

Aus dem Fachbereich Medizin
der Johann Wolfgang Goethe-Universität
Frankfurt am Main

betreut am
Zentrum der Chirurgie
Klinik für Kinderchirurgie und Kinderurologie
Direktor: Prof. Dr. Udo Rolle

**Dermatofibrosarcoma protuberans im Kindes- und Jugendalter:
Primäre Erkrankung und Rezidiv**

Dissertation
zur Erlangung des Doktorgrades der Medizin
des Fachbereichs Medizin
der Johann Wolfgang Goethe-Universität
Frankfurt am Main

vorgelegt von
Julia Katharina Krewer

aus Saarlouis

Frankfurt am Main, 2021

Dekan: Prof. Dr. Stefan Zeuzem
Referent: Prof. Dr. Udo Rolle
Korreferent: Prof. Dr. Thomas Lehrnbecher
Tag der mündlichen Prüfung: 16.12.2021

Inhaltsverzeichnis

1. Zusammenfassung	- 4 -
2. Summary	- 5 -
3. Abkürzungsverzeichnis	- 6 -
4. Übergreifende Zusammenfassung	- 7 -
4.1. Einleitung	- 7 -
4.2. Darstellung der Publikation	- 8 -
4.2.1. Methoden	- 8 -
Patienten und Datenerhebung	- 8 -
Therapie	- 9 -
Begriffsdefinitionen	- 9 -
Statistische Methoden.....	- 10 -
4.2.2. Ergebnisse	- 10 -
Patientencharakteristika.....	- 10 -
Primäre Erkrankung.....	- 11 -
Rezidive.....	- 12 -
FS-DFSP	- 12 -
Gesamtergebnis und prognostische Faktoren.....	- 13 -
4.3. Diskussion	- 14 -
Therapie primäres DFSP	- 14 -
Behandlung mit Imatinib	- 15 -
Rezidive.....	- 16 -
FS-DFSP	- 16 -
Schlussfolgerung	- 17 -
5. Übersicht der Publikation	- 17 -
6. Die Publikation	- 19 -
7. Darstellung des eigenen Anteils an der Publikation	- 42 -
8. Literaturverzeichnis	- 43 -
Schriftliche Erklärung	- 46 -

1. Zusammenfassung

Das Dermatofibrosarcoma protuberans (DFSP) ist ein seltenes fibroblastisches Weichteilsarkom. Bisher ist wenig über die optimale Therapie des primären und insbesondere des rezidierten DFSP im Kindes- und Jugendalter bekannt. Zudem gibt es sehr wenig klinische Daten über das fibrosarkomatöse DFSP (FS-DFSP) bei pädiatrischen Patienten, welches eine intermediär maligne Variante des DFSP darstellt. Die vorliegende Studie untersuchte das Dermatofibrosarcoma protuberans im Kindes- und Jugendalter im Hinblick auf die Therapie und Prognose der primären Erkrankung und bei Rezidiven. Es wurden Daten von 40 Patienten mit DFSP, welche im Zeitraum von 1996 bis 2016 in der Cooperativen Weichteilsarkomstudien-Gruppe (CWS) prospektiv registriert wurden, retrospektiv analysiert. Zusätzlich wurde die Therapie und der Verlauf von 3 Patienten mit der Diagnose eines FS-DFSP beschrieben.

Alle Patienten erhielten vorrangig eine chirurgische Tumoresektion. Eine sekundäre Resektion erfolgte bei 18 Patienten nach unvollständiger oder grenzwertig vollständiger primärer Resektion. Insgesamt konnte bei 85% (n = 34/40) eine mikroskopisch vollständige chirurgische Resektion (R0) in der besten Resektion erreicht werden. Alle Patienten konnten eine komplette Remission nach der primären Erkrankung erreichen und das 5-Jahres Gesamtüberleben war 100% (± 0 ; CI, 95%). Die R0-Resektion (IRS I) stellte einen signifikanten Faktor für die Prävention eines Rezidivs dar. Ein lokales Rezidiv trat nach einem Median von 1,1 Jahren bei insgesamt 15% (n = 6/40) der Patienten auf und wurde durch erneute chirurgische Resektion behandelt. Darunter konnten alle Patienten eine komplette Remission erreichen. Zwei von 3 Patienten mit einem FS-DFSP überlebten nach einer R0-Resektion in kompletter Remission.

Zusammenfassend konnte gezeigt werden, dass das DFSP eine gute Prognose bei pädiatrischen Patienten hat. Der wichtigste prognostische Faktor für die Prävention von Rezidiven ist eine mikroskopisch vollständige chirurgische Resektion. Im Falle eines Rezidivs oder dem Vorliegen eines FS-DFSP sollte ebenfalls eine vollständige chirurgische Resektion angestrebt werden.

2. Summary

Dermatofibrosarcoma protuberans (DFSP) is a rare fibroblastic soft tissue sarcoma. Little is known about best treatment of primary and especially relapsed disease in children and adolescents. Furthermore, little data exist on the intermediate malignant variant of fibrosarcomatous transformed DFSP (FS-DFSP) in pediatric patients. The aim of this study was to analyze DFSP in children and adolescents including treatment and outcome in primary and relapsed disease.

Data of 40 patients with DFSP prospectively registered in the Cooperative Weichteilsarkomstudiengruppe (CWS) from 1996 to 2016 were retrospectively analysed. Additionally, treatment and outcome of 3 patients with FS-DFSP was described.

Primary surgical resection was performed in all patients. A secondary resection was performed in 18 patients because of microscopically incomplete or marginal primary surgery. In best surgery, a microscopically complete resection (R0) was achieved in 85% (34/40). All patients achieved a complete remission (CR). The 5-year overall survival (OS) was 100% (± 0 ; CI, 95%). R0 resection / IRS I was significantly favorable for the 5-year event-free survival (EFS). Local relapse occurred after a median time of 1.1 years in 15% (n = 6/40) after CR. All patients with relapsed disease underwent surgical resection and achieved a second CR. Two of 3 patients with fibrosarcomatous DSFP were alive in CR after R0 resection.

In conclusion, this study confirmed that DFSP has a good prognosis in pediatric patients. Most prognostic factor for prevention of a relapse is a microscopically complete surgical resection. Relapsed DFSP and FS-DFSP should be treated as primary DFSP with complete surgical resection.

3. Abkürzungsverzeichnis

CI	confidence interval / Konfidenzintervall
COL1A1	Kollagen Typ 1 alpha 1
CR	complete remission / komplette Remission
CT	Computertomographie
CWS	Cooperative Weichteilsarkomstudiengruppe
DFSP	Dermatofibrosarcoma protuberans
EFS	event-free survival / Ereignis-freies Überleben
FISH	Fluoreszenz-in situ-Hybridisierung
FS-DFSP	fibrosarkomatöses Dermatofibrosarcoma protuberans
FU	Follow-up
Gy	Gray
IRS	Internationale Rhabdomyosarkom Studiengruppe
MMS	Mohs mikrographische Chirurgie
MRT	Magnetresonanztomographie
OS	overall survival / Gesamtüberleben
PDGFB	Platelet derived growth factor B
PR	partial response / partielle Remission
SA	Sicherheitsabstand
SD	stable disease / stabile Erkrankung
TNM	Tumor-node-metastasis
VAIA	Vincristin, Actinomycin-D, Ifosfamid, Doxorubicin
WLE	weite lokale Exzision
WHO	World Health Organization / Weltgesundheitsorganisation

4. Übergreifende Zusammenfassung

4.1. Einleitung

Das Dermatofibrosarcoma protuberans (DFSP) ist ein seltenes niedrig- bis intermediär malignes Weichteilsarkom, welches erstmalig im Jahre 1924 von Darier und Ferrand beschrieben wurde.¹ Es tritt hauptsächlich bei Erwachsenen zwischen 20-50 Jahren auf, kann aber prinzipiell jede Altersgruppe betreffen. Im Kindesalter wurde von einer Inzidenz von 1 pro 1 Million Kinder pro Jahr berichtet.^{2,3}

Das DFSP zeigt ein langsames, jedoch lokal infiltratives Wachstum mit der Neigung zu lokalen Rezidiven, aber sehr geringem Risiko einer Metastasierung. Die Rezidivrate im Erwachsenenalter schwankt je nach Literatur zwischen 20-60%.^{4,5} Bei Kindern wurde eine Rezidivrate von ca. 9% beschrieben, allerdings gibt es bislang nur sehr wenige Daten zum rezidierten DFSP im Kindesalter.⁶⁻⁸

Klinisch präsentiert sich der Tumor initial oft als hautfarbene bis rötlich-bläuliche, plaqueförmige Raumforderung, auf welcher sich im Verlauf solitäre oder multiple Noduli bilden können.^{5,9} Histologisch zeigen sich uniforme Spindelzellen, welche in storiformen oder spiraligen Mustern angeordnet sind und die Haut sowie das subkutane Fettgewebe diffus infiltrieren.^{5,10} Es sind diverse histologische Varianten des DFSP bekannt, wie beispielsweise das Riesenzellfibroblastom, das myxoide, myoide, atrophische oder pigmentierte (Bednar-Tumor) DFSP sowie das fibrosarkomatöse DFSP (FS-DFSP).¹⁰ Das FS-DFSP besitzt hochgradig maligne fibrosarkomatöse Anteile und weist eine höhere Metastasierungsrate und ungünstigere Prognose als das klassische DFSP auf. Es macht ca. 7-16% aller DFSP bei Erwachsenen aus.¹¹⁻¹³ Im Kindesalter kommt das FS-DFSP außerordentlich selten vor und es ist bisher wenig darüber bekannt.^{14,15}

Die primäre Therapie des DFSP besteht in der vollständigen chirurgischen Resektion mit negativen Schnitträndern.^{9,16} Es gibt zwei empfohlene chirurgische Verfahren für die Resektion: Die weite lokale Exzision (WLE) und die Mohs Chirurgie (MMS), ein schnittrandkontrolliertes Verfahren. Bei der MMS erfolgt zunächst eine Resektion mit geringem Sicherheitsabstand, anschließend wird der gesamte Schnittrand des Exzidates unmittelbar nach der Entnahme im Kryostatschnellschnitt-Verfahren präpariert und mikroskopisch auf Tumorrestgewebe untersucht.¹⁷ Die MMS wird in den letzten Jahren bevorzugt empfohlen, da sie im Vergleich zur WLE gewebeschonender

ist und niedrigere Rezidivraten erzielt.^{18,19} Unabhängig von der chirurgischen Technik wird bei unvollständiger primärer Resektion eine weite Nachresektion empfohlen, um tumorfreie Schnittränder (R0) zu erreichen.^{9,20,21} Bisher gibt es wenig Evidenz zur optimalen Therapie des pädiatrischen DFSP hinsichtlich des Resektionsausmaßes mit dem Ziel einer möglichst schonenden Therapie bei möglichst geringem Rezidivrisiko.^{6,22,23}

Eine alternative Therapieoption für nicht resezierbare, rezidierte oder metastasierte DFSP stellt der Tyrosinkinase-Inhibitor Imatinib dar.²⁴ Das DFSP ist häufig durch eine chromosomale Translokation zwischen den Chromosomen 17 und 22 charakterisiert, welche zu einer Fusion der Gene *COL1A1* und *PDGFB* führt. Das Fusionsgen führt zu einer verstärkten Aktivität des PDGF-Signalwegs, welche durch Imatinib gehemmt wird. Bei adultem DFSP ist der Einsatz von Imatinib bereits bewährt, bei Kindern gibt es bisher jedoch nur wenige Fallberichte über die Wirksamkeit von Imatinib.^{25,26}

Im Rahmen dieser Arbeit wurde das DFSP im Kindes- und Jugendalter im Hinblick auf die Therapie und Prognose der primären Erkrankung und bei Rezidiven untersucht. Darüber hinaus wurden unsere Erfahrungen mit der Therapie von Kindern mit FS-DFSP und der Behandlung mit Imatinib bei pädiatrischem DFSP dargelegt.

