

## **Kurzleitlinie - Angiosarkom und Kaposi Sarkom**

Thomas Vogt<sup>1</sup>, Norbert Brockmeyer<sup>2</sup>, Heinz Kutzner<sup>3</sup>, Helmut Schöfer<sup>4</sup>

- (1) Universitäts-Hautklinik Regensburg
- (2) Universitäts-Hautklinik Bochum
- (3) Dermatohistopathologisches Labor Friedrichshafen
- (4) Universitäts-Hautklinik Frankfurt

Leitlinienkoordination: Prof. Dr. C. Garbe, Tübingen

Korrespondenzadresse:  
Prof. Dr. Thomas Vogt  
Universitätsklinikum Regensburg  
Franz-Josef-Strauss-Allee 11  
63042 Regensburg  
Telephon: 0941 944-9606  
Fax: 0941 944-9602  
e-mail: [thomas.vogt@klinik.uni-regensburg.de](mailto:thomas.vogt@klinik.uni-regensburg.de)

Das Angiosarkom ist mit nur etwa 1-2% aller Weichteilsarkome ein seltener hochmaligner Tumor ausgehend von den Endothelzellen. Die bevorzugte Lokalisation sind die oberflächlichen Weichteile und die Haut (60%), insbesondere im Kopf-Hals Bereich und am Skalp. Ein zunehmendes Problem stellen die Angiosarkome nach Radiotherapie dar, insbesondere nach Mammakarzinombehandlung. Prinzipiell kann jedoch außer der Haut auch jedes andere Organ primärer Ort eines Angiosarkoms sein. Das Durchschnittsalter des typischen oberflächlichen Angiosarkoms liegt bei 65 bis 70 Jahren. Jedoch kommt es auch im Kindesalter und in der Adoleszenz vor, dann eher an inneren Organen oder auch auf dem Boden von vaskulären Fehlbildungen z.B. im Rahmen eines Klippel-Trenaunay-Syndroms. Auch das Angiosarkom der Brust und das der tiefen Weichteile betrifft oft jüngere Menschen. Die Prognose ist trotz aller Therapiebemühungen auch heute infaust, insbesondere wegen des diffus infiltrativen und diskontinuierlich bis multifokalen Wachstumsmusters des Sarkoms.

Pathogenetisch stellen persistierende Lymphödeme den bekanntesten Terrainfaktor dar. Meist betrifft dies Frauen nach radikaler Mastektomie bei Mammakarzinom und langjährigem Lymphödem, alle anderen Lymphödeme inklusive der angeborenen kommen jedoch auch in Frage. Gesichert ist auch die Entstehung des Angiosarkoms durch ionisierende Strahlen per se, also ohne Lymphödem, im Median etwa 12 Jahre nach Tumorradiatio. Weitere bekannte Wegbereiter können AV-Fisteln sein, z.B. am „Shunt“-Arm nach Dialyse, insbesondere nach anschließender Nierentransplantation und entsprechender Immunsuppression. Die Rolle von Karzinogenen und Fremdkörpern ist für das Angiosarkom der Haut schlecht definiert, in der Leber können bekanntlich Thorotrast, Arsen und Vinylchlorid eine Rolle spielen. Selten entstehen Angiosarkome in gutartigen Tumoren z.B. in Leiomyomen und Neurofibromen, erstaunlich selten in benignen Gefäßtumoren. Definitiv ausgeschlossen werden konnte ein Bezug des Angiosarkoms zum humanen Herpesvirus 8 (HHV-8).

Das sexuell und über Blut übertragbare HHV-8 wurde dagegen in *allen* Formen des Kaposi-Sarkoms nachgewiesen, entsprechend gehen hier eine HHV-8-Virämie und die Bildung spezifischer Antikörper der Manifestation dieses malignen Gefäßtumors öfters voraus. Das Kaposi-Sarkom gilt als primär multilokuläre Systemerkrankung und zeigt vom Angiosarkom abweichende Charakteristika. Hier werden klinisch-pathogenetisch vier Formen unterschieden: 1) Das chronische oder klassische Kaposi-Sarkom (gehäuft in Polen, Russland, Italien und Äquatorialafrika) meist bei älteren Männern, gern bei alteriertem Immunstatus und Zweitmalignom, bevorzugt an den unteren Extremitäten, 2) Kaposi-Sarkome bei Immunsuppression meist nach (im Mittel 16 Monate) Transplantation, 3) das oft fulminant aggressive lymphadenopathische (endemische) Kaposi-Sarkom bei jungen Afrikanern und 4) das hierzulande häufigste, das epidemische HIV-assoziierte Kaposi-Sarkom.

## Diagnostik

**Klinisch** unterscheidet man mehrere Varianten des **Angiosarkoms**:

**Angiosarkom der Haut ohne Lymphödem** (mit ca. 30% die häufigste Variante): Vor allem im Kopf- und Halsbereich älterer Menschen kommt diese Variante vor mit deutlicher 3:1- Bevorzugung des männlichen Geschlechts. Oft stellen kontusiforme Maculae die einzigen klinischen Zeichen dar, entsprechend häufig sind Fehldiagnosen wie etwa „unklare inflammatorische Gesichtsdermatose“, „unklare persistierende Rosazea“, oder auch Erysipel, Urticaria.

**Lymphödemassoziiertes Angiosarkom** (ca. 10%): **Stewart** und **Treves** haben das nach ihnen benannte Syndrom 1948 bei Mammakarzinompatienten nach Mastektomie und axillärer Lymphonodektomie bei persistierenden Lymphödemen erstmals beschrieben. Insgesamt ist dies aber eine seltene Komplikation bei langjährigen Verläufen (4 – 27 Jahre wurden berichtet) bei nur etwa 0,45% der Betroffenen. Sämtliche anderen chronischen Lymphödeme kommen ebenfalls als Terrainfaktor in Frage.

