

S1-Leitlinie Atypisches Fibroxanthom (AFX) und pleomorphes dermales Sarkom (PDS)

S1-guideline Atypical Fibroxanthoma (AFX) and Pleomorphic Dermal Sarcoma (PDS)

Doris Helbig^{1*}, Mirjana Ziemer^{2*}, Edgar Dippel³, Michael Erdmann⁴, Uwe Hillen⁵, Ulrike Leiter⁶, Thomas Mentzel⁷, Georg Osterhoff⁸, Selma Ugurel⁹, Jochen Utikal¹⁰, Dagmar von Bubnoff¹¹, Carsten Weishaupt¹², Stephan Grabbe¹³

1 Klinik für Dermatologie und Venerologie, Universitätsklinikum Köln

2 Klinik für Dermatologie, Venerologie und Allergologie, Universitätsklinikum Leipzig

3 Klinik für Dermatologie und Venerologie, Klinikum der Stadt Ludwigshafen

4 Hautklinik, Universitätsklinikum Erlangen, CCC Erlangen EMN

5 Klinik für Dermatologie und Venerologie, Vivantes Klinikum Berlin Neukölln

6 Zentrum für Dermatoonkologie, Universitäts-Hautklinik, Eberhard-Karls-Universität Tübingen

7 MVZ Dermatopathologie Friedrichshafen, Bodensee

8 Klinik und Poliklinik für Orthopädie, Unfallchirurgie und Plastische Chirurgie, Universitätsklinikum Leipzig AöR

9 Klinik für Dermatologie, Venerologie und Allergologie, Universitätsklinikum Essen

10 Klinische Kooperationseinheit Dermatoonkologie des Deutschen Krebsforschungszentrum Heidelberg (DKFZ) und der Klinik für Dermatologie, Venerologie und Allergologie, Medizinische Fakultät Mannheim, Ruprecht-Karls-Universität Heidelberg

11 Klinik für Dermatologie, Allergologie und Venerologie, Universitätsklinikum Schleswig-Holstein, Campus Lübeck

12 Klinik für Hautkrankheiten, Universitätsklinikum Münster

13 Hautklinik der Universitätsmedizin, Johannes Gutenberg Universität Mainz

*contributed equally

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

Koordination der Leitlinie: Doris Helbig, Köln, Mirjana Ziemer, Leipzig

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

Korrespondenzadresse:

PD Dr. med. Doris Helbig

Klinik für Dermatologie und Venerologie der Universität zu Köln

Kerpener Str. 62

50937 Köln

Doris.helbig@uk-koeln.de

Tel: 0049-221-47882287

Fax: 0049-221-4781432701

S1-Leitlinie Atypisches Fibroxanthom (AFX) und pleomorphes dermales Sarkom (PDS)

AWMF-Registernummer:	032-057
Gültigkeit der Leitlinie:	Die vorliegende Leitlinie hat eine Gültigkeit bis zum 30.6.2026.
Beteiligte Fachgesellschaften:	Arbeitsgemeinschaft Dermatologische Onkologie (ADO) der Deutschen Krebs Gesellschaft (DKG), Deutsche Dermatologische Gesellschaft (DDG)
Konsensusfindung:	Die repräsentativ zusammengesetzte Expertengruppe der Fachgesellschaften hat im informellen Konsens die vorliegende Leitlinie erarbeitet, die final von den Vorständen der Fachgesellschaften verabschiedet wurde
Schlagwörter:	pleomorphes dermales Sarkom, Atypisches Fibroxanthom, dermale Sarkome

Abstrakt

Das atypische Fibroxanthom (AFX) und das pleomorphe dermale Sarkom (PDS) sind seltene Neoplasien der Haut und histomorphologisch, genetisch sowie epigenetisch Varianten eines Tumorspektrums. Über Jahrzehnte wurden eine mesenchymale oder epitheliale Differenzierung dieser Tumore diskutiert. Differentielle Genexpressionsanalysen legen eine fibroblastäre Liniendifferenzierung des AFX/PDS nahe.

Die Tumoren treten typischerweise bei hochbetagten Männern in chronisch lichtexponierter Haut als unspezifische, haut- bis fleischfarbene, häufig ulzerierte Knoten auf.

Das AFX imponiert häufig als schnell wachsender, jedoch gut umschriebener Tumor.

Das PDS, für welches ebenfalls schnelle, zum Teil aber auch langsamere Verläufe beschrieben sind, ist unscharf abgegrenzt und oft aggressiver infiltrativ wachsend. Histologisch sind sie charakterisiert durch spindelförmige und epitheloide Tumorzellen mit pleomorphen Kernen sowie atypische mehrkernige Tumorrisenzellen und häufig atypischen Mitosen. Im Unterschied zum AFX erfasst das PDS relevante Anteile der Subkutis und/oder weist nekrotische Tumoranteile und/oder eine perineurale Infiltration auf. Aufgrund der Entdifferenzierung von AFX/PDS (Grad 3) erfolgt die Sicherung der Diagnose durch eine immunhistologische Ausschlussdiagnostik, insbesondere anderer kutaner Sarkome, undifferenzierter Karzinome und Melanome.

