

UNIVERSITE SIDI MOHAMMED BEN ABDELLAH  
FACULTE DE MEDECINE ET DE PHARMACIE

FES



**DERMATOFIBROSARCOMES DE DARIER–FERRAND : ASPECTS  
EPIDEMIOLOGIQUES, CLINIQUES, ANATOMOPATHOLOGIQUES,  
THERAPEUTIQUES ET EVOLUTIFS**

**(A propos de 68 cas)**

**MEMOIRE PRESENTE PAR**

**Dr. KAWTHAR MOUMNA**

**Née le 26 MAI 1985 3 à Fès**

**POUR L'OBTENTION DU DIPLOME DE SPECIALITE EN MEDECINE**

**Option : ANATOMIE PATHOLOGIQUE**

**Sous la direction de :**

**PROFESSEUR TAOUFIQ HARMOUCH**

**Session : JUIN 2015**

# PLAN

INTRODUCTION .....	6
ETUDE THEORIQUE .....	8
I. DEFINITION ET CLASSIFICATION .....	9
II. HISTORIQUE .....	9
III. HISTOPATHOGENIE .....	10
1. Origine fibroblastique .....	10
2. Origine neurale .....	11
3. Origine histiocytaire .....	11
IV. EPIDEMIOLOGIE .....	12
1. Epidémiologie descriptive .....	12
1.1. Fréquence .....	12
1.2. Age .....	12
1.3. Sexe .....	12
1.4. Localisation des lésions .....	12
2. Epidémiologie causale .....	13
2.1. Facteurs ethniques .....	13
2.2. Facteurs héréditaires .....	13
2.3. Facteurs favorisants.....	13
V. Diagnostic .....	14
1. Clinique.....	14
1.1. Aspects cliniques.....	14
1.1.1. Phase initiale .....	14
1.1.2. Phase d'état .....	16
1.2. Particularités cliniques du DFS de l'enfant .....	18
2. Paraclinique .....	19
VI. ASPECTS ANATOMOPATHOLOGIQUES .....	19
1. Macroscopie.....	19
2. Histologie.....	21
<b>2.1. Forme typique .....</b>	<b>21</b>
<b>2.2. Variantes histologiques.....</b>	<b>25</b>
2.2.1. Forme myxoïde .....	25
2.2.2. Forme pigmentée ou tumeur de Bednar .....	26
2.2.3. Fibroblastome à cellules géantes.....	27
2.2.4. Forme atrophique .....	28
2.2.5. Forme avec transformation sarcomateuse.....	28
2.3. Grading histologique.....	29

3.	Immunohistochimie .....	31
4.	Caractéristiques moléculaires .....	32
VII.	DIAGNOSTIC DIFFERENTIEL .....	34
1.	L'histiocytofibrome bénin .....	34
2.	Le fibrosarcome .....	36
3.	La fasciite nodulaire .....	39
4.	Le neurofibrome diffus .....	40
5.	Le sarcome indifférencié pléomorphe .....	42
VIII.	TRAITEMENT .....	43
1.	Buts .....	43
2.	Moyens .....	43
2.1.	Techniques chirurgicales .....	43
2.1.1.	Chirurgie conventionnelle .....	43
2.1.2.	Chirurgie micrographique de Mohs .....	45
2.1.3.	Le curage ganglionnaire .....	47
2.1.4.	Les techniques de reconstruction .....	47
2.2.	Moyens non chirurgicaux.....	48
2.2.1.	La radiothérapie .....	48
2.2.2.	La chimiothérapie .....	49
2.2.3.	La thérapeutique ciblée .....	49
3.	Indications .....	51
IX.	EVOLUTION .....	53
1.	Comportement tumoral .....	53
2.	Récidives .....	53
3.	Métastases .....	54
4.	Surveillance .....	55
X.	Pronostic .....	56
	ETUDE PRATIQUE .....	57
I.	MATERIEL ET METHODES.....	58
1.	Type de travail.....	58
2.	Collecte de cas.....	58
3.	Etude anatomopathologique .....	58
II.	RESULTATS.....	60
1.	Caractéristiques épidémiologiques .....	60
1.1.	Fréquence du DFS .....	60
1.2.	Répartition selon le sexe.....	61

1.3.	Répartition selon l'âge .....	62
1.4.	Répartition selon la localisation.....	63
1.5.	Facteurs favorisants .....	63
2.	Description clinique.....	64
3.	Bilan d'extension.....	65
4.	Caractéristiques anatomo-cliniques .....	65
4.1.	Type de prélèvement .....	65
4.2.	Aspect histologique .....	65
4.2.1.	Caractéristiques morphologiques .....	65
4.2.2.	Mitoses .....	66
4.2.3.	Nécrose.....	66
4.2.4.	Grading histologique .....	67
4.2.5.	Les marges d'exérèse .....	68
4.3.	Aspect immunohistochimique.....	68
5.	Cytogénétique .....	68
6.	Prise en charge thérapeutique.....	69
III.	DISCUSSION.....	71
	CONCLUSION .....	78
	RESUME .....	80
	BIBLIOGRAPHIE .....	82

# **INTRODUCTION**

Le dermatofibrosarcome de Darier et Ferrand (DFS) est une tumeur mésoenchymateuse cutanée maligne rare mais non exceptionnelle, représentant 0,1 % des tumeurs cutanées malignes et moins de 5% des sarcomes des tissus mous de l'adulte [1 ;2].

Elle a été décrite par Jean Darier et Marcel Ferrand en 1924 [3]. Les sites de prédilection sont le tronc, suivi par les extrémités proximales puis la tête et le cou [2]. Le DFS touche souvent les patients dans leurs 3ème–4ème décades avec une légère prédominance masculine et se présente cliniquement sous forme d'une plaque ferme rougeâtre ou d'un nodule [4 ;5]. Malgré sa présentation histologique distincte, son histogénèse reste indéfinie [2].

Le diagnostic anatomopathologique est principalement morphologique. Cependant, le dermatofibrosarcome peut poser un problème de diagnostic différentiel avec d'autres tumeurs à cellules fusiformes, d'où l'intérêt d'utilisation des techniques d'immunohistochimie et particulièrement l'anticorps anti-CD34. Par ailleurs, des études cytogénétiques et moléculaires récentes ont abouti à l'identification d'anomalies chromosomiques spécifiques et des remaniements géniques, pouvant servir d'aide au diagnostic.

C'est une tumeur dite « à potentiel de malignité intermédiaire », de bon pronostic après résection complète, de croissance lente, à très haut risque de récurrence locale, mais à potentiel métastatique faible [1 ; 5 ; 6 ; 7].

En raison de sa rareté, très peu d'études épidémiologiques lui ont été consacrées. Nous présentons une étude rétrospective de 68 cas de dermatofibrosarcome de Darier–Ferrand. Nous étudions les différentes caractéristiques de notre population et nous comparons nos données avec celles de la littérature.

# **PARTIE THEORIQUE**

## **I. DEFINITION ET CLASSIFICATION**

Le dermatofibrosarcome, actuellement classé parmi les tumeurs fibrohistiocytaires à malignité intermédiaire selon la classification OMS 2013 [8], constitue une entité anatomoclinique définie par l'association d'une tumeur cutanée nodulaire et d'un aspect microscopique particulier. Il est caractérisé par son évolution lente, son haut taux de récurrence locale et son faible potentiel métastatique. La transformation sarcomateuse franchement maligne est exceptionnelle.

## **II. HISTORIQUE**

En 1890, Taylor décrit une observation à propos d'une tumeur cutanée récidivante ressemblant à une cicatrice chéloïde au niveau de l'épaule gauche, évoluant depuis 15 ans, chez un homme de 43 ans [9].

En 1924, c'est Darier et Ferrand qui décrivent pour la première fois la tumeur comme entité anatomoclinique à partir de 4 lésions cutanées abdominales, sous le nom de dermatofibromes progressifs et récidivants, ou fibrosarcomes de la peau [3].

En 1925, évoquant la même entité, Hoffman à partir de l'étude de 3 observations lui a donné le nom dermatofibrosarcoma protuberans (DFSP), appellation conservée actuellement dans la littérature anglo-saxonne [10].

Plusieurs événements ont marqué l'histoire des DFS, depuis leur identification comme entité distincte :

- 1933 : initiation à la chirurgie micrographique de Mohs par Frédéric Mohs [11].
- 1962 Taylor et Helwig décrivent pour la première fois l'aspect microscopique caractéristique du DFS [12]
- 1990 Ramani, Bradley et al détectent pour la première fois l'expression de l'anticorps anti-CD34 par le DFS [13].

- 1990 Bridge JA, Neff JR et al ont réalisé les premières analyses cytogénétiques du DFS qui ont montré des caryotypes comportant des chromosomes surnuméraires en anneau [14].
- En 1991 Cohen, Rapini et al décrivent pour la première fois la différence d'expression de l'anti-CD34 entre le DFS et l'histiocytofibrome bénin et l'utilité potentielle du marquage par l'anti-CD34 pour distinguer entre ces tumeurs. [15; 16]
- En 1995 Dominguez, Hordonez et al, à travers une étude de 38 cas, rejettent la théorie de l'origine neurale et défendent l'origine fibroblastique et /ou myofibroblastique du DFS [17].

### III. HISTOPATHOGENIE:

L'origine histologique du DFSP reste incertaine et discutée. Différentes origines sont évoquées par confrontation des données de l'immunohistochimie et de l'analyse en microscopie électronique : fibroblastique, histiocytaire, neuroectodermale [17].

#### 1. Origine fibroblastique[17 ;18 ; 19] :

Les dernières études sont en faveur d'une origine fibroblastique.

En 1995, sur une étude de 38 cas de DFS, Dominguez et al. confirme l'origine fibroblastique et/ou myofibroblastique en s'appuyant sur:

- La morphologie des cellules tumorales en microscopie électronique: en effet, ce sont des cellules fusiformes avec un noyau semblable à celui d'un fibroblaste contenant au sein de leur cytoplasme des réticulums endoplasmiques fabriquant du collagène in vitro.

- La présence à la périphérie des cellules de myofilaments musculaires lisses dans plus de 85% des cas, signe d'une différenciation myofibroblastique tumorale.
- La positivité en immunohistochimie du marquage par les anticorps anti-AML et anti-vimentine.

Par contre, la positivité du DFS à l'immunomarquage par l'anticorps anti-CD34 va à l'encontre de cette origine. En effet, les proliférations fibroblastiques n'expriment pas le CD34.

## 2. Origine neurale [17 ; 20]:

Cette hypothèse était auparavant la plus admise, actuellement elle semble exclue. La tumeur se développerait d'une cellule périneurale ou endoneurale.

Weis et Nickoloff remarquent la présence de cellules CD34+ dans l'aponévrose normale et dans un grand nombre de tumeurs des nerfs périphériques tel le neurofibrome, positivité retrouvée aussi dans le DFS [21]

De même, pour Enzinger, la découverte de l'expression par cette tumeur d'un antigène parfois exprimé par quelques cellules de l'endonévrite renforce l'idée qu'elle puisse représenter une variante inhabituelle de la tumeur des gaines nerveuses [22]

## 3. Origine histiocytaire [23; 24]:

Elle est évoquée devant:

- La présence de cellules tumorales ressemblant à des histiocytes.
- La présence d'enzymes de type histiocytaire (alpha 1 antitrypsine et alpha 1 anti-chymotrypsine) identifiés dans les cellules tumorales mises en culture.

L'hypothèse d'une cellule mésenchymateuse unique indifférenciée originale est soutenue par plusieurs auteurs sur la récente mise en évidence du potentiel de différenciation d'une cellule mésenchymateuse souche.

## **IV. EPIDEMIOLOGIE**

### **1. Etude descriptive**

#### **1.1. Fréquence**

Le DFS est une tumeur rare mais non exceptionnelle, représentant entre 0.1 et 1 % des tumeurs cutanées malignes et 6 à 10.5% des sarcomes des tissus mous [25 ; 30].

#### **1.2. Age**

Comme décrit par plusieurs auteurs, le DFS peut survenir à n'importe quel âge avec des moyennes d'âge au moment du diagnostic oscillant entre 28 ans et 47 ans [12 ; 25 ; 26 ; 31]. Le DFS est rare chez l'enfant de moins de 15 ans et la forme congénitale est exceptionnelle [12 ; 22 ; 32 ; 33 ; 34 ; 35].

#### **1.3. Sexe:**

Le DFS intéresse les deux sexes avec une légère prédominance masculine rapportée par la littérature [12 ; 27 ; 36 ; 37 ; 38 ; 39 ; 40 ; 41], tandis que d'autres notent le contraire [6 ; 26 ; 29 ; 42 ; 43 ; 44 ; 45 ; 46].

Dans les formes congénitales, une prédominance féminine est notée [35 ; 47]

#### **1.4. La localisation des lésions :**

Le DFS peut toucher n'importe quelle partie du corps. Selon les données de la littérature, on note une prédilection pour le tronc qui est atteint dans 50 à 60% des cas [ 29 ; 37 ; 48 ; 49 ; 50]. Les membres représentent 20 à 30% des localisations , suivis de la tête et du cou qui sont atteints dans 15 à 20% des cas [12, 29, 48 ; 49 ; 50].

La localisation au niveau des extrémités des membres est très rare chez l'adulte mais plus fréquente chez l'enfant [12 ; 35 ; 49 ; 52]

## **2. Epidémiologie causale :**

### **2.1. Facteurs ethniques :**

Toutes les races peuvent être touchées par le DFS mais il est difficile d'estimer l'incidence raciale de la tumeur car dans la majorité des séries ce facteur n'est souvent pas rapporté [29 ; 45 ; 48 ; 53].

Taylor et Helwig décrivent dans leur série une nette prédominance chez la race blanche [12]. Cette étude est biaisée car le recrutement des patients a été réalisé dans un hôpital militaire (l'Armed Forces Institut of Pathology) et non au sein de la population générale [12].

Une étude épidémiologique américaine récente étudiant les sarcomes des tissus mous montre une prédominance du DFS chez la race blanche par rapport à la race noire, aux hispaniques et aux asiatiques, avec respectivement des pourcentages de 58.9%, 27.7% , 6.7% et 3.2% [25]

Une autre étude récente multicentrique américaine parle d'une incidence annuelle deux fois plus élevée chez les personnes de race noire [42].

Par ailleurs, les grandes séries dans des populations multiraciales font état de la prédominance des caucasiens tandis que d'autres auteurs faisaient de cette tumeur une affection plus fréquente chez les indo-européens [26].

### **2.2. Facteurs héréditaires :**

Il ne semble pas y avoir de prédisposition familiale au DFS [54 ; 55].

### **2.3. Facteurs favorisants:**

La notion de traumatisme antérieur est retrouvée dans 10 à 20% des cas [12 ; 48 ; 50 ;56 ; 57].

Le délai entre le traumatisme et l'apparition de la lésion peut varier de 2 mois à 20 ans [12].

Il reste difficile d'établir une relation de cause à effet entre un traumatisme et la survenue de la tumeur. Par contre, il est bien établi que chez certains patients, un

traumatisme peut entraîner après une phase de croissance lente, une poussée évolutive rapide de la tumeur [58].

La sévérité du traumatisme est très variable allant d'une vaccination à une blessure de guerre; chez d'autres patients le traumatisme semble être contemporain à une accélération de la tumeur [12 ; 40; 49 ; 50 ; 54 ; 57 ; 59 ; 60 ; 61 ; 62].

Des associations avec quelques pathologies ont été rapportées dans la littérature telles que l'acanthosis nigricans [63], l'exposition à l'arsenic [55], l'acrodermite entéropathique [64.], et enfin la grossesse qui, semble-t-il, permet une croissance plus rapide du DFS [20 ; 65 ; 66].

## **V. DIAGNOSTIC**

### **1. Clinique**

Cliniquement, le DFS peut prendre plusieurs aspects, ce qui rend le diagnostic clinique difficile, d'où l'intérêt de l'étude anatomopathologique et immunohistochimique.

#### **1.1. Aspects cliniques**

##### **1.1.1. Phase initiale**

La lésion peut prendre initialement l'aspect d'une plaque unique «non protubérante » . Quatre catégories cliniques de DFS non protubérants à sont décrits [67] :

- Plaque atrophique: elle se présente comme une plaque blanche à brune, éventuellement de couleur chair, souple, plate voire invaginée.
- Plaque sclérodermiforme



**Figure 1: DFS sous forme sclérodermiforme**

- Plaque angiomateuse : c'est une plaque rougeâtre ou bleutée, dure ou souple, plate voire invaginée.



**Figure 2: DFS se manifestant par une plaque angiomateuse**

- Autres formes planes ou invaginées: il s'agit le plus souvent de micronodules dermiques coalescents formant une plaque non protubérante.

La tumeur peut parfois se manifester par un nodule ferme, enchâssé dans la peau, apparemment bien délimité et mobile par rapport aux plans profonds [6 ; 12 ; 29].

### **1.1.2. Phase d'état :**

La lésion initiale s'étend lentement en quelques mois à quelques années pour aboutir à une formation tumorale indolore évocatrice prenant l'aspect d'une plaque dermohypodermique, parsemée de nodules, polychrome blanc-jaunâtre, brun ou rose, et parfois télengiectasique, de taille variable fixée à la peau en regard mais parfaitement mobile par rapport aux plans profonds [6 ; 12 ; 26 ; 29].

Dans la majorité des cas, les lésions restent stables ou évoluent progressivement pendant une période considérable précédant une phase de croissance accélérée [12 ; 29 ; 44]. L'état général des patients reste longtemps conservé et il n'y a pas d'adénopathies [6 ; 26]. Le caractère douloureux n'est retrouvé que dans 10 à 25% des cas [7, 8, 16, 29,30].

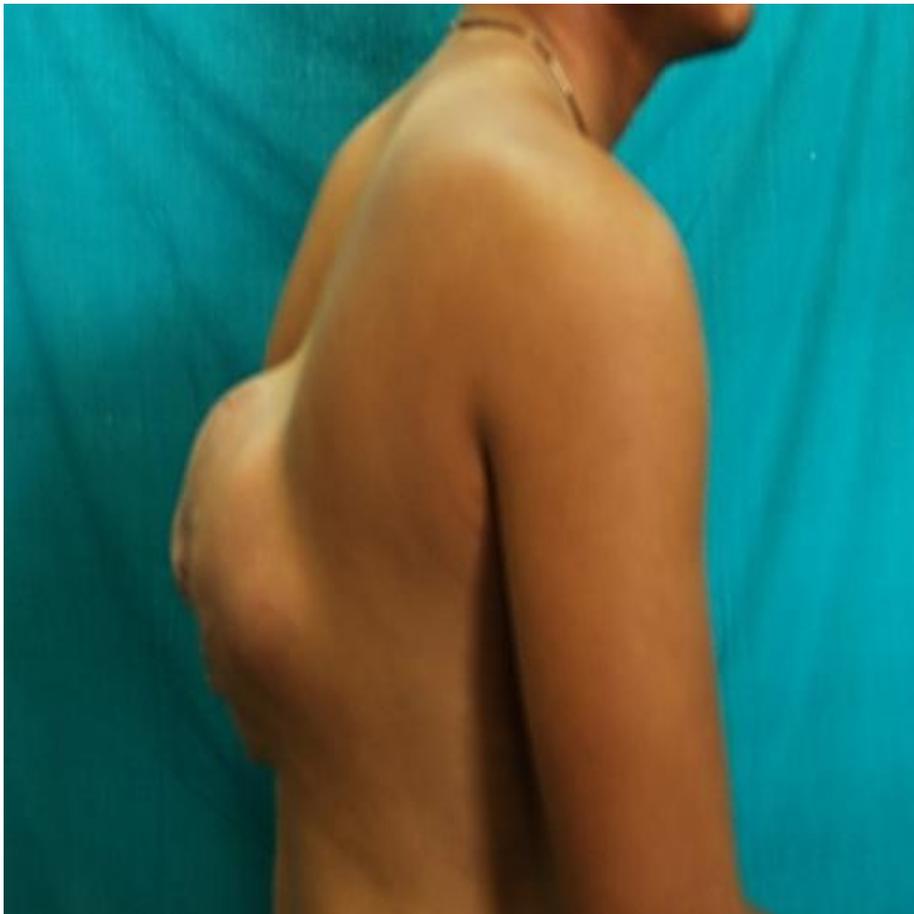
L'évolution est lente, en cause du retard diagnostique noté par la plupart des auteurs [6 ; 12; 26 ; 29 ; 67].



**Figure 3: Plaque cutanée parsemée de nodules, évoquant cliniquement un dermatofibrosarcome.**

En l'absence de traitement, ces tumeurs deviennent très volumineuses. Elles refoulent le tissu avoisinant et adhèrent au plan profond ou bien s'ulcèrent pour devenir douloureuses et hémorragiques [12 ; 30 ; 44].

La taille de la lésion peut être extrêmement variable, dépendant généralement du délai de consultation. Elle est en moyenne de 1 à 5 cm allant jusqu'à 40 cm [12 ; 26 ; 27 ; 35 ; 48].



**Figure 4: Dermatofibrosarcome dans sa variante fibrosarcomateuse, de localisation dorsale, chez un homme de 29ans.**

### **1.2. Particularités cliniques du DFS de l'enfant**

Le DFS représente 5 à 6% des tumeurs des tissus mous de l'enfant [35]. Son incidence est probablement sous-estimée, car certaines tumeurs diagnostiquées chez l'adulte jeune ont pu débuter plusieurs années auparavant [68].

Le DFS de l'enfant se présente le plus souvent sous forme d'une plaque non douloureuse, parfois atrophique, dont la couleur va de celle de la peau normale au rouge violacé [68]. Les nodules apparaissent secondairement. Leur juxtaposition conduit à la sémiologie classique observée chez l'adulte avec un aspect de plaque lobulée, mobile sur le plan profond, de consistance dure, un peu élastique, recouverte d'une peau lisse et tendue [68]. Le retard diagnostique est classique vu l'évolution lente et peu symptomatique de la tumeur [69]. La localisation au niveau

du tronc se voit dans 86% des formes congénitales et 42% des formes pédiatriques [35]. Les membres sont atteints dans 39 % des cas. L'atteinte des extrémités est plus fréquente chez l'enfant [35].

## **2. Bilan paraclinique**

L'imagerie n'est d'aucune aide diagnostic au stade nodulaire. Au stade de début, elle permet d'approcher la nature lésionnelle [52].

Elle permet d'établir le bilan d'extension [70].

Au niveau local, la TDM permet d'étudier l'envahissement des structures osseuses, particulièrement au niveau cervico-faciale [70 ; 71].

L'IRM délimite avec précision le contingent tumoral dans les tissus mous [71]

## **VI. ASPECTS ANATOMOPATHOLOGIQUES**

### **1. Macroscopie**

Le DFSP apparaît comme un ou plusieurs nodules tissulaires blanc-grisâtres, fermes ou élastiques, infiltrant le derme et l'hypoderme [12 ; 72 ; 73]. La peau en regard est tendue, amincie, lisse et parfois ulcérée [12 ; 49].