**Angiosarkom der Brust.** Das Angiosarkom der Brust kommt nur bei Frauen bevorzugt in der 3. und 4. Dekade vor mit einem Anteil von nur 1 - 2 Promille aller malignen Brusttumoren. Größere Zusammenstellungen belegen das relativ jugendliche Alter der Patientinnen mit Angiosarkom in radionativem gegenüber zusätzlich vorbestrahltem Brustgewebe.

**Angiosarkom nach Radiatio.** Während früher abdominale Angiosarkome nach Radiatio der Zervix, der Ovarien und des Uterus dominierten, ist es heute vor allem eine Komplikation nach Bestrahlung der Mamma bei brusterhaltendem Vorgehen. Im Mittel liegt die Therapie um 6 Jahre zurück. Klinisch und vor allem histologisch müssen hier die atypischen vaskulären Läsionen nach Radiatio abgegrenzt werden. Meist sind dies kleine (<1 cm) Knötchen, nicht hämorrhagisch, sondern rosafarben bis glasig.

**Angiosarkome der tiefen Weichteile.** Die seltene Variante des Angiosarkoms ist entgegen der Regel gleichmäßig auf alle Altersgruppen verteilt, gerne auch assoziiert mit Syndromen bzw. Erkrankungen wie Neurofibromatose, Klippel-Trenaunay, Mafucci-Syndrom. Diese Variante bevorzugt, neben den Extremitäten und dem Rumpf, die Körperhöhlen.

**Andere Angiosarkome:** z.B. Fremdmaterial- oder Fistel-assoziierte Formen.

**Anmerkung: Hämangioendotheliome** werden heute als intermediär-maligne Gefäßtumoren definiert, also lokal aggressiv wachsend und sehr rezidivfreudig, jedoch sehr selten metastasierend und wenn, dann nur in die regionären Lymphknoten, und somit wahrscheinlich nie zum Tode führend. Dagegen hat das epitheloide Hämangioendotheliom ein „upgrade“ erfahren und gilt nun eindeutig als Angiosarkomvariante. Dies ist u.a. deshalb wichtig, weil die meisten der insgesamt extrem seltenen kutanen Kinder-Angiosarkome wahrscheinlich die feingewebliche Morphologie eines epitheloiden Hämangioendothelioms aufweisen (vgl. auch WHO Blue Book "soft tissue tumors").

Das **Kaposi-Sarkom** ist klinisch gekennzeichnet von initial asymptomatischen, lividroten Flecken oder Knoten, die sich in den Hautspaltlinien anordnen. Konfluierende Plaques und infiltrierend wachsende Knoten sind oft von massiven Ödemen begleitet mit monströsen Schwellungen ganzer Extremitäten oder des Gesichts. Auch hier sind kontusiforme Einblutungen typisch, später

auch zentrale Nekrosen und blutende Ulzera. Enoral ist besonders die Schleimhaut des harten Gaumens betroffen. Hier entwickeln sich livide Erytheme, Plaques und Knoten auch mit der Neigung zur Ulzeration.

Bei allen Formen des Angiosarkoms und des Kaposi-Sarkoms fehlen subjektive Symptome meist lange Zeit bis profuse Blutungen und Schwellungen gerade im Gesichtsbereich die Patienten beeinträchtigen oder auch Fernmetastasen besonders des Angiosarkoms symptomatisch werden (Lymphknoten > Lunge > Leber > Milz). Als Besonderheit gefürchtet ist das angiozentrische und angiookklusive Tumorwachstum, besonders charakteristisch für die epitheloiden Angiosarkome, mit therapeutisch kaum beherrschbaren Ischämieschmerzen.

Oft ist die Diagnose bereits klinisch zu stellen. Dies gilt besonders für das Kaposi-Sarkom bei Patienten, bei denen eine HIV-Infektion oder sonstige Form der Immundefizienz bekannt ist. Beim Angiosarkom kommt es jedoch häufig darauf an, überhaupt an diese Diagnose zu denken und per **Biopsie und Histopathologie** zu sichern. Angiosarkome bestehen histopathologisch und auch ultrastrukturell nachweisbar aus proliferierenden atypischen Endothelien. Der Differenzierungsgrad variiert stark von hämangiom-ähnlich bis ausgeprägt anaplastisch mit morphologischen Anklängen an Karzinome oder Melanome, was zu irreführenden „Synonymen“ beitrug.

Angiosarkom-Zellen formen meist gefäßartige Strukturen, jedoch mit der Neigung eigene, keine gegebenen Strukturen beachtende, also dissezierende Netzwerke mit Anastomosen zu bilden. „Multilayering“, Atypie und Mitosen der Endothelien runden das Bild ab. Sie exprimieren CD 31 (platelet endothelial cell adhesion molecule, PE-CAM) und CD 34 (human hematopoietic progenitor antigen), diese Färbungen helfen, die Diagnose zu sichern. Die neueren *lymphatischen* Endothelmarker (Podoplanin, LYVE-1, PROX-1) sind für die Diagnostik zusätzlich sehr hilfreich: Alle Kaposi-Formen exprimieren den lymphatisch-endothelialen Immunphänotyp, auch die Mehrzahl der oberflächlichen Angiosarkome exprimiert diesen lymphatischen Endothelphänotyp.

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

Beim Kaposi-Sarkom der Haut zeigen sich zunächst unter der unveränderten Epidermis im mittleren und oberen Korium schlitzförmige, sich an regulären dermalen Gefäßen und Adnexen ausrichtende, neue, dünnwandige Blutgefäße mit herdförmigen Erythrozytenextravasaten, Hämosiderinablagerungen und einem lymphoplasmozytären Entzündungsinfiltrat (klinisch Patch und Plaque). Später formen sich ans Fibrosarkom erinnernde Knoten aus kurvilinear angeordneten spindeligen Zellen mit schlitzförmigen, erythrozytengefüllten Räumen mit „hyalinen Globuli“. Entgegen der oft einfachen Diagnose in der Haut stellt die Diagnose in Lymphknoten oft besondere Anforderungen. Anfangs bestehen Ähnlichkeiten zu reaktiven Prozessen („Angiomatose“, „vaskuläre Transformation in subkapsulären Sinus“), erst fortgeschritten kommt hier die Spindelzellproliferation diagnostisch zum Tragen.

