

Hämangiosarkom nach brusterhaltender Therapie beim Mammakarzinom: vier Fallbeispiele mit molekulargenetischer Diagnostik und Literaturübersicht

Carolin Nestle-Krämling^{1,8}, Edwin Bölke², Wilfried Budach², Matthias Peiper^{3,9}, Dieter Niederacher¹, Wolfgang Janni¹, Claus Ferdinand Eisenberger³, Wolfram Trudo Knoefel³, Axel Scherer⁴, Stephan Ernst Baldus⁵, Guido Lammering^{2,6}, Peter Arne Gerber⁷, Christiane Matuschek²

Hintergrund: Die seltenen Hämangiosarkome der Mamma werden zunehmend häufiger beobachtet. Ursache sind die heutzutage etablierten brusterhaltenden Therapiekonzepte, bei denen die Radiotherapie der Restbrust eine feste Therapieoption ist.

Patienten und Methode: In dieser Arbeit werden vier eigene Fälle mit molekularer Diagnostik und die aktuelle Literaturübersicht beschrieben.

Ergebnisse: Hämangiosarkome treten als sekundäre Neoplasie mit einer Latenz von 5–10 Jahren nach Primärtherapie eines Mammakarzinoms auf und haben eine ungünstige Prognose. Eine genetische Prädisposition wird angenommen, ließ sich aber anhand der eigenen Untersuchungen der Tumorsuppressorgene BRCA1, BRCA2 sowie p53 bei unseren Patienten nicht nachweisen.

Schlussfolgerung: Aufgrund der unsicheren Datenlage umfasst die Therapieempfehlung beim Hämangiosarkom neben der radikalen Tumorresektion im Gesunden uneinheitliche systemische Chemo- oder Immuntherapieregime, die sich zumeist an der Therapie anderer seltener Hautsarkome wie dem Kaposi-Sarkom orientieren. Eine systematische, registerbasierte Erfassung aller Fälle wird in Deutschland angestrebt.

Schlüsselwörter: Hämangiosarkom · Mammakarzinom · Sekundäre Neoplasie · Brusterhaltende Therapie · Radiotherapie · TRAM-Flap

Strahlenther Onkol 2011;187:656–64

DOI 10.1007/s00066-011-2251-5

Hemangiosarcoma After Breast-conserving Therapy of Breast Cancer: Report of Four Cases with Molecular Genetic Diagnosis and Literature Review

Background: Hemangiosarcomas of the breast represent a rare disease of the breast mainly occurring as secondary neoplasias with a latency of 5–10 years after primary treatment of breast cancer and are associated with an unfavourable prognosis. Radiation therapy, which is integrated within the concept of breast conserving therapy ranks as the main risk factor.

Patients and Methods: In this report we describe the clinical course of 4 patients including their molecular genetic pattern and give a summary of the actual literature.

Results: Hemangiosarcomas occur as a secondary neoplasm with a latency of 5–10 years after primary treatment of breast cancer and have an unfavorable prognosis. A genetic predisposition is assumed, but we could not find a significant role of tumor suppressor genes BRCA1, BRCA2 or p53 in our patients.

Conclusion: Due to limited data available for these tumors, recommendations for therapy include radical tumor resection achieving wide free margins and inconsistent regimens of chemo- and/or immunotherapy modalities. In the majority these are based on systemic therapy regimens for other cutaneous sarcomas, such as Kaposi's sarcoma. Efforts should be taken for a nationwide systematic registration of all cases of post-irradiation hemangiosarcomas.

Key Words: Hemangiosarcoma · Breast cancer · Secondary neoplasia · Breast conserving therapy · Radiation therapy · TRAM flap

¹Frauenklinik, Universitätsklinikum Düsseldorf,

²Klinik und Poliklinik für Strahlentherapie und radiologische Onkologie, Universitätsklinikum Düsseldorf,

³Klinik für Allgemein-, Viszeral und Kinderchirurgie, Universitätsklinikum Düsseldorf,

⁴Institut für Radiologie, Universitätsklinikum Düsseldorf,

⁵Institut für Pathologie, Universitätsklinikum Düsseldorf,

⁶Radioonkologie (MAASTRO clinic), Maastricht, The Netherlands,

⁷Hautklinik, Universitätsklinikum Düsseldorf,

⁸aktuelle Adresse: Klinik für Senologie, Sana-Krankenhaus, Düsseldorf-Gerresheim,

⁹aktuelle Adresse: Klinik für Allgemein-, Viszeral- und Unfallchirurgie, Kliniken Essen-Süd, Essen.

Eingegangen: 20. Dezember 2010; angenommen: 16. März 2011

Online publiziert: 16. August 2011

Einleitung

Die Strahlentherapie nach brusterhaltender Tumorresektion beim Mammakarzinom ist die Therapie der Wahl [22, 46, 47]. Ein chronisches Lymphödem sowie die Bestrahlung gelten als Risikofaktoren für die Entstehung einer Zweitneoplasie im Sinne eines Lymph- oder Hämangiosarkoms [4, 55, 58, 59]. Die Inzidenz einer Hämangiosarkomerkrankung nach bestrahltem Mammakarzinom wird mit ca. 0,1–0,5% angegeben [1–3, 9, 11, 13, 14, 17, 23, 29, 30, 33, 34, 45, 48, 52]. Mit der Zunahme brusterhaltender Therapiekonzepte (heutzutage bis zu 70% aller therapierten Mammakarzinome) ist innerhalb einer mittleren Latenzzeit von 5,5 Jahren (1–10 Jahre) mit einer zunehmenden Inzidenz an Hämangiosarkomen zu rechnen. Dabei ist der Verlauf der Hämangiosarkomerkrankung häufig aggressiv und stellt eine klinisch relevante Tumorentität dar [48]. Eine möglichst radikale Mastektomie mit weiten Resektionsrändern von mindestens 2–3 cm wird als adäquate Therapie angesehen, da die Ergebnisse einer erneuten alleinigen Bestrahlung oder Chemotherapie ungünstig sind. Das mediane Überleben nach Diagnosestellung beträgt im Mittel 15 Monate [30]. Problematisch ist die hohe Lokalrezidivrate von bis zu 90% (im Mittel bereits nach 7,5 Monaten) sowie jede pulmonale und hepatische Metastasierung [6, 15, 32, 39, 43].

