

S1-Leitlinie Kutane Angiosarkome - Update 2020

S1-Guideline Cutaneous Angiosarcomas - Update 2020

Thomas Vogt¹, Cornelia S. L. Müller¹, Patrick Melchior², Christian Rube², Selma Ugurel³, Tobias Schimming⁴, Jochen Utikal⁵, Stefan Esser³, Doris Helbig⁶, Eva Hadaschik³, Bernd Kasper⁷, Stephan Grabbe⁸

- 1 Klinik und Poliklinik für Dermatologie, Venerologie und Allergologie, Universitätsklinikum des Saarlandes
- 2 Klinik und Poliklinik für Strahlentherapie, Universitätsklinikum des Saarlandes
- 3 Klinik für Dermatologie, Venerologie und Allergologie, Universitätsklinikum Essen
- 4 Fachklinik Münster-Hornheide
- 5 Klinische Kooperationseinheit Dermatoonkologie des Deutschen Krebsforschungszentrum Heidelberg (DKFZ) und der Klinik für Dermatologie, Venerologie und Allergologie, Medizinische Fakultät Mannheim, Ruprecht-Karls-Universität Heidelberg
- 6 Klinik und Poliklinik für Dermatologie und Venerologie, Uniklinik Köln
- 7 Universität Heidelberg, Universitätsmedizin Mannheim, Sarkom Zentrum
- 8 Klinik für Dermatologie, Venerologie und Allergologie, Universitätsklinikum Mainz

Leitlinie im Auftrag der Arbeitsgemeinschaft Dermatologische Onkologie (ADO) der Deutschen Krebsgesellschaft (DKG) und der Deutschen Dermatologischen Gesellschaft (DDG)

Leitlinienkoordinator: Prof. Dr. med. Thomas Vogt, Homburg/Saar

Leitlinienbeauftragter der ADO/DKG: Prof. Dr. med. Stephan Grabbe, Mainz

Datum des Updates: 25.8.20

Korrespondenzadresse:

Univ.-Prof. Dr. med. Thomas Vogt

Direktor der Klinik für Dermatologie, Venerologie und Allergologie

Universitätsklinikum des Saarlandes
Kirrbergerstr. - Gebäude 6 Etage 12
66421 Homburg/Saar
Tel 06841 16 23801
Fax 06841 16 23845
thomas.vogt@uks.eu

1. Geltungsbereich

Die Leitlinie fokussiert auf maligne *kutane* Angiosarkome inklusive der Angiosarkome auf der Basis eines chronischen Lymphödems und der Angiosarkome nach Bestrahlung. Prinzipiell kann jedes Organ (z.B. Herz, Aorta, Leber) Entstehungsort eines primären Angiosarkoms sein, diese sind nicht Gegenstand der vorliegenden Leitlinie.

2. Epidemiologie

Etwa 1% aller Krebserkrankungen sind Sarkome. Das AS ist mit etwa 1-2% Anteil an der Gesamtheit der Weichteilsarkome ein ausnehmend seltener, maligner Tumor, ausgehend von den Endothelzellen der Gefäße. Die Zahl der Neuerkrankungen dürfte pro Jahr in Deutschland im Bereich von 40 bis 50 Fällen liegen (vgl. www.krebsdaten.de, Daten der Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister e.V. (GEKID) und des Zentrums für Krebsregisterdaten (ZfKD) im Robert Koch-Institut).

Für die Gesamtheit aller *kutanen* Sarkome sind die Proportionen der Inzidenz etwa wie folgt: Rouhani et al. (1) untersuchten in den USA die Inzidenzen kutaner Weichteilsarkome über 12 Jahre (1992-2004). Unter 12.114 Fällen war nach dem Kaposi-Sarkom mit 71,1% (meistens HIV assoziiert) das AS das vierthäufigste Sarkom mit 1,6% nach dem Dermatofibrosarcoma protuberans (18,4%), dem malignen fibrösen Histiozytom (5,3%) und dem Leiomyosarkom (2,2%). Alle weiteren Sarkomentitäten sind kutan demnach noch seltener als das AS. Wegen der klinischen Verwechslungsgefahr ist somit das kutane Angiosarkom als vierthäufigstes Sarkom des Fachgebiets für den Dermatologen durchaus eine relevante Erkrankung. Dazu kommen zunehmend die sekundären AS der Brust nach Radiotherapie im Rahmen der brusterhaltenden Mammakarzinombehandlung.

Mit 60% sind die oberflächlichen Weichteile des Kopf-Hals Bereiches und des Skalps die bevorzugten Lokalisationen des AS. Das Geschlechterverhältnis

beträgt 2:1, Männer zu Frauen. Das Durchschnittsalter des typischen oberflächlich-kutanen AS liegt bei 65 bis 70 Jahren. Die primären AS der *radionativen* Brust der Frau und das AS der tiefen Weichteile und des Körperinneren betreffen jedoch oft jüngere Menschen. Im Kindesalter und in der Adoleszenz kommen AS also selten auch an inneren Organen vor (2).

Die **Hämangioendotheliome** (kaposiformes H., endovaskuläres papilläres Angioendotheliom Dabska, retiformes H., pseudomyogenes H., epitheloides H., „Composite“ - H.) werden heute als low-grade bzw. intermediär-maligne Gefäßtumoren der Haut klassifiziert, d.h. sie können durchaus lokal aggressiv wachsen und sehr rezidivfreudig sein. Metastasen sind seltener und betreffen ggf. in der ersten Linie die regionären Lymphknoten. Dabei sind bspw. der **Dabskatumor** und das **kaposiforme Hämangioendotheliom** vorrangig Tumoren des Kindesalters, die anderen, wie das maligne **epitheloide Hämangioendotheliom**, kommen zumindest im Kindesalter auch vor, was diese Entitäten elementar von den high-grade vaskulären Tumoren der Haut der meist erwachsenen und älteren Menschen abhebt, wozu das klassische AS am Kopf älterer Menschen, das AS mit Lymphödem, das AS nach Bestrahlung der Haut und das epitheloide AS zählen (3).

3. Risikofaktoren

Der größte Anteil (etwa 2/3) der primären, kutanen AS scheint sich in der Kopf-Hals Region zu finden, gefolgt von Unterarm und Unterschenkel. Es gibt keine sicheren Erkenntnisse, warum das so ist; ob auch beim AS das UV-Licht einen relevanten Risikofaktor darstellt, ist nicht belegt. Entsprechend kann zur Prävention durch Lichtschutz keine definitive Aussage getroffen werden (4).

Das sekundäre AS nach Radiatio im Rahmen der modernen brusterhaltenden Mammakarzinomtherapie (BET) ist ein zunehmend relevantes Problem.

Während früher radiogene Angiosarkome abdominal etwa nach Radiatio der Zervix, der Ovarien und des Uterus dominierten, ist es heute vor allem eine Komplikation nach adjuvanter Bestrahlung der Mamma. Die Entstehung des AS durch ionisierende Strahlen per se, also ohne Lymphödem, ist somit ein gesichertes Faktum. Die mittlere Latenz beträgt ca. 4-8 Jahre nach Tumorradiatio. Die kumulative Inzidenz an der Mamma ist bei 0,9 Promille der behandelten Patientinnen angesiedelt. Der prognostische Benefit hinsichtlich einer adjuvanten Radiotherapie der Brust nach BET übertrifft für den Großteil der Patientinnen dieses Risiko um ein vielfaches (5-16).

Bei brusterhaltender Karzinomtherapie mit adjuvanter Radiotherapie (RT) können sich zum allgemeinen Strahlenrisiko Risikofaktoren durchaus addieren. Hierzu kann Lymphödem und u.U. auch disponierende Gendefekte, z.B. von DNA-Reparaturgenen wie BRCA 1 und BRCA2 (16; 17).zusätzlich beitragen. Molekulargenetisch wäre dies plausibel, da das AS, im Kontrast zu Translokations- und Genfusionssarkomen wie etwa dem Klarzellsarkom oder dem DFSP, zu den Sarkomen mit komplexen chromosomalen Schäden gehört. Einzelne Mutationen (rel. häufig TP53 30%, PTRB 25%) und (expressions-) genetische Befunde, die u.U. neue therapeutische targets implizieren wie MAPK-Signalweg Dysfunktion, Expression von HSP90, FOXM1, miR-4975p, miRNA210, liegen, bei einer insgesamt sehr heterogenen Gesamtlage, jeweils in kleineren Subgruppen vor. Hier entstehen sicher neue Therapieoptionen, die nach starker Individualisierung bzw. precision medicine verlangen (Übersicht: (18))

Persistierende Lymphödeme sind ein bekannter weiterer Terrainfaktor für das AS. Meist betrifft dies Frauen nach radikaler Mastektomie mit Lymphknotendisektion axillär bei Z.n. Mammakarzinom und langjährigem Lymphödem. Dieses sog. Stewart-Treves-Syndrom ist heute jedoch selten geworden (etwa 5% der AS). Die Latenz beträgt 10 bis 15 Jahre nach OP. Die Prognose ist mit ca. 15% OS nach 5 Jahren schlecht (19; 20). Alle anderen Lymphödeme, inklusive der angeborenen, kommen nur sehr selten als begünstigender Faktor

zur Beobachtung, interessanterweise sind die vergleichsweise häufigen Hämangiome und vaskulären Malformationen fast nie Grundlage eines AS. Ein AS z.B. im Rahmen eines Klippel-Trenaunay-Syndroms oder eines kindlichen Hämangioms sind Raritäten (21; 22). Ebenfalls extrem selten entstehen AS in anderen gutartigen Tumoren z.B. in Leiomyomen (23) und Neurofibromen (24).

Andere Wegbereiter können AV-Fisteln sein, z.B. am „Shunt“-Arm insbesondere nach Dialyse, also nach Nierentransplantation unter entsprechender Immunsuppression (25; 26) Die Rolle der Immunsuppression ist beim AS noch nicht abschließend geklärt, scheint aber relevant zu sein. Die Rolle von Karzinogenen und Fremdkörpern (Tattoo Farbstoffe etc.) ist für das AS der Haut ebenfalls unklar, in der Leber können bekanntlich Thorotrast, Arsen, anabole Steroide und Vinylchlorid eine kausale Rolle spielen. Definitiv ausgeschlossen werden konnte ein Bezug des AS zum humanen Herpesvirus 8 (HHV-8), während das Kaposi-Sarkom zu 100% mit HHV8 assoziiert ist (27).

