

ÍNDICE GERAL

ÍNDICE DE FIGURAS	2
ÍNDICE DE TABELAS	2
LISTA DE ABREVIATURAS	3
RESUMO.....	5
ABSTRACT	6
INTRODUÇÃO	7
MATERIAL E MÉTODOS.....	8
EPIDEMIOLOGIA	8
ETIOPATOGENIA	10
HISTOLOGIA	12
IMUNOHISTOQUÍMICA.....	14
APRESENTAÇÃO CLÍNICA	15
DIAGNÓSTICO.....	18
ESTADIAMENTO	20
TRATAMENTO	21
FOLLOW-UP	30
CONCLUSÃO	30
REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS	31
ANEXOS.....	36

ÍNDICE DE FIGURAS

FIGURA 1	10
FIGURA 2	13
FIGURA 3	13
FIGURA 4	14
FIGURA 5	16
FIGURA 6	16
FIGURA 7	16
FIGURA 8	18
FIGURA 9	23
FIGURA 10.....	23
FIGURA 11.....	24
FIGURA 12.....	24
FIGURA 13.....	24
FIGURA 14.....	25
FIGURA 15.....	26

ÍNDICE DE TABELAS

TABELA I.....	37
TABELA II.....	39
TABELA III.....	41
TABELA IV	42

LISTA DE ABREVIATURAS

DFSP – Dermatofibrossarcoma Protuberante
PDGFB – Fator de crescimento beta derivado de plaquetas
COL1A1 – Colagénio tipo 1A1
DF – Dermatofibroma
BCG – Bacilo Calmette-Guérin
FISH – Hibridização fluorescente in situ
RT-PCR – Reação em cadeia da polimerase transcriptase-reversa
RNA – Ácido ribonucleico
DFSP-FS - Dermatofibrossarcoma Protuberante com componente de fibrosarcoma
ApoD – Apolipoproteína D
NCCN – National Comprehensive Cancer Network
FNA – Aspirado por agulha fina
RM – Ressonância Magnética
TC – Tomografia Computorizada
RX – Raio-X
PET-FDG – Tomografia por emissão de positrões de fluorodeoxiglucose
MSTS – Sociedade Americana de Tumores Músculo-esqueléticos
AJCC – American Joint Committee on Cancer
UICC – Union for International Cancer Control
WLE – Exérese local com margens amplas
MMS – Cirurgia Micrográfica de Mohs
RT – Radioterapia
QT – Quimioterapia
FDA – Food and Drug Administration
TKI – Inibidores da Tirosina Cinase

Todas as imagens e tabelas foram reproduzidas com autorização dos respetivos autores.

Reproduções parciais deste documento serão autorizadas na condição que seja mencionado o Autor e feita referência a Mestrado Integrado em Medicina – 2012/2013 – Instituto de Ciências Biomédicas Abel Salazar, Universidade do Porto, Porto, Portugal, 2013.

RESUMO

O Dermatofibrossarcoma Protuberante é um tumor cutâneo raro e superficial, com baixo grau de malignidade, caracterizado por elevada taxa de recorrência local e baixo risco de metastização. O seu aspeto clínico é diversificado, apresentando-se como uma placa endurecida na qual se desenvolvem nódulos ao longo do tempo. Ocorre mais frequentemente no tronco e nas extremidades proximais, afetando todas as raças e incidindo particularmente entre a 2ª e a 5ª décadas de vida.

O seu padrão de crescimento é infiltrativo, ostentando propensão para invasão de estruturas adjacentes. Este fenómeno, associado à variedade de apresentações clínicas, conduz frequentemente a erros de diagnóstico. No entanto, a sua citogenética característica, com a presença de uma translocação cromossómica, providencia um teste diagnóstico único de grande utilidade quando associado a técnicas histológicas, permitindo identificar mais de 90% dos tumores.

O tratamento de eleição consiste em exérese local com margens amplas, associada a confirmação histológica de margens negativas. O objetivo da ressecção cirúrgica inicial deve passar pela remoção completa do tumor, pois a recorrência local encontra-se associada a exérese inadequada. Por outro lado, as ressecções repetidas obrigam a reconstruções complexas, aumentando o risco de défices estéticos e funcionais e de metastização da doença. Neste contexto, a cirurgia micrográfica de Mohs surge como uma alternativa à abordagem cirúrgica convencional, permitindo o controlo de tumores recorrentes e de tumores localizados em áreas anatómicas importantes.

O papel da radioterapia e da quimioterapia permanece controverso. A emergência dos inibidores da tirosina cinase como nova terapêutica com base na t(17;22) característica desta neoplasia revolucionou o tratamento desta doença. Porém, é necessário conduzir mais estudos que comprovem a sua eficácia.

Este artigo apresenta uma revisão do estado da arte da epidemiologia, etiopatogenia, histologia, imunohistoquímica, clínica, diagnóstico, estadiamento, tratamento e *follow-up* desta neoplasia.

Palavras-chave: Sarcoma; Dermatofibrosarcoma protuberans; COL1A1-PDGFB fusion protein, human; treatment; Wide local excision and reconstruction; Imatinib.

ABSTRACT

Dermatofibrosarcoma Protuberans is a rare cutaneous superficial tumor, with a low degree of malignancy, characterized by a high rate of local recurrence and low risk of metastases. Its clinical appearance is diversified, presenting as an indurated plaque on which nodules develop over time. It occurs most frequently on the trunk and proximal extremities, affecting all races and appears between the second and fifth decade of life.

Its pattern of growth is infiltrative, showing tendency for the invasion of surrounding structures. This phenomenon, associated with the variety of clinical presentations, frequently leads to diagnostic errors. However, its characteristic cytogenetic, with the presence of a chromosomal translocation, provides a unique diagnostic test of great utility when associated with histologic techniques, allowing the identification of more than 90% of tumors.

The preferred treatment consists of wide local excision, associated with histologic confirmation of negative margins. The initial surgical resection goal should be the complete removal of the tumor, because local recurrence is associated with inadequate excision. On the other hand, repeated resections account for complex reconstructions, increasing the risk of cosmetic and functional deficits and disease metastases. In this context, Mohs micrographic surgery emerges as an alternative to the conventional surgical approach, allowing for the control of recurrent tumors and tumors located in important anatomic areas.

The role of radiotherapy and chemotherapy remains controversial. The emergence of tyrosine kinase inhibitors as a new therapy based on the t(17;22) characteristic of this neoplasm as revolutionized the treatment of this disease. However, it is necessary to conduct more studies to prove its efficacy.

This article presents an overview of the state of the art of epidemiology, etiopathology, histology, immunohistochemistry, clinic, diagnosis, staging, treatment and follow.up of this neoplasm.

Key-words: Sarcoma; Dermatofibrosarcoma protuberans; COL1A1-PDGFB fusion protein, human; treatment; Wide local excision and reconstruction; Imatinib.

INTRODUÇÃO

O dermatofibrossarcoma protuberante (DFSP) é definido como um tumor cutâneo infiltrativo de crescimento lento, classificando-se como um sarcoma de tecidos moles com nível de malignidade baixo a intermédio. É uma neoplasia com uma incidência limitada, estando reportados apenas cerca de 1000 casos na literatura internacional. Apesar do seu curso indolente e baixa capacidade metastática, apresenta uma elevada taxa de recorrência local após excisão cirúrgica. Destaca-se pelas suas características citogenéticas e imunohistoquímicas, que o tornam singular em termos de diagnóstico e tratamento.

O seu reconhecimento clínico inaugural foi em 1890 por Taylor, tendo-o descrito como um sarcoma semelhante a um quelóide (1). Em 1924, Darier e Ferrand estabeleceram a definição de “*dermatofibromas progressivos e recorrentes ou fibrossarcomas cutâneos*”, demarcando o DFSP como uma entidade única (2). Um ano mais tarde, Hoffman instituiu o termo “*tumor de Darier-Ferrand*” ou “*dermatofibrosarcoma protuberans*”, tendo como base a tendência do tumor em originar nódulos protrusos na pele (3). Nos anos seguintes, o diagnóstico continuou a consistir essencialmente na identificação das características clínicas da neoplasia e no seu comportamento biológico até que em 1962, Taylor e Helwig enfatizaram o seu aspeto histológico distinto para diferenciação de outras neoplasias cutâneas (4). A microscopia característica, definida pela proliferação de células tumorais organizadas em fascículos com um padrão em espiral, foi reforçada em 1992 com as primeiras descrições de positividade para o CD34 (5). Este permanece como o marcador imunohistoquímico principal para esta neoplasia, particularmente quando associado à ausência de imunomarcação para o fator XIIIa, verificada na maioria dos casos (6). Em 1997, demonstrou-se a existência de uma translocação específica envolvendo dois cromossomas, a t(17;22), presente no DFSP (7). O gene que codifica para o fator de crescimento beta derivado de plaquetas (PDGFB) é colocado sob influência do promotor do gene que codifica para o colagénio tipo 1A1 (COL1A1), que apresenta elevada expressão. O resultado é a proteína de fusão COL1A1-PDGFB, que origina moléculas de PDGFB funcional, responsáveis pela ativação do seu recetor e pelo estímulo mitogénico celular, constituindo a base molecular desta neoplasia.

O aumento considerável dos avanços científicos e a compreensão das características citogenéticas e imunohistoquímicas do DFSP têm permitido a introdução de novas técnicas para o diagnóstico, estadiamento e tratamento deste tumor. As novas abordagens cirúrgicas e tratamentos farmacológicos com base em

alvos moleculares despertaram o interesse da comunidade médica para a realização de futuras pesquisas e interesse clínico aumentado nesta entidade.

MATERIAL E MÉTODOS

Realizou-se uma pesquisa na *PubMed*, *Cochrane Database of Systematic Reviews* e através do portal *B-on*, da Fundação para Computação Científica Nacional para identificar os estudos publicados sobre epidemiologia, etiopatogenia, histologia, apresentação clínica, diagnóstico, tratamento, prognóstico e seguimento do DFSP. Cruzou-se a palavra "*Dermatofibrosarcoma Protuberans*" com vários termos, tais como: "*epidemiology*", "*incidence*", "*prevalence*", "*clinical presentation*", "*diagnosis*", "*course and prognosis*", "*treatment*", "*follow-up*", "*guidelines*", entre outros. A pesquisa abrangeu os idiomas Português e Inglês e incluiu artigos de revisão e artigos científicos originais. Revisões recentes encontradas por esta estratégia foram usadas para procurar artigos adicionais a partir das referências e citações. Cartas ao editor e publicações de fontes não fidedignas não foram incluídas no estudo. Recolheram-se assim 137 artigos, entre Novembro de 2012 e Maio de 2013, tendo como base a evidência apresentada e o fator de impacto da revista da publicação. Devido à natureza do trabalho, não foram colocadas restrições na data das publicações. A bibliografia corresponde ao período compreendido entre 1890 e 2013. Foram ainda objeto de pesquisa alguns livros nas áreas de Histologia e Patologia.

EPIDEMIOLOGIA

O DFSP é uma neoplasia cutânea rara e com curso indolente, representando menos de 0,1% de todas as neoplasias malignas e cerca de 1% de todos os sarcomas de tecidos moles (8) (9). Considerando apenas os tumores cutâneos, o DFSP é o sarcoma mais comum (9). A sua incidência nos Estados Unidos foi estimada entre 0,8 a 5 casos por milhão de habitantes por ano, sendo reportada em uma revisão epidemiológica recente uma incidência de 4,2 casos por milhão de habitantes por ano (10) (11). Internacionalmente, a incidência de DFSP foi relatada em alguns países. Na Suécia é de aproximadamente 4 casos por milhão de habitantes por ano, calculada por um estudo de registo nacional de cancro entre 1990 a 2005 (12). Em França, a incidência anual é de 3 casos por milhão de

habitantes por ano, com base em um registo de população com cancro de 1982 a 2002 (13).

O DFSP foi descrito em todas as raças. Calcula-se que na raça negra a incidência seja duas vezes superior à encontrada em caucasianos e outros grupos raciais, não existindo explicação evidente para a diferença encontrada (9). No entanto, Criscione e Weinstock apuraram que se tem verificado uma tendência para um aumento significativo da incidência nos caucasianos durante as últimas 3 décadas (10). Segundo os autores, este fenómeno poderá dever-se ao incremento do uso da imunohistoquímica, levando à classificação como DFSP de certas lesões de baixo grau que previamente seriam identificadas como histiocitomas fibrosos benignos e dermatofibromas (DF) celulares (10).

O tumor de Bednar corresponde a uma variante pigmentada do DFSP que difere deste histologicamente, representa menos de 5% de todos os casos desta neoplasia e foi descrito como sendo mais frequente em indivíduos de raça negra (11). Fletcher *et al.* concluíram que não existe diferença na incidência deste tumor entre caucasianos e negros e sugerem que a frequência aumentada entre negros se possa dever a uma identificação mais facilitada nestes doentes (14).

Relativamente à distribuição por género, na maioria dos estudos envolvendo um grande número de pacientes, é relatada uma igual distribuição entre homens e mulheres, descrevendo-se uma tendência a um ligeiro predomínio no género masculino. Em uma revisão de 902 casos foi encontrado um rácio homem para mulher de 3:2 (15). Não obstante, na série de 143 casos estudada por Martin *et al.*, 63% dos pacientes eram do sexo feminino e na revisão de 2885 casos realizada por Criscione e Weinstock, foi reportada uma incidência superior nas mulheres (10) (16). Nesta mesma revisão, verificou-se que nos pacientes idosos a taxa desta neoplasia era superior nos homens (10).

O DFSP ocorre mais comumente em adultos na faixa etária dos 20 aos 50 anos de idade, também sendo descrito em crianças e idosos (10) (11). A incidência em crianças é de 1 por milhão, correspondendo a aproximadamente 5 a 6% dos tumores de tecidos moles (17) (18) (19). Menos de 200 casos foram reportados na literatura internacional, sendo a apresentação congénita extremamente rara, havendo apenas cerca de 30 casos reportados (17) (18) (19) (20) (21).

