFB (Patel et al., 2008). A consequente produção de PDGFB funcional nas células leva à estimulação autócrina ou parácrina do seu receptor (PDGFRB) na superfície celular, sendo este um receptor tirosina cinase. Ocorre, então, uma desregulação do mecanismo de proliferação celular, responsável pelo desenvolvimento do DFSP. Acredita-se, portanto, tratar-se de um fenómeno essencial na oncogénese do DFSP (Sanmartín et al., 2007; Lemm et al., 2009).

O reconhecimento deste mecanismo oncogénico como promotor do desenvolvimento do DFSP levou a pôr a hipótese do uso de inibidores da tirosina cinase, como o mesilato de

imatinib, no tratamento desta patologia. Este pode ser útil nos casos em que a cirurgia de ressecção não é possível ou na doença metastática (Rubin et al, 2002; McArthur et al., 2005; Kerob et al., 2008; Rutkowsky et al., 2010).

Estudos recentes referem não existir qualquer correlação entre o local da quebra no gene COL1A1 e os vários parâmetros clinicohistológicos do tumor (Giacchero et al., 2009; Llombart et al., 2009). Outros estudos verificaram haver um maior número de cópias do gene de fusão nos casos de DFSP-FS, facto que permite pôr a hipótese de que o ganho no número de cópias possa ter um papel preponderante na evolução do DFSP para a sua variante fibrossarcomatosa (Abbott et al., 2006; Segura et al., 2011).

O gene de fusão COL1A1-PDGFB pode ser detectado através das técnicas de reacção de polimerização em cadeia via transcriptase reversa (RT-PCR) ou de hibridização *in situ* com sonda fluorescente (FISH). A primeira é mais sensível e muito específica, mas a sua utilização está limitada pela existência de múltiplas quebras possíveis no gene COL1A1 e pela dificuldade em extrair RNA de qualidade, particularmente em amostras incluídas em parafina. A técnica de FISH tem maior especificidade em amostras incluídas em parafina, é de mais fácil execução e mais rápida, podendo revelar-se um método mais apropriado para a detecção deste rearranjo na prática clínica (Segura et al., 2011). Para estudos científicos, o uso de FISH com micromatrizes (“microarrays”) de tecido incluído em parafina (Segura et al., 2011) ou de RT-PCR parece ser mais adequado (Giacchero et al., 2009).

Na maioria dos casos de DFSP, não é necessário recorrer ao seu diagnóstico molecular. Porém, esta pode ser uma ferramenta muito útil nas situações em que o diagnóstico se revele particularmente difícil, com características clínicas, histológicas e imunohistoquímicas inconclusivas (Sirvent et al., 2003; Segura et al., 2011). Para além disto, a detecção desta translocação permite avaliar a possível sensibilidade da lesão ao imatinib (McArthur, 2006; Kerob et al., 2008; Patel et al., 2008; Han et al., 2009; Rutkowski et al., 2010).

Existem descrições de outras anomalias cromossómicas encontradas em conjunto com o gene de fusão COL1A1-PDGFB, como, por exemplo, as trissomias 8 e 5, ou mesmo cariótipos complexos com várias anomalias para além da típica translocação (Sirvent et al., 2003). Em cerca de 8% dos casos, o gene de fusão COL1A1-PDGFB não está presente, podendo este facto sugerir que outras alterações genéticas para além desta possam estar envolvidas na tumorigénese do DSFP (Sirvent et al., 2003; Bianchini et al., 2008).

DIAGNÓSTICO E ESTADIAMENTO

O diagnóstico definitivo do DFSP requer o estudo histológico após biópsia incisional ou, menos frequentemente, excisional, já que o seu crescimento indolente, variações na apresentação clínica e incidência rara tornam o seu diagnóstico difícil (Ugurel et al., 2008; Lemm et al., 2009). A aspiração com agulha fina pode ser útil no diagnóstico de doença recorrente, não fornecendo material suficiente para o diagnóstico de casos não tratados previamente (Mendenhall et al., 2004).

A maioria dos tumores é superficial, permitindo uma avaliação da sua extensão e mobilidade através do exame físico. Este deve incluir um exame completo de todo o tegumento cutâneo e a palpação dos gânglios regionais. A extensão do tumor nos tecidos profundos pode ser avaliada através da ressonância magnética (Breuninger et al., 2004; Mendenhall et al., 2004), principalmente no planeamento terapêutico de lesões de grandes dimensões ou recorrentes (Torreggiani et al., 2002; Mendenhall et al., 2004), apesar de não ser possível a detecção das finas projecções digitiformes nos tecidos envolventes. Em casos seleccionados, a ecografia mostrou alguma utilidade, nomeadamente na avaliação da extensão local do tumor (McArthur, 2006). A tomografia axial computadorizada é indicada quando há suspeita de envolvimento do tecido ósseo (Mendenhall et al., 2004; Lemm et al., 2009).

A pesquisa extensiva de lesões à distância não está indicada em todos os casos de DFSP devido à raridade com que se verifica a metastização hematogénea e sobretudo linfática (Lemm et al., 2009). No estudo pré-operatório de todos os doentes deve ser realizada uma radiografia torácica, o que permite excluir a existência de metástases pulmonares. A TAC pulmonar pode estar indicada em doentes com lesões localmente avançadas ou recorrentes e/ou quando se trata da variante fibrossarcomatosa do DSFP (Mendenhall et al., 2004; Lemm et al., 2009), pela maior frequência de metástases pulmonares nestes casos. Há relatos que descrevem a avidéz da fluorodeoxiglucoze (FDG) no DFSP devido ao seu estado

hipermetabólico, mas o papel da tomografia por emissão de positrões (PET) com FDG neste tumor não está esclarecido (Mcarthur et al., 2007).

A classificação tumoral do DFSP faz-se de acordo com o sistema de estadiamento da Sociedade Americana de Tumores Músculo-esqueléticos (MSTS) e baseia-se no seu grau histológico e extensão de invasão anatómica. O estágio I corresponde aos tumores de baixo (DFSP) e intermédio (DFSP-FS) grau de malignidade, sendo que o estágio IA se refere às lesões que invadem o tecido cutâneo e subcutâneo e o estágio IB contém as lesões que invadem a fáscia ou músculo. O estágio II desta classificação não se aplica ao DFSP, já que se refere a tumores de alto grau de malignidade (Mendenhal et al., 2004).

É feita, ainda, referência a um outro sistema de estadiamento que classifica o DSFP em três estádios, com o estágio I a corresponder ao tumor localizado, o estágio II com metástases linfáticas e o estágio III com metástases à distância (Ugurel et al., 2008).

O sistema de estadiamento da “American Joint Committee on Cancer” (AJCC), conhecido por sistema TNM, inclui pela primeira vez na edição de 2010 o DFSP, considerando o seu estadiamento em conjunto com o dos restantes tumores dos tecidos moles.

ABORDAGEM TERAPÊUTICA

A correcta abordagem terapêutica no tratamento do DFSP consiste na sua excisão cirúrgica com margens de ressecção negativas. Esta tarefa encontra-se dificultada pela presença das finas projecções digitiformes que se estendem horizontalmente para além das margens clínicas do tumor. Estas células neoplásicas propagam-se assimetricamente e podem atingir até vários centímetros de distância da lesão principal, o que justifica a frequente recorrência das lesões, com a permanência de populações de células malignas nos tecidos após a cirurgia de excisão (Bowne et al., 2000; Chang et al., 2004). Está demonstrado, aliás, que a extensão da ressecção cirúrgica é o factor de prognóstico mais importante nestes pacientes (Abrams e Schuetze, 2006; Korkolis et al., 2007; Lemm et al., 2009). No tratamento cirúrgico do DFSP estão disponíveis duas abordagens diferentes, sendo que numa delas se faz a ressecção da lesão com margens alargadas (geralmente com o mínimo de 3 cm) e posterior estudo anatomo-patológico do tecido excisado por secção vertical representativa do mesmo, enquanto na outra técnica se recorre à secção horizontal e avaliação microscópica de toda a margem tumoral ressecada até à obtenção de margens histológicas aparentemente livres de tumor.

A radioterapia constitui outra das armas terapêuticas disponíveis no tratamento deste tumor, com maior aplicabilidade nos casos de margens cirúrgicas estreitas ou positivas.

Recentemente têm surgido evidências da eficácia de uma nova terapêutica farmacológica no DFSP, cujas potenciais vantagens ainda não são conhecidas na totalidade. O imatinib poderá vir a modificar, no futuro, o tratamento desta patologia.

