

**DFSP, MFH, Leiomyosarkom, Angiosarkom:
Wachstumsmuster und Rezidivraten nach 3D-
Histologie**

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung des Doktorgrades
der Medizin

der Medizinischen Fakultät
der Eberhard Karls Universität
zu Tübingen

vorgelegt von

Sickinger, Franziska Anna

2016

Dekan: Professor Dr. I. B. Autenrieth

1. Berichterstatter: Professor Dr. H. Breuninger

2. Berichterstatter: Professor Dr. S. Ugurel

Tag der Disputation: 1.12.2016

Inhaltsverzeichnis

ABKÜRZUNGSVERZEICHNIS.....	5
1 EINLEITUNG.....	6
1.1 Dermatofibrosarkom protuberans.....	10
1.2 Malignes fibrozytäres Histiozytom.....	17
1.3 Leiomyosarkom.....	22
1.4 Angiosarkom.....	25
FRAGESTELLUNG DER ARBEIT.....	28
2 MATERIAL UND METHODEN.....	29
2.1 Klinische Daten.....	29
2.2 Untersuchung und Pathologie.....	30
2.3 Definitionen.....	32
2.4 Statistische Analysen.....	33
3 ERGEBNISSE.....	34
3.1. Patienten und Tumorcharakteristika.....	34
3.1.1 Diagnose DFSP.....	35
3.1.2 Diagnose MFH.....	39
3.1.3 Diagnose Leiomyosarkom/Rhabdomyosarkom.....	41
3.1.4 Diagnose Angiosarkom.....	43
4 DISKUSSION.....	46
5 ZUSAMMENFASSUNG.....	56
6 ANHANG.....	59
6.1 Tabellen.....	59
6.2 Abbildungen.....	66
6.3 Fragebogen.....	71
7 LITERATURVERZEICHNIS.....	73
ERKLÄRUNG ZUM EIGENANTEIL DER DISSERTATIONSSCHRIFT.....	82

DANKSAGUNG	83
-------------------------	-----------

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzungsverzeichnis

AS	Angiosarkom
CLM	Kutanes Leiomyosarkom
CYP3A4	Cytochrom P450 3A4
DFSP	Dermatofibrosakom protuberans
ED	Erstdiagnose
FISH	Fluoreszenz-in-situ-Hybridisierung
Gy	Gray
KS	Kaposi-Sarkom
LMS	Leiomyosarkom
MFH	Malignes Fibrozytäres Histiozytom
MMS	Mohs Micrographic Surgery
N	Anzahl
PDGFR	platelet-derived growth factor receptor
RMS	Rhabdomyosarkom
RT-PCR	Reverse Transkriptase-Polymerase-Kettenreaktion
R0	Resektion des Tumors im Gesunden
R1	unvollständige Tumorresektion
SLM	Subkutanes Leiomyosarkom
UKT	Universitätsklinik Tübingen
VEGF	Vascular Endothelial Growth Factor

1 Einleitung

Den Weichteiltumoren zugehörig sind das Dermatofibrosarkom protuberans (DFSP), das maligne fibrozytäre Histiocytom (MFH) und die eher seltenen Leiomyo- sowie Rhabdomyosarkome. Ihr Wachstumsverhalten ist zumeist langsam infiltrativ über Jahre hinweg, wobei die Tumore aber häufig lokal rezidivieren und auch abhängig vom Malignitätsgrad metastasieren. Das Angiosarkom, das ebenfalls den Weichteilsarkomen zuzuordnen ist, ist mit einer höheren Lokalrezidivrate und einer schlechteren 5-Jahres-Überlebenszeit aggressiver.

Die Genese dieser Tumorentitäten ist noch nicht vollständig erforscht, aber die Entstehung von DFSP kann mit chromosomalen Translokationen in Verbindung gebracht werden. Hierbei wird vermutet, dass die Chromosomenregionen 17q22 und 22q13 fusionieren und ein sogenanntes Ringchromosom bilden.^{1 2}

Die Behandlungsmöglichkeiten lassen sich in chirurgische Entfernung, Strahlentherapie und die Chemotherapie gliedern. Erstere ist die Therapieoption der Wahl, insbesondere in Verbindung mit der 3D-Histologie, die unten näher erläutert wird. Wichtig ist es, alle Ausläufer eines Tumors zu reseziieren, da ansonsten das Rezidivrisiko sehr hoch ist. Einschränkungen für die operative Entfernung sind z.B. die Tumorgöße oder stark infiltratives Wachstum.

Die neoadjuvante und adjuvante Strahlentherapie bieten verschiedene Vorteile. So ist eine neoadjuvante Behandlung zur Reduktion der Tumormasse indiziert, allerdings um den Preis der nicht mehr histologisch kontrollierbaren Schnittränder. Eine adjuvante Strahlentherapie ist indiziert, um bei nicht tumorfreien Resektaträndern die Lokalrezidivrate zu verringern. Im Vergleich zur Radiotherapie ist eine effiziente konventionelle Chemotherapie derzeit nicht bekannt. Noch sind verhältnismäßig wenige Studien diesbezüglich veröffentlicht.

Dennoch bieten sich neue Möglichkeiten im Bereich der molekularen Therapie: Die bereits oben angesprochene Pathogenese von DFSP ermöglicht die Gabe

1 Einleitung

eines Tyrosinkinase-Inhibitors, Imatinib.³ Ausführliche Erläuterungen sind unter Punkt 1.1 zu finden.

Es gibt mehrere Möglichkeiten, den Tumor histologisch zu untersuchen.

Hier ein knapper historischer Überblick⁴:

1. Konventionelle Histologie im Rahmen der „wide excision“
2. Eine lückenlose Untersuchung der dreidimensionalen Schnittländer des Tumorexzidates

Letztere hat eine sehr hohe Sensitivität, auch sehr kleine subklinische Tumorausläufer in topografisch exakter Lage zu entdecken.

Historische Entwicklung der lückenlosen Schnittlandhistologie:

1941	Chemosurgery and the term 'microscopically controlled surgery'; <i>Mohs</i>
1963	Systematic histological control of the tumour bed, paraffin technique; <i>Drepper</i>
1974	Fresh tissue technique; <i>Tromovitch and Stegmann</i> . Später "Mohs Micrographic Surgery" genannt
1982	Histological control of excised tissue edges in paraffin-technique; <i>Breuninger</i>
1997	Square procedure; <i>Johnson et al.</i>
2004	Einführung des Begriffes "3D-Histology" , Möhrle et al. ⁴

Methode 1

Um tumorfreie Resektatränder zu erzielen, wird der Tumor mit mindestens 3cm Sicherheitsabstand an der Oberfläche operiert sowie das in der Tiefe liegende Gewebe entfernt. Anschließend wird das Gewebe in Formalin fixiert und in Paraffin eingebettet. Mit dieser Methode wird im Allgemeinen eine Lokalrezidivrate von 16,6-60% erreicht.⁵ Tumorausläufer können leicht übersehen werden.

1 Einleitung

Methode 2 im Gefrierschnittverfahren

Bei diesem Exzisionsverfahren, das erstmals von Frederic E. Mohs beschrieben wurde, wird das mit einem Sicherheitsabstand von 5mm schüsselförmig entnommene Gewebe zunächst bei -23°C schockgefroren und dann horizontal in 5µm dicke Scheiben geschnitten und mit Hämatoxylin-Eosin gefärbt.

Die fertiggestellten Präparate werden von einem Pathologen beurteilt und dem Operateur innerhalb einer Stunde mitgeteilt. Bei nicht-tumorfreen Rändern wird erneut eine 5mm dicke Schicht des tieferliegenden Gewebes entfernt.⁶

Die Lokalrezidivrate ist bei Mohs Micrography Surgery (MMS) geringer: Sie liegt zwischen 0 und 6,6%.⁷ Mit MMS kann der Tumor vollständig, ohne zusätzliche kosmetische Eingriffe, entfernt werden.

Methode 3 im Paraffinschnittverfahren

Die von Breuninger et al. entwickelte Methode der 3D-Histologie, auch „Tübinger Torte“ genannt, zeichnet sich dadurch aus, dass aufgrund der geringeren Sicherheitsabstände gesundes Gewebe geschont und ein gutes kosmetisches Ergebnis erzielt werden kann.

Der Rand des Tumors wird abpräpariert, fixiert und eingebettet und schließlich vertikal geschnitten. Mit der Unterseite wird ähnlich verfahren, nur werden diese horizontal geschnitten. Mit diesem Verfahren können also Tumorausläufer sehr genau detektiert werden.⁸

Bei Behandlung von Weichteiltumoren zeigte sich eine Lokalrezidivrate von 0-4%.⁹

Betrachtet man die obigen drei Methoden im Vergleich, so lässt sich feststellen, dass mit den Verfahren 2 und 3 subklinische Tumorausläufer aufgefunden werden können, mit der konventionellen Histologie jedoch nicht. Darüber hinaus wird bei der 3D-Histologie funktionsfähiges Gewebe erhalten. Im Sinne einer vollständigen Analyse werden alle Resektatränder begutachtet und es wird ein kosmetisch ästhetisches Ergebnis erzielt, ohne hierbei das onkologische Ziel zu gefährden. Denn die Wahrscheinlichkeit ist relativ hoch, dass im Laufe der Schnittrandhistologie, ein R0-Ergebnis erzielt wird. Auch die technische

1 Einleitung

Handhabe mit Paraffineinbettung scheint den Schnellschnittverfahren überlegen zu sein, so dass bessere histologische Schnitte und damit eine sicherere Tumordiagnostik erfolgen können.

Sammelt man all diese Vorteile der 3D-Histologie im Bewusstsein, dass es sich gerade bei DFSP um einen Tumor mit Tendenz zu Ausläufern bis in Faszie und Muskel handelt, so ergibt sich daraus die Notwendigkeit einer Studie über diese histologische Untersuchungsmethode. Betrachtet werden insbesondere der postoperative Verlauf der Patienten mit Weichteiltumoren, die spezifischen Wachstumsmuster, Lokalrezidivrate, die Zahl der Sterbefälle sowie das kosmetische Ergebnis.

Dieser Studie vorausgehend ist die Schrift von *Eder S. (2007) 3D-Histology and malignant soft tissue sarcomas of the skin, Medizinische Dissertationsschrift, Universität Tübingen*. Während die Autorin ein Patientenkollektiv von 1982-2005 betrachtet, so wird in dieser Arbeit auf die anschließenden Daten von 2006-2010 zurückgegriffen. Fortsetzend werden aber auch hier Tumorgröße, Lokalisation, Sicherheitsabstand, Zahl der Reexzisionen, um tumorfreie Ränder zu erreichen, sowie das Wachstumsverhalten der Weichteiltumore betrachtet. Der Arbeit von Frau Eder lag ein vorwiegend retrospektiver Ansatz zu Grunde, während das nun beschriebene Kollektiv durch die etablierten Behandlungsrichtlinien und durch eine strukturierte Nachsorge prospektiven Charakter hat.

Der Schwerpunkt liegt auf der Betrachtung der DFSP. Angiosarkome, bösartige Gefäßtumore, werden unter dem Gesichtspunkt der 3D-Histologie gesondert betrachtet.

1.1 Dermatofibrosarkom protuberans

DFSP ist ein seltener (1:100.000/Jahr), fibroblastärer Hauttumor von mittelgradiger Bösartigkeit. Zwar hat dieser Tumor eine hohe Rezidivrate, aber nur eine geringe Wahrscheinlichkeit zu metastasieren (<5%).¹⁰ Er wächst lokal infiltrativ und langsam, so dass Patienten erst sehr spät einen Arzt konsultieren.^{11 12} Bei nicht vollständiger Tumorextirpation ist das Rezidivrisiko erhöht.

Meist tritt der Tumor in einem Durchschnittsalter von 40 Jahren am Stamm oder den proximalen Extremitäten auf. Nichtsdestotrotz gibt es aber auch Erkrankungen im Kindesalter oder schon kongenital. Geschlechterspezifische Häufungen sind nicht zu finden.

Der prognostische Verlauf ändert sich mit einem Wandel hin zum fibrosarkomatösen Tumor: Der klinische Verlauf ist signifikant aggressiver und das Metastasenrisiko nimmt zu.¹ Metastasen sind dann mit hoher Wahrscheinlichkeit in der Lunge, im Weichteilgewebe selbst oder in den Lymphknoten zu finden.¹⁰

Makroskopie

Mit einer Wahrscheinlichkeit von 50% wächst das DFSP am Stamm, von 35% an den proximalen Extremitäten und von 15% am Kopf bzw. am Hals.

Charakteristika sind die asymptomatischen erythematösen Plaques von oft beschriebener violetter oder rot-brauner Farbe. Initial stellt sich zunächst nur eine im Schnitt 1-5cm große Läsion dar, auch wenn die Größe stark variieren kann.

Makroskopisch zeigt sich später ein flacher bis erhöhter Knoten, der von der Zellmasse eher kompakt, mitunter auch multinodulär erscheint. Das kompakte Erscheinungsbild ist Erkennungszeichen, wobei aber die klinische Diagnose nur sicher anhand der Histologie gestellt werden kann. Der Nodus, der oft über Monate bis hin zu Jahren wächst, kann bluten, nekrotisieren oder Schmerzen bereiten.¹⁰

1 Einleitung

Histologie

DFSP lassen sich histologisch in verschiedene Gruppen unterteilen und sind in folgender Tabelle¹³, zum Teil mit kurzen Informationen, zusammengefasst:

- *Atrophisches DFSP mit strukturgleichen Plaques:*
Eine Atrophie der Dermis reduziert die Dicke des Tumors um mehr als die Hälfte.
- *DFSP mit Riesenzell-Angiofibromen:*
Variante von DFSP im Kindesalter.
- *DFSP mit Granulozyten*
- *Fibrosarkomatöses DFSP:*
Fibrosarkomatöse Transformation in 3-10% der Fälle mit DFSP, in Faszikeln organisierte fusiforme Zellen; zeigt sich klinisch aggressiver und ist selten.
- *Myxoides DFSP:*
Oft sind in DFSP myxoide Degenerationen vorhanden; bei diesem Subtyp ist aber das vollständige Gewebe myxomatös. Die Zelldichte ist hoch und der Tumor ist gut vaskularisiert.
- *Palisadenförmiges DFSP*
- *Pigmentiertes DFSP (=Bednar Tumor):*
Storiformer spindelzelliger Tumor mit Melanin produzierenden dendritischen Zellen.
- *Sklerosierendes DFSP*

Neben der gesteigerten Proliferationsaktivität ist auch die Zahl der Mitosen - meist atypisch - erhöht; die Zellkerne sind leicht vergrößert, schmal und kegelförmig.¹²

1 Einleitung

Molekulare Pathogenese

Es konnte mit der Fluoreszenz-in-situ-Hybridisierung (FISH) und der Reverse Transkriptase-Polymerase-Kettenreaktion (RT-PCR) gezeigt werden, dass aufgrund von Translokationen der Chromosomen 17 und 22 (t(17;22)(q22;q13)) Ringchromosomen gebildet werden. Dieses chromosomale Rearrangement wiederum führt dazu, dass das sogenannte COL1A1-PDGFB, ein Fusionsgen, entsteht. In ungefähr 8% der DFSP-Erkrankung ist dieses Gen nicht zu finden. Daher ist in eben diesen wenigen Fällen von einem zusätzlichen Pathomechanismus auszugehen.¹⁴

Ist das Fusionsprotein COL1A1-PDGFB aber vorhanden, so kommt es über autokrine und parakrine Produktion des spezifischen Liganden zur Aktivierung des PDGFB-Rezeptors. Dieser Rezeptor besitzt unter anderem Tyrosinkinase-Aktivität und regelt daher auch Mechanismen wie die zelluläre Proliferation, Chemotaxis und die Apoptose.¹³

Das gesteigerte Zellwachstum kann durch Tyrosinkinase-Inhibitoren, z.B. Imatinib, gehemmt werden, die sich den oben beschriebenen Mechanismus zu Nutze machen.

Bei Versagen von chirurgischen Interventionen zeigte sich ein gutes Ansprechen auf Imatinib.^{15 16} Allerdings führt die Behandlung nur während der Therapie zur Suppression der Tumorzellen. Deshalb sollte bei resektablen Tumoren die Therapie mit Imatinib nicht präoperativ erfolgen, da sonst die histologische Erkennbarkeit der Tumorzellen nicht mehr gewährleistet ist.

Rezidive und Metastasierung

Wie bereits erwähnt, ist die Rezidivrate abhängig von der chirurgischen Exzision, insbesondere von tumorfreien Resektaträndern und vom Sicherheitsabstand sowie der histologischen Untersuchung. Hierbei spielt aber auch die Lokalisation und die Größe des Tumors, der histologische Subtyp, die Mitosezahl und vormalige Rezidive eine Rolle.

Gerade für Hals und Nacken sind hohe Wahrscheinlichkeiten für Rezidive, nämlich bis zu 75%, beschrieben. Auch bei nicht-tumorfreien Resektaträndern ist das Risiko für Rezidive erhöht.

1 Einleitung

Metastasen des DFSP sind selten, aber am ehesten beim fibrosarkomatösen Subtyp zu finden. Nur bei ca. 1% der Betroffenen treten regionale Lymphknotenmetastasen auf, bei ungefähr 4% findet eine hämatogene Streuung in die Lunge statt. Häufig sind aber einer solchen Metastasierung zahlreiche Rezidive vorausgegangen.^{17 18}

1 Einleitung

Behandlungsoptionen

1. Chirurgie

Behandlungsmethode der Wahl ist die vollständige chirurgische Entfernung des Tumors. Hierbei wird zusätzlich ein Sicherheitsabstand von mindestens 3cm des makroskopisch gesunden Gewebes empfohlen, um so auch die Tumorausläufer in der Ebene entfernen zu können. Um die vertikalen Ausläufer erfassen und so tumorfreie Resektatränder erzielen zu können, kann es nötig sein, auch Faszie, Muskel oder Knochen zu entfernen.

Ein Sicherheitsabstand an Basis und Rand entbehrt aber nicht der Notwendigkeit der Schnitttrandkontrolle - am besten durch eine lückenlose, wie sie die 3D-Histologie möglich macht, im Vergleich zu einer hohen Anzahl an Rezidiven bei konventioneller Histologie¹⁹: Lemm et al. weist darauf hin, dass ein nicht definierter sowie kein Sicherheitsabstand zu erhöhten Rezidivzahlen (26-60%) führt.

Lymphknotenbiopsien werden in seltenen Fällen durchgeführt, damit die lymphogene Metastasierung ausgeschlossen werden kann.

