

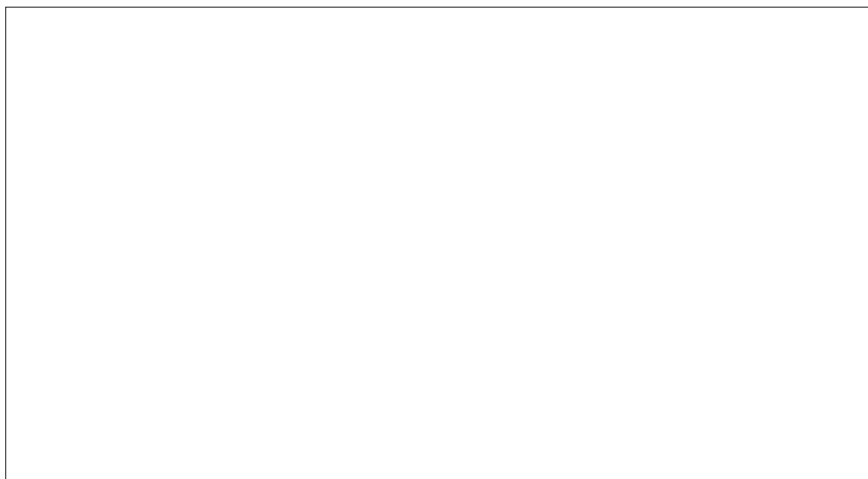
Dermatofibrosarcoma protuberans (DFSP)

Obraz patologiczny

Tomasz Tuziak

Wczesna postać dermatofibrosarcoma protuberans (DFSP) objawia się klinicznie jako zgrubienie skóry, które powiększając się powoduje powstanie wieloguzowatej zmiany. Jest to nowotwór o złośliwości pośredniej z dużą tendencją do tworzenia wznowy miejscowej i bardzo małym potencjale przerzutowym [1].

DFSP zbudowany jest z gęsto upakowanych krótkich wrzecionowatych komórek, które tworzą charakterystyczne wiatraczkowate struktury (storiform pattern). Guz rozległe nacieka skórę i tkankę podskórną, co wywołuje obraz porównywany do haftowanej koronki (lace-like pattern) [2,3] (ryc. 1). DFSP może ulec histologicznej progresji do guza o małej lub nawet dużej złośliwości i obrazie mikroskopowym przypominającym fibrosarcoma lub malignant fibrous histiocyoma. Badania klinicz-



Rycina 1. Obraz histologiczny dermatofibrosarcoma protuberans (DFSP). Komórki o małej atypii tworzące układy wiatraczkowate. Naciekanie tkanki tłuszczowej wywołuje obraz podobny do haftowanej koronki.

ne pokazują, że progresja histologiczna nie jest związana ze wzrostem częstości występowania ani wznowy miejscowej, ani przerzutów odległych [1,4].

Immunohistochemicznie DFSP wykazuje ekspresję antygenu CD34, co sugeruje, że guz może wywodzić się z komórek dendrytycznych skóry [5]. Cytogenetycznie, DFSP charakteryzuje się obecnością dodatkowego chromosomu zbudowanego z amplifikowanego materiału pochodzącego z chromosomów 17 i 22 [6]. Fuzja genów *PDGFB* i *COL1A1* powoduje umieszczenie *PDGFB* pod kontrolą promotora *COL1A1* czego następstwem jest powstanie specyficznego nowego białka [7].

Piśmiennictwo

1. Connelly JH, Evans HL. Dermatofibrosarcoma protuberans. A clinicopathologic review with emphasis on fibrosarcomatous areas. *Am J Surg Pathol*, 1992; 16: 921-925.
2. Burkhardt BR, Soule EH, Winkelmann RK i wsp. Dermatofibrosarcoma protuberans. Study of fifty-six cases. *Am J Surg*, 1966; 111: 638-644.
3. Pietrow D, Jeziorska M, Dabska M. Electron microscopic observations on dermatofibrosarcoma protuberans. *Acta Med Pol*, 1980; 21: 389-391.
4. Mentzel T, Beham A, Katenkamp D i wsp. 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: 576-587.
5. Fletcher CD, Evans BJ, MacArtney JC i wsp. Dermatofibrosarcoma protuberans: a clinicopathological and immunohistochemical study with a review of the literature. *Histopathology*, 1985; 9: 921-938.
6. Bridge JA, Neff JR, Sandberg AA. Cytogenetic analysis of dermatofibrosarcoma protuberans. *Cancer Genet Cytogenet*, 1990; 49: 199-202.
7. Sandberg AA, Bridge JA. Updates on the cytogenetics and molecular genetics of bone and soft tissue tumors. Dermatofibrosarcoma protuberans and giant cell fibroblastoma. *Cancer Genet Cytogenet*, 2003; 140: 1-12.