Wir berichten hier über vier Patientinnen, die sich mit einem teilweise bereits mehrfach rezidierten Hämangiosarkom im Thoraxbereich vorstellten. Alle waren zunächst brusterhaltend operiert worden. Anhand des klinischen Verlaufs, der unterschiedlichen Therapiemodalitäten und einer Literaturübersicht sollen Besonderheiten, Diagnostik und Therapie dieser speziellen Tumorentität diskutiert werden. Zur Abklärung einer eventuell bestehenden, genetisch prädisponierenden Strahlensensibilität [3] wurde bei drei Patientinnen außerdem ein Stammbaum erstellt und eine komplette molekulargenetische Diagnostik der Tumorsuppressorgene BRCA1 und 2 (Brustkrebsgen 1 und 2) sowie p53 durchgeführt.

Kasuistik 1

Eine 65-jährige Patientin stellte sich 07/2000 erstmals in unserer Klinik mit dem zweiten Rezidiv eines Hämangiosarkoms der linken Thoraxwand vor. In Russland war 5 Jahre zuvor (1995) ein primäres Mammakarzinom (Stadium pT1b pN0pM0 cM0, Gx, ER positiv, PR negativ) brusterhaltend operiert, nachbestrahlt sowie eine adjuvante endokrine Therapie mit Tamoxifen 20 mg täglich durchgeführt worden. Erwähnenswert ist, dass die Patientin auf die Gamma-Bestrahlung der Restdrüse mit 50 Gy im Rahmen der Primärtherapie des Mammakarzinoms mit einer ausgeprägten Erythem- und Ödembildung reagiert hatte. Familienanamnestisch waren keine Karzinomerkranke bekannt. Im April 1999 wurde bei einer neu aufgetretenen Hyperpigmentierung, Deformierung sowie starkem Ödem der linken Brust unter dem Verdacht auf ein Hämangiosarkom (DD: Malignes Melanom) die Ablatio der linken Brust durchgeführt und histologisch ein Hämangiosarkom gesichert. Es

erfolgte daraufhin eine adjuvante Chemotherapie mit vier Zyklen Vincristin (1,5 mg/m²)/Doxorubicin (50 mg/m²)/Cyclophosphamid (500 mg/m²). Unter dieser Therapie kam es 6 Monate später (Oktober 1999) zu einem Hämangiosarkom-Rezidiv im Narbenbereich der Thoraxwand, welches exzidiert und mit einem abdominalen Advancement-Lappen gedeckt worden war (keine Angaben über Tumorfreiheit der Resektionsränder). Anschließend erfolgte eine systemische Therapie mit Interferon α zweimal wöchentlich sowie erneuter Tamoxifengabe (20 mg) bis Juli 2000.

Es wurde bei einem erneuten Rezidiv eine Chemotherapie mit sechs Gaben von Docetaxel (35 mg/m² KOF) wöchentlich sowie eine begleitende erneute Restdosis-Oberflächenbestrahlung der Thoraxwand durchgeführt (8/2000). Hierunter kam es zu einer passageren partiellen Remission des Befundes, so dass die Chemotherapie ausgesetzt wurde. 3 Monate nach der letzten Chemotherapie stellte sich die Patientin im Dezember 2000 erneut mit Schmerzen der linken Thoraxwand und lokaler klinischer Progredienz einer akut 20 × 10 cm messenden Infiltration vor (Abbildung 1). Es wurden multiple Thoraxwand-Biopsien zur Klärung der Ausdehnung entnommen. 01/2001 erfolgte eine operative Resektion des Lokalbefundes mit Defektdeckung durch einen doppelt gestielten TRAM-Lappen. Das Operationspräparat zeigte ausgedehnte Anteile des bekannten Hämangiosarkoms innerhalb des Stratum papillare des Koriums sowie im tiefer gelegenen subkutanen Fettgewebe, welches kleinherdig bis in den lateralen und dorsalen Resektionsrand hineinreichte. Die aus diesem Grund vorgesehene systemische Therapie wurde nicht durchgeführt, da die Patientin 1 Monat später fulminant unter dem Bild eines akuten Abdomens verstarb. Die Obduktion ergab eine disseminierte Lebermetastasierung mit Aszites und Pleuraergüssen, welche sich in der präoperativen Restaginguntersuchung noch nicht dargestellt hatte. Die Untersuchung der Tumorsuppressorgene BRCA-Gene 1 und 2 sowie p53 hinsichtlich einer Keimbahnmutation ergab keinen Hinweis auf eine pathogene und damit eventuell strahlensensibilisierte Mutation.

Kasuistik 2

Die 58-jährige Patientin stellte sich bei uns erstmals 12/2000 mit dem zweiten Rezidiv eines Hämangiosarkoms zur erneuten Resektion und Defektdeckung vor. Auswärts war 4 Jahre zuvor (8/1996) bei einem Mammakarzinom (Stadium pT2 pN_{0/31} pM0 cM0), G2, Hormonrezeptorstatus positiv) eine brusterhaltende Therapie mit nachfolgender Strahlentherapie erfolgt. Letztere musste nach 17 Sitzungen wegen einer schwerwiegenden Strahlendermatitis abgebrochen werden. Als endokrine adjuvante Therapie erfolgte eine Tamoxifeneinnahme (30 mg täglich). Die Familienanamnese war mit Ausnahme eines Kolonkarzinoms einer Cousine unauffällig.

Wegen einer tief blau-roten Verfärbung mit „Peau d'orange-Bildung“ im Bereich der linken Brust wurde im Februar 2000 auswärts über eine Hautbiopsie die histologische Di-



Abbildung 1. Patientin 1: Zweites Rezidiv vor seriellen Hautbiopsien und Resektion.

Figure 1. Patient 1: Second tumor recurrence, image before biopsy of the skin and resection of the tumor.



Abbildung 2. Patientin 2: Zweites Rezidiv nach histologischer Sicherung eines umschriebenen Herdes parasternal mit Deckung durch einen Transpositionsflappen.

