

Dermatofibrosarcoma protuberans

S2k Kurzleitlinie – Dermatofibrosarcoma protuberans

Selma Ugurel¹, Rolf-Dieter Kortmann², Peter Mohr³, Thomas Mentzel⁴, Claus Garbe⁵, Helmut Breuninger⁵

- (1) Universitäts-Hautklinik Graz
- (2) Universitäts-Klinik für Strahlentherapie und Radioonkologie, Leipzig
- (3) Dermatologisches Zentrum, Buxtehude
- (4) Dermatohistopathologisches Labor Friedrichshafen
- (5) Universitäts-Hautklinik Tübingen

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

ADO-Leitlinienkoordinator: Prof. Dr. Stephan Grabbe, Mainz

Einleitung

Das Dermatofibrosarcoma protuberans (DFSP) ist ein fibroblastischer, ausschließlich an der Haut vorkommender Tumor. Entsprechend der WHO-Klassifikation mesenchymaler Tumoren ist das DFSP als ein intermediärer, lokal aggressiver und selten metastasierender Tumor einzuordnen. Das lokal infiltrative Wachstum des DFSP ist gekennzeichnet durch asymmetrische, subklinische Ausläufer in horizontaler Richtung, besonders häufig langstreckig (teilweise mehrere Zentimeter), sowie durch eine Infiltration tiefer gelegener Strukturen. Das DFSP neigt zu lokalen Rezidiven und metastasiert nur sehr selten (weniger als 1 % aller Fälle). Das fibrosarkomatöse DFSP als Progressionsform des DFSP besitzt eine erhöhte Metastasierungsrate und wird derzeit als ein G2-Tumor eingeordnet.

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. Tumoren im Kindesalter, auch kongenitale Neoplasien, kommen vor, sind jedoch insgesamt als extrem selten einzuordnen. Männer und Frauen sind gleich häufig betroffen; insgesamt ist die Mortalität als gering einzuschät-

zen. Das Riesenzellfibroblastom ist trotz unterschiedlicher Morphologie durch vergleichbare genetische Veränderungen charakterisiert und als Formvariante des DFSP aufzufassen. Weiterhin gibt es Tumoren, die sowohl Veränderungen im Sinne eines DFSP als auch eines Riesenzellfibroblastoms beinhalten.

Neuere molekulare Untersuchungen zeigten ein gehäuftes Vorliegen chromosomaler Translokationen in DFSP-Zellen. Hierbei handelt es sich in über 90 % der Fälle um die Translokation 17q22; 22q13, die mit einer Fusion der Gene COL1A1 und PDGF β , meist unter Ausbildung von Ringchromosomen, einhergeht. Das Genprodukt, ein COL1A1-PDGF β -Fusionsprotein, wirkt über eine Bindung an den konstitutiv exprimierten PDGF-Rezeptor als autokriner kontinuierlicher Wachstums-Stimulus für die DFSP-Zellen. Diese Kenntnisse ermöglichten erstmals eine neue ätiopathogenetisch fundierte Therapie des DFSP.

Diagnostik

Das DFSP ist ein meist hautfarbener, bzw. braun-gelblich tingierter, manchmal auch rötlicher, flach erhabener, derber, unregelmäßig konturierter oder auch multinodulärer Tumor mit teilweise jahrelanger Bestandsdauer. Eine

sichere klinische Diagnose ist nicht möglich. Die Ausbreitung des Tumors erfolgt meist intra- und subkutan. Die Diagnose DFSP wird in der Regel durch eine Inzisionsbiopsie, seltener durch Exzisionsbiopsie gestellt.

Histologisch findet sich eine diffuse Infiltration der Haut und des subkutanen Fettgewebes durch dicht gelagerte, zytologisch relativ uniforme, spindelige, CD43-positive Tumorzellen, die in charakteristischen storiformen (bastmattenartigen) Formationen angeordnet sind. Typisch sind die Ausbreitung der Tumorzellen entlang der Septen des subkutanen Fettgewebes sowie eine diffuse Durchsetzung desselben. Das fibrosarkomatöse DFSP ist durch einen abrupten oder graduellen Übergang in zellreiche Spindelzellfaszikel mit erhöhten zytologischen Atypien und erhöhter Mitosefigurrenrate typisiert. Das DFSP muss histologisch einerseits von benignen atypischen Dermatofibrom-Varianten wie dem „plaque-like CD34 positive dermal fibroma“ und dem Dermatomyofibrom, andererseits auch von dem prognostisch ungünstigeren pleomorphen Sarkom der Haut ohne nähere Differenzierung (früher als „MFH“ bezeichnet), dem Leiomyosarkom, dem MPNST oder seltenen spindelzelligen malignen Melanom abgegrenzt werden.