Der molekularpathologische (PCR) Nachweis von HHV-8 (KSHV) DNA wurde mittlerweile abgelöst durch den immunhistochemischen Nachweis von HHV8-LNA (latent nuclear antigen). Letzteres läßt sich gerade im formalinfixierten u. paraffineingebetteten Material sehr leicht und zuverlässig

sig nachweisen. Bei HIV-Infizierten ist zudem manchmal schon vor der Tumormanifestation HHV-8 im Blut per PCR nachweisbar.

Zur weiteren Ausbreitungsdiagnostik bei diesen malignen Gefäßtumoren sind erforderlich: Komplette Inspektion des Patienten (inklusive der Schleimhäute), Lymphknotenultraschall, ggf. Gastroduodeno- und Rektoskopie besonders beim KS, Röntgen-Thorax-Untersuchung, Abdominelle Sonographie, ggf. CT, MR.

Die TNM-Stadieneinteilung erfolgt gemäß dem AJCC Staging System for Soft Tissue Sarcomas (vgl. Greene FL (Hrg.) AJCC Cancer Staging Manual, 6th edition, Springer, New York 2002, S. 1933-200).

## Prognose

Die Prognose des **Angiosarkoms** ist im Allgemeinen schlecht. In größeren Fallsammlungen werden oft nur 12 - 24% Fünfjahresüberlebensraten berichtet im Median etwa 18 - 28 Monate. Naturgemäß haben solitäre, oberflächliche Varianten (die Tumordicke ist ein wichtiger Parameter!) mit einem Durchmesser kleiner 5 cm eine wesentlich günstigere Prognose als tiefer gelegene, dickere, flächige oder multizentrische Tumoren. Hohes Alter prädiziert ebenfalls eine verkürzte Überlebenszeit. Histopathologisch wird ein dichtes inflammatorisches Infiltrat eher als prognostisch „günstiger“ Faktor gesehen. Die Prognose des lymphödemassoziierten Angiosarkoms ist wahrscheinlich noch etwas schlechter. Mediane Überlebenszeiten von nur 19 versus 34 Monaten wurden beschrieben. Metastasen in Lunge, Pleura und Thoraxwand sind bekannte Todesursachen. Sehr düster ist auch die Prognose beim Angiosarkom der Mamma mit 90% Mortalität binnen zweier Jahre. Ähnlich ungünstig sieht die Prognose beim post-Radiatio Angiosarkom aus. Beim Angiosarkom der tiefen Weichteile ist die Prognose zurückhaltend zu stellen, da, wie in einer Fallsammlung berichtet wurde, zwar mehr als 50% der Patienten binnen eines Jahres starben, jedoch ein Drittel das 4. Jahr nach OP überlebte, was auf große biologische Heterogenität hinweisen kann.

Beim Kaposi-Sarkom muss differenziert werden bezüglich der Sarkom-Form. Das klassische **Kaposi-Sarkom** gilt als wenig maligner, langsam progredienter Tumor. Beim klassischen Kaposi sind dessen Träger aufgrund des hohen Erkrankungsalters meist an anderen Erkrankungen verstorben, bevor das Sarkom ein bedrohliches Ausmaß erreicht, daher kann man sich öfter auf klinische Kontrollen beschränken. Oft ist diese Form limitiert auf die untere Extremität. Eine interne Beteiligung ist hier ungewöhnlich, sollte aber im Einzelfall, ebenso wie Zweitmalignome, ausgeschlossen werden. Vom Kaposi-Sarkom bei iatrogener Immunsuppression ist bekannt, dass bei Aufhebung der Immunsuppression eine spontane Rückbildung eintreten kann. Aggressive Verläufe sind auch bei dieser Patientengruppe selten. Das afrikanische, endemische Kaposi-Sarkom zeigt sowohl indolente als auch aggressive (besonders als lymphadenopathische Form bei Kindern) rasch zum Tode führende Verläufe. Ähnlich ist dies beim HIV-assoziierten Kaposi-Sarkom. Neben Verläufen mit einzelnen Knoten und Flecken, die über mehrere Jahre chronisch stationär bleiben können, finden sich rasch progrediente Verläufe mit Dissemination unter Beteiligung von Lymphknoten und inneren Organen. Aggressives und infiltratives Tumorwachstum kann dann binnen weniger Wochen zum Tod der Patienten führen. Mit der Einführung der hochaktiven anti-retroviralen Kombinationstherapie (HAART) ging die Inzidenz und Prävalenz des Kaposi-Sarkoms erheblich zurück. Die effektive Suppression der HI-Viren und evtl. auch die Immunrestitution

unter HAART kann ggf. auch zur partiellen bis kompletten Rückbildung bereits etablierter Kaposi-Sarkome führen. Entsprechend ist die Neumanifestation von Kaposi-Sarkomen unter HAART-Behandlung selten. Bedingt durch die besondere Häufung des Kaposi-Sarkoms in Assoziation mit der AIDS Epidemie, hat die seit 1993 bestehende ACTG TIS (AIDS Clinical Trial Group – Tumor, Immunstatus, Symptome) Stadieneinteilung des epidemischen Kaposi-Sarkoms (Tabelle 1) die traditionelle Einteilung betont nach Ausbreitungskriterien (kutan – mukokutan generalisiert und/oder LK-Befall – viszeral – mit/ohne systemischen Symptomen) ergänzt bzw. abgelöst. Diese bedarf jedoch einer weiteren Überarbeitung, da sie die Verbesserung der Prognose unter HAART noch nicht berücksichtigt. Nach neueren Untersuchungen hat unter HAART die CD4-Zellzahl z.B. keinen Einfluss auf die Prognose.