Die Therapie der Wahl ist die mikrografisch kontrollierte Chirurgie. Beim AFX kann nach vollständiger Exzision von einer Heilung ausgegangen werden. Soweit PDS mit einem Sicherheitsabstand von 2 cm operiert wurden, ist die Lokalrezidivrate ebenfalls gering. Eine Metastasierung tritt selten und vor allem bei sehr dicken oder unvollständig exzidierten Tumoren auf und betrifft zumeist die Haut und Lymphknoten. Seltener kommt es zu Fernmetastasen. Eine zugelassene wirksame medikamentöse Therapie

ist nicht bekannt. Die Therapie mit Immuncheckpointinhibitoren scheint jedoch vielversprechend.

Abstract

Atypical fibroxanthoma (AFX) and pleomorphic dermal sarcoma (PDS) are rare cutaneous neoplasms representing histomorphological, genetical as well as epigenetical variants of a disease spectrum. Over decades a mesenchymal or epithelial differentiation of these tumors was discussed. For AFX/PDS differential gene expression analyses suggest a fibroblastic line of differentiation.

Both tumors typically manifest as unspecific, often ulcerated, skin- to flesh-colored nodules in chronically sun-damaged skin of elderly male patients. The AFX is a rather well demarcated, often fast growing tumor. PDS tumors are poorly circumscribed and characterized by a more aggressive infiltrative growth. Fast as well as slow growth behavior is mentioned for both tumors.

Histologically, both are composed of spindle-shaped and epithelioid tumor cells with pleomorphic nuclei as well as atypical multinucleated tumor giant cells. Atypical mitoses are common. In contrast to AFX, PDS involves relevant parts of the subcutis and shows areas of tumor necrosis and/or perineural infiltration. Due to dedifferentiation of AFX/PDS (Grade 3), histopathologically similar cutaneous sarcomas, undifferentiated carcinomas, melanomas and other diseases have to be excluded by immunohistochemical analyses.

Treatment of choice is micrographically controlled surgery. In cases of AFX, cure can be assumed after complete excision. As long as PDS tumors are surgically removed

with a safety margin of 2 cm, local recurrence rates are low. Metastasis is rare and mostly associated with very thick or incompletely excised tumors, and mainly affects the skin and lymph nodes. Even more rarely distant metastasis develop. An approved and effective systemic therapy is not established. Treatment with immune checkpoint inhibitors, however, may be promising.

1. Epidemiologie, Ätiopathogenese und Klinik

Das atypische Fibroxanthom (AFX: ICD-10 D48.5, ICD-O 8830/1) und das pleomorphe dermale Sarkom (PDS: ICD-10 C49, ICD-O 8802/3), sind seltene Neoplasien der Haut (1). Genaue Daten zur Inzidenz existieren nicht.

Die Diagnose des AFX wurde von Helwig in den 1960er-Jahren erstbeschrieben (2). Die von ihm dargestellten Tumoren, die bevorzugt im Gesicht und an der Kopfhaut lokalisiert waren und nicht selten ulzerierten, waren seiner Einschätzung nach fibroblastären Ursprungs und histologisch charakterisiert durch eine relativ gut umschriebene Infiltration der Dermis durch pleomorphe Spindelzellen, mehrkernige atypische Riesenzellen und Mitosen. Helwig konnte die Dignität des AFX nicht benennen, wies jedoch auf die „benignen“ klinischen Verläufe hin. Kempson et al. bestätigten diese Einschätzung wenig später, gingen jedoch von einem reaktiven oder reparativen Prozess aus (3). Bereits zum Zeitpunkt der Erstbeschreibung wurden Zweifel an der Homogenität der Fälle geäußert, hinter denen sich histopathologisch auch Fibro-, Leiomyo- und Rhabdomyosarkome, undifferenzierte Karzinome und auch Melanome verbergen konnten (2, 3). Einer Interobserver Untersuchung zufolge wurden insbesondere Retikulohistiozytome, Myofibrosarkome, Leiomyosarkome, aber auch pseudosarkomatöse Dermatofibrome regelmäßig als AFX fehldiagnostiziert (4). Der initiale Verdacht, dass es sich beim AFX/PDS um eine oberflächliche Variante histomorphologisch ähnlicher Tumoren der tiefer gelegenen subfaszialen Weichteile, dem malignen fibrösen Histiozytom (MFH, heute undifferenziertes pleomorphes Sarkom = UPS), handeln könnte, ist inzwischen widerlegt. Zum einen handelte es sich beim MFH um eine Reihe gering differenzierter maligner Neoplasien mit ähnlichem histomorphologischen

Muster, welche inzwischen mittels Immunhistochemie und Elektronenmikroskopie klaren eigenständigen Krankheitskategorien wie dedifferenzierten Liposarkomen, Leiomyosarkomen, Rhabdomyosarkomen und anderen Entitäten (z.B. maligner solitärer fibröser Tumor) zugeordnet werden können, zum anderen aber um eine Gruppe eigenständiger undifferenzierter Weichteilsarkome („undifferentiated soft tissue sarcomas“, USTS) (5). Letztgenannte zeigen keine mit den heutigen Methoden nachweisbare Liniendifferenzierung. Das UPS stellt eine USTS-Variante dar. Synonym für AFX/PDS verwendete Begriffe wie *superfiziell*es MFH oder *dermales* UPS sind obsolet. Der Begriff PDS wird inzwischen für Tumoren verwendet, die histomorphologisch dem AFX entsprechen, jedoch deutliche Anteile der Subkutis erfassen und/oder nekrotische Tumoranteile und/oder eine perineurale oder lympho-vaskuläre Ausbreitung aufweisen. Aufgrund der Ähnlichkeiten in Klinik, Histologie und Molekulargenetik (Genetik und Epigenetik) geht man heute bei AFX und PDS von einem Spektrum *einer* Entität aus (5-11).

