

Dermatofibrosarcome de Darier-Ferrand

RÉSUMÉ : Le dermatofibrosarcome de Darier-Ferrand, également appelé dermatofibrosarcome protubérant (DFSP), est une tumeur mésoenchymateuse rare. Elle est caractérisée, dans plus de 90 % des cas, par la translocation 17/22 aboutissant au gène de fusion *COL1A1-PDGFβ* et à une activation permanente du récepteur au PDGF responsable de la prolifération cellulaire. Son évolutivité est lente et le potentiel d'agressivité est lié à la possible évolution locale ou locorégionale.

Les métastases à distance sont exceptionnelles et le plus souvent rapportées lors de la transformation en sarcome de plus haut grade de malignité (fibrosarcome ou sarcome pléomorphe).

Le traitement de première intention, lorsqu'il est réalisable, est chirurgical dans le but d'obtenir – sous réserve d'une analyse exhaustive des berges – une exérèse complète de la lésion. Les autres possibilités thérapeutiques envisageables seules, en néo-adjuvant ou en adjuvant, comportent les thérapies ciblant le PDGFR (imatinib, sunitinib, pazopanib) et la radiothérapie.



→ I. CHAMI, C. PAGÈS, C. LEBBÉ
Centre d'onco-dermatologie,
Hôpital Saint-Louis, PARIS.

Le DFSP est une tumeur mésoenchymateuse rare, dont l'incidence annuelle est estimée à 4,2 cas par million [1-3]. Il atteint de façon égale les deux sexes, avec une légère prédominance masculine.

Le DFSP peut survenir à tout âge, avec cependant un pic de fréquence entre 30 et 50 ans. Les cas pédiatriques sont exceptionnellement rapportés dans la littérature.

La notion de traumatisme préalable à la survenue du DFSP est fréquemment rapportée sans qu'aucun lien ne soit clairement établi. Plusieurs auteurs notent une apparition ou une croissance plus rapide du DFSP au cours de la grossesse.

Le mécanisme exact n'est pas connu, cependant la présence de récepteurs de la progestérone au sein de la tumeur pourrait expliquer cette évolution rapide [4].

Aspects cliniques

Au plan clinique, la présentation du DFSP est variable, pouvant aller d'une lésion atrophique de petite taille à une volumineuse lésion tumorale et bourgeonnante. Les lésions peuvent, en effet, être décrites sous la forme de plaques atrophiques, sclérodermiformes, parfois surmontées de lésions papuleuses, papulo-nodulaires, de couleur variable. Il peut également s'agir d'une lésion nodulaire dermohypodermique isolée, ferme et de petite taille. Une modification clinique rapide, avec notamment l'apparition d'une lésion tumorale bourgeonnante, doit faire suspecter une transformation en sarcome de plus haut grade. Le DFSP peut se localiser sur n'importe quelle partie du corps, la localisation la plus fréquemment observée étant le tronc (50 à 60 % des cas). Viennent ensuite les membres (20 à 35 % des cas) et enfin l'extrémité céphalique (10 à 16 % des cas) [5] (**fig. 1 à 4**).



FIG. 1: Forme atrophique.



FIG. 2: Forme tumorale transformée en sarcome de plus haut grade.



FIG. 3: Forme papuleuse.



FIG. 4: Forme sclérodermiforme.

Aspects histologiques et immunohistochimiques

La confirmation diagnostique repose sur la biopsie avec étude anatomopathologique. Il est parfois difficile de distinguer histologiquement le DFSP des autres tumeurs à cellules fusiformes, mais l'utilisation des techniques d'immunohistochimie contribue à l'élimination des autres diagnostics différentiels. Le DFSP est constitué d'une prolifération fusocellulaire non encapsulée, de densité variable, présentant deux grands modes d'organisation architecturale [6, 7]:

>>> Le mode "fibrohistiocytaire", trouvé essentiellement au centre de la tumeur, où les cellules sont tantôt disposées en tout sens, tantôt en "rayons de roues", tantôt en petits faisceaux courts entrelacés se coupant à angle droit et réalisant un aspect en storiforme; ce dernier aspect, sans être pathognomonique, est très évocateur du DFSP.

