

## **Dermatofibrosarcoma protuberans (DFSP) – Update 2018**

Selma Ugurel<sup>1</sup>, Rolf-Dieter Kortmann<sup>2</sup>, Peter Mohr<sup>3</sup>, Thomas Mentzel<sup>4</sup>, Claus Garbe<sup>5</sup>, Helmut Breuninger<sup>5</sup>, Sebastian Bauer<sup>6</sup>, Stephan Grabbe<sup>7</sup>

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)

Mitwirkende Fachgesellschaften: Deutsche Gesellschaft für Dermatochirurgie (DGDC), Arbeitsgemeinschaft Dermatologische Prävention (ADP), Deutsche Gesellschaft für Radioonkologie (DEGRO), Arbeitsgemeinschaft Internistische Onkologie (AIO)

Leitlinienkoordinatorin: Prof. Dr. med. Selma Ugurel, Essen

Leitlinienbeauftragter der ADO/DKG: Prof. Dr. med. Stephan Grabbe, Mainz

**Datum des Update 23.08.2018**

**AWMF Register Nr. 032/026**

Korrespondenzadresse:

Prof. Dr. med. Selma Ugurel  
Klinik für Dermatologie, Venerologie und Allergologie

S1-Leitlinie Dermatofibrosarcoma protuberans (2018)

Universitätsklinikum Essen  
Hufelandstrasse 55  
45122 Essen  
Tel: +49 201 723 4714  
E-Mail: selma.ugurel@uk-essen.de

## **Abstrakt**

Das Dermatofibrosarcoma protuberans (DFSP) ist eine sehr seltene Tumorentität. Nichtsdestotrotz stellt es das häufigste kutane Sarkom dar. Das DFSP ist ein Tumor fibroblastischen Ursprungs, und ist durch ein langsames, unterminierendes und lokal destruktives Wachstum charakterisiert. Eine Metastasierung ist selten. Das klinische Bild ist uncharakteristisch, so dass die Erstdiagnose oftmals verzögert gestellt wird. Die Biopsie und anschließende histopathologische Untersuchung ist daher von essentieller Bedeutung für die Diagnosestellung eines DFSP. Die Standardtherapie im Primärtumorstadium stellt die chirurgische Exzision mit einem Sicherheitsabstand von 1 bis 2 cm dar. Kleinere Sicherheitsabstände sind hierbei mit einem erhöhten Lokalrezidivrisiko behaftet. Inoperable oder metastasierte Tumore können bestrahlt werden. Bei 80-90% der DFSP liegt eine Genfusion vor, die zu einer konstitutiven Aktivierung des PDGFbeta Signalweges führt. Daher ist die molekular zielgerichtete Therapie gegen PDGFbeta eine wirksame Therapieoption bei inoperabel ausgedehnten oder metastasierten DFSP. Die erste und bislang einzige Substanz mit einer Zulassung zur Systemtherapie des DFSP ist der Multikinaseinhibitor Imatinib mit einer objektiven Ansprechrate von 50% im Rahmen klinischer Studien.

## **Abstract**

Dermatofibrosarcoma protuberans (DFSP) is a rare cancer entity but still the most common cutaneous sarcoma. DFSP is of fibroblastic origin and is characterized by a slow, undermining and locally destructive growth pattern. It only rarely metastasizes. The clinical appearance is variable, so that the primary diagnosis is often delayed. Biopsy and histopathology is the essential method to diagnose DFSP. The standard treatment of primary tumors is surgical excision with safety margins of 1 to 2 cm. If smaller margins are employed, the risk of local relapse is high. Surgically incurable or metastatic DFSP can be irradiated. 80-90% of DFSP harbour a

gene fusion, which results in a continuous activation of the PDGFbeta signaling pathway. Thus, molecular targeted therapy using kinase inhibitors of PDGFbeta are efficacious in inoperable advanced or metastatic DFSP. The first drug to be registered for systemic treatment of DFSP was the multikinase inhibitor imatinib, showing an objective response rate of about 50% in clinical trials.