Biologia molekularna

Maria Dębiec-Rychter

Cytogenetyka i genetyka molekularna

W 95% guzów występuje swoista translokacja $t(17;22)(q12;q13)$, ujawniająca się w postaci dodatkowych chromosomów pierścieniowych lub chromosomów markerowych [1-3]. Translokacja prowadzi do powstania genu fuzyjnego zbudowanego z genu kolagenu typu 1A1 (*COL1A1*) zlokalizowanego w 17q12 oraz genu płytkopochodnego czynnika wzrostu typu beta (*PDGFB*) zlokalizowanego w 22q13. *PDGFB* pełni rolę liganda dla błonowego receptora *PDGFR*, będącego receptorową kinazą tyrozynową szlaków sygnalizacyjnych komórek pochodzenia fibroblastycznego. W wyniku fuzji *COL1A1-PDGFB* dochodzi do nadekspresji *PDGFB*, a w konsekwencji do wzmożonej proliferacji komórkowej w skutek nadmiernej stymulacji receptora *PDGFR* [3]. W przypadkach ulegających transformacji morfologicznej w kierunku tzw. postaci mięsakowatej stwierdza się zwiększenie liczby kopii genu fuzyjnego [4,5]. Co ciekawe, obecność specyficznego fuzji *COL1A1-PDGFB* ujawniono

również w pokrewnych histologicznie do DFSP i o podobnym pochodzeniu rzadkich guzów tkanek powłok zwanych guzem Bednara (pigmented dermatofibrosarcoma protuberans) oraz dziecięcą fibroblastomą wielkokomórkową (giant cell fibroblastoma). Zidentyfikowanie podłoża genetycznego mechanizmów powstawania dermatofibrosarcoma protuberans przyczyniło się do polepszenia wyników leczenia postaci agresywnych nowotworu lub guzów o niekorzystnej lokalizacji anatomicznej, w których to przypadkach skutecznym lekiem okazał się imatynib [6,7]. Lek ten jest specyficznym inhibitorem nie tylko białka ABL i KIT, ale również receptorów PDGF.

W diagnostyce różnicowej DFSP szczególnie przydatna jest technika fluorescencyjnej hybrydyzacji in situ (FISH), która pozwala na wykrycie rearranżacji *PDGFB* lub fuzji *COL1A1-PDGFB*.

Piśmiennictwo

1. Mrozek K, Iliszko M, Rys J, Babinska M, Niezabitowski A, Bloomfield CD, Limon J. Spectral karyotyping reveals 17;22 fusions in a cytogenetically atypical dermatofibrosarcoma protuberans with a large marker chromosome as a sole abnormality. *Genes Chromosomes Cancer*. 2001; 31:182-6
2. Maire G, Pedeutour F, Mrozek K, Rys J, Iliszko M, Limon J. COL1A1-PDGFB gene fusion in dermatofibrosarcoma protuberans. molecular analysis of a case with an unusual large marker containing sequences from chromosomes 7, 8, 17, 21, and 22. *Cancer Genet Cytogenet*. 2002; 135:197-9.
3. Sirvent N, Maire G, Pedeutour F. Genetics of dermatofibrosarcoma protuberans family of tumors: from ring chromosomes to tyrosine kinase inhibitor treatment. *Genes Chromosomes Cancer*. 2003; 37:1-19.
4. Abbott JJ, Erickson-Johnson M, Wang X, Nascimento AG, Oliveira AM. Gains of COL1A1-PDGFB genomic copies occur in fibrosarcomatous transformation of dermatofibrosarcoma protuberans. *Mod Pathol*. 2006; 19:1512-8.
5. Kaur S, Vauhkonen H, Bohling T, Mertens F, Mandahl N, Knuutila S. Gene copy number changes in dermatofibrosarcoma protuberans - a fine-resolution study using array comparative genomic hybridization. *Cytogenet Genome Res*. 2006; 115:283-8.
6. McArthur GA, Demetri GD, van Oosterom A, Heinrich MC, Debiec-Rychter M, Corless CL, Nikolova Z, Dimitrijevic S, Fletcher JA. Molecular and clinical analysis of locally advanced dermatofibrosarcoma protuberans treated with imatinib: Imatinib Target Exploration Consortium Study B2225. *J Clin Oncol*. 2005; 23:866-73.
7. Price VE, Fletcher JA, Zielenska M, Cole W, Viero S, Manson DE, Stuart M, Pappo AS. Imatinib mesylate: an attractive alternative in young children with large, surgically challenging dermatofibrosarcoma protuberans. *Pediatr Blood Cancer* 2005; 44:511-5.

