

Aus dem Institut/der Klinik für Hämatologie und Onkologie
der Medizinischen Fakultät Charité – Universitätsmedizin Berlin

DISSERTATION

**Retrospektive Untersuchung klinischer Prognosefaktoren zu
malignen vaskulären Tumoren: Angiosarkome und
epitheloide Hämangioendotheliome**

zur Erlangung des akademischen Grades
Doctor medicinae dentariae (Dr. med. dent.)

vorgelegt der Medizinischen Fakultät
Charité – Universitätsmedizin Berlin

von

Sascha Saupe

aus Quedlinburg

Datum der Promotion: 10.03.2017

Inhaltsverzeichnis

Abkürzungsverzeichnis	IV
Abbildungsverzeichnis	V
Tabellenverzeichnis.....	VIII
Zusammenfassung.....	1
Abstract	2
1 Einleitung.....	3
1.1 Angiosarkome.....	3
1.1.1 Klassifikation	3
1.1.2 Epidemiologie	4
1.1.3 Ätiologie.....	5
1.1.4 Klassifikation	5
1.1.4.1 Strahleninduziertes Angiosarkom.....	6
1.1.4.2 Angiosarkom in lymphödematösen Extremitäten.....	6
1.1.4.3 Angiosarkom des Brustparenchyms	6
1.1.4.4 Angiosarkom der tiefen Weichgewebe.....	7
1.1.4.5 Angiosarkom der Leber, Milz und anderer innerer Organe.....	7
1.1.4.6 Angiosarkom des kardiovaskulären Systems.....	8
1.1.4.7 Angiosarkome durch Fremdkörper	8
1.1.5 Klinische Präsentation.....	8
1.1.6 Differenzialdiagnosen	10
1.1.7 Pathologie und Immunohistochemie.....	11
1.1.8 Molekularbiologie	13
1.1.9 Staging.....	14
1.1.10 Diagnostik	15
1.1.11 Prognose	16
1.1.12 Therapie.....	17
1.1.12.1 Chemotherapie	17
1.1.12.2 Strahlentherapie	19
1.1.12.3 Chirurgie	19
1.2 Das epitheloide Hämangioendotheliom.....	20
1.2.1 Lokalisation und Therapie des epitheloiden Hämangioendothelioms	20
1.2.2 Pathologie.....	21

1.2.3	Genetik	22
1.3	Problemstellung	22
1.4	Ziel der Studie	23
2	Material und Methoden	25
2.1	Datenerhebung	25
2.2	Erfasste Variablen	25
2.3	Einschlusskriterien	26
2.4	Ausschlusskriterien	26
2.5	Statistik	26
3	Ergebnisse	28
3.1	Patientenkollektiv	28
3.1.1	Altersverteilung	28
3.1.2	Geschlechtsverteilung	29
3.1.3	Gewicht, Größe und Body Mass Index	29
3.1.4	Blutbild	29
3.2	Tumorcharakteristika	30
3.2.1	Histologie	30
3.2.2	Tumorlokalisation	31
3.2.3	Metastasierung	31
3.3	Therapie	33
3.4	Überleben und Mortalität in Abhängigkeit von Patientenfaktoren	34
3.4.1	Gesamtüberleben	34
3.4.2	Einfluss der Tumorart	35
3.4.3	Einfluss der Tumorgröße	36
3.4.4	Einfluss der Metastasen	36
3.4.5	Einfluss der Leukozyten	38
3.4.6	Einfluss der Thrombozyten	40
3.4.7	Einfluss des Hämoglobins	42
3.4.8	Bedeutung der konstitutionellen Symptome	43
3.4.9	Bedeutung des Ki67-Wertes	45
3.4.10	Bedeutung der Gewebeart	47
3.5	Überleben und Mortalität in Abhängigkeit der Therapie	48
3.5.1	Einfluss der operativen Resektion	48

3.5.2	Einfluss der Chemotherapie	49
3.5.3	Einfluss der Strahlentherapie	51
3.6	Multivariate Cox-Regressionsanalysen	51
4	Diskussion.....	53
4.1	Beantwortung der Forschungsfragen.....	53
4.1.1	Wie hoch war die Überlebensrate der Patienten nach Erstdiagnose eines malignen vaskulären Tumors nach einem Jahr beziehungsweise nach fünf Jahren?	53
4.1.2	Gab es Unterschiede in der medianen Überlebenszeit zwischen den untersuchten Tumorarten?.....	53
4.1.3	Gab es eine Korrelation zwischen der Tumorgröße und der Überlebensrate?.....	54
4.1.4	Hatte das kleine Blutbild eine Aussagekraft hinsichtlich der Prognose?.....	54
4.1.5	Beeinflussten Metastasen die Prognose?.....	57
4.1.6	War das Vorhandensein von konstitutionellen Symptomen mit der Überlebenszeit assoziiert?.....	57
4.1.7	Zeigte die Ki67-Expression eine Verbindung zur weiteren Prognose?	58
4.1.8	Gab es eine Verknüpfung zwischen der Gewebeart (parenchymatös oder nicht parenchymatös) und der Überlebensdauer?	59
4.1.9	Welche Therapieform (operative Tumorresektion, Chemotherapie oder Strahlentherapie) war mit dem besten klinischen Ergebnis im Sinne einer längeren Überlebenszeit assoziiert?.....	59
4.2	Stärken und Schwächen der Studie	60
4.3	Schlussfolgerungen.....	61
5	Literaturverzeichnis	63
6	Eidesstattliche Versicherung.....	79
7	Lebenslauf.....	80
8	Danksagung.....	81

Abkürzungsverzeichnis

AJCC	American Joint Committee on Cancer
AS	Angiosarkom
AVL	atypische vaskuläre Läsionen
BMI	Body Mass Index
cm	Zentimeter
CRP	C-reaktives Protein
dl	Deziliter
EHE	Epitheloides Hämangioendotheliom
Hb	Hämoglobin
JÜW	Jahresüberlebenswahrscheinlichkeit
kg	Kilogramm
KI	Konfidenzintervall
Ki67	Protein zur Markierung von sich teilenden menschlichen Zellen
Lk	Leukozyten
mg	Milligramm
nl	Nanoliter
p-Wert	Überschreitungswahrscheinlichkeit (<i>engl.</i> probability)
ROC	Receiver Operating Characteristic
SNPs	Single Nucleotide Polymorphisms; Einzelbasenpaaraustausche
TNM	Tumour Node Metastasis
UICC	International Union Against Cancer
VEGF	Vaskulärer endothelialer Wachstumsfaktor
WTS	Weichteilsarkom

Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Angiosarkom der Kopf- und Gesichtshaut [42]	9
Abbildung 2: Angiosarkom der Kopf- und Gesichtshaut. Stanzbiopsie aus schwarzem Knoten des Patienten aus Abbildung 1. Epidermis o.B., Orthokeratose, im mittleren und tiefen Korium Konvolute aus dicht gepackten, CD31-positiven Tumorzellen. Hautanhangsgebilde weitgehend intakt (im Zentrum längs angeschnittener Haarfollikel). Unterhalb des Oberflächenepithels infiltratfreie Zone; hier zahlreiche dilatierte Gefäße [42].	12
Abbildung 3: Diagnosealgorithmus für Weichteilsarkome [68]	16
Abbildung 4: Möglicher Therapie-Algorithmus für Angiosarkome [81]	19
Abbildung 5: Altersverteilung der Patienten (n=50) zum Zeitpunkt der Diagnose	28
Abbildung 6: Verteilung der histologischen Klassifizierung in epitheloides AS (n=15), nicht epitheloides AS (n=31) und epitheloides Hämangioendotheliom (n=4).....	30
Abbildung 7: Verteilung der Metastasenlokalisationen in den vier größten Gruppen: Knochen, Leber, Lunge und Lymphknoten. Unter „Andere“ sind Zerebrum, Nebenniere, Milz und Geschlechtsorgane zusammengefasst.	32
Abbildung 8: Kaplan-Meier-Überlebenskurve der 50 Patienten. Das mediane Überleben lag bei 9 Monaten.....	34
Abbildung 9: Überlebenskurven nach Kaplan-Meier, aufgeschlüsselt nach den drei analysierten Tumortypen epitheloides AS (n=15), nicht epitheloides AS (n=31) und epitheloides Hämangioendotheliom (n=4).	35
Abbildung 10: Überlebenskurven nach Kaplan-Meier, aufgeschlüsselt nach der Tumorgroße (Tumoren < 5cm: n=30; Tumoren ≥ 5cm: n=20).	36
Abbildung 11: Überlebenskurven nach Kaplan-Meier, aufgeschlüsselt nach dem Metastasierungsverhalten des Tumors (Metastasen: n=32; keine Metastasen: n=18).	37
Abbildung 12: Überlebenskurven nach Kaplan-Meier, aufgeschlüsselt nach dem zeitlichen Verlauf der Metastasierung (synchron: n=13; metachron: n=19).	38
Abbildung 13: ROC-Kurve der Leukozytenwerte zur Ermittlung des Youden-Index. Dieser ist definiert als $J = \max_i [Sensitivität(i) + Spezifität(i) - 1]$ und ergab hier einen Wert von 0,367 bei einem Leukozytenwert von 8,765 Zellen/nl.....	39
Abbildung 14: Überlebenskurven nach Kaplan-Meier, aufgeschlüsselt nach dem Youden-Index der Leukozytenwerte (über Schwellenwert: n=30; unter Schwellenwert: n=19; fehlend: n=1). ..	40

Abbildung 15: ROC-Kurve der Thrombozytenwerte zur Ermittlung des Youden-Index. Dieser ist definiert als $J = \max_i [Sensitivität(i) + Spezifizität(i) - 1]$ und ergab hier einen Wert von 0,242 bei einem Thrombozytenwert von 257 Zellen/nl.	41
Abbildung 16: Überlebenskurven nach Kaplan-Meier, aufgeschlüsselt nach dem Youden-Index der Thrombozytenwerte (über Schwellenwert: n=24; unter Schwellenwert: n=24; fehlend: n=2).	41
Abbildung 17: ROC-Kurve der Hämoglobinwerte zur Ermittlung des Youden-Index. Dieser ist definiert als $J = \max_i [Sensitivität(i) + Spezifizität(i) - 1]$ und ergab hier einen Wert von -0,509 bei einem Hämoglobinwert von 10,05 mg/dl.	42
Abbildung 18: Überlebenskurven nach Kaplan-Meier, aufgeschlüsselt nach dem Youden-Index der Hämoglobinwerte (über Schwellenwert: n=28; unter Schwellenwert: n=20; fehlend: n=2). .	43
Abbildung 19: Überlebenskurven nach Kaplan-Meier, aufgeschlüsselt nach dem Vorhandensein einer B-Symptomatik (B-Symptome: n=14; keine B-Symptome: n=33; fehlend: n=3).	44
Abbildung 20: Boxplot zur Darstellung der Verteilung der Hämoglobinwerte in Abhängigkeit von der Präsenz einer B-Symptomatik (B-Symptome: n=14; keine B-Symptome: n=33; fehlend: n=3).	44
Abbildung 21: Boxplot zur Darstellung der Verteilung der Leukozytenwerte in Abhängigkeit von der Präsenz einer B-Symptomatik (B-Symptome: n=14; keine B-Symptome: n=33; fehlend: n=3).	45
Abbildung 22: Boxplot zur Darstellung der Verteilung der Thrombozytenwerte in Abhängigkeit von der Präsenz einer B-Symptomatik (B-Symptome: n=14; keine B-Symptome: n=33; fehlend: n=3).	45
Abbildung 23: ROC-Kurve der prozentuellen Ki67-Expression zur Ermittlung des Youden-Index. Dieser ist definiert als $J = \max_i [Sensitivität(i) + Spezifizität(i) - 1]$ und ergab hier einen Wert von 0,232 bei einem Ki67-Wert von 45 %.....	46
Abbildung 24: Überlebenskurven nach Kaplan-Meier, aufgeschlüsselt nach dem Youden-Index der Ki67-Expression (über Schwellenwert: n=17; unter Schwellenwert: n=18; fehlend: n=15). .	46
Abbildung 25: Überlebenskurven nach Kaplan-Meier, aufgeschlüsselt nach dem Gewebetyp des Primärtumors (parenchymatös: n=23; nicht parenchymatös: n=27).	47
Abbildung 26: Überlebenskurven nach Kaplan-Meier, aufgeschlüsselt nach der Durchführung einer operativen Entfernung des Tumors (operiert: n=32; nicht operiert: n=18).	48
Abbildung 27: Überlebenskurven nach Kaplan-Meier, aufgeschlüsselt nach dem Status des Resektionsrandes (frei – R0: n=23; unfrei – R1: n=9).	49

Abbildung 28: Überlebenskurven nach Kaplan-Meier, aufgeschlüsselt nach dem Erhalt einer Chemotherapie (Chemotherapie: n=27; keine Chemotherapie: n=23).	50
Abbildung 29: Überlebenskurven nach Kaplan-Meier, aufgeschlüsselt nach der verwendeten Chemotherapie (Taxol: n=11; Antracyclin: n=12; andere: n=4; keine Chemotherapie: n=23). ...	50
Abbildung 30: Überlebenskurven nach Kaplan-Meier, aufgeschlüsselt nach dem Erhalt einer Strahlentherapie (Strahlentherapie: n=17; keine Strahlentherapie: n=33).	51

Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Verteilung von Angiosarkomen aus gepoolten Daten von 534 Patienten [3]	4
Tabelle 2: TNM-Klassifikation des Angiosarkoms	15
Tabelle 3: Deskriptive Statistiken zu Gewicht, Größe und BMI der Patienten	29
Tabelle 4: Deskriptive Statistiken zu Blutparametern der Patienten.....	30
Tabelle 5: Prozentuale Verteilung und Anzahl der Primärtumoren. Unter der Kategorie „Andere“ wurden folgende Lokalisationen subsumiert: proximales Jejunum, Schilddrüse, Glandula submandibularis, Vulva.....	31
Tabelle 6: Metastasierung in Abhängigkeit mehrerer Faktoren. Die p-Werte wurden aus Chi-Quadrat-Unabhängigkeitstests ermittelt.....	32
Tabelle 7: Prozentuale Metastasierung des AS, abhängig von der Lokalisation des Primärtumors. (*Andere: proximales Jejunum, Schilddrüse, Glandula submandibularis, Vulva)	33
Tabelle 8: Assoziation zwischen den Therapieformen und der Präsenz von Metastasen. Die p-Werte wurden aus Chi-Quadrat-Unabhängigkeitstests ermittelt.....	33
Tabelle 9: Relatives Risiko und dessen 95%-Konfidenzintervall der in der multivariaten Cox-Regression analysierten Faktoren.....	52

Zusammenfassung

Angiosarkome und epitheloide Hämangioendotheliome gehören zu den malignen vaskulären Tumoren. Aufgrund der sehr geringen Patientenzahlen („orphan disease“) resultiert eine bisher sehr geringe wissenschaftliche Aufarbeitung, eine stiefmütterliche Behandlung seitens der Pharmaindustrie und eine mangelnde Förderung biomedizinischer Forschung auf diesem Gebiet. Dies führt zu limitierten Therapieoptionen und dem Fehlen von standardisierten Behandlungsregimen. Das Ziel dieser Arbeit war die Auswertung der klinischen Verläufe von 50 Patienten, die zur Therapie eines Angiosarkoms oder eines epitheloiden Hämangioendothelioms in der Charité Berlin in einem Zeitraum von 11 Jahren (von 2001-2012) aufgenommen wurden.

Mit Kaplan-Meier-Kurven und Log-Rank-Tests wurden Überlebenszeiten auf Gleichheit überprüft. Mit Cox-Regressions-Modellen wurden Risikofaktoren identifiziert. Durch den Vergleich der statistischen Resultate mit Berichten aus der Literatur konnten folgende Schlüsse zu diesen sehr seltenen Tumoren gezogen werden:

Das Angiosarkom ist ein hochgradig maligner Tumor mit einer medianen Überlebenszeit von circa 9 Monaten, die in Abhängigkeit von der Lage des Tumors variierte. Eine Tumorgroße von ≥ 5 cm, das Vorhandensein von Metastasen bei Diagnosestellung und unfreie Resektionsränder nach einer Tumorresektion reduzierten die mediane Überlebenszeit und stellten damit ungünstige Prognosefaktoren dar. Erhöhte Leukozytenwerte und erniedrigte Hämoglobinwerte erwiesen sich als ungünstige und voneinander unabhängige Faktoren bezüglich der Überlebenszeit und könnten somit als prognostische Marker dienen. Dieser Zusammenhang wurde bisher nicht beschrieben. Erhöhte Expressionswerte des Zellteilungsmarkers Ki67 waren ebenfalls mit verkürzten Überlebenszeiten assoziiert und somit prognostisch wirksam. Tumoren in parenchymatösem Gewebe wiesen signifikant geringere Überlebensraten auf als Tumoren in nicht parenchymatösem Gewebe.

Zur Therapie des Angiosarkoms werden gemäß den Leitlinien der Deutschen Krebsgesellschaft eine großzügige Tumorresektion mit möglichst freien Resektionsrändern und eine adjuvante Radiotherapie empfohlen. Eine optimale Chemotherapie konnte noch nicht definiert werden. Zwar wurden mit Taxanen große Erfolge erreicht, aber eine Kombination mit weiteren Zytostatika erhöhte die Toxizität für den Patienten und reduzierte dadurch die mediane Überlebensdauer im Vergleich zu einer reinen Paclitaxel-Therapie.

Die Ergebnisse dieser Dissertation hinsichtlich Prognosefaktoren sind im Kontext von Therapiemaßnahmen bewerten und sollten als Grundlage für weitere Studien überprüft werden.

Abstract

Angiosarcoma and epithelioid hemangioendothelioma are malignant vascular tumors. Because of low patient numbers and missing interest of funding agencies, rare diseases like these are often neglected in biomedical sciences. This leads to limited therapy options and a lack of standardized treatment regimens.

The aim of this thesis was to retrospectively evaluate the clinical course of 50 patients, who were treated for angiosarcoma or epithelioid hemangioendothelioma in the Berlin Charité from 2001 – 2012.

The Kaplan-Meier method was applied to estimate overall survival with patients. Survival differences were analyzed by the log-rank test. Cox-regression models were used to identify risk factors. By comparing the statistical results to published articles, the following conclusions concerning these rare tumor entities could be drawn:

Angiosarcoma are highly malignant tumors with a median survival time of approximately 9 months, which could vary depending on the location of the tumor. A tumor size ≥ 5 cm, the presence of metastases at diagnosis and positive resection margins reduced the median survival time and could therefore be considered as unfavorable prognostic factors. Elevated leucocyte levels and lowered hemoglobin levels increased the mortality risk and could therefore also be used as prognostic markers. Especially these observations could be considered as key findings of this study. Elevated levels of the cell division marker Ki67 were also associated with reduced survival times and could therefore also serve as prognostic biomarkers. Tumors in parenchymatic organs showed significantly reduced survival rates compared to tumors in non-parenchymatic tissues.

The first-line therapy of angiosarcoma should include a spacious tumor resection with tumor-free resection margins and adjuvant radiotherapy. An optimal chemotherapy has not been found yet; however, the use of taxans and anthracyclins lead to good results. A combination of cytostatics raised according to a recent publication the toxicity for the patients and reduced the median survival time compared to a pure paclitaxel-therapy.

The results of this thesis are promising, and the hereby generated hypotheses should be replicated and confirmed in further studies.

1 Einleitung

1.1 Angiosarkome

Sarkome sind seltene Neoplasien mesenchymalen Ursprungs und repräsentieren ca. 1-2 % aller malignen Tumoren. Sarkome werden grob in Weichteilsarkome und Osteosarkome unterteilt, wobei junge Menschen häufiger von Osteosarkomen betroffen sind, während bei älteren Menschen Weichteilsarkome dominieren.

Angiosarkome (AS) gehören zu den malignen vaskulären Tumoren und stellen eine sehr seltene Subform der Weichteilsarkome dar (1-2 %) [1, 2]. Als häufigste Lokalisationen wurden Kopf, Hals und Brüste angegeben. Im Allgemeinen ist die Prognose aufgrund der späten Diagnosestellung und der Aggressivität der Karzinome sehr schlecht [3].

Viele der bisher publizierten Daten zu diesen seltenen Tumoren basieren auf Einzelfallberichten, sodass eine Interpretation der Resultate aufgrund unvollständiger Datensätze und unterschiedlicher Therapieansätze schwierig ist [4-6]. Bis heute gibt es auch keine Phase-3- und nur wenige Phase-2-Prüfbehandlungen von Angiosarkomen [3]. Darüber hinaus werden Angiosarkome häufig nur als Einzelfälle in größeren Serien von Weichteilsarkomen integriert. Erst wenn molekulare Klassifikationen die bestehenden histologischen und anatomischen Klassifikationen ersetzt haben werden, wird es klare Richtlinien für die Diagnose und Behandlung von Angiosarkomen geben.

1.1.1 Klassifikation

Angiosarkome werden unterteilt in kutane Angiosarkome, Lymphödem-assoziierte Angiosarkome, Strahlungs-induzierte Angiosarkome, primäre Mamma-Angiosarkome und Weichgewebs-Angiosarkome [3]. Es gibt Indizien, dass das Tumorverhalten von der Lokalisation abhängen könnte, obwohl es weiterhin unklar ist, ob Unterschiede zwischen kutanen, Strahlungs-induzierten, Brust- und viszeralen Angiosarkomen auf biologische Ungleichheiten oder auf Differenzen in der klinischen Präsentation und Behandlung zurückzuführen sind [7, 8].

1.1.2 Epidemiologie

Circa 2 % aller Weichteilsarkome und 5,4 % aller kutanen Weichteilsarkome sind Angiosarkome [9, 10]. Die Inzidenz von Angiosarkomen ist in den letzten 30 Jahren angestiegen. Als potenzielle Ursachen für diesen Anstieg könnten eine intensivere Verwendung der Radiotherapie, verbesserte medizinische Wahrnehmung oder verfeinerte histopathologische Definitionen infrage kommen. Angiosarkome kommen bei Männern und Frauen gleich häufig vor, können sich in jedem Alter entwickeln, sind aber häufiger bei älteren Patienten anzutreffen [7, 10].

Angiosarkome können in jeder Weichgewebsstruktur oder Eingeweiden auftreten (Tabelle 1); kutane Angiosarkome betreffen typischerweise den Kopf- und Halsbereich, im Speziellen die Kopfhaut [7, 11-13].

Lokalisation	Anzahl (%)
Kopf- und Halsbereich	144 (27,0 %)
Brust	105 (19,7 %)
Extremitäten	82 (15,3 %)
Rumpf	51 (9,5 %)
Leber	32 (6,0 %)
Herz	25 (4,7 %)
Knochen	19 (3,6 %)
Milz	14 (2,6 %)
Andere	62 (11,6 %)

Tabelle 1: Verteilung von Angiosarkomen aus gepoolten Daten von 534 Patienten [3]

1.1.3 Ätiologie

Die meisten Angiosarkome entwickeln sich spontan, obwohl es einige wenige Berichte über maligne Transformationen von prä-existierenden benignen vaskulären Läsionen gibt [14]. Young und Kollegen haben in einem Review die bekanntesten Risikofaktoren aufgelistet [3]. Chronische Lymphödeme jeden Ursprungs wurden mit der Entwicklung von Angiosarkomen in Verbindung gebracht und unter dem Begriff Stewart-Treves-Syndrom beschrieben. Lymphödeme gelten auch als ein kausaler ätiologischer Faktor in der Entstehung von Mamma-Angiosarkomen nach einer Brustkrebstherapie [15].

Risikofaktoren für Angiosarkome [3]:

- Strahlung
- Chronische Lymphödeme (Stewart-Treves-Syndrom)
 - Postoperativ oder durch Strahlentherapie verursacht
 - Milroy-Syndrom
 - Andere Formen von chronischen Lymphödemem
- Exogene Toxine
 - Vinylchlorid
 - Thoriumdioxid
 - Arsen
 - Anabolika
 - Fremdkörper
- Familiäre Syndrome
 - Neurofibromatose NF-1
 - Mutationen in *BRCA1* oder *BRCA2*
 - Maffucci-Syndrom
 - Klippel-Trénaunay-Weber-Syndrom

1.1.4 Klassifikation

Basierend auf der Ätiologie lassen sich sieben Haupttypen des Angiosarkoms unterscheiden.

1.1.4.1 Strahleninduziertes Angiosarkom

Das strahleninduzierte AS tritt am häufigsten in der Brust oder Brustwand nach Operation und/oder Bestrahlung des Mammakarzinoms auf. Typische klinische Merkmale sind die multifokale Ausbreitung, Lokalrezidive und eine frühe hämatogene Verbreitung.

Die mediane Latenzzeit von 10,5 Jahren ist kürzer als bei anderen postoperativen Sarkomen, wodurch ein zusätzlicher Einfluss der Chemotherapie vermutet wird [13, 16]. Nach der Bestrahlung nehmen atypische vaskuläre Läsionen (AVL) der Brusthaut, die Vorstufen zum AS sein könnten, zu. Diese können bereits nach einer kurzen Latenzzeit von 2-5 Jahren auftreten. Die Prognose für die AVL bei kompletter Exzision und Nachkontrollen ist gut, aber ein Rezidiv und eine Weiterentwicklung zum AS sind möglich [17].

1.1.4.2 Angiosarkom in lymphödematösen Extremitäten

Das AS in lymphödematösen Extremitäten entwickelt sich auf der Grundlage eines langjährigen Lymphödems und ist nach den Erstbeschreibern als Steward-Treves-Syndrom benannt. Die Mehrzahl entsteht bei Frauen mittleren Alters in den oberen Extremitäten, durchschnittlich 17,6 Jahre nach Mastektomie mit axillarer Lymphknotendissektion und postoperativer Bestrahlung [13]. Die Inzidenz ist seit Anwendung wenig radikaler chirurgischer Praktiken zurückgegangen [18]. Auch kongenitale, idiopathisch oder traumatisch bedingte Lymphödeme können Grundlage des Steward-Treves-Syndroms sein. Kausal scheint dabei vor allem eine lang anhaltende Lymphstauung zu sein [18, 19]. Unbehandelt leben Patienten noch 5-8 Monate nach Diagnosestellung. Die Fünf-Jahres-Überlebensrate liegt bei annähernd 10 %, ungeachtet der Behandlungsweise [18].

1.1.4.3 Angiosarkom des Brustparenchyms

Das primäre AS des Brustparenchyms kommt häufig bei Frauen im Altersbereich zwischen der dritten und vierten Dekade vor, sporadisch auch während der Menopause und Schwangerschaft, und repräsentiert 0,04 % aller malignen Brusttumoren [20-22]. Die Durchschnittsgröße der schnell wachsenden Läsion liegt bei 6 cm und ist häufig mit violetten Verfärbungen der äußeren Haut verbunden [23]. Metastasen, welche häufig zum Zeitpunkt der Diagnose schon vorhanden sind, entwickeln sich besonders oft in der Lunge, in der Leber, in Knochen, im Weichgewebe und in der Haut [22].

1.1.4.4 Angiosarkom der tiefen Weichgewebe

Diese heterogene Gruppe der Angiosarkome repräsentiert 20-25 % aller AS. Dabei ist das Vorkommen von der Kindheit an bis ins hohe Alter breit gestreut, mit seinem Maximum in der 7. Dekade. Männer sind in einem Verhältnis von 5:3 häufiger als Frauen betroffen. In dieser Gruppe sind auch AS enthalten, welche aus schon existierenden Gefäßtumoren und Malformationen, wie Klippel-Trénaunay-Weber-Syndrom und Maffucci-Syndrom, entstanden sind [24]. Die häufigste Lokalisation ist der Rumpf mit 50 %, gefolgt vom Kopf-Hals-Bereich mit 30 % und den Extremitäten mit 20 % [13].

Mehr als die Hälfte der Patienten entwickelt Fernmetastasen und verstirbt. Besonders schlecht ist die Prognose für ältere Patienten und für Patienten mit Tumoren im abdominalen Bereich. Die mediane Fünf-Jahres-Überlebensrate liegt bei nur 11 % [13, 24].