En profondeur, elle semble entourée d'une pseudo capsule, qui est constituée, en fait, de tissu conjonctif refoulé et comprimé par la tumeur.

Parfois, certaines plages tumorales ont un aspect translucide et gélatineux correspondant en microscopie à une transformation myxoïde [12 ; 73]. On peut également observer des zones hémorragiques ou kystiques mais rarement nécrotiques [12 ; 73].

La tumeur peut atteindre le plan aponévrotique mais infiltre rarement les muscles ou l'os, sauf lorsqu'elle est volumineuse ou récurrente [49].

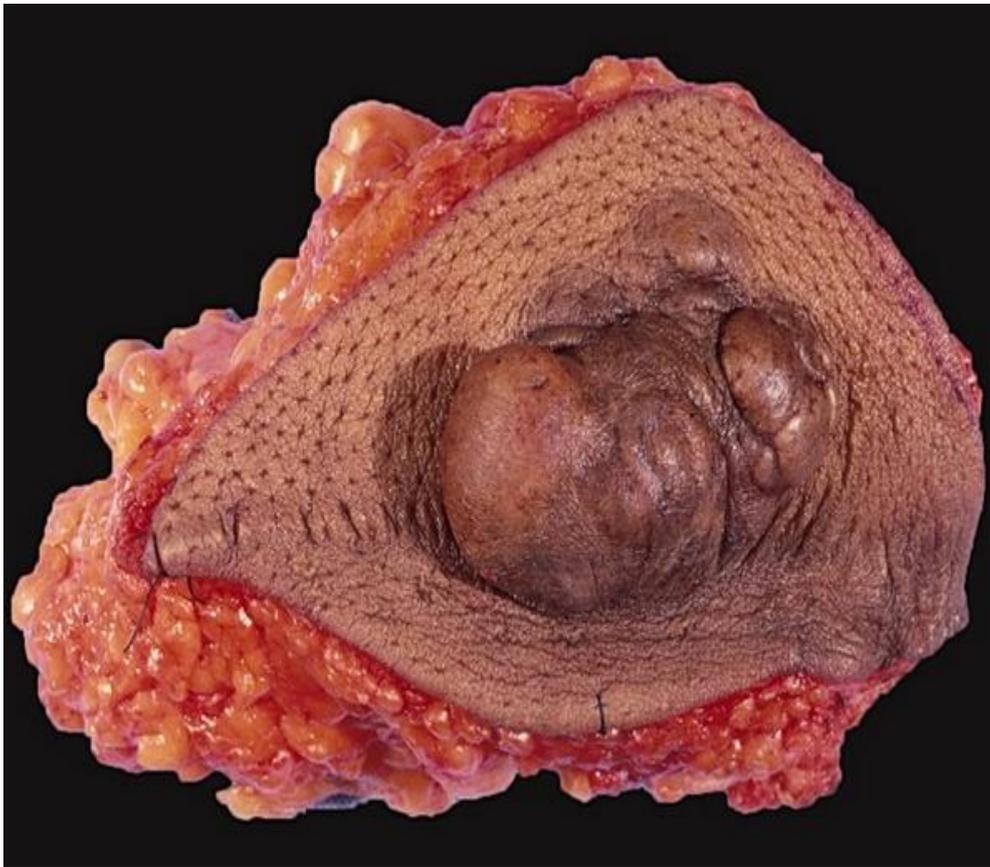


Figure 5: Aspect macroscopique d'un dermatofibrosarcome, d'aspect multinodulaire.



Figure 6: A la coupe, on note un aspect nodulaire, de couleur grise. L'épiderme en surface parait tendu.

## 2. Microscopie

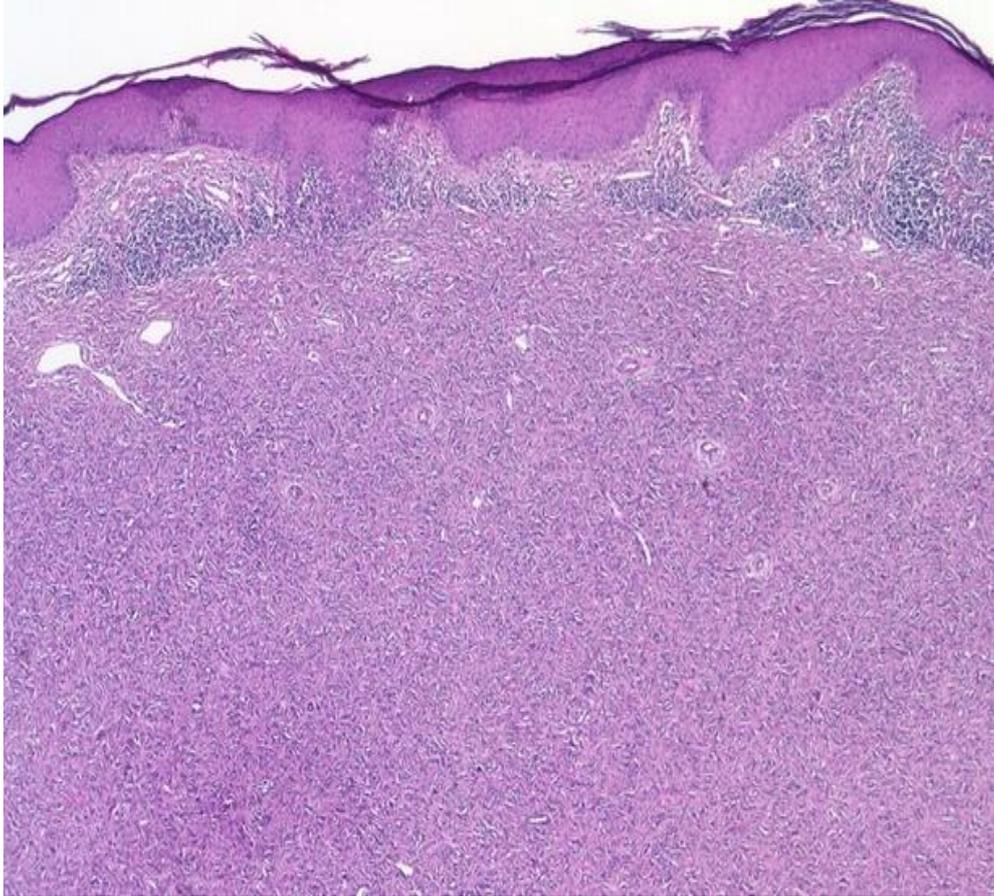
### 2.1. Forme typique

L'aspect microscopique caractéristique est décrit pour la première fois par Taylor et Helwing en 1962 [12].

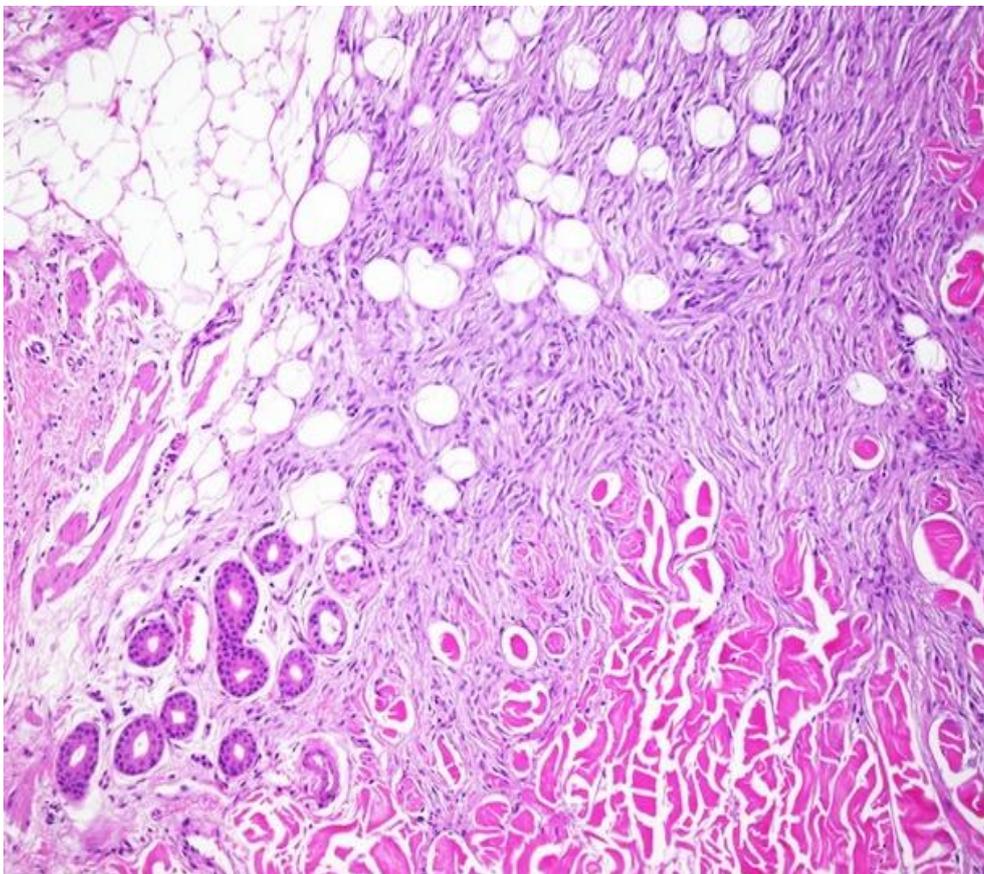
Cette description histologique a dès lors facilité la différenciation entre le DFS et les autres tumeurs cutanées à cellules fusiformes.

Il s'agit d'une prolifération dermique organisée en faisceaux courts entrelacés réalisant un aspect « storiforme », très évocateur de dermatofibrosarcome dans les zones les plus cellulaires. Dans les zones moins denses, les cellules se disposent parallèlement ou forment des nappes ondulées, flexueuses, dont l'aspect rappelle un neurofibrome. L'envahissement de l'hypoderme se fait sous la forme de petites coulées tumorales se dispersant en « rayons de miel » (honeycomb pattern) entre les adipocytes dont l'aspect n'est pas modifié ou dissociant de façon massive les lobules adipocytaires. La prolifération tumorale est séparée de l'épiderme par un liseré pâle.

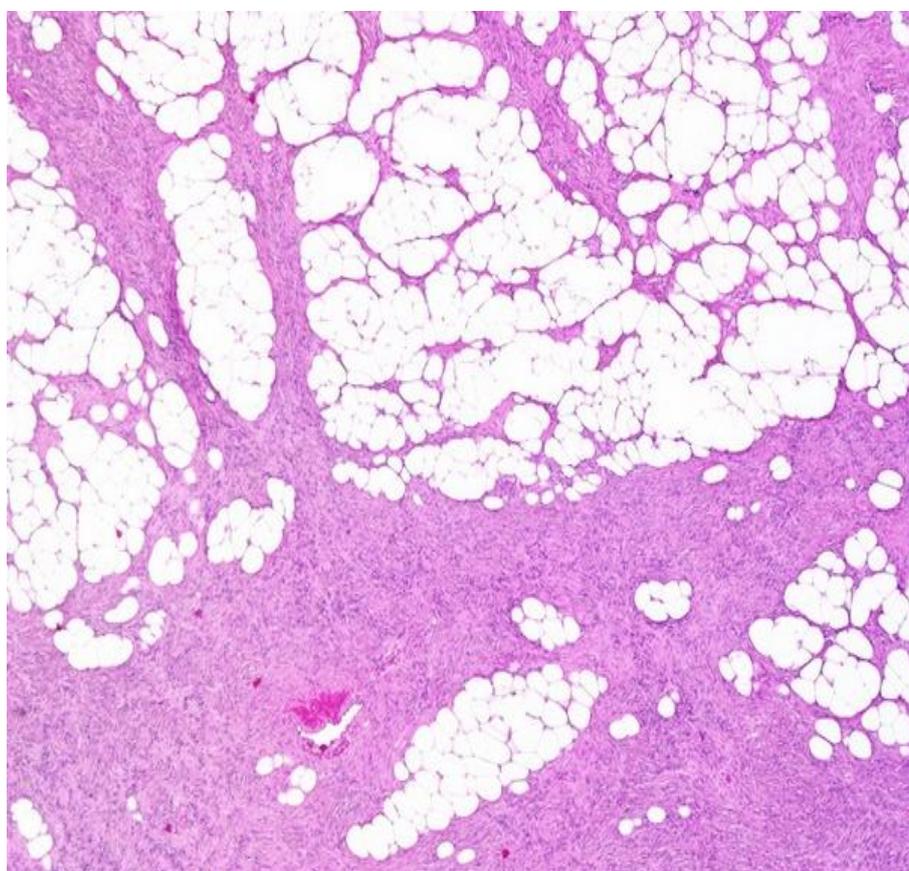
Les cellules tumorales ont un cytoplasme peu abondant et un noyau allongé. Il n'y a pas d'atypies nucléo-cytoplasmiques marquées. Les mitoses sont rares (1 à 2 mitoses par 10 champs à fort grossissement) [74].



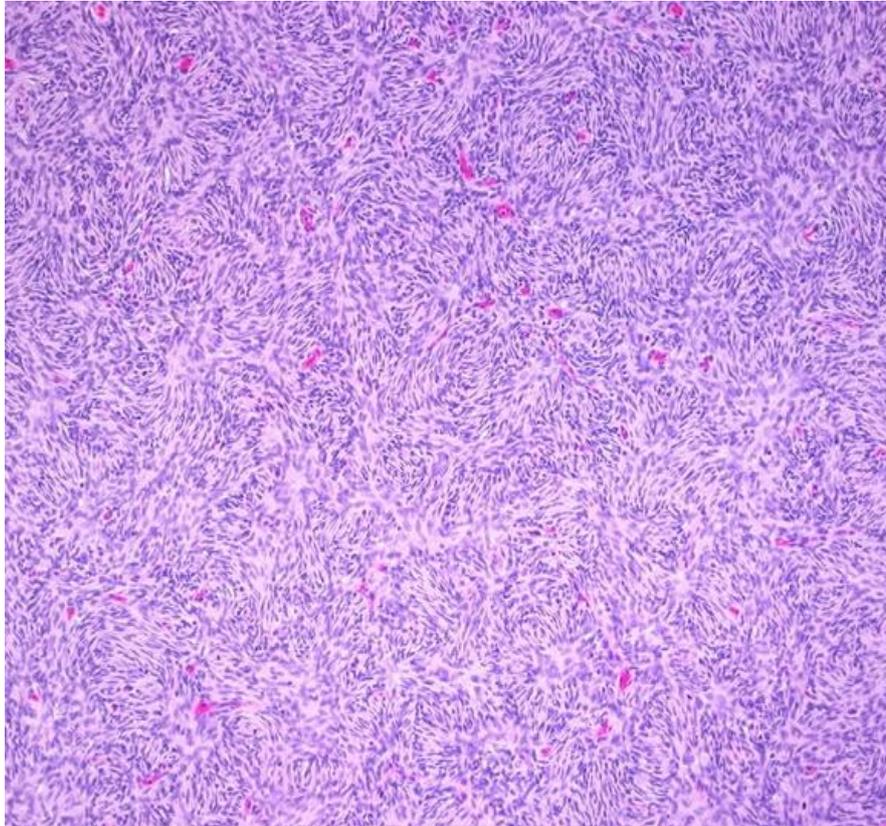
**Figure 7: Coupe histologique vue au faible grossissement montrant une prolifération dermique, séparée de l'épiderme par une fine couche dermique superficielle siège d'un infiltrat inflammatoire**



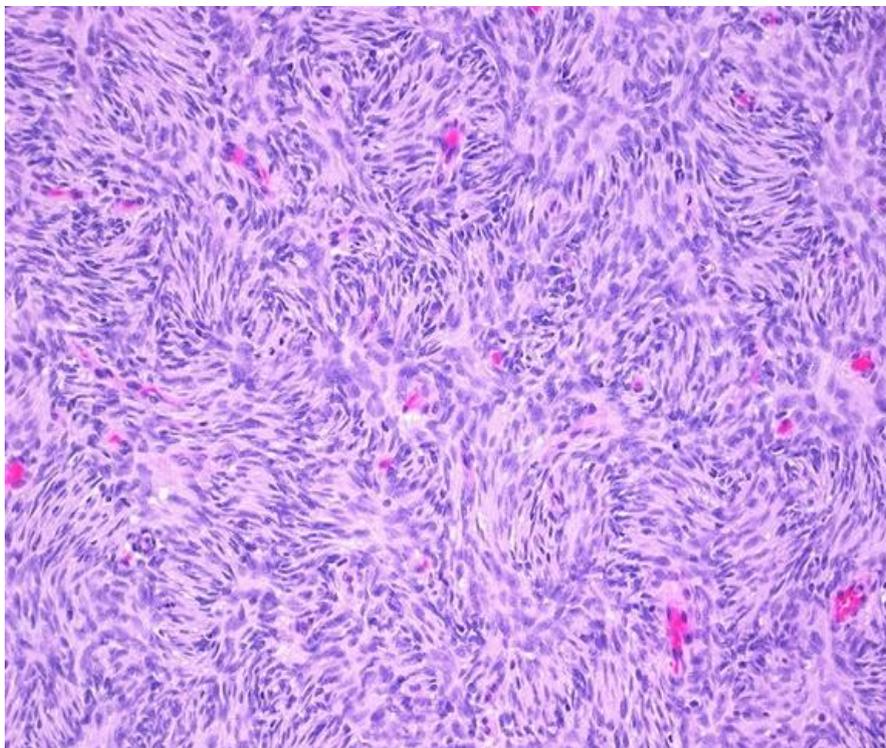
**Figure 8: Dermatofibrosarcome infiltrant le derme profond et l'hypoderme et englobant les annexes cutanées.**



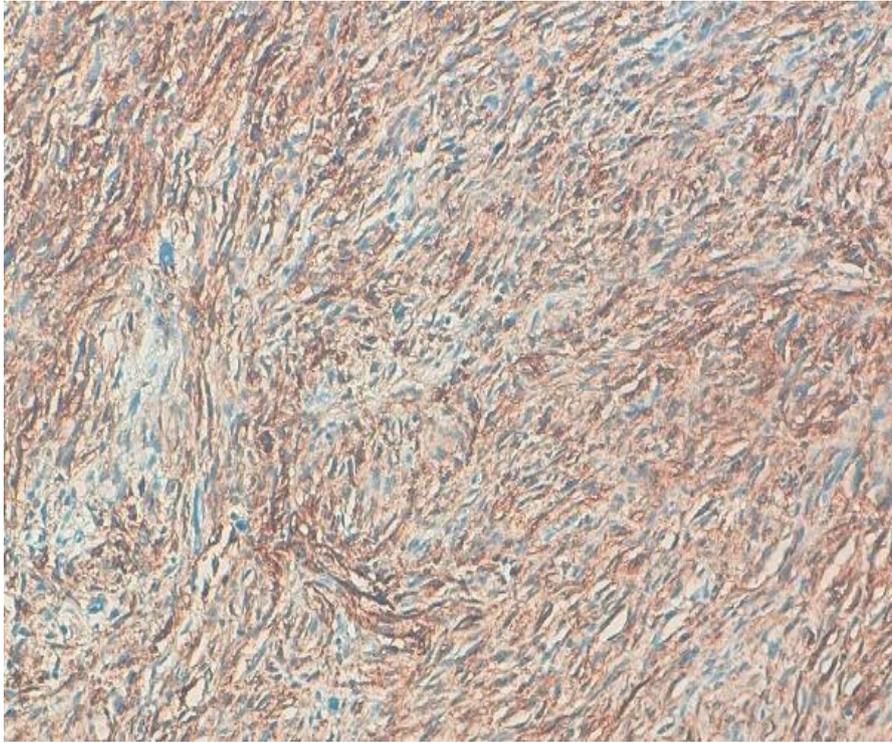
**Figure 9: Infiltration de l'hypoderme par le dermatofibrosarcome**



**Figure 10: Coupe histologique vue à plus fort grossissement, montrant une prolifération fusocellulaire de disposition storiforme.**



**Figure 11: A plus fort grossissement, il s'agit de cellules fibroblastiques régulières, ne présentant pas d'atypies cyto-nucléaires ni mitoses**



**Figure 12: Immunomarquage intense et diffus des cellules tumorales par l'anticorps anti-CD34**

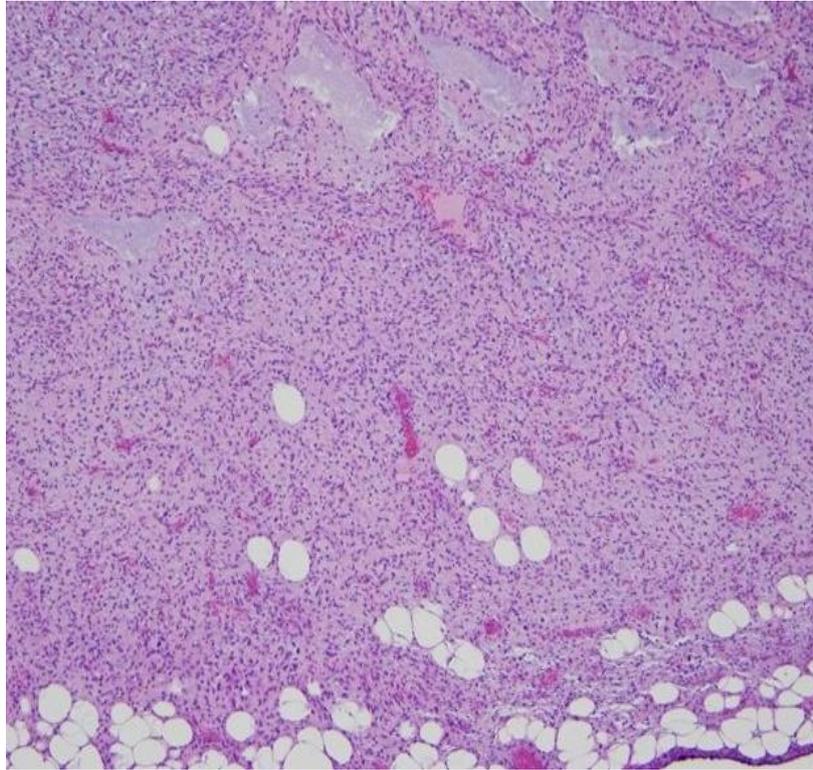
## **2.2. Variantes histologiques**

Il peut exister des aspects de morphologies différentes : myxoïde, pigmentée, et fibroblastome à cellules géantes

### **2.2.1. Forme myxoïde**

Cette forme représente 10 à 20% des DFS. Les cellules étoilées sont dispersées au sein de plages claires riches en mucine comportant de nombreux vaisseaux capillaires. L'aspect storiforme caractéristique s'atténue ou peut disparaître, ce qui rend le diagnostic histopathologique difficile .

Ces tumeurs peuvent simuler sur le plan histologique le liposarcome myxoïde, le sarcome indifférencié pléomorphe, le fibromyxome, la fasciite nodulaire myxoïde ou bien le myxome intramusculaire.