RESSECÇÃO CIRÚRGICA COM MARGENS ALARGADAS

Muitos autores acreditam que a excisão local alargada da lesão com obtenção de margens histológicas livres de tumor é o tratamento cirúrgico mais adequado nos casos de DFSP primário e recorrente (Khatri et al., 2003; Chang et al., 2004; DuBay et al., 2004; Mendenhall et al., 2004; Fiore et al., 2005;

McArthur, 2006; Popov et al., 2007; Archontaki et al., 2010; Heuvel et al.,

2010). Consiste na remoção em bloco do tecido cutâneo, subcutâneo e fáscia

da região onde se localiza o tumor e de alguns centímetros de pele clinicamente livre de tecido tumoral e na avaliação histológica de amostras representativas

do tecido excisado obtidas por secção vertical. Se as margens forem positivas no estudo histológico, é indicada a re-excisão da zona invadida.

Verificou-se que a cirurgia de excisão com margens de ressecção convencionais nas lesões de DFSP cursava com taxas de recorrência extremamente elevadas, não sendo esta a abordagem indicada para o controlo da doença.

As margens de ressecção adequadas para a obtenção de controlo local da doença não estão ainda definidas (Khatri et al., 2003; Heuvel et al., 2010), mas geralmente é recomendada a excisão de, pelo menos, 2 a 3 cm de tecido para além dos limites clínicos do tumor (Khatri et al., 2003; Chang et al., 2004; Popov et al., 2007; Lemm et al., 2009; Heuvel et al., 2010; Meguerditchian et al., 2010). Outros autores defendem uma margem de ressecção de pelo

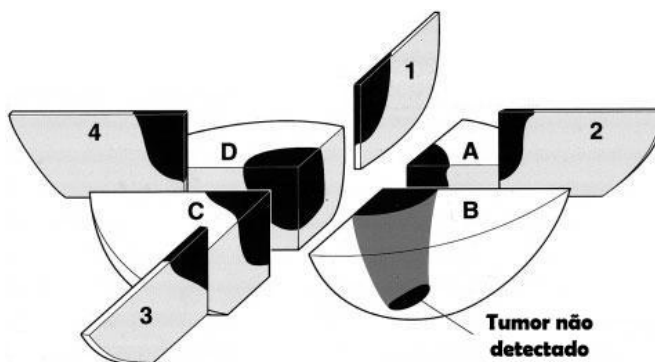


Figura 2 - Cirurgia de excisão local alargada e recolha de amostras através de secções verticais do tecido excisado. A imagem mostra tumor residual não detectado no estudo histológico das amostras obtidas. Adaptado de Snow et al., 2004.

menos 5 cm, alegando uma redução significativa da incidência de recorrências locais (D'Andrea et al., 2001; Archontaki et al., 2010).

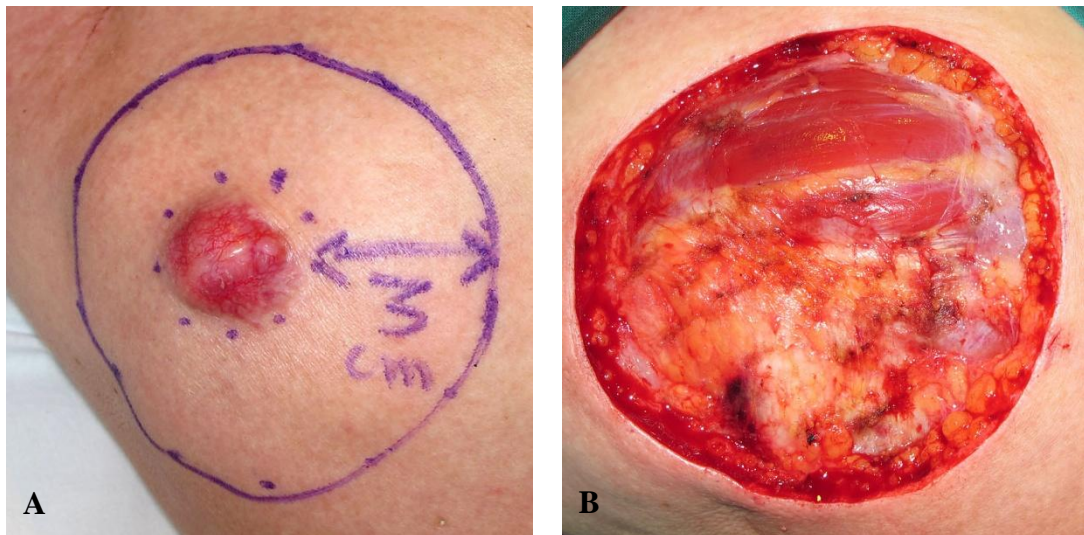


Figura 3 – Paciente do sexo masculino com DFSP localizada no ombro. A) Marcação pré-operatória das margens de ressecção de 3 cm. B) Ferida cirúrgica após excisão local alargada.

Fonte: Serviço de Dermatologia dos CHUC.

Uma ressecção primária adequada é extremamente importante, já que as lesões recorrentes ou de longa duração apresentam uma maior propensão para a invasão dos tecidos em profundidade (fáscia, músculo ou osso) e um maior risco de metastização à distância (Khatri et al., 2003). As lesões recorrentes podem apresentar, de facto, um comportamento local mais agressivo, podendo ser maiores e infiltrar com maior frequência os tecidos profundos, como o osso (Khatri et al., 2003). Nas lesões com suspeita de invasão das estruturas ósseas, pode ser necessária a ressecção do perióstio e partes do osso para se obterem margens de ressecção cirúrgicas negativas (Khatri et al., 2003; Chang et al., 2004).

A ressecção classifica-se como R0 se o tumor é macroscópica e microscopicamente excisado, com margens histológicas negativas, R1 se a excisão macroscópica é completa mas microscopicamente incompleta, com margens positivas ou estreitas (com células neoplásicas a menos de 1 mm da margem de ressecção) ou ainda R2 se a excisão macroscópica não é completa.

Se a ressecção realizada foi do tipo R1 está indicada nova cirurgia de excisão (Fiore et al., 2005; Lemm et al., 2009), já que cerca de 27% dos doentes com DFSP clássico e 100% dos doentes com DFSP-FS que apresentam margens histológicas positivas ou estreitas poderão manifestar uma recorrência local da doença (Bowne et al., 2000). Ainda não está estabelecida a definição de margens estreitas no DSFS, mas podemos considerar margens menores ou iguais a 1 mm como sendo insuficientes para atingir o controlo local da lesão (Bowne et al., 2000). Popov et al. (2007) consideram, no entanto, que uma margem histológica com menos de 1,5 cm é inadequada, necessitando de nova intervenção cirúrgica. As lesões recorrentes também podem ser adequadamente tratadas através da excisão local alargada (Khatri et al., 2003; Lemm et al., 2009).

DuBay et al. (2003) propõem uma modificação à cirurgia de ressecção com margens alargadas, excisando o tecido em forma de diamante e procedendo ao estudo histológico das suas margens após secção horizontal, o que permite uma avaliação mais completa das margens de tecido ressecado e a excisão de margens de ressecção menores (entre 1 e 1,5 cm), pelo menos numa primeira etapa.

Um estudo realizado por Bowne et al. (2000) com 159 pacientes submetidos a cirurgia de excisão local alargada e seguimento médio de 4,7 anos, relata uma taxa de recorrências locais de 21%, com cerca de 85% destes doentes a apresentarem margens de ressecção estreitas ou positivas. Analisando os casos de DFSP-FS e clássico, 52% dos doentes com DFSP-FS tiveram uma recorrência, enquanto apenas 16% dos doentes com DFSP clássico sofreram uma reincidência da lesão. Fiore et al. (2005) realizaram um estudo com 218 doentes, onde a recorrência das lesões foi de apenas 3,8%. Neste estudo é referida a importância da obtenção de margens negativas através da re-excisão das lesões com margens positivas ou estreitas ou da radioterapia, nos casos em que a cirurgia não é possível. Referem também uma incidência de doença metastática de 2% aos 10 anos. A tabela 1 refere-se a estudos que utilizaram a

cirurgia de ressecção com margens alargadas no tratamento do DFSP. Num total de 692 pacientes, a taxa de recorrência local observada é de 9,1%, próxima da taxa de 8,8% reportada por Lemm et al. (2009) numa revisão da literatura.

Tabela 1 - Excisão local alargada e taxas de recorrência

Estudo	Número de doentes	Seguimento (anos)	Número de doentes com recorrência local	Taxa de recorrência (%)
Bowne et al. (2000)	159	4,7	34	21
D'Andrea et al. (2001)	14	6	1	7,1
Khatri et al. (2003)	24	4,5	0	0
Chang et al. (2004)	60	4,9	10	16,7
DuBay et al. (2004)	43	4	0	0
Fiore et al. (2005)	218	4,6/8,2 ^a	8	3,7
Popov et al. (2007)	40	3,3	0	0
Paradisi et al. (2008)	38	4,8	5	13,2
Yu et al. (2008)	14	5,7	0	0
Archontaki et al. (2010)	16	3,6	0	0
Heuvel et al. (2010)	38	7,4	4	10,5
Meguerditchian et al. (2010)	28	4,2	1	3,6
Total	692		63	9,1

Adaptado de Lemm et al., 2009. ^a Seguimento de lesões primárias/lesões recorrentes.

