

Maligne Bindegewebstumore – Sarkome

Malignant Soft Tissue Tumors – Sarcomas

Autoren

T. Vogt, R. Körner, C. S. L. Müller

Bibliografie

DOI <http://dx.doi.org/10.1055/s-0032-1309902>
 Akt Dermatol 2012; 38: 248–264
 © Georg Thieme Verlag KG
 Stuttgart · New York
 ISSN 0340-2541

Korrespondenzadresse

Univ.-Prof. Dr. med.
Thomas Vogt
 Direktor der Klinik für
 Dermatologie Venerologie
 und Allergologie
 Universitätsklinikum des
 Saarlandes
 Kirrbergerstr. – Gebäude 18
 66421 Homburg/Saar
 thomas.vogt@uniklinikum-
 saarland.de

Zusammenfassung

Malignome der Weichgewebe sind selten. Grundsätzlich können jedoch praktisch alle Malignome des Bindegewebes, auch diejenigen, die typischerweise die tieferen Weichteile betreffen, auch einmal dermal oder so oberflächlich auftreten, dass der Dermatologe involviert wird in die Diagnostik und Therapie. In der Natur unseres Faches liegt es aber auch, dass der Dermatologe involviert wird bei „unklaren Schwellungen“ der Weichteile. Grundzüge des Managements der Weichgewebetumoren im Allgemeinen sollten daher bekannt sein, da der Dermatologe unter Umständen wesentlich zur Verkürzung des oft zu langen prä-

Einführung

Maligne Weichgewebetumoren sind selten gemessen an der Zahl anderer Malignome. Nur etwa 0,7% der Malignome des Erwachsenen fällt in diese Kategorie. Somit dürfte es sich um 4000–5000 Fälle pro Jahr handeln bei ca. 430 000 Krebsdiagnosen pro Jahr in Deutschland. Bei Kindern sind es jedoch bis zu 8% [1]. Viele der Schwierigkeiten mit diesen Tumoren, z. B. schon die Schwierigkeit Studien zu konzipieren, hängen eben mit dieser relativen Seltenheit der Einzelentitäten zusammen, zumal die Heterogenität in der Gruppe der Sarkome immens ist. So lassen sich mindestens 50 Grundformen von malignen Bindegewebetumoren abgrenzen, wobei jeweils Spektren der Malignitätsgrade, atypische Varianten etc. das Bild verkomplizieren [2]. Jeder einzelne Dermatohistologe und Pathologe kann im Laufe seines Lebens nur begrenzt in allen Entitäten Erfahrungen akkumulieren, so ist man bei der Etablierung der Diagnosen außerhalb der häufigeren Vertreter auf die Zusammenarbeit mit spezialisierten Referenzzentren angewiesen.

Dieser Artikel soll sich bewusst nicht in die Tiefen der dermatohistologischen und molekularen Dif-

ferenzierung begeben. Das wäre ein mindestens buchfüllendes Anliegen. Die ausgewählten Themen und Entitäten ergeben sich vielmehr aus der Fragestellung, *was ist für den klinisch und dermatoonkologisch tätigen Dermatologen die essenzielle Wissensbasis* jenseits der Raritätenkunde. Bewusst verzichtet der Artikel also auf die Darstellung von Exoten und auch Tumoren, die eher tief, subfaszial oder im Körperinneren vorkommen. Angemerkt sei, dass grundsätzlich jedoch *jeder* Weichteiltumor ausnahmsweise auch einmal dermal und oberflächlich oder via Metastasierung in der Haut vorkommt und den Kliniker bzw. den Dermatohistologen beschäftigen kann, wie etwa das extraossäre Ewing-Sarkom, ein metastatisches Chondrosarkom u. v. m. Die **Tab. 1** gibt Auskunft über die hier abgehandelten Grundlagen. Es wird folgendes erarbeitet:

Klinischer Aspekt 1: Welche Tumoren sind so häufig, dass man auch als Praktiker ein detailliertes Wissen braucht bis hin zu therapeutischen Konzepten?

Klinischer Aspekt 2: Welche Sarkome sind zwar sehr selten, aber hoch aggressiv und gleichzeitig leicht mit anderen dermatologischen Diagnosen klinisch und auch histologisch zu verwechseln,

Tab. 1 Was sollte der Kliniker auf jeden Fall wissen – jenseits der Raritäten?

Klinischer Aspekt 1: Relativ häufige, maligne Bindegewebstumoren, die der Kliniker in allen Details kennen sollte
– Dermatofibrosarkoma protuberans – Leiomyosarkom – Atypisches Fibroxanthom – Addendum: Noduläre Fasciitis – eine häufigere <i>pseudosarkomatöse</i> Kondition
Klinischer Aspekt 2: Seltene, jedoch hochmaligne Tumoren, die <i>klinisch</i> leicht verkennbar sind – Gefahr verzögerter Therapie und somit schlechterer Prognose
– Angiosarkom – Epitheloides Sarkom
Klinischer Aspekt 3: Versteckte Rest-Risiken
– (Hoch-)maligner peripherer Nervenscheidentumor im Kontext der Neurofibromatose NF1 – Rezidiv und Metastasierung zellulärer Varianten des Dermatofibroms

sodass im Sinne unserer Patienten eine gute Kenntnis zumindest der klinischen Bilder erforderlich ist?

Klinischer Aspekt 3: Welche *Restrisiken* bestehen beim Umgang mit vermeintlich gutartigen Konditionen, die wir vielleicht nicht klar genug sehen, deren Ignoranz aber zu Risiken für die Patienten führen kann im Sinne der Verschleppung der Diagnosestellung und Therapieeinleitung.

Eine Vollständigkeit der 3 Kategorien kann im Rahmen der Übersicht ebenfalls nicht gewährleistet werden. Das Ziel ist, unter diesem Blickwinkel eine lesbare und erinnerbare Basis im Umgang mit diesen Tumoren zu schaffen. Im Anhang sind zudem *entitätsübergreifende* Prinzipien zusammengestellt inklusive Hinweisen zu Leitlinien, TNM-Klassifikation und den Prinzipien der Therapie fortgeschrittener, metastatischer Stadien.

Molekulare Grundlagen – Diagnostische Methoden

Die Vielfalt und Komplexität der Gruppe der Sarkome bildet sich selbstverständlich potenziert in der molekularen Biologie der Tumoren ab. Dennoch können einige Wesenszüge auf genomischer Ebene herausgearbeitet werden, die für ein Grundverständnis wesentlich sind [3].

Wichtig ist die Unterscheidung von 2 molekularen Subentitäten:

- ▶ **Tumore mit komplexen genomischen Aberrationen mit Nachweisbarkeit diverser chromosomaler „Gains and Losses“.** Dies ist häufig koinzident mit p53-Genmutationen (Genomwachterfunktion). Bei diesen Tumoren ist die p53-Mutation nicht mit einer ungünstigeren Prognose verknüpft, im Unterschied zu einigen Tumoren mit Translokationen, z. B. dem Ewing-Sarkom (s. u.). Auf Genexpressionsebene sind die Expressionsmuster vor dem Hintergrund der vielfältigen genomischen Aberrationen erwartungsgemäß sehr heterogen.
- ▶ **Tumore mit einfachen genomischen Aberrationen, oft spezifischen Translokationen.** Meist ist das Produkt einer solchen Translokation ein *funktionelles Fusionsgen*. Im typischen Fall handelt es sich um einen „neuen“ Transkriptionsfaktor durch Fusion der Regulatorgenabschnitte (Promotor) eines Gens A und der DNA-Bindungsdomänen eines Transkriptionsfaktors B. So gerät die komplexe Funktion eines Transkriptions-

faktors unter eine völlig falsche biologische Kontrolle. In diesen Tumoren findet sich nur selten eine zusätzliche p53-Mutation, ist sie jedoch vorhanden, hat dies eine prognostisch ungünstige Bedeutung. Auf Genexpressionsebene sind die Expressionsmuster der Tumoren vor dem Hintergrund der einfachen genomischen Aberrationen erwartungsgemäß recht homogen.

Die definierten Translokationen in der zweiten Gruppe bieten sich an, diese als *diagnostische Marker* einzusetzen:

Techniken des Nachweises der Translokationen umfassen [4]:

- ▶ Klassische Zytogenetik (Metaphasechromosomenvergleich mit normalen Zellen: Goldstandard und Grundlage der Etablierung nachfolgender Assays. Limitation: Frischgewebe und „short term culturing“ erforderlich)
- ▶ PCR-Nachweis der Fusion auf DNA-Ebene durch spezifische Sets von Primerpaaren
- ▶ RT-PCR-Nachweis des pathologischen cDNA-Transkripts
- ▶ Immunhistochemischer Nachweis des Fusionsprodukts (nur in wenigen Ausnahmefällen sind solche Antikörper verfügbar)
- ▶ **Häufigster Assay: Fluoreszenz-in-situ-Hybridisierung, „FISH“**

Prinzip der FISH: Am Paraffinschnitt wird eine FISH-Probe 1 (z. B. rot oder orange ge„labelt“ – Bindung upstream eines chromosomalen „breakpoints“) und gleichzeitig eine FISH-Probe 2 (grün ge„labelt“ – Bindung downstream eines chromosomalen „breakpoints“) auf Interphasekerne hybridisiert (=die Proben lagern sich an die Ziel-DNA an). Liegt nun in einer Zelle keine Translokation vor, so überlagern sich die fluoreszenten Signale: rot plus grün gleich *gelb*. Kam es jedoch in einer Zelle zum Bruch und zur Translokation, sind *rote und grüne Signale in den Kernen getrennt* und leuchten rot und grün. Diesen Assay nennt man daher FISH mit „*dual colour break apart probes*“. Moderne CISH (Chromogenbildende In-situ-Hybridisierung)-Alternativen zur aufwendigeren FISH sind zum Teil verfügbar. In jedem Fall müssen zahlreiche Kerne analysiert werden und entsprechende „cut off“-Werte für einen Tumor festgelegt werden anhand von Fallserien, da naturgemäß falsch-positive Signale vorkommen.

„Leider“ zählen die den Dermatologen häufiger beschäftigenden Sarkome fast ausnahmslos zu denen mit komplexen Karyotypen (atypisches Fibroxanthom, Leiomyosarkom, Angiosarkom, Fibrosarkom u. a.). Nur im Ausnahmefall wird man daher eine Translokationsdiagnostik anfordern müssen.

Dennoch soll an einem Beispiel verdeutlicht werden, wie relevant „Breakpoint“-Diagnostik im Einzelfall sein kann:

Beispiel: Differenzierung zellulärer blauer Nävus, maligner blauer Nävus, noduläres Melanom versus *Klarzellsarkom*: Beim Klarzellsarkom liegt eine Translokation t(12;22)(q13;q12) vor. Der neu entstehende Fusionstranskriptionsfaktor *EWSR1/ATF1* induziert die Expression u. a. von melanozytären Linienmarkern: S100, Melan A, HMB45. Histologisch erinnert der Tumor auch an blaue Nävi mit spindeligen Zellen, er zeigt gern mehrkernige Riesenzellen und auch Pigment. Klinisch fällt natürlich die meist akrale Lokalisation auf, z. B. an den Zehen. Bei Diagnosestellung imponiert ein derber, eher kutaner Knoten. Trotz dieser nicht gerade melanomtypischen Klinik erfordert die Diagnose des hochaggressiven Klarzellsarkoms, für das es keinerlei Therapiekonzepte außer der primären OP gibt, den Translokationsnachweis mit einer der genannten Techniken. Interessant ist nun, dass dieselbe Translokation auch bspw. im angiomatoiden fibrösen Histiozytom, das dem Dermatologen selten begegnet, gefunden werden kann [5]. Dieser Tumor hat eine ausgesprochen günstige

Weichgewebetumoren mit einfachem Karyotyp	Spezifische Translokationen und funktionelle Fusionsproteine
Extraossäres Ewing-Sarkom/PNET	<i>EWS-FLI1-t(11;22)(q24;q12)</i>
Alveoläres Rhabdomyosarkom	<i>PAX3-FKHR-t(2;13)(q35;q14)</i>
Klarzellsarkom	<i>EWS-ATF1-t(12;22)(q13;q12)</i>
Alveoläres Weichteilsarkom	<i>ASPL-TFE3-t(X;17)(p11;q25)</i>
Low grade fibromyoides Sarkom	<i>FUS-CREB3L2-t(7;16)(q33;p11.2)</i>
Myxoides Rundzellliposarkom	<i>FUS-CHOP-t(12;16)(q13;p11)</i>
Dermatofibrosarcoma protuberans	<i>COL1A1-PDGFB-t(17;22)(q21-22;q13)</i>
Angiomatoides fibröses Histiozytom	<i>EWS-CREB1-t(2;22)(q33;q12)</i>
Lipom, Leiomyom, Fibroadenom u. a.	<i>EWS-ATF1-t(12;22)(q13;q12)</i>
Perineuriom	<i>HMGA2-Promotor-Fusionen t(12q15)</i>
Schwannom	Del 22q
Spindelzell-Lipom	Del 22q
Neurofibrom	Del 13q und 16q
	NF1-Genmutation
Weichgewebetumoren mit komplexem Karyotyp	
Leiomyosarkom	
Atypisches Fibroxanthom	
Undifferenziertes pleomorphes Sarkom	
Angiosarkom	
Epitheloides Sarkom	
Pleomorphe, entdifferenzierte Liposarkome	
Plexiformer fibrohistiozytärer Tumor	

Tab. 2 Beispiele von Weichgewebetumoren mit „einfachen Karyotyp“(-schäden) mit definierten Translokationen und Mutationen und „komplexen Karyotypen“ (komplexen Mustern von „gains and losses“).

Prognose. Die Histologie ist aber wiederum eine ganz andere mit einem histiozytoiden-apoplektischen Bild. Verwechslungen mit dem Klarzellsarkom sind nicht das Problem, aber das Beispiel zeigt, dass auch Translokationsnachweise nicht zwingend spezifisch sind. Offenbar hängt die Art des entstehenden Tumors auch von der jeweiligen Ursprungszelle ab, der Stufe ihrer Differenzierung oder auch von noch unbekanntem weiteren genomischen Aberrationen und Mutationen.

Die **Tab. 2** listet einige Weichteiltumoren und ihre Zugehörigkeit zur Gruppe „komplexes Genom“ versus „einfaches Genom/einfacher Karyotyp mit definierten Translokationen“ auf.

Es fällt auf, dass einige häufige gutartige Weichteiltumoren definierte Aberrationen aufweisen. Es fällt auch auf, dass das **Dermatofibrosarkoma protuberans** (DFSP) die Ausnahme unter den Malignomen ist, die von besonderem dermatologischem Belang sind. Alle weiteren relevanten Malignome haben komplexe genetische Störungen und lassen sich somit auch nicht leicht mit spezifischen molekularen Markern diagnostizieren. Das DFSP ist aber auch dahingehend die große Ausnahme von der Regel, dass hier ein Promotorgenanteil des Kollagen-A1-Gens (*COL1A1-17q22*, verschiedene Exons) fusioniert mit einem funktionellen Wachstumsfaktorgen (*PDGF β-22q13*, Exon 2) [6, 7]. Zusätzlich ist dieses Fusionsgen dann häufig amplifiziert und wird in der Form eines eigenen Ringchromosoms aus dem übrigen Genom ausgelagert. Die Folge ist, dass unter dem Einfluss von Transkriptionsfaktoren, die im Grunde die Kollagenbildung induzieren, exzessive Mengen an funktionellem Wachstumsfaktor PDGF-β gebildet werden, die den Tumor autokrin über PDGF-Rezeptorstimulation (eine Rezeptortyrosinkinase an der Zelloberfläche) zum Wachstum antreiben. Dies wiederum ist der Schlüssel für die molekular gezielte Therapie mit Tyrosinkinaseinhibitoren vom Typ des Imatinib (Glivec®) **Abb. 1**.

Die beschriebene Fusion ist hochcharakteristisch für das DFSP, sie wird in über 90% der DFSPs gefunden, entsprechend ist diese Aberration jedoch in ca. 8% der Fälle, z.B. gerade auch im fibrosarkomatösen DFSP, nicht auffindbar. Möglicherweise sind in diesen Fällen andere zytogenetische Abnormitäten zu beobachten

[7]. Die *COL1A1-PDGFB*-Fusion ist z. B. durch ein Set von RT-PCRs, die die verschiedenen o.g. Exonfusionen erfassen, nachweisbar. Daraus wird ersichtlich, dass sich für die anderen Malignome mit besonderer dermatologischer Relevanz solche Angriffspunkte für gezielte Therapien nicht so leicht definieren lassen und damit auch dahingehend das DFSP die große Ausnahme der Regel darstellt in diesem Segment.

