

DERMATOFIBROSARCOMA PROTUBERANS CON PRESENTACIÓN INUSUAL EN VULVA

RINA BARRIOS BARRETO¹, LINEY MENDOZA SUAREZ², ASTRID DEL VALLE²,
CARLOS SILVERA REDONDO¹, ANDRÉS DE LA HOZ PABOLA¹

¹División Ciencias de la Salud, Universidad del Norte, Barranquilla, Colombia,

²Unidad de Patología Clínica Dr. Alex Tejada, Cartagena, Colombia

Resumen Los sarcomas ginecológicos son infrecuentes y la localización de estos en vulva y vagina tienen una incidencia del 5% de todas las neoplasias malignas del tracto genital femenino. Presentamos el caso de una paciente de 54 años con diagnóstico de dermatofibrosarcoma protuberans en vulva, una patología infrecuente, con menos de 60 casos reportados a nivel mundial en esta localización anatómica. Clínicamente tiene un comportamiento localmente agresivo, debido a la proliferación de células fusiformes con pleomorfismo y frecuentes figuras de mitosis que infiltran la dermis reticular y tejido celular subcutáneo, dando origen a lesiones tumorales de tamaño variable y con altas tasas de recurrencia local. El tratamiento en primera elección es la escisión quirúrgica del tumor con cirugía micrográfica de Mohs u otras técnicas quirúrgicas para evaluación completa del margen periférico circunferencial y profundo. Sin embargo, la identificación de mecanismos de carcinogénesis donde se reconoce la translocación cromosómica t (17; 22) (q22; q13), formando al gen de fusión COL1A1-PDGFB, el cual participa estimulando la proliferación celular tumoral, ha permitido la utilización de los inhibidores de la tirosina quinasa como el imatinib para la realización de terapia neoadyuvante en casos de tumores irresecables quirúrgicamente y en recurrencias locales.

Palabras clave: cáncer, dermatofibrosarcoma, vulva, factor de crecimiento beta derivado de plaquetas, cadena alfa1 de colágeno tipo 1

Abstract *Dermatofibrosarcoma protuberans with unusual presentation in vulva.* Gynecological sarcomas are uncommon and their location in the vulva and vagina has an incidence of 5% of all malignant neoplasms of the female genital tract. We present the case of a 54-year-old patient with a diagnosis of dermatofibrosarcoma protuberans in the vulva, an infrequent pathology, with less than 60 cases reported worldwide in this anatomical location. Clinically it has a locally aggressive behavior, due to the proliferation of spindle cells with pleomorphism and frequent figures of mitosis that infiltrate the reticular dermis and subcutaneous cellular tissue, giving rise to tumor lesions of variable size and with high rates of local recurrence. The treatment of first choice is surgical excision of the tumor with Mohs micrographic surgery or other surgical techniques for complete evaluation of the circumferential and deep peripheral margin. However, the identification of carcinogenesis mechanisms where the chromosomal translocation t (17; 22) (q22; q13) is recognized, forming the COL1A1-PDGFB fusion gene, which participates in stimulating tumor cell proliferation, allowing treatment with tyrosine kinase inhibitors such as imatinib for neoadjuvant therapy of surgically unresectable tumors and local recurrences.

Key words: dermatofibrosarcoma, vulva, platelet-derived growth factor b, collagen type I alpha1 chain

El cáncer de vulva se estima que corresponde al 0.4% de todas las cánceres, con predilección por el grupo etario de adultas mayores en la séptima década de la vida¹. El tipo histológico más común es el carcinoma escamocelular, el cual se diagnostica en el 90% de los casos, seguido de melanomas, enfermedad de Paget extramamaria, adenocarcinomas, carcinomas basocelulares, sarcomas y carcinoma indiferenciado^{1,2}.

Los sarcomas primarios ginecológicos son infrecuentes y representan de 3 a 4% de todas las neoplasias malignas del tracto genital femenino, con distribución anatómica en el 85% de los casos en el útero, 8% en ovario, 5% en vulva y vagina, y el 2% restante en otros órganos ginecológicos, siendo el leiomioma el tipo histológico que con mayor frecuencia se observa, seguido del sarcoma del estroma endometrial³.