**Tabelle 1. Stadieneinteilung des HIV-assoziierten epidemischen Kaposi-Sarkoms (nach AIDS Clinical Trial Group – ACTG TIS)**

<b>Frühstadium (gute Prognose):</b> wenn <i>alle</i> folgenden Bedingungen erfüllt sind:	<b>Spätstadium (schlechte Prognose):</b> wenn <i>eine einzige</i> der folgenden Bedingungen zutrifft:
1. Tumor ( <b>T</b> ): 0: Kaposi-Sarkom auf Haut und/oder Lymphknoten beschränkt; allenfalls minimale orale Beteiligung (nicht erhabene Läsionen am harten Gaumen)	1. Tumor ( <b>T</b> ): 1: Pulmonales oder gastrointestinales Kaposi-Sarkom; ausgedehnter oraler Befall; Tumor-bedingte Ödeme oder Ulzerationen
2. Immunstatus ( <b>I</b> ): 0: CD4-Zellen $\geq 200/\mu\text{l}$	2. Immunstatus ( <b>I</b> ): 1: CD4-Zellen $< 200/\mu\text{l}$
3. Symptome ( <b>S</b> ): 0: Keine opportunistischen Infektionen, kein Mundsoor, keine B-Symptomatik** der HIV-Infektion	3. Symptome ( <b>S</b> ): 1: In der Anamnese opportunistische Infektionen, Mundsoor, malignes Lymphom oder HIV-assoziierte neurologische Erkrankungen, B-Symptomatik der HIV-Infektion*

\* B-Symptomatik = unklares Fieber, Nachtschweiß oder Diarrhoe, die länger als 2 Wochen anhalten, Gewichtsverlust  $\geq 10\%$

## Therapie

Kernstück der Therapie des **Angiosarkoms** ist definitiv die **Chirurgie**, rechtzeitig und großzügig. Leider macht es das multifokale bis springende Wachstum oft unmöglich, die Tumorgrenzen klinisch oder auch histologisch sicher zu bestimmen. Rasterartige PE Entnahmen können im Einzelfall helfen, die klinisch sichtbaren „Ränder“ sind nie verlässlich. Das Angiosarkom der Haut mit größeren Defekten wird bevorzugt der Deckung durch Spalthaut und nur Ausnahmsweise anderen plastisch-chirurgischen Vorgehensweisen (Lappenplastiken) zuzuführen sein. Bevorzugt sollte die Deckung erst nach Vorliegen des Histopathologiebefundes erfolgen, also nach vorübergehendem Offenlassen des Defekts. Weite Resektionen scheinen den noch radikaleren OPs bis hin zur Amputatio ganzer Gliedmaßen eher überlegen zu sein, retrospektive Bewertungen dazu könnten aber durch Patientenselektion beeinflusst sein. Daher besteht keine Einigkeit bezüglich ultraradikaler Vorgehensweisen. Auch beim Angiosarkom der Mamma gilt die frühe und lokoregionär ausgedehnte Operation als das überlegene Konzept.

Ein ausschließlich operatives Vorgehen wird jedoch allgemein abgelehnt, da größere multidisziplinäre Studien den Wert der postoperativen adjuvanten **Radiatio** belegen mit signifikanter Reduktion der Sterblichkeit. Alleinige Radiatio ist ebenfalls nicht gerechtfertigt ohne Zwang, da eine größere Sammlung von 67 Fällen nach 5 Jahren eine lokale Kontrolle der Erkrankung in 54% der Fälle auswies, wenn operiert *und* nachbestrahlt wurde, versus 19% nach alleiniger OP und 9% nach alleiniger Radiatio. Die Radiatio sollte gerade im Hautbereich daher *immer* angeschlossen werden mit „weiten“, bis heute allerdings nicht standardisierten, Sicherheitszonen um den Defekt. Z.B. wurde vorgeschlagen postoperativ bei vermuteter „Tumorfreiheit“ mit moderaten 55 – 60 Gy und bei vermutetem Resttumor mit bis zu 75 Gy „weite“ Felder um den OP-Defekt herum nachzubestrahlen. Der Wert weiterer adjuvanter Maßnahmen wie etwa Chemotherapie (z.B. wurde in Einzelfällen Paclitaxel versucht), Biomodulation (Coxibe und PPAR $\gamma$ -Agonisten) oder z.B. die lokale gentherapeutische Applikation von Interferon  $\alpha$  2b-cDNA ist bisher nicht so gut definiert, dass sich hiervon bereits Empfehlungen ableiten lassen.

Im palliativen Bereich bei nicht-resektablen Befunden existieren neben Einzelfall-Erfahrungen vor allem Erfahrungen mit pegyliertem-liposomalem **Doxorubicin** und **Paclitaxel** (Tabelle 2). Als Faustregel kann gelten, dass auf Doxorubicin-basierte Schemata etwa 1/4 der Patienten (17 – 34% werden berichtet) ansprechen, wobei die zusätzliche Gabe von Ifosfamid im Trend - gemäß größerer Erfahrungen mit anderen Weichteilsarkomen - etwas besser liegen könnte bei allerdings erheblicher Toxizität. In einer größeren Zusammenstellung wurden z.B. mit **Doxorubicin** (alle 28 Tage 50 mg/m<sup>2</sup>; N=6) 2 PRs für 6 und 19 Monate, 2 SDs für 7 und 11 Monate, 1 PD unter Therapie und eine „slow“-PR nach 12 Monaten für über 20 Monate berichtet. Bei 4-wöchigen Zyklen mit 140 mg/m<sup>2</sup> **Paclitaxel** (N=8) wurden 3 PRs für 6, 10 und 12 Monate und 2 CRs für mindestens 12 und 18 Monate sowie 3 PDs beobachtet. Dabei wurden sequentiell auch beide Substanzen je nach Ansprechen verabreicht. Hier ist interessant, dass eine Progression unter der einen Substanz ein Ansprechen auf die jeweils andere nicht ausschließt. In einer Serie mit Angiosarkom im Kopfbereich wurden mit unterschiedlichen Verabreichungsmodalitäten von **Paclitaxel** unter 9 Patienten sogar 4/4 PR/CR gesehen, mit einer medianen Dauer von 5 Monaten. In einer großen jüngeren retrospektiven Analyse von 125 Fällen waren liposomales Doxorubicin und Paclitaxel ebenfalls mit medianer progressfreier Zeit von 4,0 und 4,2 Monaten als relativ wirksam hervorgehoben worden, die Kombination von Doxorubicin und Ifosfamid (bei relativ wenigen Fällen) mit 5,4 Monaten an der Spitze (Fury et al., Cancer, 2005, SS. 241-247). Weitere diskutierte Kandidatensubstanzen der konventionellen Chemotherapie sind für das Angiosarkom **Docetaxel**, **Vinorelbin**, **Gemcitabin** sowie **Epirubicin**.