ETIOPATOGENIA

O DFSP não apresenta fatores de risco e a sua causa é atualmente desconhecida (22). Em 10 a 20% dos pacientes, a história de trauma local é relatada como desencadeante (11) (22) (23). Em 1951, Pack e Tabah arguíram que o trauma constitui um fator etiológico, uma vez que 13% dos pacientes do seu estudo referiram história de trauma na região de surgimento do tumor (24); em 1962, a importância etiológica deste fator foi reforçada por Taylor e Helwig ao descreveram a ocorrência de trauma em 19 pacientes de uma série de 115 casos (4).

Diversos outros fatores têm sido relatados como possíveis etiologias. O surgimento desta neoplasia em cicatrizes cirúrgicas e de queimaduras tem sido amplamente descrito em diversos casos (Figura 1) (25) (26) (27), sendo também observado em locais de imunização prévia para diversos agentes patogênicos (28). O primeiro caso relatado de desenvolvimento de DFSP em uma cicatriz de imunização foi em 1964 por Coetzee (29). Quatro outras ocorrências foram descritas. Morman *et al.* reportaram o caso de uma mulher de 33 anos na qual surgiu um nódulo cinco meses após



Figura 1. DFSP com transformação sarcomatosa. Tumor extenso recorrente localizado no dorso sobre cicatriz de excisão prévia. (9)

imunizações para a peste, a febre-amarela e o tétano (30). Em locais de vacinação para o bacilo *Calmette-Guérin* (BCG) também se desenvolveu a neoplasia (31). Um tumor de Bednar foi descrito em uma mulher de 19 anos após imunização profilática para uma viagem (32). Recentemente, foi descrito o desenvolvimento de DFSP no local de uma tatuagem decorativa, sendo esta prática possivelmente desencadeante para a neoplasia (33). Associações com acantose nigricans, acrodermatite enteropática e exposição prolongada ao arsênico também têm sido relatadas (34) (35).

A gravidez parece influenciar o crescimento tumoral do DFSP. Foram relatados diversos casos de crescimento rápido durante a gestação, tendo este sido atribuído à presença de receptores para a progesterona expressos pelo tumor (36) (37) (38).

Estudos efetuados demonstraram que aberrações cromossômicas podem contribuir para a patogênese do DFSP (39). Apesar deste facto, não há evidência que exista uma predisposição familiar ou hereditária para a expressão desta neoplasia (8).

A citogenética foi descrita em 1990 por Bridge *et al.* e Mandahl *et al.*, com base em dois casos nos quais um anel cromossômico de origem indeterminada foi encontrado (40) (41). Posteriormente, através do uso da técnica de hibridização fluorescente *in situ* (FISH), demonstrou-se que este anel continha sequências do cromossoma 17 (42) (43). Em 1995, Naeem *et al.*, através da combinação de técnicas de FISH e hibridização genómica comparativa, demonstraram o envolvimento do cromossoma 22 (44). A presença de anéis cromossômicos derivados do cromossoma 22 e contendo sequências dos cromossomas 17 e 22 tem sido desde então considerada uma característica do DFSP (45). Minoletti *et al.* confirmaram pela primeira vez a translocação entre os cromossomas 17 e 22, envolvida no desenvolvimento deste tumor (46).

Na maioria dos casos, os cromossomas do anel e da derivação do cromossoma 22 contêm sequências do cromossoma 22 entre o centrómero e a banda 22q13.1, assim como sequências do cromossoma 17 entre 17q21/22 e 17qter (9) (47). Simon *et al.*, através de uma combinação de técnica FISH e biologia molecular identificou o ponto de fusão exato e os dois genes associados: o gene do PDGFB em 22q13.1 e o gene do COL1A1 em 17q/22, que originam um gene quimérico (7). O gene do PDGFB permanece sob o controlo do promotor do gene COL1A1, que é expresso em elevados níveis, resultando na expressão desregulada de uma proteína (39). Esta é subsequentemente processada e dá origem a moléculas de PDGFB maturado e funcional, que atua como mitogénio via ativação do seu recetor (22) (39) (48). Assim, o produto da fusão COL1A1-PDGFB conduz à ativação do recetor do PDGFB através da produção autócrina e parácrina do seu ligando funcional (22) (9). Este recetor apresenta um domínio citoplasmático com atividade de tirosina cinase que despoleta cascatas intracelulares de sinalização responsáveis pela interferência em processos celulares tais como proliferação, quimiotaxia e apoptose (9). Em suma, a t(17;22), ao promover a ativação contínua do recetor do PDGFB através da geração de uma proteína quimérica, produz um sinal mitogénico crónico capaz de induzir a transformação neoplásica (22) (39).

Em diversos estudos foi demonstrado que mais de 90% dos casos de DFSP expressam a t(17;22) (8) (9) (39). Assim, a identificação desta citogenética específica é fundamental. Através do recurso a técnicas moleculares como a reação em cadeia da polimerase transcriptase-reversa (RT-PCR) e o FISH, é possível

demonstrar a presença do gene de fusão COL1A1-PDGFB utilizando ácido ribonucleico (RNA) extraído de amostras tumorais (9) (39) (49) (50). Este procedimento é sensível e específico, representando uma ferramenta útil no diagnóstico diferencial do DFSP relativamente a tumores com histologia semelhante (9) (39) (49).

A descoberta da expressão aberrante de PDGFB no DFSP como resultado da t(17;22) abriu o caminho para o uso de inibidores específicos da tirosina cinase tais como o Imatinib (9) (39). Estes fármacos poderão ser úteis em casos não candidatos a cirurgia radical, surgindo como alternativa terapêutica.

Diversas outras anormalidades numéricas e estruturais foram descritas no DFSP, sendo mais frequentes ganhos de material genético em detrimento de perdas (47). A trissomia 8 é destas a mais frequente, sendo reportada em aproximadamente 1/3 dos casos de lesões de DFSP com cariótipo estabelecido (40) (44) (47). A trissomia 5 também já foi descrita em alguns casos (47).

Cerca de 85 a 90% dos DFSP são de baixo grau. A restante percentagem inclui um componente sarcomatoso de alto grau, que usualmente corresponde a um fibrossarcoma (DFSP-FS) (39) (51). Em algumas situações, a evolução clonal para DFSP-FS envolve ganhos genómicos no gene de fusão COL1A1-PDGFB (52) (53). Esta observação não é universal pois outros estudos descrevem o desenvolvimento precoce de instabilidade microssatélite e a aquisição tardia de mutações no gene p53 em casos com componente sarcomatoso de alto grau (54).

HISTOLOGIA

O aspeto histológico do DFSP é de um fibrossarcoma bem diferenciado (9). É composto por um conjunto denso e uniforme de células fusiformes monomórficas, que apresentam um núcleo grande e alongado, pleomorfismo escasso e baixa atividade mitótica (22). Geralmente é visualizado pouco estroma circundante, sendo o espaço intercelular preenchido com depósitos de colagénio e pequenos capilares (9). Uma das características histológicas mais marcantes é a disposição das células tumorais em fascículos irregulares e entrelaçados, resultando em um padrão estoriforme (Figura 2) (55). Em apresentações menos comuns, as células podem dispor-se radialmente em torno de um foco fibroso formando um padrão em “roda de carruagem ou redemoinho” (56).

Esta neoplasia origina-se na derme, porém ostenta uma grande capacidade para invadir os tecidos circundantes a uma distância considerável do foco tumoral central (22). Desta forma, a celularidade é maior na zona central, escasseando na periferia, zona onde se converte em extensões longas e finas, gerando feixes que infiltram o tecido celular subcutâneo (9). Em fases tardias, envolve a fáscia e o músculo adjacentes, podendo estender-se ao perióstio e o osso (8) (22). A extensão periférica tumoral, ao conter poucas células, torna-se difícil de diferenciar de tratos fibrosos normais. Assim, a determinação das margens tumorais é comprometida, tornando a predição da extensão subclínica do DFSP pouco fiável. Em estudos histológicos convencionais, estas estruturas periféricas poderão não ser devidamente reconhecidas, predispondo a elevadas taxas de recorrência local mesmo após excisão com margens alargadas, pois a extensão microscópica tumoral poderá variar de 0,3 a 12 cm além das margens macroscópicas visíveis (57).

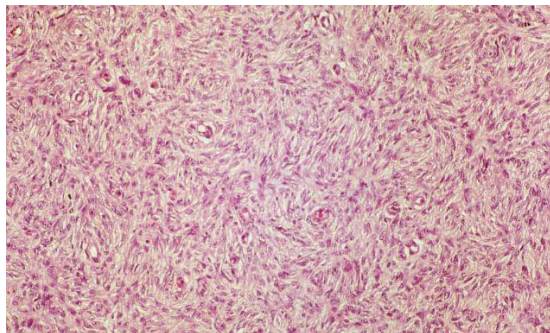


Figura 2. Dermatofibrosarcoma Protuberans em baixa ampliação (x20), Hematoxilina-Eosina. Toda a derme se encontra preenchida por uma proliferação de células fusiformes sem atipia, com um arranjo estoriforme clássico. (9)

A configuração que o DFSP assume ao se infiltrar no tecido subcutâneo é distintiva: segue uma trajetória através dos septos e dos lóbulos de tecido adiposo,

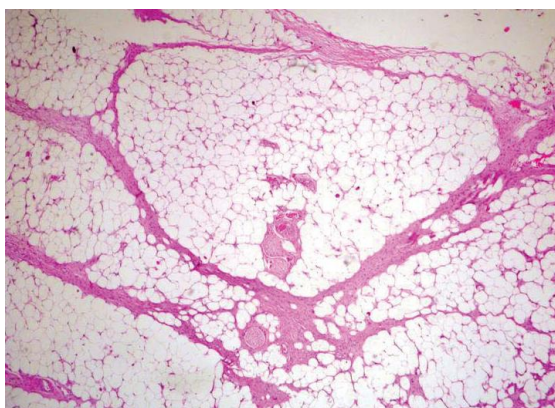


Figura 3. Dermatofibrosarcoma Protuberans em baixa ampliação (x10), Hematoxilina-Eosina. Invasão do tecido celular subcutâneo através de projeções tumorais em faixas que se estendem através dos septos e dos lóbulos de tecido adiposo. (9)

gerando uma aparência semelhante a favos de mel (Figura 3) (22). Outro padrão de infiltração foi descrito em 1990, por Kamino e Jacobson, formado por várias camadas ou bandas paralelas à superfície da pele, com faixas de tecido adiposo entre elas não afetadas pelas células tumorais (58). Verificaram que 60% dos casos apresentava este padrão, 30% manifestavam o padrão em favos de mel e 10% partilhavam os dois padrões. Posteriormente, Zelger *et al.*

confirmaram a presença de dois padrões de infiltração tumoral, contudo nesta série o padrão em favo de mel foi mais frequentemente relatado (59).

A epiderme sobrejacente ao tumor encontra-se habitualmente com menor espessura e apresenta os sulcos apagados (22). A derme papilar não é envolvida e verifica-se a existência de uma zona fina livre de células tumorais, a zona de *Grenz*, entre o DFSP e a epiderme, aparente em lesões precoces (22) (39).

IMUNOHISTOQUÍMICA

Em pele normal, o antígeno CD34 é expresso em células endoteliais, células fusiformes perifoliculares, células fusiformes perivasculares e perianexiais e em células dendríticas intersticiais da derme reticular, sendo considerado um marcador relativamente específico para neoplasias vasculares (60). Todavia, em 1992, Aiba *et al.* estudaram a sua expressão em diversos tumores fibrohistiocíticos tais como o DFSP, o DF e cicatrizes hipertróficas e quelóides, demonstrando que o DFSP era o único com expressão deste antígeno (61). Em 1994, Cohen *et al.* realizaram uma revisão de todos os estudos publicados até à data, um total de 9 séries englobando 96 casos, e calcularam que 88% dos DFSP

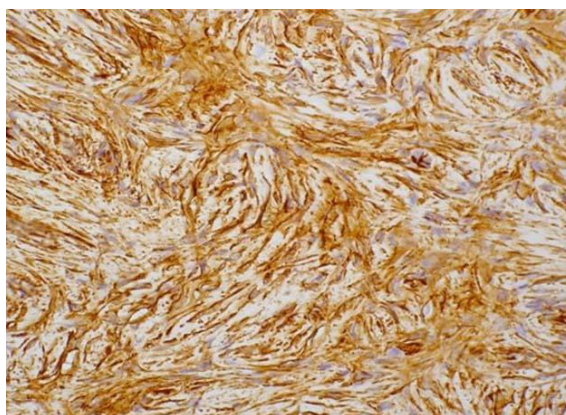


Figura 4. Positividade para CD34 em células tumorais de DFSP. (74)

identificados apresentavam positividade para o CD34 (62). Durante a década de 90, diversos outros estudos demonstraram que o antígeno CD34 é expresso em 50 a 90% dos DFSP (Figura 4) (63) (64) (65) (66) (67).

Desde a sua introdução na prática clínica, a sua utilização como marcador no diagnóstico diferencial desta neoplasia tem sido considerada fundamental, particularmente em relação ao DF (22). Contudo, existem várias outras entidades benignas e malignas que também apresentam positividade para este antígeno, pelo que a sua fiabilidade não é absoluta (39). De entre estas destacam-se sarcomas e tumores fibrohistiocíticos como o sarcoma miofibroblástico inflamatório, miofibrossarcoma, tumor fibroso solitário, fibroma esclerótico, fibromixoma acral superficial, sarcoma de Kaposi, neurofibroma, perineuroma e melanoma (9) (22).

