

Aus der Universitäts-Hautklinik Tübingen

Ärztlicher Direktor: Professor Dr. M. Röcken

Sektion Dermatologische Onkologie

Leiter: Professor Dr. C. Garbe

**„Klinik und Prognose kutaner Angiosarkome und
Kaposi-Sarkome“**

**Inaugural-Dissertation zur Erlangung des Doktorgrades der
Medizin**

**der Medizinischen Fakultät der Eberhardt-Karls-Universität zu
Tübingen**

vorgelegt von Lena Jakob aus Mannheim

2010

Dekan: Professor Dr. I.B. Autenrieth

1. Berichterstatter: Professor Dr. C. Garbe

2. Berichterstatter: Professor Dr. R. Möhle

Inhaltsverzeichnis

Abbildungsverzeichnis	7
1 Einleitung.....	9
1.1 Das kutane Angiosarkom	9
1.1.1 Epidemiologie	9
1.1.2 Ätiologische Faktoren	10
1.1.3 Pathogenese.....	11
1.1.4 Klinik	13
1.1.5 Histologie	15
1.1.6 Stadieneinteilung	17
1.1.7 Therapie.....	18
1.1.8 Prognose.....	19
1.2 Das Kaposi-Sarkom der Haut.....	20
1.2.1 Klassifikation, Epidemiologie und Prognose	20
1.2.2 Klassisches (sporadisches) Kaposi-Sarkom	20
1.2.3 AIDS-Assoziiertes (epidemisches) Kaposi-Sarkom	21
1.2.4 Kaposi-Sarkom bei iatrogener Immunsuppression	22
1.2.5 Klinik	23
1.2.6 Krankheitsentstehung	25

1.2.7	Histologie	28
1.2.8	Stadieneinteilung	30
1.2.9	Therapie.....	31
1.3	Ziel und Fragestellung	33
2	Material und Methodik	34
2.1	Patientenkollektiv.....	34
2.2	Datenerhebung.....	34
2.3	Variablen	35
3	Ergebnisse	36
3.1	Angiosarkom.....	36
3.1.1	Demographische Daten	37
3.1.2	Subform, Lokalisation und Durchmesser	37
3.1.3	Klinik und Prognose	37
3.2	AS: Patientenprofile.....	39
3.2.1	Kasuistik 1 (Patient A1).....	39
3.2.2	Kasuistik 2 (Patient A2).....	42
3.2.3	Kasuistik 3 (Patient A3).....	45
3.2.4	Kasuistik 4 (Patient A5).....	47
3.2.5	Kasuistik 5 (Patient A6).....	49
3.3	Kaposi-Sarkom	52
3.3.1	Demographische Daten	52

3.3.2	Subform und Lokalisation.....	53
3.3.3	Klinik und Prognose	54
3.4	KS: Patientenprofile.....	58
3.4.1	Kasuistik 1 (Patient K1).....	58
3.4.2	Kasuistik 2 (Patient K16).....	61
3.4.3	Kasuistik 3 (Patient K19).....	66
3.4.4	Kasuistik 4 (Patient K20).....	69
3.4.5	Kasuistik 5 (Patient K22).....	72
4	Diskussion	75
4.1	Angiosarkom.....	75
4.1.1	Kollektivbeschreibung in Bezug zur Literatur	75
4.1.2	Klinische Subformen und Lokalisation	75
4.1.3	Klinik und Prognose	76
4.2	Kaposi-Sarkom.....	81
4.2.1	Kollektivbeschreibung in Bezug zur Literatur	81
4.2.2	Bedeutung der klinischen Subform	82
4.2.3	Tumorlokalisierung.....	83
4.2.4	Therapieoptionen	83
4.2.5	Prognose.....	86
4.3	Zusammenfassung und Schlussfolgerung.....	88
4.4	Das kutane Angiosarkom	88

4.5	Das kutane Kaposi-Sarkom.....	89
5	Literaturverzeichnis	92

Abbildungsverzeichnis

<i>Abbildung 1.</i> Histologie Angiosarkom	16
<i>Abbildung 2.</i> Histologie Angiosarkom	16
<i>Abbildung 3.</i> Histologie Angiosarkom	17
<i>Abbildung 4.</i> Histologie Kaposi-Sarkom.....	29
<i>Abbildung 5.</i> Histologie Kaposi-Sarkom.....	29
<i>Abbildung 6.</i> Hautbefund Patient A1.....	41
<i>Abbildung 7.</i> Hautbefund Patient A1.....	41
<i>Abbildung 8.</i> Hautbefund Patient A1.....	41
<i>Abbildung 9.</i> Patientenabstammung.....	52
<i>Abbildung 10.</i> Verteilung der Subformen.....	53
<i>Abbildung 11.</i> Hautbefund Patient K1.....	60
<i>Abbildung 12.</i> Hautbefund Patient K1.....	60
<i>Abbildung 13.</i> Hautbefund Patient K16.....	64
<i>Abbildung 14.</i> Hautbefund Patient K16.....	64
<i>Abbildung 15.</i> Hautbefund Patient K16.....	64
<i>Abbildung 16.</i> Hautbefund Patient K16.....	64
<i>Abbildung 17.</i> Hautbefund Patient K16.....	65
<i>Abbildung 18.</i> Hautbefund Patient K16.....	65

<i>Abbildung 19.</i> Hautbefund Patient K16.....	65
<i>Abbildung 20.</i> Hautbefund Patient K16.....	65
<i>Abbildung 21.</i> Hautbefund Patient K19.....	68
<i>Abbildung 22.</i> Hautbefund Patient K19.....	68
<i>Abbildung 23.</i> Hautbefund Patient K20.....	71
<i>Abbildung 24.</i> Hautbefund Patient K20.....	71
<i>Abbildung 25.</i> Hautbefund Patient K22.....	74
<i>Abbildung 26.</i> Hautbefund Patient K22.....	74
<i>Abbildung 27.</i> Hautbefund Patient K22.....	74
<i>Abbildung 28.</i> Hautbefund Patient K22.....	74

1 Einleitung

1.1 Das kutane Angiosarkom

Das Angiosarkom (AS) ist ein hochmaligner, von Blut- oder Lymphgefäßendothelzellen ausgehender Weichteiltumor mit Neigung zu Lokalrezidiven und Metastasierungstendenz. Es bildet weniger als ein Prozent aller Sarkome [114].

1.1.1 Epidemiologie

Weniger als ein Prozent aller Krebsneuerkrankungen sind Weichteilsarkome, das AS selbst nimmt innerhalb dieser Gruppe etwa 1,6% ein [167].

Die häufigste Lokalisation bilden die oberflächlichen Weichteile und die Haut (60%) insbesondere im Kopf-Hals Bereich (50%) [57, 98, 129].

Weitere Lokalisationen sind Brust, Extremitäten, Stamm und seltener viszerale Organe wie Leber, Lunge und Herz. Prinzipiell können AS ubiquitär entstehen [71, 120].

Das mittlere Erkrankungsalter des kutanen AS ist die sechste bis siebte Lebensdekade, allerdings treten AS insbesondere der tiefen Weichteile auch im Kindesalter oder im Rahmen der Adoleszenz auf [71, 156].

Männer sind etwa doppelt so häufig betroffen wie Frauen und hellhäutige etwas häufiger als dunkelhäutige Menschen [35, 103, 129].

Zwischen dem Auftreten der ersten Symptome und dem Zeitpunkt der Diagnosestellung liegt im Durchschnitt ein halbes Jahr, was oft fatale Auswirkungen hat [160].

Die Prognose ist mit Fünf-Jahres-Überlebensraten von 10 bis 35% ungünstig [105, 70, 110].

1.1.2 Ätiologische Faktoren

Eine genaue Ätiologie oder spezifische Risikofaktoren für die Entstehung des kutanen AS sind nicht bekannt. Die Mehrheit der primären kutanen AS entsteht auf spontane Weise.

Chronische Lymphödeme stellen den wichtigsten gesicherten Ursachefaktor für das Entstehen sekundärer AS dar, insbesondere im Rahmen eines Stewart-Treves-Syndrom, bei Brustkrebspatientinnen nach Mastektomie und axillärer Lymphadenektomie, aber auch auf dem Boden eines Traumas sowie infektiösen oder kongenitalen Ursprungs [85].

Ein weiterer unspezifischer ursächlicher Umweltfaktor sind ionisierende Strahlen. Hierbei ist das sekundäre kutane AS der Brust nach partieller Mastektomie mit anschließender Radiatio bei Zustand nach Mamma-Karzinom aufgrund seiner Häufigkeit und steigenden Inzidenz besonders hervorzuheben. Ein bis zu 16-fach erhöhtes relatives Risiko wird angenommen [139]. Der Zeitraum zwischen Bestrahlung und Manifestation beträgt im Median fünf bis zehn Jahre [85].

Ferner finden sich in der Literatur Berichte über die Entstehung sekundärer AS im Zusammenhang mit Organ –oder Gewebstransplantationen zum Beispiel auf dem Boden von dysfunktionellen arteriovenösen Fisteln nierentransplantiertes, immunsupprimierter Patienten [161].

Auch über das Auftreten von AS auf dem Boden prä-existenter benigner vaskulärer Malformationen wird berichtet [85].

Gewisse Substanzen wie Thoriumdioxid (ehemaliges Röntgenkontrastmittel in der Angiographie), Vinylchlorid, Arsen und androgene anabole Steroide wurden als Kanzerogene für AS der Leber erfasst [48, 46, 47, 126]. Für das kutane AS liegen bis dato keine spezifischen kanzerogenen Substanzen vor.

1.1.3 Pathogenese

Das AS ist ein von Gefäßendothelzellen ausgehender Tumor. Eine wichtige Rolle in der Tumorgenese des AS spielen autokrine Wachstumsstimulationsprozesse, die über simultane Überexpression verschiedener Wachstumsfaktoren und deren Rezeptoren funktionieren. Diese Wachstumsfaktoren beeinflussen analog ihres physiologischen Wirkens Endothelzellproliferation und -wachstum, Angiogenese und Gefäßmodellierung [160].

Der so genannte "Vascular Endothelial Growth Factor" (VEGF) ist unter diesem Gesichtspunkt von herausragender Bedeutung [42, 158, 82]. Tumorzellen des AS exprimieren diverse Vertreter des VEGF und dessen Rezeptoren flt-1, flt-4 und KDR [3]. Nachgewiesen ist ebenso die Expression von Angiopoetin-2 und seinen Rezeptoren Tie1 und Tie2, sowie die Synthese von "basic fibroblast growth factor" und dessen Rezeptoren [166, 4]. Ferner spielt auch UPA ("Urokinase-type Plasminogen Activator") und sein Rezeptor UPA-R eine Rolle für die Angiogenese [154].

Verantwortlich für die vermehrte Expression von Wachstumsfaktoren und den dazugehörigen Rezeptoren sind häufig übergeordnete Genmutationen die einen „loss of heterocycosity“, das heißt einen Verlust eines gesunden Allels und somit einen Verlust der Heterozygotie bewirken. Amo und Kollegen gelang es, Zelllinien aus Angiosarkomen zu isolieren, welche eine Punktmutation am Tumorsuppressorgen p53 (17p13) aufweisen, und auf rhVEGF165 mit einer Dosis-abhängigen Hochregulation von Proliferation und Wachstum reagieren [3].

Außerdem wiesen sie nach, dass sowohl der VEGF-D-, als auch der Angiopoetin-2-Serumspiegel analog zum Fortschreiten des Tumorstadiums zunimmt [4, 5]. „Loss of Heterocycosity“ wurde abgesehen vom p53-Gen auch an anderen Tumorsuppressorgenen wie WT-1 (11p13) und RB (13q14) festgestellt [40].

Auch Mastzellen scheinen in der Tumorgenese von Angiosarkomen eine Rolle zu spielen. Sie beinhalten mehrere Zytokine, die Einfluss auf die Vaskularisierung haben. Die malignen Endothelzellen produzieren SCF

(“Stem Cell Factor“), ein weiterer Wachstumsfaktor, der über sogenannte Kit-Rezeptoren Mastzellen zur Proliferation anregt. Yamamoto et al. stellten fest, dass die Anzahl an SCF positiven Mastzellen in Angiosarkomen gegenüber normalen Hautzellen signifikant erhöht ist [165].

Eine weitere Überlebensstrategie des AS ist das “Immuno-escape“ über die Expression von FAS-L, ein Ligand des FAS-Rezeptors aus der Tumor-Nekrose Faktor Familie. FAS-L induziert die Apoptose von TILs, das sind Tumordinfiltrierende Lymphozyten, die für die Immunantwort auf Tumorzellen zuständig sind. Zietz et al. postulierten, dass die Expression von FAS-L negativ mit der Anzahl CD3 und CD8 positiver TILs sowie mit dem Überleben von AS-Patienten korreliert [169].

VE-Cadherin (“Vascular Endothelial Cadherin“) ist ein Membranprotein, welches für die Zelladhäsion von Gefäßendothelzellen verantwortlich ist. Tanioka und Kollegen stießen auf den Verlust dieses VE-Cadherins in Gewebe aus dem Primärtumor- und metastatischem Gewebe und postulierten, dass eine herabgesetzte Zelladhäsion Tumordinvasion und Metastasierung fördert, indem sie die Migration von Tumorzellen gewährleistet [152]. Dies wäre auch eine mögliche Erklärung für die verstärkte Expression von Annexin II, ein Rezeptor für Angiostatin, das per se Angiogenese inhibiert [150].

1.1.4 Klinik

Das kutane AS zeichnet sich klinisch durch ein relativ unspezifisches Erscheinungsbild aus. Die Ähnlichkeit mit harmloseren, oft banalen Krankheitsbildern und die gering ausfallende oder gar fehlende subjektive Schmerzsymptomatik sind hierbei häufig irreführend und verzögern eine rechtzeitige Diagnosestellung und angemessene Therapiemaßnahmen.

1.1.4.1 Angiosarkom der oberflächlichen Weichteile und der Haut ohne Lymphödem

Diese Variante macht mit 60% den größten Anteil der AS aus und betrifft, wie erwähnt, meist ältere weiße Männer im Kopf- und Halsbereich, nicht selten am Skalp.

Makroskopisch imponiert das kutane AS zunächst als bläulich-livid oder erythematöses Hämatom-ähnliches Infiltrat, infolgedessen wiederholt auf eine traumatische Genese der Läsion gedeutet wird. Weitere häufige Fehl- und Differentialdiagnosen sind Dermatosen infektiösen bzw. inflammatorischen Ursprungs oder angiomatöse Läsionen, zum Beispiel Hämangiom, Granuloma pyogenicum, Rosazea, Cellulitis, Erysipel oder Angioödem [106, 116, 70].

Die kontusiforme Läsion ist meist plan, manchmal aber auch nodulär oder papulös und weist häufig einen hämorrhagischen indurierten Randsaum auf [103, 120]. Die Ausbreitung erfolgt multifokal und mit fortschreitend destruierender Infiltration.

Die Mehrheit der kutanen AS sind asymptomatisch, aber auch Blutungen, ödematöse Schwellungen sowie hämorrhagische und nekrotische Exulzerationen kommen insbesondere in fortgeschrittenen Stadien vor [34]. Nur selten geben die Patienten Schmerzen oder ein Spannungsgefühl an [160, 120].

1.1.4.2 Lymphödemasoziiertes Angiosarkom

10% der AS lassen sich auf ein chronisches Lymphödem zurückzuführen [13]. Wie bereits in Kapitel 1.1.3 erwähnt, handelt es sich hierbei hauptsächlich um das erstmals 1948 von Stewart und Treves beschriebene sekundäre AS, welches als Komplikation des chronischen iatrogenen Lymphödems fünf bis 27 Jahre, im Median 10 Jahre nach Mastektomie und axillärer Lymphnodektomie bei 0,45% der Patientinnen auftritt und zu 90% die obere Extremität betrifft [136, 80, 144]. Sämtliche andere chronische Lymphödeme kommen ebenfalls als pathogenetischer Terrainfaktor in Frage (siehe oben).

Der Tumor präsentiert sich klinisch meist durch eine bläuliche makuläre oder papulöse indurierte Hautveränderung über einer lymphödematös gestauten Extremität [101, 144].

1.1.4.3 Strahleninduziertes Angiosarkom

Auch in dieser Gruppe bilden Brustkrebspatientinnen bei Zustand nach brusterhaltender Operation und anschließender Bestrahlung die größte Einheit [83], wobei die Inzidenz aufgrund der Zunahme an brusterhaltenden Operationen steigt [29]. Bei dieser Form handelt es sich typischerweise um high-grade Läsionen [60]. Klinisch unterscheidet sich diese Form von der Vorherigen durch eine kürzere Latenzzeit (im Mittel tritt liegt die Radiatio sechs Jahre zurück [19]), außerdem durch fehlende Beteiligung des Brustparenchyms (es handelt sich zu 85 % um ein kutanes AS [83]) und schlichtweg dem Nichtvorhandensein eines chronischen Lymphödems.

Am zweithäufigsten finden sich Angiosarkome nach Bestrahlung von anderen gynäkologischen Tumoren wie zum Beispiel dem Uterus -oder Zervixkarzinom [160, 83].

1.1.4.4 Primäres Angiosarkom der Brust

Diese extrem seltene Form des Brustkrebs betrifft jüngere Patientinnen, das mediane Alter der Erkrankung ist 42 Jahre [139]. Der makroskopische Aspekt variiert mit der Tiefe der Läsion, kutane Formen mit hämorrhagisch-kontfusiformen Arealen oder auch rein teleangiektatischen erythematösen Bereichen kommen vor [160].

Auf andere Angiosarkome, wie das der tiefen Weichteile, welches bei wesentlich jüngeren Patienten auftritt, wird in der vorliegenden Arbeit nicht weiter eingegangen.

1.1.5 Histologie

Das histologische Erscheinungsbild des AS ist vielfältig und der Differenzierungsgrad variabel [98]. So finden sich gut differenzierte "low-grade-Läsionen" neben hochmalignen gering differenzierten Läsionen, die nur schwierig von anderen malignen Prozessen abzugrenzen sind und deren vaskulärer Ursprung nur noch schwer erkennbar ist. Es bestehen einerseits kapillarartige Strukturen, welche ein anastomosierendes dissezierendes Netzwerk von Sinusoiden bilden und von einer oder mehreren Schichten atypischer Endothelzellen ausgekleidet sind. Andererseits finden sich Inseln von entdifferenzierten spindelförmigen oder epitheloiden Zellen, die sich zu soliden Strängen zusammenfügen [85].

Immunhistochemisch sind die Läsionen meist positiv für Faktor VIII-Antigen, Vimentin, CD31 ("platelet endothelial cell adhesion molecule") und CD34 ("human hematopoietic progenitor antigen") [103]. Weiterhin hilfreich für die Diagnosestellung sind die lymphatischen Endothelmarker D2-40, LYVE-1, PROX-1 [160].

Die Aktivität des Tumorellwachstums kann mit Hilfe des monoklonalen Mausantikörpers MIB-1 (Abbildung 3), welcher mit Zellen der späten S-, G2- und M-Phase reagiert, eingeschätzt werden [67].

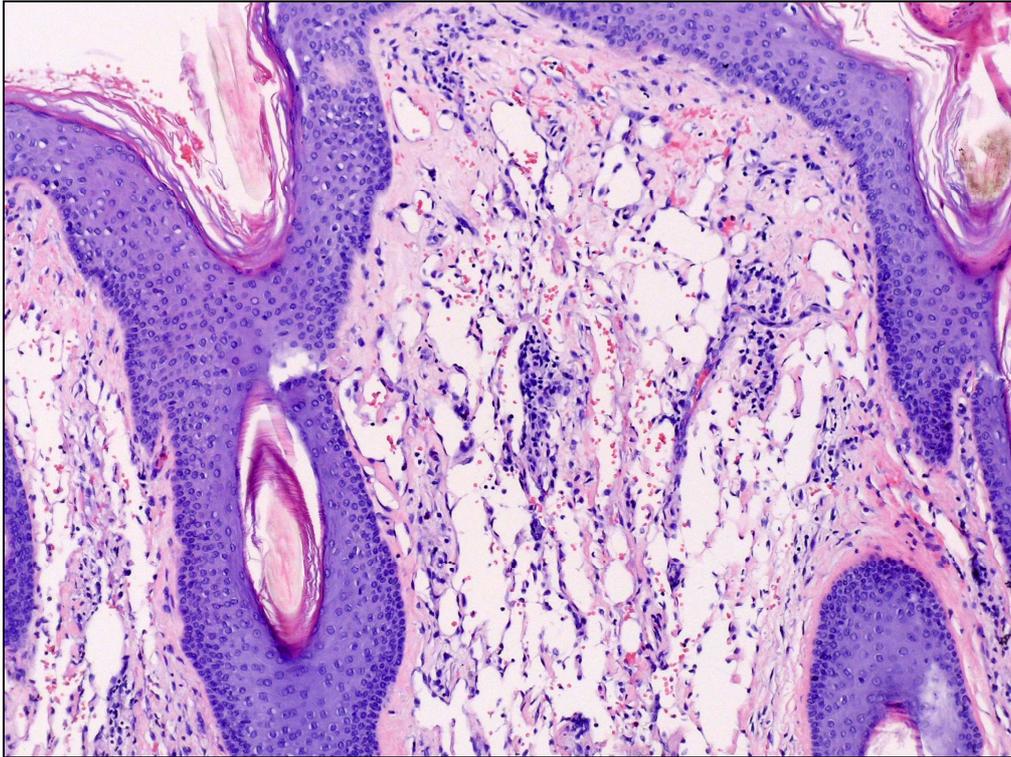


Abbildung 1. netzartig kommunizierende kapilläre Hohlräume auf chronisch lichtgeschädigter Gesichtshaut

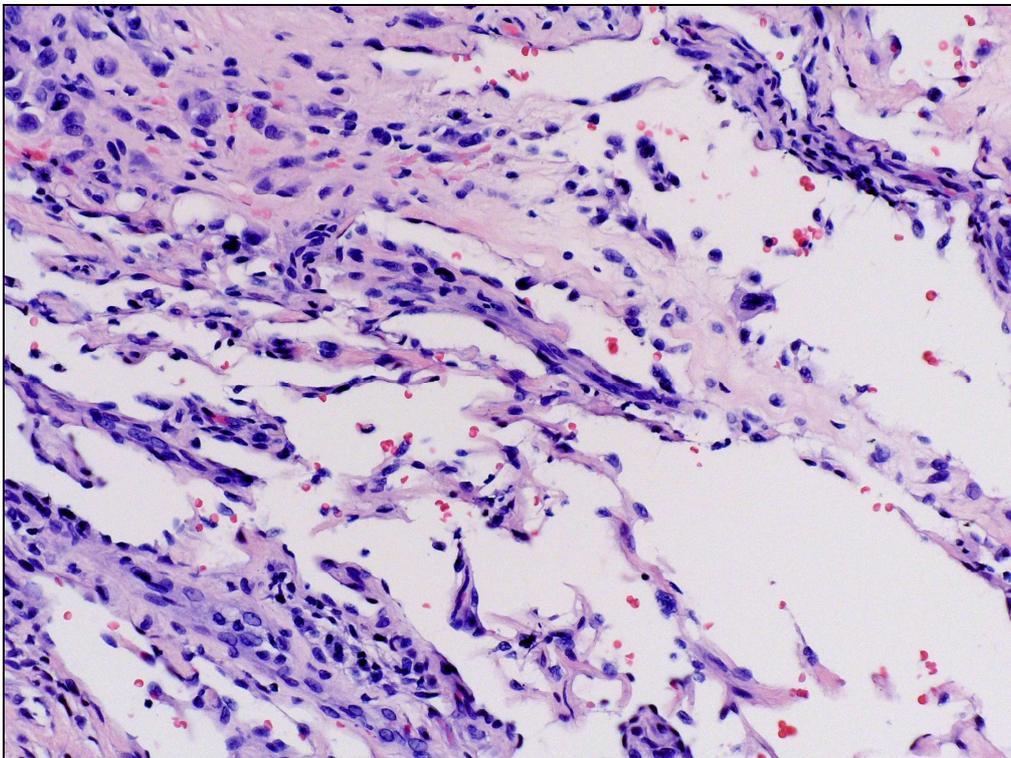


Abbildung 2. inkomplette mit atypischen Endothelien ausgekleidete Gefäßhohlräume mit Erythrozytenextravasaten

