

Aus der Universitäts-Hautklinik Tübingen

Klinische Merkmale und Prognosefaktoren von kutanen  
Angiosarkomen unter Berücksichtigung von histologischen  
Parametern

Inaugural-Dissertation  
zur Erlangung des Doktorgrades  
der Medizin

der Medizinischen Fakultät  
der Eberhard Karls Universität  
zu Tübingen

vorgelegt von

Bayer, Antonia Friederike

2019

Dekan: Professor Dr. I. B. Autenrieth  
1.Berichterstatter/in: Professor Dr. U. Leiter-Stöppke  
2.Berichterstatter/in: Privatdozent Dr. M. Schittenhelm  
Tag der Disputation: 20.03.2019

## Inhaltsverzeichnis

1	Abkürzungsverzeichnis .....	7
2	Abbildungsverzeichnis .....	8
3	Tabellenverzeichnis .....	10
4	Einleitung .....	12
4.1	Epidemiologie.....	12
4.2	Ätiologie .....	13
4.3	Klinik.....	15
4.3.1	Klassisches AS der Haut .....	16
4.3.2	AS auf dem Boden des Lymphödems .....	16
4.3.3	AS nach therapeutischer Bestrahlung .....	17
4.3.4	AS der radionaiven Brust, AS der tiefen Weichteile und inneren Organe 18	
4.4	Histologie .....	18
4.4.1	Gut differenziertes AS .....	18
4.4.2	Schlecht differenziertes AS .....	19
4.4.3	Immunhistochemie .....	19
4.4.4	Molekulargenetik .....	21
4.5	Klassifikation und Stadieneinteilung.....	22
4.5.1	Klassifikation.....	22
4.5.2	Stadieneinteilung .....	24
4.6	Diagnostik und Therapie .....	25
4.6.1	Diagnostische Einschätzung .....	25
4.6.2	Therapie .....	25
4.6.2.1	Therapie des lokalisierten AS .....	25
4.6.2.2	Palliative Therapie .....	26

4.6.2.3	Biologicals .....	27
4.7	Prognose .....	28
5	Ziel und Fragestellung .....	30
6	Material und Methodik .....	30
	Patientenkollektiv .....	30
6.1	Datenerhebung .....	31
6.2	Variablen .....	32
7	Auswertung .....	33
7.1	Beschreibung der Variablen .....	33
7.1.1	Beschreibung tumorunabhängiger demographischer Merkmale des Patientenkollektivs .....	33
7.1.2	Beschreibung tumorabhängiger Parameter des Patientenkollektivs 34	
7.2	Statistische Methoden .....	39
8	Ergebnisse .....	40
8.1	Tumorunabhängige demographische Merkmale .....	40
8.1.1	Geschlechterverteilung des Patientenkollektivs .....	40
8.1.2	Alter in Jahren bei Erstdiagnose .....	40
8.1.3	Aufteilung des Erkrankungsalters in Dekaden .....	41
8.1.4	ECOG- Performance- Status bei Erstdiagnose .....	42
8.1.5	Nachbeobachtungszeitraum .....	42
8.1.6	Todesfälle .....	43
8.2	Tumorabhängige Eigenschaften .....	43
8.2.1	Lokalisation des Primärtumors .....	43
8.2.2	Tumordurchmesser in cm .....	44
8.2.3	Sicherheitsabstand bei OP in cm .....	45

8.2.4	pTNM-Klassifikation bei Erstdiagnose.....	46
8.2.5	Histologische Parameter .....	47
8.2.6	Immunhistochemie .....	48
8.2.7	Lokalrezidiv und Fernmetastasen.....	49
8.2.8	Therapie des Primärtumors .....	49
8.2.9	Überlebensanalyse .....	51
8.2.9.1	Krankheitsspezifisches Gesamtüberleben (Disease Specific Survival; DSS) .....	51
8.2.9.2	Rezidivfreies Überleben (Recurrence-free Survival; RFS) .....	51
8.2.9.3	Fernmetastasenfreies Überleben (Distant Metastasis Free Survival, DMFS) .....	52
8.3	Univariate Analyse von Prognosefaktoren .....	53
8.3.1	Tumordurchmesser.....	53
8.3.2	Alter .....	54
8.3.3	Geschlecht.....	55
8.3.4	ECOG-PS bei ED .....	56
8.3.5	Lokalisation.....	57
8.3.6	Therapie des PT .....	58
8.3.7	Sicherheitsabstand .....	58
8.3.8	Ausbreitung bei ED (TNM-Stadium) .....	60
8.3.9	Rezidiv und Fernmetastasen .....	62
8.3.10	Histologie und Immunhistochemie .....	64
9	Patientenfallvorstellungen .....	67
9.1	Fallvorstellung Nr.1 .....	67
9.2	Fallvorstellung Nr.2 .....	69
9.3	Fallvorstellung Nr.3 .....	71

10	Diskussion und Limitationen .....	73
10.1	Diskussion.....	73
10.2	Limitationen dieser Dissertationsarbeit.....	100
11	Zusammenfassung.....	101
12	Literatur .....	105
13	Erklärung zum Eigenanteil der Dissertationsschrift.....	114
14	Danksagung .....	115
15	Lebenslauf.....	116

## 1 Abkürzungsverzeichnis

95%-CI:	95%-Konfidenzintervall
5J-ÜR:	5-Jahres-Überlebensrate
AS:	Angiosarkom
AZ:	Allgemeinzustand
CCC:	Comprehensional Cancer Center
ECOG-PS:	ECOG-Performance Status
ED:	Erstdiagnose
DMFS:	Distant Metastasis Free Survival
DSS:	Disease Specific Survival
FISH:	Fluoreszenz-In-Situ-Hybridisierung
IQR:	Interquartilsabstand
KM-Analyse:	Kaplan-Meier-Analyse
OP:	Operation
PE:	Probeexzision
PT:	Primärtumor
RX:	Radiatio/ Strahlentherapie
RFS:	Recurrence Free Survival
SA:	Sicherheitsabstand
SD:	Standardabweichung

## 2 Abbildungsverzeichnis

Abb.1 „TNM-Klassifikation der Weichteilsarkome (UICC Wittekind und Wagner 1997)“ .....	23
Abb.2 „Histopathologische Gradingeinteilung der Weichteilsarkome“ .....	24
Abb.3 „Stadieneinteilung der Weichteilsarkome“ .....	24
Abb.4 „Nachbeobachtungszeitraum des Gesamtkollektivs in Monaten (n=24)“ .....	42
Abb.5 „DSS-Analyse nach Kaplan und Meier (n=24)“ .....	51
Abb.6 „RFS-Analyse nach Kaplan und Meier (n=24)“ .....	52
Abb.7 „DMFS-Analyse nach Kaplan und Meier (n=24)“ .....	52
Abb.8 „DSS in Monaten nach Kaplan und Meier; aufgetrennt nach PT-Durchmesser; ausschließlich Patienten mit Angaben zum PT-Durchmesser (n=21)“ .....	53
Abb.9 „RFS in Monaten nach Kaplan und Meier; aufgetrennt nach PT-Durchmesser; ausschließlich Patienten mit Angaben zum PT-Durchmesser (n=21)“ .....	54
Abb.10 „DSS nach Kaplan und Meier; aufgetrennt nach ECOG-PS (n=24)“ .....	56
Abb.11 „DSS in Monaten nach Kaplan und Meier; aufgetrennt nach Lokalisation des PT (n=24)“ .....	57
Abb.12 „DSS in Monaten nach Kaplan und Meier; aufgetrennt nach SA bei OP (n=18)“ .....	59
Abb.13 „DMFS in Monaten nach Kaplan und Meier, aufgetrennt nach Infiltrationstiefe Ta/Tb (n=23)“ .....	61
Abb.14 „RFS in Monaten nach Kaplan und Meier, aufgetrennt nach N-Stadium (n=24)“ .....	62
Abb.15 „DMFS in Monaten nach Kaplan und Meier, aufgetrennt nach N-Stadium (n=24)“ .....	62
Abb.16 „DSS in Monaten nach Kaplan und Meier, aufgetrennt nach Rezidivaufreten (n=24)“ .....	63
Abb.17 „DSS in Monaten nach Kaplan und Meier, aufgetrennt nach Metastasenaufreten (n=24)“ .....	63



Abb.18 „DSS in Monaten nach Kaplan und Meier; aufgetrennt nach  
Histologischer Differenzierung (n=21)“ ..... 64

### 3 Tabellenverzeichnis

Tab.1 „Übersicht über histologische und immunhistochemische Tumormerkmale des Kollektivs (n=24)“ .....	21
Tab.2 „Vergleich des Parameters Geschlecht für das Gesamtpatientenkollektiv (n=24)“ .....	40
Tab.3 „Alter bei ED in Jahren aufgetrennt nach Geschlecht (n=24)“ .....	41
Tab.4 „Altersverteilung in Jahren bei ED des Patientenkollektivs (n=24)“ .....	41
Tab.5 „Häufigkeitsverteilung der Untergruppen des ECOG-PS für das Gesamtkollektiv (n=24)“ .....	42
Tab.6 „Häufigkeitsverteilung der Lokalisation des PT (n=24)“ .....	43
Tab.7 „Lokalisation des PT aufgetrennt nach Ätiologie (n=24)“ .....	44
Tab.8 „Lokalisationen des PT aufgetrennt nach Geschlecht (n=24)“ .....	44
Tab.9 „Statistische Auswertung des Tumordurchmessers in cm“ .....	45
Tab.10 „Statistische Auswertung (n=18) und Häufigkeitsauflistung der Variablen Sicherheitsabstand in cm (n=24)“ .....	45
Tab.11 „Häufigkeiten der jeweiligen T-Stadien bei ED (n=24)“ .....	46
Tab.12 „Häufigkeiten der jeweiligen N-Stadien bei ED (n=24)“ .....	46
Tab.13 „Häufigkeiten der jeweiligen M-Stadien bei ED (n=24)“ .....	47
Tab.14 „Häufigkeitsverteilung der Variablen "Histologischer Subtyp" (n=24)“ ..	47
Tab.15 „Häufigkeitsverteilung der Variablen "Nekrose" (n=24)“ .....	47
Tab.16 „Häufigkeitsverteilung der Färbereaktionen von CD31, D2-40 und MIB-1(%) (n=24)“ .....	48
Tab.17 „Häufigkeitsverteilung der Variablen "Rezidiv" (n=24)“ .....	49
Tab.18 „Häufigkeitsverteilung der jeweiligen Rezidiv-Arten; ausschließlich Patienten mit Rezidiv (n=15)“ .....	49
Tab.19 „Häufigkeiten der Therapieoptionen des PT (n=24)“ .....	50
Tab.20 „5J-ÜR aufgetrennt nach PT-Durchmesser; ausschließlich Patienten mit Angaben zum PT-Durchmesser (n=21)“ .....	54
Tab.21 „5J-ÜR für das DSS aufgetrennt nach Erkrankungsalter in Dekaden (n=24)“ .....	54
Tab.22 „5J-ÜR des DSS, RFS und DMFS aufgetrennt nach Alter bei ED (<=70J vs. >70J); n=24“ .....	55

Tab.23 „5J-ÜR des DSS, RFS und DMFS aufgetrennt nach ECOG-PS (n=24)“ .....	56
Tab.24 „5J-ÜR für DSS, RFS und DMFS aufgetrennt nach Therapie des PT (n=24)“ .....	58
Tab.25 „5J-ÜR für DSS, RFS und DMFS aufgetrennt nach SA bei OP (n=18)“	59
Tab.26 „5J-ÜR für DSS, RFS, DMFS aufgetrennt nach T-Stadium (T1/T2) (n=23)“ .....	60
Tab.27 „5J-ÜR für DSS, RFS, DMFS aufgetrennt nach Tiefeninfiltration (T1/2a; T1/2b), (n=23)“ .....	60
Tab.28 „5J-ÜR für DSS, RFS, DMFS, aufgetrennt nach N-Stadium, n=24“ .....	61
Tab.29 „5J-ÜR für DSS, RFS und DMFS aufgetrennt nach Histologischer Differenzierung (n=21)“ .....	64
Tab.30 „5J-ÜR für DSS, RFS und DMFS aufgetrennt nach D2-40-Färbereaktion (n=23)“ .....	65

## **4 Einleitung**

Das Fachgebiet der Dermatoonkologie umfasst ein breites und vielfältiges Spektrum an Tumoren der Haut und der Weichteile, welches zunehmend an Bedeutung gewinnt. Hierzu zählen nicht nur das Melanom oder das Basalzellkarzinom, die unter dem Patientenkollektiv der Dermatologie weit verbreitet sind, sondern unter anderem auch das im Gegensatz dazu selten anzutreffende Angiosarkom (AS), ein hochaggressiver Tumor der Haut und Weichteile mit hoher Morbidität und Mortalität [1].

### **4.1 Epidemiologie**

Das AS bildet eine Subgruppe der Weichteilsarkome und präsentiert sich als ein maligner, aggressiver und rasch wachsender Tumor, der von Endothelzellen lymphatischen oder vaskulären Ursprungs ausgeht [2, 3]. Die Malignität ist unter anderem darauf begründet, dass das AS einen Tumor mit hoher Neigung zu Metastasierung und Rezidiven darstellt, was eine schlechte Prognose mit 5-Jahres-Überlebensraten (5J-ÜR) von durchschnittlich 10-35% nach sich zieht [1, 4–6]. Kutane Sarkome machen generell 5 % aller malignen Hauttumore aus und zählen somit zu den eher selteneren Hauttumoren [7]. Das AS selbst findet sich in 1-2% aller Weichteilsarkome [8–11] und in 5% aller Hautsarkome [12], was folglich eine Rarität auf dem Gebiet der Dermatoonkologie darstellt. Aus diesem Grund existieren wenig gesicherte Informationen und Daten bezüglich des biologischen Verhaltens des AS, der Prognose und der demographischen Merkmale der betroffenen Patienten [7]. Angiosarkome können prinzipiell alle Weichteile und inneren Organe befallen [1, 4, 12], in den meisten Fällen ist jedoch die Haut (60%) betroffen [4, 9, 13], ein Knochenbefall ist in seltenen Fällen ebenfalls beschrieben [7]. Die Lokalisation des AS am Körper ist grundsätzlich wie bereits erwähnt an jeder Stelle möglich. Am häufigsten findet man das idiopathische AS der Haut jedoch im Kopf-Hals-Bereich (50%) unter Bevorzugung des Skalps [1], vorzugsweise auf stark lichtgeschädigten Arealen bei älteren Männern mit heller Hautfarbe in der 6. Bis 7. Lebensdekade [2, 5, 7]. Des Weiteren tritt das kutane AS im Brustbereich und verhältnismäßig selten an den Extremitäten auf [2, 4].

In solche Fälle sind meist weibliche Patienten involviert, die zuvor eine Radiotherapie der Brust aufgrund eines anderen Malignoms (Mamma-CA) erhalten haben, was als Kausalitätsfaktor für das strahlenassoziierte AS gilt [12, 14]. Ein Extremitätenbefall ist meist auf ein chronisches Lymphödem zurückzuführen [1, 4]. Das durchschnittliche Erkrankungsalter für das klassische kutane AS liegt bei 65-70 Jahren [6, 15, 16], seltenere Formen wie beispielsweise das AS der radionaiven Brust oder das AS der tiefen Weichteile finden sich jedoch typischerweise auch schon bei jüngeren Patienten und im Kindesalter [6]. Zudem lässt sich bezüglich des kutanen AS in der Geschlechterverteilung eine Bevorzugung der männlichen Patienten mit einer Ratio von 3:1 ableiten [6, 12]. Analog zum Melanom hat auch das AS eine stetig steigende Inzidenz zu verzeichnen, unter anderem aufgrund des zunehmenden Einsatzes der Radiotherapie hauptsächlich im Bereich der Onkologie [4].

#### **4.2 Ätiologie**

Obwohl das AS meist sporadisch auftritt, existieren bezüglich der Pathogenese des AS diverse Hypothesen und verdächtige Kausalitätsfaktoren, von denen nur wenige als gesichert gelten [3, 5, 8]. Das chronische Lymphödem zählt hierbei zu den bekanntesten und erwiesenen Risikofaktoren für die Entstehung eines kutanen AS [3, 12]. In den meisten Fällen sind Frauen nach radikaler Mastektomie inklusive axillärer Lymphonodektomie aufgrund eines Mammakarzinoms betroffen, die als Resultat ein persistierendes Lymphödem an der betroffenen Extremität entwickeln [4, 17]. Dieses Phänomen wird in der Literatur als Stewart-Treves-Syndrom bezeichnet [3–5]. Prinzipiell kann jedes Lymphödem per se den Ausgangspunkt für ein AS darstellen, folglich zählen Lymphödeme im Rahmen von hereditären Syndromen (Nonne-Milroy-Meige-Syndrom) oder als Folge von chronischen Infektionen (Filariose) gleichermaßen zu den prädisponierenden Faktoren [3, 12, 16]. Einen weiteren gesicherten Risikofaktor stellt die Radiotherapie sowie ionisierende Strahlung im Allgemeinen dar [3–5, 12]. In diesem Zusammenhang steht das kutane strahleninduzierte AS der Brust nach vorausgegangener Tumorbestrahlung an erster Stelle [1, 3], jedoch sind teilweise auch andere

Lokalisationen wie etwa der Kopf-Hals-Bereich beschrieben, die eine Korrelation mit vorheriger Strahlenexposition aufweisen [3]. Das häufigere Auftreten an der Brust ist daraus abzuleiten, dass sich als Folge der adjuvanten Nachbestrahlung und der Therapie des Mammakarzinoms in vielen Fällen die beiden unabhängig voneinander bestehenden Risikofaktoren chronisches Lymphödem und Ionisierende Strahlung addieren, was in einem erhöhten Gesamtrisiko resultiert [12]. Zusätzlich weist dieses Patientenkollektiv in manchen Fällen prädisponierende Mutationen der DNA-Reparaturgene BRCA 1 und BRCA 2 auf [3].

Die ätiologische Relevanz der UV-Strahlung für das AS ist nicht hinreichend geklärt [7, 12], allerdings liefert die lichtgeschädigte Kopfhaut als Prädilektionsstelle des kutanen AS einen Hinweis für eine Assoziation mit UV-Strahlung [5, 7, 18, 19]. Dem ist jedoch entgegenzusetzen, dass Personen mit hoher UV-Strahlen-Exposition keine relativ erhöhten Raten an Angiosarkomen aufweisen [3, 5].

In einer Studie von Morgan et al. wird die Hypothese aufgestellt, dass die besondere Gefäßdichte oder die Anatomie der Gefäße an der Kopfhaut in Kombination mit chronischer Lichtschädigung ein besonderes Risiko für ein AS an dieser Stelle darstellen [7].

Arteriovenöse Fisteln können unter Umständen auch als Ursprung für ein AS der Haut in Betracht gezogen werden [12].

Toxine und exogene Substanzen wie Arsen, Anabolika, Vinylchlorid und Thoriumdioxid, eine in den 1930er Jahren eingesetzte Substanz in der Radiologie, stehen in erwiesenem Zusammenhang mit dem hepatischen AS, eine Relevanz für die kutane Form des AS ist nicht gesichert [3, 9]. An dieser Stelle ist zu konnotieren, dass Angiosarkome in seltenen Fällen mit hereditären familiären Syndromen wie der Neurofibromatose NF1 oder dem Maffucci-Syndrom assoziiert sein können, wovon meist schon Kinder betroffen sind [3, 7, 20].

Aufgrund des fraglichen Zusammenhangs zwischen Immunsuppression und der Entstehung von Angiosarkomen implizierten diverse Studien einen Bezug der

AS-Genese zu AIDS und somit dem HI-Virus [21], was in Folge widerlegt werden konnte [3].

Ebenso konnte das HHV8-Virus, welches in der Pathogenese des Kaposi-Sarkoms führend ist, als Ursache für ein AS ausgeschlossen werden [3, 12, 22].

### **4.3 Klinik**

Typisches Charakteristikum des kutanen AS ist die Heterogenität bezüglich des klinischen Erscheinungsbildes, was eine Diagnose anhand klinischer Kriterien deutlich erschwert [3, 6, 7]. Das Spektrum der klinischen Präsentation des AS ist breit und reicht vom gutdifferenzierten AS, das ein harmloses Hämangiom imitieren kann, bis hin zu undifferenzierten Formen, die leicht mit einem Melanom verwechselt werden können [7, 23, 24]. Häufig präsentiert sich das kutane AS im Initialstadium in Form von schmerzlosen blaulividen Flecken, die einem Bluterguss ähneln, oder als violette Papeln bis hin zu großen Plaques [1, 3, 6]. Die Effloreszenzen sind meist multifokal [3], wobei das Auftreten von Fall zu Fall variiert und häufig auch singuläre Läsionen der Hauptbefund sind [6, 25]. Subjektive Symptome besonders im Frühstadium fehlen bei allen Formen des AS, bis die Erkrankung in späteren Stadien durch diffuse starke Blutungen und einhergehende Schmerzen auffällig wird [12]. Besonders die Missdeutung als harmloser benigner Tumor oder Hämatom und das Fehlen von Frühsymptomen können zu einer verzögerten ärztlichen Vorstellung und verspäteten Diagnosestellung führen, was im Falle des AS ungünstige Verläufe nach sich zieht [3, 7].

Mit zunehmendem Wachstum können außerdem Gewebsinfiltrationen, Ödeme, Ulzerationen und Hämorrhagien entstehen [6, 25, 26]. Darüber hinaus ist das unbehandelte AS relativ rasch in der Lage, Ausmaße von 20 cm und darüber hinaus anzunehmen [3].

Ein besonderes Merkmal des epitheloiden AS stellt das angiozentrische und angiookklusive Tumorwachstum dar, das zu übermäßigen und meist unbeherrschbaren Ischämieschmerzen führen kann [12]. Kutane Angiosarkome besitzen eine starke Metastasierungstendenz, bevorzugt über die Blut- und Lymphbahnen [4, 6]. Pulmonale Metastasen und

Lymphknotenbefälle bilden den häufigsten Befund des metastasierten AS, gefolgt von Leber-, Knochen-, und Weichteilmetastasen [3, 12, 27, 28]. Folglich entwickeln betroffene Patienten in vielen Fällen pulmonale Beschwerden in Form von Pleuraergüssen oder sogar in Form eines Pneumothorax [3, 6]. Klinisch werden verschiedene Formen des AS unterschieden [1, 12, 29].

#### **4.3.1 Klassisches AS der Haut**

Das klassische idiopathische AS der Haut bildet die häufigste Variante des kutanen AS [3], wobei es in besonderem Maße männliche Patienten im Alter von durchschnittlich 65-70 Jahren befällt [6, 16, 29]. Stark lichtgeschädigte Haut stellt den Ausgangspunkt für den Tumor dar, weswegen diese Variante des AS hauptsächlich im Kopf-Hals-Bereich am Skalp zu finden ist [1]. Klinisch imponiert das klassische AS des Öfteren als mehrere Zentimeter messende Flecken, Plaques oder Knoten mit rötlich-lividem Kolorit [1, 12], die relativ häufig zu Fehldiagnosen wie unter anderem „unklare inflammatorische Gesichtsdematose“ [12], Pseudolymphom, Erysipel oder Hämatom [29] führen. Des Weiteren sind ein Gesichtsoedem oder ein Erythem ebenfalls Zeichen des AS im Initialstadium [29]. Die entsprechenden Läsionen können großflächig über das Gesicht und die Kopfhaut verteilt sein und treten in wenigen Fällen multifokal auf [1, 5, 29].

#### **4.3.2 AS auf dem Boden des Lymphödems**

Ungefähr 10% der kutanen Angiosarkome entstehen als Folge eines jahrelangen persistierenden Lymphödems jedweden Ursprungs [1, 12]. Hierzu ist hauptsächlich das Lymphödem des Armes aufgrund einer Mastektomie und axillären Lymphonodektomie im Rahmen der Therapie des Brustkarzinoms zu zählen, was als Stewart-Treves-Syndrom bezeichnet wird [1, 30]. Das durchschnittliche Zeitintervall vom Zeitpunkt der Lymphknotenresektion bis zum Auftreten eines AS beträgt 5-15 Jahre [4], teilweise sogar Jahrzehnte [1]. Prinzipiell können aber auch sämtliche andere Formen wie beispielsweise das angeborene Lymphödem den Ausgangspunkt für ein AS bilden [12]. Typischerweise dominieren bei dieser Form des AS rotbläuliche Knoten und



Plaques mit multifokalem Charakter sowie superfizielle Ulzerationen [1]. Insgesamt ist die Entstehung eines AS auf dem Boden eines chronischen Lymphödems jedoch ein extrem seltenes Phänomen, das nur bei 0,45 % der Betroffenen mit Lymphödem eintritt [12]. Grund hierfür sind unter anderem sämtlichen Neuerungen und Optimierungen auf dem Gebiet der Brustchirurgie [1].

#### **4.3.3 AS nach therapeutischer Bestrahlung**

Das strahlenassoziierte AS betrifft überwiegend Frauen nach brusterhaltender Therapie eines Mammakarzinoms, die sich einer adjuvanten Bestrahlung der Brust unterziehen [1, 4]. Es kann prinzipiell aber auch in anderen Regionen auftreten, die einer Bestrahlung verschiedener benignen oder malignen Tumoren ausgesetzt waren [3].

Die Inzidenz von Angiosarkomen induziert durch Bestrahlung wird auf 0,09-0,16% geschätzt und scheint stetig zuzunehmen [1]. Des Weiteren zeigen neuere Studien ein um bis zu 10-fach erhöhtes relatives Risiko für die Entstehung eines AS nach Radiatio [1].

Zeitlich tritt das strahlenassoziierte AS der Brust typischerweise 5-10 Jahre nach Bestrahlung auf [4, 12], während das Latenzintervall für diese Form der Angiosarkome im Kopf-Hals-Bereich auf bis zu 50 Jahre beschrieben wird [4, 31–33]. Klinisch manifestiert sich oft ein multifokales Tumorwachstum mit rotbläulich kolorierten zentimetergroßen Plaques und Flecken, selten sind auch kleine Papeln als klinisches Erscheinungsbild der strahlenassoziierten Variante des AS beschrieben [1]. Für gewöhnlich ist die Neoplasie auf das Strahlengebiet beschränkt, in Extremfällen kann die gesamte Brust befallen sein [1]. Von extremer Bedeutung ist außerdem, die strahlenassoziierte Form des AS klinisch und histologisch von den ähnlich imponierenden atypischen vaskulären Läsionen (AVL) nach Radiatio abzugrenzen [12].

#### **4.3.4 AS der radionaiven Brust, AS der tiefen Weichteile und inneren Organe**

Das AS der radionaiven Brust betrifft überwiegend Frauen in der dritten und vierten Lebensdekade [12], während Angiosarkome der tiefen Weichteile und inneren Organe in allen Altersgruppen aufzufinden sind, häufig assoziiert mit Syndromen wie der Neurofibromatose oder dem Maffucci-Syndrom [12]. Auf diese AS-Formen wird im Weiteren nicht näher eingegangen.

#### **4.4 Histologie**

Das AS ist meist unscharf begrenzt und zeichnet sich unabhängig von der Art der Genese durch ein diffus infiltrierendes Wachstum überwiegend in der Dermis aus [6]. Die Grenzen zum gesunden Gewebe sind häufig weder klinisch noch chirurgisch klar zu definieren [6]. Auch tiefere Schichten wie die Subkutis, das Skelettmuskelgewebe oder die Faszien können hauptsächlich bei schlecht differenzierten AS-Formen involviert sein [3, 6]. Im histologischen Befund dominieren grundsätzlich maligne pleomorphe Endothelzellen in polygonaler, spindelförmiger oder rundlicher Form [3]. Histologische Merkmale variieren von Fall zu Fall und aufgrund der häufig subtilen Ausprägung von histologischen Charakteristika reicht die Mikroskopie für eine Diagnosestellung oft nicht aus [1, 3]. Je nach Grad der Differenzierung wird eine Unterteilung in gut differenzierte und schlecht differenzierte Angiosarkome vorgenommen [1, 3, 6]. Jedoch hat der Differenzierungsgrad laut Literatur wenig Einfluss auf die Prognose der Patienten, vielmehr Gewicht haben hier die Parameter Tumornekrose und Epitheloidzellendifferenzierung [1, 6, 29, 34, 35].

##### **4.4.1 Gut differenziertes AS**

Gut differenzierte und niedriggradige Tumore zeichnen sich durch neoplastisch vergrößerte Endothelzellen aus, die anastomosierende vasoformative Sinusoide in der Dermis und Subkutis bilden und auskleiden [1, 29, 36]. Durch das charakteristisch infiltrierende Wachstum werden Kollagenfaserbündel häufig zerstört [3]. Zudem finden sich klassischerweise Mitosen sowie lymphozytäre Infiltrate, die histologisch ein inflammatorisches Geschehen oder

ein kutanes Lymphom imitieren können [1, 29]. Die Tumorendothelzellen mit meist vergrößerten hyperchromatischen Zellkernen weisen eine ausgeprägte Atypie auf und sind in mehreren Schichten, den sogenannten „Multilayers“ formiert [1, 3, 29]. Der Befund kann aufgrund des epithelartigen Erscheinens in Einzelfällen sehr unauffällig imponieren und beispielsweise einem Hämangiom ähneln [3, 36]. Hierbei können immunhistochemische Untersuchungen mit Endothelzellmarkern weiterführend sein [1].

#### **4.4.2 Schlecht differenziertes AS**

Das schlecht differenzierte AS ist definiert durch ein flächiges Wachstum und durchgängige Lagen aus pleomorphen vergrößerten Tumorzellen epitheloiden Charakters [1, 3]. Ebenso gehören tiefe Gewebsinfiltrationen, unscharfe Begrenzungen, Hämorrhagien und Nekrosen zu den typischen Merkmalen des schlecht differenzierten AS, was die Abgrenzung zum Melanom oder Karzinom erschwert [1, 6, 16]. Die Tumorzellen können spindelförmig, rund bis polygonal geformt sein und weisen atypisch vergrößerte hyperchromatische Kerne sowie häufig Mitosen auf [29]. Neben einer ungeordneten Struktur zählen Vakuolen und Erythrozyten im Zytoplasma der pleomorphen Tumorzellen zum typischen Befund [3]. Anbei ist zu erwähnen, dass das Spindelzell-AS als Variante des schlecht differenzierten AS in seltenen Fällen auftritt. Hierbei finden sich Bündel atypischer Tumorzellen mit überwiegender Spindelzelldifferenzierung und hyperchromatischen Kernen [1]. Das schlecht differenzierte AS zeigt in seltenen Fällen morphologische Varianten, welche die Diagnose besonders erschweren können. Hierzu gehören das Siegelringzell-AS, das schaumzellige AS und das granularzellige AS, auf die im Weiteren nicht näher eingegangen wird [1]. Um prinzipiell ein schlecht differenziertes AS zu diagnostizieren, ist die Immunhistochemie unabdingbar [1].