Após esta cirurgia, a reconstrução da ferida operatória pode ser realizada através de sutura directa ou recorrendo a enxertos ou retalhos cutâneos. A necessidade de recorrer a procedimentos reconstrutivos é semelhante quer se tratem de lesões primárias ou recorrentes (Khatri et al., 2003). É muito importante a confirmação de margens histológicas negativas antes de se proceder à reconstrução com retalhos cutâneos, já que esta pode impedir a

detecção precoce de uma lesão recorrente (Popov et al., 2007; Heuvel et al., 2010). A cirurgia de reconstrução deve ser adiada até que a histologia confirme que as margens de ressecção são adequadas.

Actualmente, muitos autores recomendam que o tamanho e localização do tumor indiquem qual a estratégia cirúrgica mais adequada, já que a excisão da lesão com margens cirúrgicas alargadas não é possível em todos os doentes (Khatri et al., 2003; Popov et al., 2007; Lemm et al., 2009). Nas lesões da cabeça e pescoço



Figura 4 – Paciente do sexo masculino com DFSP localizada no ombro. Reconstrução da ferida cirúrgica recorrendo a enxerto cutâneo.
Fonte: Serviço de Dermatologia dos CHUC.

estão descritas taxas de recorrência locais bastante elevadas (Khatri et al., 2003), o que se pensa estar relacionado com a tendência a excisões cirúrgicas com margens mais discretas, por razões de ordem funcional e/ou estética (Khatri et al., 2003; Lemm et al., 2009). Nestes casos, poderá ser mais apropriado recorrer a uma estratégia cirúrgica que permita a obtenção de controlo local da lesão e, ao mesmo tempo, poupar o máximo de tecido não invadido pelas células tumorais.

CIRURGIA MICROGRÁFICA DE MOHS

A cirurgia micrográfica de Mohs constitui outra opção terapêutica no tratamento do DFSP. Esta usa o microscópio para detectar ramificações do tumor e um mapa para guiar a excisão do tumor residual. Consiste na ressecção do tumor visível com uma pequena margem de segurança sob anestesia local e posterior avaliação histológica da base e margens completas do tecido excisado. Existem duas técnicas diferentes de execução da cirurgia de Mohs, sendo que a técnica clássica utiliza cortes de congelação e a técnica diferida analisa amostras de tecido incluído em parafina. O tecido excisado é sujeito a secções horizontais, o que permite a avaliação histológica de 100% das

margens. Isto possibilita a detecção de células neoplásicas que possam não ter sido excisadas com a lesão principal, nomeadamente das finas projecções de células malignas entre tecido são. O mapa permite a localização precisa do tecido tumoral remanescente e é realizada a excisão daquela região e nova avaliação histológica completa através de secção horizontal. O procedimento é

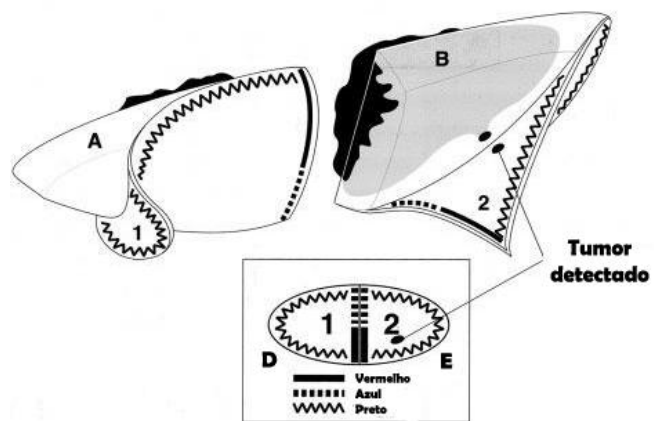


Figura 5 - Cirurgia micrográfica de Mohs em que se procede à secção horizontal das margens de tecido excisado e mapeamento das mesmas. O estudo histológico de 100% das margens permite a detecção de tecido tumoral remanescente e a re-excisão da lesão na zona indicada.

Adaptado de Snow et al., 2004.

repetido até que as margens excisadas se mostrem negativas para tecido tumoral. Esta abordagem vai, portanto, permitir a obtenção de uma taxa de cura mais elevada e possibilitar a preservação de uma maior área de tecido cutâneo normal, com defeitos cutâneos menores e melhores resultados estéticos (Wacker et al., 2004; Nelson e Arlette., 2008). Wacker et al. (2004) recomendam a excisão de uma margem de segurança de 1 cm na primeira etapa da

cirurgia, já que 70% destas lesões podem invadir mais de 1 cm para além dos limites clínicos do tumor.

Muitos autores preferem a cirurgia diferida de Mohs (com amostras incluídas em parafina), já que este método apresenta algumas vantagens em relação ao anterior: o uso corrente de marcadores imunohistoquímicos como o CD34, o menor número e maior qualidade das amostras e o aumento do poder de discriminação entre células tumorais e cicatriciais (Wacker et al., 2004; Paradisi et al., 2008). No entanto, este é um processo demorado, que obriga à realização de pensos adequados durante períodos relativamente prolongados (Wacker et al., 2004).

É importante referir que, no estudo histológico das margens periféricas do tecido excisado, pode ser difícil fazer a distinção entre as células normais do estroma e células tumorais residuais. O uso do CD34 pode revelar-se muito útil na detecção de células malignas e na discriminação entre tumor residual, tecido cicatricial e fibroblastos (Oliveira-Soares et al., 2002; Snow et al., 2004; Wacker et al., 2004; Korkolis et al., 2007).

A conservação de tecidos possibilitada por esta modalidade cirúrgica permite a obtenção de feridas operatórias mais pequenas, otimizando a sua reconstrução e a diminuição da morbidade associada a excisões extensas (Snow et al., 2004, Wacker et al., 2004; Paradisi et al., 2008). Um estudo recente que compara as duas abordagens cirúrgicas disponíveis nos doentes com DFSP (Meguerditchian et al., 2010) refere que o tamanho do defeito cirúrgico obtido é idêntico em ambas, contrariando a noção de que a cirurgia micrográfica cursa com defeitos menores. Os autores reportam ainda que é duplamente mais provável recorrer a uma sutura simples da ferida após ressecção com margens alargadas do que após cirurgia de Mohs, devido, possivelmente, à irregularidade e orientação do defeito obtido com esta abordagem, que obriga a técnicas de reconstrução mais complexas. O risco de persistência de células malignas residuais no tecido cutâneo, particularmente em lesões com recorrências múltiplas,

pode justificar a reconstrução da ferida cirúrgica através de enxertos, o que facilita a vigilância clínica da área excisada (Wacker et al., 2004).

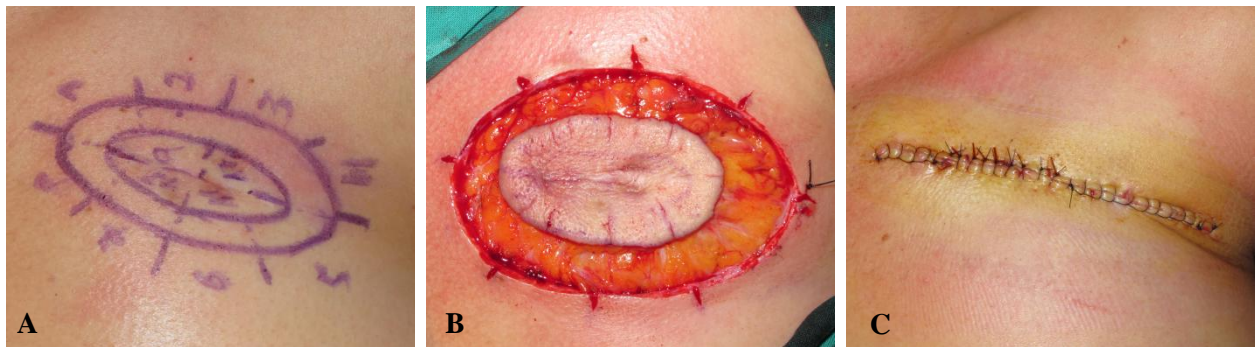


Figura 6 – Doente do sexo feminino com DFSP no tronco. A) Marcação e numeração das margens de excisão para execução de cirurgia micrográfica de Mohs diferida. B) Ferida cirúrgica. C) Encerramento da ferida com sutura, após confirmação histológica de margens de ressecção negativas.

Fonte: Serviço de Dermatologia dos CHUC.