>>> Le mode "neurofibromateux" se trouve essentiellement en périphérie

de la prolifération où la densité est faible; les cellules sont orientées parallèlement, régulièrement disposées, formant des nappes ou des coulées souvent ondulées et flexueuses. La trame conjonctive est généralement grêle, faite de collagène fibrillaire non polarisable, ondulé sans organisation en trousseaux épais et sans fibres élastiques. Les vaisseaux sont assez nombreux, mais il n'existe pas de lacs sanguins.

À cet aspect histologique assez caractéristique sont parfois associées des variantes de morphologie différente: la variante myxoïde, la variante pigmentée (tumeur de Bednar) et le fibroblastome à cellules géantes. La dégénérescence fibrosarcomateuse du DFSP (FS-DFSP) se caractérise par la présence de zones de grande densité cellulaire avec une architecture en faisceaux entrecroisés à angle aigu réalisant des agencements en "arête de poisson", ayant une grande activité mitotique (> 4 mitoses/10 CFG) et un pléomorphisme nucléaire avec anisocaryose.

En immunohistochimie, les cellules du DFSP expriment généralement l'antigène CD34. En effet, la sensibilité du CD34 pour le DFSP est de 80 à 95 %. Cependant, ce marqueur n'est pas spécifique du DFSP puisqu'il est exprimé par d'autres tumeurs, notamment d'origine vasculaire. D'autres marqueurs comme PS100, l'actine musculaire lisse et la desmine pourront aider au diagnostic différentiel (mélanome, léiomyosarcome).

L'existence de plusieurs variantes de DFSP complique son diagnostic différentiel, qui inclut les tumeurs dermiques à cellules fusiformes, et essentiellement les tumeurs fibrohistiocytaires et les tumeurs nerveuses.

Les études cytogénétiques et moléculaires récentes ont abouti à l'identification d'anomalies chromosomiques spécifiques et de remaniements géniques. La cytogénétique et la biologie moléculaire occupent une place grandissante dans le diagnostic des sarcomes des tissus mous, en mettant en évidence des anomalies chromosomiques caractéristiques.

L'utilisation combinée des techniques de FISH et CGH a permis de caractériser la translocation 17/22 comme la signature cytogénétique du DFSP, présente dans la grande majorité des cas. Ce réarrangement chromosomique entraîne la fusion du gène *COL1A1* localisé sur le chromosome 17 avec le gène *PDGFB* localisé sur le chromosome 22. Ce gène de fusion, *COL1A1-PDGFB*, aboutit à l'activation du récepteur au PDGF. La recherche de ce transcrite de fusion est un complément obligatoire de l'examen anatomopathologique, puisqu'elle permet de confirmer un diagnostic douteux et d'identifier les patients qui peuvent être candidats à un traitement par thérapie ciblée inhibant le PDGFR. Cependant, dans les cas de transformation sarcomateuse, ce transcrite de fusion peut être absent [8].

REVUES GÉNÉRALES

Cancérologie

Évolution et traitements

Le DFSP est une tumeur à malignité intermédiaire, dont le potentiel évolutif est essentiellement local ou locorégional; les métastases sont exceptionnellement décrites dans la littérature et sont le plus souvent en lien avec une transformation en sarcome de haut grade, observée dans 10 à 20 % des cas [9]. Le risque évolutif est donc essentiellement local, avec notamment un risque de récurrence en cas d'exérèse incomplète de la tumeur du fait de son caractère infiltrant avec extension pseudopodique asymétrique. Ainsi, il était initialement recommandé de réaliser une exérèse large, avec des marges de 5 cm aboutissant à des gestes délabrants et à une rançon cicatricielle importante.

