



AWMF-Register Nr.	032/026	Klasse:	S1
--------------------------	----------------	----------------	-----------

S1-Leitlinie: Dermatofibrosarcoma protuberans (Update 2016)

Selma Ugurel¹, Rolf-Dieter Kortmann², Peter Mohr³, Thomas Mentzel⁴, Claus Garbe⁵, Helmut Breuninger⁵, Sebastian Bauer⁶, Stephan Grabbe⁷

- 1 Klinik für Dermatologie, Venerologie und Allergologie, Universitätsklinikum Essen
- 2 Klinik für Strahlentherapie und Radioonkologie, Universitätsklinikum Leipzig
- 3 Dermatologisches Zentrum, Elbe-Kliniken Buxtehude
- 4 Dermatopathologie Friedrichshafen / Bodensee
- 5 Klinik für Dermatologie, Venerologie und Allergologie, Universitätsklinikum Tübingen
- 6 Klinik für Internistische Onkologie / Tumorforschung, Universitätsklinikum Essen
- 7 Klinik für Dermatologie, Venerologie und Allergologie, Universitätsklinikum Mainz

Leitlinie im Auftrag der Arbeitsgemeinschaft Dermatologische Onkologie (ADO) der Deutschen Krebsgesellschaft (DKG) und der Deutschen Dermatologischen Gesellschaft (DDG)

Leitlinienkoordinator: Prof. Dr. med. Stephan Grabbe, Mainz

Korrespondenzadresse:

Prof. Dr. med. Selma Ugurel
Klinik für Dermatologie, Venerologie und Allergologie
Universitätsklinikum Essen
Hufelandstrasse 55
45122 Essen
Tel: +49 201 723 4714
Email: selma.ugurel@uk-essen.de

1. Epidemiologie und Klinik

Das Dermatofibrosarcoma protuberans (DFSP) ist ein fibroblastischer, ausschließlich an der Haut seinen Ursprung nehmender Tumor. Entsprechend der WHO-Klassifikation mesenchymaler Tumoren ist das DFSP als ein intermediär maligner, lokal aggressiver und selten metastasierender Tumor einzuordnen. Das lokal infiltrative und unterminierende Wachstum des DFSP ist gekennzeichnet durch asymmetrische, subklinische Ausläufer in horizontaler Richtung, sowie durch eine Infiltration tiefer gelegener Strukturen. Die Ausbreitung des Tumors erfolgt intra- und/oder subkutan [1].

Das DFSP ist ein relativ seltener Tumor (unter 1 pro 100.000 Einwohner und Jahr). Trotzdem handelt es sich um das häufigste Sarkom der Haut. Das Durchschnittsalter der Patienten liegt bei 40 Jahren. DFSP im Kindesalter, auch kongenitale Formen, kommen vor, sind jedoch insgesamt als extrem selten einzuordnen. Männer und Frauen sind gleich häufig betroffen. Die Mortalität ist aufgrund der extrem niedrigen Metastasierungsrate als gering einzuschätzen.

Das DFSP imponiert klinisch zumeist als hautfarbener bis rötlicher, manchmal auch braungelblich pigmentierter, flach erhabener, derber, unregelmäßig konturierter Tumor mit langsamem Wachstum über Jahre bis Jahrzehnte. Im Verlauf entstehen auf einem flächig ausgedehnten plaqueförmigen Tumorareal im Verlauf solitäre oder multiple Tumorknoten.

Das DFSP neigt zu lokalen Rezidiven und metastasiert nur sehr selten (weniger als 1% aller Fälle). Das fibrosarkomatös transformierte DFSP (DFSP-FS) als Progressionsform des DFSP weist eine höhere Metastasierungsrate auf [2;3]. Das Riesenzellfibroblastom ist trotz unterschiedlicher Morphologie durch vergleichbare genetische Veränderungen wie das DFSP charakterisiert und daher als Formvariante des DFSP aufzufassen. Weiterhin gibt es Tumoren, die sowohl Veränderungen im Sinne eines DFSP als auch eines Riesenzellfibroblastoms beinhalten. Die pigmentierte Variante des DFSP wird als Bednar-Tumor bezeichnet.

2. Diagnostik

Eine sichere klinische Diagnose des DFSP ist nicht möglich; die Diagnose sollte durch eine Biopsie mit nachfolgender histopathologischer Aufarbeitung gestellt werden.

