

Diplomarbeit

**Dermatofibrosarcoma Protuberans
Eine retrospektive Analyse von 19 Patienten**

eingereicht von

Vesna Babić

Mat.Nr.: 0433134

zur Erlangung des akademischen Grades

Doktorin der gesamten Heilkunde

(Dr. med. univ.)

an der

Medizinischen Universität Graz

ausgeführt am

Institut für Plastische, Ästhetische und Rekonstruktive Chirurgie

unter der Anleitung von

Prof. Dr. Michael Valentin Schintler

Graz, im September 2010

Eidesstattliche Erklärung

Ich erkläre ehrenwörtlich, dass ich die vorliegende Arbeit selbstständig und ohne fremde Hilfe verfasst habe, andere als die angegebenen Quellen nicht verwendet habe und die den benutzten Quellen wörtlich oder inhaltlich entnommenen Stellen als solche kenntlich gemacht habe.

Graz, am

Unterschrift

mojoj baki

Danksagungen

An dieser Stelle möchte ich mich herzlich bei meinem Betreuer Prof. Dr. Michael Valentin Schintler für die Bereitstellung dieses Themas, sowie für die gute Zusammenarbeit bedanken.

Ein ganz besonderer Dank geht an OA Dr. Eva Christina Prandl.

Ein großer Dank gilt meinen Eltern und meiner Familie die mir stets den nötigen Rückhalt und die bestmögliche Unterstützung gaben.

Bei einem Menschen, der mir in jeglicher Lebenslage mit richtigem Rat zu Seite stand, möchte ich mich besonders bedanken. Herr Dr. Bernd Christian Grimm.

Danke an alle die den Glauben an mich und meine Fähigkeiten nie verloren haben!

Hvala!

Zusammenfassung

Das DFSP (Dermatofibrosarcoma protuberans) ist ein seltener, fibroblastischer, Tumor der Haut. Er zeigt ein langsames, destruierendes Wachstum, neigt sehr häufig zu Rezidiven und kann selten auch metastasieren. Die bevorzugte Lokalisation ist der Stamm- sowie der Schultergürtelbereich.

Wir haben retrospektiv 19 Patienten analysiert, welche in einem Zeitraum vom Jänner 2005 bis April 2010 im Universitätsklinikum Graz wegen eines DFSP behandelt wurden. Die Studie wurde nach der Erlaubnis der Ethikkommission durchgeführt. Das DFSP trat 2 mal am Hals, 2 mal im Schulterbereich, 1 mal in der Axilla, 9 mal am Stamm, je 2 mal am Oberschenkel und Oberarm, und 1 mal am Unterschenkel auf.

Das Resektionsausmaß war abhängig von der Lokalisation und histologischer Differenzierung. Bei DFSP mit fibrosarkomatösen Anteil wurde ein Sicherheitsabstand von mindestens 3 cm unter Mitnahme der Muskelfascie eingehalten.

Bei der weiten lokalen Exzision konnte bei 7 Patienten das Rezidiv mit einer Nachresektion verhindert werden. Bei 5 Patienten musste eine zweite Nachresektion erfolgen. Bei 2 Patienten waren 3 oder mehr Nachresektionen notwendig. Bei der 3 D Histologie konnte bei einem Patienten der Tumor im Gesunden durch eine Nachresektion entfernt werden. Bei 2 Patienten musste eine zweite Nachresektion erfolgen und bei weiteren 2 Patienten erfolgte eine dritte bzw. vierte Nachresektion. Bei einem Patienten kam es trotz weiter Resektion zum Lokalrezidiv und Metastasenentwicklung, hier wurde auswärts eine ILP (isolierte Extremitätenperfusion) notwendig. Dank dieser Behandlung und einer Therapie mit Glivec® über 12 Monate ist der Patient bis dato rezidivfrei.

Die Therapie der Wahl des DFSP ist die radikale chirurgische Resektion. In unserem Patientengut waren mindestens 3 cm Sicherheitsabstand notwendig, um ein Rezidiv zu verhindern. Bei Mehrfachrezidiven mit narbigen Einziehungen empfiehlt sich jedenfalls die Mitresektion der Fascie, die eine Tumorbarriere darstellt. In Regionen, wo eine weite Resektion problematisch ist, sollte trotzdem radikal vorgegangen werden und eine sekundäre Rekonstruktion/Korrektur angestrebt werden. Durch ausreichende chirurgische Radikalität konnte bei allen 19 Patienten bis dato eine Rezidivfreiheit erzielt werden.

Abstract

The DFSP (Dermatofibrosarcoma protuberans) is a rare, fibroblastic tumor of the skin, which shows a slow and destructive pattern of growth. It has a high tendency to recurrence and it may also metastasize in rare cases. Preferential localization is the trunk- and shoulder area.

In this retrospective study we analyzed 19 patients who were treated in a period from January, 2005 to April, 2010 at the University Hospital Graz for a DFSP. Study was performed after ethical committee permission. The DFSP appeared twice in the neck, twice in the shoulder area, once in the Axilla, 9 times in the trunk, other two times in the thigh and upper arm, and 1 time in the lower leg region.

The resection magnitude was depending on the localization and histological differentiation. At DFSP with fibrosarcomatous interest a security distance of at least 3 cm was kept under entrainment of the muscle fascia.

Using a wide local excision, the recurrences could be prevented with one postresection in 7 patients. 5 patients needed second postresection. 2 patients needed three or more postresections. With 3 D histology the tumor could be removed from 1 patient in health by one postresection. Two times a second postresection was necessary and for other 2 patients there was need for a third or fourth postresection. In the case of one patient there occurred local recurrence and metastasis despite wide resection and therefore an outwards ILP (isolated limb perfusion) was necessary. By use of ILP and therapy with Glivec®, this patient has been healthy now for over 12 months.

The therapy of choice of the DFSP is radical surgical resection. In our patient's collective at least 3 cm of safe distance kept were necessary to prevent a recurrence of the tumor.

The co resection of the fascia, which is a tumor barrier, is recommended for multiple recurrences with scarred collections. In regions, where a wide resection is difficult, a radical operation should nevertheless be performed and a secondary reconstruction should be aimed for. With wide resection, the defect has to be closed by a graft or cloth plastic. Through sufficient radical surgery it was possible in all of the 19 cases to stay without a recurrence until this day.

Inhaltsverzeichnis

1	ALLGEMEINER TEIL	1
1.1	DIE ANATOMIE DER HAUT.....	1
1.2	EPIDERMIS.....	1
1.3	DERMIS.....	2
1.4	SUBKUTIS	3
1.5	TUMORE DER HAUT.....	3
1.6	DEFINITION.....	4
1.7	INZIDENZ UND RASSENVERTEILUNG.....	4
1.8	ALTER UND GESCHLECHTSVERTEILUNG.....	5
1.9	ÄTIOLOGIE	5
1.10	PATHOGENESE.....	5
1.11	DIAGNOSE	6
1.11.1	<i>Klinik</i>	6
1.11.2	<i>Biopsie</i>	7
1.11.3	<i>Immunhistochemie</i>	7
1.11.4	<i>Zytogenetische Untersuchungen</i>	8
1.11.5	<i>Bildgebende Diagnostik</i>	9
1.12	KLASSIFIKATIONEN UND STADIENEINTEILUNG DES DFSP.....	11
1.13	HISTOLOGIE.....	12
1.13.1	<i>Varianten des DFSP</i>	13
1.14	DIFFERENTIALDIAGNOSEN.....	14
1.15	THERAPIE	17
1.15.1	<i>Weite Exzision</i>	17
1.15.2	<i>Mikroskopisch kontrollierte Chirurgie (MKC)</i>	18
1.15.3	<i>Molekular gerichtete Therapie</i>	19
1.15.4	<i>Radiotherapie</i>	19
1.15.5	<i>Die isolierte Extremitätenperfusion</i>	20
2	SPEZIELLER TEIL - KLINISCHE STUDIE.....	23
2.1	EINLEITUNG.....	23
2.2	MATERIAL UND METHODEN	24

2.3	ERGEBNISSE – RESULTATE	27
2.3.1	<i>Klinik</i>	27
2.3.2	<i>Histologie</i>	27
2.3.3	<i>Operation</i>	28
2.3.4	<i>Interview Ergebnisse</i>	32
2.4	DISKUSSION.....	33
3	LITERATURVERZEICHNIS	36

Glossar und Abkürzungen

DFSP.....	Dermatofibrosarcoma protuberans
FS-DFSP.....	fibrosarkomatöses Dermatofibrosarcoma protuberans
ILP.....	Isolated Limb Perfusion (Isolierte Extremitäten Perfusion)
Mio.	Million
ca.	circa
z.B.	zum Beispiel
bzw.	beziehungsweise
COL1 α 1.....	Kollagen-1 alpha 1
PDGF β	platelet-derived growth factor beta
u.a.	unter anderen
etc.	et cetera

Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Schematischer Überblick über die Anatomie der Haut

Abbildung 2: Histologische Klassifizierung der Weichteiltumoren (benigne, intermediär, maligne)

Abbildung 3: Ovale echoarme Raumforderung mit homogener Binnenechostruktur in subkutaner Fettschicht

Abbildung 4: Das Color-Doppler Sonogramm zeigt eine reichlich durchblutete Tumormasse

Abbildung 5: Sagittale T1-gewichtete Aufnahme

Abbildung 6: Dermal-subkutane Spindelzellproliferation zum Teil in einem storiformem Muster

Abbildung 7: Schema der Extremitätenperfusion am Bein

Abbildung 8: Das Alter der Patienten im Bezug auf die Häufigkeit

Abbildung 9: DFSP als unregelmäßig begrenzte multiple Knötchen

Abbildung 10: Zustand nach Spalthautdeckung

Abbildung 11: Positive immunhistochemische Reaktion mit CD34

Abbildung 12: Präoperative Ansicht eines primären DFSP im Halsbereich

Abbildung 13: Präoperative Markierung des Sicherheitsabstands

Abbildung 14: Intraoperative Abtragung des Tumorgewebes

Abbildung 15: Spalthautdeckung - ungemesht

Abbildung 16: Überküpff Schaumgummikissen

Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Immunhistochemische Differentialdiagnosen des DFSP

Tabelle 2: Chromosomale Translokation in malignen Weichteilgewebstumoren

Tabelle 3: Histologische Klassifikation fibrohistiozytären Tumoren mit
intermediärer Malignität

Tabelle 4: Stadieneinteilung des DFSP

Tabelle 5: Anatomische Lokalisation des Tumors

1 ALLGEMEINER TEIL

1.1 Die Anatomie der Haut

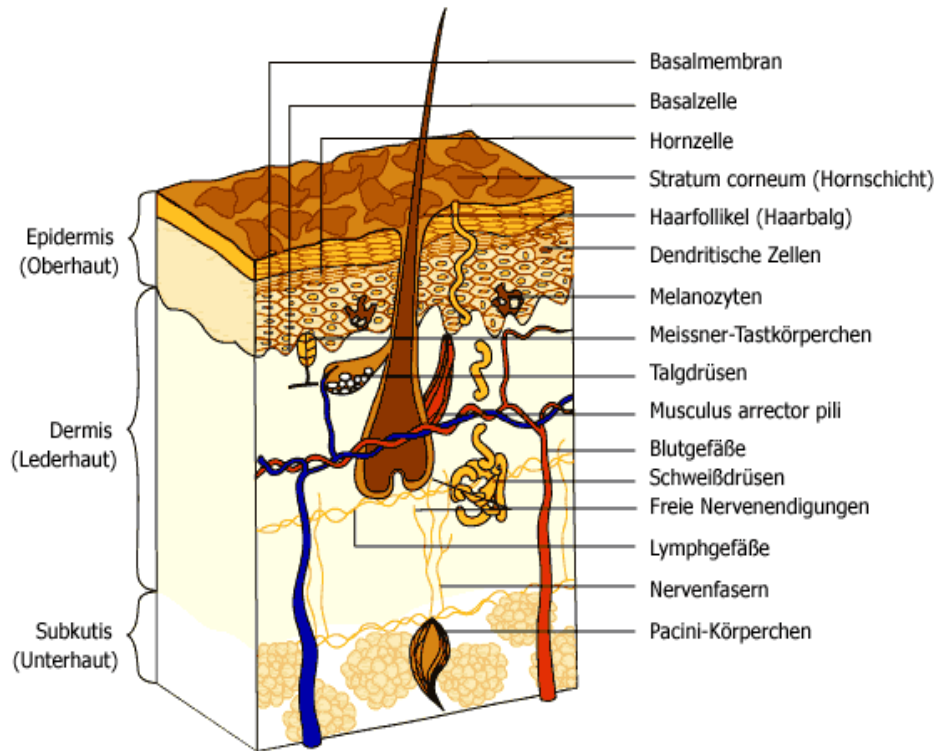


Abbildung 1: Schematischer Überblick über die Anatomie der Haut

(Quelle: http://skincare.dermis.net/content/e01aufbau/e660/e662/index_ger.html)

Die Haut besteht aus 3 funktionellen Schichten:

- Epidermis (Oberhaut)
- Dermis oder Corium (Lederhaut)
- Subkutis (Unterhaut)

Epidermis bildet zusammen mit der Dermis die Cutis.