Alguns autores propõem a cirurgia micrográfica de Mohs como tratamento de primeira linha em todas as lesões de DFSP (Snow et al., 2004; Wacker et al., 2004; Nelson e Arlette, 2008), particularmente em lesões recorrentes e tumores de grandes dimensões (Wacker et al., 2004). Outros defendem-na como tratamento de escolha em casos seleccionados, como no DFSP da cabeça e pescoço (Paradisi et al., 2008), em crianças e localizações em que a excisão local alargada conduza a uma morbilidade funcional ou estética significativa (Khatri et al., 2003; DuBay et al., 2004; Popov et al., 2007; Meguerditchian et al., 2010) e em áreas em que são necessárias margens maiores do que 3 cm para obter o controlo local da doença (Paradisi et al., 2008). DuBay et al. (2004) recomendam uma abordagem terapêutica combinada para doentes cuja lesão esteja adjacente a estruturas anatómicas vitais ou em lesões de grandes dimensões cujo resultado estético seja relevante.

A taxa de recorrências locais frequentemente descrita na literatura para esta abordagem cirúrgica situa-se entre os 0 e os 6,6%, com uma média de 0,6% (DuBay et al., 2004; Paradisi et al., 2008). Snow et al. (2004) descrevem, através do seu estudo e uma revisão da literatura, uma taxa de recorrências locais de 7% em 136 pacientes submetidos a cirurgia micrográfica de

Mohs com seguimento superior a 5 anos. Referem ainda que, após uma segunda cirurgia de Mohs, 98,5% dos doentes se mantêm sem recorrências aos 5 anos. Wacker et al. (2004) fazem também uma revisão da literatura, onde referem uma taxa de recorrência de apenas 2% em 303 doentes analisados. Paradisi et al. (2008) reportam uma taxa de recorrência de 1,3% numa revisão de 463 doentes sujeitos a este procedimento cirúrgico. Lemm et al. (2009) descrevem uma taxa de recorrência total de 1,5% nos 327 doentes revistos. Alguns dos estudos publicados na literatura estão representados na tabela 2. No total, encontramos uma taxa de recorrência nula, sendo clara a vantagem na diminuição da probabilidade de recorrência da lesão com esta técnica em relação à cirurgia de excisão com margens alargadas.

Tabela 2 – Cirurgia micrográfica de Mohs e taxas de recorrência

Estudo	Número de doentes	Seguimento (anos)	Número de doentes com recorrência local	Taxa de recorrência (%)
Ah-Weng et al. (2002)	21	3,9	0	0
DuBay et al. (2004)	11	5,2	0	0
Snow et al. (2004)	29	> 5	0	0
Wacker et al. (2004)	22	4,5	0	0
Nelson e Arlette (2008)	44	3,3	0	0
Paradisi et al. (2008)	41	5,4	0	0
Meguerditchian et al. (2010)	20	3,4	0	0
Total	167		0	0

Adaptado de Lemm et al., 2009.

Snow et al. (2004) referem-se, no seu estudo, a áreas descontínuas de tumor constituídas por células malignas separadas da lesão principal por tecido cicatricial. Os autores apontam como possíveis causas para esta descontinuidade das células tumorais a manipulação extrínseca que separa o tumor em subunidades, o tratamento prévio incompleto, a natureza intrínseca do

tumor ou processos imunológicos que causam a regressão tumoral ou impedem o seu reconhecimento. Este fenómeno pode, pois, estar na origem da recorrência de lesões após cirurgia micrográfica de Mohs e obtenção de margens histológicas negativas.

Algumas das desvantagens desta técnica são: a necessidade de treino e de uma equipa especializada; o facto de requerer, geralmente, várias etapas de intervenção cirúrgica, realizadas durante vários dias; o tempo e trabalho exigidos na preparação e estudo das amostras (DuBay et al., 2004; Paradisi et al., 2008; Lemm et al., 2009). A análise minuciosa de todas as margens excisadas é particularmente difícil em lesões grandes (Lemm et al., 2009) e células tumorais dispersas podem não ser detectadas devido ao elevado número de amostras (Wacker et al., 2004). O uso de anestesia local apresenta limitações no que diz respeito à quantidade de anestesia que pode ser usada com segurança e ao conforto do paciente em lesões profundas (DuBay et al., 2004).

Em suma, ambas as modalidades cirúrgicas têm um papel no tratamento do DFSP. Ao compará-las, podemos verificar que a excisão local alargada é de mais fácil e rápida execução e menos dispendiosa. No entanto, uma margem de ressecção positiva ou estreita à histologia obriga a nova cirurgia de ressecção e o risco de recorrência é maior do que no caso da cirurgia micrográfica de Mohs. A cirurgia de Mohs necessita de um maior grau de experiência e conhecimento da técnica, é extremamente morosa e dispendiosa, mas são relatadas na literatura taxas de recorrência muito reduzidas, em média de 0,6%. A grande maioria dos autores acredita tratar-se de uma técnica que permite poupar os tecidos sãos, sendo a abordagem escolhida em situações em que a preservação dos tecidos diminui o risco de morbidade estética e/ou funcional. Nas restantes lesões de DFSP, a cirurgia de excisão com margens alargadas parece ser a opção terapêutica preferida, oferecendo resultados muito satisfatórios e maior praticabilidade.

Permanece, no entanto, a dúvida sobre a abordagem cirúrgica mais adequada para o tratamento destas lesões, não havendo consenso entre os vários autores. A realização de estudos prospectivos e randomizados pode tornar mais claro o papel de ambas as técnicas no tratamento do DFSP (Meguerditchian et al., 2010).

RADIOTERAPIA

O DFSP é um tumor radiosensível. Esta opção terapêutica é frequentemente usada após a cirurgia de excisão, nos casos em que as margens de ressecção são estreitas ou positivas, já que reduz o risco de recorrência local desta doença (Dagan et al., 2005). Esta indicação é particularmente importante nos casos de ressecção incompleta e impossibilidade de nova cirurgia de ressecção (Ugurel et al., 2008; Archontaki et al., 2010; Heuvel et al., 2010). Contudo, se a re-excisão é possível, a substituição da mesma pela radioterapia deve ser bem ponderada, já que não está provado que as duas abordagens tenham resultados equivalentes (McArthur, 2006). A radioterapia pós-operatória pode também estar indicada após ressecção de tumores de grandes dimensões ou em casos de múltiplas recorrências, na tentativa de diminuir a reincidência tumoral (McArthur, 2007; Ugurel et al., 2008; Lemm et al., 2009; Archontaki et al., 2010). Esta pode ainda possibilitar uma excisão com margens reduzidas em lesões primárias ou recorrentes cuja ressecção alargada traria morbidade estética ou funcional importante (McArthur, 2007; Archontaki et al., 2010). O uso de radioterapia isolada está pouco documentado mas pode ser considerado em casos de lesões irrissecáveis (Fiore et al., 2005; Rutkowski et al., 2010).

A dose de radiação recomendada no DFSP varia entre 60 Gy e 70 Gy, para tumores micro e macroscópicos respectivamente, administrada em sessões de 2 Gy cinco vezes por semana. Doses de 50 Gy podem estar indicadas na terapêutica paliativa ou em zonas próximas de estruturas sensíveis à mesma (Ugurel et al., 2008). A região irradiada deve incluir o tumor, cicatrizes pós-operatórias e uma margem de segurança entre 3 a 5 cm (Breuninger et al., 2004; Ugurel et al., 2008).

O risco de complicações severas após radioterapia destas lesões é baixo (Dagan et al., 2005). Alguns autores referem a possibilidade de uma associação entre a radioterapia e a transformação das lesões de DSFP em lesões fibrossarcomatosas (Mehrany et al., 2006).

INIBIDOR DE RECEPTORES TIROSINA CINASE: IMATINIB

A recente compreensão dos mecanismos oncogénicos envolvidos no DFSP teve como consequência a introdução da terapia molecular na sua abordagem terapêutica. A identificação da frequente translocação cromossómica t(17,22) com consequente activação do receptor PDGFB e resultante proliferação celular levou a propor o uso de um inibidor de receptores tirosina cinase para impedir o processo de formação tumoral. O mesilato de imatinib é um análogo da adenosina trifosfato que inibe competitivamente a ligação desta molécula aos receptores tirosina cinase BCR-ABL, KIT, PDGFR α e PDGFRB. Este fármaco adquiriu a sua importância na terapêutica oncológica através dos resultados adquiridos no tratamento de primeira linha da leucemia mielóide crónica e nos tumores irresssecáveis ou metastáticos do estroma gastrointestinal.