Figure 2. Patient 2: Second tumor recurrence after resection of the tumor close to the sternum and surgery with a transposition flap.

agnose einer Fibrose und benignen Angioproliferation gestellt, die auf die Strahlentherapie zurückgeführt wurde. Nachdem es im Verlauf zu einer Progredienz des Befundes kam, ergaben erneute Biopsien die Diagnose eines Hämangiosarkoms, welches im Juni 2000 auswärts mittels Mastektomie und Deckung durch ein abdominales Advancement therapiert wurde (R-Status unbekannt). 5 Monate später (11/2000) trat ein zweites Rezidiv im Bereich der linken Thoraxwand auf, so dass sich die Patientin in der Universitäts-Frauenklinik vorstellte (Abbildung 2).

Auch in diesem Fall erfolgte nach seriellen Hautbiopsien zur Beurteilung der Befundausdehnung eine ausgedehnte Thoraxwand-Weichteilresektion des Hämangiosarkom-Rezidivs mit Defektdeckung durch einen doppelt gestielten TRAM-Lappen. Die histopathologische Beurteilung ergab eine Resektion im Gesunden (R0). Die Therapieempfehlung des interdisziplinären Tumorboards sah eine Chemotherapie mit Doxorubicin (20 mg/m²) bzw. alternativ Caelyx (35 mg i.v.) und Interferon α (Intron A 9 Mio. IE 3x wöchentlich über 3 Monate) vor. Wegen Unverträglichkeit (Flush, Blutdruck-Anstieg, Schmerzen) musste diese Therapie abgebrochen werden. Es wurde daraufhin eine Chemotherapie mit Navelbine (30 mg/m²) und Interferon α i.v. eingeleitet. Die Patientin verstarb 1 Jahr später auswärts, ohne dass weitere Chemotherapieschemata zum Einsatz kamen, an einer generalisierten Metastasierung des Hämangiosarkoms. Eine Gendiagnostik von p53 und den BRCA-Genen ergab bei dieser Patientin ebenfalls keinen Mutationsnachweis.

Kasuistik 3

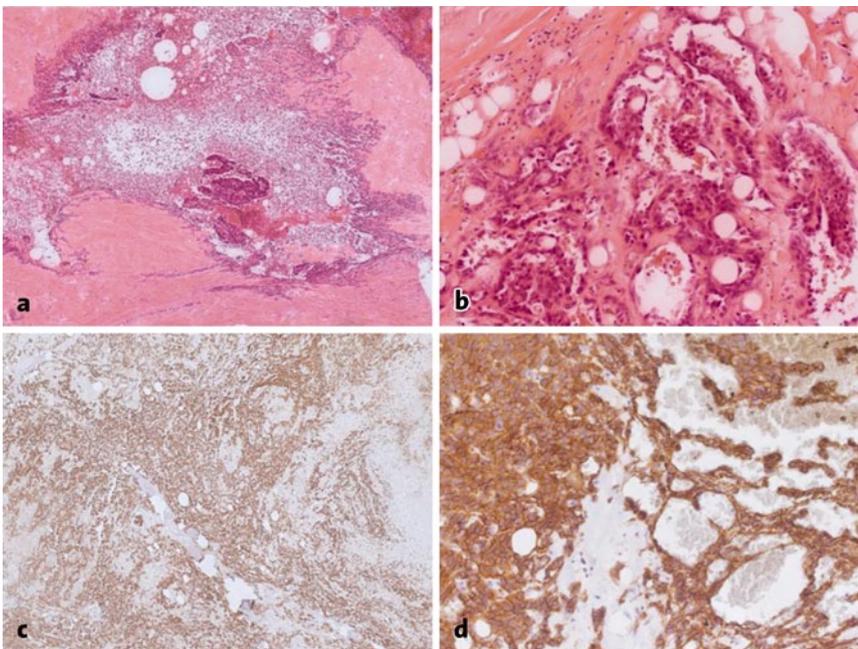
Die 44-jährige Patientin stellte sich erstmals 11/2004 mit dem ersten Rezidiv eines 4 Monate vorher auswärts diagnostizierten

Hämangiosarkoms vor. 4 Jahre (4/2000) zuvor war auswärts ein auf der rechten Seite hormonrezeptorpositives Mammakarzinom (Stadium pT1c pN0 cM0, G2) brusterhaltend operiert und nachbestrahlt worden. Als adjuvante systemische Chemotherapie wurden vier Zyklen Epirubicin/Cyclophosphamid sowie anschließend Tamoxifen verabreicht. Eine familiäre Karzinombelastung bestand nicht. 07/2004 wurden bei nachgewiesenem Hämangiosarkom der rechten Mamma auswärts eine Ablatio rechts sowie aus statischen Gründen eine Reduktionsplastik links durchgeführt. Bei der Vorstellung im hiesigen Brustzentrum zeigten sich die bereits histologisch gesicherten multizentrischen rundlich-knotigen und typisch lividen Rezidivherde des Hämangiosarkoms im Bereich der rechten bestrahlten Thoraxwand und Axilla. Aber auch im Bereich der linksseitigen Mamma, speziell im Narbenbereich der Reduktionsplastik (Abbildung 3a), war ein Hämangiosarkom nachweisbar. Die Staging-Untersuchungen ergaben keine Hinweise auf weitere Tumorabsiedelungen, so dass nach seriellen Punchbiopsien der Haut eine radikale Tumorresektion mit beidseitiger extensiver Resektion der Thoraxwand-Weichteile inklusive der linken Restmamma erfolgte. Die Deckung war mit einem beidseitig gestielten TRAM-Lappen möglich. Der postoperative Verlauf war mit Ausnahme einer Unterschenkelvenenthrombose unauffällig (Abbildungen 3b–3c). Die histologische Aufarbeitung ergab ausgedehnte Sarkominfiltrate beider Thoraxwandseiten und wurde bis auf ein dorsales, präpektoriales Areal mit Heranreichen eines Tumorherdes an den Absetzungsrand im Gesunden reseziert (Abbildung 4). Eine Nachresektion wie eine Restradiatio wurde zu diesem Zeitpunkt nicht durchgeführt. Nach interdisziplinärer Vorstellung wurde eine systemische Therapie mit Caelyx in Erwägung gezogen, welche jedoch von der Patientin aufgrund der unsicheren Datenlage abgelehnt wurde.