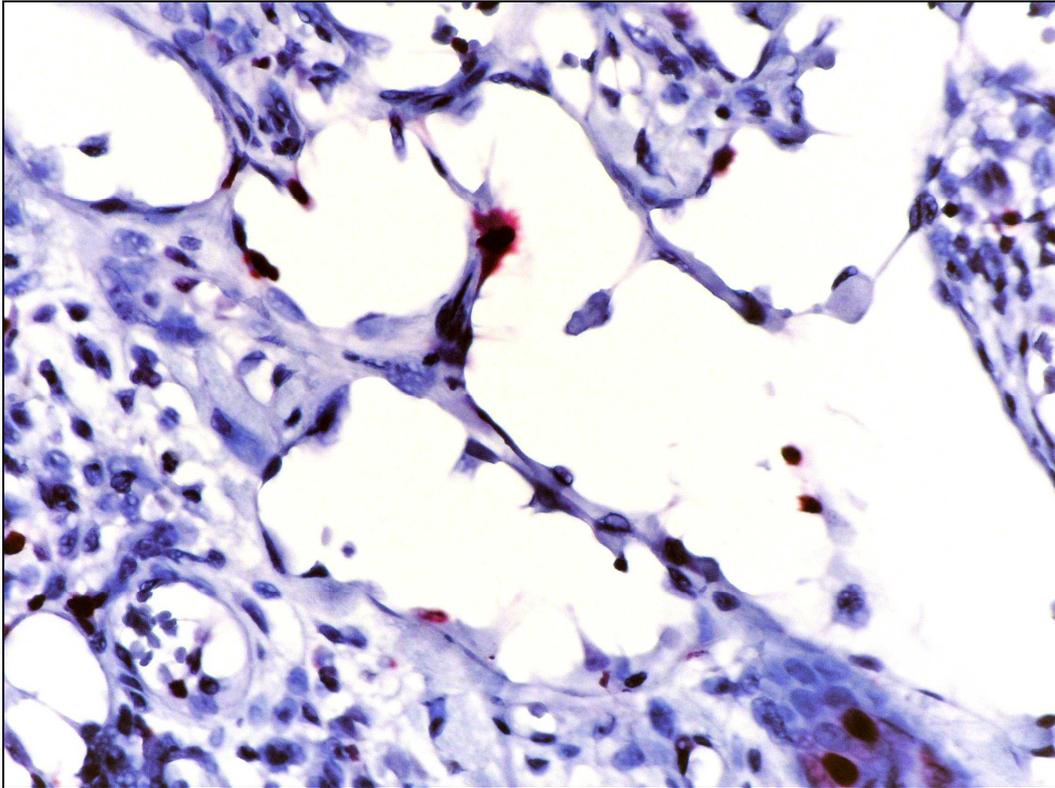


Abbildung 3. Markierung der Gefäßendothelzellen mit dem Proliferationsmarker MIB-1

1.1.6 Stadieneinteilung

Die Stadieneinteilung erfolgt in Anlehnung an die Stadieneinteilung von Weichteilsarkomen des „American Joint Comitee on Cancer“, (Greene FL 2002 AJCC Cancer Staging Manual, 6th edition, Springer, New York, pp 193–200).

1.1.7 Therapie

Insgesamt sind die verfügbaren Therapiemöglichkeiten unbefriedigend. Die förderlichste Therapie besteht in der Regel in einer radikalen Operation und anschließender Bestrahlung [1, 98]. Die Resektion in toto wird durch die häufige Lokalisation im Kopfbereich und das diffuse multizentrische, jedoch klinisch inapparente Wachstumsverhalten der kutanen Angiosarkome zusätzlich erschwert [70, 94]. Sehr häufig ist im Anschluss an die histographische Beurteilung der Schnittländer eine chirurgische Nachresektion erforderlich. Methoden zur Evaluierung der lokalen Extension sind neben rasterartigen Probe-Exzisionsentnahmen auch MRT und FDG PET/CT Untersuchungen [132, 156]F. Mittel der Wahl zur Deckung des resezierten Areals ist die Deckung durch Spalthaut [160].

Die systematische postoperative Bestrahlung des Primärorts inklusive der regionären Lymphknoten führt zu einer signifikanten Reduktion der Sterblichkeit [99, 70, 94]. Weitere adjuvante Maßnahmen wie die Chemotherapie erwiesen sich nur in Einzelfällen erfolgreich, gewinnen jedoch insbesondere in palliativen Situationen oder z.B. im Rahmen einer neoadjuvanten Chemotherapie bei periorbitalem Befall zunehmend an Bedeutung [35].

Üblicherweise wird im Fall von nicht R-0-operablen Tumoren meist eine palliative Radiatio angestrebt. An Zytostatika scheinen vor allem Paclitaxel [49, 125], Docetaxel [111, 78, 112] und pegyliertes liposomales Doxorubicin [43] die größte Wirkung zu haben. Doxorubicin erwies sich in Kombination mit Ifosfamid als noch effizienter, geht allerdings mit erhöhter Toxizität einher [57].

Weitere therapeutische Ansätze wie das Eingreifen in gewisse Wachstumsprozesse durch Gabe von Biomodulatoren oder so genannten "small molecules" sind noch nicht ausgereift, werden aber sicherlich in Zukunft eine Rolle spielen [160]. Spieth et al. berichteten von einem Patient mit nach Radiatio rezidivierendem kutanen AS des Kopfes, bei dem mit Interferon-alpha-2a in Kombination mit Retinoiden per os eine Vollremission erreicht werden konnte [142].

1.1.8 Prognose

Die Prognose des AS ist mit Fünf-Jahres-Überlebensraten von zehn bis 35% äußerst ungünstig.

Zu den häufigsten Todesursachen zählen Metastasen in Lunge, Pleura und Thoraxwand [160]. In einer größeren Falluntersuchung von Fayette und Kollegen, die sich mit Angiosarkomen im Allgemeinen, also auch AS der tiefen Weichteile beschäftigten, betrug die mittlere Überlebensrate 42 Monate [50]. Zum Zeitpunkt der Diagnosestellung hatten bereits 19% der Patienten Fernmetastasen. Häufigste Lokalisation der Metastasen waren Lunge (15%), Knochen (22%) und Leber (16%). In einer anderen großen Falluntersuchung lag die mittlere Überlebensrate bei 24 Monaten und 30% der Patienten wiesen zum Zeitpunkt der Diagnosestellung Fernmetastasen auf [45].

Multizentrität, die Präsenz von Metastasen und das Auftreten von Lokalrezidiven oder Tumorausläufern in den chirurgischen Resektionsrändern, sowie ein Tumordurchmesser von > 5 cm, eine Invasionstiefe von >3 mm und eine Anzahl von Mitosen $>3/\text{mm}^2$ gehen mit einer schlechteren Prognose einher [70, 94, 110].

Das Patientenalter oder die anatomische Lokalisation kutaner Angiosarkome korreliert in den größeren Fallstudien nicht mit der Prognose [70, 94, 98, 103], allerdings weisen neuere Untersuchungen auf einen Zusammenhang derselben hin [36, 120].

1.2 Das Kaposi-Sarkom der Haut

Das Kaposi-Sarkom (KS) wurde erstmals im Jahre 1872 von dem ungarischen Dermatologen Moritz Kaposi als "idiopathisches multiples Pigmentsarkom der Haut" beschrieben. Es ist ein Gefäßtumor intermediärer Malignität, dessen Entstehen in Zusammenhang mit der Infektion durch das humane Herpesvirus HHV-8 gebracht wird [109, 108].

1.2.1 Klassifikation, Epidemiologie und Prognose

Über die Zuordnung des KS zur Gruppe der vaskulären Tumoren intermediärer Malignität gibt es Kontroversen. Die Frage, ob es sich beim KS um einen echten neoplastischen Prozess oder "nur" eine reaktive, durch HHV-8 ausgelöste multilokuläre systemische Gefäßproliferation handelt, konnte bis heute nicht eindeutig geklärt werden [64, 137]. Es weist keine typischen malignen Eigenschaften auf und zeigt in der Regel wenig Metastasierungspotential [51].

Heute differenziert man vier klinische Formen des KS, die wesentliche Unterschiede in ihrer Epidemiologie aufweisen und für die Prognose ausschlaggebend sind.

1.2.2 Klassisches (sporadisches) Kaposi-Sarkom

Das klassische KS manifestiert sich anfangs üblicherweise durch asymptomatische dunkle Hautläsionen im Bereich der unteren Extremität und zeigt meist einen eher milden Verlauf und eine gute Prognose [77].

Das klassische KS ist insgesamt selten und betrifft am häufigsten ältere Männer mediterraner oder osteuropäischer Herkunft [90, 69, 137]. Männer sind wesentlich häufiger betroffen als Frauen (im Verhältnis 10:1 bis 15:1 [137]).

Die höchste Inzidenz findet sich in Italien, hier ist im Jahresdurchschnitt einer von 100.000 Männern betroffen, wobei die Regionen Sizilien und Sardinien mit jährlichen Inzidenzraten von bis zu 6,2 und 8,8 pro 100.000 Männer die Spitze bilden [159, 33].

Eine hohe Inzidenz besteht außerdem in Griechenland (0,47/100.000 Einwohner/Jahr [145]), dort insbesondere auf dem Peloponnes, aber auch in der Türkei und in Israel, wo hauptsächlich sepharadische Juden aus dem Maghreb und seltener aschkenasische Juden betroffen sind [77]. Auch Korsika, Peru, Island, und die Färöer weisen eine erhöhte Inzidenz auf [137].

Eine auffällige Gemeinsamkeit ist, dass sowohl Sizilien und Sardinien, als auch Korsika, Peloponnes, die Färöer, Island und einige endemische Gebieten Afrikas geologisch aus kieselsäurereichem Vulkangestein bestehen und ein etwaiger Zusammenhang mit dort bestehenden Insektenpopulationen wurde festgestellt jedoch nicht ausreichend untersucht [107].

Das mittlere Erkrankungsalter des klassischen KS liegt in der siebten Lebensdekade. In einer Studie von Dal Maso et al., die sich mit über 800 Fällen in Italien befasst, war das mittlere Erkrankungsalter unabhängig vom Geschlecht 72 Jahre mit einer Reichweite von 19-90 Jahren, wobei nur 85% der Patienten älter als 55 Jahre waren [33]. In einer retrospektiven Kohortenstudie beziehen sich Lanternier et al. auf 28 HIV-negative, immunkompetente, homosexuelle Männer, welche eine milde, dem klassischen KS ähnliche Verlaufsform aufweisen. Auffällig ist das mittlere Erkrankungsalter, welches mit 53 Jahren 20 Jahre vor dem zu erwartendem Erkrankungsalter liegt [89]. Diese Studie und andere Fallberichte werfen Fragen nach einer fünften klinische Form des KS auf [30, 89, 62].

1.2.3 AIDS-Assoziiertes (epidemisches) Kaposi-Sarkom

Das AIDS-assoziierte KS ist eine AIDS-definierende Erkrankung und bildet die häufigste Neoplasie von männlichen Patienten mit AIDS [61].

Im Gegenteil zum klassischen KS finden sich hier auch vermehrt hochaggressive Verläufe mit Dissemination unter Beteiligung von Schleimhaut, Lymphknoten und inneren Organen, insbesondere Lungen und Gastrointestinaltrakt [147].

Das relative Risiko eines HIV-Patienten an KS zu erkranken ist von der Anzahl seiner CD4 Zellen abhängig wurde durch die Einführung der hochaktiven antiretroviralen Therapie (HAART) drastisch gesenkt [23].

Eine umfangreiche Schweizer Kohortenstudie, die sich mit der Inzidenz von AIDS-Assoziiertem KS vor und nach HAART beschäftigt hat, zeigt, dass die Inzidenz, die sich zwischen 1984 - 86 auf über 30 pro 1000 Patientenjahre belief, auf nunmehr 1,4 pro 1000 Patientenjahre reduziert werden konnte [53].

Durch dieses Behandlungsregime konnte in einer französischen Untersuchung bei 80 % der bereits etablierten KS eine partielle oder komplette Tumorregression erreicht werden [121].

1.2.4 Kaposi-Sarkom bei iatrogenen Immunsuppression

Das KS bei iatrogenen Immunsuppression, zeigt klinisch sowohl chronische als auch rasch progrediente, invasive Verläufe [123, 137].

Das auch Posttransplantations-KS genannte Sarkom tritt in den ersten zwei Jahren nach einer Transplantation auf. Meist handelt es sich um die Reaktivierung einer bereits bestehenden latenten HHV-8-Infektion des Empfängers [153, 52]. Seltener handelt es sich um eine Serokonversion, welche durch das Transplantat verursacht wurde [133, 118]. Das iatrogene KS kann auch unter Immunsuppression ohne Transplantationshintergrund entstehen [75].

Eine allmähliche Reduktion der immunsupprimierenden Therapie führt meist zur Regression oder Stabilisation des KS [91, 113].

Die Inzidenz des KS unter Organempfängern ist 400- bis 500-mal höher als die der Normalbevölkerung. Mit der Seroprävalenz der Allgemeinbevölkerung variiert auch die Prävalenz transplantierte Patienten von 0,5% in den USA und Westeuropa bis fünf Prozent in Saudi-Arabien [137, 151].

1.2.4.1 Afrikanisches endemisches Kaposi-Sarkom

Das oft fulminant aggressive lymphadenopathische KS befällt eher junge Menschen und ist in Subsahara-Afrika beheimatet, insbesondere in Uganda, Simbabwe, Sambia, Sudan, Kongo, Ruanda, Ost-Zaire, Burundi, Malawi und Kamerun [151].

Da die Transmission des HHV-8 Virus nicht selten bereits im Kindesalter erfolgt, ist die Seroprävalenz sehr hoch (30% in Südafrika [141]) und das KS zählt in Endemiegebieten zur häufigsten Neoplasie. Seit der AIDS-Ära hat sich die Inzidenz von KS in Uganda und Simbabwe verzwanzigfacht [31], die Inzidenz kindlicher KS soll laut einer Studie in Uganda gar um das vierzigfache gestiegen sein [168]. Das KS repräsentiert heute in Uganda nahezu 50% aller Malignome von Erwachsenen Männern und fast 20% jener von Frauen [137].

1.2.5 Klinik

Das KS ist eine multifokale Neoplasie, gekennzeichnet durch multiple vaskuläre Läsionen der Haut und Schleimhäute [20, 56, 137].

Neben rein kutanen oder oralen Formen, kann der Tumor mit einem Befall der restlichen Schleimhäute, Lymphknoten und inneren Organen, insbesondere Gastrointestinaltrakt und Lunge einhergehen [137]. Prinzipiell können alle Organe betroffen sein.

Das Spektrum der Verlaufsformen reicht von harmlosen, indolenten lokal begrenzten Makulae, welche Jahre bis Jahrzehnte nach der Primärinfektion auftreten, bis hin zu disseminierten, fulminanten Formen, die über Multiorganversagen zum Tod der Patienten führen. Das KS lässt sich nach seiner Aktivität grob in drei klinische Kategorien einteilen: lokalisiert nodulär, lokal aggressiv und generalisiert lymphadenopathisch [137].

Das KS der Haut, wie es in seiner klassischen Form vorkommt, kennzeichnet sich üblicherweise durch multiple lividrote, scharf begrenzte makulöse oder knotige Hautläsionen im distalen Bereich der unteren Extremitäten [77]. Die Läsionen sind initial schmerzlos und treten meist bilateral und symmetrisch auf.

Im Rahmen des AIDS-Assoziierten KS betreffen die Läsionen eher Oberkörper, Kopf und Hals, enoral ist besonders die Schleimhaut des harten Gaumens betroffen. Hier entwickeln sich livid-erythematöse Plaques und Knoten auch mit der Neigung zur Ulzeration.

Die Hautläsionen weisen eine extrem breite morphologische Varianz und eine hohe Dynamik auf. Makulae können sich zu konfluierenden Plaques oder Knoten, und weiter zu kuppelförmigen Tumoren entwickeln. Die Tumore weisen bisweilen hyperkeratotische Eigenschaften auf und zeigen in seltenen Fällen exophytisches, aber auch endophytisches infiltrierendes Wachstum bis auf den Knochen [137].

Die lokal aggressive Form mit infiltrierendem floridem Wachstum, welche hauptsächlich in Afrika beobachtet wird, geht oft mit massiven ödematösen Schwellungen ganzer Extremitäten oder des Gesichts einher. Auch hier sind kontusiforme Einblutungen typisch, später auch zentrale Nekrosen und blutende Ulzera.

Das endemische KS verläuft hochaggressiv mit weitläufiger lymphadenopathischer und muko-kutaner Verteilung. Zweierlei Befallsmuster lassen sich unterscheiden: das Oro-Faziale (80%) und das Inguinal-Genitale (10%) [168].

Chronische Lymphödeme scheinen ein prädisponierender Faktor und eine häufige Begleiterscheinung des KS zu sein. Hinter einem vermeintlichen generalisierten Lymphödem kann auch ein KS stecken [54, 130, 17].

Ferner gibt es Hinweise auf eine Art Köbner Phänomen: Traumata verschiedener Genese scheinen einen fördernden Einfluss auf das Entstehen von KS zu haben, in der Literatur wird unter anderem von isotopischen oder Post-Radiatio KS berichtet [96, 164].

1.2.6 Krankheitsentstehung

1.2.6.1 Humanes Herpesvirus-8 (HHV-8)

HHV-8 ist der wichtigste Faktor in der Entstehung des KS. Das Virus wurde 1994 erstmals von Chang et al. aus AIDS-Patienten isoliert und konnte in allen klinischen Formen des KS nachgewiesen werden [26, 27, 41, 122]. Die Infektion mit HHV-8 stellt bisher den einzigen identifizierten obligaten Faktor des KS dar.

Das auch unter KSVH "Kaposi sarcoma-associated herpesvirus" bekannte Virus ist ein doppelsträngiges DNA-Virus und besitzt eine Lipidhülle. Ebenso wie das eng verwandte Epstein-Barr Virus stammt auch HHV-8 aus der Familie der lymphotropen Gammaherpesviren mit onkogenem Potential. HHV-8 hat in seiner Evolution vermehrt menschliche zelluläre Gene übernommen, von denen einige an der Transformation beteiligt sind [91].

Wie alle Herpesviren entzieht sich HHV-8 der Immunabwehr und persistiert nach einer Infektion lebenslang im Wirt. Bis dato wurden sechs verschiedene Genvarianten des identifiziert, die im Zusammenhang mit der geographischen Verteilung, nicht aber mit der Pathologie stehen [115, 68].

HHV-8 befällt Lymphozyten und Monozyten [16]. In vivo stellen CD19 positive B-Lymphozyten das wichtigste natürliche Reservoir dar, das Virus wurde aber auch Endothelzellen und Spindelzellen von KS-Proben nachgewiesen [91].

Die Seroprävalenz von HHV-8 ist in Nordamerika und Europa mit null bis 15% relativ gering [140, 58, 81]. Im Mittelmeerraum und in Osteuropa liegt sie jedoch bei vier bis 24% [7, 127, 124, 22, 58] und in afrikanischen Endemiegebieten herrscht eine Durchseuchungsrate von 60% und mehr [163, 58].

1.2.6.2 Übertragung von HHV-8

Der Hauptübertragungsweg in Europa und Nordamerika ist die sexuelle Transmission, insbesondere unter homosexuellen Männern [100, 104, 8, 58, 81]. Promiskuität unter homosexuellen Männern gilt als Risikofaktor für eine Infektion [14, 63, 30].

Studien aus Zentralafrika, Ägypten, Brasilien, Südtexas und Süditalien verweisen auf einen nicht-sexuellen horizontalen Weg der Übertragung neben der Übertragung durch Blutprodukte [93, 128, 79, 9, 6, 59], da in diesen Ländern außerordentlich viele Kinder auch im präpubertären Alter seropositiv getestet wurden. Das Argument der horizontalen Übertragung wurde durch den Nachweis der Virus-DNA in Speichelproben seropositiver Probanden zusätzlich bekräftigt [24, 119].

Ein Zusammenhang der hohen Durchseuchungsrate mit schlechten Hygieneverhältnissen wird vermutet [6].

1.2.6.3 Molekulare Pathogenese

Das KS hat seinen Ursprung in Lymphgefäßendothelzellen. Die Zellen besitzen nicht nur die Morphologie lymphatischer Endothelzellen, sondern sie exprimieren auch spezifische Proteine, wie etwa den Gefäß-Wachstumsfaktorrezeptor ("Vascular Endothelial Growth Factor Receptor") VEGFR-3 oder Podoptanin [10].

HHV-8 infiziert Blutgefäßendothelzellen und scheint diese über ektopye Genexpression von PROX1 in lymphatische Differenzierung umzuprogrammieren [73, 74]. Ferner werden in infizierten Zellen für die Onkogenese wichtige latente und lytische virale Gene exprimiert.

LNA (latentes nukleäres Antigen) reguliert den Zellzyklus hoch, blockiert die p53 vermittelte Apoptose und interagiert mit verschiedenen, an der Transkription beteiligten Zellfaktoren [65, 157, 55]. Zum Beispiel bindet es sich an GSK3 β , eine Kinase aus dem Wnt-Signaltransduktionsweg und führt somit zur zytoplasmatischen und intranukleären Akkumulation von β -Catenin. Im

Zellkern bildet β -Catenin mit TCF4 (Transkriptionsfaktor 4) einen Proteinkomplex und aktiviert spezifische Zielgene [157].

V-Cyclin, ein anderes Protein der latenten Phase, führt über die Aktivierung von cdk-6 ("Cycline-Dependent Kinase") zur unkontrollierten Wachstumsstimulation [95, 149].

V-FLIP ("Viral FLICE [FADD-like IL-1 β converting enzyme] Inhibitory Protein") schützt infizierte Zellen durch Induktion des Fas Signaltransduktionsweg und Inhibition von Caspase-8 vor dem programmierten Zelltod und aktiviert außerdem NF- κ B [11, 148, 28, 146].