4. Prävention

Analog zur Beratung bei epithelialen Tumoren kann bezüglich vermeidbarer Noxen präventiv empfohlen werden, die UV Strahlenexposition zu limitieren. Weitere präventive Maßnahmen sind nicht bekannt.

5. Screening

Bei der unterstellten Seltenheit des kutanen AS sind allgemeine Screening Maßnahmen nicht zu empfehlen. Viel mehr ist in der betreffenden Arztgruppe, speziell der Dermatologen und der Gynäkologen, bei der anfangs oft uncharakteristischen Klinik und möglicherweise wenig alarmierenden PE-Histologie (z.B. „Benignes Lymphangiom“ in Abgrenzung zum hochdifferenzierten AS) eine entsprechende Aufmerksamkeit erforderlich, an diese ernste Differentialdiagnose zu denken und zwingend mehrfach zu biopsieren und im Zweifelsfall eine R0-Exzision und Radiotherapie anzustreben.

6. Primär-Diagnostik

Klinische Untersuchung - klinische Befunde

Diagnostisch kommt es beim AS wie erwähnt darauf an, überhaupt an diese seltene Diagnose zu denken und sie per **Biopsie und Histopathologie** zu sichern. Für die klinische Untersuchung ist die genaue **Inspektion** das wichtigste Instrument. Dabei sollten folgende klinischen Charakteristika bewusst gemacht werden (2; 3):

Das typische kutane AS (mit ca. 60% die häufigste Variante): Vor allem an Kopf- und Hals bei älteren Menschen kommt diese Variante mit deutlicher 2:1- Bevorzugung des männlichen Geschlechts vor. Oft stellen kontusiforme Erytheme an sonnenexponierter Haut oder aber auch am unterschiedlich dicht behaarten Kapillitium, die einzigen klinischen Zeichen des AS in dieser frühen Phase dar. Am Rand sieht man manchmal einen düsterrot sich abhebenden frisch eingebluteten Randsaum, so als würde Tinte auf einem Löschblatt aufgesaugt werden. Entsprechend der uncharakteristischen Klinik sind zeitlich verschleppte Diagnosen und klinische Fehldiagnosen häufig, wie etwa

„unklare inflammatorische Gesichtsdematose“, „unklare persistierende Rosazea“, oder auch Erysipel, Urticariavaskulitis, Granuloma faciale eosinophilicum, Lupus erythematoses, posttraumatisches Hämatom, Kontusion.

Füllung und besseres Sichtbarwerden der Erytheme nach 10 Sekunden kurzer Kopftieflage ist ein wichtiges klinisches Zeichen („head tilt maneuver“ nach (28)).

Ödematöse Schwellungen und Hämatome des Gesichtsbereichs, knotige Plaques, plattenartige Tastbefunde, ulzerierte blutende Tumoren auch großer Ausmaße sind lokale Spätstadien und kennzeichnen v.a. die Rezidivsituation. Das Rezidiv selbst (2/3) und die Metastasierung (1/3), in erster Linie in die Lunge, sind im Verlauf die häufigsten, tumorbedingten Todesursachen, mehrzählig durch unkontrollierbare Blutung.

Das kutane AS nach Radiatio muss klinisch und vor allem histologisch von den sog. *atypischen vaskulären Läsionen* (AVL) nach Radiatio abgegrenzt werden. Meist sind dies kleine (<1 cm), zystisch wirkende Knötchen, nicht hämorrhagisch, sondern rosafarben bis glasig, froschlauchartig.

Im Gegensatz zu diesen gutartigen AVLs zeigt das AS der bestrahlten Brust ebenfalls eine uncharakteristische Hautsymptomatik mit hämatomartigen, kontusiformen Erythemen, erst später treten tastbare Tumoren auf.

Das AS der radionaiven Brust kommt nur bei Frauen und bevorzugt in der 3. und 4. Dekade vor mit einem Anteil von nur 1 - 2 Promille aller malignen Brusttumore. Größere Zusammenstellungen belegen das relativ jugendliche Alter der Patientinnen mit AS in radionaivem gegenüber zusätzlich vorbestrahltem Brustgewebe. Klinisch imponieren eher tastbare umschriebene Gewebeverdichtungen, nicht immer finden sich Zeichen an der Hautoberfläche.

Von einigen Experten wird bezweifelt, dass die radionaive, gesunde Brust per se ein Risikogebiet für das AS ist und sich analog zur Kopf- und Halsregion in der Inzidenz signifikant von anderen Hautregionen abhebt.

Das Lymphödem-assoziierte AS nach Stewart und Treves sollte in Betracht gezogen werden, wenn sich innerhalb des meist derb tastbaren Lymphödems düstere, ebenfalls kontusiforme Verfärbungen einstellen. Auch hier muss biopsiert werden, die Befundung der Histologie kann anspruchsvoll sein (siehe nächstes Kapitel).

Subjektive Symptome fehlen meist bei allen Formen des AS über lange Zeit. Schmerz ist kein Frühwarnzeichen. Gefürchtet ist das angiozentrische und angiookklusive Tumorwachstum, das besonders charakteristisch für die epitheloiden Angiosarkome ist. Dies führt zu therapeutisch schwer beherrschbaren Ischämieschmerzen.

Bildgebende Diagnostik

Metastasenorte sind in absteigender Häufigkeit: Lymphknoten > Lunge > Leber > Milz. Fernmetastasierung macht sich also klinisch fast immer mit pulmonalen Symptomen bemerkbar, also mit Ergüssen, Husten, Hämoptysen, Kurzatmigkeit.

Zur **Ausbreitungsdiagnostik** beim AS ist der individualisierte Einsatz bildgebender Verfahren erforderlich: Lymphknotenultraschall, CT und gleichwertig MRT. Die PET-CT Untersuchung kann wertvolle Zusatzinformation beim AS liefern inkl. der Ausdehnung im Weichteilmantel der Haut zur OP-Planung (29-31).

7. Histopathologie und molekulare Diagnostik

Wegen der anfangs uncharakteristischen und unspektakulären klinischen Befunde sollte bereits bei geringsten Verdachtsmomenten biopsiert werden, ggf. auch mehrfach in einem fraglichen Feld. Das typische AS der Haut ist oberflächlich, dennoch sollte die Biopsie bis ins subkutane Fettgewebe reichen.

AS bestehen histopathologisch und auch ultrastrukturell nachweisbar aus proliferierenden, meist atypischen Endothelien. Der Differenzierungsgrad variiert stark von lymph- / hämangiom-ähnlich bis ausgeprägt anaplastisch, dann 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 bizarre Netzwerke mit Anastomosen zu bilden. Histologisch sind die Netzwerke auffallend blutleer, im Unterschied z.B. zum Kaposi-Sarkom. „Multilayering“, Atypien und Mitosen der Endothelien runden das Bild ab, können jedoch diskret sein. In das Lumen abgeschilferte Endothelzellen sind typisch („Fische im Bach Zeichen“) (3).

AS exprimieren typischerweise die *lymphatischen* Endothelmarker **D2-40 Podoplanin**, **LYVE-1**, **PROX-1** zusammen mit einer α SMA positiven umliegenden Zelllage. Ebenso sind oft positiv **Faktor VIII**, **CD 31** (platelete endothelial cell adhesion molecule, PE-CAM) und **CD 34** (human hematopoietic progenitor antigen). Deutliche Positivität von **Ki67** und Nekrosen gelten als ungünstige histologische Prognosefaktoren.

Wichtig ist, dass nie alle Marker exprimiert sein müssen, daher ist eine Panneldiagnostik erforderlich. Folgende Erwartungswerte kann man der Literatur entnehmen (Tabelle 1):

Tabelle 1: Relative Häufigkeit wichtiger IHC Marker des Angiosarkoms (AS)

Antigen	Rate positiver AS
Faktor VIII	83%
CD31	80%
CD34	63%
D2-40	43%

Ergänzend werden entwicklungsbiologisch relevante Transkriptionsfaktoren als AS Marker genutzt, bspw. in diagnostisch schwierigen Situationen, etwa bei aberranter Koexpression von Zytokeratinen: **ERG** (ETS-related gene), welches als aktuell spezifischster und sensitivster Gefäßmarker gilt, und **Fli-1** (32); (33).

Beim prognostisch ungünstigen **epitheloiden** Angiosarkom dominieren Rasen großer epitheloider Zellen. Dazwischen liegen dünne, blutgefüllte Schlitz- 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, Fli-1, ERG sind dann beweisend.

Werden zur Diagnosefindung immunhistologische Untersuchungen zur Differenzierung eingesetzt, sollen diese Ergebnisse im Befundtext mitgeteilt werden. Ebenso soll der histologische Befundtext Angaben enthalten zum Ausmaß des Tumors (mm/cm) soweit erfasst und zur Invasionstiefe/Tumordicke, zu Mitosen und Nekrosen neben den TNM-relevanten Angaben zum Grading.

Eine Herausforderung kann darin bestehen, an der bestrahlten Brust die erwähnten **AVLs abzugrenzen** vom AS. Fineberg und Rosen (7) hatten hierzu 1994 morphologische Kriterien wie folgt definiert (Tabelle 2):

Tabelle 2: Histopathologische Kriterien zur Abgrenzung atypischer vaskulärer Läsionen (AVL) von Angiosarkomen (AS) der vorbestrahlten Brust

Histopathologisches Zeichen	AVL	AS
Infiltration der Subcutis	-	+++
Papilläre, endotheliale Hyperplasie	-	+++
Prominente Nukleolen	-	+++
Mitosen	-	+++
Zytologische Atypie	-	+++
Hyperchromasie der Endothelien	-	+++
Dissektion des Kollagens	+/-	+++
Anastomosierende Gefäße	++	+++
„Blood lakes“	-	++
Chronische Inflammation	+++	+
Umschriebener Bau	+++	-
Stromaprojektionen in das Lumen	+++	-

Jüngst wurde in diesen AVL eine ähnlich hohe Rate von *TP53* Mutationen nachgewiesen wie in den AS selbst, was dafürspricht, dass es sich um die Ext-

reme eines Spektrums von Malignitätsgraden handeln kann und AVLs das nahezu gutartige Ende des Spektrums repräsentieren. Die Nachsorge der AVL-Patientinnen sollte diesem Umstand Rechnung tragen im Sinne einer Risikokonstellation (13).

Im strahleninduzierten AS kumulieren zusätzlich diverse genetische Schäden. Recht konsistent ist die Mehrexpression durch Genamplifikation des Onkogens *c-MYC* im strahleninduzierten AS. Dabei korrelieren die durch FISH nachweisbaren Amplifikationen mit 100%iger Konkordanz mit der immunhistochemischen Färbung (34).