1.2 Epidermis

Die Epidermis liegt an der Oberfläche und gehört zu den Epithelgeweben. Die Epidermis bildet ein mehrschichtiges verhornendes Plattenepithel.

Die Epidermis kann eingeteilt werden:

- Abschnitt mit lebenden Zellen (Stratum Malpighii)
- Abschnitt mit abgestorbenen Zellen (Stratum Corneum-Hornhaut)

Sie besteht aus 90% aus Keratinozyten (Hornzellen), die in der Basalschicht entstehen und die sich zur Oberfläche hin zu toten Keratinozyten differenzieren, um somit die Hornschicht zu bilden.

Die Epidermis wird von innen nach außen aus 4 horizontalen Schichten aufgebaut:

- Stratum basale (Matrixschicht), liegt auf der Basalmembran. Sie enthält Melanozyten und Merkelzellen. Melanozyten produzieren Melanin, der zur Hautfarbe beiträgt und vor UV-Licht schützen. Sie enthält auch Merkelzellen. Das sind Sinneszellen, die als Druckrezeptoren wirken.
- Stratum spinosum (Stachelzellschicht), hier befinden sich die Langerhanszellen. Diese Zellen stellen ein Teil des Immunsystems dar. Wichtige Funktionen sind; die Antigenerkennung und der Antigenpräsentation, sowie der Immunologischen Überwachung. Diese Schicht bildet zusammen mit Stratum basale die Keimschicht bzw. das Stratum germinativum.
- Stratum granulosum (Körnerzellschicht)
- Stratum corneum (Hornschicht)

Alle Zellschichten sind untereinander durch Haftzonen (Desmosomen) fest miteinander verbunden. Die Grenzzone zwischen Epidermis und Dermis wird dermoepidermale Junctionszone genannt.^{21, 46, 47}

1.3 Dermis

Die Dermis ist ein fibroelastisches Gewebe und Träger von Gefäßen und Nerven.

Drei Komponenten bilden die Dermis:

- Bindegewebszellen (Fibroblasten)
- Kollagenfaserbündel und elastische Faser
- Grundsubstanz (Glykosaminoklykane und Proteoglykane)

Wir können zwischen zwei Schichten der Dermis unterscheiden:

- Stratum Papillare (Papillenschicht)

Besteht aus dermalen Papillen und subpapillären Gewebe. Hier finden sich zahlreiche Fibroblasten, Gefäße, Nerven und Entzündungszellen. In der Papillenschicht befinden sich außerdem die Meißner-Tastkörperchen. Das sind Rezeptoren für Berührungsempfindung.

- Stratum Reticulare (Netzschicht)

Sie besteht aus kräftigem Kollagenfaserbündel, die sich miteinander verweben und nur wenigen Fibroblasten. Desweiteren befindet sich hier die Hautanhangsgebilde, umgeben von einem lockeren Bindegewebe. Um jeden Haar-Talggrüsen-Follikel befindet sich der Musculus arrector pili. Sie verleiht der Haut hohe Reißfestigkeit und Elastizität.^{21, 46, 47}

1.4 Subkutis

Unter der Dermis befindet sich die Subkutis, die eine Verschiebungs- und Verbindungsschicht zwischen der eigentlichen Haut und der darunter liegenden Muskelfaszie darstellt. Die Unterhaut besteht größtenteils aus Fett, lockerem Bindegewebe und Gefäßen. Das Fettgewebe wirkt als Druckpolster ("Stoßdämpfer"), Kälteschutz und Energiereserve. In der Subkutis finden sich so genannte Vater-Pacini Körperchen, die als Vibrations- und Beschleunigungsdetektoren dienen.^{21, 46, 47}

1.5 Tumore der Haut

Tumore der Haut werden nach der Arte des Gewebes eingeteilt, in dem sie entstehen. Wir können unterscheiden zwischen:

- epithelialen Hauttumoren
- malignem Melanom
- kutanen Weichteiltumoren

Kutanen Weichteiltumoren sind Neoplasien, die ihren Ursprung im extraskelletalen, nicht epithelialen Gewebe haben. Dazu gehören, das Bindegewebe, Fettgewebe, glatte Muskulatur, Blut- und Lymphgefäße, sowie peripher Nerven.³

Nach ihrer biologischen Wertigkeit unterscheidet die WHO; benigne Weichteiltumoren (z.B.Fibrome), intermediäre Tumore, wie das Dermatofibrosarcoma protuberans, sowie maligne Tumoren (z.B. malignes fibröses Histiocytom).²³ Der Name des Tumors spiegelt wieder, welches Gewebe er tumorös imitiert. Eine Einteilung der Weichgewebstumore ist in der Abbildung 1 dargestellt.

Auf einen malignen Tumor, kommen ca. 100 benigne Tumore vor. Die Inzidenz der malignen Weichteiltumoren beträgt etwa 2, die der benignen ca. 300 pro 100.000 Einwohner pro Jahr.⁴⁸

Die Ätiologie der meisten kutanen Weichteiltumore ist unbekannt. Sie entstehen meistens „de novo“ und nicht aus vorherbestehenden gutartigen Tumoren.

Das Dermatofibrosarcoma protuberans gehört zu den Bindegewebetumoren der Haut. Die meisten Bindegewebetumoren werden “Fibrohistiozytäre Tumoren” der Haut genannt.³

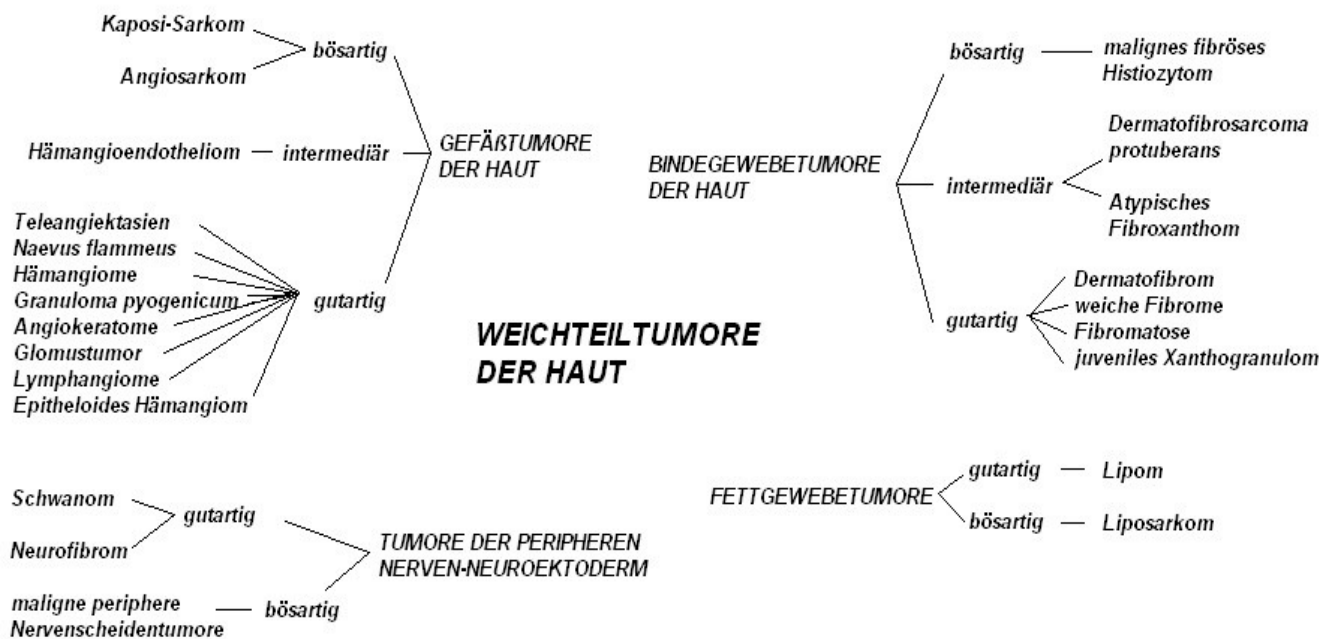


Abbildung 2: Histologische Klassifizierung der Weichteiltumoren (benigne, intermediär, maligne)⁴⁹

(Quelle: vmc.meduni-graz.at)

1.6 Definition

Das Dermatofibrosarcoma protuberans (DFSP) ist ein, fibrohistiozytärer, ausschließlich an der Haut vorkommender Tumor von intermediärer Malignität.³

Er zeigt ein langsames Wachstum, infiltrierte lokal und metastasiert nur selten. Der Tumor ist vorwiegend am Stamm sowie an den proximalen Extremitätenabschnitten lokalisiert und neigt zu lokalen Rezidiven.¹

1.7 Inzidenz und Rassenverteilung

Die Inzidenz beträgt, zwischen 0,8 bis 5,0 Fällen pro 1 Mio. Personen pro Jahr.

Damit macht er ca. 1% aller Weichteilsarkome aus. Insgesamt kommt er sehr selten vor, jedoch ist es das häufigste Sarkom der Haut.^{1,2}

DFSP wurde bei Personen aller Rassen beschrieben. In der Literatur wurde aber auch berichtet, dass die Inzidenz unter den Afroamerikanern (6,5 Fälle pro Million Einwohner) fast doppelt so hoch war, als die Inzidenz unter den Weißamerikanern.

Die seltene pigmentierte Variante des DFSP, das sogenannte Bednar Tumor, macht 1% von allen DFSP aus. Die jährliche Inzidenz vom Bednar Tumor bei Schwarzsamerikanern ist 7,5-mal höher als bei den Weißamerikanern.⁴

1.8 Alter und Geschlechtsverteilung

Er kommt vor allen bei Erwachsenen in einem Durchschnittsalter von ca. 40 Jahren vor.^{1,2} Männer und Frauen sind gleichermaßen betroffen. Jedoch variieren die Angaben der Geschlechterverteilung in der Literatur, so zum Beispiel; in einer großen Studie vom Rutgers und Mitarbeiter, waren 514 Patienten männlich und 388 weiblich.⁷ Tumore im Kindesalter treten sehr selten auf, dennoch kann der Tumor sogar kongenital vorkommen.^{5,6}

1.9 Ätiologie

Die Ursache vom DFSP ist weitgehend unbekannt. Es gibt keine Hinweise auf eine hereditäre oder familiäre Veranlagung. Gehäuft entstand der Tumor nach einem vorangegangenen traumatischen Geschehen. Ebenfalls kann der Tumor aus chirurgischen und Brandnarben oder aus BCG Impfnarbe entstehen.^{8, 19} Obwohl dieser Tumor selten vorkommt, wurde er auch bei Patienten nach durchgeführter Transplantation beobachtet.⁹

1.10 Pathogenese

Die Pathogenese ist nicht endgültig geklärt. Durch neue genetische Grundlagenforschung ist man zur Erkenntnis gekommen, dass es in mehr als 90% der Fälle zur einer chromosomalen Translokation, t (17q 22; 22q13), kommt. Dabei entsteht ein überzähliges Ringchromosom. Diese Translokation fusioniert eins für das Kollagen kodierte Gen – Kollagen-1 alpha 1 (COL1 α 1) auf Chromosom 22, mit einem für den zellulären Wachstumsfaktor „platelet-derived growth factor beta“ (PDGF β) kodierten Gen auf Chromosom 17.^{1, 10, 13}

Diese „Ringchromosomen“ exprimieren ein COL1 α 1-PDGF β -Fusionsprotein, welches als kontinuierlicher Stimulator für DFSP Zellen wirkt, indem der PDGF Rezeptor gebunden wird.¹⁰ *„Diese Kenntnis über diesen solitären, autokrinen Stimulationsweges ermöglicht eine zielgerechte Therapie des DFSP“.*¹

1.11 Diagnose

1.11.1 Klinik

Das DFSP zeigt ein langsames Wachstum und initial uncharakteristisches Erscheinungsbild, so dass kleinere Tumore oft schwer zu diagnostizieren sind. Diese werde lange Zeit als gutartige Läsionen wie z.B. Dermatofibrome, dermale Nävi etc. verkannt. DFSP tritt am häufigsten am Stamm (42-72%), gefolgt von den proximalen Extremitäten (16-30%) und Hals- und Kopfbereich (10-16%). Die frühe Wachstumsphase kann lange ohne Symptome persistieren, somit ist sie verantwortlich für die lange Latenzzeit des Tumors.