Vários estudos e casos publicados na literatura comprovam a eficácia do imatinib no DFSP localmente avançado, recorrente e metastático (Rubin et al., 2002; McArthur et al., 2005; Kerob et al., 2008; Rutkowsky et al., 2010). Sjöblom et al. (2001) demonstraram que o uso do imatinib no bloqueio da estimulação autócrina do receptor PDGFB conduzia a uma inibição do crescimento das células do DFSP *in vitro* e *in vivo* e que esse efeito se devia predominantemente a uma indução da apoptose. Rubin et al. (2002) relataram um dos primeiros casos clínicos sobre o tratamento com o imatinib num doente com DSFS metastático irresssecável, com descrição de uma redução da massa tumoral superior a 75% durante os 4 meses de tratamento, o que permitiu a ressecção tumoral. O estudo da peça revelou uma resposta histológica completa ao imatinib. McArthur et al. (2005) realizaram um dos maiores ensaios clínicos publicados sobre o uso do imatinib no DFSP. Neste estudo foi analisada a resposta clínica e radiológica a 800 mg diários de imatinib em oito doentes com DFSP localmente avançado e dois com DSFP-FS metastático. Todos os doentes responderam completa ou parcialmente à terapêutica, com excepção de um paciente com doença

metastática e cujo tumor não apresentava a translocação t(17,22). Os autores referem ainda que algumas destas respostas clínicas foram constatadas em tumores que expressavam níveis de activação do receptor PDGFB relativamente baixos. Este facto pode indicar que o efeito do imatinib não resulta da inibição da fosforilação do PDGFRB como se pensava, não sendo necessários níveis elevados de activação ou sobre-expressão dos receptores tirosina cinase para que o imatinib seja eficaz. Uma melhor compreensão sobre os efeitos da interacção do imatinib com o PDGFRB ou sobre os mecanismos que possibilitam a resistência a este fármaco pode levar ao aparecimento de novas estratégias terapêuticas (Abrams e Schuetze, 2006; Rutkowski et al., 2010). Outros inibidores do PDGFRB foram recentemente descritos, como o sunitinib, sorafenib e AMG706. Estes inibem um maior número de receptores tirosina cinase e a sua utilização pode, eventualmente, ter interesse nos casos de DSFP que inicialmente responderam ao imatinib mas que posteriormente se tornaram refractários a esta terapêutica (McArthur, 2006).

O imatinib é actualmente aprovado para o tratamento de adultos com DFSP irressecável, recorrente e/ou metastático não candidatos a terapêutica cirúrgica (McArthur, 2007). A via de administração é oral e a dose aprovada no DFSP é de 800 mg por dia (Lemm et al., 2009), mas na prática clínica esta varia entre 400, 600 e 800 mg diários (Rubin et al., 2002; McArthur et al., 2005; Mehrany et al., 2006; Wright e Petersen, 2007; Lemm et al., 2008). Rutkowski et al. (2010) recomendam o uso de 400 mg por dia, já que, no seu estudo, não encontraram diferenças significativas na resposta clínica com doses de 400 e 800 mg por dia. A duração do tratamento com o imatinib no DFSP ainda não está estabelecida (McArthur, 2004; Rutkowski et al., 2010). Os efeitos secundários são frequentes e a maioria ligeiros a moderados (Han et al., 2009; Lemm et al., 2009), sendo facilmente controlados através da redução da dose, tratamento médico de suporte ou interrupção da toma (Rutkowski et al., 2010). Geralmente, estes não justificam o término da terapêutica (Lemm et al., 2009). Como efeitos secundários

ligeiros a moderados estão descritos a anemia, leucopenia, trombocitopenia, astenia, edema, exantema, cefaleias, tonturas, náuseas, vômitos, gastrite, diarreia, pele seca e dores abdominais, musculares e articulares (Rubin et al., 2002; Wright e Petersen, 2007; Han et al., 2009; Rutkowski et al., 2010). Os efeitos secundários graves incluem edema severo e toxicidade hepática (Wright e Petersen, 2007). Não são conhecidos quaisquer efeitos secundários a longo prazo, sendo, no entanto, importante recordar que esta é ainda uma terapêutica recente (Han et al., 2009). O imatinib está descrito como sendo eficaz nos tumores que apresentam a translocação t(17,22), o que pode recomendar o estudo citogenético do tumor antes de iniciar a terapêutica com este fármaco, para que a minoria de doentes que não têm este rearranjo cromossómico não seja desnecessariamente sujeita a este tratamento (McArthur, 2006; Kerob et al., 2008; Patel et al., 2008; Han et al., 2009; Rutkowski et al., 2010).

Alguns dos casos clínicos publicados e respectivos resultados estão referidos na tabela 3. De acordo com estes, o DFSP responde completa ou parcialmente à terapêutica com imatinib em cerca de 68,8% dos casos, o que se aproxima da percentagem de 65% descrita por Lemm et al. (2009) na sua revisão da literatura. A resposta clínica ao imatinib faz-se acompanhar de alterações histológicas marcadas, com diminuição da celularidade em toda a área tumoral e hialinização significativa (McArthur et al., 2005; Mehrany et al., 2006; Han et al., 2009).

Existem dúvidas sobre se o DFSP-FS é menos sensível ao imatinib do que as lesões de DFSP convencional (Abrams and Schuetze, 2006). Kerob et al. (2008) e Rutkowski et al. (2010) demonstraram que as lesões de DFSP-FS respondem ao imatinib, podendo, no entanto, esta resposta ter menor duração. São necessários mais estudos para determinar a utilidade desta terapêutica no DFSP-FS (Fiore et al., 2005).

Tabela 3 – Imatinib: revisão da literatura

Estudo	Número de doentes	Estádio da doença	Dose (mg)	Duração (meses)	Melhor resposta
Rubin et al. (2002)	1	Metastática	800	4	Completa
McArthur et al. (2005)	10	8 Localmente avançadas 2 Metastáticas	800	0,75 a 25	4 Completas 5 Parciais 1 Estável ^d (faleceu)
Mehran et al. (2006) ^a	1	Localmente avançada	800	20	Parcial
Wright e Petersen (2007) ^a	1	Localmente avançada	400	5	Parcial
Kerob et al. (2008)	3	2 Localmente avançadas (DFSP-FS) 1 Recorrente	800	1 a 17	1 Completa 1 Parcial 1 Progressão ^d
Lemm et al. (2008) ^{a,b}	1	Localmente avançada (DSFP-FS)	800	3	Parcial
Han et al. (2009) ^a	4	2 Localmente avançadas 2 Recorrentes	800	3 a 7	4 Parciais
Gooskens et al. (2010) ^{a,b,c}	3	1 Recorrente 2 Localmente avançadas	400 a 500/m ²	6 a 12	3 Parciais
Rutkowsky et al. (2010)	24	17 Localmente avançadas ou Recorrentes 7 Metastáticas	400 a 800	0,2 a 102	11 Parciais 6 Estáveis 4 Progressões ^d 3 Não avaliados

Adaptado de Lemm et al., 2009. ^a Uso neoadjuvante do imatinib; ^b Uso adjuvante do imatinib; ^c Estudo em crianças; ^d Não apresenta a translocação t(17;22) (apenas um dos quatro doentes com progressão da lesão no estudo de Rutkowsky et al. não apresenta o rearranjo cromossómico).

Recentemente, têm surgido vários estudos a defender o uso do mesilato de imatinib no tratamento neoadjuvante das lesões de DFSP com o intuito de reduzir o tamanho da massa tumoral e facilitar a cirurgia de ressecção (McArthur, 2007; Lemm et al., 2008; Han et al., 2009). Esta abordagem pode diminuir a morbidade e as taxas de recorrência de lesões localmente agressivas ou recorrentes. Han et al. (2009) descreveram os resultados do uso do imatinib em dois doentes com lesões localmente avançadas e dois pacientes com lesões recorrentes. No seu estudo, Han et al. (2009) concluem que a terapêutica neoadjuvante com o imatinib melhora o resultado cirúrgico e pode facilitar a excisão de tumores de grandes dimensões, ao provocar uma redução da lesão de cerca de 37% do seu tamanho inicial. Referem, no entanto, que existe a possibilidade de o imatinib agir sobre a lesão descontinuamente, encontrando-se áreas de tecido normal intercaladas com áreas de lesão tumoral, o que poderá levar a um aumento das recorrências ao falsear o estudo histológico na cirurgia micrográfica de Mohs. Não está ainda claro se o tratamento com imatinib reduz a necessidade de margens cirúrgicas alargadas ou de cirurgia de Mohs, sendo necessários estudos para o determinar (McArthur et al., 2005; Rutkowski et al., 2010).

Gooskens et al. (2010) relatam três casos clínicos de DFSP em idade pediátrica nos quais o uso neoadjuvante de imatinib contribuiu para um melhor resultado cirúrgico e concluem que este fármaco pode ser considerado nas crianças, nomeadamente para diminuir a morbidade de uma excisão alargada e nas lesões recorrentes ou metastáticas.

O uso adjuvante do imatinib pode vir a ser considerado, no futuro, com a finalidade de reduzir a probabilidade de recorrência nos casos de DFSP com margens positivas após a excisão da lesão ou em pacientes com outros factores de risco para recorrência, como a variante DFSP-FS (McArthur, 2007; Han et al., 2009; Rutkowski et al., 2010). Ensaios clínicos que investiguem esta abordagem terapêutica são difíceis de realizar devido à raridade da doença e aos excelentes resultados da cirurgia, mesmo nas lesões recorrentes (McArthur, 2007).