Über Jahrzehnte wurde für das AFX/PDS sowohl eine fibroblastäre als auch myofibroblastäre sowie sogenannte „histiozytäre“ Liniendifferenzierung diskutiert (12-15). Für AFX/PDS beschriebene Risikofaktoren wie UV-Licht, ionisierende Strahlung, Immunsuppression, und Xeroderma pigmentosum sowie molekulare Veränderungen der Tumorzellen führten zu der Hypothese, dass AFX und PDS entdifferenzierten Plattenepithelkarzinomen entsprechen könnten (10). Darüber hinaus haben histomorphologische Argumente wie zum Teil der Nachweis interzellulärer Brücken als Hinweise für eine epitheliale Differenzierung und der ultrastrukturelle Nachweis von Tonofilamenten und Desmosom-artigen Strukturen einen Zusammenhang zum cSCC nahegelegt (16). Die Negativität der AFX/PDS gegenüber Keratin schließt eine Keratin-Differenzierung dabei nicht aus, da ein Übergehen von einem Keratin-positiven/Vimentin-

negativen zu einem inversen Profil für dedifferenzierte Varianten maligner Neoplasien innerer Organe bekannt ist (17). In einer aktuellen Arbeit konnten mittels Transkriptomsequenzierungen PDS sicher von gut bis schlecht differenzierten kutanen Plattenepithelkarzinomen (cSCC) separiert werden. Darüber hinaus legen differentielle Genexpressionsanalysen von PDS und cSCC eine mesenchymale (fibroblastäre) Liniendifferenzierung des PDS nahe (18). In der WHO-Klassifikation von 2020 werden das AFX und PDS noch im Kapitel der „Tumours of uncertain differentiation“ aufgeführt (19).

Die klinische Präsentation ist unspezifisch. AFX und PDS treten typischerweise in chronisch lichtexponierten Lokalisationen, am häufigsten am Kapillitium, selten an anderen Lokalisationen wie Unterarmen oder Handrücken, auf. Sie imponieren als haut- bis fleischfarbene, teils indurierte, und häufig ulzerierte Knoten, die bis zu mehrere Zentimeter groß sein können. Die umgebende Haut zeigt im Regelfall Zeichen eines chronischen Lichtschadens. Das AFX imponiert dabei meist als gut umschriebener Tumor, wohingegen das PDS unscharf abgegrenzt sein kann und oft ein aggressiveres infiltratives Wachstum aufweist. Das Tumorstadium variiert zwischen wenigen Wochen bis mehreren Monaten, wobei das PDS oftmals über einen längeren Zeitraum entsteht. Die Mehrzahl der Patienten hat in den chronisch-lichtexponierten Hautarealen zusätzlich weitere Hauttumore wie vor allem aktinische Keratosen, Basalzellkarzinome und Plattenepithelkarzinome (21, 41), oftmals in unmittelbarer Nachbarschaft zum AFX/PDS (Feldkanzerisierung). Der Altersgipfel bei Erstdiagnose liegt in der 7. bis 8. Lebensdekade, wobei überwiegend Männer betroffen sind (M:F = ca. 8:1) (20). Bei Patienten mit Immunsuppression oder genetischer Prädisposition mit Mutationen in Tumorsuppressorgenen oder Genreparaturenzymen ist ein Auftreten bereits in früherem Alter möglich.

2. Diagnostik

2.1 Histologie

Die Diagnosestellung von AFX und PDS erfolgt als histologische Ausschlussdiagnose. Die Tumore grenzen zumeist direkt an die Epidermis an, teilweise kann eine schmale separierende Grenzzone zwischen Epidermis und Tumor vorhanden sein. Die Tumorzellmorphologie umfasst ein variables Spektrum aus atypischen spindelförmigen und epitheloiden Zellen mit pleomorphen, vesikulären oder hyperchromatischen Kernen sowie atypischen mehrkernigen Riesenzellen und häufig atypischen Mitosen, die im Falle des AFX auf die Dermis beschränkt bleiben (ohne wesentliche Fettgewebsinfiltration), im Falle des PDS deutliche Anteile des subkutanen Fettgewebes oder anderer tiefer liegender Strukturen erfassen. Aus diesem Grund ist die Differenzierung zwischen AFX und PDS anhand einer oberflächlichen Biopsie nicht möglich. Zur sicheren Diagnosestellung muss eine tiefe Spindelbiopsie durchgeführt werden.

Das klassische AFX ist ein meist exophytischer, oft zentral ulzerierter, gut umschriebener Tumor, der seitlich oft von einer hyperplastischen Epidermis kragenartig umfasst wird. Zu den seltenen Formvarianten zählen das spindelzellige, das myxoide, das klarzellige, das granularzellige, das pseudoangiomatöse, das pigmentierte, das sklerosierende, das regressiv veränderte AFX, das AFX mit keloidähnlichen Hyalinisierungen und das AFX mit zahlreichen osteoklastenartigen Riesenzellen (21, 22). Im Unterschied zum AFX sind PDS unschärfer abgegrenzte, aggressiver infiltrierend wachsende Neoplasien mit Invasion der Subkutis, der Skelettmuskulatur und/oder der Faszienstrukturen. Weiterhin können Tumornekrosen, eine lymphovaskuläre Infiltration und/oder eine perineurale Infiltration vorhanden sein, was bei AFX nicht der Fall ist.