Auch in der Pathogenese des KS bilden VEGF und seine Rezeptoren VEGFR 1-3 eine zentrale Rolle. Über Geninduktion beeinflussen sie unter anderem Angiogenese, Zellmigration und -invasion. Ein wichtiger Vertreter in diesem Zusammenhang, welcher in hohem Maße exprimiert wird ist Ephrin B2 und sein Tyrosinkinase-Rezeptor. Ephrin B2 vermittelt Endothelzellen physiologischerweise eine arterielle Identität und inhibiert Ephrin B4, der wiederum für die venöse Differenzierung zuständig ist. Scheinet et al. gelang es, Ephrin B2 und VEGF in vitro zu blockieren, und so Migration und Invasion, Gefäßdichte und -durchblutung, sowie die Rekrutierung von Perizyten negativ zu beeinflussen [134]. Diese gezielte Hemmung der Angiogenese ist möglicherweise ein vielversprechender Therapieansatz für die Zukunft.

1.2.7 Histologie

Histologisch besteht das KS aus proliferierenden Spindelzellen lympho-endothelialer Herkunft, Neo-Vaskularisierung und entzündlichen Infiltraten (Abbildung 4) [117].

Im Frühstadium zeigen sich unterhalb der regelrechten Epidermis befindliche, zahlreiche dünnwandige Gefäßneubildungen in Form von unregelmäßig angeordneten feinen vaskulären Schlitzten mit spindelförmigen Endothelzellen. Außerdem besteht eine diffuse Kollagenisierung der Dermis [2, 8]. Perivaskulär befinden sich entzündliche Zellinfiltrate mit einer starken Plasmazellkomponente, herdförmige Erythrozytenextravasate und Hämosiderinbeladene Makrophagen, die ausgetretene Erythrozyten phagozytiert haben [137].

Von diesem initialen „Patch-Stadium“ mit Glomerulus-ähnlichen vaskulären Formationen evoluiert das kutane KS in ein Plaque oder Knoten-Stadium, welches hauptsächlich aus kurvilinear angeordneten Aggregaten spindelförmiger Zellen besteht. Auch hier finden sich erythrozytengefüllte Räume und Hämosiderinablagerungen [137].

Diagnostisch steht vor allem der immunhistochemische Nachweis von LNA über monoklonale Antikörper im Vordergrund. Dieser hat sich als sensitiver und spezifischer Marker im Fall verdächtiger immunreaktiver Angioproliferationen herausgestellt und ersetzt heute den molekularpathologischen Nachweis von HHV-8 DNA mittels PCR (Polymerase Chain Reaction) [66, 72]. Ferner sind als Marker für Endothelzellen, Lektin *Ulex Europaeus*, ein Glykoprotein aus dem Stechginster, CD31 und CD34 Glykoproteine, D2-40, das humane Leukozytenantigen HLA-DR und Faktor VIII assoziiertes Antigen von diagnostischer Relevanz [131]. VEGFR-3, ein Tyrosin-Kinase Rezeptor, welcher fast ausschließlich von Endothelzellen lymphatischer Herkunft exprimiert wird, ist sensitiv aber nicht spezifisch [137].

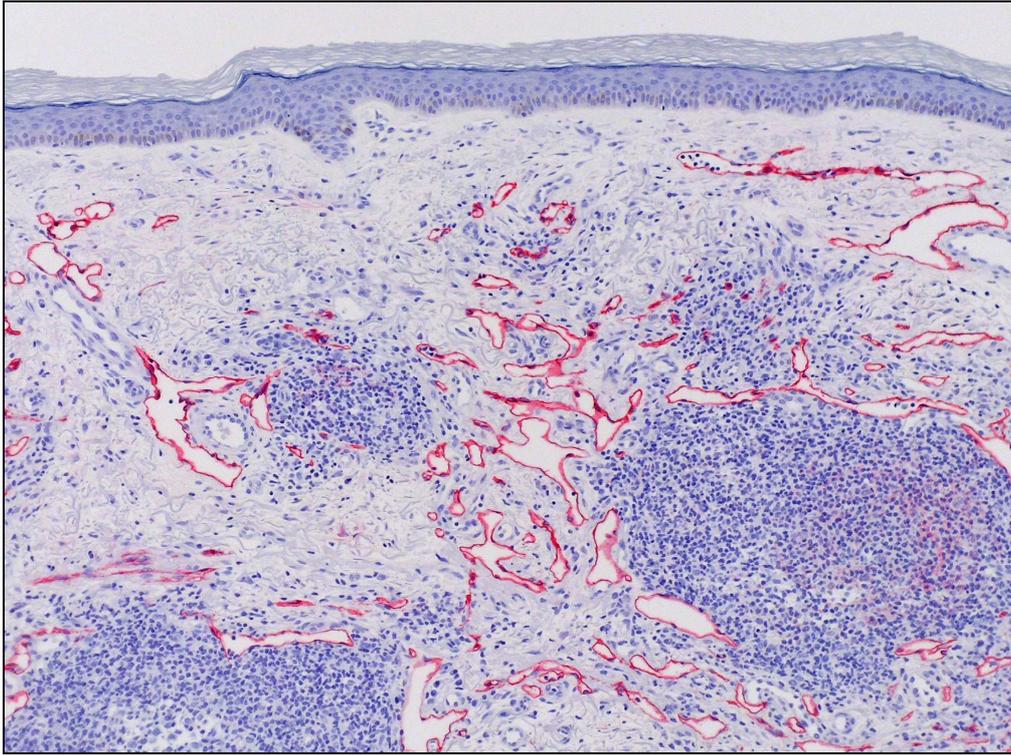


Abbildung 4. D2-40 Färbung arborisierender Gefäßhöhlräume, lymphoplasmazelluläres Infiltrat

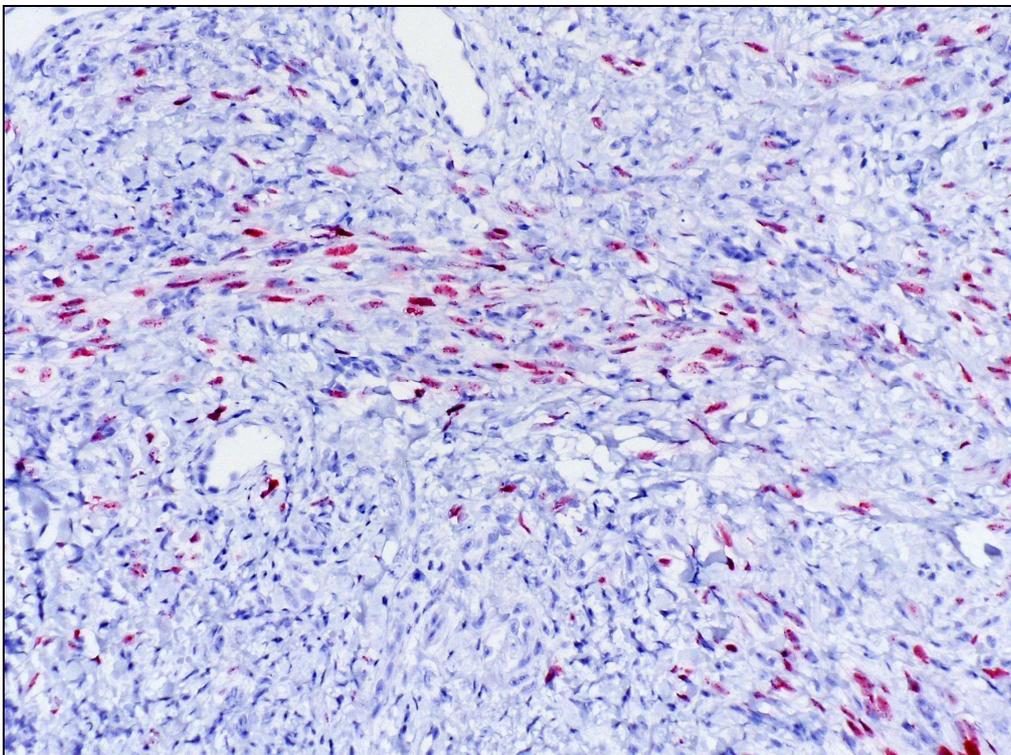


Abbildung 5. HHV-8 Färbung atypischer Endothelzellen

1.2.8 Stadieneinteilung

Für die TNM-Klassifikation des KS gibt es ebenfalls keine einheitliche Empfehlung, auch sie kann in Anlehnung an die Stadieneinteilung für Weichteilsarkome gemäß der AJCC Staging System for Soft Tissue Sarcomas erfolgen. (vgl. Greene FL (Hrg.) AJCC Cancer Staging Manual, 6th edition, Springer, New York 2002, S. 1933-200)

Für das AIDS-assoziierte KS existiert eine Stadieneinteilung der „AIDS Clinical Trial Group“ (Tabelle 1). In sie fließen außer dem Tumor selber (T), der Immunstatus (I) und die Symptomatik (S) ein.

Tabelle 1. Anmerkungen: ^a Frühstadium (gute Prognose): wenn alle drei Bedingungen erfüllt sind; ^b Spätstadium (schlechte Prognose): wenn eine der drei Bedingungen erfüllt ist; ^c B-Symptomatik = unklares Fieber, Nachtschweiß oder Diarrhoe, die länger als 2 Wochen anhalten, Gewichtsverlust $\geq 10\%$

Frühstadium ^a	Spätstadium ^b
KS auf Haut und/oder Lymphknoten beschränkt; allenfalls minimale orale Beteiligung	Pulmonales oder gastrointestinales KS; ausgedehnter oraler Befall; Tumor-bedingte Ödeme oder Ulzerationen
CD4-Zellen $\geq 200/\mu\text{l}$	CD4-Zellen $< 200/\mu\text{l}$
Keine opportunistischen Infektionen, kein Mundsoor, keine B-Symptomatik ^c	Opportunistische Infektionen, Mundsoor, malignes Lymphom oder HIV-assoziierte neurologische Erkrankungen, B-Symptomatik ^c

1.2.9 Therapie

Für die Behandlung des KS existiert bislang keine allgemeingültige Standardtherapie. Die einzelnen Verfahren müssen unter Berücksichtigung des klinischen Typs, des Stadiums, der Evolutionsgeschwindigkeit, der lokalen Verteilung und des Immunstatus des Patienten gegeneinander abgewogen werden.

Behandlungsziel ist die Kontrolle der Krankheitsprogression und die Linderung der Symptome. Therapiemodalitäten sind Chirurgie, Radiotherapie, Laser, Chemotherapie, Immuntherapie, antiretrovirale Therapie und die Umstellung von Immunsuppressiva bei iatrogen immunsupprimierten Patienten.

Für das klassische KS wird meist eine lokale Therapie bevorzugt, welche zusätzlich auch bei den anderen klinischen Formen eingesetzt werden kann. Die Radiotherapie erzielt gute Erfolgsraten, ebenso die lokale Chemo- oder Immuntherapie [21]. Die intraläsionale Injektion von Vinblastin, Bleomycin oder Retinoiden hat im Gegenteil zur systemischen Therapie kaum ganzheitliche Nebenwirkungen. Die topische Behandlung mit Imiquimod 5% Creme erzielte in einer französischen Studie eine antitumorale Wirkung bei der Hälfte der Patienten [25].

Die operative Therapie des KS steht im Gegenteil zum AS nicht im Vordergrund, jedoch können einzelner Läsionen mittels CO₂-Laser oder Kryochirurgie behandelt werden.

Insbesondere bei Befall der unteren Extremität verschaffen zusätzlich zur Tumortherapie physikalische Maßnahmen, wie zum Beispiel das Tragen von Kompressionsstrümpfen oder Lymphdrainagen Erleichterung im Fall von Stauungsschmerzen oder Lymphödemen.

In einer internationalen Multicenter Studie zeigte sich, dass bei schwereren Verläufen des klassischen KS mit rascher Progredienz, infiltrativem oder ulzerierendem Wachstum und stärkerer Beeinträchtigung der Patienten eine systemische Chemotherapie mit pegyliertem liposomalen Doxorubicin der

systemischen Behandlung mit Doxorubicin-Bleomycin-Vincristin und der Therapie mit Interferon alpha überlegen ist [38, 39]. Als Zweitlinientherapie kommt Paclitaxel in Frage [37, 18].

Bei Patienten mit Posttransplantations- oder Aids-Assoziiertem KS ist zumindest eine partielle Rekonstitution des Immunsystems unerlässlich. Ist eine deutliche Reduktion der iatrogenen Immunsuppression nicht möglich, können die Tumoren bestrahlt werden oder eine Chemotherapie indiziert sein [92]. Der Wechsel des Immunsuppressivums von Cyclosporin A auf den m-TOR Inhibitor Sirolimus führte in einer Studie von 15 Patienten mit Posttransplantations-KS in allen Fällen zu einer kompletten Remission des KS innerhalb von drei Monaten [143].

Für die Behandlung des AIDS-assoziierten KS ist die HAART von essentieller Bedeutung und im Frühstadium ohne systemische Beteiligung zusätzlich zur klinischen Beobachtung als einzige Maßnahme meist ausreichend.

Bei Progredienz trotz suffizientem Immunstatus sind zusätzliche Maßnahmen wie eine systemische Interferongabe angezeigt, bei schlechter Immunitätslage, das heißt weniger als 200 CD4+ Zellen pro Mycroliter peripherem Blut, können zum Beispiel liposomale Anthrazykline eingesetzt werden.

Mögliche zielgerichtete Therapie-Ansätze für die Zukunft beinhalten den Einsatz von Thyrosinkinaseinhibitoren wie Imatinib [86], sowie Anti-Herpes Virustatika, die allerdings erst nach der Überführung des Virus in die lytische Phase wirken [84]. Die in der Lakritzwurzel enthaltene Gycyrrhizinsäure ermöglicht in-vitro den Eingriff in die latente Phase des Zellzyklus und reguliert die Expression von LNA herunter [32].

1.3 Ziel und Fragestellung

Ziel der vorliegenden Arbeit ist es, anhand der Analyse von Patientenakten aus dem Tumorregister der Universitäts-Hautklinik Tübingen einen Überblick über den klinischen Verlauf und die Prognose des kutanen AS und des KS zu schaffen.

Zusätzlich zur deskriptiven Datenanalyse wurden zehn exemplarische Patientenkasuistiken erstellt, (fünf AS, fünf KS) anhand derer typische Krankheits- und Behandlungsverläufe veranschaulicht werden sollen.

Aus einer kritischen Gegenüberstellung der hier erhobenen Beobachtungen mit den in wissenschaftlichen Publikationen dargelegten Erkenntnissen soll insbesondere hervorgehen, welcher Einfluss hierbei den unterschiedlichen prädiktiven -und Prognosefaktoren beizumessen ist.

2 Material und Methodik

2.1 Patientenkollektiv

In der vorliegenden Arbeit werden Daten von allen Patienten ($n = 31$) ausgewertet, die zwischen 1987 und 2009 wegen eines histologisch gesicherten AS oder KS der Haut an der Universitätshautklinik Tübingen in vorstellig waren.

Die Patientenstichprobe AS bestand aus insgesamt sieben Patienten, vier Männer und drei Frauen.

Die Patientenstichprobe KS setzte sich aus 24 Patienten, darunter 19 Männer und fünf Frauen.

2.2 Datenerhebung

Die Zusammenstellung des Patientenkollektivs erfolgte aus dem Gießener Tumordokumentationssystem, einer an der Justus Liebig Universität Gießen entwickelten Software für klinische Krebsregister.

Die Datenerhebung geschah in sämtlichen Fällen aus ambulanten und stationären Patientenakten der Universität Tübingen.

Als Informationsquelle dienten dokumentierte Untersuchungsergebnisse wie körperliche und dermatologische Untersuchung, Bildgebung, Laborwerte sowie histopathologische und immunhistochemische Befunde.

Weiterhin Einschluss fanden Behandlungsdaten aus Operationsberichten und Medikamentenverordnungen, sowie photographisch oder schriftlich dokumentierte Ergebnisse.

Zur Vervollständigung und Aktualisierung der Daten erfolgten Telefongespräche mit betroffenen Patienten, Angehörigen oder den behandelnden Ärzten. Zusätzliche Befunde aus Krankenakten auswärtiger Häuser wurden ebenfalls herangezogen.

2.3 Variablen

Folgende Variablen wurden nach Datenbeschau ermittelt:

In beiden Sarkomfällen fand Einschluss das Geschlecht der Patienten, das Alter bei Erstdiagnose in Jahren, die klinische Subform sowie die Lokalisation des Tumors nach den C00 - C97 Kapiteln für bösartige Neubildungen (ICD-10 GM Version 2009) des Deutschen Instituts für Medizinische Dokumentation und Information.

Außerdem registriert wurden die primäre Therapie und das Therapieergebnis, das Auftreten eventueller Lokalrezidive nach vorangegangener Vollremission und schließlich die Dauer des Beobachtungszeitraums ein jedes Patienten vom Zeitpunkt der Erstdiagnose gemessen in Monaten. Im Falle interkurrenten Versterbens entspricht das Ende des Beobachtungszeitraums dem Todeszeitpunkt.

Zusätzlich wurden ausschließlich im AS-Patientenkollektiv der Tumordurchmesser in Zentimetern, der Zeitpunkt des Auftretens des ersten Lokalrezidivs in Monaten nach Therapieabschluss sowie die Therapie der Lokalrezidive und ihr Therapieergebnis aufgenommen. Weitere Variablen waren das Auftreten von Fernmetastasen, der Zeitpunkt der Diagnose von Fernmetastasen - falls nach Erstdiagnose festgestellt - in Monaten nach Abschluss der Primärtherapie, die Lokalisation der Metastasen und ihre Therapie.

In der KS-Patientenstichprobe wurde die Herkunft der Patienten als zusätzliche Variable aufgenommen.

3 Ergebnisse

3.1 Angiosarkom

Tabelle 2 gewährt einen Überblick über die in der Stichprobe herrschende Klinik, angewandte Behandlungsmaßnahmen und Ergebnisse.

Tabelle 2. Anmerkungen. ^a Ø = Durchmesser des Primärtumors in cm; ^c 1 = Chirurgische Exzision, 2 = Chemotherapie, 3 = Chirurgische Exzision und adjuvante Radiatio; ^d CR = Complete Remission; ^e Zeitpunkt Diagnose Fernmetastasen in Monaten nach Abschluss der Primärtherapie; ^f Tod durch AS, Zeitpunkt in Monaten nach Erstdiagnose.

Patient	Lokalisation	Ø ^a	Primärtherapie ^c	Ergebnis ^d	Lokalrezidiv	Metastasen	Zeitpunkt Metastasen ^e	† ^f
A1	Skalp	14	2	Progress	keine	Knochen Leber	bei Diagnose	2
A2	Kopf	19	1	CR	keine	Lymphknoten Lunge Mesenterium	31	-
A3	Mamma	1.1	1	CR	keine	keine	-	-
A4	Nase	2.5	1	CR	keine	keine	-	-
A5	Gesäß	8	1	CR	keine	keine	-	-
A6	Schläfe	7	3	CR	multiple	keine	-	-
A7	Skalp	5.1	3	CR	multiple	Gl. parotis Lymphknoten Leber Milz	16	26

3.1.1 Demographische Daten

In der beobachteten Stichgruppe waren vier Männer und drei Frauen.

Das Patientenalter bei Erstdiagnose des AS betrug im Mittel 67,57 Jahre ($SD = 10.13$) und reichte von 54 bis 81 Jahren.

Der mittlere Beobachtungszeitraum belief sich auf drei Jahre ($SD = 31.33$ Monate), in zwei Fällen (Patient A1 und A7) wurde die Beobachtung durch das Versterben des Patienten an den Folgen seines AS beendet.

3.1.2 Subform, Lokalisation und Durchmesser

Bezüglich der klinischen Subform bestand bei sechs Patienten ein AS der oberflächlichen Weichteile und der Haut ohne Lymphödem (siehe 1.1.5.1). Eine Patientin (A3) wies ein strahleninduziertes multilokuläres AS bei Zustand nach Mammakarzinom auf. Die Bestrahlung lag vier Jahre zurück.

Fünf der sieben Angiosarkome befanden sich im Bereich des Kopfes, zwei davon am Skalp, eines im Schläfenbereich, ein weiteres zog sich von der Stirn über das Gesicht bis zum Hals des Patienten und ein letztes trat auf der Nase in Erscheinung. Der mittlere Tumordurchmesser der in Tübingen beobachteten Angiosarkome ergab 8.1cm ($SD = 6.32$).

3.1.3 Klinik und Prognose

Fernmetastasen traten im Beobachtungszeitraum bei insgesamt drei Patienten auf. Alle jene Patienten, bei denen es zu einer Metastasierung kam, wiesen einen Primärtumor größer 5 cm im Bereich des Kopfes auf.

Lymphknoten und Leber waren im hier beobachteten Patientenkollektiv die häufigsten Orte von Metastasen.

In sechs von sieben Fällen wurde zu Beginn ein kurativer Therapieansatz mit einer operativen Behandlung unter automatisierter Tumeszenz- oder Allgemeinanästhesie unternommen. Die histologische dreidimensionale Schnittrandkontrolle erforderte stets Nachexzisionen. Zusätzlich erhielten die Patientinnen A6 und A7 eine Bestrahlung des betroffenen Areals und der

Lymphknotenabflussgebiete. Aufgrund der Tumorresektion im Gesunden und dem Fehlen weiterer Tumormanifestationen in der Bildgebung wurde in allen sechs Fällen auf eine Vollremission geschlossen.

Patient A1, welcher initial bereits Fernmetastasen aufwies, erhielt eine Chemotherapie. Er verstarb zwei Monate nach Erstdiagnose an den Folgen seines AS.

Bei zwei Patientinnen traten multiple Lokalrezidive auf (A6 und A7). Beide Patientinnen wurden mehreren Operationen unterzogen und Patientin A6 erhielt zusätzlich Sirolimus. Es gelang keine Vollremission. Patientin A6 leidet zum aktuellen Zeitpunkt unter einem abermaligen Lokalrezidiv und Patientin A7 erlag zwei Jahre nach Erstdiagnose den Folgen ihres metastasierten AS.

3.2 AS: Patientenprofile

3.2.1 Kasuistik 1 (Patient A1)

3.2.1.1 Beratungsanlass

Der 70 jährige Herr M.S. gab an, vor einem halben Jahr nach einem Sturz auf den Kopf rechtsseitig an der Stirn ein Hämatom entwickelt zu haben. Dieses sei nicht angemessen verheilt und es sei zu einer schmerzhaften Schwellung, Rötung und Überwärmung der rechten Gesichtshälfte gekommen. Zudem fühle er sich zunehmend geschwächt und habe im Laufe des letzten Monats 5 kg Gewicht verloren.

3.2.1.2 Relevante Vorerkrankungen

Der Patient wies zum Untersuchungszeitpunkt keine relevanten Vorerkrankungen auf.

3.2.1.3 Hautbefund bei Vorstellung

Der Hautbefund ähnlich eines bullösen hämorrhagischen Erysipels, offenbarte ein etwa 14 cm durchmessendes, scharf begrenztes, derb infiltrierte livid-erythematöses Ödem der rechten Kopf- und Halshälfte. Im oberen Bereich der Stirn fand sich rechtsseitig eine pralle, mit seröser Flüssigkeit gefüllte Blase. Multiple deutlich druckdolente zervikale Lymphknoten waren tastbar.