A realização de estudos clínicos que permitam determinar a utilidade do imatinib como terapêutica neoadjuvante e adjuvante no tratamento do DFSP podem alterar, no futuro, a abordagem terapêutica desta patologia. São então necessários mais estudos para definir as indicações do imatinib, a sua dose e a duração do tratamento (McArthur, 2004).

SEGUIMENTO E PROGNÓSTICO

Na generalidade dos casos o prognóstico do DFSP é muito bom. A mortalidade desta patologia é muito baixa, com taxas de sobrevivência aos 5 e 15 anos de 99,8 e 99,7%, respectivamente (Criscione e Weinstock, 2007), mas a morbilidade pode ser relevante, estando frequentemente relacionada com a recorrência local das lesões (Abrams e Schuetze, 2006; McArthur, 2004).

Os factores de prognóstico desfavorável no DFSP são aqueles que se associam a uma maior probabilidade de recorrência local das lesões. A sua elevada tendência a recorrer deve-se ao crescimento infiltrativo do tumor, com células neoplásicas que se estendem em finas projecções assimétricas muito para além das margens clínicas do tumor (Bowne et al., 2000, Chang et al., 2004). São, assim, factores de prognóstico desfavorável: a variante histológica DSFP-FS, excisão cirúrgica com margens microscópicas positivas ou estreitas (células neoplásicas a menos de 1 mm da margem de ressecção), celularidade e índice mitótico elevados e idade superior a 50 anos. Destes, apenas os dois primeiros são factores de prognóstico independentes. O sexo do paciente, apresentação clínica, presença de sintomatologia ao diagnóstico, localização, tamanho e profundidade tumoral não demonstraram correlacionar-se com um aumento do risco de recorrência (Bowne et al., 2000). Vários autores referem que os tumores da cabeça e pescoço apresentam taxas de recorrência superiores, devido às margens de ressecção mais conservadoras a que estas localizações muitas vezes obrigam (DuBay et al., 2004; Meguerditchian et al., 2010).

O factor de prognóstico de maior relevância para a obtenção de controlo local da doença prende-se com a eficácia do tratamento cirúrgico inicial, sendo as margens histológicas negativas fundamentais para um bom prognóstico (Abrams e Schuetze, 2006; Korkolis et al., 2007; Lemm et al., 2009). A melhoria das técnicas cirúrgicas, como a excisão com margens superiores a 3 cm e a cirurgia micrográfica de Mohs, diminuiu significativamente as taxas de

recorrência local do DFSP. Bowne et al. (2000) referem que 7% dos pacientes com DFSP clássico e margens histológicas negativas e 27% com margens positivas ou estreitas irão apresentar uma recorrência local da lesão. Já para o DFSP-FS, as percentagens são de 28 e 100% de recorrências, respectivamente. O DFSP-FS apresenta maiores taxas de recorrência e metastização e menor intervalo entre recorrências, representando uma forma de progressão tumoral do DFSP clássico (Bowne et al., 2000; Paradisi et al., 2008; Heuvel et al., 2010). Szollosi e Nemes (2005) defendem, no entanto, que, apesar de esta ser uma variante mais agressiva, o prognóstico do DFSP-FS é influenciado pela extensão da sua excisão, não se verificando um aumento significativo do risco de recorrência e metastização se as margens de ressecção forem adequadas. A incidência de recorrências relaciona-se ainda com o número de cirurgias prévias, sendo que as lesões recorrentes têm maior probabilidade de voltar a recorrer (Archontaki et al., 2010, Heuvel et al., 2010). A maioria das recorrências locais no DFSP desenvolve-se até 3 anos após a cirurgia (Bowne et al., 2000). No entanto, estas podem ocorrer vários anos após a ressecção, estando descritas recorrências tardias após 15 anos (Chang et al., 2004; Archontaki et al., 2010).

A doença local não controlada pode ser fatal e a morte pode ocorrer por invasão de estruturas vitais, como se verifica nos tumores do couro cabeludo, que podem infiltrar os ossos do crânio e invadir o tecido cerebral (Lemm et al., 2009).

A doença metastática é relativamente rara no DFSP, ocorrendo entre 1 a 4% dos pacientes. O risco aumenta após múltiplas recorrências, doença de longa duração ou na presença da sua variante fibrossarcomatosa (Fiore et al., 2005; Abrams e Schuetze, 2006; Paradisi et al., 2008; Heuvel et al., 2010). O local mais comum para metastização desta patologia é o pulmão, seguindo-se o osso e tecidos moles (Abrams e Schuetze, 2006). O prognóstico em caso de metastização é muito reservado, com sobrevida inferior a 2 anos após a detecção das mesmas e resistência aos tratamentos de quimioterapia convencional (Sanmartín et al., 2007). Nestes

doentes, a morte deve-se a doença metastática não controlada. O desenvolvimento de terapêuticas sistémicas mais eficazes é indispensável para alterar o prognóstico destes pacientes (Abrams e Schuetze, 2006).

O principal objectivo no seguimento destes doentes é a detecção precoce de recorrências locais. Alguns autores recomendam uma avaliação clínica cada 6 a 12 meses durante 5 anos, com realização de biópsia nas lesões suspeitas (McArthur, 2007; Ugurel et al., 2008; Lemm et al., 2009). A vigilância destes doentes durante toda a vida é importante, já que as lesões recorrentes podem aparecer para além dos 5 anos após a excisão (Chang et al., 2004; Snow et al., 2004; Lemm et al., 2009; Archontaki et al., 2010). Chang et al. (2004) referem que 30% dos doentes apresenta uma recorrência da lesão mais de 5 anos após a sua ressecção. Os exames complementares de diagnóstico são necessários apenas em casos pontuais (Ugurel et al., 2008).

CONCLUSÃO

O DFSP é um sarcoma da pele relativamente raro, com baixa incidência de metastização mas elevada frequência de recorrências locais. A clínica típica é a de uma lesão nodular eritematosa, localizada no tronco de um adulto jovem. A sua variabilidade de apresentação pode justificar o atraso no diagnóstico desta patologia (Monnier et al., 2006). O diagnóstico é feito pela observação da histologia característica e positividade para o CD34 no estudo imunohistoquímico, após biópsia da lesão.

O tratamento padrão deste tumor é cirúrgico, sendo a cirurgia de excisão local alargada a opção cirúrgica mais frequentemente recomendada, já que apresenta resultados satisfatórios e maior praticabilidade (Khatri et al., 2003; Chang et al., 2004; DuBay et al., 2004; Mendenhall et al., 2004; Fiore et al., 2005; McArthur, 2006; Popov et al., 2007; Heuvel et al., 2010; Archontaki et al., 2010). As taxas de recorrência são variáveis, podendo situar-se entre os 3,6 e os 21%, mas são facilmente controladas através da re-excisão da lesão (Khatri et al., 2003; Lemm et al., 2009). Quando esta não é possível e o estudo histológico detecta margens cirúrgicas positivas ou estreitas, a radioterapia diminui a frequência de recorrências locais do tumor (Dagan et al., 2005; Ugurel et al., 2008; Archontaki et al., 2010; Heuvel et al., 2010). A cirurgia micrográfica de Mohs apresenta taxas de recorrência muito inferiores (entre os 0 e os 6,6%), mas exige treino e experiência por parte do cirurgião, recursos humanos e económicos e é bastante demorada (DuBay et al., 2004; Paradisi et al., 2008; Lemm et al., 2009). É a técnica de eleição nos casos em que a preservação dos tecidos sãos se torna importante, por razões de ordem estética e/ou funcional (Khatri et al., 2003; DuBay et al., 2004; Popov et al., 2007; Paradisi et al., 2008; Meguerditchian et al., 2010). A opinião dos autores diverge, no entanto, sobre qual a técnica cirúrgica mais adequada no tratamento do DFSP. A realização de estudos prospectivos e randomizados poderia permitir uma melhor avaliação da importância destas duas técnicas no tratamento deste tumor (Meguerditchian et al., 2010).