4.2. Darstellung der Publikation

4.2.1. Methoden

Patienten und Datenerhebung

Die Patienten wurden in 3 verschiedenen Studien der Cooperative Weichteilsarkomstudien­gruppe (CWS) (CWS-96, -2002P und SoTiSaR) im Zeitraum von 1996 bis 2016 mit einem Follow-up (FU) bis 2018 prospektiv registriert. Folgende Einschlusskriterien mussten erfüllt werden: Alter zwischen 0-21 Jahren, eine durch die Referenzpathologen der CWS gesicherte Diagnose eines DFSP sowie vollständig vorhandene Daten über die Therapie und das FU. Außerdem musste eine Einverständniserklärung für die Datenerhebung vorliegen, bevor die Patienten in die jeweilige Studie aufgenommen wurden. Die Bestätigung der Diagnose erfolgte in allen Fällen durch die Referenzpathologen der CWS, Experten für pädiatrische Weichteilpathologien, anhand der aktuellen WHO-Kriterien.²⁷ Zudem wurden

histologische Varianten wie beispielsweise das FS-DFSP gemäß der immunhistochemischen und pathohistologischen Kriterien diagnostiziert.¹⁰ In einigen Fällen wurde zusätzlich eine molekulargenetische Analyse mithilfe der Fluoreszenz-in situ-Hybridisierung (FISH) durchgeführt, um charakteristische Fusionsgene wie das Kollagen Typ 1 α 1 (COL1A1) - Platelet derived growth factor B (PDGFB) Fusionsgen nachzuweisen.²⁸⁻³⁰

Therapie

Bisher existieren keine spezifischen Empfehlungen für die Therapie des DFSP innerhalb der CWS. Angelehnt an aktuelle Leitlinien und Studien wurde primär eine chirurgische Therapie mit mikroskopisch vollständiger Resektion empfohlen, sofern diese ohne damit einhergehende Mutilation oder funktionale Einschränkungen möglich war. Bei unvollständiger oder grenzwertig vollständiger primärer Resektion wurde eine Nachresektion mit weitem Sicherheitsabstand empfohlen. In Einzelfällen wurde ein Therapieversuch mit dem Tyrosinkinase-Inhibitor Imatinib vorgeschlagen, da eine vollständige Resektion nur durch Mutilation möglich gewesen wäre. Eine konventionelle Chemotherapie wurde generell nicht empfohlen, da bisher keine wirksame Chemotherapie für die Therapie des DFSP bekannt ist.¹⁰ In zwei Einzelfällen wurde jedoch eine konventionelle Chemotherapie aufgrund individueller Entscheidungen der behandelnden Zentren angewandt. Eine Bestrahlung wurde ebenfalls nicht empfohlen, da diese ein Risiko für Sekundärmalignome birgt und bisher unklar ist, wie effektiv diese bei pädiatrischem DFSP ist.³¹⁻³³

Begriffsdefinitionen

Die Stadienbestimmung erfolgte anhand von Magnetresonanztomographie- (MRT) oder Computertomographie- (CT) Untersuchungen. Für die Stadienbestimmung wurden zwei verschiedene Klassifikationen verwendet: Die prä- und postoperative Tumor-node-metastasis- (TNM) Klassifikation^{34,35} und eine an die Internationale Rhabdomyosarkom Studiengruppe (IRS) angelehnte Klassifikation.³⁶ Die IRS-Klassifikation erfolgt postoperativ anhand der Menge des Resttumorgewebes nach der primären Resektion. Das Ergebnis der chirurgischen Resektion wurde gemäß der American Joint Committee on Cancer residual tumor Klassifikation (R-Klassifikation)³⁷ folgendermaßen eingeordnet: Mikroskopisch vollständige Resektion (R0) bei mikroskopisch negativen Resektionsrändern (IRS-Gruppe I), mikroskopisch

unvollständige Resektion (R1) bei mikroskopisch positiven Resektionsrändern (IRS-Gruppe II) und makroskopisch unvollständige Resektion (R2) bei makroskopischem Residualtumor (IRS-Gruppe III). Die primäre Resektion wurde als initiale Resektion bei Diagnosestellung oder nach Biopsie und jede Nachresektion innerhalb von 4 Wochen nach der initialen Resektion definiert. Die sekundäre Resektion kennzeichnete jede Nachresektion, die später als 4 Wochen nach initialer Resektion durchgeführt wurde. Die „beste Resektion“ wurde als das beste Resektionsergebnis aller durchgeführten Resektionen bei einem Patienten definiert. Im Falle einer Chemo- oder Imatinib-Therapie wurde das Therapieansprechen mithilfe einer MRT oder CT evaluiert und wie folgt definiert: Komplette Remission (CR), partielle Remission (PR) und stabile Erkrankung (SD).³⁸ Eine progrediente Erkrankung wurde definiert als Zunahme der Tumorgroße trotz Therapie bei Patienten, die keine komplette Remission erreichen konnten.³⁹

Statistische Methoden

Die retrospektive Analyse erfolgte aus Daten der digitalen CWS-Datenbank, sowie aus den OP-, Pathologie- und FU-Berichten der Patienten. Für die statistische Analyse wurde IBM SPSS 25 verwendet. Patienten mit der Diagnose eines FS-DFSP wurden von der statistischen Analyse ausgeschlossen, um eine bessere Vergleichbarkeit der Ergebnisse zu erzielen. Die Ereigniszeitanalyse wurde mithilfe des Kaplan-Meier-Schätzers durchgeführt. Hierbei wurden das Ereignis-freie Überleben (EFS) und das Gesamtüberleben (OS) berechnet. Das EFS wurde anhand des Zeitraums von der initialen Diagnosestellung bis zur Diagnose des ersten Rezidivs berechnet oder beim letzten FU zensiert, wenn bis dahin kein Rezidiv aufgetreten war. Das OS wurde anhand des Zeitraums von der initialen Diagnosestellung bis zum letzten FU berechnet, da alle Patienten bis zu diesem Zeitpunkt überlebten. Das EFS wurde mithilfe des Log-Rank-Tests in einer univariaten Analyse verglichen.

4.2.2. Ergebnisse

Patientencharakteristika

Diese retrospektive Studie umfasste insgesamt 43 Patienten mit einem DFSP. Es wurden folgende histologische Varianten diagnostiziert: Klassisches DFSP (n = 36), FS-DFSP (n = 3), myxoides (n = 1) und myoides DFSP (n = 1), pigmentiertes DFSP

(Bednar-Tumor, n = 1) und Riesenzellfibroblastom (n = 1). Die 3 Patienten mit einem FS-DFSP wurden von der statistischen Analyse ausgeschlossen, da das FS-DFSP eine ungünstigere Prognose als das klassische DFSP und alle anderen histologischen Varianten aufweist. Somit wurden insgesamt 40 Patienten statistisch analysiert. Das mediane Alter dieser Patienten lag zum Zeitpunkt der initialen Diagnosestellung bei 8 Jahren (Spannweite 0,04 - 17,77 Jahre). Das mediane EFS waren 4,85 Jahre (0,04 - 10,64 Jahre) am Stichtag im Mai 2018 mit einem medianen FU von 5,14 Jahren (0,6 - 11,52 Jahre).

Primäre Erkrankung

Insgesamt wurde bei 40 Patienten (21 Mädchen und 19 Jungen) ein primäres, lokalisiertes DFSP diagnostiziert. Zum Zeitpunkt der initialen Diagnosestellung war die Mehrheit der Patienten (27/40) jünger als oder gleich 10 Jahre alt, 13 Patienten waren zwischen 10 und 18 Jahre alt. Das DFSP war in den meisten Fällen ≤ 5 cm groß (n = 32) und überwiegend an den Extremitäten lokalisiert (n = 27). In der molekulargenetischen Analyse konnte bei 12 von insgesamt 14 analysierten Patienten (86%) ein COL1A1-PDGFB Fusionsgen nachgewiesen werden.

Alle Patienten wurden mit einer primären Tumorresektion behandelt. Diese ergab eine R0-Resektion (IRS I) bei 28 Patienten, R1 (IRS II) bei 9 Patienten und R2 (IRS III) bei 2 Patienten. Eine sekundäre Resektion wurde bei 18/40 Patienten durchgeführt. Dadurch konnte in der besten Resektion R0 bei 34 Patienten und R1 bei 5 Patienten erreicht werden. Bei einem Patienten waren keine Daten bezüglich des erreichten Resektionsstatus in der primären und besten Resektion verfügbar. Der chirurgische Sicherheitsabstand bei der besten Resektion konnte bei 19 Patienten ausgewertet werden und betrug ≤ 1 cm bei 7 Patienten, >1 aber < 2 cm bei 9 Patienten und ≥ 2 cm bei 3 Patienten. Nach der primären Resektion konnte bei den meisten Patienten (n = 23) ein direkter Wundverschluss erfolgen, lediglich bei 7 Patienten wurden Verfahren der rekonstruktiven Chirurgie wie Lappenplastiken oder Vollhauttransplantate angewandt. Ein Patient mit primärem DFSP wurde mit Imatinib behandelt, da sein Tumor COL1A1-PDGFB positiv war und eine R0-Resektion nur durch Mutilation möglich gewesen wäre. Der Patient erhielt täglich 200 mg Imatinib über einen Zeitraum von 8 Wochen, dann zeigte sich jedoch ein Tumorprogress in der MRT, sodass die Behandlung mit Imatinib beendet und eine sekundäre Resektion mit einer

Vorfußamputation (Ergebnis: R0) durchgeführt wurde. Insgesamt konnten alle 40 Patienten eine komplette Remission nach der primären Erkrankung erreichen. (Table 1, Seite 28-29)

Rezidive

Ein Lokalrezidiv trat bei 15% der Patienten (6/40) nach einer medianen Zeit von 1,1 Jahren (0,04 - 5,1 Jahre) nach der kompletten Remission der primären Erkrankung auf. Das vorherige Ergebnis der besten Resektion der primären Erkrankung dieser Patienten war R0 bei einem Patienten und R1 bei 4 Patienten. Bei einem Patienten waren keine Daten bezüglich des vorherigen Resektionsstatus verfügbar. Die Rezidive waren überwiegend ≤ 5 cm groß (n = 4). Alle Patienten wurden mit einer chirurgischen Rezidivresektion behandelt. In der besten Resektion der rezidierten Erkrankung wurde R0 bei 2 Patienten und R1 bei 2 Patienten erreicht. Bei 2 Patienten waren keine Daten bezüglich des erreichten Resektionsstatus verfügbar. Ein Patient erhielt zunächst 4 Zyklen einer konventionellen Chemotherapie (VAIA III: Vincristin, Actinomycin-D, Ifosfamid, Doxorubicin) vor der sekundären Tumorresektion (Ergebnis: R1), da das Rezidiv sehr früh nach der ersten kompletten Remission auftrat und initial falsch als Spindelzellsarkom diagnostiziert wurde. In der MRT zeigte sich nach 3 Chemotherapie-Zyklen eine stabile Erkrankung, sodass trotz erfolgter R1-Resektion insgesamt 9 Chemotherapie-Zyklen appliziert wurden.

Insgesamt konnten alle Patienten eine zweite komplette Remission erreichen. Bei 3 Patienten traten jedoch erneut Lokalrezidive auf. Die Therapie dieser Patienten erfolgte wiederum mit chirurgischer R0-Resektion, sodass alle Patienten erneut komplette Remissionen erreichen konnten. Bei dem letzten FU befanden sich alle 6 Patienten lebend in kompletter Remission. (Table 2, Seite 30)

FS-DFSP

Ein FS-DFSP wurde bei 3 Patienten dieser Studie, davon 2 Mädchen und einem Jungen, diagnostiziert. Die Patienten waren zum Zeitpunkt der Diagnosestellung zwischen 3,9 und 11,7 Jahren alt. Die Tumorlokalisation befand sich an der Symphyse, in der Glutealregion und am äußeren Ohr. Die Tumorgöße bei initialer Diagnosestellung war bei 2 Patienten ≤ 5 cm und bei einer Patientin > 5 cm. Als Therapie der Patienten mit FS-DFSP wurde ebenso wie bei dem klassischen DFSP eine vollständige Tumorresektion angestrebt. Bei 2/3 Patienten konnte in der besten

Resektion eine R0-Resektion erreicht werden, beide befanden sich bei dem letzten FU lebend in kompletter Remission. Bei einer Patientin wurde initial eine benigne, aber aggressiv wachsende Fibromatose an der Symphyse diagnostiziert. Diese wurde mehrmals reseziert, zuletzt mit einer R0-Resektion. In dem Exzusat der letzten Resektion stellte der Referenzpathologe jedoch erstmals die Diagnose eines FS-DFSP, woraufhin bei erfolgter R0-Resektion zunächst ein abwartendes Prozedere (watch & wait) beschlossen wurde. Nach 6 Monaten wurden Lymphknoten- und Pleura-Metastasen diagnostiziert, sodass eine Therapie mit Imatinib bei vorhandenem COL1A1-PDGFB Fusionsgen begonnen wurde. Nach 4 Wochen zeigte sich in der MRT ein weiterer Progress der Metastasen, weswegen die Therapie mit Imatinib bei keiner Möglichkeit einer nicht-mutilierenden Resektion auf eine Chemotherapie mit VAIA umgestellt wurde. Diese wurde nach einem Zyklus bei weiterem Tumorprogress auf eine Drittlinientherapie mit Carboplatin und Etoposid umgestellt. Nach 4 Zyklen der Drittlinientherapie sowie einer lokalen Radiatio mit 37,5 Gy wurde die Behandlung wegen weiterem Tumorprogress beendet. Die Patientin ist kurz darauf an den Folgen der progredienten Erkrankung verstorben. (Table 3, Seite 31)

Gesamtergebnis und prognostische Faktoren

Zum Zeitpunkt des letzten FU befanden sich alle 40 Patienten mit einem DFSP und 2/3 Patienten mit einem FS-DFSP lebend in kompletter Remission. Die 5-Jahres Überlebensrate der Patienten mit einem DFSP war 100% (± 0 ; Konfidenzintervall (CI) 95%) und die 5-Jahres EFS-Rate war 86% (± 12 ; CI 95%) (Figure 1, Seite 32).