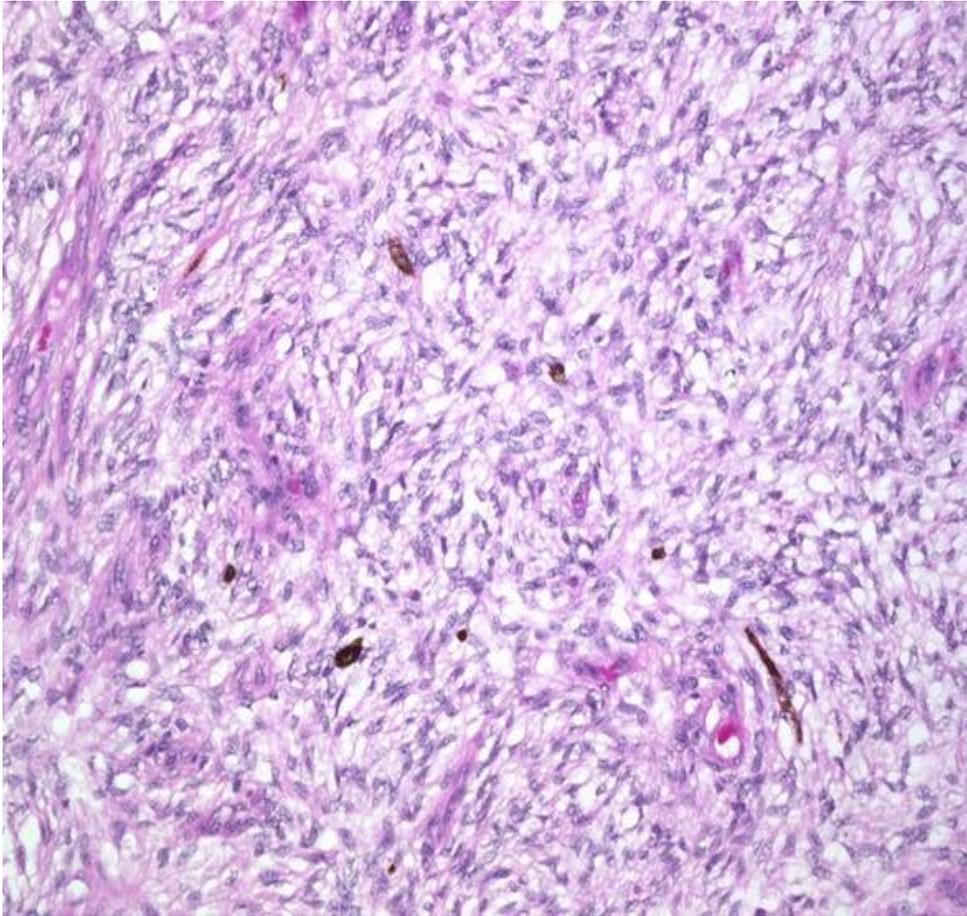


**Figure 13: Coupe histologique montrant un dermatofibrosarcome dans sa variante myxoïde.**

### **2.2.2. Forme pigmentée ou tumeur de BEDNAR [75 ; 76]**

Décrite pour la première fois par Bednar en 1957, cette forme pigmentée représente 1 à 5% de tous les cas de DFSP et touche essentiellement les sujets de race noire.

Elle se caractérise par la présence de mélanocytes à dendrites et de dépôts de pigment mélanique au sein d'une tumeur par ailleurs assez typique de dermatofibrosarcome.



**Figure 14: Image histologique montrant une tumeur de Bednar**

### **2.2.3. Fibroblastome à cellules géantes (FCG):**

Elle est présente surtout chez l'enfant. Chung [77] a été le premier en 1985 à supposer que le FCG serait une forme juvénile de Darier et Ferrand. Cette théorie a été confirmée par l'identification des mêmes anomalies chromosomiques et moléculaires rencontrées dans les formes classiques du DFS [78].

Histologiquement, cette tumeur est composée d'une prolifération de cellules fusiformes, de cellules étoilées et de cellules géantes multinucléées au sein d'un abondant stroma myxoïde ou hyalinisé [49].

L'élément le plus distinctif est la présence d'espaces pseudovasculaires, bordés de façon discontinue par des cellules géantes tumorales multinucléées.

Les cellules tumorales infiltrent également l'hypoderme de part et d'autre des structures annexielles et des adipocytes [79].

#### **2.2.4. Forme atrophique**

La forme atrophique se caractérise par une atrophie dermique de plus de 50% ainsi qu'une possible hyperplasie épidermique sans sclérose [49; 80].

La cellularité est souvent importante. Les cellules gardent l'aspect fusiforme. L'infiltration en profondeur dans la graisse est irrégulière.

Elle peut être confondue avec la variété atrophique de l'histiocytofibrome [49]

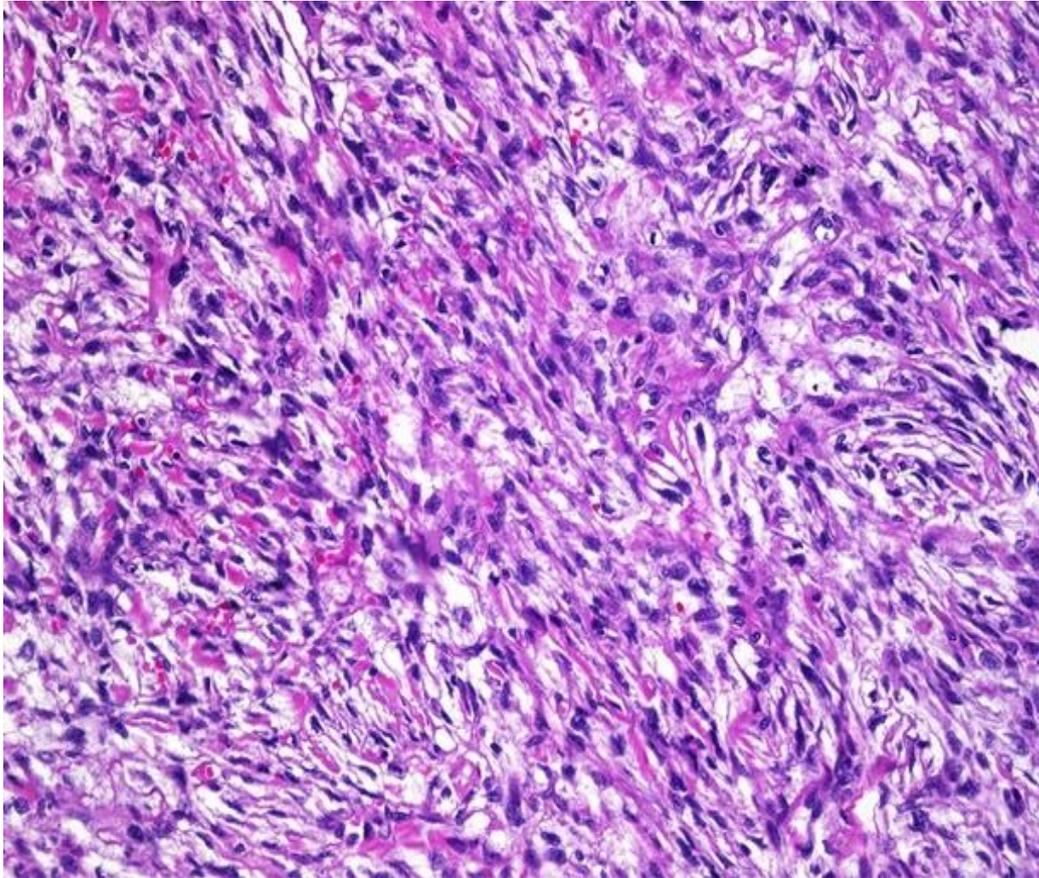
#### **2.2.5. Forme avec transformation sarcomateuse**

Le DFS peut comporter un ou plusieurs contingents de cellules sarcomateuses de haut grade de malignité. Ceci peut s'observer dans la tumeur initiale ou apparaître à l'occasion d'une récurrence de la tumeur après exérèse [81]. D'après la littérature, il s'agit de plages de fibrosarcome ou de sarcome indifférencié pléomorphe [49 ; 73].

- Forme avec transformation fibrosarcomateuse : Cette forme est rare. Elle s'observe surtout lors des récurrences et implique un mauvais pronostic avec augmentation de la fréquence des récurrences, diminution de l'intervalle entre les récurrences et un potentiel métastatique accru [49]. La forme fibrosarcomateuse du DFS (DFSP-FS) se caractérise par la présence de zones de grande densité cellulaire agencées en arête de poisson, ayant une grande activité mitotique et un pléomorphisme nucléaire [47]. Les cellules tumorales au niveau de ces zones n'expriment pas le CD34, et expriment la p53 [45 ; 47; 49 ; 82].

- Forme avec des plages de sarcome indifférencié pléomorphe :

Rarement, il existe des formes de DFS contenant des zones qui sont microscopiquement indiscernables de sarcome indifférencié pléomorphe [49].



**Figure 15: Zones fibrosarcomateuses faites de cellules fusiformes dodues disposées en faisceaux, présentant des atypies et des mitoses.**

### **2.3. Grading histologique**

Plusieurs systèmes de grading histologique ont été décrits : certains utilisent des critères sélectionnés empiriquement, d'autres des critères sélectionnés après études monofactorielle et multifactorielle.

La classification histologique des tumeurs des tissus mous de l'OMS recommande d'utiliser un système validé et donne le détail d'utilisation de trois d'entre eux : système français dit de la Fédération Nationale des Centres de Lutte Contre le Cancer (FNCLCC), système américain du 'National Cancer Institute' (NCI), et système danois. Suivant le système de grading utilisé, le grade attribué pour une tumeur peut être différent.

Le système de grading de la FNCLCC a été rapporté comme étant plus performant que le système du NCI.

Ce système de grading est basé sur la précision de :

- La différenciation tumorale :
  - Score 1 : Sarcome qui ressemble à un tissu adulte normal.
  - Score 2 : Sarcome pour lequel le diagnostic du type histologique est certain et incontestable.
  - Score 3 : Sarcome embryonnaire, synoviosarcome, sarcome épithélioïde, Sarcome à cellules claires, sarcome alvéolaire des parties molles, Sarcome indifférencié et sarcome pour lequel le type histologique est incertain.
- L'index mitotique :
  - Score 1 : 0 à 9 mitoses pour 10 champs\* au fort grossissement
  - Score 2 : 10 à 19 mitoses pour 10 champs au fort grossissement
  - Score 3 : plus de 19 mitoses pour champs au fort grossissement
- La nécrose tumorale :
  - Score 0 : pas de nécrose
  - Score 1 : moins de 50% de la surface tumorale
  - Score 2 : plus de 50% de la surface tumorale

Le grade est obtenu par la somme des scores attribués aux 3 critères précédents:

Grade 1 : Score 2-3

Grade 2 : Score 4-5

Grade 3 : Score 6-7-8

\*Un champ mesure 0,1734 mm<sup>2</sup>

### 3. Immunohistochimie

Le DFS est une tumeur à cellules fusiformes parfois difficile à différencier des autres tumeurs fibrohistiocytaïres. L'utilisation des techniques d'immunohistochimie permet d'identifier les antigènes caractéristiques des cellules tumorales et contribue donc à l'élimination des diagnostics différentiels.

Dans le dermatofirosarcome, les cellules tumorales expriment le CD34, le plus souvent de manière diffuse. Ce marqueur bien qu'assez peu spécifique, est d'une grande aide au diagnostic. Un marquage moins intense ou une perte d'expression du CD34 sont notés au sein des zones de transformation fibrosarcomateuses [74].

Le marquage avec la vimentine n'a pas un grand intérêt diagnostique [49].

Les marqueurs épithéïiaux (cytokératine et EMA), musculaires (desmine, Panactine HHF35 et actine musculaire lisse), histiocytaïres (alpha-1-antitrypsine, alpha-1-antichymotrypsine et CD68), nerveux (protéine s100) et le marqueur des cellules mélanocytaïres activées (HMB45) sont classiquement négatifs [49 ; 73 ; 81].

Par ailleurs, les formes histologiques du DFS présentent des différences Immunohistochimiques.

**Tableau 1 [83] : différences immunohistochimiques présentées par les formes histologiques**

	Vimentine	Protéine S100	CD34	Actine	HH35	Desmine
DFSP classique	+	+/-	+	-	-	-
DFSP myxoïde	+	-	-	-	-	-
Tumeur de Bednar	+	+	+	-	-	-
DFSP atrophique	+	+/-	+	-	-	-
FCG	+	-	+/-	-	-	-
DFSP -FS	+	-	-	-	-	-
DFSP myoïde	+	-	-	+	+	+

#### **4. Caractéristiques moléculaires [74]**

Au plan moléculaire, le DFS est caractérisé par une anomalie génique aboutissant à une fusion des gènes PDGF  $\beta$  et COL1A1, entraînant une activation constitutive du PDGF  $\beta$ . Chez l'enfant, il s'agit le plus souvent d'une translocation t(17 ;22)(q22 ;q13), alors que la plus grande majorité des cas chez les adultes sont caractérisés par un chromosome en anneau. Dans tous ces cas, la localisation du point de cassure dans le PDGF $\beta$  est remarquablement constante, plaçant l'exon 2 de PDGF $\beta$  sous le contrôle du promoteur de COL1A1. En revanche, la localisation du point de cassure de COL1A1 est plus variable.

Dans les cas douteux, la mise en évidence de l'anomalie génique COL1A1-PDGF $\beta$  par RT-PCR ou FISH sur coupes tissulaires permet le diagnostic formel.

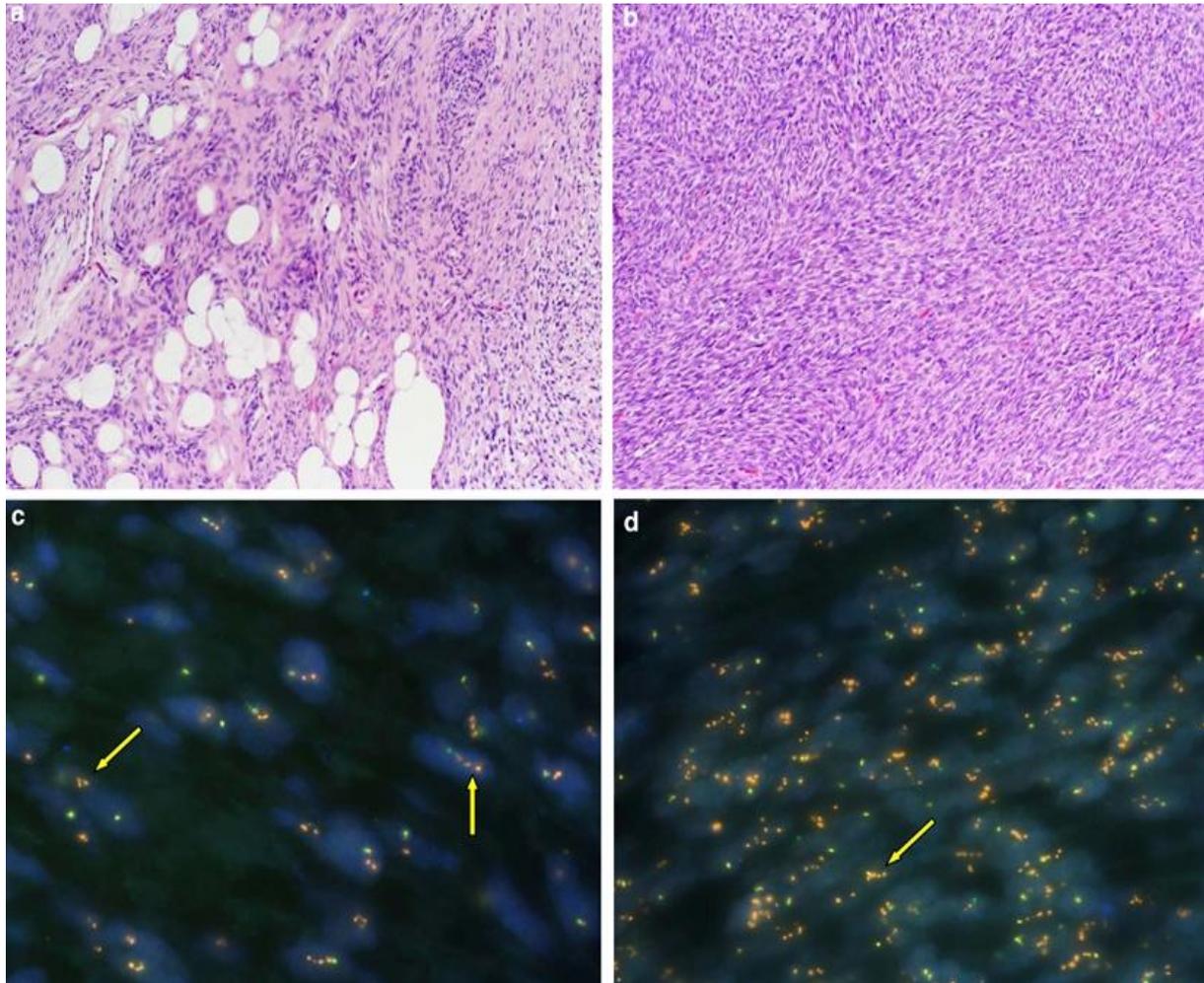


Figure 16a) Tumeur dorsale chez un patient de 85 ans, montrant un dermatofibrosarcome dans sa forme classique. B) la tumeur comporte des zones fibrosarcomateuses, à cellularité et à activité mitotique plus élevées. c) la technique d'hybridation in situ réalisée sur la composante classique montre plusieurs cellules tumorales à signal vert/rouge unique, témoin de chromosome 22 normal, ainsi qu'une à trois copies de signal rouge correspondant au gène de fusion COL1A1-PDGFB. D) La FISH réalisée au niveau de la composante fibrosarcomateuse de la même tumeur montre la même constatation, mais avec plus de copies de gènes de fusion COL1A1-PDGFB.

## **VII. DIAGNOSTIC DIFFERENTIEL**

Histologiquement, le DFS est à distinguer des proliférations tumorales fusocellulaires bénignes ou malignes.

### **1. L'histiocytofibrome bénin**

#### **1.1. Caractères généraux :**

Fréquent, il représente presque 20% des tumeurs bénignes des tissus mous. Il siège de façon préférentielle dans le derme (où on lui consacre le terme d'histiocytofibrome cutané ou de dermatofibrome) ou le tissu sous-cutané superficiel et à un moindre degré dans les structures profondes (on le désigne alors sous le terme d'histiocytofibrome de type profond).

De topographie variée, il est plus fréquent au niveau des membres. Il survient chez l'adulte jeune ou d'âge moyen (20 à 40 ans).

L'histiocytofibrome cutané se présente comme un nodule unique, indolore, de croissance lente, sessile, plus rarement pédiculé, de quelques millimètres à quelques centimètres de diamètre (<3 cm), de coloration rosée ou rouge-brun, parfois noir en cas d'hémorragie.

Profond, il s'agit également d'une masse indolore mais de taille légèrement supérieure (les 2/3 de diamètre égal ou supérieur à 5 cm).

#### **1.2. Caractères macroscopiques :**

Lésion circonscrite, de coloration blanchâtre ou jaunâtre, avec d'éventuels foyers d'hémorragie

#### **1.3. Caractères histologiques :**

– L'histiocytofibrome cutané est nodulaire, mal limité, généralement séparé par une bande de tissu sain de l'épiderme qui est souvent hyperplasique.

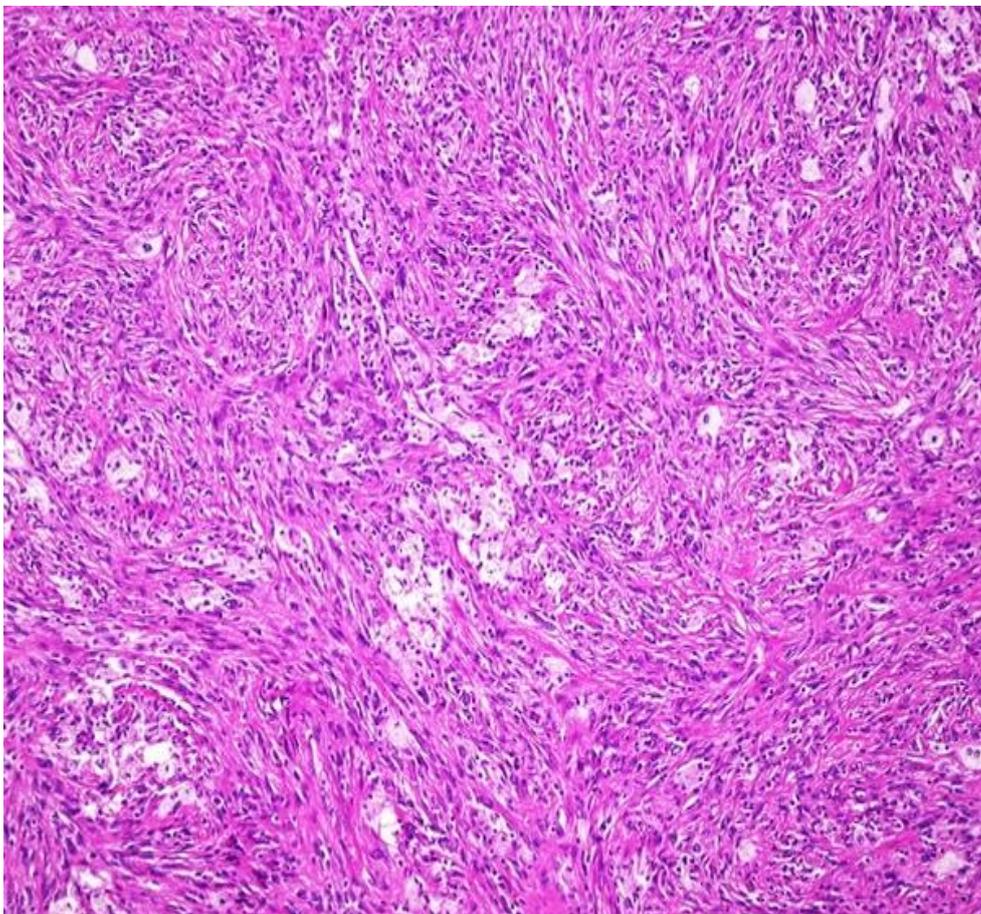
Les cellules fusiformes de petite taille de type fibroblastique ou pseudohistiocytaire avec des noyaux un peu anguleux sont disposées en faisceaux courts entrecroisés ou "en rayons de roues", accompagnées de quelques histiocytes ou cellules géantes multinucléées et d'un nombre variable de cellules inflammatoires (lymphocytes et cellules xanthélasmiées) ce qui contribue à donner un certain degré de polymorphisme à la lésion. Le nombre des mitoses est réduit. Latéralement, la lésion infiltre entre des trousseaux collagène dermiques épais (aspect de boules de collagène englobées en périphérie).