Die skizzierten Daten der Palliation und Prognose mit klassischer Chemotherapie legen nahe, dass neue Konzepte zur Verbesserung der Situation erforderlich sind. **Antiangiogenetisches Targeting** unter Einbeziehung metronomer Chemotherapie und moderner Biomodulatoren sind hier denkbar. In einer Phase II Studie z.B. erhielten Patienten mit fortgeschrittenen und chemotherapierefraktären Angiosarkomen eine anti-angiogenetische Dreifachkombination aus 45 mg/d **Pioglitazon** (PPAR $\gamma$ -Agonist), 25 mg/d **Rofecoxib** (Cox II-Hemmer) und **metronom** appliziertem (3x50 mg/d) **Trofosfamid** per os als tägliche Dauertherapie mit ansprechenden Ergebnissen (2 CR, 1 PR, 3 SD) bei tolerabler Nebenwirkungsrate (Anämie, periphere Ödeme) (Tabelle 2). Erste Erfahrungen liegen auch mit Anti-VEGF **Bevacizumab** (Avastin®) vor. Bei neoadjuvantem Einsatz mit Radiotherapie und anschließender OP wurden in Einzelfällen längere rezidivfreie Verläufe beobachtet (Koontz et al., Head and Neck, 2007)

Offenbar kann die zusätzliche Gabe von **Interferon  $\alpha$**  die Chancen auf ein Ansprechen auf z.B. Doxorubicin und auch die genannte antiangiogenetische Therapie im Einzelfall erhöhen.

**Tabelle 2 : Beispiele palliativer systemischer Therapiemodalitäten beim Angiosarkom (AS)**

Pharmakon/ Schema	Dosierung	Anprechrates	Anmerkungen/ (Referenz)
Paclitaxel Doxorubicin, peg. lip.	140 mg/m <sup>2</sup> cont. i.v. über 6 Tage alle 4 Wo. 50 mg/m <sup>2</sup> d1 alle 4 Wo.	3 PR, 2 CRs, 3 PDs 3 PR, 2 SD, 1 PD	(Skubitz et al., <i>Cancer</i> 2005)
Trofosamid Rofecoxib* Pioglitazon	3 x 50 mg p.o. tgl. Dauer- therapie 25 mg p.o. tgl. Dauerthera- pie 45 mg p.o. tgl. Dauerthera- pie	2 CR, 1 PR, 3 SD	Überwiegend „second line“ nach obigen Vorthe- rapien, geringe Toxizität, ambulant (Vogt et al., <i>Cancer</i> 2003)
Paclitaxel	250 mg/ m <sup>2</sup> cont. i.v. über 24 h alle 3 Wo <b>oder</b> 175 mg/ m <sup>2</sup> cont. i.v. über 3 h alle 3 Wo <b>oder</b> 90 mg/ m <sup>2</sup> cont. i.v. über 1 h 1x/ Wo	4 CR, 4 PR, 1 SD	(Fata et al., <i>Cancer</i> 1999)
Doxorubicin plus Ifosfamid  Doxorubicin plus Mitomy- cin plus Cis- platin	60 mg/m <sup>2</sup> i.v. über 2 Tage  7,5 g/m <sup>2</sup> i.v. über 2 Tage Wh. alle 3 Wo. 40 mg/m <sup>2</sup> i.v. d1 8 mg/m <sup>2</sup> i.v. d1 60 mg/m <sup>2</sup> i.v. d1 Wh. alle 3 Wo.	1 PR (4 AS) 2 PR (2 AS)	Weichteilsarkomstudie N=279; davon 6 AS. z.T. erhebliche Toxizität (Edmonson et al., <i>JCO</i> 1993)

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

Für das **Kaposi-Sarkom** gibt es ebenso wenig ein allgemein anerkanntes „Standardtherapie-schema“. Im Unterschied zum Angiosarkom beschränkt sich die operative Therapie des primär multilokulären Kaposi-Sarkoms auf die palliative Beseitigung kleiner Tumoren in ästhetisch auffälliger Lokalisation. Da die Tumoren oft weiter in die Umgebung reichen als klinisch sichtbar wird und lokale Traumatisierungen zu neuen Tumoren führen können (Köbner-Phänomen), ist mit Rezidiven in loco zu rechnen. Im Übrigen muss hier zwischen den vier Formen differenziert werden.

Für das **klassische Kaposi-Sarkom** sind meist lokale Maßnahmen wie **Bestrahlungstherapien** (Röntgenweichstrahltherapie, schnelle Elektronen, Kobalt-Bestrahlung) sowie **lokale Chemo- und Immuntherapien** ausreichend. Das Kaposi-Sarkom ist ein auffallend strahlensensibler Tumor. Oberflächliche makulöse und plaqueförmige Kaposi-Sarkome werden daher bevorzugt mit Röntgenweichstrahlen in Einzeldosen von 4–8 Gy, Gesamtdosis 20–32 Gy fraktioniert (3 ×/Woche) bestrahlt. Das zu bestrahlende Feld sollte 0,5–1,0 cm über den sichtbaren Tumorrund hinausreichen, um Randrezidive durch die sich entlang der Gefäßlogen ausbreitenden Tumorzellen zu verhindern. Großflächige Kaposi-Sarkome mit ödematöser Schwellung und/oder Lymphknotenbeteiligung sollten nach Möglichkeit mit einer konventionellen Fraktionierung (5 × 2 Gy pro Woche) bis zu einer Gesamtzielvolumendosis von 40 Gy behandelt werden. Auch eine lokale Chemo- und Immuntherapie kommt in Frage und hat gegenüber systemischen Anwendungen den Vorteil geringer bis fehlender systemischer Nebenwirkungen. Im Tumor können zudem hohe, direkt antiproliferativ wirksame Wirkstoffkonzentrationen erzielt werden. Lokale Therapien sind zudem ambulant durchführbar und verursachen deutlich geringere Kosten. Eingesetzt werden je nach Größe und Lokalisation der Tumoren: Kryochirurgie, Vincaalkaloide, Bleomycin oder Interferone intraläsional, Retinoide (9-cis-Retinsäure), ergänzt durch Camouflage. Besonders bei Kaposi-Sarkomen der unteren Extremitäten kann begleitend zur Tumorthherapie mittels **physikalischer Maßnahmen** (Tragen von Kompressionsstrümpfen, Lymphdrainage), Anpassung spezieller Schuhe und Physiotherapie eine erhebliche Verbesserung der Mobilität der Patienten sowie eine Linderung von Stauungsschmerzen bei tumorassoziierten Lymphödemen erreicht werden.