Folgende Faktoren waren signifikant vorteilhaft für das 5-Jahres EFS: R0-Resektion bei primärer Resektion (IRS I, $p = .014$) und bester Resektion ($p = 0.000$) (Figures 2 und 3, Seite 33) sowie das Vorhandensein eines COL1A1-PDGFB Fusionsgens ($p = 0.001$). Patienten, die ≤ 10 Jahre alt waren, wiesen eine günstigere 5-Jahres EFS-Rate auf als Patienten >10 Jahre (93% versus 70%), allerdings ohne statistische Signifikanz ($p = 0.21$). Nicht signifikant für das 5-Jahres EFS waren das Geschlecht, die Tumorgröße, die Tumorlokalisation, der operative Sicherheitsabstand und die Art des Wundverschlusses.

Zudem wurde analysiert, ob es eine Korrelation zwischen dem operativen Sicherheitsabstand und dem kleinsten histologischen Sicherheitsabstand gab (Supplementary Table S1, Seite 34). Angaben zu beiden Sicherheitsabständen waren

bei 7 Patienten verfügbar. Beispielsweise wurde bei einem Patienten ein operativer Sicherheitsabstand von 2 cm erreicht, in der histologischen Aufarbeitung wurde jedoch nur ein Sicherheitsabstand von 1 cm gemessen. Bei einem anderen Patienten wurde ebenfalls ein operativer Sicherheitsabstand von 2 cm erreicht, der histologische Sicherheitsabstand betrug hier gerade einmal 0,05 cm. Insgesamt konnte keine Korrelation zwischen dem operativen und dem kleinsten histologischen Sicherheitsabstand gefunden werden.

4.3. Diskussion

Das DFSP ist ein sehr seltener Weichteiltumor im Kindesalter und bisher ist wenig über die optimale Therapie und den Outcome des primären und rezidierten DFSP und des FS-DFSP bei Kindern und Jugendlichen bekannt. Zudem ist wenig über die Wirksamkeit von Imatinib als alternative Behandlungsmethode bei pädiatrischem DFSP bekannt. In dieser Studie wurden 40 Patienten mit primärem und rezidiertem DFSP im Hinblick auf die Therapie und das Outcome analysiert und 3 Patienten mit FS-DFSP beschrieben. Darüber hinaus werden unsere Erfahrungen mit der Behandlung mit Imatinib bei 2 Patienten beschrieben.

Therapie primäres DFSP

Die empfohlene Therapie des primären DFSP besteht hauptsächlich in der vollständigen operativen Resektion mit ausreichendem Sicherheitsabstand.^{9,16,21} Unsere Patienten erhielten alle eine primäre operative Resektion und gegebenenfalls eine oder mehrere Nachresektionen (18/40) bei unvollständiger oder grenzwertig vollständiger primärer Resektion mit dem Ergebnis einer R0-Resektion bei 85% (34/40) in der besten Resektion. In einer aktuellen Studie zum DFSP im Kindesalter wurde trotz unvollständiger primärer Resektion (R1) bei 9/11 Patienten eine komplette Remission ohne nachfolgende Entstehung eines Rezidivs beobachtet.³² Die Autoren trafen folglich die Aussage, dass bei einer primären R1-Resektion statt weiten, potenziell mutilierenden Nachresektionen, um R0 zu erreichen, möglicherweise auch ein abwartendes und beobachtendes Prozedere ausreichen könnte. Dies ist nicht vereinbar mit unserer Analyse, in welcher die vollständige R0-Resektion prognostisch stark signifikant für das EFS war und dementsprechend mit einer geringeren Rezidivrate einherging. Wir empfehlen daher im Falle einer unvollständigen primären

Resektion eine Nachresektion, um R0 zu erreichen und damit die Wahrscheinlichkeit der Entstehung eines Rezidivs zu reduzieren.

Welcher operative Sicherheitsabstand bei der Tumorsektion benötigt wird, um eine lokale Tumorkontrolle zu erreichen, ist bisher nicht vollständig geklärt.^{6,22,23,40} Empfohlen wird ein Sicherheitsabstand von 2-3 cm bei Erwachsenen und Kindern > 5 Jahren und 1 cm bei Kindern ≤ 5 Jahren.^{14,16} In unserer Analyse konnte leider keine signifikante Korrelation zwischen dem operativen Sicherheitsabstand und dem EFS gefunden werden. Die Ergebnisse der Analyse weisen aber darauf hin, dass ein Sicherheitsabstand von ≤ 1 cm nicht ausreichend für eine lokale Tumorkontrolle ist. Eine definitive Aussage über die benötigten Sicherheitsabstände war jedoch nicht möglich, da die Daten zu den Sicherheitsabständen nicht bei allen Patienten verfügbar waren (19/40 verfügbar). Wir analysierten zudem, ob der operative Sicherheitsabstand mit dem histologischen Sicherheitsabstand korreliert. Es konnte jedoch keine Korrelation in der kleinen Kohorte (Daten bei 7/40 verfügbar) gefunden werden. Unsere Ergebnisse zeigten dennoch, dass der histologische Sicherheitsabstand meist bedeutend kleiner als der operative Sicherheitsabstand war, was die Ergebnisse anderer Studien mit einer mittleren Differenz zwischen histologischem und operativem Sicherheitsabstand von 1,5 und 2,2 cm bestätigt.^{41,42} Dies sollte bei der präoperativen Planung der Sicherheitsabstände berücksichtigt werden. Alle Patienten mit primärem DFSP befanden sich beim letzten FU lebend in kompletter Remission, was bestätigt, dass das DFSP im Kindes- und Jugendalter eine sehr gute Prognose hat.

Behandlung mit Imatinib

Das DFSP ist häufig durch eine chromosomale Translokation zwischen den Chromosomen 17 und 22 charakterisiert, welche zu einer Fusion der Gene *COL1A1* und *PDGFB* führt. Dieses Fusionsgen war in früheren Studien bei ca. 85-96% aller DFSP nachweisbar.^{10,24} Übereinstimmend mit dieser Rate konnte das COL1A1-PDGFB Gen in unserer Studie bei 86% (12/14 analysierten Patienten) nachgewiesen werden. Das Fusionsgen führt zu einer verstärkten Aktivität des PDGF-Signalwegs, welche durch den Tyrosinkinase-Inhibitor Imatinib gehemmt werden kann. Imatinib hat sich für die Behandlung von nicht resezierbaren, rezidierten oder metastasierten DFSP bei Erwachsenen bereits bewährt²⁴, bei pädiatrischen Patienten gibt es bisher jedoch nur wenige Fallberichte über die Wirksamkeit von Imatinib.^{7,25,32} In unserer

Studie wurde ein Patient mit nicht resezierbarem primärem DFSP bei nachgewiesenem COL1A1-PDGFB Fusionsgen mit Imatinib behandelt. Nach 8 Wochen zeigte sich jedoch ein Tumorprogress, sodass eine komplette Remission nur durch eine Vorfußamputation erreicht wurde. Möglicherweise wurde die Wirksamkeit der Behandlung durch die applizierte Dosis oder den kurzen Behandlungszeitraum reduziert. Weiterhin ist zu beachten, dass auch das adulte DFSP oftmals nicht oder nur partiell auf die Behandlung mit Imatinib anspricht.^{43,44} Dennoch sollte ein individueller Therapieversuch mit Imatinib bei nicht resezierbarem DFSP im Kindesalter erwägt werden, bevor eine mutilierende Resektion durchgeführt wird.

Rezidive

Das DFSP neigt zu lokalen Rezidiven, die Rezidivrate im Erwachsenenalter schwankt je nach Literatur zwischen 20-60%.^{4,5} Im Kindesalter gibt es bisher jedoch nur wenige Daten zum rezidierten DFSP.⁶⁻⁸ In unserer Studie entwickelten 6 von 40 Patienten (15%) ein Lokalrezidiv. Die Rezidivrate war somit etwas höher als die von Gooskens et al⁷ beschriebene Rate von 9% im Kindesalter. In Anlehnung an Studien zum rezidierten DFSP im Erwachsenenalter^{21,45-47} nehmen wir an, dass Rezidive im Kindesalter ähnlich wie die primäre Erkrankung vorrangig mit einer vollständigen chirurgischen Resektion mit negativen Schnitträndern oder alternativ mit Imatinib im Falle eines nicht resezierbaren Tumors behandelt werden sollten. Alle Patienten mit Lokalrezidiv wurden dementsprechend mit einer chirurgischen Rezidivresektion behandelt. Beim letzten FU befanden sich alle 6 Patienten lebend in kompletter Remission. Dies könnte zeigen, dass das rezidierte DFSP ebenso wie das primäre DFSP im Kindesalter eine gute Prognose hat, wenn es adäquat therapiert wird. Es muss jedoch beachtet werden, dass aufgrund der geringen Anzahl an Patienten mit Rezidiv keine statistische Analyse dieser Kohorte möglich war. Weiterhin konnte keine Aussage über die optimale chirurgische Therapie des rezidierten DFSP getroffen werden, da die Daten zum erreichten Resektionsstatus und den Sicherheitsabständen bei der Rezidivresektion nicht bei allen Patienten verfügbar waren.

FS-DFSP

Eine gelegentlich auftretende histologische Variante ist das FS-DFSP, welches hochgradig maligne fibrosarkomatöse Anteile besitzt und eine höhere Metastasierungsrate und ungünstigere Prognose als das klassische DFSP aufweist.

Das FS-DFSP macht ca. 7-16% aller DFSP bei Erwachsenen aus,¹¹⁻¹³ im Kindesalter kommt die Variante jedoch sehr selten vor und es ist wenig darüber bekannt.^{14,15,48} In unserer Studie wurde bei 3 Patienten ein FS-DFSP diagnostiziert. Zwei der 3 Patienten wurden chirurgisch mit einer R0-Resektion behandelt, beide leben in kompletter Remission. Bei der dritten Patientin kam es zur Ausbildung von Metastasen. Die Patientin verstarb an den Folgen der progredienten Erkrankung trotz Behandlungsversuchen mit Imatinib und einer Zweit- und Drittlinien Chemotherapie. Dies bestärkt die Vermutung einer aktuellen Studie,⁴⁸ dass das FS-DFSP auch im Kindesalter eine ungünstigere Prognose als das klassische DFSP hat. Daher sollte bei der initialen Diagnosestellung eines FS-DFSP ein adäquates Staging erfolgen und eine vollständige chirurgische Resektion mit weiten Sicherheitsabständen durchgeführt werden. Im Falle eines nicht resezierbaren Tumors könnte ein Behandlungsversuch mit Imatinib erfolgen, dies war bei unserer Patientin jedoch leider nicht wirksam.

Schlussfolgerung

Unsere Studie zeigt, dass das primäre und rezidierte DFSP im Kindes- und Jugendalter eine gute Prognose hat. Der wichtigste prognostische Faktor zur Prävention von Rezidiven ist die vollständige chirurgische Resektion (R0). Im Falle einer unvollständigen primären Resektion sollte eine Nachresektion durchgeführt werden, sofern dies ohne Mutilation möglich ist. Das rezidierte DFSP und FS-DFSP im Kindes- und Jugendalter sollte ebenso wie das primäre DFSP hauptsächlich mit einer vollständigen chirurgischen Resektion mit ausreichendem Sicherheitsabstand behandelt werden. Eine individuelle Behandlung mit Imatinib bei nicht resezierbarem DFSP sollte vorzugsweise im Rahmen zukünftiger Studien überwacht werden. Zweifellos werden internationale Konsensempfehlungen zum Einsatz von Imatinib bei pädiatrischem DFSP benötigt.