Abbildungen 3a bis 3c. Patientin 3: Erstes multizentrisches Rezidiv im Bereich der Thoraxwand beidseits nach Mastektomie rechts und Reduktion links (a). Situs am Ende der Operation mit Defektdeckung durch doppelt gestielten TRAM- und lateralen Transpositionsflappen links (b). Situs 4 Jahre postoperativ, rezidivfrei (c).

Figures 3a to 3c. Patient 3: First multi local recurrence in the area of the thoracic wall after right mastectomy and reduction of the left breast (a). Patient after the end of surgery, the defect due to tumor resection is covered with a TRAM and lateral transposition flap (b). Patient after 4 years with no signs of recurrence (c).



Abbildungen 4a bis 4d. Histologisch erkennt man (a & b) ein Angiosarkom mit prädominanter epitheloider Zytomorphologie. Die Tumorzellen sind in Nestern und Strängen gelagert und bilden kommunizierende vaskuläre Hohlräume aus. Die Tumorformationen zeigen ein infiltratives Wachstum und weisen in der immunohistochemischen Charakterisierung eine kräftige CD31-Expression (c & d) auf.

Figures 4a to 4d. The histology shows (a & b) an angiosarcoma with a predominately epitheloid cyto morphology. The tumor cells are organized in nest and strings and develop vascular empty holes. The tumor formation shows an aggressive growth and shows in the immunohistological characterization a clear CD 31 expression (c & d).

Der weitere Verlauf war über insgesamt 4,5 Jahre unauffällig ohne einen Anhalt für ein lokoregionäres Rezidiv oder eine Metastasierung. Die von uns veranlasste Bestimmung der VEGF-Rezeptoren ergab für VEGF-1 einen positiven Befund, so dass im Falle eines erneuten Rezidivs als Ultima ratio eine individuelle Therapieempfehlung mit Bevacizumab (Anti-VEGF) erwogen wurde. Die Mutationsanalyse im BRCA1-, BRCA2- und p53-Gen ergab jeweils unauffällige Befunde.

Kasuistik 4

Die 74-jährige Patientin stellte sich 05/2010 mit einer ausgeprägten Schmerzsymptomatik im Bereich der rechten Brust und einer klinisch und sonografisch hämatomartigen Schwellung vor. 6 Monate zuvor war auswärts eine Mamma-Tumorektomie durchgeführt worden mit dem Ergebnis eines alten Hämatoms. Zum Zeitpunkt der Erstvorstellung bestand außerdem eine faustgroße Vorwölbung im dorsalen Rippen thoraxbereich, die sonografisch ebenfalls einem fraglichen Hämatom unter Marcumartherapie bzw. unklarem Tumor und im

anschließend durchgeführten Thorax-CT einem 9 cm großen expansiven Tumor der Thoraxwand mit Rippendestruktion entsprach. 4 Jahre zuvor war ein beidseitiges Mammakarzinom diagnostiziert und brusterhaltend operiert worden. Das damalige Tumorstadium war links pT1c pN0_(0/3), G2, R0, Proteasen: uPA neg., PAI1 pos. sowie rechts pT1c pN0_(0/11), G2, R0, Proteasen: uPA neg., PAI1 neg., Her 2 neu: keine Überexpression rechts und links. Eine Familienanamnese hinsichtlich Mammakarzinomen bestand nicht. 2006 erfolgten nach der brusterhaltenden Operation eine Chemotherapie mit sechs Kursen CMF sowie eine Bestrahlung der Brustwand beidseits mit 5x 1,8 Gy bis 50,4 Gy. Nach Abschluss der Radio- und Chemotherapie wurde eine antihormonelle Therapie mit einem Aromatasehemmer eingeleitet.

Im CT-Thorax-Abdomen wurde der Verdacht auf ossäre Metastasen rechtsseitig im Wirbelkörperbogen und Processus costalis des Lendenwirbelkörpers (LWK) 4 sowie linksseitig in der Massa lateralis des Os sacrum geäußert. Weiterhin fand sich eine 0,7 cm durchmessende Verdichtung in den subkutanen Weichteilen linksseitig gluteal. Die Skelettszintigraphie ergab eine osteolytische Metastase im LWK 4 rechts. Es wurde eine Stanzbiopsie aus dem LWK 4 entnommen, in der sich Anteile des vordiagnostizierten Angiosarkoms zeigten. Aufgrund der ausgeprägten Schmerzsymptomatik im Bereich der Mamma sowie des Thoraxwandtumors rechts erfolgte eine subscapuläre Tumoresektion inklusive Rippen-Teilresektion mit Defektddeckung mittels Vicryl-Netz und Latissimus-Muskellappen sowie eine Mastektomie beidseits. Geplant sind im weiteren Verlauf eine Chemotherapie mit Taxotere mono sowie eine lokale Bestrahlung der Thoraxwand. Bei Beschwerden oder bei Frakturgefahr wurde eine lokale Bestrahlung des Wirbelkörpers empfohlen.

Diskussion

Die Entwicklung eines Hämangiosarkoms als maligner Zweitumor nach brusterhaltender Therapie des Mammakarzinoms ist insgesamt ein seltenes, jedoch relevantes Ereignis. Die Early Breast Cancer Trialists Cooperative Group zeigte auf dem Jahreskongress der European Society for Therapeutic Radiology and Oncology (ESTRO) in Leipzig 2006, dass die Strahlentherapie das Risiko für ein Sarkom um den Faktor 2,34 erhöht, wobei die meisten Sarkome Angiosarkome waren (unpublizierte Daten). Bekannt ist, dass eine Mutation des Ataxia-teleangiectatica-Gens mit einer erhöhten Radiosensibilität korreliert. Klinisch äußert sich die Ataxia teleangiectatica durch Gangstörungen (Kleinhirnbeteiligung) und Teleangiectasien (Haut und Auge). Ferner findet sich eine Komprimierung des Immunsystems mit begleitenden infektiologischen Komplikationen [38]. Da sich allerdings bei unseren Patienten keinerlei Anzeichen für das Vorliegen einer Ataxia teleangiectatica zeigten, wurde auf die entsprechende molekularbiologische Diagnostik verzichtet.