Je nach Größe und Lokalisation des Tumors und des nach der Operation entstandenen Defekts ist eine plastische Rekonstruktion vonnöten, z. B. mittels Spalthautlappen oder -transplantaten. Natürlich sollte ein solches Verfahren erst dann durchgeführt werden, wenn Tumorfreiheit erzielt wurde.^{20 21 3}

2. Radiotherapie

In verschiedenen Fällen wird in der Literatur eine Strahlentherapie als sinnvoll beschrieben. Hierzu gehört das rezidivierende, das metastasierende und das nicht resezierbare DFSP.²²

Zu unterscheiden ist die neoadjuvante von der adjuvanten Radiotherapie:

Höchstwahrscheinlich - sofern die geringe Datenlage eine Beurteilung als solche zulässt - ist die neoadjuvante Therapie (70-75 Gy) bei Patienten mit einem makroskopisch nicht resezierbarem Tumor angemessen.

Die adjuvante Strahlentherapie (50-60 Gy) findet Anwendung bei nach chirurgischer Exzision des Tumors noch mikroskopisch sichtbarem

1 Einleitung

Residualtumor, zu knappem Sicherheitsabstand oder bei R1-Resektion bei nicht durchführbarer Reexzision. Hier kann eine signifikante Reduktion des Rezidivrisikos festgestellt werden.

Für die palliative Situation wird eine individuelle Strahlendosis angepasst.

Die Therapie ist gut verträglich.^{23 24 25}

3. Chemotherapie

Die Chemotherapie als Behandlungsoption nimmt eine untergeordnete Stellung im Spektrum der Therapieoptionen ein. Patienten mit inoperablen sowie mit metastasierten Tumoren wurden in Einzelfällen mit Chemotherapeutika behandelt (z.B. mit Methotrexat). Mangels nachgewiesener Effizienz fehlt ein standardisiertes Therapieschema und so zählt die Chemotherapie nicht zu den Behandlungsmethoden der Wahl.^{3 26}

4. Molekular zielgerichtete Therapie

Als Therapieoption kommt der Tyrosinkinase-Inhibitor Imatinib zum Einsatz. Die Wirkung des Inhibitors wird an der intrazellulären bcr-abl-Kinase, an der plasmalemalen c-kit-Tyrosinkinase und am plasmalemalen „platelet-derived growth factor receptor“ (PDGFR) beschrieben. Gerade Letzteres, die Wirkung von Imatinib am PDGF-Rezeptor, fördert die Apoptose und hemmt die Stimulation des PDGF-gesteuerten Wachstums und somit auch das Wachstum von DFSP.

Zugelassen ist dieser Tyrosinkinase-Inhibitor nicht nur für die chronisch-myeloische Leukämie und gastrointestinale Stromatumore, sondern seit 2006 auch für die Behandlung nichtoperabler primärer, lokal rezidivierender oder metastasierter DFSP. Ebenso kann er zur Tumorgößenreduktion bei inoperablen Tumoren dienen, um so den chirurgischen Nutzen zu optimieren.

Imatinib ist nach oraler Einnahme fast vollständig bioverfügbar. Die Biotransformation erfolgt über CYP3A4, die Elimination renal und biliär. Nicht außer Acht zu lassen sind die Nebenwirkungen: Es können u.a. Flüssigkeitsretention (z.B. periorbitale Ödeme, Lungenödem), Neutropenie,

1 Einleitung

Anämie, gastrointestinale Beschwerden (z.B. Übelkeit und Erbrechen), stark juckende Exantheme und Skelettmuskelspasmen auftreten.^{27 26}

Patienten mit DFSP wird eine Tagesdosis von 400-600mg/tgl. empfohlen. Die Ansprechrate auch auf die kleinere Dosis ist gut.¹⁰ Imatinib zählt zu den wichtigsten Therapieoptionen des fortgeschrittenen DFSP und ist der Goldstandard bei nicht resezierbaren Tumoren. Fehlen hingegen die Translokationen von Chromosom 17 und 22, so zeigt sich klinisch kein Ansprechen auf Imatinib.¹⁵

Nachsorge

Für die Nachsorge des DFSP bestehen keine eigenen internationalen Richtlinien. Empfohlen wird aber ein Nachsorgezeitraum von mindestens 5 Jahren.²⁸ Breuninger et al. empfiehlt eine halbjährliche klinische Untersuchung über 3 Jahre. Anschließend sollte eine jährliche Kontrolle mit Anleitung des Patienten zur Selbstuntersuchung erfolgen.¹

1.2 Malignes fibrozytäres Histiozytom

Dieser bösartige fibrohistiozytäre Tumor galt als häufigstes Sarkom im vorangeschrittenen Erwachsenenalter.

Die Erstbeschreibung erfolgte 1961; 1964 erschien die Klassifikation nach O'Brien und Stout.²⁹ Es folgte die Unterteilung in fünf Subtypen:

- Das *storiform-pleomorphe Sarkom (MFH)* macht mit ungefähr 70% den größten Anteil in der Literatur beschriebener MFH-Fälle aus.
- Es folgt der *myxoide Subtyp* mit einer Fallzahl von 10-20%.
- Das *riesenzellige MFH* liegt bei 10-15%.
- Das seltene *inflammatorische MFH* liegt bei 5%.
- Das *angiomatoide MFH* tritt gehäuft bei Kindern und jungen Erwachsenen auf.

Die Frage, ob die Diagnose MFH nur eine Ausschlussdiagnose oder Überbegriff für viele verschiedene Tumorentitäten sei, führte zur Reklassifikation durch die WHO 2002: Das myxoide MFH wird als Myxofibrosarkom zur eigenständigen Entität. Auch das angiomatoide MFH gilt nicht länger als Subtyp des MFH.

Die Terminologie des großzelligen und inflammatorischen MFH wurde in undifferenziertes pleomorphes Sarkom mit Riesenzellen bzw. mit prominenter Inflammation umgewandelt. Auch das pleomorphe MFH wird in undifferenziertes hochgradig pleomorphes Sarkom umbenannt, gehört aber nach wie vor zu den fibrohistiozytären Tumoren. Mit der neuen Terminologie sank der Anteil der MFH an Weichgewebstumoren auf 5% und die Diagnose wird nun als Ausschlussdiagnose gestellt.³⁰

Durch das hohe Rezidiv- und Metastasierungsrisiko (Lunge) ist die Prognose meist infaust. Eine bessere Prognose zeigt sich jedoch bei der superfiziellen Form.

Der Tumor findet sich gehäuft in tiefen Gewebslogen oder inneren Organen³¹
³²: an der unteren Extremität (49%), der oberen Extremität (19%) oder abdominell/peritoneal (16%). Die Lokalisation an Kopf oder Nacken ist eher selten, geht aber mit einer schlechteren Prognose einher.

1 Einleitung

Der Altersgipfel liegt bei 61-70 Jahren.^{33 34} Mehr Männer als Frauen sind betroffen. Die 5-Jahres-Überlebenszeit beträgt 58-77%.³⁵ Hier werden nur kutane Tumoren berücksichtigt.

Makroskopie

Der Tumor präsentiert sich als über Monate hinweg wachsender, schmerzloser 5-10cm großer Nodus, meist in den größeren Muskelgruppen der Extremitäten lokalisiert. Er zeigt sich von fleischiger Konsistenz, ist lobuliert und von grau-weißer Farbe. Bei einer Hautlokalisation zeigt sich ein schmerzloser, meist unregelmässiger Tumor, teils hautfarben, teils mit rötlichen oder bräunlichen Arealen.

Es werden Nekrosen, Ulzerationen und hämorrhagische Einblutungen gefunden, die so stark sein können, dass der Tumor fälschlicherweise als Weichgewebshämatom interpretiert wird. Begleiterscheinungen wie Anorexia oder B-Symptomatik können beim undifferenzierten pleomorphen Sarkom mit prominenter Inflammation auftreten.^{34 36 29}

Histologie

Die Tumore neigen zu großer Heterogenität. Es finden sich Spindelzellen, durchmischt von polygonalen oder runden Zellen. Auffallend hierbei ist das storiforme Wachstumsmuster. Zusätzlich können auch hyperchromatische pleomorphe Zellkerne, vermehrte teilweise atypische Mitosen, mehrkernige Riesenzellen oder xanthöse Zellen und Entzündungszellen auftreten. Das MFH reicht tief bis in die Subkutis oder durchbricht Faszien und Muskel.²⁹

Über die Histogenese gibt es viele verschiedene Theorien. Zusammenfassend ist es wohl am wahrscheinlichsten, dass MFH seinen Ursprung in Fibroblasten oder mesenchymalen Zellen nimmt, die sich sowohl fibroblastär als auch histiozytär differenzieren können.³⁷

Lokalrezidive und Metastasen

Lokalrezidive entstehen oft durch zu geringe Sicherheitsabstände (<3cm). Aber auch bei größeren Sicherheitsabständen werden Rezidivraten und/oder

1 Einleitung

Metastasen in 40-50% beobachtet, die meist innerhalb von 2 Jahren auftreten.²⁹ 5% der Patienten haben bereits zum Zeitpunkt der Diagnose Metastasen, hauptsächlich in der Lunge.³⁸ Metastasen können aber auch in den Lymphknoten, der Leber und im Knochen auftreten.³⁶

Nach der Erkrankung an Metastasen beträgt die mittlere Überlebenszeit 8-12 Monate. Prognostisch wichtige Faktoren sind hierbei das histologische Grading sowie die Tumorgröße.³⁹

Immunhistochemie

Die Immunhistochemie ist ein wichtiges diagnostisches Mittel, um MFH-ähnliche Tumore auffindig zu machen, bzw. um MFH selbst auszuschließen. Zunächst können Marker wie Vimentin oder Zytokeratine dafür genutzt werden, eine mesenchymale oder epitheliale Differenzierung zu diagnostizieren. Anschließend sollte das diagnostische Feld durch Marker mit höherer Spezifität eingeschränkt werden.

Die histiozytischen Marker wie CD68, α 1-Antitrypsin, α 1-Antichymotrypsin, Lysozym und Faktor XIII haben dagegen an Bedeutung verloren, da sie unspezifischer sind und somit keine Rolle bei der Diagnosefindung spielen.

Ist es nicht möglich, durch die Immunhistochemie den Tumor zu identifizieren, kann zusätzlich das Elektronenmikroskop zu Rate gezogen werden.³⁷

Das undifferenzierte pleomorphe Sarkom ist für Vimentin, Smooth-Muscle-Actin, CD74 und fast immer CD10 positiv.²⁹

Molekulare Pathogenese

Die Pathogenese von MFH ist noch nicht geklärt. In der Literatur wird aber davon berichtet, dass der Tumor nach 5-10 Jahren nach stattgehabter Radiotherapie, chronischer Entzündung, Traumata, chirurgischen Eingriffen oder Brandnarben entstehen kann.

Numerische und strukturelle Rearrangements können bei MFH auftreten und Teil der hochkomplexen Karyotypen sein. Die strukturellen Aberrationen zeigen sich an den Chromosomen 1, 3, 6, 9, 12, 16, 18, und 20.^{40 35}

1 Einleitung

Behandlungsoptionen

1. Chirurgie

Derzeitiges Mittel der Wahl zur Behandlung von MFH ist die radikale chirurgische Resektion gemäß MMS mit 2-3cm Sicherheitsabstand. Das Ziel hierbei ist es, tumorfreie Resektatränder zu erzielen. Dies wird aber gerade bei ungeplanten Biopsien oder unzulänglichen Operationsverfahren, die Residuen in mikroskopischen Größen hinterlassen, nicht erreicht, worin Vasileios et al. die bestehende Problematik sieht.^{34 35} Wie schon beim DFSP erwähnt, kann eine lückenlose Darstellung der dreidimensionalen Schnittländer (3D-Histologie) mit einer hohen Sensitivität Tumorausläufer erkennen. Unter bestimmten Umständen, z. B. um einen großen Tumor vollständig zu reseziieren, kann eine Amputation unausweichlich sein. Dies verlangt neue, bessere Methoden.⁴¹

2. Chemotherapie

Die Chemotherapie kann bereits präoperativ die Tumormasse verkleinern, so dass man bei anschließender Operation mehr gesundes Gewebe erhalten kann. Um die systemische Toxizität der Chemotherapie zu verringern, kann die Therapie auch intraarteriell angewendet werden.³⁶

Auch bei einer Blut- oder Lymphgefäßinfiltration durch den Tumor kann sich die Chemotherapie als effektiv erweisen. Die Zahl der Metastasen lässt sich jedoch durch eine adjuvante Therapie nicht verringern.⁴⁰ Ebenso verhilft eine Chemotherapie nicht zu verbesserten Überlebensraten.³⁵

3. Strahlentherapie

Nach chirurgischer Exzision wird als Standardtherapie, v.a. bei Weichgewebstumoren der Extremitäten, eine Radiotherapie mit einer Strahlendosis von >65 Gy angewandt. Es konnte gezeigt werden, dass eine adjuvante Strahlentherapie bei tumorpositiven Resektaträndern langfristige Heilungschancen verbessert bzw. krankheitsfreie Intervalle verlängert.⁴¹

Die Gefahr, dass Radiotherapie selbst Weichgewebstumore erzeugt, kann nicht ausgeschlossen werden.⁴²

4. Molekular zielgerichtete Therapie

Spezifische Inhibitoren der Angiogenese und Antikörper gegen VEGF wie z.B. Bevacizumab können das Tumorwachstum vermindern. Okada et al. beschreibt im Tierversuch eine Tumorgößenreduktion um 48% und deutet die Möglichkeit an, dass Bevacizumab als neue Therapieoption genutzt werden kann.⁴³

Der Tyrosinkinase-Inhibitor, STI571, hemmt die Zellproliferation von MFH und kann somit wie Bevacizumab als Wirkstoff für die MFH-Therapie verabreicht werden.⁴⁴

1.3 Leiomyosarkom

Leiomyosarkome sind am häufigsten intraabdominal, v.a. im Retroperitoneum (40-45%) zu finden. Zweithäufigste Lokalisationen sind das Subkutan- oder Weichgewebe, gefolgt von den kutanen Leiomyosarkomen (CLM), die sich primär in der Dermis befinden. Sehr selten sind vaskuläre Leiomyosarkome.⁴⁵

Der Ursprung der CLM wird in den Musculi arrectores pili vermutet, der der subkutanen Leiomyosarkome (SLM) in Gefäßwänden.

Zur Gruppe der glattmuskulären Tumoren gehörend, haben die CLM an den Weichteilgewebetumoren einen Anteil von 2-3%. Sie können in jeder Altersgruppe auftreten, eine Häufung findet sich jedoch um das 5. bis 7. Lebensjahrzehnt. Zu 50-75% präsentiert sich der Tumor an den unteren Extremitäten, zu 30% an den oberen Extremitäten und zu 10-15% am Stamm. Männer und Frauen sind im Verhältnis 2:1 bzw. 3:1 betroffen.^{46 47}

Das langsam wachsende CLM ist meist asymptomatisch; im Verlauf können aber auch Schmerzen, Parästhesien, Blutungen oder Pruritus auftreten.⁴⁸

Makroskopie

Das CLM ist charakterisiert durch verhärtete, umschriebene, erythematöse, Einzelknoten oder gruppierte, zuweilen lobulierte Nodi. Eine lokale Verfärbung kann sich im Bereich von Rot, Dunkelblau, Schwarz über weißliche Schattierungen hin manifestieren. Aufgrund dieser Makroskopie wird das superfizielle CLM oft mit hypertrophen Narben, DFSP oder MFH verwechselt, das SLM dagegen eher mit Lipomen, Zysten oder Neurofibromen, da es sich als indurierter Knoten in der Subkutis tasten lässt.⁴⁹

Des Weiteren können bei den 0,4-6cm großen Knoten auch Ulzerationen und Krusten auftreten.⁴⁶

1 Einleitung

Histologie

Es zeigt sich eine Proliferation von Spindelzellen mit kastenförmigen bis zigarrenförmigen Kernen und einem stark eosinophilen Zytoplasma.

Zahlreiche Mitosefiguren sind ebenso diagnostisches Merkmal. Die Zahl der Mitosen lässt aber nicht auf den Malignitätsgrad oder die Rezidivrate schließen.

Darüber hinaus präsentieren sich die Zellen in geringer differenzierten Gebieten als pleomorph oder mehrkernig.⁵⁰

Lokalrezidive und Metastasen

Die Lokalrezidivrate des CLM liegt bei 30-45%. Metastasen treten selten auf. Bei den SLM liegt die Lokalrezidivrate höher: 50-70%. Rezidive entwickeln sich häufig innerhalb der ersten fünf Jahre nach der operativen Entfernung, wobei die subtotale Entfernung das Risiko hierfür erhöht.

Metastasen treten in ungefähr 30% der Fälle auf. Die Metastasierung erfolgt meist hämatogen in die Lunge oder auch lymphogen.^{48 51}

Prognostische Faktoren sind Tumorgröße, lokale Infiltration und die Differenzierung in superfizielles bzw. subkutanes Leiomyosarkom.

Immunhistochemie

Die immunhistochemischen Marker können zur Identifizierung des Tumors führen.

Vimentin und Smooth-Muscle-Actin, Desmin, Laminin, HHF-35 sind positiv, die folgenden Marker hingegen negativ: CD30, 31, 45, 68, EMA, GFAP, HMB 45 und S-100a Protein. Bei unklaren Färbungen sollte wie bei MFH eine elektronenmikroskopische Untersuchung erfolgen.^{49 52}

Pathogenese

In der Literatur ist die Entstehung von CLM mit Strahlentherapie und Traumata verknüpft. Auch Chemikalien, Sonneneinstrahlung und Lupus vulgaris können mit CLM in Verbindung gebracht werden.⁴⁷ Eine vermutete Assoziation mit dem Epstein-Barr-Virus kann immunhistochemisch nicht bestätigt werden.⁵²

Behandlungsoptionen

1. Chirurgie

Die Therapie der Wahl ist wie bei DFSP und MFH die radikale chirurgische Entfernung des Tumors mit Sicherheitsabständen von 3-5cm bis hinunter zur Faszie, subkutanes Gewebe einschließend. Mangelnder Sicherheitsabstand erhöht das Risiko für Rezidive und Metastasen.⁵³ Rezidive neigen dazu, größer als der Ursprungstumor zu sein und tiefer ins Gewebe zu reichen sowie eher zu metastasieren. MMS erzielt in der Literatur beschriebene, sehr gute Ergebnisse mit Rezidivraten von 0-7,4%. Ähnlich gute Werte dürften auch mit der 3D-Histologie zu erreichen sein, da diese Methode ebenfalls die Schnittränder vollständig histologisch darstellt.