## **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. Meist ist das DFSP an Körperstamm oder proximalen Extremitäten lokalisiert. Eine atypische Lokalisation an den distalen Extremitäten geht nicht mit einer schlechteren Prognose einher [2].

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 [3, 4]. 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. Rein subkutan gelegene Varianten des DFSP sind selten und häufig am Kopf lokalisiert [5]. Typisch für das DFSP 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 Histiozytom, 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) oder Gensequenzierung zeigen, 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 [6]. 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. Eine

Sonderform des DFSP geht mit einer COL6A3-PDGFD Genfusion einher, und ist typischerweise an der Brust lokalisiert [7]. Ebenso sind seltene Fälle von DFSP mit einer EMILIN2-PDGFD Genfusion beschrieben [8]. 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 [9]. Lymphknoten- und Fernmetastasierung des DFSP sind selten; nach derzeitigem Kenntnisstand muss davon ausgegangen werden, dass Metastasen in weniger als 1% der Fälle vorkommen. Eine retrospektive Analyse der National Cancer Institute's Surveillance, Epidemiology, and End Results (SEER) Datenbank (USA) an 3686 Patienten mit DFSP ergab erhöhtes Alter, männliches Geschlecht, und erhöhte Tumorgröße als signifikant assoziiert mit einer ungünstigen Prognose [10]. Eine weitere retrospektive Analyse der National Cancer Database (USA) an 5249 DFSP Fällen ergab als prognostisch relevante Faktoren den Versicherungsstatus, das Vorliegen einer anaplastischen Histologie, sowie das fehlende Vorliegen eines postoperativen R0-Status (tumorphpositive Randschnitte) [11].

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 mikrographischen Schnittrandkontrolle (z.B. nach Mohs oder nach Breuninger), kann ein Sicherheitsabstand von 1 cm möglicherweise als ausreichend angesehen werden [9, 12]. Bei regulären histopathologischen Aufbereitungsverfahren (konventionelle histologische Schnittrandkontrolle) ist ein höherer Sicherheitsabstand von mindestens 2 cm empfehlenswert. Ein Sicherheitsabstand unter 2 cm war in einer retrospektiven Analyse an 61 DFSP Patienten mit einer signifikant erhöhten Rezidivwahrscheinlichkeit verbunden [13]. Eine systematische Analyse von 23 nicht-randomisierten Studien zum chirurgischen Vorgehen unter dreidimensionaler mikrographischer Schnittrandkontrolle mit schmalen Sicherheitsabstand im Vergleich zur Chirurgie mit weitem Sicherheitsabstand unter konventioneller histologischer Schnittrandkontrolle ergab einen Vorteil für das Vorgehen unter dreidimensionaler mikrographischer Schnittrandkontrolle (Rezidivrate 1.11% versus 6.32%) [9]. Die Verfahren der dreidimensionalen mikrographischen Chirurgie sind somit in Bezug auf die Rezidivrate des DFSP einer konventionellen histologischen Schnittrandkontrolle vorzuziehen; jedoch ist die dreidimensionale mikrographische Chirurgie mit einem erheblich erhöhten Aufwand verbunden und wird daher in Deutschland nicht an allen 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 (siehe S1-Leitlinie Weichteilsarkome; AWMF 025/007). 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 60–66 Gy (mikroskopischer Tumornachweis; R1), bzw 66–70 Gy (makroskopischer Tumornachweis; R2) unter kurativer Zielsetzung [14, 15]. 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 [16].

### 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% [17, 18].

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. Eine Real-World Studie mit der bisher längsten medianen Nachbeobachtungszeit von 5,3 Jahren nach Imatinib-Therapie ergab bei 31 Patienten mit fortgeschrittenem DFSP ein 5-Jahres Progressionsfreies Überleben von 58% sowie ein 5-Jahres-Gesamtüberleben von 64% [19]. Kürzere Überlebenszeiten unter Imatinib korrelierten mit dem histologischen Subtyp der fibrosarkomatösen Transformation (DFSP-FS), sowie dem Vorliegen einer Metastasierung [19].