Neuere Genomanalysen (CGH-Arrays und cDNA-Expressions-genetik-Arrays) der Sarkome mit komplexen Störungen zeigen aber auch gewisse Gemeinsamkeiten auf molekularem Niveau, interessanterweise über die Grenzen der morphologisch definierten Entitäten hinweg. Laure Gibault et al. [8, 9] konnten zeigen, dass vielfach Deletionen z. B. den Tumorsuppressor PTEN betreffen und somit der PI3K/Akt-mTOR-Pathway aufreguliert ist – vergleichbar zu den malignen Melanomen – und sich daher evtl. auch hier eine Chance zur gezielten Therapie anbietet mit Substanzen wie bspw. BEZ235, GSK2126458 (PI3K), GSK2141795, MK2206 (Akt) und Temsirolimus, Everolimus (mTOR).

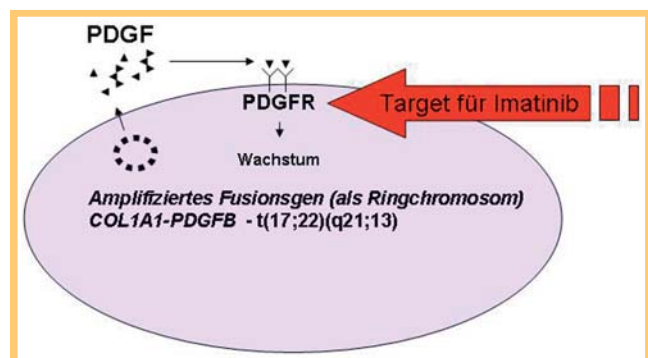


Abb. 1 Molekulare Pathogenese Dermatofibrosarkoma protuberans.

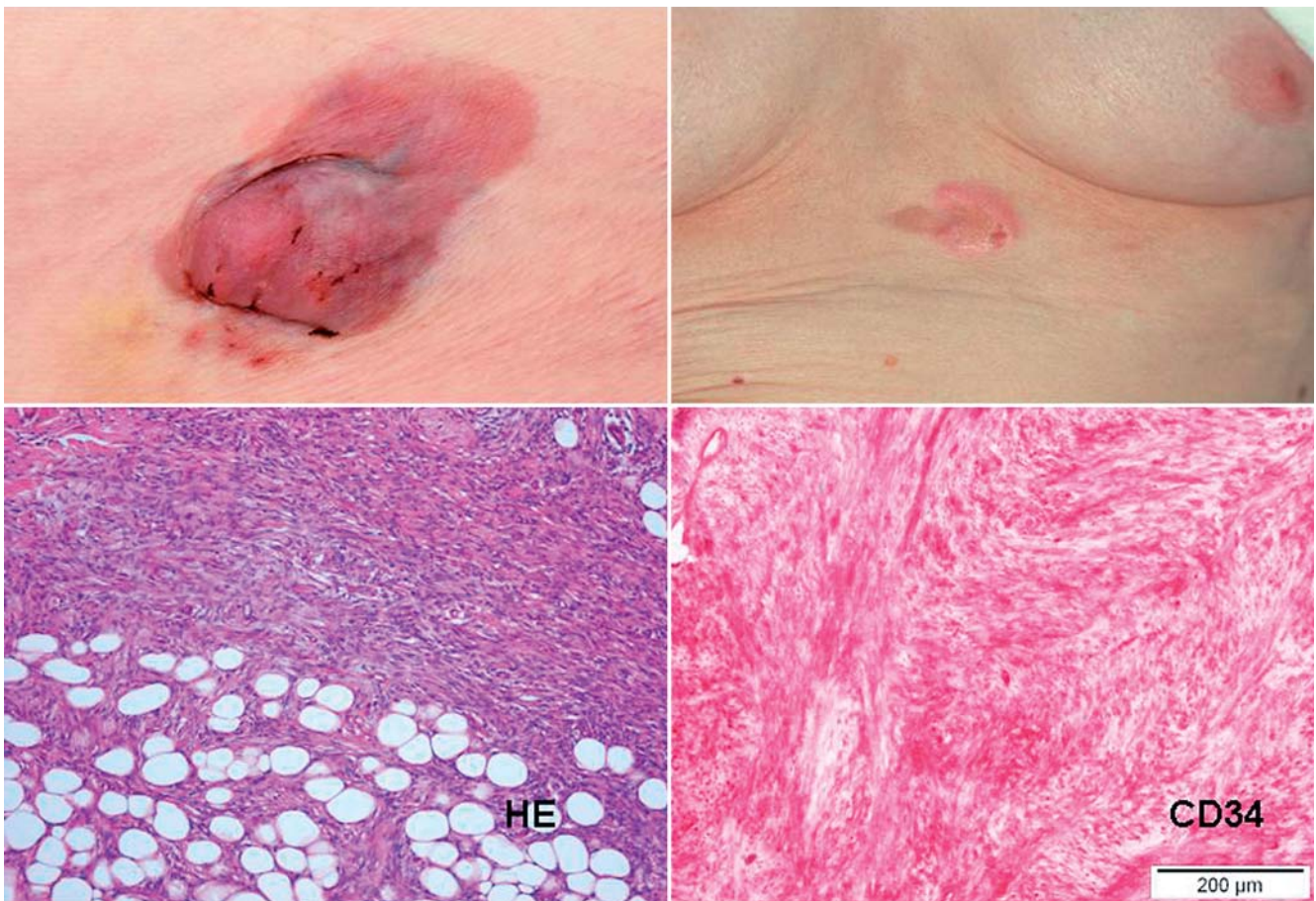


Abb. 2 Dermatofibrosarkoma protuberans. Oben: klinisch langsam wachsende, „keloidal“ imponierende hautfarbene Knoten. Unten: histologisch spindelige CD34-positive Zellen, die charakteristischerweise in das Fettgewebe infiltrieren.

Klinischer Aspekt 1: Relativ häufige, maligne Bindegewebstumoren, die der Kliniker in allen Details kennen sollte



Das Dermatofibrosarkoma protuberans

Klinik. Das Dermatofibrosarkoma protuberans (DFSP) ist ein seltener fibroblastischer Tumor der Haut, welcher durch ein langsames, aber lokal aggressives Wachstum charakterisiert ist. Es wird ausschließlich in der Haut beobachtet und wurde bereits 1924 von Darier und Ferrand erstbeschrieben [10]. Es handelt sich um ein oberflächlich lokalisiertes niedrig-malignes Sarkom; die Progression in ein fibrosarkomatöses DFSP ist möglich. Überwiegend sind junge Erwachsene betroffen. Der Tumor ist meist am Körperstamm sowie an den proximalen Extremitätenabschnitten lokalisiert; sehr selten ist die Kopf-Hals-Region betroffen [11]. Das DFSP tritt in Form nodulärer oder plaque-ähnlicher, extrem infiltrativer und lokal destruktiv wachsender Tumorzellproliferate auf [12]. Die Oberfläche des Tumors zeigt sich teils hautfarben, teils gelb-braun, sklerodermiform oder teleangiektatisch verändert (► **Abb. 2**).

Sämtliche klinische Manifestationen sind recht unspezifisch, lediglich der besondere indurierte palpatorische Befund des Tumors ist recht charakteristisch [12]. Das DFSP wächst sehr langsam, Verläufe von >30 Jahren sind keine Seltenheit [13]. In Spätstadien des Tumorwachstums wird die Infiltration tief liegender Strukturen wie Faszien, Muskulatur und Knochen beobachtet [14]. Über ein deutlich gesteigertes Tumorwachstum während einer Schwangerschaft wurde berichtet [15]. Das DFSP ist durch

ein niedriges, wenngleich vorhandenes Potenzial zur Fernmetastasierung gekennzeichnet. In der Literatur werden Metastasierungsraten von bis zu 5% angegeben [16–18]. Eine Metastasierung in Lymphknoten ist möglich aber eher selten [19,20]. Vorrangig scheinen hämatogene Metastasen in die Lunge, auch in die Leber und die Nieren, die Knochen sowie andere Weichgewebe vorzukommen [17, 18, 21]. Das Auftreten von Fernmetastasen ist ein prognostisch sehr ungünstiges Zeichen; die meisten betroffenen Patienten versterben innerhalb der folgenden zwei Jahre an den Folgen der Erkrankung [12].

DFSP bei Kindern. Das DFSP ist generell ein außerordentlich seltener Tumor in der Kindheit und wird nur zu ca. 6% in dieser Altersgruppe beobachtet [22]. Das DFSP der Kindheit tritt bevorzugt am Körperstamm und den unteren Extremitäten auf und zeigt keine Geschlechterbevorzugung [23]. Wichtig ist die frühzeitige histologische Diagnosesicherung und der differenzialdiagnostische Ausschluss der viel häufiger in diesem Alter vorkommenden benignen Tumoren (Keloide, Narben, Dermatofibrome, etc). Klinisches Erscheinungsbild sowie Histopathologie und auch Molekularpathologie sind identisch zum DFSP des Erwachsenen. Auch bei Kindern ist die radikale operative Behandlung Therapie der 1. Wahl [22]. Diskussionswürdig ist das sog. Riesenzellfibrosarkom, welches als DFSP der Kindheit bezeichnet wird, das neben dem COL1A1-PDGFB-Fusionsprotein ebenso durch den immunhistochemischen Nachweis von CD34 gekennzeichnet ist. Auch das infiltrative Wachstum gleicht dem des klassischen adulten DFSP [23]. Mikroskopisch ist das Riesenzellfibrosarkom eine hypozelluläre Neoplasie mit angiektatischen Hohl-

räumen und multinukleären Riesenzellen [24,25]. Zudem existieren Hybridläsionen aus DFSP und Riesenzellfibrosarcom. Das Riesenzellfibrosarcom wird nahezu ausschließlich bei männlichen Patienten in der 1. Lebensdekade beobachtet und ist durch eine außerordentlich hohe lokale Rezidivrate gekennzeichnet [24,25].

Konventionelle Histologie und Immunhistologie. Die spindeligen Tumorzellen zeichnen sich durch ein monomorphes storiformes Wachstumsmuster mit diffuser Infiltration der Dermis und Subcutis aus (Abb. 2). Hochcharakteristisch ist das sog. „Honigwaben-Muster“ mit Umfließen der Fettgewebslobuli und Adipozyten durch spindelzellige Tumorzellen [12]. In frühen Läsionen findet sich oft eine tumorfreie Zone zwischen Epidermis und Tumor [26]. Milde zytologische Atypien und <5 Mitosen/10 high power fields kennzeichnen die Tumorzellen. Typisch sind tentakelähnliche Tumorzellausläufer in das umgebende Gewebe. Immunhistochemisch sind die Tumorzellen des DFSP durch eine homogene Expression von CD34 charakterisiert. CD99 kann schwach exprimiert werden. SMA (smooth-muscle actin) ist negativ, außer in myoiden Varianten. S100 wird lediglich im Bednar-Tumor gering exprimiert. Zytokeratine und Desmin sind regelhaft negativ. Elektronenmikroskopisch existieren keine spezifischen Merkmale [24].

Histologische Sonderformen. Abhängig von charakteristischen mikroskopischen Befunden kennt man den sog. *Bednar-Tumor*, welcher pigmentbeladene melanozytäre Zellen enthält, das *myxoide DFSP*, das durch prominente myxoide Veränderungen gekennzeichnet ist, das *DFSP mit myoider Differenzierung* sowie das *atrophe oder plaqueähnliche DFSP* und das *granuläre DFSP* [24,27–29].

Das *fibrosarkomatöse DFSP* verdient aufgrund differenter prognostischer Bedeutung eine separate Erläuterung. Es repräsentiert die morphologische Progression des DFSP in ein höhergradig malignes Sarkom (Grad 2) mit 10–15%iger Metastasierungsrate und gelegentlich fatalen Verläufen [17,30]. Es tritt de novo oder in lokalen Rezidiven vormals klassischer DFSPs auf und ist meist durch eine knotige Makromorphologie gekennzeichnet. Die Tumorzellen sind „hering bone“ (fischgräten-)artig in Form von Faszikeln konfiguriert und weisen eine deutlich höhere Rate an zellulärer Atypie und einen gesteigerten Mitoseindex auf [17]. Die Expression von CD34 geht vielfach verloren [17,30].

Differenzialdiagnosen. Klinische Differenzialdiagnosen umfassen kutane Lymphome, andere Sarkome, das Dermatofibrom, Keloide, das Basalzellkarzinom, Metastasen an der Haut. Histologisch muss die Abgrenzung erfolgen gegen das zelluläre Dermatofibrom (fibröses Histiozytom) – nur in der Peripherie CD34-positiv –, das Dermatomyofibrom, das diffuse Neurofibrom, das extraneurale Spindelzellperineuriom, das pleomorphe dermale undifferenzierte Sarkom (früher malignes fibröses Histiozytom), das desmoplastische maligne Melanom und auch das Leiomyosarkom.

Diagnostik und Staging. Grundsätzlich ist eine komplette körperliche Untersuchung und Inspektion der Haut erforderlich plus (mindestens) Röntgenthorax, Lymphknoten- und Oberbauchsonografie, bzw. eine höherwertige Bildgebung. Zur Diagnose-sicherung ist in jedem Fall eine histologische Untersuchung erforderlich. Feinnadelbiopsien können angewendet werden [12]. Zur Ausbreitungsdiagnostik sind spätestens bei Rezidiven oder bei fibrosarkomatösen Typen CT- bzw. MR-Untersuchungen des ganzen Körpers angezeigt.

Eine präoperative Bestimmung der Tumorausdehnung ist mit Einschränkungen durch eine Sonografie (7,5–10 MHz) möglich.

Eine Operationsplanung durch computertomografische oder magnetresonanztomografische Bildgebung kann wertvoll sein, wengleich auch hier feine Ausläufer des DFSP nicht sicher gesehen werden [11,31,32].

Eine definitive TNM-Stadien-Einteilung existiert bislang für das DFSP nicht. Man orientiert sich allgemein an der Leitlinie zum DFSP: Stadium 1 umfasst das Primärtumor-Stadium, Stadium II das Tumorstadium plus Lymphknotenmetastasen und dem Stadium 3 werden Patienten mit Fernmetastasen zugerechnet [11].

Therapie. In der Behandlung des DFSP sind folgende 3 Optionen zu differenzieren:

- ▶ radikale Operation mit histologisch kontrollierten Schnitt-rändern
- ▶ Bestrahlung
- ▶ medikamentöse Therapie

Chirurgie. Goldstandard in der Behandlung des DFSP unabhängig vom histologischen Subtypus ist die Exzision des Tumors mit sicher tumorfreien Resektionsrändern [33]. Da der Tumor typischerweise diffus infiltrativ in das umgebende Gewebe ein-wächst, sind Sicherheitsabstände zur Vermeidung von Lokalrezidiven oder Fernmetastasen einzuhalten [33]. Aus früheren Studien bekannte Lokalrezidivraten von 20–60% konnten durch eine radikale Chirurgie mit histologisch tumorfreien Resektionsrändern auf <10% reduziert werden [16,34–37]. Faktoren, die die Lokalrezidivrate sowie Metastasierungspotenz des DFSP nachweislich beeinflussen, sind R1- und R2-Resektionen, ein Sicherheitsabstand <1 mm und der fibrosarkomatöse Subtyp des DFSP [33]. Jedoch hängt die Höhe der Lokalrezidive signifikant mit der Technik der histologischen Aufarbeitung der Präparat-ränder ab. Sichere tumorfreie Schnitt-ränder gewährleistet hierbei die systematische Schnitt-randhistologie (histografisch/mikrografisch kontrollierte Chirurgie) [11,38,39]. Bei konventioneller (Brot-leib-)Aufarbeitung der Operationspräparate muss mit einem höheren lokalen Rezidivrisiko gerechnet werden, auch wenn große Sicherheitsabstände (3 bis 5 cm und mehr) eingeplant werden. Aktuell wird daher ein Sicherheitsabstand von ca. 1 cm empfohlen mit Schnitt-randkontrolle. Erfolgt eine konventionelle histologische Präparateaufarbeitung ist die Erweiterung des Sicherheitsabstandes auf 3 cm indiziert [11].