Bei schmerzhaften Läsionen (Palmae, Plantae), rascher Progredienz, infiltrativ oder ulzerierender Wachstumsform, besonderer Beeinträchtigung des Patienten (Ödeme, Entstellung; Cave großflächige Radiatio mit verstärkter Ödembildung und Ulzeration) oder systemischer Beteiligung mit klinischer Relevanz kommt die **systemische Chemotherapie** in erster Linie mit **liposomalem Doxorubicin** in Betracht. Die Therapie ist gut verträglich, zudem wahrscheinlich einer systemischen low-dose Interferontherapie überlegen (Kreuter et.al., Cancer Invest 2005).

Das mit iatrogenen **Immunsuppression assoziierte Kaposi-Sarkom** kann sich in den Fällen, in denen die Immunsuppression deutlich vermindert oder abgesetzt werden kann, vollständig zurückbilden. Bei Organtransplantatempfängern, bei denen sich das Absetzen der Immunsuppression in der Regel verbietet, können die Tumoren ebenfalls bestrahlt werden. In einigen Fällen reicht eine vorsichtige Dosisreduktion der Immunsuppressiva zur Induktion einer Tumorregression aus. Bei Nierentransplantierten mit Kaposi-Sarkomen, bei denen die Immunsuppression von Cyclosporin A auf das Immunsuppressivum Sirolimus umgesetzt wurde (mit antiangiogenetischer Wirkpotenz!), kam es in 15 von 15 Fällen zum kompletten Verschwinden aller Kaposi-Sarkome. Für den Einsatz von Chemotherapeutika gibt es bei dieser Patientengruppe keine kontrollierten Studien. Auch der erfolgreiche Einsatz niedrigdosierter Interferone wird nur in Kasuistiken berichtet.

Bei HIV-infizierten Patienten, die bei der Diagnose eines **epidemischen Kaposi-Sarkoms** noch nicht unter einer antiretroviralen Kombinationstherapie stehen, sollte diese auf jeden Fall eingeleitet werden (s. a. Deutsch-Österreichische Leitlinien zur antiretroviralen Therapie der HIV-Infektion 2004). Tritt das Kaposi-Sarkom unter einer antiretroviralen Therapie auf, ist diese neben der Compliance auf ihre Effektivität zu überprüfen. Zeigt sich eine nachlassende Wirksamkeit (Anstieg der HI-Viruslast, Resistenzentwicklung, Abnahme der CD4+-T-Lymphozyten) muss die Therapie umgestellt werden. Eine suffiziente antiretrovirale Kombinationstherapie (Verminderung der Viruslast im Serum unter die Nachweisgrenze, Wiederanstieg der absoluten CD4-Zell-Zahl/ $\mu\text{l}$ ) ist bei vielen Patienten in der Lage, das Kaposi-Sarkom zu stabilisieren oder ganz zur Abheilung zu bringen. Insbesondere für die Proteaseinhibitoren wurde über die Hemmung der Angiogenese ein therapeutischer Effekt beim Kaposi-Sarkom auch experimentell belegt. Das Behandlungskonzept des HIV-assoziierten Kaposi-Sarkoms besteht daher aus folgenden Komponenten: 1. Immer: Einstellung des Patienten auf eine **effiziente antiretrovirale Therapie** (HAART) 2. Im Frühstadium (nach ACTG, Tabelle 1): HAART und Beobachtung des Tumorverlaufs: Bei Stabilisierung/einsetzender Remission: keine zusätzliche Therapie. Gegebenenfalls lokalthérapeutische Maßnahmen. Bei einsetzender Progredienz (rasches Wachstum, Infiltration, Ulzeration, Systemische Beteiligung) und guter Immunitätslage (CD4+-Zellen  $>200/\mu\text{l}$ ) systemische Interferontherapie. Bei CD4+-Zellen  $<200/\mu\text{l}$ : Chemotherapie mit liposomalen Anthrazyklinen. 3. Im Spätstadium (nach ACTG, Tabelle 1): HAART in Kombination mit liposomalen Anthrazyklinen; bei Versagen Paclitaxel, als ultima ratio Polychemotherapie (Adriamycin, Bleomycin und Vincristin, ABV-Schema).