#### **4.4.3 Immunhistochemie**

Während immunhistochemische Verfahren bei gut differenzierten Tumoren hauptsächlich für die Darstellung der Zellarchitektur und des infiltrierenden Wachstums von Bedeutung sind, ist der Nachweis der

Endothelzellendifferenzierung mittels Immunhistochemie bei der Diagnose des schlecht differenzierten AS unverzichtbar [1]. Aus der inzwischen reichlichen Auswahl an Endothelzellmarkern wird typischerweise eine Kombination von Antikörpern zur Diagnosestellung des AS verwendet, wobei Kenntnisse über deren Spezifität und Sensitivität notwendig sind [1, 34]. Grundsätzlich exprimiert das AS von Willebrand-Faktor (vWF), Faktor VIII, CD34, CD31, Ulex europaeus agglutinin 1, VEGF (Vascular endothelial growth factor) und D2-40 (Podoplanin) [1, 3]. Besonders häufig werden CD31, vWF und Ulex europaeus agglutinin 1 bei schlecht differenzierten Tumoren als Diagnosemittel eingesetzt [29, 37]. Der populärste Endothelzellmarker CD31 weist eine verhältnismäßig hohe Spezifität und Sensitivität auf und ist in den meisten Fällen diagnostisch wegweisend, wenngleich ein geringer Prozentsatz der Angiosarkome CD31-negativ ist [1]. Weitere Antikörper wie CD34 und D2-40 gehören aufgrund der niedrigeren Sensitivität und Spezifität sowie der Positivfärbung von vielen anderen Weichteiltumoren zur zweiten Wahl [1]. Neue Endothelzellmarker wie FLI1 („friend leukemia integration 1 transcription factor“) und ERG (avian erythroblastis virus E26 oncogene homolog) zeichnen sich durch eine sehr gute Sensitivität (FLI1 nahezu 100%) und ERG auch durch eine exzellente Spezifität aus [1, 38]. Allerdings findet man ERG auch in diversen differentialdiagnostisch relevanten Sarkomen wie dem epitheloiden Sarkom, was zu diagnostischen Problemen führen kann [1, 39, 40]. Melanozytäre Marker wie S100, HMB45, Melan A und Desmin sind beim AS durchweg nicht vorzufinden, wodurch die Differentialdiagnose Melanom ausgeschlossen werden kann [3, 37]. Mit zunehmender Progression und Verlust der Differenzierung kann auch die Expression von Endothelzellmarkern verloren gehen [3]. Dies sollte bei Diagnosestellung beachtet werden. Zusätzlich können insbesondere beim epitheloiden AS auch Zytokeratine nachgewiesen werden, welche fälschlicherweise auf ein invasives Karzinom oder epitheloides Sarkom hindeuten [1, 3].

#### 4.4.4 Molekulargenetik

Über die molekularen Grundlagen und Veränderungen des AS ist bislang nur wenig bekannt und erwiesen [3].

Aufgrund des Endothelcharakters der Tumorzellen stehen überwiegend angiogenetische Faktoren und deren Pathogenese im Vordergrund, die eine Relevanz für neue Therapieansätze darstellen [1, 3, 41]. Hierzu zählen VEGF und die dazugehörigen drei Rezeptorsubtypen VEGFR 1, 2 und 3, welche alle in Angiosarkomen nachgewiesen werden konnten [3]. Das Zytokin VEGF-A wurde durchweg in höherer Konzentration in Angiosarkomen detektiert als in gutartigen Gefäßveränderungen oder unauffälligem Gewebe [3, 42, 43]. Analog zu anderen Malignomen weist das Tumorsuppressorprotein p53 häufig Mutationen im AS auf [3, 42]. Des Weiteren wurde in Studien eine Überexpression der Transkriptionsfaktoren Galectin-3 und Wilmstumor-1 in Weichteilangiosarkomen beschrieben, was für das kutane AS jedoch noch unzureichend dokumentiert ist [3, 44, 45]. Mutationen der Tyrosinkinase KIT, wie sie in vielen Sarkomen imponieren, konnten in diesem Falle ebenso noch nicht hinreichend erwiesen werden [3, 46, 47]. Für diagnostische Zwecke nützlich ist die MYC-Amplifizierung auf dem Chromosom 8q24, die überwiegend in sekundären strahlen- oder lymphödemassoziierten Angiosarkomen mittels FISH nachgewiesen wurde [1, 48]. Diese Veränderung findet sich nicht in atypischen vaskulären Läsionen der Brust nach Radiatio (AVL) und dient daher zur immunhistochemischen diagnostischen Abgrenzung zum AS [1, 49–51].

Die folgende Tabelle gibt einen Überblick über die histologischen Merkmale der AS-Patienten am Zentrum der Universitätshautklinik Tübingen, auf die in dieser Arbeit Bezug genommen wird.

Tabelle 1: „Übersicht über histologische und immunhistochemische Tumormerkmale des Kollektivs (n=24)“

Nr.	m/w	Ätiologie	Morphologie	CD-31	D2-40	MIB-1(%)	Immunhistochem. Besonderheiten
1	m	RX-asso.	unbekannt	k.A.	k.A.	k.A.	-

2	w	Idiopath.	endothelzellig	+	+	+	CD34/CD68 pos
3	m	Idiopath.	endothelzellig	+	+	+	CD68 pos
4	m	Idiopath.	endothelzellig	+	+	+	-
5	w	RX- assoz.	endothelzellig	+	+	+	-
6	w	Idiopath.	endothelzellig	+	+	+	ERG pos
7	m	Idiopath.	endothelzellig	+	+	+	-
8	m	Idiopath.	endothelzellig	+	+	+	-
9	w	RX- assoz.	lymphangiomatös	+	+	+	sm-Aktin neg
10	m	Idiopath.	endothelzellig	+	+	+	sm-Aktin neg
11	w	Idiopath.	spindel-/endothelz.	unklar	-	k.A.	CD34 neg; sm-Aktin pos
12	w	andere	spindelzellig	+	-	+	-
13	m	Idiopath.	endothelzellig	+	+	+	HHV8 neg
14	m	Idiopath.	endothelzellig	+	+	+	-
15	m	Idiopath.	spindel-/endothelz.	+	+	+	CD34 neg; HHV8 neg.
16	m	Idiopath.	endothelzellig	+	+	unklar	HHV8 neg
17	w	Idiopath.	endothelzellig	+	+	-	HHV8 neg
18	w	Idiopath.	endothelzellig	+	+	+	HHV8 neg
19	m	Idiopath.	endothelzellig	+	+	+	-
20	w	RX- assoz.	spindel-/endothelz.	+	-	+	c-myc-Expression
21	m	Idiopath.	endothelzellig	+	+	+	sm-Aktin pos; S100 pos.
22	w	RX- assoz.	endothelzellig	+	+	+	c-myc-Expression
23	m	Idiopath.	endothelzellig	+	+	+	ERG pos.
24	w	Idiopath.	lymphangiomatös	+	+	+	HHV8 neg; sm-Aktin pos

## 4.5 Klassifikation und Stadieneinteilung

### 4.5.1 Klassifikation

Die Klassifikation der Angiosarkome richtet sich nach der gültigen Klassifikation der Weichteilsarkome, dem „Union Against Cancer and American Joint Committee on Cancer system“ (UICC/AJCC), welches auf dem TNM-System

(Tumor - Node (Lymphknoten) - Metastasen ) basiert [3, 16]. Hierbei sind hauptsächlich die Tumorgöße (>/< 5cm Durchmesser) und oberflächlicher oder tiefer Sitz des Tumors von Bedeutung [12]. Zusätzlich existiert ein histopathologisches Grading von Coindre et al [52]. Da Angiosarkome per definitionem high-grade Tumore sind, wird das histologische Grading nicht in das Staging-System einbezogen [3, 53]. Die Parameter Zellreichtum, Zellpleomorphie oder -anaplasie, mitotische Aktivität, Ausmaß der Nekrose und expansives oder infiltratives Wachstum definieren den Grading-Status des jeweiligen AS [53].

<b>TNM-Klassifikation der Weichteilsarkome (UICC, Wittekind und Wagner 1997)</b>	
<b>T Primärtumor</b>	<p>T1a Tumordurchmesser = 5 cm Lokalisation oberflächlich zur Fascia superficialis ohne deren Infiltration</p> <p>T1b Tumordurchmesser = 5 cm Lokalisation unterhalb der Fascia superficialis und/oder deren Infiltration sowie retroperitoneale, mediastinale bzw. Beckentumoren</p> <p>T2a Tumordurchmesser &gt; 5 cm Lokalisation oberflächlich zur Fascia superficialis ohne deren Infiltration</p> <p>T2b Tumordurchmesser &gt; 5 cm Lokalisation unterhalb der Fascia superficialis und/oder deren Infiltration sowie retroperitoneale, mediastinale bzw. Beckentumoren</p>
<b>N Regionäre Lymphknoten</b>	<p>NX regionäre Lymphknoten können nicht beurteilt werden</p> <p>N0 keine regionären Lymphknotenmetastasen</p> <p>N1 regionäre Lymphknotenmetastasen</p>
<b>M Fernmetastasen</b>	<p>MX Fernmetastasen können nicht beurteilt werden</p> <p>M0 keine Fernmetastasen</p> <p>M1 Fernmetastasen</p>

Abbildung 1: „TNM-Klassifikation der Weichteilsarkome (UICC Wittekind und Wagner 1997)“

<b>Histopathologisches Grading der Weichteilsarkome (Coindre et al. 1986)</b>	
<b>Gx</b>	Differenzierungsgrad kann nicht beurteilt werden
<b>G1</b>	Gut differenziert
<b>G2</b>	Mäßig differenziert
<b>G3</b>	Schlecht differenziert
<b>G4</b>	Undifferenziert

Abbildung 2: „Histopathologische Gradingeinteilung der Weichteilsarkome“

#### 4.5.2 Stadieneinteilung

Für die Einteilung der Angiosarkome in die jeweiligen Stadien ist neben der TNM-Klassifikation der Weichteiltumoren auch der jeweilige Grading-Status relevant, wie im Folgenden dargestellt ist [53].

<b><u>Stadiengruppierung der Weichteilsarkome (UICC, Spiessel et al.1993)</u></b>				
<b>Stadium IA</b>	G1	T1a und T1b	N0	M0
	G2	T1a und T1b	N0	M0
<b>Stadium IB</b>	G1	T2a	N0	M0
	G2	T2a	N0	M0
<b>Stadium IIA</b>	G1	T2b	N0	M0
	G2	T2b	N0	M0
<b>Stadium IIB</b>	G3	T1a und T1b	N0	M0
	G4	T1a und T1b	N0	M0
<b>Stadium IIC</b>	G3	T2a	N0	M0
	G4	T2a	N0	M0
<b>Stadium III</b>	G3	T2b	N0	M0
	G4	T2b	N0	M0
<b>Stadium IV</b>	Jedes G	Jedes T	N1	M0
	Jedes G	Jedes T	Jedes N	M1

Abbildung 3: „Stadieneinteilung der Weichteilsarkome“



## **4.6 Diagnostik und Therapie**

### **4.6.1 Diagnostische Einschätzung**

Für die Festlegung des Therapieplans sind überwiegend die Größe der Primärläsion und das Vorhandensein von Metastasen relevant, weshalb eine diagnostische Einschätzung vor der Therapie notwendig ist [3]. Hierzu gehört primär eine diagnostische Sicherung per Biopsie und Histopathologie [12]. Zur Ausbreitungsdiagnostik und zur Klärung der Extension des Tumors vor etwaiger operativer Therapie sind bildgebende Verfahren wie MR, CT, Röntgen-Thorax, Sonografie des Abdomens und Lymphknotenultraschall wegweisend [3, 12].

### **4.6.2 Therapie**

Bezüglich der adäquaten Therapieoptionen des AS gibt es immer noch zu wenige Studien. Somit existieren besonders im Bereich der speziellen Subtypen des AS keine evidenzbasierten Therapierichtlinien [4].

#### **4.6.2.1 Therapie des lokalisierten AS**

Goldstandard und dominierend in der Therapie des lokalisierten AS ist der Versuch der radikalen und kompletten chirurgischen Exzision mit R0-Randkontrolle [3, 4, 12]. Effektivität und Vorteil für den Patienten durch die chirurgische Therapie konnten in diversen retrospektiven Studien gezeigt werden [4, 28, 54]. Eine komplette Exzision des Tumors ist aufgrund des multifokalen und invasiven Wachstumsmusters jedoch oftmals schwierig und es verbleiben meist R1- oder R2-Resektionsränder [1, 3]. Zudem sind die Tumorgrenzen weder histologisch noch klinisch zuverlässig zu definieren, rasterartige Probeexzisionen (PE) können hier teilweise weiterführend sein [12]. Daher sind weite Resektionen anzustreben, die jedoch aufgrund der Tumorlokalisation, besonders in Bezug zu anderen anatomischen Strukturen im Kopf-Hals-Bereich, nicht immer möglich sind [3]. Im Falle eines Lokalrezidivs kann eine Nachresektion mit dem Ziel der kompletten Exzision eventuell lebensverlängernde Wirkung erzielen [27]. Bezüglich ultraradikaler Vorgehensweisen besteht kein übereinstimmender Konsens, eine Überlegenheit der weiten Resektionen gegenüber den radikaleren Vorgehensweisen wie der Amputation betroffener Gliedmaßen scheint jedoch zu existieren [12]. Aufgrund der hohen Rezidivraten des AS sogar nach R0-

Resektion sollte die chirurgische Exzision nicht alleiniger Therapiebestandteil sein, sondern hauptsächlich mit der postoperativen adjuvanten Strahlentherapie kombiniert werden, was in einzelnen Studien mit längeren Überlebenszeiten und signifikant reduzierter Mortalität korrelierte [4, 6, 12, 19]. Hohe Strahlendosen (>50 Gy) und ein weites Bestrahlungsareal mit ausgedehnten Sicherheitszonen sind anzustreben, um einen Effekt, überwiegend im Bereich der Lokalkontrolle und des Überlebens, zu erzielen [3, 6, 19]. Die alleinige Radiotherapie ist ebenso wenig zu empfehlen wie die chirurgische Monotherapie für potenziell heilbare Patienten, wie eine Studie mit 67 Patienten zeigte: Nach 5 Jahren wurde eine Lokalkontrolle bei 54% der Fälle mit OP und kombinierter Radiatio festgestellt, während die Prozentzahlen bei alleiniger OP nur 19% und bei alleiniger Bestrahlung 9% betragen [12]. In Einzelfällen wurde über den Einsatz der neoadjuvanten Radiotherapie und anschließender OP mit einhergehenden verlängerten rezidivfreien Überlebenszeiten berichtet [12]. Für die Anwendung adjuvanter Chemotherapie in Kombination mit OP oder Bestrahlung des lokalisierten AS gibt es bislang keine suffizienten Daten bezüglich des Benefits und daher keine Empfehlung [3]. Allerdings ist bei besonderer Lokalisation des AS wie beispielsweise der Periorbitalregion zum Erhalt der anatomischen Strukturen eine neoadjuvante Chemotherapie in Erwägung zu ziehen [12].

#### **4.6.2.2 Palliative Therapie**

Die Chemotherapie besitzt dagegen einen hohen Stellenwert in der Palliativtherapie des AS, folglich bei Patienten mit nicht resektablem Tumor und/oder Metastasenbefall [2, 3, 55]. Aufgrund des meist fortgeschrittenen Alters und progressiven Krankheitsstatus ist hierbei die hohe Komorbidität und der reduzierte Allgemeinzustand (AZ) des Patientenkollektivs zu beachten, insbesondere bezüglich der Nebenwirkungen einer Chemotherapie [2, 3]. In diesem Bereich dominieren pegyliert-liposomales Doxorubicin und Taxane wie Paclitaxel und Docetaxel [2, 4, 56]. Prinzipiell spricht ungefähr ein Viertel der Patienten auf Doxorubicin an, die Kombination mit Ifosfamid erzielt noch bessere Ansprechraten bei allerdings auch erhöhter Toxizität [12]. Eine Studie von Wollina et al empfiehlt bei palliativer Situation den Einsatz von Doxorubicin

in Kombination mit Strahlentherapie oder Interferon alpha bei hohen Ansprechraten und verhältnismäßig wenigen Nebenwirkungen [2]. Die Wirksamkeit von Doxorubicin und Paclitaxel wurde zudem in einer retrospektiven Analyse von Fury et al hervorgehoben mit medianen progressionsfreien Intervallen von 4 und 4,2 Monaten und in Einzelfällen sogar 5,4 Monaten bei Doxorubicin kombiniert mit Ifosfamid [12, 28]. Besonders seit der ANGIOTAX-Studie, die unter Paclitaxel ein progressionsfreies Überleben von 74% und 45% nach 2 und 4 Monaten zeigte, nimmt der Einsatz von Paclitaxel zu [4, 56]. Die antiangiogenetischen Eigenschaften der Taxane sind hierbei von speziellem Interesse bezüglich der Behandlung des AS, wobei der Kopf-Hals-Bereich im Gegensatz zu anderen Lokalisationen das beste Ansprechen auf diese Therapie zeigt [3, 4]. So betragen die Ansprechraten auf Paclitaxel in einer EORTC Studie mit 32 Patienten bei allen Angiosarkomen 63% und bei den Tumoren des Skalps 75% [3, 28]. Grundsätzlich sind Taxane und Doxorubicin in Bezug auf Ansprechen und Überleben ähnlich effektiv [3, 28]. Aufgrund der erheblichen Kardiotoxizität des freien Doxorubicins ist bei älteren Patienten der Einsatz von liposomal verkapseltem Doxorubicin mit weniger kardiotoxischen Nebenwirkungen vorzuziehen [2]. Darüber hinaus sind häufige Nebenwirkungen wie Myelosuppression oder Neuropathie durch niedrige Dosierungen und therapeutische Interventionen mit Dexamethason meist gut zu therapieren [2].

#### **4.6.2.3 Biologicals**

Aufgrund der trotz Chemotherapie wenig vielversprechenden Prognose ist es wichtig, neue Therapiekonzepte zu entwickeln [12]. Hier stehen überwiegend Biologicals mit antiangiogenetischer Aktivität im Vordergrund wie der VEGF-Antikörper Bevacizumab [4]. Eine Phase-II-Studie mit 29 AS-Patienten und Bevacizumab als Monotherapie berichtete über drei partielle Remissionen und dreizehn progressionsfreie Tumorverläufe, was die Effektivität von Bevacizumab unterstreicht [3, 57]. Teilweise liegen auch erste Erfahrungen mit Bevacizumab in Kombination mit Taxanen und Gemcitabin vor, aus denen sich jedoch noch keine Empfehlungen außerhalb von Studien ableiten lassen [3]. Sorafenib, ein Multikinaseinhibitor mit antiangiogenetischer Aktivität gegen

VEGF-Rezeptoren, zeigte in einer Studie der French Sarcoma Group Ansprechraten von bis zu 23% bei AS-Patienten, die zuvor eine Chemotherapie erhalten hatten [4, 58]. Außerdem beschrieb eine Analyse von Maki et al bei Patienten mit Rezidiv oder Metastasen eines AS unter Therapie mit Sorafenib ein medianes progressionsfreies Intervall von 3,2 Monaten und einen Überlebenszeitraum von 14,3 Monaten [12], was einen weiteren therapeutischen Ansatzpunkt darstellt. Eine weitere Studie bestand aus der täglichen second-line Dreifachtherapie aus Pioglitazon (PPAR $\gamma$ -Agonist), dem COX II-Hemmer Rofecoxib und dem Chemotherapeutikum Trofosamid per os mit insgesamt anti-angiogenetischer Aktivität, die positive Ergebnisse bei progressiven chemotherapieresistenten Angiosarkomen erzielte, doch auch hier ist die Datenlage noch zu dünn für generelle Empfehlungen [12]. Der antiangiogenetische Immunmodulator Interferon-alpha steht in Verdacht, in Kombination mit Chemotherapie beim fortgeschrittenen AS positive Ergebnisse zu erzielen [3, 59] und die Ansprechraten auf antiangiogenetische Substanzen zu erhöhen [12].

#### **4.7 Prognose**

Die Prognose des AS ist mit 5-Jahres-Überlebensraten (5J-ÜR) von durchschnittlich 35% ausgesprochen schlecht und häufig durch Metastasen in Lunge, Leber und Weichteilen charakterisiert. [3, 19, 28, 54]. Sogar bei einem lokalisierten Tumorbefund leben laut optimistischsten Studiendaten nach 5 Jahren nur noch 60% der Patienten [3, 60]. Das mediane Überlebenszeitintervall beträgt bis zu 50 Monate beim strahleninduzierten AS, wobei der rezidivfreie Überlebenszeitraum nur 13 Monate umfasst [1, 2, 61, 62]. Beim idiopathischen kutanen AS finden sich analoge Daten, das AS als Folge des chronischen Lymphödems zeigt einen noch drastischeren Verlauf mit Überlebensintervallen von 19 Monaten [1, 5, 12, 63]. Andere Analysen berichten über einen durchschnittlichen Überlebenszeitraum von nur 10 Monaten beim metastasierten AS [2], was die klinische Aggressivität des Tumors unterstreicht. Ähnlich ungünstigen Charakter weisen die Prognosen des

AS der primär radionaiven Brust (90% Mortalität innerhalb 2 Jahre), sowie der Weichteile und der viszeralen Organe auf [3, 12, 54].

Die beste Prognose haben Patienten mit lokalisiertem AS-Befund, die durch eine komplette chirurgische Exzision unter Umständen komplette Heilung erfahren können [2]. Im Gegensatz dazu gehen Metastasen per se mit sehr schlechten Prognosen einher, ein isolierter Lymphknotenbefall ist mit einer etwas günstigeren Prognose assoziiert [2, 27]. Neben dem Vorhandensein von Metastasen zum Diagnosezeitpunkt wurden und werden weitere mögliche prognostische Faktoren in diversen Studien auf ihre Relevanz untersucht, wobei Vieles noch ungeklärt ist [3]. Zu den wichtigen Prognoseparametern gehören laut Literatur hauptsächlich das Ausmaß und die Invasionstiefe des Tumors sowie die Tumorgröße an sich [1, 2, 7]. Hierbei ist festzustellen, dass oberflächliche solitäre und auf die Dermis begrenzte Tumorkläsionen mit einem Durchmesser < 5 cm eine deutlich bessere Prognose aufweisen als flächige bis multizentrische, tiefer eindringende Tumoren mit einem Durchmesser > 5 cm [1, 12]. Histopathologisch gehen Tumornekrosen, eine hohe ki67-Expression und schlecht differenzierte Tumoren mit ungünstigen Prognosen einher [1, 2, 12, 64], wohingegen ein dichtes Infiltrat aus inflammatorischen Zellen als prognostisch günstig einzustufen ist [12]. Hohes Lebensalter und schlechter AZ gelten als prädisponierende Faktoren für eine erhöhte Mortalitätsrate und damit schlechtere Prognose [3, 6, 12, 54, 65]. Zusätzlich zu den bereits erwähnten Prognosefaktoren wurden in einer retrospektiven Analyse von 434 AS-Patienten die Parameter Alter des Patienten, Sitz des Tumors und Staginggrad als mit der Überlebensrate korrelierende Faktoren herausgearbeitet [7]. Hierbei wiesen junge Patienten unter 50 Jahren mit lokalisiertem oberflächlichem T1-Tumor am Rumpf und der unteren Extremität die besten Prognosen auf [7]. Die bessere Prognose von Angiosarkomen des Rumpfes ist wohl unter anderem auf die dortigen besseren und radikaleren chirurgischen Resektionsoptionen als im Gesicht und am Skalp zurückzuführen [7].

Generell sollte mit prognostischen Aussagen jedoch zurückhaltend umgegangen werden, da das AS auch in biologischer und klinischer Hinsicht

eine große Heterogenität aufweist und somit Einzelfälle mit langen Überlebenszeiten trotz drastischen Krankheitsbefunds existieren [3, 12].

## **5 Ziel und Fragestellung**

Die vorliegende Arbeit soll anhand einer retrospektiven Untersuchung von 24 AS-Patienten des Tumorzentrums der Universitätshautklinik Tübingen klinische und prognostische Merkmale sowie Verläufe des Patientenkollektivs untersuchen. Auf folgende Fragestellungen soll in dieser Arbeit im Besonderen eingegangen werden:

- a) Welche histologischen Merkmale weisen die Patienten auf?
- b) Welche Tumormerkmale (Lokalisation, Tumordurchmesser, etc.) weisen die Patienten auf? Unterscheiden sich diese von den Merkmalen, die in der Fachliteratur bei kutanen Angiosarkomen beschrieben werden?
- c) Wie ist das krankheitsspezifische progressionsfreie Überleben (RFS) und wie ist das Gesamtüberleben (DSS)?
- d) Welches sind prognostische Faktoren (Tumordurchmesser, Alter, Geschlecht, Ausbreitung bei Erstdiagnose (ED), ECOG-Performance Status (ECOG-PS)) im vorliegenden Datensatz?
- e) Ist die Lokalisation ein prognostischer Faktor?
- f) Welche Rollen spielen therapeutische Verfahren für die Prognose (ausschließlich OP vs. OP plus adjuvante Radiatio, etc.) und welche Bedeutung kommt dem Sicherheitsabstand zu?
- g) Lassen sich histologische Merkmale herausarbeiten, die mit einer schlechten Prognose assoziiert sind (z.B. Subtyp, Nekrose, Mitoserate, Morphologie)?

## **6 Material und Methodik**

### **Patientenkollektiv**

Der zu untersuchende Datensatz besteht aufgrund der extrem niedrigen Prävalenz des kutanen AS aus einem Patientenkollektiv von insgesamt 24 Patienten, die im Zeitraum von 1999 bis einschließlich 2016 mit der histologisch

gesicherten Diagnose eines AS in der Universitätshautklinik Tübingen behandelt wurden.

Von den insgesamt 24 Patienten (n=24), die alle ihren Wohnsitz in Baden-Württemberg haben, sind 13 Patienten männlich und 11 Patienten weiblich. Nach eingehender Qualitätsprüfung des gesamten Patientendatensatzes und Erhebung neuer Parameter erfüllten alle 24 Patienten die Voraussetzungen für die statistische Datenanalyse sowie die beiden Einschlusskriterien, die sich aus der histologisch gesicherten Diagnose eines AS und einem Follow-Up von mindestens drei Monaten zusammensetzten. Zusätzlich ist zu konnotieren, dass die retrospektive Untersuchung des Patientenkollektivs ohne ein Vergleichskollektiv stattfand.

## **6.1 Datenerhebung**

Die zu untersuchenden Daten wurden aus den stationären und ambulanten Patientenakten des SAP-Dokumentationssystems sowie des Comprehensional Cancer Center (CCC) der Universitätshautklinik Tübingen extrahiert, zusammengestellt und anschließend analysiert. Hierbei wurden dokumentierte Ergebnisse aus den Bereichen der körperlichen, neurologischen und dermatologischen Untersuchung, der Bildgebung und insbesondere der Immunhistochemie und Histopathologie als primäre Quelle verwendet. Weitere Informationen lieferten psychiatrische Befunde, Operationsberichte, pharmakologische Verordnungen, Laborwerte sowie Dokumentationen der Pflege. Fotografische Dokumentationsverlufe der Hautbefunde und -läsionen wurden ebenfalls berücksichtigt. Auch die erhobenen Daten bezüglich des selbstständigen Lebens im Alltag und/oder der Pflegebedürftigkeit dienten als Grundlage für die vorliegende Arbeit. Zudem wurden Dokumente und Berichte auswärtiger Krankenhäuser und der behandelnden Fachärzte über die zu analysierenden Fälle in die Datenerhebung eingeschlossen. Des Weiteren waren Befunde und Ergebnisse von Follow-Up-Untersuchungen und ambulanten Vorstellungen in der Hautkrebssprechstunde ein wichtiger Bestandteil der Datenerhebung.

Da insbesondere im Bereich der Histopathologie und Immunhistochemie viele Daten unvollständig waren, wurden einige Tumorschnitte der Patienten im Institut für Histopathologie der Universitätshautklinik Tübingen auf bestimmte Marker (CD31, D2-40 und MIB-1) oder histologische Merkmale nachgefärbt und die Färbereaktionen anschließend von uns analysiert.

Über Patienten, die für ein Jahr und darüber hinaus nicht vorstellig waren, wurden Informationen bezüglich des Überlebens bei den Einwohnermeldeämtern eingeholt.

## **6.2 Variablen**

Nach umfassender Analyse und Qualitätssicherung wurden folgende Daten als Variablen definiert:

Neben dem Geschlecht der Patienten wurden sowohl Geburtsdatum als auch das Diagnosedatum als Variablen extrahiert, zudem in den jeweiligen Fällen das Todesdatum. Ebenfalls wurden, sofern möglich, das Datum des ersten Rezidivs (Lokalrezidiv und Fernmetastasen) sowie das Datum des letzten Vitalstatus der Patienten dokumentiert. Die Lokalisation des Tumors und das Staging nach dem TNM-System bei ED fanden ebenso Einschluss wie das Datum des letzten Tumorstatus und die Art des Tumorstatus (tumorfrei, Rezidiv, Progress, etc.). Der Tumordurchmesser in Zentimeter, die histologische Differenzierung des Tumors sowie die Ätiogenese und Therapie des PT waren ebenfalls von Relevanz. Weitere Parameter stellten der Resektionsstatus (R0/R1/R2) und das Ergebnis der Nachexzision dar. Das Auftreten eines Rezidivs und die Art des Rezidivs (Lokalrezidiv und/oder Fernmetastasen) wurden registriert. Außerdem wurden die Anzahl der Metastasenlokalisationen sowie die Therapie der Metastasen dokumentiert. Aus histologischer Sicht wurden neben dem Vorhandensein von Nekrosen und Mitosen die Reaktion auf die immunhistochemischen Marker D2-40, CD31 (Positiv/Negativ) und auf den Proliferationsmarker MIB-1 (in %) ermittelt. Weitere immunhistochemische Besonderheiten fanden ebenso Einschluss. Darüber hinaus wurde der Performance-Status der Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG-PS), der Aufschluss über die Einschränkungen im



Alltag gibt, als Variable definiert. Zudem wurde im Falle eines Todes der Patienten geklärt, ob der Tod durch das Tumorleiden und der damit einhergehenden physischen Folgen verursacht wurde oder eine andere Todesursache vorlag.

## **7 Auswertung**

### **7.1 Beschreibung der Variablen**

#### **7.1.1 Beschreibung tumorunabhängiger demographischer Merkmale des Patientenkollektivs**

Für alle Patienten des Datensatzes (n=24) liegen Daten zu Geschlecht und Geburtsdatum, sowie in den jeweiligen betroffenen Fällen auch zu Todesdatum vor. Zudem ist in allen 24 Patientenfällen auch das Datum zum Zeitpunkt der ED eines AS bekannt. Hier wurde das Datum der histologischen Diagnose, beziehungsweise das Datum der Primäroperation gewählt.

Mithilfe des Geburts- und des Diagnosedatums wurde das Patientenalter bei ED ermittelt, was der Differenz zwischen dem Datum der ED und dem Geburtsdatum in Jahren entspricht. Das Patientenalter bei ED in Jahren stellt somit eine numerische kontinuierliche Variable dar, die folglich einer kontinuierlichen Berechnung unterliegt.

Die Geschlechterverteilung der Patienten wird in der Auswertung als nominale Variable beschrieben.

Zudem wurde allen Patienten ein Performance-Status der Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG-PS) zugeteilt, welcher besonders in der Onkologie eine Fremdeinschätzung über den AZ sowie über die Fähigkeiten und Aktivitäten im Alltag der Patienten erlaubt. Der ECOG-PS geht als ordinale Variable in die Auswertung mit ein und bedarf daher keiner weiteren statistischen Berechnung. Der ECOG-PS wird in folgende sechs Grade unterteilt [66]:

0: Normale uneingeschränkte Aktivität wie vor der Erkrankung.

1: Einschränkung bei körperlicher Anstrengung, aber gehfähig; leichte körperliche Arbeit bzw. Arbeit im Sitzen (z.B. leichte Hausarbeit oder Büroarbeit) möglich.

2: Gehfähig; Selbstversorgung möglich, aber nicht arbeitsfähig; kann mehr als 50% der Wachzeit aufstehen.

3: Nur begrenzte Selbstversorgung möglich; 50% oder mehr der Wachzeit an Bett oder Stuhl gebunden.

4: Völlig pflegebedürftig, keinerlei Selbstversorgung möglich; völlig an Bett oder Stuhl gebunden.

5: Tod.

### **7.1.2 Beschreibung tumorabhängiger Parameter des Patientenkollektivs**

Die kategoriale Variable „Lokalisation“ beschreibt den Ausgangsort des Primärtumors der Patienten und wird im Kapitel „Ergebnisse“ tabellarisch dargestellt. Die Lokalisation wird in fünf Kategorien unterteilt:

I Behaarter Kopf

II Gesicht

III Mamma (weibliche Brust)

IV Übriger Rumpf (beinhaltet Gesäß, Thorax, Rücken)

V Unterschenkel

Der Parameter „Ätiologie“ geht als kategoriale Variable in die Datenanalyse mit ein und setzt sich aus drei Entstehungswegen zusammen:

Idiopathisch

RX-assoziiert (Strahlentherapieassoziiert)

Sonstige

Die Kategorie „Sonstige“ beschreibt seltene Entstehungswege wie beispielsweise das Lymphödem im Rahmen eines Stewart-Treves-Syndroms oder eine Assoziation mit hereditären familiären Syndromen.