1.1.4.5 Angiosarkom der Leber, Milz und anderer innerer Organe

Das AS der Leber wird möglicherweise durch verschiedene Toxine induziert. Da zirkulierende Karzinogene die Leber passieren und dort aktiviert werden, ist das hepatische Endothel mehr Karzinogenen ausgesetzt als andere Endothelien. Hohe Belastungen mit Thoriumoxiden und Arsenverbindungen sind mit der Entstehung eines Leberangiosarkoms assoziiert [25]. Dagegen wurde konträr der bisherigen Meinung kein erhöhtes Risiko für eine Exposition zu Vinylchlorid gefunden [26, 27].

Das primäre Angiosarkom der Leber kommt meistens zwischen dem 60. und 70. Lebensjahr, dreimal häufiger bei Männern als bei Frauen, vor. Bei vielen Patienten wurden Schmerzen im oberen rechten Quadranten, abdominale Aufblähung, Abgeschlagenheit und Gewichtsverlust zum Zeitpunkt der Diagnose festgestellt [28].

Das primäre Angiosarkom der Milz kommt sehr selten und nur bei Erwachsenen vor. Zum Zeitpunkt der Diagnose hat der Tumor meist bereits einen großen Durchmesser, sodass die durchschnittliche Überlebensdauer nur ein bis zwei Jahre beträgt [29]. Die Metastasen des AS der Milz sind meist in der Leber zu finden [21], wohingegen die Milz häufig auch als Lokalisation für Metastasen anderer Primärkarzinome erwähnt wurde [30, 31].

1.1.4.6 Angiosarkom des kardiovaskulären Systems

Das Angiosarkom ist das am häufigsten vorkommende Sarkom im Herzen und entsteht meist im rechten Atrium. Es zeigt sich vor allem durch einen hämorrhagischen Perikarderguss, Arrhythmien und plötzlichen Tod. Das AS des Herzens kommt in einem breiten Altersbereich vor, wobei Männer vermehrt betroffen sind [21, 32].

Arterielle Angiosarkome wurden für die Arteria pulmonalis und die Arteria carotis beschrieben. Arterielle Angiosarkome haben eine schlechte Prognose, aber eine frühe radikale Resektion mit anschließender Chemo- und Radiotherapie oder auch eine Herztransplantation können die Überlebenszeit positiv beeinflussen [33, 34].

1.1.4.7 Angiosarkome durch Fremdkörper

Es wurden mehrere Fälle dokumentiert, bei denen sich Angiosarkome um Fremdkörper beziehungsweise durch eine Fremdkörperreaktion gebildet hatten. Die Latenzzeit bis zur Tumorbildung kann bis zu 60 Jahre betragen [35].

Dokumentierte Fälle zur AS-Bildung um Fremdkörper beinhalten abdominale Halte-Implantate aus Polypropylen und Polyvinylidenfluorid, künstliche Hüftgelenke, interne Herzschrittmacher, im Körper verbliebene Gewehrkugeln und Granatsplitter [35-39]. Als Ursache für die AS-Bildung werden eine chronisch-karzinogene Wirkung der langjährigen Metallimplantate und/oder eine entzündungsbedingte Reaktion vermutet. Im Allgemeinen sind fremdkörperassoziierte AS ausnahmslos high-grade Tumoren und haben eine sehr schlechte Prognose [35, 40].

1.1.5 Klinische Präsentation

Kutane Angiosarkome können anfänglich wie eine Prellung oder wie rötliche Papeln aussehen. Sie sind typischerweise multifokal (Abbildung 1) und können leicht mit einer benignen Läsion verwechselt werden, wodurch es zum verspäteten Aufsuchen von ärztlichem Rat und damit auch zu späten Diagnosestellungen kommt [3].

Mit wachsender Tumorgröße kann es zu Gewebsinfiltration, Ödembildung, Ulzeration und Hämorrhagie kommen [21]. Die Gewebsinfiltration und multifokale Kanzerosen führen trotz radikaler Operationen meist zu positiven Resektionsrändern [12, 13]. Tiefere Weichteilläsionen oder viszerale Läsionen präsentieren sich als eine ausbreitende, schmerzende Masse.

Unbehandelte Angiosarkome können eine Größe von mehr als 20 cm erreichen, verbreiten sich prinzipiell hämatogen mit den Lungen als häufigste Lokalisation für Metastasen und können sich als Pleuraerguss oder Pneumothorax präsentieren. Als weitere häufige Lokalisationen für Angiosarkome wurden die Leber, Knochen, Weichgewebsstrukturen und Lymphknoten berichtet [7, 12, 41].



Abbildung 1: Angiosarkom der Kopf- und Gesichtshaut [42]

1.1.6 Differenzialdiagnosen

Angiosarkome gehören zu der umfassenden Kategorie der vaskulären Tumoren [21]. Die klinische Historie kann Hinweise auf einen Befund geben, eine genaue Diagnose erfordert allerdings eine histologische Untersuchung.

Klassifikation von vaskulären Tumoren [21]:

- **Reaktive und benigne vaskuläre Tumoren**
 - Kapillares Hämangiom
 - Juveniles Hämangiom (Storchenkuss)
 - Blutschwämmchen (Campbell de Morgan Spot)
 - Eitriges Granulom
 - Kavernöses Hämangiom
 - Epitheloides Hämangiom
 - Gutartige arterielle Gefäßneubildungen (Feuermal, Spinnennävus)
 - Angiomatose
 - Atypische vaskuläre Läsionen nach Strahlentherapie
- **Intermediäre-gradige vaskuläre Tumoren**
 - Kaposisarkom
 - Epitheloides Hämangioendotheliom
- **Maligne vaskuläre Tumoren**
 - Angiosarkom
- **Tumoren der perivaskulären Zellen**
 - Hämangioperizytom

1.1.7 Pathologie und Immunohistochemie

Die histologischen Merkmale von Angiosarkomen können innerhalb und zwischen Fällen stark variieren. Die morphologischen Unterschiede können sehr subtil sein, und eine lichtmikroskopische Differenzierung zwischen einem malignen vaskulären Tumor und einer benignen Proliferation oder entzündlichen Läsion kann schwierig bis unmöglich sein. Angiosarkome sind infiltrierend und haben keine Kapsel oder klare Abgrenzung, welche normales von abnormalem Gewebe trennt [3].

Abnormale, pleomorphe und maligne Endothelzellen kennzeichnen das Angiosarkom. Sie können rund, polygonal oder spindelförmig sein und auch epithelartige Erscheinungsformen annehmen. In gut differenzierten Bereichen bilden abnormale Endothelzellen gemeinsam mit vaskulären Kanälen funktionierende vaskuläre Sinusoide, welche zwischen Kollagenfasern liegen und häufig mit Gebieten, die mit Monozyten infiltriert sind, assoziiert sind (Abbildung 2). Mit zunehmender Aggressivität des Tumors wird die Architektur chaotischer, die abnormalen Zellen werden vielschichtig und bilden warzenförmige Fortsätze in das vaskuläre Lumen. Mitosen sind häufig, genauso wie kleine Ansammlungen von Erythrozyten innerhalb des Zytoplasmas der abnormalen Endothelzellen. In niedrig differenzierten Bereichen bilden die malignen Endothelzellen kontinuierliche Schichten mit nekrotischen und blutenden Bereichen, welche eine Unterscheidung von einem anaplastischen Karzinom oder Melanom erschweren [21, 43-47].

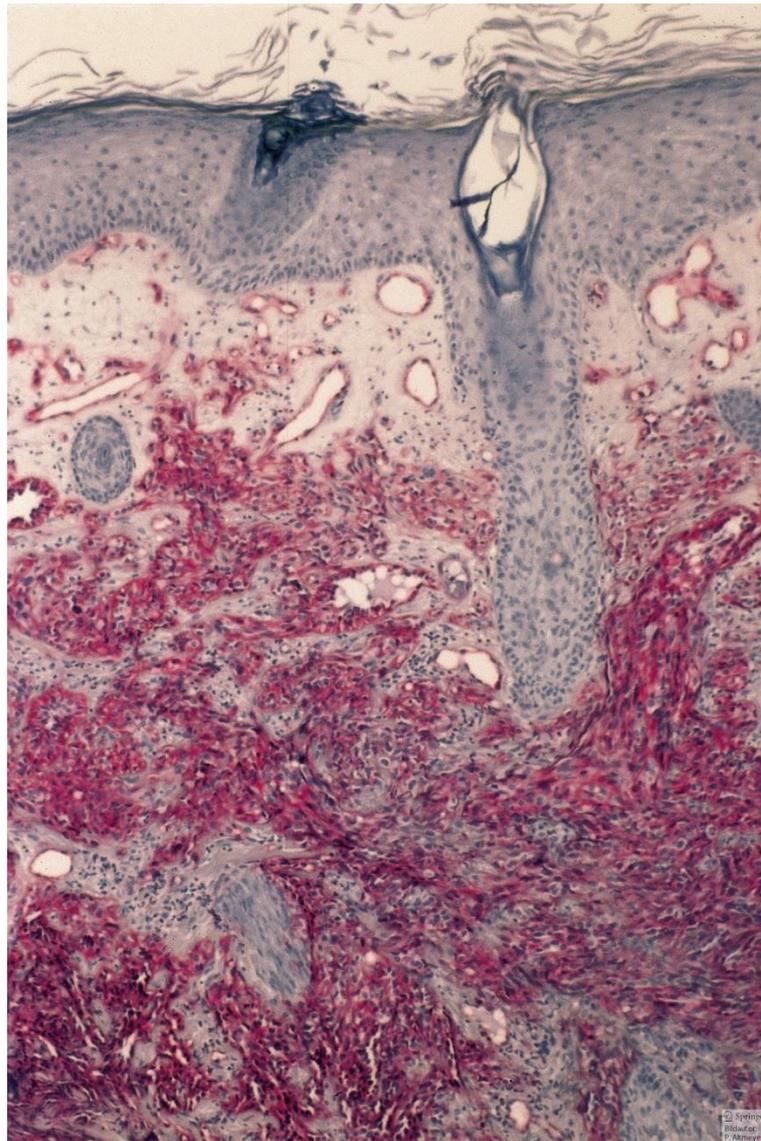


Abbildung 2: Angiosarkom der Kopf- und Gesichtshaut. Stanzbiopsie aus schwarzem Knoten des Patienten aus Abbildung 1. Epidermis o.B., Orthokeratose, im mittleren und tiefen Korium Konvolute aus dicht gepackten, CD31-positiven Tumorzellen. Hautanhangsgebilde weitgehend intakt (im Zentrum längs angeschnittener Haarfollikel). Unterhalb des Oberflächenepithels infiltratfreie Zone; hier zahlreiche dilatierte Gefäße [42].

Angiosarkome exprimieren typischerweise Endothelmarker wie Von-Willebrand-Faktor, CD34, CD31, *Ulex europaeus* Agglutinin 1 und den vaskulären endothelialen Wachstumsfaktor (VEGF). Die Immunohistochemie ist damit ein wesentlicher Bestandteil der Diagnostik [48].

CD31 ist der aussagekräftigste Marker für alle Angiosarkome. Circa 50 % der Angiosarkome zeigen eine Expression von CD34, jedoch ist dieser Marker sehr variabel und unspezifisch, da auch viele Kaposi-Sarkome und Weichgewebstumoren eine positive Färbereaktion auf CD34 zeigen [49]. CD31 ist sensibler für eine endotheliale Differenzierung [21, 50].

Der Von-Willebrand-Faktor, welcher vor allem von Endothelzellen gebildet wird, konnte in circa 90 % der Angiosarkome nachgewiesen werden. Ein positives Erscheinen zeigt sich normalerweise als eine körnige zytoplasmatische Färbung [50].

Thrombomodulin ist ein oberflächliches Glykoprotein, welches vermehrt in Gefäßen vorkommt und eine antikoagulative Wirkung besitzt. Da Anti-Thrombomodulin-Antikörper sehr stark mit Endothelzellen reagieren, erwiesen sie sich als zuverlässiger Marker vaskulärer Neoplasien wie Angiosarkome [21, 51].

VEGFR3 kann in 50-80 % der Angiosarkome nachgewiesen werden [52]. Annähernd 25-50 % der AS zeigten eine herdförmige Färbung für CD117 [53].

1.1.8 Molekularbiologie

Die Erforschung genetischer Ursachen von humanen Erkrankungen wurde im letzten Jahrzehnt massiv durch sogenannte genomweite Assoziationsstudien erleichtert. Dabei werden Hunderttausende SNPs (single nucleotide Polymorphisms; Einzelbasenpaaraustausche) pro Proband oder Patient mittels Array-Verfahren typisiert und die Ausprägungen dieser SNPs wiederum durch eine Genotypisierung von Tausenden von Patienten mit bestimmten Erkrankungen in Zusammenhang gebracht. Mit solchen Verfahren wurden zum Beispiel Risikogenorte für Lippen-Kiefer-Gaumenspalten [54, 55] oder erhöhte Harnsäurespiegel [56] identifiziert.

Da Angiosarkome so selten sind, gibt es noch keine spezifischen genomweiten Assoziationsstudien zu dieser Erkrankung. In genomweiten Assoziationsstudien in Golden-Retriever-Hunden, welche als Modellorganismen für Non-Hodgkin-Lymphome und Angiosarkome dienen, wurden jedoch Mutationen in den Genorten *TRPC6* (transient receptor potential cation channel, subfamily C, member 6) und *STX8* (Syntaxin 8) als Risikofaktoren für das Auftreten von Angiosarkomen identifiziert [57].

Eine genomweite Assoziationsstudie zu somatischen Mutationen, also Mutationen, welche nur im Tumorgewebe auftreten, in Angiosarkomen detektierte ein kumuliertes Auftreten von somatischen Mutationen in den Genen *PTPRB* (protein tyrosine phosphatase, receptor type, B) und *PLCG1* (phospholipase C gamma 1), welche mit der Angiogenese in Verbindung stehen [58].

Eine weitere und schon viel länger verwendete Möglichkeit zur Untersuchung von genetischen Risikofaktoren sind Familienstudien. Dabei stehen zunächst jene Familienmitglieder im Fokus, bei denen eine bestimmte Erkrankung aufgetreten ist. Im nächsten Schritt werden die Angehörigen der Erkrankten auf die Häufigkeit von bestimmten genetischen Veränderungen hin untersucht und mit der Häufigkeit in einer Kontrollpopulation verglichen. So ließen sich kausale Mutationen wie zum Beispiel Mutationen im *CFTR*-Gen für zystische Fibrosen identifizieren [59, 60].

In Familien mit Li-Fraumeni-Syndrom wurde eine Mutation im *POT1*-Gen (protection of telomeres 1) gefunden, welche in kausalem Zusammenhang mit der Entwicklung von Angiosarkomen stand [61].

Interessanterweise wurde *BRCA2*, ein Hochrisiko-Locus für Mammakarzinome [62], auch mit einem erhöhten Risiko für Angiosarkome in Verbindung gebracht [63]. Bereits in frühen Studien zur genetischen Basis von Angiosarkomen wurden Mutationen im Tumorsuppressor-Gen p53 mit dem Auftreten von Angiosarkomen assoziiert [64]. In einer Untersuchung einer einzelnen Angiosarkom-Patientin wurden Unregelmäßigkeiten in den drei Genorten *YWHAE* (17p13), *FAM22A* (10q23) und *FAM22B* (10q22), welche bereits als kausal für endometriale Sarkome identifiziert wurden, festgestellt [65].

In Summe lässt sich feststellen, dass es viele einzelne Berichte zu genetischen Ursachen für das Angiosarkom gibt; allerdings wurde keine einzige der gefundenen Assoziationen in einer weiteren unabhängigen Studienpopulation repliziert und damit bestätigt.

1.1.9 Staging

Weichteilsarkome werden gemäß dem „International Union Against Cancer and American Joint Committee on Cancer (UICC/AJCC)“-System, welches wiederum auf der TNM- (tumor-node-metastasis)-Klassifikation beruht [66], in Stadien eingeteilt [21] (Tabelle 2). Angiosarkome sind per Definition hochgradige Tumoren, sodass ein histologisches Grading im Staging nicht verwendet wird [46].

Klassifikation	Definition
T1	Tumordurchmesser < 5 cm
T1a	oberflächlich
T1b	tief
T2	Tumordurchmesser > 5 cm
T2a	oberflächlich
T2b	tief
N1	regionäre Lymphknotenmetastasen
M1	Fernmetastasen

Tabelle 2: TNM-Klassifikation des Angiosarkoms

1.1.10 Diagnostik

Die Größe der primären Läsion und das Vorhandensein oder Fehlen von Fernmetastasen sind die wichtigsten Determinanten für die Behandlungsregimen [67]. Bei klinischem Verdacht auf ein Weichteilsarkom werden, wie in Abbildung 3 dargestellt, diverse bildgebende Verfahren verwendet. Bei Bestätigung der Verdachtsdiagnose werden weitere Diagnostikverfahren zur Einschätzung der Ausbreitung des Karzinoms wie Computertomografie, Röntgenuntersuchungen, Sonografie und in einzelnen Fällen Positronen-Emissions-Tomografie durchgeführt. Nach erfolgter Bildgebung wird für jeden Patienten in der interdisziplinären Tumorkonferenz ein personalisiertes Therapievorgehen besprochen. Letztendlich erfolgt zur Typisierung und zur Stadieneinteilung eine Stanzbiopsie oder diagnostische Exzision [68].

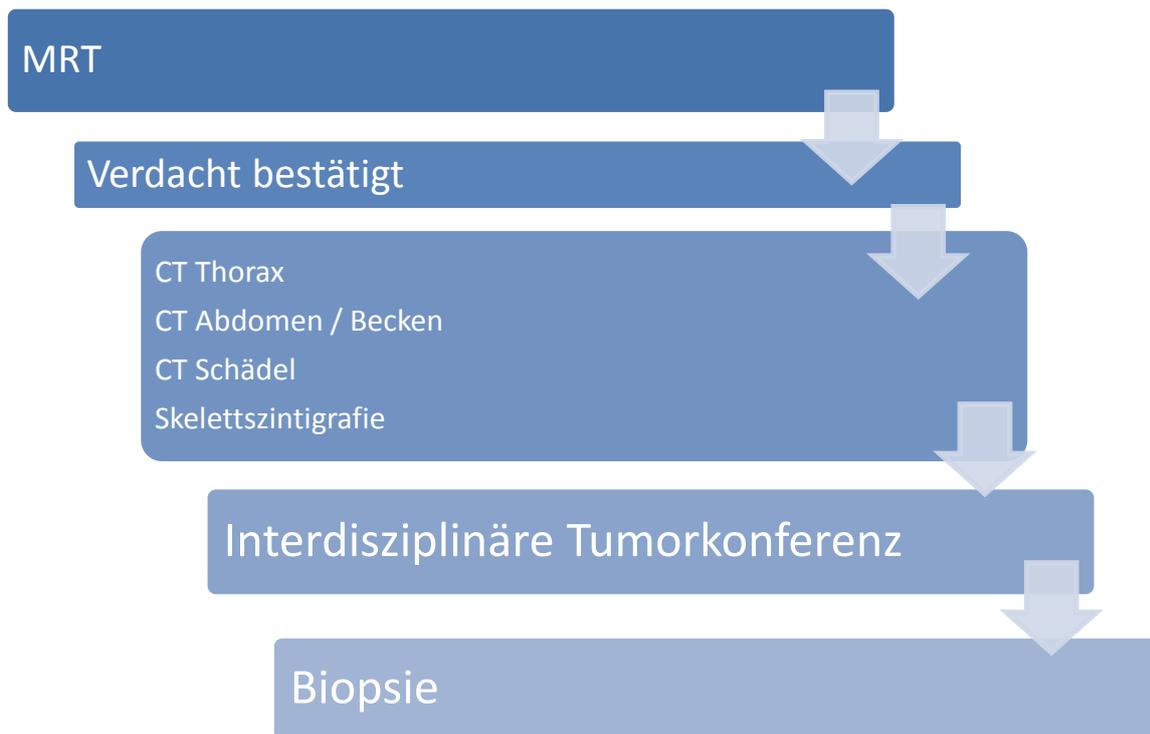


Abbildung 3: Diagnosealgorithmus für Weichteilsarkome [68]

1.1.11 Prognose

Die Fünf-Jahres-Überlebensrate beträgt für das Angiosarkom 33-43 % [13, 24]. Im Vergleich dazu wurden für das Weichteilsarkom Fünf-Jahres-Überlebensraten von 70 % berichtet [69]. Im Hinblick auf die Prognose gelten für alle WTS das Grading, die Tumorgröße und die Tumorlokalisation als relevante Faktoren. Tiefsitzende, histologisch entdifferenzierte Tumoren mit einem Durchmesser von mehr als 5 cm haben die schlechtesten Prognosen [69, 70]. Zusätzlich beeinflussen das Patientenalter und der histopathologische Subtyp die Prognose [70, 71].

Angiosarkome mit unfreien Resektionsrändern, bereits vorliegenden Metastasen oder Tumornekrosen verschlechtern weiter die Prognose [41, 72, 73].

1.1.12 Therapie

Für die Therapie von Angiosarkomen ist die Zusammenarbeit verschiedener Fachbereiche bereits zum Zeitpunkt der Diagnosestellung essenziell. Dabei stehen die lokale Tumorkontrolle wie auch die Therapie und die Prävention von Fernmetastasierungen im Fokus. Behandlungskonzepte der Angiosarkome basieren auf einer Kombination von Chirurgie, Radiotherapie und Chemotherapie in Abhängigkeit vom Tumorstadium und den Prognosefaktoren wie zum Beispiel Lokalisation und Metastasierung. Bei den lokal operablen Tumoren folgen nach chirurgischer Sanierung ergänzende Therapien, wie adjuvante Chemo- oder Strahlentherapien zur Behandlung von Mikrometastasen und zur Unterdrückung von Rezidiven [74]. Die Indikationsstellung beziehungsweise der Nutzen der adjuvanten Therapien bei lokalem Angiosarkom stehen allerdings im Zentrum wissenschaftlicher Debatten zur Therapie des Angiosarkoms [75, 76].

Liegt ein inoperabler Tumor vor oder wäre dieser nur mit einer umfangreichen Amputation zu entfernen, besteht die Möglichkeit der neo-adjuvanten Therapie. Durch Chemo- oder Strahlentherapie soll damit der Tumor zunächst verkleinert werden, um ihn darauffolgend operativ entfernen zu können [69, 70].

Ist eine kurative Therapie nicht mehr möglich, wird eine palliative Therapie zur Verbesserung der Lebensqualität und zur Linderung der Symptome durchgeführt.

1.1.12.1 Chemotherapie

Die Chemotherapie bei Patienten mit Weichteilsarkomen ist in ein interdisziplinäres Gesamtkonzept eingebettet.

Anthracycline, Taxane und Ifosamide sind die üblichen Zytostatika in der Therapie der Weichteilsarkome. Für das AS ist Doxorubicin aus der Gruppe der Anthracycline oder Pacitaxel aus der Gruppe der Taxane das Mittel der Wahl für die Erstlinientherapie.

Pacitaxel (Taxane) ist eine in der Pazifischen Eibe (*Taxus brevifolia*) vorkommende Substanz. Es wirkt durch Bindung an β -Tubulin und stabilisiert die Mikrotubuli gegen Depolymerisierung. Durch ein gestörtes Tubulingleichgewicht wird die Mitose gestört und der Abbau eines bestehenden Zytoskeletts verhindert. Die daraus folgende Funktionsuntüchtigkeit der Mikrotubuli führt zur Unterbrechung der Mitose. Zudem hat Pacitaxel eine hemmende Eigenschaft auf die Angiogenese und induziert Apoptosen [77, 78].

Doxorubicin (Anthracycline) ist ein aus dem Pilz *Streptomyces peuceticus* gewonnenes Antibiotikum. Es wirkt durch eine Interkalation zwischen DNA-Basenpaaren mit nachfolgender Behinderung der DNA- und RNA-Synthese. Durch eine elektrostatische Quervernetzung über intermolekulare Kräfte sind einzelne DNA-Stränge nicht mehr verfügbar und eine Replikation ist nicht mehr möglich. Zusätzlich hemmen Anthrazykline die Topoisomerase-II, wodurch ein Zusammenfügen von Doppelstrangbrüchen nicht mehr möglich ist. Eine weitere Wirkung ist die Bildung freier Sauerstoffradikale durch Anthrazyklin-Fe²⁺- und Anthrazyklin-Fe³⁺-Komplexe und Chelatbildung mit Metallionen, welche die Wirkung begünstigen und die Zelle schädigen [78]. Rasch nach intravenöser Infusion werden die höchsten Konzentrationen in Lunge, Nieren, Milz, Leber und Herz erreicht [79].

Anthrazykline und Taxane weisen eine hohe Wirksamkeit mit Remissionsraten von 50-80 % auf. Die Erstlinientherapeutika Doxorubicin und Paclitaxel zeigen eine ähnliche Wirkung auf metastasierte und lokal fortgeschrittene Angiosarkome. Das mediane Überleben liegt bei beiden Medikamenten bei 8,5 Monaten und das mediane progressionsfreie Überleben bei 4,9 Monaten [78, 79].

Zunehmend finden auch antiangiogene Therapien Einzug in moderne Behandlungskonzepte. Für das Angiosarkom wurden dabei Bevacizumab und Sorafenib untersucht.

Bevacizumab ist ein Antikörper (IgG1) gegen den endothelialen Wachstumsfaktor VEGF-A. Dieser wird mit hoher Affinität gebunden und unterbindet somit die Wechselwirkung zu dem transmembranösen Tyrosinkinase-Rezeptor VEGFR-2 [78].

Sorafenib ist ein Multi-Tyrosinkinase-Inhibitor und hemmt unter anderem die Rezeptor-Tyrosinkinasen von VEGFR-2, VEGFR-3, c-Kit und FLT-3 und greift in die RAS-RAF-Kinase ein. Somit hat es neben der antiangiogenen auch eine proliferationshemmende Wirkung [78]. Sorafenib wurde zur Behandlung vom Nierenzellkarzinom und Leberzellkarzinom zugelassen, zeigt aber im Angiosarkom eine reduzierte Anti-Tumor-Aktivität. In Fallstudien wurden ein medianes Überleben von 9 Monaten und ein medianes progressionsfreies Überleben von 3,8 Monaten gezeigt [80].

Einen möglichen Therapiealgorithmus findet man in den Leitlinien der Deutschen Gesellschaft für Hämatologie und medizinische Onkologie (Abbildung 4) [81].

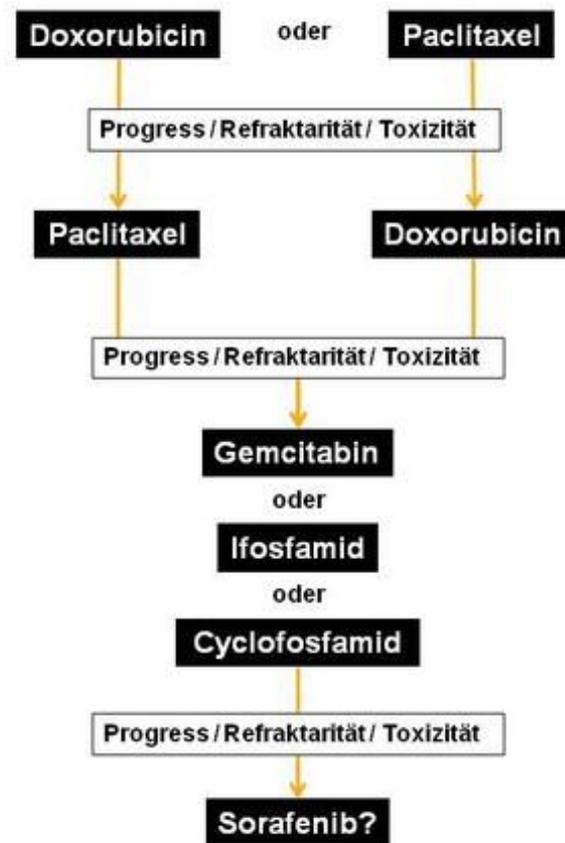


Abbildung 4: Möglicher Therapie-Algorithmus für Angiosarkome [81]

1.1.12.2 Strahlentherapie

Die Strahlentherapie kann adjuvant, neo-adjuvant und auch palliativ angewendet werden. Wegen der eingeschränkten Sensibilität der Weichteilsarkome auf die Strahlentherapie wird diese meist mit einer chirurgischen Therapie kombiniert. Nach erfolgreicher Tumorentfernung ist die Strahlentherapie zur Senkung des Risikos eines Lokalrezidivs sehr effektiv. Auch bei neo-adjuvanten Therapiestrategien wird die präoperative Strahlentherapie zur Senkung der Amputationsraten und zum Extremitätenerhalt genutzt [81, 82]. Es wird eine tägliche Dosis von 3x1 Gy bis zu einer Gesamtdosis von 60 Gy für das Angiosarkom empfohlen [83].