Der Tumor erscheint zunächst als eine asymptomatische gerötete, haufarbene oder violette Plaque (Plaquephase), aus welchen sich, nach langer Latenzzeit Knötchen/Knoten entwickeln.

Manchmal kann sich das DFSP Morphea-ähnlich oder als atrophische und sklerotische Plaque ohne Knotenbildung präsentieren.

Meist ist der Tumor palpatorisch beweglich. Eine Fixierung auf tiefere Strukturen wie Faszien, Muskeln und Knochen kann im späteren Stadium des Tumors auftreten. Eine Ausnahme bildet hier das DFSP der Kopfhaut, wo der Tumor schneller in die knöchernen Strukturen infiltriert.

Sobald die Knötchen erscheinen ist das Wachstum oft beschleunigt, und viele können ulzerieren, bluten oder sogar schmerzhaft werden. Ein beschleunigtes Wachstum wurde bei Schwangeren mit DFSP beobachtet. Die Größe der Läsionen variiert normalerweise von 1-5 cm, kann aber 20 cm oder mehr bei fortgeschrittenen Fällen erreichen.

Dieses zunächst oberflächliche Sarkom neigt dazu vertikal in die subkutane Schicht einzudringen und die oberflächliche Faszie zu überschreiten und kann somit die in der Tiefe liegenden Muskeln erreichen. Erst bei der sorgfältigen Palpation kann man die tatsächliche Größe unter der Oberfläche ermessen. Diese Art des Wachstums wird auch „Eisbergphänomen“ genannt.

Die Low-grade Form des DFSP (klassisches DFSP) kommt in 85-90% aller Fälle als Knoten vor. Die restlichen 10-15% können als aggressivere Varianten, wie das fibrosarkomatöse DFSP auftreten, die häufiger im Zusammenhang mit Lokalrezidiv und Metastasierung in Verbindung gesetzt werden.

Lymphknotenmetastasierungen stellen ein spätes klinisches Ergebnis dar und treten in der Regel erst nach mehreren Lokalrezidiven auf. Bei der Fernmetastasierung ist die Lunge am häufigsten betroffen.^{2, 16, 18, 19, 20}

1.11.2 Biopsie

Eine sichere klinische Diagnose ist nicht immer möglich, da der Tumor ein sehr langsames Wachstum und eine subkutane Ausbreitung zeigt. Daher ist die Histologie unerlässlich zur Sicherung der Entität. Die Diagnosestellung erfolgt durch eine Biopsie, mit nachfolgender histopathologischer Untersuchung. Dabei wird das Gewebe durch eine Inzisionsbiopsie entnommen. Hierbei wird lediglich ein kleiner Teil des Tumors entfernt wird. Diese Art der Biopsie hat eine höhere diagnostische Erfolgsrate.^{1, 11}

1.11.3 Immunhistochemie

Die immunhistochemische Analyse des Tumorgewebes ermöglicht die Darstellung typischer Antigene.

Die Differenzierung des DFSP zu gutartigen und bösartigen Tumoren, kann mit Hilfe der Immunfärbung von CD34, Faktor XIIIa und S100 deutlich verbessert werden. DFSP reagiert sehr stark mit Antikörpern gegen CD34, zeigt aber eine negative Reaktion mit Antifaktor XIIIa und S100. Ein Überblick über die immunhistologische Differentialdiagnose des DFSP ist in Tabelle 1 gegeben. Wichtig zu beachten ist der CD34 Verlust in sarkomatösen und myxoiden Varianten des DFSP.¹

Einige Tumore enthalten neben den höher differenzierten Tumoranteilen, Areale niedriger Differenzierung, die sich dadurch unterscheiden das diese immunhistochemisch nur wenig oder gar nicht mit CD34 reagieren. Diese undifferenzierten Areale sind möglicherweise die Ursache von Fernmetastasen.¹³

	Positive Reaktion	Negative Reaktion
DFSP	CD 34	S 100 Faktor XIIa
Fibrosarkomatöses und myxoid. DFSP		CD 34
Dermtofibrom	Faktor XIIa	
Bednar Tumor	CD 34 S 100	
Dermatomyofibrom	SM-aktin	
Malignes fibröses Histiozytom		S100 CD 34
Großzelliges Fibroblastom	CD 34	S 100

Tabelle 1: Immunhistochemische Differentialdiagnosen des DFSP¹³

1.11.4 Zytogenetische Untersuchungen

Diese Methode dient der Darstellung von Chromosomenabberationen. Die chromosomale Translokation zwischen 17 und 22 kann mittels eines Karyogramms nachgewiesen werden. Für diese Technik braucht man jedoch Zellkulturverfahren, daher ist sie aus dem Zellmaterial des sehr langsam wachsenden DFSP nur schwer durchführbar.¹

Das Fusionsgen aus COL1 α 1 und PDGF β ist mittels Fluoreszenz-in-situ-Hybridisierung (FISH) in kryokonserviertem Tumorgewebe nachweisbar.¹

In der folgenden Tabelle sind die diagnoserelevanten Translokationen der Weichteilsarkome und die als Konsequenz entstehenden Genfusionsprodukte dargestellt.¹²

Weichteilsarkom	Translokation	Genfusionsprodukt
DFSP/ Riesenzellfibroblastom	t(17;22)(q21;q13)	COL1A1-PDGFB
Klarzellsarkom	t(12;22)(q13;q12)	EWS-ATF1
Ewing-Sarkom/PNET	t(11;22)(q24;q12) t(21;22)(q22;q12)	EWS-FLI1 EWS-ERG
Infantiles Fibrosarkom	t(12;15)(p13;q26)	ETV6-NTRK3
Synovialsarkom	t(X;18)(p11.2;q11.2)	SYT-SSX1 SYT-SSX2
Alveoläres Rhabdomyosarkom	t(2;13)(q35;q14)	PAX3-FKHR
Alveoläres Weichteilsarkom	t(X;17)(p11;q25)	ASPL-TFE3
Myxoides/rundzelliges Liposarkom	t(12;16)(q13;p11)	FUS-CHOP

Tabelle 2: Chromosomale Translokation in malignen Weichteilgewebstumoren¹²

1.11.5 Bildgebende Diagnostik

1.11.5.1 Ultraschall

Bei Patienten mit kleinen oberflächlichen tastbaren Resistenzen, kann die Sonographie in der primären Diagnostik als ergänzende Methode eingesetzt werden. Der Vorteil ist das sie leicht durchführbar, schnell und nicht invasiv ist.

Im Ultraschall zeigt sich meistens eine ovale echoarme homogene Raumforderung in der subkutanen Fettschicht. Darüber hinaus kann man durch die Farb-Doppler-Bildgebung einen erhöhten Blutfluss beobachten.

Die Ergebnisse der sonographischen Diagnostik sind jedoch sehr unspezifisch, so dass man nur bedingt Angaben über die Ausbreitung, sowie die Infiltration des Tumors in die umliegenden Strukturen machen kann.¹⁴

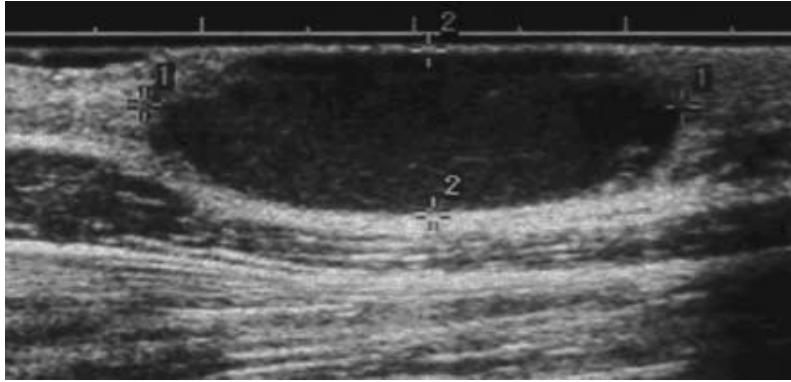


Abbildung 3:
Ovale echoarme
Raumforderung mit
homogener
Binnenechostruktur in
subkutaner Fettschicht. Der
Rand des Tumors ist gut
markiert.¹⁴

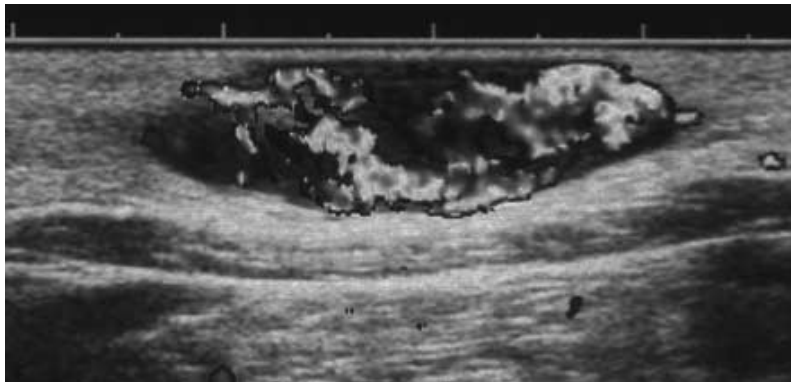


Abbildung 4:
Das Color-Doppler
Sonogramm zeigt eine
reichlich durchblutete
Tumormasse¹⁴

(Quelle: Shin YR, Kim JY, Sung MS, Jung JH. Sonographic Findings of DFSP With Pathologic Correlation, J Ultrasound in Med 2008; 27:269-274.)

1.11.5.2 Magnetresonanz

Die Magnetresonanz ist für die Feststellung der Tiefe der Tumordinfiltration nützlich, insbesondere bei Patienten mit großen, rezidivierenden oder atypischen Läsionen. Die Methode zeigt auch die Tumorgröße sowie das Verhältnis vom Tumor zur Muskelfaszie.

Beim Dermatofibrosarcoma protuberans zeigt die Magnetresonanz eine subkutane Raumforderung, womit das DFSP zu den oberflächlichen Läsionen zählt.

Das Signal des Dermatofibrosarcoma protuberans ist unspezifisch: seine Intensität ist in der Regel ungefähr gleich, wie die von Muskeln bei T1 Wichtung und höher als das Signal von Fett auf T2-gewichteten Bildern.

Eine große Rolle spielt das MR bei der Planung der chirurgischen Therapie und wird in der Regel zur Verlaufskontrolle verwendet.^{15, 16}

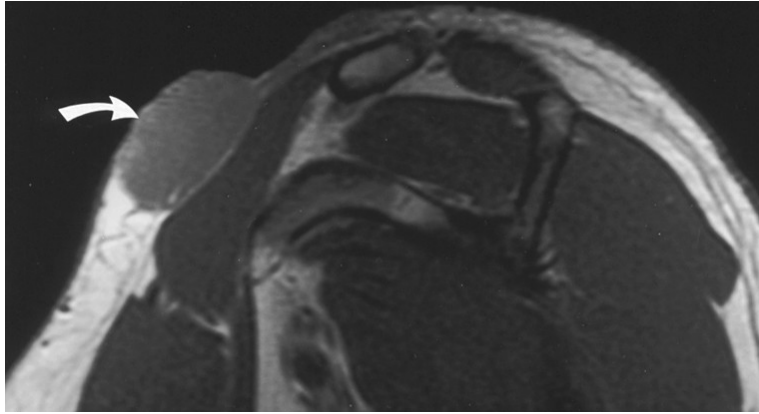


Abbildung 5: Sagittale T1-gewichtete Aufnahme zeigt eine 3,5-cm Tumormasse (Pfeil), die ein etwas höheres Signal als der benachbarte Muskel hat und dabei durch die Haut ragt.¹⁵

(Quelle: Torreggiani WC, Al-Ismaïl K, Munk PL, Nicolaou S, O'Connell JX, Knowling MA. Dermatofibrosarcoma protuberans: MR Imaging Features, *AJR* 2002; 178:989-993.)

1.11.5.3 CT

Wird bei Patienten durchgeführt, wenn eine darunter liegende knöcherne Beteiligung vermutet wird. Das CT zeigt beim DFSP eine oberflächliche feste Masse, die sich nach der Injektion von Kontrastmittel verstärkt darstellt.