Die Therapie mit Imatinib kann bei ausgedehnten, schwierig operabel anzugehenden Tumoren zur präoperativen Tumogrößenreduktion 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% [20, 21]. 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 Tumorsprechens histologisch eine Abnahme der Tumorzellichte 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 [17, 18, 21]. 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 [22]. Ein Therapieansprechen nach Versagen von Imatinib ist in Einzelfällen auch für andere Kinaseinhibitoren wie beispielsweise Pazopanib beschrieben worden [23]. Somit ist bei sekundärer Resistenz gegen Imatinib eine Zweitlinientherapie mit einem anderen PDGF-R-Inhibitor sinnvoll und zeigt gute Erfolgsaussichten. Für Sunitinib sowie für alle anderen PDGF-R-Inhibitoren außer Imatinib besteht keine Zulassung für die Indikation DFSP (Off-Label-Use).

Desweiteren wurde beobachtet, dass eine Therapie mit Imatinib immunologische Veränderungen in Tumorzellen und deren Umgebungsgewebe hervorruft [24]. Diese Veränderungen weisen auf die Möglichkeit einer Kombinations- oder Sequenztherapie aus Imatinib und Immuntherapie hin [25]. Daten klinischer Studien zu Immun-Checkpoint-Inhibitoren beim DFSP liegen bislang nicht vor.

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 [3, 4]. Für diese Patienten sollte sich die Nachsorge an den Empfehlungen für die Nachsorge bei high-grade Weichgewebssarkomen orientieren.

## 6. Verfahren der Konsensbildung

Die aktualisierte Fassung der Leitlinie wurde erstellt im Auftrag der Arbeitsgemeinschaft Dermatologische Onkologie 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). Bei dieser Leitlinie handelt es sich um eine Aktualisierung der bislang gültigen Version von 2013 [26]. Textpassagen, für die keine inhaltlichen Änderungen erforderlich waren, wurden zum Teil unverändert übernommen. Die wichtigsten Empfehlungen dieser Leitlinie werden in **Tabelle 1** zusammengefasst. Im Rahmen des Managements der Interessenkonflikte erfolgte Managements der Interessenkonflikte: Experten mit einem möglichen Interessenkonflikt haben an der Formulierung von Empfehlungen zu entsprechenden Themen nicht mitgewirkt. Die Bewertung der Interessenskonflikte der einzelnen

Experten erfolgte durch die Leitlinienkoordinatorin; die Leitlinienkoordinatorin wurde durch den Leitlinienbeauftragten der ADO/DKG beurteilt.