Neste contexto, o fator XIIIa torna-se essencial no diagnóstico diferencial entre o DFSP e histiocitomas celulares fibrosos (64). Corresponde a uma proteína tetramérica expressa em pele normal e nos dendrócitos da derme papilar, em

particular em torno de vasos superficiais (64). Cerio *et al.* em 1989 reportaram positividade para este fator em 30 casos de DF, contrastando com 16 casos de DFSP nos quais a marcação foi ausente ou limitada (68). A maioria dos estudos efetuados demonstra positividade para este marcador em 90 a 95% dos DF, contrariamente ao DFSP, no qual a positividade ronda os 10 a 15% (62) (64). Não obstante, nem todos os histiocitomas fibrosos expressam este fator, pelo que novos marcadores imunohistoquímicos foram descritos em anos recentes.

O hialuronato, um componente major da matriz extracelular, e o CD44, uma glicoproteína de membrana que aparentemente corresponde ao seu recetor de superfície, podem ser úteis no diagnóstico diferencial entre estas duas entidades (69). As células do DF tendem a marcar intensamente para o CD44, enquanto o seu estroma marca tenuemente para o hialuronato. Reversamente, o DFSP tende a marcar fortemente para o hialuronato, estando o CD44 significativamente reduzido ou ausente.

No que concerne a filamentos intermediários, a vimentina, sendo expressa em todas as células mesenquimais, revela-se um marcador para todos os sarcomas (60). A importância da nestina foi demonstrada por Mori *et al.*, obtendo positividade neste marcador em 94% das amostras de DFSP estudadas (70).

Vários outros marcadores foram descritos. Em 2004, West *et al.* estudaram a expressão de apolipoproteína D (ApoD) em 421 tumores de tecidos moles, concluindo que o DFSP apresentava a expressão mais extensa deste marcador, contrariamente ao DF, negativo em todos os casos (71). O p53 é também preferencialmente expresso por DFSP, particularmente a variante com componente sarcomatoso, podendo ser útil na distinção destas duas neoplasias (72). O DF por sua vez ostenta maior expressão de estromelina-3, marcador recente que poderá ser utilizado futuramente no diagnóstico diferencial com o DFSP (73).

APRESENTAÇÃO CLÍNICA

O DFSP é um tumor indolente e está presente na maioria dos casos durante vários anos, não sendo reconhecido pelo doente durante este período (9) (39). O seu crescimento lento associado a uma variabilidade na aparência clínica, conduzem a um atraso na consulta de um profissional de saúde e consequentemente no estabelecimento de um diagnóstico (23) (39).

As lesões iniciais apresentam-se como placas discretas, assintomáticas e inespecíficas, sendo frequentemente confundidas com tumores benignos, como cicatrizes hipertróficas e quelóides (22) (23). Nesta fase, Martin *et al.* descreveram três perfis clínicos de apresentação possíveis (16). O primeiro foi descrito como sendo semelhante a uma morfeia, caracterizado pela formação de uma placa endurecida branca ou castanha, com a aparência de uma cicatriz ou placa de DF (16). O segundo apresenta-se com um aspeto atrófico da derme, evidenciado por uma placa maleável branca ou castanha, por vezes deprimida (16). O terceiro, análogo a um angioma, é a forma menos comum, composta de placas endurecidas ou maleáveis, vermelhas ou violáceas, que se assemelham a malformações vasculares (16).

A apresentação inaugural do DFSP consiste em uma placa com uma aparência violácea, vermelho-acastanhada ou rosada, de consistência dura e fixa à pele mas não às camadas mais profundas (Figura 5) (9). Por vezes, pode ocorrer uma despigmentação cutânea antes do surgimento de qualquer massa clinicamente discernível (11). Desponta como uma lesão única na maior parte dos casos, mas lesões múltiplas primárias também foram descritas (11). Pode surgir nos tecidos subcutâneos, por vezes como uma massa mamária, uma forma de apresentação que é rara (Figura 6) (39) (74). Ao longo do tempo, a placa pode permanecer estável durante um determinado

período, crescer lentamente ou principiar uma fase de crescimento acelerado com o



Figura 5. Fase inicial de DFSP. Placa infiltrativa acastanhada com pequenos nódulos na sua superfície. (9)



Figura 6. O exame clínico demonstrou um nódulo firme palpável que ocupava os quadrantes superiores, parte dos quadrantes externos inferiores e a região subareolar da mama esquerda. No corte é possível observar uma massa nodular branca-acinzentada, firme com zonas de congestão. (74)



Figura 7. Múltiplos nódulos protuberantes que surgiram em uma cicatriz de uma excisão tumoral prévia. (9)

desenvolvimento de múltiplos nódulos, forma da qual deriva o nome protuberans (Figura 7) (9).

De acordo com Martin *et al.*, a apresentação mais comum nos adultos é a de uma placa ampla com múltiplos nódulos na sua superfície (16). Em crianças, as formas não protuberantes tais como as placas semelhantes a morfeias e em casos congênitos as placas com aspeto atrófico da derme são mais comuns, particularmente quando as lesões se encontram localizadas no tronco (9) (16).

À medida que o tumor aumenta, torna-se elevado, firme e nodular, infiltrando-se mais profundamente, podendo a pele em redor adquirir telangiectasias (39). A ulceração, hemorragia e dor podem desenvolver-se em 10 a 25% dos casos (11). Nesta fase, pode fixar-se à derme, movendo-se livremente sobre os tecidos mais profundos (75). A fixação a estes é observada em fases mais tardias da doença (75). O tempo decorrido durante a transição de fase de placa para uma fase nodular é altamente mutável, podendo variar entre menos de um mês a mais de 50 anos (11) (16). Se não for tratado, pode atingir dimensões maciças, produzindo nódulos protuberantes cujo tamanho depende da duração do crescimento (22). Usualmente quando é diagnosticado clinicamente, a sua dimensão varia entre 1 a 5 cm em diâmetro; no entanto, nódulos com tamanho superior a 20 cm já foram reportados (11) (24) (76). O tumor apresenta-se na sua forma superficial, estando localizado na derme, e infiltra o tecido celular subcutâneo sem fixação a estruturas mais profundas (24). Em fases avançadas, pode invadir a fáscia, músculo, perióstee e osso (8). Quando o tumor se localiza no couro cabeludo, invasão do perióstee ocorre em até 25% dos casos (77).

O DFSP localiza-se preferencialmente no tronco (22). Até 40 a 50% dos casos apresentam o tumor localizado nesta área, com preferência pelas costas, peito e ombros (11) (24). Em cerca de 30 a 40% dos casos, está circunscrito à porção proximal das extremidades, estando mais frequentemente presente nos membros superiores do que nos inferiores (22). 10 a 15% dos casos afetam a cabeça e pescoço, apresentando-se tipicamente no couro cabeludo e região supraclavicular (22). Outras áreas do corpo também já foram reportadas com esta neoplasia, incluindo a mão, dedo do pé, vulva e mama (74) (78) (79) (80).

A localização de DFSP em áreas corporais periféricas é rara, sendo que Gloster revelou que os tumores nas mãos e pés representavam apenas 0,01% de todos os casos (11). Foi relatado que em crianças poderia haver uma maior frequência nestas localizações, no entanto esta tendência não foi definitivamente confirmada (81). Dos cerca de 150 casos de DFSP pediátricos publicados, a localização em áreas periféricas foi reportada em menos de 9% (82).

DIAGNÓSTICO

A maioria dos DFSP são tumores superficiais (24). Desta forma, tanto a avaliação da extensão e mobilidade tumoral como dos nódulos linfáticos regionais é realizada através do exame físico (23). Uma vez que a disseminação linfática e hematogénea são raras, na maior parte dos casos opta-se inicialmente pela realização de exames complementares e estudo analítico gerais (39) (83).

O diagnóstico definitivo é histológico e requer o recurso a uma biópsia incisional ou a *core biopsy*, realizando-se observação da amostra com Hematoxilina-Eosina em microscopia de luz (84) (85). Segundo as linhas de orientação da *National Comprehensive Cancer Network (NCCN)*, caso a biópsia inicial não apoie o diagnóstico mas exista a suspeita clínica elevada, deve-se proceder a nova biópsia (Figura 8) (83). Biópsias múltiplas equívocas ou não conclusivas realizadas previamente à obtenção de um diagnóstico definitivo são comuns na história clínica desta neoplasia.

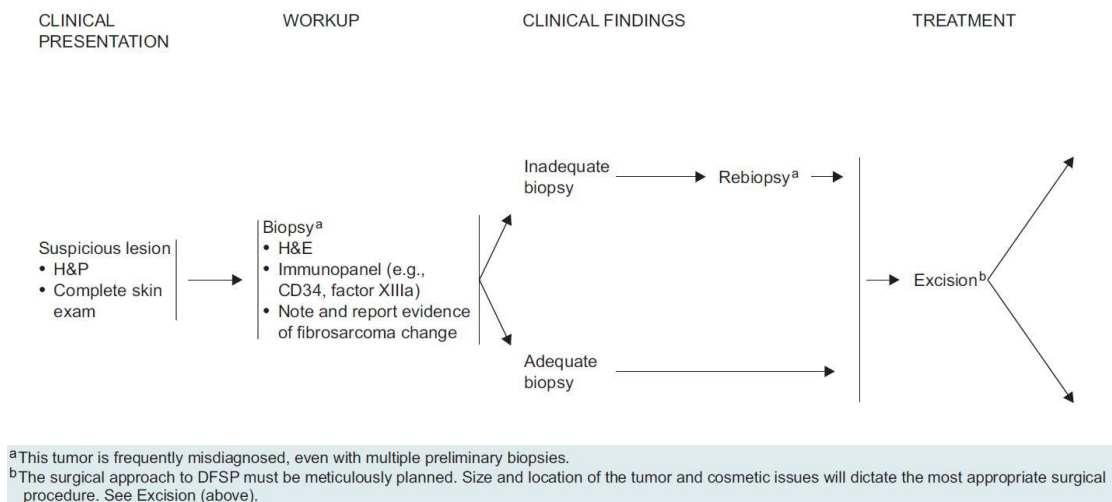


Figura 8. Esquema apresentado pela NCCN para o diagnóstico do DFSP. (83)

Para tumores que surgem de novo, a biópsia por aspirado de agulha fina (FNA) não providencia amostra de tecido suficiente para o estabelecimento de um diagnóstico preciso (85). Por sua vez, este tipo de biópsia poderá ser útil para estabelecer o diagnóstico em casos de doença recorrente em um doente previamente tratado (85).

Por vezes, pode ser difícil distinguir histologicamente entre o DFSP e o outras entidades, nomeadamente o DF. A identificação correta da neoplasia com recurso a imunohistoquímica e a técnicas de citogenética molecular é uma mais-valia no diagnóstico diferencial. As células tumorais do DFSP exibem positividade

para o CD34 e para a vimentina, mas não reagem ao CD44 e ao fator XIIIa (23). Em contrapartida, os DF reagem fortemente ao CD44 e à estromelina-3 e negativamente ao CD34 e à vimentina (23). Vários outros marcadores encontram-se em estudo para diferenciar estas duas neoplasias, mas a citogenética única do DFSP permite identificar mais de 90% dos casos através do uso de RT-PCR (39). Esta neoplasia exibe uma translocação característica entre os cromossomas 17 e 22 que coloca o gene do PDGFB sob controlo do promotor do COL1A1, sendo a proteína de fusão resultante identificada (7). Os testes moleculares são úteis nos casos em que o diagnóstico é dúbio, ou como forma de prever a probabilidade de resposta ao Imatinib em determinado caso (86).

A extensão do tumor e o grau de fixação a estruturas adjacentes são avaliadas essencialmente através da realização de exame físico, podendo-se recorrer a ressonância magnética (RM), à tomografia computadorizada (TC) e ao raio-X (RX) pulmonar para complemento no estudo (23) (39).

A RM é útil no planeamento do tratamento, permitindo determinar a extensão do tumor em profundidade, particularmente nos casos de lesões grandes ou recorrentes (18) (87). Torreggiani *et al.* analisaram as RM realizadas por 10 doentes na Universidade de British Columbia, entre 1989 e 2002 (87). Verificaram que em imagens ponderadas em T1, o tumor surgia como isointenso em comparação com o músculo esquelético em 5 doentes, ligeiramente hipointenso em 3 doentes e hiperintenso em 2 doentes. Nas 10 lesões reportadas, apresentava um sinal de menor intensidade quando comparado com o tecido adiposo subcutâneo. Em imagens ponderadas em T2, 5 lesões exibiam um sinal de maior intensidade e 5 exibiam sinal de intensidade semelhante ao tecido adiposo subcutâneo.

A TC não apresenta indicação para a avaliação de rotina destes doentes, sendo apenas utilizada quando há suspeita de envolvimento ósseo tumoral (23).

O potencial metastático observado nesta patologia é baixo, afetando menos de 5% dos doentes, pelo que estudos radiográficos extensos não estão indicados por rotina, exceto se a história clínica ou o exame físico levantem suspeitas que necessitem de uma avaliação mais aprofundada (11) (39). Alguns doentes apresentam metástases pulmonares, particularmente se a lesão primária for avançada, recorrente e/ou de grau intermédio (39). Desta forma, um RX torácico deve ser realizado em todos os doentes (39). A TC torácica deve ser reservada para aqueles cujos tumores são avançados e pouco favoráveis, com longa duração, ou se o tumor exibir transformação sarcomatosa (39).

As técnicas por ultrassonografia podem ser úteis na monitorização de tumores locais ou nas metástases linfáticas regionais (88). Alguns estudos sugerem

que a tomografia por emissão de positrões de fluorodeoxiglucose (PET-FDG) poderá ser utilizada na monitorização de doença metastática (88).