2. Strahlentherapie

Eine adjuvante Strahlentherapie sollte bei Tumoren erfolgen, die größer als 5cm im Durchmesser oder hochgradig maligne sind oder bei denen tumorfreie Resektatränder nicht erzielt werden konnten. Der genaue Vorteil einer Strahlentherapie ist relativ unklar, es ist aber möglich, dass die Lokalrezidivrate reduziert wird.^{48 50} Die Bestrahlung eines Leiomyosarkoms kann auch in Kombination mit einer Chemotherapie erfolgen.

3. Chemotherapie

Die Ansprechrate verschiedener Chemotherapien liegt zwischen 8 und 39%, je nach Therapeutikum und Kombination. In Frage kommen z.B. Doxorubicin, Ifosfamid, Gemcitabine.⁵⁴

Wie hoch der Nutzen auf die Überlebenszeit durch Chemotherapie jedoch tatsächlich ist, ist nicht gesichert.⁵⁵

1.4 Angiosarkom

Angiosarkome, bösartige Weichgewebstumore der Haut vaskulären Ursprungs, entstehen im höheren Lebensalter und treten v.a. bei Männern an der Kopf-Hals-Region (60%) auf. 25% der Fälle treten am Stamm auf. Sie sind selten und machen einen Anteil von ca. 2% der Weichteiltumore aus.^{56 57 58}

Eine Einteilung in Hämangiosarkome und Lymphangiosarkome kann erfolgen, häufig liegen aber auch Mischbilder vor.⁵⁹ Hollmig et al. teilt die kutanen Angiosarkome in vier Gruppen ein:

- kutane Angiosarkome der Kopf-Hals-Region
- kutane Angiosarkome, die mit Lymphangiomen assoziiert sind
- nach Bestrahlung auftretende kutane Angiosarkome
- epitheloide kutane Angiosarkome

Aufgrund der Aggressivität des Tumors gewinnen die Früherkennung und somit auch die frühe Therapie an großer Bedeutung.⁴⁸

Makroskopie

Wegen seines Aussehens wird das Angiosarkom häufig als Hämatom missinterpretiert. Die knotigen oder ulzerierten Läsionen, oft mit hämorrhagischen Rändern, erreichen eine mittlere Durchschnittsgröße von 5cm, können aber zwischen 2 und 14cm schwanken.

Histologie

Der Tumor ist vaskulären Ursprungs und zeigt proliferierende endothelial differenzierte Tumorzellen. Die Differenzierungsgrade können innerhalb einer Läsion verschieden sein, d.h. die Spanne reicht von gut differenzierten anastomosierenden gefäßartigen Strukturen, die von planen Endothelzellen begrenzt werden, bis zu undifferenziert-soliden Bereichen aus spindel- und epitheloidförmigen Zellen mit hohen Mitoseraten, deren vaskulären Strukturen dadurch gekennzeichnet sind, dass sie keine Erythrozyten enthalten.^{48 45}

1 Einleitung

Lokalrezidive und Metastasen

Bei Angiosarkomen ist die Lokalrezidivrate sehr hoch und liegt bei 35-86%.

Metastasen treten meist in Lunge und Leber auf; sie sind aber auch in Lymphknoten und Knochen zu finden. Gerade wenn die Kopf- oder Gesichtshaut betroffen ist, treten bei Lungenmetastasen gehäuft pulmonale Komplikationen wie Atelektasen, Pneumonien, Hämato- oder Pneumothoraces auf.

Die mittlere Überlebenszeit nach Lungenmetastasen, oft die Todesursache, beträgt vier Monate.^{57 60}

Die Prognose mit einer 5-Jahresüberlebenszeit von 12% ist schlecht.²

Tumore mit einer durchschnittlichen Größe unter 5 cm und einer Infiltrationstiefe von weniger als 3mm haben eine bessere Prognose, dagegen spielt die Differenzierung - anders als bei sonstigen Sarkomen - in Bezug auf die Prognose keine Rolle. Als begünstigender Faktor zählt auch das Alter unter 70 Jahren.^{59 48}

Immunhistochemie

Der immunhistochemische Nachweis von CD31- und CD34-Antikörper ist für die exakte Diagnosestellung vonnöten und gerade bei schlecht differenzierten Tumoren sinnvoll. Auch den endothelialen Markern F-VIII-RA und Ulex Lectin wird eine diagnostische Bedeutung beigemessen.^{61 60}

Pathogenese

Die Ursache des Angiosarkoms ist relativ unklar und wohl stark heterogen. In der Literatur finden sich Zusammenhänge mit Verletzungen, Fremdkörpern, Noxen, therapeutischer Bestrahlung, Lymphödemen und Adipositas. Familiäre Häufungen sind ebenso festzustellen.^{58 45}

Das Fehlen von VE(„vascular-endothelial“)-Cadherin, das für die Zell-Zell-Kontakte in Gefäßen zuständig ist, führt wohl zu der abnormen Gefäßstruktur.⁶²

Behandlungsoptionen

1. Chirurgie

Derzeitige Behandlungsmethode der Wahl ist die radikale chirurgische Exzision mit großen Sicherheitsabständen oder nach MMS. Eine multimodale Therapie mit chirurgischer Entfernung des Tumors und Radiotherapie können die Gesamtüberlebenszeit der Patienten verbessern. Die optimale Behandlung des Angiosarkoms ist bisher jedoch nicht definiert und bleibt in der Literatur viel diskutiert.⁶³

Da die Ausläufer des Tumors oft nicht mit dem klinisch sichtbaren Tumor übereinstimmen, kann eine MRT hilfreich sein. Die mikroskopisch feinen kapillarartigen Tumorausläufer lassen sich allerdings im MRT nicht darstellen. Selbst im mikroskopischen Schnitt sind sie oft nicht erkennbar.

Nach der Tumorresektion erfolgt bei größeren Defekten die Deckung mittels Spalthaut, seltener durch Lappenplastiken.⁶²

2. Strahlentherapie

Durch eine adjuvante Radiotherapie kann die Lokalrezidivrate positiv beeinflusst werden. Feste Richtlinien für die genaue Strahlendosis und das Strahlenfeld sind jedoch nicht festgelegt. Vorgeschlagen wird in der Literatur immer wieder eine Dosis von 60-70 Gy.

Strahlentherapie und rIL-2, ein Aktivator der Killer-Zellen, als Kombinationstherapie verlängern die fernmetastasenfreie Zeit.

3. Chemotherapie

Die Chemotherapie wird oft als palliative Therapie genutzt.

Ogawa et al. beschreibt, dass Docetaxel das Auftreten von Lungenmetastasen hinauszögern und auch im Hinblick auf die Vermeidung von Fernmetastasen vielversprechend sein kann. Um dieses Ziel bei Patienten mit multifokalen Tumoren zu erreichen, wird eine Taxane-basierte Chemotherapie empfohlen.⁵⁷

Doxorubicin und Paclitaxel können bei palliativen Patienten ein etwa viermonatiges, progressfreies Intervall bedingen. Alternativen für die

Fragestellung der Arbeit

Chemotherapie des Angiosarkom stellen Adriamycin, Cisplatin, Vinorelbin, Gemcitabin sowie Epirubicin dar.⁶²

4. Molekular zielgerichtete Therapie

Imatinib als Tyrosinkinase-Inhibitor und Bevacizumab als VEGF-Antikörper können sich positiv auswirken: In 80% der Fälle von kutanen Angiosarkomen ist VEGF überexprimiert. So konnten neoadjuvant mit Bevacizumab, Radiotherapie und Operation längere rezidivfreie Intervalle erzielt werden. Als Zusatztherapie kommen antiangiogenetische Zytokine, wie z.B. Interleukin-2 oder Interferon α zum Einsatz.

Es bedarf neuer wissenschaftlicher Studien, um die Datenlage zu verbessern.⁴⁸

62

Fragestellung der Arbeit

Wie oben dargestellt, gibt es unterschiedliche Therapieansätze. Bei der chirurgischen Therapie ist das Ergebnis von der lokalen Radikalität der Exzision einerseits und von der Qualität der histologischen Untersuchung andererseits abhängig. Bei der gewöhnlichen histologischen Untersuchung mit Querschnitten resultieren diagnostische Lücken, wodurch schmale Ausläufer nicht erkannt werden und zu Rezidiven führen können, obgleich der Schnitt im Gesunden vorlag. Bei Methoden, die den dreidimensionalen Außenrand des Tumorexzidates vollständig darstellen (3D-Histologie), ist diese Gefahr verringert, allerdings lassen sich kleine einzelne pathologische Gefäße im peripheren Randschnitt oft nicht sicher von gesunden Gefäßen unterscheiden. Diese Arbeit soll klären, wie viele Rezidive nach der Anwendung der 3D-Histologie im Paraffinschnitt auftreten. Zudem können mit der Anwendung der 3D-Histologie die Infiltrationsmuster topografisch erfasst werden und mittels der getätigten Nachoperationen auch die Ausdehnung der Infiltrationen. Darüber hinaus wurden auch die ästhetischen Ergebnisse nach den teilweise sehr großen Operationen nachgefragt.

2 Material und Methoden

2.1 Klinische Daten

Die Daten entstammen einem Patientenkollektiv, das von 2006-2010 an der Universitäts-Hautklinik Tübingen behandelt wurde. Sie stammen von Patientenakten oder wurden uns durch das Südwestdeutsche Tumorzentrum, (Cancer Comprehensive Center, Tübingen) übermittelt. Dabei ergab sich eine Gesamtfallzahl von 86 Patienten; 5 weitere Patienten wurden mangels detaillierter Informationen von der Studie ausgeschlossen.

Die Patienten wurden telefonisch zur Nachsorgeuntersuchung in das Universitätsklinikum eingeladen. Hier erfolgte bei 12 Patienten einerseits die Inspektion (**Abbildung 1-3**) und Palpation der Narbe, andererseits auch die detaillierte Befragung zum postoperativen Geschehen und aktuellen Befinden anhand eines Fragebogens (**Anhang**, 6.3 Fragebogen). Der Fragebogen ist an einen Fragebogen aus *Jordanou E. (2012) Vergleich von funktionellen und ästhetischen Ergebnissen bei verschiedenen operativen Verschlussmethoden im Gesicht und Kopfbereich, Medizinische Dissertationsschrift, Universität Tübingen*, angelehnt. 6 dieser Patienten hatten bereits vor 2006 ein Weichteilsarkom entwickelt, so dass sie aus der Studie ausgeschlossen wurden.

Aufgrund persönlicher Umstände entschied sich die Mehrzahl der Patienten, nicht die Klinik aufzusuchen, weswegen die Befragung der 80 Patienten daraufhin telefonisch erfolgte.

2 Material und Methoden

2.2 Untersuchung und Pathologie

Um eine endgültige Diagnose des Weichgewebetumors zu stellen, wurden den Tumorpatienten Biopsien entnommen und mikroskopisch untersucht. Konnte die Verdachtsdiagnose pathologisch verifiziert werden, erfolgte die Tumorexzision. Vor dem operativen Eingriff wurden die Patienten ausführlich sowohl mündlich, als auch schriftlich aufgeklärt.

Die nachfolgend beschriebene Vorgehensweise wird bildlich in **Abbildung 4-8** dargestellt.

Zunächst wurde die Läsion mit einem Sicherheitsabstand von durchschnittlich 10mm markiert. Dann wurden die Patienten lokal mittels Auto-TLA (Automatisierte Tumeszenzlokalanästhesie) betäubt. Dabei wird das Lokalanästhetikum, das mit isotonischer Kochsalzlösung stark verdünnt ist, subkutan injiziert. Dies bewirkt das lokale Anschwellen und die Analgesie des Operationsgebietes. Als Lokalanästhetikum kommen hierbei Prilocain/Lidocain und Ropivacain zum Einsatz. Um eine Vasokonstriktion und eine daraus resultierende verminderte Blutungsneigung zu erzielen, kann auch ein Adrenalinzusatz verwendet werden.⁶⁴

Die Exzision des makroskopischen Tumors erfolgte durch erfahrene Operateure mit einem Sicherheitsabstand von 5-15mm, je nach Operationsgebiet und Tumorcharakteristik. Eine sofortige Fadenmarkierung des exzidierten Tumors bei 12 Uhr erleichterte die topographische Orientierung. Nachdem das Gewebe danach in verschiedene Proben, d.h. Proben des vertikalen Schnitts und der Basen mit Fett-, Faszien- oder Muskelanteil, zerlegt wurde, wurde das Gewebe fixiert und in Paraffin eingebettet. Von den Paraffinblöcken wurden im Standardverfahren dünne Schnitte gewonnen, auf Objektträger aufgezogen und gefärbt. Meist erhielten die Schnitte eine Hämatoxylin-Eosin-Färbung. Die histopathologische Diagnose wurde anschließend von einem, in der Diagnostik von Weichteilgewebstumoren erfahrenen Dermatopathologen, oder Pathologen gestellt (**Abbildung 9**).^{1 65} Schritt für Schritt wird diese Vorgehensweise nochmals in **Abbildung 10a und 10b**⁷⁴ grafisch dargestellt.

2 Material und Methoden

Bei der Reexzision eines Tumors ohne makroskopisch sichtbare Anteile wurde entlang der Narbe diese mit einem Sicherheitsabstand von 5-10mm entfernt. Immunhistochemische Färbungen erfolgten nicht regelhaft.

Sofern nach der Operation kein R0-Ergebnis erzielt werden konnte, wurde an histopathologisch nach Uhrzeiten verifizierter Lokalisation nachreseziert. Dies erfolgte erneut mit einem Sicherheitsabstand von 5-10mm und so lange, bis mikroskopisch tumorfreie Resektatränder diagnostizierbar waren.

Sofern der Tumor nicht hätte vollständig entfernt werden können, hätte weiterführend mit Radiotherapie behandelt werden können.

Der Defektverschluss erfolgte größenabhängig mittels Spalthauttransplantaten oder Lappenplastiken.

Für die Nachsorge wurde eine halbjährliche klinische Nachuntersuchung über 3 Jahre, die wir auch im Rahmen dieser Studie angeboten hatten, empfohlen. Zur darauffolgenden jährlichen Kontrolle sollte der Patient zur Selbstuntersuchung angeleitet werden. Halbjährlich wurden den Patienten mit der Diagnose MFH, Leiomyosarkom oder Angiosarkom zusätzlich ein Röntgen-Thorax und eine Sonografie der Haut und der Lymphknoten angeboten. Spezielle Richtlinien für die Nachsorge der Weichteilsarkome existieren nicht.¹

2.3 Definitionen

Primärläsion bzw. *Primärtumor* bezeichnet die Erkrankung eines Patienten, der sich zur Erstopoperation nach bereits stattgehabter Biopsie oder unzulänglicher Exzisionsbiopsie zur vollständigen Tumorentfernung ins UKT einfand.

Das *Lokalrezidiv* definiert sich als erneutes Auftreten eines Tumors an einem bereits vorher behandelten bzw. angrenzenden Gebiet nach über 3 Monaten nach der Primärtherapie.⁶⁶

Lymphknotenmetastasen in lokalen Lymphknoten werden von *Fernmetastasen*, die sich nicht in der Nähe des Primärtumors und des regionalen Lymphknotensystems befinden, unterschieden.

Die *klinische Tumormgröße* entspricht der Länge mal Breite des Tumors. Die *subklinische Tumorausdehnung* errechnet sich durch die Addition aller Sicherheitsabstände zu den Tumormaßen vertikal, die anschließend mit den Tumormaßen horizontal multipliziert wurden.

R0 ist festgelegt als die vollständige Resektion des Tumors im Gesunden. Dabei ist histopathologisch kein Nachweis von Tumorgewebe im Resektatrand möglich. *R1* hingegen ist als unvollständige Resektion definiert; mikroskopisch sind Tumoranteile im Resektionsrand nachweisbar.

Die Zeit zwischen der Behandlung des Tumors an der Universitäts-Hautklinik Tübingen und weiterem Voranschreiten der Erkrankung durch Lokalrezidiv, Metastase oder Tod ist bestimmt als *progressionsfreie Überlebenszeit*.

2 Material und Methoden

2.4 Statistische Analysen

Die Daten von 86 Patienten fließen in diese Studie ein. Für die Nachsorgeparameter standen die Daten von 70 Patienten zur Verfügung.

Die Gruppierung erfolgte in vier Gruppen, wovon auf den ersten beiden der Schwerpunkt liegt:

1. N=54 Patienten mit der Diagnose DFSP
2. N=12 Patienten mit der Diagnose MFH
3. N=10 Patienten mit der Diagnose Leiomyosarkom, N=1 Patient mit der Diagnose Rhabdomyosarkom
4. N=7 Patienten mit der Diagnose Angiosarkom, N=2 Patienten mit der Diagnose Kaposi-Sarkom

Die dritte und vierte Gruppe ist jeweils ein Zusammenschluss zweier Entitäten, aber jeweils dem Kollektiv der muskulären Tumore bzw. der Gefäßtumore angehörend.

Die Daten der Patienten wurden im Hinblick auf das Alter der Patienten, Lokalisation und Größe des Tumors, die subklinische Tumorausdehnung und die Operationshäufigkeit, bis R0 erreicht wurde, sowie auf kosmetisch-ästhetische Fragen hin untersucht. Die Gewichtung liegt aber auf dem Follow-up und auf dem Zusammenhang von Erstoperation im UKT und der Rezidivzahl. Diese Zusammenhänge wurden mit dem T-Test überprüft.

Bei den Untersuchungen, die mit SPSS (Software-Version 15.0) durchgeführt wurden, wurde ein p-Wert von $<0,05$ als signifikant betrachtet. Die statistischen Analysen entstanden in Zusammenarbeit mit einer M. Sc. am Lehrstuhl für Psychologie mit dem Schwerpunkt Methoden empirischer Bildungsforschung, Bamberg.

3 Ergebnisse

3.1. Patienten und Tumorcharakteristika

Übersicht:

Von 2006-2010 wurden an der Universitäts-Hautklinik Tübingen 86 Patienten mit der Erstdiagnose eines Weichteiltumors im Rahmen der 3D-Histologie behandelt: davon 54 mit DFSP, 12 mit der Diagnose MFH, 10 Patienten mit Leiomyosarkom, einer mit Rhabdomyosarkom, 7 mit der Diagnose Angiosarkom sowie 2 Patienten mit Kaposi-Sarkom. In diesem Zeitfenster ist bei Tübinger Patienten kein Liposarkom aufgetreten.

DFSP trat bei Männern (51,9%) und Frauen (48,1%) ähnlich häufig auf (28/26 Patienten). An MFH erkrankten 7 Männer (58,3%) und 5 Frauen (41,7%), in der Gruppe Leiomyosarkom/Rhabdomyosarkom waren es 8 Männer (72,7%) und 3 Frauen (27,3%), in der Gruppierung der Gefäßtumore 5 Männer (55,6%) und 4 Frauen (44,4%).