Der Tumordurchmesser des Primärtumors in cm wird als kontinuierliche Variable berechnet mit Mittelwert, Standardabweichung, Median sowie

Interquartilsabstand. Hierbei wurde für alle Patientenfälle, bei denen die Ausdehnung des Tumors dokumentiert wurde, der jeweils höchste Wert der Ausdehnung ermittelt. Dieser Wert ging in die statistische Berechnung und Analyse ein. Die Fälle des Gesamtkollektivs, die keine Daten bezüglich des Tumordurchmessers aufwiesen, sind in der zugehörigen Tabelle im Ergebnisteil als „fehlende Werte“ gekennzeichnet.

Die Variable „Sicherheitsabstand“ (SA) beschreibt den Gewebeanteil in cm bei einer OP des AS, der zusätzlich zum Tumor entfernt wurde, um im besten Falle eine Resektion im Gesunden zu erzielen. Im Falle von Nachexzisionen wurden die einzelnen Sicherheitsabstände der jeweiligen Operationen zu einem maximalen SA addiert. Fehlende Werte sind in der Tabelle gekennzeichnet. Im Ergebnisteil unterliegt die Variable SA einer kontinuierlichen Berechnung.

Die pTNM-Klassifikation des AS gemäß dem „Union Against Cancer and American Joint Committee on Cancer system“ (UICC/AJCC) zum Zeitpunkt der ED wird im Ergebnisteil als kategoriale Variable unter Berücksichtigung folgender Kategorien dargestellt:

Tx: Primärtumorausdehnung kann nicht beurteilt werden

T1a: Primärtumordurchmesser  $\leq$  5 cm; Lokalisation oberflächlich zur Fascia superficialis ohne deren Infiltration

T1b: Primärtumordurchmesser  $\leq$  5 cm; Lokalisation unterhalb der Fascia superficialis und/oder deren Infiltration

T2a: Tumordurchmesser  $>$  5 cm; Lokalisation oberflächlich zur Fascia superficialis ohne deren Infiltration

T2b: Tumordurchmesser  $>$  5 cm; Lokalisation unterhalb der Fascia superficialis und/oder deren Infiltration

Nx: Regionäre Lymphknoten können nicht beurteilt werden

N0: Keine regionären Lymphknotenmetastasen

N1: Regionäre Lymphknotenmetastasen

Mx: Fernmetastasen können nicht beurteilt werden

M0: Keine Fernmetastasen

M1: Fernmetastasen

Das Präfix „p“ symbolisiert „pathologisches Stadium“ der TNM-Klassifikation. Im Ergebnisteil wurden die jeweiligen Subgruppen der TNM-Einteilung nach ihrer Häufigkeit ausgewertet. Die pTNM-Klassifikation zum Zeitpunkt der ED schließt alle Staging-Untersuchungen zur Lymphknoten - und Metastasendiagnostik mit ein, die innerhalb des ersten Monats nach Diagnosestellung des AS erfolgt sind.

Der Parameter „Histologischer Subtyp“ setzt sich aus fünf Kategorien zusammen:

Endothelzellig

Spindelzellig

Gemischtzellig (Spindel - und Endothelzellig)

Sonstige

Unbekannt

Unter der Kategorie „Sonstige“ sind seltene histologische Differenzierungen des AS zusammengefasst, hier beispielsweise eine dominierende lymphangiomatöse bzw. lymphozytäre Komponente. Im vorliegenden Kollektiv wird der Parameter „Histologischer Subtyp“ als kategoriale Variable behandelt.

Die kategoriale Variable „Nekrose“ soll Aufschluss über das Vorhandensein eines histologisch dominierenden Nekroseareals im PT geben und wird in die beiden Kategorien „Vorhanden“ und „Nicht vorhanden“ gesplittet.

Die Parameter „CD 31“, „D2-40“ und „MIB-1 (%)“ aus der Immunhistochemie sind in folgende vier Kategorien unterteilt:

Positiv

Negativ

Nicht interpretierbar

Unbekannt

Eine positive Reaktion auf den Proliferationsmarker MIB-1(%) wird hier als eine positive Färbereaktion von mehr als 30 Zellen pro 100 Tumorzellen (30%) definiert.

Die Variablen „Rezidiv“ und „Art des Rezidivs“ werden in der Auswertung als kategoriale Variablen behandelt und hinsichtlich der Häufigkeit der einzelnen Kategorien deskriptiv analysiert.

Die Variable „Art des Rezidivs“ setzt sich aus den folgenden drei Subgruppen zusammen:

Lokalrezidiv: AS-Lokalrezidiv am Ausgangsort des PT

Fernmetastasen: AS-Tumorzellen in viszeralen Organen, Weichteilen und anderen kutanen Lokalisationen als der PT

Fernmetastasen + Lokalrezidiv

Unter die Kategorie „Therapie des Primärtumors“ fallen folgende Therapieoptionen, welche im Ergebnisteil hinsichtlich der Häufigkeit ihres Auftretens untersucht werden:

OP

OP+RX

Sonstige: Chemotherapie, AK-Therapie, etc.

In die Kategorie OP+RX gehen nur diejenigen Fälle mit ein, bei denen eine Bestrahlung innerhalb von 6 Monaten nach der Operation des PT durchgeführt wurde.

Die Nachbeobachtungszeit wurde für alle 24 Patienten ermittelt und ist definiert als die Differenz zwischen dem letzten dokumentierten Vitalstatus der Patienten (bzw. bei den verstorbenen Patienten dem Todesdatum) und dem Diagnosedatum des AS. Die Nachbeobachtungszeit wird in der vorliegenden Arbeit in Monaten angegeben.

Die Überlebenswahrscheinlichkeit für das krankheitsspezifische Überleben (Disease Specific Survival; DSS) in Monaten wird berechnet aus der Differenz zwischen dem Datum der letzten Beobachtung der Patienten bzw. dem Todesdatum und dem Datum der ED des AS. Für das DSS zählen nur diejenigen Todesfälle als Ereignisse, die aufgrund des AS verursacht wurden. Todesfälle anderer Genese sowie alle noch lebenden Patienten des Kollektivs wurden für die KM-Überlebensanalyse zensiert.

Das krankheitsspezifische progressionsfreie Überleben (Recurrence Free Survival; RFS) und das metastasenfreie Überleben (Distant Metastasis Free Survival; DMFS) sind als die Differenz zwischen dem Datum des 1. Rezidivs (Lokalrezidiv und/oder Fernmetastasen) bzw. dem Datum der 1. Fernmetastase und dem Diagnosedatum definiert. Für Patienten, die im bisherigen Krankheitsverlauf kein dokumentiertes Rezidiv (bzw. Metastase) aufwiesen, ging anstelle des Datums des 1. Rezidivs (bzw. der 1. Metastase) das Datum des letzten Vitalstatus in die Berechnung ein. Das krankheitsspezifische progressionsfreie Überleben wird in Monaten angegeben.

Bei der Prognoseanalyse wurde das Kollektiv hinsichtlich der verschiedenen Merkmalsausprägungen in Gruppen unterteilt und auf statistisch signifikante Unterschiede bezüglich der tumorspezifischen (DSS), der rezidivfreien (RFS) und der metastasenfreien (DMFS) Überlebenswahrscheinlichkeiten analysiert. Hierbei wurde die Variable „Tumordurchmesser“ in die Subgruppen „<3cm“, „3-7cm“ und „>7cm“ unterteilt und analysiert. Die Unterteilung des Tumordurchmessers in <5cm und >5cm, wie sie häufig in Literatur und Studien zu finden ist, wurde anhand der AJCC-Stadien T1 (<5cm) und T2 (>5cm) vorgenommen und anschließend auf ihre prognostische Relevanz geprüft.

## 7.2 Statistische Methoden

Für alle statistischen Auswertungen der vorliegenden Dissertationsarbeit wurde das Statistikprogramm IBM SPSS Statistics Version 24.0 for Windows (IBM) angewendet. Für die deskriptive Häufigkeitsanalyse wurde die Funktion „Häufigkeiten“ („frequencies“) verwendet, die neben der Anzahl der Ereignisse auch den Prozentanteil der jeweiligen Gesamtereignisse ermittelte. Zudem ließen sich über die Häufigkeitsfunktion für numerische Variablen, die einer kontinuierlichen Berechnung unterliegen, der Mittelwert (mean) mit Standardabweichung (standard deviation, SD), der Median (median) mit Interquartilsabstand (interquartil range, IQR) sowie Minimum (minimum), Maximum (maximum) berechnen.

Die Funktion „Kreuztabelle“ („cross tabs“) wurde verwendet, um die Merkmalsausprägung einer kategorialen Variablen in den verschiedenen Kategorien einer anderen kategorialen Variablen darzustellen. Um einen signifikanten Unterschied verschiedener Gruppen für Merkmalsverteilungen zu ermitteln, wurde bei kategorialen Variablen, die über die Funktion „Kreuztabelle“ analysiert wurden, der Chi<sup>2</sup>- Test angewendet. Für numerische kontinuierliche Variablen wurde bei Mittelwerten der T-Test für unabhängige Stichproben und bei Medianen der nicht-parametrische Mediantest bei unabhängigen Stichproben durchgeführt. Ein statistisch signifikanter Unterschied bestand ab einem errechneten p-Wert <0,05 (Signifikanzniveau).

Überlebensanalysen wurden mit der Kaplan-Meier-Methode in SPSS berechnet. Zudem konnten hiermit Mittelwert, Median sowie Quartile der Ergebnisse berechnet werden. Die Definitionen der jeweils zu untersuchenden Zeiträume sind dem Kapitel „Beschreibung der Variablen“ zu entnehmen.

Bei der univariaten Prognoseanalyse wurden statistisch signifikante Unterschiede für das Gesamt- und progressionsfreie Überleben mindestens zweier Gruppen mit der Log-Rank-Funktion geprüft. Auch hier war ein statistisch signifikanter Unterschied als ein p-Wert <0,005 definiert. Überlebensdiagramme zur Veranschaulichung wurden ebenfalls mit der Kaplan-Meier-Funktion erstellt. Aufgrund der niedrigen Fallzahl wurde auf eine multivariate Prognoseanalyse mittels Cox-Regression verzichtet.

## 8 Ergebnisse

Insgesamt wurden 24 Patienten in die statistische Analyse eingeschlossen, die in den Jahren 1999-2016 mit der histologisch gesicherten Diagnose AS in der Universitätsklinik Tübingen behandelt wurden

### 8.1 Tumorunabhängige demographische Merkmale

#### 8.1.1 Geschlechterverteilung des Patientenkollektivs

Die Geschlechterverteilung des in dieser Arbeit zu untersuchenden Patientenkollektivs (n = 24) fiel mit keinem signifikanten Überhang zu Gunsten eines Geschlechts aus. Von den insgesamt 24 Patienten waren 54,2% (n = 13) männlich, wohingegen 45,8% (n=11) der AS-Patienten dem weiblichen Geschlecht angehörten.

Table 2: „Vergleich des Parameters Geschlecht für das Gesamtpatientenkollektiv (n=24)“

Geschlecht	Anzahl N	Anteil (%)
Männlich	13	54,2
Weiblich	11	45,8
Gesamt	24	100,0

#### 8.1.2 Alter in Jahren bei Erstdiagnose

Für das Gesamtpatientenkollektiv (n=24) unabhängig von der Geschlechterverteilung lag das Erkrankungsalter (Patientenalter zum Zeitpunkt der ED) im Median bei 74 Jahren. Der Patient mit dem höchsten Erkrankungsalter war zum Zeitpunkt der ED 96 Jahre (Maximum = 96) alt, wohingegen das niedrigste Erkrankungsalter eines Patienten in diesem Kollektiv 50 Jahre betrug (Minimum = 50). Der Mittelwert lag bei 74 Jahren.

Betrachtet man das Alter bei ED in dieser Analyse geschlechterspezifisch, so erkrankten Frauen (n = 11) im Schnitt mit 76 Jahren, während die Männer (n = 13) mit durchschnittlich 72 Jahren an einem AS erkrankten. Das Maximum, folglich das höchste Erkrankungsalter von 96 Jahren, fand sich im weiblichen Patientenkollektiv, das niedrigste Alter zum Diagnosezeitpunkt mit 50 Jahren war der männlichen Patientenfraktion zuzuordnen. Im nicht parametrischen Mediantest bei unabhängigen Stichproben ließ sich



kein signifikanter Unterschied bezüglich der Mediane des Erkrankungsalters für die beiden Geschlechterkollektive erkennen.

Tabelle 3: „Alter bei ED in Jahren aufgetrennt nach Geschlecht (n=24)“

Alter in Jahren bei Erstdiagnose			
	Weiblich	Männlich	Gesamt
Mittelwert (+/-SD)	75,6 (+/-10,4)	71,5 (+/-12,6)	73,4 (+/-11,6)
Median (IQR)	78,0 (65,0; 82,0)	72,0 (59,0; 84,0)	74,0 (65,0; 82,0)
Minimum	60,0	50,0	50,0
Maximum	96,0	88,0	96,0

### 8.1.3 Aufteilung des Erkrankungsalters in Dekaden

Die Aufteilung des Erkrankungsalters in Lebensdekaden macht deutlich, dass die meisten Patienten des Gesamtkollektivs, ein Drittel (n= 8; 33,3%), im neunten Lebensjahrzehnt an einem AS erkrankte. Diese Gruppe bestand gleichmäßig aus Frauen und Männern (jeweils n = 4; 16,7% des Kollektivs). Am zweithäufigsten erkrankte das Patientenkollektiv mit 29,9 Prozentpunkten und 7 Patienten im achten Lebensjahrzehnt. Knapp ein Fünftel (20,8%) der Patienten erhielt die Diagnose eines AS in der siebten Lebensdekade, wohingegen 12,5% des Kollektivs und somit 3 Patienten, die alle dem männlichen Geschlecht zuzuordnen waren, am frühesten zwischen 50 bis 59 Jahren an einem AS erkrankten. Nur ein Patient (4,2%) war zum Zeitpunkt der Diagnose über 89 Jahre alt. Im Chi<sup>2</sup>-Test betrug der p-Wert 0,138 ( >0,05 ), weshalb kein statistisch signifikanter Unterschied bezüglich der Altersverteilung in Dekaden zwischen Frauen und Männern bestand.

Tabelle 4: „Altersverteilung in Jahren bei ED des Patientenkollektivs (n=24)“

Altersverteilung in Jahren zum Zeitpunkt der Erstdiagnose							
	Weiblich		Männlich		Gesamt		p-Wert
	Anzahl N	Anteil %	Anzahl N	Anteil %	Anzahl N	Anteil %	
50-59	0	0,0%	3	12,5%	3	12,5%	0,138
60-69	4	16,7%	1	4,2%	5	20,8%	
70-79	2	8,3%	5	20,8%	7	29,2%	
80-89	4	16,7%	4	16,7%	8	33,3%	
>89	1	4,2%	0	0,0%	1	4,2%	

### 8.1.4 ECOG- Performance- Status bei Erstdiagnose

Von den 24 Patienten des Gesamtkollektivs waren 11 Personen (45,8% des Kollektivs) dem ECOG-PS 0 zuzuordnen. Dagegen wiesen 29,2% und somit 7 Patienten bei ED den ECOG-PS 1 auf. Die restlichen 25% der Patienten gaben bei Diagnosestellung in ihren Alltagsfähigkeiten leichte Einschränkungen an und wiesen Nebenerkrankungen auf, weshalb ihnen der ECOG-PS 2 zugeteilt wurde. Patienten mit ECOG-PS 3,4 oder 5 gab es zum Diagnosezeitpunkt im vorliegenden Kollektiv keine.

Tabelle 5: „Häufigkeitsverteilung der Untergruppen des ECOG-PS für das Gesamtkollektiv (n=24)“

ECOG-Performance-Status des Patientenkollektivs				
	ECOG-PS 0	ECOG-PS 1	ECOG-PS 2	Gesamt
Anzahl N	11	7	6	24
Anteil %	45,8%	29,2%	25,0%	100,0%

### 8.1.5 Nachbeobachtungszeitraum

Der mediane Nachbeobachtungszeitraum für das Gesamtkollektiv (n=24) lag mit einem 95% - Konfidenzintervall (95%-CI) von 22-49 Monaten bei 35 Monaten. Der Mittelwert betrug 47 Monate (95%-CI: 30-65 Monate). Die kürzeste Nachbeobachtungszeit erstreckte sich über 1,9 Monate, wohingegen ein Patient über 188 Monate am längsten in der Hautklinik kontrolliert wurde.

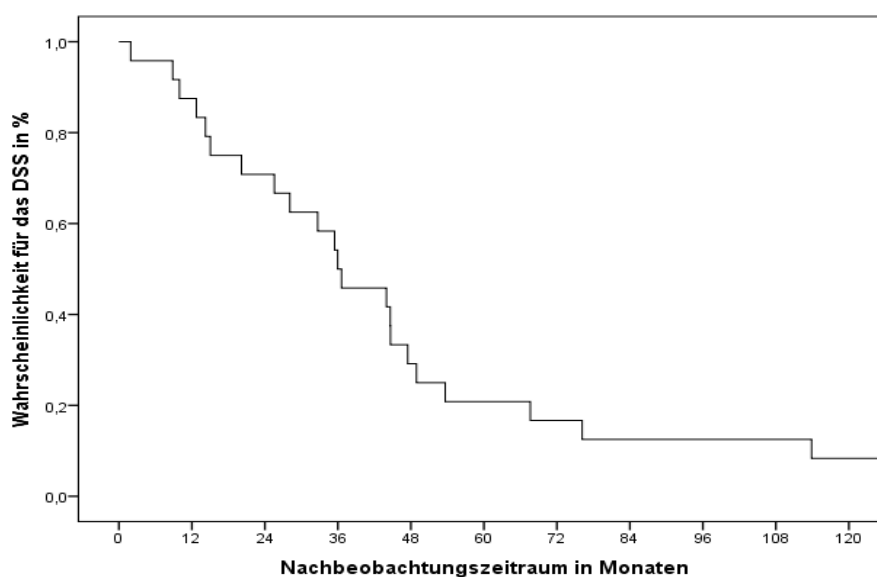


Abbildung 4: „Nachbeobachtungszeitraum des Gesamtkollektivs in Monaten (n=24)“

### 8.1.6 Todesfälle

Während des Nachbeobachtungszeitraums gab es unter den 24 Patienten 12 Todesfälle (50%), von denen 11 (45,8%) durch die AS-Erkrankung verursacht wurden.

## 8.2 Tumorabhängige Eigenschaften

### 8.2.1 Lokalisation des Primärtumors

Die häufigste Lokalisation des PT war die Kopfhaut, welche bei 9 Patienten und somit 37,5% des Kollektivs betroffen war. An zweiter Stelle standen in dieser Analyse folgende drei Lokalisationen: die weibliche Brust, der übrige Rumpf und das Gesicht. In jeweils 4 Patientenfällen (je 16,7%) wurde an diesen Körperpartien ein AS diagnostiziert. Bei 3 Patienten und somit 12,5% des Gesamtkollektivs diente der Unterschenkel als Ausgangsort für ein AS.

Tabelle 6: „Häufigkeitsverteilung der Lokalisation des PT (n=24)“

Lokalisation des PT						
	Behaarter Kopf	Gesicht	Mamma	Rumpf	Unterschenkel	Gesamt
Anzahl N	9	4	4	4	3	24
Anteil %	37,5%	16,7%	16,7%	16,7%	12,5%	100,0%

Setzt man die Lokalisation des Primärtumors in Bezug zur jeweiligen Ätiologie, so wird im vorliegenden Datensatz deutlich, dass in allen vier Fällen mit primärem Brustbefall die AS-Entstehung auf eine Strahlentherapie in der Vorgeschichte zurückzuführen war. Außerdem wiesen alle Primärtumore des Gesichts, der Kopfhaut und des Unterschenkels eine idiopathische Genese auf. Angiosarkome des Rumpfes waren im vorliegenden Datensatz in 2 Fällen einer idiopathischen Entstehung zuzuordnen und in einem Fall einer vorausgegangenen therapeutischen Bestrahlung. In einem Fall lag dem PT am Rumpf eine andere Ursache als eine idiopathische oder strahlenassoziierte Genese zugrunde. Der im Chi<sup>2</sup>-Test ermittelte p-Wert von 0,002 spricht für einen signifikanten Zusammenhang, jedoch ist die Gültigkeit des Chi<sup>2</sup>-Tests in diesem Zusammenhang aufgrund der geringen Fallzahl eingeschränkt.

Tabelle 7: „Lokalisation des PT aufgetrennt nach Ätiologie (n=24)“

Lokalisation des PT aufgetrennt nach Ätiologie							
		Behaarter Kopf	Gesicht	Mamma	Rumpf	Unterschenkel	p-Wert
RX-assoz.	Anzahl N	0	0	4	1	0	0,002
	Anteil %	0,0%	0,0%	16,7%	4,2%	0,0%	
Idiopathisch	Anzahl N	9	4	0	2	3	
	Anteil %	37,5%	16,7%	0,0%	8,3%	12,5%	
Sonstige	Anzahl N	0	0	0	1	0	
	Anteil %	0,0%	0,0%	0,0%	4,2%	0,0%	

In Tabelle 8 sind die Lokalisationen der Primärtumore im Kollektiv aufgetrennt nach dem jeweiligen Geschlecht dargestellt. Hierbei wird deutlich, dass die Mehrzahl der Primärtumore der Kopfhaut und des Gesichts (n=13) mit 11 Fällen bei den Männern auftreten, wohingegen 9 der insgesamt 11 nicht an Kopf oder Gesicht lokalisierten AS (an Unterschenkel, Rumpf und Mamma) bei den Frauen diagnostiziert wurden. Diese Diskrepanz ist mit einem p-Wert von 0,008 statistisch signifikant.

Tabelle 8: „Lokalisationen des PT aufgetrennt nach Geschlecht (n=24)“

Lokalisation des PT aufgetrennt nach Geschlecht							
	Weiblich		Männlich		Gesamt		p-Wert
	Anzahl N	Anteil %	Anzahl N	Anteil %	Anzahl N	Anteil %	
Behaarter Kopf	2	8,3%	7	29,2%	9	37,5%	0,008
Gesicht	0	0,0%	4	16,7%	4	16,7%	
Mamma	4	16,7%	0	0,0%	4	16,7%	
Rumpf	2	8,3%	2	8,3%	4	16,7%	
Unterschenkel	3	12,5%	0	0,0%	3	12,5%	

### 8.2.2 Tumordurchmesser in cm

Von den insgesamt 24 Patienten des Gesamtkollektivs waren in 3 Fällen keine exakten Angaben bezüglich der Größenausdehnung des PT ausfindig zu machen. Somit lagen für 21 Fälle genaue Daten zum Tumordurchmesser in cm vor. Der mediane Tumordurchmesser lag bei 6,0 cm (IQR 4,1; 11,5). Der PT mit der minimalsten Ausdehnung war im Durchmesser 0,8 cm groß, wohingegen

der am weitesten ausgedehnte Tumor einen Durchmesser von 30 cm aufwies. Mit einer Standardabweichung von 9,4 cm betrug der Mittelwert des Tumordurchmessers 9,62 cm.

Tabelle 9 „Statistische Auswertung des Tumordurchmessers in cm“

Tumordurchmesser in cm	
Mittelwert (+/- SD)	9,62 (+/- 9,40)
Median (IQR)	6,0 (4,10; 11,50)
Minimum	0,80
Maximum	30,00

### 8.2.3 Sicherheitsabstand bei OP in cm

In 18 Patientenfällen von insgesamt 24 Fällen (75%) lagen Angaben zum SA in cm bei OP vor. In 6 Fällen und somit 25% aller Patientenfälle wurde ein SA von 2 cm gewählt, der größte SA lag bei 8,6 cm in einem Fall. Der kleinste SA mit 0,5cm fand sich bei insgesamt zwei Patienten. Daraus ergab sich eine Spannweite von 8,1 cm. Im Durchschnitt betrug der SA bei Operation im vorliegenden Datensatz 2,47 cm (SD = 1, 9378 cm), während der Median bei 2,0 cm lag.

Tabelle 10: „Statistische Auswertung (n=18) und Häufigkeitsauflistung der Variablen Sicherheitsabstand in cm (n=24)“

Sicherheitsabstand bei OP in cm		
Mittelwert (+/- SD)	2,47 (+/- 1,94)	
Median (IQR)	2,00 (1,38; 2,63)	
Minimum	0,50	
Maximum	8,60	
Häufigkeitsverteilung des Sicherheitsabstandendes bei OP in cm		
	Anzahl N	Anteil %
0,5–1cm	4	16,7%
>1-2cm	7	29,2%
>2-3cm	4	16,7%
>3cm	3	12,5%
k.A.	6	25%
Gesamt	24	100,0%

## 8.2.4 pTNM-Klassifikation bei Erstdiagnose

Angaben zur pTNM-Klassifikation fanden sich bei allen 24 Patienten.

Bezüglich der Klassifikation des PT befanden sich 5 Patienten zum Zeitpunkt der ED im Stadium T1a, was 20,8% des Gesamtkollektivs entspricht. Dem Stadium T1b waren im vorliegenden Datensatz 2 Fälle (8,3%) zuzuordnen. Das Stadium T2a war in 33,3% und somit 8 Patientenfällen zu finden, gleichermaßen verhielt es sich für das Stadium T2b (n=8, 33,3%). Ein nicht beurteilbarer Primärtumor (TX) lag in einem Patientenfall (4,2%) vor.

Table 11: „Häufigkeiten der jeweiligen T-Stadien bei ED (n=24)“

T-Stadium bei Erstdiagnose						
	T1a	T1b	T2a	T2b	Tx	Gesamt
Anzahl N	5	2	8	8	1	24
Anteil %	20,8%	8,3%	33,3%	33,3%	4,2%	100,00%

Bei ED waren in 20 von 24 Fällen und somit folglich 83,3% der AS-Patienten keine Lymphknotenmetastasen vorhanden (N0-Status). 4 Patienten (16,7%) befanden sich bereits bei ED aufgrund vorhandener Lymphknotenmetastasen im Stadium N1. Daran ist erkennbar, dass die Mehrheit des Kollektivs mit 83,3% zum Diagnosezeitpunkt einen unauffälligen Lymphknotenstatus zeigte.

Table 12: „Häufigkeiten der jeweiligen N-Stadien bei ED (n=24)“

N-Stadium bei Erstdiagnose			
	N0	N1	Gesamt
Anzahl N	20	4	24
Anteil %	83,3%	16,7%	100,0%

Wirft man einen Blick auf das M-Stadium, so wird deutlich, dass zum Zeitpunkt der Erstdiagnose 21 von insgesamt 24 Patienten (87,5%) keine klinisch und diagnostisch feststellbaren Fernmetastasen aufwiesen. Die restlichen 12,5% (n=3) hingegen waren bereits zum damaligen Zeitpunkt von Fernmetastasen betroffen und befanden sich somit im Stadium M1.

Tabelle 13: „Häufigkeiten der jeweiligen M-Stadien bei ED (n=24)“

M-Stadium bei Erstdiagnose			
	M0	M1	Gesamt
Anzahl N	21	3	24
Anteil %	87,5%	12,5%	100,0%

### 8.2.5 Histologische Parameter

Hinsichtlich der histologischen Differenzierung des AS fand sich in 17 von 24 Fällen und 70,8% aller Patienten eine typische endothelzellige vasoformative Morphologie. Primärtumore mit gemischtzelliger Differenzierung, worunter man hier dominierende spindelzellige Tumorzellen mit endothelzelligen Tumoranteilen versteht, wurden bei 3 Patienten (12,5%) diagnostiziert. 8,3% (n=2) des Kollektivs wiesen eine Differenzierung unter der Kategorie „Sonstige“ auf. Mit jeweils einem Patientenfall und somit jeweils 4,2% gingen die Kategorien „Spindelzellig“ und „Unbekannt“ in die Analyse mit ein.

Tabelle 14: „Häufigkeitsverteilung der Variablen "Histologischer Subtyp" (n=24)“

Histologische Differenzierung						
	Endothel- zellig	Gemischt- zellig	Spindel- zellig	Sonstige	Unbekannt	Gesamt
Anzahl N	17	3	1	2	1	24
Anteil %	70,8%	12,5%	4,2%	8,3%	4,2%	100,0%

Eine histologisch gesicherte dominierende Nekrose wiesen 2 PT von insgesamt 24 Fällen auf, was einem Prozentsatz von 8,3 entspricht. In den 22 anderen Patientenfällen (91,7%) wurden keine dominierenden nekrotischen Tumorareale diagnostiziert.

Tabelle 15: „Häufigkeitsverteilung der Variablen "Nekrose" (n=24)“

Nekrose			
	Vorhanden	Nicht vorhanden	Gesamt
Anzahl N	2	22	24
Anteil %	8,3%	91,7%	100,0%

### 8.2.6 Immunhistochemie

Die Färbereaktionen auf die immunhistochemischen Marker CD31, D2-40 und auf den Proliferationsmarker MIB-1 (%) sind in der folgenden Tabelle nach ihren Häufigkeiten veranschaulicht.

Positive Färbereaktionen auf CD31 fanden sich in 91,7% aller 24 AS-Primärtumore (n=22). In einem Fall (n=1, 4,2%) war die immunhistochemische Reaktion nicht sicher interpretierbar, fehlende Angaben bezüglich der CD-31-Positivität fanden sich in einem anderen Fall der 24 Patienten (n=1, 4,2%). Ein immunhistochemisch nachgewiesener CD-31 negativer PT kam im Patientenkollektiv nicht vor.

Eine D2-40 positive Färbereaktion des PT zeigte sich bei 20 Patienten (83,3%), wohingegen bei 12,5% der Patienten (n=3) eine negative Reaktion auf D2-40 dominierte. Keine Angaben bezüglich der immunhistochemischen D2-40-Charakterisierung gab es in einem Fall (4,2%).

Färbungen mit dem Proliferationsmarker MIB-1 (%) ergaben genau wie bei den D2-40 Färbungen in 20 Fällen (83,3%) positive Ergebnisse. Mit jeweils 4,2% des Gesamtkollektivs kam es in einem Fall zu einer negativen MIB-1(%) - Reaktion, während in einem anderen Fall die Färbung nicht weiterführend interpretiert werden konnte. In 2 Fällen konnten keine Angaben bezüglich der Reaktion auf die MIB-1(%) - Färbung ausfindig gemacht werden.

Tabelle 16: „Häufigkeitsverteilung der Färbereaktionen von CD31, D2-40 und MIB-1(%) (n=24)“

Immunhistochemische Reaktion						
		Positiv	Negativ	Nicht interpretierbar	Keine Angaben	Gesamt
CD-31	Anzahl N	22	0	1	1	24
	Anteil %	91,7%	0,0%	4,2%	4,2%	100,0%
D2-40	Anzahl N	20	3	0	1	24
	Anteil %	83,3%	12,5%	0,0%	4,2%	100,0%
MIB-1 (%)	Anzahl N	20	1	1	2	24
	Anteil %	83,3%	4,2%	4,2%	8,3%	100,0%



### 8.2.7 Lokalrezidiv und Fernmetastasen

Angaben über das Auftreten eines AS-Rezidivs in Form eines Lokalrezidivs oder in Form von Fernmetastasen fanden sich in allen 24 Fällen. 15 Patienten zeigten im Laufe der Nachbeobachtungszeit ein Rezidiv. Diese Anzahl entspricht 62,5% des Gesamtkollektivs. Bei den restlichen 37,5% (n=9) wurde kein diagnostisch gesichertes Rezidiv nachgewiesen.

Tabelle 17: „Häufigkeitsverteilung der Variablen "Rezidiv" (n=24)“

Rezidiv			
	Ja	Nein	Gesamt
Anzahl N	15	9	24
Anteil %	62,5%	37,5%	100,0%

In 8 der insgesamt 15 diagnostizierten Rezidive wurde während der Nachbeobachtungszeit ein Lokalrezidiv ohne Fernmetastasen nachgewiesen, was einem Prozentsatz von 53,3% der Patienten mit Rezidiv entspricht. 4 Patienten (26,7% der Patienten mit Rezidiv) wiesen ein Lokalrezidiv in Kombination mit Fernmetastasen auf, während bei 3 der insgesamt 15 Patienten nur Fernmetastasen auftraten (20% der Rezidivpatienten).