Das Tumorstroma kann myxoide, desmoplastische oder keloidale Veränderungen aufweisen. Neben der Infiltration tiefer liegender Strukturen wurden eine lympho-vaskuläre oder perineurale Invasion und das Vorhandensein von Nekrosezonen mit einem aggressiveren klinischen Verlauf assoziiert (22-26).

Aufgrund der unspezifischen Histologie erfordert die Diagnosestellung den immunhistochemischen Ausschluss anderer Tumore wie undifferenzierte cSCC, Melanome, Gefäßtumore und andere Sarkome, aber auch Retikulohistiozytome und atypische fibrozytäre Histiozytome (21). Zum Ausschluss dieser Differentialdiagnosen empfiehlt sich ein immunhistochemisches Panel von mindestens zwei melanozytären Markern (wie z.B. S100, Sox10), zwei Zytokeratinmarkern (wie z.B. AE1/3, MNF116, KL1, oder CAM5.2), und einem Muskelmarker (Desmin), ggf. ergänzt durch weitere Marker wie CD10, einen Gefäßmarker (CD34, ERG) oder weitere myozytäre Marker (alpha-Glatten Muskelaktin, α -SMA) (22, 27, 28).

PDS waren anders als cSCC einer Untersuchung zufolge in der immunhistochemischen Färbung gegen PDGFRB zu 100% positiv, wohingegen cSCCs, auch undifferenzierte cSCCs, zu 100% PDGFRB-negativ waren (18). Einer anderen Untersuchung zufolge konnte eine starke Expression von PDGFRB ebenfalls in Tumorzellen fortgeschrittener SCC gefunden werden (29).

Neben CD10 ist ein relativ hoher Anteil der AFX/PDS positiv für CD99 und Prokollagen-1 (23, 30-35) (Tabelle 1). Fokal können α -SMA und CD68 positiv sein (23, 30-34). Die Mehrzahl der Fälle exprimiert TP53, bedingt durch TP53 Mutationen, die zu einem funktionslosen TP53 Protein führen (8, 9). Beim Einsatz melanozytärer Marker muss berücksichtigt werden, dass eine nukleäre Expression von MITF vorliegen kann, sehr selten können die Tumore auch Melan-A oder HMB45 positiv sein. Ein isolierter

Einsatz dieser melanozytären Marker sollte demnach vermieden werden (36-38). Ferner können die Tumore CD31 exprimieren (in 41%), was bei der differenzialdiagnostischen Abgrenzung berücksichtigt werden sollte (39).

Tabelle 1 Einsatz immunhistochemischer Marker im Kontext atypischer Fibroxanthome (AFX) und pleomorpher dermaler Sarkome (PDS)

Marker	Färbeeigenschaft
Routine-Marker (obligat)	
Panzytokeratin-Marker (AE1/3, KL1, CAM5.2)	AFX/PDS negativ
Melanozytäre Marker (S100, Sox10)	AFX/PDS fast immer negativ
Desmin	AFX/PDS negativ
CD34/ERG	AFX/PDS negativ
Zusätzliche Marker (fakultativ)	
CD10	Tumorzellen mehrheitlich stark positiv beim AFX/PDS, jedoch schwach positiv in 50% von cSCC und in 33% bei MM exprimiert
α -SMA	Häufig fokale Positivität beim AFX/PDS
PDGFRB	PDS zu 100% positiv, starke Positivität jedoch auch in fortgeschrittenen SCC möglich
CD99	AFX mehrheitlich positiv, negativ bei cSCC, in 10% positiv bei MM
Prokollagen-1	AFX mehrheitlich stark positiv, selten Reaktivität auch beim cSCC, schwache bis moderate Expression in ca. einem Drittel desmoplastischer MM
CD68 oder Ki-M1p	Einzelne positive Makrophagen, Tumorzellen meist negativ

2.2 Genetische Alterationen und Immunphänotypisierung

Aufgrund vieler ähnlicher UV-abhängiger genetischer Mutationen werden AFX und PDS heute als Spektrum einer Entität angesehen. Beide weisen eine sehr hohe Mutationslast (im Mittel 42,7 Mutationen pro Megabase in PDS) auf, welche noch über der des cSCC und des Melanoms liegt (18). PDS weisen zu fast gleichen Anteilen die UV-induzierten Mutationssignaturen 7a und 7b auf, wohingegen in anderen UV-induzier-

ten Tumoren wie cSCC, Basalzellkarzinomen und Melanomen typischerweise die Signatur 7a, jedoch nur selten die Signatur 7b detektiert wird. Die Signatur 44, die mit einem defekten DNA Mismatch Repair (MMR) assoziiert wurde, kann in einer kleinen Zahl von PDS (3 von 28) nachgewiesen werden; ist hingegen viel häufiger in cSCC (18).

Zu den häufigsten genetischen Alterationen zählen *TP53* loss of function Mutationen, die in allen AFX/PDS nachgewiesen werden können, gefolgt von Alterationen im *CDKN2A/B* Gen (in 68% *CDKN2A/B* Mutationen, in 71% Deletionen und 46% beides) (18). Weitere häufige Mutationen sind *DNHD1*-, *GNAS*-, *RTN1*-, *RTL1*-, *ZBTB7A*-, *NCKAP5L*-, *FAM200A*-, *NOTCH1/2*- und *FAT1*- sowie TERT-Promotermutationen (6-8, 13, 15, 18). Neben Deletionen im *CDKN2A/B* Gen konnten Amplifikationen im *TRAPPC12* und *PDGFRA/KIT* Gen detektiert werden (18) (Tabelle 2).