33 der DFSP-Patienten (61,1%) waren bei Erstdiagnose zwischen 31-60 Jahren, 11 der MFH-Patienten (91,7%) waren über 60 Jahre alt.

Bei DFSP-Patienten befand sich der Tumor zu 63,0% am Stamm; bei den MFH-Patienten war der Tumor zumeist (91,7%) am Kopf/Nacken lokalisiert (**Tabelle 5**).

Die Ausdehnung des Tumors betreffend konnte bei DFSP festgestellt werden, dass er mit 44,4% bis in die Subkutis reichte, in 65,6% darüber hinaus bis in Faszie, Muskel oder Periost. MFH reichte bei 58,3% der Fälle bis in die Subkutis, in 41,7% reichte er tiefer und infiltrierte Faszie oder Periost (**Tabelle 7**).

3.1.1 Diagnose DFSP

Betroffen waren 26 Frauen und 28 Männer mit einem mittleren Alter von 44,1 Jahren bei Erstdiagnose. Die Altersspanne reichte von 12-88 Jahre. Bei 63,0% der Patienten war der Tumor am Stamm lokalisiert, bei 16,7% am Kopf, bei 14,8% an der unteren Extremität, bei 5,6% an der oberen Extremität (**Tabelle 5**).

Beim Erstbesuch des UKT stellten sich 51 der Patienten unseres Kollektivs (94,4%) mit einem Primärtumor vor, 3 Patienten kamen bereits mit einem Lokalrezidiv (5,7%).

Um Tumorfreiheit zu erzielen, wurde in 50,0% der Fälle einmalig operiert, in 38,9% der Fälle waren 2 Operationen vonnöten, in 11,2% der Fälle waren 3 oder mehr operative Eingriffe notwendig. Dabei betrug die klinische Tumorgöße bei der Erstexzision bei 17 Patienten (31,5%) unter oder gleich 1cm²; bei weiteren 17 Patienten (31,5%) 1,01-5cm², bei 7 Patienten (13,0%) 5,01-10cm² und bei 13 Patienten (24,1%) über 10,01cm². Hingegen betrug die subklinische Tumorausdehnung bis zum Erreichen von R0 einzig bei 2 Patienten (3,7%) eine Größe von unter/gleich 1cm², bei 12 Patienten (22,2%) 1,01-5cm², bei 17 Patienten (31,5%) 5,01-10cm² sowie bei 23 Patienten (42,6%) eine Größe über 10,01cm². 2,6cm² war der Median der klinischen Tumorgöße; 7,8cm² betrug der Median der subklinischen Tumorgöße: dies entspricht einer Vergrößerung um Faktor 3,0.

Der Sicherheitsabstand, als gemittelte Summe aus Erstoperation und Folgeoperationen, betrug im Schnitt 10,3mm mit einem Minimum von 5mm und einem Maximum von 20mm (**Tabelle 6**).

Die Wachstumsmuster der verschiedenen Tumorentitäten wurden histologisch untersucht. Hierbei wurden verschiedene Muster unterschieden: Die kordelartige Wachstumsform bei einem Ausläufer sowie die sektorförmigen Ausläufer, wenn zwei Ausläufer gefunden wurden. Waren es mehr als zwei, wurden die Ausläufer als multipel bezeichnet.

3 Ergebnisse

Untersucht wurden im Rahmen der 3D-Histologie vertikal-superfizielle Ausläufer in der Dermis, vertikale Ausläufer in die tiefere Subkutis sowie die Infiltration von Subkutis/Faszie/Muskel an der Basis.

Es ergaben sich folgende Daten (**Tabelle 7**):

Vertikal-superfizielle Ausläufer des DFSP fanden sich multipel bei 9 Patienten (16,7%), in Form von kordelartigen Ausläufern bei 6 Patienten (11,1%), in Form von sektorartigen Ausläufern bei 3 Patienten (5,6%). Keine derartigen Ausläufer waren bei 36 Patienten (66,7%) aufzufinden. Ausläufer vertikal in die Subkutis wurden multipel bei 12 Patienten (22,2%), als kordelartige Ausläufer bei 4 Patienten (7,4%), als sektorartige Ausläufer bei einem Patient (1,9%) entdeckt. In 68,5% der Fälle wurden keine Ausläufer vertikal in die Tiefe festgestellt. Sowohl superficiale als auch vertikale Ausläufer fanden sich bei 10 Patienten (18,5%).

Die Operationstiefe, die für Tumorfreiheit erzielt werden musste, reichte bei 24 DFSP-Patienten (44,4%) bis in die Subkutis, bei jeweils 12 Patienten (22,2%) bis in die Faszie bzw. Muskel, bei 3 Patienten (5,6%) bis in das Periost/den Knochen. Die Galea aponeurotica wurde bei 3 Patienten (5,6%) infiltriert.

Zur Analyse der Nachsorge standen die Daten von 46 Patienten zur Verfügung, die restlichen 8 Patienten, von welchen ein Teil im Ausland lebt, waren nicht erreichbar oder wollten hierzu keine Aussage treffen. Bei 37 Patienten (70,3%) traten nach der Operation keine Komplikationen auf. 17,1% beschrieben postoperative Ödeme/Infektionen/Blutungen/Gewebsuntergang oder Probleme mit dem Fadenmaterial. Keine anhaltenden Beschwerden hatten 32 der Patienten (60,8%). 8 Patienten (15,2%) beschrieben Gefühlsstörungen; jeweils ein Patient (1,9%) beschrieb Jucken, Ziehen, Schmerzen oder Zysten. 2 Patienten (3,8%) erlitten motorische Einschränkungen.

Dabei führte bei 11 Patienten (20,9% der Fälle) die Hautklinik Tübingen, bei 19 Patienten (36,1%) der Hautarzt und bei 8 Patienten (15,2%) der Hausarzt die Nachsorgeuntersuchung durch. Die Kontrolluntersuchungen fanden einmal pro Jahr bei 17 Patienten (32,3%), zweimal pro Jahr bei 19 Patienten (36,1%) und dreimal bzw. viermal pro Jahr bei je einem Patienten (1,9%) statt. 8 Patienten

3 Ergebnisse

(15,2%) der Befragten nahmen an keinem professionellen Nachsorgeangebot teil.

Die Narbe, die die Tumorexzision hinterließ, zeigte sich als gut sichtbar bei 19 Patienten (36,1%), als wenig sichtbar bei 21 Patienten (39,9%) und als nicht sichtbar bei 5 Patienten (9,5%). Ihre Färbung ging von rötlich (16 Patienten; 30,4%) über hautfarben (15 Patienten; 28,5%) bis hin zu weiß (15 Patienten; 28,5%). Bei 27 Patienten (51,3%) befand sich die Narbe im Hautniveau, bei 8 Patienten (15,2%) unter dem Hautniveau und bei 7 (13,3%) darüber.

Das Gesamtergebnis nach der Operation wurde von den Patienten selbst auf einer Notenskala von 1-6 (wobei 1 „sehr gut“ entspricht) mit der durchschnittlichen Note 1,6 bewertet (**Tabelle 8**).

4 Patienten der N=54 DFSP-Patienten (7,4%) entwickelten ein Rezidiv. Wenn man die Rezidive nur auf die Responder hochrechnet, läge der Prozentsatz bei 8,7%.

Zu unterscheiden ist das Auftreten der Rezidive nach Erstoperation des Primärtumors an der Universitäts-Hautklinik. Dazu zählen auch solche Primärtumoren, die außer Haus primär zur Diagnose entfernt wurden und dann im Hause bis zur Tumorfreiheit nachoperiert wurden. Bei 35 Patienten war dies 1 Rezidiv (1,9%). Wobei in dieser Gruppe die Nachsorgedaten von 6 Patienten fehlen. Davon zu unterscheiden sind die Rezidive, die auftraten, nachdem der Primärtumor auswärts operiert wurde und danach ein Rezidiv auftrat, welches dann im Hause erneut operiert wurde. Bei 11 Patienten waren dies 3 Rezidive (5,6%). Von 2 Patienten, die zunächst eine Behandlung außer Haus erhielten, fehlt das Follow-up. Die statistische Signifikanz liegt für diese Untersuchung bei 0,012 nach Auswertung mit dem chi-Quadrat-Test (**Tabelle 10**). Metastasen oder Tod, ursächlich durch DFSP, sind innerhalb des Follow-up-Zeitraums nicht aufgetreten.

Die Rezidivpatienten wurden 2012 nochmals zu weiteren Entwicklung der Erkrankung befragt. So liegen von 2 Patienten Daten über 5 Jahre und von 2 Patienten Daten über 3 Jahre vor:

3 Ergebnisse

2 Patienten bekamen nach 3 Monaten ein Rezidiv, 1 Patient nach 13, ein weiterer nach 15 Monaten. Die Patienten konnten mit der gleichen Behandlungsmethode reoperiert werden. Sie haben keine weiteren Rezidive bekommen, d.h. kein Patient hat mehr als ein Rezidiv bekommen (**Tabelle 9-11**).

3.1.2 Diagnose MFH

7 Männer und 5 Frauen waren bei einem Patientenkollektiv von N=12 von der Diagnose MFH betroffen. Dabei lag die Altersverteilung bei der Erstdiagnose bei einem durchschnittlichen Alter von 71,4 Jahren und schwankte zwischen 28 und 90 Jahren.

11 Tumore (91,7%) befanden sich im Bereich Kopf/Nacken, ein Tumor (8,3%) an der unteren Extremität (**Tabelle 5**).

Beim Erstbesuch der Universitäts-Hautklinik kamen ausschließlich Patienten mit Primärtumor.

Bei 7 Patienten (58,3%) genügte eine einmalige Operation, um auch eine mikroskopische Tumorfreiheit zu erzielen. 4 Patienten (33,2%) benötigten hierfür 2 Operationen und ein Patient (8,3%) 3 Operationen.

Hierbei zeigte sich die klinische TumorgroÙe nach Erstexzision bei 3 Patienten (24,9%) unter/gleich 1cm², bei 6 Patienten (49,8%) von 1,01-5cm², bei einem Patienten (8,3%) von 5,01-10cm² sowie bei 2 Patienten (16,6%) von über 10,01cm². Nach R0-Resektion stellte sich die subklinische Tumorausdehnung wie folgt dar: 1 Patient (8,3%) bis/gleich 1cm², 4 Patienten (33,2%) von 1,01-5cm², 5 Patienten (41,5%) von 5,01-10cm² und 2 Patienten (16,6%) über 10,01cm². Die Mediane betragen 2,8cm² für die klinische TumorgroÙe, 6,2cm² für die subklinische Tumorausdehnung: eine 2,2-fache Vergrößerung.

Der eingehaltene Sicherheitsabstand, um Tumorfreiheit zu erzielen, betrug im Mittel 7,0mm, bewegte sich aber zwischen 1mm und 10mm (**Tabelle 6**).

Vertikal-superfizielle Ausläufer von MFH fanden sich in Form von kordelartigen Ausläufern bei 2 Patienten (16,7%). Multiple Ausläufer waren bei 1 Patienten (8,3%) aufzufinden. Keine derartigen Ausläufer gab es bei 9 Patienten (75,0%). Ausläufer vertikal bis in die Subkutis wurden als kordelartige Ausläufer bei 1 Patienten (8,3%) entdeckt. Bei 11 Patienten (91,7%) wurden keine Ausläufer vertikal in die Tiefe festgestellt. Es zeigten sich weder sektorartige Ausläufer, noch die Kombination aus superficialen und vertikalen Ausläufern.

3 Ergebnisse

MFH reichte in 7 Fällen (58,3%) bis in die Subkutis, erreichte in 3 Fällen (25,0%) die Faszie und jeweils in einem Fall (8,3%) Knorpel/Periost.

Zur Analyse der Nachsorge standen die Daten von 10 Patienten (1 Patient nicht erreichbar, 1 Patient verstorben, aber nicht an der Erkrankung) zur Verfügung: Postoperativ traten bei 9 Patienten (75,0%) keine Komplikationen auf. 1 Patient (8,3%) berichtete von Problemen mit dem Fadenmaterial. Darüber hinaus anhaltende Beschwerden, die sich durch Gefühlsstörungen äußerten, traten nicht auf: alle 10 Fälle (83,3%) waren frei von Beschwerden.

Die Nachsorgeuntersuchungen wurden bei 7 Patienten (58,1%) von der Hautklinik Tübingen vorgenommen, bei jeweils 1 Patienten (8,3%) von Haut- oder Hausarzt. Dabei fanden die Kontrolluntersuchungen bei 6 Patienten (49,8%) zweimal pro Jahr, bei je 1 Patient (8,3%) einmal/dreimal/viermal pro Jahr statt. 1 Patient (8,3%) nahm an keinem Nachsorgeangebot teil.

Die Narbe zeigte sich als gut sichtbar bei 3 Patienten (25,0%), als wenig sichtbar bei 4 Patienten (33,2%) und als nicht sichtbar bei 3 Patienten (25,0%). Das Farbenspektrum reichte von braun (1 Patient; 8,3%) über hautfarben (3 Patienten; 25,0%) bis hin zu weiß (6 Patienten; 49,8%). Bei 5 Patienten (41,7%) befand sich die Narbe im Hautniveau, bei 1 Patienten über dem Hautniveau (8,3%) sowie bei 4 Patienten (33,2%) unter dem Hautniveau.

Die subjektive Benotung des Gesamtergebnisses erfolgte durch die Patienten und erreichte einen Mittelwert von 1,3 (**Tabelle 8**).

Von den N=12 MFH-Patienten, bzw. den 10 Respondern, entwickelte keiner ein Rezidiv.

Auch hier gilt es wieder zwischen Erstoperation im Hause oder außer Haus zu differenzieren. Lediglich 1 Patient wurde primär außer Haus operiert. Es erfolgte eine Nachresektion in der Hautklinik Tübingen, worauf in der Folgezeit kein Rezidiv entstand.

Lymphknotenmetastasen oder Fernmetastasen wurden keine entwickelt (**Tabelle 9**).

3.1.3 Diagnose Leiomyosarkom/Rhabdomyosarkom

Von 11 Patienten dieser Gruppe waren 8 Patienten männlich sowie 3 weiblich. Davon hatten 10 Patienten ein Leiomyosarkom, einer ein pleomorphes Rhabdomyosarkom. Der mittlere Altersdurchschnitt bei Erstdiagnose lag bei 66,0 Jahren und rangierte zwischen 27 und 96 Jahren.

Bei 5 Patienten (45,5% der Fälle) befanden sich die Tumore an der unteren Extremität, bei 2 Patienten (18,2% der Fälle) an der oberen und bei 4 Patienten (36,4% der Fälle) am Stamm (**Tabelle 5**).

Beim Erstbesuch des UKT kam 1 Patient (9,1%) bereits mit einem Rezidiv, die anderen 10 Patienten (90,9%) mit dem Primärtumor. Bei 9 Patienten (81,8%) konnten bei der ersten Operation tumorfreie Resektatränder erzielt werden; bei 2 Patienten (18,2%) waren zwei Operationen notwendig.

Die klinische TumorgroÙe betrug bei der Erstexzision bei 6 Patienten (54,6%) unter oder gleich 1cm²; bei 2 Patienten (18,2%) 1,01-5cm², bei einem Patienten (9,1%) 5,01-10cm² und bei einem weiteren Patienten (9,1%) über 10,01cm². Hingegen betrug die subklinische Tumorausdehnung bis zum Erreichen der Tumorfreiheit bei einem Patienten (9,1%) eine GröÙe von unter/gleich 1cm², bei 4 Patienten (36,4%) 1,01-5cm², bei weiteren 4 Patienten (36,4%) 5,01-10cm² sowie bei einem Patienten (9,1%) eine GröÙe über 10,01cm². Der Median der klinischen TumorgroÙe lag bei 0,5cm², der Median der subklinischen TumorgroÙe lag bei 5,0cm². Die TumorgroÙenzunahme war dabei für die subklinische Tumorausdehnung um das 10-fache höher.

Der Sicherheitsabstand bei den Operationen betrug im Mittel 11,5mm und bewegte sich zwischen 1mm im Minimum und 30mm im Maximum (**Tabelle 6**).

In der Dermis der Tumore der Gruppe Leiomyosarkom/Rhabdomyosarkom befanden sich bei 2 Patienten (18,2%) vertikal-superfizielle kordelartige Ausläufer; bei 8 Patienten (72,7%) waren ebensolche nicht zu finden. Ausläufer vertikal in die Tiefe wurden bei den untersuchten Tumoren (90,9%) nicht entdeckt.

3 Ergebnisse

Die Tumore reichten bei 8 Patienten (72,7%) bis in die Subkutis, bei jeweils 1 Patienten (9,1%) bis in die Faszie oder bis in den Muskel (**Tabelle 7**).

Die Daten von 9 Patienten (2 Patienten waren nicht erreichbar) ergaben für die Nachsorge Folgendes:

Postoperativ trat bei 1 Patienten (9,1%) eine lang andauernde Selbstheilungsphase auf, bei 8 Patienten (72,7%) blieb die postoperative Zeit komplikationslos. Auch anhaltende Beschwerden traten bei 8 Patienten (72,7%) nicht auf. 1 Patient (9,1%) berichtete von Gefühlsstörungen.

Die Nachsorgeuntersuchungen wurden bei 2 Patienten (18,2%) von der Universitäts-Hautklinik Tübingen vorgenommen, bei 3 Patienten (27,3%) durch den Hautarzt, bei 1 Patient (9,1%) durch den Hausarzt. Dabei fanden die Kontrolluntersuchungen bei 4 Patienten (36,4%) zweimal pro Jahr, bei je 1 Patient (9,1%) viermal bzw. sechsmal pro Jahr statt. 3 Patienten (27,3%) nahmen keine Kontrolluntersuchung wahr.

Die Narbensichtbarkeit wurde von den Patienten mit gut sichtbar/wenig sichtbar/nicht sichtbar in je 3 Fällen (27,3%) angegeben. Dabei zeigte sich die Narbe als hautfarben bei 5 Patienten (45,5%), als weiß bei 3 Patienten (27,3%) und als bräunlich bei 1 Patient (9,1%). Im Hautniveau wurde die Narbe bei 7 Patienten (63,6%) jeweils einmal über bzw. unter dem Hautniveau beschrieben. Die erfolgte Benotung des Gesamtergebnisses durch die Patienten ergab die gemittelte Note von 1,1 (**Tabelle 8**).

Kein Patient bekam nach der Behandlungsmethode der 3D-Histologie ein Rezidiv.