O estudo citogenético destes doentes revela, em mais de 90% dos casos, uma alteração cromossômica muito característica que se pensa estar na base da sua oncogénese. A translocação entre os genes 17 e 22 coloca o gene PDGFB sobre o controlo do COL1A1, com consequente produção de PDGFB funcional e estimulação do seu receptor tirosina cinase. Este fenómeno provoca uma desregulação da proliferação celular e culmina no aparecimento da lesão do DFSP. Esta descoberta levou a propor o uso de inibidores de receptores tirosina cinase na terapêutica molecular desta patologia. O imatinib é actualmente aprovado no DFSP irressecável, recorrente e/ou metastático não passível de ressecção cirúrgica. Cerca de 65% dos casos descritos na literatura evidenciaram uma resposta à terapêutica com imatinib (Lemm et al., 2009). A utilização desta terapêutica antes e/ou após a cirurgia de ressecção pode revelar-se bastante útil, com o tratamento neoadjuvante a possibilitar uma diminuição da morbidade e recorrência de lesões localmente agressivas ou reincidentes e o tratamento adjuvante a reduzir a probabilidade de recorrência em lesões com elevado risco, como no caso da obtenção de margens estreitas ou positivas após cirurgia e das lesões de DFSP com um componente fibrossarcomatoso (McArthur, 2007; Lemm et al., 2008; Han et al., 2009; Rukowsky et al., 2010).

Serão, assim, necessários mais estudos para determinar quais as indicações da terapêutica com imatinib no DFSP, assim como a sua dose e duração do tratamento (McArthur, 2004). A possível dispensabilidade de cirurgia ou o uso de margens cirúrgicas menos extensas após terapêutica com imatinib e a sensibilidade do DFSP-FS a este tratamento também devem ser objecto de estudo no futuro (Fiore et al., 2005; Rutkowsky et al., 2010). A descoberta dos mecanismos que motivam a resistência do tumor ao imatinib pode também abrir novos caminhos na terapêutica molecular do DFSP, assim como o estudo de outros inibidores de receptores tirosina cinase e dos seus efeitos nesta patologia (Abrams e Schuetze, 2006; McArthur, 2006; Rutkoski et al., 2010). A maioria dos estudos realizados são retrospectivos e

com amostras pequenas. O ideal seria a realização de estudos prospectivos, com amostras grandes e longo seguimento dos doentes, o que se revela pouco viável num tumor raro como o DFSP (McArthur, 2007; Han et al., 2009; Lemm et al., 2009).

Trata-se de um tumor com excelente prognóstico na maioria dos casos, mas cuja morbidade pode ser importante, muitas vezes devido a recorrências (McArthur, 2004; Abrams and Schuetze, 2006). Estas justificam que o seguimento destes doentes seja feito durante toda a vida, permitindo a detecção de recorrências tardias da lesão (Chang et al., 2004; Snow et al., 2004; Lemm et al., 2009; Archontaki et al., 2010).

BIBLIOGRAFIA

1. Abbott JJ, Erickson-Johnson M, Wang X, Nascimento AG, Oliveira AM (2006) Gains of COL1A1-PDGFB genomic copies occur in fibrosarcomatous transformation of dermatofibrosarcoma protuberans. *Mod Pathol*, 19(11):1512-8.
2. Abrams TA, Schuetze SM (2006) Targeted therapy for dermatofibrosarcoma protuberans. *Curr Oncol Rep*, 8(4):291-6.
3. Ah-Weng A, Marsden JR, Sanders DS, Waters R (2002) Dermatofibrosarcoma protuberans treated by micrographic surgery. *Br J Cancer*, 87(12):1386-9.
4. Archontaki M, Korkolis DP, Arnogiannaki N, Konstantinidou C, Georgopoulos S, Dendrinou P, Zarkadas G, Kokkalis G (2010) Dermatofibrosarcoma protuberans: a case series of 16 patients treated in a single institution with literature review. *Anticancer Res*, 30(9):3775-9.
5. Bianchini L, Maire G, Guillot B, Joujoux JM, Follana P, Simon MP, Coindre JM, Pedeutour F (2008) Complex t(5;8) involving the CSPG2 and PTK2B genes in a case of dermatofibrosarcoma protuberans without the COL1A1-PDGFB fusion. *Virchows Arch*, 452(6):689-96.
6. Bowne WB, Antonescu CR, Leung DH, Katz SC, Hawkins WG, Woodruff JM, Brennan MF, Lewis JJ (2000) Dermatofibrosarcoma protuberans: A clinicopathologic analysis of patients treated and followed at a single institution. *Cancer*, 88(12):2711-20.
7. Breuninger H, Sebastian G, Garbe C (2004) Dermatofibrosarcoma protuberans--an update. *J Dtsch Dermatol Ges*, 2(8):661-7.
8. Chang CK, Jacobs IA, Salti GI (2004) Outcomes of surgery for dermatofibrosarcoma protuberans. *Eur J Surg Oncol*, 30(3):341-5.

9. Criscione VD, Weinstock MA (2007) Descriptive epidemiology of dermatofibrosarcoma protuberans in the United States, 1973 to 2002. *J Am Acad Dermatol*, 56(6):968-73.
10. Dagan R, Morris CG, Zlotecki RA, Scarborough MT, Mendenhall WM (2005) Radiotherapy in the treatment of dermatofibrosarcoma protuberans. *Am J Clin Oncol*, 28(6):537-9.
11. D'Andrea F, Vozza A, Brongo S, Di Girolamo F, Vozza G (2001) Dermatofibrosarcoma protuberans: experience with 14 cases. *J Eur Acad Dermatol Venereol*, 15(5):427-9.
12. Dimitropoulos VA (2008) Dermatofibrosarcoma protuberans. *Dermatol Ther*, 21(6):428-32.
13. Dominguez-Malagon H, Valdez-Carrillo Mdel C, Cano-Valdez AM (2006) Dermatofibroma and dermatofibrosarcoma protuberans: a comparative ultrastructural study. *Ultrastruct Pathol*, 30(4):283-91.
14. DuBay D, Cimmino V, Lowe L, Johnson TM, Sondak VK (2004) Low recurrence rate after surgery for dermatofibrosarcoma protuberans: a multidisciplinary approach from a single institution. *Cancer*, 100(5):1008-16.
15. Fiore M, Miceli R, Mussi C, Lo Vullo S, Mariani L, Lozza L, Collini P, Olmi P, Casali PG, Gronchi A (2005) Dermatofibrosarcoma protuberans treated at a single institution: a surgical disease with a high cure rate. *J Clin Oncol*, 23(30):7669-75.
16. Giaccherio D, Maire G, Nuin PA, Berthier F, Ebran N, Carlotti A, Celerier P, Coindre JM, Esteve E, Fraitag S, Guillot B, Ranchere-Vince D, Saiag P, Terrier P, Lacour JP, Pedeutour F (2010) No correlation between the molecular subtype of COL1A1-PDGFB fusion gene and the clinico-histopathological features of dermatofibrosarcoma protuberans. *J Invest Dermatol*, 130(3):904-7.

17. Gooskens SL, Oranje AP, van Adrichem LN, de Waard-van der Spek FB, den Hollander JC, van de Ven CP, van den Heuvel-Eibrink MM (2010) Imatinib mesylate for children with dermatofibrosarcoma protuberans (DFSP). *Pediatr Blood Cancer*, 55(2):369-73.
18. Han A, Chen EH, Niedt G, Sherman W, Ratner D (2009) Neoadjuvant imatinib therapy for dermatofibrosarcoma protuberans. *Arch Dermatol*, 145(7):792-6.
19. Heuvel ST, Suurmeijer A, Pras E, Van Ginkel RJ, Hoekstra HJ (2010) Dermatofibrosarcoma protuberans: recurrence is related to the adequacy of surgical margins. *Eur J Surg Oncol*, 36(1):89-94.
20. Kerob D, Pedeutour F, Leboeuf C, Verola O, de Kerviler E, Servant JM, Sarandi F, Bousquet G, Madelaine-Chambrin I, Pruvost C, Calvo F, Janin A, Lebbe C (2008) Value of cytogenetic analysis in the treatment of dermatofibrosarcoma protuberans. *J Clin Oncol*, 26(10):1757-9.
21. Khatri VP, Galante JM, Bold RJ, Schneider PD, Ramsamooj R, Goodnight JE Jr (2003) Dermatofibrosarcoma protuberans: reappraisal of wide local excision and impact of inadequate initial treatment. *Ann Surg Oncol*, 10(9):1118-22.
22. Korkolis DP, Liapakis IE, Vassilopoulos PP (2007) Dermatofibrosarcoma protuberans: clinicopathological aspects of an unusual cutaneous tumor. *Anticancer Res*, 27(3B):1631-4.
23. Lemm D, Mügge LO, Mentzel T, Höffken K (2009) Current treatment options in dermatofibrosarcoma protuberans. *J Cancer Res Clin Oncol*, 135(5):653-65.
24. Lemm D, Muegge LO, Hoeffken K, Aklan T, Mentzel T, Thorwarth M, Schultze-Mosgau S (2008) Remission with Imatinib mesylate treatment in a patient with initially unresectable dermatofibrosarcoma protuberans--a case report. *Oral Maxillofac Surg*, 12(4):209-13.