5. Übersicht der Publikation

Krewer J, Rolle U, Koscielniak E, Vokuhl C, Mentzel T, Seitz G, Feuchtgruber S, Von Kalle T, Scheer M, Münter M, Bielack S, Fuchs J, Niggli F, Hettmer S, Klingebiel T, Sparber-Sauer M, CWS Study Group. Dermatofibrosarcoma protuberans in children and adolescents: Primary and Relapsed disease — Experience of the Cooperative

Weichteilsarkomstudiengruppe (CWS). *J Surg Oncol.* 2020;122(2):263–272.
doi:10.1002/jso.25943

6. Die Publikation

Dermatofibrosarcoma protuberans in children and adolescents: Primary and Relapsed disease — Experience of the Cooperative Weichteilsarkomstudiengruppe (CWS)

Julia Krewer cand med.¹ | Udo Rolle MD¹ | Ewa Koscielniak MD^{2,3} |
Christian Vokuhl MD⁴ | Thomas Mentzel MD⁵ | Guido Seitz MD⁶ |
Simone Feuchtgruber CDM² | Thekla von Kalle MD⁷ | Monika Scheer |
Marc Münter MD⁸ | Stefan S. Bielack MD^{2,9} | Joerg Fuchs MD¹⁰ | Felix Niggli MD¹¹
| Simone Hettmer MD¹² | Thomas Klingebiel MD¹³ | Monika Sparber-Sauer MD² |
CWS Study Group

¹Department of Pediatric Surgery and Urology, University of Frankfurt, Frankfurt, Germany

²Klinikum Stuttgart-Olgahospital, Stuttgart Cancer Center, Zentrum für Kinder-, Jugend- und Frauenmedizin, Pediatrics 5 (Oncology, Hematology, Immunology), Stuttgart, Germany

³Department of Pediatric Hematology and Oncology, Children's Hospital, Tuebingen, Germany

⁴Department of Pathology, Section of Pediatric Pathology, Bonn, Germany

⁵Dermatopathologie Friedrichshafen/Bodensee, Friedrichshafen, Germany

⁶Department of Pediatric Surgery, University Children's Hospital Marburg, Marburg, Germany

⁷Klinikum Stuttgart - Olgahospital, Stuttgart Cancer Center, Zentrum für Kinder-, Jugend- und Frauenmedizin, Olgahospital, Institute of Radiology, Stuttgart, Germany

⁸Klinikum Stuttgart, Institute of Radiotherapy, Stuttgart, Germany

⁹Department of Pediatric Hematology and Oncology, University of Muenster, Muenster, Germany

¹⁰Department of Pediatric Surgery and Urology, University Children's Hospital, Tuebingen, Germany

¹¹Department of Pediatric Oncology, University of Zurich, Zurich, Switzerland

¹²Department of Pediatrics and Adolescent Medicine, Division of Pediatric Hematology and Oncology, Faculty of Medicine, University of Freiburg, Freiburg, Germany

¹³Department of Children and Adolescents, University of Frankfurt, Frankfurt, Germany

Correspondence

Monika Sparber-Sauer, MD, Klinikum Stuttgart-Olgahospital, Stuttgart Cancer Center, Zentrum für Kinder-, Jugend- und Frauenmedizin, Pädiatrie 5 (Onkologie, Hämatologie, Immunologie), Stuttgart, Germany.

Email: M.Sparber-Sauer@klinikum-stuttgart.de

Funding information

Deutsche Kinderkrebshilfe,

Grant/Award Number: T9/96/Tr1, 50-2721-Tr2;

Deutsche Kinderkrebsstiftung,

Grant/Award Number: A2007/13DKS2009.08; Förderkreis Krebskranke Kinder e.V. Stuttgart

Abbreviations ACR, alive in complete remission; AJCC, American Joint Committee on Cancer; Carbo/VP-16, carboplatin, etoposid; CHT, chemotherapy; CI, confidence interval; COL1A1, collagen type 1 alpha 1 chain; CR, complete remission; CWS, Cooperative Weichteilsarkom Studiengruppe; DFSP, dermatofibrosarcoma protuberans; DOD, death of disease; EFS, event-free survival; FISH, fluorescence in situ hybridization; FS-DFSP, fibrosarcomatous dermatofibrosarcoma protuberans; FU, follow-up; IFS, infantile fibrosarcoma; IRS, International Rhabdomyosarcoma Study Group; LD, localized disease; MD, metastatic disease; MMS, Mohs micrographic surgery; MRI, magnet resonance imaging; OS, overall survival; PD, progressive disease; PDGFB, platelet-derived growth factor B-chain; PR, partial response; RD, relapsed disease; RT, radiotherapy; SD, stable disease; TNM, tumor-node-metastasis; TRK, tropomyosin receptor kinase; VAIA, vincristine, actinomycin-D, ifosfamide, doxorubicine; WLE, wide local excision.

Abstract

Background: Dermatofibrosarcoma protuberans (DFSP) is a rare low-grade tumor. Little is known about best treatment of primary and relapsed disease (RD).

Methods: Treatment and outcome of 40 patients with DFSP prospectively registered within the CWS-96 and -2002P trials and the registry SoTiSaR (1996-2016) were analysed.

Results: Median age was 8 years (range, 0.64-17.77). Fluorescence in situ hybridization analysis to detect COL1A1-PDGFB fusion genes was positive in 86% (12/14) of evaluated patients. Primary resection was performed in all patients. Patients had IRS group I (n = 28), II (n = 9), and III (n = 2); not available (n = 1). To achieve complete remission (CR), a secondary resection was performed in 18 patients resulting in microscopically complete (R0, n = 34/40) and microscopically incomplete (R1, n = 5/40) resection. All patients achieved CR. The 5-year event-free survival (EFS) and overall survival was 86% (± 12 ; CI, 95%) and 100% (± 0 ; CI, 95%), respectively. R0 resection/IRS I was significantly favorable for the 5-year EFS. Local relapse occurred after a median time of 1.1 years (range, 0.04-5.1) in 15% (6/40) after CR. All patients with RD underwent resection and achieved CR. Three patients had fibrosarcomatous DFSP, two were alive after R0 resection.

Conclusion: Complete surgical resection is mandatory to prevent relapse of DFSP.

Key words children and adolescents, CWS Group, dermatofibrosarcoma protuberans, fibrosarcomatous transformation, surgery

1 | INTRODUCTION

Dermatofibrosarcoma Protuberans (DFSP) is a rare fibroblastic soft tissue sarcoma of low to intermediate malignancy. DFSP commonly presents in young to middle-aged adults (20-50 years), while pediatric cases are rare with an estimated incidence of 1 per million children per year.^{1,2} DFSP is characterized by slow but locally invasive growth with a high tendency of local recurrence yet extremely low metastatic potential. The rate of recurrence in adults has been reported to range from 20% to 60%.^{3,4} In children the recurrence rate is approximately 9%, however very little data exist on relapsed pediatric DFSP.⁵⁻⁷ Recommended treatment of DFSP is complete surgical resection with adequate margins,^{8,9} either by wide local excision (WLE) or Mohs micrographic surgery (MMS).¹⁰ The extent of surgical resection in children remains unclear, since the level of evidence is low on required resection margins to achieve a gentle treatment yet ensure prevention of a relapse.^{5,11,12} An alternative approved therapy in unresectable, metastatic or recurrent DFSP is provided by the tyrosine kinase inhibitor imatinib mesylate.¹³ However, only a few case reports exist on the effectiveness of imatinib in pediatric DFSP up to date.^{14,15} DFSP is known to present occasionally with a high grade aggressive fibrosarcomatous transformation. Fibrosarcomatous DFSP (FS-DFSP) has an increased risk of metastasis and a poorer prognosis; however, no higher risk of relapse.¹⁶⁻¹⁸ In children, the occurrence of FS-DFSP is exceptionally rare.^{19,20}

In this study, we analysed DFSP in children and adolescents registered in the Cooperative Weichteilsarkom Studiengruppe (CWS) including treatment and outcome of patients with primary and relapsed disease (RD). Furthermore, we present our experience on the use of imatinib in pediatric DFSP and the treatment of children with FS-DFSP.

2 | METHODS

2.1 | Patients

Patients were enrolled prospectively onto the two consecutive trials CWS-96 and -2002P and the registry CWS-SoTiSaR between 1996 and December 2016 with follow-up (FU) until 2018. They had to fulfill the following eligibility criteria: 0 to 21 years of age, diagnosis of DFSP was proven by the CWS reference pathologists (CV, TM) and complete data set for assessment of therapy and FU. In all cases, the diagnosis was confirmed by the expert pathologists for pediatric soft tissue pathologies at Kiel and Friedrichshafen, Germany, in accordance with the 2002 World Health Organization (WHO) criteria.²¹ Any histological variants such as FS-DFSP were also identified according to the pathohistological and immunohistochemical criteria.²²

2.2 | Treatment

No treatment recommendations for patients with DFSP and FS-DFSP were included in the CWS-96 and CWS-2002P studies nor in the recent CWS-guidance. Data available in the CWS data base and data in pathological, surgical and FU reports of the patients were retrospectively analysed. The main modality of treatment was primary surgery with complete surgical resection of the tumor after biopsy. If initial resection was marginal or incomplete, re-excision with wide margins was recommended. Primary surgery was always recommended, if nonmutilating and microscopically complete resection was believed to be feasible. Recently, a treatment attempt with the tyrosine kinase inhibitor imatinib mesylate was proposed by the CWS study center in two patients without possibility of nonmutilating resection. No conventional chemotherapy (CHT) was recommended, since there is no CHT known to be effective for the treatment of DFSP until now.²² Two patients were treated with CHT because of individual decisions of the respective treatment center. Radiotherapy (RT) was not administered to children because of the potential of secondary malignancies and the uncertainty of effectiveness.

2.3 | Data collection and evaluation

Data collection was performed prospectively within the consecutive trials CWS-96 and CWS-2002P and the current registry CWS-SoTiSaR. All patients, their parents or guardians gave written informed consent for data collection before inclusion into the trial. All trials fulfilled the principles embodied in the declaration of Helsinki and were approved by the respective ethics committee. Central pathological reviews and molecular analysis of a present collagen type 1 $\alpha 1$ (COL1A1)- platelet-derived growth factor B-chain (PDGFB) fusion gene²³ using fluorescence in situ hybridization (FISH)^{24,25} were performed by the CWS reference pathologists. FU data was obtained from yearly status reports.

2.4 | Definition of terms

Staging included magnetic resonance imaging (MRI) or computed tomography (CT) of the primary tumor and CT of the chest in patients with FS-DSFP to evaluate any metastases. Tumors affecting the extremities were defined as proximal, when located in the shoulder, upper arm, groin, thigh or knee and distal, when located in the lower leg, forearm or acra. Two clinical staging systems were used: The Tumor-node-metastasis (TNM) classification,²⁶⁻²⁸ which differentiates pre- and postsurgical stages, and a clinical staging system adapted from the International Rhabdomyosarcoma Study Group (IRS),²⁹ which differentiates stages by the amount of residual tumor after initial surgery. Result of surgery was categorized according to the American Joint Committee on Cancer residual tumor classification (R-classification)³⁰ as followed: Microscopically complete resection (R0), if all resection margins were negative (IRS group I), microscopically incomplete resection (R1), if at least one resection margin was positive (IRS group II) and macroscopically incomplete resection (R2), if gross residual disease remained after surgery (IRS group III). Primary surgery was defined as initial surgical resection at diagnosis or after biopsy and any following re-excision within 4 weeks after initial resection. Secondary surgery was defined as every re-excision performed later than 4 weeks after initial resection. "Best surgery at any time" was defined as the best surgical result in the sum of resections performed in a patient during the entire treatment. When treatment with imatinib or CHT was performed, response was assessed after three to four courses of CHT by MRI or CT as previously described³¹: Complete remission (CR), minor partial response (PR), PR, and stable

disease (SD). Progressive disease (PD) as first event was defined as any increase in tumor volume in patients who did not achieve CR.^{29,32,33} Response was not assessable after R0 or R1 resection.

2.5 | Statistical methods

Statistical analysis was conducted using IBM SPSS 25 (Armonk, New York). Patients with FS-DFSP were excluded from the statistical analysis, since FS-DFSP is histologically a “high-grade” DFSP (Mentzel et al) and is considered to have a poorer prognosis compared to ordinary DFSP.^{16,17} The Kaplan-Meier estimator was used to calculate the event-free survival (EFS) and overall survival (OS).³⁴ EFS was calculated by the time from initial diagnosis to first relapse after CR or censored at last FU, if there was no relapse. OS was calculated by the time from initial diagnosis to last FU, since no patient suffered from the death of disease (DOD). Confidence intervals (CI) were stated at the 95% level. The log-rank test was used in univariate analysis to compare EFS levels. P values less than .05 were considered statistically significant.

