

APARIȚIA NEVILOR DISPLAZICI DUPĂ TRATAMENTUL DERMATOFIBROSARCOMULUI PROTUBERANS CU IMATINIB: CAZ CLINIC

DEVELOPMENT OF DYSPLASTIC NEVI AFTER DERMATOFIBROSARCOMA PROTUBERANS TREATMENT WITH IMATINIB: A CASE REPORT

MONICA BEATRICE DIMA*, BOGDAN DIMA*, MARA MĂDĂLINA MIHAI*,**,
OLGUȚA ANCA ORZAN*,**

Rezumat

Dermatofibrosarcomul protuberans deși este o tumoră rar întâlnită, reprezintă cel mai frecvent sarcom cutanat. Are originea în derm, tinde să infiltreze structurile subiacente și uneori poate metastaza. Ca urmare a riscului mare de diagnostic fals negativ, este de obicei descoperit în faze avansate de invazie locală. Excizia locală largă și terapiile adjuvante precum Imatinib (un inhibitor de tirozin kinază) sunt folosite pentru prevenirea și limitarea recăderilor. La acești pacienți este recomandată urmărirea pe termen lung.

Vom prezenta cazul unui bărbat de 51 de ani care s-a prezentat în clinica noastră pentru multiple leziuni nevice pigmentare. Din antecedentele personale reținem că pacientul a fost diagnosticat cu dermatofibrosarcom protuberans și adenopatii mediastinale (interpretate în contextul tumorii cutanate) în urmă cu 7 ani. Leziunea primară a fost excizată și a urmat tratament chimioterapic cu Paclitaxel și Carboplatin. Ulterior, pacientul este diagnosticat cu metastaze pulmonare având ca punct de plecare dermatofibrosarcomul protuberans, cu dezvoltare fibrosarcomatoasă, pentru care se decide inițierea tratamentului cu Imatinib. Din istoricul pacientului mai reținem un melanom in situ excizat de la nivelul toracelui

Summary

Dermatofibrosarcoma protuberans is a very rare tumor, but it is considered the most common skin sarcoma. It originates in the dermis and tends to infiltrate underlying structures. Due to a high rate of misdiagnosis, it is usually discovered with local invasions, but metastases are rare. Wide local excision and adjuvant therapies such as Imatinib (Tyrosine Kinase Inhibitor) are used to both prevent and limit recurrences. Long term follow-up is strongly recommended.

We present the case of a 51-year-old man who presented with multiple atypical nevi. The patient was diagnosed with dermatofibrosarcoma protuberans and mediastinal adenopathies seven years ago. The primary lesion was excised and he was prescribed chemotherapy with Paclitaxel and Carboplatin. Subsequent, he was diagnosed with a dermatofibrosarcoma protuberans pulmonary metastasis with fibrosarcomatous development, thus beginning treatment with Imatinib. From the patient's history, he was also diagnosed with in situ melanoma on the back which was excised, developed after initiating the treatment with Imatinib.

Patients with fibrosarcomatous dermatofibrosarcoma protuberans may need adjuvant therapy such as Imatinib in order to avoid a possible recurrence or to treat metastases.

* Spitalul Universitar de Urgență Elias, Departamentul de Dermatologie Oncologică, București, România
Elias University Emergency Hospital, Dermatooncology Department, Bucharest, Romania

** Universitatea de Medicină și Farmacie Carol Davila, București, România
Carol Davila Medicine and Pharmacy University, Bucharest, Romania

posterior, dezvoltat ulterior inițierii tratamentului cu Imatinib.

Pacienții cu dermatofibrosarcom protuberans tip fibrosarcomatos pot necesita terapie adjuvantă ca de exemplu Imatinib pentru a evita posibile recăderi sau pentru a trata metastazele. Proliferarea nevilor displazici poate fi asociată cu terapia cu Imatinib. În concluzie, la acest pacient este necesară monitorizarea dermatologică periodică, atât pentru a aprecia eventualele recidive ale dermatofibrosarcomului protuberans, cât și pentru prezența nevilor atipici la o persoană cu istoric de melanom.

Cuvinte cheie: dermatofibrosarcom, metastaze, Imatinib, nevi displazici, nevi atipici.

Intrat în redacție: 14.02.2022

Acceptat: 15.03.2022

Dysplastic nevi proliferation may be associated with Imatinib therapy. Therefore, regular follow-ups are required in order to monitor both dermatofibrosarcoma protuberans recurrences, as well as atypic nevi at a patient with history of melanoma.