- La forme hypercellulaire dite à potentiel de récurrence locale [84 ; 85] : Elle ne représente que 5 % des histiocytofibromes. Elle est constituée de cellules fusiformes d'aspect monomorphe disposées en faisceaux courts ou en rayons de roue. Elle peut s'accompagner d'une hypervascularisation marquée réalisant un aspect hémangiopéricytaire. Cette forme densément cellulaire, parfois

plurinodulaire est souvent plus profonde que la forme habituelle et infiltre volontiers l'hypoderme. Elle peut comporter une nécrose centrale (12 % des cas) et une activité mitotique élevée (jusqu'à 10 mitoses pour 10 champs au fort grossissement). Cette forme s'observe chez le sujet plus jeune dans des sièges inhabituels (mains, visages).

L'histiocytofibrome profond est d'aspect storiforme plus marqué et les cellules histiocytaires sont moins nombreuses; il est plus souvent remanié par de la fibrose [86].

La positivité du CD34 en périphérie d'un histiocytofibrome, souvent associée à une positivité focale de l'actine musculaire lisse, peut constituer un piège diagnostique [74].



**Figure 17: Coupe histologique montrant une prolifération en rayons de roue, à cellules fibroblastiques et histiocytaires, sans atypies cytonucléaires. Il s'agit d'un d'histiocytofibrome.**

## **2. Le fibrosarcome [] :**

Le fibrosarcome est une tumeur maligne composée de cellules fibroblastiques sans autre différenciation cellulaire, capable de récidiver et de donner des métastases. Il s'agit donc d'un diagnostic d'élimination.

### **2.1. Caractères généraux**

Sa fréquence a beaucoup varié dans le temps: autrefois, la plupart des sarcomes des tissus mous étaient classés dans cette catégorie (65 % en 1936 à la Mayo Clinic), alors qu'il s'agit maintenant d'une tumeur plutôt rare (12 % en 1974 à la Mayo Clinic, de 5 à 10 % actuellement suivant les séries et environ 10 % des

sarcomes à cellules fusiformes), que l'on diagnostique avec réserve après avoir éliminé les diagnostics de fibromatose, de fasciite pseudosarcomateuse, de synoviosarcome à cellules fusiformes, de MPNST et de léiomyosarcome.

Cette tumeur se présente habituellement comme une masse unique, palpable, à croissance lente, rarement douloureuse, mesurant entre 3 à 8 cm. La peau en regard est intacte, sauf si la tumeur est superficielle ou après traumatisme ou biopsie.

Elle peut s'observer à tout âge, mais surtout entre 30 et 50 ans.

Par ordre de fréquence décroissante, elle se développe au niveau de la cuisse et du genou, du tronc, des extrémités distales (avant-bras et jambes). Elle est rarement observée au niveau de la tête et du cou mais peut se rencontrer dans les cavités sinusales et le nasopharynx. Il s'agit le plus souvent d'une tumeur profonde (intra ou inter-musculaire tendino-aponévrotique), plus rarement sous-cutanée sauf pour les fibrosarcomes après brûlure, irradiation ou sur cicatrice cutanée.

## **2.2. Caractères macroscopiques :**

Masse unique, ferme, arrondie ou lobulée, de 3 à 10 cm, blanche à jaune-brun, souvent bien circonscrite et pseudo-encapsulée surtout pour les tumeurs de petite taille. Cette pseudo-encapsulation n'est pas un signe de bénignité et la simple excision conduit inéluctablement à une récurrence due à l'existence de petits nodules satellites.

## **2.3. Caractères histologiques :**

La tumeur a un aspect monomorphe. Elle est constituée de longs faisceaux homogènes et denses disposés en "chevrons" ou en "arêtes de poisson".

Ces faisceaux homogènes et denses, sont faits de cellules allongées, relativement uniformes, à noyaux ovalaires, aux extrémités plutôt pointues, à cytoplasme peu abondant, à limites mal visibles. Les mitoses sont souvent

nombreuses. Les cellules sont séparées par des fibres de collagène à disposition parallèle. La réticuline est abondante entourant chaque cellule.

Des remaniements peuvent être observés:

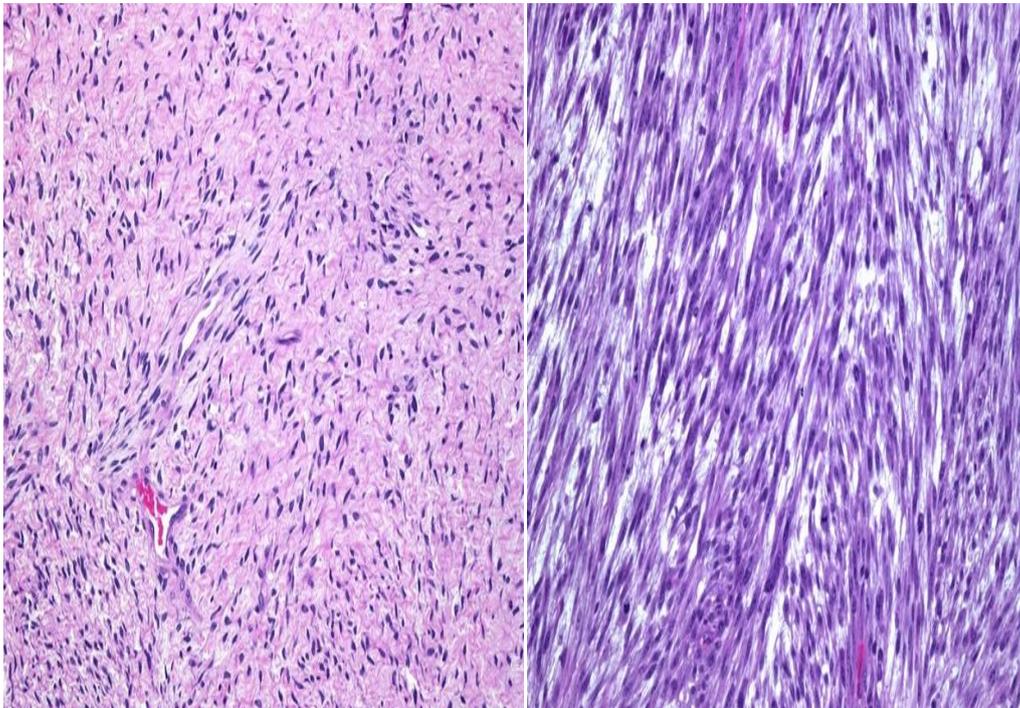
- dans les formes différenciées : métaplasie osseuse focale, remaniements myxoïdes partiels

- dans les formes peu différenciées : nécrose et hémorragie.

Une pseudo-encapsulation est souvent observée dans les petites tumeurs. Cette pseudo encapsulation est souvent incomplète et on peut observer des petits nodules satellites.

Une variante du fibrosarcome est représentée par le fibrosarcome épithélioïde sclérosant.

L'immunohistochimie montre une positivité avec l'anti-vimentine mais les anti-cytokératine, EMA, protéine S100, CD34 et desmine sont tous négatifs.



**Figure 18: Images histologiques montrant un fibrosarcome de bas grade (à gauche) et de haut grade (droite).**

### **3. Fasciite nodulaire [87 ; 88 ; 89]**

Le nodule est bien limité ou non et peut infiltrer la graisse adjacente.

#### **3.1. Caractères généraux :**

Lésion de croissance rapide (1 à 2 semaines), apparaissant chez l'adulte jeune et chez l'enfant, elle est rare après 60 ans. Il s'agit d'un nodule cutané profond, sensible, inférieur à 3 cm de diamètre, apparaissant sur la face interne de l'avant-bras (50% des cas) (homme = femme).

Un antécédent de traumatisme est parfois retrouvé.

#### **3.2. Caractères macroscopiques :**

Nodule rond ou ovalaire, non encapsulé, circonscrit ou non, de consistance plus ou moins ferme selon la quantité de tissu collagène et de substance myxoïde.

#### **3.3. Caractères histologiques :**

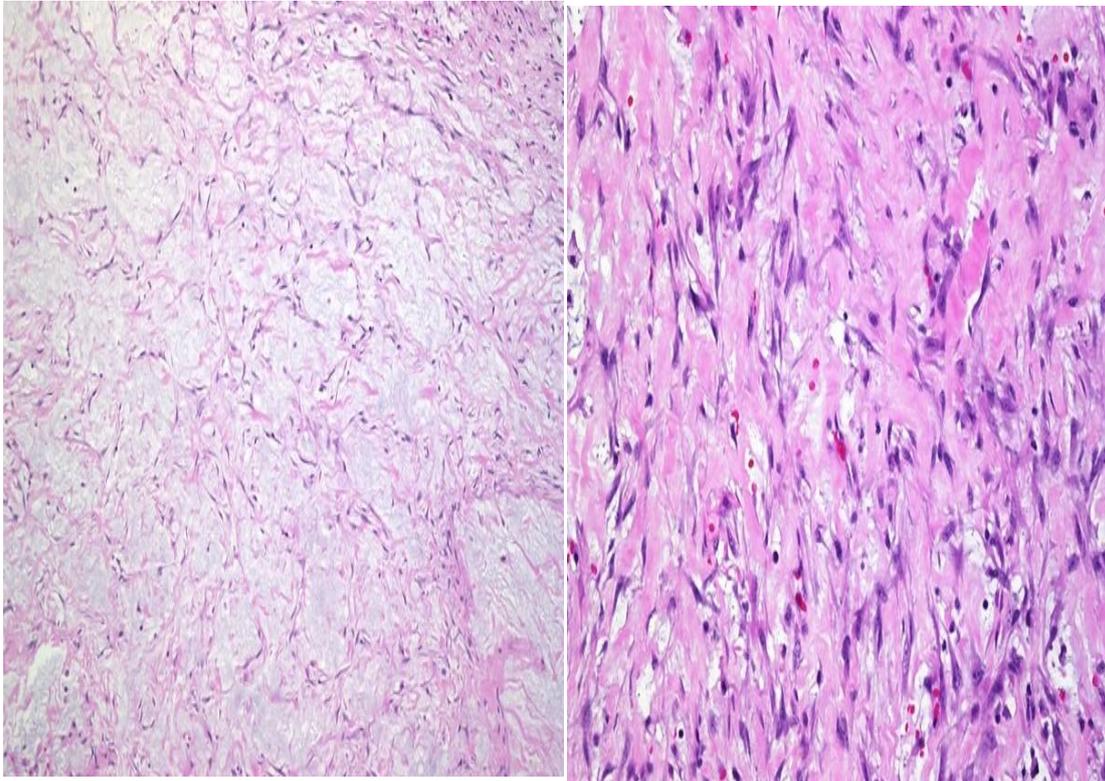
– Le nodule est bien limité ou non et peut infiltrer la graisse adjacente.

Il est constitué d'une prolifération de cellules d'allure myofibroblastique disposées en faisceaux courts et irréguliers, séparées par un peu de substance myxoïde ou par un réseau dense de fibres de réticuline lui donnant un aspect lâche typique ("plumeux"). Les cellules, possèdent un noyau pâle et nucléolé et un cytoplasme plus ou moins acidophile. La cellularité peut être importante et les mitoses nombreuses mais normales.

En outre, et de façon caractéristique on note :

- des cellules inflammatoires, surtout des lymphocytes ;
- des hématies extravasées réalisant des zones microhémorragiques ;
- un phénomène de zone avec un centre hémorragique duquel partent des capillaires radiés néoformés.

L'aspect d'ensemble évoque une cicatrice jeune. Dans les lésions plus anciennes, on peut observer des cavités pseudo-kystiques et des plages de fibrose hyaline.



**Figure 19: Coupe histologique montrant des cellules fusiformes et étoilées séparées par des fibres collagène. Le stroma est myxoïde. Une extravasation des hématies est notée. Il s'agit d'une fasciite nodulaire.**

#### **4. Neurofibromes diffus :**

Tumeur bénigne qui aurait pour origine les cellules de Schwann et les cellules périneurales.

##### **4.1. Caractères généraux :**

Il survient le plus souvent chez un adulte jeune (20 et 30 ans), en un point quelconque du revêtement cutané, isolé (dans 90% des cas) ou associé à une maladie de Recklinghausen. C'est un nodule indolore qui a augmenté lentement de taille.

##### **4.2. Caractères macroscopiques :**

– Le neurofibrome isolé est dermique ou hypodermique, blanc-grisâtre bien limité, non encapsulé.

C'est parfois un renflement fusiforme sur le trajet d'un gros tronc nerveux.

- Dans la maladie de Recklinghausen, le neurofibrome peut être [90] :
  - localisé, superficiel ou profond (de taille généralement supérieure à celle du neurofibrome isolé); associé à d'autres lésions analogues de localisations variées (y compris viscérales et squelettiques) ou à d'autres stigmates de la maladie (dont les "taches café au lait"),
  - diffus
  - ou plexiforme, plus évocateur de la maladie, avec tous les intermédiaires possibles entre des lésions de petite taille et des formes caricaturales [91].

#### 4.3. Caractères histologiques :

Dans sa forme la plus typique, il est composé de faisceaux entrecroisés de cellules à différenciation schwannienne, fusiformes aux noyaux sombres et ondulés, mêlés à des bandes de collagène et à des plages de matériel myxoïde. Il n'y a pas de mitoses, et toute activité mitotique surtout dans le contexte d'une maladie de Recklinghausen doit faire suspecter la malignité de la lésion. Le stroma peut contenir quelques mastocytes, lymphocytes ou cellules xanthélasmiées.

L'immunohistochimie montre une positivité pour la protéine S100 intéressant en principe moins de cellules que dans le schwannome. Le CD34 peut être positif, ainsi que les neurofilaments et l'EMA pour quelques cellules.

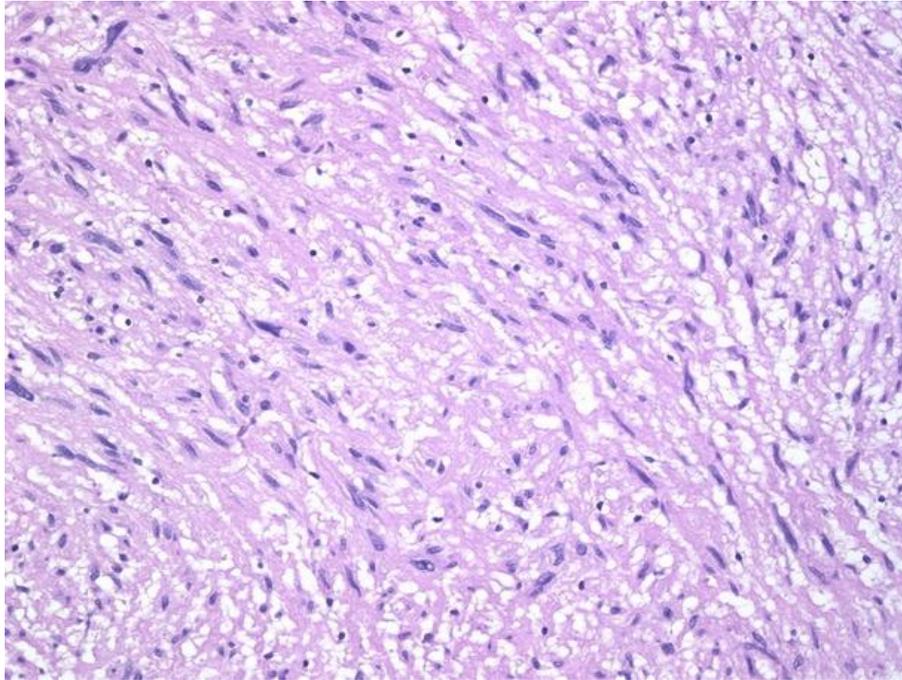


Figure 20: Coupe histologique montrant une prolifération fusocellulaire faite de faisceaux ondulés. Le stroma est myxoïde. Il s'agit d'un neurofibrome

## 5. Le sarcome peu différencié à cellules pléomorphe

Le sarcome peu différencié à cellules fusiformes et/ou pléomorphes ou UPS (Undifferentiated Pleomorphic Sarcoma) a remplacé l'« histiocytome malin » (ou MFH !) [92 ; 93]. Il s'agit le plus souvent d'une tumeur à cellules pléomorphes mais peut parfois être à prédominance de cellules fusiformes. Son aspect peut alors être proche de celui du fibrosarcome. Il ne s'agit pas en fait d'une véritable entité. Il faut considérer cette tumeur comme un sarcome peu différencié habituellement de haut grade et plutôt pléomorphe, se développant avec prédilection chez l'adulte après 50 ans.

## VIII. TRAITEMENT

### 1. Buts

La chirurgie tient un rôle majeur dans le traitement curatif du DFS. Elle doit répondre à deux impératifs :

- L'exérèse carcinologique de la tumeur.
- La réparation de la perte de substance.

### 2. Moyens

#### 2.1. Techniques chirurgicales

En matière du traitement du DFS, la chirurgie constitue la pierre angulaire. Les autres traitements (radiothérapie ou chimiothérapie) peuvent être indiqués dans certains cas en complément du traitement chirurgical [12 ; 46]. Les chercheurs s'efforcent de trouver un traitement médical par la biologie moléculaire qui permettrait de réduire le volume tumoral des cas tardifs et faciliter l'exérèse et la reconstruction.

Deux techniques d'exérèse permettent d'obtenir le contrôle tumoral dans plus de 90 % des cas :

- l'exérèse large d'une part, emportant une marge périphérique en peau saine de 2 à 5cm en fonction des équipes
- la chirurgie micrographique selon la technique de Mohs d'autre part permettant une exérèse tumorale avec réduction de la marge sous contrôle histologique de l'absence de cellules tumorales des berges d'exérèse.

##### 2.1.1. Chirurgie conventionnelle :

La chirurgie conventionnelle consiste en une exérèse large et profonde afin de réduire le risque de récurrence [60 ; 94 ; 95]:

En 1903, JOHNSTON [96] conseille une marge d'exérèse d'environ 2,5 cm.

En 1951, PACK et TABAH [48] conseillent l'ablation du fascia sous jacent.

En 1959, DUFOURMENTEL insiste sur une marge d'exérèse d'au moins 4 cm et emportant en profondeur une barrière anatomique saine [45]

En 1962, sur une série de 86 cas, Mac PEAK [40] juge qu'une marge d'exérèse d'au moins 3cm à partir des limites macroscopiques du DFS avec ablation du fascia sous jacent semble nécessaire.

VENDROUX et col. [97] respectent une marge de sécurité de principe de 5cm en superficie avec sacrifice d'une barrière anatomique saine en profondeur.

L'importance de la résection en profondeur est guidée par les constatations opératoires des chirurgiens et par les résultats des biopsies préopératoires. L'extension ne peut être prévue par la TDM ou l'IRM [97].

Pour certaines localisations, cette marge de sécurité ne peut être respectée.

L'exérèse chirurgicale est alors réglée en fonction des notions de territoires anatomiques, fonctionnels et d'unités esthétiques.

Les pourcentages de récurrences sont bien plus élevés lorsque la marge d'exérèse est inférieure à 2 cm.

En 1997, Arnaud, avec des marges de 5 cm, a observé un pourcentage de récurrence de 0% pour le traitement primaire et de 4.6% pour les traitements secondaires [60]. Ainsi l'efficacité du traitement primaire est primordiale et reste le principal facteur de pronostic.

En conclusion, le protocole chirurgical traditionnel prévoit une exérèse large à 3 à 5 cm des bords visibles ou palpables de la lésion et l'ablation en profondeur de tout le tissu sous-cutané jusqu'au plan musculaire compris [98].

### **2.1.2. La chirurgie micrographique de MOHS [99 ; 100 ; 101 ; 102].**

La technique de Mohs s'oppose au traitement chirurgical classique. Elle est moins mutilante. C'est une technique initiée par Frédéric Mohs dès 1930 et pratiquée surtout aux Etats-Unis.

La technique de Mohs semble devenir le traitement de choix du DFS.

Le tissu tumoral est excisé dans sa totalité avec des marges d'exérèse proches des limites macroscopiques de la tumeur sans valeur exacte pré-établie. La pièce est ensuite orientée anatomiquement puis cartographiée. Elle est divisée en différents segments plus petits, qui sont à leur tour sectionnés après congélation, avec tatouage à l'encre de chine des angles de chaque segment.

Les coupes sont réalisées en périphérie légèrement tangentiellement aux bords et horizontalement en profondeur sur la totalité de la pièce opératoire.

Ainsi, est constituée une topographie précise de la surface jusqu'en profondeur en partant des berges. Les coupes congelées sont ensuite colorées à l'HE.

Cette technique établit une cartographie précise des coupes, localisant précisément les cellules malignes. Les recoupes ne seront réalisées que dans les zones envahies microscopiquement par des cellules néoplasiques. Elles seront répétées jusqu'à l'obtention de berges saines. Les pièces seront ensuite envoyées au laboratoire d'anatomopathologie pour examen final.

Cette technique dont l'excision se fait sous contrôle histologique immédiat avec vérifications multiples des tranches périphériques de la pièce d'exérèse, a pour but de rendre la chirurgie aussi peu délabrante que possible tout en effectuant une exérèse complète.

Elle est utile lorsque la tumeur est localisée dans des zones esthétiquement et fonctionnellement importantes telles la face ou les régions acrales limitant ainsi les séquelles.

La chirurgie micrographique de Mohs combinée aux techniques d'immunohistochimie selon Jimenez augmenterait la mise en évidence du tissu tumoral ainsi que la marge d'exérèse, et diminuerait le risque de récives [103; 104].

Aucun traitement adjuvant n'est indiqué après cette chirurgie.

Les fréquentes variabilités histologiques du DFS rendent l'interprétation d'examens extemporanés peu fiable et très délicate même pour des anatomopathologistes entraînés. Le coût opératoire reste élevé.

Malheureusement on reproche à cette technique plusieurs points :

- Un temps long
- Un cout opératoire élevé
- Nécessité d'un anatomopathologiste entraîné qui doit se rendre disponible pour l'examen extemporané.