Ein Patient wurde zunächst auswärts operiert. Es folgte eine anschließende Operation im Hause. Auch dieser Patient entwickelte kein Rezidiv. Metastasen traten nicht auf (**Tabelle 9**).

3.1.4 Diagnose Angiosarkom

Die 5 Männer und 4 Frauen dieser Gruppe hatten einen mittleren Altersdurchschnitt von 74,2 Jahren. Die Altersspanne schwankte dabei zwischen 60 und 81 Jahren. Bei zweien der 9 Patienten trat ein Kaposi-Sarkom auf, die anderen 7 Patienten erkrankten an einem Angiosarkom. Bei 6 Patienten (66,7%) war der Tumor im Kopf-/Nackenbereich lokalisiert, bei 2 Patienten (22,2%) am Stamm und bei 1 Patient (11,1%) an der unteren Extremität (**Tabelle 5**).

Beim Erstbesuch der Hautklinik kamen 8 Patienten mit Primärtumor, 1 Patient kam mit dem 3.Rezidiv.

Bei 1 Patienten (11,1%) genügte eine einmalige Operation, um Tumorfreiheit zu erzielen. 3 Patienten (33,3%) benötigten hierfür 2 Operationen und jeweils 1 Patient (11,1%) 3/5/9 bzw. 12 Operationen. Hierbei zeigte sich eine klinische Tumorgöße nach Erstexzision bei 2 Patienten (22,2%) unter/gleich 1cm², bei 2 Patienten (22,2%) von 1,01-5cm² und bei 3 Patienten (33,3%) von über 10,01cm². Die subklinische Tumorausdehnung nach R0-Resektion ergab folgende Daten: Bei 2 Patienten (22,2%) hatte der Tumor die Größe von 1,01-5cm², bei 1 Patienten (11,1%) von 5,01-10cm² und bei 4 Patienten (44,4%) über 10,01cm². Der Median der klinischen Tumorgöße betrug 1,1cm² im Vergleich zum Median der subklinischen Tumorgöße von 6,8cm²; das bedeutet eine Zunahme um den Faktor 6,8.

Der Sicherheitsabstand, der für die Operation eingehalten wurde, lag durchschnittlich bei 10,3mm (**Tabelle 6**).

Vertikal-superfizielle Ausläufer in der Dermis der Gruppe Angiosarkom/Kaposi-Sarkom fanden sich multipel bei 2 Patienten (22,2%), in Form von kordelartigen Ausläufern bei 2 Patienten (22,2%), in Form von sektorartigen Ausläufern bei 3 Patienten (33,3%). Ausläufer vertikal bis in die Subkutis traten bei 1 Patienten (11,1%) auf. In 66,7% der Fälle wurden keine Ausläufer vertikal in die Tiefe festgestellt. Sowohl superficiale als auch vertikale Ausläufer fanden sich bei 2 Patienten (22,2%).

3 Ergebnisse

In 5 Fällen (55,6%) infiltrierte der Tumor die Subkutis, in je einem Fall (11,1%) die Muskulatur bzw. die Galea aponeurotica (**Tabelle 7**).

Da 2 Patienten nicht erreichbar und weitere 2 bereits verstorben waren, werden im Folgenden die Daten von 5 Patienten bezüglich der Nachsorge beschrieben: Postoperativ traten bei keinem dieser 5 Patienten (55,6%) Komplikationen auf. Über anhaltende Beschwerden im Sinne von Gefühlsstörungen berichtete 1 Patient (11,1%). In einem Fall (11,1%) wurde die Kontrolluntersuchung durch die Universitäts-Hautklinik durchgeführt, in 2 Fällen (22,2%) durch den Hausarzt. Die Untersuchungen fanden bei 2 Patienten (22,2%) halbjährlich und bei 1 Patient (11,1%) einmal pro Jahr statt. 2 Patienten (22,2%) nahmen kein Nachsorgeangebot wahr.

2 Patienten (22,2%) berichteten von einer gut sichtbaren Narbe, 2 (22,2%) von einer wenig sichtbaren und 1 Patient (11,1%) von einer nicht sichtbaren Narbe. Die Farbe war rötlich (2 Patienten; 22,2%), weiß (2 Patienten; 22,2%) oder hautfarben (1 Patient; 11,1%) und lag in 3 Fällen (33,3%) über dem Hautniveau und in 2 Fällen (22,2%) im Hautniveau.

Die mittlere Note des Gesamtergebnisses lag bei 1,4 (**Tabelle 8**).

Von den 9 Patienten dieser Gruppierung bekamen 2 (22,2%) nach Primärexzision eines Angiosarkoms im UKT jeweils drei Rezidive, die nach 11, 20, 25 bzw. 13, 16, 25 Monaten auftraten. Nach diesen drei Rezidiven blieb der 1. Patient 18 Monate, d.h. bis zum Ende der Follow-up-Periode rezidivfrei. Der 2. Patient blieb nach dem dritten Rezidiv 30 Monate, ebenfalls bis zum Ende des Untersuchungszeitraums, ohne Rezidiv.

1 Patient stellte sich in der Hautklinik Tübingen nach Primärexzision auswärts mit dem dritten Rezidiv vor. Nach anschließender Operation blieb der Patient rezidivfrei.

3 Ergebnisse

Ein weiterer Patient stellte sich bereits bei Erstdiagnose eines Angiosarkoms mit sakralen Metastasen vor und verstarb einen Monat später an der Tumorerkrankung. Ein zweiter Patient verstarb ebenfalls nach Metastasen-Entwicklung unklaren Zeitpunkts, 42 Monate nach der Erstdiagnose Angiosarkom.

5 Patienten (55,6%) blieben nach der Operation im Hause tumorfrei (**Tabelle 9; 12**).

4 Diskussion

Die chirurgische Behandlung ist für Weichteilsarkome derzeit das therapeutische Mittel der Wahl. Die stark schwankenden Lokalrezidivraten lassen die Vermutung aufkommen, dass die Rate gerade wegen des infiltrativen Wachstums von der Operationstechnik bzw. der histologischen Untersuchung abhängig ist.

Nichtsdestotrotz ist aber das Rezidivrisiko aufgrund des infiltrativen Wachstumsmusters hoch, wenn eine inadäquate histologische Untersuchung stattfindet. Bleiben Tumorausläufer, die in DFSP häufig zu finden sind, unentdeckt, können diese Lokalrezidive nach sich ziehen. Eine suffiziente Behandlungsmethode führt dahingehend zu tumorfreien Resektaträndern. Dies kann durch eine vollständige histologische Untersuchung, wie die 3D-Histologie, gewährleistet werden. Hierbei werden Tumorränder und Unterseite separat histologisch untersucht. Diese exakte Untersuchungsmethode führt dazu, dass Sicherheitsabstände verringert werden können, funktionsfähiges Gewebe erhalten und so ein noch besseres ästhetisches Ergebnis erzielt werden kann.¹

Bei MMS werden in der histologischen Aufarbeitung Querschnitte des Gewebes angefertigt. Dabei können allerdings kleine Ausläufer übersehen werden, so dass diese Untersuchungsmethode mit höheren Lokalrezidivraten einhergeht.

Die vorliegende Arbeit soll zeigen, wie hoch die Zahl der Rezidive nach 3D-Histologie ist. Dabei wird auch auf die subklinischen Ausläufer der Tumorentitäten sowie auf das kosmetische Resultat eingegangen.

DFSP

Die Empfehlung von Mohs Micrographic Surgery (MMS) in der Literatur, nämlich der Exzision des Tumors mit einem Sicherheitsabstand von 5mm und anschließender Aufarbeitung in horizontalen Schnitten im Gefrierschnittverfahren, stützt sich auf Lokalrezidivraten, die für DFSP von 0-15% reichen. Die Metaanalyse von Paradisi et al. (2008) überblickt hierbei ein Gesamtpatientenkollektiv von 463 Patienten in einem Zeitraum von 1987-2007.

4 Diskussion

Bei 6 dieser Patienten tritt ein Rezidiv auf, was einer Lokalrezidivrate von 1,3% entspricht. In diese Studie inbegriffen sind unter anderem die folgenden:¹⁷ Eine Lokalrezidivrate von 0% beschreibt Thomas et al. 2007: Bei 35 Patienten trat nach MMS mit einer mittleren Follow-up-Zeit von 39 Monaten kein Lokalrezidiv auf.⁶⁷ Hingegen zeigt sich bei der Studie von Oliveira-Soares et al. bei 1 (15%) von 7 Patienten ein Lokalrezidiv.⁶⁸

Die konventionelle Histologie im Rahmen der „wide excision“ erreicht nach DFSP-Operationen Lokalrezidivraten von 16,6-60%. In einer Studie mit 60 DFSP-Patienten beschrieb Chang et al. (2004) eine Lokalrezidivrate von 17% (10 Patienten).⁵ Wesentlich höhere Raten wurden von Taylor und Helwig (49%, 1962)⁶⁹, Burkhardt et al. (33%, 1966)⁷⁰, Chattopadhyay et al. (60%, 1986)⁷¹ und Monnier et al. (27%, 2006)⁷² festgehalten. Aufgrund der verbesserten Operationstechniken nahm aber auch die Lokalrezidivrate im Laufe der Jahre ab. Trotzdem zeigen sich weiterhin für die „wide excision“ höhere Raten als für MMS, was wiederum impliziert, dass MMS Methode der Wahl ist.

Die 3D-Histologie, die ihr Augenmerk auf die tumorfreien Schnittränder richtet, zeigt die folgenden Lokalrezidivraten: Bei bösartigen Hauttumoren konnte eine Rate von 0-4% erzielt werden.⁹

Auch in der vorliegenden Arbeit konnten durch die exakte Schnittrandkontrolle gute Ergebnisse für die Lokalrezidivrate - als wichtiger Aspekt dieser Studie - erzielt werden: Nur 4 DFSP-Patienten (7,4%) der N=54 Patienten entwickelten ein Rezidiv, bzw. 4 der 46 Responder (8,7%). Von diesen vier wurde aber nur einer primär im Hause behandelt, so dass die Lokalrezidivrate für die Erstbehandlung einschließlich 3D-Histologie an der Hautklinik Tübingen bei 2,4% ($p=0,013$), bzw. für die Responder bei 2,9% ($p=0,012$) liegt. Für die in der Studie betrachteten 13 Patienten (bzw. 11 Responder), die primär außer Haus operiert wurden, liegt die Lokalrezidivrate wesentlich höher: 3 Patienten (5,6%) bekamen ein Rezidiv, wodurch die Rate bei 23,1% (bzw. für Responder bei 27,3%) liegt. Nicht außer Acht zu lassen gilt es hierbei, dass diese Stichprobe ein kleineres Patientenkollektiv umfasst als bei den Patienten, die erstmals im Hause operiert wurden. Von Bedeutung ist, dass alle Patienten mit Lokalrezidiv durch eine Reoperation rezidivfrei geblieben sind.

4 Diskussion

An Metastasen ist kein Patient erkrankt. Darüber hinaus ist kein Patient an der Krankheit verstorben.

Das Altersspektrum beträgt bei der Erstdiagnose im Durchschnitt 44,1 Jahre (61,1% der Patienten waren zwischen 31-60 Jahren alt), wie auch in der Literatur beschrieben¹. Die Geschlechterverteilung zeigt sich ausgewogen und damit ähnlich wie bei MFH (7 männliche, 5 weibliche Patienten). Überdies zeigt sich für die Lokalisation von DFSP gehäuft das Auftreten am Stamm, gefolgt von den Extremitäten. Dies stimmt mit den Angaben aus der Literatur überein.⁶⁵

1

Zur Betrachtung der Wachstumsmuster, die in der vorliegenden Studie untersucht wurden, gibt es in der Literatur Hinweise^{26 9}. In dieser Arbeit zeigte der im Median 2,6cm² klinisch große Tumor - häufig nach einer Nachresektion (38,9%), aber bei bis zu 7 Folgeoperationen - schließlich eine 3-fache Größe (16,2cm²). Dafür verantwortlich waren die Ausläufer, die durchaus auch bei scheinbar kleinen Tumoren weitläufig sein können: Multiple vertikale-superfizielle Ausläufer zeigten sich bei 9 Patienten (16,7%); multiple Ausläufer vertikal in die Tiefe bei immerhin 12 Patienten (22,2%).

Daneben fanden sich bei weiteren Patienten noch zahlreiche kordelartige (10 Patienten) oder sektorförmige (4 Patienten) Ausläufer. Wesentlich häufiger als bei MFH, nämlich bei 10 Patienten, traten sowohl superfizielle, als auch vertikale Ausläufer auf. Der Tumor reichte in 44,4% einzig bis in die Subkutis. In den restlichen 45,6% hingegen wurden auch Faszie oder Muskel bis hin zu Knochen (1 Patient) infiltriert.

So lässt sich für DFSP konstatieren, dass dieser Tumor zu subklinischen Ausläufern neigt, die es daher auch in der histologischen Schnitttrandkontrolle zu beachten gilt, wie es die 3D-Histologie zu tun vermag. Wird eine exakte histologische Untersuchung nicht befolgt, so dass tumorpositive Resektatränder bestehen bleiben, geht dies mit einem erhöhten Risiko für Lokalrezidive einher.^{17 66} Die selten auftretenden Metastasen finden sich in der Literatur wiederum gehäuft nach multiplen Rezidiven.⁷³

4 Diskussion

Dass in 50% Reexzisionen vonnöten waren, bringt zum Ausdruck, dass die 3D-Histologie eine gewebesparsame Methode ist, bei der gezielt die Tumorausläufer entfernt werden und zugleich ein ästhetisch hervorragendes Ergebnis erzielt wird, so dass sie bei unserem Patientenkollektiv von N=46 Befragten eine mittlere Note von 1,6 erreichte. Dies und folgende Parameter wurden anhand des Fragebogens ermittelt. Hierbei war die Narbe bei 23 Patienten wenig oder nicht sichtbar, lag bei 22 Patienten wohlgestaltet im Hautniveau und zeigte sich von oft unauffälliger Hautfarbe (13 Patienten). Außerdem traten selten postoperative Beschwerden auf (8 Patienten). Anhaltende Beschwerden waren gerade im Bereich der Gefühlsstörungen häufiger (15,2%). In der Literatur finden sich keine Hinweise auf ästhetische Beurteilungen nach Operationen von DFSP.

Obwohl die Patienten auf die Wichtigkeit der Nachsorgeuntersuchung, nämlich das frühzeitige Erkennen von Tumorwachstum, hingewiesen wurden, nahmen 8 (15,2%) an keiner Kontrolle teil. Die restlichen Patienten nahmen aber meist halbjährlich oder einmal im Jahr eine Kontrolluntersuchung wahr. Die halbjährliche Nachsorge wird auch von Breuninger et al. empfohlen.¹

4 Diskussion

MFH

Von den an MFH erkrankten Patienten entwickelte niemand ein Rezidiv innerhalb der Follow-up-Periode (N=10). Dies gilt auch unabhängig davon, ob die Patienten ihre Erstbehandlung am UKT erhielten (N=9) oder nicht (N=1).

Trotz der geringen Fallzahl zeigt sich ein gutes Ergebnis für die 3D-Histologie, insbesondere unter Betrachtung der in der Literatur beschriebenen Lokalrezidivraten von bis zu 40-50%.²⁹ Die Raten nach MMS lagen vor 2000 bei 7,4%, die aktuellen Zahlen werden hingegen mit 58,8% angegeben.⁴⁸

Die vorliegenden Ergebnisse deuten darauf hin, dass die exakte Schnittrandkontrolle im Rahmen der 3D-Histologie durchaus zur Detektion von subklinischen Tumorausläufern und damit als Behandlungsmethode für MFH geeignet ist. Trotzdem ist eine längerfristige Nachsorge erforderlich.

Das gemittelte Alter von 71,4 Jahren ist bei MFH wesentlich höher als bei DFSP, entspricht somit den Daten der Literatur. 11 Patienten des MFH-Kollektivs der vorliegenden Studie (91,7%) sind an Kopf/Nacken erkrankt, obwohl in der Literatur diese Lokalisation eher als wenig häufig betroffen angesehen wird. Dass dies mit einer schlechteren Prognose einher geht, wie Vasileios et al. konstatiert³⁴, kann nicht bestätigt werden, da kein Patient ein Rezidiv bekam.

In knapp 50% der Fälle war MFH klinisch zwischen 1,01-5,00cm² groß mit einem Median von 2,8cm². Die subklinische Tumorausdehnung belief sich dann bei einem gemittelten Sicherheitsabstand von 7mm im Median auf 6,2cm², das 2,2-fache. So lässt sich auch hier, ähnlich wie bei DFSP, eine Tendenz zu Tumorausläufern feststellen. Zwar traten nie sowohl superfizielle, als auch vertikale Ausläufer auf, aber es fanden sich nicht zuletzt bei 3 von 12 Patienten kordelartige Ausläufer und bei einem gar multiple Ausläufer. Auch was die Tiefenausdehnung angeht, verhält sich MFH ähnlich wie DFSP: 7 Tumore reichen bis in die Subkutis (58,3%), 4 Tumore darüber hinaus bis in Faszie, Periost oder Knorpel. Diese variierenden asymmetrischen Wachstumsmuster erfordern eine gewebesparende Operationstechnik – sowohl oberflächlich, als

4 Diskussion

auch an der Basis in der Tiefe des Gewebes in Verbindung mit einer suffizienten lückenlosen Histologie der Schnittränder.

Somit lässt sich feststellen, dass die 3D-Histologie bei MFH, ebenfalls wie bei DFSP, gute Ergebnisse erzielt. Zudem sind bei keinem Patienten Rezidive oder Metastasen aufgetreten. Wobei diese Tatsache vorsichtiger interpretiert werden muss, da die Fallzahl bei N=12 lag. Außerdem zeigt Häfner et al.⁹ nach Anwendung der 3D-Histologie für MFH höhere Rezidivraten sowie das Auftreten von Metastasen: Von 31 Patienten mit MFH erkrankten 8 an Rezidiven und 4 an Lymphknoten- bzw. Lungenmetastasen. 3 dieser 4 Patienten, die postoperativ nicht tumorfrei waren, starben an der Erkrankung.

Für die Nachsorgeparameter ergaben sich bei der Auswertung des Fragebogens bei einem von den Patienten selbst beschriebenen sehr guten Gesamtergebnis mit der durchschnittlichen Note von 1,3 wenige postoperative Beschwerden (1 Patient); anhaltende Beschwerden waren bei keinem der Patienten aufgetreten. 58,1% der Patienten wählten die Hautklinik Tübingen für ihre meist halbjährlichen Nachsorgeuntersuchungen (49,8%). Die Operationsnarben zeigten sich als meist im Hautniveau gelegen, von weißer Färbung und insgesamt als wenig oder nicht sichtbar. Auch hier zeigt sich die 3D-Histologie damit von kosmetischer Hochwertigkeit.