Strahlentherapie. Das DFSP ist ein überaus strahlensensibler Tumor und die Strahlentherapie wird regelhaft bei primärer Inoperabilität sowie R2- und/oder R1-resezierten Tumoren empfohlen. Die Bestrahlung wird auch nach Mehrfach-Rezidiven empfohlen. Hingegen wird von einer adjuvanten Strahlentherapie bei primär operablen Tumoren aufgrund der strahlenassoziierten Folgemorbidität mit dem Risiko der Ausbildung von Zweitmalignomen abgeraten [33,40,41]. Das Zielvolumen umfasst die Primärtumor-manifestation, postoperative Narben sowie einen Sicherheitsabstand von 3–5 cm bei einer Gesamtdosis von 46–60 Gy in konventioneller Fraktionierung [11].

Medikamentöse Therapie. Die Indikation zur systemischen Tumortherapie besteht bei primär nicht resektablen Befunden, inoperablen Lokalrezidiven und metastasiertem DFSP [33]. Imatinib (früher als STI571 bezeichnet) wurde von der Firma Novartis in der systemischen Therapie der chronischen myeloischen Leukämie entwickelt und fungiert in dieser Indikation als Inhibitor der BCR-ABL-Kinase [33]. Zusätzlich konnte in weiteren Arbeiten eine Inhibition der c-kit-Kinase sowie des PDGFR gezeigt werden [42,43]. Die Wirksamkeit von Imatinib konnte auch bei Kindern und dem fibrosarkomatösen DFSP nachgewiesen werden [33,44]. Imatinib (Glivec®) wird in einer Dosis von 800 mg/Tag oral appliziert und weist eine recht gute Verträglichkeit auf. Mögliche

Mechanismen einer primären oder sekundär erworbenen Imatinib-Resistenz sind beim DFSP bislang nicht eindeutig charakterisiert im Unterschied zu dem wahrscheinlich häufigsten Sarkom des Menschen, dem gastrointestinalen Stromatumor, GIST (18%; noch etwas häufiger als die „unklassifizierten“ Sarkome mit 16%, die Liposarkome mit 15% und Leiomyosarkome mit 11%) [1,33, 45]. Beim GIST wurde mangelhaftes Ansprechen z.B. mit spezifischen Mutationen im Exon 9 des zu hemmenden c-kit in Zusammenhang gebracht, wonach die Substanz aus sterischen Gründen nicht mehr in der ATP-Bindungstasche der Kinase binden kann. Entsprechend können leicht abgewandelte Inhibitoren bei sekundärer Resistenz unter Imatinib weiter wirksam sein, z.B. das Sutinib oder das Nilotinib [46].

Durch diese gezielten molekularen Therapien besteht zudem die Möglichkeit einer neoadjuvanten Therapie mit Imatinib von primär inoperablen Tumoren zur Massenreduktion, bei welchen dann oft anschließend eine chirurgische Versorgung möglich ist. Hierbei richtet sich Dosierung und Dauer der medikamentösen Systemtherapie nach dem individuellen Ansprechen des Patienten [33]. Trotz all dieser hoffnungsvollen Therapiemodalitäten sind Dosierung und erforderliche Dauer der Therapie bislang nicht sicher festgelegt [12]. Ebenso existieren noch Fragen zur Möglichkeit des Monitorings des klinischen Ansprechens (PDGFB-Plasmalevel?) [12,47].

Das Leiomyosarkom

Klinik. Nach dem Dermatofibrosarkoma protuberans ist das Leiomyosarkom auch mit einem Anteil von 11% an der Gesamtmenge aller Weichteilsarkome [1] insgesamt das *zweithäufigste Sarkom der Haut* und somit von besonderer dermatologischer Relevanz. Von den prognostisch günstigeren Formen der Dermis müssen die *ungünstigeren subkutanen* Leiomyosarkome abgegrenzt werden. Der Vollständigkeit wegen seien die seltenen, aggressiven, meist zu spät diagnostizierten Leiomyosarkome des Körperinneren erwähnt, im Retroperitonealraum, Urogenitalsystem oder auch vom Omentum majus und vom Mesenterium ausgehend.

Kutane Leiomyosarkome bevorzugen den Kopf- und Hals-Bereich und treten gern bei jüngeren Männern auf. Bei Leiomyosarkomen am Scalp wurden als Auslöser wiederholt Traumata beschrieben und diskutiert. Das Leiomyosarkom am Scalp sollte aber immer auch daran denken lassen, dass der *Scalp bevorzugt wird von metastatischen Leiomyosarkomen* aus o.g. Lokalisationen [48]. Gelegentlich wurden Leiomyosarkome beschrieben nach Radio, in Tattoos, Schrittmachertaschnarben und in chronisch venösen Ulzera. Die höhermalignen subkutanen Leiomyosarkome treten am häufigsten im Bereich der unteren Extremitäten auf, gern ab der 5. – 6. Dekade [49].

Klinisch präsentieren sich Leiomyosarkome als solitäre, derbe Nodi – bei Diagnosestellung im Mittel 2 cm – mit variablem Erythem und Hyperpigmentierung (Abb. 3). Sie können schmerzhaft sein und vor allem die oberflächlicheren kutanen Leiomyosarkome neigen auch zur Ulzeration oder auch zu Einziehungen der Oberfläche.

Die Lokalrezidivrate beträgt bis zu 50%. Für Dermatologen ist es wichtig zu wissen, dass kutane Leiomyosarkome äußerst selten metastasieren. Es gibt kaum nachvollziehbare Kasuistiken. *Subkutane* und tief sitzende Leiomyosarkome dagegen metastasieren in bis zu 50% der Fälle in Lunge oder regionäre Lymphknoten mit Mortalitätsraten von ebenfalls um 50%, vor allem wenn die Tumoren größer als 5 cm im Durchmesser sind [50].

Pathogenese. Die meisten oberflächlichen Leiomyosarkome entstehen de novo und nicht etwa aus vorbestehenden Leiomyomen.

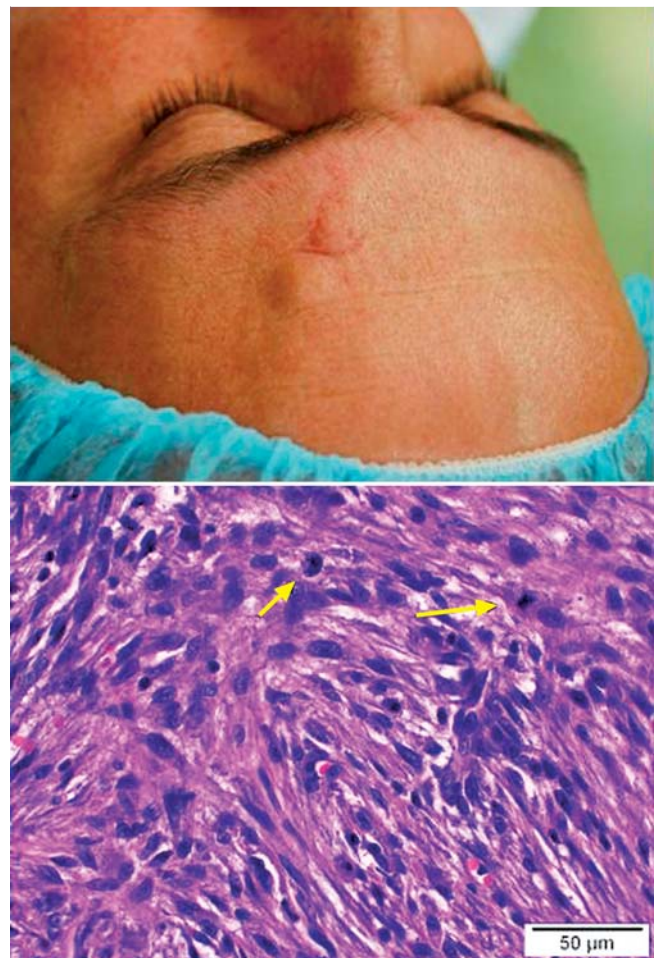


Abb. 3 Leiomyosarkom. Oben: Die Tumoren treten gern auch am Kopf auf. Gelegentlich gibt es eine Traumaanamnese. Unten: HE-Schnitt mit typischen myoiden Zellen und auffälligen Mitosen.

Die meisten kutanen Leiomyosarkome gehen von Musculi arrectores pilorum aus, während die subkutanen Leiomyosarkome wahrscheinlich von der glatten Muskulatur der Gefäße ausgehen [51]. Die Leiomyosarkome gehören zu den Sarkomen mit komplexen genomischen Aberrationen. Daneben sind Deletionen des RB-Tumorsuppressorgens beschrieben [49].

Histopathologie. Die bevorzugte Methode zur Diagnosesicherung ist die Biopsie mit Histologie. Man findet bei allen Leiomyosarkomen Nester und langstreckige Faszikel aus Muskelzellen – dermal gern wenig umschrieben, subkutan gut abgegrenzt – mit zigarrenförmigen Zellkernen und homogen eosinophilem, verklumptem („clotted“) Zytoplasma als Folge von dicht aggregierten Myofibrillen (Abb. 3). Der maligne Charakter wird verstärkt durch Nekrosen, die Präsenz von Mitosen (1–10/10 high power fields HPF) und Kernpleomorphien [52]. Pleomorphe kutan-subkutane Formen, auch kleine Tumoren, müssen prognostisch eher wie subkutane Tumoren eingestuft werden.

Immunhistochemisch färben Leiomyosarkome für SMA (smooth muscle actin), Vimentin, Desmin, Calponin und Caldesmon und sind negativ für S-100 und Panzytokeratin. Glykogenspeicherung ist häufig und kann mittels PAS-Färbung perinukleär nachgewiesen werden [53].

Prognose. Rezidive werden bei den kutanen Leiomyosarkomen in ca. 30%, bei den subkutanen in 50–70% der Fälle beobachtet, nach mikrografisch kontrollierter Exzision der kutanen LMS

oder radikalen R0-Resektionen seltener, um 14% [49,50]. Kutane Leiomyosarkome neigen sehr selten zur Metastasierung. Es sind kaum glaubhafte Fälle bekannt geworden. Massi et al. [52] konnten allerdings zeigen, dass sogar nur eine *geringe subkutane Ausdehnung kutaner Leiomyosarkome zu einer schlechteren Prognose* mit vermehrter Rate von Rezidiven und Fernmetastasen führt.

Therapie. Zur Ausbreitungsdiagnostik im Rahmen der Therapieplanung bei allen Leiomyosarkomen gehört daher der Einsatz bildgebender Verfahren wie Sonografie der Lymphknoten, Röntgen-Thorax, Sonografie des Abdomens bzw. CT- oder MRT-Untersuchungen. Die Stadieneinteilung erfolgt gemäß dem AJCC Staging System for Soft Tissue Sarcomas (● **Tab. 3**, Anhang). Da das Leiomyosarkom ein relativ strahlen- und chemotherapie-resistenter Tumor ist, ist die wichtigste Therapie die Exzision der Tumoren. Ein ausreichender Sicherheitsabstand von 1–2 cm (dermale LMS) bzw. 2–3 cm (tiefere, fragliche) sollte angestrebt werden. Falls dies aufgrund der Lokalisation nicht erreicht werden kann, sollte die Exzision mikrografisch kontrolliert erfolgen. Rezidive nach mikrografisch kontrollierter Exzision treten in 0–14% der Fälle auf [54,55]. Es empfiehlt sich zunächst eine ausreichende R0-Resektion und im Anschluss nach Erhalt der Histologie ggf. eine Nachexzision und eine plastische Deckung bevorzugt mittels Spalthauttransplantation.

Eine generelle Indikation zur Lymphknotendisektion ist aufgrund der geringen Inzidenz von Filiae nicht gegeben und sollte nur bei Nachweis einer Metastasierung erfolgen. Eine postoperative *Strahlentherapie* kommt in Betracht für G1-Tumoren, die nicht in sano exzidiert werden konnten (R1- und R2-Resektion). Bei G2-3-Tumoren sollte vorrangig eine weitere Nachexzision angestrebt werden, um zumindest eine R1-Situation zu erreichen. Die Strahlendosis beträgt 60–66 Gy in konventioneller Fraktionierung. Eine alleinige Strahlentherapie sollte nur bei inoperablen Befunden zum Einsatz kommen. Die palliative *Chemotherapie* bei nicht resektablen Befunden bzw. bei Vorliegen von Fernmetastasen wird den Dermatologen selten allein beschäftigen und sicherlich im interdisziplinären Beratungsverfahren („Tumorboard“) abgestimmt werden. Es gelten die oben ausgeführten Prinzipien der Chemotherapie bei Sarkomen.

Molekular gezielte Therapie: In der Literatur existieren außerdem Einzelfallberichte über die Anwendung von Vorinostat, einem Inhibitor der Histon-Deacetylase mit variablem Ansprechen beim LMS [56].

Nachsorge. Eine feste Vorgabe durch Leitlinien gibt es nicht. Die Patienten sollten u.E. im 1.–3. Jahr alle 3–6 Monate körperlich untersucht werden, im 4.–5. Jahr alle 6–12 Monate. Eine bildgebende Diagnostik (Röntgen-Thorax, Sonografie des Abdomens, bzw. CT-Untersuchungen) sollten alle 6–12 Monate durchgeführt werden. Von größter Wichtigkeit ist der regelmäßige Ausschluss eines Lokalrezidivs mittels Sonografie oder MRT. Gerade bei Tumorlokalisationen an exponierten Stellen kann die erforderliche radikale Exzision zur kosmetischen Entstellung führen und für die Patienten psychisch belastend sein. Eine psycho-onkologische Anbindung ist daher ratsam. Eventuell sind stationäre Rehabilitationsmaßnahmen erforderlich.

Das atypische Fibroxanthom

Klinik. Das atypische Fibroxanthom (AFX) kommt vor allem auf chronisch sonnenexponierter Haut vor und somit vor allem an Kopf und Nacken (78%), bevorzugt bei Menschen im siebten oder achten Lebensjahrzehnt. Durch die Überalterung unserer Gesellschaft nimmt die Inzidenz stetig zu. Inzidenzsteigernd

wirkt auch Immunsuppression, z.B. bei Organtransplantierten wurden Inzidenzen bis 78/100000/Jahr publiziert. An entsprechenden Zentren ist dieser Tumor nicht mehr „selten“. Der Tumor imponiert als fester solider, oft erodierter-ulzerierter Knoten (● **Abb. 4**) hautfarben oder rötlich, er ist meist bei Diagnosestellung unter 3 cm groß mit einer Vorgeschichte von deutlich unter einem Jahr [57].

Pathogenese. Entsprechend der möglichen UV-Genese wurden p53-Mutationen mit UV-Signatur und Fotoprodukte im AFX gefunden. Selbsterklärend ist vor diesem Hintergrund die hohe Inzidenz bei Immunsupprimierten und bei Xeroderma-pigmentosum-Patienten [58,59].

Histologie. Die Tumoren sind typischerweise gut abgegrenzt, sie beginnen direkt subepidermal und infiltrieren selten in das Fettgewebe. Histologisch imponiert ein „hochmalignes Bild“: Man sieht teils absurde Pleomorphie, Hyperchromasie, zahlreiche Mitosen, zytologisch dominieren spindelige Zellformen, neben histiozytären Morphen, mehrkernigen Riesenzellen, einzelnen xanthomatisierten Zellen. Storiforme, myxoide und riesenzellige Varianten lassen sich abgrenzen (● **Abb. 4**). Die solare Elastose ist am Rand immer präsent. Immunhistologisch sind die spindeligen Zellen gerne fokal SMA-, CD68- und Calponin-positiv, oft ist der Tumor diffus CD10-positiv, die Färbung ist dann brauchbar für die Schnitttrandkontrolle, jedoch ist der Marker keinesfalls spezifisch, man denke etwa an das Myxofibrosarkom, das DFSP, das Dermatofibrom u.a. CD10-positive Tumoren. Der Histologe muss wissen, dass sich Tumoren mit AFX-Morphologie als Melanome, Basalzellkarzinome, pseudosarkomatöse Dermatofibrome, Xanthogranulomvarianten, wie etwa Retikulohistiozytome, und wohl am allerhäufigsten (>90%) als Plattenepithelkarzinome entpuppen können. Die wichtigen histologischen Differenzialdiagnosen sind durch S100 und Pan-Zytokeratin abzugrenzen: spindelzelliges Plattenepithelkarzinom (PEK), spindelzelliges Melanom. p63 hilft ebenfalls sarkomatoide PEKs abzugrenzen [60].