Keywords: Dermatofibrosarcoma, metastases, Imatinib, dysplastic nevi, atypical nevi.

Received: 14.02.2022

Accepted: 15.03.2022

Introducere

Dermatofibrosarcomul protuberans este o tumoră rară, slab diferențiată, a țesutului conjunctiv cu origine în derm și în țesutul subcutanat, reprezentând aproximativ 1% din toate sarcoamele de țesut conjunctiv. Este agresiv local, cu tendința spre recădere locală, dar metastazează rar. [1]

De obicei afectează tinerii și adulții tineri și poate fi găsit pe trunchi, extremități, gât și cap. Este de obicei o tumoră de culoarea pielii, care evoluează lent, fără invazie epidermală, dar cu afectarea țesutului subcutanat. Uneori se prezintă ca o leziune fermă, roșie, elevată, cu margini neregulate sau poate să prezinte o creștere multinodulară. Leziunile ce se modifică într-un timp scurt pot sugera o transformare fibrosarcomatoasă. [1]

Simptomele și semnele inițiale ale dermatofibrosarcomului protuberans sunt nespecifice, făcând diagnosticul dificil și ducând la un procent mare de diagnostic fals negativ. Astfel, examenul histopatologic și imunohistochimic sunt standardul de aur pentru diagnosticul dermatofibrosarcomului protuberans. [2] Dermatofibrosarcomul protuberans este împărțit histopatologic în tipurile clasic și non-clasic. Dermatofibrosarcomul protuberans clasic prezintă infiltrat difuz în derm și țesutul subcutanat cu celule tumorale fusiforme strâns legate între ele, CD-34 pozitive, caracterizate prin uniformitate citologică, dispuse radial sau formând structuri asemănătoare fagurelui de miere. [1] Atipia este minimă și mitozele sunt rare. [3] Dermatofibro-

Introduction

Dermatofibrosarcoma protuberans is a rare, low-grade soft tissue tumor originating in the dermis and subcutaneous tissues, which accounts for approximately 1% of all soft tissue sarcomas. It is locally aggressive, with a tendency for local recurrence, but rarely metastasizes. [1]

It usually affects young to middle aged patients, and can be found on the trunk, extremities, neck or head. It is usually a very slowly growing skin-colored tumor without epidermal invasion but with intracutaneous and subcutaneous spread. Sometimes the tumor presents as a reddish, flat elevated, firm lesion with irregular borders or it may exhibit a multinodular growth. Rapid modifications of the lesion may suggest a fibrosarcomatous transformation. [1]

The early clinical symptoms of dermatofibrosarcoma protuberans are non-specific, making diagnosis difficult and leading to a high chance of misdiagnosis. Therefore, pathological and immunohistochemical examinations are the gold standard for diagnosing dermatofibrosarcoma protuberans. [2] Dermatofibrosarcoma protuberans is histopathologically divided into classical and non-classical types. Classical-type dermatofibrosarcoma protuberans typically shows diffuse infiltration of the dermis and the subcutaneous fat by densely packed, spindle-shaped, CD34-positive tumor cells, characterized by cytological uniformity, arranged in a radial pattern and forming a honeycomb-like structure. [1] Atypia is minimal, and mitoses are rare. [3]

sarcomul protuberans non-clasic conține cel puțin 10 subtipuri, dintre care cele mai comune sunt tipul pigmentar, tipul mucos și tipul fibrosarcomatos. [4] Dermatofibrosarcomul protuberans fibrosarcomatos de obicei prezintă rată mitotică înaltă și atipii celulare care pot să apară treptat sau de novo. [1] Numărul mitozelor, necroza și zonele cu transformare fibrosarcomatoasă trebuie menționate în raportul histopatologic deoarece se asociază cu o evoluție mai agresivă a tumorii și cu o rată mai mică de supraviețuire. [3]

Diagnosticul diferențial al dermatofibrosarcomului protuberans trebuie făcut atât cu variantele atipice benigne ale dermatofibromului și dermatomiofibromului, cât și cu boli mai severe cum ar fi sarcomul cutanat pleomorf, leiomiosarcomul, tumorile maligne ale tecii nervilor periferici și variante rare de melanom cu celule fusiforme. Astfel, examenul imunohistochimic (CD34, factorul XIIIa, stromelysin-3) este recomandat în toate cazurile de suspiciune de dermatofibrosarcom protuberans. [1]