Leitlinienkoordinatorin: Prof. Dr. med. Selma Ugurel, Essen

Leitlinienbeauftragter der ADO/DKG: Prof. Dr. med. Stephan Grabbe, Mainz

## Literatur

- [1] Mentzel T. Fibrohistiocytic tumors of the skin: a heterogeneous group of superficially located mesenchymal neoplasms. *Pathologe*. 2015;36:79-88.
- [2] Shah KK, McHugh JB, Folpe AL, Patel RM. Dermatofibrosarcoma Protuberans of Distal Extremities and Acral Sites: A Clinicopathologic Analysis of 27 Cases. *Am J Surg Pathol*. 2018;42:413-9.
- [3] 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.
- [4] Hoesly PM, Lowe GC, Lohse CM, et al. Prognostic impact of fibrosarcomatous transformation in dermatofibrosarcoma protuberans: a cohort study. *J Am Acad Dermatol*. 2015;72:419-25.
- [5] Llombart B, Serra-Guillen C, Rubio L, et al. Subcutaneous dermatofibrosarcoma protuberans, a rare subtype with predilection for the head: A retrospective series of 18 cases. *J Am Acad Dermatol*. 2017;77:503-11.
- [6] Shimizu A, O'Brien KP, Sjoblom T, et al. The dermatofibrosarcoma protuberans-associated collagen type I $\alpha$ 1/platelet-derived growth factor (PDGF) B-chain fusion gene generates a transforming protein that is processed to functional PDGF-BB. *Cancer Res*. 1999;59:3719-23.
- [7] Dickson BC, Hornick JL, Fletcher CDM, et al. Dermatofibrosarcoma protuberans with a novel COL6A3-PDGFD fusion gene and apparent predilection for breast. *Genes Chromosomes Cancer*. 2018;57:437-445.
- [8] Dadone-Montaudie B, Alberti L, Duc A, et al. Alternative PDGFD rearrangements in dermatofibrosarcomas protuberans without PDGFB fusions. *Mod Pathol*. 2018;31:1683-1693.
- [9] 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;148:1055-63.
- [10] Criscito MC, Martires KJ, Stein JA. Prognostic Factors, Treatment, and Survival in Dermatofibrosarcoma Protuberans. *JAMA Dermatol*. 2016;152:1365-71.
- [11] Trofymenko O, Bordeaux JS, Zeitouni NC. Survival in patients with primary dermatofibrosarcoma protuberans: National Cancer Database analysis. *J Am Acad Dermatol*. 2018;78:1125-34.
- [12] Hafner HM, Moehrle M, Eder S, et al. 3D-Histological evaluation of surgery in dermatofibrosarcoma protuberans and malignant fibrous histiocytoma: differences in growth patterns and outcome. *Eur J Surg Oncol*. 2008;34:680-6.
- [13] Molina AS, Duprat Neto JP, Bertolli E, et al. Relapse in dermatofibrosarcoma protuberans: A histological and molecular analysis. *J Surg Oncol*. 2018;117:845-50.
- [14] Castle KO, Guadagnolo BA, Tsai CJ, et al. Dermatofibrosarcoma protuberans: long-term outcomes of 53 patients treated with conservative surgery and radiation therapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2013;86:585-90.
- [15] Mendenhall WM, Zlotecki RA, Scarborough MT. Dermatofibrosarcoma protuberans. *Cancer*. 2004;101:2503-8.

- [16] 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.
- [17] 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.
- [18] Rutkowski P, Van GM, 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.
- [19] Rutkowski P, Klimczak A, Lugowska I, et al. Long-term results of treatment of advanced dermatofibrosarcoma protuberans (DFSP) with imatinib mesylate - The impact of fibrosarcomatous transformation. *Eur J Surg Oncol.* 2017;43:1134-41.
- [20] Kerob D, Porcher R, Verola O, et al. Imatinib mesylate as a preoperative therapy in dermatofibrosarcoma: results of a multicenter phase II study on 25 patients. *Clin Cancer Res.* 2010;16:3288-95.
- [21] Ugurel S, Mentzel T, Utikal J, et al. 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.
- [22] Fu Y, Kang H, Zhao H, et al. Sunitinib for patients with locally advanced or distantly metastatic dermatofibrosarcoma protuberans but resistant to imatinib. *Int J Clin Exp Med.* 2015;8:8288-94.
- [23] Miyagawa T, Kadono T, Kimura T, et al. Pazopanib induced a partial response in a patient with metastatic fibrosarcomatous dermatofibrosarcoma protuberans without genetic translocations resistant to mesna, doxorubicin, ifosfamide and dacarbazine chemotherapy and gemcitabine-docetaxel chemotherapy. *J Dermatol.* 2017;44:e21-e2.
- [24] Tazzari M, Indio V, Vergani B, et al. Adaptive Immunity in Fibrosarcomatous Dermatofibrosarcoma Protuberans and Response to Imatinib Treatment. *J Invest Dermatol.* 2017;137:484-93.
- [25] Ugurel S, Becker JC. Imatinib in Dermatofibrosarcoma: Targeted Therapy or Immunotherapy? *J Invest Dermatol.* 2017;137:277-9.
- [26] Ugurel S, Kortmann RD, Mohr P, et al. Brief guidelines--Dermatofibrosarcoma protuberans. *J Dtsch Dermatol Ges.* 2013;11 Suppl 3:16-8, 7-9.