Tabelle 18: „Häufigkeitsverteilung der jeweiligen Rezidivarten; ausschließlich Patienten mit Rezidiv (n=15)“

Art des Rezidivs				
	Lokalrezidiv	Lokalrezidiv + Fernmetastasen	Fernmetastasen	Gesamt
Anzahl N	8	4	3	15
Anteil %	53,3%	26,7%	20,0%	100,0%

### 8.2.8 Therapie des Primärtumors

Bezüglich der verschiedenen Therapieoptionen des PT erhielten mit 66,7% knapp zwei Drittel der insgesamt 24 Patienten eine alleinige operative Therapie, was einer Anzahl von 16 Fällen entspricht. Zudem ergab die Häufigkeitsanalyse für 7 Fälle und 29,2% des Gesamtkollektivs eine Kombinationstherapie bestehend aus Operation und anschließender Radiatio (RX). In einem Patientenfall (4,2%) wurde eine neoadjuvante Chemotherapie als

Primärtherapie gewählt („Andere“). Eine alleinige Strahlenbehandlung des PT fand sich in keinem Patientenfall des Kollektivs.

*Tabelle 19: „Häufigkeiten der Therapieoptionen des PT (n=24)“*

Therapie des PT				
	OP	OP+RX	Andere	Gesamt
Anzahl N	16	7	1	24
Anteil %	66,7%	29,2%	4,2%	100,0%

Bei 10 der 23 Patienten mit OP (43,5% der Patienten mit OP) wurde eine R0 - Resektion erzielt, während bei 12 Patienten (52,2%) nur eine R1-Resektion erreicht werden konnte. In einem Fall (4,3%) konnten die Tumorränder und somit das R-Stadium nicht exakt bestimmt werden.

## 8.2.9 Überlebensanalyse

### 8.2.9.1 Krankheitsspezifisches Gesamtüberleben (Disease Specific Survival; DSS)

Die Überlebensanalyse nach Kaplan und Meier schloss alle 24 Patienten des Kollektivs mit ein, wobei für 11 Patienten ein Todesdatum verursacht durch ein AS vorlag und sie somit als Ereignis in die Untersuchung mit eingingen. Das 5 – Jahres - Überleben für das DSS lag bei 49% mit einem 95% - Konfidenzintervall (95%-CI) von 25-73%. Der Median der geschätzten Gesamtüberlebenszeit betrug 48 Monate (95%-CI: 0-108 Monate). Die geschätzte mittlere Überlebenszeit mit einer AS-Erkrankung betrug im vorliegenden Patientenkollektiv 105 Monate (95%-CI: 66 - 145 Monate).

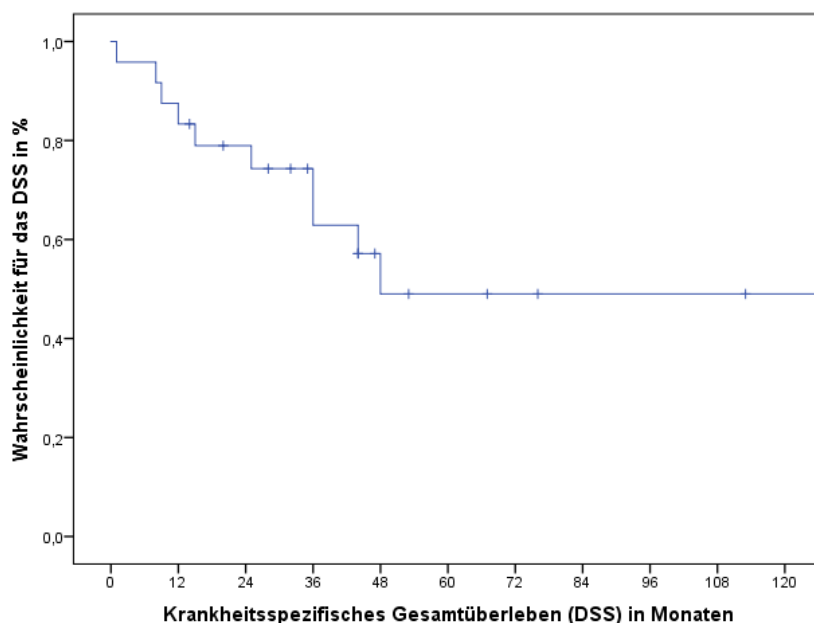


Abbildung 5: „DSS-Analyse nach Kaplan und Meier (n=24)“

### 8.2.9.2 Rezidivfreies Überleben (Recurrence-free Survival; RFS)

In 15 von 24 Fällen traten AS-Rezidive auf, die als Ereignisse in die KM - Analyse eingingen. Das 5-Jahres-Überleben für das RFS belief sich auf 36,4% (95%-CI: 0-56%). Die mediane rezidivfreie Zeit der Patientenkohorte betrug 11 Monate mit einem 95%-Konfidenzintervall von 4-17 Monaten. Die geschätzte mittlere rezidivfreie Zeit betrug in der Kohorte 62 Monate (95%-CI: 32-92 Monate).

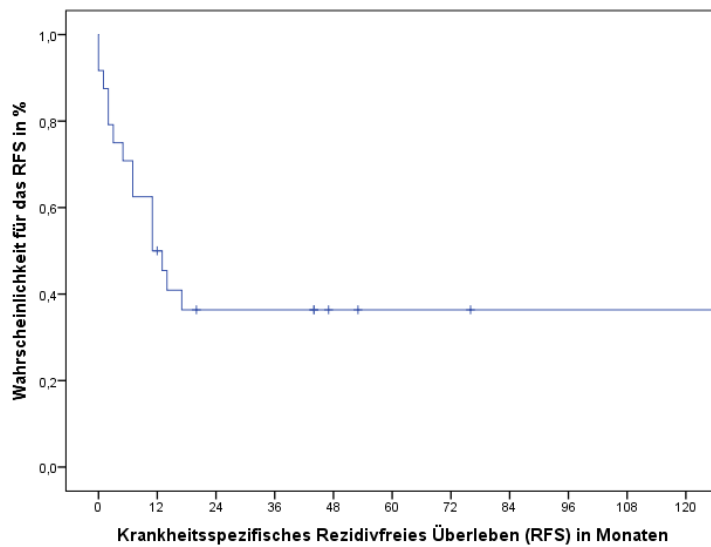


Abbildung 6: „RFS-Analyse nach Kaplan und Meier (n=24)“

### 8.2.9.3 Fernmetastasenfreies Überleben (Distant Metastasis Free Survival, DMFS)

Im vorliegenden Kollektiv zeigten sich im Verlauf bei 7 von 24 Patienten Metastasen, die in der Kaplan-Meier-Funktion als Ereignisse gezählt wurden. Das 5-Jahres-Überleben für das DMFS lag bei 69,3% (95%-CI: 0-88,3%). Ein Median für das DMFS konnte nicht ermittelt werden. Das geschätzte mittlere DMFS betrug 112 Monate (95%-CI: 82-141 Monate).

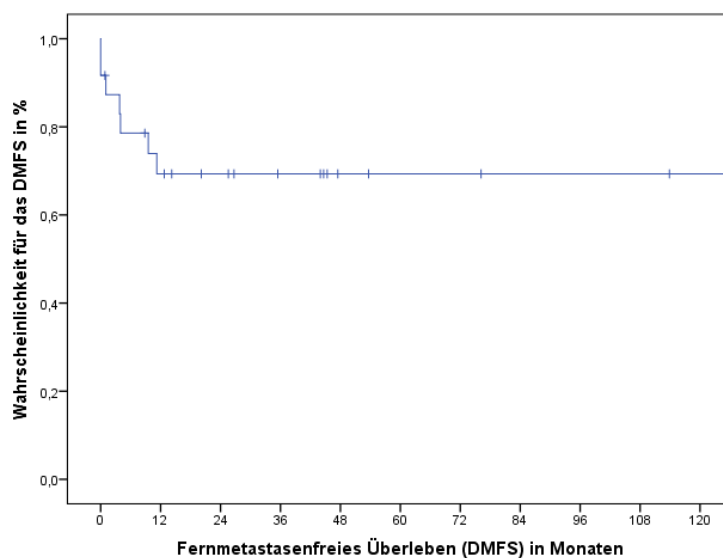


Abbildung 7: „DMFS-Analyse nach Kaplan und Meier (n=24)“

### 8.3 Univariate Analyse von Prognosefaktoren

#### 8.3.1 Tumordurchmesser

Die 5-Jahres-Überlebensraten (5J-ÜR) und der p-Wert mit 0,029 zeigten ein signifikant kürzeres DSS für Patienten mit einem PT-Durchmesser von 3-7 cm (Gruppe B; n=11) gegenüber Patienten mit einem Durchmesser <3cm (Gruppe A; n=4) und Patienten mit einem Durchmesser >7cm (Gruppe C; n=6). Auch das RFS (Tabelle 20) fiel mit einem p-Wert von 0,007 hoch signifikant kürzer für Patienten der Gruppe B aus als für Patienten mit einem sehr kleinen Durchmesser <3cm oder mit einem sehr großen Durchmesser >7cm. Bezüglich des DMFS sprach der p-Wert von 0,312 für keinen signifikanten Unterschied. Rezidive traten signifikant häufiger in der Gruppe B mit einem PT-Durchmesser von 3-7 cm auf (10 von 11 Patienten; 90,9%; p-Wert 0,004). In Gruppe A trat in 25% der Fälle (1/4) und in Gruppe C in 16% (1/6) der Fälle ein Rezidiv auf. Bezüglich der Häufigkeit von Metastasen existierte kein signifikanter Unterschied ( $p=0,242$ ). AS-Tumore mit einem Durchmesser von 3-7 cm gingen folglich mit einem signifikant kürzeren DSS und RFS einher.

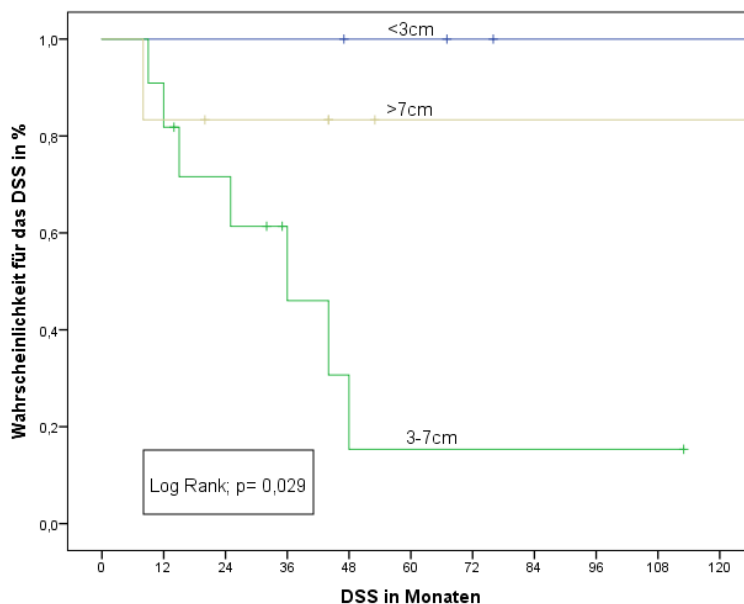


Abbildung 8: „DSS in Monaten nach Kaplan und Meier; aufgetrennt nach PT-Durchmesser; ausschließlich Patienten mit Angaben zum PT-Durchmesser (n=21)“

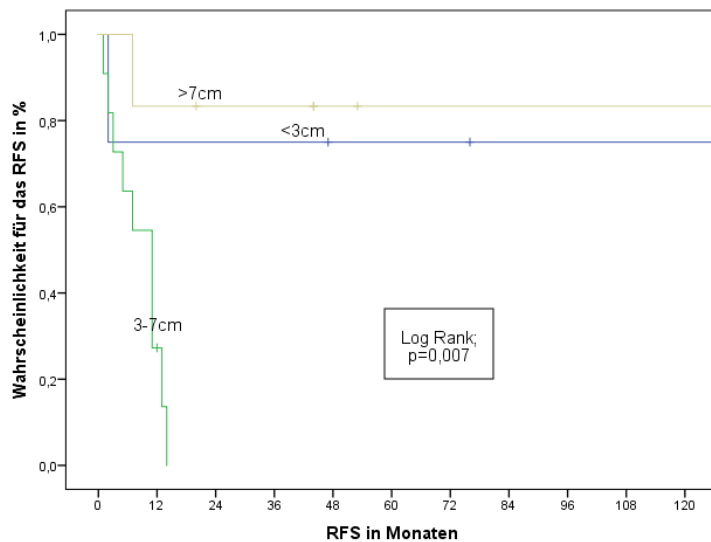


Abbildung 9: „RFS in Monaten nach Kaplan und Meier; aufgetrennt nach PT-Durchmesser; ausschließlich Patienten mit Angaben zum PT-Durchmesser (n=21)“

Tabelle 20: „5J-ÜR aufgetrennt nach PT-Durchmesser; ausschließlich Patienten mit Angaben zum PT-Durchmesser (n=21)“

Durchmesser	<3cm	3-7cm	>7cm	p-Wert
5J-ÜR DSS (95%-CI)	100% (100-100%)	15% (0-42%)	83% (54-113%)	0,029
5J-ÜR RFS (95%-CI)	75% (32-118%)	0% (0-0%)	83% (54-113%)	0,007
5J-ÜR DMFS (95%-CI)	75% (32-118%)	64% (35-92%)	100% (100-100%)	0,312

### 8.3.2 Alter

Die 5J-ÜR für das DSS der jeweiligen Erkrankungsdekaden sind in Tabelle 21 dargestellt. Diese zeigten keinen signifikanten Unterschied (p=0,123).

Tabelle 21: „5J-ÜR für das DSS aufgetrennt nach Erkrankungsalter in Dekaden (n=24)“

Erkrankungsalter in Dekaden	50-59	60-69	70-79	80-89	>89	p-Wert
5J-ÜR DSS (95%-CI)	100% (100-100%)	53% (5-100%)	54% (14-93%)	38% (0-77%)	0% (0-0%)	0,123

Der Vergleich der 5J-ÜR für das DSS, RFS und DMFS zwischen Patienten mit einem Erkrankungsalter von 70 Jahren oder jünger (Gruppe A; n=9) und Patienten, die zum Zeitpunkt der ED älter als 70 Jahre waren (Gruppe B; n=15) ergab keine signifikanten Unterschiede. Somit erwies sich der Parameter Alter in dieser Analyse als kein verwertbarer Prognosefaktor.

Tabelle 22: „5J-ÜR des DSS, RFS und DMFS aufgetrennt nach Alter bei ED (<=70J vs. >70J); n=24“

Alter bei ED	<=70 Jahre	>70 Jahre	p-Wert
5J-ÜR DSS (95%-CI)	65% (32-97)	45% (16-74)	0,858
5J-ÜR RFS (95%-CI)	44% (12-77)	31% (6-55)	0,721
5J-ÜR DMFS (95%-CI)	67% (36-97)	71% (47-95)	0,801

### 8.3.3 Geschlecht

Nach 5 Jahren lebten noch 60% (95%-CI: 29-91) der Frauen (n=11), während die Männer (n=13) mit einem 5-Jahres-DSS von 42% (95%-CI: 10-75) schlechter abschnitten. Der Log-Rank-Test zeigte mit einem p-Wert von 0,974 jedoch keinen signifikanten Unterschied hinsichtlich des DSS. Darüber hinaus wiesen die Frauen prognostisch günstigere 5-Jahres-Überlebensraten hinsichtlich des RFS und des DMFS auf: Nach 5 Jahren hatten bei den Frauen 42% (95%-CI: 12-73) noch kein Rezidiv und 91% (95%-CI: 74-100) noch keine Metastasen entwickelt, während sich die entsprechenden Prozentzahlen bei den Männern auf nur 31% (95%-CI: 6-56) für das RFS und 51% (95%-CI: 23-79) für das DMFS beliefen. Mit einem p-Wert von 0,396 zeigte sich kein signifikanter Geschlechterunterschied bezüglich des RFS. Im Gegensatz dazu ergab der Log-Rank-Test für das DMFS mit einem p-Wert von 0,052 eine Borderline-Signifikanz. Hinsichtlich des Vorkommens von Rezidiven existierte kein signifikanter Unterschied (p-Wert = 0,751): Bei den weiblichen Patienten traten bei 54,5% (n=6) Rezidive auf, während bei 69,2 % (n=9) der männlichen Patienten Rezidive vorzufinden waren. Außerdem wurden Fernmetastasen in nur 1 Fall bei den Frauen und in 6 Fällen bei den Männern diagnostiziert, wenngleich der p-Wert mit 0,124 nicht signifikant war. Der Variablen

„Geschlecht“ konnte hier folglich keine eindeutige prognostische Aussagekraft zugeschrieben werden.

### 8.3.4 ECOG-PS bei ED

Die Prüfung der prognostischen Relevanz des ECOG-PS in dieser Patientenkohorte ergab kein eindeutiges Ergebnis, wie in Tabelle 23 dargestellt ist. Paradoxe Weise zeigten Patienten mit ECOG-PS 2 und schlechterem AZ die günstigsten 5J-ÜR für das krankheitsspezifische Gesamtüberleben. Da der p-Wert mit 0,323 kein signifikantes Ergebnis zeigte, war die prognostische Aussagekraft des ECOG-PS hinsichtlich des DSS schwach.

Die 5J-Überlebensraten für das RFS und DMFS unterschieden sich ebenfalls nicht signifikant voneinander, weshalb sich der ECOG-PS in der vorliegenden Analyse als kein aussagekräftiger Prognosefaktor erwies.

Tabelle 23: „5J-ÜR des DSS, RFS und DMFS aufgetrennt nach ECOG-PS (n=24)“

ECOG-PS	0	1	2	p-Wert
5J-ÜR DSS (95%-CI)	57% (24-91)	29% (0-62)	83% (54-100)	0,323
5J-ÜR RFS (95%-CI)	36% (8-65)	43% (6-80)	33% (0-71)	0,949
5J-ÜR DMFS (95%-CI)	64% (35-92)	67% (29-100)	80% (45-100)	0,697

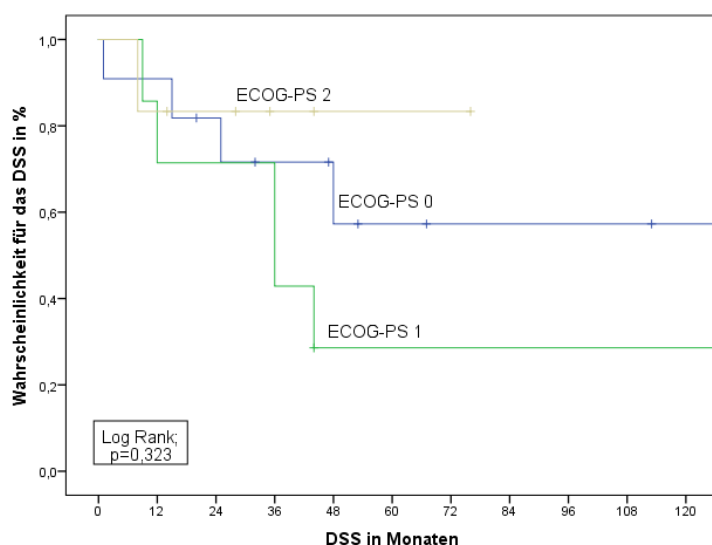


Abbildung 10: „DSS nach Kaplan und Meier; aufgetrennt nach ECOG-PS (n=24)“



### 8.3.5 Lokalisation

Für Betroffene mit einem AS am behaarten Kopf und im Gesicht (Gruppe A; n=13) beliefen sich die 5J-ÜR für das DSS auf 39% (95%-CI:8-69). Diese lebten somit kürzer als Patienten, die ein AS an einer anderen Körperpartie aufwiesen (Gruppe B; n=11; 5J-ÜR DSS 72% (95%-CI: 44-99)). Allerdings unterschieden sich die DSS-Überlebensraten mit einem p-Wert von 0,492 nicht statistisch signifikant voneinander. Gleichermäßen verhielt es sich mit dem 5J-RFS (p-Wert 0,135) und dem 5J-DMFS (p-Wert 0,239), die beide ungünstigere, aber nicht signifikant schlechtere Überlebensraten für Patienten mit Kopf- oder Gesichtsbefall zeigten. So waren nach 5 Jahren nur 39% (95%-CI:8-69) der Gruppe A rezidivfrei, während bei der Gruppe B nach 5 Jahren 72% (95%-CI: 44-99) noch kein Rezidiv entwickelt hatten. Die 5J-ÜR für das DMFS betragen für Patienten mit Kopf-/Gesichtsbefall 59% (95%-CI: 32-87), während Patienten mit PT einer anderen Körperpartie ein 5J-DMFS von 81% (95%-CI: 57-100) aufwiesen. Rezidive und Metastasen traten verhältnismäßig häufiger bei Tumoren am Kopf auf (Rezidive: 76%(n=10); Metastasen: 38% (n=5)) als bei Tumoren anderer Lokalisationen (Rezidive: 45% (n=5); Metastasen:18% (n=2)). Die Häufigkeitsunterschiede waren jedoch erneut nicht signifikant (p-Wert 0,245 bzw. 0,523). Insgesamt ließ sich somit Tumoren am Kopf und Gesicht eine schlechtere Prognose zuordnen, jedoch entpuppte sich die Lokalisation nicht als statistisch signifikanter Prognosefaktor.

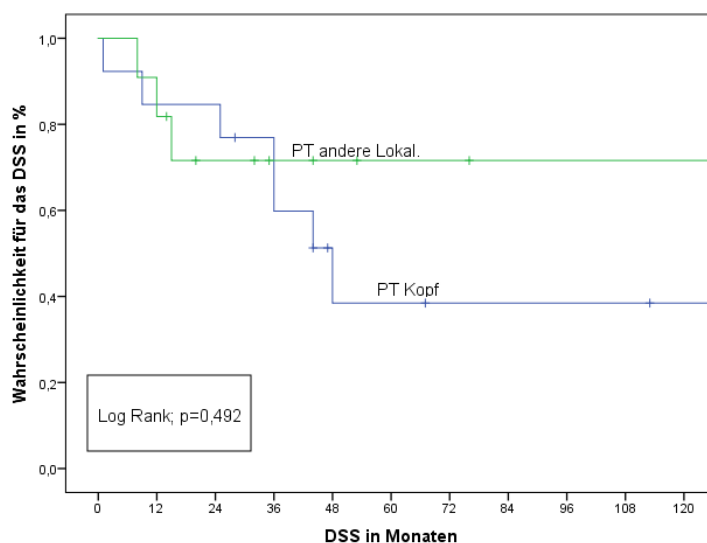


Abbildung 11: „DSS in Monaten nach Kaplan und Meier; aufgetrennt nach Lokalisation des PT (n=24)“

### 8.3.6 Therapie des PT

Patienten mit Operation als alleinige Therapie des PT (n=16) zeigten ein 5-Jahres-DSS von 61%, während dies für Patienten mit OP und anschließender Bestrahlung (OP+RX) mit 43% schlechter ausfiel. Der p-Wert von 0,610 zeigte allerdings keinen signifikanten Unterschied. Auch hinsichtlich des RFS und DMFS zeigten Patienten mit OP höhere 5J-ÜR als Patienten mit OP und RX, wenngleich kein signifikanter Unterschied bestand. Die Prüfung des Zusammenhangs zwischen den beiden Therapieoptionen OP oder OP+RX und dem Auftreten von Rezidiven ergab, dass 50% der Patienten mit alleiniger OP Rezidive aufwiesen, während bei 85,7% der Patienten mit OP und Strahlentherapie Rezidive diagnostiziert wurden. Der p-Wert mit 0,25 lieferte allerdings keinen statistisch signifikanten Zusammenhang. Insgesamt zeichnete sich bei den Patienten, bei denen eine OP als Therapie ausreichend war, eine günstigere Prognose ab, die jedoch keine statistische Signifikanz aufwies.

Tabelle 24: „5J-ÜR für DSS, RFS und DMFS aufgetrennt nach Therapie des PT (n=24)“

Therapie des PT	OP	OP + RX	p-Wert
5J-ÜR DSS (95%-CI)	61% (32-89)	43% (6-80)	0,610
5J-ÜR RFS (95%-CI)	49% (24-74)	14% (0-40)	0,077
5J-ÜR DMFS (95%-CI)	74% (52-96)	69% (32-100)	0,655

Die 5J-ÜR für das DSS, RFS und DMFS unterschieden sich nicht wesentlich zwischen Patienten mit R0-Resektion und Patienten mit R1-Resektion als OP-Ergebnis (p=0,854; bzw. p=0,399; bzw. p=0,093).

### 8.3.7 Sicherheitsabstand

Die 5-Jahres-DSS - und DMFS - Überlebensraten von Patienten mit einem SA kleiner oder gleich 2 cm (Gruppe A; n=11) und von Patienten mit einem SA größer als 2cm (Gruppe B; n=7) zeigten keine signifikanten Unterschiede. Weitaus auffallender war, dass Patienten mit kleinerem SA deutlich höhere 5-

Jahres-RFS-Raten aufwiesen als Betroffene mit SA >2cm. Der Log-Rank-Test ermittelte hierfür mit einem p-Wert von 0,047 ein statistisch signifikantes Ergebnis.

Metastasen waren in 9% von Gruppe A (n=1) und in 28% (n=2) von Gruppe B aufzufinden, während Rezidive insgesamt in 36% (n=4) von Gruppe A und in 85% (n=6) von Gruppe B auftraten. Die Häufigkeitsunterschiede waren nicht signifikant (p-Wert 0,665 bzw.0,117).

Tabelle 25: „5J-ÜR für DSS, RFS und DMFS aufgetrennt nach SA bei OP (n=18)“

SA in cm		<= 2cm	>2cm	p-Wert
5J-ÜR	DSS	62% (33-92)	17% (0-42)	0,419
	(95%-CI)			
5J-ÜR	RFS	64% (35-92)	14% (0-40)	0,047
	(95%-CI)			
5J-ÜR	DMFS	91% (74-100)	67% (29-100)	0,272
	(95%-CI)			

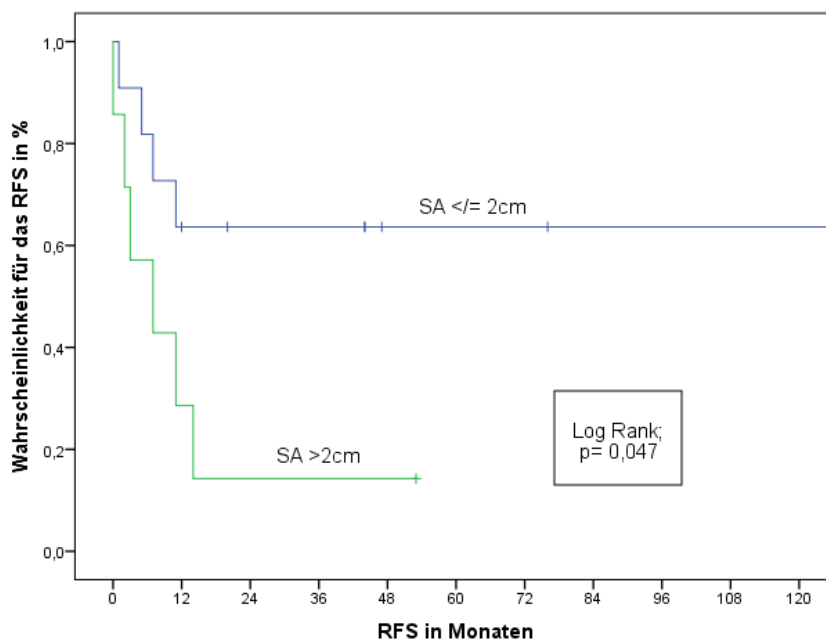


Abbildung 12: „DSS in Monaten nach Kaplan und Meier; aufgetrennt nach SA bei OP (n=18)“

### 8.3.8 Ausbreitung bei ED (TNM-Stadium)

Bei der Begutachtung des Ausbreitungsstadiums bei ED aufgetrennt in die vier Stadien T1a (n=5), T1b (n=2), T2a (n=8) und T2b (n=8) hinsichtlich der 5-Jahres-Überlebensraten für das DSS ließ sich mit einem p-Wert von 0,592 keine eindeutige Korrelation diesbezüglich feststellen.

Der Vergleich der 5J-ÜR zwischen Stadium 1 und Stadium 2 generell in Tabelle 26 ergab für das DSS, RFS und DMFS ebenfalls kein signifikantes Ergebnis.

Tabelle 26 : „5J-ÜR für DSS, RFS, DMFS aufgetrennt nach T-Stadium (T1/T2) (n=23)“

T-Stadium	T1	T2	p-Wert
5J-ÜR DSS (95%-CI)	46% (2-90)	58% (31-84)	0,879
5J-ÜR RFS (95%-CI)	43% (6-80)	36% (11-60)	0,538
5J-ÜR DMFS (95%-CI)	83% (54-100)	63% (39-86)	0,286

Interessanter war die Aufteilung der Patienten nach der Tiefeninfiltration des PT in Stadium T1/2a (n=13) und Stadium T1/2b (n=10). Hinsichtlich der 5-Jahres-Überlebensraten für das DSS sprach der p-Wert von 0,243 für keinen statistisch signifikanten Unterschied zwischen den beiden Gruppen. Nicht signifikante Ergebnisse lieferte auch die Analyse des RFS mit einem p-Wert von 0,062, wengleich Patienten mit einem weniger tief infiltrierendem AS ein günstigeres 5J-RFS als Patienten mit einem AS im Stadium T1/2b aufwiesen.

Ein deutlicher und statistisch signifikanter Unterschied zwischen Stadium T1/2a und T1/2b existierte hinsichtlich des metastasenfren Überlebens. Bei Patienten mit oberflächlicherem Wachstum des PT (T1/2a) betrug das 5J-DMFS 92%, wohingegen nach 5 Jahren lediglich 13% der Patienten im Stadium T1/2b metastasenfren waren.

Tabelle 27: „5J-ÜR für DSS, RFS, DMFS aufgetrennt nach Tiefeninfiltration (T1/2a; T1/2b), (n=23)“

Tiefeninfiltration Ta/Tb	T1/2 a	T1/2 b	p-Wert
5J-ÜR DSS (95%-CI)	54% (17-90)	45% (11-79)	0,243
5J-ÜR RFS (95%-CI)	54% (27-81)	13% (0-37)	0,062
5J-ÜR DMFS (95%-CI)	92% (78-100)	36% (4-68)	0,006

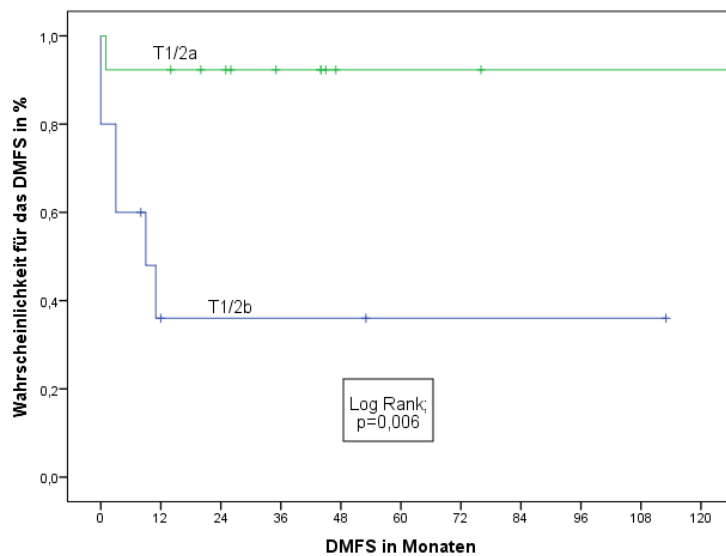


Abbildung 13: „DMFS in Monaten nach Kaplan und Meier, aufgetrennt nach Infiltrationstiefe Ta/Tb (n=23)“

Prognostisch aussagekräftiger war hier folglich nicht die Größe des PT, sondern seine Infiltration in die Tiefe.