Ultraschalluntersuchungen (7,5–10 MHz) und MRT-Aufnahmen lassen nur bedingt Aussagen über die wirkliche Infiltration zu, im Einzelfall können diese Untersuchungen präoperativ nützlich sein. Bei Rezidiven sind zur Ausbreitungsdiagnostik eine Lymphknoten-sonographie, ein Röntgen-Thorax sowie eine Abdomen-Sonographie notwendig.

Prognose und Stadieneinteilung

Das DFSP wächst lokal destruierend und Lokalrezidive sind vergleichsweise häufig in Abhängigkeit von der Behandlungsstrategie. In der Literatur existieren sehr unterschiedliche Angaben zur Häufigkeit von Lokalrezidiven (10–80 %). Lymphknoten- und Fernmetastasen kommen nur sehr selten vor, und obwohl in der Literatur eine Häufigkeit von 5 % angegeben wird, muss man nach derzeitigem Kenntnisstand davon ausgehen, 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.

Therapie

Chirurgische Therapie

Die Therapie des Primärtumors besteht in der chirurgischen Exzision. Der hierbei einzuhaltende Sicherheitsabstand wird in der Literatur sehr variabel zwischen 1 und 5 cm angegeben. Wählt man das Verfahren der mikrographischen Chirurgie, einer Exzision des Tumors unter anschließender lückenloser histologischer Darstellung der Exzisionschnitttränder (3D-Histologie im Paraffinschnittverfahren), kann ein Sicherheitsabstand von 1 cm als ausreichend angesehen werden. Die lokalen Heilungsraten betragen 98 % selbst bei Lokalrezidiven. Bei anderen histopatho-

logischen Aufbereitungsverfahren ist von einem erhöhten Rezidivrisiko auszugehen, und somit ein höherer Sicherheitsabstand von 2 bis 3 cm sinnvoll. Die Verwendung immunhistochemischer Färbungen von CD34 kann hilfreich sein, um die Tumorgrenzen des Exzisesates zu beurteilen.

Andere Behandlungsverfahren

Eine molekular ausgerichtete Therapie des DFSP mit dem Ziel einer Unterbrechung des autokrinen PDGF-gesteuerten Wachstums-Stimulus erscheint sinnvoll. Erste Studien mit dem PDGF-Rezeptor-selektiven oralen Tyrosinkinase-Inhibitor Imatinib (Glivec®) zeigten ein therapeutisches Ansprechen bei ca. 70 % der behandelten Fälle mit primär ausgedehnten, lokal rezidivierten, oder metastasierten DFSP. Das Präparat ist für die Behandlung nicht-operabler primärer, lokal rezidivierender, oder metastasierter DFSP zugelassen. Die Therapie mit Imatinib kann bei ausgedehnten, schwierig operablen Tumoren zur präoperativen Tumorgrößenreduktion eingesetzt werden. Zu bedenken sind die Nebenwirkungen des Präparates (als häufige Nebenwirkungen sind Übelkeit, Völlegefühl, periphere Ödeme und Abgeschlagenheit beschrieben), sowie die relativ hohen Therapiekosten. Auch bei einem nachhaltigen Therapieansprechen wird eine operative Entfernung des residualen Tumors nach Abschluss der Behandlung zur histologischen Sicherung des Therapieerfolgs sowie zur Vermeidung lokaler Rezidive empfohlen. Nicht gesichert ist, ob bei Vorbehandlung mit Imatinib die Tumorkontinuität erhalten bleibt, was eine spätere radikale Exzision erschweren könnte. Sowohl primäre als auch sekundäre Resistenzen gegen Imatinib sind beschrieben. Nach aktueller Studienlage liegt die Ansprechrate lokal ausgedehnter oder metastasierter DFSP auf Imatinib bei einer Dosierung von

400 bis 800 mg/d bei ca. 50 %; hierbei erscheinen mittlere Dosen von 400 bis 600 mg/d den höheren Dosierungen gleichwertig, sind jedoch mit weniger ausgeprägten Nebenwirkungen behaftet. Als weitere Behandlungsmöglichkeit bei primärer Inoperabilität, R1- oder R2-Resektion, sowie bei Z. n. mehrfachen Rezidiven kann die Strahlentherapie angesehen werden. Das Zielvolumen umfasst die Primärtumormanifestation, postoperative Narben sowie einen Sicherheitsabstand von 3–5 cm. Einzeldosis 2 Gy, 5 x pro Woche, mit einer Gesamtdosis von 60 Gy (mikroskopischer Tumor) bis 70 Gy (makroskopischer Tumor) bei kurativer Zielsetzung. In der Palliation und abhängig von der Lokalisation mit entsprechenden umgebenden Risikostrukturen sind 50 Gy Gesamtdosis anzustreben.

Eine wirksame Chemotherapie ist nicht bekannt.

Nachsorge

Über die Nachsorge 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. Technische Untersuchungen sind nur bei Bedarf notwendig.

