

Aus der Klinik und Poliklinik
für Dermatologie, Venerologie und Allergologie
der Universität Würzburg

Direktor: Professor Dr. med. Matthias Goebeler

Retrospektive Analyse von 119 Patienten mit kutanen Sarkomen an der Universitäts-
Hautklinik Würzburg aus den Jahren 1999-2009: Diagnostik, Therapie und Prognose

Inaugural - Dissertation

zur Erlangung der Doktorwürde der

Medizinischen Fakultät

der

Julius-Maximilians-Universität Würzburg

vorgelegt von

Jens Christian Paul

aus Erbach im Odenwald

Würzburg, im März 2014

Referentin: Prof. Dr.med. Selma Ugurel

Korreferent: Prof. Dr.med. Matthias Goebeler

Dekan: Prof. Dr. med. Matthias Frosch

INHALT

INHALT	7
1. EINLEITUNG	1
1.1 Kutane Sarkome	1
1.1.1 Histologie und Ätiologie	2
1.1.2 Klinik	4
1.1.3 Diagnostik	4
1.1.4 Therapie	7
1.2 Klinisch bedeutsame kutane Sarkome	7
1.2.1 Dermatofibrosarcoma protuberans (DFSP)	8
1.2.2 Leiomyosarkom (LMS)	10
1.2.3 Atypisches Fibroxanthom (AFX)	12
1.3 Zielsetzung der Arbeit	15
2. MATERIAL UND METHODEN	16
2.1 Erfassung der Studienpopulation	16
2.2 Patientendaten	16
2.2.1 Demographie	16
2.2.2 Klinik	17
2.2.3 Histologie und Immunhistologie	19
2.3 Statistische Analyse	21
3. ERGEBNISSE	23
3.1.1 Altersverteilung	25

3.1.2 Geschlechterverteilung	27
3.2 Klinik	28
3.2.1 Lokalisation	28
3.2.4 Klinische Nebendiagnosen	30
3.3 Histologie	32
3.3.1 Tumorentität.....	32
3.3.2 Lage im Gewebe.....	33
3.3.3 Eindringtiefe und Durchmesser der Tumoren.....	35
3.3.4 Mitoserate	36
3.3.5 Differenzierungsgrad (Grading)	38
3.3.6 Immunohistochemische Marker	40
3.4 Therapie.....	44
3.4.1 Umfeld der Primärversorgung.....	50
3.5 Krankheitsverlauf.....	52
3.6 Prognostische Faktoren.....	57
3.6.1 Prognostische Faktoren: Demographie	59
3.6.2 Prognostische Faktoren: Tumorcharakteristika	62
3.6.3 Prognostische Faktoren: Therapie	69
3.6.4 Prognostische Faktoren: Klinik	69
3.6.5 Prognostische Faktoren: DFSP	74
3.6.6 Prognostische Faktoren: AFX.....	75
3.6.7. Prognostische Faktoren: LMS	76
4. DISKUSSION	77

4.1 Demographie	77
4.1.1 Alter	77
4.1.2. Geschlecht	78
4.2 Klinik	80
4.2.1 Lokalisation.....	80
4.2.2 Klinische Nebendiagnosen	80
4.2.3 Zustand nach Radiatio.....	81
4.2.4 Zustand nach adjuvanter Radiotherapie.....	82
4.2.5 Zustand nach Immunsuppression.....	82
4.3 Histologie.....	83
4.3.1 Tumorentität.....	83
4.3.2 Grading	84
4.3.3 Mitoserate	85
4.3.4 Immunohistologie.....	86
4.4 Behandlungserfolg und Verlauf.....	87
4.4.1 Krankheitsverlauf.....	87
5. ZUSAMMENFASSUNG	89
7. VERZEICHNIS: ABBILDUNGEN, DIAGRAMME UND TABELLEN.....	91
8. LITERATURVERZEICHNIS.....	95

Abkürzungen

AFX: atypisches Fibroxanthom

DFSP: Dermatofibrosarcoma protuberans

EDV: elektronische Datenverarbeitung

GIST: Gastro-Intestinaler Stroma Tumor

KRFS: kumulativ rezidivfreies Überleben

KS: kutane Sarkome

LMS: Leiomyosarkom

PFS: Progression-free Survival

MFH: Malignes fibröses Histiozytom

SMA: Smooth Muscle Actin

SA: Sicherheitsabstand

1. EINLEITUNG

1.1 Kutane Sarkome

Kutane Sarkome bilden eine Gruppe ätiologisch heterogener und seltener Tumore¹⁻². Es handelt sich um seltene Tumore, die intrakutan, kutan/subkutan oder aber nur subkutan lokalisiert sind. Zusammen stellen diese Tumore weniger als 1% aller malignen Erkrankungen des Menschen dar³. Morphologisch ergibt sich eine große Vielfalt, und es werden zahlreiche pathologisch sehr unterschiedliche Entitäten den kutanen Sarkomen zugeordnet⁴. Rarität und Variabilität der Erkrankung bedingen den hohen Stellenwert der exakten Diagnostik, und erschweren die Erstellung einheitlicher Behandlungskonzepte⁵ für die betroffenen Patienten.

Die das Hautorgan betreffenden Sarkome können in zwei Gruppen unterteilt werden: Die erste Gruppe bildet sich aus Sarkomen, welche dem kutanen/subkutanen Gewebe entspringen. Eine weitere Gruppe besteht aus Sarkomen, welche tieferen Gewebeschichten entstammen und sich durch Metastasierung und/oder direktes Wachstum in die Kutis und Subkutis erstrecken, dort aber nicht ihren Ursprung nehmen. Diese letzteren Tumore werden daher oft primär von Chirurgen und/oder Onkologen, und nicht von Dermatologen behandelt⁶⁻⁷. Die hier vorgelegte Untersuchung widmet sich den Sarkomen der ersten Gruppe, die von der Kutis und Subkutis ihren Ursprung nehmen und daher primär einer dermatologischen Behandlung zugeführt werden.

Die primär kutanen Sarkome bilden aus histologischer Sicht eine heterogene Gruppe. Dabei ist zu beachten, dass sich die Klassifikation oftmals auf die morphologische Ausprägung stützt, welche nicht unbedingt mit der Histogenese des jeweiligen Sarkomtyps identisch ist⁸. Die Klassifikation als eine maligne Neoplasie erfolgt aufgrund eines infiltrativen Wachstums in Verbindung mit einer gesteigerten Mitoserate bei vorliegender zellulärer Pleomorphie⁹. Die histologische Einteilung in Subtypen richtet sich dabei nach dem Gewebetyp, dem die jeweiligen Tumorzellen morphologisch ähnlich erscheinen, bzw. von dem sie nachweislich ihren Ursprung nehmen. Zur Differenzierung werden hier hauptsächlich lichtmikroskopische, morphologische Merkmale in Verbindung mit immunhistologischen Färbereaktionen

eingesetzt ¹⁰. Dieses Klassifikationssystem ist allerdings nicht statisch, sondern befindet sich in stetigem Fluss. Erkenntnisgewinne und Revisionen haben eine ständige Anpassung zur Folge. Dies hat zu einer gewissen Inkonstanz und Evolution der Einteilung geführt, wie zum Beispiel bei der Definition des malignen fibrösen Histiocytems (MFH), bzw. nach neuer Nomenklatur pleomorphen Sarkoms ¹¹.

1.1.1 Histologie und Ätiologie

Die histologische Einteilung der kutanen Sarkome orientiert sich an ihrer Ähnlichkeit zu den normalen Binde- und Stützgeweben des Hautorgans⁹. Entsprechend werden folgende Gruppen unterschieden (Tabelle 1).

CHART 1: Histological classification of soft tissue cutaneous sarcomas

●	Fibrous tumors
	Intermediate
	Adult fibromatosis
	Superficial (including palmar, plantar, penile, and knuckle pads)
	Juvenile fibrosarcoma
	Malignant
	Adult fibrosarcoma
●	Fibrohistiocytic tumors
	Intermediate
	Atypical fibroxanthoma
	Dermatofibrosarcoma protuberans (including Bednar's pigmented form)
	Giant cell fibroblastoma
	Angiomatoid fibrohistiocytoma
	Plexiform fibrohistiocytic tumors
	Giant cell tumor with low malignancy potential
	Malignant
	Malignant fibrohistiocytoma
●	Lipomatous tumors
	Intermediate
	Atypical lipoma (well-differentiated superficial liposarcoma / atypical lipomatous tumor)
	Malignant
	Well-differentiated liposarcoma
	Myxoid – round cell liposarcoma
	Pleomorphic liposarcoma
	Dedifferentiated liposarcoma
●	Smooth muscle tumors
	Malignant
	Leiomyosarcoma
●	Skeletal muscle Tumor
	Malignant
	Rhabdomyosarcoma
●	Blood and lymphoid vessel tumors
	Intermediate
	Hemangioendothelioma
	Malignant
	Angiosarcoma
	Kaposi's sarcoma
●	Perivascular Tumors
	Malignant
	Malignant glomtic tumor
	Malignant hemangiopericytoma / malignant solitary fibrous tumor
●	Peripheral Nerve Sheath Tumors
	Malignant
	Malignant perineural sheath tumor (MPNST)
●	Primitive neuroectodermal tumor (PNET) and related lesions
	Malignant
	Neuroblastoma
	Ganglioneuroblastoma
	Extra-osseous Ewing Sarcoma / primitive neuroectodermal tumor
●	Paraganglionar Tumors
	Malignant
	Malignant paraganglioma
●	Extra-skeletal Osseous and Cartilaginous Tumors
	Malignant
	Chondrosarcoma
	Extra-skeletal osteosarcoma
●	Miscellaneous Tumors
	Malignant
	Synovial sarcoma
	Soft tissue alveolar sarcoma
	Epithelioid sarcoma
	Small round cells desmoplastic tumor
	Malignant extra-renal rhabdoid tumor

Adapted from: Enzinger FM, Weiss SW. Soft tissue tumors. 4th ed. St Louis: Mosby; 2001, p. 7-8.

Tabelle 1. Histologische Klassifikation der kutanen Sarkome

Die Ätiologie vieler Sarkome ist noch nicht derart im Detail verstanden, wie dies bei anderen, prominenteren und häufigeren Hauttumoren der Fall ist ¹³. Zahlreiche epidemiologische Studien und eine intensive Grundlagenforschung auf diesem Gebiet haben im Zeitraum der letzten Jahre das Verständnis über die Grundlagen dieser Tumore wesentlich verbessert. So haben verbesserte molekularbiologische Methoden (z.B. Fluoreszenz in situ Hybridisierung, FISH) in vielen Fällen die der Tumorgenese zugrunde liegenden chromosomalen Aberrationen und die daraus resultierenden Genprodukte dargestellt ¹⁴⁻¹⁵. Dies hat zumindest im Falle des DFSP die Möglichkeit einer zielgerichteten Therapie eröffnet. Aus umfangreichen klinischen Studien sind zudem zahlreiche Risikofaktoren bekannt, die das Auftreten eines kutanen Sarkoms begünstigen. Dazu zählen unter anderem UV-Schäden (aktinische Keratosen)¹⁶, Infektionen (HHV8 und HIV)¹⁷, allgemeine Immunsuppression ¹⁸, chronische Lymphödeme, kongenitale Gendefekte (z.B. Neurofibromatose) sowie die Exposition mit chemischen und mechanischen Noxen ⁸.

1.1.2 Klinik

In den meisten Fällen präsentiert sich ein kutanes Sarkom als ein asymptomatisch wachsender Tumor. Betroffen sind nahezu alle Körperregionen, wenn sich auch eine Häufung an den Extremitäten (hier besonders der Bereich des Oberschenkels), im Kopf/Gesichtsbereich und im oberen Stammbereich zeigt ¹³. Insgesamt ist die Inzidenz der kutanen Sarkome gering bis sehr gering ¹³, und die meisten Entitäten weisen eine niedrige Malignität auf. Trotzdem besteht bei fast allen Entitäten ein hohes Rezidivrisiko, und die Möglichkeit einer Metastasierung ist stets gegeben. Ferner gibt es seltene, hochmaligne kutane Sarkome mit einer hohen Metastasierungs- und Infiltrationstendenz, wie zum Beispiel die Angiosarkome, welche unbedingt einer intensivierten, multidisziplinären Therapie bedürfen¹⁹.

1.1.3 Diagnostik

Aufgrund der Heterogenität, Variabilität und Seltenheit der verschiedenen Sarkomentitäten kommt der Diagnostik eine sehr hohe Bedeutung zu. Hierbei ist weniger die Klinik als vielmehr der histopathologische Befund richtungsweisend. Dazu

wird entweder der Tumor in toto oder auch eine Biopsie verwandt. Die so gewonnenen Gewebeschnitte werden zur Beurteilung der Morphologie zunächst mit Haematoxylin/Eosin (HE) gefärbt. Ergänzend werden je nach aus der Morphologie gestellter Verdachtsdiagnose gezielte immunohistochemische⁹⁹ Färbungen mit Hilfe spezifischer Marker angeschlossen. Damit gelingt die Darstellung bestimmter Zelltypen oder Zellstrukturen, die für die verschiedenen Sarkomtypen charakteristisch sind. Zusätzlich liegen heute zahlreiche molekularbiologische und molekulargenetische Methoden der Diagnostik vor, die bei der Diagnose bestimmter Sarkomentitäten hilfreich bzw. richtungsweisend sein können. Hierzu zählen FISH (Fluoreszenz in situ Hybridisierung), PCR, und andere Methoden der molekularen Diagnostik (Tabelle 2).

Tumor Type	Normal Cell Counterpart	Useful Marker(s)
Angiosarcoma	Endothelium	Type IV collagen, von Willebrand factor, ulex lectin, CD34, CD31
Leiomyosarcoma	Smooth muscle	Type IV collagen, muscle (smooth) actins, desmin
Rhabdomyosarcoma	Skeletal muscle	MyoD1, myogenin; muscle (sarcomeric) actins; desmin
Ewing's sarcoma	?	CD99 (<i>p30/32-MIC2</i>)
Synovial sarcoma	?	Cytokeratin, EMA
Epithelioid sarcoma	?	Cytokeratin, CD34
Malignant nerve sheath tumor	Nerve sheath (e.g., Schwann cell, perineurial cell)	S-100, CD57, NGF receptor, type IV collagen, EMA
Liposarcoma	Adipocyte	?, Type IV collagen, S-100 protein
Chondrosarcoma	Chondrocyte	?, Type IV collagen, S-100 protein
Osteogenic sarcoma	Osteocyte	?, Osteocalcin
Kaposi's sarcoma	?	Ulex lectin, CD34, VEGFR-3, podoplanin
Malignant fibrous histiocytoma	?	?
Myofibroblast lesions (e.g., nodular fasciitis)	Myofibroblast	Smooth muscle actins
Gastrointestinal stromal tumor	Cells of Cajal	Muscle actins, CD34, CD117a (<i>c-kit</i>)
Hemangiopericytoma, solitary fibrous tumor	?	CD34

Tabelle 2. Spezifische Marker unterschiedlicher Sarkomentitäten (aus: Enzinger & Weiss, Mosby 2001)

Antibodies To	Expressed By
Cytokeratins	Carcinomas, epithelioid sarcoma, synovial sarcoma, some angiosarcomas and leiomyosarcomas, mesothelioma, extrarenal rhabdoid tumor
Vimentin	Sarcomas, melanoma, some carcinomas and lymphomas
Desmin	Benign and malignant smooth and skeletal muscle tumors
Glial fibrillary acidic protein	Gliomas, some schwannomas
Neurofilaments	Neuroblastic tumors
Pan-muscle actin	Benign and malignant smooth and skeletal muscle tumors, myofibroblastic tumors and pseudotumors
Smooth muscle actin	Benign and malignant smooth muscle tumors, myofibroblastic tumors and pseudotumors
Myogenic nuclear regulatory proteins (myogenin, MyoD1)	Rhabdomyosarcoma
S-100 protein	Melanoma, benign and malignant peripheral nerve sheath tumors, cartilaginous tumors, normal adipose tissue, Langerhans cells
Epithelial membrane antigen	Carcinomas, epithelioid sarcoma, synovial sarcoma, some nerve sheath tumors (perineurioma), meningiomas, anaplastic large-cell lymphoma
CD31	Benign and malignant vascular tumors
Von Willebrand factor (factor VIII-related protein)	Benign and malignant vascular tumors
CD34	Benign and malignant vascular tumors, solitary fibrous tumor, hemangiopericytoma, epithelioid sarcoma, dermatofibrosarcoma protuberans
CD99 (<i>MIC2</i> gene product)	Ewing's sarcoma/primitive neuroectodermal tumor, some rhabdomyosarcomas, some synovial sarcomas, lymphoblastic lymphoma, mesenchymal chondrosarcoma, small-cell osteosarcoma
CD45 (leukocyte common antigen)	Lymphoma
CD30 (Ki-1)	Anaplastic large-cell lymphoma
CD68	Macrophages, fibrohistiocytic tumors, granular cell tumors, various sarcomas, melanomas, carcinomas
Melanosome-specific antigens (HMB-45, Melan-A, tyrosinase, microphthalmia transcription factor)	Melanoma, angiomyolipoma, clear-cell sarcoma, melanotic schwannoma

Tabelle 3. Immunohistochemische Marker zur Diagnostik kutaner Sarkome (aus: Enzinger & Weiss, Mosby 2001)

1.1.4 Therapie

Die Therapie der Wahl bei allen Formen der kutanen Sarkome ist die chirurgische Resektion. Hierbei wird, je nach der Malignität und Rezidivfreudigkeit der Entität, ein mäßig großer bis großer Sicherheitsabstand von 1-3 cm angestrebt. So wird versucht, das Risiko für ein Lokalrezidiv zu senken. Bei einem sehr großen Tumor oder wenn ein inoperabler oder metastasierter Zustand besteht, kann auch die Indikation zur Strahlen- und/oder Chemotherapie gestellt sein. Sowohl der chemotherapeutische als auch der strahlentherapeutische Ansatz wird allerdings bei den meisten Sarkomentitäten nur in Fällen eines ausgeprägten Lokalrezidivs oder einer vorliegenden Metastasierung durchgeführt. Die Therapie der Angiosarkome stellt hierbei eine Ausnahme dar. Bei diesen Sarkomen stellt die Radiatio nach primärer Exzision des Tumors den Therapiestandard dar.

Eine weitere Therapieoption stellt die zielgerichtete Therapie mit sogenannten Targeted Agents dar. Für eine derartige Therapie ist die Kenntnis einer tumor-spezifischen molekularen Zielstruktur eine notwendige Voraussetzung. Eine solche ist bislang nur für die Entität des Dermatofibrosarkoms (DFSP) in Form der Überexpression eines zellulären Wachstumsfaktors PDGF-B bekannt; daher ist eine molekular zielgerichtete Therapie bislang aus der großen Gruppe der kutanen Sarkome nur für diese eine Tumorentität verwirklicht worden. Im Falle des DFSP erfolgt der Einsatz des für diese Indikation zugelassenen Tyrosinkinase-Inhibitors Imatinib (Glivec®)²⁰, sowohl bei primären, inoperablen Tumoren als auch in der metastasierten Situation. An weiteren Möglichkeiten der zielgerichteten Therapie im Bereich der kutanen Sarkome wird intensiv geforscht.

1.2 Klinisch bedeutsame kutane Sarkome

Kutane Sarkome stellen eine sehr heterogene Gruppe von Hauttumoren dar. Es ist daher nicht sinnvoll, an dieser Stelle eine detaillierte Darstellung aller dieser Entitäten aufzuführen. Daher beschränkt sich der folgende Abschnitt auf die Beschreibung der drei klinisch bedeutendsten und häufigsten kutanen Sarkome, die im Zeitraum von 1999 bis 2009 an der Universitäts-Hautklinik Würzburg behandelt wurden. Es handelt sich dabei um das Dermatofibrosarcoma protuberans (DFSP), das atypische Fibroxanthom (AFX) und das Leiomyosarkom (LMS).

1.2.1 Dermatofibrosarcoma protuberans (DFSP)

Epidemiologie. Das DFSP ist das häufigste Sarkom der Haut. Trotzdem ist seine Inzidenz sehr niedrig; sie liegt zwischen 0,5 und 1 pro 100.000 Einwohner²¹. Die Altersverteilung zeigt eine deutliche Bevorzugung des frühen bis mittleren Erwachsenenalters^{22 21}, auch wenn Erkrankungen bei Kindern und älteren Menschen ebenfalls anzutreffen sind. Das Geschlechterverhältnis ist nicht ausgewogen; es zeigt sich ein leichtes Überwiegen des weiblichen Geschlechtes, obwohl hier die Datenlage widersprüchlich ist und auch entgegengesetzte Verhältnisse beschrieben wurden²².

Klinik. Klinisch präsentiert sich das DFSP als ein langsam wachsender, zunächst plaqueförmiger, später knotiger Tumor, hautfarben bis leicht bräunlich gefärbt (Darstellung 1). Die Morphologie des DFSP ist sehr vielfältig. Es kommt häufig zu Fehldiagnosen, bei denen diese Erkrankung mit einer benignen Veränderung oder einem anderen Hauttumor verwechselt wird. Die Tumore finden sich bevorzugt am Stamm und den proximalen Extremitäten (bevorzugt dem Oberschenkel)²³. Die übrigen Körperregionen sind eher selten betroffen. Oftmals nehmen die Patienten den Tumor aufgrund des langsamen, asymptomatischen und indolenten Wachstums erst sehr spät wahr. Daher kommt es oft erst in einem späten Stadium zum Aufsuchen eines Arztes. Ohne Therapie kann es in späten Erkrankungsstadien zu Ulzerationen und Blutungen der Tumore kommen. Selten (<5% aller Fälle) treten Metastasen auf, wobei Fernmetastasen hierbei häufiger beobachtet werden als lokoregionäre Metastasen.

Histologie und Diagnostik. Histologisch handelt es sich beim DFSP um einen fibrohistozytären Tumor. Es zeigen sich im mikroskopischen Bild storiform angeordnete Tumorzellverbände, die intrakutan und/oder subkutan ihren Ursprung nehmen und sich entlang der Septen des Unterhautfettgewebes ausbreiten. Ein charakteristischer, immunhistologischer Marker des DFSP ist CD34⁷. Abzugrenzen vom DFSP ist das gutartige Dermatofibrom, was mittels einer immunhistologischen Darstellung des Faktors XIIIa gelingt. Hierbei zeigt das DFSP eine negative Reaktion. Es wird auch noch eine pigmentierte Form des DFSP, der sogenannte Bednar-Tumor, unterschieden. Dieser ist ebenso wie das klassische DFSP CD34 positiv, womit die Unterscheidung zu anderen pigmentierten Hautläsionen gelingt²⁴. Eine weitere Unterform des DFSP bildet das fibrosarkomatöse DFSP (DFSP-FS), welches eine höhere Metastasierungsrate sowie eine ungünstigere Prognose beinhaltet.

Das DFSP ist nicht nur das häufigste, sondern auch das pathophysiologisch am besten verstandene kutane Sarkom. Der ätiopathogenetische molekulare Mechanismus, der bis zu 90% der DFSP unterliegt, ist bekannt²⁵. Dabei handelt es sich um eine chromosomale Translokation zwischen den Chromosomen 17 und 22. Diese führt zur Bildung eines Fusionproteins, welches einen autokrinen Wachstumsstimulus auf die Zelle ausübt. Da dieser Mechanismus über den Platelet-Derived Growth Factor beta (PDGFB)-Rezeptor vermittelt wird, ist der Einsatz eines hier angreifenden Tyrosinkinase-Inhibitors (z.B. Imatinib) möglich²⁶. In diagnostischen Grenzfällen kann die Chromosomentranslokation im Tumorgewebe molekulargenetisch nachgewiesen werden, z.B. mittels FISH-Analyse oder mittels PCR und anschließender Gen-Sequenzierung.

Therapie. Die bevorzugte Behandlungsform des DFSP ist die chirurgische Resektion. Nach den aktuellen Leitlinien der Arbeitsgemeinschaft Dermatologische Onkologie (ADO) ist hierbei ein Sicherheitsabstand von 1-3 cm anzustreben. Dieser Abstand richtet sich unter anderem nach dem Resektionsverfahren²⁷. Eine mikrographische Chirurgie wie zum Beispiel das Moh's-Verfahren erlaubt hierbei einen geringeren Sicherheitsabstand. Trotzdem können sich auch nach großzügiger Resektion noch hohe Rezidivraten zeigen. Eine weitere Therapiemöglichkeit stellt der gezielte Einsatz von Targeted Agents dar. Dabei erfolgt der zielgerichtete Einsatz eines Tyrosinkinase-Inhibitors (Imatinib, Glivec®), welcher gegen den durch das irreguläre Fusionsprotein stimulierten PDGFB-Rezeptor gerichtet ist. Klinische Studien zu dieser Therapieoption zeigten gute Ansprechraten von ca. 50%, und führten zur Zulassung dieser Substanz für die Indikation des DFSP, als bisher einzigen molekular zielgerichteten Therapie eines kutanen Sarkoms²⁸.



Darstellung 1. DFSP. Ansicht des rechten Oberarms

1.2.2 Leiomyosarkom (LMS)

Epidemiologie. Das Leiomyosarkom (LMS) ist im Vergleich zum AFX und DFSP das seltener vorkommende Sarkom. Im Geschlechterverhältnis zeigt sich ein deutliches Überwiegen des männlichen Geschlechts¹³. Die Altersverteilung zeigt ein Überwiegen älterer Patienten mit einer Häufung in der 7.,8. und 9. Lebensdekade²⁹.

Klinik. Klinisch zeigt sich das LMS meist als unspezifische, solitäre, knotige Veränderung, die oft als Zyste, Dermatofibrom oder andersartige Hautveränderung fehldiagnostiziert wird (Darstellung 2). Die Knoten können sowohl vereinzelt als auch in Gruppen auftreten und sind häufig druckschmerzempfindlich. Es können abhängig vom Typ des LMS unterschiedliche Körperregionen betroffen sein. Beim oberflächlichen, intrakutan gelegenen LMS sind häufig Hals- und Kopfregion betroffen. Die Verteilung der subkutanen LMS betrifft bevorzugt die Oberschenkel, wo sich bis zur Hälfte der Tumore befinden, sowie die oberen Extremitäten.

Einteilung, Histologie und Diagnostik. Das LMS entstammt den glatten Muskelzellen. Es werden histomorphologisch zwei Formen unterschieden, eine kutane und eine subkutane Form. Die subkutane Form entstammt der Muskulatur der Körperbehaarung,

die kutane Form entstammt wahrscheinlich der vaskulären Muskulatur. Man vermutet, dass die subkutane Form dem M. arrector pili entstammt, und daher bevorzugt auf den Extensorenseiten der Extremitäten anzutreffen ist. Traumatische oder mechanische Belastungen scheinen die Bildung eines LMS zu begünstigen. Histologisch erkennt man bei diesem Tumor zahlreiche faszikulär ausgerichtete Muskelzellen. Es liegt oft eine erhöhte Mitoserate vor. Die Tumorzellen imponieren spindel- bis zigarrenförmig und bieten oftmals ein granulozytäres oder epitheloides Erscheinungsbild. Der histologische Nachweis gelingt meist bereits morphologisch mittels der HE-Färbung. Der sensitivste immunhistochemische Marker ist das smooth muscle actin (SMA). Daneben können Desmin und andere spezifische Aktin-Marker eingesetzt werden³⁰. Diese weisen allerdings eine geringere Spezifität als SMA auf.

Therapie. Die primäre Therapie erfolgt chirurgisch. Es wird eine weite Resektion angestrebt mit einem Sicherheitsabstand von mindestens 3 cm. Bei einer gleichzeitigen mikrographischen Kontrolle des Schnitttrandes können auch kleinere Sicherheitsabstände in Betracht gezogen werden. Das Risiko für das Entstehen eines Lokalrezidivs ist beim LMS im Vergleich zu anderen kutanen Sarkomen relativ hoch. Abhängig von der Behandlungsmodalität und dem gewählten Sicherheitsabstand findet sich in der Literatur für die Rezidivrate eine Spanne von 10-60%^{31 30, 32}. Daneben besteht ein relativ hohes lymphogenes und pulmonales Metastasierungsrisiko, wobei in der Literatur ein Risiko von bis zu 30% für das Auftreten von Lungenmetastasen genannt wird.^{29, 31}. Die nicht-chirurgischen therapeutischen Maßnahmen haben, wie auch bei anderen kutanen Sarkomen, eine geringere Bedeutung in der Therapie. Hier stehen Kryochirurgie sowie die kontrollierte Extremitätenperfusion mit Melphalan zur Verfügung³³. Die Erfahrungen über Anwendungsmöglichkeiten dieser Therapiemodalitäten sind allerdings noch eingeschränkt.



Darstellung 2. Leiomyosarkom. Ansicht des rechten Oberschenkels

1.2.3 Atypisches Fibroxanthom (AFX)

Epidemiologie. Das atypische Fibroxanthom (AFX) ist eines der häufigeren kutanen Sarkome²². Bei den Betroffenen zeigt sich ein deutliches Überwiegen des männlichen Geschlechts. Diese Erkrankung betrifft häufig ältere Menschen. Studien haben aber auch ein Auftreten bei jüngeren Patienten gezeigt, in diesem Fall gehäuft bei Risikogruppen (Patienten mit Xeroderma pigmentosum oder Immunsuppression). Das AFX entsteht häufig auf UV-geschädigter Haut, oft innerhalb einer Feldkanzerose, daher sind häufig Kopf und Akren betroffen (Darstellung 3). Die Metastasierungstendenz ist gering bis nicht vorhanden. Die wenigen in der Literatur berichteten Metastasierungsfälle wurden als Fehldiagnosen angezweifelt, sodass sich heute das Meinungsbild verstärkt, dass das AFX keine Metastasierungstendenz besitzt.

Klinik. Klinisch zeigt sich der Tumor als ein expansiv wachsender solitärer Knoten, oftmals mit Ulzeration, mit einem Durchmesser von zumeist weniger als 2 cm. Häufig sind die Akren und der Kopf-/Gesichtsbereich betroffen, d.h. Körperregionen mit einer hohen lebenslangen UV-Exposition. Das klinische Erscheinungsbild ist uncharakteristisch. Grob morphologisch lässt sich diese Läsion nur schwer von einem

Basalzellkarzinom oder einem Plattenepithelkarzinom abgrenzen und wird daher klinisch häufig als einer dieser genannten Tumoren fehldiagnostiziert.

Histologie. Histologisch handelt es sich beim AFX um einen fibroblastischen Tumor. Es ist zu beachten, dass einige Autoren das atypische Fibroxanthom auch als eine Sonderform des malignen fibrösen Histiocytems (MFH) klassifizieren und es von diesem hauptsächlich durch klinische Kriterien abgrenzen³⁴. Hierbei ist anzumerken, dass das AFX grundsätzlich innerhalb der Dermis seinen Ursprung nimmt, während das MFH oft subkutan gelegen ist. Morphologisch erkennt man innerhalb eines AFX zahlreiche atypische Mitosefiguren. Die Zellen sind oftmals rundzellig oder pleomorph faszikulär angeordnet. Im Tumorgewebe zeigen sich vereinzelte hyperchromatische Zellen. Die weitere Differenzierung erfolgt per Ausschlussdiagnose mittels immunhistologischer Marker. Dies ist von besonderer Bedeutung zur Abgrenzung von Plattenepithelkarzinomen mittels negativem Befund für Zytokeratine sowie von Melanomen mittels negativem Befund für S100 oder andere Melanom-spezifische Marker³⁵.

