



FACULDADE DE MEDICINA
UNIVERSIDADE D
COIMBRA

MESTRADO INTEGRADO EM MEDICINA – TRABALHO FINAL

JOSÉ PEDRO ALMEIDA PEREIRA

***DERMATOFIBROSARCOMA PROTUBERANS: REVISÃO COMPARATIVA DE MÉTODOS
CIRÚRGICOS***

ARTIGO DE REVISÃO NARRATIVA

ÁREA CIENTÍFICA DE DERMATOLOGIA

Trabalho realizado sob orientação de:

PROFESSOR DOUTOR RICARDO VIEIRA

MARÇO 2023

DERMATOFIBROSARCOMA PROTUBERANS: REVISÃO COMPARATIVA DE MÉTODOS CIRÚRGICOS

Artigo de revisão narrativa

Autor: José Pedro Almeida Pereira¹

Orientador: Professor Doutor Ricardo Vieira^{1,2}

Afiliação:

- (1) Faculdade de Medicina, Universidade de Coimbra, Portugal
- (2) Serviço de Dermatologia, Centro Hospitalar e Universitário de Coimbra (CHUC)

Endereço de correio eletrónico:

jpap_10@hotmail.com

Morada institucional:

Faculdade de Medicina da Universidade de Coimbra, Polo III – Polo das Ciências da Saúde

Azinhaga de Santa Comba, Celas 3000-548, Coimbra

ÍNDICE

ÍNDICE DE TABELAS.....	7
ABREVIATURAS.....	8
RESUMO.....	9
ABSTRACT	11
INTRODUÇÃO	13
METODOLOGIA.....	15
DISCUSSÃO	16
O DERMATOFIBROSARCOMA PROTUBERANS	16
EPIDEMIOLOGIA.....	16
ETIOPATOGENIA	17
CLÍNICA	18
DIAGNÓSTICO	19
ANATOMOPATOLOGIA DO DFSP.....	20
Macroscopia	20
Microscopia	21
DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL.....	25
ESTADIAMENTO	26
TRATAMENTO.....	27
TRATAMENTO CIRÚRGICO.....	27
1. EXCISÃO RADICAL	27
2. CIRURGIA MICROGRÁFICA DE MOHS.....	28
EXCISÃO RADICAL VS CIRURGIA DE MOHS (CLÁSSICA E DIFERIDA)	30
TRATAMENTOS AUXILIARES.....	37
1. RADIOTERAPIA	37
2. INIBIDORES DA TIROSINA CINASE	37
PROGNÓSTICO	38
CONCLUSÃO.....	39
AGRADECIMENTOS	40

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS 41

ÍNDICE DE TABELAS

TABELA 1 21

TABELA 2..... 24

TABELA 3..... 25

TABELA 4..... 26

TABELA 5..... 29

TABELA 6..... 35

ABREVIATURAS

CMM: Cirurgia micrográfica de Mohs

CMMd: Cirurgia micrográfica de Mohs diferida

COL1A1: Colagénio tipo 1 A1

COL6A3: Colagénio tipo 3 A3

DFSP: Dermatofibrosarcoma protuberans

EMA: Antígeno epitelial de membrana

EMILIN2: *Elastin microfibril interface located protein 2*

ER: Excisão radical

FCG: Fibroblastoma de células gigantes

FISH: Hibridização fluorescente *in situ*

IHQ: Imunohistoquímica

PDGF β : Fator de crescimento derivado de plaquetas β

PDGFD: Fator de crescimento derivado de plaquetas D

PI3K-AKT-mTOR: *Phosphatidylinositol 3-kinase-akt-rapamycin mTOR*

RAS-MARK: *Ras mitogen-activated protein kinases*

RT-PCR: *Reverse transcription polymerase chain reaction*

RM: Ressonância magnética

RNA: Ácido ribonucleico

TC: Tomografia computadorizada

RESUMO

O Dermatofibrosarcoma protuberans é um tumor maligno fibroblástico originado na derme, com crescimento e carácter indolente, podendo evoluir durante vários anos sem sintomatologia. Este tumor apresenta percentagens elevadas de recorrência local após tratamento cirúrgico e tem potencial metastático baixo. Quando tratado, o prognóstico é considerado excelente.

O Dermatofibrosarcoma protuberans caracteriza-se pela associação à translocação t(17;22) e, conseqüentemente, pela presença de transcritos da fusão COL1A1-PDGF β , responsáveis pela proliferação celular e tumorigénese.

O diagnóstico do Dermatofibrosarcoma protuberans passa pela clínica e a biópsia do tumor. Através desta, temos acesso às características histológicas do Dermatofibrosarcoma protuberans, onde se observam células fusiformes num padrão estoriforme.

Em termos de imunohistoquímica, é positivo para CD34 em cerca de 90% dos casos.

Apresenta diversas variantes histológicas, com padrões e marcações imunohistoquímicas próprias, destacando-se a variante de transformação fibrosarcomatosa, por ser aquela que está associada a maior percentagem de recorrência local e capacidade para metastizar. Podem existir várias entidades com características sobreponíveis ao Dermatofibrosarcoma protuberans sendo, por isso, um desafio o seu diagnóstico.

Preferencialmente, o tratamento do Dermatofibrosarcoma protuberans é cirúrgico e tem como ponto fulcral efetuar uma excisão tumoral com margens negativas, visto que, desta forma, o controlo local do tumor e prevenção de recorrências são mais facilmente conseguidos.

Destacam-se 3 técnicas cirúrgicas: excisão radical, cirurgia micrográfica de Mohs e cirurgia micrográfica de Mohs diferida/Histologia 3D.

A excisão radical corresponde à resseção tumoral com margens alargadas.

A cirurgia micrográfica de Mohs e a cirurgia micrográfica de Mohs diferida/Histologia 3D são procedimentos cirúrgicos que permitem avaliar a totalidade da margem cirúrgica e assim detetar pequenas extensões tumorais. Apresentam taxas de recorrência reduzidas, diferindo entre si apenas no processamento da peça tumoral excisada.

Como tratamento auxiliar à terapêutica cirúrgica, descreve-se a utilização de radioterapia e de fármacos inibidores da tirosina cinase, tais como, o Imatinib.

Neste projeto, revemos estas diferentes técnicas cirúrgicas, abordamos as suas vantagens e desvantagens, nomeadamente, a percentagem de recorrência tumoral associada a cada técnica, o carácter destrutivo de cada uma, a capacidade para preservar tecido saudável envolvente ao tumor e analisamos as principais indicações para a sua utilização.

Palavras-chave: Dermatofibrosarcoma protuberans; Excisão radical; Cirurgia Micrográfica de Mohs; Taxa de recorrência.

ABSTRACT

Dermatofibrosarcoma protuberans is a malignant fibroblastic tumor originating in the dermis, with indolent growth and character, which may evolve for several years without symptoms. This tumor presents high percentages of local recurrence after surgical treatment and has low metastatic potential. When treated, the prognosis is considered excellent.

Dermatofibrosarcoma protuberans is characterized by the association with the t(17;22) translocation and, consequently, by the presence of COL1A1-PDGFB fusion transcripts, responsible for cell proliferation and tumorigenesis.

The diagnosis of Dermatofibrosarcoma protuberans is made through clinical examination and tumor biopsy. Through this, we have access to the histological characteristics of Dermatofibrosarcoma protuberans, where spindle-shaped cells are observed in a storiform pattern.

In terms of immunohistochemistry, it is positive for CD34 in about 90% of cases.

It presents several histological variants, with their own patterns and immunohistochemical markings. The fibrosarcomatous transformation variant stands out because it is associated with a higher percentage of local recurrence and ability to metastasize. There may be several entities with overlapping characteristics to Dermatofibrosarcoma protuberans, therefore its diagnosis is a challenge.

The treatment of Dermatofibrosarcoma protuberans is preferably surgical and its main point is to perform a tumor excision with negative margins, since in this way, local control of the tumor and prevention of recurrences are more easily achieved.

There are 3 surgical techniques: radical excision, Mohs micrographic surgery and deferred Mohs micrographic surgery/3D histology.

Radical excision corresponds to tumor resection with wide margins.

Mohs micrographic surgery and deferred Mohs micrographic surgery/3D histology are surgical procedures that allow the entire surgical margin to be assessed, thus enabling small tumor extensions to be detected. They have low recurrence rates, differing only in the processing of the excised tumor specimen.

As ancillary treatment to surgical therapy, the use of radiotherapy and tyrosine kinase inhibitor drugs such as Imatinib are described.

In this project, we review these different surgical techniques, address their advantages and disadvantages, namely, the percentage of tumor recurrence associated with each technique, the destructive nature of each, the ability to preserve healthy tissue surrounding the tumor and analyze the main indications for their use.

Keywords: Dermatofibrosarcoma protuberans; Wide local excision; Mohs micrographic surgery; Recurrence rate.