Therapie. Die komplette Exzision ist Methode der Wahl. Rezidive nach einfacher Exzision mit 1 cm Sicherheitsabstand sind durchschnittlich in etwa 20% zu erwarten, mikrografisch kontrolliertes Vorgehen etwa unter Einsatz der CD10-Färbung oder 2 cm „klinische“ Sicherheitszone können die Rate wahrscheinlich senken auf ca. 5%. Zur Nachbestrahlung liegen keine konsistenten Daten vor. Das Auftreten von AFX nach Bestrahlung in der strahlengeschädigten Haut wurde berichtet, sodass eine alternative Bestrahlung auch bei alten Patienten eher kritisch zu sehen ist [57].

Prognose. Metastasen kommen in Einzelfällen in den Lymphknoten vor, weiterhin in Lunge, Leber und dem Hautorgan selbst. Zu Bedenken ist allerdings, dass die Mehrzahl der Metastasenberichte aus vorimmunhistochemischer Zeit stammen und Fehldiagnosen möglich sind. Das Risiko wurde auf 0,5–4% taxiert [57]. Der Vollständigkeit halber sei erwähnt, dass die zytologisch nicht abgrenzbaren **undifferenzierten pleomorphen Sarkome/„malignen fibrösen Histiozytome“** in der Haut, speziell in den oberen Hautschichten, sehr selten sind und typischerweise in der *Tiefe* wachsen. Um diese Diagnose per exclusionem zu stellen, müssen histologisch pleomorphe Varianten von Leiomyosarkomen, Rhabdomyosarkomen und Liposarkomen abgegrenzt werden. In jedem Fall ist die Prognose deutlich schlechter. Ausgenommen werden kann das angiomatoide maligne fibröse Histiozytom, das möglicherweise überhaupt keine maligne Neoplasie ist – Todesfälle wurden nie berichtet. Möglicherweise liegt hier also eine Pseudomalignität vor, ähnlich den pseudosarkomatösen Dermatofibromen mit Monsterzellen.

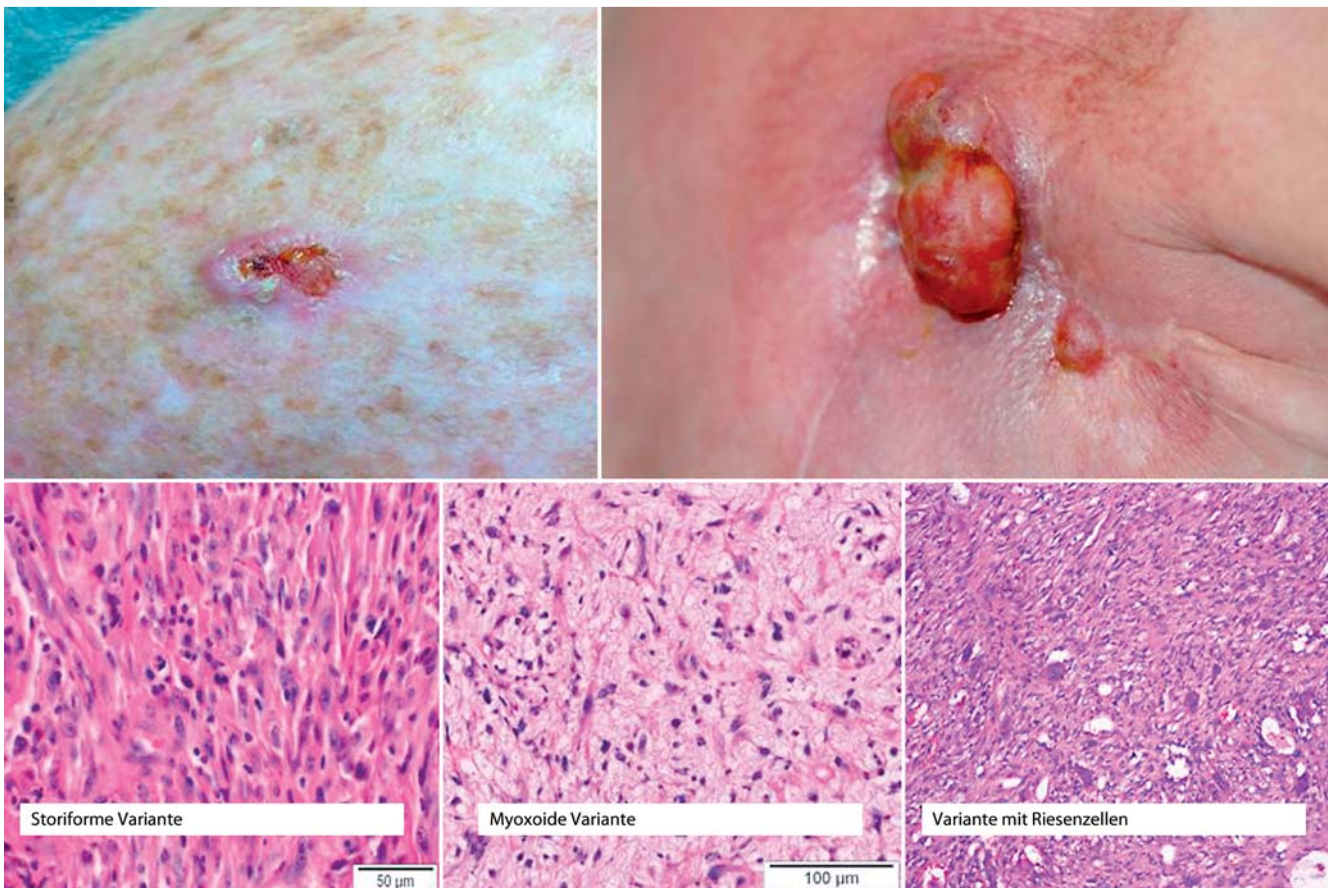


Abb. 4 Atypisches Fibroxanthom (oben links) – malignes fibröses Histiocytom/pleomorphes, undifferenziertes Sarkom (rechts). Unten: Typische Spielarten der vielgestaltigen Morphologie sind u. a. die storiforme, die myxoiden und die riesenzellige Variante.

Addendum: Noduläre Fasciitis – eine häufige pseudosarkomatöse Kondition

Klinik. Als noduläre Fasciitis bezeichnet man eine floride proliferative pseudosarkomatöse Neubildung bzw. Reaktion unbekannter Ätiologie. Traumen werden als Auslöser jedoch diskutiert und in ca. 15% vom Patienten berichtet. Entsprechend sind die Vorzugslokalisation neben dem Rumpf vor allem die Extremitäten, gerade die *Unterarme* (Abb. 5). Die NF tritt bei beiderlei Geschlecht etwa gleich häufig auf im jüngeren bis mittleren Alter. Klinisch ist man konfrontiert mit einer in wenigen Wochen *schnell wachsenden* – weniger als ¼ Jahr Anamnese – recht derben schmerzhaften Tumorneubildung oft von 4–5 cm Größe, die tief subkutan sitzt und gern mit der Faszie verwachsen ist [61]. Die betroffenen Patienten und die verantwortlichen Ärzte sind durch die gelegentlich etwas „interpretierbaren“ Pathologiebefunde und das rasche Wachstum oft sehr beunruhigt.

Pathogenese. Die Entität wurde als Neoplasie immer wieder in Zweifel gezogen, zumal diploide regelrechte Chromosomensätze gefunden wurden. Neu sind jüngste Berichte, die auf eine *transiente* Neoplasie hinweisen [62]. Die Autoren zeigen eine *MYH9*(Promotor)-*USP6*(Oncogen)-Genfusion in 92%. Xenotransplantate imitieren die NF histologisch. Offenbar eliminieren sich die rasch wachsenden Klone oft selbst. Möglicherweise bildet dieser Befund die Grundlage für zukünftige gezielte und spezifische Diagnostik.

Histologie. Die NF ist meist gut abgrenzbar, jedoch nicht gekapselt, unscharf abgegrenzte Formen kommen vor. Die NF sitzt subkutan, faszial oder gar intramuskulär, selten dermal [63]. Zellulär

sieht man plumpe spindelige Zellen in einer myxoiden Kollagenmatrix mit „friedrigem“ Erscheinungsbild, gerade in der Übersicht bestehen auch an das Dermatofibrom erinnernde Bilder (Abb. 5). Dünnwandige Gefäße verästeln sich im Tumor gerne radiär. Nur gelegentlich sieht man die viel zitierten schaumigen Histiocyten und die „typischen“ osteoklastenartigen mehrkernigen Zellen. Die Spindelzellen sind mitotisch aktiv und die *ki67*-Färbung weist erhebliche Indizes aus. Atypische Mitosen fehlen. Der Mix aus zellulären Anteilen, myxoiden Stromaanteilen oder gar Hämorrhagien kann wechseln und macht die Diagnose bei Fehlen der Riesenzellen nicht so einfach. Anfänglich zeigen die locker verteilten spindeligen oder sternförmigen myofibroblastären Zellen mit viel Muzin, wenig Kollagen und guter Vaskularisation einen fibroblastenkulturartigen Aspekt, hier kann die Abgrenzung zum niedrigmalignen Fibrosarkom und Myxofibrosarkom „Sorge bereiten“. In späteren Stadien dominiert ein storiformer Aufbau, der an das Dermatofibrom erinnert, mit Fibrosklerosierung, manchmal mit Osteoid. Hilfreich ist die meist deutliche myofibroblastäre Differenzierung mit Positivität von SMA und Calponin bei negativem Desmin. Als seltene kliniko-pathologische Varianten werden abgegrenzt die 1) intradermale, selten sogar polypoide Form, 2) die ossifizierende Form mit reifem Knorpel oder Knochen, auch Verkalkung, 3) die kraniale Form meist kleiner (<2 Jahre) Jungen, 4) die proliferative Form mit mitotisch aktiven mehrkernigen eosinophilen Riesenzellen und 5) die intravaskuläre NF [61].

Therapie und Prognose. Nach Persistenz über einige Wochen kommt es langsam zur Involution. Eine OP ist in den weniger gut

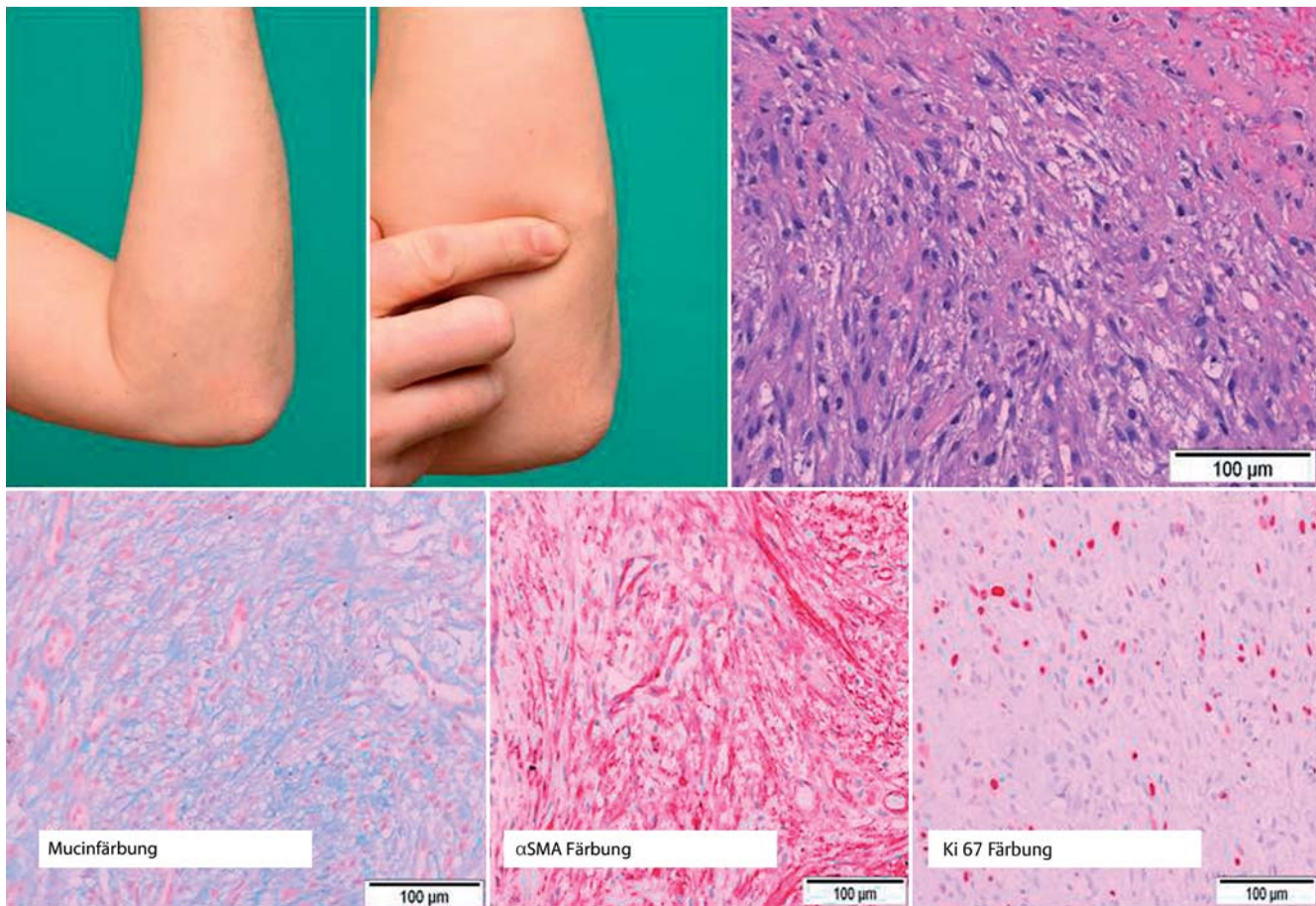


Abb. 5 Noduläre Fasciitis. Oben: Typischer Sitz an den Unterarmen, gelegentlich gibt es eine Traumaanamnese. Schnelles Wachstum, Schmerzen! Histologisch imponiert die myxoide Matrix mit α SMA-positiven Zellen, die oft ki67 als Ausdruck raschen Wachstums exprimieren.

knotig abgegrenzten Fällen gelegentlich nicht ohne Schwierigkeiten machbar mit erheblichen Narben. Nach einer OP sind Rezidive naturgemäß wegen der Spontaninvolution der wahrscheinlich temporären Neoplasie selten, daher sollten solche stets an Fehldiagnosen denken lassen mit kritischer Reevaluierung der initialen Pathologie.

Klinischer Aspekt 2: Seltene, jedoch hochmaligne Tumoren, die klinisch leicht verkennbar sind – Gefahr verzögerter Therapie, somit schlechterer Prognose

Das Angiosarkom

Das Angiosarkom (AS) ist mit nur etwa 1–2% aller Weichteilsarkome und 5% der kutanen Sarkome ein seltener hochmaligner Tumor ausgehend von den Endothelzellen. Die bevorzugte Lokalisation sind die oberflächlichen Weichteile und die Haut (60%), insbesondere im Kopf-Hals-Bereich und am Scalp. Prinzipiell kann jedoch außer der Haut auch jedes andere Organ (z.B. Herz, Aorta, Leber) primärer Ort eines Angiosarkoms sein [64,65]. Ein zunehmendes Problem stellen die Angiosarkome nach Radiotherapie dar, insbesondere nach brusterhaltender Mammakarzinombehandlung [66]. Das Durchschnittsalter des typischen oberflächlichen Angiosarkoms liegt bei 65 bis 70 Jahren. Das AS der radionativen Brust der Frau und das der tiefen Weichteile betrifft jedoch oft jüngere Menschen. Im Kindesalter und in der Adoleszenz kommen AS also selten auch an inneren Organen vor oder

auch auf dem Boden von vaskulären Fehlbildungen, z.B. im Rahmen eines Klippel-Trenaunay-Syndroms. Die Prognose ist trotz aller Therapiebemühungen auch heute infaust, insbesondere wegen des oft diffus infiltrativen und diskontinuierlich bis multifokalen Wachstumsmusters des Sarkoms [67].