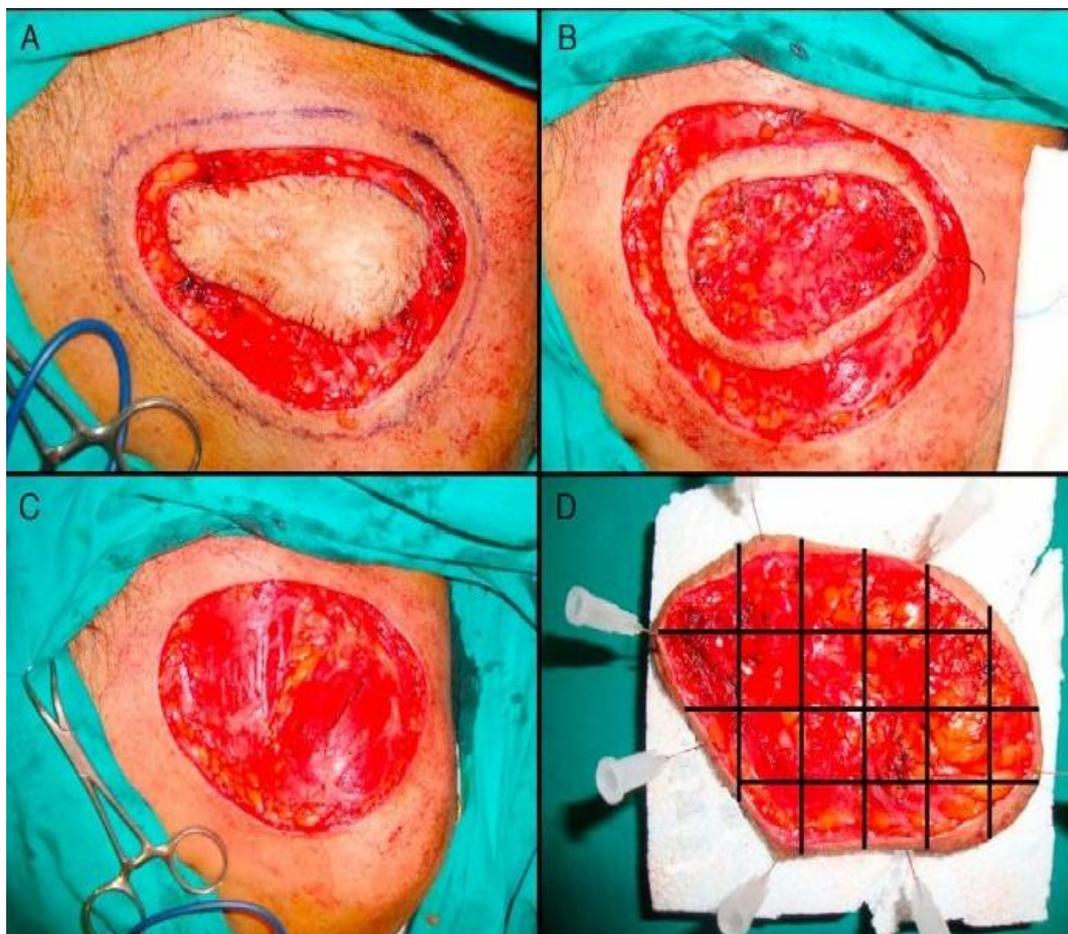


Figure 21: Chirurgie micrographique de Mohs (Slow Mohs)

A) Debulking ou excision à marges réduites. B) 1<sup>e</sup> étape de la technique de Mohs : excision avec anneau cutané macroscopiquement sain et vérification des marges. C) Defect après la resection. D) Méthode de découpage par le pathologiste.

### **2.1.3. Le curage ganglionnaire :**

La dissémination pour le DFS se fait plus par voie hématogène que par extension lymphatique [105]. Les métastases lymphatiques sont rares [46]. De plus, les quelques curages ganglionnaires effectués à titre préventif ne retrouvent pas d'envahissement tumoral. De ce fait, le curage ganglionnaire systématique n'a aucun intérêt [5 ; 12 ; 106].

### **2.1.4. Les techniques de reconstruction:**

#### **a. La suture directe [6]**

La perte de substance engendrée peut, dans de rares cas, être fermée par suture cutanée simple pour des lésions de moins de 3cm de diamètre, et dans les zones anatomiques complaisantes où la peau est flasque : la paroi abdominale, les fesses et les cuisses et chez l'obèse.

C'est la technique la plus simple et la plus satisfaisante sur le plan esthétique. Lorsque la laxité cutanée ne le permet pas, la couverture est faite par cicatrisation dirigée, greffes de peau ou lambeaux musculocutanés.

#### **b. La cicatrisation dirigée [6]**

La cicatrisation dirigée est une méthode de la chirurgie plastique à part entière. Il s'agit d'obtenir une épidermisation de la perte de substance après bourgeonnement de cette dernière.

Malheureusement cette méthode est longue et responsable d'une rétraction de la peau avoisinante.

Elle est donc utilisée pour des tumeurs de 3 à 5 cm de diamètre apparent et au niveau des zones non fonctionnelles, c'est-à-dire loin des zones péri-orificielles et articulaires.

### c. La greffe de peau :

La greffe est un fragment de peau prélevé sur un site donneur et déposé sur un site receveur à partir duquel il sera revascularisé. Cette technique est simple et permet la meilleure surveillance post opératoire [107]. Elle est le plus souvent réalisée immédiatement après l'exérèse ou en différé.

### d. Les lambeaux :

Un lambeau cutané est un fragment de peau et de tissu sous cellulaire conservant une vascularisation autonome passant par un pédicule avec lequel il reste en relation par la profondeur.

Selon la nature de la structure tissulaire transférée, on distingue les lambeaux ne contenant pas de structure cutanée et ceux possédant une palette cutanée, ces derniers sont les plus utilisés : lambeau cutané, musculo-cutané et fascio-cutané.

Ces lambeaux permettent la couverture de larges pertes de substances [108].

## 2.2. Moyens non chirurgicaux

### 2.2.1. La radiothérapie

Peu d'études concernant l'apport de la radiothérapie dans le traitement du DFS ont été publiées. Plusieurs auteurs rapportent que la radiothérapie n'est pas une modalité thérapeutique efficace pour le DFS [16 ; 24 ; 29 ; 30 ; 36 ; 37 ; 48 ; 109].

D'autres affirment le rôle de la radiothérapie dans le contrôle local de la tumeur [41].

Selon une étude menée par HAAS en 1996 concernant 38 malades, le contrôle tumoral local était obtenu dans 82% avec une radiothérapie adjuvante pour des marges d'exérèse insuffisantes ou envahies, avec un recul de 1 à 22 ans [109 ; 110].

L'association chirurgie-radiothérapie semble présenter une efficacité sur la prévention des récives.

Le traitement chirurgical avec des marges d'exérèses larges et profondes, si anatomiquement possible, permet le contrôle local adéquat du DFS. Cependant, la radiothérapie peut être un complément à la chirurgie dans certains cas [44 ; 111]:

- Récidives multiples.
- Marges d'exérèse insuffisantes ou envahies.
- Tumeur de très grande taille
- Localisations empêchant une chirurgie large

La dose préconisée est de 50 Gray si chirurgie R0 et 60 Gray si chirurgie R1 répartie en 2 Gray par fraction, 5 jours par semaine [109].

Quant à la radiothérapie exclusive, elle peut être tentée dans les tumeurs inextirpables, en cas de patients inopérables ou refusant tout traitement chirurgical et la dose peut aller jusqu'à 66 Gray [109 ; 112]

### **2.2.2. La chimiothérapie**

Il n'y a pas d'indication à l'utilisation de la chimiothérapie en première intention [40]. Elle est utilisée en palliatif en association avec la radiothérapie, et selon beaucoup d'auteurs, elle devrait être réservée pour le DFS métastatique [38]. Cependant, elle ne semble pas être efficace dans les DFS : absence d'amélioration de la morbidité ou de la mortalité, même dans les formes évoluées et métastatiques mortelles.

En effet, les multiples protocoles antinéoplasiques utilisant la doxorubicine, l'ifosfamide, le méthotrexate et la dacarbazine, n'ont montré aucune amélioration significative en terme de survie [113].

### **2.2.3. La thérapie ciblée**

La découverte du gène de fusion COL1A1-PDGFB, qui entraîne une activation anormale du récepteur au PDGFB à activité tyrosine-kinase, a ouvert la voie vers des essais cliniques utilisant l'imatinib mésylate [114].

L'imatinib mésylate, aussi appelé ST-571, est un dérivé du 2-phénylaminopyridine élaboré à l'origine pour inhiber l'activité tyrosine-kinase de la protéine de fusion BCR-ABL présente dans les leucémies myéloïdes chroniques (LMC) et qui est également utilisé dans le traitement des GIST avec mutation de l'oncogène KIT [114].

L'imatinib mésylate se fixe sur le PDGFR au niveau du site receveur de l'adénosine triphosphate, liaison indispensable en temps normal à l'autophosphorylation et donc à l'activation du récepteur [114]. La liaison de l'imatinib mésylate au récepteur PDGFR inhibe donc la prolifération et entraîne l'apoptose des cellules tumorales du DFS.

Greco et al ont montré que le traitement à l'imatinib mésylate produisait une inhibition dose-dépendante de la vitesse de croissance des cellules du DFS in vitro [113].

Récemment, une étude a évalué la réponse clinique à l'imatinib de 10 patients présentant un DFS avancé ou métastatique [139]. Les 8 patients ayant un DFS avancé présentant une translocation  $t(17;22)$  ont répondu de façon positive à l'imatinib. Un des patients avec DFS métastatique présentant un remaniement du PDGFB a répondu de façon partielle à l'imatinib mais la maladie a progressé après 7 mois de thérapie.

L'autre patient avait un DFS métastatique sans translocation  $t(17;22)$  et l'imatinib n'a eu aucun effet.

Si l'intérêt de l'imatinib mésylate dans les formes métastatiques du DFS n'est pas discutable en l'absence d'alternative thérapeutique, le bénéfice de son utilisation dans les formes localisées reste à démontrer en raison des effets secondaires du traitement [114].

La dose la plus communément utilisée est de 400 mg/ 24h, plusieurs auteurs utilisent la dose doublée [115 ; 116 ; 117].



Figure 21: (A) Multiples tumeurs récidivantes du cuir chevelu (B) Réponse clinique complète sous Imatinib [118]

### 3. INDICATIONS :

#### 3.1. La localisation au niveau de la tête et le cou

Cette localisation ne permet pas une exérèse large avec respect de la marge de sécurité de 5 cm. L'exérèse chirurgicale dépend alors du caractère fonctionnel et esthétique du territoire anatomique.

Plusieurs auteurs sont pour une exérèse de 2 à 3 cm des limites macroscopiques de la tumeur avec une barrière anatomique saine en profondeur.

La technique de Mohs est le traitement de référence dans cette localisation.

La reconstruction peut se faire par suture simple, greffe de peau ou lambeaux tout en respectant le caractère esthétique.

### **3.2. La localisation scapulaire et thoracique**

La marge d'exérèse large est respectée. La reconstruction par suture directe est le plus souvent impossible. Elle se fait donc par greffe de peau ou par lambeau musculo-cutané du grand dorsal pédiculé ou par lambeau du grand pectoral.

### **3.3. La localisation au niveau des seins [119]**

La chirurgie doit prendre compte deux critères : l'exérèse large et l'aspect esthétique du sein.

### **3.4. La localisation abdominale [120]**

Dans cette localisation une marge d'exérèse de 5 cm avec sacrifice d'une barrière saine est maintenue.

La reconstruction de la perte de substance se fait généralement par une greffe dermo-épidermique lorsque le sous sol le permet. Sinon, on a recours à des lambeaux de couverture.

### **3.5. La localisation au niveau des extrémités [121]:**

La marge d'exérèse de 5 cm est difficile à respecter, la technique de Mohs est de choix.

La reconstruction se fait soit par suture simple, le plus souvent par greffe de peau semi épaisse parfois par un lambeau.

### **3.6. Les métastases :**

La résection de la métastase pour des métastases pulmonaires (résection, lobectomie ou pneumectomie) parait augmenter la moyenne de survie. La radiothérapie et la chimiothérapie seules ne semblent pas avoir aucun effet sur la survie. Le traitement par l'imatinib mésylate peut avoir une certaine efficacité qui reste à évaluer.

## **IX. EVOLUTION**

### **1. Comportement tumoral**

Le DFS évolue lentement et de façon asymptomatique. La tumeur se développe sur une période de quelques mois à plusieurs années avec un état général conservé [5 ; 29 ; 57].

La plaque se développe progressivement de proche en proche et plus en surface qu'en profondeur, avec une augmentation de volume des nodules préexistants et apparition de nouveaux nodules coalescents.

L'évolution peut être marquée par une alternance de phase de croissance et de stabilisation.

Cependant, certaines circonstances peuvent accélérer le développement tumoral, telle que la grossesse ou encore un traumatisme [52].

Des complications peuvent se voir, surtout dans les formes négligées, évoluant depuis plusieurs années.

### **2. Récidive**

Le DFS a un fort potentiel de récidives ce qui rend cette lésion difficilement contrôlable sur le plan clinique [27].

Le pourcentage de récidives semble être corrélé à la marge d'exérèse.

Une exérèse avec des marges de 4 à 5cm et emportant une barrière anatomique saine a un taux de récidives allant de 13% à 49% [27]

Plusieurs équipes utilisant la technique de Mohs ont montré que des marges de 3cm étaient suffisantes avec un taux global de récidive de 0% à 8,3% [27]

La technique de Mohs semble être le traitement de choix mais difficile d'application car elle impose la présence d'un anatomopathologiste au bloc opératoire.

Les taux de récurrences du DFS de la tête et du cou sont extrêmement importants s'étendant de 50% à 75% [45], ceci peut être en rapport avec la restriction de la marge d'exérèse pour des raisons esthétiques et fonctionnelles.

Dans 50 à 75% des cas les récurrences apparaissent dans un délai de 3ans après l'exérèse [106].

La taille de la tumeur ne semble pas avoir une influence significative sur le taux des récurrences.

Sur le plan histologique, après chaque récurrences, des signes d'aggravation de la malignité tumorale sont retrouvés tel que: l'augmentation de la cellularité, l'élévation de l'indice mitotique, l'apparition d'aneuploïdie et des foyers de nécrose ainsi que des signes immunohistochimiques.

### **3. Métastases**

Le dermatofibrosarcome ne métastase que rarement. Différentes séries retrouvent un taux de métastases de 3 à 5%.

Berbis et al ont étudié 15 séries de plus de 10 cas de dermatofibrosarcomes regroupant ainsi 711 cas : seules 17 métastases prouvées histologiquement seraient survenues sur ces 711 cas.

On recense une centaine de cas de tumeurs métastatiques dans la littérature, ce qui permet de dégager les principales caractéristiques de ces différents rapports :

- Le mode de dissémination est hématogène
- Le siège le plus fréquent des métastases est le poumon
- Les autres localisations rapportées sont intra-abdominales (pancréas, foie, estomac), rétropéritonéales, pariétales ou osseuses
- Le délai d'apparition des métastases varie de 1 à 33 ans. Elles surviennent en moyenne dans les 6 ans suivant la première exérèse tumorale.

Le mode de découverte dépend des signes indirects secondaires au développement de la métastase, celle-ci étant la plus part du temps indolente et latente d'où la nécessité d'un suivi systématique et prolongé pour détecter une métastase asymptomatique.

#### **4. Suivi**

La plupart des récurrences surviennent les trois premières années. Toutefois, des cas de récurrence tardive ont été rapportés [44]. Par conséquent, le patient doit être revu tous les trois mois puis tous les six mois pendant les trois premières années. Il est ensuite nécessaire de maintenir une surveillance annuelle [44]. La surveillance clinique consiste à la palpation de la cicatrice et de la zone périphérique à la recherche de régions nodulaires ou infiltrés. Cette palpation est plus difficile si un lambeau de reconstruction a été utilisé plutôt qu'une greffe. Les aires ganglionnaires doivent être examinées, bien que l'existence d'une dissémination lymphatique soit très rare. Les examens complémentaires seront demandés en fonction de la clinique [44].

En cas de DFS multirécidivants, des examens complémentaires seront demandés, notamment une radiographie pulmonaire tous les ans passé 10 ans de survie [122].

## X. PRONOSTIC

Le pronostic du DFS est caractérisé par son fort potentiel de récurrences. Le pourcentage de récurrences, quant à lui, varie en fonction des marges d'exérèses. L'exérèse chirurgicale initiale radicale est donc le facteur pronostique essentiel, conditionnant le risque de rechute locale.

Quelques facteurs de mauvais pronostic ressortent des différentes séries publiées [81 ; 123]:

- L'exérèse incomplète, systématiquement à l'origine de récurrence locale.
- La localisation au niveau de l'extrémité céphalique, où les principes de l'exérèse large sont plus difficiles à respecter.
- L'existence de plages de fibrosarcome au sein de la tumeur, la rendant plus agressive. Mais il semble qu'après exérèse complète, le pronostic soit identique à celui d'un dermatofibrosarcome.
- Le grade histologique
- la profondeur de la tumeur.

En cas de métastase, le pronostic devient particulièrement sombre, la plupart des décès surviennent lors de la première année qui suit la découverte de la métastase.

# **PARTIE PRATIQUE**

# **I. MATERIELS ET METHODES :**

## **1. Type de travail**

Notre travail est une étude rétrospective portant sur 68 cas de dermatofibrosarcomes répertoriés et pris en charge aux services de dermatologie, d'ORL, de traumatologie, de chirurgie thoracique et de chirurgie viscérale, d'oncologie médicale et de radiothérapie du Centre Hospitalier Universitaire Hassan II de Fès, et diagnostiqués au laboratoire d'anatomie pathologique du même hôpital durant une période de onze ans (de 2004 à 2014).

Ce travail est une étude essentiellement descriptive des dermatofibrosarcomes. Il s'intéresse aux aspects épidémiologiques, cliniques, anatomopathologiques et évolutifs de ces tumeurs

## **2. Collecte des cas**

Au cours de la période d'étude, nous avons colligés 68 cas de DFS. L'ensemble des données cliniques, paracliniques, thérapeutiques et évolutives ont été recueillies à partir des dossiers médicaux des patients ou à partir du système d'information Hosix.

## **3. Etude anatomopathologique**

### **3.1. Macroscopie**

Les prélèvements correspondent à des biopsies et /ou des pièces opératoires. Ils sont reçus à l'état frais ou fixée.

Les pièces sont repérées et orientées par des fils par le chirurgien.

L'examen macroscopique consiste en la réalisation de tranches de section permettant de faire une description de la tumeur avec évaluation des marges d'exérèse qui sont tatouées à l'encre de chine.

Des prélèvements sont réalisés :

- Au niveau de la tumeur : un bloc par cm de grand axe tumoral
- Les limites : zones encrées les plus proches de la tumeur
- Les rapports : rapport tumeur / aponévrose superficielle. rapport tumeur / vaisseaux, nerfs, os si présents.

### **3.2. Microscopie**

Après l'étape technique, les lames sont analysées au microscope optique.

Le diagnostic de dermatofibrosarcome est fait à cette étape ou évoqué avec nécessité de confirmation par étude immunohistochimique dans certains cas.

Celle-ci est de plus en plus réalisée. Les anticorps utilisés sont : le CD34, la protéine S100, l'actine musculaire lisse, le CD68.

## II. RESULTATS

### 1. Caractéristiques épidémiologiques

#### 1.1. La fréquence du DFS

Nous avons recensé 68 cas de dermatofibrosarcomes.

55 patients (81%) présentaient des dermatofibrosarcomes de novo. Dans 13 cas (19%), il s'agissait d'une récurrence : une première récurrence dans 9 cas (13%) et une deuxième dans 4 cas (6%).

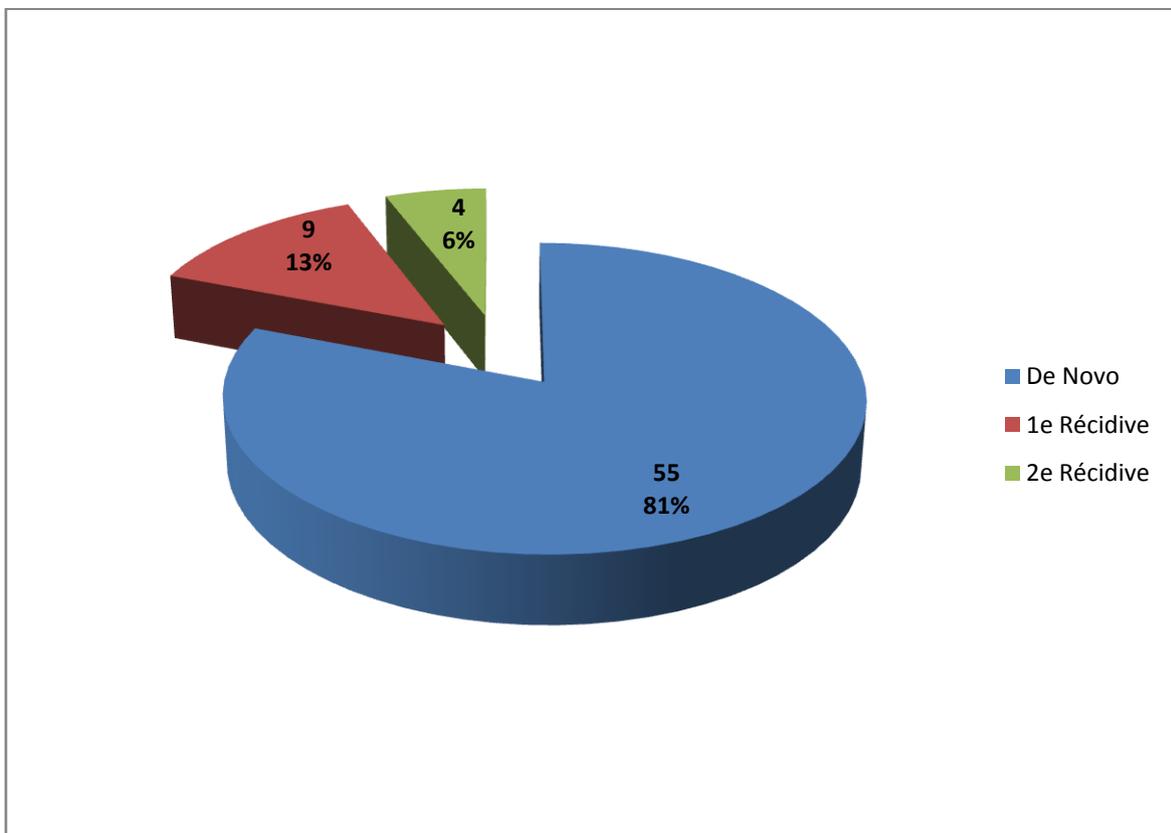


Figure 22: Répartition des cas en fonction du caractère primaire ou récidivant du dermatofibrosarcome

## 1.2. Répartition selon le sexe :

Les patients se répartissaient en 38 hommes et 30 femmes, soit un sexe-ratio de 1,26.