Die statistische Prüfung der prognostischen Aussagekraft des N-Status bei ED ergab für N0-Patienten (n=20) längere 5J-DSS-Überlebensraten als für Patienten mit N1 (n=4), die sich allerdings nicht signifikant voneinander unterschieden (p=0,088).

Die Prognose von Patienten mit N1-Status hinsichtlich des rezidiv - und metastasenfreien Überlebens unterschied sich deutlich und hoch signifikant von der Prognose der Patienten im N0-Stadium, wie Tabelle 28 zeigt.

Folglich war hier ein positiver N-Status bei ED mit einem signifikant kürzeren 5J-Überleben hinsichtlich des RFS und DMFS assoziiert.

Tabelle 28: „5J-ÜR für DSS, RFS, DMFS, aufgetrennt nach N-Stadium, n=24“

N-Stadium	N0	N1	p-Wert
5J-ÜR DSS (95%-CI)	53% (26-80)	25% (0-68)	0,088
5J-ÜR RFS (95%-CI)	44% (21-66)	0% (0-0)	0,002
5J-ÜR DMFS (95%-CI)	78% (60-97)	25% (0-68)	0,002

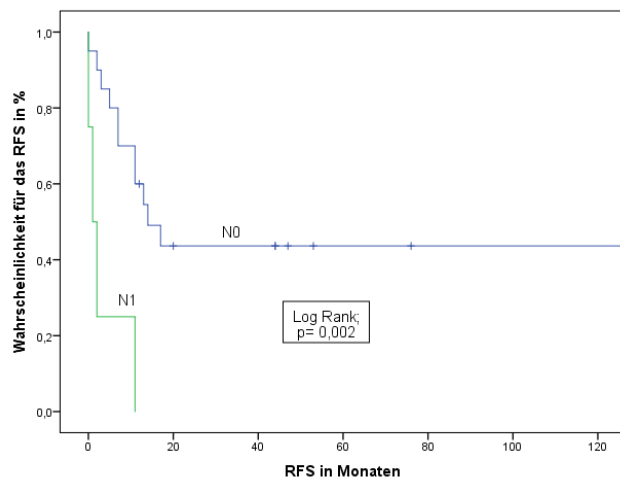


Abbildung 14: „RFS in Monaten nach Kaplan und Meier, aufgetrennt nach N-Stadium (n=24)“

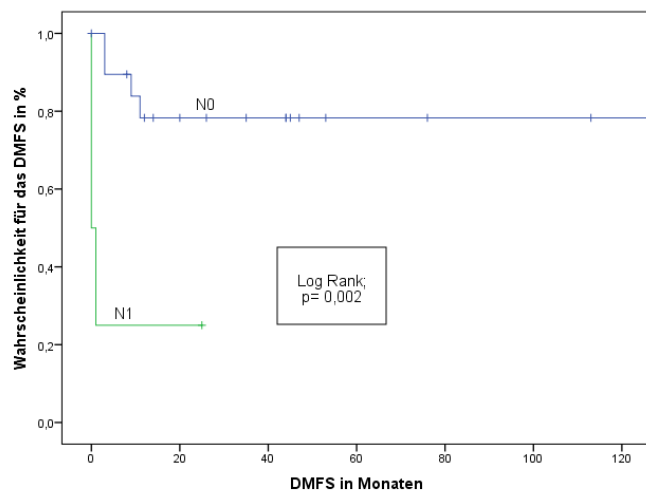


Abbildung 15: „DMFS in Monaten nach Kaplan und Meier, aufgetrennt nach N-Stadium (n=24)“

Das Vorliegen eines positiven M-Status (n=3) bei ED zeigte ungünstigere 5J-ÜR für das DSS im Vergleich zum M0-Stadium (n=21), die sich jedoch nicht signifikant voneinander unterschieden (p=0,253). Das 5Jahres-DSS betrug für M0-Patienten 50% (95%-CI:24-77), für M1-Patienten lag es bei 33% (95%-CI: 0-87).

### 8.3.9 Rezidiv und Fernmetastasen

Die statistische Analyse, ob das Auftreten von Rezidiven allgemein (Lokalrezidive und/oder Metastasen) mit einer schlechteren Prognose assoziiert ist, ergab mit einem p-Wert von 0,016 einen statistisch signifikanten Unterschied hinsichtlich des Gesamtüberlebens von Patienten mit Rezidiven

(n= 15) und von Patienten ohne Rezidive (n=9). 88,9% (95%-CI: 67,9-100%) der Patienten ohne Rezidive lebten nach 5 Jahren noch, bei den Patienten mit Rezidiven waren es 21,8% (95%-CI: 0-48,4%). Das Auftreten von Rezidiven ging hier folglich mit einer signifikant schlechteren Überlebensprognose einher.

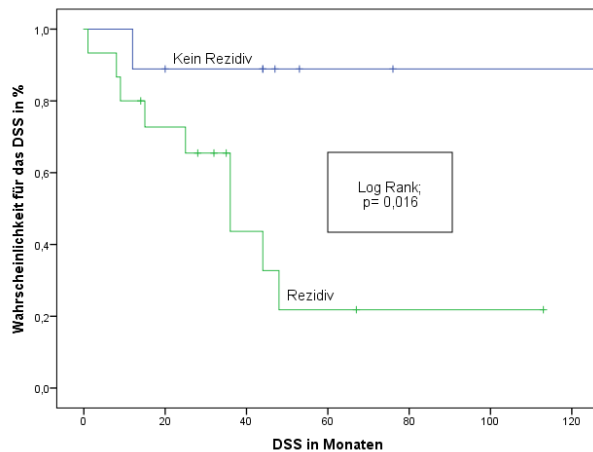


Abbildung 16: „DSS in Monaten nach Kaplan und Meier, aufgetrennt nach Rezidivaufreten (n=24)“

In Abbildung 17 verläuft die Überlebenskurve für Patienten mit Fernmetastasen konstant unter der Kurve der Patienten ohne Metastasen. Das 5-Jahres-DSS betrug für Erkrankte mit Metastasen 29% (95%-CI: 0-73%). Auch hier war ein Unterschied zu Patienten ohne Metastasen festzustellen, da deren 5-Jahres-DSS-Überlebensrate mit 56% (95%-CI: 27 bis 85%) prognostisch günstiger ausfiel. Obwohl das Auftreten von Fernmetastasen im vorliegenden Kollektiv mit konstant schlechteren Überlebensprognosen assoziiert war, existierte im Log-Rank-Test kein signifikanter Unterschied (p-Wert 0,133).

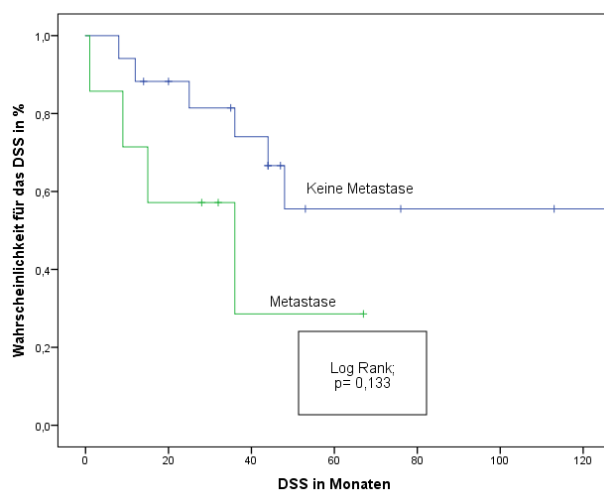


Abbildung 17: „DSS in Monaten nach Kaplan und Meier, aufgetrennt nach Metastasenauftreten (n=24)“

### 8.3.10 Histologie und Immunhistochemie

Beim Vergleich zwischen Angiosarkomen mit rein endothelzelliger Differenzierung (n=17) und solchen mit Anteilen von Spindelzellen (rein spindelzellig oder gemischtzellig; n= 4) hinsichtlich des Gesamtüberlebens (DSS) wurde deutlich, dass Patienten mit einem endothelzelligem AS durchschnittlich signifikant länger überlebten (p= 0,043). Nach 5 Jahren lebten noch 0% der Patienten mit spindelzelligen Tumoren, während das 5-Jahres-DSS für rein endothelzellige AS 52% betrug (95%-CI: 21-83%). Auch günstigere 5J-ÜR für endothelzellige Tumore bezüglich des RFS und des DMFS im Vergleich zu spindelzellanteiligen Tumoren deuten auf eine schlechtere Prognose von AS mit Spindelzellen hin. Für das RFS und das DMFS bestanden jedoch keine statistisch signifikanten Unterschiede.

Tabelle 29: „5J-ÜR für DSS, RFS und DMFS aufgetrennt nach histologischer Differenzierung (n=21)“

Histologische Differenzierung	Endothelzellige Differenzierung	Spindelzellige Anteile	p-Wert
5J-ÜR DSS (95%-CI)	52% (21-83)	0% (0-0)	0,043
5J-ÜR RFS (95%-CI)	35% (13-58)	25% (0-68)	0,165
5J-ÜR DMFS (95%-CI)	69% (47-92)	50% (1-99)	0,437

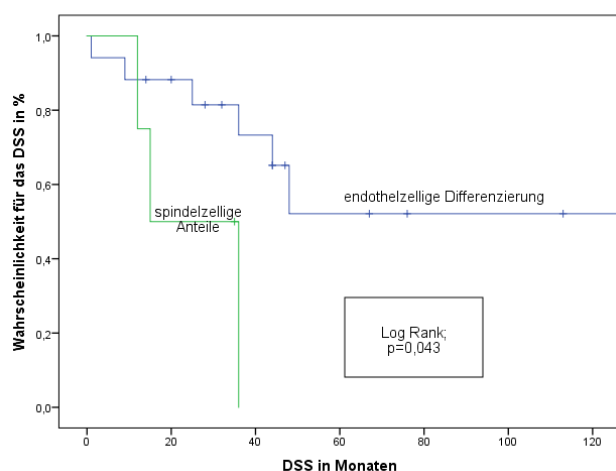


Abbildung 18: „DSS in Monaten nach Kaplan und Meier; aufgetrennt nach histologischer Differenzierung (n=21)“



Bezüglich der Häufigkeit von Rezidiven und Metastasen unterschieden sich die beiden Gruppen ebenfalls nicht signifikant voneinander (p-Wert 1,0 bzw. 0,844). Die statistische Untersuchung, ob das Vorliegen von nekrotischen Tumoranteilen ebenfalls einen Prognosefaktor darstellt, konnte hinsichtlich des DSS und des DMFS nicht berechnet werden aufgrund einer Zensur aller Fälle der Patienten mit Nekrose (n=2). Die p-Werte von 0,328 für das DSS bzw. 0,369 für das DMFS zeigten jedoch keine signifikanten Unterschiede. Die 5 - Jahres-ÜR für das RFS waren mit 35% (95%-CI: 15-56) für Patienten ohne Nekrose nicht signifikant niedriger als für Betroffene mit dominierenden nekrotischen Anteilen (5J-ÜR RFS 50%, 95%-CI: 0-100). Somit ließ sich die Nekrose im Gegensatz zur histologischen Differenzierung im vorliegenden Kollektiv nicht als aussagekräftiger Prognosefaktor anwenden.

Patienten mit einer D2-40 positiven Färbereaktion des PT in der Immunhistochemie (n=20) schnitten durchschnittlich mit längeren Zeiten für das DSS, das RFS und das DMFS im Vergleich zu D2-40-negativen Patienten (n=3) ab. Die jeweiligen Diskrepanzen waren nicht signifikant (p= 0,113 bzw. 0,405 bzw. 0,889).

Tabelle 30: „5J-ÜR für DSS, RFS und DMFS aufgetrennt nach D2-40-Färbereaktion (n=23)“

D2-40 Färbereaktion	D2-40 positiv	D2-40 negativ	p-Wert
5J-ÜR DSS (95%-CI)	50% (23-76)	33% (0-87)	0,113
5J-ÜR RFS	35% (14-56)	33% (0-87)	0,405
5J-ÜR DMFS	68% (47-89)	67% (13-100)	0,889

Dagegen wiesen Patienten mit MIB-1(%) - positivem PT (Gruppe A; n=20) gegenüber den Patienten mit negativer oder nicht interpretierbarer Färbereaktion (Gruppe B; n=2) prognostisch schlechtere und damit kürzere Überlebenszeiten hinsichtlich Gesamt -, rezidivfreiem und metastasenfreiem Überleben auf. Eine Berechnung der jeweiligen Zeiten war aufgrund des Fehlens von Todesfällen, Metastasen oder Rezidiven in der Gruppe B nicht möglich. Die Überlebenskurven für Gruppe B verliefen jedoch konstant oberhalb der Kurven von Patienten mit positiver MIB-1(%) – Reaktion. Eine positive

Reaktion auf den Proliferationsmarker war in der Kohorte mit kürzeren Überlebenszeiten assoziiert, wenngleich die Unterschiede zu Patienten mit negativem Befund nicht signifikant waren ( $p= 0,260$ ; bzw.  $0,101$ ; bzw.  $0,339$ ).

Zusammenfassend lässt sich schlussfolgern, dass in der vorliegenden Analyse das Vorhandensein von spindelzellig differenzierten Tumorzellen, das Auftreten von Rezidiven sowie ein Tumordurchmesser von 3-7cm hinsichtlich des krankheitsspezifischen Gesamtüberlebens (DSS) statistisch signifikante ungünstige Prognosefaktoren darstellten. Ein bei der OP des AS benötigter Sicherheitsabstand von mehr als 2cm sowie ein positiver N-Status bei Erstdiagnose wirkten sich signifikant ungünstig auf die mittlere krankheitsspezifische progressionsfreie Zeit aus (RFS). Zusätzlich korrelierte der N1-Status zum Zeitpunkt der Diagnose eines AS signifikant mit einer durchschnittlich kürzeren metastasenfreien Zeit (DMFS). Eine Infiltration des PT unterhalb der Fascia superficialis bei Diagnosestellung (T1/2b) erwies sich ebenfalls als statistisch signifikanter Prognosefaktor in Bezug auf das metastasenfreie Überleben (DMFS).

## 9 Patientenfallvorstellungen

### 9.1 Fallvorstellung Nr.1

06/08: ED AS am behaarten Hinterkopf (50x10mm) im Alter von 75 Jahren, R0-Resektion mit Gesamt-SA von 8,6cm und 6 Nachexzisionen, Spalthautverschluss. Staging: T1N0M0. CT Thorax: Nodus unklarer Dignität (9mm) im linken Lungenunterlappen, im Verlauf Ausschluss von Metastasen.

08/08-11/08: Adjuvante Radiatio (66Gy) im Bereich des Hinterkopfes.

05/09: AS-Lokalrezidiv, R0-Resektion. Zusätzlich Einleitung einer antiangiogenetischen Therapie mit Sirolimus.

06/09-07/10: Weitere Nachresektionen aufgrund von AS-Lokalrezidiven (bis zu 70cm<sup>2</sup>) im Bereich von Hinterkopf und Nacken mit Spalthautdeckung, histologische R0-Sicherung nicht sicher möglich.

02/11: Weiterer lokaler Tumorprogress; neue Tumorherde okzipital und linke Schläfe: 4-wöchige lokale Interleukin-2-Injektion unter palliativem Ansatz. Hierbei deutlicher Rückgang des Primärtumors.

06/11: AS-Progress im Bereich des mittigen okzipitalen Kopfes mit Erosion des Schädelknochens, dadurch starke Kopfschmerzen und Sehstörungen. 6-wöchige Lokalbehandlung mit Imiquimod, zentral kein Rückgang der Erosion. Systemtherapie (Caelyx) von Patient abgelehnt, zunächst Schmerztherapie.

07/11: Empfehlung der interdisziplinären Tumorkonferenz: Einleitung Chemotherapie (Paclitaxel) nach Angiotax-Schema.

08/11: Klinisch Tumorprogress mit Sicht auf Meningen und pulsierende Gefäße; CT Neuroradiologie: Destruktion Os occipitale und parietale, Infiltration des Neurokraniums, intrakranieller Abszess. Daraufhin Abszessausräumung, Duraplastik und Weichteildeckung in der BG-Klinik Tübingen.

03/12: Tumorprogress (5x5cm) im Transplantatbereich mit Spontanblutungen, erneute Einblutung in operativ sanierte Abszesshöhle, Zunahme Kopfumfang, Rückgang des Hör- und Sehvermögens.

04/12: Überweisung an Neurochirurgie zur palliativen Resektion und Minimierung des Blutungsrisikos, danach weitere Betreuung heimatnah auf der Palliativstation.

07/12: Patient verstirbt im Alter von 78 Jahren.



*Bild 1*



*Bild 2*



*Bild 3*



*Bild 4*

*Bild 1 und 2: AS-Lokalrezidive im Bereich von Hinterkopf und Nacken; Stand: Sommer 2010*

*Bild 3 und 4: Weitere teils exulzerierende AS-Lokalrezidive; Stand: Frühjahr 2011*

*Veröffentlichung der Patientenfotos mit freundlicher Genehmigung der Dermatoonkologie der Universitätshautklinik Tübingen.*

## 9.2 Fallvorstellung Nr.2

10/14: ED AS (15x30mm) linke Schläfe im Alter von 85 Jahren, R0-Resektion nach Exzision des PT und zwei Nachresektionen mit Entfernung des Tumorgewebes inklusive Faszie und Muskulatur. Spalthautdeckung des 40x41mm großen Defekts. Staging: T1N0M0.

01/15-02/15: Adjuvante Radiatio linke Schläfe (39Gy).

07/15: Kutane AS-Metastase seitlicher oberer rechter Kopf, R0-Resektion.

08/15: Zwei weitere AS-Metastasen rechter Kopf, trotz zwei Nachresektionen R1-Resektion.

10/15: Im Anschluss an operative Metastasenentfernung adjuvante Bestrahlung rechte Kopfhaut (42Gy) und hypofraktionierte Re-Radiatio linke Schläfe (28Gy).

11/15: Histologische Sicherung einer weiteren AS-Metastase am Hinterkopf.

01/16: Tumorkonferenz: Empfehlung einer weiteren operativen Behandlung.

03/16: R0-Resektion AS-Rezidiv am Hinterkopf mit Spalthauttransplantatdeckung des 58x52mm großen Defekts. Zeitgleiche R1-Resektion AS-Metastase (10x10mm) an linker Wange.

05/16: Kutane AS-Metastasen am Kopf und pulmonale AS-Metastasen in Form von neu aufgetretenen Rundherden in beiden Lungen.

05/16-07/16: Einleitung einer palliativen Monochemotherapie mit Paclitaxel (80mg/m<sup>2</sup> KOF; Gesamtdosis 160mg) nach Angiotax-Schema.

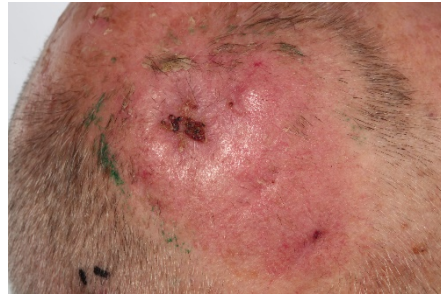
07/16: Tumorkonferenz: Aufgrund Progress der pulmonalen Tumordinfiltration Wechsel von Paclitaxel auf Doxorubicin.

10/16: Klinische Besserung des Befundes, guter AZ. Jedoch weiterer Progress der pulmonalen Metastasen in Größe und Anzahl. Analog zur Empfehlung der Tumorkonferenz 10/16 Therapieumstellung auf Multikinaseinhibitor Pazopanib (aufgrund fortgeschrittenen Patientenalters in reduzierter Dosis).

12/16: Weiterer Progress Lungenmetastasen, Pneumothorax rechts. V.a. zerebrale Metastasen. Tumorkonferenz: bei weiterhin stabilem AZ des Patienten und Therapiewunsch Versuch einer Therapie mit Trabectedin ambulant in einer onkologischen Praxis. Zudem Vorstellung in der Strahlentherapie zwecks stereotaktischer Bestrahlung der Hirnmetastasen.



*Bild 5: R0-Resektion des AS-PT mit Spalthautdeckung linke Schläfe ; Frühjahr 2015*



*Bild 6 und Bild 7: Histologisch gesichertes Rezidiv des AS am rechten Hinterkopf okzipital; Herbst 2015*



*Bild 8: Weitere AS-Metastasen am Hinterkopf; Januar 2016*

*Veröffentlichung der Patientenfotos mit freundlicher Genehmigung der Dermatoonkologie der Universitätshautklinik Tübingen.*



### 9.3 Fallvorstellung Nr.3

08/07: ED AS linke Schläfe (70x70mm) im Alter von 74 Jahren. Staging: T2bN0M0. R1-Primärresektion mit Abtragung in die Tiefe bis M.temporalis.

11/07: R0-Nachresektion des PT und adjuvante Radiatio (66Gy) linke Schläfe.

09/08: Bioptische Sicherung und R0-Resektion eines Lokalrezidivs der linken Schläfenregion, Spalthautdeckung des Defekts (124x100mm).

02/09: Weiteres Rezidiv linke Wange, fragliche R0-Resektion. Zudem Diagnose einer Anpassungsstörung aufgrund des progressiven Krankheitsverlaufs des AS und der Entstellung des Gesichts durch Narben.

02/09-06/09: Patientin lehnt weitere chirurgische Therapien und Systemtherapien ab, Einleitung einer Therapie mit Sirolimus.

06/09: Lokalrezidiv linker Kieferwinkel mit Beteiligung Ober-/Unterlid.

07/09: Operative Sanierung Lokalrezidiv mit Defektdeckung (55x25mm) durch Hautverschiebeplastik, R0-Resektion nicht möglich.

11/09: Tumor präsentiert sich als 5x8cm große Makula mit Schwellung des linken Unterlids. Patientin lehnt sowohl OP als auch Chemotherapie ab.

11/09-06/12: Rückgang des AS, unauffälliger konstanter Befund.

06/12: Histologische Sicherung AS-Rezidiv linke Schläfe. Gegen Empfehlung von ärztlicher Seite lehnt Patientin operative Therapie ab.

03/15: AS-Rezidiv linkes Oberlid (histologische Sicherung durch PE). Patientin lehnt operative Therapie ab.

07/15: Ausgedehntes Lokalrezidiv linkes Gesicht (100x80mm) und zwei neu abgrenzbare pulmonale Raumforderungen. Tumorkonferenz: Empfehlung Paclitaxel-Therapie nach Angiotax-Schema und evtl. Re-Radiatio. Patientin lehnt Therapie ab.

02/16: Deutlicher Progress Lokalrezidiv, Einleitung Paclitaxel-Chemotherapie. Nach 6 Zyklen klinische Partialremission des AS. Aufgrund kardialer Dekompensation und schlechtem AZ Einstellung der Paclitaxel-Therapie.

02/17: Kein Anhalt für Lymphknoten- oder Fernmetastasen. Aufgrund von ausgedehntem lokalem Tumorbefund Einleitung einer intensivierten palliativen Schmerztherapie. Patientin stellt sich im Verlauf in 8-wöchigen Abständen zu Kontrolluntersuchungen vor, zuletzt 04/18.



*Bild 9 und Bild 10: Befund Frühjahr 2011; Defektdeckung mit Hautverschiebeplastik nach Resektion des PT und der Lokalrezidive*



*Bild 11*



*Bild 12*



*Bild 13*

*Bild 11-13: Deutlicher Progress des AS-Lokalrezidivs im Bereich des linken Gesichts mit Beteiligung der Augenregion; Februar 2016*

*Veröffentlichung der Patientenfotos mit freundlicher Genehmigung der Dermatoonkologie der Universitätshautklinik Tübingen.*



## 10 Diskussion und Limitationen

### 10.1 Diskussion

Ziel der vorliegenden Arbeit war es, anhand der demographischen und tumorabhängigen Merkmale des AS-Patientenkollektivs der Universitätshautklinik Tübingen Erkenntnisse über die Klinik und Prognose des kutanen AS zu gewinnen und diese mit den Ergebnissen von veröffentlichten wissenschaftlichen Studien zu vergleichen.

#### Beschreibung tumorunabhängiger demographischer Merkmale

Das Patientenkollektiv unserer Studie bestand aus insgesamt 24 Patienten, die im Zeitraum von 1999-2016 in der Universitätshautklinik Tübingen aufgrund einer AS-Erkrankung behandelt wurden. Die für diesen Zeitraum überaus kleine Patientenkohorte findet sich auch in zahlreichen veröffentlichten Studien, wie beispielsweise in einer Studie von Requena et al des onkologischen Instituts in Valencia, wo im Zeitraum von 2000-2015 insgesamt 16 AS-Patienten betreut wurden [67]. Die bislang größte Studie über das AS beläuft sich auf 821 Patienten, die von 2002 bis 2012 über die American National Cancer Data Base identifiziert wurden, was in Relation zum Land und Zeitraum ebenfalls wenigen Patienten entspricht [68]. Die niedrigen Fallzahlen sind auf die Rarität des Tumors zurückzuführen, der sich in nur 1-2% der seltenen Weichteilsarkome findet [9, 10]. Laut Literatur zeigt die Inzidenz des kutanen AS insgesamt eine steigende Tendenz, was mitunter auf den vermehrten Einsatz der Strahlentherapie, das höhere Durchschnittsalter und das zunehmende Gesundheitsbewusstsein der Bevölkerung sowie eine zielgerichtete Diagnostik durch den Einsatz immunhistochemischer Mechanismen zurückzuführen ist [3, 4, 68].

Die Geschlechterverteilung des Gesamtkollektivs fiel mit 45,8% (n=11) Frauen und 54,2% (n=13) Männern relativ gleichmäßig aus. In der Literatur sind vorwiegend Männer als Betroffene einer AS-Erkrankung beschrieben worden [1, 3, 5]. Dies spiegelt sich in einigen Studien wie von Morgan et al (2004) oder von Lee Chen et al (2017) auch so wider [5, 69]. Jedoch findet sich in diversen neueren Studien analog zu unserem Ergebnis eine relativ gleichmäßige Geschlechterverteilung [2, 7]. Eine aktuelle Studie von Requena et al von 2017

untersuchte ein 16-köpfiges Patientenkollektiv, das sogar aus 11 Frauen und nur 5 Männern bestand [67]. Außerdem veröffentlichten Li et al 2017 eine Studie, die 66 Patientinnen mit strahlenassoziiertem AS untersuchte [70]. Die Anzahl der Frauen unter den AS-Patienten scheint folglich zu steigen. Ein Grund hierfür stellt mit hoher Wahrscheinlichkeit die zunehmende Inzidenz von Brustkrebs und der damit einhergehende vermehrte Einsatz der Strahlentherapie dar [71]. Zudem überleben Brustkrebspatienten aufgrund der besseren Diagnostik und Therapie heutzutage länger [72]. Dies ist unter Umständen mit einem erhöhten Risiko für das Auftreten von strahlenassoziierten Zweitkarzinomen wie dem AS verbunden, da die Zeitspanne zwischen Bestrahlung und der Entstehung eines dadurch verursachten AS in der Regel mehrere Jahre beträgt [1, 14, 73, 74]. Für dieses Zeitintervall ermittelte eine 2014 veröffentlichte Studie von Buehler et al eine mittlere Dauer von 9 Jahren [4].

Mit einem medianen Erkrankungsalter von 74 Jahren und einem durchschnittlichen Erkrankungsalter von 73 Jahren (Range 50-96) entspricht das Alter zum Zeitpunkt der Erstdiagnose des Patientenkollektivs den Ergebnissen in vielen wissenschaftlichen Publikationen, die alle ein medianes oder durchschnittliches Erkrankungsalter von 70-75 Jahren aufweisen [4, 6, 9, 61, 75]. Allerdings existieren Studien wie die von Lee et al und Requena et al, welche mit einem durchschnittlichen Erkrankungsalter von 67 Jahren leicht von unseren Ergebnissen abweichen [67, 69]. Zudem erkrankten die meisten Patienten des Kollektivs (33,3%) in der neunten Lebensdekade, während in der Literatur das sechste bis siebte Lebensjahrzehnt als häufigstes Erkrankungsalter deklariert ist [2, 15, 16]. Ein spekulativer Grund für das höhere Erkrankungsalter der Kohorte im Vergleich zu anderen Studien könnten das vorwiegend ländliche Einzugsgebiet der Universitätsklinik Tübingen sein, wo Arztbesuche von älteren Menschen tendenziell zu einem fortgeschrittenen Zeitpunkt des klinischen Befundes getätigt werden. Zudem zeigt die ländliche Bevölkerung häufig nur eine spärliche Teilnahme an Vorsorgeprogrammen wie dem Hautkrebsscreening in Deutschland.

Insgesamt unterstützt die derzeitige Studienlage die wissenschaftliche These, dass das kutane AS überwiegend ein Tumor des älteren Menschen ist [1, 3, 74].

Frauen erkrankten im Schnitt mit 75,5 Jahren (Median 78,0) später am AS als Männer, die durchschnittlich bereits mit 71,5 Jahren die Diagnose eines AS erhielten. Dieser Unterschied war jedoch nicht signifikant. Eine 2010 veröffentlichte Studie von Donghi et al zeigte ebenfalls höhere Erkrankungsalter für Frauen (durchschnittlich 68,3 Jahre) als für Männer (durchschnittlich 82,6 Jahre) [75]. Da Frauen in der Regel eine sorgfältigere selbstständige Hautinspektion betreiben sowie früher und regelmäßiger Arztbesuche tätigen, ist dies auf andere Faktoren zurückzuführen [76]. Hierfür käme zum einen die Lokalisation des PT als Ursache infrage, die sich bei Männern laut unserer Studie signifikant häufiger an der Kopf- und Gesichtshaut befand. Zum anderen könnte sich die jeweilige Ätiologie des AS ebenfalls auf das Erkrankungsalter auswirken und somit aufgrund des vermehrten Auftretens des strahlenassoziierten AS unter den Frauen der Kohorte zum Unterschied des Erkrankungsalters beitragen.

Für das gesamte Patientenkollektiv erstreckte sich der Nachbeobachtungszeitraum über ein medianes Zeitintervall von 35 Monaten mit einem Mittelwert von 47 Monaten (Range: 1,9-188). Ähnliche Follow-Up-Zeiten zeigten Publikationen von Requena et al (Mittelwert 42,5 Monate) und Shon et al (Median 2,7 Jahre) [50, 67], während Espat et al mit einem Median von 71 Monaten oder Morgan et al mit durchschnittlich 73 Monaten längere Intervalle aufwiesen [5, 8]. Allerdings ermittelten die meisten vergleichbaren Studien kürzere mediane Nachbeobachtungszeiträume von 7 Monaten [9] über 13 oder 18 Monate [4, 6] bis hin zu 22 Monaten [14].

Insgesamt verstarben 12 Patienten unseres Gesamtkollektivs während des Nachsorgezeitraums. Bei 11 Patienten und somit 45,8% der Patientenkohorte waren die Todesfälle durch die zugrundeliegende AS-Erkrankung induziert, was den Studienergebnissen von Perez et al 2013 (48%) oder Hung et al 2013 (46%) entspricht [14, 73]. In Relation zu anderen Studien, in denen zum Teil

62,5% oder 75% der Patientenkohorte am AS verstarben [67, 69], erzielt unsere Studie mit einer niedrigeren Todesrate während des Follow-Up-Intervalls gute Ergebnisse. Dementsprechend deuten die Zahlen des Nachsorgeintervalls auf ein intensives Nachsorgeprogramm der Universitätshautklinik Tübingen hin, welches von den Betroffenen zu einem Großteil wahrgenommen wurde. Das sorgfältige Nachsorgeprogramm, welches je nach Krankheitsprogress aus 3-monatigen oder 6-monatigen Kontrollen an der Hautklinik Tübingen besteht, könnte mitunter eine Ursache für den vergleichsweise niedrigen Prozentsatz an AS-verursachten Todesfällen in unserem Patientenkollektiv darstellen.