Tabelle 2 Molekulargenetische Alterationen von AFX/PDS und cSCC (Die zitierten Arbeiten basieren auf unterschiedlichen Herangehensweisen und Techniken, darunter zum Teil überholte Techniken. Die Anzahl der untersuchten Proben ist oft sehr klein: damit sind die Ergebnisse der Arbeiten nicht direkt miteinander vergleichbar.)

	AFX/PDS	cSCC
Mutationen	<i>TP53</i> (6, 8, 9, 14, 18) <i>NOTCH1/NOTCH2</i> (6, 18) <i>CDKN2A/B</i> (6, 18) <i>FAT1</i> (6, 18) <i>DNHD1</i> , <i>GNAS</i> , <i>RTN1</i> , <i>RTL1</i> , <i>ZBTB7A</i> , <i>NCKAP5L</i> , <i>FAM200A</i> (18) <i>TERT</i> Promotor (6, 7) <i>COL11A1</i> , <i>ERBB4</i> , <i>CSMD3</i> (13) Selten <i>HRAS</i> , <i>KRAS</i> , <i>NRAS</i> (15, 18)	<i>TP53</i> (18, 40-42) <i>NOTCH1/NOTCH2</i> (18, 40-42) <i>CDKN2A</i> (18, 40-42) <i>FAT1</i> , <i>RASA1</i> (42) Selten <i>PIK3CA</i> , <i>FGFR3</i> , <i>BRAF</i> , <i>HRAS</i> , <i>EGFR</i> , <i>KIT</i> (41, 42)

Copy Number Variationen	Losses: 9p, 13q (10, 13)	Losses: 3p, 9p (<i>CDKN2A</i>), 13q (10)
	Gains: 8q (10, 13)	Gains: 3q, 8q (10)
	<i>CDKN2A/B</i> Deletionen (8, 10, 13, 18)	8q24.21 (<i>MYC</i>) Amplifikationen (10)
	8p23.3-4 Deletion (18)	11q13.3 (<i>CCND1</i>) Amplifikationen (10)
	2p25.3 (<i>TRAPPC1</i>) Amplifikation (18)	
	<i>PDGFRA/KIT</i> Amplifikation (18)	

Immunhistochemische als auch mRNA Expressionsanalysen des Immun-„Microenvironment“ haben gezeigt, dass die Mehrzahl von PDS inflammatorische und immuno-gene Tumoren mit hoher Zahl an CD8-positiven Tumor-infiltrierenden Lymphozyten (TILs) und Expression diverser Checkpoint-Moleküle wie PD-L1, TIGIT, LAG-3 und CTLA-4 darstellen (18, 43, 44). Diese Ergebnisse implizieren, dass PDS, insbesondere solche mit hoher Zahl infiltrierender CD8-positiver Lymphozyten, PD-L1 und LAG-3 Expression als auch MHC-I und II Expression, eine adäquate anti-tumorale Immunantwort induzieren, welche durch Immuncheckpointinhibitoren verstärkt werden könnte. Nur ein kleiner Teil der Tumoren scheint „Immune escape“ Mechanismen zu entwickeln, wie z.B. die Herabregulierung von MHC-I Molekülen (in 2 von 28 Tumoren) (18, 43, 44).

2.3 Dermatoskopie und andere Verfahren der in vivo Bildgebung

Die Dermatoskopie, konfokale Lasermikroskopie und optische Kohärenztomographie haben in der Diagnostik des AFX und des PDS derzeit einen geringen Stellenwert. 2018 wurden von der „International Dermoscopy Society“ die dermatoskopischen Eigenschaften von 40 AFX beschrieben: die weitaus meisten AFX wiesen rote und weiße strukturlose Areale und in knapp der Hälfte der Fälle irreguläre lineare Gefäße auf. Im Vergleich zu Basalzellkarzinomen erreichte jedoch kein dermatoskopisches Kriterium

statistische Signifikanz. Verglichen mit Plattenepithelkarzinomen waren drei Variablen (rote strukturlöse Areale, das Fehlen opaker gelblich-weißer Schuppung und das Fehlen sog. „white circles“) statistisch signifikant prädiktiv für AFX (45).

Für das AFX oder PDS gibt es nahezu keine Untersuchungen zu modernen in vivo Verfahren der Bildgebung wie der optischen Kohärenztomographie oder der Multiphotonenlasertomographie. Lediglich eine kürzlich erschienene Arbeit beschreibt die in-vivo und ex-vivo konfokalen Charakteristika des AFX (46).

Die lokoregionale Lymphknoten-Sonographie soll bei Patienten mit PDS oder Verdacht auf oder Nachweis lokoregionaler Metastasierung durchgeführt werden. Bei unverschieblichen Tumoren oder im Falle eines Verdachtes auf eine tiefe Infiltration sollte eine lokoregionäre Schnittbildgebung erfolgen (47-49).

3. Prognose und Stadieneinteilung

Die Prognose von AFX und PDS ist von der vertikalen Eindringtiefe, der Infiltration tiefer liegender Strukturen wie des subkutanen Fettgewebes und der Faszien, sowie der perineuralen Invasion oder Gefäßinvasion abhängig.