Es ist allerdings bekannt, dass Patientinnen mit Mammakarzinom ein erhöhtes Risiko für das Auftreten von malignen Zweittumoren aufweisen. Am höchsten ist das Risiko an einem Weichteilsarkom, und hier vor allem an einem Hämangiosarkom, zu erkranken. Eine weitere Besonderheit ist hier das Stewart-Treves-Syndrom, ein Lymphangiosarkom auf dem Boden eines Lymphödems nach Mastektomie, axillärer Lymphadenektomie und Strahlentherapie. In einer aktuellen Untersuchung an über 9700 Mammakarzinompatientinnen aus zwei regionalen Schweizer Krebsregistern wurde hierfür eine standardisierte Inzidenzrate bis 3,2 gefunden [28]. Als Hauptrisikofaktor für die Entstehung von Weichteilsarkomen gilt dabei eine vorausgegangene Bestrahlung der entsprechenden Weichteilregion mit Prädisposition des Thoraxwand- und Schulterbereichs [10].

Die retrospektive Analyse einer französischen Arbeitsgruppe zeigt einen Zusammenhang zwischen brusterhaltender Therapie mit Strahlentherapie und dem Auftreten eines Angiosarkoms. In dieser Untersuchung wurde eine Latenz von 5 bis 18 Jahren (Mittelwert: 10,3 Jahre) festgestellt [27]. Die Latenzzeit zwischen der Bestrahlung nach Mastektomie und der Diagnose eines Angiosarkoms wird zwischen 30 und 156 Monaten (Mittelwert 70 Monate) angegeben. Nach brusterhaltender Therapie wird über 29–72 Monate (Mittelwert 60 Monate) berichtet [10, 21]. Dieses Phänomen könnte auf die höher applizierte Strahlendosis der zumeist durchgeführten zusätzlichen Boostbestrahlung bei Brusterhaltung zurückzuführen sein. Die Zunahme der Brusterhaltungsrate mit der bis auf wenige Ausnahmen obligaten Bestrahlung der Restbrust, aber auch die Zunahme der Indikation zur Bestrahlung nach Mastektomie [40, 41] lassen einen absoluten Anstieg der Sarkom-Zweitneoplasien erwarten. Andere Untersucher konnten den Zusammenhang von Weichteilsarkomen und einem chronischen Lymphödem des Armes oder auch der Brust (Stewart-Treves-Syndrom) nach Mastektomie und Strahlentherapie darstellen [26, 29]. Hierbei kann auch das Ödem allein, selbst ohne vorausgegangene Strahlentherapie, zu einem Angiosarkom führen.

Verschiedene Berichte legen darüber hinaus einen Zusammenhang zwischen verschiedenen, genetischen Veränderungen im BCRA1- und BCRA2-Gen (Brustkrebsgen 1 und 2), p53-Gen sowie Ataxia-teleangiectatica-Gen nahe [19]. Des Weiteren können womöglich andere nichtspezifische Veränderungen von DNA-Reparatur-Mechanismen eine erhöhte Strahlensensibilität induzieren [31].

Hinsichtlich pathomorphologischer Differenzierungsmerkmale zur Diagnostik von Angiosarkomen wird die Immunhistochemie herangezogen. Als Endothel-Zellmarker erfolgt eine Faktor-VIII-Antigen-Färbung (Von-Willebrand-Faktor) sowie die positive Reaktion auf CD31 und CD34 [29]. Charakterisierend ist weiterhin die negative Färbung für Keratin, Carcinoembryonales Antigen (CEA) sowie Epitheliales-Membran-Antigen (EMA) [51]. Obwohl primäre Angiosarkome grundsätzlich Östrogen sowie Progesteronrezeptoren

Table 1. Publierte Kasuistiken – postradiogenes Hämangiosarkom. BC: Brustkrebs, BET: brusterhaltende Therapie; CT: Chemotherapie, Hypertx: Hyperthermie, inop: inoperabel, J: Jahre, LE: Lumpektomie, LR: Lokalrezidiv, ME: Mastektomie, met.: metastasiert, o.B.: ohne Befund, Radiat.: Radiatio, Rekonstr.: Rekonstruktion; leere Felder = keine Angaben.

Table 1. Published articles of hemangiosarcoma after radiation therapy. BC: breast cancer, BET: breast Therapie; CT: chemotherapy, Hypertx: hyperthermia, inop: inoperable, J: years, LE: lumpectomy, LR: local recurrence, ME: mastectomy, met.: metastasis, o.B.: no finding, Radiat.: radiation therapy, Rekonstr.: reconstruction; blank field = no data available.

Autor	Anzahl (Alter)	Latenz nach BC (J)	Risikofaktoren/ Vor-Op-Radiatio	Therapie	Metastasen/Lokali- sation	Überleben (J)
Davies 1983 [10]	1 (61)	2,5/4	ME + Radiatio			> 2 J
Del Mastro 1994[12]	1 14	3,3 6	BET BET			
Buatti 1994 [6]	1	6		ME, Radiotx/ Hypertx	LR	3
Pendlebury 1995 [44]	1 (63)	7	ME + Radiat.		Primär met. Leber	2 Monate
Parham 1997 [42]	2	10/5				6 Monate / > 1J
Molitor 1997 [35, 36]	3 (59/49/66)	4/6,5/4,5	BET (3x)	ME (3x) CT (2x)	LR LungeSpinal LR o.B.	1,2 J/1,5 J/o. B.
Marchal 1999 [30]	9 (62/71/41/48/ 57/ 64/75/74/ 72)	6/7/9/5/6/7/5/6/5	BET (9x)	ME (9x) Re-Radiatio (3x) CT(2x)		
Benson 1999 [3]	1	1	BET			
Bolin 1996 [5]	1	10	BET			
Chahin 2001 [9]	1 (76)	1	BET	ME		
Deutsch 1998 [13]	1	7	BET			
Majeski 2000 [29]	1 (68)	5	BET	ME	LR nach 2,2 J	> 2J
Hildebrandt 2001 [23]	1 (79)	5,5	BET	ME	LR (4x) Exzision	2 J
Polgar 2001 [45]	2 (65/66)	6/8,3	BET/ME + Radiatio	ME/inop		o.B. > 3J/4 Monate
Mohty 2001 [34]	1	7	BET			
de Bree 2002 [11]	1 (Bilateral)	6/12	BET(2x)			
Anania 2002 [1]	1 (56)	10	BET	ME + Rekonstr.		
Cha 2004 [8]	123 (62)	4–12			Lunge, Leber	
Hodgson 2007 [24, 25]	123 (62)	4–12			Lunge, Leber	
Nascimento 2007 [38, 39]	49 (74)	4–12	BET	ME CT	Lunge, Leber, Haut, Knochen	
Wang 2009 [56]	11 (66)	10		Exzision		
Gladdy 2010 [18]	130 (58)	10	81% BET	ME + Rekonstr.		

exprimieren können, sind sie zumeist östrogen-, progesteron- sowie androgenrezeptornegativ [49].