Therapie. Die Standardtherapie des AFX ist chirurgisch. Es wird eine Resektion mit mindestens 1 cm Sicherheitsabstand empfohlen. Die Bedeutung der mikrographischen Chirurgie ist beim AFX besonders hoch. Da dieser Tumor vermehrt den Kopf- und Gesichtsbereich betrifft, scheint die mikrographische Chirurgie mit einem kleineren, notwendigen Resektionsrand einen Vorteil zu bieten³⁶. Die langfristige Prognose ist insgesamt gut, in Studien wird von einer Rezidivrate ~10% bei einer niedrigen bis nicht vorhandenen Metastasierungsrate berichtet.



Darstellung 3. Atypisches Fibroxanthom. Ansicht des Kopfes parietal

1.3 Zielsetzung der Arbeit

Die Zielsetzung dieser Arbeit ist es, mit den Mitteln einer retrospektiven Datenerhebung ein besseres Verständnis zu Diagnostik, Therapie und Erkrankungsverlauf kutaner Sarkome zu gewinnen. Hierzu soll der aktuelle Versorgungsstatus kutaner Sarkome an der Universitäts-Hautklinik Würzburg dargestellt werden. Es wurden zunächst alle im Zeitraum von 1999-2009 aufgrund eines kutanen Sarkoms an der Universitäts-Hautklinik Würzburg behandelten Patienten über die Datenbank der hausinternen histologischen Diagnostik identifiziert. Nachfolgend wurden Daten zu Erkrankungsdisposition (Geschlecht, Alter, Vorerkrankungen/Risikofaktoren), Tumorcharakteristika (Lokalisation am Körper, histologische Parameter, Lage in der Haut), Diagnostik (histologische und immunhistologische Parameter), Therapie (Operationen, medikamentöse Therapie) und Krankheitsverlauf (Erstversorgung, Nachsorge, Lokalrezidive, Metastasierung) aus den vorliegenden Patientenakten entnommen und in einer elektronischen Datenbank in anonymisierter Form erfasst und nachfolgend ausgewertet. Die erfassten Faktoren wurden, unter Berücksichtigung ihrer Vollständigkeit, hinsichtlich ihrer prognostischen Relevanz für die Erkrankung „kutanes Sarkom“ untersucht und mit den in der Literatur bestehenden Daten in Verbindung gesetzt.

2. MATERIAL UND METHODEN

2.1 Erfassung der Studienpopulation

Die Studienpopulation stellt eine klinische Reihe der an der Universitäts-Hautklinik Würzburg unter der Diagnose „kutanes Sarkom“ behandelten Patienten dar. Mit Hilfe eines klinikinternen EDV-Programms (SAP) wurden aus dem histologischen Archiv der Hautklinik Würzburg sämtliche Patienten, die mit der Diagnose „kutanes/subkutanes Sarkom“ im Zeitraum von 1999-2009 erfasst worden waren, retrospektiv identifiziert. Es wurden somit für die vorliegende Datensammlung nicht nur diejenigen Patienten ausgewählt, welche in diesem Zeitraum die Erstdiagnose eines kutanen Sarkoms erhielten, sondern auch jene, die sich in Weiterbehandlung bei bereits bestehender Erkrankung befanden.

2.2 Patientendaten

Die Erfassung der Patientendaten beinhalteten demographische, klinische, histologische und therapeutische Aspekte. Es wurden Daten zu Erkrankungsdisposition (Geschlecht, Alter, Vorerkrankungen/Risikofaktoren), Tumorcharakteristika (Lokalisation am Körper, histologische Parameter, Lage in der Haut), Diagnostik (histologische und immunhistologische Parameter), Therapie (Operationen, medikamentöse Therapie) und Krankheitsverlauf (Erstversorgung, Nachsorge, Lokalrezidive, Metastasierung) aus den vorliegenden Krankenakten der identifizierten Patienten entnommen und in einer elektronischen Datenbank in anonymisierter Form erfasst. Die Medizinische Ethikkommission der Universität Würzburg wurde über diese retrospektive Datenerfassung informiert und hat diese bewilligt.

2.2.1 Demographie

Zu den demographischen Daten zählten das Geschlecht, das Alter und das Datum der Erstdiagnose „kutanes Sarkom“ (Tabelle 4). Aus diesen Daten wurde das Geschlechterverhältnis, das Alter bei Erstdiagnose, die Inzidenz, und im Zusammenhang mit der Verlaufsbeobachtung das Überleben der Patienten ermittelt.

2.2.2 Klinik

In der Kategorie „Klinik“ wurden die klinischen Daten der Patienten betreffend der Erkrankung „kutanes Sarkom“ zusammengefasst. Dabei wurde zuerst das Erkrankungsstadium bei Erstdiagnose und bei letztem Kontakt, danach die klinischen Nebendiagnosen und Risikofaktoren, und schließlich die Lokalisation des Tumors erfasst (Tabelle 4).

Zu den bekannten Risikofaktoren kutaner Sarkome zählen: HIV-Infektion, das Vorliegen eines chronischen Lymphödems, Zustand nach Bestrahlung, Immunsuppression, Zustand nach Zweitmalignom und das Vorliegen einer Neurofibromatose. Auch wurden sonstig angeführte Nebendiagnosen, sofern diese als relevant erachtet wurden, vermerkt.

Die Lage des jeweiligen Tumors am Körper des Patienten wurde zur Kategorisierung jeweils einer von sechzehn definierten Körperregionen zugeteilt. Bei Auftreten von Metastasen oder einer lokoregionären Ausbreitung, welche die Gebietsgrenzen überschreitet, wurde die Lage des Primarius als ausschlaggebend gewertet.

	Parameter
Demographie	Alter: Lebensjahre Geschlecht: männlich, weiblich
Klinik	Risikofaktoren: HIV-Infektion, Immunsuppression, Lymphödem, UV-Schädigung, Z.n. Radiatio, Neurofibromatose Nebendiagnosen. Lokalisation: Körperregion (Auswahl aus 16 definierten Regionen)
Histologie	Durchmesser des Primarius: cm Tumordicke (Eindringtiefe) des Primarius: cm Sarkomtyp: Leiomyosarkom (LMS), Dermatofibrosarcoma protuberans (DFSP), atypisches Fibroxanthom (AFX), Kaposi Sarkom, malignes fibröses Histiozytom (MFH)/pleomorphes Sarkom, und andere Lage des Primarius zur Haut: intradermal, subkutan, tiefe Weichteile Grading: Differenzierungsgrad I-IV Mitoserate: niedrig, mittelgradig, hoch Immunhistologie (Marker pos, neg, n.g.): siehe Tabelle 2
Verlauf	Therapiemodalität: Chirurgie, Radiatio, Chemotherapie, andere Chirurgische Resektion: Sicherheitsabstand, Nachexzision, Ergebnis Therapie bei Erstdiagnose: Stationär, Nachexzision in Hautklinik Follow-Up: Stadium bei Erstdiagnose, Stadium bei letztem Kontakt Lokalrezidiv / Metastasierung: Datum, Lokalisation, Therapiemodalität

Tabelle 4. Untersuchte Parameter in der Studienpopulation

2.2.3 Histologie und Immunhistologie

In dieser Kategorie wurden die histologischen und immunhistologischen Merkmale des bei den Patienten vorliegenden kutanen Sarkoms erfasst (Tabelle 5).

Die exakte Zuordnung zu einer der *Sarkomentitäten* wurde dem histologischen Befund entnommen. Hierbei wurde beachtet, dass für einige Patienten mehrere histologische Begutachtungen von verschiedenen histopathologischen Instituten vorlagen, insbesondere bei Grenzfällen, deren histologische Präparate zur Einholung zusätzlicher Meinungen an externe, spezialisierte Zentren (sog. Referenzzentren für Sarkome) verschickt wurden. Für die vorliegende Datensammlung wurde die jeweils endgültige histologische Beurteilung unter Zusammenschau aller vorliegenden Befunde zur endgültigen Festlegung der Diagnose verwendet.

Die *Sarkomentitäten* wurden für die vorliegende Studie den folgenden Kategorien zugeordnet: Leiomyosarkome (LMS), Dermatofibrosarcoma protuberans (DFSP), atypische Fibroxanthome (AFX), Angiosarkome, Klarzellsarkome, pleomorphe Sarkome / maligne fibröse Histiozytome, Kaposi-Sarkome und andere Sarkome. Die Kategorie „andere Sarkome“ enthielt hierbei all jene sehr seltenen Sarkome, welche nicht in einer der vorangegangenen Kategorien beschrieben wurden.

Der *Tumordurchmesser* wurde dem endgültigen histologischen Befund entnommen. Bei asymmetrischen Tumorformen oder ausgeprägten Befunden wurde jeweils der größte Längendurchmesser verwendet. Die *Tumordicke*, entsprechend der Eindringtiefe des Sarkoms in die Haut, wurde ebenfalls dem endgültigen histologischen Befund entnommen.

Ein weiterer, wichtiger histologischer Parameter, der aus dem endgültigen Befund herausgelesen wurde, gab die *Lage des Tumors in der Haut* an. Dabei wurden drei Gewebeschichten unterschieden; Dermis, Subkutis und tiefe Weichteile. Mehrfachnennungen waren möglich, wenn sich ein Tumor z.B. innerhalb mehrerer Bereiche der Haut gebildet bzw. diese infiltriert hatte.

Die **Mitoserate** des Primärtumors wurde dem endgültigen histologischen Befund entnommen, und anhand der Ausprägungen „niedrig“, „mittelgradig“, „hoch“ und „unbekannt“ kategorisiert. Diese Einteilung in Kategorien erfolgte nach Konsultation von Herrn Dr. Kneitz, Pathologe der histologischen Abteilung der Universitäts-Hautklinik Würzburg. Die Kategorisierung erfolgt nach den Empfehlungen der FNCLCC (Federation Nationale des Centres de Lutte le Cancer). Einteilung nach Anzahl der Mitosespindeln pro 10 HPF (1High Power Field = 0,1734 mm²; 0-9 niedrig, 10-19 mittel und >20 hoch).

Das **Tumorgrading** erfolgte ebenfalls aus dem endgültigen histologischen Befund und wurde mittels der Kategorien „I = differenziert“, „II = wenig differenziert“, „III = entdifferenziert“, „IV = undifferenziert“ sowie „unbekannt“ kategorisiert.

Außerdem wurden alle an den Primärtumoren durchgeführten immunhistologischen Untersuchungen erfasst; auch hierzu wurden alle in der Krankenakte vorliegenden histopathologischen Befunde der jeweiligen Tumore herangezogen. Bei der Erfassung der Ergebnisse der durchgeführten immunhistochemischen Färbungen wurde zwischen „positiv“, „negativ“ und „nicht durchgeführt“ unterschieden. Eine Liste der erfassten immunhistologischen Marker findet sich in Tabelle 5. In die spätere Auswertung der immunhistochemischen Daten wurden nur diejenigen Patienten einbezogen, für die entweder ein positiver oder ein negativer Befund vorlag, d.h. nur diejenigen Patienten, für deren Tumoren eine entsprechende immunhistochemische Analyse stattgefunden hatte.

Endotheliale Marker	Epitheliale Marker	Mesenchymale Marker	Neuroepitheliale Marker
CD31 Podoplanin	Zytokeratin	Vimentin CD34 PDGFRa PDGFRb Myogene Marker Desmin Aktin/SMA Myogenin Caldesmon	S100 HMB45
Melanozytäre Marker	Proliferationsmarker	Monozytäre Marker	andere Marker
MelanA	Ki67 MIB1	CD68	HHV8 c-kit/CD115

Tabelle 5. Erfasste immunhistologische Marker kutaner Sarkome

2.3 Statistische Analyse

Um den Einfluss der verschiedenen, erfassten Parameter auf den Verlauf der Tumorerkrankung, insbesondere auf das Überleben einzuschätzen, wurde das progressionsfreie Überleben (Progression-free survival, PFS) der Patienten bestimmt. Das PFS beschreibt den Zeitraum von der Erstdiagnose bis zum Einsetzen einer Progression der Erkrankung (Lokalrezidiv oder Metastasierung) und wurde mittels der Kaplan-Meier Kurvenmethodik berechnet. Patienten, bei denen bis zum letzten Kontakt kein Ereignis eingetreten ist, werden als zensiert gewertet.

Alle Testungen auf statistische Signifikanz erfolgten mit einem alpha-Wert von 0,05. Zur Bestimmung potentieller Unterschiede zwischen Überlebenskurven wurde sowohl der Log-Rank-Test als auch der Wilcoxon-Test durchgeführt. Die Erfassung des Datensatzes erfolgte mittels einer Microsoft Office Suite 2007 und einem statistischen Zusatzprogramm für Microsoft Excel (XLSTAT Version März 2010). Zum Auswerten kategorischer Variablen

wurde der Fisher's Exakt Test durchgeführt. Die Bestimmung der Hazard Ratio als auch das mediane und mittlere PFS (Progression free survival) erfolgten mit dem Software Programm MecCalc von MedCalc Software. Zu den auf diese Weise untersuchten kategorischen Variablen zählten auch die bei Erstdiagnose festgestellten Risikofaktoren. Hierbei wurde die Wahrscheinlichkeit des Vorhandenseins eines Merkmales mit dem Auftreten eines Rezidivs verglichen. Diese Analyse wurde ebenfalls mit Excel und XLSTAT durchgeführt.

3. ERGEBNISSE

	Untersuchungsgröße	Kategorie, Einheit	Statistischer Test/Analyse
Demographie	Alter Geschlechterverteilung Anzahl Beobachtungszeitraum und –spanne	Median, Mittelwert, Alterspanne (Jahre) Gesamtkollektiv, inh. Sarkomentitäten N Zeit (Monate)	
Klinik	Lokalisation Tumorage Eindringtiefe und Tumordurchmesser Nebendiagnosen	Verteilung am Körper (Kopf, Stamm, proximale und distale Extremität) Lage im Gewebe (Kutan-subkutan) Längsdurchmesser und Eindringtiefe Ausmessung im Präparat bei ED (cm) Zustand bei ED (Solare Elastose, HIV Inf., Zustand nach Strahlentherapie und Immunsuppression)	
Histologie	Tumorentität Mitoserate Differenzierungsgrad Immunohistochemie	Zusammensetzung der Gesamtgruppe Mitosespindeln pro Fläche (hoch, mittel, niedrig) (WHO Grading I-III) Färbeergebnisse der Marker (pos.neg.)	
Therapie	Endgültiger Sicherheitsabstand Umfeld der Primärversorgung	Abstand nach endgültiger Nachresektion (cm) Klinik, Haus bzw. Facharzt etc...	
Krankheitsverlauf	Status bei letzter Beobachtung Tumorstadium Patientenstatus im Verlauf	Patientenstatus (Rezidiv, Tod, Progress) Stadium bei Erstdiagnose (Rezidiv, Tod, Progress) (Rezidiv, Tod, Progress)	
Prognostische Faktoren	Patientenalter Geschlecht Sarkomentität Differenzierungsgrad Mitoserate Immunohistochemische Marker Nebendiagnosen ED	<50 LJ, 50-70LJ, >70LJ (mittleres und medianes PFD, Hazard ratio) m,w. (mittleres und medianes PFS, Hazard ratio) Grading I-IV (mittleres und medianes PFS, Hazard ratio) niedrig, mittel, hoch (mittleres und medianes PFS, Hazard ratio) AFX: Aktin SMA, CD68, Zytokeratin, Desmin; LMS: CD34, Desmin (positiv, negativ) Geschlecht (m,w) HIV Infektion (positiv, negativ) Nekrosen im Resektat (vorhanden, nicht vorhanden) Immunsuppression (vorhanden, nicht vorhanden) Zustand nach Strahlentherapie (ja, nein) Differenzierungsgrad (niedrig, hoch) Lage in der Haut (oberflächlich, tief)	Kaplan-Meier Analyse des PFS (Gesamtkollektiv bzw. im Vergleich zur Kontrollgruppe) Fisher Exakt Test 2x2 (rezidiv, rezidivfrei)

Tabelle 6. Übersicht der Ergebnisse der Studie

3.1 Demographie

Die für die Datenerfassung identifizierte Gruppe bestand aus n=119 Patienten, die zwischen 1999 und 2009 an der Universitäts-Hautklinik Würzburg unter der Diagnose „kutanes Sarkom“ behandelt wurden. Die Nachbeobachtungszeit ab Datum der Erstdiagnose des kutanen Sarkoms umfasste eine Spanne von 0,0 bis 26,6 Jahren. Die mediane Nachbeobachtungszeit betrug 2,4 Jahre, der Mittelwert 3,3 Jahre. Bei 13 Patienten konnte die Dauer des Beobachtungszeitraumes bei fehlender Dokumentation nicht bestimmt werden.

Beobachtungszeitraum	Zeitraum [Jahre]
Anzahl Patienten [N]	119
1. Quartil [Jahre]	0,8
Median [Jahre]	2,4
2. Quartil [Jahre]	4,5
Mittelwert [Jahre]	3,3
Max. [Jahre]	28,5
Min. [Jahre]	0,003
Unbekannt [N]	13

a) Unter Ausschluss von 13 Patienten. Hier liegen keine Daten zum Zustand des Patienten nach Erstdiagnose des Sarkoms vor.

Tabelle 7. Beobachtungszeitraum. Max., Min. und Quartile

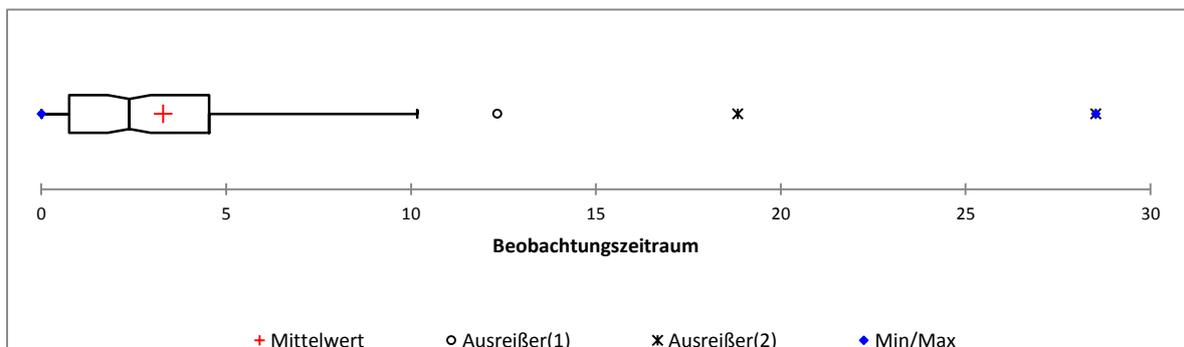


Diagramm 1. Box-Plot des Beobachtungszeitraumes

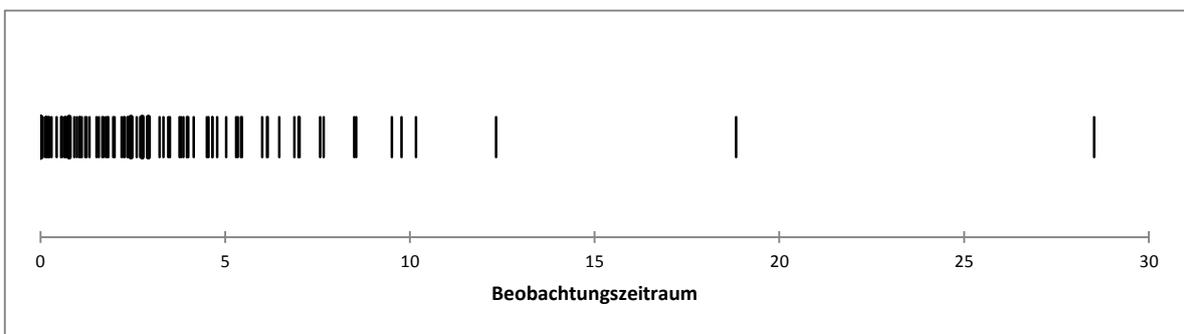


Diagramm 2. Strip-Plot des Beobachtungszeitraumes

3.1.1 Altersverteilung

Der Altersmedian des Gesamtkollektivs aller Patienten mit kutanen Sarkomen betrug bei Erstdiagnose 73,1 Jahre (Tabelle 8). Die Altersspanne reichte vom 11,2 bis zum 95,7 Lebensjahr. Zwischen den verschiedenen Sarkomentitäten zeigten sich deutliche Unterschiede bei Altersmedian und -verteilung.

Die atypischen Fibroxanthome (AFX), welche mit einer Gesamtzahl von 55 die größte aller Patientengruppen bilden, zeigten eine deutlich in das hohe Alter verschobene Verteilung (Diagramm 3). Die Altersspanne reicht von 60,0 bis zu 95,7 Lebensjahren; der Median liegt bei 77,2 Lebensjahren (Tabelle 8). Die höchste Inzidenz für das AFX fand sich in der 9. Lebensdekade.

Das Leiomyosarkom (LMS) zeigte eine dem AFX ähnliche Altersverteilung (Tabelle 8). Der Median betrug 74,4 Lebensjahre. Die Altersspanne reichte vom 41,7 bis zum 86,6 Lebensjahr. Es zeigte sich ebenfalls eine Häufung von Patienten mit einer Erstdiagnose jenseits der 8. Lebensdekade.

Die Gruppe der an einem Dermatofibrosarcoma protuberans (DFSP) erkrankten Patienten unterscheidet sich in Altersverteilung und Median deutlich von der Gesamtgruppe aller Patienten mit kutanen Sarkomen sowie auch von den AFX und LMS. Der Altersmedian bei Erstdiagnose war für das DFSP mit 43,1 Lebensjahren vergleichsweise niedrig. Es lag wiederum eine weite Altersspanne vom 11,2 bis zum 85,5 Lebensjahre. Die Verteilung zeigte eine zweigipfelige Form mit erhöhter Inzidenz in der 3. und 7. Lebensdekade (Diagramm 3).

	Alle Sarkome (n=119)	DFSP (n=16)	AFX (n=55)	LMS (n=20)
Median Alter (Jahre)	73,1	43,1	77,2	74,4
Mittelwert Alter (Jahre)	68,3	47,0	78,0	72,3
Altersspanne (Jahre)	11,2-95,7	11,2-85,5	60,0-95,7	41,7-86,6

Tabelle 8. Altersmedian, Mittelwert und Altersspanne der Studienpopulation

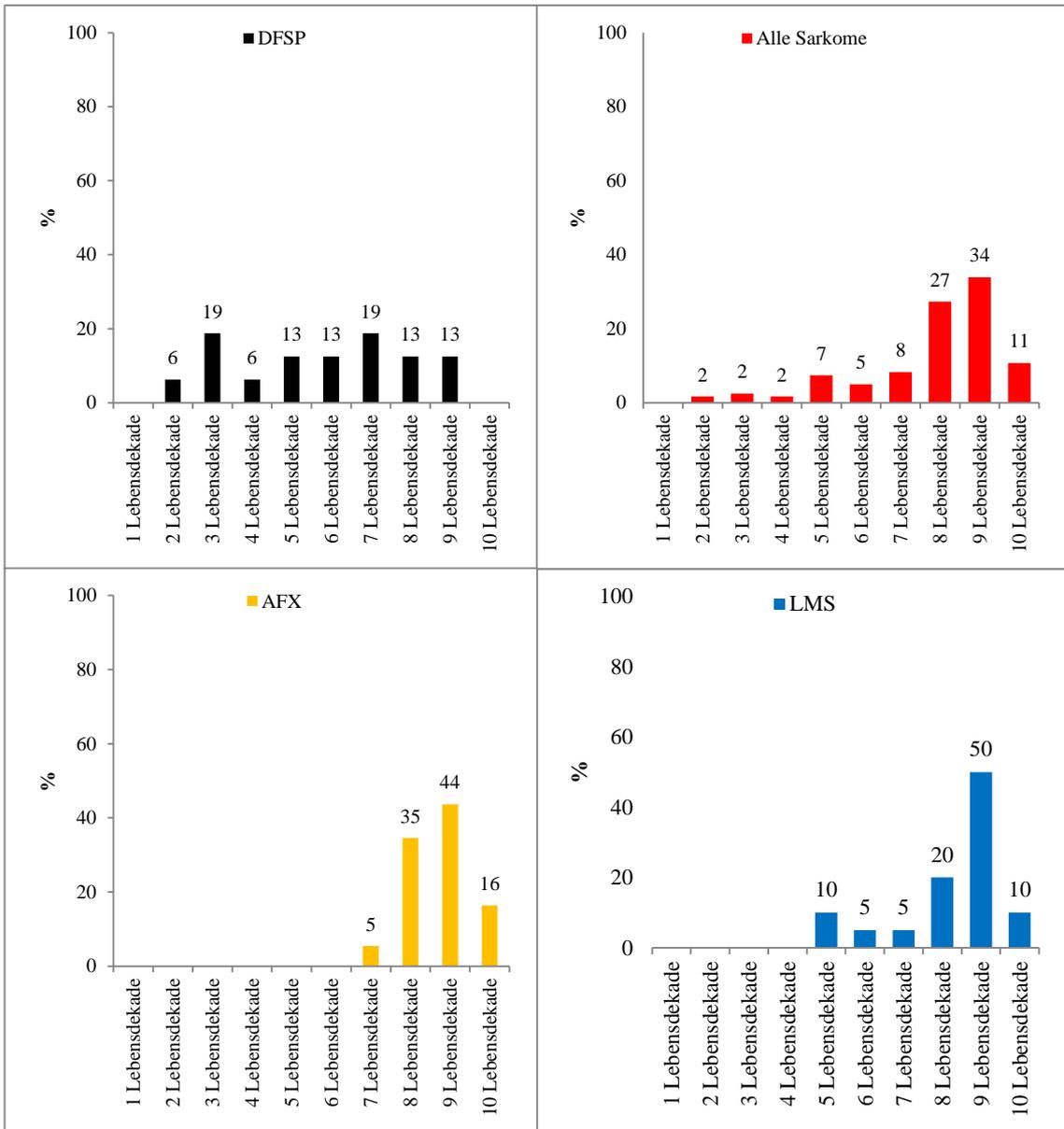


Diagramm 3. Altersverteilung in Dekaden für die Gesamtgruppe aller kutanen Sarkome sowie für die Entitäten AFX, LMS und DFSP. Relativer Anteil % (N)

3.1.2 Geschlechterverteilung

Innerhalb des Gesamtkollektivs aller Patienten mit kutanen Sarkomen überwog der Anteil der männlichen Patienten gegenüber dem der weiblichen deutlich mit einem Verhältnis von 2,5 zu 1. Es zeigten sich zudem Unterschiede im Geschlechterverhältnis innerhalb der drei großen Sarkomentitäten AFX, LMS und DFSP. Bei den AFX und LMS überwog der Anteil der männlichen Patienten mit 2,7 bzw. 4,0 zu 1. Innerhalb der Gruppe der DFSP zeigte sich dagegen ein Überwiegen der weiblichen Patienten mit einem Verhältnis Frauen:Männer von 0,6 zu 1 (Tabelle 9).

Geschlecht	Alle Sarkome		DFSP		AFX		LMS	
	N	%	N	%	N	%	N	%
weiblich	33	28,9	10	62,5	15	27,3	4	20,0
männlich	86	71,1	6	37,5	40	72,7	16	80,0
Verhältnis männlich:weiblich	2,5		0,6		2,7		4,0	

Tabelle 9. Geschlechterverhältnis im Gesamtkollektiv sowie bei den DFSP, AFX und LMS

3.2 Klinik

3.2.1 Lokalisation

Die Lokalisation des Primärtumors zeigte unterschiedliche Muster innerhalb der Gesamtgruppe sowie der AFX, DFSP und LMS (Diagramm 4).

Innerhalb der Gesamtgruppe zeigte sich bei mehr als der Hälfte der Patienten ein Befall des Gesichtes oder einer sonstigen Kopfregion. Hier fanden sich 22,7% bzw. 27,7% der Primärtumore. Die restlichen Tumore verteilten sich relativ gleichmäßig über die restlichen Körperregionen, weitere Häufungen fanden sich an den Oberschenkeln inklusive Knie mit 9,2 %, am oberen Rücken mit 6,7% und an der Brust mit 5,9% der Sarkome.

Das Verteilungsmuster der AFX zeigte ein dem Gesamtkollektiv ähnliches Überwiegen des Kopf- und Gesichtsbereiches für die Lokalisation des Primärtumors (Diagramm 4). Hier lagen 76,3% der Tumore. Dabei waren die Gesichtsregion in 32,7% und der übrige Kopf in 43,6% der Fälle betroffen. Die restlichen Tumore fanden sich relativ gleichmäßig auf die übrigen Körperareale verteilt, wobei ein relativ hoher Anteil von 13,0 % der Primärtumoren keiner Körperregion zugeordnet werden konnte, da die Lokalisation des Primarius nicht aus den Krankenakten bzw. der Anamnese eruierbar war.

Die Verteilung der LMS zeigte mit 50,0 % aller Fälle ebenfalls ein Überwiegen der Kopfregion (Diagramm 4). Eine weitere Häufung fand sich, ähnlich dem Verteilungsmuster der DFSP, am Oberschenkel mit 20,0 % der Fälle. Die restlichen Tumore verteilen sich recht gleichmäßig über die übrigen Körperareale.

Die Patientengruppe der DFSP zeigte ein von den anderen Gruppen abweichendes, spezifisches Verteilungsmuster (Diagramm 2). In nahezu 78,5% der Fälle traten die Primärtumore am oberen Körperstamm auf. 31,3 % der Tumore lagen im Brustbereich und weitere 37,5 % im Bereich des oberen Rückens vor. Eine weitere Häufung zeigte sich an den unteren Extremitäten mit 25,1 % der Tumore. Dabei waren die Oberschenkel mit 18,8 % der Tumore deutlich häufiger betroffen als die Unterschenkel mit 6,3 % der Fälle.