**Tabelle 1. Übersicht über die wichtigsten Aussagen und Empfehlungen der S1 Leitlinie DFSP (Stand 2018)**

<b>Thematik</b>	<b>Aussage / Empfehlung nach Leitlinie</b>
Dignität und Wachstumsverhalten	Intermediär maligner Tumor; sehr langsam lokal aggressiv und infiltrierend wachsend; Lokalrezidive häufig; Metastasierung selten (<1% der Fälle).
Epidemiologie	Seltene Tumorentität (<1 pro 100.000 Einwohner/Jahr); Männer und Frauen gleich häufig betroffen.
Klinik	Hautfarben bis rötlich bis bräunlicher flächiger Tumor, oftmals mit aufsitzenden solitären oder multiplen Knoten; Lokalisation meist an Körperstamm oder proximalen Extremitäten.
Sonderformen	Fibrosarkomatös transformiertes DFSP; pigmentiertes DFSP (Bednar-Tumor); Riesenzellfibroblastom.
Diagnostik	Biopsie und Histopathologie; histomorphologisch spindelförmige monomorphe Tumorzellen; Lage in Kutis und/oder Subkutis; immunhistochemischer Marker: CD34; chromosomale Translokation mit Genfusion COL1A1 und PDGF-beta (90% der Fälle).
Prognostisch ungünstige Faktoren	Erhöhtes Alter; männliches Geschlecht; erhöhte Tumorausdehnung; fibrosarkomatöse Transformation; fehlender postoperativer R0-Status.
Chirurgische Therapie	Primäresektion mit anzustrebendem R0-Status und Sicherheitsabstand von mindestens 1 cm (bei dreidimensionaler mikroskopischer Schnittrandkontrolle, z.B. nach Mohs) bzw. 2 cm (bei konventioneller histologischer Schnittrandkontrolle).  Bei fibrosarkomatös transformierten DFSP operative Therapie nach Leitlinie der high-grade Weichgewebssarkome; Anbindung an ein Sarkomzentrum.
Strahlentherapie	Gute Strahlensensitivität; Indikationen: primäre Inoperabilität, R1- oder R2-Resektion, Zustand nach mehrfachen Rezidiven; Strahlengesamtdosis 60-66 Gy (R1) bzw. 66-70 Gy (R2). Adjuvante Nachbestrahlung des Tumorareals nach R0-Operation nicht empfohlen.
Medikamentöse Therapie	PDGF-R Inhibitoren zeigen gute Wirksamkeit; EMA-Zulassung für PDGF-R Inhibitor Imatinib 400 bis 800mg/d bei inoperablen lokal fortgeschrittenen oder metastasierten DFSP mit Ansprechrate um 50%; bei Resistenz gegen Imatinib können andere PDGF-R-Inhibitoren wirksam sein (z.B. Sunitinib; off-label use).

	<p>Chemotherapie: geringe Wirksamkeit; nicht empfohlen.</p> <p>Immuntherapie/Checkpoint-Inhibitoren: keine Studiendaten vorliegend.</p>
Nachsorge	<p>Primärtumorstadium: klinische Untersuchungen in halbjährlichen Abständen für mindestens fünf Jahre (frühzeitige Erfassung von Lokalrezidiven).</p> <p>Stadium der Lymphknotenmetastasierung: klinische und apparative Untersuchungen (Lymphknoten-Sonographie, Schnittbildgebung) in dreimonatlichen Abständen für zwei Jahre, danach in halbjährlichen Abständen für mindestens drei Jahre</p> <p>Fibrosarkomatös transformierte DFSP: Nachsorge über Anbindung an Sarkomzentrum.</p>

**Erstveröffentlichung:** 12/1997

**Überarbeitung von:** 08/2018

**Nächste Überprüfung geplant:** 08/2023

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 die Angaben der Hersteller zu beachten!**

**Autorisiert für elektronische Publikation: AWMF online**