Histologisch findet sich eine diffuse Infiltration der Haut und des subkutanen Fettgewebes durch dicht gelagerte, zytologisch relativ uniforme, spindelige, CD34-positive Tumorzellen, die in charakteristischen storiformen (bastmattenartigen) Formationen angeordnet sind. Typisch ist die Ausbreitung der Tumorzellen entlang der Septen des subkutanen Fettgewebes sowie eine diffuse Durchsetzung desselben. Das fibrosarkomatös transformierte DFSP (DFSP-FS) ist durch einen abrupten oder graduellen Übergang in zellreiche Spindelzellfaszikel mit erhöhten Zell- und Kernatypien und erhöhter Mitoserate gekennzeichnet. Das DFSP sollte histologisch einerseits von benignen Dermatofibromvarianten wie dem zellreichen Dermatofibrom, dem „plaque-like CD34-positive dermal fibroma“, und dem Dermatomyofibrom, andererseits auch von dem prognostisch ungünstigeren pleomorphen Sarkom der Haut (früher als malignes fibröses Histiocytom, MFH, bezeichnet), dem Leiomyosarkom, dem malignen peripheren Nervenscheidentumor (MPNST) oder seltenen spindelzelligen malignen Melanomen abgegrenzt werden [1].

Molekular-pathologische Untersuchungen mittels Fluoreszenz-In-Situ-Hybridisierung (FISH) zeigten, dass DFSP-Zellen ein gehäuftes Vorliegen chromosomaler Translokationen aufweisen. Hierbei handelt es sich in über 90% der Fälle um die Translokation 17q22; 22q13, die mit einer Fusion der Gene *COL1A1* und *PDGF-beta*, oft unter Ausbildung eines Ringchromosoms, einhergeht [4]. Das Genprodukt, ein COL1A1-PDGF-beta-Fusionsprotein, wirkt auf die Zellen des DFSP über eine Bindung an den konstitutiv exprimierten PDGF-Rezeptor (PDGF-R) als autokriner kontinuierlicher Wachstums-Stimulus. Die Kenntnis dieser molekularen Veränderungen ermöglicht eine zielgerichtete Therapie des DFSP.

Ultraschalluntersuchungen (7,5–10 MHz) und MRT-Aufnahmen können zur präoperativen Einschätzung der Tumorausdehnung hilfreich sein. Bei Lokalrezidiven und/oder Verdacht auf

Metastasierung sind zur Ausbreitungsdiagnostik eine Lymphknotenultraschalluntersuchung sowie eine Schnittbilddiagnostik mittels CT oder MRT sinnvoll.

3. Prognose und Stadieneinteilung

Das DFSP wächst von der Haut und Unterhaut ausgehend in der Horizontalen sowie in der Vertikalen unter Destruktion umliegender Strukturen. Lokalrezidive sind aufgrund des infiltrativen, unterminierenden Wachstumsmusters vergleichsweise häufig. In der Literatur existieren unterschiedliche Angaben zur Häufigkeit von Lokalrezidiven (10-80%). Das Risiko zur Ausbildung eines Lokalrezidivs hängt unter anderem von der Vorgehensweise und dem eingehaltenen Sicherheitsabstand bei der Operation des Primärtumors ab [5]. Lymphknoten- und Fernmetastasierung des DFSP sind selten; nach derzeitigem Kenntnisstand muss davon ausgegangen werden, dass Metastasen in weniger als 1% der Fälle vorkommen. Eine verbindliche Stadieneinteilung des DFSP existiert nicht. In der Regel wird jedoch das Primärtumorstadium als Stadium I, die Lymphknotenmetastasierung als Stadium II, und die Fernmetastasierung als Stadium III angegeben.

4. Therapie

4.1 Chirurgische Therapie

Die empfohlene Therapie des Primärtumors besteht in der kompletten chirurgischen Exzision. Der hierbei einzuhaltende Sicherheitsabstand im gesunden Gewebe wird in der Literatur variabel zwischen 1 und 5 cm angegeben. Wählt man ein Verfahren der dreidimensionalen mikroskopischen Schnitttrandkontrolle (z.B. nach Mohs oder nach Breuninger), kann ein Sicherheitsabstand von 1 cm als ausreichend angesehen werden [5;6]. Bei regulären histopathologischen Aufbereitungsverfahren ist ein höherer Sicherheitsabstand von 2 bis 3 cm empfehlenswert. Eine systematische Analyse von 23 nicht-randomisierten Studien zur mikroskopischen Chirurgie unter schmalen Sicherheitsabstand bzw. einer Chirurgie unter wei-

tem Sicherheitsabstand in konventioneller Technik und Histologie ergab einen Vorteil für die mikrographische Chirurgie (Rezidivrate 1.11% versus 6.32%) [5]. Die Verfahren der mikrographischen Chirurgie sind somit in Bezug auf die Rezidivrate des DFSP einer konventionellen Technik vorzuziehen; jedoch ist die mikrographische Chirurgie mit einem erheblich erhöhten Aufwand verbunden und wird daher in Deutschland nur an wenigen Zentren eingesetzt.