Das Tumorgading gilt als wichtigster histopathologischer Prognosefaktor, welches mit dem Differenzierungsgrad in negativer Weise korreliert [5, 9].

Therapeutisch steht die radikale chirurgische Entfernung des Tumors im Sinne einer R0-Resektion weit im Gesunden im Vordergrund. Entscheidend scheint hier der radikale Resektionsansatz zu sein, bei dem ggf. auch eine Thoraxwandresektion durchgeführt werden sollte. Eine plastische Defektdeckung ist in vielen Fällen durch diverse Lappenplastiken inklusive der Omentum-majus-Lappenplastik möglich [43]. Auch bei möglichst früher Diagnosestellung ist aufgrund der häufig nachgewiesenen Multizentrität die radikale Resektion weit im Gesunden mit großzügiger Indikationsstellung zur Defektdeckung empfehlenswert [50]. Auch wenn in einem retrospektiven Vergleich publizierter Fälle kein Unterschied hinsichtlich der Ergebnisse nach einer weiten Exzision oder Mastektomie gefunden wurden [20, 32, 37], so unterscheidet sich doch die lokale Rezidivfreiheit mit 80% nach 5 Jahren signifikant bei *in sano* Resektion vs. 33% bei positiven Resektionsrändern [32]. In der Regel entspricht dieses dem operativen Vorgehen bei der Mastektomie.

Theoretisch muss auch von einer Tumor-Prädisposition im gesamten Bestrahlungsareal ausgegangen werden, welches für die Problematik der häufigen Lokalrezidive trotz In-sano-Resektion verantwortlich sein könnte. Eine Erklärung hierfür könnte in einer mono- oder multigenen individuell erhöhten Strahlensensibilität liegen. Bei drei der hier beschriebenen Verläufe ließ sich allerdings zumindest keine Veränderung im Bereich der an der DNA-Reparatur beteiligten Tumorsuppressorgene BRCA 1 und 2 oder p53 finden. Bei diesen drei Kasuistiken erscheint jedoch die ausgeprägte Strahlenempfindlichkeit der Haut auffällig, welche bei einer Patientin sogar zum Abbruch der Strahlentherapie geführt hatte.

Die Effektivität einer adjuvanten Chemotherapie bei Angiosarkomen ist derzeit nicht belegt. Neben dem Therapieprinzip einer Interferongabe werden als wirksame Mono-Substanzen Doxorubicin (70 bis 80 mg/m² alle 3 Wochen) bzw. Caelyx und Ifosfamid (9 g/m² alle 3 Wochen) sowie Dacarbazin beschrieben. Die Ansprechraten für Monotherapien mit Doxorubicin oder Ifosfamid liegen bei 20% [7]. Eine Polychemotherapie mit Anthrazyklin, Dacarbazin und Ifosfamid entsprechen den Therapieschemata anderer Weichteilsarkome. Taxane stellen möglicherweise eine wirksame neue Option der systemischen Therapie dar, auch wenn weitreichende Ergebnisse bislang nicht publiziert wurden. Für Paclitaxel als Monosubstanz konnte bei neun Patienten mit einem Gesichts-Angiosarkom über eine Ansprechrate von 89% berichtet werden [16].

In unserer ersten Kasuistik wurde nach vorausgegangenen Standard-Chemotherapieschemata eine passagere Remission nach nur sechsmaliger wöchentlicher Gabe von Docetaxel erzielt. Trotz der möglichen Kausalität der Strahlentherapie in der Pathogenese des Hämangiosarkoms konnte in Einzelfällen

auch unter einer kombinierten Radiochemotherapie mit 5-Fluorouracil ein Ansprechen erreicht werden [57].

Innovative Therapieoptionen beinhalten heutzutage den Einsatz von Angiogenese-Inhibitoren sowie Thalidomid bzw. Endostatin erwarten. Thalidomid ist derzeit für die Behandlung der Erythema nodosum leprosum zugelassen und wird bei Aids-Patienten mit einem Kaposi-Sarkom sowie bei Graft-versus-host-Reaktion klinisch erprobt. Für andere Indikationen im Bereich der antineoplastischen Therapie besteht derzeit noch kein nachgewiesenes Nutzen-Risiko-Verhältnis. Diese befinden sich allerdings im experimentellen Stadium [54]. Die Wirkungsweise von Thalidomid liegt u.a. in seiner Beeinflussung der Produktion von Tumor-Nekrose-Faktor α in vivo und in vitro [53]. Als einer der potentesten Inhibitoren der Angiogenese ist darüber hinaus die natürlich vorkommende Substanz Endostatin für künftige Studien interessant. Im Tiermodell wurde eine Tumorverkleinerung vermutlich über die Hemmung von Wachstumsfaktoren, insbesondere VEGF und FGF-2, sowie Inhibition der Proliferation und Migration von Endothelzellen beobachtet. In Abhängigkeit von entsprechenden Tumorzell-Oberflächenantigenen, wie in unserem dritten Fall, könnte die Gabe eines VEGF-Antikörpers wie Bevacizumab experimentell zum Einsatz kommen.

Aufgrund der unsicheren Datenlage wurde der Aufbau eines nationalen Registers zur Erfassung der postradiogenen Angiosarkomfälle nach Mammakarzinomtherapie im deutschsprachigen Raum initiiert.

Ferner bestehen Unklarheiten bezüglich genetischer Dispositionen. Auch vor diesem Hintergrund erscheint die Einrichtung eines Registers sehr hilfreich.