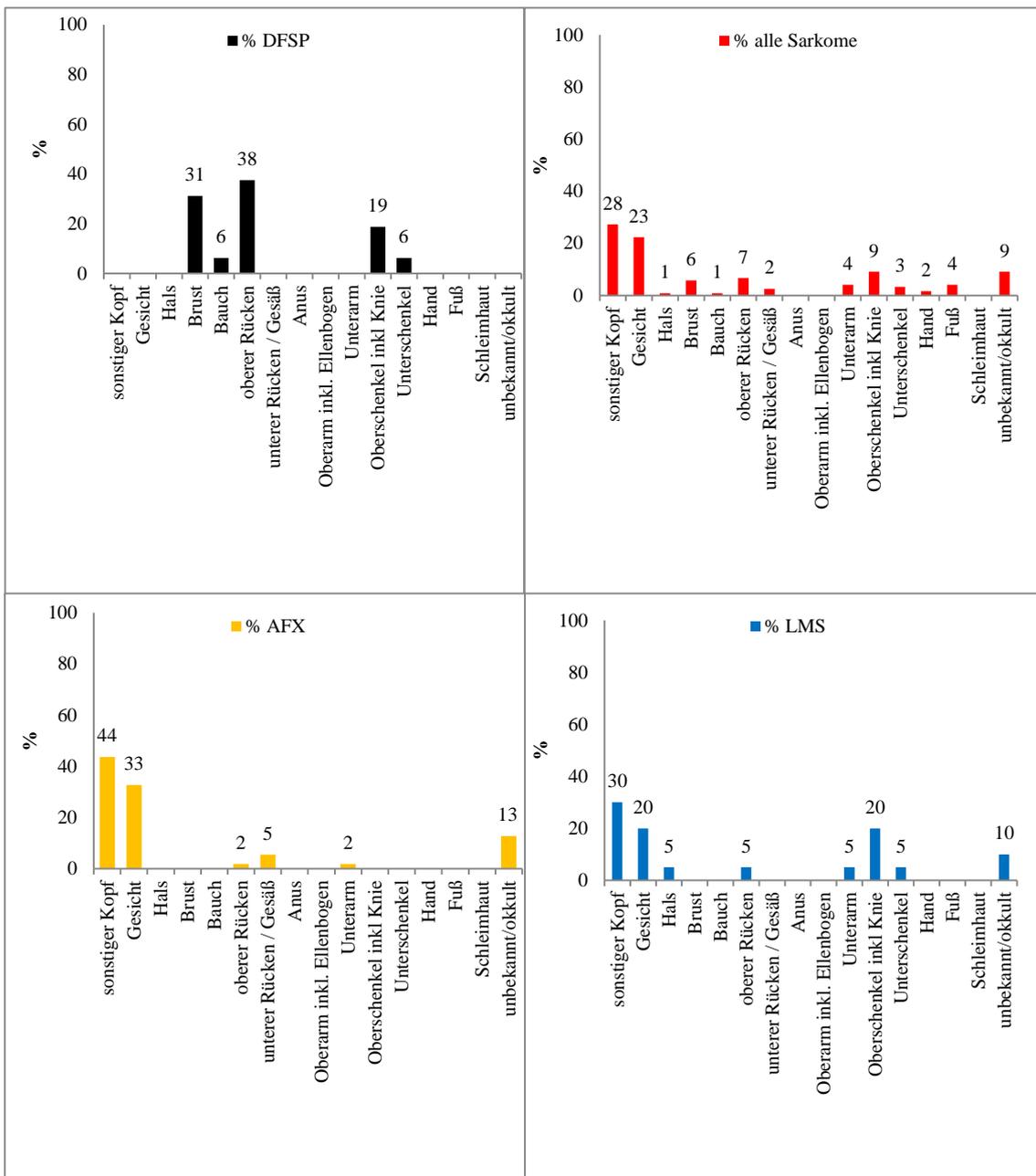


Diagramm 4. Häufigkeitsverteilung der Tumorlokalisation für das Gesamtkollektiv aller kutanen Sarkome sowie für die häufigsten Entitäten DFSP, AFX und LMS

3.2.4 Klinische Nebendiagnosen

Bei nahezu der Hälfte der Patienten des Gesamtkollektivs der kutanen Sarkome bestand mindestens eine klinisch relevante Nebendiagnose. Hierbei waren Mehrfachnennungen verschiedener Nebendiagnosen bei einem einzelnen Patienten möglich.

Mehr als jeder vierte Patient der Studienpopulation, d.h. 26,1 % der Patienten, wies zum Zeitpunkt der Erstdiagnose des kutanen Sarkoms eine Schädigung der Haut durch UV-Strahlung auf (d.h. histologischer Nachweis einer solaren Elastose im pathologischen Präparat des Tumors). Dabei zeigt sich eindeutig, dass der Anteil der chronischen UV-Schädigung an den exponierten Körperregionen, d.h. Kopf und untere Extremität, eindeutig erhöht ist.

Die nächsthäufigere relevante Nebendiagnose war Zustand nach Immunsuppression; dieser lag bei 10,1 % der Studienpopulation vor (Tabelle 11). Eine HIV-Infektion lag bei 2,0 % und ein Zustand nach Strahlentherapie bei 3,3 % der Patienten vor. In den Häufigkeiten der klinischen Nebendiagnosen zeigten sich deutliche Unterschiede zwischen den verschiedenen Sarkomentitäten (Tabelle 11).

Innerhalb der Gruppe der AFX wiesen 36,4 % der Tumorpräparate der Patienten eine solare Elastose auf. Dabei handelt es sich ausschließlich um histologisch gesicherte solare Elastose bzw. aktinische Keratose im Primärpräparat des Patienten. Sonstige klinische oder anamnestische Angaben oder Hinweise liegen dieser Kategorisierung nicht zugrunde.

Bei weiteren 7,3 % fand sich ein Zustand nach Immunsuppression. Eine sehr ähnliche Verteilung findet sich in der Gruppe der LMS; hier wiesen 40,0 % der Patienten eine UV-Schädigung der Haut und 5,0 % einen Zustand nach Immunsuppression auf.

Innerhalb der Gruppe aller Patienten mit kutanen Sarkomen zeigten diejenigen Patienten mit der Nebendiagnose einer solaren Elastose der Haut ein auffälliges Verteilungsmuster der kutanen Sarkome (Tabelle 10). Es kam bei diesen Patienten zu einem wesentlich häufigeren Auftreten von Tumoren in den dem Sonnenlicht exponierten Arealen wie Kopf- und Gesichtsbereich, während das Auftreten von Tumoren an allen übrigen Lokalisationen bei diesen Patienten im Vergleich zur Gesamtgruppe seltener ist.

In der Patientengruppe der DFSP zeigten sich nur bei einem kleinen Teil der Patienten klinisch relevante Nebendiagnosen. Ein einziger Patient (6,3 %) wies einen Zustand nach Immunsuppression auf. Die restlichen Patienten zeigten keine relevanten Nebendiagnosen.

Klinische Nebendiagnosen bei Erstdiagnose	Solare Elastose		HIV (Infektion)		Immunsuppression		Zustand nach Strahlentherapie	
	N	%	N	%	N	%	N	%
Leiomyosarkom	8	40,0	0	0,0	1	5,0	0	0,0
atypisches Fibroxanthom	20	36,4	0	0,0	4	7,3	1	1,8
Dermatofibrosarcoma protuberans	0	0,0	0	0,0	1	6,3	0	0,0
Klarzellsarkom	0	0,0	0	0,0	0	0,0	0	0,0
Angiosarkom	2	28,6	0	0,0	1	14,3	1	14,3
pleomorphes Sarkom / mal. fibr. Histiozytom	1	33,3	0	0,0	2	66,7	1	33,3
andere	0	0,0	0	0,0	0	0,0	1	25,0
Kaposi-Sarkom	0	0,0	2	16,7	3	25,0	0	0,0

Tabelle 10. Klinisch relevante Nebendiagnosen bei Erstdiagnose innerhalb verschiedener Sarkomentitäten

Klinisch relevante Nebendiagnosen bei Erstdiagnose	N	%
UV-Schaden der Haut (aktinische Keratose bzw. solare Elastose)	31	26,1
HIV	2	1,7
Immunsuppression	12	10,1
Zustand nach Strahlentherapie	4	2,5

Tabelle 11. Klinische Nebendiagnosen bei Erstdiagnose des Patientenkollektivs

3.3 Histologie

3.3.1 Tumorentität

Die Tumorentität wurde dem endgültigen histologischen Befund entnommen. Für die vorliegende Untersuchung wählten wir bezüglich der Tumorentitäten eine Einteilung in sieben der häufigeren histologischen Entitäten plus eine achte Gruppe „Andere“. Die Sammelkategorie „Andere“ umfasste all jene sehr seltenen Tumorentitäten, die nicht einer der sieben häufigeren Kategorien zuzuordnen waren (Tabelle 12). Das Verteilungsmuster zeigt, dass sich das Gesamtkollektiv aller behandelten Sarkompatienten hauptsächlich aus drei großen Entitäten zusammensetzt (Tabelle 12, Diagramm 5). Diese drei großen Entitäten bilden zusammen 76,4 % der erfassten kutanen Sarkome. Es handelt sich um die drei Gruppen atypische Fibroxanthome (AFX) mit 46,2 % (N=55); Leiomyosarkome (LMS) mit 16,8 % (N=20) und Dermatofibrosarkome (DFSP) mit 13,4 % (N=16). Das restlichen Gesamtkollektiv besteht aus Klarzellsarkomen (1,7%, n=2), Angiosarkomen (5,9%, n=8), pleomorphen Sarkomen/MFH (2,5%, n=3), Kaposi Sarkomen (10,1%, n=12) und der Sammelkategorie der „anderen Sarkome“. Die Gruppe der „anderen Sarkome“ enthielt ein myxoides Sarkom (0,8%, n=1), ein myxoinflammatorisches fibroblastäres Sarkom (0,8%, n=1), ein AFX-ähnliches pleomorphzelliges Sarkom der Haut (0,8%, n=1) sowie ein epitheloides Sarkom (0,8%, n=1).

	N	%
Leiomyosarkom	20	16,8
atypisches Fibroxanthom	55	46,2
Dermatofibrosarcoma protuberans	16	13,4
Klarzellsarkom	2	1,7
Angiosarkom	7	5,9
pleomorphes Sarkom / malignes fibröses Histiozytom	3	2,5
andere	4	3,4
Kaposi-Sarkom	12	10,1

Tabelle 12. Anteil der Tumorentitäten innerhalb des Patientenkollektivs

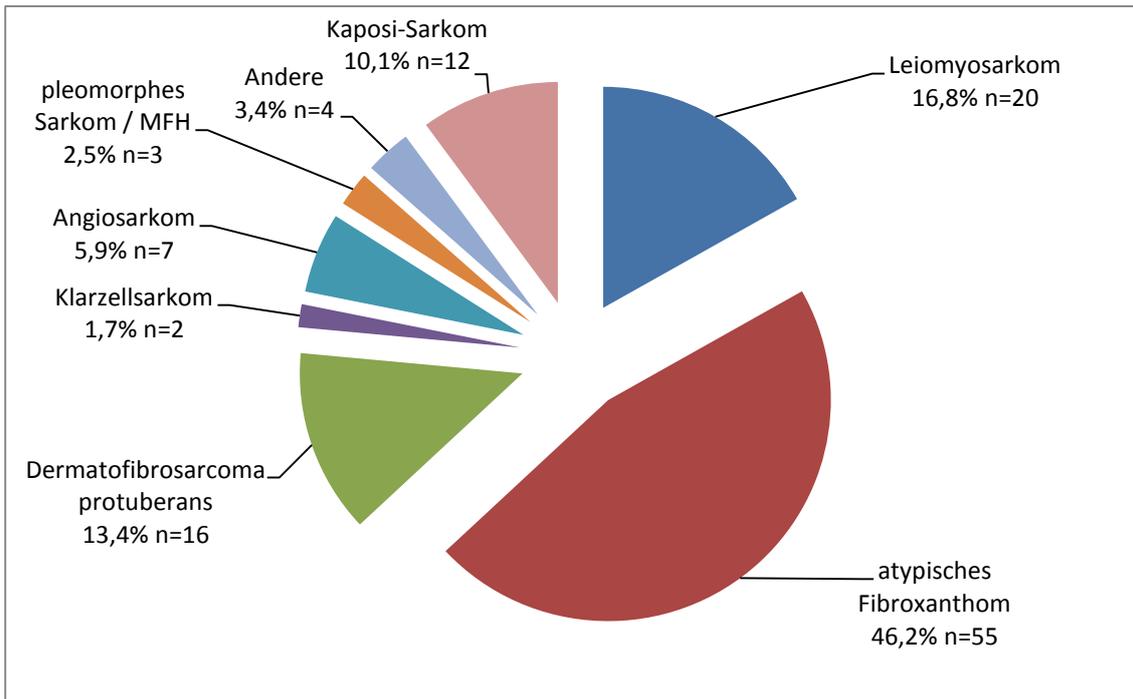


Diagramm 5. Kuchendiagramm der Sarkomentitäten der Studienpopulation

3.3.2 Lage im Gewebe

Die Lage der Primärtumoren in Bezug auf die Hautschichten wird graphisch und tabellarisch dargestellt. Definitionsgemäß entstammen kutane Sarkome dem Hautgewebe. Es ist aber zu beachten, dass einige dieser Sarkome, genannt seien hier vor allem das LMS und das pleomorphe Sarkom (MFH), extrakutane Primärläsionen aufweisen können und erst sekundär im Rahmen eines lokal expansiven oder metastasierenden Wachstums in kutanes Gewebe infiltrieren. Diese Tumore werden nicht als primär kutane Sarkome klassifiziert und wurden in der hier vorliegenden Erhebung nicht berücksichtigt.

Aus der Gesamtverteilung ist ersichtlich, dass ein großer Anteil der Tumore sich nicht alleinig einer Gewebsschicht zuordnen ließ. Wenn ein Tumor laut histologischem Befund eine Gewebsschicht überschritt, erfolgte daher eine Mehrfachnennung. Im Gesamtkollektiv aller kutanen Sarkome lagen 65,3 % der Primärtumore ganz oder zumindest teilweise in der Dermis, bei den LMS waren dies 45,4 %, und bei den AFX 82,2 % aller Primärtumore. Innerhalb der Gruppe der DFSP überwog prozentual die gänzliche oder teilweise subkutane Lage der Primärtumoren mit 56,2 % gegenüber 50,8 % innerhalb der Dermis. Auch ist der Anteil der Tumoren mit Infiltration des

tiefen Weichteilgewebes beim DFSP mit 13,4 % aller Primärtumoren am höchsten (Diagramm 6).

Zur späteren Untersuchung der Bedeutung der Lage des Primärtumors für das Rezidivrisiko erfolgte eine Unterscheidung in oberflächlich und tief gelegene Tumore. Die Kategorie der *oberflächlichen Tumore* umfasst hierbei jene Tumore, die ausschließlich innerhalb der Dermis zu finden waren; Tumore die gänzlich oder teilweise in tieferen Gewebsschichten lagen wurden als *tiefe Tumore* kategorisiert.

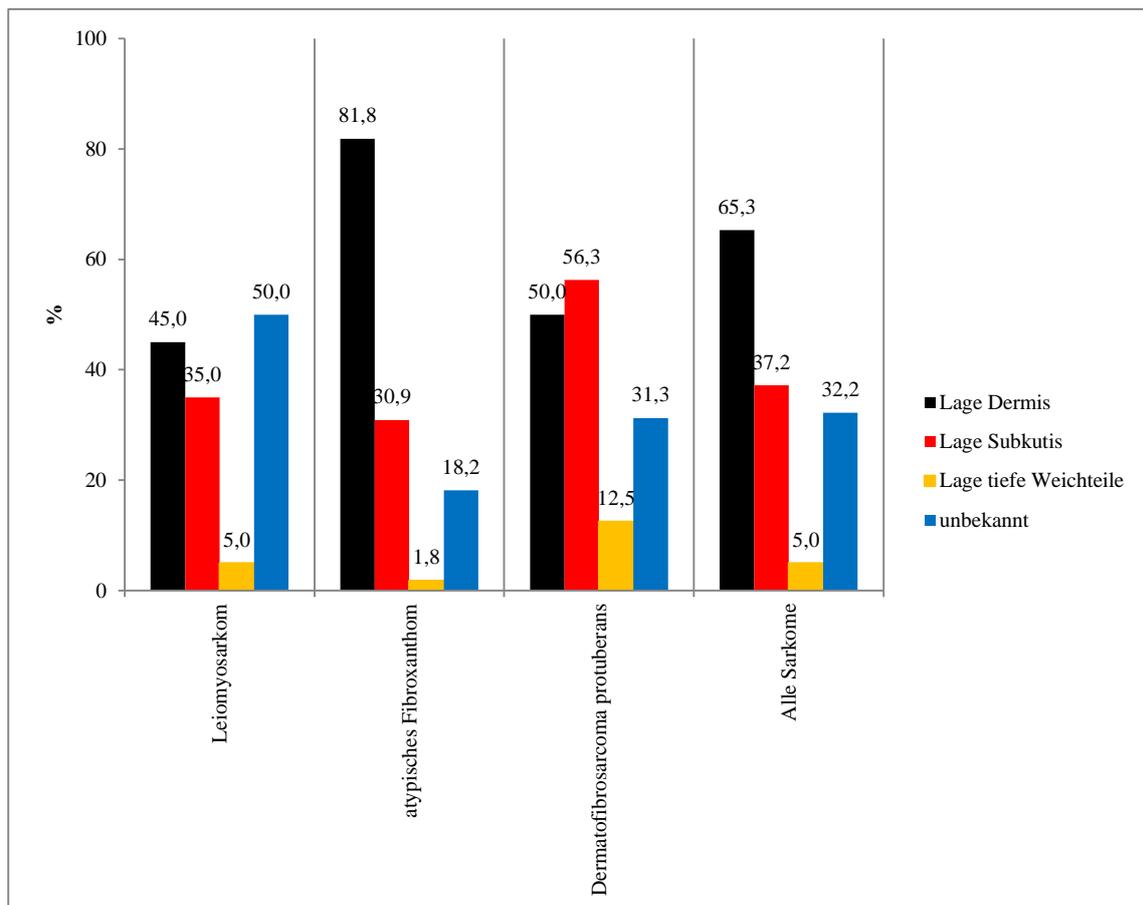


Diagramm 6. Lage der Tumoren im Gewebe (%). Mehrfachnennungen waren häufig (z.B. Lage in Dermis und Subkutis)

3.3.3 Eindringtiefe und Durchmesser der Tumoren

Die Tumoreindringtiefe und der Durchmesser der Primärtumoren sind in Tabelle 13 dargestellt. Auf eine gesonderte Darstellung dieser Messgrößen für die einzelnen Tumorentitäten wurde verzichtet, da die Fallzahl hierfür zu gering ist. So liegen für den Tumordurchmesser nur N=22 Befunde vor, für die Tumoreindringtiefe nur N=11 Befunde (Tabelle 13). Bei der Mehrzahl der Tumoren gingen die Werte für beide Parameter nicht aus den vorliegenden histologischen Befunden bzw. aus den Krankenakten der Patienten hervor. Der Mittelwert des längsten Tumordurchmessers betrug 1,7 cm, der Median 1,5 cm. Der Mittelwert für die Tumoreindringtiefe betrug 0,9cm; der Median 0,6 cm (Tabelle 13).

Durchmesser	
Mittel (cm)	1,7
Median (cm)	1,5
Anzahl (N)	22
Eindringtiefe	
Mittel (cm)	0,9
Median (cm)	0,6
Anzahl (N)	11

Tabelle 13. Eindringtiefe und Durchmesser der Primärtumoren im Gesamtkollektiv

3.3.4 Mitoserate

Die Mitoserate wurde den histologischen Befunden entnommen, und in vier Kategorien unterteilt: niedrig, mittelgradig, hoch und unbekannt/nicht bestimmt.

Von den drei großen Sarkomentitäten zeigte das DFSP mit 81,3 % den höchsten Anteil an Tumoren mit niedriger Mitoserate. Bei den LMS und AFX war der Anteil der Tumore mit mittel- und hochgradiger Mitoserate größer; so zeigten 54,5 % der untersuchten AFX und 55,0 % der LMS eine hohe Mitoserate. LMS und AFX zeigten insgesamt nur jeweils 10,0 % bzw. 7,3 % der Tumore eine niedrige Mitoserate. Angiosarkome und pleomorphe Sarkome/MFH zeigten durchweg eine hohe Mitoserate. Bei diesen letztgenannten Sarkomentitäten befand sich kein einziger Tumor, der eine niedrige Mitoserate aufwies (Tabelle 14, Diagramm 7).

	niedrig		mittelgradig		hoch		unbekannt	
	N	%	N	%	N	%	N	%
Leiomyosarkom	2	10,0	4	20,0	11	55,0	3	15,0
atypisches Fibroxanthom	4	7,3	1	1,8	30	54,5	20	36,4
Dermatofibrosarcoma protuberans	13	81,3	1	6,3	0	0,0	2	12,5
Klarzellsarkom	1	50,0	0	0,0	0	0,0	1	50,0
Angiosarkom	0	0,0	1	14,3	5	71,4	1	14,3
pleomorphes Sarkom / MFH	0	0,0	1	33,3	2	66,7	0	0,0
andere	1	25,0	0	0,0	3	75,0	0	0,0
Kaposi-Sarkom	3	25,0	1	8,3	4	33,3	4	33,3
Gesamt	24	20,2	9	7,6	55	46,2	31	26,1

Tabelle 14. Tabellarische Darstellung der Mitoserate im Gesamtkollektiv (Gesamt) sowie für die einzelnen Sarkomentitäten (Relativer Anteil %, Zahlenangaben in N)

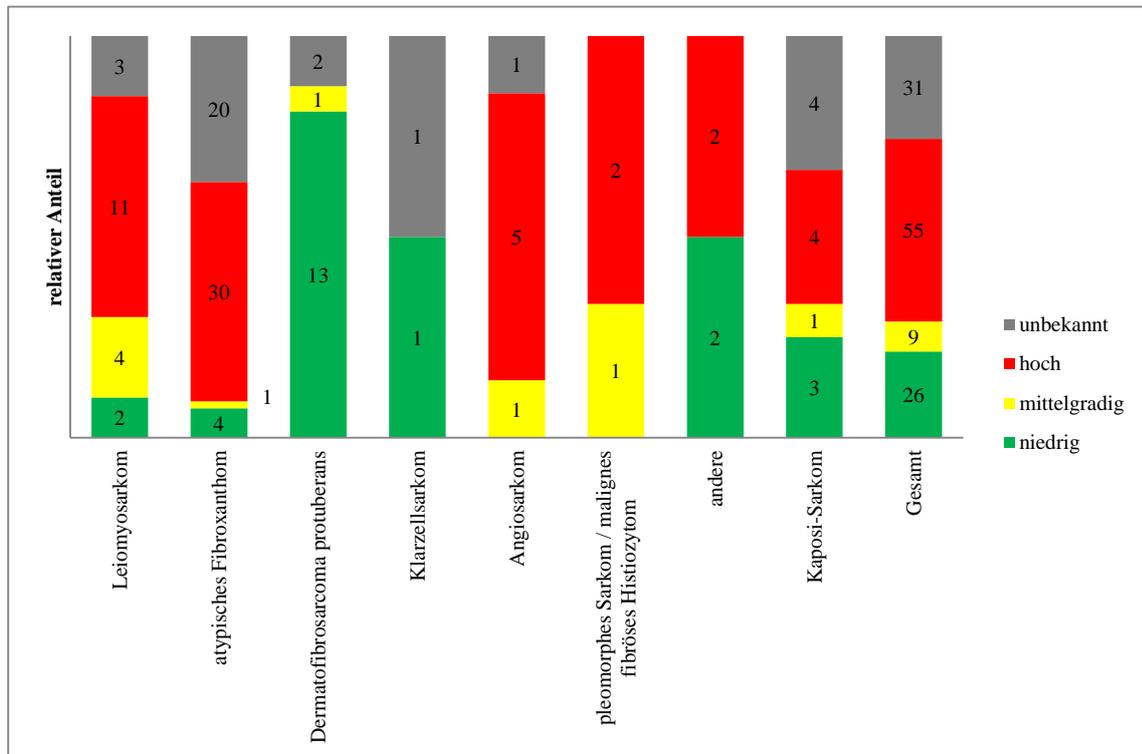


Diagramm 7. Mitoserate der Sarkomentitäten und der Gesamtgruppe. Relativer Anteil. Zahlenangabe in N

3.3.5 Differenzierungsgrad (Grading)

Das Grading der Tumore, d.h. die Einteilung in histologische Differenzierungsgrade, wurde den vorliegenden histologischen Befunden entnommen und orientierte sich an den Richtlinien der UICC. Hierbei wurden folgende Kategorien unterschieden: I - hochdifferenziert, II – mäßig differenziert, III – wenig differenziert, IV – undifferenziert und unbekannt/nicht bestimmt.

Die Auswertung der erfassten Daten zeigte deutliche Unterschiede zwischen den verschiedenen Tumorentitäten (Tabelle 15). Deutlich ist erkennbar, dass die Kategorie der DFSP und AFX den höchsten Anteil an hochdifferenzierten Tumoren aufweist. Nahezu alle Tumore sind hochdifferenziert, d.h. 16 von 16 DFSP (100,0 %) und 53 von 55 AFX (96,4 %). Der einzige Tumor innerhalb des gesamten untersuchten Kollektivs, der in einem undifferenzierten Zustand vorlag, fand sich allerdings auch in der Gruppe der AFX. Bei den LMS zeigte sich hingegen ein hoher Anteil an schlecht differenzierten Tumoren. Nahezu 45,0 % aller LMS lagen in einem mäßig differenzierten Zustand vor (Kategorie II). Der Großteil der untersuchten Angiosarkome, d.h. 57,1 % befand sich in einem wenig differenzierten Zustand (Kategorie III). Bei den Kaposi Sarkomen dagegen überwogen mit 75,0 % die hochdifferenzierten Sarkome. Bei der letztgenannten Sarkomgruppe ist allerdings die geringe Fallzahl zu beachten.

	I - hochdifferenziert		II - mäßig differenziert		III - wenig differenziert		IV - undifferenziert / entdifferenziert		unbekannt	
	N	%	N	%	N	%	N	%	N	%
Leiomyosarkom	5	25,0	9	45,0	2	0,0	0	0,0	4	20,0
atypisches Fibroxanthom	53	96,4	1	1,8	0	0,0	1	1,8	0	0,0
Dermatofibrosarcoma protuberans	16	100,0	0	0,0	0	0,0	0	0,0	0	0,0
Klarzellsarkom	1	50,0	0	0,0	0	0,0	0	0,0	1	50,0
Angiosarkom	1	14,3	2	28,6	4	57,1	0	0,0	0	0,0
pleomorphes Sarkom / malignes fibröses Histiozytom	0	0,0	1	33,3	1	33,3	0	0,0	1	33,3
andere	1	25,0	2	50,0	1	25,0	0	0,0	0	0,0
Kaposi-Sarkom	9	75,0	0	0,0	1	8,3	0	0,0	2	16,7
Gesamtkollektiv	86	72,3	15	12,6	9	7,6	1	0,8	8	6,7

Tabelle 15. Differenzierungsgrad der Sarkomentitäten und Gesamtgruppe

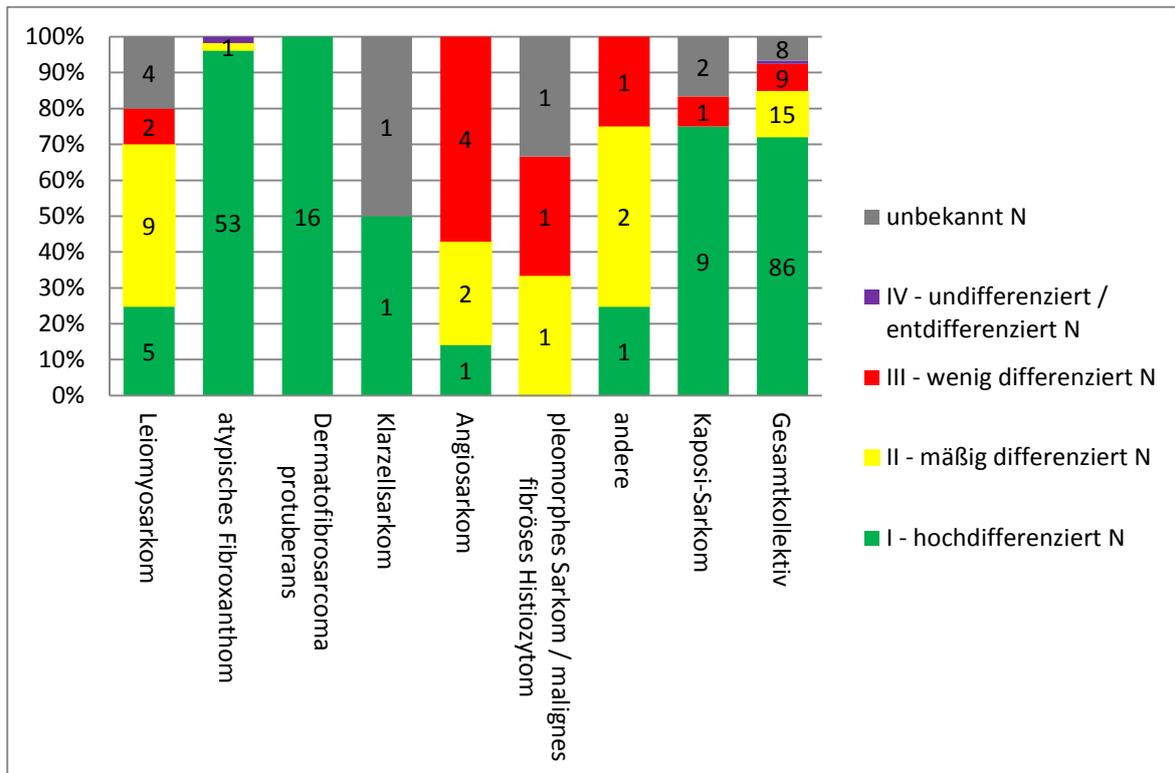


Diagramm 8 . Relativer Anteil der Differenzierungsgrade der Sarkome und Gesamtgruppe

3.3.6 Immunohistochemische Marker

Die Daten zu den durchgeführten immunhistochemischen Färbeuntersuchungen wurden den verschiedenen, in den Krankenakten vorliegenden histologischen Befundberichten entnommen. Die verschiedenen hierbei untersuchten Marker mit ihren Häufigkeiten bei den unterschiedlichen Tumorentitäten sind in Tabelle 16 dargestellt. Diese Tabelle zeigt die Anzahl und den Prozentsatz der für die jeweiligen Marker positiv und negativ getesteten Tumore sowie derjenigen Tumore, die nicht auf das Vorliegen des genannten Markers hin untersucht wurden (nicht getestet, n.g.). Um einen besseren Überblick über das immunohistologische Profil der verschiedenen Sarkomtypen zu gewinnen, wurde der relative Anteil der positiv getesteten Befunde grafisch dargestellt (Tabelle 16).

Die innerhalb der Gruppe der DFSP am häufigsten verwendeten Marker sind Vimentin, CD34, Aktin/SMA und CD68. Dabei zeigten CD34 und Vimentin in den jeweils untersuchten Präparaten einen positiven Befund (100%), CD68 erbrachte in der Hälfte der Fälle (50,0 %) einen positiven Befund, und Aktin/SMA in 33,3 % der Fälle.

Zur histologischen Differenzierung der LMS wurde ein großes Set an Markern eingesetzt. Dabei zeigten Vimentin und Aktin/SMA in allen Fällen (100,0 %) einen positiven Befund. Die histologischen Darstellungen mit Desmin, Melan-A und S100 erbrachten dagegen überwiegend einen negativen Befund.

Die histologische Darstellung der AFX ist die umfangreichste innerhalb des gesamten untersuchten Kollektivs. Wie in Abbildung 9 ersichtlich, wurde ein großes Set an Markern benützt. Dies begründet sich am ehesten durch die Tatsache, dass das AFX eine Ausschlussdiagnose darstellt. Auffällig an der Verteilung der positiven Marker sind die folgenden Beobachtungen: Vimentin und CD68 zeigten mit jeweils 100,0 % einen durchweg positiven Befund. Die Immunohistologie mit Zytokeratin, S100, Melan-A und Desmin erbrachte in der überwiegenden Zahl der Fälle negative Befunde (Diagramm 9, Diagramm 10).