ESTADIAMENTO

O DFSP e o DFSP-FS, tal como outros sarcomas de tecidos moles, são estadiados de acordo com o sistema da Sociedade Americana de Tumores Músculo-esqueléticos (MSTS) (89). Este sistema tem como base o grau histológico, classificando a neoplasia como sendo de alto ou baixo grau, e nos compartimentos anatómicos nos quais o tumor se insere.

No estadio IA inserem-se as lesões de baixo grau, localizadas no compartimento cutâneo/subcutâneo, que podem ser excisadas adequadamente apenas com exérese alargada, ou seja, disseção externa à zona reativa. As lesões inseridas no estadio IB são de baixo a intermédio grau e exibem extensão para além destes compartimentos anatómicos, isto é, para a fáscia subjacente ou para o músculo. Os estadios II e III deste sistema incluem histologia de alto grau.

O *American Joint Committee on Cancer (AJCC)/Union for International Cancer Control (UICC)* desenvolveu um sistema de estadiamento para sarcomas de tecidos moles, incluindo o DFSP como tipo histológico apenas na 7ª edição, publicada em 2010 (Tabela I em anexo) (90). Comparando esta versão com a publicada em 2002 (Tabela II em anexo), verifica-se uma reclassificação do envolvimento nodal regional na doença, passando do estadio IV para o estadio III. Várias outras alterações controversas foram realizadas da edição de 2002 para a atual. A inclusão dentro do mesmo estadio de tumores superficiais e profundos com o mesmo tamanho eliminou um critério que previamente servia para estratificar risco em doentes, não havendo suporte que surgira que é desnecessário. Outro problema partilhado pelas duas edições é que sarcomas com tamanho superior a 10 cm apresentam maior risco de recorrência do que aquelas com tamanho entre 5 a 10 cm; nas duas edições apenas se estratifica o estadio primário do tumor como ≤ 5 versus >5 cm de tamanho.

Um sistema de estadiamento clínico foi descrito na Alemanha, nas *Short German Guidelines for DFSP*, que engloba 3 estadios (91):

- Estadio I – Envolvimento local tumoral
- Estadio II – Metástases para nódulos linfáticos
- Estadio III – Metástases distantes

A sua utilidade na prática clínica permanece pouco clara pois a maioria dos DFSP enquadram-se no estadio I.

TRATAMENTO

O DFSP é uma neoplasia localmente agressiva caracterizada por elevada taxa de invasão local e baixa capacidade de metastização. A sua abordagem cirúrgica deve ser planeada cuidadosamente, tendo em conta o tamanho tumoral, a sua localização e questões estéticas (83). A excisão cirúrgica constitui o tratamento de eleição, consistindo em exérese local ampla, associada a confirmação histológica de margens negativas, que deve ser realizado antes de se proceder a procedimentos de reconstrução (39) (83). Uma vez que a metastização para os nódulos linfáticos regionais é rara, não se efetua resseção profilática (92).

A extensão da invasão local é avaliada por RM, sendo difícil de diferenciá-la clinicamente. O aspeto heterogéneo desta neoplasia associada à sua raridade conduz em muitos casos a erros diagnósticos e a uma resseção inicial inadequada (39). A elevada taxa de recorrência local verificada com cirurgia convencional pode ser explicada pelo crescimento excêntrico que o tumor exhibe ao invadir o tecido celular subcutâneo (9). Projeções finas e longas que se prolongam para além do foco central conferem uma extensão subclínica ao DFSP que pode permanecer indetetável se um estudo exaustivo das margens cirúrgicas não for realizado (93).

A margem mínima de resseção necessária para atingir controlo local permanece indefinida e é ainda alvo de controvérsia (82). As taxas de recorrência local após exérese simples foram reportadas em 26 a 60% (15) (94). A exérese local com margens alargadas (WLE) apresenta melhores resultados, com recorrência relatada em 0 a 30% (15) (76) (94) (95) (96) (97). Este tipo de abordagem tornou-se portanto em uma opção cirúrgica preferida à excisão marginal, tanto para o DFSP como para o DFSP-FS.

A variabilidade nas taxas de recorrência local relaciona-se com o tamanho da margem de resseção. Serra-Guillén *et al.* compilaram 38 séries com pelo menos 10 doentes tratados com cirurgia convencional, entre 1951 e 2011, incluindo um total de 1782 doentes (Tabela III em anexo) (22). Na maioria dos estudos não foi especificada a quantidade de tecido saudável removido, utilizando apenas o termo “excisão alargada”. Em muitos casos, utilizando esta técnica cirúrgica associada ao exame histológico extemporâneo, os tumores foram excisados múltiplas vezes até à obtenção de margens histologicamente negativas. Em outras séries optou-se pelo uso de uma margem de segurança, variando entre 1 a 5 cm. Demarca-se uma tendência para um menor número de recorrências em casos em que a excisão apresentava margens mais largas. Gloster *et al.* verificaram que com margens de pelo menos 3 cm, a recorrência rondava os 20%, enquanto margens inferiores a 2 cm aumentavam a taxa para cerca de 40% (98). Chang *et al.*, em uma série de 60

doentes tratados na Universidade de Illinois-Chicago com WLE com margem de pelo menos 3 cm, reportaram uma taxa de recorrência de 16,7%, com um intervalo de tempo mediano de 38 meses (99). Bowne *et al.* investigaram uma série de 159 doentes tratados no Memorial Sloan-Kettering durante um período de 48 anos (76). Nesta série foram incluídos 134 doentes com DFSP e 25 com DFSP-FS. As margens de ressecção foram positivas em 51 doentes (32%), marginais (<1 mm) em 15 (10%) e negativas em 93 (58%). Relataram-se 34 recorrências em um seguimento mediano de 57 meses, 29 das quais se desenvolveram em doentes com margens positivas ou marginais. Em muitos dos estudos não foi relatado se a excisão incluiu a fáscia muscular subjacente. Porém, foi possível calcular uma taxa de recorrência de 60% nos casos com WLE (22). Em mais de metade das séries a taxa de recorrência foi reportada em mais de 20%, e apenas 9 das 38 séries não indicaram qualquer recorrência (22).

As recorrências locais são abordadas com nova cirurgia. Estes tumores apresentam maior propensão para invasão profunda para a fáscia, músculo ou osso, o que por sua vez aumenta o risco de ressecção inadequada, de defeitos estéticos e/ou funcionais significativos e de metástases à distância (39) (76) (100). Os casos com transformação sarcomatosa podem apresentar maior agressividade. Nestas lesões, há maior probabilidade de múltiplas recorrências e de metástases, pelo que uma ressecção completa é de grande importância (9) (101). Na série de Bowne *et al.* verificou-se que as recorrências foram significativamente mais frequentes nestes casos (13 de 25, correspondendo a 52%) comparativamente aos casos de DFSP (21 de 134, correspondendo a 16%) (76). Desta forma, a ressecção marginal deve ser evitada e a verificação histológica de margens negativas é aconselhada (102).

Farma *et al.* sugeriram que é possível atingir baixas taxas de recorrência local (1%) e uma elevada taxa de encerramento primário (69%) com margens estreitas (mediana de 2 cm, intervalo de 0,5 a 3 cm), desde que a abordagem cirúrgica seja standardizada e a avaliação patológica das margens seja meticulosa (103). Neste estudo com 204 doentes sujeitos a WLE, 81% obtiveram margens negativas apenas com uma excisão, 16% necessitaram de duas cirurgias, 3% de três e 1% de quatro.

A recomendação geral concebida para o tamanho das margens prevê que sejam de pelo menos 3 cm, com inclusão da fáscia subjacente, até 5 cm, dependendo do tamanho do tumor primário (83) (104). As linhas de orientação da NCCN recomendam margens de 2 a 4 cm, até à fáscia muscular subjacente ou perióstio do crânio, com margens patológicas limpas (83). Verifica-se na prática que a obtenção destas margens raramente é possível, particularmente em determinadas

DERMATOFIBROSSARCOMA PROTUBERANTE

áreas tais como a cabeça e o pescoço (39). De facto, quando as margens são alargadas, é necessária uma reconstrução mais complexa recorrendo a enxertos ou mesmo retalhos locais ou à distância, de forma a reduzir o risco de complicações pós-cirúrgicas, tais como infeção ou hemorragia (Figuras 9 a 12) (105) (106).



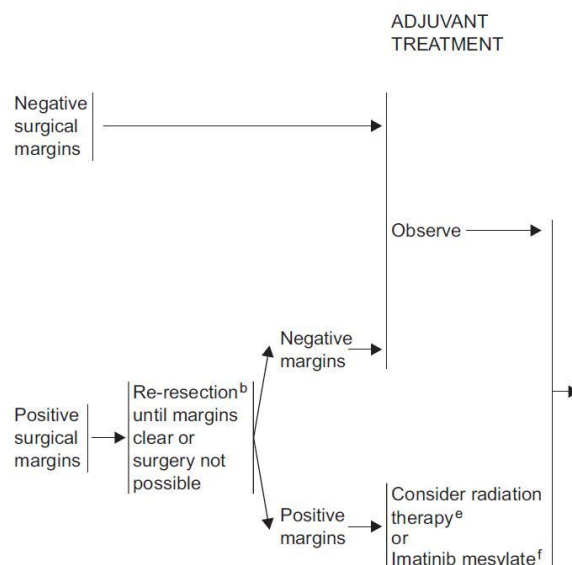
Figuras 9 e 10. Lesão dérmica extensa da região deltóide esquerda com 10 anos de evolução, cuja biópsia incisional revelou DFSP. Foi efetuada exérese alargada da lesão com margem de cerca de 5 cm. O encerramento foi realizado em 2º tempo, após confirmação histológica de margens negativas, com enxerto de pele parcial. Imagens cedidas pela Dr.^a Augusta Cardoso, Serviço de Cirurgia Plástica do Centro Hospitalar Vila Nova de Gaia/Espinho.

DERMATOFIBROSSARCOMA PROTUBERANTE



Figuras 10 e 11. Enduração dérmica de pequenas dimensões na região do ângulo da mandíbula esquerda com cerca de 2 anos de evolução. Realizada biópsia excisional e efetuada exérese radical da lesão e encerramento direto. Exame histológico revelou DFSP. Decidido alargamento de margens com 2,5 cm e encerramento com retalho local tipo Limberg. Imagens cedidas pela Dr.^a Augusta Cardoso, Serviço de Cirurgia Plástica do Centro Hospitalar Vila Nova de Gaia/Espinho.

Se forem verificadas margens positivas após a cirurgia, a maioria das recomendações sugerem nova resseção seguida ou não de radioterapia (RT) adjuvante ou tratamento com mesilato de Imatinib, caso haja indicação (Figura 13) (39).



^bThe surgical approach to DFSP must be meticulously planned. Size and location of the tumor and cosmetic issues will dictate the most appropriate surgical procedure. See Excision (previous page).

^e5,000-6,000 cGy for close-to-positive or positive margins (200-cGy fractions per day). Fields to extend widely beyond surgical margin (e.g., 3-5 cm), when clinically feasible.

^fTumors lacking the t(17;22) translocation may not respond to imatinib. Molecular analysis of a tumor using cytogenetics may be useful before the institution of imatinib therapy.

Figura 13. Esquema apresentado pela NCCN para o tratamento do DFSP. (83)

Uma alternativa à WLE é a cirurgia micrográfica de Mohs (MMS), sendo um procedimento que oferece taxas de cura superiores, permite a máxima preservação de tecido saudável e a menor morbidade estética e funcional, expandindo as

DERMATOFIBROSSARCOMA PROTUBERANTE

opções reconstrutivas (107) (108). É utilizada na ressecção de DFSP recorrentes, com maior tamanho, com margens clínicas pouco definidas, com ressecção incompleta e naqueles que surgem em áreas visíveis como a cabeça e o pescoço (93). Contrariamente à WLE, que utiliza secções verticais representativas, a MMS requer secções horizontais sequenciais contínuas durante a ressecção, com examinação microscópica imediata do tecido em secção congelada, sendo estes passos sucessivamente executados até à obtenção de margens negativas (Figuras 14 e 15) (39) (82) (107). Para certas neoplasias como o DFSP, nas quais a interpretação de secções congeladas possa ser difícil, o recurso a secções permanentes em parafina eliminam o potencial de artefactos criados por congelação (109).