En la literatura científica se han informado menos de 60 casos de dermatofibrosarcoma protuberans (DFSP) con presentación inusual en la vulva⁴⁻⁶ el cual en la reciente clasificación de los tumores de tejidos blandos de la organización mundial de la salud, pertenece a la categoría de tumores con diferenciación miofibroblástica /fibroblástica de potencial biológico intermedio⁷, que ma-

Recibido: 15-VII-2021

Aceptado: 23-XI-2021

Dirección postal: Rina Barrios Barreto, División Ciencias de la Salud, Universidad del Norte, Km 5 vía Puerto Colombia, 081007 Barranquilla, Colombia

e-mail: brina@uninorte.edu.co

nifiestan comportamiento localmente agresivo, tendencia a la recurrencia local y metástasis a distancia extremadamente infrecuente^{2, 6, 8}.

Caso clínico

Mujer de 54 años de edad con lesión en labio mayor de vulva de crecimiento progresivo, no doloroso y firme a la palpación, acompañado de ligera hiperpigmentación cutánea en la piel adyacente. No se identificó al examen físico adenomegalias sospechosas en la región inguinal. El resto del examen ginecológico fue normal. Se realiza resonancia magnética simple y con contraste, que informa lesión tumoral de crecimiento expansivo en vulva de apariencia sólida e infiltrante en tejido celular subcutáneo. Es examinada por Ginecología oncológica quien decide realizar escisión quirúrgica de la lesión con márgenes de seguridad periféricos circunferenciales y profundo.

El estudio histopatológico macroscópico lo describe como un tumor que mide 12 cm en su diámetro mayor, cubierto parcialmente por piel con contornos irregulares de color pardo claro y consistencia firme (Fig. 1). Al examen microscópico, se evidencia una proliferación de células fusiformes con núcleos hiper cromáticos, dispuestos en patrón estoriforme con frecuentes figuras de mitosis (7 mitosis en 10 campos de alto poder), infiltrando desde la dermis reticular hasta el tejido celular subcutáneo. No se observó necrosis tumoral, invasión linfocelular ni perineural. Los márgenes de sección estaban libres de lesión. En la inmunohistoquímica se observa positividad fuerte de las células tumorales para CD34 y vimentina, y ausencia de reactividad de las mismas para AML, S100, Factor XIIIa y Desmina. El índice de proliferación celular medido con Ki-67 es de 60% (Fig. 2). Con estos hallazgos se realiza el diagnóstico de dermatofibrosarcoma protuberans.

Debido a la ausencia de compromiso de los márgenes periféricos y profundo, la paciente continúa en observación estricta, sin requerimientos de otras intervenciones quirúrgicas y/o farmacológicas. Presenta posteriormente recurrencia local a los 6 meses del diagnóstico con aparición de nueva lesión tumoral de 5 cm en área de cicatriz previa, por lo cual se realizan estudios citogenéticos moleculares en biopsia, encontrando la translocación cromosómica t(17; 22) (q22; q13)

con gen de fusión COL1A1-PDGFB, lo cual motiva el inicio de terapia neoadyuvante con imatinib, para realizar citoreducción tumoral, evidenciando como respuesta la disminución de 1.5 cm de diámetro. Posteriormente, se efectúa la extirpación completa de la lesión con márgenes quirúrgicos de 2.2 cm y 1.5 cm hacia los bordes laterales circunferenciales y profundo. La paciente evoluciona en la actualidad satisfactoriamente sin evidenciar de nuevas recurrencias local y sin lesiones metastásicas.

Se obtuvo el consentimiento informado por escrito del paciente para la publicación de este caso clínico y las imágenes que lo acompañan.

Discusión

El dermatofibrosarcoma protuberans en una neoplasia cutánea poco común de linaje mesenquimal fibrohistiocítico, que surge en la dermis e hipodermis y representa el 1% de todos los sarcomas de tejidos blandos⁹. Los sitios anatómicos donde se origina con mayor frecuencia son en el tronco, extremidades proximales y en menor proporción cabeza y cuello^{2, 9}, con igual distribución entre hombres y mujeres hacia la cuarta década de la vida⁶.