INTRODUÇÃO

O Dermatofibrosarcoma protuberans (DFSP) é um dos tipos mais comuns de sarcomas cutâneos, correspondendo a cerca de 18% destes tumores¹ e a cerca de 1% de todos os sarcomas de tecidos moles.²

Em termos de incidência, esta é semelhante no sexo masculino e feminino, maior na raça negra e corresponde a cerca de 0,8-5 casos por milhão de pessoas por ano, sendo que, a idade mais comum para o diagnóstico do DFSP é entre os 20 anos e os 59 anos.²

Este tumor possui grande capacidade destrutiva local, devido às extensões com forma tentacular que apresenta e que são subclínicas, e, por esse motivo, embora tenha origem na derme, pode atingir localizações mais profundas, como o tecido celular subcutâneo, o músculo e até mesmo o osso. No entanto, tem baixo potencial metastático.³

Clinicamente, na maioria dos casos este tumor apresenta-se como sendo uma placa ou um nódulo assintomático, com história de crescimento lento e que tem uma coloração que pode variar entre violeta, azul-avermelhado e castanho.⁴

Os locais mais afetados correspondem ao tronco, às extremidades proximais e, em menor número, à cabeça e ao pescoço.³

O diagnóstico definitivo normalmente é realizado recorrendo à biópsia com estudo histológico e imunohistoquímico,⁵ confirmando-se a presença de fascículos infiltrativos de células fusiformes num padrão característico, o padrão estoriforme, e a expressão positiva de CD34.⁶ A identificação citogenética da translocação t(17;22) (q22;q13), que leva à formação de transcritos da fusão COL1A1-PDGFβ, tem também valor na ajuda ao diagnóstico, nomeadamente, em casos em que a morfologia não é a típica.⁷

A excisão cirúrgica completa continua a ser a escolha terapêutica principal.⁸

Mesmo sendo raramente metastático, existem preocupações na decisão terapêutica do DFSP, em particular, a invasão local e a elevada propensão para recorrência local. Por estes motivos, tem se discutido se a melhor abordagem corresponde à utilização da técnica de excisão radical (ER) ou se a cirurgia micrográfica de Mohs (CMM) deverá ser a técnica utilizada.⁹

Desta forma, tendo em conta as características do DFSP previamente apresentadas, percebemos que a excisão cirúrgica do tumor deve incluir margens de segurança significativas, no entanto, mesmo com margens cirúrgicas amplas, a recidiva local é frequente.

Assim, tendo em vista quer a redução da recorrência tumoral local, quer a remoção da menor quantidade possível de tecido saudável, é necessário definir a melhor opção terapêutica. Neste trabalho, efetuamos uma revisão sobre o DFSP, incidindo nos seus aspetos epidemiológicos, na etiopatogenia, na clínica, no diagnóstico, na anatomopatologia, nas diferentes variantes histológicas, nos diagnósticos diferenciais, no estadiamento e, com mais ênfase, no tratamento, em particular, no tratamento cirúrgico. Iremos realizar a comparação entre os diferentes métodos cirúrgicos existentes: ER, CMM e cirurgia micrográfica de Mohs diferida/Histologia 3D (CMMd), as suas vantagens e desvantagens e indicações para a utilização de cada técnica.

METODOLOGIA

Para a realização desta revisão foi efetuada a pesquisa de artigos publicados na base de dados Pubmed, utilizando os seguintes termos Medical Subject Headings (MESH): “Dermatofibrosarcoma Protuberans” e “Mohs Micrographic Surgery”, sendo que, foram também procurados artigos com as fórmulas “Dermatofibrosarcoma protuberans diagnosis”; “Dermatofibrosarcoma protuberans histology”; “Dermatofibrosarcoma protuberans variants”; “Dermatofibrosarcoma protuberans Mohs micrographic surgery”; “Dermatofibrosarcoma protuberans slow mohs”; “Dermatofibrosarcoma protuberans wide local excision”; “Dermatofibrosarcoma protuberans 3D Histology”; “3D Histology serial section histology” e “Dermatofibrosarcoma protuberans treatment”.

Esta pesquisa foi realizada entre junho de 2022 e janeiro de 2023. Foi definido que esta iria incidir sobre artigos datados desde 2016 até à data de término da pesquisa. Esta escolha teve como objetivos principais a obtenção de informação recente e com uma amostra bem representativa de artigos.

Posto isto, inicialmente contabilizávamos 3437 artigos. Posteriormente, após remoção de artigos duplicados, análise de título e *abstract*, 150 artigos foram selecionados para leitura completa. Desta leitura, tendo em conta o seu conteúdo e o objetivo da nossa revisão, foram escolhidos 51 artigos.

DISCUSSÃO

O DERMATOFIBROSARCOMA PROTUBERANS

O DFSP é um sarcoma mesenquimatoso de células fusiformes raro, que cresce na derme e pode atingir tecidos subcutâneos profundos, bem como, outras estruturas subjacentes, nomeadamente, músculos e até osso.³ Clinicamente é indolente, apresentando elevadas taxas de recorrência local devido ao seu carácter infiltrativo, no entanto, caracteriza-se por ter baixo potencial metastático.²

EPIDEMIOLOGIA

O DFSP corresponde a cerca de 5% de todos os sarcomas de tecidos moles, representando 18% de todos os sarcomas de tecidos moles cutâneos,¹⁰ e, quando falamos de todos os tumores malignos, a sua frequência relativa não ultrapassa os 0,1%.¹¹

Em termos de incidência, esta situa-se nos 0,8 a 5 casos por milhão de pessoas por ano.⁵ A ocorrência do DFSP acontece principalmente em indivíduos de meia-idade,⁷ entre a 2ª e 5ª décadas de vida,⁵ com média de idades entre os 40-43 anos,⁷ sendo também possível observar casos em todos os outros grupos etários,⁵ nomeadamente, em idade pediátrica e em idosos.⁷

Apesar de algum conflito entre diferentes estudos acerca da frequência relativa do DFSP em homens e mulheres, não parece haver predomínio deste tumor em nenhum dos sexos.⁵

Comparando a raça caucasiana com a raça negra, a incidência de casos é superior na raça negra,^{5,7} correspondendo a cerca de 1,5-2 vezes mais casos.⁵

ETIOPATOGENIA

A exata etiologia do DFSP é ainda desconhecida. Este tumor aparenta ter origem a partir de uma célula estaminal dérmica ou através de uma célula mesenquimatosa indiferenciada com características fibroblásticas, musculares ou até neurológicas.¹²

O desenvolvimento do DFSP demonstrou, em diversos casos, uma possível correlação entre o local do tumor e a história de trauma nesse mesmo local, sendo que, a hipótese de se tratar de uma coincidência é também plausível.⁵ Foram também descritos casos de DFSP em zonas com tatuagens ou cicatrizes antigas.¹² Mas, de um modo geral, o DFSP não está associado a qualquer fator de risco e pode ocorrer tanto em zonas de pele saudável como em zonas de pele com lesão crônica.²

Atualmente, é reconhecido que um dos principais fatores na etiologia e patogênese do DFSP reside em fatores genéticos, nomeadamente, na translocação cromossômica t(17;22) (q22;q13), identificada em cerca de 90% dos casos.^{5,7}

Esta translocação tem como resultado a fusão entre os genes do colagénio tipo 1 A1 (COL1A1) e o fator de crescimento derivado das plaquetas β (PDGF β).² Este último funciona como um mitógeno para células mesenquimatosas,⁶ estando habitualmente regulado negativamente.⁴ Sucede que, com a translocação, o exão 1 do PDGF β , responsável pela regulação negativa do gene, é substituído por componentes do gene COL1A1.¹³ Desta forma, a fusão COL1A1-PDGF β vai por sua vez colocar o gene PDGF sob o efeito do promotor do gene COL1A1. De tal modo, ocorrerá a formação de um gene PDGF totalmente funcional que, conseqüentemente, culminará numa ativação contínua do recetor β do PDGF, uma tirosina cinase.¹¹ Deste processo, resulta então uma capacidade aumentada de proliferação de células tumorais.²

O PDGF está envolvido na sinalização de diversas vias, em especial, as vias RAS-MARK e PI3K-AKT-mTOR.⁶ A ativação destas vias significa um aumento da expressão das proteínas associadas a estas, tais como, Akt, mTOR, 4EBP1, entre outras, e cuja presença tem sido observada em diversos casos de DFSP. Pressupõe-se assim uma envolvimento destas vias na tumorigênese do DFSP.⁷

Para além da fusão COL1A1-PDGF β , que é aquela que apresenta maior preponderância, novas associações têm sido descritas, como por exemplo: COL1A2-PDGF β , COL6A3-PDGF β e EMILIN2-PDGF β .^{7,10}

Para se detetar o transcrito do gene de fusão COL1A1-PDGF β podemos recorrer a técnicas de FISH, RT-PCR e sequenciação de RNA.⁴ Esta pesquisa tem importância na medida em que nos irá auxiliar no diagnóstico e diagnóstico diferencial, especialmente, quando a histomorfologia do tumor é atípica e dúbia. Irá igualmente ajudar na decisão terapêutica, nomeadamente, na opção de efetuar tratamento com inibidores da tirosina cinase.⁷

CLÍNICA

Inicialmente, os sintomas do DFSP são inespecíficos e, por esse motivo, a sua identificação apresenta dificuldade acrescida, conduzindo, diversas vezes, a erros no diagnóstico.¹⁴

Em termos de localização, as zonas mais frequentemente afetadas correspondem ao tronco e às extremidades proximais.¹⁵⁻¹⁷ Para além destas, foram observados casos em outros locais, nomeadamente, na cabeça e pescoço,^{16,17} no escalpe, na mama, região púbica e vulva.¹⁵

De uma forma geral, a distribuição representa-se assim:^{6,7}

- tronco (40%-50%);
- extremidades proximais (30%-40%);
- cabeça e pescoço (10%-15%).