3 | RESULTS

3.1 | Patient characteristics

A total of 43 patients with DFSP meeting the eligibility criteria were enrolled onto two consecutive CWS trials and the current registry SoTiSaR since 1996. Histological diagnoses showed the following histological variants, confirmed by reference pathologists: Conventional DFSP (n = 36), FS-DFSP (n = 3), myxoid (n = 1), myoid (n = 1), pigmented (Bednar tumor, n = 1) and giant cell fibroblastoma (n = 1). The three patients with FS-DFSP were excluded from the statistical analysis as they were considered as more aggressive tumors. The statistical analysis included patients of CWS-96 (n = 2), CWS-2002P (n = 15), and SoTiSaR (n = 23). Detailed patient and tumor characteristics are summarized in Table 1. Median age at diagnosis was 8 years (range, 0.64-17.77). Median EFS was 4.85 years (range, 0.04-10.64 years) in May 2018 (cutoff date) with a median FU period of 5.14 years (range, 0.6-11.52); 4 patients were lost to FU.

3.2 | Patients with primary disease

Forty patients with primary localized disease (LD) were registered with nearly equal sex distribution (male, n = 19; female, n = 21). The majority (27/40) was aged less than or equal to 10 years, 13 patients were aged less than 10 and less than or equal to 18 years. FISH analysis of COL1A1-PDGFB fusion gene was evaluated in 14/40 patients and found to be positive in 12 (86%). Primary tumor size was less than or equal to 5 cm (n = 32), greater than 5 cm (n = 5), not available (n = 3). Tumors were mainly affecting the extremities (68%, proximal n = 11, distal n = 16), followed by tumors located on the trunk (32%, n = 13). All patients were treated with primary surgical resection of the tumor resulting in R0 (IRS group I, n = 28), R1 (IRS group II, n = 9), R2 (IRS group III, n = 2) and not available (n = 1). A secondary resection was performed in 18 patients with the result of best surgery R0 (n = 34/40, 85%), R1 in 5/40 (10%), not available result in 1/40. The distance of closest negative surgical margin in best surgery was assessable in 19/40 patients: It was less than or equal to 1 cm in seven patients, greater than 1 cm but less than or equal to 2 cm in nine patients and greater than or equal to 2 cm in three patients. Reconstructive surgery including local flap (n = 2), distant flap (n = 2), stretch plastic (n = 1) and full skin graft (n = 2), was performed in seven patients after primary surgery, while most cases (n = 23) could be closed primarily. One patient with COL1A1 positive DFSP considered unresectable at diagnosis received imatinib as individual decision. Imatinib was given over a period of 8 weeks with a daily dose of 200 mg p.o. An MRI was performed after 8 weeks showing PD. Therapy with imatinib was stopped and a secondary R0 resection with amputation of the forefoot was performed. Overall, all 40 patients achieved radiological CR.

Table 1. Univariable analysis of 40 patient and tumor characteristics at initial diagnosis with dermatofibrosarcoma protuberans

	n, total 40 (%)	5 y EFS %± CI, 95%	p (EFS)
Study/trial			
CWS-96	2 (5)	100 ± 0	
CWS-2002p	15 (37)	86 ± 19	
SoTISaR	23 (58)	87 ± 14	.80
Sex			
Male	19 (47)	84 ± 17	
Female	21 (53)	87 ± 17	.31
Age, y			
≤10	27 (68)	93 ± 10	
>10 ≤ 21	13 (32)	70 ± 30	.21
Mutation in COL1A1-PDGFB-Gene			
Yes	12 (30)	92 ± 16	
No	2 (5)	0	.001
n.d./could not be analyzed	26 (65)	91 ± 12	.000
Primary tumor size, cm			
≤5	32 (80)	88 ± 13	
>5	5 (13)	100 ± 0	.43
n.a.	3 (7)	33 ± 53	.01
Primary tumor location			
Extremities	27 (68)	82 ± 17	
Trunk	13 (32)	92 ± 16	.34
Proximal or distal type			
Proximal	11 (27)	91 ± 17	
Distal	16 (40)	75 ± 27	
Trunk	13 (33)	92 ± 16	.63
IRS group			
I	28 (70)	100 ± 0	
II	9 (23)	56 ± 33	.004
III	2 (5)	100 ± 0	.014
n.a.	1 (2)	0	.001
Tumor invasiveness			
T1	34 (85)	89 ± 12	
T2	1 (2)	100 ± 0	.81
n.a.	5 (13)	60 ± 43	.20
Best surgical resection at any time			
R0	34 (85)	100 ± 0	
R1	5 (13)	20 ± 35	.000
n.a.	1 (2)	0	.000
Distance of closest negative surgical margin in best surgery at any time, cm			
≤1	7 (17)	80 ± 35	
>1	12 (30)	100 ± 0	.89
n.a.	21 (53)	81 ± 17	.72

	n, total 40 (%)	5 y EFS % ± CI, 95%	p (EFS)
Distance of closest negative surgical margin in best surgery at any time, cm			
≤2	16 (40)	89 ± 21	
>2	3 (7)	100 ± 0	.48
n.a.	21 (53)	81 ± 17	.63
Type of wound closure in primary surgery			
Primary closure	23 (58)	85 ± 16	
Reconstructive surgery	7 (17)	86 ± 26	.56
n.a.	10 (25)	90 ± 19	.68
CR			
Yes	40 (100)	86 ± 12	
No	0 (0)
Relapse			
Yes	6 (15)	17 ± 30	
No	34 (85)	100 ± 0	.000

Abbreviations: CR, complete remission; n.d. not done; R0, microscopically complete; R1, microscopically incomplete; R2, macroscopically incomplete.

3.3 | Patients with RD after CR of primary disease

A total of six patients suffered a relapse after CR of primary disease with a median time to relapse of 1.1 years (range, 0.04-5.1]. All relapses were local and were diagnosed at a median age of 12 years (range, 2.04-17.45]. FISH analysis of a present COL1A1-PDGFB fusion gene was done in 3/6 patients and found to be positive in 1. Previous best resection status was R0 (IRS group I, n = 1), R1 (IRS group II, n = 4), and not available (n = 1). Relapsed tumors were sized less than or equal to 5 cm in four patients and greater than 5 cm in one patient. All patients with RD were treated with surgical resection of the tumor. One patient received four cycles of CHT (VAIA III: vincristine, actinomycin-D, ifosfamide, doxorubicine) before surgery, because the relapse developed shortly after the first CR and was initially wrong diagnosed as a spindle cell sarcoma. The MRI for evaluation of response showed SD after three cycles of CHT. Therefore, CHT was continued up to a total of nine cycles after R1 resection. Overall, best resection of RD resulted in R0 (n = 2), R1 (n = 2), not available (n = 2). All six patients achieved a second radiological CR. However, three patients suffered a second relapse and one of them even a third. These three patients were treated with resection (R0 margins). At last FU, all six patients were alive in CR (Table 2).

Table 2. Description of six patient and treatment characteristics with RD after CR of LD

	1	2	3	4	5	6
Sex	Male	Male	Female	Male	Male	Female
Age at primary disease, y	9	6	12	16	10	1
Age at relapse, y; median 12 y	14.16	7.55	17.45	17.45	10.37	2.04
Time to relapse, y; median 1.1 y	5.16	1.12	4.70	1.10	0.04	0.61
Study/trial	2002p	2002p	2002p	SoTiSaR	SoTiSaR	SoTiSaR
Mutation in COL1A1-PDGFB-gene	n.d.	n.d.	n.d.	No	No	Yes
Previous tumor size, cm	≤5	n.a.	≤5	n.a.	≤5	≤5
Location	Extremities	Trunk	Extremities	Extremities	Extremities	Extremities
Proximal or distal type	Proximal	Trunk	Distal	Proximal	Distal	Distal
IRS group	I	n.a.	II	II	II	II
Wound closure in initial surgery	Primary closure	n.a.	Primary closure	Primary closure	Reconstructive surgery	Primary closure
Tumor size at relapse	>5 cm	n.a.	<5 cm	<5 cm	<5 cm	<5 cm
Systemic therapy at relapse	No	No	No	No	Yes (CHT)	No
Response to CHT at relapse	SD	...
Best surgery at relapse	n.a.	n.a.	R0	R0	R1	R1
Wound closure at relapse	n.a.	n.a.	Reconstructive surgery	Primary closure	Reconstructive surgery	Primary closure
2. CR	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes
Patients with RD after 2. CR in first RD:	No	Yes	No	Yes	No	Yes
Outcome	ACR	ACR	ACR	ACR	ACR	ACR

Abbreviations: ACR alive in complete remission; CHT chemotherapy; CR complete remission; LD localized disease; RD relapsed disease.

3.4 | Patients with FS-DFSP

Three patients (female, n = 2; male, n = 1) were registered with the diagnosis of FS-DFSP, confirmed by reference pathologists (Table 3). Primary tumor size was less than or equal to 5 cm (n = 2) and greater than 5 cm (n = 1). Tumors were located in the symphysis region (Patient 1), extremities (Patient 3), and the external ear (Patient 2). Patients 2 and 3 were treated with R0 resection as best surgery and were alive in CR at last FU. Patient 1 was initially diagnosed as aggressive fibromatosis and underwent three resections, the last was a R0 resection with primary closed margins. At that time, FS-DFSP was diagnosed by the reference pathologist; after 6 months of watch and wait strategy, lymph node (LN) metastases iliacal right and pleura metastases basal right were found. Treatment with imatinib was started as PDGFB receptor was positive. After 4 weeks of treatment with imatinib, an MRI showed PD of LN and pleura metastases. Second line CHT (VAIA) was started as no nonmutilating resection was possible. After 1 cycle of CHT, an MRI showed further progression and a third line CHT (Carbo/VP-16: Carboplatin, Etoposid) was started. The patient received 4 cycles of

Carbo/VP-16 and a local RT with 37.5 Gy after 3 cycles, then therapy was stopped because of further progression. The patient eventually died of disease.

Table 3. Characteristics of 3 patients with DFSP and fibrosarcomatous transformation

Abbreviations: ACR, alive in complete remission; CHT, chemotherapy; CR, complete remission; DOD, dead of disease; HN, head and neck;

	1	2	3
Sex	Female	Male	Female
Age at primary disease, y	3.9	10.6	11.7
Study/trial	2002p	SoTiSaR	SoTiSaR
Fusion in COL1A1-PDGFB-gene	n.d.	Yes	Yes
tumor size (cm)	>5 cm	≤5 cm	≤5 cm
Location PT	Symphysis	HN: external ear	Gluteal
1st line ST	None	None	None
Resection (IRS group)	R0 (I)	R0 (I) (reconstruction)	R0 (I)
Relapse	Yes: LN inguinal/iliacal right, pleura metastases right	No	No
Resection of metastases	Yes: LN (PDGFB receptor positive)		
Relapse 1st line ST	Imatinib	None	None
Response to 1st line ST	PD		...
2nd line ST	VAIA	No	No
Response to 2nd line ST	PD
2nd line CHT	Carbo/VP-16
Response to 2nd line CHT	PD
Radiation	Yes	No	No
CR	No	Yes	Yes
Outcome	DOD	ACR	ACR

LN, lymph node; ST, systemic therapy; PT, primary tumor

3.5 | Overall outcome and prognostic factors

The overall 5-year OS rate of patients with DFSP was 100% (± 0 ; CI, 95%) and the overall 5-year EFS rate was 86% (± 12 ; CI, 95%) (Figure 1). At last FU, all 40 patients with DFSP and 2/3 patients with FS-DFSP were alive in CR. Significant factors for the 5-year EFS were R0 resection (IRS I, $P = .014$), best resection R0 ($P = .000$) (Figures 2 and 3) and presence of the fusion in COL1A1-PDGFB gene ($P = .001$). Children aged less than or equal to 10 years had a better 5-year EFS rate than children aged greater than 10 years (93% vs. 70%; $P = .21$). No significant predictors for 5-year EFS were: sex, tumor size, tumor location, width of surgical resection margin and type of wound closure. Furthermore, no correlation between the width of surgical safety margin and width of histologically assessed closest negative margin corresponding to 5-year EFS could be found (Table S1).

Figure 1. Kaplan-Meier estimates presenting 5-year EFS 86% and OS 100% of all patients with dermatofibrosarcoma protuberans ($n = 40$).

