

Kurzleitlinie - Dermatofibrosarcoma protuberans (ICD10 C44)

Selma Ugurel¹, Rolf-Dieter Kortmann², Peter Mohr³, Thomas Mentzel⁴, Claus Garbe⁵, Helmut Breuninger⁶

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

Leitlinienkoordination: Prof. Dr. C. Garbe, Tübingen

Korrespondenzadresse:
Prof. Dr. Selma Ugurel
Klinik für Dermatologie, Allergologie und Venerologie
Josef-Schneider-Straße 2
97080 Würzburg
Telephon: 0931/201-26118
Fax: 0931201-26700
e-mail: Ugurel_S@klinik.uni-wuerzburg.de

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 cm), 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 einzuschätzen. 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 ist 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 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 nütz-

lich sein. Bei Rezidiven sind zur Ausbreitungsdiagnostik eine Lymphknotenultraschalluntersuchung, 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 0,5 % der Fälle vorkommen. Es handelt sich daher um einen primär lokal begrenzten Prozess. 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 Exzisionsränder (3D-Histologie im Paraffinschnittverfahren), kann ein Sicherheitsabstand von 1 cm als ausreichend angesehen werden. Die lokalen Heilungsraten betragen 98% selbst bei Lokalrezidiven. Bei anderen histopathologischen 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 Exzissates 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 Tumorgößenreduktion eingesetzt werden. Zu bedenken sind die Nebenwirkungen des Präparates (als häufige Nebenwirkungen sind Übelkeit, Völlegefühl, periphere Ödeme und Abgeschlagenheit beschrieben), sowie die 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.

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 × 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.

Literatur

Mentzel T, Beham A, Katenkamp D, Dei Tos AP, Fletcher CD (1998): Fibrosarcomatous ("high-grade") dermatofibrosarcoma protuberans: clinicopathologic and immunohistochemical study of a series of 41 cases with emphasis on prognostic significance. *Am J Surg Pathol* 22:576-87

Breuninger H, Sebastian G, Garbe C (2005): Deutsche Leitlinie Dermatofibrosarcoma protuberans. In: Garbe C (Hrsg.) Interdisziplinäre Leitlinien zur Diagnostik und Behandlung von Hauttumoren. Georg Thieme Verlag, Stuttgart, New York pp62–68

McArthur GA, Demetri GD, van Oosterom A, et al. (2005): Molecular and clinical analysis of locally advanced dermatofibrosarcoma protuberans treated with imatinib: Imatinib Target Exploration Consortium Study B2225. *J Clin Oncol* 23:866-873

Hafner HM, Moehrle M, Eder S, Trilling B, Rocken M, Breuninger H (2007): 3D-Histological evaluation of surgery in dermatofibrosarcoma protuberans and malignant fibrous histiocytoma: Differences in growth patterns and outcome. *Eur J Surg Oncol* (epub)

Verfahren der Konsensbildung

Aktualisierte Kurzfassung erstellt im Auftrag der Deutschen Krebsgesellschaft und der Deutschen Dermatologischen Gesellschaft von Selma Ugurel, Würzburg, Helmut Breuninger, Tübingen, Peter Mohr, Buxtehude, und Thomas Mentzel, Friedrichshafen, basierend auf den „Interdisziplinären Leitlinien zur Diagnostik und Behandlung von Hauttumoren“ (C.Garbe, ed.), Kapitel „Deutsche Leitlinie: Dermatofibrosarcoma protuberans“ .

Leitlinienkoordination

Prof. Dr. C. Garbe

Universitäts-Hautklinik Tübingen, Liebermeisterstraße 25, D-72076 Tübingen

Nächste Aktualisierung geplant: 04/2010

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.