O DFSP é um tumor que apresenta tamanhos muito variáveis, oscilando entre os 0,5 cm e os 10 cm,⁷ podendo ultrapassar estes e inclusive ascender aos 30 cm.⁶

Estes tumores caracterizam-se como sendo assintomáticos em fases iniciais e apresentam-se sob a forma de placas pequenas com crescimento lento. Na maioria dos casos, são superficiais, indolores e apresentam uma coloração que pode variar entre um tom semelhante ao da pele⁷ até uma coloração vermelho-acastanhada.¹⁵ Este carácter indolente da lesão,² faz com que os doentes negligenciem o tumor e permitam a sua evolução, levando ao diagnóstico em fases avançadas.¹⁵ Posto isto, com o desenvolvimento e crescimento do tumor, este tende a adquirir um aspeto nodular² e endurecido, com coloração azul-avermelhada ou violeta,⁶ apresentando nesta fase características protuberantes.⁷ Nesta

situação pode haver lugar para uma tumefação dolorosa¹⁵ e até possivelmente ulceração e hemorragia.^{2,15}

Nas fases iniciais, a lesão é fixa à pele, mas, contrariamente, não o é às estruturas subjacentes. Por outro lado, nas fases protuberantes e avançadas, observa-se a aderência às estruturas subjacentes.^{6,16}

Sem tratamento e em constante evolução, este tumor, que normalmente é indolente,² adquire um carácter invasivo regional elevado, infiltrando-se em diversas estruturas locais, tais como, fáscias, músculos e osso.^{6,7} Apesar de não ser característica deste tumor, poderá manifestar em fases avançadas capacidade para metastizar. Os locais mais comuns de metastização são: o pulmão, o cérebro, o osso, os gânglios linfáticos, entre outros.⁷

A recorrência local acontece em até 50% dos casos.^{17,18}

DIAGNÓSTICO

O diagnóstico do DFSP baseia-se especialmente nos aspetos clínicos que definem a lesão.¹⁹ Porém, o diagnóstico definitivo passa pela realização de uma biópsia, preferencialmente, uma biópsia excisional.²⁰ De igual modo, é importante efetuar-se um exame físico completo, destacando-se a necessidade da avaliação das cadeias ganglionares,²⁰ essenciais para a realização do estadiamento e planeamento cirúrgico.⁷

Para auxiliar o diagnóstico, outros exames complementares podem ser utilizados, em particular, exames imagiológicos, tais como: ecografia, tomografia computadorizada (TC) e ressonância magnética (RM).^{19,20} O facto de muitas lesões serem superficiais e pequenas e o seu diagnóstico ser assim conseguido primordialmente com a clínica, faz com que os exames imagiológicos não sejam muito utilizados por rotina.⁵ Porém, o seu uso acresce ainda de algum valor, nomeadamente, pelo aumento da precisão no diagnóstico e pela ajuda na obtenção de informação importante para o tratamento a ser efetuado.¹⁹

A ecografia, especialmente, a ecografia de alta frequência, tem maior evidência na abordagem ao DFSP, comparativamente à RM e à TC. Tal prende-se com o facto de ser um exame ideal para visualizar tecidos moles superficiais, ter capacidade de obter imagens de alta resolução¹⁹ e ser um exame de fácil acessibilidade, rápido,^{5,19} barato e não invasivo.¹⁹ Além disso, consegue ainda ser útil a orientar e a guiar a biópsia.⁷ Normalmente, na ecografia o DFSP apresenta-se como uma massa hipocogénica ou como uma mistura entre zonas

hipoecogénicas e hiperecogénicas, com forma oval e bem circunscrito, podendo se observar algumas lobulações.⁵ A utilização do modo ecodoppler permite um mapeamento da vasculatura do tumor e aumenta a especificidade da ecografia,¹⁹ sendo possível observar-se vascularização moderada mais à periferia.⁵

A realização de TC e RM está principalmente associada a tumores primários muito extensos e atípicos e ainda a lesões recorrentes, com o objetivo de se avaliar a extensão do envolvimento tumoral.¹⁹

A RM é também aconselhada no pré-operatório^{19,20} para mais rigorosamente se avaliar o tumor e os seus limites,²⁰ ajudando no planeamento cirúrgico.¹⁹

Quanto à TC, é referida a possibilidade de se realizar TC torácica em situações de DFSP mais avançados, com o intuito de se verificar se há envolvimento pulmonar por metástases.^{1,19}

Tanto a TC como a RM, quando efetuadas com contraste, tendem a mostrar lesões nodulares ou massas subcutâneas bem definidas, com realce intermédio ou marcado após contraste.⁶

ANATOMOPATOLOGIA DO DFSP

Macroscopia

Tal como foi referido anteriormente, à apresentação e análise superficial, numa fase inicial o DFSP pode caracterizar-se como sendo uma lesão de aspeto semelhante a uma placa com algum espessamento e, consoante a evolução, demonstrar a presença de nódulos e até pólipos multinodulares.⁶

Após procedermos à excisão tumoral, é possível observarmos determinadas características próprias do DFSP. A lesão tem sido descrita como sendo composta por um tecido fibroso de consistência variável entre elástica e sólida, com coloração amarelada ou branco-acinzentada. Em alguns tumores, é ainda observável hemorragias e zonas quísticas de regeneração.^{5,6}

Microscopia

Ao nível da observação microscópica, a histologia do DFSP mostra a presença de uma infiltração difusa da pele e do tecido adiposo subcutâneo por células fusiformes monomórficas, que se organizam de uma forma particular, o denominado padrão estoriforme.²¹ É de referir que estas células possuem um pleomorfismo limitado e baixa atividade mitótica.²² Fruto da infiltração do tecido adiposo, um achado histológico muito característico que podemos verificar é uma aparência semelhante a favos de mel, também chamado de padrão em favo de mel,²³ devido ao facto das células tumorais envolverem lóbulos de gordura individualmente.²⁴

Auxiliando ao diagnóstico, é norma proceder-se à avaliação imunohistoquímica do tumor, na medida em que, será possível observar achados que nos irão apoiar no diagnóstico diferencial com outras lesões tumorais, bem como, dentro do próprio DFSP, perceber qual a variante histológica que temos pela frente. Posto isto, um dos marcadores imunohistoquímicos mais importantes no DFSP é o CD34.²³ A expressão deste marcador pelas células fusiformes do tumor é positiva na maioria dos DFSP, correspondendo a cerca de 80%-100% dos casos. Por outro lado, a imunohistoquímica é negativa para os marcadores: Fator XIIIa, desmina, actina de músculo liso, S100 e queratina.²²

Tal como mencionado anteriormente, o DFSP apresenta diversas variantes histológicas. Destacam-se algumas dessas na tabela 1.²²

Tabela 1: Variantes histológicas do DFSP

- Fibroblastoma de células gigantes (FCG)
- Pigmentar (Tumor de Bednar)
- Esclerosante
- Mixoide
- Células Granulosas
- Transformação fibrosarcomatosa

Abordando sucintamente cada variante, podemos enumerar as seguintes propriedades:

- **FIBROBLASTOMA DE CÉLULAS GIGANTES (FCG)**

O FCG tem a sua incidência principalmente na infância, sendo que, em até 50% dos casos, este desenvolve-se até aos 5 anos de idade.²⁵

Esta variante caracteriza-se pela infiltração da derme e tecido celular subcutâneo, apresentando recorrência local aumentada, contudo, não se descreve carácter metastático.¹⁷

Em termos de histologia, o FCG é hipocelular e composto por fascículos ondulados e uniformes de células fusiformes dispersas num estroma colagenoso a mixoide.²⁶ Observa-se ainda a presença de espaços pseudovasculares e células gigantes multinucleadas.²⁵ Por vezes, é ainda possível verificar uma reorganização dos linfócitos perivasculares num padrão em “pele de cebola”.⁶ Tal como no DFSP convencional, a infiltração tumoral do tecido adiposo subcutâneo põe em vista o padrão em favo de mel.¹⁷

A análise imunohistoquímica demonstra células tumorais com expressão positiva de CD34 e negativa de SMA, desmina, miogenina, S100, HMB45 e queratina.²⁶

- **DFSP PIGMENTADO (TUMOR DE BEDNAR)**

Esta variante corresponde até 5% de todas as variantes do DFSP. A sua origem não é conhecida, no entanto, existem teorias que a procuram explicar, propondo a hipótese de uma diferenciação da neuro-ectoderme ou devido a uma colonização melanocítica.²⁷

Em termos de recorrência local, esta apresenta uma incidência na ordem dos 11%-13%, valor inferior ao observado na variante clássica do DFSP, que, como vimos anteriormente, podia ascender até aos 50%. Quando se associa a metástases, algo raro no tumor de Bednar, os locais habituais destas são: pulmões, fígado, osso, pâncreas, cérebro, entre outros.¹⁰

Microscopicamente, esta variante apresenta um padrão semelhante ao do DFSP clássico, com células fusiformes num padrão estoriforme, porém, acresce ainda a presença de células dendríticas contendo melanossomas.²⁷