3.2.1.4 Histopathologischer Befund

Im oberen Korium flutieren Nester atypischer epitheloider Zellen in großen lakunenartigen Spalten. Ferner zeigt hier auch eine massive Einblutung. Das Stratum reticulare wird von einer Proliferation histiozytär imponierender Zellen aufgefüllt, die sich in soliden Strängen zwischen den kollagenen Fasern ausbreiten. Zwischen den Tumorzellen liegen in Schlitzen immer wieder Erythrozyten im Übrigen gibt es kaum entzündliches Beiinfiltrat. Am unteren Pol der Biopsie befindet sich ein thrombosiertes Gefäß.

Immunhistologisch exprimieren die Tumorzellen die Endothelmarker CD31 und D2-40 und weisen mit dem Proliferationsmarker MIB-1 eine deutlich erhöhte proliferative Aktivität auf.

3.2.1.5 Weitere relevante pathologische Untersuchungsbefunde

Das Ganzkörper-MRT zeigte eine Tumorausbreitung von rechts zervikal bis nach retroklavikulär und an die Arteria vertebralis reichend und einen ausgeprägten Seropneumothorax.

Die Skelettszintigraphie ergab den starken Verdacht auf ossäre Metastasen im Becken sowie im Sacrum.

Eine zwanzig Tage später durchgeführte CT-Thorax/Abdomen Untersuchung offenbarte eine rasch progrediente diffuse Metastasierung der Leber, welche im 20 Tage vorher durchgeführten MRT (nativ und mit Kontrastmittel) nicht erkenntlich war.

3.2.1.6 Diagnose

Metastasierendes AS der Kopfhaut mit Ausbreitung auf die rechte Kopf- und Halshälfte und Verdacht auf malignen Seropneumothorax.

3.2.1.7 Behandlung

Es erfolgte die Anlage einer Thoraxdrainage links mit Dauersogtherapie und eine Pleurapunktion rechtsseitig.

3.2.1.8 Therapieergebnis

Herr M.S. verstarb zwei Monate nachdem sein AS erstmals diagnostiziert wurde. Abbildungen 6 bis 8 präsentieren den Hautbefund des Patienten.



Abbildung 6.



Abbildung 7.



Abbildung 8.

3.2.2 Kasuistik 2 (Patient A2)

3.2.2.1 Beratungsanlass

Herr K.H., 72, beobachtete zum Zeitpunkt der Vorstellung seit einigen Monaten eine an Größe zunehmende juckende Hautveränderung an der Kopfhaut frontal. Diese war zunächst mit einer cortisonhaltigen Salbe behandelt worden, worauf keine Besserung eintrat. Im Verlauf sei es zu eitrigen Sickerblutungen aus der Läsion gekommen.

3.2.2.2 Relevante Vorerkrankungen

Herr K.H. wies multiple Vorerkrankungen, unter anderem eine Herzinsuffizienz Stadium NYHA II.

3.2.2.3 Hautbefund bei Vorstellung

Am Kapilitium im hinteren Scheitelbereich zeigte sich eine handtellergröße Rötung, die zum Teil Knoten mit Krustenbildung aufwies.

3.2.2.4 Histopathologischer Befund

Der Histopathologische Befund einer Probebiopsie offenbart ein zellreiches, von Schlitzfenstern durchsetztes endotheliales Tumorzellproliferat, dessen Zellen homogen die lymphatischen Endothelialmarker Podoplanin, Lyve-1 und Prox-1 exprimieren. Die Färbung auf Melanin A ist negativ.

3.2.2.5 Diagnose

Kutanes AS der Kopfhaut

3.2.2.6 Behandlung

Unter automatisierter Tumeszenzlokalanästhesie wurde die chirurgische Exzision und Nachexzision des 200 x 180 mm großen AS bis zur Galea aponeurotica mitsamt Sentinel Lymphknoten unter einem maximalen Sicherheitsabstand von 20 mm vorgenommen. Nach der lückenlosen 3D - Schnittrandhistologie im Gesunden erfolgte der Defektverschluss durch ein Spalthauttransplantat in eins zu drei Mesh-Technik.

3.2.2.7 Therapieergebnis

Der operative Eingriff konnte komplikationslos durchgeführt werden und bei Entlassung zeigten sich reizfreie Wundverhältnisse ohne Infektzeichen. Die Sentinel-Lymphknoten Biopsie zervikal links ergab keinen Hinweis auf Tumorbefall. Die durchgeführten Nachsorgekontrollen waren unauffällig ohne Hinweise auf Filiae.

3.2.2.8 Rezidive / Metastasen

Zweieinhalb Jahre nach der Operation und neun Monate nach der letzten Nachsorgeuntersuchung berichtete der Patient über eine rapide Gewichtsabnahme (15 kg in sechs Monaten) sowie ein ausgeprägtes Schwächegefühl und diffuse Bauchschmerzen.

Ein CT des Abdomen und Becken ergab den hochgradigen Verdacht auf mehrere pulmonale Metastasen sowie multiple intraabdominelle Lymphknotenmetastasen in der Mesenterialwurzel mit Infiltration des Dünndarms.

Der histologische Befund einer Lymphknotenmetastase ergab den Hinweis auf ein High Grade AS.

3.2.2.9 Behandlung der Rezidive / Metastasen

Aufgrund der kardiotoxischen Wirkung von Epirubicin und der bestehenden Herzinsuffizienz des Patienten wurde eine ambulante Therapie mit Trophosphamid-Tabletten, 50 mg pro Tag bevorzugt.

Da im Rahmen des ersten Restagings keine Besserung, sondern eine Tumorprogression sowohl der Lymphknotenmetastasen als auch der pulmonalen Filiae konstatiert werden musste, wurde eine Therapieumstellung auf Paclitaxel und Carboplatin vorgenommen. Der Patient erhielt drei Serien der Kombichemotherapie. Im Rahmen einer aktuellen CT - Kontrolluntersuchung wurde ein sehr gemischtes Ansprechen auf die Chemotherapie festgestellt. Ein deutlicher Rückgang der Lungenmetastasen an Anzahl, Größe und

Durchmesser stand gegenüber einer Zunahme der intraabdominellen Metastasen.

Der VEGF Rezeptorstatus aus einem Tumorinfiltrat der Mesenterialwurzel ergab eine kräftige Expression (>80%) von VEGF-R. Auf diesem Hintergrund wurde im Therapieschema Carboplatin durch den VEGF-Rezeptorblocker Avastin ersetzt.

3.2.2.10 Unerwünschte Arzneimittelwirkungen

Unter der Behandlung mit Trophosphamid wies Herr K.H. bis auf eine leichte Müdigkeit unmittelbar nach Tabletteneinnahme keinerlei Nebenwirkungen auf.

Die ersten drei Chemotherapieserien wurden vom Patienten soweit ohne größere Komplikationen vertragen, die erste Serie Avastin/Taxol steht aktuell bevor.

3.2.3 Kasuistik 3 (Patient A3)

3.2.3.1 Beratungsanlass

Frau M.G., 81 Jahre, hatte seit drei Wochen unterhalb ihrer linken Mamille einen kleinen Knoten bemerkt, welcher an Größe zunahm.

3.2.3.2 Relevante Vorerkrankungen

Frau M.G. war wegen eines Mammakarzinoms der linken Brust vier Jahre zuvor mit Brusterhaltender Operation und Lymphknotendisektion sowie adjuvanter Radiatio und Tamoxifen behandelt worden und seitdem tumorfrei.

3.2.3.3 Hautbefund bei Vorstellung

Im linken unteren Quadranten der linken Brust befindet sich eine zirka 1,5 cm durchmessende hellrosafarbene derbe Papel, etwas unterhalb ein etwa 5 mm großes Knötchen und ein weiteres, zirka 3 mm zur Axilla hin gelegen. Ansonsten ist das Brustgewebe von weicher Konsistenz und axillär finden sich keine palpatorisch vergrößerten Lymphknoten.

3.2.3.4 Histopathologischer Befund

Die aus dem größten Knötchen entnommene Stanzbiopsie zeigt einen lymphangiomatösen Gefäßtumor. Es dominiert ein zellreiches Bild mit labyrinthartig anastomosierenden Tumorgefäßen, die deutlich protuberierende pleomorphe Endothelien aufweisen und zum Teil solide luminale Auskleidungen von Tumorzellen erkennen lassen. Die Endothelien sind D2-40 und CD31 positiv.

3.2.3.5 Diagnose

Strahleninduziertes kutanes AS der linken Brust

3.2.3.6 Behandlung

Eine chirurgische Exzision mit 3D histologischer Schnittrandkontrolle und einem Sicherheitsabstand von 10 mm unter automatisierter Tumeszuzuganästhesie wurde veranlasst. Zudem wurden mehrere 4mm-Stanzen zur Ausbreitungsdiagnostik im umgebenden Gewebe entnommen.

Aufgrund von Tumorausläufen in den Schnitträndern musste im Anschluss zweimalig eine Nachexzision mit jeweils einem Sicherheitsabstand von 5 mm vorgenommen werden.

Der Defektverschluss erfolgte durch eine Dehnungslappenplastik.

3.2.3.7 Therapieergebnis und eventuelle Komplikationen

Die genannten Eingriffe konnten komplikationslos durchgeführt werden. Am Tag der Entlassung und in den vierteljährlichen Nachsorgeterminen zeigten sich reizfreie Wundverhältnisse ohne Infektzeichen.

Eineinhalb Jahre nach der Therapie ist die Patientin aktuell rezidivfrei und ohne subjektive Beschwerden.

3.2.4 Kasuistik 4 (Patient A5)

3.2.4.1 Beratungsanlass

Herr J.L., 58, berichtete über einen seit neun Monaten an Größe zunehmenden Knoten am Gesäß.

3.2.4.2 Relevante Vorerkrankungen

16 Jahre zuvor war Herr J.L. an einem Seminom des rechten Hodens erkrankt, welches mittels Semikastratio mit Lymphadenektomie und adjuvanter Radiochemotherapie erfolgreich therapiert werden konnte. Die Bestrahlung wird jedoch nicht mit dem Entstehen des AS in Verbindung gebracht, da es nicht im Bestrahlungsfeld lag.

3.2.4.3 Hautbefund bei Vorstellung

Am Gesäß links imponierte ein 1,4 cm großer hautfarbener bis diskret erythematöser Knoten von derber Konsistenz.

3.2.4.4 Histopathologischer Befund

Die histopathologische Analyse des exzidierten Tumorknotens ergab folgenden Befund: Der Tumorknoten beginnt subepidermal und reicht bis zum Niveau der ekkrinen Schweißdrüsenendstücke in die Dermis. Er besteht aus ungeordneten kapillären Gefäßen, die in wechselnder Verlaufsrichtung angeschnitten sind. Das Gefäßstroma zeigt eine wechselnde Zelldichte von Zellen mit leichter Kernpleomorphie und vereinzelt atypischen Mitosefiguren. Ferner finden sich herdförmige Infiltratzellsammlungen aus Lymphozyten und Makrophagen.

Immunhistochemisch sind die Kapillargefäßendothelzellen und Stromazellen CD34 und Faktor 8 negativ.

Es finden sich zahlreiche Ulex europäus positive kleine Kapillargefäße in dos-à-dos Position. Mit dem Teilungsmarker Mib-1 zeigt sich eine mäßige Proliferation der Tumorzellen, KI1 und Faktor 13a sind negativ. Die Eisenfärbung offenbart kein Hämosiderin.

3.2.4.5 Diagnose

Kutanes AS des Gesäßes

3.2.4.6 Behandlung

Unter Allgemeinanästhesie wurden eine chirurgische Exzision und zwei Nachexzisionen mit einem Sicherheitsabstand von 10-20 mm vorgenommen bis die dreidimensionale histologische Schnitttrandkontrolle eine Entfernung im Gesunden zeigte. Der Defektverschluss erfolgte durch eine Dehnungslappenplastik.

3.2.4.7 Therapieergebnis

Acht Jahre nach Diagnose war der Patient beschwerdefrei und es bestand kein Anhalt für das Auftreten von Lokalrezidiven oder Metastasen.

3.2.5 Kasuistik 5 (Patient A6)

3.2.5.1 Beratungsanlass

Frau M.K., 75, beschwerte sich über eine erhabene rötliche Hautveränderung im Bereich der linken Schläfe. Diese sei weder schmerzhaft, noch habe sie an Größe zugenommen.

3.2.5.2 Relevante Vorerkrankungen

Frau M.K. wies zahlreiche Vorerkrankungen auf, von Relevanz war eine Herzinsuffizienz Stadium NYHA II.

3.2.5.3 Hautbefund bei Vorstellung

Im Bereich der linken Schläfe befand sich eine inhomogene, unscharf berandete Makula von livid-erythematöser Farbe mit Teleangiektasien.

3.2.5.4 Histopathologischer Befund

Im Bereich der Dermis befinden sich dichte Aggregate aus globuliden mitosereichen Zellen. Zum Teil werden kleine Spalten ausgebildet. Man sieht ein fleckförmiges lymphozytäres Infiltrat.

Immunhistochemisch lässt sich eine Expression von CD31, CD34 und D2-40 feststellen. Die HHV8 Färbung ist negativ. Die konvolutartigen Gefäßaggregationen markieren sich nicht mit sm-Aktin. Der Proliferationsmarker MIB-1 markiert etwa 50% der Tumorzellen.

3.2.5.5 Diagnose

Epitheloidzelliges AS Grad III (T2b cN0 cM0, G3) der linken Schläfe

3.2.5.6 Behandlung

Eine chirurgische Exzision des Tumors von der Größe 7 x 7 cm wurde mit einem Sicherheitsabstand von 10 mm in der Tiefe mit Subkutis bis zum Musculus Temporalis vorgenommen. Der Defektverschluss erfolgte durch eine Rotationslappenplastik. Dabei entstehende Aufwerfungen wurden mittels Burowdreiecken entsprechend der ästhetischen Einheiten reseziert.

Die Chirurgische Exzision konnte nicht in toto durchgeführt werden. (R1 Resektion) Aufgrund einer interkurrenten Erkrankung erfolgte die Nachexzision (mitsamt der Temporalisfaszie) mit einer Verzögerung von drei Monaten. Schließlich konnten in der dreidimensionalen Schnitttrandhistologie freie Schnittländer und somit eine R-0-Resektion gewährleistet werden. Der Defektverschluss erfolgte durch Rückverlagerung des alten Lappens.

Anschließend wurde über einen Zeitraum von drei Monaten eine adjuvante Radiotherapie der ehemaligen Tumorregion in IMRT-Technik mit ipsilateralem Lymphabfluss bis Level 2 mit insgesamt maximal 66 Gy vorgenommen.

3.2.5.7 Therapieergebnis und eventuelle Komplikationen

Gegen Ende der Radiotherapie entwickelte die Patientin im bestrahlten Areal Epitheliolysen mit teilweise Blutigen Krusten und eine Konjunktivitis links. Außerdem berichtete Frau M.K. über Dysphagie und Schmerzen der Haut, ferner über Müdigkeit und Abgeschlagenheit und depressive Stimmung. Ein halbes Jahr nach Beendigung der Strahlentherapie kam es zu einem ersten Lokalrezidiv der linken Schläfe.

Ein zweites Lokalrezidiv von wurde weitere fünf Monate später linksseitig im Augenwinkelbasis- und Wangenbereich festgestellt.

3.2.5.8 Therapie der Rezidive und Verlauf

Das erste Lokalrezidiv konnte unter 3D Histologischer Schnitttrandkontrolle in drei Schritten in toto reseziert werden. Aufgrund der Bestrahlungsanamnese und wegen der Lage des Rezidivs im ehemaligen Bestrahlungsfeld entschied man sich gegen eine weitere adjuvante Radiatio.

Auch das zweite Lokalrezidiv wurde chirurgisch exzidiert, konnte histologisch allerdings nicht in sano entfernt werden. Da die Patientin aufgrund des rezidivierenden Krankheitsverlaufs eine schwere Depression entwickelte und es mitunter zu einem Gewichtsverlust von 10 kg innerhalb einem Jahr kam wurde eine Nachexzision unterlassen und eine Therapie mit Sirolimus 1-1-1 angesetzt.

Vier Monate nach Einführung von Sirolimus wurde im Rahmen der Nachsorge eine palpable Induration der Wange festgestellt und nach histologischem Tumornachweis eine weitere chirurgische Exzision veranlasst.

3.2.5.9 Therapieergebnis und unerwünschte Arzneimittelwirkungen

Unter Sirolimus beklagte die Patientin Diverse Nebenwirkungen wie Abgeschlagenheit, Magenbeschwerden und Mundtrockenheit. Die chirurgischen Eingriffe wurden von Frau M.K. gut vertragen. Eine aktuelle histologische Analyse des Tumor-Exzidats aus der letzten Rezidiv-Operation vergangene Woche ergab eine R-1-Resektion. Eine Vorstellung in der Onkologischen Konferenz steht bevor.

3.3 Kaposi-Sarkom

3.3.1 Demographische Daten

Der Beobachtungszeitraum pro Patient belief sich im Mittel auf vier Jahre und achteinhalb Monate ($SD = 47,44$ Monate). Im gesamten Beobachtungszeitraum von 1987 bis 2009 wurden 24 Patienten mit KS erfasst.

Die Geschlechterverteilung wies eine deutliche Präferenz zugunsten des männlichen Geschlechts (79,2% Männer, $n = 19$; 20,8% Frauen, $n = 5$) auf. In SPSS[®] wurde diese Beobachtung mittels eines „one-sample“ T-Test (α -Niveau: 5%) auf Signifikanz getestet. Dabei ergab sich ein hochsignifikanter Haupteffekt für den Faktor „Geschlecht“ mit $t(23) = 14,269$, $p < ,001$. Somit wurde gezeigt, dass im gesamten Beobachtungszeitraum signifikant mehr Männer wegen eines KS vorstellig wurden als Frauen.

Das mittlere Alter bei Diagnosestellung betrug 62,21 Jahre ($SD = 17,86$). Der jüngste Patient (K19), war angolischer Abstammung und bei Diagnosestellung seines endemischen KS 24 Jahre alt. Der älteste Patient wies ein klassisches KS auf und war bei Erstdiagnose 90 Jahre alt.

Eine Übersicht über die Abstammung der Patienten wird in Abbildung 9 geboten.

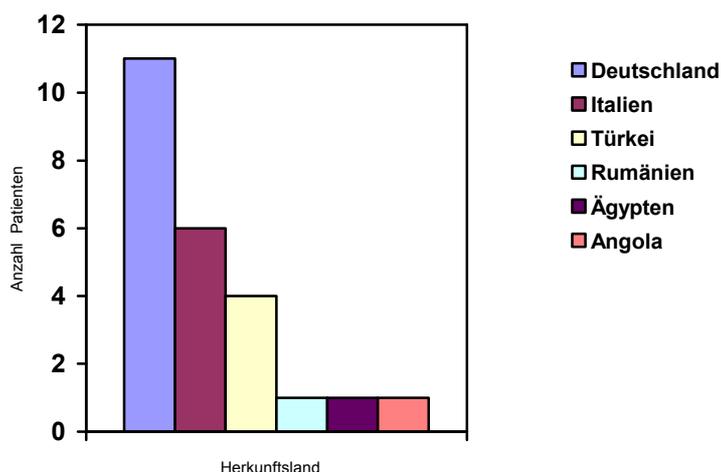


Abbildung 9. Patientenabstammung

3.3.2 Subform und Lokalisation

Abbildung 10 demonstriert die Verteilung der klinischen Subformen in der beobachteten Stichgruppe.

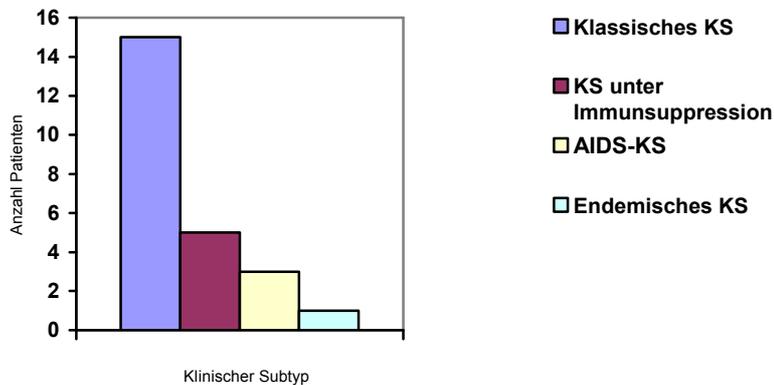


Abbildung 10. Verteilung der Subformen

Die in der Stichprobe aufgetretenen Tumoren waren zu 100% ($n = 24$) multipel, kein Patient wies eine solitäre KS-Läsion auf. Die Läsionen waren in 75% der Fälle ($n = 18$) an beiden Körperhemisphären befindlich, diese Beobachtung wurde in SPSS[®] mittels eines „one-sample“ T-Tests (α -Niveau: 5%) auf Signifikanz getestet und ist mit $t(23) = 7,895$ $p < ,001$ signifikant.

Unter Betrachtung der Tumorlokalisierung ließ sich die untere Extremität mit 91,7% ($n = 22$) als am häufigsten betroffenes Hautareal ableiten. Dabei ergab sich ein hochsignifikanter Haupteffekt mit $t(23) = 15,199$ $p < ,001$. Ein Befall von mehreren überlappenden Hautarealen des Körpers wird im Folgenden als „disseminierter Befall“ bezeichnet und wurde in 45,8% der Fälle ($n = 11$) beobachtet. Ein signifikanter Zusammenhang zwischen der klinischen Subform und einem disseminierten Hautbefall konnte nicht nachgewiesen werden.

3.3.3 Klinik und Prognose

Im Folgenden werden die wichtigsten Variablen für das Verständnis von Klinik und Prognose des KS tabellarisch zusammengefasst.

Tabelle 3. Anmerkungen ^a Primäre Therapie: 1 = Chirurgische Exzision, 2 = Interferon alpha-2a, 3 = Sirolimus, 4 = Radiatio, 5 = Radiatio und Interferon alpha-2a, 6 = chirurgische Exzision und Radiatio, 7 = chirurgische Exzision und Interferon alpha-2a, 8 = pegyliertes liposomales Doxorubicin; ^b Ergebnis der Primärtherapie: CR = Complete Remission, PR = Partial Remission

Patient	Subform	Lokalisation	Therapie ^a	Ergebnis ^b	Lokalrezidiv
K1	Immunsupp.	Unterschenkel	3	PR	-
K2	Klassisch	Bein	2	PR	-
K3	Klassisch	Bein	5	PR	-
K4	Immunsupp.	Unterschenkel	5	PR	-
K5	AIDS	disseminiert	8	CR	-
K6	Klassisch	Ohr	1	CR	Multiple
K7	Klassisch	Unterschenkel	keine nötig	-	-
K8	Immunsupp.	disseminiert	1	CR	Multiple
K9	Klassisch	disseminiert	1	PR	-
K10	AIDS	disseminiert	6	PR	-

Patient	Subform	Lokalisation	Therapie ^a	Ergebnis ^b	Lokalrezidiv
K11	Klassisch	Fuß	1	CR	-
K12	Klassisch	Bein	2	PR	-
K13	Immunsupp.	disseminiert	6	PR	-
K14	AIDS	disseminiert	2	CR	-
K15	Immunsupp.	disseminiert	2	CR	-
K16	Klassisch	disseminiert	Abbruch	-	-
K17	Klassisch	disseminiert	2	PR	-
K18	Klassisch	Bein	4	PR	-
K19	Endemisch	disseminiert	7	PR	-
K20	Klassisch	Bein	2	CR	Multiple
K21	Klassisch	Bein	2	CR	-
K22	Klassisch	Unterschenkel	7	CR	-
K23	Klassisch	Nase	1	CR	-
K24	Klassisch	disseminiert	4	CR	-

Tabelle 4 gibt Übersicht über die in der Patientenstichprobe verwendeten Therapieoptionen und ihre Resultate. Da bei Patient K7 keine Therapie notwendig war und Patient K16 die Therapie vorzeitig abgebrochen hatte, wurden diese im Folgenden nicht aufgeführt, somit besteht die verwendete Patientenstichprobe aus 22 Patienten.