Zum Zeitpunkt der Erstdiagnose wurde allen Patienten der Kohorte zusätzlich abhängig von ihrem AZ ein ECOG-Performance-Status zugeordnet. Keinerlei körperliche Einschränkungen im Alltag und somit einen Status ECOG-PS von 0 wiesen hierbei 45,8% auf, gefolgt von 29,2% mit ECOG-PS 1. Den restlichen 25% des Kollektivs wurde aufgrund schwerwiegenderer alltäglicher und körperlicher Einschränkungen der ECOG-PS 2 zugeordnet. Da in nahezu keiner Studie der ECOG-PS von AS-Patienten beschrieben wurde, ist die Datenlage hierzu sehr dünn und ein Vergleich nur unter erschwerten Bedingungen herzustellen. Keiner der Patienten unserer Kohorte wies zu Beginn der Krankheit einen schlechten Performance-Status von 3-5 auf, woraus sich ein insgesamt körperlich stabiles Patientenkollektiv zum Zeitpunkt der Diagnosestellung ableiten lässt. Dem ist hinzuzufügen, dass Patienten mit einem ECOG-PS von 1 oder 2 nicht aufgrund der AS-Erkrankung und der damit einhergehenden Folgen eine schlechtere Einteilung erfuhren. Vielmehr waren hierfür das zum Teil fortgeschrittene Lebensalter der Patienten sowie die schon vorbestehenden Nebenerkrankungen von Bedeutung. Eine 2012 veröffentlichte Studie von Italiano et al, welche den therapeutischen Effekt von Paclitaxel vs. Doxorubicin bei Patienten mit metastasiertem AS der Haut oder Weichteile untersuchte, verzeichnete für 57,2% der insgesamt 117 Patienten einen ECOG-PS von 0 oder 1, während 29,9% des Kollektivs einen Status von 2 - 5 aufwiesen (12,9% unbekannt) [77]. Diese Angaben unterscheiden sich nicht wesentlich von unseren Ergebnissen. Interessant ist vielmehr der Zeitpunkt der

Patienteneinteilung in die Stadien des Performance-Index. Während unser Kollektiv zu Diagnosebeginn beurteilt wurde, befanden sich die Patienten von Italiano et al zum Zeitpunkt der Einteilung bereits im fortgeschrittenen metastasierten Stadium der AS-Erkrankung und wiesen dennoch größtenteils einen stabilen AZ auf [77]. Daraus könnte abgeleitet werden, dass die AS-Erkrankung im Verlauf den AZ der Patienten nicht schwerwiegend beeinflusst.

#### Beschreibung tumorabhängiger Merkmale

Die meisten AS-Primärtumore unserer Patientenkohorte (54,2%) waren an der Kopf- oder Gesichtshaut lokalisiert, gefolgt von Rumpf und weiblicher Brust (jeweils 16,2%) und dem Unterschenkel (12,5%). Ähnliche Häufigkeitsverteilungen sind sowohl in der Literatur als auch in wissenschaftlichen Publikationen beschrieben worden [3, 7, 74]. Die überwiegende Mehrheit vergleichbarer Studien ist im Konsens darüber, dass die „head&neck“ - Region den häufigsten Ausgangsort für die Entstehung des kutanen AS darstellt [2, 5, 9, 75, 78]. In einer 2015 veröffentlichten Studie von Wood et al waren sogar alle AS am Skalp lokalisiert [78], bei Studien von Farid et al (2013) und Morgan et al (2004) beliefen sich diese Zahlen auf 95% und 96% [5, 9]. Andere Studien wie die von Albores-Saavedra et al (2011) zeigten wie unsere Untersuchung etwas ausgeglichene Verhältnisse mit einer Verteilung von 62% der PT in der „head&neck“ - Region und 24% am Rumpf [7]. Dass neben dem Kopf zunehmend auch andere Körperpartien, insbesondere der Rumpf oder die Extremitäten, als Prädilektionsstellen für das AS gehandelt werden, unterstrichen die Studienergebnisse von Hung et al (2013) und Requena et al (2017) [67, 73]. Letztere Arbeitsgruppe ermittelte für 62,5% des Kollektivs den Rumpf als Lokalisation des PT und lediglich für 37,5% die „head&neck“ - Region [67]. Diese Entwicklung ist vor allem durch die unterschiedlichen Entstehungswege des AS zu erklären. Das kutane AS idiopathischer Genese ist hauptsächlich an der Kopf- und Gesichtshaut zu finden, während das in der Inzidenz zunehmende AS aufgrund einer therapeutischen Strahlentherapie abhängig von der zugrundeliegenden Krebserkrankung häufig an der Brust und am Rumpf auftritt [1, 6, 73]. Diese

publizierte These wird durch die Ergebnisse unserer Studie belegt, in der alle Tumore des Kopfes und des Gesichts (n=13) einer sporadischen Genese zuzuordnen waren, wohingegen die Angiosarkome (n=4) der weiblichen Brust ausschließlich aufgrund einer vorausgegangenen Radiatio der Mamma entstanden. Während zwei der vier PT des Rumpfes in unserem Kollektiv idiopathischer Genese waren und der dritte PT dieser Lokalisation aufgrund eines chronischen Lymphödems entstanden war, gab es einen Tumor am Rumpf mit strahlenassoziierter Genese aufgrund eines Hoden-Karzinoms. Wie die Ergebnisse einer Studie von Hung et al (2013) und Albores-Saavedra et al (2011) berichteten, kann das strahleninduzierte AS, wenngleich derzeit noch seltener, auch an anderen Körperpartien als der Brust auftreten [7, 73]. Der zunehmende Einsatz der Strahlentherapie bei einem breiten Spektrum onkologischer Erkrankungen in Kombination mit besseren Überlebensprognosen der Patienten ist hierfür verantwortlich [73].

Interessant ist außerdem der in unserer Studie ermittelte signifikante Unterschied zwischen den AS-Lokalisationen bei Frauen und Männern. Primärtumore traten bei Männern unseres Patientenkollektivs signifikant häufiger am Kopf oder im Gesicht auf als bei Frauen, bei denen überwiegend andere Körperpartien wie Rumpf und Extremitäten betroffen waren. Dieses Ergebnis entspricht der in der Literatur zu findenden Behauptung, das kutane AS betreffe vornehmlich Kopf und Gesicht bei älteren Männern [1]. Begründen könnte man dies zum einen mit der bereits erwähnten Strahlentherapie als Kausalitätsfaktor für ein kutanes AS, welches meistens nicht in der „head&neck“- Region auftritt und von dem aktuell noch mehr weibliche AS-Patienten betroffen sind [70]. Zum anderen betreiben Frauen in der Regel eine sorgfältigere Hautpflege der Kopf - und Gesichtsregion [76], beispielsweise mit Sonnenschutz und Kosmetik. Eine weitere Ursache für die Diskrepanz zwischen den beiden Geschlechtern könnte die mit fortschreitendem Alter einhergehende Alopezie sein, die weitaus häufiger bei Männern ausgeprägt ist [79]. Das daraus resultierende lichtere Haupthaar macht die Kopfhaut für exogene Faktoren wie UV-Licht, welches als Risikofaktor für das AS in Betracht

gezogen wird [5], anfälliger und könnte somit die Entstehung eines AS begünstigen.

Zwei Drittel unseres Patientenkollektivs (66,6%) zeigten bei der initialen Staginginteilung ein pathologisches T2-Stadium und somit einen bereits fortgeschrittenen PT mit einer Größenausdehnung über 5cm. Im T1-Stadium befand sich mit 29,1% die Minderheit des Kollektivs. Wollina et al veröffentlichten 2011 diesbezüglich vergleichbare Zahlen mit 77,7% der Patienten im T2-Stadium und 22,2% im T1-Stadium [2]. Konkordante Ergebnisse lassen sich in einer Studie von Pawlik et al finden, bei der bei 72,5% der Betroffenen ein pT2-Stadium und bei 24,1% ein pT1-Stadium diagnostiziert wurde [6]. Interessant ist zudem die in jener Studie von Pawlik et al ermittelte Diskrepanz zwischen initialer klinischer und finaler pathologischer T-Klassifikation der Patienten: Während klinisch 62,1% einen T1-Tumor und nur 37,9% einen T2-Tumor aufwiesen, wurde jedoch nach abschließender pathologischer Klassifizierung bei der Mehrheit ein T2-Tumor festgestellt [6]. Für eine zuverlässige Staging-Beurteilung ist folglich eine klinische Beurteilung des PT nicht ausreichend, da das AS ein überaus heterogenes klinisches Erscheinungsbild aufweist, was häufig zu verharmlosenden Fehldiagnosen führt [80, 81]. Das AS präsentiert sich häufig in Form von bläulichen Flecken oder lividen Papeln, die einem Bluterguss ähneln oder als ein Hämangiom fehlgedeutet werden [1, 6, 29, 74]. Aufgrund dessen kommt es häufiger zu verspäteten Patientenvorstellungen und Diagnosefindungen [74]. In einer Untersuchung von Donghi et al (2010) wurde in 4 von 9 Patientenfällen die richtige Diagnose AS gestellt, in anderen Fällen wurden fälschlicherweise ein Lymphom, Kaposi-Sarkom oder eine Lupus-Erkrankung diagnostiziert [75]. Folglich könnten die klinische Heterogenität und schwierige Diagnosestellung ursächlich dafür sein, dass sich die Mehrzahl der Patienten initial im bereits fortgeschrittenen T2-Stadium befand.

Hierdurch könnte auch der im Vergleich zu anderen Hauttumoren wie dem Melanom [82] tendenziell große Tumordurchmesser des AS bei Diagnosestellung begründet sein [7]. In unserem Kollektiv existierten PT mit

einem Durchmesser von 0,8cm bis hin zu 30 cm. Der Median lag bei 6 cm und im Schnitt wiesen die PT einen Durchmesser von 9,61 cm auf. Mit einem medianen Durchschnitt der Primärläsion von 6,5cm und einem mittleren Durchschnitt von 10 cm stimmt die Studie von Requena et al (2017) mit unseren Ergebnissen überein [67]. Ähnliche Ranges zeigten Studien von Albores-Saavedra et al (2011) und Perez et al (2013) mit Werten von 0,2-35 cm, beziehungsweise von 0,3-38 cm [7, 14]. In weiteren Publikationen ließen sich keine drastischen Abweichungen von den ermittelten Größenangaben in unserer Studie finden [5, 6, 83]. Veröffentlichte wissenschaftliche Artikel über das AS besagen, dass unbehandelte Primärläsionen Ausdehnungen von mehr als 20 cm erreichen können [3, 74], was mit unseren Studienergebnissen übereinstimmt.

Während die meisten Patienten unseres Kollektivs initial ein fortgeschrittenes T-Stadium aufwiesen, verhielt es sich hinsichtlich des Lymphknotenbefalls und des Vorhandenseins von Fernmetastasen umgekehrt. 83,3% der Patienten wiesen einen unauffälligen Lymphknotenstatus auf, lediglich 16,7% befanden sich bereits im N1-Stadium. Fernmetastasen wurden ebenfalls nur bei einem kleinen Teil des Kollektivs (12,5%) diagnostiziert, der überwiegenden Mehrheit (87,5%) wurde ein M0-Status zugeteilt. Ähnliche Ergebnisse fanden sich in vergleichbaren Publikationen: Farid et al (2013) ermittelten für 85,7% des Patientenkollektivs ein M0-Stadium und für nur 14,3% ein M1-Stadium [9]. Eine andere Studie von Wollina et al (2011) untersuchte ein neunköpfiges Patientenkollektiv, von dem alle einen M0-Status aufwiesen und die Mehrzahl einen unauffälligen Lymphknotenbefund zeigte (N0= 77,7%) [2].

Die Befunde des N - und M - Status der AS-Patienten zum Zeitpunkt der Diagnose erwecken einen prognostisch eher günstigen Eindruck. Dieser täuscht jedoch und kann sich schnell ändern, da das AS einen äußerst aggressiven Tumor mit fortschreitender Tendenz zu Rezidiven und Metastasierung darstellt [1, 74].

Die histologische Morphologie des AS weist analog zum klinischen Erscheinungsbild ein breites heterogenes Spektrum auf [74, 80]. So existieren



neben dem gut differenzierten gefäßreichen Subtyp, der sich überwiegend durch vasoformative Kanäle aus aneinandergelagerten Tumorendothelzellen auszeichnet, auch diverse schlecht differenzierte AS-Subtypen [1, 80, 80]. Letztere werden unter anderem über ausgeprägte Zell- und Kernatypien, dominierende Tumornekrosen sowie durch atypische Spindelzellen definiert, was die diagnostische Abgrenzung zu anderen Hautmalignomen wie dem schlecht differenzierten Melanom erheblich erschwert [74, 80]. Bei den meisten PT unserer Kohorte (70,8%) ließ sich eine endothelzellige vasoformative Morphologie nachweisen. 12,5% der Tumore wiesen eine gemischtzellige Differenzierung mit Endothelzellen und Anteilen von Spindelzellen auf, wohingegen in nur einem Fall (4,2%) ein dominierender spindelzellartiger Charakter diagnostiziert wurde. Die Studienlage hierzu lässt ähnliche Verteilungsmuster erkennen [4, 50]: Buehler et al (2014) ermittelten in 53% der AS eine vasoformative Differenzierung, in 19,6% eine gemischtzellige Komponente und in 4,5% dominierende Spindelzellen [4].

Lymphozytäre Infiltrate sind ein häufiger Befund des kutanen AS der Kopfregion und können histologisch ein inflammatorisches Geschehen imitieren [29]. Auch in unserer Kohorte existierten zwei PT mit überwiegend lymphozytärer Differenzierung (8,3%; Kategorie „Sonstige“), was folglich gemäß der Literatur nicht ungewöhnlich ist [29].

Dominierende nekrotische Anteile, die typisch für schlecht differenzierte AS-Subtypen sind [1, 74, 80], waren in nur 8,3% der PT (n=2) feststellbar, während die übrigen 91,7% keine vorherrschende Nekrose aufwiesen. Dies ist verglichen mit anderen Studienergebnissen ein relativ kleiner Anteil, da sowohl Suchak et al als auch Buehler et al in je 40% der AS eine Nekrose nachweisen konnten [4, 83]. Laut Literatur sind Nekrosen jedoch kein obligater Bestandteil, sondern vielmehr eines der zahlreichen Merkmale von schlecht differenzierten AS [1]. Demnach ist der geringe Anteil an Nekrosen in unserer Studie durchaus plausibel, da die Gruppe der schlecht differenzierten AS ohnehin nur einen kleinen Prozentsatz des Kollektivs ausmachte. Zudem ergab eine Untersuchung von Morgan et al bei insgesamt 47 Tumoren nur einen Fall von

Nekrose [5], was bezüglich des Verteilungsmusters unseren Ergebnissen ähnelt.

Die immunhistochemische Färbung der AS-Zellen mit dem am häufigsten verwendeten Endothelzellmarker CD31 [1], der eine hohe Spezifität und Sensitivität besitzt und für die Diagnose eines AS unerlässlich ist [74], ergab für alle interpretierbaren Fälle (n=22) eine positive Färbereaktion. Da nahezu alle AS-Tumore eine positive CD31 - Reaktion zeigen und nur ein kleiner Anteil CD31-negativ ist [1], ist dieses Ergebnis nicht verwunderlich. Studien von Donghi et al und von Wood et al zeigten ebenfalls in 100% der AS einen CD31-positiven Befund [75, 78]. Färbungen mit D2-40 (Podoplanin), einem weiteren Endothelzellmarker, der in der Diagnostik des AS Anwendung findet [75, 78], fielen in unserer Studie bei 20 Patienten positiv aus, während in 3 Fällen D2-40-negative PT diagnostiziert wurden. Bei der zuvor genannten Untersuchung von Donghi et al waren in 6 von 7 Tumoren D2-40-positive Färbungen zu beobachten [75], Wood et al zeigten in nur einem von 6 Fällen eine positive Reaktion [78]. In der Literatur wird dem D2-40-Marker eine geringere Sensitivität und Spezifität als CD31 zugeschrieben [1, 78]. In Kombination mit den Studienergebnissen diesbezüglich scheint die CD31-Färbung der Tumorzellen für eine zuverlässigere Diagnostik die wichtigere zu sein.

Interessant ist außerdem, dass alle drei D2-40-negativen AS-Tumore in unserem Kollektiv Anteile von Spindelzellen aufwiesen. Dies könnte an folgendem Sachverhalt liegen: Spindelzellartige Tumore gehören zur Gruppe der schlecht bis undifferenzierten AS [1, 74]. Da mit fortschreitender Entdifferenzierung die Expression von Endothelzellmarkern wie D2-40, CD31 oder VEGF in den Tumorzellen abnimmt [3, 74], ist eine negative Färbereaktion bei schlecht differenzierten Tumoren nicht ungewöhnlich.

In 20 von 21 interpretierbaren immunhistochemischen Färbungen mit dem Proliferationsmarker ki67 (MIB-1%) wurde eine positive Reaktion beobachtet, nur ein PT wies eine negative Immunantwort auf. Aufgrund der in einigen Fällen fehlenden Daten bezüglich des genauen Prozentsatzes der ki67-positiven Tumorzellanteile war eine genauere Einteilung in schwach, mäßig und stark positiv leider nicht möglich. Andere Studien zeigen ebenfalls einen bis zu

100%igen Prozentsatz von ki67-positiven AS-Tumoren [73, 75]. In etwas mehr als einem Drittel der AS einer Untersuchung von Hung et al (2013) fanden sich Tumore, deren Zellen zu mehr als 50% eine positive ki67-Antwort zeigten und somit eine hohe Proliferationsaktivität aufwiesen [73]. Da das AS ein aggressiver und schnell wachsender Tumor ist [2, 50], passen diese Ergebnisse zur Klinik.

Goldstandard für die Therapie des lokalisierten AS ist nach wie vor die operative Entfernung mit dem Ziel der R0-Resektion [13, 14, 74]. Daher wurde in 23 von 24 Fällen (95,8%) unserer Studie eine OP als primäre Therapieoption gewählt. Wie zahlreiche weitere Autoren zeigten Perez et al (2013) und Pawlik et al (2003) in ihren Publikationen, in welchen bei 88% bzw. 96,6% der Fälle eine primäre OP durchgeführt wurde, dass die chirurgische Resektion die am häufigsten gewählte primäre Therapieoption darstellt [6, 8, 14, 61]. Allerdings werden in vielen Fällen trotz Nachresektionen und exzellenter Chirurgie keine R0-Resektionen und somit tumorfreie Schnittränder erzielt [60, 74]. Grund hierfür ist zum einen das multifokale und invasive Wachstumsmuster des AS [3]. Zum anderen könnte die häufig schwierige Lokalisation des PT im Gesicht und am Kopf, bei der anatomische Strukturen unter funktionellen und teilweise auch ästhetischen Gesichtspunkten erhalten werden müssen [74], eine bedeutende Rolle spielen. Am Universitätsklinikum Tübingen wurden bei 43,4% der Patienten mit OP tumorfreie Schnittränder erzielt, 52,1% der Patienten wiesen postoperativ einen R1-Status auf. Prozentsätze für tumornegative Schnittränder reichen in vergleichbaren Studien von 21,4% [6] über 37,9% [8] bis hin zu 46,7% [9] und weichen somit nicht übermäßig von unserem Ergebnis ab.

Zur Reduktion des ohnehin schon hohen Rezidivrisikos des AS wird der Einsatz einer adjuvanten Strahlentherapie bei vielen Patienten empfohlen [12, 19]. 29,2% (n=7) unseres Kollektivs erhielten im Anschluss an die OP eine adjuvante Radiatio. Dies entspricht den Ergebnissen einer Studie von Farid et al, in der bei 25% der Patienten mit OP nachfolgend eine Strahlentherapie durchgeführt wurde [9]. Verglichen mit den meisten anderen Studien,

beispielsweise von Perez et al (2013; 47% OP+RX), Pawlik et al (2003; 79,3% OP+RX) oder Lee et al (2017; 85,7%OP+RX) [6, 14, 69], kam die Strahlentherapie in unserem Kollektiv eher selten zum Einsatz. Das etwas höhere Erkrankungsalter unserer Kohorte könnte hierfür ursächlich sein, da eine Strahlentherapie neben dem Einverständnis des Patienten eine flexible Mobilität des Betroffenen zu radiologischen Einrichtungen fordert. Zudem ist eine Strahlentherapie mit einer körperlichen Belastung und einem erhöhten Gesundheitsrisiko verbunden [3]. Daher könnte eine adjuvante Radiatio im Rahmen einer partizipativen Entscheidungsfindung am Universitätsklinikum Tübingen, bei der Arzt und Patient gemeinsam das weitere Procedere festlegen [84], von älteren Patienten tendenziell eher abgelehnt worden sein. Dass das Patientenkollektiv der Hautklinik Tübingen zum Teil aus Patienten besteht, die die Diagnose eines AS um die Jahrtausendwende erhalten hatten, wo die kurative Strahlentherapie noch nicht so etabliert wie heute war [85], könnte einen weiteren Grund darstellen. Laut Leitlinien werden für eine optimale Therapie Strahlendosen um die 50-70 Gy (Gray) empfohlen [12]. Wie die Fallbeispiele zeigen, wird dies am Hautklinikum Tübingen praktiziert.

Ein Patient (4,2%) unseres Kollektivs, der bereits bei Vorstellung und Diagnosestellung Fernmetastasen aufwies, erhielt anstelle der OP eine Chemotherapie als Primärtherapie. Laut Literatur stellen ein ausgedehnter und nicht resektabler Lokalbefund sowie Fernmetastasen Indikationen für eine systemische Chemotherapie dar [3, 12]. Da hierzu noch keine eindeutigen Guidelines existieren, dienen große Studien wie die ANGIOTAX-Studie als Orientierungshilfen in der klinischen Entscheidungsfindung [2, 12]. Weit verbreitet sind vor allem die Chemotherapeutika Paclitaxel und Doxorubicin [74]. Auch am Hautklinikum Tübingen wurden AS-Patienten aufgrund entsprechender palliativer Indikation mit diesen Substanzen behandelt, wie in den Fallbeispielen nachzulesen ist. Auf die palliative Therapie wird hier jedoch nicht weiter eingegangen. Eine Chemotherapie als Therapie des PT ist generell eher selten, bei Pawlik et al (2003) erhielt einer von 29 Patienten eine initiale Chemotherapie, Morgan et al (2004) berichten von 12,7% mit neoadjuvanter Chemotherapie des PT [5, 6]. Die meist verwendeten Substanzen waren auch

hier Doxorubicin und Paclitaxel [5, 6]. Da eine systemische Therapie mit teils schwerwiegenden Nebenwirkungen wie einer Myelosuppression oder Neuropathie einhergeht [12] und AS-Patienten überwiegend ein fortgeschrittenes Lebensalter sowie Komorbiditäten aufweisen [74], ist eine operative Therapie des PT generell einer systemischen vorzuziehen. Daher könnten für den primären Einsatz der Chemotherapie ein schwer bis nicht resektabler PT oder - wie auch in unserem Fall - bereits das Vorliegen von Fernmetastasen verantwortlich sein. Dass die Richtlinien bezüglich der Primärtherapie des AS uneindeutig und ausbaufähig sind, unterstreicht eine Studie von Donghi et al (2010), in der nahezu jeder der neun Patienten eine andere Kombination der Therapieoptionen OP, Radiatio und Chemotherapie erhielt [75].

Nach einem medianen rezidivfreien Intervall von 11 Monaten (Mittelwert 62 Monate) trat bei insgesamt 62,5% des Kollektivs (n=15) ein AS-Progress in Form eines Rezidivs auf. 50% aller Patienten wiesen ein Lokalrezidiv, 29,1% Fernmetastasen und 16,6% sowohl Fernmetastasen als auch ein Lokalrezidiv auf. Verglichen mit medianen rezidivfreien Zeiten von 6 und 12,3 Monaten bei Buehler et al (2014) und Perez et al (2013) sowie mit einem durchschnittlichen progressionsfreien Intervall von 15,4 Monaten bei Donghi et al (2010) fällt das rezidivfreie Intervall verhältnismäßig lang aus [4, 14, 75], wengleich dies den hochaggressiven Charakter des AS unterstreicht [74].

In Relation zu anderen Studien, bei denen 6% über 37% bis hin zu 43% der Patienten Lokalrezidive zeigten [4, 8, 14], entwickelten Patienten des Tübinger Kollektivs mit 50% häufiger Lokalrezidive. Wirft man jedoch einen genaueren Blick auf die Kollektive der drei Vergleichsstudien, so zeigt sich, dass zwei der drei Kollektive (mit den Ergebnissen 6% und 37% Lokalrezidive) nicht nur aus Patienten mit kutanem AS bestanden, sondern auch aus Patienten, die ein Weichteil-AS aufwiesen [4, 8]. Das dritte Kollektiv, in dem 43% der Patienten Lokalrezidive aufwiesen, bestand wie unser Kollektiv nur aus Patienten mit kutanem AS und dient somit als validestes Vergleichsmittel [14]. Unter diesem Gesichtspunkt schneidet die Tübinger Kohorte bezüglich des Auftretens von

Lokalrezidiven nicht wesentlich schlechter ab als vergleichbare Studien. Dass Weichteil - Angiosarkome weniger häufig Lokalrezidive entwickeln, könnte unter Umständen an der fehlenden UV-Licht-Exposition liegen, der kutane Angiosarkome eher ausgesetzt sind [5, 19].

Hinsichtlich des Auftretens von Fernmetastasen erzielte das Tübinger Kollektiv mit 29,1% der Patienten ähnliche Ergebnisse wie Publikationen von Perez et al (2013; 34,3% Metastasen), Donghi et al (2010; 33,3% Metastasen) und Farid et al (2013; 38,1% Metastasen) [9, 14, 75]. Den Zahlen entsprechend entwickelt somit quasi jeder Dritte mit AS-Erkrankung Fernmetastasen. Dies entspricht der Tatsache, dass das AS in der Literatur als ein Tumor mit sehr hoher Neigung zu hämatogener und lymphogener Metastasierung beschrieben worden ist [1, 3, 74]. Eine Studie von Morgan et al, in der 63,8% der AS-Patienten von Fernmetastasen befallen waren, fällt noch drastischer aus [5]. Ferner ist laut Literatur die Lunge das am häufigsten von AS-Metastasen betroffene Organ, wie auch Patientenfallvorstellung Nr. 2 zeigt [14, 74].

Mit einem medianen Gesamtüberleben von 48 Monaten (Mittelwert 105 Monate) und einer 5-Jahres-Überlebensrate von 49% entsprechen die Ergebnisse unserer Studie in etwa den Angaben in der Literatur, in der 5-Jahres-Überlebensraten mit 35-40% und Gesamtüberlebenszeiten mit ungefähr 50 Monaten angegeben sind [1, 16]. Die Zahlen in vergleichbaren Veröffentlichungen zeigen allesamt ebenfalls keine günstigen Ergebnisse: Das 5-Jahres-Überleben variierte zwischen 30% [5, 8] und 50% [7], eine Studie von Espat et al errechnete sogar ein medianes Gesamtüberleben von lediglich 24 Monaten [8]. Das 5-Jahres-Überleben unseres Kollektivs von 49% zählt daher zu den günstigeren Ergebnissen aller AS-Studien. Verglichen mit Überlebenszeiten anderer onkologischer Erkrankungen spricht dies für eine äußerst ungünstige Prognose.

#### Univariate Analyse von Prognosefaktoren

Obwohl immer mehr Untersuchungen und Studien von Prognosefaktoren des AS aufgestellt und veröffentlicht werden, ist die Definition der prognostisch wichtigen demographischen, klinischen und histologischen Parameter nicht

hinreichend geklärt. Viele Studien veröffentlichen widersprüchliche Ergebnisse, was unter anderem an der meist geringen Fallzahl und der klinisch wie histologisch breiten Vielfalt des AS liegt [25], die es nicht zu unterschätzen gilt.

In der Analyse des Tübinger Kollektivs auf relevante Prognosefaktoren wurde dem Geschlecht keine prognostische Bedeutung zugeordnet. Männer wiesen zwar ein längeres Gesamt- und rezidivfreies Überleben auf, das sich jedoch nicht wesentlich und nicht signifikant von dem der Frauen unterschied. Auch die metastasenfreien Überlebenszeiten, die etwas länger für Frauen ausfielen, zeigten keinen signifikanten Unterschied und somit keine prognostische Bedeutung. Die meisten vergleichbaren Studien kamen zu demselben Ergebnis [4, 6, 9], das Morgan et al (2004) in einer Studie folgendermaßen ausdrückten: „Sex had no impact on prognosis in this or any study to date.“ [5, S.872]. Seit dieser Aussage sind mittlerweile 13 Jahre vergangen und dennoch lassen sich diesbezüglich in zahlreichen Publikationen keine wesentlich neuen Erkenntnisse verzeichnen [2, 67, 68], wengleich in einer aktuellen Studie von Lee et al (2017) das männliche Geschlecht mit kürzeren rezidivfreien Zeiten und einem kürzeren OS einherging [69]. Insgesamt hat das Geschlecht laut genereller Studienlage und unserer Untersuchung keine relevante prognostische Bedeutung auf den Verlauf der AS-Erkrankung. Da - wie bereits erwähnt - die Anzahl der weiblichen AS-Patientinnen eine steigende Tendenz zeigt [70], sollte dies in der Zukunft in weiteren Studien fortlaufend geprüft werden.

Auch das Patientenalter zum Diagnosezeitpunkt zeigte in unserer Analyse keine statistisch signifikante prognostische Auswirkung auf das DSS, das rezidivfreie und das metastasenfreie Überleben. Allerdings wiesen Patienten unter 70 Jahren durchweg - nicht signifikante - längere Überlebens- und progressionsfreie Zeiten auf als die ältere Patientengruppe über 70 Jahre. Daraus lässt sich schließen, dass dem Faktor Alter hier zumindest eine prognostische Tendenz zuzuordnen ist, die aber keine statistische Signifikanz zeigt. Zu einem ähnlichen Schluss kamen Perez et al (2013), in deren Studie der Faktor Alter <70 Jahre mit einem besseren Gesamt- und rezidivfreien

Überleben korrelierte, was jedoch nicht signifikant war [14]. Die weitere Studienlage hierzu erscheint kontrovers. In Analysen von Shon et al (2014) , Buehler et al (2014) und Morgan et al (2004) zeigte das Alter keine Assoziation mit dem Outcome einer AS-Erkrankung [4, 5, 50]. Im Gegensatz dazu hebt die Mehrzahl der Studien ein höheres Alter als einen signifikanten Prognosefaktor hervor, der das Gesamt - und/oder rezidivfreie Überleben verkürzt [3, 6, 7, 65, 67–69]. Oftmals wurde hier wie in unserer Studie eine Einteilung in  $\leq 70$  und  $>70$  Jahre vorgenommen [6, 68, 69]. Die These, dass ein höheres Patientenalter mit einer schlechteren Prognose einhergeht, ist dahingehend nachvollziehbar, dass ältere Patienten häufiger Nebenerkrankungen und eine instabilere Gesamtkonstitution als jüngere Patienten aufweisen [9]. Daher können Therapiekonzepte, die eine aggressive Chemotherapie oder Strahlentherapie beinhalten, nur limitiert eingesetzt werden [9], was sich unter Umständen negativ auf das Gesamtüberleben oder das progressionsfreie Krankheitsintervall auswirkt. Pawlik et al implizierten, dass eine schlechtere Prognose bei älteren Patienten mit AS am Skalp mit einem längeren Zeitintervall bis zur Patientenvorstellung und Diagnosefindung zusammenhängen könnte [6]. Zudem vermuteten sie einen anderen biologischen Tumorcharakter des AS in älteren und im Vergleich zu jüngeren Betroffenen immungeschwächten Patienten [6], was bisher jedoch noch nicht wissenschaftlich bestätigt wurde. Insgesamt wird einem fortgeschrittenen Patientenalter folglich eine kürzere Überlebens- und progressionsfreie Prognose zugeschrieben. Dieser Trend hat sich in unserer Analyse, wenn auch nicht signifikant, bestätigt. Ein Grund für das nicht signifikante Ergebnis könnte neben der geringen Fallzahl auch das Fehlen von jungen Patienten unter 50 Jahren in unserem Kollektiv darstellen. Die Patienten unserer Studie bildeten tendenziell ein älteres Kollektiv, in dem sich Betroffene mit beispielsweise 65 Jahren, die in der Analyse zu der jüngeren Gruppe gezählt wurden, bezüglich der körperlichen Verfassung nicht wesentlich von Patienten mit 72 Jahren aus der älteren Fraktion unterschieden. Viele Studien, die diesbezüglich ein signifikantes Ergebnis erzielten, analysierten Kollektive, in welchen die jüngsten



Patienten 30 oder sogar 14 Jahre jung waren, was einen größeren Kontrast zur älteren Fraktion darstellte. [6, 7]

Aufgrund der zuvor genannten Gründe der häufigen Nebenerkrankungen und des limitierten Einsatzes von aggressiven Therapieverfahren bei älteren Patienten wäre es schlüssig, dass sich neben dem Alter auch der ECOG-Performance-Status (PS) prognostisch auf den Verlauf einer AS-Erkrankung auswirkt. Der PS gibt Aufschluss über relevante Nebenerkrankungen, die körperliche Verfassung und über Einschränkungen im Alltag von onkologischen Patienten [66] und korreliert daher in gewissem Maße auch mit dem Patientenalter. Die Prüfung auf eine prognostische Relevanz des ECOG-PS ergab in unserer Analyse kein eindeutiges Ergebnis, da sich die Zeiten für das DSS, das rezidiv- und metastasenfreie Überleben nicht wesentlich voneinander unterschieden. Ursächlich hierfür könnten wieder die geringe Fallzahl und die Homogenität des Kollektivs bezüglich Erkrankungsalter und AZ sein. Im Gegensatz dazu ergab eine multivariate Prognoseanalyse von Fayette et al (2007), dass ein PS >2 einen unabhängigen Prognosefaktor sowohl für das progressionsfreie als auch für das Gesamtüberleben der AS-Erkrankung darstellt [54]. Ogawa et al (2012) kamen zu demselben Schluss, da in ihrer Analyse AS-Patienten mit einem PS von 2-3 ein signifikant schlechteres Gesamtüberleben hatten als Patienten mit einem PS von 0-1 [86]. Darüber hinaus definierten sie einen ECOG-PS von 2-3 als einen signifikanten Risikofaktor für das Auftreten von Lungenmetastasen während des Krankheitsverlaufs [86]. Abgesehen von den beiden zuvor erwähnten Studien wurde der prognostische Wert des ECOG-PS von AS-Patienten nur in sehr wenigen Untersuchungen analysiert. Da der PS bei vielen onkologischen Erkrankungen ein wichtiger Prognosefaktor ist [86, 87] und auch beim AS die Tendenz dazu zeigt, ist die Studienlage in diesem Punkt definitiv ausbaufähig.