Ein CT-Thorax wird vor allen bei Patienten zum Ausschluss von Lungenmetastasen verwendet.^{16, 17}

1.12 Klassifikationen und Stadieneinteilung des DFSP

Das DFSP wird in der histologischen Klassifikation der Weichteiltumoren in die Gruppe der fibrohistiozytären Tumoren mit intermediärer Malignität eingeordnet. Diese Tumore sind charakterisiert durch eine hohe Rezidivrate, aber selten führen sie zu Fernmetastasen.³

Differenzierung	Tumorartig	Benigne	Intermediär	Maligne
„Fibrohistiozytäres Gewebe“	Noduläre Fasziitis Proliferative Myositis Fibröses Hamartom	Fibrom Fibroblastom Fibröses Histiozytom Juveniles Xanthogranulom Retikulohistiozytom	Fibromatose (Desmoide) Atypisches Fibroxanthom Dermatofibrosarcoma protuberans Angiomatoides MFH	Fibrosarkom Malignes fibröses Histiozytom (MFH)

Tabelle 3: Histologische Klassifikation fibrohistiozytären Tumoren mit intermediärer Malignität⁵¹

DFSP und das FS-DFSP werden nach der Musculoskeletal Tumor Society (MSTS) in zwei Stadien eingeteilt¹⁷:

I A – niedrig-gradige Tumore, die das Subkutane Gewebe nicht überschreiten

I B – höher-gradige Tumore, mit Beteiligung der Muskelfascie oder des Muskels

Eine Einteilung des Tumors in 3 Stadien (Tabelle 4) kann verwendet werden.⁵²

Stadium I	nur Primärtumor
Stadium II	lokoregionäre Rezidive
Stadium III	Fernmetastasierung

Tabelle 4: Stadieneinteilung des DFSP⁵²

1.13 Histologie

Der Tumor entsteht in der Dermis und zeigt sich dort in Form einer diffusen Vermehrung uniformer spindeligter Fibroblasten, die storiform verflochten sind.

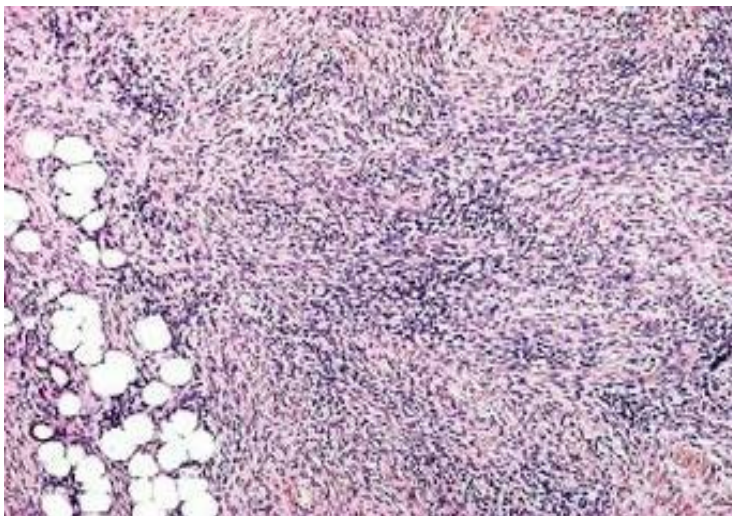


Abbildung 6: Dermal-subkutane Spindelzellproliferation zum Teil in einem storiformem Muster
(Quelle: vmc.meduni-graz.at)

Durch die Ausbreitung ins subkutane Fettgewebe entsteht das charakteristische honigwabenartige Muster. Frühe Läsionen zeigen eine sogenannte "Grenz-Zone", die eine tumorfreie Region darstellt und den Tumor von der Epidermis trennt. Die Beteiligung der Faszien und Muskel tritt erst in einem späteren

Stadium auf. Die periphere Verlängerung der unregelmäßig geformten Spindelzellen können leicht mit normalen Kollagen verwechselt werden. Die Ausbreitung der Tumorzellen erfolgt diskontinuierlich, was Schwierigkeiten bei der Bestimmung der Tumorgrenzen machen kann. Dies kann eine höhere lokale Rezidivrate zur Folge haben.

Dendritische Zellen die Melanin enthalten, kommen in der pigmentierten Variante des DFSP, der auch als Bednar-Tumor bekannt ist vor.^{2, 11, 21}

1.13.1 Varianten des DFSP

1.13.1.1 Fibrosarkomatöses DFSP

Das fibrosarkomatöse DFSP gilt als Progressionsform des DFSP. Der Tumor ist charakterisiert durch ein faszikulieres fischgrätenartiges Muster, hohe Zelldichte und Kernpolymorphie. Hierbei wird das stratiforme Zellmuster durch diese Ordnung unterbrochen und es kommt zum Verlust der CD34 Markierung. Die Mitoserate ist hier deutlich erhöht als beim klassischen DFSP, sowie das Risiko zur Metastasierung. Dieses Phänomen ist häufiger bei langjährigen neu entstandenen Läsionen zu finden, als in rezidivierenden DFSP. Er kommt in der gleichen Altersgruppe und an den gleichen Lokalisation vor, wie das klassische DFSP.^{21, 22, 45}

1.13.1.2 Pigmentiertes DFSP (Bednar-Tumor)

Dieser Tumor kommt in ca. 1-5% der Fälle vor, bevorzugt bei der schwarzen Bevölkerung. Histologisch finden sich bei diesem Tumor melaninhaltige Zellen. Der Unterschied zum nichtpigmentierten DFSP ist eine fokale Hyperpigmentierung und die S100 Positivität. Benannt wurde es nach dem Autor des ersten gemeldeten Fall 1957.^{2, 21}

1.13.1.3 Myxoides DFSP

Myxoide Veränderung sind selten und kommen in ca. 1-2% der Fälle vor. Charakteristisch in solchen Fällen sind spindel- bis sternförmige Zellen in einer myxoiden, Alacianblau-positiven, PAS-negativen Matrix, sowie eine erhöhte Gefäßversorgung und der relative Verlust des storiformen Musters.

Die Zellen sind CD34 und S100 negativ. Wenn der myxoide Anteil mehr als 50% beträgt wird der Tumor dem „low-grade fibromyxoid sarcoma“ zugeteilt.^{21, 44}

1.13.1.4 Myoides DFSP

Myoider DFSP ist charakterisiert durch glatte Muskelzellen oder myofibroblastische Proliferation und durch umgebende Gefäße innerhalb des Tumors. In den Randabschnitten des Tumors, werden manchmal CD34 negative myoide Zellgruppen gefunden.^{11, 21, 22}

1.13.1.5 Riesenzellfibroblastom (juvenile Variante des DFSP)

Der Tumor tritt schon in der ersten Lebensdekade auf und zeigt sich als ein langsam wachsender, schmerzloser, dermal oder subkutan gelegener Knoten. Histologisch findet sich eine Mischung aus spindeligen Zellen mit rundlichen oder fusiformen Kernen und multinukleären Riesenzellen in einer kollagenen oder myxoiden Matrix. Bei der Lokalisation, Geschlechtsverteilung und im klinischen Verlauf besteht kein Unterschied zum DFSP.^{21, 22}

1.14 Differentialdiagnosen

Im Folgenden sollen die bekannten Differentialdiagnosen des DFSP mit ihren klinischen und histopathologischen Besonderheiten vorgestellt werden.

1.14.1.1 Benignes fibröses Histiozytom (Dermatofibrom)

Hierbei handelt es sich um einen benignen Tumor, der oft nach Mikrotraumata auftreten kann. Er ist im Durchmesser bis einem Zentimeter groß, befindet sich bevorzugt an den Extremitäten oder am Rumpf, ist scharf begrenzt, derb, flach oder leicht erhaben. Histologisch bestehen Dermatofibrome aus proliferierten fibrohistiozytären Zellen mit dazwischen gelagertem kollagenem Netzwerk, die scherengitterartig ineinander verflochten sind. Im Randbereich der Läsion „verlieren“ sich die Kollagenfaserbündel im normalen dermalen Bindegewebe. Die Epidermis zeigt eine akantotisch Verbreiterung und eine lentiginöse Melaninpigmentation. Atypien und Mitosen fehlen meistens. Das Dermatofibrom infiltriert nicht das subkutane Gewebe, wie es der Fall bei Dermatofibrosarcoma protuberans sein kann.²³

1.14.1.2 Malignes fibröses Histiozytom

Das maligne fibröse Histiozytom tritt typischerweise im tieferen Weichteilgewebe auf, kann aber auch in der Dermis entstehen. Am häufigsten tritt er bei Männern zwischen 50 und 70 Jahren auf. Subkutan findet sich meistens ein indolenter Knoten, der eine Größe von bis zu 5 cm einnehmen kann. Histologisch findet sich zellreicheres Tumorgewebe mit pleomorphen, teilweise mehrkernigen, große Zellen neben kleinen einkernigen Zellen mit hyperchromatischen Zellkernen. Charakteristisch sind eine erhöhte Mitoseaktivität und somit schnellere Metastasenentstehung.^{19, 23}

1.14.1.3 Atypisches Fibroxanthom

Dieser Tumor ist zytologisch identisch mit malignem fibrösem Histiozytom, jedoch unterscheidet er sich durch seine kleinere Größe und der Beschränkung auf die Dermis. Eine Beteiligung der tiefen subkutanen Strukturen ist nicht vorhanden. Er präsentiert sich in Form eines kleinen Knotens bei sonnengeschädigter Haut oder bei älteren Personen.¹⁹

1.14.1.4 Fibrosarkom

Das Fibrosarkom ist ein sehr seltener, subkutaner, schmerzloser maligner Tumor, der eine Tendenz zum schnellen Wachstum zeigt. Am häufigsten tritt er bei Männern jenseits des vierten Lebensjahrzehntes auf. Bevorzugt entsteht er in lange bestehenden atrophischen Narbengeweben an den Extremitäten oder am Stamm. Histologisch finden sich dicht gedrängte, atypische, spindelförmige, in faszikulären Mustern angeordnete Zellen und zahlreiche Mitosen.²³

1.14.1.5 Dermatomyofibrom

Das Dermatomyofibrom ist eine plaqueähnliche dermale Läsion, die häufig bei jungen Frauen auftritt und besonders in der Periaxillarregion, dem Nackenbereich und den Oberarmen vorkommt. Dabei handelt es sich um nicht schmerzhaft, langsam wachsende Hautinfiltrate, die eine Größe bis 5 Zentimeter erreichen können. Histologisch findet sich eine ungekapselte und unscharfe gegenüber der Umgebung abgegrenzte, bandartige, superepidermale Läsion, die überwiegend im

Stratum reticulare lokalisiert ist und nur in einigen Fällen oberflächlich Anteile des subkutanen Fettgewebes einbezieht.²⁴

1.14.1.6 Leiomyosarkom

Leiomyosarkom ist ein maligner Tumor der von den glatten Muskelzellen hervorgeht und am häufigsten an den Extremitäten auftritt. Das Auftreten ist nach dem 60. Lebensjahr etwas häufiger als bei jüngeren Patienten. Er findet sich meistens in Form langsam wachsenden, rötlich oder bläulich verfärbten derben Knoten auf der Haut. Histologisch ist der Tumor unscharf begrenzt und aus Faszikeln glatter Muskelzellen aufgebaut. Die Zellen sind spindelförmig mit einem eosinophilen Zytoplasma und zigarretenförmigem Kern und weisen Mitosen auf.²³

1.14.1.7 Keloid

Das Keloid ist ein über das Hautniveau ragender gutartiger Tumor, der als ein gestörter Heilungsprozess anzusehen ist. Es kann nach Schnittverletzungen, Operationen oder auch spontan (Spontankeloid) auftreten. Histologisch besteht ein überschießendes Wachstum von Fibroblasten, die unter anderem durch Wachstumsfaktoren, Entzündungszellen und aus epidermalen Keratinozyten beeinflusst werden. Das Keloid ist eine harmlose Gewebswucherung, die außer der ästhetischen Beeinträchtigung keine Beschwerden hervorruft. Die bevorzugten Lokalisationen sind Brust, Rücken und Schulterpartie.^{41, 42}

1.14.1.8 Zirkumskripte Sklerodermie (Morphea)

Morphea ist die häufigste Form der zirkumskripten Sklerodermie, die in die Gruppe der Kollagenosen gehört. Sie ist eine auf die Haut beschränkte Erkrankung, unbekannter Ätiologie. Charakterisiert ist sie durch eine chronische, ovale, bindegewebige Verhärtung der Haut bis zur Atrophie, die zentral elfenbeinfarben ist und im Randbereich ein typisches blauviolettten Ring aufweist.²⁵

1.15 Therapie

Die primäre Therapie des DFSP ist die komplette chirurgische Exzision dieser Läsion. Die Tumorausläufer unter der klinisch normal erscheinenden Haut machen eine vollständige Entfernung schwierig. Im Folgenden wird ein Überblick über die verschiedenen chirurgischen Methoden gegeben:

1.15.1 Weite Exzision

Unter der Methode der weiten lokalen Resektion versteht man die Entfernung des Tumors mit einem Sicherheitsabstand von mindestens 2-3 cm zum umkreisenden gesunden Gewebe. Eine lokale weite Resektion ist wichtig, weil der Tumor eine Neigung zu Tiefenausdehnung hat. Die Resektion sollte drei-dimensional erfolgen, wobei die Haut mit dem Tumor, das darunter liegende subkutane Gewebe und die Muskelfascie entfernt werden sollen. Liegt der Verdacht nahe, dass auch zugrunde liegenden Knochenstrukturen infiltriert wurden, kann auch eine Resektion von Periost und Teilen des Knochens erforderlich werden, um eine negativen Tumorbefall zu erzielen. Nach einer weiten Resektion kann die Lokalrezidivrate deutlich verringert werden.