Afin d'épargner un maximum de tissu sain, de cartographier les tumeurs les plus asymétriques et d'orienter l'exérèse des extensions tumorales, la chirurgie micrographique de Mohs (CMM) ainsi que d'autres méthodes apparentées (slow Mohs ou la technique de Breuninger et la technique verticale modifiée) se sont donc développées et sont à recommander. Avec ces techniques, des marges latérales de 1 à 1,3 cm en moyenne sont nécessaires et l'exérèse doit emporter le fascia en profondeur afin d'éliminer toute infiltration [8]. En l'absence de recours possible à la chirurgie micrographique, des marges à 3 cm sont actuellement préconisées [8]. La radiothérapie peut intervenir comme complément de la chirurgie ou seule en cas de tumeurs multirécidivantes, inextirpables et chez les patients inopérables ou refusant tout traitement chirurgical.

La chimiothérapie systémique n'est pas recommandée. En effet, la découverte du gène de fusion *COL1A1-PDGFB* – entraînant une activation anormale du récepteur au PDGFB à activité tyrosine-kinase – a ouvert la voie à l'utilisation de thérapies ciblées comme l'imatinib mésilate

POINTS FORTS

- ➔ Le dermatofibrosarcome de Darier-Ferrand (DFSP) est une tumeur mésoenchymateuse rare, d'évolution lente et d'aspect clinique variable. Une évolution clinique rapide et/ou une présentation tumorale et bourgeonnante doivent faire suspecter une transformation en sarcome de plus haut grade de malignité.
- ➔ Le DFSP est caractérisé, dans la grande majorité des cas, par une signature cytogénétique particulière : translocation 17/22 aboutissant au gène de fusion *COL1A1-PDGFB* donnant lieu à l'activation du PDGFR et à une prolifération cellulaire. Il doit être recherché systématiquement ; il peut être perdu, notamment en cas de transformation sarcomateuse.
- ➔ Le risque d'évolutivité est local et/ou locorégional ; les métastases à distance sont exceptionnellement décrites et le plus souvent en lien avec une transformation en sarcome de haut grade.
- ➔ Le traitement de première intention est chirurgical sous réserve d'une analyse exhaustive des berges et dans le but d'obtenir une exérèse complète. Le développement de techniques comme la chirurgie micrographique de Mohs ou la technique verticale modifiée a permis de réduire considérablement les marges d'exérèse recommandées.
- ➔ Lorsque la chirurgie n'est pas réalisable (tumeur inextirpable ou récidivante, comorbidités, refus du patient...), des thérapies ciblées visant à bloquer l'activation permanente du PDGFR peuvent être proposées. Ainsi, l'imatinib a l'AMM dans la prise en charge du DFSP inopérable et/ou métastatique.

(Glivec). L'utilisation de cette molécule aboutit au blocage de la prolifération cellulaire et à l'apoptose des lignées transformées. Le Glivec est approuvé en Europe pour le traitement du DFSP métastatique ou localement avancé, avec des doses comprises entre 400 et 800 mg par jour pendant une période allant de 2 à 24 mois (médiane de 4 mois) [8]. L'imatinib a également été testé en néoadjuvant pour la réduction préopératoire de la tumeur [10].

Une deuxième molécule, le pazopanib, s'est récemment distinguée comme option thérapeutique valable dans le traitement des sarcomes des tissus mous métastatiques, avec une médiane de survie sans progression de 6 mois et une médiane de survie globale de 14,9 mois. Son intérêt dans le traitement du DFSP est en cours d'évaluation [11]. En post-

opératoire, une surveillance clinique rigoureuse doit être maintenue, la plupart des auteurs s'accordant à recommander un suivi clinique tous les 6 mois pendant les 5 premières années [8].

Le pronostic du DFS est bon, avec un taux de survie à 5 ans de 98 %. Cependant, en cas de métastase, le pronostic devient particulièrement sombre, avec un taux de survie à 5 ans de 20 %.