La aparición de este tumor en vulva es muy inusual y solo se cuenta con algunas series de casos reportados en la literatura científica a nivel mundial^{2, 5, 6, 8, 10-12} con predominio de esta patología en mujeres adultas jóvenes (cuarta a quinta década de la vida). Es descrita clínicamente como una masa firme y nodular de crecimiento lento, asintomática, sin dolor, con tamaño aproximado de 4 cm de diámetro mayor⁴ y de localización predominantemente en los labios mayores, seguido de monte venus y área adyacente al clítoris^{2, 4-6, 8, 10-12}. En el caso actual, la paciente presentó la lesión inicial en labio mayor de gran tamaño y la recurrencia local sobre la cicatriz quirúrgica, transcurridos los primeros 6 meses posterior a la

Fig. 1.— Lesión tumoral de color pardo claro y de bordes irregulares cubierto parcialmente por piel

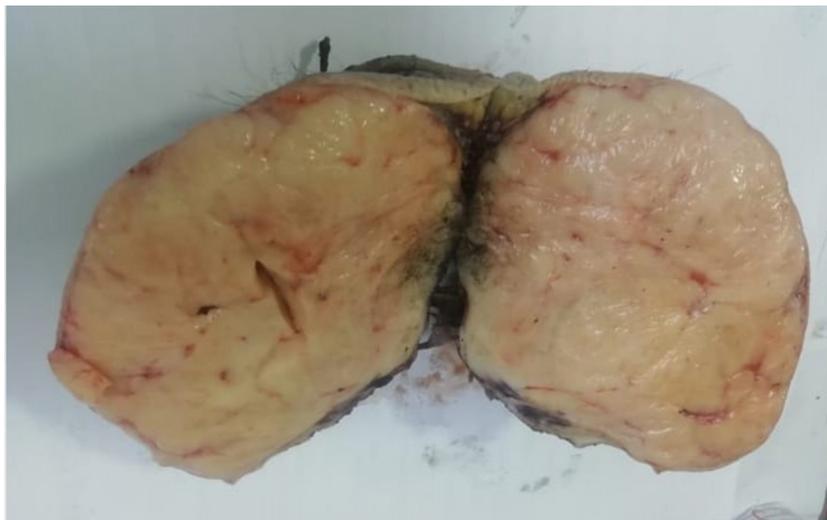
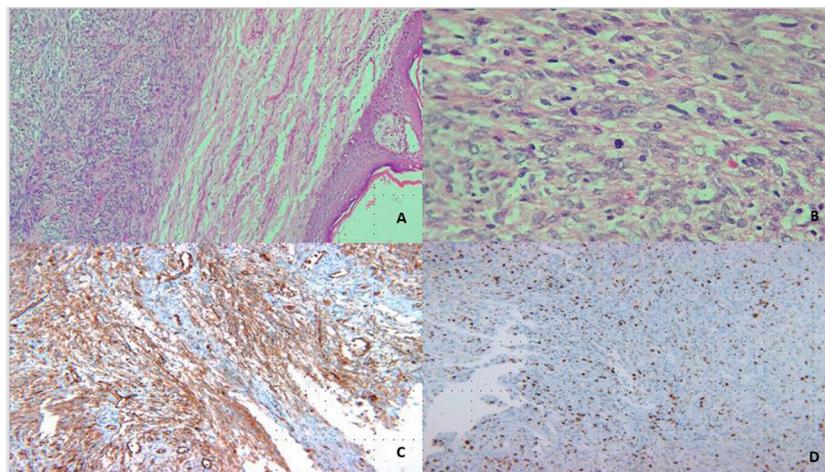


Fig. 2.– A y B: Hematoxilina-eosina, 10x y 40x, piel en cuya dermis reticular se observa lesión tumoral de células fusiformes pleomórficas con frecuentes figuras de mitosis atípicas dispuestos en patrón estoriforme. C: Marcación de inmunohistoquímica fuerte y difusa de las células tumorales para CD34. D: El índice de proliferación celular medido con KI-67 de 60%



primera intervención, denotando con ello comportamiento biológico clínicamente agresivo. Entre los diagnósticos diferenciales clínicamente se plantean abscesos, quiste de glándula Bartolino, quiste sebáceo y otras neoplasia de tejidos blandos².