Abhängig vom Sicherheitsabstand beträgt die Rezidivrate nach einer weiten lokalen Resektion 10% bis 60%. In Studien in welchen ein Sicherheitsabstand von 3 cm verwendet wurde, betrug die Rezidivrate nur noch 4% bis 21%. Leider ist ein großzügiger Sicherheitsabstand nicht bei allen Patienten möglich, z. B. wenn der Tumor im Gesicht oder auf der Kopfhaut lokalisiert ist, dabei wurde eine Rezidivrate von 50% bis 75% beobachtet. Hohe lokale Rezidivraten (13% bis 52%) wurde vor allen auch beim FS-DFSP berichtet.

Wiederholte Operationen können notwendig sein, wenn der Tumor, nach der histologischen Verifizierung, nicht im Gesunden oder knapp im Gesunden entfernt wurde. Häufig ist nach einer Resektion mit breiten Rändern, die Rekonstruktion mittels Hauttransplantat oder Lappen notwendig, um die entstandene breite Wunde zu versorgen. Viele Autoren teilen die gleiche Meinung, dass eine vollständige chirurgische Resektion mit weiten, pathologisch negativen Resektionsrändern, die optimale Behandlungsoption für den primären oder rezidivierenden DFSP ist.^{18, 26, 27}

1.15.2 Mikroskopisch kontrollierte Chirurgie (MCK)

Das Prinzip der mikroskopisch kontrollierten Chirurgie ist die histologisch lückenlose Exzision des Tumors. Die mikroskopisch kontrollierte Chirurgie ist eine gewebeschonende und gewebesparende Methode die eine Exzision des normalen, vom Tumor nicht befallenen Gewebes verhindert.²⁸

Im Folgenden werden einige MCK-Techniken näher erläutert:

1.15.2.1 Mohs Chirurgie

Bei dieser Methode werden in Lokalanästhesie die dreidimensionalen Schnittränder des entnommenen Exzidats in zweidimensionale histologische Schnitte komplett dargestellt. Im Gegenteil zur weiten lokalen Exzision, die eine vertikale Schnitfführung bevorzugt, wird bei der Mohs Chirurgie eine horizontale Schnitfführung durchgeführt. Der Tumor wird in einem 45 Grad Winkel umschnitten, so dass umgekehrtes Kegelstumpf entsteht. Das Präparat wird eingebettet und mit Kryostaten horizontal von der Schnittkante her aufgeschnitten. Die Schnitte werden danach beurteilt um eine nötige Nachexzision durchzuführen.²⁸

1.15.2.2 3 D-Histologie (Tübinger Torte)

Das Ziel dieser Methode ist die Exzision des Tumors im Ganzen während eines Präparationsvorganges. Der Schnitt wird im rechten Winkel zur Hautoberfläche geführt. Die Ränder des Exzidats werden mit senkrechten Schnitten und die Basis horizontal getrennt und von außen abgeschnitten. Die seitlichen Ränder werden zur Weiterverarbeitung geteilt und in mehrere Blöcke eingebettet, so dass eine genaue Angabe zur Lokalisation randbildender Tumoranteile möglich ist. Nach erfolgter Formalinfixierung und Paraffineinbettung prüft man, ob und wo maligne Anteile nachweisbar sind.^{28, 29}

1.15.2.3 Muffin-Technik

Hier werden die seitlichen und tiefen Schnittränder in einem Stück vom Tumorzentrum abgetragen um sie durch Einschnitte in eine Ebene zu bringen. Nach Paraffineinbettung wird die ganze Außenfläche des Exzidats in einem einzigen histopathologischen Schnitt dargestellt.^{28, 29}

1.15.3 Molekular gerichtete Therapie

Eine molekular gerichtete Therapie des DFSP führt zur Unterbrechung der pathologischen Aktivierung des PDGF-gesteuerten („platelet derived growth factor“) Wachstumsstimulus. Dabei zeigt sich der oral wirksame Tyrosinkinase-Inhibitor, Imatinib (Glivec®), der selektiv ABL und KIT Kineasen und den PDGF-Rezeptor hemmt, sehr erfolgreich. Durch die Hemmung des PDGF- Rezeptors bei DFSP ist die Aktivität der Kinease Enzyme herab reguliert. Diese Substanz wird mit großem Erfolg in der Behandlung von chronisch-myeloischer Leukämie (CML) und gastrointestinalen Stromatumoren (GIST) eingesetzt. Seit 2007 kann Imatinib in den Vereinigten Staaten und in der Europäischen Union zur Behandlung von Erwachsenen mit DFSP eingesetzt werden.

Die Therapie mit Imatinib kann zu einer Regression bei Patienten mit inoperablen, lokal rezidierten oder metastasierten DFSP bewirken und zeigt sich hier als äußerst sinnvoll. Eine neoadjuvante Behandlung mit dieser Substanz führt zu präoperativer Tumorverkleinerung, dadurch können ästhetisch inakzeptable Mängel und Verlust von Funktionen, die nach radikaler Operation eintreffen können, reduziert werden. Die begrenzten klinischen Erfahrungen bei metastasiertem DFSP zeigten nach der Therapie mit Imatinib eine hohe Rücklaufquote. Angesichts der Unwirksamkeit von konventioneller zytotoxischer Chemotherapie, ist Imatinib bei Patienten mit lokal fortgeschrittene und metastasierende DFSP die Therapie der Wahl. Histologisch zeigt sich nach der Behandlung mit Imatinib, deutliche Reduktion der Zellzahl mit hyaliner Umwandlung des Tumorgewebes.

Die Dosierung von Imatinib variiert zwischen 400 mg, 600 mg oder 800 mg. Nicht zu vernachlässigen sind auch die Nebenwirkungen, die das Präparat bei zu hoher Dosierung verursachen kann. Neben Übelkeit, Erbrechen, Durchfall, können auch Myalgie, Muskelkrämpfe, Hautrötungen, juckende Exantheme und Transaminasenanstieg auftreten. Imatinib sollte nicht während der Schwangerschaft eingenommen werden, da es tetatogen wirken kann.^{1, 2, 30, 31, 32}

1.15.4 Radiotherapie

Eine adjuvante Radiotherapie wird vor allen bei primärer Inoperabilität, bei Resektion mit knappem Sicherheitsabstand oder beim Patienten bei denen eine radikale Resektion zu ästhetischer sowie funktionaler Einschränkung führen

könnte, als Behandlungsalternative angesehen. Im Zielvolumen sollte der Primärtumor, postoperative Narben, sowie ein Sicherheitsabstand von 3-5 cm umfasst sein. Bei kurativen Ansatz sollte eine Gesamtdosis von 60-70 angestrebt werden.^{1, 33, 34}

1.15.5 Die isolierte Extremitätenperfusion

Die isolierte Extremitätenperfusion (ILP) ist eine Form der regionaler Chemotherapie, die als Aufgabe hat, den Anteil extremitätenerhaltender Eingriffe zu steigern, ohne eine Verschlechterung der Prognose eingehen zu müssen und damit auch zur Verbesserung der Lebensqualität der Patienten zu führen.

Das Ziel ist die langfristige lokale Tumorkontrolle und Heilung bei gleichzeitigem Extremitätenerhalt.

Die Indikation zur ILP besteht sowohl beim Primärtumor als auch beim lokalen Tumorrezidiv. Auch bei metastasierten oder bei lokal fortgeschrittenen Weichgewebssarkom der Extremitäten ist die Indikation zur ILP selbst bei niedriger Lebenserwartung sinnvoll, um die Extremität zu erhalten. Ziel dieses Verfahrens ist, die Resektabilität des Tumors zu ermöglichen.

Eine Herz-Lungen-Maschine als extrakorporale Zirkulationseinheit ermöglicht es den Extremitätenkreislauf zu isolieren, somit können hochdosierte, regional effektive zytotoxische Substanzen appliziert werden und systemische Nebenwirkungen vermieden werden. Dabei wird die Kombination von Melphalan mit TNF- α bei lokal fortgeschrittenen Weichgewebssarkomen der Extremitäten verwendet.

Eine zusätzliche Erwärmung der Extremität verstärkt die therapeutische Wirkung. Bei der ILP wird die betroffene Extremität durch einen chirurgischen Eingriff vom Körperkreislauf des Patienten isoliert. (Siehe Abbildung)

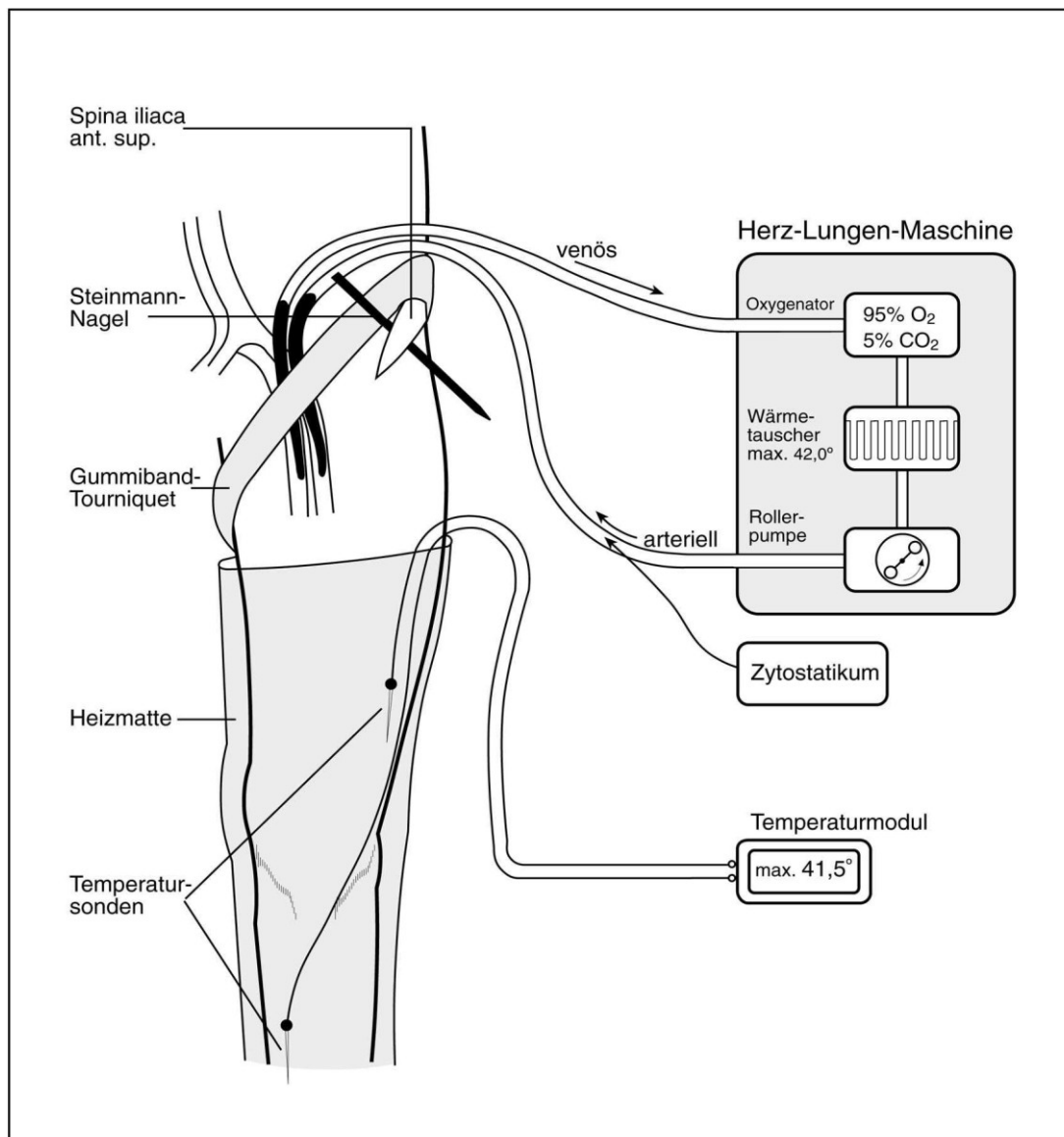


Abbildung 7: Schema der Extremitätenperfusion am Bein

(Quelle: <http://www.chirurgie.med.uni-erlangen.de/images/extremperfus.jpg>)

Abhängig von der Tumorlokalisation werden im Bereich der oberen Extremität ein transpektoraler, axillärer oder kubitaler Zugang und im Bereich der unteren Extremität ein iliakaler, femoraler oder Adduktorenzugang verwendet. Der extrakorporale Kreislauf wird nach dem Einführen der intravasalen Katheter mit einer Herz-Lungen-Maschine vereint. Die kleineren Kollateralgefäße werden verschlossen um Übertritt der zytotoxischen Substanzen in den Körperkreislauf zu verhindern.