Eine untergeordnete Rolle spielen in der Diagnostik bis heute die zahlreichen genetischen Aberrationen in den primären und strahleninduzierten sekundären AS. Beide Sarkome zeigen grundsätzlich eine hohe Rate an genomischen Veränderungen, eine Übersicht findet sich in (35): Häufig von Mutationen betroffene Gene sind *TP53*, *KRAS*, *PTPRB* und *PLCG1*. Während Mutationen des Tumorsuppressors TP53 eine bekannt relevante Rolle spielen in vielen Tumoren, haben *PTPRB* und *PLCG1* direkten Einfluss auf die Angiogenese. Zusätzlich wurde ein angiogenetisch relevantes Fusionsgen detektiert, *NUP160-SCL43A3* in 9 von 25 AS (36). Primäre und sekundäre AS scheinen differente genetische Signaturen zu tragen: Neben der erwähnten diagnostisch relevanten differentiellen Expression bzw. Aufregulation von MYC sind in strahleninduzierten AS auch die Genprodukte von u.a. von *KIT*, *FLT4* und *RET* auf- und dagegen *CDKN2C* herunterreguliert (15).

TNM Stadieneinteilung und Grading

Das revidierte AJCC Cancer Staging Manual, 8th Edition, klassifiziert Weichteilsarkome basierend auf TNM und Tumorgrading (G). Die AJCC folgt dem

Gradingssystem der French Federation of Cancer Centers Sarcoma Group (FNCLCC). Das Tumorgrading (G) basiert auf zellulärer Differenzierung, Mitoserate und Ausdehnung von Nekrosen (Part IX Soft Tissue Sarcoma. Amin MB, Edge S, Greene F, et al. AJCC Cancer Staging Manual. 8th edition. Springer International Publishing; 2017:214-239) (37); Tabelle 3.

Tabelle 3: Histologisches Grading von Weichteilsarkomen

Tumordifferenzierung	Mitosezahl	Tumornekrose
Sarkom ähnelt sehr stark normalem adulten, mesenchyalem Gewebe (z.B. niedrig malignes Leiomyosarkom) (1 Punkt)	0-9 Mitosen pro 10 HPF (1 Punkt)	Keine Nekrose (0 Punkte)
Sarkome mit sicherer histologischer Typisierung (z.B. myxoid-rundzelliges Liposarkom) (2 Punkte)	10-19 Mitosen pro 10 HPF (2 Punkte)	< 50% Tumonekrose (1 Punkt)
Embryonale und undifferenzierte Sarkome, Sarkome von fraglichem Typ, synoviale Sarkome, Weichgewebe-Osteosarkom, Ewing-Sarkom/primitive neuroektodermaler Tumor (PNET) der Weichgewebe (3 Punkte)	≥20 Mitosen pro 10 HPF (3 Punkte)	≥50% Tumonekrose (2 Punkte)

Die Scores dieser Variablen werden addiert und der Grad wie folgt festgelegt:

- GX - Grad kann nicht festgestellt werden
- G1 - Gesamt-Score 2-3
- G2 - Gesamt-Score 4-5
- G3 - Gesamt- Score 6 oder höher

Für die Dermatoonkologie ist relevant, dass für Kopf-Hals Lokalisation einerseits bzw. Rumpf und Extremitäten andererseits eigene Stagingssysteme gelten.

Lokalisation Kopf und Hals

Die Klassifikation für Kopf und Hals ist neu (Tabelle 4). Wegen des Fehlens prognostischer Daten wurden prognostische Gruppen hier bisher noch nicht definiert.

Tabelle 4: TNM-Klassifikation der Weichgewebesarkome im Kopf-Halsbereich

Primärtumor (T)	
TX	Primärtumor kann nicht vermessen werden
T1	Tumor ≤ 2 cm
T2	Tumor >2 cm bis ≤ 4 cm
T3	Tumor >4 cm
T4	Tumor mit Invasion umgebender anat. Strukturen
T4a	Tumor mit Invasion der Orbita, der Schädelbasis/Dura, zentraler Organe des Kopfes, des Gesichtsschädels, der Musculi pterigoidei
T4b	Tumor mit Invasion des ZNS, mit Umscheidung der Carotiden, mit Invasion der paravertebralen Muskulatur, oder auch Invasion des ZNS via perineuraler Ausbreitung
Regionale Lymphknoten (N)	
NX	Regionale LK können nicht beurteilt werden
N0	Keine LK-Metastasen
N1	Regionale LK-Metastasen
Fernmetastasen (M)	
M0	Keine Fernmetastasen
M1	Fernmetastasen
Histologischer Grad (G)	
GX	Grad kann nicht beurteilt werden
G1	Grad 1
G2	Grad 2
G3	Grad 3

Lokalisation Rumpf oder Extremitäten

Tabelle 5: TNM-Klassifikation der Weichgewebesarkome am Stamm und an den Extremitäten

Primärtumor (T)	
TX	Primärtumor kann nicht vermessen werden
T0	Kein Nachweis eines Primarius
T1	Tumor ≤ 5 cm im größten Durchmesser
T2	Tumor > 5 cm to ≤ 10 cm im größten Durchmesser
T3	Tumor > 10 cm to ≤ 15 cm im größten Durchmesser
T4	Tumor > 15 cm im größten Durchmesser
Regionale Lymphknoten (N)	
N0	Keine LK-Metastasen oder sie können nicht beurteilt werden
N1	Regionale LK-Metastasen
Fernmetastasen (M)	
M0	Keine Fernmetastasen
M1	Fernmetastasen
Histologischer Grad (G)	
GX	Grad kann nicht beurteilt werden
G1	Grad 1
G2	Grad 2
G3	Grad 3

TNM-Stadien bzw. prognostische Gruppen (Stamm und Extremitäten)

Stadium	T	N	M	Histologischer Grad
IA	T1	N0	M0	G1, GX
IB	T2	N0	M0	G1, GX
	T3	N0	M0	G1, GX
	T4	N0	M0	G1, GX
II	T1	N0	M0	G2, G3
IIIA	T2	N0	M0	G2, G3
IIIB	T3	N0	M0	G2, G3
	T4	N0	M0	G2, G3
IV	Jedes T	N1	M0	Jedes G
	Jedes T	Jedes N	M1	Jedes G

8. Lokale Therapie - Versorgung des Primärtumors und von Rezidiven

Als Kernstück der Therapie des AS gilt traditionsgemäß die **Chirurgie**. Frühzeitig und großzügig soll eine R0-Resektion angestrebt werden. Eine deutsche Arbeit zu dem Thema der schnittrandkontrollierten Resektion zeigte an 80 Fällen, dass R0 vs. R1 sich signifikant auf das Gesamtüberleben auswirkt (38). Leider macht es das multifokale bis springende Wachstum („skip lesions“) oft in der Praxis unmöglich, die R0-Situation an allen Rändern histologisch einwandfrei und sicher zu bestimmen. Rasterartige PE Entnahmen können im Einzelfall helfen, die klinisch sichtbaren „Ränder“ sind jedoch nie wirklich verlässlich, auch bei akribischer Aufarbeitung (39).

Bezüglich der Bedeutung des Resektionsstatus für das krankheits-spezifische Überleben liegen sich einander widersprechende Studiendaten vor: Während eine einzelne deutsche Studie von Dettenborn et al. (38) anhand von 80 Fällen zeigt, dass die inkomplette Resektion ein signifikanter Prädiktor ($p < 0.05$) einer ungünstigen Überlebensprognose ist, zeigen Daten anderer Studien, dass dies ohnehin in ca. 25% der OPs gar nicht gelingt (39) und R0-eher keine signifikante Rolle spielt für die Langzeitprognose (40). Dazu kommt, dass lokoregionär ausgedehnte AS, auch die schnittrand-kontrolliert resezierten, vielfach letal enden (38). Daher argumentierten andere Autoren, dass Versuche durch aufwendige und mehrschrittige, stark belastende Chirurgie R0 zu erreichen, zumindest nicht zu inadäquaten Verzögerungen der Nachfolgetherapie führen sollten. Das ist im Regelfall heute die adjuvante Radiotherapie (RT). Z.B. plädieren Guadagnolo et al. (40) anhand von 70 Fällen für ein zügiges „Debulking“ orientiert an den klinischen Grenzen und rasche anschließende Radiotherapie. Ultraradikale Eingriffe, zeitraubende Rehapphasen postoperativ sollen vermieden werden. Weite Resektionen scheinen auch den

noch radikaleren OPs bis hin zur Amputation ganzer Gliedmaßen eher überlegen zu sein, retrospektive Bewertungen dazu könnten allerdings auch durch Patientenselektion beeinflusst sein.

Die Defektdeckung nach AS sollte, wenn kein primärer Verschluss erfolgen kann, per Transplantation von Spalthaut erfolgen. Durch Hautersatzverfahren kann der Defektverschluss beschleunigt werden, bzw. die Radiatio kann bei eingeheiletem Hautersatz noch vor der endgültigen Versorgung, bspw. mit Meshgraft, erfolgen (41-43). Rotationslappen und andere Lappen sollen nur Ausnahmsweise zur Anwendung kommen, da sie die Rezidivkontrolle klinisch erschweren können.

Ein ausschließlich operatives oder alleinig radiotherapeutisches Vorgehen sollte unterbleiben, da multidisziplinäre retrospektive Studien den Wert der postoperativen **adjuvanten Radiatio** mit signifikanter Reduktion der Sterblichkeit klar belegen. Eine alleinige kurativ intendierte RT bei inoperablen Patienten geht mit einer deutlich schlechteren lokalen Kontrolle von <20% einher und ist ohne Zwang nicht gerechtfertigt. Wenn immer möglich ist ein multimodales Behandlungskonzept mit primär chirurgischen Vorgehen, gefolgt von einer adjuvanten Radiotherapie anzustreben. RCTs dazu gibt es nicht, aber eine größere Sammlung von 67 Fällen wies nach 5 Jahren eine signifikant gesteigerte ($p < 0,003$) lokale Kontrolle der Erkrankung mit 84% der Fälle, wenn operiert *und* nachbestrahlt wurde, versus 25% nach alleiniger OP und 22% nach alleiniger Radiatio (40). Die Radiatio sollte im Hautbereich *immer* mit „weiten“ ca. 3-5 cm großen, bis heute allerdings nicht standardisierten, Sicherheitsabständen um den Defekt unmittelbar nach OP angeschlossen werden. Die Bestrahlungsdosen sollten adjuvant bei vermuteter „Tumorfreiheit“ im Sinne einer R0-Resektion bei 55-60 Gy in werktäglichen Einzeldosen von 2 Gy liegen. Bei großen Bestrahlungsfeldern kann nach 50 Gy eine Feldverkleinerung oder Boost als Dosisescalation mit 6-10 Gy fokussiert auf die

engere Tumorregion angewendet werden. Im Falle einer marginalen oder inkompletten Resektion mit ggf. makroskopisch residualen Befunden sollte eine Dosisescalation über 70Gy angestrebt werden (44).