Em termos de imunohistoquímica, há positividade para os marcadores CD34, proteína S100 e HMB45.⁶

- **DFSP ESCLEROSANTE**

Esta é considerada uma variante rara. Define-se pela presença de áreas paucicelulares ou acelulares de colagénio, correspondendo estas zonas a pelo menos 50% do tumor.²⁸

A imunohistoquímica descreve positividade para CD34 e expressão variável de EMA (antigénio epitelial de membrana).²⁹

- **DFSP MIXOIDE**

Histologicamente, caracteriza-se por demonstrar células fusiformes infiltrativas, dispersas num estroma mixoide pálido e abundante, sendo que, para se considerar como variante mixoide, o estroma com estas propriedades deve compreender pelo menos 50% do tumor.³⁰ É ainda visível no estroma mixoide proeminência de vasos de parede fina.³¹

Esta variante é positiva para CD34 e negativa para S100.¹⁰

- **DFSP DE CÉLULAS GRANULOSAS**

O DFSP de células granulosas está associado a uma mistura entre células fusiformes e uma população de células com núcleos redondos excêntricos, nucléolos proeminentes e grânulos lisossómicos abundantes.⁶

Quanto à imunohistoquímica, esta variante é positiva para o fator 1C3 inibidor da célula NK e negativa para S100, enolase neuroespecífica e anticorpo marcador de macrófago, MAC387.¹⁰

- **DFSP: TRANSFORMAÇÃO FIBROSARCOMATOSA**

Esta transformação está associada a cerca de 15% dos casos de DFSP e atribui-lhe um risco aumentado de recorrência local e de capacidade para metastizar.³²

Em termos histológicos, observa-se hipercelularidade e atividade mitótica aumentada (>5 mitoses/10 hpf). As células fusiformes apresentam-se em longos fascículos, demonstrando-se um padrão em “espinha de peixe”.³³

Através da imunohistoquímica, verificamos uma redução/ausência de expressão de CD34, um aumento do índice proliferativo MIB1 e um aumento da expressão de p53.³³

Em suma, destacamos na tabela 2 alguns dos aspetos de cada variante.

Tabela 2: Variantes do DFSP e as suas características histológicas e IHQ

VARIANTE	HISTOLOGIA	IHQ
FCG	<ul style="list-style-type: none"> Hipocelular; Fascículos ondulados e uniformes de células fusiformes dispersas num estroma colagenoso a mixoide; Espaços pseudovasculares e células gigantes multinucleadas; Linfócitos perivasculares num padrão em “pele de cebola”. 	<ul style="list-style-type: none"> Positivo: <ul style="list-style-type: none"> - CD34 Negativo: <ul style="list-style-type: none"> - SMA - Desmina - Miogenina - S100 - HMB45 - Queratina
Pigmentar (tumor de Bednar)	<ul style="list-style-type: none"> Padrão semelhante ao do DFSP clássico, células fusiformes num padrão estoriforme; Células dendríticas contendo melanossomas. 	<ul style="list-style-type: none"> Positivo: <ul style="list-style-type: none"> - CD34 - S100 - HMB45
Esclerosante	<ul style="list-style-type: none"> Áreas paucicelulares ou acelulares de colagénio, correspondendo a pelo menos 50% do tumor. 	<ul style="list-style-type: none"> Positivo: <ul style="list-style-type: none"> - CD34 Variável: <ul style="list-style-type: none"> - EMA
Mixoide	<ul style="list-style-type: none"> Células fusiformes infiltrativas dispersas num estroma mixoide pálido e abundante, correspondendo a pelo menos 50% do tumor. 	<ul style="list-style-type: none"> Positivo: <ul style="list-style-type: none"> - CD34 Negativo: <ul style="list-style-type: none"> - S100
Células granulosas	<ul style="list-style-type: none"> Mistura entre células fusiformes e uma população de células com núcleos redondos excêntricos, nucléolos proeminentes e grânulos lisossómicos abundantes. 	<ul style="list-style-type: none"> Positivo: <ul style="list-style-type: none"> - Fator 1C3 inibidor da célula NK Negativa: <ul style="list-style-type: none"> - S100 - Enolase neuroespecífica - MAC387

Transformação
fibrosarcomatosa

- Hiper celularidade, atividade mitótica aumentada e as células fusiformes apresentam-se com padrão em “espinha de peixe”.

- Redução/ausência de expressão de CD34
- Aumento do índice proliferativo MIB1
- Aumento da expressão de p53

DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL

Atendendo ao facto do DFSP possuir uma grande variabilidade de apresentações morfológicas e de o seu perfil imunohistoquímico poder ser sobreponível com diversas entidades tumorais, existe uma considerável quantidade de diagnósticos diferenciais.⁶ Para ajudar nesta diferenciação, iremos recorrer à análise clínica e morfológica, à imunohistoquímica e, por vezes, à biologia molecular, de forma a encontrarem-se transcrições de fusão de genes e rearranjos genéticos característicos de entidades próprias.⁷

Desta forma, enumeramos na tabela 3 alguns dos diagnósticos diferenciais a ter em conta.⁷

Tabela 3: Diagnósticos diferenciais do DFSP

- Dermatofibroma
- Schwannoma
- Neurofibroma cutâneo
- Tumor fibroso solitário
- Lipoma de células fusiformes

ESTADIAMENTO

Relativamente ao estadiamento, nenhum sistema de estadiamento está concretamente definido. No entanto, alguns têm sido propostos, inclusivamente servindo como orientadores e auxiliares ao tratamento. Por esse mesmo motivo, na tabela 4 destacamos um desses sistemas.⁷

Tabela 4: Sistema de classificação para estadiamento do DFSP

ESTADIO I	Lesão não protuberante: placa esclerótica ou atrófica, mácula ou pequenos nódulos
ESTADIO II	Tumor protuberante primário
ESTADIO IIA	Tumor superficial (não invade fáscia subjacente)
ESTADIO IIB	Tumor profundo (invade a fáscia subjacente ou encontra-se localizado subjacente a esta)
ESTADIO III	Invasão de gânglios linfáticos
ESTADIO IV	Metástases para outros órgãos

TRATAMENTO

Quando falamos em tratamento do DFSP, podemos distinguir duas vertentes de tratamento: terapêutica cirúrgica curativa e terapêutica auxiliar ao tratamento definitivo cirúrgico.^{3,5}

Desta forma, enumeramos então as seguintes técnicas cirúrgicas utilizadas na abordagem ao DFSP:^{9,34,35}

- Excisão radical;
- Cirurgia micrográfica de Mohs.

Por outro lado, nos tratamentos auxiliares à terapêutica cirúrgica, destacam-se:

- Radioterapia;^{1,5,10}
- Inibidores da tirosina cinase.^{36,37}

Posto isto, começaremos então a nossa abordagem à terapêutica do DFSP pelo tratamento cirúrgico, descrevendo as diferentes técnicas e procedimentos envolvidos.

TRATAMENTO CIRÚRGICO

1. EXCIÇÃO RADICAL

A excisão radical corresponde à excisão tumoral com margens cirúrgicas variando entre os 1-5 cm, a partir da zona da pele onde clinicamente aparenta já não existir tumor. Em termos de profundidade, esta margem define-se anatomicamente e, normalmente, corresponde à fáscia profunda.³⁸ De forma geral, segundo alguns estudos, sugerem-se margens cirúrgicas entre os 2-3 cm sempre que possível, na medida em que, com estas foram observados valores inferiores de recorrência tumoral. Contudo, verificaram-se resultados igualmente favoráveis em alguns casos com valores inferiores de margens, que se associavam também a melhores resultados estéticos.²

Após a excisão da lesão, é importante avaliar a peça tumoral para se observarem as margens e procurarmos resíduos de neoplasia.³⁹ Esta observação da peça cirúrgica consiste numa histologia por secção em série.⁴⁰ O processamento histológico implica a secção da peça

tumoral em cortes verticais, também denominado em fatia de pão.³⁹ Entre as secções individuais há intervalos de 1-5 mm, fazendo com que apenas alguns fragmentos das margens e base sejam inspecionados.⁴⁰ Com este tipo de avaliação histológica, não é possível avaliar completamente as margens cirúrgicas, periféricas e profundas. Na realidade, estima-se que apenas 1% de toda a verdadeira margem seja avaliada, resultando numa possível avaliação incorreta da amostra.³⁹

2. CIRURGIA MICROGRÁFICA DE MOHS

De uma forma breve, a CMM corresponde a um procedimento cirúrgico em que o cirurgião dermatológico idealmente efetua ele próprio a excisão tumoral e a inspeção histológica microscópica.³⁴ A CMM surge como alternativa à excisão radical porque permite a análise de 100% das margens tumorais, identificando assim extensões microscópicas, e a remoção de tumor conservando a maior quantidade possível de tecido saudável.² Esta cirurgia consiste sucintamente num processo que inclui a excisão de um tumor, o seu mapeamento, processamento e congelamento, com a realização de secções horizontais do tumor, sendo estas prontamente histologicamente avaliadas. Desta forma, é possível avaliar as margens tumorais e, fruto do mapeamento, perceber as zonas onde as margens são positivas e onde é necessário reexcisar, permitindo desta forma poupar tecido saudável.³⁹

Técnica Cirúrgica

A CMM é normalmente efetuada com anestesia local e, para esse efeito, recorre-se habitualmente ao uso de lidocaína 1% ou 2%, juntamente com epinefrina.³⁹