1.1.12.3 Chirurgie

Eine operative Entfernung des Angiosarkoms ist entscheidend für den Therapie-Erfolg und der Grundstein für die lokale Tumorkontrolle. Bei der Operation sollte eine Eröffnung des Tumors vermieden und dieser in toto mit umgebenem Gewebe entfernt werden, um das Risiko eines

Lokalrezidivs so gering wie möglich zu halten. Außerhalb des Kompartiments wird eine Exzision von 2-5 cm vorgenommen, um mögliche weitere kleinere Sarkomherde, sogenannte Skip-Metastasen, zu entfernen [78, 82]. Das Lokalrezidivrisiko liegt je nach Exzisionsweite und Verfahren bei 10-30 % [69, 70, 81, 82]. Beim strahleninduzierten Angiosarkom zeigen zwei Drittel der Patienten trotz R0-Resektionen lokale Rezidive [16, 40, 84], wobei Skip-Metastasen dabei als Hauptursache eines Lokalrezidivs gelten [82]. Marginale und intraläsionale Resektionen (R1- und R2-Resektionen) sind nicht anzustreben, da sie die lokale Tumorkontrolle nicht ausreichend unterstützen. Die Fünf-Jahres-Überlebensrate für Patienten mit einer chirurgischer Therapie beträgt 46 % im Gegensatz zu 0 % ohne chirurgische Therapie [69, 70, 81, 82].

1.2 Das epitheloide Hämangioendotheliom

Das epitheloide Hämangioendotheliom (EHE) ist ein seltener, geringgradig maligner Gefäßtumor. Es ist in jeder Altersstufe vertreten, tritt jedoch gehäuft im mittleren Alter auf. Zu den häufig betroffenen Lokalisationen zählen die Leber, die Weichgewebe, die Lunge und der Knochen [43, 85, 86]. Das Tumorverhalten gilt als unvorhersehbar und zeigt eine 20-30%ige Metastasierungsrate vorwiegend in der Leber, dem Knochen, der Lunge und den regionalen Lymphknoten [85].

1.2.1 Lokalisation und Therapie des epitheloiden Hämangioendothelioms

Das EHE der Leber tritt von der 2. Dekade bis ins hohe Alter auf, wobei Männer mit einem Verhältnis von 3:2 häufiger betroffen sind als Frauen. 75 % der Patienten stellen sich mit typischen Symptomen wie Schmerzen im rechten oberen Quadranten, Hepatomegalie und Gewichtsverlust vor. Patienten mit einem EHE zeigten zu 90 % multiple Tumoren, die meist beide Leberlappen betrafen. Nur circa 10 % der Patienten wiesen nur einen solitären Tumor auf [40].

Die Mortalität des EHE beträgt circa 45 %. Die Lebertransplantation stellt bei 45 % der Patienten die häufigste Therapie dar, wobei bei circa einem Drittel der Patienten ein Rezidiv im Transplantat auftritt. Außer einer Lebertransplantation wurden in Fallstudien in circa 20 % der Fälle eine Chemotherapie und Bestrahlung, in 10 % der Fälle eine Leberresektion und in 25 % der Fälle gar keine Therapie durchgeführt. Die Fünf-Jahres-Überlebenswahrscheinlichkeit liegt

nach Lebertransplantationen bei 55 %, nach Leberresektion bei 75 %, nach Chemotherapie bei 73 % und nach Bestrahlung bei 30 % [40, 49, 86, 87].

Das epitheloide Hämangioendotheliom der Lunge betrifft oft junge Erwachsene, von denen 50 % unter 40 Jahre alt und 80 % weiblich sind [88]. Typisch für das EHE der Lunge sind mehrere, meist bilaterale Karzinomherde. Eine Prognose ist schwer zu stellen, da die Lebenserwartung in den bisher beobachteten Fällen zwischen einem und 15 Jahren variierte [40, 89, 91].

Das epitheloide Hämangioendotheliom des Knochens tritt mit gleicher Geschlechtsverteilung im Alter von 11 bis 77 Jahren auf und zeigt meist multifokale Läsionen [92-94]. Die üblichen Symptome beinhalten lokale Schmerzen oder Schwellungen und in wenigen Fällen pathologische Frakturen. Die Metastasen betreffen meistens die Lunge und die Leber, aber auch das Peritoneum und Mesenterium können betroffen sein [95]. Für unifokale Tumoren stellt die chirurgische Resektion oder Kürettage die Therapie der Wahl dar und für multifokale Tumoren die Resektion und/oder die Bestrahlung. Multiple Tumoren in anliegenden Knochen können auch manchmal durch Amputation gut therapiert werden. Nichtsdestotrotz bildet die Strahlentherapie das Kerngerüst der Behandlung [49, 86].

1.2.2 Pathologie

Im Gegensatz zum Angiosarkom stellt sich das EHE hellgrau und in einer derben Konsistenz dar. Die Gesamterscheinung bildet eine gelappte hämorrhagische Läsion. Die Leberschnitte von EHE sind meist schlecht definiert und zeigen infiltrative Ränder, während das EHE der Lunge demarkierte Knoten bildet [96].

Mikroskopisch definiert sich das EHE aus hyalinisiertem Stroma, Schnüren oder Fäden. Es formt mehrere solide Nester, die aus epitheloiden Zellen gebildet sind und variabel mit eosinophilem Zytoplasma im Myxoid oder in der Kollagenmatrix liegen. Die Zelldichte variiert von paucizellulär bis fokal stark zellulär. Man beobachtete intraluminales Wachstum von kleinen bis mittelgroßen Gefäßen; die Tumorzellen haben oft intrazytoplasmatische Vakuolen. Das auffälligste morphologische Merkmal dieses Tumors ist das extrazelluläre Stroma, welches die Endothelzellen umgibt. Charakteristischerweise hat es ein hyalinisiertes oder basophiles Aussehen und es fehlen Entzündungszellen [40, 86, 97].

In der Leber kann der Tumor diffus zwischen den fokal enthaltenen Trabekeln der Parenchymzellen wachsen. Zytologisch haben die Tumorzellen kleine bis mittelgroße blasse Kerne, leicht bis mäßig prominente Nukleolen und eine niedrige mitotische Aktivität. Des

Weiteren sind auch oft umfangreiche Nekrosen zu beobachten [40, 87]. Aufgrund der epitheloiden morphologischen Merkmale kann ein EHE mit epithelialen Tumoren verwechselt werden, einschließlich Melanom, Mesotheliom und epitheloidem Sarkom [86, 98].

Das EHE der Lunge füllt die Alveolarräume oft in der Tumorperipherie in polypoider Art und beinhaltet vaskuläre Lumen. Die Tumorknoten enthalten auch umfangreiche zentrale Nekrosen. Insgesamt haben sie eine deziduale Morphologie [98].

Immunhistochemisch zeigen die läSIONalen Zellen eine positive CD31- und CD34-Membranfärbung, zytoplasmatische Färbung mit Vimentin und normalerweise eine zentrale granuläre zytoplasmatische Positivität für den Von-Willebrand-Faktor, oft in den intrazellulären Lumina [99].

1.2.3 Genetik

Es sind nur sehr begrenzt Daten zur Genetik des EHE vorhanden. Basierend auf einer reziproken Translokation $t(1; 3)(p36; q25)$ wurde in allen genetisch analysierten Fällen eine Fusion der Gene *WWTR1* und *CAMTA1* detektiert und bei einigen der Patienten zusätzlich eine Fusion der Gene *YAP1* und *TFE3* diagnostiziert [99-102].

Als Ergebnis der Translokation $t(1; 3)(p36; q25)$ wurden zwei Protein codierende Regionen in-frame fusioniert, wodurch ein chimäres Protein produziert wurde. Dies ist besonders relevant, da den Genen *CAMTA1* und *WWTR1* eine wichtige Rolle bei der Onkogenese zugesprochen wird [40, 86].

1.3 Problemstellung

Seltene Erkrankungen wie das Angiosarkom oder das epitheloide Hämangioendotheliom werden in der biomedizinischen Wissenschaft oft stiefmütterlich behandelt, einerseits aufgrund geringer Patientenzahlen, andererseits wegen des mangelnden Interesses von Förderungsgebern für Forschungsmittel. Nichtsdestotrotz kann die Erforschung von seltenen Karzinomen zu Durchbrüchen im Verständnis der Ätiologie und Therapie von häufigen Erkrankungen führen. Gerade die Anwendung von Next-Generation-Sequencing-Technologien auf seltene Malignitäten wie das epitheloide Hämangioendotheliom, das Ameloblastom, das Chondroblastom oder das endometriale stromale Sarkom führte zu Entdeckungen in der Diagnostik und Tumortaxonomie und gewährte einzigartige Einblicke in die Tumorbiologie [103].

Tatsächlich sind die gegenwärtigen Behandlungsoptionen stark limitiert, im Speziellen für strahlungsinduzierte Angiosarkome, und die operative Resektion stellt die Haupttherapieform dar. Allerdings werden dafür großzügige Resektionsränder benötigt, wobei jedoch die lokale Tumorkontrolle durch eine adjuvante Strahlentherapie verbessert werden kann. Trotz des substanziellen Risikos einer postoperativen Metastasierung gibt es keine überzeugende Evidenz für eine adjuvante Chemotherapie. Eine palliative Chemotherapie ist aufgrund der Toxizität und der geringen Erfolgsraten nur eingeschränkt anwendbar, und wenn, dann werden nur die Einzelwirkstoffe Doxorubicin oder Paclitaxel empfohlen.

Eine retrospektive Analyse des Krankheitsverlaufs einer größeren Stichprobe von Patienten mit einem Angiosarkom oder einem epitheloiden Hämangioendotheliom über einen Zeitraum von mehreren Jahren könnte daher wertvolle Hinweise für die Prognose und Therapie von Patienten mit diesen seltenen Malignitäten liefern.

1.4 Ziel der Studie

Das Ziel dieser Arbeit war die Auswertung der klinischen Verläufe von 50 Patienten, die zur Therapie eines Angiosarkoms oder eines epitheloiden Hämangioendothelioms in der Charité zu Berlin in einem Zeitraum von 11 Jahren (von 2001-2012) aufgenommen wurden. Dabei sollten folgende Forschungsfragen beantwortet werden:

- 1) Wie hoch war die Überlebensrate der Patienten nach Erstdiagnose eines malignen vaskulären Tumors nach einem Jahr beziehungsweise nach fünf Jahren?
- 2) Gab es Unterschiede in der medianen Überlebenszeit zwischen den untersuchten Tumorarten?
- 3) Gab es eine Korrelation zwischen der Tumorgröße und der Überlebensrate?
- 4) Hatte das kleine Blutbild eine Aussagekraft hinsichtlich der Prognose?
- 5) Beeinflussten Metastasen die Prognose?
- 6) War das Vorhandensein von konstitutionellen Symptomen mit der Überlebenszeit assoziiert?
- 7) Zeigte die Ki67-Expression eine Verbindung zur weiteren Prognose?
- 8) Gab es eine Verknüpfung zwischen der Gewebeart (parenchymatös oder nicht parenchymatös) und der Überlebensdauer?

- 9) Welche Therapieform (operative Tumorresektion, Chemotherapie oder Strahlentherapie) war mit dem besten klinischen Ergebnis im Sinne einer längeren Überlebenszeit assoziiert?

2 Material und Methoden

2.1 Datenerhebung

Das Patientenkollektiv stammte aus den verschiedenen Zentren und Abteilungen der Charité Berlin. Aufgenommen wurden Patienten, die in der Abteilung für Innere Medizin mit dem Schwerpunkt Hämatologie und Onkologie vorgestellt wurden.. Es handelte sich dabei um eine retrospektive Studie.

Die Schlagwörter „Angiosarkom“ und „Hämangioendotheliom“ wurden in der Therapiedatenbank der Klinik für Innere Medizin und Hämatologie/Onkologie, in den Tumorkonferenzprotokollen und in der Befunddatenbank der Pathologie gesucht. Primäre Angiosarkome der Haut wurden nicht berücksichtigt.

Die Datenerhebung geschah in sämtlichen Fällen aus ambulanten, stationären und bereits archivierten Patientenakten und Tumorkonferenzprotokollen der Charité.

Als Informationsquelle dienten alle verfügbaren und dokumentierten Untersuchungsergebnisse wie Anamnese, körperliche Untersuchung, Bildgebung, Laborwerte sowie histopathologische und immunhistochemische Befunde. Weiteren Einschluss fanden Behandlungsdaten aus Operationsberichten und Medikamentenverordnungen sowie fotografisch oder schriftlich dokumentierte Ergebnisse. Zur Vervollständigung und Aktualisierung der Daten erfolgten Telefongespräche mit betroffenen Patienten, Angehörigen oder den behandelnden Ärzten.

2.2 Erfasste Variablen

Folgende Variablen wurden erfasst: Geschlecht der Patienten; Alter bei Erstdiagnose in Jahren; histologischer Subtyp des Primärtumors; Lokalisation des Primärtumors (Haut, Herz und große Gefäße, Leber, Milz, Niere, Knochen und Weichgewebe, Lunge, Mamma, Ovar und „andere“); Größe, Gewicht und Durchmesser des Tumors; Therapieform und das Ansprechen darauf (Operation mit Resektionsstatus, Chemotherapie und Radiotherapie); Gesamtüberleben in Monaten; Dauer des Beobachtungszeitraums vom Zeitpunkt der Erstdiagnose in Monaten; Blutwerte (Leukozyten, Thrombozyten und Hämoglobin).

Zusätzlich wurden Metastasen und deren synchrones oder metachrones Auftreten mit der zeitlichen Differenz und Lokalisation dokumentiert.

Soweit vorhanden wurde die Proliferationsrate anhand der Ki67-Färbung bestimmt. Weiterhin wurde die Anamnese nach Hinweisen auf das Vorliegen von Allgemeinsymptomen („B-Symptome“: Gewichtsverlust, Abgeschlagenheit oder Fieber) durchgesehen.

2.3 Einschlusskriterien

- histologisch gesichertes Angiosarkom oder Hämangioendotheliom
- die Patienten mussten sich in der medizinisch onkologischen Abteilung vorgestellt haben
- der Überlebensstatus ist ermittelbar

2.4 Ausschlusskriterien

- primäre, resektierbare Angiosarkome oder Hämangiosarkome der Haut
- Kaposisarkom

2.5 Statistik

Die statistischen Analysen wurden mit IBM SPSS Statistics (Version 23) durchgeführt. Für deskriptive Statistiken wurden Mittelwerte und Standardabweichungen berechnet. Zur grafischen Illustration der Verteilung von metrischen Daten wurden Boxplots erstellt. Für die grafische Darstellung von Häufigkeitsverteilungen wurden Säulendiagramme generiert.

Als Gesamtüberlebenszeit wurde die Zeit von der Erstdiagnose bis zum Tod des Patienten definiert, unabhängig von der Todesursache. Die Überlebenszeiten dieser Fallkohorte wurden mithilfe der Kaplan-Meier-Schätzung bestimmt [104]. Zum Vergleich von Überlebenskurven wurde als nicht parametrischer Ansatz der Log-Rank-Test verwendet [104]. Die Kaplan-Meier-Methode erlaubt für die Diagnose Angiosarkom im vorliegenden Patientenkollektiv das Schätzen der Wahrscheinlichkeit, dass „Überleben“ als Ereignis eintritt. Damit soll eine bestmöglich „wahre“ Verteilungsfunktion abgebildet werden.

Die Nullhypothese H_0 wurde wie folgt festgelegt: Die Überlebenszeiten von zwei verschiedenen Gruppen unterscheiden sich nicht im beobachteten Zeitintervall. Die Nullhypothese H_0 wird zugunsten der Alternativhypothese H_1 (die Überlebenszeiten von zwei verschiedenen Gruppen unterscheiden sich im beobachteten Zeitintervall) abgelehnt, falls der zugehörige p-Wert kleiner als 0,05 ausfällt.

Für die Untersuchung des Einflusses auf das Überleben der Leukozyten und Hämoglobinwerte wurde jeweils eine ROC-Kurve zur Darstellung des höchsten Youden-Index erstellt. Dieser berechnet sich aus $J = \max_i [Sensitivität(i) + Spezifität(i) - 1]$ [104]. Mithilfe des Youden-Index wurde für die Variablen Hämoglobin, Leukozyten und KI67 ein Cutoff ermittelt (Hämoglobin hoch/niedrig, Leukozyten hoch/niedrig und KI67 hoch/niedrig). Für die Tumorgröße wurde der Cutoff von 5 cm aus der Literatur gewählt.

Die Parameter Leukozytenwert, Hämoglobinwert, synchrone oder metachrone Metastasierung, Primärtumor operiert/nicht operiert und parenchymatöse Organbeteiligung wurden zur simultanen Betrachtung verschiedener prognostischer Faktoren einer multivariaten Analyse nach dem Cox-Regressionsmodell unterzogen [104]. Die Analyse wurde schrittweise und vorwärts bedingt durchgeführt, um signifikante Prädiktoren festzustellen.

Mit einem Chi-Quadrat-Unabhängigkeitstest wurde die Unabhängigkeit von Merkmalen auf nominalem Skalenniveau überprüft. Mit einem Mann-Whitney-U-Test wurde überprüft, ob zwei Verteilungen A und B zu derselben Grundgesamtheit gehörten.

3 Ergebnisse

3.1 Patientenkollektiv

In der vorliegenden Arbeit wurden Daten von allen Patienten ($n = 50$) ausgewertet, die zwischen Februar 2001 und April 2012 wegen eines histologisch gesicherten Angiosarkoms oder eines epitheloiden Hämangioendothelioms an der Charité Berlin in der Hämatologie/Onkologie vorstellig waren. Im Durchschnitt wurden die Patienten für 522,8 Tage (17,1 Monate) von der Erstdiagnose bis entweder zum letzten Kontrolltermin oder bis zum Todeszeitpunkt beobachtet.

3.1.1 Altersverteilung

Das mediane Alter der eingeschlossenen Patienten betrug zum Zeitpunkt der Erstdiagnose 56 Jahre. Der jüngste Patient war 16 und der älteste 90 Jahre alt. Bei den Patienten zeigte sich die in Abbildung 5 dargestellte Altersverteilung.

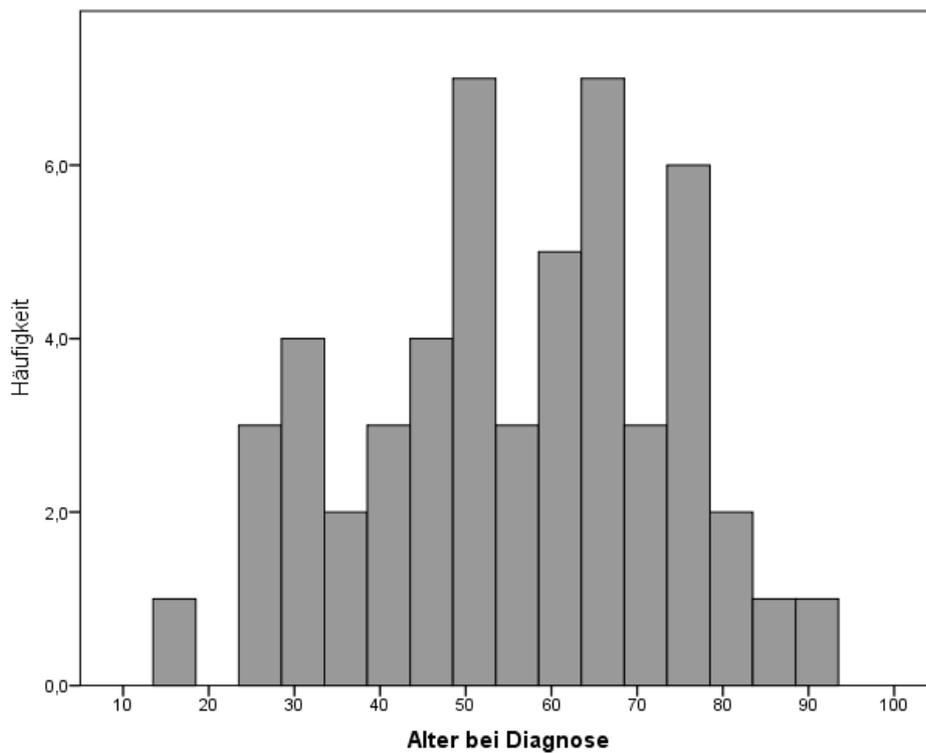


Abbildung 5: Altersverteilung der Patienten ($n=50$) zum Zeitpunkt der Diagnose

3.1.2 Geschlechtsverteilung

Von den untersuchten Patienten waren 33 (66 %) weiblichen und 17 (34 %) männlichen Geschlechts. Das Verhältnis betrug somit weiblich zu männlich 1,94 : 1.

3.1.3 Gewicht, Größe und Body Mass Index

Bei 43 Patienten waren sowohl Größe als auch Gewicht bekannt, sodass der Body Mass Index (BMI) berechnet werden konnte (Tabelle 3). Eine Patientin war untergewichtig, 18 Patienten (36 %) zeigten Normalgewicht (BMI zwischen 18,5 kg/m² und 24,99 kg/m²), und 24 Patienten (48 %) konnten als übergewichtig beurteilt werden (BMI \geq 25 kg/m²). Neun der 50 Patienten (18 %) litten an Adipositas (BMI \geq 30 kg/m²).

	Gewicht [kg]	Größe [105]	BMI [kg/m²]
Mittelwert	77,37	171,75	26,27
Median	75,60	168,50	25,40
Standardabweichung	18,67	9,69	5,64
Spannweite	74	40	24,61
Minimum	46	152	15,02
Maximum	120	192	39,64

Tabelle 3: Deskriptive Statistiken zu Gewicht, Größe und BMI der Patienten

3.1.4 Blutbild

Die Patienten zeigten im Durchschnitt niedrigere Hämoglobinwerte, als der Referenzbereich vorgeben würde (Tabelle 4).

Tatsächlich lag der Hämoglobinwert bei 70 % der Patienten unterhalb des unteren Referenzlimits. Kein Patient lag mit seinem Hämoglobinwert über dem Referenzbereich. Bei den Leukozyten und Thrombozyten bewegten sich Mittelwerte und Mediane innerhalb der entsprechenden Referenzbereiche.

	Hämoglobin [g/dl]	Leukozyten [Zellen/nl]	Thrombozyten [Plättchen/nl]
Referenzbereich	12,3-17,5	4-10	150-350
Mittelwert	10,72	9,12	280,46
Median	10,10	8,00	258,00
Standardabweichung	2,29	4,80	176,13
Spannweite	9,60	24,35	856,00
Minimum	5,70	2,88	14,00
Maximum	15,30	27,23	870,00

Tabelle 4: Deskriptive Statistiken zu Blutparametern der Patienten

3.2 Tumorcharakteristika

3.2.1 Histologie

Vier der 50 Patienten litten an einem epitheloiden Hämangioendotheliom (8 %), bei 15 Patienten (30 %) wurde ein epitheloides Angiosarkom und bei 31 (62 %) ein nicht epitheloides Angiosarkom diagnostiziert (Abbildung 6). Die Karzinomtypen waren bei beiden Geschlechtern gleich verteilt (Chi-Quadrat-Test; $p = 0,808$).

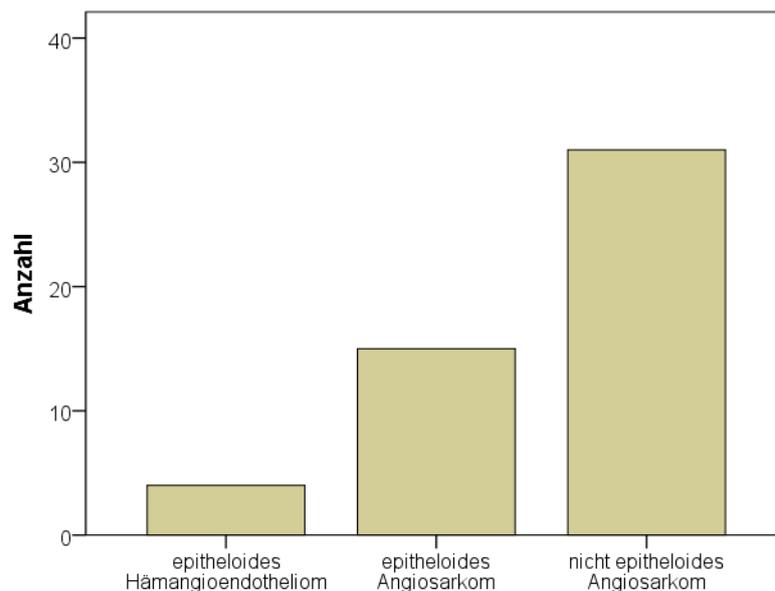


Abbildung 6: Verteilung der histologischen Klassifizierung in epitheloides AS (n=15), nicht epitheloides AS (n=31) und epitheloides Hämangioendotheliom (n=4)

3.2.2 Tumorlokalisation

Die Verteilung der Lokalisationen der Primärtumoren ist in Tabelle 5 zu finden. Am häufigsten waren Knochen und Weichgewebe von Angiosarkomen betroffen (26 %), gefolgt von der Leber (22 %). Drei der vier Hämangioendotheliome traten in der Leber, ein weiteres im Herz auf.

Lokalisation	Häufigkeit	Prozent
Herz und große Gefäße	6	12 %
Leber	11	22 %
Milz	2	4 %
Niere	3	6 %
Knochen und Weichgewebe	13	26 %
Lunge	2	4 %
Mamma	4	8 %
Ovar	2	4 %
Nebenniere	3	6 %
Andere*	4	8 %
Gesamt	50	100 %

Tabelle 5: Prozentuale Verteilung und Anzahl der Primärtumoren. Unter der Kategorie „Andere“ wurden folgende Lokalisationen subsumiert: proximales Jejunum, Schilddrüse, Glandula submandibularis, Vulva.

3.2.3 Metastasierung

Eine systemische Ausbreitung in Form einer Metastasierung war bei 32 (64 %) der 50 untersuchten Patienten diagnostiziert, 18 (36 %) Patienten blieben im Beobachtungszeitraum metastasenfrei. Die Metastasierung war unabhängig von der Art des Tumors, vom Geschlecht, vom BMI und der Tumorgöße (Tabelle 6).

Bei 31 Angiosarkom-Patienten (61,4 % aller Angiosarkom-Patienten dieser Studie) traten Metastasen auf, während bei den Hämangioendotheliom-Patienten nur bei einem Patienten (25 %) Metastasen nachzuweisen waren. Insgesamt konnten 78 Metastasen bei diesen 32 Patienten lokalisiert werden.

Dabei traten 21 Metastasen im Knochen (26,9 %), 16 in der Leber (20,5 %), 15 in der Lunge (19 %), vier in den Lymphknoten (5 %) und 22 (28,2 %) verteilt auf Haut, Zerebrum, Geschlechtsorgane, Nebenniere, Milz und weitere Organe auf (siehe Abbildung 7).

Primärtumoren, die in Herz und großen Gefäßen, Milz, Lunge und Ovar lokalisiert waren, wiesen einen Metastasierungsgrad von 100 % auf. Die genaue Metastasierungsanzahl der Primärtumoren aufgeteilt nach der Lokalisation kann Tabelle 7 entnommen werden.