25. Lisovsky M, Hoang MP, Dresser KA, Kapur P, Bhawan J, Mahalingam M (2008) Apolipoprotein D in CD34-positive and CD34-negative cutaneous neoplasms: a useful marker in differentiating superficial acral fibromyxoma from dermatofibrosarcoma protuberans. *Mod Pathol*, 21(1):31-8.
26. Llombart B, Sanmartín O, López-Guerrero JA, Monteagudo C, Serra C, Requena C, Poveda A, Vistós JL, Almenar S, Llombart-Bosch A, Guillén C (2009) Dermatofibrosarcoma protuberans: clinical, pathological, and genetic (COL1A1-PDGFB) study with therapeutic implications. *Histopathology*, 54(7):860-72.
27. Martin L, Piette F, Blanc P, Mortier L, Avril MF, Delaunay MM, Dréno B, Granel F, Mantoux F, Aubin F, Sassolas B, Adamski H, Dalac S, Pauwels C, Domp Martin A, Lok C, Estève E, Guillot B; French Group for Cutaneous Oncology (2005) Clinical variants of the preprotuberant stage of dermatofibrosarcoma protuberans. *Br J Dermatol*, 153(5):932-6.
28. McArthur G (2004) Molecularly targeted treatment for dermatofibrosarcoma protuberans. *Semin Oncol*, 31(2 Suppl 6):30-6.
29. McArthur G (2007) Dermatofibrosarcoma protuberans: recent clinical progress. *Ann Surg Oncol.*, 14(10):2876-86.
30. McArthur GA (2006) Dermatofibrosarcoma protuberans: a surgical disease with a molecular savior. *Curr Opin Oncol*, 18(4):341-6.
31. McArthur GA, Demetri GD, van Oosterom A, Heinrich MC, Debiec-Rychter M, Corless CL, Nikolova Z, Dimitrijevic S, Fletcher JA (2005) Molecular and clinical analysis of locally advanced dermatofibrosarcoma protuberans treated with imatinib: Imatinib Target Exploration Consortium Study B2225. *J Clin Oncol*, 23(4):866-73.

32. Meguerditchian AN, Wang J, Lema B, Kraybill WG, Zeitouni NC, Kane JM 3rd (2010) Wide excision or Mohs micrographic surgery for the treatment of primary dermatofibrosarcoma protuberans. *Am J Clin Oncol*, 33(3):300-3.
33. Mehrany K, Swanson NA, Heinrich MC, Weenig RH, Lee KK, White CR Jr, Devere TS (2006) Dermatofibrosarcoma protuberans: a partial response to imatinib therapy. *Dermatol Surg*, 32(3):456-9.
34. Mendenhall WM, Zlotecki RA, Scarborough MT (2004) Dermatofibrosarcoma protuberans. *Cancer*, 101(11):2503-8.
35. Monnier D, Vidal C, Martin L, Danzon A, Pelletier F, Puzenat E, Algros MP, Blanc D, Laurent R, Humbert PH, Aubin F (2006) Dermatofibrosarcoma protuberans: a population-based cancer registry descriptive study of 66 consecutive cases diagnosed between 1982 and 2002. *J Eur Acad Dermatol Venereol*, 20(10):1237-42.
36. Nelson RA, Arlette JP (2008) Mohs micrographic surgery and dermatofibrosarcoma protuberans: a multidisciplinary approach in 44 patients. *Ann Plast Surg*, 60(6):667-72.
37. Oliveira-Soares R, Viana I, Vale E, Soares-Almeida LM, Picoto A (2002) Dermatofibrosarcoma protuberans: a clinicopathological study of 20 cases. *J Eur Acad Dermatol Venereol*, 16(5):441-6.
38. Paradisi A, Abeni D, Rusciani A, Cigna E, Wolter M, Scuderi N, Rusciani L, Kaufmann R, Podda M (2008) Dermatofibrosarcoma protuberans: wide local excision vs. Mohs micrographic surgery. *Cancer Treat Rev*, 34(8):728-36.
39. Patel KU, Szabo SS, Hernandez VS, Prieto VG, Abruzzo LV, Lazar AJ, López-Terrada D (2008) Dermatofibrosarcoma protuberans COL1A1-PDGFB fusion is identified in virtually all dermatofibrosarcoma protuberans cases when investigated by

- newly developed multiplex reverse transcription polymerase chain reaction and fluorescence in situ hybridization assays. *Hum Pathol*, 39(2):184-93.
40. Popov P, Böhling T, Asko-Seljavaara S, Tukiainen E (2007) Microscopic margins and results of surgery for dermatofibrosarcoma protuberans. *Plast Reconstr Surg*, 119(6):1779-84.
41. Rubin BP, Schuetze SM, Eary JF, Norwood TH, Mirza S, Conrad EU, Bruckner JD (2002) Molecular targeting of platelet-derived growth factor B by imatinib mesylate in a patient with metastatic dermatofibrosarcoma protuberans. *J Clin Oncol*, 20(17):3586-91.
42. Ruiz-Tovar J, Fernández Guarino M, Reguero Callejas ME, Aguilera Velardo A, Arano Bermejo J, Cabañas Navarro L (2006) Dermatofibrosarcoma protuberans: review of 20-years experience. *Clin Transl Oncol*, 8(8):606-10.
43. Rutkowski P, Van Glabbeke M, Rankin CJ, Ruka W, Rubin BP, Debiec-Rychter M, Lazar A, Gelderblom H, Sciot R, Lopez-Terrada D, Hohenberger P, van Oosterom AT, Schuetze SM (2010) Imatinib mesylate in advanced dermatofibrosarcoma protuberans: pooled analysis of two phase II clinical trials. *J Clin Oncol*, 28(10):1772-9.
44. Sanmartín O, Llombart B, López-Guerrero JA, Serra C, Requena C, Guillén C (2007) [Dermatofibrosarcoma protuberans]. *Actas Dermosifiliogr*, 98(2):77-87.
45. Segura S, Salgado R, Toll A, Martín-Ezquerria G, Yébenes M, Sáez A, Solé F, Barranco C, Umbert P, Espinet B, Pujol RM (2011) Identification of t(17;22)(q22;q13) (COL1A1/PDGFB) in dermatofibrosarcoma protuberans by fluorescence in situ hybridization in paraffin-embedded tissue microarrays. *Hum Pathol*, 42(2):176-84.

46. Sigel JE, Bergfeld WF, Goldblum JR (2000) A morphologic study of dermatofibrosarcoma protuberans: expansion of a histologic profile. *J Cutan Pathol*, 27(4):159-63.
47. Sirvent N, Maire G, Pedeutour F (2003) Genetics of dermatofibrosarcoma protuberans family of tumors: from ring chromosomes to tyrosine kinase inhibitor treatment. *Genes Chromosomes Cancer*, 37(1):1-19.
48. Sjöblom T, Shimizu A, O'Brien KP, Pietras K, Dal Cin P, Buchdunger E, Dumanski JP, Ostman A, Heldin CH (2001) Growth inhibition of dermatofibrosarcoma protuberans tumors by the platelet-derived growthfactor receptor antagonist STI571 through induction of apoptosis. *Cancer Res*, 61(15):5778-83.
49. Snow SN, Gordon EM, Larson PO, Bagheri MM, Bentz ML, Sable DB (2004) Dermatofibrosarcoma protuberans: a report on 29 patients treated by Mohs micrographic surgery with long-term follow-up and review of the literature. *Cancer*, 101(1):28-38.
50. Sundram UN (2009) Review: Dermatofibrosarcoma protuberans: histologic approach and updated treatment recommendations. *Clin Adv Hematol Oncol*,7(6):406-8.
51. Szollosi Z, Nemes Z (2005) Transformed dermatofibrosarcoma protuberans: a clinicopathological study of eight cases. *J Clin Pathol*, 58(7):751-6.
52. Torreggiani WC, Al-Ismaïl K, Munk PL, Nicolaou S, O'Connell JX, Knowling MA (2002) Dermatofibrosarcoma protuberans: MR imaging features. *AJR Am J Roentgenol*, 178(4):989-93.
53. Ugurel S, Kortmann RD, Mohr P, Mentzel T, Garbe C, Breuninger H (2008) Short German guidelines: dermatofibrosarcoma protuberans. *J Dtsch Dermatol Ges*, 6 Suppl 1:S17-8.

54. Wacker J, Khan-Durani B, Hartschuh W (2004) Modified Mohs micrographic surgery in the therapy of dermatofibrosarcoma protuberans: analysis of 22 patients. *Ann Surg Oncol*, 11(4):438-44.
55. Wright TI, Petersen JE (2007) Treatment of recurrent dermatofibrosarcoma protuberans with imatinib mesylate, followed by Mohs micrographic surgery. *Dermatol Surg*, 33(6):741-4.
56. Yu W, Tsoukas MM, Chapman SM, Rosen JM (2008) Surgical treatment for dermatofibrosarcoma protuberans: the Dartmouth experience and literature review. *Ann Plast Surg*, 60(3):288-93.