Em seguida, é importante realizar a marcação do tumor clinicamente aparente com um marcador dermográfico, efetuar medições tumorais e fotografar. A importância desta marcação está relacionada com a distorção tecidual e apagamento da margem visível consequente à tumescência provocada pela injeção de anestesia.³⁹

Após a administração da anestesia, é realizada, por vezes, curetagem do tumor, pois, este normalmente é mais friável e, desta forma, podemos colocar em evidência extensões de tumor que não estavam a ser visualizadas.³⁹

Posteriormente, a partir da margem clinicamente aparente vamos marcar margens cirúrgicas de 1-5 mm. Depois, realiza-se uma incisão ao longo desta margem com um ângulo de inclinação de 30°-45° e procede-se à excisão do tecido tumoral. Em seguida, efetua-se o processamento deste tecido, sendo ele congelado. A excisão nestes moldes permitirá a colocação do tecido tumoral excisado numa superfície plana e horizontal, passível de ser achatado. Consequentemente, garante a possibilidade de observar toda a margem periférica e profunda no mesmo plano histológico, na medida em que, ocorreram secções horizontais do tecido excisado. A peça deverá estar corretamente orientada e vigiada para a seguir se realizar o seu mapeamento.³⁹

O mapeamento assenta principalmente na correlação entre o local do tumor, a peça tumoral excisada e a avaliação histológica realizada. Serve principalmente para guiar uma possível reexcisão em caso de se detetarem margens histológicas positivas. O mapeamento é conseguido através da coloração da peça e está associado a um código entre a coloração e a localização na peça tumoral, sendo que, para o efeito, normalmente usam-se as posições 12,3,6 e 9 do relógio.³⁹

Finalmente, é colocado um penso temporário no local da excisão enquanto se aguarda a avaliação histológica da peça.³⁹

A CMM clássica assenta no pressuposto de analisar secções de peças tumorais que foram fixadas por congelamento, por outro lado, a cirurgia micrográfica de Mohs diferida (CMMd)/ Histologia 3D consiste na utilização de secções embutidas em parafina.^{9,35,40-42} De um modo geral, nesta vertente cirúrgica, a avaliação histológica e obtenção de resultados pode demorar 2 a 3 dias.^{35,41}

Comparando a CMMd/ Histologia 3D com a CMM, podemos enumerar na tabela 5 os seguintes fatores a favor e contra a CMMd/ Histologia 3D:

Tabela 5: Características a favor e contra a CMMd/ Histologia 3D comparativamente à CMM

A FAVOR	CONTRA
<ul style="list-style-type: none"> • Melhor qualidade da peça para avaliação anatomopatológica;⁴¹ • Melhor capacidade de distinguir limites finos entre material tumoral ou pele saudável,⁴¹ uma vez que, nas secções congeladas, pode ocorrer formação de cristais³⁵ que podem 	<ul style="list-style-type: none"> • É um procedimento mais demorado (2-3 dias);⁴¹ • Inconveniência para doentes que não residem na proximidade das instalações hospitalares, motivando o internamento;⁴¹

<p>alterar a arquitetura da derme e dificultar assim esta diferenciação entre tecido normal e resíduos tumorais;⁹</p> <ul style="list-style-type: none"> • Possibilidade de se efetuar imunohistoquímica em casos incertos,^{41,42} nomeadamente, com CD34;⁴¹ • A CMM pode simbolizar um desafio técnico quando perante lesões extensas, pois, implica analisar várias amostras numa só sessão.³⁵ 	<ul style="list-style-type: none"> • Desconforto associado à ferida aberta durante mais tempo e risco de infeção associado ao encerramento tardio do local cirúrgico;⁴¹ • Maior despesa económica.⁹
--	---

Para comparar os resultados clínicos obtidos entre a CMMd e a CMM, muito poucos estudos são encontrados na literatura. Num desses estudos, observou-se que os resultados clínicos e recorrência não eram significativamente diferentes entre as duas técnicas de CMM. Comparando as duas em termos de prática diária, a CMM apresenta vantagem, na medida em que, os tempos cirúrgicos são menores e o encerramento da ferida é mais precoce, pois, ocorre no mesmo procedimento cirúrgico.⁴²

Por outro lado, alguns estudos apontam para uma maior vantagem em realizar a CMMd ao invés da CMM, visto que, quando realizaram CMMd, nenhum caso de recorrência foi verificado. Noutro estudo, denotou-se que cinco em cada seis casos em que houve recorrência, a cirurgia que se realizou foi a CMM.⁴¹

EXCISÃO RADICAL VS CIRURGIA DE MOHS (CLÁSSICA E DIFERIDA)

O objetivo principal do tratamento do DFSP é a excisão cirúrgica do tumor com margens histológicas negativas.²

O próximo passo passa por decidir qual a técnica cirúrgica mais capacitada perante a lesão em causa e, para isso, vários fatores são tidos em conta:

- a instituição em que se realiza e se esta tem capacidade para efetuar operações complexas;
- experiência dos clínicos;
- localização da lesão;
- apresentação precoce ou tardia da lesão.

Posto isto, aqueles que são os fatores mais importantes na escolha do tipo de cirurgia são: tamanho da lesão e a localização anatómica desta.³

O DFSP raramente metastiza, mas, devido à sua invasão tentacular, estas lesões tendem a ser mais extensas que o clinicamente suspeito e, por esse motivo, apresentam grande percentagem de recorrência. O tratamento *standard* seria a excisão radical, no entanto, novas guidelines, tais como, as da *European consensus-based interdisciplinary guideline*, recomendam a utilização da CMM para se diminuir estas recorrências.⁴³

De forma geral e segundo vários estudos, a ER encontra-se associada a percentagens maiores de recorrência quando comparado com a CMM.^{2,3,5,35,38,41-45} Estes valores de recorrência correspondem a uma percentagem que pode ir até aos 60% para a ER enquanto na CMM este valor varia entre os 0%-8,3%.^{38,44}

Durack et al elaboraram um estudo retrospectivo, realizado no Reino Unido, onde se avaliaram casos de DFSP histologicamente confirmados entre 1 de janeiro de 2004 e 31 de dezembro de 2013.

Foram recolhidos os dados de 603 casos de DFSP provenientes de 26 centros do serviço nacional de saúde do Reino Unido. Destes, 56 foram excluídos devido a duplicação de dados, realização de tratamento fora do período de colheita de dados e detalhes cirúrgicos e histológicos não conclusivos. Foram ainda excluídos da análise dos resultados cirúrgicos, os casos submetidos a radioterapia, quimioterapia e diferentes tipos de tratamento cirúrgico que não a ER ou a CMM. Dos DFSP primários, 362 foram submetidos a ER e 97 a CMM. Dos DFSP recorrentes, 44 efetuaram a ER e 15 a CMM. Dentro dos DFSP primários, foram descritos 6 casos de recorrência, estando estes atribuídos à realização da ER. No caso de DFSP recorrentes, tanto a ER como a CMM não apresentaram recorrência após tratamento. Com este estudo percebeu-se que, no período entre 1 de janeiro de 2004 e 31 de dezembro de 2013, a ER foi o método preferencial e que a presença de margens histológicas limpas à primeira tentativa foi inferior com esta técnica (81,4%), quando comparada à CMM (86,6%).

Em termos de complicações pós-operatório, dentro dos DFSP primários, 15,8% dos doentes submetidos a ER descreveram complicações, sendo que, 16% destes reportaram mais que uma complicação. Por outro lado, nos casos em que se efetuou a CMM, 9,35% apresentaram complicações e 11% destes tinham mais que uma complicação. As principais complicações descritas no caso da ER foram: infeção, falhas nos excertos e resultados estéticos indesejáveis (50% necessitaram de cirurgia posteriormente). Com a CMM, as complicações foram: resultados estéticos indesejáveis e infeção.³⁸

Lowe Garrett C. et al desenvolveram um estudo retrospectivo com o objetivo de comparar os resultados a longo prazo entre a ER e a CMM. Para tal, foram recolhidos dados sobre casos de DFSP tratados cirurgicamente na clínica de Mayo, entre janeiro de 1955 e março de 2012.

No total, 186 casos foram introduzidos neste estudo, onde 104 (56%) foram tratados com ER e 82 (44%) com CMM. Para efeitos de avaliação de recorrência apenas se possuíam dados de 158 doentes. Destes 158, 133 apresentaram-se na instituição com DFSP primários, sendo que, 66 foram submetidos a CMM e 67 a ER. No caso da CMM, apenas 1 caso de recorrência foi observado, enquanto, na ER foram descritos 4 casos. Por outro lado, dos 158 doentes, 25 apresentaram-se na instituição já com uma recorrência de um DFSP. Em 5 destes 25 casos, os doentes foram submetidos a CMM, não se registando nenhuma recorrência, e, nos restantes 20, efetuou-se ER, verificando-se 2 recorrências. De um modo geral, observou-se que nesta instituição as taxas de recorrência rondavam os 7,4% com a ER e 1,5% com a CMM.⁴⁶

C. Van Lee et al elaboraram um estudo com o intuito de analisar as taxas de recorrência e excisões incompletas de DFSP. Para tal, realizou-se a recolha de todos os casos de DFSP na Holanda, no período compreendido entre janeiro de 1989 e dezembro de 2016, a partir do registo oncológico holandês.