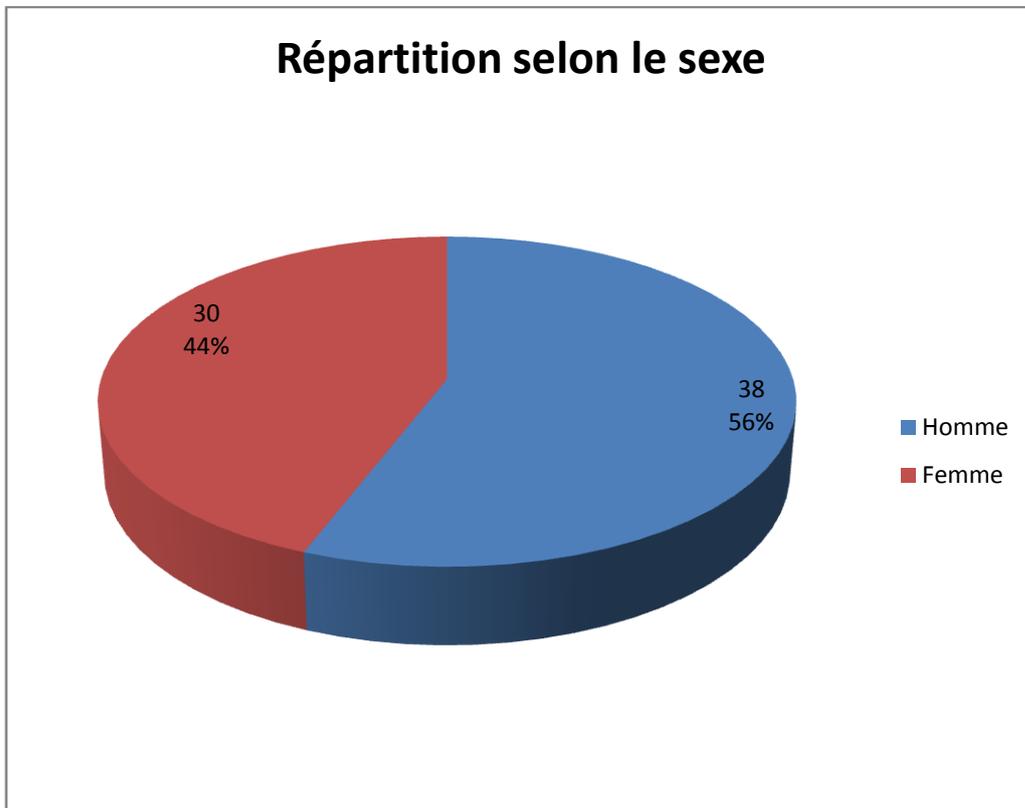


Figure 23: Répartition des cas en fonction du sexe

### 1.3. Répartition selon l'âge :

L'âge correspond au moment où le diagnostic est posé. L'évolution de la tumeur étant lente, l'âge du début de l'apparition de la tumeur est difficile à établir avec précision.

L'âge des patients au moment de la prise en charge a varié entre 17 et 79 ans, avec un âge moyen de 40.5 ans.

Un pic de fréquence est noté entre 21 et 40 ans.

83.8% de nos patients sont âgés entre 20 et 50 ans.

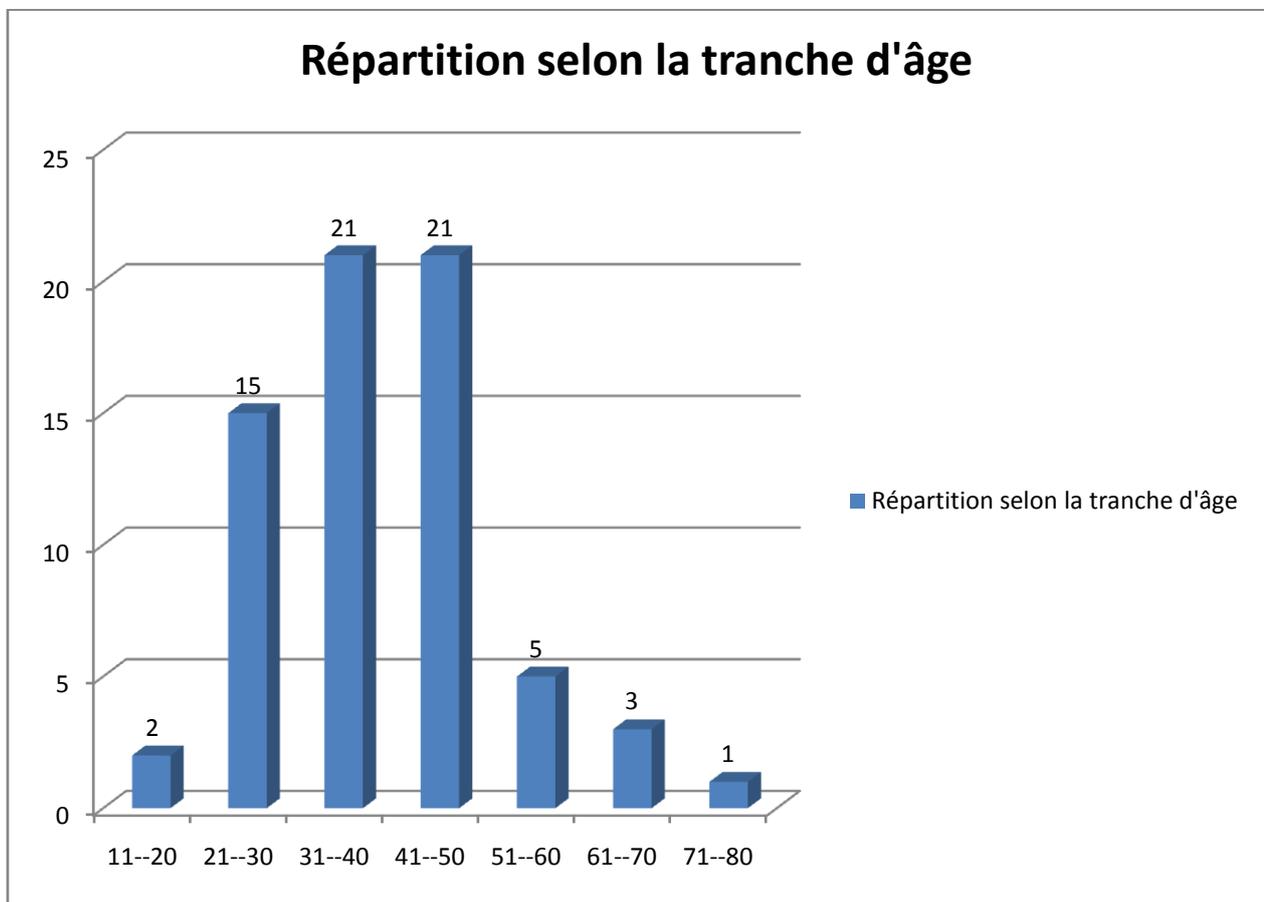


Figure 24: Répartition des cas par tranche d'âge.

#### 1.4. Répartition des cas en fonction de la localisation

62% des tumeurs siègent au niveau du tronc, avec prédominance au niveau thoracique (36 cas soit 53%). Les membres sont atteints dans 25% des cas (17 cas). La tête et le cou sont atteints dans 9 cas soit 13% des cas.

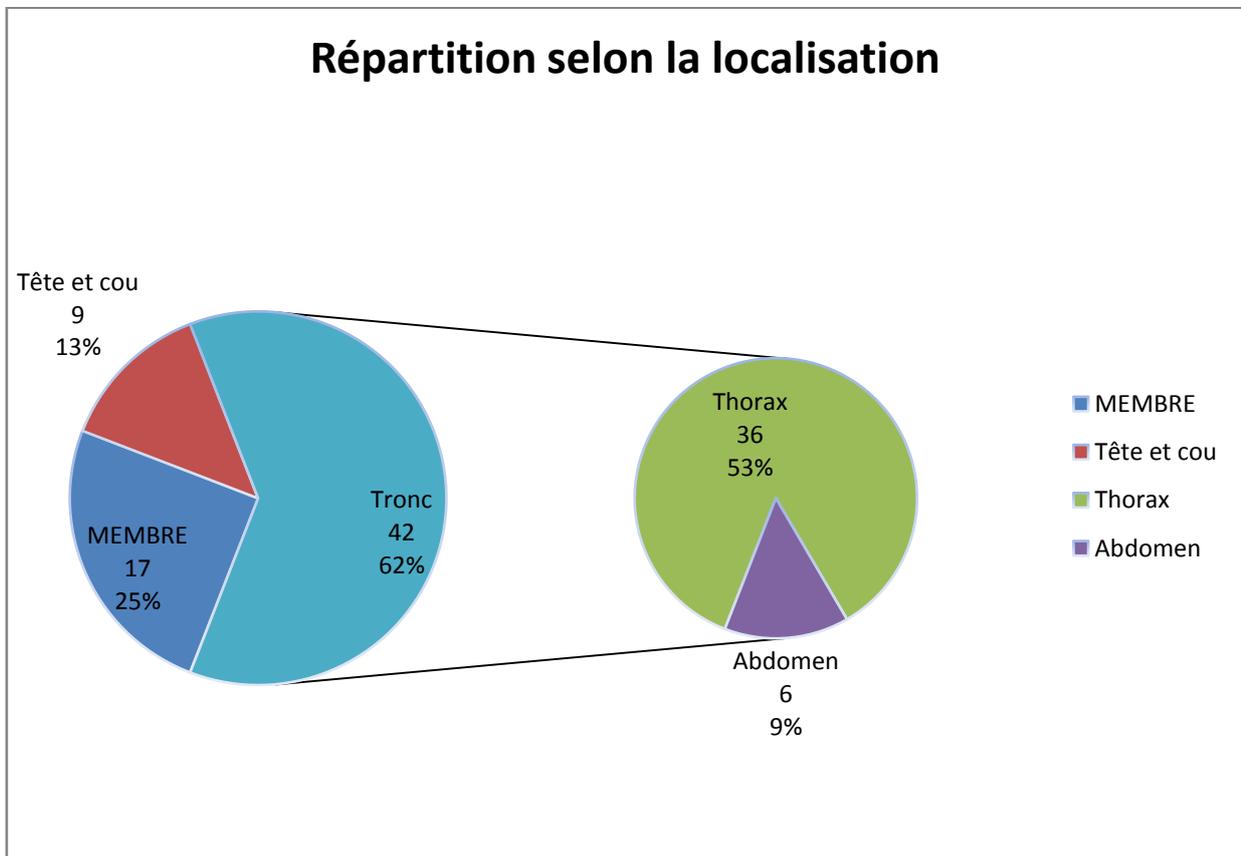


Figure 25: Répartition des cas selon la localisation.

#### 1.5. Facteurs favorisants :

La notion de traumatisme antérieur au site de développement de la lésion a été retrouvée chez 4 patients soit 5.8 % des cas.

L'intervalle entre le traumatisme et l'apparition de la tumeur n'a pas été précisé.

## 2. Description clinique :

Nous avons remarqué un important retard diagnostique. Le délai séparant l'apparition de la lésion et la première consultation a varié entre 3 mois et 20 ans, avec un délai moyen de 7.9 ans.

Les tumeurs sont multinodulaires dans 23 cas (47%), nodulaires dans 27 cas (40%) et prenant l'aspect d'une plaque indurée dans 9 cas (13%). L'ulcération est notée dans 16 cas, soit 23.5% des cas.

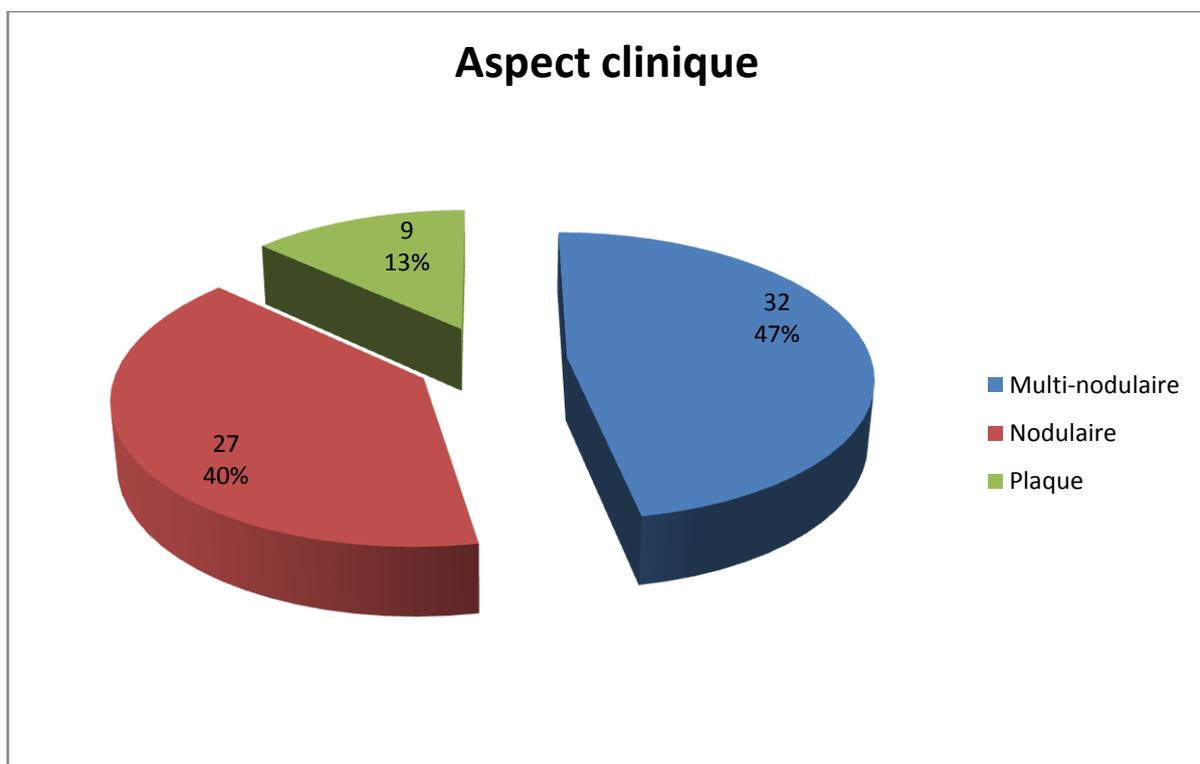


Figure 26: Aspect clinique des dermatofibrosarcome dans notre série.

La taille tumorale varie entre 0.5 et 20 cm avec une taille moyenne de 6.5 cm.

L'examen physique a objectivé la présence d'adénopathies loco-régionales chez deux patients, en territoire axillaire et sous-maxillaire.

### **3. Bilan d'extension :**

Dans le cadre d'un bilan d'extension locorégional, des radiographies standard, échographies et TDM ont été réalisées chez 23 patients.

Une infiltration tumorale des muscles sous jacents a été notée dans 4 cas.

Aucun cas de métastase n'a été diagnostiqué.

### **4. Caractéristiques anatomopathologiques**

#### **4.1. Types de prélèvements :**

Tous les cas de dermatofibrosarcomes ont été confirmés par l'examen anatomopathologique.

- 27 patients ont bénéficié d'une biopsie lésionnelle.
- 58 patients ont bénéficié d'une exérèse tumorale.
- Dans 4 cas, il s'agissait d'une relecture de blocs communiqués au laboratoire d'anatomie pathologique du CHU Hassan II.
- 5 patients ont été perdus de vue après le résultat de la biopsie.
- Un patient n'a pas subi de chirurgie. Il présentait un dermatofibrosarcome récidivant du cuir chevelu.

#### **4.2. Aspect histologique**

##### **4.2.1. Caractéristiques morphologiques**

Les cellules fusiformes se disposent en faisceaux courts entrelacés prenant un aspect storiforme. La prolifération tumorale est dermo-hypodermique. L'infiltration tumorale du tissu musculaire sous-jacent a été notée dans 5 cas. L'épiderme, même si parfois ulcéré, n'est pas le siège d'envahissement tumoral.

Les atypies nucléaires sont minimales à modérées.

#### 4.2.2. Mitoses :

Le nombre de mitoses a varié entre 0 et 24 mitoses par 10 champs vues au fort grossissement. Dans 55.9 %, l'index mitotique est de moins de 5 mitoses par 10 CFG.

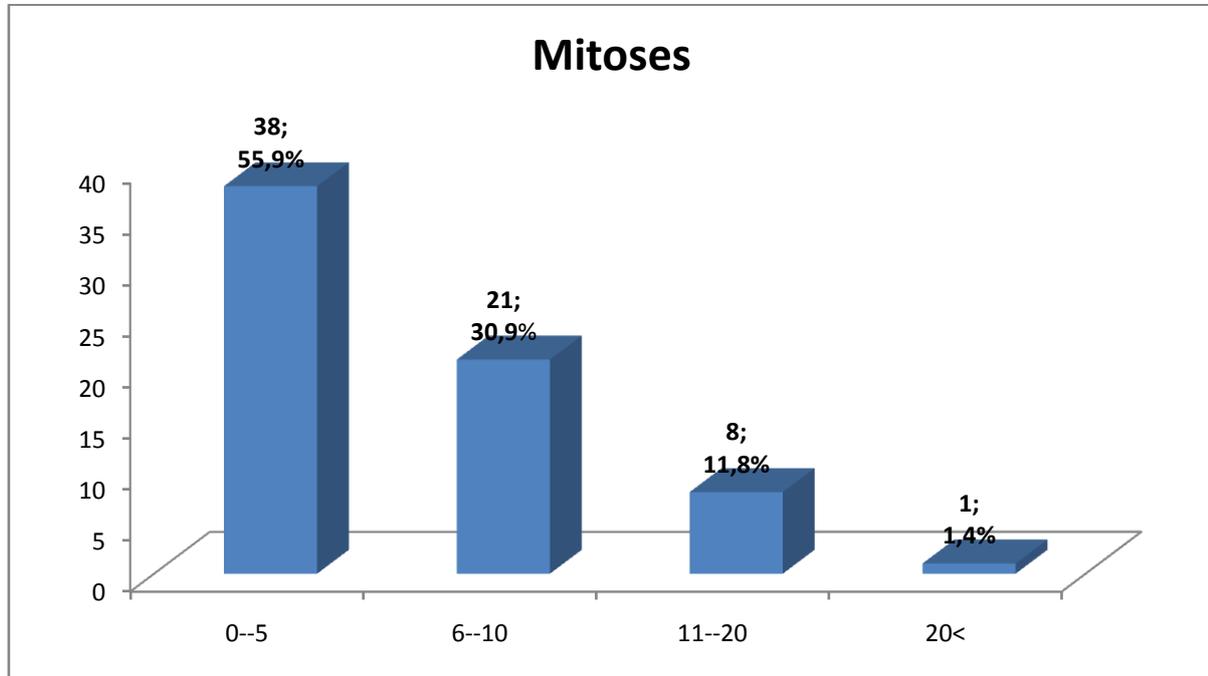


Figure 27: Répartition des cas en fonction du nombre de mitoses.

#### 4.2.3. Nécrose

La nécrose tumorale a été observée dans deux cas (2.9%).

#### 4.2.4. Grading histologique:

93% des tumeurs sont classées en grade 1 selon le système de grading de la FNCLCC. 7% des cas sont de grade 2. Aucun cas de grade 3 n'a été noté.

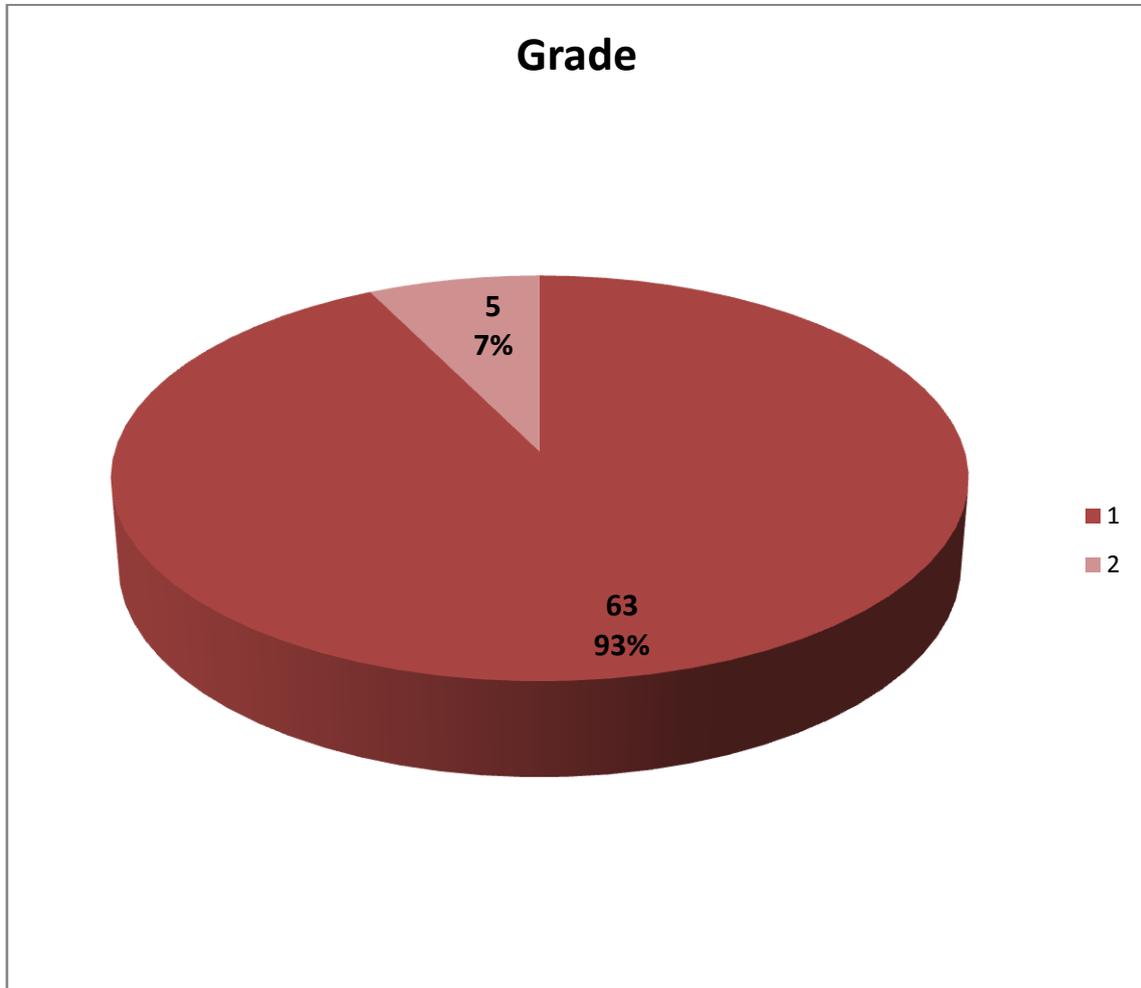


Figure 28: Répartition des cas en fonction du grading histologique.

#### **4.2.5. Les marges d'exérèse**

Pour les 58 cas qui ont bénéficié d'une exérèse chirurgicale, les marges sont saines (R0) dans 45 cas, et envahies (R1) dans 13 cas.

#### **4.3. Aspect immunohistochimique**

Une étude immunohistochimique a été réalisée dans 59 cas (86.7%).

Une expression intense et diffuse du CD34 a été observée dans 58 cas.

Dans un cas de dermatofibrosarcome de grade 2 caractérisé par la présence de zones de transformation sarcomateuse, cette expression du CD 34 était hétérogène, absente au niveau de ces zones de plus haut grade.

Les cellules tumorales dans ces zones sont hautement mitotique, avec un nombre de mitoses allant jusqu'à 24 mitoses par 10 CFG. Elles expriment la P53.

Les autres marqueurs ne sont pas exprimés, à savoir :

- Les marqueurs histiocytaires (CD68 et CD163).
- La protéine S100 (P S100)
- L'actine musculaire lisse AML
- La desmine
- L'H caldesmone
- Le CD117.

### **5. Etude cytogénétique**

Aucun cas n'a bénéficié d'une étude cytogénétique.