		Keine			
		Metastasen	Metastasen	Gesamt	p-Wert
Tumor	EHE	1	3	4	0,237
	epitheloides AS	10	5	15	
	nicht epithel. AS	21	10	31	
Geschlecht	weiblich	21	12	33	0,597
	männlich	11	6	17	
BMI	< 25 kg/m ²	13	6	19	0,360
	≥ 25 kg/m ² t	14	10	24	
Tumorgroße	< 5 cm	20	10	30	0,426
	≥ 5 cm	12	8	20	

Tabelle 6: Metastasierung in Abhängigkeit mehrerer Faktoren. Die p-Werte wurden aus Chi-Quadrat-Unabhängigkeitstests ermittelt.

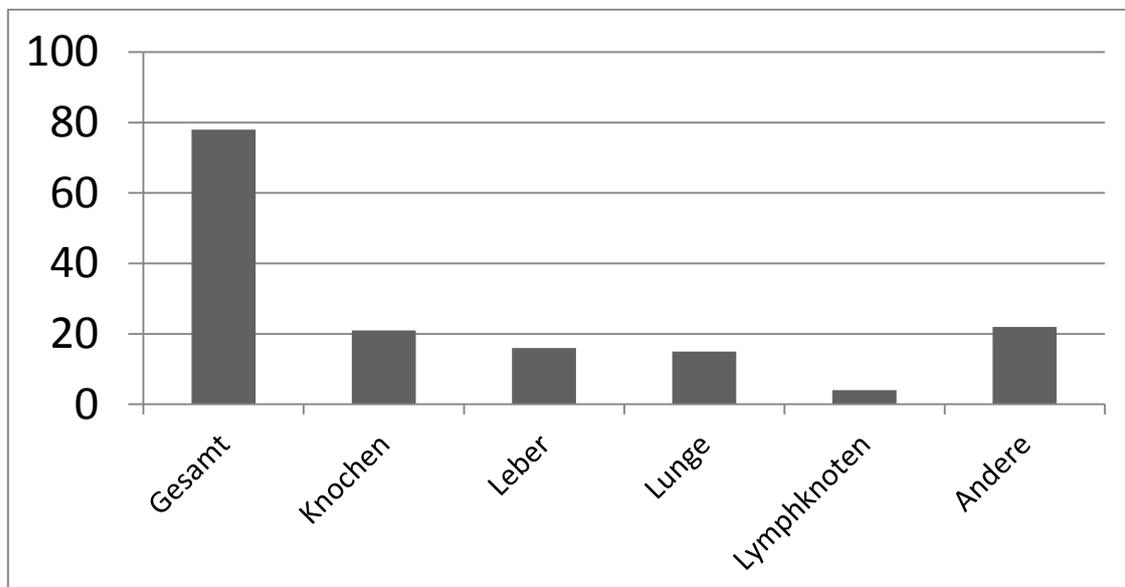


Abbildung 7: Verteilung der Metastasenlokalisationen in den vier größten Gruppen: Knochen, Leber, Lunge und Lymphknoten. Unter „Andere“ sind Zerebrum, Nebenniere, Milz und Geschlechtsorgane zusammengefasst.

Lokalisation	Anzahl	Davon mit Metastasen [n, %]
Herz und große Gefäße	6	6 (100 %)
Leber (davon 2 Hämangioendotheliom)	11	5 (45,5 %)
Milz	2	2 (100 %)
Niere	3	2 (66,7 %)
Knochen und Weichgewebe	13	8 (61,5 %)
Lunge	2	0 (0 %)
Mamma	4	1 (25 %)
Ovar	2	2 (100 %)
Nebenniere	3	1 (33,3 %)
Andere*	4	3 (75 %)
Gesamt	50	32 (64 %)

Tabelle 7: Prozentuale Metastasierung des AS, abhängig von der Lokalisation des Primärtumors.
(*Andere: proximales Jejunum, Schilddrüse, Glandula submandibularis, Vulva)

3.3 Therapie

Der Großteil der Tumoren (64 %) wurde primär operativ entfernt, wobei 28 % der Eingriffe positive Resektionsränder hinterließen (Tabelle 8).

Therapie		Keine		Gesamt	Signifikanz
		Metastasen	Metastasen		
Operation	resektiert	21	11	32	0,492
	nicht resektiert	11	7	18	
Resektionsrand	Frei (R0)	13	10	23	0,090
	Unfrei (R1)	8	1	9	
Chemotherapie	erhalten	23	4	27	0,001
	nicht erhalten	9	14	23	
Radiotherapie	erhalten	15	2	17	0,0013
	nicht erhalten	17	15	32	

Tabelle 8: Assoziation zwischen den Therapieformen und der Präsenz von Metastasen. Die p-Werte wurden aus Chi-Quadrat-Unabhängigkeitstests ermittelt.

Weder der operative Eingriff selbst noch die Beschaffenheit der Resektionsränder war mit dem Vorhandensein von Metastasen assoziiert. Von den 27 Patienten, welche eine Chemotherapie erhielten, zeigten 85,2 % Metastasen, während von den 23 Patienten, die keine Chemotherapie erhielten, 39,1 % metastasenfrem waren (Chi-Quadrat-Test: $p = 0,001$).

Die Präsenz von Metastasen war auch hochsignifikant mit der Entscheidung, eine Radiotherapie durchzuführen, assoziiert (Chi-Quadrat-Test: $p = 0,001$).

3.4 Überleben und Mortalität in Abhängigkeit von Patientenfaktoren

3.4.1 Gesamtüberleben

Von den 50 Patienten sind im Beobachtungszeitraum 34 Patienten (68 %) verstorben (Abbildung 8). Die mediane Überlebenszeit betrug 9 Monate (95%-Konfidenzintervall (KI): 1,8-16,1 Monate). Ein Jahr nach der Diagnose waren noch 48 % der Patienten am Leben. Die mit der Kaplan-Meier-Methode geschätzte Fünf-Jahres-Überlebenswahrscheinlichkeit betrug 20,1 %.

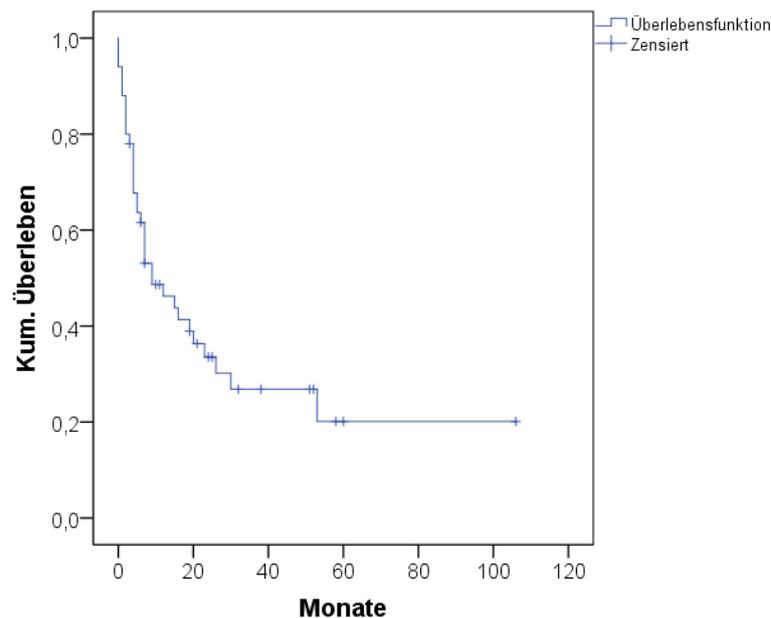


Abbildung 8: Kaplan-Meier-Überlebenskurve der 50 Patienten. Das mediane Überleben lag bei 9 Monaten.

3.4.2 Einfluss der Tumorart

Wurden die Überlebenswahrscheinlichkeiten nach der Art des Tumors (epitheloides Hämangioendotheliom, epitheloides Angiosarkom, nicht epitheloides Angiosarkom) differenziert, so ergaben sich unterschiedliche Tendenzen (Abbildung 9). Für das epitheloide Hämangioendotheliom konnte keine Überlebenszeit geschätzt werden, da nur einer der vier Patienten verstorben war. Die mediane Überlebenszeit für ein epitheloides Angiosarkom wurde auf sieben Monate (95%-KI: 3,2-13,3 Monate) und für ein nicht epitheloides Angiosarkom auf neun Monate (95%-KI: 5,3-19,4 Monate) geschätzt. Mit einem Log-Rank-Test wurde die Gleichheit der Überlebensverteilungen überprüft; diese unterschieden sich nicht voneinander ($p = 0,251$).

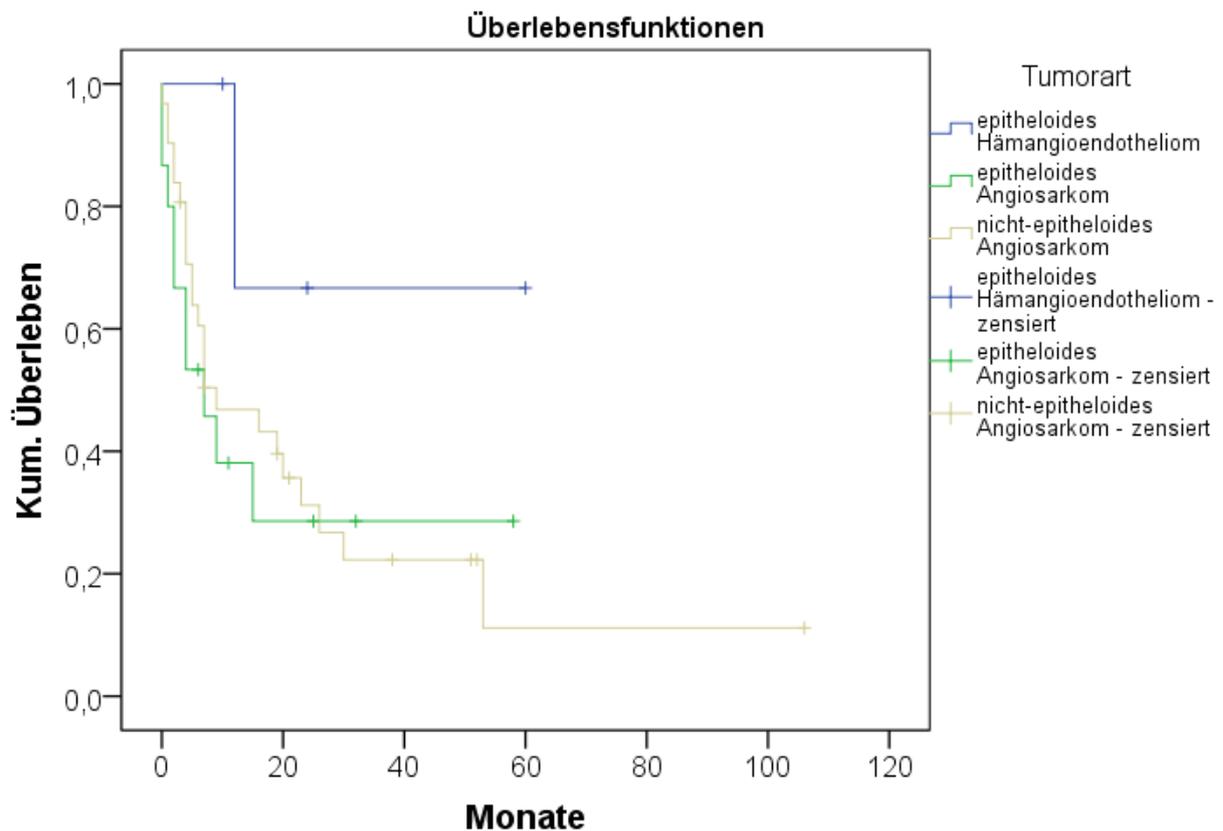


Abbildung 9: Überlebenskurven nach Kaplan-Meier, aufgeschlüsselt nach den drei analysierten Tumortypen epitheloides AS (n=15), nicht epitheloides AS (n=31) und epitheloides Hämangioendotheliom (n=4).

3.4.3 Einfluss der Tumorgröße

Die Tumoren waren zwischen 5 und 300 mm groß; die Durchschnittsgröße betrug $56,1 \pm 43,5$ mm. 60 % der Tumoren waren kleiner als 50 mm, während 40 % einen Durchmesser größer als 50 mm aufwiesen. Die Tumorgröße zeigte keinen statistisch signifikanten Einfluss auf die Mortalität (Log-Rank-Test; $p = 0,268$), obwohl die mediane Überlebenszeit für Patienten mit Tumoren < 5 cm auf 12 Monate (95%-KI: 1,9-22,0 Monate) und für Patienten mit Tumoren ≥ 5 cm auf 6 Monate (95%-KI: 1,9-10,1 Monate) geschätzt wurde (Abbildung 10).

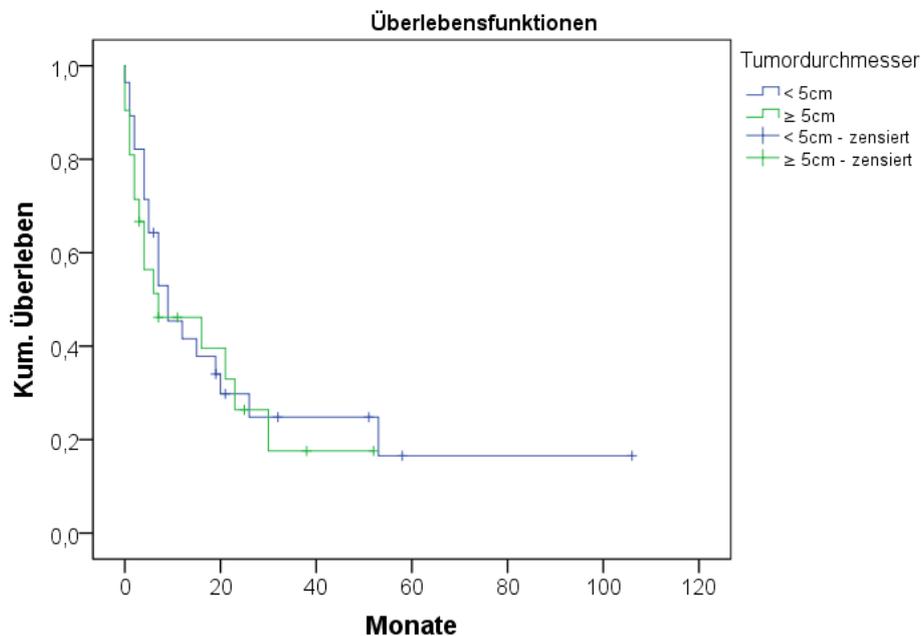


Abbildung 10: Überlebenskurven nach Kaplan-Meier, aufgeschlüsselt nach der Tumorgröße (Tumoren < 5 cm: $n=30$; Tumoren ≥ 5 cm: $n=20$).

3.4.4 Einfluss der Metastasen

Patienten mit Metastasen hatte eine statistisch signifikant kürzere mediane Überlebenszeit (7 Monate) als Patienten ohne Metastasen (23 Monate) (Abbildung 11; Log-Rank-Test; $p = 0,032$).

Es ist essenziell anzumerken, dass die mediane Überlebenszeit von 23 Monaten für Patienten ohne Metastasen keine Diskrepanz zur medianen Überlebenszeit der Gesamtgruppe (9 Monate) darstellt, da eine Teilgruppe sehr wohl einen anderen Median als die Gesamtgruppe aufweisen kann.

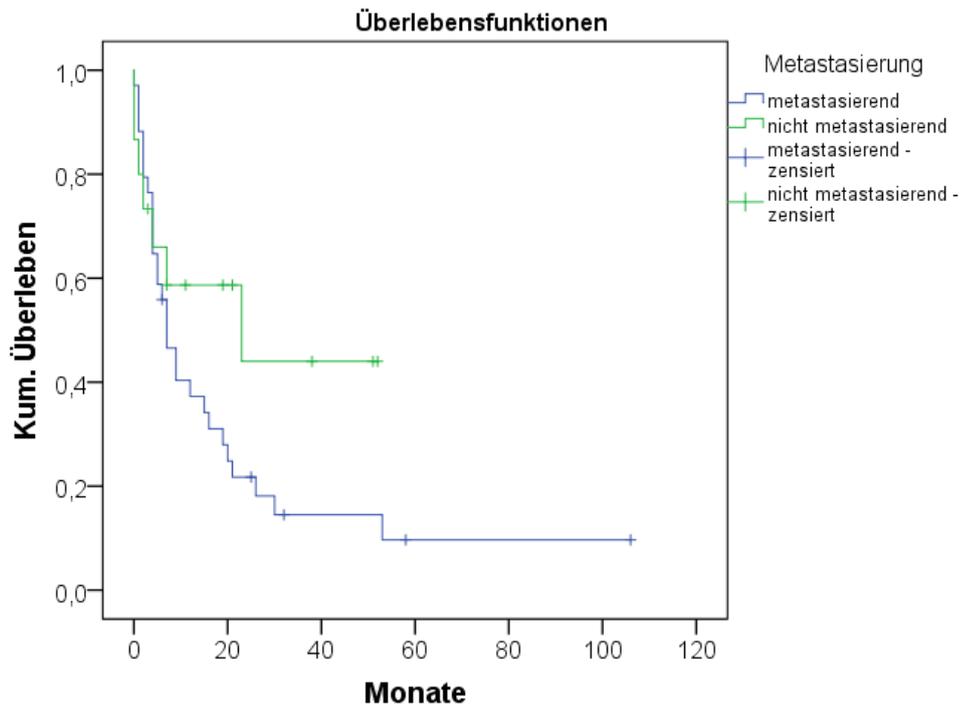


Abbildung 11: Überlebenskurven nach Kaplan-Meier, aufgeschlüsselt nach dem Metastasierungsverhalten des Tumors (Metastasen: n=32; keine Metastasen: n=18).

Interessanterweise beeinflusste der Zeitpunkt der Metastasierung die Mortalität (Abbildung 12). Bei 13 von 32 Patienten mit Metastasen wurde eine synchrone Metastasierung diagnostiziert, während bei den restlichen Patienten die Metastasierung im Durchschnitt 9,4 Monate (Minimum 3 Monate, Maximum 58 Monate, Median 5 Monate) nach Diagnosestellung erfolgte. Die mediane Überlebenswahrscheinlichkeit betrug in der Gruppe der synchronen Metastasierung 4 Monate (95%-KI: 1,7-6,4 Monate), wohingegen bei Patienten mit einer metachronen Metastasierung die mediane Überlebenszeit 9 Monate (95%-Konfidenzintervall: 4,2-13,8 Monate) betrug. Der Unterschied in der Überlebensrate zwischen den beiden Gruppen war allerdings grenzwertig nicht signifikant (Log-Rank-Test; $p = 0,084$).

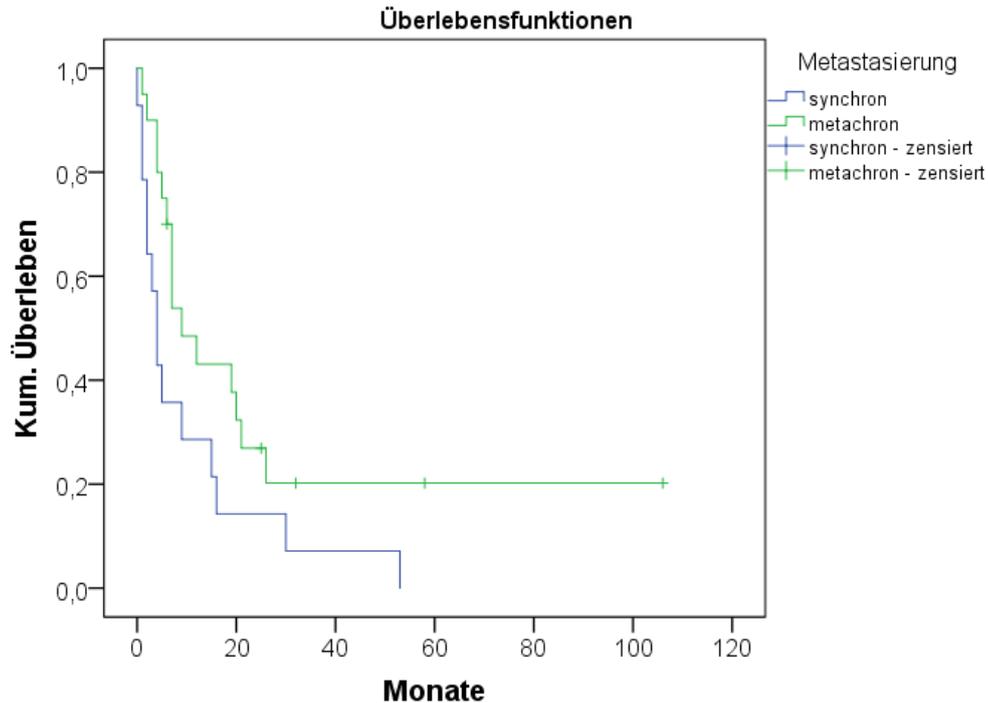


Abbildung 12: Überlebenskurven nach Kaplan-Meier, aufgeschlüsselt nach dem zeitlichen Verlauf der Metastasierung (synchron: n=13; metachron: n=19).

3.4.5 Einfluss der Leukozyten

Um den Einfluss der Leukozyten auf die Mortalität abzuschätzen, wurde zunächst der Youden-Index für die Leukozyten berechnet (Abbildung 13). Definiert als jener Punkt der ROC-Kurve mit dem größten Normalabstand von der Diagonalen, gibt der Youden-Index jenen Schwellenwert an, der am besten geeignet ist, um bei einer Messung zwei Gruppen voneinander zu unterscheiden. Die Leukozytenwerte von 29 Patienten lagen unter dem ermittelten Youden-Index von 8,765 Zellen/nl, während 19 Patienten höhere Leukozytenwerte aufwiesen.

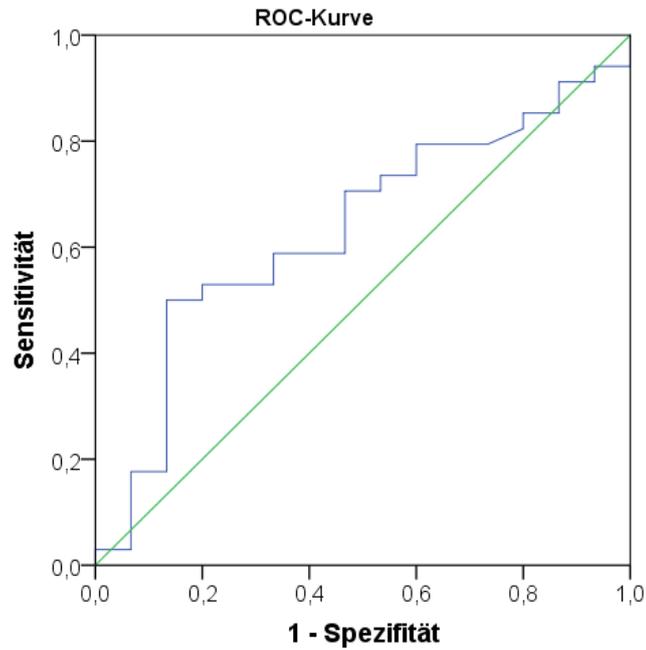


Abbildung 13: ROC-Kurve der Leukozytenwerte zur Ermittlung des Youden-Index. Dieser ist definiert als $J = \max_i [Sensitivität(i) + Spezifität(i) - 1]$ und ergab hier einen Wert von 0,367 bei einem Leukozytenwert von 8,765 Zellen/nl.

Für Patienten, deren Leukozytenwerte unter dem Schwellenwert von 8,765 Zellen/nl lagen, ergab sich aus den Kaplan-Meier-Analysen eine geschätzte mediane Überlebenszeit von 26 Monaten (95%-KI: 3,3-48,7 Monate), während für Patienten, deren Leukozytenwerte über dem Schwellenwert von 8,765 Zellen/nl lagen, eine mediane Überlebenszeit von 5 Monaten (95%-KI: 1,8-8,3 Monate) geschätzt wurde (Abbildung 14). Es bestand ein hochsignifikanter Unterschied in der Überlebensrate zwischen den beiden Gruppen (Log-Rank-Test; $p = 0,003$).

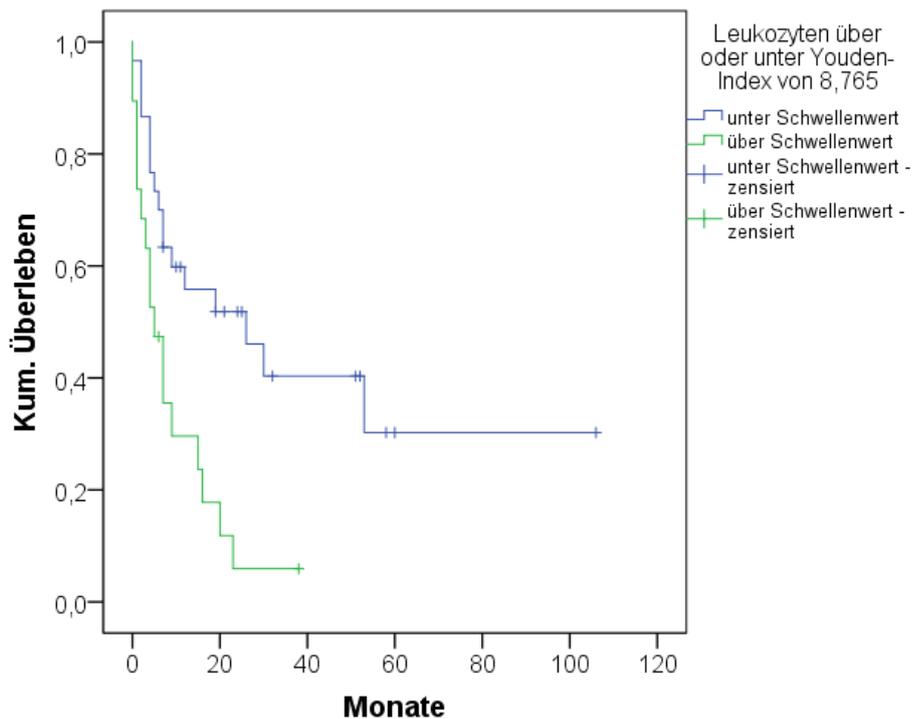


Abbildung 14: Überlebenskurven nach Kaplan-Meier, aufgeschlüsselt nach dem Youden-Index der Leukozytenwerte (über Schwellenwert: n=30; unter Schwellenwert: n=19; fehlend: n=1).

3.4.6 Einfluss der Thrombozyten

Um den Einfluss der Thrombozyten auf die Mortalität abzuschätzen, wurde zunächst der Youden-Index für die Thrombozyten berechnet (Abbildung 15). Der Youden-Index von 257 Zellen/nl teilte die Patienten in zwei gleich große Gruppen.

Für Patienten, deren Thrombozytenwerte unter dem Schwellenwert von 257 Zellen/nl lagen, ergab sich aus den Kaplan-Meier-Analysen eine geschätzte mediane Überlebenszeit von 7 Monaten (95%-KI: 0-30 Monate) und für Patienten, deren Thrombozytenwerte über dem Schwellenwert von 257 Zellen/nl lagen, wurde eine mediane Überlebenszeit von 9 Monaten (95%-KI: 6,3-11,7 Monate) geschätzt (Abbildung 16). Es bestand daher kein Unterschied in der Überlebensrate zwischen den beiden Gruppen (Log-Rank-Test; $p = 0,335$).