A amostra total de casos foi de 1890 doentes. Destes casos, 1631 (87%) corresponderam a excisão tumoral pela ER. Em 81 casos (4%) foi realizada a CMM, sendo os restantes casos desconhecidos. Neste estudo foi possível perceber que, em cerca de metade dos casos (51%) em que foi realizada ER, esta foi incompleta, e que, em 29% das reexcisões, estas foram igualmente incompletas. A incidência cumulativa de recorrência, num período de seguimento mediano de 11 anos, foi de 7%. Noutra perspetiva, quando se utilizou a CMM, não se descreveram recorrências, para um período mediano de seguimento de 4 anos.

Atendendo a estes valores, concluíram que este estudo reforçava e apoiava as orientações europeias que recomendavam o uso da CMM no tratamento do DFSP.⁴⁷

Houdek M. et al conduziram um estudo retrospectivo com o intuito de avaliar os resultados do tratamento cirúrgico de DFSP primários.

Neste estudo, foram revistos 236 utentes, sendo que, 81 (34%) realizaram a CMM e 155 (66%) a ER. Dos casos tratados com a ER, 97% apresentaram margens negativas após a cirurgia, enquanto que, nos casos submetidos a CMM, 99% tinham margens negativas. Em termos de recorrência local, foram descritos 2 casos, onde 1 aconteceu com a ER e outro com a CMM. Deste estudo retirou-se que não existiam diferenças nas taxas de sobrevivência livre de recorrência local aos 2, 5 e 10 anos entre a ER ou a CMM, sendo estas, 99%, 98% e 98%, respetivamente. Foi também possível observar que a taxa de recorrência quando se utilizou a ER foi inferior à descrita em outros estudos. Isto pode prender-se com o facto de neste estudo não terem sido incluídos casos de doentes com história de DFSP da variante fibrosarcomatosa nem DFSP recorrentes, que se associam a características de recorrência acrescida.

Por fim, concluiu-se que quando a ER é planeada cuidadosamente, é possível obter valores de recorrência semelhantes ao da CMM.⁴⁸

Nieto-Benito et al efetuaram um estudo de coorte prospetivo em Espanha, tendo sido recolhidos dados provenientes do registo espanhol de cirurgia de Mohs.

Entre julho de 2013 e fevereiro de 2020, foram inseridos neste registo 5226 doentes, dos quais 163 apresentavam DFSP. Para o tratamento destes casos, a CMMd foi o procedimento escolhido na maioria das situações, correspondendo a 64,2%. Dos 163 casos, 159 não tiveram recorrência. Destes, 110 efetuaram a CMMd e 49 a CMM. No total, 4 casos recorreram, onde 2 casos correspondiam a CMMd e outros 2 a CMM. Em termos gerais, a taxa de recorrência foi de 0,97 casos por 100 pessoas-ano, sendo que, o valor associado à CMMd e à CMM foi de 0,74 e 1,56 casos por 100 pessoas-ano, respetivamente. O tempo médio para a recorrência foi de 62 meses.

Com este estudo pretendeu-se avaliar o impacto que alguns fatores teriam na recorrência do DFSP, nomeadamente, o tipo de técnica cirúrgica utilizada. Foi possível concluir que, entre a CMMd e a CMM, não se encontravam diferenças estatisticamente significativas.⁴²

SH Lee et al executaram um estudo com o objetivo de comparar os resultados entre a CMM e a CMMd.

Nesta revisão retrospectiva foram selecionados 71 doentes tratados entre 2003 e 2017, sendo que, 30 efetuaram a CMM e 41 a CMMd. Constatou-se que, num período médio de 25,4 meses, existiram 4 casos de recorrência, onde 1 destes era atribuído à CMM e 3 à CMMd. Identificaram-se assim taxas de recorrência de 3,3% para a CMM e 7,3% para a CMMd. No entanto, não se verificaram diferenças estatisticamente significativas. Alguns estudos sugerem uma vantagem da CMMd, porém, com este estudo percebeu-se que a CMM é também eficaz no tratamento do DFSP.⁴⁹

Martín-Fuentes A et al realizaram um estudo retrospectivo em 33 doentes com DFSP, tratados entre janeiro de 2002 e junho de 2015.

Estavam incluídos casos com DFSP primário e DFSP persistentes já previamente tratados cirurgicamente, mas ainda com margens histológicas positivas. Para o tratamento de ambos, utilizou-se a CMMd. Após o primeiro estadio da cirurgia micrográfica, 20 DFSP estavam completamente excisados. Dos restantes casos, 11 necessitaram de 2 estadios, 1 de 3 estadios, 1 de 4 estadios e 1 de 6 estadios. Posteriormente, estes doentes foram seguidos de 3 em 3 meses, no primeiro ano após tratamento cirúrgico, para avaliar recorrências. A partir do primeiro ano, passaram a ser observados de 6 em 6 meses. Durante um tempo médio de 78 meses, não houve evidência clínica de recorrência.⁴¹

Na tabela 6, observa-se sucintamente os dados obtidos sobre os estudos anteriormente descritos.

Tabela 6: Revisão comparativa dos resultados obtidos nos diferentes estudos

Estudo	Total da amostra	Tipo de cirurgia	n (%)		Número de recorrência	Taxa de recorrência
			DFSP Primário	DFSP Recorrente		
<i>Durack et al</i>	603*	CMM	DFSP Primário	97	0	ND
			DFSP Recorrente	15	0	ND
		ER	DFSP Primário	362	6	ND
			DFSP Recorrente	44	0	ND
<i>Lowe Garrett C. et al</i>	158**	CMM	DFSP Primário	66	1	1,5%
			DFSP Recorrente	5	0	
		ER	DFSP Primário	67	4	7,4%
			DFSP Recorrente	20	2	
<i>C. Van Lee et al</i>	1890***	CMM	81 (4%)		0	0%
		ER	1631 (87%)		160	10%
<i>Houdek M. et al</i>	236	CMM	81 (34%)		1	ND
		ER	155 (66%)		1	ND
Nieto-Benito et al	163	CMM	112		2	ND
		CMMd	51		2	ND
<i>SH Lee et al</i>	71	CMM	30		1	3,3%
		CMMd	41		3	7,3%
<i>Martín-Fuentes A et al</i>	33	CMMd	33		0	ND

*603 casos introduzidos neste estudo, mas 56 casos foram excluídos devido a duplicação de dados, tratamento fora do período de colheita de dados e detalhes cirúrgicos e histológicos não conclusivos. Foram ainda excluídos os casos submetidos a radioterapia, quimioterapia e diferentes tipos de tratamento cirúrgico que não a ER ou a CMM.

**186 casos introduzidos neste estudo, mas apenas se possuía dados de 158 doentes para efeitos de avaliação de recorrência.

***1890 casos introduzidos neste estudo, mas, destes, 178 foram submetidos a diferentes tipos de tratamentos ou este era desconhecido.

n: número de casos

ND: não definido

Na ER, quando se utilizavam margens cirúrgicas de, pelo menos, 5 cm verificou-se que a percentagem de recorrência seria de 0% e, por outro lado, quando se era conservador na abordagem e se utilizavam margens inferiores a 2 cm, a recorrência era na ordem dos 26%-60%.⁴⁴ Consequentemente, a utilização desta técnica tem apresentado uma redução da sua popularidade, na medida em que, para evitar recorrências são removidas maiores quantidades de tecido saudável envolvente ao tumor.⁴¹

Por outro lado, como já foi descrito anteriormente, a CMM permite a avaliação de margens definidas e por estádios. A avaliação de secções horizontais promove a visualização de toda a margem periférica e profunda e, juntamente com o mapeamento e a codificação da peça com coloração, é possível perceber as zonas específicas da lesão que apresentam neoplasia residual após o primeiro estadio e que necessitam de reexcisão, fazendo com que desta forma se poupe tecido saudável ao máximo.⁵⁰ Só se procede ao encerramento da lesão quando todas as margens estiverem avaliadas e limpas.⁷

Em termos de indicações, a CMM é sugerida nas seguintes situações:⁵⁰

- Tumores localmente agressivos ou recorrentes;
- Tumores com margens cirúrgicas difíceis de observar com discernimento;
- Tumores incompletamente excisados;
- Tumores em zonas cosméticas e funcionalmente sensíveis;
- Tumores em doentes com imunossupressão.