Pathogenese. Für die AS stellen persistierende Lymphödeme einen altbekannten Terrainfaktor dar. Meist betrifft dies Frauen nach radikaler Mastektomie bei Mammakarzinom und langjährigem Lymphödem. Alle anderen Lymphödeme inklusive der angeborenen kommen jedoch auch infrage. Gesichert ist auch die Entstehung des Angiosarkoms durch ionisierende Strahlen per se, also ohne Lymphödem, im Median etwa 12 Jahre nach Tumorradiatio. Bei Z.n. brusterhaltender Karzinomtherapie mit adjuvanter Nachbestrahlung addieren sich zum allgemeinen Strahlenrisiko oft ein Lymphödem und u.U. auch disponierende Gendefekte in DNA-Repair-Genen BRCA 1 und BRCA2. Weitere bekannte Wegbereiter können AV-Fisteln sein, z.B. am „Shunt“-Arm nach Dialyse, insbesondere nach anschließender Nierentransplantation und entsprechender Immunsuppression. Die Rolle der Immunsuppression ist beim AS aber nicht abschließend definiert. Die Rolle von Karzinogenen, UV-Strahlung und Fremdkörpern ist für das Angiosarkom der Haut ebenfalls unklar, in der Leber können bekanntlich Thorotrast, Arsen, anabole Steroide und Vinylchlorid eine Rolle spielen. Selten entstehen Angiosarkome in gutartigen Tumoren z.B. in Leiomyomen und Neurofibromen, erstaunlich selten in benignen Gefäßtumoren. Definitiv ausgeschlossen werden konnte ein Bezug des Angiosarkoms zum hu-

manen Herpesvirus 8 (HHV-8). Molekularbiologisch gehört das AS zu den Sarkomen mit komplexen genetischen-chromosomalen Schäden [67].

Klinik. Man unterscheidet mehrere Varianten des Angiosarkoms, die jeweils spezifische klinische „Pitfalls“ bieten (♣ Abb. 6):

1. Angiosarkom der Haut ohne Lymphödem (mit ca. 30% die häufigste Variante): Vor allem im Kopf- und Hals-Bereich älterer Menschen kommt diese Variante mit deutlicher 3:1-Bevorzugung des männlichen Geschlechts vor. Oft stellen kontusiforme Maculae die einzigen klinischen Zeichen dar, entsprechend häufig sind **Fehldiagnosen** wie

- ▶ „unklare inflammatorische Gesichtsdermatose“
- ▶ „unklare persistierende Rosazea“
- ▶ rezidivierendes oder „atypisch persistierendes“ Erysipel
- ▶ Urticaria, Flush, Erythema e pudore, psychogene Gesichtsrötung
- ▶ Lupus erythematosus
- ▶ Hämatom
- ▶ nekrotisierender Zoster
- ▶ Arteriitis temporalis

Hinweis zur klinischen DD: Die Füllung und das Sichtbarwerden nach kurzer Kopftieflage („head-tilt“-Manöver, 20 Sekunden Kopftieflage) ist ein wichtiges klinisches Zeichen des AS [68].

2. Lymphödemasoziiertes Angiosarkom (ca. 10%): **Stewart** und **Treves** haben das nach ihnen benannte Syndrom 1948 bei Mammarkarzinompatienten nach Mastektomie und axillärer Lymphnodektomie bei persistierenden Lymphödem erstmals beschrieben. Insgesamt ist dies aber eine seltene Komplikation bei langjährigen Verläufen (4–27 Jahre wurden berichtet) bei nur etwa 0,45% der Betroffenen. Sämtliche anderen chronischen Lymphödeme kommen ebenfalls als Terrainfaktor infrage. Auch hier besteht die Problematik in der verzögerten Perzeption der Diagnose und Fehlinterpretation als

- ▶ „gestaute Venen“
- ▶ Lymphgefäßektasien bei Lymphödem
- ▶ Hämatom, Trauma
- ▶ Hypodermatitis

3. Angiosarkom der radionativen Brust. Das AS der radionativen Brust kommt nur bei Frauen bevorzugt in der 3. und 4. Dekade vor mit einem Anteil von nur 1–2 Promille aller malignen Brusttumoren. Hier imponiert eher eine tastbare umschriebene Gewebverdichtung. Größere Zusammenstellungen belegen das relativ jugendliche Alter der Patientinnen mit AS in radionativem gegenüber zusätzlich vorbestrahltem Brustgewebe. Verwechslungsgefahr besteht vor allem mit

- ▶ knotiger Mastopathie
- ▶ Lipomen

4. Angiosarkom nach Radiatio. Während früher abdominale Angiosarkome nach Radiatio der Zervix, der Ovarien und des Uterus dominierten, ist es heute vor allem eine Komplikation nach adjuvanter Bestrahlung der Mamma bei brusterhaltendem Vorgehen. Im Mittel liegt die Radiotherapie um 6 Jahre zurück. Klinisch und vor allem histologisch müssen hier die

- ▶ atypischen vaskulären Läsionen (AVL)

nach Radiatio abgegrenzt werden. Meist sind dies kleine (< 1 cm) Knötchen, nicht hämorrhagisch, sondern rosafarben bis glasig. Jüngst wurde aber in diesen AVL eine ähnlich hohe Rate von p53-Mutationen nachgewiesen wie in den AS (83,3% versus 87,5%), was dafür spricht, dass es sich um die Extreme eines Spektrums von Malignitätsgraden handeln kann [69], neueste Arbeiten zeigen auf, dass die Angiosarkome im Vergleich zu AVL viel häufiger MYC-Onkogenamplifikationen zeigen [66].

Klinisch besteht also die Herausforderung, die teils zahlreichen und progressiven AVLs zu monitoren und ggf. Exzisionsbiopsien zur rechtzeitigen Diagnose eines malignen AS und die Einleitung radikaler Therapiemaßnahmen zu veranlassen.

Bei allen Formen des AS **fehlen subjektive Symptome** meist lange Zeit bis profuse Blutungen und Schwellungen gerade im Gesichtsbereich die Patienten beeinträchtigen oder auch Fernmetastasen besonders des AS symptomatisch, v.a. schmerzhaft, werden. Als Besonderheit gefürchtet ist jedoch das angiozentrische und angiookklusive Tumorwachstum, besonders charakteristisch für die epitheloiden Angiosarkome, mit therapeutisch kaum beherrschbaren Ischämieschmerzen. **Respektive der grimmen Prognose sollte auch daher die Differenzialdiagnose Angiosarkom immer mitbedacht werden.**

Prognose. Die Prognose des AS ist im Allgemeinen schlecht [67, 70]. In größeren Fallsammlungen werden oft nur 12–24% Fünfjahresüberlebensraten berichtet, im Median etwa 18–28 Monate. Naturgemäß haben solitäre, oberflächliche Varianten (die Tumordicke ist ein wichtiger Parameter!) mit einem Durchmesser kleiner 5 cm eine wesentlich günstigere Prognose als tiefer gelegene, dickere, flächige oder multizentrische Tumoren. Hohes Alter prädiziert ebenfalls eine verkürzte Überlebenszeit. Histopathologisch wird ein dichtes inflammatorisches Infiltrat eher als prognostisch „günstiger“ Faktor gesehen, hohe ki67-Expression und Nekrosen als ungünstig eingestuft [71]. Die Prognose des lymphödemasoziierten AS ist wahrscheinlich noch etwas schlechter. Mediane Überlebenszeiten von nur 19 versus 34 Monaten wurden beschrieben. Metastasen in Lunge, Pleura und Thoraxwand sind bekannte Todesursachen. Düster ist auch die Prognose beim AS der Mamma mit 90% Mortalität binnen zweier Jahre.

Metastasenorte sind in absteigender Folge Lymphknoten > Lunge > Leber > Milz. Zur **Ausbreitungsdiagnostik** beim AS ist der individualisierte Einsatz bildgebender Verfahren erforderlich: Lymphknoten-sonografie, Röntgen-Thorax-Untersuchung, abdominelle Sonografie, CT, MR. Die PET-CT-Untersuchung kann wertvolle Zusatzinformation liefern. Die **TNM**-Stadieneinteilung erfolgt gemäß dem UICC Staging System for Soft Tissue Sarcomas (Anhang). Relevant sind hier: Größe > / < 5 cm Durchmesser, oberflächlicher (= epifaszial) oder tiefer Sitz und histologischer Differenzierungsgrad.

Pathogenese. Das AS gehört zu den Sarkomen mit komplexen genomischen Störungen. Bekannt ist auch, dass im AS zusätzlich diverse genetische Schäden kumulieren. Recht konsistent seien bei strahleninduzierten AS MYC- und FLT4- (VEGFR3-) Amplifikationen [72] und grundsätzlich Störungen des RAS- und des AKT/mTOR-Pathways zu finden als möglichem Angriffspunkt für molekular gezielte Therapie, z. B. mit Rapamycin [73].

Histologie. Diagnostisch kommt es bei AS daher häufig darauf an, überhaupt an diese Diagnose zu denken und sie per **Biopsie und Histopathologie** zu sichern. AS bestehen histopathologisch und auch ultrastrukturell nachweisbar aus proliferierenden atypischen Endothelien (♣ Abb. 6).

Der Differenzierungsgrad variiert stark von hämangiomähnlich bis ausgeprägt anaplastisch mit morphologischen Anklängen an Karzinome oder Melanome, was zu irreführenden „Synonymen“ beitrug. Angiosarkom-Zellen formen meist gefäßartige Strukturen, jedoch mit der Neigung, eigene, keine gegebenen Strukturen beachtende, also dissezierende Netzwerke mit Anastomosen zu bilden. „Multilayering“, Atypie und Mitosen der Endothelien runden das Bild ab. Sie exprimieren CD 31 (platelet endothelial cell adhesion molecule, PE-CAM) und CD 34 (human hematopoietic

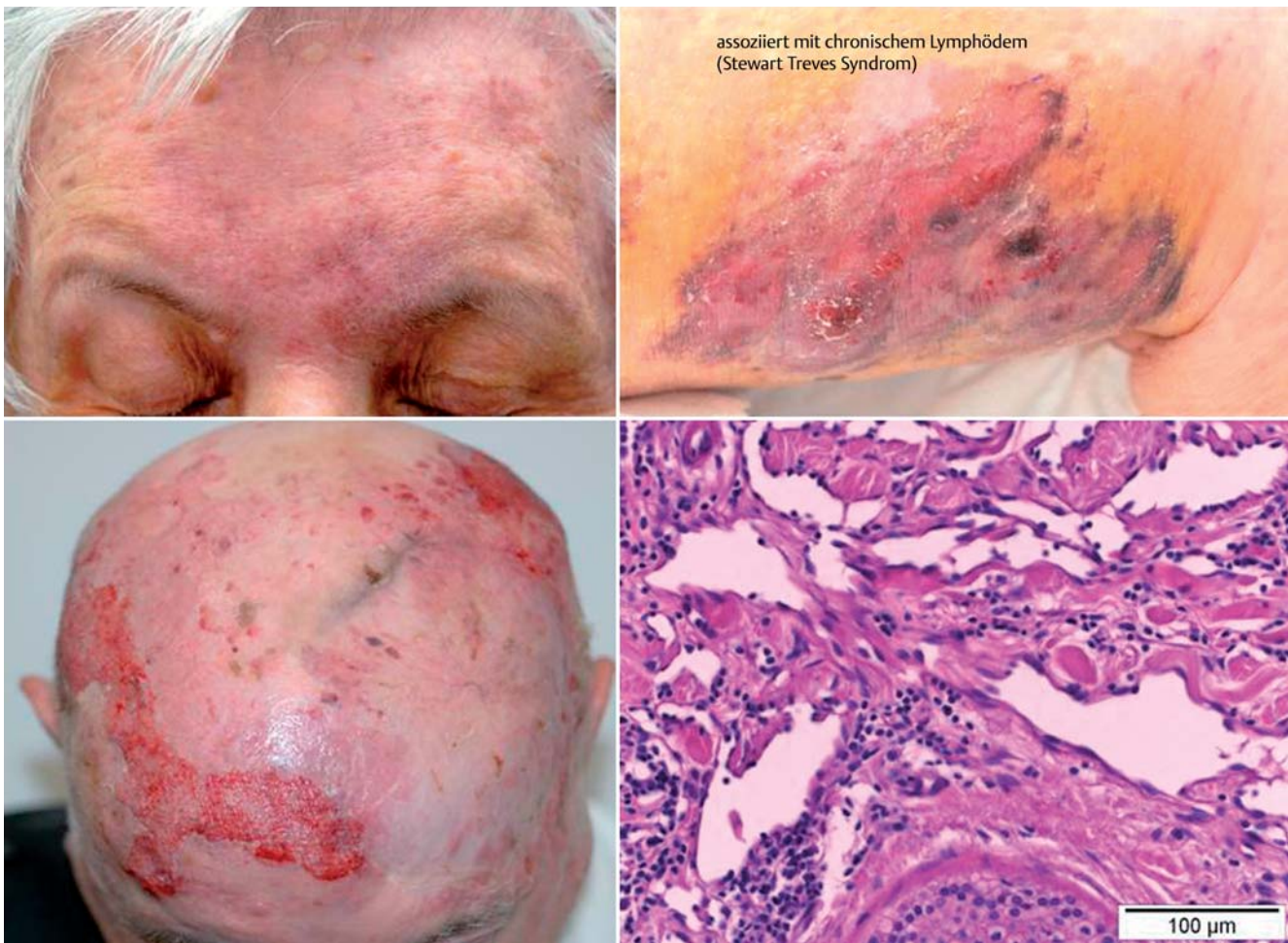


Abb. 6 Angiosarkom. Häufigster Ort des Auftretens ist der Scalp. Die Verwechslung mit „banalen Dermatosen“ kommt vor. Heute selten ist das Stewart-Treves-Syndrom (oben rechts). Histologisch sieht man blitzfigurenartig infiltrierende atypische Gefäße.

progenitor antigen), diese Färbungen helfen, die Diagnose zu sichern. Die *lymphatischen* Endothelmarker (Podoplanin, LYVE-1, PROX-1) sind für die Diagnostik zusätzlich sehr hilfreich. Die Mehrzahl der oberflächlichen Angiosarkome exprimiert diesen lymphatischen Endothelphänotyp. Deutliche Positivität von Ki67 und Nekrosen gelten als ungünstige histologische Prognosefaktoren.

Beim prognostisch ungünstigen **epitheloiden** Angiosarkom dominieren Rasen großer epitheloider Zellen. Dazwischen liegen dünne, blutgefüllte Schlitze und Spalten. Es besteht große Ähnlichkeit mit epithelialen Tumoren. Nekrosen und Einblutungen sind wichtige Nebenkriterien. Epitheloide Angiosarkome sind zu mehr als 30% zytokeratinpositiv, CD31 ist dann beweisend.

Therapie. Im Unterschied zu den o.g. häufigen Entitäten, die im dermatologischen Bereich meist kurativ operiert werden können, ist das AS schon wegen der möglichen diskontinuierlichen und blitzfigurenartig in das Gewebe vordringenden Natur durch OP in der Regel nicht beherrschbar, sondern Bedarf der OP plus Radiatio. **Leider ist bei diesem Tumor dennoch das Rezidiv und die Metastasierung eher die Regel als die Ausnahme (siehe Prognose), sodass hier kurz auch die weiterführende Palliativtherapie skizziert werden soll.**

Kernstück der Primärtherapie des **Angiosarkoms** ist die **Chirurgie**, rechtzeitig und großzügig sollte eine R0-Resektion angestrebt werden [67, 70]. Leider macht es das multifokale bis springende Wachstum oft unmöglich, die Tumorgrenzen klinisch oder

auch histologisch sicher zu bestimmen. Rasterartige PE-Entnahmen können im Einzelfall helfen, die klinisch sichtbaren „Ränder“ sind nie verlässlich. Das Angiosarkom der Haut mit größeren Defekten wird bevorzugt der Deckung durch Spalthaut und nur Ausnahmeweise anderen plastisch-chirurgischen Vorgehensweisen (Lappenplastiken) zuzuführen sein. Bevorzugt sollte die Deckung erst nach Vorliegen des Histopathologiebefundes erfolgen, also nach vorübergehendem Offenlassen des Defekts. Weite Resektionen scheinen den noch radikaleren OPs bis hin zur Amputatio ganzer Gliedmaßen eher überlegen zu sein, retrospektive Bewertungen dazu könnten aber durch Patientenselektion beeinflusst sein. Daher besteht keine Einigkeit bezüglich ultraradikaler Vorgehensweisen.