Bei Lokalrezidiven kann die Abgrenzung zwischen Narbe und vitalem Tumorgewebe erschwert sein. Die Verwendung des immunhistochemischen Markers CD34 ist hilfreich zur Beurteilung der Tumorgrenzen des Exzidates.

Bei fibrosarkomatös transformierten DFSPs (DFSP-FS) gelten grundsätzlich die Maßgaben für die operative Therapie von high-grade Weichgewebssarkomen. Die Anbindung an ein mit der Behandlung von Sarkomen erfahrenes Zentrum ist für die Versorgung dieser Patienten empfehlenswert.

4.2 Strahlentherapie

Das DFSP gilt als ein vergleichsweise gut strahlensensibler Tumor. Eine Strahlentherapie kann daher als wichtige Therapieoption bei primärer Inoperabilität, bei R1- oder R2-Resektion, sowie bei Zustand nach mehrfachen Rezidiven angesehen werden. Eine Strahlentherapie kann zudem erwogen werden bei Patienten in der Primärtherapie, bei denen eine sichere weite Resektion mit größeren kosmetischen oder funktionalen Einschränkungen einhergehen würde. Das Zielvolumen umfasst die Tumormanifestation, postoperative Narben, sowie einen Sicherheitsabstand von 3–5 cm. Die Einzeldosis beträgt 2 Gy; die Bestrahlungen erfolgen in der Regel 5x pro Woche bis zu einer Gesamtdosis von 60 Gy (mikroskopischer Tumornachweis) bis 70 Gy (makroskopischer Tumornachweis) unter kurativer Zielsetzung. In der Palliation und abhängig von der Lokalisation mit entsprechenden umgebenden Risikostrukturen sind 50 Gy Gesamtdosis als ausreichend anzusehen.

Eine adjuvante Radiatio des Tumorareals nach erfolgter R0-Operation eines DFSP wird nicht empfohlen. Eine aktuelle systematische Analyse der Ergebnisse von 12 retrospektiven klinischen Studien zeigte eine Tendenz hinsichtlich einer geringeren Lokalrezidivrate nach adjuvanter postoperativer Radiatio im Vergleich zur alleinigen operativen Therapie, jedoch ohne signifikante Überlegenheit [7].

4.3 Medikamentöse Therapie

Die molekular zielgerichtete Therapie des DFSP erfolgt mit dem Ziel einer Unterbrechung der autokrinen PDGF-R-gesteuerten Wachstums-Stimulation. In klinischen Studien zeigten inoperable oder metastasierte DFSP unter dem Multikinase-Inhibitor Imatinib, der unter anderem auch den PDGF-R inhibiert, eine Ansprechrate von ca. 50% [8;9].

Seit 2011 besitzt Imatinib (Glivec®) die Zulassung für die Behandlung erwachsener Patienten mit nicht resezierbaren primären, rezidivierenden und/oder metastasierenden DFSP in einer Dosierung von 800 mg/d. Weitere klinische Studien ergaben unter einer niedrigeren Imatinib-Dosierung von 400 mg/d ebenfalls eine Ansprechrate von ca. 50%, so dass Imatinib-Dosen von 400 bis 600 mg/d bei vergleichbarer Wirksamkeit und deutlich reduzierten Nebenwirkungen im klinischen Einsatz den höheren Dosierungen möglicherweise vorzuziehen sind. Eine direkte vergleichende Studie zu verschiedenen Dosierungen von Imatinib beim DFSP wurde bislang nicht durchgeführt.

Die Therapie mit Imatinib kann bei ausgedehnten, schwierig operabel anzugehenden Tumoren zur präoperativen Tumorgrossenreduktion eingesetzt werden. Dieser neo-adjuvante Therapieansatz wurde in zwei klinischen Studien mit Imatinib 600 mg/d überprüft, und ergab bei 2,0 Monaten medianer Therapiedauer eine Ansprechrate von 36%, bzw bei 3,1 Monaten medianer Therapiedauer eine Ansprechrate von 57% [10;11]. Bei klinisch sichtbarem Rückgang der Tumorausdehnung unter Imatinib ist daher eine Therapiedauer von mindestens 3 Monaten zu empfehlen, um ein objektives Tumoransprechen zu erreichen. Die nachfolgend operativ entfernten Resttumore zeigten im Falle eines objektiven Tumoransprechens histolo-

gisch eine Abnahme der Tumorzelldichte sowie eine hyaline Umwandlung der Tumore. Diese Änderung der Morphologie kann die Schwierigkeit der Abgrenzung der vitalen Tumorzellen von vorbestehendem Narbengewebe in der histopathologischen Begutachtung zusätzlich erschweren. Für die neo-adjuvante Therapie des DFSP besteht keine Zulassung für Imatinib (Off-Label-Use).