Schlussfolgerung

Die Zunahme brusterhaltender Operationen mit adjuvanter Bestrahlung der Restbrust sowie die steigende Anzahl publizierter sekundärer Hämangiosarkome in dieser Gruppe legt einen direkten oder indirekten Zusammenhang zwischen Grunderkrankung und Therapie nahe. Eine genetische Prädisposition wird angenommen, ließ sich aber anhand der eigenen Untersuchungen der Tumorsuppressorgene BRCA1, BRCA2 sowie p53 bei unseren Patienten nicht nachweisen.

Literatur

1. Anania G, Parodi PC, Sanna A, et al. Radiation-induced angiosarcoma of the breast: case report and self-criticism of therapeutic approach. *Ann Chir* 2002;127:388–91.
2. Autio P, Kariniemi AL. Angiosarcoma. A rare secondary malignancy after breast cancer treatment. *Eur J Dermatol* 1999;9:118–21.
3. Benson JR, Osborne MP. Breast conservation therapy over the past 15–20 years. *Breast Cancer Res Treat* 1999;55:293.
4. Bloechle C, Peiper M, Schwarz R, et al. Post-irradiation soft tissue sarcoma. *Eur J Cancer* 1995;31A:31–4.

5. Bolin DJ, Lukas GM. Low-grade dermal angiosarcoma of the breast following radiotherapy. *Am Surg* 1996;62:668–72.
6. Buatti JM, Harari PM, Leigh BR, Cassidy JR. Radiation-induced angiosarcoma of the breast – Case-Report and Review of the Literature. *Am J Clin Oncol-Canc* 1994;17:444–7.
7. Casper ES, Waltzman RJ, Schwartz GK, et al. Phase II trial of paclitaxel in patients with soft-tissue sarcoma. *Cancer Invest* 1998;16:442–6.
8. Cha C, Antonescu CR, Quan ML, et al. Long-term results with resection of radiation-induced soft tissue sarcomas. *Ann Surg* 2004;239:903–9.
9. Chahin F, Paramesh A, Dwivedi A, et al. Angiosarcoma of the breast following breast preservation therapy and local radiation therapy for breast cancer. *Breast J* 2001;7:120–3.
10. Davies JD, Rees GJ, Mera SL. Angiosarcoma in irradiated post-mastectomy chest wall. *Histopathology* 1983;7:947–56.
11. de Bree E, van Coevorden F, Peterse JL, et al. Bilateral angiosarcoma of the breast after conservative treatment of bilateral invasive carcinoma: genetic predisposition? *Eur J Surg Oncol* 2002;28:392–5.
12. Del Mastro L, Garrone O, Guenzi M, et al. Angiosarcoma of the residual breast after conservative surgery and radiotherapy for primary-carcinoma. *Ann Oncol* 1994;5:163–5.
13. Deutsch M, Rosenstein MM. Angiosarcoma of the breast mimicking radiation dermatitis arising after lumpectomy and breast irradiation: a case report. *Am J Clin Oncol* 1998;21:608–9.
14. Deutsch M, Safyan E. Angiosarcoma of the breast occurring soon after lumpectomy and breast irradiation for infiltrating ductal carcinoma: a case report. *Am J Clin Oncol* 2003;26:471–2.
15. Donnell RM, Rosen PP, Lieberman PH, et al. Angiosarcoma and other vascular tumors of the breast. *Am J Surg Pathol* 1981;5:629–42.
16. Fata F, O'Reilly E, Ilson D, et al. Paclitaxel in the treatment of patients with angiosarcoma of the scalp or face. *Cancer* 1999;86:2034–7.
17. Feigenberg SJ, Mendenhall NP, Reith JD, et al. Angiosarcoma after breast-conserving therapy: experience with hyperfractionated radiotherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2002;52:620–6.
18. Gladdy RA, Qin LX, Moraco N, et al. Do Radiation-Associated Soft Tissue Sarcomas Have the Same Prognosis As Sporadic Soft Tissue Sarcomas? *J Clin Oncol* 2010;28:2064–9.
19. Goss PE, Sierra S. Current perspectives on radiation-induced breast cancer. *J Clin Oncol* 1998;16:338–47.
20. Grobmyer SR, Daly JM, Glotzbach RE, Grobmyer AJ, 3rd. Role of surgery in the management of postmastectomy extremity angiosarcoma (Stewart-Treves syndrome). *J Surg Oncol* 2000;73:182–8.
21. Hamels J, Blondiau P, Mirgoux M. Cutaneous angiosarcoma arising in a mastectomy scar after therapeutic irradiation. *Bull Cancer* 1981;68:353–6.
22. Herskind C, Wenz F. Radiobiological comparison of hypofractionated accelerated partial-breast irradiation (APBI) and single-dose intraoperative radiotherapy (IORT) with 50-kV X-rays. *Strahlenther Onkol* 2010;186:444–51.
23. Hildebrandt G, Mittag M, Gutz U, et al. Cutaneous breast angiosarcoma after conserving treatment of breast cancer. *Eur J Dermatol* 2001;11:580–3.
24. Hodgson NC, Bowen-Wells C, Moffat F, et al. Angiosarcomas of the breast – A review of 70 cases. *Am J Clin Oncol* 2007;30:570–3.
25. Hodgson NC, Bowen-Wells CP, Avisar E, et al. Angiosarcomas of the breast: A review of 70 cases. *Ann Surg Oncol* 2006;13:94–94.
26. Karlsson P, Holmberg E, Samuelsson A, et al. Soft tissue sarcoma after treatment for breast cancer – a Swedish population-based study. *Eur J Cancer* 1998;34:2068–75.
27. Kirova YM, Feuilhade F, Calitchi E, et al. [Radiation-induced sarcoma after breast cancer. Apropos of 8 cases and review of the literature]. *Cancer Radiother* 1998;2:381–6.
28. Levi F, Te VC, Randimbison L, La Vecchia C. Cancer risk in women with previous breast cancer. *Ann Oncol* 2003;14:71–3.
29. Majeski J, Austin RM, Fitzgerald RH. Cutaneous angiosarcoma in an irradiated breast after breast conservation therapy for cancer: association with chronic breast lymphedema. *J Surg Oncol* 2000;74:208–12; discussion 212–203.
30. Marchal C, Weber B, de Lafontan B, et al. Nine breast angiosarcomas after conservative treatment for breast carcinoma: a survey from French comprehensive Cancer Centers. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1999;44:113–9.