Die Bestrahlungstechniken umfassen heutzutage moderne intensitäts-modulierte Photonentechniken, Elektronenstehfelder oder bildgeführte Brachytherapieverfahren mit ausreichendem Sicherheitsabstand um den OP-Defekt (45; 46).

Sogar für eine *hyperfraktionierte* Strahlentherapie des strahleninduzierten AS der Mammaregion nach brusterhaltender Therapie mehren sich positive Daten (11). Bei neoadjuvantem Einsatz mit Radiotherapie und anschließender OP wurden in Einzelfällen längere rezidivfreie Verläufe beobachtet (47).

Primäre Radiochemotherapie

Bei primär inoperablen AS kommt eine definitive Radiotherapie, ggf. in Form einer in den überwiegenden Fällen Taxan-haltigen kombinierten Radio-/Chemotherapie in Betracht. Die Datenlage dazu lässt sich wie folgt skizzieren (45):

Strahlentherapien mit Dosen im Median von 70 Gy können in rund 50% eine lokale Tumorkontrolle erzielen. Die optimale Dosierung ist bei geringer Datenlage bisher nicht definiert, höhere Dosen > 70 Gy zur Verbesserung der lokalen Tumorkontrolle können daher im Einzelfall bei tief infiltrierenden Tumoren erwogen werden. Fast 50% der Patienten müssen mit einer Metastasierung, unabhängig von der lokalen Tumorkontrolle, rechnen. Die Gabe einer Chemotherapie neoadjuvant, simultan, postradiotherapeutisch, insbesondere die Gabe von Taxanen, verbessert die Prognose.

Eine *neo*-adjuvante Chemotherapie (NAC) kann in Sondersituationen, speziell zum funktionellen Organerhalt in palliativer Intention, z.B. bei periorbitalem Sitz des AS mit Gefahr des Augenverlustes, in Betracht gezogen werden(48).

Ein sicherer Trend zu verbessertem Überleben durch neoadjuvante Therapiekonzepte ist bis heute nicht belegt, jedoch definiert ein Ansprechen auf NAC eine Subgruppe mit besonders guter lokaler Tumorkontrolle (49).

Bei Rezidivtumoren soll ebenfalls die chirurgische Debulking-Option diskutiert oder erneute R0-Resektion, evtl. gefolgt von einer normo- und hyperfraktionierter RT oder auch einer bildgeführten lokalen Brachytherapie vor und mit einer medikamentösen Systemtherapie, angestrebt werden.

9. Medikamentöse Therapie nicht operabler oder metastasierter Tumore

Mit der Argumentation, dass Patienten mit lokoregionär ausgedehnten AS trotz OP und Radiatio früher oder später tumorspezifisch meist versterben, wurde jüngst der Wert der OP generell in Frage gestellt. Diskutiert werden auch mit Rücksicht auf neue Substanzen eine primäre Chemotherapie bzw. gezielte Therapie und vor allem die *sekundäre* Dauerchemotherapie bzw. gezielte adjuvante Therapie („maintenance therapy“).

Die medikamentöse, adjuvante Erhaltungstherapie, auch nach OP und RT, dann bevorzugt mit wenig-toxischen, niedrig dosierten metronomen Substanzen, könnte zukunftsweisend sein. 2014 publizierten etwa Fujisawa et al. (50) eine Serie von neun Patienten, die nach OP und RT eine Therapie mit Taxanen erhielten ohne Todesfälle über 5 Jahre vs. 7 Patienten mit OP und RT allein, von welchen alle binnen 36 Monaten verstarben.

Der Wert medikamentöser **adjuvanter Maßnahmen** ist bisher also zwar nicht belegt, positive Einzelfallberichte sprechen jedoch für einen möglichen Vorteil (51; 52).

Generell gilt, dass aufgrund der Seltenheit des AS und entsprechend mangels Zulassungsstudien nur im Ausnahmefall eine Therapie „on label“ überhaupt möglich ist. Dies sollte dem Behandelnden klar sein respektive der Aufklärung und der Kostenverantwortung. Die Tabelle gibt den Status der im folgenden Text nacheinander genannten Substanzen an:

Tabelle X

Zulassungsstatus in Frage kommender Medikamente für das Angiosarkom

Doxorubicin/pegyl. D.	off label
Ifosfamid	on label („andere Weichteilsarkome“)
Paclitaxel	off label
Gemcitabin	off label
Trabectedin	on label („Weichteilsarkome“, Zweitlinie)
Pazopanib	on label („Weichteilsarkome“, Zweitlinie)
Bevacizumab	off label
Sorafenib	off label
Trofosfamid allein und in Kombination Pioglitazon und coxib	off label
Propranolol	off label
IL2/Interferon α	off label
Immuncheckpointinhibitoren	off label

Chemotherapie

Bei nicht-resektablen Befunden existieren neben Einzelfallberichten vor allem Erfahrungen mit pegyliertem liposomalem **Doxorubicin** und Paclitaxel (Tab. 2). Als Faustregel kann gelten, dass auf Doxorubicin-basierte Schemata etwa 1/4 der Patienten (17 – 34% werden berichtet) ansprechen, wobei die zusätzli-

che Gabe von Ifosfamid - gemäß größerer Erfahrungen mit anderen Weichteilsarkomen - zu höheren Ansprechraten führen könnte, bei allerdings erheblicher zusätzlicher Toxizität. In einer Zusammenstellung wurden z.B. mit Doxorubicin (alle 28 Tage 50 mg/m²; N=6) 2 PRs für 6 und 19 Monate, 2 SDs für 7 und 11 Monate, 1 PD unter Therapie und eine „slow“-PR nach 12 Monaten für über 20 Monate berichtet (53).

In einer großen retrospektiven Analyse von 125 Fällen waren liposomales Doxorubicin und Paclitaxel mit medianer progressionsfreier Zeit von 4,0 und 4,2 Monaten als wirksam und etwa gleichwertig hervorgehoben worden, die Kombination von Doxorubicin und Ifosfamid (bei relativ wenigen Fällen) lag mit 5,4 Monaten hinsichtlich der progressionsfreien Zeit am höchsten (54).

Neue Studien liegen insbesondere für die Taxane vor. In der ANGIOTAX Studie mit 30 Patienten wurde 80 mg/m² **Paclitaxel** an Tag 1, 8, 15 4-wöchig appliziert, ein PFS von 74% bzw. 45% nach 2 bzw. 4 Monaten wurde dadurch erzielt (55). Weitere Studien stützen den Wert und die Gleichwertigkeit von Anthrazyklinen und Taxanen (56-58). In einer EORTC Studie zu Paclitaxel konnten Ansprechraten von 62% (alle AS) bis 75% (Scalp) an 32 Patienten gezeigt werden (59). Interessant sind auch neue Daten von Stacchiotti et al. (60) zur Monotherapie mit **Gemcitabin** (1000 mg/m² wöchentlich Wo. 1 – 3, alle 4 Wo.); CR + PR war hier bei 68%.

Zwei neue gezielte Therapieformen als *Zweitlinien* Option bei fortgeschrittenen Sarkomen wurden in jüngerer Zeit zugelassen und sind grundsätzlich auch für das fortgeschrittene AS einsetzbar.

Trabectedin, Ecteinascidin-743

Bei Trabectedin handelt es sich um eine „marine drug“, der Wirkstoff wurde aus Tunikaten (*Ecteinascidia turbinata*, Manteltiere der Tiefsee) isoliert. Das

antitumorale Potenzial kommt u.a. über anti-entzündliche, anti-angiogenetische Partialmechanismen und zytostatische Effekte (z.B. DNA Doppelstrangbrüche) zustande. Die Zulassung umfasst die Behandlung von erwachsenen Patienten mit fortgeschrittenen Weichteilsarkomen *nach* Versagen anderer Therapien (Dosierung 1,5 mg/m² KO Infusion über 24 Stunden alle 3 Wo). Häufige Nebenwirkungen umfassen Infektion, febrile Neutropenie, Erbrechen, und Hyperbilirubinämie. Im Rahmen eines Early Access Programms wurden 1895 Patienten mit diversen Sarkomen vor der Zulassung der Substanz behandelt (61). Die Wirksamkeit ist besonders gut bei Leiomyo-, Lipo- und Fibrosarkomen, leider beim AS nur moderat: 25% PFS nach 3 Monaten vs. 70% bei Leiomyo-, Lipo- und Fibrosarkomen (62).

Pazopanib

Bei Pazopanib handelt es sich um einen (Multi-) Tyrosinkinaseinhibitor mit nachweislicher Hemmung von Rezeptoren wie VEGFR-1, VEGFR-2, VEGFR-3, PDGFR- α - und - β , fibroblast growth factor receptor-1 und -3, c-KIT, aber auch weitere Kinasen, z.B. B-RAF aus dem MAP-Kinase-Signalweg. Die Zulassung erstreckt sich auf ausgewählte Subtypen von Sarkomen *nach* Versagen einer Chemotherapie bei metastasierter Erkrankung, u.a. Fibrosarkom, Myxofibrosarkom, fibrohistozytische Sarkome (pleomorphes malignes fibröses Histiocytom [MFH]), Leiomyosarkom, das **epitheloide Hämangioendotheliom und das AS**. Dosierung 800 mg tgl. p.o. Häufige Nebenwirkungen sind Appetitlosigkeit, Geschmacksstörungen, Kopfschmerzen, Hypertonie, Durchfall, Erbrechen, Haarausfall und Exantheme.

Grundlage der Zulassung war die PALETTE Studie (Phase III, RCT, 372 Pat., (63)); hier zeigte sich für das Gesamtkollektiv vs Placebo eine signifikante Zunahme des PFS von 1,6 Monaten auf 4,6 Monate. Das OS wurde nicht signifikant verändert. Unter wenigen im Behandlungsarm eingeschlosse-

nen AS (6) zeigte sich ebenfalls eine Zunahme des PFS auf 3 Monate. Umfangreichere Daten zum Einsatz bei malignen vaskulären Tumoren liefert aktuell eine retrospektive EORTC Studie (64): Von 40 Patienten mit fortgeschrittenem AS und 10 mit epitheloidem Hämangioendotheliom zeigten 20% ein Ansprechen ihrer kutanen und nicht-kutanen Tumoren, primären und strahleninduzierten Sarkomen. Das mediane PFS und OS betrug drei Monate (95% CI 2.1-4.4) bzw. 9.9 Monate (95% CI 6.5-11.3).