Verfahren zur Konsensbildung

Leitlinienkoordination: Prof. Dr. Stephan Grabbe, Universitäts-Hautklinik Mainz
Nächste Aktualisierung geplant: Frühjahr 2015

Der Leitlinienkoordinator wird außerdem jährlich vom ISTO in einer Umfrage zu notwendigen Aktualisierungen befragt. Falls diese erforderlich ist, wird die aktualisierte Version der Leitlinie unter www.krebsgesellschaft.de, www.ado-homepage.de und unter www.awmf.org veröffentlicht.

Interessenkonflikte

Angaben zu Interessenkonflikten	PD Dr. Selma Ugurel	Prof. Dr. Rolf-Dieter Kortmann	Dr. Peter Mohr	Dr. Thomas Mentzel	Prof. Dr. Claus Garbe	Prof. Dr. H. Breuninger
Berater- bzw. Gutachtertätigkeit oder bezahlte Mitarbeit in einem wissenschaftlichen Beirat eines Unternehmens der Gesundheitswirtschaft (z.B. Arzneimittelindustrie, Medizinproduktindustrie), eines kommerziell orientierten Auftragsinstituts oder einer Versicherung	keine	nein	keine Angaben	keine Angaben	keine Angaben	nein
Honorare für Vortrags- und Schulungstätigkeiten oder bezahlte Autoren- oder Co-Autorenschaften im Auftrag eines Unternehmens der Gesundheitswirtschaft, eines kommerziell orientierten Auftragsinstituts oder einer Versicherung	Amgen, Bristol-Meyers-Squibb, Novartis, Roche	nein	keine Angaben	keine Angaben	keine Angaben	nein
Finanzielle Zuwendungen (Drittmittel) für Forschungsvorhaben oder direkte Finanzierung von Mitarbeitern der Einrichtung von Seiten eines Unternehmens der Gesundheitswirtschaft, eines kommerziell orientierten Auftragsinstituts oder einer Versicherung	Novartis, Roche	nein	keine Angaben	keine Angaben	keine Angaben	nein
Eigentümerinteresse an Arzneimitteln/Medizinprodukten (z. B. Patent, Urheberrecht, Verkaufslizenz)	keine	nein	keine Angaben	keine Angaben	keine Angaben	nein
Besitz von Geschäftsanteilen, Aktien, Fonds mit Beteiligung von Unternehmen der Gesundheitswirtschaft	keine	nein	keine Angaben	keine Angaben	keine Angaben	nein
Persönliche Beziehungen zu einem Vertretungsberechtigten eines Unternehmens Gesundheitswirtschaft	keine	nein	keine Angaben	keine Angaben	keine Angaben	nein
Mitglied von in Zusammenhang mit der Leitlinienentwicklung relevanten Fachgesellschaften/Berufsverbänden, Mandatsträger im Rahmen der Leitlinienentwicklung	nein	nein	keine Angaben	keine Angaben	keine Angaben	nein
Politische, akademische (z.B. Zugehörigkeit zu bestimmten „Schulen“), wissenschaftliche oder persönliche Interessen, die mögliche Konflikte begründen könnten	keine	nein	keine Angaben	keine Angaben	keine Angaben	chirurgische Schule
Gegenwärtiger Arbeitgeber, relevante frühere Arbeitgeber der letzten 3 Jahre	Universitäts-Hautklinik Würzburg, Universitäts-Hautklinik Graz	Universitätsklinikum AöR	keine Angaben	keine Angaben	keine Angaben	Universitäts-Hautklinik Tübingen

Korrespondenzanschrift

Prof. Dr. med. Selma Ugurel
 Abteilung für Allgemeine Dermatologie
 Univ.-Klinik für Dermatologie und
 Venerologie
 LKH-Universitätsklinikum Graz
 Auenbruggerplatz 8
 A-8036 Graz
 Österreich
 Tel.: +43-316-385-12538
 Fax: +43-316-385-13424
 E-Mail: selma.ugurel@medunigraz.at

Literatur

- 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: 576–87.
- Breuninger H, Sebastian G, Garbe C. Deutsche Leitlinie Dermatofibrosarcoma protuberans. In: Garbe C (Hrsg.): *Interdisziplinäre Leitlinien zur Diagnostik und Behandlung von Hauttumoren*. Stuttgart, New York: Georg Thieme Verlag, 2005: 62–8.
- McArthur GA, Demetri GD, van Oosterom A 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: 866–73.
- Häfner HM, Moehrle M, Eder S, Trilling B, Röcken 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(6): 680–6.
- Rutkowski P, Van Glabbeke M, Rankin CJ et al. Imatinib mesylate in advanced dermatofibrosarcoma protuberans: pooled analysis of two phase II clinical trials. *J Clin Oncol* 2010; 28: 1772–9.