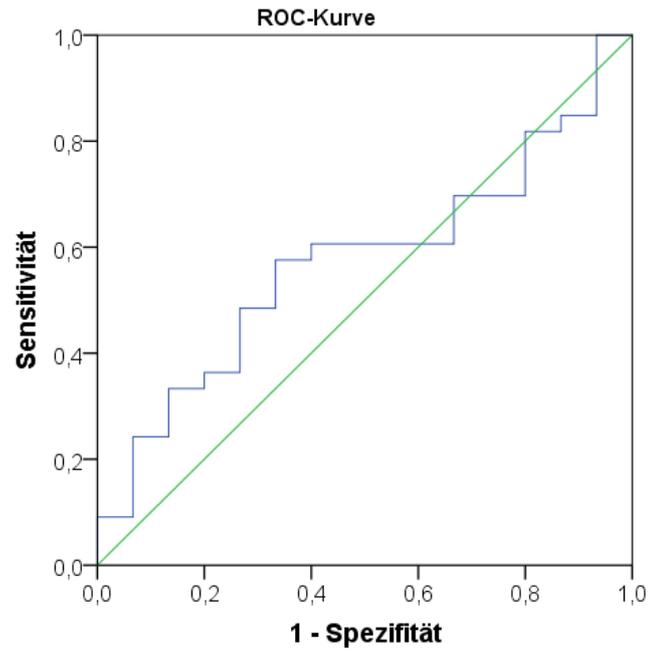


Abbildung 15: ROC-Kurve der Thrombozytenwerte zur Ermittlung des Youden-Index. Dieser ist definiert als $J = \max_i [Sensitivität(i) + Spezifität(i) - 1]$ und ergab hier einen Wert von 0,242 bei einem Thrombozytenwert von 257 Zellen/nl.

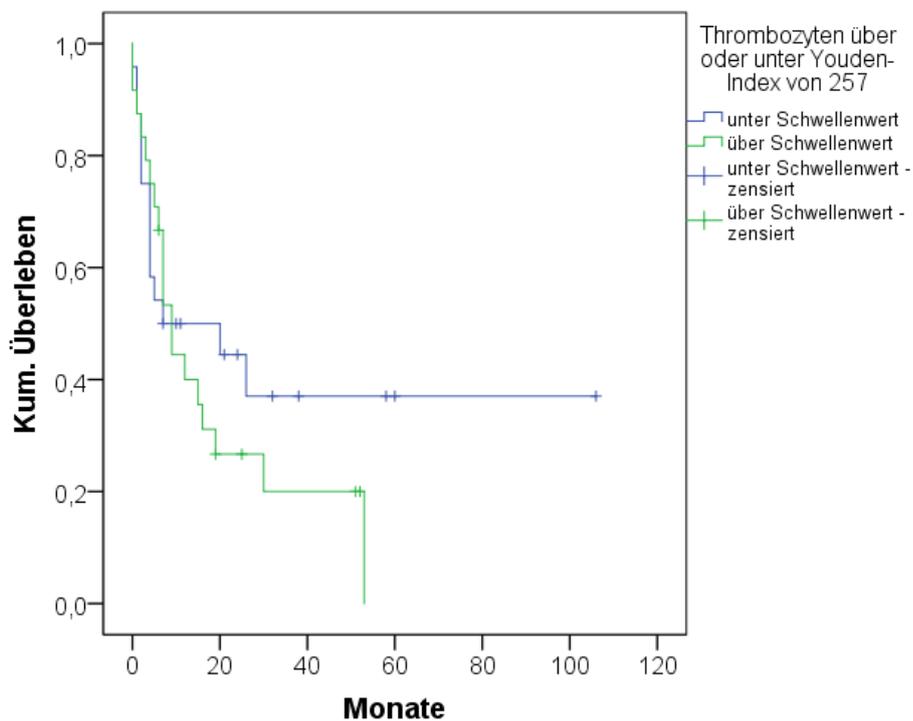


Abbildung 16: Überlebenskurven nach Kaplan-Meier, aufgeschlüsselt nach dem Youden-Index der Thrombozytenwerte (über Schwellenwert: n=24; unter Schwellenwert: n=24; fehlend: n=2).

3.4.7 Einfluss des Hämoglobins

Um den Einfluss des Hämoglobins auf die Mortalität abzuschätzen, wurde zunächst der Youden-Index für das Hämoglobin berechnet (Abbildung 17). Der Hämoglobinwert von 20 Patienten lag unter dem Youden-Index von 10,05 mg/dl.

Für Patienten, deren Hämoglobinwert unter dem Schwellenwert von 10,05 mg/dl lag, ergab sich aus den Kaplan-Meier-Analysen eine geschätzte mediane Überlebenszeit von nur 4 Monaten (95%-KI: 3-5 Monate), und für Patienten, deren Hämoglobinwert über dem Schwellenwert von 10,05 mg/dl lag, wurde eine mediane Überlebenszeit von 30 Monaten (95%-KI: 12,8-47,3 Monate) geschätzt (Abbildung 18). Es bestand daher ein hochsignifikanter Unterschied in der Überlebensrate zwischen den beiden Gruppen (Log-Rank-Test; $p = 1,9 \times 10^{-6}$).

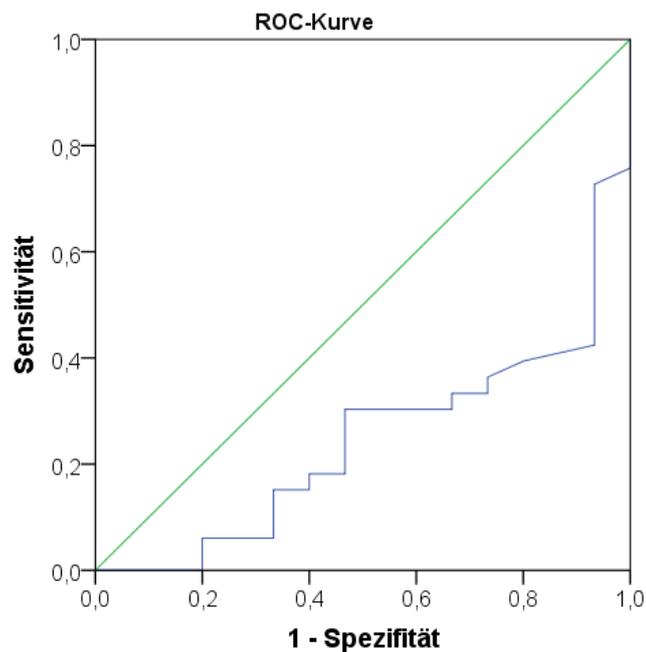


Abbildung 17: ROC-Kurve der Hämoglobinwerte zur Ermittlung des Youden-Index. Dieser ist definiert als $J = \max_i [Sensitivität(i) + Spezifität(i) - 1]$ und ergab hier einen Wert von -0,509 bei einem Hämoglobinwert von 10,05 mg/dl.

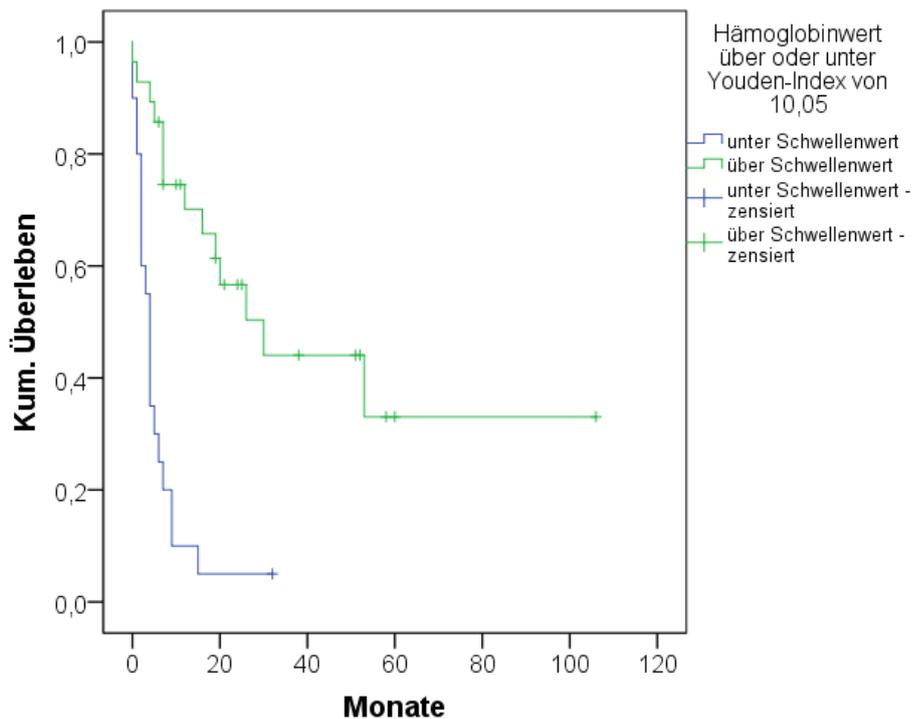


Abbildung 18: Überlebenskurven nach Kaplan-Meier, aufgeschlüsselt nach dem Youden-Index der Hämoglobinwerte (über Schwellenwert: n=28; unter Schwellenwert: n=20; fehlend: n=2).

3.4.8 Bedeutung der konstitutionellen Symptome

Bei 14 Erkrankten konnten aus den Aufzeichnungen der Anamnese konstitutionelle Symptome (B-Symptome) vor Therapiebeginn diagnostiziert werden. Unter B-Symptomen wurden Nachtschweiß, Fieber und Gewichtsverlust registriert (Abbildung 19). Die mediane Überlebenswahrscheinlichkeit der Patienten mit B-Symptomen betrug 7 Monate (95%-KI: 5,2-8,8 Monate), jene von Patienten ohne B-Symptome 16 Monate (95%-KI: 1-31 Monate). Der Unterschied in der Überlebenswahrscheinlichkeit zwischen den beiden Gruppen war aufgrund des großen Konfidenzintervalls der Gruppe ohne B-Symptome grenzwertig nicht signifikant (Log-Rank-Test; $p = 0,082$).

Patienten mit B-Symptomen zeigten niedrigere Hämoglobinwerte ($10,1 \pm 22,6$ mg/dl) als Patienten ohne B-Symptome ($13,6 \pm 13,5$ mg/dl). Dieser Unterschied war statistisch allerdings nicht signifikant (Mann-Whitney-U-Test; $p = 0,097$; Abbildung 20).

Auf der anderen Seite zeigten Patienten mit B-Symptomen höhere Leukozytenwerte ($11,4 \pm 5,8$ Zellen/nl) als Patienten ohne B-Symptome ($8,2 \pm 4,0$ Zellen/nl). Dieser Unterschied war statistisch signifikant (Mann-Whitney-U-Test; $p = 0,031$; Abbildung 21).

Ebenso zeigten Patienten mit B-Symptomen höhere Thrombozytenwerte ($401,2 \pm 219,6$ Zellen/nl) als Patienten ohne B-Symptome ($236,2 \pm 128,6$ Zellen/nl). Dieser Unterschied war statistisch ebenfalls signifikant (Mann-Whitney-U-Test; $p = 0,017$; Abbildung 22).

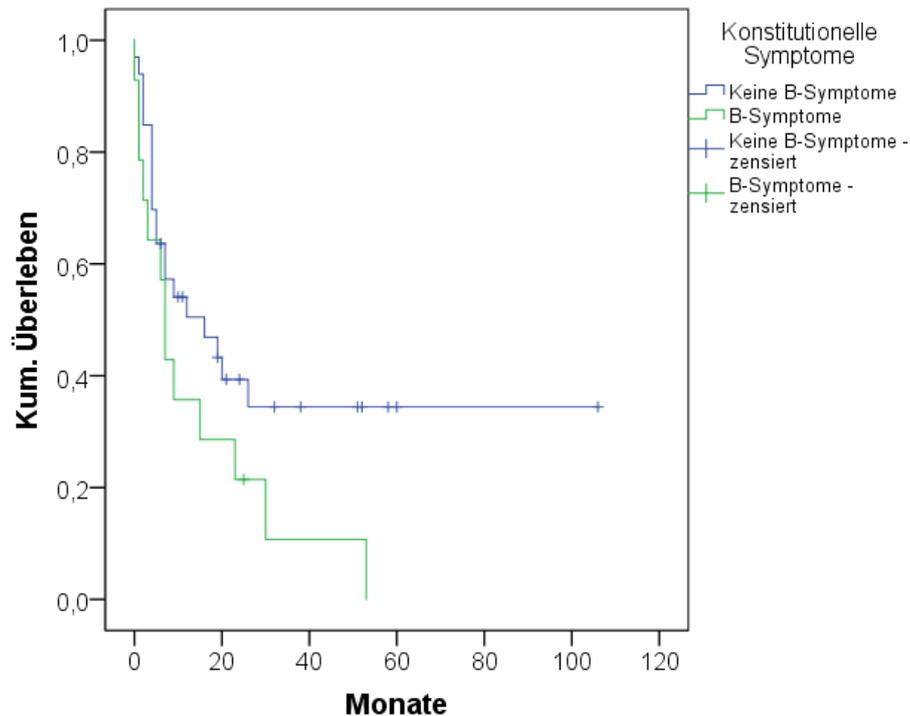


Abbildung 19: Überlebenskurven nach Kaplan-Meier, aufgeschlüsselt nach dem Vorhandensein einer B-Symptomatik (B-Symptome: $n=14$; keine B-Symptome: $n=33$; fehlend: $n=3$).

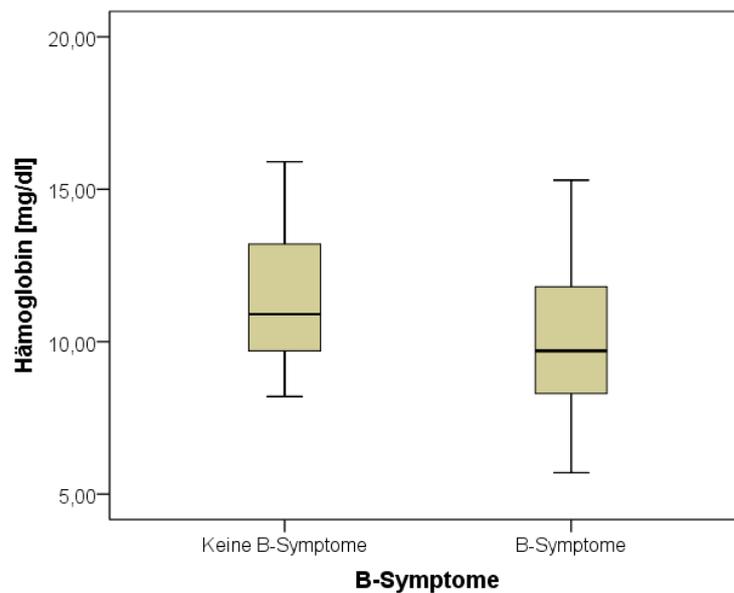


Abbildung 20: Boxplot zur Darstellung der Verteilung der Hämoglobinwerte in Abhängigkeit von der Präsenz einer B-Symptomatik (B-Symptome: $n=14$; keine B-Symptome: $n=33$; fehlend: $n=3$).

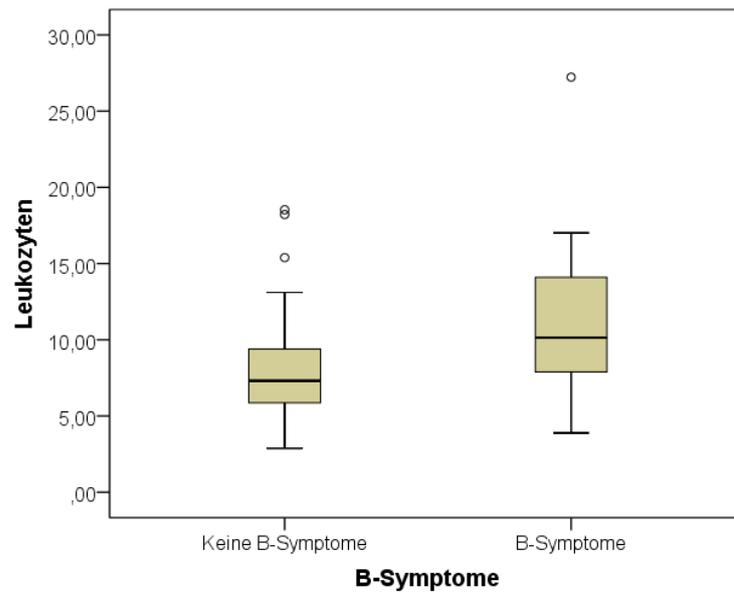


Abbildung 21: Boxplot zur Darstellung der Verteilung der Leukozytenwerte in Abhängigkeit von der Präsenz einer B-Symptomatik (B-Symptome: n=14; keine B-Symptome: n=33; fehlend: n=3).

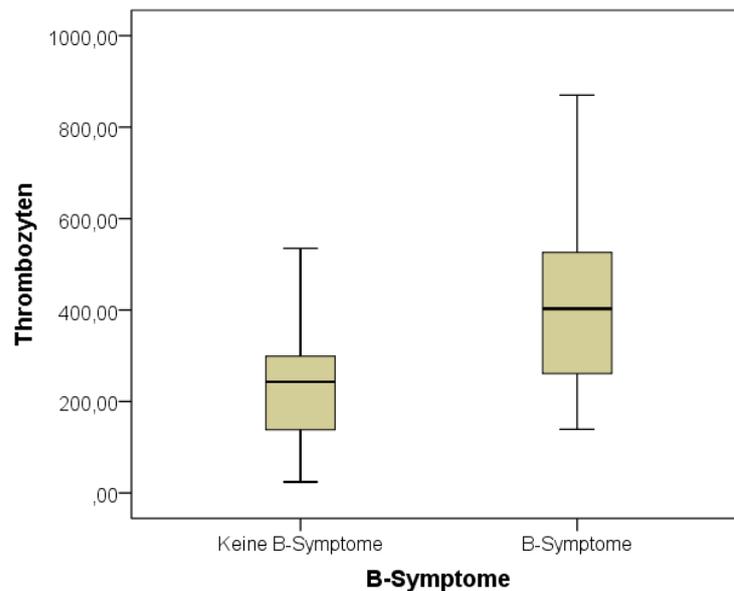


Abbildung 22: Boxplot zur Darstellung der Verteilung der Thrombozytenwerte in Abhängigkeit von der Präsenz einer B-Symptomatik (B-Symptome: n=14; keine B-Symptome: n=33; fehlend: n=3).

3.4.9 Bedeutung des Ki67-Wertes

Der Ki67-Wert war nur für 35 der 50 Patienten aus den Patientenakten ersichtlich. Um die Bedeutung der Ki67-Expression auf die Mortalität abzuschätzen, wurde zunächst der Youden-Index für die Ki67-Expression berechnet (Abbildung 23). Der Youden-Index der Ki67-

Expression von 45 % teilte die Patienten in zwei gleich große (18 Patienten unter, 17 Patienten über dem Schwellenwert) Gruppen.

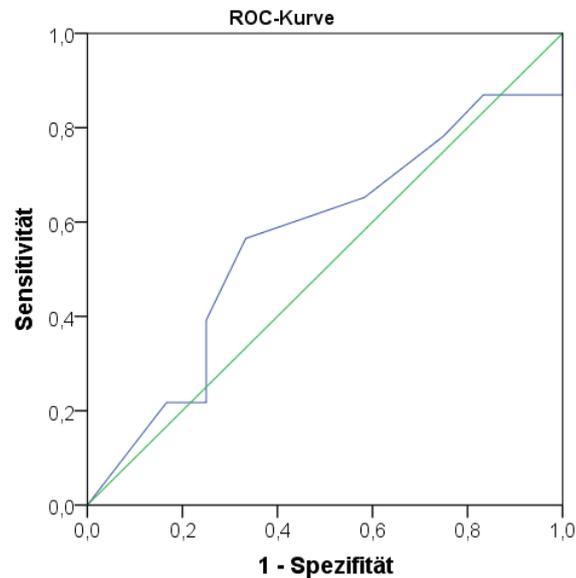


Abbildung 23: ROC-Kurve der prozentuellen Ki67-Expression zur Ermittlung des Youden-Index. Dieser ist definiert als $J = \max_i [Sensitivität(i) + Spezifität(i) - 1]$ und ergab hier einen Wert von 0,232 bei einem Ki67-Wert von 45 %.

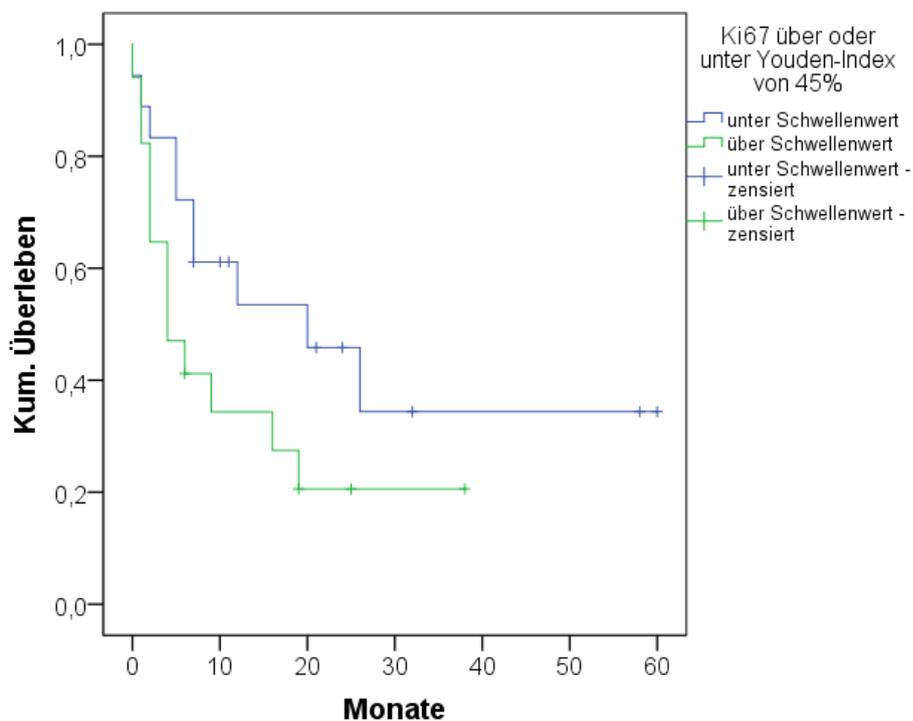


Abbildung 24: Überlebenskurven nach Kaplan-Meier, aufgeschlüsselt nach dem Youden-Index der Ki67-Expression (über Schwellenwert: n=17; unter Schwellenwert: n=18; fehlend: n=15).

Für Patienten, deren Ki67-Expression unter dem Schwellenwert von 45 % lag, ergab sich aus den Kaplan-Meier-Analysen eine geschätzte mediane Überlebenszeit von 20 Monaten (95%-KI: 2,3-37,7 Monate), und für Patienten, deren Ki67-Expression über dem Schwellenwert von 45 % lag, wurde eine mediane Überlebenszeit von 4 Monaten (95%-KI: 0,0-8,0 Monate) geschätzt (Abbildung 24). Der Unterschied in der Überlebensrate zwischen den beiden Gruppen war statistisch grenzwertig nicht signifikant (Log-Rank-Test; $p = 0,096$).

3.4.10 Bedeutung der Gewebeart

Bei 23 der 50 Patienten wurde eine Lokalisation des Primärtumors in der Leber, Milz, Lunge und Niere beobachtet. Das mediane Überleben dieser Gruppe lag bei 7 Monaten (95%-KI: 3,8-10,2 Monate), während Patienten mit Tumoren in nicht parenchymatösem Gewebe eine mediane Überlebenszeit von 15 Monaten (95%-KI: 0,0-33,2 Monate) attestiert wurde (Abbildung 25). Der Unterschied in den geschätzten Überlebensraten zwischen den beiden Gruppen war statistisch grenzwertig nicht signifikant (Log-Rank-Test; $p = 0,097$).

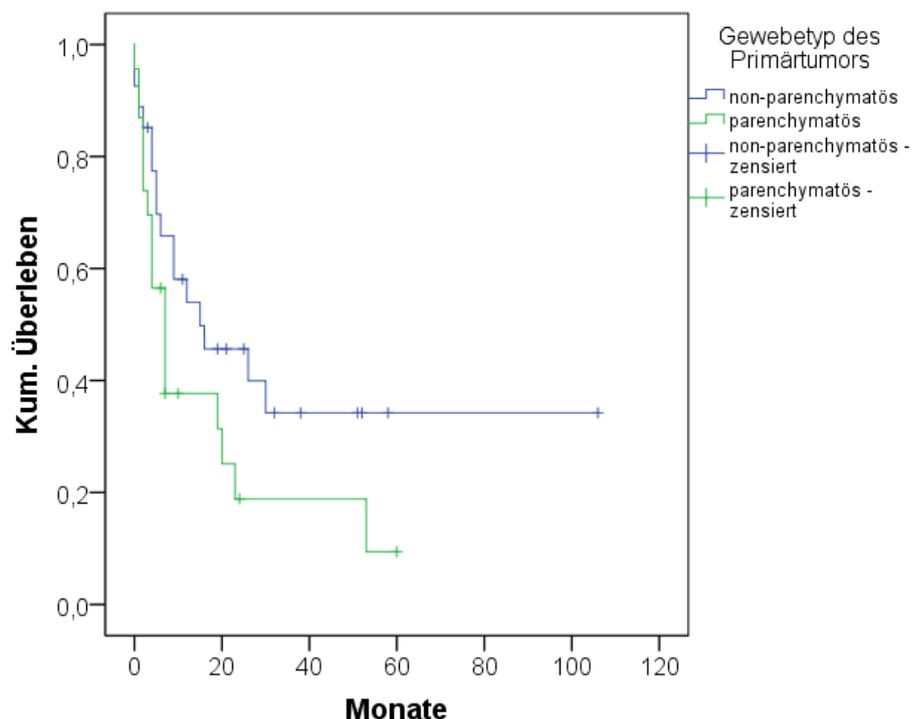


Abbildung 25: Überlebenskurven nach Kaplan-Meier, aufgeschlüsselt nach dem Gewebetyp des Primärtumors (parenchymatös: $n=23$; nicht parenchymatös: $n=27$).

3.5 Überleben und Mortalität in Abhängigkeit der Therapie

3.5.1 Einfluss der operativen Resektion

Bei 32 der 50 Patienten wurde eine Tumorsektion vorgenommen. Das mediane Überleben dieser Gruppe lag bei 12 Monaten (95%-KI: 0,0-28,8 Monate), während Patienten ohne Tumorsektion eine mediane Überlebenszeit von 4 Monaten (95%-KI: 0,0-8,2 Monate) attestiert wurde (Abbildung 26). Der Unterschied in den geschätzten Überlebensraten zwischen den beiden Gruppen war statistisch grenzwertig nicht signifikant (Log-Rank-Test; $p = 0,073$).

Bei 23 der 32 operierten Patienten wurde der Tumor vollständig entfernt, die Resektionsränder waren frei (R0). Das mediane Überleben dieser Gruppe lag bei 20 Monaten (95%-KI: 1,9-38,1 Monate), während Patienten mit unfreien Resektionsrändern eine mediane Überlebenszeit von 7 Monaten (95%-KI: 2,5-8,8 Monate) aufwiesen (Abbildung 27). Statistisch gesehen gab es allerdings keinen signifikanten Unterschied zwischen den beiden Gruppen (Log-Rank-Test; $p = 0,209$).

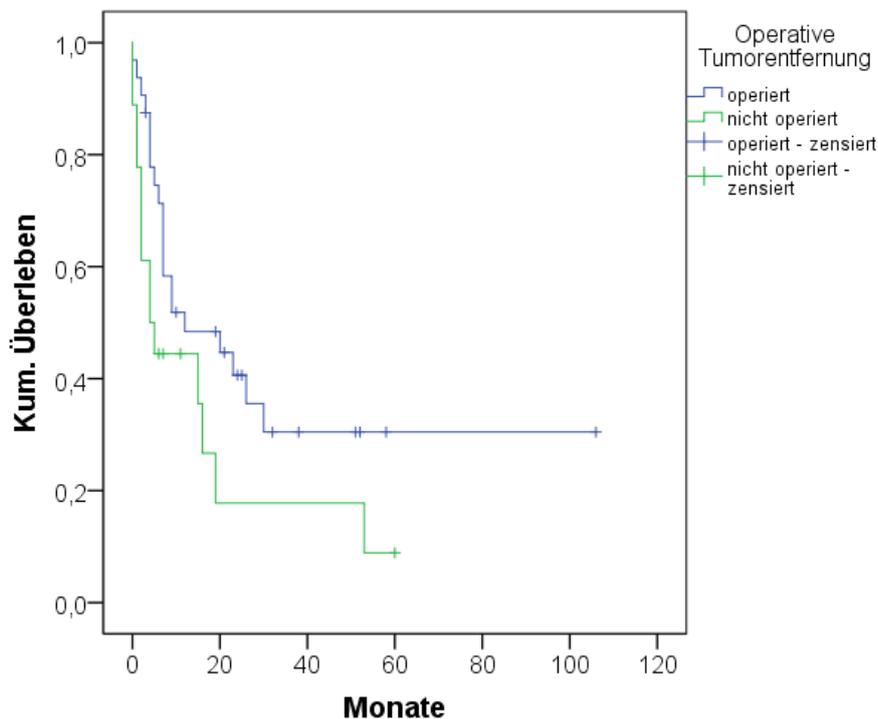


Abbildung 26: Überlebenskurven nach Kaplan-Meier, aufgeschlüsselt nach der Durchführung einer operativen Entfernung des Tumors (operiert: $n=32$; nicht operiert: $n=18$).