As desvantagens associadas à CMM são principalmente: a necessidade de cirurgiões especializados na CMM e em coordenação com a anatomia patológica, o atraso no encerramento da ferida enquanto se processa a avaliação histológica, o tempo consumido na cirurgia e na avaliação da peça e os possíveis custos mais elevados desta técnica.⁷

A ER, por sua vez, tem as vantagens de ser um processo mais simples, com menor tempo de procedimento, menos custos (se não houver necessidade de reexcisões) e em que a ferida é habitualmente encerrada imediatamente após a remoção do tumor. Está indicada em lesões primárias do tronco e extremidades onde é possível efetuar margens de 2-4 cm a partir dos limites do tumor e se consegue obter resultados cosméticos e funcionais aceitáveis com uma única operação.⁷

TRATAMENTOS AUXILIARES

1. RADIOTERAPIA

O DFSP mostrou-se sensível à radioterapia e esta aparenta ser eficaz, particularmente, em casos onde tivemos margens positivas após excisão cirúrgica do tumor.⁵ Como tratamento adjuvante foi associada a um menor risco de recorrência local. As doses recomendadas variam entre 50 Gy e 70 Gy e a sua utilização depende da quantidade de tumor residual e a localização.¹⁰ As principais indicações da radioterapia são no contexto adjuvante ou no paliativo.¹

2. INIBIDORES DA TIROSINA CINASE

Os inibidores da tirosina cinase, tais como, o Imatinib, têm indicação no tratamento de tumores primários inoperáveis, recorrências inoperáveis e nos casos metastáticos.³⁶

Tal como referido anteriormente, o DFSP está associado à translocação t(17,22), originando a fusão COL1A1-PDGFB que, por sua vez, vai levar a uma estimulação exagerada do recetor da tirosina cinase presente na superfície da célula. De tal modo, ocorre proliferação celular aumentada e tumorigénese. O Imatinib é uma pequena molécula que vai atuar neste recetor, inibir a sua estimulação e a consequente proliferação. O seu uso como terapêutica neoadjuvante demonstrou eficácia, uma vez que, houve percentagens de redução de tamanho de tumores pré-cirurgia que ascenderam aos 37%.³⁷ Foram descritos vários casos em que o tratamento cirúrgico inicial não seria o ideal devido ao carácter destrutivo que este teria e à localização da lesão, para os quais se efetuou terapêutica neoadjuvante com Imatinib com redução tumoral considerável.^{36,37}

É importante denotar que tumores que não possuam a t(17,22) podem não responder à terapêutica com Imatinib, pelo que, é importante realizar o estudo molecular antes de se iniciar a terapêutica.¹

Para além do Imatinib, outros fármacos têm adquirido evidência, nomeadamente: Sunitinib, Sorafenib, Pazopanib, entre outros.¹⁰

PROGNÓSTICO

O prognóstico dos doentes com DFSP pode-se caracterizar como sendo bom. Este tumor é localmente agressivo, no entanto, apenas metastiza em cerca de 5% dos casos, sendo os pulmões o órgão em que estas metástases mais se localizam. A taxa de sobrevivência está à volta dos 91%-100%. Segundo estudos, constituem fatores de mau prognóstico: idade superior a 50 anos, margens positivas, taxa de mitoses elevadas, hipercelularidade, recorrência (local ou à distância) e a variante de transformação fibrosarcomatosa. Por outro lado, o tamanho e a localização, não parecem estar associados a resultados adversos.⁵

Segundo as orientações europeias, é recomendado, nos primeiros 5 anos após excisão tumoral, realizar-se avaliação clínica de 6 em 6 meses, sendo que, a partir dos 5 anos e até aos 10 anos após excisão, esta avaliação clínica passa a ser realizada anualmente. Para além do exame clínico, está também recomendado a realização de um exame de imagiologia nos DFSP recorrentes ou com variante de transformação fibrosarcomatosa. Porém, o tipo de exame a efetuar não está definido. Segundo estudos, tem-se discutido a necessidade deste *follow-up*, pois, tem sido observado que grande parte dos casos em que ocorreu recorrência, foram os doentes que as detetaram e não durante o exame clínico de avaliação em consulta de *follow-up*. De igual forma, as metástases foram descobertas devido à sintomatologia que provocavam e não devido aos exames imagiológicos.⁵¹

CONCLUSÃO

Em jeito de conclusão, com este trabalho percebemos que o DFSP é uma neoplasia de carácter indolente, que pode apresentar crescimento durante vários anos sem provocar sintomatologia. É localmente agressiva, com forte carácter infiltrativo em profundidade, apesar de não ser comum estar associado a metastização.

Mais se observou que o DFSP tem como fator importante o elevado número de recorrências após excisão cirúrgica do tumor, sendo que, dentro de todas as variantes do DFSP, aquela que está associada a maior taxa de recorrência e metastização, é a variante da transformação fibrosarcomatosa.

Constatou-se ainda que o tratamento definitivo é o tratamento cirúrgico, havendo duas técnicas cirúrgicas habitualmente mais utilizadas: ER e CMM. Existe ainda uma variante da CMM, a denominada CMMd. Entre a ER e a CMM, ficamos a perceber que a CMM apresenta resultados mais favoráveis, percentagens inferiores de recorrência e maior conservação de tecido saudável a envolver o tumor, estando, por estes motivos, a ser cada vez mais recomendada em detrimento da ER, que seria o *gold standard* até à data. Entre a CMM e a CMMd, não se verificaram diferenças muito significativas, podendo, no entanto, haver uma ligeira vantagem na realização da CMMd.

Através do estudo da fisiopatologia molecular associada à origem do DFSP, nomeadamente, a fusão COL1A1-PDGFB, foi possível desvendar terapêuticas auxiliares ao tratamento cirúrgico, por exemplo, os inibidores da tirosina cinase, tais como, o Imatinib.

Por fim, conseguimos concluir que o DFSP é um tumor com um bom prognóstico e com taxas de sobrevivência elevadas.

AGRADECIMENTOS

Ao Professor Doutor Ricardo Vieira pela disponibilidade e orientação neste projeto.

À minha família e amigos pelo esforço, dedicação e apoio, não só na realização deste projeto, bem como, ao longo de toda a minha vida académica.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Tillman BN, Liu JC. Cutaneous Sarcomas. Vol. 54, Otolaryngologic Clinics of North America. W.B. Saunders; 2021. p. 369–78.
2. Allen A, Ahn C, Sangüeza OP. Dermatofibrosarcoma Protuberans. Vol. 37, Dermatologic Clinics. W.B. Saunders; 2019. p. 483–8.
3. Malan M, Xuejingzi W, Quan SJ. The efficacy of mohs micrographic surgery over the traditional wide local excision surgery in the cure of dermatofibrosarcoma protuberans. Vol. 33, Pan African Medical Journal. African Field Epidemiology Network; 2019.
4. Zhu R, Yan J, Li B, Tan F, Yan W, Shen J, et al. Determination of COL1A1–PDGFB breakpoints by next-generation sequencing in the molecular diagnosis of dermatofibrosarcoma protuberans. *Exp Mol Pathol*. 2021 Oct 1;122.
5. Mujtaba B, Wang F, Taher A, Aslam R, Madewell JE, Spear R, et al. Dermatofibrosarcoma Protuberans: Pathological and Imaging Review. Vol. 50, Current Problems in Diagnostic Radiology. Mosby Inc.; 2021. p. 236–40.
6. Thway K, Noujaim J, Jones RL, Fisher C. Dermatofibrosarcoma protuberans: pathology, genetics, and potential therapeutic strategies. *Ann Diagn Pathol*. 2016 Dec 1;25:64–71.
7. Hao X, Billings SD, Wu F, Stultz TW, Procop GW, Mirkin G, et al. Dermatofibrosarcoma protuberans: Update on the diagnosis and treatment. *J Clin Med*. 2020 Jun 1;9(6).
8. González A, Etchichury D, Rivero JM, Adamo L. Treatment of dermatofibrosarcoma of the head and neck with Mohs surgery with paraffin sections. *Journal of Plastic, Reconstructive and Aesthetic Surgery*. 2021 May 1;74(5):1061–70.
9. Asilian A, Honarjou N, Faghihi G, Saber M, Mozafarpour S, Hafezi H. An experience of slow-Mohs micrographic surgery for the treatment of Dermatofibrosarcoma protuberans: A long-term cohort study. *J Cosmet Dermatol*. 2020 Oct 1;19(10):2701–5.
10. Iwasaki T, Yamamoto H, Oda Y. Current Update on the Molecular Biology of Cutaneous Sarcoma: Dermatofibrosarcoma Protuberans. Vol. 20, Current Treatment Options in Oncology. Springer New York LLC; 2019.
11. Paravathaneni M, Joseph K, Thirumaran R. Dermatofibrosarcoma protuberans of the scrotum. *Baylor University Medical Center Proceedings*. 2021;34(4):517–8.