Bezüglich der AIDS-KS Fälle in der untersuchten Patientenstichprobe sei erwähnt, dass sich die betroffenen Patienten (K5, K10, K14) einer Basis-HIV-Therapie mit dem sekundären Ziel einer Stagnierung des KS-Wachstums unterzogen. In der vorliegenden Datenanalyse wurden einzig jene Maßnahmen betrachtet, welche sich auf die Heilung des KS als primäres Therapieziel konzentrierten.

Tabelle 4. Therapiewirkungen. *Anmerkungen:* ^a Anzahl der Patienten pro Therapiearm

Primärtherapie	Therapieerfolg		Anzahl Patienten ^a
	Partielle Remission	Komplette Remission	
Chirurgische Exzision	1	4	5
Interferon alpha-2a	3	4	7
Sirolimus	1	0	1
Radiatio	1	1	2
Radiatio und Interferon alpha-2a	2	0	2
Chirurgische Exzision und Radiatio	2	0	2
Chirurgische Exzision und Interferon alpha-2a	1	1	2
Pegyliertes liposomales Doxorubicin	0	1	1
Patienten Gesamt	11	11	22

In der vorliegenden Arbeit wurde ein im Anschluss an eine Vollremission erneutes Auftreten des KS im gleichen Areal als Lokalrezidiv bezeichnet. Insgesamt kam es bei drei Patienten zu multiplen Lokalrezidiven. Zwei der Patienten (K6 und K8) hatten eine chirurgische Behandlung ihres Primärtumors erhalten und K20 wurde mit Interferon alpha-2a behandelt.

Das KS führte bei keinem der beobachteten Patienten zum Tode. Der Beobachtungszeitraum wurde in acht Fällen (33,4%) beendet, weil die Patienten interkurrent an anderen Ursachen verstarben.

3.4 KS: Patientenprofile

3.4.1 Kasuistik 1 (Patient K1)

3.4.1.1 Beratungsanlass

Herr C.C., 44, ein pensionierter Maler süditalienischer Herkunft stellte sich mit seit vier bis fünf Jahren bestehenden indolenten lividen Hautveränderungen des rechten und im Verlauf auch des linken Unterschenkels vor, welche progredient an Größe zunahmen.

3.4.1.2 Relevante Vorerkrankungen

Einige Jahre zuvor wurde Herr C.C. aufgrund einer postvirushepatitischen Zirrhose lebertransplantiert und war seither unter Cyclosporin A und Prednisolon immunsupprimiert.

3.4.1.3 Hautbefund bei Vorstellung

Der Hautbefund offenbarte multiple, etwa 1cm große scharf begrenzte derb infiltrierte livide Plaques beider Unterschenkel, wobei die Läsionen rechts vor allem prätibial stärker ausgeprägt waren als links.

3.4.1.4 Histopathologischer Befund

Unter Aussparung des Papillarkörpers findet sich von der oberen Dermis bis in die Subkutis reichend ein Gefäßtumor mit teils unregelmäßigen, schlitzartigen Gefäßräumen zwischen den Kollagenfaserbündeln, die auch das Fettgewebe dissezieren.

In die Gefäßräume ragen vorbestehende Gefäße und Adnexstrukturen hinein (Promontoriumszeichen).

Teils erscheinen die Gefäßräume leer, teils wie mit Erythrozyten ausgestopft. Die Gefäßräume werden von einer Lage mäßig atypischer Endothelzellen ausgekleidet.

Daneben gibt es solide Tumoranteile aus spindeligen Tumorzellen mit nur kleinen Gefäßspalten. Immer wieder finden sich Siderophagen und schütterere

lymphozytäre Infiltrate. In der HHV-8 Färbung färben sich die Tumorzellkerne positiv.

3.4.1.5 Diagnose

Plaquestadium eines KS bei iatrogenen Immunsuppression

3.4.1.6 Behandlung und Therapieverlauf

Zunächst erfolgte eine überlappende Umstellung der immunsuppressiven Therapie auf den Calcineurin-Inhibitor freien mTOR (englisch für Mammalian target of Rapamycin) Inhibitor Sirolimus (auch Rapamycin genannt).

Herr C.C. erhielt zusätzlich Cotrimoxazol zur Prophylaxe einer Pneumocystis carinii Infektion unter der doppelten Immunsuppression.

Nach Erreichen des Zielserumspiegels von 4-6 ng/ml wurden Cyclosporin und das Antibiotikum abgesetzt.

Der Patient nahm daraufhin täglich 1 mg Sirolimus ein. Engmaschige Laborkontrollen von Blutparametern und Serumspiegel vor der Medikamenteneinnahme wurden vorgenommen.

3.4.1.7 Unerwünschte Arzneimittelwirkungen

An unerwünschten Arzneimittelwirkungen traten eine leichte Schwellung und ein juckendes Ekzem im Bereich des rechten Beins auf, die mit Hilfe von Kompressionsstrümpfen und einer cortisonhaltigen Salbe behoben werden konnten. Ferner bestand der Verdacht auf eine Sirolimus induzierte Akne im Gesicht und am Stamm, welche mit topischen Retinoiden behandelt wurde, sowie eine Aphthe des Zungenrands, die mit Lidocainhydrochlorid haltigem Mundgel therapiert wurde.

Ansonsten wurde die Therapie mit Sirolimus vom Patienten gut toleriert.

3.4.1.8 Therapieergebnis

Fünf Monate nach Umstellung der Immunsuppression auf Sirolimus konnte ein deutlicher Rückgang der KS-Läsionen festgestellt werden. Es verblieben einige

Residuen im Bereich des rechten Unterschenkels in Form von Makulae und vereinzelt bis 0,5 cm großen geringfügig erhabenen Knötchen.

In einem aktuellen Gespräch, 14 Monate nach Sirolimusumstellung, gab Herr C.C. Wohlbefinden und Beschwerdefreiheit an.



Abbildung 11.



Abbildung 12.

3.4.2 Kasuistik 2 (Patient K16)

3.4.2.1 Beratungsanlass

Der 36 jährige Herr F.A., ein früh berenteter Handelsunternehmer aus Anatolien klagte über seit zirka vier Monaten bestehende schmerzhafte violette Hautverfärbungen und Schwellungen an beiden Händen und Füßen.

Ein Kaposi-Sarkom war während eines vorangegangenen auswärtigen Klinikaufenthalts histologisch diagnostiziert worden und eine dortige Behandlung mit zwei Serien Doxorubicin à 30 mg/m² Körperoberfläche hatte sich als erfolglos erwiesen.

3.4.2.2 Relevante Vorerkrankungen

Herr F.A. wies zum Aufnahmezeitpunkt multiple Vorerkrankungen auf. Wegen eines Morbus Behçet mit kutaner, intestinaler und zentralnervöser Beteiligung unter Ciclosporin erhielt er 150 mg Azathioprin und 25 mg Prednisolon täglich.

Ferner Bestand bei dem Patienten ein Zustand nach Hepatitis A und B, ischämischem Insult und Nephrektomie bei Pyelonephritis.

3.4.2.3 Hautbefund bei Vorstellung

Es bestand ein ausgedehnter kutaner Befall mit Betonung von Händen und Füßen. Der Patient wies multiple circa 8 mm große erythematöse kreisrunde bis ovale Plaques auf, die differentialdiagnostisch auch zu den kutanen Läsionen eines Morbus Behçet passten. An den Füßen fanden sich teilweise erosiv nekrotisierende, teils superinfizierte Hautläsionen mit Ablösung der Haut bis auf die Knochensubstanz. An beiden unteren Extremitäten bestanden Knöchel- und Fußödeme.

Erwähnenswert sind auch multiple paraaortale und iliakale Lymphome, die sich in der Bildgebung darstellten.

3.4.2.4 Histopathologischer Befund

Die Epidermis zeigt Orthohyperkeratose mit Auflagerung von Erythrozyten. Sowohl Subepidermal als auch im tiefen Korium an der Grenze zur Subkutis

sieht man zahlreiche erweiterte Gefäße und reichlich Erythrozytenextravasate. Die Endothelzellen sind groß und haben voluminöse, häufig ins Zelllumen vorspringende Kerne. Gelegentlich findet sich das Promontoriumszeichen. In der Umgebung der Gefäße liegen entzündliche Infiltrate und häufig spindelförmige Zellen. Über die gesamte Breite des Bindegewebes sind reichliche Gefäßaussprossungen verteilt.

3.4.2.5 Diagnose

Kutanes Kaposi-Sarkom bei iatrogener Immunsuppression mit Azathioprin und Prednisolon

3.4.2.6 Behandlung und Therapieverlauf

Eine systemische Therapie mit Interferon alpha-2a wurde eingeleitet. Nach schrittweiser Steigerung erhielt der Patient 18 Tage lang hochdosiert Interferon alpha-2a (18 Millionen IE).

Aufgrund des ausgeprägten Hautbefunds wurde zusätzlich eine Behandlung mit topischen Retinoiden (Isotretinoin Creme 0,05%) und Jodhaltige Fußbäder zur Behandlung der Superinfektion durchgeführt.

Herr F.A. erhielt anschließend 9 Millionen IE Interferon alpha-2a jeden zweiten Tag subkutan. Nach einem halben Jahr wurde die Therapie wegen des Nachweis hochtitrig positiver neutralisierender Antikörpern auf Interferon alphacon-1 (Konsensus Interferon) 9 µg subkutan zunächst täglich, dann alle zwei Tage umgestellt.

3.4.2.7 Unerwünschte Arzneimittelwirkungen

Herr F.A. beklagte ein gesteigertes Schlafbedürfnis unter Therapie mit Interferon alpha-2a, welches sich im Verlauf jedoch als regredient erwies. Nach einem halben Jahr kam es zur Bildung von neutralisierenden Antikörpern gegen Interferon alpha-2a.

Das anschließend verwendete Interferon alphacon-1 wurde von Herrn F.A. gut vertragen.

3.4.2.8 Therapieergebnis

Bereits zwei Wochen nach Einführung der hochdosierten Interferontherapie ließ sich eine deutliche Aufhellung der Läsionen feststellen.

Im weiteren Verlauf hielt sich die Verbesserung jedoch unter dem zu erwartenden Ergebnis, was einerseits an mangelnder Compliance (eine Interferonspiegel-Messung mittels ELISA zeigte einen Spiegel unter 1 pg/ml) und andererseits an den neutralisierenden Antikörpern lag.

Unter Interferon alphacon-1 bildeten sich die Kaposi-Sarkome fast vollständig zurück, lediglich am Rücken fanden sich noch vereinzelt hyperpigmentierte Papulopusteln. Zwei Probeentnahmen des Fußrückens zeigten histologisch keinen Verdacht auf Kaposi-Sarkom, sondern lediglich eine Restpigmentierung. Auch die Läsionen des Morbus Behçet sprachen gut auf die Therapie an. Der Patient wird aktuell seit sechs Jahren mit Interferon alphacon-1 behandelt.

Der erzielte Therapieeffekt präsentiert sich im Folgenden auf Abbildung 13 bis 20.



Abbildung 13. bei Vorstellung



Abbildung 14. bei Vorstellung



Abbildung 15. nach 10 Monaten Therapie



Abbildung 16. nach 10 Monaten Therapie



Abbildung 17. bei Vorstellung



Abbildung 18. bei Vorstellung



Abbildung 19. nach 10 Monaten Therapie



Abbildung 20. nach 10 Monaten Therapie

3.4.3 Kasuistik 3 (Patient K19)

3.4.3.1 Beratungsanlass

Herr G.R., 70 Jahre, italienischer Abstammung, berichtete über seit zwei Monaten bestehende größenprogrediente, indolente, dunkelbraune Flecken, welche im Bereich des rechten Fußes aufgetreten und sich zunehmend auf Zehen und Ferse ausgebreitet hatten.

3.4.3.2 Relevante Vorerkrankungen

Herr G.R. litt unter einer ausgeprägten Myasthenia gravis. Ferner war bei Herrn G.R. sechs Jahre zuvor ein Bronchialkarzinom (nicht-kleinzelliger Typ) diagnostiziert, und mit kombinierter Chemotherapie sowie Radiatio und einer anschließenden chirurgischen Exzision erfolgreich therapiert worden.

3.4.3.3 Hautbefund bei Vorstellung

Im Bereich der Fußsohle rechts, an der zweiten und dritten Fußzehe rechts sowie am Fußrücken und der Ferse befanden sich multiple, teilweise konfluierende bräunlich-livide Makulae, welche partiell eine deutliche Infiltration aufwiesen und leicht erhaben waren (Abbildungen 21 und 22).

Im Bereich linken Fußes fanden sich ebenfalls, aber in diskreterer Ausprägung, bis zu 2 cm große bräunliche Makulae auf dem Fußrücken sowie auf der ersten und zweiten Fußzehe.

3.4.3.4 Histopathologischer Befund

In der gesamten Dermis sowie im Stratum Papillare finden sich zahlreiche zum Teil konfluierende Gefäßspalte. Deutliche Erythrozytenextravasate und fokale Hämosiderinablagerungen sind zu beobachten. Die Färbung auf HHV-8 ist positiv. Es liegt ein sehr frühes erythematöses Stadium eines KS vor.

3.4.3.5 Diagnose

Klassisches KS

3.4.3.6 Behandlung und Therapieverlauf

Im Anbetracht der subjektiven Beschwerdefreiheit und aufgrund des Risikos einer Verschlechterung der Myasthenia gravis durch eine immunstimulierende medikamentöse Therapie mit Interferon alpha, wurde zunächst ein abwartendes Procedere mit einer klinischen und sonographischen Kontrolle nach drei Monaten bevorzugt.

Da es schließlich im Verlauf jedoch zu geringfügigen Blutungen sowie einer Größenprogredienz kam, wurde eine Strahlentherapie des rechten Fußes mit insgesamt 40 Gray à 2 Gray pro Einzeldosis begonnen.

Anschließend applizierte Herr G.R. über zwei Monate drei Mal wöchentlich Imiquimod Creme auf die Läsionen.

3.4.3.7 Unerwünschte Arzneimittelwirkungen

Es wurden keine wesentlichen Nebenwirkungen oder Arzneimittelunverträglichkeit beobachtet.

3.4.3.8 Therapieergebnis

Nach Durchführung der Strahlentherapie zeigte der Patient nur noch eine geringe Pigmentierung im bestrahlten Areal, es lagen keine Erhabenheiten mehr vor. Unter Anwendung von Imiquimod Creme zeigte sich ein stabiler Befund.



Abbildung 21. bei Vorstellung



Abbildung 22. bei Vorstellung

3.4.4 Kasuistik 4 (Patient K20)

3.4.4.1 Beratungsanlass

Herr G.P., ein 24 jähriger in Deutschland lebender Angolaner gab an, seit einem Jahr das Auftreten kleiner knotiger Hautveränderungen an beiden Unterarmen und Unterschenkeln bemerkt zu haben.

3.4.4.2 Relevante Vorerkrankungen

Herr G.P. wies zum Untersuchungszeitpunkt keinerlei Vorerkrankungen auf.

3.4.4.3 Hautbefund bei Vorstellung

Herr G.P. wies insgesamt 21 zwischen 2 und 5 mm große, derbe, über das gesamte Integument verteilte Knoten auf, welche teils exophytisch, teils kutan oder auch subkutan palpabel waren. Bis auf einen waren alle Knoten gut verschieblich.

Dieser befand sich unterhalb des rechten condylus medialis Tibiae und war auf der knöchernen Unterlage praktisch nicht verschieblich.

3.4.4.4 Histopathologischer Befund

Es zeigt sich ein relativ zirkumskriptes Tumorkonglomerat aus spindelförmigen Endothelzellen. Zahlreiche Erythrozyten befinden sich in Gefäßschlitzen sowie extravasal. Fokal findet sich ein schütteres lymphoplasmazelluläres Begleitinfiltrat.

Immunhistochemisch exprimieren die Tumorzellen die Endothelzellmarker CD 34 und D2-40. Die nukleäre Färbung auf HHV-8 ist positiv.

3.4.4.5 Diagnose

Endemisches KS bei negativer HIV-Serologie

3.4.4.6 Behandlung und Therapieverlauf

Zu Beginn wurde eine intraläsionale Behandlung mit 12 Millionen IE Interferon alpha-2a pro Sitzung vorgenommen.

Schließlich erfolgte eine Umstellung auf eine systemische Behandlung mit 6 Millionen IE Interferon alpha-2a dreimal wöchentlich subkutan.

Das häufige auftreten von Lokalrezidiven führte zu einer zwischenzeitlichen Dosiserhöhung auf 10 Mio IE.

Größere auftretende Rezidive wurden in Tumeszenz-Lokalanästhesie bis in die Subkutis exzidiert. Der Defektverschluss erfolgte durch eine Dehnungsplastik mit Intrakutan-Nähten und resorbierbarem Nahtmaterial.

3.4.4.7 Unerwünschte Arzneimittelwirkungen

Herr G.P. empfand zum Teil heftige lokale Schmerzen während der intraläsionalen Injektion.

Ferner wurden unter der systemischen Therapie erniedrigte Leukozytenwerte ($41 \times 10^3 / \mu\text{l}$) festgestellt, welche sich jedoch im Verlauf stabil zeigten.

3.4.4.8 Therapieergebnis

Die intraläsional behandelten sowie die unbehandelte Knoten zeigten unter der Lokaltherapie mit Interferon eine spürbare Abnahme der derben Resistenz und der Größe.

Unter der systemischen Therapie mit Interferon kam es zu einer vollständigen Tumorremission über sieben Jahre.

Da im Verlauf jedoch auch unter Therapie immer wieder Rezidive auftraten und bei Herrn G.P. eine aggressivere klinische Subform, das endemische KS vorliegt, kann vorerst nicht mit einem Absetzen gerechnet werden. Herr G.P. wird nunmehr seit insgesamt 17 Jahren mit Interferon alpha-2 a behandelt.



Abbildung 23. bei Vorstellung



Abbildung 24. nach drei Jahren Interferontherapie

3.4.5 Kasuistik 5 (Patient K22)

3.4.5.1 Beratungsanlass

Der 62 jährige türkische Patient Herr I.D. berichtete über seit sechs bis sieben Jahre bestehende livide indolente Hautverfärbungen im Bereich beider Vorfüße mit langsamer Größenprogredienz.

3.4.5.2 Relevante Vorerkrankungen

Der Patient wies zum Zeitpunkt der Untersuchung keine relevanten Vorerkrankungen auf.

3.4.5.3 Hautbefund bei Vorstellung

Der Hautbefund offenbarte an beiden Fußsohlen mit Übergang auf den Fußrücken befindliche scharf begrenzte, polyzyklische, livid-erythematöse Plaques mit betontem Randwall. Ferner fanden sich beidseitig reaktive inguinale Lymphknoten.

3.4.5.4 Histopathologischer Befund

Im Bereich der gesamten Dermis befinden sich Gefäßkonvolute mit zum Teil spindelförmigen Gefäßlumina. Ein Teil der Gefäße ist mit Erythrozyten gefüllt. Fokal finden sich serumfreie Endothel-ausgekleidete Gefäßspalte, außerdem ausgedehnte Erythrozytenextravasate und Siderophagen. Perivaskulär findet sich ein lymphozytäres Begleitinfiltrat. Eine vermehrte Pigmentspeicherung der basalen Keratinozyten ist sichtbar. Die Gefäßproliferate zeigen eine Betonung entlang vorbestehender größerer Gefäße beziehungsweise der Adnexstrukturen.

Immunhistochemisch findet sich eine Expression von CD34 und zu einem großen Anteil vom Lymphendothelmarker D2-40. Es besteht eine fokal nukleäre Expression von HHV-8. In der Berliner-Blau Färbung lassen sich extravasale Eisenablagerungen nachweisen.

3.4.5.5 Diagnose

Klassisches KS

3.4.5.6 Behandlung und Therapieverlauf

Herr I.D. erhielt über zwei Jahre hinweg drei Mal wöchentlich drei Millionen IE Interferon alpha-2a subkutan.

3.4.5.7 Unerwünschte Arzneimittelwirkungen

Nach zwei Jahren Interferontherapie entwickelte der Patient ein stark juckendes disseminiertes makulopapulöses Arzneimittelexanthem am gesamten Integument. Das Biopsat ergab die Diagnose eines Erythema exsudativum multiforme.

Zusätzlich erschienen im Bereich der Injektionsstellen am Abdomen scharf begrenzte, infiltrierte erythematöse Plaques mit diskreter epidermaler Beteiligung, die histologisch einer fixen Arzneireaktion entsprachen. Die Therapie mit Interferon alpha-2a wurde eingestellt.

3.4.5.8 Therapieergebnis

Unter Interferon alpha konnte ein deutlicher Rückgang der Läsionen beobachtet werden. Eine Testung auf Arzneimittelunverträglichkeit für Interferon alpha in loco erfolgte zwei Monate nach Abheilung der Hautreaktion. Diese fiel negativ aus. Eine zum gleichen Zeitpunkt durchgeführte Kontrollbiopsie zeigte eine ausdrückliche Besserung, HHV8 war nur noch diskret nachweisbar. Aktuell - ein Jahr nach Absetzen der Interferontherapie ist der Patient beschwerdefrei und es besteht klinisch kein Anhalt für ein Rezidiv.

Abbildung 25 bis 28 zeigen den Hautbefund nach sieben Monaten und nach eineinhalb Jahren Therapie.



Abbildung 25. nach sieben Monaten Therapie



Abbildung 26. nach sieben Monaten Therapie



Abbildung 27. ein Jahr später



Abbildung 28. ein Jahr später

4 Diskussion

Ziel der vorliegenden Arbeit war es, aus der Analyse von Patientenakten des Tumorregisters der Universitätshautklinik Tübingen und deren Vergleich mit in wissenschaftlichen Publikationen dargelegten Erkenntnissen einen Überblick über die Klinik und die Prognose kutaner Angiosarkome und Kaposi-Sarkome zu schaffen.

4.1 Angiosarkom

4.1.1 Kollektivbeschreibung in Bezug zur Literatur

Zwischen 1987 und 2009 wurden an der Universitätshautklinik Tübingen sieben Patienten mit einem histologisch gesicherten AS beobachtet. Diese geringe Fallzahl spiegelt die minimale Inzidenz des Tumors wieder, welcher in der seltenen Gruppe der Weichteilsarkome nur etwa 1,6% ausmacht [160].