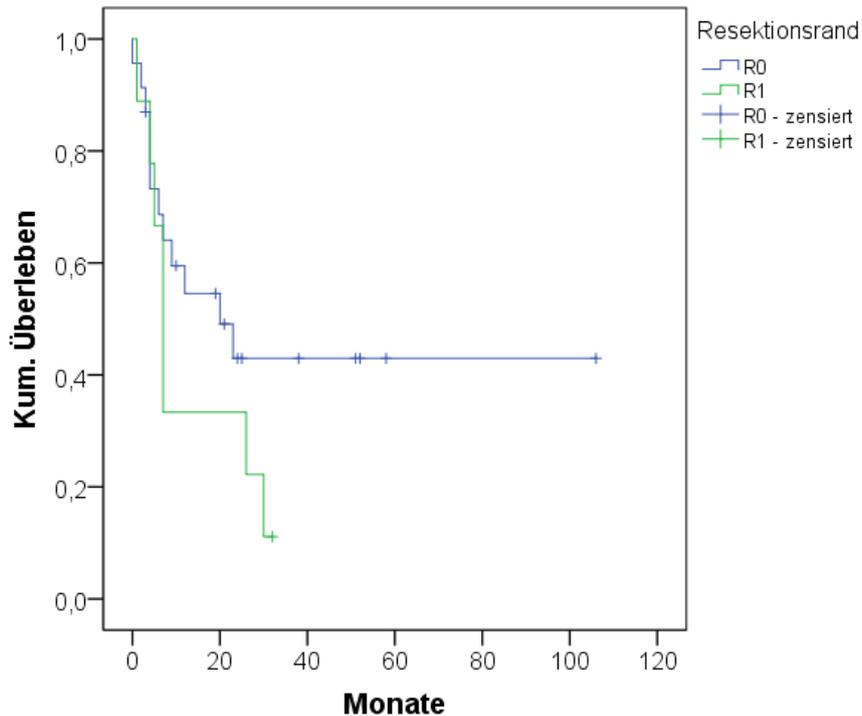


Abbildung 27: Überlebenskurven nach Kaplan-Meier, aufgeschlüsselt nach dem Status des Resektionsrandes (frei – R0: n=23; unfrei – R1: n=9).

3.5.2 Einfluss der Chemotherapie

27 der 50 Patienten erhielten eine Chemotherapie. Die geschätzte mediane Überlebenszeit dieser Gruppe betrug 15 Monate (95%-KI: 5,4-24,6 Monate), während Patienten ohne Chemotherapie eine mediane Überlebenszeit von 7 Monaten (95%-KI: 3,8-10,2 Monate) attestiert wurde (Abbildung 28). Der Unterschied in den geschätzten Überlebensraten zwischen den beiden Gruppen war statistisch nicht signifikant (Log-Rank-Test; $p = 0,598$).

Von den 27 Chemotherapiepatienten wurden 11 mit Taxol, 12 mit Antracyclin und 4 mit anderen Wirkstoffen behandelt. Die Art der verwendeten Zytostatika zeigte keinen Einfluss auf die Überlebenskurven (Abbildung 29; Log-Rank-Test; $p = 0,517$).

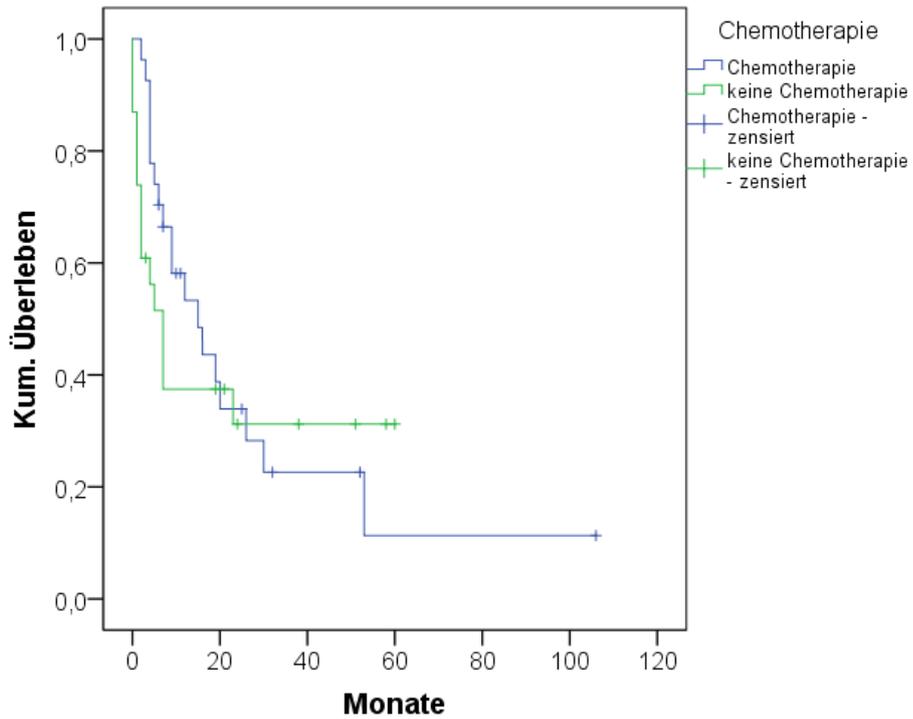


Abbildung 28: Überlebenskurven nach Kaplan-Meier, aufgeschlüsselt nach dem Erhalt einer Chemotherapie (Chemotherapie: n=27; keine Chemotherapie: n=23).

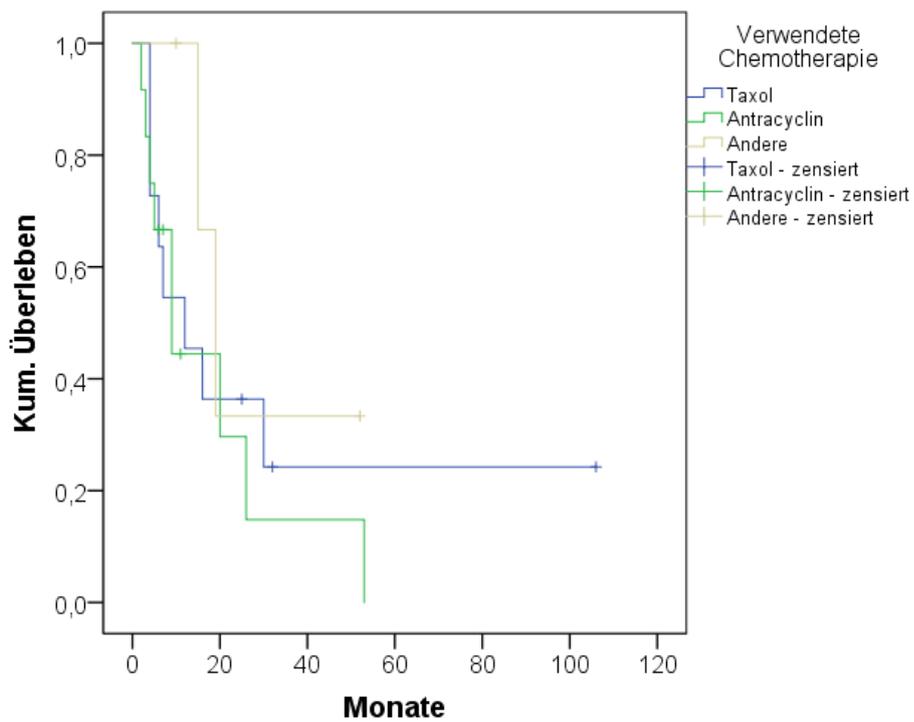


Abbildung 29: Überlebenskurven nach Kaplan-Meier, aufgeschlüsselt nach der verwendeten Chemotherapie (Taxol: n=11; Antracyclin: n=12; andere: n=4; keine Chemotherapie: n=23).

3.5.3 Einfluss der Strahlentherapie

17 der 50 Patienten wurden mit einer Strahlentherapie behandelt. Die geschätzte mediane Überlebenszeit dieser Gruppe betrug 16 Monaten (95%-KI: 8,8-23,2 Monate), während Patienten ohne Strahlentherapie eine mediane Überlebenszeit von 6 Monaten (95%-KI: 3,3-8,7 Monate) attestiert wurde (Abbildung 28). Der Unterschied in den geschätzten Überlebensraten zwischen den beiden Gruppen war statistisch nicht signifikant (Log-Rank-Test; $p = 0,131$).

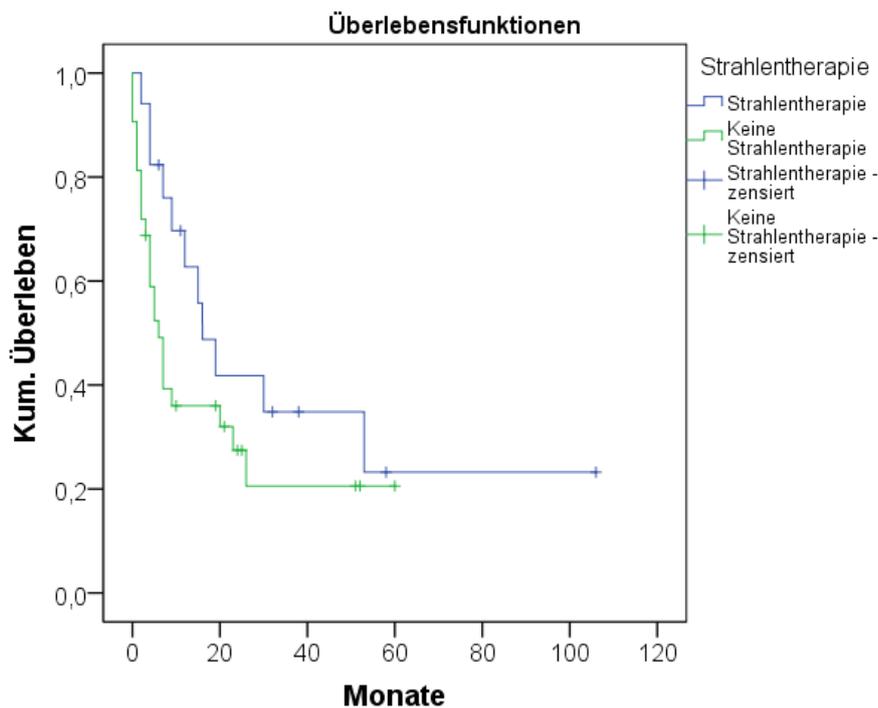


Abbildung 30: Überlebenskurven nach Kaplan-Meier, aufgeschlüsselt nach dem Erhalt einer Strahlentherapie (Strahlentherapie: $n=17$; keine Strahlentherapie: $n=33$).

3.6 Multivariate Cox-Regressionsanalysen

Alle Faktoren, die in den einzelnen Kaplan-Meier-Analysen eine Signifikanz (p -Wert $< 0,05$) hinsichtlich ihres Einflusses auf die geschätzten medianen Überlebenszeiten zeigten, wurden in eine multivariate Cox-Analyse eingeschlossen. Dazu gehörten das Vorhandensein von Metastasen (Log-Rank-Test; $p = 0,032$), der Leukozytenwert (Log-Rank-Test; $p = 0,003$) und der Hämoglobinwert (Log-Rank-Test; $p = 1,9 \times 10^{-6}$).

Um diese Faktoren innerhalb eines Modells zu untersuchen, wurde das Verfahren der Cox-Regression gewählt. Mit dieser Analysetechnik ist es möglich, den adjustierten Einfluss eines Faktors auf das Überleben zu untersuchen, während simultan der Einfluss anderer Faktoren berücksichtigt wird (adjustierter Einfluss).

In der multivariaten Cox-Regression ergab sich unter Adjustierung auf den Leukozytenwert und die Metastasierung für einen Hämoglobinwert unter dem Schwellenwert ein 4-fach erhöhtes Risiko, an der Tumorerkrankung zu sterben. Analog berechnete sich für einen Leukozytenwert über dem Schwellenwert ein 2-fach erhöhtes Risiko, an der Tumorerkrankung zu sterben, allerdings war diese Assoziation statistisch grenzwertig nicht signifikant. Das Vorhandensein von Metastasen zeigte nach Adjustierung auf die übrigen Faktoren kein signifikant erhöhtes Risiko, an einem malignen vaskulären Tumor zu versterben (Tabelle 9).

Risikofaktor	p-Wert	Relatives Risiko	95%-KI
Leukozyten über dem Schwellenwert	0,056	2,065	0,982-4,345
Hämoglobinwert unter dem Schwellenwert	0,001	4,045	1,828-8,951
Metastasen vorhanden	0,416	1,475	0,578-3,764

Tabelle 9: Relatives Risiko und dessen 95%-Konfidenzintervall der in der multivariaten Cox-Regression analysierten Faktoren

4 Diskussion

4.1 Beantwortung der Forschungsfragen

Das Ziel dieser Arbeit war die Auswertung der klinischen Verläufe von 50 Patienten, die zur Therapie eines Angiosarkoms oder eines epitheloiden Hämangioendothelioms in der Charité zu Berlin in einem Zeitraum von 11 Jahren (von 2001-2012) aufgenommen wurden. Dabei sollten folgende Forschungsfragen beantwortet werden:

4.1.1 Wie hoch war die Überlebensrate der Patienten nach Erstdiagnose eines malignen vaskulären Tumors nach einem Jahr beziehungsweise nach fünf Jahren?

Die mediane Überlebenszeit betrug 9 Monate. Ein Jahr nach der Diagnose waren noch 48 % der Patienten am Leben. Die Fünf-Jahres-Überlebenswahrscheinlichkeit betrug 20,1 %.

In der Literatur sind ähnliche Werte zu finden. Da es sich bei den malignen vaskulären Tumoren um sehr seltene Erkrankungen handelt, gibt es dazu entweder meist episodische Einzelfallberichte oder Review-Artikel zu den einzelnen potenziellen Lokalisationen von Angiosarkomen. Für Angiosarkome des Verdauungstraktes wurde in einem Review-Artikel von Überlebenszeiten zwischen 6-12 Monaten berichtet [106]. Besonders dramatische Verläufe nahmen Angiosarkome mit Wirbelsäulenmetastasen an: Eine Meta-Analyse ergab für diesen seltenen Subtyp von Angiosarkomen eine mediane Überlebenszeit von 1,5 Monaten [107]. Für Angiosarkome in arteriovenösen Fisteln wurde aus einer Meta-Analyse von 22 Patienten eine mediane Überlebenszeit von 8,8 Monaten ermittelt [108]. Eine retrospektive Analyse von 95 Patienten mit einem kardialen Angiosarkom ergab eine postoperative mediane Mortalitätsrate nach einem Jahr von 35 % [109].

Eine aktuelle retrospektive Arbeit über 81 Patienten mit Angiosarkomen an diversen Stellen berichtete von einer Fünf-Jahres-Überlebenswahrscheinlichkeit von 40 % mit einer medianen Überlebenszeit von 16 Monaten [73].

4.1.2 Gab es Unterschiede in der medianen Überlebenszeit zwischen den untersuchten Tumorarten?

Für das epitheloide Hämangioendotheliom konnte keine Überlebenszeit geschätzt werden, da nur einer der vier Patienten verstorben war. Die mediane Überlebenszeit für ein epitheloides

Angiosarkom wurde auf sieben Monate, und für ein nicht epitheloides Angiosarkom auf neun Monate geschätzt, damit gab es keinen statistisch signifikanten Unterschiede in den Überlebensraten zwischen den Tumorarten.

Diese Beobachtungen stehen in Einklang mit aktuellen Fallberichten. Ein Patient mit einem epitheloiden Angiosarkom des Dünndarms verstarb trotz Operation vier Monate nach der Diagnose mit zahlreichen Metastasen [106].

Für epitheloide Hämangioendotheliome mit einem Tumordurchmesser von mehr als 3 cm wurden hohe Metastasierungsraten (25 %) und Fünf-Jahres-Überlebensraten von 59 % berichtet [110].

4.1.3 Gab es eine Korrelation zwischen der Tumorgröße und der Überlebensrate?

Die Tumorgröße zeigte keinen statistisch signifikanten Einfluss auf die Letalität, obwohl die mediane Überlebenszeit für Patienten mit Tumoren < 5 cm auf 12 Monate, und für Patienten mit Tumoren ≥ 5 cm auf 6 Monate geschätzt worden war.

Aufgrund der überlappenden Konfidenzbereiche der beiden Gruppen war der Unterschied in den Kaplan-Meier-Kurven statistisch nicht signifikant. Basierend auf einer Literaturrecherche ergaben sich jedoch starke Hinweise, dass die Tumorgröße mit der Letalität assoziiert war.

Bei Angiosarkomen des Kopf- und Halsbereiches waren eine Tumorgröße von ≥ 5 cm und unfreie Resektionsränder nach einer chirurgischen Entfernung des Primärtumors mit einer schlechteren Prognose vergesellschaftet [111].

Genauso fand eine retrospektive, monozentrische Arbeit über 81 Patienten mit Angiosarkomen heraus, dass die Tumorgröße von ≥ 5 cm und unfreie Resektionsränder nach einer chirurgischen Entfernung des Primärtumors die Prognose verschlechterten [73].

Eine retrospektive, multizentrische Arbeit zu Weichteilsarkomen mit 622 Patienten, konnte eine schlechtere Prognose für das Gesamtüberleben bei einer Tumorgröße ≥ 5 cm nachweisen. [112]

4.1.4 Hatte das kleine Blutbild eine Aussagekraft hinsichtlich der Prognose?

Für Patienten, deren Leukozytenwerte unter dem Schwellenwert von 8,765 Zellen/nl lagen, ergab sich eine geschätzte Überlebenszeit von 26 Monaten, während für Patienten, deren

Leukozytenwerte über dem Schwellenwert lagen, eine Überlebenszeit von 5 Monaten geschätzt wurde. Die Thrombozytenwerte zeigten keinen Einfluss auf die Mortalität.

Für Patienten, deren Hämoglobinwert unter dem Schwellenwert von 10,05 mg/dl lag, ergab sich eine geschätzte Überlebenszeit von nur 4 Monaten, während für Patienten, deren Hämoglobinwert über dem Schwellenwert lag, eine mediane Überlebenszeit von 30 Monaten geschätzt wurde.

In der multivariaten Cox-Regression ergab sich, unter Adjustierung auf den Leukozytenwert und die Metastasierung, für einen Hämoglobinwert unter dem Schwellenwert ein 4-fach erhöhtes Risiko, an der Tumorerkrankung zu sterben. Analog berechnete sich für einen Leukozytenwert über dem Schwellenwert ein 2-fach erhöhtes Risiko, an der Tumorerkrankung zu sterben.

Solche Analysen mit Schwellenwerten von Leukozyten, Thrombozyten und Hämoglobin und deren Assoziation mit der Überlebenszeit gibt es in der Literatur zu Angiosarkomen noch nicht und stellt daher einen absoluten Neuwert dieser Studie dar.

Hingegen gibt es Daten zu tumorinfiltrierende Lymphozyten in der Literatur, die eine andere interessante Beobachtung zeigen: Angiosarkom-Patienten mit höheren Werten von tumorinfiltrierenden Lymphozyten (CD8+) überlebten signifikant länger als Patienten mit niedrigeren Werten [113]. Das bedeutete, dass eine Anti-Tumor Immunität für Angiosarkom-Patienten klinisch relevant sein könnte. Tatsächlich gingen erhöhte Werte von tumorinfiltrierenden Lymphozyten mit verbesserten Überlebenschancen bei Oralkarzinompatienten [114] und Brustkrebspatientinnen [115] einher.

Eine Literatursuche zur Assoziation der in dieser Dissertation analysierten Blutparameter mit dem Verlauf anderer Tumorarten ergab jedoch aufschlussreiche Einblicke in die Beteiligung von Leukozyten und dem Hämoglobinwert an der Tumorprogression.

Eine Anämie begünstigt eine Hypoxie innerhalb des Tumors, welche wiederum den Behandlungserfolg durch eine Reduzierung der Effizienz der Strahlentherapie und durch eine Förderung von molekularen und zellulären Änderungen beeinträchtigen kann, und dadurch die Metastasierung und Progression begünstigen kann [116, 117]. Eine Studie an Patienten mit einem oralen Plattenepithelkarzinom konnte zeigen, dass der Hämoglobinspiegel ein unabhängiger prognostischer Faktor für das Ansprechen auf eine Radio-Chemotherapie und für lokale Tumorkontrolle darstellte [116]. Patienten mit einem Hämoglobinspiegel über dem Schwellenwert von 14,5 mg/dl zeigten höhere komplette Heilungschancen und höhere 2-Jahres-Überlebensraten als Patienten mit einem Hämoglobinspiegel unter dem Schwellenwert [116].

Eine Behandlung von Patienten mit niedrigen Hämoglobinwerten mit Erythropoetin (Epoetin alfa) führte dazu, dass diese Patienten die gleichen Überlebensraten aufwiesen wie Patienten mit einem Hämoglobinspiegel, der vor der Therapie über dem Schwellenwert lag [116]. Eine Stabilisierung eines normalen Hämoglobinwertes und die Korrektur einer behandlungsrelevanten Anämie könnten daher zu einem verbesserten therapeutischen Ergebnis bei Krebspatienten führen.

Erhöhte Werte von Monozyten, welche circa 2-8 % der Leukozyten ausmachen [118], waren mit einem aggressiveren Tumorverhalten und einer deutlich erhöhten Mortalität bei Frauen mit einem Endometriumkarzinom assoziiert [119]. Erhöhte Monozytenwerte stellten sogar den einzigen verlässlichen Parameter für die Prognose des weiteren Verlaufes dar, obwohl auch demografische und pathologische Charakteristika und weitere Parameter des Blutbildes untersucht worden waren [119].

Erhöhte Werte von neutrophilen Granulozyten, welche circa 50-80 % der Leukozyten ausmachen [118], stellten ebenfalls den einzig prädiktiven Wert aus dem Differentialblutbild für den weiteren Verlauf von Darmkrebspatienten dar [105].

Einen weiteren interessanten Befund zeigte eine aktuelle Meta-Analyse zu Biomarkern des Blutbildes für das allgemeine Mortalitätsrisiko, dass erhöhte CRP-Werte und erhöhte Werte der weißen Blutkörperchen signifikant und voneinander unabhängig das allgemeine Mortalitätsrisiko drastisch erhöhten [120]. Eine differenzierte Analyse für unterschiedliche Mortalitäten (Gesamt mortalität, Krebs mortalität und Koronare-Herzkrankheits-Mortalität) ergab, dass erhöhte CRP-Werte vor allem die Krebs mortalität erhöhten, und erhöhte Werte der weißen Blutkörperchen vor allem die Gesamt mortalität erhöhte. Erhöhte Spiegel von weißen Blutkörperchen sind damit nicht kausal mit der Entstehung von Karzinomen assoziiert, sondern beeinträchtigen insgesamt die Überlebensrate, da sie als Marker für Entzündungsreaktionen gelten.

Die Ergebnisse aus der Literatursuche unterstreichen unsere Beobachtung, dass erhöhte Leukozytenwerte und erniedrigte Hämoglobinwerte das Mortalitätsrisiko bei Angiosarkom-Patienten steigern und damit als prognostische Marker dienen könnten. Dieser Befund scheint allerdings nicht ausschließlich für Angiosarkome zu gelten, sondern auch für solide Karzinome wie das orale Plattenepithelkarzinom oder das Kolonkarzinom [116, 117].

4.1.5 Beeinflussten Metastasen die Prognose?

Patienten mit Metastasen hatte eine statistisch signifikant kürzere mediane Überlebenszeit (7 Monate) als Patienten ohne Metastasen (23 Monate). Eine synchrone Metastasierung verkürzte die mediane Überlebenszeit weiter auf vier Monate, während eine metachrone Metastasierung mit einer Überlebenszeit von neun Monaten einherging. Nach einer Adjustierung auf den Hämoglobinwert und den Leukozytenwert in einer multivariaten Cox-Regression ergab das Vorhandensein von Metastasen allerdings kein signifikant erhöhtes Risiko, an einem malignen vaskulären Tumor zu versterben.

Eine monozentrische, retrospektive Studie mit einer größeren Fallzahl an Patienten mit Angiosarkomen als unsere Studie (n = 81) fand jedoch sehr wohl einen statistisch signifikanten Zusammenhang zwischen einer synchronen Metastasierung und einer verschlechterten Prognose [73].

4.1.6 War das Vorhandensein von konstitutionellen Symptomen mit der Überlebenszeit assoziiert?

Bei 14 Erkrankten konnten konstitutionelle Symptome („B-Symptome“) wie Nachtschweiß, Fieber und Gewichtsverlust vor Therapiebeginn diagnostiziert werden. Die mediane Überlebenswahrscheinlichkeit der Patienten mit B-Symptomen betrug 7 Monate, jene von Patienten ohne B-Symptomatik betrug 16 Monate. Der Unterschied in der Überlebenswahrscheinlichkeit zwischen den beiden Gruppen war allerdings nicht signifikant.

Das Vorliegen einer Symptomtrias aus Fieber, Nachtschweiß und Gewichtsverlust dient in der Ann-Arbor-Klassifikation zur Klassifikation von malignen Lymphomen. Allgemeinsymptome sind häufig mit malignen (z.B. Morbus Hodgkin) oder infektiösen Erkrankungen (z.B. Tuberkulose, HIV-Infektionen) vergesellschaftet und gelten als prognostisch ungünstiges Zeichen [121]. Bei Tumoren der Wirbelsäule treten konstitutionelle Symptome häufiger bei malignen, Metastasen-bildenden Tumoren auf als bei benignen Läsionen [122-124]. Beim metastasierten Nierenzellkarzinom ist das Vorhandensein von B-Symptomen ein prognostischer Faktor für den weiteren Verlauf der Erkrankung [125]. Beim hepatozellulären Karzinom ist das Vorliegen von konstitutionellen Symptomen der wichtigste prognostische Faktor für das Überleben der Erkrankung [126]. Zusammenfassend lässt sich also feststellen, dass das Vorhandensein von Allgemeinsymptomen prinzipiell als ungünstiger prognostischer Faktor bei Tumorerkrankungen erachtet werden kann. Im speziellen Fall des Angiosarkoms liefert diese

Studie die ersten Hinweise darauf, dass auch für diesen sehr seltenen Tumor die B-Symptomatik entscheidend für den weiteren Krankheitsverlauf ist.

Zu unserer Beobachtung bei den Angiosarkomen gab es leider keine relevanten Berichte aus der Literatur. Nur eine Studie zu kardialen Angiosarkomen beobachtete, dass Nesselsucht mit einigen malignen Tumoren vergesellschaftet war [127]. Interessant ist jedoch die Beobachtung, dass im untersuchten Kollektiv eine hohe Anzahl an Patienten eine B-Symptomatik angab (14 von 47). Dieser Prozentsatz ist für solide Tumoren sehr hoch. Eine Untersuchung möglicher ätiologischer Faktoren (z.B. Zytokinspiegel) erfolgte in dieser Studie nicht und müsste in Nachfolgestudien untersucht werden.