Histológicamente, se caracteriza por una proliferación de células fusiformes con arquitectura estoriforme y crecimiento infiltrativo en patrón de “panal de abejas” dentro de la dermis, tejido adiposo subcutáneo y en algunas ocasiones hasta el tejido muscular adyacente, como fue observado en el estudio histopatológico del caso presentado, donde la positividad de los marcadores de inmunohistoquímica fuerte y citoplasmático para CD34, con alto índice mitótico medido con KI-67 y negatividad para AML, Factor XIIA, HMB45, STAT-6 y S100, confirman el diagnóstico de dermatofibrosarcoma protuberans, siendo reportado comúnmente en la literatura científica este inmunofenotipo como característico de esta lesión tumoral, aunado a la expresión de otros marcadores como son el PDGFR-a, PDGFR-b y c-Abl^{2,6}. Este inmunoperfil permitió descartar las posibilidades diagnósticas desde el punto de vista histológico, tales como neurofibroma, dermatofibroma celular, tumor maligno de la vaina nerviosa periférica, Schwannoma, melanoma desmoplásico, liposarcoma mixoide, leiomiomas y tumor fibroso solitario^{2,6}.

En la gran mayoría de los casos de dermatofibrosarcoma protuberans clásico y sus variantes se reconoce como mecanismo de génesis tumoral, la presencia de la translocación cromosómica t (17; 22) (q22; q13), dando origen a un cromosoma en anillo debido a la fusión del gen *collagen type I alpha 1 chain* y *platelet-derived growth*

factor B chain (COL1A1-PDGFB), el cual codifica una proteína quimérica indistinguible estructuralmente a la subunidad β del factor de crecimiento derivado de plaquetas (PDGF), y es capaz de estimular la proliferación celular a través de mecanismos autocrinos^{2,4,9}.

Recientemente, en una serie de casos se observó la presencia de reordenamientos alternativos en dermatofibrosarcomas protuberans sin fusiones PDGFB, en los cuales se identificó en mayor frecuencia transcripción de la fusión *Collagen Type VI Alpha 3 Chain - Platelet Derived Growth Factor D* (COL6A3-PDGFD)¹³ localizado en la posición cromosómica 2q37.3 – 11q22.3, evidenciando desequilibrio genómico en los puntos de ruptura y algunos alteración numérica con copia adicional, lo cual principalmente por PDGFD, estimula la proliferación celular y la angiogénesis¹⁴. Otra de las fusiones reconocidas en asociación con PDGFD es la *Elastin microfibril interface-located protein 2 - Platelet Derived Growth Factor D* (EMILIN2-PDGFD)¹³, cuya posición cromosómica es 18p11.32-11q22.3 y se relaciona con delección homocigota de CDKN2A, cuyo comportamiento biológico revela transformación fibrosarcomatosa y crecimiento tumoral en la hipodermis sin conexión a la dermis¹⁴.

El tratamiento recomendado para DFSP en vulva según *National Comprehensive Cancer Network Guidelines* (NCCN) es la escisión quirúrgica a través de la realización de cirugía micrográfica de Mohs u otras técnicas quirúrgicas para evaluación completa del margen periférico circunferencial y profundo (CCPDMA)¹⁵, con seguimiento estricto posterior a la intervención. En las pacientes con compromiso de los márgenes se recomienda ampliación quirúrgica y en las recurrencias locales y metástasis, se

indica iniciar radioterapia adyuvante con 50-60 Gray o el uso de imatinib^{2, 6, 15}.

En este caso se decidió optar por la terapia neoadyuvante con imatinib, un inhibidor de la tirosina cinasa que bloquea el avance del ciclo celular¹⁵, debido a que se identificó mediante estudios de citogenética molecular en el tumor la translocación t(17; 22) (q22; q13), con el objetivo de reducir el tamaño tumoral y efectuar la resección completa de este, preservando el mayor tejido sano y la funciones anatómicas en la paciente, siguiendo las recomendaciones descritas en las guías de tratamiento de la NCCN¹⁵. A continuación, se realizó la extirpación quirúrgica, reparando y orientando el espécimen permitiendo con ello la evaluación completa de los márgenes periféricos circunferenciales y profundo, evolucionando la paciente de forma satisfactoria luego de la segunda intervención.