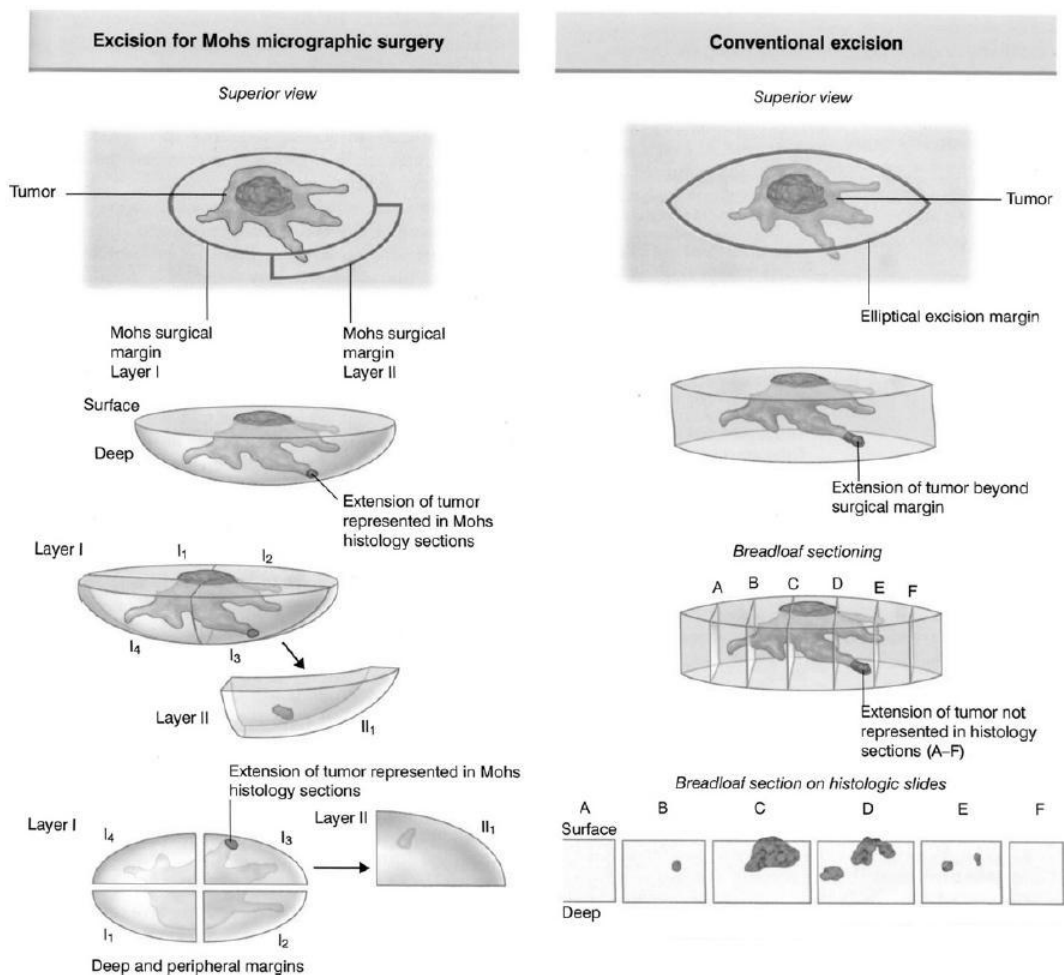


Figura 14. Esquema geral exemplificativo da MMS versus a limitação da excisão de margens convencional. Neste exemplo, a limitação do modelo com secções verticais torna-se claro. Não é detetada extensão para as margens periféricas e a excisão é tecnicamente limpa nas margens; no entanto, neste caso não há definição precisa das margens. A extensão do tumor entre as secções D e E não é verificada pois não é recolhida amostra dessa zona.

(107)

O benefício desta técnica recai sobre a examinação de 100% das margens cirúrgicas, tanto laterais como em profundidade (108). O mapeamento efetuado nesta cirurgia revela as projeções semelhantes a tentáculos que emanam da zona central do tumor, que frequentemente se estendem para além dos 3 cm e passam despercebidas com recurso a técnicas histológicas

convencionais (110). Caso as margens finais obtidas sejam negativas, a probabilidade de cura é bastante elevada (39) (57) (94) (95) (98) (111) (112).

A MMS, contrariamente à WLE, utiliza apenas uma margem estreita de tecido saudável em cada caso, tendo sido descrito que com uma margem lateral máxima mediana de 1 a 2 cm, verificava-se excisão completa de quase todos os tumores tratados (113).

Esta abordagem tridimensional assegura o menor risco de recorrência em relação a qualquer outra técnica, reportada em cerca de 0 a 8% (57) (94) (95) (98) (101) (108) (112). Conquanto que estudos randomizados ainda não tenham sido realizados, os dados disponíveis de estudos comparativos não-randomizados e de estudos não comparativos sugerem que as taxas de recorrência local são mais baixas após MMS do que após WLE (94) (113). Em uma revisão sistemática de 23 séries não-randomizadas que averiguaram as taxas de recorrência local entre doentes sujeitos a MMS ou a WLE, verificou-se que esta era de 1,11% após MMS (IC 95% 0,02-6,03) versus 6,32% após WLE (IC 95% 3,19-11,02) (113). Serra-Guillén *et al.* compilaram 27 séries com pelo menos 10 doentes tratados com MMS, entre 1988 e 2011, incluindo um total de 698 doentes (Tabela IV em anexo) (22). As taxas de recorrência variaram entre 0 a 8,3%, consideravelmente mais baixas que as reportadas com WLE, sendo que 22 séries não relataram qualquer recorrência com um seguimento superior a 2 anos.

Com base nestas informações, a MMS é considerada por muitos como a abordagem cirúrgica preferida, não só pela sua elevada taxa de cura mas também pela capacidade de preservar o máximo de tecido saudável (98) (114) (115). No entanto, alguns argumentam que a MMS é incurial do ponto de vista histológico, pois nas secções em parafina as células residuais de DFSP podem não ser claramente diferenciadas de células fusiformes da derme normal, de tecido cicatricial ou conjuntivo (109). Por outro lado, não existem ainda estudos randomizados que

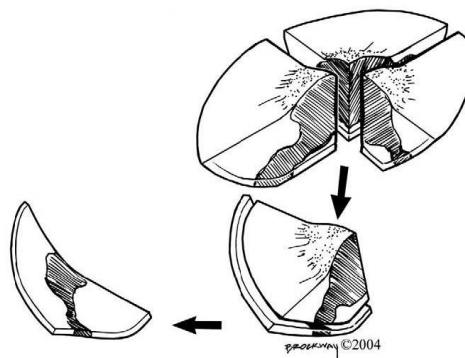


Figura 15. Método de seccionamento de Mohs. (108)

permitam demonstrar a superioridade desta modalidade comparativamente a outros métodos (113). Existe também falta de dados a longo prazo, algo a considerar sabendo que o tempo mediano de recorrência é aproximadamente 5 anos após a cirurgia (113). Apesar disto, a informação disponível apoia a MMS como igual ou melhor que a WLE para o tratamento do DFSP (113).

O papel da radioterapia (RT) na abordagem do DFSP, apesar de apresentar algumas indicações, permanece um tópico controverso, carecendo de mais estudos que apoiem a sua aplicação. Esta neoplasia é radiosensível, pelo que a RT pode ser utilizada isoladamente ou como adjuvante à cirurgia. Existem poucos estudos que endereçam a questão da utilização da RT para controlo local das lesões. *Suit et al.* relataram o caso de 3 doentes tratados com RT após excisão cirúrgica intralesional (116). Manteve-se controlo local da doença aos 85, 106 e 108 meses pós-cirurgia, respetivamente. No entanto, em um outro relato por *Ballo et al.*, 1 doente que recebeu RT isolada para recorrência local após cirurgia não obteve controlo da doença (117). Não há então dados que suportem RT por si só no tratamento nos casos em que houve excisão cirúrgica inadequada ou recorrência.

A RT adjuvante é recomendada conjugada a WLE em tumores grandes, em casos em que as margens cirúrgicas são marginais ou positivas e não é possível nova intervenção cirúrgica, nos casos inoperáveis quando o tratamento com inibidores da tirosina cinase não é possível ou como tratamento paliativo (75) (83) (116) (117) (118) (119) (120). Quer seja administrada antes ou após a cirurgia, a RT reduz significativamente o risco de recorrência local. Os esquemas de fracionamento de dose para a RT adjuvante são semelhantes aos utilizados para outros sarcomas de tecidos moles (121).

O benefício da RT ainda não foi comprovado em estudos randomizados, mas várias séries retrospectivas foram reportadas. *Lindner et al.* relataram resultados em 35 doentes com DFSP do tronco e extremidades (18 não tratados, 17 recorrências), tratados cirurgicamente na Universidade de Florida entre 1975 e 1996 (75). 34 haviam sido inicialmente operados em outras instalações com procedimentos inadequados. As margens cirúrgicas na nova excisão foram largas em 28 doentes, marginais em 6 e intralesionais em 1. Dos 7 doentes com margens inadequadas, 4 receberam RT adjuvante. Com um seguimento médio de 58 meses, todos os 28 doentes tratados com WLE encontravam-se localmente controlados, verificando-se o mesmo com os 4 doentes com margens inadequadas sujeitos a posterior RT. 3 doentes com margens inadequadas que não receberam RT apresentaram recorrência tumoral local; todos foram submetidos a nova cirurgia e nenhum desenvolveu doença metastática. Estes dados apoiam a hipótese de que é possível

conjugar cirurgia conservativa e RT pós-operatória em situações nas quais WLE adequado por si só resultaria em danos estéticos ou funcionais importantes.

A disseminação da doença para os nódulos linfáticos é extremamente rara, com poucos casos relatados na literatura (92). A abordagem destes doentes é um tópico que permanece envolto em alguma controvérsia. Porém, a linfadenectomia é amplamente recomendada nos casos de evidência de disseminação linfática, pois permite aumentar a sobrevida a longo prazo (122). As metástases hematogéneas são ainda mais raras e ocorrem mais frequentemente em doente que apresentam múltiplas recorrências locais após excisão cirúrgica inadequada (39). Os órgãos mais afetados são os pulmões, mas metástases para o cérebro, osso e outros tecidos moles também já foram reportadas (39) (123). Recomenda-se ressecção para metástases isoladas, particularmente na doença metastática pulmonar (124) (125).

O prognóstico para casos metastizados é muito pobre, com sobrevida inferior a 2 anos após a deteção da doença metastática (9). Doentes com tumores localmente avançados que não podem ser tratados com cirurgia radical necessitam de terapia neoadjuvante de forma a reduzir o tamanho tumoral. Existem poucos dados relativos à quimioterapia (QT) convencional. Os estudos existentes sugerem que em quase todos os casos, o DFSP não responde aos regimes de QT em combinação usados em outros sarcomas de tecidos moles (117) (126) (127). No entanto, pelo menos um caso reportado demonstrou resposta de um DFSP avançado a uma baixa dose de metotrexato e vinblastina, um regime utilizado para doentes com tumores desmóides (127).

O tratamento de doença recorrente, não ressecável e/ou metastática deixou de estar restrito a cirurgia e RT quando os inibidores da tirosina cinase (TKI) foram introduzidos no mercado, sendo o mesilato de Imatinib aprovado pela *Food and Drug Administration* (FDA) em 2007 (128). A utilização destes fármacos está indicada como uma alternativa à RT em doença localmente avançada e irressecável, incluindo casos em que não é possível realizar WLE ou em que há preocupação com complicações pós-operatórias, e como alternativa à RT primária para doentes com doença localmente recorrente potencialmente irressecável (83).

A maioria dos casos de DFSP apresenta uma translocação cromossómica característica, t(17;22), que coloca o PDGFB sob controlo do promotor do COL1A1. O resultado final é a ativação constitutiva do recetor do PDGFB, uma tirosina cinase. Esta é inibida por esta geração de fármacos, que representam uma oportunidade para o tratamento farmacológico desta patologia. Uma vez que a pequena percentagem de tumores que não apresenta a t(17;22) poderá não responder a estas terapias, a análise citogenética deve ser realizada antes de as iniciar (83).

A toxicidade desta terapêutica é mínima e os efeitos laterais mais comuns incluem náuseas, dispepsia, vômitos e mielossupressão (82). Após o tratamento, a amostra cirúrgica demonstrou tecido fibrovascular hipocelular e áreas acelulares semelhantes a tecido cicatricial (82). Relativamente ao mecanismo de ação, alguns autores propuseram que o Imatinib poderá causar apoptose das células tumorais, enquanto outros sugeriram que o fármaco causa uma mudança no fenótipo tumoral, promovendo uma redução da proliferação e do tamanho tumoral (129) (130) (131) (132).

Diversos relatos sugerem que a maioria dos doentes com DFSP avançado e com a translocação beneficiam do Imatinib, sendo que alguns apresentam uma remissão clínica sustentada (86) (126) (132) (133) (134) (135) (136). Em 2005, McArthur *et al.*, na maior série retrospectiva, aferiu a resposta clínica ao Imatinib em 10 doentes – 8 com doença localmente avançada e 2 com metástases – utilizando 800 mg por dia. Todos os doentes apresentavam evidência de t(17;22) e todos responderam à terapêutica, havendo duas remissões completas. Dois ensaios clínicos multicêntricos prospetivos em fase II do Imatinib para a t(17;22) presente em doença localmente avançada ou metastática foram terminados no ano da aprovação do fármaco pela FDA (136). O ensaio clínico Norte-Americano, com 8 doentes, utilizou uma dose de 400 mg por dia, enquanto o Europeu, com 16 doentes, utilizou uma dose de 400 mg duas vezes por dia. Em uma análise combinada dos 24 doentes, verificaram-se 11 respostas parciais (46%) e estabilização da doença em 9. Não pareceu haver vantagem no aumento da dose do Imatinib. Segundo Llombart *et al.*, existem cerca de 100 casos de DFSP reportados com doença localmente avançada e tratados com Imatinib (82). Em todos estava presente a t(17;22); porém, há relato de pelo menos um caso que documenta uma resposta parcial ao Imatinib em um doente com um DFSP-FS localmente avançado localizado no couro cabeludo, negativo para a t(17;22) (137).

O uso de TKI como terapêutica neoadjuvante, permitindo reduzir a necessidade de WLE ou MMS, permanece pouco claro (133). A duração ótima do tratamento e a dose apropriada são questões debatidas de momento em vários ensaios clínicos de fase II (138) (139).

Não existem relatos publicados da eficácia de outros TKI tais como o Sunitinib e o Sorafenib, pelo que não se encontram de momento indicados no tratamento do DFSP.

FOLLOW-UP

A maioria das recorrências locais surge nos primeiros três anos após a cirurgia, mas cerca de 25 a 30% desenvolvem doença após cinco anos (13) (76) (99) (112). Desta forma, o seguimento dos doentes deve ser realizado para toda a vida. Gloster *et al.* recomendaram exame físico a cada 3 a 6 meses durante os primeiros três anos no pós-operatório, seguidos de exame anual para toda a vida (11). Embora a estratégia de vigilância ideal ainda não tenha sido delineada, as linhas de orientação da NCCN recomendam realização de exame físico da zona de excisão tumoral a cada 6 a 12 meses e educação do doente para o autoexame regular (83). Os exames complementares encontram-se indicados caso haja evidência clínica de recidiva ou doença à distância.