Andere experimentelle medikamentöse Therapieansätze

Die skizzierten Daten der Palliation und Prognose mit klassischer Chemotherapie legen nahe, dass neue Konzepte zur Verbesserung der Situation erforderlich sind. Alle nachfolgend beschriebenen Therapieansätze scheinen konzeptionell attraktiv, sind jedoch bislang zumeist nicht an einer ausreichend großen Patientenzahl evaluiert und somit noch experimenteller Natur.

Vaskuläres Targeting mit Anti-VEGF, **Bevacizumab**, zeigt anteilig bei viszeralen und kutanen AS ein Ansprechen. So berichteten Agulnik et al. (65) bei 30 Patienten mit viszeralen und kutanen AS über PR bei 17% und 50% SD mit einer mittleren Dauer von 26 Wochen bis zum Progress.

Begrenzte Erfahrungen über die Effektivität von **Bevacizumab in Kombination mit Paclitaxel** liegen ebenfalls vor. So haben Bui et al. (66) unter 11 Patienten mit fortgeschrittenen und vorbehandelten kutanen und viszeralen AS nach 3 Zyklen 1 CR (9%), 4 PR (36%), 2 SD (18%) und 6 PD (36%) beobachtet.

Der **Multikinaseinhibitor Sorafenib** zeigte bei AS wiederholt in Einzelfällen therapeutische Effekte (67). In einer Serie (N=41) der French Sarcoma Group (kutane und viszerale AS) zeigte sich ein limitiertes Ansprechen nur bei chemotherapeutisch vorbehandelten Patienten: Medianes PFS 1,8 bzw. 3,8 Monate, das OS betrug 12 bzw. 9 Monate (68).

Das **antiangiogenetische „Targeting“** unter Einbeziehung metronomer Chemotherapie und moderner Biomodulatoren ist hier denkbar. In einer Phase II Studie z.B. erhielten Patienten mit fortgeschrittenen und chemotherapierefraktären Angiosarkomen in der Zweitlinie eine anti-angiogenetische Dreifachkombination aus 45 mg/d **Pioglitazon** (PPAR γ -Agonist), 25 mg/d **Rofecoxib** (NSAID, Cox II-Hemmer) und **metronom** appliziertem (3x50 mg/d) **Trofosfamid** per os als tägliche Dauertherapie mit ansprechenden Ergebnissen. Von 6 Patienten mit anderweitig chemorefraktären AS zeigten 2 CR, 1 PR, 3 SD (PFS 7,7 Monate) bei tolerabler Nebenwirkungsrate (Anämie, periphere Ödeme) (Tabelle 6) (69). Die zusätzliche Gabe von **Interferon α** könnte die Chancen auf ein Ansprechen auf die genannten antiangiogenetischen Therapien weiter erhöhen (70).

Für das in der Therapie der Säuglingshämangiome etablierte **Propranolol** wurden einzelne positive Fallberichte zur Komplementärmedikation im Rahmen anderer AS Therapien und Daten aus experimentellen Modellen vorgelegt, eine generelle Empfehlung kann hier allerdings noch nicht ausgesprochen werden (71-73).

Tabelle 6: Synopse systemischer Therapiemodalitäten beim Angiosarkom

Pharmakon/ Schema	Dosierung	Effekt	Anmerkungen/ (Referenz)
Paclitaxel	80 mg/m ² an Tag 1,8,15 4-wöchig	30 Patienten PFS von 74% bzw. 45% nach 2 bzw. 4 Monaten	ANGIOTAX Studie (55)
Paclitaxel	Verschiedene Schemata (retrospektive Analyse)	32 Patienten RR von 62% (alle AS) bis 75% (Scalp)	EORTC Studie (59)

Paclitaxel	140 mg/m ² cont. i.v. über 6 Tage alle 4 Wo.	3 PR, 2 CRs, 3 PDs	(53)
Doxorubicin, peg. lip.	50 mg/m ² d1 alle 4 Wo.	3 PR, 2 SD, 1 PD	
Gemcitabin	1000 mg/m ² wöchentlich Wo. 1 – 3, alle 4 Wo.	25 Patienten CR + PR war hier bei 68%	(60)
Trofosamid Rofecoxib* Pioglitazon	3 x 50 mg p.o. tgl. Dauertherapie 25 mg p.o. tgl. Dauertherapie 45 mg p.o. tgl. Dauertherapie	2 CR, 1 PR, 3 SD	Überwiegend <i>Zweitlinie</i> nach obigen Vortherapien, geringe Toxizität, ambulant p.o. (69)
Sorafenib	2x 400 mg 9 Monate	Medianes PFS 1,8 bzw. 3,8 Monate, das OS betrug 12 bzw. 9 Monate	Ansprechen nur bei chemotherapeutisch vorbehandelten Patienten (68)
Trabectedin, Ecteinascidin-743	1,5 mg/m ² KO Infusion über 24 Stunden alle 3 Wo	25% PFS nach 3 Monaten beim AS (moderate Wirkung) vs. 70% bei Leiomyo-, Lipo- und Fibrosarkomen (deutliche Wirkung)	<i>Zweitlinie</i> bei fortgeschrittenen Sarkomen einsetzbar (62)
Pazopanib	800 mg tgl. p.o.	Medianes PFS und OS drei Monate (95% CI 2.1-4.4) bzw. 9.9 Monate (95% CI 6.5-11.3) bei fortgeschr. AS.	<i>Zweitlinie</i> bei fortgeschr. AS einsetzbar (64)

*Rofecoxib ist vom Markt genommen wegen möglicher kardialer Nebenwirkungen bei langfristiger Gabe, es kann z.B. durch Etoricoxib 60 mg/d ersetzt werden

Rolle der Elektrochemotherapie

Guida M et. al. (2016) (74) behandelten 19 fortgeschrittene Angiosarkome mittels Elektrochemotherapie (ECT). Die objektive Ansprechrage lag bei 12/19 (63%), davon 8 Fälle mit kompletter Remission. Die 1 Jahr-lokale-PFS (1JLPFS) Rate von 68% zeigt ein Potential dieser Methode in der lokalen Kontrolle bei anderweitig lokal austherapierten Situationen. Schmerzkontrolle und Blutungskontrolle waren in etwa einem Drittel der Patienten überzeugend. Zhou und Mei (75) publizierten 2019 Daten aus der sog. InspECT Studie (International Network for Sharing Practices in ECT) mit vergleichbaren Werten: Bei 20 Patienten mit weit fortgeschrittenen AS wurde in 80% ein objektives Tumoransprechen beobachtet, in der Hälfte dieser Fälle eine komplette Remission. Eine Blutungskontrolle wurde in 13 von 14 Patienten erreicht, das durchschnittliche LPFS wurde mit 10,9 Monaten beziffert.

Immuntherapeutische Ansätze und Perspektiven

Die intraläsionale Gabe von **rIL2** führte in Einzelfällen zu Komplettremissionen (76). Umfänglichere Berichte liegen vor zur Kombination der Injektionen mit einer Strahlentherapie vor (77-79). Hata et al. (45), berichteten bei Applikation von Röntgenstrahlen/Elektronen von 50 Gy und Boost von 20 Gy über 35 Fraktionen und anschließender **rIL2** Gabe über 86% 3-Jahre lokale Kontrollrate (17 Patienten). Die definitive Rolle des **rIL2** ist nicht ausreichend in Studien evaluiert, aber die Daten deuten auf eine Rolle des Immunsystems in der Tumorkontrolle hin.

In dem Zusammenhang sind jüngst auch Therapieansätze mit **Immuncheckpointinhibitoren (ICI)** in kleinen Serien und Einzelfällen versucht worden. Dies vor dem Hintergrund, dass das AS zu den Sarkomen mit komplexen genetischen Schäden zählt und in den Tumoren in erheblichen Raten PD-1 exprimierende T-Zellinfiltrate gesehen wurden sowie eine PD-L1 Expression der

Tumorzellen. Honda et al., 2017, fanden bei 106 Fällen in 30% Positivität von PD-L1 und in 17% PD-1 positive Infiltrate. Interessanter Weise war dies mit einer eher günstigeren Prognose verknüpft (80). Florou et al. berichteten 2019 über eine Fallserie mit 7 Patienten. Nach 12 Wochen Therapie mit Pembrolizumab hatten 5/7 der Patienten ein objektivierbares Ansprechen, 2/7 eine Progression (81).

Die Einordnung der ICI Option in den Kanon möglicher Therapien kann aktuell nicht abschließend bewertet werden. Studien zur Kombination mit experimentellen Substanzen, bspw. AGEN1884, einem CTLA-4 Inhibitor, (NCT02694822) laufen.

- 10. Die Prognose des AS** ist im Allgemeinen schlecht. Kleinere Fallserien gaben in der Vergangenheit oft nur 12 - 24% Fünfjahresüberlebensraten an, im Median etwa 18 - 28 Monate (2). Je kleiner die Serien, umso mehr kann sich ein „Samplingeffekt“ auswirken; daher sind die historischen Zahlen vage. Eine große aktuelle Serie mit 434 Fällen von kutanen AS aus jüngerer Zeit von Albores-Saavedra et al. (82) (1973-2007 Mexico und USA) wirft ein neues Licht auf die Prognose des kutanen AS: Die durchschnittliche Gesamt-10-Jahres-Überlebensrate wurde hier mit 13,8% taxiert. Wie man erwarten kann, war bei Fernmetastasierung (meist Lunge) die 3-Jahresüberlebensrate nahe 0%, bei regionären Filiae (Lymphknoten) lebten noch etwa 40% nach 3 Jahren und etwa 20% nach 10 Jahren. Von den Patienten mit lokalisierter Erkrankung waren nach 10 Jahren 50% am Leben. Daran gemessen wurde die Prognose des kutanen AS früher vielfach wohl zu schlecht eingeschätzt und Patienten können mit geeigneten Therapiemaßnahmen durchaus, je nach Ausgangsbedingungen, mit mehrjährigen Überlebenszeiten rechnen.