## 6. Prise en charge thérapeutique:

Parmi les 68 cas de dermatofibrosarcomes diagnostiqués dans notre laboratoire, il s'agissait dans 9 cas de prélèvements biopsiques ou de relectures de blocs communiqués correspondant à des prélèvements de patients pris en charge en dehors du CHU Hassan II. Par conséquent, aucune information sur la prise en charge thérapeutique ni le suivi n'a pu être précisée.

Les 59 cas restants ont été pris en charge au sein du Centre Hospitalier Universitaire Hassan II de Fès.

58 patients ont bénéficié d'une exérèse chirurgicale. Il s'agit d'une exérèse chirurgicale. Chez ces patients :

- Un complément d'exérèse a été réalisé chez 12 patients vu le caractère insuffisant des marges d'exérèse lors de la 1<sup>e</sup> chirurgie.
- 6 patients ont subi une radiothérapie adjuvante :
  - 4 cas de dermatofibrosarcomes récidivants
  - 1 cas de dermatofibrosarcome de grade 2 avec zones de transformation sarcomateuse.
  - 1 cas de dermatofibrosarcome avec marges d'exérèse insuffisantes (R1), n'ayant pas bénéficié d'une exérèse complémentaire.
- Un patient a été adressé en oncologie et mis sous thérapie ciblée à base d'imatinib. Il présentait un dermatofibrosarcome récidivant du cuir chevelu.

Un autre patient présentant un dermatofibrosarcome récidivant du cuir chevelu a été mis sous imatinib, sans que la récurrence ne soit opérée.

## Indications de la radiothérapie dans notre série

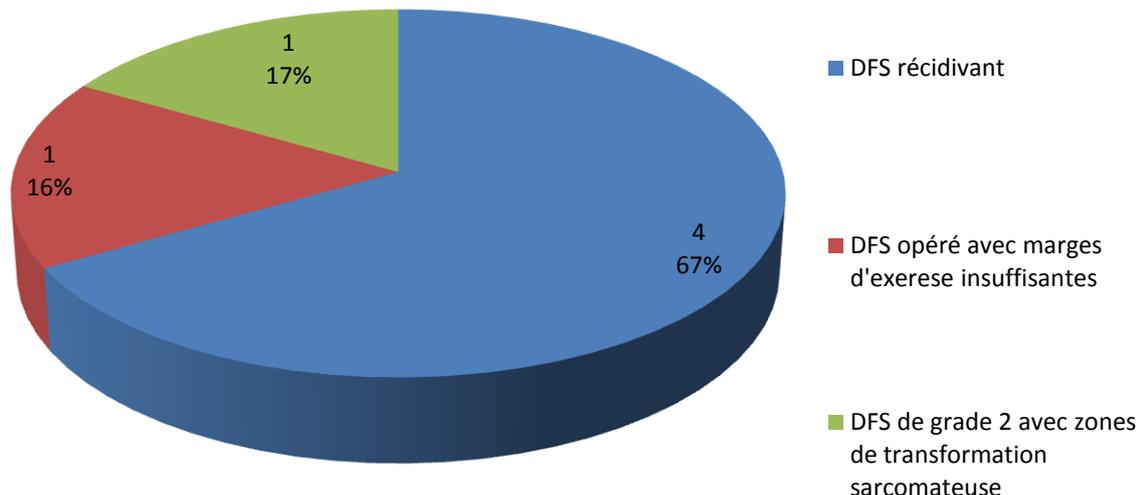


Figure 29: Indications de la radiothérapie dans notre série.

### 7. Suivi des patients

Parmi les 60 cas de DFS pris en charge au CHU Hassan II de Fès, 10 patients opérés étaient perdus de vue et aucune information concernant le suivi post-thérapeutique n'a pu être précisée.

La durée de surveillance a varié entre 4 mois et 5 ans.

Une récurrence locale a été diagnostiquée chez 4 patients (8%), dans un délai de 3, 9, 12 et 14 mois.

Aucun cas de métastase n'a été diagnostiqué au cours de la surveillance.

### III. DISCUSSION

#### 1. Epidémiologie

##### 1.1. Répartition selon le sexe

Dans notre série, le sexe ratio est de 1.57 avec une prédominance masculine. Cela est conforme aux données de la littérature.

Quelques auteurs, comme Bendix-Hansen et Behbahani décrivent une prédominance féminine.

Tableau 1:Tableau rapportant les sexe-ratio selon les séries de la littérature.

Séries	Taylor [12]	Joucdar [6]	Fletcher [72]	Rabat [124]	Bédix-hansen [29]	Notre série
Sexe ratio	3,6	1,25	1,16	1,5	0,9	1,57

##### 1.2. Répartition selon l'âge

L'âge des patients au moment de la prise en charge a varié entre 17 et 79 ans, avec un âge moyen de 40.5 ans.

Tableau 2: Tableau comparant les moyennes d'âge selon les séries de la littérature.

	Taylor[12]	Fletcher [72]	Chmitah [125]	AISSA [124]	Notre série
Age moyen(ans)	27,3	40,3	42	41.5	40.4

Un pic de fréquence est noté entre 21 et 40 ans.

83.8% de nos patients sont âgés entre 20 et 50 ans

Comme décrit par plusieurs auteurs, cette tumeur peut survenir à n'importe quel âge. Selon les publications, le pic de fréquence varie de la deuxième à la cinquième décennies [6 ; 25 ; 42].

Le DFS est rare chez l'enfant est rare voire exceptionnel [32 ; 34 ; 35].

Dans notre série, aucun pédiatrique n'a été diagnostiqué.

**Tableau 3: Répartition par tranches d'âge selon les séries.**

Tranches d'âge	0-10	11-20	21-30	31-40	41--50	51--60	61 et plus	Inconnu
Taylor [12]	9,6%	20.9%	36.5%	14.8%	5.2%	5.2%		7.8%
Joucdar [6]	0%	8.6%	18.5%	24.7%	17.3%	14.8%	16.1%	0%
Chmitah [125]	0%	4,80%	9,5%	38,1%	23,8%	14,3%	9,5%	0%
Aissa [124]	2,6%	0	21%	34,4	21%	13,2	7,8%	0%
Notre série	0%	3%	22%	30,9%	30,9%	7,4%	5,8%	0%

### 1.3. Localisation :

Dans notre série, le DFS touche le tronc, les membres, la tête et le cou dans respectivement 62%, 25% et 13%.

Cette répartition topographique rejoint celle décrite dans la littérature. L'atteinte est tronculaire dans 50 à 60% des cas. Les membres représentent 20 à 30% des localisations et 5 à 20% sont attribués à la tête et au cou [16, 24,29, 30, 41, 42 ; 109].

**Tableau 4: Tableau comparant la répartition des tumeurs en fonction du siège selon les séries de la littérature.**

	Taylor [..]	Behbahani [..]	Bédix- hansen	Raashid [...]	Rabat	Marrakech[.]	Notre série
Tronc	50,4%	76%	57,9%	58.3%	57.9%	62.5%	62%
Membre	34,8%	12%	31,6%	33.4%	31.6%	31.3%	25%
Tête et cou	14,8%	12%	10,5%	8.3%	10.5%	6.2%	13%

#### **1.4. Facteurs favorisants :**

La survenue d'un traumatisme initial a été remarquée chez 4 patients, soit 5.8% des cas.

Dans la littérature, la notion de traumatisme antérieur est retrouvée dans 10 à 20% des cas [16, 30, 42, 52,53]. Le traumatisme est variable allant d'une vaccination à une blessure [12; 48; 50; 56; 57]

## **2. Description clinique :**

### **2.1. Le retard diagnostique :**

Le délai séparant l'apparition de la lésion et la première consultation de 7.9 ans en moyenne (3mois–20 ans).

Ce retard diagnostique est classique et comparable à celui observé dans les autres études [6 ; 67 ; 126].

**Tableau 5: Tableau rapportant le retard diagnostique selon les séries.**

Séries	Taylor [12]	Bédix-hansen [29]	Tan [126]	Marrakech [127]	Notre série
Retard diagnostique	3 semaines à 33 ans	3 mois à 2 ans	6 mois à 27 ans	Moyenne de 4.8 ans	Moyenne de 7.9 ans (3 mois-20 ans)

## 2.2. Aspects cliniques :

La lésion se manifeste au début par une petite plaque indurée ou par un nodule ferme. La lésion initiale s'étend lentement en quelques mois à quelques années pour aboutir à une formation tumorale multinodulaire. Non traités, ces tumeurs peuvent devenir très volumineuses, ou s'ulcérer pour devenir douloureuses et hémorragiques [6 ; 26].

**Tableau 6: Aspect clinique du dermatofibrosarcome.**

	Aspect Clinique		
	Multinodulaire	nodulaire	Plaque
Joucdar [6]	43,2%	35,8%	21%
Notre série	47%	40%	13%

## 2.3. La taille tumorale :

Dans notre série, la taille tumorale varie entre 0.5 et 20 cm avec une moyenne de 6.5 cm.

Selon les publications, les lésions mesurent en moyenne 1 à 5 cm. La taille tumorale peut atteindre 30 cm dans certaines publications [26 ; 27 ; 35].

### **3. Caractéristiques anatomopathologiques et immunohistochimiques :**

#### **3.1. Types de prélèvements :**

L'étude anatomopathologique, réalisée sur les 68 cas, intéresse 59 pièces d'exérèses et 27 biopsies.

#### **3.2. Aspect histologique :**

Les caractéristiques microscopiques de la tumeur ont été décrites pour la première fois par Taylor et Helwig, en 1962 [12]. Il s'agit de cellules fusiformes disposées en faisceaux irréguliers, entrelacés, tourbillonnants, selon un agencement appelé storiforme.

Les tumeurs de notre série présentaient les mêmes caractéristiques histologiques décrites par la littérature.

La plupart des auteurs ne mentionnent pas l'index mitotique dans leurs rapports. Cependant, le DFS est généralement considéré comme une tumeur avec très peu de mitoses, d'habitude moins de 5 mitoses par 10 CFG [16, 24,81].

Dans notre série, 55.9% des tumeurs avaient un index mitotique inférieur 5 par 10 CFG. En revanche, dans le reste des cas (44.1%), les figures de mitoses étaient fréquentes, l'index mitotique a atteint 24 mitoses par 10 CFG dans un cas.

Les cellules tumorales du DFS ne présentent pas d'atypies majeures [2, 81,83].

Selon la littérature, les zones nécrotiques sont rarement observées [16,81]. On note la présence des foyers de nécrose modérée chez un seul patient, soit 1.47% des cas.

Généralement, le DFS est considéré comme un sarcome de bas grade de malignité [8]. En effet, 93% des tumeurs de notre étude sont de grade I, selon le système de grading de la FNCLCC et deux tumeurs sont de grade II, soit 7.% des cas.

### 3.3. Aspect immunohistochimique :

En général, l'aspect microscopique de cellules fusiformes ayant une organisation storiforme permet de guider le diagnostic. Cependant, le DFS peut parfois poser le problème de diagnostic différentiel avec d'autres tumeurs à cellules fusiformes : les tumeurs fibrohistiocytaires principalement l'histiocytofibrome bénin, les tumeurs nerveuses bénignes notamment le neurofibrome diffus, ou encore les tumeurs musculaires lisses.

Dans les cas douteux, l'immunohistochimie permet de distinguer histologiquement le DFS des autres tumeurs à cellules fusiformes.

L'immunoréactivité du DFS à l'anticorps anti-CD34, bien qu'elle ne soit pas spécifique [40,82], est particulièrement utile pour le diagnostic différentiel du DFS des autres tumeurs fibrohistiocytaires, dans lesquels l'expression du CD34 est habituellement absente [19, 20, 101,102]. Cet immunomarquage peut être utilisé pour distinguer un résidu tumoral d'un tissu cicatriciel dans une reprise chirurgicale et peut également compléter la chirurgie micrographique de Mohs [83]. Par ailleurs, une diminution de la réactivité aux anticorps anti-CD34 a été constatée dans les transformations fibrosarcomateuses du DFS [105]. Les autres marqueurs tels que la protéine S100, l'actine musculaire lisse, les CD68 ou encore le facteur XIIIa sont classiquement non exprimés par le DFS mais souvent utiles au diagnostic différentiel [2, 81, 101,121].

Dans notre étude, l'étude immunohistochimique a été réalisée dans 86.7% des cas. Elle montre une positivité intense et diffuse dans 98.3% des cas (58/59). Dans un seul cas elle est plus faible, avec positivité d'expression de la P53. Il s'agit d'un dermatofibrosarcome comportant des zones de transformations sarcomateuses.

## **4. Pronostic:**

### **4.1. Récidive:**

Dans un délai de 3, 9, 12 et 14 mois, 4 patients ont récidivé localement, soit 5.8% des cas.

La qualité de l'exérèse chirurgicale initiale constitue le principal facteur prédictif de récidives locales dans la plupart des études [16 ; 24 ; 49 ; 60]. Dans des études où l'exérèse est dite large respectant une marge de 2 cm ou plus, le taux moyen de récidive est de 18% avec des extrêmes allant de 0 à 60% [40].

Les récidives surviennent généralement dans les 3 ans après la chirurgie initiale mais des cas de récidives tardives après 10 ans d'évolution ont été rapportés [16, 30,36, 38,42, 81,84].

### **4.2. Métastase**

Mc-Peak, Cruz et al ont constaté que 3 des 4 tumeurs présentant un index mitotique supérieur ou égale à 8 mitoses par 10 CFG ont développé des métastases, seulement 2 des 78 cas ayant un index mitotique inférieur à 5 mitoses par 10 CFG ont métastasé [36]. Aucune tumeur de notre série, même parmi celles présentant un index mitotique élevé, n'a développé de métastase.

# CONCLUSION

Le dermatofibrosarcome est une tumeur cutanée peu fréquente.

Cette tumeur apparaît à tout âge mais surtout à l'âge adulte avec une légère prédominance masculine. Son étiopathogénie reste non claire.

Le DFS se caractérise par son évolution lente, sa rareté de métastase mais surtout sa forte tendance à la récurrence.

Le diagnostic est souvent évoqué cliniquement et confirmé par l'étude histologique. Le recours à l'étude immunohistochimique peut être nécessaire dans certains cas pour éliminer certains diagnostics différentiels, principalement l'histiocytofibrome, ainsi que pour différencier un résidu tumoral d'un tissu cicatriciel dans une reprise chirurgicale.

La détection d'anomalies génétiques spécifiques peut avoir un très grand intérêt diagnostique et, plus récemment, thérapeutique.

Le traitement de DFS est chirurgical basé sur une exérèse lésionnelle large et profonde. La technique de Mohs est une alternative au traitement chirurgical classique, permettant de réduire les marges d'exérèse en se basant sur l'examen extemporané des berges de la pièce.

La surveillance clinique, permet une détection précoce des récurrences, fréquentes dans cette pathologie.

Notre série de 68 cas est comparable aux données de la littérature en ce qui concerne les caractéristiques épidémiologiques et cliniques, anatomopathologiques et évolutifs

# RESUME

## **INTRODUCTION**

Le dermatofibrosarcome de Darier Ferrand (DFS) est le sarcome cutané le plus fréquent. Il est caractérisé par son développement lent, son faible potentiel métastatique et son haut taux de récurrence locale. A travers cette série, nous analysons le profil épidémiologique, clinique, anatomopathologique, thérapeutique et évolutif de ce sarcome.

## **MATERIEL ET METHODES**

Il s'agit d'une étude rétrospective portant sur 68 cas de dermatofibrosarcomes diagnostiqués au laboratoire d'anatomie pathologique du CHU Hassan II sur une période de 11 ans (2004–2014). Le diagnostic est basé sur l'examen histologique complété par une étude immunohistochimique par l'utilisation de l'anticorps anti-CD34.

## **RESULTATS**

- L'âge moyen des patients est de 40.5 ans (17–79 ans)
- Une prédominance masculine est notée avec un sexe ratio de 1.26.
- Le tronc est la localisation préférentielle (41%), suivi des membres puis de la tête et du cou.
- La taille tumorale est variable allant de 0.5 cm à 30 cm.
- Les tumeurs sont de grade 1 dans 94% des cas, contre 6% de grade 2.
- Le traitement repose sur la chirurgie, associée éventuellement à la radiothérapie et/ou un traitement par l'imatinib.
- L'évolution est le plus souvent favorable, en dehors de deux cas de transformation sarcomateuse de haut grade (3%) et 17 cas de récurrences locales (25%).

## **DISCUSSION**

Le dermatofibrosarcome de Darier– Ferrand est une tumeur rare, représentant 0.1 à 1% des tumeurs cutanées malignes, mais reste le sarcome cutané le plus fréquent. Comme dans notre série, il touche préférentiellement l'homme de 20 à 50 ans et prédomine au niveau du tronc et la partie proximale des membres. L'exérèse tumorale élargie est le traitement de choix. La radiothérapie et/ou la chimiothérapie à base d'imatinib peuvent être indiquées.

## **CONCLUSION**

Nos résultats épidémiologiques sont classiques et comparables aux autres séries de la littérature. Cette série est caractérisée par la présence de 2 cas de transformation en sarcome de haut grade.

# BIBLIOGRAPHIE

1. Monnier D, Algros MP, MC Vidal, Danzon A, Pelletier F, et al. Dermatofibrosarcome protub érant (tumeur de Darier et Ferrand): Etude épidémiologique rétrospective descriptive en Franche-Comté sur une période de 20 ans (1982-2002). *Ann Dermatol Venereol*. 2005; 132(6-7):607. **PubMed | Google Scholar**
2. Stojadinovic A, Karpoff HM, Antonescu CR, Shah JP et al. Dermatofibrosarcoma Protuberans of the Head and Neck. *Ann Surg Oncol*. 2000; 7(9):696-704. **PubMed | Google**
3. Darier J, Ferrand M. Dermatofibromes progressifs et récidivants ou fibrosarcomes de la peau. *Ann Dermatol Syph*. 1924; 5:545-62. **PubMed | Google Scholar**
4. Morel M, Taïeb S, Penel N, Mortier L, Vanseymortier L, et al. Imaging of the most frequent superficial soft-tissue sarcomas. *Skeletal Radiol*. 2011; 40(3):271-284. **PubMed | Google Scholar**
5. Torreggiani WC, Al-Ismail K, Munk PL, Nicolaou S , et al. Dermatofibrosarcoma Protuberans MR Imaging Features. *AJR*. 2002; 178(4):989-993. **PubMed | Google Scholar**
6. Joucdar S, Kismoune H, Boudjemia F, Acha D, Abed L. Les dermatofibrosarcomes de Darier et Ferrand: analyse r étrospective de 81 cas sur dix ans (1983-1994). *Ann Chir Plast Esthét*. 2001; 46(2):134-40. **PubMed | Google Scholar**
7. Nedelcu I, Costache DO, Costache RS, Nedelcu D, et al. Darier-Ferrand Dermatofibrosarcoma Protuberans with Peculiar Aspect. *BMMR*. 2006; 9(1): 44-49. **PubMed | Google Scholar**
8. Fletcher CDM, Bridge JA, Hogendoorn PCW, Mertens F. WHO classification of tumours of soft tissue and bone. World Health Organization. IARC Press: Lyon 2013

9. TAYLOR RW. Sarcomatous tumours resembling in some respects keloids. Arch dermatol 1890; 8:384–387
10. HOFFMANN E. Uber das knollentreibende fibrosarkom der haut. Dermat Ztschr 1925 ; 43 :1–2
11. NOURI K, RASHMI L. Mohs micrographic surgery for dermatofibrosarcoma protuberans: University of Miami and NYU experience. Dermatol Surg 2002; 28:1060–1064
12. TAYLOR HB, HELWIG EB. Dermatofibrosarcoma protuberans. A study of 115 cases. Cancer 1962; 15:717–725
13. RAMANI R, BRADLEY NJ, FLETCHER CDM. QBEND/10, a new monoclonal antibody to endothelium: assessment of its diagnostic utility in paraffin sections. Histopathology 1990; 17:237–242
14. BRIDGE JA, NEFF JR, SANDBERG AA. Cytogenetic analysis of dermatofibrosarcoma protuberans. Cancer Genet Cytogenet 1990; 49: 199–202
15. COHEN PR, RAPINI RP, FARHOOD A. The expression of the Human hematopoietic progenitor cell antigen CD34 in vascular and spindle cell tumors [abstract]. J Cutan Pathol 1991; 18:163
16. COHEN PR, RAPINI RR, FARHOOD AI. Expression of the human hematopoietic progenitor cell antigen CD34 in vascular and spindle cell tumors. J Cutan Pathol 1993; 20:15–20
17. DOMINGUEZ–MALAGON HR, HORDONEZ NG, MACKA Y B. Dermatofibrosarcoma protuberans: ultrastructural and immunochemical observations. Ultrastruct Pathol 1995; 19:281–289
18. DECLERCK D, CLAYE C, ROTTELEUR G, LECOMTE HOUCKE M. Dermatofibrosarcome de Darier et Ferrand. Etude immunohistochimique de 38 cas. Ann Pathol 1997 ;5 :324–328

19. LAUTIER R, WLFH HH, JONES RE. An immunohistochemical study of dermatofibrosarcoma protuberans supports its fibroblastic character and contradicts neuroectodermale or histiocytic components. Am J Dermatopathol 1990; 12:30–35
20. HASHIMOTO K, BROWNSTEIN M, JAKOBIEC FA. Dermatofibrosarcoma protuberans: a tumor with perineural and endoneural cell features. Arch Dermatol 1974; 110:874–885
21. WEISS SW, NICKOLOFF BJ. CD34 is expressed by a distinctive cell population in peripheral nerve, nerve sheath tumor related lesions. Am J Surg Pathol 1993; 17:1039–1045
22. ENZINGER FM, WEISS SW, Fibrohistiocytic tumors of intermediate malignancy. In: Soft tissue tumors. 3rd ed St Louis: CV Mosby; 1995:325–337
23. YOSIDA H, MATSUI K, HASHIMOTO K ET AL. Dermatofibrosarcoma protuberans and its tissue culture study: ultrastructural, enzyme, histochemical, immunological study. Acta Pathol Jpn 1982; 32:83
24. SIRVENT N, MAIRE G, PEDEUTOUR F. Genetics of dermatofibrosarcoma protuberans family Of tumors: from ring chromosomes to tyrosine kinase inhibitor treatment. Gene, Chromosomes & Cancer 2003; 37:1–19
25. Corey RM, Swett K, Ward WG. Epidemiology and survivorship of soft tissue sarcomas in adults: a national cancer database report. Cancer Med. 2014 Oct; 3(5):1404–15
26. KASSE A, DIENG M, DEME A, FALL M. C, DRABO B, TIMBELY G, et al. Les dermatofibrosarcomes de Darier et Ferrand: A propos de 22 cas et revue de la littérature. Médecine d'Afrique Noire 1999 ; 46 (4) :222–227