4.1.7 Zeigte die Ki67-Expression eine Verbindung zur weiteren Prognose?

Für Patienten, deren Ki67-Expression unter dem Youden-Index von 45 % lag, ergab sich eine geschätzte Überlebenszeit von 20 Monaten, während für Patienten, deren Ki67-Expression über dem Schwellenwert lag, die mediane Überlebenszeit nur 4 Monaten betrug. Der Unterschied in der Überlebenswahrscheinlichkeit zwischen den beiden Gruppen war allerdings statistisch nicht signifikant.

Aus der Literatur ergaben sich jedoch eindeutige Indizien für die Validität und Verallgemeinerbarkeit dieser Beobachtung: Zwei Studien fanden, dass Angiosarkom-Patienten mit erhöhten Expressionswerten von Ki67 die ungünstigsten Krankheitsverläufe mit verkürzten Überlebenszeiten aufwiesen [113, 128]. Damit könnte auch der Ki67-Wert einen wichtigen prognostischen Faktor für Angiosarkom-Patienten darstellen.

Der Ki67-Proliferationsmarker wurde als wichtiger prognostischer Faktor gastroenteropankreatische neuroendokrine Tumoren [129], bei Mammakarzinomen [130], im epitheloiden aber interessanterweise nicht in nicht-epitheloiden malignen pleuralen Mesotheliomen [131], und in vielen weiteren Tumoren beschrieben.

Eine sehr aktuelle Studie konnte zeigen, dass Ki67 für die Erhaltung der Tumorstammzellen eine wesentliche Rolle spielte, aber nicht für die Zellproliferation, da therapieresistente Zellen im primären Tumor prozentual mit den verbliebenen KI67 positiven Zellen nach neoadjuvanter Therapie korrelierten [132]. Dies unterstreicht die Bedeutung dieses Markers für Diagnostik und Therapie von malignen Tumoren.

4.1.8 Gab es eine Verknüpfung zwischen der Gewebeart (parenchymatös oder nicht parenchymatös) und der Überlebensdauer?

Bei 18 der 50 Patienten wurde eine Lokalisation des Primärtumors in der Leber, Milz, Lunge und Niere beobachtet. Das mediane Überleben dieser Gruppe lag bei 7 Monaten, während Patienten mit Tumoren in nicht parenchymatösem Gewebe eine mediane Überlebenszeit von 15 Monaten attestiert wurde. Der Unterschied in den geschätzten Überlebensraten zwischen den beiden Gruppen war statistisch jedoch nicht signifikant.

Diese Beobachtung ist stimmig zu einem aktuellen Review-Artikel, welcher die Ergebnisse von 25 Artikeln zu Angiosarkomen zusammenfasste [133]. Zheng und Kollegen fanden durch diese Meta-Analyse heraus, dass Angiosarkome mit einer Primärlokalisierung in parenchymatösem Gewebe wie der Leber eine schlechtere Prognose als Angiosarkome in nicht parenchymatösem Gewebe aufwiesen, mit einer medianen Überlebenszeit von 5 Monaten [133].

4.1.9 Welche Therapieform (operative Tumorresektion, Chemotherapie oder Strahlentherapie) war mit dem besten klinischen Ergebnis im Sinne einer längeren Überlebenszeit assoziiert?

Jene 32 der 50 Patienten, bei denen eine Tumorresektion vorgenommen worden war, zeigten eine mediane Überlebenszeit von 12 Monaten, während Patienten ohne Tumorresektion eine mediane Überlebenszeit von 4 Monaten aufwiesen. Der Unterschied in den geschätzten Überlebensraten zwischen den beiden Gruppen war statistisch grenzwertig nicht signifikant.

Das mediane Überleben von jenen 23 Patienten, bei denen der Tumor vollständig (R0) reseziert wurde, lag bei 20 Monaten, während Patienten mit unfreien Resektionsrändern eine mediane Überlebenszeit von 7 Monaten aufwiesen. Aufgrund der geringen Fallzahlen gab es allerdings keinen statistisch signifikanten Unterschied zwischen den beiden Gruppen.

Jene 27 der 50 Patienten, welche eine Chemotherapie erhielten, zeigten eine mediane Überlebenszeit von 15 Monaten, während Patienten ohne Chemotherapie eine mediane Überlebenszeit von 7 Monaten aufwiesen. Der Unterschied in den geschätzten Überlebensraten zwischen den beiden Gruppen war statistisch nicht signifikant. Die Art der verwendeten Zytostatika zeigte ebenfalls keinen Einfluss auf die Überlebenskurven.

17 der 50 Patienten wurden mit einer Strahlentherapie behandelt. Die geschätzte mediane Überlebenszeit dieser Gruppe betrug 16 Monate, während Patienten ohne Strahlentherapie eine

mediane Überlebenszeit von 6 Monaten attestiert wurde. Der Unterschied in den geschätzten Überlebensraten der beiden Gruppen war statistisch nicht signifikant. 15 der 17 Patienten wiesen Metastasen auf und wurden aus einer palliativen Intention bestrahlt.

Zheng und Kollegen berichteten, dass bei Angiosarkomen der Leber eine lokale Exzision in Kombination mit einer adjuvanten Therapie die optimale Behandlungsmethode sei und dadurch die mediane Überlebenszeit von 5 Monaten auf 17 Monate angehoben werden konnte [133]. Gleichzeitig stellten sie fest, dass von einer Lebertransplantation aufgrund der hohen Rezidivierungsrate abzuraten sei [133].

So wie in unserer Studie die mediane Überlebenszeit durch eine Operation von 4 Monaten auf 12 Monate angehoben werden konnte, empfahlen auch andere Autoren eine großzügige Resektion von lokalen Angiosarkomen gefolgt von einer adjuvanten Strahlentherapie als Erstlinientherapie [134].

Für metastatische Angiosarkome wurden auf Doxorubicin basierte Zytostatika für die Chemotherapie nahegelegt [134]. Auch für Taxane (Paclitaxel oder Docetaxel) wurden vielversprechende Ergebnisse für metastasierte oder inoperable Angiosarkome berichtet [134]. Eine aktuelle Studie zu zwei verschiedenen Chemotherapie-Behandlungsregimes ergab eine mediane Überlebenszeit von 19,5 Monaten bei einer Behandlung mit Paclitaxel allein (90 mg/m² pro Woche für 6 Zyklen zu je 28 Tagen) im Vergleich zu einer medianen Überlebenszeit von 15,9 Monaten bei einer Kombination von Paclitaxel mit Bevacizumab (10 mg/kg einmal alle zwei Wochen) [135]. Als Grund für die erhöhte Mortalität der Kombinationstherapie wurde die Toxizität genannt, die in einem Fall sogar zum Tod des Patienten durch einen Darmverschluss führte [135].

Gleichzeitig erweisen sich viele Angiosarkome als resistent gegenüber operativen Eingriffen, Chemotherapie und Strahlentherapie, sodass eine personalisierte Therapie gegen die biologischen Eigenschaften von Angiosarkomen den Behandlungserfolg in Zukunft verbessern könnte [136].

4.2 Stärken und Schwächen der Studie

Diese Dissertation zeichnete sich durch mehrere Stärken aus: (1) eine Fallzahl von n = 50 war für eine so seltene Tumorentität wie das Angiosarkom beziehungsweise das epitheloide

Hämangioendotheliom beachtlich; (2) der lange Beobachtungszeitraum von durchschnittlich 17,1 Monaten ermöglichte eine präzise Abschätzung von medianen Überlebenszeiten; (3) die detaillierte Charakterisierung der Patienten hinsichtlich diverser Blutparameter, histologischer Charakteristika und Therapieformen erlaubte eine umfassende Analyse potenzieller Einflussfaktoren. Die Bestätigung der Resultate durch ähnliche Ergebnisse aus der Literatur unterstrich die Validität der Ergebnisse und ermöglichte das Formulieren von expliziteren Forschungshypothesen, die in weiterführenden Studien bestätigt oder widerlegt werden sollten.

Die Fallzahl von 50 Patienten und der monozentrische und retrospektive Charakter der Studie könnten gleichzeitig als Limitation der Studie betrachtet werden. Einige vergleichende Analysen dieser Dissertation von Überlebenskurven zweier Gruppen (zum Beispiel beim Vergleich von Patienten mit und ohne konstitutionelle Symptome) erreichten das Signifikanzniveau knapp nicht; dies konnte sehr wahrscheinlich auf die geringe Fallzahl je Gruppe zurückzuführen sein. Aus diesem Grund wäre es interessant, die gleichen Daten aus einer weiteren Klinik zu erheben und die statistischen Analysen im Sinne einer Replikation zu wiederholen. Dann könnten die p-Werte im Sinne einer Meta-Analyse gepoolt werden und so die Forschungshypothesen entweder erhärten oder widerlegen.

4.3 Schlussfolgerungen

Durch die retrospektive Analyse von 50 Patienten mit einem malignen vaskulären Tumor und durch den Vergleich der Resultate mit Berichten aus der Literatur konnten folgende Schlüsse zu diesen sehr seltenen Tumoren gezogen werden:

Das Angiosarkom ist ein hochgradig maligner Tumor mit einer medianen Überlebenszeit von circa 9 Monaten, die in Abhängigkeit von der Lage des Tumors noch variieren kann. Eine Tumorgröße von ≥ 5 cm, das Vorhandensein von Metastasen bei Diagnosestellung und unfreie Resektionsränder nach einer Tumorsektion reduzierten die mediane Überlebenszeit und stellten damit ungünstige Prognosefaktoren dar. Erhöhte Leukozytenwerte und erniedrigte Hämoglobinwerte steigerten das Mortalitätsrisiko bei Angiosarkom-Patienten und könnten dadurch ebenfalls als prognostische Marker dienen. Speziell dieser Befund stellte einen Neuwert dieser Dissertation dar. Erhöhte Expressionswerte des Zellteilungsmarkers Ki67 waren ebenfalls mit verkürzten Überlebenszeiten assoziiert und könnten damit ebenso als prognostische Biomarker dienen. Tumoren in parenchymatösem Gewebe wiesen signifikant geringere Überlebensraten auf als Tumoren in nicht parenchymatösem Gewebe.

Zur Therapie des Angiosarkoms empfehlen sich eine großzügige Tumorresektion mit möglichst freien Resektionsrändern und eine adjuvante Radiotherapie. Eine optimale Chemotherapie konnte noch nicht gefunden werden, wobei jedoch mit Taxanen gute Erfolge erreicht werden konnten.

Die Ergebnisse dieser Dissertation sind vielversprechend, und die damit gewonnenen Hypothesen sollten in weiteren Studien repliziert und bestätigt werden.

5 Literaturverzeichnis

1. Patel, S.H., R.E. Hayden, M.L. Hinni, W.W. Wong, R.L. Foote, S. Milani, Q. Wu, S.J. Ko, and M.Y. Halyard, *Angiosarcoma of the scalp and face: the Mayo Clinic experience*. JAMA Otolaryngol Head Neck Surg, 2015. **141**(4): p. 335-40.
2. Huntington, J.T., C. Jones, D.A. Liebner, J.L. Chen, and R.E. Pollock, *Angiosarcoma: A rare malignancy with protean clinical presentations*. J Surg Oncol, 2015. **111**(8): p. 941-50.
3. Young, R.J., N.J. Brown, M.W. Reed, D. Hughes, and P.J. Woll, *Angiosarcoma*. Lancet Oncol, 2010. **11**(10): p. 983-91.
4. Shimabukuro, I., K. Yatera, S. Noguchi, Y. Kawanami, T. Iwanami, C. Nishida, K. Yamasaki, T. Kawanami, H. Ishimoto, T. So, H. Uramoto, C. Yoshii, F. Tanaka, and H. Mukae, *Primary Pulmonary Angiosarcoma Presenting with Hemoptysis and Ground-Glass Opacity: A Case Report and Literature Review*. Tohoku J Exp Med, 2015. **237**(4): p. 273-8.
5. Tanaka, Y., A. Uchida, T. Umemoto, I. Morishima, K. Kikuchi, E. Tohno, and E. Ueno, *Spontaneous regression of breast angiosarcoma after conservative treatment with radiotherapy: a case report and review of the literature*. J Med Ultrason (2001), 2015. **42**(3): p. 427-32.
6. Fomete, B., M. Samaila, S. Edaigbini, R. Agbara, and U.A. Okeke, *Primary oral soft tissue angiosarcoma of the cheek: a case report and literature review*. J Korean Assoc Oral Maxillofac Surg, 2015. **41**(5): p. 273-7.
7. Fury, M.G., C.R. Antonescu, K.J. Van Zee, M.F. Brennan, and R.G. Maki, *A 14-year retrospective review of angiosarcoma: clinical characteristics, prognostic factors, and treatment outcomes with surgery and chemotherapy*. Cancer J, 2005. **11**(3): p. 241-7.
8. Schlemmer, M., P. Reichardt, J. Verweij, J.T. Hartmann, I. Judson, A. Thyss, P.C. Hogendoorn, S. Marreaud, M. Van Glabbeke, and J.Y. Blay, *Paclitaxel in patients with advanced angiosarcomas of soft tissue: a retrospective study of the EORTC soft tissue and bone sarcoma group*. Eur J Cancer, 2008. **44**(16): p. 2433-6.

9. Coindre, J.M., P. Terrier, L. Guillou, V. Le Doussal, F. Collin, D. Ranchere, X. Sastre, M.O. Vilain, F. Bonichon, and B. N'Guyen Bui, *Predictive value of grade for metastasis development in the main histologic types of adult soft tissue sarcomas: a study of 1240 patients from the French Federation of Cancer Centers Sarcoma Group*. *Cancer*, 2001. **91**(10): p. 1914-26.
10. Rouhani, P., C.D. Fletcher, S.S. Devesa, and J.R. Toro, *Cutaneous soft tissue sarcoma incidence patterns in the U.S. : an analysis of 12,114 cases*. *Cancer*, 2008. **113**(3): p. 616-27.
11. Mark, R.J., J.C. Poen, L.M. Tran, Y.S. Fu, and G.F. Juillard, *Angiosarcoma. A report of 67 patients and a review of the literature*. *Cancer*, 1996. **77**(11): p. 2400-6.
12. Abraham, J.A., F.J. Hornicek, A.M. Kaufman, D.C. Harmon, D.S. Springfield, K.A. Raskin, H.J. Mankin, D.G. Kirsch, A.E. Rosenberg, G.P. Nielsen, V. Deshpande, H.D. Suit, T.F. DeLaney, and S.S. Yoon, *Treatment and outcome of 82 patients with angiosarcoma*. *Ann Surg Oncol*, 2007. **14**(6): p. 1953-67.
13. Fayette, J., E. Martin, S. Piperno-Neumann, A. Le Cesne, C. Robert, S. Bonvalot, D. Ranchere, P. Pouillart, J.M. Coindre, and J.Y. Blay, *Angiosarcomas, a heterogeneous group of sarcomas with specific behavior depending on primary site: a retrospective study of 161 cases*, in *Ann Oncol*. 2007: England. p. 2030-6.
14. Rossi, S. and C.D. Fletcher, *Angiosarcoma arising in hemangioma/vascular malformation: report of four cases and review of the literature*. *Am J Surg Pathol*, 2002. **26**(10): p. 1319-29.
15. Stewart, F.W. and N. Treves, *Lymphangiosarcoma in postmastectomy lymphedema; a report of six cases in elephantiasis chirurgica*. *Cancer*, 1948. **1**(1): p. 64-81.
16. Gladdy, R.A., L.X. Qin, N. Moraco, M.A. Edgar, C.R. Antonescu, K.M. Alektiar, M.F. Brennan, and S. Singer, *Do radiation-associated soft tissue sarcomas have the same prognosis as sporadic soft tissue sarcomas?* *J Clin Oncol*, 2010. **28**(12): p. 2064-9.
17. Eppelheimer, C.N., J.L. Marti, A. Eisenberg, Q. Gan, R. Shabalova, J.M. Cohen, and T. Fulop, *A Case of Secondary Angiosarcoma of the Breast after Breast-conserving Surgery*

- and Radiation: Review of Radiologic and Pathologic Findings*. J Clin Imaging Sci, 2015. **5**: p. 45.
18. Sharma, A. and R.A. Schwartz, *Stewart-Treves syndrome: Pathogenesis and management*. Journal of the American Academy of Dermatology, 2012. **67**(6): p. 1342-1348.
 19. Fink, D., D. Schmidt, A.v. Hochstetter, G. Schär, and O.R. Köchli, *Stewart-Treves-Syndrom nach Mammakarzinom*. Geburtshilfe Frauenheilkd, 1996. **56**(01): p. 58-59.
 20. Alexandrova, E., S. Sergieva, I. Mihaylova, and A. Zarkova, *Primary angiosarcoma of the breast complicated by the syndrome of disseminated intravascular coagulation (DIC): Case report and literature review*. Reports of Practical Oncology & Radiotherapy, 2014. **19**(3): p. 221-225.
 21. Goldblum, J.R., S.W. Weiss, and A.L. Folpe, *Enzinger and Weiss's Soft Tissue Tumors (6th edition)*. 2013, New York, U.S.A.: Mosby-Elsevier.
 22. Altan, E., C. Arslan, D. Dede, E. Dogan, and K. Altundag, *Primary angiosarcoma of the breast after pregnancy*. Am Surg, 2010. **76**(8): p. E115.
 23. Nascimento, A.F., C.P. Raut, and C.D. Fletcher, *Primary angiosarcoma of the breast: clinicopathologic analysis of 49 cases, suggesting that grade is not prognostic*. Am J Surg Pathol, 2008. **32**(12): p. 1896-904.
 24. Lewis, C.J., C. Gerrand, D.E. Barnes, S. Murray, R.H. Milner, and M. Ragbir, *Experience of angiosarcoma in the North of England Bone and Soft Tissue Tumour Service*. J Plast Reconstr Aesthet Surg, 2011. **64**(7): p. 884-91.
 25. Koyama, T., J.G. Fletcher, C.D. Johnson, M.S. Kuo, K. Notohara, and L.J. Burgart, *Primary Hepatic Angiosarcoma: Findings at CT and MR Imaging*. Radiology, 2002. **222**(3): p. 667-673.
 26. Frullanti, E., C. La Vecchia, P. Boffetta, and C. Zocchetti, *Vinyl chloride exposure and cirrhosis: a systematic review and meta-analysis*, in *Dig Liver Dis*. 2012, 2012 Editrice Gastroenterologica Italiana S.r.l. Published by Elsevier Ltd: Netherlands. p. 775-9.

27. Huang, N.C., S.R. Wann, H.T. Chang, S.L. Lin, J.S. Wang, and H.R. Guo, *Arsenic, vinyl chloride, viral hepatitis, and hepatic angiosarcoma*. BMC Gastroenterol, 2011. **11**: p. 142.
28. Zhou, Y.M., B. Li, Z.M. Yin, F. Xu, B. Wang, W. Xu, P. Liu, and J.M. Yang, *Results of hepatic resection for primary hepatic angiosarcoma in adults*. Med Sci Monit, 2010. **16**(2): p. CR61-6.
29. Qi, R., J.Q. Yu, H. Xu, X.P. Zhou, and X.M. Li, *Primary angiosarcoma of the spleen as depicted on computed tomography*, in *Clin Imaging*. 2012, 2012 Elsevier Inc: United States. p. 619-22.
30. Chen, G., M. Li, D. Wu, H. Tang, and D. Tang, *Primary splenic angiosarcoma in a 2.5-year-old boy with hepatic metastasis*. Pediatr Surg Int, 2012. **28**(11): p. 1147-50.
31. Hamid, K.S., J.A. Rodriguez, and T.C. Lairmore, *Primary splenic angiosarcoma*. JSLS, 2010. **14**(3): p. 431-5.
32. Look Hong, N.J., P.K. Pandalai, J.L. Hornick, P.S. Shekar, D.C. Harmon, Y.L. Chen, J.E. Butrynski, E.H. Baldini, and C.P. Raut, *Cardiac angiosarcoma management and outcomes: 20-year single-institution experience*. Ann Surg Oncol, 2012. **19**(8): p. 2707-15.
33. Agaimy, A., J. Rosch, M. Weyand, and T. Strecker, *Primary and metastatic cardiac sarcomas: a 12-year experience at a German heart center*. Int J Clin Exp Pathol, 2012. **5**(9): p. 928-38.
34. Fatima, J., A.A. Duncan, J.J. Maleszewski, M. Kalra, G.S. Oderich, P. Gloviczki, R.M. Suri, and T.C. Bower, *Primary angiosarcoma of the aorta, great vessels, and the heart*. J Vasc Surg, 2013. **57**(3): p. 756-764.
35. Teltzrow, T., C. Hallermann, S. Muller, and V. Schwipper, *[Foreign body-induced angiosarcoma 60 years after a shell splinter injury]*. Mund Kiefer Gesichtschir, 2006. **10**(6): p. 415-8.

36. Yilmaz, M., A. Sevinc, N. Aybasti, Z. Celen, and S. Zincirkeser, *FDG uptake in abdominal mesh implant on FDG PET/CT*, in *Clin Nucl Med*. 2008: United States. p. 351-2.
37. Mallick, A., S. Jain, A. Proctor, and R. Pandey, *Angiosarcoma around a revision total hip arthroplasty and review of literature*, in *J Arthroplasty*. 2009: United States. p. 323 e17-20.
38. Nocturne, G., J. Sellam, A. Miquel, P. M'Bappe, and F. Berenbaum, *Is sarcoma a complication of arterial femoro-popliteal bypass?*, in *Joint Bone Spine*. 2010, 2010 Societe francaise de rhumatologie. Published by Elsevier SAS: France. p. 358-60.
39. Smith, S.C., K.D. Bernacki, J.W. Haft, and J.B. McHugh, *Internal cardiac defibrillator implant-associated angiosarcoma presenting as suspected implant pouch infection*, in *Cardiovasc Pathol*. 2012, Crown 2012. Published by Elsevier Inc.
40. Miettinen, M., *Modern soft tissue pathology : tumors and non-neoplastic conditions*, in *Cambridge medicine*, M. Miettinen, Editor. 2010, Cambridge University Press: Cambridge ; New York. p. 617-648.
41. Lahat, G., A.R. Dhuka, S. Lahat, K.D. Smith, R.E. Pollock, K.K. Hunt, V. Ravi, A.J. Lazar, and D. Lev, *Outcome of locally recurrent and metastatic angiosarcoma*. *Ann Surg Oncol*, 2009. **16**(9): p. 2502-9.
42. Altmeyer, P. *Die Online-Enzyklopädie der Dermatologie, Venerologie, Allergologie und Umweltmedizin*. 2016; Available from: <http://www.enzyklopaedie-dermatologie.de>.
43. Weiss, S.W. and F.M. Enzinger, *Epithelioid hemangioendothelioma: a vascular tumor often mistaken for a carcinoma*. *Cancer*, 1982. **50**(5): p. 970-81.
44. Deyrup, A.T., M. Miettinen, P.E. North, J.D. Khoury, M. Tighiouart, S.L. Spunt, D.M. Parham, B.M. Shehata, and S.W. Weiss, *Pediatric cutaneous angiosarcomas: a clinicopathologic study of 10 cases*. *Am J Surg Pathol*, 2011. **35**(1): p. 70-5.
45. Deyrup, A.T., M. Miettinen, P.E. North, J.D. Khoury, M. Tighiouart, S.L. Spunt, D. Parham, S.W. Weiss, and B.M. Shehata, *Angiosarcomas arising in the viscera and soft*

- tissue of children and young adults: a clinicopathologic study of 15 cases.* Am J Surg Pathol, 2009. **33**(2): p. 264-9.
46. Deyrup, A.T. and S.W. Weiss, *Grading of soft tissue sarcomas: the challenge of providing precise information in an imprecise world.* Histopathology, 2006. **48**(1): p. 42-50.
47. Billings, S.D., A.L. Folpe, and S.W. Weiss, *Epithelioid sarcoma-like hemangioendothelioma.* Am J Surg Pathol, 2003. **27**(1): p. 48-57.
48. Ohsawa, M., N. Naka, Y. Tomita, D. Kawamori, H. Kanno, and K. Aozasa, *Use of immunohistochemical procedures in diagnosing angiosarcoma. Evaluation of 98 cases.* Cancer, 1995. **75**(12): p. 2867-74.
49. Koch, M., G.P. Nielsen, and S.S. Yoon, *Malignant tumors of blood vessels: angiosarcomas, hemangioendotheliomas, and hemangiopericytomas.* J Surg Oncol, 2008. **97**(4): p. 321-9.
50. Wang, Z.B., J. Yuan, W. Chen, and L.X. Wei, *Transcription factor ERG is a specific and sensitive diagnostic marker for hepatic angiosarcoma.* World J Gastroenterol, 2014. **20**(13): p. 3672-9.
51. Manning, T., B.R. Smoller, T.D. Horn, M. El Darouti, S. Marzouk, H.E. Hadidi, and S. Ramadan, *Evaluation of anti-thrombomodulin antibody as a tumor marker for vascular neoplasms.* Journal of Cutaneous Pathology, 2004. **31**(10): p. 652-656.
52. Neuhauser, T.S., G.A. Derringer, L.D. Thompson, J.C. Fanburg-Smith, M. Miettinen, A. Saaristo, and S.L. Abbondanzo, *Splenic angiosarcoma: a clinicopathologic and immunophenotypic study of 28 cases.* Mod Pathol, 2000. **13**(9): p. 978-87.
53. Hornick, J.L. and C.D.M. Fletcher, *Immunohistochemical Staining for KIT (CD117) in Soft Tissue Sarcomas Is Very Limited in Distribution.* American Journal of Clinical Pathology, 2002. **117**(2): p. 188-193.
54. Mangold, E., K.U. Ludwig, S. Birnbaum, C. Baluardo, M. Ferriani, S. Herms, H. Reutter, N.A. de Assis, T.A. Chawa, M. Mattheisen, M. Steffens, S. Barth, N. Kluck, A. Paul, J. Becker, C. Lauster, G. Schmidt, B. Braumann, M. Scheer, R.H. Reich, A. Hemprich, S.

- Potzsch, B. Blaumeiser, S. Moebus, M. Krawczak, S. Schreiber, T. Meitinger, H.E. Wichmann, R.P. Steegers-Theunissen, F.J. Kramer, S. Cichon, P. Propping, T.F. Wienker, M. Knapp, M. Rubini, P.A. Mossey, P. Hoffmann, and M.M. Nothen, *Genome-wide association study identifies two susceptibility loci for nonsyndromic cleft lip with or without cleft palate*. Nat. Genet, 2010. **42**(1): p. 24-26.
55. Birnbaum, S., K.U. Ludwig, H. Reutter, S. Herms, M. Steffens, M. Rubini, C. Baluardo, M. Ferrian, A.N. Almeida de, M.A. Alblas, S. Barth, J. Freudenberg, C. Lauster, G. Schmidt, M. Scheer, B. Braumann, S.J. Berge, R.H. Reich, F. Schiefke, A. Hemprich, S. Potzsch, R.P. Steegers-Theunissen, B. Potzsch, S. Moebus, B. Horsthemke, F.J. Kramer, T.F. Wienker, P.A. Mossey, P. Propping, S. Cichon, P. Hoffmann, M. Knapp, M.M. Nothen, and E. Mangold, *Key susceptibility locus for nonsyndromic cleft lip with or without cleft palate on chromosome 8q24*. Nat. Genet, 2009. **41**(4): p. 473-477.
56. Döring, A., C. Gieger, D. Mehta, H. Gohlke, H. Prokisch, S. Coassin, G. Fischer, K. Henke, N. Klopp, F. Kronenberg, B. Paulweber, A. Pfeufer, D. Rosskopf, H. Volzke, T. Illig, T. Meitinger, H.E. Wichmann, and C. Meisinger, *SLC2A9 influences uric acid concentrations with pronounced sex-specific effects*. Nat. Genet, 2008. **40**(4): p. 430-436.
57. Tonomura, N., I. Elvers, R. Thomas, K. Megquier, J. Turner-Maier, C. Howald, A.L. Sarver, R. Swofford, A.M. Frantz, D. Ito, E. Mauceli, M. Arendt, H.J. Noh, M. Koltookian, T. Biagi, S. Fryc, C. Williams, A.C. Avery, J.H. Kim, L. Barber, K. Burgess, E.S. Lander, E.K. Karlsson, C. Azuma, J.F. Modiano, M. Breen, and K. Lindblad-Toh, *Genome-wide association study identifies shared risk loci common to two malignancies in golden retrievers*. PLoS Genet, 2015. **11**(2): p. e1004922.
58. Behjati, S., P.S. Tarpey, H. Sheldon, I. Martincorena, P. Van Loo, G. Gundem, D.C. Wedge, M. Ramakrishna, S.L. Cooke, N. Pillay, H.K. Vollan, E. Papaemmanuil, H. Koss, T.D. Bunney, C. Hardy, O.R. Joseph, S. Martin, L. Mudie, A. Butler, J.W. Teague, M. Patil, G. Steers, Y. Cao, C. Gumbs, D. Ingram, A.J. Lazar, L. Little, H. Mahadeshwar, A. Protopopov, G.A. Al Sannaa, S. Seth, X. Song, J. Tang, J. Zhang, V. Ravi, K.E. Torres, B. Khatri, D. Halai, I. Roxanis, D. Baumhoer, R. Tirabosco, M.F. Amary, C. Boshoff, U. McDermott, M. Katan, M.R. Stratton, P.A. Futreal, A.M. Flanagan, A. Harris, and P.J. Campbell, *Recurrent PTPRB and PLCG1 mutations in angiosarcoma*. Nat Genet, 2014. **46**(4): p. 376-9.