Bei AFX kann nach vollständiger Exzision von einer Heilung ausgegangen werden (50, 51). Die Lokalrezidivrate liegt nach R0-Resektion unter 5% (50, 51). Eine Metaanalyse zahlreicher Studien mit insgesamt 907 Patienten mit AFX wies eine geringere Rezidivrate der Patienten, die mittels mikroskopisch kontrollierter Chirurgie operiert wurden, im Gegensatz zu Patienten, die eine Operation mit weitem klinischem Sicherheitsabstand erhielten, nach (52). Eine Metastasierung des AFX wird in der neueren Literatur nicht beschrieben. Länger zurückliegend publizierte Metastasierungsfälle stammen

aus der Zeit ohne Einsatz immunhistochemischer Marker, sind daher nicht sicher dem AFX/PDS zuzuordnen, und finden deshalb hier keine Berücksichtigung.

Bei PDS mit Vorliegen einer relevanten Infiltration der Subkutis oder tiefer gelegener Strukturen wurden Lokalrezidive in 5-28% der Fälle beschrieben (20, 25, 53), wobei diese in der Regel innerhalb der ersten beiden Jahre nach Primärexzision auftraten. Ein Großteil der Lokalrezidive resultierte jedoch aus unvollständig exzidierten Tumoren (25, 50). In einer retrospektiven Studie an 92 Patienten mit PDS war ein Sicherheitsabstand von 2 cm mit einem geringeren lokalen Rezidivrisiko assoziiert (20). Eine Metastasierung ist beim PDS nicht selten; ein erhöhtes Risiko besteht bei sehr dicken Primärtumoren mit Infiltration tiefergelegener Strukturen und bei unvollständiger Exzision. Die Metastasierung erfolgt vor allem in die Haut und die regionären Lymphknoten, seltener kommt es zu Fernmetastasen. Für das PDS werden Metastasierungsraten zwischen 8,8 und 20% angegeben (20, 25, 53). In einer Untersuchung von 32 PDS Fällen konnten 29 Patienten nachbeobachtet werden. Bei 3 Patienten (10%) wurde eine Metastasierung nachgewiesen, dabei vornehmlich in die Haut (2) und die regionären Lymphknoten (1). Lediglich einer der Patienten (3,4%) entwickelte eine fernmetastasierte Erkrankung bei vorliegender hämato-onkologischer Grunderkrankung (25). In einer retrospektiven Analyse von 18 PDS Fällen konnten 15 Patienten nachverfolgt werden. Drei Patienten (20%) entwickelten Metastasen in die Haut, die regionären Lymphknoten und die Lunge. Dabei handelte es sich um diejenigen Patienten der Kohorte mit den dicksten Primärtumoren, die zudem die Skelettmuskulatur mindestens aber die Muskelfaszie infiltrierten (53). In der aktuellsten retrospektiven Arbeit an 92 PDS-Patienten entwickelten 19,6% der Patienten lokale Rezidive oder Hautmetastasen, 3,3% Lymphknotenmetastasen und 5,4% pulmonale Fernmetastasen. Zwei der

drei Patienten mit Lungenmetastasen hatten hämato-onkologische Grunderkrankungen. Fasst man die publizierten Fallkohorten zusammen, liegt die Organ-Fernmetastasierungsrate zwischen 4% und 10%, bevorzugt betroffen scheinen Patienten mit hämato-onkologischer Grunderkrankung zu sein (20, 25, 53).

4. Therapie

4.1 Chirurgische Therapie

Für das AFX und das PDS soll unter kurativer Intention eine radikale Exzision mit anschließender histopathologischer Aufarbeitung erfolgen. Wenn möglich soll eine mikrographisch kontrollierte Exzision erfolgen, sowie ein entsprechender Sicherheitsabstand zum Tumorrand eingehalten werden (Tabelle 3). Die endgültige Entscheidung für abweichende Sicherheitsabstände sollte der Operateur im Einverständnis mit dem informierten Patienten treffen, auch in Abhängigkeit der speziellen anatomischen Lokalisation des Tumors. Es empfiehlt sich, PDS als seltene Hauttumoren, unabhängig vom Stadium, im interdisziplinären Hauttumorboard zu besprechen.

Tabelle 3. Sicherheitsabstand bei Primärexzision

Typ	Sicherheitsabstand
AFX	Mikrographisch-kontrollierte Chirurgie (MKC) oder Sicherheitsabstand von mind. 0,5 cm
PDS	Weiter Sicherheitsabstand, wenn möglich 2 cm mit MKC; ggf. Anpassung des Sicherheitsabstands an anatomische Gegebenheiten

Beim AFX erscheint eine mikrographisch kontrollierte Resektion knapp im Gesunden ausreichend. Im Falle des PDS sollte der Sicherheitsabstand auf bis zu 2 cm (unter Berücksichtigung anatomischer, funktioneller und ästhetischer Aspekte) erweitert werden, um das lokale Rezidivrisiko zu senken (20, 52, 54, 55).