Aufgrund der geringen Fallzahl können aus der Untersuchung keine validen Aussagen zu epidemiologischen Daten getroffen, sondern nur Vergleiche mit anderen Studien gezogen werden. In der Tübinger Stichprobe war eine Präferenz zugunsten des männlichen Geschlechts zu beobachten und das durchschnittliche Alter der Patienten betrug bei Diagnosestellung 67,6 Jahre. In der Literatur finden sich ähnliche Verhältnisse [70].

4.1.2 Klinische Subformen und Lokalisation

Die häufigste klinische Subform des AS ist das sporadische AS der oberflächlichen Weichteile und der Haut [57, 98]. Sechs der sieben in Tübingen beobachteten Fälle wiesen diese Subform auf. Ebenso wie in größeren Fallstudien, fanden sich die meisten Läsionen im Bereich des Kopfes, am häufigsten am Skalp [36, 110].

Eine Patientin (Patient A3, Kasuistik 1) offenbarte ein strahleninduziertes AS der Haut bei Zustand nach Mammakarzinom. Die Inzidenz von Angiosarkomen im Anschluss an eine Radiatio liegt zwischen 0,09 und 0,16%. [97, 112] Eine neuere von West et al. durchgeführte Untersuchung gibt sogar eine Inzidenz über 0,3% an [162]. Untersuchungen zufolge beträgt die mittlere Latenz

zwischen Bestrahlung und Auftreten der strahleninduzierten Angiosarkome sechs Jahre [13]. Die Bestrahlung der Tübinger Patientin lag vier Jahre zurück.

4.1.3 Klinik und Prognose

4.1.3.1 Problematik der Diagnosestellung

Das harmlose klinische Erscheinungsbild und die mangelnde Symptomatik des AS führen nicht selten zu Fehldiagnosen. Bei geringstem Verdacht sollte daher eine Biopsie mit anschließender histopathologischer Untersuchung veranlasst werden. Doch selbst auf histopathologischer Ebene erweist sich die Abgrenzung gegenüber benignen vaskulären Läsionen zum Teil als schwierig [102]. Es existiert kein immunhistochemischer Marker und kein einzelnes histologisches Kriterium, welches pathognomonisch für das AS ist.

Auch bei der in der vorliegenden Arbeit untersuchten Stichprobe präsentierte sich die eindeutige diagnostische Zuordnung zum AS oftmals als schwierig und war nur unter Abwägung eines Ensembles mehrerer histologischer Merkmale und immunhistochemischer Marker zu stellen.

Außerdem von Bedeutung durch seinen wesentlichen Einfluss auf die Prognose ist der Zeitpunkt der Diagnosestellung. Jener liegt beim AS aufgrund des harmlosen klinischen Erscheinungsbilds im Mittel ein halbes Jahr nach Auftreten der ersten Symptome [160].

Fünf der sieben in Tübingen beobachteten Patienten wiesen zum Zeitpunkt der Diagnosestellung bereits größere Tumoren (>5 cm) auf und in einem Fall waren multiple Metastasen vorhanden. Der Anteil der metastasierten AS bei Diagnosestellung beträgt in größeren Fallstudien 19 bis 30 Prozent, wobei sich die Angaben stets auf AS im Allgemeinen beziehen [50].

4.1.3.2 Tumordurchmesser

Aus der Tübinger Untersuchung ergab sich ein mittlerer Tumordurchmesser, welcher mit 8,1 cm ($m = 8,1$) deutlich über dem Durchmesser größerer Studien (3,1 bis 5,3 cm) liegt [120, 110]. Mit einer Standardabweichung von 6,3 ($SD = 6,3$) cm ist die Varianz des Tübinger Tumordurchmessers allerdings relativ groß, das heißt der Mittelwert ist nicht sehr aussagekräftig.

Ein verhältnismäßig großer Tumordurchmesser spricht für einen relativ späten Diagnosezeitpunkt im hier untersuchten Kollektiv. Mögliche Erklärungen für dieses Phänomen sind das ländliche Einzugsgebiet des Universitätsklinikums Tübingen und das medizinische Versorgungssystem in Deutschland im Allgemeinen, welches sich in erster Linie auf eine ambulante Versorgung durch Haus- und niedergelassene Ärzte konzentriert.

Holden et al. postulierten erstmals, dass ein Tumordurchmesser unter 5 cm mit einer wesentlich besseren Prognose einhergeht als ein Durchmesser über 5 cm [70]. In der vorliegenden Untersuchung zeigten zwei der sieben Patienten einen Primärtumor mit einem Durchmesser kleiner 5 cm (A3 und A4). Diese sind 44 (A3) und 100 (A4) Monate nach Erstdiagnose rezidivfrei.

All jene Patienten, welche von einer Metastasierung betroffen waren, wiesen einen Primärtumor mit einem Durchmesser über 5 cm im Bereich des Kopfes auf. Während der Tumordurchmesser über 5 cm ein anerkanntes und durch mehrere Untersuchungen belegtes Malignitätskriterium ist, wird der Lokalisation des Primärtumors in den meisten größeren Veröffentlichungen keine Bedeutung für das Überleben beigemessen [36, 110].

Die Lokalisation der metastasierenden Tumoren im Tübinger Patientenkollektiv ist somit eher durch die allgemein erhöhte Wahrscheinlichkeit der Lokalisierung im Kopf-Hals-Bereich (in größeren Studien über 90% [110]) zu erklären.

4.1.3.3 Problematik der Behandlung

Das AS ist ein aggressiver Tumor mit einer raschen diffusen Ausdehnung, welche häufig makroskopisch nicht erkennbar ist. Die klinische Inapparenz und das multifokale Wachstum haben zur Folge, dass die wesentliche kurative Therapiemaßnahme, die chirurgische Resektion, nach der histologischen Analyse der Schnittränder häufig multiple Nachresektionen erfordert und oftmals nicht in sano durchführbar ist [70].

Auch in der Tübinger Patientengruppe war bei den chirurgisch behandelten Patienten ausnahmslos mindestens eine Nachresektion erforderlich, um eine R-0-Resektion zu gewährleisten. Schließlich gelang bei sämtlichen operierten Patienten eine komplette Resektion ihres Primärtumors. In einer multizentrischen Untersuchung von Pawlik et al. gelang dies nur in ca. 20% der Fälle [120].

Die histologische Analyse der Exzidatränder als Methode zur Beurteilung der Resektionsgüte ist insofern in Frage zu stellen, als kleine Tumorausläufer nicht in allen Fällen sicher von benignen vaskulären Neufformationen zu unterscheiden sind (siehe Kapitel 4.1.3.1).

4.1.3.4 Lokalrezidive und Metastasen

Die hartnäckige Tendenz, Rezidive und Metastasen auszubilden, ist der wohl wichtigste limitierende Faktor im Hinblick auf die Prognose des AS.

In einer Fallstudie über sporadische Angiosarkome der Haut mit 69 Patienten entwickelten 26% der Patienten ein Lokalrezidiv [36]. In der Tübinger Stichprobe traten bei zwei Patientinnen (A6 und A7) mehrfach progrediente therapeutisch nicht zu kontrollierende Lokalrezidive auf.

Fernmetastasen entwickelten drei der sieben Patienten (A1, A2, A7). A1 und A7 erlagen den Folgen ihrer metastasierten Erkrankung und Patient A2 weist aktuell eine infauste Prognose auf.

Leber und Lymphknoten waren im beobachteten Patientenkollektiv die häufigsten Orte von Metastasen, wobei zu diskutieren bleibt, ob die betreffenden Lymphknotenfiliae als Fernmetastasen gewertet werden können, da ihr anatomischer Bezug zum Primärtumor in der vorliegenden Arbeit nicht bekannt ist. Weitere Lokalisationen von Fernmetastasen in der Tübinger Patientengruppe waren Lunge, Knochen, Milz, Mesenterium und Glandula parotis. Die Verhältnisse in der bereits erwähnten Stichgruppe von Deyrup et al. sind vergleichbar. Insgesamt 22% ($n = 18$) der Patienten entwickelten Fernmetastasen in Lunge ($n = 6$), Lymphknoten ($n = 7$), Leber ($n = 2$), Knochen ($n = 2$) sowie Glandula parotis ($n = 1$) [36].

Eine konsequente Tumornachsorge ist bei der Therapie des AS von essentieller Bedeutung. Die Tumorfreiheit eines Patienten mit R-0-Resektion ist nicht mit Gewissheit feststellbar (siehe Kapitel 4.1.3.1) und Metastasen können trotz negativer Schnittränder, (wie bei Patient A2 2,5 Jahre) noch Jahre nach Therapieabschluss auftreten. Das durchschnittliche progressionsfreie Überleben von Patienten nach R-0-Resektion ihres AS betrug in einer Untersuchung von Morgan und Kollegen 4,8 Jahre [110].

4.1.3.5 Problematik der Behandlung in palliativen Situationen

Die Auswahl eines geeigneten Therapeutikums in fortgeschrittenen Krankheitsstadien des AS ist durch die geringen Erfolgsaussichten sowie die karge Datenlage stark limitiert. Hinzu kommen erhebliche Einschränkungen der Lebensqualität durch die Nebenwirkungen und das häufig starre Therapieregime.

Ein wesentlicher Parameter für die Beurteilung des Therapieerfolgs einer palliativen Therapie ist das progressionsfreie Überleben des Patienten. Bezüglich der palliativen Chemotherapie bewegt sich dieses je nach Chemotherapeutikum zwischen einem und fünfeinhalb Monaten. In einer retrospektiven unizentrischen Studie erzielten Ifosfamid in Kombination mit Mesna und Doxorubicin die besten Resultate [57].

Bei dem in Kasuistik 3 beschriebenen Patient A2 wurde anfangs ein Therapieversuch mit Trofosfamid unternommen. Trofosfamid gehört zu den Oxaphosphorinen und ist die oral verabreichbare Schwestersubstanz von Ifosfamid. Seine antiangiogenetische Wirksamkeit wurde erfolgreich in der Therapie bösartiger vaskulärer Weichteilsarkome genutzt, in Tübingen gelang sogar eine Vollremission eines metastasierten High-Grade AS des Uterus [88, 160]. Bei Patient A2 erwies sich die Behandlung jedoch nicht als erfolgreich.

Anschließend wurde eine Therapie mit Paclitaxel und Carboplatin durchgeführt, welche ebenfalls keine Remission erbrachte. Paclitaxel erzielte als Monotherapie in der Untersuchung von Fury et al. ein mittleres progressionsfreies Überleben von vier Monaten [57].

Aktuell wird ein Therapieversuch mit dem VEGF-Rezeptorblocker Bevacizumab unternommen. Die Anwendung von monoklonalen Antikörpern in Form einer anti-angiogenetischen "targeted therapy" ist, was das AS anbelangt, noch in der Anfangsphase. Vereinzelt Berichte über die erfolgreiche neoadjuvante Anwendung von Bevacizumab beim AS oder bei Weichteilsarkomen zeigen vielversprechende Ergebnisse [87].

4.2 Kaposi-Sarkom

4.2.1 Kollektivbeschreibung in Bezug zur Literatur

An der Universitätshautklinik Tübingen wurden im Beobachtungszeitraum von 1987 bis 2009 insgesamt 24 Patienten mit einem histologisch gesicherten KS erfasst.

Das Kaposi-Sarkom betrifft meist ältere Männer mediterraner Herkunft [137].

In der Tübinger Stichgruppe fanden sich hochsignifikant mehr Männer als Frauen. Dies entspricht der in der Literatur angegebenen Geschlechterverteilung. Das mittlere Erkrankungsalter lag bei zirka 62 Jahren.

Das meist-vertretene Herkunftsland der Tübinger Patienten war Deutschland gefolgt von Italien und der Türkei. Diese Häufigkeitsverteilung in der vorliegenden Untersuchung kann durch zwei Prozesse erklärt werden: Zum einen durch eine erhöhte Infektions- und Erkrankungshäufigkeit im Mittelmeerraum und zum anderen durch die Größenverteilung ausländischer Immigrantengruppen in Deutschland. Weltweit wird das KS am häufigsten in Italien beobachtet, wo die Durchseuchungsrate am höchsten ist [33]. Die türkischen Einwanderer bilden, gefolgt von den Italienern, die größte Subpopulation ausländischer Immigranten in Deutschland.

4.2.2 Bedeutung der klinischen Subform

Die Verteilung der klinischen Subformen unterliegt regionalen Schwankungen. In westlichen Breitengraden dominiert das klassische KS mit etwa 90% [151].

Die in Tübingen mit Abstand am häufigsten vertretene klinische Subform war das Klassische KS. Die zweithäufigste Unterform bildete das KS unter iatrogenen Immunsuppression, gefolgt vom AIDS-KS. Außerdem wurde ein Fall mit endemischen KS beobachtet.

Die Subform „KS unter iatrogenen Immunsuppression“ ist in der vorliegenden Arbeit im Vergleich zu anderen Untersuchungen relativ häufig vertreten. Dies mag zum einen daran liegen, dass diese Subgruppe in anderen Studien unter „Posttransplantations-KS“ aufgeführt wird und ausschließlich Patienten unter Immunsuppression nach Organtransplantation enthält, während in dieser Untersuchung sämtliche iatrogen immunsupprimierte Patienten mit KS Einschuss fanden.

Die Einteilung ist insofern in Frage zu stellen, als ein verminderter Immunitätsstatus, abgesehen vom endemischen KS, sicherlich in sämtlichen Fällen eine entscheidende Rolle, wenn nicht gar eine Voraussetzung für die Entstehung des KS darstellt. Ein weiterer Mangel der aktuellen Klassifikation ist die Zuordnung von Patienten mit nicht-iatrogenen Immundefizienz, zum Beispiel durch Autoimmunprozesse oder Malignome.

Da die einzelnen Subgruppen sich bezüglich Klinik und Prognose drastisch unterscheiden, müssen die in der vorliegenden Arbeit untersuchten Variablen im Folgenden unter Berücksichtigung der klinischen Unterformen betrachtet werden.

4.2.3 Tumorlokalisation

Das KS der Haut manifestiert sich meist durch mehrere Tumoren, klassischerweise befindlich an beiden unteren Extremitäten [77].

Beim AIDS-KS wird häufig eine bevorzugte Tumorlokalisation der oberen Körperhälfte einschließlich der Schleimhäute beobachtet während das endemische KS in der Regel disseminiert am ganzen Körper auftritt [137].

In gleicher Weise präsentierten sich die Verhältnisse in der vorliegenden Untersuchung. Die Tumorerläsionen waren ausnahmslos multipel und zu 75% an beiden Körperhemisphären lokalisiert. In 90% der Fälle war eine Lokalisierung im Bereich der unteren Extremität zu beobachten, in 46% lag ein disseminierter Hautbefall vor, das heißt, zusätzlich waren weitere überlappende Hautareale betroffen.

Der Einzelfall des endemischen KS und die drei Fälle des AIDS-KS wiesen einen disseminierten Hautbefall auf. Ein Zusammenhang zwischen der klinischen Subform und dem disseminierten Auftreten des KS der Haut konnte in der vorliegenden Untersuchung nicht festgestellt werden. Dies ist vermutlich auf die geringe Patientenzahl zurückzuführen.

4.2.4 Therapieoptionen

Die Zielsetzung der Behandlung des KS unterscheidet sich grundsätzlich vom Therapieziel anderer Neoplasien. Das KS wird vornehmlich wie eine Systemerkrankung behandelt, die es zu beherrschen gilt. Im Vordergrund stehen je nach Subtyp die Symptomlinderung und die Wiederherstellung der immunologischen Kontrolle über die Virusaktivität, um ein Fortschreiten des Befalls zu verhindern. Eine einheitliche Therapieempfehlung für das KS existiert nicht – Therapiemodalitäten müssen unter Berücksichtigung der klinischen Unterform und individuellen Faktoren wie Begleiterkrankungen, Compliance und Mobilität gegeneinander abgewogen werden.

In unkomplizierten Fällen des klassischen KS mit intaktem Immunstatus und selbstlimitierendem Krankheitsbild ist eine lokale Therapie meist ausreichend,

während bei disseminiertem Hautbefall in der Regel systemische Maßnahmen ergriffen werden müssen.

Ein Verdacht auf KS sollte generell eine Abklärung des Immunstatus mit HIV-Testung nach sich ziehen. Das KS bei HIV-Patienten gilt als AIDS-definierende Erkrankung, die Anlass zur Initiierung einer hochaktiven antiretroviralen Therapie (HAART) geben sollte. Im Falle einer iatrogenen Immunsuppression sollte jene unter Berücksichtigung der zu Grunde liegenden Erkrankung möglichst reduziert oder umgestellt werden. In beiden Situationen bewirkt die Rekonstitution des Immunstatus meist zumindest einen Stillstand der Progression des KS. Im Anschluss können zusätzliche Maßnahmen zur Eindämmung des Lokalbefunds veranlasst werden. Negative Prognoseprädiktoren des AIDS-KS, welche Anlass zu einer zielgerichteten Chemotherapie geben sollten, sind ein Tumorstadium T1, eine geringe Anzahl an CD4-Zellen ($\leq 200/\mu\text{l}$) und ein positiver HHV-8 DNA Nachweis im Plasma [44].

In Tübingen wurden zwischen 1987 und 2009 Einzelläsionen chirurgisch exzidiert oder das betroffene Hautareal einer Radiotherapie mit Röntgenweichstrahl- oder Elektronentherapie unterzogen.

Die immunstimulierende, antivirale und antitumorale Wirkung von Interferon alpha-2a wurde in der vorliegenden Untersuchung zur intraläsionalen Behandlung aber auch systemisch bei weniger lokalisierten Befunden eingesetzt. In einem Fall (Kasuistik 3, Patient K7) kam es zur Bildung neutralisierender Antikörper gegen Interferon alpha-2a. Wie viele biopharmazeutische Zubereitungen sind Interferone potentiell immunogen und die Bildung neutralisierender Antikörper ist eine bekannte Nebenwirkung [12]. Bei K7 wurde sodann Interferon alphacon-1, ein synthetisches rekombinantes „Konsensus-Interferon“ verwendet. Interferon alphacon-1 bindet an mehrere Typ-1-Interferonrezeptoren und weist im Vergleich zu den natürlich vorkommenden Interferonen eine bessere in-vitro-Aktivität bezüglich antiviraler, antiproliferativer, NK-zellaktivierender, zytokininduzierender und genaktivierender Effekte auf [15].

In Tübingen wurde ein Patient mit KS unter Immunsuppression (Kasuistik 3, Patient K1) erfolgreich mit Sirolimus therapiert. Die Umstellung der Immunsuppression auf das Makrolidantibiotikum Sirolimus spielt eine zunehmend wichtige Rolle in der Behandlung des KS durch iatrogene Immunsuppression. Die Wirkung von Sirolimus ist auf die Inhibition einer Kinase, m-TOR genannt, zurückzuführen. Die Hemmung von m-TOR wirkt antiproliferativ auf Lymphozyten und somit immunsuppressiv ohne die Synthese von Interleukin-2 zu beeinflussen. Der antiproliferative Effekt betrifft sämtliche Zellen, die sich im Wachstum befinden und m-TOR vermehrt exprimieren, insbesondere Tumorgewebe- (antineoplastisch) und Endothelzellen (antiangiogenetisch) [138]. Ferner wirkt sich die m-TOR-Kinase positiv auf die Bildung von VEGF aus, Sirolimus greift folglich auch auf diesem Weg antiangiogenetisch. Der Einsatz von m-Tor Inhibitoren hat sich in der Transplantationsmedizin bewährt und aktuelle Studien untermauern die positiven Effekte auf das KS unter iatrogener Immunsuppression [135, 143].

Bei einem Patienten (K5) mit AIDS-KS und ausgedehntem kutanen Befall wurde zusätzlich zur Basis-HIV-Therapie systemisch liposomales pegyliertes Antrazyclin verwendet. Es gelang eine Vollremission. Die Anwendung von pegyliertem liposomalen Doxorubicin bei AIDS-KS hat sich bewährt. Untersuchungen haben gezeigt, dass sie bei schweren Verläufen einer systemischen Therapie mit Interferon alpha überlegen ist [38, 155]

4.2.5 Prognose

Die klinischen Unterformen sind hinsichtlich ihrer Prognose voneinander abzugrenzen. Das kutane klassische KS sowie das KS unter iatrogener Immunsuppression sind heute Erkrankungen mit gutem Ansprechen auf Therapie und ebenso guter Prognose, sodass sie in der Regel nicht zum Tod führen [76, 113].

Die Einführung der HAART zur Behandlung von AIDS hat sich positiv auf die Inzidenz des AIDS-KS sowie dessen Therapiemanagement und Prognose ausgewirkt. Unter Anwendung der Basistherapie alleine oder in Kombination mit einer spezifischen KS-Behandlung kommt es in 80% der Fälle zur Tumorregression [91].

In der vorliegenden Arbeit sprachen alle Patienten auf die Behandlung an und es gelang stets eine komplette oder partielle Remission. Keiner der Patienten verstarb an der Diagnose KS. Die Unterscheidung von Vollremission (CR) und Teilremission (PR) ist eventuell nicht von primärem Interesse, da es gilt, die Progression klinisch in Schach zu halten, und ein Verbleiben von minimalen Lokalbefunden wahrscheinlich keine größere Gefahr für den Patienten darstellt.

Durch die Infektion mit dem Virus ist bei den Patienten primär eine Disposition vorhanden, die immer wieder zum Ausbruch der Krankheit führen kann. Deshalb sollte der Zeitpunkt der Beendigung der Therapie im Einzelfall individuell bestimmt werden und stets eine konsequente Nachsorge erfolgen.

In drei Fällen kam es nach Therapieabschluss zu multiplen Lokalrezidiven, wobei zwei der Patienten zuvor mit einem lokalen Therapieverfahren, der chirurgischen Resektion, behandelt wurden und einer mit Interferon alpha. Da das KS generell wie eine Systemerkrankung zu werten ist und eine Operation sich rein auf die lokale Manifestation konzentriert, könnte man dies als in Frage kommende Erklärung für das vermehrte Auftreten von Rezidiven diskutieren.

Mögliche Schlüsse für die Zukunft könnten eine Fokussierung auf systemische immunregulative Therapieverfahren beinhalten, welche die Antikörperbildung stärken und somit eine globalere Kontrolle über die Virusaktivität gewährleisten.

4.3 Zusammenfassung und Schlussfolgerung

4.4 Das kutane Angiosarkom

Das kutane AS ist ein seltener hochmaligner Tumor, der von Gefäßendothelzellen ausgeht. Es betrifft meist ältere Männer im Bereich des Kopfes, tritt aber auch auf vorgeschädigter Haut, etwa durch Bestrahlung oder auf Basis eines Lymphödems in Erscheinung. Hinter der initial unauffälligen Symptomatik verbirgt sich ein rasches Wachstums- und Metastasierungsverhalten.

Therapeutisch ist das AS schwer zu kontrollieren, da die einzige kurative Behandlung eine radikale Exzision darstellt, welche durch die Lokalisation und durch das multifokale makroskopisch unsichtbare Wachstum erschwert wird. Ein Tumordurchmesser größer gleich 5cm, Lokalrezidive oder Fernmetastasen gehen mit einer schlechteren Prognose einher. Insgesamt ist die Prognose mit Fünf-Jahres-Überlebensraten von 10 bis 35% ungünstig.