Die Medikamente werden intraarteriell verabreicht, durchströmen die tumorbefallene Extremität und gelangen über den venösen Rückstrom in den extrakorporalen Kreislauf. Im venösen System ist ein Oxygenator und

Wärmeaustauscher zwischengeschaltet, die den pO₂ und die Temperatur des Extremitätenkreislaufs in einem Temperaturbereich von 38 bis maximal 40 °C konstant halten.

Am Ende wird das Perfusat aus der behandelten Extremität „ausgewaschen“, die intravasalen Katheter entfernt und nach Venen- und Arteriennaht der Eingriff mit dem Wundverschluss beendet. Die Dauer der gesamten Prozedur beträgt im Durchschnitt 330 Minuten.^{35, 43}

2 Spezieller Teil - Klinische Studie

2.1 Einleitung

Das DFSP (Dermatofibrosarcoma protuberans) ist ein seltener, fibrohistiozytärer, Hauttumor von intermediärer Malignität.³ Er zeigt ein langsames, destruierendes Wachstum, neigt sehr häufig zu Rezidiven und kann selten auch metastasieren.¹ Die bevorzugte Lokalisation ist der Stamm- sowie Schultergürtel- und der Kopf-Halsbereich. Die Inzidenz beträgt, zwischen 0,8 bis 5,0 Fällen pro 1 Mio. Personen pro Jahr. Damit stellt er ca. 1% aller Weichteilsarkomen dar. Er kommt vor allen bei Erwachsenen im Alter zwischen 20-50 Jahren vor. Es gibt keine Unterschiede in der Geschlechterverteilung.²

Das klinische Erscheinungsbild ist geprägt vom gerötete, haufarbene oder violetten Plaque bis zu soliden Knoten oder multiplen Knötchen.

Der Tumor entsteht in der Dermis, kann sich nach langer asymptomatischer Latenzzeit in die Subkutis und Muskelfascie, bis hin zum Muskel und Knochen ausbreiten.¹⁹

Die Ätiologie ist nicht eindeutig geklärt. Patogenetisch findet sich in 90% der Fälle eine chromosomale Translokation (17q22;22q13), hierbei kommt es zu einer Fusion der Gene COL1 α 1 und PDGF β . Die Diagnosestellung erfolgt durch eine Inzisionsbiopsie, mit nachfolgender histopathologischer Untersuchung.¹

Die MRT-Untersuchung ermöglicht die Eingrenzung der Tumorausdehnung, jedoch werden mikroskopische Tumorausläufer nicht dargestellt.^{15, 16}

Die Therapie der Wahl ist die möglichst großzügige chirurgische Entfernung des Tumors. Dabei sollte ein Sicherheitsabstand von mindestens 3 cm eingehalten werden, um ein Lokalrezidiv zu verhindern.^{37, 38}

Bei häufig rezidivierten oder inoperablen Tumoren besteht die Möglichkeit der Bestrahlung, der Tyrosinkinase Hemmung mit Imatinib oder die isolierte Extremitätenperfusion (ILP).¹

2.2 Material und Methoden

Wir haben retrospektiv 19 Patienten analysiert, welche in einem Zeitraum vom Jänner 2005 bis April 2010 im Universitätsklinikum Graz wegen eines DFSP behandelt wurden. (8 Frauen und 11 Männer). Das mittlere Alter lag bei 48 Jahren (13-80 Jahre).

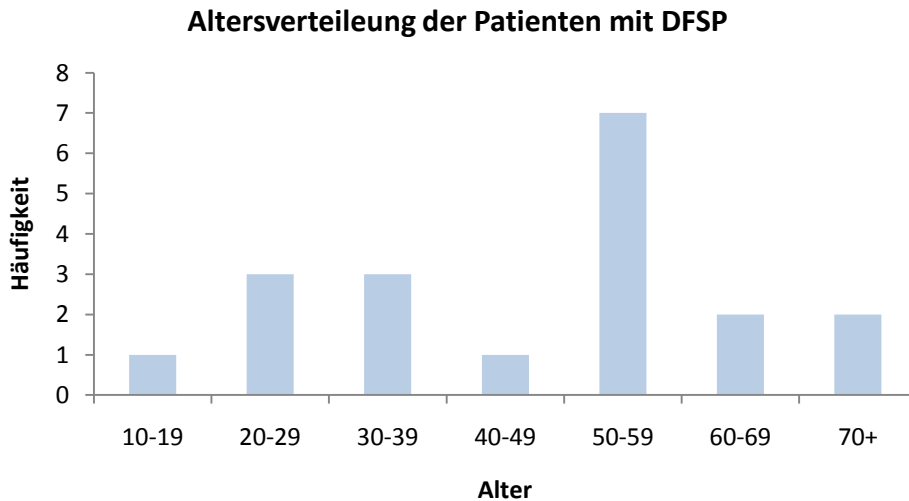


Abbildung 8: Das Alter der Patienten im Bezug auf die Häufigkeit

Das DFSP trat 2 mal am Hals, 2 mal im Schulterbereich, 1 mal in der Axilla, 9 mal am Stamm, je 2 mal am Oberschenkel und Oberarm, und 1 mal am Unterschenkel auf. Die anatomische Lokalisation des Tumors wurde in Tabelle 5 beschrieben.

Region	Lokalisation	Anzahl
Kopf- und Hals	Hals	2
Stamm	Oberbauch	2
	Brust	1
	Flanke	1
	Genitalbereich	1
	Rücken/Gluteal	2
	Hüfte	1
	Leiste	1
Extremitäten	Schulter	2
	Oberschenkel	2
	Axilla	1
	Oberarm	2
	Unterschenkel	1

Tabelle 5: Anatomische Lokalisation des Tumors

Die mittlere klinische Größe des Tumors zum Zeitpunkt der ersten Operation betrug 4 cm in Durchmesser (1cm-15 cm). Klinisch zeigte sich der Tumor bei der Erstentdeckung als; Verruca seborothica, Lipom, Pilomatrixom, Epidermiszyste, Lipoatrophie, oder suspekta Narbensarkoidose. Bei 3 Patienten äußerte sich der Tumor in Form einer keloiden Narben und nur bei einem Patienten hatte man den Verdacht auf ein Dermatofibrom bzw. Sarkom.

Bei einem Patienten ging dem Tumor ein traumatisches Geschehen voraus, zweimal entstand der Tumor in alten Narben.

Zum präoperativen Tumorstaging gehörten neben der Lymphknoten-Sonographie, auch die abdominelle Sonographie und Thoraxröntgen. Abhängig von der Lokalisation und der Tumorgröße wurde auch eine Magnetresonanz der betroffenen Region durchgeführt. Hier wurde die Tumorgröße ermittelt, die Beziehung zum Gefäßnervenbündel sowie die Infiltration der Muskelfascie.

16 Patienten wurden primär auswärts probe- oder totalexidiert, bevor sie zur weiteren operativen Versorgung zum LKH Graz kamen. Bei 3 Patienten erfolgte zunächst die Diagnoseverifizierung durch eine Stanzbiopsie.

Das Resektionsausmaß war abhängig von der Lokalisation und histologischer Differenzierung. Die histologische Diagnose ergab in 16 Fällen ein klassisches DFSP, in 2 Fällen ein DFSP mit sarkomatösen Anteilen und in einem Fall ein myxoides DFSP.

Bei 14 Patienten erfolgte eine weite lokale Exzision. 5 Patienten wurden mittels einer 3 D Histologie behandelt.

18 Patienten wurden auf Grund eines primären Tumorgeschehens behandelt und ein Patient wegen Rezidivs. Die Diagnose des primären Tumors wurde bei 3 Patienten mittels Inzisionsbiopsie gestellt, bei 3 Patienten nach einer Probeexzision, bei 12 Patienten erfolgte primär eine Totalexzision der tumorösen Veränderung, dessen histologische Verifizierung die Diagnose DFSP ergab.

Bei DFSP mit fibrosarkomatösen Anteil wurde ein Sicherheitsabstand von mindestens 3 cm unter Mitnahme der Muskelfascie eingehalten. Beim DFSP der Mamma wurde eine Mammateilresektion unter Mitnahme der axillären Lymphknoten und der Pectoralisfascie durchgeführt.

Bei untypischen Lokalisationen (Labium major) wurde aus funktionellen Gründen primär zu wenig radikal operiert, dies hatte zu Folge, dass eine R0-Resektion

nicht erzielt werden konnte. Es folgten weitere Resektionen, die einen Sicherheitsabstand von 3 cm nötig machten.

Bei einigen Patienten konnte der Defekt nicht direkt verschlossen werden, so wurde eine plastische Deckung unumgänglich.

Ein Teil dieser Studie beschäftigte sich auch mit der Erfassung der Lebensqualität bzw. der Erhebung des allgemeinen Gesundheitszustandes der PatientInnen nach erfolgter Behandlung und eventueller plastischer Deckung. Die Patienten wurden in Rahmen eines strukturierten Interviews über die folgenden Punkte befragt.

Das Ziel dabei ist, auch einen Überblick über die postoperative Funktionalität, Ästhetik und die Zufriedenheit mit dem Ergebnis zu gewährleisten. Desweiteren wurde geprüft, welchen physischen und psychischen Einfluss die durchgeführte Behandlung auf die PatientInnen hatte.

2.3 Ergebnisse – Resultate

2.3.1 Klinik

Es zeigten sich bei den Patienten unterschiedliche klinische Bilder, unter anderem konnte bei einigen Patienten ein sehr langsames über Jahre zunehmendes Wachstum beobachtet werden. Der Tumor zeigte sich bei einer Patientin in Form von exulzeriertem Plaque. Bei anderen Patienten zeigte er sich als derbe, leicht eingesunkene, livid-rötliche Verhärtung. Oft wurde er als indolenter unregelmäßig begrenzter, auf der Unterlage verschieblicher Knoten oder als Knötchen beschrieben, die sich von Zeit zurzeit vergrößerten. Andere wiederum bemerkten ein größenprogredientes farbverändertes Plaque, mit teilweise ödematöser Umgebung.



Abbildung 9: DFSP als unregelmäßig begrenzte multiple Knötchen



Abbildung 10: Zustand nach Spalthautdeckung

2.3.2 Histologie

Bei allen Patienten fiel ein gleiches histologisches Bild auf. In der Dermis kam es charakteristischerweise zur Proliferation von spindeligen Zellen, die in einem storiformen Muster angeordnet sind. In der Subkutis zeigte sich eine fokale Infiltration mit einem so genannten „honey-comb“ Muster. Im Bereich des Fettgewebes kam es zu einer Proliferation von spindeligen, teilweise pleomorphen Zellen, die zum Teil parallel zum Fettlobuli wuchsen. Die Zellkerne

zeigten ein längsovales oder rundliches Wachstum mit Kernpolymorphien. Es konnten auch vereinzelt Mitosen nachgewiesen werden.

Bei 2 Patienten mit sarkomatösen DFSP zeigten sich die Zellen mit vergrößerten Zellkernen mit kommaförmigen Verlauf und zahlreichen Mitosen.

Bei einem Patienten mit myxoidem DFSP kam es zur Vermehrung kleiner Gefäße mit so genanntem „crow-feet“ Muster.

Bei allen Patienten konnte eine Positivität mit Antikörpern gegen CD 34 und eine Negativität mit Antikörpern gegen S100 und Faktor XIIIa festgestellt werden, was zur Diagnosestellung deutlich beitrug.