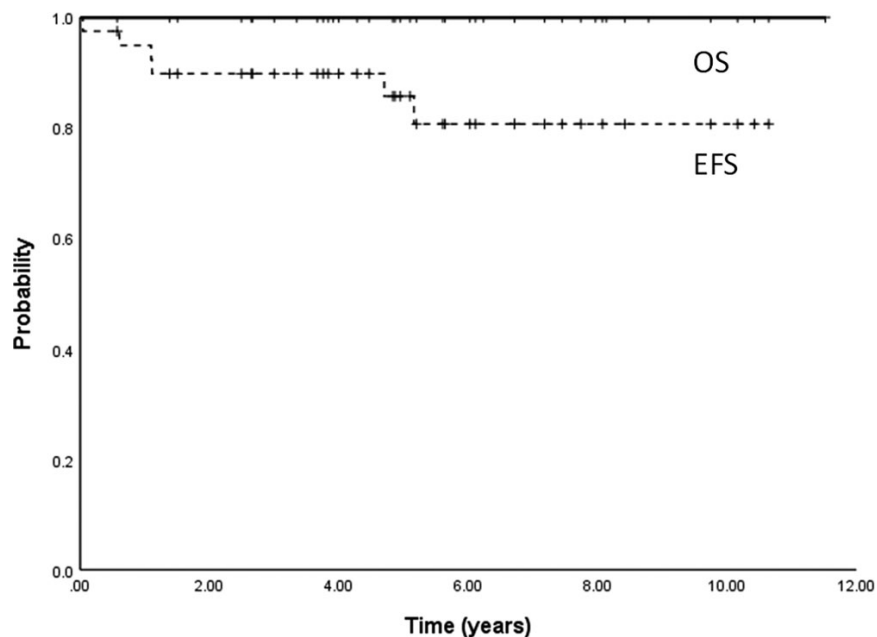


Figure 2. Kaplan-Meier estimates presenting 5-year EFS of 39 patients with dermatofibrosarcoma protuberans according to IRS group; P = .014. Data of patients with no available IRS group (n = 1) not shown.

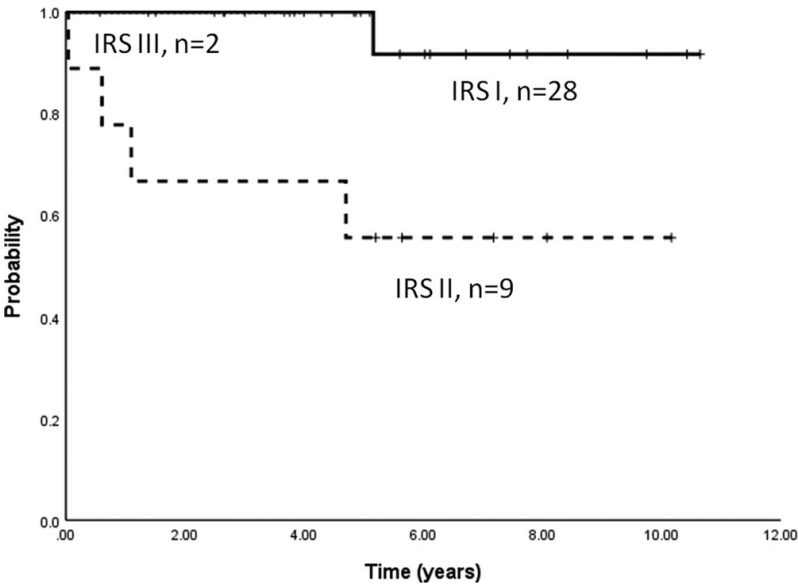
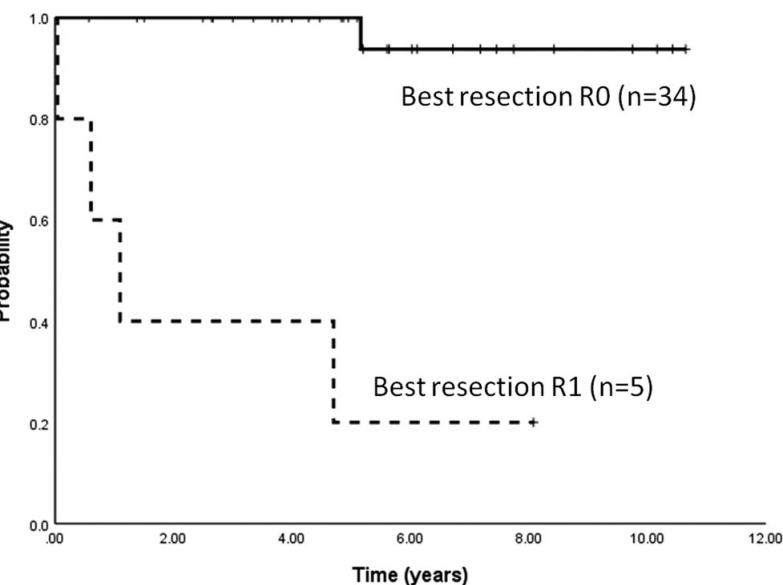


Figure 3. Kaplan-Meier estimates presenting 5-year EFS of 39 patients with dermatofibrosarcoma protuberans according to best surgery at any time, P = .000. Data of patients with no available best surgery result (n = 1) not shown.



Supplementary Table 1. Available data of width of surgical safety margin and histologically assessed margin in best surgery at any time

Patient	IRS group	Best resection	Width of surgical safety margin (cm)	Width of histologically assessed margin (cm)	absolute difference	Relapse
1	I	R0	2	1	1	no
2	I	R0	0.5	0.1	0.4	no
3	II	R0	3	0.4	2.6	no
4	I	R0	>2	1.2	0.8	no
5	I	R0	2	0.4	1.6	no
6	I	R0	1.5	0.7	0.8	no
7	I	R0	2	0.05	1.95	no

4 | DISCUSSION

Limited data exist on best treatment and outcome of primary and especially relapsed DFSP and FS-DFSP in children and adolescents.

Furthermore, there is little experience on the effectiveness of imatinib as a new agent therapy in pediatric DFSP. We analysed data of 40 patients with primary and relapsed DFSP registered in the CWS regarding treatment and outcome and data of three patients with FS-DFSP. Additionally, we describe our experience with imatinib in 2 patients.

Our findings in sex distribution, age at diagnosis, tumor size, and tumor location confirm the findings of prior reports.^{5,7,11} These factors had no significant prognostic effect on EFS in our series. Recommended treatment of DFSP is a microscopically complete surgical resection with adequate margins.^{8,9,35} All of our patients were treated with surgical resection and wide secondary excision (18/40) in case of incomplete or marginal primary resection, achieving R0 in 85% (34/40) as best resection. As major message of this analysis we found R0 resection to be highly significant for EFS. This confirms the importance of a complete surgical resection with negative margins in primary pediatric DFSP. In case of incomplete initial resection, a wide secondary resection should be performed to achieve R0, analogous to recent recommendations for adult patients.³⁶ Recommended surgical margins in adults are 2 to 3 cm.⁹ In children, surgical margins of 1 cm for children less than or equal to 5 years and 2 to 3 cm for children greater than 5 years have been recommended.²⁰ However, which margins are truly required to achieve local tumor control is still unclear.^{5,11,12,37} We, therefore, analysed surgical margins in our cohort, but could not find a significant correlation to EFS. Margins were available in 19 patients, which still represents a large

cohort, when taking into account the rareness of pediatric DFSP. Nevertheless, our results in the univariate analysis show, that surgical margins less than or equal to 1 cm are not enough to achieve local tumor control, which is another message of this report. We further analysed the correlation between the width of surgical margin and histologically assessed margin. However, no statistical correlation could be found in the few patients data we had. Our results still showed, that the histological margin was often far less than the surgical margin, which confirms the results of Popov et al,³⁸ who found a mean difference of 1.5 cm between surgical and histological margin. This should be taken into consideration when planning safety margins preoperatively also in little children where these margins might be difficult to achieve. In terms of surgical options, there are two recommended techniques for treatment of DFSP: WLE and MMS. Many studies compared these two options in treatment of DFSP.¹⁰ We are not able to comment on that because our data did not provide detailed information on surgical technique. Wound closure in primary surgery was achieved by primary closure in most of our patients (n = 23), while only seven patients needed reconstructive surgery. Type of wound closure had no prognostic effect on EFS in our analysis, hence the decision on the extent of safety margins should be made regardless of the necessity of a reconstructive surgery afterwards. All our patients with primary DFSP were alive in CR at last FU confirming the good prognosis in pediatric DFSP.^{5,7}

DFSP is characterized by a chromosomal rearrangement of chromosomes 17 and 22, which results in a fusion of the COL1A1 gene on chromosome 17 with the gene for PDGFB on chromosome 22. In our series, this fusion gene was expressed in 86% (of 14 tested patients), which correlates well with the prior reported rate of 85% - 96%.^{13,22} Patients without this fusion had a high risk of recurrence in our series, which might be of limited significance due to the very small cohort (n = 2). Molina et al³⁹ reported a similar result in adult DFSP, though. As the fusion turns on the PDGF signaling, the PDGF inhibitor imatinib was recommended as an alternative treatment for unresectable, metastatic or recurrent DFSP. Imatinib is approved in adult DFSP,¹³ but its effectiveness in pediatric patients has been reported in only a few case reports so far.^{6,14,40,41} We were able to report on treatment of one patient with DFSP, positive for COL1A1-PDGFB fusion gene and treatment with imatinib because of unresectable disease. Unfortunately, the patient showed PD but could achieve CR by mutilating surgery. The applied dosage or the short duration of treatment might limit the

effectiveness. However, the reported response rate is 65% in adult DFSP.⁴² Nevertheless, individual treatment with imatinib in case of unresectable DFSP should be considered before mutilating surgery is performed.

DFSP tends to local recurrences with a reported recurrence rate of 20%-60% in adults.^{3,4} Little data exist on relapsed pediatric DFSP.⁶ For example, Rubio et al⁷ could not provide any data on recurrences in a large pediatric study and the definition of relapse remains to be defined. We can add data on recurrence to the literature as another strength of this analysis. We defined RD as tumor recurrence after radiological CR after complete resection (mainly R0). Local recurrence rate was 15% (6/40) in our series, which is slightly higher than one prior reported rate of 9% in pediatric DFSP.⁶ We found an incomplete resection (R1/R2) of the primary tumor to be most prognostic for the development of a relapse, which confirms prior reports.^{42,43} All six patients were treated with surgery at relapse. Referring to studies on recurrent adult DFSP, we assume that recurrence in pediatric DFSP should be treated equally to primary disease mainly with surgical resection with negative margins or with imatinib in case of unresectable tumors. All patients with RD were alive in CR at last FU. This may show, that prognosis of relapsed pediatric DFSP is similar to primary DFSP, if treated adequately. However, limitations of this study were the small number of patients with RD, which made a statistical analysis of this cohort impossible. We were also unable to make a clear statement on required surgical margins in primary disease and optimal surgery for RD, because resection status and margins were not assessable in all patients. Moreover, our data did not include detailed information on surgical technique (WLE and MMS). According to the latest German guidelines,⁸ frequent FU examinations should be performed for at least 5 years after primary disease to identify any recurrences as early as possible. We were able to accomplish a median FU period of 5.14 years (range, 0.6-11.52). Risk of recurrence is reported highest during the first 3 years after primary disease, which is consistent with our results (median time to relapse: 1.1 years [range, 0.04-5.14]). Nevertheless, late relapses may occur. We, therefore, agree with the guidelines, but recommend further FU examinations to identify late relapses.

DFSP sometimes appears with a high-grade FS transformation in adults, which has an increased risk of recurrence and metastasis. The occurrence of FS-DFSP in pediatric DFSP is exceptionally rare, though and little data exist on its occurrence in children.^{19,20}

We were able to add data on these extremely rare patients in this report. Diagnosis of FS-DFSP was confirmed in three of our patients, of which two are alive in CR after R0 resection, while the other one developed metastatic relapse. This patient died of PD despite relapse treatment with imatinib and second and third line CHT. This leads us to speculate, that FS-DFSP has a poorer outcome than conventional DFSP in children similar to adults. We would recommend an appropriate staging at initial diagnosis of FS-DFSP and complete surgical excision with wide margins. In case of unresectable pediatric FS-DFSP, treatment with imatinib seems promising but not proven to be effective yet. Unfortunately, the patient reported in our series had PD under imatinib. In conclusion, our data confirm the good prognosis of pediatric DFSP in primary and RD. Most prognostic factor for prevention of a relapse is the microscopically complete surgical resection. A secondary resection in case of primary R1 or R2 should be done, if nonmutilating surgery is possible. Relapsed DFSP and FS-DFSP in children and adolescents should mainly be treated as primary DFSP with complete surgical resection with wide margins. Individual treatment of unresectable DFSP with imatinib should be monitored preferably in future studies and international consensus recommendations are undoubtedly needed.