Uwagi kliniczno-terapeutyczne

Piotr Rutkowski

Dermatofibrosarcoma protuberans (DFSP) to rzadki mięsak wywodzący się ze skóry. Według Changa i wsp. DFSP stanowi około 1,8% wszystkich mięsaków tkanek miękkich. W większości przypadków ma wygląd guza z reguły barwy różowej lub fioletowo-czerwonej, niekiedy z towarzyszącym poszerzeniem naczyń wokół (ryc. 2). Jest z reguły ruchomy w stosunku do podłoża, jednak w zaawansowanych stadiach lub w przypadku nawrotów może naciekać głębiej położone struktury oraz tworzyć guzki satelitarne. W większości przypadków wzrost tego nowotworu jest długotrwały,



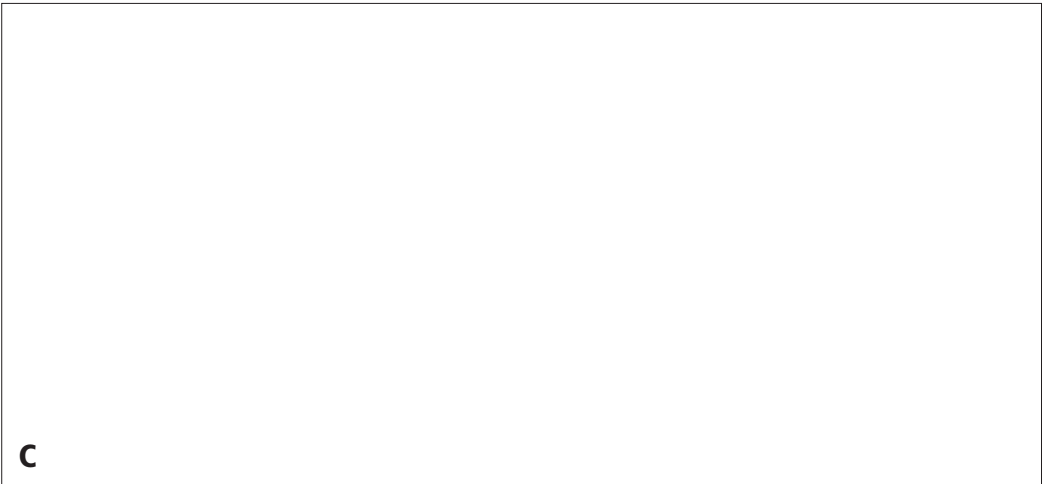
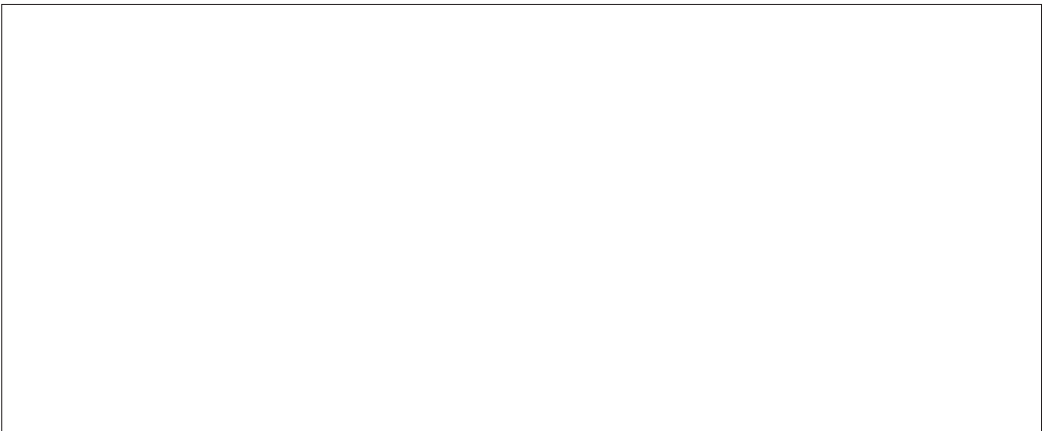
Rycina 2 Obraz zaawansowanego DFSP grzbietu przed (A) i po leczeniu imatynibem (B)