Dermatofibrosarcomul protuberans este o tumoră local agresivă, care conduce frecvent la recurențe locale. Metastazele la distanță sunt foarte rare, astfel că un bilanț extins nu este indicat de rutină. Acest bilanț se face doar în caz de recurențe sau transformare fibrosarcomatoasă și cuprinde ecografie ganglionară, radiografie pulmonară și ecografie abdominală sau CT. [1]

Nu există un sistem standardizat de stadializare a dermatofibrosarcomului protuberans. În general, tumora primară este considerată stadiul I, metastazele ganglionare reprezintă stadiul II, iar metastazele la distanță, stadiul III. [1] Chiar dacă riscul de metastazare al dermatofibrosarcomului protuberans forma clasică este scăzut, pot apărea metastaze, mai ales în cazul tipului fibrosarcomatos sau după multiple recurențe ca urmare a exciziilor neadecvate. Plămânul pare să fie cel mai des afectat organ, urmat de creier, pelvis și ganglioni limfatici la distanță. [4]

Excizia chirurgicală cu margini de siguranță este principala modalitate terapeutică. [2] Dacă marginile inițiale sunt invadate, o excizie secundară este recomandată. Marginile de siguranță se recomandă a fi de 3 cm. Mai mult, ar trebui excizată inclusiv fascia profundă pentru a

Non-classical dermatofibrosarcoma protuberans comprises at least 10 subtypes, of which the most common include pigmented type, mucus type and fibrosarcomatous type. [4] Fibrosarcomatous dermatofibrosarcoma protuberans typically displays increased mitotic rate and cytological atypia which may develop gradually or appear de novo. [1] Mitotic count, necrosis and areas of fibrosarcomatous change should be mentioned in the histopathological report as they are associated with aggressive clinical behavior and a lower overall survival rate. [3]

Pathologically, the most important differential diagnoses of dermatofibrosarcoma protuberans are benign atypical variants of dermatofibroma and dermatomyofibroma, and more severe diseases, such as pleomorphic sarcoma of the skin, leiomyosarcoma, Malignant Peripheral Nerve Sheath Tumors (MPNST) and rare variants of spindle-cell malignant melanoma. Therefore, immunostainings (CD34, factor XIIIa, stromelysin-3) are recommended in all cases of suspected dermatofibrosarcoma protuberans. [1]

Dermatofibrosarcoma protuberans is a locally aggressive tumor and local recurrences can be relatively common. As distant metastases are extremely rare, an extensive workup is not routinely indicated unless clinical examination indicates it or in case of recurrences or fibrosarcomatous transformation. Diagnosis of metastatic disease requires lymph node ultrasound, chest X-ray and abdominal ultrasound or CT scans. [1]

There is no standard staging system for dermatofibrosarcoma protuberans. In general, the primary tumor is considered stage I, lymph node metastasis is stage II and distant metastasis, stage III. [1] Although, the potential for metastasis of the classic form of dermatofibrosarcoma protuberans is low, metastatic dermatofibrosarcoma protuberans can occur, especially with fibrosarcomatous transformation or after multiple recurrences due to inadequate surgical excisions. The lung appears to be the most common site of involvement, although other sites such as the brain, pelvis, and non-local lymph nodes (rarely), have been cited. [4]

Surgical excision with safety margins is the main therapeutic option. [2] If initial margins are invaded, secondary excision is recommended.

elimina orice infiltrat tumoral. Chirurgia Mohs este opțiunea cea mai bună pentru a obține rezecția tumorală completă. Cu toate acestea, pentru dermatofibrosarcomul protuberans local avansat sau metastazat, au fost folosite terapii adjuvante, precum: Imatinib (inhibitor de tirozin kinază), chimioterapie și radioterapie. [1]

Imatinib este un inhibitor de tirozin kinază, selectiv pentru receptorul factorului de creștere derivat din plachete (PDGF) și este indicat pentru tratarea tumorilor inoperabile și a recurențelor, dar și pentru metastazele de dermatofibrosarcom protuberans. Aproximativ 50% dintre pacienți răspund la Imatinib, fiind prescris și ca neo-adjuvant pentru reducerea dimensiunii tumorale preoperator. [1]

Radioterapia este o opțiune pentru tumorile primare inoperabile, rezecții incomplete sau multiple recurențe, dar chimioterapia nu mai este recomandată deoarece nu a fost demonstrată eficiența. [5]

În cazul dermatofibrosarcomului protuberans de tip fibrosarcomatos, principala opțiune de tratament este rezecția chirurgicală cu margini de siguranță de 3 cm, luând în considerare și terapiile adjuvante cu radiații sau cea țintită în cazul tumorilor inoperabile sau metastatice. [1]