Sowohl primäre als auch sekundäre Resistenzen gegen Imatinib sind beschrieben [8;9;11]. Eine klinische Studie an 30 Patienten mit fortgeschrittenen oder metastasierten DFSP und Krankheitsprogress unter einer zunächst wirksamen Erstlinien-Therapie mit Imatinib eine Ansprechrate von 40% unter dem Multikinase-Inhibitor Sunitinib (Sutent®) [12]. Ein Therapieansprechen nach Versagen von Imatinib ist in Einzelfällen auch für andere Kinaseinhibitoren beschrieben worden. Somit ist bei sekundärer Resistenz gegen Imatinib eine Zweitlinientherapie mit einem anderen PDGF-R-Inhibitor sinnvoll und mit guten Erfolgsaussichten behaftet. Für Sunitinib sowie für alle anderen PDGF-R-Inhibitoren außer Imatinib besteht keine Zulassung für die Indikation DFSP (Off-Label-Use).

Eine wirksame Chemotherapie für das DFSP ist nicht bekannt. Bei Patienten mit sarkomatös transformiertem DFSP (DFSP-FS) mit rasch progredienter, metastasierter Erkrankung kann der Versuch einer Chemotherapie in Analogie zur Behandlung von Weichgewebssarkomen erfolgen. Die Anbindung an ein Sarkomzentrum ist für diese Patienten anzuraten.

5. Nachsorge

Für eine systematisierte Nachsorge von Patienten mit DFSP gibt es keine Literaturbelege. Sie richtet sich vor allem auf die frühzeitige Erfassung von Lokalrezidiven oder Lymphknotenmetastasierungen. Hierzu sind klinische Untersuchungen in halbjährlichen Abständen für mindestens fünf Jahre empfehlenswert. Eine Nachsorge mit apparativen Untersuchungen wie Lymphknoten-Sonographie oder Schnittbildgebung ist nur bei vorbekannter Metastasierung, bei fibrosarkomatös transformierten Tumoren (DFSP-FS), oder bei sehr ausgedehnten

Primärtumoren sinnvoll [2;3]. Für diese Patienten sollte sich die Nachsorge an den Empfehlungen für die Nachsorge bei high-grade Weichgewebssarkomen orientieren.

Literatur

- 1 Mentzel T: [Fibrohistiocytic tumors of the skin: a heterogeneous group of superficially located mesenchymal neoplasms]. *Pathologe* 2015;36:79-88.
- 2 Mentzel T, Beham A, Katenkamp D, Dei Tos AP, Fletcher CD: Fibrosarcomatous ("high-grade") dermatofibrosarcoma protuberans: clinicopathologic and immunohistochemical study of a series of 41 cases with emphasis on prognostic significance. *Am J Surg Pathol* 1998;22:576-587.
- 3 Hoesly PM, Lowe GC, Lohse CM, Brewer JD, Lehman JS: Prognostic impact of fibrosarcomatous transformation in dermatofibrosarcoma protuberans: a cohort study. *J Am Acad Dermatol* 2015;72:419-425.
- 4 Shimizu A, O'Brien KP, Sjoblom T, Pietras K, Buchdunger E, Collins VP, Heldin CH, Dumanski JP, Ostman A: The dermatofibrosarcoma protuberans-associated collagen type I α 1/platelet-derived growth factor (PDGF) B-chain fusion gene generates a transforming protein that is processed to functional PDGF-BB. *Cancer Res* 1999;59:3719-3723.
- 5 Foroozan M, Sei JF, Amini M, Beauchet A, Saiag P: Efficacy of Mohs micrographic surgery for the treatment of dermatofibrosarcoma protuberans: systematic review. *Arch Dermatol* 2012;148:1055-1063.
- 6 Häfner HM, Moehrle M, Eder S, Trilling B, Rocken M, Breuninger H: 3D-Histological evaluation of surgery in dermatofibrosarcoma protuberans and malignant fibrous histiocytoma: differences in growth patterns and outcome. *Eur J Surg Oncol* 2008;34:680-686.
- 7 Chen YT, Tu WT, Lee WR, Huang YC: The efficacy of adjuvant radiotherapy in dermatofibrosarcoma protuberans: a systemic review and meta-analysis. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2016;10.
- 8 McArthur GA, Demetri GD, van Oosterom A, Heinrich MC, Debiec-Rychter M, Corless CL, Nikolova Z, Dimitrijevic S, Fletcher JA: Molecular and clinical analysis of locally advanced dermatofibrosarcoma protuberans treated with imatinib: Imatinib Target Exploration Consortium Study B2225. *J Clin Oncol* 2005;23:866-873.
- 9 Rutkowski P, Van GM, 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: Imatinib mesylate in advanced dermatofibrosarcoma protuberans: pooled analysis of two phase II clinical trials. *J Clin Oncol* 2010;28:1772-1779.
- 10 Kerob D, Porcher R, Verola O, Dalle S, Maubec E, Aubin F, D'Incan M, Bodokh I, Boulinguez S, Madelaine-Chambrin I, Mathieu-Boue A, Servant JM, de KE, Janin A, Calvo F, Pedeutour F, Lebbe C: Imatinib mesylate as a preoperative therapy in