ACKNOWLEDGMENTS

We gratefully thank parents who allow sharing their children's clinical data with the study center and are very thankful for the continuous cooperation of the contributing hospitals with the CWS. This study could not have been done without the excellent data management of Erika Hallmen, Iris Veit-Friedrich and Simone Feuchtgruber in the CWS-study center in Stuttgart, Germany. Many thanks go to Matthias Kevric and Benjamin Sorg of the COSS study for their support with the figures and to Bernd Blank for his statistical support. The CWS-96 and -2002P trials were supported by grants from the German Cancer Aid Foundation, Bonn, Germany (CWS-96: T9/96/TrI, CWS-2002P: 50-2721-Tr2). The registry (SoTiSaR) was supported by the Deutsche Kinderkrebsstiftung, Bonn, Germany, grant no. A2007/13DKS2009.08 and by the Foerderkreis Krebskranke Kinder Stuttgart, Germany.

CONFLICT OF INTERESTS

The authors declare that there are no conflict of interests.

DATA AVAILABILITY STATEMENT

All data analysed during these studies and registry are included in this published article (and its supplementary files).

ETHICS STATEMENT

Informed consent has been obtained from all participating patients and/or their parents/guardians according to the legal requirements.

ORCID

Monika Scheer <http://orcid.org/0000-0002-0665-6268>

Monika Sparber-Sauer <http://orcid.org/0000-0001-9551-2399>

REFERENCES

1. Criscione VD, Weinstock MA. Descriptive epidemiology of dermatofibrosarcoma protuberans in the United States, 1973 to 2002. *J Am Acad Dermatol.* 2007;56(6):968-973.
2. Loeb DM, Thornton K, Shokek O. Pediatric soft tissue sarcomas. *Surg Clin North Am.* 2008;88(3):615-627.
3. Diwakar DK, Wadhvani N, Paruthi S. Recurrent dermatofibrosarcoma protuberans: challenging a surgeon's dexterity for the 'tricky' margins. *Ecancermedalscience.* 2018;12:858.
4. Fletcher CD, Bridge JA, Hogendoorn P, et al. WHO classification of tumours of soft tissue and bone. 4th ed. Lyon: International Agency for Research on Cancer; 2013. World Health Organization Classification of Tumours.
5. Valdivielso-Ramos M, Torrelo A, Campos M, et al. Pediatric dermatofibrosarcoma protuberans in Madrid, Spain: multi-institutional outcomes. *Pediatr Dermatol.* 2014;31(6):676-682.
6. Gooskens SL, Oranje AP, van Adrichem LN, et al. Imatinib mesylate for children with dermatofibrosarcoma protuberans (DFSP). *Pediatr Blood Cancer.* 2010;55(2):369-373.
7. Rubio GA, Alvarado A, Gerth DJ, et al. Incidence and outcomes of dermatofibrosarcoma protuberans in the US pediatric population. *J Craniofac Surg.* 2017;28(1):182-184.
8. Ugurel S, Kortmann R-D, Mohr P, et al. S1-Leitlinie Dermatofibrosarcoma protuberans (2018).
9. Bichakjian CK, Olencki T, Alam M, et al. Dermatofibrosarcoma protuberans, version 1.2014. *J Natl Compr Canc Netw.* 2014;12(6): 863-868.
10. Lowe GC, Onajin O, Baum CL, et al. A Comparison of Mohs micrographic surgery and wide local excision for treatment of dermatofibrosarcoma protuberans with long-term follow-up: the Mayo Clinic experience. *Dermatol Surg.* 2017;43(1):98-106.
11. Valdivielso-Ramos M, Hernanz JM. Dermatofibrosarcoma protuberans in childhood. *Actas Dermosifiliogr.* 2012;103(10):863-873.

12. Manganoni AM, Pavoni L, Gualdi G, et al. Dermatofibrosarcoma protuberans in an adolescent: a case report and review of the literature. *J Pediatr Hematol Oncol.* 2013;35(5):383-387.
13. Navarrete-Dechent C, Mori S, Barker CA, et al. Imatinib treatment for locally advanced or metastatic dermatofibrosarcoma protuberans: a systematic review. *JAMA Dermatol.* 2019;155(3):361-369.
14. Yen H, Pan SC, Huang CH, et al. Complete remission of a periorbital dermatofibrosarcoma protuberans with adjuvant imatinib mesylate in a child. *JAAD Case Rep.* 2015;1(4):172-174.
15. Kornik RI, Muchard LK, Teng JM. Dermatofibrosarcoma protuberans in children: an update on the diagnosis and treatment. *Pediatr Dermatol.* 2012;29(6):707-713.
16. Hiraki-Hotokebuchi Y, Yamada Y, Kohashi K, et al. Alteration of PDGFR β -Akt-mTOR pathway signaling in fibrosarcomatous transformation of dermatofibrosarcoma protuberans. *Hum Pathol.* 2017;67: 60-68.
17. Hayakawa K, Matsumoto S, Ae K, et al. Risk factors for distant metastasis of dermatofibrosarcoma protuberans. *J Orthop Traumatol.* 2016;17(3):261-266.
18. Voth H, Landsberg J, Hinz T, et al. Management of dermatofibrosarcoma protuberans with fibrosarcomatous transformation: an evidence-based review of the literature. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2011;25(12):1385-1391.
19. Mentzel T, Beham A, Katenkamp D, et al. Fibrosarcomatous ("high- grade") dermatofibrosarcoma protuberans: clinicopathologic and immunohistochemical study of a series of 41 cases with emphasis on prognostic significance. *Am J Surg Pathol.* 1998;22(5):576-587.
20. Terrier-Lacombe M-J, Guillou L, Maire G, et al. DFSP, GCF and Hybrid cell lesions in children — clinicopathologic comparative analysis of 28 cases with molecular data. *Am J Surg Pathol.* 2003;27(1):27-39.
21. Fletcher JA, Fletcher CDMC, Bridge JA, et al. Dermatofibrosarcoma Protuberans. In: Fletcher CDM, Bridge JA, Hogendoorn PCW, Martens F, eds. *World Health Organization Classification of Tumours. Pathology and Genetics of Tumours of Soft Tissue and Bone (Reprinted).* Lyon, France: IARC Press; 2006.

22. Iwasaki T, Yamamoto H, Oda Y. Current update on the molecular biology of cutaneous sarcoma: dermatofibrosarcoma protuberans. *Curr Treat Options Oncol.* 2019;20(4):29.
23. Simon M-P, Pedeutour F, Sirvent N, et al. Deregulation of the platelet-derived growth factor β -chain gene via fusion with collagen gene COL1A1 in dermatofibrosarcoma protuberans and giant-cell fibroblastoma. *Nature Genet.* 1997;15(1):95-98.
24. Salgado R, Llombart B, Pujol RM, et al. Molecular diagnosis of dermatofibrosarcoma protuberans: a comparison between reverse transcriptase-polymerase chain reaction and fluorescence in situ hybridization methodologies. *Genes Chromosomes Cancer.* 2011;50(7):510-517.
25. Karanian M, Pérot G, Coindre J-M, et al. Fluorescence in situ hybridization analysis is a helpful test for the diagnosis of dermatofibrosarcoma protuberans. *Mod Pathol.* 2015;28(2):230-237.
26. Hermanek P, Sobin LH, Wittekind C. How to improve the present TNM staging system. *Cancer.* 1999;86:2189-2191.
27. Webber C, Gospodarowicz M, Sobin LH, et al. Improving the TNM classification: findings from a 10-year continuous literature review. *Int J Cancer.* 2014;135(2):371-378.
28. Wittekind C. New TNM classification of lung tumors. *Pathologe.* 2014;35(6):578-585.
29. Koscielniak E, Harms D, Henze G, et al. Results of treatment for soft tissue sarcoma in childhood and adolescence: a final report of the German cooperative soft tissue sarcoma study CWS-86. *J Clin Oncol.* 1999;17(12):3706-3719.
30. Gundle KR, Kafchinski L, Gupta S, et al. Analysis of margin classification systems for assessing the risk of local recurrence after soft tissue sarcoma resection. *J Clin Oncol.* 2018;36(7):704-709.
31. Dantonello TM, Int-Veen C, Harms D, et al. Cooperative trial CWS-91 for localized soft tissue sarcoma in children, adolescents, and young adults. *J Clin Oncol.* 2009;27(9):1446-1455.
32. Sparber-Sauer M, Seitz G, Kalle Tvon, et al. Alveolar soft-part sarcoma: primary metastatic disease and metastatic relapse occurring during long-term follow-up:

- treatment results of four Cooperative Weichteilsarkom Studiengruppe (CWS) trials and one registry. *Pediatr Blood Cancer*. 2018;65(12):e27405.
33. Koscielniak E, Jurgens H, Winkler K, et al. Treatment of soft tissue sarcoma in childhood and adolescence: a report of the german cooperative soft tissue sarcoma study. *Cancer*. 1992;70(10):2557-2567.
 34. Kaplan EL, Meyer P. Non-parametric estimation from incomplete observations. *J Am Stat Assoc*. 1958;53:457-481.
 35. Saiag P, Grob J-J, Lebbe C, et al. Diagnosis and treatment of dermatofibrosarcoma protuberans. European consensus-based interdisciplinary guideline. *Eur J Cancer*. 2015;51(17):2604-2608.
 36. Harati K, Lange K, Goertz O, et al. A single-institutional review of 68 patients with dermatofibrosarcoma protuberans: wide re-excision after inadequate previous surgery results in a high rate of local control. *World J Surg Oncol*. 2017;15(1):5.
 37. Tsai YJ, Lin PY, Chew KY, et al. Dermatofibrosarcoma protuberans in children and adolescents: clinical presentation, histology, treatment, and review of the literature. *J Plast Reconstr Aesthet Surg*. 2014;67(9): 1222-1229.
 38. Popov P, Böhling T, Asko-Seljavaara S, et al. Microscopic margins and results of surgery for dermatofibrosarcoma protuberans. *Plast Reconstr Surg*. 2007;119(6):1779-1784
 39. Molina AS, Duprat Neto JP, Bertolli E, et al. Relapse in dermatofibrosarcoma protuberans: a histological and molecular analysis. *J Surg Oncol*. 2018;117(5):845-850.
 40. Suzuki D, Kobayashi R, Yasuda K, et al. Congenital dermatofibrosarcoma protuberans in a newborn infant with a massive back tumor: favorable effects of oral imatinib on the control of residual tumor growth. *Pediatr Hematol Oncol*. 2011;33(7):e304-e306.
 41. Price VE, Fletcher JA, Zielenska M, et al. Imatinib mesylate: an attractive alternative in young children with large, surgically challenging dermatofibrosarcoma protuberans. *Pediatr Blood Cancer*. 2005;44(5):511-515.
 42. Lemm D, Mügge L-O, Mentzel T, et al. Current treatment options in dermatofibrosarcoma protuberans. *J Cancer Res Clin Oncol*. 2009;135(5):653-665.

43. Heuvel ST, Suurmeijer A, Pras E, et al. Dermatofibrosarcoma protuberans: recurrence is related to the adequacy of surgical margins. Eur J Surg Oncol. 2010;36(1):89-94.

7. Darstellung des eigenen Anteils an der Publikation

Literaturrecherche und Erarbeiten einer Vorgehensweise für die retrospektive Studie.
Durchführen der Studie: Datenerfassung aus den Patientenakten und der CWS-Datenbank in der CWS-Studienzentrale, statistische Analyse und Datenauswertung.
Verfassen des vorläufigen Manuskripts und Überarbeitung des Manuskripts.