Urmărirea periodică la 6 luni pentru recurențe locale este recomandată. Examinările imagistice sunt necesare doar în dermatofibrosarcomul protuberans recurent și în forma fibrosarcomatoasă. [1]

Prezentare de caz

Prezentăm cazul unui bărbat de 51 de ani care a fost îndrumat pentru consult dermatologic de către medicul oncolog pentru multiple formațiuni nevice pigmentare. Din antecedentele personale patologice reținem că pacientul a prezentat în urmă cu 7 ani un nodul de culoarea pielii, indurat, care a fost inițial greșit diagnosticat clinic ca fiind un chist epidermal. Examenul histopatologic al formațiunii cutanate a relevat prezența unui dermatofibrosarcom protuberans pentru care s-a efectuat ulterior excizie chirurgicală largă. Întrucât examenul PET-CT-ul a decelat multiple adenopatii mediastinale care au fost interpretate în contextul tumorii

Regarding lateral safety margins, 3 cm is advisable. Moreover, the excision of the deep fascia should be performed in order to remove any infiltrating tumor cells. Mohs micrographic surgery is the optimal way to achieve complete tumor resection. However, for locally advanced and metastatic dermatofibrosarcoma protuberans, Imatinib (Tyrosine Kinase Inhibitor), chemotherapy and radiation therapy have been used as adjuvant therapy. [1]

Imatinib is a tyrosine kinase inhibitor that selectively targets the platelet derived growth factor (PDGF) receptor and is indicated for treating inoperable primary tumors and recurrences as well as metastatic dermatofibrosarcoma protuberans. Approximately 50% of patients respond to Imatinib and it has also been prescribed as neo-adjuvant, for preoperative tumor size reduction. [1]

Radiation treatment is an option for primary inoperable tumors, incomplete resections and prior multiple recurrences, but standard chemotherapy regimens are no longer recommended due to the fact that there are no proven benefits. [5]

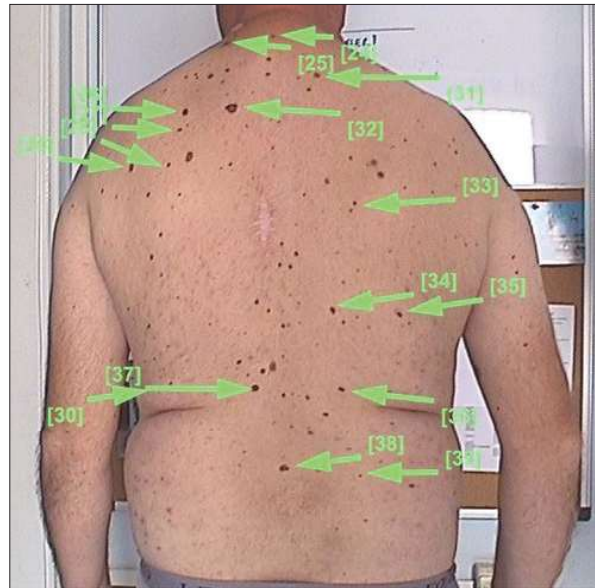
In case of fibrosarcomatous dermatofibrosarcoma protuberans, the main treatment option is complete surgical excision with 3 cm safety margins, taking into consideration adjuvant radiation or targeted therapy in inoperable tumors or metastatic disease. [1]

Follow-ups for local recurrences every six months are advised. Imaging examinations are required for recurrent dermatofibrosarcoma protuberans and fibrosarcomatous dermatofibrosarcoma protuberans. [1]

Case

We present the case of a 51-year-old man who was sent to us for a dermatological consult from his oncology team regarding multiple pigmented macules. From the medical history we found out that the patient had a skin-colored, indurated supraclavicular nodule 7 years ago, which was misdiagnosed as a cyst. The biopsy revealed dermatofibrosarcoma protuberans for which he underwent surgical excision. Due to the fact that the PET-CT revealed multiple mediastinal adenopathies which were thought to be caused by the initial tumor, he was prescribed 8 doses of chemotherapy using Paclitaxel and Carboplatin.

Figura 1. Multipli nevi pigmentari la nivelul toracelui posterior, unii cu aspect atipic.
 Figure 1. Multiple pigmented nevi on the back, many of them with atypical appearance.



cutanate, se decide efectuarea a 8 cure de chimioterapie cu Paclitaxel și Carboplatin.