In der vorliegenden Arbeit wurden die Daten von sieben histologisch gesicherten AS-Fällen der Universitätshautklinik Tübingen hinsichtlich Geschlecht und Alter bei Erstdiagnose, Tumorlokalisierung und -durchmesser, Lokalrezidive und Metastasen mit Zeitpunkt des Auftretens sowie Primärtherapie und Therapieergebnis mit Erkenntnissen aus aktuellen Veröffentlichungen verglichen.

Das untersuchte Patientenkollektiv wies ähnlich wie in Beobachtungen aus umfangreicheren Studien eine Präferenz zugunsten des männlichen Geschlechts und ein mittleres Erkrankungsalter in der sechsten Dekade auf. Ebenso war das kutane AS der Haut und oberflächlichen Weichteile mit Lokalisation im Bereich des Kopfes die am häufigsten aufgetretene Subform. Ein Fall mit radiogenem AS der Brust bei Zustand nach Mammakarzinom wurde beobachtet.

Bei sechs Patienten wurde ein kuratives Therapieverfahren in Form einer chirurgischen Exzision durchgeführt. Stets waren im Anschluss an die 3D-

histologische Kontrolle der operativen Schnittränder Nachexzisionen erforderlich. In zwei Fällen wurde zusätzlich bestrahlt.

Der mittlere Tumordurchmesser lag mit 8,1cm über dem Durchmesser umfangreicherer Untersuchungen. Fünf der sieben Patienten wiesen einen Tumordurchmesser, welcher größer als 5cm war, auf.

In zwei Fällen kam es zu multiplen Lokalrezidiven und in drei Fällen zu einer Metastasierung mit konsekutivem Versterben von zwei Patienten. Die häufigsten Lokalisationen von Metastasen waren Leber und Lymphknoten. Die Patienten mit Lokalrezidiv oder metastasiertem AS wiesen allesamt einen Durchmesser ihres Primärtumors, der größer als 5cm war, auf.

4.5 Das kutane Kaposi-Sarkom

Das KS ist eine HHV-8 assoziierte Gefäßtumorerkrankung intermediärer Malignität, welche sich histologisch aus proliferierenden Spindelzellen lympho-endothelialer Herkunft zusammensetzt. Männer sind häufiger betroffen als Frauen.

Vier Unterformen unterscheiden sich hinsichtlich Klinik und Prognose: am häufigsten tritt das KS bei älteren Männern mediterraner Herkunft in Form von mehreren livid-erythematösen Gefäßwucherungen im Bereich der unteren Extremitäten auf. Dieses sogenannte klassische KS hat eine gute Prognose. Außerdem entwickelt sich das KS gehäuft bei Patienten mit schlechtem Immunstatus; als KS unter iatrogener Immunsuppression oder als AIDS-definierende Erkrankung bei HIV, hier meist disseminiert mit Befall von Schleimhäuten und nicht selten inneren Organen. An vierter Stelle steht das endemische KS, welches in Afrika vorkommt und einen außerordentlich aggressiven Verlauf aufweist.

Da das Virus lebenslang im Wirt persistiert, steht die Kontrolle des Lokalbefunds durch lokaltherapeutische Maßnahmen oder durch eine zumindest partielle Verbesserung des Immunstatus therapeutisch im Vordergrund. Ein anerkanntes Standardtherapieverfahren existiert nicht.

Die vorliegende Arbeit beschäftigte sich in den vorangegangenen Kapiteln mit 24 in der Universitätshautklinik Tübingen beobachteten histologisch gesicherten KS Fällen. Daten zu Geschlecht, Erkrankungsalter und Herkunft der Patienten, Subform und Lokalisation der Sarkome sowie Therapiemodalitäten und -ergebnisse wurden erfasst und mit aktuellen wissenschaftlichen Erkenntnissen verglichen.

Ebenso wie in der Forschungsliteratur ergab sich im beobachteten Kollektiv eine signifikante Präferenz des männlichen Geschlechts. Das mittlere Alter bei Diagnosestellung betrug 62 Jahre und die meisten Patienten waren der Reihenfolge nach deutscher, türkischer oder italienischer Abstammung.

In Tübingen wurden alle klinischen Subformen beobachtet: Weitaus am häufigsten das klassische KS mit Lokalisation im Bereich der unteren Extremitäten, das KS unter iatrogenen Immunsuppression und das etwas seltenere AIDS-KS. Ferner wurde ein Fall mit endemischem KS eines angolanischen Patienten festgestellt.

Die häufigste Behandlungsmaßnahme war die intraläsionale oder systemische Therapie mit Interferon alpha-2a. Weitere verwendete Therapiemodalitäten waren als solche und in Kombination die chirurgische Exzision einzelner Sarkome und die Radiotherapie. In einem Fall mit KS unter iatrogenen Immunsuppression wurde jene auf Sirolimus umgesetzt. Die drei aufgetretenen AIDS-KS-Fälle erhielten eine HIV Basistherapie und in einem Fall wurde zusätzlich pegyliertes liposomales Doxorubicin angewendet.

Stets wurde eine partielle oder komplette Remission erzielt. Es ergab sich kein signifikanter Unterschied zwischen dem Therapieerfolg der einzelnen verwendeten Behandlungsmaßnahmen. Lokalrezidive traten in drei Fällen auf, zwei davon hatten zuvor eine lokalchirurgische Therapie erhalten und ein Patient Interferon alpha. Keiner der beobachteten Patienten verstarb am KS.

Grundsätzlich lässt sich das kutane KS als Erkrankung intermediärer Malignität postulieren, welche je nach Subtyp und Krankheitsgrad des Patienten einer individuellen Therapie bedarf.

5 Literaturverzeichnis

1. Abraham JA, Hornicek FJ, Kaufman AM, Harmon DC, Springfield DS, Raskin KA, Mankin HJ, Kirsch DG, Rosenberg AE, Nielsen GP, Deshpande V, Suit HD, DeLaney TF, Yoon SS (2007) Treatment and outcome of 82 patients with angiosarcoma. *Ann Surg Oncol* 14: 1953-1967
2. Ackerman AB (1979) Subtle clues to diagnosis by conventional microscopy. The patch stage of Kaposi's sarcoma. *Am J Dermatopathol* 1: 165-172
3. Amo Y, Masuzawa M, Hamada Y, Katsuoka K (2001) Expression of vascular endothelial growth factor in a human hemangiosarcoma cell line (ISO-HAS). *Arch Dermatol Res* 293: 296-301
4. Amo Y, Masuzawa M, Hamada Y, Katsuoka K (2004) Observations on angiopoietin 2 in patients with angiosarcoma. *Br J Dermatol* 150: 1028-1029
5. Amo Y, Masuzawa M, Hamada Y, Katsuoka K (2004) Serum concentrations of vascular endothelial growth factor-D in angiosarcoma patients. *Br J Dermatol* 150: 160-161
6. Andreoni M, El Sawaf G, Rezza G, Ensoli B, Nicastrì E, Ventura L, Ercoli L, Sarmati L, Rocchi G (1999) High seroprevalence of antibodies to human herpesvirus-8 in Egyptian children: evidence of nonsexual transmission. *J Natl Cancer Inst* 91: 465-469
7. Angeloni A, Heston L, Uccini S, Sirianni MC, Cottoni F, Masala MV, Cerimele D, Lin SF, Sun R, Rigsby M, Faggioni A, Miller G (1998) High prevalence of antibodies to human herpesvirus 8 in relatives of patients with classic Kaposi's sarcoma from Sardinia. *J Infect Dis* 177: 1715-1718
8. Antman K, Chang Y (2000) Kaposi's sarcoma. *N Engl J Med* 342: 1027-1038
9. Baillargeon J, Leach CT, Deng JH, Gao SJ, Jenson HB (2002) High prevalence of human herpesvirus 8 (HHV-8) infection in south Texas children. *J Med Virol* 67: 542-548
10. Beckstead JH, Wood GS, Fletcher V (1985) Evidence for the origin of Kaposi's sarcoma from lymphatic endothelium. *Am J Pathol* 119: 294-300
11. Belanger C, Gravel A, Tomoiu A, Janelle ME, Gosselin J, Tremblay MJ, Flamand L (2001) Human herpesvirus 8 viral FLICE-inhibitory pro-

tein inhibits Fas-mediated apoptosis through binding and prevention of procaspase-8 maturation. *J Hum Virol* 4: 62-73

12. Bertolotto A (2009) Implications of neutralising antibodies on therapeutic efficacy. *J Neurol Sci* 277 Suppl 1: S29-S32
13. Billings SD, McKenney JK, Folpe AL, Hardacre MC, Weiss SW (2004) Cutaneous angiosarcoma following breast-conserving surgery and radiation: an analysis of 27 cases. *Am J Surg Pathol* 28: 781-788
14. Blackbourn DJ, Osmond D, Levy JA, Lennette ET (1999) Increased human herpesvirus 8 seroprevalence in young homosexual men who have multiple sex contacts with different partners. *J Infect Dis* 179: 237-239
15. Blatt LM, Davis JM, Klein SB, Taylor MW (1996) The biologic activity and molecular characterization of a novel synthetic interferon-alpha species, consensus interferon. *J Interferon Cytokine Res* 16: 489-499
16. Boshoff C, Schulz TF, Kennedy MM, Graham AK, Fisher C, Thomas A, McGee JO, Weiss RA, O'Leary JJ (1995) Kaposi's sarcoma-associated herpesvirus infects endothelial and spindle cells. *Nat Med* 1: 1274-1278
17. Bossuyt L, Van den Oord JJ, Degreef H (1995) Lymphangioma-like variant of AIDS-associated Kaposi's sarcoma with pronounced edema formation. *Dermatology* 190: 324-326
18. Brambilla L, Romanelli A, Bellinvia M, Ferrucci S, Vinci M, Boneschi V, Miedico A, Tedeschi L (2008) Weekly paclitaxel for advanced aggressive classic Kaposi sarcoma: experience in 17 cases. *Br J Dermatol* 158: 1339-1344
19. Brenn T, Fletcher CD (2005) Radiation-associated cutaneous atypical vascular lesions and angiosarcoma: clinicopathologic analysis of 42 cases. *Am J Surg Pathol* 29: 983-996
20. Buchbinder A, Friedman-Kien AE (1992) Clinical aspects of Kaposi's sarcoma. *Curr Opin Oncol* 4: 867-874
21. Caccialanza M, Marca S, Piccinno R, Eulisse G (2008) Radiotherapy of classic and human immunodeficiency virus-related Kaposi's sarcoma: results in 1482 lesions. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 22: 297-302
22. Calabro ML, Sheldon J, Favero A, Simpson GR, Fiore JR, Gomes E, Angarano G, Chieco-Bianchi L, Schulz TF (1998) Seroprevalence of Kaposi's sarcoma-associated herpesvirus/human herpesvirus 8 in several regions of Italy. *J Hum Virol* 1: 207-213

23. Carrieri MP, Pradier C, Piselli P, Piche M, Rosenthal E, Heudier P, Durant J, Serraino D (2003) Reduced incidence of Kaposi's sarcoma and of systemic non-hodgkin's lymphoma in HIV-infected individuals treated with highly active antiretroviral therapy. *Int J Cancer* 103: 142-144
24. Cattani P, Capuano M, Cerimele F, La P, I, Santangelo R, Masini C, Cerimele D, Fadda G (1999) Human herpesvirus 8 seroprevalence and evaluation of nonsexual transmission routes by detection of DNA in clinical specimens from human immunodeficiency virus-seronegative patients from central and southern Italy, with and without Kaposi's sarcoma. *J Clin Microbiol* 37: 1150-1153
25. Celestin Scharz NE, Chevret S, Paz C, Kerob D, Verola O, Morel P, Lebbe C (2008) Imiquimod 5% cream for treatment of HIV-negative Kaposi's sarcoma skin lesions: A phase I to II, open-label trial in 17 patients. *J Am Acad Dermatol* 58: 585-591
26. Chang Y, Cesarman E, Pessin MS, Lee F, Culpepper J, Knowles DM, Moore PS (1994) Identification of herpesvirus-like DNA sequences in AIDS-associated Kaposi's sarcoma. *Science* 266: 1865-1869
27. Chang Y, Ziegler J, Wabinga H, Katangole-Mbidde E, Boshoff C, Schulz T, Whitby D, Maddalena D, Jaffe HW, Weiss RA, Moore PS (1996) Kaposi's sarcoma-associated herpesvirus and Kaposi's sarcoma in Africa. Uganda Kaposi's Sarcoma Study Group. *Arch Intern Med* 156: 202-204
28. Chaudhary PM, Jasmin A, Eby MT, Hood L (1999) Modulation of the NF-kappa B pathway by virally encoded death effector domains-containing proteins. *Oncogene* 18: 5738-5746
29. Chugh R, Baker L (2004) Nonepithelial malignancies of the breast. *Oncology (Williston Park)* 18: 665-673
30. Colman R, Blackbourn DJ (2008) Risk factors in the development of Kaposi's sarcoma. *AIDS* 22: 1629-1632
31. Cook-Mozaffari P, Newton R, Beral V, Burkitt DP (1998) The geographical distribution of Kaposi's sarcoma and of lymphomas in Africa before the AIDS epidemic. *Br J Cancer* 78: 1521-1528
32. Curreli F, Friedman-Kien AE, Flore O (2005) Glycyrrhizic acid alters Kaposi sarcoma-associated herpesvirus latency, triggering p53-mediated apoptosis in transformed B lymphocytes. *J Clin Invest* 115: 642-652
33. Dal ML, Polesel J, Ascoli V, Zambon P, Budroni M, Ferretti S, Tumino R, Tagliabue G, Patriarca S, Federico M, Vercelli M, Giacomini A, Vi-

- cario G, Bellu F, Falcini F, Crocetti E, De L, V, Vitarelli S, Piffer S, Stracci F, Serraino D, Rezza G, Franceschi S (2005) Classic Kaposi's sarcoma in Italy, 1985-1998. *Br J Cancer* 92: 188-193
34. del Mar Saez de Ocariz, de la BF, Angeles LB (1999) Angiosarcoma of the scalp. *Int J Dermatol* 38: 697-699
 35. DeMartelaere SL, Roberts D, Burgess MA, Morrison WH, Pisters PW, Sturgis EM, Ho V, Esmaeli B (2008) Neoadjuvant chemotherapy-specific and overall treatment outcomes in patients with cutaneous angiosarcoma of the face with periorbital involvement. *Head Neck* 30: 639-646
 36. Deyrup AT, McKenney JK, Tighiouart M, Folpe AL, Weiss SW (2008) Sporadic cutaneous angiosarcomas: a proposal for risk stratification based on 69 cases. *Am J Surg Pathol* 32: 72-77
 37. Di LG (2008) Update on classic Kaposi sarcoma therapy: new look at an old disease. *Crit Rev Oncol Hematol* 68: 242-249
 38. Di LG, Kreuter A, Di TR, Guarini A, Romano C, Montesarchio V, Brockmeyer NH, De PS, Bower M, Dezube BJ (2008) Activity and safety of pegylated liposomal doxorubicin as first-line therapy in the treatment of non-visceral classic Kaposi's sarcoma: a multicenter study. *J Invest Dermatol* 128: 1578-1580
 39. Di TR, Di LG, Delfino M, De PS (2006) Role of pegylated liposomal doxorubicin (PLD) in systemic Kaposi's sarcoma: a systematic review. *Int J Immunopathol Pharmacol* 19: 253-263
 40. Domfeh AB, Fichera M, Hunt JL (2006) Allelic loss of 3 different tumor suppressor gene loci in benign and malignant endothelial tumors of the head and neck. *Arch Pathol Lab Med* 130: 1184-1187
 41. Dupin N, Grandadam M, Calvez V, Gorin I, Aubin JT, Havard S, Lamy F, Leibowitch M, Huraux JM, Escande JP, . (1995) Herpesvirus-like DNA sequences in patients with Mediterranean Kaposi's sarcoma. *Lancet* 345: 761-762
 42. Dvorak HF, Sioussat TM, Brown LF, Berse B, Nagy JA, Sotrel A, Manseau EJ, Van de WL, Senger DR (1991) Distribution of vascular permeability factor (vascular endothelial growth factor) in tumors: concentration in tumor blood vessels. *J Exp Med* 174: 1275-1278
 43. Eiling S, Lischner S, Busch JO, Rothaupt D, Christophers E, Hauschild A (2002) Complete remission of a radio-resistant cutaneous angiosarcoma of the scalp by systemic treatment with liposomal doxorubicin. *Br J Dermatol* 147: 150-153

44. El Amari EB, Toutous-Trellu L, Gayet-Ageron A, Baumann M, Cathomas G, Steffen I, Erb P, Mueller NJ, Furrer H, Cavassini M, Vernazza P, Hirsch HH, Bernasconi E, Hirschel B (2008) Predicting the evolution of Kaposi sarcoma, in the highly active antiretroviral therapy era. *AIDS* 22: 1019-1028
45. Espat NJ, Lewis JJ, Woodruff JM, Antonescu C, Xia J, Leung D, Brennan MF (2000) Confirmed angiosarcoma: prognostic factors and outcome in 50 prospectively followed patients. *Sarcoma* 4: 173-177
46. Falk H, Caldwell GG, Ishak KG, Thomas LB, Popper H (1981) Arsenic-related hepatic angiosarcoma. *Am J Ind Med* 2: 43-50
47. Falk H, Telles NC, Ishak KG, Thomas LB, Popper H (1979) Epidemiology of thorotrast-induced hepatic angiosarcoma in the United States. *Environ Res* 18: 65-73
48. Falk H, Thomas LB, Popper H, Ishak KG (1979) Hepatic angiosarcoma associated with androgenic-anabolic steroids. *Lancet* 2: 1120-1123
49. Fata F, O'Reilly E, Ilson D, Pfister D, Leffel D, Kelsen DP, Schwartz GK, Casper ES (1999) Paclitaxel in the treatment of patients with angiosarcoma of the scalp or face. *Cancer* 86: 2034-2037
50. Fayette J, Martin E, Piperno-Neumann S, Le CA, Robert C, Bonvalot S, Ranchere D, Pouillart P, Coindre JM, Blay JY (2007) Angiosarcomas, a heterogeneous group of sarcomas with specific behavior depending on primary site: a retrospective study of 161 cases. *Ann Oncol* 18: 2030-2036
51. Fletcher CD (2006) The evolving classification of soft tissue tumours: an update based on the new WHO classification. *Histopathology* 48: 3-12
52. Frances C, Mouquet C, Marcelin AG, Barete S, Agher R, Charron D, Benalia H, Dupin N, Piette JC, Bitker MO, Calvez V (2000) Outcome of kidney transplant recipients with previous human herpesvirus-8 infection. *Transplantation* 69: 1776-1779
53. Franceschi S, Maso LD, Rickenbach M, Polesel J, Hirschel B, Cavassini M, Bordoni A, Elzi L, Ess S, Jundt G, Mueller N, Clifford GM (2008) Kaposi sarcoma incidence in the Swiss HIV Cohort Study before and after highly active antiretroviral therapy. *Br J Cancer*
54. Frans E, Blockmans D, Peetermans W, Knockaert D, Bobbaers H (1994) Kaposi's sarcoma presenting as generalized lymphedema. *Acta Clin Belg* 49: 19-22

55. Friborg J, Jr., Kong W, Hottiger MO, Nabel GJ (1999) p53 inhibition by the LANA protein of KSHV protects against cell death. *Nature* 402: 889-894
56. Friedman-Kien AE, Saltzman BR (1990) Clinical manifestations of classical, endemic African, and epidemic AIDS-associated Kaposi's sarcoma. *J Am Acad Dermatol* 22: 1237-1250
57. Fury MG, Antonescu CR, Van Zee KJ, Brennan MF, Maki RG (2005) A 14-year retrospective review of angiosarcoma: clinical characteristics, prognostic factors, and treatment outcomes with surgery and chemotherapy. *Cancer J* 11: 241-247
58. Gao SJ, Kingsley L, Hoover DR, Spira TJ, Rinaldo CR, Saah A, Phair J, Detels R, Parry P, Chang Y, Moore PS (1996) Seroconversion to antibodies against Kaposi's sarcoma-associated herpesvirus-related latent nuclear antigens before the development of Kaposi's sarcoma. *N Engl J Med* 335: 233-241
59. Gessain A, Mauciere P, van Beveren M, Plancoulaine S, Ayouba A, Es-same-Oyono JL, Martin PM, de The G (1999) Human herpesvirus 8 primary infection occurs during childhood in Cameroon, Central Africa. *Int J Cancer* 81: 189-192
60. Glazebrook KN, Magut MJ, Reynolds C (2008) Angiosarcoma of the breast. *AJR Am J Roentgenol* 190: 533-538
61. Goedert JJ (2000) The epidemiology of acquired immunodeficiency syndrome malignancies. *Semin Oncol* 27: 390-401
62. Goedert JJ (2009) Nonsmoking and other cofactors for Kaposi's sarcoma. *AIDS* 23: 273-274
63. Goedert JJ, Neuland CY, Wallen WC, Greene MH, Mann DL, Murray C, Strong DM, Fraumeni JF, Jr., Blattner WA (1982) Amyl nitrite may alter T lymphocytes in homosexual men. *Lancet* 1: 412-416
64. Goh SG, Calonje E (2008) Cutaneous vascular tumours: an update. *Histopathology* 52: 661-673
65. Grundhoff A, Ganem D (2003) The latency-associated nuclear antigen of Kaposi's sarcoma-associated herpesvirus permits replication of terminal repeat-containing plasmids. *J Virol* 77: 2779-2783
66. Hammock L, Reisenauer A, Wang W, Cohen C, Birdsong G, Folpe AL (2005) Latency-associated nuclear antigen expression and human herpesvirus-8 polymerase chain reaction in the evaluation of Kaposi sarcoma and other vascular tumors in HIV-positive patients. *Mod Pathol* 18: 463-468