		Dermatofibrosarcoma protuberans		atypisches Fibroxanthom		Leiomyosarkom		Klarszellsarkom		Angiosarkom		pleomorphes Sarkom / MFH		andere		Kaposi Sarkom	
		N	%	N	%	N	%	N	%	N	%	N	%	N	%	N	%
Aktin-SMA	pos	1	6,3	21	38,2	14	70	0	0	1	14,3	2	66,7	1	16,7	4	33,3
	neg	2	12,5	22	40	1	5	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	n.g.	12	75	12	21,8	5	25	2	100	6	85,7	1	33,3	3	50	8	66,7
Caldesmon	pos	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	neg	0	0	1	1,8	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	n.g.	16	100	54	98,2	20	100	2	100	7	100	3	100	4	66,7	12	100
CD31	pos	0	0	2	3,6	0	0	0	0	5	71,4	0	0	0	0	4	33,3
	neg	0	0	4	7,3	0	0	0	0	0	0	1	33,3	1	16,7	0	0
	n.g.	16	100	49	89,1	20	100	2	100	2	28,6	2	66,7	3	50	8	66,7
CD34	pos	11	68,8	0	0	1	5	0	0	2	28,6	1	33,3	1	16,7	4	33,3
	neg	0	0	22	40	2	10	0	0	1	14,3	2	66,7	1	16,7	0	0
	n.g.	5	31,3	33	60	17	85	2	100	4	57,1	0	0	2	33,3	8	66,7
CD68	pos	1	6,3	17	30,9	0	0	1	50	0	0	2	66,7	1	16,7	2	16,7
	neg	1	6,3	4	7,3	1	5	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	n.g.	14	87,5	34	61,8	19	95	1	50	7	100	1	33,3	3	50	10	83,3
ckit-CD115	pos	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	neg	1	6,3	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	n.g.	15	93,8	55	100	20	100	2	100	7	100	3	100	4	66,7	12	100
Desmin	pos	0	0	1	1,8	1	5	0	0	0	0	0	0	0	0	1	8,3
	neg	0	0	16	29,1	6	30	0	0	1	14,3	1	33,3	1	16,7	1	8,3
	n.g.	16	100	38	69,1	13	65	2	100	6	85,7	2	66,7	3	50	10	83,3
HHV8	pos	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	4	33,3
	neg	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	n.g.	16	100	55	100	20	100	2	100	7	100	3	100	4	66,7	8	66,7
HMB45	pos	0	0	0	0	0	0	1	50	0	0	0	0	0	0	0	0
	neg	0	0	5	9,1	4	20	0	0	1	14,3	0	0	0	0	1	8,3
	n.g.	16	100	50	90,9	16	80	1	50	6	85,7	3	100	4	66,7	11	91,7
Ki67	pos	1	6,3	0	0	1	5	0	0	0	0	1	33,3	0	0	0	0
	neg	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	n.g.	15	93,8	55	100	19	95	2	100	7	100	2	66,7	4	66,7	12	100
MelanA	pos	0	0	1	1,8	1	5	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	neg	1	6,3	28	50,9	7	35	0	0	1	14,3	2	66,7	3	50	0	0
	n.g.	15	93,8	26	47,3	12	60	2	100	6	85,7	1	33,3	1	16,7	12	100
MIB1	pos	1	6,3	6	10,9	2	10	0	0	1	14,3	1	33,3	0	0	1	8,3
	neg	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	n.g.	15	93,8	49	89,1	18	90	2	100	6	85,7	2	66,7	4	66,7	11	91,7
Myogenin	pos	0	0	0	0	0	0	0	0	1	14,3	0	0	0	0	0	0
	neg	0	0	1	1,8	0	0	0	0	0	0	1	33,3	0	0	0	0
	n.g.	16	100	54	98,2	20	100	2	100	6	85,7	2	66,7	4	66,7	12	100
PDGFRa	pos	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	neg	1	6,3	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	n.g.	15	93,8	55	100	20	100	2	100	7	100	3	100	4	66,7	12	100
PDGFRb	pos	1	6,3	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	neg	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	n.g.	15	93,8	55	100	20	100	2	100	7	100	3	100	4	66,7	12	100
Podoplanin	pos	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	8,3
	neg	0	0	0	0	1	5	0	0	0	0	0	0	2	33,3	0	0
	n.g.	16	100	55	100	19	95	2	100	7	100	3	100	2	33,3	11	91,7
S100	pos	0	0	1	1,8	1	5	1	50	0	0	0	0	0	0	0	0
	neg	7	43,8	38	69,1	11	55	0	0	3	42,9	3	100	2	33,3	4	33,3
	n.g.	9	56,3	16	29,1	8	40	1	50	4	57,1	0	0	4	66,7	8	66,7
Zytokeratin	pos	0	0	6	10,9	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	neg	1	6,3	32	58,2	7	35	0	0	4	57,1	2	66,7	0	0	1	8,3
	n.g.	15	93,8	17	30,9	13	65	2	100	3	42,9	1	33,3	4	66,7	11	91,7
Vimentin	pos	3	18,8	25	45,5	5	25	0	0	0	0	0	0	1	16,7	1	8,3
	neg	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	n.g.	13	81,3	30	54,5	15	75,0	2	100,0	7	100,0	3	100,0	3	50,0	11	91,7

Tabelle 16. Immunhistologische Färbergegebnisse der verschiedenen Tumorentitäten

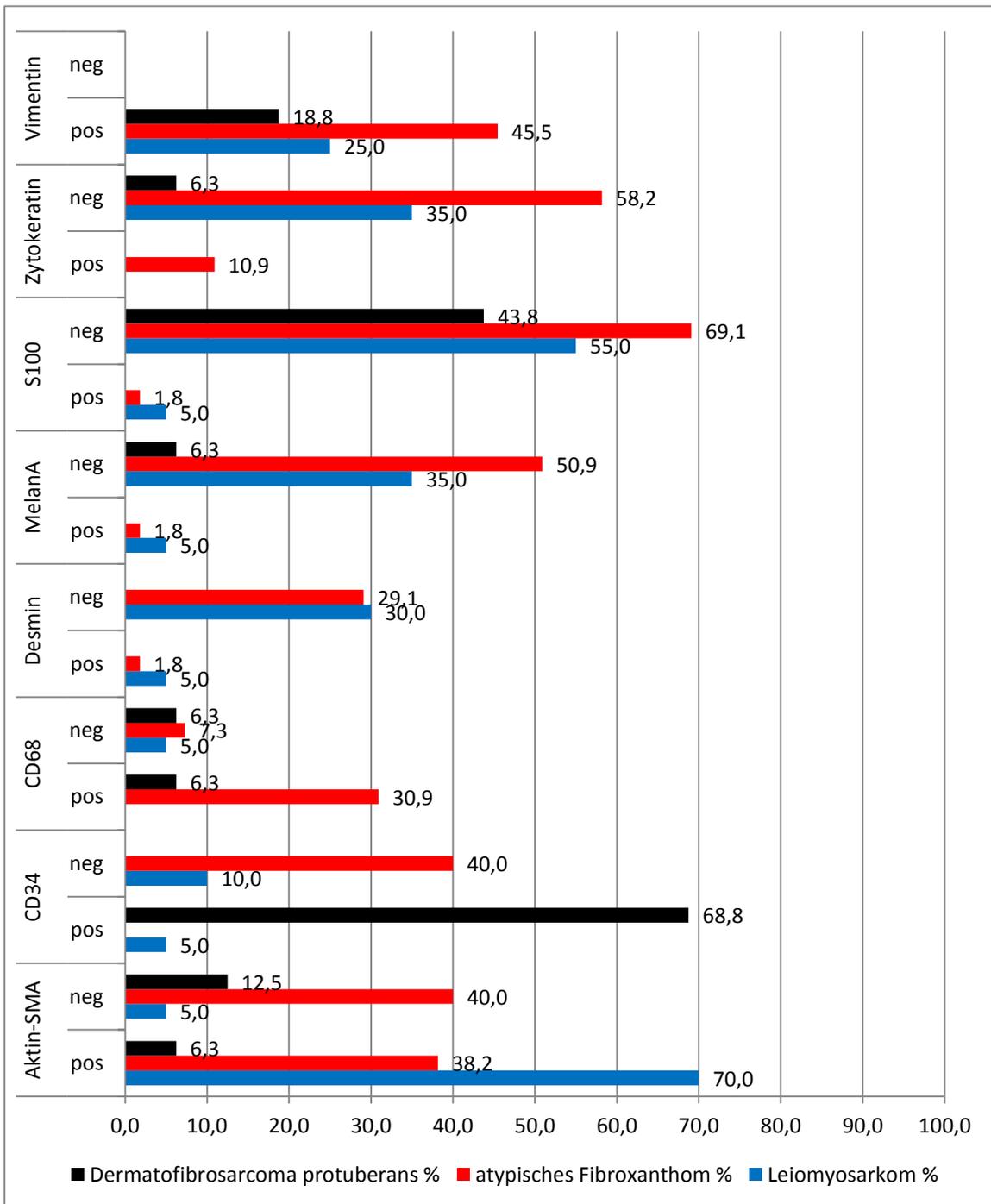


Diagramm 9. Färbeergebnisse der immunhistochemischen Marker bei den Sarkomentitäten AFX; LMS und DFSP. Angaben in %

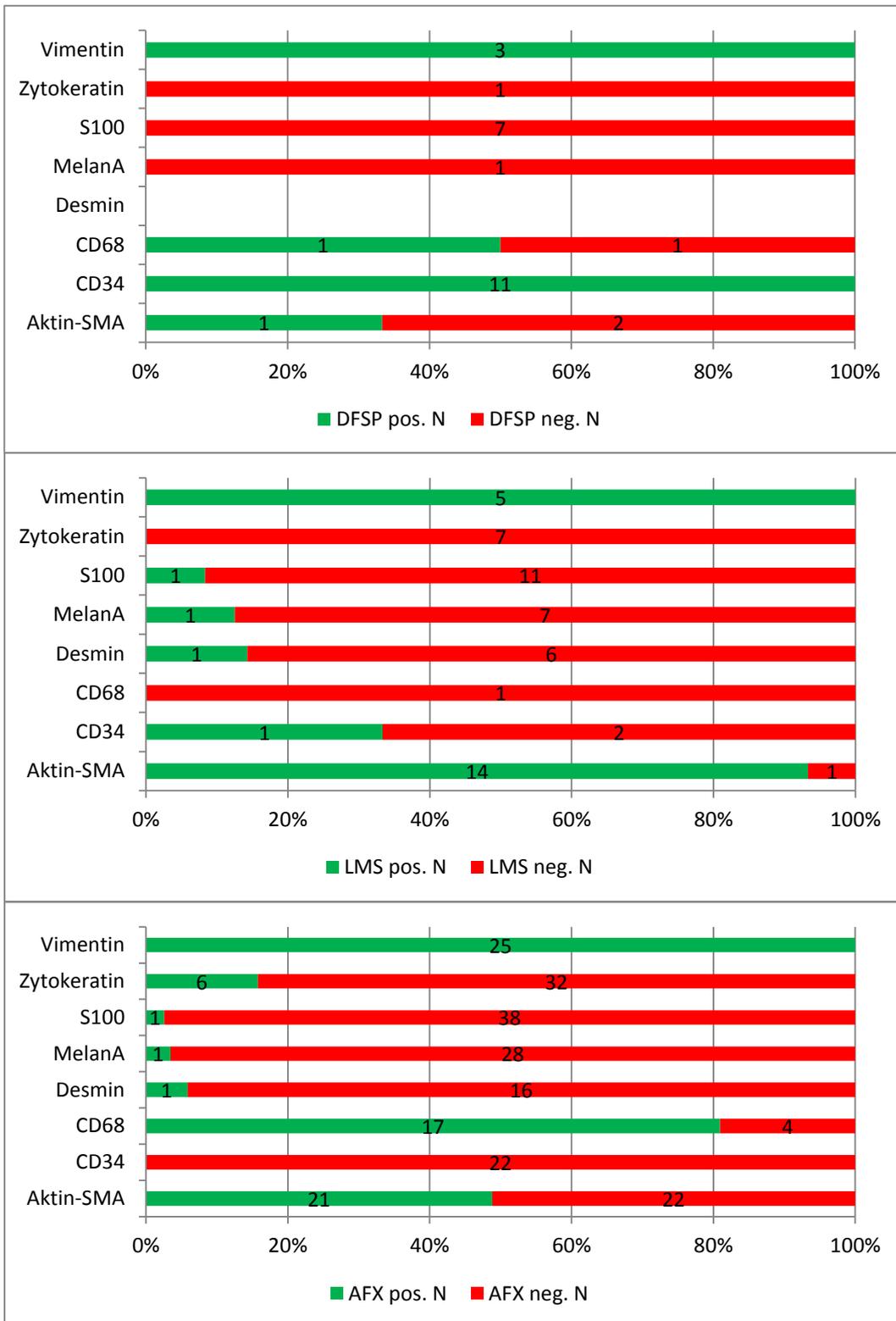


Diagramm 10. Immunhistochemische Färbeergebnisse der Sarkomentitäten AFX, LMS und DFSP. Rel. % und N

3.4 Therapie

Die in der Studie zusammengefasste Patientengruppe ist im Beobachtungszeitraum in unterschiedlichen professionellen Umfeldern diagnostiziert und behandelt worden. Dieser Umstand ergibt sich aus dem langen Zeitraum der notwendigen Nachbehandlung als auch aus der organisatorischen Einbettung der Universitäts-Hautklinik Würzburg in die dermatologische Grundversorgung. Eine Übersicht über den Behandlungsverlauf ist im Verlaufsdiagramm auf Seite 49 dargestellt. Von 119 Patienten erhielten 110 (92,4%) nach Diagnosestellung eine primärchirurgische Therapie mit Resektion des Primärtumors. Die primäre Therapie der restlichen 9 Patienten (7,6%) ist unbekannt. Entweder liegt hier der Zeitpunkt der Erstdiagnose vor dem Erfassungshorizont der Dokumentation oder die gewählte Therapiemodalität verbleibt unbekannt, weil es unklar ist, ob überhaupt ein kurativer, chirurgischer Therapieansatz durchgeführt wurde. Von den 110 operativ behandelten Patienten erhielten 33,6% eine vollständig tumorfreie und 57,1% eine unvollständige Resektion mit tumor-positiven Resektionsrändern. Bei 81,5% der nicht tumorfrei operierten Patienten wurden eine oder mehrere Nachresektionen durchgeführt und führten in 51,5% zu einer histologisch gesicherten Tumorfreiheit. Hierbei muss erwähnt werden, dass bei 31,0% der nachoperierten Fälle ein schriftlicher Nachweis der endgültigen Tumorfreiheit fehlt.

Bei der letzten Beobachtung waren 88 Patienten (73,9%) tumorfrei. 13 Patienten verblieben in einem nicht tumorfreien Zustand, dabei zeigten 7 Patienten (5,9%) eine Progression und 6 Patienten (5,0%) eine Stabilisierung der Erkrankung. Im Verlauf erlitten 16,8% der behandelten Patienten ein Rezidiv. Von dieser Gruppe erlitten weitere 5 Patienten im weiteren Krankheitsverlauf ein weiteres Rezidiv. Von allen behandelten Patienten entwickelten N=5, d.h. 3,4% der Patienten eine Fernmetastasierung.

Der endgültige chirurgische Sicherheitsabstand ist bei 41 Patienten, d.h. bei 37,3% der primär chirurgisch behandelten Patienten bekannt. Der Mittelwert des Sicherheitsabstandes betrug 1,44 cm. Der nach mehrzeitiger Resektion (Primärresektion plus eine oder mehrere Nachresektionen) erzielte endgültige Sicherheitsabstand ist in den Tabellen 17-21 und Tabelle 24 angeführt. Hier zeigt sich, dass überwiegend ein Sicherheitsabstand von 1-2 cm gewählt wurde. Ein weiter Sicherheitsabstand von mehr als 3 cm wurde hingegen nur bei 15,5% der Patienten eingehalten. Dabei handelt es sich um die höher malignen Tumorentitäten. (Diagramm 11).

Das Auftreten eines Progress in Abhängigkeit vom endgültigen Sicherheitsabstand wird in Tabelle 20 und Diagramm 12 gezeigt. Da die Fallzahlen niedrig sind, wurde keine statistische Analyse durchgeführt. Es erfolgte eine reine deskriptive Statistik. Im Flussdiagramm als auch in Diagramm 17 und Tabelle 24 wird der Krankheitsverlauf der Sarkomentitäten und der Gesamtgruppe dargestellt.

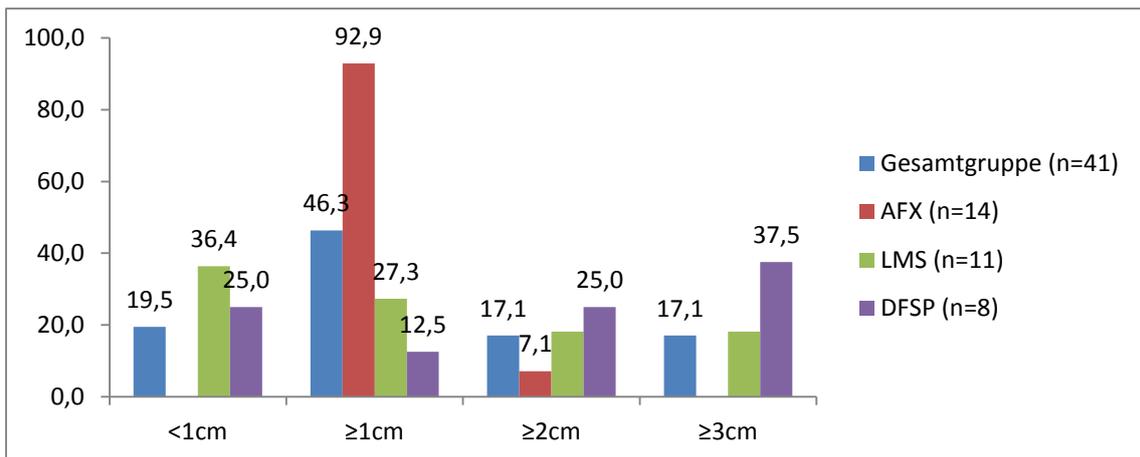


Diagramm 11. Endgültig erzielter SA (N=41) innerhalb der Gesamtgruppe sowie der AFX, LMS und DFSP

Gesamtgruppe mit bekanntem Sicherheitsabstand nach vollständiger Primärexzision (alle Sarkomtypen)	N	%a	Mittel [cm]	Median [cm]
Sicherheitsabstand bekannt	41	34,5	1,4	1,0
Sicherheitsabstand nicht bekannt	78	65,5	n.z.	n.z.

a) Prozentualer Anteil an Gesamtgruppe von N=119

Tabelle 17. Anzahl der Patienten mit Angaben zum erzielten Sicherheitsabstands SA nach Primärexzision der Gesamtgruppe. Mittel und Median des erzielten SA

	Gesamtgruppe (n=41)		AFX (n=14)		LMS (n=11)		DFSP (n=8)	
	N	%	N	%	N	%	N	%
<1cm	8	19,5	0	0,0	4	36,4	2	25,0
≥1cm	19	46,3	13	92,9	3	27,3	1	12,5
≥2cm	7	17,1	1	7,1	2	18,2	2	25,0
≥3cm	7	17,1	0	0,0	2	18,2	3	37,5

Tabelle 18. Erzielter Sicherheitsabstand in der Gesamtgruppe (alle Sarkome) sowie den AFX, LMS und DFSP. Angaben in N und %

% Rezidive in der Gesamtgruppe mit bekanntem Sicherheitsabstand (N=41)	Rezidiv	Kein Progress	Rezidiv	Kein Progress
	N	N	%	%
<1cm	0	8	0,0	100,0
≥1cm	2	17	10,5	89,5
≥2cm	0	7	0,0	100,0
≥3cm	2	5	28,6	71,4

Tabelle 19. Anteil der Rezidive in der Gesamtgruppe mit bekanntem SA

endgültiger Sicherheitsabstand bekannt	N	% ^a	Mittel [cm]	Median [cm]
	41	34,5	1,4	1,0
% Rezidiv in der Gesamtgruppe mit bekanntem Sicherheitsabstand (N=41)	Rezidiv	Kein Progress	Rezidiv	Kein Progress
	N	N	%	%
<1cm	0	8	0,0	100,0
≥1cm	2	17	10,5	89,5
≥2cm	0	7	0,0	100,0
≥3cm	2	5	28,6	71,4
AFX (N=14) endgültiger Sicherheitsabstand bekannt		% ^b	Mittel [cm]	Median [cm]
		25,5	1,3	1,0
% Rezidive mit bekanntem Sicherheitsabstand (N=14)	Rezidiv	Kein Progress	Rezidiv	Kein Progress
	N	N	%	%
<1cm	0	0	0,0	0,0
≥1cm	0	13	0,0	92,9
≥2cm	0	1	0,0	7,1
≥3cm	0	0	0,0	0,0
LMS (N=11) endgültiger Sicherheitsabstand bekannt		% ^b	Mittel [cm]	Median [cm]
		55,0	1,3	1,0
% Rezidive der LMS mit bekanntem Sicherheitsabstand (N=11)	Rezidiv	Kein Progress	Rezidiv	Kein Progress
	N	N	%	%
<1cm	0	4	0,0	36,4
≥1cm	0	3	0,0	27,3
≥2cm	0	2	0,0	18,2
≥3cm	1	1	9,1	9,1
DFSP (N=8) endgültiger Sicherheitsabstand bekannt		% ^b	Mittel [cm]	Median [cm]
		50,0	1,9	2,0
% Rezidive der DFSP mit bekanntem Sicherheitsabstand (N=8)	Rezidiv	Kein Progress	Rezidiv	Kein Progress
	N	N	%	%
<1cm	0	2	0,0	25,0
≥1cm	0	1	0,0	12,5
≥2cm	0	2	0,0	25,0
≥3cm	1	2	12,5	25,0

a) Prozentualer Anteil an Gesamtgruppe von N=119
b) Prozentualer Anteil an der spezifischen Sarkomentität bzw. Untergruppe

Tabelle 20. Übersicht über den erzielten Sicherheitsabstand und Rezidivrate in der Gesamtgruppe, AFX, LMS und DFSP. Angaben in N, % und cm

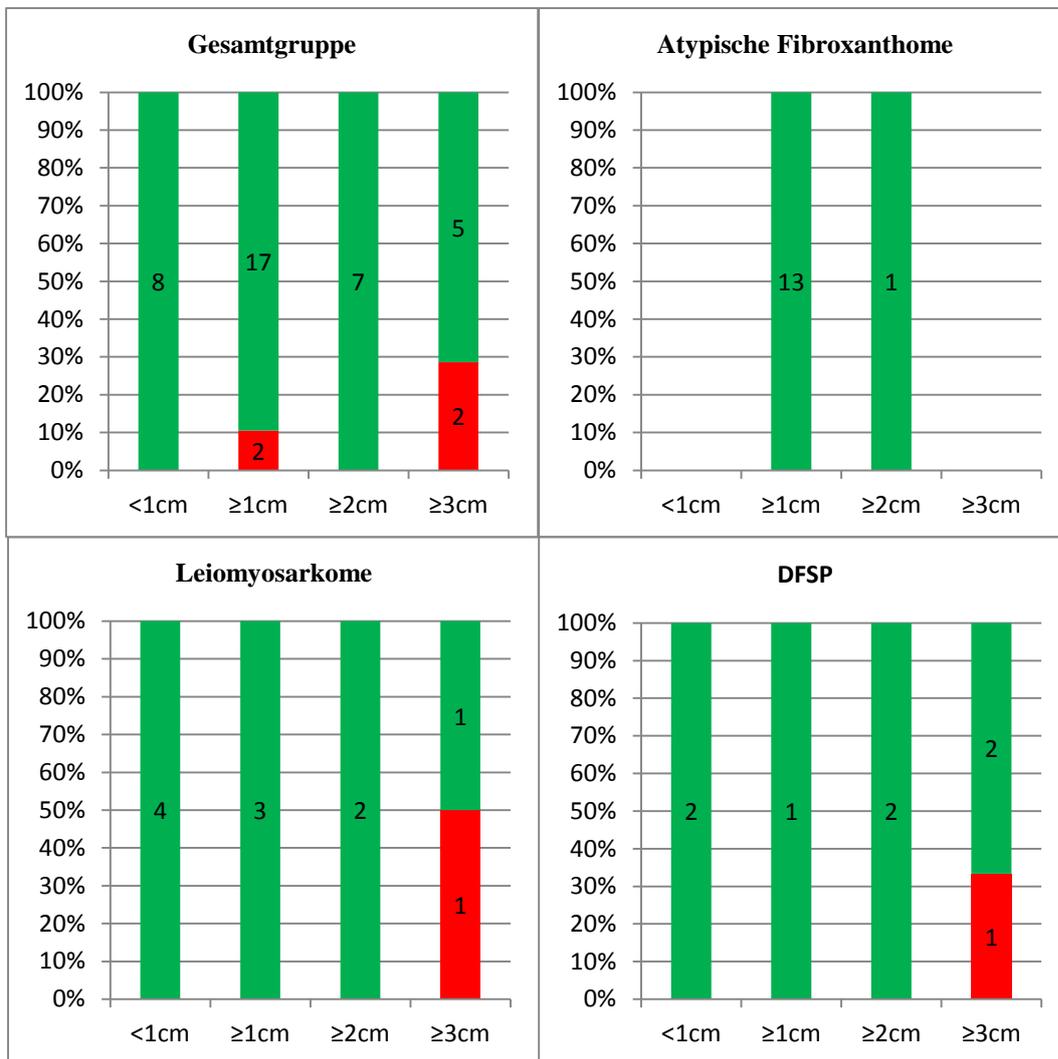


Diagramm 12. Darstellung der Rezidive der Gesamtgruppe in Abhängigkeit vom Sicherheitsabstand, AFX; LMS und DFSP. Grün: kein Progress; rot: Rezidiv

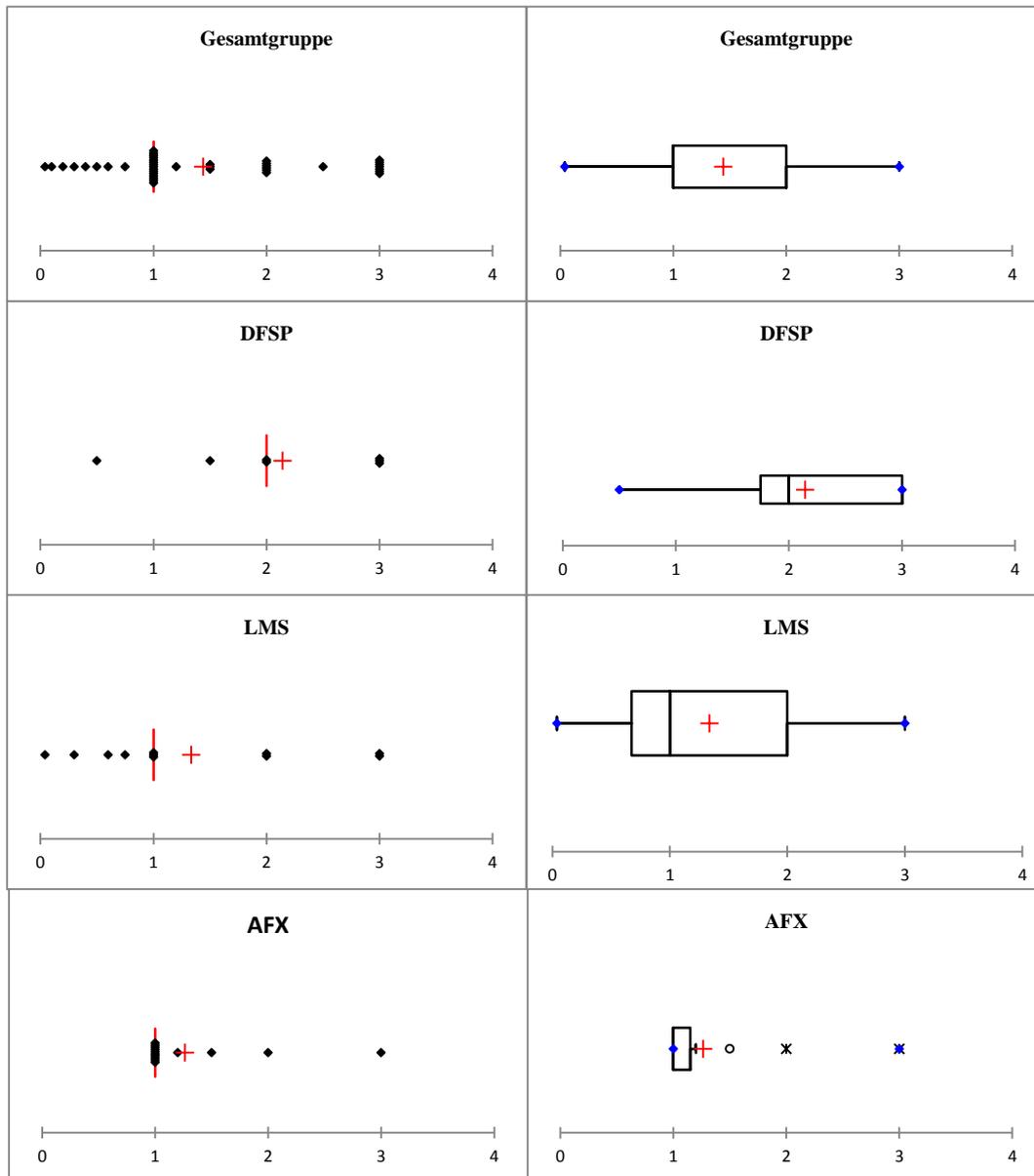
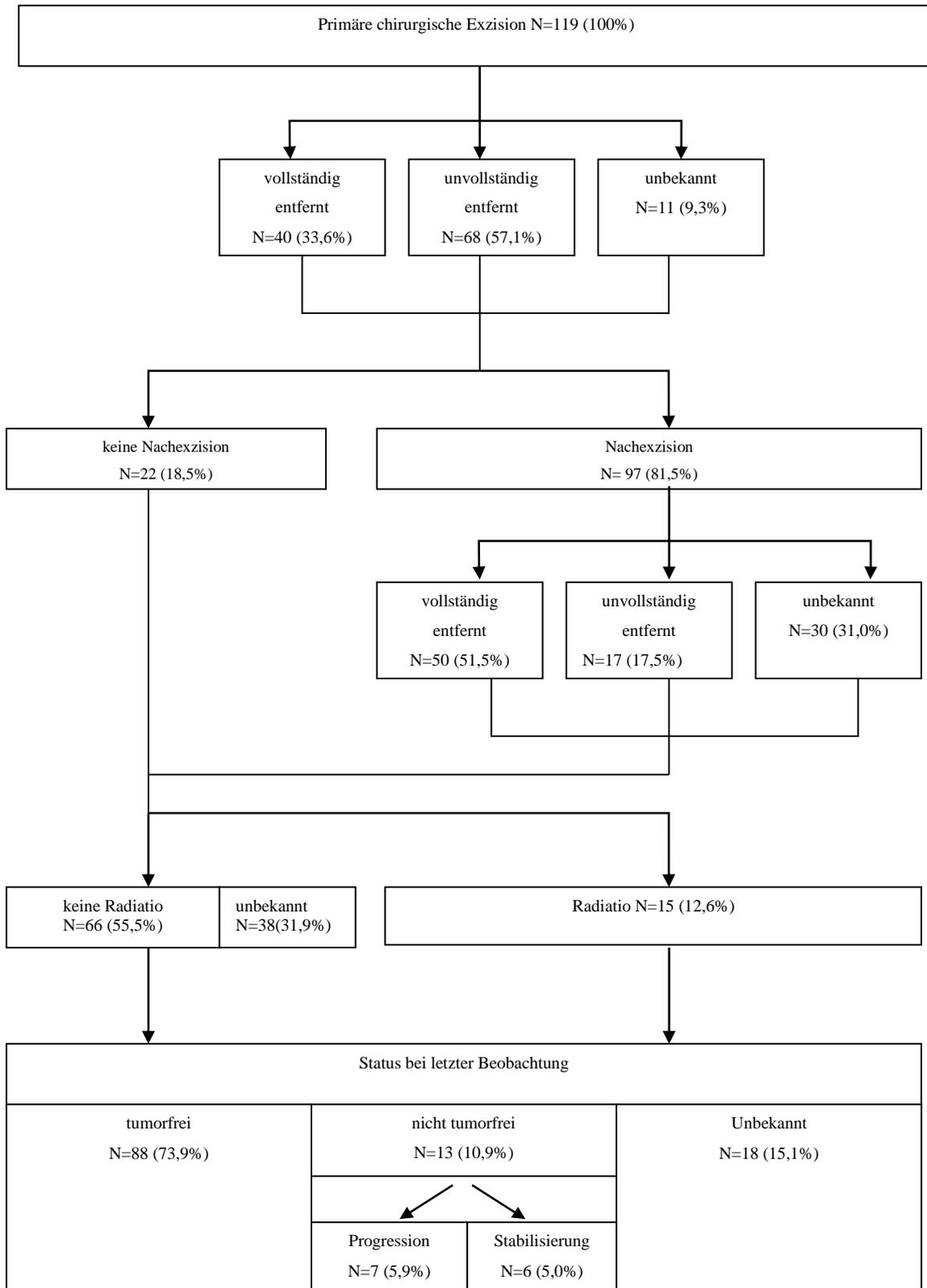


Diagramm 13. Box und Scatterplots der Sicherheitsabstände in der Gesamtgruppe, AFX, LMS und DFSP. Min. und Max: blauer Punkt; Mittelwert:rotes Kreuz [cm]

	Gesamtgruppe	LMS	DFSP	AFX
Anzahl [N]	41	11	8	14
Minimum	0,0	0,0	0,4	1,0
Maximum	3,0	3,0	3,0	3,0
1. Quartil	1,0	0,7	1,3	1,0
Median	1,0	1,0	2,0	1,0
3. Quartil	2,0	2,0	3,0	1,2
Mittelwert	1,4	1,3	1,9	1,3
STD	0,9	1,0	1,1	0,6

Tabelle 21. Sicherheitsabstände der Gesamtgruppe und Sarkomentitäten [cm]

Verlaufsdigramm: Therapieverlauf.