Ulterior, în contextul prezenței adenopatiilor mediastinale interpretate ca fiind metabolic active la examenul PET-CT, este diagnosticat cu metastaze pulmonare de dermatofibrosarcom protuberans cu dezvoltare fibrosarcomatoasă și se inițiază tratament cu Imatinib 800 mg/zi. Concomitent, pacientul a fost diagnosticat și cu

Subsequent, due to the fact that the patient had metabolically active mediastinal adenopathies described on PET-CT, he was diagnosed with dermatofibrosarcoma protuberans pulmonary metastasis with fibrosarcomatous development and he started Imatinib 800 mg/day treatment for 2 years. Concurrently, he was also diagnosed with in situ melanoma



Figura 2. Nev pigmentar torace anterior cu aspect modificat pe parcursul celor 3 ani de monitorizare dermatologică, cu rețea pigmentară neregulată și apariția de globule noi. (A) Aspect inițial. (B) Aspect după 3 ani.
 Figure 2. The evolution of a pigmented nevus on the anterior thorax during a period of 3 years, with irregular pigmented network and new globules. (A) The initial appearance. (B) The appearance after 3 years.



Figura 3. Nev pigmentar atipic la nivel abdominal cu aspect modificat pe parcursul celor 3 ani de monitorizare dermatologică, cu rețea pigmentară neregulată și apariția de noi globule. (A) Aspect inițial. (B) Aspect după 3 ani.
Figure 3. The evolution of a pigmented nevus on the abdomen during a period of 3 years, with irregular pigmented network and new globules. (A) The initial appearance. (B) The appearance after 3 years.



Figura 4. Nev pigmentar atipic la nivelul toracelui posterior cu aspect modificat pe parcursul celor 3 ani de monitorizare dermatologică, cu apariția de noi globule în periferie. (A) Aspect inițial. (B) Aspect după 3 ani.
Figure 4. The evolution of a pigmented nevus on the back during a period of 3 years, with new peripheral globules. (A) The initial appearance. (B) The appearance after 3 years.

melanom in situ (S100+, HMB45+, MELAN A+, Ki67+) la nivelul trunchiului, care a fost excizat.

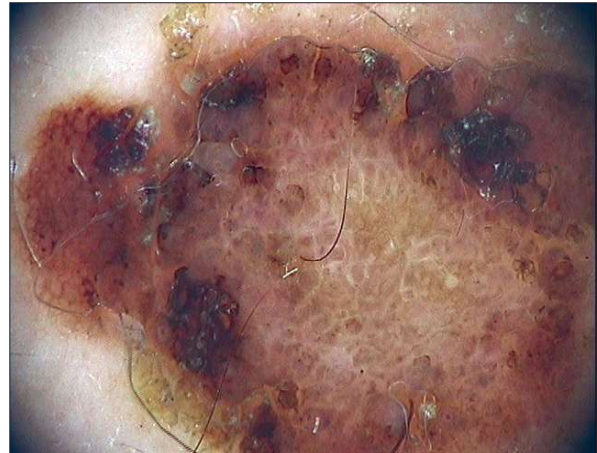
De-a lungul ultimilor 3 ani, pacientul a observat o creștere a numărului leziunilor pigmentare, 4 dintre ele fiind macule pigmentare atipice la nivelul abdomenului și trunchiului, cu margini asimetrice și pigmentare variabilă. Au fost efectuate biopsii excizionale pentru toate cele 4 leziuni atipice, iar examinarea histopatologică a descris nevi displazici. Pacientul este monitorizat periodic la 3 luni.

(S100+, HMB45+, MELAN A+, Ki67+) on the upper trunk which was surgically removed.

Over the last 3 years, the patient noticed an increase in pigmented lesions: 4 of them were atypical pigmented macules on the trunk and abdomen, with asymmetric irregular borders and variable pigmentation. Excisional biopsies were performed for all 4 atypical macules and histopathological examination described dysplastic nevi. He undergoes regular follow-ups every 3 months.

Figura 5. Nev pigmentar atipic excizat cu diagnostic histopatologic de nev displazic.

Figure 5. Excised atypical nevus diagnosed histopathologically as a dysplastic nevus.



Discuții

Imatinib este un inhibitor selectiv de BCR-ABL tirozin kinază prescris ca terapie adjuvantă pentru dermatofibrosarcomul protuberans formă avansată. În literatura de specialitate, au fost descriși nevi displazici asociați tratamentului cu Radotinib pentru leucemie mieloidă cronică.