4 Diskussion

Leiomyosarkom/Rhabdomyosarkom

In der Literatur werden nach WLE hohe Rezidivzahlen von 30-45% für diese seltenen Tumorentitäten genannt. Hollmig et al.⁴⁸ beschreibt eine Rezidivrate von 7,4% für superfizielle Leiomyosarkome nach MMS: Von 27 Patienten bekamen 2 ein Rezidiv.

In der vorliegenden Studie mit N=11 (bzw. N=9 Patienten mit Nachsorgeergebnissen) Tumoren erkrankte nach operativer Entfernung des Tumors und anschließender 3D-Histologie jedoch kein Patient an einem Rezidiv oder einer Metastase. Zwar waren auch wenige Ausläufer (2 vertikal-superfizielle Ausläufer) aufzufinden, doch scheint auch hier die 3D-Histologie eine sinnvolle Behandlungsoption.

Deutlich mehr Männer als Frauen erkrankten (8 männliche, 3 weibliche Patienten) im Gegensatz zu DFSP und MFH. Häufigste Lokalisation des Tumors war die untere Extremität, dicht gefolgt vom Stamm und oberer Extremität. In 63,6% waren die Patienten bei der Erstdiagnose über 60 Jahre alt.

Dies stimmt auch mit den klinischen Parametern überein, die von Agale et al. genannt werden.⁴⁶

9 Patienten (81,8%) wurden nur einmal operiert, um einen postoperativen R0-Status zu erreichen. Dies kann u.a. auf weniger subklinische Tumorausläufer als bei DFSP und MFH zurückgeführt werden: Nur bei 2 Patienten fanden sich kordelartige vertikal-superfizielle Ausläufer. Ausläufer vertikal in die Tiefe waren bei keinem Patienten festzustellen. Des Weiteren reichte der Tumor bei 8 Patienten bis in die Subkutis, nur bei zweien wurden Faszie oder Muskel infiltriert. Dabei zeigten die Tumore insgesamt eine verhältnismäßig kleine klinische Tumorgöße von im Median 0,5cm², was sich aber mit addiertem Sicherheitsabstand und Reexzisionen deutlich, um den Faktor 10, änderte.

4 Diskussion

Anhand des Fragebogens konnte Folgendes ermittelt werden:

Mit der gemittelten Note von 1,1 konnte bei der Gruppe Leiomyosarkom/Rhabdomyosarkom die Bestnote erzielt werden. So zeigte sich für die Nachsorge die Narbe meist kaum sichtbar (6 Patienten), hautfarben (5 Patienten) und im Hautniveau (7 Patienten). 3 Patienten nahmen an keiner Kontrolluntersuchung teil. Hier gilt es, die Patienten zusätzlich zu motivieren, um erneutes Tumorwachstum frühzeitig erkennen zu können.

4 Diskussion

Angiosarkom/Kaposi-Sarkom

Leider liegen in der Literatur zum jetzigen Zeitpunkt keine weiteren Untersuchungen über die Behandlung von Angiosarkomen mit der 3D-Histologie vor. Daher wird das Ergebnis fallspezifisch dargelegt:

Von N=9 Patienten blieben 4 Patienten (44,4%) nach der Therapie in der Hautklinik Tübingen rezidivfrei. 1 Patient blieb nach Erstoperation auswärts mit drei Rezidiven nach der Folgebehandlung und 3D-Histologie am UKT innerhalb des Beobachtungszeitraums zusätzlich tumorfrei. Trotzdem bekamen 2 Patienten (22,2%) darüber hinaus 3 Rezidive, aber blieben 18 bzw. 30 Monate, bis zum Ende des Follow-ups, rezidivfrei. Weitere 2 Patienten (22,2%) verstarben an der Erkrankung. Ogawa et al. beschreibt unabhängig von der 3D-Histologie hohe Rezidivraten von 35-86%.⁵⁷

Die klinischen Ergebnisse der Studie entsprechen denen der gängigen Literatur^{57 58}:

Das Geschlechterverhältnis in dieser Gruppe war ausgeglichen. Häufig fand sich der Tumor an Kopf/Nacken (66,7%), seltener am Stamm sowie in einem Fall an der unteren Extremität. Die 9 Patienten waren bei der Erstdiagnose alle über 60 Jahre alt, der älteste 81, so dass sich von einem Tumor des älteren Menschen ausgehen lässt.

Vertikal-superfizielle Ausläufer, die nicht mit dem klinisch sichtbaren Tumor, der in der vorliegenden Studie in 5 Fällen bis in die Subkutis reichte, übereinstimmen, waren histologisch bei 7 Patienten detektierbar, bei 2 dieser Patienten sogar als multiple Ausläufer. In die Tiefe waren nur bei einem Patienten Ausläufer festzustellen. Trotzdem ist die Anzahl der Ausläufer im Vergleich zu den oben beschriebenen Tumorentitäten relativ hoch. Verglichen mit der klinischen Tumorgröße von 1,1cm² im Median ist die subklinische Tumorgröße von 6,8cm² im Median groß. Diese mittlere Vergrößerung um Faktor 6,2 lässt wiederum Rückschlüsse auf die oben erwähnte große Zahl von Ausläufern schließen: Demzufolge musste - bis auf einen Patienten - immer

4 Diskussion

nachreseziert werden, um alle Tumorausläufer zu entfernen. Bei jeweils einem Patienten waren gar 9 bzw. 12 Exzisionen vonnöten.

Dabei fiel trotz der zahlreichen Reexzisionen das kosmetische Ergebnis, das anhand eines Fragebogens ermittelt wurde, sehr gut aus: Das ästhetische Gesamtergebnis wurde von den Patienten mit der durchschnittlichen Note 1,4 bewertet. 2 Patienten beschrieben die Narbe als wenig sichtbar, einer als nicht sichtbar. Das Farbspektrum variierte über hautfarben zu weiß und rötlich, wobei die Narbe entweder im oder über dem Hautniveau lag.

Von 5 befragten Patienten nahmen nur 3 regelmäßig, halbjährlich oder jährlich, an einer Kontrolluntersuchung teil, was die Beantwortung des Fragebogens ergab. Es gilt hier wie bei den bereits beschriebenen Tumorentitäten, die Patienten verstärkt auf den Wert der Nachsorge hinzuweisen.

Schlussfolgerung

Die vorliegenden Ergebnisse zeigen, dass die 3D-Histologie für DFSP und MFH sowohl unter den Gesichtspunkten der Rezidivrate und der Metastasenzahl, als auch aus gewebesparenden Gründen zu empfehlen ist. Letzteres führt neben dem Erhalt von gesundem Gewebe zu einem sehr guten kosmetischen Ergebnis. Für Leiomyosarkome, Rhabdomyosarkome, Angiosarkome und Kaposi-Sarkome kann man im Sinne dieser Studie durchaus die 3D-Histologie in Betracht ziehen, auch wenn es noch an hinreichender Literatur mangelt.

Die 3D-Histologie zeigt sich für all diese Weichgewebstumore als effektive Behandlungsmethode, um subklinische Tumorausläufer zu detektieren und diese anschließend präzise sowie materialsparend bis zum Erreichen der Tumorfreiheit zu entfernen. Des Weiteren führt aus technischer Sicht die Paraffineinbettung zu qualitativ hochwertigeren Schnitten, was wiederum eine noch genauere Diagnostik erlaubt.

5 Zusammenfassung

Bösartige Weichteiltumore der Haut sind selten. Zu dieser Gruppe gehören unter anderem DFSP, MFH, Leiomyosarkome, Rhabdomyosarkome, Angiosarkome und Kaposi-Sarkome. Ihnen allen gemein ist das langsame, infiltrative Wachstum über Jahre hinweg, wobei die Tumore nichtsdestotrotz zu einer hohen Lokalrezidivrate neigen. Auch können abhängig vom Malignitätsgrad Metastasen entwickelt werden. Bei Weichteiltumoren sind auch regelhaft subklinische Tumorausläufer zu finden, die es mit einer genauen Schnittrandhistologie zu detektieren und anschließend exakt zu resezieren gilt. Werden solche Ausläufer im Gewebe belassen, führt dies zu einer erhöhten Wahrscheinlichkeit für Rezidive und Metastasen, so dass sich die Prognose erheblich verschlechtern kann.

Dabei ist die chirurgische Exzision der Tumore Behandlungsmethode der Wahl. Die konventionelle Histologie im Rahmen der „wide excision“ übersieht leichter Tumorausläufer, MMS gelingt dies aufgrund der horizontalen Schnittserien besser und verringert dadurch die Lokalrezidivraten. Die von Breuninger et al. eingeführte 3D-Histologie hingegen betrachtet im histologischen Schnitt sowohl die Schnittränder, als auch die Unterseite. Auf diese Weise können subklinische Tumorausläufer präzise aufgespürt werden, so dass nicht nur vitales Gewebe durch Verringerung des Sicherheitsabstandes gespart werden kann und hervorragende kosmetische Ergebnisse erzielt werden, sondern vor allen Dingen die Rezidivraten gesenkt werden können.

Fragestellung

Ziel der vorliegenden Studie war es, die 3D-Histologie für bösartige Weichgewebstumoren der Haut in Bezug auf Rezidivraten, Follow-up, mikroskopische Wachstumsmuster, klinische Parameter sowie ästhetisches Resultat an der Universitäts-Hautklinik Tübingen zu beurteilen.

5 Zusammenfassung

Material und Methoden

Die Daten der 86 Patienten entstammen einem Patientenkollektiv, das von 2006-2010 an der Universitäts-Hautklinik Tübingen operativ und mit anschließender 3D-Histologie behandelt wurde. Dort fand auch eine Nachsorgeuntersuchung statt. Konnten die Patienten nicht an besagter Untersuchung teilnehmen, so wurden sie telefonisch anhand eines standardisierten Fragebogens befragt.

Ergebnisse

Für DFSP (54 Patienten) und MFH (12 Patienten) konnten mit der 3D-Histologie niedrige Lokalrezidivraten erzielt werden: Bei der Erstbehandlung von DFSP an der Hautklinik Tübingen lag diese bei 2,9% ($p=0,012$). Bei MFH trat kein Rezidiv auf. Mit MMS als Behandlung lagen die in der Literatur beschriebenen Lokalrezidivraten höher. So wird mit der 3D-Histologie eine sehr gute Tumorkontrolle erzielt. Zusätzlich kann mehr gesundes Gewebe erhalten werden. Metastasen oder Tod durch die Erkrankung traten nicht auf.

In der Gruppe Leiomyosarkom/Rhabdomyosarkom (11 Patienten) bekam kein Patient nach Behandlung mit der 3D-Histologie ein Rezidiv oder eine Metastase. Kein Patient verstarb an der Erkrankung. In der Gruppe Angiosarkom/Kaposi-Sarkom (9 Patienten) blieben 4 Patienten nach der Therapie in der Hautklinik Tübingen rezidivfrei. Ein Patient blieb nach auswärtiger Erstoperation und drei Rezidiven nach der Folgebehandlung am UKT zusätzlich tumorfrei. 2 Patienten entwickelten jeweils 3 Rezidive, aber blieben bis zum Ende des Beobachtungszeitraums rezidivfrei. Weitere 2 Patienten verstarben an der Erkrankung.

Bei allen untersuchten Tumorentitäten traten subklinische Ausläufer auf. Diese waren häufig bei DFSP und in der Gruppe Angiosarkom/Kaposi-Sarkom als vertikal-superfizielle oder vertikale Ausläufer in die Tiefe zu finden, wurden aber auch bei MFH und der Gruppe Leiomyosarkom/Rhabdomyosarkom detektiert.

Das ästhetische Gesamtergebnis wurde in allen Gruppen von den Patienten mit sehr gut bewertet.

5 Zusammenfassung

Schlussfolgerung

Die 3D-Histologie kann für DFSP als Methode der Wahl betrachtet werden. Vorteile liegen für DFSP und MFH sowohl bei einer niedrigen Rezidiv- und Metastasenrate, so dass dies zu einer besseren Prognose führt. Auch aus kosmetischen Gründen ist die 3D-Histologie zu empfehlen. Für Leiomyosarkome, Rhabdomyosarkome, Angiosarkome und Kaposi-Sarkome kann die 3D-Histologie erwogen werden. Nichtsdestotrotz sollten sich für diese Tumorentitäten weiterführende Studien, die ein größeres Patientenkollektiv betrachten, mit dieser Thematik befassen.

Die 3D-Histologie zeigt sich für all diese Weichgewebstumore als effektive Behandlungsmethode, um subklinische Tumorausläufer zu detektieren und schließt diagnostische Lücken.

6 Anhang

6.1 Tabellen

Tabelle 5: Klinische Parameter der N=86 Patienten

LMS/RMS: Leiomyosarkom/Rhabdomyosarkom
 AS/KS: Angiosarkom/Kaposi-Sarkom

	DFSP N=54	MFH N=12	LMS/RMS N=11	AS/KS N=9
Geschlecht				
Männlich	28 (51,9%)	7 (58,3%)	8 (72,7%)	5 (55,6%)
Weiblich	26 (48,1%)	5 (41,7%)	3 (27,3%)	4 (44,4%)
Alter				
< 31 Jahre	12 (22,2%)	1 (8,3%)	1 (9,1%)	
31-60 Jahre	33 (61,1%)		3 (27,3)	
> 60 Jahre	9 (16,7%)	11 (91,7%)	7 (63,6%)	9 (100%)
Mittleres Alter (Jahre)				
	44,1	71,4	66,0	74,2
Lokalisation				
Kopf/Nacken	9 (16,7%)	11 (91,7%)		6 (66,7%)
Stamm	34 (63,0%)		4 (36,4%)	2 (22,2%)
Obere Extremität	3 (5,6%)		2 (18,2%)	
Untere Extremität	8 (14,8%)	1 (8,3%)	5 (45,5%)	1 (11,1%)

6 Anhang

Tabelle 6: Untersuchungsparameter der N=86 Patienten

LMS/RMS: Leiomyosarkom/Rhabdomyosarkom
AS/KS: Angiosarkom/Kaposi-Sarkom

	DFSP N=54	MFH N=12	LMS/RMS N=11	AS/KS N=9
Erstbesuch des UKT				
Primärtumor	51 (94,4%)	12 (100%)	10 (90,9%)	8 (88,9%)
Rezidiv	3 (5,7%)		1 (9,1%)	
3. Rezidiv				1 (11,1%)
Zahl der Exzisionen				
1	27 (50,0%)	7 (58,3%)	9 (81,8%)	1 (11,1%)
2	21 (38,9%)	4 (33,2%)	2 (18,2%)	3 (33,3%)
3	4 (7,4%)	1 (8,3%)		1 (11,1%)
4				
5	1 (1,9%)			1 (11,1%)
6				
7	1 (1,9%)			
9				1 (11,1%)
12				1 (11,1%)
Fehlend				1 (11,1%)
Klinische TumorgroÙe				
bis 1,00 cm ²	17 (31,5%)	3 (24,9%)	6 (54,6%)	2 (22,2%)
1,01-5,00 cm ²	17 (31,5%)	6 (49,8%)	2 (18,2%)	2 (22,2%)
5,01-10,00 cm ²	7 (13,0%)	1 (8,3%)	1 (9,1%)	
ab 10,01 cm ²	13 (24,1%)	2 (16,6%)	1 (9,1%)	3 (33,3%)
Fehlend			1 (9,1%)	2 (22,2%)
Median der klinischen TumorgroÙe (cm²)	2,6	2,8	0,5	1,1
Subklinische TumorgroÙe nach R0				
bis 1,00 cm ²	2 (3,7%)	1 (8,3%)	1 (9,1%)	
1,01-5,00 cm ²	12 (22,2%)	4 (33,2%)	4 (36,4%)	2 (22,2%)
5,01-10,00 cm ²	17 (31,5%)	5 (41,5%)	4 (36,4%)	1 (11,1%)
ab 10,01 cm ²	23 (42,6%)	2 (16,6%)	1 (9,1%)	4 (44,4%)
Fehlend			1 (9,1%)	2 (22,2%)
Median der subklinischen TumorgroÙe (cm²)	7,8	6,2	5,0	6,8
Vergrößerung klinische/subklinische TumorgroÙe um Faktor	3,0	2,2	10,0	6,2
Mittlerer Sicherheitsabstand (mm)	10,3	7,0	11,5	10,3

6 Anhang

Tabelle 7: Wachstumsmuster bei N=83 Patienten

LMS/RMS: Leiomyosarkom/Rhabdomyosarkom
AS/KS: Angiosarkom/Kaposi-Sarkom

	DFSP N=54	MFH N=12	LMS/RMS N=10	AS/KS N=7
Vertikal-superfizielle Ausläufer				
Kordelartige Ausläufer	6 (11,1%)	2 (16,7%)	2 (18,2%)	2 (22,2%)
Sektorartige Ausläufer	3 (5,6%)			3 (33,3%)
Multiple Ausläufer	9 (16,7%)	1 (8,3%)		2 (22,2%)
Keine Ausläufer	36 (66,7%)	9 (75,0%)	8 (72,7%)	
<i>Fehlend</i>			1 (9,1%)	2 (22,2%)
Ausläufer vertikal in die Tiefe				
Kordelartige Ausläufer	4 (7,4%)	1 (8,3%)		
Sektorartige Ausläufer	1 (1,9%)			
Multiple Ausläufer	12 (22,2%)			1 (11,1%)
Keine Ausläufer	37 (68,5%)	11 (91,7%)	10 (90,9%)	6 (66,7%)
<i>Fehlend</i>			1 (9,1%)	2 (22,2%)
Tumortiefe				
Subkutis	24 (44,4%)	7 (58,3%)	8 (72,7%)	5 (55,6%)
Faszie	12 (22,2%)	3 (25,0%)	1 (9,1%)	
Muskel	12 (22,2%)		1 (9,1%)	1 (11,1%)
Periost	2 (3,7%)	1 (8,3%)		
Knochen	1 (1,9%)			
Knorpel		1 (8,3%)		
Galea aponeurotica	3 (5,6%)			1 (11,1%)
<i>Fehlend</i>			1 (9,1%)	2 (22,2%)
Superfizielle und vertikale Ausläufer				
Nein	44 (81,5%)	12 (100%)	10 (90,9%)	5 (55,6%)
Ja	10 (18,5%)			2 (22,2%)
<i>Fehlend</i>			1 (9,1%)	2 (22,2%)