Ein ausschließlich operatives Vorgehen wird allgemein abgelehnt, da größere multidisziplinäre Studien den Wert der postoperativen adjuvanten **Radiatio** belegen mit signifikanter Reduktion der Sterblichkeit [70]. Alleinige Radiatio ist jedoch nicht gerechtfertigt ohne Zwang, da eine größere Sammlung von 67 Fällen nach 5 Jahren eine lokale Kontrolle der Erkrankung in 54% der Fälle auswies, wenn operiert *und* nachbestrahlt wurde, versus 19% nach alleiniger OP und 9% nach alleiniger Radiatio. Die Radiatio sollte gerade im Hautbereich daher *immer* angeschlossen werden mit „weiten“, bis heute allerdings nicht standardisierten, Sicherheitszonen um den Defekt. Z.B. wurde vorgeschlagen postoperativ bei vermuteter „Tumorfreiheit“ mit moderaten 55–60 Gy und bei vermutetem Resttumor mit bis zu 75 Gy „wei-

te“ Felder um den OP-Defekt herum nachzubestrahen. Sogar für eine hyperfraktionierte Strahlentherapie des strahleninduzierten AS der Mammaregion nach brusterhaltender Therapie mehren sich positive Daten [74]. Bei neoadjuvantem Einsatz mit Radiotherapie und anschließender OP wurden in Einzelfällen längere rezidivfreie Verläufe beobachtet [75].

Im palliativen Bereich bei nichtresektablen Befunden existieren neben Einzelfall-Erfahrungen vor allem Erfahrungen mit pegyliertem-liposomalem **Doxorubicin** und Paclitaxel (Anhang). Als Faustregel kann gelten, dass auf doxorubicinbasierte Schemata etwa 1/4 der Patienten (17–34% werden berichtet) ansprechen, wobei die zusätzliche Gabe von Ifosfamid im Trend – gemäß größerer Erfahrungen mit anderen Weichteilsarkomen – etwas besser liegen könnte bei allerdings erheblicher Toxizität. In einer Zusammenstellung wurden z.B. mit Doxorubicin (alle 28 Tage 50 mg/m²; N=6) 2 PRs für 6 und 19 Monate, 2 SDs für 7 und 11 Monate, 1 PD unter Therapie und eine „slow“-PR nach 12 Monaten für über 20 Monate berichtet. In einer großen retrospektiven Analyse von 125 Fällen waren liposomales Doxorubicin und Paclitaxel ebenfalls mit medianer progressfreier Zeit von 4,0 und 4,2 Monaten als relativ wirksam hervorgehoben worden, die Kombination von Doxorubicin und Ifosfamid (bei relativ wenigen Fällen) lag mit 5,4 Monaten an der Spitze [64, 65, 76].

Neue Studien liegen insbesondere für die Taxane vor. In der ANGIOTAX-Studie mit 30 Patienten wurde 80 mg/m² **Paclitaxel** an Tag 1, 8, 15 4-wöchig appliziert, ein PFS von 74% bzw. 45% nach 2 bzw. 4 Monaten wurde dadurch erzielt [77]. In einer EORTC-Studie wurden RR von 62% (alle AS) bis 75% (Scalp) an 32 Patienten gemessen [78]. Interessant sind auch neue Daten von Stacchiotti et al. [79] zur Monotherapie mit **Gemcitabin** (1000 mg/m² wöchentlich Wo. 1–3, alle 4 Wo.). Die CR+PR war hier bei 68%.

Weitere diskutierte Kandidatensubstanzen der konventionellen Chemotherapie sind für das Angiosarkom **Docetaxel**, **Vinorelbin**, **Cisplatin** sowie **Epirubicin**.

Molekular gezielte Therapie. Die skizzierten Daten der Palliation und Prognose mit klassischer Chemotherapie legen nahe, dass neue Konzepte zur Verbesserung der Situation erforderlich sind. Das **antiangiogenetische Targeting** unter Einbeziehung metronomer Chemotherapie und moderner Biomodulatoren ist hier denkbar. In einer Phase-II-Studie z.B. erhielten Patienten mit fortgeschrittenen und chemotherapie-refraktären Angiosarkomen in second line eine anti-angiogenetische Dreifachkombination aus 45 mg/d **Pioglitazon** (PPAR γ -Agonist), 25 mg/d **Rofecoxib** (Cox-II-Hemmer) und **metronom** appliziertem (3 \times 50 mg/d) **Trofosfamid** per os als tägliche Dauertherapie mit ansprechenden Ergebnissen (2 CR, 1 PR, 3 SD; PFS um 7 Mo.) bei tolerabler Nebenwirkungsrate (Anämie, periphere Ödeme) [80]. Offenbar kann die zusätzliche Gabe von **Interferon α** die Chancen auf ein Ansprechen auf die genannten antiangiogenetischen Therapien im Einzelfall erhöhen. Erste Erfahrungen liegen auch mit Anti-VEGF **Bevacizumab** vor, z.T. auch in Kombination mit Paclitaxel verabreicht. Der Multikinaseinhibitor Sorafenib zeigte bei Patienten mit Rezidiv oder Metastasen eines AS eine RR von 14% (5 aus 37 Patienten) [81]. Das mediane PFS war hier bei 3,2 Monaten, das mediane OS bei 14,3 Monaten. Aus molekularbiologischer Sicht scheint insbesondere das Targeting des AKT/mTOR-Pathways eine zukünftig interessante Option zu werden.

Nachsorge. Aufgrund der Seltenheit der Angiosarkome stehen valide Daten über den Nutzen regelmäßiger Nachsorgeuntersuchungen bisher nicht zur Verfügung. Die oft rasche Progression und die infauste Prognose rechtfertigen individualisierte Nach-

sorgeintervalle von 6 Wochen bis zu 3 Monaten in der Mehrzahl der Fälle. Die bildgebenden Verfahren müssen ebenfalls individualisiert unter Berücksichtigung der Prognoseparameter, des TNM-Stadiums und der typischen Metastasenorte in das Management einfließen. Sichtbare Tumormanifestationen an exponierten Körperstellen können mit erheblichem Leidensdruck einhergehen. Eine psychosoziale Beratung und Betreuung ist in diesen Fällen erforderlich, eventuell sind sogar stationäre Rehabilitationsmaßnahmen in Erwägung zu ziehen.

Das epitheloide Sarkom

Klinik. Das epitheloide Sarkom (ES) ist ein vergleichsweise besonders seltener Tumor, der hier aber mitbetrachtet werden soll, da es relevante klinische Differenzialdiagnosen neben den üblichen pathologischen Fallstricken gibt. Der Dermatologe sollte davon Kenntnis haben.

Das ES bevorzugt die Extremitäten, vor allem das Handgelenk junger Erwachsener, meist männlicher Patienten. Viele andere anatomische Lokalisationen wurden jedoch berichtet [82]. Der dermale bis subkutan gelegene Tumor wächst typischerweise langsam, fühlt sich fest an und hat bei Diagnosestellung meist eine Größe unter 5 cm. Typisch ist die Ulzeration. Ein Spezifikum ist die Ausbreitung entlang von Nerven und Gefäßen sowie Faszien, so imponiert ein sporotrichoides Ausbreitungsmuster mit Haupttumor und Satelliten [83].

Die Erkrankung imitiert daher diverse klinische Bilder [83, 84]:

- ▶ Granuloma anulare, evtl. seine perforierenden Varianten
- ▶ Rheumaknoten
- ▶ Keratoakanthoma marginatum centrifugum
- ▶ zerfallende Karzinometastasen,
- ▶ Mykobakteriosen, Sporotrichose
- ▶ Pyoderma gangraenosum
- ▶ Dupuytrensche Kontraktur in der Hohlhand

Lokalrezidive sind typisch, Metastasierung – ungewöhnlich im Bereich der Sarkome – in die Lymphknoten ist häufig, gefolgt von der Lunge.

Pathogenese. Chromosomale Aberrationen betreffen Chr #8q und Chr #22q, bei Monosomie von Chr #21. Ein Verlust der nukleären Expression von INI1 (BAF47) codiert vom SMARCB1-Gen auf #22q11.23 mag in der Pathogenese eine Rolle spielen [85]. N-ras-Mutationen wurden in Metastasen berichtet.

Histologie. Histologisch imponieren Knoten aus polygonalen, oft epitheloiden oder spindeligen variabel pleomorphen Zellen gelegentlich mit rhabdoiden Inklusionen. Gelegentlich kommen Riesenzellen vor. Mitosen sind eher rar. Im Zentrum sieht man die typische Nekrosezone in etwa 50%, die einen granulomartigen Gesamteindruck simuliert. Die Nekrose – nicht Nekrobiose mit Fibrin oder Muzin, wie bei den entzündlichen Granulomen – ist gern landkartenartig, auch die zelluläre Komponente zeigt als palisadenartige Demarkationszone mit Fibrosklerose granulomähnliche Züge. Auch mikroskopisch ist die perineurale und vaskuläre Ausbreitung nachzuweisen. 90% der Tumoren sind EMA-, **zytokeratin**- und **vimentin**positiv, nur 60% CD34. Verlust der nukleären INI1-Expression ist wie erwähnt recht spezifisch. Zu morphologischen Varianten und histologischer Differenzialdiagnose wird hier auf einschlägige Artikel verwiesen [86].

Prognose. Die 5-Jahres-Überlebensrate liegt bei 70%, die langfristige Überlebensrate jedoch nur bei 20%. Bessere Prognosen haben kleine Primärtumoren. Die Frühdiagnose ist daher wichtig [83, 84].

Therapie. Radikale und großräumige Exzision mit 5 cm Sicherheitsabstand.

Klinischer Aspekt 3 – Versteckte Rest-Risiken: (Hoch-)maligner peripherer Nervenscheidentumor im Kontext der Neurofibromatose NF1

Klinik. Der maligne periphere Nervenscheidentumor (MPNST), synonym mit „Neurofibrosarkom“, „malignem Schwannom“, kommt in mindestens 50% der Fälle im Rahmen der NF1 vor [87], auch nicht ganz selten als Folge einer Radiotherapie (10%) [88] oder selten sporadisch. Der typische Patient ist somit erwachsen, hat NF1, ist ca. in der 3. bis 4. Dekade. Angemerkt sei, dass die selteneren sporadischen MPNST die 5. Dekade ohne Geschlechtspräferenz bevorzugen. Die anatomische Verteilung bevorzugt die Extremitäten, weniger den Stamm, dann Kopf- und Halsregion [89]. Bei Kindern wurden plexiforme Varianten beschrieben mit besserer Prognose im Vergleich zum klassischen MPNST, der gern rezidiert und oft metastasiert.

2–3% der NF1-Patienten entwickeln einen MPNST [90]. *Entscheidend für die Diagnosestellung ist die „Wahrnehmung“ und Beachtung der Brisanz, wenn ein vorbestehendes NF rasch zu wachsen beginnt oder bei einem NF1-Patienten de novo ein rasch wachsender schmerzhafter Tumor entsteht.* Die Brisanz ergibt sich besonders aus der grimmigen Prognose mit 20% 5-Jahres-Überleben [87].

Pathogenese. Die NF1-assoziierten Tumoren haben naturgemäß einen Verlust von Neurofibromin, die maligne Progression scheint von dem Verlust von p53 und p16 flankiert zu sein. Numerische chromosomale Aberrationen wurden beschrieben im Sinne von „gains“ von #8q, #17q, #7p und „losses“ von #9p, #11q, #17p [91–93].

Histologie. Zu den Zeichen des NF mit wechselnden Bereichen von myxoiden und zellulären Anteilen, letztere mit faszikulärem Aufbau aus spindeligen Zellen mit wellenförmigen oder kommaförmigen Kernen, kommen Hyperchromasie und Pleomorphie hinzu mit Mitosen. Infiltration von Gefäßwänden und perivaskuläres „whorling“ (wirbelige Anordnungen der Zellen) und „cuffing“ (manschettentartige Anordnung) sowie hyalinisiert wirkende Knoten sind als Eigenheiten herausgearbeitet worden. Gelegentlich kommen Palisadenformationen vor. Im Unterschied zum NF sind nur etwa 50% S100-positiv, negative Tumoren sind prognostisch besonders schlecht. Bemerkenswert ist die gelegentlich heterologe Differenzierung in etwa 10–15%, meist bei Neurofibromatose, mit rhabdomyosarkomatösem Einschlag (maligner Triton-Tumor) oder mit osteo-, chondro- und angiosarkomartigem (malignes Mesenchymom), ja sogar glandulärem Charakter (glanduläres malignes Schwannom). Die Differenzierung besonders bezüglich des Fibrosarkoms gelingt meist über den S100-Nachweis und dessen „hering bone pattern“ (Fischgrätmuster). Epitheloide Varianten können ein Melanom imitieren, sind aber Melan A und HMB45 negativ.

Therapie. Empfohlen wird die radikale Exzision. Bei jedem Verdachtsfall müssen unter Umständen auch wiederholt tiefe Biopsien genommen werden, um die häufige im Durchschnitt wohl 12-monatige Verschleppung der Diagnosestellung zu vermeiden [87].

Rezidiv und Metastasierung zellulärer (u. a.) Varianten des Dermatofibroms

Klinik. Das zelluläre fibröse Histiozytom macht bis zu 5% der fibrösen Histiozytome bzw. Dermatofibrome aus und ist somit sehr häufig, gerade bei jungen Erwachsenen, besonders Männern. Es bevorzugt die Extremitäten, kommt aber auch gern an Kopf und Hals vor. Grundsätzlich fällt bereits die Größe auf, die deutlich über dem typischen Histiozytom liegt [94].

Prognose. Bei der zellulären Variante muss man mit Rezidiven in mindestens 25% der Fälle rechnen, insbesondere bei nicht hinreichender Exzision. Was meist völlig ignoriert wird, ist die Möglichkeit der Metastasierung diverser Varianten des Dermatofibroms, gerade auch des zellulären in *Lymphknoten* und *Lunge*, die in einzelnen Fällen berichtet wurde [94–98].

Pathogenese. Offen ist die Frage, ob solche seltenen Ereignisse eine genomisch-genetische Grundlage haben und ob sich pathogenetisch hier Homologien zu den „echten“, tiefen „malignen fibrösen Histiozytomen“ (heute pleomorphe undifferenzierte Weichteilsarkome) aufzeigen ließen. Auch letztere haben komplexe genetische Störungen mit diversen Alterationen, gerade auch der p16- und Rb-vermittelten Wachstumskontrolle [99].

Eine Vorhersage des Risikos gelingt bis heute histologisch und klinisch nicht.

Histologie. Die Tumoren sind ausgesprochen zellreich und sind faszikulär gebaut, infiltrieren auch gern in die Subkutis. Mitosen kommen vor. SMA und Calponin sind positiv, CD34 ist negativ oder allenfalls fokal und peripher positiv. Die wichtigste DD zum DFSP gelingt durch dessen monotonen storiformen Aufbau aus monomorphen Zellen und deren diffuse CD34-Positivität.

Therapie. Zelluläre und große Dermatofibrome sollten ausnahmslos in sano exzidiert werden im Unterschied zum typischen Dermatofibrom. Kompromisse wie beim üblichen Dermatofibrom sind nicht statthaft, in gewissem Umfang sollte man den Patient zu Nachsorge/Vorsorgeuntersuchungen anhalten, ohne den Patienten unnötig zu beunruhigen. Eine grundsätzliche Kenntnis dieser Möglichkeit sollte zum Allgemeinwissen des Dermatologen gehören.

Anhang

Im Anhang sind einige Informationen zu Grundprinzipien zusammengetragen, die dem Dermatooonkologen eine Orientierung auch außerhalb der detailliert beschriebenen Entitäten erlauben soll.