12. Brooks J, Ramsey ML. Dermatofibrosarcoma Protuberans. 2022 Nov 12. In: State Pearls (Internet).
13. Peng C, Jian X, Xie Y, Li L, Ouyang J, Tang L, et al. Genomic alterations of dermatofibrosarcoma protuberans revealed by whole-genome sequencing. *British Journal of Dermatology*. 2022 Jun 1;186(6):997–1009.
14. Lyu A, Wang Q. Dermatofibrosarcoma protuberans: A clinical analysis. *Oncol Lett*. 2018 Aug 1;16(2):1855–62.
15. Al Barwani AS, Taif S, al Mazrouai RA, al Muzahmi KS, Alrawi A. Dermatofibrosarcoma Protuberans: Insights into a Rare Soft Tissue Tumor. *J Clin Imaging Sci*. 2016 Apr 1;6(2).
16. Balai M, Agarwal C, Gupta L, Khare A, Mittal A. Current scenario of childhood leprosy at a Tertiary Care Hospital in Southern Rajasthan. *Indian Dermatol Online J*. 2017;8(6):494.
17. Baranov E, Hornick JL. Soft Tissue Special Issue: Fibroblastic and Myofibroblastic Neoplasms of the Head and Neck. *Head Neck Pathol*. 2020 Mar 1;14(1):43–58.
18. Rani D, Gupta A, Gupta A, Rastogi K. Cytological features of dermatofibrosarcoma protuberans. Vol. 32, *Cytopathology*. Blackwell Publishing Ltd; 2021. p. 136–8.
19. Zou MH, Huang Q, Yang T, Jiang Y, Zhang L jing, Xie Y, et al. Role of ultrasound in the diagnosis of primary and recurrent dermatofibrosarcoma protuberans. *BMC Cancer*. 2021 Dec 1;21(1).
20. Bratchenko LA, Khristoforova YA, Moryatov AA, Bratchenko IA. Raman spectroscopy based diagnosis of dermatofibrosarcoma protuberans: Case report. *Photodiagnosis Photodyn Ther*. 2021 Sep 1;35.
21. Zielonka M, Debatin D, Rütten A, Fröhling S, Deimling A, Warth A, et al. Cerebral metastases of a dermatofibrosarcoma protuberans. Vol. 18, *JDDG - Journal of the German Society of Dermatology*. Wiley-VCH Verlag; 2020. p. 143–5.
22. Vitiello GA, Lee AY, Berman RS. Dermatofibrosarcoma Protuberans: What Is This? Vol. 102, *Surgical Clinics of North America*. W.B. Saunders; 2022. p. 657–65.
23. Kohlmeyer J, Steimle-Grauer SA, Hein R. Kutane Sarkome. *JDDG - Journal of the German Society of Dermatology*. 2017 Jun 1;15(6):630–48.

24. Romano RC, Fritchie KJ. Fibrohistiocytic Tumors. Vol. 37, Clinics in Laboratory Medicine. W.B. Saunders; 2017. p. 603–31.
25. Min S, Park SY, Seo J, Koh SH, Lee K. Ultrasound and MRI findings of giant cell fibroblastoma in the abdominal wall: Radiologic-pathologic correlations. *Journal of the Korean Society of Radiology*. 2020 Jan 1;81(1):237–42.
26. Maity P, Chatterjee U, Das M, Patra S. Recurrent Giant Cell Fibroblastoma in an Infant: A Diagnostic Challenge. *Fetal Pediatr Pathol*. 2022;41(1):171–8.
27. Kalonia T, Dhanta A, Singh A, Kumar A, Malik A, Kumari N. Bednar tumour, an uncommon tumour of the skin: a report of two cases. *Pan African Medical Journal*. 2022 Aug 9;42.
28. Saggini A, Cerroni L, Balzarini P, di Prete M, Lora V, Cota C. Sclerotic Fibroma-Like Dermatofibrosarcoma Protuberans With Pleomorphic Sarcomatous Transformation: A Diagnostic Challenge. *Am J Dermatopathol*. 2021 Apr 1;43(4):315-317.
29. Yousef M, Abdaljaleel O, North JP. Sclerosing Dermatofibrosarcoma Protuberans Shows Significant Overlap With Sclerotic Fibroma in Both Routine and Immunohistochemical Analysis: A Potential Diagnostic Pitfall [Internet]. Vol. 39, *Am J Dermatopathol*. 2017.
30. Edminister J, Antia C, Kouba DJ. Myxoid dermatofibrosarcoma protuberans treated with Mohs micrographic surgery. *JAAD Case Rep*. 2020 Jun 1;6(6):558–60.
31. Isse HM, Sereke SG, Erem G. Myxoid Dermatofibrosarcoma Protuberans of the Scrotum: Rare Tumor in an Uncommon Location. *Int Med Case Rep J*. 2022 Aug 29;15:457–62.
32. Gru AA, Wick MR, Dai H. A Unique Case of Dermatofibrosarcoma Protuberans With Melanocytic Differentiation. Vol. 41, *American Journal of Dermatopathology*. Lippincott Williams and Wilkins; 2019. p. 317–9.
33. Chicaud M, Frassati-Biaggi A, Kaltenbach S, Karanian M, Orbach D, Fraitag S. Dermatofibrosarcoma protuberans, fibrosarcomatous variant: A rare tumor in children. *Pediatr Dermatol*. 2021 Jan 1;38(1):217–22.
34. Sleiwah A, Wright TC, Chapman T, Dangoor A, Maggiani F, Clancy R. Dermatofibrosarcoma Protuberans in Children. *Curr Treat Options Oncol*. 2022 Jun 1;23(6):843–54.

35. Sleiwah A, Psomadakis C, Craythorne E, Stefanato CM, Rickaby W, Robson A, et al. Dermatofibrosarcoma protuberans (DFSP) in children: A combined multidisciplinary approach. *Pediatr Dermatol*. 2021 Jan 1;38(1):233–6.
36. Merlo G, Cozzani E, Comandini D, Trave I, Centurioni MG, Franchelli S, et al. Neoadjuvant imatinib as treatment preceding surgery for vulvar dermatofibrosarcoma protuberans. Vol. 34, *Dermatologic Therapy*. Blackwell Publishing Inc.; 2021.
37. McGee MW, Boukhar SA, Monga V, Weigel R, Phadke SD. Dermatofibrosarcoma protuberans - The use of neoadjuvant imatinib for treatment of an uncommon breast malignancy: A case report. *J Med Case Rep*. 2019 Dec 19;13(1).
38. Durack A, Gran S, Gardiner MD, Jain A, Craythorne E, Proby CM, et al. A 10-year review of surgical management of dermatofibrosarcoma protuberans*. *British Journal of Dermatology*. 2021 Apr 1;184(4):731–9.
39. Wong E, Axibal E, Brown M. *Mohs Micrographic Surgery*. Vol. 27, *Facial Plastic Surgery Clinics of North America*. W.B. Saunders; 2019. p. 15–34.
40. Kofler L, Breuninger H, Schreiber RH, Eichner M, Häfner HM, Schnabl SM. Three-dimensional histology vs. serial section histology in the treatment of primary basal cell carcinoma: a randomized, prospective, blinded study of 569 tumours. *Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology*. 2021.
41. Martín-Fuentes A, de Eusebio-Murillo E, Herreros C, Ballano-Ruiz A, Blázquez EJ, Cuevas-Santos J. Paraffin-embedded micrographic surgery for the treatment of dermatofibrosarcoma protuberans: Analysis of 33 patients. *Indian J Dermatol Venereol Leprol*. 2018 May 1;84(3):298–303.
42. Nieto-Benito LM, Ciudad-Blanco C, Sanmartin-Jimenez O, Garces JR, Rodríguez-Prieto MA, Vilarrasa E, et al. Mohs micrographic surgery in dermatofibrosarcoma protuberans: Rate and risk factors for recurrence in a prospective cohort study from the Spanish Registry of Mohs Surgery (REGESMOHS) and review of the literature. *Exp Dermatol*. 2021 May 1;30(5):717–22.
43. Van den Bos RR. Dermatofibrosarcoma protuberans: slowly gathering evidence for optimal treatment of a slow-growing tumour. Vol. 184, *British Journal of Dermatology*. Blackwell Publishing Ltd; 2021. p. 595.

44. Chappell AG, Doe SC, Worley B, Yoo SS, Gerami P, Alam M, et al. Multidisciplinary surgical treatment approach for dermatofibrosarcoma protuberans: an update. *Arch Dermatol Res.* 2021 Jul 1;313(5):367–72.
45. Cohen DK, Goldberg DJ. Mohs Micrographic Surgery: Past, Present, and Future. *Dermatologic Surgery.* 2019 Mar 1;45(3):329–39.
46. Lowe GC, Onajin O, Baum CL, Otley CC, Arpey CJ, Roenigk RK, et al. A Comparison of Mohs Micrographic Surgery and Wide Local Excision for Treatment of Dermatofibrosarcoma Protuberans with Long-Term Follow-up: The Mayo Clinic Experience. *Dermatologic Surgery.* 2017 Jan 1;43(1):98–106.
47. Van Lee C, Kan WC, Gran S, Mooyaart A, Mureau M, Williams H, et al. Dermatofibrosarcoma protuberans re-excision and recurrence rates in the netherlands between 1989 and 2016. *Acta Derm Venereol.* 2019 Nov 1;99(12):1160–5.
48. Houdek MT, Tsoi KM, Mallett KE, Claxton RM, Ferguson PC, Griffin AM, et al. Surgical Outcomes of Primary Dermatofibrosarcoma Protuberans: A Retrospective, Multicenter Study. *Ann Surg Oncol.* 2022 Dec 1;29(13):8632–8.
49. Lee SH, Oh Y, Nam KA, Oh B, Roh MR, Chung KY. Mohs micrographic surgery for dermatofibrosarcoma protuberans: comparison of frozen and paraffin techniques. *Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology.* 2018 Dec 1;32(12):2171–7.
50. Le ST, Kamal HY, Khachemoune A. Mohs micrographic surgery for cutaneous malignancies: A focus review of its indications in pediatric age groups. Vol. 35, *Pediatric Dermatology.* Blackwell Publishing Inc.; 2018. p. 434–40.
51. Huis in 't Veld EA, van Coevorden F, Grünhagen DJ, Smith MJ, van Akkooi ACJ, Wouters MWJM, et al. Outcome after surgical treatment of dermatofibrosarcoma protuberans: Is clinical follow-up always indicated? *Cancer.* 2019 Mar 1;125(5):735–41.