CONCLUSÃO

O DFSP apresenta-se como um sarcoma de tecidos moles raro, com elevada capacidade de recorrência local e baixa taxa de metastização. Uma vez que o seu aspeto clínico é diversificado e o seu curso é indolente, ocorrem frequentemente falhas na sua correta identificação, levando a atrasos consideráveis no diagnóstico.

A sua etiologia única com base em uma translocação cromossómica coloca-o em uma posição privilegiada em termos de diagnóstico e tratamento. O recurso a técnicas diagnósticas moleculares tornou-se em uma mais-valia em acréscimo ao diagnóstico tradicional histológico, identificando mais de 90% dos tumores com a t(17;22) característica.

O tratamento de eleição consiste em WLE, sendo que adição de RT adjuvante em casos selecionados aumenta as probabilidades de cura em doentes com exéreses marginais ou positivas. A MMS surge como uma alternativa cirúrgica com maiores taxas de cura reportadas, sendo empregue em casos em que a WLE deixaria défices estéticos ou funcionais significativos. Apesar de existirem poucos dados, estes sugerem que a utilização de RT isoladamente é uma hipótese a considerar em doentes ocasionais que apresentem doença macroscópica irressecável. A eficácia da QT em doença metastática não se encontra bem caracterizada; no entanto, um número limitado de relatos clínicos indicam que os TKI, nomeadamente o Imatinib, são capazes de induzir regressão em doentes com DFSP irressecável e/ou metastático. Desta forma, mais estudos devem ser realizados, particularmente sob a forma de ensaios clínicos, que permitam explorar esta opção terapêutica para o DFSP.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Taylor RW. Sarcomatous tumor resembling in some respects keloids. *J Cutaneous and Genito-Urinary disorders*. 1890; 8: p. 384.
2. Darier J, Ferrand M. Dermatofibromes progressifs et recidivants ou fibrosarcomes de la peau. *Ann Dermatol Syph*. 1924; 5: p. 545-562.
3. Hoffman E. Über das knollentreibende fibrosarkom der haut (Dermatofibrosarkoma protuberans). *Dermat Ztschr*. 1925; 43: p. 1-28.
4. Taylor HB, Helwig EB. Dermatofibrosarcoma Protuberans: A study of 115 cases. *Cancer*. 1962; 15: p. 717-725.
5. Altman DA, Nickoloff BJ, Fiveson DP. Dermatofibrosarcoma protuberans strongly express CD34. *J Cutan Pathol*. 1992; 19: p. 509.
6. Abenoza P, Lillemoe T. CD34 and factor XIIIa in the differential diagnosis of dermatofibroma and dermatofibrosarcoma protuberans. *Am J Dermatopathol*. 1993; 15: p. 429-434.
7. Simon MP, Pedeutour F, Sirvent N, Grosgeorge J, Minoletti F, Coindre JM. Deregulation of the platelet-derived growth factor B-chain gene via fusion with collagen gene COL1A1 in dermatofibrosarcoma protuberans and giant-cell fibroblastoma. *Nat Genet*. 1997; 15: p. 95-98.
8. Dimitropoulos VA. Dermatofibrosarcoma Protuberans. *Dermatologic Therapy*. 2008; 21: p. 428-432.
9. Sanmartín O, Llombart B, López-Guerrero JA, Serra C, Requena C, Guillén C. Dermatofibrosarcoma Protuberans. *Actas Dermosifiliográficas*. 2007; 98: p. 77-87.
10. Criscione VD, Weinstock MA. Descriptive epidemiology of dermatofibrosarcoma protuberans in the United States, 1973 to 2002. *Journal of the American Academy of Dermatology*. 2007; 56: p. 968-973.
11. Gloster HM. Dermatofibrosarcoma Protuberans. *Journal of the American Academy of Dermatology*. 1996 Setembro; 35: p. 355-374.
12. Hussain SK, Sundquist J, Hemminki K. Incidence Trends of Squamous Cell and Rare Skin Cancers in the Swedish National Cancer Registry Point to Calendar Year and Age-Dependent Increases. *Journal of Investigative Dermatology*. 2010; 130: p. 1323-1328.
13. Monnier D, Vidal C, Martin L, Danzon A, Pelletier F, Puzenat E, et al. Dermatofibrosarcoma protuberans: a population-based cancer registry descriptive study of 66 consecutive cases diagnosed between 1982 and 2002. *Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology*. 2006; 20: p. 1237-1242.
14. Fletcher CD, Theaker JM, Flanagan A, Krausz T. Pigmented dermatofibrosarcoma protuberans (Bednar tumor): melanocytic colonization or neuroectodermal differentiation? A clinicopathological and immunohistochemical study. *Histopathology*. 1988; 13: p. 631-643.
15. Rutgers EJ, Kroon BB, Albus-Lutter CE, Gortzak E. Dermatofibrosarcoma protuberans: treatment and prognosis. *European journal of surgical oncology*. 1992 Junho; 18: p. 241-248.
16. Martin L, Piette F, Blanc P, Mortier L, Avril MF, Delaunay MM, et al. Clinical variants of the preprotuberant stage of dermatofibrosarcoma protuberans. *British Journal of Dermatology*. 2005; 153: p. 932-936.
17. Kornik RI, Muchard LK, Teng JM. Dermatofibrosarcoma Protuberans in Children: an Update on the Diagnosis and Treatment. *Pediatric Dermatology*. 2012;; p. 1-7.
18. Thornton S, Reid J, Papay FA, Vidimos AT. Childhood dermatofibrosarcoma protuberans: Role of preoperative imaging. *Journal of the American Academy of Dermatology*. 2005; 53: p. 76-83.
19. Checketts SR, Hamilton TK, Baughman RD. Congenital and childhood dermatofibrosarcoma protuberans: A case report and review of the literature. *Journal of the American Academy of Dermatology*. 2000; 42: p. 907-13.
20. Muniesa C, Curcó N, Pagerols X, García-Font M, Tarroch X, Vivesa P. Congenital Dermatofibrosarcoma Protuberans: A Case Report. *Actas Dermosifiliográficas*. 2007; 98: p. 617-20.
21. Reddy , Hayward , Thompson , Kan A. Dermatofibrosarcoma protuberans in children. *Journal of Plastic, Reconstructive & Aesthetic Surgery*. 2009; 62: p. 819-823.
22. Serra-Guillén C, Llombart B, Sanmartín O. Dermatofibrosarcoma Protuberans. *Actas Dermosifiliogr*. 2011; 103: p. 762-777.
23. Macedo JLS, Barbosa GS, Rosa SC. Dermatofibrossarcoma Protuberante. *Revista Brasileira de Cirurgia Plástica*. 2008; 23: p. 138-143.
24. Pack GT, Tabah EJ. Dermatofibrosarcoma Protuberans: A report of thirty-nine cases. *AMA Archives of Surgery*. 1951; 62 : p. 391-411.
25. McPeak C, Cruz T, Nicastrí A. Dermatofibrosarcoma Protuberans: an analysis of 86 cases - five with metastases.. *Annals of Surgery*. 1967; 166: p. 803-816.
26. Tanaka A, Hatoko M, Tada H, Kuwahara M, Iioka H, Niitsuma K. Dermatofibrosarcoma protuberans arising from a burn scar of the axilla. *Annals of Plastic Surgery*. 2004; 54: p. 423-425.
27. Coard K, Branday JM, LaGrenade L. Dermatofibrosarcoma Protuberans: a 10 year clinicopathological review of an uncommon tumor. *West Indian Medical Journal*. 1994; 43: p. 130-133.
28. Green JJ, Heymann WR. Dermatofibrosarcoma Protuberans occurring in a smallpox vaccination scar.

DERMATOFIBROSSARCOMA PROTUBERANTE

- Journal of The American Academy of Dermatology. 2003; 48: p. 54-55.
29. Coetzee T. CSarcoma developing in a scar. South Africa Journal of Surgery. 1964; 2: p. 49-54.
 30. Morman MR, Lin RY, Petrozzi JW. Dermatofibrosarcoma protuberans arising in a site of multiple immunizations. Archives of Dermatology. 1979; 115: p. 1453.
 31. McLelland T, Chu T. Dermatofibrosarcoma protuberans arising in a BCG vaccination scar. Archives of Dermatology. 1988; 124: p. 496.
 32. Elgart GW, Hanley A, Busso M, Spencer JM. Bednar tumor (pigmented dermatofibrosarcoma protuberans) occurring in a site of prior immunization: Immunochemical findings and therapy. Journal of the American Academy of Dermatology. 1999; 40: p. 315-317.
 33. Baker PA, O'Dowd GJ, Khan IU. Dermatofibrosarcoma protuberans arising in a decorative tattoo. Sarcoma. 2005; 9: p. 37-41.
 34. Shneidman D, Belizaire R. Arsenic exposure followed by development of dermatofibrosarcoma protuberans. Cancer. 1986; 58: p. 1585-1587.
 35. Shelley WB. Malignant melanoma and dermatofibrosarcoma in a 60-year-old patient with lifelong acrodermatitis enteropathica. Journal of the American Academy of Dermatology. 1982; 6: p. 63-66.
 36. Parlette ELT, Smith K, Germain M, Rolfe A, Skelton H. Accelerated growth of dermatofibrosarcoma protuberans during pregnancy. Journal of the American Academy of Dermatology. 1999; 41: p. 778-783.
 37. Aoki T, Campaner AB, Ribeiro AAGP, Auge PA, Muller H, Kondo L, et al. Dermatofibrosarcoma protuberans em região inguinal: relato de caso. Revista Brasileira de Ginecologia e Obstetrícia. 2007; 29: p. 153-157.
 38. Anderson KA, Vidimos AT. Two Primary Dermatofibrosarcoma Protuberans Associated with Different Pregnancies in a Single Patient. Dermatologic Surgery. 2012; 38: p. 1876-1878.
 39. Mendenhall WM, Scarborough MT, Flowers FP. Dermatofibrosarcoma Protuberans. UpToDate. 2013 Janeiro.
 40. Bridge JA, Neff JR, Sandberg AA. Cytogenetic analysis of dermatofibrosarcoma protuberans. Cancer Genet Cytogenet. 1990; 49: p. 199-202.
 41. Mandahl N, Heim S, Willen H, Rydholm A, Mitelman F. Supranumerary ring chromosome as the whole cytogenetic abnormality in a dermatofibrosarcoma protuberans. Cancer Genet Cytogenet. 1990; 49: p. 273-275.
 42. Pedeutour F, Coindre JM, Nicolo G, Bouchot C, Ayraud N, Carel CT. Ring chromosomes in dermatofibrosarcoma protuberans contain chromosome 17 sequences: fluorescence in situ hybridization. Cancer Genet Cytogenet. 1993; 67: p. 149.
 43. Pedeutour F, Coindre JM, Sozzi G, Nicolo G, Leroux A, Toma S. Supernumerary ring chromosomes containing chromosome 17 sequences. A specific feature of dermatofibrosarcoma protuberans? Cancer Genet Cytogenet. 1994; 76: p. 1-9.
 44. Naeem R, Lux ML, Huang SF, Naber SP, Corson JM, Fletcher JA. Ring chromosomes in dermatofibrosarcoma protuberans are composed of interspersed sequences from chromosomes 17 and 22. American Journal of Pathology. 1995; 147: p. 1553-1558.
 45. Pedeutour F, Simon MP, Minoletti F, Sozzi G, Pierotti MA, Hetch F. Ring 22 chromosomes in dermatofibrosarcoma protuberans are low-level amplifiers of chromosome 17 and 22 sequences. Cancer Research. 1995; 55: p. 2400-2403.
 46. Minoletti F, Miozzo M, Pedeutour F, Sard L, Pilotti S, Azzarelli A. Involvement of chromosomes 17 and 22 in dermatofibrosarcoma protuberans. Genes Chromosomes Cancer. 1995; 13: p. 62-65.
 47. Sirvent N, Maire G, Pedeutour F. Genetics of Dermatofibrosarcoma Protuberans Family of Tumors: From Ring Chromosomes to Tyrosine Kinase Inhibitor Treatment. Genes, Chromosomes & Cancer. 2003; 37: p. 1-19.
 48. Shimizu A, O'Brien KP, Sjoblom T, Pietras K, Buchdunger E, Collins VP. The dermatofibrosarcoma associated collagen type alpha1/platelet-derived growth factor (PDGF) B-chain fusion gene generates a transforming protein that is processed to functional PDGF-BB. Cancer Res. 1999; 59: p. 3719-3723.
 49. Patel KU, Szabo SS, Hernandez VS, Prieto VG, Abruzzo LV, Lazar AJF, et al. 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. Human Pathology. 2008; 39: p. 184-193.
 50. Segura S, Salgado R, Toll A, Martín-Ezquerro G, Yébenes M, Sáez A, et al. Identification of t(17;22)(q22;q13) (COL1A1/PDGFB) in dermatofibrosarcoma protuberans by fluorescence in situ hybridization in paraffin-embedded tissue microarrays. Human Pathology. 2011; 42: p. 176-184.
 51. Lombart B, Monteagudo C, Sanmartín O, López-Guerrero J, Serra-Guillén C, Poveda A, et al. Dermatofibrosarcoma protuberans: a clinicopathological, immunohistochemical, genetic (COL1A1-PDGFB), and therapeutic study of low-grade versus high-grade (fibrosarcomatous) tumors. American Journal of Dermatology. 2010; p. 564-575.
 52. Abbott JJ, Erickson-Johnson M, Wang X. Gains of COL1A1-PDGFB genomic copies occur in fibrosarcomatous transformation of dermatofibrosarcoma protuberans. Mod Pathol. 2006; 19: p. 1512.
 53. Wang J, Morimitsu Y, Okamoto S. COL1A1-PDGFB fusion transcripts in fibrosarcomatous areas of six dermatofibrosarcoma protuberans. J Mol Diagn. 2000; 2: p. 47.