En conclusión, el dermatofibrosarcoma protuberans en la vulva, es una condición patológica infrecuente que afecta a la población femenina adulta, localmente devastador y con tendencia a la recurrencia local, por tanto, requiere el abordaje multidisciplinario para el adecuado diagnóstico e instauración de tratamiento individualizado, mediante técnicas quirúrgicas altamente eficaces y al reconocimiento de alteraciones en puntos de control genético en estos tumores, que pueden brindar opciones terapéuticas con menores efectos adversos cuando son irrecesables, recurrentes o metastásicos.

Conflicto de intereses: Ninguno para declarar

Bibliografía

- Weinberg D. Vulvar Cancer. *Obstet Gynecol Clin NA* 2019;46: 125-35.
- Edelweiss M, Malpica A. Dermatofibrosarcoma Protuberans of the vulva: A clinicopathologic and immunohistochemical study of 13 cases. *Am J Surg Pathol* 2010; 34: 393-400.
- Libertini M, Hallin M, Thway K, et al. Gynecological sarcomas: Molecular characteristics, behavior, and histology-driven therapy. *Int J Surg Pathol* 2021; 29: 4-20.
- Nguyen AH, Detty SQ, Gonzaga MI, Huerter C. Clinical features and treatment of dermatofibrosarcoma protuberans affecting the vulva: a literature review. *Dermatologic Surgery* 2017; 43: 771-4.
- Zemni I, Sassi I, Boujelbene N, et al. Vulvar Darier-Ferrand dermatofibrosarcoma: Unusual localization of a rare tumor. *Pan Afr Med J* 2019; 33: 1-6.
- Jeremic J, Stefanovic A, Jeremic K, et al. Giant dermatofibrosarcoma protuberans vulvae: Rare clinical presentation and literature review. *J BUON* 2019; 24: 1289-95.
- Choi JH, Ro JY. The 2020 WHO Classification of Tumors of Soft Tissue: Selected Changes and New Entities. *Adv Anat Pathol* 2021; 28: 44-58.
- Neff R, Collins R, Backes F. Gynecologic oncology reports. Dermato fibrosarcoma protuberans: A rare and devastating tumor of the vulva. *Gynecol Oncol Rep* 2019; 28: 9-11.
- Allen A, Ahn C, Sangüeza OP. Dermatofibrosarcoma protuberans. *Dermatol Clin* 2019; 37: 483-8.
- Bertolli E, Bretchbuhl ER, Camarço WR, et al. Dermatofibrosarcoma protuberans of the vulva: margins assessment and reconstructive options – a report of two cases. *World J Surg Oncol* 2014; 12: 399.
- Jahanseir K, Xing D, Greipp P, Sukov W. PDGFB rearrangements in dermatofibrosarcoma protuberans of the vulva: A study of 11 cases including myxoid and fibrosarcomatous variants. *Int J Gynecol Pathol* 2018; 37: 537-46.
- Espiau Romera A, Borque Ibañez A, Díaz Rabasa B, Herrero Serrano R, Ortega Marcilla S, Ruiz Conde MA. Dermatofibrosarcoma protuberans vulvar. Tres casos clínicos de localización inusual. *Rev Chil Obstet Ginecol* 2019; 84: 130-5.
- Kallen ME, Hornick JL. The 2020 WHO classification: What's new in soft tissue tumor pathology? *Am J Surg Pathol* 2021; 45: 1-23.
- Dadone-Montaudié B, Alberti L, Duc A, et al. Alternative PDGFD rearrangements in dermatofibrosarcomas protuberans without PDGFB fusions. *Mod Pathol* 2018; 31: 1683-93.
- Schmults C, Blitzblau R, Alam M, Andersen J. NCCN Guidelines Version 1.2021 Dermatofibrosarcoma protuberans. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology, 2021. En: https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/dfsp.pdf, consultado julio 2021.