Tabelle 8: Nachsorgeparameter bei N=70 Patienten

LMS/RMS: Leiomyosarkom/Rhabdomyosarkom
AS/KS: Angiosarkom/Kaposi-Sarkom

	DFSP N=46	MFH N=10	LMS/RMS N=9	AS/KS N=5
Postoperative Beschwerden				
Nein	37 (70,3%)	9 (75,0%)	8 (72,7%)	5 (55,6%)
Ja	9 (17,1%)	1 (8,3%)	1 (9,1%)	
Anhaltende Beschwerden				
Gefühlsstörungen	8 (15,2%)		1 (9,1%)	1 (11,1%)
Jucken	1 (1,9%)			
Motor. Einschränkungen	2 (3,8%)			
Schmerzen	1 (1,9%)			
Ziehen	1 (1,9%)			
Zysten	1 (1,9%)			
Keine	32 (60,8%)	10 (83,3%)	8 (72,7%)	4 (44,4%)
Kontrolluntersucher				
Hautklinik Tübingen	11 (20,9%)	7 (58,1%)	2 (18,2%)	1 (11,1%)
Hautarzt	19 (36,1%)	1 (8,3%)	3 (27,3%)	
Hausarzt	8 (15,2%)	1 (8,3%)	1 (9,1%)	2 (22,2%)
Keiner	8 (15,2%)	1 (8,3%)	3 (27,3%)	2 (22,2%)
<i>Zusätzlich fehlend</i>				
Anzahl der Kontrolluntersuchungen pro Jahr				
0	8 (15,2%)	1 (8,3%)	3 (27,3%)	2 (22,2%)
1	17 (32,3%)	1 (8,3%)		1 (11,1%)
2	19 (36,1%)	6 (49,8%)	4 (36,4%)	2 (22,2%)
3	1 (1,9%)	1 (8,3%)		
4	1 (1,9%)	1 (8,3%)	1 (9,1%)	
6			1 (9,1%)	
<i>Zusätzlich fehlend</i>				
Narbensichtbarkeit				
Nicht sichtbar	5 (9,5%)	3 (25,0%)	3 (27,3%)	1 (11,1%)
Wenig sichtbar	21 (39,9%)	4 (33,2%)	3 (27,3%)	2 (22,2%)
Gut sichtbar	19 (36,1%)	3 (25,0%)	3 (27,3%)	2 (22,2%)
<i>Zusätzlich fehlend</i>	1 (1,9%)			
Farbe der Narbe				
Hautfarben	15 (28,5%)	3 (25,0%)	5 (45,5%)	1 (11,1%)
Rötlich	16 (30,4%)			2 (22,2%)
Weiß	15 (28,5%)	6 (49,8%)	3 (27,3%)	2 (22,2%)
Bräunlich		1 (8,3%)	1 (9,1%)	
<i>Zusätzlich fehlend</i>				

6 Anhang

	DFSP N=46	MFH N=10	LMS/RMS N=9	AS/KS N=5
Narbenniveau				
Im Hautniveau	27 (51,3%)	5 (41,7%)	7 (63,6%)	2 (22,2%)
Über dem Hautniveau	7 (13,3%)	1 (8,3%)	1 (9,1%)	3 (33,3%)
Unter dem Hautniveau	8 (15,2%)	4 (33,2%)	1 (9,1%)	
<i>Zusätzlich fehlend</i>	4 (7,6%)			
Gesamtergebnis (Note)	1,6	1,3	1,1	1,4
<i>Jeweils fehlend</i>	8 (15,2%)	2 (16,7%)	2 (18,2%)	4 (44,4%)

Tabelle 9: Rezidiventwicklung der N=72 Patienten

LMS/RMS: Leiomyosarkom/Rhabdomyosarkom
AS/KS: Angiosarkom/Kaposi-Sarkom

	DFSP N=46	MFH N=10	LMS/RMS N=9	AS/KS N=7
Behandlung am UKT bei Erstbehandlung außer Haus				
Kein Rezidiv	8 (15,2%)	1 (8,3%)		
Rezidiv	3 (5,6%)		1 (9,1%)	1 (11,1%)
3. Rezidiv				
<i>zusätzlich fehlend</i>	2 (3,8%)			
Primäre Behandlung am UKT				
Kein Rezidiv nach Erst-OP	34 (64,6%)	10 (83,0%)	8 (72,8%)	4 (44,4%)
Rezidiv nach Erst-OP	1 (1,9%)			
3. Rezidiv nach Erst-OP				2 (22,2%)
<i>zusätzlich fehlend</i>	6 (11,4%)	1 (8,3%)		
Rezidiv nach Folge-OP am UKT				
Kein Rezidiv	3 (5,6%)	1 (8,3%)	1 (9,1%)	1 (11,1%)
Rezidiv				
Metastasen				
keine	46 (87,4%)	11 (91,3%)	9 (81,9%)	
ja				2 (22,2%)
<i>zusätzlich fehlend</i>	8 (15,2%)	1 (8,3%)		
Überlebensstatus¹				
Überlebend	46 (87,4%)	11 (91,3%)	9 (81,9%)	7 (77,8%)
An Erkrankung verstorben				2 (22,2%)
<i>zusätzlich fehlend</i>	8 (15,2%)	1 (8,3%)		

Tabelle 10: Zusammenhang der Erstoperation im Haus und Anzahl der Rezidive bei DFSP (nur Responder)

Erst-OP des Primärtumors im Hause	N	Anzahl der Rezidive	Lokalrezidivrate	Signifikanz (p)
nein	11	3	0,27 (27,3%)	0,012
ja	35	1	0,02 (2,9%)	

¹ Innerhalb des untersuchten Zeitraums

6 Anhang

Tabelle 11: Follow-up für DFSP-Patienten (N=46)

ED: Erstdiagnose

Mo: Monat

A,b,c,d: Kurzzeichen für Patienten

Anzahl der Rezidive	Erst-OP des Primärtumors im Hause						Gesamt						
	nein			ja									
kein Rezidiv	8			34			42						
ein Rezidiv	3			1			4						
								ED		Rezidiv (Mo)	ED		Rezidiv (Mo)
								a	Feb 09	3	d	Dez 06	13
								b	Apr 08	15			
c	Okt 06	3											
Gesamt	11			35			46						

Tabelle 12: Follow-up für Angiosarkom/Kaposi-Sarkom-Patienten

ED: Erstdiagnose

Mo: Monat

M: Metastase

A,b,c,d: Kurzzeichen für Patienten

Anzahl der Rezidive	Erst-OP des Primärtumors im Hause							Gesamt	
	nein	ja							
Kein Rezidiv	1	2						3	
Rezidiv	0	2						2	
				ED	Rezidiv	Re-Rezidiv	Re-Re-Rezidiv	M zum Zeitpunkt	Todeszeitpunkt
			a	Aug 08	11	20	25		
			b	Aug 07	13	16	25		
M	0	2						2	
			c	Mrz 06					42
			d	Okt 07				0	1
Gesamt	1	6						7	

6.2 Abbildungen

Abbildung 1-3: Narbendarstellung nach Weichteiltumoroperation

	
<p>Abb. 1: reizlose Narbe nach DFSP-Operation am linken Oberarm</p>	<p>Abb. 2: Narbe nach MFH-OP, rechte Augenbraue</p>


<p>Abb. 3: wenig sichtbare Narbe am linken Nasenflügel nach Exzision eines Angiosarkoms; bioptisch gesichert kein Rezidiv</p>

6 Anhang

Abbildung 4-8: Operation eines primären DFSP im Rahmen der 3D-Histologie bei einer 44-jährigen Patientin in der Universitätshautklinik Tübingen

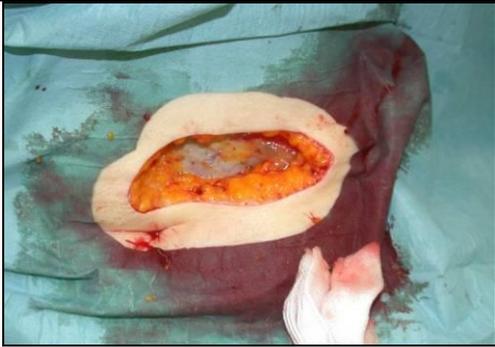
	
<p>Abb. 4: primäres DFSP am linken Oberbauch</p>	<p>Abb. 5: die Läsion sowie ein Sicherheitsabstand von 10mm sind um die Läsion markiert</p>
	
<p>Abb. 6: nach Resektion des Tumors, der bis in die Subkutis reichte</p>	<p>Abb. 7: Wundverschluss</p>
	
<p>Abb. 8: reizlose Narbe nach 4 Jahren</p>	

Abb. 9: Beispielhafte Darstellung des Verfahrens der 3D-Histologie „Tübinger Torte“)

1. Entfernung der vertikalen Seitenränder



2. Entfernung der Basis



3. Zerlegung des Tumors



Abb. 10a: Darstellung eines Tumors am linken Oberarm mit Tumor positiven Schnittträndern und infiltrierter Basis⁷⁴

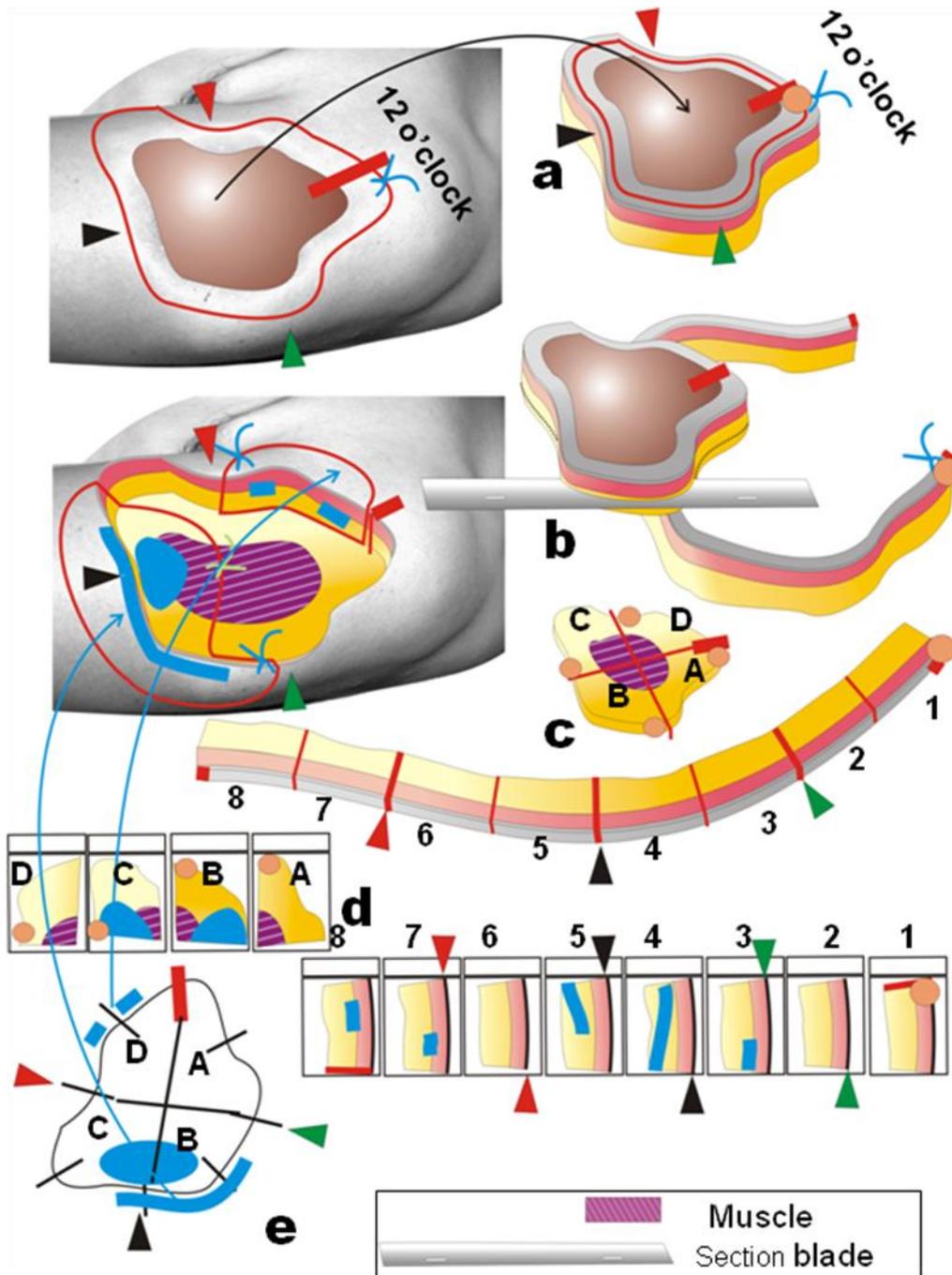
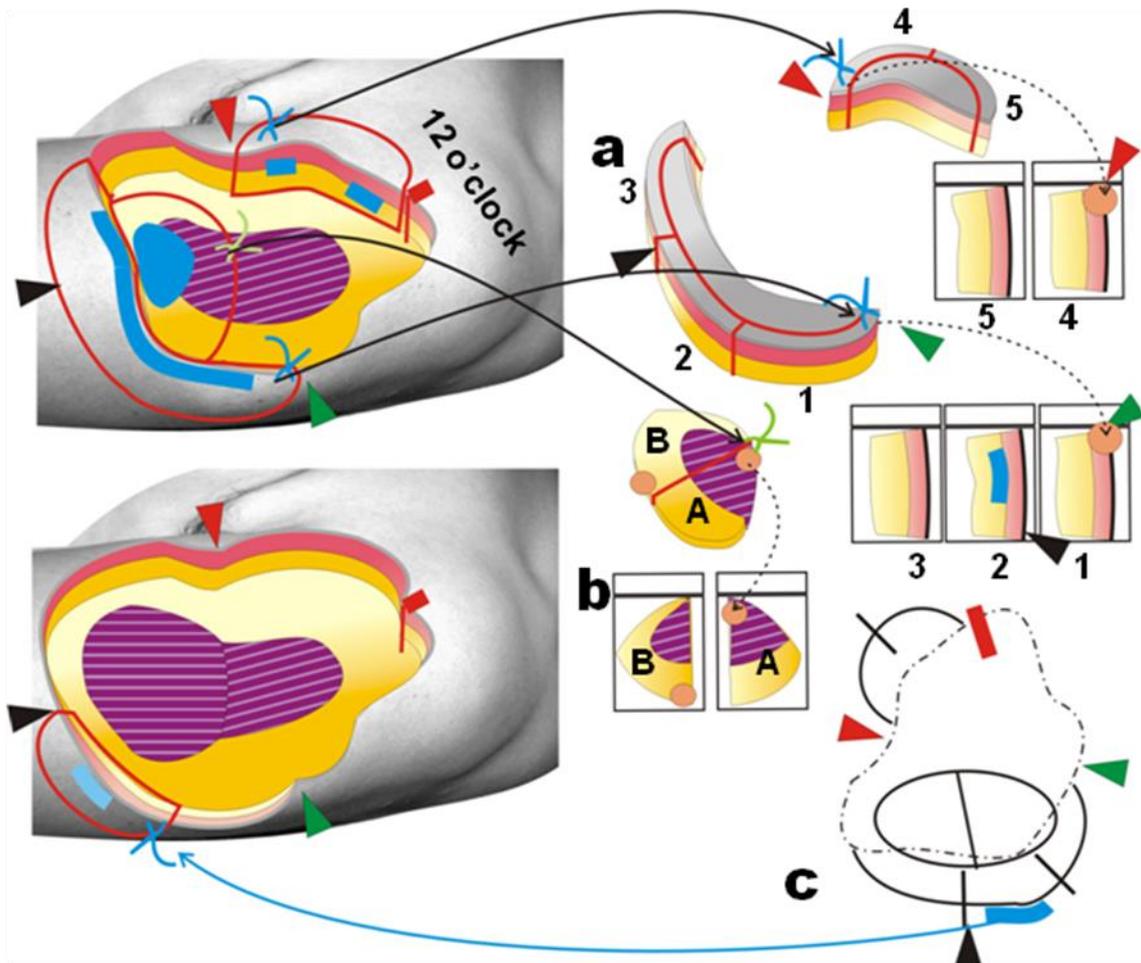


Abb. 10b: Darstellung eines Tumors am linken Oberarm mit Tumor positiven Schnitträndern und infiltrierter Basis – Reexzision bei einem Ausläufer (5 Uhr)⁷⁴



6.3 Fragebogen

Fragebogen zur Nachuntersuchung Ihres Hauttumors

Die Beantwortung der folgenden Fragen ist anonymisiert.

1. Wo genau befindet sich die Narbe (z.B. Mundwinkel oder Oberbauch)?

2. Wie war der Heilverlauf nach der Operation?

- Nachblutung
- Wundinfekt
- Schwellung
- Gewebsuntergang
- Probleme mit dem Fadenmaterial
- Keine Probleme

3. Sichtbarkeit der Narbe?

- Nicht sichtbar
- Wenig sichtbar
- Gut sichtbare Narbe

4. Länge und Breite der Narbe?

Länge in mm: _____

Breite in mm: _____

5. Farbe der Narbe?

- Rötlich
- Weiß
- Bräunlich
- Hautfarben

6. Ist die Narbe erhaben, in der Hautebene oder eingesunken?

- Über dem Hautniveau
- Im Hautniveau
- Unter dem Hautniveau

7. Haben Sie anhaltende Beschwerden?

- Schmerzen
- Gefühlsstörungen
- Schwellung
- Rötung
- Sonstiges

8. Beurteilung der Gesamtergebnisse

- Sehr gut
- Gut
- Befriedigend
- Ausreichend
- Mangelhaft
- Ungenügend

9. Wer führt die Kontrolluntersuchungen durch?

- Hautklinik Tübingen
- Hautarzt
- Hausarzt
- Keiner

10. Wie häufig finden die Nachuntersuchungen statt?

- 1/Jahr
- 2/Jahr
- 3/Jahr
- 4/Jahr
- Unregelmäßig
- Gar nicht

11. Der Hauttumor ist

- Wieder aufgetreten: _____ (Wo?)
- Nicht wieder aufgetreten

- Patient(in) ist verstorben. Sterbedatum _____

- Ich möchte keine Auskunft geben.