27. BEHBAHANI R, PATENOTRE P, CAPON N, MARTINOT-DUQUENNOY V, KULIK JF, PIETTE F, et al. Vers une réduction des marges latérales dans les dermatofibrosarcomes de Darier et Ferrand ? Étude rétrospective de 34 cas. *Ann Chir Plast Esthet* 2005; 50(3):179-185
28. KRANSDORF MJ. Malignant soft-tissue tumors in a large referral population: distribution of diagnosis by age, sex and location. *AJR* 1995; 164:129-134
29. BENDIX-HANSEN K, MYHRE-JENSEN O, KAAE S. Dermatofibrosarcoma Protuberans. *Scand J Plast Reconstr Surg* 1983; 17(3):247-252
30. TORO JR, TRAVIS LB, WU HJ, ZHU K, FLETCHER CDM, DEVESA SS. Incidence patterns of soft tissue sarcomas, regardless of primary site, in the Surveillance, Epidemiology and End Results program, 1978-2001: an analysis of 26,758 cases. *Int J Cancer* 2006 ; 119 : 2922-2930
31. Traoré SS, Zida M, Baro FT, Boukougou G, Goumbri OM, Sano D, Guira A. Le dermatofibrosarcome de Darier et Ferrand (DFDF). À propos de 7 cas au CHU de Ouagadougou, Burkina Faso. *Bull Soc Pathol Exot.* 2007; 100(2):105-106. **PubMed | Google Scholar**
32. Reddy C, Hayward P, Thompson P, Kan A. Dermatofibrosarcoma protuberans in children. *J Plast Reconstr Aesthet Surg.* 2009 Jun;62(6):819-23. Epub 2007 Dec 21
33. Tsai YJ, Lin PY, Chew KY, Chiang YC. Dermatofibrosarcoma protuberans in children and adolescents: Clinical presentation, histology, treatment, and review of the literature. *J Plast Reconstr Aesthet Surg.* 2014 Sep;67(9):1222-9
34. Marini M, Saponaro A, Magarinos G. Congenital atrophic dermatofibrosarcome protuberans. *Int J Dermatol.* 2001; 40(7):448-450. **PubMed | Google Scholar**

35. CHECKETTS SR, HAMILTON TK, BAUGHMAN RD. Congenital and childhood dermatofibrosarcoma protuberans: A case report and review of the literature. *J Am Acad Dermatol* 2000; 42:907–913
36. Nawal Hammas, Ikram Badioui, Kaoutar Znati, Amal Benlemlih, Laila Chbani, Hind El Fatemi, Taoufiq Harmouch, Youssef Bouyahyaoui, Faouzi Boutayeb, Abdelmajid Mrini, Omar Mesbahi, Fatima Zahra Mernissi, Afaf Amarti. Le dermatofibrosarcome de Darier et Ferrand: à propos de 27 cas et revue de la littérature. . *The Pan African Medical Journal*. 2014;18:280
37. BURKHARDT BR, SOULE EH, WINKELMANN Rk, IVINS JC. Dermatofibrosarcoma Protuberans, study of fifty–six cases. *Am J Surg* 1966; 111:638–644
38. Rutgers EJ, Kroon BB, Albus–Lutter C, Gortzak E. Dermatofibrosarcoma protuberans: treatment and prognosis. *Eur J Surg Oncol* 1992; 18:241–248
39. PETOIN DS, VEROLA O, BANZET P, DUFOURMENTEL C, SERVANT JM. Dermatofibrosarcome de Darier et Ferrand. Etude de 96 cas sur 15ans. *Chirurgie* 1985; 111(2):132–138
40. Mac PEAK C, CRUZ T, NICASTRI A, Dermatofibrosarcoma protuberans. An analyses of 86 cases with 5 metastasis. *Ann Surg* 1967; 166:803–816
41. MARK RJ, BAILET JW, TRAN LM, POEN J, FU YS, CALCATERRA TC. Dermatofibrosarcoma protuberans of head and neck. A report of 16 cases. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 1993 Aug; 119(8):891–896
42. CRISCIONE VD, WEINSTOCK MA. Descriptive epidemiology of dermatofibrosarcoma protuberans in the United States, 1973 to 2002. *J Am Acad Dermatol* 2007; 56:968–973
43. TREMBLY M, BONENFANT JL, CLICHE J. Protuberans dermatofibrosarcoma Clinicopathological study of 30 cases with ultra structure of 2cases. *Union Med Can* 1970 May; 99(5):871–876

44. GLOSTER HM Jr, HARRIS KR, ROENIGK RK. A comparison between Mohs micrographic surgery and wide surgical excision for treatment of dermatofibrosarcoma protuberans. *J Am Dermatol* 1996 Jul; 35 (1):82–87
45. HUGH MG ET AL. Dermatofibrosarcoma protuberans. *American Academy of Dermato* vol 35 num 3 part 1 Sept 1996
46. ROSES DF, VALENSI Q, LA TRENTA G, HARRIS MN. Surgical treatment of dermatofibrosarcoma protuberans. *Surg Gynecol* 1986; 162:449–452
47. DING J, HASHIMOTO H, ENJOJI M. dermatofibrosarcoma protuberans with fibrosarcomatous areas: a clinicopathologic study of nine cases and comparison with allied tumours. *Cancer* 1989;64:721–729
48. PACK GT, TABAH EJ. Dermatofibrosarcoma protuberans. A report of thirty-nine cases. *Arch Surg* 1951; 62: 391–411
49. Gloster HM. Dermatofibrosarcoma protuberans. *J Am Acad Dermatol* 1996 Sept; 35(3pt1):355–374
50. DESCAMPS V, GROSSIN M .Tumeur de Darier et Ferrand, dermatofibrosarcoma protuberans. *Objectif peau* 1998;6(45):427–430
51. BARNES L, COLEMAN JA Jr, JOHNSON JT, Dermatofibrosarcoma protuberans of head and neck. *Arch Otolaryngol* 1984 Jun; 110(6):398–404
52. Yu Ri Shin, MD, Jee Young Kim, MD, Mi Sook Sung, MD and Ji Han Jung, MD. Sonographic Findings of Dermatofibrosarcoma Protuberans With Pathologic Correlation. *JUM* February 1, 2008 vol. 27no. 2 269–274
53. ROBINSON JK. Dermatofibrosarcoma protuberans resected by Mohs's surgery (chemosurgery). A 5-year prospective study. *J Acad Dermatol* 1985 Jun; 12(6):1093–1098
54. Gardner TL, Elston DM, Wotowic PJ. A familial dermatofibrosarcoma protuberans. *J Am Acad Dermatol* 1998 Sep; 39(3):504–505

55. JOUARY T, BELTRAN C, COINDRE JM, PLAGNOL P, TAIEB A, EBRAN N et al. Dermatofibrosarcoma protuberans occurring in two brothers: Role of environmental or genetic factors. *J AM ACAD DERMATOL* 2007 AUGUST; 57(2):58–60
56. BASHARA EM, JULES KT, POTTER GK. Dermatofibrosarcoma protuberans: four years after local trauma. *J Foot Surg* 1992; 31[2]:160–165
57. COARD K, BRANDAY JM, LAGRENADE L. Dermatofibrosarcoma protuberans: a 10 years clinicopathological review of an uncommon tumor. *West Indian Med J* 1994; 43:130
58. PREAUX J, TEXIER M. Quelle gravité du dermatofibrosarcome de Darier et Ferrand ? Que penser de sa malignité ? *Ann Dermatol Syphilis (Paris)* 1970 ; 97(1) :49–56
59. Gürkan Kaya. Nouvelles approches moléculaires dans le dermatofibrosarcome protuberans *Rev Med Suisse* 2009;5:1519–1524
60. ARNAUD EJ, PERRAULT M, REVOL M, SERVANT JM, BANZET P. Surgical treatment of dermatofibrosarcoma protuberans. *Plast Reconstr Surg* 1997 Sep; 100(4):884–895
61. ARGIRIS A, DARDOUFAS C, ARONI K. Radiotherapy induced soft tissue sarcoma: an unusual case of dermatofibrosarcoma protuberans. *Clin Oncol* 1995; 7:59–61
62. SCHNEIDMAN D, BELIZAIRE R. Arsenic exposure by the development of the dermatofibrosarcoma protuberans *Cancer* 1986; 58:1585–1588
63. MELEZER M, DVORSKY C. Acanthosis nigricans and dermatofibrosarcoma protuberans. *Hautartz* 1957; 8:54
64. SCHOLLHAMMER M. Un cas de dermatofibrosarcome de Darier et Ferrand chez un enfant de 11 ans. Poster 2<sup>ème</sup> journée de cancéro. Nantes 11–12 juin 1994

65. PARLETTE E, SMITH KJ, GERMAIN M, ROLFE A, SKELTON H. Accelerated growth of dermatofibrosarcoma protuberans during pregnancy J Am Acad Dermatol 1999; 41:778–783
66. HAR-SHAI Y, GOVRIN-YEHUDAIN J, ULLMANN Y, KERNER H, COHEN HI, LICHTIG C, et al. Dermatofibrosarcoma protuberans appearing during pregnancy. Ann Plast Surg 1993; 31:91–93
67. 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; 153:932–936
68. SCHOLLHAMMER M, GUILLET MH, SASSOLAS B, GUILLET G. Dermatofibrosarcome de Darier–Ferrand de l'enfant. Arch Pediatr 1995; 2:750–754
69. MARCUS JR, FEW JW, SENGER C, REYNOLDS M. Dermatofibrosarcoma Protuberans and the Bendar Tumor: Treatment in the Pediatric Population. J Pediatr Surg.1998;33:1811–4
70. KRANSDORF MJ, MEIS-KINDBLOM JM. Dermatofibrosarcoma protuberans: radiologic appearance. AJR Am J Roentgenol. 1994;163:391–4
71. TALEB A, FAHOUME K, HOMMADI A, CHAKIR N, JIDDANE M. Apport de l'imagerie dans le diagnostic du dermatofibrosarcome crânio–facial de Darier–Ferrand : A propos de deux observations = Contribution of imaging in diagnosis of dermatofibrosarcoma protuberans of Darier–Ferrand. Journal of neuroradiology. 2001, vol. 28, n4, pp. 272–277
72. FLETCHER CDM, EVANS BJ, MACARTNEY JC, Sum N, WILSON JONES N, MCKEE PH. Dermatofibrosarcoma protuberans: a clinicopathological and immunohistochemical study with a review of the literature. Histopathology 1985; 9:921–938

73. LEBOIT PE, BURG G, WEEDON D, SARASIN A. World Health Organization Classification of Tumours. Pathology and Genetics of skin Tumours. Lyon: IARC Press; 2006
74. Bulletin AIP
75. REIS-FILHO J S, MILANEZI F, FERRO J, Schmitt FC. Pediatric Pigmented Dermatofibrosarcoma Protuberans (Bednár Tumor): Case Report and Review of the Literature with Emphasis on the Differential Diagnosis. Pathol Res Pract 2002 ; 198: 621-626
76. Kaul R, Kaur N, Doqra SS, Chander B. Variant of dermatofibrosarcoma protuberans: bednar tumor. Indian J Dermatol. 2015 Jan-Feb: 60(1):107
77. CHUNG EB, Pitfalls in diagnosing benign soft tissue tumours in infancy and childhood. Path Ann 1985; 2: 324-386
78. SANDBERG AA, Bridge JA. Updates on the cytogenetics and molecular genetics of bone and soft tissue tumors: dermatofibrosarcoma protuberans and giant cell fibroblastoma. Cancer Genetics and Cytogenetics 2003; 140: 1-12
79. SHMOOKLER BM, ENZINGER FM, WEISS SW. Giant cell fibroblastoma. A juvenile form of dermatofibrosarcoma protuberans. Cancer 1989; 64(10):2154-2161
80. ZELGER B, SIDORFF A, STANZEL U ET AL. Deep penetrating dermatofibroma versus dermatofibrosarcoma protuberans: a clinicopathologic comparison. Am J Surg Pathol 1994 ; 18 :677-686
81. Goldblum JR, Reith JD, Weiss SW. Sarcomas arising in dermatofibrosarcoma protuberans: a reappraisal of biologic behavior in eighteen cases treated by wide local excision with extended clinical follow up. Am J Surg Pathol 2000; 24(8):1125-1130

82. HARVELL JD, KILPATRICK SW, WIYHE WL, Histogenetic relations between giant cell fibroblastoma and dermatofibrosarcoma protuberans. *Am J Dermatopathol* 1998;20-4:339-345
83. ORLANDI A, BIANCHI L, SPAGNOLI LG. Myxoid dermatofibrosarcoma protuberans: morphological, ultrastructural and immunochemical features. *J Cutan Pathol* 1998; 25:386-393
84. Calonje E, Mentzel T, Fletcher CDM: Cellular benign fibrous histiocytoma. Clinicopathologic analysis of 74 cases of a distinctive variant of cutaneous fibrous histiocytoma with frequent recurrence. *Am J Surg Pathol* 1994;18:668-76.
85. Franquemont DW, Cooper PH, Shmookler BM, et al: Benign fibrous histiocytoma of the skin with potential for local recurrence : a tumor to be distinguished from dermatofibroma. *Mod Pathol* 1990;3:158-63.
86. Fletcher CDM: Benign fibrous histiocytoma of subcutaneous and deep soft tissue: a clinicopathologic analysis of 21 cases. *Am J Surg Pathol* 1990;14:801-9.
87. Weiss SW, Goldblum JR: Enzinger & Weiss's Soft tissue tumors. The CV Mosby Company, Fourth Edition, 2001.
88. Bernstein KE, Lattes R: Nodular (pseudosarcomatous) fasciitis, a nonrecurrent lesion: clinicopathologic study of 134 cases. *Cancer* 1982;49:1668-78.
89. Shimizu S, Hashimoto H, Enjoji M: Nodular fasciitis: an analysis of 250 patients. *Pathology* 1984;16:161-6.
90. Woodruff JM. Pathology of tumors of the peripheral nerve sheath in type 1 neurofibromatosis. *Am J Med Genet* 1999;89:23-30.

91. Mccarron KF, Goldblum JR. Plexiform neurofibroma with and without associated malignant peripheral nerve sheath tumor : a clinicopathologic and immunohistochemical analysis of 54 cases. *Mod Pathol* 1998;11:612–17.
92. Fletcher CDM: Pleomorphic malignant fibrous histiocytoma : fact of fiction ? A critical reappraisal based on 159 tumors diagnosed as pleomorphic sarcoma. *Am J Surg Pathol* 1992;16:213–28.
93. Hollowood K, Fletcher CDM: Malignant fibrous histiocytoma: morphologic pattern or pathologic entity ? *Semin Diagn Pathol* 1995;12:210–20.
94. VANDEWEYER E, SOMERHAUSEN D. Dermatofibrosarcoma protuberans: how wide is wide in surgical excision. *Acta Chir Belg* 2002; 102:455–458
95. SUN LM, WANG CJ. Dermatofibrosarcoma protuberans: treatment results of 35 cases. *Radiotherapy and Oncology* 2000;57:175–181
96. JOHNSTON JC. Fibrosarcoma cutis, *Jc Cutan. et Genito-Urin.Dis.* 2 1; 1903;23–26
97. VENDROUX J, REVOL M, BANZET P. Traitement des tumeurs de Darier et ferrand de la tête et du cou. *Ann Plast Esth* 1996 ; 39 :184–190
98. GATTONI M, TIBERIO R, ANGELI L, BORNACINA G, BOGGIO P, ANNALI GET AL. Dermatofibrosarcoma protuberans: surgical treatment using the Tübingen technique (31 cases). *Ann Dermatol Venereol* 2007; 134:31–34
99. Chaput B, Filleron T, Le Guellec S, Meresse T, Courtade-Saïdi M, Grolleau JL, Chevreau C, Garrido I, Gangloff D. Dermatofibrosarcoma protuberans: margins reduction using slow-Mohs micrographic surgery. Experience with 35 patients. *Ann Chir Plast Esthet.* 2014 Aug;59(4):219–25; 11
100. TOM WD, HYBARGER CP. Dermatofibrosarcoma protuberans of the head and neck: treatment with Mohs surgery using inverted horizontal paraffin sections. *Laryngoscope* 113: August 2003; 1289–1293

101. JAMES W, FRANKS A. A precision machine for mounting tissue for Mohs micrographic surgery. *Dermatol Surg* 1998;24:983–989
102. Ly A, Habib F, Zimmermann U, Gentil-Perret A, Joujoux JM, Clerici T, Stoebner PE, Chaussade V, Sei JF. Micrographic surgery: indications and practical applications in the dermatologist's office. *Ann Dermatol Venereol*. 2013 Oct;140(10):647–55. doi: 10.1016/j.annder.2013.04.102. Epub 2013 Jul 30
103. HAYCOX CL, ODLAND PB, OLBRICHT SM, PIEPKORN M; Immunochemical characterization of dermatofibrosarcoma protuberans with practical applications for diagnosis and treatment. *J Am Acad Dermatol* 1997; 37:4384–44
104. JIMENEZ FJ, GRINCKNIK JM, BUCHANAN MD ET AL. Immunohistochemical margin control applied to Mohs micrographic surgical excision of dermatofibrosarcoma protuberans. *J Dermatol Surg Oncol*; 1994; 20:687–689
105. HAYCOX CL, ODLAND PB, OLBRICHT SM, CASEY B. Dermatofibrosarcoma protuberans growth characteristics based on tumor modeling and review of cases treated with Mohs micrographic surgery. *Ann Plast Surg* 1997; 38:246–251
106. LAKSIHMAN DAS ET AL. Intracranial extension of a dermatofibroma protuberans of the scalp: a case report with brief review of literature. *Surg Neurol* 2000; 54:452–454
107. PETOIN DS, VEROLA O, BANZET P, DUFOURMENTEL C, SERVANT JM. Dermatofibrosarcome de Darier et Ferrand. Etude de 96 cas sur 15ans. *Chirurgie* 1985; 111(2):132–138

108. BARBANT B, REVOL M, VERGOTE T, SERVANT JM, BANZET P. Dermatofibrosarcoma protuberans of the chest and the shoulder :wide and deep excisions with immediate reconstruction . *Plast Reconst Surg* 1993Sep; 92(3):459–462
109. Hamid R, Hafeez A, Darzi MA, Zaroo I, Rasool A, Rashid H. Outcome of wide local excision in dermatofibrosarcoma protuberans and use of radiotherapy for margin–positive disease. *Indian Dermatol Online J.* 2013 Apr;4(2):93–6
110. HAAS RL, KEUS RB, LOFTUS BM, RUTGERS EJ, VAN COEVORDEN F, BARTELINK H. The role of radiotherapy in the local management of dermatofibrosarcoma protuberans. Soft Tissue Tumors Working Group. *Eur J Cancer* 1997 Jun; 33(7) :1055–1060
111. MATTHEU T et al. The raie of radiation therapy in the management of DFSP. *Int J Radiation Oncology Biol Phys* 1998; 40(4):823–827
112. SUIT H, SPIRO I, MANKIN HJ, EFIRD j, ROSENBERG AE. Radiation in the management of patient with dermatofibrosarcoma protuberans. *J Clin Oncol* 1996 Aug; 14(8):2365–2369
113. GRECO A, ROCCATO E, MIRANDA C, CLERIS L, FORMELLI F, PIEROTTI MA. Growth–inhibitory effect of STI571 on cells transformed by the COL1A1/PDGFB rearrangement. *Int J Cancer* 2001; 92: 354–360
114. BIANCHINI L, MAIRE G, PEDEUTOUR F, et le Groupe francophone de cytogénétique oncologique. De la cytogénétique à la cytogénomique du dermatofibrosarcome de Darier–Ferrand (dermatofibrosarcoma protuberans) et des tumeurs apparentées. *Bull Cancer* 2007 ; 94 (2) : 179–189

115. MC ARTHUR GA, DEMETRI GD, VAN OSTEROM A, HEINRICH MC, DEBIECRYCHTER M, CORLESS CR, et al. Molecular and clinical analysis of locally advanced dermatofibrosarcoma protuberans treated with imatinib: imatinib target exploration consortium study B2225. *J Clin Oncol* 2005; 23: 866–873
116. PRICE VE, FLETCHER JA, ZIELENSKA M et al. Imatinib mesylate: an attractive alternative in young children with large, surgically challenging dermatofibrosarcoma protuberans. *Pediatr Blood Cancer* 2005; 44(5):511–515
117. C. Pagès, D. Kérob, C. Lebbé. Thérapies ciblées et dermatofibrosarcome de Darier et Ferrand. *Oncologie* ; February 2013, Volume 15, Issue 2, pp 97–100
118. Rutkowski P, Van Glabbeke M, Rankin CJ, Ruka W, Rubin BP, Debiec-Rychter M, Lazar A, Gelderblom H, Sciot R, Lopez-Terrada D, Hohenberger P, van Oosterom AT, Schuetze SM; European Organisation for Research and Treatment of Cancer Soft Tissue/Bone Sarcoma Group; Southwest Oncology Group. **Imatinib mesylate in advanced dermatofibrosarcoma protuberans: pooled analysis of two phase II clinical trials.** 2010 Apr 1;28(10):1772–9
119. CAVUT, YAVUZER R, TUNCER S. Dermatofibrosarcoma of the breast. *Aesthetic Plast Surg* Jun2003
120. LE FOURN B, LEJEUNE F, SARTRE JY, LOIRAT Y, PANNIER M. Large reconstruction pariétale abdominale par lambeau libre après récurrence Ann Chir Plast Esth 1996 Dec:41(6):660–665
121. Hobbs E, RATZ J. Dermatofibrosarcoma protuberans of the hand. Report of a case treated with Mohs micrographic surgery. *Cleve Clin J Med* 1998; 55:252–256

122. WESTERMANN GW, BUERGER H, KAPPES U, MATZKIES F, KISTERS K.  
Dermatofibrosarcoma protuberans with lung metastasis in a patient with progressive systemic sclerosis. *South Med J* 2002mar; 95(3):363–365
123. SNOW SN, GORDON EM, LARSON PO, BAGHERI MM, BENTZ ML, SABLE DB. 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(1):28–38
124. Thèse de AISSA A. Le dermatofibrosarcome de Darier et Ferrand : Expérience de l'institut national d'oncologie : A propos de 38 cas ; caractéristiques épidémiologiques, cliniques, diagnostiques, thérapeutiques et évolutives– Institut national d'oncologie, Rabat
125. CHMITAH O. Aspect clinique, histologique et thérapeutique de la tumeur de Darier et Ferrand [thèse]. Rabat : université Mohammed V– Souissi ; 2008.
126. Tan AWH, Tan SH. Dermatofibrosarcoma protuberans: A clinicopathological analysis of 10 cases in Asian. *Australasian Journal of Dermatology* 2004; 45: 29–33
127. Driss Elamrani<sup>1,2,&</sup>, Hatim Droussi<sup>1</sup>, Samira Boukind<sup>1</sup>, Keltoum Elatiqi<sup>1</sup>, Meriem Dlimi<sup>1</sup>, Yassine Benchamkha<sup>1</sup>, Saloua Ettalbi<sup>1</sup> Le dermatofibrosarcome de Darier et Ferrand, une tumeur cutanée particulière: à propos de 32 cas et revue de la littérature. *Pan African Medical Journal*. 2014; 19:196 doi:10.11604/pamj.2014.19.196.4470