31. Mason RW, Einspanier GR, Caleel RT. Radiation-induced sarcoma of the breast. *J Am Osteopath Assoc* 1996;96:368–70.
32. McGowan TS, Cummings BJ, O'Sullivan B, et al. An analysis of 78 breast sarcoma patients without distant metastases at presentation. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2000;46:383–90.
33. Mermershtain W, Cohen AD, Koretz M, Cohen Y. Cutaneous angiosarcoma of the breast after lumpectomy, axillary lymph node dissection, and radiotherapy for primary breast carcinoma: case report and review of the literature. *Am J Clin Oncol* 2002;25:597–8.
34. Mohty AM, Buffiere I, Joujoux JM, et al. Cutaneous angiosarcoma of the breast after treatment with conservative surgery and radiotherapy of breast carcinoma. *J Mal Vasc* 2001;26:322–4.
35. Molitor JL, Llombart A, Guinebretiere JM, et al. Angiosarcoma of the breast: A study of 8 cases and literature review. *B Cancer* 1997;84:206–11.
36. Molitor JL, Spielmann M, Contesso G. Angiosarcoma of the breast after conservative surgery and radiation therapy for breast carcinoma: Three new cases. *Eur J Cancer* 1996;32A:1820–1820.
37. Monroe AT, Feigenberg SJ, Mendenhall NP. Angiosarcoma after breast-conserving therapy. *Cancer* 2003;97:1832–40.
38. Nascimento AF, Raut CP, Fletcher CDM. Primary angiosarcoma of the breast: Clinicopathologic analysis of 45 cases. *Modern Pathol* 2007;20:43a–43a.
39. Nascimento AF, Raut CP, Fletcher CDM. Primary angiosarcoma of the breast: Clinicopathologic analysis of 45 cases. *Lab Invest* 2007;87:43a–43a.
40. Overgaard M. Overview of randomized trials in high risk breast cancer patients treated with adjuvant systemic therapy with or without postmastectomy irradiation. *Semin Radiat Oncol* 1999;9:292–9.
41. Overgaard M, Jensen MB, Overgaard J, et al. Postoperative radiotherapy in high-risk postmenopausal breast-cancer patients given adjuvant tamoxifen: Danish Breast Cancer Cooperative Group DBCG 82c randomised trial. *Lancet* 1999;353:1641–1648.
42. Parham DM, Fisher C. Angiosarcomas of the breast developing post radiotherapy. *Histopathology* 1997;31:189–95.
43. Peiper M, Hegewisch-Becker S, Langwieler TE, et al. Current diagnosis and therapy of soft tissue sarcomas in the adult. *Schweiz Med Wochenschr* 1999;129:1545–53.
44. Pendlebury S, Elawadi M, Ashley S, et al. Radiotherapy results in early-stage low-grade nodal non-hodgkins-lymphoma. *Radiother Oncol* 1995;36:167–71.
45. Polgar C, Orosz Z, Szerdahelyi A, et al. Postirradiation angiosarcoma of the chest wall and breast: issues of radiogenic origin, diagnosis and treatment in two cases. *Oncology* 2001;60:31–4.
46. Polgar C, Strnad V, Kovacs G. Partial-breast irradiation or whole-breast radiotherapy for early breast cancer: a meta-analysis of randomized trials. *Strahlenther Onkol* 2010;186:113–4.
47. Roth SL, Audretsch W, Bojar H, et al. Retrospective study of neoadjuvant versus adjuvant radiochemotherapy in locally advanced noninflammatory breast cancer: survival advantage in cT2 category by neoadjuvant radiochemotherapy. *Strahlenther Onkol* 2010;186:299–306.
48. Sener SF, Milos S, Feldman JL, et al. The spectrum of vascular lesions in the mammary skin, including angiosarcoma, after breast conservation treatment for breast cancer. *J Am Coll Surg* 2001;193:22–8.
49. Singh Y, Inoue K, Kawanishi H, et al. Angiosarcoma of the Breast: Immunohistochemical Demonstration of Steroid Receptors and Literature Review. *Breast Cancer* 1996;3:125–9.
50. Steinau HU, Hebebrand D, Torres A, Vogt P. Surgical management of soft tissue sarcomas: principles of resection and reconstructive plastic procedures. *Schweiz Rundsch Med Prax* 1998;87:1061–5.
51. Stokkel MP, Peterse HL. Angiosarcoma of the breast after lumpectomy and radiation therapy for adenocarcinoma. *Cancer* 1992;69:2965–8.
52. Strobbe LJ, Peterse HL, van Tinteren H, et al. Angiosarcoma of the breast after conservation therapy for invasive cancer, the incidence and outcome. An unforeseen sequela. *Breast Cancer Res Treat* 1998;47:101–9.
53. Tavares JL, Wangoo A, Dilworth P, et al. Thalidomide reduces tumour necrosis factor-alpha production by human alveolar macrophages. *Respir Med* 1997;91:31–9.
54. Thomas DA, Kantarjian HM. Current role of thalidomide in cancer treatment. *Curr Opin Oncol* 2000;12:564–73.

55. Tromm E, Meyer A, Fruhauf J, Bremer M. Partial-volume segmentation for dose optimization in whole-breast radiotherapy: a comparative dosimetric and clinical analysis. *Strahlenther Onkol* 2010;186:40–5.
56. Wang XY, Jakowski J, Tawfik OW, et al. Angiosarcoma of the breast: a clinicopathologic analysis of cases from the last 10 years. *Ann Diagn Pathol* 2009;13:147–50.
57. Weber B, Marchal C. Three cases of breast angiosarcomas after breast-conserving treatment for carcinoma. *Radiother Oncol* 1995;37:250–2.
58. Welte B, Suhr P, Bottke D, et al. Second malignancies in high-dose areas of previous tumor radiotherapy. *Strahlenther Onkol* 2010;186:174–9.
59. Yap J, Chuba PJ, Thomas R, et al. Sarcoma as a second malignancy after treatment for breast cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2002;52:1231–7.

Korrespondenzanschrift

PD Dr. med. Edwin Bölke
Klinik für Strahlentherapie und Radiologische Onkologie
Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf
Moorenstr. 5
40225 Düsseldorf
Telefon (+49/211) 81-17990, Fax -18051
Boelke@med.uni-duesseldorf.de