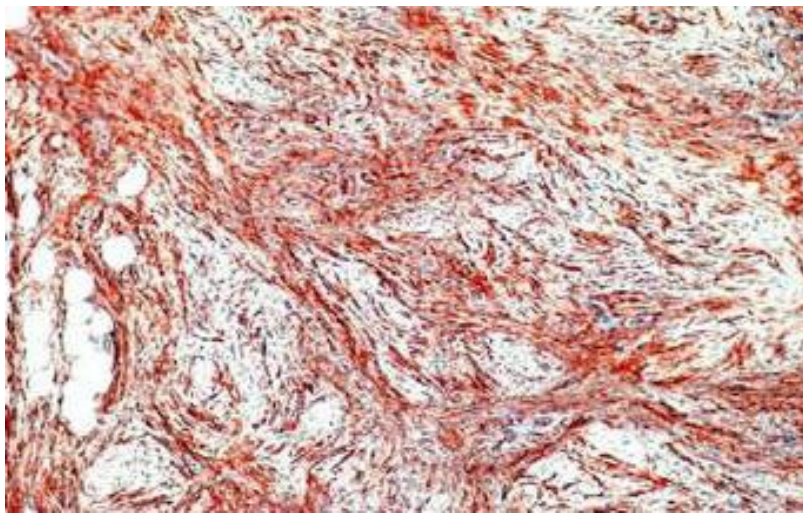


Abbildung 11: Positive immunohistochemische Reaktion mit CD34

(Quelle: vmc.meduni-graz.at)

2.3.3 Operation

Alle Patienten mit der Diagnose DFSP wurden primär chirurgisch behandelt. Es erfolgte nach der histologisch verifizierten Diagnose eine spindelförmige Umschneidung des Tumors mit einem durchschnittlichen Sicherheitsabstand von mindestens 3 cm. Bei der weiten lokalen Exzision konnte der Tumor bei 7 Patienten durch eine Nachresektion im Gesunden entfernt werden. Bei 5 Patienten erfolgte eine zweite Nachresektion und bei 2 Patienten waren 3 oder mehr Resektionen notwendig.



Abbildung 12: Präoperative Ansicht eines primären DFSP im Halsbereich



Abbildung 13: Präoperative Markierung des Sicherheitsabstands

Abhängig von der Tumorgöße und der histologischen Diagnose wurde die Muskelfascie mitresiziert. So wurden bei Patienten mit fibrosarkomatösen DFSP die Muskelfascie und teilweise auch die obere Muskelschicht mitentfernt.

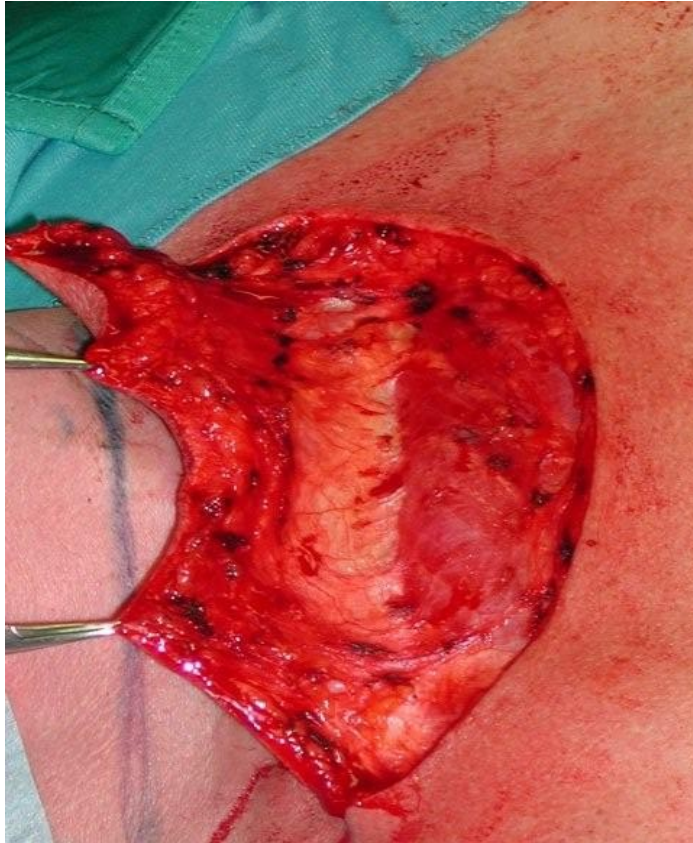


Abbildung 14: Intraoperative Abtragung des Tumorgewebes

Bei der 3 D Histologie erfolgte in Lokalanästhesie die Umschneidung des Tumors bei einem durchschnittlichen Sicherheitsabstand von 1,5 cm. Bei einem Patienten konnte der Tumor im Gesunden durch eine Nachresektion entfernt werden. Bei 2 Patienten musste zum zweiten Mal nachreseziert werden und bei weiteren 2 Patienten erfolgte eine dritte bzw. vierte Nachresektion. Der Vorteil dieser Methode liegt bei der gewebensparenden Arbeitsweise und der Durchführbarkeit in Lokalanästhesie. Der Nachteil ist jedoch die häufige Nachresektionsnotwendigkeit.

Bei 7 Patienten konnte ein direkter Wundverschluss durchgeführt werden. Bei 5 Patienten erfolgte die Wundversorgung mittels Dehnungsplastik. Bei 4 Patienten erfolgte eine Lappenplastik und bei 3 Patienten wurde eine Spalthauttransplantation durchgeführt.



Abbildung 15: Spalthautdeckung - ungemasht



Abbildung 16: Überküpff Schaumgummikissen

Insgesamt konnte bei 8 Patienten das Rezidiv mit einer Nachresektion verhindert werden. Hier wurde ein durchschnittlicher Sicherheitsabstand von 3,2 cm benötigt. Bei 7 Patienten musste eine zweite Nachresektion erfolgen. Bei 4 Patienten waren 3 oder mehr Nachresektionen notwendig. Bei einem Patienten mit sarkomatösen DFSP kam es trotz weiter Resektion und Strahlentherapie mit 60 Gy zu multiplen Lokalrezidiv und Metastasenentwicklung, hier wurde auswärts eine ILP (isolierte Extremitätenperfusion) notwendig. Dank dieser Behandlung und einer Thyrosinkinasehemmer-Therapie mit Glivec® 400 mg täglich, über 12 Monate ist der Patient bis dato rezidivfrei.

Abhängig von dem Resektionsausmaß zeigte sich postoperativ eine durchschnittliche Narbenbildung von ca. 11,5cm (2cm bis 20cm).

2.3.4 Interview Ergebnisse

Von den 19 Patienten wurden 8 telefonisch befragt. Es wurden Fragen zur Lebensqualität, Gesundheitszustand vor und nach Operation, Ästhetik, Funktionalität und das allgemeine psychische und physische Wohlbefinden nach der Operation gestellt.

6 der 8 Patienten zeigten allgemeine Zufriedenheit mit ihren postoperativen Wohlbefinden. Sie waren mit dem ästhetischen Ergebnis, der Funktionalität und dem Gesundheitszustand nach der Operation sehr zufrieden. Die Lebensqualität war die gleiche wie vor der Erkrankung. Alle konnten ihre Arbeit, sowie verschiedene sportliche Aktivitäten ausüben und es zeigten sich auch keine psychischen Beeinträchtigungen.

2 der 8 Patienten waren mit den postoperativen Ergebnissen nicht erfreut und zeigten physische und psychische Beeinträchtigungen. Bei einer Patientin wurde der Tumor im Bereich des Labium majors entfernt und durch eine Lappenplastik rekonstruiert. Sie gab an regelmäßige Schmerzen zu haben, konnte keinen Sport ausüben und litt sehr unter dem kosmetischen Ergebnis.

Der zweite Patient wurde wegen eines DFSP am Hals operiert. Auch hier wurde eine große Wundfläche durch ein Vollhauttransplantat ersetzt. Der Patient zeigte massive Bewegungseinschränkung, begleitet von starken Schmerzen. Ästhetisch und funktionell zeigen sich hier große Einschränkungen.

2.4 Diskussion

Dermatofibrosarcoma protuberans präsentiert sich als ein langsam wachsendes selten metastasierendes aber häufig rezidivierendes Weichteilsarkom. Somit gehört das DFSP zu den Tumoren mit intermediärer Malignität. Das Erscheinungsbild wird geprägt von livid-rötlicher Plaque bis zu hautfarbenen indolenten Knötchen. Der Tumor entsteht in der Dermis, kann sich im fortgeschrittenen Stadium in tiefere Strukturen bis zur Fascie ausbreiten. In seltenen Fällen kommt es zur Muskelinfiltration. Der Tumor tritt vor allen in der 5 Lebensdekade, kann aber gelegentlich auch in anderem Alter auftreten. Die häufigste Lokalisation ist der Rumpf, gefolgt von den Extremitäten und Kopf - und Halsbereich. Die Kopfhaut und der Halsbereich sind weitgehend häufiger betroffen als das Gesicht.³⁶

Wegen seinem Erscheinungsbild auf der Haut und einem langen asymptomatischen Verlauf wurde er öfters fälschlicherweise, als eine benigne Hautläsion diagnostiziert.

Die Therapie der Wahl des DFSP ist die radikale chirurgische Resektion, diese wurde bei den meisten Patienten (14) angewendet. Sie ist charakterisiert durch die Entfernung des Tumors zusammen mit einem Sicherheitsabstand zum umgebenden gesunden Gewebe. Dieses ist nötig, weil sich der Tumor einerseits fingerartig im Gewebe verbreiten kann und andererseits weil er sich durch sein klinisches Erscheinungsbild kaum von einer benignen Hautläsion unterscheiden lässt. In unserem Patientengut waren mindestens 3 cm Sicherheitsabstand notwendig, um ein Rezidiv zu verhindern. Somit konnte bis auf einen Fall ein Rezidiv verhindert werden.

Die Resektion des Tumors und die Verwendung von 3 cm als Sicherheitsabstand zeigten sich in einer Studien von McPeak mit Mitarbeitern (1967) und einer Studie von Bendix-Hasen mit Mitarbeitern (1983) als optimale Methode in der Behandlung des DFSP. Die lokale Rezidivrate betrug hier 0%-10%.^{37, 38}

Andererseits wurde von Lindner und Mitarbeitern eine 57%-ige lokale Rezidivrate nach einer weiten lokalen Resektion beschrieben. Dies geschah aufgrund einer

inadäquaten Entfernung der Resektionsränder. Bei diesen Patienten wurde eine erneute Exzision durchgeführt und die Resektionsrate konnte auf 8% gesenkt werden. Dabei wurde ein Sicherheitsabstand von 2,5cm bis 3 cm eingehalten und die Muskelfascie mitentfernt.³⁹

Alle Patienten wurden anfänglich, meist auswärts, zu wenig radikal operiert, um einen direkten Wundverschluß zu erzielen. Deshalb musste bei allen Patienten eine Nachresektion erfolgen. Dies geschah bis eine histologische R0-Resektion erreicht wurde.

Bei einem Patienten mit einem fibrosarkomatösen DFSP kam es trotz R0-Resektion zum Rezidiv. DFSP mit fibrosarkomatösen Anteilen ist charakterisiert durch eine erhöhte Mitoserate und Metastasenneigung. Eine Studie über die prognostischen Eigenschaften des FS-DFSP zeigte, dass der Zustand der Resektionsränder nicht mit der Progression der Erkrankung korreliert. Was aussagt, dass Chirurgie alleine nicht ausreicht um ein Lokalrezidiv oder eine Fernmetastasierung zu verhindern.⁴⁰

In unserem Fall zeigte sich bei einer Patientin mit fibrosarkomatösen DFSP, die radikale chirurgische Entfernung, mit einem Sicherheitsabstand von 5 cm und die Mitnahme der Muskelfascie, die eine Tumorbarriere darstellt als ausreichend zur Rezidivverhinderung.

Bei einem anderen Patienten mit fibrosarkomatösen DFSP konnte das Rezidiv durch die weite lokale Resektion nicht verhindert werden. Hier brachte die Kombination aus radikaler Exzision, Glivec®-Therapie und der Isolierten Extremitäten Perfusion sehr gute Ergebnisse in der Behandlung.

Problematisch wurde es bei Patienten mit ungewöhnlicher Tumorlokalisation. Wegen der gewebesparenden Resektion konnte der Tumor nicht gleich im Gesunden entfernt werden. Es mussten mehrere Nachresektionen erfolgen. In solchen kosmetisch ungünstigen Regionen, sollte trotzdem radikal vorgegangen werden und eine sekundäre Rekonstruktion/Korrektur angestrebt werden.

Bei Patienten mit einer radikalen Resektion und nachfolgender Rekonstruktion zeigten sich auch vermehrt funktionelle und ästhetische Beeinträchtigungen. Zurückzuführen ist das Ganze auf eine ungünstige Tumorlokalisierung und die große Wundfläche nach der radikalen Resektion.

DFSP ist ein Weichteiltumor, der aufgrund der Seltenheit und des variablen Erscheinungsbildes klinisch oft nicht erkannt wird. Dieser Tumor ist gekennzeichnet durch eine charakteristische Trias:

seine Seltenheit, sein langsames Wachstum und infiltrative Natur. Die weite lokale Exzision ist nach wie vor die Therapie der Wahl.⁵⁰

In unseren Patientengut konnte durch ausreichende chirurgische Radikalität bei allen 19 Patienten bis dato eine Rezidivfreiheit erzielt werden.