dermatofibrosarcoma: results of a multicenter phase II study on 25 patients. Clin Cancer Res 2010;16:3288-3295.

- 11 Ugurel S, Mentzel T, Utikal J, Helmbold P, Mohr P, Pfohler C, Schiller M, Hauschild A, Hein R, Kampgen E, Kellner I, Leverkus M, Becker JC, Strobel P, Schadendorf D: Neoadjuvant imatinib in advanced primary or locally recurrent dermatofibrosarcoma protuberans: a multicenter phase II DeCOG trial with long-term follow-up. Clin Cancer Res 2014;20:499-510.
- 12 Fu Y, Kang H, Zhao H, Hu J, Zhang H, Li X, Du N, Huang Y: Sunitinib for patients with locally advanced or distantly metastatic dermatofibrosarcoma protuberans but resistant to imatinib. Int J Clin Exp Med 2015;8:8288-8294.

Verfahren der Konsensbildung

Die aktualisierte Fassung wurde erstellt im Auftrag der Deutschen Krebsgesellschaft und der Deutschen Dermatologischen Gesellschaft von Selma Ugurel, Essen; Rolf-Dieter Kortmann, Leipzig; Peter Mohr, Buxtehude; Thomas Mentzel, Friedrichshafen; Claus Garbe, Tübingen; Helmut Breuninger, Tübingen; Sebastian Bauer, Essen; und Stephan Grabbe, Mainz; basierend auf den „Kurzgefassten Interdisziplinären Leitlinien zur Diagnostik und Therapie maligner Erkrankungen, Kapitel G5: Dermatofibrosarcoma protuberans“ (Hrsg: Deutsche Krebsgesellschaft; W. Zuckschwerdt Verlag, München; 2008; Seiten 156-158).

Alle Fachgesellschaften haben der vorliegenden Fassung vom 20.06.2016 zugestimmt. Die Leitlinie bleibt für 5 Jahre gültig, falls vorher keine Aktualisierung notwendig sein sollte.

Die Erklärung zu potenziellen Interessenkonflikten wurde nach den Kriterien des AWMF Formblattes eingeholt. Bei dieser Leitlinie hat keiner der beteiligten Experten oder Autoren einen Interessenkonflikt hinsichtlich des Gesamtinhaltes oder einzelner Kapitel. Die Angaben zu den Interessenkonflikten wurden von Selma Ugurel bewertet. Die Bewertung von Selma Ugurel ist eine Selbstbewertung.

Leitlinienkoordinator: Prof. Dr. med. Stephan Grabbe, Mainz

Erstellungsdatum: 12/1997

Überarbeitung von: 06/2016

Nächste Überprüfung geplant: 06/2021

Die "Leitlinien" der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften sind systematisch entwickelte Hilfen für Ärzte zur Entscheidungsfindung in spezifischen Situationen. Sie beruhen auf aktuellen wissenschaftlichen Erkenntnissen und in der Praxis bewährten Verfahren und sorgen für mehr Sicherheit in der Medizin, sollen aber auch ökonomische Aspekte berücksichtigen. Die "Leitlinien" sind für Ärzte rechtlich nicht bindend und haben daher weder haftungsbegründende noch haftungsbefreiende Wirkung.

Die AWMF erfasst und publiziert die Leitlinien der Fachgesellschaften mit größtmöglicher Sorgfalt - dennoch kann die AWMF für die Richtigkeit des Inhalts keine Verantwortung übernehmen. **Insbesondere bei Dosierungsangaben sind stets**

© Deutsche Krebsgesellschaft

Autorisiert für elektronische Publikation: AWMF online