najczęściej występuje na tułowi, rzadziej na kończynach (głównie w odcinku proksymalnym) i w regionie głowy i szyi. Nieco częściej DFSP rozwija się u mężczyzn, częściej po czwartej dekadzie życia, chociaż według dostępnych danych może powstawać w każdym wieku. Istnieją doniesienia o nagłym przyspieszeniu wzrostu tego nowotworu podczas ciąży. Większość przypadków DFSP (>90%) to mięsaki o niskim stopniu złośliwości, ale w pozostałych przypadkach stwierdza się składową o cechach włókniakomięsaka o pośredniej/wysokiej złośliwości (tzw. DFSP-FS, fibrosarcomatous type). Rzadkim podtypem DFSP jest tzw. guz Bednara zawierający składową z komórek barwnikowych.

DFSP rzadko daje przerzuty, charakteryzuje się głównie agresywnością miejscową. Opisywano jednak pojedyncze przypadki przerzutów do węzłów chłonnych, zaś w wypadku DFSP-FS mogą występować przerzuty do narządów odległych, głównie płuc.

Optymalne leczenie stanowi szerokie wycięcie i wbrew wcześniejszym poglądom według współczesnych danych prawdopodobieństwo wznowy miejscowej po radykalnym leczeniu chirurgicznym nie przekracza 10%. Niekiedy konieczne jest zastosowanie technik rekonstrukcyjnych w związku z defektami kosmetycznymi zwłaszcza

w przypadku lokalizacji w obrębie głowy i szyi. W przypadku nieradykalnego wycięcia zmiany pierwotnej postępowaniem z wyboru jest ponowne docięcie blizny. Szerokość marginesów jest kontrowersyjna, gdyż zalecane marginesy wynoszą 3 cm, a nieliczne doniesienia amerykańskie przy zastosowaniu metody mikrograficznej według Mohsa wskazują, że istnieje możliwość trwałego wyleczenia, jeżeli tylko wąskie marginesy są niezajęte przez nowotwór w badaniu mikroskopowym. Z kolei ryzyko nawrotu przekracza znacznie 50% w przypadku dodatnich marginesów. Czas do nawrotu choroby jest różnorodny, często długi, co wskazuje na konieczność badań kontrolnych dłużej niż standardowo przyjęty okres 5 lat. Stwierdzono, że zastosowanie uzupełniającego napromieniania w przypadku niewielkich lub dodatnich mikroskopowo marginesów znacząco zmniejsza ryzyko wznowy miejscowej DFSP. Stosowane dawki są zbliżone do tych używanych w przypadku innych mięsaków tkanek miękk-



Rycina 3 Obraz zaawansowanego DFSP okolicy lędźwiowej – wyjściowe (A), po 12 tygodniach leczenia imatynibem (B) i po radykalnym wycięciu z pokryciem przeszczepem skórno-naskórkowym (C)

kich. Nawroty choroby pod postacią przerzutów odległych są bardzo rzadkie, występują głównie w przypadku DFSP-FS i w największej dostępnej w piśmiennictwie jednośrodkowej grupie 218 chorych leczonych w Istituto Nazionale per lo studio e la cura dei Tumori w Mediolanie wyniosły 2% w ciągu 10 lat.

Do niedawna możliwości terapeutyczne w przypadkach zaawansowanych/nieresekcyjnych miejscowo lub przerzutowych były ograniczone. Jak już wspomniano wcześniej, w komórkach DFSP stwierdzono obecność genu fuzyjnego *COL1A1/PDGFB* (w wyniku rearanżacji chromosomów 17 i 22), co powoduje nieprawidłową ekspresję i stałą aktywację receptora β płytkopochodnego czynnika wzrostu (PDGFRB, platelet-derived growth factor receptor). Dało to możliwość zastosowania leczenia ukierunkowanego molekularnie imatynibem. Praca Sjobloma i wsp. wykazała w warunkach *in vitro* skuteczne hamowanie wzrostu komórek DFSP za pomocą imatynibu, który hamując kinazę tyrozynową receptora PDGFB powodował indukcję apoptozy. Następnie opublikowano kilka doniesień potwierdzających skuteczność leczenia imatynibem zaawansowanych miejscowo lub przerzutowych przypadków DFSP, co doprowadziło do jego zarejestrowania do leczenia zaawansowanego DFSP. Stosowana najczęściej dawka imatynibu 800 mg na dobę w dawkach podzielonych pozwoliła w pojedynczych przypadkach na uzyskanie całkowitej remisji patologicznej ocenionej po wycięciu chirurgicznym guza. Wydaje się, że znakomite odpowiedzi na leczenie imatynibem są częstsze w przypadku zmian miejscowo zaawansowanych niż przerzutowych. Proponowane jest również monitorowanie poziomu PDGFRB u takich chorych w trakcie leczenia. Obecnie zakończono dwa badania wieloośrodkowe (SWOG-S0345 i EORTC 62027 obejmujące ośrodki kilku krajów europejskich, w tym Polski) oceniające skuteczność i bezpieczeństwo leczenia imatynibem chorych na zaawansowany lub przerzutowy DFSP lub też możliwość leczenia neoadjuwantowego w celu ograniczenia zakresu zabiegu operacyjnego. Wstępne wyniki wskazują, że obiektywne odpowiedzi na leczenie imatynibem wynoszą około 50%, przy czym kolejne 30% chorych uzyskuje stabilizację choroby. Na rycinach 2 i 3 przedstawiono przykłady odpowiedzi miejscowo zaawansowanego DFSP wykazującego obecność genu fuzyjnego *COL1A1/PDGFB* leczonego imatynibem, co pozwoliło na wykonanie radykalnego leczenia operacyjnego.