4.2 Strahlentherapie

Es gibt keine publizierten Daten zur Strahlensensibilität von AFX/PDS. Ist jedoch eine vollständige Tumorexzision nicht möglich, kann eine Nachbestrahlung des Tumorareals erwogen werden. Die Effektivität einer adjuvanten Bestrahlung in Hinblick auf die Prognose eines komplett exzidierten PDS ist bisher nicht abschliessend geklärt. In einer Auswertung weniger Patienten, die eine adjuvante Nachbestrahlung erhalten hatten, konnte lediglich eine positive, jedoch nicht signifikante Tendenz zum Nutzen (weniger Lokalrezidive oder Metastasen) dieser Nachbestrahlung eruiert werden (20).

4.3 Medikamentöse Therapie

Eine wirksame systemische Standardtherapie des AFX/PDS ist nicht bekannt. Therapieempfehlungen für inoperable oder metastasierte Patienten mit PDS sollten im Rahmen eines interdisziplinären Tumorboards (häufig betagte und multimorbide Patienten) diskutiert und ausgegeben werden. Hierbei könnten molekulargenetische Untersuchungen, die Mutationslast, die PD-L1 Expression und der Nachweis von Tumor-infiltrierenden Lymphozyten (TILs) in die individuelle Therapieempfehlung einfließen.

Es gibt lediglich kasuistische Berichte über Therapieversuche mit verschiedenen Chemotherapien wie z.B. Doxorubicin, Adriamycin in Kombination mit Ifosfamid oder Elektrochemotherapie (25, 56, 57).

Im Falle einer hohen Zahl an TILs als auch Expression von PD-L1 oder weiterer Checkpointmoleküle, kann eine off-label Therapie mit einem Checkpointinhibitor wie z.B. einem anti-PD-1 Antikörper nach entsprechender Klärung der Kostenübernahme erwogen werden (18, 43, 44). Im Falle eines Nachweises onkogener Alterationen könnten

zielgerichtete Therapien eingesetzt werden, wobei es bisher keine Erfahrungen mit zielgerichteten Therapien bei AFX/PDS gibt (8, 9, 18).

5. Nachsorge

Für eine systematisierte Nachsorge von Patienten mit AFX und PDS gibt es keine Evidenz. Sie hat vor allem die frühzeitige Erfassung von Lokalrezidiven sowie Lymphknoten- oder Fernmetastasierungen zum Ziel. Bei AFX erscheinen mindestens halbjährliche klinische Untersuchungen, bei PDS klinische Untersuchungen in Abständen von 3 Monaten innerhalb der ersten beiden Jahre, anschließend bei AFX jährlich und PDS halbjährlich für mindestens fünf Jahre empfehlenswert.

Die klinische Untersuchung soll bei PDS basierend auf den genannten Rezidiv- und Metastasierungsrisiken die Palpation der lokoregionären Lymphknoten einbeziehen. In den ersten 5 Jahren sollte bei PDS in 6-monatlichen Abständen eine Sonografie der Primärtumorregion und der lokoregionären Lymphknoten erfolgen. Weiterführende apparative Untersuchungen wie CT oder MRT Schnittbildgebung erscheinen lediglich bei Auffälligkeiten in der Sonografie oder bei Primärtumoren mit Besonderheiten (z.B. Gefäßeinbruch), Rezidiven oder bereits metastasierten Tumoren indiziert.

Tabelle 4. Vorschlag zur Nachsorge in risikoadaptierten Intervallen

	AFX		PDS		Rezidiv-PDS		Tumoren mit lokoregionärer, LK- oder Fernmetastasierung
Jahr	1-2	3-5	1-2	3-5	1-2	3-5	1-5
Klinische Kontrollen (Monate)	6	12	3	6	3	6	Individuell

Sonographie der Narbe und regionären Lymphknoten	-	-	6	6	6	6	Individuell
Schnittbildgebung	-	-	-	-	-	-	Individuell

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.

Die wichtigsten Empfehlungen dieser Leitlinie werden in **Tabelle 5** zusammengefasst. Im Rahmen des 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 Leitlinienkoordinatorinnen; die Leitlinienkoordinatorinnen wurden durch den Leitlinienbeauftragten der ADO/DKG beurteilt.

Leitlinienkoordinatorinnen: PD Dr. med. Doris Helbig, Köln; PD Dr. med. Mirjana Ziemer, Leipzig

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

Tabelle 5. Übersicht über die wichtigsten Aussagen und Empfehlungen der S1 Leitlinie AFX und PDS (Stand 2021)