3.4.1 Umfeld der Primärversorgung

Die Primärversorgung der Patienten erfolgte in verschiedenen Umfeldern: Universitäts-Hautklinik, niedergelassener Facharzt, niedergelassener Allgemeinarzt, konsiliarischer Dienst der Universitäts-Hautklinik etc... Die Primärversorgung umfasst hierbei sowohl die unmittelbare chirurgische Therapie (Exzision der Primärläsion und Befundsicherung) als auch die Nachexzision und/oder postjuvante Therapie (Radiotherapie und/oder Chemotherapie).

Bei 41 Patienten (34,2%) konnte das Umfeld der Primärversorgung nach Aktenlage nicht mehr festgestellt werden. Der niedergelassene Facharzt oder Hausarzt stellte mit 27 Patienten (22,5%) das häufigste Umfeld für die Primärversorgung der untersuchten Gruppe von Patienten mit kutanen Sarkomen. Innerhalb dieser Gruppe erfolgte sowohl die primäre Exzision als auch die eventuelle Nachexzision beim niedergelassenen Haus- oder Facharzt (Hautärzte und Chirurgen). Die Funktion der Universitäts-Hautklinik beschränkte sich für diese Patientengruppe auf die Mitbeurteilung, Folgetherapie oder Nachsorge. Die nächst größere Gruppe bestand mit 17,5% (N=21) aus jenen Patienten, die zur Primärversorgung und Nachexzision an der Universitäts-Hautklinik behandelt wurden. Innerhalb dieser Gruppe war der klinische Verdacht auf eine maligne Hautveränderung zu einem großen Anteil in einem anderen Umfeld gestellt worden, jedoch erfolgte die chirurgische Primärversorgung ausschließlich in der Hautklinik. Eine weitere Gruppe wird durch jene Patienten gebildet, die nach auswärtiger Primärexzision eines Sarkoms zur Nachexzision an die Universitäts-Hautklinik überwiesen wurden. Innerhalb des Gesamtkollektivs sind 14,2% (N=17) der Patienten auf diesem Weg behandelt worden. Ein kleinerer Anteil der Patienten (N=13, 10,8%) erhielt die primäre Exzision des Sarkoms innerhalb einer anderen Klinik des Universitätsklinikums Würzburg (z.B. Kinderchirurgie, Chirurgie, HNO und andere) oder auch innerhalb einer nichtuniversitären auswärtigen Klinik bzw. Praxis, gefolgt von einer Nachexzision an der Universitäts-Hautklinik (Tabelle 22, Diagramm 14).

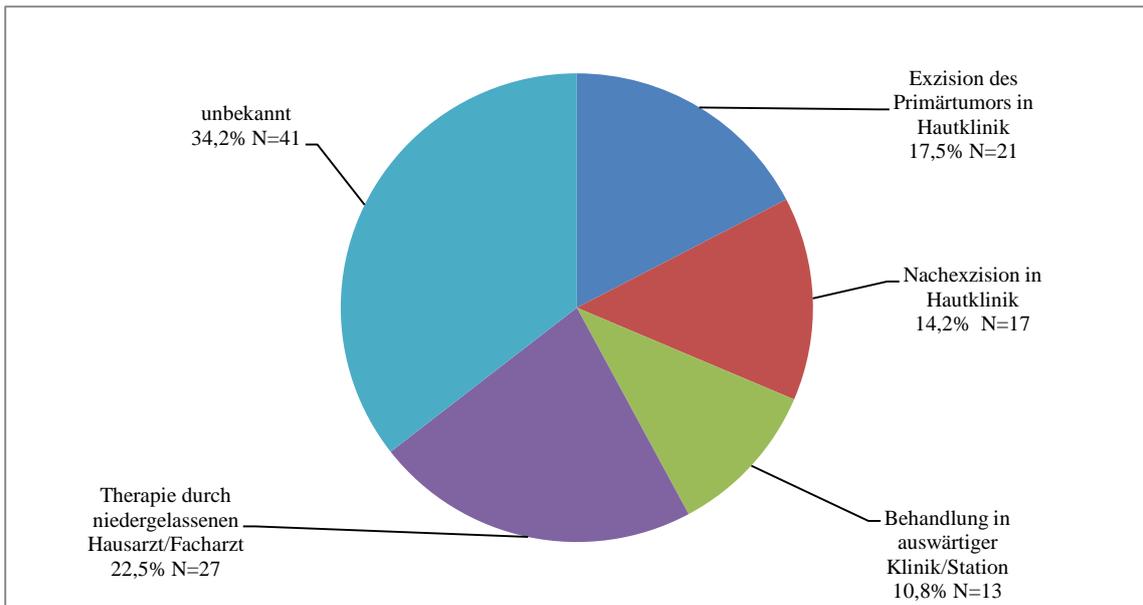


Diagramm 14. Umfeld der Primärversorgung bei Erstdiagnose eines kutanen Sarkoms

Behandlung des Primärtumors	N	%
Primärexzision in Hautklinik	21	17,5
Nachexzision in Hautklinik nach auswärtiger Probebiopsie	17	14,2
Behandlung in auswärtiger Klinik/Station	13	10,8
Therapie durch niedergelassenen Hausarzt/Facharzt	27	22,5
unbekannt	41	34,2

Tabelle 22. Umfeld der Primärversorgung bei Erstdiagnose

3.5 Krankheitsverlauf

Der Verlauf der Erkrankung wurde vom Zeitpunkt der Erstdiagnose bis zur letzten Beobachtung erfasst und entsprechend dargestellt. Lokalrezidive oder Metastasierungen sowie Tod durch Sarkom wurden als Krankheitsprogress gewertet. Die Kategorie Stabilisierung umfasst jene Patienten, die keinen Progress erlitten, tumorfreie, und jene welche kein verbleibendes Tumorgewebe mehr aufweisen.

In der Gruppe der an einem DFSP erkrankten Patienten (N=16) zeigte sich bei drei Patienten im Beobachtungszeitraum ein Krankheitsprogress. In der Gruppe der AFX zeigt sich ein gemischtes Bild. Der mit 96,4 % (N=53) überwiegende Anteil der Patienten zeigte weder ein Rezidiv noch eine Metastasierung. Nach Primärtherapie verblieben diese Patienten während des gesamten Beobachtungszeitraums tumorfrei. Allerdings verstarben drei Patienten dieser Gruppe, 5,5% an einem anderen Malignom und ein weiterer Patient verstarb an anderen Ursachen. Die an einem LMS erkrankten Patienten zeigten zu 90,0% einen Krankheitsverlauf ohne Progress, nur bei zwei Patienten ist es zum Tode durch andere Ursachen während des Beobachtungszeitraumes gekommen (Tabelle 23).

Zum Tod durch das Sarkom kam es nur bei Patienten aus den Gruppen hochmaligner Sarkome, nämlich bei einem Patienten mit Klarzellsarkom sowie bei einem Patienten mit pleomorphem Sarkom/MFH (N=2).

Der Zeitverlauf der Krankheitsstadien der Studienpopulation wird graphisch und tabellarisch dargestellt. Dabei zeigt sich folgender Trend: der überwiegende Anteil der Patienten verblieb in dem bei Erstdiagnose festgelegten Tumorstadium. Nur ein kleiner Anteil der Patienten (18,4 %) zeigte einen Progress in ein höheres Erkrankungsstadium. Während sich zum Zeitpunkt der Erstdiagnose nahezu 88,8 % der Tumore im Stadium I befinden, reduziert sich dieser Anteil zum Ende der Beobachtungszeit auf 72,1 %. Der Anteil der Patienten in einem Stadium größer als I vergrößerte sich im Beobachtungszeitraum in der Patientengruppe von 5,3 % auf 12,7 % (Diagramm 15).

Progression der Erkrankung	Rezidivfrei		Lokalrezidiv		Lokoregionäre Metastasierung		Fernmetastasierung		Tod durch Sarkom		Progression (Lokalrezidiv, lokoregionäre und Fernmetastasen; ohne Tod durch Sarkom)	
	N	%	N	%	N	%	N	%	N	%	N	%
Leiomyosarkom	18	90,0	2	10,0	0	0,0	0	0,0	0	0,0	2	10,0
atypisches Fibroxanthom	53	96,4	2	3,6	0	0,0	0	0,0	0	0,0	2	3,6
Dermatofibrosarcoma protuberans	13	81,3	3	18,6	0	0,0	0	0,0	0	0,0	3	18,8
Klarzellsarkom	1	50,0	0	0,0	0	0,0	1	50,0	1	50,0	0	0,0
Angiosarkom	4	57,1	3	42,9	1	14,3	2	28,6	0	0,0	6	85,7
pleomorphes Sarkom / MFH	1	33,3	2	66,7	0	0,0	0	0,0	1	33,3	2	66,7
andere	4	100,0	0	0,0	0	0,0	0	0,0	0	0,0	0	0,0
Kaposi-Sarkom	8	66,7	4	33,3	0	0,0	2	16,7	0	0,0	0	0,0

Tabelle 23. Status bei letzter Beobachtung der Patienten. % und Zahlenangabe in N

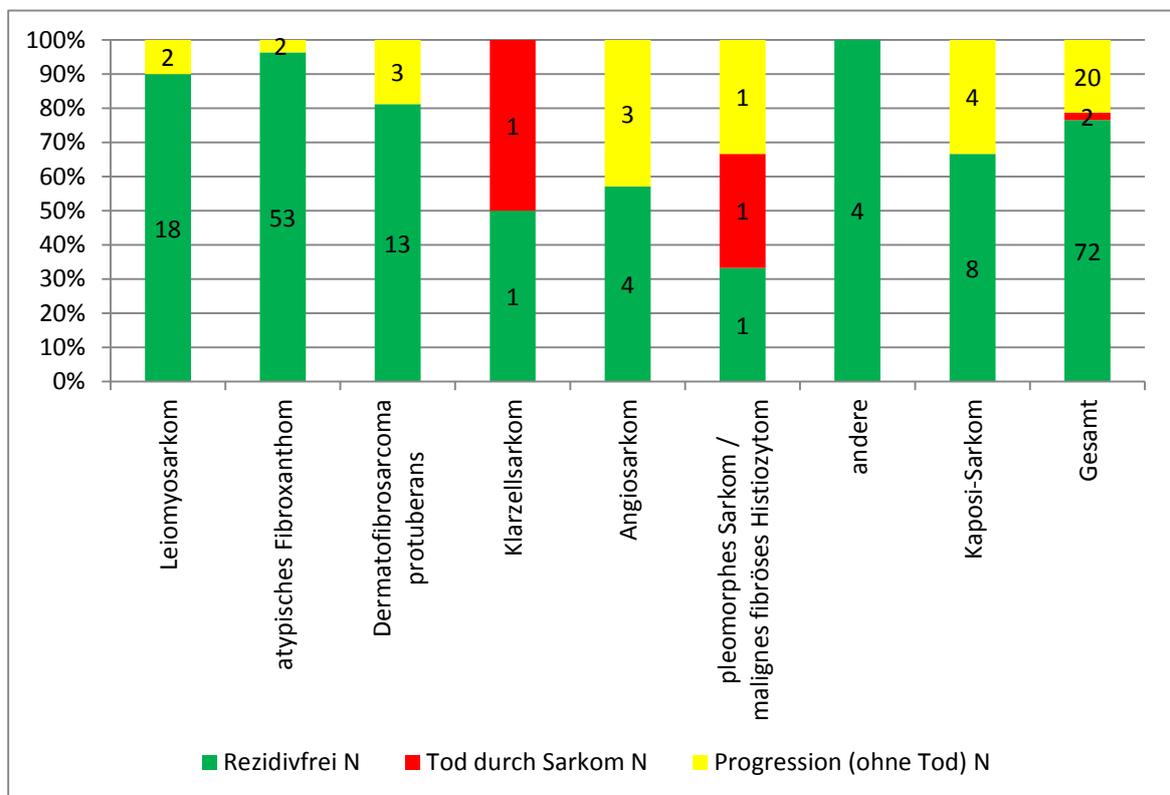


Diagramm 15. Status bei letzter Beobachtung. Zahlenangaben in N

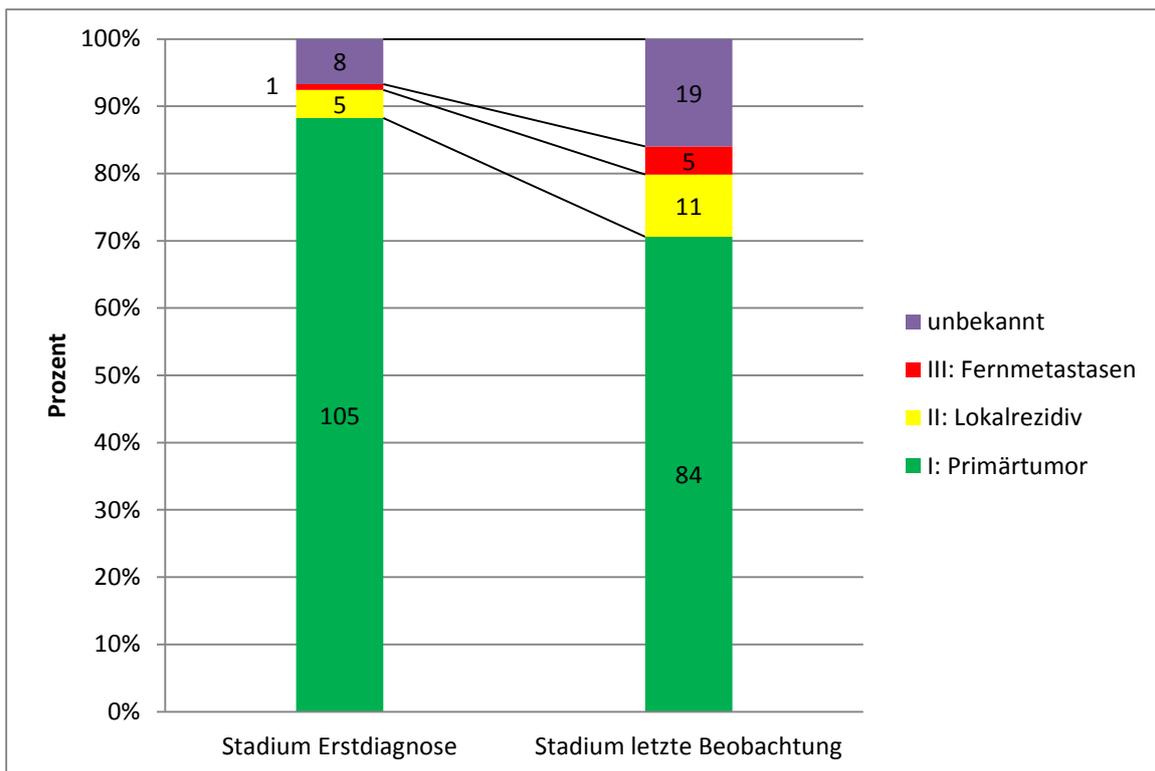


Diagramm 16. Stadien im Verlauf vom Zeitpunkt der Erstdiagnose bis zum Zeitpunkt der letzten Beobachtung

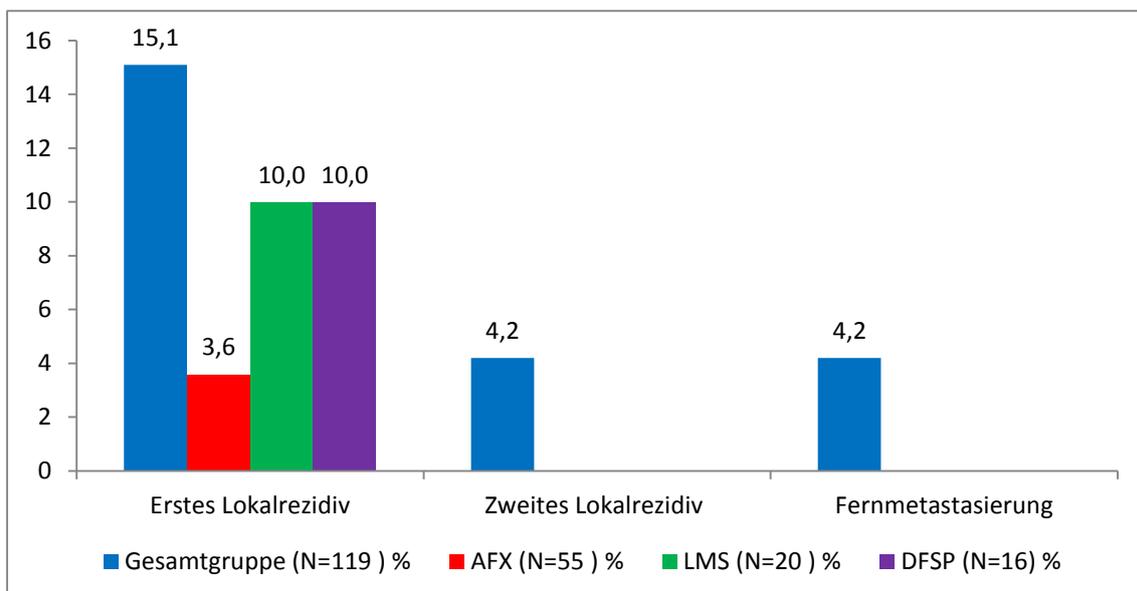
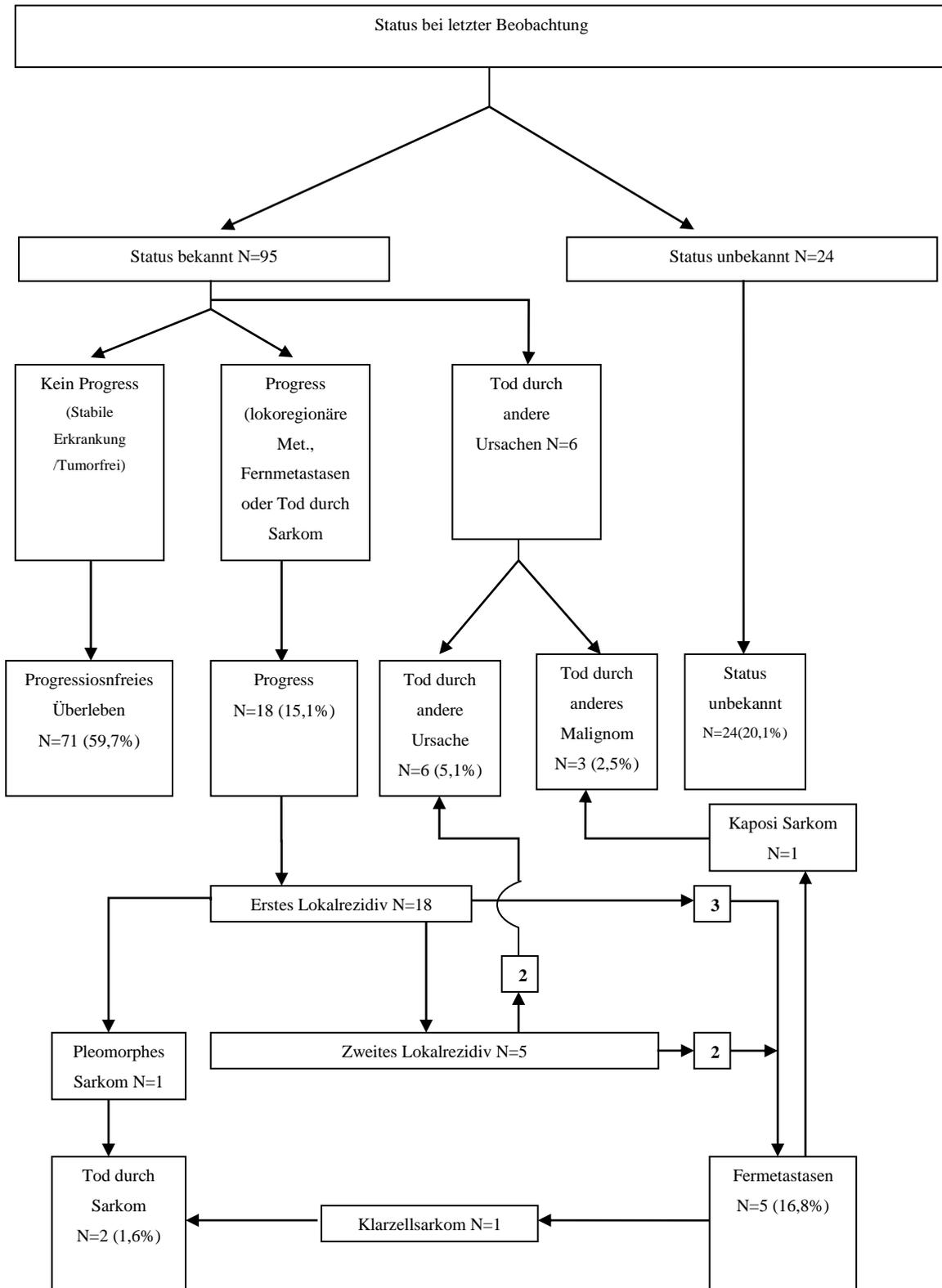


Diagramm 17. Darstellung der Lokalrezidive und Fernmetastasierungen in %

	Gesamt(N=119)		AFX (N=55)		LMS (N=20)		DFSP (N=16)	
	N	%	N	%	N	%	N	%
Erstes Lokalrezidiv	18	15,1	2	3,6	2	10,0	3	10,0
Zweites Lokalrezidiv	5	4,2	0	0,0	0	0,0	0	0,0
Fernmetastasierung	5	4,2	0	0,0	0	0,0	0	0,0

Tabelle 24. Anteil der Lokalrezidive und Fernmetastasierungen innerhalb der Sarkomentitäten in N und %

Verlaufsdiagramm. Krankheitsverlauf:



3.6 Prognostische Faktoren

Die kutanen Sarkome bilden eine prognostisch heterogene Gruppe neoplastischer Erkrankungen. Die Mortalitätsrate der kutanen Sarkome ist niedrig, nicht jedoch für einzelne Entitäten, insbesondere für die höher malignen Sarkomentitäten wie z.B. pleomorphes Sarkom/MFH. Das Risiko für die Entwicklung eines Lokalrezidivs ist für alle Sarkomentitäten hoch. Das progressionsfreie Überleben (progression-free survival: PFS) bietet daher einen guten Indikator für den Krankheitsverlauf. In der vorliegenden Untersuchung wurde das PFS definiert als die Zeitspanne von der Erstdiagnose bis zum Eintritt eines Wiederauftretens oder Fortschreitens der Erkrankung (Lokalrezidiv, Metastasierung, Tod) und wurde sowohl innerhalb der gesamten Studienpopulation als auch innerhalb einzelner Entitäten in Bezug auf potentielle Einflußfaktoren hin untersucht. Das PFS wurde mit Hilfe der Kaplan-Meier-Kurvenmethodik ermittelt und die statistische Signifikanz der Unterschiede zwischen Gruppen mittels des Log-rank-Test bzw. dem Wilcoxon-Test berechnet. Das mediane und mittlere PFS sowie die Hazard ratio wurden mittels des Computerprogrammes MedCalc© bestimmt (Tabelle 25).

		N	%	Statistik	p-Wert
Alter	<50 Lebensjahre*	18	15,1%	Kontrollgröße	
	50-70 LJ	16	13,4%	Log-rank	0,876
	>70 Lebensjahre	87	73,1%	Log-rank	0,790
Geschlecht	Weiblich	35	29,4%	Log-rank	0,836
	Männlich	86	72,3%		
Grading	I – hochdiff.	85	71,4%	Log-rank	0,009
	II - mäßig diff.	19	16,0%		
	III - wenig diff.	9	7,6%		
	Unbekannt	8	6,7%		
Mitoserate	Niedrig	26	21,8%	Log-rank	0,975
	Mittelgradig	9	7,6%		
	Hoch	55	46,2%		
	Unbekannt	31	26,1%		
Tumorentität	Leiomyosarkom	20	16,8%	Log-rank	0,317
	AFX*	55	46,2%	Kontrollgröße	
	DFSP	16	13,4%	Log-rank	0,392
	Angiosarkom	7	5,9%	Log-rank	0,043
	Kaposi-Sarkom	12	10,1%	Log-rank	0,090
	Andere	6	5,0%		
Resektionsrand*	0-1cm	24	20,2%	Log-rank	0,112
	1-2 cm	10	8,4%		
	mehr als 3cm	9	7,6%		
	Unbekannt	78	65,5%		
Lokalisation*	Kopf*	63	52,9%	Kontrollgröße	
	Stamm	20	16,8%	Log-rank	0,632
	prox. Extremität	16	13,4%	Log-rank	0,040
	dist. Extremität	9	7,6%	Log-rank	0,001
	Unbekannt	12	10,1%		
UV Schäden	Vorhanden	31	26,1%	Log-rank	0,035
	nicht vorhanden	45	37,8%	Wilcoxon	0,033
	Unbekannt	43	36,1%		
Stadium	I: Primärtumor	105	88,2%	Log-rank	0,690
	II: Lk.Metastasen	5	4,2%	Wilcoxon	0,390
	III: Fernmetasen	1	0,8%		
	Unbekannt	8	6,7%		
adjuvante Strahlentherapie	Ja	4	3,4%	Fishers Exact	0,002
	nein	68	57,1%		
	Unbekannt	47	39,5%		
Immunsuppression	Ja	12	10,1%	Log-rank	0,143
	nein	59	49,6%	Wilcoxon	0,054
	Unbekannt	48	40,3%		

Tabelle 25. Prognostische Faktoren hinsichtlich des progressionsfreien Überlebens (PFS) im Gesamtkollektiv der Patienten mit kutanen Sarkomen: Demographie, Tumorcharakteristika und Risikofaktoren

3.6.1 Prognostische Faktoren: Demographie

Zu den demographischen Faktoren zählten das Alter und das Geschlecht der untersuchten Patienten. Um den Einfluss des Alters zu bestimmen, wurde die Gesamtgruppe in drei Altersgruppen kategorisiert. „jüngere Patienten“ (<50 Lebensjahre), „mittelalte Patienten“ (50-70 Lebensjahre) und „ältere Patienten“ (>70 Lebensjahre). Der Log-rank Test zeigt mit einem $p=0,9$ bzw. $p=0,4$, dass kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen diesen Alterskategorien bezüglich des PFS vorliegt. Als Kontrollgruppe diente das Kollektiv der Patienten mit einem Lebensalter von weniger als 50 Lebensjahren, die an einem hochdifferenzierten Primärtumor ohne Nekrosen erkrankt waren. In der Kontrollgruppe zeigten sich keine Metastasen. Die Geschlechtszugehörigkeit (Kategorie m=männlich, w=weiblich) zeigt ebenfalls mit einem $p=0,8$ keinen statistisch signifikanten Einfluss auf das PFS (Diagramm 18, Diagramm 19).