59. Hughes, E.E., C.F. Stevens, C.A. Saavedra-Matiz, N.P. Tavakoli, L.M. Krein, A. Parker, Z. Zhang, B. Maloney, B. Vogel, J. DeCelie-Germana, C. Kier, R.D. Anbar, M.N. Berdella, P.G. Comber, A.J. Dozor, D.M. Goetz, L. Guida, Jr., M. Kattan, A. Ting, K.Z. Voter, C. New York State Cystic Fibrosis Newborn Screening, P. van Roey, M. Caggana, and D.M. Kay, *Clinical Sensitivity of Cystic Fibrosis Mutation Panels in a Diverse Population*. Hum Mutat, 2015.
60. White, M.B., J. Amos, J.M. Hsu, B. Gerrard, P. Finn, and M. Dean, *A frame-shift mutation in the cystic fibrosis gene*. Nature, 1990. **344**(6267): p. 665-7.
61. Calvete, O., P. Martinez, P. Garcia-Pavia, C. Benitez-Buelga, B. Paumard-Hernandez, V. Fernandez, F. Dominguez, C. Salas, N. Romero-Laorden, J. Garcia-Donas, J. Carrillo, R. Perona, J.C. Trivino, R. Andres, J.M. Cano, B. Rivera, L. Alonso-Pulpon, F. Setien, M. Esteller, S. Rodriguez-Perales, G. Bougeard, T. Frebourg, M. Urioste, M.A. Blasco, and J. Benitez, *A mutation in the POT1 gene is responsible for cardiac angiosarcoma in TP53-negative Li-Fraumeni-like families*. Nat Commun, 2015. **6**: p. 8383.
62. Karami, F. and P. Mehdipour, *A comprehensive focus on global spectrum of BRCA1 and BRCA2 mutations in breast cancer*. Biomed Res Int, 2013. **2013**: p. 928562.
63. West, J.G., J.N. Weitzel, M.L. Tao, M. Carpenter, J.E. West, and C. Fanning, *BRCA mutations and the risk of angiosarcoma after breast cancer treatment*. Clin Breast Cancer, 2008. **8**(6): p. 533-7.
64. Naka, N., Y. Tomita, H. Nakanishi, N. Araki, T. Hongyo, T. Ochi, and K. Aozasa, *Mutations of p53 tumor-suppressor gene in angiosarcoma*. Int J Cancer, 1997. **71**(6): p. 952-5.
65. Suzuki, S., F. Tanioka, H. Minato, A. Ayhan, M. Kasami, and H. Sugimura, *Breakages at YWHAE, FAM22A, and FAM22B loci in uterine angiosarcoma: a case report with immunohistochemical and genetic analysis*. Pathol Res Pract, 2014. **210**(2): p. 130-4.
66. Sobin, L.H., M.K. Gospodarowicz, and C. Wittekind, *TNM Classification of Malignant Tumours (Uicc International Union Against Cancer) [7th edition]*. 2009, Hoboken, New Jersey: John Wiley & Sons.

67. Maeda, T., U. Tateishi, T. Hasegawa, H. Ojima, Y. Arai, and K. Sugimura, *Primary hepatic angiosarcoma on coregistered FDG PET and CT images*. *AJR Am J Roentgenol*, 2007. **188**(6): p. 1615-7.
68. Schlag, P.M., J.T. Hartmann, and V. Budach, *Weichgewebetumoren: Interdisziplinäres Management*. 2011, Berlin, Heidelberg: Springer Verlag.
69. Lehnhardt, M., C. Hirche, A. Daigeler, O. Goertz, A. Ring, T. Hirsch, D. Drücke, J. Hauser, and H.U. Steinau, *Weichgewebssarkome der oberen Extremität*. *Der Chirurg*, 2012. **83**(2): p. 143-152.
70. Schulz-Ertner, D., *Weichteilsarkome des Erwachsenenalters*, in *Strahlentherapie*, M. Wannemacher, J. Debus, and F. Wenz, Editors. 2006, Springer Berlin Heidelberg. p. 705-725.
71. Stefanovski, P.D., E. Bidoli, A. De Paoli, A. Buonadonna, G. Boz, M. Libra, S. Morassut, C. Rossi, A. Carbone, and S. Frustaci, *Prognostic factors in soft tissue sarcomas*. *Eur J Surg Oncol*, 2002. **28**(2): p. 153-64.
72. DeVita, V.T., T.S. Lawrence, and S.A. Rosenberg, *DeVita, Hellman, and Rosenberg's Cancer: Principles & Practice of Oncology (Cancer: Principles & Practice (DeVita)(2 Volume Set)*, ed. R.A. DePinho and R.A. Weinberg. 2008: Lippincott Williams & Wilkins. 3200.
73. Buehler, D., S.R. Rice, J.S. Moody, P. Rush, G.R. Hafez, S. Attia, B.J. Longley, and K.R. Kozak, *Angiosarcoma outcomes and prognostic factors: a 25-year single institution experience*. *Am J Clin Oncol*, 2014. **37**(5): p. 473-9.
74. Vogt, T., N. Brockmeyer, H. Kutzner, and H. Schöfer, *S1 - Kurzleitlinie - Angiosarkom der Haut und Kaposi-Sarkom*. AMWF Online, 2012: p. 1-18.
75. Pervaiz, N., N. Colterjohn, F. Farrokhyar, R. Tozer, A. Figueredo, and M. Ghert, *A systematic meta-analysis of randomized controlled trials of adjuvant chemotherapy for localized resectable soft-tissue sarcoma*. *Cancer*, 2008. **113**(3): p. 573-81.
76. Woll, P.J., P. Reichardt, A. Le Cesne, S. Bonvalot, A. Azzarelli, H.J. Hoekstra, M. Leahy, F. Van Coevorden, J. Verweij, P.C.W. Hogendoorn, M. Ouali, S. Marreaud,

- V.H.C. Bramwell, and P. Hohenberger, *Adjuvant chemotherapy with doxorubicin, ifosfamide, and lenograstim for resected soft-tissue sarcoma (EORTC 62931): a multicentre randomised controlled trial*. *The Lancet Oncology*, 2012. **13**(10): p. 1045-1054.
77. Satoskar, R.S., S.D. Bhandarkar, and S.D.B.N. Rege, *Pharmacology and Pharmacotherapeutics*. 1973: Popular Prakashan Pvt. Limited.
78. Hiddemann, W. and C.R. Bartram, *Die Onkologie*. 2010: Springer.
79. Graefe, K.H., H. Bönisch, and W.K. Lutz, *Duale Reihe Pharmakologie und Toxikologie*. 2011, Stuttgart: Thieme.
80. Tamiya, H., R. Kamo, A. Kumei, S. Yanagihara, M. Ishii, and H. Kobayashi, *Partial response of angiosarcoma of the scalp to sorafenib: association with decreased expression of vascular endothelial growth factors and their receptors*. *Clin Exp Dermatol*, 2012. **37**(7): p. 749-52.
81. Schütte, J., J.T. Hartmann, P. Reichardt, R.D. Issels, P.-U. Tunn, and V. Budach. *Weichteilsarkome* 2011 01.03.2011 [cited 2013 01.02.2013]; Available from: <http://www.dgho-onkopedia.de/de/onkopedia/leitlinien/weichteilsarkome>.
82. Rath, F.W. and M. Schönfelder, *Weichteilsarkome des Erwachsenen: Standards, Molekularbiologie, Perspektiven*. 2002: Karger.
83. Ward, J.R., S.J. Feigenberg, N.P. Mendenhall, R.B. Marcus, and W.M. Mendenhall, *Radiation therapy for angiosarcoma*. *Head & Neck*, 2003. **25**(10): p. 873-878.
84. Seinen, J.M., E. Styring, V. Verstappen, F. Vult von Steyern, A. Rydholm, A.J. Suurmeijer, and H.J. Hoekstra, *Radiation-associated angiosarcoma after breast cancer: high recurrence rate and poor survival despite surgical treatment with R0 resection*. *Ann Surg Oncol*, 2012. **19**(8): p. 2700-6.
85. Wang, L.R., J.M. Zhou, Y.M. Zhao, H.W. He, Z.T. Chai, M. Wang, Y. Ji, Y. Chen, C. Liu, H.C. Sun, W.Z. Wu, Q.H. Ye, J. Zhou, J. Fan, Z.Y. Tang, and L. Wang, *Clinical experience with primary hepatic epithelioid hemangioendothelioma: retrospective study of 33 patients*. *World J Surg*, 2012. **36**(11): p. 2677-83.

86. Errani, C., D. Vanel, M. Gambarotti, M. Alberghini, P. Picci, and C. Faldini, *Vascular bone tumors: a proposal of a classification based on clinicopathological, radiographic and genetic features*. *Skeletal Radiol*, 2012. **41**(12): p. 1495-507.
87. Makhlof, H.R., K.G. Ishak, and Z.D. Goodman, *Epithelioid hemangioendothelioma of the liver: a clinicopathologic study of 137 cases*. *Cancer*, 1999. **85**(3): p. 562-82.
88. Sardaro, A., L. Bardoscia, M.F. Petruzzelli, and M. Portaluri, *Epithelioid hemangioendothelioma: an overview and update on a rare vascular tumor*. *Oncol Rev*, 2014. **8**(2): p. 259.
89. Nizami, I., S. Mohammed, and D. Abouzied Mel, *Pulmonary epithelioid hemangioendothelioma PET CT findings and review of literature*. *Ann Saudi Med*, 2014. **34**(5): p. 447-9.
90. Rosengarten, D., M.R. Kramer, G. Amir, L. Fuks, and N. Berkman, *Pulmonary epithelioid hemangioendothelioma*. *Isr Med Assoc J*, 2011. **13**(11): p. 676-9.
91. Schattenberg, T., R. Kam, M. Klopp, E. Herpel, P.A. Schnabel, G. Mechtersheimer, H. Dienemann, and J. Pfannschmidt, *Pulmonary epithelioid hemangioendothelioma: report of three cases*. *Surg Today*, 2008. **38**(9): p. 844-9.
92. Kelahan, L.C., F.A. Sandhu, and A. Sayah, *Multifocal hemangioendothelioma of the lumbar spine and response to surgical resection and radiation*. *Spine J*, 2015. **15**(11): p. e49-56.
93. Sebastian, A.S., M.J. Adair, J.M. Morris, M.H. Khan, C.A. Arndt, and A. Nassr, *Minimally invasive treatment of a painful osteolytic lumbar lesion secondary to epithelioid hemangioendothelioma*. *Global Spine J*, 2015. **5**(2): p. 135-9.
94. Saste, A., D.F. Cabrera Fernandez, R. Gulati, and S. Gamalski, *A trimodality approach in the management of metastatic low-grade epithelioid hemangioendothelioma of the bone*. *BMJ Case Rep*, 2015. **2015**.
95. Gurung, S., H. Fu, W.W. Zhang, and Y.H. Gu, *Hepatic epithelioid hemangioendothelioma metastasized to the peritoneum, omentum and mesentery: a case report*. *Int J Clin Exp Pathol*, 2015. **8**(5): p. 5883-9.

96. Galletto Pregliasco, A., D. Wendum, C. Goumard, and L. Arrive, *Hepatic epithelioid hemangioendothelioma*. Clin Res Hepatol Gastroenterol, 2015.
97. Ko, J.S. and S.D. Billings, *Diagnostically Challenging Epithelioid Vascular Tumors*. Surg Pathol Clin, 2015. **8**(3): p. 331-51.
98. Kim, M., J. Chang, H. Choi, I.J. Oh, C.K. Park, Y.C. Kim, Y.D. Choi, J.S. Yun, S.Y. Song, and K.J. Na, *Pulmonary epithelioid hemangioendothelioma misdiagnosed as a benign nodule*. World J Surg Oncol, 2015. **13**: p. 107.
99. Flucke, U., R.J. Vogels, N. de Saint Aubain Somerhausen, D.H. Creytens, R.G. Riedl, J.M. van Gorp, A.N. Milne, C.J. Huysentruyt, M.A. Verdijk, M.M. van Asseldonk, A.J. Suurmeijer, J. Bras, G. Palmedo, P.J. Groenen, and T. Mentzel, *Epithelioid Hemangioendothelioma: clinicopathologic, immunohistochemical, and molecular genetic analysis of 39 cases*. Diagn Pathol, 2014. **9**: p. 131.
100. Puls, F., A. Niblett, J. Clarke, L.G. Kindblom, and T. McCulloch, *YAP1-TFE3 epithelioid hemangioendothelioma: a case without vasoformation and a new transcript variant*. Virchows Arch, 2015. **466**(4): p. 473-8.
101. Antonescu, C.R., F. Le Loarer, J.M. Mosquera, A. Sboner, L. Zhang, C.L. Chen, H.W. Chen, N. Pathan, T. Krausz, B.C. Dickson, I. Weinreb, M.A. Rubin, M. Hameed, and C.D. Fletcher, *Novel YAP1-TFE3 fusion defines a distinct subset of epithelioid hemangioendothelioma*. Genes Chromosomes Cancer, 2013. **52**(8): p. 775-84.
102. Errani, C., L. Zhang, Y.S. Sung, M. Hajdu, S. Singer, R.G. Maki, J.H. Healey, and C.R. Antonescu, *A novel WWTR1-CAMTA1 gene fusion is a consistent abnormality in epithelioid hemangioendothelioma of different anatomic sites*. Genes Chromosomes Cancer, 2011. **50**(8): p. 644-53.
103. Jamshidi, F., T.O. Nielsen, and D.G. Huntsman, *Cancer genomics: why rare is valuable*. J Mol Med (Berl), 2015. **93**(4): p. 369-81.
104. Bortz, J. and C. Schuster, *Statistik für Human- und Sozialwissenschaftler*. 2010, Heidelberg, Berlin: Springer Verlag.

105. Watt, D.G., J.C. Martin, J.H. Park, P.G. Horgan, and D.C. McMillan, *Neutrophil count is the most important prognostic component of the differential white cell count in patients undergoing elective surgery for colorectal cancer*. Am J Surg, 2015. **210**(1): p. 24-30.
106. Grewal, J.S., A.R. Daniel, E.J. Carson, A.T. Catanzaro, T.M. Shehab, and J.A. Tworek, *Rapidly progressive metastatic multicentric epithelioid angiosarcoma of the small bowel: a case report and a review of literature*. Int J Colorectal Dis, 2008. **23**(8): p. 745-56.
107. Goodwin, C.R., N. Abu-Bonsrah, C. Boone, A. Ruiz-Valls, E.W. Sankey, R. Sarabia-Estrada, B.D. Elder, T. Kosztowski, and D.M. Sciubba, *Non-hepatocellular carcinoma spinal metastases*. J Clin Neurosci, 2016.
108. Oskrochi, Y., K. Razi, J. Stebbing, and J. Crane, *Angiosarcoma and Dialysis-related Arteriovenous Fistulae: A Comprehensive Review*. Eur J Vasc Endovasc Surg, 2016. **51**(1): p. 127-33.
109. Ramlawi, B., M.J. Leja, W.K. Abu Saleh, O. Al Jabbari, R. Benjamin, V. Ravi, O.M. Shapira, S.H. Blackmon, B.A. Bruckner, and M.J. Reardon, *Surgical Treatment of Primary Cardiac Sarcomas: Review of a Single-Institution Experience*. Ann Thorac Surg, 2016. **101**(2): p. 698-702.
110. Hristov, A.C. and J. Wisell, *A "high-risk" epithelioid hemangioendothelioma presenting as a solitary, ulcerated, subcutaneous tumor*. Am J Dermatopathol, 2011. **33**(8): p. e88-90.
111. Mullins, B. and T. Hackman, *Angiosarcoma of the Head and Neck*. Int Arch Otorhinolaryngol, 2015. **19**(3): p. 191-5.
112. Tsagozis, P., H.C. Bauer, E. Styring, C.S. Trovik, O. Zaikova, and O. Brosjö, *Prognostic factors and follow-up strategy for superficial soft-tissue sarcomas: Analysis of 622 surgically treated patients from the scandinavian sarcoma group register*. Journal of Surgical Oncology, 2015. **111**(8): p. 951-956.
113. Fujii, H., A. Arakawa, D. Utsumi, S. Sumiyoshi, Y. Yamamoto, A. Kitoh, M. Ono, Y. Matsumura, M. Kato, K. Konishi, T. Shiga, S. Sano, S. Sakaguchi, A. Miyagawa-Hayashino, K. Takahashi, H. Uezato, Y. Miyachi, and M. Tanioka, *CD8(+) tumor-*

- infiltrating lymphocytes at primary sites as a possible prognostic factor of cutaneous angiosarcoma.* Int J Cancer, 2014. **134**(10): p. 2393-402.
114. Nguyen, N., E. Bellile, D. Thomas, J. McHugh, L. Rozek, S. Virani, L. Peterson, T.E. Carey, H. Walline, J. Moyer, M. Spector, D. Perim, M. Prince, S. McLean, C.R. Bradford, J.M. Taylor, G.T. Wolf, Head, and S.P.I. Neck, *Tumor infiltrating lymphocytes and survival in patients with head and neck squamous cell carcinoma.* Head Neck, 2016.
115. Carbognin, L., S. Pilotto, R. Nortilli, M. Brunelli, A. Nottegar, I. Sperduti, D. Giannarelli, E. Bria, and G. Tortora, *Predictive and Prognostic Role of Tumor-Infiltrating Lymphocytes for Early Breast Cancer According to Disease Subtypes: Sensitivity Analysis of Randomized Trials in Adjuvant and Neoadjuvant Setting.* Oncologist, 2016.
116. Dunst, J., *Low hemoglobin levels: influence on tumor biology and radiotherapy treatment outcome.* European Journal of Cancer Supplements, 2004. **2**(2): p. 3-10.
117. Knight, K., S. Wade, and L. Balducci, *Prevalence and outcomes of anemia in cancer: a systematic review of the literature.* The American Journal of Medicine, 2004. **116**(7, Supplement 1): p. 11-26.
118. Welsch, U., W. Kummer, and T. Deller, *Sobotta Lehrbuch Histologie.* 2014, München, Jena: Urban & Fischer Verlag/Elsevier GmbH.
119. Matsuo, K., M.S. Hom, A. Moeini, H. Machida, N. Takeshima, L.D. Roman, and A.K. Sood, *Significance of monocyte counts on tumor characteristics and survival outcome of women with endometrial cancer.* Gynecol Oncol, 2015. **138**(2): p. 332-8.
120. Barron, E., J. Lara, M. White, and J.C. Mathers, *Blood-borne biomarkers of mortality risk: systematic review of cohort studies.* PLoS One, 2015. **10**(6): p. e0127550.
121. Rath, S., J.M. Connors, P.J. Dolman, J. Rootman, D.B. Rootman, and V.A. White, *Comparison of American Joint Committee on Cancer TNM-based staging system (7th edition) and Ann Arbor classification for predicting outcome in ocular adnexal lymphoma.* Orbit, 2014. **33**(1): p. 23-8.

122. Kaloostian, P.E., P.L. Zadnik, A.B. Etame, F.D. Vrionis, Z.L. Gokaslan, and D.M. Sciubba, *Surgical management of primary and metastatic spinal tumors*. Cancer Control, 2014. **21**(2): p. 133-9.
123. Sciubba, D.M. and Z.L. Gokaslan, *Diagnosis and management of metastatic spine disease*. Surg Oncol, 2006. **15**(3): p. 141-51.
124. Clarke, M.J., E. Mendel, and F.D. Vrionis, *Primary spine tumors: diagnosis and treatment*. Cancer Control, 2014. **21**(2): p. 114-23.
125. Bukowski, R.M. and A.C. Novick, *Clinical Management of Renal Tumors*. 2008: Humana Press.
126. Llovet, J.M., C. Bru, and J. Bruix, *Prognosis of hepatocellular carcinoma: the BCLC staging classification*. Semin Liver Dis, 1999. **19**(3): p. 329-38.
127. Murinello, A., P. Mendonca, A. Abreu, A.L. Santos, J. Roquete, E. Pinto, J. Alpendra, J. Semedo, A. Rodrigues, D. Cunha, J.F. Coelho, S. Lourenco, and S. Miranda, *Cardiac angiosarcoma--a review*. Rev Port Cardiol, 2007. **26**(5): p. 577-84.
128. Donghi, D., K. Kerl, R. Dummer, N. Schoenewolf, and A. Cozzio, *Cutaneous angiosarcoma: own experience over 13 years. Clinical features, disease course and immunohistochemical profile*. J Eur Acad Dermatol Venereol, 2010. **24**(10): p. 1230-4.
129. Foltyn, W., W. Zajecki, B. Marek, D. Kajdaniuk, L. Sieminska, A. Zemczak, and B. Kos-Kudla, *The value of the Ki-67 proliferation marker as a prognostic factor in gastroenteropancreatic neuroendocrine tumours*. Endokrynol Pol, 2012. **63**(5): p. 362-6.
130. Li, F.Y., S.G. Wu, J. Zhou, J.Y. Sun, Q. Lin, H.X. Lin, X.X. Guan, and Z.Y. He, *Prognostic value of Ki-67 in breast cancer patients with positive axillary lymph nodes: a retrospective cohort study*. PLoS One, 2014. **9**(2): p. e87264.
131. Ghanim, B., T. Klikovits, M.A. Hoda, G. Lang, I. Szirtes, U. Setinek, A. Rozsas, F. Renyi-Vamos, V. Laszlo, M. Grusch, M. Filipits, A. Scheed, M. Jakopovic, M. Samarzija, L. Brcic, D. Stancic-Rokotov, I. Kern, A. Rozman, G. Dekan, W. Klepetko, W. Berger, T. Glasz, B. Dome, and B. Hegedus, *Ki67 index is an independent prognostic*

- factor in epithelioid but not in non-epithelioid malignant pleural mesothelioma: a multicenter study.* Br J Cancer, 2015. **112**(5): p. 783-92.
132. Cidado, J., H.Y. Wong, D.M. Rosen, A. Cimino-Mathews, J.P. Garay, A.G. Fessler, Z.A. Rasheed, J. Hicks, R.L. Cochran, S. Croessmann, D.J. Zabransky, M. Mohseni, J.A. Beaver, D. Chu, K. Cravero, E.S. Christenson, A. Medford, A. Mattox, A.M. De Marzo, P. Argani, A. Chawla, P.J. Hurley, J. Lauring, and B.H. Park, *Ki-67 is required for maintenance of cancer stem cells but not cell proliferation.* Oncotarget, 2016.
133. Zheng, Y.W., X.W. Zhang, J.L. Zhang, Z.Z. Hui, W.J. Du, R.M. Li, and X.B. Ren, *Primary hepatic angiosarcoma and potential treatment options.* J Gastroenterol Hepatol, 2014. **29**(5): p. 906-11.
134. Penel, N., A. Lansiaux, and A. Adenis, *Angiosarcomas and taxanes.* Curr Treat Options Oncol, 2007. **8**(6): p. 428-34.
135. Ray-Coquard, I.L., J. Domont, E. Tresch-Bruneel, E. Bompas, P.A. Cassier, O. Mir, S. Piperno-Neumann, A. Italiano, C. Chevreau, D. Cupissol, F. Bertucci, J.O. Bay, O. Collard, E. Saada-Bouزيد, N. Isambert, C. Delcambre, S. Clisant, A. Le Cesne, J.Y. Blay, and N. Penel, *Paclitaxel Given Once Per Week With or Without Bevacizumab in Patients With Advanced Angiosarcoma: A Randomized Phase II Trial.* J Clin Oncol, 2015. **33**(25): p. 2797-802.
136. Fodor, J., Z. Orosz, E. Szabo, Z. Sulyok, C. Polgar, Z. Zaka, and T. Major, *Angiosarcoma after conservation treatment for breast carcinoma: our experience and a review of the literature.* J Am Acad Dermatol, 2006. **54**(3): p. 499-504.

6 Eidesstattliche Versicherung

„Ich, Sascha Saupe, versichere an Eides statt durch meine eigenhändige Unterschrift, dass ich die vorgelegte Dissertation mit dem Thema: „Retrospektive Untersuchung klinischer Prognosefaktoren zu malignen vaskulären Tumoren: Angiosarkome und epitheloide Hämangioendotheliome“ selbstständig und ohne nicht offengelegte Hilfe Dritter verfasst und keine anderen als die angegebenen Quellen und Hilfsmittel genutzt habe.

Alle Stellen, die wörtlich oder dem Sinne nach auf Publikationen oder Vorträgen anderer Autoren beruhen, sind als solche in korrekter Zitierung (siehe „Uniform Requirements for Manuscripts (URM)“ des ICMJE -www.icmje.org) kenntlich gemacht. Die Abschnitte zu Methodik (insbesondere praktische Arbeiten, Laborbestimmungen, statistische Aufarbeitung) und Resultaten (insbesondere Abbildungen, Grafiken und Tabellen) entsprechen den URM (s. o) und werden von mir verantwortet.

Meine Anteile an etwaigen Publikationen zu dieser Dissertation entsprechen denen, die in der unten stehenden gemeinsamen Erklärung mit dem/der Betreuer/in, angegeben sind. Sämtliche Publikationen, die aus dieser Dissertation hervorgegangen sind und bei denen ich Autor bin, entsprechen den URM (s. o) und werden von mir verantwortet.

Die Bedeutung dieser eidesstattlichen Versicherung und die strafrechtlichen Folgen einer unwahren eidesstattlichen Versicherung (§ 156, 161 des Strafgesetzbuches) sind mir bekannt und bewusst.“

Datum

Unterschrift

7 Lebenslauf

Mein Lebenslauf wird aus datenschutzrechtlichen Gründen in der elektronischen Version meiner Arbeit nicht veröffentlicht.

8 Danksagung

Frau PD. Dr. Isrid Sturm danke ich für die Überlassung des Promotionsthemas und Begleitung bis zum Promotionsverfahren. Besonders aber muss ich mich für Ihre geduldige Unterstützung und Hilfsbereitschaft bei dieser Arbeit bedanken.

Weiterhin möchte ich mich bei Herrn Prof. Dr. med. Dr. h.c. Eckhard Thiel für seine Hilfsbereitschaft und kritische Diskussionsbereitschaft bedanken.

Meiner Lebensgefährtin und meinen Freunden danke ich für die unermüdliche Motivation, Aufmunterung und Beistand in dieser langen Zeit. Auch meinen Eltern Dr. Saupe und Dr. Sott gilt großer Dank, da sie mir das Studium und diese Arbeit erst ermöglicht haben.

Zu guter Letzt möchte ich meinen Großeltern für den Rückhalt während meines bisherigen Lebensweges danken, besonders in den schwierigsten Zeiten waren Sie immer für mich da. Meinem Großvater Prof. Dr. Kurt Unger danke ich für seinen unermüdlichen Ansporn, Kritik und Hilfe. Ihm möchte ich diese Arbeit widmen.