8. Literaturverzeichnis

1. Darier J, Ferrand M. Dermatofibromes progressifs et recidivants ou fibrosarcomes de la peau. *Ann Dermatol Syph.* 1924;(5):545-562.
2. Criscione VD, Weinstock MA. Descriptive epidemiology of dermatofibrosarcoma protuberans in the United States, 1973 to 2002. *J Am Acad Dermatol.* 2007;56(6):968-973.
3. Loeb DM, Thornton K, Shokek O. Pediatric soft tissue sarcomas. *Surg Clin North Am.* 2008;88(3):615-27, vii.
4. Diwakar DK, Wadhvani N, Paruthi S. Recurrent dermatofibrosarcoma protuberans: challenging a surgeon's dexterity for the 'tricky' margins. *Ecancermedicalscience.* 2018;12:858.
5. Fletcher CD, Bridge JA, Hogendoorn P, et al. *WHO Classification of Tumours of Soft Tissue and Bone.* 4th ed. Lyon: International Agency for Research on Cancer; 2013. World Health Organization Classification of Tumours.
6. Valdivielso-Ramos M, Torrelo A, Campos M, Feito M, Gamo R, Rodriguez-Peralto JL. Pediatric dermatofibrosarcoma protuberans in Madrid, Spain: Multi-institutional outcomes. *Pediatr Dermatol.* 2014;31(6):676-682.
7. Gooskens SL, Oranje AP, van Adrichem LN, et al. Imatinib mesylate for children with dermatofibrosarcoma protuberans (DFSP). *Pediatr Blood Cancer.* 2010;55(2):369-373.
8. Rubio GA, Alvarado A, Gerth DJ, Tashiro J, Thaller, SR. Incidence and outcomes of dermatofibrosarcoma protuberans in the US pediatric population. *J Craniofac Surg.* 2017;28(1):182-184.
9. Ugurel S, Kortmann RD, Mohr P, et al. S1-Leitlinie Dermatofibrosarcoma protuberans (DFSP) - Update 2018. *J Dtsch Dermatol Ges.* 2019;17(6):663-668.
10. Iwasaki T, Yamamoto H, Oda Y. Current Update on the Molecular Biology of Cutaneous Sarcoma: Dermatofibrosarcoma Protuberans. *Curr Treat Options Oncol.* 2019;20(4):29.
11. Hiraki-Hotokebuchi Y, Yamada Y, Kohashi K, et al. Alteration of PDGFR β -Akt-mTOR pathway signaling in fibrosarcomatous transformation of dermatofibrosarcoma protuberans. *Hum Pathol.* 2017;67:60-68.
12. Hayakawa K, Matsumoto S, Ae K, et al. Risk factors for distant metastasis of dermatofibrosarcoma protuberans. *J Orthop Traumatol.* 2016;17(3):261-266.
13. Voth H, Landsberg J, Hinz T, et al. Management of dermatofibrosarcoma protuberans with fibrosarcomatous transformation: an evidence-based review of the literature. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2011;25(12):1385-1391.
14. Terrier-Lacombe MJ, Guillou L, Maire G, et al. DFSP, GCF and Hybrid cell lesions in children - clinicopathologic comparative analysis of 28 cases with molecular data. *Am J Surg Pathol.* 2003;27(1):27-39.
15. Mentzel, T, Beham, A, Katenkamp, D, Dei Tos, AP, Fletcher CD. Fibrosarcomatous ("high-grade") dermatofibrosarcoma protuberans: clinicopathologic and immunohistochemical study of a series of 41 cases with emphasis on prognostic significance. *Am J Surg Pathol.* 1998;22(5):576-587.
16. Bichakjian CK, Olencki T, Alam M, et al. Dermatofibrosarcoma Protuberans, Version 1.2014. *J Natl Compr Canc Netw.* 2014;12(6):863-868.
17. Löser CR, Rompel R, Möhrle M, et al. S1-Leitlinie: Mikroskopisch kontrollierte Chirurgie (MKC). *J Dtsch Dermatol Ges.* 2015;13(9):942-951.
18. Lowe GC, Onajin O, Baum CL, et al. A Comparison of Mohs micrographic surgery and wide local excision for treatment of dermatofibrosarcoma protuberans with long-term follow-up: The Mayo Clinic experience. *Dermatol Surg.* 2017;43(1):98-106.
19. Foroozan M, Sei JF, Amini M, Beauchet, A, Saiag P. Efficacy of Mohs micrographic surgery for the treatment of dermatofibrosarcoma protuberans: systematic review. *Arch Dermatol.* 2012;148(9):1055-1063.

20. Harati K, Lange K, Goertz O, et al. A single-institutional review of 68 patients with dermatofibrosarcoma protuberans: wide re-excision after inadequate previous surgery results in a high rate of local control. *World J Surg Oncol*. 2017;15(1):5.
21. Saiag P, Grob JJ, Lebbe C, et al. Diagnosis and treatment of dermatofibrosarcoma protuberans. European consensus-based interdisciplinary guideline. *Eur J Cancer*. 2015;51(17):2604-2608.
22. Valdivieso-Ramos M, Hernanz JM. Dermatofibrosarcoma protuberans in childhood. *Actas Dermosifiliogr*. 2012;103(10):863-873.
23. Manganoni AM, Pavoni L, Gualdi G, et al. Dermatofibrosarcoma protuberans in an adolescent: A case report and review of the literature. *J Pediatr Hematol Oncol*. 2013;35(5):383-387.
24. Navarrete-Dechent C, Mori S, Barker CA, Dickson MA, Nehal KS. Imatinib treatment for locally advanced or metastatic dermatofibrosarcoma protuberans: A systematic review. *JAMA Dermatol*. 2019;155(3):361-369.
25. Yen H, Pan SC, Huang CH, Wong TW. Complete remission of a periorbital dermatofibrosarcoma protuberans with adjuvant imatinib mesylate in a child. *JAAD Case Rep*. 2015;1(4):172-174.
26. Kornik RI, Muchard LK, Teng JM. Dermatofibrosarcoma protuberans in children: an update on the diagnosis and treatment. *Pediatr Dermatol*. 2012;29(6):707-713.
27. Fletcher JA, Fletcher CDMC, Bridge JA, et al. *Dermatofibrosarcoma protuberans*. In: *Fletcher CDM, Bridge JA, Hogendoorn PCW, et al. [World Health Organization classification of tumours. Pathology and genetics of tumours of soft tissue and bone.]*. Reprinted. Lyon, France: IARC Press; 2006. World Health Organization Classification of Tumours; 5.
28. Salgado R, Llombart B, Pujol RM, et al. Molecular diagnosis of dermatofibrosarcoma protuberans: a comparison between reverse transcriptase-polymerase chain reaction and fluorescence in situ hybridization methodologies. *Genes Chromosomes Cancer*. 2011;50(7):510-517.
29. Simon MP, Pedeutour F, Sirvent N, et al. Deregulation of the platelet-derived growth factor β -chain gene via fusion with collagen gene COL1A1 in dermatofibrosarcoma protuberans and giant-cell fibroblastoma. *Nature Genetics*. 1997;15(1):95-98.
30. Karanian M, Pérot G, Coindre JM, Chibon F, Pedeutour F, Neuville A. Fluorescence in situ hybridization analysis is a helpful test for the diagnosis of dermatofibrosarcoma protuberans. *Mod Pathol*. 2015;28(2):230-237.
31. Jafarian F, McCuaig C, Kokta V, Laberge L, Ben Nejma B. Dermatofibrosarcoma protuberans in childhood and adolescence: report of eight patients. *Pediatr Dermatol*. 2008;25(3):317-325.
32. Brennan B, Zanetti I, Salvo GL de, et al. Dermatofibrosarcoma protuberans in children and adolescents: The European Paediatric Soft Tissue Sarcoma Study Group prospective trial (EpSSG NRSTS 2005). *Pediatr Blood Cancer*. 2020;67(10):e28351.
33. Ng A, Nishikawa H, Lander A, Grundy R. Chemosensitivity in Pediatric Dermatofibrosarcoma Protuberans. *J Pediatr Hematol Oncol*. 2005;27(2):100-102.
34. Bertero L, Massa F, Metovic J, et al. Eighth Edition of the UICC Classification of Malignant Tumours: an overview of the changes in the pathological TNM classification criteria-What has changed and why? *Virchows Arch*. 2018;472(4):519-531.
35. Brierley J, Gospodarowicz MK, Wittekind C, eds. *TNM classification of malignant tumours*. 8th ed. Chichester, West Sussex, UK, Hoboken, NJ: John Wiley & Sons Inc; 2017.
36. Koscielniak E, Harms D, Henze G, et al. Results of Treatment for Soft Tissue Sarcoma in Childhood and Adolescence: A Final Report of the German Cooperative Soft Tissue Sarcoma Study CWS-86. *J clin oncol*. 1999;17(12):3706-3719.
37. Gundle KR, Kafchinski L, Gupta S, et al. Analysis of Margin Classification Systems for Assessing the Risk of Local Recurrence After Soft Tissue Sarcoma Resection. *J clin oncol*. 2018;36(7):704-709.

38. Dantonello TM, Int-Veen C, Harms D, et al. Cooperative trial CWS-91 for localized soft tissue sarcoma in children, adolescents, and young adults. *J Clin Oncol.* 2009;27(9):1446-1455.
39. Sparber-Sauer M, Seitz G, Kalle T von, et al. Alveolar soft-part sarcoma: Primary metastatic disease and metastatic relapse occurring during long-term follow-up: Treatment results of four Cooperative Weichteilsarkom Studiengruppe (CWS) trials and one registry. *Pediatr Blood Cancer.* 2018;65(12):e27405.
40. Tsai YJ, Lin PY, Chew KY, Chiang YC. Dermatofibrosarcoma protuberans in children and adolescents: Clinical presentation, histology, treatment, and review of the literature. *J Plast Reconstr Aesthet Surg.* 2014;67(9):1222-1229.
41. Popov P, Böhling T, Asko-Seljavaara S, Tukiainen E. Microscopic margins and results of surgery for dermatofibrosarcoma protuberans. *Plast Reconstr Surg.* 2007;119(6):1779-1784.
42. Huis In 't Veld EA, Grünhagen DJ, van Coevorden F, et al. Adequate surgical margins for dermatofibrosarcoma protuberans - A multi-centre analysis. *Eur J Surg Oncol.* 2020.
43. Lemm D, Mügge LO, Mentzel T, Höffken K. Current treatment options in dermatofibrosarcoma protuberans. *J Cancer Res Clin Oncol.* 2009;135(5):653-665.
44. Hao X, Billings SD, Wu F, et al. Dermatofibrosarcoma Protuberans: Update on the Diagnosis and Treatment. *J Clin Med.* 2020;9(6):1752.
45. Li Y, Wang C, Xiang B, Chen S, Li L, Ji Y. Clinical Features, Pathological Findings and Treatment of Recurrent Dermatofibrosarcoma Protuberans. *J Cancer.* 2017;8(7):1319-1323.
46. Fiore M, Miceli R, Mussi C, et al. Dermatofibrosarcoma protuberans treated at a single institution: a surgical disease with a high cure rate. *J Clin Oncol.* 2005;23(30):7669-7675.
47. Durack A, Gran S, Gardiner MD, et al. A 10-year review of surgical management of dermatofibrosarcoma protuberans. *Br J Dermatol.* 2020.
48. Chicaud M, Frassati-Biaggi A, Kaltenbach S, Karanian M, Orbach D, Fraitag S. Dermatofibrosarcoma protuberans, fibrosarcomatous variant: A rare tumor in children. *Pediatr Dermatol.* 2020;00:1-6.

Schriftliche Erklärung

Ich erkläre ehrenwörtlich, dass ich die dem Fachbereich Medizin der Johann Wolfgang Goethe-Universität Frankfurt am Main zur Promotionsprüfung eingereichte Dissertation mit dem Titel

Dermatofibrosarcoma protuberans im Kindes- und Jugendalter: Primäre Erkrankung und Rezidiv

in der Klinik für Kinderchirurgie und Kinderurologie unter Betreuung und Anleitung von Prof. Dr. Udo Rolle mit Unterstützung durch PD Dr. Monika Sparber-Sauer ohne sonstige Hilfe selbst durchgeführt und bei der Abfassung der Arbeit keine anderen als die in der Dissertation angeführten Hilfsmittel benutzt habe. Darüber hinaus versichere ich, nicht die Hilfe einer kommerziellen Promotionsvermittlung in Anspruch genommen zu haben.

Ich habe bisher an keiner in- oder ausländischen Universität ein Gesuch um Zulassung zur Promotion eingereicht*. Die vorliegende Arbeit wurde bisher nicht als Dissertation eingereicht.

Vorliegende Ergebnisse der Arbeit wurden (oder werden) in folgendem Publikationsorgan veröffentlicht:

Krewer J, Rolle U, Koscielniak E, Vokuhl C, Mentzel T, Seitz G, Feuchtgruber S, Von Kalle T, Scheer M, Münter M, Bielack S, Fuchs J, Niggli F, Hettmer S, Klingebiel T, Sparber-Sauer M, CWS Study Group. Dermatofibrosarcoma protuberans in children and adolescents: Primary and Relapsed disease — Experience of the Cooperative Weichteilsarkomstudiengruppe (CWS). *J Surg Oncol.* 2020;122(2):263–272. doi:10.1002/jso.25943

Frankfurt am Main, 11.06.21



(Ort, Datum)

(Unterschrift)

*) im Falle des Nichtzutreffens entfernen