Thematik	Aussage / Empfehlung nach Leitlinie
Entität	AFX und PDS sind Ausprägungen im Spektrum derselben malignen Tumorentität
Dignität und Wachstumsverhalten	AFX: < 5% Rezidive (nach R0-Resektion); keine Metastasierung PDS: 5-28% Rezidive (ein Großteil der Lokalrezidiv-Fälle resultierte jedoch aus unvollständig exzidierten Tumoren); Metastasen in ca. 9-20% der Fälle, vor allem Haut und Lymphknoten; Fernmetastasen selten, vor allem in die Lunge und bevorzugt bei Patienten mit hämato-onkologischer Grunderkrankung.
Epidemiologie	Seltene Neoplasien der Haut (genaue Inzidenz: unbekannt), überwiegend Männer in der 7. bis 8. Lebensdekade betroffen.
Klinik	AFX und PDS treten typischerweise als bis zu mehrere cm durchmessende, schmerzlose, zum Teil ulzerierte Knoten in chronisch lichtexponierten Lokalisationen (Kopf-Hals) auf.
Diagnostik	Exzision und Histopathologie: atypische spindelförmige/epitheloide Tumorzellen mit pleomorphen Kernen, teils mit mehrkernigen Riesenzellen und häufig atypischen Mitosen. Im Falle des AFX sind diese auf die Dermis beschränkt, im Falle des PDS sind deutliche Anteile des subkutanen Fettgewebes oder andere tiefer liegende Strukturen betroffen (CAVE: Differenzierung zwischen AFX und PDS anhand einer oberflächlichen Biopsie nicht möglich!). PDS zeigen ggf. zusätzlich lympho-vaskuläre und/oder perineurale Invasion und/oder Nekrosezonen. Die Diagnose erfordert immer den Ausschluss anderer Spindelzelltumoren. Bei PDS oder Verdacht auf oder Nachweis von lokoregionaler Metastasierung soll eine lokoregionäre Lymphknoten-Sonographie durchgeführt werden, bei unverschieblichen Tumoren oder im Falle eines Verdachtes auf eine tiefe Infiltration eine lokoregionäre Schnittbildgebung.
Prognostische Faktoren	PDS ist prognostisch ungünstiger als AFX, prognostisch ungünstig sind R1- oder R0-Resektion ohne Sicherheitsabstand, hämatoonkologische Grunderkrankung (beeinträchtigte Immunität)
Chirurgische Therapie	Ziel ist die vollständige Exzision des Tumors, möglichst mit dreidimensionaler mikrographischer Schnitttrandkontrolle: im Falle von AFX ohne grösseren Sicherheitsabstand, im Falle von PDS mit „weitem“ Sicherheitsabstand (bis zu 2 cm, wenn anatomisch und unter Rücksicht auf funktionelle und ästhetische Einschränkungen möglich).
Strahlentherapie	Bei Inoperabilität/unvollständiger Tumorexzision kann eine Nachbestrahlung des Tumorareals erwogen werden. Bei PDS, welche ohne Sicherheitsabstand operiert wurden, zeigte eine adjuvante Nachbestrahlung eine positive Tendenz/Nutzen in Hinblick auf eine reduzierte Lokalrezidivrate.
Medikamentöse Therapie	Nicht operable oder metastasierte PDS erfordern eine individuelle Therapieentscheidung. Eine Therapie mit einem

	Checkpoint-Inhibitor erscheint eine vielversprechende Option, ist aber off-label.
Nachsorge	Bei AFX erscheinen klinische Untersuchungen halbjährlich, bei PDS in Abständen von 3 Monaten innerhalb der ersten beiden Jahre, danach jährlich und entsprechend halbjährlich für mindestens fünf Jahre empfehlenswert (inklusive Palpation und bei PDS Sonographie der lokoregionalen Lymphknoten). Apparative Untersuchungen wie Schnittbildgebung erscheinen lediglich bei Auffälligkeiten, bei Primärtumoren mit Besonderheiten (Gefäßeinbruch), Rezidiven oder bereits metastasierten Tumoren indiziert.

Literatur

1. Anderson HL, Joseph AK. A pilot feasibility study of a rare skin tumor database. *Dermatol Surg.* 2007;33(6):693-6.
2. Helwig EB, May D. Atypical fibroxanthoma of the skin with metastasis. *Cancer.* 1986;57(2):368-76.
3. Kempson RL, McGavran MH. Atypical Fibroxanthomas of the Skin. *Cancer.* 1964;17:1463-71.
4. Zelger BG, Soyer HP, Zelger B. Giant cell atypical fibroxanthoma: does it really exist? *Am J Dermatopathol.* 1999;21(1):108-10.
5. Withers AH, Brougham ND, Barber RM, Tan ST. Atypical fibroxanthoma and malignant fibrous histiocytoma. *J Plast Reconstr Aesthet Surg.* 2011;64(11):e273-8.
6. Griewank KG, Wiesner T, Murali R, Pischler C, Muller H, Koelsche C, et al. Atypical fibroxanthoma and pleomorphic dermal sarcoma harbor frequent NOTCH1/2 and FAT1 mutations and similar DNA copy number alteration profiles. *Mod Pathol.* 2018;31(3):418-28.
7. Griewank KG, Schilling B, Murali R, Bielefeld N, Schwamborn M, Sucker A, et al. TERT promoter mutations are frequent in atypical fibroxanthomas and pleomorphic dermal sarcomas. *Mod Pathol.* 2014;27(4):502-8.
8. Helbig D, Quaas A, Mauch C, Merkelbach-Bruse S, Buttner R, Emberger M, et al. Copy number variations in atypical fibroxanthomas and pleomorphic dermal sarcomas. *Oncotarget.* 2017;8(65):109457-67.
9. Helbig D, Ihle MA, Putz K, Tantcheva-Poor I, Mauch C, Buttner R, et al. Oncogene and therapeutic target analyses in Atypical fibroxanthomas and pleomorphic dermal sarcomas. *Oncotarget.* 2016.
10. Koelsche C, Stichel D, Griewank KG, Schrimpf D, Reuss DE, Bewerunge-Hudler M, et al. Genome-wide methylation profiling and copy number analysis in atypical fibroxanthomas and pleomorphic dermal sarcomas indicate a similar molecular phenotype. *Clin Sarcoma Res.* 2019;9:2.
11. Ziemer M. Atypical fibroxanthoma. *J Dtsch Dermatol Ges.* 2012;10(8):537-50.
12. Mentzel T, Requena L, Brenn T. Atypical Fibroxanthoma Revisited. *Surg Pathol Clin.* 2017;10(2):319-35.