TNM-Stadienklassifizierung der Weichteilsarkome

Tab. 3 TNM-Klassifikation der Weichteilsarkome (nach UICC 7. Auflage, 2010)

Tumor	T1	≤ 5 cm		
	T1a	Oberhalb der Muskelfaszie		
	T1b	Unterhalb der Faszie		
T2	T2	> 5 cm		
	T2a	Oberhalb der Muskelfaszie		
	T2b	Unterhalb der Faszie		
Lymphknoten	N0	Keine Lymphknotenfiliae		
	N1	Regionale Lymphknotenfiliae		
Fernmetastasen	M0	Keine Fernmetastasen		
	M1	Fernmetastasen		
Grading	G1	Gut differenziert		
	G2	Mäßig differenziert		
	G3	Schlecht differenziert		
	G4	Undifferenziert		
Stadium IA	G1,2	T1a,b	N0	M0
Stadium IB	G1,2	T2a,b	N0	M0
Stadium IIA	G3,4	T1a,b	N0	M0
Stadium IIB	G3,4	T2a	N0	M0
Stadium III	G3,4	T2b	N0	M0
	Jedes G	Jedes T	N1	M0
Stadium IV	Jedes G	Jedes T	Jedes N	M1

Tab. 4 Management von Weichteilsarkomen der Extremitäten und des Stammes aus Grimer et al., Sarcoma 2010, Artikel 506182, 15 pages.

Adult soft tissue sarcoma	Standard	Individualized	Investigational
Extremities or superficial trunk			
Primary, low-grade, superficial	Surgery: wide excision		
Primary, low-grade, deep and ≤ 5 cm	Surgery: wide excision		
Primary, low-grade, deep and > 5 cm	Surgery: wide excision ± adjuvant radiation therapy		
Primary, high-grade, superficial	Surgery: wide excision		
Primary, high-grade, deep, ≤ 5 cm	Surgery: wide excision	Surgery: wide excision + adjuvant radiation therapy OR compartmental resection	
Primary, high-grade, deep, > 5 cm	Surgery: wide excision + adjuvant radiation therapy (pre and/OR post)	Surgery: wide excision + adjuvant radiation therapy (pre and/OR post) + Discussion of adjuvant Chemotherapy	Neoadjuvant chemotherapy ± postoperative chemotherapy followed by Wide surgical excision + adjuvant postoperative (or preoperative) radiation therapy
	Compartmental resection	Compartmental resection + Discussion of adjuvant Chemotherapy	
Local recurrence, low-grade	Surgery: wide excision + adjuvant radiation therapy (pre and/OR post)	Surgery: wide excision	Isolated limb perfusion
Local recurrence, high-grade	Surgery: wide excision + adjuvant radiation therapy	Surgery: wide excision + Adjuvant Radiation therapy + Discussion of Adjuvant Chemotherapy	Isolated limb perfusion
	Surgery: compartmental resection	Surgery: compartmental resection + Discussion of Adjuvant Chemotherapy	

Leitlinien

Versuche, therapeutische Leitlinien für alle Sarkome zusammenfassend zu formulieren gibt es etwa in Großbritannien und in Frankreich. Grimer R et al. [100] haben eine solche z.B. für Großbritannien publiziert. Diese Leitlinie schafft sehr viel Klarheit, hat natürlich aber Grenzen. So wird beispielsweise die Grundregel „oberflächlicherer Tumor – bessere Prognose, kleinere OP“ vom Angiosarkom der Haut gebrochen, das eben sehr oberflächlich und doch hochaggressiv ist. So müssen die Prinzipien in den jeweiligen Entitäten differenziert betrachtet werden (► **Tab. 4**).

Prognose metastasierter Sarkome in Nomogrammen ablesen

Durchschnittlich liegt die mediane Überlebenszeit bei traurigen 10 bis 18 Monaten. Die Prognose variiert aber abhängig von der *Entität* in sehr weiten Grenzen und wird weiter beeinflusst von dem *Differenzierungsgrad*, der anatomischen *Lokalisation*, der *Größe* des Tumors, der *Tiefenlokalisierung* und dem *Alter* der Patienten. Für die Sarkome der *tiefen* Weichgewebe wurden Nomogramme auf der Basis von Sterbedaten erarbeitet, die eine Individualprognose in % auf 12 Jahre gerechnet erlauben [101]. Diese lassen sich jedoch nur bedingt auf die „dermatologischen“, eher oberflächlichen Sarkome übertragen.

Medikamentöse Therapie metastasierter Sarkome

Betrachtet man aktuelle Zahlenwerke zur Behandelbarkeit fortgeschritten metastasierter Sarkome, z.B. die EORTC-Datenbank, entsteht der Eindruck einer relativen Untherapierbarkeit und der Eindruck des relativen Stillstandes der Entwicklungen [102, 103, 104]. So weist die Datenbankauswertung 1999–2010 ca. 2500 Patienten behandelt mit Doxorubicin auf in 1st Line mit 20% *Ansprechrate* und ca. 1700 Patienten behandelt mit Ifosfamid in 2nd Line mit 8% *Ansprechrate*. Eine Überlegenheit einer Kombination kann nicht belegt werden. Eine besonders chemo-

sensible Gruppe fällt nicht auf. Diese Ergebnislage hat zu tun mit der Notwendigkeit diverse Weichteilsarkome zu poolen, um den statistischen Ansprüchen einer typischen onkologischen Studie zu genügen. Versucht man für eine Subentität stichhaltige Daten zu gewinnen, so sind die Daten über diverse Protokolle wenig vergleichbar und nicht einfach ablesbar. Grundsätzlich zugelassen sind zur Behandlung der Sarkome **Doxorubicin**, **Ifosfamid** und **Trabectedin**.

Diese therapeutische „Ödnis“ kontrastiert jedoch mit kleinen Serien entitätsbezogener Therapien und molekular-gezielten Therapien, die bei begrenzter statistischer Aussagekraft dennoch anzeigen, dass die Möglichkeiten der medikamentösen Therapien mit den o.g. Standardchemotherapien nicht ausgeschöpft sind. Die ► **Tab. 5** zeigt dies auf am Beispiel des Leimyosarkoms und des Angiosarkoms. In der Konsequenz bemüht man sich in jüngerer Zeit um *innovative Studienkonzepte*, die weniger den Outcome nach Jahren der Beobachtung als vielmehr nur die Zeit bis zum Progress als primären Endpunkt verfolgen, um den therapeutischen Fortschritt zu beschleunigen [105].

Interessenkonflikt

Die Autoren geben an, dass keine Interessenkonflikte bestehen.

Abstract

Malignant Soft Tissue Tumors – Sarcomas

Malignant tumors of the soft tissues are rare. However, as a principle, all diverse kinds and entities of those tumors can – occasionally – also occur dermal or so superficial that the dermatologist may be involved in the diagnosis and even the treatment. Moreover, due to the nature of our subject, the dermatologist may become involved in patients' management with "unclear

Entität/Pharmakon/Schema	Klinisches Ergebnis, Ansprechrate	Anmerkungen/(Referenz)
Angiosarkom		
Paclitaxel	30 Patienten PFS von 74 % bzw. 45 % nach 2 bzw. 4 Monaten	ANGIOTAX-Studie[77]
Paclitaxel	32 Patienten RR von 62 % (alle AS) bis 75 % (Scalp)	EORTC-Studie [78]
Gemcitabin	25 Patienten CR + PR war hier bei 68 %.	[45]]
Paclitaxel Doxorubicin, peg. lip.	3 PR, 2 CRs, 3 PDs 3 PR, 2 SD, 1 PD	[106]
Trofosamid Rofecoxib ¹ Pioglitazon	2 CR, 1 PR, 3 SD	Überwiegend „second line“ nach obigen Vortherapien, ambulant p. o. [64]
Leiomyosarkom		
Gemcitabin/Docetaxel	RR 53 %	[107]
Trabectedin	RR 56 %	[108]
Gemcitabin/Docetaxel	RR 53 %	[109]

¹ Rofecoxib ist vom Markt wegen möglicher kardialer Nebenwirkungen bei langfristiger Gabe, kann durch Etoricoxib 60 mg/d ersetzt werden

Tab. 5 Beispiele vom Standard palliativer Chemotherapie abweichender Therapien.

swellings” of tissues. So, the basic principles of managing this situation should be well known, because the dermatologist may contribute to shortening of the pre-diagnostic interval, which is too long all too often.

Finally, there are entities, which are relevant to the dermatologist due to their frequency of occurrence (dermatofibrosarcoma protuberans, leiomyosarcoma, atypical fibroxanthoma), or entities rare, but highly aggressive and easily mixed up with other clinical conditions (angiosarcoma, epithelioid sarcoma), and there are pitfalls to be aware of such as the occurrence of a neurofibrosarcoma in the background of a long-lasting neurofibromatosis or the risk of unreflected overtreatment, e.g. in the case of nodular fasciitis, a *pseudosarcoma*. These aspects will be considered in this article according to their clinical significance.

Literatur

- 1 *Ducimetiere F, Lurkin A, Ranchere-Vince D* et al. Incidence of sarcoma histotypes and molecular subtypes in a prospective epidemiological study with central pathology review and molecular testing. *PLoS One* 2011; 6: e20294
- 2 *Weiss SW, Goldblum JR*. Enzinger & Weiss's Soft tissue tumors. 5th edition. Philadelphia: Mosby; 2008
- 3 *Taylor BS, Barretina J, Maki RG* et al. Advances in sarcoma genomics and new therapeutic targets. *Nature reviews Cancer* 2011; 11: 541 – 557
- 4 *Katenkamp D, Katenkamp K*. Modern morphological diagnosis and current classification of soft tissue sarcomas. *Moderne morphologische Diagnostik und aktuelle Klassifikation von Weichteilsarkomen*. *Chirurg* 2009; 80: 186 – 193
- 5 *Thway K, Fisher C*. Tumors with EWSR1-CREB1 and EWSR1-ATF1 fusions: the current status. *Am J Surg Pathol* 2012: (Epub ahead of print)
- 6 *Patel KU, Szabo SS, Hernandez VS* et al. Dermatofibrosarcoma protuberans COL1A1-PDGFB fusion is identified in virtually all dermatofibrosarcoma protuberans cases when investigated by newly developed multiplex reverse transcription polymerase chain reaction and fluorescence in situ hybridization assays. *Human pathology* 2008; 39: 184 – 193
- 7 *Sirvent N, Maire G, Pedeutour F*. Genetics of dermatofibrosarcoma protuberans family of tumors: from ring chromosomes to tyrosine kinase inhibitor treatment. *Genes Chromosomes Cancer* 2003; 37: 1 – 19
- 8 *Gibault L, Ferreira C, Perot G* et al. From PTEN loss of expression to RICTOR role in smooth muscle differentiation: complex involvement

- of the mTOR pathway in leiomyosarcomas and pleomorphic sarcomas. *Mod Pathol* 2012; 25: 197 – 211
- 9 *Gibault L, Perot G, Chibon F* et al. New insights in sarcoma oncogenesis: a comprehensive analysis of a large series of 160 soft tissue sarcomas with complex genomics. *e J Pathol* 2011; 223: 64 – 71
 - 10 *Darier JFM*. Dermatofibromes progressifs et récidivants ou fibrosarcomes de la peau. *Ann Dermatol Syphil* 1924; 5: 545 – 562
 - 11 *Ugurel S, Kortmann RD, Mohr P* et al. Short German guidelines: dermatofibrosarcoma protuberans. *J Dtsch Dermatol Ges* 2008; 6 (Suppl. 01): 17 – 518
 - 12 *Lemm D, Mugge LO, Mentzel T* et al. Current treatment options in dermatofibrosarcoma protuberans. *J Cancer Res Clin Oncol* 2009; 135: 653 – 665
 - 13 *Marcus JR, Few JW, Senger C* et al. Dermatofibrosarcoma protuberans and the Bednar tumor: treatment in the pediatric population. *J Pediatr Surg* 1998; 33: 1811 – 1814
 - 14 *Pack GT, Tabah EJ*. Dermato-fibrosarcoma protuberans. A report of 39 cases. *AMA Arch Surg* 1951; 62: 391 – 411
 - 15 *Parlette LE, Smith CK, Germain LM* et al. Accelerated growth of dermatofibrosarcoma protuberans during pregnancy. *J Am Acad Dermatol* 1999; 41: 778 – 783
 - 16 *Fiore M, Miceli R, Mussi C* et al. Dermatofibrosarcoma protuberans treated at a single institution: a surgical disease with a high cure rate. *J Clin Oncol* 2005; 23: 7669 – 7675
 - 17 *Mentzel T, Beham A, Katenkamp D* et al. Fibrosarcomatous (“high-grade”) dermatofibrosarcoma protuberans: clinicopathologic and immunohistochemical study of a series of 41 cases with emphasis on prognostic significance. *Am J Surg Pathol* 1998; 22: 576 – 587
 - 18 *Mentzel T, Scharer L, Kazakov DV* et al. Myxoid dermatofibrosarcoma protuberans: clinicopathologic, immunohistochemical, and molecular analysis of eight cases. *Am J Dermatopathol* 2007; 29: 443 – 448
 - 19 *Lal P, Sharma R, Mohan H* et al. Dermatofibrosarcoma protuberans metastasizing to lymph nodes: a case report and review of literature. *J Surg Oncol* 1999; 72: 178 – 180
 - 20 *Mavili ME, Gursu KG, Gokoz A*. Dermatofibrosarcoma with lymph node involvement. *Ann Plast Surg* 1994; 32: 438 – 440
 - 21 *Cai H, Wang Y, Wu J* et al. Dermatofibrosarcoma protuberans: clinical diagnoses and treatment results of 260 cases in China. *Journal of surgical oncology* 2012; 105: 142 – 148
 - 22 *Valdivielso-Ramos M, Hernanz JM*. Dermatofibrosarcoma Protuberans in Childhood. *Actas Dermosifiliogr* 2012: (Epub ahead of print)
 - 23 *Terrier-Lacombe MJ, Guillou L, Maire G* et al. Dermatofibrosarcoma protuberans, giant cell fibroblastoma, and hybrid lesions in children: clinicopathologic comparative analysis of 28 cases with molecular data—a study from the French Federation of Cancer Centers Sarcoma Group. *Am J Surg Pathol* 2003; 27: 27 – 39
 - 24 *Fisher C, Mentzel T, Thway K* et al. Diagnostic Pathology. *Soft Tissue Tumors Salt Lake City/USA*: Amirsys; 2011
 - 25 *Jha P, Moosavi C, Fanburg-Smith JC*. Giant cell fibroblastoma: an update and addition of 86 new cases from the Armed Forces Institute