54. Takahira A, Oda Y, Tamiya S. Microsatellite instability and p53 mutation associated with tumor progression in dermatofibrosarcoma protuberans. *Human Pathology*. 2004; 35: p. 240-245.
55. Lever WF, Schaumburg-Lever G. *Histopathology of the skin*. 7th ed. Philadelphia: JB Lippincott; 1990.
56. Fleury LFF, Sanches JA. Sarcomas cutâneos primários. *An Bras Dermatol*. 2006; 83: p. 207-221.
57. Ratner D, Thomas CO, Johnson TM, Sondak VK, Hamilton TA, Nelson BR. Mohs micrographic surgery for the treatment of dermatofibrosarcoma protuberans. Results of a multiinstitutional series with an analysis of the extent of microscopic spread. *Journal of the American Academy of Dermatology*. 1997; 37: p. 600-613.
58. Kamino H, Jacobson M. Dermatofibroma extending into the subcutaneous tissue. Differential diagnosis from dermatofibrosarcoma protuberans. *Am J Surg Pathol*. 1990; 14: p. 1156-1164.
59. Zelger B, Sidoroff A, Stanzl U, Fritsch PO, Ofner D. Deep penetrating dermatofibroma versus dermatofibrosarcoma protuberans. A clinicopathologic comparison. *Am J Surg Pathol*. 1994; 18: p. 677-686.
60. Tardio JC. CD34-reactive tumours of the skin. An updated review of an ever-growing list of lesions. *J Cutan Pathol*. 2009; 36: p. 89-102.
61. Aiba S, Tabata N, Ishii H, Ootami H, Tagami H. *Br J Dermatol*. Dermatofibrosarcoma protuberans is a unique fibrohistiocytic tumour expressing CD34. 1992; 127: p. 79-84.
62. Cohen PR, Rapin RP, Farhood AI. Dermatofibroma and dermatofibrosarcoma protuberans: differential expression of CD34 and factor XIIIa. *Am J Dermatopathol*. 1994; 16: p. 573-4.
63. Kutzner H. Expression of the human progenitor cell antigen CD34 (HPCA-1) distinguishes dermatofibrosarcoma protuberans from fibrous histiocytoma in formalin-fixed, paraffin-embedded tissue. *Journal of the American Academy of Dermatology*. 1993; 28: p. 613-617.
64. Golblum JR, Tuthill RJ. CD34 and factor-XIIIa immunoreactivity in dermatofibrosarcoma protuberans and dermatofibroma. *Am J Dermatopathol*. 1997; 19: p. 147-153.
65. Oliveira-Soares R, Viana I, Vale E, Soares-Almeida LM, Picoto A. Dermatofibrosarcoma protuberans: a clinicopathological study of 20 cases. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2002; 16: p. 441-446.
66. Haycox CL, Odland PB, Olbriicht S, Piepkorn M. Immunohistochemical characterization of dermatofibrosarcoma protuberans with practical applications for diagnosis and treatment. *Journal of the American Academy of Dermatology*. 1997; 37: p. 438.
67. Golblum JR. CD34 positivity in fibrosarcomas which arise in dermatofibrosarcoma protuberans. *Arch Pathol Lab Med*. 1995; 119: p. 238-241.
68. Cerio R, Spaul J, Jones EW. Histiocytoma cutis: a tumour of dermal dendrocytes (dermal dendrocytoma). *Br J Dermatol*. 1989; 120: p. 197-206.
69. Calikoglu E, Augsburg E, Chavaz P. CD44 and hyaluronate in the differential diagnosis of dermatofibroma and dermatofibrosarcoma protuberans. *J Cutan Pathol*. 2003; 30: p. 185.
70. Mori T, Misago N, Yamamoto O, Toda S, Narisawa Y. Expression of nestin in dermatofibrosarcoma protuberans in comparison to dermatofibroma. *J Dermatol*. 2008; 35: p. 419-425.
71. West RB, Harvell J, Linn SC, Liu CL, Prapong W, Hernandez-Boussard T. Apo D in soft tissue tumours: a novel marker for dermatofibrosarcoma protuberans. *Am J Surg Pathol*. 2004; 28: p. 1063-1069.
72. Abbott JJ, Oliveira AM, Nascimento AG. The prognostic significance of fibrosarcomatous transformation in the dermatofibrosarcoma protuberans. *Am J Surg Pathol*. 2006; 30: p. 63-72.
73. Kim HJ, Lee JY, Kim SH, Seo YJ, Lee JH, Park JK. Stromelysin-3 expression in the differential diagnosis of dermatofibroma and dermatofibrosarcoma protuberans: comparison with factor XIIIa and CD34. *Br J Dermatol*. 2007; 157: p. 319-324.
74. Akhtar K, Sherwani RK, Sen Ray P. Dermatofibrosarcoma Protuberans of Male Breast: An Unusual Presentation. *OMSB*. 2012.
75. Lindner N, Scarborough M, Powell G. Revision surgery in dermatofibrosarcoma protuberans of the trunk and extremities. *Eur J Surg Oncol*. 1999; 25: p. 392.
76. Bowne W, Antonescu C, Leung D. Dermatofibrosarcoma protuberans: a clinicopathologic analysis of patients treated and followed at a single institution. *Cancer*. 2000; 88: p. 2711.
77. Loss L, Zeitouni N. Management of scalp dermatofibrosarcoma protuberans. *Dermatol Surg*. 2005; 31: p. 1428-1433.
78. Chiang W, Wang C, Ho W, Keh D, Chung M. Dermatofibrosarcoma protuberans of the hand: a case report. *Zhonghua Yi Xue Za Zhi (Taipei)*. 1993; 51: p. 148-150.
79. Kraemer B, Fremling M. Dermatofibrosarcoma protuberans of the toe. *Ann Plast Surg*. 1990; 25: p. 295-298.
80. Moodley M, Moodley J. Dermatofibrosarcoma Protuberans of the Vulva: Case Report and Review of the Literature. *Gynecologic Oncology*. 2000; 78: p. 74-75.
81. Martin L, Combemale P, Dupin M, Chouvet B, Kanitakis J, Bouyssou-Gauthier M. The atrophic variant of dermatofibrosarcoma protuberans in childhood: a report of six cases. *Br J Dermatol*. 1998; 139: p. 719-725.
82. Llombart B, Serra-Guillén C, Monteagudo C, Guerrero J, Sanmartín O. Dermatofibrosarcoma protuberans: a comprehensive review and update on diagnosis and management. *Seminars in*

- Diagnostic Pathology. 2013; 30: p. 13-28.
83. Network NCC. Dermatofibrosarcoma Protuberans. Journal of the National Comprehensive Cancer Network. 2012: p. 312-318.
 84. Domanski H, Gustafson P. Cytologic features of primary, recurrent, and metastatic dermatofibrosarcoma protuberans. Cancer. 2002; 96: p. 351.
 85. Klijanienko J, Caillaud J, Lagacé R. Fine-needle aspiration of primary and recurrent dermatofibrosarcoma protuberans. Diagn Cytopathol. 2004; 30: p. 261.
 86. Kerob D, Pedeutour F, Leboeuf C. Value of cytogenetic analysis in the treatment of dermatofibrosarcoma protuberans. J Clin Oncol. 2008; 26: p. 1757.
 87. Torreggiani W, Al-Ismaïl K, Munk P. Dermatofibrosarcoma protuberans: MR imaging features. AJR Am J Roentgenol. 2002; 178: p. 989.
 88. McArthur G. Dermatofibrosarcoma protuberans: recent clinical progress. Ann Surg Oncol. 2007; 14: p. 2876-86.
 89. Enneking W, Spanier S, Goodman M. Current concepts review. The surgical staging of musculoskeletal sarcoma. J Bone Joint Surg Am. 1980; 62: p. 1027.
 90. Edge S, Byrd D, Compton C. Cancer Staging Manual. 7th ed. Springer, editor. New York: AJCC; 2010.
 91. Ugurel S, Kortmann R, Mohr P. Short German guidelines: dermatofibrosarcoma protuberans. J Dtsch Dermatol Ges. 2008; 6 Suppl 1: p. S17.
 92. Mavili M, Gursu K, Gokoz A. Dermatofibrosarcoma with lymph node involvement. Ann Plast Surg. 1994; 32: p. 438.
 93. Shriner D, McCoy D, Goldberg D, Wagner R. Mohs Micrographic Surgery. J Am Acad Dermatol. 1998; 39: p. 79-97.
 94. Lemm D, Mugge L, Mentzel T, Hoffken K. Current treatment options in dermatofibrosarcoma protuberans. J Cancer Res Clin Oncol. 2009; 135: p. 653-665.
 95. DuBay D, Cimmino V, Lowe L, Johnson T, Sondak V. Low recurrence rate after surgery for dermatofibrosarcoma protuberans: a multidisciplinary approach from a single institution. Cancer. 2004; 100: p. 1008-1016.
 96. Fiore M, Miceli R, Mussi C, Lo Vullo S, Mariani L, Lozza L. Dermatofibrosarcoma protuberans treated at a single institution: a surgical disease with a high cure rate. J Clin Oncol. 2005; 23: p. 7669-7675.
 97. Paradisi A, Abeni D, Rusciani A, Cigna E, Wolter M, Scuderi N. Dermatofibrosarcoma protuberans: wide local excision vs Mohs micrographic surgery. Cancer Treat Rev. 2008; 34: p. 728-736.
 98. Gloster H, Harris K, Roenigk R. A comparison between Mohs micrographic surgery and wide surgical excision for the treatment of dermatofibrosarcoma protuberans. J Am Acad Dermatol. 1996; 35: p. 82-87.
 99. Chang C, Jacobs I, Salti G. Outcomes of surgery for dermatofibrosarcoma protuberans. EJSO. 2004; 30: p. 341-345.
 100. Mentzel T, Beham A, Katenkamp D. Fibrosarcomatous ("high-grade") dermatofibrosarcoma protuberans: clinicopathologic and immunohistochemical study of a series of 41 cases with emphasis on prognostic significance. Am J Surg Pathol. 1998; 22: p. 576.
 101. Love W, Keiler S, Tamburro J, Honda K, Gosain A, Bordeaux J. Surgical management of congenital dermatofibrosarcoma protuberans. J Am Acad Dermatol. 2009; 61: p. 1014-1023.
 102. Khatri V, Galante J, Bold R. Dermatofibrosarcoma protuberans: reappraisal of wide local excision and impact of inadequate initial treatment. Ann Surg Oncol. 2003; 10: p. 1118.
 103. Farma J, Ammori J, Zager J. Dermatofibrosarcoma protuberans: how wide should we resect? Ann Surg Oncol. 2010; 17: p. 2112.
 104. Kimmel Z, Ratner D, Kim J. Peripheral excision margins for dermatofibrosarcoma protuberans: a meta-analysis of spatial data. Ann Surg Oncol. 2007; 14: p. 2113.
 105. Kruse-Löser B, Presser D, Meyer U, Schul C, Luger T, Joos U. Reconstruction of large defects on the scalp and forehead as an interdisciplinary challenge: experience in the management of 39 cases. EJSO. 2006; 32: p. 1006-1014.
 106. Dagregorio G, Darsonval V. Aesthetic surgery techniques after excision of dermatofibrosarcoma protuberans: a case report. British Journal of Plastic Surgery. ; 58: p. 556-560.
 107. Campbell T, Youker S. Practical application and decision-making in Mohs micrographic surgery and cutaneous oncology. Operative Techniques in Otolaryngology. 2011; 22: p. 101-113.
 108. Lane J, Kent D. Surgical margins in the treatment of nonmelanoma skin cancer and Mohs micrographic surgery. Current Surgery. 2005; 62: p. 518-526.
 109. Massey R, Tok J, Strippoli B. A comparison of frozen and paraffin sections in dermatofibrosarcoma protuberans. Dermatol Surg. 1998; 24: p. 995.
 110. Guillén D, Cockerell C. Cutaneous and Subcutaneous sarcomas. Clin Dermatol. 2001; 19: p. 262.
 111. Wacker J, Khan-Durani B, Hartschuh W. Modified Mohs micrographic surgery in the therapy of dermatofibrosarcoma protuberans: analysis of 22 patients. Ann Surg Oncol. 2004; 11: p. 438.
 112. Snow S, Gordon E, Larson P, Bagheri M, Bentz M, Sable D. Dermatofibrosarcoma protuberans: a report on 29 patients treated by Mohs micrographic surgery with long-term follow-up and review of the literature.