Piśmiennictwo

1. Ballo MT, Zagars GK, Pisters P, Pollack A. The role of radiation therapy in the management of dermatofibrosarcoma protuberans. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 1998;40:823–827.
2. Chang CK, Jacobs IA, Saltri GI. Outcomes of surgery for dermatofibrosarcoma protuberans. *Eur J Surg Oncol.* 2004; 30:341–345.
3. DuBay D, Cimmino V, Lowe L, Johnson TM, Sondak VK. Low recurrence rate after surgery for dermatofibrosarcoma protuberans. A multidisciplinary approach from a single institution. *Cancer.* 2004;100:1008–1016.
4. Fiore M, Miceli R, Mussi C, Lo Vullo S, Mariani L, Lozza L, Collini P, Olmi P, Casali PG, Gronchi A. Dermatofibrosarcoma protuberans treated at a single institution: a surgical disease with a high cure rate. *J Clin Oncol* 2005; 23: 7669-7675.
5. Khatri VP, Galante JM, Bold RJ, Schneider PD, Ramsamooj R, Goodnight JE. Dermatofibrosarcoma protuberans: reappraisal of wide local excision and impact of inadequate initial treatment. *Ann Surg Oncol.* 2003;10:1118–1122.
6. Lindner NJ, Scarborough MT, Powell GJ, Spanier S, Enneking WF. Revision surgery in dermatofibrosarcoma protuberans of the trunk and extremities. *Eur J Surg Oncol.* 1999;25: 392–397.
7. McArthur GA, Demetri GD, van Oosterom A, Heinrich MC, Debiec-Rychter M, Corless CL, Nikolova Z, Dimitrijevic S, Fletcher JA. Molecular and clinical analysis of locally advanced dermatofibrosarcoma protuberans treated with imatinib: Imatinib Target Exploration Consortium Study B2225 *J Clin Oncol* 23:866-873.

8. Mendenhall WM, Zlotecki RA, Scarborough MT. Dermatofibrosarcoma protuberans. *Cancer* 2004; 101: 2503-8.
9. Rubin BP, Schuetze SM, Eary JF i wsp. Molecular targeting of platelet-derived growth factor B by imatinib mesylate in a patient with metastatic dermatofibrosarcoma protuberans. *J Clin Oncol* 2002; 20:3586-3591.
10. Ruka W, Falkowski S., Wudarska J., Grzesiakowska U., Nasierowska-Gutmajer A., Nowak-Dement A., Nowecki I.Z., Ptasiński W., Rutkowski P. The partial response of lung metastases arising from dermatofibrosarcoma after one month of imatinib therapy – a case report. *Nowotwory* 2003
11. Sandberg AA, Bridge JA. Updates on the cytogenetics and molecular genetics of bone and soft tissue tumors. Dermatofibrosarcoma protuberans and giant cell fibroblastoma. *Cancer Genet Cytogenet.* 2003 Jan 1;140(1):1-12
12. Sjoblom T, Shimizu A, O'Brien KP, et al. Growth inhibition of dermatofibrosarcoma protuberans tumors by the platelet-derived growth factor receptor antagonist STI571 through induction of apoptosis. *Cancer Res.* 2001;61:5778–5783.
13. Snow SN, Gordon EM, Larson PO, Bagheri MM, Bentz ML, Sable DB. Dermatofibrosarcoma protuberans: a report of 29 patients treated by Mohs micrographic surgery with long-term follow-up and review of the literature. *Cancer.* 2004; 101:28–38.