Bibliographie

1. CHUANG TY, SU WP, MULLER SA. Incidence of cutaneous T cell lymphoma and other rare skin cancers in a defined population. *J Am Acad Dermatol*, 1990;23(2 Pt 1):254-256.
2. CRISCIONE VD, WEINSTOCK MA. Descriptive epidemiology of dermatofibrosarcoma protuberans in the United States, 1973 to 2002. *J Am Acad Dermatol*, 2007;56:968-973.

3. KUZEL P, METELITSA AI, DOVER DC *et al.* Epidemiology of dermatofibrosarcoma protuberans in Alberta, Canada, from 1988 to 2007. *Dermatol Surg*, 2012;38:1461-1468.
4. ANDERSON KA, VIDIMOS AT. Two primary dermatofibrosarcoma protuberans associated with different pregnancies in a single patient. *Dermatol Surg*, 2012;38:1876-1878.
5. LEMM D, MÜGGE LO, MENTZEL T *et al.* Current treatment options in dermatofibrosarcoma protuberans. *J Cancer Res Clin Oncol*, 2009;135:653-665.
6. FLETCHER CDM, UNNI KK, MERTENS F. Tumours of soft tissue and bones. Pathology and genetics. World Health Organization. *IARC Press*, Lyon 2006.
7. WEYERS W, MENTZEL T, KASPER RC *et al.* Dermatofibrosarcoma protuberans: Fibrous, fibrohistiocytic and histiocytic tumors. Pathology and genetics skin tumors. World Health Organisation Classification of Tumors. *IARC Press*, 2006:259-261.
8. SAIAG P, GROB JJ, LEBBE C *et al.* Diagnosis and treatment of dermatofibrosarcoma protuberans. European consensus-based interdisciplinary guideline. *Eur J Cancer*, 2015;51:2604-2608
9. LLOMBART B, MONTEAGUDO C, SANMARTÍN O *et al.* Dermatofibrosarcoma protuberans: a clinicopathological, immunohistochemical, genetic (COL1A1-PDGFB), and therapeutic study of low-grade versus high-grade (fibrosarcomatous) tumors. *J Am Acad Dermatol*, 2011;65:564-575.
10. KEROB D, PORCHER R, VÉROLA O *et al.* Imatinib mesylate as a preoperative therapy in dermatofibrosarcoma: results of a multicenter phase II study on 25 patients. *Clin Cancer Res*, 2010;16:3288-3295.
11. KAWAI A, ARAKI N, HIRAGA H *et al.* A randomized, double-blind, placebo-controlled, Phase III study of pazopanib in patients with soft tissue sarcoma: results from the Japanese subgroup. *Jpn J Clin Oncol*, 2016;46:248-253.

Les auteurs ont déclaré ne pas avoir de conflits d'intérêts concernant les données publiées dans cet article.

Congrès

À l'initiative du Groupe de Cancérologie Cutanée et sous l'égide de la Société Française de Dermatologie, la **première Journée nationale d'information des patients atteints de mélanome et de leurs proches** se tiendra le **samedi 19 novembre 2016**. Il s'agit d'une journée préparée au niveau national par le Groupe de Cancérologie Cutanée, qui sera organisée à l'échelon régional, en simultané, dans 19 centres participant à l'opération.

Un diaporama sera présenté par les médecins référents de chaque centre dans un lieu qui sera déterminé par leurs soins. Les patients et leur famille seront invités à participer à cette demi-journée durant laquelle leur sera exposé un aperçu des données épidémiologiques, des moyens diagnostiques et des traitements du mélanome aujourd'hui. Des interviews de patients seront également diffusées, permettant échanges et débats avec les animateurs de la journée : médecins, mais aussi infirmières, psychologues ou assistante sociale selon les centres. Une collation sera prévue.

Participation gratuite. Pour connaître la liste des centres participants et les lieux de réunion, adressez-vous à votre service de dermatologie le plus proche.

N'hésitez pas à communiquer cette date aux patients désireux d'échanger ou d'en savoir plus sur l'actualité de cette maladie : nous espérons de nombreux participants pour les débats les plus riches possibles !