Neben dem TNM-Stadium können folgende Nebenkriterien in die Individualprognosestellung einbezogen werden:

Naturgemäß haben solitäre, oberflächliche Varianten (die Tumordicke ist ein wichtiger Parameter!) mit einem Durchmesser kleiner 5 cm eine wesentlich günstigere Prognose als tiefer gelegene, dickere, flächige oder multizentrische Tumoren. Hohes Alter prädiziert ebenfalls eine verkürzte Überlebenszeit. Histopathologisch wird ein dichtes inflammatorisches Infiltrat eher als prognostisch günstiger Faktor gesehen, hohe Ki67-Expression und Nekrosen als ungünstig eingestuft (83), ebenso positive Schnittränder (38).

Die Prognose des lymphödemassoziierten AS ist wahrscheinlich etwas schlechter als die der anderen AS. Mediane Überlebenszeiten von nur 19 versus 34 Monaten wurden beschrieben. Metastasen in Lunge, Pleura und Thoraxwand sind bekannte Todesursachen (10; 19; 20).

Besonders infaust scheint, bei wenig soliden Daten, auch die Prognose beim AS der Mamma, hier wurde 90% Mortalität binnen zweier Jahre berichtet. Ähnlich ungünstig sieht die Prognose beim strahleninduzierten AS der Brust aus. Seinen berichtete 2012 über eine Serie mit 10-Jahresüberleben von ca. 20% trotz primär lokalisierter und R0-resektabler Ausgangssituation (8; 9).

Tabelle 7: Zusätzliche prognostische Faktoren beim kutanen AS (82)

Günstiger Faktor

Ungünstiger Faktor

Einzelumor kleiner 5 cm	Multifokal, Satelliten, > 5cm
Eine Region	Mehrere Regionen
ECOG 0-1	ECOG 2-3, hohes Alter
Lokalisation am Stamm	Lokalisation Kopf-Hals, Skalp
Oberflächlicher Wachstumstyp	Tiefe Invasion, keine soliden Anteile
Solide Anteile	Hohe Ki-67 Expression
Inflammation	Nekrosen

11. Nachsorge

Aufgrund der Seltenheit der Angiosarkome stehen valide Daten über den Nutzen regelmäßiger Nachsorgeuntersuchungen bisher nicht zur Verfügung. Die oft rasche Progression und die infauste Prognose rechtfertigen individualisierte Nachsorgeintervalle von 6 Wochen bis 3 Monaten in der Mehrzahl der Fälle. Die bildgebenden Verfahren müssen ebenfalls individualisiert unter Berücksichtigung der Prognoseparameter, des TNM-Stadiums und der typischen Metastasenorte in das Management einfließen.

Der konsentierter Vorschlag der Leitliniengruppe ist in Tabelle 8 dargestellt.

Tabelle 8: Vorschlag zur Nachsorge des kutanen Angiosarkoms

Risikogruppe	Jahr 1 – 3	Jahr 4 – 5	Jahr 6 – 10
Mehrheitlich günstige prognostische Faktoren nach Abschnitt 10	3 monatliche Untersuchung, klinisch, ggf. bi-optisch, ggf. bildgebend	6 monatliche Untersuchung, klinisch, ggf. bi-optisch, ggf. bildgebend	12 monatliche Untersuchung, klinisch, ggf. bi-optisch, ggf. bildgebend
Mehrheitlich ungünstige prognostische Faktoren nach Abschnitt 10	6 wöchentliche Untersuchung, klinisch, ggf. bioptisch; In den ersten drei Jahren zusätzlich Sonographie der lokoregionären LK alle 3 Monate und CT Thorax alle 6 Monate	3 monatliche Untersuchung, klinisch, ggf. bioptisch Nur bei klinischem Verdacht auf Progress über den Primärort hinaus: Bildgebung (Sono, CT, MRT)	6 monatliche Untersuchung, klinisch, ggf. bioptisch Nur bei klinischem Verdacht auf Progress über den Primärort hinaus: Bildgebung (Sono, CT, MRT)

12. Rehabilitation und psychoonkologische Betreuung

Sichtbare Tumormanifestationen an exponierten Körperstellen können mit erheblichem Leidensdruck einhergehen. Eine psychosoziale Beratung und psychoonkologische Betreuung ist in diesen Fällen erforderlich, eventuell sind sogar stationäre Rehabilitationsmaßnahmen in Erwägung zu ziehen.

Verfahren zur Konsensbildung

Die aktualisierte Fassung der Leitlinie wurde erstellt im Auftrag der Arbeitsgemeinschaft Dermatologische Onkologie der Deutschen Krebsgesellschaft und der Deutschen Dermatologischen Gesellschaft von Thomas Vogt (Direktor der Hautklinik der Universität des Saarlandes) unter Einbezug aller Koautoren. Die Abstimmung und Konsentierung mit den Koautoren erfolgte im Rahmen eines Konsensustreffens am 21.11.2019 in Essen.

Bei dieser Leitlinie handelt es sich um eine Aktualisierung der bislang gültigen Version von 2013 (JDDG 2013, Volume 11 Suppl. 3, S 2-10). Textpassagen, für die keine inhaltlichen Änderungen erforderlich waren, wurden zum Teil unverändert übernommen.

Management der Interessenkonflikte: Experten mit einem möglichen Interessenkonflikt haben an der Formulierung von Empfehlungen zu entsprechenden Themen nicht mitgewirkt. Die Bewertung der Interessenskonflikte der einzelnen Experten erfolgte durch den Leitlinienkoordinator; der Leitlinienkoordinator und wurde durch den Leitlinienbeauftragten der ADO/DKG beurteilt. Leitlinienkoordinator ist Prof. Dr. med. Thomas Vogt, Homburg/Saar. Leitlinienbeauftragter der ADO/DKG ist Prof. Dr. med. Stephan Grabbe, Mainz. 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, www.ado-homepage.de und unter www.awmf.org veröffentlicht.

Tabelle 9. Übersicht über die wichtigsten Aussagen und Empfehlungen der S1 Leitlinie zum kutanen Angiosarkom (AS) (Stand 2020)

Thematik	Aussage / Empfehlung nach Leitlinie
Dignität und Wachstumsverhalten	Hochaggressives, dissezierendes und durch „skip lesions“ charakterisiertes Wachstumsverhalten.
Epidemiologie	Seltene Tumorentität, ca. 1% der Sarkome insgesamt, welche 1% aller Krebsfälle ausmachen. Entsprechend gibt es ca. 40 - 50 Neuerkrankungen an AS in D./Jahr. Das AS ist jedoch somit vierthäufigstes Sarkom der Haut, wenn das Kaposi-Sarkom ausgeklammert wird. Männer und Frauen sind etwa im Verhältnis 2:1 betroffen. 2/3 der Fälle betreffen Kapillitium und Gesicht.
Klinik	Oft klinisch verkannt als „unklares Erythem“, Hämatom u.a.; Länger persistierende Rötungen, Einblutungen zwingen zur Biopsie. Blutung, Schmerzen, Ulzeration sind Spätzeichen.
Sonderformen	Epitheloides AS, Hämangioendotheliom, AS im Rahmen chronischer Lymphödeme, AS nach Radiatio.
Diagnostik	Biopsie und Histopathologie; dissezierendes Netzwerk von vaskulären oft blutleeren nicht funktionellen Strukturen, wenig endotheliale Atypie, Ablösung von Einzelzellen in die Lumina. Wenige Mitosen. IHC: Alle bekannten Gefäßmarker inklusive der lymphatischen Endothelmarker (wie Podoplanin) sind meist positiv.
Prognostisch ungünstige Faktoren	Multifokales Wachstum, Satelliten, inkomplette Resektion, Durchmesser > 5cm; mehrere Regionen betroffen; ECOG 2-3, hohes Alter, Lokalisation an Kopf-Hals-Skalp, tiefe Invasion, keine soliden Anteile, Nekrosen, hohe Ki-67 Expression, fehlende PD-L1 Expression.
Chirurgische Therapie	<p>Therapiestandard ist die primäre Exzision mit der Zielsetzung einer möglichst durch mikroskopische Schnittrandkontrolle validierten R0-Situation und nachfolgende adjuvante Radiotherapie.</p> <p>Wenn aufwändige oder ausgedehnte OP-Verfahren erhebliche Belastungen für den Patienten und lange Rekonvaleszenzphasen und somit mögliche Verzögerungen der nachfolgenden Radiotherapie erwarten lassen und/oder entstellende ästhetische Resultate durch die OP-Verfahren zu befürchten sind, kann sich die Zielsetzung einer R0-Resektion zugunsten anderer Maßnahmen relativieren, d.h. es kann dann z.B. eine Massenreduktion (R1) und adjuvante Radiatio oder eine primäre Radiochemotherapie erwogen werden.</p>

Strahlentherapie	Die postoperative Radiatio soll erfolgen am Primärort mit individualisiert angemessener Sicherheitszone (adjuvant). Bei primär inoperablen Tumoren kommt eine primäre Radiochemotherapie in Betracht.
Elektrochemotherapie	Die Elektrochemotherapie kann herangezogen werden, um palliativ eine lokale Kontrolle der Erkrankung zu erzielen.
Medikamentöse Therapie	<p>Etablierte und zugelassene Therapien</p> <p>Etabliert sind in der Erstlinie Gaben von Anthrazyklinen und Taxanen. An Zweitlinien Optionen stehen die für Weichgewebesarkome zugelassenen Substanzen Trabectedin und Pazopanib zur Verfügung.</p> <p>Experimentelle Therapien:</p> <p>Kombination von Paclitaxel und Pazopanib: Studie NCT02212015, open label, Phase II</p> <p>Erste Phase II Studiendaten zu Bevacizumab liegen vor, insbesondere auch zur Kombination mit Taxanen.</p> <p>Die Anwendung von Immuncheckpointinhibitoren allein oder in Kombination mit o.g. medikamentösen Ansätzen kann basierend auf Fallberichten und kleinen Serien erwogen werden.</p> <p>Anhand von Fallberichten und kleinen Serien wurden und werden auch metronome low-dose (Dauer-) Chemotherapien (Trofosamid, Paclitaxel) zum Teil kombiniert mit biomodulierenden Arzneimitteln (z.B. Propranolol, Pioglitazon, Cox II Hemmer) diskutiert.</p> <p>Nach erfolgter Primärtherapie wird aktuell auch eine lebenslange adjuvante Dauertherapie in Betracht gezogen, z.B. mit Taxanen, bei primär ausgedehnten und prognostisch ungünstigen AS.</p> <p>Die Therapie soll grundsätzlich interdisziplinär diskutiert werden jeweils vor dem Hintergrund der Leitlinie und der dann jeweils aktuellsten Fallserien mit Angaben zu PFS und OS, da sich große Randomised Controlled Trials bei der Seltenheit der Entität kutanes AS nur bedingt eignen, die Therapie zeitgemäß fortzuentwickeln. Neue Studienkonzepte für solche seltene Tumore sind</p>

	daher vorgeschlagen worden und sollten ggf. Berücksichtigung finden (84).
Nachsorge	Abgestuft nach Risikosituation. Tabelle in Abschnitt 10.