7 Literaturverzeichnis

- ¹ Breuninger H, Sebastian G, Garbe C. Dermatofibrosarcoma protuberans-An Update. JDDG 2004; 2: 661-667
- ² Kharkar V, Jadhav P, Thakkar V, Mahajan S, Khopkar U. Primary cutaneous angiosarcoma of the nose. Indian J Dermatol Venereol Leprol. 2012; 78: 496-7
- ³ Lemm D, Mügge LO, Mentzel T, Höffken K. Current treatment options in dermatofibrosarcoma protuberans. Journal of cancer research and clinical onkology 2009; 5: 653-665
- ⁴ Moehrle M, Breuninger H, Röcken M. A confusing world: what to call histology of three-dimensional tumour margins? JEADV 2007; 5: 591-595
- ⁵ Chang CK, Jacobs IA, Salti GI. Outcomes of surgery for dermatofibrosarcoma protuberans. EJSO 2004; 30: 341-345
- ⁶ Roh MR, Bae B, Chung KY. Mohs' micrographic surgery for dermatofibrosarcoma protuberans. CED 2010; 35: 849-852
- ⁷ Snow SN, Gordon EM, Larson PO, Bagheri MM, Bentz ML, Sable DB. Dermatofibrosarcoma protuberans: a report on 29 patients treated by Mohs micrographic surgery with long-term follow-up and review of the literature. Cancer 2004; 101: 28-38
- ⁸ Moehrle M. Micrographic controlled surgery (3D-histology) in cutaneous melanoma. JDDG 2003; 1: 869-875
- ⁹ Häfner HM, Moehrle M, Eder S, Trilling B, Röcken M, Breuninger H. 3D-Histological evaluation of surgery in dermatofibrosarcoma protuberans and

7 Literaturverzeichnis

malignant fibrous histiocytoma: differences in growth patterns and outcome. Eur J Surg Oncol. 2008; 34: 680-6

¹⁰ Rutkowski P, Debiec-Rychter M, Nowecki Z, Michej W, Symonides M, Ptaszynski K, Ruka W. Treatment of advanced dermatofibrosarcoma protuberans with Imatinib mesylate with or without surgical resection. JEADV 2011; 25: 264-270

¹¹ Warbrick-Smith J, Hollowood K, Birch J. Dermatofibrosarcoma protuberans recurring as a hybrid dermatofibrosarcoma/giant cell fibroblastoma in an adult: a case report. Journal of Plastic 2010; 63: 785-787

¹² Farma JM, Ammori JB, Zager JS, Marzban SS, Bui MM, Bichakijan CK, Johnson TM, Lowe L, Sabel MS, Wong SL, Douglas Letson G, Messina JL, Cimmino VM, Sondak VK. Dermatofibrosarcoma protuberans: how wide should we resect? Ann Surg Oncol. 2010; 17; 2112-2118

¹³ Sanmartin O, Llombart B, Lopez-Guerrero JA, Serra C, Requena C, Guillen C. Dermatofibrosarcoma protuberans. Actas Dermo-Sifiliograficas 2007; 98: 77-87

¹⁴ Bianchini L, Maire G, Pedeutour F. From cytogenetics to cytogenomics of dermatofibrosarcoma protuberans family of tumors. Bulletin du Cancer 2007; 94: 179-189

¹⁵ McArthur GA, Demetri GD, van Oosterom A, Heinrich MC, Debiec-Rychter M, Corless CL, Nikolova Z, Dimitrijevic S, Fletcher JA. Molecular and clinical analysis of locally advanced dermatofibrosarcoma protuberans treated with imatinib: Imatinib Target Exploration Consortium Study B2225. Journal of Clinical Oncology 2005; 23: 866-873

¹⁶ Sirvent N, Maire G, Pedeutour F. Genetics of dermatofibrosarcoma

7 Literaturverzeichnis

protuberans family of tumors: from ring chromosomes to tyrosine kinase inhibitor treatment. *Genes Chromosomes Cancer* 2003; 37: 1-19

¹⁷ Paradisi A, Abeni D, Rusciani A, Cigna E, Wolter M, Scuderi N, Rusciani L, Kaufmann R, Podda. Dermatofibrosarcoma protuberans: wide local excision vs. Mohs micrographic surgery. *Cancer Treatment Reviews* 2008; 34: 728-736

¹⁸ Hancox JG, Kelley B, Greenway HT Jr. Treatment of dermatofibroma sarcoma protuberans using modified Mohs micrographic surgery: no recurrences and smaller defects. *Dermatologic Surgery* 2008; 34: 780-784

¹⁹ Smola MG, Soyer HP, Scharnagl E. Surgical treatment of dermatofibrosarcoma protuberans: A retrospective study of 20 cases with review of the literature. *EJSO* 1991; 17: 447-453

²⁰ De Villalain L, de Vincente JC, Astudillo A, Pena I, Rosado P. Management of facial dermatofibrosarcoma protuberans: case report, justification of aggressive surgical treatment, and reconstruction with an anterolateral thigh flap. *Journal of Oral and Maxillofacial Surgery* 2010; 68: 1994-1999

²¹ Heuvel ST, Suurmeijer A, Pras E, van Ginkel RJ, Hoekstra HJ. Dermatofibrosarcoma protuberans: recurrence is related to the adequacy of surgical margins. *EJSO* 2010; 36: 89-94

²² Johnson-Jahangir H, Ratner D. Advances in management of dermatofibrosarcoma protuberans. *Dermatologic Clinics* 2011; 29: 191-200

²³ Mendenhall WM, Zlotecki RA, Scarborough MT. Dermatofibrosarcoma protuberans. *Cancer* 2004; 101: 2503-8

7 Literaturverzeichnis

- ²⁴ Suit H, Spiro I, Mankin HJ, Efird J, Rosenberg AE. Radiation in management of patients with dermatofibrosarcoma protuberans. *J Clin Oncol*. 1996; 14: 2365-9
- ²⁵ Marks LB, Suit HD, Rosenberg AE, Wood WC. Dermatofibrosarcoma protuberans treated with radiation therapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 1989; 17: 379-84
- ²⁶ Ugurel S. Dermatofibrosarcoma protuberans. *Der Hautarzt* 2008; 59: 933-941
- ²⁷ Lüllmann H, Mohr K, Hein L (2010). *Pharmakologie und Toxikologie*. Thieme-Verlag, Stuttgart; 17. Auflage: 466
- ²⁸ Kim M, Huh CH, Cho KH, Cho S. A study on the prognostic value of clinical and surgical features of dermatofibrosarcoma protuberans in Korean patients. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2012; 26: 964-71
- ²⁹ Withers AH, Brougham ND, Barber RM, Tan ST. Atypical fibroxanthoma and malignant fibroushistiocytoma. *J Plast Reconstr Aesthet Surg*. 2011; 64: 273-8
- ³⁰ Matushansky I, Charytonowicz E, Mills J, Siddiqi S, Hricik T, Cordon-Cardo C. MFH classification: differentiating undifferentiated pleomorphic sarcoma in the 21st Century. *Expert Rev Anticancer Ther*. 2009; 9: 1135-1144
- ³¹ Rassner G (2009). *Dermatologie*. Urban und Fischer Verlag/Elsevier GmbH, München; 9. Auflage: 255
- ³² Fritsch P. (2003) *Dermatologie Venerologie*. Springer Berlin Heidelberg; 2. Auflage: 652

7 Literaturverzeichnis

- ³³ Weiss SW, Enzinger FM. Malignant fibrous histiocytoma: an analysis of 200 cases. *Cancer*. 1978; 41: 2250-66
- ³⁴ Vasileios KA, Eward WC, Brigman BE. Surgical treatment and prognosis in patients with high-grade soft tissue malignant fibrous histiocytoma of the extremities. *Arch Orthop Trauma Surg*. 2012; 132: 955-61
- ³⁵ Sertznig P, Megahed M. Malignant fibrous histiocytoma. *Hautarzt*. 2011; 62: 327-9
- ³⁶ Pobirci DD, Bogdan F, Pobirci O, Petcu CA, Roşca E. Study of malignant fibrous histiocytoma: clinical, statistic and histopatological interrelation. *Rom J Morphol Embryol*. 2011; 52: 385-8.
- ³⁷ Al-Agha OM, Igbokwe AA. Malignant fibrous histiocytoma: between the past and the present. *Arch Pathol Lab Med*. 2008; 132: 1030-5
- ³⁸ Dei Tos AP. Classification of pleomorphic sarcomas: where are we now? *Histopathology*. 2006; 48: 51-62
- ³⁹ Lehnhardt M, Daigeler A, Homann HH, Schwaiberger V, Goertz O, Kuhnen C, Steinau HU. MFH revisited: outcome after surgical treatment of undifferentiated pleomorphic or not otherwise specified (NOS) sarcomas of the extremities -- an analysis of 140 patients. *Langenbecks Arch Surg*. 2009; 394: 313-20
- ⁴⁰ Katsourakis A, Noussios G, Hadjis I, Evangelou N, Chatzitheoklitos E. Primary malignant fibroushistocytoma: a rare case. *Case Report Med*. 2011; 2011: 134801
- ⁴¹ Todoroki T, Kondo T, Sugahara S, Morishita Y, Mori K, Ohno T. Long-term survivor of relapsed MFH on the thigh treated with autologous formalin-fixed

7 Literaturverzeichnis

tumor vaccine (AFTV) combined with limb-sparing surgery and radiotherapy. *World J Surg Oncol.* 2011; 9: 96

⁴² Bandino JP, Norton SA, Aldrich SL, Wisco OJ, Hodson DS, Murchland MR, Grande DJ. Low-grade myxofibrosarcoma presenting at the site of prior high-grade disease. *J Cutan Pathol.* 2011; 38: 808-13

⁴³ Okada Y, Akisue T, Hara H, Kishimoto K, Kawamoto T, Imabori M, Kishimoto S, Fukase N, Onishi Y, Kurosaka M. The effect of bevacizumab on tumour growth of malignant fibrous histiocytoma in an animal model. *Anticancer Res.* 2010; 30: 3391-5

⁴⁴ Kawamoto T, Akisue T, Marui T, Nakatani T, Hitora T, Fujita I, Kurosaka M, Yamamoto T. Inhibitory effect of STI571 on cell proliferation of human malignant fibrous histiocytoma cell lines. *Anticancer Res.* 2004; 24: 2675-9

⁴⁵ Böcker W, Denk H, Heitz P. *Pathologie (2004).* Urban und Fischer Verlag/Elsevier GmbH, München; 3. Auflage: 1114-1117

⁴⁶ Agale SV, Grover S, Zode R, Hande S. Primary cutaneous leiomyosarcoma. *Indian J Dermatol.* 2011; 56: 728-30

⁴⁷ Pol RA, Dannenberg H, Robertus JL, van Ginkel RJ. Cutaneous leiomyosarcoma arising in a smallpox scar. *World J Surg Oncol.* 2012; 10: 148

⁴⁸ Hollmig ST, Sachdev R, Cockerell CJ, Posten W, Chiang M, Kim J. Spindle cell neoplasms encountered in dermatologic surgery: a review. *Dermatol Surg.* 2012; 38: 825-50

⁴⁹ Blaise G, Nikkels AF, Quatresooz P, Hermanns-Lê T, Piérard GE. Childhood cutaneous leiomyosarcoma. *Pediatr Dermatol.* 2009; 26: 477-9

7 Literaturverzeichnis

- ⁵⁰ Holst VA, Junkins-Hopkins JM, Elenitsas R. Cutaneous smooth muscle neoplasms: clinical features, histologic findings, and treatment options. *J Am Acad Dermatol.* 2002; 46: 477-90
- ⁵¹ Bernstein SC, Roenigk RK. Leiomyosarcoma of the skin: treatment of 34 cases. *Dermatol Surg.* 1996; 22: 631–635
- ⁵² Bellezza G, Sidoni A, Cavaliere A, Scheibel M, Bucciarelli E. Primary cutaneous leiomyosarcoma: a clinicopathological and immunohistochemical study of 7 cases. *Int J Surg Pathol.* 2004; 12: 39-44
- ⁵³ André MC, Antunes JV, Reis MD, Filipe PL, Almeida LM. Cutaneous leiomyosarcoma on the trunk. *An Bras Dermatol.* 2011; 86: 999-1002
- ⁵⁴ Lee J, McGuire C. Clinical efficacy of vorinostat in a patient with leiomyosarcoma. *Clin Med Insights Oncol.* 2012; 6: 101-5
- ⁵⁵ Starling J 3rd, Coldiron BM. Mohs micrographic surgery for the treatment of cutaneous leiomyosarcoma. *J Am Acad Dermatol.* 2011; 64: 1119-22
- ⁵⁶ De Yao JT, Sun D, Powell AT, Rehmus EH. Scalp Angiosarcoma Remission with Bevacizumab and Radiotherapy without Surgery: A Case Report and Review of the Literature. *Sarcoma* 2011; 2011: 160369
- ⁵⁷ Ogawa K, Takahashi K, Asato Y, Yamamoto Y, Taira K, Matori S, Iraha S, Yagi N, Yogi A, Haranaga S, Fujita J, Uezato H, Murayama S. Treatment and prognosis of angiosarcoma of the scalp and face: a retrospective analysis of 48 patients. *Br J Radiol.* 2012; 85: 1127-33
- ⁵⁸ Jarell A, McCalmont TH. Granular cell angiosarcoma. *J Cutan Pathol.* 2012; 39: 475-8

7 Literaturverzeichnis

- ⁵⁹ Kamo R, Ishii M. Histological differentiation, histogenesis and prognosis of cutaneous angiosarcoma. *Osaka City Med J.* 2011; 57: 31-44
- ⁶⁰ Cao Y, Panos L, Graham RL, Parker TH 3rd, Mennel R. Primary cutaneous angiosarcoma of the breast after breast trauma. *Proc (BaylUniv Med Cent).* 2012; 25: 70-2
- ⁶¹ Terada T. Fatal poorly differentiated angiosarcoma of the scalp. *Int J Clin Exp Pathol.* 2010; 3: 541-4
- ⁶² Vogt T. Angiosarcoma. *Hautarzt.* 2008; 59: 237-48
- ⁶³ Ohashi A, Kubo H, Iwade M, Shiohara J, Takata M, Uhara H, Okuyama R. Cutaneous angiosarcoma of the leg showing radiation sensitivity. *Australas J Dermatol.* 2012; 53: 51-3
- ⁶⁴ Breuninger H, Schimek F, Heeg P. Subcutaneous infusion anesthesia with diluted mixtures of prilocain and ropvacain. *Langenbecks Arch Surg* 2000; 385: 284-9
- ⁶⁵ Irarrazaval I, Redondo P. Three-dimensional histology for dermatofibrosarcoma protuberans: Case series and surgical technique. *J Am Acad Dermatol.* 2012; 67: 991-6
- ⁶⁶ Bowne WB, Antonescu CR, Leung DH, Katz SC, Hawkins WG, Woodruff JM, Brennan MF, Lewis JJ. Dermatofibrosarcoma protuberans: A clinicopathological analysis of patients treated and followed at a single institution. *Cancer* 2000; 88: 2711-20
- ⁶⁷ Thomas CJ, Wood GC, Marks VJ. Mohs micrographic surgery in the treatment of rare aggressive cutaneous tumors: the Geisinger experience. *Dermatol Surg* 2007; 33: 333–339

7 Literaturverzeichnis

- ⁶⁸ Oliveira-Soares R, Viana I, Vale E, Soares-Almeida LM, Picoto A. Dermatofibrosarcoma protuberans: a clinicopathological study of 20 cases. *J Eur Acad Dermatol* 2002; 16: 441–446
- ⁶⁹ Lindner NJ, Scarborough MT, Powell GJ, Spanier S, Enneking WF. Revision surgery in dermatofibrosarcoma protuberans of the trunk and extremities. *Eur J Surg Oncol* 1999; 25: 392–397
- ⁷⁰ Burkhardt BR, Soule EH, Winkelmann RK, Ivins JC. Dermatofibrosarcoma protuberans. Study of fifty-six cases. *Am J Surg* 1966; 111: 638–644
- ⁷¹ Chattopadhyay TK, Singh MK, Arunabh. Dermatofibrosarcoma protuberans: a clinicopathological study of ten cases. *Jpn J Surg* 1986; 16: 435–438
- ⁷² Monnier D, Vidal C, Martin L, Danzon A, Pelletier F, Puzenat E, Algros MP, Blanc D, Laurent R, Humbert PH, Aubin F. Dermatofibrosarcoma protuberans: a population-based cancer registry descriptive study of 66 consecutive cases diagnosed between 1982 and 2002. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2006; 20: 1237–42
- ⁷³ DuBay D, Cimmino V, Lowe L, Johnson TM, Sondak VK. Low recurrence rate after surgery for dermatofibrosarcoma protuberans: a multidisciplinary approach from a single institution. *Cancer*. 2004; 100: 1008-16
- ⁷⁴ Breuninger H, Adam P (2013). 3d-histology evaluation of dermatologic surgery. Springer-Verlag, London; Auflage 1: Figure 6-12 With permission of Springer

Erklärung zum Eigenanteil der Dissertationsschrift

Erklärung zum Eigenanteil der Dissertationsschrift

Die Arbeit wurde in der Universitäts-Hautklinik Tübingen unter der Betreuung von Prof. Dr. Helmut Breuninger durchgeführt.

Die Konzeption der Studie erfolgte in Zusammenarbeit mit Prof. Dr. Helmut Breuninger sowie Prof. Dr. Hans-Martin Häfner.

Die Daten-Recherche erfolgte eigenständig. Zur Verfügung gestellt wurden die Daten vom Universitätsklinikum Tübingen; Hilfestellung bei der Auswahl leistete Prof. Dr. Hans-Martin Häfner.

Die statistische Auswertung erfolgte eigenständig bzw. nach Beratung durch Corinna Nebel, Lehrstuhl für Psychologie mit dem Schwerpunkt Methoden empirischer Bildungsforschung, Bamberg.

Ich versichere, das Manuskript selbstständig verfasst zu haben und keine weiteren als die von mir angegebenen Quellen verwendet zu haben.

Neuhausen, den 16.1.2016

Danksagung

Ein ganz herzliches Dankeschön an meinen Doktorvater, Herrn Professor Dr. H. Breuninger (Universitäts-Hautklinik Tübingen, operative Dermatologie), für die Überlassung des interessanten Themas und Krankenguts sowie für die Abbildungen 10ab. Vielen Dank für die hervorragende und nette Unterstützung.

Besonderer Dank gilt Professor Dr. H.-M. Häfner (Universitäts-Hautklinik Tübingen, operative Dermatologie), der mir stets helfend bei Problemen und Fragen zur Seite stand.

Für die Beratung und Anleitung bei der statistischen Auswertung bedanke ich mich ganz herzlich bei M. Sc. C. Nebel, Lehrstuhl für Psychologie mit dem Schwerpunkt Methoden empirischer Bildungsforschung, Bamberg.

Ein herzlicher Dank für die fortwährende Unterstützung bei der Verwirklichung dieser Arbeit an meinen Mann, meine Eltern, Schwestern und Schwäger sowie Herrn J. Thiessen.