- of Pathology, in honor of Dr. Franz M. Enzinger. *Ann Diagn Pathol* 2007; 11: 81–88
- 26 Lindner NJ, Scarborough MT, Powell GJ et al. Revision surgery in dermatofibrosarcoma protuberans of the trunk and extremities. *Eur J Surg Oncol* 1999; 25: 392–397
 - 27 Reimann JD, Fletcher CD. Myxoid dermatofibrosarcoma protuberans: a rare variant analyzed in a series of 23 cases. *Am J Surg Pathol* 2007; 31: 1371–1377
 - 28 Calonje E, Fletcher CD. Myoid differentiation in dermatofibrosarcoma protuberans and its fibrosarcomatous variant: clinicopathologic analysis of 5 cases. *J Cutan Pathol* 1996; 23: 30–36
 - 29 Davis DA, Sanchez RL. Atrophic and plaque-like dermatofibrosarcoma protuberans. *Am J Dermatopathol* 1998; 20: 498–501
 - 30 Szollosi Z, Nemes Z. Transformed dermatofibrosarcoma protuberans: a clinicopathological study of eight cases. *J Clin Pathol* 2005; 58: 751–756
 - 31 Mendenhall WM, Zlotnicki RA, Scarborough MT. Dermatofibrosarcoma protuberans. *Cancer* 2004; 101: 2503–2508
 - 32 Thornton SL, Reid J, Papay FA et al. Childhood dermatofibrosarcoma protuberans: role of preoperative imaging. *J Am Acad Dermatol* 2005; 53: 76–83
 - 33 Malhotra B, Schuetz SM. Dermatofibrosarcoma protuberans treatment with platelet-derived growth factor receptor inhibitor: a review of clinical trial results. *Curr Opin Oncol* 2012
 - 34 Chang CK, Jacobs IA, Salti GI. Outcomes of surgery for dermatofibrosarcoma protuberans. *Eur J Surg Oncol* 2004; 30: 341–345
 - 35 DuBay D, Cimmino V, Lowe L et al. Low recurrence rate after surgery for dermatofibrosarcoma protuberans: a multidisciplinary approach from a single institution. *Cancer* 2004; 100: 1008–1016
 - 36 Farma JM, Ammori JB, Zager JS et al. Dermatofibrosarcoma protuberans: how wide should we resect? *Ann Surg Oncol* 2010; 17: 2112–2118
 - 37 Fields RC, Hameed M, Qin LX et al. Dermatofibrosarcoma protuberans (DFSP): predictors of recurrence and the use of systemic therapy. *Ann Surg Oncol* 2011; 18: 328–336
 - 38 Breuninger H, Schaumburg-Lever G. Control of excisional margins by conventional histopathological techniques in the treatment of skin tumours. An alternative to Mohs' technique. *J Pathol* 1988; 154: 167–171
 - 39 Galimberti G, Montano AP, Kowalczyk A et al. Outcomes in 11 patients with dermatofibrosarcoma protuberans treated with Mohs micrographic surgery. *Int J Dermatol* 2012; 51: 89–93
 - 40 Ballo MT, Zagars GK, Pisters P et al. The role of radiation therapy in the management of dermatofibrosarcoma protuberans. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1998; 40: 823–827
 - 41 Haas RL, Keus RB, Loftus BM. Soft Tissue Tumours Working Group. et al. The role of radiotherapy in the local management of dermatofibrosarcoma protuberans. *Eur J Cancer* 1997; 33: 1055–1060
 - 42 Greco A, Rocco E, Miranda C et al. Growth-inhibitory effect of STI571 on cells transformed by the COL1A1/PDGFB rearrangement. *Int J Cancer* 2001; 92: 354–360
 - 43 Sjoblom T, Shimizu A, O'Brien KP et al. Growth inhibition of dermatofibrosarcoma protuberans tumors by the platelet-derived growth factor receptor antagonist STI571 through induction of apoptosis. *Cancer Res* 2001; 61: 5778–5783
 - 44 Price VE, Fletcher JA, Zielenska M et al. Imatinib mesylate: an attractive alternative in young children with large, surgically challenging dermatofibrosarcoma protuberans. *Pediatr Blood Cancer* 2005; 44: 511–515
 - 45 Stacchiotti S, Pedeutour F, Negri T et al. Dermatofibrosarcoma protuberans-derived fibrosarcoma: clinical history, biological profile and sensitivity to imatinib. *Int J Cancer* 2011; 129: 1761–1772
 - 46 Gupta P, Tewari M, Shukla HS. Gastrointestinal stromal tumor. *Surg Oncol* 2008; 17: 129–138
 - 47 Macapinlac M, Elrafei T, Cunningham I. Dermatofibrosarcoma protuberans: neoadjuvant therapy with imatinib mesylate and use of plasma PDGF-B levels to monitor clinical response. *J Clin Oncol annual meeting proceedings* 2004; 22: 9094
 - 48 Wang WL, Bones-Valentin RA, Prieto VG et al. Sarcoma metastases to the skin: A clinicopathologic study of 65 patients. *Cancer* 2011
 - 49 Leiomyosarcoma. In: Weiss SW, Goldblum JR, eds. *Enzinger and Weiss's soft tissue tumors*. 5th ed. St. Louis, London, Philadelphia, Sydney, Toronto: Mosby; 2008: 545–561
 - 50 Svarvar C, Bohling T, Berlin O et al. Clinical course of nonvisceral soft tissue leiomyosarcoma in 225 patients from the Scandinavian Sarcoma Group. *Cancer* 2007; 109: 282–291
 - 51 Annett NM, Grekin SJ, Stone MS et al. Cutaneous leiomyosarcoma: a tumor of the head and neck. *Dermatol Surg* 2007; 33: 628–633
 - 52 Massi D, Franchi A, Alos L et al. Primary cutaneous leiomyosarcoma: clinicopathological analysis of 36 cases. *Histopathology* 2010; 56: 251–262
 - 53 Kraft S, Fletcher CD. Atypical intradermal smooth muscle neoplasms: clinicopathologic analysis of 84 cases and a reappraisal of cutaneous "leiomyosarcoma". *The American journal of surgical pathology* 2011; 35: 599–607
 - 54 Starling J 3rd, Coldiron BM. Mohs micrographic surgery for the treatment of cutaneous leiomyosarcoma. *Journal of the American Academy of Dermatology* 2011; 64: 1119–1122
 - 55 Huether MJ, Zitelli JA, Brodland DG. Mohs micrographic surgery for the treatment of spindle cell tumors of the skin. *Journal of the American Academy of Dermatology* 2001; 44: 656–659
 - 56 Lee J, McGuire C. Clinical efficacy of vorinostat in a patient with leiomyosarcoma. *Clin Med Insights Oncol* 2012; 6: 101–105
 - 57 Iorizzo LJ 3rd, Brown MD. Atypical fibroxanthoma: a review of the literature. *Dermatol Surg* 2011; 37: 146–157
 - 58 Sakamoto A, Oda Y, Itakura E et al. Immunoeexpression of ultraviolet photoproducts and p53 mutation analysis in atypical fibroxanthoma and superficial malignant fibrous histiocytoma. *Modern pathology: an official journal of the United States and Canadian Academy of Pathology, Inc* 2001; 14: 581–588
 - 59 Sakamoto A, Oda Y, Tsuneyoshi M et al. Expression of the UV-induced molecule, Gadd45, in atypical fibroxanthoma. *Histopathology* 2007; 50: 939–941
 - 60 Beer TW, Drury P, Heenan PJ. Atypical fibroxanthoma: a histological and immunohistochemical review of 171 cases. *Am J Dermatopathol* 2010; 32: 533–540
 - 61 Rosenberg AE. Pseudosarcomas of soft tissue. *Arch Pathol Lab Med* 2008; 132: 579–586
 - 62 Erickson-Johnson MR, Chou MM, Evers BR et al. Nodular fasciitis: a novel model of transient neoplasia induced by MYH9-USP6 gene fusion. *Lab Invest* 2011; 91: 1427–1433
 - 63 de Feraudy S, Fletcher CD. Intradermal nodular fasciitis: a rare lesion analyzed in a series of 24 cases. *The American journal of surgical pathology* 2010; 34: 1377–1381
 - 64 Vogt T. [Angiosarcoma]. *Hautarzt* 2008; 59: 237–248, quiz 249–250
 - 65 Vogt T, Brockmeyer N, Kutzner H et al. Short German guidelines: angiosarcoma and Kaposi sarcoma. *J Dtsch Dermatol Ges* 2008; 6: 19–24
 - 66 Mentzel T, Schildhaus HU, Palmedo G et al. Postradiation cutaneous angiosarcoma after treatment of breast carcinoma is characterized by MYC amplification in contrast to atypical vascular lesions after radiotherapy and control cases: clinicopathological, immunohistochemical and molecular analysis of 66 cases. *Modern pathology: an official journal of the United States and Canadian Academy of Pathology, Inc* 2012; 25: 75–85
 - 67 Young RJ, Brown NJ, Reed MW et al. Angiosarcoma. *Lancet Oncol* 2010; 11: 983–991
 - 68 Asgari MM, Cockerell CJ, Weitzel S. The head-tilt maneuver: a clinical aid in recognizing head and neck angiosarcomas. *Arch Dermatol* 2007; 143: 75–77
 - 69 Santi R, Cetica V, Franchi A et al. Tumour suppressor gene TP53 mutations in atypical vascular lesions of breast skin following radiotherapy. *Histopathology* 2011; 58: 455–466
 - 70 Mendenhall WM, Mendenhall CM, Werning JW et al. Cutaneous angiosarcoma. *Am J Clin Oncol* 2006; 29: 524–528
 - 71 Donghi D, Kerl K, Dummer R et al. Cutaneous angiosarcoma: own experience over 13 years. Clinical features, disease course and immunohistochemical profile. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2010; 24: 1230–1234
 - 72 Guo T, Zhang L, Chang NE et al. Consistent MYC and FLT4 gene amplification in radiation-induced angiosarcoma but not in other radiation-associated atypical vascular lesions. *Genes, chromosomes & cancer* 2011; 50: 25–33
 - 73 Bundscherer A, Vogt T, Kohl G et al. Antiproliferative effects of rapamycin and celecoxib in angiosarcoma cell lines. *Anticancer research* 2010; 30: 4017–4023

- 74 *Palta M, Morris CG, Grobmyer SR et al.* Angiosarcoma after breast-conserving therapy: long-term outcomes with hyperfractionated radiotherapy. *Cancer* 2010; 116: 1872–1878
- 75 *Koontz BF, Miles EF, Rubio MA et al.* Preoperative radiotherapy and bevacizumab for angiosarcoma of the head and neck: two case studies. *Head Neck* 2008; 30: 262–266
- 76 *Fury MG, Antonescu CR, Van Zee KJ et al.* A 14-year retrospective review of angiosarcoma: clinical characteristics, prognostic factors, and treatment outcomes with surgery and chemotherapy. *Cancer J* 2005; 11: 241–247
- 77 *Penel N, Bui BN, Bay JO et al.* Phase II trial of weekly paclitaxel for unresectable angiosarcoma: the ANGIOTAX Study. *J Clin Oncol* 2008; 26: 5269–5274
- 78 *Schlemmer M, Reichardt P, Verweij J et al.* Paclitaxel in patients with advanced angiosarcomas of soft tissue: a retrospective study of the EORTC soft tissue and bone sarcoma group. *Eur J Cancer* 2008; 44: 2433–2436
- 79 *Stacchiotti S, Palassini E, Sanfilippo R et al.* Gemcitabine in advanced angiosarcoma: a retrospective case series analysis from the Italian Rare Cancer Network. *Ann Oncol* 2012; 23: 501–508
- 80 *Vogt T, Hafner C, Bross K et al.* Antiangiogenic therapy with pioglitazone, rofecoxib, and metronomic trofosfamide in patients with advanced malignant vascular tumors. *Cancer* 2003; 98: 2251–2256
- 81 *Maki RG, D'Adamo DR, Keohan ML et al.* Phase II study of sorafenib in patients with metastatic or recurrent sarcomas. *J Clin Oncol* 2009; 27: 3133–3140
- 82 *Chase DR, Enzinger FM.* Epithelioid sarcoma. Diagnosis, prognostic indicators, and treatment. *The American journal of surgical pathology* 1985; 9: 241–263
- 83 *Evans HL, Baer SC.* Epithelioid sarcoma: a clinicopathologic and prognostic study of 26 cases. *Semin Diagn Pathol* 1993; 10: 286–291
- 84 *Halling AC, Wollan PC, Pritchard DJ et al.* Epithelioid sarcoma: a clinicopathologic review of 55 cases. *Mayo Clin Proc* 1996; 71: 636–642
- 85 *Modena P, Lualdi E, Facchinetti F et al.* SMARCB1/INI1 tumor suppressor gene is frequently inactivated in epithelioid sarcomas. *Cancer Res* 2005; 65: 4012–4019
- 86 *Mentzel T.* [Epithelioid sarcoma: morphologic variants and differential diagnosis]. *Der Pathologe* 2010; 31: 135–141
- 87 *Leroy K, Dumas V, Martin-Garcia N et al.* Malignant peripheral nerve sheath tumors associated with neurofibromatosis type 1: a clinicopathologic and molecular study of 17 patients. *Arch Dermatol* 2001; 137: 908–913
- 88 *Ducatman BS, Scheithauer BW.* Postirradiation neurofibrosarcoma. *Cancer* 1983; 51: 1028–1033
- 89 *Ducatman BS, Scheithauer BW, Piepgras DG et al.* Malignant peripheral nerve sheath tumors. A clinicopathologic study of 120 cases. *Cancer* 1986; 57: 2006–2021
- 90 *King AA, Debaun MR, Riccardi VM et al.* Malignant peripheral nerve sheath tumors in neurofibromatosis 1. *Am J Med Genet* 2000; 93: 388–392
- 91 *Bridge RS Jr, Bridge JA, Neft JR et al.* Recurrent chromosomal imbalances and structurally abnormal breakpoints within complex karyotypes of malignant peripheral nerve sheath tumour and malignant triton tumour: a cytogenetic and molecular cytogenetic study. *Journal of clinical pathology* 2004; 57: 1172–1178
- 92 *Sabah M, Cummins R, Leader M et al.* Loss of p16 (INK4A) expression is associated with allelic imbalance/loss of heterozygosity of chromosome 9p21 in microdissected malignant peripheral nerve sheath tumors. *Appl Immunohistochem Mol Morphol* 2006; 14: 97–102
- 93 *Brekke HR, Ribeiro FR, Kolberg M et al.* Genomic changes in chromosomes 10, 16, and X in malignant peripheral nerve sheath tumors identify a high-risk patient group. *J Clin Oncol* 2010; 28: 1573–1582
- 94 *Kaddu S, McMenamin ME, Fletcher CD.* Atypical fibrous histiocytoma of the skin: clinicopathologic analysis of 59 cases with evidence of infrequent metastasis. *The American journal of surgical pathology* 2002; 26: 35–46
- 95 *Guillou L, Gebhard S, Salmeron M et al.* Metastasizing fibrous histiocytoma of the skin: a clinicopathologic and immunohistochemical analysis of three cases. *Modern pathology: an official journal of the United States and Canadian Academy of Pathology, Inc* 2000; 13: 654–660
- 96 *Colome-Grimmer MI, Evans HL.* Metastasizing cellular dermatofibroma. A report of two cases. *The American journal of surgical pathology* 1996; 20: 1361–1367
- 97 *Colby TV.* Metastasizing dermatofibroma. *The American journal of surgical pathology* 1997; 21: 976
- 98 *De Hertogh G, Bergmans G, Molderez C et al.* Cutaneous cellular fibrous histiocytoma metastasizing to the lungs. *Histopathology* 2002; 41: 85–86
- 99 *Simons A, Schepens M, Jeuken J et al.* Frequent loss of 9p21 (p16 (INK4A)) and other genomic imbalances in human malignant fibrous histiocytoma. *Cancer Genet Cytogenet* 2000; 118: 89–98
- 100 *Grimer R, Judson I, Peake D et al.* Guidelines for the management of soft tissue sarcomas. *Sarcoma* 2010: 506182
- 101 *Kattan MW, Leung DH, Brennan MF.* Postoperative nomogram for 12-year sarcoma-specific death. *J Clin Oncol* 2002; 20: 791–796
- 102 *Van Glabbeke M, van Oosterom AT, Oosterhuis JW et al.* Prognostic factors for the outcome of chemotherapy in advanced soft tissue sarcoma: an analysis of 2,185 patients treated with anthracycline-containing first-line regimens – a European Organization for Research and Treatment of Cancer Soft Tissue and Bone Sarcoma Group Study. *J Clin Oncol* 1999; 17: 150–157
- 103 *Sleijfer S.* Phase II studies in soft tissue sarcoma: time for reappraisal. *Oncologist* 2012; 17: 154–156
- 104 *Sleijfer S, Ouali M, van Glabbeke M et al.* Prognostic and predictive factors for outcome to first-line ifosfamide-containing chemotherapy for adult patients with advanced soft tissue sarcomas: an exploratory, retrospective analysis on large series from the European Organization for Research and Treatment of Cancer-Soft Tissue and Bone Sarcoma Group (EORTC-STBSG). *Eur J Cancer* 2010; 46: 72–83
- 105 *Van Glabbeke M, Verweij J, Judson I et al.* Progression-free rate as the principal end-point for phase II trials in soft-tissue sarcomas. *Eur J Cancer* 2002; 38: 543–549
- 106 *Skubitz KM, Haddad PA.* Paclitaxel and pegylated-liposomal doxorubicin are both active in angiosarcoma. *Cancer* 2005; 104: 361–366
- 107 *Hensley ML, Maki R, Venkatraman E et al.* Gemcitabine and docetaxel in patients with unresectable leiomyosarcoma: results of a phase II trial. *J Clin Oncol* 2002; 20: 2824–2831
- 108 *Le Cesne A, Blay JY, Judson I et al.* Phase II study of ET-743 in advanced soft tissue sarcomas: a European Organisation for the Research and Treatment of Cancer (EORTC) soft tissue and bone sarcoma group trial. *J Clin Oncol* 2005; 23: 576–584
- 109 *Maki RG, Wathen JK, Patel SR et al.* Randomized phase II study of gemcitabine and docetaxel compared with gemcitabine alone in patients with metastatic soft tissue sarcomas: results of sarcoma alliance for research through collaboration study 002 [corrected]. *J Clin Oncol* 2007; 25: 2755–2763