Literatur

1. Rouhani P, Fletcher CD, Devesa SS, Toro JR. 2008. Cutaneous soft tissue sarcoma incidence patterns in the U.S. : an analysis of 12,114 cases. *Cancer* 113:616-27
2. Vogt T. 2008. [Angiosarcoma]. *Hautarzt* 59:237-48; quiz 49-50
3. Requena L, Kutzner H. 2015. Vascular tumors. In *Cutaneous soft tissue tumors*:303-662: Wolter Kluwer. Number of 303-662 pp.
4. Abedalthagafi M, Rushing EJ, Auerbach A, Desouki MM, Marwaha J, et al. 2010. Sporadic cutaneous angiosarcomas generally lack hypoxia-inducible factor 1alpha: a histologic and immunohistochemical study of 45 cases. *Ann Diagn Pathol* 14:15-22
5. Chesebro AL, Chikarmane SA, Gombos EC, Giardino AA. 2016. Radiation-Associated Angiosarcoma of the Breast: What the Radiologist Needs to Know. *AJR Am J Roentgenol* 207:217-25
6. Early Breast Cancer Trialists' Collaborative G, Darby S, McGale P, Correa C, Taylor C, et al. 2011. Effect of radiotherapy after breast-conserving surgery on 10-year recurrence and 15-year breast cancer death: meta-analysis of individual patient data for 10,801 women in 17 randomised trials. *Lancet* 378:1707-16
7. Fineberg S, Rosen PP. 1994. Cutaneous angiosarcoma and atypical vascular lesions of the skin and breast after radiation therapy for breast carcinoma. *Am J Clin Pathol* 102:757-63
8. Ghareeb ER, Bhargava R, Vargo JA, Florea AV, Beriwal S. 2016. Primary and Radiation-induced Breast Angiosarcoma: Clinicopathologic Predictors of Outcomes and the Impact of Adjuvant Radiation Therapy. *Am J Clin Oncol* 39:463-7
9. Holm M, Aggerholm-Pedersen N, Mele M, Jorgensen P, Baerentzen S, Safwat A. 2016. Primary breast sarcoma: A retrospective study over 35 years from a single institution. *Acta Oncol* 55:584-90
10. Mesli SN, Ghouali AK, Benamara F, Taleb FA, Tahraoui H, Abi-Ayad C. 2017. Stewart-Treves Syndrome Involving Chronic Lymphedema after Mastectomy of Breast Cancer. *Case Rep Surg* 2017:4056459
11. Palta M, Morris CG, Grobmyer SR, Copeland EM, 3rd, Mendenhall NP. 2010. Angiosarcoma after breast-conserving therapy: long-term outcomes with hyperfractionated radiotherapy. *Cancer* 116:1872-8
12. Rosner D. 1988. Angiosarcoma of the breast: long-term survival following adjuvant chemotherapy. *J Surg Oncol* 39:90-5

13. Santi R, Cetica V, Franchi A, Pepi M, Cesinaro AM, et al. 2011. Tumour suppressor gene TP53 mutations in atypical vascular lesions of breast skin following radiotherapy. *Histopathology* 58:455-66
14. Scow JS, Reynolds CA, Degnim AC, Petersen IA, Jakub JW, Boughey JC. 2010. Primary and secondary angiosarcoma of the breast: the Mayo Clinic experience. *J Surg Oncol* 101:401-7
15. Styring E, Klasson S, Rydholm A, Vult von Steyern F. 2015. Radiation-associated angiosarcoma after breast cancer: improved survival by excision of all irradiated skin and soft tissue of the thoracic wall? A report of six patients. *Acta Oncol* 54:1078-80
16. West JG, Weitzel JN, Tao ML, Carpenter M, West JE, Fanning C. 2008. BRCA mutations and the risk of angiosarcoma after breast cancer treatment. *Clin Breast Cancer* 8:533-7
17. Kadouri L, Sagi M, Goldberg Y, Lerer I, Hamburger T, Peretz T. 2013. Genetic predisposition to radiation induced sarcoma: possible role for BRCA and p53 mutations. *Breast Cancer Res Treat* 140:207-11
18. Ishida Y, Otsuka A, Kabashima K. 2018. Cutaneous angiosarcoma: update on biology and latest treatment. *Curr Opin Oncol* 30:107-12
19. Berebichez-Fridman R, Deutsch YE, Joyal TM, Olvera PM, Benedetto PW, et al. 2016. Stewart-Treves Syndrome: A Case Report and Review of the Literature. *Case Rep Oncol* 9:205-11
20. Wierzbicka-Hainaut E, Guillet G. 2010. [Stewart-Treves syndrome (angiosarcoma on lymphoedema): A rare complication of lymphoedema]. *Presse Med* 39:1305-8
21. Jeng MR, Fuh B, Blatt J, Gupta A, Merrow AC, et al. 2014. Malignant transformation of infantile hemangioma to angiosarcoma: response to chemotherapy with bevacizumab. *Pediatr Blood Cancer* 61:2115-7
22. Simas A, Matos C, Lopes da Silva R, Brotas V, Teofilo E, Albino JP. 2010. Epithelioid Angiosarcoma in a Patient with Klippel-Trenaunay-Weber Syndrome: An Unexpected Response to Therapy. *Case Rep Oncol* 3:148-53
23. Drachenberg CB, Faust FJ, Borkowski A, Papadimitriou JC. 1994. Epithelioid angiosarcoma of the uterus arising in a leiomyoma with associated ovarian and tubal angiomatosis. *Am J Clin Pathol* 102:388-9
24. Chaudhuri B, Ronan SG, Manaligod JR. 1980. Angiosarcoma arising in a plexiform neurofibroma: a case report. *Cancer* 46:605-10
25. Webster P, Wujanto L, Fisher C, Walker M, Ramakrishnan R, et al. 2011. Malignancies confined to disused arteriovenous fistulae in renal transplant patients: an important differential diagnosis. *Am J Nephrol* 34:42-8
26. Conlon PJ, Daly T, Doyle G, Carmody M. 1993. Angiosarcoma at the site of a ligated arteriovenous fistula in a renal transplant recipient. *Nephrol Dial Transplant* 8:259-62
27. Lasota J, Miettinen M. 1999. Absence of Kaposi's sarcoma-associated virus (human herpesvirus-8) sequences in angiosarcoma. *Virchows Arch* 434:51-6
28. Asgari MM, Cockerell CJ, Weitzel S. 2007. The head-tilt maneuver: a clinical aid in recognizing head and neck angiosarcomas. *Arch Dermatol* 143:75-7

29. Kato A, Nakamoto Y, Ishimori T, Saga T, Togashi K. 2020. Prognostic Value of Quantitative Parameters of (18)F-FDG PET/CT for Patients With Angiosarcoma. *AJR Am J Roentgenol* 214:649-57
30. Takahashi H, Hara T, Suzuki H, Hashimoto R, Minami M. 2020. FDG-PET/CT Demonstrates Splenic Angiosarcoma Bone Marrow Metastasis. *Clin Nucl Med* 45:e20-e3
31. Zhang GX, Zheng Y, Huang WS, Yang M, Xu JH. 2019. FDG PET/CT Findings of Unsuspected Pulmonary Epithelioid Angiosarcoma Manifested as a Brain Metastasis. *Clin Nucl Med* 44:e489-e91
32. Rao P, Lahat G, Arnold C, Gavino AC, Lahat S, et al. 2013. Angiosarcoma: a tissue microarray study with diagnostic implications. *Am J Dermatopathol* 35:432-7
33. Miettinen M, Wang ZF, Paetau A, Tan SH, Dobi A, et al. 2011. ERG transcription factor as an immunohistochemical marker for vascular endothelial tumors and prostatic carcinoma. *Am J Surg Pathol* 35:432-41
34. Ginter PS, Mosquera JM, MacDonald TY, D'Alfonso TM, Rubin MA, Shin SJ. 2014. Diagnostic utility of MYC amplification and anti-MYC immunohistochemistry in atypical vascular lesions, primary or radiation-induced mammary angiosarcomas, and primary angiosarcomas of other sites. *Hum Pathol* 45:709-16
35. Shustef E, Kazlouskaya V, Prieto VG, Ivan D, Aung PP. 2017. Cutaneous angiosarcoma: a current update. *J Clin Pathol* 70:917-25
36. Shimozono N, Jinnin M, Masuzawa M, Masuzawa M, Wang Z, et al. 2015. NUP160-SLC43A3 is a novel recurrent fusion oncogene in angiosarcoma. *Cancer Res* 75:4458-65
37. Amin MB, Edge S, Greene F. 2017. Part IX Soft Tissue Sarcoma. In *AJCC Cancer Staging Manual*:214 - 39: Springer International Publishing. Number of 214 - 39 pp.
38. Dettenborn T, Wermker K, Schulze HJ, Klein M, Schwipper V, Hallermann C. 2014. Prognostic features in angiosarcoma of the head and neck: a retrospective monocenter study. *J Craniomaxillofac Surg* 42:1623-8
39. Pawlik TM, Paulino AF, McGinn CJ, Baker LH, Cohen DS, et al. 2003. Cutaneous angiosarcoma of the scalp: a multidisciplinary approach. *Cancer* 98:1716-26
40. Guadagnolo BA, Zagars GK, Araujo D, Ravi V, Shellenberger TD, Sturgis EM. 2011. Outcomes after definitive treatment for cutaneous angiosarcoma of the face and scalp. *Head Neck* 33:661-7
41. Magnoni C, De Santis G, Fracalvieri M, Bellini P, Portincasa A, et al. 2019. Integra in Scalp Reconstruction After Tumor Excision: Recommendations From a Multidisciplinary Advisory Board. *J Craniofac Surg* 30:2416-20
42. Muller CS, Jungmann J, Pfohler C, Mohammad F, Rube C, Vogt T. 2016. Report on immediate irradiation of a rapidly growing sarcoma of the scalp prior to wound closure. *J Dtsch Dermatol Ges* 14:539-42