Die neueren Therapiekonzepte mit liposomalen Anthrazyklinen und intensivierter Supportivtherapie mit HAART, Antibiotikaphylaxe und bei Bedarf hämatopoetischen Wachstumsfaktoren führen im Gegensatz zum aggressiven ABV-Schema nicht zu einer wesentlichen Erhöhung des Risikos opportunistischer Infektionen. **Liposomale Anthrazykline** zeigen die höchsten Remissionsraten bei der Behandlung von Kaposi-Sarkomen und wurden von der FDA zusammen mit einer antiretroviralen Kombinationstherapie als „Firstline“-Monotherapie des fortgeschrittenen Kaposi-Sarkoms bei HIV-Infizierten eingestuft. Durch eine Behandlung mit dem pegylierten liposomalen Doxorubicin in einer Dosis von  $20\text{ mg/m}^2$  Körperoberfläche (KOF) i.v. alle 2–3 Wochen, kann eine partielle bis volle Remission bei bis zu 60% der behandelten Patienten erzielt werden. Das liposomale Daunorubicin erzielt bei einer Dosis von  $40\text{ mg/m}^2$  KOF i.v. alle 2 Wochen etwas geringere Remissionsraten. Neuere Untersuchungen zeigen, dass gastrointestinale Kaposi-Sarkome besser auf liposomales Daunorubicin ansprechen als kutane Tumoren. Die Nebenwirkungen dieser Medikamente beinhalten, meistens nach 8–10 Zyklen auftretend, Neutropenien und Anämien. Die bisher durchgeführten Studien haben gezeigt, dass sowohl liposomales Daunorubicin als auch liposomales Doxorubicin wirkungsvoller sind als der frühere Goldstandard der Kaposi-Sarkom-Behandlung, die kombinierte Behandlung mit dem ABV-Schema. Eine wesentliche Beeinträchtigung des zellulären Immunsystems oder ein Anstieg der HI-Viruslast findet bei der Kombination von liposomalen Anthrazyklinen und antiretroviraler Therapie nicht statt. Die Kombination einer Chemotherapie mit HAART (unter Einsatz von Proteaseinhibitoren) führte zu einem signifikant besseren Überleben der Kaposi-Sarkom-Patienten gegenüber einer Kontrollgruppe ohne Proteaseinhibitoren.

**Paclitaxel** (Taxol) ist ein weiteres sehr effektives Medikament zur Behandlung des Kaposi-Sarkoms. Die Wirkung besteht in einer Störung der strukturellen Reorganisation der intrazellulä-

ren Mikrotubuli. Dies führt zu Mitose-Störungen und zur Apoptose der Zelle. Von der Paclitaxel-Therapie profitieren auch Patienten, die unter einer vorausgegangenen Chemotherapie progredient waren. Die Dosis ist 100 mg/m<sup>2</sup> KOF i.v. über 3–4 Stunden alle 2 Wochen. Bis 60% der Patienten zeigten partielle bis volle Remissionen.

**Interferone** besitzen neben der bekannten immunmodulierenden Wirkung auch die Fähigkeit, in Tumorzellen eine Apoptose zu induzieren, und haben über eine Hemmung der Angiogenese weitere antiproliferative Eigenschaften. Das klassische, sporadische Kaposi-Sarkom zeigt auf Klasse I-Interferone (IFN- $\alpha$  2a, 2b; IFN- $\beta$ ) in einer Dosierung von 3–9 Mio I.E. 3  $\times$ /Woche s.c. Remissionsraten von 60–70%. Ein standardisiertes Behandlungsschema existiert derzeit nicht. Beim unter iatrogenen Immunsuppression auftretenden Kaposi-Sarkom organtransplantierten Patienten kann unter Kontrolle der Nierenfunktion eine niedrigdosierte Interferonbehandlung (z.B. 3 Mio IE/Woche s.c.) durchgeführt werden. Hohe Interferondosen sind zu meiden, da eine Transplantatabstoßungsreaktion ausgelöst werden könnte. Klinische Erfahrungen bei der Therapie des HIV-assoziierten Kaposi-Sarkoms sind vor allem mit der systemischen Applikation des Interferon (IFN)- $\alpha$  gewonnen worden. Allerdings wurden alle Studien mit relevanten Patientenzahlen vor der Einführung von HAART durchgeführt. Bei der Interferontherapie des HIV-assoziierten Kaposi-Sarkoms in der Vor-HAART-Ära zeigte sich eine klare Abhängigkeit der Wirksamkeit vom Immunstatus des Patienten. Bei >400 CD4+-T-Lymphozyten/ $\mu$ l wurden Remissionsraten von rund 45% beobachtet, die bei Patienten mit weniger als 200 CD4+-T-Lymphozyten/ $\mu$ l im peripheren Blut auf 7% zurückgingen. In Expertenkreisen gilt daher eine Interferonbehandlung bei CD4-Zellzahlen <200/ $\mu$ l als aussichtslos. Prognostisch bedeutsam sind zudem die endogenen IFN- $\alpha$ -Spiegel, die im fortgeschrittenen Stadium des HIV-Infektes deutlich erhöht (> 3 U/ml) sind und mit einer geringeren Ansprechrate von exogen applizierten IFN- $\alpha$  korrelieren. Studien zur gemeinsamen Applikation von Interferonen und HAART liegen bisher nicht vor. Nach Expertenmeinung ist diese Kombination jedoch besonders effektiv. Hat sich trotz einer effizienten antiretroviralen Therapie (HAART) ein Kaposi-Sarkom neu etabliert oder zeigt ein bestehendes Kaposi-Sarkom keine Rückbildung unter HAART, reichen meist niedrige IFN- $\alpha$ -Dosen zur Behandlung des Kaposi-Sarkoms aus. Initial werden in Kombination mit HAART 3–9 Mio. IE IFN- $\alpha$  täglich, später 3–5  $\times$ /Woche subkutan appliziert. Nach mindestens 6–8 Behandlungswochen (oft deutlich später) können komplette Remissionen erreicht werden. Limitierende Nebenwirkungen entsprechen denen der HAART-Behandlung. Da Inzidenz und Prävalenz des epidemischen, HIV-assoziierten Kaposi-Sarkoms in den letzten 5 Jahren durch die Erfolge der antiretroviralen Kombinationstherapie stark zurückgegangen sind, konnten aussagekräftige Studien mit den neuen pegylierten Interferonen noch nicht durchgeführt werden. Prinzipiell ist durch diese neuartige Applikationsform jedoch mit einer weiteren Verbesserung der Interferontherapie (verbesserte Compliance, geringere Nebenwirkungsrate) zu rechnen.

Als neuerer Ansatz sei der Thyrosinkinaseinhibitor **Imatinib** erwähnt (Koon et al., JCO, 2005).