Apariția sindromului nevilor melanocitari eruptivi este cel mai frecvent asociată cu terapiile imunospresoare. Acest sindrom se consideră a fi consecința unui dezechilibru în reglarea modelului de creștere melanocitară, cauzat de multiple locusuri de stimulare și imunosupresie. Inhibitorii de tirozin kinază nu inhibă doar BCR-ABL, dar și calea de semnalizare c-kit, ducând la o hipopigmentare difuză. Totuși, o hiperpigmentare paradoxală a fost raportată în tratamentul cu Imatinib. Mecanismul nu este în totalitate cunoscut, dar se poate datora unei activări aberante a tipului c-kit mutant. Mai mult, din cauza agenților chimioterapici care induc efecte citotoxice la nivelul celulelor epiteliale, Imatinib poate să exercite efecte citotoxice la nivelul melanocitelor, cauzând displazie melanocitară. [6]

Concluzie

În concluzie, raportăm un caz în care s-au dezvoltat nevi displazici după tratamentul cu Imatinib pentru dermatofibrosarcom protuberans. Trebuie luată în considerare o posibilă apariție a nevilor displazici după tratamentul cu inhibitori de tirozin kinază. Chiar dacă majo-

Discussions

Imatinib is a selective BCR-ABL tyrosine kinase inhibitor prescribed as adjuvant therapy for advanced dermatofibrosarcoma protuberans. I found one report describing dysplastic nevi associated with Radotinib therapy after chronic myeloid leukemia.

Eruptive melanocytic nevi is associated most frequently with immunosuppression. This syndrome is thought to result from a disarray in the regulation of melanocyte growth patterns caused by multiple foci of stimulation or immunosuppression. The tyrosine kinase inhibitors inhibit not only BCR-ABL but also the c-kit signaling pathway, leading to diffuse hypopigmentation. However, paradoxical hyperpigmentation has been reported in imatinib. The mechanism is not entirely known, but it may be due to an aberrant activation of a c-kit mutant type. Moreover, because chemotherapeutic agents induce cytotoxic effects in epithelial cells, imatinib may exert cytotoxic effects in epidermal melanocytes, causing melanocytic dysplasia. [6]

Conclusion

In conclusion, we report a case where dysplastic nevi developed after Imatinib therapy for dermatofibrosarcoma protuberans. The possible occurrence of dysplastic nevi should be considered after tyrosine kinase inhibitors. Although most dysplastic nevi do not progress to malignancy, there is still a risk of malignant

ritatea nevilor displazici nu evoluează malign, există un risc de apariție a melanomului. Astfel, urmărirea pe perioadă îndelungată este esențială pentru monitorizarea leziunilor pigmentare, scăzând astfel riscul de apariție a melanomului.

melanoma. Therefore, long-term follow-ups are essential for recording pigmented lesions, thus lowering the risk of malignant melanoma occurrence.

Bibliografie / Bibliography

1. Saiag P, Grob, JJ, Lebbe C et al, Diagnosis and treatment of dermatofibrosarcoma protuberans. European consensus-based interdisciplinary guideline, *Eur J Cancer* 2015.
2. Paramythiotis D, Stavrou G, Panagiotou D et al, Dermatofibrosarcoma protuberans: a case report and review of the literature, *Hippokratia* 2016.
3. Uguru CC, Okechi UC, Onwuka CI et al, A synchronous presentation of malignant melanoma and dermatofibrosarcoma protuberans in a Nigerian female: A case report, *Int J Surg Case Rep* 2020.
4. Del Rosso JQ, Status Report on the Management of Dermatofibrosarcoma Protuberans, *J Clin Aesthet Dermatol* 2011.
5. Fields RC, Hameed M, Qin L et al, Dermatofibrosarcoma Protuberans (DFSP): Predictors of Recurrence and the Use of Systemic Therapy, *Ann Surg Oncol* 2015.
6. Woo YR, Kim JS, Kim DW et al, Development of dysplastic nevus during radotinib therapy in patients with chronic myeloid leukemia, *Indian J Dermatol Venereol Leprol* 2017.

Conflict de interese
NEDECLARATE

Conflict of interest
NONE DECLARED

Adresa de corespondență: Olguța Anca Orzan
Spitalul Universitar de Urgență Elias,
Departamentul de Dermatologie și Alergologie,
Bd. Mărăști nr. 17, București, România,
e-mail: olguta@gmail.com

Correspondance address: Olguța Anca Orzan
Elias University Emergency Hospital,
Department of Dermatology and Allergology,
17 Mărăști Blvd, Bucharest, Romania,
e-mail: olguta@gmail.com