- Cancer. 2004; 101: p. 28-38.
113. Foroozan M, Sei J, Amini M. Efficacy of Mohs micrographic surgery for the treatment of dermatofibrosarcoma protuberans: systematic review. *Arch Dermatol* 2012. 2012; 148: p. 1055.
 114. Haycox C, Odland P, Olbricht S, Casey B. Dermatofibrosarcoma protuberans (DFSP): growth characteristics based on tumor modeling and a review of cases treated with Mohs micrographic surgery. *Ann Plast Surg*. 1997; 38: p. 246.
 115. Ah-Weng A, Marsden J, Sanders D, Waters R. Dermatofibrosarcoma protuberans treated by micrographic surgery. *Br J Cancer*. 2002; 87: p. 1386.
 116. Suit H, Spiro I, Mankin H. Radiation in management of patients with dermatofibrosarcoma protuberans. *J Clin Oncol*. 1996; 14: p. 2365.
 117. Ballo M, Zagars G, Pisters P, Pollack A. The role of radiation therapy in the management of dermatofibrosarcoma protuberans. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 1998; 40: p. 823-827.
 118. Sun L, Wang C, Huang C. Dermatofibrosarcoma protuberans: treatment results of 35 cases. *Radiother Oncol*. 2000; 57: p. 175-181.
 119. Haas R, Keus R, Loftus B. The role of radiotherapy in the local management of dermatofibrosarcoma protuberans. *Eur J Cancer*. 1997; 33: p. 1055-1060.
 120. Dagan R, Morris C, Zlotecki R. Radiotherapy in the treatment of dermatofibrosarcoma protuberans. *Am J Clin Oncol*. 2005; 28: p. 537.
 121. Parsons J, Zlotecki R, Reddy K. The role of radiotherapy and limb-conserving surgery in the management of soft-tissue sarcomas in adults. *Hematol Oncol Clin North Am*. 2001; 15: p. 377.
 122. Lal P, Sharma R, Mohan H, Sekhon M. Dermatofibrosarcoma protuberans metastasing to lymph nodes: a case report and review of literatura. *J Surg Oncol*. 1999; 72: p. 178.
 123. Kim S, Rha E, Jung S, Lim J, Yoo G, Byeon J. Dermatofibrosarcoma Protuberans with Pulmonary Metastasis in the Absence of Local Recurrence. *Archives of Plastic Surgery*. 2012; 39: p. 265-267.
 124. Westermann G, Buerger H, Kappes U. Dermatofibrosarcoma protuberans with lung metastasis in a patient with progressive systemic sclerosis. *South Med J*. 2002; 95: p. 363.
 125. Connolly J, Evans H. Dermatofibrosarcoma protuberans. A clinicopathologic review with emphasis on fibrosarcomatous areas. *Am J Surg Pathol*. 1992; 16: p. 921.
 126. Labropoulos S, Fletcher J, Oliveira A. Sustained complete remission of metastatic dermatofibrosarcoma protuberans with imatinib mesylate. *Anticancer Drugs*. 2005; 16: p. 461.
 127. Ng A, Nishikawa H, Lander A, Grundy R. Chemosensitivity in pediatric dermatofibrosarcoma protuberans. *J Pediatr Hematol Oncol*. 2005; 27: p. 100.
 128. McArthur G. Molecular targeting of dermatofibrosarcoma protuberans: a new approach to a surgical disease. *J Natl Compr Canc Netw*. 2007; 5: p. 557-562.
 129. Liu Y, Chen S, Chang C. Platelet-derived growth factor is an autocrine stimulator for the growth and survival of human esophageal carcinoma cell lines. *Exp Cell Res*. 1996; 228: p. 206-211.
 130. Funa K, Ahgren A. Characterization of platelet-derived growth factor (PDGF) action on a mouse neuroblastoma cell line, NB41, by introduction of an antisense PDGF beta-receptor RNA. *Cell Growth Differ*. 1997; 8: p. 861-869.
 131. Greco A, Roccato W, Miranda C. Growth-inhibitory effect of STI571 on cells transformed by the COLA1A/PDGFB rearrangement. *Int J Cancer*. 2001; 92: p. 354-360.
 132. Maki R, Awan R, Dixon R. Differential sensitivity to imatinib of 2 patients with metastatic sarcoma arising from dermatofibrosarcoma protuberans.. *Int J Cancer*. 2002; 100: p. 623.
 133. McArthur G, Demetri G, van Oosterom A. Molecular and clinical analysis of locally advanced dermatofibrosarcoma protuberans treated with imatinib: Imatinib Target Exploration Consortium. *J Clin Oncol*. 2005; 23: p. 866.
 134. Mizutani K, Tamada Y, Hara K. Imatinib mesylate inhibits the growth of metastatic lung lesions in a patient with dermatofibrosarcoma protuberans. *Br J Dermatol*. 2004; 151: p. 235.
 135. Rubin B, Schuetze S, Eary J. Molecular targeting of plaquelet-derived growth factor B by imatinib mesylate in a patient with metastatic dermatofibrosarcoma protuberans. *J Clin Oncol*. 2002; 20: p. 3586.
 136. Rutowski P, van Glabbeke M, Rankin C. Imatinib mesylate in advanced dermatofibrosarcoma protuberans: pooled analysis of two phase II clinical trials. *J Clin Oncol*. 2010; 28: p. 1772.
 137. Lemm D, Muegge L, Hoeffken K. Remission with Imatinib mesylate treatment in a patient with initially unresectable dermatofibrosarcoma protuberans - a case report. *Oral Maxillofac Surg*. 2008; 12: p. 290.
 138. Reasearch SAF. Neoadjuvant Imatinib in DFSP [. <http://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00243191?term=00243191&rank=1> (Acedido em Março 2013)].
 139. A short course of neoadjuvant Gleeved (imatinib mesylate) in DFSP (NCT 00176709) [<http://clinicaltrials.gov/ct2/results?term=00176709> (Acedido em Março 2013)].

ANEXOS

DERMATOFIBROSSARCOMA PROTUBERANTE

Tabela I. Estadiamento TNM para sarcomas de tecidos moles.

Primary tumor (T)				
TX	Primary tumor cannot be assessed			
T0	No evidence of primary tumor			
T1	Tumor 5 cm or less in greatest dimension*			
T1a	Superficial tumor			
T1b	Deep tumor			
T2	Tumor more than 5 cm in greatest dimension*			
T2a	Superficial tumor			
T2b	Deep tumor			
Regional lymph nodes (N)				
NX	Regional lymph nodes cannot be assessed			
N0	No regional lymph node metastasis			
N1•	Regional lymph node metastasis			
Distant metastasis (M)				
M0	No distant metastasis			
M1	Distant metastasis			
Histologic grade (G)Δ				
GX	Grade cannot be assessed			
G1	Grade 1			
G2	Grade 2			
G3	Grade 3			
Anatomic stage/prognostic groups				
Stage IA	T1a	N0	M0	G1, GX
	T1b	N0	M0	G1, GX
Stage IB	T2a	N0	M0	G1, GX
	T2b	N0	M0	G1, GX
Stage IIA	T1a	N0	M0	G2, G3
	T1b	N0	M0	G2, G3
Stage IIB	T2a	N0	M0	G2
	T2b	N0	M0	G2
Stage III	T2a, T2b	N0	M0	G3
	Any T	N1	M0	Any G

DERMATOFIBROSSARCOMA PROTUBERANTE

Stage IV	Any T	Any N	M1	Any G
----------	-------	-------	----	-------

Note: cTNM é a classificação clínica, pTNM é a classificação patológica.

* Tumor superficial está localizado exclusivamente sobre a fáscia superficial sem invasão desta; tumor profundo está localizado ou exclusivamente sob a fáscia superficial ou superficial à fáscia com invasão ou através desta, ou superficialmente mas sob a fáscia.

• Presence de nódulos positivos (N1) em tumores M0 é considerado estadio III.

Δ Sistema FNCLCC é preferido.

Utilizado com a permissão do AJCC, Chicago, Illinois. A fonte original deste material é o AJCC Cancer Staging Manual, 7ª Edição (2010) publicado por Springer New York, Inc.

DERMATOFIBROSSARCOMA PROTUBERANTE

Tabela II. Sistema AJCC para estadiamento de sarcomas de tecidos moles.

Primary tumor (T)				
T1				
T1a	Superficial tumor*			
T1b	Deep tumor*			
T2	Tumor greater than 5 cm in greatest dimension			
T2a	Superficial tumor			
T2b	Deep tumor			
Regional lymph node (N)				
N0	No histologically verified metastasis to regional lymph nodes			
N1	Histologically verified regional lymph node metastasis			
Distant metastasis (M)				
M0	No distant metastasis			
M1	Distant metastasis			
Histologic grade of malignancy (G)				
G1	Low, well differentiated			
G2	Intermediate, moderately well differentiated			
G3	High, poorly differentiated			
G4	Poorly differentiated or undifferentiated (4-tier systems only)			
Stage grouping				
Stage I	T1a, b	N0	M0	G1-2 (G1 with a 3-tier system)
	T2a, b	N0	M0	G1-2 (G1 with a 3-tier system)
Stage II	T1a, 1b	N0	M0	G3-4 (G2-3 with a 3-tier system)
	T2a	N0	M0	G3-4 (G2-3 with a 3-tier system)
Stage III	T2b	N0	M0	G3-4 (G2-3 with a 3-tier system)
Stage IV	Any T	N1	M0	Any G
	Any T	N0	M1	Any G

* Tumor superficial está localizado exclusivamente sobre a fáscia superficial sem invasão desta; tumor profundo está localizado ou exclusivamente sob a fáscia superficial ou superficial à fáscia com invasão ou através desta, ou superficialmente mas sob a fáscia. Sarcomas retroperitoneais, mediastínicos e pélvicos são classificados como profundos.

Utilizado com a permissão do AJCC, Chicago, Illinois. A fonte original deste material é o AJCC Cancer Staging Manual, 6ª Edição (2002) publicado por Springer-Verlag New York, Inc.

Tabela III. Séries com pelo menos 10 doentes tratados com cirurgia convencional.

Reference, Year	No. of Patients	Margin, cm	Follow-up	Recurrences
Gentele, 1951	38	-	-	16 (42%)
Pack and Tabah, 1951	39	Wide	6 mo-20 y	8 (21%)
Taylor and Helwig, 1962	98	Wide	1-17 y	48 (49%)
Burkhardt et al., 1966	21	Wide	> 5 y	7 (33%)
Longhin, 1967	44	-	1-11 y	14 (32%)
McPeak et al., 1967	82	3	3-15 y	8 (10%)
Tamoney, 1971	12	Wide	1-30 y	3 (25%)
Bendix-Hansen et al., 1983	19	1-3	4-13 y	8 (42%)
Barnes et al., 1984	15	-	1-23 y	8 (53%)
Waldermann and Hagedorn, 1985	13	4-5	1-7 y	3 (23%)
Petoin et al., 1985	96	4	1-15 y	6 (6%)
Roses et al., 1986	48	>2	>3 y	16 (33%)
Chattopadhyay et al., 1986	10	Wide	5-7 y	6 (60%)
Rutgers et al., 1992	19	>2	2-28 y	8 (42%)
Brabant et al., 1993	14	5	1-5 y	0 (0%)
Koh et al., 1995	19	-	> 3 y	5 (26%)
Gloster, 1996	39	Wide	1 mo-14 y	5 (13%)
Arnaud et al., 1997	107	5 cm	5 y	2 (1.86%)
Hass et al., 1997	21	Wide	1-10 y	7 (33%)
Bowne et al., 2000	159	Wide	5 y	34 (21%)
Joucdar et al., 2001	81	5	5 y	14 (17.3%)
Khatri et al., 2003	24	Wide	4.5 y	0 (0%)
Chang et al., 2004	60	3	5 y	10 (16.7%)
Tan and Tan, 2004	10	Wide-3 cm	2-9 y	0 (0%)
DuBay et al., 2004	43	1-2	4 y	0 (0%)
Fiore et al., 2005	218	Wide	10 y	8 (4.3%)
Behbahani et al., 2005	34	3	5 y	0 (0%)
Szollosi and Nemes, 2005	28	Wide	4-26 y	6 (21.4%)
Ruiz-Tovar et al., 2006	21	-	3 y	6 (28.5%)
Monnier et al., 2006	66	1-5	9 y	17 (27%)
Popov et al., 2007	40	3	3 y	0 (0%)
Paradisi et al., 2008	38	2-5 cm	5 y	5 (13%)
Yu et al., 2008	14	3-5 cm	32-133 mo	0 (0%)
Bague and Folpe, 2008	15	Wide	3-19 mo	0 (0%)
Edelweiss and Malpica, 2010	13	Wide	2-444 mo	7 (53%)
Meguerditchian et al., 2010	28	1-3	4 y	1 (3.6%)
Archontaki et al., 2010	16	Wide	3 y	0 (0%)
Erdem et al., 2011	120	Wide	10.2 y	38 (31.7%)

Utilizado com a permissão de Serra-Guillén *et al.* A fonte original deste material é Serra-Guillén C, Llombart B, Sanmartín O. Dermatofibrosarcoma Protuberans. *Actas Dermosifiliogr.* 2011; 103: p. 762-777.

Tabela IV. Séries com pelo menos 10 doentes tratados com cirurgia micrográfica de Mohs.

Reference, Year	No. of Patients	Follow-up	Recurrences
Hobbs et al., 1988	10	1.25-7.6 y	0
Breuninger et al., 1994	23	5 y	0
Parker and Zitelli, 1995	20	3 mo-8.75 y	0
Gloster, 1996	15	5 mo-8 y	1 (6.6%)
Garcia et al., 1996	16	4.4 y	0
Dawes and Hanke, 1996	24	5.1 y	2 (8.3%)
Ratner et al., 1997	58	4.8 y	1 (1.7%)
Haycox et al., 1997	10	3.4 y	0
Clayton et al., 2000	11	2 y	0
Huether et al., 2001	33	3.8 y	1 (3%)
Ah-Weng et al., 2002	21	4 y	0
Nouri et al., 2002	20	4.7 y	0
Wacker et al., 2004	22	4.5 y	0
Snow et al., 2004	29	5 y	0
Sei et al., 2004	10	2.2 y	0
DuBay et al., 2004	11	5.2 y	0
Thomas et al., 2007	35	3.3 y	0
Gattoni et al., 2007	31	3 y	0
Cecchi et al., 2007	10	4.1 y	0
Häfner et al., 2008	70	5 y	1 (1.4%)
Paradisi et al., 2008	41	>5 y	0
Hancox et al., 2008	25	8.4 y	0
Nelson and Arlette, 2008	44	3.3 y	0
Meguerditchian et al., 2010	20	3.3 y	0
Roh et al., 2010	11	2.1 y	0
Tan and Tan, 2011	35	2.4 y	0
Serra-Guillén, 2011	43	2.9 y	0

Utilizado com a permissão de Serra-Guillén et al. A fonte original deste material é Serra-Guillén C, Llombart B, Sanmartín O. Dermatofibrosarcoma Protuberans. Actas Dermosifiliogr. 2011; 103: p. 762-777.