	Statistik	p-Wert	alpha
50-70 Lebensjahre	Log-rank	0,876	0,050
	Wilcoxon	0,783	0,050
>70 Lebensjahre	Log-rank	0,413	0,050
	Wilcoxon	0,132	0,050

Tabelle 26. Kaplan-Meier Analyse des PFS der Alterskategorien des Patientenkollektives. Als Kontrollgröße dient die Kategorie jener Patienten mit einem Lebensalter von weniger als 50 Jahren

	Statistik	p-Wert	alpha
Geschlecht (m,w)	Log-rank	0,831	0,05
	Wilcoxon	0,79	0,05

Tabelle 27. Kaplan-Meier Analyse der Geschlechtszugehörigkeit

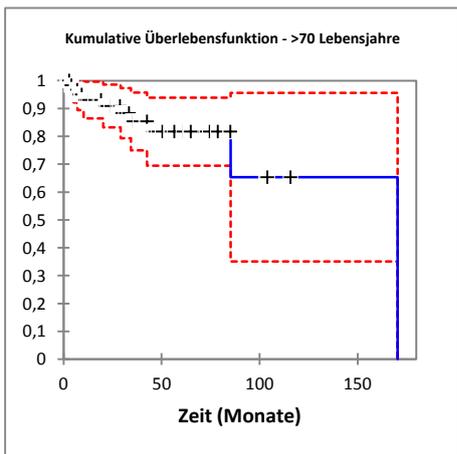
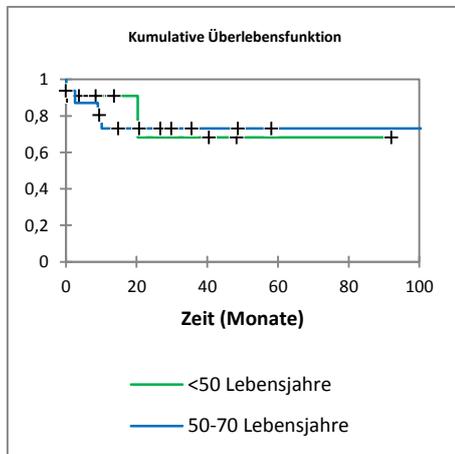
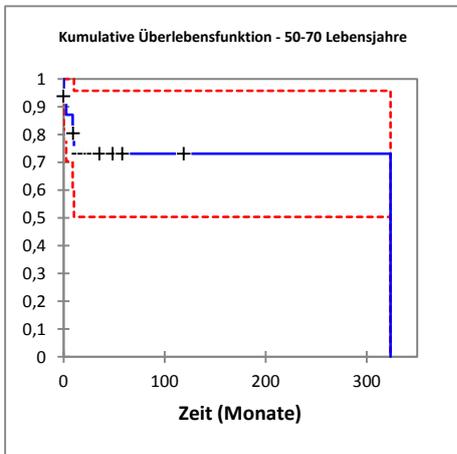
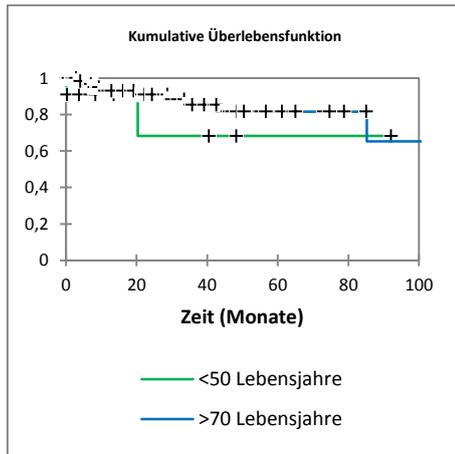
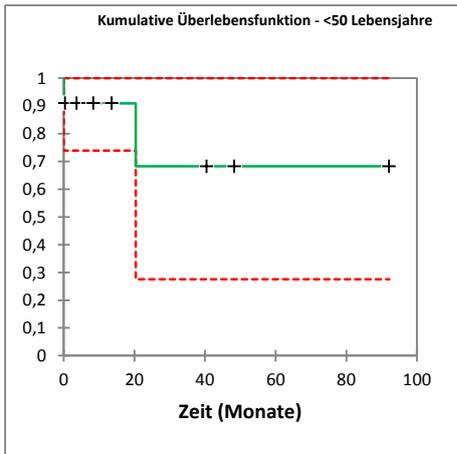


Diagramm 18. Kumulative Überlebensfunktionen des Gesamtkollektives in Bezug auf Lebensalter. Rot gestrichelte Linie; Konfidenzintervall; Konfidenzniveau 95%

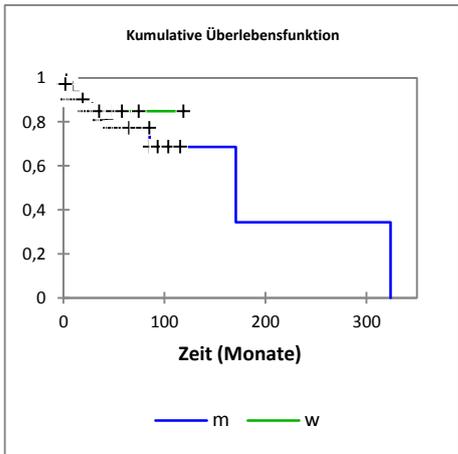
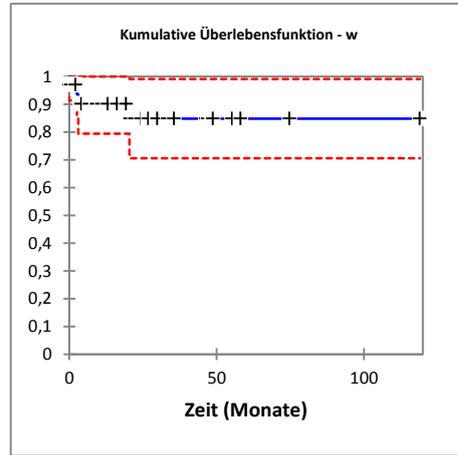
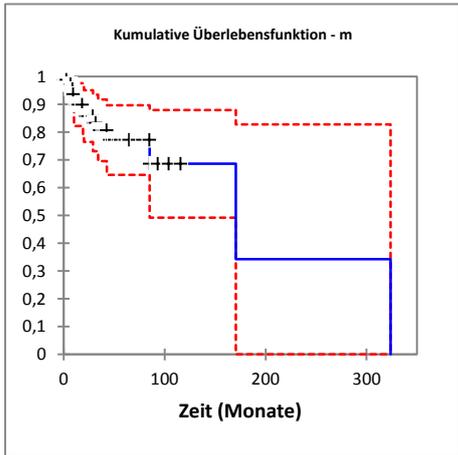


Diagramm 19. Kumulative Überlebensfunktionen des Gesamtkollektives in Bezug auf Geschlecht. Rot gestrichelte Linie; Konfidenzintervall; Konfidenzniveau 95%

3.6.2 Prognostische Faktoren: Tumorcharakteristika

Zu den untersuchten histologischen Charakteristika des Primärtumors zählten das Grading, die Mitoserate und die Tumorentität (Tabelle 25). Bezogen auf die gesamte Patientengruppe zeigten die Angiosarkome einen statistisch signifikanten Unterschied im log rank Test in Bezug auf die Kontrollgruppe ($p=0,043$). Als Kontrollgruppe wurde hierzu die Gruppe der an einem AFX erkrankten Patientinnen gewählt. Dabei wurden nur Patientinnen mit einem hochdifferenzierten Primärtumor, fehlender Metastasierung und ohne Nekrosen des Primärtumors ausgewählt ($n=7$). Die Mitoserate und das Grading zeigten dagegen keinen statistisch signifikanten Unterschied in der Kaplan-Meier Analyse (Diagramm 20).

Das PFS der Tumorentitäten wird in den unteren Abbildungen und Tabellen gezeigt. Dabei zeigt die Gruppe der Angiosarkome in der Kaplan-Meier Analyse einen statistisch signifikanten Unterschied des PFS im log rank Test zur Kontrollgruppe ($p=0,043$). Die Gruppe der LMS, DFSP und Kaposi Sarkome zeigten dagegen keine signifikanten Unterschiede in Bezug auf immunohistochemische Marker in der Überlebensanalyse.

Das Grading der Tumore zeigt einen statistisch signifikanten Unterschied in Bezug auf das PFS. Der Log-rank Wert innerhalb der Kaplan-Meier Überlebensanalyse ergab hier einen Wert von ($p=0,045$). Die Zugehörigkeit zu einem höheren Grading ist zudem mit einer ungünstigeren Hazard-ratio verbunden. So zeigen mäßig differenzierte Tumore eine um 2,8 und wenig differenzierte Tumore eine um 3,6 höhere Hazard-ratio als hochdifferenzierte Tumore (Tabelle 28, Tabelle 29, Tabelle 30).

Die Mitoserate zeigte in der Kaplan-Meier Analyse keinen statistisch signifikanten Einfluss auf das PFS ($p=0,957$). Die Hazard ratio sowie das mittlere und mediane PFS zeigen Unterschiede. So weist die Gruppe der Tumore mit einer niedrigen Mitoserate ein wesentlich günstigeres, mittleres PFS als jene mit einer hohen Rate auf (183,5 bzw. 81,8 Monate) (Tabelle 35, Tabelle 36).

Die immunohistochemische Charakterisierung der unterschiedlichen Sarkome wird ebenfalls mittels einer Kaplan-Meier Analyse untersucht. Dabei werden die Gruppen der AFX und der LMS auf bestimmte Marker hin untersucht (Tabelle 37). Es zeigten

sich dabei keine statistisch signifikanten Unterschiede. Dabei können nicht alle vorliegenden Patienten innerhalb der Gruppe ausgewertet werden, da nur in einem begrenzten Umfang statistisch verwertbare Datenmengen vorliegen (Tabelle 5). Innerhalb der Gruppe der LMS kann zudem keine sinnvollen Kaplan-Maier Analyse erfolgen, da keine ausreichende Anzahl an Ereignissen, d.h. Rezidive/Progressionen innerhalb der Studiengruppe aufgetreten sind (Diagramm 20).

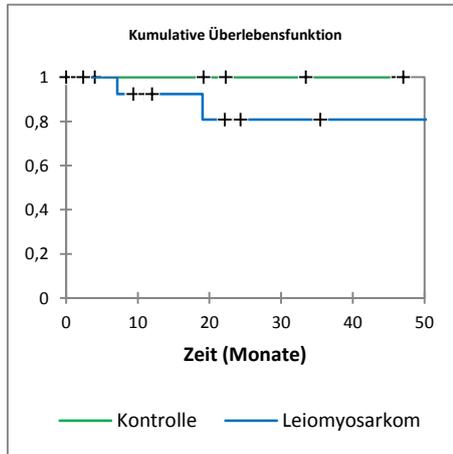
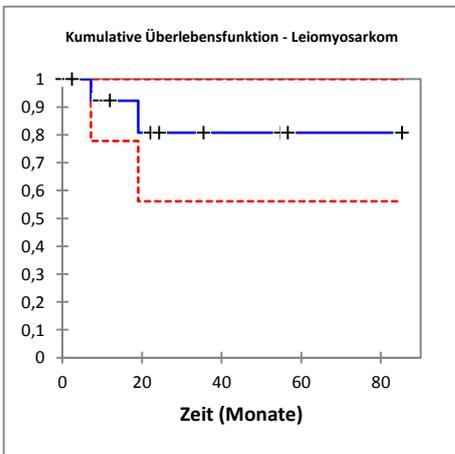
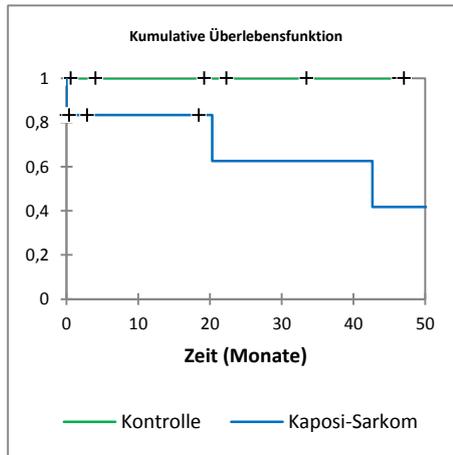
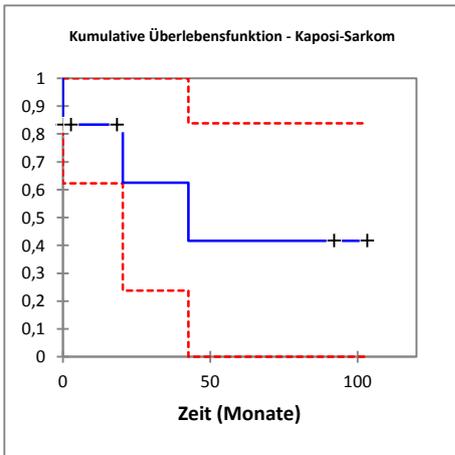
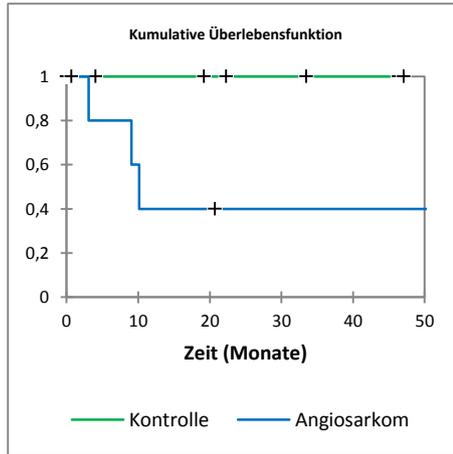
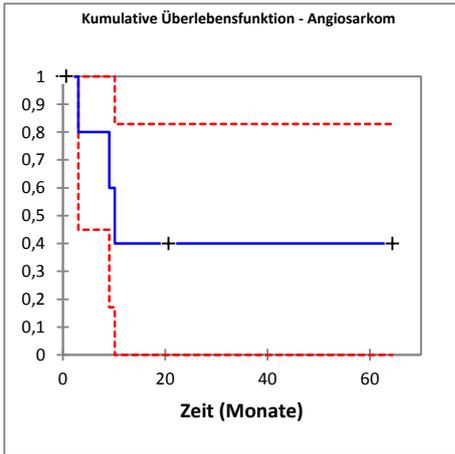
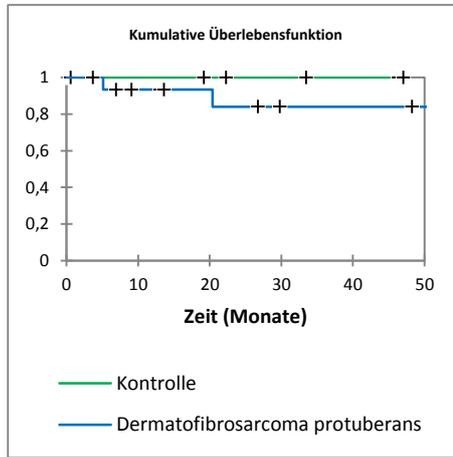
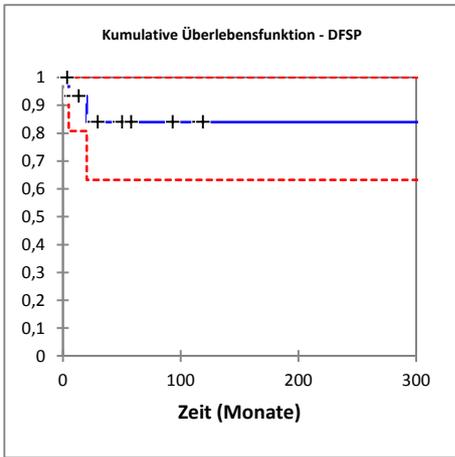


Diagramm 20 Graphische Darstellung der Kumulativen Überlebensfunktion der verschiedenen Sarkomentitäten. Rot gestrichelte Linie; Konfidenzintervall; Konfidenzniveau 95%

	log rank	alpha
AFX (Kontrollgröße)		
LMS	0,317	0,050
DFSP	0,392	0,050
Angiosarkom	0,043	0,050
Kaposi Sarkom	0,090	0,050

Tabelle 28. Log rank Test der Kaplan-Meier Analyse verschiedener Sarkomentitäten

	Mittelwert	SE	Median
Angiosarkom	30,5	12,7	10,1
atypisches Fibroxanthom	108,9	4,7	n.b.
Dermatofibrosarcoma protuberans	274,1	32,6	323,7
Kaposi-Sarkom	56,4	17,1	42,6
Klarzellsarkom	163,0	0,0	163,0
Leiomyosarkom	77,1	9,7	n.b.

Tabelle 29. Medianes und mittleres PFS verschiedener Sarkomentitäten

	Angiosarkom	atypisches Fibroxanthom	Dermatofibrosarcoma protuberans	Kaposi-Sarkom	Klarzellsarkom	Leiomyosarkom
Angiosarkom	-	0,1	0,2	0,8	0,3	0,2
atypisches Fibroxanthom	17,4	-	2,6	13,6	4,4	3,5
Dermatofibrosarcoma protuberans	6,6	0,4	-	5,1	1,7	1,3
Kaposi-Sarkom	1,3	0,1	0,2	-	0,3	0,3
Klarzellsarkom	4,0	0,2	0,6	3,1	-	0,8
Leiomyosarkom	5,0	0,3	0,8	3,9	1,3	-

Tabelle 30 Hazard Ratio der verschiedenen Sarkomentitäten

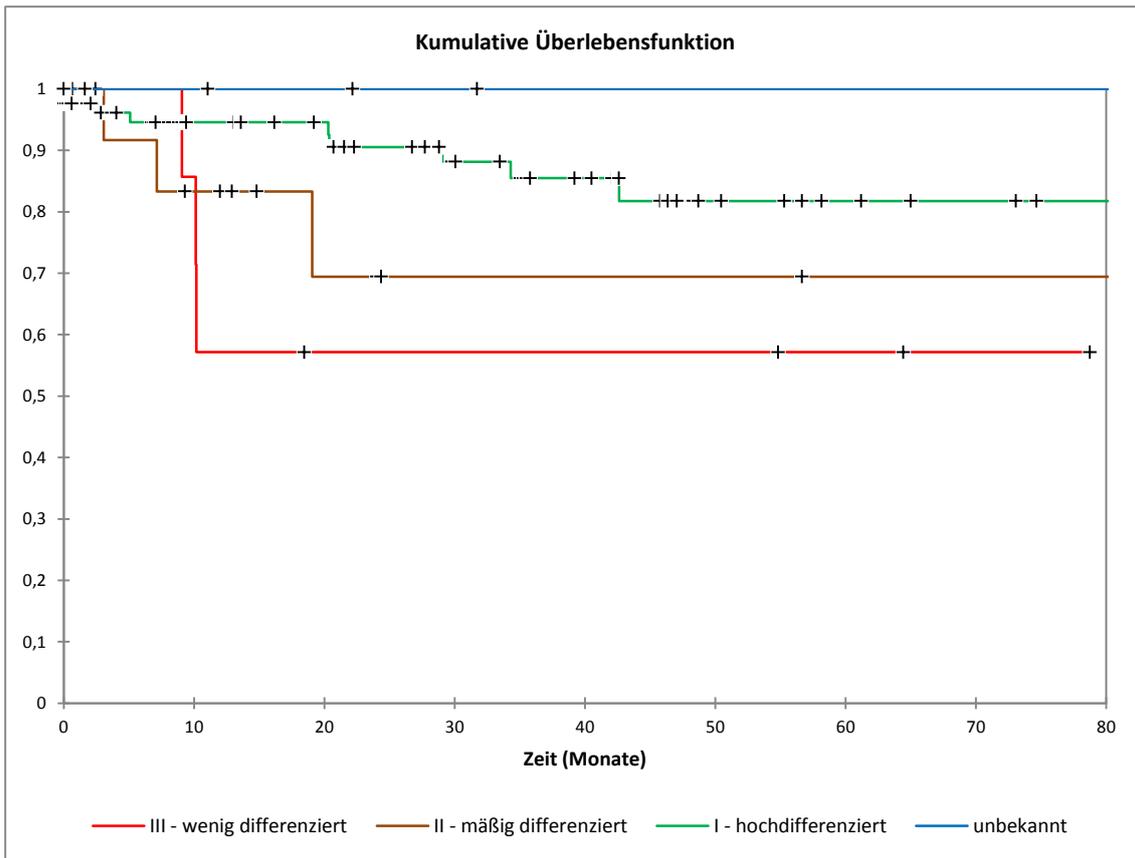


Diagramm 21. Kaplan-Meier Analyse des Differenzierungsgrades im Gesamtkollektiv

Differenzierungsgrad (I-III, hoch-, mäßig und wenig diff.)	Statistik	p-Wert	alpha
	Log-rank	0,045	0,050

Tabelle 31. Log rank Test nach Differenzierungsgrad

	I - hochdifferenziert	II - mäßig differenziert	III - wenig differenziert	unbekannt
I - hochdifferenziert	-	2,8	3,6	0,9
II - mäßig differenziert	0,4	-	1,3	0,3
III - wenig differenziert	0,3	0,8	-	0,2
unbekannt	1,2	3,2	4,2	-

Tabelle 32. Hazard ratio in Abhängigkeit vom Differenzierungsgrad

Mitoserate (niedrig, mittel, hoch)	Statistik	p-Wert	alpha
	Log-rank	0,957	0,050

Tabelle 33. Log rank Test nach Mitoserate

	Mittelwert	SE	Median
hoch	81,8	7,1	n.b.
mittelgradig	75,8	8,7	85,2
niedrig	248,2	35,3	323,7
unbekannt	146,8	10,8	163
Overall	183,5	5,7	163

Tabelle 34. Mittleres und medianes PFS in Abhängigkeit von der Mitoserate

	Mittelwert	SE	Median
I - hochdifferenziert	268,8	17,7	323,7
II - mäßig differenziert	65,1	11,9	85,2
III - wenig differenziert	52,8	14,1	n.b.
unbekannt	163,0	0,0	163,0

Tabelle 35. Mittleres und Medianes PFS in Abhängigkeit von der Mitoserate

	hoch	mittelgradig	niedrig	unbekannt
hoch	-	1,20	0,97	0,50
mittelgradig	0,83	-	0,81	0,42
niedrig	1,03	1,23	-	0,52
unbekannt	1,98	2,37	1,92	-

Tabelle 36. Hazard Ratio in Abhängigkeit von der Mitoserate

		N	Statistik		
Aktin SMA AFX*	pos.	21	Log-rank	0,793	
	neg.	22	Wilcoxon	0,713	
	n.g.	12			
CD 34 LMS*	pos.	1			
	neg.	2			
	n.g.	17			
CD 68 AFX*	pos.	17	Log-rank	0,525	
	neg.	4	Wilcoxon	0,527	
	n.g.	34			
Desmin AFX*	pos.	1	Log-rank	0,578	
	neg.	16	Wilcoxon	0,579	
	n.g.	38			
	LMS*	pos.	1		
		neg.	6		
n.g.		13			
Zytokeratin AFX*	pos.	6	Log-rank	0,655	
	neg.	32	Wilcoxon	0,655	
	n.g.	17			

Tabelle 37. Prognostische Faktoren hinsichtlich des progressionsfreien Überlebens (PFS) im Kollektiv der an AFX und LMS erkrankten Patienten: Immunohistochemische Marker

3.6.3 Prognostische Faktoren: Therapie

Der Einfluss des endgültig erzielten Sicherheitsabstandes auf das PFS wird durch Unterteilung in drei Kategorien untersucht. Die erste Kategorie beinhaltet Patienten mit einem Resektionsrand von 0 bis 1cm, die zweite jene mit einem Resektionsrand von 1-2 cm und die dritte jene mit einem Sicherheitsabstand von mehr als 2cm. Dabei zeigt sich im Kaplan-Maier-Plot bezüglich des Sicherheitsabstandes im Gesamtkollektiv kein statistisch signifikanter Einfluss auf das PFS bei einem Wert von $p=0,112$. Dieser Faktor konnte leider aufgrund der niedrigen Fallzahlen nicht innerhalb der einzelnen Tumorentitäten auf statistische Signifikanz hin validiert werden, sondern nur in der Gesamtgruppe.

3.6.4 Prognostische Faktoren: Klinik

Bei den prognostischen klinischen Faktoren zeigen sowohl die Lokalisation als auch das Vorhandensein einer solaren Elastose bzw. aktinischen Keratose im Exzisionspräparat einen statistisch signifikanten Einfluss auf das erzielte PFS.

Die Lokalisation der Tumore erfolgt entsprechend der im Diagramm 4 aufgeführten Körperregionen. Für die Kaplan-Maier-Analyse erfolgte eine weitere Kategorisierung. Dabei werden vier Regionen unterschieden: die Kategorie S umfasst alle jene Körperregionen, die den Stamm des Patienten bilden, K umfasst alle Körperregionen der Kopf- und Halsregion, dE beinhaltet alle Körperregionen der distalen Extremitäten, die Kategorie pE alle Körperregionen der proximalen Extremitäten. Die Kontrollgruppe besteht hierbei aus jenen Sarkomen, welche am Kopf aufgetreten sind. Dabei zeigen die Sarkome am Stamm und solche mit unbekannter Lokalisation keinen statistisch signifikanten Unterschied in der Kaplan-Meier Analyse, im Gegensatz zu den Tumoren der proximalen und distalen Extremitäten welche mit einem Wert von $p=0,040$ bzw. $p=0,001$. (Tabelle 40, Tabelle 41, Diagramm 22).

Das Vorliegen einer histologisch gesicherten solaren Elastose bzw. aktinischen Keratose im Tumorpräparat wird ebenfalls auf seinen Einfluss auf das PFS hin getestet. Dabei zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied ($p=0,035$).

Der Einfluss der Faktoren: Geschlecht, HIV Infektion, Vorliegen von Nekrosen, Immunsuppression, Radiotherapie und Differenzierungsgrad ist ebenfalls bestimmt worden. Diese Faktoren wurden innerhalb der gesamten Gruppe der kutanen Sarkome

auf das Rezidivrisiko hin untersucht. Der Fisher -Exakt -Test zeigt einen signifikanten Unterschied in Bezug auf die Durchführung einer adjuvanten Radiotherapie nach Erstdiagnose (**p=0,002**). Die anderen Faktoren zeigen im Test keine statistische Signifikanz.

Rezidivrisiko alle Sarkome		Fishers Exakt Test 2x2
Geschlecht	männlich weiblich	p
Rezidiv	14 4	0,49
rezidivfrei	72 31	
HIV	positiv negativ	p
Rezidiv	1 13	0,32
rezidivfrei	1 51	
Nekrosen	vorhanden nicht vorhanden	p
rezidiv	1 16	0,94
rezidivfrei	5 87	
Immunsuppression	vorhanden nicht vorhanden	p
rezidiv	5 10	0,06
rezidivfrei	7 48	
Zustand nach vorheriger Radiotherapie	ja nein	p
rezidiv	1 15	0,65
rezidivfrei	3 52	
adjuvante Radiotherapie	ja nein	p
rezidiv	6 12	0,002
rezidivfrei	8 95	
Differenzierungsgrad	niedrig hoch	p
rezidiv	13 4	0,06
rezidivfrei	89 7	
Lage in der Haut	tief oberflächlich	p
rezidiv	7 3	0,26
rezidivfrei	37 38	

Tabelle 38. Rezidivrisiko: klinische, therapeutische und klinische Faktoren

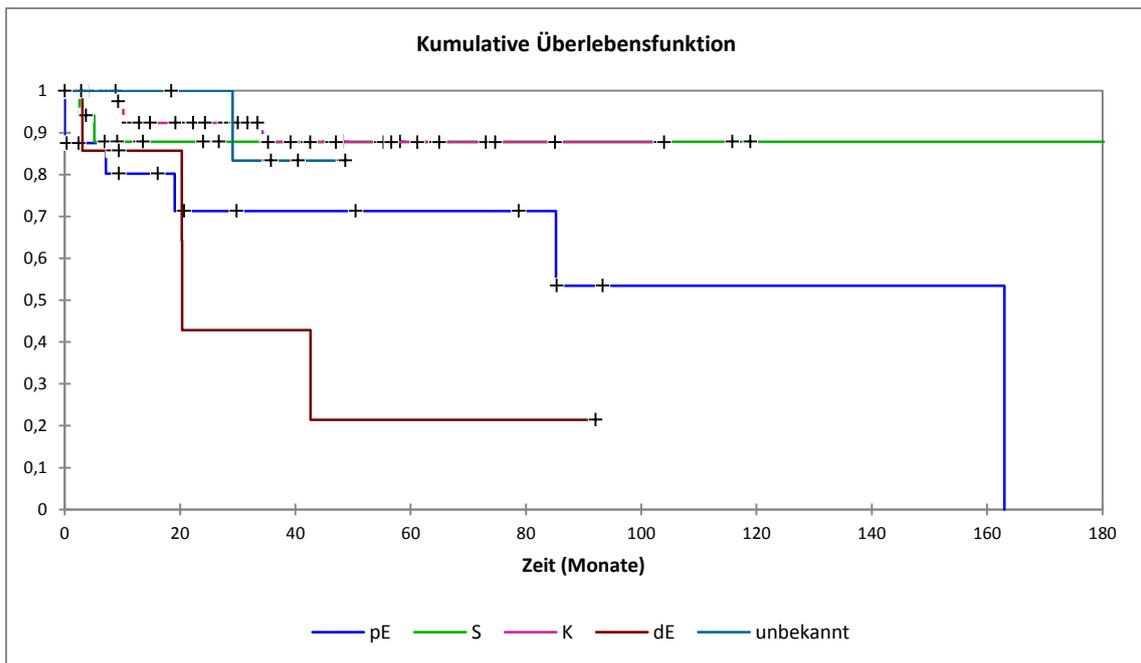


Diagramm 22. Kaplan-Meier Analyse des Tumore in Bezug zur Lokalisation des Primärtumors

	log rank	p-Wert
Kopf(Kontrollgröße)		0,050
Stamm	0,632	0,050
Prox. Extremität	0,040	0,050
Distale Extremität	0,001	0,050
unbekannt	0,872	0,050

Tabelle 39. Kaplan-Meier Analyse des PFS in Bezug auf die Körperregion

	Mittelwert	SE	Median
Distale Extremität	38,3	13,9	20,4
Kopf	103,9	5,7	n.b.
Proximale Extremität	104,6	20,6	163,0
Stamm	284,8	25,8	323,7
unbekannt	46,9	3,2	n.b.

Tabelle 40. Mittleres und medianes PFS in Bezug auf die Körperregion (Monate)

	dE	Kopf	pE	Stamm	unbekannt
dist. Ex.	-	0,1	0,5	0,2	0,2
Kopf	7,2	-	3,9	1,3	1,4
prox. Ex.	1,9	0,3	-	0,3	0,4
Stamm	5,4	0,7	2,9	-	1,0
unbekannt	5,2	0,7	2,8	1,0	-

Tabelle 41. Hazard Ratio nach Lokalisation des Tumors am Körper

3.6.5 Prognostische Faktoren: DFSP

Für die Gruppe der DFSP wird das Set an demographischen, histologischen und klinischen Faktoren, welches ebenfalls innerhalb der gesamten Studiengruppe eingesetzt wird, nochmals in einem Kaplan-Meier-Plot untersucht. Dabei zeigen sich keine statistisch signifikanten Unterschiede (Tabelle 42).

DFSP		N	%	Statistik	p-Wert	alpha
Demographie						
Alter	<50 Lebensjahre	7	43,8	Log-rank	0,773	0,050
	50-70 Lebensjahre	4	25,0	Wilcoxon	0,571	0,050
	>70 Lebensjahre	5	31,3			
Geschlecht	weiblich	10	62,5	Log-rank	0,446	0,050
	männlich	6	37,5	Wilcoxon	0,396	0,050
Histologie						
Mitoserate	niedrig	13	81,3	Log-rank	0,713	0,050
	mittelgradig	2	12,5	Wilcoxon	0,729	0,050
	hoch	0	0,0			
	unbekannt	1	6,3			
Grading	I - hochdifferenziert	16	100,0	Statistik nicht möglich		
	II - mäßig differenziert	0	0,0			
	III - wenig differenziert	0	0,0			
	IV - undifferenziert	0	0,0			
	unbekannt	0	0,0			
Klinik						
Lokalisation	Kopf	0	0,0	Log-rank	0,093	0,050
	Stamm	12	75,0	Wilcoxon	0,217	0,050
	prox. Extremität	3	18,8			
	dist. Extremität	1	6,3			
	unbekannt	0	0,0			

Tabelle 42. Ausgewählte Prognostische Faktoren innerhalb der Gruppe der DFSP

3.6.6 Prognostische Faktoren: AFX

Für die Gruppe der AFX wird das Set an demographischen, histologischen und klinischen Faktoren, welches ebenfalls innerhalb der gesamten Studiengruppe eingesetzt wird, nochmals in einem Kaplan-Meier-Plot untersucht. Dabei zeigen sich keine statistisch signifikanten Unterschiede (Tabelle 43).

AFX		N	%	Statistik	p-Wert	alpha
Demographie						
Alter	<50 Lebensjahre	1	1,8	Log-rank	0,866	0,050
	50-70 Lebensjahre	3	5,5	Wilcoxon	0,867	0,050
	>70 Lebensjahre	51	92,7			
Geschlecht	weiblich	15	27,3	Log-rank	0,365	0,050
	männlich	40	72,7	Wilcoxon	0,366	0,050
Histologie						
Mitoserate	niedrig	4	7,3	Log-rank	0,931	0,050
	mittelgradig	1	1,8	Wilcoxon	0,931	0,050
	hoch	30	54,5			
	unbekannt	20	36,4			
Grading	I - hochdifferenziert	53	96,4	Log-rank	1,000	0,050
	II - mäßig differenziert	2	3,6	Wilcoxon	1,000	0,050
	III - wenig differenziert	0	0,0			
	IV - undifferenziert	0	0,0			
	unbekannt	0	0,0			
Klinik						
Lokalisation	Kopf	42	76,4	Log-rank	1,000	0,050
	Stamm	1	1,8	Wilcoxon	1,000	0,050
	prox. Extremität	4	7,3			
	dist. Extremität	1	1,8			
	unbekannt	7	12,7			

Tabelle 43. Ausgewählte Prognostische Faktoren innerhalb der Gruppe der AFX

3.6.7. Prognostische Faktoren: LMS

Für die Gruppe der AFX wird das Set an demographischen, histologischen und klinischen Faktoren, welches ebenfalls innerhalb der gesamten Studiengruppe eingesetzt wird, nochmals in einem Kaplan-Meier-Plot untersucht. Dabei zeigen sich keine statistisch signifikanten Unterschiede (Tabelle 44).