Tumore am behaarten Kopf und im Gesicht schnitten in unserer Analyse hinsichtlich des DSS und der rezidiv- und metastasenfreien Zeitintervalle durchweg mit kürzeren Zeiten ab, wenn auch die zeitlichen Unterschiede zu Tumoren an anderen Körperstellen nicht signifikant ausfielen. Interessant war

auch, dass nach 5 Jahren noch 38,5% der Patienten mit AS in der Kopf - und Gesichtsregion am Leben waren, während in der Gruppe der Patienten mit AS an anderen Körperstellen als dem Kopf und Gesicht noch 71,6% lebten. Insgesamt stellte sich die Lokalisation hier als kein statistisch signifikanter Prognosefaktor bezüglich des Outcomes einer AS-Erkrankung dar, jedoch zeichnete sich anhand unserer Ergebnisse bei Tumoren am Kopf und im Gesicht eine prognostische Tendenz hin zu kürzeren Überlebens- und progressionsfreien Zeiten ab. Die Studienlage diesbezüglich zeigt wieder einmal keine eindeutigen Ergebnisse. Auf der einen Seite existieren viele Analysen über das AS, in denen die Lokalisation keinen signifikanten unabhängigen Prognosefaktor repräsentierte [5, 8, 8, 67]. Auf der anderen Seite ergaben mindestens genauso viele Studien exakt das Gegenteil [7, 68, 69]. Lee et al (2017), Albores-Saavedra et al (2011) und Sinnamon et al (2016) zeigten alle ein signifikant reduziertes Gesamtüberleben von Patienten mit AS im „head&neck“ - Bereich [7, 68, 69]. Tumore in dieser Region führten laut der Studie von Lee et al zusätzlich auch noch zu einem signifikant kürzeren krankheitsspezifischen Überleben der AS-Patientenkohorte [69]. In den AWMF-Leitlinien über das AS wie auch in der Literatur wird die Lokalisation des PT am Kopf und im Gesicht bislang nicht mit einer signifikant schlechteren Prognose assoziiert [1, 12, 74]. Der derzeitige Stand der Wissenschaft sowie die Studienlage ergeben folglich keine klare Aussage, allerdings ließe sich eine schlechtere Prognose für AS des Skalps durchaus begründen.

Erstens ist das Phänomen, dass Tumore, welche am häufigsten in der Kopf-Gesichts-Region auftreten, an anderen Körperpartien günstigere Prognosen aufweisen, auch bei anderen Hauttumoren wie dem Merkelzell-Karzinom beschrieben worden [88] und scheint somit nicht unüblich zu sein. Zweitens könnte man die schlechtere Prognose des AS am Skalp auch auf die dortigen schlechteren Bedingungen für eine ausgedehnte chirurgische Exzision zurückführen [7]. Aufgrund des Erhalts der Ästhetik und funktionell wichtiger anatomischer Strukturen des Kopfes und des Gesichts gelingt eine komplette tumorfreie Resektion in vielen Fällen nicht. Drittens sind AS des Skalps häufig durch eine idiopathische Genese bedingt, während AS an Partien wie dem

Rumpf oder den Extremitäten auch durch eine Strahlentherapie oder ein chronisches Lymphödem entstehen [1, 12]. Die vorwiegend sporadische Genese des AS des Kopfes könnte somit auch für die schlechtere Prognose verantwortlich sein. Diese spekulative These wurde bisher jedoch noch in keiner Studie geprüft oder belegt. Allerdings werden in der Literatur ähnliche Überlebenszeiträume für idiopathische und strahlenassoziierte AS angegeben [1, 12] und in einer Studie von Buehler et al (2014) besaß eine vorausgegangene Strahlentherapie bei AS-Patienten keine prognostische Relevanz [4]. Dies würde wiederum gegen die These sprechen, die idiopathische Genese der AS am Skalp sei Ursache für die schlechtere Prognose. Viertens könnte die UV-Strahlung, der AS am Skalp vermehrt ausgesetzt sind [5], den Krankheitsverlauf ungünstig beeinflussen. Doch auch dies stellt eine mögliche These dar, die bislang nicht belegt wurde.

Ein interessantes Ergebnis lieferte die univariate Prognoseanalyse des Tumordurchmessers / der Tumorgroße der PT. In diesem Punkt sind sich die meisten Studien einig: ein großer Tumordurchmesser (meist >5cm) ging in jenen Analysen mit signifikant kürzeren Gesamt- und/oder rezidivfreien Überlebenszeiten einher und entpuppte sich somit als wichtiger prognostischer Parameter [2, 4, 5, 9, 14, 19, 19, 67, 89, 90]. In der Literatur und den AWMF-Leitlinien des AS werden große Tumore mit einem Durchmesser >5cm gleichermaßen mit einer schlechteren Prognose assoziiert [1, 3, 12, 16]. Dieser Sachverhalt bestätigte sich in unserer Analyse nicht, wie die Gesamtüberlebenszeiten für Stadium T1 (<5cm) und Stadium T2 (>5cm) unter Kapitel 8 zeigten. Hier erzielten PT im Stadium T2 sogar - nicht signifikant-längere DSS-Zeiten als kleinere AS im Stadium T1. Die mittleren rezidiv- und metastasenfreien Zeiten unterschieden sich nicht wesentlich voneinander. Unterteilte man die PT mit Ausdehnungen von 0,8 cm bis hin zu 30 cm jedoch abhängig von ihrem Durchmesser in die Gruppen <3cm, 3-7cm und >7cm, so schnitten Patienten mit einem Durchmesser von 3-7cm mit signifikant kürzeren Gesamt- und rezidivfreien Zeiten ab als die anderen beiden Gruppen. Sinnamon et al (2016) nahmen in ihrer retrospektiven Analyse von 821

Patienten dieselbe Unterteilung vor und erzielten für Tumore mit einer Größe von 3-7 cm auch eine schlechte Prognose [68]. Der Unterschied zu unserer Studie besteht allerdings darin, dass bei Sinnamon et al größere Tumore mit einem Durchmesser >7cm ebenfalls eine schlechte Prognose aufwiesen [68], während diese Tumore im Tübinger Kollektiv im Schnitt sogar längere rezidivfreie Intervalle erzielten als kleine PT <3cm. Der Logik nach müssten AS mit größerem Tumordurchmesser mit schlechteren Prognosen einhergehen. Dies lässt sich damit begründen, dass kleinere Tumore in der Regel bessere Voraussetzungen für eine komplette tumorfreie Exzision aufweisen als AS mit größerer Ausdehnung [5]. Zum anderen fällt die Zeitspanne bis zur korrekten Diagnosestellung und Therapie bei kleineren AS meist kürzer aus und das gefäßinvolvierende Tumorstadium mit dem konsekutiven Risiko der hämatogenen Streuung ist meist noch nicht weit vorangeschritten [5]. Die verhältnismäßig günstige Prognose von Tumoren >7cm in unserer Analyse lässt sich daher nicht hinreichend erklären und ist unter Umständen durch die niedrige Fallzahl zu begründen. Zudem sollte hinzugefügt werden, dass selbstverständlich auch Studien existieren, in deren Analyse die Größe des PT keinen prognostisch signifikanten Faktor ergab, wie Studien von Shon et al (2014) und Albores-Saavedra et al (2011) [7, 50]. Laut Albores-Saavedra et al kann die Tumorgöße prinzipiell keinen validen Prognosefaktor darstellen, da das multizentrische und schlecht begrenzte Wachstumsmuster der AS eine exakte Größenbestimmung unmöglich macht [7].

Im Gegensatz zu einer Studie von Pawlik et al (2003) , in der das T1-Stadium als signifikanter unabhängiger Prognosefaktor beschrieben wurde [6], lieferte die Analyse des initialen T1/2-Stadiums im Tübinger Kollektiv kein signifikantes Ergebnis hinsichtlich der Prognose einer AS-Erkrankung. Dass AS im fortgeschrittenen Stadium T2 hier teilweise längere Überlebenszeiten aufwiesen als T1-AS, unterstreicht ein weiteres Mal die Unberechenbarkeit und Aggressivität dieser Tumorentität, die sich nicht an wissenschaftliche Klassifizierungen hält. Zudem ist eine korrekte Einteilung in T1/T2 unter Umständen aufgrund des multifokalen und teils unscheinbaren klinischen

Erscheinungsbildes nicht immer möglich [6]. Im Gegensatz zur Oberflächenausdehnung, welche durch T1 oder T2 klassifiziert wird [12], kam der Infiltrationstiefe des AS in unserer Analyse eine signifikante prognostische Bedeutung zu. So betrug das metastasenfremde Intervall für Patienten mit einem Tiefenwachstum oberhalb der Fascia superficialis (T1/2a) durchschnittlich 146 Monate, während Patienten mit einem weiter in die Tiefe und unter die Fascia superficialis vorgedrungenen Tumor im Schnitt nach nur 43 Monaten Metastasen entwickelten. Rezidivfreies und Gesamtüberleben waren, wenngleich nicht signifikant, ebenfalls kürzer für Patienten im Stadium T1/2b. Folglich war in unserer Analyse nicht die Tumorgöße an sich, sondern vielmehr das Tiefenwachstum, die Tumordicke, prognostisch relevant. Sowohl in einigen Studien als auch in der Literatur über das AS wurde und wird die Infiltrationstiefe des Tumors als wichtiger prognostischer Faktor beschrieben [1, 5, 12, 67]. Requena et al (2017) stuften AS mit „infiltration of deep planes“ als prognostisch ungünstig ein [67], was auch unseren Ergebnissen entspricht. Begründen lässt sich dies damit, dass tiefer wachsende Tumore auf subkutane anatomische Strukturen wie Muskeln oder Knochen übergreifen und daher eine komplette operative Tumorentfernung nur schwer ermöglichen. Zum anderen könnte ein Wachstum in die Tiefe aufgrund der Nähe zu Blut - und Lymphbahnen mit einem erhöhten Metastasierungsrisiko verbunden sein. Allerdings ermittelten Morgan et al ein generell proportionales Verhalten zwischen dem Oberflächendurchmesser und der Infiltrationstiefe des PT [5]. Diese Proportionalität ließ sich in unserem Kollektiv nicht erkennen, da hier größere Tumore per se nicht unbedingt mit kürzeren Überlebenszeiten einhergingen. Da man ergo anhand der sichtbaren oberflächlichen Ausdehnung des PT nicht sicher auf die Tiefeninfiltration schließen kann, ist eine Bestimmung des Tumorwachstums in die Tiefe unabdingbar für eine fundierte prognostische Bewertung und sollte, sofern möglich, stets erfolgen.

Nicht verwunderlich war, dass ein initial positiver Lymphknotenbefall (N1) mit einem signifikant reduzierten mittleren progressions- und metastasenfremden Überleben assoziiert war und somit ebenfalls als prognostischer Faktor aus unserer Analyse hervorging. Ein M1-Status zum Diagnosezeitpunkt ging einher

mit kürzeren durchschnittlichen Gesamtüberlebenszeiten, die jedoch keinen signifikanten Unterschied zu denen der M0-Patienten zeigten. In einigen Studien wurde ein positiver M-Status bei Krankheitsbeginn als wichtiger Prognosefaktor mit ungünstigem Outcome definiert [4, 8, 9]. Das Auftreten von Metastasen ging mit einem konstant kürzeren DSS einher, welches sich allerdings nicht signifikant von dem der Patienten ohne Metastasen unterschied. Folglich erwies sich das Auftreten von Metastasen während des AS-Krankheitsverlaufs nicht als signifikanter Prognosefaktor. Im Gegensatz dazu konnte eine signifikante Assoziation zwischen dem Auftreten von AS-Rezidiven und einem verkürzten DSS hergestellt werden. AS-Rezidive erwiesen sich somit analog zu einer Studie von Morgan et al (2003) als ein wichtiger Prognosefaktor für das Gesamtüberleben [5]. Dass ein fortgeschrittenes Krankheitsbild mit systemischer Ausbreitung kürzere progressionsfreie Zeiten zeigt, ist in der Regel bei allen onkologischen Krankheiten der Fall und daher auch im Falle des AS plausibel.

Beim Vergleich der prognostischen Bedeutung der therapeutischen Verfahren OP vs. OP und Bestrahlung (RX) des PT unterschieden sich die Zeiten für Gesamt-, progressions- und metastasenfreies Überleben nicht signifikant voneinander. Auch die Häufigkeiten von Rezidiven unterschieden sich für Patienten mit OP nicht wesentlich von dem der Patienten mit OP und adjuvanter Radiatio. Allerdings zeichnete sich besonders für das progressionsfreie Überleben eine günstigere prognostische Tendenz für Patienten mit alleiniger OP ohne Bestrahlung ab ( $p=0,077$ ). Da nur ein Patient eine Chemotherapie als primäre Therapieoption des PT erhalten hatte, konnte die prognostische Bedeutung der Chemotherapie im Vergleich zu OP und RX hier leider nicht statistisch analysiert werden. Dass der Einsatz der adjuvanten Radiatio in unserer Analyse keinen signifikanten Benefit bezüglich des Krankheitsverlaufes aufwies, stimmt mit Studien von Perez et al (2013), Morgan et al (2004) und einigen anderen überein [5, 14, 91]. Perez et al ermittelten ein medianes Gesamtüberleben von 37,3 Monaten für Patienten mit OP+RX, während die Patienten mit alleiniger OP im Median 59,5 Monate überlebten

[14]. Wenngleich dies kein signifikanter Unterschied ist, so zeigte sich bei Perez et al analog zu unserem Ergebnis eine günstigere Prognosetendenz für Patienten mit OP ohne Radiatio. Ursächlich dafür könnte sein, dass überwiegend Patienten mit ausgedehnterem oder weiter fortgeschrittenem AS-Befund und daher bereits schlechterer Prognose eine Bestrahlung erhielten. Bei Morgan et al existierte kein wesentlicher Unterschied bezüglich des progressionsfreien Überlebens für Patienten mit OP vs. OP und RX [5]. Diese Ergebnisse stehen im Gegensatz zu den aktuellen AS-Leitlinien, in denen eine Bestrahlung im Anschluss an die operative Therapie sogar „immer“ empfohlen wird [12]. Auch in der Literatur sowie in Studien von Pawlik et al und Buehler et al wird eine kombinierte Therapie aus OP und Bestrahlung als beste Option für eine günstige Prognose angesehen, die der alleinigen OP überlegen ist [1, 3, 4, 6, 19]. Pawlik et al erzielten ein vierfach längeres Gesamtüberleben für Patienten, die im Anschluss an die OP eine Radiatio erhielten als für Patienten mit alleiniger OP [6]. Zudem besaß eine postoperative Strahlentherapie einen signifikant protektiven Effekt auf den weiteren AS-Krankheitsverlauf [6]. An dieser Stelle sollte erwähnt werden, dass 79% der Patienten bei Pawlik et al eine Bestrahlung erhielten [6], während dies im Tübinger Kollektiv nur 29% waren. Demnach hatten Pawlik et al mit Sicherheit bessere Ausgangsbedingungen für eine statistisch validere Vergleichsanalyse der Therapieoptionen. Insgesamt spricht sich folglich die aktuelle Studienlage sowie die Literatur für eine kombinierte Primärtherapie bestehend aus OP und adjuvanter Radiatio aus [3, 12, 25, 74]. Aktuell existieren sowohl Studien, die eine signifikante Verbesserung des progressionsfreien Überlebens und des Gesamtüberlebens durch den Einsatz adjuvanter RX belegen [6, 19], als auch solche, die keine signifikanten Unterschiede hinsichtlich des Outcomes zwischen OP und OP und RX ergaben [5, 14]. Eine aktuelle Studie, die eine signifikant bessere Prognose der alleinigen operativen Therapie im Vergleich zu OP und RX belegt, existiert allerdings nicht. Aufgrund der Unberechenbarkeit des AS und der hohen Rezidivrate sollte eine postoperative Bestrahlung daher generell indiziert sein, um eine bestmögliche Prognose zu erzielen. Jedoch muss diese Entscheidung individuell mit dem Patienten erfolgen, da eine

Radiatio neben dem Risiko eines Zweitkarzinoms, das für ältere Patienten häufig vernachlässigt werden kann, eine potentielle Gesundheitsbelastung mit etlichen Nebenwirkungen darstellen [9] sowie zu einer verminderten Lebensqualität der Betroffenen führen kann. Die prognostische Rolle einer neoadjuvanten oder adjuvanten Chemotherapie konnte in dieser Studie wie auch in etlichen anderen Studien aufgrund zu kleiner Fallzahlen nicht hinreichend analysiert werden und bedarf dringend weiterer intensiver Untersuchungen [6, 74]. Dass die OP neben der RX unabdingbar für eine günstige Prognose ist, wird in vielen Studien wie der von Perez et al dargelegt [5] und ist unumstritten. Demnach sollte die OP auch in Zukunft essentieller Bestandteil der AS-Therapie sein, da sie die geringsten systemischen körperlichen Nebenwirkungen aufweist und nebenbei prognostisch wichtige Informationen über Infiltrationstiefe oder histologische und immunhistochemische Besonderheiten liefert.

Zusätzlich sollte hier die prognostische Bedeutung des gewählten Sicherheitsabstandes bei der operativen Entfernung des PT beleuchtet werden. Daten hierzu liegen in keiner aktuellen verfügbaren Studie über das AS vor, sodass ein Vergleich diesbezüglich leider nicht herzustellen ist. Da im Fall von Nachresektionen für eine tumorfreie R0-Resektion die einzelnen Sicherheitsabstände jedes operativen Eingriffes addiert wurden, betrug der maximale SA dieses Kollektivs ganze 8,6cm. Der kleinste SA betrug hier 0,5cm. Eine solch große Spannweite findet sich auch bei Pawlik et al, die nicht den SA für sich, sondern die gesamte Defektgröße beschrieben und hierfür Werte von 3,5x2,5 cm bis hin zu 28x27 cm erhielten [6]. Dies spricht noch einmal dafür, dass jedes AS aufgrund der Heterogenität für sich individuell bewertet werden muss.

Ein interessantes Ergebnis, das einer Erklärung bedarf, erbrachte die univariate Prognoseanalyse des SA in der vorliegenden Studie. Hier unterschieden sich die Wahrscheinlichkeiten für das Gesamtüberleben und das metastasenfremie Überleben nicht wesentlich voneinander für Patienten mit einem SA  $\leq 2$ cm und  $>2$ cm. Die rezidivfreien Überlebenszeiten erwiesen sich jedoch als statistisch signifikant länger bei Patienten mit einem SA  $\leq 2$  cm als bei



Patienten, bei denen ein SA > 2cm zur optimalen Resektion nötig war. In der vorliegenden Studie ging ergo ein größerer SA (> 2cm) mit einer signifikanten Verkürzung des rezidivfreien Überlebens und somit mit einer ungünstigeren Prognose einher. Jedoch wäre es nicht sinnvoll, in Zukunft jedes AS mit einem SA von 2 cm oder weniger zu entfernen, um eine günstigere Prognose zu erzielen.

Das Ergebnis lässt sich vielmehr dadurch erklären, dass die Sicherheitsabstände der jeweiligen Nachresektionen eines Patienten, die für eine angestrebte R0-Resektion nötig waren, addiert wurden. Die Patientengruppe mit einem SA  $\leq$  2cm benötigte daher zu einem Großteil keine weitere Nachresektion für ein optimales OP-Ergebnis, da bereits im Rahmen der ersten OP eine tumorfreie R0-Resektion erreicht werden konnte. Bei vielen Patienten mit größeren Sicherheitsabständen musste laut dieser Theorie bereits bei der ersten OP ein makroskopisch nicht sichtbarer ausgedehnter Tumorbefund vorgelegen haben (R1-Resektion), bei dem mehrere Nachresektionen zur bestmöglichen kompletten Tumorentfernung notwendig waren. Dass ein R0-Status und somit tumorfreie OP-Ränder im Vergleich zu einer inkompletten Tumorentfernung (R1-Status) in unserer Analyse nicht mit signifikant längeren Gesamt-, rezidiv- und metastasenfreien Zeiten einherging, könnte zum einen wieder an der geringen Fallzahl des Kollektivs liegen. Zum anderen könnte jedoch auch das histologische Erscheinungsbild des AS dafür verantwortlich sein. Laut Morgan et al (2004) zeigt sich in der Peripherie vieler AS-Tumore nicht unbedingt die klassische Tumormorphologie wie im Zentrum [5]. Aufgrund des multifokalen Wachstums sind hier oftmals unspezifische Zellstrukturen wie ausgewanderte Erythrozyten oder komprimierte Bindegewebsstrukturen aufzufinden, die eine histologische Diagnose von AS-Tumorausläufern unmöglich machen [5]. Das AS ist folglich ein „Meister der Tarnung“, weswegen unter Umständen manche R0-Resektionsergebnisse in Wirklichkeit R1-Ergebnisse sind und noch Tumoranteile beinhalteten, die jedoch diagnostisch nicht fassbar sind. Dennoch existieren Studien, in denen ein R1-Resektionsergebnis mit einem signifikant

schlechten Gesamtüberleben assoziiert war und somit als prognostisch relevant eingestuft wurde [5, 68].

Bezüglich histologischer und immunhistochemischer Merkmale der AS ließen sich weitere Schlussfolgerungen aus der Prognoseanalyse dieser Studie ziehen. Zuerst einmal erwies sich das Gesamtüberleben für Patienten mit einem gut differenzierten, vasoformativ-endothelzelligem AS als signifikant länger im Vergleich zu Patienten mit Anteilen von Spindelzellen, die dadurch zu den schlecht differenzierten AS gehören [78]. Die hier ermittelten 5-Jahres-Überlebensraten von 52,1% für vasoformative Tumore im Gegensatz zu 0% für AS mit Spindelzellanteilen unterstützen das Ergebnis, dass eine vasoformative AS-Morphologie als signifikanter günstiger Prognosefaktor hinsichtlich des Gesamtüberlebens aus dieser Analyse hervorgeht. Obwohl die Unterschiede des rezidiv- und metastasenfren Überlebens nicht signifikant ausfielen, wiesen Patienten mit vasoformativer Komponente durchschnittlich längere rezidiv- und metastasenfren Zeiträume auf, was zumindest einen Trend hin zu einer günstigeren progressionsfren Prognose zeigt. Viele vergleichbare Studien stimmen diesbezüglich mit unserem Ergebnis überein [4, 35, 64, 92], Shon et al (2011) ermittelten in einer Studie über AS ein signifikant längeres Gesamtüberleben für Patienten mit gut differenzierter vasoformativer Tumormorphologie, dasselbe Ergebnis lieferte eine Studie von Deyrup et al (2008) [4, 4, 35, 73, 92]. Buehler et al konnten kein statistisch längeres DSS zeigen, allerdings wiesen auch hier vasoformative AS eine Tendenz hin zu längeren Überlebenszeiten auf [4]. In der Literatur sowie in diversen Studien wurde eine epitheloidzellige AS-Morphologie als negativer Prognosefaktor beschrieben [1, 2, 4, 7, 29, 35]. Da das epitheloidzellige AS eine seltene Subgruppe der AS darstellt [1], existierte in unserem Kollektiv kein derartig differenziertes AS. Dennoch gleichen sich epitheloidzellige AS und spindelzellige AS darin, dass beide Formen zu den schlecht differenzierten AS gehören. Somit ist unser Ergebnis, dass spindelzellige Angiosarkome ein signifikant schlechteres DSS aufwiesen als vasoformative AS und daher - wie epitheloidzellige AS - als prognostisch ungünstig einzustufen sind, im übertragenen Sinne mit Literatur und Studienlage vereinbar. Ein weiteres

histologisches Charakteristikum, welches bislang sowohl in der Literatur als auch in zahlreichen Studien mit einer signifikant negativen Prognose assoziiert wurde, ist die dominierende Tumornekrose [1, 4, 29, 35]. Da nekrotische Tumoranteile Zeichen eines schlecht oder undifferenzierten AS sind, erscheint eine ungünstige Prognose für nekrotische Tumore plausibel. In dieser Studie ließen sich dennoch keine signifikanten Unterschiede bezüglich der Überlebenszeiten zwischen Patienten mit Tumornekrose und Patienten ohne Tumornekrose nachweisen. Da nur bei zwei Patienten eine Nekrose diagnostiziert wurde, ist das nicht signifikante Ergebnis eventuell auf die sehr niedrige Fallzahl zurückzuführen.

Zwischen Patienten mit D2-40-positiven Tumoren und Patienten mit D2-40-negativen Tumoren ergaben sich in dieser Analyse keine signifikanten Unterschiede des Gesamt-, rezidivfreien und metastasenfreien Überlebens. Patienten mit D2-40-positiven AS zeigten durchschnittlich aber längere Intervalle für alle drei Überlebenszeiten und schnitten somit, wenn auch nicht signifikant, mit einer günstigeren Prognosetendenz ab. Die Tatsache, dass im Tübinger Kollektiv alle drei D2-40-negativen AS Anteile von Spindelzellen aufwiesen und somit schlecht differenziert waren, könnte das schlechtere Outcome für D2-40-negative AS erklären. Donghi et al (2011) beschrieben eine ähnlich schlechte Prognose für D2-40-negative AS, da in ihrer Studie einer von insgesamt sieben Patienten einen D2-40 negativen Tumor aufwies und dieser aufgrund einer extrem schnellen Tumorprogression sehr früh verstarb [75]. Aufgrund der niedrigen Fallzahl wurde jedoch auch kein signifikantes Ergebnis erzielt [75]. Demnach sollte der D2-40 - Färbereaktion des Tumors keine allzu große prognostische Bedeutung beigemessen werden, wenngleich Beobachtungen existieren, die D2-40-negative AS mit ungünstigeren Prognosen assoziierten.

Auch die Prüfung der prognostischen Relevanz der MIB-1(%) (ki67) - Reaktion der AS ergab kein signifikantes Ergebnis. MIB-1(%) - positive Tumore, die dementsprechend eine hohe Proliferationsaktivität und viele Mitosen aufwiesen, waren durchweg mit kürzeren Überlebenszeiten assoziiert, die sich jedoch nicht signifikant von MIB-1(%) - negativen und somit proliferativ weniger aktiven AS

unterschieden. Trotz des fehlenden signifikanten Unterschiedes ließ sich daraus zumindest eine schlechtere Prognosetendenz für MIB-1(%) - positive Tumoren ableiten. Dies entspricht der Literatur und einigen Studien zu diesem Thema, die eine hohe ki67-Expression, beziehungsweise eine hohe Mitoserate, in AS als prognostischen Faktor definierten, der mit einem schlechten Outcome assoziiert war [1, 3, 67, 73, 75]. Dass sich proliferativ aktive und schnell wachsende Tumore ungünstig auf den Krankheitsverlauf auswirken, ist eine weit verbreitete These in der Onkologie und somit prinzipiell auch für das AS nachvollziehbar. Das bereits bekannte Argument der zu geringen Fallzahl in der Tübinger Kohorte könnte auch hier für das nicht signifikante Ergebnis ursächlich sein.

Nicht nur die vorliegende Studie über das AS-Kollektiv am Universitätshautklinikum Tübingen, sondern auch die Literatur und vergleichbare Untersuchungen hierzu demonstrieren die überaus große Heterogenität von Angiosarkomen in den Bereichen der Klinik, Histologie, Therapie, Diagnostik und Prognose. Trotz der heutigen Chirurgie auf hohem Niveau und modernster Therapiekonzepte lässt sich die AS-Erkrankung nur schwer kontrollieren und überrascht immer wieder mit aggressiven Krankheitsverläufen, die meist nicht vorhersehbar sind. Aufgrund der steigenden Inzidenz besonders auch im Bereich der strahlenassoziierten Sekundärkarzinome ist es umso wichtiger, im Sinne der Betroffenen weitere Forschungen über neue Diagnostik- und Therapiekonzepte sowie wichtige präventive und prognostische Faktoren anzustellen.

## **10.2 Limitationen dieser Dissertationsarbeit**

Da es sich bei der vorliegenden Arbeit um eine retrospektive, nicht randomisierte Fallstudie von 24 Patienten handelt, war die Aussagekraft dieser Dissertation vorwiegend durch Ergebnisverzerrungen aufgrund eines Selektionsbias von Patienten als auch Ärzten sowie durch die geringe Fallzahl eingeschränkt. Besonders die niedrige Fallzahl der Kohorte, die im Rahmen der univariaten Prognoseanalyse in weitere noch kleinere Subgruppen unterteilt wurde, machte ein statistisch signifikantes Ergebnis häufig nicht möglich. Das

lange Zeitintervall von 1999-2016, in dem die 24 Patienten mit der histologisch gesicherten Diagnose AS am Universitätsklinikum Tübingen vorstellig waren, schränkte gleiche Diagnostik- und Therapiebedingungen für alle Patienten des Kollektivs ein. Dennoch sind retrospektive Studien wie diese über das AS essentiell, um wichtige Prognosefaktoren zu identifizieren und weiterhin neue Erkenntnisse über das seltene Krankheitsbild des AS mit nützlichen Konsequenzen für die Klinik zu gewinnen.

## **11 Zusammenfassung**

Das kutane AS stellt einen extrem seltenen Hauttumor mit hoher Morbidität und Mortalität dar, der durch einen aggressiven Krankheitsverlauf mit hoher Neigung zu Rezidiven sowie hämatogener und lymphogener Metastasierung gekennzeichnet ist [1, 74]. Da die Durchführung prospektiver Studien aufgrund der geringen Inzidenz nahezu unmöglich ist, besitzen retrospektive Studien über das AS einen hohen Stellenwert in der Identifizierung von klinischen und histologischen Merkmalen, optimalen Diagnostik- und Therapiekonzepten und relevanten Prognosefaktoren. Die vorliegende Dissertationsarbeit soll klinische und histologische Merkmale von Angiosarkomen herausarbeiten und im Weiteren auf ihre prognostische Relevanz untersuchen.