67. Hasegawa T (2007) Histological grading and MIB-1 labeling index of soft-tissue sarcomas. *Pathol Int* 57: 121-125
68. Hayward GS (1999) Human herpesvirus 8 latent-state gene expression and apoptosis in Kaposi's sarcoma lesions. *J Natl Cancer Inst* 91: 1705-1707
69. Hiatt KM, Nelson AM, Lichy JH, Fanburg-Smith JC (2008) Classic Kaposi Sarcoma in the United States over the last two decades: a clinicopathologic and molecular study of 438 non-HIV-related Kaposi Sarcoma patients with comparison to HIV-related Kaposi Sarcoma. *Mod Pathol* 21: 572-582
70. Holden CA, Spittle MF, Jones EW (1987) Angiosarcoma of the face and scalp, prognosis and treatment. *Cancer* 59: 1046-1057
71. Holloway CL, Turner AR, Dundas GS (2005) Cutaneous angiosarcoma of the scalp: a case report of sustained complete response following liposomal Doxorubicin and radiation therapy. *Sarcoma* 9: 29-31
72. Hong A, Davies S, Lee CS (2003) Immunohistochemical detection of the human herpes virus 8 (HHV8) latent nuclear antigen-1 in Kaposi's sarcoma. *Pathology* 35: 448-450
73. Hong YK, Foreman K, Shin JW, Hirakawa S, Curry CL, Sage DR, Libermann T, Dezube BJ, Fingerroth JD, Detmar M (2004) Lymphatic reprogramming of blood vascular endothelium by Kaposi sarcoma-associated herpesvirus. *Nat Genet* 36: 683-685
74. Hong YK, Harvey N, Noh YH, Schacht V, Hirakawa S, Detmar M, Oliver G (2002) Prox1 is a master control gene in the program specifying lymphatic endothelial cell fate. *Dev Dyn* 225: 351-357
75. Hoshaw RA, Schwartz RA (1980) Kaposi's sarcoma after immunosuppressive therapy with prednisone. *Arch Dermatol* 116: 1280-1282
76. Iscovich J, Boffetta P, Franceschi S, Azizi E, Sarid R (2000) Classic kaposi sarcoma: epidemiology and risk factors. *Cancer* 88: 500-517
77. Iscovich J, Boffetta P, Franceschi S, Azizi E, Sarid R (2000) Classic kaposi sarcoma: epidemiology and risk factors. *Cancer* 88: 500-517
78. Isogai R, Kawada A, Aragane Y, Tezuka T (2004) Successful treatment of pulmonary metastasis and local recurrence of angiosarcoma with docetaxel. *J Dermatol* 31: 335-341
79. Kasolo FC, Mpabalwani E, Gompels UA (1997) Infection with AIDS-related herpesviruses in human immunodeficiency virus-negative

infants and endemic childhood Kaposi's sarcoma in Africa. *J Gen Virol* 78 (Pt 4): 847-855

80. Kaufmann T, Chu F, Kaufman R (1991) Post-mastectomy lymphangiomasarcoma (Stewart-Treves syndrome): report of two long-term survivals. *Br J Radiol* 64: 857-860
81. Kedes DH, Operskalski E, Busch M, Kohn R, Flood J, Ganem D (1996) The seroepidemiology of human herpesvirus 8 (Kaposi's sarcoma-associated herpesvirus): distribution of infection in KS risk groups and evidence for sexual transmission. *Nat Med* 2: 918-924
82. Kim KJ, Li B, Houck K, Winer J, Ferrara N (1992) The vascular endothelial growth factor proteins: identification of biologically relevant regions by neutralizing monoclonal antibodies. *Growth Factors* 7: 53-64
83. Kim MK, Huh SJ, Kim DY, Yang JH, Han J, Ahn YC, Lim DH (1998) Secondary angiosarcoma following irradiation--case report and review of the literature. *Radiat Med* 16: 55-60
84. Klass CM, Offermann MK (2005) Targeting human herpesvirus-8 for treatment of Kaposi's sarcoma and primary effusion lymphoma. *Curr Opin Oncol* 17: 447-455
85. Koch M, Nielsen GP, Yoon SS (2008) Malignant tumors of blood vessels: angiosarcomas, hemangioendotheliomas, and hemangiopericytomas. *J Surg Oncol* 97: 321-329
86. Koon HB, Bublely GJ, Pantanowitz L, Masiello D, Smith B, Crosby K, Proper J, Weeden W, Miller TE, Chatis P, Egorin MJ, Tahan SR, Dezube BJ (2005) Imatinib-induced regression of AIDS-related Kaposi's sarcoma. *J Clin Oncol* 23: 982-989
87. Koontz BF, Miles EF, Rubio MA, Madden JF, Fisher SR, Scher RL, Brizel DM (2008) Preoperative radiotherapy and bevacizumab for angiosarcoma of the head and neck: two case studies. *Head Neck* 30: 262-266
88. Kopp HG, Kanz L, Hartmann JT (2006) Complete remission of relapsing high-grade angiosarcoma with single-agent metronomic trofosamide. *Anticancer Drugs* 17: 997-998
89. Lanternier F, Lebbe C, Scharz N, Farhi D, Marcelin AG, Kerob D, Agbalika F, Verola O, Gorin I, Janier M, Avril MF, Dupin N (2008) Kaposi's sarcoma in HIV-negative men having sex with men. *AIDS* 22: 1163-1168
90. Laor Y, Schwartz RA (1979) Epidemiologic aspects of american Kaposi's sarcoma. *J Surg Oncol* 12: 299-303

91. Lebbe C (2008) Humanes Herpesvirus 8 (HHV-8) und Kaposi-Sarkom. *Hautarzt* 59: 18-25
92. Lebbe C, Legendre C, Frances C (2008) Kaposi sarcoma in transplantation. *Transplant Rev (Orlando)* 22: 252-261
93. Lyall EG, Patton GS, Sheldon J, Stainsby C, Mullen J, O'Shea S, Smith NA, de RA, McClure MO, Schulz TF (1999) Evidence for horizontal and not vertical transmission of human herpesvirus 8 in children born to human immunodeficiency virus-infected mothers. *Pediatr Infect Dis J* 18: 795-799
94. Maddox JC, Evans HL (1981) Angiosarcoma of skin and soft tissue: a study of forty-four cases. *Cancer* 48: 1907-1921
95. Mann DJ, Child ES, Swanton C, Laman H, Jones N (1999) Modulation of p27(Kip1) levels by the cyclin encoded by Kaposi's sarcoma-associated herpesvirus. *EMBO J* 18: 654-663
96. Maral T (2000) The Koebner phenomenon in immunosuppression-related Kaposi's sarcoma. *Ann Plast Surg* 44: 646-648
97. Marchal C, Weber B, de LB, Resbeut M, Mignotte H, du Chatelard PP, Cutuli B, Reme-Saumon M, Broussier-Leroux A, Chaplain G, Lesaunier F, Dilhuydy JM, Lagrange JL (1999) Nine breast angiosarcomas after conservative treatment for breast carcinoma: a survey from French comprehensive Cancer Centers. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 44: 113-119
98. Mark RJ, Poen JC, Tran LM, Fu YS, Juillard GF (1996) Angiosarcoma. A report of 67 patients and a review of the literature. *Cancer* 77: 2400-2406
99. Mark RJ, Tran LM, Sercarz J, Fu YS, Calcaterra TC, Juillard GF (1993) Angiosarcoma of the head and neck. The UCLA experience 1955 through 1990. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 119: 973-978
100. Martin JN, Ganem DE, Osmond DH, Page-Shafer KA, Macrae D, Kedes DH (1998) Sexual transmission and the natural history of human herpesvirus 8 infection. *N Engl J Med* 338: 948-954
101. Martin MB, Kon ND, Kawamoto EH, Myers RT, Sterchi JM (1984) Post-mastectomy angiosarcoma. *Am Surg* 50: 541-545
102. Mattoch IW, Robbins JB, Kempson RL, Kohler S (2007) Post-radiotherapy vascular proliferations in mammary skin: a clinicopathologic study of 11 cases. *J Am Acad Dermatol* 57: 126-133
103. Meis-Kindblom JM, Kindblom LG (1998) Angiosarcoma of soft tissue: a study of 80 cases. *Am J Surg Pathol* 22: 683-697

104. Melbye M, Cook PM, Hjalgrim H, Begtrup K, Simpson GR, Biggar RJ, Ebbesen P, Schulz TF (1998) Risk factors for Kaposi's-sarcoma-associated herpesvirus (KSHV/HHV-8) seropositivity in a cohort of homosexual men, 1981-1996. *Int J Cancer* 77: 543-548
105. Mendenhall WM, Mendenhall CM, Werning JW, Reith JD, Mendenhall NP (2006) Cutaneous angiosarcoma. *Am J Clin Oncol* 29: 524-528
106. Mentzel T, Kutzner H, Wollina U (1998) Cutaneous angiosarcoma of the face: clinicopathologic and immunohistochemical study of a case resembling rosacea clinically. *J Am Acad Dermatol* 38: 837-840
107. Montesu MA, de MR, Cottoni F (1995) Soil silicates and Kaposi's sarcoma in Sardinia. *Lancet* 346: 1436-1437
108. Moore PS, Chang Y (1998) Kaposi's sarcoma (KS), KS-associated herpesvirus, and the criteria for causality in the age of molecular biology. *Am J Epidemiol* 147: 217-221
109. Moore PS, Chang Y (2003) Kaposi's sarcoma-associated herpesvirus immunoevasion and tumorigenesis: two sides of the same coin? *Annu Rev Microbiol* 57: 609-639
110. Morgan MB, Swann M, Somach S, Eng W, Smoller B (2004) Cutaneous angiosarcoma: a case series with prognostic correlation. *J Am Acad Dermatol* 50: 867-874
111. Nagano T, Tai Y, Higashida Y, Fujiwara N, Oka M, Nishigori C (2007) Docetaxel monotherapy for angiosarcoma in an elderly patient. *Arch Dermatol* 143: 1602-1603
112. Nagano T, Yamada Y, Ikeda T, Kanki H, Kamo T, Nishigori C (2007) Docetaxel: a therapeutic option in the treatment of cutaneous angiosarcoma: report of 9 patients. *Cancer* 110: 648-651
113. Nagy S, Gyulai R, Kemeny L, Szenohradszky P, Dobozy A (2000) Iatrogenic Kaposi's sarcoma: HHV8 positivity persists but the tumors regress almost completely without immunosuppressive therapy. *Transplantation* 69: 2230-2231
114. Naka N, Ohsawa M, Tomita Y, Kanno H, Uchida A, Myoui A, Aozasa K (1996) Prognostic factors in angiosarcoma: a multivariate analysis of 55 cases. *J Surg Oncol* 61: 170-176
115. Nicholas J, Zong JC, Alcendor DJ, Ciuffo DM, Poole LJ, Sarisky RT, Chiou CJ, Zhang X, Wan X, Guo HG, Reitz MS, Hayward GS (1998) Novel organizational features, captured cellular genes, and strain variability within the genome of KSHV/HHV8. *J Natl Cancer Inst Monogr* 79-88

116. Panizzon R, Schneider BV, Schnyder UW (1990) Rosacea-like angiosarcoma of the face. *Dermatologica* 181: 252-254
117. Pantanowitz L, Dezube BJ, Pinkus GS, Tahan SR (2004) Histological characterization of regression in acquired immunodeficiency syndrome-related Kaposi's sarcoma. *J Cutan Pathol* 31: 26-34
118. Parravicini C, Olsen SJ, Capra M, Poli F, Sirchia G, Gao SJ, Berti E, Nocera A, Rossi E, Bestetti G, Pizzuto M, Galli M, Moroni M, Moore PS, Corbellino M (1997) Risk of Kaposi's sarcoma-associated herpes virus transmission from donor allografts among Italian posttransplant Kaposi's sarcoma patients. *Blood* 90: 2826-2829
119. Pauk J, Huang ML, Brodie SJ, Wald A, Koelle DM, Schacker T, Celum C, Selke S, Corey L (2000) Mucosal shedding of human herpesvirus 8 in men. *N Engl J Med* 343: 1369-1377
120. Pawlik TM, Paulino AF, McGinn CJ, Baker LH, Cohen DS, Morris JS, Rees R, Sondak VK (2003) Cutaneous angiosarcoma of the scalp: a multidisciplinary approach. *Cancer* 98: 1716-1726
121. Pellet C, Chevret S, Blum L, Gauville C, Hurault M, Blanchard G, Agbalika F, Lascoux C, Ponscarne D, Morel P, Calvo F, Lebbe C (2001) Virologic and immunologic parameters that predict clinical response of AIDS-associated Kaposi's sarcoma to highly active anti-retroviral therapy. *J Invest Dermatol* 117: 858-863
122. Pellet C, Kerob D, Dupuy A, Carmagnat MV, Mourah S, Podgorniak MP, Toledano C, Morel P, Verola O, Dosquet C, Hamel Y, Calvo F, Rabian C, Lebbe C (2006) Kaposi's sarcoma-associated herpesvirus viremia is associated with the progression of classic and endemic Kaposi's sarcoma. *J Invest Dermatol* 126: 621-627
123. Penn I (1997) Kaposi's sarcoma in transplant recipients. *Transplantation* 64: 669-673
124. Perna AM, Bonura F, Vitale F, Viviano E, Di Benedetto MA, Ajello F, Villafrate MR, Prestileo T, Mancuso S, Goedert JJ, Romano N (2000) Antibodies to human herpes virus type 8 (HHV8) in general population and in individuals at risk for sexually transmitted diseases in Western Sicily. *Int J Epidemiol* 29: 175-179
125. Pestoni C, Paredes-Suarez C, Peteiro C, Toribio J (2005) Early detection of cutaneous angiosarcoma of the face and scalp and treatment with paclitaxel. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 19: 357-359
126. Popper H, Thomas LB, Telles NC, Falk H, Selikoff IJ (1978) Development of hepatic angiosarcoma in man induced by vinyl chloride,

thorotrast, and arsenic. Comparison with cases of unknown etiology. *Am J Pathol* 92: 349-376

127. Rezza G, Lennette ET, Giuliani M, Pezzotti P, Caprilli F, Monini P, Butto S, Lodi G, Di CA, Levy JA, Ensoli B (1998) Prevalence and determinants of anti-lytic and anti-latent antibodies to human herpesvirus-8 among Italian individuals at risk of sexually and parenterally transmitted infections. *Int J Cancer* 77: 361-365
128. Rezza G, Tchangmena OB, Andreoni M, Bugarini R, Toma L, Bakary DK, Glikoutou M, Sarmati L, Monini P, Pezzotti P, Ensoli B (2000) Prevalence and risk factors for human herpesvirus 8 infection in northern Cameroon. *Sex Transm Dis* 27: 159-164
129. Rouhani P, Fletcher CD, Devesa SS, Toro JR (2008) Cutaneous soft tissue sarcoma incidence patterns in the U.S. : an analysis of 12,114 cases. *Cancer* 113: 616-627
130. Ruocco V, Schwartz RA, Ruocco E (2002) Lymphedema: an immunologically vulnerable site for development of neoplasms. *J Am Acad Dermatol* 47: 124-127
131. Russell JR, Orchard G, Zelger B, Wilson JE (1995) Immunostaining for CD31 and CD34 in Kaposi sarcoma. *J Clin Pathol* 48: 1011-1016
132. Sanders LM, Groves AC, Schaefer S (2006) Cutaneous angiosarcoma of the breast on MRI. *AJR Am J Roentgenol* 187: W143-W146
133. Sarid R, Pizov G, Rubinger D, Backenroth R, Friedlaender MM, Schwartz F, Wolf DG (2001) Detection of human herpesvirus-8 DNA in kidney allografts prior to the development of Kaposi's sarcoma. *Clin Infect Dis* 32: 1502-1505
134. Scehnet JS, Ley EJ, Krasnoperov V, Liu R, Manchanda PK, Sjoberg E, Kostecke AP, Gupta S, Kumar SR, Gill PS (2009) The role of Ephs, Ephrins, and growth factors in Kaposi sarcoma and implications of EphrinB2 blockade. *Blood* 113: 254-263
135. Schena FP, Pascoe MD, Alberu J, del Carmen RM, Oberbauer R, Brennan DC, Campistol JM, Racusen L, Polinsky MS, Goldberg-Alberts R, Li H, Scarola J, Neylan JF (2009) Conversion from calcineurin inhibitors to sirolimus maintenance therapy in renal allograft recipients: 24-month efficacy and safety results from the CONVERT trial. *Transplantation* 87: 233-242
136. Schreiber H, Barry FM, Russell WC, Macon WL, Ponsky JL, Pories WJ (1979) Stewart-Treves syndrome. A lethal complication of post-mastectomy lymphedema and regional immune deficiency. *Arch Surg* 114: 82-85

137. Schwartz RA, Micali G, Nasca MR, Scuderi L (2008) Kaposi sarcoma: a continuing conundrum. *J Am Acad Dermatol* 59: 179-206
138. Sehgal SN (2003) Sirolimus: its discovery, biological properties, and mechanism of action. *Transplant Proc* 35: 7S-14S
139. Sher T, Hennessy BT, Valero V, Broglio K, Woodward WA, Trent J, Hunt KK, Hortobagyi GN, Gonzalez-Angulo AM (2007) Primary angiosarcomas of the breast. *Cancer* 110: 173-178
140. Simpson GR, Schulz TF, Whitby D, Cook PM, Boshoff C, Rainbow L, Howard MR, Gao SJ, Bohenzky RA, Simmonds P, Lee C, de RA, Hatzakis A, Tedder RS, Weller IV, Weiss RA, Moore PS (1996) Prevalence of Kaposi's sarcoma associated herpesvirus infection measured by antibodies to recombinant capsid protein and latent immunofluorescence antigen. *Lancet* 348: 1133-1138
141. Sitas F, Carrara H, Beral V, Newton R, Reeves G, Bull D, Jentsch U, Paccella-Norman R, Bourbouliia D, Whitby D, Boshoff C, Weiss R (1999) Antibodies against human herpesvirus 8 in black South African patients with cancer. *N Engl J Med* 340: 1863-1871
142. Spieth K, Gille J, Kaufmann R (1999) Therapeutic efficacy of interferon alfa-2a and 13-cis-retinoic acid in recurrent angiosarcoma of the head. *Arch Dermatol* 135: 1035-1037
143. Stallone G, Schena A, Infante B, Di PS, Loverre A, Maggio G, Ranieri E, Gesualdo L, Schena FP, Grandaliano G (2005) Sirolimus for Kaposi's sarcoma in renal-transplant recipients. *N Engl J Med* 352: 1317-1323
144. Stewart FW, Treves N (1981) Classics in oncology: lymphangiosarcoma in postmastectomy lymphedema: a report of six cases in elephantiasis chirurgica. *CA Cancer J Clin* 31: 284-299
145. Stratigos JD, Katoulis AC, Stavrianeas NG (1999) An overview of classic Kaposi's sarcoma in Greece. *Adv Exp Med Biol* 455: 503-506
146. Sturzl M, Hohenadl C, Zietz C, Castanos-Velez E, Wunderlich A, Ascherl G, Biberfeld P, Monini P, Browning PJ, Ensoli B (1999) Expression of K13/v-FLIP gene of human herpesvirus 8 and apoptosis in Kaposi's sarcoma spindle cells. *J Natl Cancer Inst* 91: 1725-1733
147. Sullivan RJ, Pantanowitz L, Casper C, Stebbing J, Dezube BJ (2008) HIV/AIDS: epidemiology, pathophysiology, and treatment of kaposi sarcoma-associated herpesvirus disease: Kaposi sarcoma, primary effusion lymphoma, and multicentric castlemans disease. *Clin Infect Dis* 47: 1209-1215

148. Sun Q, Zachariah S, Chaudhary PM (2003) The human herpes virus 8-encoded viral FLICE-inhibitory protein induces cellular transformation via NF-kappaB activation. *J Biol Chem* 278: 52437-52445
149. Swanton C, Mann DJ, Fleckenstein B, Neipel F, Peters G, Jones N (1997) Herpes viral cyclin/Cdk6 complexes evade inhibition by CDK inhibitor proteins. *Nature* 390: 184-187
150. Syed SP, Martin AM, Haupt HM, renas-Elliot CP, Brooks JJ (2007) Angiostatin receptor annexin II in vascular tumors including angiosarcoma. *Hum Pathol* 38: 508-513
151. Szajerka T, Jablecki J (2007) Kaposi's sarcoma revisited. *AIDS Rev* 9: 230-236
152. Tanioka M, Ikoma A, Morita K, Fujii H, Toda KI, Takahashi K, Tanaka T, Nishigori C, Jin G, Higashi S, Toyokuni S, Miyachi Y (2001) Angiosarcoma of the scalp: absence of vascular endothelial cadherin in primary and metastatic lesions. *Br J Dermatol* 144: 380-383
153. Tessari G, Naldi L, Boschiero L, Cordiano C, Piaserico S, Fortina AB, Cerimele D, La P, I, Capuano M, Gotti E, Ruggenenti P, Sassi F, Remuzzi G, Girolomoni G (2006) Incidence and clinical predictors of Kaposi's sarcoma among 1721 Italian solid organ transplant recipients: a multicenter study. *Eur J Dermatol* 16: 553-557
154. Thewes M, Elsner E, Wessner D, Engst R, Ring J (2000) The urokinase plasminogen activator system in angiosarcoma, Kaposi's sarcoma, granuloma pyogenicum, and angioma: an immunohistochemical study. *Int J Dermatol* 39: 188-191
155. Udhain A, Skubitz KM, Northfelt DW (2007) Pegylated liposomal doxorubicin in the treatment of AIDS-related Kaposi's sarcoma. *Int J Nanomedicine* 2: 345-352
156. Vasanawala MS, Wang Y, Quon A, Gambhir SS (2006) F-18 fluorodeoxyglucose PET/CT as an imaging tool for staging and restaging cutaneous angiosarcoma of the scalp. *Clin Nucl Med* 31: 534-537
157. Verma SC, Lan K, Robertson E (2007) Structure and function of latency-associated nuclear antigen. *Curr Top Microbiol Immunol* 312: 101-136
158. Viac J, Palacio S, Schmitt D, Claudy A (1997) Expression of vascular endothelial growth factor in normal epidermis, epithelial tumors and cultured keratinocytes. *Arch Dermatol Res* 289: 158-163
159. Vitale F, Briffa DV, Whitby D, Maida I, Grochowska A, Levin A, Romano N, Goedert JJ (2001) Kaposi's sarcoma herpes virus and Kaposi's

sarcoma in the elderly populations of 3 Mediterranean islands. *Int J Cancer* 91: 588-591

160. Vogt T (2008) Angiosarkom. *Hautarzt* 59: 237-248
161. Wehrli BM, Janzen DL, Shokeir O, Masri BA, Byrne SK, O'Connell JX (1998) Epithelioid angiosarcoma arising in a surgically constructed arteriovenous fistula: a rare complication of chronic immunosuppression in the setting of renal transplantation. *Am J Surg Pathol* 22: 1154-1159
162. West JG, Qureshi A, West JE, Chacon M, Sutherland ML, Haghghi B, Harrison J (2005) Risk of angiosarcoma following breast conservation: a clinical alert. *Breast J* 11: 115-123
163. Wilkinson D, Sheldon J, Gilks CF, Schulz TF (1999) Prevalence of infection with human herpesvirus 8/Kaposi's sarcoma herpesvirus in rural South Africa. *S Afr Med J* 89: 554-557
164. Wolf R, Brenner S, Ruocco V, Filioli FG (1995) Isotopic response. *Int J Dermatol* 34: 341-348
165. Yamamoto T, Umeda T, Nishioka K (2000) Immunohistological distribution of stem cell factor and kit receptor in angiosarcoma. *Acta Derm Venereol* 80: 443-445
166. Yamamoto T, Umeda T, Yokozeki H, Nishioka K (1999) Expression of basic fibroblast growth factor and its receptor in angiosarcoma. *J Am Acad Dermatol* 41: 127-129
167. Zahm SH, Fraumeni JF, Jr. (1997) The epidemiology of soft tissue sarcoma. *Semin Oncol* 24: 504-514
168. Ziegler JL, Katongole-Mbidde E (1996) Kaposi's sarcoma in childhood: an analysis of 100 cases from Uganda and relationship to HIV infection. *Int J Cancer* 65: 200-203
169. Zietz C, Rumpler U, Sturzl M, Lohrs U (2001) Inverse relation of Fas-ligand and tumor-infiltrating lymphocytes in angiosarcoma: indications of apoptotic tumor counterattack. *Am J Pathol* 159: 963-970