LMS		N	%	Statistik	p-Wert	alpha
Demographie						
Alter	<50 Lebensjahre	2	10,0	Log-rank	0,534	0,050
	50-70 Lebensjahre	2	10,0	Wilcoxon	0,719	0,050
	>70 Lebensjahre	16	80,0			
Geschlecht	weiblich	4	20,0	Log-rank	0,569	0,050
	männlich	16	80,0	Wilcoxon	0,577	0,050
Histologie						
Mitoserate	niedrig	2	10,0	Log-rank	0,874	0,050
	mittelgradig	4	20,0	Wilcoxon	0,945	0,050
	hoch	11	55,0			
	unbekannt	3	15,0			
Grading	I - hochdifferenziert	4	20,0	Log-rank	0,629	0,050
	II - mäßig differenziert	10	50,0	Wilcoxon	0,649	0,050
	III - wenig differenziert	2	10,0			
	IV - undifferenziert	0	0,0			
	unbekannt	4	20,0			
Klinik						
Lokalisation	Kopf	11	55,0	Log-rank	1,000	0,050
	Stamm	1	5,0	Wilcoxon	1,000	0,050
	prox. Extremität	5	25,0			
	dist. Extremität	1	5,0			
	unbekannt	2	10,0			

Tabelle 44. Ausgewählte Prognostische Faktoren innerhalb der Gruppe der LMS

4. DISKUSSION

In dieser Studie werden demographische, diagnostische und therapeutische Faktoren einer an kutanen Sarkomen erkrankten Patientengruppe der Würzburger Hautklinik untersucht. Der prognostische Wert dieser Faktoren wird mit Hilfe verschiedener statistischer Tests und Vergleiche untersucht. Die Studienpopulation umfasst 119 Patienten, die im Zeitraum von 1999 bis 2009 behandelt wurden.

4.1 Demographie

Zu den demographischen Faktoren zählen das Alter, Alter bei Erstdiagnose und das Geschlecht. Diese Faktoren sind bereits in zahlreichen epidemiologischen Studien von Weichteilsarkomen dargestellt worden³⁷⁻³⁸. Unter diesen Studien ist eine aktuelle Studie mit einer großen Teilnehmerzahl von 12.114 Individuen hervorzuheben¹³.

4.1.1 Alter

Die Gesamtgruppe zeigt eine Altersverteilung (Alter bei Erstdiagnose), die der Verteilung der beiden bisher größten, auf Krebsregistern basierenden Studien entspricht^{13, 39}. Bei den kutanen Sarkomen handelt es sich bezüglich der Altersverteilung häufig um eine Erkrankung des alten Menschen. Der Altersmedian der Patienten aus der vorliegenden Studie liegt bei 73,1 Lebensjahren. Doch gibt es Unterschiede hinsichtlich der Altersverteilung bei spezifischen Sarkomentitäten. Die DFSP zeigen in zahlreichen Studien einen Gipfel der Altersverteilung, der deutlich in die dritte und vierte Lebensdekade hinein verlagert ist^{38, 40}. Diese Verteilung bestätigt sich bei den an einem DFSP erkrankten Patienten der vorliegenden Studie.

Der Einfluss des Alters auf das PFS kutaner Sarkome ist in zahlreichen Studien untersucht worden. Im Besonderen ist dies für Weichteilsarkome der Extremitäten sowohl bei pädiatrischen⁴¹ als auch bei adulten Patienten geschehen.^{42 43} In der Gruppe der pädiatrischen Patienten zeigt das Alter keinen Einfluss auf das PFS. Bei adulten (und damit vergleichbaren) Patienten zeigt die Kohorte der älteren Patienten (>älter als 50 Lebensjahre) in einigen Studien dagegen ein geringeres PFS als die jüngere Kohorte^{44 43 42}. Innerhalb der Würzburger Patientengruppe kann dagegen kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den untersuchten Alterskohorten gezeigt

werden. Nach einer Kategorisierung in verschiedene Altersklassen zeigt sich weder in der Gesamtgruppe der kutanen Sarkome noch innerhalb der Gruppen der AFX, LMS und DFSP ein statistisch signifikanter Einfluss auf das PFS (Tabelle 25).

Die Altersverteilung der übrigen Sarkomtypen ähnelt der Verteilung der Gesamtgruppe darin, dass es insgesamt eine geringe Inzidenz unterhalb der fünften Lebensdekade gibt. Allerdings ist hier der Vergleich schwierig, da für einige Tumorentitäten (wie zum Beispiel den Angiosarkomen und Klarzellsarkomen) nur eine kleine Fallzahl vorliegt.

Zusammenfassend entspricht die Altersverteilung der Gesamtgruppe und der verschiedenen Sarkomtypen den Erwartungen nach vorliegender Literatur. Der in vorherigen Studien nachgewiesene Einfluss des Alters bei Erstdiagnose konnte in der Würzburger Patientengruppe nicht gezeigt werden⁴²⁻⁴³. Das Alter zeigte in der Würzburger Gesamtgruppe der kutanen Sarkome keinen statistisch signifikanten Einfluss auf das PFS.

4.1.2. Geschlecht

Das Geschlechterverhältnis bei den Patienten mit Weichteilsarkomen ist Gegenstand zahlreicher Studien gewesen. Dabei zeigt sich für nahezu alle Sarkomtypen ein deutliches Überwiegen männlicher Patienten^{13, 45}. Diese Verteilung zeigt sich sowohl in klinischen Reihen als auch in größeren auf Krebsregistern basierenden Studien. Dieses Verhältnis trifft allerdings nicht auf alle Untergruppen der Sarkome zu. Beim DFSP zeigt sich eine uneinheitliche Datenlage. Hier zeigen einige Studien einen Männer-, andere hingegen einen Frauenüberschuss an⁴⁶⁻⁴⁷.

Die genauen Ursachen für das Überwiegen des männlichen Geschlechts sind nicht bekannt. Es werden geschlechtsspezifische Unterschiede im Präventions- und Gesundheitsverhalten (e.g. maligne Erkrankungen der Atemwege) ebenso wie Unterschiede beim geschlechtsspezifischen Infektionsrisiko (Hepatitis, HIV) und auch geschlechtsspezifische Unterschiede bei Autoimmunerkrankungen diskutiert.

Daneben hat man auch intrinsische, geschlechtsspezifische Faktoren zu beachten; das Wachstum der DFSP unterliegt zumindest teilweise einem Progesteron-gesteuerten Signalweg, so dass hormonelle Umstellungen in der Schwangerschaft das Wachstum beschleunigen könnten. Ebenso wird der Einfluss von geschlechtsspezifischen Hormonen bei Kaposi-Sarkomen diskutiert⁴⁸.

In der Gesamtgruppe der untersuchten kutanen Sarkome zeigt sich ein deutliches Überwiegen des männlichen Geschlechts mit einem Verhältnis von 2,5 zu 1,0. Das Vorliegen eines Männerüberschusses entspricht damit der bisherigen Studienlage. Männliche Patienten überwiegen bei den LMS und AFX (Geschlechtsverhältnis von 2,7 bzw. 4,0 zu 1,0). Hingegen zeigt sich hiervon abweichend bei der Gruppe der DFSP ein Überwiegen des weiblichen Geschlechts mit einer Rate von 0,6 zu 1,0. Ein ebensolches Verhältnis wurde auch in einigen aktuellen klinischen Studien demonstriert^{49 22}.

In zahlreichen klinischen Studien stellte sich ein uneinheitliches Bild in Bezug zum prognostischen Wert der Geschlechtszugehörigkeit auf das PFS dar. In einigen Studien droht bei Sarkomen mit Primärlokalisierung an den Extremitäten ein geschlechtsspezifisches Risiko für die Entstehung von Fernmetastasen^{42 50 43 51}. In unserer vorliegenden Würzburger Studie besteht sowohl in der Gesamtgruppe der kutanen Sarkome als auch in den größeren Untergruppen der DFSP, LMS und AFX kein statistisch signifikanter Einfluss des Geschlechts auf das PFS.

4.2 Klinik

4.2.1 Lokalisation

Die Lokalisation von Weichteilsarkomen am Körper ist Gegenstand zahlreicher klinischer Studien^{8, 13}. Dabei werden sowohl die Verteilungsmuster als auch deren Einfluss auf das PFS untersucht^{52 53-54 55}. Eine große Studie mit 2048 an einem Weichteilsarkom erkrankten Patienten zeigt, dass Weichteilsarkome der Extremitäten im Vergleich zu Weichteilsarkomen des Retroperitoneums und der Viscera das höchste PFS⁵⁶ aufweisen. Allerdings zeigt sich dieser Zusammenhang in anderen Studien nicht signifikant⁵⁷⁻⁵⁸. Für die Gruppe der Weichteilsarkome, die primär an der Haut lokalisiert sind (d.h. kutane Sarkome), liegen dagegen keine spezifischen Studien vor. Die Studienlage innerhalb der Gruppen der AFX, LMS und DFSP ist zu diesem Thema ebenfalls nicht umfassend.

In der Kaplan-Meier Analyse zeigt sich ein statistisch signifikanter Einfluss der Lokalisation des Tumors auf das PFS. Dabei zeigen Tumore der proximalen und distalen Extremitäten ein statistisch signifikant ungünstigeres PFS als jene des Kopfbereiches. Das Verteilungsmuster innerhalb einzelner Sarkomentitäten (AFX, DFSP und LMS) zeigt dagegen keinen statistisch signifikanten Unterschied in Bezug auf das Verteilungsmuster am Körper. Die Ursachen sind unklar, obwohl die Komposition, d.h. die hohe Anzahl von Sarkomtypen mit günstigen PFS (e.g. AFX) im Kopf- bzw. Gesichtsbereich, mitursächlich für diesen Effekt sein dürfte. Tumore im Stammbereich zeigten dagegen keinen statistisch signifikanten Unterschied des PFS. Die Gruppe der kutanen Sarkome enthält eine hohe Anzahl AFX (45,4 %). Diese Tumore weisen das günstigste mittlere und mediane PFS aller kutanen Sarkome auf. AFX sind außerdem überwiegend im Kopfbereich anzutreffen (77,9 % der Tumore). Dazu befinden sich die Tumoren einer weiteren Sarkomentität, dem DFSP, mit einem verhältnismäßig günstigen PFS überwiegend im Stammbereich (75,5 % der Tumore).

4.2.2 Klinische Nebendiagnosen

Die Analyse klinischer Nebendiagnosen ist bedeutsam, da das Auftreten von kutanen Sarkomen oftmals mit diesen vergesellschaftet ist. Zu diesen Faktoren zählen bestehende kutane Schädigungen durch UV-Strahlung⁵⁹, Zustand nach vorausgegangener Radiatio⁶⁰, kongenitale Defekte, virale Infektionen und Zustand nach Immunsuppression.

UV-Strahlung, im Besonderen bei bereits vorliegenden solaren Schädigungen, gehört zu den bekannten und nachgewiesenen Faktoren, welche die Entwicklung von Sarkomen begünstigen bzw. diesen vorausgehen können. In der Würzburger Patientengruppe zeigen 25,3 % aller Patienten eine histologisch gesicherte solare Elastose im Exzisionspräparat des Tumors zum Zeitpunkt der Erstdiagnose. Das mediane Alter dieser Patienten liegt mit 81,2 Lebensjahren dabei leicht über dem Median der Gesamtgruppe mit 73,1 Lebensjahren. Nahezu 95,7 % aller solaren Elastosen bzw. aktinischen Keratosen lagen bei den Patienten vor, welche an einem AFX oder an einem LMS erkrankten. Der Großteil (66,6 %) wurde in der Gruppe der AFX diagnostiziert, die restlichen 33,3 % bei Patienten mit einem LMS. Eine Betrachtung der betroffenen Körperregionen zeigt zudem, dass für die Primärlokalisation diejenigen Körperregionen überwiegen, welche direkten Sonneneinstrahlungen unterliegen. So befinden sich 48,5 % der Tumore im Gesicht bzw. der Kopfregeion der Patienten, sodass bei Patienten mit einem UV-Schaden wesentlich häufiger exponierte Körperregionen betroffen sind als in der Gesamtgruppe.

Die Kaplan-Meier-Analyse zeigt, dass ein günstigeres PFS statistisch signifikant mit dem Vorliegen einer solaren Elastose im Primärpräparat vergesellschaftet ist ($p=0,035$). Patienten mit solarer Elastose zeigen zudem eine günstigere Hazard ratio auf als Patienten ohne diese Vorschädigung. Ursächlich für dieses doch paradox erscheinende Phänomen ist mutmaßlich die Zusammensetzung der Studienpopulation. Der überwiegende Teil der Patienten mit UV-Schaden gehört zu der Gruppe der AFX und LMS. Sämtliche dieser Läsionen befanden sich im dem Sonnenlicht exponierten Kopf- und Gesichtsbereich. Leider sind die Fallzahlen innerhalb der verschiedenen Tumorentitäten zu klein, um eine Kaplan-Maier-Analyse durchzuführen. Daher bleibt unklar, ob diese prognostische Aussage bezüglich des PFS nicht nur auf die Gesamtgruppe, sondern auch auf bestimmte Sarkomentitäten zutrifft.

4.2.3 Zustand nach Radiatio

Der Einfluss einer vorherigen Radiatio zum Zeitpunkt der Erstdiagnose auf das PFS wurde ebenfalls untersucht. Dabei zeigt sich unabhängig vom histologischen Typ der dabei untersuchten Sarkomentitäten kein statistisch signifikanter Einfluss auf das PFS.

In der untersuchten Studiengruppe der Hautklinik Würzburg ist die Fallzahl mit $N=4$ der Patienten mit Zustand nach Radiatio klein. Trotzdem ist es möglich, eine

Überlebensanalyse durchzuführen; in einer Kaplan-Maier-Analyse kann hier kein statistisch signifikanter Zusammenhang zwischen einem erhöhten Rezidivrisiko und dem Zustand nach einer Strahlentherapie nachgewiesen werden ($p=0,451$). Ein ebenfalls durchgeführter Fisher-Exakt-Test zeigt ebenfalls keine statistische Signifikanz ($p=0,46$).

Zusammenfassend ist hier eine eindeutige Aussage zum prädikativen Wert des Zustandes nach Bestrahlung bei kutanen Sarkomen nicht möglich. Eine weitere Analyse mit einer größeren Studiengruppe ist hierzu wünschenswert - die geringe Fallzahl schmälert, trotz statistischer Analyse, die Aussagekraft zu diesem Zusammenhang.

4.2.4 Zustand nach adjuvanter Radiotherapie

In der Gesamtgruppe aller Patienten mit kutanen Sarkomen wurden 14 Patienten einer adjuvanten Radiatio im Rahmen der Behandlung unterzogen. Dabei zeigte sich ein statistisch signifikanter Unterschied in Bezug auf das absolute Rezidivrisiko (d.h. Auftreten einer Krankheitsprogression im Sinne des PFS). Im Fishers-Exakt-Test zeigt sich hierbei mit $p=0,002$ ein günstigeres PFS der bestrahlten Patienten.

4.2.5 Zustand nach Immunsuppression

Ein bei Erstdiagnose vorliegender Zustand nach Immunsuppression (iatrogen und/oder erworben) wurde mit einem Fisher-Exakt-Test auf seinen Einfluss auf das PFS untersucht. Dabei zeigt sich in der Würzburger Studie ein grenzwertig signifikanter Unterschied zwischen den verschiedenen Gruppen bezüglich des absoluten Risikos, ein Rezidiv zu erleiden ($p=0,061$); Patienten mit Immunsuppression haben ein erhöhtes Rezidivrisiko. Eine Kaplan-Meier Überlebensanalyse ist aufgrund der geringen Anzahl an Ereignissen nicht möglich.

Die Studienlage bei Weichteilsarkomen zum Zustand bei Immunsuppression ist nicht sehr umfangreich. Der Einfluss des Immunsystems auf die Tumorgenese und -suppression ist hingegen hinreichend bekannt. Zahlreiche Studien zeigen diesen Zusammenhang in klinischen Studien und im Tierexperiment⁶²⁻⁶⁵. Daher ist davon auszugehen, dass sich dieser Zusammenhang auch auf die Gruppe der kutanen Sarkome erstreckt. Innerhalb der in Würzburg erfassten Studiengruppe zeigt sich kein statistisch signifikanter Einfluss auf das PFS.

4.3 Histologie

4.3.1 Tumorentität

Die relative Häufigkeit der verschiedenen Tumore in dieser Studie zeigt Unterschiede zu denen in anderen Studienpopulationen^{22 13}. Die Mehrzahl der erfassten Patienten (80,4 %) gehört zu den Gruppen der DFSP, AFX und LMS. Auffällig ist die hohe Anzahl an AFX. Nahezu die Hälfte (48,3 %) aller Patienten in der Studie ist an einem AFX erkrankt, während nur 16,1 % Patienten ein DFSP aufweisen. Dies widerspricht der Erwartung, dass DFSP bzw. Kaposi-Sarkome am häufigsten anzutreffen seien. Eine mögliche Erklärung hierfür könnte sich aus der Datenerfassung ergeben. In der Würzburger Gruppe sind Patienten mit einem hohen Alter und vorbestehenden dermatologischen Erkrankungen möglicherweise überrepräsentiert. Bestimmte Patientengruppen wurden eventuell nicht in der Hautklinik erfasst bzw. primär behandelt, da sie entweder durch einen niedergelassenen Haus- und Facharzt oder in spezialisierten Instituten außerhalb der Dermatologie versorgt wurden. So erfolgt zum Beispiel die primäre Versorgung von HIV-Patienten nicht in der Hautklinik, sondern in der Medizinischen Klinik. Eine zentrale Erfassung/Zuweisung erfolgt nicht.

Die Inkonstanz bzw. die sich durch den laufenden Erkenntnisgewinn modifizierende Klassifikation bereitet zusätzliche Probleme. Diese hat sich, wie zum Beispiel beim MFH und dem AFX, in den letzten Jahrzehnten mehrmals geändert⁶⁶ (Verbesserung des Verständnisses der pathologischen Zusammenhänge und der Einsatz neuer Diagnostik). Diese Variabilität erschwert den Vergleich über längere Zeiträume bzw. unterschiedliche Erfassungsgebiete und -systeme hinweg. Der Anteil der MFH ist dementsprechend in einigen Studien wesentlich höher anzutreffen als in der Würzburger Reihe¹³.

Bei der Analyse des PFS der Sarkomentitäten zeigen sich statistisch signifikante Unterschiede in der Kaplan-Maier-Analyse. Das beobachtete mittlere und mediane PFS von 198,2 Monaten der Gesamtgruppe deckt sich damit gut mit den Ergebnissen anderer Ordnungskategorien wie jenen der Weichteilsarkome und Extremitätensarkome³⁸. Ebenso gilt dies für das PFS der AFX⁶⁷ und der LMS⁶⁸⁻⁶⁹. Diese drei großen Gruppen zeigen, wie erwartet, ein hohes mittleres und medianes PFS.

Die Angiosarkome der Würzburger Reihe zeigen, ebenso wie auch in anderen Studien, ein niedrigeres PFS und im Vergleich ungünstigere Hazard-ratio als die anderen untersuchten Sarkomtypen ^{19, 70}.

Zusammenfassend zeigen sich bezüglich der Tumorentität und des erzielten mittleren und medianen PFS in dieser Studie Daten, welche der aktuellen Literaturlage entsprechen. Dabei zeigen sowohl die einzelnen Tumorentitäten wie das AFX, LMS, DFSP als auch die Übergruppe der kutanen Sarkome ein medianes und mittleres PFS sowie Hazard ratio, das jenen anderer klinischer Studien entspricht. Auffällig ist, dass die Kategorie der „kutanen Sarkome“ dabei ein ähnliches Verhalten aufzeigt wie die verwandten Ordnungskategorien der Weichteilsarkome und Extremitätensarkome.

4.3.2 Grading

Das Grading ist ein oft untersuchter und validierter prognostischer Faktor der Weichteilsarkome. Dieser Faktor wird im Rahmen der Therapiewahl und Überlebensabschätzung eingesetzt ⁷¹. Ein statistisch signifikanter Zusammenhang zwischen PFS und Grading ist bei Weichteilsarkomen in vielen Studien dargestellt worden ^{43, 54, 56 42, 72-76}.

In der vorliegenden Patientengruppe zeigt das Grading ebenfalls einen statistisch signifikanten Einfluss auf das PFS. Dabei zeigen Tumore mit einem geringgradigen Grading eine im Vergleich zu höhergradigen Tumoren günstigere Hazard ratio sowie ein höheres mittleres und medianes PFS als weniger differenzierte Tumore. Die Spanne reicht dabei von der Gruppe der wenig differenzierten Tumore mit einem mittleren PFS von 52,8 Monaten bis zu den hochdifferenzierten Tumoren mit 268,8 Monaten.

Im Vergleich zeigt das PFS der untersuchten kutanen Sarkome allgemein eine große Ähnlichkeit mit dem PFS der Weichteilsarkome (so zum Beispiel aus dem Verlauf einer großen Studie mit 1240 Erwachsenen mit Weichteilsarkomen)⁷⁷. Die kutanen Sarkome dieser Studie verhalten sich bezüglich des PFS vergleichbar mit der Übergruppe der Weichteilsarkome.

Innerhalb der verschiedenen Sarkomentitäten zeigten sich in Bezug auf das Grading keine statistisch signifikanten Unterschiede. Allerdings sind hierbei die Fallzahlen in der jeweiligen Kategorie (Sarkomentitäten) und auch die Anzahl der Ereignisse gering.

4.3.3 Mitoserate

Die Mitoserate der Primärtumore ist ein weiterer Faktor bei der histologischen Befundung⁷⁸. Das Zellwachstum spielt eine wichtige Rolle im Wachstum und Progress eines Tumors und bildet einen Bestandteil im Grading des Tumors⁷⁹⁻⁸¹ (e.g. FNCLCC). Für bestimmte viszerale Sarkome wie zum Beispiel dem GIST wurde die Rolle der Mitoserate separat untersucht⁸². Auch wurde die Mitoserate als prognostischer Faktor in Bezug auf das PFS für Weichteilsarkome in verschiedenen Studien untersucht⁸³⁻⁸⁴ und hat sich als ein zulässiger prognostischer Faktor erwiesen.

In der untersuchten Patientengruppe der kutanen Sarkome zeigt die Mitoserate nach Kaplan-Meier-Analyse dagegen keinen statistisch signifikanten Einfluss auf das PFS (Tabelle 25, p=0,88). Damit zeigt sich bei den hier untersuchten kutanen Sarkomen im Gegensatz zu der Übergruppe der Weichteilsarkome kein prognostischer Wert für die Mitoserate. Dies zeigt sich ebenfalls innerhalb der Untergruppen der AFX, LMS und DFSP.

4.3.4 Immunohistologie

In der Diagnostik des vorliegenden Patientenkollektivs wurde ein großes Panel an immunohistochemischen Markern eingesetzt. Ausgewählte Marker wurden bei ausreichender Fallzahl mit Hilfe einer Kaplan-Meier-Analyse auf ihren prognostischen Wert getestet. Dabei zeigte keiner der untersuchten Marker innerhalb der LMS, AFX und DFSP statistische Signifikanz in Bezug auf das erzielte PFS.

Das Panel der bei den AFX eingesetzten Marker zeigt ein breites Spektrum. Histologisch stellt das AFX eine Ausschlussdiagnose dar, d.h. es gibt bei diesem Tumor kein genau definiertes Marker-Panel bzw. Färbeerergebnis. Die Befunde für S100 und Zytokeratine sollten bei einem AFX negativ sein: die Patientengruppe zeigt, wie zu erwarten, einen nahezu ausschließlich negativen Befund für S100 97,4 % negativ (38 negativ; 1 positiv) und Zytokeratine 84,2% negativ (32 negativ; 6 positiv). Das SMA ist ebenfalls unauffällig mit einem gemischten Anteil an positiven und negativen Befunden vertreten. 49,5 % der Tumore waren positiv für diesen Marker. In der Studienliteratur wird eine Aktin-Expression im Rahmen einer myofibroblastischen Differenzierung für AFX beschrieben. Beim Ergebnis für CD 68 liegt ebenfalls ein ausgewogener Anteil an negativen und positiven Befunden vor, der definitionsgemäß keinen Einfluss auf die histologische Befundung nimmt.

Beim DFSP zeigte sich folgende Lage: der relativ spezifische und hochsensitive Marker CD 34 ist in 100,0 % der Fälle positiv. Mit Hilfe dieses Markers gelingt die Abgrenzung zu MFH ⁸⁵. Vimentin als mesenchymaler Marker zeigt ein in 100,0 % der Fälle positives Ergebnis. Dies war in der pathologischen Diagnostik zu erwarten ⁴⁷. SMA-Aktin zeigte dagegen mit nur 33,0 % positiven Befunden ein überwiegend negatives Ergebnis. Der positive Anteil spricht für das Bestehen einer myofibroblastischen Differenzierung der DFSP Tumore ⁸⁶.

Die Gruppe der LMS zeigt ebenfalls ein typisches immunhistochemisches Färbemuster. Die Färbungen mit Aktin-SMA und Vimentin zeigen wie erwartet in allen Fällen einen positiven Befund ⁸⁷. Dies spricht für das Vorliegen von gut differenzierten Tumoren. Die Färbung mit CD 34 ist in 33,3 % der Fälle positiv, ein nicht unerwarteter Wert für diese Tumorentität ⁸⁸. Der mit 14,8 % niedrige Anteil an Desmin-positiven Befunden demonstriert ebenfalls das Überwiegen gut differenzierter Tumore.

In der Kaplan-Meier Analyse konnte kein statistisch signifikanter Einfluss des Färbeverhaltens eingesetzter Marker innerhalb der AFX, LMS und DFSP auf das PFS nachgewiesen werden.

4.4 Behandlungserfolg und Verlauf

4.4.1 Krankheitsverlauf

Der Krankheitsverlauf der Studiengruppe zeigt eindrücklich, dass die klinische Prognose der kutanen Sarkome insgesamt günstig ist. Der Anteil der Patienten, die an einem Sarkom verstarben, ist gering - lediglich zwei Patienten der Gesamtgruppe sind ursächlich an einem kutanen Sarkom verstorben. Durch das hohe Durchschnittsalter bei Erkrankungsbeginn und den damit verbundenen Komorbiditäten wird allerdings möglicherweise die Mortalität unterschätzt. So sind 9 Patienten (7,6 % der Studiengruppe) der untersuchten Gruppe an anderen Ursachen verstorben (3 Patienten durch ein anderes Malignom und 6 Patienten durch andere Ursachen).

Der Anteil der Patienten, welche nach Tumorresektion ein Lokalrezidiv erlitten, ist dagegen erwartungsgemäß hoch. Bei Weichteilsarkomen besteht ein insgesamt erhöhtes Risiko für ein Lokalrezidiv ⁸⁹ 1. Innerhalb der drei großen Gruppen der untersuchten Sarkomentitäten zeigt sich, dass das Auftreten eines Lokalrezidives bei einem DFSP am häufigsten ist, während LMS und AFX wesentlich niedrigere Lokalrezidivraten aufweisen. Wie aus unserer Studie ersichtlich, zeigt das PFS der gesamten Gruppe und auch der einzelnen Sarkomentitäten große Unterschiede.

Der Prozentsatz der Fernmetastasierung innerhalb der Patientengruppe ist gering. Nur 3,8 % der erfassten Patienten haben im Krankheitsverlauf eine Fernmetastasierung erlitten. Je zwei Patienten mit einem Angiosarkom bzw, Kaposisarkom zeigten Fernmetastasen. Die größeren Patientengruppen der AFX, DFSP und LMS zeigten keine Fernmetastasierung. Trotzdem ist das Risiko einer Fernmetastasierung in zahlreichen Untersuchungen gezeigt worden und damit durchaus real.⁵

Der Krankheitsverlauf der untersuchten kutanen Sarkome war insgesamt günstig. Die meisten der behandelten Patienten zeigten eine Stabilisierung ihres Zustandes und der Anteil, der eine Progression erlitt, ist gering. Innerhalb der drei großen Sarkomentitäten AFX, DFSP und LMS ist es im Beobachtungszeitraum zu keinem Tod

durch Sarkom oder Fernmetastasierung gekommen. Allerdings wurde in dieser Gruppe eine hohe Zahl an Lokalrezidiven beobachtet.

Das ungünstigste mittlere und mediane PFS wurde bei Angiosarkomen und Klarzellsarkomen beobachtet, während die anderen Sarkome ein günstigeres PFS aufweisen. Doch auch innerhalb der großen Sarkomentitäten AFX, LMS und DFSP zeigt die Studie mit 19,4 %, 3,8% und 10,3 % ein doch hohes Rezidivrisiko. Diese Ergebnisse lassen sich gut mit den Beobachtungen anderer klinischen Studien vereinbaren ⁸⁹.

5. ZUSAMMENFASSUNG

Kutane Sarkome bilden eine ätiologisch heterogene und klinisch variable Gruppe von Erkrankungen^{4, 8, 10, 90}. Zusammen bilden sie weniger als <1% aller Neoplasien überhaupt^{13 90}. Der Erkenntnisstand zu Demographie, Klinik und prognostischen Faktoren dieser Tumoren ist nicht so umfassend wie es zum Beispiel bei der Ordnungskategorie der Weichteilsarkome oder der Extremitätensarkome ist. Das Ziel dieser Studie war es, diese klinischen Parameter in der seltenen Gruppe kutaner Sarkome zu untersuchen.

In diese Studie wurden sämtliche Patienten eingeschlossen, die im Zeitraum von 1999 bis 2009 an der Hautklinik Würzburg aufgrund der Diagnose kutanes Sarkom behandelt wurden. Es wurden 119 Patienten identifiziert. Der mediane Beobachtungszeitraum pro Patient betrug dabei 2,4 Jahre. Aus den klinischen und histologischen Daten wurden prognostische Faktoren des PFS mit Hilfe einer Kaplan-Meier-Analyse ermittelt. Das absolute Rezidivrisiko wurde mit Hilfe des Fisher-Exakt Tests ermittelt. Diese Analysen wurden für die Gesamtgruppe der kutanen Sarkome sowie für die Untergruppen der LMS, DFSP und AFX durchgeführt. In der Gesamtgruppe zeigten folgende Faktoren statistische Signifikanz: das Grading ($p=0,009$) [PFS/log rank; Kaplan-Meier], die Tumorentität für die Untergruppe der Angiosarkome ($p=0,043$) [PFS/log rank; Kaplan-Meier], die Tumorlokalisation für Tumore der proximalen und distalen Extremitäten, die Durchführung einer adjuvanten Radiotherapie ($p=0,002$) [abs. Rezidivrisiko/Fishers Exact] sowie das Vorliegen eines UV Schadens bzw. einer solaren Elastose im histologischen Präparat ($p=0,035$) [PFS/log rank]. Keinen Prognosewert zeigten dagegen das Alter bei Erstdiagnose ($p=0,659$) [PFS/log rank; Kaplan-Meier], Geschlecht ($p=0,836$) [PFS/log rank; Kaplan-Meier], die Mitoserate ($p=0,975$) [PFS/log rank; Kaplan-Meier], das Vorliegen von Nekrosen ($p=0,945$) [abs. Rezidivrisiko/Fishers Exact], der endgültige Resektionsrand ($p=0,112$) [PFS/log rank: Kaplan-Meier] und das Stadium bei Erstdiagnose ($p=0,690$) [PFS/log rank; Kaplan-Meier]. Das absolute Rezidivrisiko wird mit Hilfe eines Fishers-Exakt Tests für die gesamte Gruppe der kutanen Sarkome dargestellt. Dabei zeigt die Durchführung einer adjuvanten Radiotherapie ein erniedrigtes Rezidivrisiko ($p=0,002$). Das Vorliegen einer HIV Infektion ($p=0,32$), das Geschlecht ($p=0,49$), Lage im Gewebe ($p=0,26$) und Differenzierungsgrad ($p=0,06$) zeigen dagegen kein erhöhtes Risiko.