Hierzu wurden im Rahmen einer retrospektiven Fallstudie nach eingehender Prüfung Daten von 24 Patientenfällen des Hautuniversitätsklinikums Tübingen ausgewertet, bei denen im Zeitraum von 1999-2016 ein AS diagnostiziert worden war. Als Einschlusskriterien fungierten zum einen ein Follow-Up-Zeitraum von mindestens drei Monaten und zum anderen die histologisch gesicherte Diagnose eines kutanen AS. In unzureichend dokumentierten Fällen wurden die entsprechenden Tumorschnitte nachgefärbt und dann unter immunhistochemischen und histologischen Aspekten bewertet.

Das Gesamtkollektiv (n=24) bestand zu nahezu gleichen Teilen aus Frauen (n=11; 45,8%) und Männern (n=13; 54,2%) und wies ein medianes

Erkrankungsalter von 74 Jahren auf. Männer erkrankten mit durchschnittlich 72 Jahren nicht signifikant früher als die weibliche Patientenfraktion mit durchschnittlich 76 Jahren. Die meisten Diagnosen wurden in der neunten Lebensdekade gestellt. Während des medianen Nachbeobachtungszeitraums von 35 Monaten (95%-CI: 22-49 Mo) gab es unter den 24 Patienten 12 Todesfälle (50%), von denen 11 (45,8%) durch die AS-Erkrankung verursacht wurden. Die häufigste Lokalisation des AS stellte mit 37,5% (n=9) die Kopfhaut dar, gefolgt von der weiblichen Brust, dem Rumpf und dem Gesicht mit je 16,7% (n=4). Alle AS der Mamma entstanden aufgrund einer vorausgegangenen Radiatio, die AS des Kopfes, des Unterschenkels und des Gesichts waren idiopathischer Genese. AS, die an der Kopf- oder Gesichtshaut lokalisiert waren, traten analog zu den Angaben in der Literatur signifikant häufiger bei Männern auf als bei Frauen. Der Durchmesser des PT erstreckte sich von 0,8cm bis zu 30 cm und betrug im Median 6,0cm. Zum Zeitpunkt der ED befanden sich 20,8% (n=5) der Patienten im Stadium T1a, 9,3% (n=2) im Stadium T1b. In je 33,3% (n=8) fanden sich die Stadien T2a und T2b (Tx: n=1; 4,2%). Die Mehrheit des Kollektivs wies mit 83,3% einen N0-Status (16,7% N1) und mit 87,5% keine Fernmetastasen (12,5% M1) zum Diagnosezeitpunkt auf. Während des Follow-Ups traten bei 62,5% (n=15) der Kohorte Rezidive auf, 4 Patienten (16,7%) zeigten ein Lokalrezidiv und Fernmetastasen, wohingegen 8 Patienten (33,3%) nur ein Lokalrezidiv und 3 Patienten (12,5%) nur Fernmetastasen zeigten. Als Therapie des PT wurde in 23 Fällen (95,8%) eine chirurgische Resektion, die den Goldstandard in der AS-Therapie darstellt, durchgeführt. Anschließend erhielten 7 Patienten (29,2%) eine adjuvante Radiatio. Bei einem Patienten diente eine neoadjuvante Chemotherapie als primärer Therapieansatz. Der gesamte SA der OP inklusive Nachexzisionen betrug im Median 2,0 cm und wies eine Spannweite von 0,5cm bis 8,1cm auf. Trotz eingehender chirurgischer Maßnahmen konnte bei 12 Patienten lediglich eine R1-Resektion erzielt werden (52,2% der Patienten mit OP), im Gegensatz dazu konnte bei 10 Patienten eine komplette Tumorentfernung (R0-Resektion; 43,5% der Patienten mit OP) erzielt werden. Die klinischen Ergebnisse entsprechen allgemein den Angaben in der Literatur und vergleichbaren

Studien, wenngleich immer wieder auf das heterogene Erscheinungsbild des AS hingewiesen werden muss. Dieses spiegelt sich insbesondere in dem Tumordurchmesser wider, der eine große Spannweite zeigt. Histologisch wies die überwiegende Mehrheit (n=17; 70,8%) eine endothelzellige vasoformative gut differenzierte Morphologie auf, bei 16,7% (n=4) konnten Anteile von Spindelzellen gefunden werden, welche Kennzeichen eines schlecht differenzierten AS darstellen. Tumornekrosen fanden sich in nur 8,3% (n=2). Alle Tumore, deren Färbereaktion interpretiert werden konnte, (n=22) wiesen eine positive Reaktion auf den Antikörper CD31 auf. Zudem ließ sich in je 83,3% der Fälle eine positive D2-40-Reaktion sowie eine positive Reaktion auf den Proliferationsmarker MIB-1(%) nachweisen. Sowohl das immunhistochemische Verhalten als auch die Häufigkeitsverhältnisse der verschiedenen Arten der Tumormorphologie entsprechen insgesamt den Ergebnissen vieler Studien. Das in Literatur und Studien ähnlich angegebene mediane Gesamtüberleben von 48 Monaten (95%-CI: 0-108 Mo) und die 5-Jahres-Überlebensrate von 49% (95%-CI: 24-73%) unterstreichen die äußerst ungünstige Prognose des AS. Das mediane progressionsfreie Überleben von 11 Monaten (95%-CI: 4-17 Mo) spricht ebenso für ein rapide verlaufendes Krankheitsgeschehen. Im Schnitt dauerte es in diesem Kollektiv 112 Monate (95%-CI: 82-141 Mo) bis zum Auftreten von Fernmetastasen.

Aus der univariaten Prognoseanalyse klinischer und histologischer Merkmale gingen als signifikante Prognosefaktoren folgende Parameter hervor: Der Durchmesser des PT, Rezidive während des Krankheitsverlaufs, histologische Morphologie, N-Status bei Erstdiagnose (ED), Tiefeninfiltration des PT bei Erstdiagnose und die Größe des addierten Sicherheitsabstandes von OP+ Nachresektionen.

Ein Durchmesser des PT von 3-7cm, das Auftreten von Rezidiven während des Krankheitsverlaufs sowie eine spindelzellige Tumorkomponente korrelierten mit signifikant reduzierten Gesamtüberlebenszeiten und erwiesen sich somit als prognostisch ungünstig. Ebenso gingen ein insgesamt bei OP und den jeweiligen Nachresektionen addierter SA >2cm und ein positiver N-Status bei

ED mit signifikant kürzeren krankheitsspezifischen progressionsfreien Intervallen einher. Zusätzlich führten ein N1-Status bei ED als auch eine Tiefeninfiltration des PT unterhalb der Fascia superficialis (Stadium T1b + T2b) zu signifikant reduzierten metastasenfremen Überlebenszeiten.

Die Parameter Geschlecht, Alter, ECOG-PS bei ED, Lokalisation, Therapie des PT, Auftreten von Metastasen während des Krankheitsverlaufs, initiales T- und M- Stadium, Tumornekrosen und Reaktionen auf D2-40 und MIB-1(%) zeigten hinsichtlich der verschiedenen Überlebenszeiten keine statistisch signifikanten Ergebnisse. Dennoch zeigten ein Alter >70 Jahre, Tumornekrosen, MIB-1 (%) - positive AS, D2-40-negative AS, Tumore am Skalp, das Auftreten von Metastasen, OP + adjuvante Radiatio (im Vergleich zu alleiniger OP) eine ungünstigere prognostische, jedoch nicht signifikante Tendenz.

Unsere Ergebnisse sind generell mit der aktuellen Studienlage und Literatur vereinbar, wenngleich die Therapiekombination aus OP + adjuvanter Radiatio prinzipiell als lebensverlängernd angesehen und dementsprechend als optimale Therapie empfohlen wird. Außerdem wiesen hier Tumore mit einem Durchmesser >7cm eine günstigere Prognose als kleinere AS mit einem Durchmesser von 3-7cm auf, was in der Literatur und den meisten Studien umgekehrt beschrieben wird. Allerdings ist zu erwähnen, dass die aktuelle Studienlage zum AS aufgrund der Heterogenität dieser Tumorentität zahlreiche Kontroversen aufweist. Daher ist es unabdingbar, weitere Erkenntnisse über die Ätiologie und Prävention sowie über genauere und gezieltere Diagnostik- und Therapiemöglichkeiten zu gewinnen, um den aggressiven Krankheitsverlauf des AS einzudämmen. Die vorliegende Studie thematisierte neben Informationen über Epidemiologie, Klinik, Therapie und Prognose des AS den Stellenwert der Histologie und Immunhistochemie, die insbesondere für die Prognose des AS essentiell und unverzichtbar sind. Eine OP sollte daher - wenn möglich – immer Therapie der Wahl sein, da sie nicht nur Aufschluss über histologische Besonderheiten, sondern auch über die prognostisch relevante Tiefeninfiltration des PT gibt. Eine weitere wichtige Erkenntnis dieser Studie stellt die Unberechenbarkeit und die Vielfältigkeit des AS dar, die Patient und Behandler vor immer neue Herausforderungen stellt und nicht unterschätzt werden darf.



## 12 Literatur

- 1 *Brenn T.* Angiosarkome der Haut. Neue Aspekte. *Der Pathologe* 2015; 36: 70 – 78
- 2 *Wollina U, Hansel G, Schonlebe J et al.* Cutaneous angiosarcoma is a rare aggressive malignant vascular tumour of the skin. *Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology : JEADV* 2011; 25: 964 – 968
- 3 *Young RJ, Brown NJ, Reed MW et al.* Angiosarcoma. *The Lancet. Oncology* 2010; 11: 983 – 991
- 4 *Buehler D, Rice SR, Moody JS et al.* Angiosarcoma outcomes and prognostic factors. A 25-year single institution experience. *American journal of clinical oncology* 2014; 37: 473 – 479
- 5 *Morgan MB, Swann M, Somach S et al.* Cutaneous angiosarcoma. A case series with prognostic correlation. *Journal of the American Academy of Dermatology* 2004; 50: 867 – 874
- 6 *Pawlik TM, Paulino AF, McGinn CJ et al.* Cutaneous angiosarcoma of the scalp. A multidisciplinary approach. *Cancer* 2003; 98: 1716 – 1726
- 7 *Albores-Saavedra J, Schwartz AM, Henson DE et al.* Cutaneous angiosarcoma. Analysis of 434 cases from the Surveillance, Epidemiology, and End Results Program, 1973-2007. *Annals of diagnostic pathology* 2011; 15: 93 – 97
- 8 *Espat NJ, Lewis JJ, Woodruff JM et al.* Confirmed angiosarcoma. Prognostic factors and outcome in 50 prospectively followed patients. *Sarcoma* 2000; 4: 173 – 177
- 9 *Farid M, Ong WS, Lee MJF et al.* Cutaneous versus non-cutaneous angiosarcoma. Clinicopathologic features and treatment outcomes in 60 patients at a single Asian cancer centre. *Oncology* 2013; 85: 182 – 190
- 10 *Toro JR, Travis LB, Wu HJ et al.* Incidence patterns of soft tissue sarcomas, regardless of primary site, in the surveillance, epidemiology and end results program, 1978-2001. An analysis of 26,758 cases. *International journal of cancer* 2006; 119: 2922 – 2930

- 11 *Coindre JM, Terrier P, Guillou L et al.* Predictive value of grade for metastasis development in the main histologic types of adult soft tissue sarcomas. A study of 1240 patients from the French Federation of Cancer Centers Sarcoma Group. *Cancer* 2001; 91: 1914 – 1926
- 12 *Vogt T, Brockmeyer N, Kutzner H et al.* Angiosarkom der Haut und Kaposi-Sarkom (Update 2012). Leitlinie im Auftrag der Arbeitsgemeinschaft Dermatologische Onkologie (ADO) der Deutschen Krebsgesellschaft und der Deutschen Dermatologischen Gesellschaft. AWMF online - Das Portal der wissenschaftlichen Medien 2012
- 13 *Mendenhall WM, Mendenhall CM, Werning JW et al.* Cutaneous angiosarcoma. *American journal of clinical oncology* 2006; 29: 524 – 528
- 14 *Perez MC, Padhya TA, Messina JL et al.* Cutaneous angiosarcoma. A single-institution experience. *Annals of surgical oncology* 2013; 20: 3391 – 3397
- 15 *Aust MR, Olsen KD, Lewis JE et al.* Angiosarcomas of the head and neck. Clinical and pathologic characteristics. *The Annals of otology, rhinology, and laryngology* 1997; 106: 943 – 951
- 16 *Weiss SW, Goldblum JR, Enzinger FM.* Enzinger and Weiss's soft tissue tumors. [includes CD-ROM]. 5. Aufl. Philadelphia, Pa.: Mosby Elsevier; 2008
- 17 *STEWART FW, TREVES N.* Lymphangiosarcoma in postmastectomy lymphedema; a report of six cases in elephantiasis chirurgica. *Cancer* 1948; 1: 64 – 81
- 18 *Cooper PH.* Angiosarcomas of the skin. *Seminars in diagnostic pathology* 1987; 4: 2 – 17
- 19 *Mark RJ, Poen JC, Tran LM et al.* Angiosarcoma. A report of 67 patients and a review of the literature. *Cancer* 1996; 77: 2400 – 2406
- 20 *Koch M, Nielsen GP, Yoon SS.* Malignant tumors of blood vessels. Angiosarcomas, hemangioendotheliomas, and hemangiopericytomas. *Journal of surgical oncology* 2008; 97: 321 – 329
- 21 *Goedert JJ, Cote TR, Virgo P et al.* Spectrum of AIDS-associated malignant disorders. *Lancet (London, England)* 1998; 351: 1833 – 1839
- 22 *Schmid H, Zietz C.* Human herpesvirus 8 and angiosarcoma. Analysis of 40 cases and review of the literature. *Pathology* 2005; 37: 284 – 287

- 23 *Prescott RJ, Banerjee SS, Eyden BP et al.* Cutaneous epithelioid angiosarcoma. A clinicopathological study of four cases. *Histopathology* 1994; 25: 421 – 429
- 24 *Wenig BM, Abbondanzo SL, Heffess CS.* Epithelioid angiosarcoma of the adrenal glands. A clinicopathologic study of nine cases with a discussion of the implications of finding "epithelial-specific" markers. *The American journal of surgical pathology* 1994; 18: 62 – 73
- 25 *Morrison WH, Byers RM, Garden AS et al.* Cutaneous angiosarcoma of the head and neck. A therapeutic dilemma. *Cancer* 1995; 76: 319 – 327
- 26 *del Mar Saez Ocariz M de, La Barreda F de, Angeles LB.* Angiosarcoma of the scalp. *International journal of dermatology* 1999; 38: 697 – 699
- 27 *Lahat G, Dhuka AR, Lahat S et al.* Outcome of locally recurrent and metastatic angiosarcoma. *Annals of surgical oncology* 2009; 16: 2502 – 2509
- 28 *Fury MG, Antonescu CR, van Zee KJ et al.* A 14-year retrospective review of angiosarcoma. Clinical characteristics, prognostic factors, and treatment outcomes with surgery and chemotherapy. *Cancer journal (Sudbury, Mass.)* 2005; 11: 241 – 247
- 29 *Mentzel T.* Sarcomas of the skin in the elderly. *Clinics in dermatology* 2011; 29: 80 – 90
- 30 *Roy P, Clark MA, Thomas JM.* Stewart-Treves syndrome--treatment and outcome in six patients from a single centre. *European journal of surgical oncology : the journal of the European Society of Surgical Oncology and the British Association of Surgical Oncology* 2004; 30: 982 – 986
- 31 *Gladdy RA, Qin L-X, Moraco N et al.* Do radiation-associated soft tissue sarcomas have the same prognosis as sporadic soft tissue sarcomas? *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology* 2010; 28: 2064 – 2069
- 32 *Jallali N, James S, Searle A et al.* Surgical management of radiation-induced angiosarcoma after breast conservation therapy. *American journal of surgery* 2012; 203: 156 – 161

- 33 *Lindford A, Bohling T, Vaalavirta L et al.* Surgical management of radiation-associated cutaneous breast angiosarcoma. *Journal of plastic, reconstructive & aesthetic surgery : JPRAS* 2011; 64: 1036 – 1042
- 34 *Figueiredo MT, Marques LA, Campos-Filho N.* Soft-tissue sarcomas of the head and neck in adults and children. Experience at a single institution with a review of literature. *International journal of cancer* 1988; 41: 198 – 200
- 35 *Deyrup AT, McKenney JK, Tighiouart M et al.* Sporadic cutaneous angiosarcomas. A proposal for risk stratification based on 69 cases. *The American journal of surgical pathology* 2008; 32: 72 – 77
- 36 *Campanacci M, Boriani S, Giunti A.* Hemangioendothelioma of bone. A study of 29 cases. *Cancer* 1980; 46: 804 – 814
- 37 *Ohsawa M, Naka N, Tomita Y et al.* Use of immunohistochemical procedures in diagnosing angiosarcoma. Evaluation of 98 cases. *Cancer* 1995; 75: 2867 – 2874
- 38 *McKay KM, Doyle LA, Lazar AJ et al.* Expression of ERG, an Ets family transcription factor, distinguishes cutaneous angiosarcoma from histological mimics. *Histopathology* 2012; 61: 989 – 991
- 39 *Miettinen M, Wang Z, Sarlomo-Rikala M et al.* ERG expression in epithelioid sarcoma. A diagnostic pitfall. *The American journal of surgical pathology* 2013; 37: 1580 – 1585
- 40 *Stockman DL, Hornick JL, Deavers MT et al.* ERG and FLI1 protein expression in epithelioid sarcoma. *Modern pathology : an official journal of the United States and Canadian Academy of Pathology, Inc* 2014; 27: 496 – 501
- 41 *Antonescu C.* Malignant vascular tumors--an update. *Modern pathology : an official journal of the United States and Canadian Academy of Pathology, Inc* 2014; 27 Suppl 1: S30-8
- 42 *Zietz C, Rossle M, Haas C et al.* MDM-2 oncoprotein overexpression, p53 gene mutation, and VEGF up-regulation in angiosarcomas. *The American journal of pathology* 1998; 153: 1425 – 1433
- 43 *Dim D, Ravi V, Tan J et al.* The actin-bundling motility protein fascin and vascular endothelial growth factor (VEGF) are universally over-expressed in human angiosarcoma. *Proc Am Soc Clin Oncol.* 2007: 10068

- 44 Ueda T, Oji Y, Naka N *et al.* Overexpression of the Wilms' tumor gene WT1 in human bone and soft-tissue sarcomas. *Cancer science* 2003; 94: 271 – 276
- 45 Johnson KD, Glinskii OV, Mossine VV *et al.* Galectin-3 as a potential therapeutic target in tumors arising from malignant endothelia. *Neoplasia* (New York, N.Y.) 2007; 9: 662 – 670
- 46 Miettinen M, Sarlomo-Rikala M, Lasota J. KIT expression in angiosarcomas and fetal endothelial cells. Lack of mutations of exon 11 and exon 17 of C-kit. *Modern pathology : an official journal of the United States and Canadian Academy of Pathology, Inc* 2000; 13: 536 – 541
- 47 Hornick JL, Fletcher CDM. Immunohistochemical staining for KIT (CD117) in soft tissue sarcomas is very limited in distribution. *American journal of clinical pathology* 2002; 117: 188 – 193
- 48 Mentzel T, Schildhaus HU, Palmedo G *et al.* Postradiation cutaneous angiosarcoma after treatment of breast carcinoma is characterized by MYC amplification in contrast to atypical vascular lesions after radiotherapy and control cases. Clinicopathological, immunohistochemical and molecular analysis of 66 cases. *Modern pathology : an official journal of the United States and Canadian Academy of Pathology, Inc* 2012; 25: 75 – 85
- 49 Ginter PS, Mosquera JM, MacDonald TY *et al.* Diagnostic utility of MYC amplification and anti-MYC immunohistochemistry in atypical vascular lesions, primary or radiation-induced mammary angiosarcomas, and primary angiosarcomas of other sites. *Human pathology* 2014; 45: 709 – 716
- 50 Shon W, Sukov WR, Jenkins SM *et al.* MYC amplification and overexpression in primary cutaneous angiosarcoma. A fluorescence in-situ hybridization and immunohistochemical study. *Modern pathology : an official journal of the United States and Canadian Academy of Pathology, Inc* 2014; 27: 509 – 515
- 51 Fernandez AP, Sun Y, Tubbs RR *et al.* FISH for MYC amplification and anti-MYC immunohistochemistry. Useful diagnostic tools in the assessment of secondary angiosarcoma and atypical vascular proliferations. *Journal of cutaneous pathology* 2012; 39: 234 – 242

- 52 Dt. Ges. f. Orthopädie und orthopäd. Chirurgie + BV d. Ärzte f. Orthopädie (Hrsg.). Leitlinien der Orthopädie. Dt. Ärzte-Verlag, 2. Auflage; Köln 2002
- 53 *Weiss S, Lasota J, Miettinen M.* Angiosarcoma of soft tissue. : Fletcher CDM, Unni KK, Mertens F, eds. WHO classification tumours of soft tissue and bone. IARC Press 2002: 175 – 177
- 54 *Fayette J, Martin E, Piperno-Neumann S et al.* Angiosarcomas, a heterogeneous group of sarcomas with specific behavior depending on primary site. A retrospective study of 161 cases. *Annals of oncology : official journal of the European Society for Medical Oncology* 2007; 18: 2030 – 2036
- 55 *Schlemmer M, Reichardt P, Verweij J et al.* Paclitaxel in patients with advanced angiosarcomas of soft tissue. A retrospective study of the EORTC soft tissue and bone sarcoma group. *European journal of cancer (Oxford, England : 1990)* 2008; 44: 2433 – 2436
- 56 *Penel N, Bui BN, Bay J-O et al.* Phase II trial of weekly paclitaxel for unresectable angiosarcoma. The ANGIOTAX Study. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology* 2008; 26: 5269 – 5274
- 57 *Agulnik M, Yarber JL, Okuno SH et al.* An open-label, multicenter, phase II study of bevacizumab for the treatment of angiosarcoma. *Proc Am Soc Clin Oncol.* 2009: 10522 (abstr.)
- 58 *Sleijfer S, Ray-Coquard I, Papai Z et al.* Pazopanib, a multikinase angiogenesis inhibitor, in patients with relapsed or refractory advanced soft tissue sarcoma. A phase II study from the European organisation for research and treatment of cancer-soft tissue and bone sarcoma group (EORTC study 62043). *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology* 2009; 27: 3126 – 3132
- 59 *Burns B, Blakey S, Harris W.* Complete response of metastatic angiosarcoma to liposomal doxorubicin and interferon 2-a. *Proc Am Soc Clin Oncol* 2002: 2939 (abstr.)

- 60 Abraham JA, Hornicek FJ, Kaufman AM et al. Treatment and outcome of 82 patients with angiosarcoma. *Annals of surgical oncology* 2007; 14: 1953 – 1967
- 61 Morgan EA, Kozono DE, Wang Q et al. Cutaneous radiation-associated angiosarcoma of the breast. Poor prognosis in a rare secondary malignancy. *Annals of surgical oncology* 2012; 19: 3801 – 3808
- 62 Depla AL, Scharloo-Karels CH, Jong MAA de et al. Treatment and prognostic factors of radiation-associated angiosarcoma (RAAS) after primary breast cancer. A systematic review. *European journal of cancer (Oxford, England : 1990)* 2014; 50: 1779 – 1788
- 63 Sharma A, Schwartz RA. Stewart-Treves syndrome. Pathogenesis and management. *Journal of the American Academy of Dermatology* 2012; 67: 1342 – 1348
- 64 Lahat G, Dhuka AR, Hallevi H et al. Angiosarcoma. Clinical and molecular insights. *Annals of surgery* 2010; 251: 1098 – 1106
- 65 Naka N, Ohsawa M, Tomita Y et al. Prognostic factors in angiosarcoma. A multivariate analysis of 55 cases. *Journal of surgical oncology* 1996; 61: 170 – 176
- 66 Oken MM, Creech RH, Tormey DC et al. Toxicity and response criteria of the Eastern Cooperative Oncology Group. *American journal of clinical oncology* 1982; 5: 649 – 655
- 67 Requena C, Sendra E, Llombart B et al. Angiosarcoma cutaneo. Estudio clinico-patologico de 16 casos. *Actas dermo-sifiliograficas* 2017
- 68 Sinnamon AJ, Neuwirth MG, McMillan MT et al. A prognostic model for resectable soft tissue and cutaneous angiosarcoma. *Journal of surgical oncology* 2016; 114: 557 – 563
- 69 Lee BL, Chen C-F, Chen PC-H et al. Investigation of Prognostic Features in Primary Cutaneous and Soft Tissue Angiosarcoma After Surgical Resection. A Retrospective Study. *Annals of plastic surgery* 2017; 78: S41-S46
- 70 Li GZ, Fairweather M, Wang J et al. Cutaneous Radiation-associated Breast Angiosarcoma. Radicality of Surgery Impacts Survival. *Annals of surgery* 2017; 265: 814 – 820

- 71 *Howell A, Anderson AS, Clarke RB et al.* Risk determination and prevention of breast cancer. *Breast cancer research : BCR* 2014; 16: 446
- 72 *Bodai BI, Tusso P.* Breast cancer survivorship. A comprehensive review of long-term medical issues and lifestyle recommendations. *The Permanente journal* 2015; 19: 48 – 79
- 73 *Hung J, Hiniker SM, Lucas DR et al.* Sporadic versus Radiation-Associated Angiosarcoma. A Comparative Clinicopathologic and Molecular Analysis of 48 Cases. *Sarcoma* 2013; 2013: 798403
- 74 *Dossett LA, Harrington M, Cruse CW et al.* Cutaneous angiosarcoma. *Current problems in cancer* 2015; 39: 258 – 263
- 75 *Donghi D, Kerl K, Dummer R et al.* Cutaneous angiosarcoma. Own experience over 13 years. Clinical features, disease course and immunohistochemical profile. *Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology : JEADV* 2010; 24: 1230 – 1234
- 76 *Giorgi V de, Rossari S, Papi F et al.* Multiple primary melanoma. The impact of atypical naevi and follow up. *The British journal of dermatology* 2010; 163: 1319 – 1322
- 77 *Italiano A, Cioffi A, Penel N et al.* Comparison of doxorubicin and weekly paclitaxel efficacy in metastatic angiosarcomas. *Cancer* 2012; 118: 3330 – 3336
- 78 *Wood A, Mentzel T, van Gorp J et al.* The spectrum of rare morphological variants of cutaneous epithelioid angiosarcoma. *Histopathology* 2015; 66: 856 – 863
- 79 *Wolff H, Fischer TW, Blume-Peytavi U.* The Diagnosis and Treatment of Hair and Scalp Diseases. *Deutsches Arzteblatt international* 2016; 113: 377 – 386
- 80 *Cerroni L, Garbe C, Metze D, Kutzner H, Kerl H, Hrsg.* *Histopathologie der Haut.* 2. Aufl. Berlin, Heidelberg: Springer; 2016
- 81 *Marrogi AJ, Hunt SJ, Cruz DJ.* Cutaneous epithelioid angiosarcoma. *The American Journal of dermatopathology* 1990; 12: 350 – 356
- 82 *Deutsche Krebsgesellschaft, Deutsche Krebshilfe,AWMF.* Leitlinienprogramm Onkologie: Diagnostik, Therapie und Nachsorge des Melanoms. Langversion 2.0 2016



- 83 *Suchak R, Thway K, Zelger B et al.* Primary cutaneous epithelioid angiosarcoma. A clinicopathologic study of 13 cases of a rare neoplasm occurring outside the setting of conventional angiosarcomas and with predilection for the limbs. *The American journal of surgical pathology* 2011; 35: 60 – 69
- 84 *Bieber C, Gschwendtner K, Muller N et al.* Partizipative Entscheidungsfindung (PEF) - Patient und Arzt als Team. *Psychotherapie, Psychosomatik, medizinische Psychologie* 2016; 66: 195 – 207
- 85 *Molls M.* Strahlenforschung in Deutschland: Gegenwärtiger Stand und Entwicklungstendenzen auf dem Gebiet der Radioonkologie. *Nova Acta Leopoldina NF 96* 2008: 103 – 112
- 86 *Ogawa K, Takahashi K, Asato Y et al.* Treatment and prognosis of angiosarcoma of the scalp and face. A retrospective analysis of 48 patients. *The British journal of radiology* 2012; 85: e1127-33
- 87 *Karnofsky DA.* Problems and pitfalls in the evaluation of anticancer drugs. *Cancer* 1965; 18: 1517 – 1528
- 88 *Albores-Saavedra J, Batich K, Chable-Montero F et al.* Merkel cell carcinoma demographics, morphology, and survival based on 3870 cases. A population based study. *Journal of cutaneous pathology* 2010; 37: 20 – 27
- 89 *Holden CA, Spittle MF, Jones EW.* Angiosarcoma of the face and scalp, prognosis and treatment. *Cancer* 1987; 59: 1046 – 1057
- 90 *Maddox JC, Evans HL.* Angiosarcoma of skin and soft tissue. A study of forty-four cases. *Cancer* 1981; 48: 1907 – 1921
- 91 *Girard C, Johnson WC, Graham JH.* Cutaneous angiosarcoma. *Cancer* 1970; 26: 868 – 883
- 92 *Shon W, Jenkins SM, Ross DT et al.* Angiosarcoma. A study of 98 cases with immunohistochemical evaluation of TLE3, a recently described marker of potential taxane responsiveness. *Journal of cutaneous pathology* 2011; 38: 961 – 966

### **13 Erklärung zum Eigenanteil der Dissertationsschrift**

Die Arbeit wurde im Zentrum für Dermatookologie der Universitätshautklinik Tübingen unter Betreuung von Prof. Dr. Ulrike Leiter-Stöppke durchgeführt.

Die Konzeption der Studie erfolgt durch Frau Prof. Dr. Ulrike Leiter-Stöppke.

Die Auswertung der Nachfärbungen der Tumorschnitte wurden von mir in Zusammenarbeit mit Frau Prof. Dr. Ulrike Leiter-Stöppke mit freundlicher Unterstützung von Frau Dr. Gisela Metzler durchgeführt. Die Anfärbung der Tumorschnitte erfolgte durch die Abteilung für Dermatohistologie der Universitätshautklinik Tübingen.

Die statistische Auswertung erfolgte eigenständig und nach Anleitung durch Frau Prof. Dr. Ulrike Leiter-Stöppke und Frau M. sc. Ulrike Keim.

Ich versichere, das Manuskript selbstständig nach Anleitung durch Frau Prof. Dr. Ulrike Leiter-Stöppke verfasst zu haben und keine weiteren als die von mir angegebenen Quellen verwendet zu haben.

Tübingen, den 9.7.18

---

*Antonia Bayer*

## **14 Danksagung**

Zuallererst möchte ich mich ganz herzlich bei Frau Prof. Dr. Ulrike Leiter-Stöppke für die Aufnahme als Doktorandin, das zur Verfügung gestellte Thema und vor allem für die in jeder Hinsicht hervorragende und extrem zuverlässige Betreuung bedanken, die mir die Erarbeitung meiner Dissertationsarbeit sehr erleichterte.

Frau M.sc. Ulrike Keim möchte ich für ihre stets freundliche Hilfe und Unterstützung bei statistischen Fragestellungen und bezüglich des SAP-Systems der Klinik danken.

Mein Dank geht außerdem an Frau Dr. Gisela Metzler für die Unterstützung bei der Auswertung der Nachfärbungen einiger Tumorschnitte sowie an das gesamte Team der Dermatohistologie der Universitätshautklinik Tübingen für die Unterstützung bei der Durchführung der Nachfärbungen.

## 15 Lebenslauf

Name: Bayer  
Vorname: Antonia Friederike

### Akademische Laufbahn

Juli 2012: Abitur Justinus-Kerner-Gymnasium  
Weinsberg

Oktober 2012: Immatrikulation an der Medizinischen  
Fakultät der Eberhard-Karls  
- Universität Tübingen

Oktober 2014: M1 Staatsexamen Medizin

Oktober 2017: M2 Staatsexamen Medizin  
Schriftlicher Teil