**Tabelle 3: Therapieempfehlung zur systemischen Behandlung des Kaposi-Sarkoms (Bei HIV-Patienten möglichst immer in Verbindung mit einer antiretroviralen Kombinationstherapie nach den aktuell gültigen Leitlinien)**

Therapeutikum	Dosierung	Voraussetzung	Remissionsrate	Nebenwirkungen	Evidenz-Level
(Pegyliertes) liposomales Doxorubicin	20 mg/m <sup>2</sup> i.v. in zweiwöchigen Intervallen	T1, I1, S0-1*	60-80%	Neutropenie, Anämie, selten: Hitzegefühl, Atemnot, Rückenschmerzen, palpantare Erythrodysesthesie	A I
Liposomales Daunorubicin	40 mg/m <sup>2</sup> i.v. in zweiwöchigen Intervallen	T1, I1, S0-1*	≈60 %	Neutropenie, Anämie, selten: Hitzegefühl, Atemnot, Rückenschmerzen, palpantare Erythrodysesthesie	A I
Paclitaxel (Taxol®)	100 mg/m <sup>2</sup> i.v. in zweiwöchigen Intervallen <b>oder</b> 135 mg/m <sup>2</sup> i.v. alle drei Wochen	T1, I1, S0-1*	≈50-60%	Neutropenie, periphere Neuropathie, allergische Hautreaktionen, selten: Hypotonie, EKG-Veränderungen, Alopezie	B II
IFN-α (2a,b)	3-6x10 <sup>6</sup> I.E. s.c. oder i.m. 3x/Woche (Dosiseskala-tion je nach Verträglichk. möglich)	>200 CD4-T-Lymphozyten, T1, I0, S0-1*	40-50%	Fieber Selten: Muskelschmerzen Arthralgien, Depressive Verstimmungen	B III

## Nachsorge

Aufgrund der Seltenheit der Angiosarkome und auch des klassischen Kaposi-Sarkoms älterer Menschen stehen valide Daten über den Nutzen regelmäßiger Nachsorgeuntersuchungen bisher nicht zur Verfügung. Die meist langsame Tumorprogression lässt klinische Kontrollen nach erfolgreicher Primärbehandlung individualisiert in drei- bis sechsmonatigen Abständen als sinnvoll erscheinen.

Beim HIV-assoziierten epidemischen Kaposi-Sarkom bestimmt meist die zugrunde liegende HIV-Erkrankung mit ihren opportunistischen Infektionen und der Notwendigkeit der regelmäßigen Therapiekontrollen (HAART) die Nachsorgeintervalle. Da jedoch in Einzelfällen auch bei noch gutem Immunsystem ( $CD4 > 400/\mu l$ ) mit einer raschen Tumorprogression und Organbeteiligung gerechnet werden muss, empfehlen sich dreimonatliche Kontrollen des klinischen Ausbreitungsgrades (Haut, Schleimhäute, Lymphknoten) sowie sechs- bis 12-monatliche Kontrollen der Lunge (Röntgen-Thorax) und des Gastrointestinaltraktes (okkultes Blut, Sonographie, Endoskopie).

## Rehabilitation

Sichtbare Tumormanifestationen an exponierten Körperstellen können mit erheblichem Leidensdruck einhergehen. Eine psychosoziale Beratung und Betreuung ist in diesen Fällen erforderlich.

Bei den epidemischen Kaposi-Sarkomen kann der Kontakt mit Selbsthilfeorganisationen, welche die ja meist gleichzeitig bestehende HIV-Erkrankung mit abdecken (z.B. AIDS-Hilfe), den Patienten zusätzlich helfen. Mit den Erfolgen der antiretroviralen Kombinationstherapien kommt für viele junge HIV-Patienten, die zusätzlich an einem Kaposi-Sarkom erkrankten, eine berufliche Wiedereingliederung in Frage. Auch hierzu sind, eventuell sogar stationäre Rehabilitationsmaßnahmen in Erwägung zu ziehen.

## Literatur

Malignant vascular tumors. In: Weiss SW und Goldblum JR (Hrsg.) Enzinger and Weiss's Soft Tissue Tumors. Mosby, St. Louis, London, Philadelphia, Sydney, Toronto S. 917 - 954

Vogt T (2007) Angiosarkom. In: Szeimies RM, Hauschild A, Garbe C, Kaufmann R, Landthaler M (Hrsg.) Tumoren der Haut - Empfehlungen zur Diagnostik und Therapie. Georg Thieme Verlag, Stuttgart, New York, in press

Schöfer H, Brockmeyer N (2005) Deutsche Leitlinie: Kaposi-Sarkom. In: Garbe C (Hrsg.) Interdisziplinäre Leitlinien zur Diagnostik und Behandlung von Hauttumoren. Georg Thieme Verlag, Stuttgart, New York S. 69 – 82

## ***Verfahren zur Konsensbildung***

Aktualisierte Kurzfassung erstellt im Juli bis September 2007 in interdisziplinärer Kooperation im Auftrag der Deutschen Krebsgesellschaft und der Deutschen Dermatologischen Gesellschaft, basierend auf den „Interdisziplinären Leitlinien zur Diagnostik und Behandlung von Hauttumoren“ (C.Garbe, ed.), Kapitel „Deutsche Leitlinie: Kaposi-Sarkom“ mit den Autoren Helmut Schöfer, Frankfurt, und Norbert Brockmeyer, Bochum.

Leitlinienkoordination

Prof. Dr. C. Garbe

Universitäts-Hautklinik Tübingen, Liebermeisterstraße 25, D-72076 Tübingen

Nächste Aktualisierung geplant: Frühjahr 2010

Der Leitlinienkoordinator wird außerdem jährlich vom ISTO in einer Umfrage zu notwendigen Aktualisierungen befragt. Falls diese erforderlich ist, wird die aktualisierte Version der Leitlinie unter [www.krebsgesellschaft.de](http://www.krebsgesellschaft.de), [www.ado-homepage.de](http://www.ado-homepage.de) und unter [www.awmf.org](http://www.awmf.org) veröffentlicht.