Die Hautklinik in Würzburg verfügt über ein vergleichsweise großes Versorgungsgebiet. Eine Analyse der Versorgungssituation war daher ebenso angezeigt. Wie erwartet zeigt sich, dass die primäre Versorgung in einem großen Spektrum an Versorgungseinrichtungen erfolgt - ein hoher Anteil (22,2 %) wurde primär von einem Fach- und einem Hausarzt versorgt und zur Nachexzision bzw. zur Nachbehandlung an das Universitätsklinikum Würzburg verwiesen. Ein mit 17,8 % ungefähr ebenso großer Anteil der Patientengruppe wurde primär in der Hautklinik versorgt. 14,1 % der Patienten erhielten in der Hautklinik eine Nachexzision eines auswärts primär behandelten Tumors. Damit zeigt sich eine, wie erwartet, interdisziplinäre und recht uneinheitliche Versorgungssituation innerhalb der Patientengruppe.

Der Krankheitsverlauf der Studiengruppe (N=119) zeigt den günstigen klinischen Verlauf der meisten kutanen Sarkome. In der gesamten Studiengruppe sind allerdings 2 Patienten ursächlich an dem Tumorleiden verstorben. Die Rate der Fernmetastasierung ist mit 4 betroffenen Patienten zwar gering aber doch vorhanden. Allerdings ist das mediane und mittlere PFS der Gesamtgruppe insgesamt günstig. Dazu ist es nur bei einer kleinen Gruppe von 5 Patienten (4,2 % der Gesamtgruppe) zu wiederholten Rezidiven gekommen.

Zusammen mit der Identifikation prognostischer Faktoren aus dieser Studie ergibt sich somit eine Grundlage zur weiteren Verbesserung der Diagnose und Therapie dieser Erkrankungen.

7. VERZEICHNIS: ABBILDUNGEN, DIAGRAMME UND TABELLEN

Darstellungen

Darstellung 1. DFSP. Ansicht des rechten Oberarms	10
Darstellung 2. Leiomyosarkom. Ansicht des rechten Oberschenkels	12
Darstellung 3. Atypisches Fibroxanthom. Ansicht des Kopfes parietal	14

Diagramme

Diagramm 1. Box-Plot des Beobachtungszeitraumes	24
Diagramm 2. Strip-Plot des Beobachtungszeitraumes	24
Diagramm 3. Altersverteilung in Dekaden für die Gesamtgruppe aller kutanen Sarkome sowie für die Entitäten AFX, LMS und DFSP. Relativer Anteil % (N).....	26
Diagramm 4. Häufigkeitsverteilung der Tumorlokalisation für das Gesamtkollektiv aller kutanen Sarkome sowie für die häufigsten Entitäten DFSP, AFX und LMS	29
Diagramm 5. Kuchendiagramm der Sarkomentitäten der Studienpopulation	33
Diagramm 6. Lage der Tumoren im Gewebe (%). Mehrfachnennungen waren häufig (z.B. Lage in Dermis und Subkutis).....	34
Diagramm 7. Mitoserate der Sarkomentitäten und der Gesamtgruppe. Relativer Anteil. Zahlenangabe in N	37
Diagramm 8 . Relativer Anteil der Differenzierungsgrade der Sarkome und Gesamtgruppe	39
Diagramm 9. Färbeergebnisse der immunhistochemischen Marker bei den Sarkomentitäten AFX; LMS und DFSP. Angaben in %	42
Diagramm 10. Immunhistochemische Färbeergebnisse der Sarkomentitäten AFX, LMS und DFSP. Rel. % und N.....	43
Diagramm 11. Endgültig erzielter SA (N=41) innerhalb der Gesamtgruppe sowie der AFX, LMS und DFSP	45
Diagramm 12. Darstellung der Rezidive der Gesamtgruppe in Abhängigkeit vom Sicherheitsabstand, AFX; LMS und DFSP. Grün: kein Progress; rot: Rezidiv	47
Diagramm 13. Box und Scatterplots der Sicherheitsabstände in der Gesamtgruppe, AFX, LMS und DFSP. Min. und Max: blauer Punkt; Mittelwert:rotes Kreuz [cm]	48
Diagramm 14. Umfeld der Primärversorgung bei Erstdiagnose eines kutanen Sarkoms	51
Diagramm 15. Status bei letzter Beobachtung. Zahlenangaben in N.....	53

Diagramm 16. Stadien im Verlauf vom Zeitpunkt der Erstdiagnose bis zum Zeitpunkt der letzten Beobachtung	54
Diagramm 17. Darstellung der Lokalrezidive und Fernmetastasierungen in %	54
Diagramm 18. Kumulative Überlebensfunktionen des Gesamtkollektives in Bezug auf Lebensalter. Rot gestrichelte Linie; Konfidenzintervall; Konfidenzniveau 95%	60
Diagramm 19. Kumulative Überlebensfunktionen des Gesamtkollektives in Bezug auf Geschlecht. Rot gestrichelte Linie; Konfidenzintervall; Konfidenzniveau 95%	61
Diagramm 20 Graphische Darstellung der Kumulativen Überlebensfunktion der verschiedenen Sarkomentitäten. Rot gestrichelte Linie; Konfidenzintervall; Konfidenzniveau 95%.....	64
Diagramm 21. Kaplan-Meier Analyse des Differenzierungsgrades im Gesamtkollektiv.....	66
Diagramm 22. Kaplan-Meier Analyse des Tumore in Bezug zur Lokalisation des Primärtumors.....	72

Tabellen

Tabelle 1. Histologische Klassifikation der kutanen Sarkome	3
Tabelle 2. Spezifische Marker unterschiedlicher Sarkomentitäten (aus: Enzinger & Weiss, Mosby 2001)	5
Tabelle 3. Immunohistochemische Marker zur Diagnostik kutaner Sarkome (aus: Enzinger & Weiss, Mosby 2001).....	6
Tabelle 4. Untersuchte Parameter in der Studienpopulation.....	18
Tabelle 5. Erfasste immunhistologische Marker kutaner Sarkome.....	21
Tabelle 6. Übersicht der Ergebnisse der Studie	23
Tabelle 7. Beobachtungszeitraum. Max. , Min. und Quartile	24
Tabelle 8. Altersmedian, Mittelwert und Altersspanne der Studienpopulation	25
Tabelle 9. Geschlechterverhältnis im Gesamtkollektiv sowie bei den DFSP, AFX und LMS	27
Tabelle 10. Klinisch relevante Nebendiagnosen bei Erstdiagnose innerhalb verschiedener Sarkomentitäten.....	31
Tabelle 11. Klinische Nebendiagnosen bei Erstdiagnose des Patientenkollektivs	31
Tabelle 12. Anteil der Tumorentitäten innerhalb des Patientenkollektivs	32
Tabelle 13. Eindringtiefe und Durchmesser der Primärtumoren im Gesamtkollektiv.....	35
Tabelle 14. Tabellarische Darstellung der Mitoserate im Gesamtkollektiv (Gesamt) sowie für die einzelnen Sarkomentitäten (Relativer Anteil %, Zahlenangaben in N)	36
Tabelle 15. Differenzierungsgrad der Sarkomentitäten und Gesamtgruppe	39
Tabelle 16. Immunhistologische Färbeergebnisse der verschiedenen Tumorentitäten.....	41

Tabelle 17. Anzahl der Patienten mit Angaben zum erzielten Sicherheitsabstands SA nach Primärexzision der Gesamtgruppe. Mittel und Median des erzielten SA	45
Tabelle 18. Erzielter Sicherheitsabstand in der Gesamtgruppe (alle Sarkome) sowie den AFX, LMS und DFSP. Angaben in N und %	45
Tabelle 19. Anteil der Rezidive in der Gesamtgruppe mit bekanntem SA	46
Tabelle 20. Übersicht über den erzielten Sicherheitsabstand und Rezidivrate in der Gesamtgruppe, AFX, LMS und DFSP. Angaben in N, % und cm	46
Tabelle 21. Sicherheitsabstände der Gesamtgruppe und Sarkomentitäten [cm]	48
Tabelle 22. Umfeld der Primärversorgung bei Erstdiagnose	51
Tabelle 23. Status bei letzter Beobachtung der Patienten. % und Zahlenangabe in N	53
Tabelle 24. Anteil der Lokalrezidive und Fernmetastasierungen innerhalb der Sarkomentitäten in N und %	55
Tabelle 25. Prognostische Faktoren hinsichtlich des progressionsfreien Überlebens (PFS) im Gesamtkollektiv der Patienten mit kutanen Sarkomen: Demographie, Tumorcharakteristika und Risikofaktoren	58
Tabelle 26. Kaplan-Meier Analyse des PFS der Alterskategorien des Patientenkollektives. Als Kontrollgröße dient die Kategorie jener Patienten mit einem Lebensalter von weniger als 50 Jahren	59
Tabelle 27. Kaplan-Meier Analyse der Geschlechtszugehörigkeit	59
Tabelle 28. Log rank Test der Kaplan-Meier Analyse verschiedener Sarkomentitäten	65
Tabelle 29. Medianes und mittleres PFS verschiedener Sarkomentitäten	65
Tabelle 30. Hazard Ratio der verschiedenen Sarkomentitäten.....	65
Tabelle 31. Log rank Test nach Differenzierungsgrad.....	67
Tabelle 32. Hazard ratio in Abhängigkeit vom Differenzierungsgrad.....	67
Tabelle 33. Log rank Test nach Mitoserate.....	67
Tabelle 34. Mittleres und medianes PFS in Abhängigkeit von der Mitoserate.....	67
Tabelle 35. Mittleres und Medianes PFS in Abhängigkeit von der Mitoserate	67
Tabelle 36. Hazard Ratio in Abhängigkeit von der Mitoserate.....	68
Tabelle 37. Prognostische Faktoren hinsichtlich des progressionsfreien Überlebens (PFS) im Kollektiv der an AFX und LMS erkrankten Patienten: Immunohistochemische Marker.....	68
Tabelle 38. Rezidivrisiko: klinische, therapeutische und klinische Faktoren	71
Tabelle 39. Kaplan-Meier Analyse des PFS in Bezug auf die Körperregion.....	73
Tabelle 40. Mittleres und medianes PFS in Bezug auf die Körperregion (Monate).....	73
Tabelle 41. Hazard Ratio nach Lokalisation des Tumors am Körper	73

Tabelle 42. Ausgewählte Prognostische Faktoren innerhalb der Gruppe der DFSP.....	74
Tabelle 43. Ausgewählte Prognostische Faktoren innerhalb der Gruppe der AFX.....	75
Tabelle 44. Ausgewählte Prognostische Faktoren innerhalb der Gruppe der LMS.....	76

8. LITERATURVERZEICHNIS

1. Guillen DR, Cockerell CJ. Cutaneous and subcutaneous sarcomas. *Clinics in Dermatology*. May-Jun 2001;19(3):262-268.
2. Singer S, Demetri GD, Baldini EH, Fletcher CD. Management of soft-tissue sarcomas: an overview and update. *Lancet Oncol*. Oct 2000;1:75-85.
3. Alvegard T. Soft tissue sarcomas. *Acta Oncol*. 1996;35 Suppl 7:117-122.
4. Wick MR, Fitzgibbon J, Swanson PE. Cutaneous Sarcomas and Sarcomatoid Neoplasms of the Skin. *Semin Diagn Pathol*. May 1993;10(2):148-158.
5. Ugurel S. Current therapy of cutaneous sarcoma. *Journal Der Deutschen Dermatologischen Gesellschaft*. Jun 2009;7:41-41.
6. Fish FS. Soft tissue sarcomas in dermatology. *Dermatologic Surgery*. Mar 1996;22(3):268-273.
7. Fisher C. Soft tissue sarcomas: diagnosis, classification and prognostic factors. *Br J Plast Surg*. Jan 1996;49(1):27-33.
8. Guillen DR, Cockerell CJ. Cutaneous and subcutaneous sarcomas. *Clin Dermatol*. May-Jun 2001;19(3):262-268.
9. Fletcher CD. The evolving classification of soft tissue tumours: an update based on the new WHO classification. *Histopathology*. Jan 2006;48(1):3-12.
10. Katenkamp K, Katenkamp D. Soft Tissue Tumors New Perspectives on Classification and Diagnosis. *Dtsch Arztebl Int*. Sep 25 2009;106(39):632-636.
11. 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*. Aug 2009;9(8):1135-1144.
12. Kleihues P, Sobin LH. World health organization classification of tumors. *Cancer*. Jun 15 2000;88(12):2887-2887.
13. Rouhani P, Fletcher CD, Devesa SS, Toro JR. Cutaneous soft tissue sarcoma incidence patterns in the U.S. : an analysis of 12,114 cases. *Cancer*. Aug 1 2008;113(3):616-627.
14. Duband S, Morrison AL, Pasquier D, Coindre JM, Pasquier B, Peoc'h M. First case report of a fetal synovial sarcoma confirmed by molecular detection of SYT-SSX fusion gene transcripts. *Am J Perinatol*. Sep 2008;25(8):517-520.
15. Sirvent N, Coindre JM, Maire G, et al. Detection of MDM2-CDK4 amplification by fluorescence in situ hybridization in 200 paraffin-embedded tumor samples: utility in diagnosing adipocytic lesions and comparison with immunohistochemistry and real-time PCR. *Am J Surg Pathol*. Oct 2007;31(10):1476-1489.
16. Evans HL, Smith JL. Spindle cell squamous carcinomas and sarcoma-like tumors of the skin: a comparative study of 38 cases. *Cancer*. May 15 1980;45(10):2687-2697.
17. Sullivan RJ, Pantanowitz L, Casper C, Stebbing J, Dezube BJ. HIV/AIDS: epidemiology, pathophysiology, and treatment of Kaposi sarcoma-associated herpesvirus disease: Kaposi sarcoma, primary effusion lymphoma, and multicentric Castleman disease. *Clin Infect Dis*. Nov 1 2008;47(9):1209-1215.
18. Wamburu G, Masenga EJ, Moshi EZ, Schmid-Grendelmeier P, Kempf W, Orfanos CE. HIV-associated and non-HIV associated types of Kaposi's sarcoma in an African population in Tanzania. Status of immune suppression and HHV-8 seroprevalence. *European Journal of Dermatology*. Nov-Dec 2006;16(6):677-682.

19. Donghi D, Kerl K, Dummer R, Schoenewolf N, Cozzio A. Cutaneous angiosarcoma: own experience over 13 years. Clinical features, disease course and immunohistochemical profile. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. Mar 4 2010.
20. Rubin BP, Schuetze SM, Eary JF, et al. Molecular targeting of platelet-derived growth factor B by imatinib mesylate in a patient with metastatic dermatofibrosarcoma protuberans. *J Clin Oncol*. Sep 1 2002;20(17):3586-3591.
21. Gloster HM. Dermatofibrosarcoma protuberans. *Journal of the American Academy of Dermatology*. Sep 1996;35(3):355-374.
22. Rouhani P, Fletcher CDM, Devesa SS, Toro JR. Cutaneous soft tissue sarcoma incidence patterns in the US - An analysis of 12,114 cases. *Cancer*. Aug 1 2008;113(3):616-627.
23. Ugurel S. Dermatofibrosarcoma protuberans. *Hautarzt*. Nov 2008;59(11):933-939.
24. Elgart GW, Hanly A, Busso M, Spencer JM. Bednar tumor (pigmented dermatofibrosarcoma protuberans) occurring in a site of prior immunization: immunochemical findings and therapy. *J Am Acad Dermatol*. Feb 1999;40(2 Pt 2):315-317.
25. Sirvent N, Maire G, Pedeutour F. Genetics of dermatofibrosarcoma protuberans family of tumors: From ring chromosomes to tyrosine kinase inhibitor treatment. *Gene Chromosome Canc*. May 2003;37(1):1-19.
26. Rubin BP, Schuetze SM, Eary JF, et al. Molecular targeting of platelet-derived growth factor B by imatinib mesylate in a patient with metastatic dermatofibrosarcoma protuberans. *Journal of Clinical Oncology*. Sep 1 2002;20(17):3586-3591.
27. Zalla MJ, Randle HW, Brodland DG, Davis JL, Roenigk RK. Mohs surgery vs wide excision for atypical fibroxanthoma: follow-up. *Dermatologic Surgery*. Dec 1997;23(12):1223-1224.
28. Baars A, Pinedo HM. [Good response to treatment with the selective tyrosine-kinase inhibitor imatinib in a patient with metastatic dermatofibrosarcoma protuberans]. *Ned Tijdschr Geneesk*. Oct 18 2003;147(42):2072-2076.
29. Bernstein SC, Roenigk RK. Leiomyosarcoma of the skin. Treatment of 34 cases. *Dermatol Surg*. Jul 1996;22(7):631-635.
30. Kaddu S, Beham A, Cerroni L, et al. Cutaneous leiomyosarcoma. *Am J Surg Pathol*. Sep 1997;21(9):979-987.
31. Annest NM, Grekin SJ, Stone MS, Messingham MJ. Cutaneous leiomyosarcoma: A tumor of the head and neck. *Dermatologic Surgery*. May 2007;33(5):628-633.
32. Orellana-Diaz O, Hernandez-Perez E. Leiomyoma cutis and leiomyosarcoma: a 10-year study and a short review. *J Dermatol Surg Oncol*. Apr 1983;9(4):283-287.
33. Montes LF, Ocampo J, Garcia NJ, et al. Response of leiomyosarcoma to cryosurgery: clinicopathological and ultrastructural study. *Clin Exp Dermatol*. Jan 1995;20(1):22-26.
34. Lazova R, Moynes R, May D, Scott G. LN-2 (CD74) - A marker to distinguish atypical fibroxanthoma from malignant fibrous histiocytoma. *Cancer*. Jun 1 1997;79(11):2115-2124.
35. Ma CK, Zarbo RJ, Gown AM. Immunohistochemical characterization of atypical fibroxanthoma and dermatofibrosarcoma protuberans. *Am J Clin Pathol*. Apr 1992;97(4):478-483.
36. Zalla MJ, Randle HW, Brodland DG, Davis JL, Roenigk RK. Mohs surgery vs wide excision for atypical fibroxanthoma: follow-up. *Dermatol Surg*. Dec 1997;23(12):1223-1224.
37. Seavolt M, McCall M. Atypical fibroxanthoma: review of the literature and summary of 13 patients treated with mohs micrographic surgery. *Dermatol Surg*. Mar 2006;32(3):435-441; discussion 439-441.

38. Bowne WB, Antonescu GR, Leung DHY, et al. Dermatofibrosarcoma protuberans - A clinicopathologic analysis of patients treated and followed at a single institution. *Cancer*. Jun 15 2000;88(12):2711-2720.
39. Wolden SL, Alektiar KM. Sarcomas across the age spectrum. *Semin Radiat Oncol*. Jan 2010;20(1):45-51.
40. Toro JR, Travis LB, Wu HJ, Zhu K, Fletcher CD, Devesa SS. Incidence patterns of soft tissue sarcomas, regardless of primary site, in the surveillance, epidemiology and end results program, 1978-2001: An analysis of 26,758 cases. *Int J Cancer*. Dec 15 2006;119(12):2922-2930.
41. Casanova M, Meazza C, Gronchi A, et al. Soft-tissue sarcomas of the extremities in patients of pediatric age. *J Child Orthop*. Sep 2007;1(3):195-203.
42. Pisters PW, Leung DH, Woodruff J, Shi W, Brennan MF. Analysis of prognostic factors in 1,041 patients with localized soft tissue sarcomas of the extremities. *J Clin Oncol*. May 1996;14(5):1679-1689.
43. Eilber FC, Rosen G, Nelson SD, et al. High-grade extremity soft tissue sarcomas: factors predictive of local recurrence and its effect on morbidity and mortality. *Ann Surg*. Feb 2003;237(2):218-226.
44. Collin C, Godbold J, Hajdu S, Brennan M. Localized extremity soft tissue sarcoma: an analysis of factors affecting survival. *J Clin Oncol*. Apr 1987;5(4):601-612.
45. Znajda TL, Wunder JS, Bell RS, Davis AM. Gender issues in patients with extremity soft-tissue sarcoma: a pilot study. *Cancer Nurs*. Apr 1999;22(2):111-118.
46. Monnier D, Vidal C, Martin L, et al. Dermatofibrosarcoma protuberans: a population-based cancer registry descriptive study of 66 consecutive cases diagnosed between 1982 and 2002. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. Nov 2006;20(10):1237-1242.
47. Mendenhall WM, Zlotecki RA, Scarborough MT. Dermatofibrosarcoma protuberans. *Cancer*. Dec 1 2004;101(11):2503-2508.
48. Grulich AE, Kaldor JM. The sex ratio of AIDS-associated Kaposi's sarcoma does not provide evidence that sex hormones play a role in pathogenesis. *AIDS*. Nov 1996;10(13):1595-1596.
49. Toro JR, Travis LB, Wu HJ, Zhu K, Fletcher CD, Devesa SS. Incidence patterns of soft tissue sarcomas, regardless of primary site, in the surveillance, epidemiology and end results program, 1978-2001: An analysis of 26,758 cases. *Int J Cancer*. Dec 15 2006;119(12):2922-2930.
50. Lack EE, Steinberg SM, White DE, et al. Extremity soft tissue sarcomas: analysis of prognostic variables in 300 cases and evaluation of tumor necrosis as a factor in stratifying higher-grade sarcomas. *J Surg Oncol*. Aug 1989;41(4):263-273.
51. Lewis JJ, Leung D, Heslin M, Woodruff JM, Brennan MF. Association of local recurrence with subsequent survival in extremity soft tissue sarcoma. *J Clin Oncol*. Feb 1997;15(2):646-652.
52. Stefanovski PD, Bidoli E, De Paoli A, et al. Prognostic factors in soft tissue sarcomas: a study of 395 patients. *Eur J Surg Oncol*. Mar 2002;28(2):153-164.
53. Dennis MM, McSporran KD, Bacon NJ, Schulman FY, Foster RA, Powers BE. Prognostic Factors for Cutaneous and Subcutaneous Soft Tissue Sarcomas in Dogs. *Vet Pathol*. Dec 7 2010.
54. Dinges S, Budach V, Budach W, Feldmann HJ, Stuschke M, Sack H. Local recurrences of soft tissue sarcomas in adults: a retrospective analysis of prognostic factors in 102 cases after surgery and radiation therapy. *Eur J Cancer*. 1994;30A(11):1636-1642.
55. LeVay J, O'Sullivan B, Catton C, et al. Outcome and prognostic factors in soft tissue sarcoma in the adult. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. Dec 1 1993;27(5):1091-1099.

56. Stojadinovic A, Leung DH, Allen P, Lewis JJ, Jaques DP, Brennan MF. Primary adult soft tissue sarcoma: time-dependent influence of prognostic variables. *J Clin Oncol*. Nov 1 2002;20(21):4344-4352.
57. Baldursson G, Agnarsson BA, Benediktsdottir KR, Hrafnkelsson J. Soft tissue sarcomas in Iceland 1955-1988. Analysis of survival and prognostic factors. *Acta Oncol*. 1991;30(5):563-568.
58. Coindre JM, Terrier P, Bui NB, et al. Prognostic factors in adult patients with locally controlled soft tissue sarcoma. A study of 546 patients from the French Federation of Cancer Centers Sarcoma Group. *J Clin Oncol*. Mar 1996;14(3):869-877.
59. Sakamoto A, Oda Y, Tsuneyoshi M, Iwamoto Y. Expression of the UV-induced molecule, Gadd45, in atypical fibroxanthoma. *Histopathology*. Jun 2007;50(7):939-941.
60. Dahl I. Atypical Fibroxanthoma of Skin - Clinicopathological Study of 57 Cases. *Acta Path Micro Im A*. 1976;84(2):183-197.
61. Gladdy RA, Qin LX, Moraco N, et al. Do radiation-associated soft tissue sarcomas have the same prognosis as sporadic soft tissue sarcomas? *J Clin Oncol*. Apr 20 2010;28(12):2064-2069.
62. Menzies SW, Greenoak GE, Reeve VE, Gallagher CH. Ultraviolet radiation-induced murine tumors produced in the absence of ultraviolet radiation-induced systemic tumor immunosuppression. *Cancer Res*. Jun 1 1991;51(11):2772-2779.
63. Walz MK, Albrecht KH, Niebel W, Eigler FW. [De novo malignant tumors during drug immunosuppression. The findings following 1245 cadaveric kidney transplants in 1080 patients]. *Dtsch Med Wochenschr*. Jun 12 1992;117(24):927-934.
64. Denner J, Wunderlich V, Bierwolf D. [Immunosuppression by retroviruses in tumors and immune deficiency diseases]. *Arch Geschwulstforsch*. 1986;56(2):117-124.
65. Floersheim GL, Nassenstein D, Torhorst J. Growth of human tumors in mice after short-term immunosuppression with procarbazine, cyclophosphamide, and antilymphocyte serum. *Transplantation*. Oct 1980;30(4):275-280.
66. Oshiro Y, Fukuda T, Tsuneyoshi M. Atypical fibroxanthoma versus benign and malignant fibrous histiocytoma. A comparative study of their proliferative activity using MIB-1, DNA flow cytometry, and p53 immunostaining. *Cancer*. Mar 1 1995;75(5):1128-1134.
67. Gomez de la Fuente E, Sols M, Pinedo F, et al. [Atypical fibroxanthoma. Clinical/pathological study of 10 cases]. *Actas Dermosifiliogr*. Apr 2005;96(3):153-158.
68. Swanson PE, Stanley MW, Scheithauer BW, Wick MR. Primary Cutaneous Leiomyosarcoma - a Histological and Immunohistochemical Study of 9 Cases, with Ultrastructural Correlation. *Journal of Cutaneous Pathology*. Jun 1988;15(3):129-141.
69. Massi D, Franchi A, Alos L, et al. Primary cutaneous leiomyosarcoma: clinicopathological analysis of 36 cases. *Histopathology*. Jan 2010;56(2):251-262.
70. Fury MG, Antonescu CR, Van Zee KJ, Brennan MF, Maki RG. A 14-year retrospective review of angiosarcoma: clinical characteristics, prognostic factors, and treatment outcomes with surgery and chemotherapy. *Cancer J*. May-Jun 2005;11(3):241-247.
71. Hasegawa T. Histological grading and MIB-1 labeling index of soft-tissue sarcomas. *Pathol Int*. Mar 2007;57(3):121-125.
72. Costa J, Wesley RA, Glatstein E, Rosenberg SA. The grading of soft tissue sarcomas. Results of a clinicohistopathologic correlation in a series of 163 cases. *Cancer*. Feb 1 1984;53(3):530-541.
73. Schulman FY. Thoughts on grading systems for soft tissue sarcomas. *J Am Vet Med Assoc*. Jul 15 2008;233(2):224.

74. Brown FM, Fletcher CD. Problems in grading soft tissue sarcomas. *Am J Clin Pathol*. Nov 2000;114 Suppl:S82-89.
75. Coindre JM. Grading of soft tissue sarcomas: review and update. *Arch Pathol Lab Med*. Oct 2006;130(10):1448-1453.
76. Herbert SH, Corn BW, Solin LJ, et al. Limb-preserving treatment for soft tissue sarcomas of the extremities. The significance of surgical margins. *Cancer*. Aug 15 1993;72(4):1230-1238.
77. Coindre JM, Terrier P, Guillou L, et al. Predictive value of grade for metastasis development in the main histologic types of adult soft tissue sarcomas: a study of 1240 patients from the French Federation of Cancer Centers Sarcoma Group. *Cancer*. May 15 2001;91(10):1914-1926.
78. Dalton WB, Yang VW. Role of prolonged mitotic checkpoint activation in the formation and treatment of cancer. *Future Oncol*. Nov 2009;5(9):1363-1370.
79. Aaltomaa S, Lipponen P, Eskelinen M, et al. Mitotic indexes as prognostic predictors in female breast cancer. *J Cancer Res Clin Oncol*. 1992;118(1):75-81.
80. Biesterfeld S, Noll I, Noll E, Wohltmann D, Bocking A. Mitotic frequency as a prognostic factor in breast cancer. *Hum Pathol*. Jan 1995;26(1):47-52.
81. Cemerikic-Martinovic V, Trpinac D, Ercegovac M. Correlations between mitotic and apoptotic indices, number of interphase NORs, and histological grading in squamous cell lung cancer. *Microsc Res Tech*. Mar 1 1998;40(5):408-417.
82. Singer S, Rubin BP, Lux ML, et al. Prognostic value of KIT mutation type, mitotic activity, and histologic subtype in gastrointestinal stromal tumors. *Journal of Clinical Oncology*. Sep 15 2002;20(18):3898-3905.
83. Singer S, Corson JM, Gonin R, Labow B, Eberlein TJ. Prognostic Factors Predictive of Survival and Local Recurrence for Extremity Soft-Tissue Sarcoma. *Annals of Surgery*. Feb 1994;219(2):165-173.
84. Lack EE, Steinberg SM, White DE, et al. Extremity Soft-Tissue Sarcomas - Analysis of Prognostic Variables in 300 Cases and Evaluation of Tumor Necrosis as a Factor in Stratifying Higher-Grade Sarcomas. *Journal of Surgical Oncology*. Aug 1989;41(4):263-273.
85. Declerck D, Claye C, Rotteleur G, Lecomte-Houcke M. [Dermatofibrosarcoma Darier and Ferrand. Immunohistochemistry study of 38 cases. Research on a specific marker]. *Ann Pathol*. Oct 1997;17(5):324-328.
86. Calonje E, Fletcher CD. Myoid differentiation in dermatofibrosarcoma protuberans and its fibrosarcomatous variant: clinicopathologic analysis of 5 cases. *J Cutan Pathol*. Feb 1996;23(1):30-36.
87. Nicolas MM, Tamboli P, Gomez JA, Czerniak BA. Pleomorphic and dedifferentiated leiomyosarcoma: clinicopathologic and immunohistochemical study of 41 cases. *Hum Pathol*. May 2010;41(5):663-671.
88. Park HR, Park YK. Assessment of diagnostic utility of anti-CD34 in soft tissue tumors. *J Korean Med Sci*. Dec 1995;10(6):436-441.
89. Grobmyer SR, Brennan MF. Predictive variables detailing the recurrence rate of soft tissue sarcomas. *Curr Opin Oncol*. Jul 2003;15(4):319-326.
90. Zahm SH, Fraumeni JF, Jr. The epidemiology of soft tissue sarcoma. *Semin Oncol*. Oct 1997;24(5):504-514.
91. Nedeja EA, DeLaney TF. Sarcoma and skin radiation oncology. *Hematol Oncol Clin North Am*. Apr 2006;20(2):401-429.

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