43. Muller CS, Schiekofer C, Korner R, Pfohler C, Vogt T. 2013. Improved patient-centered care with effective use of Integra(R) in dermatologic reconstructive surgery. *J Dtsch Dermatol Ges* 11:537-48
44. Scott MT, Portnow LH, Morris CG, Marcus RB, Jr., Mendenhall NP, et al. 2013. Radiation therapy for angiosarcoma: the 35-year University of Florida experience. *Am J Clin Oncol* 36:174-80
45. Hata M. 2018. Radiation Therapy for Angiosarcoma of the Scalp: Total Scalp Irradiation and Local Irradiation. *Anticancer Res* 38:1247-53
46. Sanada T, Nakayama H, Irisawa R, Okubo M, Tsuboi R, Tokuuye K. 2017. Clinical outcome and dose volume evaluation in patients who undergo brachytherapy for angiosarcoma of the scalp and face. *Mol Clin Oncol* 6:334-40
47. Koontz BF, Miles EF, Rubio MA, Madden JF, Fisher SR, et al. 2008. Preoperative radiotherapy and bevacizumab for angiosarcoma of the head and neck: two case studies. *Head Neck* 30:262-6
48. DeMartelaere SL, Roberts D, Burgess MA, Morrison WH, Pisters PW, et al. 2008. Neoadjuvant chemotherapy-specific and overall treatment outcomes in patients with cutaneous angiosarcoma of the face with periorbital involvement. *Head Neck* 30:639-46
49. Oxenberg J, Khushalani NI, Salerno KE, Attwood K, Kane JM, 3rd. 2015. Neoadjuvant chemotherapy for primary cutaneous/soft tissue angiosarcoma: Determining tumor behavior prior to surgical resection. *J Surg Oncol* 111:829-33
50. Fujisawa Y, Yoshino K, Kadono T, Miyagawa T, Nakamura Y, Fujimoto M. 2014. Chemoradiotherapy with taxane is superior to conventional surgery and radiotherapy in the management of cutaneous angiosarcoma: a multicentre, retrospective study. *Br J Dermatol* 171:1493-500
51. Bellitti R, Buonocore M, De Rosa N, Covino FE, Casale B, Sante P. 2013. Primary cardiac angiosarcoma in a 25-year-old man: excision, adjuvant chemotherapy, and multikinase inhibitor therapy. *Tex Heart Inst J* 40:186-8
52. Gunawardena SW, Trautwein LM, Finegold MJ, Ogden AK. 1997. Hepatic angiosarcoma in a child: successful therapy with surgery and adjuvant chemotherapy. *Med Pediatr Oncol* 28:139-43
53. Skubitz KM, Haddad PA. 2005. Paclitaxel and pegylated-liposomal doxorubicin are both active in angiosarcoma. *Cancer* 104:361-6
54. Fury MG, Antonescu CR, Van Zee KJ, Brennan MF, Maki RG. 2005. A 14-year retrospective review of angiosarcoma: clinical characteristics, prognostic factors, and treatment outcomes with surgery and chemotherapy. *Cancer J* 11:241-7
55. Penel N, Bui BN, Bay JO, Cupissol D, Ray-Coquard I, et al. 2008. Phase II trial of weekly paclitaxel for unresectable angiosarcoma: the ANGIOTAX Study. *J Clin Oncol* 26:5269-74
56. Penel N, Italiano A, Ray-Coquard I, Chaigneau L, Delcambre C, et al. 2012. Metastatic angiosarcomas: doxorubicin-based regimens, weekly paclitaxel and metastasectomy significantly improve the outcome. *Ann Oncol* 23:517-23

57. Penel N, Lansiaux A, Adenis A. 2007. Angiosarcomas and taxanes. *Curr Treat Options Oncol* 8:428-34
58. Penel N, Marreaud S, Robin YM, Hohenberger P. 2011. Angiosarcoma: state of the art and perspectives. *Crit Rev Oncol Hematol* 80:257-63
59. Schlemmer M, Reichardt P, Verweij J, Hartmann JT, Judson I, et al. 2008. Paclitaxel in patients with advanced angiosarcomas of soft tissue: a retrospective study of the EORTC soft tissue and bone sarcoma group. *Eur J Cancer* 44:2433-6
60. Stacchiotti S, Palassini E, Sanfilippo R, Vincenzi B, Arena MG, et al. 2012. Gemcitabine in advanced angiosarcoma: a retrospective case series analysis from the Italian Rare Cancer Network. *Ann Oncol* 23:501-8
61. Samuels BL, Chawla S, Patel S, von Mehren M, Hamm J, et al. 2013. Clinical outcomes and safety with trabectedin therapy in patients with advanced soft tissue sarcomas following failure of prior chemotherapy: results of a worldwide expanded access program study. *Ann Oncol* 24:1703-9
62. Le Cesne A, Ray-Coquard I, Duffaud F, Chevreau C, Penel N, et al. 2015. Trabectedin in patients with advanced soft tissue sarcoma: a retrospective national analysis of the French Sarcoma Group. *Eur J Cancer* 51:742-50
63. van der Graaf WT, Blay JY, Chawla SP, Kim DW, Bui-Nguyen B, et al. 2012. Pazopanib for metastatic soft-tissue sarcoma (PALETTE): a randomised, double-blind, placebo-controlled phase 3 trial. *Lancet* 379:1879-86
64. Kollar A, Jones RL, Stacchiotti S, Gelderblom H, Guida M, et al. 2017. Pazopanib in advanced vascular sarcomas: an EORTC Soft Tissue and Bone Sarcoma Group (STBSG) retrospective analysis. *Acta Oncol* 56:88-92
65. Agulnik M, Yarber JL, Okuno SH, von Mehren M, Jovanovic BD, et al. 2013. An open-label, multicenter, phase II study of bevacizumab for the treatment of angiosarcoma and epithelioid hemangioendotheliomas. *Ann Oncol* 24:257-63
66. Bui N, Kamat N, Ravi V, Chawla S, Lohman M, Ganjoo KN. 2018. A multicenter phase II study of Q3 week or weekly paclitaxel in combination with bevacizumab for the treatment of metastatic or unresectable angiosarcoma. *Rare Tumors* 10:2036361318771771
67. Donghi D, Dummer R, Cozzio A. 2010. Complete remission in a patient with multifocal metastatic cutaneous angiosarcoma with a combination of paclitaxel and sorafenib. *Br J Dermatol* 162:697-9
68. Ray-Coquard I, Italiano A, Bompas E, Le Cesne A, Robin YM, et al. 2012. Sorafenib for patients with advanced angiosarcoma: a phase II Trial from the French Sarcoma Group (GSF/GETO). *Oncologist* 17:260-6
69. Vogt T, Hafner C, Bross K, Bataille F, Jauch KW, et al. 2003. Antiangiogenic therapy with pioglitazone, rofecoxib, and metronomic trofosfamide in patients with advanced malignant vascular tumors. *Cancer* 98:2251-6

70. Tupikowski K, Dembowski J, Kolodziej A, Niezgoda T, Debinski P, et al. 2015. Interferon alpha and metronomic cyclophosphamide for metastatic kidney cancer: a phase 2 study. *J Interferon Cytokine Res* 35:367-72
71. Amaya CN, Perkins M, Belmont A, Herrera C, Nasrazadani A, et al. 2018. Non-selective beta blockers inhibit angiosarcoma cell viability and increase progression free- and overall-survival in patients diagnosed with metastatic angiosarcoma. *Oncoscience* 5:109-19
72. Galvan DC, Ayyappan AP, Bryan BA. 2018. Regression of primary cardiac angiosarcoma and metastatic nodules following propranolol as a single agent treatment. *Oncoscience* 5:264-8
73. Wagner MJ, Cranmer LD, Loggers ET, Pollack SM. 2018. Propranolol for the treatment of vascular sarcomas. *J Exp Pharmacol* 10:51-8
74. Guida M, Campana LG, Curatolo P, Strippoli S, Bonadies A, et al. 2016. Local treatment with electrochemotherapy of superficial angiosarcomas: Efficacy and safety results from a multi-institutional retrospective study. *J Surg Oncol* 114:246-53
75. Zhou G, Mei Z. 2019. Electrochemotherapy for advanced cutaneous angiosarcoma: A european register-based cohort study from the international network for sharing practices of electrochemotherapy (InspECT)-An invited commentary. *Int J Surg* 72:232-3
76. Gebhardt C, Ziegler B, Stadler S, Goerdt S, Utikal J. 2015. Complete remission of treatment-refractory advanced angiosarcoma of the scalp by protracted intralesional interleukin-2 therapy. *Br J Dermatol* 172:1156-8
77. Ohguri T, Imada H, Nomoto S, Yahara K, Hisaoka M, et al. 2005. Angiosarcoma of the scalp treated with curative radiotherapy plus recombinant interleukin-2 immunotherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 61:1446-53
78. Suzuki G, Yamazaki H, Takenaka H, Aibe N, Masui K, et al. 2016. Definitive Radiation Therapy for Angiosarcoma of the Face and Scalp. *In Vivo* 30:921-6
79. Miki Y, Tada T, Kamo R, Hosono MN, Tamiya H, et al. 2013. Single institutional experience of the treatment of angiosarcoma of the face and scalp. *Br J Radiol* 86:20130439
80. Honda Y, Otsuka A, Ono S, Yamamoto Y, Seidel JA, et al. 2017. Infiltration of PD-1-positive cells in combination with tumor site PD-L1 expression is a positive prognostic factor in cutaneous angiosarcoma. *Oncoimmunology* 6:e1253657
81. Florou V, Rosenberg AE, Wieder E, Komanduri KV, Kolonias D, et al. 2019. Angiosarcoma patients treated with immune checkpoint inhibitors: a case series of seven patients from a single institution. *J Immunother Cancer* 7:213
82. Albores-Saavedra J, Schwartz AM, Henson DE, Kostun L, Hart A, et al. 2011. Cutaneous angiosarcoma. Analysis of 434 cases from the Surveillance, Epidemiology, and End Results Program, 1973-2007. *Ann Diagn Pathol* 15:93-7

83. Donghi D, Kerl K, Dummer R, Schoenewolf N, Cozzio A. 2010. Cutaneous angiosarcoma: own experience over 13 years. Clinical features, disease course and immunohistochemical profile. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 24:1230-4
84. Hirakawa A, Nishikawa T, Yonemori K, Shibata T, Nakamura K, et al. 2018. Utility of Bayesian Single-Arm Design in New Drug Application for Rare Cancers in Japan: A Case Study of Phase 2 Trial for Sarcoma. *Ther Innov Regul Sci* 52:334-8