3 Literaturverzeichnis

1. Ugurel S. Dermatofibrosarcoma protuberans. *Hautarzt* 2008; 59:933-941.
2. Dimitropoulos VA. Dermatofibrosarcoma protuberans. *Dermatologic Therapy* 2008; 21:428-432.
3. Weiss SW, Goldblum JR. Fibrohistiocytic tumors of intermediate malignancy. In: Weiss SW, Goldblum JR (eds) *Enzinger and Weiss's soft tissue tumors*. Mosby, St. Louis, MO, 2001; 491-506
4. Criscione VD, Weinstock MA. Descriptive epidemiology of dermatofibrosarcoma protuberans in the United States, 1973 to 2002. *J Am Acad Dermatol* 2007; 56:968-973.
5. Pappo AS, Rao BN, Cain A et al. Dermatofibrosarcoma protuberans: the pediatric experience at St. Jude Children's Research Hospital. *Pediatr Hematol Oncol* 1997; 14:563-568.
6. Weinstein JM, Drolet BA, Esterly NB, Rogers M, Bauer BS, Wagner AM, Mancini AJ. Congenital dermatofibrosarcoma protuberans: variability in presentation. *Arch Dermol* 2003; 139:207-211.
7. Rutgers EJ, Kroon BB, Albus-Lutter CE, Gortzak E. Dermatofibrosarcoma protuberans: treatment and prognosis. *Eur J Surg Oncol*. 1992; 18(3):241-248.
8. McLelland J, Chu T. Dermatofibrosarcoma protuberans arising in a BCG vaccination scar. *Arch Dermatol*. 1988; 124(4):496-497.
9. Nashan D, Radny P, Kösters NC, Nashan B. Hauttumoren transplantierter Patienten. *Hautarzt* 2007; 58:48-53.
10. Shimizu A, O'Brien KP et al. The dermatofibrosarcoma protuberans-associated collagen type I alpha1/platelet-derived growth factor (PDGF) B-cain fusion gene generates a transforming protein that is processed to functional PDGF-BB. *Cancer Res* 1999; 59:3719-3723
11. Courtney J, Gorlick RG, Geller DS. Dermatofibrosarcoma protuberans. *Electronic Sarcoma update newsletter*. 2009 Vol 6, Nr 3
12. Katenkamp D, Katenkamp K. Moderne morphologische Diagnostik und aktuelle Klassifikation von Weichteilsarkomen. *Chirurg* 2009; 80:186-193.

13. Breuninger H, Sebastian G, Grabe C. Dermatofibrosarcoma protuberans-An Update. *JDDG* 2004; 2:661-667.
14. Shin YR, Kim JY, Sung MS, Jung JH. Sonographic Findings of DFSP With Pathologic Correlation, *J Ultrasound in Med* 2008; 27:269-274.
15. Torreggiani WC, Al-Ismaïl K, Munk PL, Nicolaou S, O'Connell JX, Knowling MA. Dermatofibrosarcoma protuberans: MR Imaging Features, *AJR* 2002; 178:989-993.
16. Morel M, et al. Imaging of the most frequent superficial soft-tissue sarcoma. *Skeletal Radiol* 2010; DOI 10.1007/s00256-009-0855-y
17. Mendenhall WM, Zlotecki RA, Scarborough MT. Dermatofibrosarcoma Protuberans. Wiley InterScience 2004; DOI 10.1002/cncr.20678
18. Lemm D, Mugge LO, Mentzel T, Höffken K. Current treatment options in dermatofibrosarcoma protuberans. *J Cancer Res Clin Oncol.* 2009; 135(5):653-665.
19. Laskin WB. Dermatofibrosarcoma protuberans. *CA Cancer J Clin* 1992; 42:116-125.
20. Canale ST. Campbell's Operative Orthopaedics. 10th ed. Philadelphia, PA: Mosby; 2003:864.
21. Kerl H, Garbe C, Cerroni L, Wolff HH. Histopathologie der Haut. Springer-Verlag, Berlin, Heidelberg, New York, 2003; 744-747.
22. Billings SD, Folpe AL. Cutaneous and Subcutaneous Fibrohistiocytic Tumors of Intermediate Malignancy-an update. *Am J Dermatopathol* 2004; 26:141-155.
23. Beyeler M, Dummer R, Burg G, Hafner J, Kempf W. Mesenchymale Hauttumore: klinische Aspekte. *Schweiz Med Forum* 2004; 4:443-448.
24. Mentzel T, Katenkamp D. Myofibroblastäre Tumoren. *Pathologe* 1998; 19:176-186.
25. Dorothea Terhorst. *Dermatologie Basics*. 1.Auflage, Elsevier Verlag, München, 2005; 74-75.
26. Liu HL, Wai-Man R. Dermatofibrosarcoma protuberans-a review of 10-year experience on wide local excision. *Eur J Plast Surg* 2010; DOI 10.1007/s00238-009-0391-y

27. Khatri V et al. Dermatofibrosarcoma protuberans: Reappraisal of Wide Local Excision and Impact of Inadequate Initial Treatment. *Annals of Surgical Oncology* 2003; 10(9):1118-1122.
28. Leitlinie der Deutschen Dermatologischen Gesellschaft (DDG): Mikroskopisch kontrollierte Chirurgie (MKC) 2009; [<http://www.uni-duesseldorf.de/AWMF/II/013-064.htm>]
29. Weyers W. Histogrammische Schnittrandkontrolle. *Hautarzt* 2007; 58:746-752.
30. Rubin B et al. Molecular Targeting of Platelet-Derived Growth Factor B by Imatinib Mesylate in a Patient With Metastatic Dermatofibrosarcoma Protuberans. *Journal of Clinical Oncology* 2002; 20(17):3586-3591.
31. Lemm D, Muegge LO, Hoeffken K, Aklan T, Mentzel T, Thorwarth M, Schultze-Mosgau S. Remission with Imatinib mesylate treatment in a patient with unresectable dermatofibrosarcoma protuberans-a case report. *Oral Maxillofac Surg* 2008; 12:209-213.
32. Duffaud F, Le Cesne A. Imatinib in the treatment of solid tumours. *Targ Oncol* 2009; 4:45-56.
33. Dagan R, Morris CG, Zlotecki RA, Scarborough MT, Mendenhall WM. Radiotherapy in the Treatment of Dermatofibrosarcoma Protuberans. *American Journal of Clinical Oncology* 2005; 28(6):537-539.
34. Fietkau R. Die Strahlentherapie ist wirksam in der adjuvanten Behandlung des Dermatofibrosarcoma protuberans. *Strahlenther Onkol* 1998; 174:539-547.
35. Schlag PM, Tunn PU. Isolierte hypertherme Extremitätenperfusion mit TNF- α und Melphalan. *Deutsches Ärzteblatt* 2007; 104(33):2268-2273.
36. Barnes L, Coleman JA, Johnson JT. Dermatofibrosarcoma protuberans of the head and the neck. *Arch Otolaryngol* 1984; 110:398-404.
37. McPeak CJ, Cruz T, Nicastrì AD. DFSP: an analysis of 86 cases, five with metastasis. *Ann surg* 1967; 166:803-816.
38. Bendix-Hansen K, Myhre-Jensen O, Kaae S. DFSP: a clinicopathological study of nineteen cases and a review of world literature. *Scand J Plast Reconstr Surg* 1983; 17:247-252.

39. Lindner NJ, Scarborough MT, Powell GJ, Spanier S, Enneking WF. Revision surgery in DFSP of the trunk and extremities. *EUR J SurG Oncol* 1999; 25:392-397.
40. Abbott JJ, Oliveira AM, Nascimento AG. The prognostic significance of fibrosarcomatous transformation in DFSP. *Am J surg Pathol* 2006; 30:436-443.
41. Okada E, Maruyama Y. Viewpoints: Are Keloids and Hypertrophic Scars caused by Fungal infections? *Plastic and Reconstructive Surgery* 2007; 120(3):814-815
42. Ogawa R, Mitsuhashi K, Hyakusoku H, Miyashita T. Postoperative electron-beam irradiation therapy for keloids and hypertrophic scars: retrospective study of 147 cases followed for more than 18 months. *Plast Reconstr Surg.* 2003; 111(2):547-53; discussion 544-5
43. Göhl J. Regionale Chemotherapie: Die hypertherme isolierte Zytostatikaperfusion der Extremitäten bei Melanomen und Sarkomen 2008; [http://www.chirurgie.med.uni-erlangen.de/i_aerzte/sarkom_chemo.htm]
44. Frierson HF, Cooper PH. Myxoid variant of dermatofibrosarcoma protuberans. *Am J Surg Pathol* 1983; 7:445-450.
45. Ding J, Hashimoto H, Enjoji M. Dermatofibrosarcoma protuberans with fibrosarcomatous areas. *Cancer* 1989; 64:721-729.
46. Meves A. Intensivkurs Dermatologie. 1.Auflage, Elsevier GmbH, München, 2006;16-24
47. Fritsch P Dermatologie Venerologie, 2.Auflage, Springer Verlag, Berlin, Heidelberg, New York, 1998; 3-41
48. Schneider G, Wirbel RJ, Feifel G, Mutschler WE, Altmeyer K, Uder M, Remberger K, Kramann B. Weichteiltumore Teil I:Klassifikation und Stadieneinteilung. *Radiologe*, Springer-Verlag 1999; 39:245-253
49. Weiss SW. Histological typing of soft tissue tumours, 2nd ed, WHO International Histological Classification of Tumours. Berlin, Heidelberg, New York, Tokyo: Springer, 1994; 7-13
50. Rahman GA, Adigun IA, Buhari MO, Ogundipe KO, Omotayo JA. Dermatofibrosarcoma Protuberans: Experience with Management of

Eighteen Cases. European Journal of Scientific Research. ISSN 1450-216X 2009; 25 (1):145-150

51. Wirbel RJ, Feifel G, Mutschler WE. Weichteiltumore Teil 1, Epidemiologie, Klassifikation und Diagnostik. Unfallchirurg, Springer – Verlag 1997, 100:970-978
52. Breuninger H, Diagnostische und therapeutische Standards in der Dermatologischen Onkologie: Dermatofibrosarcoma Protuberans. ADO Leitlinie Dermatofibrosarcoma protuberans (Langfassung 1998)

Curriculum Vitae

Persönliche Daten:

Name: Vesna Babic
Geburtsdatum: 22.04.1985
Geburtsort: Belgrad, Serbien
Nationalität: kroatisch/ bosnisch
E-mail: vesna.babic@stud.meduni-graz.at

Schulbildung:

1991-1992 Volksschule Zivinice, Bosnien und Herzegowina
1992-1996 Pestalozzi Grundschule, Mannheim, Deutschland
1996-1998 Wilhelm-Wundt Realschule, Mannheim, Deutschland
1998-2000 Volksschule Zivinice, Bosnien und Herzegowina
2000-2004 Medizinische Sekundarschule Tuzla, Bosnien und Herzegowina

Studium:

2004- heute Diplomstudium Humanmedizin an der Medizinischen Universität Graz
September 2005 1. Diplomprüfungszeugnis
Oktober 2009 2. Diplomprüfungszeugnis
2009-2010 Praktisches 6. Studienjahr

Famulaturen:

10-11/2006	Innere Medizin, Krankenhaus der Barmherzigen Brüder, Graz
01-02/2007	Innere Medizin, Krankenhaus der Barmherzigen Brüder, Graz
09-10/2008	Innere Medizin, Krankenhaus Universitätsmedizin, Mannheim, Deutschland
08-09/2009	Beijing University of Chinese Medicine, Peking, China
11-12/2009	Allgemeine Chirurgie, Krankenhaus der Elisabethinen, Graz

Auslandserfahrungen:

09-10/2008 (4 Wochen)	Famulatur, Infektologie, Gastroenterologie und Hepatologie, Mannheim, Deutschland
08-09/2009 (4 Wochen)	Famulatur, TCM und Akupunktur, Peking, China
12/09-02/10 (6 Wochen)	Praktisches Jahr, Onkologie, Hämatologie und Gastroenterologie, Passau, Deutschland
07-08/10 (4 Wochen)	Praktisches Jahr, Gynäkologie und Geburtshilfe, Passau, Deutschland

Fremdsprachen:

Bosnisch/ Kroatisch/

Serbisch: ausgezeichnet in Schrift und Sprache

Englisch: ausgezeichnet in Schrift und Sprache

Deutsch: ausgezeichnet in Schrift und Sprache